

*UE3-1 : Biophysique*

---

Chapitre 1 :

# Caractéristiques des membranes biologiques

Professeur Alessandro VILLA

---

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.1. Composition moléculaire

1.1.1. Lipides (phospholipides, spingolipides, cholesterol)

1.1.2. Protéines

## 1.2. Structure de la membrane

1.2.1. Les lipides en phase aqueuse

1.2.2. Molécules protéiques

1.2.3. Modèles de membrane cellulaire

(Davson et Danielli, Robertson, Singer et Nicholson)

1.2.4. Liposomes

## 1.3. Fluidité de la membrane

1.3.1. Lipides

1.3.2. Protéines

1.3.3. Régulation

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.1. Composition moléculaire

### 1.1.1. Lipides

Les **LIPIDES** constituent environ **40%** du poids sec de la membrane cellulaire (mais exceptions importantes: **myéline** → **70% LIPIDES**)

#### 2.1.1.1. PHOSPHOLIPIDES ou P-GLYCERIDES

(en % de lipides totaux: **40% Globules Rouges** ; **35% myéline** ; **62% substance grise cérébrale**)

ethanolamine  
choline  
sérine  
inositol



**TETE POLAIRE**

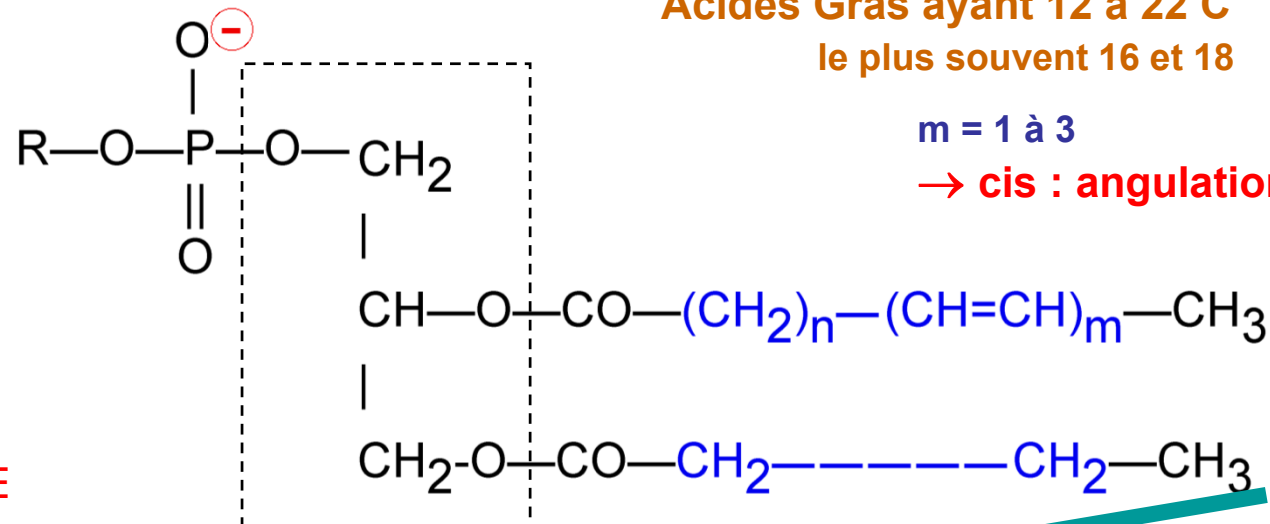
**GLYCEROL**

**PATTES APOLAIRES**

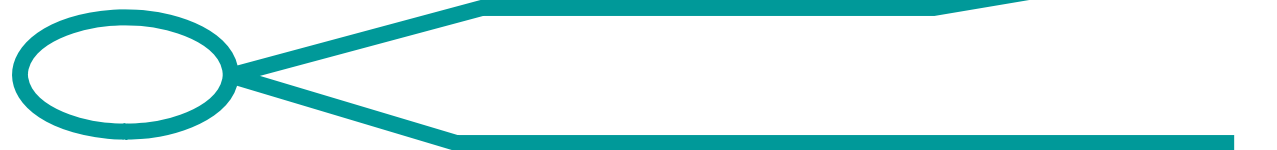
**Acides Gras ayant 12 à 22 C**  
le plus souvent 16 et 18

m = 1 à 3

→ **cis : angulation**



Molécule **AMPHIPHILE**



**HYDRO (SOLUBLE) -PHILE**

**LIPO (SOLUBLE) -PHILE**

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

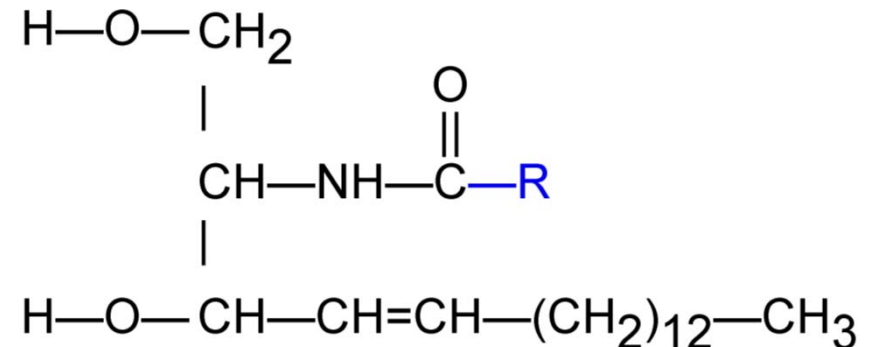
## 1.1. Composition moléculaire

### 1.1.1. Lipides

#### 1.1.1.2. Sphingolipides

(en % de lipides totaux: 18% Globules Rouges ; 35% myéline ; 14% substance grise cérébrale)

à partir de la **SPHINGOSYNE CERAMIDE**  
(un exemple)



● **Sphingomyéline** = céramide avec **phospho**éthanolamine ou **phospho**choline et --R égal à un résidu **palmitate**

● **Glycosphingolipides**: (si sucre = galactose → galactolipides)

- **cérébrosides** : il y a 1 sucre sur la “tête”

Pas de groupe phosphate → ces composants sont **généralement non-ioniques**

- **gangliosides** : il y a plusieurs sucres sur la “tête” dont l'acide sialique  
(+++ mb. des neurones: défaut métabolique → M. de Tay-Sachs)

- monocouche **EXTERNE**

- cellules **ANIMALES**

- fonctions de **RECONNAISSANCE**:

immunité ? spécificité cellulaire?

récepteurs (toxine cholérique et toxine botulique)

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.1. Composition moléculaire

### 1.1.1. Lipides

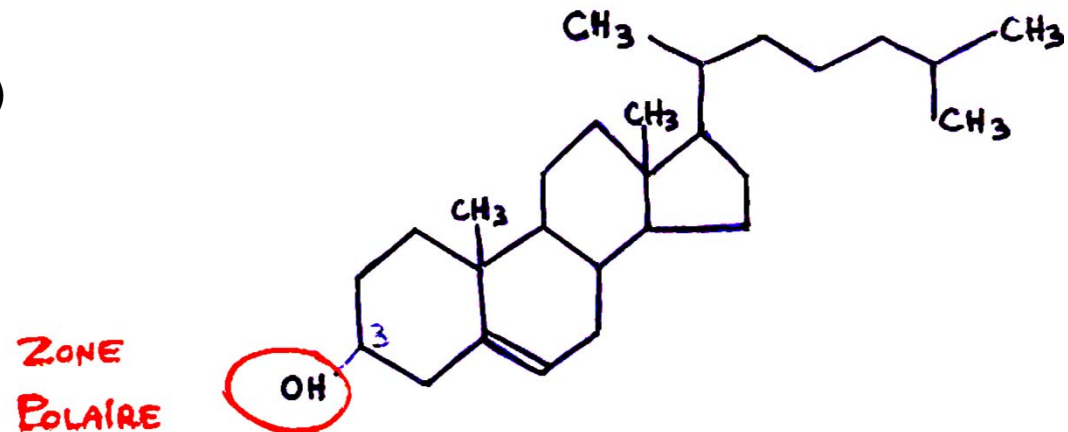
#### 1.1.1.3. Cholestérol

(en % de lipides totaux: 41% Globules Rouges ; 28% myéline ; 22% substance grise cérébrale)

Eucaryotes : +++

Procaryotes : 0 (env. que des PL)

Végétaux : phytostérols



maintient la FLUIDITE membranaire

Le cholestérol est un constituant primordial de la membrane !

