

Devoir n°6 – éléments de correction

Les protéines membranaires

On se limitera aux animaux, et on envisagera l'ensemble des membranes cellulaires

A. Rapport

Ce sujet étant plus vaste que les précédents, la note sur 60 a été divisée par 2 ; la note sur 30 correspond donc à la note sur 20. La moyenne est de 9,3/20 soit la en légère progression par rapport au précédent devoir. La plupart des notes basses s'expliquent par des notions absentes, et en second lieu par des méthodes mal maîtrisées.

a) Introductions

Les introductions progressent légèrement, mais il manque toujours une réelle **analyse du sujet**, qui ne peut pas se limiter à une simple définition ! Pour quelle raison ?

- Si les termes « protéine » et « membrane » sont presque toujours définis, il faut **poser la question** de ce qui permet aux protéines d'être localisées dans la membrane plutôt qu'ailleurs, de ce que cela apporte pour un structure à l'interface avec l'environnement extracellulaire...
- Le terme « animal » n'est presque jamais défini... or, relever que les animaux sont **pluricellulaires** aurait pu permettre de poser la question de l'importance des protéines membranaires dans l'établissement des **jonctions intercellulaires**, à l'origine de la pluricellularité.
- Dans beaucoup de problématiques, on lit que l'on va poser la question de l'importance des protéines membranaires dans les fonctions de nutrition ou de relation... mais c'est incompréhensible **si ces notions n'ont pas été définies au préalable dans l'intro**.

b) Argumentation

L'idée que l'argumentation est importante progresse ! N'oubliez pas de décrire le résultat expérimental, sans quoi l'argumentation est bancal.

Encore une fois, des expériences sont inventées (ou tellement mal retranscrites, qu'on ne reconnaît pas l'expérience originale). C'est un jeu dangereux !

c) Schématisation

Les schématisations sont souvent insuffisantes ! Il y a toujours des schémas **non légendés** et **non titrés**, et c'est la troisième fois que j'écris cette phrase dans un rapport suite à une correction de copies. Il serait temps que les étudiant.e.s concerné.e.s corrigent le tir et évitent cet écueil le jour du concours.

d) Conclusions

Le bilan des conclusions est souvent trop rapide, comme au précédent devoir, mais les étudiant.e.s qui ont manifestement écrit la conclusion à part après l'introduction sortent du lot : une attitude à généraliser le jour du concours !

Les ouvertures sont souvent absentes (on n'est pas obligé d'avoir de bonnes idées, il vaut mieux ne rien dire plutôt que de dire des choses inintéressantes), mais quand elles sont présentes elles sont rarement pertinentes. On rappelle qu'une ouverture sur les végétaux dans un sujet sur les animaux n'a aucun intérêt, de même qu'une ouverture sur une protéine non membranaire.

e) Liste en vrac d'erreurs courantes

Contenu :

- Confusion entre milieu extérieur et milieu extracellulaire
- « une protéine est un ensemble d'acides aminés »
- « les protéines membranaires sont en hélice α »
- Les graphes de potentiel de membrane en fonction du temps, représentant le potentiel d'action axonal ou nodal sont souvent caricaturaux, voire faux.
- Seuls les canaux de fuite au K^+ sont abondants, et ont un rôle dans l'établissement du potentiel de membrane

