Université Mohamed KHIDER -Biskra

Faculté des sciences de la nature et de la vie et des scineces de la terre et de l'univers

Département de Sciences de la nature et de la vie

جامعة محمد خيضر-بسكرة

كلية علوم الطبيعة و الحياة و علوم الارض و الكون

قسم علوم الطبيعة و الحياة

Module : Biochimie cellulaire et fonctionnelle (BCF)

Auteur : Dr. SAIDI Asma

Déstinés aux étudiants L3 Biochimie (Licence)

2025/2026

Matière 2(UEF 1.5.2): Biochimie cellulaire et fonctionnelle (BCF)

Crédits : 6

Coefficient : 3

Niveau : 3ème année LMD Biochimie

Chargé du module : Dr. SAIDI Asma (MCB)
N° Tel :0552625054. Email: asma.saidi@univ-biskra.dz
Années de formation : 2016/2017- 2020/2021 Enseigné : 5ans
Le lien du module sur moodle : http://archive.univbiskra.dz/moodle2020/course/view.php?id=7734#section-4

Planning des cours Biochimie cellulaire et fonctionnelle (3ème année LMD Biochimie)

La matière Biochimie cellulaire et fonctionnelle BCF est identifiée dans l'unité fondamentale qui s'adresse aux étudiants en 3ème année LMD, spécialité: Biochimie. Le planning du cours de ce module s'étale sur 12 semaines (02 séances/semaine) comme suivant :

	Date	1ère séance	Date	2ème séance
Semaine 01		**Introduction** **Ch1. Compartimentation de la cellule)**		**Ch2 . Biomembranes** **1) Composition des membranes** **1.1) Lipides et leurs caractéristiques**
Semaine 02		**Ch2 . Biomembranes** **1) Composition des membranes** **1.2) Facteurs affectant la fluidité**		**Ch2 . Biomembranes** **1) Composition des membranes** **1.2) Protéines et Architecture biomoléculaire des membranes**
Semaine 03		**Ch3. Fonction des protéines membranaires** **1) Échanges membranaires** **1.1) T. passif et actif** **Canaux, pompes et échangeurs (exemples, implications dans les processus cellulaires)**		**Ch3.Fonction des protéines membranaires** **1.2) Généralité sur le Trafic membranaire (T. vésiculaire)** **1.2.1.Types du T. vésiculaire** **2) Protéines impliquées (revêtements)**
Semaine 04		**Ch3. Fonction des protéines membranaires** **2.1) Mécanisme moléculaire de la formation de vésicules** **2.2) Mécanisme moléculaire du détachement et de fusion de vésicules**		**Ch3. Fonction des protéines membranaires** **3) Enzymes membranaires** **3.1) Enz. Intégrées (Adénylate cyclase)** **3.2) Enz. à translocation mbaires (PLC,PKC)** **4) Récepteurs à activité enzymatiques (Guanylate cyclase, RTK)**

Semaine 05		**Ch3. Fonction des protéines membranaires** **5) Adhésion et Jonctions cellulaires** **5.1) Jonction serrée et ses CAM** **5.2) Jonction ouverte et ses CAM** **5.3) Jonctions adhérentes : types**		**Ch3. Fonction des protéines membranaires** **5.4) Molécules d'adhérence cellulaire impliquées dans les jonctions adhérentes systèmes de reconnaissance (CMH, ABO, BCR,TCR…etc.)**
Semaine 06		**Ch 4. Relation structure -fonction** **I. Cytosquelette et contraction musculaire** **1) Fibres de cytosquelette** **1.1) Filaments intermédiaires** **1.2) Localisation cellulaire et Fonction**		**Ch 4. Relation structure- fonction** **I. Cytosquelette et contraction musculaire** **1.3) Microtubules (MT)** **1.4) Mécanismes de polymérisation** **1.5) Fonction des MT (Migration intracellulaire des vésicules)**
Semaine 07		**Ch 4. Relation structure- fonction** **I. Cytosquelette et contraction musculaire** **1.6) Microfilaments d'actine (MFA)** **1.6.1) Protéines associées au MFA Polymérisation MFA** **2) Myosines : Types** **2.1) Myosines : polymérisation** **2.2) Myosines : Fonction**		**Ch 4. Relation structure -fonction** **I. Cytosquelette et contraction musculaire** **3) Contraction musculaire et Muscles** **3.1) Caractéristiques organisation des fibres musculaires** **3.2) Excitation : Synapses neuro-musculaires** **3.3) Couplage Excitation- contraction** **3.4) Cycle contraction-relaxation**
Semaine 08		**Ch 4. Relation structure -fonction** **II. Phosphorylation oxydative** **1) Généralité sur les mitochondries** **2) Système oxydo-phosphorylant: Structure** **3) Origine de ADP et Pi** **4) Navettes de NADH cytosolique** **5) Inhibiteurs de la chaine respiratoire**		**Ch 4. Relation Structure-Fonction de la cellule** **III. Synthèse des lipides, des protéines membranaire et des protéines de sésrétions** **1) Synthèe des lipides** **2) Renouvellement et recyclage des membranes cellulaires** **3) Biosynthèse des lipides memebranaires** **4) Bioynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétion**
Semaine 09		**Ch 4. Relation structure- fonction** **IV. Ribosome: synthèse, maturation et adressage protéique** **1) Biosynthèse et adressage des protéine aux différents compartiments** **2) Mécanisme d'adressage de la protéine en cours de synthèse dans le RER** **3) Maturation: Modifications post traductionnelles et contrôle de qualité par le RE et le Golgi**		**Chapitre 4. Relation Structure-Fonction de la cellule** **V. Ubiquitine/Protéasome, Lysosome : Structure et Fonction** **1) Ubiquitine/Protéasome: Structure et Fonction** **2) Cascade enzymatique del'ubiquitination et protéolyse de protéines conjuguées** **3) Protéase: structure et fonction** **4) Système lysosomal: structure et fonction**
Semaine 10		**Ch5. Glycosylation des macromolécules et rôle biologique** **1) Glycoprotéines: Type de liaison et intérêt de la glycosylation (N- et O-glycosylation)** **2) Intérêt de la glycosylation des protéines** **3) Étude moléculaire de quelques glycoprotéines (système ABO, les lectines, Chaînes de glycosaminoglycanes GAG)**		**Ch5. Glycosylation des macromolécules et rôle biologique** **4) Glycolipides : glycérolipides, glycos-phingolipides (structure et rôle biologique)** **Ch6. Transduction de signale et régulation des foctions cellulaires** **1) Introduction sur la communication cellulaire** **1.1) Récepteurs** **1.2) Transducteurs et Protéines de couplage** **1.3) Types des ligands et modes d'action**

Semaine 11		**Ch6. Transduction de signale et régulation des foctions cellulaires** **1.4) Amplification du signal via les second messagers:** **-Voie impliquant PL C /DAG/IP3 et Ca^{+2}** **-Voie impliquant PLD /PA** **-Voie impliquant PLA2/ Eicosanoïdes**		**Ch6. Transduction de signale et régulation des foctions cellulaires** **1.5) Amplification du signal via les second messagers:** **-Voie impliquant cAMP/PKA/CREB** **-Voie impliquant NO/ cGMP**
Semaine 12		**Ch6. Transduction de signale et régulation des foctions cellulaires** **1.6) Amplification du signal via les voies:** **-RTK/PI3K/Akt** **-RTK/MAPK**		**Ch6.Transduction de signale et régulation des foctions cellulaires** **1.6) Mécanismes de désensibilisation et De régulayion des fonctions cellulaires** **1.7) Pathologies de la signalisation cellulaire**

TABLE DES MATIÈRES

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

Objectifs de la matière

Sommaire

Chapitre 1. Compartimentation fonctionnelle de la cellule eucaryote animale

1. Introduction....1
1.1. Compartiments des cellules eucaryotes....1
1.2. Avantage de la compartimentation de la cellule eucaryote....3

Chapitre 2. Biomembranes

1. Introduction....5
1. Modèles membranaires....5
2. Composition chimique des biomembranes....6
2.1. Lipides....6
a) Phospholipides....6
b) Glycolipides....7
c) Cholestérol....7
2.1.1. Caractéristiques des lipides membranaires....7
2.1.2. Principaux facteurs influant la fluidité membranaire....9
2.2. Protéines membranaires....9
a) Protéines périphériques ou extrinsèques....9
b) Protéines intégrées ou intrinsèques....10
2.2.1. Caractéristiques des protéines membranaires....10

Chapitre 3. Fonctionnalités des protéines membranaires

1. Introduction....14
2. Transport membranaire....14
2.1. Transport passif et protéines transporteuses....14
2.1.1. Diffusion Simple:....14
2.1.2. Diffusion Facilitée:....14
a) Protéines-canaux....14
b) Canaux ioniques régulés par des protéines réceptrices liées aux protéines G....15
c) Perméases....15
2.2. Transport actif....15
2.2.1. Pompe Na^{+}-K^{+} ATPase....15
2.2.2. H^{+}-K^{+}-ATPase....16
2.2.3. Ca^{+2}-ATPases....16

2.2.4. H^+-ATPase....16
2.3. Transport actif secondaire....16
2.3.1. Co-transporteur Na^+/ glucose....16
2.3.2. Echangeur Na^+-Ca^{+2}....17
2.4. Transport vésiculaire....17
2.4.1. Exocytose....17
2.4.2. Endocytose....18
a) Phagocytose....18
b) Pinocytose....18
c) Endocytose par récepteurs interposés....18
2.5. Molécules du revêtement....19
3. Enzymes membranaires....20
3.1. Adénylate cyclase....20
3.2. Récepteurs à activité enzymatiques....20
3.2.1. Récepteurs à activité guanylate cyclase....20
3.2.2. Récepteurs à activité tyrosine kinases....20
3.3. Enzymes à translocation membranaire....21
4. Protéines d'adhésion et de reconnaissance cellulaire et jonctions cellulaires....21
4.1. Jonctions serrées "Zonula Occludens"....21
4.2. Jonctions ouvertes ou communicantes....21
4.3. Jonctions adhérentes....22
A) Zonula adherens....22
B) Macula adherens=Desmosomes....22
4.4. Molécules d'adhésion cellulaire (CAM)....23
5. Expression d'antigènes, marqueurs de virulence et de récepteurs membranaires....24
5.1. Expression d'antigènes....24
5.2. Facteurs de virulence....25
6. Molécules de reconnaissance cellulaire (récepteurs membranaires)....25
6. 1. Classes principales de récepteurs membranaires....25

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction

I. Cytosquelette et contraction musculaire

1. Introduction....36
2. Protéines cytosquelettiques....36
2.1. Microtubules....36
2.1.1. Molécules interférant avec les microtubules....36
2.1.1.1. Protéines stabilisant les microtubules....36
2.1.1.2. Protéines déstabilisant les microtubules....37
2.1.1.3. Moteurs moléculaires....37
A) Les kinésines classiques....37
B) Les dynéines....37
2. 3. Filaments intermédiaires....37
2.3.1. Structure....37
2.3.2. Molécules constituant les filaments intermédiaires....38

A) Cytokératines....38
B) Classe de la vimentine....38
C) Neurofilaments....38
D) Lamines....38
2.4. Microfilaments ou filaments d'actine....38
2.4.1. Polymérisation / dépolymérisation d'actine....38
2.4.2. Homéostasie des MF....38
A) Facteurs de régulation....39
B) Protéines d'association : faisceaux et réseaux (assemblage de microfilaments)....39
2.4.3. Réponse du cytosquelette aux stimuli et son rôle dans l'adhésion focale....39
2.5. Myosines....40
3. Contraction musculaire....42
3.1. Myofibrilles....42
3.2. Actine musculaire....43
4. Implication du cytosquelette dans les voies de signalisation cellulaire (exemple: Couplage excitation - contraction musculaire)....43
Conclusion....45

II. Mitochondrie et la chaine de la phosphorylation oxydative

1. Introduction....52
2. Intervenants et leurs fonctions....52
3. ATP synthétase....53
4. Molécules matricielles et molécules cytosoliques....53
4.1. Différentes navettes....54
a) La navette malate-aspartate....54
b) La navette glycérol 3-phosphate....54

III. Synthèse des lipides, des protéiques membranaires et des protéines de sécrétion

1. Synthèe des lipides....56
1.1. Renouvellement et recyclage des membranes cellulaires....56
1.2. Biosynthèse des lipides memebranaires....57
2. Bioynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétion....59
3. Différentes voies de la circulation protéique....60

IV. Ribosome: Synthèse, maturation et adressage protéiques

1. Introduction....62
2. Biosynthèse et adressage des protéines....62
2.1. Protéines cyto-squelettiques....62
2.2. Protéines peroxysomales et leur adressage aux peroxysomes....62
2.3. Protéines mitochondriales et leur adressage aux mitochondries....63
2.4. Protéines nucléaires et leur adressage au noyau....63
2.5. Synthèse et adressage des protéines au niveau du RER....64
2.5.1. Mécanisme d'adressage de la protéine en cours de synthèse dans le RER....64
2.5.2. Maturation: Modifications post traductionnelles et contrôle de qualité par le RE et le Golgi....65

V. Ubiquitine/protéasome, Lyssosome: Structure et fonction

1. Ubiquitine/Proteasome: Structure et Fonction....69
1.1. Ubiquitination et protéolyse de protéines conjuguées....69
1.2. Cascade enzymatique d'ubiquitination....69
1.3. Structure de protéasome et protéolyse de la protéine ubiquitinylée....70
2. Système lysosomal: Structure et Fonction....71
2.1. Structure....71
2.2. Formation....72
2.3. Fonctions de lysosomes....73

Chapitre 5. Glycosylation des macromolécules et rôle biologique

1. Introduction....76
2. Glycoprotéines: Type de liaison et intérêt de la glycosylation....76
2.1. N-glycosylation....77
2.2. O-glycosylation....77
2.3. Intérêt de la glycosylation des protéines....78
3. Étude moléculaire de quelques glycoprotéines....78
3.1. Glycoprotéines de groupes sanguins....78
3.2. Diverses Glycoprotéines humaines (exemple: les lectines)....79
3.3. Chaînes de glycosaminoglycanes (GAG)....79
4. Glycolipides : glycérolipides, glycosphingolipides (structure et fonction)....80

Chapitre 6. Transduction du signal et régulation de la fonction cellulaire

1. Introduction....83
2. Mode de communication intercellulaire....83
3. Ligands....83
3.1. Ligands signaux (1er messagers)....83
3.1.1. Signaux électriques....84
3.1.2. Signaux chimiques....84
4. Récepteurs....84
4.1. Classes de récepteurs....85
4.1.1. Récepteurs nucléaires....85
4.1.2. Récepteurs membranaires....86
-Récepteurs ionotropiques....86
-Récepteurs métabotropiques....86
4.1.2.1. Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)....86
4.1.2.2. Récepteurs à activité enzymatique....87
5. Transducteurs et Protéines de couplage....87
5.1. Protéine de couplage G....87
1. Petites protéine G....87
2. Protéine hétérotrimérique G....88
5.2. Protéines adaptatrices....88
5.3. Protéines d’échafaudage....89
6. Amplification du signal via les second messagers....89

6.1. Cascade de signalisation impliquant les PL C /DAG/IP3 et Ca^{+2}.....90
6.2. Cascade de signalisation impliquant les PLD /PA.....90
6.3. Cascade de signalisation impliquant PLA2/ Eicosanoïdes.....91
6.4. Cascade de signalisation impliquant cAMP/PKA/CREB.....91
6.5. Cascade de signalisation NO/ cGMP.....92
7. Amplification du signal via les cascades RTK/PI3K/Akt et RTK/MAPK.....92
7.1. Récepteurs à activité tyrosine kinase RTK.....92
7.2. Cascade de signalisation IR (RTK)/PI3Kinase/Akt.....93
7.3. Cascade de signalisation impliquant les MAPKinases.....93
8. Régulation de la fonction cellulaire.....94

Liste des abréviations

AC : adénylyl cyclase
AP2: Adaptine 2
ARF: ADP-ribosylation facteur
BAX : Protéine X associée à Bcl-2
CAM: Molécules d'adhérence cellulaires
Cdk2 : Kinase dépendante des cyclines 2
COX-1 : Cyclooxygénase classe 1
COX-2 : Cyclooxygénase classe 2
CSF : Facteurs stimulateurs des colonies
ERN : Espèce réactives du nitrogène
ERO : Espèce réactives de l'oxygène
mGC: Guanylate cyclase membranaire
sGC: Guanylate cyclase soluble
GF : Facteur de croissance
GSK3 : Glycogène synthèse kinase
HDL : Cholestérol à lipoprotéines de haute densité
Hsp: Protéines chaperons
IL : Interleukines
LDL-C : Cholestérol à lipoprotéine de basse densité
MAPK : Protéines kinases activées par les mitogènes
MF: Microfilment d'actine
MT : Microtubule.
NF-κB : Facteur nucléaire-kappa B
p38 MAPK : Protéine kinase activée par le mitogène p38
PEX : Peroxines peroxysomales
PKA : Protéines Kinases dépendantes de l'AMPc
PKC : Protéines Kinases dépendantes du Ca^{+2}
proG : Protéine G
PI3K : Phosphatidyleinositol-3 kinase
PGE-2 : Prostaglandine de type 2
PTS: Peroxisomal Targeting Signal
R: récepteur
RCPG: Récepteur couplé au protéine G
REG (R): Réticulum endoplasmique granuleux (Regureux)
RTK : Récepteur à activité tyrosine kinase
Sar1: Secretion Associated Ras-superfamily gene 1
STAT3 : Signal de transduction et d'activation de transcription 3
STM: ségment transmembranaire
TG : Triglycérides
TIM : translocase de la membrane interne
TOM : translocase dela memebrane extrne

TLR : Récepteur membranaire Toll-Like
VCAM-1 : Protéine d'adhérence vasculaires type 1
VEGF : Facteur de croissance endothéliale vasculaire

Liste des figures

Figure 1.	Modèle d'une cellule hépatique. Différents compartiments sont présents au sein du cytoplasme cellulaire.	4
Figure 2.	Modèles de membrane cellulaire. A) Bicouche lipidique (Modèle de Gorter et Grendel, 1925). B) Modèle de Danielli et Davson, 1935. C) Modèle de Robertson, 1964.	10
Figure 3.	Modèle de Singer et Nicolson 1972. Schéma (a) 2D et (b) 3D. (c) hélices α. (d) modèle mosaïque fluide.	11
Figure 4.	Exemples de glycérophospholipides et sphingolipides.	11
Figure 5.	Structure des phospholipides et de cholestérol.	11
Figure 6.	Composition lipidique de la membrane plasmique du globule rouge humain.	12
Figure 7.	Architecture moléculaire de la membrane plasmique chez les cellules animales selon SINGER et NICOLSON (1972).	12
Figure 8.	Auto-assemblage des molécules lipidiques en monocouches ou bicouche dans l'eau.	12
Figure 9.	Transition de lipides de la phase gel à unephase liquide confère à la membrane sa fluidité.	12
Figure 10.	Mouvements de lipides au sein la membrane cellulaire. A mouvements locaux ; B diffusion latérale et transversale (Flip-Flop).	13
Figure 11.	Association de protéines à la membrane cellulaire.	13
Figure 12.	Ancrage de la protéine périphérique aux feuillets de la bicouche lipidique membranaire.	13
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.	27
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.	27
Figure 15.	Différents types du transport selon le nombre du soluté transporté.	27
Figure 16.	Transport actif secondaire par symport du glucose au niveau des cellules épithéliales intestinales.	28
Figure 17.	Transport actif et différents modèles de pompes ATPases.	28
Figure 18.	Trois types d'endocytose.	29
Figure 19.	Voies de transport vésiculaire. Endocytose, exocytose et recyclage et endocytose par récepteurs interposés.	29
Figure 20.	Revêtement protéique et les différentes vésicules recouvertes.	29
Figure 21.	Mécanisme moléculaire de l'assemblage de protéines de revêtement.	30

Figure 22.	Polymérisation des protéines de revêtement Cavéoline, Clathrine.	30
Figure 23.	Formation d'une vésicule recouverte de COPII.	30
Figure 24.	Mécanisme de pincement de la membrane en présence de dynamine.	31
Figure 25.	Mécanisme de fusion impliquant les paires d'amarrage v-SNARE/t-SNARE.	31
Figure 26.	Structure et cascade d'activation de PKA via l'AC.	31
Figure 27.	Structure de jonctions serrées en présence de zonula occludens.	32
Figure 28.	Structure de jonction adhérente cellule –cellule en présence de zonula et macula adherens.	32
Figure 29.	Structure de jonction adhérente cellule –MEC en présence d'intégrines.	32
Figure 30.	Structure de la jonction communicante sous forme de connexons.	33
Figure 31.	Jonctions cellulaires. Représentation d'une cellule épithéliale reliée aux cellules adjacentes par les trois principaux types de jonctions.	33
Figure 32.	Structure moléculaire de l'hemidesmosomes	34
Figure 33.	Dimerisation de cladherines en présence de Ca^{+2}.	34
Figure 34.	Structure de certaines immunoglobulines adhérentes (N et I –CAM) et des intégrines.	35
Figure 35.	Structure et interaction des sélectines avec ses ligands spécifiques lors une extravasation.	35
Figure 36.	Ultrastructure du cytosquelette.	45
Figure 37.	Différents types de filaments cytosquelettiques. A microfilament d'actine.B filament intermédiare. C microtubule.	45
Figure 38.	Organisation de microtubules et structure de tubuline.	46
Figure 39.	Élongation asymétrique de microtubule avec les extrémités (+) et(-).	46
Figure 40.	Régulation de croissance-dépolymérisation de microtubule.	46
Figure 41.	Protéines stabilisatrices associées au microtubule MAPs.	46
Figure 42.	Déplacement des moteurs moléculaires kinésines et dynéines.	47
Figure 43.	Polymérisation du filament intermédiaire.	47
Figure 44.	Organisation cellulaire de filaments intermédiaires.	47
Figure 45.	Cycle d'assemblage (polymérisation) et de dégradation (dépolymérisation) de l'actine F.	48
Figure 46.	Structure et Assemblage de la myosine de type II.	48
Figure 47.	Anatomie d'un muscle squelettique.	49
Figure 48.	Différents compartiments d'une cellule (fibre) musculaire.	50
Figure 49.	Organisation d'une myofibrille en sarcomère de bandes claires et sombres.	50
Figure 50.	Microfilament d'actine musculaire associée aux protéines régulatrices.	50

Figure 51.	Assemblage des filaments de myosine en formant la zone sombre de sarcomère.	50
Figure 52.	Propagation de l'excitation au sein de la fibre musculaire en stimulant l'appareil motrice (actine et myosine).	51
Figure 53.	Cycle de la contraction/ relaxation d'une fibre musculaire squelettique.	51
Figure 54.	Processus de la phosphorylation oxydative (la chaine respiratoire) au niveau de mithochondrie.	54
Figure 55.	Biosynthèse des phospholipides au niveau de REL.	58
Figure 56.	Renouvellement et recyclage des membranes cellulaires par exocytose.	61
Figure 57.	Synthèse des protéines et leur adressage.	67
Figure 58.	Biosynthese des protéines au niveau du RER.	67
Figure 59.	Fixation du peptide signal sur un site spécifique du translocon et son clivage par une signal peptidase liée à la face luminale du RER.	67
Figure 60.	Synthèse et translocation des protéines transmembranaires ancrées par un GPI.	68
Figure 61.	Transport vésiculaire entre le RER, l'Appareil du Golgi et la membrane plasmique.	68
Figure 62.	Représentation schématique de la dégradation des protéines par le système ubiquitine-protéasome.	71
Figure 63.	Structure de lysosome.	74
Figure 64.	Différentes voies impliquées dans la formation de lysosomes.	74
Figure 65.	Différentes voies de dégradation au niveau de lysosomes.	75
Figure 66.	Glycoprotéines avec une chaîne de glycosaminoglycanes (GAG).	80
Figure 67.	Structure générale de glycoproyéine; les liaison N-glycosidique et O-glycosidique.	81
Figure 68.	N-glycosylation de protéines au niveau de RER.	81
Figure 69.	Antigènes du groupe sanguine A et B.	81
Figure 70.	Principales classes de lectines, basée sur la structure des protéines.	82
Figure 71.	Modes de signalisation intercellulaire.	95
Figure 72.	Récepteurs membranaires et ceux à translocation nucléaires.	95
Figure 73.	Organisation modulaire conservée dans la superfamille des récepteurs nucléaires.	95
Figure 74.	Différents types de couplage d'un récepteur membranaire.	96
Figure 75.	Fonctionnement d'un récepteur canal ionique (exemple du récepteur nicotinique de l'ACh (RnACh).	96
Figure 76.	Structure générale des récepteurs couplés aux protéine G.	97
Figure 77.	Superfamille de petites protéines G et leur implication dans différentes fonctions	

cellulaire. 97
Figure 78. Mécanisme d'activation/ désactivation de petites protéines G. 97
Figure 79. Cycle d'activation/ désactivation de la protéine G hétérotrimérique du couplage. 98
Figure 80. Différentes protéines effectrices régulées par la potéine G du couplage. 98
Figure 81. Différents ligands intracellulaires (2nd messagers). 99
Figure 82. Caractéristiques d'une cascade de signalisation. L'amplification, distribution et organisation, et modulation ou adaptation de la réponse en fonction de la cellule. 99
Figure 83. Effet cellulaire peut être produit en réponse aux différents stimuli dans la même cellule. 99
Figure 84. Connexions possibles entre des voies de signalisation différentes au sein de la même cellule. 100
Figure 85. Voie de signalisation impliquant les PLC/DAG/IP3 et Ca^{+2}. 100
Figure 86. Voie de signalisatiom impliquant la PLA2 durant la réponse inflammatoire. 101
Figure 87. Cascade de signalisation impliquant cAMP/PKA/CREB. 101
Figure 88. Structure général des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK). 101
Figure 89. Cascade de signalisation impliquant NO/sGC/cGMP. 102
Figure 90. Mécanisme d'activation et de transduction du signal via le récepteur RTK. 102
Figure 91. Différents effecteurs intracellulaire activés par les RTK. 102
Figure 92. Cascade de signalisation de l'insuline (IR) impliquant PI3K/AKT dans la régulation métabolique. 103
Figure 93. Cascade d'activation des MAPK. 103
Figure 94. Voie de signalisation impliquant MAPK. 103
Figure 95. Désensibilisation homologue du récepteur RCPG. 103
Figure 96. Mécanisme de l'endocytose des récepteurs interposés. Fixation de β-arrestine sur les sites phosphorylés sur le récepteur désensibilisé). 104

Liste des tableaux

Tableau 1.	Principaux glycérophospholipides présents dans la membrane.	11
Tableau 2.	Jonctions adhérentes et l'implication de molécules d'adhérences spécifiques.	34
Tableau 3.	Quelques membres de la superfamille des cadhérines.	34
Tableau 4.	Famille de protéines intermédiaires et leur localisation tissulaire.	48
Tableau 5.	Nombreuses protéines régulatricse associées au microfilament d'actine.	49
Tableau 6.	Protéines adaptatrices du transfet des lipides (LTPs) et les compartiments memebranaires cibles.	59
Tableau 7.	Protéines synthétisées par différents types de ribosomes.	60
Tableau 8.	Modifications post-traductionnelles lors de maturation des protéines néosynthétisées.	65
Tableau 9.	Facteurs de croissance et leurs recepteurs à activite tyrosine kinase.	104

INTRODUCTION

La matière vivante se compose de structures morphologiques simples qui constituent les organismes vivants : ce sont les cellules. Tous les êtres vivants sont constitués d'aux moins une cellule. Une cellule semble possèder toutes les caractéristiques fondamentales de la vie, si elle peut transférer les différentes formes d'énergie afin d'accomplir une tachephysiologique telle que l'expression de l'information génétique, l'interaction avec son environnement, la prolifération et la différenciation...etc.

Afin de Comprendre son fonctionnement et son rôle, une approche multidisciplinaire est nécessaire telle que l'étude de la biochimie, de la biologie cellulaire et de la biologie moléculaire. Étant donné que la fonction cellulaire est altérée dans la majorité des maladies humaines, l'étude de la cellule est souvent essentielle pour identifier la source du dysfonctionnement (par exemple : le métabolisme, les voies de signalisation cellulaires, les mutations touchant l'ADN et son influence sur l'homéostasie cellulaire... etc.), ou pour extrapoler une cible pharmacologique (par exemple, un récepteur membranaire).

La vie des organismes multicellulaires requiert une communication entre les cellules, indiponsable à leur coordination. Bien que les cellules semblent très petites, elles sont extrêmement complexes, impliquant des centaines de milliers d'interactions de toutes sortes entre les gènes, les protéines, les petites molécules et le cytosquelette.

Ce cours s'adresse aux étudiants de troisième année en biochimie appliquée inscrits au Département des sciences de la nature et de la vie, la faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers- universitaire Mohamed Khider-Bikra.

OBJECTIFS DE CETTE MATIÈRE

Cette matière est donnée aux étudiants a pour objectif de fournir les principes de la dynamique membranaire, la compartimentation intracellulaire et de son implication dans la fonctionnalité cellulaire, ainsi que de la transmission des signaux intracellulaires via des ligands hydrosolubles. À l'issue de ce polycopié, les étudiants devraient disposer de bases en biochimie, immunologie,

microbiologie et génétique.

Les objectifs généraux de cette manière sont les suivants :

- Connaitre la compartimentation cellulaire ; L'organisation générale de la cellule, les structures subcellulaires, les spécialisations (membrane plasmique, noyau, jonctions, etc.) ;
- Comprendre les types de transport membranaire ;
- Détermination des composants du cytosquelette et compréhension de leurs rôles ;
- Comprendre les interactions cellules-cellules et leurs rôles ;
- Connaitre les principales étapes de la synthèse et du ciblage des protéines ;
- Comprendre le rôle et la composition de chaque organite (par exemple, le noyau, le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, le lysosome, la mitochondrie, etc.) ;
- Décrire et comprendre les voies de signalisation cellulaire ;
- Comprendre certaines anomalies de signalisation et pathologies.

Chapitre 1. Compartimentation fonctionnelle de la cellule eucaryote animale

Chapitre 1. Compartimentation fonctionnelle de la cellule eucaryote animale

1. Introduction

Contrairement aux bactéries, les cellules eucaryotes sont organisées en compartiments fonctionnellement distincts et limités par une membrane simple ou doublée. En effet, L'existence d'un réseau membranaire au sein des cellules eucaryotes a été révélée à partir des années 1950 avec l'avènement du microscope électronique. Auparavant, l'examen au microscope optique de coupes pratiquées dans des tissus présentant une différenciation morphologique propice (cellules glandulaires, tissus nerveux, ...) avait conduit des observateurs particulièrement perspicaces et imaginatifs à identifier des structures intracellulaires spécialisées. Cependant, le rôle de ces structures restait purement spéculatif et leur existence.

1.1. Compartiments des cellules eucaryotes

Les principaux compartiments des cellules eucaryotes sont les suivants (Figure 1) :

- le noyau, qui contient le génome et où se déroule la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

- le cytoplasme, qui l'entoure, est composé du cytosol et des organites cytoplasmiques qui y sont en suspension ;

- le cytosol représente environ la moitié du volume total de la cellule ; il est le site de la synthèse des protéines et du métabolisme cellulaire intermédiaire. Le cytosol est très riche en eau (85 %) et Il contient un grand nombre de molécules (sucres, acides aminés, acides gras, protéines...) de provenance diverse et de nombreux filaments protéiques organisés en réseaux qui forment le cytosquelette. Le cytosquelette donne à la cellule sa forme et facilite le déplacement des différents organites et particules cytoplasmiques.

- le réticulum endoplasmique constitue un espace labyrinthique limité par une membrane interconnectées et connectées à la membrane nucléaire, dont la surface représente environ 50 % de la surface membranaire totale de la cellule. Il occupe souvent plus de 10 % du volume

cellulaire:

- REG est le site de synthèse et de N-glycosylation des protéines.

RQ : Des ribosomes peuvent être liés à la surface cytosolique du réticulum endoplasmique rugueux intervenant dans la synthèse des protéines membranaires et solubles (présentes dans la lumière des différents organites ou destinées à être sécrétées). L'attachement d'un ribosome au RE dépend de la nature de la protéine synthétisée, et notamment de l'existence d'un peptide signal d'importation dans le RE.

- REL assure la synthèse des lipides et le stockage des ions calciques.

- l'appareil de Golgi est composé d'un empilement d'organites en forme de disques appelés saccules. Il intervient dans la maturation des protéines et des lipides provenant du réticulum endoplasmique ;

- les mitochondries sont responsables de la production d'énergie et la synthèse locale de certaines protéines (10%) comme ils jouent un rôle essentiel dans l'apoptose.
- les lysosomes sont des organites riches en enzymes hydrolytiques qui dégradent les organites intracellulaires arrivés au terme de leur vie ainsi que les molécules prélevées dans le milieu extracellulaire par endocytose ;
- les peroxysomes sont de petits organites vésiculaires utilisés pour un certain nombre de réactions oxydatives ;

- La cellule contient également de nombreuses vésicules qui servent de transporteurs entre les organites ou qui communiquent avec la membrane plasmique lors du processus d'endocytose ou d'exocytose.

- La membrane cytoplasmique délimite le contour de toutes les cellules; elle contribue ainsi à définir la morphologie spécifique de chacune d'entre elles. Elle est une frontière physique entre les milieux intra- et extracellulaire et assure, dans certains cas, des transferts de substances ou d'informations de cellule à cellule, en contrôlant donc les échanges entre l'hyaloplasme et le liquide interstitiel et dont la perméabilité est sélective.

1.2. Avantages de la compartimentation de la cellule eucaryote

L'existence de compartiments différents optimise les réactions chimiques cellulaires. Ils permettent en effet :

- une augmentation de la concentration des métabolites et des enzymes participant à une même réaction (ou à un même groupe de réactions), ce qui a un effet sur les vitesses des réactions chimiques,

- un isolement des réactions les unes par rapport aux autres. Cette spécialisation des compartiments rend possible le déroulement simultané de réactions concurrentes ou incompatibles.

- Par ailleurs, les cellules eucaryotes sont de plus grande taille que les procaryotes (le rapport est en général de 1 pour 10). Le rapport surface de la membrane plasmique / volume cellulaire est donc beaucoup plus faible pour une cellule eucaryote. Dans une cellule procaryote, les fonctions membranaires (par exemple les activités enzymatiques membranaires) sont accomplies par la seule membrane qu'elle possède : la membrane plasmique. Chez les eucaryotes, la surface de la cellule est insuffisante et le développement de membranes internes liées à la compartimentation permet l'augmentation de la surface totale des membranes cellulaires.

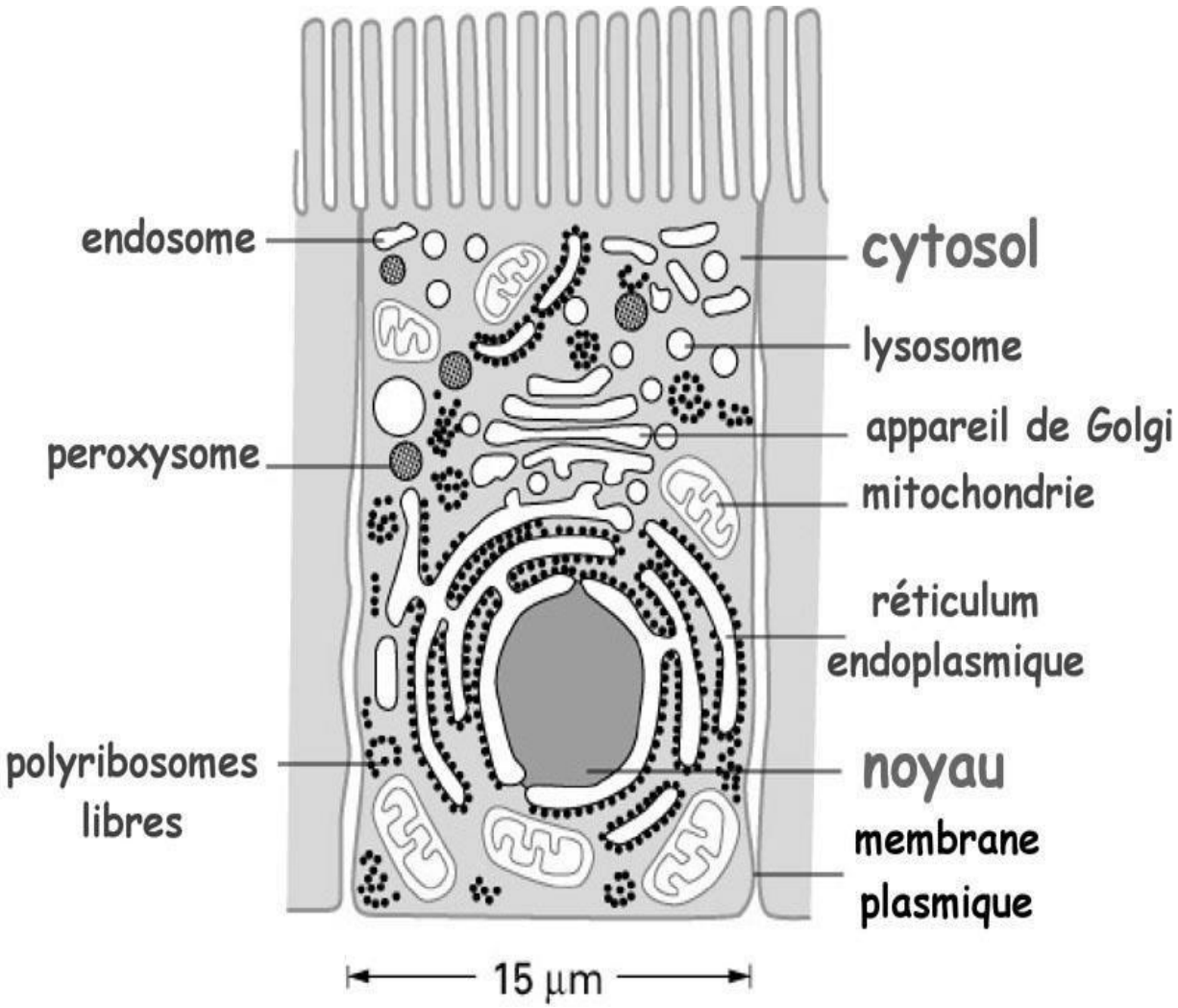


Figure1. Modèle d'une cellule hépatique. Différents compartiments sont présents au sein du cytoplasme cellulaire.

Chapitre 2. Biomembranes

Chapitre 2. Biomembranes

1. Introduction

L'apparition de la notion de membrane cellulaire remonte aux premiers travaux de cytologie du XVIIe siècle et accompagne la mise en œuvre d'un des premiers microscopes. Hooke publie les observations réalisées à l'aide de ce microscope en 1665. En 1839, Schwann propose la première théorie cellulaire : la cellule y est décrite comme une petite chambre limitée par une paroi. La membrane est alors considérée comme un simple sac contenant les différents constituants de la cellule. Les différents organites cellulaires sont peu à peu découverts au cours des XVIIIe et XIXe siècles. Entre 1940 et 1950 apparaissent deux nouvelles techniques qui permettent des progrès rapides dans la connaissance de la structure cellulaire et de la membrane plasmique: l'ultracentrifugation différentielle et la microscopie électronique.

