

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université Abderhmane Mira de Bejaia
Faculté des Sciences de la nature et de la vie
Département des Sciences Alimentaires

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences alimentaires

Intitulé de la licence : Alimentation Nutrition et Pathologies

Polycopié de la matière: Physiologie Humaine Cellulaire et Moléculaire

Au profit des étudiants de troisième année (L3)

Présenté par :
Dr BRAHMI Fatiha
Enseignante-Chercheur

Année universitaire : 2020/2021

Avant -propos

La physiologie humaine cellulaire et moléculaire est une matière carrefour dont le but est d'expliquer les relations structure-fonction de la cellule. Ce cours est destiné particulièrement aux étudiants de la troisième année alimentation nutrition et pathologies du département des sciences alimentaires mais peut servir à tous les étudiants du domaine sciences de la nature et de la vie.

J'essaie, au début, de reprendre dans ce polycopié quelques unes des notions données en cours de première année. Cependant, deux grands aspects vont être traités en détail :

***La première partie** aborde la compartimentation fonctionnelle de la cellule où plus d'importance va être donnée aux biomembranes et au réticulum endoplasmique (RE). En étudiant le RE, le mécanisme de la biosynthèse des lipides, des protéines membranaires et des protéines de sécrétion va être clarifié. La description de d'autres organites notamment le cytosquelette et l'étude de leurs fonctions sont inclus dans ce polycopié.*

***La seconde partie** évoque les bases cellulaires et moléculaires de la communication chimique entre cellules et de la conduction nerveuses et de la transmission synaptique.*

Pour une meilleure compréhension des différents mécanismes évoqués dans chaque partie, le cours est accompagné de plusieurs illustrations et de travaux dirigés.

Je souhaite aux étudiants une bonne lecture de l'ensemble, un parcours universitaire plein de jubilation de la découverte, et de la réussite.

Plan du cours

→ Introduction

→ Compartimentation fonctionnelle de la cellule

→ Biomembranes

→ Relation structure-fonction de la cellule

- ◆ Biosynthèse des lipides, des protéines membranaires et des protéines de sécrétion
- ◆ Le cytosquelette
- ◆ Bases cellulaires et moléculaires de la communication chimique entre cellules
- ◆ Bases cellulaires de la conduction nerveuses et de la transmission synaptique

I-Introduction

La cellule (en latin *cellula* signifie petite chambre) est l'unité structurale, fonctionnelle et reproductrice constituant tout ou partie d'un être vivant. Chaque cellule est une entité vivante qui, dans le cas d'organismes multicellulaires, fonctionne de manière autonome, mais coordonnée avec les autres. Les cellules de même type sont réunies en tissus, eux-mêmes réunis en organes.

Il existe deux types fondamentaux de cellules selon qu'elles possèdent ou non un noyau:

Les procaryotes dont l'ADN est libre dans le cytoplasme (les bactéries par exemple). Ils comprennent les eubactéries et les archéobactéries ;

Les eucaryotes qui ont une organisation complexe, de nombreux organites et dont le noyau est entouré d'une membrane nucléaire.

Dans les cellules eucaryotes, les membranes séparent aussi le cytoplasme en différents compartiments appelés organites subcellulaires.

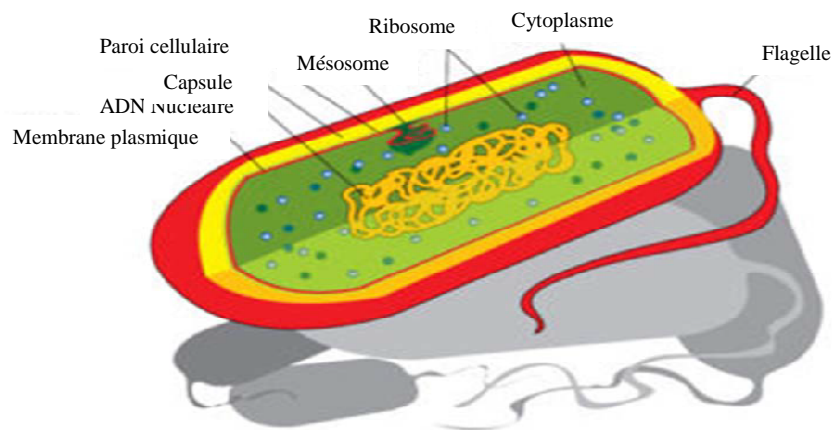


Schéma d'une cellule procaryote et sa membrane plasmique.

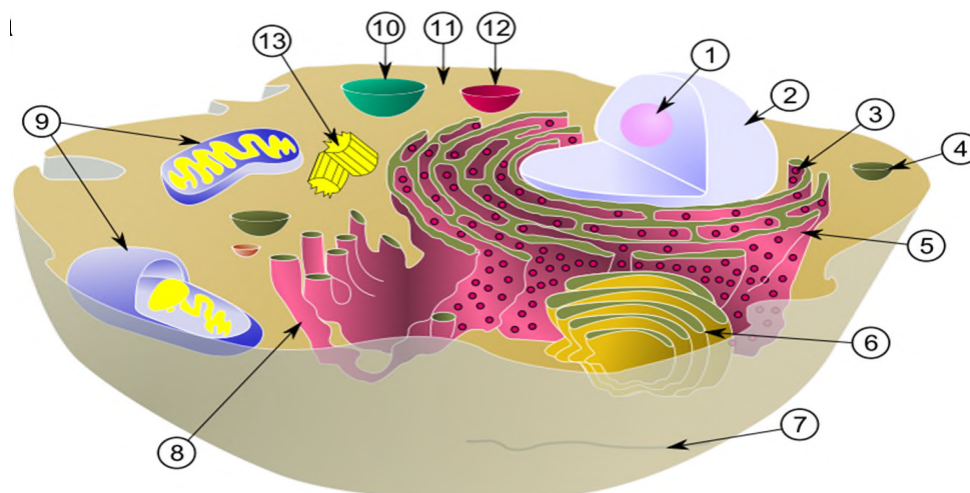


Schéma d'une cellule eucaryote et de ses membranes.

1. Nucléole ; 2. Membrane nucléaire; 4. Vésicule; 5. Réticulum endoplasmique rugueux; 6. Appareil de Golgi; 8. Réticulum endoplasmique lisse; 9. Mitochondrie; 10. Vacuole; 11. Cytoplasme; 12. Lysosome

Les cellules eucaryotes sont organisées en compartiments limités par des membranes sélectivement perméables et fonctionnellement distincts. Ces espaces réduits renferment, isolent et concentrent les protéines et des molécules plus petites, indispensables aux différents processus. En comparant les organites de la cellule animale et ceux de la cellule végétale, nous constatons que ce sont pratiquement les mêmes, la cellule végétale est toutefois plus grande et possède en plus des chloroplastes, une grande vacuole et une paroi extracellulaire. Nous nous sommes intéressés dans cette matière à l'étude d'une cellule animale dont chacun de ces organites apporte sa propre contribution à la vie cellulaire :

- ▶ Le **noyau** siège du génome (synthèse de l'ADN et de l'ARN).
- ▶ Le **cytoplasme** est composé du cytosol et des organites cytoplasmiques qui y sont en suspension.
- ▶ Le **cytosol** est le site de la synthèse des protéines et du métabolisme cellulaire intermédiaire.
- ▶ Le **réticulum endoplasmique** constitue un espace labyrinthique limité par une membrane.
- ▶ Les ribosomes se lient à la surface cytosolique du réticulum endoplasmique et interviennent dans la synthèse des protéines membranaires et solubles.
- ▶ **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
- ▶ 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.
- ▶ Les **vésicules** servent de transporteurs entre les organites ou communiquent avec la membrane plasmique lors du processus d'endocytose ou d'exocytose.

Tableau : Volume relatif des principaux compartiments intracellulaires.

Compartiments intracellulaires (hépatocyte)	% du volume total de la cellule	Nombre / cellule
Cytosol	54	1
Mitochondries	22	1700
RE. rugueux	9	1
RE. lisse + Golgi	6	1
Noyau	6	1
Peroxisomes	1	400
Lysosomes	1	300
Endosomes	1	200

II. Les biomembranes

1. Généralités

→ Concerne toutes les membranes biologiques c'est ce qu'on appelle un pool membranaire. Les membranes internes des organites possèdent une surface plus importante que la membrane plasmique (membrane plasmique $700 \mu\text{m}^2$; membranes internes $7000 \mu\text{m}^2$).

❖ *Fonctions des membranes biologiques*

- ◆ La compartimentation (séparation de l'extérieur et l'intérieur de la cellule).
- ◆ Barrière physique et rôle dans la ségrégation de composés chimiques.
- ◆ Transduction de signaux Les échanges d'information avec d'autres cellules (récepteurs hormonaux, jonctions gap).
- ◆ La régulation du transport des ions, protéines, sucres graisses, etc.
- ◆ Les mouvements cellulaires (pseudopodes, endocytose exocytose).
- ◆ Les phénomènes de reconnaissance (antigène de surface) et d'adhérence entre les cellules.
- ◆ Fonction de support d'activités enzymatique et régulation du métabolisme (transduction intracellulaire des signaux extracellulaires)
- ◆ Procure un site pour les réactions chimiques ne pouvant pas se produire dans un environnement aqueux
- ◆ Capture et de transformation d'énergie.
- ◆ Participe aux mouvements cellulaires du muscle ou le flagelle du spermatozoïde, phagocytose, endocytose etc.).

Toutes les membranes biologiques, y compris la membrane plasmique et les membranes internes des cellules eucaryotes, ont une structure globale commune.

2. Membrane plasmique

La membrane plasmique est aussi appelée membrane cytoplasmique ou plasmalemme, c'est la membrane qui est localisée au contact du cytoplasme, à la frontière entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Elle délimite le milieu intracellulaire et permet de sauvegarder l'intégrité de la cellule et est semi perméable.

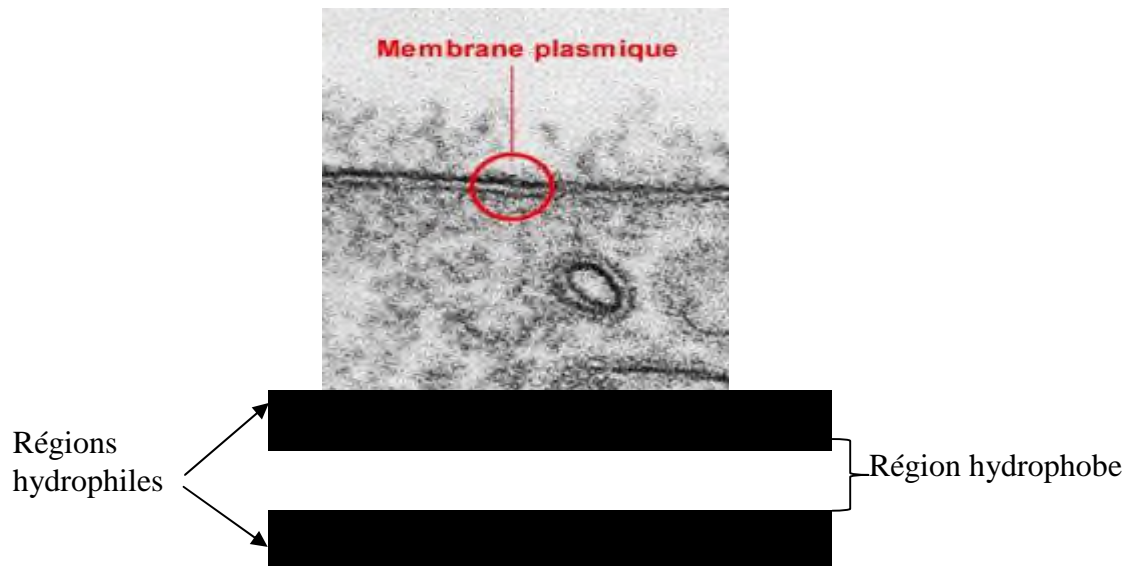
2.1. Ultrastructure de la membrane plasmique

Les structures membranaires sont trop fines pour être observées au microscope à lumière (optique). La membrane est quasi invisible, ou limitée à un fin liseré.

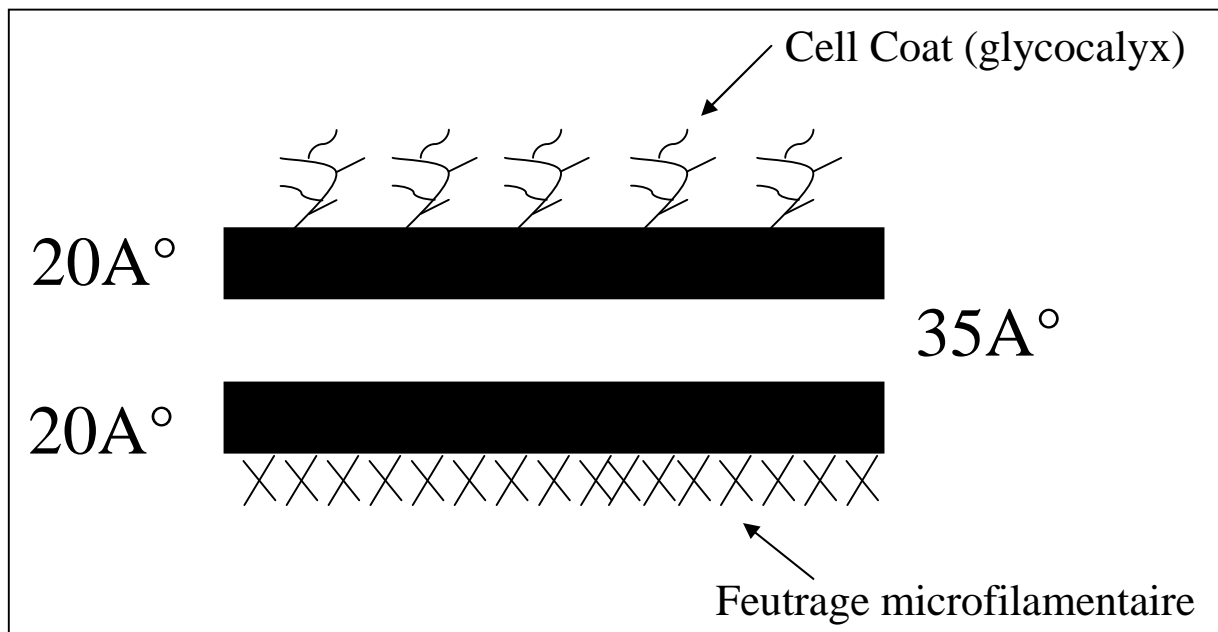
La microscopie électronique révèle, sur les coupes ultrafines de cellules ou tissus fixés au glutaraldéhyde puis contrastées par les métaux lourds (tétraoxyde d'osmium ou permanganate de potassium) l'ultrastructure de la membrane plasmique.

En microscopie électronique, on peut également déterminer l'épaisseur de la membrane plasmique.

L'observation de ces coupes minces au MET a révélé qu'elle a un aspect tristratifié (tri lamellaire), deux feuilletts sombres séparés par un espace clair.



Les feuilletts sombres, ils reflètent les électrons, on les appelle feuilletts osmiophiles. Le feuillet clair est osmiophobe.



Cell Coat: chaînes d'oligosaccharides portées par les lipides et les protéines membranaires.

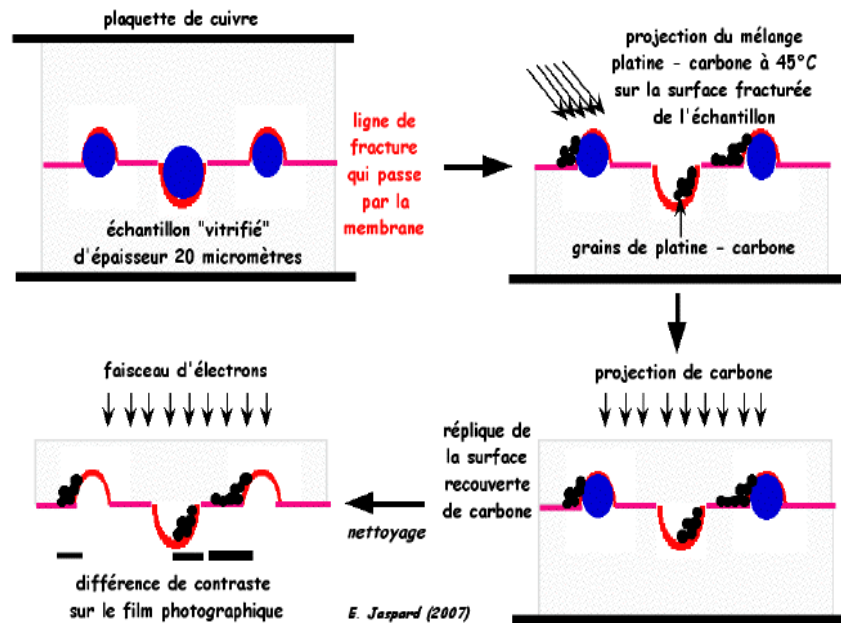
Feutrage microfilamentaire: filaments d'actines et de myosine.

2.2. Analyse par cryodécapage

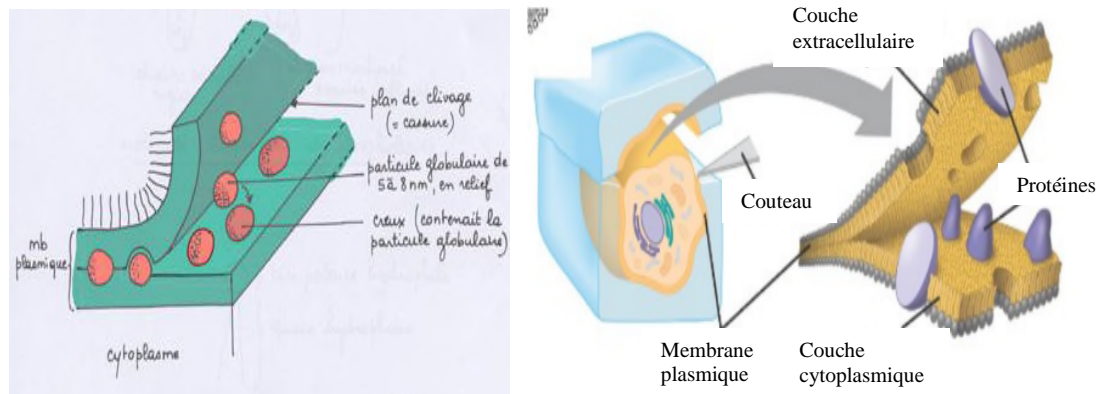
Principe : la cryofracture révèle la localisation des protéines membranaires. En effet, selon qu'elles sont intrinsèques ou extrinsèques, volumineuses ou pas, les protéines restent attachées à une face de la membrane ou à une autre. La fracture suit le milieu de la bicouche lipidique qui est la région de la membrane offrant le moins de résistance.

Technique :

- L'échantillon à étudier est congelé à -170°C (azote liquide).



- Il est ensuite découpé avec une lame dans une enceinte sous vide.
- Un métal lourd (opaque aux électrons) est déposé sur l'échantillon et crée ainsi des ombres selon le relief de la coupe.
- Du carbone est vaporisé afin d'obtenir un moule de la surface, c'est-à-dire sa réplique. Cette dernière est observée au microscope électronique à transmission.



Aspect de la membrane plasmique en cryodécoupage

2.3. Composition chimique de la membrane plasmique

A/Technique d'étude

Les hématies des vertébrés sont un matériel de choix. Elles sont placées dans un milieu fortement hypotonique: elles se distendent deviennent sphériques: ont tendance à se rompre en un seul endroit. Elles se vident de leur contenu et donnent naissance à des **ghosts** (**fantômes**) qui possèdent 1 seule perforation.

La suspension de ghosts, mélangée au cytoplasme expulsé par hydrolyse, est soumise à une ultracentrifugation: le culot de centrifugation ne contient pratiquement que des membranes plasmiques qu'il sera relativement facile d'analyser.

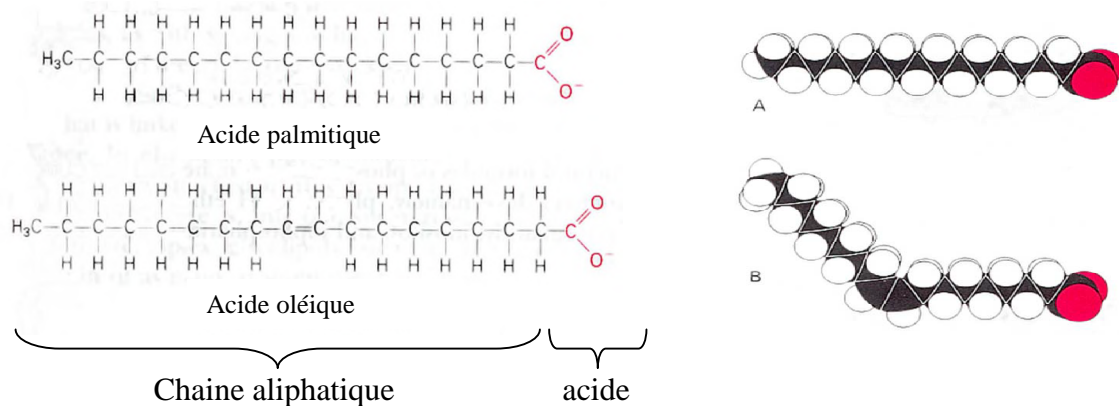
B/Analyse biochimique

La membrane plasmique est de nature lipoprotéique. Elle est constituée (en poids sec de membrane) de **40% de lipides**, **52% de protéines** et **8% de glucides**. En prenant en compte la différence de poids existant entre ces classes de molécules, on compte **50 molécules de lipides par molécule de protéine**.

► Étude des constituants de la membrane plasmique

◆ Lipides

Les acides gras sont les constituants clefs de ces lipides qui sont des acides carboxyliques caractérisés par une répétition de groupements méthylène $-CH_2-$ formant une chaîne carbonée.



- Les acides gras naturels possèdent un nombre pair de carbones: C14->C24
- Ils peuvent être saturés ou insaturés.
- Les acides gras saturés sont linéaires.
- Les acides gras insaturés créent un coude dans la structure.
- Les acides gras formant les queues hydrophobes sont nombreux.

Les acides gras les plus courants

Nom	Nombre d'atomes de carbone
Myristate	14
Palmitate	16
Palmitoléate	16
Stéarate	18
Oléate	18
Linoléate	18
Linoléate	18
Arachidonate	20

On distingue trois catégories principales de lipides membranaires:

- **phospholipides**
- **Stéroïdes (cholestérol)**
- **Glycolipides**

A/Pourcentage relatif

Les 49% de lipides comprennent 55% de **phospholipides**, 25% de **cholestérol** et 20% de **glycolipides**.

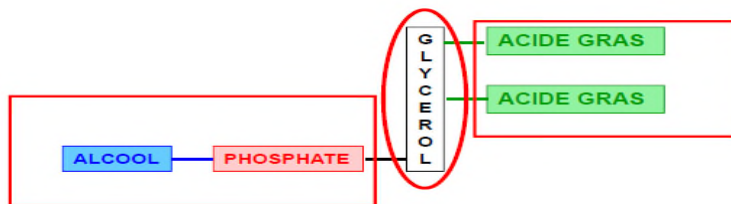
Les solvants organiques extraient 50% de lipides, 50% résistent à l'extraction et restent liés aux protéines.

► **Phospholipides**

Ils dérivent soit du glycérol, soit de la sphingosine. On parle donc, selon le cas, de **glycérophospholipides** ou de **sphingophospholipides**.

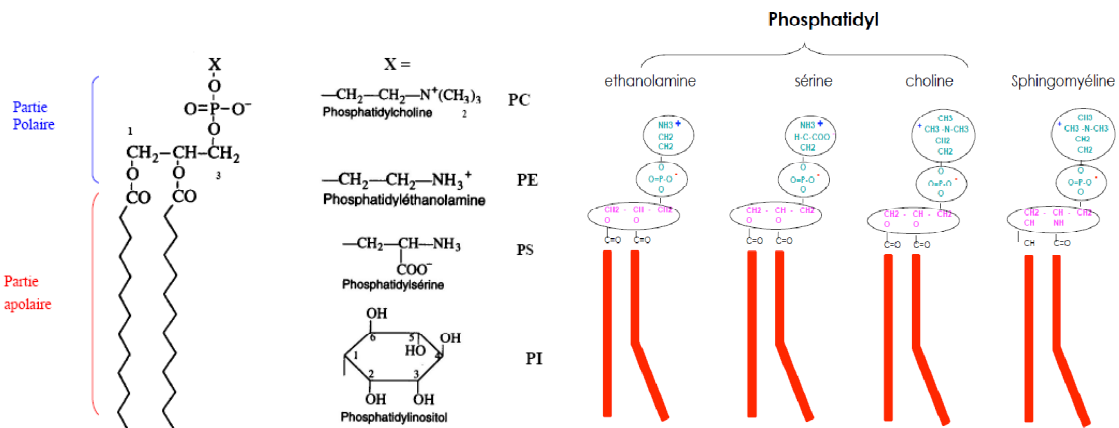
▪ **Glycérophospholipides**

Ils correspondent à l'association de glycérol, de deux acides gras, d'un acide phosphorique et d'alcools ou d'acides aminés. Les alcools ou les acides aminés donnent l'identité et la caractéristique du glycérophospholipides.



L'acide phosphorique est estérifié par un alcool :

- phosphatidyléthanolamines.
 - phosphatidylcholines (lécithine)
 - phosphatidylinositol
- Ou par un acide aminé :
- phosphatidylsérine



▪ **Sphingophospholipides**

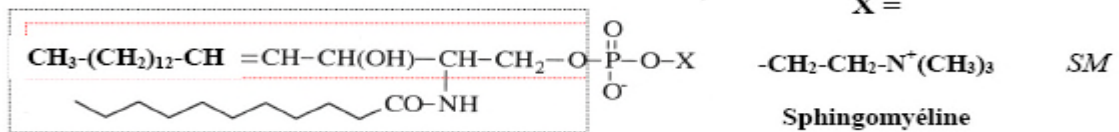
La structure finale des sphingophospholipides comprend:

- Une molécule de shingosine;
- Une molécule d'acide gras;
- Une molécule d'acide phosphorique;
- Une molécule supplémentaire.

La sphingomyéline, qui contient de la choline, est un représentant typique de cette catégorie. Chez l'Homme, les sphingomyélines constituent environ 85% de tous les sphingolipides.

Certaines sphingomyélines ont un rôle dans la transduction de signaux extracellulaires en messager intracellulaire.

sphingosine



céramide

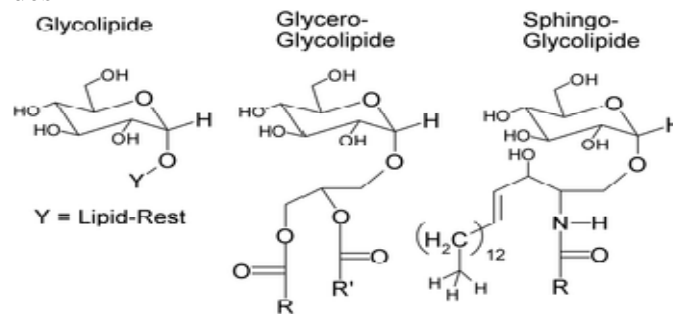
b - Sphingophospholipides

► **Les glycolipides**

5% des composants de la membrane, résultent essentiellement de l'estérification ou de l'amidification d'acides gras par des oses ou des sucres aminés.

✓ Deux types existent:

- ❖ Glycéroglycolipides
- ❖ Sphingoglycolipides



Les glycolipides jouent un rôle dans la reconnaissance moléculaire au niveau des membranes cellulaires.

Parmi les glycolipides:

- ❑ **Les cérébrosides:** le galactose associé par liaison glycosidique avec l'alcool primaire porté par la sphingosine.
- ❑ **Les gangliosides:** contiennent une plus grande quantité de glucides sous la forme d'une chaîne oligosaccharidique notamment des dérivés N-acétylés d'oses et en particulier des acides sialiques.

► **Stéroïdes : le cholestérol**

Le cholestérol est uniquement présent dans les membranes des cellules animales. 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.



Structure de cholestérol

La fonction alcool du cholestérol constitue la tête polaire.

➤ **Remarque**

La distribution des lipides est **asymétrique** au niveau de la membrane plasmique. Le **feuillet externe** est surtout constitué de **phosphatidylcholine** alors que le **feuillet interne** est constitué de **phosphatidyléthanolamine** et **sérine**. Le **cholestérol** est présent au niveau des **deux feuillets** alors que les glycolipides se trouvent qu'au niveau de feuillet externe.

● **Propriétés physico-chimiques des phospholipides**

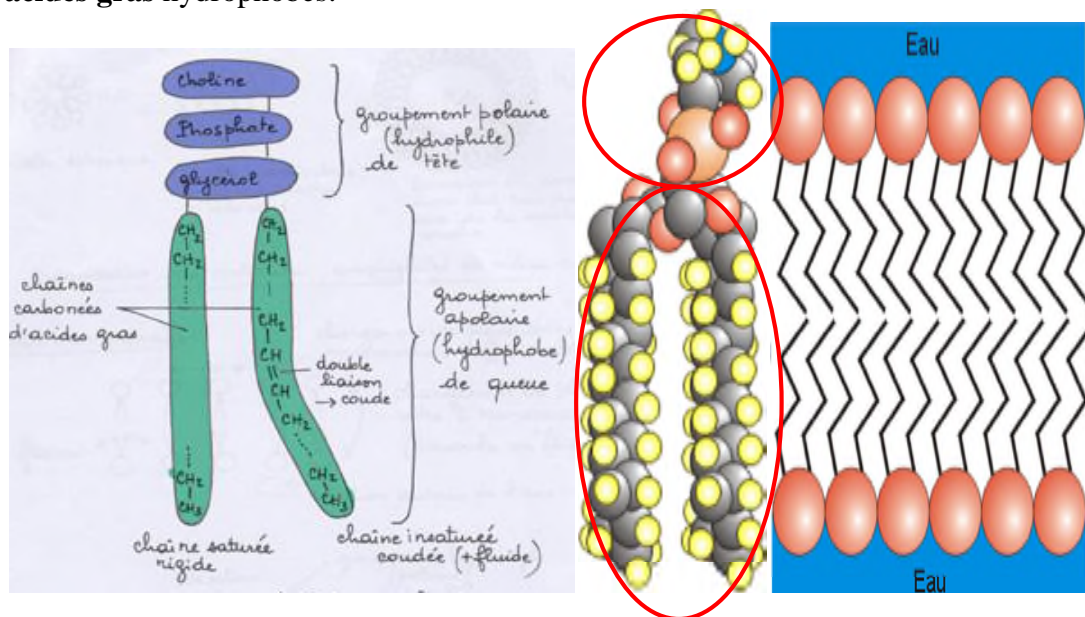
La principale caractéristique physicochimique de tous ces phospholipides est l'amphiphilie.

■ **La partie polaire:** Elle forme un film souple composée d'un *plan* de:

▶ phosphate estérifié par une molécule polaire et relié à une molécule hydrophobe.

■ **La partie non polaire:** C'est un film d'acides gras, disposés de telle sorte qu'ils ne forment pas de motif de type cristallin, ce qui garantit à la membrane un bon compromis entre cohérence, résistance (forces de Van der Waals) et souplesse, avec des propriétés électriques intéressantes, la membrane isolant en quelque sorte la cellule et ses organites.

La partie glycérol-phosphate est hydrophile alors que les AG sont hydrophobes. On représente souvent les **phospholipides** par **une boule**, la portion hydrophile, et deux "**pattes**", les **acides gras** hydrophobes.



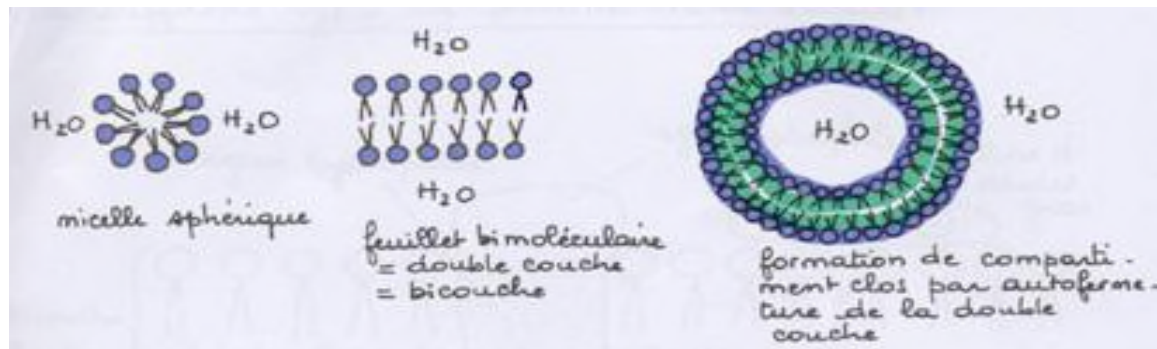
Molécule amphiphile de phospholipide

◆ **Les lipides forment dans l'eau spontanément des structures en bicouche :**

L'analyse expérimentale de l'agencement des phospholipides montre que:

- Déposés à la surface de l'eau forment un film monomoléculaire.
- En solution en milieu aqueux la proportion relative d'eau dans le mélange étant supérieure à 50%, ils forment une couche bimoléculaire (la forme lamellaire).
- Si la proportion d'eau dans le mélange est plus faible y a formation des micelles.

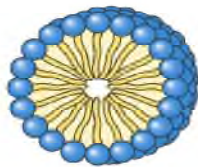
Dans les membranes biologiques, les lipides se présentent essentiellement sous leur configuration lamellaire en couche biomoléculaire. Cette bicouche est relativement imperméable au passage de la plupart des molécules hydrosolubles.



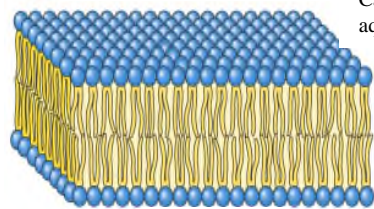
Les unités individuelles sont en forme conique (section de la tête supérieure à celle de la chaîne latérale)



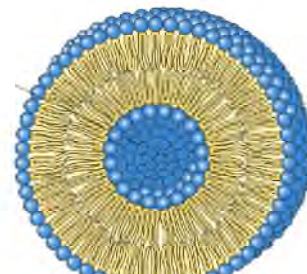
Les unités individuelles sont cylindriques (la section transversale de la tête est égale à celle de la chaîne latérale)



Micelle
(a)



Bicouche
(b)



Liposome
(c)

Organisation des molécules amphiphiles en milieu aqueux

Unité conique : acide gras libre ; lysophospholipide ; unité cylindrique : phospholipides, sphingolipides ; Liposome = bicouche enroulée sur elle-même.

Remarque

La composition chimique en lipides est différente de la membrane plasmique d'une cellule d'un type cellulaire à un autre.

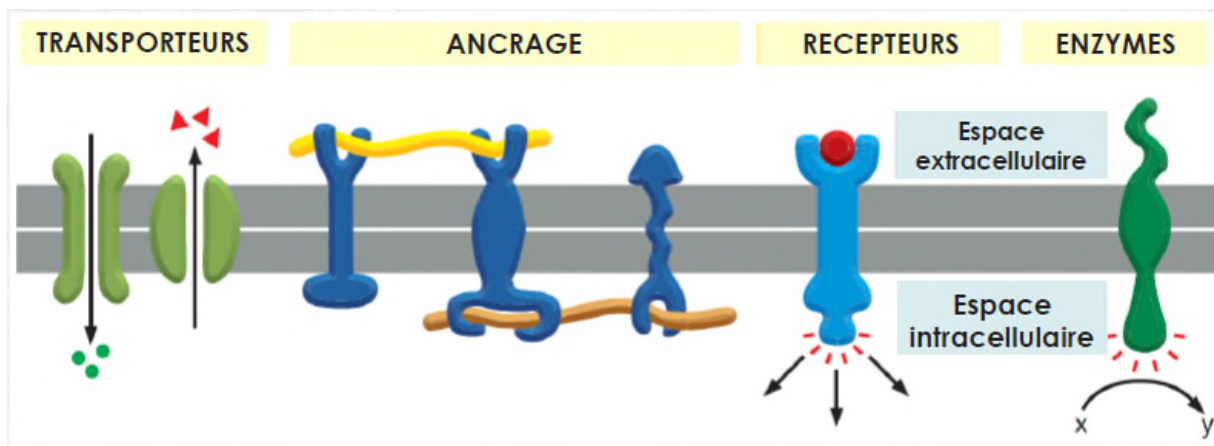
Exemple: composition lipidique approximative de différentes membranes cellulaires (Pourcentage des lipides totaux en poids).

proportion en %	Membrane plasmique	Mitochondrie (memb. Externe)	Réticulum endoplasmique
Phosphatidylethanolamine	16	23	16
Phosphatidylserine	6	2	3
Phosphatidylcholine	17	50	55
Phosphatidylinositol	< 1	0	0
Sphingomyéline	17	5	3
Glycolipides	2	0	0
Cholestérol	45	< 5	6

◆ **Les protéines**

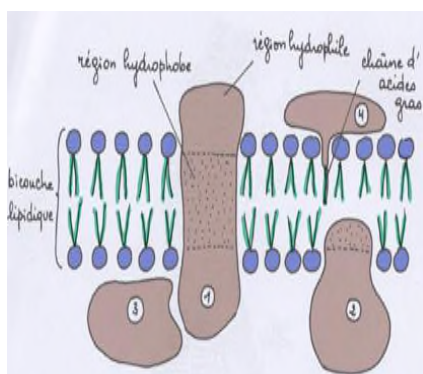
Les protéines membranaires assurent la plus grande partie des fonctions spécialisées de la cellule vis-à-vis de son environnement. Une cinquantaine de protéines ont été isolées et caractérisées; elles peuvent être regroupées en 5 catégories principales:

- **Protéines transporteurs** = permettent à un substrat d'entrer et (ou) sortir de la cellule.
- **Protéines réceptrices de signaux extérieurs** qui transmettent cette information au noyau, directement ou via un second messager.
- **Protéines à activité enzymatique**
- **Protéines de reconnaissance** à la base des processus d'histocompatibilité.
- **Protéines dites de structure**, liées au réseau de cytosquelette.

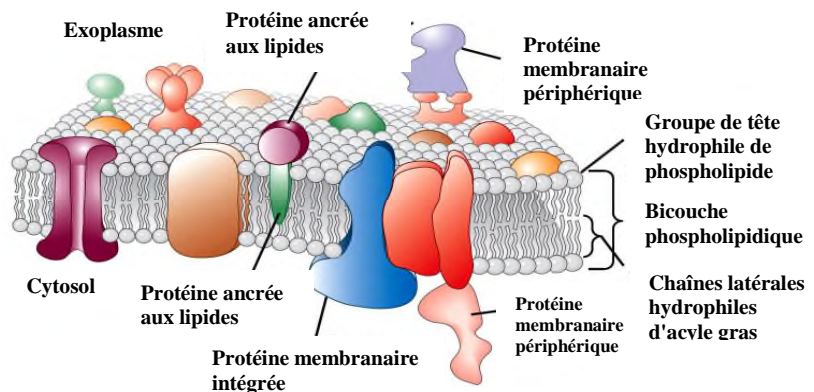


Les différentes fonctions des protéines membranaires

On distingue différentes formes d'associations protéiques à la membrane :



- 1=Protéine transmembranaire
- 2=Protéine partiellement enfouie dans la bicouche
- 3=Protéine liée à d'autres protéines membranaires
- 4=Protéines pourvue d'une chaîne d'acides gras



Association des différents types de protéines membranaires à la bicouche lipidique

Il existe deux types de protéines:

- Protéines périphériques (extrinsèques);
- Protéines intégrées (intrinsèques).

► **Techniques d'isolement**

→ Les protéines extrinsèques sont facilement extraites car elles interagissent avec la membrane, par des liaisons électrostatiques de types liaisons hydrogènes et liaisons de Van der Waals, au niveau de domaines caractéristiques de protéines transmembranaires ou de lipides (les têtes polaires). Ces interactions étant faibles, elles sont rompues facilement par des variations de **forces ioniques** et de **pH** (chélateurs, urée), lyse de l'ancrage (phospholipase C).

→ L'extraction des protéines intégrées est plus difficile. Ces protéines sont liées de manière stable à la membrane avec l'environnement hydrophobe de la face interne de la membrane, par les acides aminés apolaires de leurs hélices α . Elles ne peuvent ainsi être séparées de la double couche phospholipidique (et donc étudiées) que par l'action de **détergents** (Ex : SDS ou Triton \times 100) ou **solvants organiques** qui détruisent l'organisation en bicouche lipidique.

Les protéines périphériques et intégrées sont différentes, elles diffèrent aussi par leurs propriétés physico-chimiques:

Les protéines périphériques sont hydrophiles.

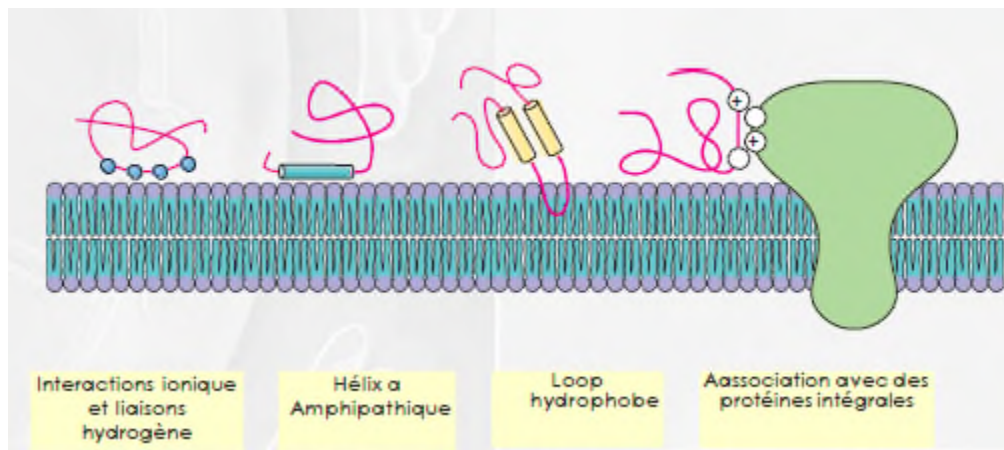
Les protéines intégrées présentent des extrémités hydrophiles et une région centrale hydrophobe.

▪ **Protéines périphériques (extrinsèques)**

Elles font des interactions faibles avec :

- Les têtes polaires des lipides membranaires.
- Les régions polaires de protéines intrinsèques.

Les protéines extrinsèques extracellulaires peuvent être glycosylées.



Exemples d'association de protéines périphériques

Il y a deux types de protéines périphériques:

- ▶ Coté externe: protéines périphériques externes (extracellulaires), exemple: **Fibronectine**.
- ▶ Coté interne: protéines périphériques internes (cytosoliques), exemple: **spectrine**.

▪ **Protéines intégrées (intrinsèques)**

Les protéines intrinsèques diffusent latéralement dans la membrane, de manière limitée, ou orientée ou au hasard, selon la protéine. Celles qui sont ancrées au cytosquelette (côté intracellulaire de la membrane) sont immobiles.

Les protéines intrinsèques peuvent se subdiviser en trois catégories:

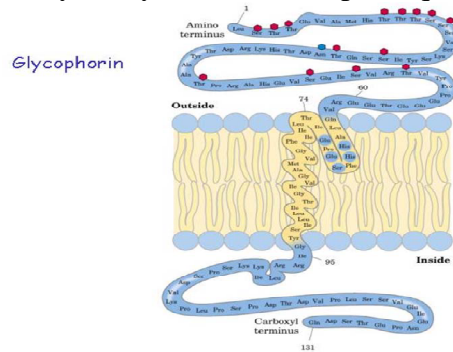
1. Protéines transmembranaires avec un ou plusieurs segments transmembranaires (hélice α).
 Les interactions entre les lipides membranaires et les protéines transmembranaires sont non covalentes et se font par l'intermédiaire des acides aminés hydrophobes de la protéine.

Elles peuvent être soit sous forme de bâtonnets, soit sous forme globulaires:

❖ **Protéines à traversée unique (single pass ou bitopiques) en bâtonnets :**

Elles sont constituées de deux extrémités hydrophiles et une région centrale hydrophobe qui se présente en une seule hélice α . Les parties extracellulaires de la protéine peuvent être glycosylées.

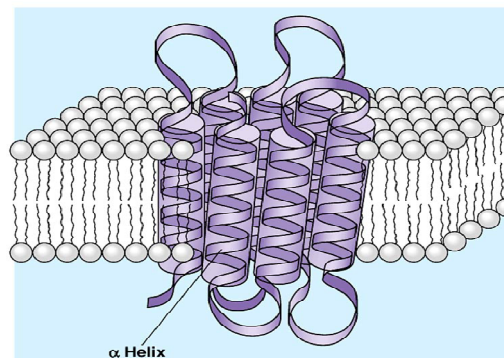
Exemple: la glycophorine A, dont la fonction est mal connue, est la principale protéine de la membrane plasmique des érythrocytes et elle est spécifique de ces cellules.



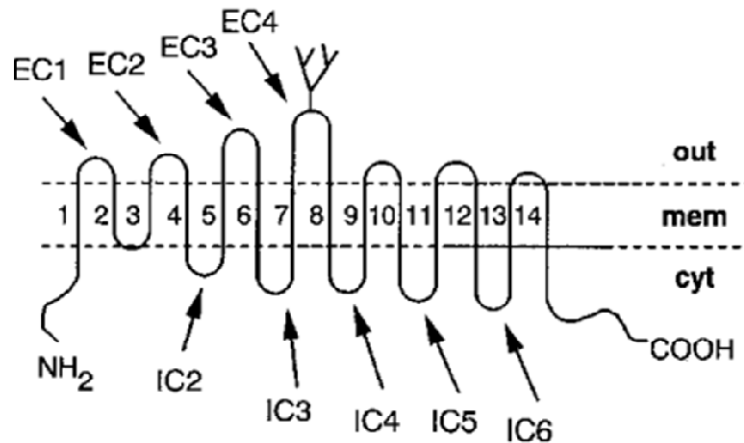
La glycophorine ne comporte qu'une seule hélice α transmembranaire

Ces protéines sont généralement des récepteurs de la membrane plasmique; elles s'unissent à un ligand (facteur de croissance, hormone peptidique ou antigène) situé sur la face extracellulaire: le segment transmembranaire transmet le message à travers la membrane vers le cytoplasme.

❖ **Protéines à traversées multiples (multipass ou polytopiques):** protéines globulaires constituées de deux extrémités qui sont hydrophiles et une région centrale constituée de plusieurs hélices α . Chaque hélice est constituée par 25 à 30 acides aminés.



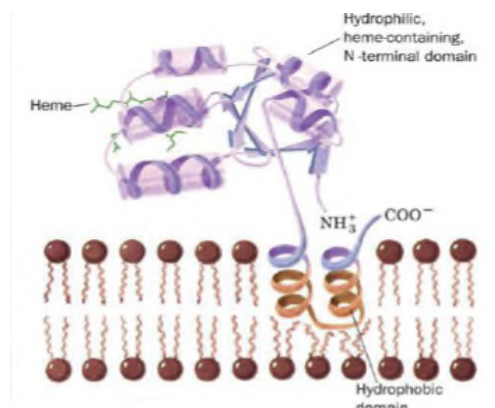
Exemple: la protéine bande 3, un canal ionique de 930 acides aminés, traverse 14 fois la double couche lipidique. Elle a été isolée par électrophorèse à partir des membranes plasmiques d'hématies.



La protéine de la bande 3 comporte 14 hélices α transmembranaire

❖ Protéines monotopiques

Ces protéines ne traversent pas la membrane, une seule partie émerge dans la bicouche et ont un domaine transmembranaire en épingle à cheveux. Elles sont exceptionnelles. **Exemple:** le cytochrome b5.



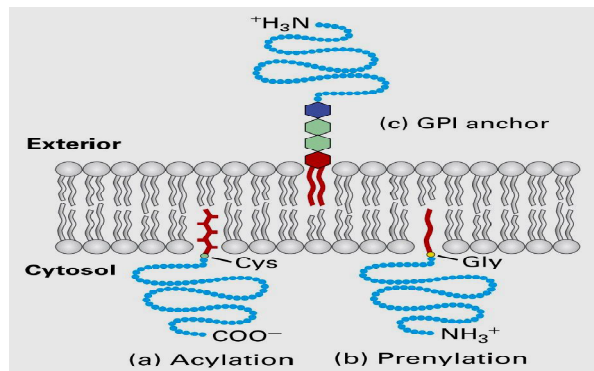
Cytochrome b5 en association avec la membrane

2. Protéines liée au phosphatidyl-inositol du feuillet externe par un oligosaccharide (GPI Glycosyl Phosphatidyl Inositol).

Ces protéines sont dites glypiées et la liaison entre le phosphatidylinositol et la protéine est covalente et les acides gras du phosphatidylinositol font des interactions hydrophobes avec les lipides membranaires du feuillet externe de la membrane plasmique.

3. Protéines liées au feuillet interne par l'intermédiaire d'un acide gras (protéines acylées) ou d'un alcool gras (protéines prénylées).

Dans les deux cas, la protéine est liée de façon covalente avec l'acide ou l'alcool gras et ce dernier fait des interactions hydrophobes avec les lipides membranaires du feuillet interne (Ex : les **protéines G**).

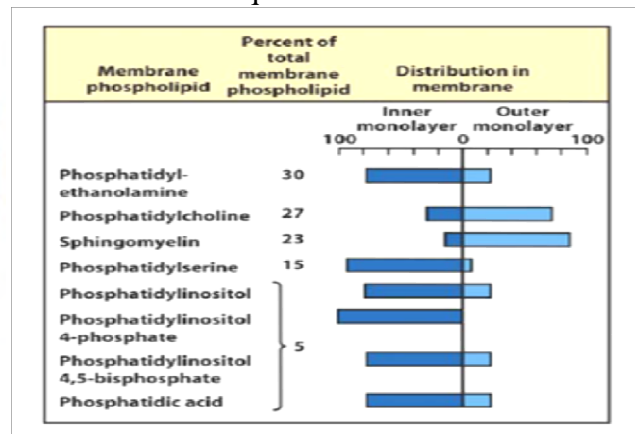
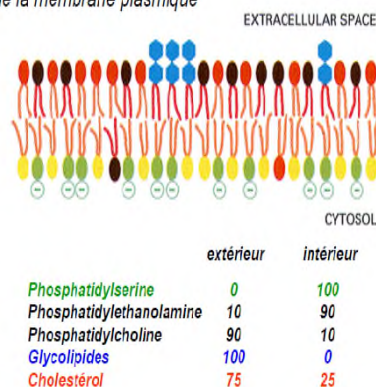


Ancrage des protéines ancrées à la membrane

Remarque

- ❑ Il y a la différence de la composition chimique de différents types cellulaires et les proportions diffèrent plus ou moins.
- ❑ Les membranes biologiques sont asymétrique (absence de plan de symétrie), elle est d'ordre structurale, elle est également d'ordre biochimique.

exemple de la membrane plasmique



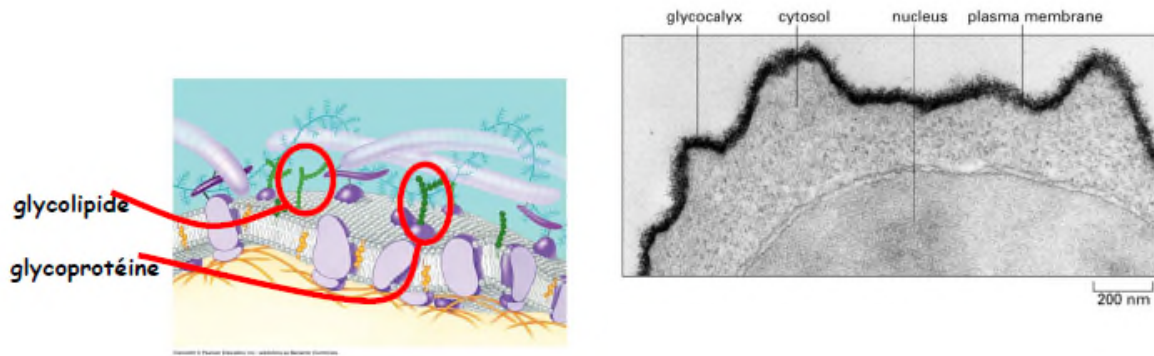
II.2.2.3. Glucides

Tous les eucaryotes portent des glucides sur la face extérieure de leur membrane. Ce sont les chaînes polyholosidiques. Ils peuvent être mis en évidence au microscope en utilisant des colorants signalétiques ou à l'aide des lectines.

• Exposés à l'extérieur de la cellule.

Les glucides membranaires sont toujours liés de façon covalente :

- À des protéines : ce sont des **glycoprotéines**
- À des lipides : ce sont des **glycolipides**



Les glucides sont liés de façon covalente aux protéines membranaires et avec une moindre fréquence aux lipides. La longueur des chaînes est plus importante au niveau des glycoprotéines.

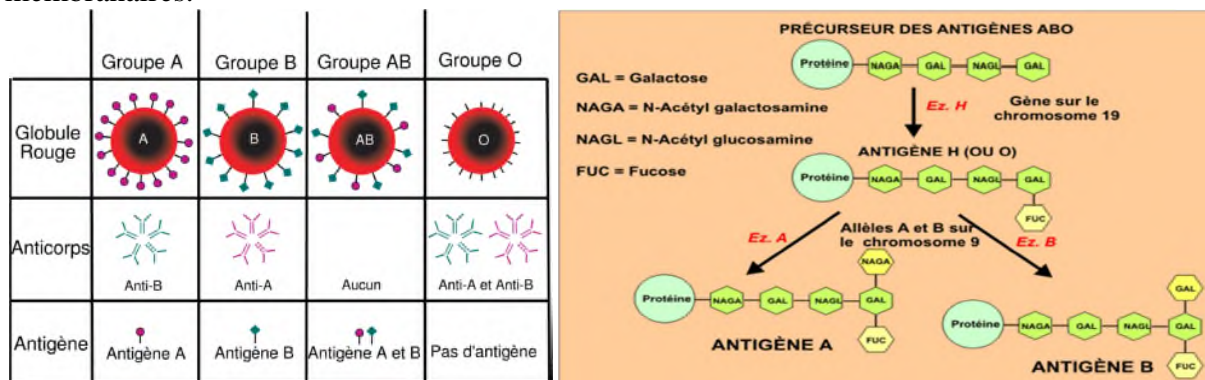
Ils sont liés à des protéines, par des **liaisons N-glycosidiques** (le plus souvent) et des **liaisons O-glycosidiques**, sous forme de petites glycoprotéines ou de protéoglycanes.

- Les **glycoprotéines** contiennent des polysaccharides courts, souvent ramifiés et n'excédant pas 50% du poids moléculaire de la glycoprotéine. Le sucre terminal est souvent de l'acide sialique chargé négativement (acide N-acétyl neuraminique (NANA)).
- Les **protéoglycanes** sont également des glycoprotéines, mais qui contiennent des polysaccharides à chaîne longue composée d'unités disaccharidiques répétées à l'infini, représentant jusqu'à 90% du poids moléculaire globale. Souvent un des deux sucres de l'unité est aminé, on parle alors de **glyco-amino-glycane** (ou **GAG**) dont le plus simple est l'**acide hyaluronique**.

Il est intéressant de préciser que les glycolipides des membranes des érythrocytes (globules-rouges), définissent le groupe sanguin de l'individu.

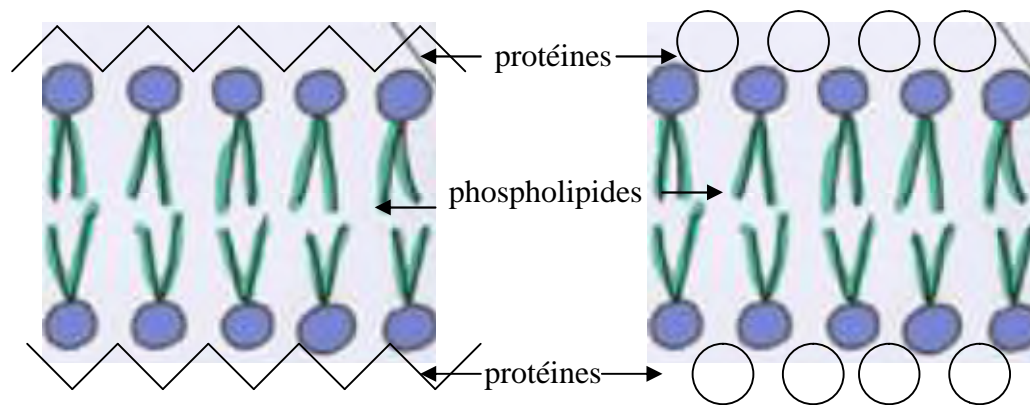
Glucides membranaires et groupe sanguin A, B et O

Les antigènes des groupes sanguins humains diffèrent par la nature de leurs glucides membranaires.



2.4. Architecture moléculaire de la membrane plasmique

L'idée que l'on a actuellement de l'organisation moléculaire des membranes biologiques est dérivée d'un modèle proposé dès 1935 par **Davson et Danielli**: d'après ce modèle, les lipides forment un feuillet bimoléculaire encadré par deux couches de protéines.

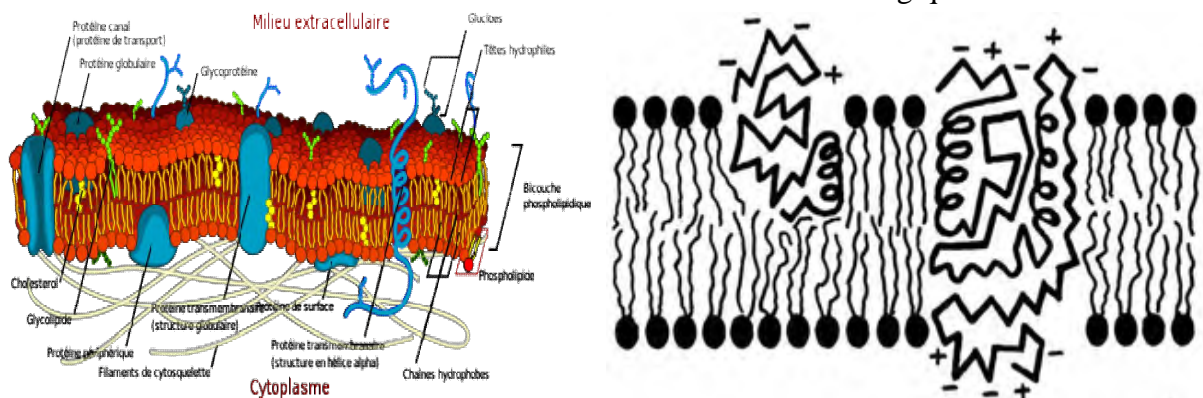


Modèle de Davson et Danielli

Ce modèle doit être complété en tenant compte des traits suivants:

- ◆ Les interactions lipides-protéines varient suivant le type de protéine membranaire considéré.
- ◆ Les protéines sont réparties de manière asymétrique autour du feuillet bimoléculaire de lipides.
- ◆ Certaines protéines sont situées uniquement en surface du feuillet bimoléculaire de lipides alors que, d'autres ont un domaine plus interne associé au lipide. Certaines protéines traversent totalement les deux couches de lipides.

De l'ensemble de ces résultats découle un modèle de membrane biologique.



Modèle de la mosaïque fluide modèle de « Singer et Nicholson » (1970)

Selon le modèle de la "mosaïque fluide" de **Singer et Nicolson**, la membrane plasmique est constituée d'une bicouche lipidique, de protéines et de glucides associés de diverses manières à la bicouche. En outre, ce terme de **mosaïque fluide** est souvent employé pour décrire à la fois la composition et le comportement dynamique des membranes biologiques :

Mosaïque car la composition de la membrane est très hétérogène à la fois dans l'espace et le temps. Ainsi, l'existence de protéines à la surface et intégrales (membranaires), de lipides différents (une différence de composition entre le feuillet interne et externe est aussi observée), cholestérol entre les phospholipides, de sucres complexes, existant 'presque' indépendamment les uns des autres, explique la dénomination de mosaïque.

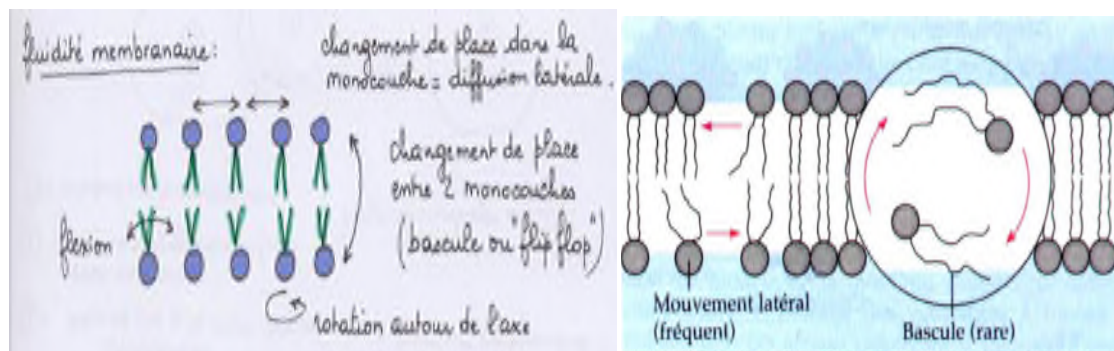
Fluide car les phospholipides et les protéines membranaires peuvent se mouvoir dans le plan de la membrane.

► **La membrane plasmique présente des mouvements de ses constituants à l'échelle moléculaire**

1. **Les mouvements des lipides:** sont étudiés grâce à des vésicules lipidiques artificielles, les liposomes.

Les phospholipides présentent 3 types de mouvements:

- La diffusion latérale dans le feuillet lipidique: un lipide peut changer de place avec son voisin jusqu'à 10^7 fois/seconde (rapide : $V=2\mu\text{m/s}$).
- La rotation sur place.
- Changement de feuillet lipidique avec bascule plus rare (moins d'une fois par semaine: ce phénomène, appelé flip-flop des lipides).



Mouvements des phospholipides

Conséquence de cette fluidité

- ◆ Peut se réparer d'elle-même : si la membrane est percée ou déchirée, les molécules de phospholipides qui s'étaient écartées les unes des autres peuvent à nouveau se rapprocher et fermer l'ouverture.
- ◆ Peut varier facilement sa taille : si on ajoute des molécules de phospholipides, celles-ci se joignent aux autres et la membrane s'agrandit. Inversement, elle peut réduire sa taille si on enlève des molécules.
- ◆ Permet à une sphère de se diviser : il suffit de resserrer l'équateur d'une sphère pour obtenir deux sphères.

2. Mouvement des protéines

Les mouvements des protéines peuvent être étudiés par des méthodes de marquage des protéines en immunofluorescence ou par l'hybridation cellulaire.

Les protéines se déplacent beaucoup plus latéralement.

✚ *Utilisation de la fusion cellulaire pour la mise en évidence de la mobilité des protéines membranaires :*

La première preuve directe de la mobilité de certaines protéines dans le plan de la membrane fut apportée par des expériences utilisant des cellules hybrides qui étaient produites artificiellement en fusionnant des cellules de souris et des cellules humaines.

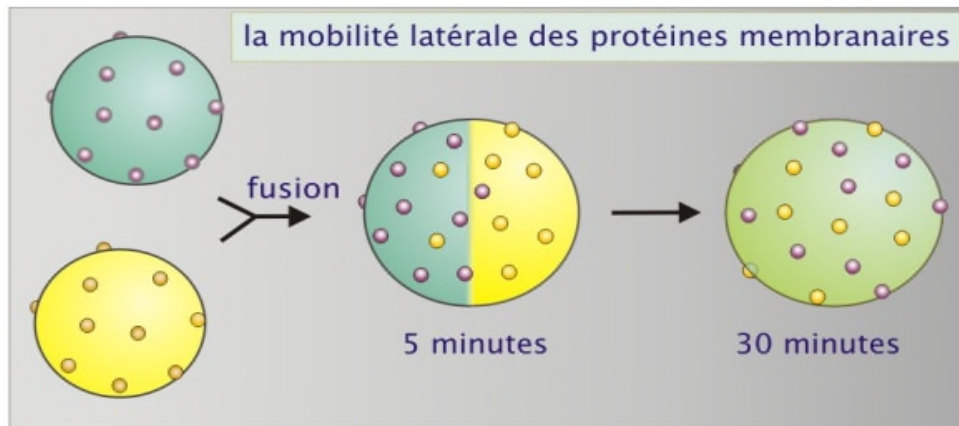
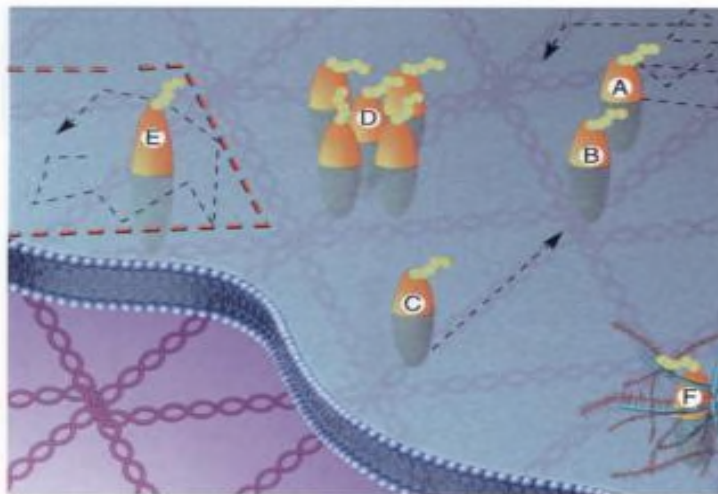


Schéma de l'expérience de fusion entre cellules humaines et de souris et distribution des protéines des deux cellules chez les hybrides au cours de temps.

Les protéines membranaires de souris sont représentées par des cercles pleins, les protéines humaines par des cercles ouverts. On a vérifié la localisation des protéines humaines et de souris chez les hybrides par interaction des premières avec des anticorps à fluorescence rouge et des secondes avec des anticorps à fluorescence verte.