Attention aux proportions molaires (globules rouges) :

cholestérol / phospholipides / galactolipides

4 / 3 / 2

Remarque: chez les centenaires la proportion molaire de cholestérol membranaire ↑

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.1. Composition moléculaire

### 1.1.2. Protéines

Les **PROTEINES** : environ **60%** du poids sec de la membrane cellulaire

- myéline	30%
- globule rouge humain	49%
- membrane externe de la mitochondrie	52%
- membrane interne de la mitochondrie	76%
- bactérie Gram-positif	75%

On distingue les protéines en fonction de leur forme:

- Protéines **GLOBULAIRES = AMAS D'HELICES  $\alpha$**
- **SANDWICH DE FEUILLETS  $\beta$**
- **CONFORMATION VARIABLE**
  - **LIAISON AGONISTE RECEPTEUR**
  - **PERMEABILITE VARIABLE**

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.1. Composition moléculaire

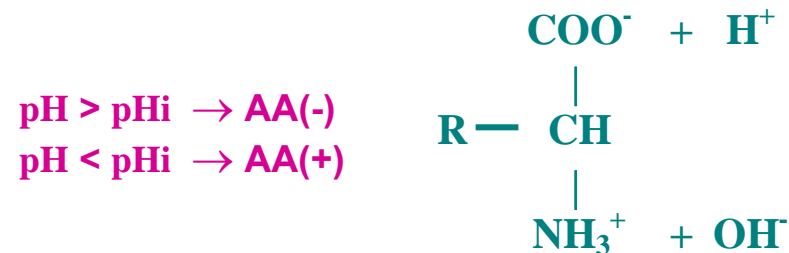
### 1.1.2. Protéines

**Nombreux groupes ionisables**

**ACIDES AMINES (AA) :** pH isoélectrique (pHi), pH auquel nb(-) = nb(+)

dissociation basique:  $\text{base} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{OH}^- + \text{acide}$

dissociation acide:  $\text{acide} + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{base}$



**PROTEINES :** PEPSINE pHi<1.0

MYOGLOBINE (cheval) pHi=7.0

HEMOGLOBINE (humaine) pHi=7.1

LYSOZYME (poulet) pHi=11.0

**NUCLEOTIDES :** fonction acide Phosphorique → □ charge (-)

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

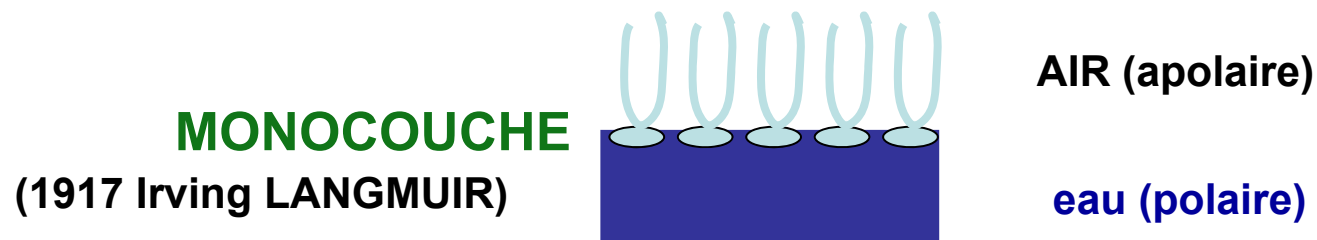
### 1.2.1. Les lipides en phase aqueuse

#### 1.2.1.1. Polymorphisme lipidique

1774 Benjamin FRANKLIN: **huile autour des bateaux en tempête**

Groupement apolaire (**lipide**) dans milieu polaire (**eau**)  $\Rightarrow$  **PERTURBATION**

- les régions **HYDRO-solubles (=hydrophiles)** tendent à se rapprocher (*liaison hydrogène*)
- les régions **LIPO-solubles (=hydrophobes)** tendent à se rapprocher (*liaison hydrophobe*)



### **Polymorphisme lipidique**

Tendance naturelle des lipides à adopter plusieurs types de phase en milieu aqueux



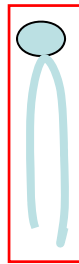
# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

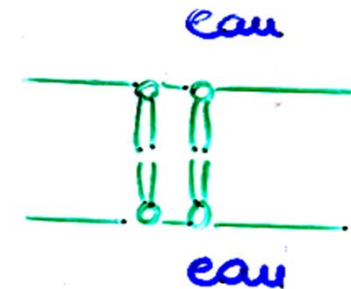
### 1.2.1. Les lipides en phase aqueuse

#### 1.2.1.1. Polymorphisme lipidique

Equilibre  
parties hydrophile et hydrophobe  
**forme cylindrique**



Phase lamellaire (L)

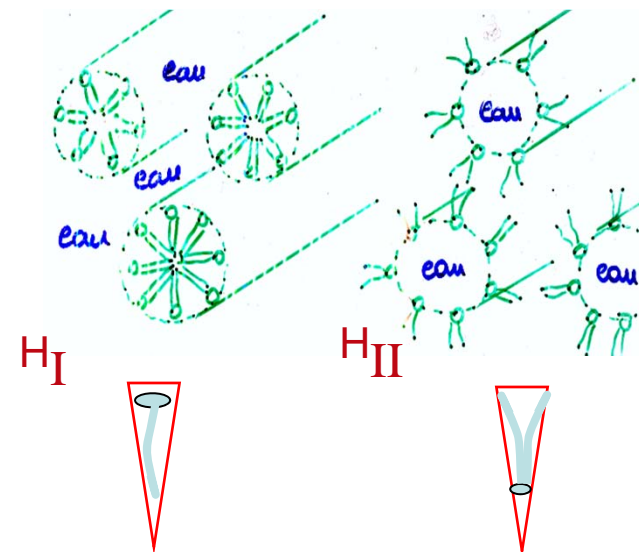


ex: PhosphatidylCholine (PC), SphingoMyéline (SM)  
PhosphatidylSérine (PS)

Deséquilibre  
parties hydrophile et hydrophobe  
**forme conique**



Phase hexagonale (H)



ex: PhosphatidylEthanolamine (PE)

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.1. Les lipides en phase aqueuse

#### 1.2.1.1. Polymorphisme lipidique

**Mélange de lipides:** les lipides s'associent de sorte à échanger le maximum d'interactions hydrophobes  $\Rightarrow$  **domaines lipidiques**

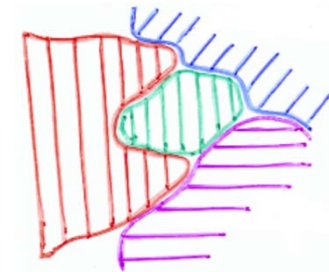
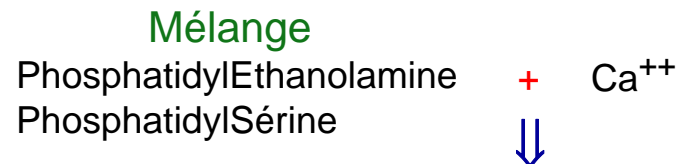
**Facteurs importants:**

- structure des parties hydrophile et hydrophobe
- température
- pH
- présence de cations divalents, p. ex.  $\text{Ca}^{++}$

**séparation latérale de phase**

$\Rightarrow$  **minimisation des perturbations**

$\Rightarrow$  **ASSOCIATIONS**



$\text{Ca}^{++}$  se fixe sur la tête polaire de PS  $\Rightarrow$  Taille tête polaire de PS  $\uparrow$

$\Rightarrow$  séparation latérale de phase, PE en phase  $\text{H}_{II}$

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.1. Les lipides en phase aqueuse