- Dans les schémas : la membrane plasmique et les membranes des organites (quels qu'ils soient) ont **strictement la même épaisseur !**
- Beaucoup d'expressions contiennent le mot « potentiel. » Comment les définissez-vous ?
 - potentiel de membrane :
 - potentiel électrique :
 - potentiel d'action :
 - potentiel électrochimique :
 - potentiel de repos :
 - potentiel chimique :
 - potentiel d'équilibre :
- Les hélices α ne sont pas hydrophobes *a priori* ! Un domaine protéique est hydrophile ou hydrophobe quand ses **radicaux d'acides aminés** sont hydrophiles ou hydrophobes. Donc, dire que les protéines transmembranaires comportent des hélices α n'a pas beaucoup d'intérêt si on ne relève pas que ces hélices α sont **hydrophobes**.
- synthèse des protéines membranaires : elle a lieu via le REG, mais ne peuvent en aucun cas se retrouver dans le **lumière** du REG.
- Un récepteur peut-être ionotrope ou métabotrope, mais un canal (s'il est ligand-dépendant) est **par définition** ionotrope, et écrire « *canal ionotrope* » est à peu près aussi intéressant que d'écrire « *eau mouillée*. » En revanche, écrire « *canal métabotrope* » n'a absolument aucun sens.
- Exocytose et bourgeonnement sont deux processus totalement différents. A la rigueur, en termes de topologie, le bourgeonnement ressemble à l'endocytose (formation d'une vésicule par invagination), même si les protéines mises en jeu sont différentes.
- Dans la représentation des protéines membranaires, il faut veiller à respecter un minimum les bases de la topologie et de la structure de ces protéines :
 - un canal **est un canal** : cela paraît stupide ou évident, mais les mots ont un sens. Un canal comporte une lacune, en forme de tube, laissant passer l'ion (aquaporine : structure proche). Donc, on ne représente **jamais** un canal sous forme d'un cercle plein.
 - une perméase ou un transporteur actif (I ou II) ne comportent pas de lacune, puisque c'est un changement de conformation qui permet le transport. Donc, on ne représente **jamais** ce type de transporteur avec une lacune.

Forme et démarche :

- Une définition n'est pas une caractérisation :
 - « La membrane sépare deux milieux » → définition ou caractérisation ?
 - « La membrane est une interface constituée de phospholipides et de protéines » → définition ou caractérisation ?
- « *canaux à voltage dépendant* » : le « à » est de trop, et introduit un contresens.
- Tout résultat expérimental doit être exploité ! 1. Fyfe et Edidin ont fusionné des cellules humaines et murines ; 2. ... 3. Ils en ont déduit que la membrane était fluide. Quelle phrase manque en 2 ?
- Les récepteurs (à LDL, à acétylcholine...) sont souvent dessinés avec seulement une partie extracellulaire, comme si ces récepteurs n'étaient pas transmembranaires...
- En introduction, les définitions doivent concerner bien entendu les termes du sujet, mais aussi les termes utilisés par la suite dans la problématique et l'annonce du plan : comment comprendre la logique d'un plan sans en avoir défini les termes importants ? De même, les termes annexes doivent souvent être définis (ici, « *animal*. »)
- Transitions : il ne s'agit pas de **résumer** la partie suivante, mais d'expliquer (en **une** ligne, pas plus !) en quoi ce qu'on vient de dire appelle logiquement une nouvelle notion. C'est parfois important pour fluidifier le raisonnement, mais ça ne doit pas être mécanique.
- Une grandeur (ex : le potentiel de membrane, le temps) a une unité (ex : les volts, les secondes), mais ils ne sont pas interchangeables.
- Les exemples sont utilisés pour construire un raisonnement, mais n'ont pas d'autre intérêt. Attention de ne pas utiliser d'exemple dans les titres : ils ne se substituent pas aux concepts !
 - « *SGLT permet l'absorption du glucose* » → « *les transporteurs actifs secondaires permettent la fonction de nutrition* »
 - « *canal Na^+ et potentiel d'action* » → « *canal voltage-dépendant et potentiel d'action* »

f) Et si ce sujet tombait au concours ?

Ce sujet était très vaste, mais aurait pu l'être encore plus, puisque le programme de révisions n'incluait ni la biochimie, ni la génétique, ni la reproduction. On attendait donc très peu de choses sur la structure des protéines et leur synthèse. En conséquence, tous les étudiant.e.s qui ont évoqué des passages en dehors du programme de révisions ont bien entendu été valorisés par des bonus. Idem pour des expériences originales, ou des passages particulièrement intéressants.