- Certaines protéines vont être bloquées par des structures intracellulaires ou extracellulaires par des interactions protéines-protéines ou interactions avec le cytosquelette :



Modes de déplacement des protéines membranaires intrinsèques.

La protéine A est capable de diffuser au hasard dans toute la membrane, même si la vitesse du déplacement peut être limitée.

La protéine B est immobilisée par suite de son interaction avec le squelette membranaire sous-jacent.

La protéine C se déplace dans une direction particulière en raison de son interaction avec une protéine motrice de la surface cytoplasmique de la membrane.

La protéine D est capable de diffuser, mais ses mouvements sont limités par d'autres protéines intrinsèques de la membrane.

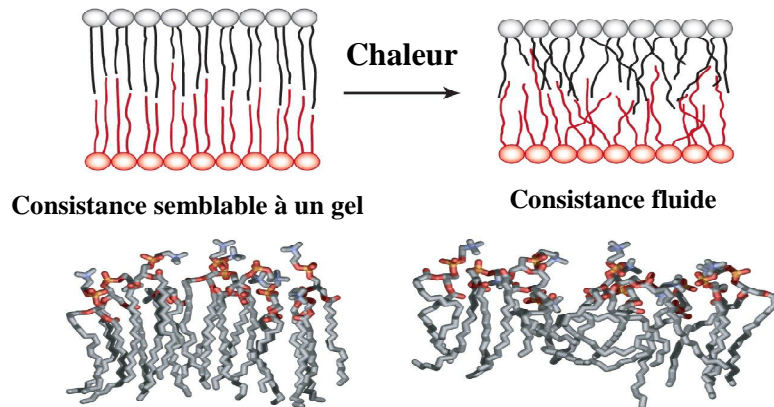
La protéine E est capable de diffuser, mais ses mouvements sont limités par des barrières formées par les protéines du squelette de la membrane.

La protéine F est capable de diffuser, mais son déplacement est limité par des matériaux extracellulaires.

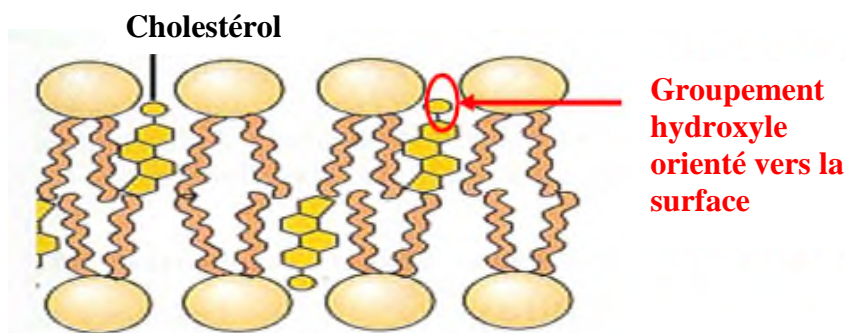
Remarque

Trois facteurs conditionnent la fluidité de la bicouche lipidique:

- Une température élevée augmente la fluidité.



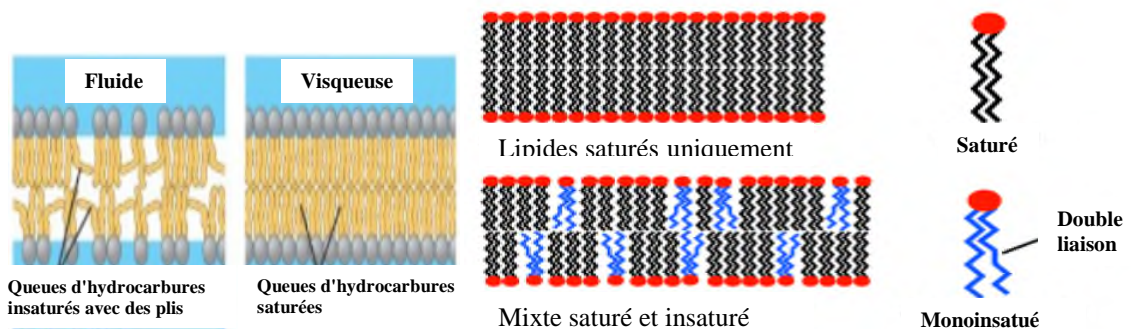
- Le cholestérol en s'intercalant entre les molécules de phospholipides il stabilise les membranes en évitant une excessive fluidité.



Il a un rôle de « tampon thermique » :

- à 37 °C, il limite le mouvement des phospholipides, donc la fluidité membranaire diminue;
- à des températures plus basses, il empêche l'entassement des phospholipides.

- Plus les chaînes carbonées des acides-gras sont courtes et insaturées plus la membrane est fluide. Par conséquent, la saturation des chaînes carbonées rend la membrane plus rigide.



- Le nombre de protéines : les protéines diminuent la fluidité membranaire.

2.5. Structures additionnelles

Cell-coat: il est constitué de chaînes d'oligosaccharides portées par les protéines et les lipides membranaires de feuillet externe, sa longueur variée en fonction de type cellulaire Il est développé dans les entérocytes et les ovules.

Fonction du cell-coat:

- Participation au maintien de l'asymétrie membranaire.
- Protection de la membrane plasmique.
- Charge cellulaire de surface.
- Phénomène de reconnaissance.
- Activités enzymatiques: les unités globulaires contiennent de la leucoaminopeptidase pour les particules isolées de cell-coat des hépatocytes, de la maltase pour les cellules intestinales.
- Adhésivité.

Feutrage microfilamentaire: correspond à une structure qui associée le cytosquelette à la membrane plasmique, il est constitué par des filaments d'actine et des molécules de myosine et d'autre types de protéines spécifique au type cellulaire.

2.6. Spécialisation de la membrane plasmique (différenciation)

On distingue 3 principaux types de différenciation de la membrane plasmique, qui touche des pôles différents de la cellule concernée.

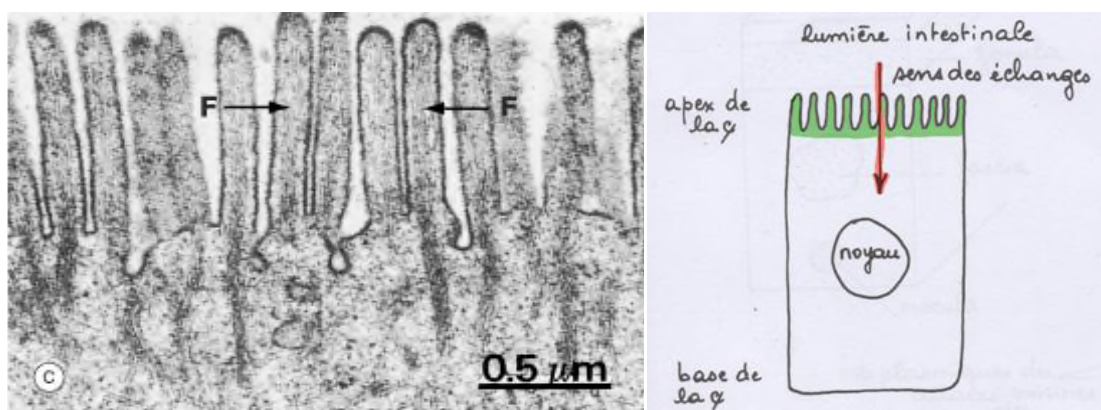
2.6.1. Spécialisation apicale: microvillosités

Ce sont des expansions cytoplasmiques en doigt de gant, de longueur variable et de diamètre régulier (0,1 μ m).

Les microvillosités apicales sont des replis qui intensifient les échanges de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule.

Elles sont présentes au pôle apical de certaines cellules épithéliales spécialisées dans les échanges avec le milieu extracellulaire (cellules des tubules rénaux, cellules intestinales ou entérocytes).

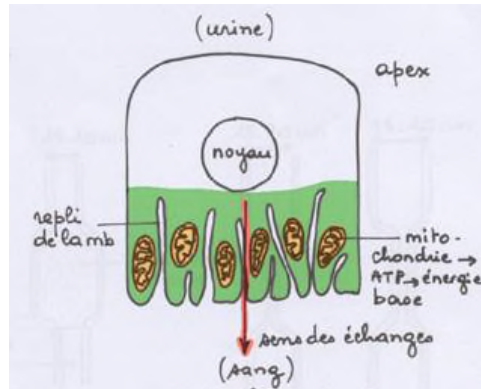
Par des méthodes de microscopie quantitatives, on a montré que la présence des microvillosités des entérocytes entraîne une augmentation d'un facteur environ 20 de la surface membranaire d'échange avec le milieu extracellulaire.



Microvillosité apicales : exemple : cellule absorbante de l'intestin.

2.6.1. Invaginations basales

Les invaginations basales sont des replis de la membrane plasmique au niveau du pôle basal des cellules épithéliales. Ils intensifient les échanges de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule. Ils sont retrouvés dans plusieurs types cellulaires (tubule rénal, canal excréteur des glandes salivaires.....) qui ont en commun d'intervenir dans les échanges hydrominéraux de manière bidirectionnelle avec la matrice extracellulaire.



Invaginations basales : exemple : cellule filtrante du rein.

2.6.3. Spécialisations latérales

Ce sont des différenciations latérales qui permettent les jonctions cellulaires. On classe les jonctions en utilisant des critères:

La forme de la jonction :

- Jonction en forme de bande: Zonula
- Jonction en forme de point: Macula

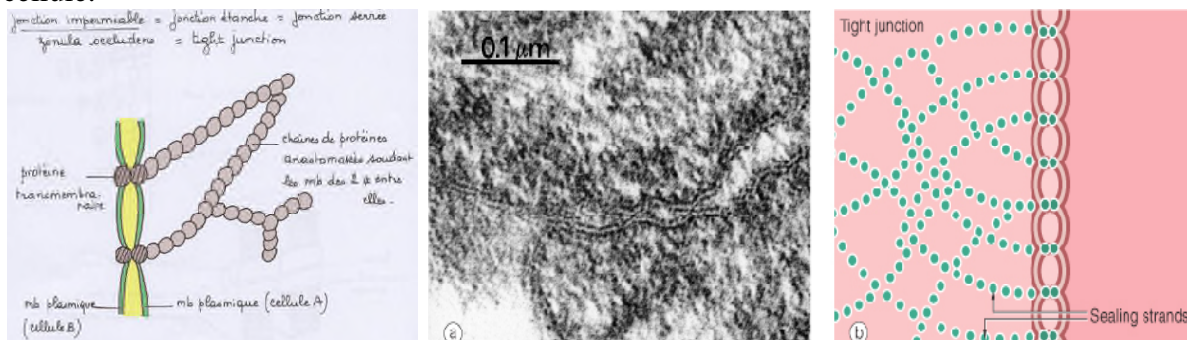
L'importance de l'espace intercellulaire :

- Espace intercellulaire nul → Jonction occlusives
- Espace intercellulaire réduit → Jonction de type GAP
- Espace intercellulaire élargi → Jonction de type adhérents

➤ Les jonctions retrouvées

1. Zonula occludens (jonctions serrées ou occlusives ou tight junction): sa fonction c'est d'assurer l'étanchéité de l'espace intercellulaire pour éviter le passage des éléments vers la lame basale (tissu conjonctif). On les retrouve dans l'épithélium de revêtement.

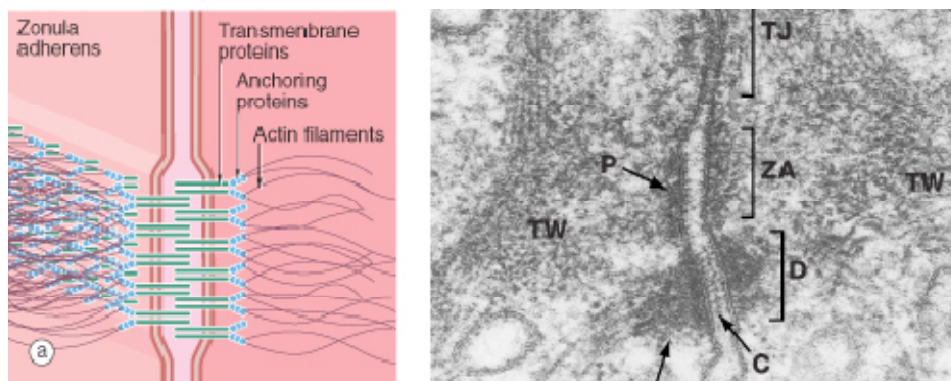
Chaque jonction serrée forme une bande circonférentielle continue ou zonule autour de la cellule.



La jonction étanche (jonction occlusive ou zonula occludens) forme un collier autour de chaque cellule immédiatement au-dessous de la surface apicale, pour bloquer le passage du contenu luminal entre les cellules. Comme le montre cette photographie au microscope électronique, les couches externes des membranes

cellulaires, denses aux électrons, sont très proches les unes des autres et par places, semblent s'accoler complètement. Au niveau moléculaire, les protéines transmembranaires forment des brins dits d'étanchéité qui alignent les membranes à la manière de deux pièces de tissu cousues ensemble. Par cette analogie, chaque "maille" comprend deux molécules d'une protéine transmembranaire, la **claudine**, liées étroitement ensemble. La claudine est partie intégrante de chaque membrane plasmique opposée. Du côté cytoplasmique de la membrane plasmique, les jonctions serrées sont liées au cytosquelette d'actine.

2. Zonula adherens (la jonction intermédiaire): elle permet l'adhésion d'une cellule à sa voisine, l'espace intercellulaire est élargi (la valeur normale est de 150 à 200 Å°). On les retrouve souvent au pôle apical des cellules épithéliales sous les zonula occludens. La jonction intermédiaire participe au maintien de la forme cellulaire, les constituants de sa plaque dense cytoplasmique la relie au cytosquelette d'actine.



Zonula adherens (la jonction intermédiaire)

Dans La zonula adherens les protéines transmembranaires sont les **cadhérines**. Les cadhérines couvrent les membranes plasmiques des cellules et se lient aux cadhérines identiques sur les cellules adjacentes. Les queues cytoplasmiques des cadhérines se lient aux protéines d'ancrage (**caténines**, **vinculine** et **α -actinine**) qui se lient à leur tour aux molécules d'actine. La composante intracellulaire de la zonula adherens apparaît comme une petite **plaque P** dense aux électrons sur le côté cytoplasmique de la membrane plasmique.

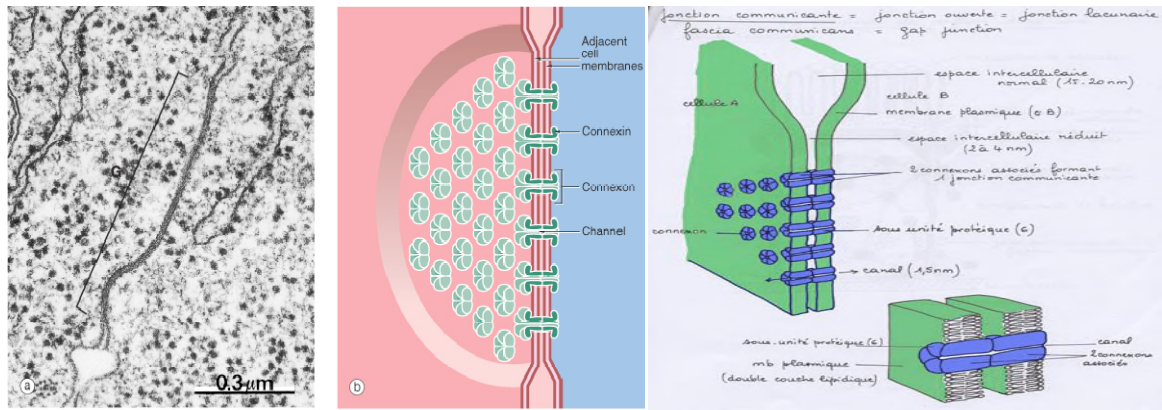
3. Jonction de type GAP : jonction de type communicans

Les jonctions communicantes (ou gap junctions) sont des plaques larges où les membranes plasmiques adjacentes sont étroitement apposées laissant un espace étroit intervalle 2-4 nm d'épaisseur.

Chaque jonction communicante contient de nombreux canaux transmembranaires (**connexons**) qui permettent le passage des ions inorganiques et d'autres petites molécules (environ 1,5 nm de diamètre) à partir du cytoplasme d'une cellule à une autre. Il permet aussi la transmission de l'influx nerveux dans le cas d'une synapse électrique. Elles fournissent les moyens de couplage électrique des cellules musculaires viscérales et cardiaques permettant leur contraction synchrone.

Chaque **connexon** est composé de six protéines transmembranaires appelées **connexines**. Chaque connexon s'aligne avec un connexon d'une cellule voisine pour former un canal direct entre les deux cellules. Chez les mammifères, ces canaux ont une longueur de 10 nm et un diamètre de 1,2 nm.

Localisation : épithélium glandulaire, cellules musculaires, cellules nerveuses.



Jonction de type GAP : jonction de type communicans

4. Macula adherens ou desmosome

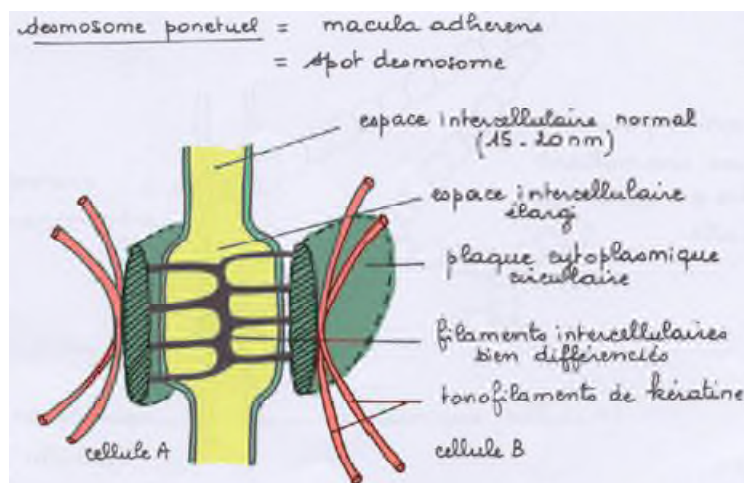
Il est constitué de trois groupes d'éléments distincts

- Un domaine membranaire contenant plusieurs familles de glycoprotéines. Ces glycoprotéines se présentent en MET sous forme de fins filaments occupant l'espace extracellulaire.
- Une plaque dense cytosolique de forme arrondie.
- Des filaments intermédiaires du cytosquelette sont ancrés au versant cytoplasmique de la plaque dense.

Ce sont les seules jonctions intercellulaires avec les jonctions communicantes des épithéliums malpighiens comme l'épiderme.

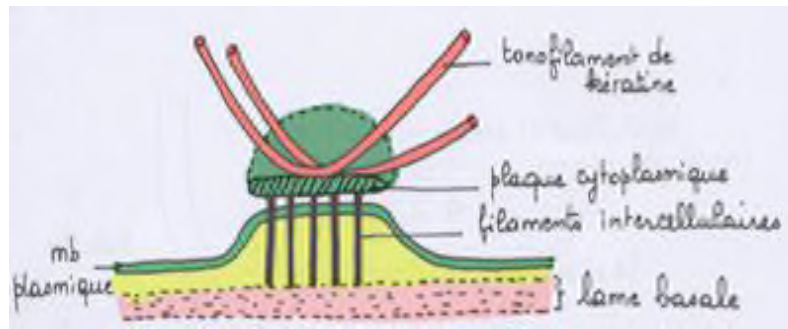
Rôle principal des desmosomes

C'est un rôle d'adhésion des cellules les une aux autres. Ils sont abondants dans les tissus musculaires.



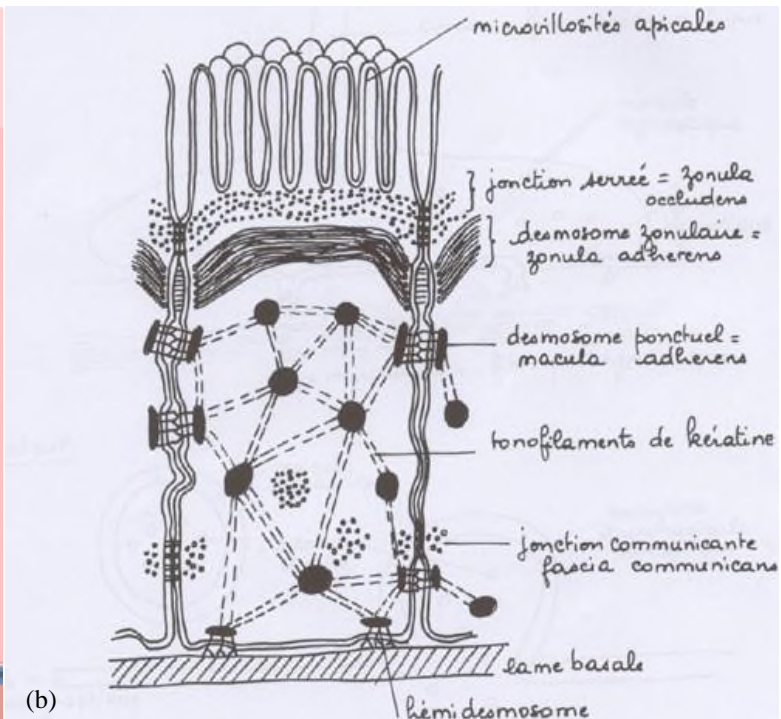
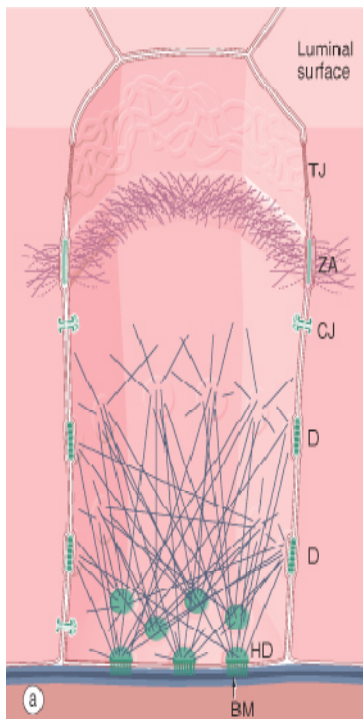
Desmosome ponctuel : macula adherens

- **Les hemidesmosomes:** ce sont des moitiés de desmosomes qu'on trouve au niveau des épithélium. Ils permettent de fixer les cellules épithéliales à la lame basale.



Hémidesmosome : demi desmosome.

L'illustration (a) montre, d'une manière très schématique, l'organisation tridimensionnelle des différentes jonctions intercellulaires et leur interaction avec le cytosquelette. Le schéma (b) illustre la répartition des complexes de jonction dans une cellule intestinale.



III. Le réticulum endoplasmique

1. Introduction

L'observation au microscope électronique des cellules fixées, permet à Porter (1945) de décrire, à l'intérieur du cytoplasme, tout un ensemble de cavités très polymorphes sous le nom d' «**endoplasmic reticulum**».



Photographie de réticulum endoplasmique sous un microscope électronique à transmission.

Le réticulum endoplasmique (du latin *reticulum* : « réseau » et endoplasmique : « à l'intérieur du cytoplasme ») est un organite propre aux cellules eucaryotes.

C'est un réseau de membranes internes interconnectées issues des membranes nucléaires. C'est l'un des plus grands organites de la majorité des cellules eucaryotes ($\geq 50\%$ des membranes, 10% du volume).

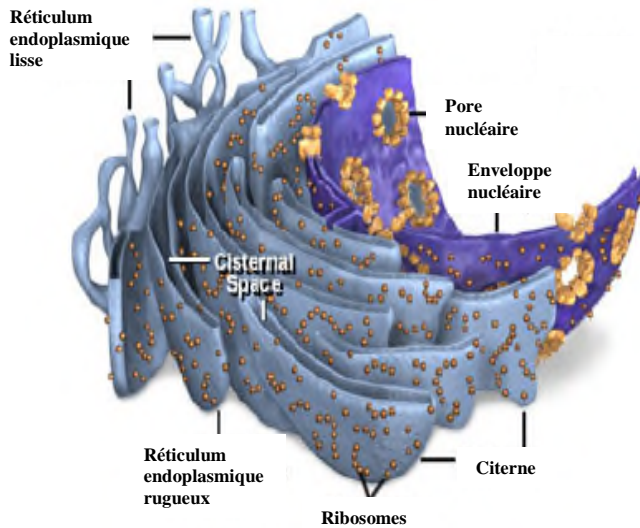
2. Ultrastructure

Le réticulum endoplasmique se présente sous forme d'un système de **canalicules** finement ramifiés ou de **lames** aplaties de 500 Å d'épaisseur dont certaines régions sont dilatées, ou de **vésicules globulaires** plus ou moins volumineuses (500 à 800 Å) ou encore des **tubes contournés** qui s'étendent dans tout le cytoplasme depuis la membrane nucléaire à la membrane plasmique.

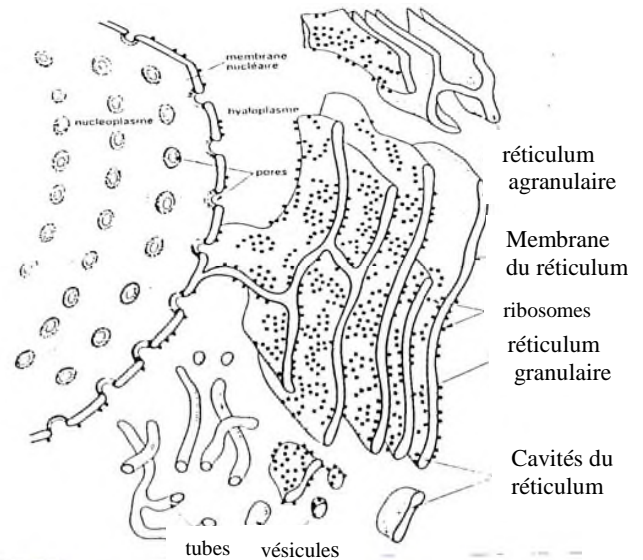
Sur coupes minces, observées en microscopie électronique, les membranes du réticulum endoplasmique apparaissent tristratifiées épaisses de 60 Å, présentant une face luminale et une face hyaloplasmique. Ce sont des mosaïques fluides. Les chaînes d'oligosaccharides associées aux lipides et aux protéines sont peu abondantes et se trouvent de côté luminale.

La membrane externe des canalicules porte un alignement de granules de 150 Å de diamètre (**ribosomes**), ce qui permet de distinguer, selon qu'il existe ou non

des ribosomes en bordure, le réticulum endoplasmique **rugueux (RER)** ou **granulaire (REG)** et le réticulum endoplasmique **lisse (REL)**.



Structure 3D du réticulum endoplasmique



Divers aspects du réticulum endoplasmique

Remarque 1

- ▶ La répartition et l'abondance de RE varient en fonction de type cellulaire et pour une même cellule en fonction de son état physiologique.
- ▶ La proportion de REL et REG est variable selon le type cellulaire.

Exemples :

Le **REG** est abondant dans les cellules embryonnaires, mitotiques et du pancréas exocrine.

Dans les cellules hépatiques, on parle de : Corps de Berg.

Dans les cellules nerveuses, on parle de : Corps de Nissl.

Le **REL** est abondant dans les cellules qui synthétisent les lipides et les hormones stéroïdes, telles que : les adipocytes, les cellules du corps jaune, les cellules de la corticosurrénale...

- Dans les hépatocytes le **REG** et **REL** sont présents dans les mêmes proportions en grande quantité.

Remarque 2

Le REL est en continuité avec le REG, les membranes de REL sont reliés aux membranes de REG par un fin réseau de tubules de 30 à 60 nm de diamètre.

3. Composition chimique

❖ Analyse biochimique des membranes

- Les membranes de RE sont constituées de 30% de lipides (le pourcentage de cholestérol est bas) et 70% de protéines, et d'une quantité de sucre négligeable. Parmi les protéines on peut citer :
 - Des enzymes nécessaires à la synthèse des protéines et au métabolisme des lipides, aux phénomènes de détoxification : cytochrome P450.

- Des enzymes intervenants dans le transfert des sucres sur les protéines (les glycosyl transférases).
- Des enzymes intervenants dans la biosynthèse des lipides et des hormones stéroïdes.

Les lipides : La richesse en acides gras insaturés, et une faible teneur en cholestérol sont responsables d'une augmentation de la fluidité membranaire.

Remarque

Au niveau de réticulum sarcoplasmique, on trouve une ATPase Ca^{2+} dépendante.

❖ Analyse biochimique de contenu

Le contenu des cavités est spécifique à chaque type cellulaire.

Exemples :

- Les cavités du REG :
 - ▶ Des plasmocytes sont riches en immunoglobulines.
 - ▶ Des fibroblastes sont riches en procollagène.
 - ▶ Des cellules β de pancréas sont riches en proinsuline.
 - ▶ Des plasmocytes sont riches en proimmunoglobulines.
- Les cavités du REL des cellules musculaires renferment du calcium.

4. Rôles de réticulum endoplasmique

A. REL

Il joue le rôle de plongement du REG. Le REL est constitué d'un réseau de tubules qui sont ramifiés entre eux et ne comporte pas de citernes.

Les principales fonctions du REL sont les suivantes:

1. Synthèse des lipides et des hormones stéroïdes

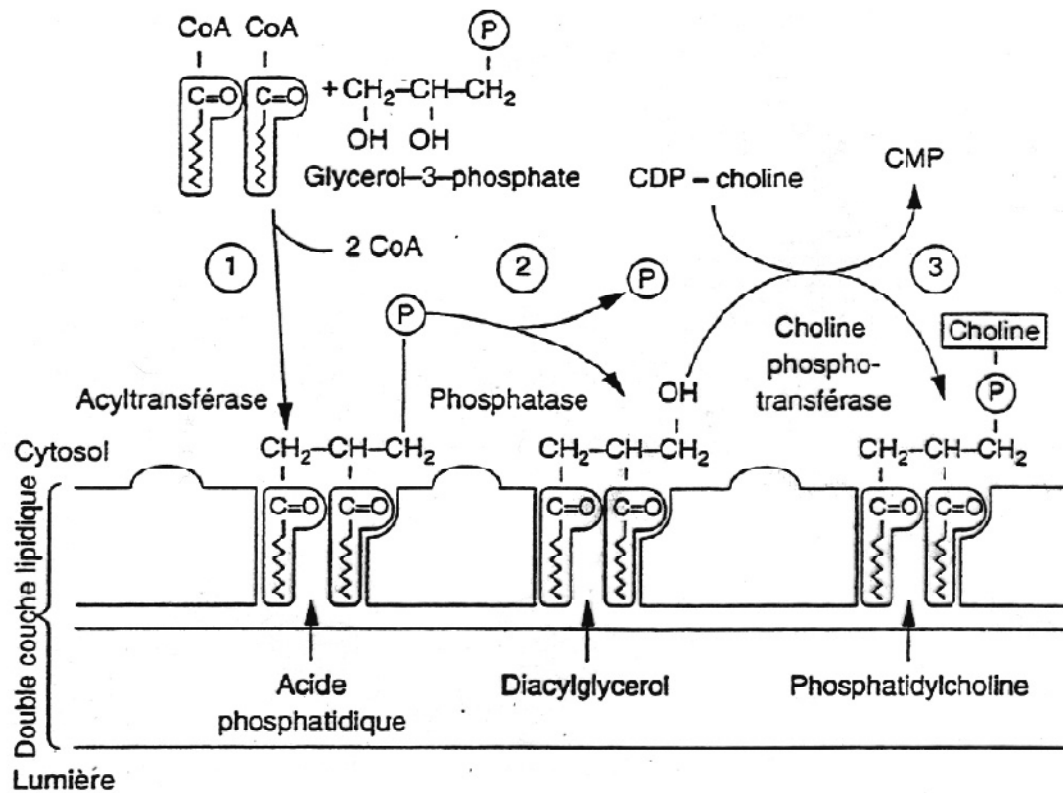
▶ Synthèse des phospholipides membranaires

La membrane du REL est le lieu de synthèse de presque tous les lipides des membranes intracellulaires.

Les phospholipides et autres lipides membranaires étant amphiphiles, ils sont synthétisés dans les membranes de RE, REL surtout. Ces molécules sont alors distribuées entre les diverses membranes de cellule, membrane plasmique, membranes des mitochondries et des du système endomembranaire. La synthèse de novo de phospholipides à partir de précurseurs solubles puisés de cytosol à lieu primitivement sur le feuillet cytoplasmique du RE selon un processus appelé « voie Kennedy ».

Les enzymes impliqués sont des protéines transmembranaires dont le site actif est porté par un domaine qui déborde dans le cytosol. Sur ce site un acide phosphatidique se constitue par la conjugaison de deux acides gras activés avec une molécule de glycérol-3-phosphate. L'acide phosphatidique donne naissance par déphosphorylation à un diacylglycérol. L'acide phosphatidique et le diacylglycérol sont utilisés dans la synthèse

de la phosphatidylcholine, phosphatidylsérine, phosphatidylethanolamine et du phosphatidyinositol, qui sont les principaux glycérophospholipides de la membrane plasmique.



Synthèse de phospholipide à partir du diacylglycérol

■ Transfert des lipides aux autres membranes

Après leur synthèse dans le REL, les lipides doivent être transportés aux autres membranes de la cellule. La juxtaposition proche des membranes de deux organelles peut permettre aux phospholipides de se transférer facilement. Ce transfert peut être aidé par des protéines d'échanges spécifiques. Sinon, les lipides inclus dans la membrane suivent les protéines avec le flux membranaire. Les lipides sont distribués de façon asymétrique entre les deux feuillet d'une membrane.

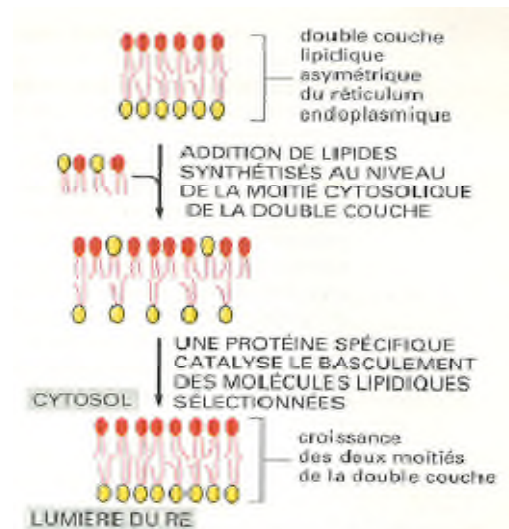
Remarque

Les phospholipides sont insolubles dans l'eau, leur passage d'une membrane à l'autre nécessite une protéine porteuse.

Ces phospholipides ont deux devenir :

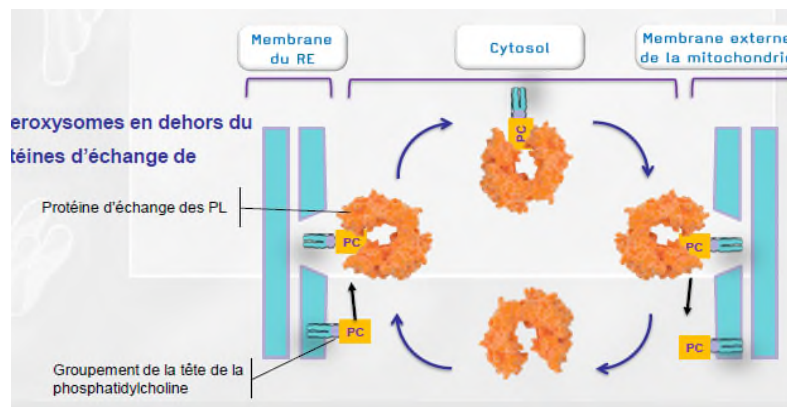
→ Ils peuvent soit passer dans la lumière du réticulum endoplasmique: les membranes de RE contiennent plusieurs types de protéines de type enzymes transporteurs

(*flipases* ATP dépendante) capables de transférer les phospholipides neosynthétisés de feuillet cytosolique au feuillet luminal de la membrane de RE.



Passage des phospholipides néosynthétisés dans la lumière du RE.

→ Ou se lier à des protéines transporteuses, qui les transportent jusqu'aux mitochondries et aux peroxysomes, organites dans la membrane desquels ils sont insérés.



Passage des phospholipides néosynthétisés de la membrane du RE à la membrane mitochondriale.

► Synthèse du cholestérol

Les premières étapes ont lieu dans le cytoplasme et le reste dans la membrane du RE. Le RE contient X éléments pour contrôler la stimulation et l'inhibition de la synthèse du cholestérol.

→ Protéine SREBP (Sterol regulatory element-binding proteins) intégrée la membrane du RE avec une boucle dans la lumière du RE connectant 2 domaines transmembranaires.

→ Protéines SCAP sensible au niveau du cholestérol intracellulaire.

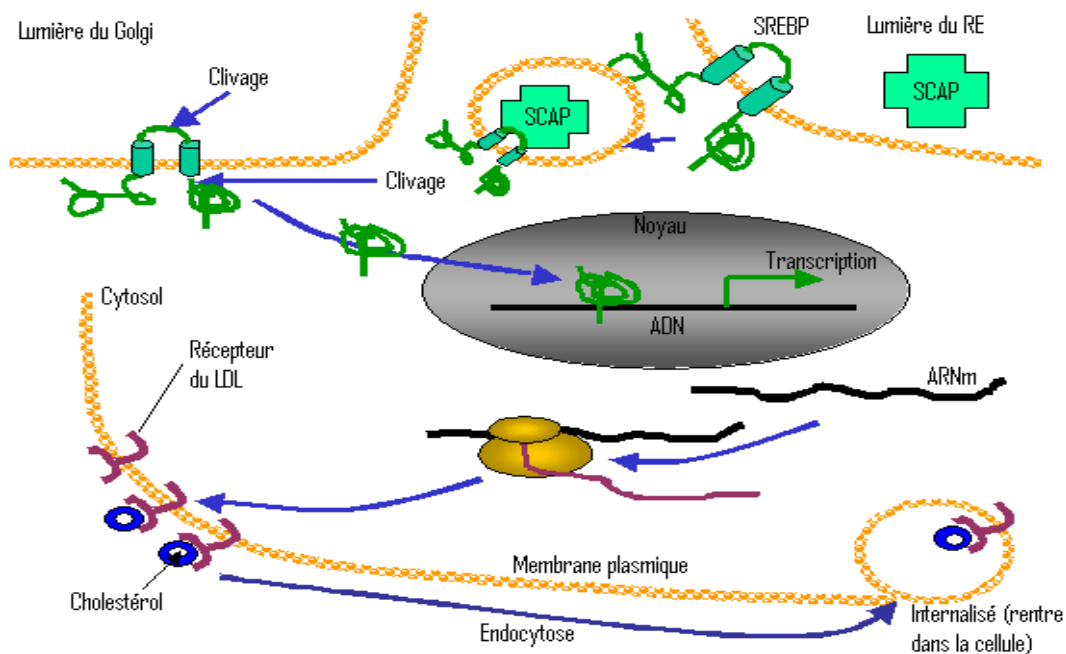
En fait, **SREBP** représente une famille de protéines (*Sterol Regulatory Element Binding Protein*) qui va agir comme un **facteur de transcription** de différents gènes participant à la régulation du taux de cholestérol. Il existe plusieurs types de SREBP (3 membres). Celui qui

nous intéresse ici est le **SREBP-2**. Il est sous forme inactive, ancré dans la membrane du REL.

Si on a une baisse de cholestérol, **SCAP** va détecter cette baisse et va jouer le rôle de radeau protéique, conduisant SREBP-2 du réticulum au Golgi, où ce dernier sera clivé par les protéases **S1P** et **S2P** libèrent son domaine N-Terminal dans le cytoplasme, migre au noyau, la transcription des gènes codant pour les protéines qui permettent d'augmenter la concentration du cholestérol dans la cellule.

Si par contre, la concentration en cholestérol est assez élevée, SREBP-2 est attaché à la membrane du RE et retenu par **INSIG-1**.

Finalement, on note aussi que le cholestérol "lui-même" inhibe la libération de SREBP-2.



Régulation de la synthèse de cholestérol

► Synthèse d'hormones stéroïdes

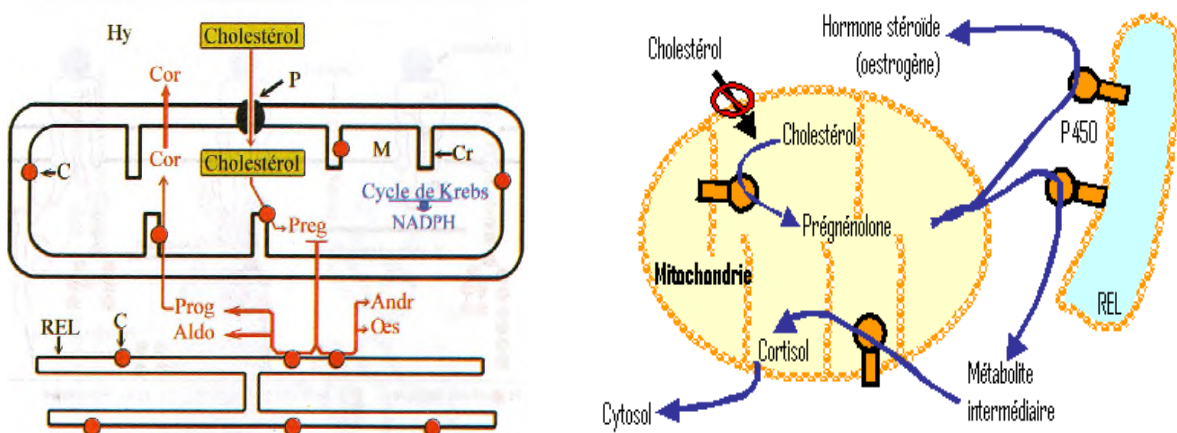
Le REL coopère avec la mitochondrie pour la synthèse d'hormones stéroïdes dans les cellules sécrétrices endocrines spécialisées.

La membrane du REL porte une famille d'enzymes transmembranaires, les cytochromes P450, qui hydroxylient un précurseur des stéroïdes, la **prégnénolone**, produit par d'autres enzymes de la même famille dans la matrice mitochondriale, à partir du cholestérol.

Deux types de dérivés sont produits :

→ Des hormones stéroïdes (ex : œstrogènes, androgènes, progestérones), qui seront ensuite reprises par des transporteurs protéiques cytosoliques et exportées dans le milieu extracellulaire vers la membrane plasmique.

→ La progestérone retourne dans la matrice mitochondriale ou d'autres enzymes de la famille des cytochromes l'utilisent pour synthétiser le cortisol, qui repasse dans le hyaloplasme pour être excrété vers le milieu extracellulaire.

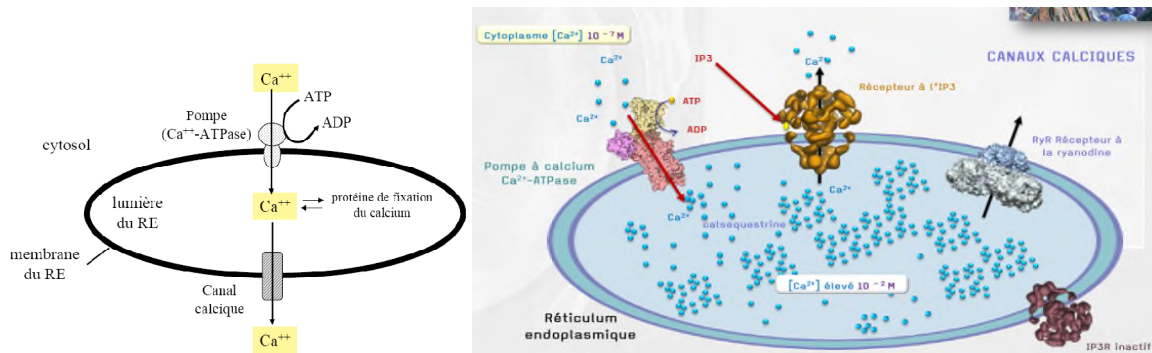


Rôle du REL dans la synthèse d'hormones stéroïdes

2. Régule également la concentration des ions intracellulaires :

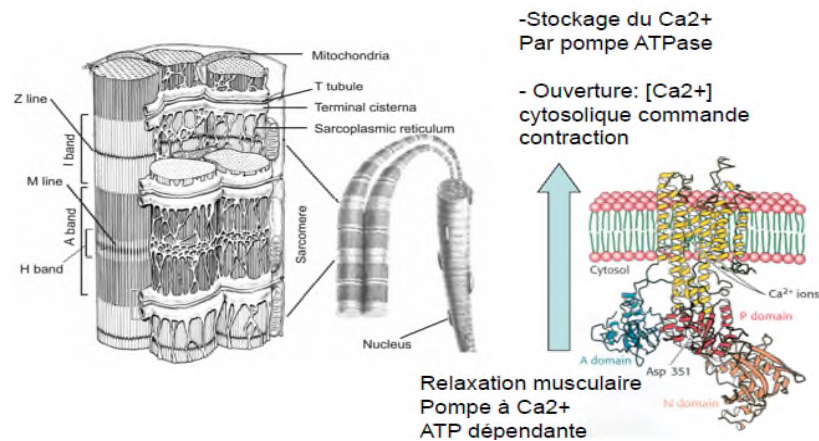
Elle est très importante pour le bon fonctionnement de la cellule.

Exemple : Ions Ca^{+2} dans les cellules du muscle.



Le site de stockage des ions calcium.

■ Les cellules des muscles squelettiques (muscles répondant à la volonté) comportent du réticulum endoplasmique lisse très complexe que l'on nomme le réticulum sarcoplasmique. Cette variété de réticulum permet le stockage des ions calcium (Ca^{++}) mais aussi leur libération quand le muscle se contracte.



Le réticulum Sarcoplasmique

3- Détoxification des drogues liposolubles

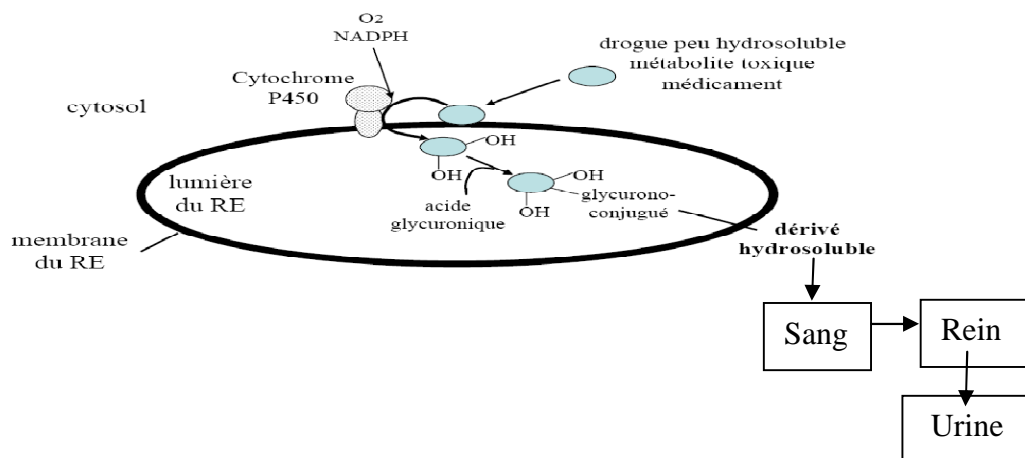
La détoxification est l'élimination de substances toxiques dans un organisme.

- o Siège: foie, reins, intestin, poumon.

Dans certaines cellules spécialisées, la membrane du REL porte une famille d'enzyme transmembranaire : les cytochromes P450 dont le site actif est situé sur la face cytosolique. Ces enzymes utilisent l'O₂ et les électrons fournis par le NADPH pour hydrolyser les molécules.

De nombreux composés hydrophobes toxiques ont tendance à s'accumuler dans les membranes. Les enzymes du REL peuvent modifier ces substances par différents mécanismes : hydroxylation, conjugaison, déméthylation.

Les médicaments liposolubles sont insérés dans la membrane du RE, les cytochromes P450 hydrolysent ces molécules ce qui les rend hydrophiles. Ils sont alors transférés dans la lumière de REL et sont solubilisés et neutralisés puis exportés à l'extérieur de la cellule. Pour d'autres médicaments, c'est l'hydroxylation par le cytochrome P450 qui les rend actifs.



La détoxification des substances liposolubles

Remarque

Les chercheurs en biologie ont démontré que la tolérance aux drogues (alcool) et aux médicaments est en relation directe avec les modifications du réticulum endoplasmique lisse. Ainsi les gros consommateurs d'alcool on assiste à une augmentation importante du réticulum endoplasmique lisse.

4- Libération du glucose à partir de glucose-6-phosphate

Les membranes du REL contiennent la glucose-6-phosphatase. Cette enzyme joue un rôle essentiel dans la libération des molécules de glucose qui constitue le glycogène, cette molécule est emmagasiné sous forme de granules isolés ou attachés à l'extérieur de la membrane du REL lorsque l'organisme a besoin d'énergie, une phosphorylase clive le glycogène en molécules de glucose-1-phosphate qui sont ensuite converties en glucose-6-phosphate dans le cytoplasme. Cette molécule est transférée par glucose-6-phosphatase et des molécules porteuses dans la lumière du REL. Le phosphate est enlevé des molécules glucose-6-phosphate par la glucose-6-phosphatase. Le glucose et le phosphate résultant de l'action de l'enzyme sont transportés hors du REL (transporteur du glucose GLUT7). Le glucose gagne ensuite les vaisseaux sanguins.

5- Production d'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac (épithélium gastrique). On y trouve un REL très développé.

Remarque

Il existe au niveau des membranes de REG, deux glycoprotéines spécifiques appelées *ribophorines* qui ont comme fonction de fixer les ribosomes par la grande sous unité à la membrane de REG.

B) Le réticulum endoplasmique rugueux

1] Synthèse et translocation vectorielle et co-traductionnelle des protéines

Les polysomes associés au REG synthétisent les protéines de sécrétion et les protéines intégrées et les protéines luminales des cytomembranes ayant des signaux de tri.

Le signal de tri est le peptide signal (PS) qui est localisé à plusieurs endroits possibles dans la protéine.

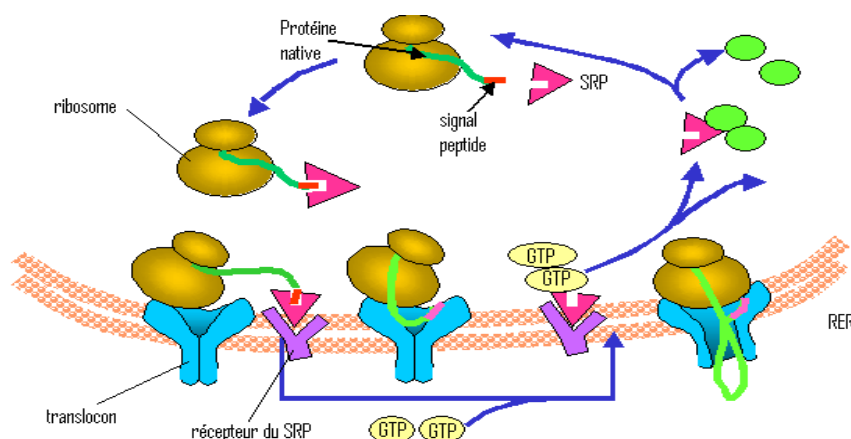
a) Cas des protéines de sécrétion

Les protéines de sécrétion traversent la membrane de REG pendant leur synthèse (translocation co-traductionnelle).

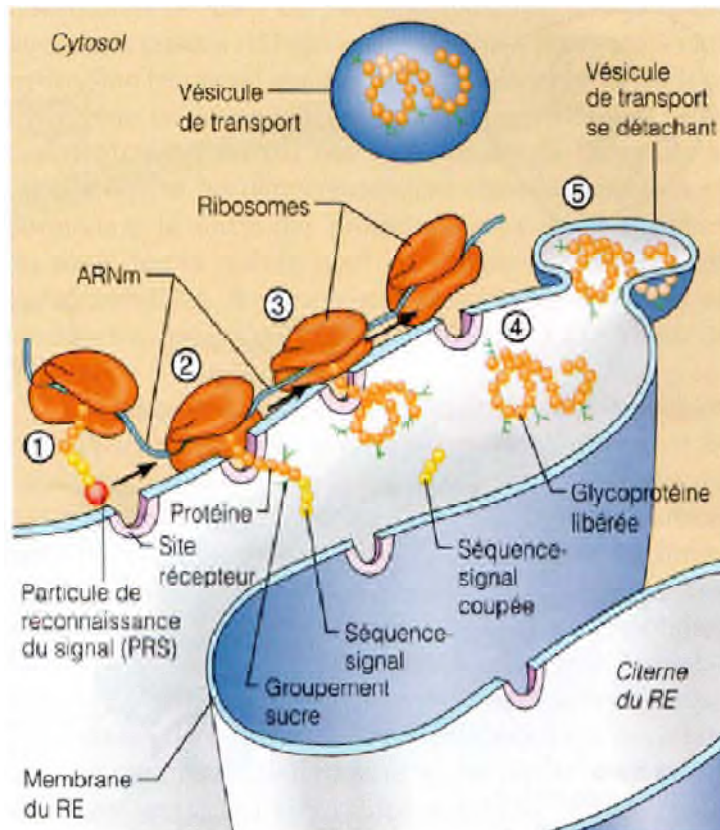
Le mécanisme est le suivant :

- ▶ Les premières étapes de la synthèse débutent sur un polysome libre non encore associé à la membrane de REG.
- ▶ Il y a d'abord synthèse d'un **peptide signal** au niveau d'un polysome libre.
- ▶ Le peptide signal guide la chaîne polypeptidique naissante vers les membranes de REG.
- ▶ Comme près de 30 acides aminés sont masqués au sein de ribosome, la séquence signal n'immerge que lorsque le polypeptide a environ 70 acides aminés.
- ▶ Dès le début de l'élongation de la protéine néosynthétisée, le signal d'adressage au RE est reconnu par une particule cytoplasmique de reconnaissance appelée : **SRP** de forme allongée (signal Recognition particule) qui va se fixer sur ce signal.

- ▶ Puis l'ensemble formé de SRP, ribosomes et polypeptide naissant se lie à la membrane de RE par le biais de récepteur spécifique de SRP (**SRPR**), favorisant ainsi le rapprochement du ribosome de la membrane du RE.
- ▶ Le ribosome se fixe par sa grosse sous-unité sur un deuxième complexe protéique au niveau de la membrane du RE, appelé : **translocon**.
- ▶ Au fur et à mesure que la protéine va être synthétisée elle va passer dans le canal. L'interaction entre SRP et son récepteur place le ribosome en cours de traduction au niveau de l'extrémité cytoplasmique du canal. Le canal s'ouvre, la protéine native est alors traduite directement à travers le canal, sans jamais être exposée au cytoplasme.
- ▶ La protéine en cours d'élongation forme une boucle à l'intérieur du canal. Le PS est reconnu par les protéines du **translocon**, l'extrémité N terminale de la protéine reste dans le cytosol.
- ▶ Le translocon s'ouvre permettant enfin la pénétration de la protéine dans la lumière du RE.
- ▶ Une fois que la translocation est amorcée, le SRP est relâché ainsi que le SRPR. La séquence signal est amputée une fois dans la lumière de RE par une peptidase, détachant ainsi le récepteur de la séquence signal.
- ▶ L'élongation de la chaîne peptidique se poursuit en même temps qu'elle transloque dans la lumière de RE.
- ▶ La SRP hydrolyse le GTP en GDP et sera recyclée dans le cytosol. D'autres ribosomes les uns après les autres, commencent la traduction du même ARNm et s'attachent de la même manière à la membrane du RE. La traduction continue et pousse la protéine dans le canal jusqu'à la fin de la synthèse. Le signal peptide reste inclus dans la bicouche lipidique-détachement des ribosomes et séparation des deux sous unités-signal peptidase-hydrolyse du signal peptide.
- ▶ La synthèse terminée, les ribosomes sont libérés, l'extrémité C-terminale passe dans la lumière de RE où les protéines acquièrent leur conformation définitive.



Etapes de la synthèse des protéines de sécrétion



Agrandissement d'une partie de la membrane du RE rugueux portant les ribosomes et d'une citerne formée par le RE.

Le mécanisme de signal qui détermine la synthèse des protéines est le suivant:

(1) En présence d'une courte séquence-signal sur une protéine en cours de synthèse, le complexe ARNm-ribosome est dirigé vers le RE rugueux par une particule de reconnaissance du signal (PRS).

(2) Dès que le complexe est lié au site récepteur du RE, la PRS est libérée et la séquence-signal traverse la membrane et atteint l'intérieur de la citerne.

(3) Une enzyme coupe la séquence-signal et, pendant que la synthèse de la protéine se poursuit, des groupements sucre peuvent se lier à celle-ci.

(4) Dans cet exemple, la protéine complète (glycoprotéine) se détache du ribosome et se replie pour prendre sa conformation tridimensionnelle; ce processus est facilité par des protéines chaperons. Certaines protéines ne traversent la membrane qu'en partie et restent enchâssées dans celle-ci.

(5) La protéine est enfermée dans une vésicule de transport qui se détache du RE. Les vésicules de transport rejoignent ensuite le complexe golgien où a lieu la suite du traitement des protéines.

Remarques

■ Les protéines de sécrétion possèdent un signal d'adressage au RE qui est le signal d'entrée dans le RE, ce signal est représenté par 16 à 30 acides aminés hydrophobes situés sur l'extrémité N-terminale de la protéine.

■ La séquence signal type révèle un ou plusieurs acides aminés chargés positivement à son extrémité aminée suivis d'une suite continue de 6 à 12 acides aminés hydrophobes. Hormis ces caractères communs, les séquences signal dans différentes protéines de sécrétion ont peu d'homologie.

■ La peptidase signal est une enzyme de la lumière de REG.

■ **SRP** : la particule de reconnaissance du peptide signal : ribonucléoprotéine qui assure l'arrimage du ribosome à la face cytosolique du REG grâce au récepteur de SRP qui est ancré dans la membrane du RE. Elle possède une activité GTPasique. Le SRP formé de 6 polypeptides et d'un ARN de 300 nucléotides. Le SRP est formé de deux chaînes polypeptidiques : une protéine intégrée de 638 acides aminés et une autre de 300 acides aminés.

■ **Translocon** : la protéine de translocation est un canal aqueux dans lequel la protéine hydrophile va passer. Elle est constituée d'un complexe multi protéique dont la protéine la plus importante est Sec61P à 10 domaines transmembranaires qui délimite un pore de 20 Å de diamètre.

b) Cas des protéines membranaires intégrées transmembranaire

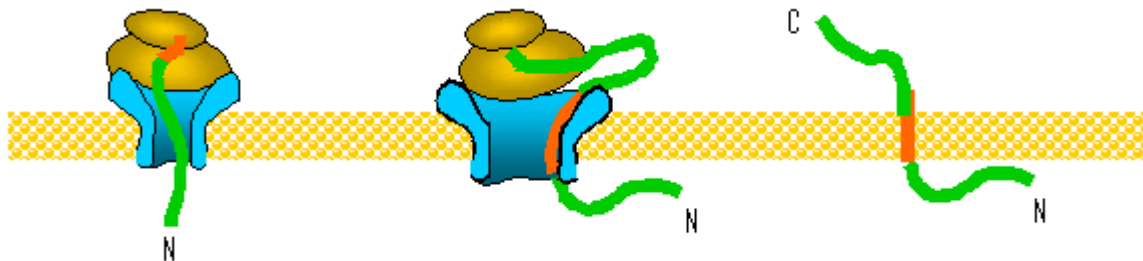
Concerne les protéines intrinsèques (quelque soit leur destination finale : MP, compartiment du système endomembranaire).

L'orientation appropriée de la protéine dans la membrane dépend des séquences primaires topogènes présentes dans la chaîne polypeptidique.

1-Cas d'une protéine à traversée unique (extrémité NH^{3+} du côté luminal)

Ce modèle est identique à celui des protéines de sécrétion jusqu'au point seulement où commencent la synthèse de la partie C-terminale de la protéine.

Le signal d'adressage peut être un peptide signal comme pour les protéines solubles. Le SRP peut reconnaître aussi des séquences hydrophobes situées plus loin de l'extrémité N terminal (= segments destinés à devenir les domaines transmembranaires de la protéine). Le mouvement de translocation s'arrête quand un de ces segments hydrophobes de 20 acides aminés destinée à traverser la membrane est reconnu par le translocon et déplacé latéralement du canal vers la membrane. Il s'agit d'une séquence causant l'arrêt de transfert et l'ancrage, **séquence de 22 acides aminés hydrophobe** ; empêche la chaîne naissante de s'enfoncer plus en avant dans la membrane du RE.



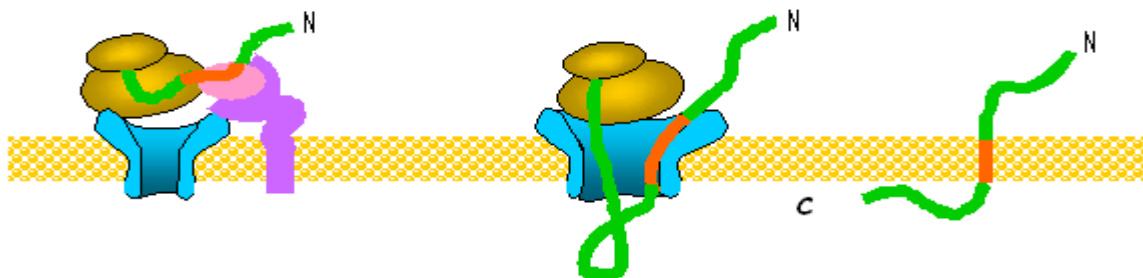
Synthèse des protéines à traversée unique dont l'extrémité NH^{3+} est de côté luminal.

2- Cas d'une protéine dont l'extrémité N-terminale est cytosolique

Une séquence signal interne fonctionne exactement comme la séquence signal N-terminale d'une protéine de sécrétion, le signal n'est pas amputé et il est hydrophobe permettant l'ancrage de la chaîne naissante. Le segment C-terminal traverse la membrane de la même manière qu'une protéine sécrétion. La séquence topogène a donc ici un rôle à la fois d'une séquence signal interne persistante et celui d'une séquence d'ancrage à la membrane.

La séquence signal fait partie intégrante de la protéine.

Il y a des domaines communs dans toutes les protéines qui ont cette configuration. **Exemple** : le récepteur de la transferrine.



Synthèse des protéines à traversée unique dont l'extrémité NH^{3+} est de côté cytosolique.

Remarque 1

Quelques protéines traversent les membranes par un mécanisme d'import post-traductionnel, c'est le cas des protéines matricielles de la mitochondrie codés par les gènes nucléaires. La plupart de ces protéines ont une séquence signal N-terminale éliminée après le transfert. La translocation fait intervenir des ponts protéiques reconnues et activés par la séquence signal.

Remarque 2

Une fois leurs synthèse achevée les chaînes polypeptidiques nouvellement insérées dans la membrane et celle se trouvant dans la lumière vont être ramené à mesure qu'elles vont vers la surface cellulaire. Beaucoup de protéines membranaires et de sécrétion subissent quatre types de modifications :

- Formation de ponts disulfures.
- Repliement de la protéine.
- Addition d'oligosaccharides.
- Clivage protéolytique spécifique.

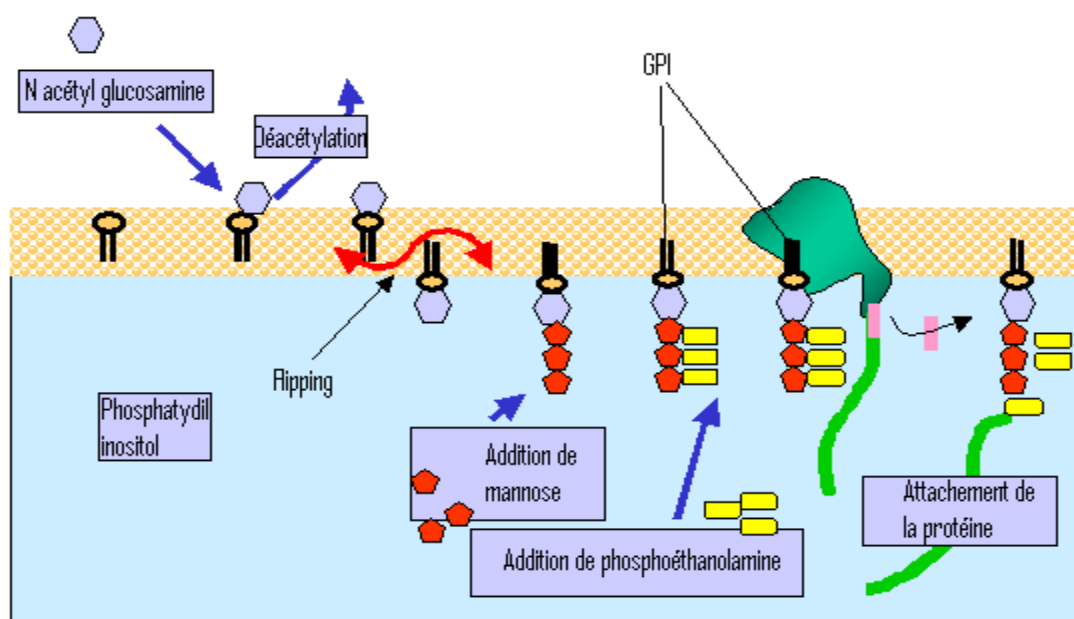
En général les deux premiers types de transformation ont lieu dans le REG.

2] Modification des protéines dans la lumière du RE

Beaucoup ont lieu alors même que la protéine est en train d'être traduite.

a) L'ajout de GPI (glycosylphosphatidyl inositol)

Le GPI est une structure complexe qui est synthétisée avant qu'elle ne soit ajoutée aux protéines. Sa synthèse commence sur le feuillet cytoplasmique de la membrane du RE avec la réunion du phospholipide phosphatidylinositol (PI) de la membrane à la N-acétylglucosamine (NacGlc). Le NacGlc-PI est déacétylé, le phospholipide est transféré sur le feuillet interne (flipping). 3 mannoses sont ajoutés. Une molécule de phospho-éthanolamine est ajoutée à chaque résidu mannose (=> formation du GPI). Sur la protéine, le signal de liaison au GPI est un petit domaine C-terminal hydrophobe de longueur variable. La liaison du GPI est achevée et le signal GPI est enlevé de la protéine. Une protéine intégrale de membrane du RE catalyse l'ajout de GPI. Une protéine liée au GPI est ainsi formée et l'enzyme est libérée. De l'ATP ou du GTP sont nécessaire dans ce processus.



