

Devoir n°4 – SVT Eléments de correction

Les protéines transmembranaires

Remarque préliminaire : les exemples à développer ne sont pas forcément tous donnés dans cette correction, car de nombreux exemples différents peuvent être utilisés. On attend cependant un exemple pour construire chacune des notions développées dans ce devoir.

Introduction

(situation problème) Les membranes biologiques sont des interfaces extrêmement fines entre deux compartiments cellulaires, notamment entre le cytoplasme et le milieu extracellulaire. Elles sont en première approximation composées de phospholipides, des lipides amphiphiles. Ces lipides leur assurent une importante imperméabilité ainsi qu'une absence totale d'activité biologique. Cependant, *in vivo*, on peut constater que les membranes sont très actives : elles se déforment, elles échangent des composés, elles fusionnent ou bourgeonnent. Les membranes contiennent, en plus des lipides, une proportion importante de protéines, si bien que 30 % de la diversité des protéines d'un mammifère est membranaire. Pourtant, les protéines sont synthétisées dans le cytoplasme.

(problématique) Quelle est l'importance des protéines membranaires dans la structure des membranes ? Par quels processus la cellule peut-elle synthétiser des protéines qui se retrouveront *in fine* dans les membranes ? Et surtout, en quoi la présence de protéines dans les membranes est-elle responsable de l'activité des membranes (échanges, dynamique, interactions avec l'environnement) ?

(démarche) On commencera par aborder la structure fondamentale des membranes, en montrant quelles propriétés des protéines permettent leur enclassement dans les membranes. Nous verrons ensuite comment la cellule exploite son réseau endomembranaire, et notamment le réticulum endoplasmique et les échanges entre compartiments de façon à synthétiser des protéines à localisation membranaire. Enfin, nous verrons que les protéines de la membrane la rendent active par sa capacité à réaliser des échanges transmembranaires contrôlés et à interagir avec l'environnement.

I. Les protéines membranaires sont des éléments structuraux d'une mosaïque fluide constituant la membrane

1. Les protéines membranaires : des protéines à larges domaines hydrophobes intramembranaires

a) Analyse du niveau primaire de structuration et profil d'hydrophobicité

Notion de séquence, de structure primaire, liaison peptidique. Donner un radical d'acide aminé hydrophobe (alanine = celui du programme), index d'hydrophobicité, profil d'hydrophobicité, donner une formule simplifiée d'un phospholipide et montrer qu'il a une queue hydrophobe capable d'interagir avec les radicaux des AA apolaires.

b) La liaison peptidique offre deux degrés de liberté spatiaux permettant une labilité de la structure des protéines

Si ce n'est pas déjà fait, présenter la liaison peptidique, montrer que bien qu'elle était rigide, il existe deux angles (φ et ψ) qui peuvent subir une rotation plus ou moins libre. Montrer que les protéines ont une structure labile. Diagramme de Ramachandran : montrer que les peptides peuvent se replier de façon à former des hélices ou des feuillettes.

c) Niveaux II, III et IV de repliement : les protéines transmembranaires sont des protéines à domaines transmembranaires hydrophobes sous forme d'hélices α

Évoquer la structuration en domaines, évoquer la notion de pont disulfure (*cf.* plus loin : synthèse dans le REG). Justifier qu'une hélice α à acides aminés apolaires est très hydrophobe et peut s'enclasser dans la membrane.

2. Les protéines membranaires participent à la fluidité membranaire

a) Les protéines sont des éléments de la mosaïque fluide : mise en évidence

Présenter l'expérience de Frye et Edidin, en insistant sur le fait que ce qui est détecté, ce sont des protéines (car traitement par des anticorps). Cette expérience montre donc que la membrane est composée de **protéines** qui ont une mobilité latérale.

b) Interprétation moléculaire de la fluidité membranaire à l'échelle des protéines

Montrer (si ce n'est pas déjà fait) que les protéines à hélices α peuvent faire des liaisons hydrophobes (VdW) avec les phospholipides, et que ces liaisons sont faibles, donc peuvent facilement être détruites par l'agitation moléculaire.