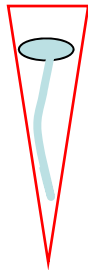
#### 1.2.1.2. Micelles

Concentration de molécules amphiphiles > concentration critique de micelles

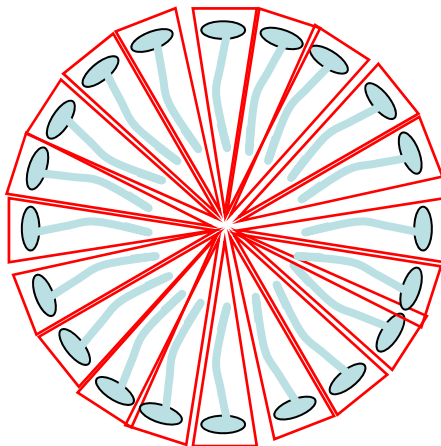


MONOCOUCHE ⇒ MICELLES

Molécule amphiphile avec 1 patte apolaire (ex. dodécylsulfate  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OSO}_3^{2-}$ )



enveloppe de **VAN DER WAALS**: conique  
**Ensemble des liaisons entre molécules**  
(L. van der Waals, L. hydrogène, L. hydrophobe)



**MICELLE**  
cherche à prendre la structure la plus stable  
d'après les forces de liaison

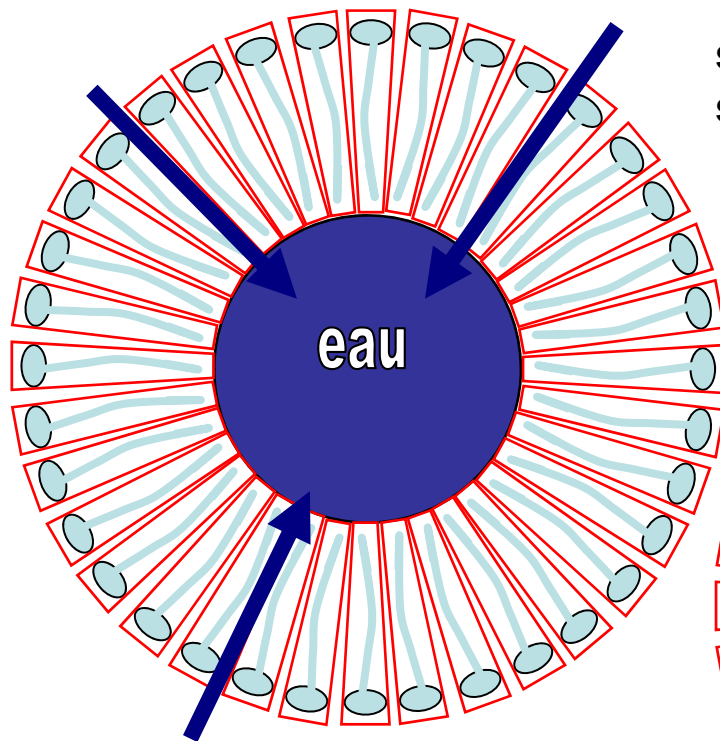
# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

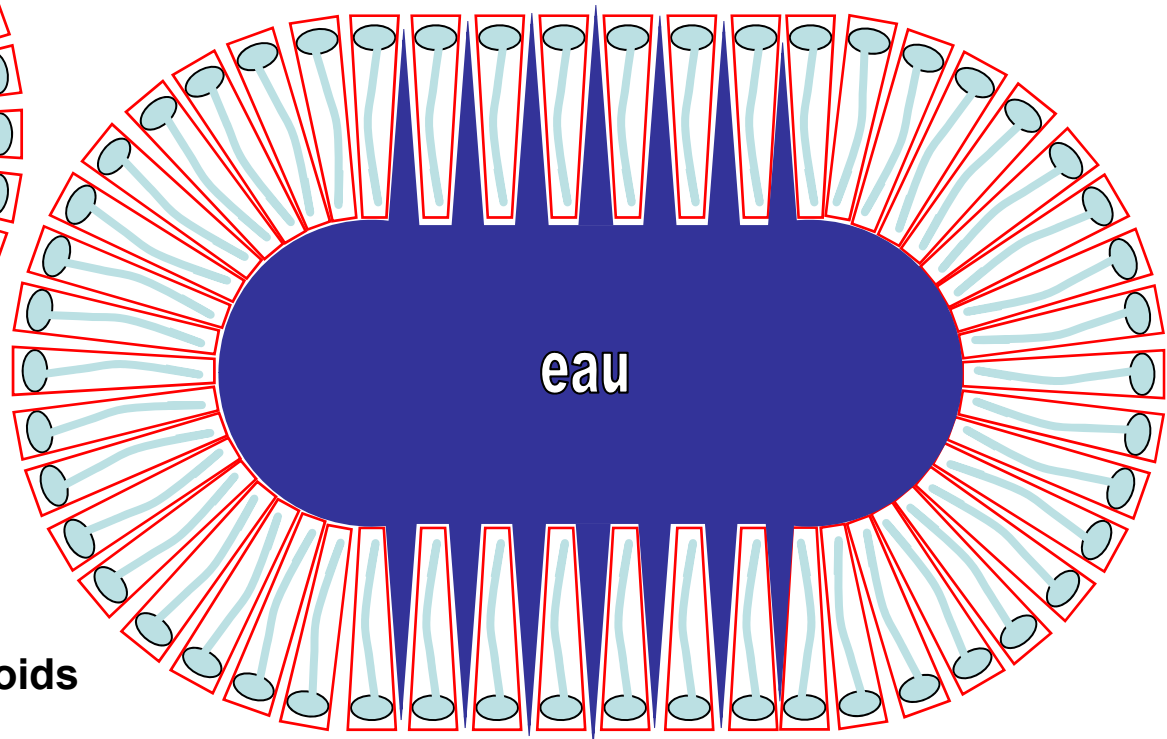
### 1.2.1. Les lipides en phase aqueuse

#### 1.2.1.3. Bicouche lipidique

La taille des micelles dépend du nombre et de la taille des molécules amphiphiles



si taille et nb.  $\uparrow$   $\Rightarrow$  de l'eau peut s'infiltrer et les micelles sphéroïdales ....



... deviennent **INSTABLES** :

$\Rightarrow$  s'aplatissent sous l'effet du poids ou d'autres forces et **ECLATENT**

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

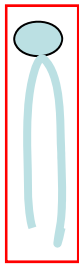
## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.1. Les lipides en phase aqueuse

#### 1.2.1.3. Bicouche lipidique

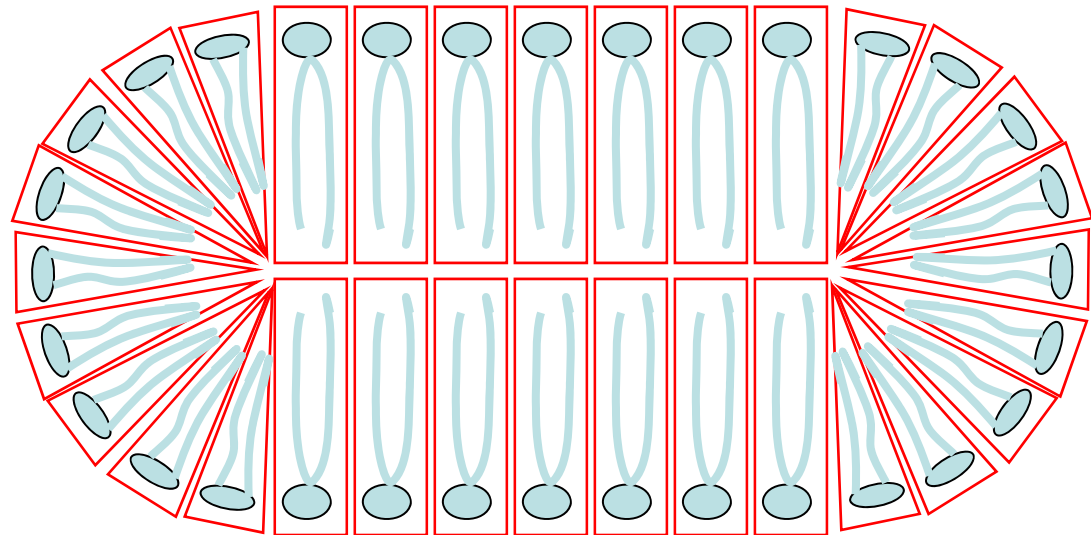
1925 E. GORTER & F. GREDEL: lipides extraits d'érythrocytes (GR)