1. Modèles membranaires

Cherchant des substances capables d'être absorbées par les cellules des plantes, Overton (1899) découvre que les substances non polaires (lipidiques) passent rapidement à travers la membrane en se " dissolvant " à l'intérieur de la membrane, constituée elle-même de lipides.

En 1925, Gorter et Grendel solubilisent les lipides d'un globule rouge à l'aide d'acétone. En utilisant une cuve de Langmuir, ils mesurent la superficie de la monocouche de lipides extraits. Parallèlement, ils évaluent la surface d'un globule rouge en supposant qu'il a une forme sphérique. La surface calculée d'un globule rouge est alors égale à la moitié de la superficie mesurée de la monocouche de lipides provenant de ce globule rouge par acétone; ils concluent que la membrane est une double couche de lipides (Figure 2).

- Danielli et Davson ont proposé un nouveau modèle en 1935, dans lequel les protéines sont parties intégrantes de la membrane. Chaque côté de la bicouche lipidique est recouvert d'un manteau de protéines globulaires, les protéines étant attachées par des liaisons ioniques aux têtes polaires des lipides (Figure 2). Ce modèle semble confirmé par les premières images de microscopie électronique obtenues par Robertson (1964) qui montrent également que la membrane biologique est 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 (entre 6-10nm) et cette organisation en bicouche est asymétrique.

Dans le modèle original de Singer et Nicolson 1972, lipides et protéines sont distribués plus ou moins aléatoirement. Les protéines sont insérées plus ou moins profondément dans la bicouche

lipidique sous forme compacte : les protéines peuvent être intégrales (protéines transmembranaires) ou adsorbées à la surface de la bicouche. Les chaînes polypeptidiques, le plus souvent organisées sous forme d'hélices α et contenant de nombreux résidus d'acides aminés hydrophobes, prennent la place des lipides et assurent ainsi la continuité de la partie hydrophobe de la membrane (Figure 3). On visualise également une asymétrie des protéines et des motifs glucidiques présente dans la double couche phospholipidique. Pour les organites intracellulaires les sucres sont dirigés vers la lumière de l'organite.

2. Composition chimique des biomembranes

La détermination de la composition chimique des membranes cellulaires nécessite un certain nombre d'étapes : séparation des tissus, homogénéisation, centrifugation, extraction et analyse (par chromatographie, diffraction X…etc.). Les membranes sont constituées essentiellement par un assemblage des lipides et des protéines (on compte 50 molécules de lipides par molécule de protéine). Les composés osidiques ne sont pas indépendants et on les trouve en association aux lipides et aux protéines sous forme des glycolipides et glycoprotéines.

2.1. Lipides

Les lipides membranaires (Figure 4) sont classés en fonction de la nature de leur molécule de liaison et de celle de leurs chaînes carbonées : on distingue donc les glycérophospholipides, les glycéroglycolipides, les sphingophospholipides, les sphingoglycolipides et les stérols (cholestérol). Toutes ces molécules sont amphiphiles où la PC, avec son groupement ammonium quaternaire, est la plus polaire de toutes.

a) Phospholipides

Les phospholipides présentent tous une tête hydrophile (phosphate et groupement spécialisé) et une queue hydrophobe (glycérol et acides gras). 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 (cf. cours de biochimie). 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).

La base de la biologie des membranes repose sur l'existence d'une bicouche phospholipidique dont l'intérieur est formé par les chaînes longues et non polaires (et non mouillables) des acides gras des molécules de phospholipides qui sont en vis-à-vis, alors que leurs pôles hydrophiles étant en contact aux milieux aqueux qui borde la membrane plasmique dans les deux cotés (Fig. 5).

b) Glycolipides

Les glycolipides sont de deux types, on trouve les glycéroglycolipides et les sphingoglycolipides. Il est intéressant de préciser que les glycolipides des membranes des érythrocytes (globules-rouges), définissent le groupe sanguin de l'individu.

c) Cholestérol

Le cholestérol est uniquement présent dans les membranes des cellules animales, en effet, il est présent de quantité négligeable dans les cellules végétales et absent carrément chez les 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.

Les molécules de stérol ne peuvent former une bicouche à elles seuls, mais peuvent s'insérer dans la membrane avec la même orientation que les phospholipides. Le cholestérol interagit préférentiellement avec les sphingolipides plutôt qu'avec les phospholipides insaturés (Fig. 5).

2.1.1. Caractéristiques des lipides membranaires

- Des grandes variations dans la composition des membranes de différentes cellules ou des membranes de différentes organelles d'une même cellule sont observées.
- L'asymétrie des lipides : toutes les membranes biologiques sont constituées de feuillets dont les compositions lipidiques sont différentes, sauf le cholestérol qui se trouve en quantité équivalente dans les deux feuillets. Le feuillet interne est caractérisé par les PS et PE (charge négative) alors quel feuillet externe est caractérisé par la SM et la PC (Fig. 6). La perte d'asymétrie et notamment la présence de lipides PS sur le feuillet externe est un signal de mort cellulaire.
- **Les micelles** sont des formations sous la forme de gouttelettes rondes, où dans un milieu aqueux les têtes hydrophiles sont dirigées vers l'extérieur de la sphère et les queues hydrophobes sont dirigées vers l'intérieur (dans un milieu lipidique la conformation est inverse) (Fig. 7).
- Les **bicouches phospholipidiques** permettent la formation de vésicules sphériques appelées

liposomes. Les bicouches phospholipides rentrent dans la formation des bicouches membranaires. Pour information, les liposomes sont actuellement utilisés en thérapeutique pour encapsuler des substances médicamenteuses (Fig. 7).

Cette asymétrie est primordiale pour de nombreuses fonctions cellulaires (par exemple, la stabilité mécanique de la membrane, la modulation de l'activité de protéines membranaires, la génération de vésicules de sécrétion et l'apoptose.

- Un acide gras insaturé possède au moins une double liaison. La configuration *cis*, largement plus probable que la configuration *trans*, conduit à un coude dans sa chaîne carbonée de l'ordre de 30°.

La membrane plasmique et les membranes en général sont souples et résistantes, elles peuvent se déformer sans se déchirer. La mobilité des lipides est nécessaire pour l'activité cellulaire. Tous les lipides ont une température caractéristique à laquelle ils subissent une transition : phase gel ordonné à basse température <===> phase liquide désordonné à haute température. Cela permet aux lipides, en phase liquide, d'échanger sa position avec ses voisins des millions fois par seconde et de se mouvoir de différentes manières au sein de la membrane : rotation, diffusion latéral et flip flop (passage d'un feuillet à l'autre) (Fig. 8).

- Mouvement des lipides dans un même feuillet (Fig. 9): Ces mouvements dépendent : de la nature des acides gras présents de la température et de la concentration en molécules de cholestérol. Ces mouvements latéraux sont continuels et importants : déplacement sans déformations.
- Mouvement des lipides d'un feuillet à l'autre (Fig. 9): Il s'agit souvent d'une molécule amphiphile de lipide qui va se positionner d'un feuillet à l'autre tout en associant les zones hydrophobes et hydrophiles de la même façon. Ces mouvements transversaux sont stériquement et énergétiquement plus difficiles à réaliser (mécanisme de Flip Flop). Ce mouvement aura lieu lors du renouvellement des molécules lipidiques dans les feuillets et ce dernier mouvement doit être catalysé par des enzymes, les flipases. De plus, les queues hydrophobes des phospholipides peuvent produire des mouvements de flexion (ou battement).

2.1.2. Principaux facteurs influant la fluidité membranaire

Les composants influant sur la fluidité d'une membrane sont principalement les phospholipides insaturés et le cholestérol :

- Les phospholipides avec une chaine courte et insaturée d'acide gras fluidifient la membrane en diminuant les interactions de Van der Waals.
- En grande quantité, le cholestérol rigidifie la membrane en gênant la diffusion latérale

des éléments mais, en quantité adaptée, il la fluidifie et diminue la température de gel de la membrane en gênant les interactions de van der Waals.

- Le nombre de protéines : Les protéines diminuent la fluidité membranaire.
- Nature de têtes polaires influence plus ou moins sur la fluidité membranaire.

2.2. Protéines membranaires

Les protéines sont responsables de la plupart des fonctions membranaires. Elles servent entre autre, de récepteurs spécifiques, d'enzymes ou de transporteurs. Les protéines qui sont parfois de très longs polymères, possèdent une chaîne polypeptidique avec une extrémité amino-terminale (NH_2) et une extrémité carboxy-terminale (COOH). Ces polymères amphiphiles changent de forme suivant les conditions de l'environnement. La quantité et la qualité des protéines sont très variables d'une cellule à l'autre. Selon leur solubilité, des protéines occupent des positions différentes dans le double feuillet phospholipidique :

a) Protéines périphériques ou extrinsèques (Fig. 10) sont situées sur les bords de la bicouche (du côté cytoplasmique ou du côté extracellulaire)**.** Elles sont liées faiblement par des interactions hydrophiles aux têtes polaires des lipides amphiphiles, donc elles ne traversent jamais la bicouche lipidique. Ces protéines sont soit **« collées »** à la membrane, soit **ancrées** dans la membrane.

- **Les protéines collées** interagissent avec les régions polaires des protéines transmembranaires par interactions ioniques ou par des interactions hydrophobes avec les queues de lipides de l'un des feuillets.
- **Les protéines ancrées** (Fig. 11 et 12) dans la membrane renferment dans leur structure une chaîne lipidique liée de façon covalente à un acide aminé. Ainsi les protéines ancrées du côté cytoplasmique par l'intermédiaire d'un acide myristique lié à un résidu glycine ou par l'intermédiaire d'un acide palmitique lié à un résidu cystéine. D'autres sont ancrées du côté extra- cellulaire par l'intermédiaire d'un lipide glycosylé ou par l'intermédiaire d'un peptide hydrophobe.

b) Protéines intégrées ou intrinsèques (Fig. 10)**,** de caractère hydrophobe, traversent totalement les couches lipidiques. En effet, elles comportent des régions plus hydrophobes (à forte proportion d'acides aminés apolaires) et des régions hydrophiles (constituées d'acides aminés apolaires). Elles ont avec les lipides des interactions hydrophobes**.** Leurs parties hydrophobes sont enfoncée dans les lipides et s'organisent généralement sous la forme des α-hélices transmembranaires, alors que leur parties hydrophiles faisant saillaient dans le milieu extracellulaire ou hyaloplasmique **(**par exemples les protéines-canaux et les

récepteurs liés aux protéines G). Ces protéines intégrées représentent 50 à 70% des protéines membranaires et en général leurs propriétés biologiques ne s'expriment que quand elles sont associées aux lipides. Les protéines intégrées sont soit dispersées soit groupées en agrégats dans la phase lipidique. Dans ce dernier cas, des agrégats de protéines traversant la bicouche lipidique de part en part pourraient réaliser des pores hydrophiles permettant le passage des ions (ou de l'eau) à travers la membrane.

2.2.1. Caractéristiques des protéines membranaires

Les membranes plasmiques ne sont pas des édifices symétriques où les protéines périphériques sont différentes sur chacune des faces et les protéines encrées sont également enchâssées dans une des couches lipidiques et non dans l'autre. Les protéines intégrées qui traversent les deux couches lipidiques sont asymétriques sur chacune des deux faces de la membrane.

- Les protéines comme les lipides ont de grandes libertés de mouvement. En effet, la phase lipidique de la membrane est fluide. Cela signifie que les phospholipides sont mobiles et peuvent se déplacer latéralement (diffusion latérale) ou être animés de rotation (mouvement local). Cette fluidité qui dépend de la température et de la teneur en cholestérol de la bicouche, a pour conséquence directe de permettre aux protéines de se déplacer latéralement dans la membrane (diffusion latérale). Cependant, les mouvements des lipides gênent parfois les protéines et les impriment les déplacements latéraux des protéines intégrées et périphériques grâce des interactions, de ce dernier, avec les queues hydrophobes et les têtes hydrophiles des lipides, respectivement.

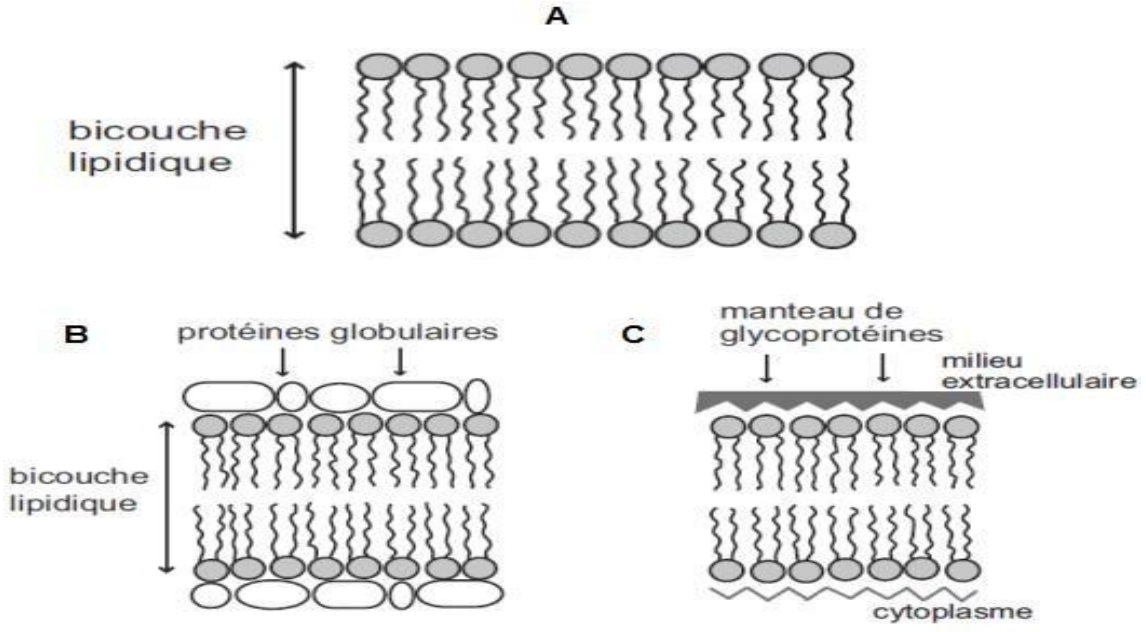


Figure 2. Modèles de membrane cellulaire. A) Bicouche lipidique (Modèle de Gorter et Grendel, 1925). B) Modèle de Danielli et Davson, 1935. C) Modèle de Robertson, 1964.

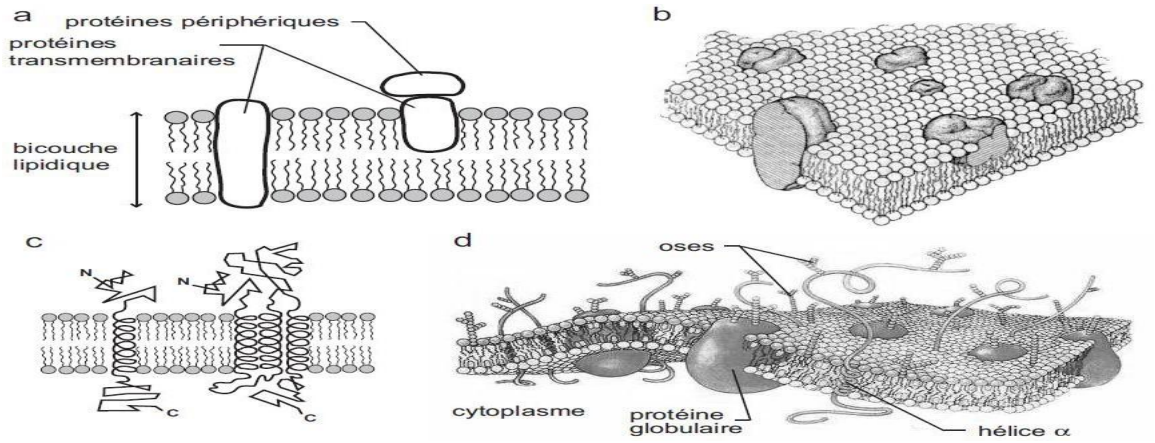


Figure 3. Modèle de Singer et Nicolson 1972. Schéma (a) 2D et (b) 3D. (c) hélices α. (d) modèle mosaïque fluide.

Tableau 1. Principaux glycérophospholipides présents dans la membrane.

Groupe ayant estérifié l'acide phosphorique	Nom du lipide	Abbreviation
–H	acide phosphatidique	PA -
–CH2CH2N+$(CH_3)_3$	phosphatidylcholine	PC 0
–CH2CH2NH3	+ phosphatidyléthanolamine	PE 0
–CH2CHNH+$_3$ COO−	phosphatidylsérine	PS -
–$CH_2CHOHCH_2OH$	phosphatidylglycérol	PG -
–$HC_6H_5(OH)_5$	phosphatidylinositol	PI -
–$CH_2CHOHCH_2$−	cardiolipine	CL -

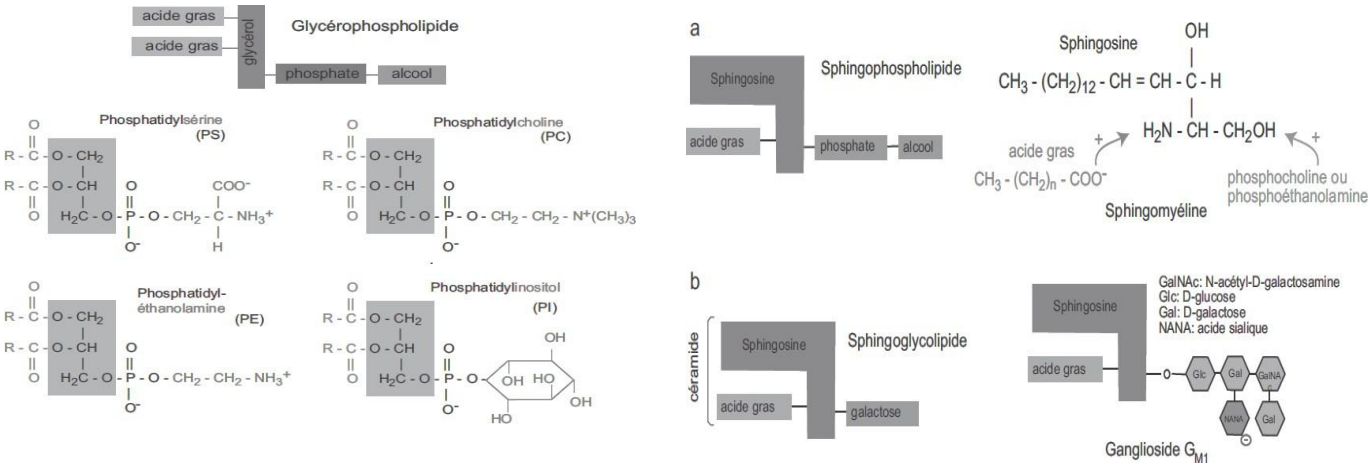


Figure 4. Exemples de glycérophospholipides et sphingolipides.

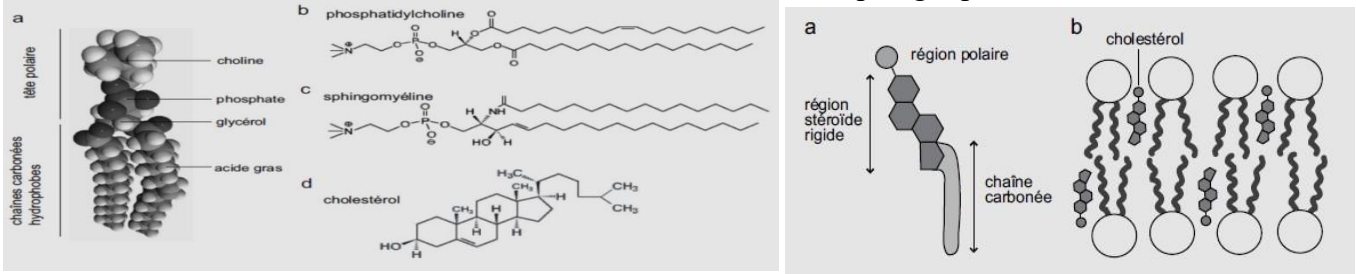


Figure 5. Structure des phospholipides et de cholestérol.

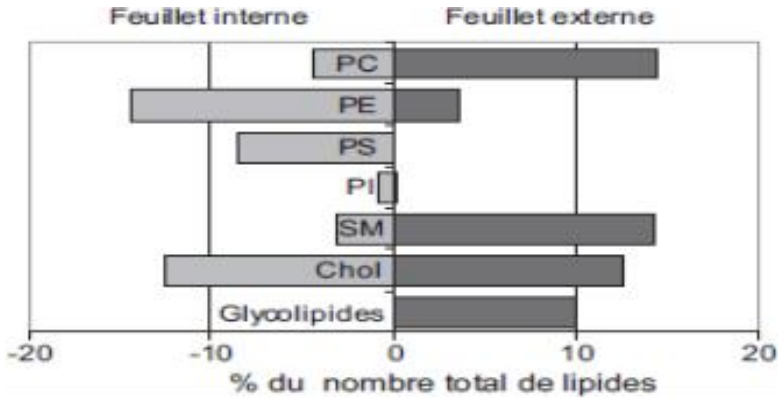


Figure 6. Composition lipidique de la membrane plasmique du globule rouge humain.

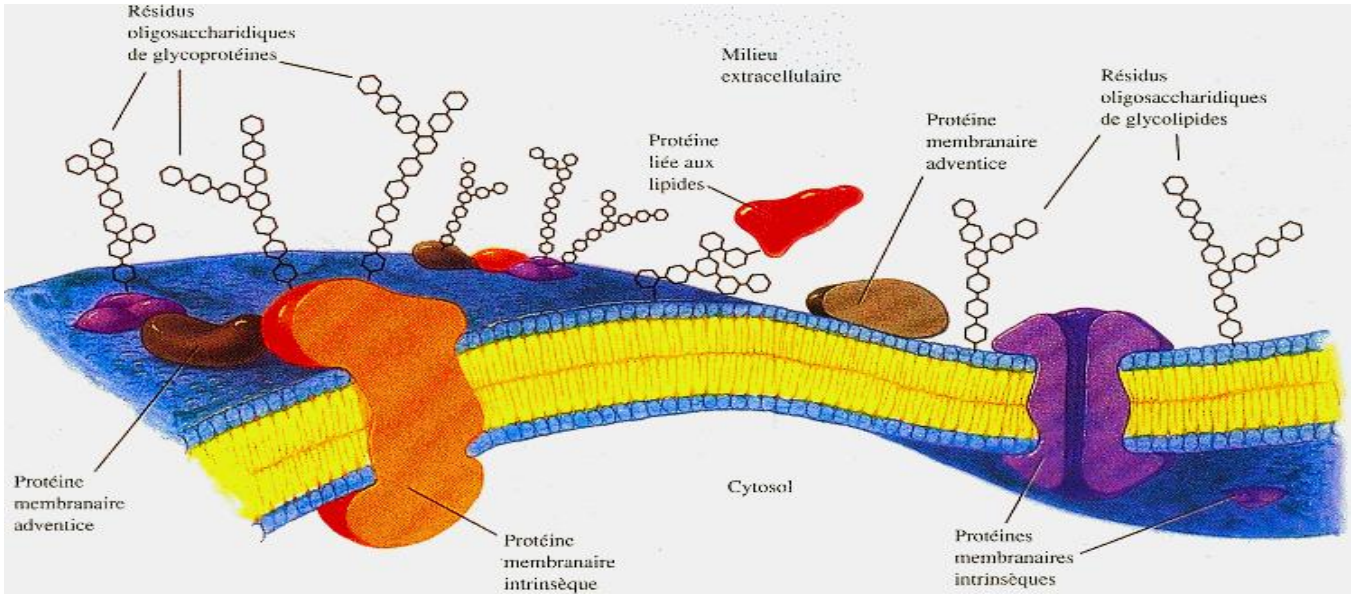


Figure 7. Architecture moléculaire de la membrane plasmique chez les cellules animales selon **SINGER et NICOLSON (1972)**.

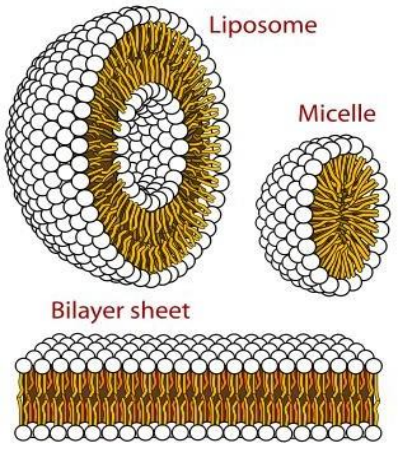


Figure 8. Auto-assemblage des molécules une lipidiques en monocouches ou bicouche.

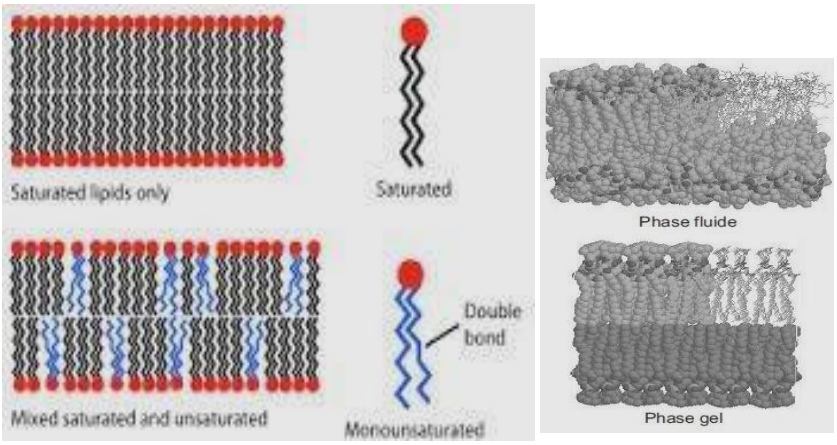


Figure 9. Transition de lipides de la phase gel à phase liquide confère à la membrane sa fluidité.

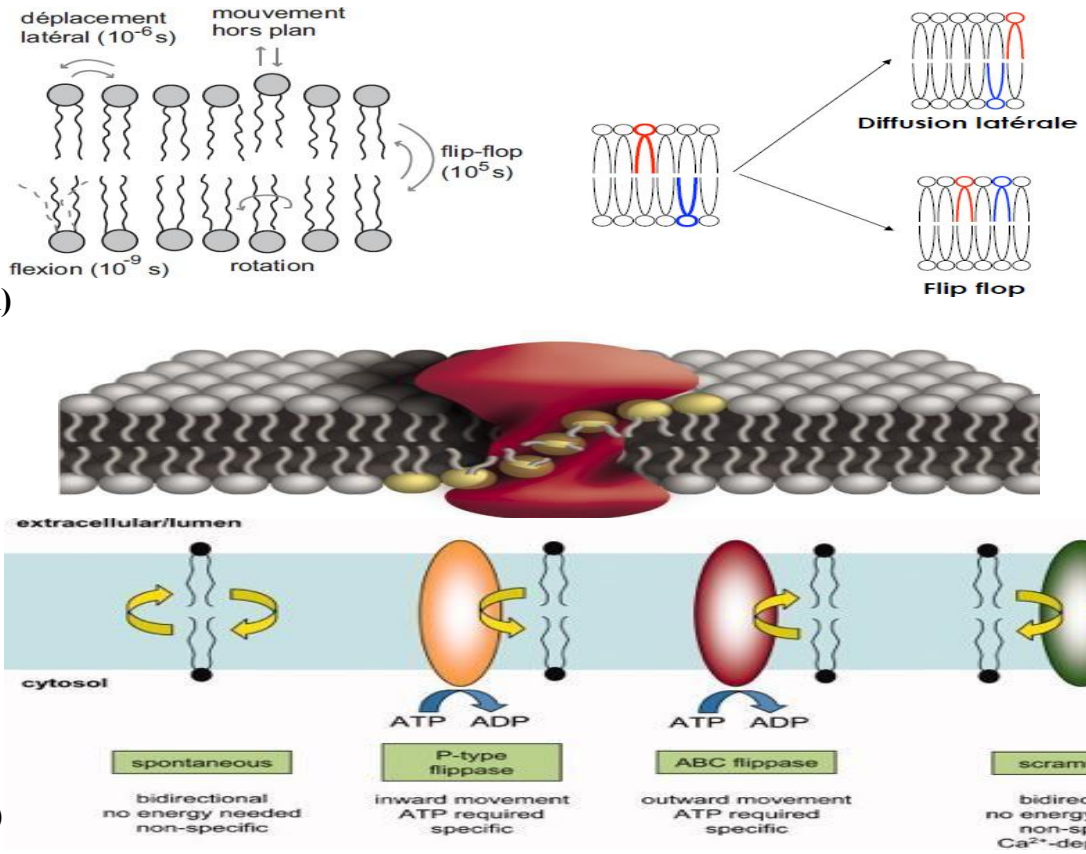


Figure 10. Mouvements de lipides au sein la membrane cellulaire. A mouvements locaux ; B diffusion latérale et transversale (Flip-Flop).

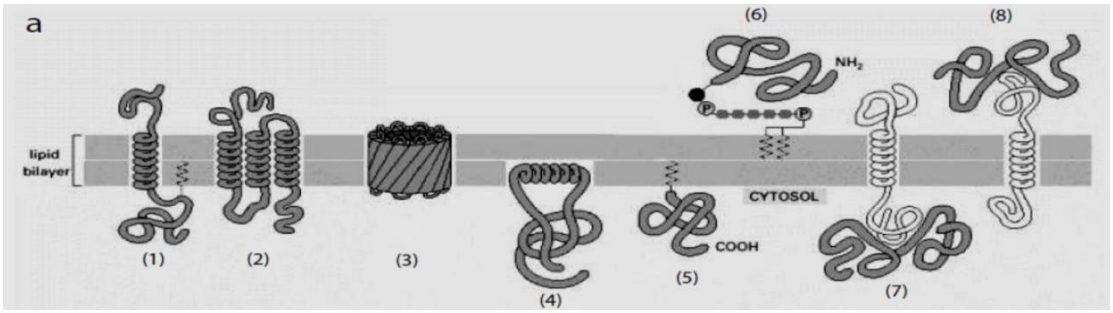


Figure 11. Association de protéines à la membrane cellulaire.

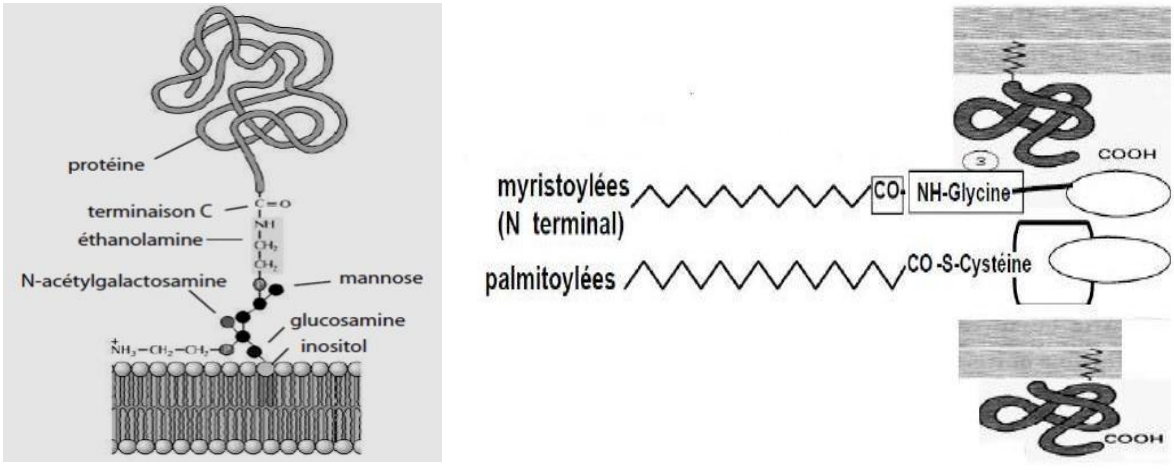


Figure 12. Ancrage de la protéine périphérique aux feuillets de la bicouche lipidique membranaire.

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction

I. Cytosquelette et contraction musculaire

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction (Cytosquelette et contraction musculaire)

1. Introduction

Le cytosquelette est l'ensemble de structures filamenteuses présentes dans le cytoplasme, il va avoir des rôles important dans la physiologie cellulaire. il intervient dans le maintien de la forme de la cellule mais aussi dans les déplacements cellulaires, dans la signalisation, dans le transport de certaines molécules, dans le transport des vésicules et de certains organites (Fig. 37).

Cet ensemble de structures filamenteuses cytoplasmique semble avoir des rôles importants dans la physiologie cellulaire. Le cytosquelette intervient dans le maintien de la forme de la cellule mais aussi dans les déplacements cellulaires, dans la signalisation, dans le transport de certaines molécules, dans le transport des vésicules et de certains organites.

Il en existe trois sortes (Fig. 38):

i. les microfilaments d'actine de 6 à7 nm du diamètre
ii. les microtubules de 25 nm du diamètre
iii. les filaments intermédiaires du 8 à 10nm de diamètre.

2. Protéines cytosquelettiques

2.1. Microtubules

Le microtubule (MT) est une structure tubulaire de 24 à 25 nm de diamètre, constituée de tubulines sous deux formes, α et β. Ces deux sous unités s'assemblent pour former un hétérodimère de tubuline de 8 nm, capable de lier le GTP (Fig. 38). Seule la sous unité β est capable d'hydrolyser le GTP en GDP. Les hétérodimères s'associent à leur tour pour former des protofilaments. Enfin, 13 protofilaments s'associent entre eux pour former le microtubule.

La structure en tube creux est bien visible sur une coupe transversale (Fig. 39). Le microtubule est dynamique et il se croit souvant via le extrémité (-); Son instabilité varie en fonction de l'état physiologique de la cellule (Fig. 40).

2.1.1. Molécules interférant avec les microtubules

2.1.1.1. Protéines stabilisant les microtubules

Les microtubules s'associent avec des protéines de stabilisation, les MAPs (Microtubule Associated Proteins). Les MAPs ont donc un rôle dynamique où elles permettent la constitution de faisceaux plus ou moins serrés de microtubules dans les cellules (Fig. 41). Elles existent dans toutes les cellules, mais

les mieux étudiées sont celles rencontrées dans le neurone, on peut citer ici :

- la MAP_2 qui joue un rôle structural et elle est responsable de la construction de faisceaux lâches et la protéine Tau qui permet de la formation de faisceaux denses (Fig. 41).

2.1.1.2. Protéines déstabilisant les microtubules

2.1.1.3. Moteurs moléculaires qui servent de rails pour le déplacement des éléments à l'intérieur de la cellule qui sont les kinésines et les dynéines ATPasiques (Fig. 42).

A) Les kinésines classiques

Les kinésines sont présentes dans tous types cellulaires, à tous stades de développement et dans tous les organismes cellulaires testés. La kinésine est un dimère qui renferme deux têtes, contenant chacune un domaine d'hydrolyse de l'ATP (à activité ATPase), constitue le lien entre le complexe (protéine motrice-charge) et le microtubule. La queue de cette protéine sert d'un domaine de liaison de l'élément à transporter.

- Elles déplacent les éléments le long du tubule de l'extrémité – vers l'extrémité +, en effectuant un « pas » de 8 nanomètres au cours d'un intervalle du temps de l'ordre de la microseconde. L'interaction avec l'élément à transporter – une vésicule, par exemple – n'est pas directe mais nécessite la présence d'un complexe protéique adaptateur et d'un récepteur à ce complexe sur l'élément lui-même.

B) Les dynéines

Le mécanisme d'action des dynéines est le même que celui des kinésines classique mais la dynéine déplace de l'extrémité (+) vers l'extrémité (-). Les déplacements les plus longs comme les déplacements des vésicules sécrétoires vers la périphérie utilisent les microtubules comme des rails, alors que les déplacements courts, proches de la membrane cytoplasmique, se font par l'action des microfilaments d'actine.

2. 3. Filaments intermédiaires

Les filaments intermédiaires sont des filaments protéiques, de forte résistance mécanique, ayant un diamètre intermédiaire entre les microfilaments d'actine et les microtubules (8 à 10 nm). On les trouve dans le cytoplasme des cellules, au niveau des noyaux (Fig. 44). Par marquage, ces structures sont visibles sous forme de filaments reliant la membrane nucléaire à la membrane cytoplasmique. Ils ont un rôle de soutien, de résistance mécanique à l'intérieur de la cellule comme ils peuvent s'associer à des jonctions cellule- MEC dans ce que on appelle les hémidésmosomes et celle Cellule-cellule ou les désmosomes, en présence des plaques protéiques intermédiaires.

2.3.1. Structure

Les filaments intermédiaires se forment des protéines fibreuses possédant des extrémités C et N ter différentes. La partie centrale est formée d'une séquence répétitive de 7 aa. Chaque molécule

s'associe avec une autre de même type pour former un dimère. Puis, les dimères s'associent de façon antiparallèle et avec un décalage pour former un tétramère. L'assemblage des tétramères constitue le protofilament, non polarisé. Enfin, 8 protofilaments s'associent pour constituer le filament intermédiaire (Fig. 43).

2.3.2. Molécules constituant les filaments intermédiaires

A) Cytokératines

- Il s'agit 21 éspèces qui constituent les filaments intermédiaires cytoplamiques sous forme des homodimères. Elles sont très abondantes dans les cellules épithéliales (Tableau 4).

B) Classe de la vimentine

On la trouve dans les cellules d'origine endodermique, comme les fibroblastes. Ces molécules vont former des filaments d'homopolymères ou d'hétéropolymères. Ces filaments intermédiaires ne s'associent jamais avec les filaments de cytokératine (Tableau 4).

C) Neurofilaments

Ce sont les filaments intermédiaires que l'on trouve dans les neurones ; ils sont constitués de trois molécules de faible, moyen et haut poids moléculaire (Tableau 4).

D) Lamines

Elles se trouvent exclusivement au niveau nucléaire près de l'enveloppe nucléaire afin de maintenir fortement la bonne structuration de cette enveloppe (Tableau 4).

2.4. Microfilaments ou filaments d'actine

2.4.1. Polymérisation / dépolymérisation d'actine

Les microfilaments ont un diamètre de 6 à 7 nm. Il existe trois formes d'actine : l'actine α dans les cellules musculaires mais il existe aussi d'autre isoformes qui sont les actines β et γ dans les autres cellules. L'actine se présente sous forme d'une protéine globulaire inactive, l'actine G se polarise en actine filamenteuse avec un site de fixation de l'ATP (Fig. 45). L'ATP se fixe à l'actine G et permet sa polymérisation au filament d'actine F en présence du Mg^{+2}. Les molécules d'actine G s'associent pour former deux brins qui s'enroulent l'un autour de l'autre, constituant l'actine F, l'actine G étant polarisée. Dans la cellule, l'actine est associée aux nombreuses protéines, cette association régule la alors la quantité intracellulaire du filament.