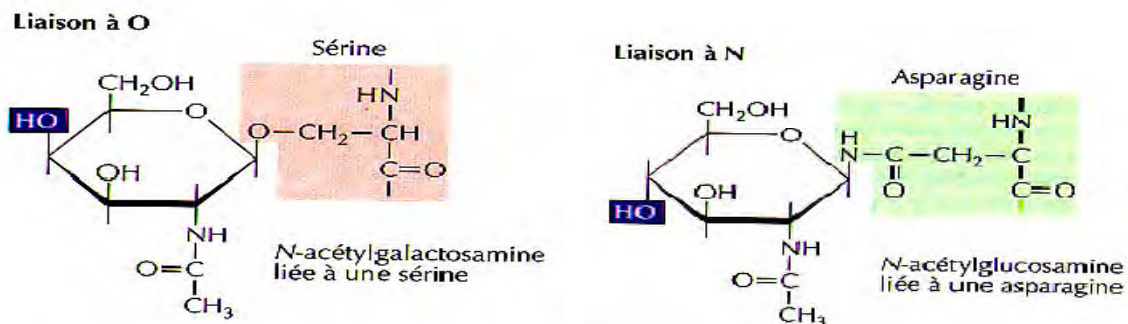
Ajout de GPI aux protéines au niveau de la lumière du REG

b- Les glycosylations

C'est une fonction importante de REG, les protéines membranaires et les protéines de sécrétion sont glycosylées pour la plupart. Alors que, les protéines cytosoliques ne le sont pas. Il semblera que la glycosylation débute dans le REG pour se poursuivre dans l'appareil de Golgi. Elle peut également se dérouler entièrement dans l'appareil de Golgi.

On distingue deux types de chaînes d'oligosaccharides susceptibles d'être associées aux protéines :

- Les oligosaccharides N-liés : ils sont composés de N-acétyl glucosamine, mannose et glucose. Ce type est toujours lié au groupement NH_2 d'une asparagine de la protéine. La diversité des chaînes d'oligosaccharide liées à l'asparagine résulte des modifications de la structure de précurseur unique ayant lieu lors de transit par l'appareil de Golgi. Ce type d'oligosaccharide est le plus courant au niveau des glycoprotéines.
- Les oligosaccharides O-liés : ils sont liés au groupement OH d'une sérine ou d'une thréonine ou d'une hydrolysine. Ce deuxième type est le plus souvent ajouté dans l'appareil de Golgi.



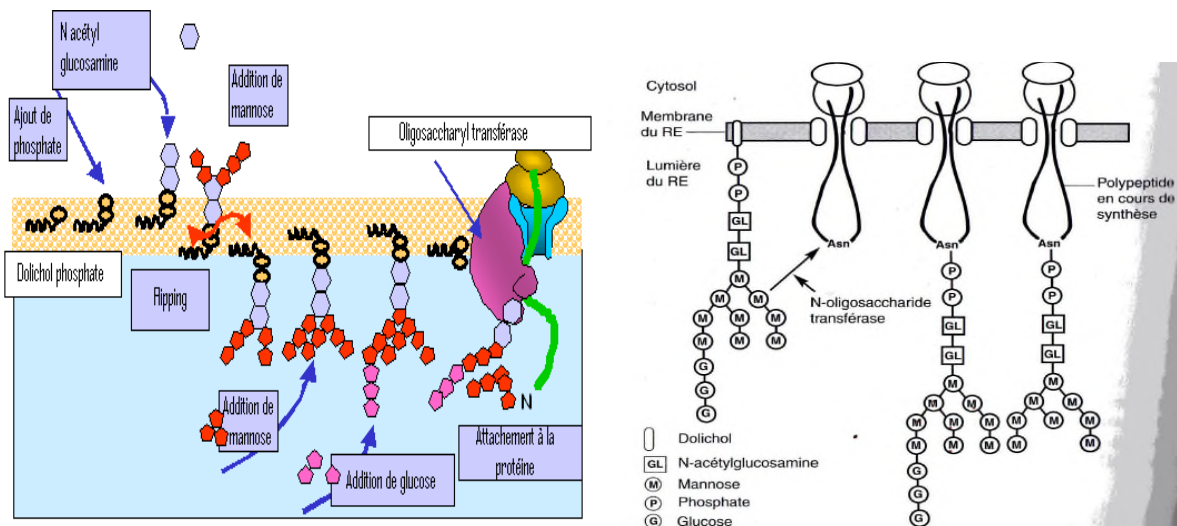
Glycosylation des protéines

⚡ Mécanisme

Il semble que l'oligosaccharide soit ajouté à la chaîne polypeptidique en élongation sur la face interne de REG. Ce transfert est catalysé par une glycosyl transférase, enzyme membranaire dont le site actif est exposé sur la face luminale.

L'oligosaccharide ne peut être transféré sur l'asparagine que s'il est sur la face luminale de RE sous une forme activée. Son activation a lieu par fixation de l'oligosaccharide à une molécule donneuse par une liaison de haute énergie. L'oligosaccharide est fixé par un pont **pyrophosphate dolichol**, les oses sont activés par association avec des nucléotides.

Après l'ajout d'un phosphate sur le dolicholphosphate de la membrane, sont fixés : N-acétylglucosamine et 5 mannoses. Ce précurseur est alors transféré dans le feuillet interne de la membrane par flipping. Ajout de mannose et de glucose. Le transfert de la structure d'hydrate de carbone est catalysé par une enzyme (OST).



Mécanisme de la glycosylation.

Remarque 1

Le dolichol est un acide gras synthétisé dans le cytoplasme. Il s'insère dans la membrane du RE sur lequel vont se greffer une arborisation de 14 résidus sucrés : 2 Nacétylglucosamines, 9 mannoses et 3 glucoses. Le polysaccharide est transféré par une glucosyl transférase sur l'acide aminé asparagine de la chaîne polypeptidique.

Remarque 2

Les ponts disulfures formés entre deux cystéines sont l'une des principales forces stabilisant la structure tertiaire des protéines. On observe généralement les ponts disulfures dans les protéines de sécrétion et les protéines membranaires. On les trouve rarement dans les protéines cytosoliques.

Dans les cellules eucaryotes les ponts disulfures se forment dans la lumière de REG à mesure que le polypeptide est synthétisé.

Remarque 3

Beaucoup de protéines membranaires et de sécrétion sont des oligomères. Ces protéines s'assemblent dans le REG à partir de chaînes indépendantes au départ. Les chaînes polypeptidiques ne reployées correctement ne peuvent quitter le REG.

c) Le contrôle de qualité

Chaque protéine transférée dans le REG doit être pliée. **Plusieurs types de protéines** dans le RE aident le pliage des protéines natives.

Le contrôle de qualité est le processus qui contrôle dans le RE les protéines de sécrétions et membranaires nouvellement synthétisées et les empêchent d'être transférées au Golgi avant qu'elles ne soient correctement pliées et assemblées (des protéines mal pliées peuvent avoir des effets néfastes sur la cellule).

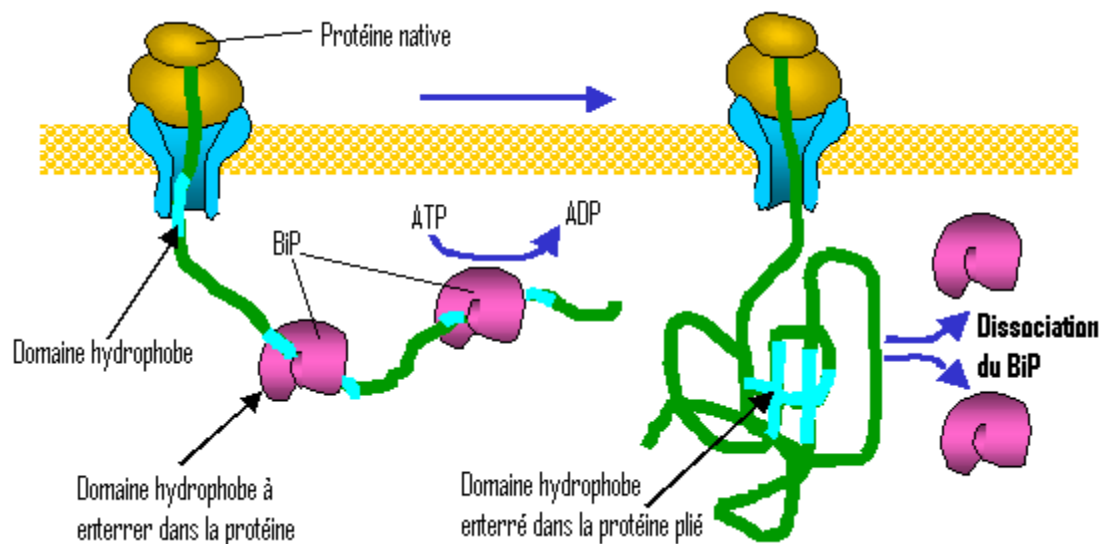
Grace aux molécules chaperonnes le RE reconnaît les protéines mal pliées et leur permet de se replier correctement. Les chaperons moléculaires :

→ Se lient aux protéines natives et les protège d'un mauvais pliage ou bien d'agrégation.

- Réarrangement des ponts disulfures des protéines natives.
- Aident à l'assemblage de protéines mutimériques.

Tant qu'une protéine est associée aux chaperons, elle ne peut pas sortir de RE et se déplacer vers le Golgi. Des interactions hydrophobes contrôlent le pliage des protéines. Les domaines hydrophobes d'une protéine ont tendance à s'associer entre eux plutôt que d'être exposés à leur environnement aqueux.

- BiP est le chaperon le mieux caractérisé (membre de famille des HSP70 (Heat Shock Protein)) et la protéine la plus abondante du RE.
- La présence d'un domaine hydrophobe exposé sur une protéine est le témoin que la protéine n'a pas encore fini de se plier.
- BiP se lie aux protéines natives grâce à ces domaines. Par cycles successifs de liaison et de détachement (contrôlée par l'hydrolyse d'ATP), BiP protège la protéine native de l'agrégation et lui donne des occasions multiples de réaliser sa conformation appropriée.
- Lorsque la protéine s'est pliée dans une structure compacte avec ses domaines hydrophobes enterrés, BiP se dissocie de la protéine.

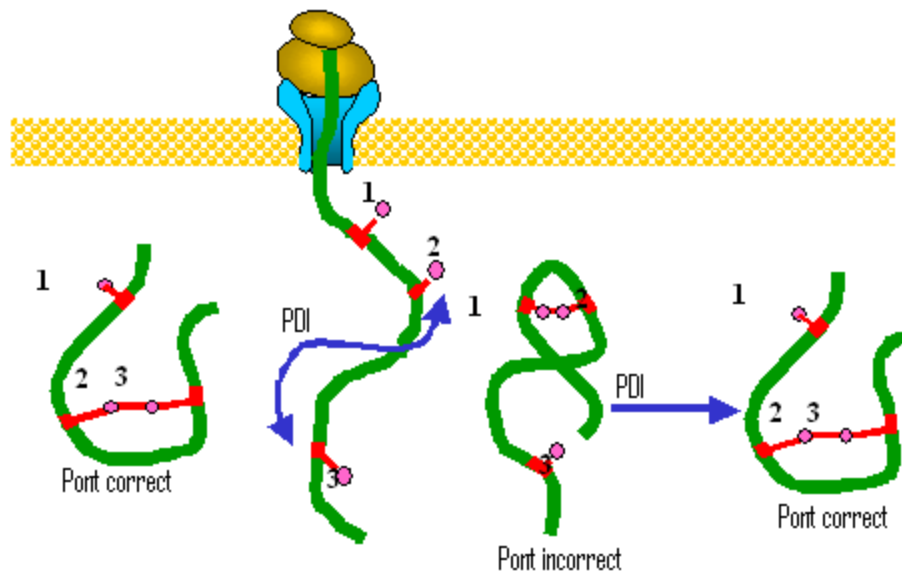


Repliment des protéines au niveau de la lumière du REG

✚ La protéine disulfure isomérase (PDI) assure la formation correcte des ponts disulfures.

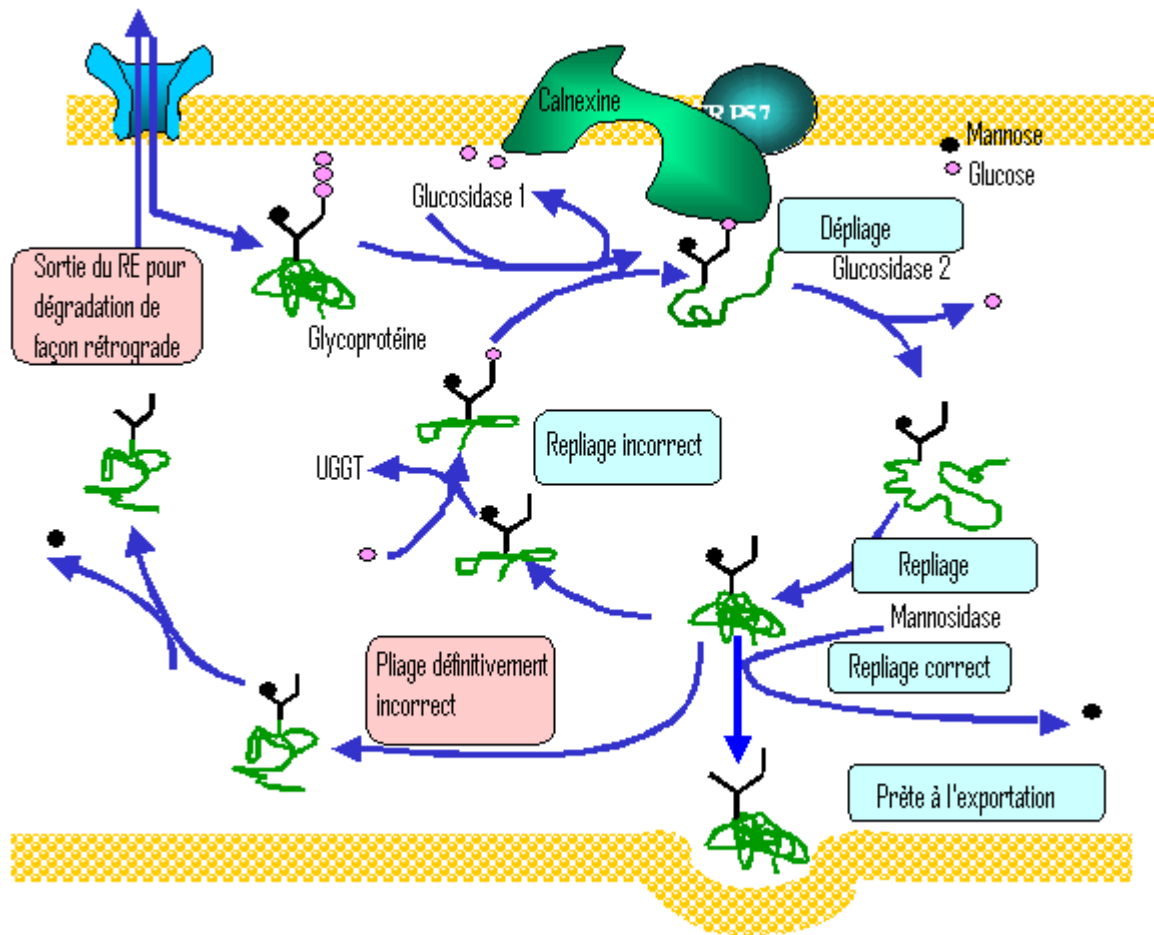
La PDI :

- Catalyse la formation des ponts disulfures entre les acides aminés cystéine de protéines natives.
- Assure le réarrangement de ponts disulfures qui ont été formés de façon incorrecte.



Formation des ponts disulfures corrects

- ✚ **Les lectines calnexines / calvéciculines** : ces lectines sont la calnexine attaché a la membrane et sont homologues soluble : la calvéciculine dans la lumière du RE. Les glycoprotéines s'associent à ces lectines dans la lumière du RE. Leur action dépend de la présence d'ions calcium dans le RE. Elles interviennent dans :
 - Modification spécifique des sucres ajoutés à la glycoprotéine lorsqu'elle est transférée dans le RE, 2 glucoses distaux sont enlevés par la glucosidase 1 laissant seulement le glucose proximal.
 - La calnexine se lie à la protéine la mettant en contact avec ERP57 (enzyme) qui catalyse la formation de ponts disulfures et permet à la protéine de se plier ou de se replier.
 - Le dernier glucose est enlevé de la protéine par la glucosidase II.
 - La protéine peut être transférée au Golgi.
 - Cependant si la protéine ne s'est pas pliée correctement après un seul cycle de calnexine, un glucose peut être ré-ajouté par une enzyme UGGT (UDP- glucose glycoprotein glucosyltransferase). Ceci permet à la protéine mal pliée de lier à nouveau à la calnexine et de répéter le processus.
 - Ce cycle peut se répéter plusieurs fois. L'UGGT joue un rôle critique dans ce cycle parce que c'est elle qui distingue les protéines correctement pliées de celles qui ne le sont pas.
 - Une protéine définitivement mal pliée quittera le RE par translocation rétrograde et le protéasome intervient dans sa dégradation (Dégradation Associé au RE (DARE)). Aucun protéasome n'a jamais été trouvé dans le RE.



Rôle des lectines calnexines / calvéciculines dans le repliement

L'assemblage des protéines en complexes multimériques est contrôlé dans le RE. Les types d'interaction qui contrôlent le pliage des protéines : ceux des processus d'oligomérisation. La machinerie du RE qui aide le pliage des protéines contrôle aussi l'assemblage en complexes multimériques. En absence d'assemblage, beaucoup de protéines sont conservées dans le RE et liées à des chaperons spécifiques. Il existe des formes plus spécifiques de contrôle de qualité. Les protéines peuvent passer d'un système de contrôle à un autre.

❖ Devenir des protéines synthétisées dans REG

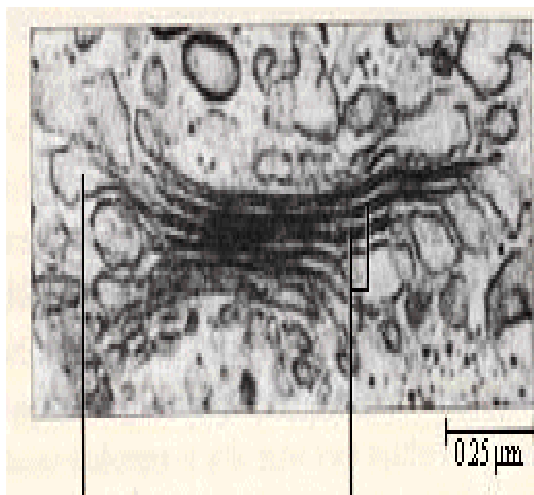
La plupart des protéines fabriquées dans le REG gagne le Golgi par l'intermédiaire de vésicules de transport qui bourgeonnent à partir de REG.

- Protéines solubles :
 - ▶ Sécrétées vers l'extérieur par exocytose.
 - ▶ Dirigées vers la lumière des lysosomes.
- Protéines transmembranaires
 - ▶ Membrane plasmique
 - ▶ Membrane des lysosomes
- D'autres protéines sont résidentes du RE
 - ▶ Séquence signal de rétention dans le RE (KDEL en Ct) reconnue par un récepteur spécifique de REG

IV. Le complexe golgien ou appareil de Golgi

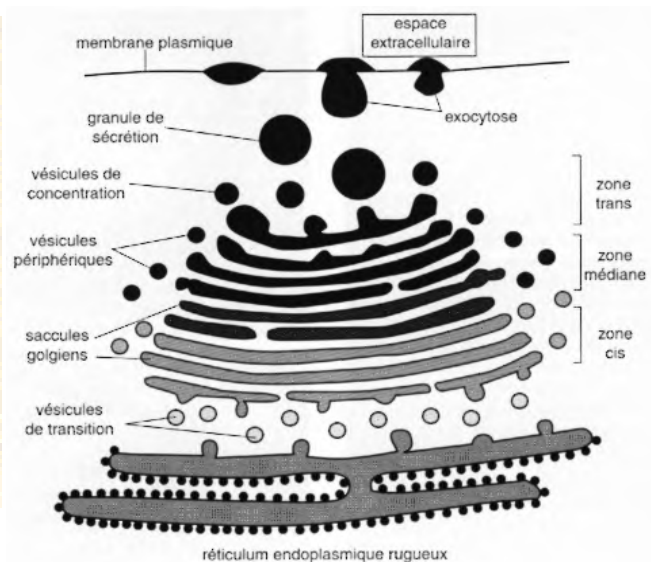
1. Introduction

C'est un ensemble morphologique et fonctionnel hautement spécifique décrit pour la première fois par **Camillo Golgi** en 1898. C'est une extension du réticulum endoplasmique et il fonctionne en étroite relation avec lui.



Vésicule de transfert

Espace interne



Aspect de l'appareil de Golgi

C'est un ensemble membranaire composé de sacs aplatis remplis de liquide appelés **dictyosomes**. Chaque dictyosome synthétise des saccules: des vésicules et des tubules. Le saccule est l'unité structurale élémentaire du dictyosome. Le dictyosome est formé par l'empilement des saccules (dictyosome : saccule relié entre eux par des tubules). Dans une cellule: plusieurs dictyosomes (de 3 à 10 selon l'activité de synthèse de la cellule) réunis par des tubules: cet ensemble forme l'appareil de Golgi. Il présente une plasticité morphologique.

2. Ultra structure d'un dictyosome

Dans la figure ci-dessous, la structure polarisée du **dictyosome Golgien** apparaît au travers de la distinction entre saccules cis, médium et trans qui n'ont ni la même forme, ni la même composition chimique.

Donc chaque dictyosome à deux faces :

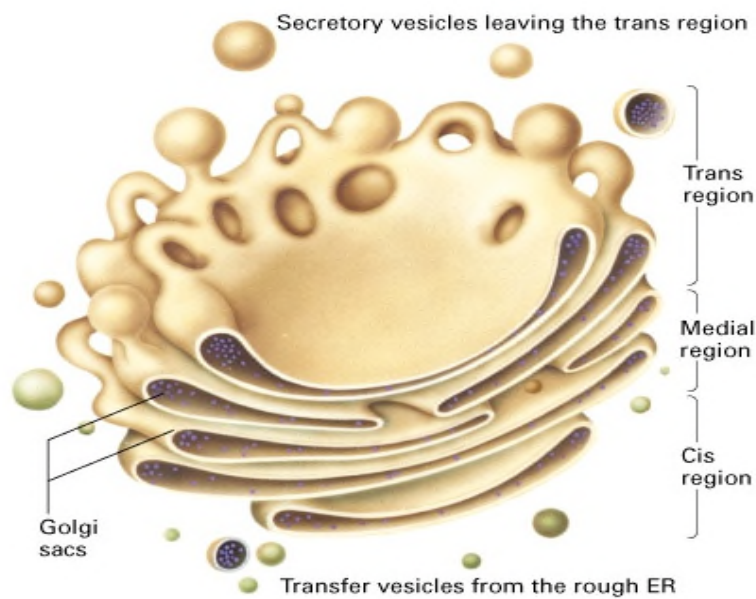
- Face « cis » : en relation avec le REG, convexe.
- Face « trans » : opposée, tournée vers la membrane plasmique, concave.

Chaque dictyosome est entouré de vésicule et assurent le transport du REG vers la face cis- la face trans - vers la membrane plasmique.

Les vésicules bourgeonnent à partir des saccules et sont entourées d'un manteau dont la nature dépend du type de vésicule.

Les vésicules périphériques permettent aux saccules de communiquer entre eux.

Les vésicules de transition assurent le passage entre le réticulum endoplasmique rugueux et l'appareil de Golgi.



- Chaque dictyosome est un empilement de sacs membraneux, aplatis et ronds (sacule).
- Dérive de la fusion des vésicules de transition venant de REG
- Émet diverses vésicules

Série de compartiments plats : Une face d'entrée (Cis) et une face de sortie (trans), qui comprend une extension, véritable réseau de tubules: le réseau *trans*-Golgien (RTG). Chaque région contient différentes enzymes

Structure 3D de l'appareil de golgi

► **Le Cis Golgi (CGN)** : c'est la première citerne du Golgi elle est en interaction avec le RE. Elle est composée d'une seule citerne. Il sert à l'accueil des nouvelles molécules à modifier. Les régions cis contiennent:

- Le réseau cis golgien (RCG).
- Les saccules cis.
- Des vésicules bourgeonnent du REG et se dirigent vers le RCG.

Les vésicules sont tapissées d'un manteau de coatomère. Elles font la navette entre RER et RCG. Le RCG délivre ensuite les produits qu'il reçoit aux saccules cis par l'intermédiaire de vésicules tapissées.

► **Le Golgi médian** : il se trouve entre le Trans et le Cis Golgi. Il est composé d'un nombre variable de citernes. La région médiane contient :

Plusieurs saccules et des vésicules qui assurent la transformation de molécules de sécrétion et leur transport pour les amener vers les saccules trans.

► **Le Trans Golgi (TGN)** : c'est la plateforme de tri. Il est composé d'une seule citerne. La région trans :

Est occupée par un saccule concave tourné vers la membrane plasmique qui est en rapport avec le "réseau trans golgien"(RTG). Le saccule trans contient la nucléoside diphosphatase UDP (uridine diphosphate) qui devient UMP (uridine mono phosphate) + P.

Le RTG contient des phosphatases. Du RTG naissent des vésicules tapissées par 2 types de manteau :

- Soit un manteau de clathrine ayant 2 types de destination possible :
 - Soit ces vésicules fusionnent avec la membrane plasmique dans le cas de l'exocytose provoquée dans laquelle la membrane plasmique contient des molécules spécifiques de sécrétion contrôlée (exocytose).
 - Soit il y a fusion avec d'autres compartiments (vésicules de transport, endosomes, lysosomes).
- Autre coatomère: contient molécules non spécifique "en vrac" dans le cadre de l'exocytose constitutive.

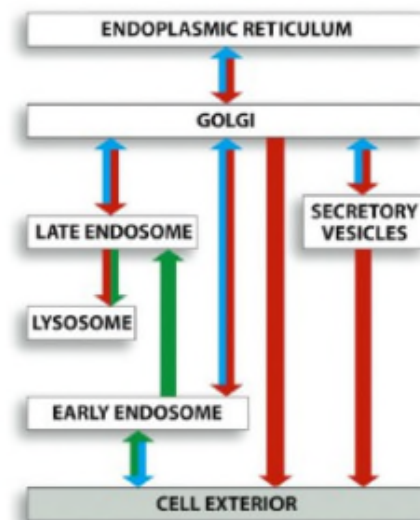
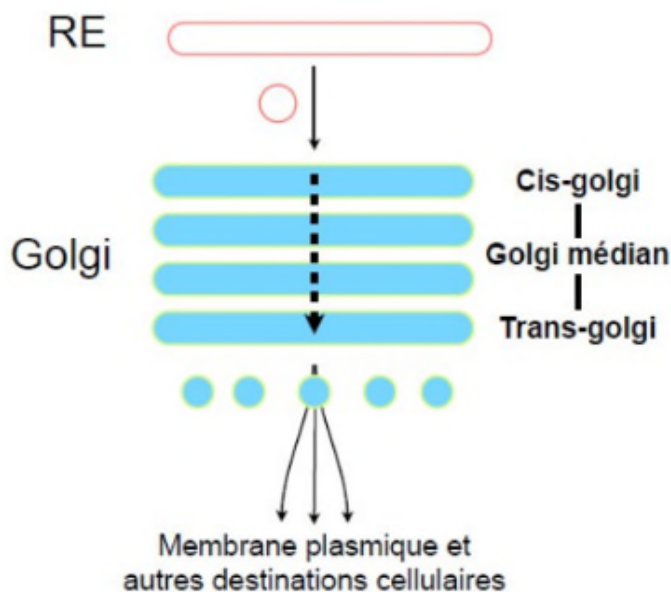


Figure 13-34 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Transport vésiculaire entre les différentes parties de l'appareil de Golgi.

3. Composition chimique des membranes

Au niveau de la face *cis*, elles ont une composition proche de celle des membranes de réticulum endoplasmique. Au niveau de la région médiane, on trouve 65% de protéines et 35% de lipides. Au niveau de région *trans* la composition chimique est proche de celle de la membrane plasmique.

Parmi les protéines des membranes golgiennes beaucoup sont des enzymes. La distribution de ces enzymes est asymétrique. En effet :

- ✓ Les phosphatases acide et alcaline, les peroxydases et la thiamine pyrophosphatase sont localisées sur la face *trans*.
- ✓ Les glycosyles transférase se retrouvent dans toutes les membranes de saccules. On retrouve des sulfotransférases dans les membranes des saccules *cis*.

Remarque

- Les membranes des saccules et vésicules golgiens sont des mosaïques fluides. Les sites catalytiques des enzymes golgiens sont situés de coté luminal.
- Les oligosaccharides associés aux lipides et aux protéines membranaires sont relativement peu développés et situés de coté luminal.

4. Rôles de l'appareil de Golgi

Il intervient dans :

- 1- **La glycosylation de certaines protéines** par modification des chaînes oligosaccharidiques comprenant d'une part une N-glycosylation et d'autre part une O-glycosylation de certaines protéines.
- 2- **Transfert des protéines du REG** vers les vésicules de sécrétion contenant des grains de sécrétion destinées à la membrane plasmique.
- 3- **Sulfatation** des glycolipides et synthèse des protéoglycannes et des glycolipides
- 4- **L'expédition des produits sécrétés :**
 - **Tri** des molécules synthétisées.
 - **Emballage** dans des vésicules de sécrétion (pour les produits destinés à la sécrétion).
 - **Ciblage** des produits élaborés (par marquage de la membrane des vésicules par des séquences d'adressage) afin qu'ils atteignent leur destination finale.
 - **Activation** de certaines protéines. Les protéines traversent le Golgi en 30 minutes cis→trans. Au cours de ce passage, la plupart d'entre elles subissent un remaniement de leur portion glucidique, de leurs ponts disulfures et quelquefois une protéolyse partielles.

1. Les glycosylations

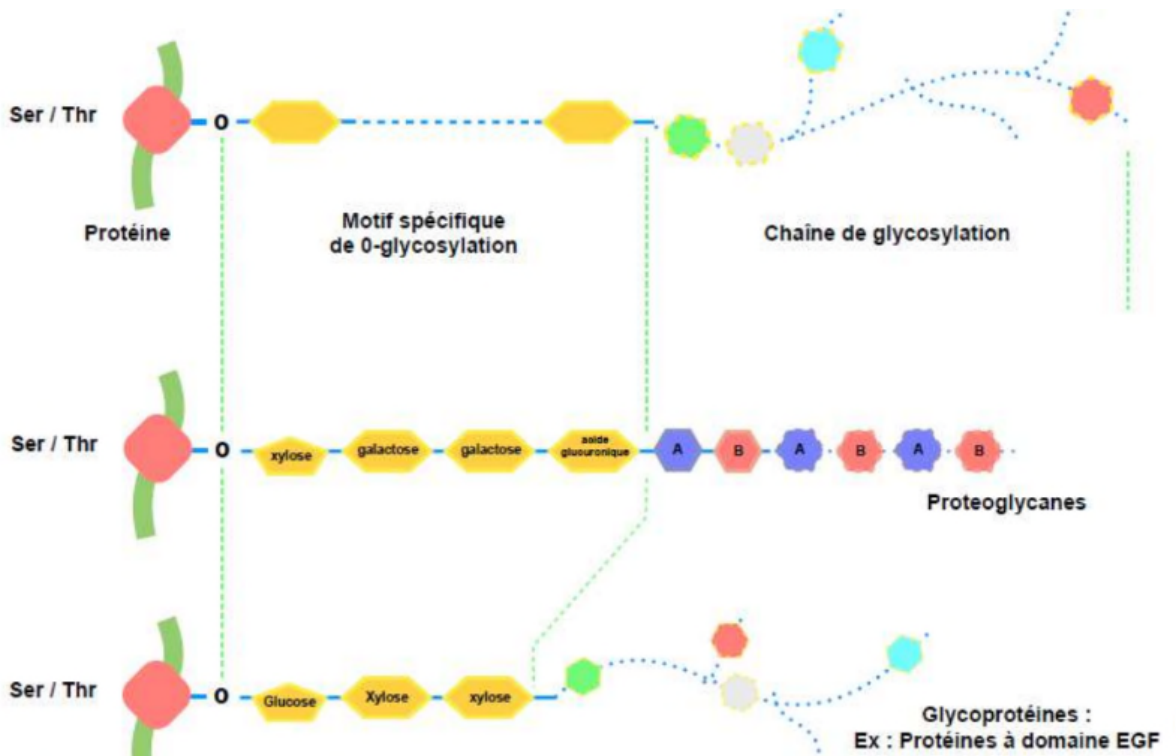
La glycosylation dans le Golgi est de trois types :

- ❖ O-glycosylation sur les protéines : on les retrouve sur les protéoglycannes.
- ❖ Modifications des motifs de la N-glycosylation.
- ❖ Glycosylation des lipides.

Les glycoprotéines sont des protéines solubles et le domaine luminal des protéines transmembranaires. La première étape de la glycosylation a lieu dans le REG où un précurseur est ajouté aux protéines. La majorité des différences dans la structure des oligosaccharides liés aux différentes protéines matures sont le résultat de modifications ultérieures ayant lieu lors de passage par l'appareil de Golgi.

- **Les oligosaccharides O-liés**

Cette glycosylation se fait sur un atome d'oxygène présent dans des sérines et des thréonines. O-glycosylation dans le Golgi donne naissance à des glycoprotéines (chaines pas très longue). Deuxième type de protéines avec de très longues chaînes non ramifiées de sucres : protéoglycanes (exportés à la surface des cellules et constituent le cell coat).



Types d'oligosaccharides O-liés

Il y a des **glycosyltransférases** qui sont chargées d'ajouter des sucres sur ses acides aminés formant des chaînes ramifiées ou non.

La O-glycosylation peut être de deux types :

- ❖ Soit la chaîne est ramifiée.
- ❖ Soit la chaîne est linéaire.

Pour les glycoprotéines les chaînes sont ramifiées. Alors que pour les protéoglycanes (qui sont constitués de glycosaminoglycanes (GAG) les chaînes de sucres sont linéaires.

Remarque :

- Ce qui oriente vers des chaînes ramifiées ou non : il y a des motifs spécifiques (3 à 4 sucres) présents sur la protéine ils permettent de guider pour avoir une chaîne ramifiée ou linéaire.
- Ajout de 1 à 4 sucres de manière séquentielle. Ces sucres constituent un motif pour orienter vers la synthèse d'un protéoglycane ou vers une glycoprotéine. Pour les glycoprotéines le motif est un enchaînement de 3 sucres. Alors que pour les protéoglycanes c'est un motif à sucres.

Pour les **protéoglycanes** les ajouts de sucres se fait par des **molécules disaccharidiques**. Les sucres sont liés par des ponts. Le motif de base est donc un **disaccharide**. Mais il n'y a pas que 2 sucres sur la chaîne : la chaîne est constituée d'un ensemble de deux sucres qui se

succèdent. Alors que pour **les glycoprotéines** la constitution de la chaîne se fait par ajout de **monosaccharide**.

Protéoglycanes → Disaccharide = on ajoute les sucres sous forme de dimères.
 Glycoprotéine → Monosaccharide.

La spécificité de chacun de ces motifs est liée à de très nombreuses glycosyltransférases différentes, chacune étant chargée d'ajouter tel ou tel sucre.

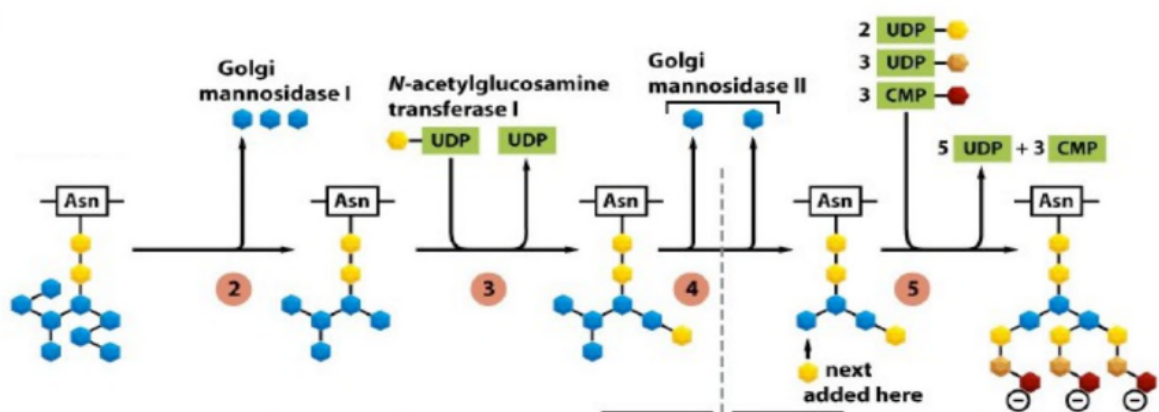
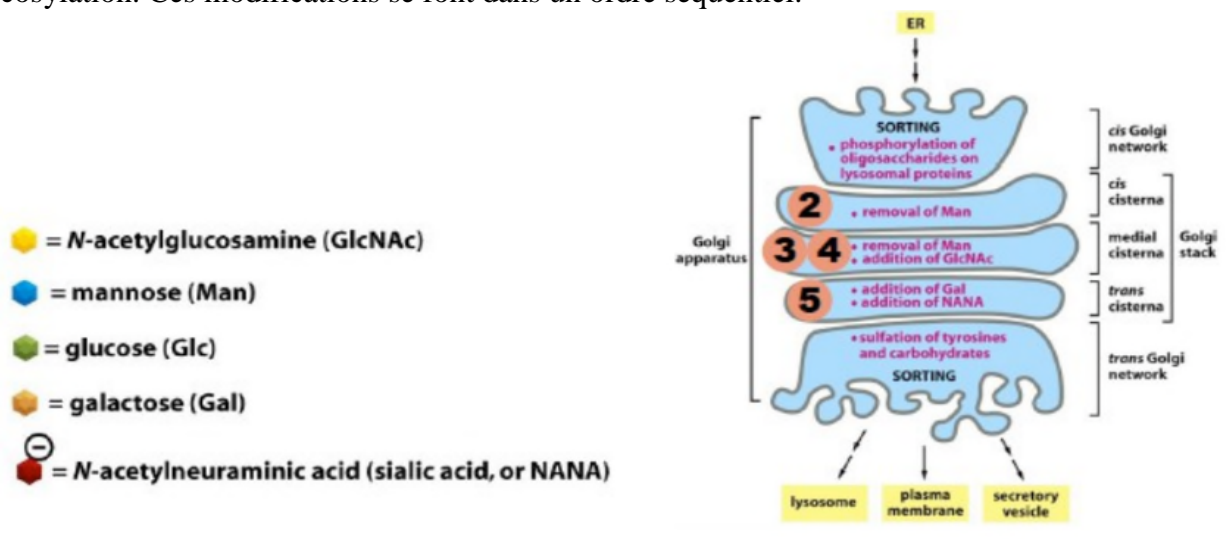
Remarque :

- Les glycosyltransférases qui sont des protéines intégrées des membranes golgiennes dont le site actif est de côté luminal.
- L'addition de NANA, qui est l'état final, s'effectue dans la région *trans*.
- Les sucres O-liés sont le plus souvent ajoutés dans les saccules golgiens quelques minutes avant d'atteindre la surface cellulaire.

• **Modifications de la N-glycosylation**

Les modifications dans le Golgi permettent l'élongation et la terminaison des chaînes de N-glycosylation. Ces modifications se font dans un ordre séquentiel.

Les modifications dans le Golgi permettent l'élongation et la terminaison des chaînes de N-glycosylation. Ces modifications se font dans un ordre séquentiel.



Modifications de la N-glycosylation

Dans un premier temps (2 sur le schéma) il y a action d'une Golgi mannosidase I qui enlève des résidus mannose.

Dans un deuxième temps (3 sur le schéma) il y a transfert d'une **molécule de N-acétylglucosamine** grâce à la **N-acétylglucosamine transférase I**. C'est le signal d'intervention de la Golgi mannosidase II.

Puis il y a une **mannosidase II** qui intervient (4 sur le schéma). Elle enlève encore des résidus mannose. Ensuite il y a ajout d'autres molécules de **N-acétylglucosamine**.

Enfin il y a ajout de **galactose** sur ces molécules de **N-acétylglucosamine**. Et sur les galactoses il y a transfert de molécules **d'acide sialique ou NANA**.

Ainsi, dans le Golgi la chaîne de sucres subie :

- ❖ Départ de mannose
- ❖ Un transfert de N-acétylglucosamine
- ❖ Un deuxième départ de mannose
- ❖ Un deuxième transfert de N-acétylglucosamine
- ❖ L'ajout de molécule de galactose
- ❖ Un transfert de molécule NANA

La structure des oligosaccharides N-liés est variable d'une protéine à l'autre, ils peuvent être de type :

❖ **Complexe**

Les différences observées parmi les glycoprotéines complexes proviennent de nombre de branches (2 à 4) et de nombre de NANA.

❖ **Type à mannose prédominant**

Constitué exclusivement de N-acétylglucosamine et de mannose. Les variantes se distinguent par le nombre de résidus mannose greffés à la N-acétylglucosamine.

Remarque 1

- On peut trouver sur la même protéine les deux types d'oligosaccharides.
- Tous les oligosaccharides N-liés sont issus d'un précurseur commun et la variété des structures matures résulte de modifications en série, notamment de retrait et de l'addition de résidus particuliers. Ces modifications ont lieu une fois le précurseur transféré sur la protéine. De nombreuses enzymes des compartiments golgiens participent à ce remaniement.
- La conformation d'une protéine détermine le type vers lequel va évoluer une chaîne d'oligosaccharide N-liée.
- Les différents types cellulaires contiennent leur équipement enzymatique spécifique. Une protéine donnée peut porter des oligosaccharides modifiés d'une façon différente selon l'espèce ou le type cellulaire qui l'a produit.

Remarque 2

Les membranes golgiennes renferment des perméases pour les dérivés nucléotidiques de glucides. Ils sont produits dans le cytosol à partir de nucléotide triphosphate et des sucres phosphorylés correspondants :

CMP-NANA

UDP-Galactose

UDP-GlcNac

GDP-Galactose

Le nucléotide débarrassé de son sucre perd un phosphate sous l'action d'une enzyme spécifique au Golgi : la nucléoside diphosphate.

- **La glycosylation des lipides**

Le Golgi a également un rôle de modification des lipides qui viennent du RE. A la sortie de l'appareil de Golgi. Les lipides obtiennent leur caractéristique de glycosylation que dans le Golgi (alors qu'ils sont pour la plupart des phospholipides synthétisés dans le RE). Il n'y a pas de glycosylation des lipides dans RE. Il y a donc beaucoup d'enzymes dans le Golgi et elles sont très spécifiques. Elle permet d'avoir des glycolipides.

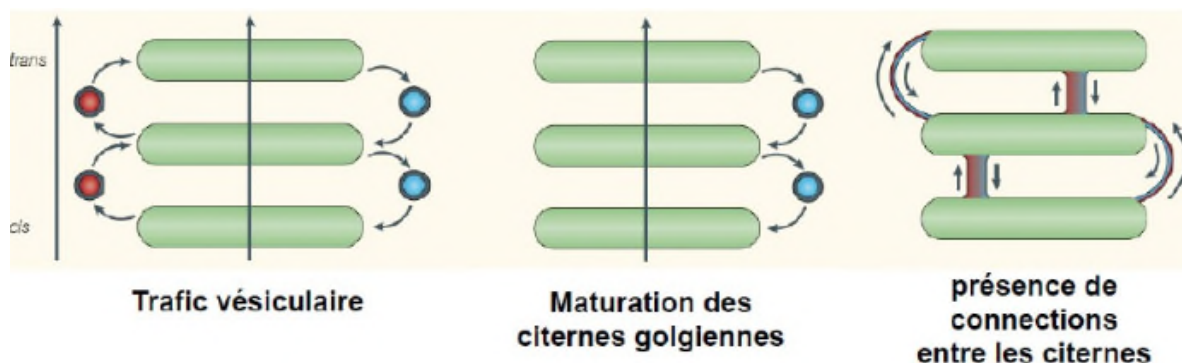
A lieu à partir d'une sphingosine, qui est un céramide. La formation de la sphingomyéline ou des glycolipides obéit au même mécanisme.

Dans le Golgi, le céramide peut donner une sphingomyéline ou il peut donner un glycolipide. Quand le céramide subit la voie de la sphingomyéline il y a transfert d'une phosphorylcholine. On obtient alors la molécule de sphingomyéline. Alors que pour les glycolipides il y a ajout de chaînes oligosaccharidique sur le céramide.

2-Tri et maturation des protéines au niveau de l'appareil de Golgi

La fonction principale de l'appareil de Golgi est de servir de lieu de transit et de réservoir pour les protéines et lipides fabriqués dans le réticulum endoplasmique. Cet appareil fait partie du réseau de membranes internes que les cellules eucaryotes ont mis en place pour effectuer le transport des macromolécules.

On ne sait pas encore très bien comment fonctionne le Golgi il y a 3 hypothèses :

**Implication de l'appareil de Golgi dans le transfert des protéines.**

- * **Maturation des citernes golgiennes**

Il y a une maturation des citernes. Une citerne est formée au Cis puis elle progresse dans le Golgi pour devenir le trans Golgi, les protéines restent toujours dans la même citerne. Il y aura un trafic vésiculaire pour recycler les composants spécifiques du Golgi (les enzymes...).

- * **Présence de connexions entre les citernes**

Il y a des tubes de communications entre les citernes de l'appareil de Golgi.

2.1. Trafic vésiculaire

Les échanges qui se font de citernes en citernes se font uniquement par des vésicules. Le Golgi a un fonctionnement uniquement par trafic vésiculaire. Le nombre de citernes est constant et stable.

Les protéines membranaires et les protéines de sécrétion sont synthétisées au niveau de REG puis elles migrent vers l'appareil de Golgi emballées dans des vésicules. La cellule contient de nombreuses vésicules bordées de membrane qui bourgeonnent sur le RE et fusionnent avec l'appareil de Golgi. La maturation des protéines et la formation des vésicules de sécrétion a lieu dans l'appareil de Golgi. Il sélectionne les molécules constitutives des vésicules d'exocytose ou intracellulaires.

Comment les vésicules de transition sont-elles orientées vers les membranes de *Cis* Golgi ? Jusqu'à récemment, il a été admis que ce transport fait intervenir les vésicules recouvertes entourées de **clathrines**.

Comme la clathrine cette couche de protéines induit le bourgeonnement de vésicules sur la membrane de REG ou de saccules et contrôlera l'inclusion de certaines protéines dans ces vésicules. Ces vésicules recouvertes assurent le transport des produits de REG vers *cis* Golgi et de *cis* Golgi vers les différents compartiments golgiens.

Le ciblage des vésicules à leur compartiment

Les **protéines Rab** interviennent pour amener la vésicule au compartiment où elle doit aller. Les **protéines SNARE** assurent les mécanismes physiques permettant la fusion des membranes (celle de la vésicule et celle du compartiment cible).

► Les protéines rab

Elles font parties de la super famille Ras. Ce sont des protéines G monomériques. C'est-à-dire qu'elles sont capable de hydrolyser le GTP (Echange entre GTP et GDP : leur forme inactive est couplée au GDP).

L'échange GTP-GDP se fait grâce au GEF (Guanine Echange Factor), ancre lipidique démasquée lorsque Rab est couplé au GTP. Il en existe une soixantaine. Il y a une spécificité entre les Rab et le compartiment où est destinée la vésicule. Ainsi, on peut coupler des protéines Rab à une GFP on pourra ainsi marquer un organe particulier.

Il y a une liste des différentes protéines Rab détaillant avec quel compartiment la protéine permet l'apport de vésicules.

Par exemple

- Rab1 sert au trafic vésiculaire de l'appareil de Golgi vers le RE.
- Rab5c les vésicules sont à destinée des endosomes précoces ... etc.

Ce sont des protéines qui altèrent une complexation au GTP ou au GDP. Lorsque la protéine Rab est liée au GDP elle est inactivée, la protéine Rab se trouve alors dans le cytoplasme. Alors que lorsque la protéine est fixée à son GTP elle est active et se trouve à la membrane de la vésicule en formation.

Lors de la complexation au GTP, des motifs lipidiques qui sont normalement ancrés dans Rab se démasquent. Ce qui permet la formation d'une ancre lipidique. C'est cette ancre qui permet à Rab d'interagir avec la membrane du Golgi.

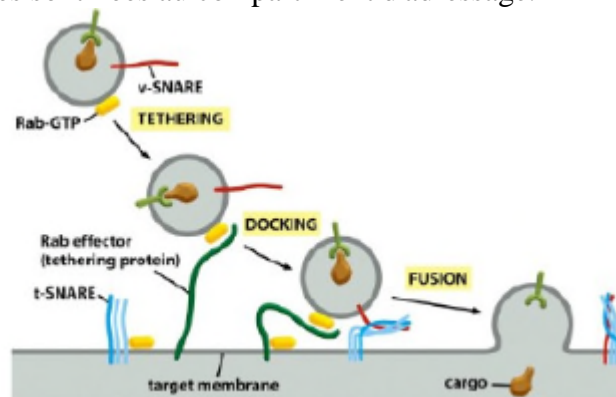
Suite à cet ancrage, il y a des protéines effectrices qui reconnaissent spécifiquement les protéines Rab. Ces protéines effectrices sont présentes à la surface du compartiment accepteur. Cette reconnaissance permet de rapprocher la vésicule au compartiment.

Dans un 2^{ème} temps, les protéines **SNAREs** (Soluble N-éthylmaleimide-sensitive-factor Attachment **protein** REceptor) permettent la fusion de la vésicule avec le compartiment accepteur.

► Les Protéines SNAREs

Il y a deux types de SNAREs :

- * v-SNAREs : elles sont présentes sur la vésicule.
- * t-SNAREs : elles sont liées au compartiment d'adressage.

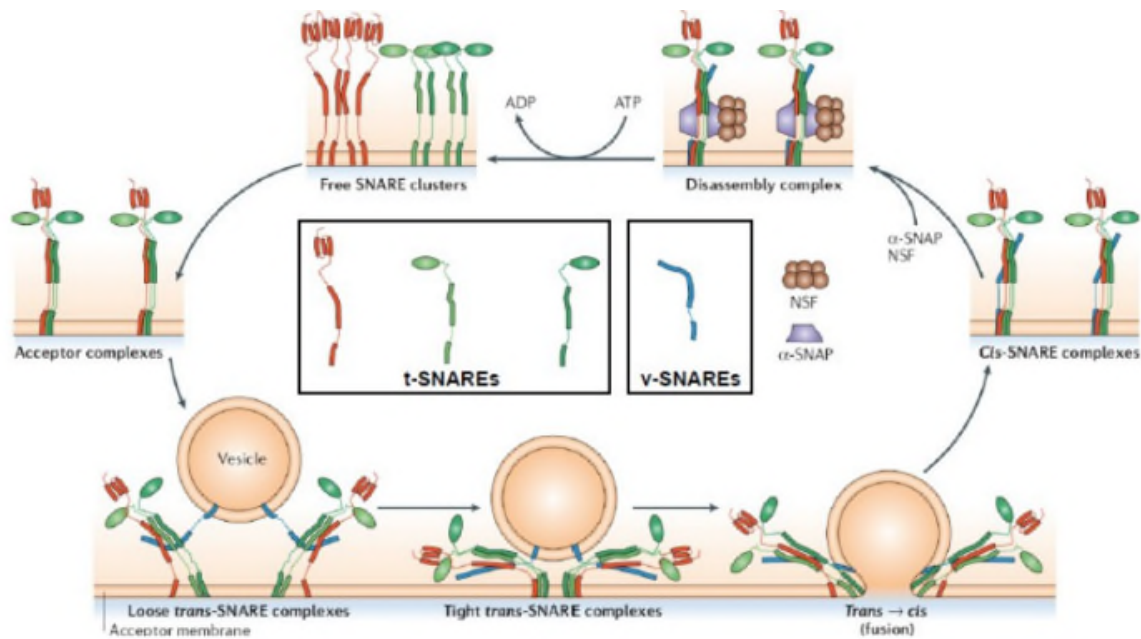


La fusion des membranes par les protéines SNARE

Ces protéines ont soit des séquences transmembranaires soit elles ont des motifs lipidiques. Ces séquences ou ces motifs permettent l'ancrage des SNAREs soit dans la membrane de la vésicule soit dans la membrane du compartiment accepteur. C'est cette interaction entre t-SNARE et v-SNARE qui induit le rapprochement final de la vésicule au compartiment.

❖ Le mécanisme

Les protéines t-SNAREs sont libres dans la membrane du compartiment accepteur. Elles vont se regrouper, s'associer pour former des complexes. Ces complexes vont permettre la reconnaissance de la vésicule. En effet, les t-SNAREs vont reconnaître les v-SNAREs présentes sur la vésicule. Grâce aux v-SNAREs et aux t-SNAREs il y a rapprochement de la vésicule vers le compartiment accepteur. Le rapprochement fait intervenir des règles physico-chimiques : il faut chasser l'eau entre les deux membranes pour que ça permette le rapprochement suffisant pour pouvoir induire la fusion des deux membranes. Après la fusion, il y a des complexes t-SNARE et v-SNARE dans la membrane du compartiment. Ces complexes faut les dissocier ce qui est permis grâce à 2 types de protéines. Ce sont les protéines **NSF** (N-ethylmaleimide sensitive factor) et (alpha)-SNAP (soluble **NSF** attachment **protein**). Elles sont chargées via l'hydrolyse de l'ATP de restaurer le compartiment accepteur dans son état initial de façon à ce que d'autres mécanismes de fusion puissent se produire.



Rôle des protéines SNARE dans le transport vésiculaire.

Intérêt de l'adressage spécifique

Cet adressage spécifique est très important dans des cellules polarisées. Ces cellules se retrouvent dans les épithéliums. Le pôle apical a une composition membranaire bien différente du pôle basolatéral. Il est donc important que le renouvellement des membranes se fasse de façon spécifique. Certaines vésicules sont adressées spécifiquement au pôle apical alors que d'autres sont à destinées au pôle basolatéral.

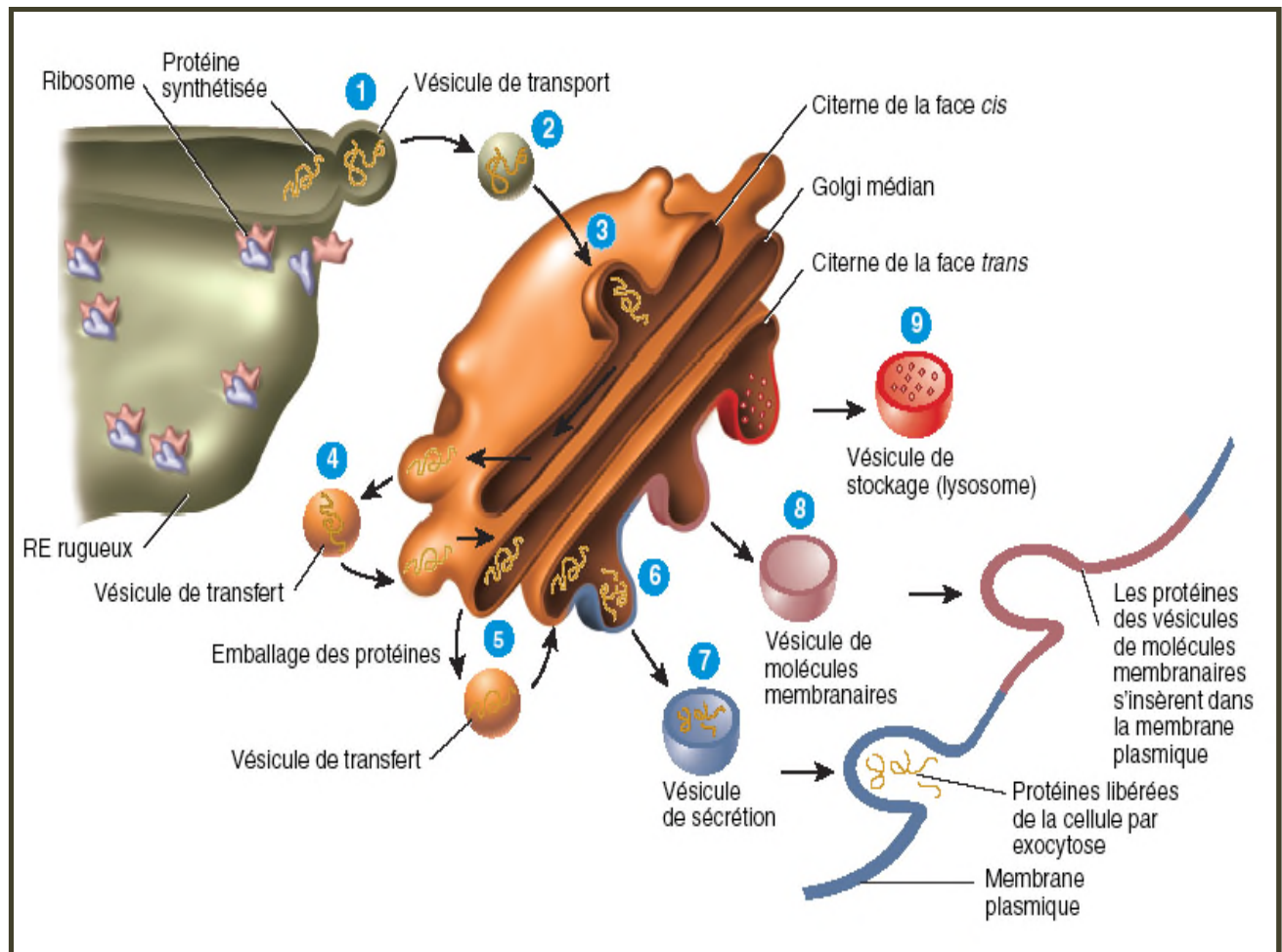


Schéma illustrant la formation, emballage et sécrétion des protéines.

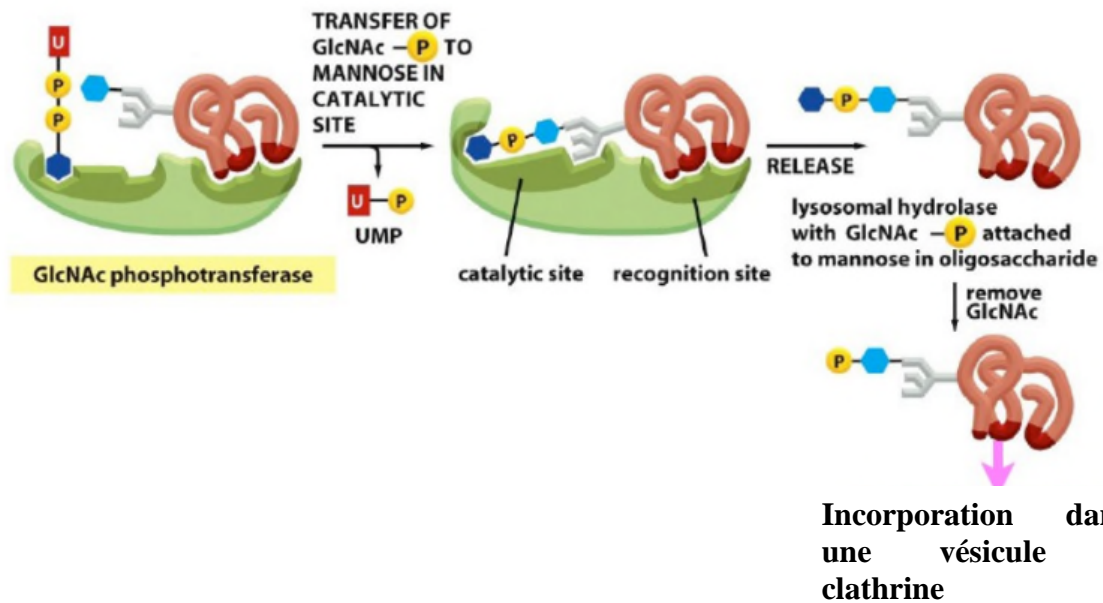
2.2. Synthèse et tri des enzymes lysosomales

Les enzymes lysosomales sont synthétisés dans le REG où elles reçoivent un oligosaccharide N-lié. Au niveau de *cis* Golgi il y a phosphorylation d'un ou plusieurs mannoses de l'oligosaccharide. Ce mannose phosphorylé sert de signal pour diriger les enzymes vers le lysosome. Au niveau de RTG un récepteur mannose 6-phosphate fixe les enzymes lysosomales phosphorylés et les oriente vers le lysosome.

Donc, le motif d'exportation des hydrolases vers le lysosome est un **mannose 6-phosphate**.

Lorsqu'il est créé, il est reconnu par des récepteurs induisant la formation de la vésicule.

Les régions de RTG qui portent ces récepteurs bourgeonnent et forment des vésicules spécialisées qui forment ensuite des vésicules de tri CURL (pH acide=5). Les hydrolases sont fonctionnelles dans le Trans Golgi par des clivages protéolytiques avec des convertases. Le pH acide est aussi important pour libérer l'hydrolase de son récepteur.



Le motif d'exportation des hydrolases.

Le motif d'exportation est élaboré sur les motifs de N-glycosylation de l'hydrolase. C'est le repliement de la protéine qui permet de créer le motif. En effet, celui-ci se trouve à plusieurs endroits de la protéine et lorsque le repliement a été fait les "bouts" du motif ce sont rapprochés. C'est donc un motif discontinu tant que l'hydrolase n'est pas bien repliée.

La **N-acétylglucosamine phosphotransférase** est une enzyme qui reconnaît le motif de reconnaissance de l'hydrolase. Cette enzyme possède 2 sites de fixation :

- * Un pour l'hydrolase.
- * Un pour l'UDP N-acétylglucosamine.

Grâce à cette enzyme il y a un transfert d'un groupement phosphate sur le résidu mannose qui est sur la fraction core de l'hydrolase. Les étapes :

→Après l'accrochage de l'hydrolase et de l'UDP N-acétylglucosamine il y a transfert d'un groupement intermédiaire : c'est une molécule de N-acétylglucose phosphate.

→ Puis il y a décrochage de l'hydrolase. Grâce à une phosphoglucosidase elle perd son résidu glucose pour exposer le motif mannose 6-phosphate. C'est ce motif qui permet l'exportation des hydrolases vers le lysosome.

Il se peut qu'il y ait plusieurs résidus mannose sur la même protéine.

Remarque 1

Les vacuoles des plantes et des levures ressemblent aux lysosomes, elles contiennent les enzymes hydrolytiques. Les précurseurs sont synthétisés au niveau de REG, transitent par le *trans* Golgi où ils sont distribués à des vésicules qui rejoignent les vacuoles. Dans ce cas l'aiguillage de ces enzymes vers la vacuole se fait par reconnaissance de la séquence ou de la conformation de propeptide qui est un tronçon de 50 à 100 acides aminés amputé de proenzyme au niveau de la vacuole.

Remarque 2

○ Le recyclage des récepteurs

Suite à l'exportation des hydrolases au lysosome grâce aux vésicules à clathérine il y a un recyclage des récepteurs. Il y a hydrolyse du motif phosphate. C'est pour empêcher que des hydrolases puissent être réimportées vers le Golgi.

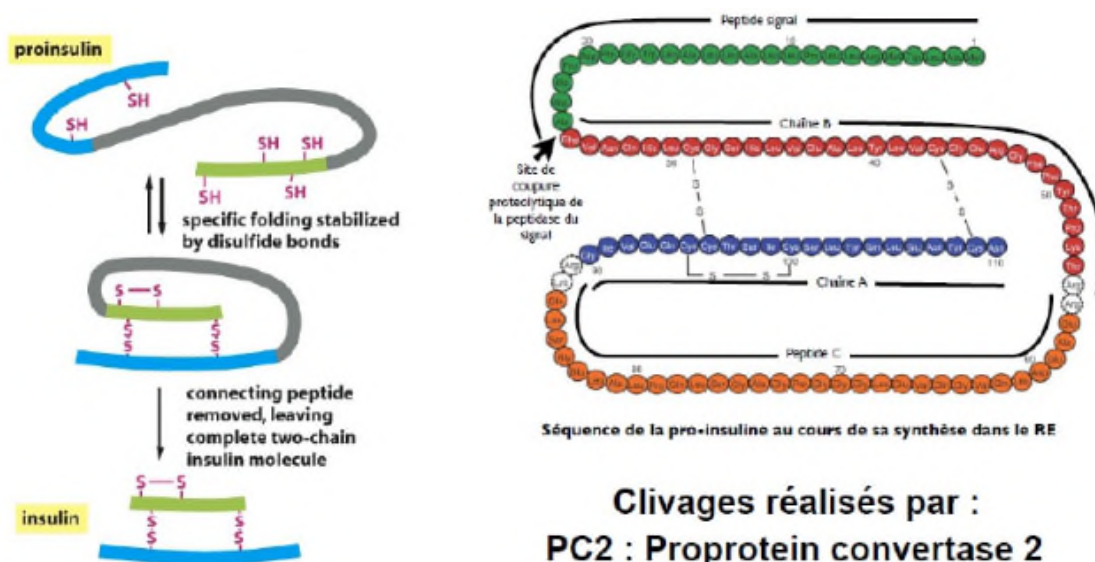
Perte du motif mannose-6-phosphate : les récepteurs recyclés sont vides.

2-3- Clivages protéolytiques des protéines de sécrétion et des protéines membranaires

Dans la plupart des cas les protéines de sécrétion et les protéines membranaires sont synthétisées sous forme de proprotéines. Exemple : albumine, insuline, glucagon. Les proprotéines ont une longueur plus importante que la protéine mature, active qui est produite par amputation d'un propeptide qui a lieu à une étape tardive de la maturation de la protéine. Les propeptidases sont dits télépeptides lorsqu'ils sont situés aux extrémités de la proprotéine.