Molécule amphiphile avec 2 pattes apolaires (ex. PhosphoLipides )



enveloppe de **VAN DER WAALS cylindrique**  
(plus grand encombrement spatial)

Tendance à former des  
micelles discoïdales **stables**  
sans eau à l'intérieur



# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

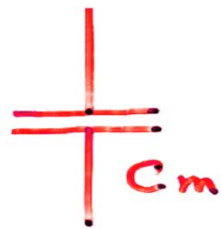
## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.1. Les lipides en phase aqueuse

#### 1.2.1.4. Propriétés d'aggrégation des lipides

- imperméable

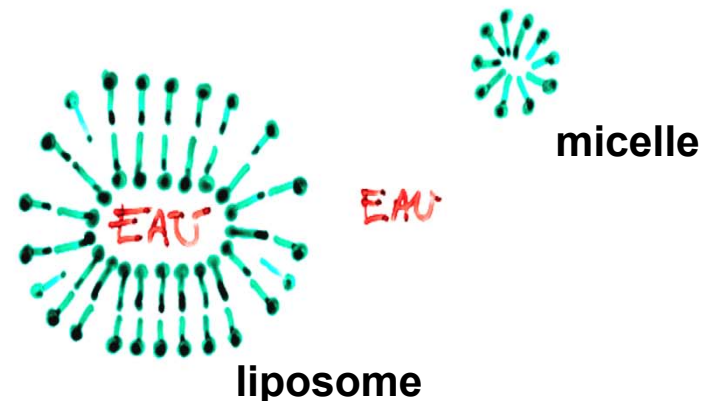
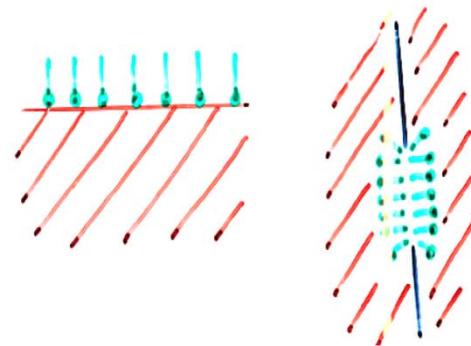
- isolante



la membrane cellulaire se comporte  
comme un isolant entre 2 conducteurs  
**CONDENSATEUR**

champ électrique élevé:  $70[\text{mV}] / 70[\text{\AA}]$   
 $70 \times 10^{-3}[\text{V}] / 70 \times 10^{-10}[\text{m}] = 10^7[\text{V/m}]$

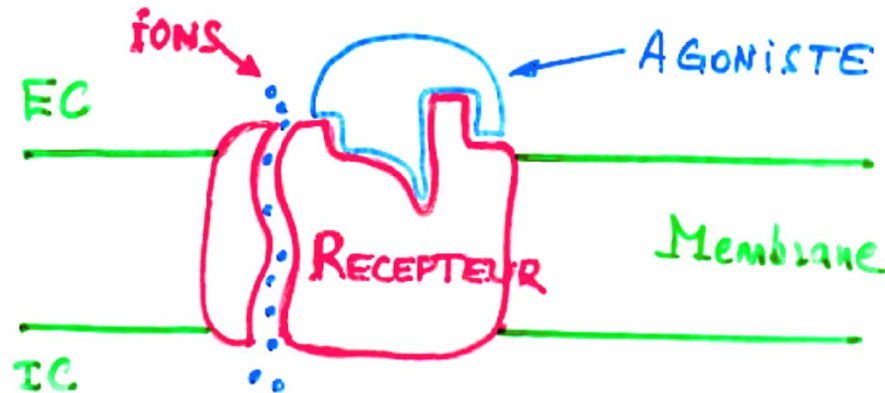
- "autoréparable" : les lipides en phase aqueuse cherchent toujours la phase énergétiquement la plus stable en f() des interactions hydrophobes



# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

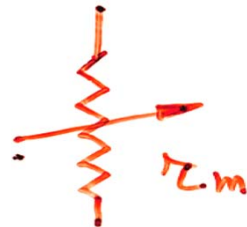
## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.2. Les protéines



Propriétés fondamentales

- récepteurs transmembranaires
- canaux transmembranaires



la membrane cellulaire se comporte  
comme un conducteur à  
RESISTANCE VARIABLE

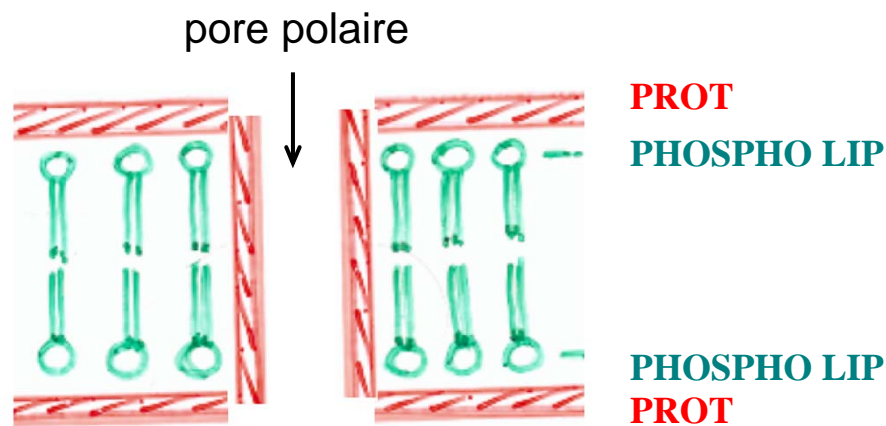
- activités enzymatiques

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

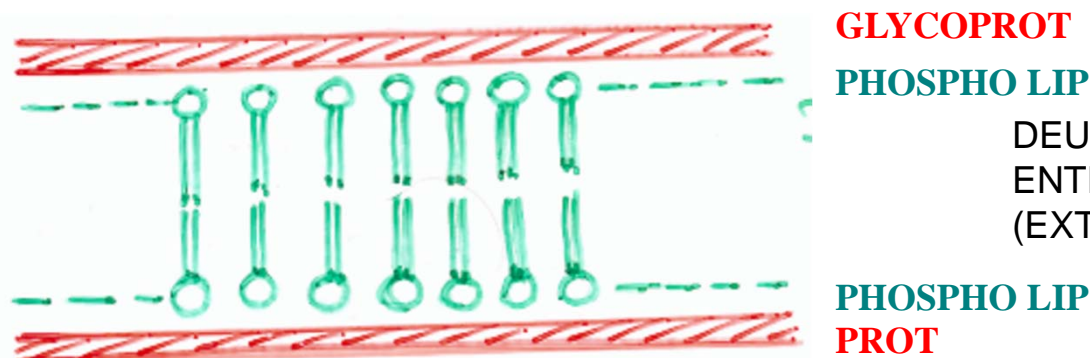
### 1.2.3. Modèles de membrane cellulaire

Modèle élémentaire (Davson et Danielli, 1930s-1940s)



SUGGERENT L'EXISTENCE DE PORES  
COUVERTS DE PROTEINES

Modèle de J.D. Robertson (1950s)



DEUX COUCHES DE LIPIDES ASYMETRIQUES  
ENTRE UNE COUCHE DE GLYCOPROTEINES  
(EXTERIEUR) ET PROTEINES (INTERIEUR)