La molécule d'actine F présente une extrémité +, où la polymérisation est rapide et une extrémité – où la polymérisation est 5 à 10 fois plus lente. Progressivement l'ATP va être hydrolysée en ADP et l'actine va se dissocier du filament.

Actine G + ATP ⟶ Actine G – ATP ⟶ Actine G – ADP + Pi

2.4.2. Homéostasie des MF

A) Facteurs de régulation

L'homéostasie des microfilamant d'actine est assurée par **Profiline et Thymosine** qui sont des facteurs responsables de la régulation de la quantité d'actine F dans certaines régions données du cytoplasme. La Profiline permet la mobilisation rapide de l'actine pour l'élongation. Par contre, l'association de deusième protéines avec le microfilament empêche la polymérisation et permet de conserver une réserve d'actine G disponible dans le cytoplasme.

Les microfilaments sont stabilisés par leurs extrémités, ce qui permet un contrôle de la longueur des molécules d'actine F par l'association avec les protéines de coiffe. Selon le type cellulaire, ces protéines peuvent s'associer à l'extrémité + du microfilament et stabiliser le filament (**Cap Z**) ou l'extrémité – (**la tropomoduline**). Par ailleurs, des protéines de coupure clivent les microfilaments en petits fragments ce qui transforme la structure de gel en structure de solution semi-liquide (transition gel-sol). Elles sont les gelsoline, séverine, fragemine (Tableau 5).

B) Protéines d'association : faisceaux et réseaux (assemblage de microfilaments)

Elles constituent des ponts entre les microfilaments par l'intermédiaire de deux zones d'ancrage. Ces protéines permettent la constitution de différents types de faisceaux et l'espaces entre les microfilaments sont plus ou moins importants en fonction de la longueur de la protéine : la villine et la fimbrine sont des protéines de pontages courtes, l'α- actinine est longue. La formation de faisceaux est due à la filamine, qui crée un réseau tridimensionnel dans le cytoplasme et donne un aspect de gel. D'autres permettent l'ancrage de l'actine au niveau du cortex cellulaire comme la spectrine (Tableau 5).

Il s'agit des déformations de la cellule ou de ses déplacements grâce le glissement d''actine polymérisé sur ces protéines motrices qui constituent des **moteurs moléculaires** assurant la contraction et les mouvements de microfilaments. Ces protéines sont tropomyosine, myosine II et myosine I, V.

2.4.3. Réponse du cytosquelette aux stimuli et son rôle dans l'adhésion focale

À côté de son rôle architectural, le cytosquelette possède un grand nombre de fonctions dynamiques. En réponse aux stimuli chimiques et mécaniques, le cytosquelette participe dans:

- Mouvements cellulaires : les déformations du cytosquelette favorisent les mouvements internes des organites, des vésicules...etc. ou leur déplacement. Ces organites se déplacent sur les microtubules grâce à des moteurs moléculaires assurant en outre leur positionnement ou remorcage contôlé en fonction des besoins physiologiques de la cellule. Les mouvements des vésicules dans la zone corticale, au cours de l'endocytose, s'effectue à l'aide de la polyactine qui révèle ses extrémités + vers la vésicule. La polymérisation de l'extrémité + du microfilament pousse la

vésicule sur une courte distance ; le relais est ensuite pris par les microtubules. Elle intervient également dans la translocation et le déplacement des organites intracellulaires. La cyclose présente l'un de ces mécanismes chez les végétaux.

- les cellules mobiles utilisent la polymérisation de l'actine pour se mobiliser et migrer dans le liquide interstitiel vers les tissus cible. C'est le cas également de phénomène fréquent lors de l'embryogenèse, lors des déplacements des cellules isolées (cellules embryonnaires mobiles, cellules tumorales, cellules animales en culture, amibes…) via la formation des lamellipodes ou des pseudopodes.

- Les microfilaments participent aussi à la formation des jonctions stables de type *zonula adhérens.* En effet, diverses structures à base d'actine sont utilisées, à l'intermédiaire des boutons protéiques (les protéines de plaques) qui assurent le lien entre le domaine cytoplasmique des intégrines et les microfilaments d'actine. Cela conduit à l'établissement des contacts focaux leur permettent de s'adhérer et de s'accrocher transitoirement au support et servent de point d'appui au niveau de la matrice extracellulaire (MEC). Ces adhésion focales font intervenir alors différentes voies de signalisation qui repondent aux stimuli chimiques en impliquant des interactions intégrines (comme intégrines α_5-β_3)-protéines matricielles.

-Les déformations cellulaires *via* la polymérisation d'actine est le facteur principal lors de la contraction musculaire, le battement cardiaque et les mouvements des viscères (contraction gastrique, intestinale et la crise bronchique…etc.) ou lors du repliement des épithéliums.
- Les microvillosités au pôle apical sont des expansions de la membrane contenant 20 à 30 filaments d'actine associés en faisceaux. Ces filaments sont reliés entre eux par la villine et la fimbrine. Le rôle de ces microvillosités est d'augmenter la surface d'échange avec le milieu extracellulaire.

- Cytocinèse : à la fin de la mitose lors de la division cellulaire, un anneau de filaments d'actine se constitue permettant de séparer les deux cellules filles et de la mise en place de l'appareil mitotique en mobilisant toute la tubiline interphasique et favorisant la bonne séparation des chromatides soeurs (en cas de la méiose, c'est la séparations des chromosomes homologues). D'autres filaments d'actine facilitent la répartition des constituants cytoplasmiques entre ces cellules filles à produire, autrement dit la cytodierèse .
Les structures locomotrices spécialisées : les cils et les flagelles, qui sont rencontrés chez les Protistes ou chez de nombreuses cellules animales (épithéliums bronchique et de l'oviducte, ou spermatozoïdes, par exemple), sont constitués de microtubules organisés en axonèmes

2.5. Myosines

- Elles ont la propriété d'hydrolyser l'ATP après activation.

1) Les myosines conventionnelles

- La myosine de classe II, de taille de 150 nm de la cellule musculaire intervient dans les phénomènes de contraction. Elle est une grande protéine filamenteuse formée de deux sous unités : deux chaînes de méromyosine, dite lourde (environ 200 kDa chacune), et de quatres chaînes légères (environ 20 kDa chacune) (Fig. 46). Chaque chaîne lourde présente une structure tertiaire plutôt globulaire ayant une activité ATPasique à l'extrémité N-ter, tandis que les deux chaînes lourdes enroulées en formant une queue allongée de 130 nm dans l'extrémité C-ter. Elle est faite de portant chacune une tête globulaire. Ces molécules s'associent entre elles et constituent des filaments ; l'association est bipolaire. Plusieurs centaines de molécules de myosines II s'assemblent pour former un filament épais. Les parties caudales de ces molécules sont rassemblées parallèlement. Les têtes globulaires dépassent en périphérie de ce filament et sont donc disponibles pour pouvoir se fixer aux filaments d'actine. Ces filaments interagissent avec l'actine et le déplacement des têtes de myosine génère la contraction musculaire.

2) Les myosines non conventionnelles

- La myosine de classe I est constituée d'une seule tête à activité ATPasique et d'une queue relativement courte. Ces myosines ne produisent pas de filaments et n'interviennent pas dans la contraction cellulaire, mais dans des phénomènes de contraction intracellulaire (Fig. 46).

3) Exemples d'interaction myosine – actine

3.1) Phénomènes liés aux myosines non conventionnelles

- Les myosines non conventionnelles (myosine de type I) interviennent dans les déplacements intracellulaires. Ce type myosines fixe une structure membranaire de type vésicule et interagit avec le filament d'actine par sa tête globulaire, permettant son déplacement vers l'extrémité + du microfilament. C'est le moyen de transporter des vésicules sur de courtes distances et proches de la membrane (Tableau 5).

3.2) Phénomènes de contraction liés aux myosines conventionnelles

- Dans la contraction de la cellule musculaire striée squelettique, actine et myosine sont arrangées en sarcomères (Fig. 51). Lors de la contraction les filaments d'actine et de myosine glissent les uns sur les autres, entraînant le raccourcissement du sarcomère et la contraction de l'ensemble de la cellule (Tableau 5).

- Mécanisme de réparation tissulaire : le déplacement des fibroblastes utilise les microfilaments organisés sous forme de fibres de stress aboutissant à leur extrémité, à des structures d'attache au support ou points de contact focaux. La fixation se fait par l'intermédiaire d'intégrines, comme le récepteur de la fibronectine dans les fibroblastes. Les microfilaments sont reliés aux intégrines par des complexes protéiques.

3. Contraction musculaire

Myocyte ou fibre musculaire est une cellule musculaire de forme très allongée dont les extrémités sont constituées de filaments de collagène. Chaque fibre musculaire est en contact avec une fibre nerveuse qui commande son activité. La fibre musculaire a des propriétés fondamentales ;

-l'excitabilité sous l'action stimulatrice de la fibre nerveuse.

-la contractilité et, résultat ultime de la stimulation. Lorsqu'une fibre musculaire se contracte, sa longueur diminue, ce qui génère un mouvement de rapprochement de ses extrémités.

- Extensibilité: faculté d'étirement. Lorsqu'elles se contractent, les fibres musculaires raccourcissent, mais lorsqu'elles sont détendues, on peut les étirer au-delà de leur longueur de repos

-Elasticité : possibilité pour les FM de se raccourcir et de reprendre leur longueur de repos lorsqu'on les relâche.

3.1. Myofibrilles

Les myofibrilles sont les fibres contractiles, actine et myosine, localisées à l'intérieur de la cellule musculaire. Une myofibrille est composée de zones plus sombres et de zones plus claires. Les zones plus sombres sont en fait des filaments de protéines appelé myosine et les zones plus claires sont des filaments de protéines appelé actine associés à de la tropomyosine et de la troponine. En coupant la myofibrille entre deux zones claires, on obtient une unité contractile, le sarcomère. Vus en coupe longitudinale des filaments fins sont attachés de part et d'autre d'un matériel protéique (le disque Z) comprenant en particulier de l'α-actinine, probable protéine d'ancrage des filaments d'actine (Fig. 47-49).

L'organisation se révèle extrêmement régulière où de nombreux sarcomères sont alignés les uns à la suite des autres pour former une myofibrille. De façon remarquable, les sarcomères des différentes myofibrilles sont situés au même niveau selon l'axe longitudinal. La contraction musculaire est alors assurée par l'interaction des filaments minces d'actine avec les filaments épais de myosine (Fig. 50).

Chaque myofibrille est entourée par du reticulum sarcoplasmique (reticulum endoplasmique musculaire) selon une organisation rigoureuse. A intervalles plus ou moins réguliers, le réticulum sarcoplasmique émet des protubérances appelées citernes terminales. A ces niveaux se trouvent également des invaginations transverses de la membrane cytoplasmique appelées tubules T. On trouve donc un tubule transverse en étroite association avec deux citernes terminales, formant ce que l'on appelle une triade. Cette organisation joue un rôle important dans le couplage excitation-

contraction (Fig. 47-49).

3.2. Actine musculaire

L'actine monomérique (ou actine G pour Globulaire) est une molécule globulaire de 42 kDa pouvant polymériser pour former des filaments (actine F pour Filamenteuse). Les filaments d'actine sont composés de deux chaînes linéaires qui s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une double hélice (Fig. 50).

La tropomyosine est une protéine allongée homodimèrique ou hétérodimèrique, Chaque monomère étant constitué de 284 acides aminés adoptant une structure en hélice alpha s'enroulant l'une autour de l'autre pour former une superhélice. Elle va se lier à l'actine en se logant au creux des sillons de la double hélice formée par l'actine. A l'état de repos, les molécules de myosine (voir les filaments épais ci-dessous) sont également en contact avec la tropomyosine (Fig. 50).

A chaque extrémité d'une molécule de tropomyosine, soit un interval correspondant à 7 molécules d'actine, une molécule de troponine vient se lier avec la tropomyosine. La troponine est une molécule composée de 3 chaînes respectivement dénommées troponine-T, troponine-I et troponine-C (Fig. 50). Chaque chaîne possède une fonction différente :

• la troponine-T est responsable de la liaison troponine-tropomyosine ;

• la troponine-I possède une activité inhibitrice de l'activité ATPasique de la myosine en absence du ca^{+2} ;

• la troponine-C possède 4 sites de fixation pour le ca^{+2} qui, lorsqu'ils sont occupés, lèvent l'action de la troponine I (Tableau 5).

4. Implication du cytosquelette dans les voies de signalisation cellulaire (exemple: Couplage excitation - contraction musculaire)

L'évènement déclenchant de la contraction musculaire est une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium. Au repos, cette concentration est d'environ 0,1 µmol.L-1. Lors d'une stimulation, cette concentration peut augmenter jusqu'à 0,1 mmol.L-1 ; soit une augmentation d'un facteur 1000. Le couplage excitation - contraction correspond aux mécanismes permettant cette forte augmentation. Dans les muscles squelettiques, cette augmentation est majoritairement due à la libération massive d'ions calcium stockés dans le reticulum sarcoplasmique (Fig. 52).

L'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison nerveuse d'un neurone moteur déclenche la libération du neuromédiateur (de l'acétylcholine) dans la fente synaptique. Après diffusion dans l'espace intersynaptique, l'acétylcholine va se lier à son récepteur spécifique, le récepteur

nicotinique de l'acétylcholine AcRc. Celui-ci est un récepteur canal cationique ouvert par la présence de son ligand. Son ouverture entraîne la dépolarisation locale de la membrane post-synaptique musculaire. Une vague de dépolarisation propagée sur tout le sarcolème (membrane plasmique musculaire) correspondant à un potentiel d'action musculaire. Cette propagation est due à l'ouverture de canaux sodiques et calciques voltages dépendants (Fig. 52).

Des canaux calciques appelés récepteurs aux dihydropyridines (DHPR) au niveau de Tubules T sont également impliqués en augmentant la concentration intracellulaire lorsqu'ils sont stimulés par la vague de dépolarisation membranaire. L'ouverture des DHPR va entraîner l'ouverture d'un récepteur à la ryanodine ionotropique calcique RyR favorisée par le calcium et l'ATP. On trouve le RyR sur la membrane des citernes terminales du reticulum sarcoplasmique (Fig. 52).

L'ouverture des récepteurs de la ryanodine permet un relargage massif du calcium stocké entraînant une élévation très importante de sa concentration cytoplasmique, et ce à proximité immédiate des myofibrilles.un influx de calcium extracellulaire de ces ions.

Lorsque la troponine C n'est pas liée à du calcium (et en présence de troponine T et de tropomyosine), la troponine I inhibe l'interaction actine-myosine en faisant occuper par la tropomyosine le site d'interaction de la myosine situé sur l'actine. La liaison de calcium sur la troponine C entraîne un changement de conformation de la troponine, ce qui déplace légèrement la tropomyosine qui lui est liée, démasquant ainsi les sites de liaison actine-myosine. On a donc une levée de l'inhibition de la liaison actine-myosine (Fig. 53).

Après démasquage des sites de liaison de la myosine portés par l'actine en présence de calcium, les têtes de myosine couplée à de l'ADP et du phosphate inorganique (Pi) vont se lier à l'actine. Le départ du phosphate inorganique, puis de l'ADP, va stabiliser la liaison actine-myosine et l'angle que fait la tête de myosine avec sa queue alongée va diminuer de 90° à 45°. Ce changement de conformation stimulée par la libération de l'ADP et du Pi va entraîner un mouvement relatif entre filaments fins et filaments épais, les deux disques Z se rapprochent, ce qui correspond à un raccourcissement du sarcomère donc une contraction musculaire. La fixation d'une molécule d'ATP sur la tête de myosine entraîne la dissociation de la liaison actine-myosine. Enfin l'hydrolyse de cet ATP en ADP + Pi entraîne un changement de conformation de la myosine (l'angle formé par la tête et la queue de myosine revient à sa valeur initiale). Au final, la tête de myosine s'est donc déplacée vers l'extrémité "plus" du filament d'actine (située côté strie Z) (Fig.53).

La contraction musculaire est provoquée par une augmentation de la concentration en calcium intracellulaire, le relâchement est donc obtenu par un retour à la concentration initiale. Le retour à la situation initiale est rapidement obtenu par l'action convergente de trois phénomènes :

1. La fermeture rapide des canaux calciques

2. La liaison du calcium sur différentes protéines (dont la troponine)

3. Le pompage actif vers la lumière du reticulum sarcoplasmique par des pompes ATPases calcium-dépendantes.

On estime que le temps nécessaire pour ramener le taux de calcium intracellulaire à sa valeur de repos est de l'ordre de 30 ms. La concentration en calcium sera diminuée, et une dissociation du calcium lié à la troponine C se ferrait, ceci entraînant le rétablissement de l'inhibition exercée par la troponine I sur la liaison actine-myosine. En conséquence, le muscle se relâche.

Conclusion

Dans le mécanisme assurant la contraction musculaire, l'élément cléf de la régulation est l'ion calcium. Mais ce qui est frappant, c'est de voir à quel point l'organisation ultrastructurale est essentielle dans le fonctionnement de cette cellule : triades permettant la libération massive d'ions calcium; organisation des sarcomères permettant le raccourcissement de la cellule; sans même parler de l'organisation ultrastructurale de la jonction neuromusculaire. lorsque le muscle se contracte, une demande qui doit être compensée par une production mitochondriale équivalente, de façon à éventuellement soutenir une contraction prolongée.

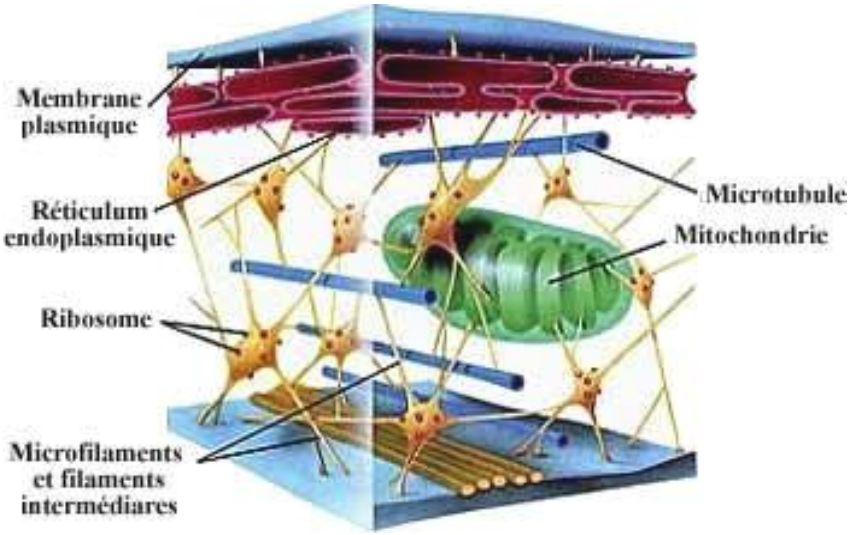


Figure 36. Ultrastructure du cytosquelette.

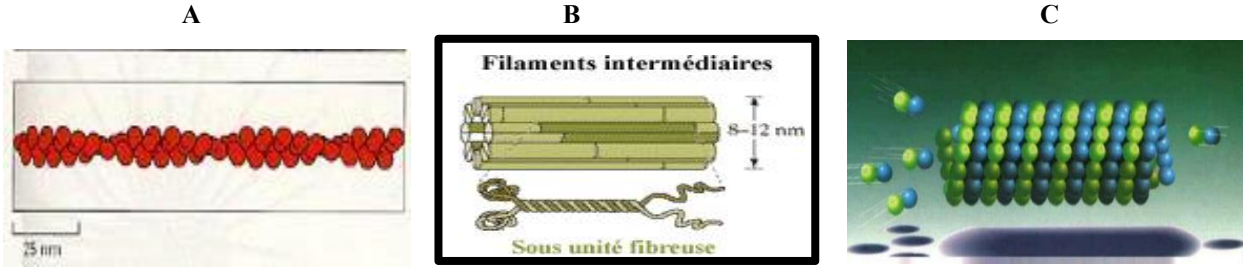


Figure 37. Différents types de filaments cytosquelettiques. A microfilament d'actine. B filament intermédiare. C microtubule.

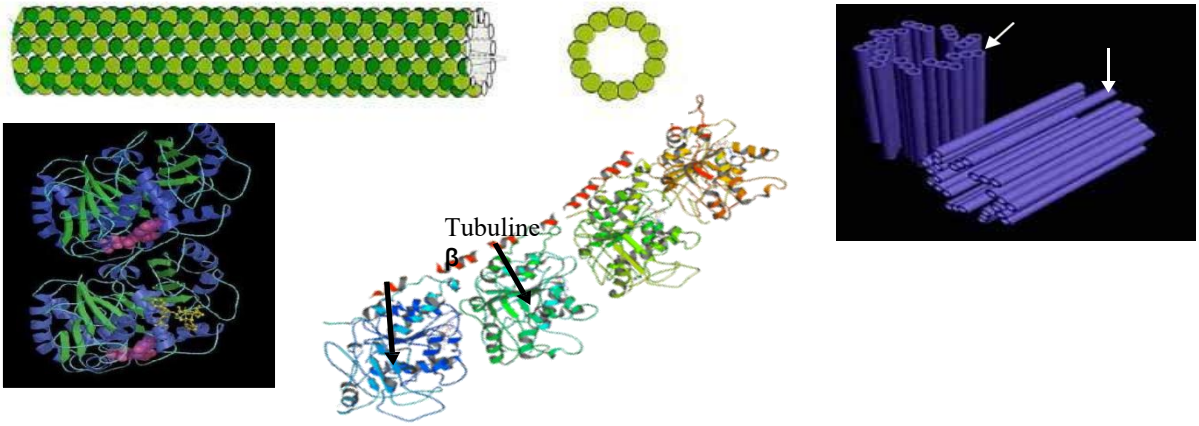


Figure 38. Organisation de microtubules et structure de tubuline.

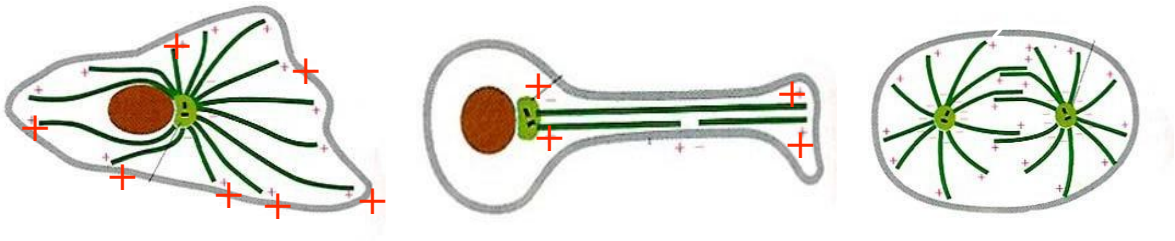


Figure 39. Élongation asymétrique de microtubule avec les extrémités (+) et (-).

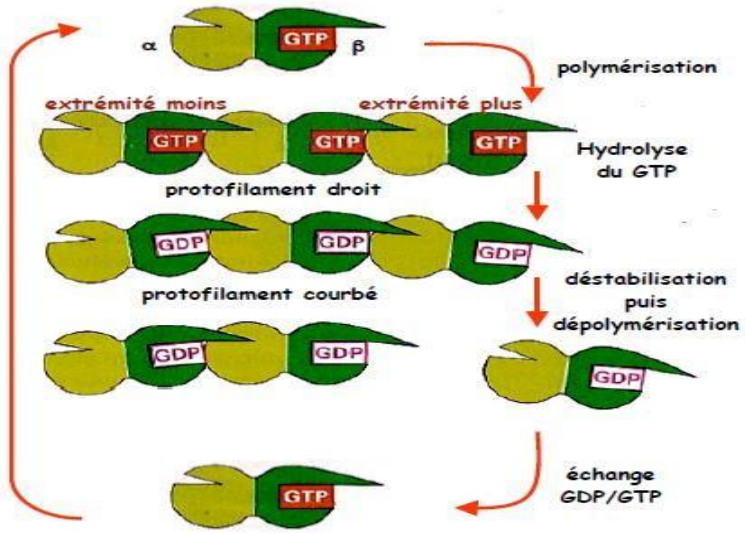


Figure 40. Régulation de croissance-dépolymérisation de microtubule.

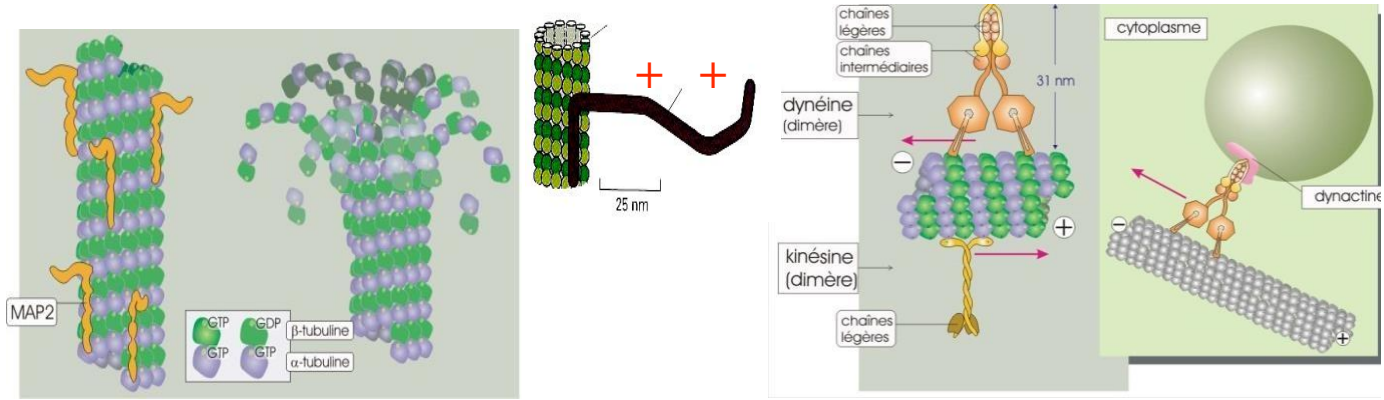


Figure 41. Protéines stabilisatrices associées au microtubule MAPs.

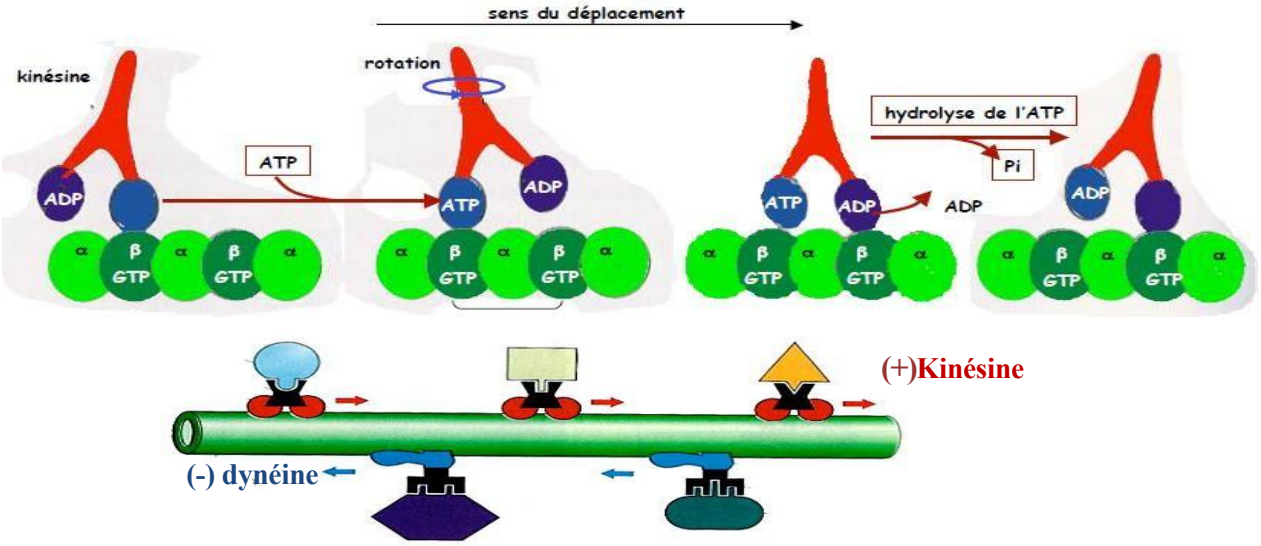


Figure 42. Déplacement des moteurs moléculaires kinésines et dynéines.

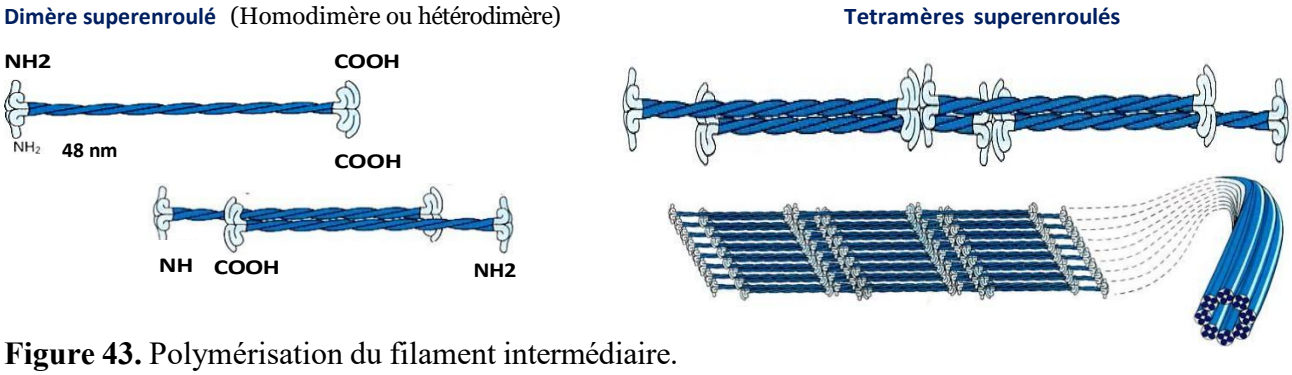


Figure 43. Polymérisation du filament intermédiaire.

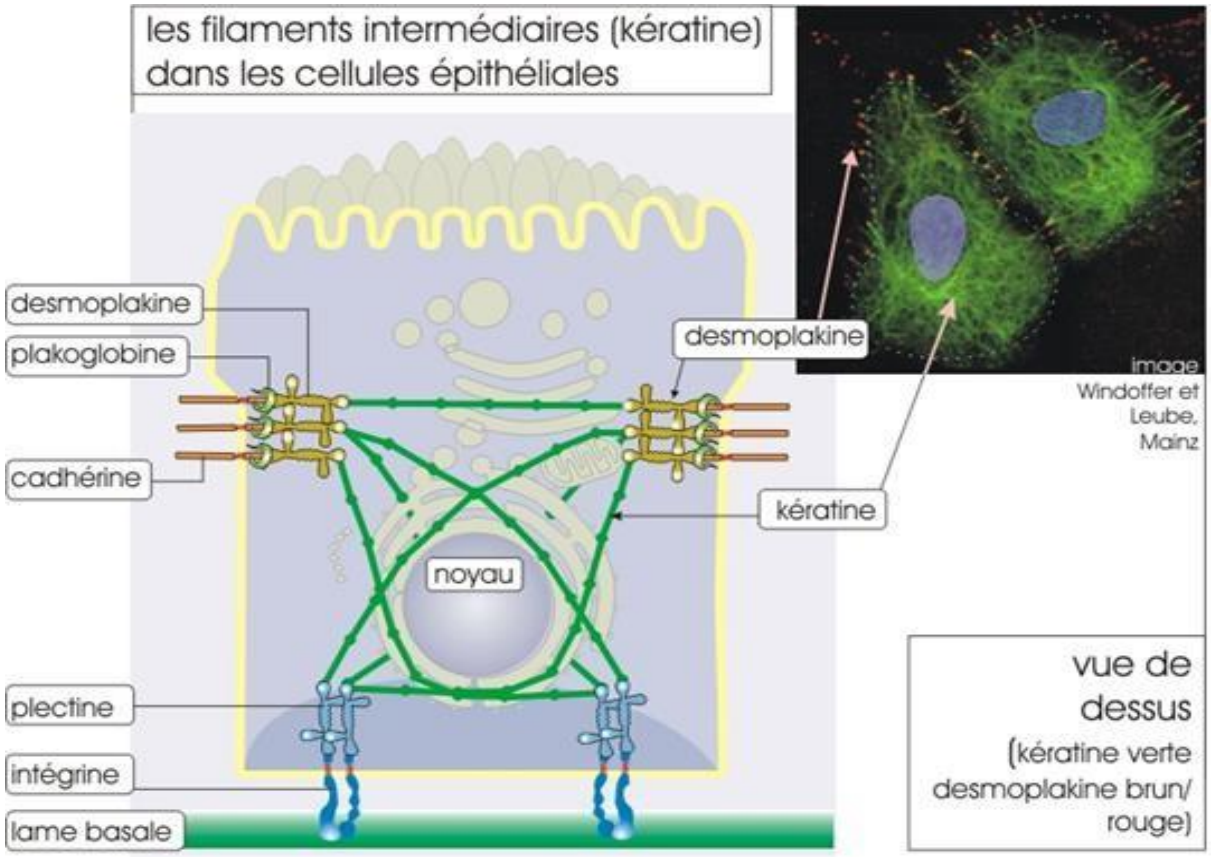


Figure 44. Organisation cellulaire de filaments intermédiaires.

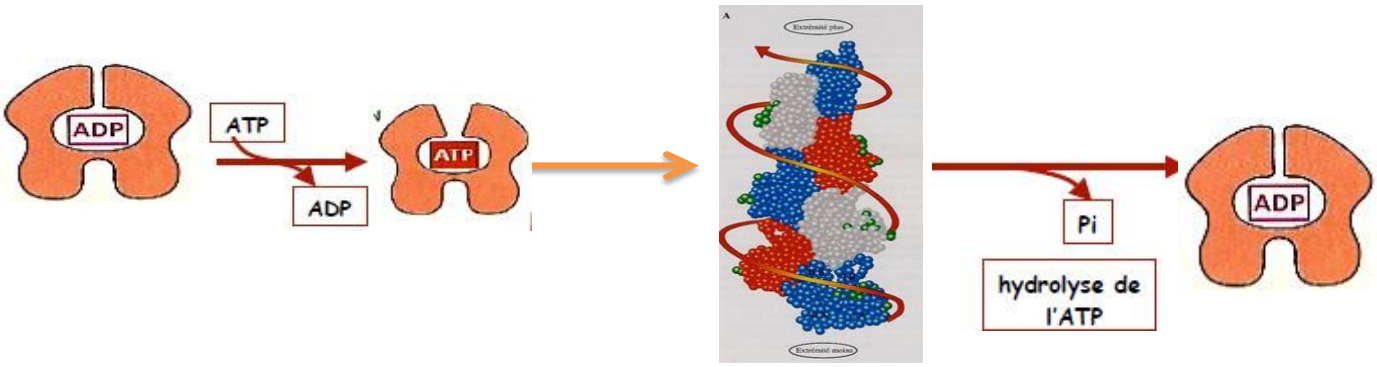


Figure 45. Cycle d'assemblage (polymérisation) et de dégradation (dépolymérisation) de l'actine F.

Tableau 4. Famille de protéines intermédiaires et leur localisation tissulaire.

Famille	Structure	localisation
Kératines (21 espèces) Vimentine Protéines de neurofilament Lamines nucléaires		• Epithéliums • Cellules d'origine endodermique • Cellules nerveuses • Lamina nucléaire

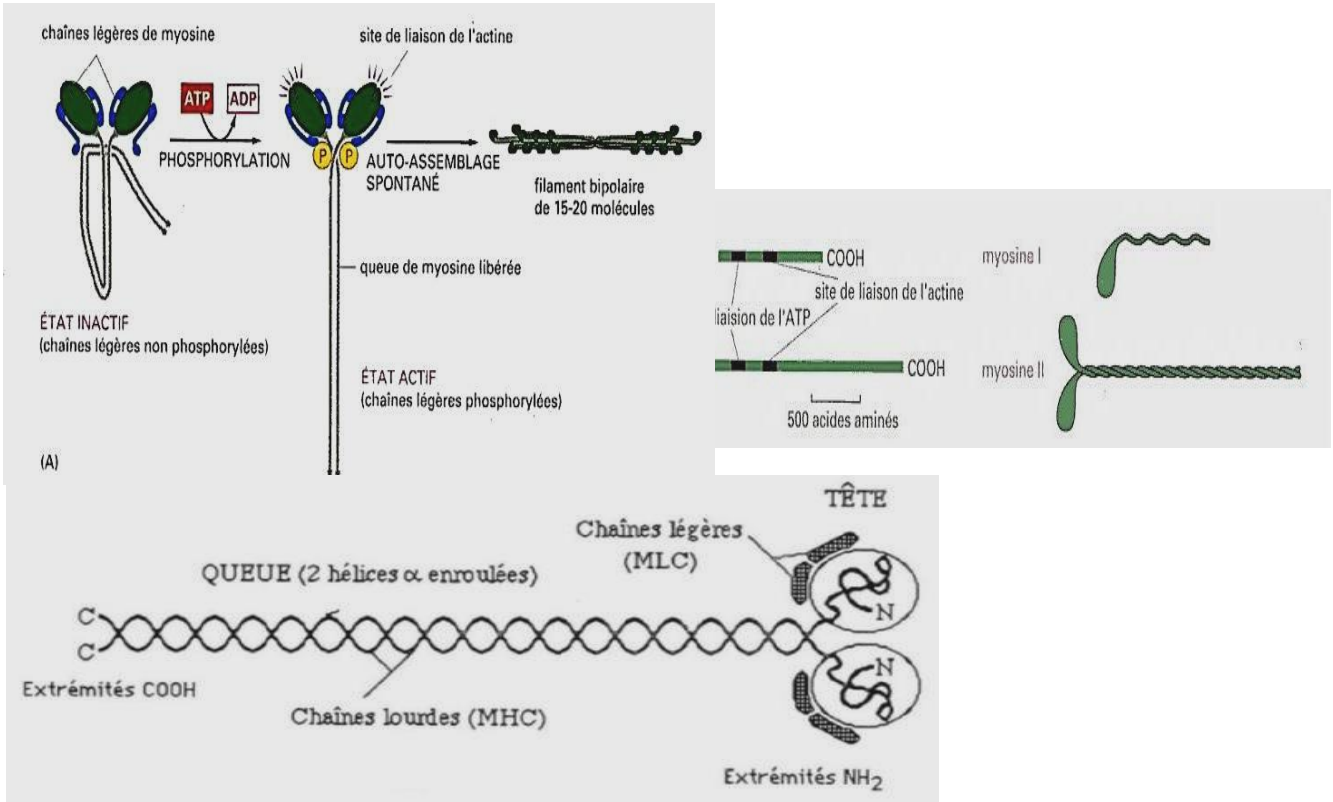
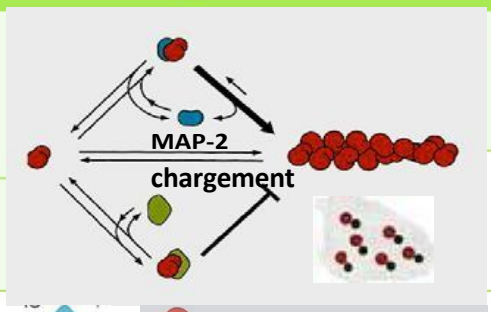
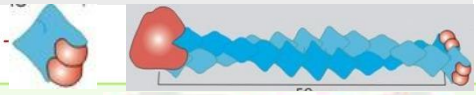
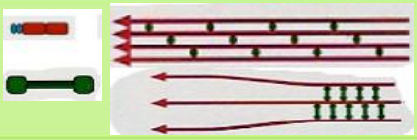
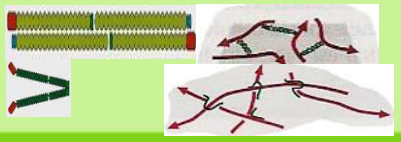
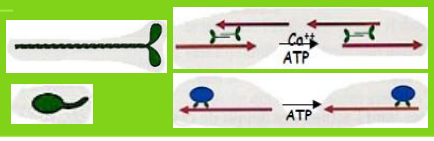


Figure 46. Structure et Assemblage de la myosine de type II.