Exemple : Modification de l'insuline

Une prohormone subit un clivage peptidique raccourcissant sa séquence peptidique, en la rendant fonctionnelle. C'est une maturation protéolytique : il y a destruction d'une partie de la protéine pour la rendre fonctionnelle.



Clivage protéolytique de proinsuline

L'insuline est une hormone hypoglycémisante synthétisée à partir d'un précurseur : la proinsuline. Cette proinsuline possède un peptide signal qui sera excisé. Puis il aura formation de 3 ponts disulfures assurant le repliement de la protéine (structure 3D). Ce précurseur sera exporté vers l'appareil de Golgi. Dans le Golgi il y a des convertases qui ont pour rôle de transformer la pro insuline en insuline.

Ce sont les proprotéines convertases 2 et 3 qui réalisent ces clivages dans le cas de l'insuline: elles vont venir couper la pro insuline pour enlever la partie centrale.

On voit l'importance du passage dans le RE pour mettre les ponts disulfure.

Remarque

Ce type de maturation n'existe pas que pour l'insuline. Certaines hydrolases qui vont être dirigées vers les lysosomes vont être activées pas clivage protéolytique.

3. Rôle de sécrétion de l'appareil de Golgi

Il y a 2 types de mécanismes :

- * transport constitutif : il a lieu tout au long de la vie de la cellule.
- * transport contrôlé : il ne se fait qu'à certains moments de la vie de la cellule et il faut qu'il y ait un signal qui induit cette sécrétion.

■ La sécrétion constitutive

Elle a pour but de renouveler la membrane plasmique. La synthèse débute dans le RE. Les rafts lipidiques sont établis dans le Golgi.

- existe pour tous les types cellulaires ;
- se fait en permanence pendant toute la vie de la cellule ;
- permet le renouvellement des membranes ;
- compense les mécanismes d'endocytose ;
- est un mécanisme dépendant des vésicules COPI (COating Protein I) ou coatomères.

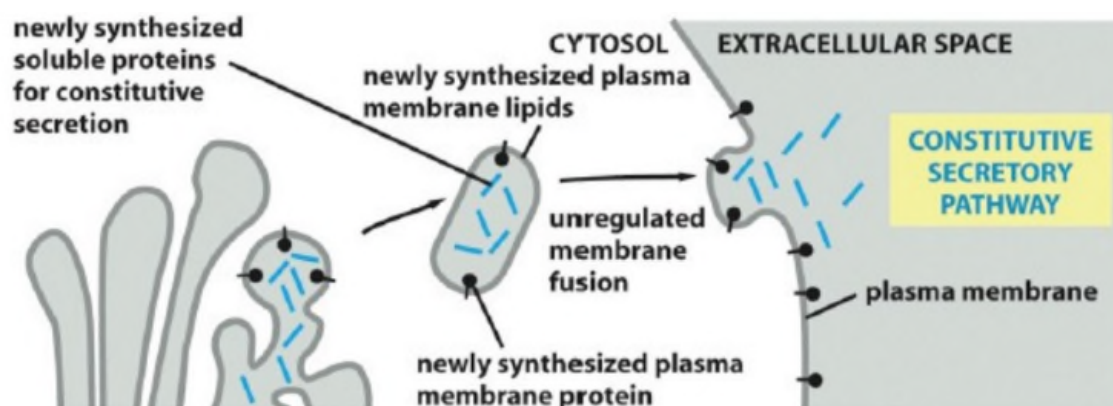
Au Trans Golgi il y a formation de vésicules COPI qui sont exportées à la membrane plasmique. Elles ont aussi pour objectif de libérer dans le milieu extracellulaire des protéines matricielles : le collagène

Ainsi les vésicules COPI qui font parties du transport constitutif permettent le renouvellement de la membrane plasmique et le renouvellement des protéines matricielles.

Ce transport est présent dans tous les types cellulaires. Ils sont là pour compenser les pertes de la membrane plasmique suite à l'endocytose. Les vésicules COPI ne sont pas une seule entité il y a plusieurs types de vésicules.

Ex des cellules polarisées :

La composition de la membrane plasmique au niveau basolatérale est différente de la composition de la membrane plasmique au pôle apical. Il y a donc un type de vésicule COPI par zone. Il y a une sélection des composants membranaires à exposer vers les différents pôles de la cellule. Ces vésicules doivent aller aux bonnes destinations. La cellule a mis en place des éléments de vérification.



Mécanisme de la sécrétion constitutive.

■ La sécrétion contrôlée

- existe surtout dans les cellules glandulaires ;
- se fait en réponse à un signal externe commandant l'exocytose ;

- est un mécanisme dépendant des vésicules à clathrine.

Elle est présente dans les cellules spécialisées comme par exemple pour les cellules glandulaires. C'est toujours un signal externe qui induit cette exocytose. Ce transport passe par l'utilisation des vésicules à clathrine.

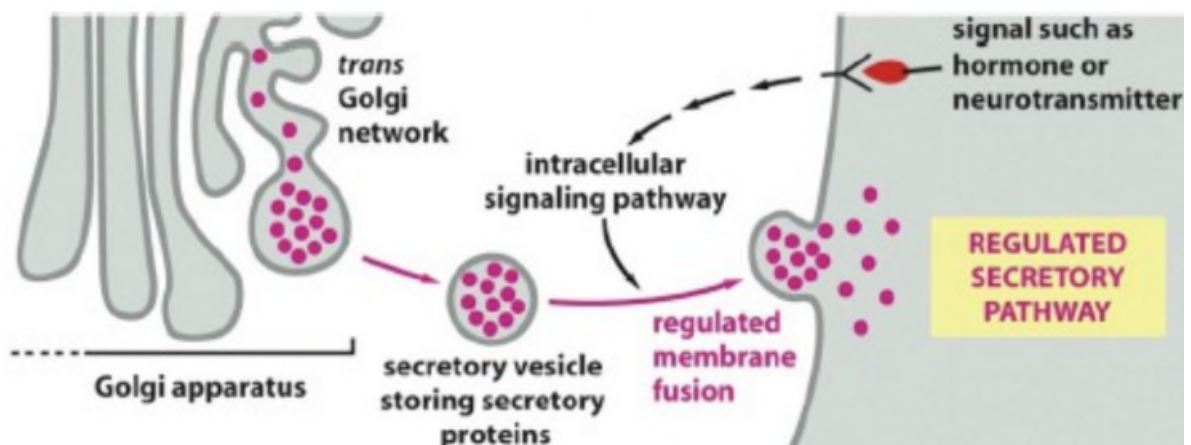
A partir du Trans Golgi recrutement du récepteur qui sélectionne ce qu'il y a à exporter. Puis il y a ajout de l'adaptateur, du manteau. Les vésicules alors formées sont vastes : ce sont des grosses vésicules, ce qui est à exporter y est peu concentré. Ce sont des vésicules immatures.

Après la formation de vésicules immatures, il y a recyclage des récepteurs, cela conduit à faire une mini vésicule à partir de la grosse vésicule.

Cette petite vésicule contient les récepteurs à recycler, mais également un peu du manteau de la vésicule et aussi du contenu de la vésicule immature (mais pas ce qui doit être exporté). Le reste de la vésicule a donc diminuer de volume et ce qui doit être exporté est plus concentré.

Au cours de ce recyclage des récepteurs on va aussi recycler de la membrane, ça aboutit à concentrer ce qui doit être sécrété. On obtient alors des grains de sécrétions (très noir, très dense aux électrons = concentration importante). Ce sont les vésicules matures.

De cette façon, la cellule s'économise.



Mécanisme de la sécrétion contrôlée.

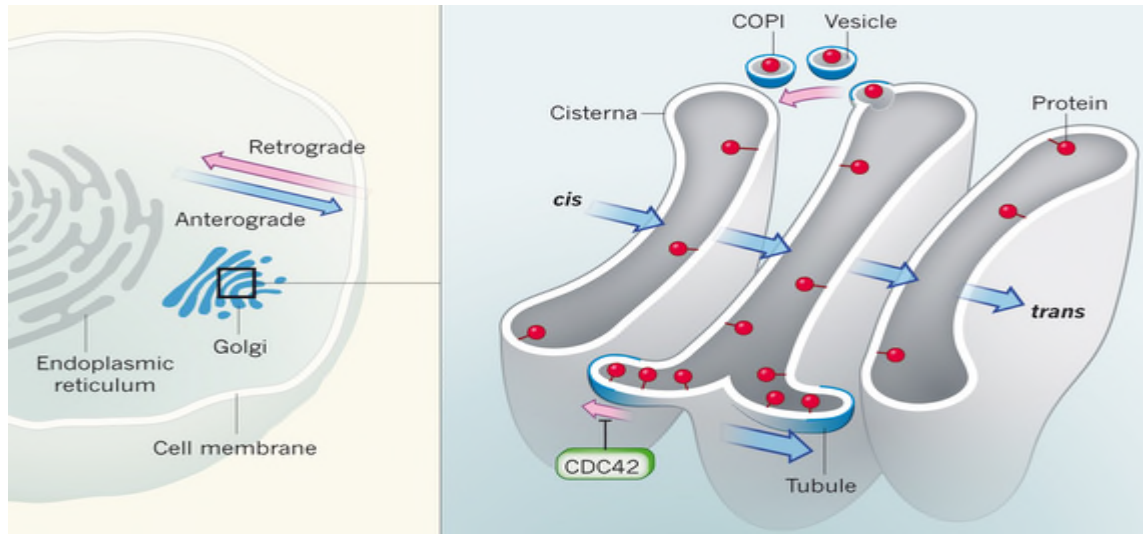
4. Transport des protéines au travers de l'appareil de Golgi

Les protéines peuvent être transportées de 3 façons à travers l'appareil de Golgi.

a. Les protéines traversent principalement l'appareil de Golgi dans la direction dite **antérograde** de la face appelée "**cis**" vers la face "**trans**" (maturation des citernes). Les protéines se déplacent donc de leur site de synthèse dans le réticulum endoplasmique vers la membrane cellulaire.

b. Les protéines peuvent se déplacer dans la direction opposée dite **rétrograde**. Ce transport est médié par des vésicules enrobées dans le complexe de protéines d'enveloppe I ("*COat Protein complex I*" - COPI).

c. Les protéines se déplacent dans des tubules dans lesquelles le complexe COPI se fixe aux protéines afin d'assurer un transport dans les deux directions.



Transport des protéines au travers de l'appareil de Golgi

La protéine **CDC42** est une petite GTPase qui contribue à polariser la cellule. CDC42 est en concurrence avec le complexe COPI pour le chargement de protéines dans les tubules pour le transport rétrograde (mais pas le transport antérograde).

5. Sulfatation

Concerne surtout :

- Les protéines sécrétées.
- Les chondroline sulfate (GAGs).

Le donneur de sulfate (SO_4) est le phospho-adénosine-phospho-sulfate (PAPS) synthétisé dans le cytosol et amener vers le Golgi par un transporteur.

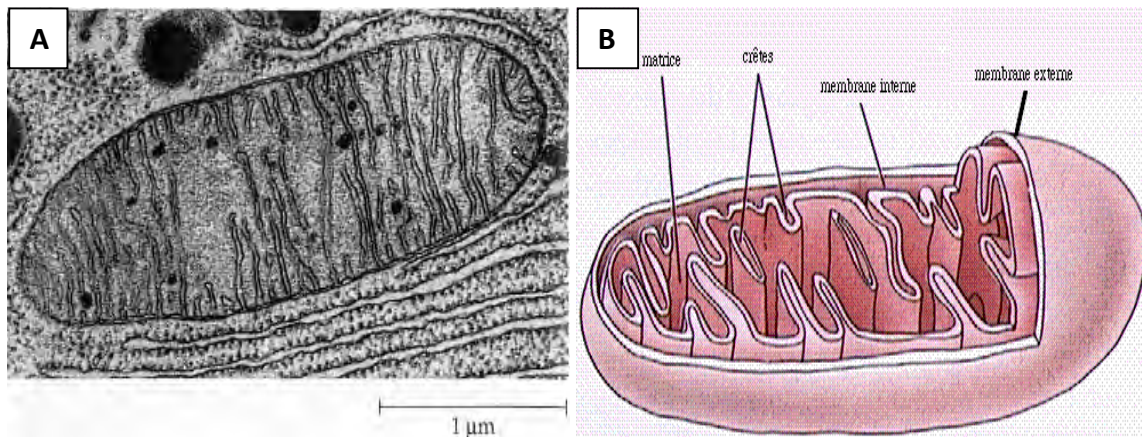
Ces modifications se déroulent de manière séquentielle dans les saccules :

- Cis : phosphorylation des mannoses.
- Médian : excision des mannoses, addition de sucres
- Trans : addition de galactose : O-glycosylation et sulfatation.

V. La mitochondrie

1. Introduction

Les mitochondries sont découvertes en 1890. Elles sont des organites intra-cellulaire, sphériques ou tubulaires à double membrane. Elles sont aussi des centrales énergétiques de la cellule : lieu de transformation de l'énergie nécessaire pour toutes les réactions cellulaires. Elles sont présentes dans toutes les cellules, mais leur nombre est variable en fonction des cellules et de leur activité (entre 10 et plusieurs milliers).



(A) Schéma montrant la structure tridimensionnelle d'une mitochondrie (B) photo de microscopie électronique d'une mitochondrie.

Le mot mitochondrie dérive du grec **mitos**, « filament », et **chondros**, « graine » en raison de l'aspect de cet organite au microscope optique (et électronique). Par exemple dans les cellules élaboratrices d'hormones stéroïdiennes (corticosurrénales et gonades) les mitochondries sont filamenteuses, alors que dans les hépatocytes (foie), elles sont granulaires. Les mitochondries ont un diamètre d'environ 1 µm.

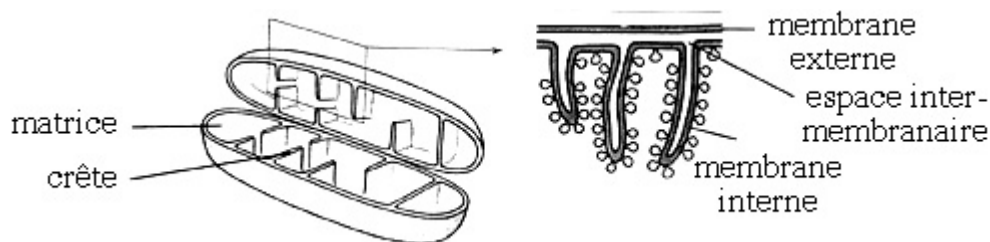
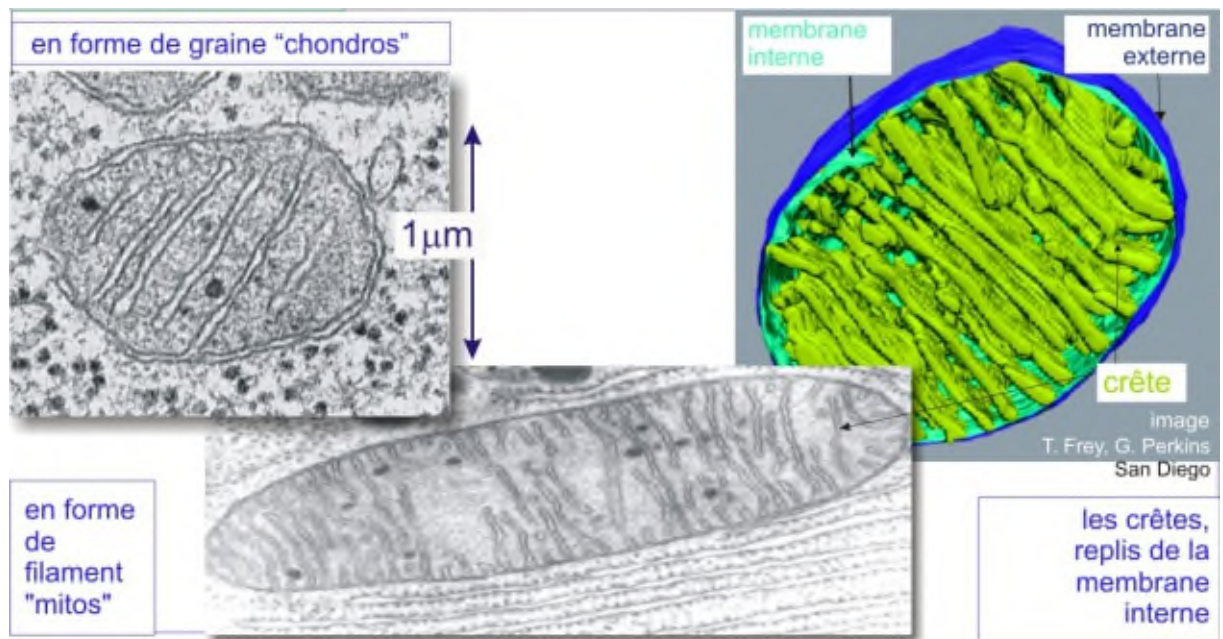


Schéma montrant la structure tridimensionnelle d'une mitochondrie.



Les différentes formes de la mitochondrie

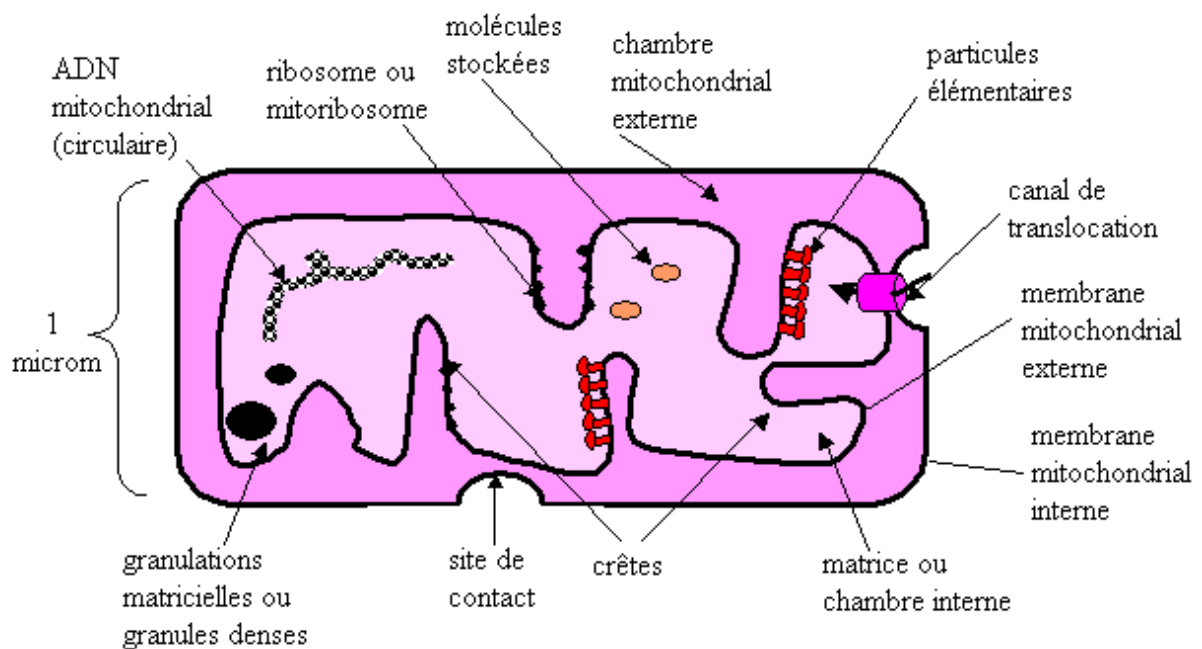
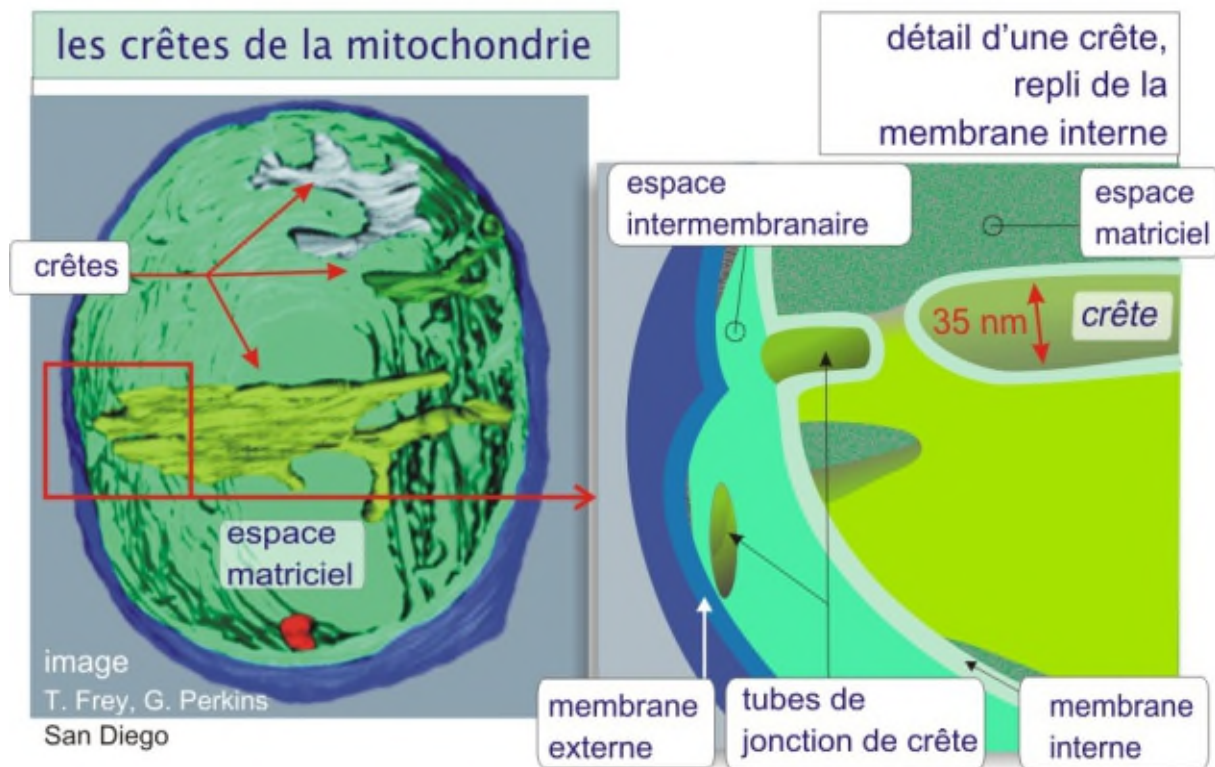


Schéma d'une mitochondrie mettant en évidence les chambres et protéines membranaires qui la composent.

2. Organisation de la mitochondrie

La mitochondrie est limitée par **une enveloppe** formée de **deux membranes** : membrane **externe** et membrane **interne**. Elles sont très différentes dans leur composition et leurs fonctions. La membrane interne délimite l'espace matriciel.



Organisation de la mitochondrie

La membrane externe

C'est une bicouche lipidique de 5 à 7 nm d'épaisseur. Composition proche de celle de la membrane plasmique avec 50-60% de protéines (protéines de transport mais également des enzymes et des récepteurs protéiques pour la reconnaissance et l'importation de protéines dans les mitochondries) et 50-40% de lipides (principalement phospholipides insaturés et un peu de cholestérol).

La membrane mitochondriale externe se caractérise par une forte perméabilité due à la présence de protéines à plusieurs domaines transmembranaires, **les porines** ". Chaque porine définit un canal aqueux traversant la bicouche lipidique et laissant passer toutes les molécules de masse moléculaire égale ou inférieure à 7 KDa.

Elle possède le **complexe TOM** (Translocase Outer Membrane) pour l'importation des protéines.

Remarque : La membrane externe est perméable et reliée au réticulum endoplasmique. On notera en particulier que la membrane externe est perméable aux protons.

La membrane interne

Grâce à ses **crêtes** (invaginations), incrémentant la surface totale de la membrane, la membrane interne est 4 ou 5 fois plus grande que la membrane externe.

C'est une bicouche lipidique de 5 à 6 nm d'épaisseur. Composition très différente de la membrane plasmique (80% de protéines et 20% de lipides). Elle est riche en cardiolipine (diphosphatidylglycérol). Elle contient tous les composants nécessaires pour le système de

transport d'électrons et pour la synthèse d'ATP. Elle possède aussi le **complexe TIM** (Translocase Inner Membrane) pour l'importation des protéines.

Remarque

La cardiolipine représente 18 à 20% des phospholipides de la membrane interne des mitochondries. C'est un lipide caractéristique des membranes qui développent un potentiel électrochimique via le transport des électrons pour la synthèse d'ATP.

La membrane interne est imperméable, d'où la présence de transporteurs souvent spécifiques qui permettent le passage de molécules, pyruvate, phosphate, ATP, ADP et navettes servent de transporteurs.

La double membrane donne lieu à deux compartiments, l'**espace intermembranaire** et la **matrice**. L'ADN mitochondrial est situé dans la matrice.

Espace intermembranaire : Epaisseur de 4 à 7 nm et présente un contenu très dense, enrichi en : protons (rôle dans la phosphorylation oxydative), cytochrome C (rôle dans l'apoptose), molécules de taille inférieure à 5-10 kda.

Dans la phase aqueuse (entre les deux membranes), il n'y a pas de réaction enzymatique.

Matrice mitochondriale

Dans la matrice se déroule la décarboxylation oxydative du pyruvate et le début du cycle de Krebs.

Contient entre autres :

- Mitoribosomes (ressemblant aux ribosomes bactériens).
- ADN circulaire et de ribose.
- ARNm et ARNt
- Systèmes enzymatiques (oxydation du pyruvate, oxydation des acides gras, cycle de Krebs...) pour la chaîne respiratoire, formation d'ATP, dégradation d'acides gras.

3. Ultrastructure de la mitochondrie

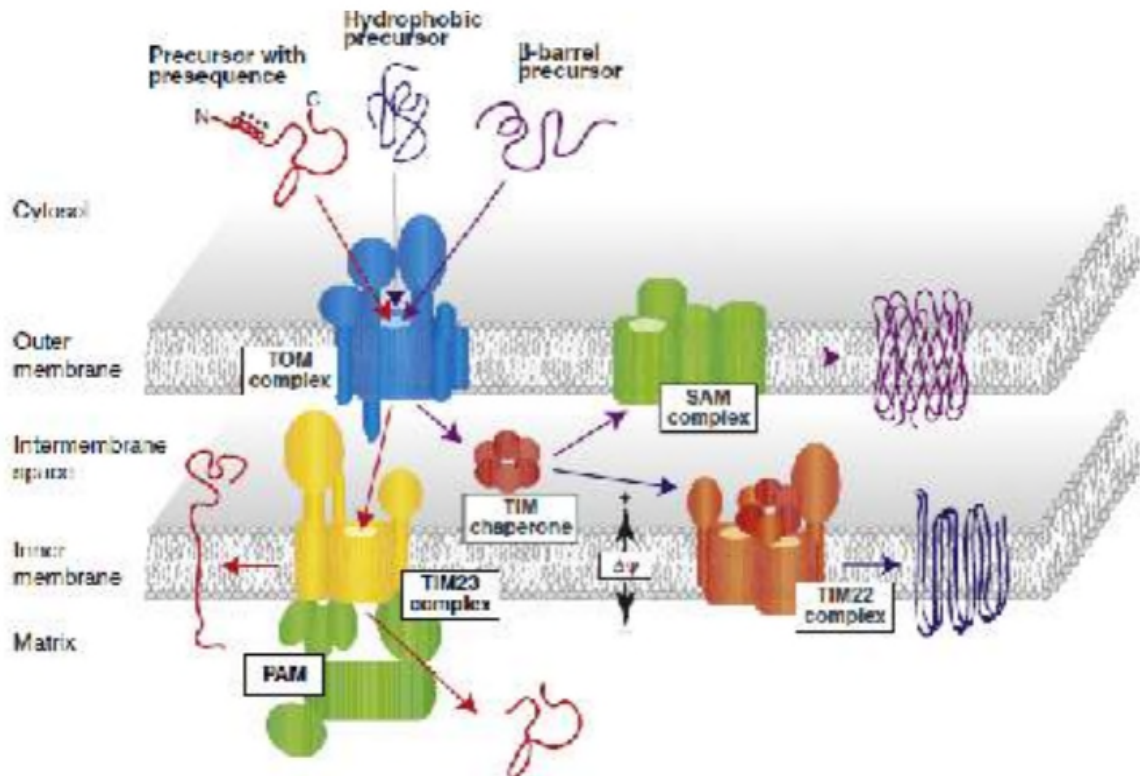
En étudiant le site de contacts OM-IM (**OM** : membrane externe, **IM** : membrane interne), on remarque un trafic entre les membranes et les espaces intermembranaires, matrice, cytosol, mais aussi un trafic entre les membranes elles mêmes. Structure très dynamique (fusion, fission, changement de la morphologie) en fonction de l'état métabolique.

4. Le génome mitochondrial

L'ADN mitochondrial ne code que pour 13 protéines ; le reste est importé de l'ADN nucléaire. Le génome mitochondrial (ADNmt) Le génome mitochondrial (ADNmt) est transmis uniquement par la mère

5. Importation des protéines mitochondriales de puis le cytosol

Les précurseurs des protéines mitochondriales sont synthétisés par les ribosomes cytosoliques puis pris en charge par des chaperonnes qui les conduisent vers le complexe TOM.



Dès son entrée dans la matrice, la protéine est prise en charge par des chaperonnes MT. Elles favorisent l'action d'une peptidase de la séquence d'adressage, qui est donc éliminée, et elles assistent aussi au repliement adéquat de la protéine à l'intérieur de la matrice.

TOM20 est le récepteur des précurseurs qui ont interagi avec les HSP70. TOM70 sert de récepteur d'importation pour les précurseurs de protéines à séquence signal interne d'importation.

TIM44 sert d'ancre membranaire réversible pour la liaison de mtHSP70 qui se lie à toute pré-protéine pendant l'import dans la matrice. Tim23 est associé à Tim17 et autres sous-unités du complexe.

A. Le complexe TIM et TOM

Toute protéine à destinée matricielle possède une séquence Nter chargée positivement. Elle reconnaît un récepteur d'un complexe TOM (trans outer membrane) de la MME. Les TOM sont souvent reliés à des TIM (trans inner membrane) au niveau de la MMI. Ces complexes forment chacun un canal permettant un passage entre entre cytosol et matrice mitochondriale.

Afin d'être transloqué, le polypeptide doit demeurer déployé, cette condition est satisfaite par des chaperonnes cytosoliques qui consomment de l'ATP.

La séquence d'adressage s'engage alors dans le canal et peut ainsi gagner la matrice. La force motrice qui permet l'entrée de la protéine dans la matrice et le gradient électrique qui existe de part et d'autre de la MMI : ce gradient attire la séquence d'adressage chargée positivement vers la matrice.

Des protéines entièrement transloquées peuvent être réinsérées dans la membrane interne par l'action du complexe Oxa1 qui est le même qui participe à l'insertion dans la IM des protéines mitochondriales synthétisées dans la matrice.

Le complexe TIM22 pour sa part permet l'insertion de protéines hydrophobes (avec séquences d'import internes) dans la IM.

B. Protéines de l'espace intermembranaire

Ces protéines ont des séquences internes d'adressage et sont prises en charge par le GIP. Elles peuvent avoir besoin de cofacteurs ou de formation de ponts disulfure, et pour cela interagissent avec des protéines spécifiques.

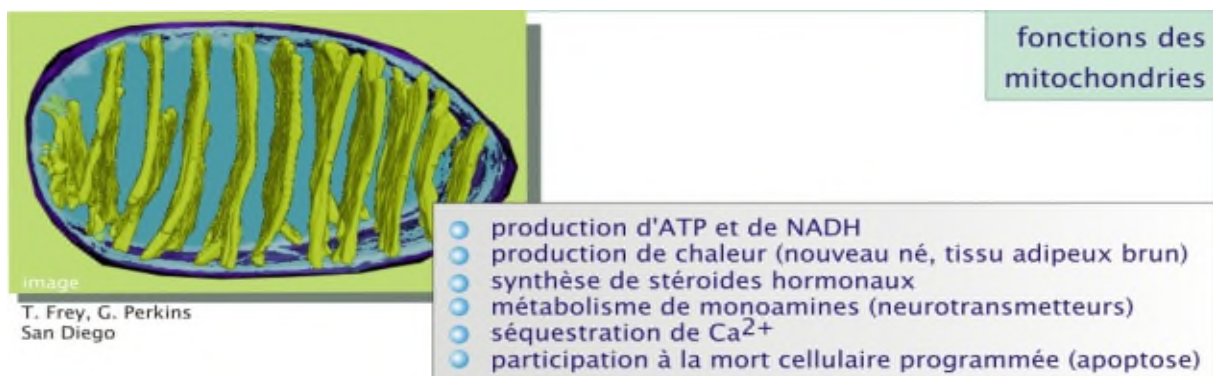
Mia40 est une des protéines qui permet la formation des ponts disulfures.

Certaines protéines n'utilisent pas TOM. Certaines protéines de la membrane externe, possédant un seul TM, n'utilisent pas TOM. Il pourrait y avoir une insertase qui reste à identifier, ou les protéines pourraient s'intégrer spontanément dans la membrane externe.

6. Fonction de la mitochondrie

Les mitochondries sont impliquées dans plusieurs fonctions :

- la production d'énergie,
- le stockage d'énergie (sous forme d'ATP),
- synthèse de stéroïdes hormonaux,
- turnover de monoamines (neurotransmetteurs),
- pompage et séquestration de Ca^{2+} ,
- participation à la mort cellulaire programmée (apoptose) par fuite de cytochrome C dans le cytoplasme,
- homéostasie de l'hémoglobine, des glucides et des lipides,
- thermogénèse,
- Production des DRO.



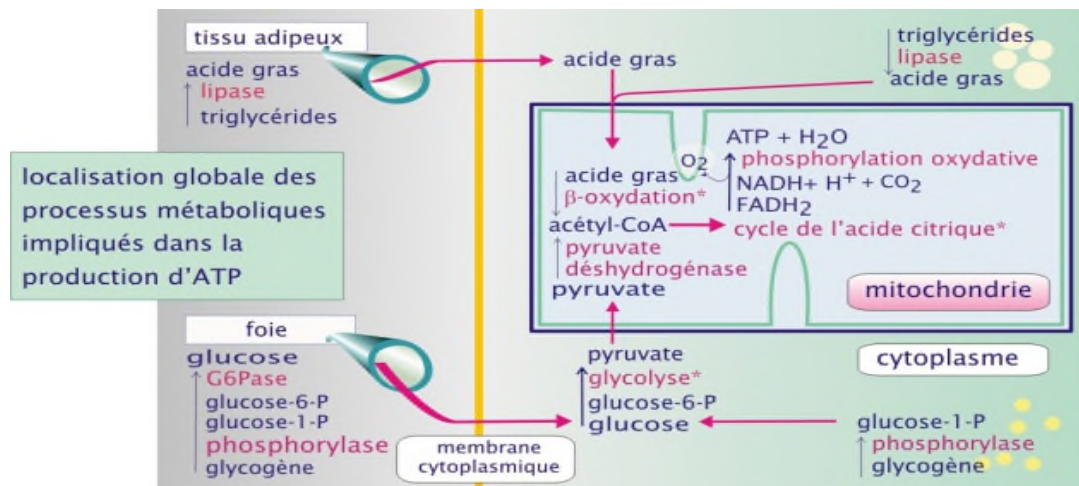
Les fonctions des mitochondries.

6.1. La phosphorylation oxydative

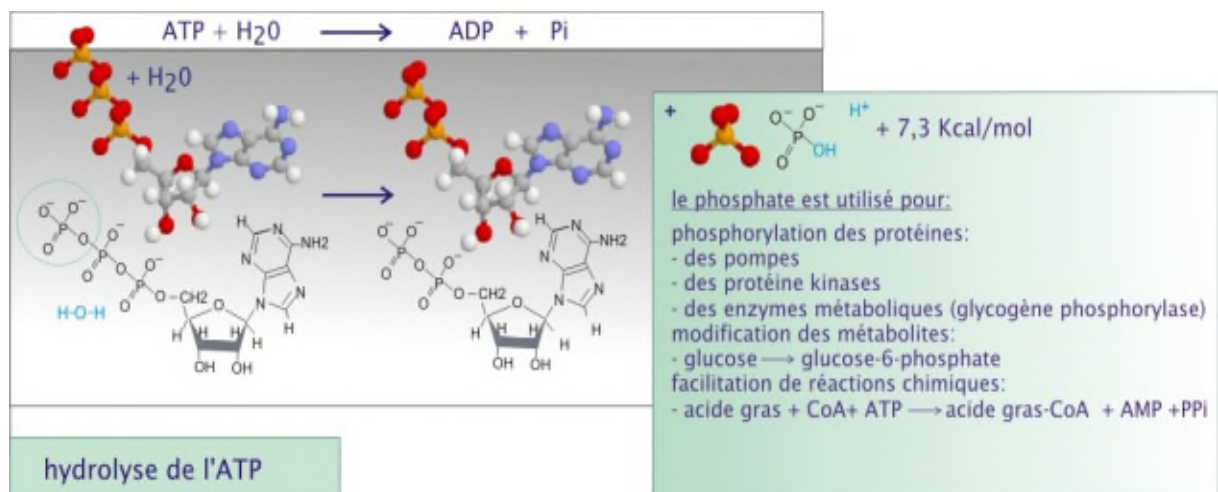
Localisation globale des processus impliqués dans la production d'ATP

En condition aérobie, le pyruvate issu de la **glycolyse** est oxydé dans la mitochondrie.

Les mitochondries constituent « la centrale énergétique » de la cellule. On peut également les considérer comme des organites dans lesquels l'énergie contenue dans les liaisons moléculaires des métabolites provenant des aliments ingérés (des glucides, des acides gras, des acides aminés et des nucléotides), est convertie en ATP.



Localisation globale des processus métaboliques impliqués dans la production d'ATP.



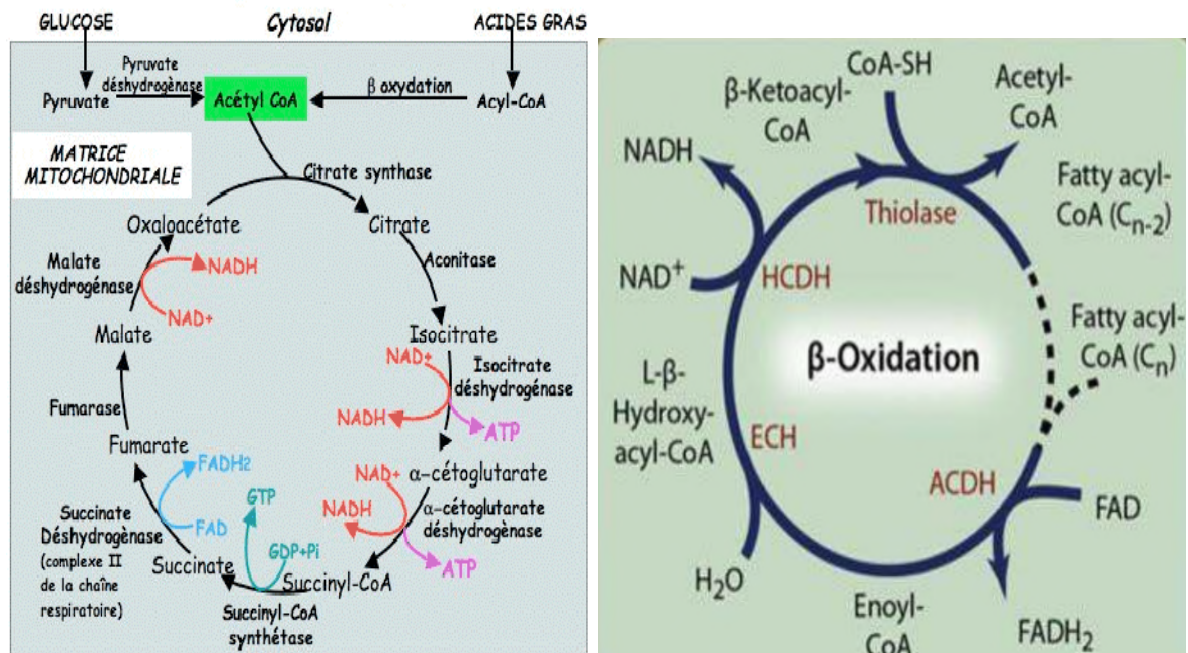
Hydrolyse de l'ATP en ADP et Pi.

❖ Glycolyse, β-oxydation et cycle de l'acide citrique

Dans le cytosol, le glucose entre dans la voie métabolique (glycolyse) qui consiste en une série de réactions qui convertissent une molécule de glucose en deux molécules de pyruvate avec production associée de 2 ATP et 2 NADH + H⁺. Le pyruvate est transporté à l'intérieur de la mitochondrie où il est ensuite transformé en **acétyl-CoA** par la pyruvate déshydrogénase.

Les acides gras sont importés dans la mitochondrie et y sont aussi convertis en **acétyl-CoA**.

L'acétyl-CoA entre ensuite dans une troisième voie métabolique, le cycle de l'acide citrique dans lequel il est déshydrogéné en fournissant du FADH_2 et $\text{NADH} + \text{H}^+$ et du CO_2 .



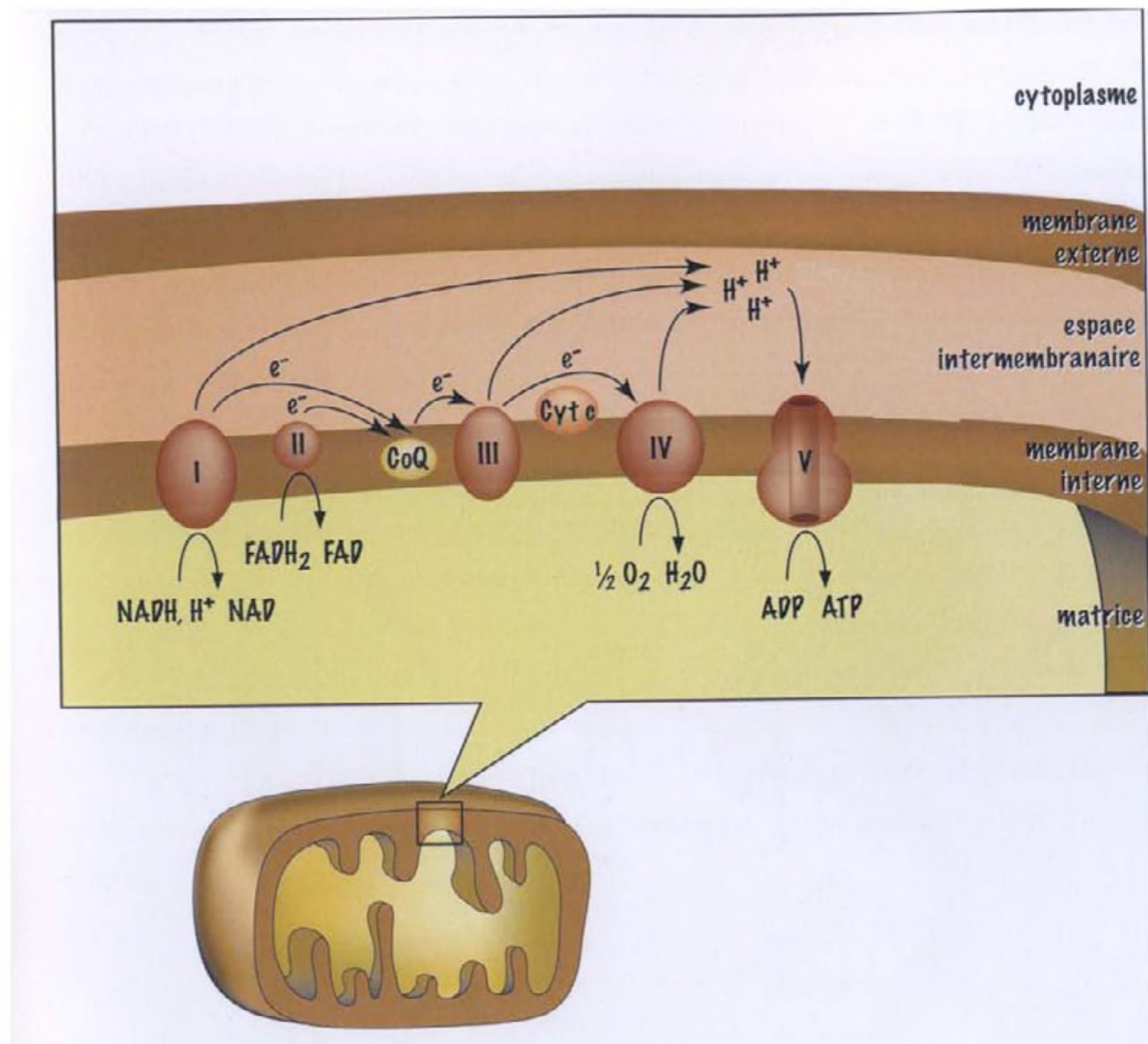
Le cycle de Krebs et la β -oxydation comme source de substrats pour la chaîne respiratoire.

▪ Phosphorylation oxydative liée à la chaîne de transport des électrons

La membrane interne de la mitochondrie est le lieu de la formation de l'ATP et du pouvoir réducteur. Ceux-ci sont synthétisés grâce aux processus énergétiques réalisés par des transporteurs de la chaîne oxydative. Les transferts d'électrons ont comme accepteur final l' O_2 . Ce transfert d'électrons est possible grâce à la différence de potentiel rédox. Si cette différence de potentiel est suffisamment grande, une phosphorylation oxydative permet alors la synthèse d'ATP.

Dans la mitochondrie, en présence d' O_2 et à l'équilibre, les transporteurs de l'extrémité la plus réductrice sont sous forme réduite, alors que ceux qui sont proches de l' O_2 sont sous forme oxydée.

A partir de la membrane de la mitochondrie, on isole surtout des complexes multi-enzymatiques.



Les différents complexes assurant la phosphorylation oxydative.

Les substrats NADH et FADH₂ fournissent des électrons au complexe I (NADH coenzyme Q réductase ou NADH déshydrogénase) et au complexe II (succinate coenzyme Q réductase ou succinate déhydrogénase) respectivement. Les électrons transitent via le coenzyme Q (ou ubiquinone) au complexe III (coenzyme Q cytochrome réductase) puis jusqu'au cytochrome c et au complexe IV (cytochrome oxydase). La cytochrome oxydase réduit complètement l'oxygène en eau. Le gradient de proton créé par les complexes I, III et IV est dissipé au niveau du complexe V (ATP synthase) pour la formation d'ATP.

Cette chaîne de transport d'électrons est constituée de quatre complexes I, II, III et IV auxquels s'ajoutent des transporteurs mobiles : le coenzyme Q (ubiquinone) et le cytochrome c.

Une grande partie de l'énergie produite dans les voies cataboliques se retrouve contenue dans le NADH et le FADH₂. Ces coenzymes réduits cèdent leurs électrons à la chaîne respiratoire qui, par une cascade de réactions d'oxydo-réduction, amène ces électrons jusqu'à l'accepteur final, l'oxygène moléculaire.

Au cours de ce transfert électronique, rendu possible du fait du potentiel redox croissant, certains complexes pompent les protons H⁺ de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire. Il y a alors formation d'un gradient de protons, gradient électro-chimique générant la différence de potentiel de la membrane interne.

Le retour des protons vers la matrice va se faire grâce au complexe V, l'ATP synthase en produisant de l'ATP. La respiration et la phosphorylation sont donc couplées via ce gradient de protons.

Les principaux acteurs de ce mécanisme sont la chaîne respiratoire et l'ATP synthase, toutes deux localisées dans la membrane interne Mitochondriale.

A. La chaîne respiratoire

Les hydrogènes (électrons plus protons) captés par le NAD^+ (qui devient le $\text{NADH} + \text{H}^+$), issus de la dégradation des molécules de glucose et d'acide gras sont transférés à l' O_2 grâce à une série d'évènements qui aboutit à la formation d' H_2O : la chaîne de transport des électrons.

Cette chaîne se déroule dans la membrane interne de la mitochondrie, surtout dans les crêtes, et elle fait intervenir plusieurs complexes enzymatiques, appelés : NADH-quinone oxydoréductase (complexe I), succinate-quinone oxydoréductase (complexe II), Quinol-cytochrome c oxydoréductase (complexe III ou complexe bc1) et Cytochrome C oxydase (complexe IV).

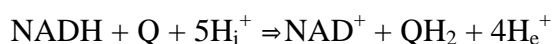
Elle contient également 1) l'**ubiquinone**, qui se trouve dans l'épaisseur de la membrane interne (molécule lipophile), qui transporte les électrons (et protons) du complexe II au complexe III, et 2) le **cytochrome c**, qui se trouve dans l'espace inter membranaire et qui établit une navette d'électrons entre complexes III et IV.

Les complexes enzymatiques intervenant dans la chaîne respiratoire.

	Fonction enzymatique	Poids moléculaire	Nombre de sous-unités
Complexe I	NADH-quinone oxydoréductase	800 kDa	25
Complexe II	Succinate-quinone oxydoréductase	140 kDa	4
Complexe III	Quinol-cytochrome c oxydase	c 250 kDa	9-10
Complexe IV	Cytochrome c oxydase	170 kDa	13
Complexe V	ATP synthase	380 kDa	12-14

◆ Le complexe I

Le NADH généré par le cycle de Krebs transfère des électrons au complexe I ou NADH déshydrogénase, qui les transmet aux quinones.



NAD = Nicotinamide Adénine Dinucléotide NADH : réduit NAD^+ : oxydé
 Q = ubiquinone oxydée QH_2 = ubiquinone réduite

Cette réaction s'accompagne d'un transfert de 4 protons de l'intérieur de la matrice (H_i^+) vers l'extérieur (H_e^+). Chez l'homme, le complexe I est composé d'une quarantaine de sous-unités dont une flavine mononucléotide, 7 à 8 centres Fer/Souffre et trois molécules de quinol liées.

La flavoprotéine contient une molécule FMN qui reçoit les électrons et les protons venant du NADH, H⁺.

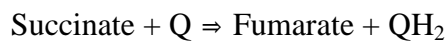
◆ Le complexe II

Le complexe II ou **succinate déshydrogénase** est composé de 4 protéines. Les deux plus grandes forment la portion périphérique du complexe et assurent la fonction de la succinate déshydrogénase dans le cycle de Krebs. Elles sont associées à la membrane par l'intermédiaire de deux autres protéines qui y sont insérées et qui lient le cytochrome b et l'ubiquinone.

Des co-facteurs et des centres Fer/Souffre s'ajoutent à cette base. Une flavine est liée à la plus grande protéine formant la flavoprotéine, elle-même intimement associée à une protéine contenant trois centres Fer-Souffre.

Chacun de ces centres a un potentiel redox spécifique qui permet à l'ensemble de transporter des électrons à travers la sous-unité, sans transfert de protons vers l'espace inter-membranaire.

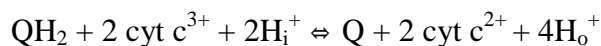
La réaction catalysée par ce complexe est :



Les électrons issus de l'oxydation du succinate en fumarate sont amenés à travers ce complexe à l'ubiquinone. Le complexe II lie donc directement la chaîne respiratoire au cycle de Krebs.

◆ Le complexe III

Le complexe III ou cytochrome c oxydoréductase catalyse la réaction suivante :

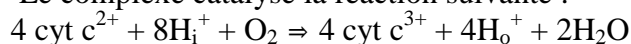


Comme dans le cas du complexe I, l'oxydation du substrat (QH₂) et le transfert d'électrons vers le transporteur (cyt c) sont couplés au transfert de protons à travers la membrane. Le complexe III est composé de 11 et 10 sous-unités protéiques insérées ou liées à la membrane interne mitochondriale chez les mammifères.

◆ Le complexe IV

Le complexe IV ou « cytochrome oxydase » est constitué de 13 sous unités chez les mammifères. Des centres contenant des ions métalliques (Fe, Cu, Mg et Zn) s'ajoutent à cette base protéique. Dans tous les organismes, les trois plus grandes sous unités I, II et III formant le coeur de l'enzyme.

Le complexe catalyse la réaction suivante :

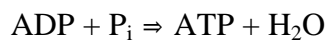


Le cytochrome c est une hème-protéine soluble qui va se déplacer sur la membrane interne (côté IMS) pour transporter les électrons au complexe IV. Les centres Fer/Cuivre sont utilisés pour réduire la molécule d'oxygène, l'accepteur terminal d'électrons, en 2 molécules d'eau. Aux protons nécessaires à la réaction s'ajoutent 4 protons eux aussi pompés dans la matrice par le complexe et libérés dans l'IMS.

B. L'ATP synthase (complexe V)

Le complexe V, ou ATP synthase, localisé dans la membrane interne mitochondriale est responsable de la phosphorylation de l'ADP en ATP. L'ATP synthase est une enzyme fonctionnellement réversible puisqu'elle est capable de synthétiser l'ATP en utilisant la force proto-motrice et d'hydrolyser l'ATP pour pomper les protons contre le gradient électrochimique. L'ATP synthase mitochondriale bovine est une protéine complexe constituée de 16 sous-unités différentes atteignant une masse totale supérieure à 500 kDa. Elle est composée de 2 domaines : le domaine membranaire F₀, qui est un canal à protons et le domaine catalytique F₁ attaché à la membrane interne grâce à F₀. Le domaine F₁, hydrophile comprend 5 polypeptides (sous-unités α , β , δ , γ , ϵ). Le domaine F₀ est composé de 3 sous-unités a, b et c. Les sous-unités a, b, δ , α et β constituent le stator, les sous-unités c, γ et ϵ constituent le rotor dont la rotation transfère l'énergie du flux de protons à la synthèse de l'ATP.

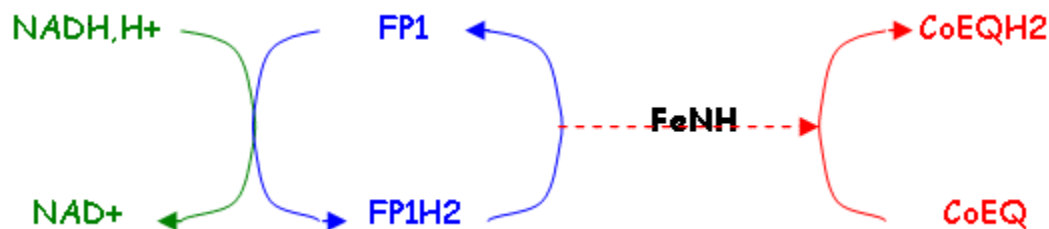
Le complexe V catalyse la réaction de synthèse d'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique :



Cette réaction simple nécessite un apport d'énergie. Ce n'est pas la formation de l'ATP qui consomme le plus d'énergie mais la liaison du substrat et la libération de l'ATP par l'enzyme. La force proto-motrice dégagée lors du transport des protons par F₀ permet la rotation de la tête catalytique F₁ qui synthétise l'ATP.

1. Les flavoprotéines.

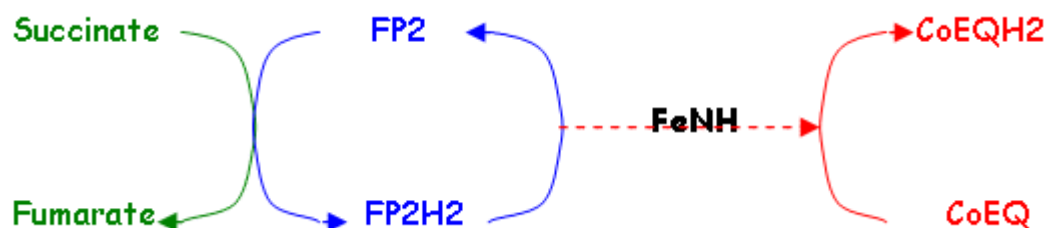
a) La NADH déshydrogénase ou FP1 ou complexe 1.



FeNH est une protéine à fer non hémique.

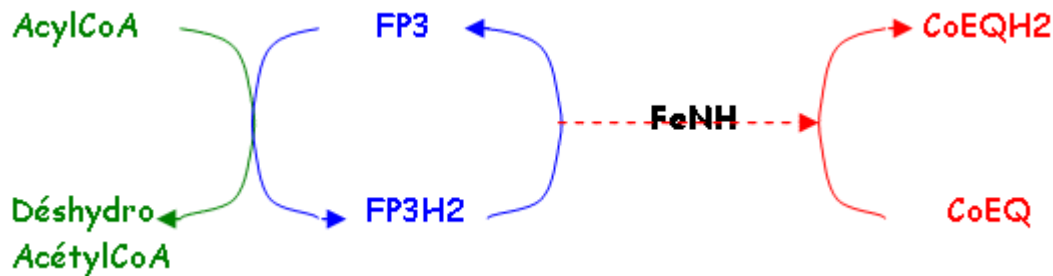
La NADH déshydrogénase est une flavoprotéine dont le poids moléculaire est 150.000kDa. Cette enzyme va oxyder le NADH, H⁺.

b) La succinate déshydrogénase ou FP2 ou Complexe 2.

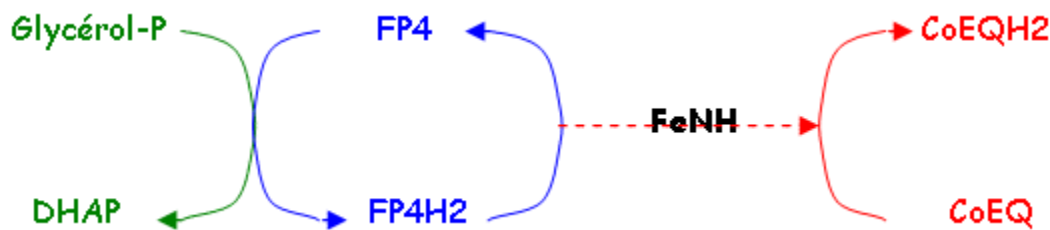


FP2 est liée à la membrane et oxyde le succinate en fumarate ; son poids moléculaire est de 250.000 KDa.

c) L'AcylCoA déshydrogénase ou FP3.

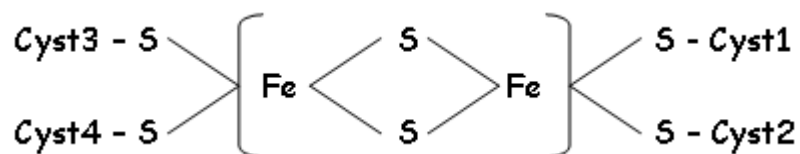


d) La glycérol-phosphate déshydrogénase ou FP4.



2) Les protéines à fer non hémique (FeNH) ou protéines Fer-Soufre (F-S).

Ces protéines servent d'intermédiaires entre le CoEQ et le coenzyme des protéines.



3) Les coenzymes quinoniques CoEQ ou ubiquinoniques.

Ce sont les transporteurs liposolubles de la membrane. De plus, ceux-ci fonctionnent seuls.

4) Les cytochromes.

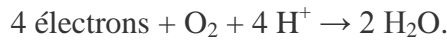
Ce sont des hémoprotéines dont le noyau tétrapyrrolique comporte du Fe²⁺ ou du Fe³⁺.

On a plusieurs types de cytochromes qui sont différenciés selon les substituants du noyau, la partie protéique et le nombre de liaisons impliquant le fer (le fer présente six valences de coordination possibles).

Quatre des liaisons du fer se font avec le noyau, les deux autres peuvent se faire avec la partie protéique. Quand les six valences sont bloquées, elles donnent de simples transporteurs d'électrons.

- o Les cytochromes a + a3 ou cytochromes oxydases :

Ce sont les éléments ultimes de la chaîne, ils sont insolubles et contiennent du cuivre. Ils possèdent un hème de type A. Ce dernier possède une valence libre qui est responsable des inhibitions possibles par le cyanure ou le CO. Ce sont eux qui amènent les électrons au bout de la chaîne.



○ *Les cytochromes c*

Ils sont solubles, liés à leur protéine par des liaisons thioesters et de coordination.

○ *Les cytochromes b et c1*

Ils sont fortement liés à la membrane par des liaisons de même type que celles des cytochromes de type c. Seule la liaison à la protéine change.

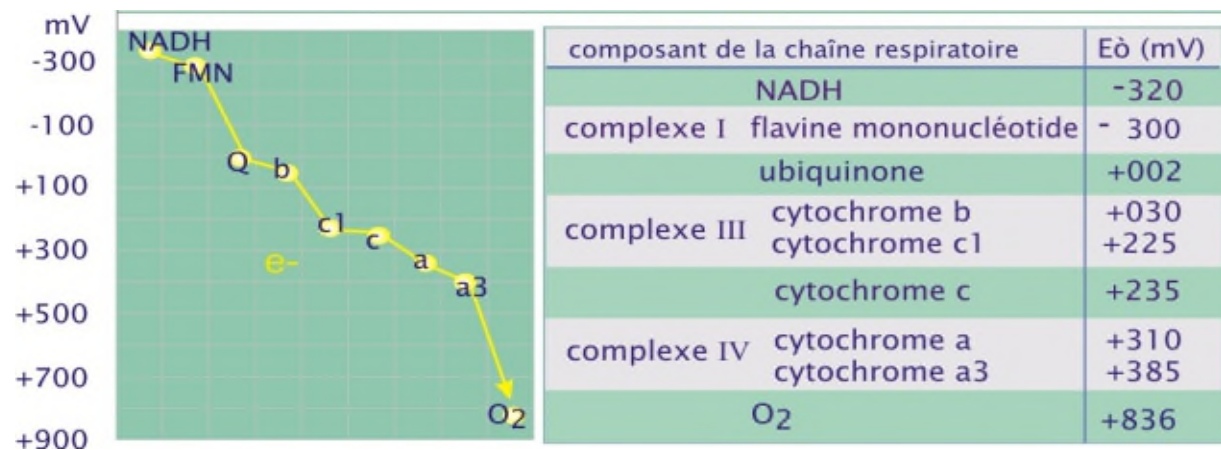
■ Les transferts d'électrons.

En mesurant le potentiel rédox et en utilisant des inhibiteurs, on a pu définir l'ordre de déroulement des différentes étapes.

Toutes les étapes qui arrivent au CoEQ assurent le transfert de protons et d'électrons. Au niveau du CoEQ, les électrons se séparent des protons et vont migrer le long de la chaîne respiratoire à la face interne de la membrane interne.

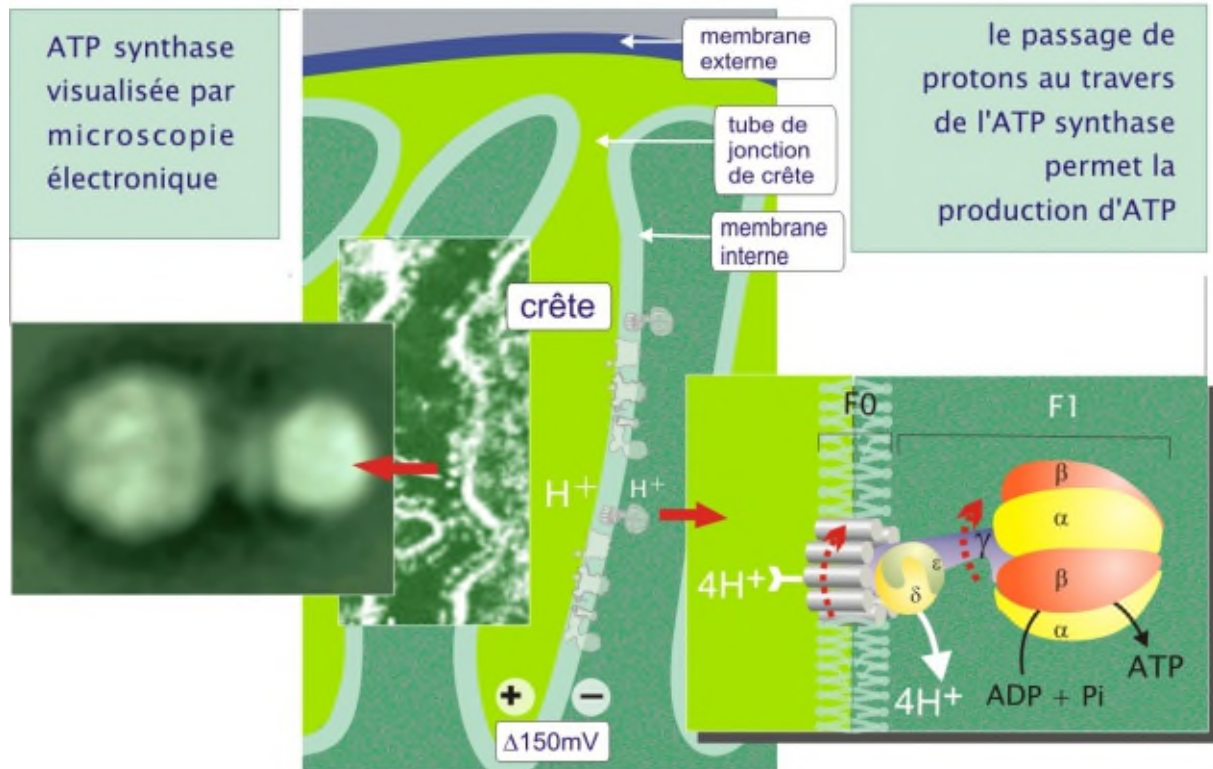
Les électrons se lient aux protons qui migrent vers la face externe de la membrane interne (vers la phase aqueuse).

La direction du flux d'électrons le long de la chaîne de transport est déterminée par la faculté des composants à perdre ou à gagner des électrons. Par exemple, NAD^+ a une affinité modérée pour les électrons, si bien que sa forme réduite, $\text{NADH} (+\text{H}^+)$, peut facilement céder ses deux électrons. Au contraire, l'oxygène moléculaire a une très forte affinité pour les électrons et est donc un très bon agent oxydant, capable de capturer avidement les électrons des autres molécules. La capacité à « donner » ou à « prendre » des électrons est exprimée par un paramètre nommé potentiel d'oxydoréduction (symbole E_0), NAD^+ ayant un potentiel de -320 mV et l'oxygène moléculaire, un potentiel de +816 mV. Les électrons se déplacent des molécules à faible potentiel d'oxydoréduction vers les molécules possédant un potentiel fort ; et donc dans le cas de la chaîne mitochondriale de transport des électrons, du NADH à l'oxygène moléculaire.