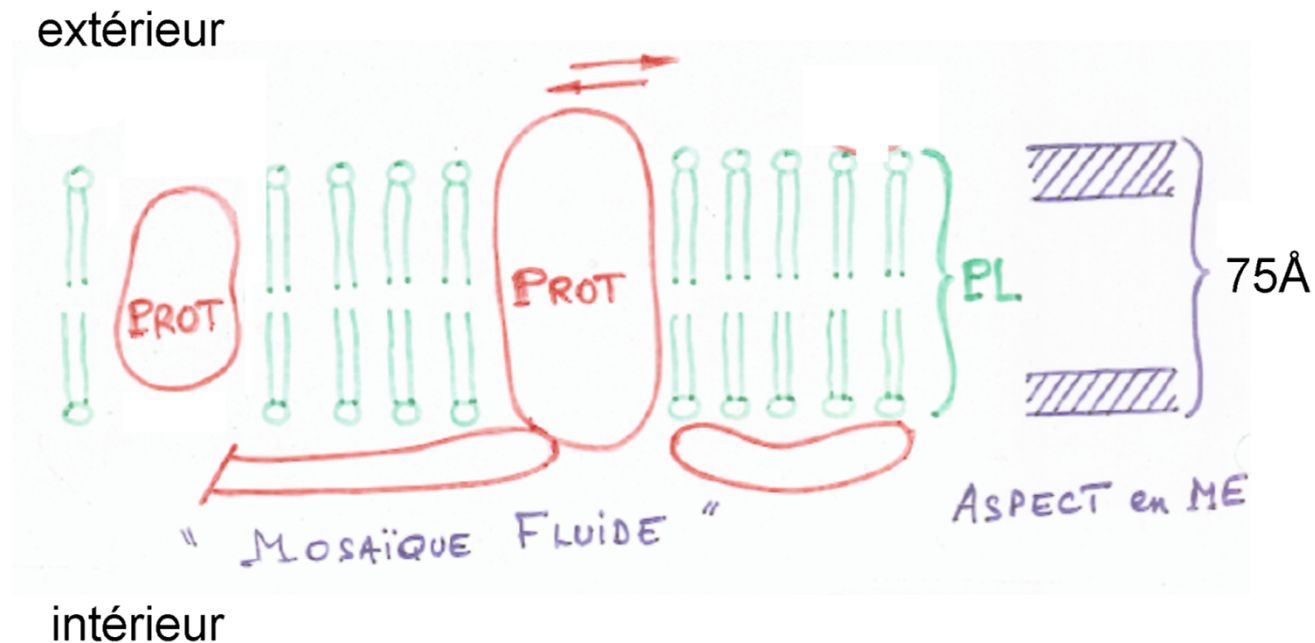
# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.3. Modèles de membrane cellulaire

Modèle de S.J. SINGER et G.L. NICHOLSON (1972)

#### MODELE DE LA « MOSAÏQUE FLUIDE »



# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.3. Modèles de membrane cellulaire

#### Modèle de la « mosaïque fluide »

##### LIPIDES

: ASYMETRIE de composition lipidique

Couche **EXTERNE**: acides gras plus saturés

phosphatidyl-choline

galacto-cérébroside

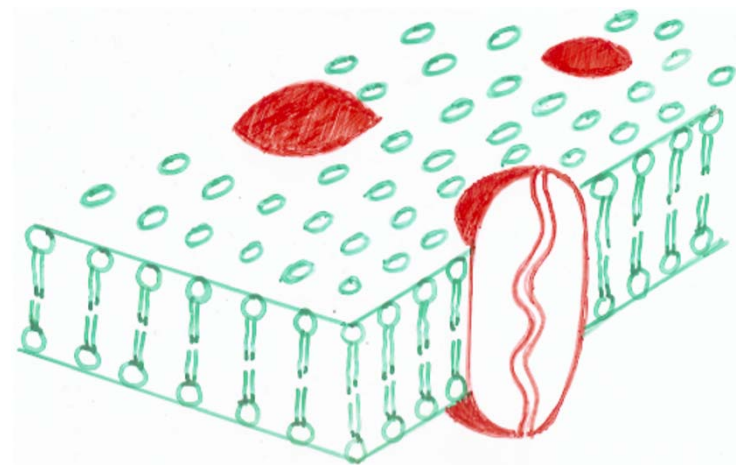
Couche **INTERNE**: acides gras très insaturés

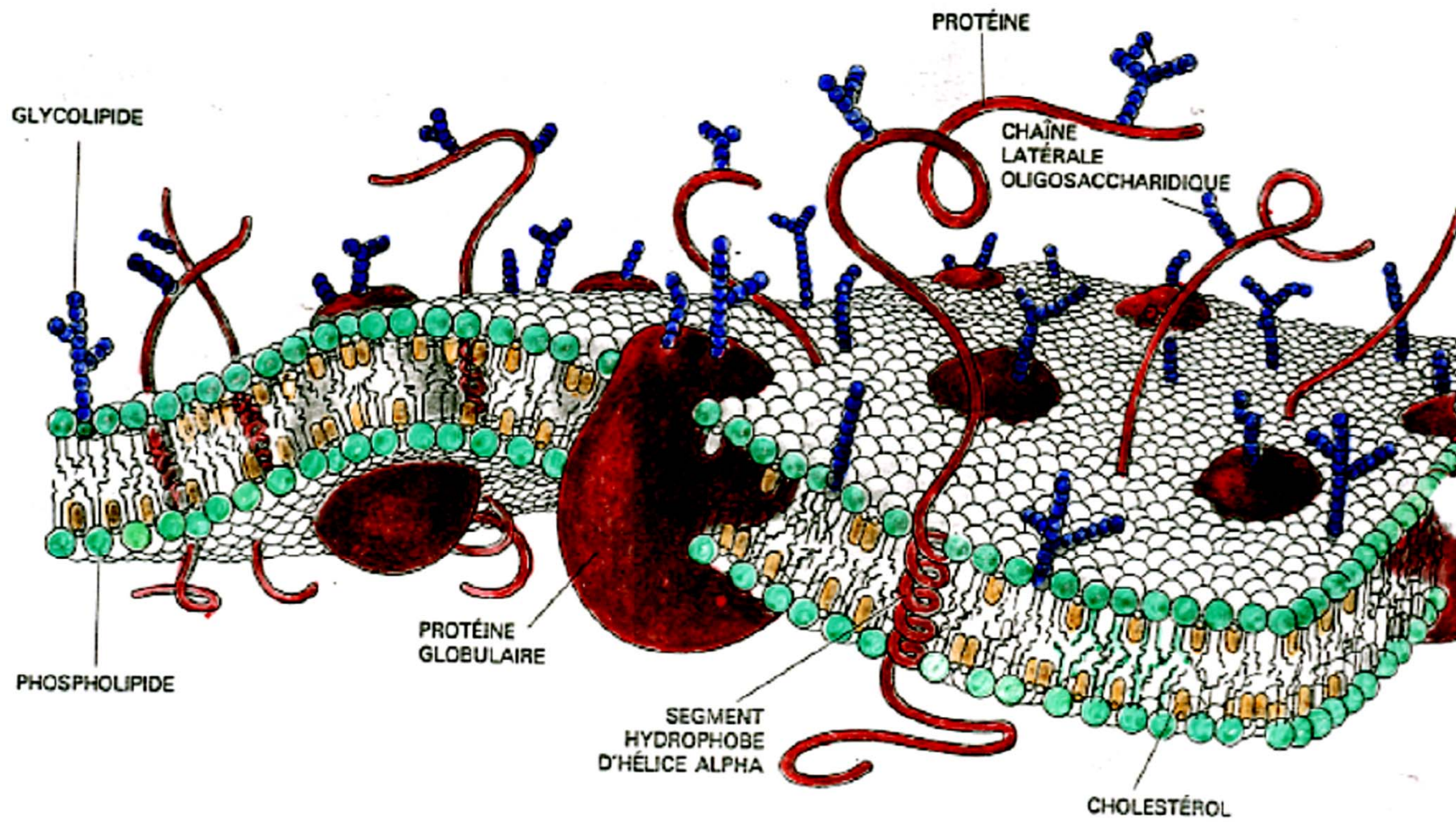
phosphatidyl-sérine

phosphatidyl-éthanolamine

##### PROTEINES

IL N'Y A PAS DE PROTEINES MEMBRANAIRES  
A L'EXTERIEUR DE LA MEMBRANE !!  
MAIS IL PEUT Y AVOIR DES PROTEINES  
EXTRINSEQUES.





# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.4. Liposomes (Bangham, 1961)

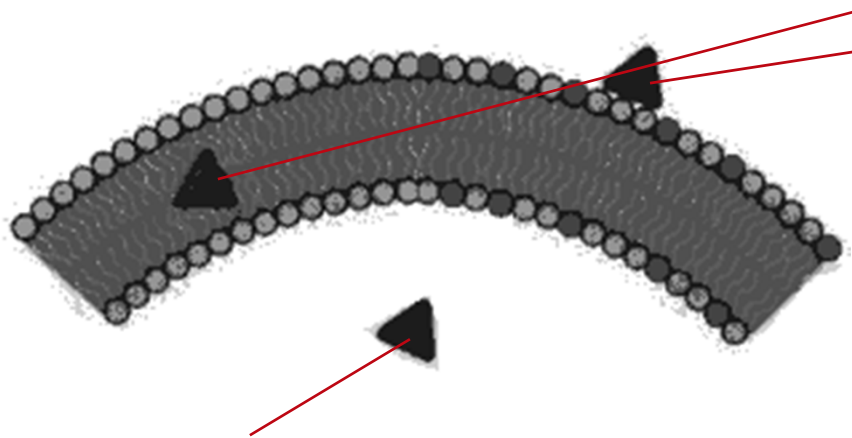


#### 1.2.4.1. Modèles de membrane

##### Inclusion de protéines dans la membrane

→ étude structure, fonction de ces protéines  
par ex. récepteur à l'acetyl-choline (J.P.Changeux)

#### 1.2.4.2. Seringues transmembranaires pour agents thérapeutiques



##### A . Porteurs de molécules actives lipophiles incorporées dans la bicouche lipidique

→ médicaments **antitumeurs**

(**NOAC**) N4-octadecyl-1-beta-D-arabinofuranosyl cytosine, dérivé de cytosine arabinoside, 497.5 D

→ **antiviraux** (anti SIDA) dérivés de N4-hexadecyl-2'-deoxyribocytidine and azidothymidine (**AZT**) or dideoxycytidine (**ddC**)

##### B. Enrobent des molécules à introduire dans les cellules

→ augmenter la pénétration dans la cellule

→ protéger "le passager" d'agents de destruction (enzymes, ...) extracellulaires

→ plasmides utilisés pour des essais de thérapie génique

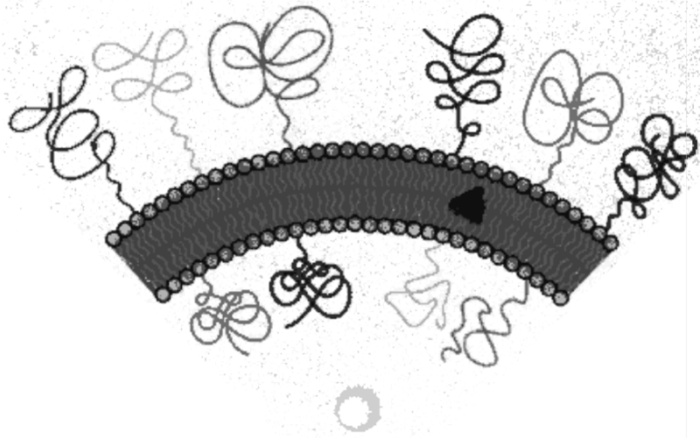


# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.2. Structure de la membrane

### 1.2.4. Liposomes (Bangham, 1961)

#### 1.2.4.3. Liposomes "furtifs"

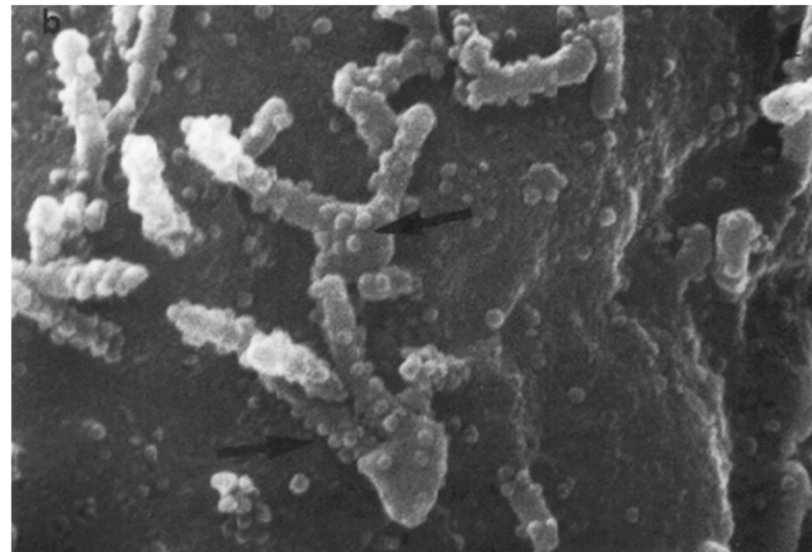
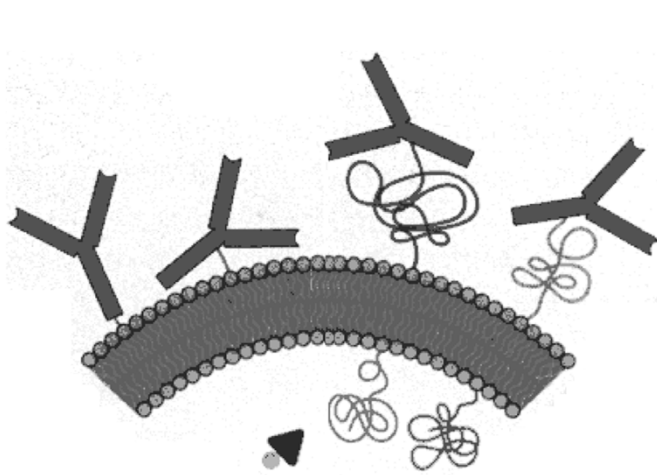


Liposomes modifiés par l'incorporation de lipides hydrophiles

⇒ déplacement rapide dans le flux sanguin

ex. molécules antitumorales (doxorubicin, mitoxantrone)

#### 1.2.4.4. Immunoliposomes modifiés par l'incorporation d'anticorps spécifiques



Schwendener et al., Biochim. Biophys. Acta 1026: 69-79 (1990).

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.3. Fluidité de la membrane

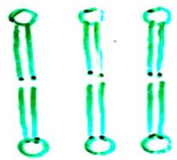
### 1.3.1. Lipides

#### 1.3.1.1. Transition conformationnelle

**La fluidité de la bicouche lipidique dépend de la température**

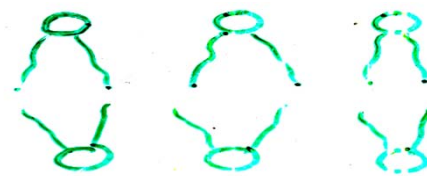
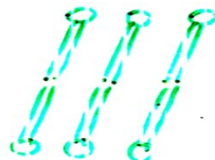
Il existe une température de transition [10-40°C] ⇒ transition ordre-désordre

$T^\circ < T_{\text{transition}}$   
Structure ordonnée,  
feuilletts  $\beta$  ou  $\beta'$ , à basse température



tout-trans

visqueux  
GEL ( $L_\beta$ )



gauche-trans-gauche

fluide  
CRISTAL LIQUIDE ( $L_\alpha$ )

$T^\circ \uparrow$   
⇒

$T^\circ \uparrow \Rightarrow \uparrow$  forces collisions moléculaires

$\uparrow$  énergie de vibration devient > énergie de liaison {hydrogène & hydrophobe}

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

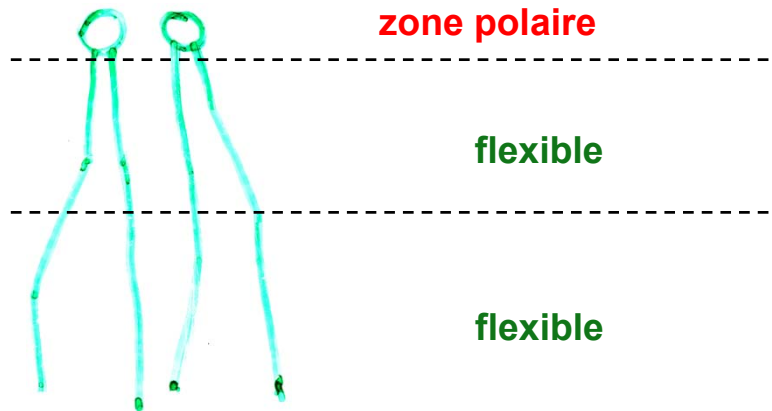
## 1.3. Fluidité de la membrane

### 1.3.1. Lipides

#### 1.3.1.2. Composition lipidique

La température de transition dépend de la composition lipidique

- Phospholipides formés par des Acides Gras saturés (chaines ordonnées)