II. Les protéines membranaires sont synthétisées et mûries dans le réseau endomembranaire puis exocytées

1. La synthèse des protéines est cytoplasmique et leur enchâssement dans la membrane est secondaire à leur synthèse : mise en évidence

L'expérience de Palade a été réalisée avec une protéine sécrétée (la trypsine), mais vous pouvez très bien imaginer la même expérience avec une protéine transmembranaire (au choix), et la reproduire ici. On attend le principe expérimental (*pulse* avec des AA tritiés, *chase* par autoradiographie).

2. Mécanismes moléculaires de la synthèse : traduction dans le REG par adressage par un signal peptidique

Notion de peptide signal, de traduction, de REG. Rappeler (si cela n'a pas déjà été fait) que le REG est en continuité topologique avec le milieu extérieur, et qu'il est oxydant, donc propice à la formation de ponts disulfure.

3. Le réseau endomembranaire permet des échanges de protéines membranaires au sein de la cellule

a) Les éléments du réseau endomembranaire et leur fonction dans la synthèse des protéines membranaires

Evoquer l'appareil de Golgi, le bourgeonnement et la fusion de vésicules et leur transport entre REG et Golgi, et entre Golgi et membrane plasmique. Evoquer le rôle de maturation de l'appareil de Golgi, notamment pour l'acquisition de la structure finale (donc la fonction finale) de la protéine considérée. Les moteurs moléculaires peuvent être évoqués, mais sont en limite de sujet.

b) L'exocytose : une fusion entre une vésicule et la membrane plasmique permettant l'adressage des protéines de la membrane plasmique

Montrer qu'un des rôles principaux de l'exocytose est d'enrichir la membrane plasmique en protéines membranaires. Ne pas oublier de rappeler que la fluidité membranaire permet de répartir les protéines sur toute la surface de la membrane.

III. Les protéines membranaires sont molécules-clé qui permettent à la membrane d'être une interface active entre deux milieux

1. Réseau endomembranaire et cytoplastes permettent à la cellule d'échanger avec son environnement

a) L'endocytose, sous le contrôle de protéines membranaires, permet l'absorption de molécules et particules

Notion d'endocytose, de récepteur (= protéine transmembranaire), importance du changement de conformation du récepteur (interaction avec l'adaptine puis la clathrine). Exemple au choix.

b) L'exocytose, sous le contrôle de protéines transmembranaires, permet la sécrétion de molécules

Mentionner que vSNARE et tSNARE sont des protéines membranaires, montrer que leur interaction (changement de conformation) permet la fusion des membranes et l'exocytose proprement dite. Notion de molécule sécrétée. Exemple au choix.

c) Le réseau endomembranaire transporte et échange les molécules absorbées ou sécrétées par les cytoplastes

Rappeler que le réseau endomembranaire ne transporte pas que les futures protéines de la membrane plasmique, mais aussi le contenu des vésicules.

NB : j'ai fait le choix de traiter deux fois le réseau endomembranaire et les cytoplastes : une 1^{ère} fois pour le contenu membranaire des vésicules et la synthèse des composés de la membrane ; une 2^{ème} fois pour l'importance des protéines

membranaires dans les échanges de molécules via les cytosoles. On peut très bien tout faire ensemble, mais il faut alors être clair.

- d) Réseau endomembranaire et cytosoles sont dépendant de protéines membranaires en même temps qu'ils permettent leur synthèse

Rappeler que les protéines membranaires sont produites grâce à des phénomènes mettant en jeu des protéines membranaires (problématique de la poule et de l'œuf).

2. Les protéines membranaires sont essentielles à la synthèse des matrices

Synthèse des composés pariétaux par exocytose (pectine, protéines), synthèse de la cellulose par la cellulose synthase (protéine transmembranaire).

3. Les jonctions cellule-cellule et cellule-matrice sont permises par des protéines transmembranaires

- a) Jonctions pérennes et intégrité tissulaire

Desmosomes ou hémidesmosomes (un schéma seulement), cadhérine et intégrine, importance dans l'adhérence, jonctions serrées, importance dans la polarité cellulaire apico-basale.