Les potentiels d'oxydo-réduction des composants de la chaîne respiratoire.

Fondamentalement au cours de la capture des électrons par les complexes I, III et IV, il y a simultanément translocation des protons vers l'espace inter membranaire (pompe H^+). Le processus crée un gradient protonique (potentiel membranaire de 150 mV, négatif côté espace matriciel et une différence de pH de 0,5). Le gradient électrochimique ainsi généré est utilisé pour la phosphorylation de l'ADP en ATP par l'ATP synthase (complexe V, qui constitue une particule dite élémentaire visible en microscopie électronique. Le couplage de l'oxydation des métabolites en CO_2 et H_2O et la production d'ATP est appelé phosphorylation oxydative.



ATP synthase visualisée par microscopie électronique

Remarque: Hébergement des électrons dans les composants de la chaîne

Au sein de la chaîne de transport, les électrons sont successivement et transitoirement « hébergés » par différents sites moléculaires appelés groupes prosthétiques (porphyrines et flavine mononucléotides (FMN, apportée par la vitamine « riboflavine B_2 »)). Les atomes qui hébergent les électrons dans ces groupes prosthétiques peuvent être : des atomes de C ou N, pour NAD^+ (apporté par la « vitamine B_3 » (acide nicotinique) et ubiquinone ; des atomes de Fe inclus dans une structure moléculaire appelée hème ou hémochrome, pour les cytochromes ; des complexes de Fe.S, pour les FMN et cytochrome bc1 ; des atomes de Cu dans la cytochrome c oxydase. Cette ressource n'a pas pour but d'exposer en détail l'aspect biochimique et biophysique de la phosphorylation oxydative.

Bilan final

Le bilan final de toutes ces inter conversions chimiques, c'est que l'oxydation complète d'une molécule de glucose fournira 30 molécules d'ATP et qu'une molécule d'acide gras, tel que le palmitate (C16), fournira 120 molécules d'ATP. La complexité des inter conversions chimiques qui s'effectuent dans les mitochondries trouve sa justification dans un phénomène de fractionnement de l'énergie libérée qui évite un dégagement excessif de chaleur dû à la

condensation de 2H_2 et O_2 (en $2\text{H}_2\text{O}$). L'énergie peut être convertie efficacement en liaisons riches en énergie dans des molécules telles que l'ATP grâce à des réactions couplées.

La différence de potentiel transmembranaire

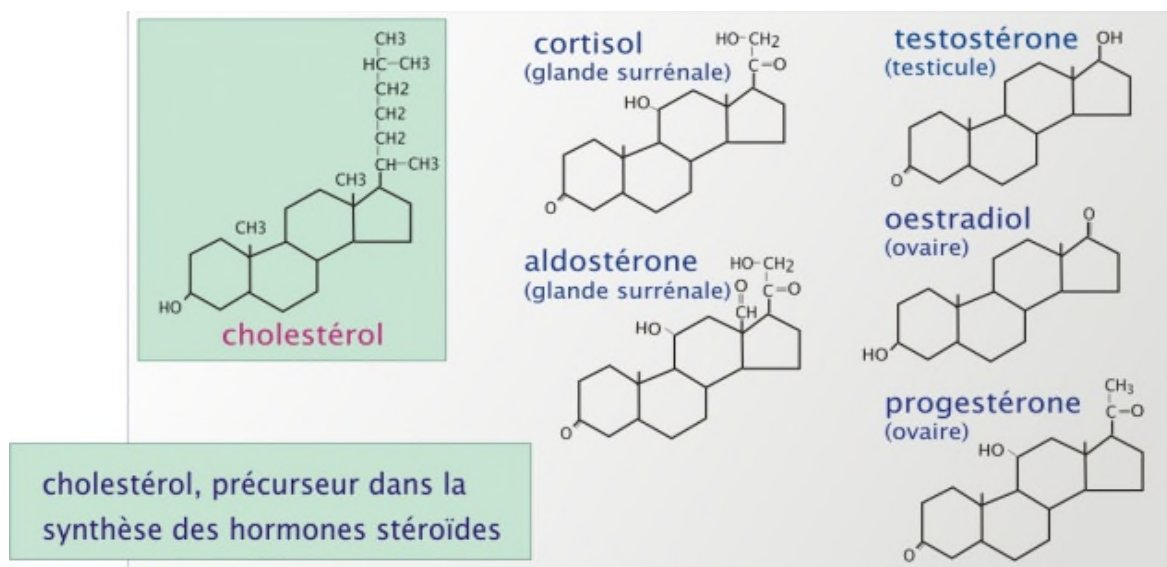
La différence de potentiel transmembranaire, ou potentiel de membrane, d'une cellule animale est proche de -70 mV, la face cytoplasmique étant chargée négativement par rapport à la face externe. Le potentiel de membrane est le résultat de mouvements ioniques transmembranaires. Ces mouvements sont la conséquence d'une distribution inégale de part et d'autre de la membrane des ions et macromolécules chargées (comme les glucides complexes, les nucléotides et les protéines). Cette distribution est elle-même la conséquence de transports transmembranaires actifs avec une contribution majeure de l'ATPase Na^+/K^+ .

4.2 Autres fonctions de la mitochondrie

◆ Rôle de la mitochondrie dans la synthèse des hormones stéroïdes

Les mitochondries sont impliquées dans la biosynthèse des hormones stéroïdes dont le cholestérol est le précurseur. Ce sont les cytochromes P450 scc et P450 aldo, dans la matrice mitochondriale, qui font entrer le cholestérol dans la chaîne de biosynthèse des stéroïdes (voir figure 20). En fonction de la glande endocrine dans laquelle elle se produit, cette biosynthèse peut aboutir à la formation de :

- de testostérone, dans le testicule,
- de progestérone et d'œstradiol, dans l'ovaire,
- de glucocorticoïdes comme le cortisol (divers rôles dont lutte contre l'inflammation), dans la glande surrénale,
- minéralocorticoïdes comme l'aldostérone (rôle dans l'équilibre ionique), dans la glande surrénale.



Le cholestérol et les stéroïdes.

L'étape limitante de la production des stéroïdes est le transport de cholestérol à travers l'espace inter membranaire. Parce que le cholestérol est un lipide, il nécessite l'intervention d'une protéine de transport pour transiter dans le milieu aqueux. Ce rôle est joué par la protéine StAR (Steroidogenic Acute Regulatory protein, d'un poids moléculaire de 30 kDa).

◆ Rôle des mitochondries dans l'homéostasie du Ca^{2+}

La mitochondrie participe (avec le réticulum endoplasmique) également à la régulation de la concentration intracellulaire de calcium. Cependant, la pompe membranaire qui assure le passage de Ca^{2+} vers la matrice n'a pas encore été identifiée.

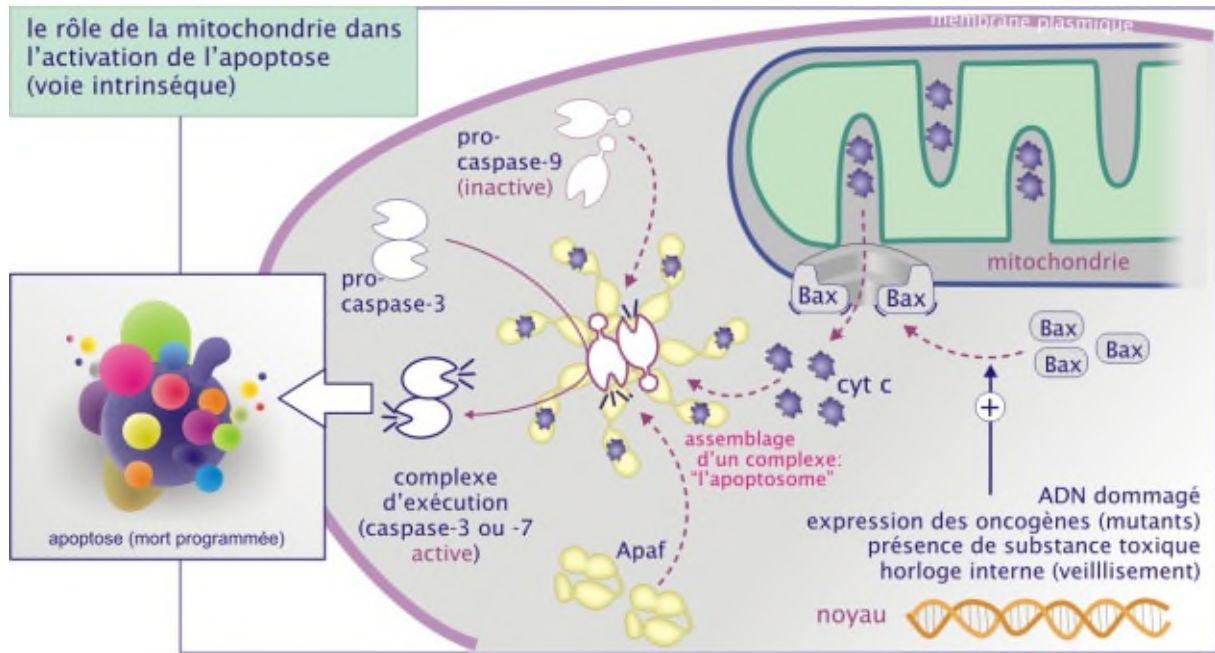
◆ Rôle de la mitochondrie dans la mort cellulaire programmée (apoptose)

On distingue deux voies apoptotiques, d'une part une voie extrinsèque, ou voie des récepteurs de mort, et d'autre part une voie intrinsèque ou **voie mitochondriale**.

La voie intrinsèque consiste en la perméabilisation de la membrane externe mitochondriale qui permet la libération, vers le cytosol, de plusieurs facteurs apoptogènes, dont le cytochrome c, situés initialement dans l'espace inter-membranaire, capables d'initier et de réguler l'activation des caspases. Le cytochrome c libéré de la mitochondrie s'associe dans le cytosol en présence de d'ATP avec une protéine cytoplasmique, Apaf-1 (Apoptosis protease-activating factor-1), pour constituer le coeur d'un complexe multimoléculaire appelé apoptosome. Ce complexe recrute ensuite deux copies de la pro-Caspase-9 (une protéase encore inactive), qui en se dimérisant sur la plateforme se convertissent en Caspase-9 (enzyme active). Cela conduit à l'activation de la Caspase-3 ou -7, les soit disant « Caspases effectrices » car elles font détruire la cellule (environ 300 protéines sont ciblées).

Remarque

Plusieurs protéines **Bax** s'assemblent et forment un pore de perméabilité dans la membrane externe de l'enveloppe mitochondriale. Le pore de perméabilité ainsi créé permet la fuite du cytochrome c et d'autres composants de l'espace inter-membranaire tels que diablo, AIF et endonucléase G.

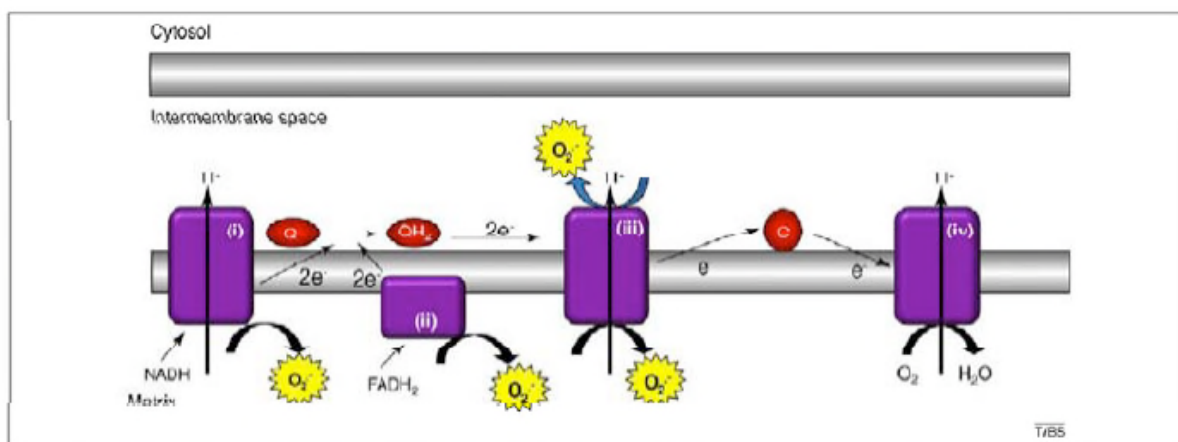


Le rôle de la mitochondrie dans l'initiation de l'apoptose : la fuite de cytochrome c conduit à l'activation de la caspase-9.

◆ **Rôle dans la production des espèces réactives de l'oxygène**

Une proportion significative de l'oxygène (2 à 6 %) échappe à la réduction complète en molécule d'eau et subit une réduction monoélectronique au niveau des complexes I, II et III de la chaîne respiratoire pour donner naissance à l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$).

70 à 80 % de l'anion superoxyde cellulaire est produit au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale faisant de cette dernière le site majeur de production $O_2^{\cdot-}$ dans la cellule. Le radical superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) peut être transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) puis en radical hydroxyle ($OH\cdot$). Ces produits, dérivés de l'oxygène, sont appelés « espèces réactives de l'oxygène ou ROS (Reactive Oxygen Species) ».



Production des espèces réactives de l'oxygène par la chaîne respiratoire.

VI. Le noyau

1- Généralités

Le noyau est l'organite qui a donné son nom aux eucaryotes (eu = vrai, caryos = noyau), il peut être considéré comme le «coffre fort» de la cellule, car c'est en son sein que se trouve **l'information génétique** matérialisée par la molécule d'ADN. Cette molécule immense (environ 2 m de long pour l'ensemble de l'ADN d'une seule cellule) est déroulée dans le liquide nucléaire ou **nucléoplasme**. L'ADN déroulé constitue la **chromatine**. Dans une zone du noyau, la chromatine est plus dense et forme une «tache» circulaire appelée **nucléole**. Au cours de la division cellulaire, les longs filaments d'ADN se condensent et s'enroulent, formant les **chromosomes**. Chaque chromosome est donc une unité qui contient une partie de l'information génétique (chez l'Homme, l'ensemble de l'information génétique d'une cellule est stockée dans 23 paires de chromosomes).

- ▶ Le noyau, dont le diamètre moyen est de 5 µm, est le plus gros organite de la cellule. Il a habituellement la même forme que la cellule (sphérique, allongé ou ovale).
- ▶ Le noyau contient la quasi-totalité de l'ADN (le reste est dans les mitochondries).
- ▶ La présence d'un noyau dans la cellule eucaryote est liée aux mouvements cytoplasmiques du cytosquelette :
 - L'actine et les microtubules : mouvement permanent dans le cytoplasme.
 - Le noyau protège l'ADN des mouvements cytoplasmiques. Si l'ADN n'était pas isolé, ces structures dynamiques pourraient rompre le filament d'ADN (=ADN agressés par des forces mécaniques)
- ▶ Il est possible de transformer l'ARN avant la traduction des protéines grâce au compartiment nucléaire.
- ▶ La séparation dans l'espace entre transcription et traduction permet de modifier l'ARN entre ces deux étapes : C'est **l'épissage de l'ARN**. Cet épissage peut se faire de différentes façons : épissage alternatif.
 - $ARN + protéine = \text{ribonucléoprotéine} = RNP$
- ▶ Un même ARN peut alors donner plusieurs ARN un peu différents, qui vont donner des protéines différentes : c'est un facteur de richesse pour les cellules eucaryotes.
- ▶ *Cellules avec plusieurs noyaux de manière physiologique :*
 - Cas des cellules qui répliquent le matériel génétique (mitose sans séparation de cytoplasme : conduit à des cellules binuclées) se trouve très fréquemment dans les **cellules du foie**.
 - **Syncytium** : obtenu par fusion de 2 cellules → cellules géantes multinuclées : cas de certaines cellules de la moelle osseuse (comme les précurseurs des plaquettes).

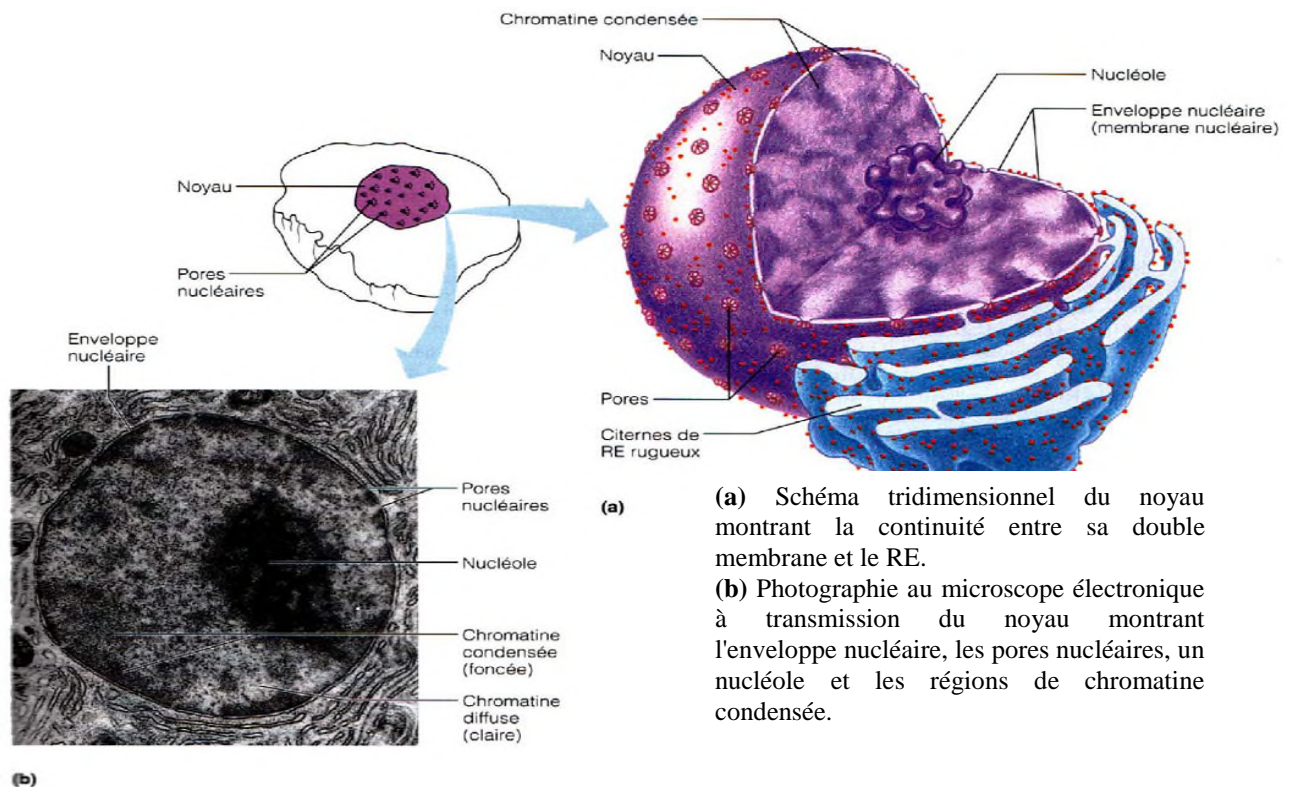
Cellules avec un noyau polylobé :

Cas des cellules circulantes : **polynucléaires** : un noyau multilobé qui est le signe d'une activité cellulaire importante.



Polynucléaire

2. Descriptions et fonctions



(a) Schéma tridimensionnel du noyau montrant la continuité entre sa double membrane et le RE.
 (b) Photographie au microscope électronique à transmission du noyau montrant l'enveloppe nucléaire, les pores nucléaires, un nucléole et les régions de chromatine condensée.

2.1. Enveloppe nucléaire

- ▶ Le noyau est globalement **sphérique** et correspond à **10%** du volume. Il est délimité par une **enveloppe nucléaire** constituée :
 → D'une membrane double (deux membranes bilipidiques) :

- **Membrane externe**

- Dérivée/en continuité avec le réticulum endoplasmique et semblable à sa membrane : parsemée de ribosomes à sa surface (d'un point de vue biochimique, elle ressemble à la membrane plasmique mais avec une concentration importante en **protéines transmembranaires**).

- **Membrane interne**

- Pas de protéines enzymatiques.

- Pas de ribosomes.
- Protéines transmembranaires particulières avec fonction de **récepteurs** pour les **lamines** (forment le nucléosquelette) **et les histones** (protéines associées à l'ADN).
- La membrane interne de la paroi est tapissée de lamine, une protéine fibrillaire capable de fixer la chromatine.

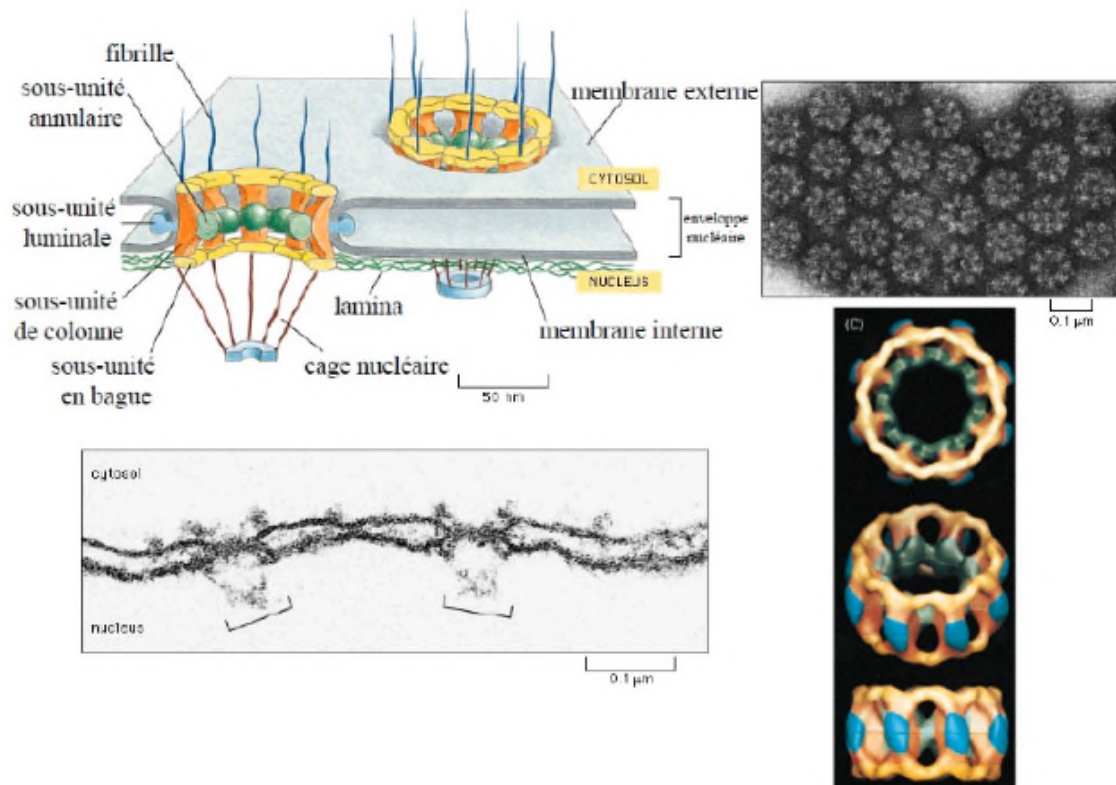
La double membrane sépare 3 compartiments, le cytoplasme à l'extérieur, le nucléoplasme à l'intérieur et le compartiment intermédiaire entre les deux membranes.

→ Des pores nucléaires

Le cytoplasme et le nucléoplasme communiquent par des pores, qui traversent les deux membranes. Zone où les membranes internes et externes se rejoignent : permet les échanges noyau/cytoplasme. Il n'y a aucune communication entre le nucléoplasme et le compartiment intermédiaire (qui est en réalité une extension de la lumière du réticulum).

Remarque

Nombre de pores nucléaires : 3000 à 4000 / cellule, il est variable selon l'activité cellulaire. En moyenne, ils représentent **1/3 de la surface nucléaire**.



Organisation des pores nucléaires.

Le pore nucléaire est le lieu d'une **symétrie octogonale**, on retrouve différentes sous unités (8 de chaque) :

- **Sous unités annulaires** : vers l'intérieur du pore.
- **Sous unités lumineuses** : dans la lumière → Protéine transmembranaire qui ancre le pore dans l'enveloppe nucléaire.
- **Sous unités de colonne** : forment le « mur » du pore.
- **Sous unités en bague** : on y retrouve les éléments fibrillaires.

On trouve 8 éléments fibrillaires (8 internes + 8 externes) forment une cage nucléaire. Ils sont libres sur la face cytosolique, fixé sur les éléments en bague.

Il existe des protéines qui restreignent l'ouverture du pore, elles sont fixées sur la sous unité **annulaire**, on ne connaît pas bien car elles sont souvent perdues au cours de la préparation.

On ne connaît pas les protéines présentes au centre du pore.

Il existe une centaine de protéines par pore : **nucléoporines**.

Chaque pore contient un canal aqueux qui laisse passer des petites protéines (moins de 40 kD)

<5Kd	Quasi-instantané
17 kD	~ 2 min
40 kD	~ 30 min
>40 kD	Pas d'équilibre

Estimation de l'espace : 9 nm de diamètre

Ces échanges se font dans les petits espaces entre les murs du pore (9 nm de diamètre) et non au centre du pore.

- ◆ Signal spécifique : (**signal de localisation nucléaire: NLS**), indispensable aux protéines de plus de 40 kD pour aller dans le noyau. On peut aussi trouver un NLS sur une petite protéine pour passer plus rapidement dans le noyau (ex. Histones).

❖ Importation de protéines nucléaires avec un NLS

NLS :

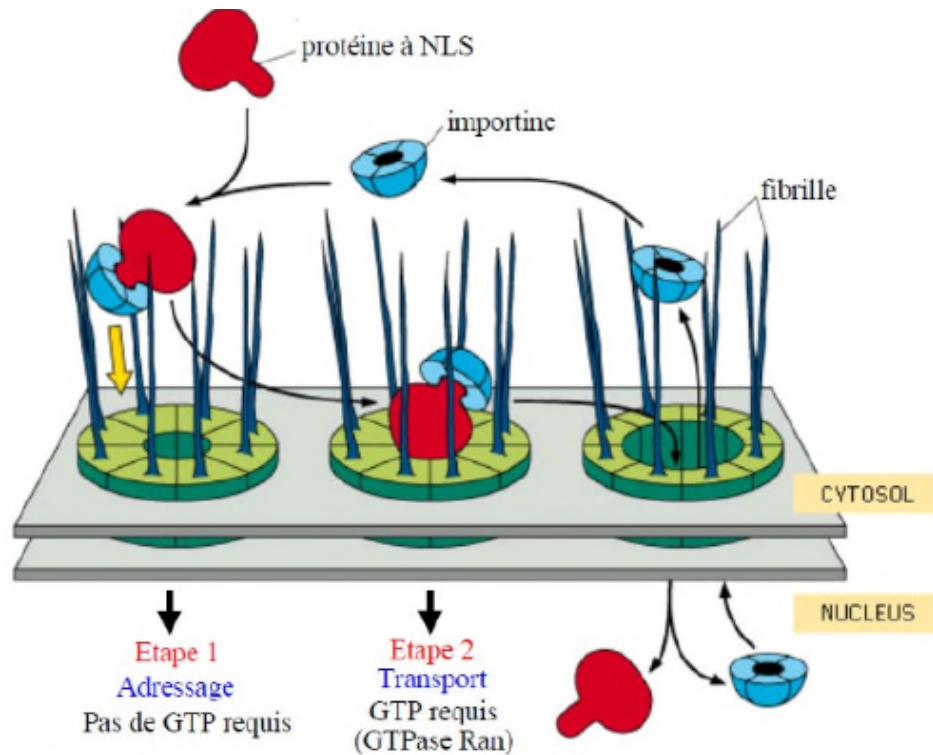
- Courtes séquence : 4 à 8 AA
- Présent dans la séquence d'AA de la protéine (peuvent se retrouver cote à cote grâce à des boucles).
- Contient des AA chargé + : Lys et Arg.

- Acteurs de ces transports : l'**importine** (il existe toute une famille d'importines) qui reconnaît le NLS et amène cette protéine vers le pore. Ensuite l'importine se fixe sur une fibrille externe et glisse le long de ces fibrilles pour amener ces protéines vers le centre du pore.

L'**importine** possède 2 sous unités :

- Sous unité α : reconnaît le NLS.
- Sous unité β : glisse le long de ces fibrilles.

Ces sous unités permettent l'**adressage** (sans besoin d'énergie).



Etapes d'importation de protéines nucléaires avec un NLS.

Ensuite on a l'évacuation transitoire des protéines du centre du pore.

→ **Transport** : nécessite de l'énergie : **GTP** grâce à la GTPase Ran.

⇒ Cela permet une ouverture de **30 nm**.

L'importine est ensuite **recyclée** dans le cytoplasme : elle ne rentre pas dans le noyau contrairement à beaucoup de mécanisme d'adressage.

Remarque

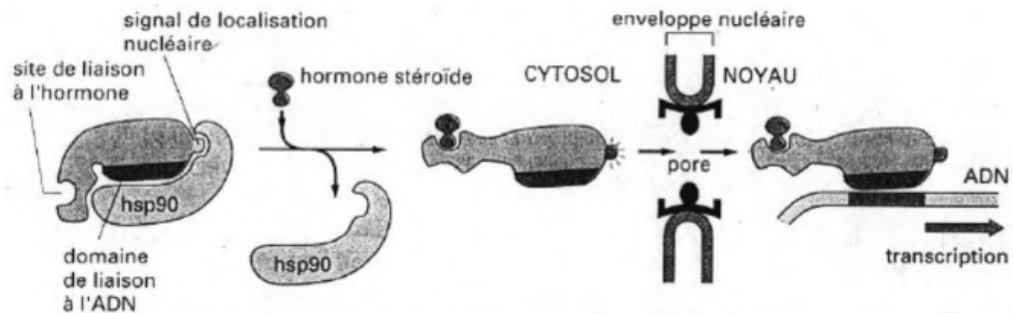
- **NLS non excisé** : les protéines nucléaires doivent être réimportées dans le noyau à chaque mitose.

Les protéines cytoplasmiques (type chaperon, famille des HSP) peuvent se fixer sur un NLS pour réguler le passage vers le noyau.

Exemples avec les hormones stéroïdes

Sans hormone : NLS est retenu dans le cytoplasme par HSP.

Avec hormone : le récepteur change de forme et se sépare de HSP : passage dans le noyau et action sur l'ADN.



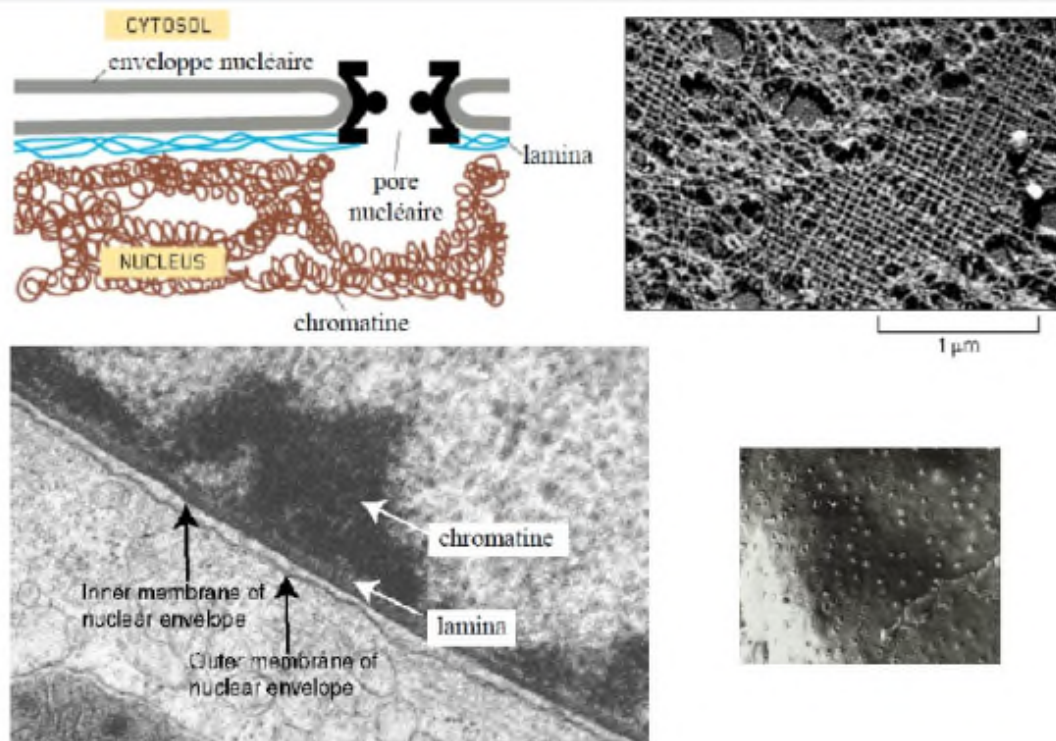
Régulation du passage des NLS par les protéines du cytoplasme.

Remarque

- ▶ L'enveloppe nucléaire est emprisonnée dans 2 réseaux de protéines (de chaque coté) : des **filaments intermédiaires** qui protègent le noyau sans pour autant être en contact direct avec l'enveloppe nucléaire. Ils ne sont pas accolés à la membrane externe.
- ▶ Les protéines de la famille des filaments intermédiaires forment des réseaux : lamina-nucléaire qui permet le maintien de la forme du noyau.

Lamina nucléaire

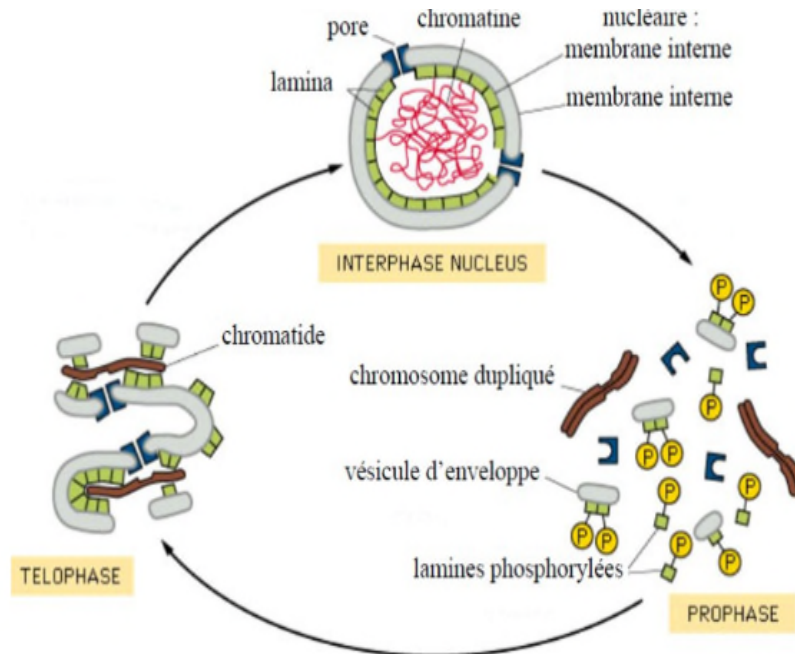
Elle est au contact de la membrane interne **sauf dans les pores nucléaires**. La chromatine s'y accroche. C'est un réseau en 2D de protéine avec une structure en mailles carrées (comme un filet) : **10 à 20 nm** d'épaisseur.



Localisation et photographies au microscope électronique à transmission du Lamina.

Lamine A, B, C (Lamines A et C très proches : même gène, même ARN pré-messager).
 Leur domaine central est plus long que celui des filaments intermédiaires du cytosquelette
 Elles contiennent un signal de localisation nucléaire : NLS
 Elles ne forment pas de filaments mais un réseau dynamique :

- Se désassemble en début de mitose
- Se réassemble en fin de mitose



Comportement des lamines durant la mitose.

Début de mitose : la **phosphorylation des lamines** entraîne une perte d'affinité qui déstabilise le réseau de lamine : fragilisation et éclatement de l'enveloppe nucléaire.

Fin de mitose : la **déphosphorylation des lamines** permet la reformation du réseau en mailles puis de l'enveloppe nucléaire : 2 enveloppes différentes pour 2 noyaux pour 2 cellules différentes.

Les protéines nucléaires vont devoir re-rentrer dans le noyau après chaque mitose.

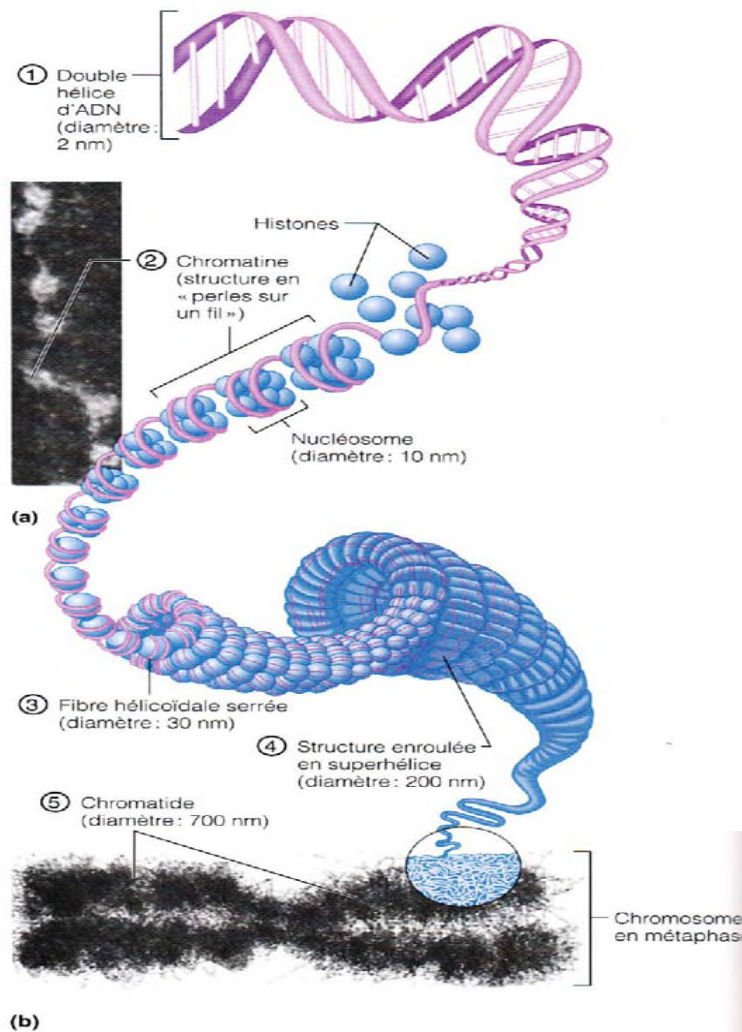
2. 2. La chromatine

L'intérieur du noyau abrite la chromatine, assemblage de protéines et d'ADN. Au microscope on distingue l'**hétérochromatine** et l'**euchromatine**.

- L'hétérochromatine, aussi appelée chromatine condensée (dense aux électrons) est située généralement contre l'enveloppe et en amas isolés au centre du noyau (en périphérie).
- L'euchromatine est la forme active de l'ADN, elle apparaît au microscope plus claire et plus dispersée (moins compact et moins dense aux électrons).

Une particularité des cellules des femelles de mammifères est la présence d'un condensât de chromatine près de la paroi, **le corpuscule de Barr**, il correspond au second chromosome X de la cellule, inactivé pour compenser l'excès par rapport aux cellules males qui n'en ont qu'un.

Dans le noyau on trouve le nucléole, bien individualisé, qui contient un peu d'hétérochromatine



(a) Photographie au microscope électronique des fibres de chromatine, qui ont l'apparence de perles sur un fil

(b) Emballage de l'ADN dans un chromosome. L'ordre des chiffres indique les niveaux de complexité structurale croissante (enroulements) allant de l'hélice d'ADN au chromosome en métaphase. (La métaphase est l'étape de la division nucléaire qui précède la répartition du matériel génétique dans les cellules filles.) Remarquez la structure des nucléosomes, qui sont les unités fondamentales de chromatine ressemblant à des «perles sur un fil». Chaque nucléosome est composé de huit histones (protéines) enveloppées de deux tours de l'hélice d'ADN.

La chromatine et la structure du chromosome

► **Chromatine et organisation**

Le noyau contient la majorité de l'ADN (= polymère de desoxyribonucléotides).

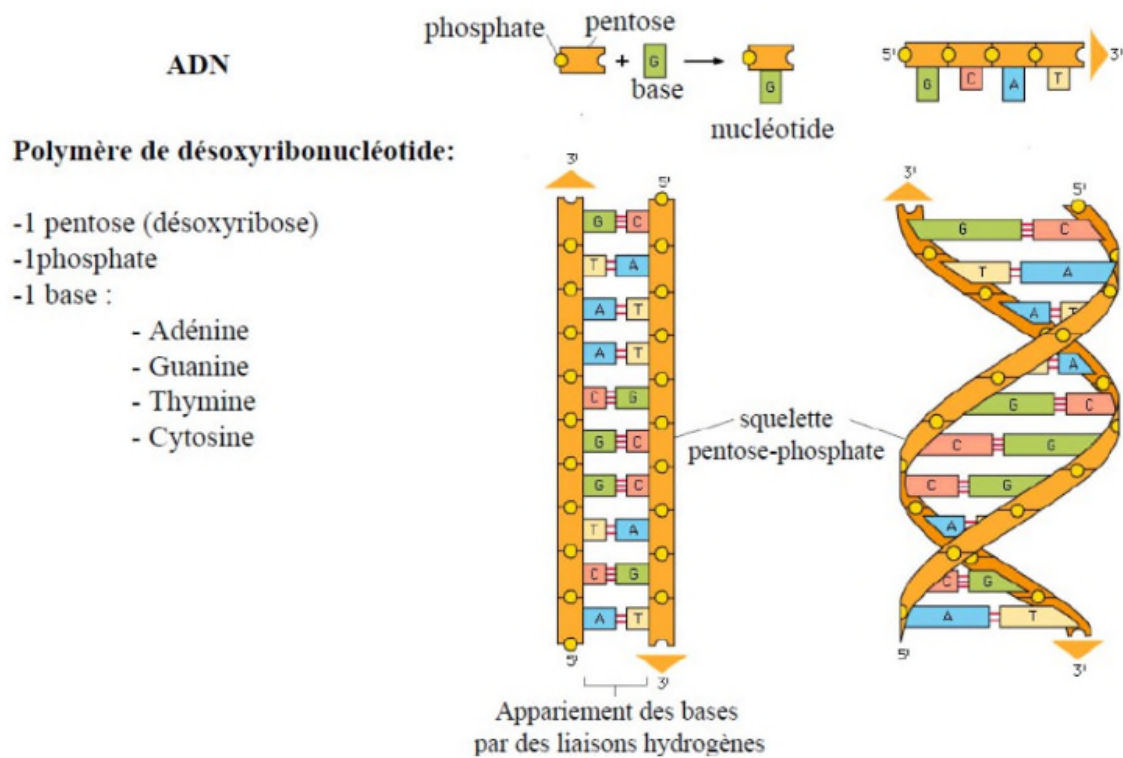
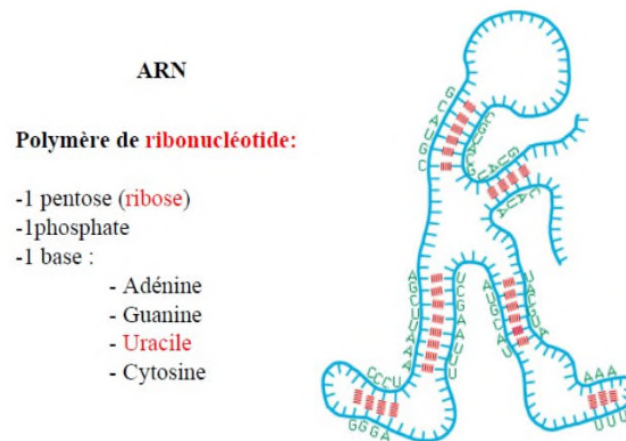


Schéma du polymère de désoxyribonucléotide.

- ✓ Squelette pentose-phosphate chargé négativement, contient une extrémité 5' et une extrémité 3'.
- ✓ Structure double brin = structure **bicaténaire** avec des 2 brins complémentaires appariés.
- ✓ Appariement A-T et C-G par des liaisons H.
- ✓ Les 2 brins d'ADN sont en **antiparallèle**, ce qui permet la duplication (=>les deux brins se séparent et chaque brin est recopié par **ADN polymérase**).
- ✓ L'ARN (=polymère de ribonucléotides) a une structure en simple brin = **monocaténaire**.
- ✓ Appariement interne : les liaisons H font apparaître des zones en hélice (structure **bicaténaire**).
- ✓ ARN messenger : ARNm : sert à la synthèse d'une protéine.
- ✓ ARN de transfert : ARNt : possède un rôle fonctionnel dans la synthèse protéique (rôle structural).
- ✓ ARN ribosomaux : ARNr : largement minoritaire.



Polymère de ribonucléotide.

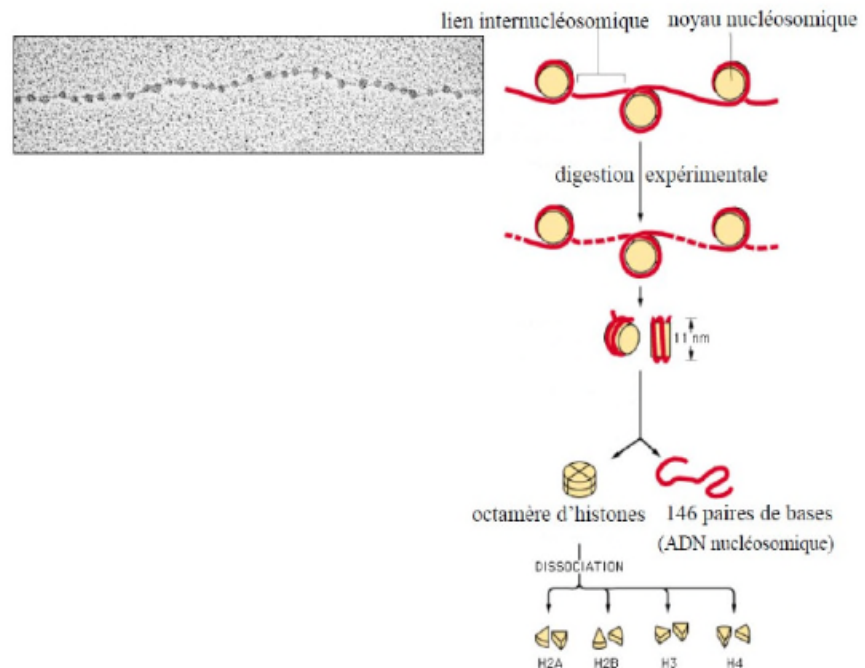
- ✓ L'ADN contient des séquences codantes (= **exon**) et non codantes (= **intron**).
- ✓ Les régions non codantes vont être enlevées => Epissage (ARN pré-messager → ARNm).
- ✓ Génome humain : 3×10^9 paires de nucléotides réparties sur 24 chromosomes.



Photographie des chromosomes

- ✓ En tout 46 chromosomes : 22 paires + les 2 gonosomes).
- ✓ Entre 2 mitoses, on ne distingue pas les différents chromosomes : masse d'ADN dans la cellule = **chromatine**.
- ✓ Séquençage du génome humain : <2% de l'ADN code pour les protéines.
- ❖ **Structuration de la chromatine** : Protéines fixées à l'ADN (Histones et non histones).
 - **Histones**
- ✓ Se trouvent uniquement dans les cellules eucaryotes, associées à l'ADN du noyau (pas sur l'ARN et pas sur l'ADN mitochondrial).
- ✓ Leur masse dans la chromatine est égale à celle de l'ADN.
- ✓ Beaucoup d'acides aminés chargés + (Lysine et Arginine) : explique la fixation des histones sur le squelette pentophosphate (chargé -).

- ✓ Histones se fixent sur le squelette pentose- phosphate de façon non spécifique aux bases.



Association des histones à l'ADN.

Rôles

- Compacter les molécules d'ADN dans le noyau pour les faire tenir dans un espace réduit. ADN déplié : 2 à 8 cm → ADN contenu dans la cellule : 2 m dans l'eau.
Noyau : 2 à 3 μm de diamètre.
- Organiser l'ADN : parties facilement accessible ou non (utile ou non à la cellule).

• Non histones

- ✓ Beaucoup plus rares : 1 non histone pour 15 000.
- ✓ Une centaine de protéines différentes (Protéine de régulation du fonctionnement de l'ADN).
- ✓ Se fixer de façon spécifique sur une séquence (par rapport au code génétique).

2. 3. Le nucléole

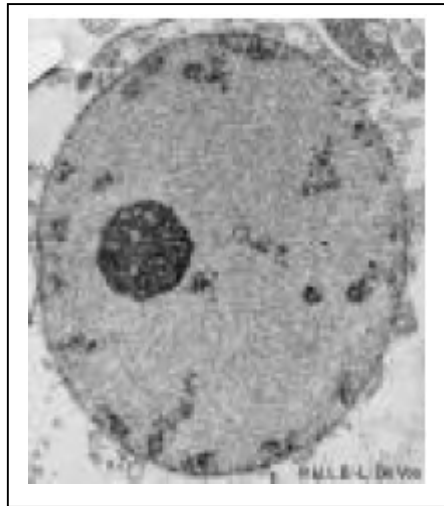
Les **nucléoles** («petits noyaux») sont les corpuscules sphériques situés à l'intérieur du noyau ; ils ne sont pas entourés d'une membrane. Chaque cellule contient habituellement un ou deux nucléoles, parfois plus. Ils sont le site d'assemblage des sous-unités des ribosomes; par conséquent, ils sont généralement très gros dans les cellules en croissance qui fabriquent de grandes quantités de protéines pour les tissus.

La taille du nucléole reflète son activité→Jusqu'à 25% du volume du noyau.

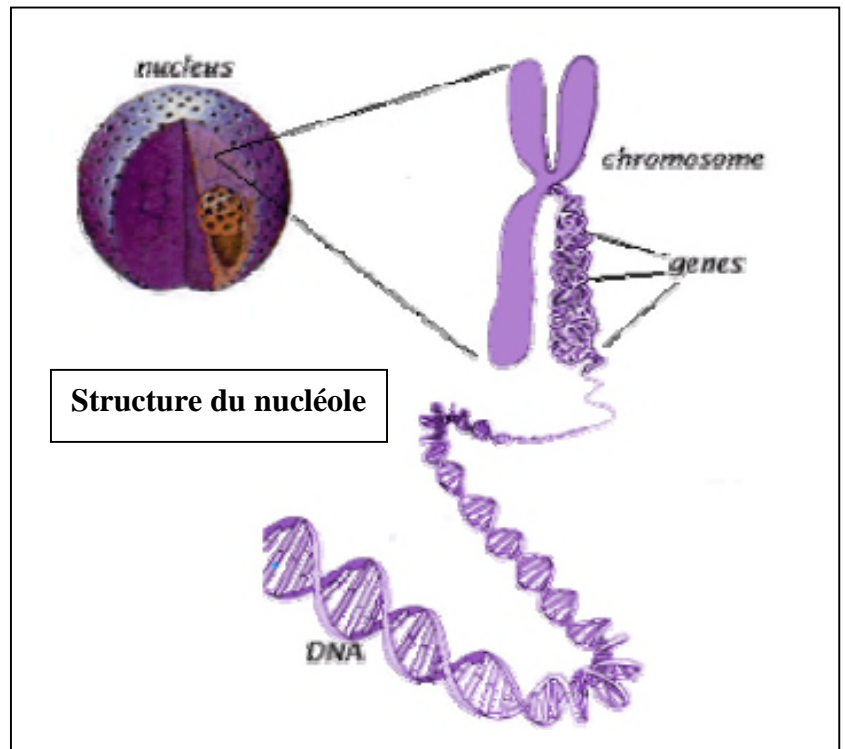
Les nucléoles disparaissent au cours des mitoses (aucune activité transcriptionnelle) mais en fin de mitose, les premiers ARN transcrits sont les ARN ribosomiaux

- Les nucléoles sont dynamiques, ils disparaissent avant la division cellulaire et réapparaissent juste après.
- Les nucléoles sont associés aux régions de chromatine contenant l'ADN qui fournit les instructions pour la synthèse de l'ARN ribosomal (ARNr). Ces segments d'ADN sont appelés régions *organisatrices du nucléole*. Les deux types de sous-unités ribosomiales sont

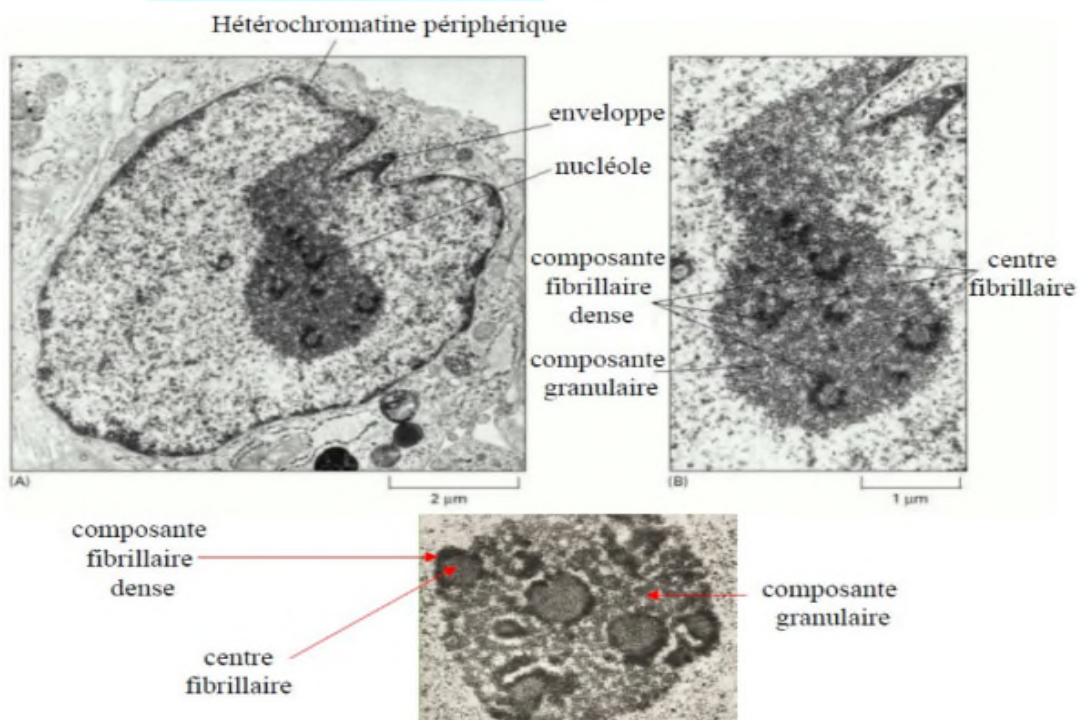
formés à l'intérieur d'un nucléole par combinaison des molécules d'ARNr en cours de synthèse avec des protéines. Les sous-unités quittent ensuite le noyau par les pores nucléaires et passent dans le cytoplasme, où elles sont assemblées en ribosomes fonctionnels.



Electronographie du noyau



► Ultrastructure du nucléole



Photographies au microscope électronique du nucléole.

Le nucléole est un domaine très dynamique dont l'apparence varie en fonction de son activité. Quand la biogenèse des ribosomes est active, le nucléole est organisé en trois composants majeurs visibles en microscopie électronique :

■ **Les centres fibrillaires** : zone homogène, aspect grisé dont la taille varie de 0,1 à 1 μm , contient l'ADN intercalaire (non transcrit) situés entre les gènes d'ADN ribosomal.

→ pas de transcription=>**Euchromatine inactive.**

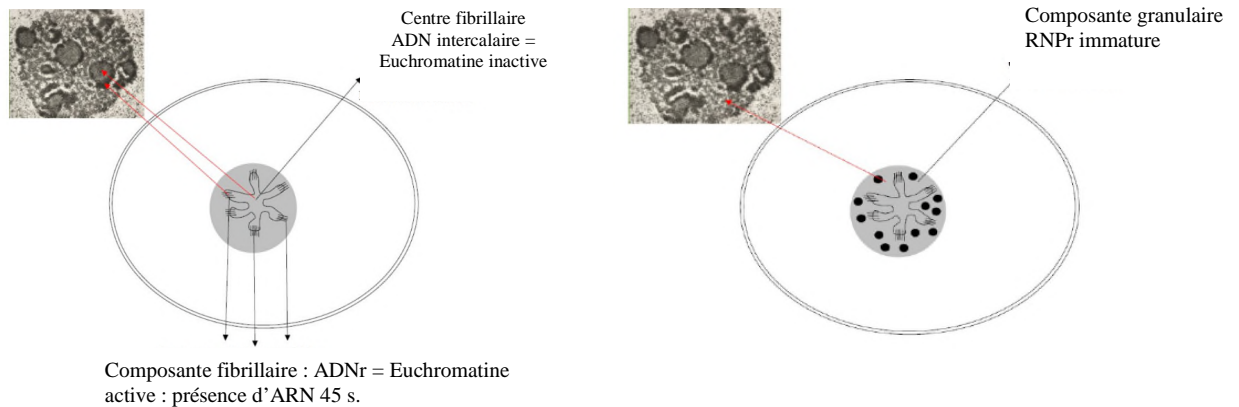
Il existe un ou plusieurs centres fibrillaires dans un nucléole (un très gros ou plusieurs petits) : Cela dépend de la position des 5 paires de chromosomes de la région NOR : Région Organisatrice du Nucléole (ensemble ou non).

■ **Composant fibrillaire dense** : son nom est lié à son aspect contrasté et à sa texture, gène d'ADN ribosomal (transcrit en 45s).

→Structure en arbre de noël (transcription d'ADN en grande quantité).

■ **Composant granulaire** : constitué de granules de 15 à 20 nm.

Formation de la RNPr immature (complexation entre ARN 45s et 5 s et protéines).



Aspect du centre fibrillaire et de la composante granulaire.

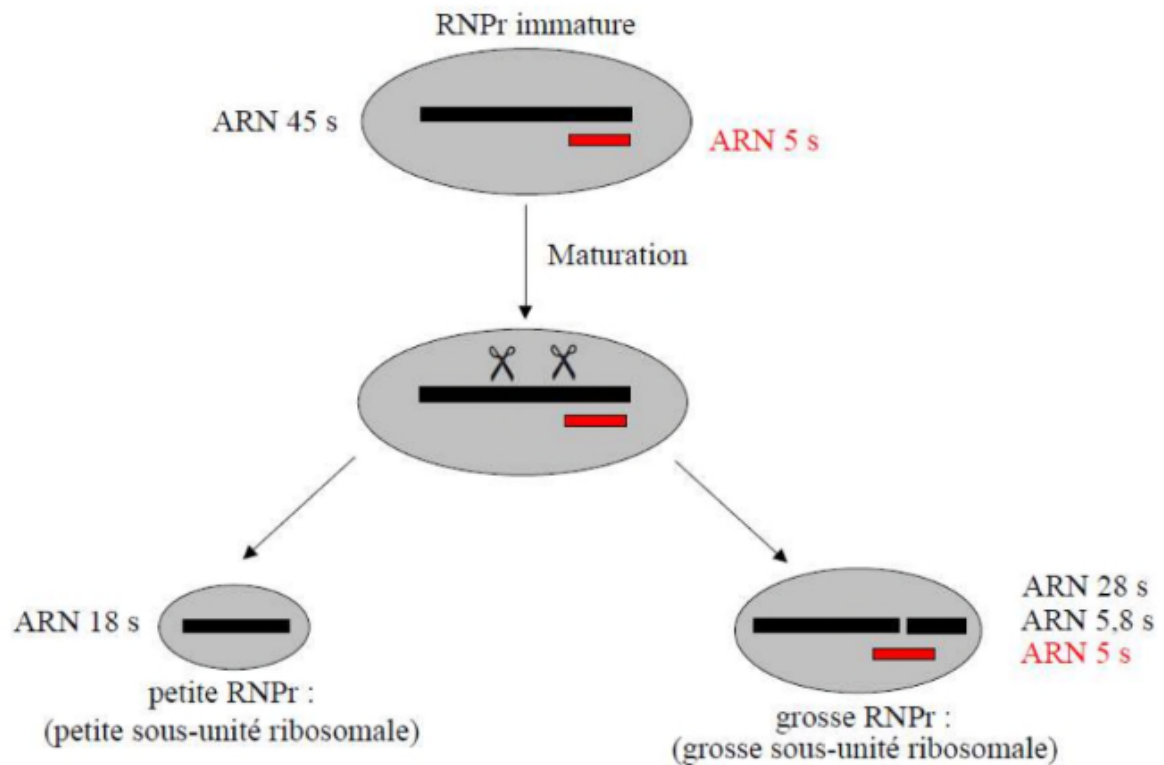
◆ **Fonctionnement du nucléole**

Le nucléole sert à la synthèse de la petite et de la grosse sous unités ribosomales (RNPr).

Les 5 chromosomes contenant les ARN ribosomales sont : 13, 14, 15, 21 et 22 .

La RNPr immature subit une maturation en coupant l'ARN 45s en 3 morceaux d'ARN différents par protéine (nucléoline), cela permet l'évolution avec une petite RNPr (=petite sous unités) et une grande RNPr (=grosse sous unité).

Seules les RNP matures peuvent sortir du noyau pour devenir les futurs ribosomes.



Formation des sous-unités ribosomale.

- Exportation des RNPr et autres RNP nucléaires

Les trois types de RNP nucléaires :

- RNPr (ribosomales)
 - RNPnh (nucléaires hétérogènes)
 - Snurps (Small nuclear ribonucleoproteins) : toute petite molécule d'ARN avec rôle fonctionnel (Epissage ARN pré-messager).
- ✓ Protéines qui donnent le signal : RNPr matures + RNPnh
 - ✓ RNP nucléaires = RNPr + RNPnh + Snurps (Small nuclear ribonucleoprotein).

Les Snurps restent dans le noyau, l'exportation concerne : les RNPr matures et les RNPnh.

► Passage des RNP dans le cytoplasme :

Mécanisme à l'image de ce qui se passe dans le cytoplasme vers le noyau (NLS)

Ici c'est le **NES** (Nuclear Export Signal) présent sur les protéines complexées dans les RNP exporter.

Le NES est reconnu par les **exportines** → le pore nucléaire se déforme par un mécanisme **GTP dépendant**.

L'exportine reste dans le noyau.

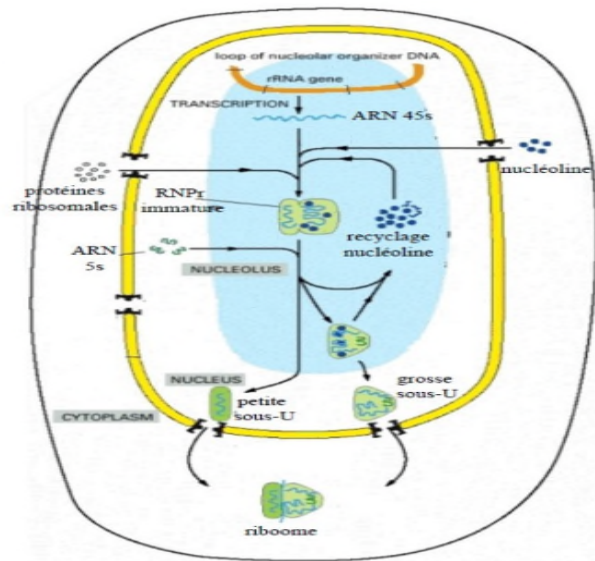
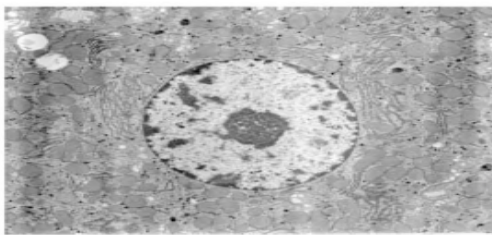
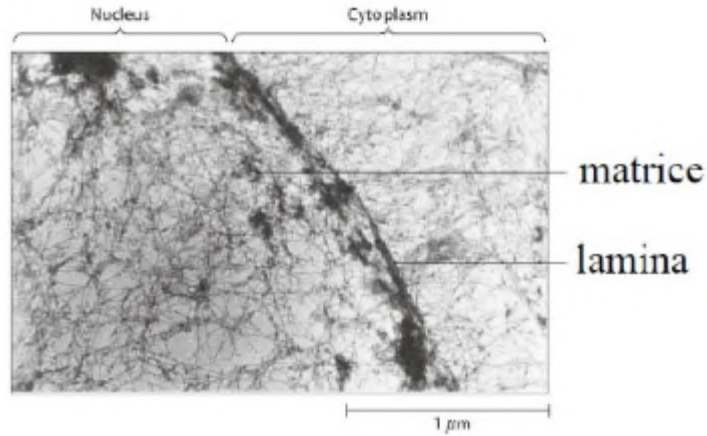
ARNnh : contiennent des ARN pré-messager : Les RNP peuvent passer dans le cytoplasme. Les protéines présentes dans la RNP sont réimportées dans le noyau.

Les RNPr ne sont pas modifiées, NLS masqué, elles restent dans le cytoplasme et deviennent les sous unités ribosomales.

✚ Matrice nucléaire

Intérieur du noyau = quelque chose d'extrêmement organisé.

Intérieur du nucléoplasme => Constituants fibreux (= Protéine Nuclear Mitotic Apparatus : NUMA) adoptés pour positionner les chromatines se forme de boucle.