Tableau 5. Nombreuses protéines régulatricse associées au microfilament d'actine.

	Protéines	Type d'interaction	Fonction
l'homéostasie des MF	Profiline ARP 2/3		Stimulation de l'échange ADP/ATP Favorise la polymérisation
	Thymosine		Rétention des monomères d'actine inactif Blocage de la polymérisation
	Cap Z + Tropomoduline -		Stabilisation des extrémités
	gelsoline		Fragmentation
l'organisation des MF	Fimbrine/villine α-actinine		Formation de faisceaux serrées et larges et de réseaux
	Spectrine; taline, et vinculine Filamine		ancrage sur la membrane
fonctions motrices des MF	Tropomyosine		consolidation Contraction
	Myosine II Myosine I, V…		mouvements sur les filaments

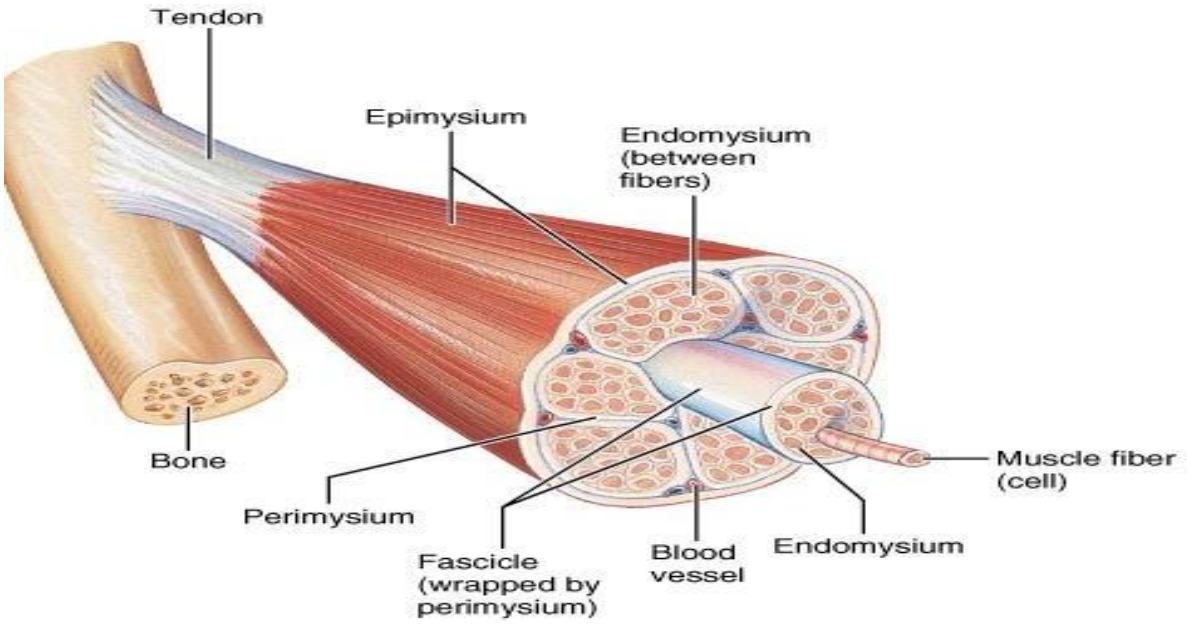


Figure 47. Anatomie d'un muscle squelettique.

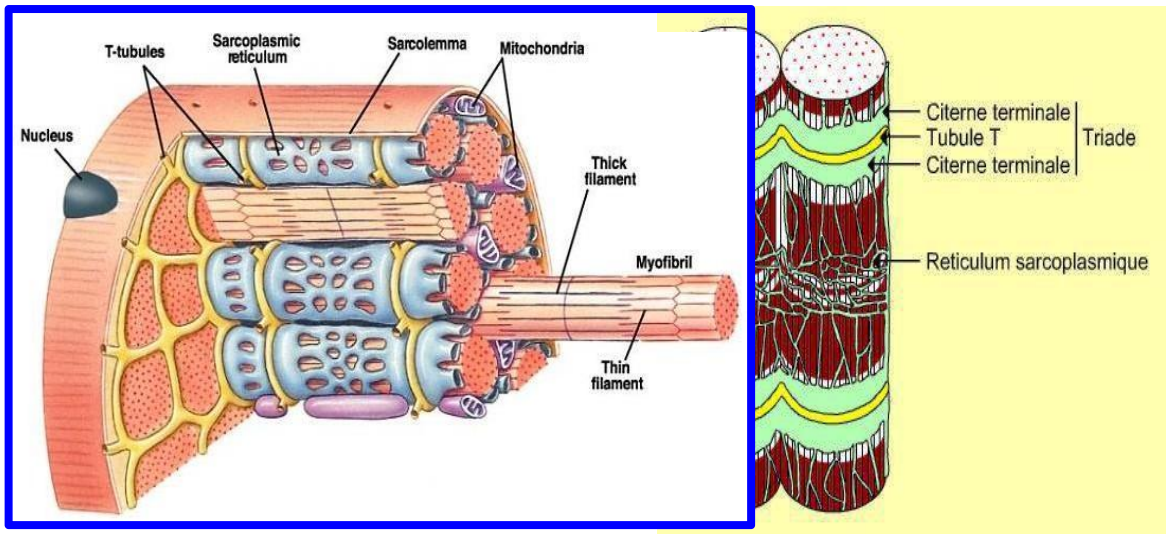


Figure 48. Différents compartiments d'une cellule (fibre) musculaire.

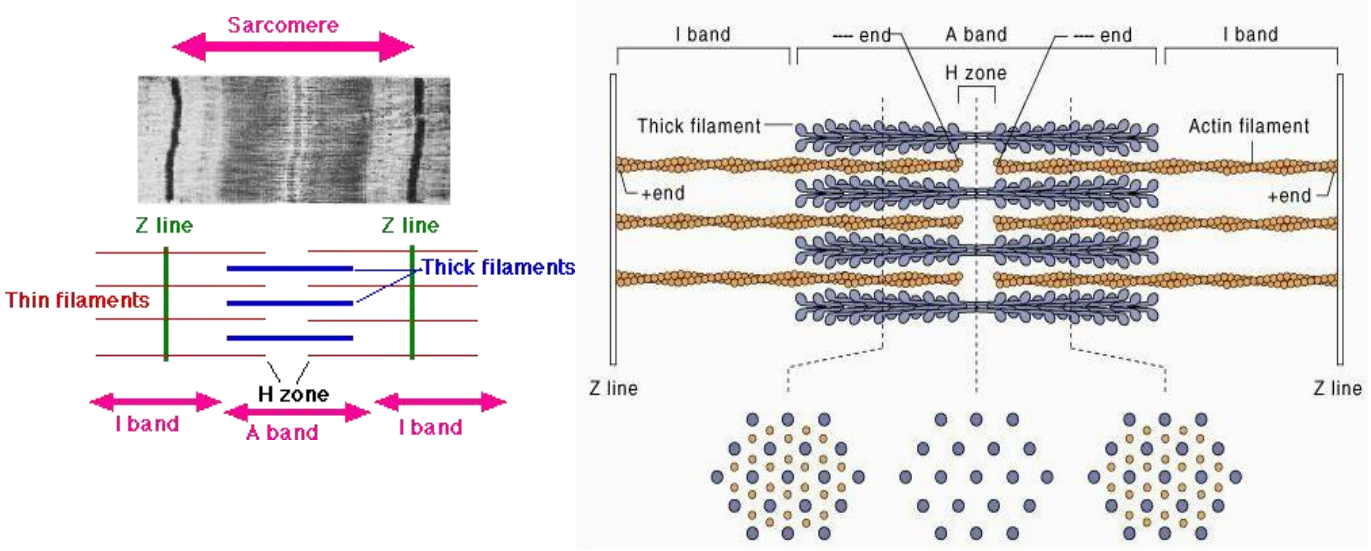


Figure 49. Organisation d'une myofibrille en sarcomère de bandes claires et sombres.

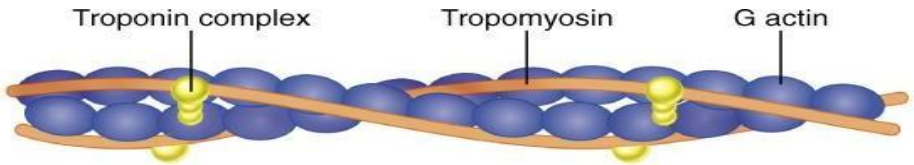


Figure 50. Microfilament d'actine musculaire associée aux protéines régulatrices.

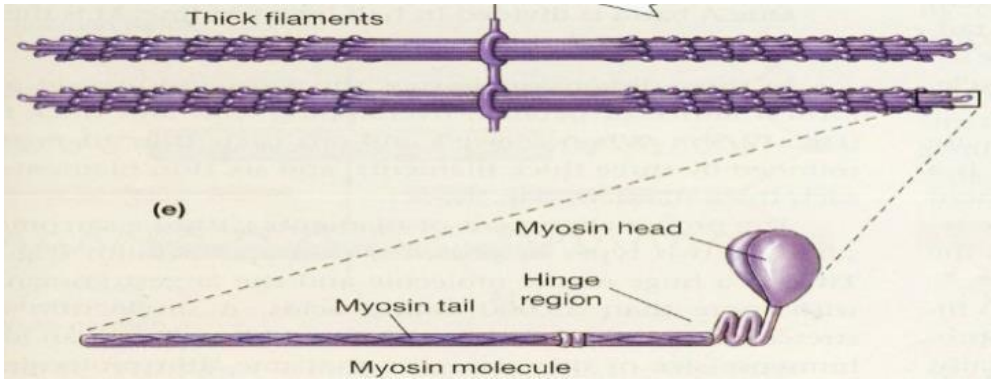


Figure 51. Assemblage des filaments de myosine en formant la zone sombre de sarcomère.

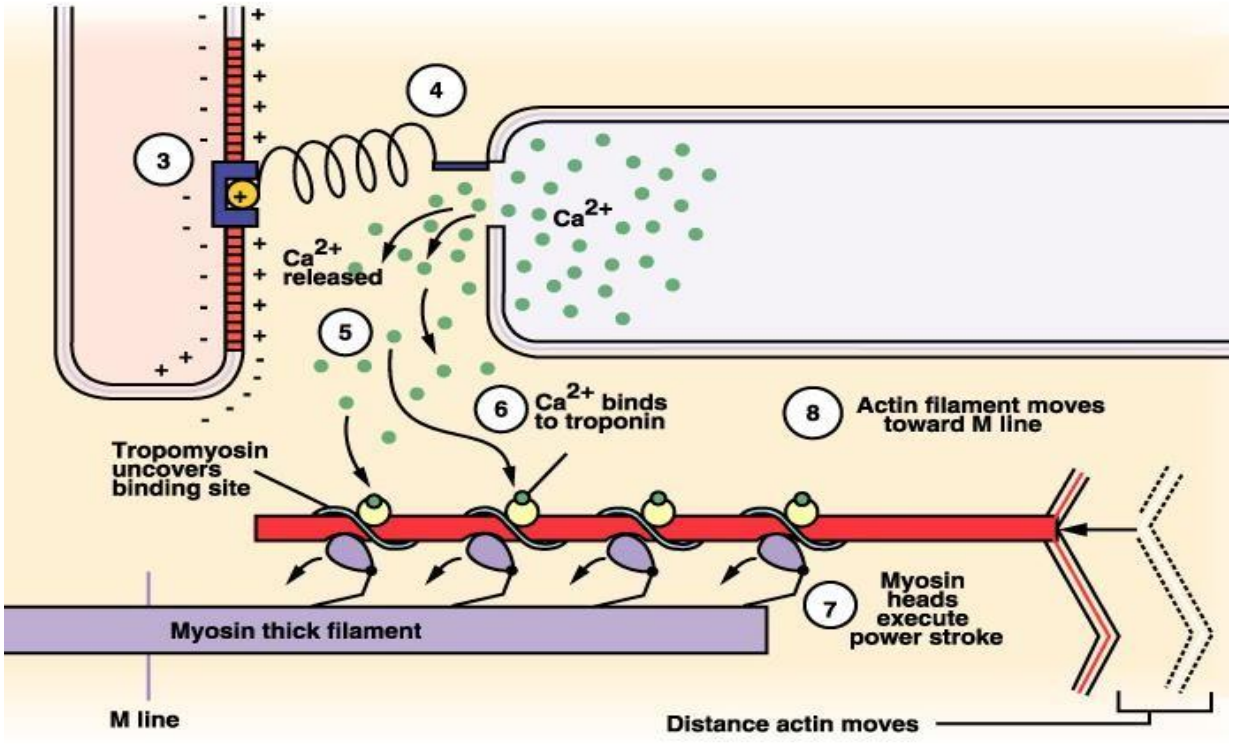


Figure 52. Propagation de l'excitation au sein de la fibre musculaire en stimulant l'appareil motrice (actine et myosine).

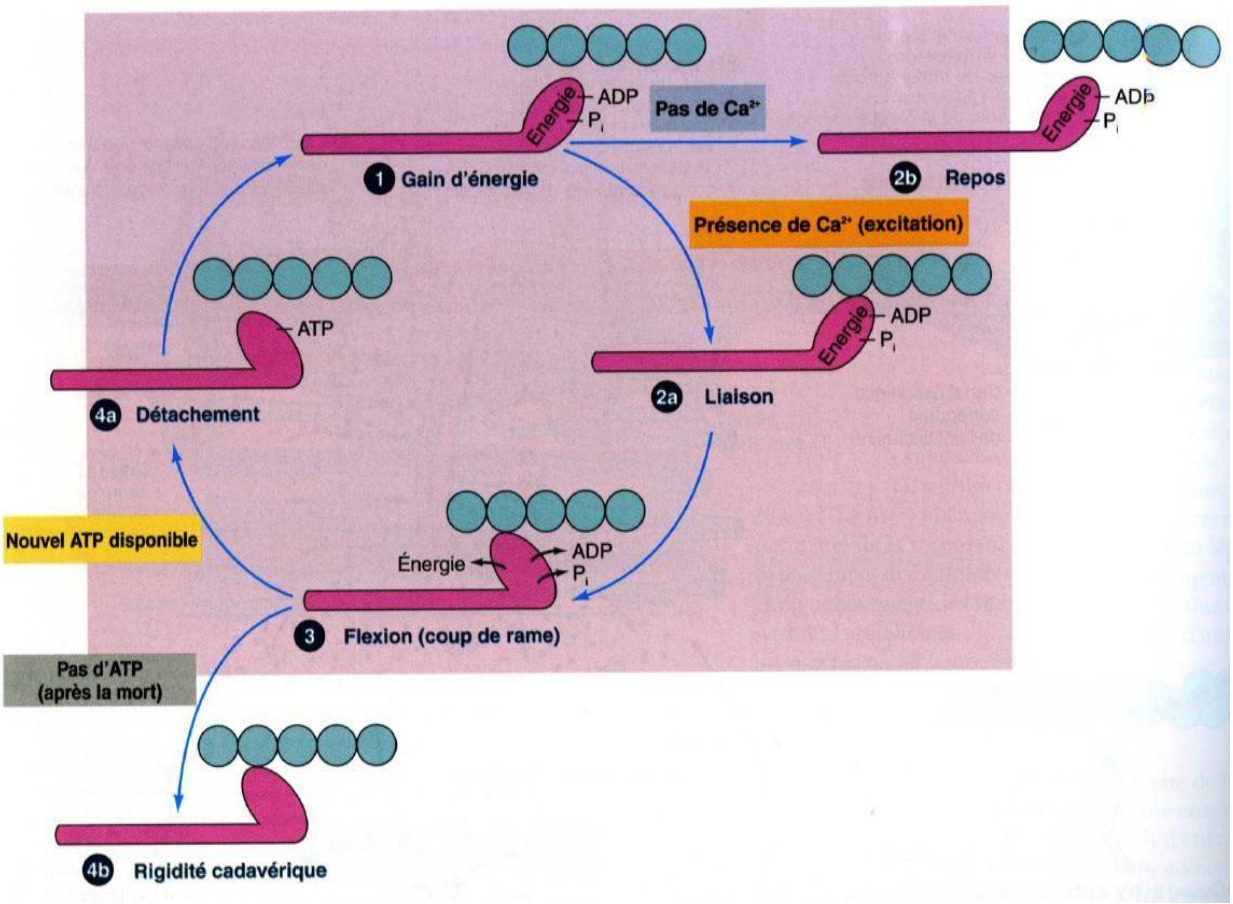


Figure 53. Cycle de la contraction/ relaxation d'une fibre musculaire squelettique.

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction de la cellule

(Mitochondrie et la chaine de la phosphorylation oxydative)

Chapitre 5. Relation Structure-Fonction de la cellule

(Mitochondrie et la chaine de la phosphorylation oxydative)

1. Introduction

La chaîne respiratoire correspond à une association de complexes protéiques présents au sein de la membrane interne de la mitochondrie et responsable, avec l'ATP synthétase, de la phosphorylation oxydative. Ce processus associe l'oxydation du NADH et du FADH2, tous deux produits lors des différentes voies cataboliques de l'organisme (glycolyse, cycle de Krebs, hélice de Lynen…), à la production d'ATP et ceci grâce à la formation d'un gradient de protons.

2. Intervenants et leurs fonctions

1) Les transporteurs d'électrons

Tout au long de la chaîne respiratoire les électrons provenant du NADH et du FADH2, vont perdre de l'énergie qui sera utilisée pour former le gradient électrochimique de proton entre l'espace intermembranaire et la matrice mitochondriale. Les électrons riches en énergie ainsi récupérés seront transportés successivement via les différents complexes (Fig. 54) :

- Le complexe I a une action NADH coenzyme Q réductase, récupérant les électrons du NADH et permet le transport de 4 protons de la matrice mitochondriale à l'espace intermembranaire.
- Le complexe II a une action Succinate coenzyme Q réductase, récupérant les électrons du $FADH_2$ et permet le transport d'aucun proton.
- Le complexe III a une action cytochrome C Coenzyme Q réductase, et permet le transport de 4 protons de la matrice mitochondriale à l'espace intermembranaire.
- Le complexe IV a une action Cytochrome C oxydase, et permet le transport de 2 protons de la matrice mitochondriale à l'espace intermembranaire.
- Le coenzyme Q (ou ubiquinone) permet la transition entre le complexe I ou II et le complexe III. Il est intéressant de préciser ici que le coenzyme Q accepte les électrons et les protons provenant du NADH et $FADH_2$ devenant un ubiquinol UQH_2.

- Le cytochrome est une petite protéine mobile qui permet la transition entre le complexe III et le complexe IV.

Les électrons de basses énergies libérés à la fin de la chaîne respiratoire réagiront ainsi avec les molécules d'oxygène et les protons présents dans la matrice mitochondriale afin de former des molécules d'eau. Le fonctionnement progressif de la chaîne respiratoire est nécessaire car les électrons libérés par le $NADH,H^+$ et le $FADH_2$ sont riches en énergie et de cette manière ne peuvent pas réagir d'emblée avec les molécules d'oxygène.

Le $NADH,H^+$ donnera donc 10 protons passant de la matrice mitochondriale à l'espace intermembranaire, tandis que le $FADH_2$ va donner seulement 6.

Le cyanure bloque le transfert d'électrons au niveau du complexe IV par combinaison avec le fer ferrique Fe3+. La roténone est un inhibiteur du complexe I.

3. ATP synthétase

L'ATP synthétase est une pompe ionique inversée, qui au lieu de transporter les protons dans le sens du gradient de concentration, entraîne la synthèse d'ATP grâce de ce passage.

Elle est constituée d'une sous-unité F0 intramembranaire qui joue de rôle de canal protonique, d'une sous-uniténF1 baignant dans la matrice mitochondriale et qui possède une activité ATP-synthétase, et d'une partie statique stabilisant la structure (Fig. 54).

De cette manière le gradient de proton formé de part et d'autre la membrane interne de la mitochondrie permet la synthèse d'ATP qui sera libéré dans la matrice mitochondriale. Les 12 protons du $NADH_2$ permettront une synthèse théorique de 3 ATP et les 6 protons du $FADH_2$ de 2 ATP.

4. Molécules matricielles & molécules cytosoliques

Il est important de faire la distinction entre le rendement de la production d'ATP entre des molécules riches en énergie produites dans la matrice mitochondriale (cycle de Krebs et hélice de Lynen) et celles produites dans le cytosol (glycolyse). En effet les molécules produites dans la matrice

interagissent directement avec les complexes protéiques de la chaîne respiratoire, alors que celles produites dans le cytosol devront tout d'abord passer dans la matrice via des navettes.

4.1. Différentes navettes

Les molécules de $NADH,H^+$produites dans le cytosol passent facilement à travers la membrane externe de la mitochondrie qui est très perméable. Ceci n'est pas le cas de la membrane interne, obligeant le $NADH,H^+$ à transmettre ses électrons riches en énergie à d'autres molécules de transfert, différentes selon la navette.

a) La navette malate-aspartate

Les électrons riches en énergie sont ici transférés à l'oxaloacétate pour former le malate qui passera dans la matrice mitochondriale où il retransmettra ses électrons au NAD^+ afin de reformer le $NADH,H^+$. La production d'ATP sera donc ici la même que pour les molécules de $NADH_2$ produites dans la matrice. Cette navette est plus particulièrement présente au niveau du cœur et du foie.

b) La navette glycérol 3-phosphate

Les électrons riches en énergie sont ici transférés au glycérol 3-phosphate qui retransmettra ses électrons au $FADH_2$. La production d'ATP sera donc ici inférieure aux molécules de NADH produites dans la matrice. Cette navette est plus particulièrement présente au niveau des muscles squelettiques et du cerveau.

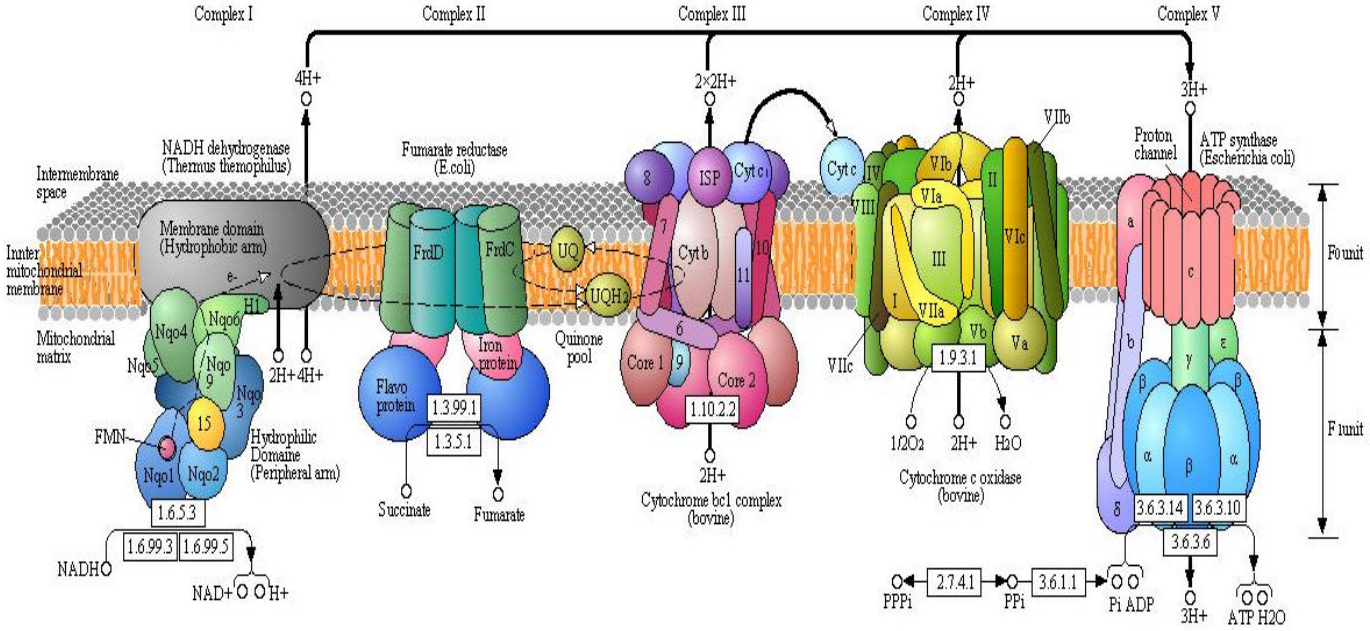


Figure 54. Processus de la phosphorylation oxydative (la chaine respiratoire) au niveau de mithochondrie.

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction de la cellule

III. Synthèse des lipides, des protéines membranaire et des protéines de sésrétions

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction de la cellule

III. Synthèse des lipides, des protéiques membranaires et des protéines de sécrétion)

1. Synthèe des lipides

Les membranes cellulaires sont des doubles couches phospholipidiques dans lesquelles s'insèrent de manière **asymétrique** et **inhomogène** d'autres structures les caractérisant, les protéines. Les principaux constituants de membranes cellulaires sont synthétisés dans les réticulums endoplasmiques selon un phénomène permanent.

1.1. Renouvellement et recyclage des membranes cellulaires

Le renouvellement et le recyclage des membranes sont fréquemment liés à la biosynthèse des constituants, intervenant dans la construction de la membrane plasmique, lipides et protéines. Elle se fait en plusieurs étapes qui sont :

- En premier, au niveau du cytosol, on assiste à la production totale de certains constituants de la membrane comme le cholestérol et les protéines périphériques de la face cytoplasmique de la membrane. Il s'agit également une biosynthèse des précurseurs des phospholipides et des résidus oligo-saccharidiques.
- Les systèmes endo-membranaires, qui constituent un 2ème niveau, assurent l'achèvement de la synthèse et la maturation des phospholipides, des glycoprotéines et des glycolipides.
- A la suite de ces étapes, l'adressage des constituants néo-fabriqués vers les différents systèmes membranaires de compartiments intracellulaires constitue la 3ème étape de la biosynthèse et le tri.

En effet, les différents processus du transport vésiculaire contribuent également à compenser la perte de membranes, en bloc ou en micro-domaines membranaires, au cours l'endocytose et l'exocytose.

1.2. Biosynthèse des lipides memebranaires

Les métabolites de base qui sont nécessaires dans la synthèse des phospholipides membranaires sont produits et stockés dans le cytosol. Cependant, les huit enzymes, catalysant les réactions de la biosynthèse lipidique, sont insérées dans la membrane du réticulum lisse dont leurs sites actifs faisant face au cytosol (Fig. 55). Pendant toute la synthèse d'un phospholipide, les produits générés de réactions enzymatiques aussi bien les phospholipides néosynthétisés (PC, PE, PS et SM) sont donc initialement incorporés et se résident sur le feuillet externe du REL (Fig. 55). Ensuite, ils ont rapidement transportés vers la membrane plasmique soit par un transport collectif (vésiculaire) ou individuel (adaptateurs LTPs), illustrés dans le Tableau 6. Au niveau de la membrane plasmique, Il doit par conséquent exister un mécanisme par lequel les phospholipides s'équilibrent rapidement à travers la double couche. Cet équilibre est réalisé grâce à des protéines de transfert spécifiques, appelées "chaperons de bascule" ou "flippases".

Les étapes initiales de la biosynthèse des glyco- sphingolipides et glyco-phospholipides ont lieu dans le REL.

Toutefois, les dernières étapes de cette production sont réalisées dans l'appareil de Golgi sous l'action de 3 enzymes.

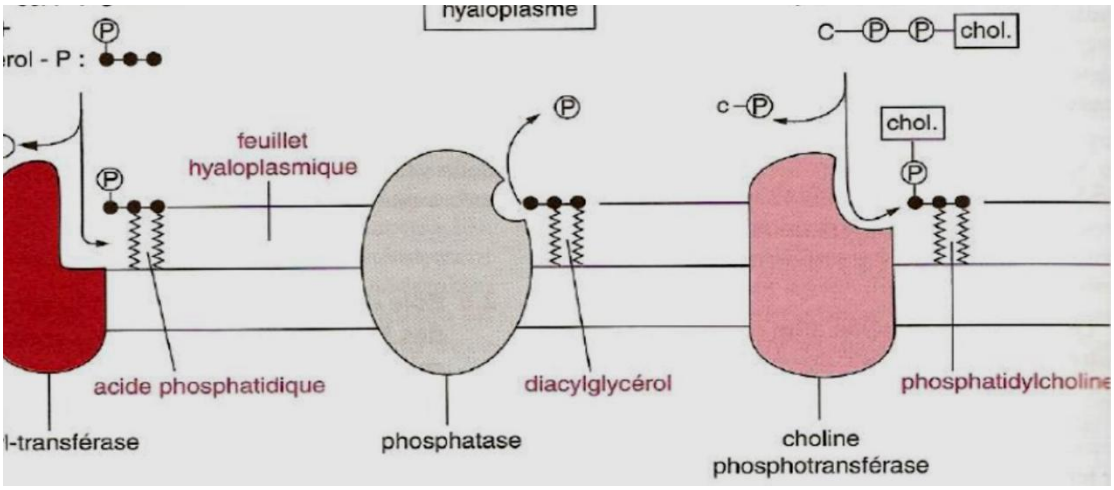


Figure 55. Biosynthèse des phospholipides au niveau de REL.

Tableau 6. Protéines adaptatrices du transfet des lipides (LTPs) et les compartiments memebranaires cibles.

LT domain	LT-domain-containing protein[3]	Lipid bound[5]	Target membrane or membranes[1]
CRAL/TRIO	Sec14	PI, PC	Golgi
	CRALBP	11-*cis*-retinal/retinol	ER
	TAP (SPF)	Squalene, vitamin E, PI	ND
	TTP	Vitamin E	LE
	Sfh1–5	PI (not Sfh1)	Various
PITP	PITPα	PI, PC	PM
	PITPβ	PI, PC	Golgi, PM
	RdgBαI and II	PI, PC	ER, Golgi
	RdgBββ	PI, PC	Nucleus
StART	StAR	Cholesterol	Mitochondria
	MLN64	Cholesterol	LE
	CERT (GPBP)	Ceramide	ER, Golgi
	PCTP	PC	Mitochondria
ORP	OSBP, ORP4	25-hydroxcholesterol	ER, Golgi
	Kes1, ORP2	Anionic PLs[f]	Golgi
	ORP1	Anionic PLs[f]	ER, LE
	Osh1	ND	NVJ, Golgi
	Osh2	ND	ER, PM
	Osh3	ND	ER, PM
	ORP3/6/7	ND	ER, PM
	ORP9	ND	ER, Golgi
	ORP5/8	ND	ND
GLTP	GLTP1	galactosyl/glucosyl lipids	ND
	FAPP2	galactosyl/glucosyl lipids	Golgi
SCP2 (nsLTP)	SCP2	FA, acyl-CoA, PL, sterol	Peroxisomes, lysosomes, mitochondria
	SCP-x	FA, acyl-CoA, PL, sterol	Peroxisomes
	UNC-24	ND	PM

2. Bioynthèse des protéines membranaires et des protéines de sécrétion

Les ribosomes libres dans le cytoplasme fournissent souvent la production des protéines cytosoliques. Au contraire, la synthèse des protéines membranaires et exportées vers l'exterieur (Fig. 56) a fait intervenir principalement les ribosomes associées au surface cytoplasmique du RER, qui jouent un role cruciel dans la production et la maturation des ces protéines. En effet, la surface du RER reçoivent la machinerie de synthèse des protéines membranaires et celles orientées vers la sécrétion. Ce complxe mumtimoléculaire inclue l'ARNm-ribosmes-peptide signal d'adressage vers le RER, portée par une protéines transporteuse specifique. Le Tableau 7 représente les protéines synthétisées par différents types de ribossomes.

Tableau 7. Protéines synthétisées par différents types de ribossomes.

Type de ribosomes	**Protéines sunthétisée**
Ribosomes cytosoliques libres	-Protéines du cytosquelette et celles fixées sur la face cytosolique de différents systèmes membranaires (spectrine et ankyrine). -Protéines ancrées par un lipide à la membrane plasmique (GPI…). -Protéines mitochondriales codées par ADN nucléaire. -Protéines des chloroplastes codées par ADN nucléaire. -Protéines des peroxysomes et nucléaires (histones, lamines,…)
Polyribosomes liés au RER	-Protéines et glycoprotéines intrinsèques (membrane palsmique, nucléaire, golgienne, REL, lysosomes et endosomes). -Protéines sécrétées et celles de la matrice extracellulaire telles que la fibronectine et le collagène et celles fréquemment attachées aux surface extrinsèque de la membrane plasmique, les enzymes des lysosomes, celles du RE et complexe golgien.
Mitochondries	Toutes les protéines codées par ADN mitochondrial telles que les protéines intrinsèques de la membrane interne

3. Différentes voies de la circulation protéique

Toutes les protéines sont synthétisées sur les ribosomes du cytosol et, de là, sont adressées vers les différents compartiments selon deux voies principales. Il s'agit des protéines qui sont initialement libérées dans le cytosol après leur synthèse, sont majoritairement des protéines retenues dans le cytosol. De plus, des autres qui sont exportées vers les mitochondries, le noyau ou les peroxysomes. Le passage des protéines à travers de la membrane des mitochondries ou des peroxysomes se fait grâce à une protéine membranaire de translocation. Le passage des protéines dans le noyau se fait, quant à lui, au travers de pores nucléaires qui ont une perméabilité sélective.

Au contraire, les protéines qui sont initialement transférées dans le réticulum endoplasmique, sont souvent des protéines à déstination membranaires ou des protéienes sécrétoires. Leur transfert dans le réticulum endoplasmique est obligatoire en fisant fixer, sur le réticulum, des ribosomes qui synthétisent ce type des protéines. En effet, leur translocation a besoin une protéine transporteuse. Les protéines transloquées peuvent s'hebarger dans le RER, ou bien être dirigées vers l'Appareil de Golgi. Dans ce dernier, les protéines peuvent là encore rester dans ce compartiment, ou être guidées soit vers les lysosomes, soit vers la membrane plasmique par l'intermédiaire de vésicules de transport (Fig. 56).

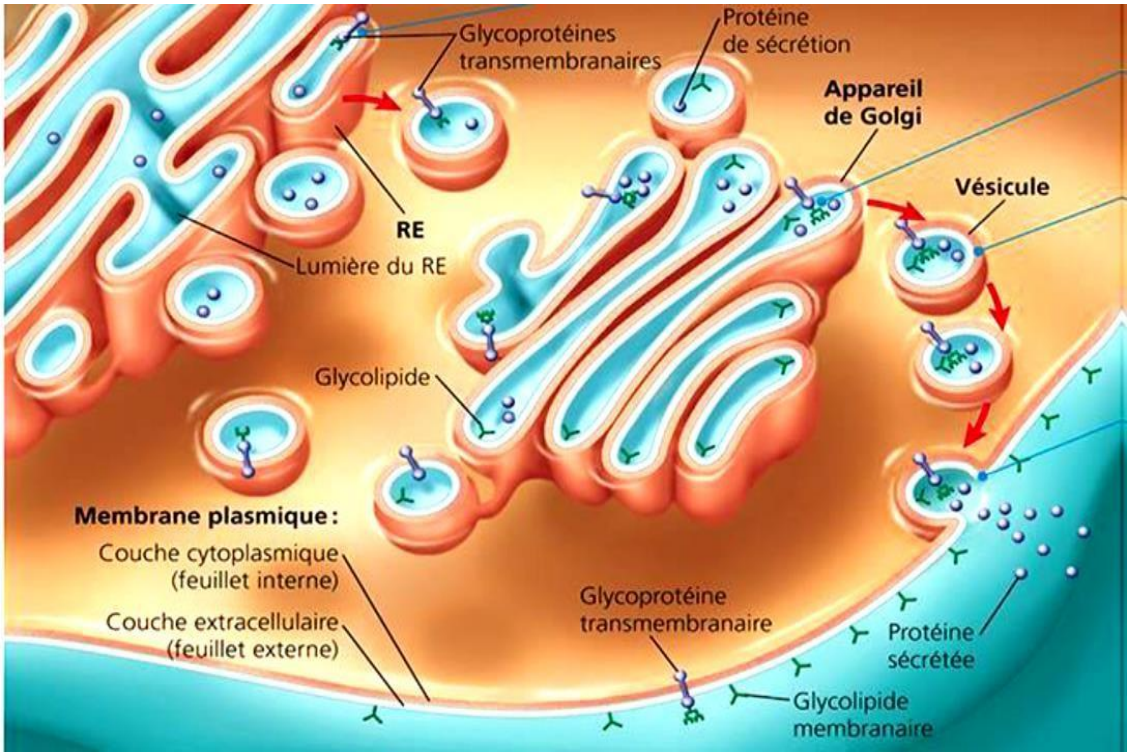


Figure 56. Renouvellement et recyclage des membranes cellulaires par exocytose.

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction de la cellule

IV. Ribosome: Synthèse , maturation et adressage protéique

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction de la cellule

IV. Ribosome: Synthèse, maturation et adressage protéiques

1. Introduction

Chaque protéine néo-synthétisée, destinée à un organite, trouve son chemin du ribosome où elle a été fabriquée vers l'organite où elle doit fonctionner, en suivant une voie spécifique. Quel que soit le devenir des protéines, leur synthèse prend souvent le démarrge dans le cytoplasme sous l'action des ribosomes libres et polysomes. En effet, la présence d'un peptide signal d'adressage sur la protéine néosynthétisée peut déterminer l'adresse finale de cette protéine (Fig. 57).

2. Biosynthèse et adressage des protéines

2.1. Protéines cyto-squelettiques

La synthèse des protéines qui participlent dans la construction du cytosquelette s'effectue complètement dans le cytoplasme telles que les α- et β-actine. Ces deux protéines servent d'un support qui favorise le transport des constituants cytoplasmiques tels que les vesicules et les organites. D'autres protéines cytosquelettiques telles que les α-, β- et γ-caténine, la taline et la vinculine semblent intégrer dans la formation des jonctions cellulaires en tant qu'un bouton protéique d'ancrage. De plus, elles maintiennent la forme générale de la cellule. Donc, après la synthèse de ces protéines, qui sont dépourvues d'une séquence signal d'adresage (s**ans séquence signa**l **d'adressage au REG),** restent retenues dans le cytoplasme et font partie de celui-ci.