Liste des bonus :

- cryofracture et cryodécapage 0,5 pt (1 pt si observation au MEB)
- pompe à H⁺ du lysosome : 0,5 pt
- expression des protéines membranaires via SRP et le translocateur : 0,5 à 1 pt selon le niveau de précision
- reconnaissance spermatozoïde/ovocyte : 0,5 à 1 pt selon le niveau de précision
- expérience de Palade : 0,5 à 1 pt selon le niveau de précision
- mécanisme de synthèse des lipides membranaires : 1 pt
- MEE de l'existence de protéines intrinsèques ou extrinsèques par protéase : 1 pt
- profil d'hydrophobicité : 0,5 à 1 pt selon le niveau de précision
- conductance membranaire au cours du PA : 0,5 à 1 pt selon le niveau de précision
- hématies éclatées en milieu hypotonique : 0,5 pt

B. Proposition de corrigé

Introduction

Les protéines sont des **polymères d'acides α-aminés** ayant une **structure tridimensionnelle** à l'origine de leur **fonction**. Les **membranes** sont des structures constituées d'une **bicouche lipidique** intégrant des **protéines**, qui constituent une **interface** entre deux milieux (pour la membrane plasmique, milieu extracellulaire et cytosol). Les animaux constituent un groupe monophylétique d'organismes **pluricellulaires**. Leurs cellules sont liées par des **jonctions**, et sont traversées par des **flux de matière, d'énergie et d'information**.

En quoi la position des protéines membranaires, à l'interface constituée par les membranes, leur permet-elle la réalisation de ces flux et les jonctions entre les cellules de l'organisme animal ?

On verra dans un premier temps que les protéines membranaires sont à l'origine de flux de matière (nutriments et déchets). On verra ensuite qu'elles permettent aussi des échanges d'informations (communication). On exploitera les propriétés des membranes pour montrer que les protéines membranaires sont responsables de conversions énergétiques dans la mitochondrie. Enfin, on verra que les cellules sont liées entre elles grâce à des jonctions, permises par des protéines membranaires.

I. Protéines membranaires et échanges de nutriments et déchets avec le milieu extracellulaire

1. La bicouche lipidique, une interface imperméable

Représenter un phospholipide, la bicouche, une protéine transmembranaire avec hélice α transmembranaire

2. Protéines membranaires et transports transmembranaires

a) Echanges d'ions et d'eau : transporteurs actifs primaires, canaux, aquaporines

Loi de Nernst, notion d'énergie de gradient, structure d'une pompe et d'un canal. Ex. pompe Na/K, canal (ou aquaporine au choix).

b) Echanges de petites molécules organiques : transporteurs actifs secondaires et perméases

Ex. SGLT et Glut4 dans l'entérocyte

3. Cytoses et transport en masse

(note mais hors barème : synthèse des protéines sécrétées par translocateur dans la mb du réticulum)

vSNARE et tSNARE, interaction via le Ca²⁺.

Endocytose à récepteur (ex. LDL)

II. Protéines membranaires et communication intercellulaires

1. Communication intercellulaire et récepteurs membranaires

a) Récepteurs métabotropes

exemple au choix, muscarinique ou adrénérique (hors barème : un récepteur à facteur inducteur en embryon, FGF ou Shh au choix) ; importance de la voie de transduction

b) Récepteurs ionotropes

ex. récepteur nicotinique ; commentaire sur la voie de transduction réduite voire absente.

2. Potentiel de membrane et potentiel d'action

a) Potentiel de repos : mise en évidence et explication

Canaux de fuite au K^+ , différence de concentration entretenue par la pompe Na/K.

b) Genèse, propagation, transmission et extinction du message nerveux grâce à des protéines membranaires

Enorme partie, à synthétiser...

i. Les canaux voltage dépendants : MEE par le patch clamp

Technique du patch clamp, démonstration du caractère voltage dépendant du canal Na^+ , trois états ouvert, inactivé, fermé

ii. des PPS à la genèse du PA

PPSE/PPSI (récepteur transmembranaires), sommation au niveau du cône de génération

iii. Régénération de proche en proche du PA

Dessiner un PA neuronal, courants locaux et activation des canaux Na^+ en aval mais pas en amont (inactivés). Gaine de myéline pas dans le sujet en tant que tel.

iv. Transmission synaptique

Activation des canaux au Ca^{2+} , exocytose des vésicules de NT, transmission du message via le récepteur (ex. au programme : jonction neuromusculaire)

v. Extinction du message par destruction du neurotransmetteur

Hydrolyse de l'Ach par la cholinestérase (membranaire).

c) Automatisme cardiaque et canaux voltage dépendants

(pirouette pour le faire rentrer dans le III : communication entre cardiomyocytes)

i. Canal HCN et genèse du rythme cardiaque

activé par l'hyperpolarisation → dépolarisation spontanée par ouverture des canaux à Ca^{2+} ; représenter le PA nodal

ii. Transmission via le tissu cardionecteur : importance des jonction gap

d) Réponse de la cellule cible

exemple : contraction musculaire, importance des canaux VD à Ca^{2+} , des canaux à ryanodine.