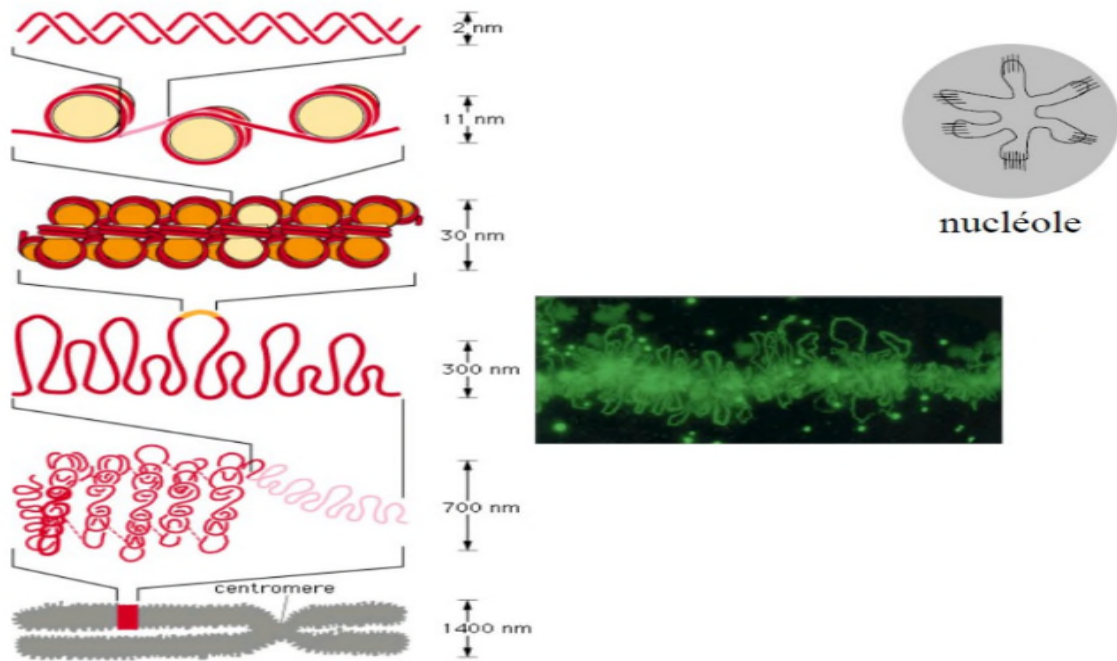


Matrice nucléaire.

Scaffolding = Echaffaudage : pour décrire cette structure.

Important pour l'organisation fonctionnelle des chromosomes.

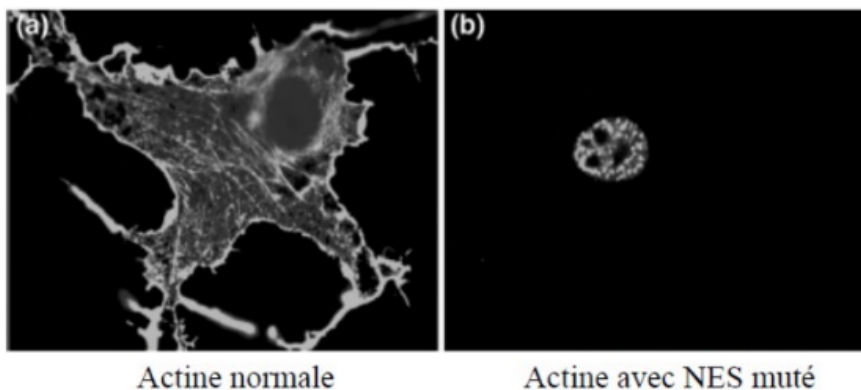
Attachement de l'ADN sur réseau fibreux --> Boucle chromatique.



C'est la matrice qui organise les brins d'ADN : ce qui est accessible aux ADN polymérase est mis en extérieur.

• **Actine nucléaire**

- ✓ L'actine dans le noyau est associée à la matrice nucléaire.
- ✓ L'actine doit rentrer dans le noyau grâce à un NLS actif (non identifié) car elle ne reste pas longtemps dans le noyau.
- ✓ L'actine interagit avec les protéines de la matrice.
- ✓ L'actine fait 42 kD.
- ✓ Elle doit rentrer et sortir du noyau très rapidement => Rôle dans la transcription de certains gènes.



Actine normale

Actine avec NES muté

Structure de l'actine.

Pour terminer ce tour d'horizon du noyau, il faut signaler qu'à l'instar du cytoplasme qui est sillonné d'un réseau fibrillaire, le cytosquelette, le noyau l'est également, par une autre famille de protéines qui constituent le nucléosquelette.

VII. Lysosomes et peroxysomes

VII.1. Lysosomes

1. Introduction

Au cours des études enzymatiques effectuées en 1949 sur des homogénats de foie, certaines anomalies dans le dosage de la phosphatase acide ont été notées :

- ◆ L'activité de l'enzyme était plus élevée dans des préparations faites dans de l'eau distillée par rapport à celles effectuées dans une solution de saccharose de façon à maintenir la pression osmotique.
- ◆ L'activité enzymatique est plus importante dans les anciennes préparations par rapport à des préparations fraîches.

On trouve les lysosomes dans la quasi-totalité des cellules animales. Les lysosomes ont été mis en évidence par des techniques biochimiques.

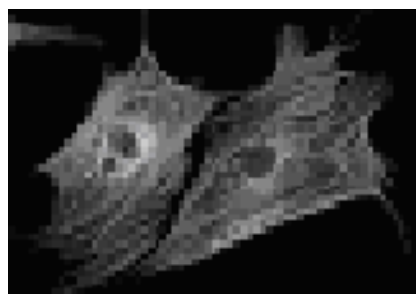
2. Définition et description

Les **lysosomes** sont des organites intra cytoplasmiques appartenant au **système endomembranaire**. Ce sont des structures qui ont une forme de sacs fragiles, ubiquitaires et dont la morphologie est variable, dépendant de l'activité de la cellule.

Ce sont des structures qui sont non permanentes, renouvelées en permanence, et mobiles dans la cellule grâce au réseau de microtubules.

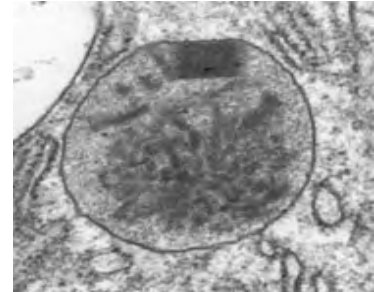
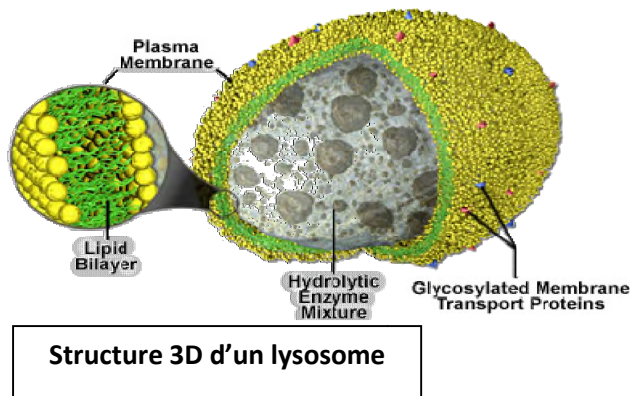
La caractéristique de ces lysosomes est de contenir des enzymes qui fonctionnent à un **pH acide**, en dessous de 4,5, et qui sont appelées **hydrolases acides**.

Ces enzymes digestives dégradent de nombreuses molécules biologiques. Ils se trouvent dans toutes les cellules mais sont plus abondantes dans les cellules responsables de la défense immunitaire de l'organisme (phagocytes comme les macrophages et polynucléaires neutrophiles) ayant pour rôle d'absorber et de digérer les corps étrangers ou des cellules très spécialisées comme les ostéoclastes. Visibles en microscopie optique et électronique, l'aspect hétérogène des lysosomes est détecté par une coloration histo-enzymologique de la phosphatase acide.



Aspect hétérogène des lysosomes.

Il s'agit de petites vésicules de forme sphérique.



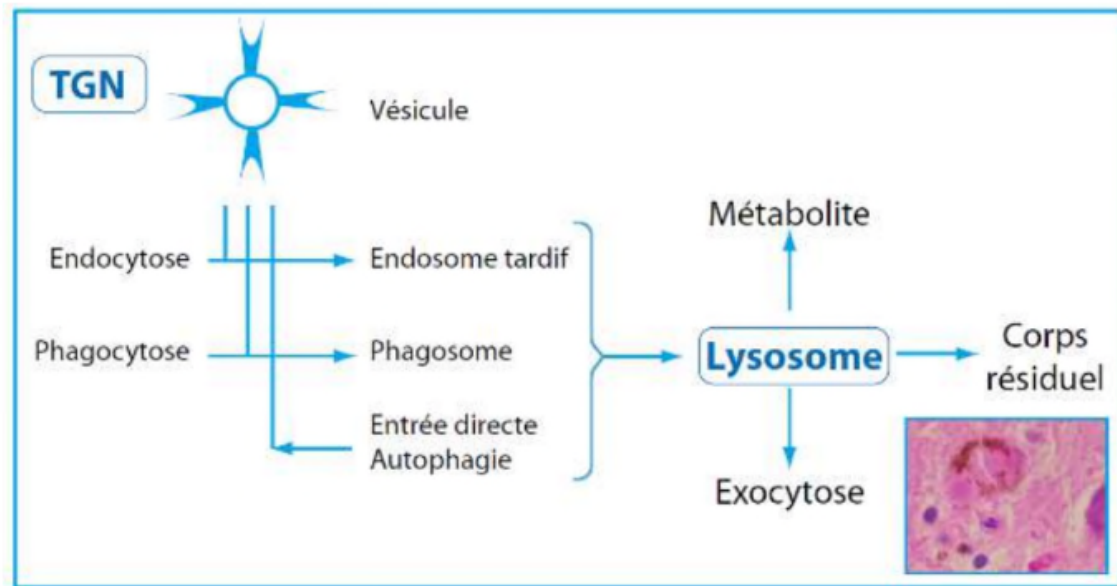
3. Formation

Le lysosome va résulter de la fusion entre une vésicule, dite **vésicule d'apport**, qui provient de la partie **Trans de l'appareil de Golgi**, contenant **des hydrolases non fonctionnelles**, le pH n'étant encore acidifié. Cette vésicule va alors fusionner avec une seconde vésicule, qui a trois origines possibles :

- Soit provenant de l'**endocytose**, et formera un **endosome tardif** qui va fusionner avec le lysosome proprement dit.
- Soit provenant de **phagocytose**, et formera un **phagosome**.
- Soit ayant **une entrée directe** de protéines qui doivent être dégradées.

La résultante de cette fusion va être un **lysosome** proprement dit. L'acidification progressive par l'intermédiaire de **pompes à protons** va permettre l'activation des hydrolases, qui vont alors dégrader le contenu.

Les produits de dégradation, ou métabolites, vont gagner le cytosol, et vont pouvoir être ré-utilisés. Dans certaines situations particulières, les métabolites peuvent être éliminés par **exocytose** (ex. des fibroblastes et sous certaines conditions, encore plus rare, ces métabolites peuvent s'accumuler dans la cellule sous la forme de **corps résiduelle** (neurones contenant de la dopamine).



Formation des lysosomes

4. Composition

On a une **matrice**, entourée par une **membrane**. La matrice contient des **hydrolases acides**, qui vont suivre un trafic particulier au sein de la cellule, trafic faisant appel aux **récepteurs au mannose-6-phosphate**, ou **Mn6P**. Ce récepteur, grâce à son domaine cytosolique permet l'adressage de la vésicule aux membranes des lysosomes. Une fois fusionné avec les lysosomes, le couple ligand récepteur est dissocié du fait du pH acide des lysosomes. Le récepteur du Mn6P sera alors réadressé ultérieurement pour recyclage au Golgi ou à la membrane plasmique ou il peut alors se lier à des enzymes.

La membrane à une composition particulière : elle est constituée de glycoprotéines hautement glycosylées, et cette forte **glycosylation** va être un moyen de protection de la cellule contre une autodigestion des hydrolases acides.

Ces glycoprotéines peuvent soit avoir un rôle de structure, comme les **LAMP** (protéines de la membrane associées au lysosome), pouvant être le siège de mutation responsable de maladies musculaires, soit un rôle enzymatique, classées en deux groupes, **les pompes à protons ATP dépendante**, nécessaires à l'acidification de la matrice et au maintien du pH acide de la lumière, et des enzymes qui auront des fonctions de **perméases**, notamment pour l'entrée directs de protéines à l'intérieur du lysosomes.

La membrane contient des glycoprotéines enzymatiques (comme la phosphatase acides, et des protéines de transport permettant aux produits de la digestion de passer dans le cytosol pour être réutilisé par la cellule.

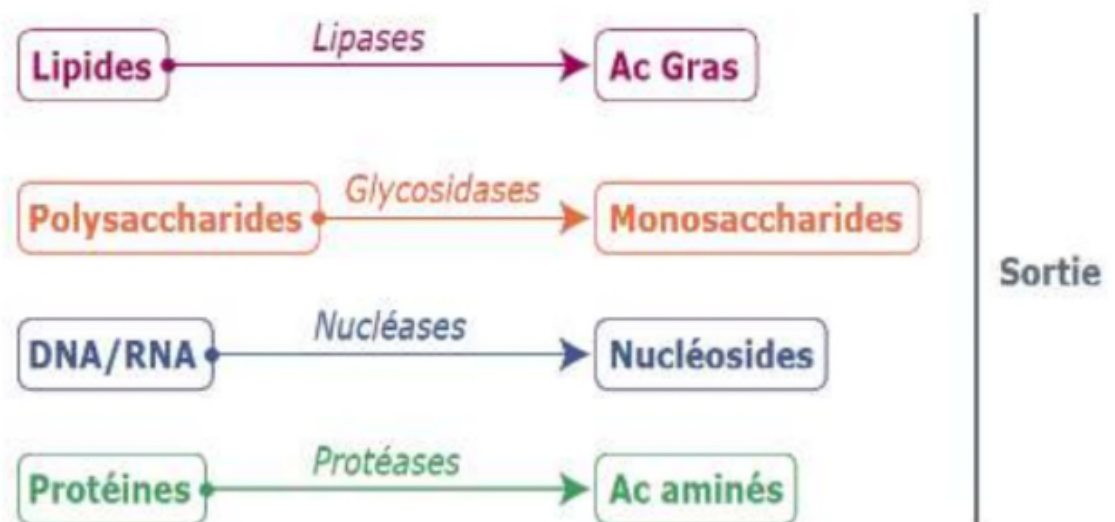
5. Fonctionnement

Les lysosomes ont principalement une fonction d'éboueurs au sein de la cellule.

On décrit environ une 40^{aine} une quarantaine d'enzymes hydrolytiques contenant dans les lysosomes (protéases, nucléases, glycosidases, lipases, phosphatases, sulfatases.....). Ce sont des hydrolases acides, séparées en fonction de leurs substrats. La membrane lysosomale retient des hydrolases hors de cytosol (pH=7,2), la dépendance acide de ces enzymes protège le contenu de cytosol contre les détériorations éventuelles en cas où ces enzymes se trouvent dans le cytosol.

Elles vont avoir pour objectif de séparer les macromolécules en leurs composés essentielles (acides aminés, acides gras, ...) et leur fonction va intervenir dans la nutrition de la cellule, dans le renouvellement de la cellule et dans la défense de la cellule contre différentes agressions.

Toutes les familles de molécules biologiques sont dégradées dans les lysosomes : les lipides, les polysaccharides (sucres), les acides nucléiques, certaines protéines. Les produits de dégradation peuvent être expulsés hors du lysosome par des protéines porteuses (perméases).



Exemple d'hydrolases acides.

Les matériaux à dégrader proviennent de 4 compartiments avec lesquels les lysosomes fusionnent avec :

a) Un endosome

L'endocytose est la voie principale d'apport aux lysosomes. C'est un phénomène continu, sauf pendant la mitose.

Les macromolécules incorporé dans la cellule par endocytose sont dégradées par le lysosome en produit finaux simples (acides aminés, etc...) qui seront réutilisés par la cellule. Les lysosomes jouent donc un rôle dans la nutrition. Certaines cellules spécialisées font appel aux lysosomes dans les phénomènes de sécrétion.

b) Un Phagosome (provenant de la phagocytose)

La phagocytose elle ne survient que dans des cellules spécialisées au niveau de l'organisme, les macrophages et polynucléaires. Comme pour l'endocytose, c'est un phénomène qui est inhibé pendant la mitose.

Le contenu du phagosome peut être complètement dégradé ou certains résidus/produits peuvent rester sous forme de corps résiduels dans la cellule et conduire à des phénomènes pathologiques (tels que la silicose).

c) Le cytosol

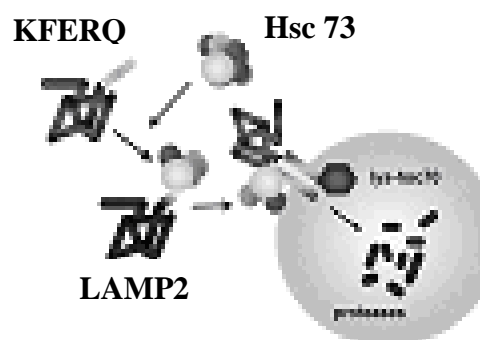
On ne peut pas à proprement parler de « fusion » avec le compartiment cytosolique. Il s'agit d'entrée directe, certaines protéines peuvent directement entrer dans le lysosome. Des petits peptides issus de la dégradation dans le protéasome entrent dans le lysosome. Cette entrée fait appel à des perméases spécifiques et à des **protéines de chocs** thermiques HSP. Elle n'est possible que pour des protéines qui ont une séquence d'adressage aux lysosomes, constituée de 5 acides aminés : **lysine-phénylalanine-acide glutamique-arginine-glutamine**, appelée **KFERQ**.

d) Un autophagosome

L'autophagie est une dégradation des composés situés à l'intérieur de la cellule. C'est une forme de cannibalisme. Cette autophagie va permettre de participer au renouvellement cellulaire, notamment lors de conditions de déficit en nutriments, ainsi que le renouvellement d'organites vieillissants dans la cellule. Elle consiste en un enroulement d'une citerne d'arrivée de la **face trans de l'appareil de Golgi**, citerne qui va entourer la vésicule à détruire, la mitochondrie, ...et acidification progressive de cette vésicule, appelée **autophagosome**, aboutissant à la destruction et la dégradation du contenu.

L'autophagie peut être sélective (aidée par un chaperon) ou non sélective. Le lysosome a ainsi une activité de nettoyage et peut débarrasser la cellule de vieilles mitochondries et autres éléments ou organites.

■ Autophagie sélective



Mécanisme de l'autophagie sélective.

Un chaperon hsc 73 contrôle le transport sélectif de protéines cytosoliques dans les lysosomes pour leur dégradation. Ces protéines portent la séquence KFERQ qui est reconnue par hsc73 (transport ATP-dépendant). Une protéine de la membrane du lysosome LAMP2 reconnaît le chaperon lié à la protéine à dégrader. La protéine pénètre dans le lysosome et est tirée par une autre molécule intra-lysosomale hsc 70.

■ Non sélective

- ▶ **La microautophagie** : constitutive et se fait par le biais de fusion avec des vésicules. Concerne les protéines et les organites.
- ▶ **La macroautophagie** : inductible et se fait par le biais de vésicules. Concerne les protéines et les organites.

✚ Fonctions de l'autophagie

- ✓ Maintient d'un stock d'acides aminés pendant des périodes de déprivation.
- ✓ Remodelage cellulaire pendant le processus de différenciation.
- ✓ Destruction d'organites inutiles ou non fonctionnels.
- ✓ Protection de la cellule pendant des périodes de stress.
- ✓ Mort cellulaire pendant des périodes de différenciation ou d'atrophie tissulaire, caractérisée par la dégradation du Golgi, du RER, et des mitochondries Présence de vacuoles d'autophagie. Préservation du cytosquelette.
- ✓ Destruction nucléaire.

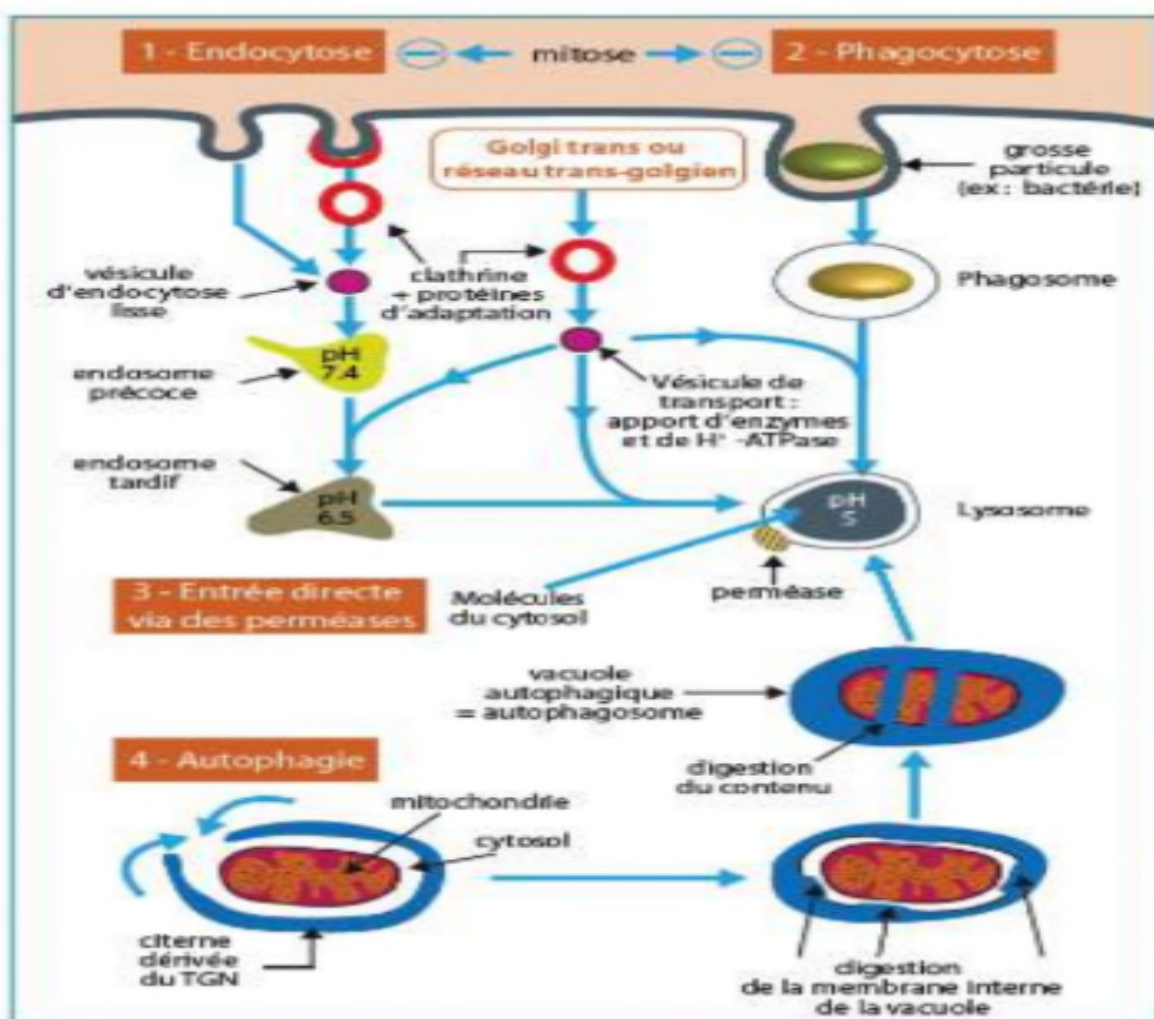
✚ Régulation de l'autophagie

→ Suppriment l'autophagie

- **Insuline** et facteurs de croissance (growth factors).
- **Acides aminés.**
- **Drogues** (wortmannine).

→ Stimulent l'autophagie

- Glucagan et TGF.
- Déprivation en nutriment.
- Chaleur.
- Drogue.
- Agents pathogènes bactéries.



Les différentes voies d'apports.

6. Processus de formation des lysosomes

La circulation des matériaux à digérer vers les lysosomes suit des voies différentes selon la source des matériaux à digérer :

◆ Première voie

Les matériaux endocytés passent séquentiellement d'un compartiment endosomal périphérique à un compartiment endosomal périnucléaire. Les matériaux non recyclés pénètrent dans un troisième compartiment dit intermédiaire qui reçoit des hydrolases et des protéines membranaires lysosomales neosynthétisées dans l'appareil de Golgi. Ce compartiment endolysosomal est moyennement acide, on pense qu'il est le site de départ de la digestion hydrolytique des matériaux endocytés. La conversion de l'endolysosome en un lysosome mature nécessite la présence de d'autres composés membranaires et une baisse supplémentaire de son pH interne.

◆ Deuxième voie : Autophagie

Exemple digestion de ribosomes

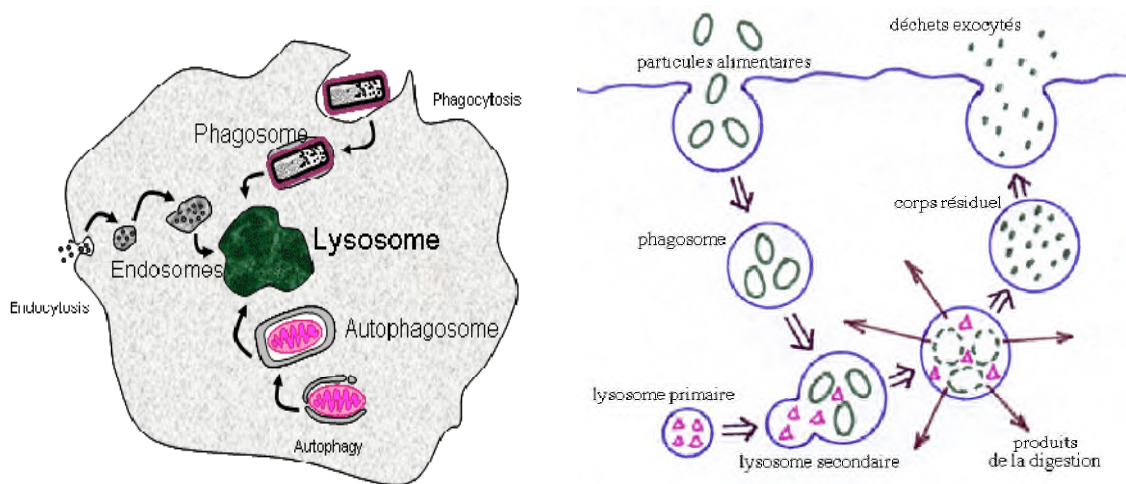
Autophagosome fusionne avec un endolysosome

◆ **Troisième voie : phagocytose** phagosome fusionne avec l'endolysosome

Au centre de ces trois voies on trouve le compartiment intermédiaire appelé endolysosome.

On distingue entre le lysosome I et II par le fait que les premiers n'ont pas encore fonctionné.

Les hydrolases et les protéines membranaires lysosomales sont triés par des récepteurs différents au niveau de RTG ce qui suggère qu'elles quittent l'appareil de Golgi dans des vésicules de transport séparées, elles ne se rencontrent pour la première fois que dans l'endolysosome (compartiment intermédiaire).



Processus de formation des lysosomes.

7. Lysosomes et pathologies

Un dysfonctionnement des lysosomes est impliqué dans un certains nombre de maladies chez l'Homme, soit **héréditaires**, soit **acquises**.

- ▶ **Les maladies héréditaires** peuvent porter sur des protéines de structures des lysosomes, comme les LAMP, ou sur les différentes enzymes qui constituent le lysosome, ce qui va aboutir à une accumulation en amont du produit qui ne peut pas être dégradé.

Les déficits peuvent porter sur :

- Les **hydrolases**, soit car pas suffisamment présentes, soit car non fonctionnelles
- Les **perméases**, touchant essentiellement le SNC, aboutissant à un déficit de la composition en myéline du SNC, par l'accumulation d'un groupe particulier de liquide, les sphingolipides.

Exemples

○ Glycogénose type II

Il ya un excès de glycogène au niveau de lysosome II des cellules hépatiques et musculaires. Ce glycogène n'est pas dégradé parce que il y a un déficit d'origine génétique en glycosidase, cette maladie touche les enfants en bas âges et l'issue est fatal.

○ Mucopolidose type II

Dans ce cas toutes les hydrolases sont absentes dans lysosomes de fibroblastes et les substrats à digérer s'accumulent sous forme de grandes inclusions. Cette maladie est due à une anomalie génétique récessive. Par ailleurs, les hydrolases sont retrouvées dans le sang donc leur gènes de structures ne sont pas affectés. L'anomalie résulte d'un mauvais tri qui provoque la sécrétion des hydrolases. L'origine de ce mauvais tri est une transférase N- acétyl glucosamine manquante.

Remarque

Dans cette maladie les lysosomes de certains types cellulaires comme les hépatocytes contiennent un effectif normal d'enzymes lysosomales. Ceci indique l'existence d'une deuxième voie pour trier les enzymes lysosomales, cette voie est utilisée par certains types cellulaires mais pas par d'autres. La nature de cette voie indépendante de mannose 6-phosphate est inconnue. Il serait probable que les hydrolases soient trier dans le RTG par reconnaissance directe de leurs région « signal ».

○ Tay-Sachs

Elle correspond à une pathologie se caractérisant par les déficiences héréditaires qui touchent les enzymes lysosomiales à l'origine dans certains cas d'une accumulation anormale de déchets de la cellule (déchets métaboliques). La carence en enzymes dans les lysosomes ne permet pas la dégradation des constituants de la membrane des neurones (glycolipides). Ces lipides ne se dégradent pas normalement est on observe une accumulation de lysosomes dans les neurones qui finisse par augmenter de volume, entravant du même coup le fonctionnement habituel du système nerveux. Dans cette maladie les symptômes sont : l'apparition d'une peau translucide de coloration rose.

Remarque

Les lysosomes sont relativement fragiles. En effet en présence d'un excès de vitamine A ou encore quand la cellule est confrontée à une carence en oxygène, on assiste à la rupture des lysosomes et à une autodigestion cellulaire (digestion de la cellule elle-même) par un processus que l'on appelle **autolyse**. Si ce mécanisme est quelquefois utilisé par l'organisme, par nécessité, il est malheureusement à l'origine de certaines maladies dites auto-immunes dans lesquelles l'organisme fabrique des anticorps contre ses propres tissus.

► **Les maladies acquises** peuvent porter sur le pH, qui sera insuffisamment acide.

Un certain nombre **de bactéries** vont bloquer les pompes à protons, comme Bacille impliqué dans la tuberculose. En inhibant la pompe à proton, ces bacilles vont se réfugier dans les lysosomes, se protéger, et ainsi échapper à la destruction par la cellule.

Un certain nombre de **médicaments** peuvent également bloquer la fonction des lysosomes, médicaments dérivant de la quinine, essentiellement utilisée pour le traitement du paludisme.

Certaines **particules**, de part leur constitution chimiques, vont résister à la dégradation du lysosome.

Il peut s'agir de **particules minérales**, dérivées de la silice, qui va s'accumuler dans les poumons et sera responsable d'une maladie, **la silicose**, maladie professionnelle observée principalement chez les mineurs. Les cristaux de silice sont inhalés par l'individu puis phagocytés dans les poumons par les macrophages. Ces cristaux lysent la membrane des lysosomes et il y a un déversement des hydrolases dans le parenchyme pulmonaire qui provoque une fibrose.

Il peut s'agir de **particules métalliques**, comme les dérivés de l'amiante, qui va s'accumuler au niveau de la plèvre, entraîner une maladie, **l'asbestose**, qui va finir par engendrer des cancers de la plèvre, la encore maladie professionnelle.

Il peut également s'agir **de cristaux d'acide urique**, qui eux vont s'accumuler au niveau des articulations et est responsable d'une maladie, **la goutte**.

La goutte est une maladie liée au métabolisme des acides puriques. Il y a un excès d'acide urique dans le sang qui précipite sous forme de cristaux qui sont phagocytés par les macrophages. Ces cristaux vont lyser la membrane des lysosomes dont la rupture provoque un déversement des hydrolases dans le cytoplasme ce qui entraîne la mort de macrophages et la sortie des hydrolases dans le liquide synovial qui provoque la crise de la goutte.

8. Conclusion

Les lysosomes sont des éléments du système endomembranaire, contenant des enzymes particulières qui nécessitent un signal de localisation pour accéder au lysosomes et pour lequel on décrit 4 rapports :

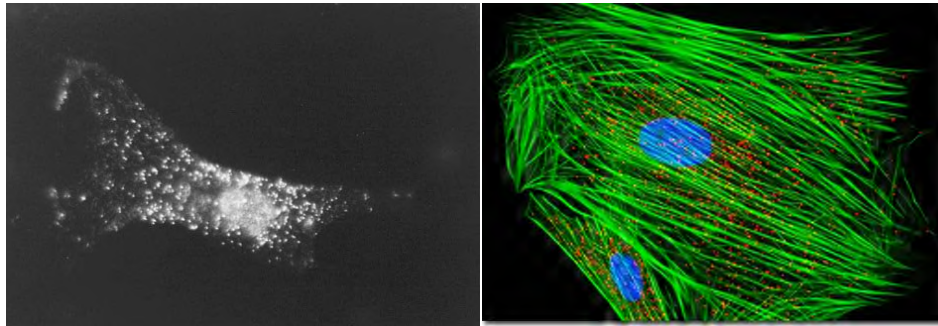
- Endocytose
- Phagocytose
- Entrée direct
- Autophagie

VII.2. Les peroxysomes

1. Introduction

Peroxysome signifie exactement corps de peroxyde. Comme pour les lysosomes, ce sont des structures que l'on rencontre dans toutes les cellules eucaryotes. A la différence des lysosomes, les **peroxysomes ne font pas partie du système endomembranaire** à la différence des mitochondries, du RE et des lysosomes.

Ce sont des structures qui ne possèdent ni gène, ni machinerie capable d'assurer la traduction et qui vont donc être obligé d'incorporer l'ensemble de leurs éléments dans le cytoplasme de la cellule. Ces Peroxysomes participent à la respiration cellulaire, comme les mitochondries, et ils participent en consommant de l'oxygène par des enzymes dites oxydatives, et le nom des Peroxysomes provient de leur capacité à produire du peroxyde d'hydrogène, ou eau oxygénée H_2O_2 . Les peroxysomes se forment par autoréplication et non à partir du Golgi comme les lysosomes.

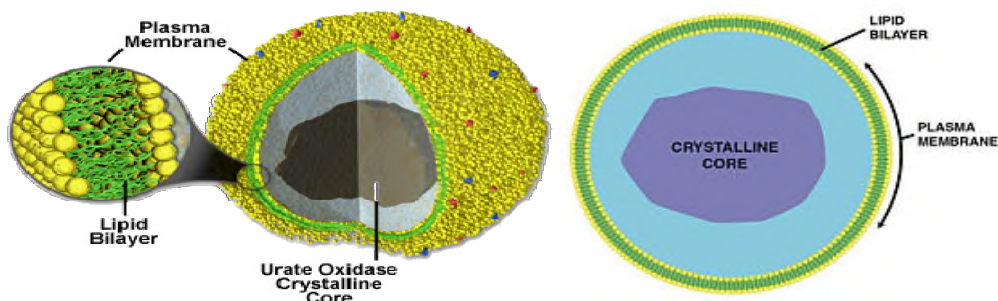


Immunofluorescences de peroxysomes (avec coloration de l'actine).

2. Structure

A. Morphologie

Ce sont des sacs membraneux comme les vésicules et contenant des enzymes puissants qui utilisent l'oxygène pour neutraliser de nombreuses substances nuisibles ou toxiques à la cellule comme entre autres l'alcool et le formaldéhyde.

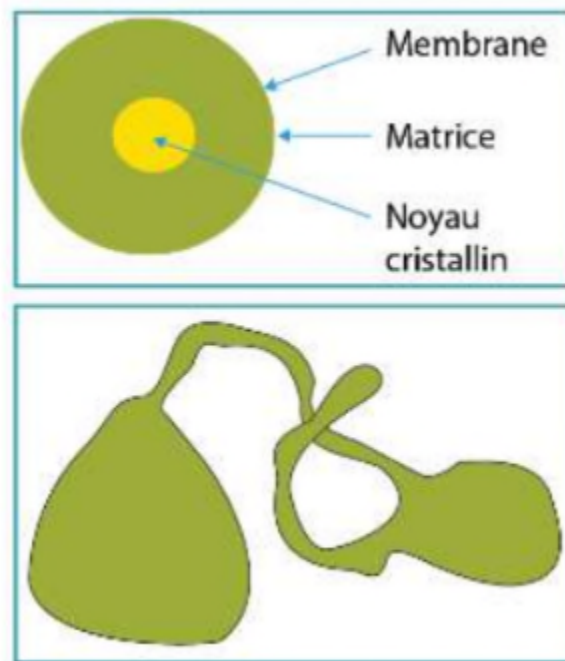


Structure 3D du peroxysome.

Ce sont des structures qui sont délimité par une membrane unique de type bicouche lipidique, permettant de former une matrice.

Ils sont visibles uniquement en microscopie électronique. A l'intérieur de cette matrice, il existe un noyau cristallin qui apparaît dense aux électrons. C'est ce noyau cristallin qui contient les enzymes oxydatives. Ces Peroxysomes ont une structure ovalaire ou sphérique dont la taille varie de 0,2 à 0,5 μm en fonction de leur activité.

Le nombre de peroxysomes par cellule va dépendre à la fois du type de la cellule, et dans une même cellule, va dépendre de l'activité de cette cellule. Deux tissus sont riches particulièrement en peroxysomes : le système nerveux et le tissu hépatique. Dans les cellules hépatiques et rénales, ils ont un rôle de détoxification. Les hépatocytes pouvant contenir jusqu'à 1 000 Peroxysomes. C'est la vision classique des Peroxysomes mais finalement ces Peroxysomes forment un réseau dynamique, de la même façon que les mitochondries. C'est un réseau dit « canaliculaire » où chaque vésicule va être reliée à une autre vésicule par des petits canaux qui vont permettre la communication entre les différents peroxysomes. Ce réseau est indépendant du RE, du Golgi et des mitochondries.



Morphologie des peroxysomes.

B. Biochimie

1. La membrane

Une membrane va délimiter une matrice, et au sein de cette matrice, on décrit en MET un noyau cristallin, dense aux électrons, qui contient des oxydases.

Cette description a été remise en cause des dernières années avec l'utilisation des techniques de fluorochromes, de vidéo-microscopie, ...ou les peroxysomes apparaissant sous la forme d'un réseau de sacs en relations les uns avec les autres par de fins canaux. Ce réseau ressemble au réseau que l'on décrit maintenant pour les mitochondries, mais reste indépendant du système endomembranaire.

► Structure biochimique de la membrane

La composition de la membrane est proche de celle du RE à la différence près que les protéines situées au niveau de la membrane ne sont **pas glycosylées**. Les protéines qui la constitue peuvent soit avoir un **rôle de structure**, soit un **rôle enzymatique**.

Enchâssées dans la membrane, sont présentes de nombreuses protéines qui vont permettre d'assurer le fonctionnement des peroxysomes, et aussi l'importation des différents composants vers le peroxysome.

On trouve des protéines membranaires appartenant à une famille dite ABC. Les protéines de cette famille peuvent fixer l'ATP et ce sont des perméases qui vont permettre l'entrée dans la matrice du peroxysome des différents métabolites. Il existe un Cytochrome P450 spécifique du peroxysome et puis tout un ensemble de protéines membranaires qui sont spécifiques au peroxysome que l'on appelle des **peroxyne**s codées par les gènes nucléaires PEX.

Les protéines des peroxysomes sont importées du cytoplasme par un mécanisme d'import post-traductionnel. Dans ce cas les protéines solubles de la matrice possèdent une séquence signal PTS (peroxisomal targeting signal). Cette séquence se lie à une molécule réceptrice pour permettre l'entrée de la protéine dans le peroxysome. Il en existe 24 connues actuellement et qui interviennent dans la biogenèse du peroxysome.

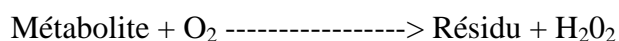
Ces peroxyne membranaires peuvent être séparées en deux groupes :

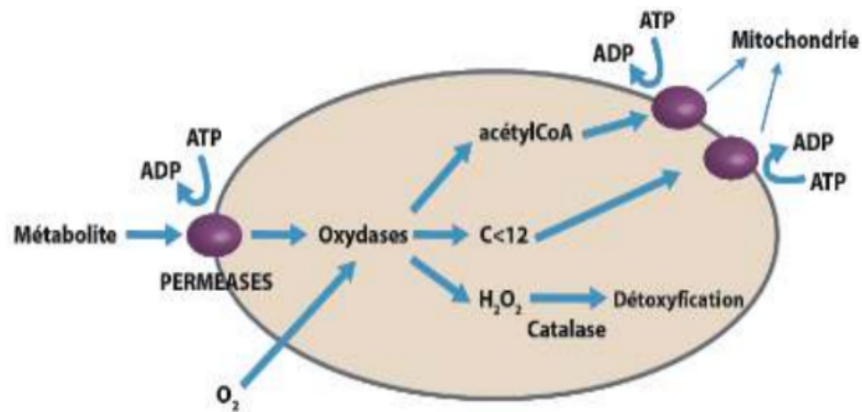
- ◆ Un groupe participant à la formation de la membrane : peroxyne 3, 16 et 19.
- ◆ Un groupe permettant la prolifération des peroxysomes : peroxyne 11.

Il existe d'autres protéines de la membrane qui ont une activité enzymatique, qui vont intervenir dans le métabolisme des acides gras et qui vont être nécessaire à la dégradation des acides gras via la β -Oxydation, qui se déroule dans la matrice du peroxysome.

2. La matrice

Dans la matrice se trouve tout un groupe d'enzymes que l'on appelle des oxydases qui vont être capables de dégrader des métabolites en consommant de l'oxygène. L'oxygène provient de la mitochondrie et diffusent à travers la membrane. Et ces oxydases vont produire, outre la dégradation du métabolite, du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , produit hautement toxique pour la cellule.





Fonctionnement des peroxysomes.

Ces oxydases sont spécifiques des métabolites.

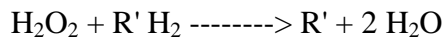
- **Oxydation** : on trouve des enzymes impliquées dans la β -oxydation. La β -oxydation qui consiste en la dégradation d'acides gras à très longues chaînes carbonées (AGTLC) qui ont plus de 22 atomes de carbones. Et ces enzymes vont donc réduire progressivement la taille de ces AGTLC et les raccourcir jusqu'à ce qu'ils fassent moins de 12 atomes de carbones, et produire en parallèle, de l'Acétyl-Coenzyme A. Ces chaînes courtes seront également prise en charge par des perméables pour quitter la cellule et gagner la mitochondrie. En parallèle, on aura sécrétion d'acétyl-CoA, qui quitteront aussi la vésicule.
- **Synthèse des acides biliaires** : c'est dans le peroxysome que vont être synthétisés les acides biliaires à partir du cholestérol et ceci explique la forte concentration de peroxysomes dans les hépatocytes.
- **Dégradation des protéines et des acides aminés** : les oxydases vont être spécifiques de la dégradation des acides aminés ou des protéines : ce sont des **amino-oxydases**.
- **Synthèse du plasmalogène**: ce plasmalogène est un élément fondamental dans la synthèse de la myéline, et ceci explique également la forte concentration de peroxysomes dans le tissu nerveux.
- **Catabolisme de l'acide urique** : les purines (adénine, guanine) constituant des acides nucléiques sont catabolisées en acide urique. Chez la plupart des animaux, l'acide urique est dégradé par les peroxysomes en **allantoïne soluble** dans les urines grâce à l'urate oxydase. Cette enzyme n'existe pas chez l'homme, l'acide urique produit en excès provoque la goutte, la lithiase urique ou les insuffisances rénales au cours de la chimiothérapie des leucémies. On utilise l'urate oxydase dans les circonstances aiguës pour lutter contre l'accumulation néfaste d'acide urique.
- **Et enfin**, il existe une oxydase particulière : **la catalase**. C'est l'enzyme la plus importante sur le plan quantitatif et le plan qualitatif. C'est une hémoprotéine et cette catalase à la particularité, non pas d'utiliser de l'oxygène, mais d'utiliser le peroxyde d'hydrogène synthétisé par les autres oxydases pour dégrader un substrat, en le transformant en H_2O . Le H_2O_2 pris en charge par les catalases porte le nom de **détoxyfication**.

Remarque

L'eau oxygénée est très réactive; elle est utilisée par le polynucléaire pour détruire les bactéries.

Les deux réactions sont possibles :

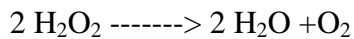
- Ou bien la catalase agit sur un substrat proprement dit, dégrade le substrat et produit de l'eau :



- R' peut être un groupement phénol, de l'acide formique, du formaldéhyde ou un alcool.

- L'alcool éthylique est transformé dans le foie en acétaldéhyde qui est détruit par la catalase.

- La catalase peut aussi dégrader le peroxyde d'hydrogène en produisant de l'eau et de l'oxygène. Ce rôle est fondamental dans la protection de la cellule contre le peroxyde d'hydrogène.

**Remarque**

- L'autre intérêt est que l'on va pouvoir utiliser leur propriété enzymatique afin de pouvoir révéler la présence de peroxysomes dans un tissu à l'aide d'une réaction histo-enzymatique. C'est-à-dire que l'on va faire incuber sur une coupe de tissu un produit particulier qui sera dégradé par les catalases, et pendant sa dégradation, il changera de couleur. Ce qui permettra de révéler la position, le nombre des peroxysomes dans une cellule.
- Ce sont également les catalases qui interviennent dans la dégradation hépatique de l'alcool, de l'éthanol en acétaldéhyde.

3. Biogenèse

Les peroxysomes vont naître à partir d'un peroxysome préexistant, par bourgeonnement, faisant appel à des protéines spécifiques de la membrane et à de petites protéines G.

Comme la plupart des organites à l'intérieur de la cellule, ce sont des structures qui sont en déplacements, et en dégradation ainsi qu'en perpétuel renouvellement. Leur renouvellement se fait par autophagie. Ils ont une durée de vie relativement courte, entre 3 et 5 jours, en fonction du type de la cellule.

Les peroxysomes ne possèdent pas de génome, ils doivent importer tout leur matériel depuis le cytoplasme, importation permise par une séquence d'adressage spécifique au peroxysome. Il existe deux types de séquence d'adressage :

- ▶ **PTS-1** : situé à l'extrémité C-term, constitué de 3 acides aminés : **Serine-Lysine-Leucine** ou **SKL**. Cette séquence est reconnue par un récepteur cytosolique septique, **la péroxyne 5**.

- ▶ **PTS-2** : situé à l'extrémité N-term, constitué d'une séquence de 9 acides aminés, basique. Cette séquence est également reconnue par un récepteur spécifique, **la peroxyne 7**.

Remarque

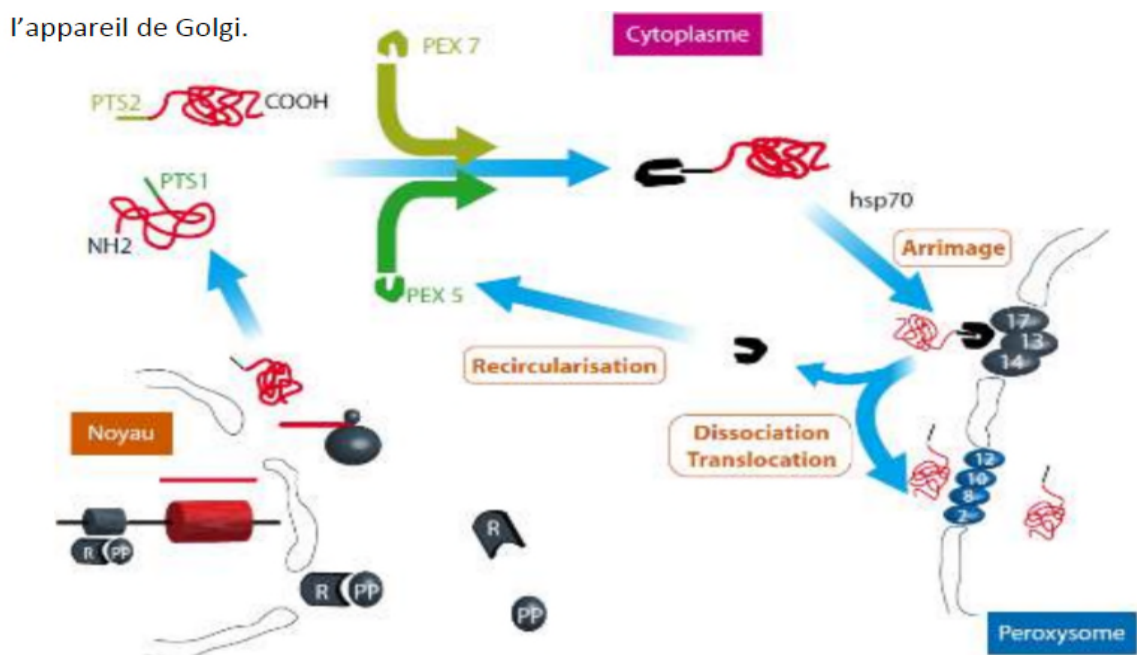
Les protéines ne peuvent présenter les deux types de séquences, la séquence **PTS-1** étant la plus retrouvée.

La synthèse d'une protéine suit le trafic post-traductionnel et fait donc appel à des ribosomes cytoplasmiques. Une protéine contient soit une séquence d'adressage de type PTS1 (en Cterm), soit de type PTS2 (en Nterm). Si c'est PTS1, la protéine est prise en charge par la peroxyne 5. Si c'est PTS2, c'est la peroxyne 7 qui la prendra en charge dans le cytoplasme.

Le déplacement se fera le long des microtubules. L'adressage vers le peroxysome fait intervenir des protéines de choc thermique, comme HSP70 qui sont des protéines chaperonnes et qui vont permettre l'arrimage de ce couple [Peroxyne 5 ou 7 + protéine] destinée au peroxysome sur un complexe d'arrimage membranaire.

Ce complexe d'arrimage étant formé des peroxyne 13, 14 et 17. Une fois l'arrimage effectué, il va y avoir une étape qui va associer une dislocation et une translocation. Dislocation qui va permettre la libération du récepteur cytoplasmique (peroxyne 5 ou 7) pour qu'elle soit recyclée. Et Translocation de la protéine qui doit être importée vers une perméase. Cette perméase est constituée des peroxyne 2, 8, 10 et 12. Ce qui va entraîner une ouverture de la perméase et l'incorporation, dans la matrice du peroxysome, du produit.

La synthèse de ces différentes protéines spécifiques du peroxysome est sous contrôle de facteurs de prolifération du peroxysome, que l'on appelle encore PP. Ces facteurs de prolifération sont pris en charge par un récepteur qui assurera sa translocation vers le noyau, et iront se fixer sur les séquences de régulation de gènes et permettront ainsi de contrôler la transcription, puis la traduction.



Biogenèse des peroxysomes.

5. Pathologie

Malgré leurs caractères assez simples, les peroxysomes, sont impliqués dans de nombreuses maladies chez l'Homme.

Un dysfonctionnement des peroxysomes peuvent être responsables de maladies, essentiellement héréditaires, rares, soit autosomiques récessive, soit liée à l'X.

Ce sont des affections qui vont toucher deux tissus en particulier : le tissu hépatique et le système nerveux, car tissus riches en peroxysomes. Elles sont caractérisées par l'accumulation d'un métabolite qui ne peut être dégradé par le peroxysome, en raison de la mutation d'une enzyme. Et dans les cellules, on va retrouver de très larges vésicules qui sont constituées de la fusion des peroxysomes accumulant le métabolite qui ne peut être dégradé. Ce sont essentiellement des lipides qui se retrouvent accumulés.

Deux exemples :

- **Le syndrome de Zellweger**, va aboutir à une accumulation de lipides dans le foie, le système nerveux, le rein et au niveau de la glande surrénale. Et ce syndrome est lié à un déficit de la production de peroxysome en raison d'une mutation sur la peroxyne 1.
- **L'Adrénoleucodystrophie liée à l'X**, qui va toucher les hommes et qui se caractérise par l'accumulation d'AGTLC au niveau de la glande surrénale et dans la substance blanche du système nerveux. Cette accumulation est liée à une mutation sur une enzyme de la β - Oxydation des AGTCC.

C'est à travers ces différentes pathologies que l'on conçoit l'importance du rôle des peroxysomes. En effet leur absence par suite d'une anomalie génétique, à l'origine de ces maladies, entraîne la mort en bas âge.

6. Conclusion

Ces peroxysomes sont des vésicules n'appartenant pas au système endomembranaire, constitués d'une seule membrane qui va délimiter une matrice. Les peroxysomes sont organisés en réseau à l'intérieur de la cellule. Ils assurent des réactions d'oxydation en deux étapes : la première est de consommer de l'oxygène et de produire du peroxyde d'hydrogène, la seconde étant de consommer ce peroxyde d'hydrogène par des enzymes spécifiques que sont les catalases, et cette deuxième étape s'appelle la détoxification. Les peroxysomes nécessitent l'importation de l'ensemble de leurs constituants. Ils se déplacent le long du cytosquelette, ils bourgeonnent à partir d'un peroxysome pré-existant et ils sont dégradés par autophagie. Ces peroxysomes doivent importer l'ensemble de leurs constituants grâce à des séquences d'adressage particulières.

VIII. Le cytosquelette, squelette interne de la cellule

1. Introduction

Le cytosol de toutes les cellules eucaryotes est parcouru d'un réseau de fibres protéiques. Ce réseau, appelé **cytosquelette**. Grâce au cytosquelette :

→ Dans le cytoplasme, les eucaryotes sont constitués d'organites qui se positionnent dans la cellule de façon particulière dépendant de leur fonction.

→ La cellule eucaryote est ovoïde mais dans l'organisme elle peut changer de forme en fonction de son environnement.

Cependant, ce cytosquelette est très dynamique, s'assemblant et se désassemblant constamment, il va être capable de se réorganiser continuellement. Il va s'assembler et se désassembler (polariser et dépolariser pour changer de forme rapidement). Il constitue les muscles de la cellule parce que pour que la cellule puisse changer de forme et se déplacer, elle va devoir se contracter grâce à des mouvements du cytosquelette.

Si, on n'a pas de cytosquelette nos cellules ne seraient pas fonctionnelles. A l'échelle de l'organisme, les plaies ne pourraient pas se réparer, les muscles seraient inutiles et on ne serait pas capable de nous reproduire car les spermatozoïdes ne pourraient pas atteindre les ovules.

2. Description et fonctions

Chacune des fibres protéiques du cytosquelette se construit par **polymérisation**, des sous-unités protéiques identiques s'attirant mutuellement et s'assemblant spontanément en longues chaînes. C'est de la même manière que ces fibres se dissocient, leurs sous-unités se libérant les unes après les autres d'une des extrémités de la chaîne.

On les retrouve sous deux formes à l'intérieur de la cellule :

- **Monomère**
 - Globulaire
 - Fibreux
- **Polymère**
 - Toujours fibreux
 - stables (mis en place de façon définitive)
 - **instables** (labiles: durée de vie très courte car détruites lorsque la fonction est remplie).

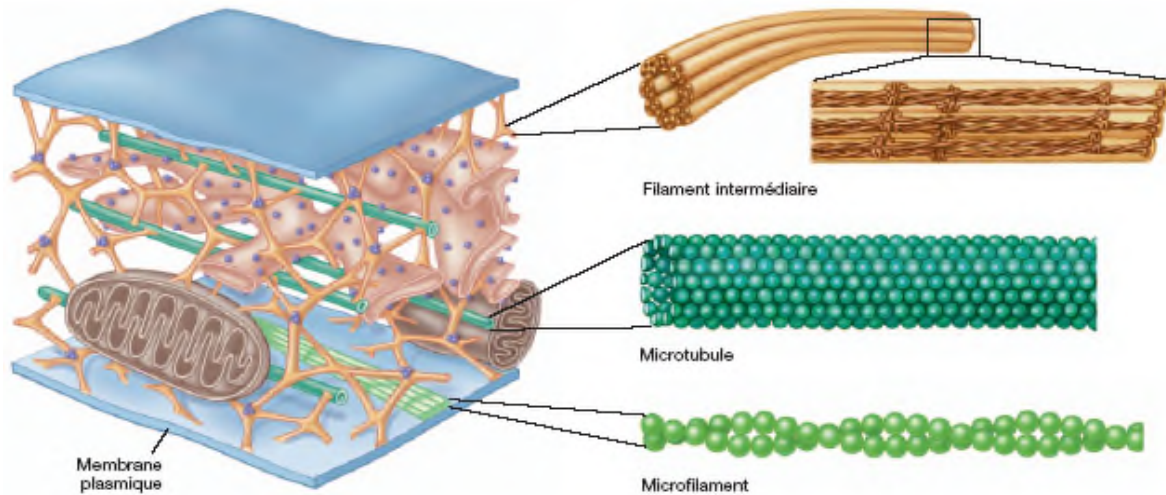
Monomères et polymères réagissent avec des protéines associées, comme des **nucléotides** ou des **molécules** ce qui va conditionner l'assemblage des structures et leurs fonctions. Les molécules sont en remaniement constant. Possibilité des modifications des monomères et des polymères varie avec les facteurs cytosoliques (concentration en Ca^{2+} , Mg^{2+}).

Il joue un rôle important au sein de la cellule et de l'organisme.

Le cytosquelette joue un rôle dans :

- La modification de la forme des cellules.
- Elles sont capables de se déplacer notamment au cours du développement.
- Transport à l'intérieur des cellules : vésiculaire.
- Le cytosquelette permet de soutenir le volume du cytoplasme.
- Le cytosquelette est le squelette osseux de la cellule.

Cette charpente va interagir avec les autres composants de la cellule, comme la membrane plasmique, limite la plus externe de la cellule, mais aussi les organites (y compris la structure du noyau). Donc un champ d'interaction très vaste qui va concerner tous les compartiments de la cellule. Ce cytosquelette confère la **FORME** de la cellule, sa **MOBILITE**, et son **ORGANISATION INTERNE** (une répartition particulière de certaines structures).



Le cytosquelette et ses constituants

3. Les techniques d'observation

■ Microscope optique à fluorescence

On prend des cellules que l'on met en culture, on les met sur des lames de verre, fixation des protéines pour bloquer la dynamique du cytosquelette, les cellules sont mortes. On les incube avec des anticorps qui permettent de détecter un filament de cytosquelette spécifiquement. (Anti corps anti actine ; filament intermédiaire = tendon de la cellule. On utilise les anticorps anti kératine par exemple).

Ces anticorps sont couplés à une molécule fluorescente qu'on va pouvoir observer au microscope optique à fluorescence.

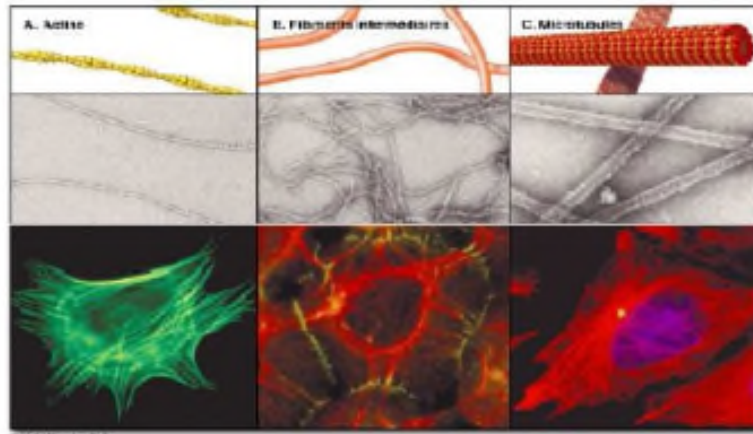
■ Microscope électronique à transmission

Plus précis : taille, forme, creux

Obligation de coupe et pas de cellule entière. Obligation d'isolation des filaments de la cellule.

Extrait les filaments du cytosquelette, on les étale, les colle sur sels de métaux lourds.

Permet de définir qu'ils ont une taille, diamètres différents.



Aspects des différentes fibres de cytosquelette sous microscopie à fluorescence.

En vert = filaments d'actine (FA).

Microtubule anticorps couplé à une fluorescence rouge, centrosome. Irradie partout dans la cellule

En violet, c'est le noyau.

4. Les différents filaments

Il existe trois types de filaments

- ◆ Filaments d'actine.
- ◆ Microtubules.
- ◆ Filaments Intermédiaires.

Ils ont des fonctions mécaniques qui leurs sont propres et sont constitués de sous unités protéiques différentes = formation par assemblage de milliers de sous unités pour former un fil fin qui se projette dans le cytoplasme :

- Filaments d'actine : **sous unités protéique globulaire d'actine**
- Microtubule : **sous unités de tubuline**
- Filament intermédiaires : **sous unités fibreuse.**

► Association de sous unités protéiques différentes

Elles s'associent les unes aux autres : côté à côté et bout à bout par des liaisons non covalentes. **Liaisons faibles** qui vont permettre de se dissocier facilement pour que le cytosquelette se réorganise rapidement.

A- Microfilaments ou filaments d'actine

1) Structure

a) Formation

Ce sont les composants les plus nombreux à l'intérieur de la cellule. **Les microfilaments** aussi appelé **filaments d'actine** sont de longues fibres d'un diamètre d'environ 7 nanomètres ; ils sont composés de deux chaînes protéiques entrelacées lâchement comme deux cordons de perles, chaque perle étant constituée d'une protéine globulaire, l'**actine** Protéine globulaire = actine G : 42-43 kDa = 375-376 AA ; si polymérisation = actine F. C'est spontanément que les molécules d'actine s'associent en microfilaments, même *in vitro*.

Formation des microfilaments d'actine *in vitro*

Ils sont composés de **2 chaînes torsadées** de filament d'actine de monomère d'actine.

Il se forme de monomère d'actine globulaire qui s'associe bout à bout et toujours dans le même sens avec une extrémité – et +.

Permet de donner une propriété qui est que l'actine possède une polarité structurale. (+++)

Les 2 extrémités d'actine sont différentes car elles s'associent toujours dans le même sens.

Remarque

Ils ne sont pas chargé mais juste pour dire qu'il y a une extrémité différente.

Le filament d'actine lorsqu'il est dynamique se polymérise et dépolymérise aux deux extrémités.

Mais la polymérisation est plus importante à l'extrémité + et la dépolymérisation est plus importante à l'extrémité -.

Les différentes formes d'actine :

Il y a 4 formes :

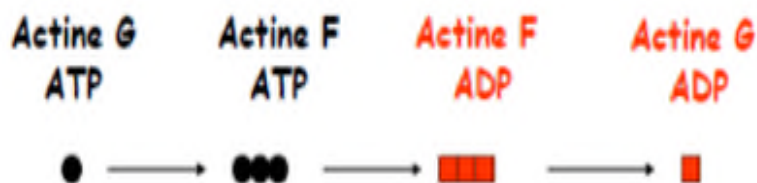
- **Actine G** s'associe aux filaments d'actine sous forme ATP
- **Actine F** : ATP
- **Actine F hydrolyse ATP en ADP : diminue affinité du monomère pour le filament.**
- **Actine f** quitte le filament
- **Actine G (soluble et libre)**

La concentration en actine (G) par rapport à l'actine (F) permet la favorisation de la croissance d'actine.

Dépolymérisation hydrolyse de l'ATP présente sur le monomère d'actine.

Ils sont très dynamiques dans la cellule.

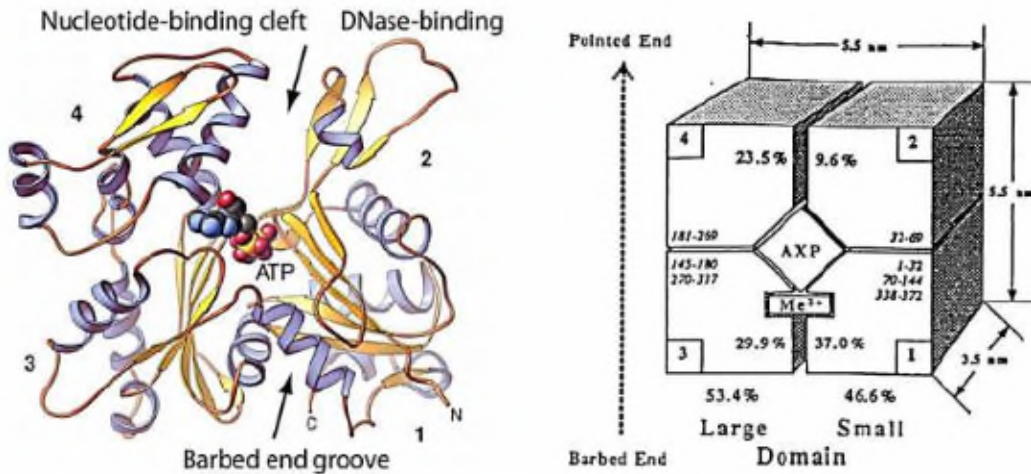
Le monomère d'actine globulaire est libre. Lorsqu'il s'associe au filament d'actine il devient actine F sous forme d'ATP. Il hydrolyse l'ATP. Le monomère voudra se dissocier qui sera alors possible d'une fois arriver à l'extrémité.



L'hydrolyse de l'ATP facilite la dépolymérisation

Une fois quitter le monomère d'actine, l'ADP sera réutilisée mais devra se transformer en ATP

La protéine globulaire se sépare en 2 parties la molécule présente un sillon au fond duquel vient se loger un nucléotide : ATP ou ADP qui sépare les deux sous parties en parts inégales : grand sous domaine (53,4%) et petit sous domaine (46,6%). Sur le petit sous domaine il y a une boucle qui présente une interaction avec la Dnase (certaines formes d'actine sont présentes dans le noyau).