2.2. Protéines peroxysomales et leur adressage aux peroxysomes

La plupart des protéines peroxysomales sont produites le cytoplasme et leur entrée spécifiquement dans la matrice des peroxysomes est due à la présence d'une séquence signal, Peroxisomal Targeting Signal (PTS) au niveau des extrémités N- et C- terminales de la chaine protéique nouvellement synthétisée. C'est le cas par exemple de la protéine de la matrice peroxysomale, la catalase. Cette dernière présente une séquence signal (PTS1) composée de trois acides aminés

sérine – lysine – leucine (SKL) à l'extrémité C-terminale. Cette séquence d'adresage au peroxysome est reconnue par un récepteur cytoplasmique soluble nommé la peroxine (PEX5) qui acheminent la protéine néosynthétisée vers le peroxysome. La séquence signal est excisée lorsque la protéine joint la matrice du peroxysome. D'autres protéines peuvent porter la équence (PTS2) au niveau de leurs extrémités N-terminale qui intéragit avec le recepteur PEX7.

Cependant, les protéines de la membrane peroxysomale révèlent un signal d'importation distinct des signaux PTS1 et 2, nommé mPTS. Ce signal est reconnu par d'autres récepteurs tels que PEX3 et 19 qui fournissent leur inssertion directement dans la bicouche lipidique.

2.3. Protéines mitochondriales et leur adressage aux mitochondries

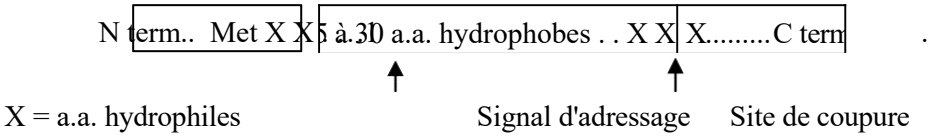
La plupart des protéines mitochondriales sont synthétisées dans sa matrice. Cependant, certaines protéines sont aussi synthétisées au niveau cytosol par des ribosomes libres et comportent plusieurs séquences signal d'importation. Lors de ce processus post-traductionnel, la séquence sous forme principalement d'**une hélice α hydrophobe de 20 à 30** acides aminés caractérise l'extrémités N-terminale ou elle est précédée par une séquence des acides aminés basiques chargés positivement. Cette hélice sert de diriger protéines néogénérées vers la membrane mitochondriale. Ces protéines sont escortées à l'aide de Hsp70 vers les deux membranes mitochondriales et introduites à la matrice à travers les complexes TOM (tronslocase de la membrane externe) et TIM (translocase de la membrane interne).

2.4. Protéines nucléaires et leur adressage au noyau

La séquence signal d'adressage nucléaire est une étiquette courte composée de 5 acides aminés comme Lys et Arg chargés positivement qui occupe le centre de la protéine à importer, nommée Nuclear Localization Signal (NLS). Une fois la protéine présente cette séquence, elle peut va être reconnue par la protéine de transport cytoplasmique Importine qui fait délivrer la protéine cargo à sa destination nucléaire et facilite la treversée du complexe du porte nucléaire. À l'intérieur du noyau, la protéine Ran-GTP interagit avec l'importine, induisant le détachement (libération) de la protéine dans le nucléoplasme. Finalement, le complexe Importine/Ran-GTP ressort vers le cytoplasme où l'hydrolyse du GTP en GDP permetant de libérer l'importine.

2.5. Synthèse et adressage des protéines au niveau du RER

Le reticulum endoplasmique granuleux intervient effectivementdans la synthèse et la translocation des diversesprotéines solubles, des protéines transmembranaires qui comportent des domaines hydrophobes, des protéines périphériques ancrées et les protéines à destination lysosomale. La synthèse de ces protéines se base sur la présence d'un peptide signal comporte 15 à 30 acides aminées hydrophobes en N-terminale.



Il convient de noter que le peptide dusignal est souvent précédé par quelques acide aminées hydrophile en formant un caude reconnu par une protéine transporteuse specifique SRP. Après translocation dans le cytoplasme, la protéine SRP permet l'ancrage de la machénerie de synthèse à la membrance de REG et facilite ensuite l'introduction de la protéine encore de synthèse dans la lumière de ce compartiment de maturation (Fig. 58).

2.5.1. Mécanisme d'adressage de la protéine en cours de synthèse dans le RER

Comme montre la figure 59, l'adressage de la protéine encours de synthèse dans le RER, s'effectue en sex étapes qui sont:

1. Au début de la synthèse, complexe d'initiation ribosomal est formé pour déclencher la polymérisation de la chaine peptidique néo-synthétisée.
2. Reconnaissance de la séquence signal par la SRP (Signal Recognition Particule) : la SRP (complexe ribo-nucléoprotéique) reconnait et se lie à la séquence signal en N-ter, dès qu'elle émerge de la grande sous unité du ribosome en formant un complexe d'adressage qu'il assure le déplacement de la machinerie de synthèse vers le REG.
3. Fixation de la SRP sur son récepteur au niveau du REG : La SRP agit comme une étiquette et permet à l'ensemble SRP – protéine – ribosome de s'unir au SRPr. Cette étape nécessite du GTP. Ensuite, la grande sous-unité repose alors sur une protéine transmembranaire du REG : le translocon.

4. Hydrolyse du GTP entraîne la séparation du SRP de son récepteur, du ribosome et de la séquence signal.
5. Ouverture du translocon et Passage de la protéine dans la lumière du REG : la protéine est fixée au translocon par sa séquence d'adressage en extrémité N-ter et par C-ter sur le ribosome qui achève la synthèse de la protéine. La partie N terminale de la protéine en voie de synthèse reste fixée sur la membrane.
6. Fin de la traduction et Devenir du signal d'adressage: le ribosome se détache et le translocon se referme. Le peptide signal reste dans le port du translocon pendant toute la synthèse, et sera éliminé du translocon par un clivage sous l'effet d'une endopeptidase, la peptide signal peptidase, mais il reste dans la membrane du REG. Par contre, la partie soluble de la protéine néosynthétisée va se tomber dans la lumière du REG.

2.5.2. Maturation: Modifications post traductionnelles et contrôle de qualité par le RE et le Golgi

Les principales modifications post-traductionnelles qui se déroule dans les deux compartiment de maturation REG et l'appareil du Golgi sont illustrées dans le tableau 8.

Une fois ces modifications faites sur la protéine, celle-ci va être emmenée dans des vésicules de sécrétion. Ces sortes de sacs de transports vont ammener la protéine au niveau de la membrane (Fig. 61). Quelques ultimes modifications peuvent encore être apportées à la protéine dans ces vésicules. Si la protéine destinée à être sécrétée dans le milieu extérieur cette protéine est obligatoirement soluble. Donc, la vésicule contenant cette protéine va fusionner avec la membrane et permettre de libérer dans le milieu extérieur. On appelle ce processus exocytose. Cependant, si cette protéine est insoluble elle sera attachée aux membranes de la cellule grace à la queue GPI (Fig. 60).

Tableau 8. Modifications post-traductionnelles lors de maturation des protéines néosynthétisées.

Réaction	Propriétés
Repliement de la protéine	La prise de la conformation 3D catalysée par les isomérases (l'établissement des liaisons non covalentes)
Formation des ponts disulfure	Liaisons covalentes établies entre deux fonctions thiols de deux ac. aminés cystéine (Liaison intra/inter chaine)
Insertion des domaines TransMembranaires	L'apparition des segments TM composés d'ac. aminés hydrophobes au sein de la structure d'une protéine encore de synthèse dans le RER

Clivage peptidique	Elimination de l'ac. Met et l'épissage alternative des fragments peptidiques sur une pro-protéine immature catalysé par des peptidases
Myristoylation et **Palmitoylation**	Addition de l'ac. myristique sur une Glycine ou de l'ac. palmitique sur une cystéine. La protéine peut s'encrer également à l'aide de phosphatidylinositol glycosylé GPI (Fig. 60)
sulfonation	Addition de gr. Sulfure HSO_3 sur une tyrosine catalysé par sulfotransférase en N-ter de la protéine
phosphorylation	Addition de gr. phosphate sur une Tyr, Ser, Thr ou His catalysé par des kinases de Golgi
Alkylation (méthylation)	Addition de gr. Méthyl sur Arg ou Lys
hydroxydation	Addition de gr. Hydroxyl OH sur Pro
glutamylation	Addition d'un polyglutamate sous forme d'extension (ramification) au sein de protéine, calalysé par polyglutamylase
glycylation	Addition d'une polyglycine sous forme d'extension au sein de protéine, calalysé par polyglycylase
N-glycosylation	Addition d'un oligosaccharide sur la protéine (sur une fonction amine supplémen-taire d'ac. Asn), catalysé par N-glycosyl transferase. Elle commence dans le REG par l'addition d'un 1er complexe osidique formé de 2 N-Acétylglucosamine et 5 Man synthétisé dans le cytosol et basculé par flip-flop lorsqu'il se lie au dolichol mb^{aire} du REG), suivi par l'addition de 4 UDP-Man et 3 UDP-Glu. L'oligosaccharide est finalement modifié dans l'A. Golgi
O-glycosylation	Addition des oses sur la protéine (sur une fonction OH supplémentaire d'ac. Ser ou Thr), catalysé par O-glycosyltransferase. Elle commence et se termine dans le A. Golgi par l'addition des sucres activés un par un de N-Acétylgalactosamine et UDP-Gal synthétisés dans le cytosol et ils pénètrent à travers des permèases de la membrane du Golgi).

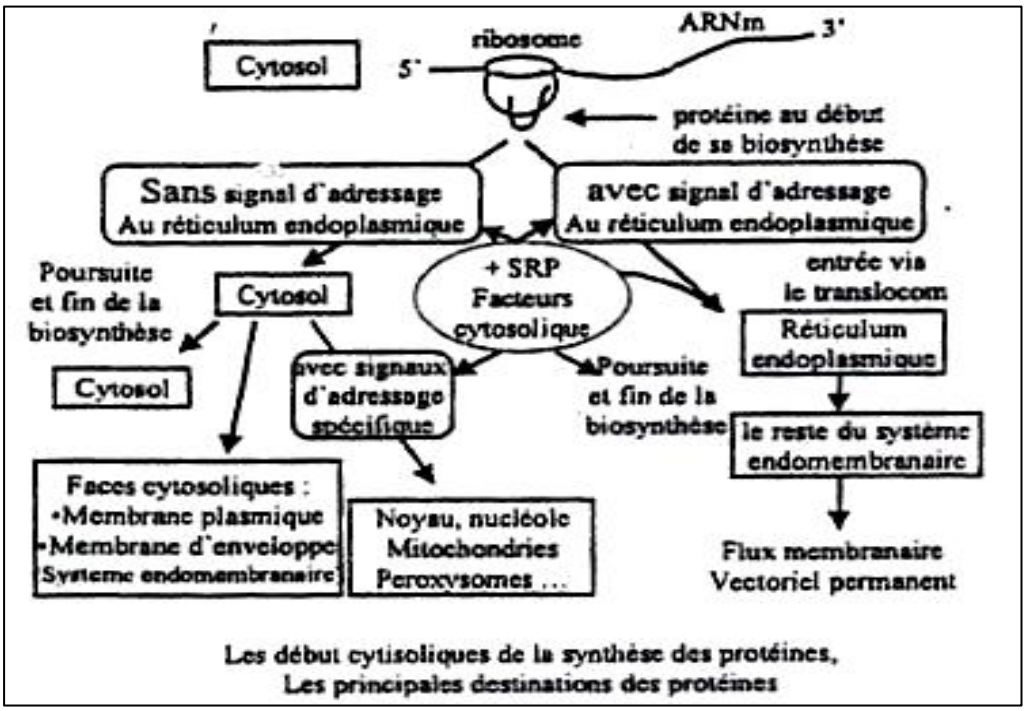


Figure 57. Synthèse des protéines et leur adressage.

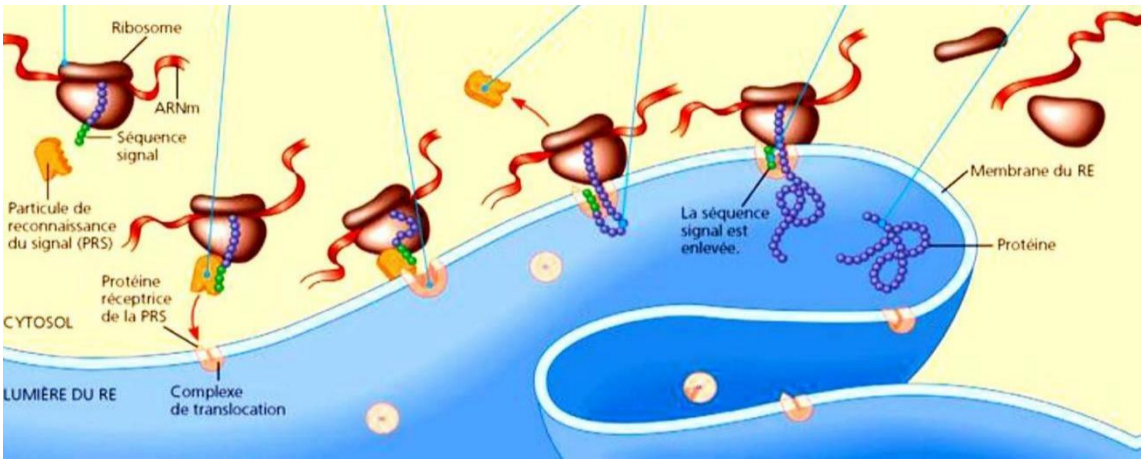


Figure 58. Biosynthèse des protéines au niveau du RER.

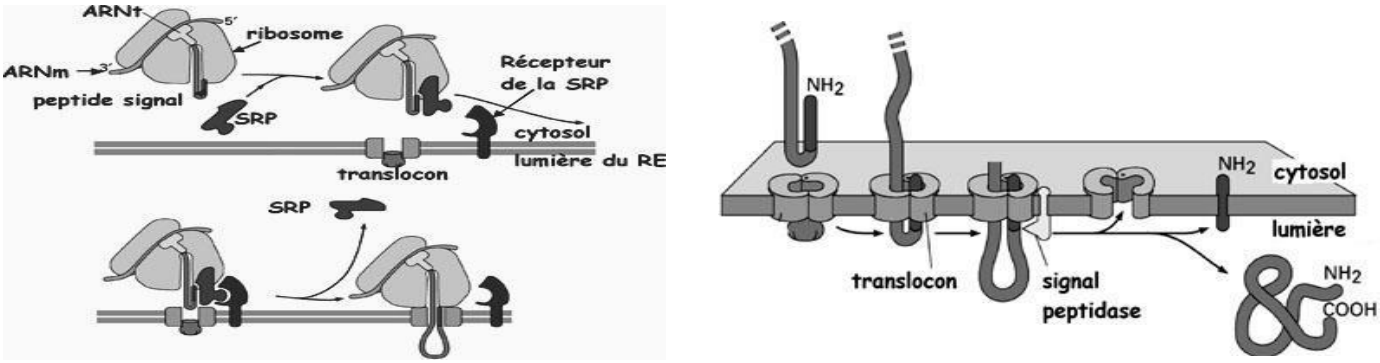


Figure 59. Fixation du peptide signal sur un site spécifique du translocon et son clivage par une signal peptidase liée à la face luminale du RER.

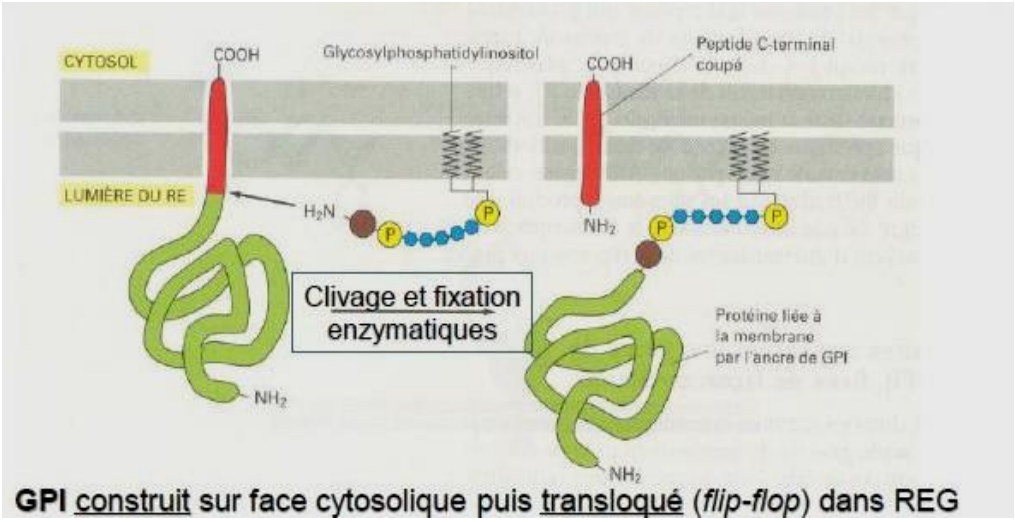


Figure 60. Synthèse et translocation des protéines transmembranaires ancrées par un GPI.

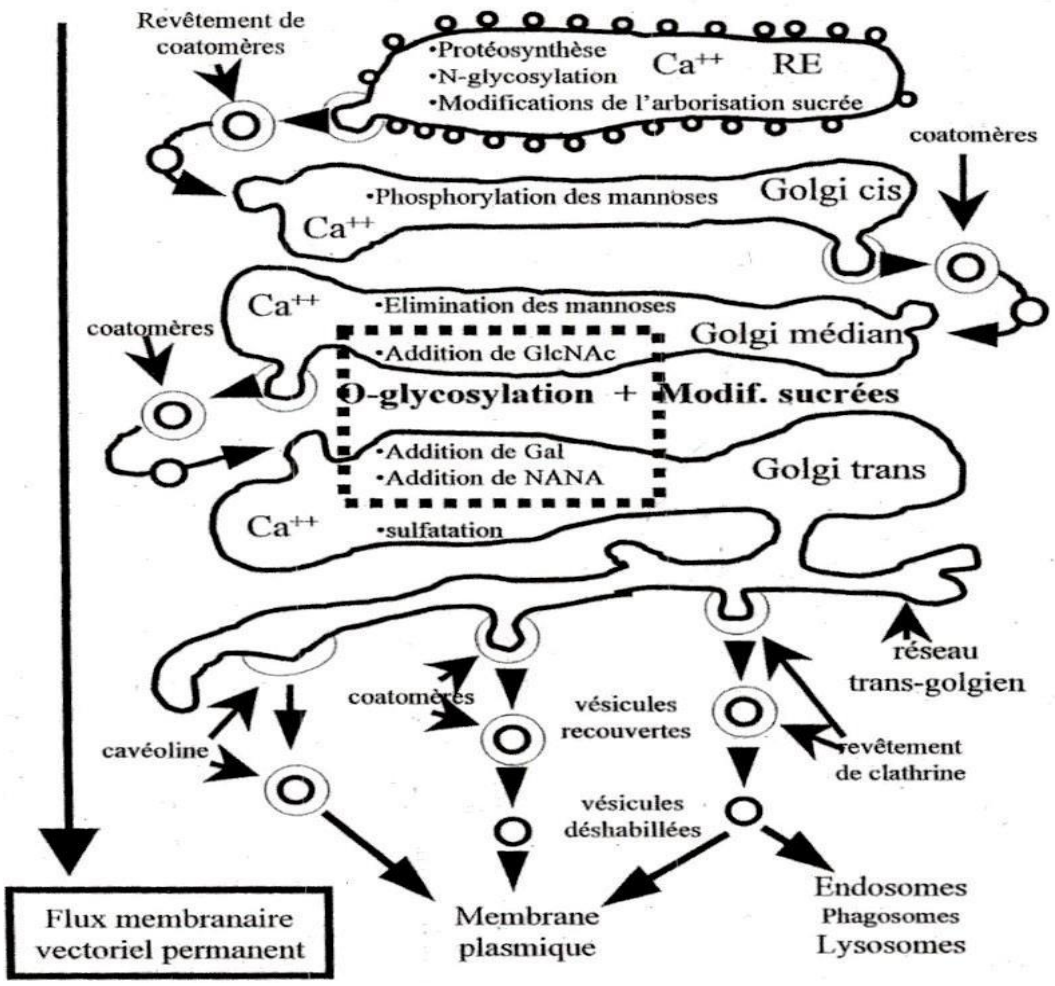


Figure 61. Transport vésiculaire entre le RER, l'Appareil du Golgi et la membrane plasmique.

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction de la cellule

V. Ubiquitine/Protéasome, Lysosome : Structure et Fonction

Chapitre 4. Relation Structure-Fonction de la cellule

V. Ubiquitine/Protéasome, Lysosome : Structure et Fonction

1. Ubiquitine/Protéasome: Structure et Fonction

L'ubiquitine (Ub) est une petite protéines de 76 acides aminés, hautement conservée au cours de l'évolution. Elle est présente dans toutes less cellules eucatyotes. La modification post-traductionnelle régulée des substrats protéiques par l'ubiquitination initie leur marquage et leur dégradation ensuite par le protéasome de manière ATP-dépendantes. La conjugaison réversible de l'Ub aux substrants s'effectue *via* une cascade enzymatique qui comprend trois étapes. Une fois est activée, l'Ub est ensuite cojugée en liant facilment à l'extrémité de la protéine cible.

1.1. Ubiquitination et protéolyse de protéines conjuguées

L'ubiquitination de protéines et un phénomène intracellulaire aboutisant à la protéolyse de protéines cojuguées. Elle ne se cantonne pas à éliminer les protéines altérées ou anormales, mais elle intervient dans la régulation des taux des protéines clés dans de nombreuses voies de signalisation cellulaire. De plus, elle peut modifier les fonctions moléculaires des substrats marqués en termes de turnover protéique, d'activités biologiques de la locatisation subcellulaire et l'internalisation de récepteurs ou d'interactions protéine-protéine et la progression du cycle de division cellulaire. En conséquence, une dgrande diversité de processus cellulaires est sous contrôle de la protéolyse intracellulaire ubiquitine/protéasome, contribuant au maintien de l'homéostasie cellulaire. Au vu de la ultitude de substrats, il n'et pas surpenant que des dysfonctionnements de ce système soient impliqués dans de nombreuses pathologies, telles que les maladies neurodégénératives , les maladies autoimmunes et les cancers.

1.2. Cascade enzymatique d'ubiquitination

L'ubiquitination (Fig. 62) se déroule via une cascade impliquant trois enzymes : une enzyme activatrice de l'ubiquitine (E1), une enzyme de conjugaison (E2), et une ubiquitine ligase (E3). Dans ce processus, l'ubiquitine est d'abord activée par l'enzyme E1 de façon ATP-dépendante,

puis transférée à l'enzyme E2. Les ubiquitine ligases E3 confèrent ensuite la spécificité de substrat en catalysant le transfert de l'ubiquitine du conjugué E2-ubiquitine vers des résidus lysine des protéines cibles.

L'E1 initie la cascade enzymatique en formant une liaison thioester (SH) entre sa cystéine du site actif et la glycine C-terminale (COOH) de l'ubiquitine, de façon ATP-dépendante. L'ubiquitine est ensuite transférée de l'E1 à la cystéine du site actif de l'E2, formant un intermédiaire thioester E2-Ub. L'E3 médie le transfert de l'Ub de l'E2 vers le substrat, via la formation d'une liaison isopeptidique entre le groupe carboxyle C-terminal de l'Ub et le groupe amino d'un résidu du substrat, typiquement une chaîne latérale lysine. La spécificité de substrat est assurée par une collection large et diversifiée d'E3.

1.3. Structure de protéasome et protéolyse de la protéine ubiquitinylée

La conjugaison se répète plusieurs fois, aboutissant à une chaîne d'ubiquitines liées entre elles par un pont en position Lysine 48. La protéine cible ainsi marquée par une chaîne polyubiquitinée d'au moins quatre unités est reconnue par le protéasome 26S, formé par l'association du protéasome 20S (le cœur protéolytique de l'enzyme) au complexe régulateur 19S.

Le protéasome 26S, la forme principalement responsable de la dégradation des protéines ubiquitinylées, est composé d'une particule centrale 20S (CP, *core particle*) et d'une ou deux particules régulatrices 19S (RP, *regulatory particle*). La dégradation commence par la reconnaissance des substrats ubiquitinylés par la particule régulatrice 19S, suivie de leur dépliement et translocation à travers un canal central vers la chambre protéolytique de la particule centrale 20S. Six sous-unités ATPases AAA+, Rpt1-6, déplissent les substrats par translocation progressive à travers ce canal, alimentée par l'hydrolyse séquentielle de l'ATP. Les sous-unités catalytiques du 20S (β1, β2, β5) assurent respectivement les activités caspase-like, trypsine-like et chymotrypsine-like.

Au cours de la dernière étape, le cargo sera déubiquitylé, ce qui favorise le recyclage de l'ubiquitine et la protéolyse de la protéine cible en petits peptides qui seront par la suite dégradés

par des peptidases du cytosol, en libérant des aminoacides. Ces unités d'acides aminés sont réutilisés, soit pour la biosynthèse de nouvelles protéines, soit pour leur implication dans la production d'énergie necessaire pour l'organisme.

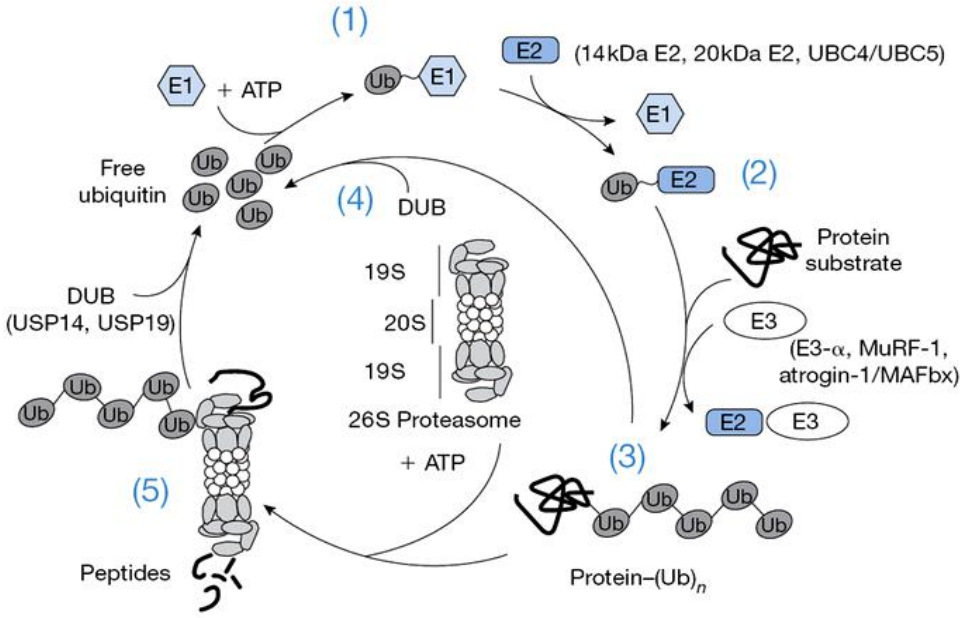


Figure 62. Représentation schématique de la dégradation des protéines par le système ubiquitine-protéasome.

2. Système lysosomal: Structure et Fonction

Le lysosome est un organite intracellulaire chargé de la dégradation, du recyclage et du renouvellement des composants de la cellule. Le lysosome fonctionne comme une usine de traitement des déchets. Ils ne sont pas visibles au microscope optique, il s'agit q'un microscope électronique doit être utilisé pour les observer.

2.1. Structure

Les lysosomes (Fig. 63) sont des organites cytoplasmiques de formes sphériques ou ovales, dont le diamètre est généralement compris entre 0,1 et 0,2 µm, délimités par une membrane plasmique. Ils sont présents dans toutes les cellules eucaryotes, à l'exception des globules rouges. On distingue les lysosomes primaires (ceux qui viennent d'être synthétisés) et les lysosomes secondaires (qui contiennent des matières en cours de décomposition).

La membrane lysosomale se compose de lipides et d'une quarentaine de différentes protéines (de poids moléculaire compris entre 20 et 200 kDa), principalement des glycoprotéines. Celles-ci peuvent être classées en :

- Glycoprotéines structurelles, dont certaines servent de marqueurs : Lamp1, Lamp2, Lamp3 (protéines membranaires associées aux lysosomes).
- Les glycoprotéines enzymatiques, avec un nombre varie d'un type cellulaire à l'autre.
- Les protéines ATPase/H^+-dépendantes (pompes à protons), qui maintiennent un pH acide à la lumière lysosomale.
- Les perméases : celles qui permettent aux molécules destinées à la dégradation de pénétrer dans la lumière lysosomale (perméases d'import) et les perméases d'export : celles qui assurent l'élimination des produits du catabolisme.

La matrice lysosomale contient plus de 60 hydrolases différentes. Il s'agit de glycoprotéines enzymatiques solubles. Elles sont actives en milieu acide, à un pH de 4 et 5, et inactives à un pH=7. Les lysosomes renferment des enzymes digestives (hydrolases acides) destinées à décomposer les macromolécules. Pour bien fonctionner, ces enzymes digestives ont nécessité l'environnement acide du lysosome. Toutes ces enzymes sont souvent produites par le réticulum endoplasmique, puis transportées et traitées par l'appareil de Golgi. Chaque hydrolase acide est ensuite acheminée vers un lysosome. Le lysosome lui-même semble être protégé de la digestion grâce à ses structures internes tridimensionnelles uniques, qui empêchent toute action enzymatique. Quelques enzymes importantes présentes dans les lysosomes telles que les lipases, les glycosides hydrolases, les protéases et les peptidase, et les nucléases.

2.2. Formation

Les lysosomes proviennent de l'appareil de Golgi par la formation de vésicules lysosomales plus matures. À l'intérieur, on observe une accumulation d'enzymes lytiques qui sont toutes marquées par du résidu mannose-6-phosphate (Man6P). Au niveau du compartiment donneur, le Man6P est ajouté aux protéines destinées à être acheminées vers le lysosome. Ce Man6P est capturé par des récepteurs membranaires ; regroupés tous au même endroit en facilitant le bourgeonnement d'une vésicule recouverte de clathrine. L'enveloppe de clathrine est ensuite retirée, laissant la vésicule «

nue », qui se dirige alors vers le lysosome.

Il existe deux voies distinctes impliquées dans la formation des lysosomes (Fig. 64):

• La voie endosomale: Elle implique la fusion du lysosome primaire, issu du réseau trans-Golgi, avec un endosome tardif, ce qui entraîne la formation d'un endolysosome, qui formera ensuite le lysosome.

• La voie lysosomale: Elle implique la fusion du lysosome primaire avec un lysosome existant.

2.3. Fonctions de lysosomes

Le lysosome peut jouer un rôle cruciel (Fig. 65) dans :

- L'élimination des agents pathogènes (voie phagocytaire) : les cellule phagocytaires, telles que les macrophageset les polymorphnucléaires, sont aptes de capturer des bactéries par un processus appelé phagocytose. Les bactéries sont enveloppées par une membrane, formant ce qu'on appelle un phagosome. Ce phagosome fusionne avec un lysosome et, grâce aux enzymes lytiques présentes dans ce dernier, les bactéries sont décomposées etéliminées. Il s'agit de la première ligne de défense de l'organisme, qui lui permet d'éliminer un certain nombre de bactéries.

- L'élimination des organites « usés » : l'autophagie est une autre voie de dégradation. Les mitochondries trop usées et dont le fonctionnement est défaillant sont identifiées comme telles et capturées par des membranes qui fusionnent autour d'elles pour former des autophagosomes, lesquels fusionnent ensuite avec des lysosomes, permettant ainsi leur dégradation.

- Élimination des déchets cellulaires : une fois les mitochondries et les bactéries dégradées, les déchets doivent être éliminés, ce qui s'effectue par exocytose. À partir du lysosome, les déchets sont sécrétés dans l'espace extracellulaire pour être éliminés de la cellule.

- La voie de la pinocytose consistent en prélever non spécifiquement des gouttelettes liquides extracellulaire contenant du matériel, ce qui fournit la nutrition de la cellule.

-L'endocytose induit est une voie spécifique d'internalisation des récepteurs interposés qui explique un mécanisme d'ajustement de la réponse cellulaires par désensibilisation des récepteurs stimulés.

- La fécondation chez l'homme: les enzymes lysosomales contenues dans l'acrosome de spermatozoides assurent la disolution de la membrane ovulaire, ce qui facilite de ce dernier sa

pénétration au sein du l'ovocyte.

-La différenciation embryonnaire et métamorphose, qui se produit par autolyse de territoires cellulaires entiers.

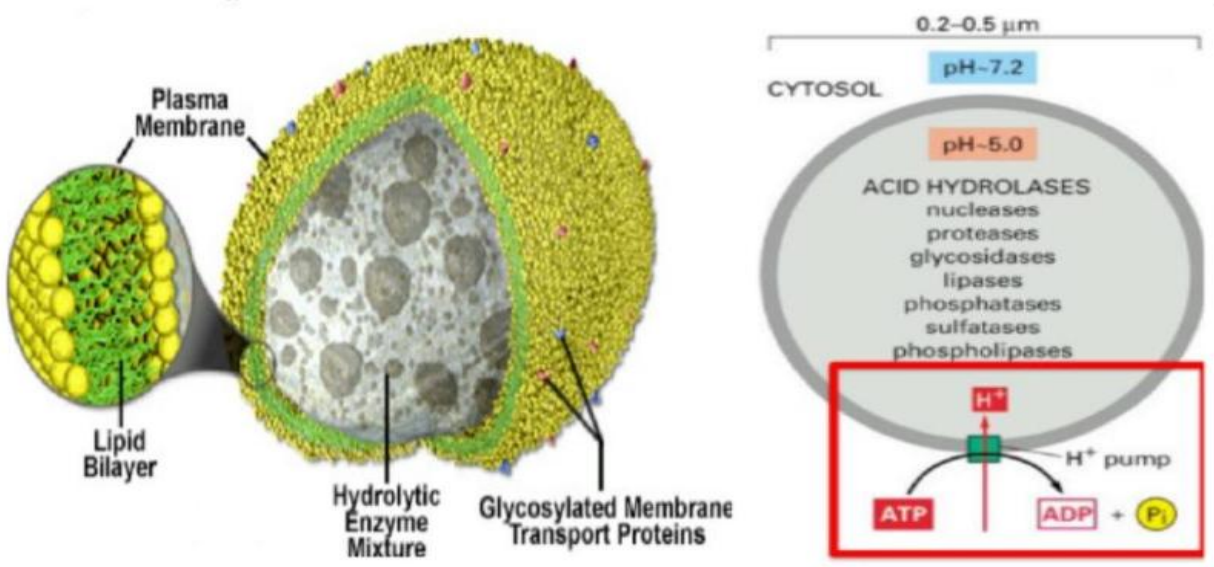


Figure 63. Structure de lysosome.

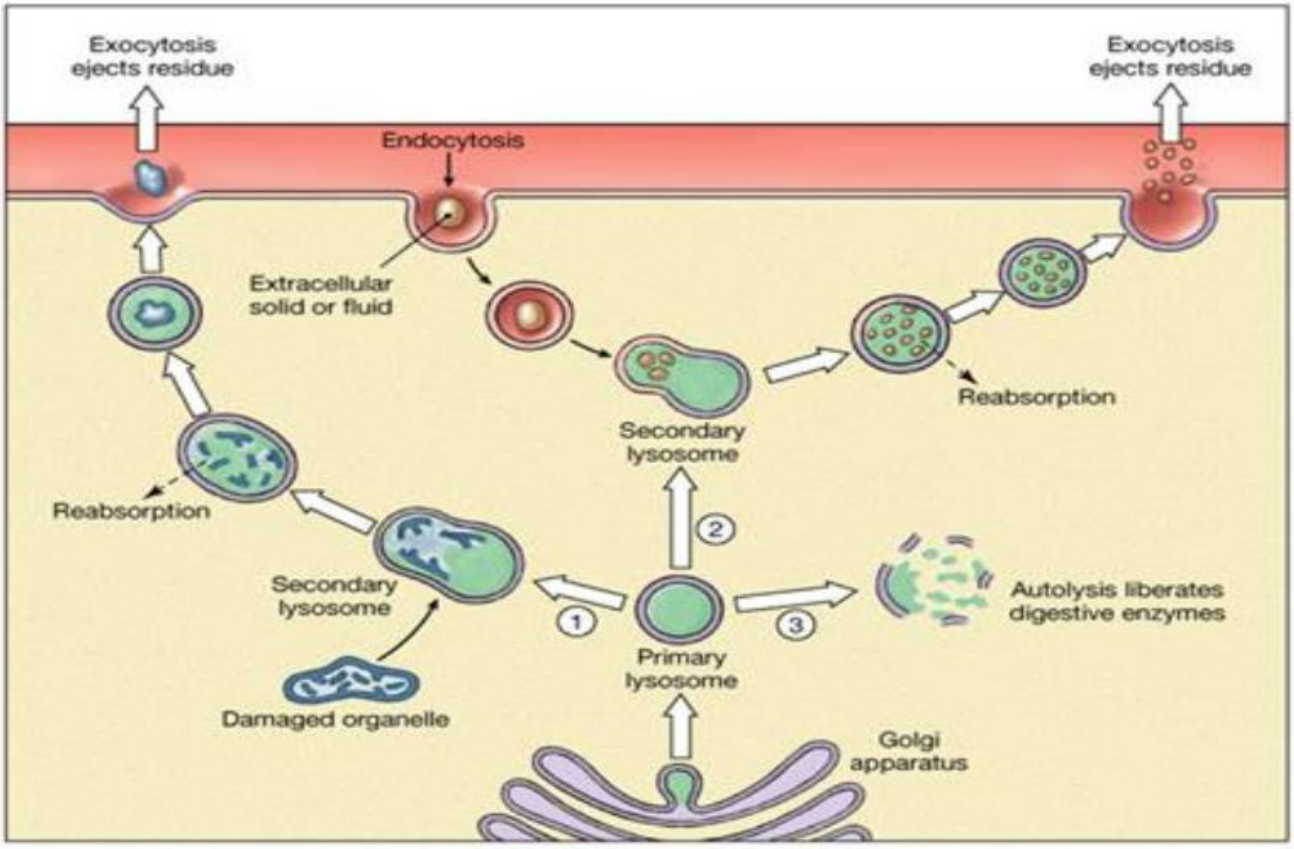


Figure 64. Différentes voies impliquées dans la formation de lysosomes.