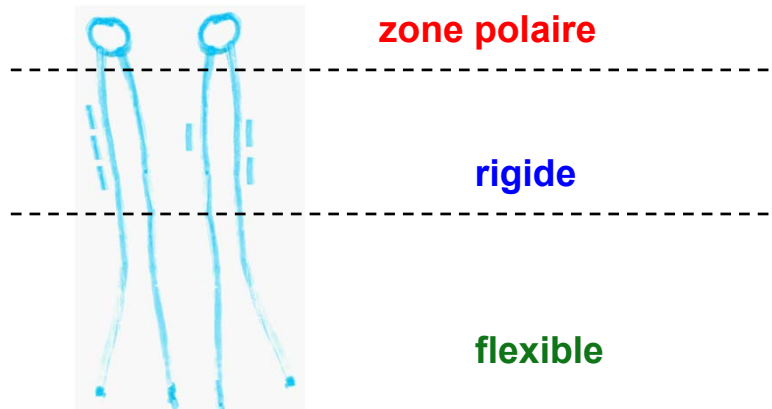
saturation  $\Rightarrow$   $\uparrow$  interactions hydrophobes

saturation  $\Rightarrow$   $\uparrow$  T° transition

longueur des chaines

$\Rightarrow$   $\uparrow$  T° transition

- Phospholipides formés par des Acides Gras insaturés (chaines désordonnées)



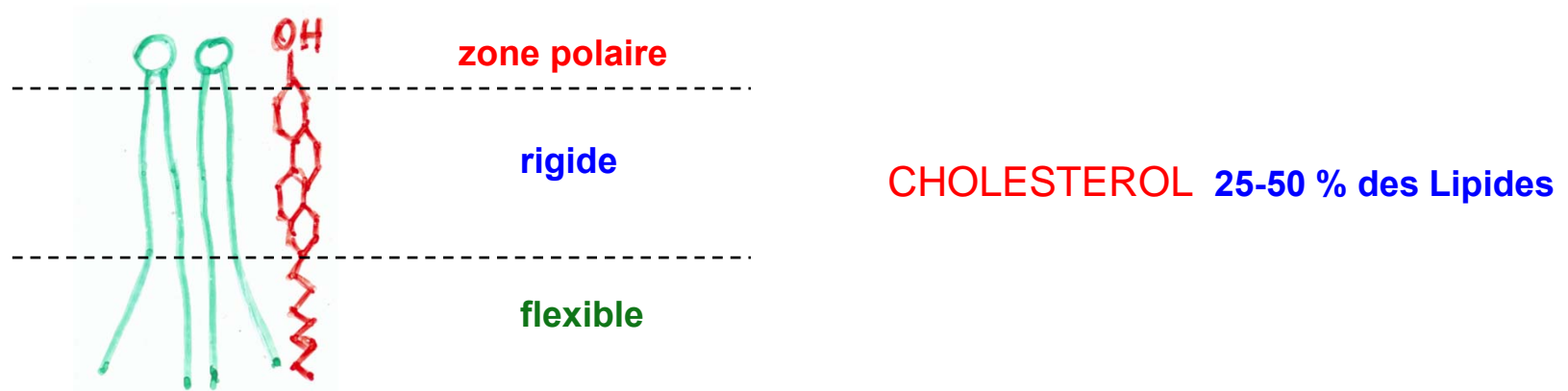
les doubles liaisons  $\Rightarrow$   $\downarrow$  T° transition

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.3. Fluidité de la membrane

### 1.3.1. Lipides

#### 1.3.1.3. Influence du cholestérol



- Cholestérol :**
- maintient fluidité à basse  $T^{\circ}$
  - inhibe la cristallisation des AG par interférence stérique
  - espacer les PL en phase gel ( $L\beta$ )
  - empêche transition conformationnelle



# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.3. Fluidité de la membrane

### 1.3.1. Lipides

#### 1.3.1.4. Mouvements des lipides en phase lamellaire fluide ( $L\alpha$ )

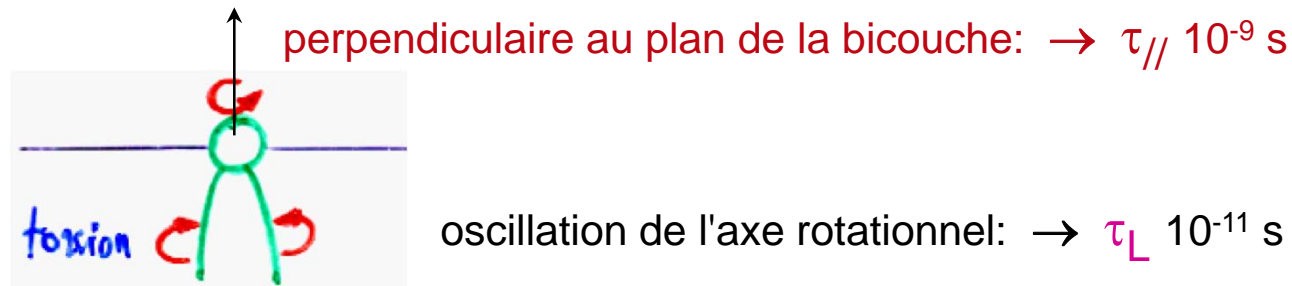
Les mouvements sont mesurés par le **temps de corrélation ( $\tau$ )**  
= le temps moyen pris par une molécule pour tourner de 1 radian

#### A. Mouvements intramoléculaires

- isomérisation trans/gauche:  $\rightarrow \tau_i 10^{-10}$  s
- rotation des liaisons carbone-carbone:  $\rightarrow \tau_l 10^{-11}$  s

#### B. Mouvements moléculaires au sein de la membrane

- diffusion rotationnelle



# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.3. Fluidité de la membrane

### 1.3.1. Lipides

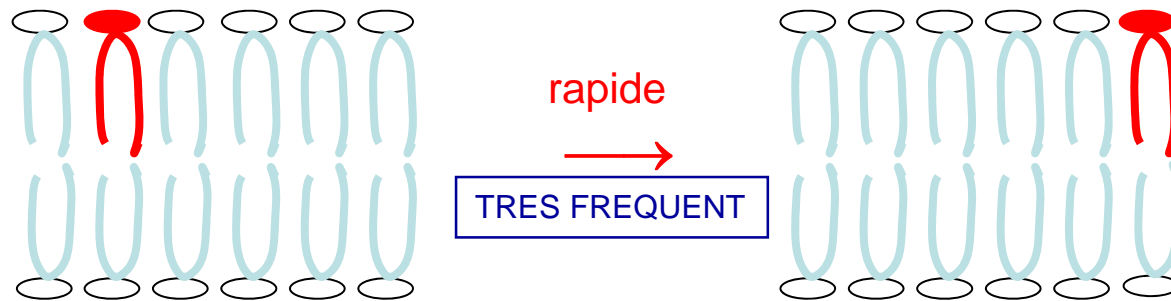
#### 1.3.1.4. Mouvements des lipides en phase lamellaire fluide ( $L\alpha$ )

#### B. Mouvements moléculaires au sein de la membrane (suite)

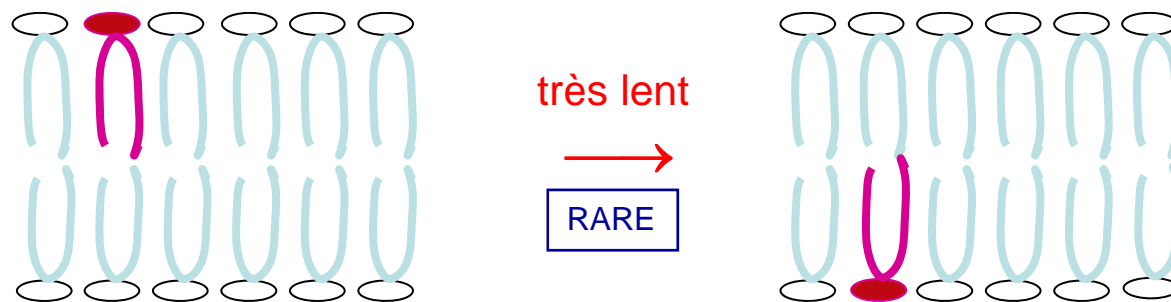
- diffusion latérale

→  $\tau_{diff}$   $10^{-6}$  à  $10^{-7}$  s

$1\mu\text{m}^2/\text{s}$  ( $=10^{-12}$  m<sup>2</sup>/s), vitesse de plusieurs  $\mu\text{m}/\text{s}$