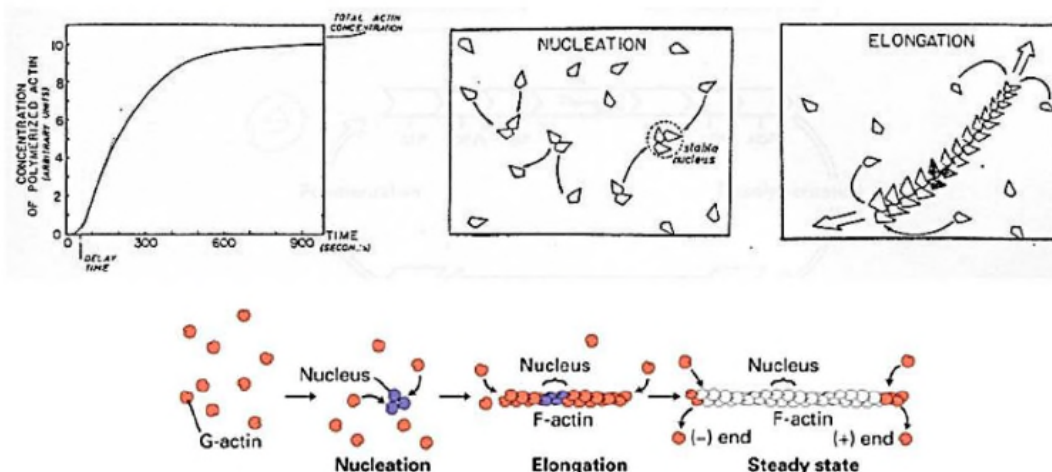
Structure de la protéine globulaire.

Dans le sillon se trouve de l'ATP : condition favorable à la polymérisation. S'il y a aussi du magnésium : polymérisation de l'actine.

Après polymérisation le nucléotide c'est toujours l'ATP : il n'est pas consommé, mais sa présence rend favorable la polymérisation en lui donnant une certaine conformation. Au moment de la polymérisation les molécules interagissent entre elles via les grands sous domaines. A chaque fois qu'une molécule est ajoutée, la suivante se positionne avec un angle de 170° par rapport à la précédente. On a bien qu'un seul filament, mais le fait que les molécules soit tenu par le grand sous domaine, le petit domaine point à l'extérieur ce qui donne l'aspect de spirale.

Remarque

- La première phase de latence correspond à la phase quand les molécules d'actines commencent à interagir les unes aux autres : formation de dimère, puis de trimère....Le stade trimère est important car à partir de ce moment la vitesse de polymérisation augmente considérablement. Trimère = noyau ou nucléus : site initiateur d'une polymérisation rapide.
- Pendant la deuxième phase : polymérisation active, élongation.
 - Au plateau : équilibre entre l'actine F et l'actine G



Le microfilament formé est solide mais au cours du temps il y a hydrolyse de l'ATP ce qui fragilise le microfilament et quand il n'a plus que des monomères portant de l'ADP l'actine va avoir tendance à se dépolymériser. Relargage de monomères qui peuvent éventuellement se recharger en ATP.

La différence de la vitesse de polymérisation est due au fait que dans la cellule, des protéines sont associées à l'actine : des ABP (Actine Binding Protein). Selon le type de protéines, elles activent la polymérisation ou séquestrent le monomère et empêchent la polymérisation.

Monomer binding : ce sont des protéines qui se lient aux monomères et qui ainsi régulent la polymérisation.

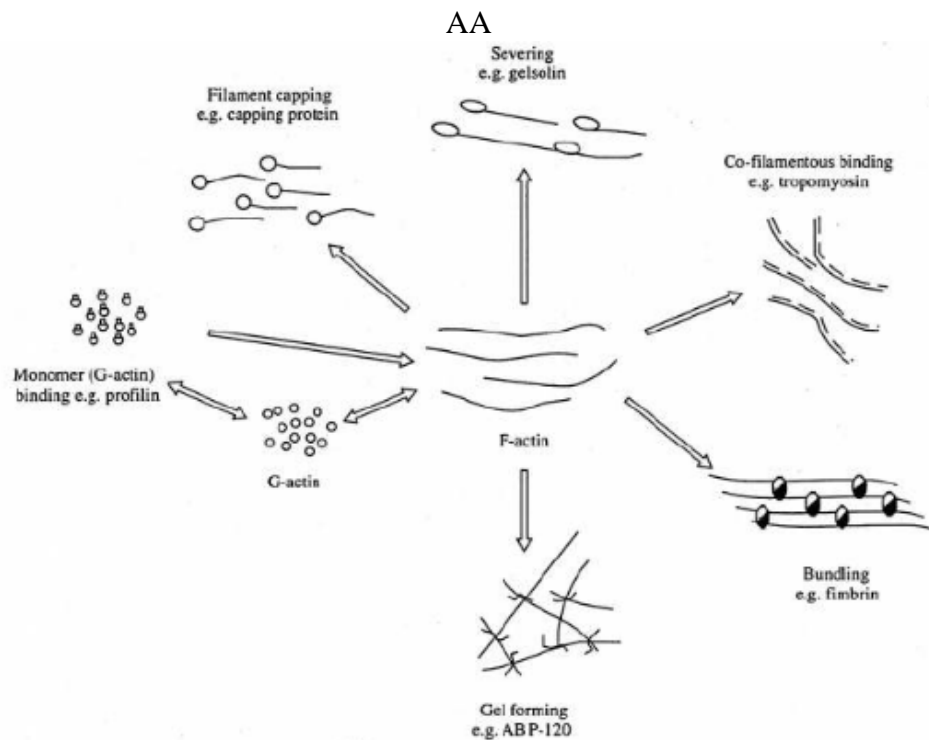
Filament capping : protéine de coiffe ou de coiffage : le fait que le microfilament soit coiffé empêche à la fois la polymérisation et la dépolymérisation = stabilise le filament.

Protéine de fragmentation severing : découpe les filaments pour former des filaments plus petits : utilisé dans les cellules quand il faut détruire rapidement le réseau de microfilament

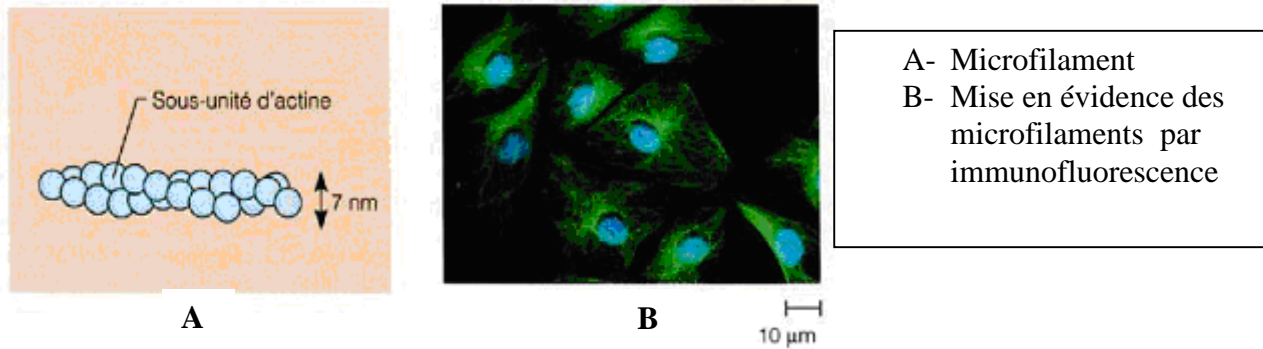
Protéine de stabilisation : en général fibreuse et se positionne le long du filament : empêche la dissociation spontanée et empêche l'action des protéines de fragmentation, utilisé quand il faut dans la cellule des microfilaments stables.

Protéine de réticulation : formation de réseau grâce à ces protéines qui associent les microfilaments. 2 types de réseau : microfilament parallèles les uns aux autres, ou d'autre association de structure de type gel/dendritique.

Protéine motrice = moteurs moléculaires = mécano enzymes : protéines utilisant l'énergie issue de l'hydrolyse enzymatique pour la transformer en énergie mécanique. Ce sont des myosines qui tirent leur énergie de l'hydrolyse de l'ATP (compte une activité ATPase).



Observation avec MET : On observe des filaments à la forme irrégulière avec un aspect torsadé.



Pour réguler le fonctionnement les molécules d'actine vont-êtré associées à des protéines accessoires qui vont conditionner la fonction et la formation.

b) Molécules associées à l'actine

Protéines agissant sur formation (polymérisation ou dépolymérisation) avec des molécules bloquant la polymérisation en bloquant les polymères.

- Tyrosine
- profiline : Lorsque la concentration en ATP augmente la vitesse de polymérisation augmente
- Phalloïdine et caldesmose : Bloque la dépolymérisation par fixation latérale.

Protéines stabilisant leur formation (faisceau ou réseau).

Protéines de fragmentation

- Gelsoline : dépend de la concentration en Ca^{2+} , elle agit sur le réseau déformable en le fragmentant, elle a la consistance d'un gel.

La transition gel solide est permise grâce à la dissociation des filaments. Molécule de type myosine (musculaire ou non musculaire). Mouvement de contraction musculaire (raccourcissement cellulaire). Transport de molécules, vésicule ou d'organite. Contact très étroit avec la membrane plasmique, c'est une protéine de liaison qui permet de lier l'actine à la membrane plasmique

- dystrophine
- spectrine : molécule d'attachement du réseau d'actine à la membrane plasmique dans les hématies

Molécule du contact focal : Mise en relation de l'actine avec les molécules de la matrice extracellulaire

2) Assemblage constitué d'actine

a) Assemblage musculaire dans les cellules musculaires

Description des éléments du cytosquelette : l'assemblage actine-myosine + protéines associés forment le MYOPLASME (élément de base de la contraction musculaire :

- Cellules musculaires squelettiques striées
- Cellules musculaires squelettiques lisses
- Cellules myocardiques dans la paroi du cœur

b) Assemblage musculaire dans les cellules non musculaires :

- **Structure** transitoire
 - cytodiérèse : séparation mise en place par 1 anneau contractile → division de la cellule en deux cellules filles
- **Structure** labile

- faisceau de contraction fibroblaste P à l'intérieur d'une matrice extracellulaire dans les tissus conjonctifs. Mouvements de traction sur la membrane extracellulaire. Fibres de STRESS. Intégrines : récepteur de la matrice peuvent effectuer 1 liaison avec l'actine par l'intermédiaire de molécules de liaison.
- **Structure stable**
- Faisceau d'actine sous-membranaire : construction des jonctions intercellulaires dans des ceintures d'adhérence.

c) Assemblage non musculaires

Région sous-membranaire : réseau = cortex cellulaire (déformation de la cellule qui permet le déplacement → MOBILITE CELLULAIRE. Les filaments d'actine sont reliés entre eux par de la filamine. Mouvements de déformation :

- dans les leucocytes (globules blancs) P migration
- Endocytose
- Exocytose
- Migration cellulaire

Se détache à l'arrière et s'accroche à l'avant. Rupture des contacts à l'arrière ce qui favorisera la traction à l'avant.

2. Fonctions

Les microfilaments sont responsables de mouvements cellulaires tels que contraction, reptation, étranglement lors de la division des cellules ou formation de pseudopodes.

Ils sont localisés sous la membrane plasmique et vont constituer le cortex cellulaire. Aussi dans les microvillosités.

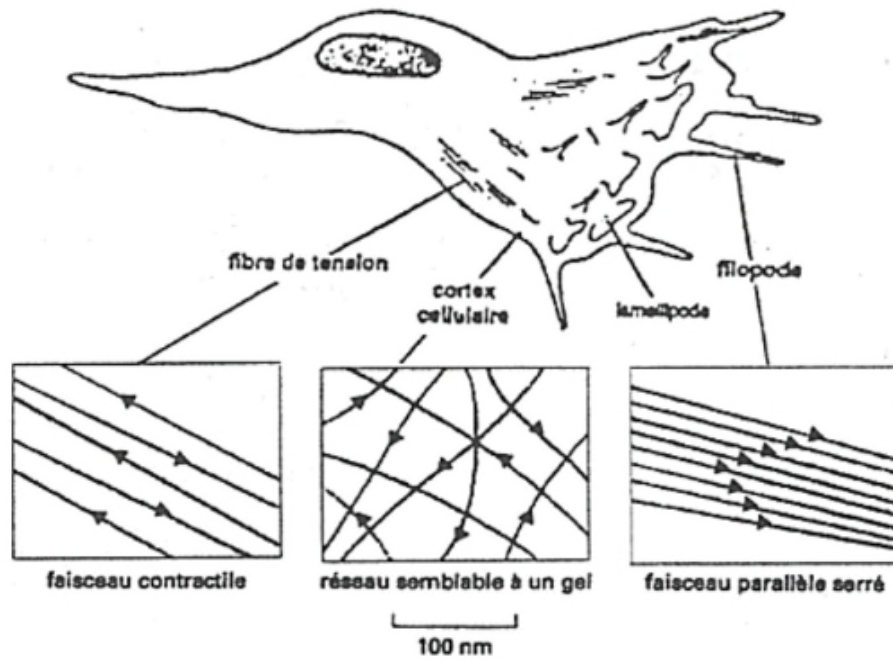
Permettent de soutenir le gros volume de cytoplasme.

Ces filaments jouent un rôle important dans le changement de la forme de la cellule (ex : prolongement de la membrane).

Ces filaments sont aussi responsables du déplacement de la cellule

◆ Rôle des microfilaments dans la motricité cellulaire

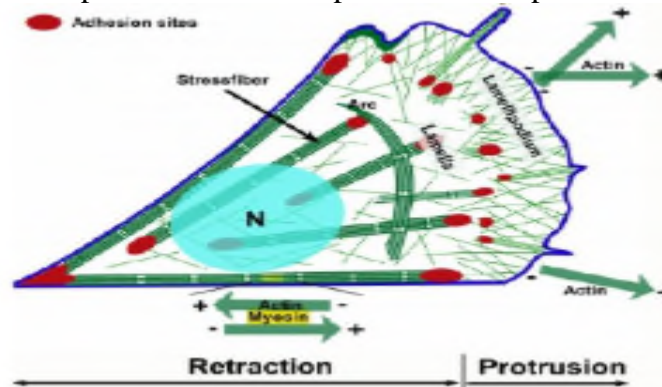
Concerne les cellules épithéliales, les cellules des crêtes neurales....Ce déplacement nécessite un ancrage sur le substrat : les cellules développent des structures spécialisées permettant de s'accrocher sur la matrice cellulaire. Pour que les cellules puissent se déplacer il faut que ces structures soit assez dynamique (si trop ancrée la cellule ne pourra pas migrer).



Orga

nisation et dynamique des microfilaments.

La cellule est polarisée est dans les différentes régions plusieurs phénomènes : partie avant responsable de la protrusion (les microfilaments d’actine poussent la membrane) et à l’arrière : la rétraction, raccourcissement des fibres de stress qui permettent de tirer la membrane cellulaire. L’extension des filopodes nécessite l’extension des petites GTPase CTC42, les lamellipodes l’activation de Rac1 et les uropodes est sous la dépendance de la petite GTPase RhoA.



Sites d’adhésion des microfilaments à la membrane.

◆ **Les structures d’adhérence à la matrice extracellulaire**

Les structures d’adhérences se forment dans des structures cellulaires : les rafs (=radeaux lipidique)→micro domaine membranaire ayant une composition moléculaire différente du reste de la membrane car concentration de protéine à ancre GPI dont certains récepteurs de la matrice extra-cellulaire, on trouve des protéoglycanes. On trouve du cholestérol. Concernant les structures d’adhérence on trouve de la cavéoline→impliqué dans des phénomènes d’endocytose.

Rôle des filaments d’actine=des microfilaments

Les FA sont impliqués dans les mouvements de type contractiles dans les cellules musculaires et non musculaires :

Mouvement contractiles transitoires

C'est lorsque les fibres de stress ne sont pas présent en tout temps dans la cellule, et quand la cellule en a besoin de fibres. Ils ne sont pas permanents (transitoire). En interphase

C'est aussi la formation d'anneau contractile au moment de la mitose. La cytotièrese : séparation de la cellule mère en 2 cellules filles. Pour cela il faut une fusion du bord opposé de la membrane plasmique. Cet anneau contractile se forme à ce moment pour rapprocher les 2 bornes de la membrane plasmique.

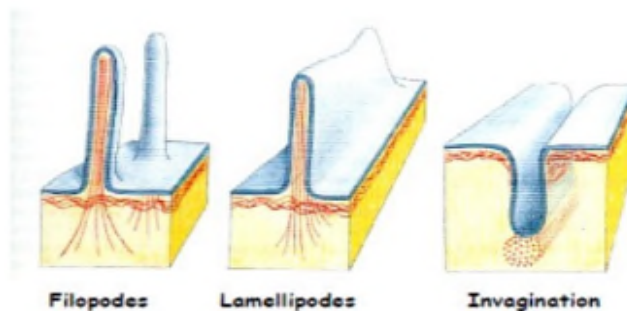
b/Mouvement contractiles permanents

C'est la contraction musculaire permanente car les FA sont polarisés. On a toujours besoin de la contraction musculaire.

Autre mouvement : la ceinture d'adhérence située au niveau de certain épithélium.

Ce sont des faisceau de FA contractile sur la face apicale pour la formation de certains organes lors de l'organogénèse. Ceci se fait grâce à la présence de FA par leur contraction, puis les cellules vont transmettre le signal aux cellules voisines. Se contractent de chaque cote pour permettre à l'épithélium se s'incurver.

L'organisation du cortex cellulaire et mobilité cellulaire



Quand une cellule se déplace : formation de lamellipode. C'est un réseau de FA. Les cellules vont aller chercher à créer des contacts avec la MEC pour que la cellule se tire en avant. C'est un phénomène de rétraction.

Ils se forment grace aux complexes ARP. En arrière du lamellipode, il y a dépolymérisation de FA. L'avant se polymérise et l'arrière se dépolymérise.

Pour cette formation : réorganisation complexe du cortex. Permet de libérer des monomères d'actines globulaires libres qui vont se déplacer vers le bord avant de la cellule pour polymériser de nouvelles structures : formation de lamellipodes

Les fibres de stress se contractent pour permettre à la cellule de suivre l'avant. Le phénomène de rétraction à l'arrière, permet à la cellule de créer des points de contact avec la matrice cellulaire.

Modification du cotex cellulaire

Quand les contacts focaux ne sont pas établis : mélange de protéines qui vont arriver pour former des contacts. Un moment donné, quand création de point de contact : rapprochement de protéines d'adhérence : les intégrines. Les protéines se réunissent les unes à coté des autres au niveau de la

membrane plasmique et provoque le rapprochement de taline vinculine. Ceci permet à la cellule de créer des contacts avec la matrice. A ce moment là c'est la transition sol à transition Gel.

Les points de contacts sont différents selon les cellules :

- Cellules qui doivent créer des contacts avec la MEC pour passer l'endothélium = point de contacts très éphémères. On aura quelques intégrines avec quelques FA.
- Les fibroblastes qui se déplacent, on aura un point de contact plus fort.

En fonction de leur capacité à se déplacer, les points de contacts seront plus ou moins importants

Invagination : formation de l'anneau contractile du à un FA qui se contracte.

Une cellule de l'ext est vue avec une membrane parfaitement lisse. En réalité, une cellule se déplace et aura des protrusions sur sa surface.

• Les microvillosités

Les FA jouent un rôle dans la formation des microvillosités.

Elles permettent d'augmenter la surface d'échange de la membrane plasmique (permanent).

Les FA sont organisés en faisceaux serrés grâce à des protéines de réticulations = protéine de liaisons (la fimbrine).

Les FA sont stabilisés : ils ne subissent pu de phénomène de polymérisation ou dépolymérisation car ils sont coiffés à leurs extrémités + dans une région amorphe.

Les FA sont ancrés à la membrane par des protéines d'ancrage.

On peut voir les FA car ils sont organisés en faisceaux, ils se projettent à l'intérieur de la cellule au niveau du cortex cellulaire.

• Phagocytose

Cellules spécialisés dans l'élimination des débris de bactérie, de cellules mortes.

Les cellules vont intégrer les débris pour les dégrader = les phagocyter. Ils sont capables, en présence de bactéries, de reconnaître la bactérie (interaction avec la membrane). Ça va provoquer la libération de calcium intracellulaire qui permet d'activer la **Gelsoline** qui va couper tous les FA au niveau du cortex cellulaire. Et qui va englober la bactérie et ensuite l'ingérer.

Transition gel-sol, où le cytoplasme est sous forme de gel, va être fluidifiée parce que les FA vont être coupés, libération de monomère d'actine globulaire pour former d'autre FA. Puis on passe de sol à gel sur FA polymériser.

Macrophage : beaucoup de spicules, il prolonge sa membrane autour de l'hématie pour la phagocyter.



B. Microtubules

Les microtubules (MT) sont les structures les plus volumineuses du cytosquelette et ils sont plus stables.

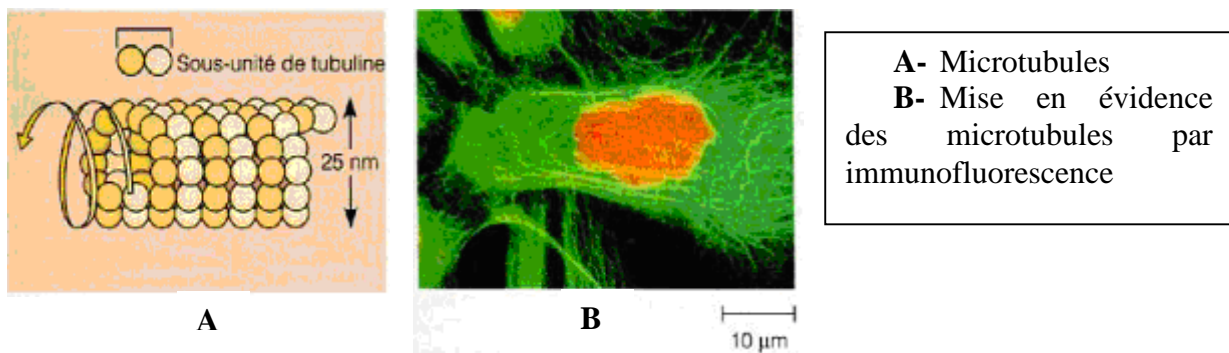
1) Structure

a) Morphologie

Les microtubules ont la forme d'un cylindre creux (quand on le coupe transversalement) de 25 nm de diamètre environ : c'est le plus large. Pas de longueur limite, varie en fonction de l'âge et de la cellule. Leur paroi est constituée de **13 protofilaments** protéiques en chaîne linéaire disposés en couronne.

Chaque protofilament est formé par la polymérisation de dimères de protéines globulaires constitués d' α et de β tubuline, toutes les deux de diamètre 5 nm en alternance. Les dimères s'associent bout à bout toujours dans le même sens, et côte à côte pour former des protofilaments en tube creux.

La structure est hélicoïdale autour de la paroi du microtubule.



b) Dynamique

C'est une molécule instable. Les microtubules sont en constant état dynamique de polymérisation et dépolymérisation (ses 2 actions sont concomitantes c'est à dire se passe en 1 même temps) à travers les molécules. La demi-vie moyenne d'un microtubule varie de 20 secondes à 10 minutes dans une cellule animale selon qu'elle est en division ou non.

Ils s'associent par des liaisons non covalentes toujours dans le même sens, ce qui permet de donner aux protofilaments cette structure de polarité : polarité structurale : les deux extrémités sont différentes. On donne aussi aux MT une extrémité + et une extrémité -.

- Une extrémité à croissance rapide **qualifiée d'extrémité +** : de ce coté: tubuline beta.
- Une extrémité à croissance lente **qualifiée d'extrémité -** : de ce coté: tubuline alpha.

La polymérisation augmente avec la vitesse de dépolymérisation, les microtubules vont donc s'allonger et vice versa. La formation des protofilaments se fait par assemblage des microtubules (il faut une concentration adaptée en Mg^{2+}). L'affinité dépend de la liaison à un GDP (faible affinité du monomère pour le microtubule), ou à 1 GTP (forte affinité). Cette liaison intervient dans la structure interne.

Remarque

- La dépolymérisation des MT est permise **par l'hydrolyse du GTP**.

- Le dimère de tubuline ne pourra s'associer au protofilament du MT en croissance que s'il lie le GTP sur la tubuline β .

c) Les MAP (Microtubul Associated Protein)

- Rôle stabilisateur : au niveau des neurones : MAP₂.
- Rôle accélérateur de clivage : sur microtubules déjà constitués.
- MAP motrices : rôle moteur lié à la conformation du microtubule (transport molécule, vésicule, organe).
 - 1- **Dynéines** : vers l'extrémité - du microtubule ; transport de manière centripète
 - 2- **Kinésines** : vers l'extrémité + du microtubule ; transport centrifuge vers la périphérie de la cellule.

2) Assemblage constitué de microtubule

Ils sont organisés différemment.

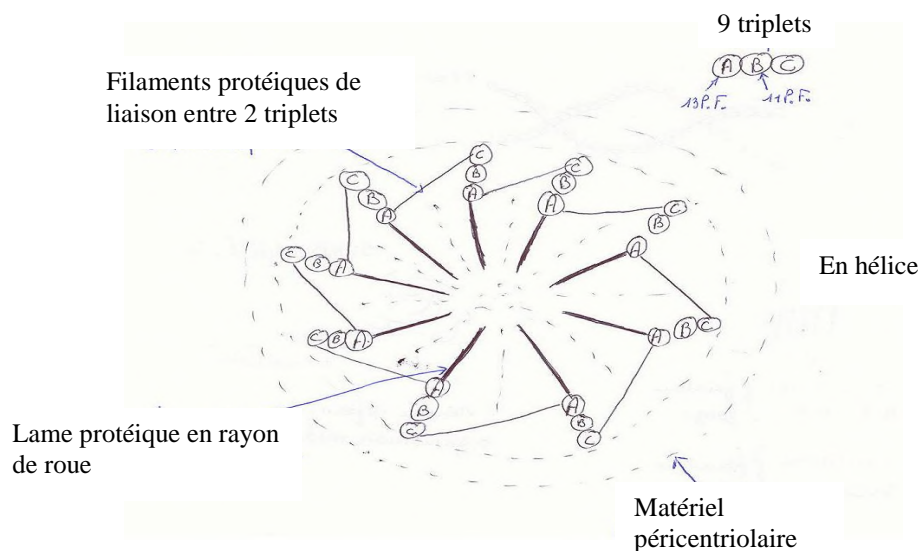
Définitifs ou labiles

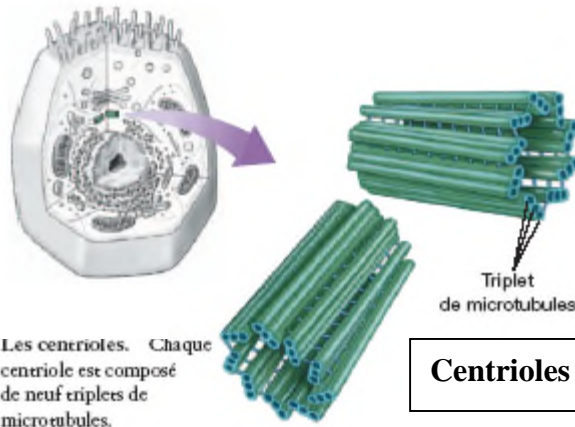
a) Centre cellulaire

Les centrioles, sont les centres d'assemblage des microtubules. Ils sont des organites cylindriques présents dans les cellules des animaux et de la plupart des protistes. Ils se présentent en paires, généralement disposés à angle droit l'un vis-à-vis de l'autre, à proximité du noyau et dans les cellules animales, sont le plus souvent entourés d'un halo appelé **centrosome**. Il constitue le centre organisateur des microtubules. C'est une structure qui permet de voir apparaître les microtubules. Ils vont ensuite se polymériser pour irradier dans la cellule comme une étoile.

Centre cellulaire ou centrosome (leur noyau est disposé sur un coté) il en existe 2 structures différentes :

- 1 paire de centrioles
- 1 matériel péricentriolaire : l'ensemble des protéines appartient à la famille des MAP et des protéines du choc thermique qui conditionne le fonctionnement du centre cellulaire composé de 9 triplets de microtubules pour constitué 1 centriole.





3. Le rôle des microtubules

- **Division cellulaire**

Dans les cellules en division, ils sont responsables de la formation du fuseau mitotique au moment de la mitose et la ségrégation des chromosomes.

- **Le déplacement de matériel au sein de la cellule.**

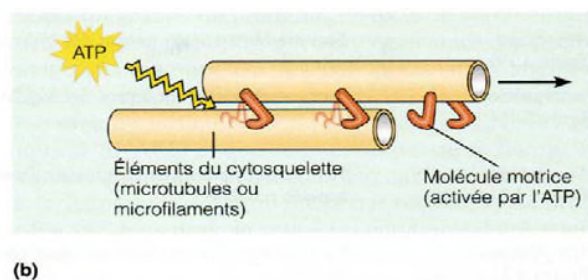
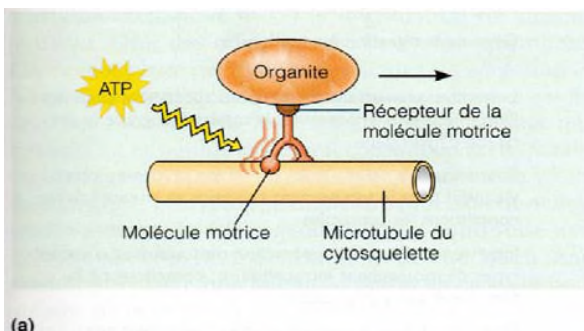
Les MT forment des rails et jouent un rôle dans l'organisation du cytoplasme. Ils vont permettre, grâce à la formation des railles, le trafic des vésicules.

- **Les MT jouent un rôle dans le transport intracellulaire (moteurs moléculaires intracellulaires).**

- Trafic des vésicules entourées de membrane.
- Trafic de vésicules contenant des neuromédiateurs dans les deux sens par intervention de dynéine et de kinésine dans les axones.

Lorsque des matériaux doivent parcourir de longues distances, par exemple dans un axone de cellule nerveuse, le transport y est trop lent et des « trains à grande vitesse » ont été développés dans ces cas ; ils circulent le long de microtubules. Quatre composants sont requis à cet effet :

- (1) un organe à transporter,
- (2) une molécule motrice qui assure l'apport en énergie nécessaire au déplacement
- (3) une molécule connectant la vésicule à la molécule motrice
- (4) des microtubules sur lesquels la vésicule glisse.



Interaction des molécules motrices avec les éléments du cytosquelette.

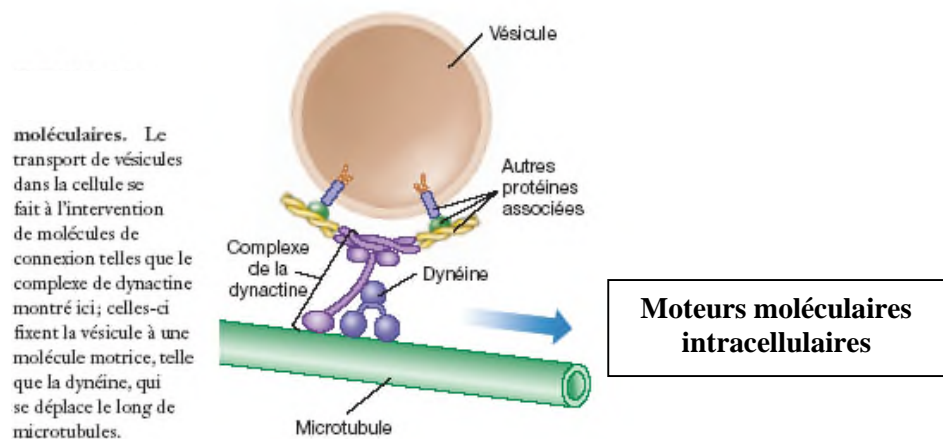
(a) Les molécules motrices peuvent se fixer à des récepteurs situés sur les organites, comme les mitochondries ou les ribosomes, leur permettant ainsi de « marcher » le long des microtubules du cytosquelette. (b) Dans certains types de motilité cellulaire, les molécules motrices fixées à un élément du cytosquelette peuvent le faire glisser sur un autre élément. Par exemple, la contraction musculaire s'effectue par le glissement d'un faisceau de microfilaments sur un autre ; c'est également le glissement de microtubules voisins qui produit le mouvement des cils.

Grace à leur association aux dynéines de l'extérieur + vers l'extrémité - (vers le centrosome → transport rétrograde) alors que les antérograde → rôle dans le transport vésiculaire.

Notamment dans les cellules classiques et nerveuses (neurones où ils sont organisés en faisceau dans le même sens. Le - vers le corps du neurone et le + dirigé vers l'extrémité axonale de l'axone mais leur fonction est la même dans les deux types de cellules = transport de vésicules)

→ C'est ainsi par exemple que la **kinectine** (une protéine des membranes du RE) fixe les vésicules de celui-ci à une protéine motrice dénommé **kinésine**. Cette protéine entraîne la vésicule de transport le long des microtubules en direction de la périphérie de la cellule.

→ C'est un autre jeu de protéines, le complexe de la **dynactine**, qui assure le transport dans la direction opposée, la protéine motrice étant ici la **dynéine** (la dynéine est également impliquée dans le mouvement des flagelles d'eucaryotes). La nature de la protéine de fixation contenue dans la membrane de la vésicule détermine donc la destination de cette dernière.



• Positionnement des organites

Grace à leur association à des protéines motrices, ils peuvent organiser le positionnement de certains organites.

- Les mitochondries sont capables de se déplacer dans le cytoplasme par leur association aux MT et aux protéines motrices. Elles se déplacent dans la cellule en fonction des besoins énergétiques de la cellule.
- Le réticulum endoplasmique et Golgi RE a sa membrane en continuité avec la membrane externe de l'enveloppe nucléaire, donc le RE a tendance à s'agglutiner le long du noyau.

Pour que le RE soit fonctionnel, il va s'associer avec des protéines motrices de type kinésine qui va se déplacer vers l'extrémité + pour étaler le RE et l'organiser dans tout le cytoplasme de la cellule pour qu'il soit fonctionnel.

L'appareil de Golgi utilise ce principe : c'est un organite impliqué dans la sécrétion et la formation pour orienter la membrane plasmique. Pour qu'il puisse être bien organisé il va être associé à la dynéine. Qui se déplace vers l'extrémité - des MT et va permettre d'organiser le système de Golgi correctement.

Remarque

MT joue un rôle dans le positionnement des organites grâce à la dynéine et kinésine. Le RE est associé à la kinésine et l'appareil de Golgi à la dynéine.

- **Déplacements des cellules**

Pratiquement tous les mouvements cellulaires sont dépendants du mouvement de microfilaments, de microtubules ou des deux à la fois. Les filaments intermédiaires quant à eux fonctionnent comme des tendons intracellulaires, empêchant un étirement excessif de la cellule alors que les microfilaments jouent un rôle majeur dans la détermination de la forme de la cellule. Puisque les microfilaments peuvent s'assembler et se dissocier facilement, ils permettent à certaines cellules de changer rapidement de forme.

- **Certaines cellules rampent :**

La disposition des microfilaments au sein du cytoplasme permet à certaines cellules de ramper. Les globules blancs du sang en particulier possèdent la capacité de se déplacer par reptation. En surface de la cellule se trouvent des récepteurs qui peuvent détecter des marqueurs situés dans le milieu environnant et stimuler l'extension dans des directions déterminées, permettant à la cellule de se déplacer vers des cibles particulières. D'autres cellules nagent les flagelles et les cils :

- **Formation des cils et flagelles**

C'est une particularité de certaines cellules où les MT sont stables. Ils ne subissent pu d'instabilité dynamique, c'est-à-dire que les MT sont stables dans les cils et flagelle. Il n'y a pas de phénomène de polymérisation et dépolymérisation.

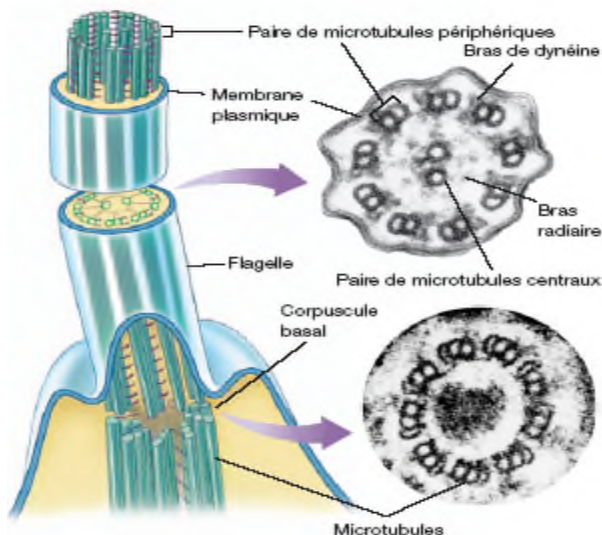
Rôle : animé de mouvement de battement.

Les cils et flagelles ont une structure rigide et qui permettent de balayer l'eau et le liquide à la surface par un phénomène de battement. Ex : flagelle des spermatozoïdes.

- a- **Les flagelles**

- Description et fonction**

Les eucaryotes possèdent des flagelles, consistant en un cercle de neuf paires de microtubules qui entourent deux microtubules centraux. On parle de **structure 9 + 2**.



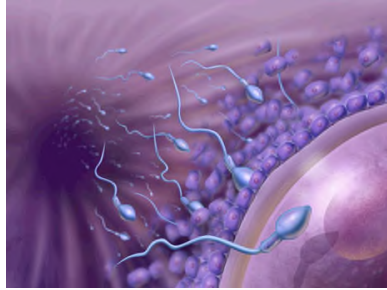
Flagelle : Un flagelle d'eucaryote provient directement d'un corpuscule basal. Le flagelle possède deux microtubules en son centre, connectés par des bras radiaires à une couronne de neuf paires de microtubules porteurs de bras de dynéine. Le corpuscule basal est formé de neuf triplets de microtubules connectés par de courts segments protéiques.

Flagelle : les dynéines ciliaires, sont des protéines reliant les MT phénomène de glissement. Mais il y a des protéines liantes reliant les doublets de MT. Donc quand les dyéines vont vers l'extrémité -, provoque une courbure des MT à l'origine des mouvements d'ondulations du flagelle→**phénomène d'ondulation**.

- Les paires de microtubules coulissent les unes sur les autres à l'aide de bras composés de la protéine motrice dynéine, provoquant une ondulation du flagelle plutôt que sa rotation. Un

examen approfondi montre que le flagelle est constitué d'une extension du cytoplasme de la cellule vers l'extérieur, délimitée par la membrane plasmique. Les microtubules du flagelle dérivent d'un **corpuscule basal** situé juste à la base du point d'émergence du flagelle.

- La seule cellule flagellée du corps humain est le spermatozoïde, dont le flagelle propulsif est couramment appelé queue



Flagelle : Propulse les spermatozoïdes

Les MT sont aussi responsables de la formation de certaines structures polymérisées de certaines cellules épithéliales pour la formation de cils qui jouent un rôle dans le déplacement de milieu liquide qui entoure les cellules. Ils balayent les milieux qui les entourent les cellules épithéliales.

b- Les cils

Description et fonction : les cils sont de courtes extensions des cellules, souvent disposées en couronnes. Leur nombre par cellule est beaucoup plus élevé que celui des flagelles, dont ils ont cependant la même structure interne mais ils sont plus courts. Les Cils déplacent des substances à la surface de la cellule. **Exemple**: mucus des voies respiratoires (Fig)

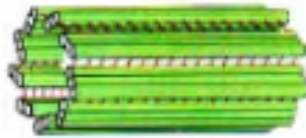
- Au cours de son mouvement, le cil passe alternativement de la phase active, ou propulsive, pendant laquelle il est presque droit et décrit un arc de cercle, à la phase de récupération, pendant laquelle il se courbe et revient à sa position de départ (**fig b**); par ces deux mouvements, le cil produit une poussée unidirectionnelle. Cependant, l'action de tous les cils ne se fait pas de façon indépendante. L'activité de l'ensemble des cils d'une certaine région est coordonnée; en effet, la flexion d'un cil est immédiatement suivie de la flexion du suivant, puis du troisième, ce qui crée à la surface de la cellule une sorte de courant rappelant les ondes qui parcourent une prairie par une journée venteuse (**fig c**):

Le cil est un poil qui sort de la cellule dans lequel il ya des MT à l'intérieur avec une organisation particulière. Ils partent d'un point de la cellule qui est le corpuscule basal (=centre organisateur des MT du cil). Ceci permet d'initier la polymérisation des MT et former le site des MT pour la polymérisation. Une fois polymérisés, les cils forment une protéine de coiffe à l'extrémité + pour ne pas subir de dépolymérisation. Ils sont stables.

- ◆ A l'intérieur de la cellule : corpuscule basal ;
- ◆ A l'extrémité de la cellule : l'axonème (tout ce qui sort de la cellule et forment des cils).

Le corpuscule basal, en roue de charrette, se trouve sous la membrane plasmique, qui ressemble à un centriole.

Corpuscule basal
= centriole



Coupe d'un corpuscule basal.

Le centrosome dans le cil correspond au corpuscule basal.

➤ *Coupe transversale d'un axonème : MO à transmission*

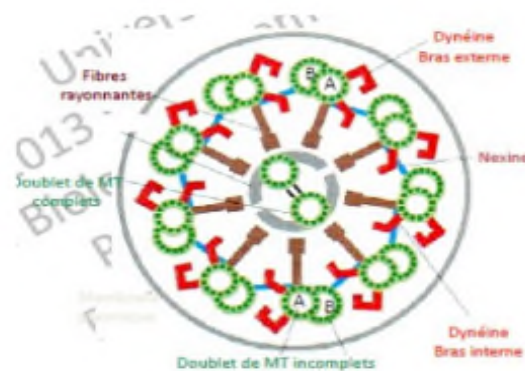
Les cils sont entourés de membrane plasmique.

A l'intérieur, il y a des cils et des doublés de MT.

- Il y en a 9 MT circulaire incomplets
- 2 MT individualisés au milieu : paire de MT complets.

Remarque :

Tous les axonèmes sont identiques.



Coupe d'un axonème.

9 doublets de MT incomplets (a : complet et b : partiel)

Organisés en forme circulaire grâce à leur association à des protéines.

Remarque

- **Pont de nexine** : permet de relier les MT entre-eux.
- **Fibres rayonnantes** : organise la structure circulaire.
- **Les dynéines** (protéines motrices). Ce sont des dynéines ciliaires avec un bras externe et un bras interne qui vont être responsables du mouvement de battement. En présence d'ATP, les dynéines se fixent sur les doublets de MT voisins et se déplacent vers l'extrémité - des MT. En se déplaçant le long des MT, elles vont induire un mouvement de battement.

→le battement d'un cil.

Le pont de nexine empêche le mouvement de flexion des MT.

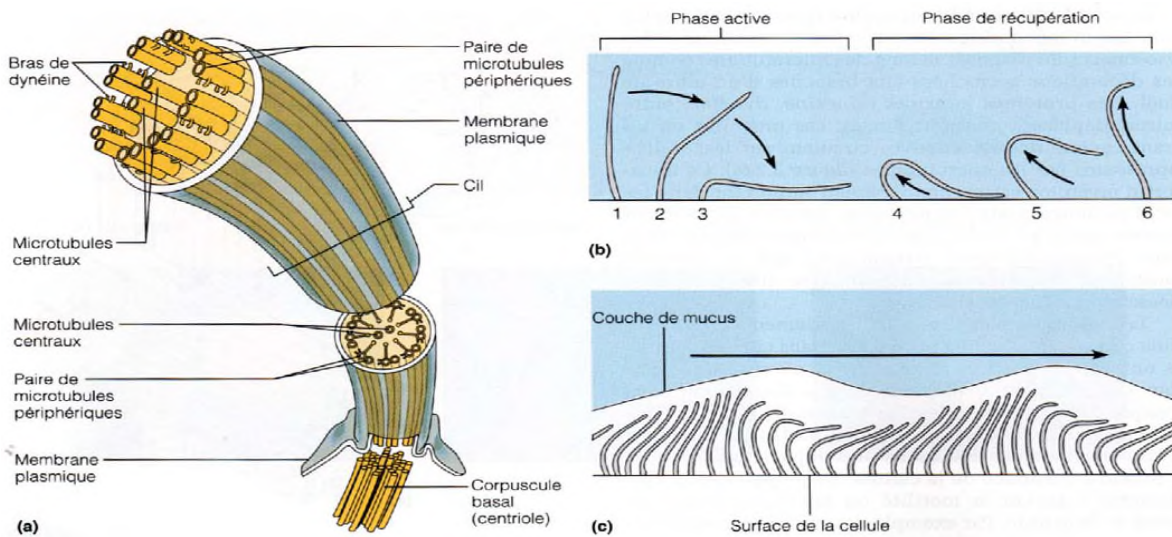
Protéine motrice qui ont besoin d'ATP et hydrolyse l'ATP pour se déplacer le long des MT.

La dynéine est une protéine motrice qui va se déplacer vers l'extrémité – du MT.

En présence d'ATP, les dyéines vont se déplacer vers -, et on a un mouvement de flexion à l'origine du mouvement de battement. C'est le même principe pour le flagelle.

- Présence de dynéine qui permette le déplacement
- Les mouvements sont différents entre les cils et flagelle : phénomène de **flexion**

Cils	Flagelle
Mouvement de battement avec flexion et récupération	Plus long que les MT
Cycle de 0,2 s	Pas de battement mais des ondulations



(a) Représentation tridimensionnelle d'une coupe transversale d'un cil montrant les neuf paires de microtubules périphériques et la paire de microtubules centraux. (b) Schéma des phases du battement des cils: les étapes I à 3 constituent le mouvement actif (de poussée) ; les étapes 4 à 6 forment le mouvement de récupération par lequel les cils reprennent leur position initiale, (c) Représentation de l'onde créée par le mouvement coordonné de nombreux cils qui font circuler du mucus à la surface de la cellule.

C. Filaments intermédiaires (FI)

► Structure de FI

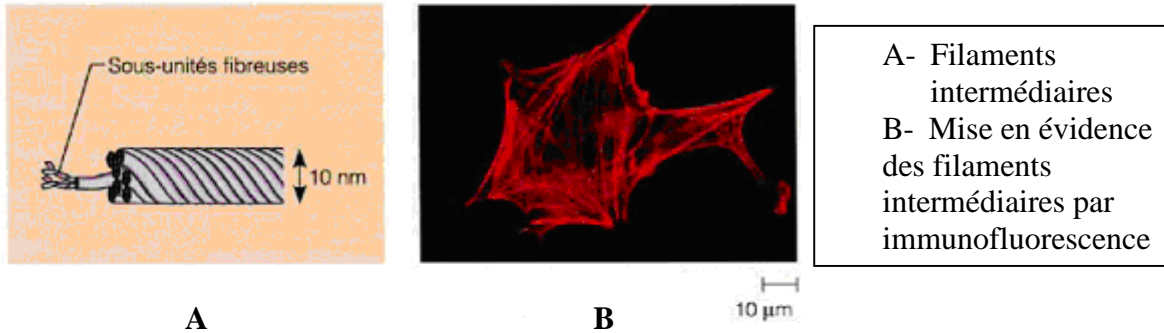
Les composants les plus stables du cytosquelette des cellules animales sont constitués de protéines fibreuses résistantes, entrelacées selon un système d'imbrication particulier. Les structures qu'elles constituent ont un diamètre de 8 à 10 nanomètres, situé entre celui des microfilaments et celui des microtubules, d'où leur dénomination.

Une fois constitués les filaments intermédiaires sont stables et ne se dissocient pas et reste jusqu'à disparition de la cellule. Ce sont des polymères fibreux stables, non solubles, résultent de l'association de molécules de base qui sont des monomères.

Permettent de constituer une charpente cellulaire, d'une certaine solidité. Ce sont tous des éléments de résistance et de soutien surtout dans certains dérivés épidermiques (ongle et cheveux).

Ils partent de la membrane plasmique et se projettent vers d'autre membrane.

Ils s'accrochent à certaines jonction adhérente : les desmozones et vont créés des cornes pour permettre à la cellule de résister aux forces de tensions et cisaillement (surtout quand une cellule est associée à d'autres cellules). Ex la peau. Ils stabilisent aussi l'enveloppe nucléaire. Ils sont dynamiques et le phénomène de polymérisation et dépolymérisation plus lent (min alors que actine sec).



► **Organisation des filaments intermédiaires**

Il y a différents types de protéines suivant les cellules.

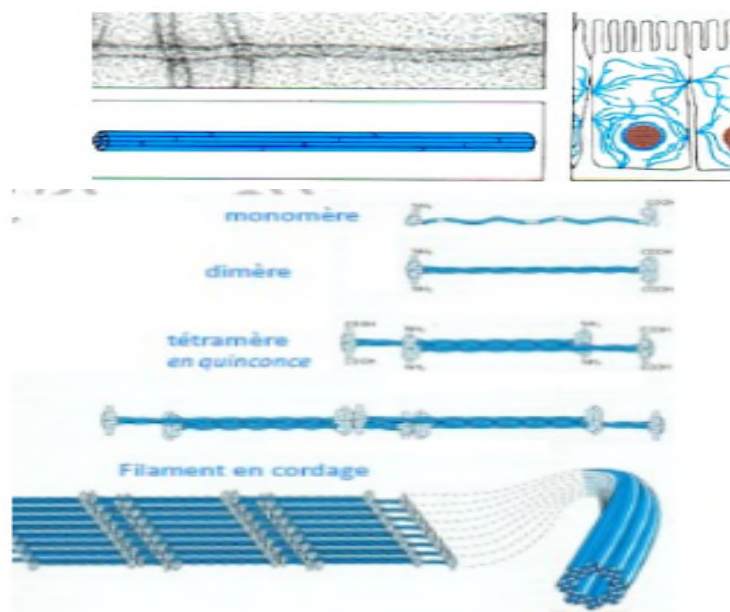
Au départ, il y a la formation d'un monomère qui n'est pas libre et qui s'associe à un monomère pour former un dimère (les deux extrémités C-ter-C-ter ; N-ter-N-ter s'associent ensemble dans le même sens. Puis, ces dimères s'associent entre eux pour former un tétramère en antiparallèle (en sens opposé, N-ter avec C-ter) et en quinconce et décalé.

C'est sous cette forme qu'on va pouvoir détecter les protéines libres constituants les FI sous forme de tétramère.

Une protéine qui s'associe à un FI est sous forme de tétramère, puis les tétramères s'associent entre eux bout à bout et côte à cote. Il va y avoir 8 tétramères associés. Puis, le FI s'enroule pour former un filament en cordage pour permettre aux cellules de résister aux forces de pression. Une fois le FI est formé, il va avoir ces 2 extrémités identiques : N-ter et C-ter. Il est constitué de différents types de protéines.

Remarque :

- Les FI n'ont pas de polarité structurale.



Organisation des filaments intermédiaires.

► Les différentes classes

Ils sont constitués de protéines allongées et différents types de protéines en fonction des cellules.

La particularité des FI est qu'ils sont localisés dans le cytoplasme et dans le noyau (alors que les FA et MT uniquement dans le cytoplasme).

1. Les filaments intermédiaires cytoplasmiques

- **Kératines** : ca correspond à toutes les cellules épithéliales (+ de 20 kératines différentes) et les dérivés épidermiques (cheveux et ongles) avec une 30^{aines} de kératines différentes de celles des types de cellules épithéliales. Elles bordent les cavités intracorporelles, cellules soumises à des contraintes mécaniques fortes.
 - Les FI vont s'agripper avec des protéines d'adhérence aux jonctions cellulaires=desmosomes, via des cadhérines, et constitue le tendon de la cellule.
 - C'est une connexion individuelle avec la cellule voisine.
 - Ca permet de résister aux forces de tension.
- **Vimentine** : dans les cellules en développement, qui se divisent. Ex : cellule d'origine mésodermique (mise en place des tissus de soutien).
Interphase : les FI s'organisent en réseau et en faisceau.
Dépolymérisation importante lors de la mitose.
Evénements de phosphorylation favorise la polymérisation ou la dépolymérisation des FI
Le FI pour qu'ils soient résistant aux forces de cisaillement vont s'associer aux autres filaments du cytosquelette : les FA et les MT. La plectine crée ces liaisons.
- **Desmine** : constituent les FI des cellules musculaires.
- **Protéines fibrillaires gliales acides (GFAP : Glial fibrillary acidic protein)** : présentes dans certaines cellules gliales du système nerveux central, les astrocytes notamment (cellules de complexages).
- **Protéines de neurofilaments (neurofilaments)** : spécifiques des cellules nerveuses.
Organisées en faisceau :
Axone=créer des pontages qui permettent de donner l'élasticité les uns par rapport aux autres. Ils se polymérisent au fur et à mesure de la croissance de l'axone jusqu'à ce que l'axone trouve la cellule cible et puis, il arrête la polymérisation.
Une fois qu'il trouve la cellule fille, il peut augmenter 5x sa taille.
Rôle important dans la formation des axones, dans leur résistance ainsi que dans la stabilité.

Remarque

Les **vimentine, desmine et les protéines fibrillaires gliales acides** appartiennent à la même famille.

2. Les protéines nucléaires

- **Lamines nucléaires** ou **nucleosquelette** permettent de mettre en place la charpente.
 - Ce sont des protéines fibreuses qui possèdent 2 têtes globulaires.
 - Joue un rôle dans la stabilité de l'enveloppe nucléaire.
 - Elles constituent les FI spécifiques dans le noyau des cellules eucaryotes.
 - Elles existent libres dans la cellule sous forme de **dimère** et vont s'associer au niveau de la membrane interne de l'enveloppe nucléaire.

-La lamine s'organisent en **réseau** sous la membrane interne.

Lamina : lamine polymérise en réseau et permet la stabilité de l'enveloppe nucléaire.

Lors de la mitose : lamine subit la phosphorisation, et dépolymérisation des FI du noyau et provoque la rupture de l'enveloppe nucléaire (ce qui ne veut pas dire dégradation). Ca dépend de la phosphorylation des lamines. Et ceci permet l'accessibilité des MT aux chromosomes.

Résumé de la compartimentation fonctionnelle de la cellule

Les organites dans le cytoplasme : Selon leur fonction principale, les organites interviennent dans les processus de synthèse ou de dégradation métaboliques. Cette distinction arbitraire a l'intérêt de montrer le dynamisme du métabolisme cellulaire. Les constituants sont soumis à un renouvellement permanent qui permet à la cellule de répondre au mieux aux sollicitations physiologiques.

Pour la synthèse

- le noyau ; localisation et réplication de l'information génétique (ADN), synthèse des ARN messagers (ARNm), de transfert (ARNt) et ribosomiaux (ARNr) (ce dernier est synthétisé dans une structure nucléaire distincte appelée nucléole),
- la mitochondrie ; métabolisme de l'oxygène et synthèse d'ATP (source d'énergie) et NAD(P)H (pouvoir réducteur),
- le réticulum endoplasmique (RE) ; synthèse des (glyco)protéines (RE-rugueux) et lipides (RE-lisse),
- l'appareil de Golgi ; maturation de (glyco)protéines et formation de vésicules de sécrétion.

Pour la dégradation

- l'endosome ; recyclage des membranes et des protéines de surface,
- les lysosomes ; dégradation des protéines, lipides et polysaccharides,
- les peroxyosomes ; détoxification des molécules potentiellement dangereuses.

Pour la structure

- le cytosquelette ; la forme cellulaire, contraction, mouvement, division cellulaire.

En général, toutes les cellules ont les mêmes organites, mais en fonction de leur rôle dans l'organisme (de leur spécialisation), ils sont plus ou moins développés (plus ou moins apparents). **Exemples :**

- Cellules pancréatiques ; abondant appareil de Golgi pour la production d'enzymes digestives.
- Cellules lymphocytaires B plasma ; abondant réticulum endoplasmique pour la production d'anticorps.
- Cellules hépatiques ; abondants peroxyosomes pour détoxifier le sang.
- Cellules leucocytaires ; abondants lysosomes pour tuer les microbes.
- Cellules musculaires ; abondant cytosquelette (actine et myosine) pour la contraction.
- Cellules nerveuses ; abondant cytosquelette (tubuline) impliqué dans le transport des vésicules de neurotransmetteur.

TABLEAU 4.2		Parties de la cellule, structure et fonction
Partie de la cellule	Structure	Fonctions
MEMBRANE PLASMIQUE	Membrane formée d'une double couche de lipides (phospholipides, cholestérol, etc.) dans laquelle sont enchâssées des protéines; les protéines peuvent traverser toute l'épaisseur de la bicouche lipidique ou ne dépasser que d'un côté de celle-ci; des groupements sucre sont attachés aux protéines et à certains lipides qui font face à l'extérieur de la cellule	Délimite le volume de la cellule; intervient dans le transport des substances vers l'intérieur et l'extérieur de la cellule; entretient un potentiel de repos qui est essentiel au fonctionnement des cellules excitables; les protéines faisant face à l'extérieur de la cellule sont des récepteurs (d'hormones, de neurotransmetteurs, etc.) et interviennent dans la reconnaissance des cellules entre elles
CYTOPLASME	Région de la cellule située entre la membrane nucléaire et la membrane plasmique; formé du cytosol , un liquide qui contient des substances en solution, des inclusions (réserves de nutriments, produits de sécrétion, granules pigmentaires) et des organites , qui représentent l'appareil métabolique du cytoplasme	
Organites cytoplasmiques		
• Mitochondries	Structures en forme de bâtonnets et possédant deux membranes; la membrane interne forme des projections appelées crêtes	Siège de la synthèse de l'ATP; source d'énergie de la cellule
• Ribosomes	Particules denses constituées de deux sous-unités; chacune de celles-ci est formée d'ARN ribosomal et de protéines; libres ou attachés au RE rugueux	Siège de la synthèse des protéines
• Réticulum endoplasmique rugueux	Réseau tortueux de membranes formant des cavités, les citernes; couvert de ribosomes sur sa face externe	Dans les citernes, des groupements sucre sont liés aux protéines; les protéines sont enfermées dans des vésicules qui les transportent vers le complexe golgien et d'autres sites; la face externe synthétise les phospholipides et le cholestérol
• Réticulum endoplasmique lisse	Réseau de sacs et de tubules membraneux; ne comporte aucun ribosome	Siège de la synthèse des lipides et des stéroïdes, du métabolisme des lipides et de la neutralisation des drogues et des médicaments
• Complexe golgien	Pile de sacs membraneux lisses et de vésicules, située près du noyau	Emballage, modifie et isole des protéines qui doivent être sécrétées par la cellule, incluses dans les lysosomes ou intégrées à la membrane plasmique
• Lysosomes	Sacs membraneux contenant des hydrolases acides	Siège de la digestion intracellulaire
• Peroxysomes	Sacs membraneux contenant des oxydases	Les enzymes neutralisent certaines substances toxiques; l'enzyme la plus importante, la catalase, dégrade le peroxyde d'hydrogène
• Microtubules	Structures cylindriques composées d'une protéine appelée tubuline	Soutiennent la cellule et lui confèrent sa forme; interviennent dans le mouvement cellulaire et intracellulaire; constituent les centrioles
• Microfilaments	Fins filaments formés d'une protéine contractile, l'actine	Interviennent dans la contraction musculaire et d'autres types de mouvement intracellulaire; contribuent à la formation du cytosquelette
• Filaments intermédiaires	Fibres protéiques dont la composition est variable	Éléments stables du cytosquelette; s'opposent aux forces mécaniques qui s'exercent sur la cellule
• Centrioles	Paire de corps cylindriques formés chacun de neuf groupes de trois microtubules	Lors de la mitose, constituent un réseau de microtubules formant le fuseau mitotique et les asters; base des cils et des flagelles
• Cils	Courtes projections à la surface de la cellule; chaque cil se compose de neuf paires de microtubules entourant une dixième paire	Par leur action coordonnée, créent un courant unidirectionnel qui déplace les substances à la surface de la cellule
• Flagelle	Semblable à un cil, mais plus long; chez l'humain, le seul exemple est la queue du spermatozoïde	Propulse la cellule
NOYAU	Le plus gros des organites; délimité par l'enveloppe nucléaire; contient le nucléoplasme liquide, les nucléoles et la chromatine	Centre de régulation de la cellule; transmet l'information génétique et donne les instructions pour la synthèse des protéines
• Membrane nucléaire	Structure formée d'une double membrane; percée de pores; la membrane externe prolonge le RE	Isole le nucléoplasme du cytoplasme et régit le passage des substances vers l'intérieur et vers l'extérieur du noyau
• Nucléoles	Corps sphériques denses (non entourés d'une membrane) constitués d'ARN ribosomal et de protéines	Siège de la fabrication des sous-unités ribosomales
• Chromatine	Matériau granulaire filamenteux composé d'ADN et d'histones (protéines)	Les gènes sont formés d'ADN

IX. Bases cellulaires et moléculaires de la communication chimique entre cellules

1. Définition

La communication cellulaire est indispensable à la vie des organismes pluricellulaires : les cellules doivent impérativement échanger les informations nécessaires à la coordination de leurs actions.

Les cellules se communiquent entre elles par différents systèmes :

- Le **système hormonal** qui permet le contrôle, la surveillance et la régulation.
- Le **système nerveux** qui permet de transmettre des messages rapides.
- Le **système immunitaire** qui reconnaît et détruit les «microbes» pathogènes.

Ce sont des signaux moléculaires (ou messagers) émis par une cellule (dite émettrice) et reconnus par une autre cellule (dite réceptrice). La réception du signal extérieur est suivie d'un relais à l'intérieur de la cellule qui va conduire à l'amplification du signal induisant des effets moléculaires variés ainsi qu'un changement d'état de la cellule réceptrice.



Transmission du signal entre cellules.

2. Rôle

Les cellules d'un organisme pluricellulaire doivent communiquer les unes avec les autres pour :

- Le développement et l'organisation des tissus.
- Contrôler leur croissance.
- Réguler leur fonction.

Ces facteurs de communication extérieurs :

- Influent sur la survie.
- Induisent la mort ou la prolifération des cellules.
- Modifient leur fonction.

3. Types de communications

On distingue 3 types de communication cellulaire à messenger chimique extracellulaire :

- La communication par voie nerveuse ou transmission synaptique.
- La communication par voie humorale ou transmissions endocrine et neuroendocrine.
- et la communication par voie locale ou transmissions paracrine et autocrine.
-

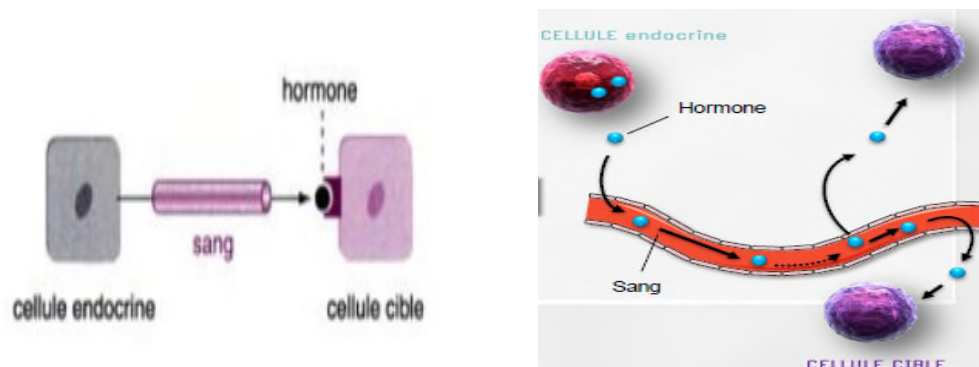
Les différents types de communication cellulaire chimique.

Communication	Cellule émettrice	Messenger chimique	Cellule réceptrice
Par voie nerveuse : transmission synaptique	Neurone	Neuro-transmetteurs	Neurone Cellule musculaire Cellule sécrétrice
Par voie humorale : transmission endocrine	Cellule glandulaire	Hormones	cellule
Transmission neuroendocrine	Neurone	neurohormones	cellule
Par voie locale : transmission paracrine Transmission autocrine	Cellule Cellule	Médiateurs locaux Médiateurs locaux	Autre cellule Même cellule

3.1. La communication par voie humorale (type endocrine)

Ce type de communication est caractéristique du système endocrinien. La transmission endocrine a recours à des messagers chimiques, en général des hormones qui sont sécrétés dans le sang par des **glandes endocrines** (cellules émettrices) et agissent à distance sur divers tissus cibles (cellules réceptrices).

La **longue distance** à parcourir par le messenger chimique rend la communication par voie humorale assez lente (de l'ordre de quelques minutes), mais elle favorise la dissémination du signal.



La communication de type endocrine.

+ Toutes les cellules reçoivent toutes les hormones circulantes ; elles n'y répondent qu'en fonction des récepteurs dont elles disposent.

+ Une hormone peut agir sur un seul tissu cible ou sur plusieurs.

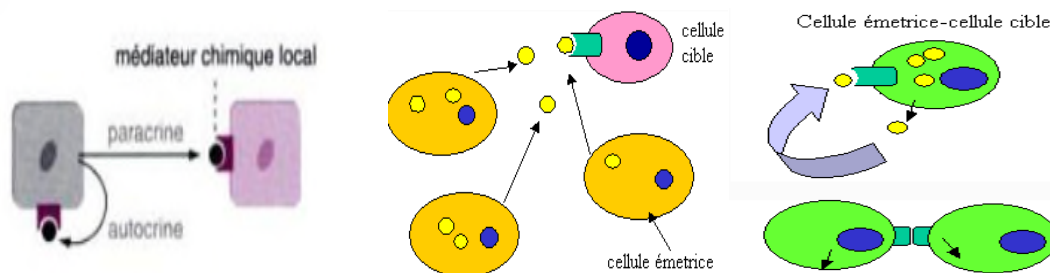
+ Les cellules endocrines ne sont pas nécessairement groupées en organes anatomiquement individualisés, les glandes endocrines ; elles peuvent être dispersées au sein d'organes (ex. intestin, foie). Mais, groupées ou dispersées, les formations endocrines partagent les mêmes caractères : aspect glandulaire des cellules constitutives, absence de conduit excréteur, richesse de la vascularisation.

+ Endocrine s'oppose à exocrine qui qualifie une glande qui sécrète son produit soit dans la lumière du tube digestif (ex : glande salivaire), soit à la surface de l'organisme (ex : glande sudoripare).

La transmission neuroendocrine associe les deux types précédents : elle a recours à des messagers chimiques- des neurohormones-qui sont sécrétées dans le sang par des neurones (cellules émettrices) et agissent à distance sur divers tissus cibles (cellules réceptrices).

3.2. La communication par voie locale

La communication par voie locale ou **transmission paracrine** (voire autocrine, et même intracrine) a recours à des messagers chimiques- des médiateurs locaux (ex : cytokines, facteurs de croissance, monoxyde d'azote, histamine, prostaglandines...) qui agissent sur des cellules réceptrices à **proximité** des cellules émettrices (**transmission paracrine**), voire les cellules émettrices **elles-mêmes** (**transmission autocrine** : la cellule sécrète un signal soluble qui agit sur un de ses propres récepteurs).