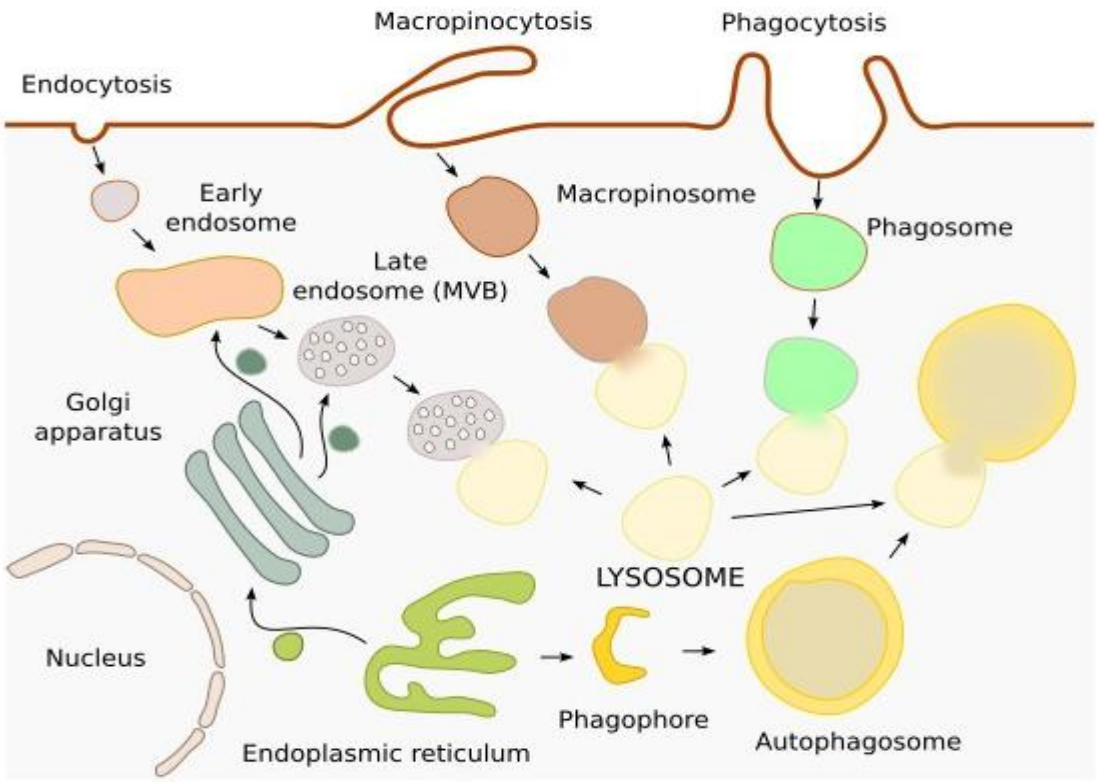


Figure 65. Différentes voies de dégradation au niveau de lysosomes.

Chapitre 5. Glycosylation des macromolécules et rôle biologique

Chapitre 5. Glycosylation des macromolécules et rôle biologique

1. Introduction

La glycosylation est l'une des modifications essentielles des protéines et des lipides. Elle s'effectue principalement dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi et fait appel à une machinerie moléculaire spécifique, associant plusieurs centaines de glycosyltransférases, de glycosidases, de transporteurs et de protéines régulatrices. Cette réaction, qui consiste à lier un monosaccharide ou une structure glycannique à une protéine et/ou un lipide, est connue sous le nom de glycosylation. Il s'agit d'une modification structurale et fondamentaledes des protéines et des lipides. Elle est impliquée dans de nombreux processus cellulaires, physiologiques et pathologiques, tels que la reproduction, le développement et l'immunité. La glycosylation offre aux eucaryotes supérieurs une combinatoire à l'origine d'une grande diversité de structures glycanniques qui seront associées à la charpente lipidique et protéique, sans nécessité de modifications préalables du génome.

2. Glycoprotéines: Type de liaison et intérêt de la glycosylation

Les glycoprotéines sont des chaînes de sucres liées à des protéines ; elles constituent la majeure partie de la masse des glucides membranaires. La glycosylation des protéines consiste en l'ajout d'oligosaccharides (polymères composés d'un petit nombre de glucides simples ou monosaccharides) au cours de la biosynthèse de certaines protéines membranaires ou sécrétées, qui deviennent ainsi des glycoprotéines après par un processus enzymatique en plusieurs étapes dans le susines de synthèse et de la maturation. Il contribue à la maturation de ces protéines et peut jouer un rôle déterminant dans leur fonction.

Les glycoprotéines sont réparties dans divers compartiments cellulaires (cytoplasme, noyau, lysosomes, réticulum endoplasmique, appareil de Golgi et mitochondries), la plupart étant sécrétées ou associées à la membrane plasmique. ils peuvent être classées en plusieurs grands groupes en fonction de leur type d'ancrage ou de la proportion de glucides. Chez les mammifères, plusieurs types de glycosylation existent, principalement la N- et la O-glycosylation des protéines, plus rarement la S- et la C-glycosylation. Ces glycosylations se distinguent selon la nature chimique de la

liaison entre l'acide aminé de la protéine et la structure glycannique qui lui est attachée1. En fonction de la modification apportée à la protéine, on parlera de N-glycoprotéine ou de O-glycoprotéine.

2.1. N-glycosylation

La N-glycosylation se déroule en deux étapes. Tout d'abord, une chaîne ramifiée composée de plusieurs oligosaccharides est additionnée de manière cotraductionnelle à la protéine à modifier, par la formation d'une liaison covalente entre un groupe hydroxyle (-OH) situé sur une N-acétylglucosamine à l'une des extrémités de la chaîne glucidique, et le groupe amide (-CO-NH_2) de la chaîne latérale d'un résidu d'asparagine (Asn) dans la protéine (Fig. 67).

Cette liaison covalente, appelée liaison N-glycosidique d'où le nom de N-glycosylation, a été catalysée par une enzyme, une glycosyltransférase, retenue dans la lumière du RER. Cette enzyme fait transférer la chaîne glucidique qui est initialement portée par un dolichol, un lipide présent spécifiquement sur la surface interne de la membrane du RER, sur la chaîne polypeptidique en cours de synthèse (Fig. 68). La chaîne glucidique initialement fixée est composée de 14 oses au total. Cette chaîne glucidique initiale est ensuite modifiée au fur et à mesure que la protéine traverse l'appareil de Golgi. Les modifications se produisent de manière séquentielle dans les compartiments successifs de l'appareil de Golgi (cis, médial, trans, puis enfin le réseau trans-Golgi).

2.2. O-glycosylation

Dans la lumière de l'appareil de Golgi, la O-glycosylation commence lorsque les sucres de type N-acétylgalactosamine ou l'acide N-acétylneuraminique (GalNAc), activés par nucléotide, sont liés à l'atome d'oxygène du groupe hydroxyle (OH) de la sérine ou de la thréonine au sein des chaînes peptidiques (Fig. 67). Tandis que, le galactose est lié à celui de l'hydroxylysine. Cette réaction est également catalysée par une enzyme glycosyltransférase et les résidus sont ajoutés un par un (s'il y en a plusieurs).

L'O-glycosylation se produit souvent sur les protéoglycanes (la matrice extracellulaire des cellules animales) et donne lieu à de longues chaînes glucidiques non ramifiées, qui possèdent une grande capacité de rétention d'eau. Les chaînes glucidiques liées en N- et liées en O- sont très différentes. Les chaînes O-liées sont plus courtes et plus variables que les chaînes N-liées, et ne contiennent généralement qu'un, deux ou trois résidus glucidiques. Les chaînes N-liées peuvent former des

structures ramifiées complexe.

2.3. Intérêt de la glycosylation des protéines

- La N-glycosylation, tout comme l'O-glycosylation, peut influencer les propriétés physiques et chimiques des protéines, en modifiant non seulement leur masse moléculaire, mais aussi leur solubilité et leur charge électrique.

- Les glycoprotéines membranaires et les glycolipides agissent comme des signaux de reconnaissance qui permettent les interactions intercellulaires.

- L'activité biologique impliquant des « interactions ligand-récepteur » et la modulation de la fonction des protéines, telles que les hormones, les enzymes, les immunoglobulines et les facteurs de croissance...etc.

- La partie glycosylée de la glycoprotéine joue un rôle important dans le contrôle de la qualité du repliement protéique.

- Les substituants glycosidiques des glycoprotéines constituent des sites importants pour diriger les protéines vers le compartiment cellulaire approprié.

- Chez les eucaryotes, les glycoconjugués entre dans la construction du glycocalix, qui recouvre la surface des cellules épithéliales Cette région contribue à la cohésion cellulaire et protège la cellule contre les chocs physiques et les attaques de micro-organismes.

3. Étude moléculaire de quelques glycoprotéines

3.1. Glycoprotéines de groupes sanguins

À la surface des hématies (érythrocytes), il s'exprime des molécules, détectées par le systèmes immunitaires comme des épitopes antigéniques. En effet, la nature chimique de ces antigènes membranaires érythrocytaires est variable protéine et glycoprotéine ou glycolipide.

La découverte du système ABO par Landsteiner en 1901 a permis d'expliquer pourquoi certaines transfusions sanguines étaient réussies tandis que d'autres se soldaient par des accidents tragiques (hémolyse des globules rouges transfusés). Les groupes sanguins ABO résultent d'une glycosylation

effectuée par les mêmes enzymes que celles impliquées dans la glycosylation O, bien qu'ils ne soient pas toujours associés à des protéines. Ils apparaissent parce que les trois conformations possibles d'un oligosaccharide greffé sur une protéine membranaire des globules rouges donnent naissance à trois antigènes : l'antigène H (ou O), l'antigène A et l'antigène B (Fig. 69). En effet, la spécificité des antigènes membranaires des globules rouges dépend de la nature des oligosaccharides qui les composent. En outre, la présence ou l'absence des glycosyltransférases qui catalysent l'ajout du galactose (Gal) ou de la N-acétylgalactosamine (GalNAc) à l'antigène O paut déterminer le groupe sanguin d'une personne.

3.2. Diverses Glycoprotéines humaines (exemple: les lectines)

Les lectines sont des protéines capables de reconnaître et de se lier de manière spécifique et réversible à des molécules d'oligosaccharides . Elles sont généralement classées en fonction de leur origine animale ou végétale et selon les structures saccharidiques qu'elles reconnaissent (Fig. 70).

Chez les mammifères, les lectines se divisent en quatre groupes : les galectines, les lectines de type C, de type P et de type I. Ces groupes sont définis par l'homologie de séquence et par l'homologie structurelle de leurs sites de reconnaissance. Les lectines de type P, en particulier, sont des récepteurs membranaires qui reconnaissent les motifs mannose-6-phosphate (Man-6-P). Elles interviennent dans le transport des enzymes lysosomales. Cependant, les lectines de type I appartiennent à la superfamille des immunoglobulines et leur ligand présente presque toujours un résidu d'acide sialique à ses extrémités, qu'il s'agisse de glycoconjugués sécrétés ou liés à la membrane.

3.3. Chaînes de glycosaminoglycanes (GAG)

Les chaînes de glycosaminoglycanes (GAG) constituent un autre type de glycoprotéines. Il s'agit de longues chaînes composées d'unités disaccharidiques répétitives (Fig. 66). L'un des deux résidus glucidiques est toujours un sucre aminé (N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine) et le second est généralement un acide uronique (glucuronique ou iduronique). Les GAG se divisent en quatre types principaux : l'acide hyaluronique (composé d'acide hyaloïde et d'acide uronique), le sulfate de chondroïtine, le sulfate d'héparane et le sulfate de kératane. Les GAG jouent un rôle essentiel dans la migration cellulaire au cours de la morphogenèse et de la cicatrisation tissulaire. En cas de blessure, après la coagulation sanguine, la première substance à pénétrer dans la plaie est

l'acide hyaluronique. Il forme une structure qui sert de support aux leucocytes et aux fibroblastes pour reconstruire de nouveaux tissus.

4. Glycolipides : glycérolipides, glycosphingolipides (structure et fonction)

Les fragments oligosaccharidiques que l'on trouve sur les protéines peuvent également être détectés sur les lipides, formant ainsi des glycolipides. Ceux-ci se divisent en deux familles distinctes selon la nature du squelette lipidique : les sphingolipides et les glycérolipides (**Voir le chapitre 2: Biomembranes**).

Les sphingolipides (céramides) résultent de la combinaison d'une molécule de sphingosine et d'un acide gras. Ils peuvent être glycosylés en position C3 de la sphingosine. Ce qui donne naissance de différents types de glycosphingolipides : gangliosides, isogangliosides, globosides, isoglobosides, lactosides et néolactocéramides.

Les chaînes oligosaccharidiques de complexes glycosphingolipides peuvent être linéaires ou ramifiées et contenir divers monosaccharides tels que Gal, Glc, GalNAc, GlcNAc, Fuc, NeuAc et GlcA. Par exemple, si le résidu X correspond à du D-glucose ou à du D-galactose, le composé est un cérébroside. Les glycosphingolipides sialylés sont appelés gangliosides. Les glycéroglycolipides, ou glycérides, qui constituent la deuxième grande classe de glycolipides, forment une liaison O-glycosidique entre le C3 du glycérol et le C1 de l'hydrate de carbone, les groupes R1 et R2 représentant les chaînes carbonées des acides gras. Ces composés, très rares dans le règne animal, se trouvent principalement dans les plantes vertes.

- Les principaux glycolipides chez les animaux supérieurs sont les cérébrosides et les gangliosides, qui semblent jouer un rôle prémordial dans la neurotransmission, dans l'immunité tissulaire et dans les mécanismes de reconnaissance moléculaire entre les cellules.

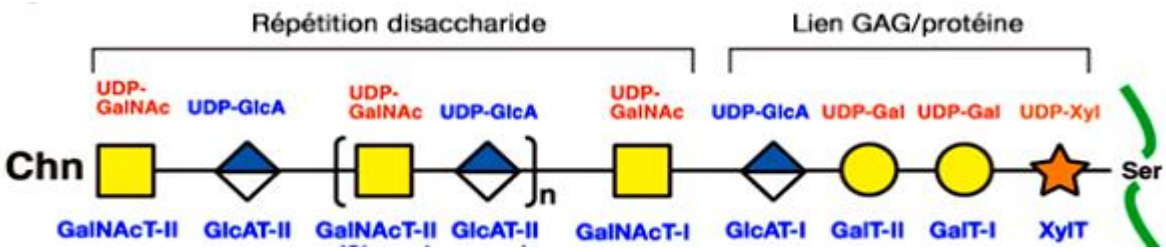


Figure 66. Glycoprotéines avec une chaîne de glycosaminoglycanes (GAG).

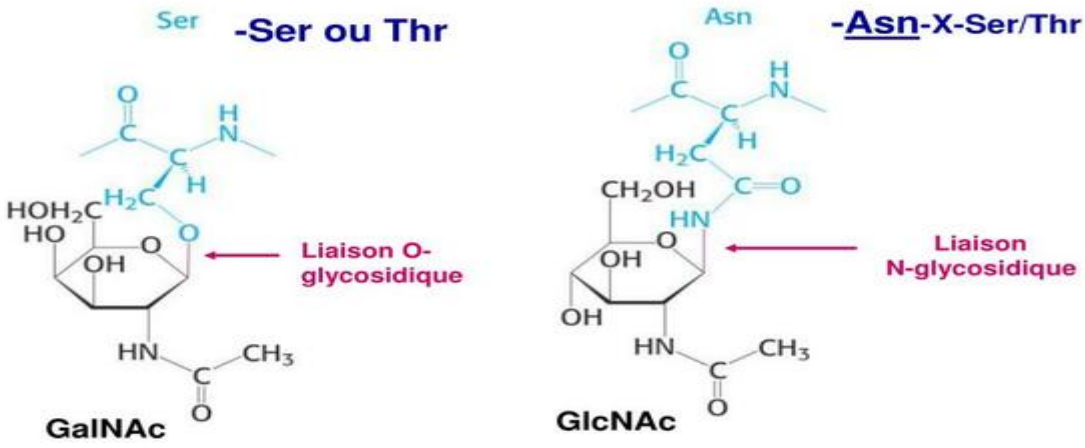


Figure 67. Structure générale de glycoproyéine; les liaison N-glycosidique et O-glycosidique.

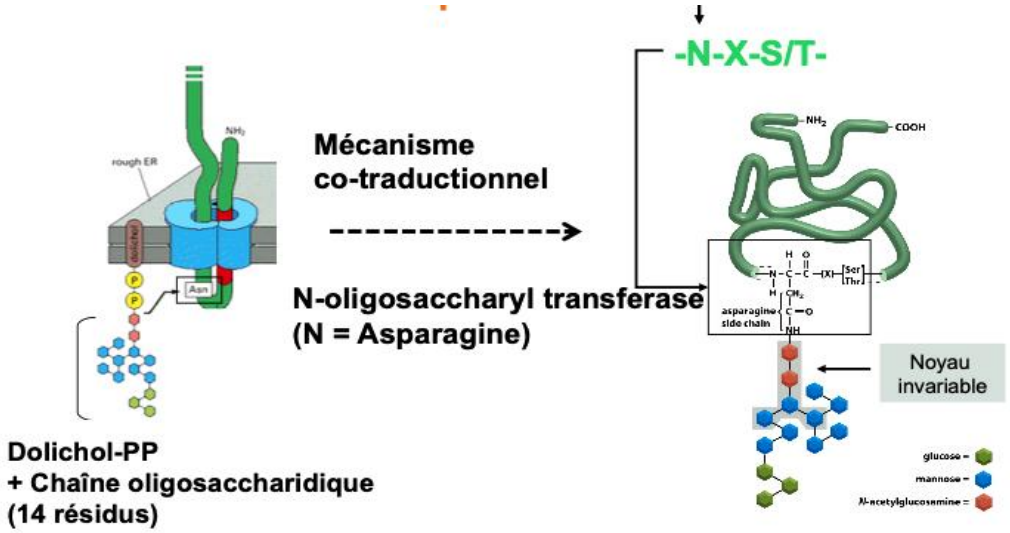


Figure 68. N-glycosylation de protéines au niveau de RER.

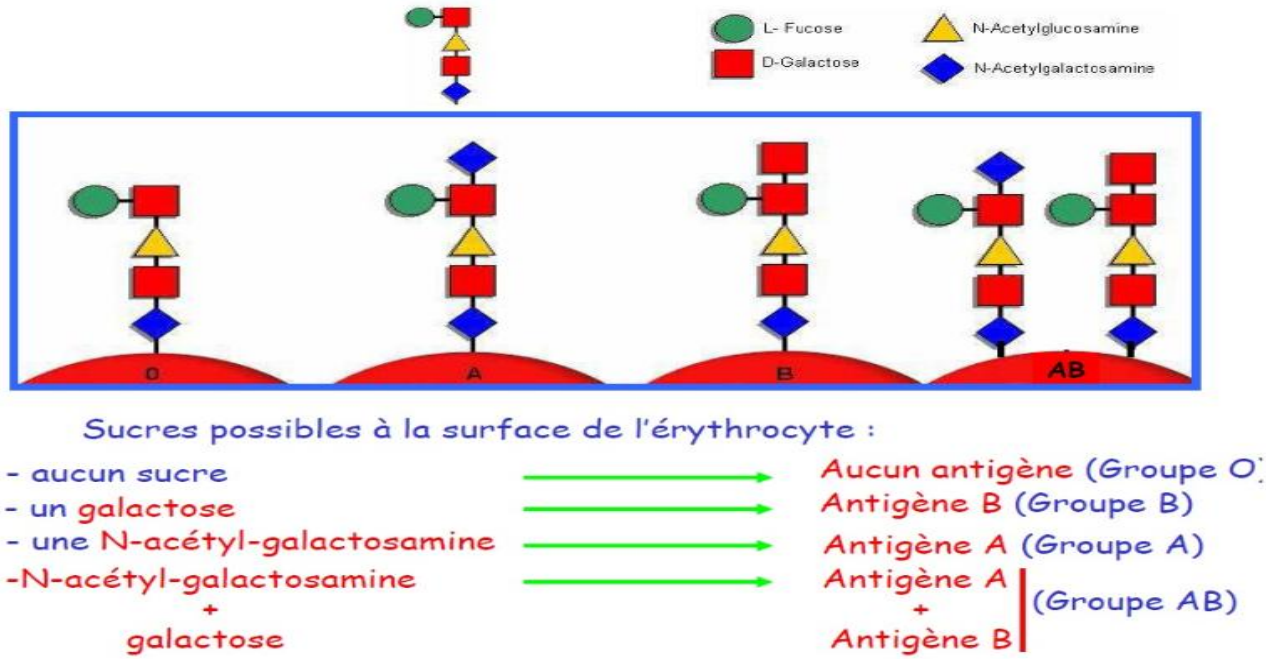


Figure 69. Antigènes du groupe sanguine A et B.

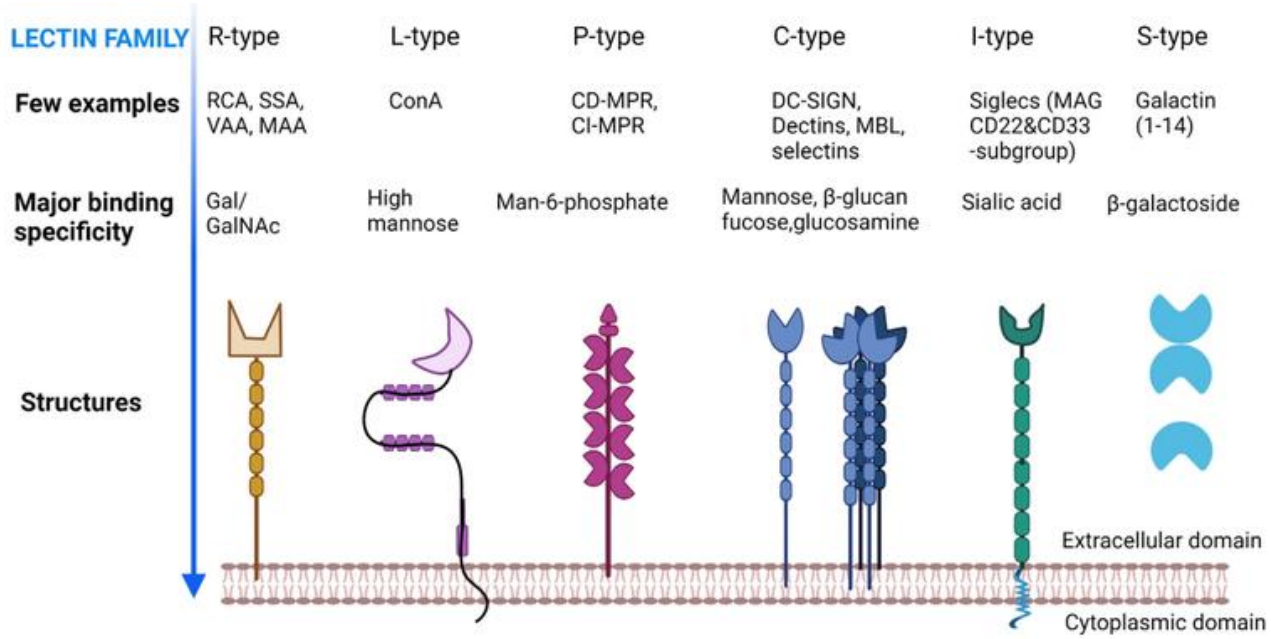


Figure 70. Principales classes de lectines, basée sur la structure des protéines.

Chapitre 6.Transduction du signal et régulation de la fonction cellulaire

Chapitre 6. Transduction du signal et régulation de la fonction cellulaire

1. Introduction

La signalisation cellulaire correspond au système de communication utilisé par les cellules des organismes multicellulaires. Elle repose en partie sur la sécrétion de signaux chimiques (ligands), qui peuvent être des hormones, des neurotransmetteurs, des facteurs de croissance, etc. Selon le type de signal, les conséquences au niveau cellulaire seront les suivantes : survie, prolifération et/ou différenciation cellulaires. L'absence de signaux entraîne la mort cellulaire. La communication est donc facilitée par de nombreuses molécules de signalisation.

2. Mode de communication intercellulaire

Les modes de communication cellulaire peuvent être classés en fonction de la distance entre la cellule émettrice du signal et la cellule cible. On en distingue quatre types (Fig. 71):

Signalisation endocrinienne : sécrétion par une cellule endocrine dans la circulation sanguine (à large portée). Elle agit sur une cellule cible située à grande distance et dotée d'un récepteur spécifique. Exemples de médiateurs : les hormones (polypeptidiques ou stéroïdiennes).

Signalisation paracrine : le signal est libéré dans la matrice extracellulaire et agit sur les cellules voisines. Cela implique des médiateurs locaux tels que les facteurs de croissance et les médiateurs inflammatoires.

Signalisation autocrine : la cellule réagit au signal qu'elle a elle-même sécrété. Exemples de médiateurs : les facteurs de croissance et les cytokines.

Signalisation synaptique chimique : il n'y a pas de dispersion du signal et l'action est très rapide. Le signal est libéré par la cellule présynaptique et n'agit que sur la cellule postsynaptique d'une jonction spécialisée voisine. Cela implique des neurotransmetteurs (acétylcholine, glutamate, catécholamines, etc.).

3. Ligands

3.1. Ligands signaux (1er messagers)

Le signal externe qui provoque une activité cellulaire peut se trouve sous différentes formes **exogènes** telles que les photons, les force mécaniques et les phéromones ou les signaux du contact qui représentent le mode de reconnaissance des cellules entre elles. Ils jouent un rôle particulièrement important dans le développement et l'immunité. Certaines bactéries et d'autres agents infectieux se servent également des signaux de contact pour identifier les tissus ou

organes qui sont leurs cibles «préférées ». Pair ailleurs, les formes **endogènes** du signal sont :

3.1.1. Signaux électriques

Ce type des signaux s'exprime par des fluctuations du voltage membranaire (potentiel électrique= fleux des électrolytes) qui sont transmises via des récepteurs-canaux protéiques, situés dans la membrane plasmique. Ces récepteurs sont sensibles aux fluctuations du voltage membranaire en ouvrant ou en fermant les «portes ioniques» que se délimitent. Ils sont communs dans les tissus excitables tels que les tissus nerveux et musculaires, et ils sont essentiels à leur fonctionnement.

3.1.2. Signaux chimiques

Parmi les ligands chimiques qu'on trouve la plupart des neurotransmetteurs (signaux du système nerveux), les hormones (signaux du système endocrinien) et les substances paracrines et autocrines (molécules chimiques telles les cytokines qui agissent localement sur une cellule voisine et/ou la même) qui sont rapidement détruites. La plupart de ces signaux sont de nature hydrophile et ils sont par conséquent reçus par des récepteurs membranaires assurant la transmission de l'information portée par ces messagers chimiques.

4. Récepteurs

Il convient de noter que les récepteurs sont de macromolécules présentes en nombre limité dans certaines cellules, appelées « cellules cibles », et capables de reconnaître spécifiquement une molécule et, à la suite de cette interaction, de déclencher une réponse. Ils présentent plusieurs caractéristiques:

-Spécificité: Ils se lient à un type spécifique de ligand. Cependant, ils peuvent accepter différents ligands si leurs structures sont presque identiques. La spécificité n'est pas absolue.

-Affinité: Ils possèdent une certaine affinité pour leur ligand : ils se lient à celui-ci à de faibles (voire très faibles) concentrations ; c'est ce qu'on appelle la sensibilité.

-Saturabilité: Ils sont saturables : le nombre de molécules de récepteurs dans une cellule est fini, de sorte que le nombre de ligands pouvant s'y lier est également limité.

-Réversibilité: La liaison entre le ligand et son récepteur spécifique est non covalente, ils sont donc maintenus ensemble par une liaison à faible énergie ; le complexe peut donc se dissocier lorsque la concentration en ligand diminue. Leur association est donc réversible.

-couplage: Il s'agit d'un système de couplage Ligand-récepteur permettant de transmettre à la cellule, par l'intermédiaire de protéines spécifiques, ce qui se passe dans le plasma.

Les récepteurs sont alors des protéinés réceptrices qui lient une molécule signal (Ligand) et initient une cascade de signalisation au sein de la cellule. Lorsqu'un ligand s'associe à un récepteur membranaire ou nucléaire (Fig. 72), la structure de ce dernier change et transmit le signal envers les protéines de la cellule, qui sont toujours modifiées d'une façon ou d'une autre, comme les protéines des cellules musculaires changent de forme pour exercer une force, les enzymes sont activées ou inactivées, les protéines constituant des canaux ioniques s'ouvrent ou se ferment…etc.

4.1. Classes de récepteurs

Selon la localisation cellulaire , certains récepteurs sont des **récepteurs intracellulaires**, nommés également récepteurs nucléaires (Fig. 73), se localise au sein de la cellule pour recevoir les molécules ligands de la même nature chimique des lipides membranaires tels les stéroïdes, dérivés d'Ac. gras ou les gaz. D'autres sont exprimés au niveau membranaire ou des récepteurs de surface (Fig. 74) qui transforment eux-mêmes le message chimique en réponse cellulaire, par exemple les récepteurs-canaux, autrement dit les **récepteurs ionotropiques**. Cependant, il y a également des récepteurs membranaires qui ne font pas eux-mêmes la transduction du message, s'appellent les **récepteurs métabotropiques**; ils sont couplés à des enzymes ou à des canaux ioniques ou par une molécule régulatrice intermédiaire appelée protéine G . (Il existe de nombreux types de protéines G associés aux différents types de récepteurs).

4.1.1. Récepteurs nucléaires

Les récepteurs intracellulaires sont des protéines monocaténaires (composées d'une seule chaîne peptidique). Ils comportent cinq domaines fonctionnels (Fig. 73):

A/B : peu conservés (faible homologie entre les récepteurs) ; représente le domaine d'activation de la transcription. Il se situe à l'extrémité N-terminale.

C : hautement conservé ; il constitue un domaine de liaison à l'ADN (= DLA, liaison à faible énergie), et intervient également dans la dimérisation du récepteur (par exemple, les récepteurs stéroïdiens).

D : c'est un domaine de jonction entre les autres domaines et il porte une séquence d'adressage nucléaire (séquence peptidique spécifique) dans le cas d'un récepteur cytosolique à translocation vers le noyau.

E : il s'agit du domaine de liaison au ligand (= DLL) ; il s'implique également dans la dimérisation de certains types de récepteurs. Il peut également interagir avec des corégulateurs : des corépresseurs ou des coactivateurs.

F : il s'agit du domaine C-terminal, généralement variable.

4.1.2. Récepteurs membranaires

Ce sont des protéines membranaires intégrales qui lient un signal extracellulaire et provoquent une cascade de signalisation intracelulaire, qui se traduit par un événement cellulaire. Il y a différents types de récepteurs membranaires, qui sont:

-Récepteurs ionotropiques : Ce sont des récepteurss canaux qui constituent des pores aqueux dans la bicouche lipidique de la membrane plasmique . Ils facilitant le transport passif des ions selon leur gradient électrochimique, à des vitesses au moins 100 fois supérieures à celles du transport actif via une perméase. Les canaux ioniques s'ouvrent rapidement et de manière transitoire en réponse à des perturbations spécifiques de la membrane plasmique, telles que la variation du potentiel membranaire et la liaison d'un neurotransmetteur.

L'exemple le plus étudié est celui du récepteur nicotinique de acétylcholine (RnACh). Ce récepteur est une protéine (de poids de 300KDa) allostérique pantamérique composée de cinq sous-unités formant une structure pentagonale organisée autour d'un canal central (Fig.75). Le fonctionnement de ce récepteur canal ligand dépendant est régulé par la fixation de deux molécules de neurotransmetteur acétylcholine (Ach). Cela provoque une dépolarisation dans la membrane de la cellule post-synaptique en y laissant entrer un fleux de sodium et sortir un peu de potassium.

-Récepteurs métabotropiques: ces récepteurs transmettent le signal vers les protéines intracellulaires effectrices à l'aide d'un couplage soit à une prtéine intermédiaire G (Fig. 76), nommés les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) ou via leur activité enzymatique intrinsèque, autrement dits les récepteurs à activité enzymatiques, c'st le cas de récepteurs à activité tyrosine kinase RTK (Fig. 77). Les récepteurs métabotropiques peuvent activer ou moduler l'activité des canaux ioniques, des protéines intracellulaires telles que les protéines adaptatrices à activité GTPase, les protéines d'echaffaudage et les protéines cytosquelettiques et des enzymes intracellulaires, notamment:

–des enzymes modifiant des protéines : Kinases (PKA, PKC, PKG, MAPK)/ phosphatases, acetylases/ deacetylases.

–des enzymes modifiant des Lipides : Phospholipases (PLA2, PLD et PLCβ, γ, ε et δ), Phosphotidyl inositol kinase (PI3K).

–des enzymes modifiant des Nucleotides : cyclases/ phosphodiesterases.

4.1.2.1. Récepteurs couplés aux protéines G (RCPG)

Ces récepteurs représentent la plus grande famille de récepteurs membranaires. Ils interviennent dans

la reconnaissance des hormones, des neurotransmetteurs et dans la perception sensorielle. Une seule cellule peut exprimer jusqu'à 500 GPCR distincts. Les RCPG sont des glycoprotéines varie considérablement (de 200 à 1 500 acides aminés) dont leur structure commune se compose d'une seule chaîne polypeptidique répartée en un domaine extracellulaire N-terminal de taille varie de 5 à ≥ 600 aa peut presenter N-glycosylation et des ponts disulfures; un domaine central comprenant sept hélices α transmembranaires hydrophobes reliées par de courtes boucles (3 boucles extra E1, E2 et E3 et 3 boucles intra cellulaires I1, I2 et I3 avec une 4ème boucle intracellualire provisoire chez certains membres); C-terminale est intracellulaire et varie de 12 à 350 aa avec ou sans une acylation possible (Fig. 76). La classification de ces récepeteurs repose sur deux paramètres : la nature et la taille de ligand et le site de fixation sur le récepteur.

4.1.2.2. Récepteurs à activité enzymatique

Il s'agit de récepteurs dont le domaine intracellulaire possède une activité enzymatique propre qui varie selon le type de récepteur. Ils interviennent dans la transmission des messages de l'hormone de croissance (Tableau 9), de la prolactine, de l'érythropoïétine mais aussi de différentes interleukines, interférons et autres cytokines tels que les immunoglobulines. Ces récepteurs sont constitués de chaînes polypeptidiques n'ayant qu'un seul segment transmembranaire. Ils exercent leurs effets par l'intermédiaire de leur domaine cytoplasmiques qui peuvent s'y associer et qui possèdent une activité enzymatique. Leur activation par fixation du ligand induit en général une dimérisation (parfois une oligomérisation) qui permet la liaison et l'activation de l'activité enzymatique associée. Ces dernières sont nombreuses et varient avec le récepteur considéré. Les plus connues sont:

-Récepteurs à activité protéine tyrosine kinase (RTK) sont les plus répandus ; exemple: récepteur au PDGF, EGF et l'insuline...etc.

-Récepteurs à activité protéine sérine / thréonine kinase; exemple: récepteur au TGF...

-Récepteurs à activité protéine tyrosine phosphatase (RTPase); exemple: CD45 ...

-Récepteurs à activité guanylyl cyclase (RGC); exemple: ANF ...

5. Transducteurs et Protéines de couplage

5.1. Protéine de couplage G

1. Petites protéine G

Les petites protéines G sont des protéines composées d'une seule unité compris de 180 acides aminés (de 20 à 40KDa) et se caractérisent par une activité GTPases intrinsèques. Elles représentent une superfamille de protéines (environ 100 protéines), exprimées chez tous les eucaryotes. Elles sont classées en cinq familles principales : RAS, RAB, RHO, RAN et ARF, chacune comprenant des sous-familles. Ces protéines constituent des interrupteurs molécullaires

intervenant dans divers processus cellulaires fondamentaux, comme montre la figure 77.

Les protéines G monomériques se lient alternativement aux nucléotides GDP et GTP, adoptant ainsi deux conformations : une forme de repos, associée au GDP, et une forme active, associée au GTP. Ces activités intrinsèques sont catalysées et régulées par des protéines GEF (Guanines nucléotides Exchanges Factor) et GAP (GTPase Activating Protein) (Fig 78). La forme active peut interagir avec des protéines cibles appelées « protéines effectrices » et ainsi moduler leur activité.

-RAS s'associe constitutivement à la membrane en tant que protéine ancrée à la bicouche lipidique via des extension Farnésyl et palmitoyl.

-RHO,RAB, et RAF s'associent exclusivement aux membranes sous la forme liée au GTP et partiellement sous la forme inactive liée au GDP (grâce aux régions polybasiques).

-RAN se situe majoritairement dans le nucléoplasme.

2. Protéine hétérotrimérique G

La transduction du signal à travers les récepteurs à set ségments transmembranaires fait intervenir une protéine de couplage appelée la protéines G hétérotrimérique. Cette protéine se compose de trois sous unités hétérogènes: 27 isoformes de α (39-46 KDa), 5 isoformes de β (35-39) et 14 isoformes de γ (8KDa). En effet, la grande protéine G joue un rôle crucial en tant que un intermédiaire entre les récepteurs RCPG situés dans la membrane plasmique et les systèmes réactionnels intracellulaires (Fig. 80). Les protéines G hétérotrimériques appartiennent à la famille des enzymes GTPases, qui hydrolysent la guanosine triphosphate (GTP) pour revenir à son état inactif. Cependant, son activation à la suite de la fixation spécifiquement du ligand à son récepteurs, RCPG, entraine une réduction de l'affinité de son unité α au dimère β γ, ce qui permet d'échanger le nucléoside GDP par GTP au niveau de l'unité α-GDP qui devient α -GTP et sa dissociation du dimère β γ (Fig. 79).

5.2. Protéines adaptatrices

Une protéine adaptatrice a été initialement définie comme une protéine composée exclusivement de domaines d'interaction de type Src Homology (SH2, SH3) ou phosphotyrosine binding domain (PTB) telles que SHB, SH2B, Grb2, PI3KAP, AP-2...etc. La fonction principale de ces domaines, séparés ou non par des régions interdomaines, est de se lier à des effecteurs cytoplasmiques proximaux et de les assembler. Ces derniers étant essentiels au déclenchement de la réponse cellulaire au niveau du récepteur activé. La première partie de cette fonction est assurée par leur domaine SH2, spécialisé dans la reconnaissance des tyrosines phosphorylées (pY), telles que celles présentes sur un récepteur RTK activé. D'autre part, grâce à leurs domaines SH3, capables de se lier

à des motifs polyproline (PxxP) ou proline-arginine (PxxR) présents dans un grand nombre de protéines effectrices cytoplasmiques, Ces protéines se distinguent des protéines d'échafaudage ou d'ancrage principalement par leur absence d'activité catalytique et l'absence de séquences spécifiques dans les régions désordonnées, telles que les séquences de ciblage membranaire.

5.3. Protéines d'échafaudage

généralement, les protéines échafaudages servent de plateformes pour l'assemblage de complexes multiprotéiques en se liant simultanément à plusieurs protéines, facilitant ainsi la transduction du signal. Les protéines échafaudages se distinguent des protéines adaptatrices par leur taille la plus importante et par la plus grande diversité de leurs domaines. Celles-ci peuvent ou non posséder une activité catalytique et agissent comme des plateformes d'assemblage en aval d'un récepteur activé. Les protéines échafaudages contribuent à la formation de complexes, mais peuvent également jouer un rôle dans la spécificité de la signalisation cellulaire en favorisant la transduction du signal au niveau des protéines auxquelles elles peuvent s'associer. De plus, la phosphorylation de ces protéines peut modifier leur affinité pour les protéines associées et ainsi moduler la spécificité, la durée ou l'amplitude du signal.