III. Protéines membranaires et conversions énergétique

1. Protéines membranaires et chaîne de transport d'électrons

Représenter la chaîne respiratoire mitochondriale, importance de la fluidité dans les transferts, couplage chimio-osmotique (création d'un gradient).

2. ATP-synthase et conversion de l'énergie de l'énergie de gradient en ATP

Représenter l'ATP synthase, couplage osmo-chimique et synthèse d'ATP.

IV. Protéines membranaires et cohésion des cellules au sein des tissus de l'organisme animal

1. Jonctions et adhérence

Desmosomes s.l., hémidesmosomes et contacts focaux ; liens avec le cytosquelette ; exemple : cœur. Evoquer la possibilité de migration, sans développement.

2. Jonction et étanchéité

Jonctions serrées ; exemple : entérocytes ou endothélium

3. Les protéines membranaires à l'origine des matrices

Toute petite partie en 3 lignes, ex. chitine synthase, ou exocytose du collagène ou des GAG, ou pompe à Ca^{2+} du manteau de la moule

Conclusion

Alors que la membrane, de par sa richesse en phospholipides, est largement imperméable, les **protéines membranaires** la perméabilisent sélectivement, et engendrent des flux orientés, dont certaines nécessitent de l'énergie (les transports actifs I et II) et d'autres non (les transports passifs, via les perméases et les canaux). Elles sont aussi responsables de transports en masse (cytoses, associées au transport vésiculaire).

On a montré que les communications intercellulaires faisaient intervenir de nombreuses **protéines transmembranaires**. La communication hormonale passe par des protéines récepteurs souvent membranaires, responsables d'une transduction à l'origine d'une modification du phénotype cellulaire. Le neurone exploite les propriétés des canaux voltage-dépendants pour engendrer et transmettre de façon très rapide des potentiels d'action, dont la fréquence code un message nerveux. Sa transmission au niveau des synapses, sous forme chimique, le rapproche de la communication hormonale (récepteurs transmembranaires). On a enfin montré que l'automatisme cardiaque était engendré par des canaux voltage-dépendants, et transmis à l'ensemble des cardiomyocytes par des jonctions gap, qui sont constitués de **protéines transmembranaires**.

On a montré que la mitochondrie exploitait les propriétés des membranes (notamment, fluidité, imperméabilité) pour convertir l'énergie chimique issue du catabolisme oxydatif (coenzymes réduits) en énergie de gradient, puis en ATP, dans la chaîne mitochondriale. Chacune de ces étapes est permise par des **protéines transmembranaires**, qui réalisent des couplages énergétiques.

Enfin, on a montré que les cellules de l'organisme animal (pluricellulaire) sont reliées entre elles et à la matrice par des jonctions, qui assurent la cohésion des tissus, mais également la séparation entre milieu interne et milieu externe. Ces jonctions impliquent toutes des **protéines transmembranaires**.

(ouverture 1 – structure des protéines) Les propriétés des protéines transmembranaires (hydrophobie) font qu'elles sont très difficiles à cristalliser. Or, la détermination de la structure des protéines passe historiquement par la cristallographie aux rayons X. De nombreuses protéines transmembranaires ont donc une structure difficile à déterminer. La cryomicroscopie (prix Nobel 2017) a constitué une avancée fondamentale dans la détermination de la structure de certaines protéines, comme par exemple le canal à Ca^{2+} TRPV1, notamment impliqué dans la perception du goût brûlant du piment.

(ouverture 2 – médecine) La mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus courante en Europe occidentale. Elle est caractérisée par une production excessive de mucus dans les voies respiratoires, digestives et génitales. Elle est causée par une mutation perte-de-fonction du gène CFTR, qui code un canal à Cl^- . La recherche sur les protéines membranaires constitue donc une piste de recherche importante dans la compréhension de certaines maladies génétiques.