- b) Jonctions labiles et mobilité cellulaire

Jonctions adhérentes ou contacts focaux (un schéma seulement), cadhérine et intégrine (si pas fait avant), importance dans l'établissement de jonction non pérennes, qui permettent le mouvement de la cellule par rapport aux autres cellules ou par rapport à la matrice. Exemple au choix.

4. Des protéines transmembranaires assurent des échanges entre la cellule et son environnement

- a) Des protéines transmembranaires perméabilisent de la membrane : les aquaporines, canaux et jonctions gap

Loi de Nernst, notion de transformation spontanée ($\Delta\mu < 0$), imperméabilité de la membrane aux ions et petites molécules organiques hydrophiles (si pas fait avant), loi de Fick. Exemple au choix.

- b) Des protéines transmembranaires facilitent la diffusion de molécules organiques par un changement de conformation : les perméases

Cinétique non linéaire de passage de molécules à travers une perméase, notion de saturation du récepteur, changement de conformation. Exemple au choix.

- c) Des protéines transmembranaires assurent un transport dans le sens contraire des gradients par un changement de conformation utilisant de l'énergie : les transporteurs actifs

Notion de transport actif primaire et secondaire, changement de conformation, source d'énergie, dépendant des TAI vis-à-vis des TAI.

- d) L'ensemble des échanges transmembranaires permet à la cellule de remplir de nombreuses fonctions

Fonction de nutrition (absorption intestinale des nutriments), fonction de communication (dépolarisation et information nerveuse), équilibre hydrique (absorption d'eau par les aquaporines).

Conclusion

(bilan) Les membranes biologiques – la membrane plasmique comme les endomembranes – sont donc composées de nombreuses protéines transmembranaires, donc l'enchâssement est en général permis par des hélices α hydrophobes ; ces protéines sont soumises, comme les lipides, à la fluidité membranaire, et elles peuvent, comme toutes les protéines, changer leur conformation en fonction des conditions du milieu.

Le réseau endomembranaire permet la synthèse (via le REG), la maturation (via l'appareil de Golgi) et le transport (via le transport vésiculaire) des protéines membranaires, qui sont adressées à la membrane plasmique (via les exocytoses).

Les protéines membranaires ont de nombreux rôles, qui expliquent que la membrane est très active : elles permettent le fonctionnement du réseau endomembranaire, les interactions avec l'environnement (synthèse des matrices, interaction avec les matrices et les cellules voisines), et les échanges transmembranaires. Ces échanges, qui se font par des modalités différentes selon la molécule échangée et selon s'ils sont passifs ou actifs, permettent à la cellule de remplir la majeure partie de ses fonctions, à commencer par la nutrition en matière organique, l'équilibre hydrique, et la communication, notamment nerveuse.

(ouverture 1 / généralisation de la notion de protéine membranaire) Les protéines membranaires ne sont pas toutes transmembranaires : divers processus permettent de lier une protéine à la membrane sans pour autant qu'elle soit

transmembranaire (ancres GPI, liaisons faible entre une protéine extramembranaire et une protéine membranaire). De nombreuses protéines (du cytosol comme du milieu extracellulaire) sont, de cette façon, liées de façon plus ou moins directes à la membrane, si bien que les protéines transmembranaires sont des membres centraux d'un réseau particulièrement complexe et important d'interactions protéiques.

(ouverture 2 / Santé humaine) Les protéines transmembranaires étant nombreuses, il était prévisible que de nombreuses maladies soient dues à des dysfonctionnement de protéines membranaires. Des maladies aussi diverses que la mucoviscidose (mutation d'un canal à Cl⁻), la maladie de Crohn (inflammation chronique de l'intestin causée par la mutation du gène NOD, qui détecte les bactéries de l'intestin), ou de nombreux cancers (par surexpression de gènes contrôlant la prolifération) sont causés par des mutations de gènes codant des protéines membranaires.