6. Amplification du signal via les second messagers

Les divers types de cellules peuvent répondre de façon différente à un même ligand. Par exemple, adrénaline stimule la contraction des muscles squelettiques et accélère le rythme cardiaque mais elle inhibe la synthèse du glycogène et de lipides au niveau hépatique et dans le tissu adipeux. La réponse de la cellule cible (c'est-à-dire la conversion du signal chimique en activité cellulaire) dépend donc du récepteur activé et de la nature du ligand qui s'y attache à lui. Cela se comprend mieux quand on sait que ces récepteurs peuvent avoir deux domaines fonctionnels : l'un qui fixe le ligand et l'autre qui fait le lien entre le message et la réponse.

Un ou plusieurs signaux chimiques intracellulaires, souvent appelés **seconds messagers** (Fig 81)**,** peuvent ainsi apparaître. Ce sont des petites molécules diffusibles ou pas à travers la memebrane selon leur nature hydrophobe ou non. Elles agissent en tant que des ligands intracellulaires peuvent moduler l'activité de différentes protéines en fonction de leur taux, qui est finement régulé. ils font le lien entre les événements qui se déroulent au niveau de la membrane plasmique et l'appareil métabolique interne de la cellule. L'c**AMP,** l'c**GMP** et l'ion calcium sont des seconds messagers très importants qui, normalement, activent des enzymes appelées protéines-kinases telles que les protéines kinase A (PKA) et C (PKC) catalysant la phosphorylation d'une protéine

cible et comme elles peuvent ainsi activer à leur tour toute une série d'enzymes (y compris d'autres kinases comme les MPAKinase), ce qui déclenche elles-mêmes l'activité cellulaire correspondante, en amplifiant donc le signal externe (Fig. 82). L'inositol-3-phosphate (IP3) et le diacylglycérol (DAG), issus de l'hydrolyse des phospholipides memebranaire PIP2 sous l'action de phospholipase C (PLC), sont également des seconds messagers qui font stimuler l'activité des protéines effectrices intracellulaires comme certains les canaux ioniques et les protéines kinases C et la calmoduline kinase...etc (Fig. 82).

Au sein de la cellule, les différentes voies de transduction du signal stimulées par différents ligands peut constituer un réseau de signalisation intracellulaire qui présente des points d'intersection entre ces voies au niveau de certains effecteurs, participant dans la mise en place soit de la même ou de différentes réponses cellulaire (Fig. 83). Parfois, l'évènement cellulaire est induit sous la stimulation de nombreux récepteurs lors de la fixation de différents ligands au niveau de la même cellule (Fig. 84).

6.1. Cascade de signalisation impliquant les PL C /DAG/IP3 et Ca^{+2}

La phospholipase C fait partie des phospholipases qui hydrolysent les liaisons esters des phospholipides. Elle catalyse l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) membranaire, un composant de la couche interne de la membrane plasmique. Cette hydrolyse produit du DAG (diacylglycérol), qui reste dans la membrane, et de l'IP3 (inositol triphosphate), une petite molécule soluble. L'IP3 quitte la membrane pour se lier à son récepteur, situé sur la membrane du réticulum endoplasmique (Fig. 85). Ce récepteur est un canal calcique qui s'ouvre, permettant la libération de Ca^{2+} dans le cytoplasme. Les ions Ca^{2+} se lient à la calmoduline et l'activent ; il s'agit d'une protéine cytosolique composée de 148 acides aminés et comportant quatre sites de liaison au Ca^{2+}. La calmoduline est alors capable d'activer d'autres protéines, ce qui entraîne diverses réponses. Cependant, le DAG active la PKC (protéine kinase dépendante du calcium). Celle-ci phosphoryle de nombreux substrats qui transmettent à leur tour le signal notamment aux facteurs de transcription.

6.2. Cascade de signalisation impliquant les PLD /PA

La PLD hydrolyse la liaison phosphoester distale des phospholipides membranaires en paermettant de libérer la tête polaire du phospholipide substrat, cependant, le résidu phosphatidyl (PA) reste ancré dans la membrane. En réponses à des stimuli extracellulaires tels que les hormones et les fateurs de croissance, la PLD est activée en aval de la sous unité α et le complexe βγ de la protéine hétérotrimérique G, les petites protéines G (Rho et Rrf) et des protéines kinases comme la PKC et la MAPK. la PLD, via le PA, est impliquée dans un nombre important de voies de signalisation cellulaire et processus physiologiques clés, tels que le trafic vésiculaire, le stress oxydatif, la

prolifération cellulaire, l'invasion tissulaire et l'agrégation plaquettaire, l'inflammation et différents types de cancer.

6.3. Cascade de signalisation impliquant PLA2/ Eicosanoïdes

Les phospholipases A2 (PLA2) sont l'ensemble des isoformes cytosoliques, membranaires et sécrétoires. Ces enzymes hydrolases ont capable de catalyser l'hydrolyse des phospholipides en position sn-2 en libérant un acide gras, fréquemment un acide gras polyinsaturé tel que l'acide arachidonique, et un lysophospholipide. Une fois libéré, l'acide arachidonique peut se transformer en divers eicosanoïdes (Fig. 86). Le lysophospholipide formé peut également exercer des rôles importants dans de nombreux processus biologiques.

En effet, les eicosanoïdes sont des hormones liposolubles regroupent les prostaglandines, les thromboxanes, les leucotriènes et certains hydroxyacides précurseurs des leucotriènes. Leurs récepteurs siègent à la surface de la cellule et leurs voies de signalisation s'associent avec un accroissement, soit un abaissement du taux cytosolique de messager second (cAMP ou Ca^{+2}), l'activation d'une protéine kinase, ou une modification du potentiel membranaire, en remplissant des fonctions étendues en tant que médiateurs du système nerveux central, des événements inflammatoires et de la réponse immunitaire.

6.4. Cascade de signalisation impliquant cAMP/PKA/CREB

L'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) est un second messager central dans la signalisation cellulaire et régule de nombreux processus physiologiques et pathologiques en régulant la transcription de divers gènes cibles à l'intermédiaire de la protéine kinase A (PKA). En effet, la PKA module l'activité de plusieurs protéines effectrices en aval par phosphorylation,telles que:

-la phosphorylase b (enzyme impliquée dans le métabolisme énergétique).

- les pompes calcium ATPase du réticulum (stimulation du repompage du calcium).

- les canaux ioniques membranaires sensibles au voltage (K+,Ca2+) en induisant leur ouverture.

- de nombreuses kinases telles que Raf, GSK3 et FAK.

- les MAPK (modulation de la synthèse protéique)

- la protéine de liaison à l'élément sensible à l'AMPc, CREB (régulation de l'expression des génes (Fig. 87).

De plus, la cascade de signalisation de l'AMPc/PKA peut avoir à la fois des rôles suppresseurs de tumeurs et promoteurs de tumeurs en fonction des types de tumeurs et du contexte. La signalisation AMP-PKA peut réguler la croissance, la migration, l'invasion et le métabolisme des cellules

cancéreuses.

Lorsque des ligands extracellulaires, tels que les agonistes du récepteur de la PGE2, le GLP-1 et le β2, se lient aux récepteurs couplés aux protéines G (GPCR), les sous-unités Gα se dissocient des sous-unités Gβγ, puis intéragissent avec les adénylate cyclases membranaires (AC), en les activant. Cela entraîne la conversion de l'ATP en AMPc. De plus, le bicarbonate (HCO_3^-) et les ions Ca^{2+} favorisent également la synthèse de l'AMPc en activant l'adénylate cyclase soluble (sAC) indépendamment des protéines G. À l'inverse, les phosphodiestérases (PDE) sont responsables de la dégradation de l'AMPc.

6.5. Cascade de signalisation NO/ cGMP

Les protéines à activité guanylate cyclases(GC) catalysent l'hydrolyse de GTP en cGMP (Guanosine monophosphate cyclique), un second messager intracellualire modulant l'activité des protéines dépendantes de l'cGMP (Fig. 89) telles que de kinases (PKG), des canaux ioniques (CNG) et certaines isoformes de phossphodiesterases (PDE). Il existe deux formes de GC qui sont soit des protéines membranaires réceptrices (RGC) des facteurs natriuritiques ou solubles (sGC) dans le cytoplasme fixant l'oxyde nitrique (NO).

7. Amplification du signal via les cascades RTK/PI3K/Akt et RTK/MAPK

7.1. Récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK)

On recense près de 60 gènes codant pour des récepteurs dotés d'une activité tyrosine kinase. Tous ces récepteurs présentent une structure et des mécanismes d'activation assez similaires. Ils forment une famille de molécules capables de capter des signaux provenant de l'extérieur via leur domaine extracellulaire, de les transmettre à l'intérieur de la cellule et de déclencher de nombreuses réponses cellulaires via leur activité kinasique. Les RTK sont classés en 20 familles en fonction de la structure de leurs domaines extracellulaires et intracellulaires (Fig. 88).

Structuralement, les RTK sont des glycoprotéines membranaires comportant un site de liaison au ligand dans le domaine extracellulaire, relié au domaine cytoplasmique par une seule hélice α transmembranaire. Cependant, le domaine enzymatique est localisé dans le cytoplasme et permet de catalyser le transfert du γ-phosphate de l'ATP vers les groupes hydroxyles des tyrosines des protéines cibles et/ou du récepteur lui-même.

Son activation s'entame lors de la fixation du ligand au récepteur RTK (Fig. 90). Les lignad qui se fixent sur les RTK sont le plus souvent des cytokines, des facteurs de croissance et l'insuline (la seule hormone). Cette fixation entraine la dimérisation de deux monomères, à l'exception du

récepteur de l'insuline qui se trouve sous forme de dimère préexistant, en rapprochant suffisamment les domaines tyrosine kinases qui s'associent d'une manière à ce que l'un phosphoryle l'autre (phosphorylation croisée). Ce phénomène, appelé l'autophosphorylation ou phosphorylation réciproque, permet au niveau des domaines catalytiques d'augmenter leur activité kinasique. De plus, ils phosphorylent également des tyrosines le long de la partie intracellulaire de récepteurs, créant ainsi des sites d'ancrage pour d'autres molécules de signalisation.

En effet, les RTK permettent la transmission d'un signal de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule et jouent ainsi un rôle important dans la régulation de nombreux processus biologiques, tels que le cycle cellulaire, la migration cellulaire, le métabolisme, la prolifération cellulaire et la différenciation cellulaire. Selon la voie de signalisation choisie, différentes protéines cibles peuvent alors être phosphorylées et impliquées dans l'établissement de la fonction cellulaire (Fig. 91).

7.2. Cascade de signalisation IR (RTK)/PI3Kinase/Akt

L'insuline (Ins) est une hormone libérée dans la circulation sanguine à la suite d'une hyperglycémie. Elle se fixe sur son récepteur IR de type RTK. Cela s'ensuit l'initiation d'une voie de signalisation aboutissant à l'activation d'une enzyme phossphoinositol-3-kinase (PI3K). Cette dernière catalyse la phosphorylation de phosphatidylinositol (4,5)-diphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate (PIP3), un site d'ancrage pour les protéines dépendante de dérivés lipidique PIP3 telles que les enzymes kinases 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) et protéine kinase B (PKB; connue également Akt). Cette dernière porte-parole de l'insuline au niveau intracytoplasmique, fait en sorte que tous les mécanismes assurant la néoglucogénèse, la glycogénolyse, et le catabolisme des lipides soient inhibés.

Alors, le complexe de signalisation IR-Ins néoformé stimule le recrutement, au niveau cytoplasmique, l'enzyme PI3K qui se fait phosphoryler, à travers son substrat intrinsèque IRS ayant se fixé aux résidus de phosphotyrosine du IR actif. Une fois généré, le PIP3 favorise l'ancrage à la fois de l'enzyme PDK et PKB(Akt2). La PDK phosphoryle la Akt2 , ce qui la rend active. À ce point, de nombreux effecteurs sont désormis disponibles à emprunter, tous menant à contrôler l'homéostasie de glucose et de lipides (Fig. 92). La synthèse du glycogène, étant une forme de stockage tissulaire du glucose, est favorisée par l'inhibition qu'applique l'Atk sur la GSK3, ou bien même par l'activation de l'enzyme Glycogen Synthase 2 (GYS2) via la glucose 6-phophatase (G6P).

7.3. Cascade de signalisation impliquant les MAPKinases

Les Mitogen-activated protein kinases (MAPK), constiruent un ensemble de protéines Ser/Thr kinases qui sont activé en cascade de 3 niveaux des kinases, l'une pohosphryle l'autre (Fig. 93).

Chez les Mammifères, la voie des MAPK participent dans différentes réponses cellulaires, principalement l

Les MAPK sont impliquées dans de nombreux d'évènements cellulaires, en particulier la mitose, mais aussi très liées à des phénomènes de la prolifération, la différenciation, la morphogenèse, la transformation et l'expression des gènes cibles, en impliquant 4 sous familles d'enzymes qui s'organisent en 3 niveau de Kinases :

la voie Erk1/2 (extracellular signal-regulated kinase)

la voie JNK (Jun kinase)

la voie p38

la voie Erk3-5

La voie impliquant les MAP-K

…etc.

Ceci se fait en réponse à divers stimuli externes tels que des facteurs mitogènes (Tableau 9), le stress osmotique cellulaire, le choc thermique ou encore un certain nombre de cytokines . cette cascade fait intervenir des protéines adaptatrices telles que la protéine growth factor receptor bound-2 (Grb2), SOS et Ras GTPase qui constituent le lien entre le récepteur de mitogènes et les protéines MAPK (Fig. 94).

8. Régulation de la fonction cellulaire

Un ensemble des stratégies et des mécanismes sont exhibés afin de controler la réponse cellulaire en modulant l'activité des acteurs de la signalisation, parmi ces mécanismes:

- ✓ Diminution de taux extracellulaire de ligands (L), en réduisant leur synthèse et stimulant leur dégradation et leur recapture.
- ✓ Arrêt de la synthèse de 2nd messagers via l'activiation des voies de signalisation inhibitrices.
- ✓ La dégradation de 2nd messagers à travers l'activation des protéines inhibitrices telles que les phosphodiesterases, les inositol mono et polyphosphatases, la DAG kinase et les lipases...etc.
- ✓ Diminution de nombre de récepteurs (500 à 500 000/cellule); via l'inhibition de leur expression à la surface membranaire.
- ✓ La désensibilisation homogène et hétérogène de récepteurs RCPG actifs (RCPG-L) via leur phosphorylation sous l'action de GRK ou PKC et PKA (Fig. 95). Pour les récepteurs RTK sont désensibilisés par leur déphosphorylation sous l'action des phosphatases.
- ✓ Ubiquitination des récepteurs désensibilisés.

- ✓ L'internalisation de récepteurs désensibilisés au sein des vésicules endocytaires en compléxation avec les protéines d'échafaudage telles que les protéines de la famille arrestines, en impliquant les protéines adaptatrices AP2 et ARF GTPases et les protéines de rêvetement Chlatrines (Fig. 96).

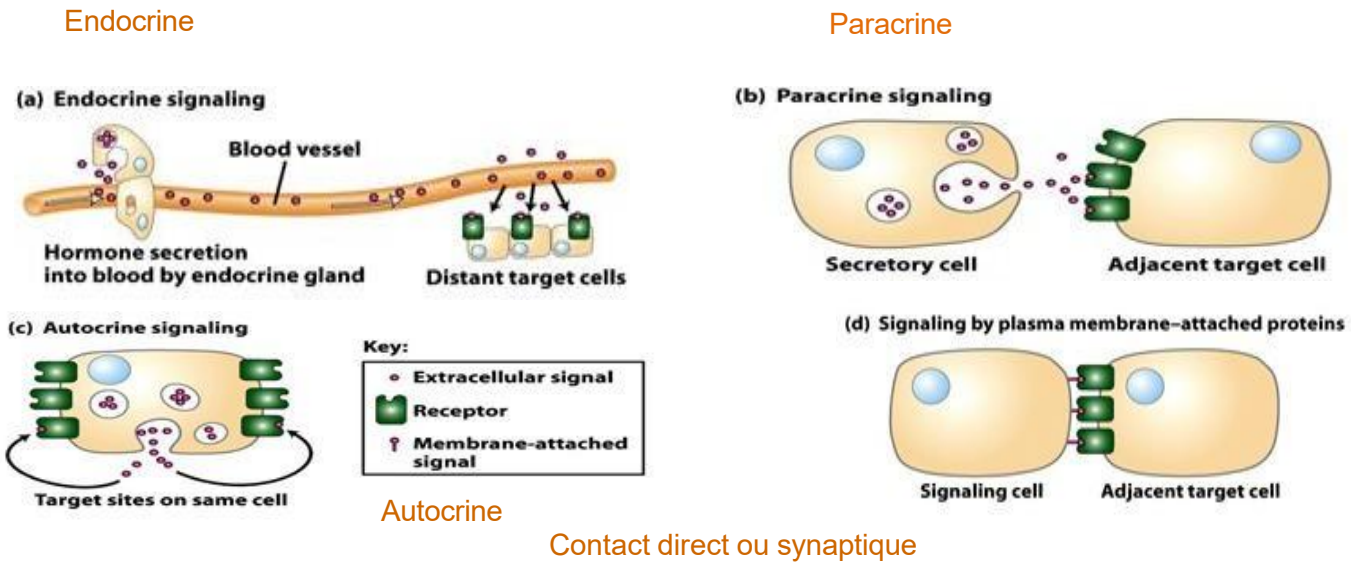


Figure 71. Modes de signalisation intercellulaire.

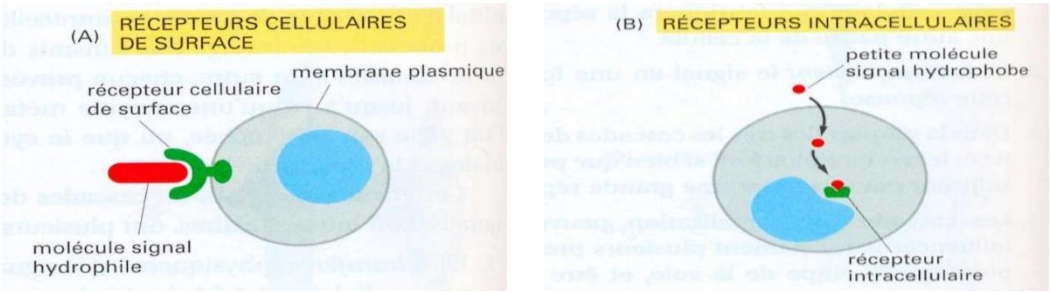


Figure 72. Récepteurs membranaires et ceux à translocation nucléaires.

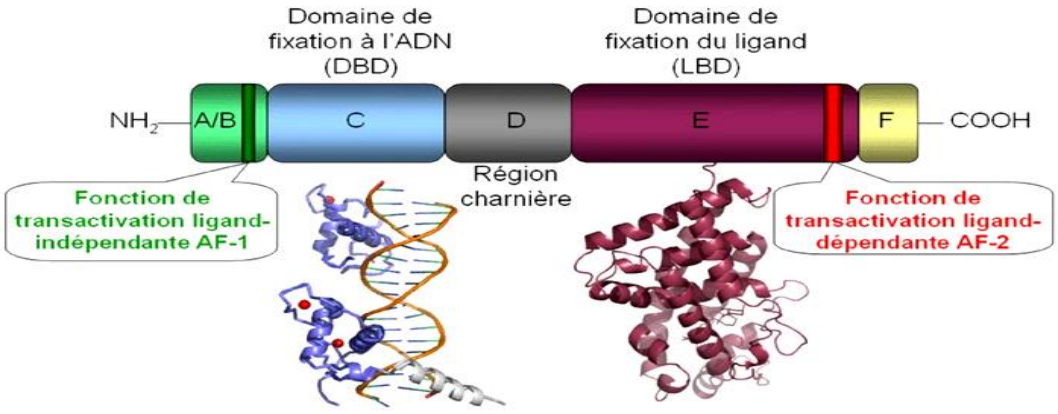


Figure 73. Organisation modulaire conservée dans la superfamille des récepteurs nucléaires. DBD: DNA binding domain; LBD: Ligand binding domain.

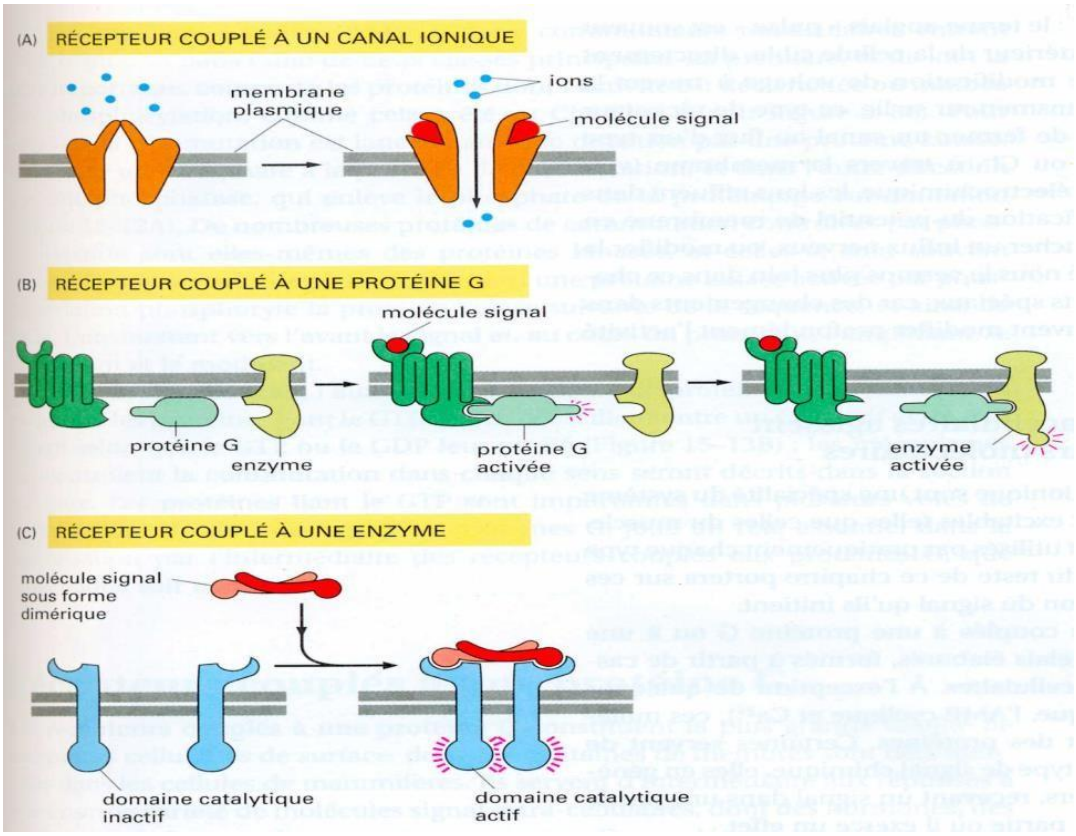


Figure 74. Différents types de couplage d'un récepteur membranaire.

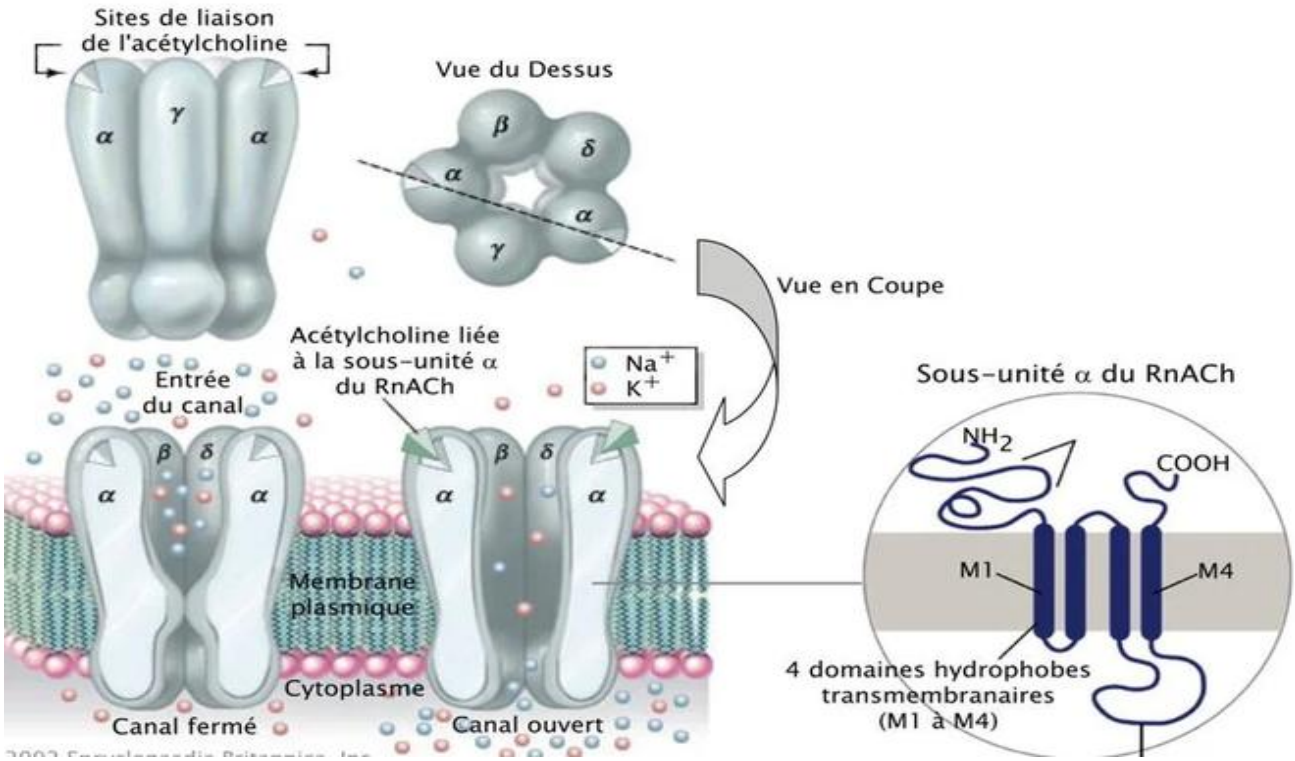


Figure 75. Fonctionnement d'un récepteur canal ionique (exemple du récepteur nicotinique de l'ACh (RnACh).

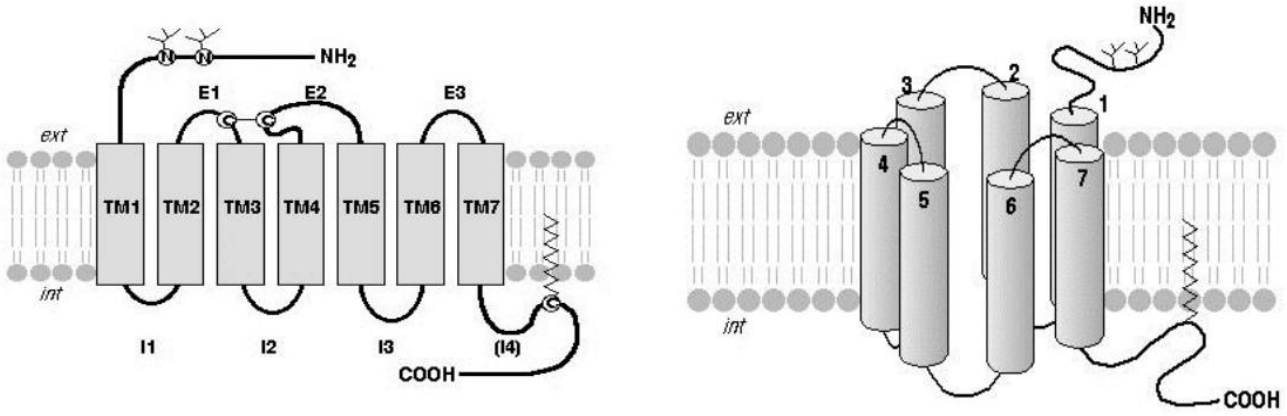


Figure 76. Structure générale des récepteurs couplés aux protéine G.

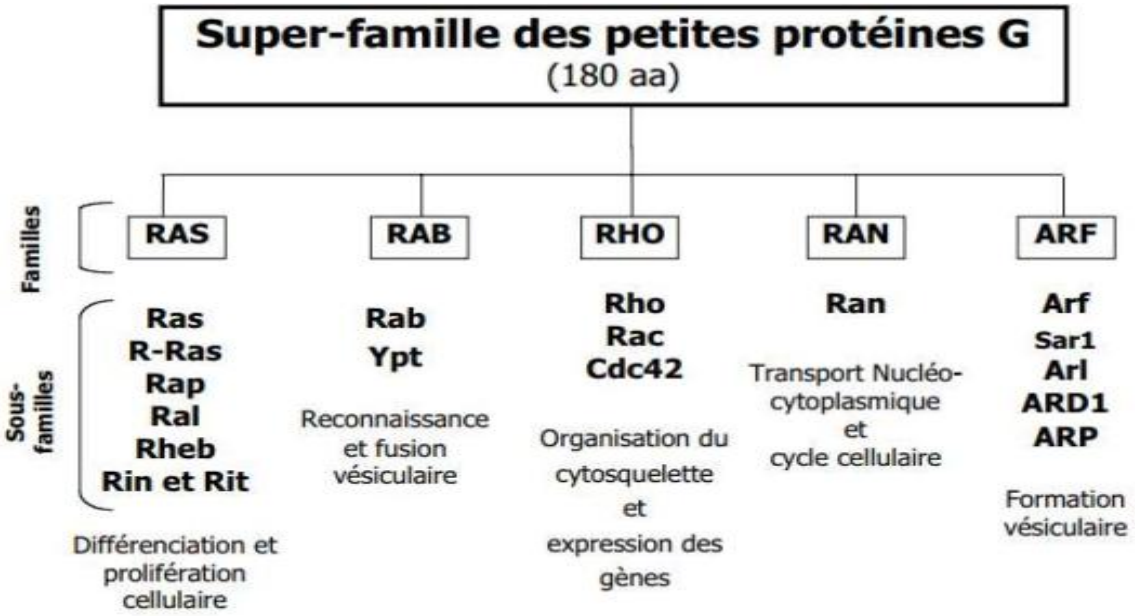


Figure 77. Superfamille de petites protéines G et leur implication dans différentes fonctions cellulaire.

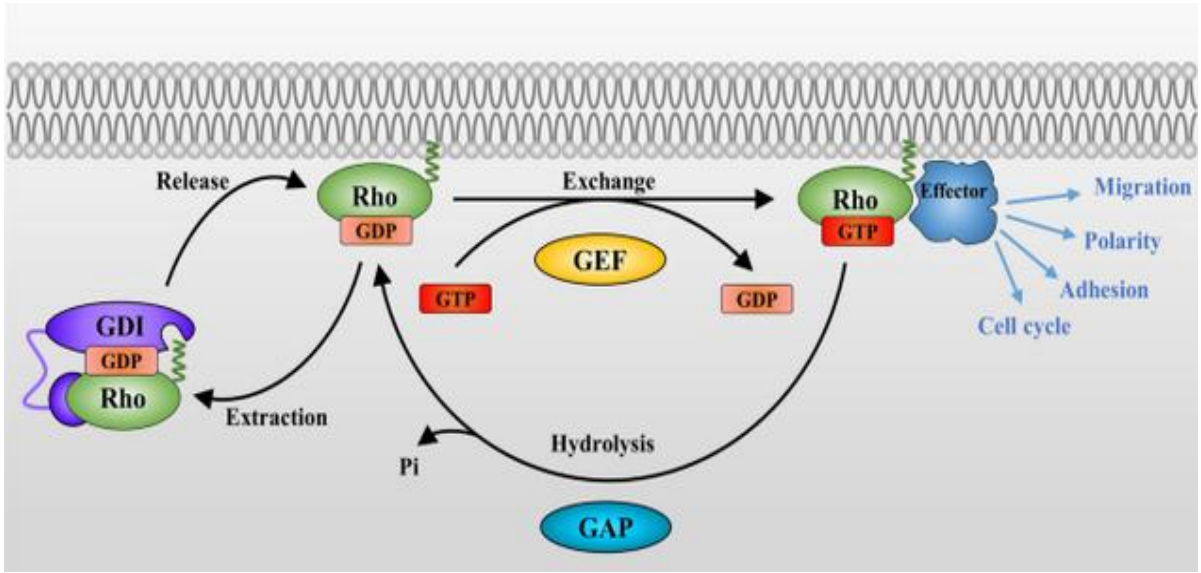


Figure 78. Mécanisme d'activation/ désactivation de petites protéines G.

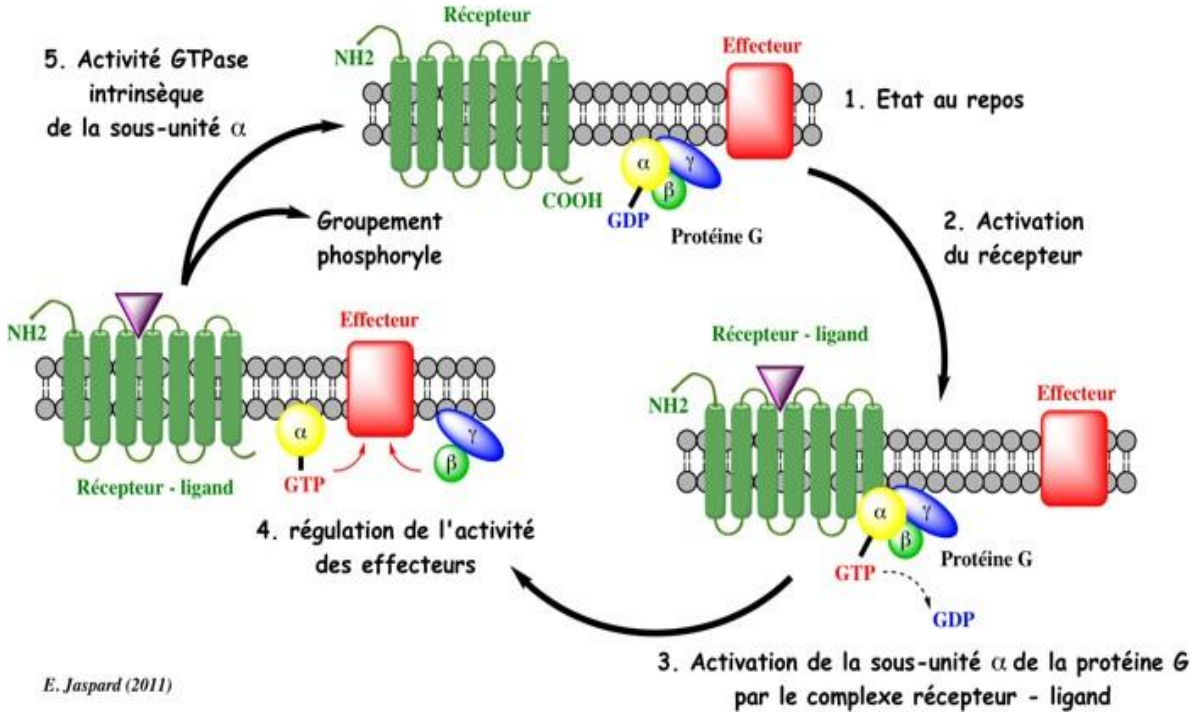


Figure 79. Cycle d'activation/ désactivation de la protéine G hétérotrimérique du couplage.

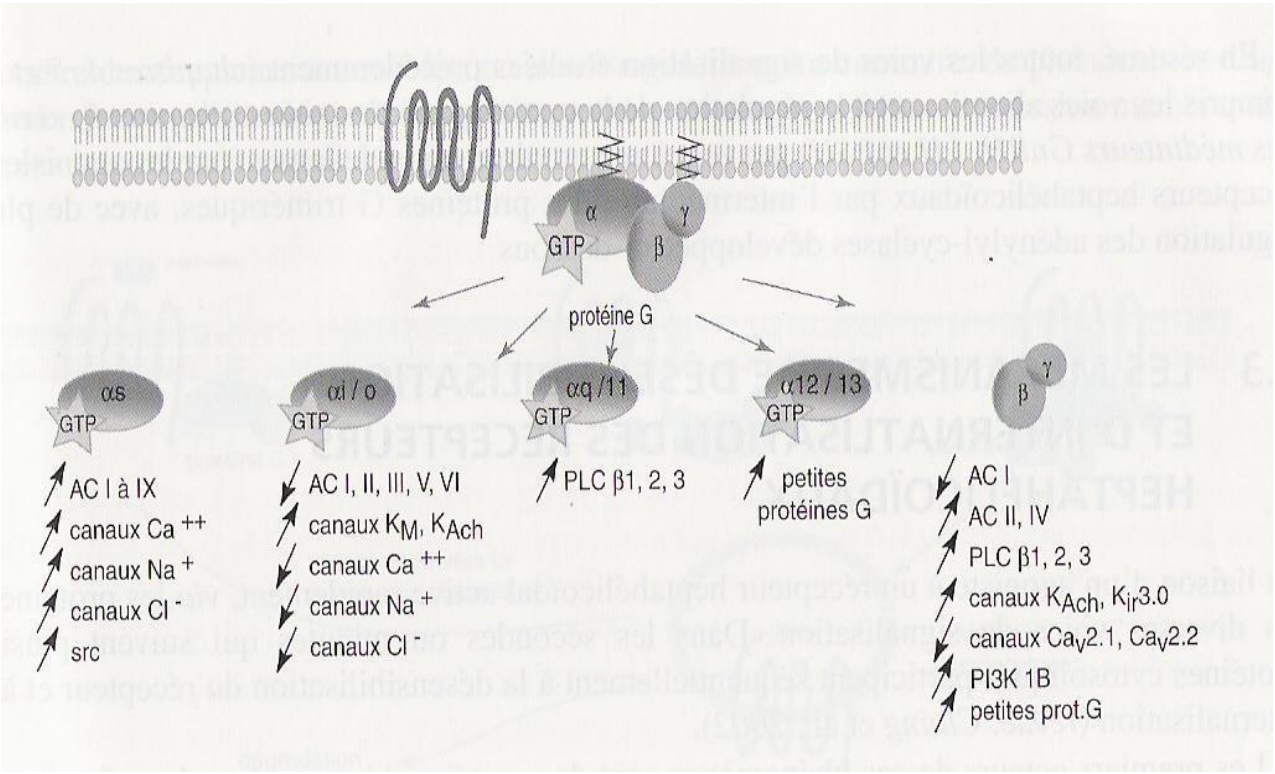


Figure 80. Différentes protéines effectrices régulées par la potéine G du couplage.