- diffusion transversale (flip-flop) →  $\tau_{flip-flop}$  heures ou même jours



#### C. Ondulations de la surface membranaire

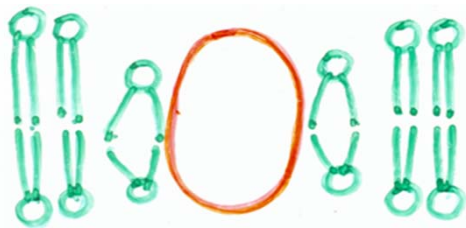
mouvements collectifs (vibration spontanée) →  $\tau_{vib}$   $10^{-3}$  à  $10^{-6}$  s

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.3. Fluidité de la membrane

### 1.3.2. Protéines

- Exclues des régions contenant des lipides à chaînes ordonnées
- Entourées de chaînes désordonnées (surtout sphingolipides et cholestérol)
- PR agrégées empêchent la transition conformationnelle (gel  $\longleftrightarrow$  cristal liquide)
- formation de **microdomaines** (segrégation latérale des PR «radeaux» «icebergs»)



⇒ "creux de fluidité"

- microdomaines • 70-350 nm
- zones d'ancrage de PR
- zones de transduction

- diffusion latérale rapide (30-80% des PR)  
f(T°): - 37°C un ordre de grandeur de moins que lipides (10-60 min pour 20 µm)  
- 15°C immobiles

ne dépend pas du métabolisme

T° ↑ ⇒ **dénaturation des PROTEINES** (et de ADN double brin)

- pour les autres PR diffusion latérale nulle,  $\ll 1 \mu\text{m}^2/\text{s}$  ( $10^{-12}$  -  $10^{-16}$  m<sup>2</sup>/s)
  - Résonance Paramagnétique Electronique RPE (sondes de spin)
  - Résonance Magnétique Nucléaire ( C<sup>13</sup> sur CH<sub>2</sub>)
- PAS de flip-flop

# 1. Caractéristiques des membranes biologiques

## 1.3. Fluidité de la membrane

### 1.3.3. Régulation

La membrane cellulaire est 100 à 1000 fois plus visqueuse que l'eau

désordre  $\Rightarrow$  fluidité  $\Rightarrow$  fonctionnement optimal des membranes

Ex. permet la réunion de 2 sous-unités d'un même ENZYME  $\rightarrow$  ACTIVATION

RECEPTEUR  $\rightarrow$  COOPERATIVITE

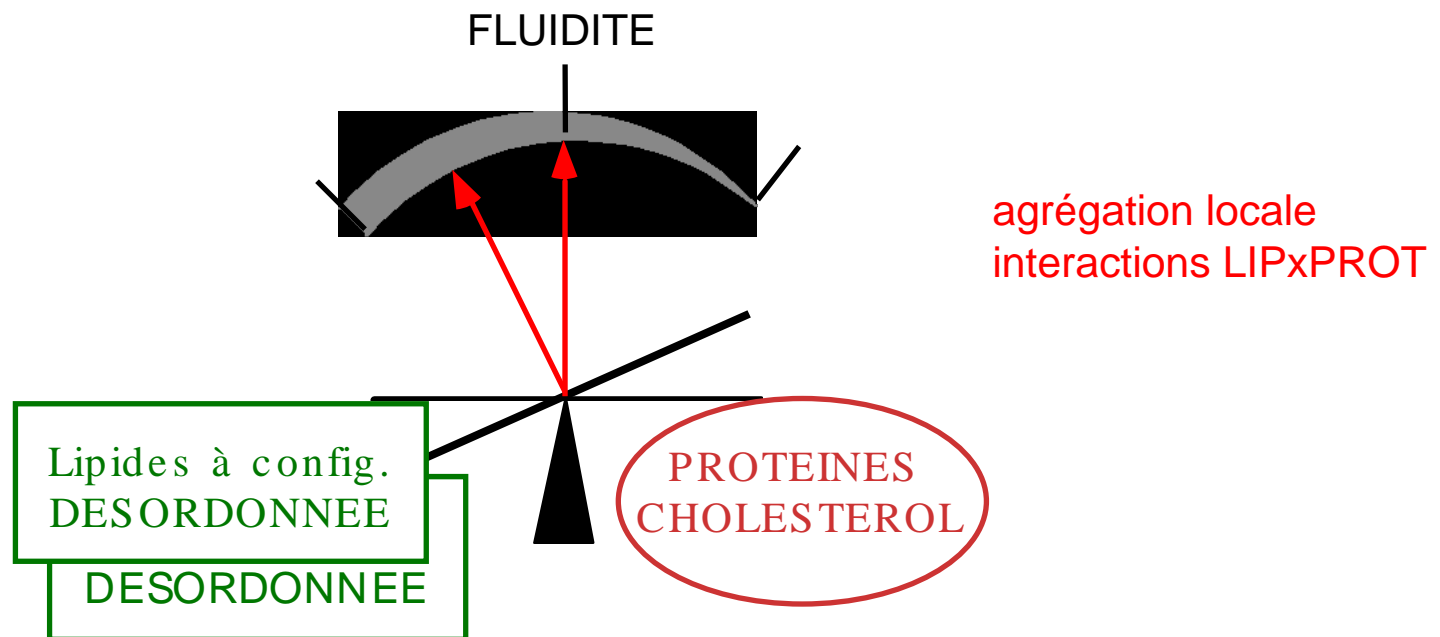
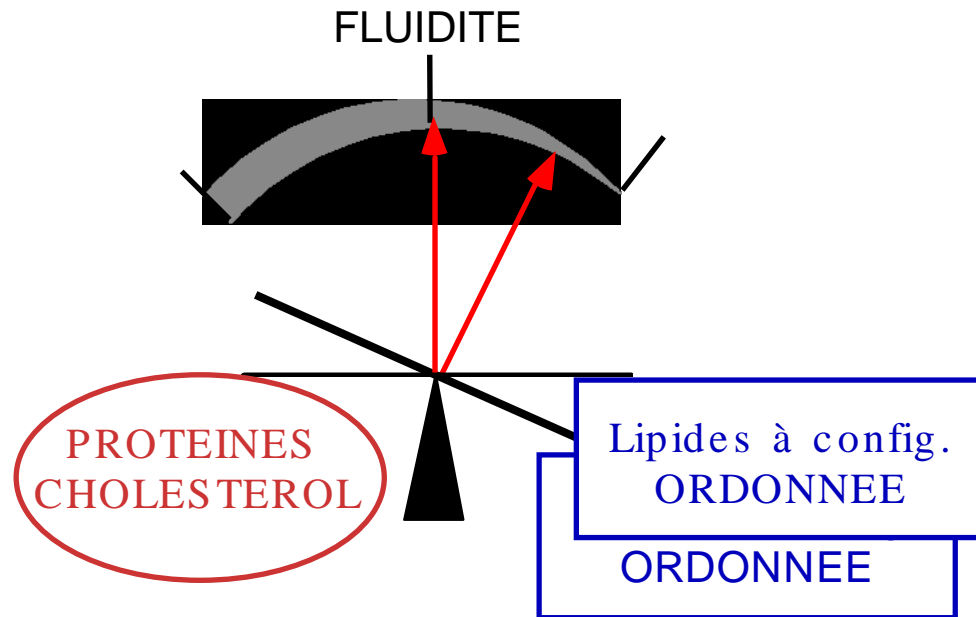
Chaînes désordonnées en conditions physiologiques

$\Rightarrow$  maintien du désordre par variations de composition lipidique:

- bactéries (ex. E. Coli fluidité cte entre 15 et 43 °C)
- poïkilothermes (poissons, reptiles)

BIOSYNTHESE des lipides membranaires:

- a lieu essentiellement dans la m. cellulaire !!
- certaines PR membr. sont les enzymes



# Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.