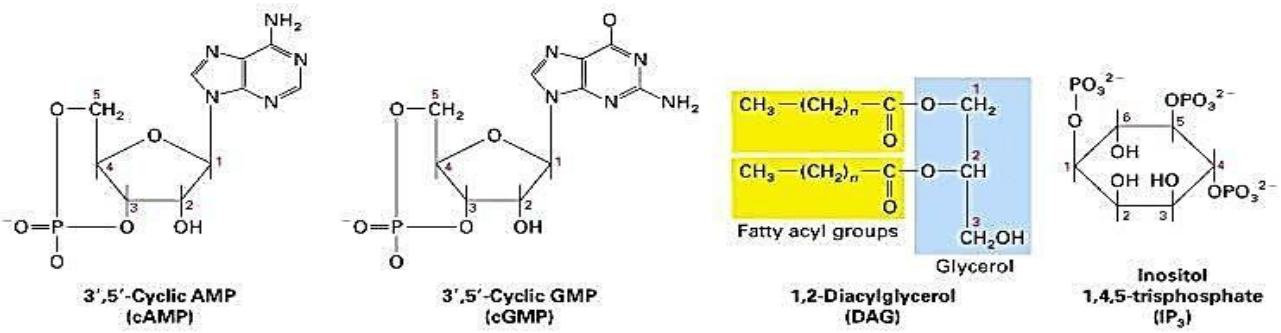


Figure 81. Différents ligands intracellulaires (2nd messagers).

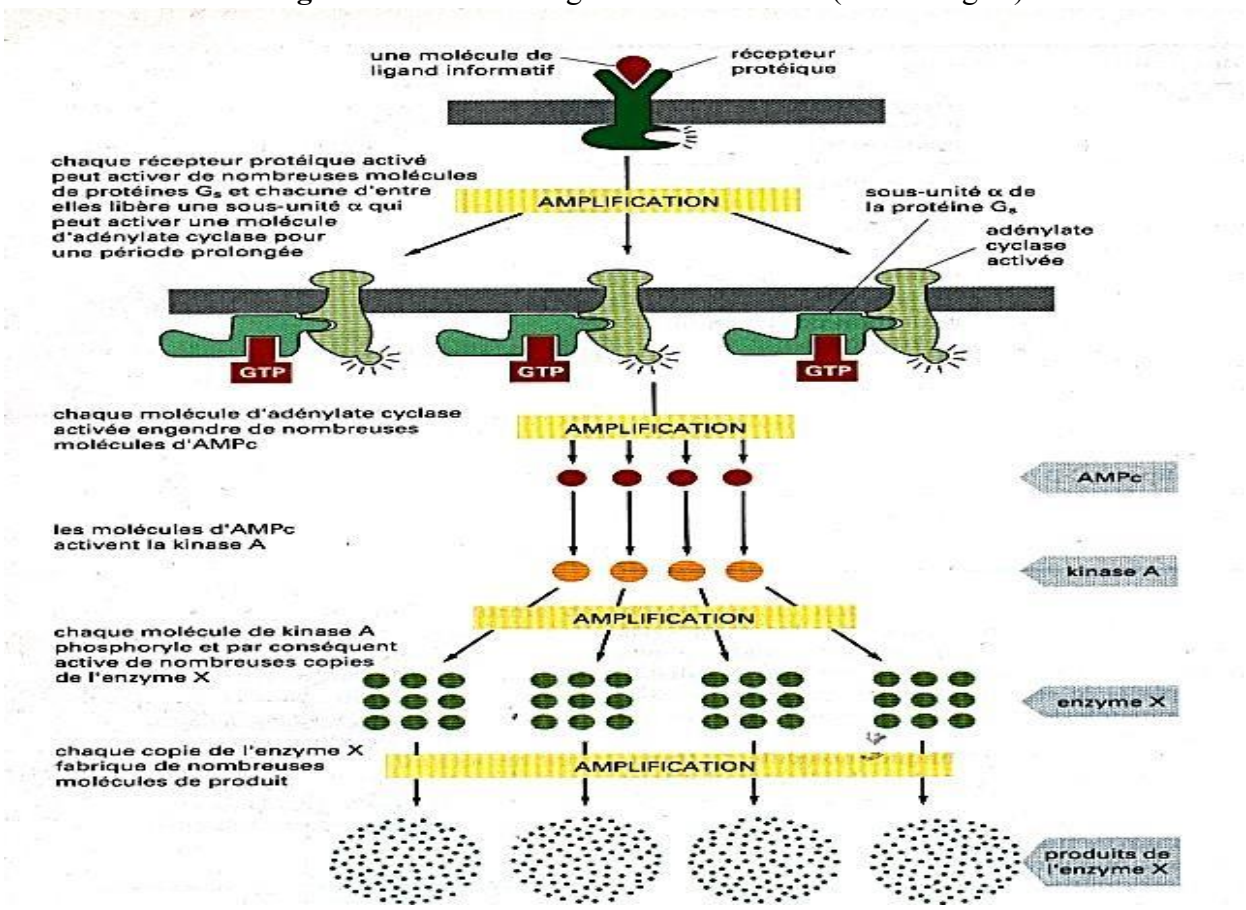


Figure 82. Caractéristiques d'une cascade de signalisation. L'amplification, distribution et organisation, et modulation ou adaptation de la réponse en fonction de la cellule.

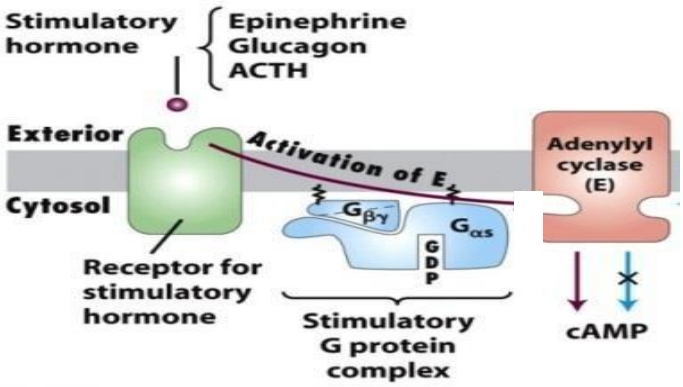


Figure 83. Effet cellulaire peut être produit en réponse aux différents stimuli dans la même cellule.

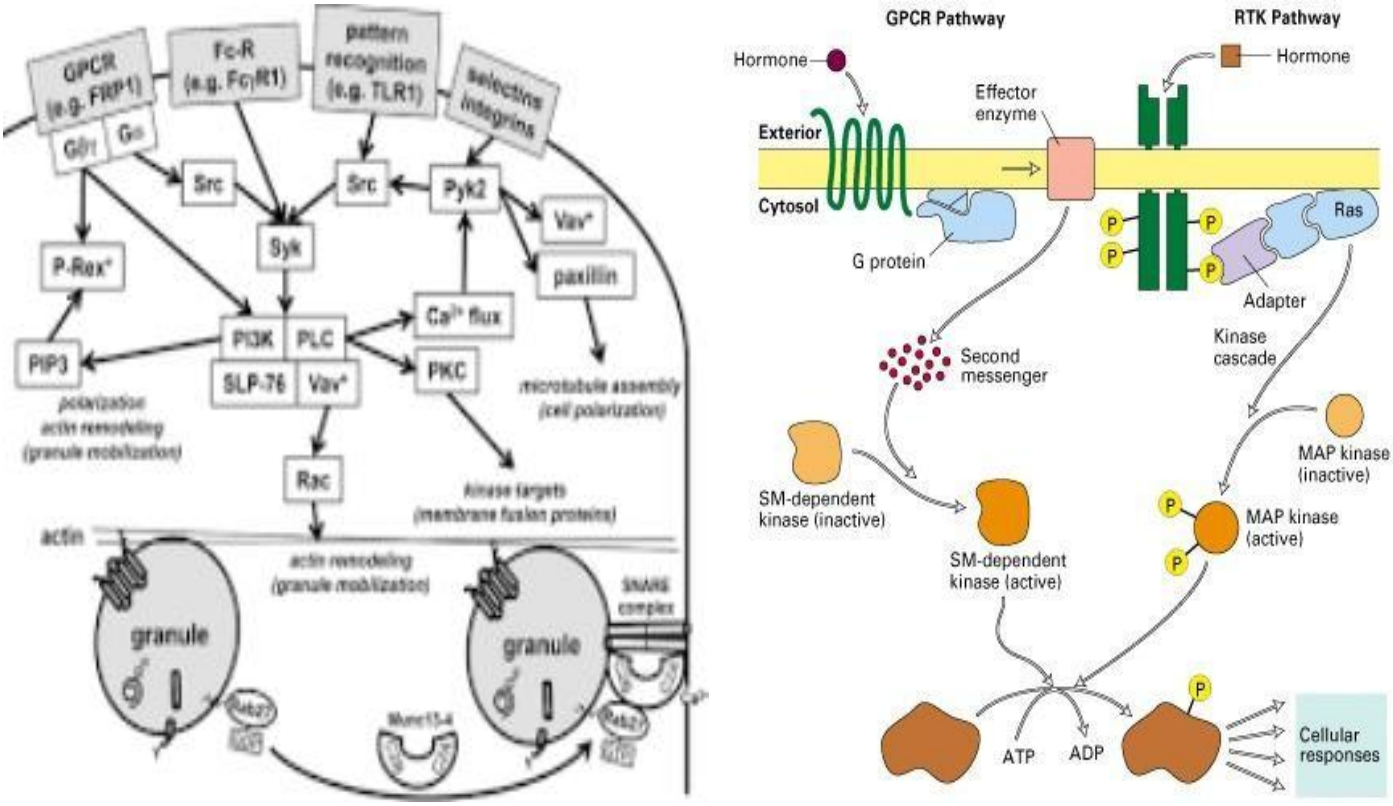


Figure 84. Connexions possibles entre des voies de signalisation différentes au sein de la même cellule.

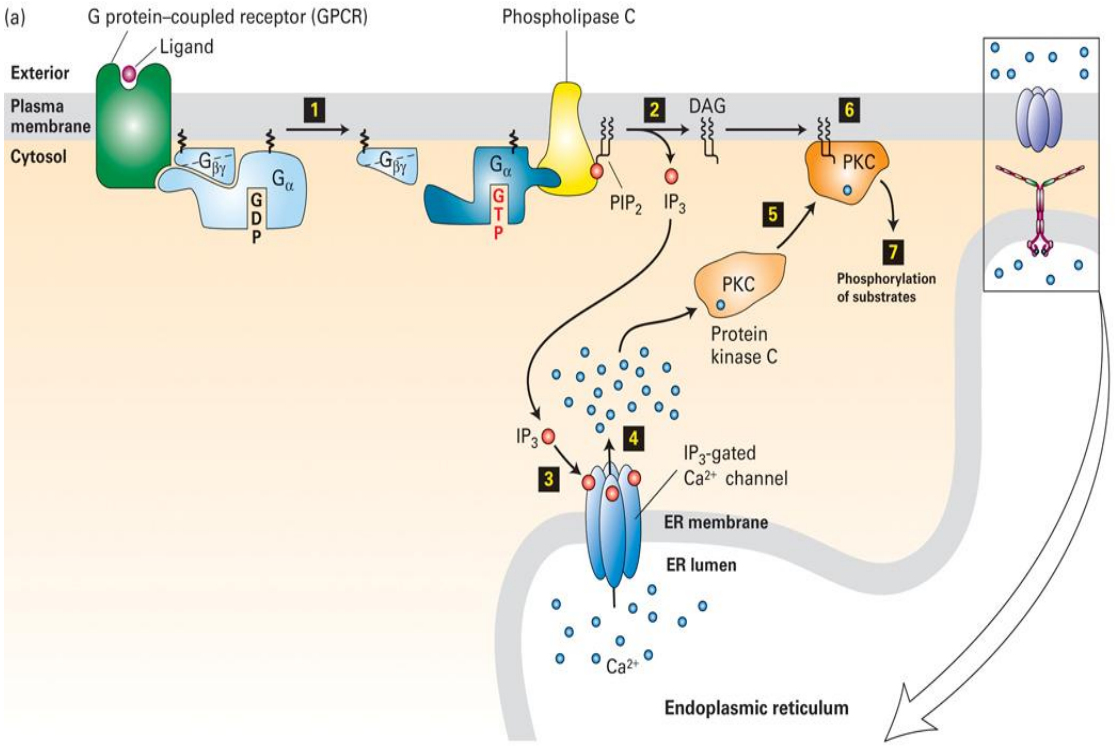


Figure 85. Voie de signalisation impliquant les PLC/DAG/IP3 et Ca^{+2}.

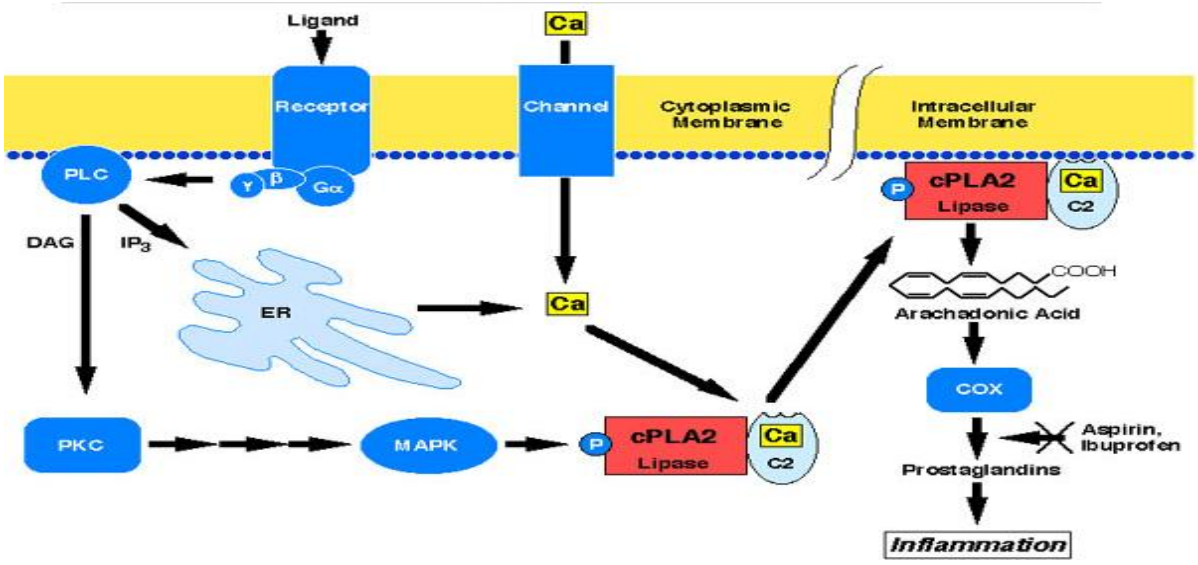


Figure 86. Voie de signalisatiom impliquant la PLA2 durant la réponse inflammatoire.

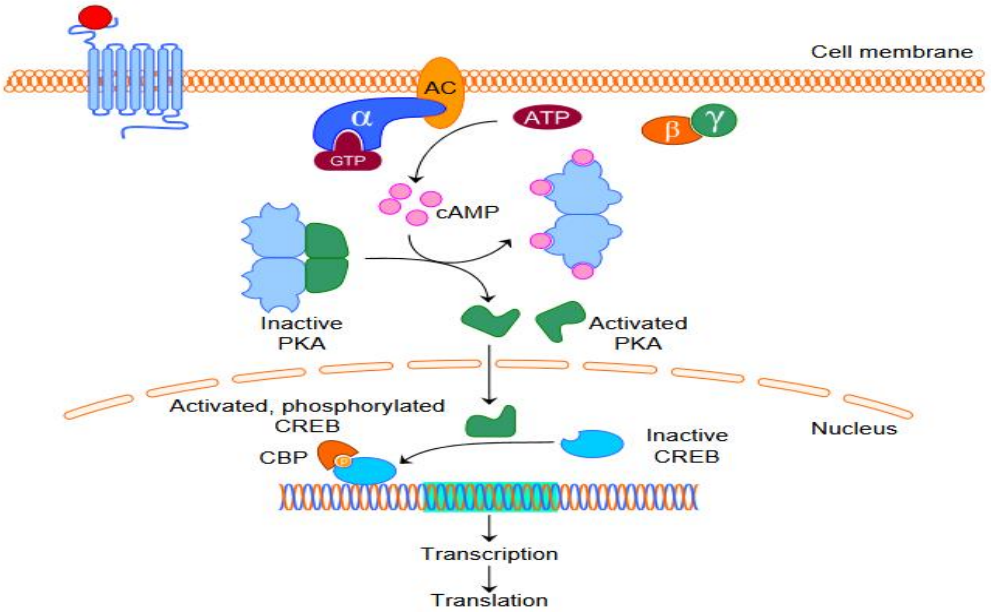


Figure 87. Cascade de signalisation impliquant cAMP/PKA/CREB.

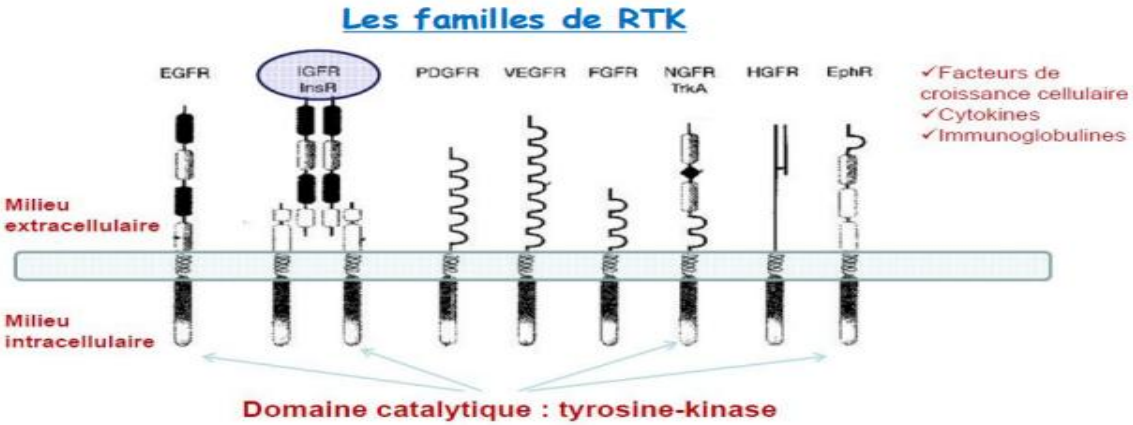


Figure 88. Structure général des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK).

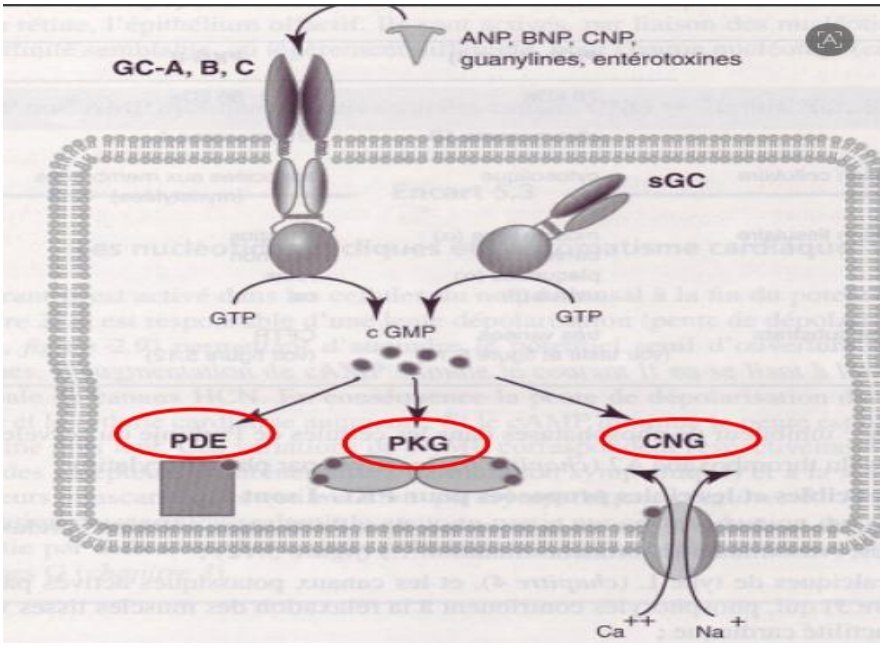


Figure 89. Cascade de signalisation impliquant NO/sGC/cGMP.

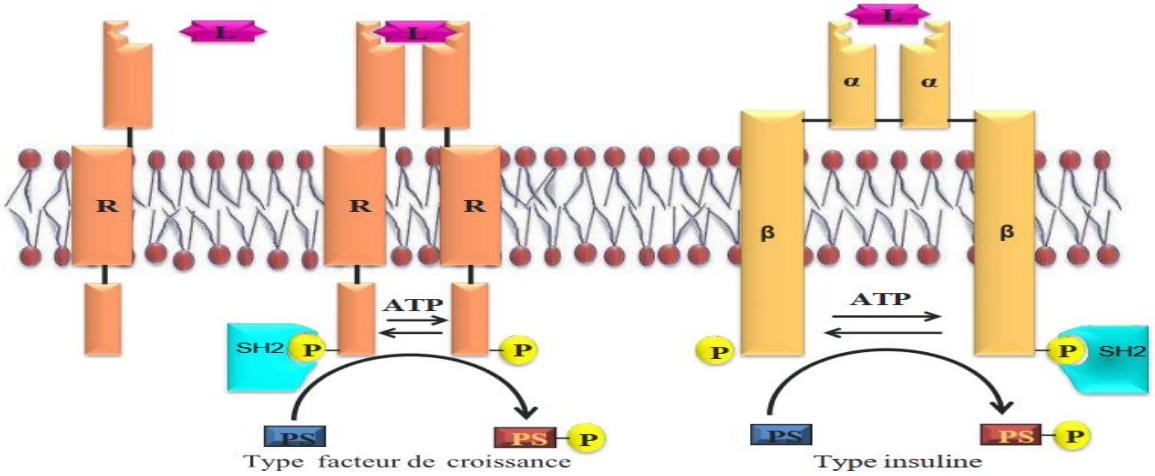


Figure 90. Mécanisme d'activation et de transduction du signal via le récepteur RTK.

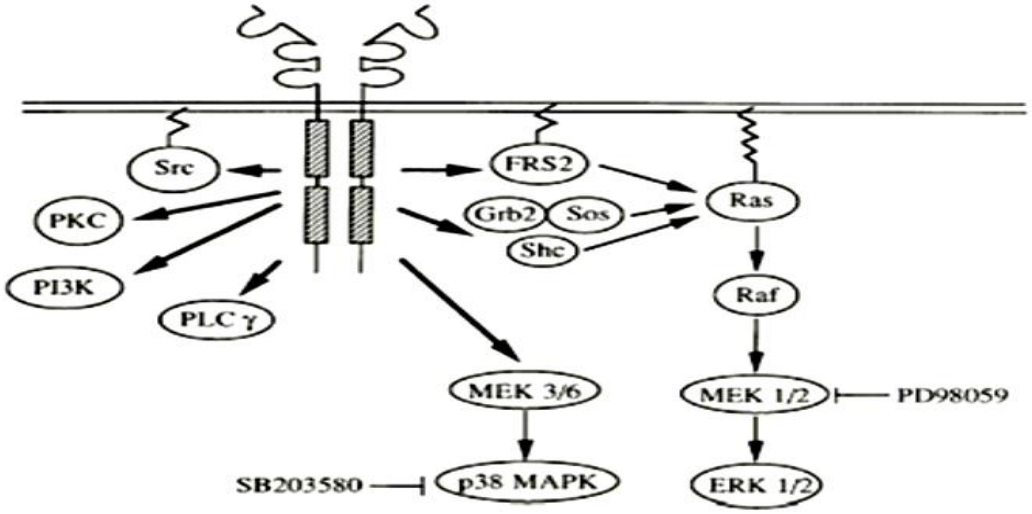


Figure 91. Différents effecteurs intracellulaire activés par les RTK.

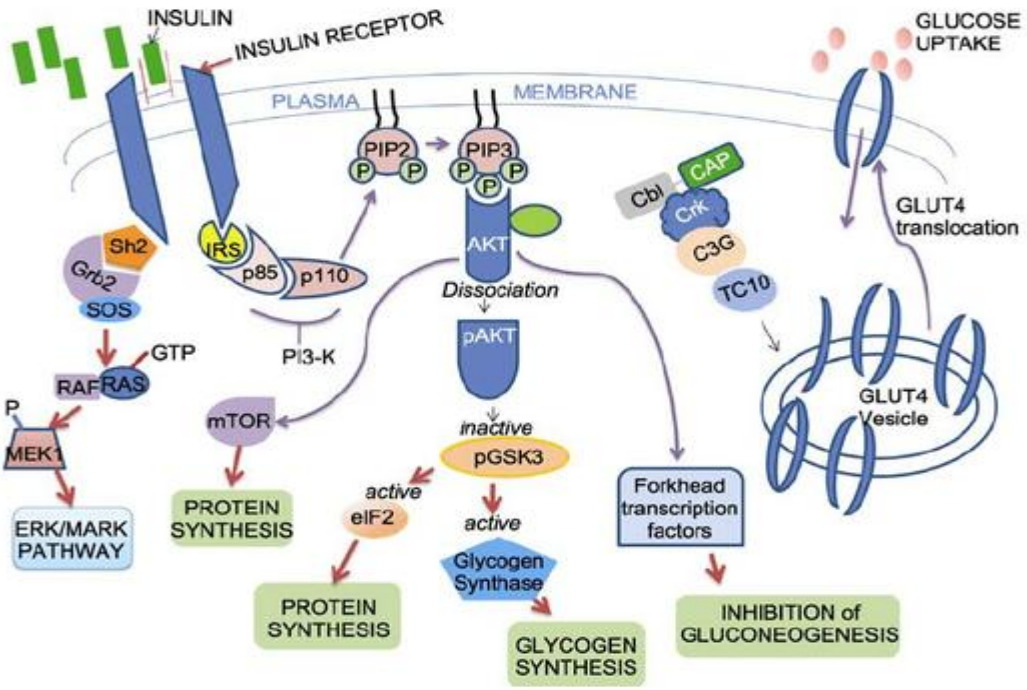
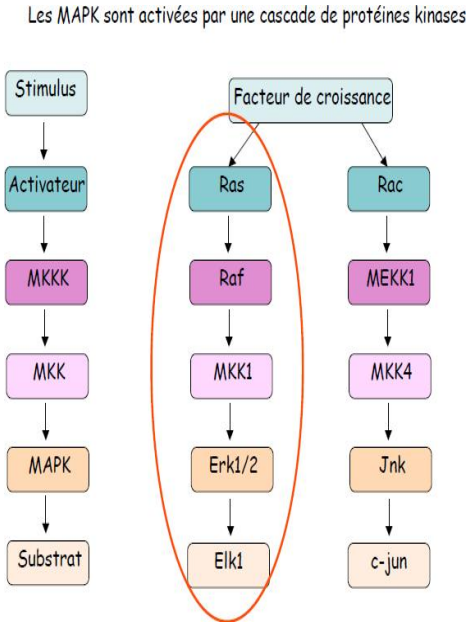


Figure 92. Cascade de signalisation de l'insuline (IR) impliquant PI3K/AKT dans la régulation métabolique.



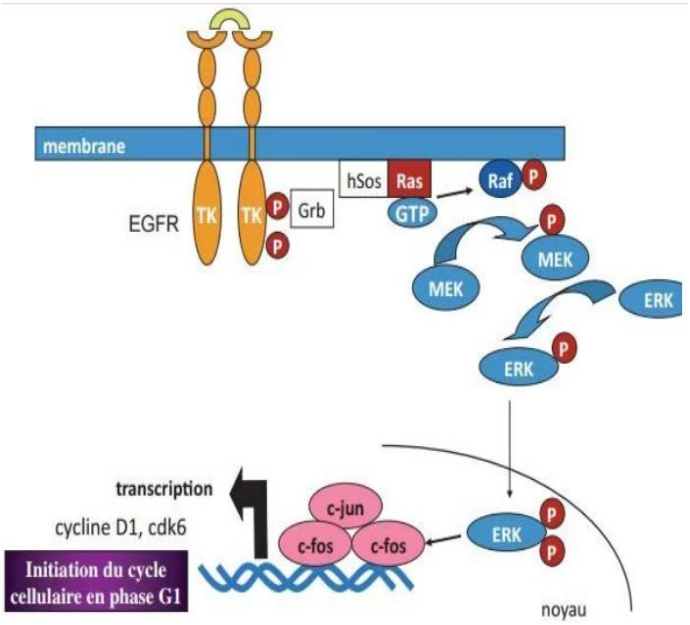


Figure 93. Cascade d'activation des MAPK. **Figure 94.** Voie de signalisation impliquant MAPK.

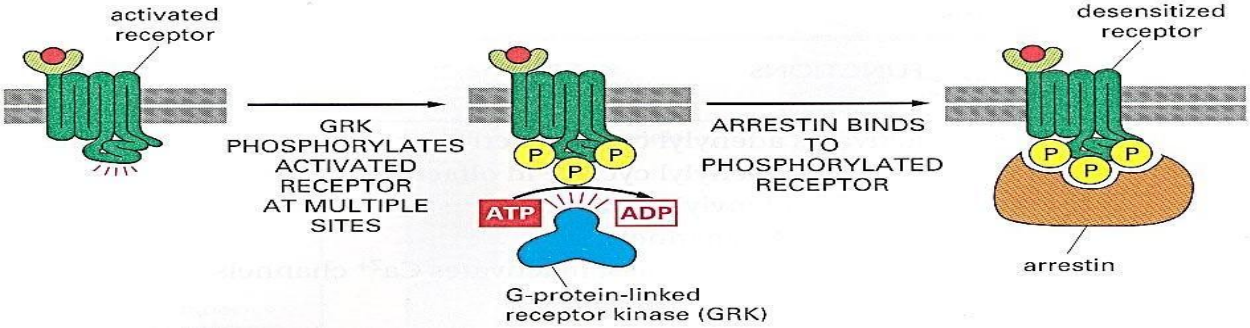


Figure 95. Désensibilisation homologue du récepteur RCPG.

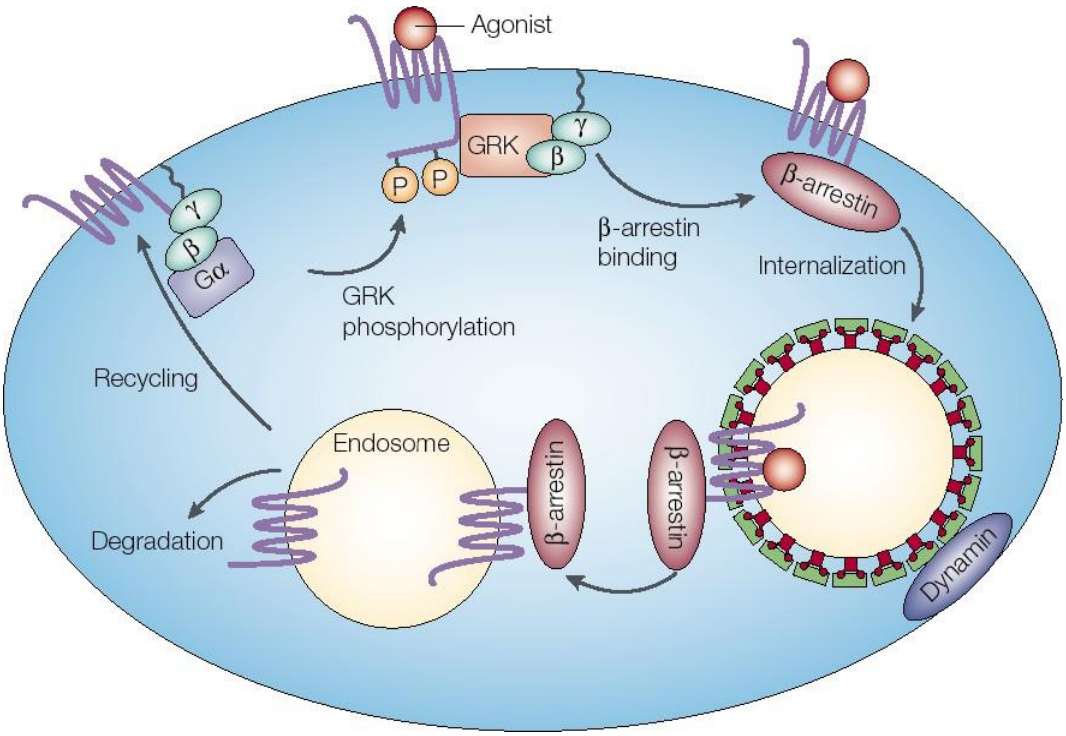


Figure 96. Mécanisme de l'endocytose des récepteurs interposés. Fixation de β-arrestine sur les sites phosphorylés sur le récepteur désensibilisé).

Tableau 9. Facteurs de croissance et leurs récepteurs à activite tyrosine kinase (RTK).

Facteur de croissance	Récepteur	Réponse cellulaire
Epidermal Growth factor (EGF)	Récepteur à l'EGF (EGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires
Insulin Growth factor (IGF 1 et 2)	Récepteur à l'IGF1 (IGF1 R)	Stimule la croissance cellulaire et la survie
Nerve Growth factor (NGF)	Récepteur au NGF (NGFR)	Stimule la croissance cellulaire et la survie de nombreux neurones
Platelet-derived Growth factor (PDGF)	Récepteur au PDGF (PDGFR)	Stimule la croissance, la survie et la prolifération de nombreux types cellulaires
Macrophage-colony stimulating factor M-CSF)	Récepteur au M-CSF (M-CSFR)	Stimule la prolifération des monocytes/ macrophages et la différenciation
Fibroblast Growth factor (FGF)	Récepteur au FGF (FGFR)	Stimule la prolifération de nombreux types cellulaires et inhibe la différenciation de certains précurseurs cellulaires
TGFb	Hétéromère TβR-I=TβR-II	L'activation des facteurs de transcription

Références

Aebi M., 2013. N-linked protein glycosylation in the ER. ***Biochim Biophys Acta***, 1833, p: 2430-7.

Aireche, H., benabadji, M. (1994). « Les fréquences géniques dans les systèmes ABO P et Luthéran en Algérie ». ***Transfusion Clinique et Biologique***, 1(4), 279–289.

Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., 2002. ***Molecular Biology of the Cell.*** 4th edition (New York), ISBN-10: 0-8153-3218-1ISBN-10: 0-8153-4072-9.

Alberts B., WilsonJ., 2011. ***Biologie moléculaire de la cellule.*** 5ème édition (Médecine Sciences Publications – Lavoisier), ISBN : 978-2-257-00097-2 -, 608 pages.

Anselme B., 2023. ***Biologie cellulaire (Maxi Fiches). Chapitre: Les membranes biologiques.*** (En ligne), pages: 224.

Beaulieu E., 2023. ***Introduction à la biologie cellulaire et moléculaire.*** Département de biologie, Université d'Ottawa, 230pages.

Combarnous Y., 2013. ***Communication et signalisation cellulaire.*** 4ème édition (Lavoisier-Paris), ISBN : 978-2-7430-1508-4.

Frederick R. Maxfield, James M. Willard, Shuyan L., 2016. ***Lysosomes: Biology, Diseases, and Therapeutics: Biology, Diseases, and Therapeutics***. 1et edition, John Wiley & Sons (Canada), p: 513. DOI:10.1002/9781118978320.

Hermouet S., Corre I., Lippert É., 2000. Heterotrimeric G protein signalling : role in hematopoiesis. ***Hématologie***, 6 (3), p: 180-9.

Hershko A., Ciechanover A., 1998. The ubiquitin system. ***Annu Rev Biochem.*** (67), p:425-79. doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.425. PMID: 9759494.

Huet T., 2010. Thèse doctorat intitulée «Exploitation De La Relation Structure-Fonction Du Récepteur De La Vitamine D». Spécialité: Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie. Université de Strasbourg, p 121.

Islam M.K. Khan, M., Gidwani K. et al., 2023. Lectins as potential tools for cancer biomarker discovery from extracellular vesicles. ***Biomark Res*** 11, 85 . https://doi.org/10.1186/s40364-023-00520-6.

Kumar M., Nath S., Prasad H., Sharma G., Li Y.,2012. MicroRNAs: a new ray of hope for diabetes mellitus. ***Protein & Cell.***, 3(10):726-738.

Lièvre A, Blons H, Laurent-Puig P., 2010. Oncogenic mutations as predictive factors in colorectal cancer. ***Oncogene.,*** 29(21), p:3033-43.

Lièvre A, Laurent-Puig P., 2010. La voie de signalisation RAS/MAPK RAS/MAPK signaling pathway. ***Cancéro. Dig.,*** 2 (1), p:38-42.

Lőw P., Molnár K. and Kriska G., 2016. ***Atlas of Animal Anatomy and Histology***. Springer (Eötvös Loránd University), p ; DOI:10.1007/978-3-319-25172-1.

Mao Y., 2021. Structure, Dynamics and Function of the 26S Proteasome. ***Subcell Biochem.*** 96, p: 1-151. doi: 10.1007/978-3-030-58971-4_1. PMID: 33252727.

Moussard C., 2005. ***Biochimie des communications cellulaires.*** Biologie moléculaire. De Boeck Supérieur, 328 pages

Moussard C., 2006. ***Biochimie structurale et métabolique.*** De Boeck Supérieur, 368 pages.

Olivier J.L., 2014. Cours: Rôle énergétique des glucides: glycolyse et néoglucogenèse. Université Pierre et Marie Curie (Paris-France), p:33. https://www.slideserve.com/monte/pr-jean-luc-olivier-2013-2014.

Philip Goncharov A., Dicusari Elissaiou C., Ben Aharon Farzalla E., Akhvlediani G., Vashakidze N., Kharaishvili G., 2025. Signalling pathways in a nutshell: from pathogenesis to therapeutical implications in prostate cancer. ***Ann Med.*** 15;57(1):2474175. doi: 10.1080/07853890.2025.2474175

Rahier-Corticchiato R., 2016. These de Doctorat intitulée «Caractérisation biochimique des phospholipases D et de leurs domaines fonctionnels: Nouvelle méthode de mesure de l'activité phospholipase D». Spécialité :Biochimie. Université Claude Bernard Lyon 1, p: 207.

Reginald H., Garrett C., Grisham M., 2000. ***Biochimie.*** De Boeck Supérieur, p: 1292.

Saftig P., 2010. ***Lysosomes (Medical intelligence unit)***. 1st ed. Softcover (Springer-France), p: 212. ISBN-13 978-1441938046.

Sigoillot S., 2010. Thèse Doctorat intitulée «Rôle du collagène spécifique ColQ dans la formation de la jonction neuromusculaire». Spécialité: Science de la vie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, p: 213.

Spano D., Catara G., 2023. Targeting the Ubiquitin-Proteasome System and Recent Advances in Cancer Therapy. ***Cells*** 22;13(1), p::29. Doi: 10.3390/cells13010029. PMID: 38201233; PMCID: PMC10778545

Tixier-Vidal A., 2002. Membrane compartments in eukaryotic cells. ***Med. Sci.*** (Paris), 18 (10), p: 1004 - 1011. https://doi.org/10.1051/medsci/200218101004.

Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. ***Essentials of Glycobiology*** [Internet]. 4th edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2022. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK579918/ doi: 10.1101/9781621824213.

Varki A., 2017. Biological roles of glycans. ***Glycobiology***, 27, p : 3-49.