La communication par voie locale : transmissions paracrine et autocrine.

Remarque

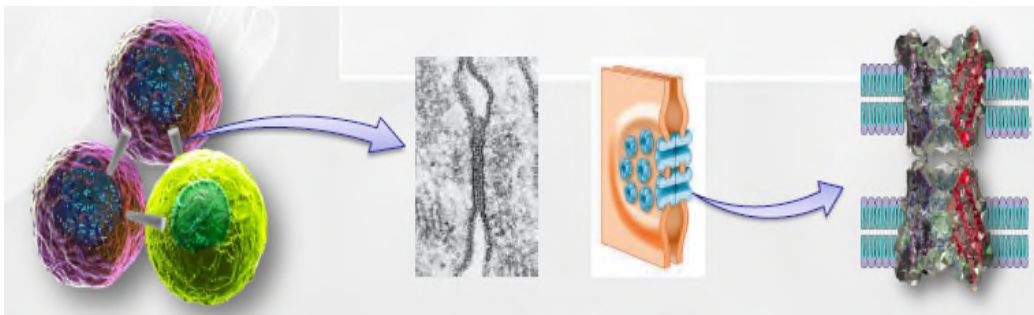
- La transmission synaptique est une transmission paracrine au sens propre du mot. En égard à la noble importance du système nerveux, elle est classée à part.
- Certaines molécules peuvent fonctionner à la fois comme hormones et comme neurotransmetteurs. Ainsi, la **noradrénaline** fonctionne comme une hormone lorsqu'elle est libérée par les **glandes surrénales** et est transportée vers le cœur par voie sanguine. Elle peut également être produite par les **neurones** et fonctionner comme un neurotransmetteur dans le **cerveau**.

→ Par ailleurs, 2 autres types de communication cellulaire chimique par **voie locale** n'ont pas recours à des **messagers chimiques extracellulaires**.

❖ **La communication par jonctions lacunaires** (perméables, communicantes, ou gap junctions) :

Les membranes plasmiques de deux cellules contigües sont jointes par des connexons (assemblages de 2 hexamères d'une protéine membranaire intrinsèque, **la connexine**) formant un « pipeline » entre les cytoplasmes des deux cellules par lequel passent librement toutes molécules de petite taille hydrophiles (moins de 1000 daltons environ), en particulier des ions et des seconds messagers intracellulaires. Ce type de communication permet à ces cellules de synchroniser leurs réponses à un stimulus donné.

De telles jonctions permettent par exemple la propagation du potentiel d'action initié par la dépolarisation des cellules du nœud sinusal à l'ensemble du myocarde pour provoquer la contraction coordonnée du cœur.



La communication par jonctions lacunaires.

❖ **La communication par molécules d'adhérences (communication juxtacrine)**

Les membranes plasmiques de toutes les cellules portent des protéines d'adhérence (CAM ou Cell Adhesion Molecules : **cadhérines**, molécules de la superfamille des immunoglobines, sélectines, intégrines...) permettant des interactions cellule-cellule et cellule-matrice extracellulaire transitoires ou permanentes. Ce type de communication joue un rôle essentiel dans le système immunitaire.

La voie de signalisation Notch est un exemple de signalisation juxtacrine dans laquelle deux cellules adjacentes doivent établir un contact physique pour communiquer. Ceci permet un contrôle très précis de la différenciation cellulaire au cours du développement embryonnaire.

→ Quand on considère le mécanisme d'action des messagers chimiques au niveau des cellules réceptrices, cette classification des modes de communication se fonde en une alternative :

- Ou bien les messagers chimiques interagissent avec des récepteurs membranaires des cellules cibles.
- Ou bien ils pénètrent dans les cellules cibles et interagissent avec des récepteurs intracellulaires.

Cette alternative est calquée sur un critère physique simple :

- Les **molécules hydrosolubles** interagissent avec des **récepteurs membranaires** (puisque, hydrosolubles, elles ne peuvent pas traverser la membrane plasmique) ; ce sont :
 - + La plupart des hormones peptidiques et protéiques.
 - + Les neurotransmetteurs.

- + Les cytokines.
- + Les facteurs de croissance.

- Tandis que les **molécules liposolubles** interagissent avec des **récepteurs intracellulaires** (puisque liposolubles, elles peuvent traverser la barrière de la membrane plasmique). Ce sont :
 - + Les hormones stéroïdes.
 - + Les hormones thyroïdiennes.
 - + Les rétinoïdes.
 - + Certains gaz, comme le monoxyde d'azote.

Ce critère de solubilité a, quant aux hormones, une deuxième conséquence :

- ✚ **Les hormones liposolubles** circulent dans le sang liées à des protéines vectrices spécifiques dont elles se dissocient avant de pénétrer dans la cellule cible ; leur demi-vie plasmatique est longue (quelques heures à quelques jours) ;
- ✚ **Les hormones hydrosolubles** circulent dans le sang soit sous forme libre, soit sous forme faiblement liée à des protéines vectrices ; leur demi-vie plasmatique est courte (quelques minutes).

Remarque : Quoiqu'il en soit, seule la forme libre, qui peut diffuser dans les cellules, est biologiquement active.

- La **liaison du messenger à son récepteur** active une des voies de signalisation intracellulaire qui produit des effets spécifiques.
 - la liaison messenger hydrosoluble-récepteur membranaire active des voies de signalisation intracellulaire plus complexes et plus sinueuses qui conduisent à la modification :
 - + Ou du fonctionnement de canaux ionique.
 - + Ou de l'activité d'enzymes clés du métabolisme.
 - + Ou de protéines du cytosquelette.
 - + Ou du taux d'expression de certains gènes et, partant, du taux de synthèse des protéines codées par ces gènes.

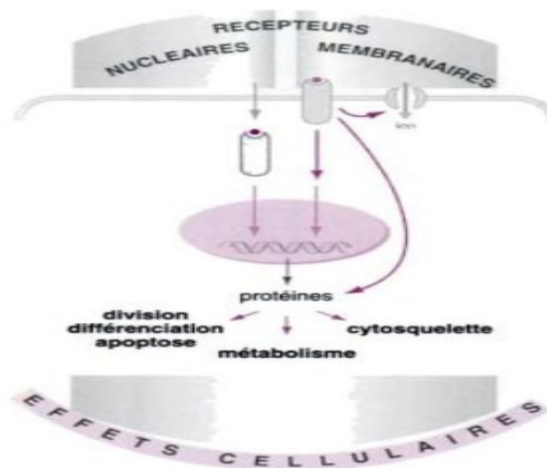
Remarque : Quoiqu'il en soit, les protéines dont l'activité ou le taux de synthèse est modifié participent aux « grandes heures » de la vie cellulaire : métabolisme, division, différenciation ou apoptose.

4. Les récepteurs

Ce sont des protéines qui **se lient à une molécule signal et initie une cascade de signalisation**. Les récepteurs cellulaires sont spécifiques.

Agoniste : Substance se liant au récepteur et déclenchant la réponse cellulaire.

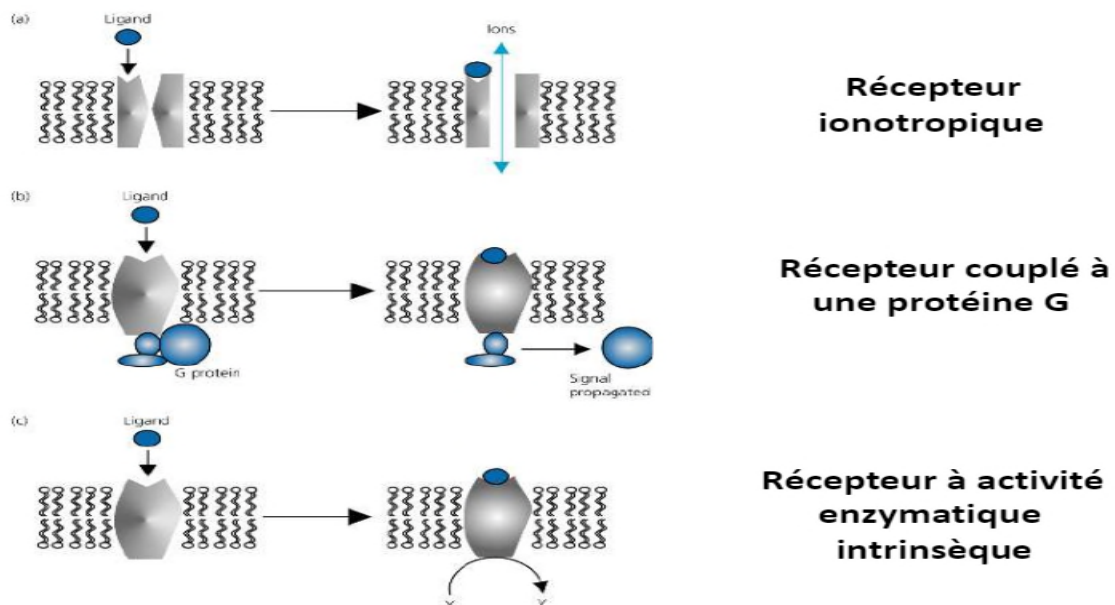
Antagoniste : substance se liant au récepteur sans déclencher la réponse cellulaire.



Association des protéines aux récepteurs cellulaires.

Il existe différentes classes de récepteurs :

- Les récepteurs recrutent des effecteurs possédant l'activité enzymatique.
- Récepteurs ionotropiques.
- Récepteurs ayant une activité enzymatique intrinsèque.
- Récepteurs intracellulaires.



Les différents types de récepteurs.

❖ **Les récepteurs (R)** sont classés en deux groupes selon leur localisation :

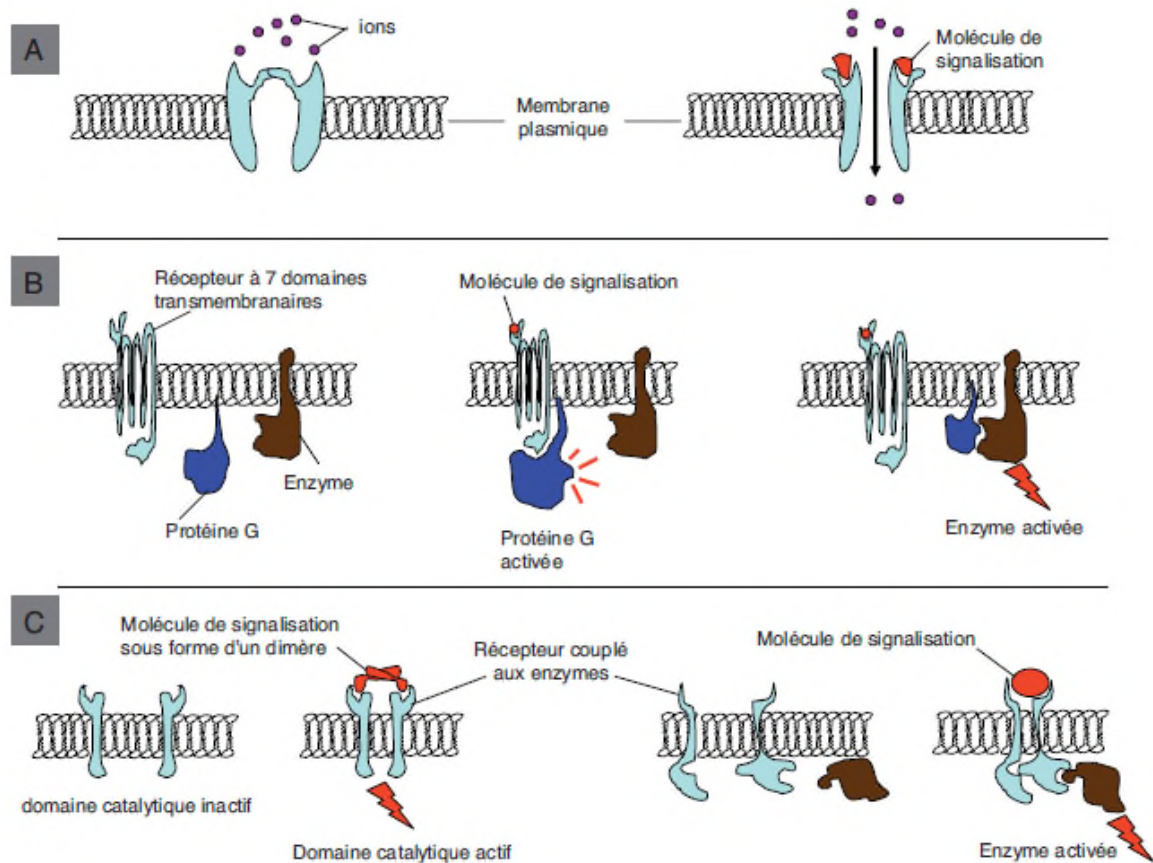
- Les **récepteurs nucléaires** ou intracellulaires (et cytosolique à translocation nucléaire (RN)).
- Et les **récepteurs membranaires** (RM) (Les **récepteurs de surface** sont des protéines membranaires intégrales qui lient un signal extracellulaire et provoquent une cascade de signalisation).



Les récepteurs membranaire et nucléaire.

Remarque : Prés d'un médicament sur deux a pour cible moléculaire un récepteur membranaire.

- Les récepteurs **membranaires** peuvent être :
 - Des récepteurs canaux ioniques (RCI ou récepteurs ionotropiques).
 - Ou des récepteurs canaux ioniques (R non CI) ; ces derniers peuvent être :
- + Des récepteurs **couplés aux protéines G** (RCPG) dont l'effecteur est :
 - ✓ Soit un enzyme catalysant la réaction de synthèse d'un second messager (2^d m), qui active généralement une **protéine kinase (PK)**.
 - ✓ Soit un canal ionique (récepteurs couplés à des canaux ioniques ou RCCI, ou récepteurs métabotropiques), activé directement ou indirectement via un second messager ou une **protéine kinase** dépendante d'un second messager.
- + Ou des récepteurs **non couplés à des protéines G** (R non CPG) ; ces derniers peuvent être :
 - ✓ Des récepteurs enzymes (RE) : dans ce cas, l'activité enzymatique peut être :
 - De nature non **protéine kinase** : ce sont les récepteurs guanylate cyclase (RGC).
 - Ou de nature **protéine kinase** : dans ce cas, cette activité peut être :
 - De type **tyrosine kinase** : ce sont les récepteurs tyrosine kinase (RTK),
 - Ou de type **sérine/thréonine kinase** : ce sont les récepteurs sérine/thréonine kinase (RSTK),
 - + Ou des récepteurs **couplés à un enzyme** (RCE) : récepteurs couplés à une protéine kinase, ce sont soit des récepteurs couplés à une tyrosine kinase (RCTK), soit des récepteurs couplés à une sérine : thréonine kinase (RCSTK).
 - + Ou d'autres récepteurs, comme le récepteur du $TNF\alpha$ (Tumor Necrosis Factor α) qui est couplé indirectement à des protéases.



(A) Les récepteurs couplés aux canaux ioniques. (B) Les récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G. (C) Les récepteurs couplés aux enzymes. Après la fixation de la molécule de signalisation extracellulaire, les récepteurs couplés aux enzymes peuvent avoir une activité enzymatique intrinsèque (schéma de gauche) ou recruter et activer une enzyme associée (schéma de droite).

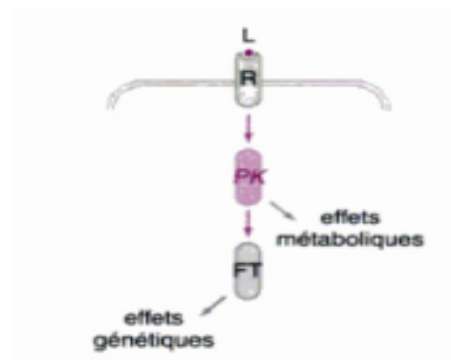
- **Les récepteurs couplés aux canaux ioniques** sont impliqués essentiellement dans la signalisation synaptique rapide entre les cellules électriquement excitables.
- **Les récepteurs couplés aux protéines G** régulent directement l'activité d'une autre protéine liée à la membrane plasmique, qui peut être soit une enzyme soit un canal ionique. L'interaction entre le récepteur et la protéine se fait par l'intermédiaire de la protéine trimérique de liaison au GTP (ou protéine G). Tous les récepteurs couplés à la protéine G appartiennent à une grande famille de protéines homologues à 7 domaines transmembranaires.
- **Les récepteurs couplés aux enzymes**, lorsqu'ils sont activés, fonctionnent directement comme une enzyme ou sont directement associés aux enzymes qu'ils activent. Ils sont formés de protéines à un seul domaine transmembranaire qui ont leur site de liaison au ligand situé à l'extérieur de la cellule et leur site catalytique ou de liaison enzymatique situé à l'intérieur. La grande majorité de ces récepteurs sont des protéine-kinases, ou sont associés à des protéine-kinases et les ligands qui s'y fixent provoquent la phosphorylation de groupes spécifiques de protéines dans la cellule cible.

Remarque

Les récepteurs sont tous sans exception, des protéines. Bien que les cellules répondent à des milliers de ligands différents, tous les stimuli connus agissent par l'intermédiaire d'une vingtaine de famille de récepteurs, chacune couplée à des mécanismes différents de transduction du signal.

5. Les voies de signalisation

- Hormis les récepteurs nucléaires et certains récepteurs canaux ioniques, un récepteur (R) et son ligand (L) initient une (ou plusieurs) voie(s) de signalisation comportant généralement l'activation :
 - d'une **protéine kinase (PK)** cytosolique effectrice, dont dépendent des effets métaboliques,
 - Et/ou de **facteurs de transcription (FT)**, dont dépendent des effets génétiques.



Activation des voies de signalisation.

5.1. La signalisation intracellulaire ou réseau de protéines intracellulaire de signalisation

✚ La transmission du signal dans les cellules

Une fois activés, les **récepteurs couplés aux enzymes** ou à la **protéine G** transmettent le signal à l'intérieur des cellules en activant des chaînes de protéines de signalisation intracellulaire.

Les petites molécules de signalisation intracellulaire sont appelées **petits médiateurs intracellulaires** ou **seconds messagers**. Elles sont synthétisées en grand nombre en réponse à l'activation des récepteurs et diffusent rapidement loin de leur source pour transmettre le signal aux autres parties de la cellule. Certaines, comme l'**AMP cyclique** ou le **Ca²⁺**, sont **hydrosolubles** et diffusent dans le cytoplasme tandis que d'autres, comme le **diacylglycérol (DAG)**, sont **liposolubles** et diffusent dans le plan de la membrane plasmique.

◆ Les protéines de signalisation

Les **protéines de signalisation** forment un véritable réseau pour relayer le signal extracellulaire jusqu'au noyau nucléaire où elles se lient à des facteurs de transcription et induire l'expression de gènes cibles. Ces protéines s'interagissent, se chevauchent et peuvent souvent activer plusieurs voies de signalisation.

Elles ont de multiples fonctions :

- certaines **relayent le signal**,
- d'autres **transportent le signal** d'une partie de cellule à une autre,
- d'autres servent d'**adaptateur**, d'**amplificateur** ou de **transducteur** en convertissant le signal reçu en une autre forme,
- d'autres permettent le **regroupement de plusieurs protéines** en créant un véritable échafaudage,
- D'autres enfin modulent l'action d'autres molécules.

◆ **L'activation/désactivation par phosphorylation/déphosphorylation des protéines de signalisation**

La plupart des protéines de signalisation se comportent comme des commutateurs moléculaires. Elles passent d'un état inactif à un état actif et vice versa à la réception de signal spécifique.

Il existe deux classes principales de commutations moléculaires qui agissent de façon différente, mais dans les deux cas, l'état fonctionnel de la protéine de signalisation est déterminé par la perte ou le gain d'un groupement phosphate.

■ Première classe

La plupart des protéines de signalisation sont activées ou inactivées par phosphorylation ou déphosphorylation. Le groupement phosphate est ajouté par une protéine-kinase alors qu'une protéine-phosphatase le soustrait de la protéine de signalisation.

La protéine de signalisation activée par phosphorylation est le plus souvent elle-même une protéine-kinase, ce qui explique les cascades de phosphorylations. La protéine-kinase activée phosphoryle une autre protéine-kinase qui a son tour active une autre protéine-kinase, et ainsi de suite, amplifiant et disséminant le signal vers l'avant.

Les protéine-kinases sont classées en fonction de leurs sites de phosphorylation :

→ **Les sérine/thréonine-kinases** phosphorylent les protéines sur les sérines et les thréonines.

→ **Les tyrosine-kinases** sur les tyrosines.

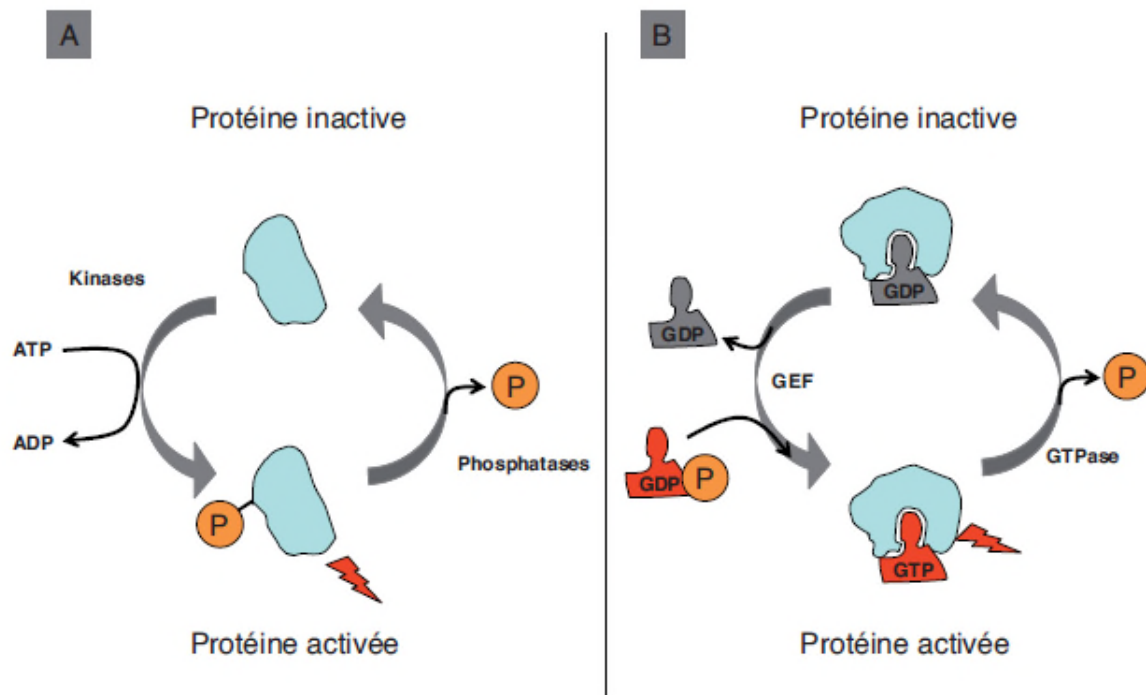
■ Deuxième classe

L'autre catégorie de commutateur moléculaire est constituée des protéines liées au GTP. La protéine est active lorsqu'elle **est liée au GTP**. Lorsqu'elle est activée, la protéine possède une activité GTPasique intrinsèque et elle s'inactive elle-même en hydrolysant le GTP en GDP.

Il existe deux groupes de protéines de liaison au GTP :

→ **Les protéines trimériques** de liaison au GTP (ou protéines G) qui relayent le signal transmis par les récepteurs couplés aux protéines G.

→ **Les petites protéines GTPases monomériques**, celles-ci peuvent transmettre le signal intracellulaire comme la **protéine Ras** mais sont surtout impliquées dans le transport vésiculaire.



Activation par addition d'un groupement phosphate.

(A) La protéine de signalisation est **activée** par **phosphorylation** par une **protéine kinase**. Elle est **inactivée** par une **phosphatase** qui élimine le groupement phosphate.

(B) Activation de la protéine de signalisation par l'intermédiaire d'un échange entre son GDP lié par un GTP. Elle se déroule sous l'action d'un facteur d'échange des nucléotides guanylique ou GEF (*guanine exchange factor*). La protéine activée possède une activité GTPasique intrinsèque qui hydrolyse son GTP en GDP, ce qui l'inactive.

5.2. La signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G et les récepteurs couplés aux enzymes

5.2.1. Signalisation par les récepteurs couplés aux protéines G

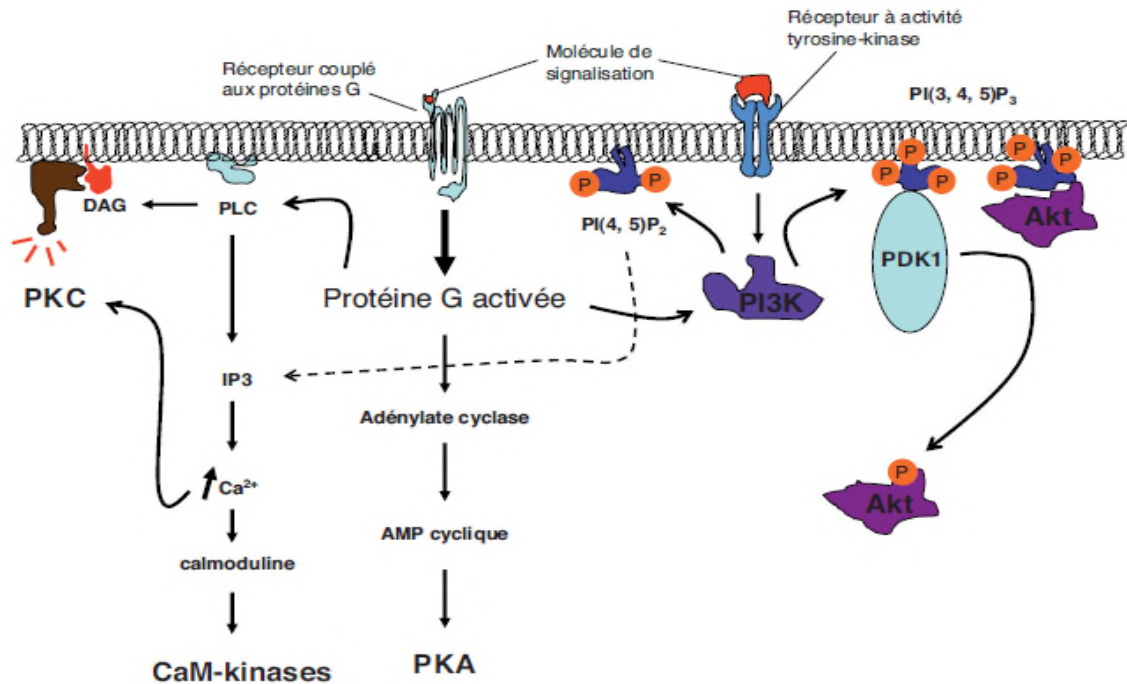
🚧 La structure des récepteurs couplés aux protéines G

Les récepteurs couplés aux protéines G sont des récepteurs à 7 domaines transmembranaires. Ils forment la plus grande famille des récepteurs cellulaires de surface. Lorsqu'ils sont activés, ils subissent une modification de conformation et activent les protéines G.

Les protéines G sont composées de trois sous-unités protéiques (α , β , et γ). Lorsque le récepteur est activé, la sous-unité α libère son GDP pour se lier au GTP. Cette liaison avec le GTP provoque la dissociation des trois sous-unités en deux composants actifs (la sous-unité α et un complexe $\beta\gamma$) qui vont stimuler soit des enzymes soit des canaux ioniques de la membrane plasmique. La sous-unité α possède une activité GTPasique. Lorsqu'elle hydrolyse son GTP en GDP, elle se réassocie à un complexe $\beta\gamma$ pour reformer un trimère inactif.

🚧 Le rôle des récepteurs couplés aux protéines G

Les récepteurs couplés aux protéines G activent de nombreuses voies intracellulaires



Quelques voies de signalisations activées par les récepteurs couplés aux protéines G. La liaison du signal extracellulaire au récepteur couplé aux protéines G active celles-ci. L'activation de la protéine G stimule l'adénylate cyclase qui produit une augmentation de l'AMP (adénosine monophosphate) cyclique induisant l'activation de la protéine-kinase A (PKA). D'autres récepteurs peuvent induire la phospholipase C (PLC) aboutissant à la production de l'inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP₃) et du diacylglycérol (DAG). L'IP₃ augmente le Ca²⁺ intracellulaire via le relargage du Ca²⁺ stocké dans le réticulum endoplasmique. Le Ca²⁺ intracellulaire peut stimuler directement la protéine-kinase C (PKC) qui est aussi stimulée par le DAG et/ou se lie à la calmoduline et activer les protéine-kinases Ca²⁺/calmoduline dépendantes (CaM-kinases). Les protéines G peuvent aussi activer la phosphatidylinositol 3 phosphate (PI3) kinase tout comme les récepteurs à activité tyrosine-kinase. PI3K activé induit la production de phosphatidylinositol (4, 5) bisphosphate (PI (4, 5) P₂) et de PI(3,4,5)P₃. Ce dernier recrute alors la protéine-kinase B (ou Akt) et la protéine-kinase phosphatidylinositol dépendante (PDK1). Akt phosphorylé par PDK1 se dissocie de PI(3,4,5)P₃ et passe dans le cytosol. Les protéine-kinases PKA, PKB (Akt), PKC et CaM-kinases activent ensuite les protéines/gènes cibles et modifient le comportement de la cellule.

→ Certains activent **l'adénylate cyclase** entraînant ainsi l'augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique et l'activation de la protéine-kinase A (PKA).

→ D'autres activent **une phospholipase C** spécifique des phosphoinositides (phospholipase C β) qui hydrolyse le phosphatidylinositol 4,5-bisphosphonate pour former deux médiateurs intracellulaires : l'inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP₃) et le DAG.

- L'**IP₃** provoque une augmentation du Ca²⁺ intracellulaire (iCa²⁺) par relargage du Ca²⁺ situé dans le réticulum endoplasmique (RE). L'augmentation du iCa²⁺ peut activer directement de nombreuses voies de signalisation et/ou indirectement après sa liaison avec la **calmoduline** activant alors des sérines/thréonine-kinases Ca²⁺/calmoduline dépendantes (CaM-kinases). La CaM-kinase II est une des plus importantes CaM-kinases.

- ▶ **Le DAG**, molécule liposoluble qui reste dans la membrane plasmique, va activer la protéine-kinase C (PKC) qui est aussi dépendante du Ca^{2+} . L'activation des protéine-kinases PKA, PKC et CaM-kinases induit la phosphorylation de protéines cibles qui vont modifier le comportement de la cellule.

5. 2.2. La signalisation par les récepteurs couplés aux enzymes

Il existe 5 classes de récepteurs couplés aux enzymes :

- a) les récepteurs à activité tyrosine-kinase ;
- b) les récepteurs associés aux tyrosine-kinases ;
- c) les récepteurs à activité sérine/thréonine-kinase ;
- d) les récepteurs associés aux histidine-kinases et
- e) Les guanylates cyclases transmembranaires.

Les récepteurs à activité tyrosine-kinase (a) et ceux associés aux tyrosine-kinases (b) sont les plus nombreux, regroupés en 20 sous-familles. Ils ont de multiples ligands dont divers facteurs de croissance et hormones comme les facteurs de croissance des fibroblastes (FGF), des cellules endothéliales (VEGF), des facteurs de croissance dérivés des plaquettes (PDGF), des cellules épithéliales (EGF), l'insuline ou encore les facteurs de croissance de type insuline-like (IGF-1 et IGF-2).

La liaison du ligand à son récepteur à activité tyrosine-kinase déclenche une autophosphorylation du récepteur sur de multiples tyrosines. Cette autophosphorylation active des kinases et recrute de nombreuses protéines de signalisation intracellulaire qui s'interagissent par des domaines spécifiques et hautement conservés (domaines SH2 ou régions d'homologie avec Src) pour transmettre le signal par de multiples voies de signalisation.

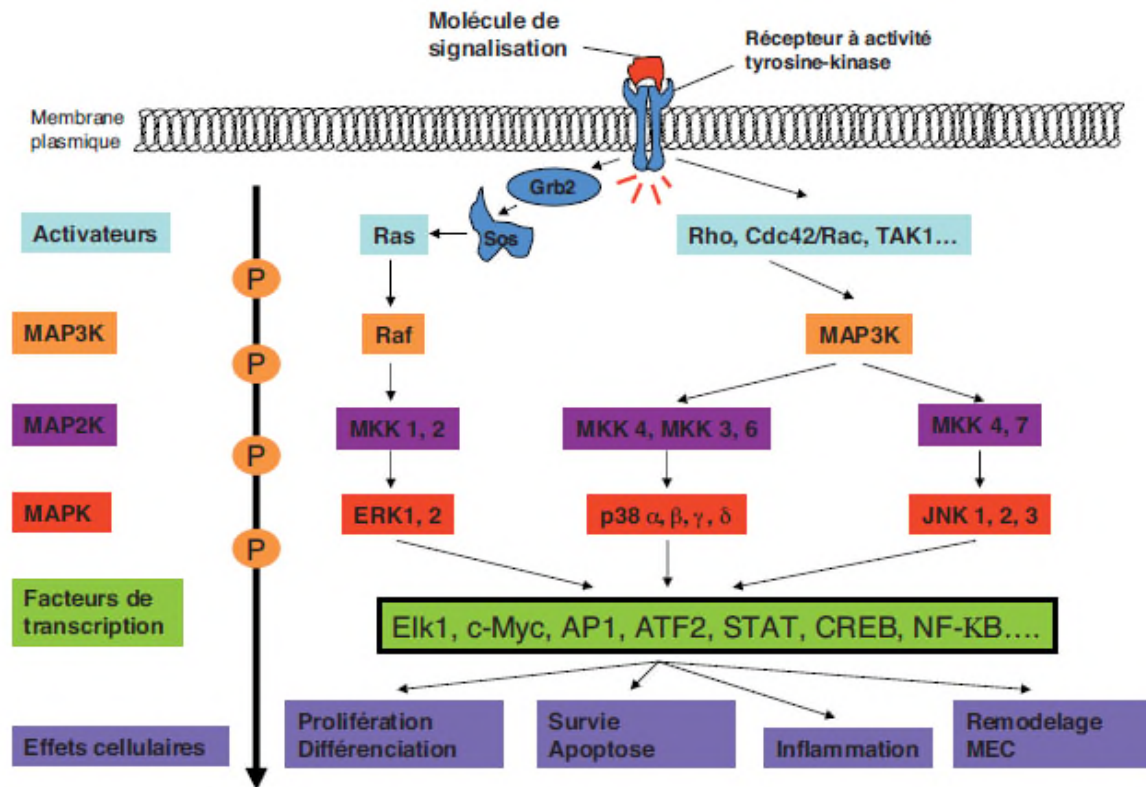
▶ **La protéine Ras est une GTPase monomérique qui joue un rôle majeur dans la signalisation des récepteurs à activité tyrosine-kinase**

Elle est recrutée par des protéines adaptatrices ayant des domaines SH2 et SH3. Comme toutes les protéines de liaison au GTP, l'activité de Ras dépend de sa liaison au GDP ou au GTP. **Ras activée** stimule une voie de signalisation hautement conservée et impliquée dans la croissance cellulaire et la réponse inflammatoire :

→ La voie des **MAP-kinases** (*mitogen-activated protein kinases*).

→ La voie de PI3K (PI3 kinase) est une autre voie de signalisation importante de survie cellulaire stimulée par Ras.

L'activation de Ras dépend de la protéine Sos (*son of sevenless*), un facteur d'échange des nucléotides guanyliques ou GEF (*guanine nucleotide exchange factor*), qui est recrutée au récepteur à activité tyrosine-kinase par la protéine adaptatrice Grb2. Ras-GTP activé stimule la kinase Raf et la voie de MAP kinase ERK.



Voie des MAP kinases. Les voies des MAP kinases (*mitogen-activated protein kinases*) sont divisées en trois voies : ERK (*extracellular signal-regulated kinases*), p38 et JNK (*C-Jun Nterminal kinases*). Ces trois protéines ont plusieurs isoformes et sont les dernières protéinekinases des trois voies respectives. Chaque protéine-kinase est activée par des MAPK kinases (MKK ou MAP2K) spécifiques qui elles mêmes sont activées par d'autres kinases, les MAPK kinase-kinases (MAP3K). Les MAP3K ont des activateurs spécifiques en fonction du signal extracellulaire initial et du type de cellule.

Remarque

- Les MAP kinases ont une expression ubiquitaire et sont impliquées dans de nombreux processus biologiques. ERK1 et ERK2 régulent habituellement la prolifération, la survie et la différenciation cellulaires. Les MAP kinases p38 et c-JUN sont impliquées dans la réponse inflammatoire, la mort cellulaire, le remodelage de la matrice extracellulaire, etc...
- La voie de PI3K (PI3 kinase) est impliquée dans la croissance et la prolifération cellulaires.

X. Bases cellulaires de la conduction nerveuse et de la transmission synaptique

1. Introduction

Le système nerveux contient environ 100 milliards de **neurones** (les cellules nerveuses), et 10 fois plus de cellules gliales avec environ un million de milliards de **synapses** (les contacts que les neurones établissent entre eux) et il a plus e 1000 synapses par neurone (plus de 800 millions de synapses par mm³ de cortex cérébral. Des centaines de substances chimiques modulant l'activité de ce gigantesque réseau.

Ainsi, des fonctions aussi élaborées que la mémoire, la conscience ou le langage résultent des propriétés physicochimiques des neurones, des circuits qu'ils établissent entre eux et des informations qu'ils véhiculent sous forme de signaux électriques.

Le neurone se présente en effet comme une cellule hautement différenciée, ce qui lui confère des propriétés particulières. Sur un plan structural, il se compose d'un corps cellulaire (le **soma** ou **périkaryon**) et de prolongements de deux types : les **dendrites**, souvent nombreuses, et l'**axone**, toujours unique, qui constituent les **fibres nerveuses**. Sur un plan fonctionnel, les caractéristiques de sa membrane lui permettent d'émettre et de conduire ce que l'on appelait autrefois l'**influx nerveux** et qu'on qualifié de **potentiel d'action**.

Cette particularité s'explique par le fait que **le neurone est une structure excitable**, c'est-à-dire qu'il est capable de **réagir** à une excitation donnée, à condition bien sûr que celle-ci soit suffisante et adaptée (on parle d'excitation efficace), et de **produire** une réponse spécifique qui cheminera dans ses prolongements.

2. Définition des synapses

Les synapses représentent une zone de jonction spécialisée, située à l'endroit où la terminaison d'un axone entre en contact avec un autre neurone ou un autre type de cellule. Les synapses comportent deux éléments distincts, l'**élément présynaptique** et l'**élément postsynaptique** dénommés ainsi sur la base du sens de transmission de l'information nerveuse.

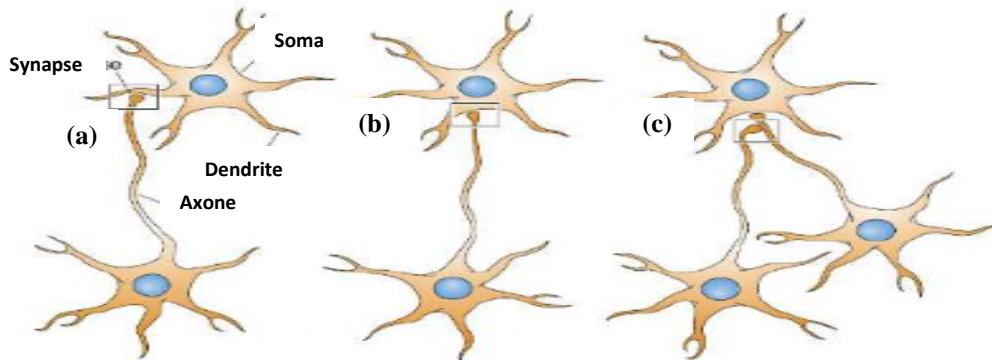
L'**élément présynaptique** est généralement composé d'un bouton terminal, alors que l'**élément postsynaptique** peut être une dendrite, la terminaison présynaptique (bouton), le soma d'un autre neurone ou une cellule non neuronale. L'espace entre la membrane présynaptique et la membrane postsynaptique représente **la fente ou l'espace synaptique**.

3. Classification des synapses

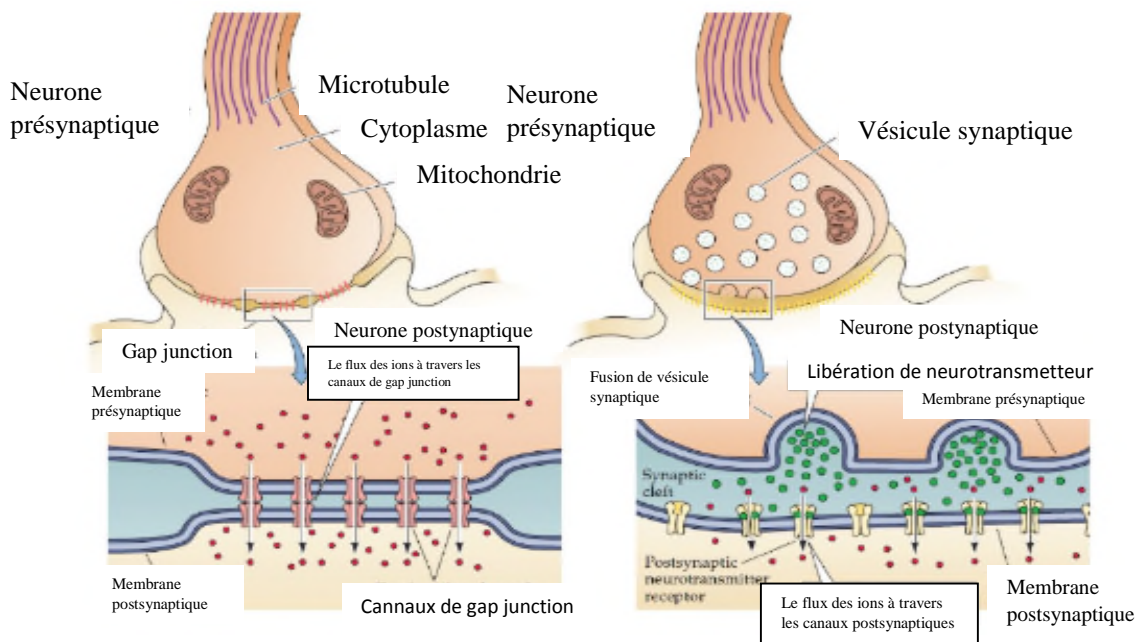
Il est possible de classer les synapses selon :

- La position des contacts synaptiques
 - Axo-dendritiques (**a**)

- Axo-somatiques (b)
- Axo-axoniques (très précis) (c)
- Le mode de fonctionnement (sur un plan physiologique) :
 - Synapses électriques au fonctionnement très simple (les ions passent librement).
 - Synapses chimiques au fonctionnement beaucoup plus complexe (des neurotransmetteurs amènent un flux d'ions).



Classification des synapses selon la position des contacts synaptiques.



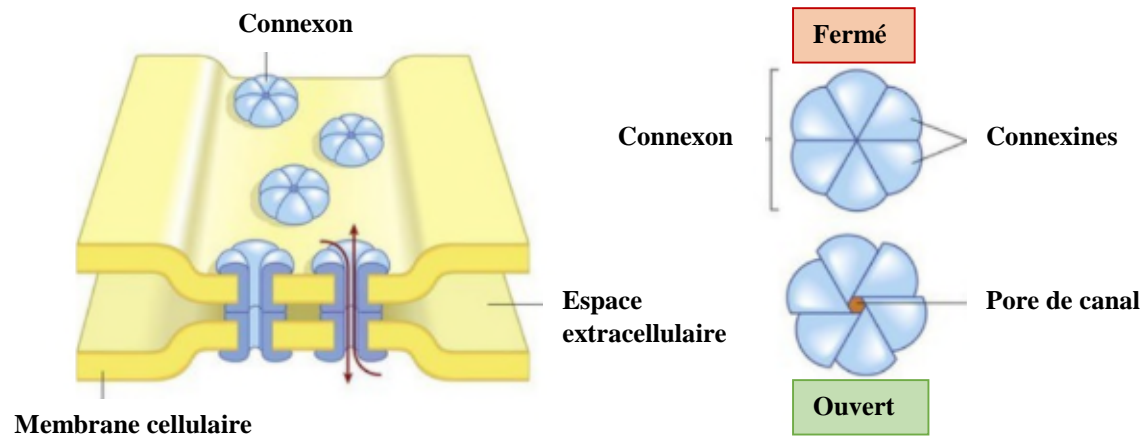
Classification des synapses selon la position des contacts synaptiques.

3.1. La synapse électrique

Les synapses électriques sont assez rares chez les vertébrés supérieurs, sont minoritaires en nombre mais présentes dans tout le système nerveux. Elles sont également trouvées entre de nombreuses cellules non neuronales, comme les cellules gliales, les cellules musculaires lisses, les cellules myocardiques.

Elles sont en fait constituées par des canaux jonctionnels (*gap junctions*) que deux neurones contigus établissent après avoir accolé leurs membranes et qui leur permettent d'échanger des ions et des petites molécules. Elles assurent également le couplage électrique entre les deux cellules de sorte que les potentiels d'action puissent passer rapidement de l'une à l'autre sans intermédiaire.

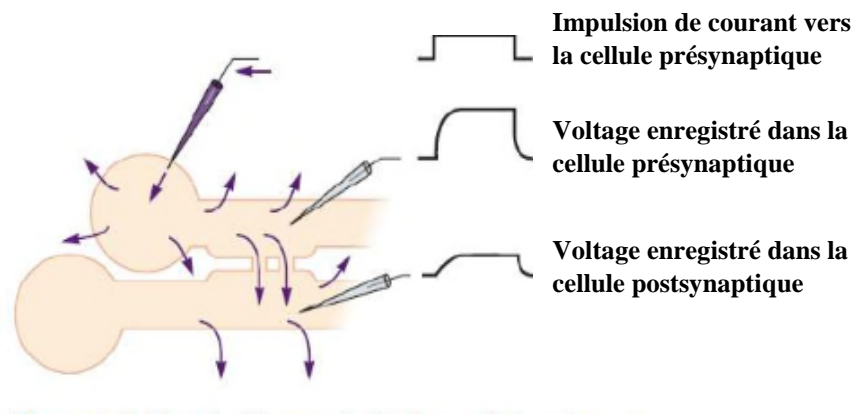
- Présence de jonctions étroites qui permettent de faire passer les ions.
 - Jonction communicante (Gap junction) formé de **6 connexines** qui forment un connexon → continuité cytoplasmique.
 - Les connexines peuvent rotater pour fermer ou ouvrir le canal (sens horaire = fermer).



Mécanisme de passage des ions à travers la jonction communicante.

- Vitesse de transmission synaptique très rapide, dans cet exemple, moins que 1 ms.
- Dans la synapse chimique, les deux éléments sont séparés, donc le milieu extracellulaire agit comme un milieu de court-circuit. Cependant, dans la synapse électrique, les cytoplasmes pré et post-synaptiques sont en continuité.
- Les synapses électriques sont importantes pour :
 - *Rapidité d'exécution* : chez les invertébrés et certains vertébrés, apparaissent entre les corps cellulaires.
 - *Synchronisation de l'activité nerveuse* : se retrouvent dans des régions du cerveau qui requièrent une activité synchrone.
 - Si on diminue les influx d'une cellule, les cellules en aval en souffrent aussi.
 - Un petit élément présynaptique a un petit effet sur un gros élément post-synaptique selon la loi d'Ohm.

Le passage des courants ioniques se fait de façon passive par ces canaux, ceux-ci créant une continuité électrique entre les deux cellules. La source de courant est habituellement le courant de diffusion passive généré localement par le potentiel d'action (PA).



La transmission électrique.

La transmission électrique est graduée et se produit même lorsque le courant dans la cellule présynaptique est inférieur au seuil d'un potentiel d'action. Cela peut être démontré en dépolarisant la cellule présynaptique avec une petite impulsion de courant à travers une électrode tandis que le potentiel de la membrane est enregistré avec une seconde électrode. Un stimulus dépolarisant sous-seuil provoque une dépolarisation passive dans les cellules présynaptiques et postsynaptiques. (Le courant dépolarisant ou sortant est indiqué par une déviation vers le haut).

La majorité des synapses électriques conduisent dans les deux sens mais souvent, il y a un sens où elle conduit mieux.

- Il existe une très petite fente synaptique en comparaison aux synapses chimiques.

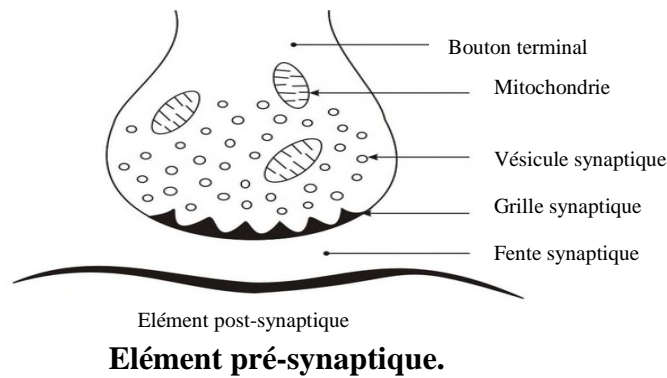
3.2. La synapse chimique

Dans le système nerveux, en générale, la transmission synaptique est d'origine chimique. Les synapses chimiques utilisent des **neurotransmetteurs** libérées par les neurones présynaptiques médiateurs chimiques, ce qui implique un délai de transmission de l'ordre de 0,5 ms). Les synapses chimiques sont nettement plus nombreuses que les synapses électriques; leur taille et leur forme varient considérablement dans le système nerveux central.

Les synapses chimiques présentent une polarité (la transmission se faisant toujours de l'élément présynaptique vers l'élément post-synaptique) et peuvent être excitatrices ou inhibitrices.

Au **niveau présynaptique**, la terminaison axonale forme un petit renflement ou **bouton terminal** qui présente trois caractéristiques :

- il est riche en mitochondries ;
- il renferme de nombreuses vésicules qui peuvent contenir plus de 10 000 molécules de neurotransmetteur ;
- sa membrane présente un matériel dense aux électrons, la grille synaptique, qui correspond à une organisation particulière du cytosquelette impliqué dans les processus d'exocytose.



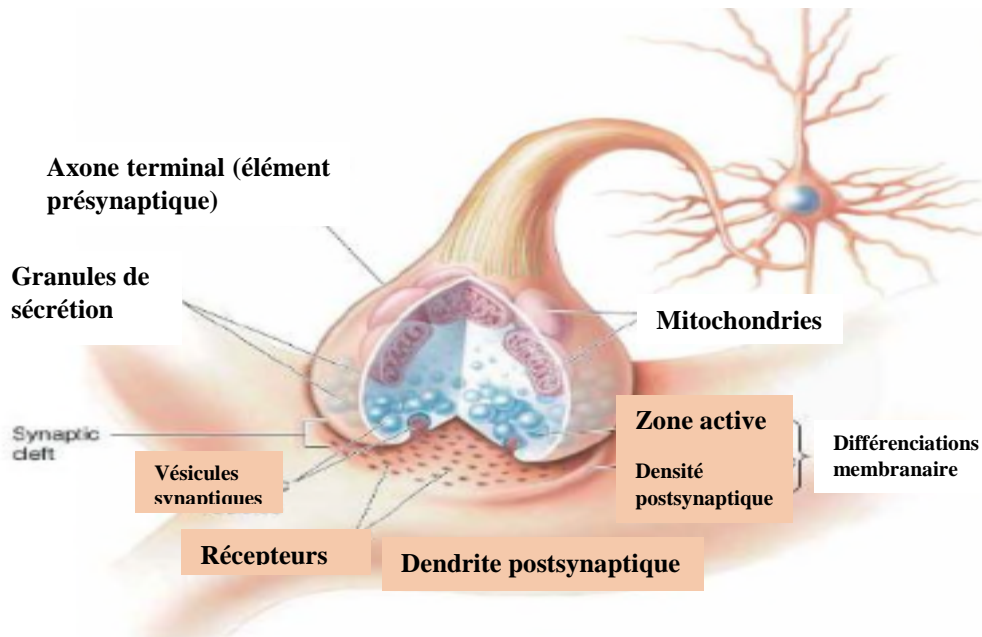
Au **niveau post-synaptique**, l'élément nerveux (dendrite, soma ou axone) ne renferme pas de vésicule mais présente également une région sous-membranaire dense aux électrons (*densité postsynaptique*) qui est due à une organisation particulière du cytosquelette permettant l'ancrage des récepteurs sur lesquels se fixent les neurotransmetteurs (couplés aux canaux ioniques) qui transforment le signal intercellulaire en signal intracellulaire.

Quant à la **fente synaptique**, qui occupe l'espace entre les deux régions membranaires présentant un matériel dense aux électrons, distantes en moyenne de 20 à 50 nm soit presque 15 fois plus grande que la synapse électrique, elle ne présente pas de différenciation morphologique particulière.

Remarque

La transmission chimique :

- Permet l'amplification du signal présynaptique.
- Types de synapses chimiques :
 - Inhibitrices : entrée de Cl^- ou sortie de K^+ .
 - Excitatrices : entrée de Na^+ .
- La fente synaptique (synaptic cleft)
 - Contient des protéines distribuées en matrice qui font adhérer membranes pré et post-synaptiques.
- Présence de vésicules synaptiques.
- Spécialisations pré et postsynaptiques :
 - *Zone active* : du côté présynaptique, les zones représentant le site de libération des neurotransmetteurs sont appelées **zones actives**. Un certain nombre de vésicules synaptiques se rassemblent dans le cytoplasme adjacent à la zone active.



Constituants principaux des synapses chimiques

3.2.1. Principes de la transmission synaptique chimique

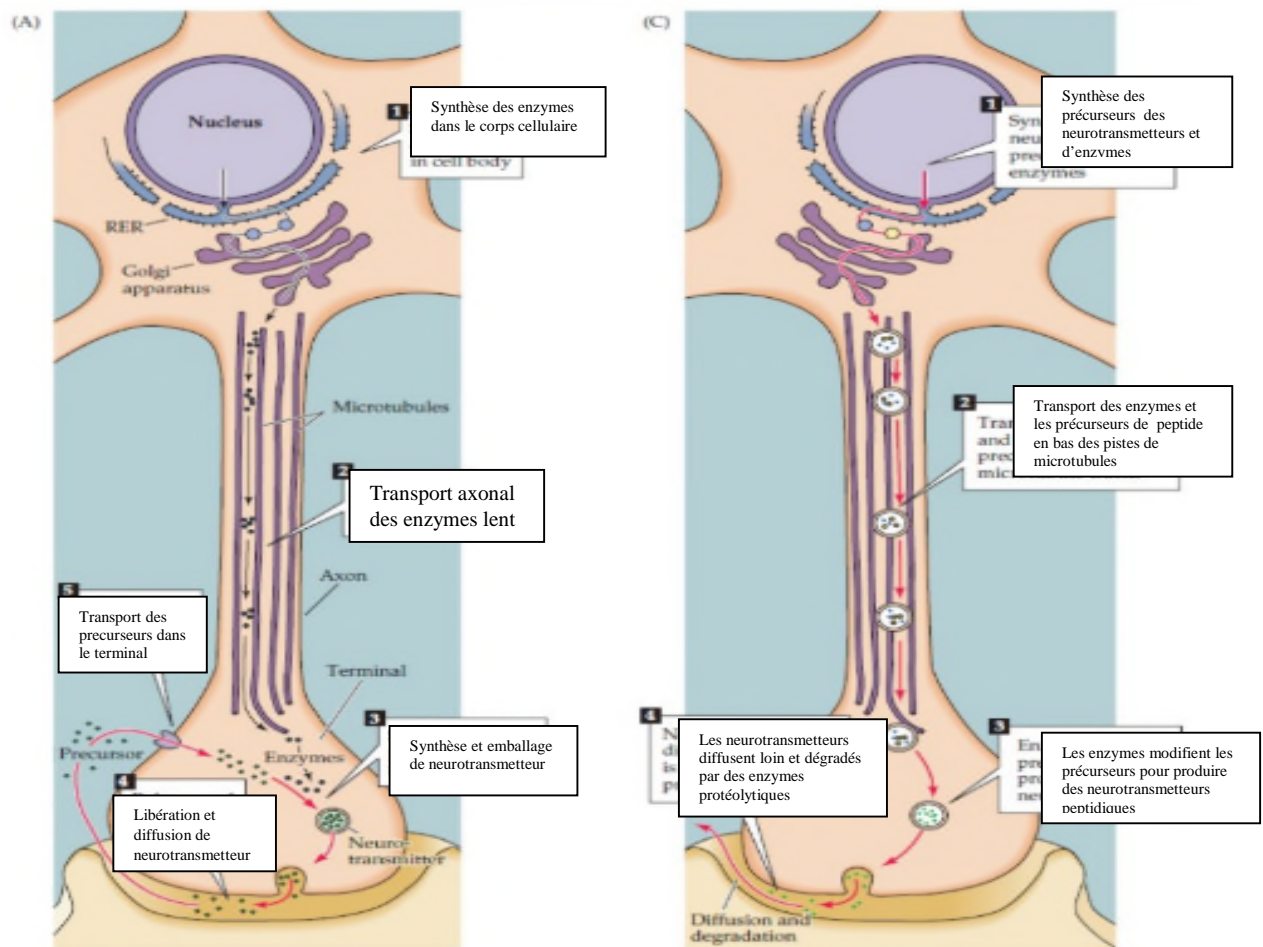
Les différentes étapes de la transmission synaptique chimique comportent ainsi:

- La **synthèse** des neurotransmetteurs et leur **incorporation** dans les vésicules présynaptiques.
- La **libération** du contenu des vésicules dans l'espace synaptique en réponse à un potentiel d'action (PA) présynaptique.
- La **combinaison** du neurotransmetteur avec les récepteurs post-synaptiques.
- L'**élimination** du neurotransmetteur de l'espace synaptique.

3.2.2. Étapes présynaptiques de la transmission synaptique chimique

Le neurotransmetteur est généralement synthétisé dans les boutons terminaux à partir de précurseurs qui ont pénétré localement dans la terminaison ou qui ont migré par transport axonal antérograde à partir du soma avec les enzymes nécessaires à la synthèse.

- ✚ Les granules de sécrétion sont transportés dans la terminaison axonique par transport axonique.



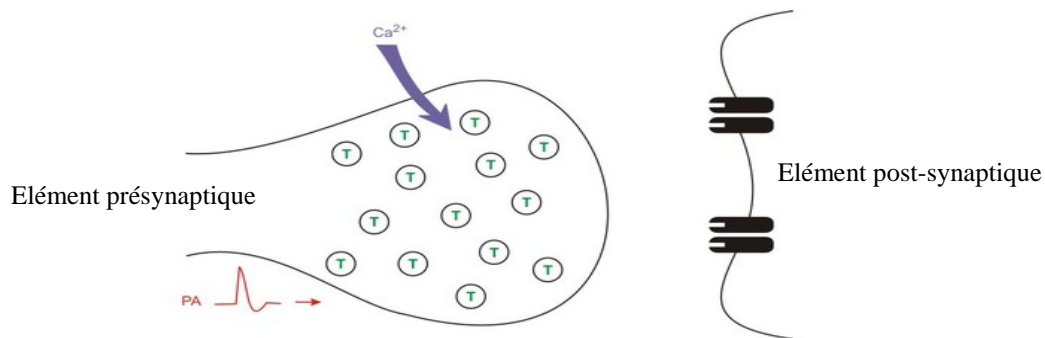
Transport axonique des granules de sécrétion.

Le neurotransmetteur est ensuite stocké dans les vésicules synaptiques où il est à l'abri d'une éventuelle destruction enzymatique. Le plus souvent, il se répartit en deux compartiments :

- ▶ l'un immédiatement libérable (en général le plus récemment synthétisé),
- ▶ l'autre de réserve (en général lié à des protéines intravésiculaires).

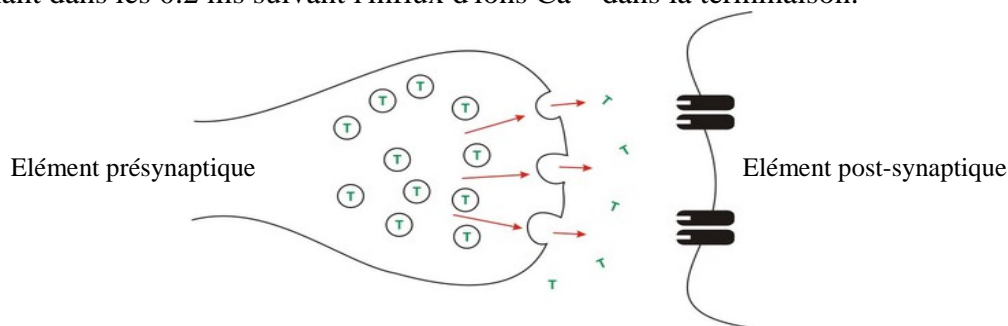
L'arrivée d'un potentiel d'action dans la terminaison présynaptique va déclencher plusieurs phénomènes qui aboutiront à la libération du neurotransmetteur, à sa fixation sur les récepteurs post-synaptiques et à leur activation.

- ◆ En premier lieu, la dépolarisation membranaire provoque l'ouverture des **canaux calciques voltage-dépendants** situés sur la membrane présynaptique, au niveau des zones actives. **L'entrée de Ca^{2+} dans les terminaisons présynaptiques** est liée à la forte différence de concentration entre les milieux extracellulaire (à plus forte concentration de Ca^{2+}) et intracellulaire (à très faible concentration de Ca^{2+}), source d'une importante force électromotrice. La dépolarisation se traduit par une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire (il ressortira, comme le sodium, par un mécanisme de transport actif).



Ouverture de canaux électrodépendants au calcium.

La présence de calcium à l'intérieur de la cellule permet alors d'activer la phosphorylation de certaines protéines assurant la liaison entre le cytosquelette et les vésicules synaptiques, ce qui provoque leur migration jusque la membrane. Ce qui entraîne la fusion des membranes des vésicules présynaptiques avec la membrane plasmique de la terminaison axonale, au niveau des zones actives. Les vésicules présynaptiques déversent leur contenu dans la fente synaptique (**exocytose**) suite à la dépolarisation. Il s'agit d'un processus extrêmement rapide, survenant dans les 0.2 ms suivant l'influx d'ions Ca^{2+} dans la terminaison.



La libération du neurotransmetteur dans la fente synaptique.

Remarque

- Les processus de fusion des membranes dépendent des protéines membranaires de la superfamille **SNARE** (synaptobrevine, SNAP25, syntaxine) situées d'une part sur la membrane vésiculaire et d'autre part sur la membrane présynaptique. Ces protéines sont complémentaires les unes des autres, ce qui permet aux vésicules de s'associer aux membranes présynaptiques. Leur changement de conformation sous l'effet du Ca^{2+} entraîne la fusion des membranes.
- Après fusion avec la membrane présynaptique, les constituants de la membrane sont recyclés dans la terminaison présynaptique afin de reconstituer de nouvelles vésicules.

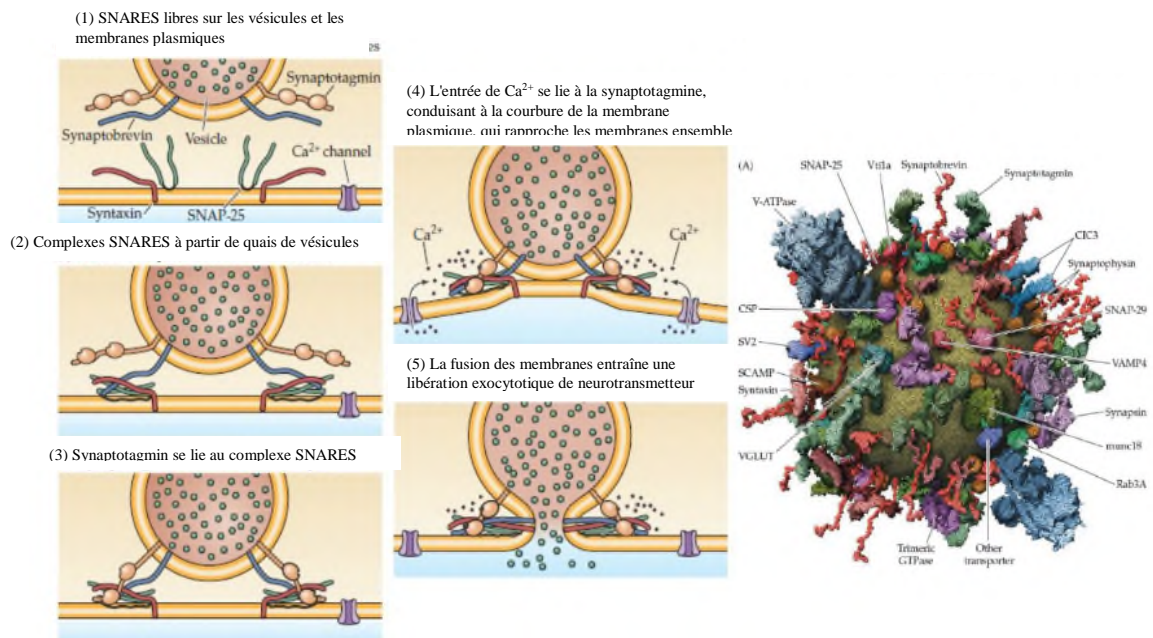
Les vésicules synaptiques sont de deux types :

- **Vésicules claires et petites de 50 nm (petites molécules).**
 - Les enzymes de synthèse sont transportés dans les terminaisons axoniques.
 - La synthèse du neurotransmetteur se fait dans la terminaison, dans le cytosol.
 - Les acides aminés sont alors incorporés dans les vésicules synaptiques.

- Des transporteurs dans la membrane de la vésicule se chargent de l'incorporation des neurotransmetteurs dans les vésicules.
- **Vésicules à cœur dense** (granules de sécrétion) de 70-200 nm (**peptides**).
 - La synthèse des neurotransmetteurs peptidiques s'opère dans le RE rugueux. Les peptides sont clivés dans l'appareil de Golgi.

✚ L'exocytose des vésicules

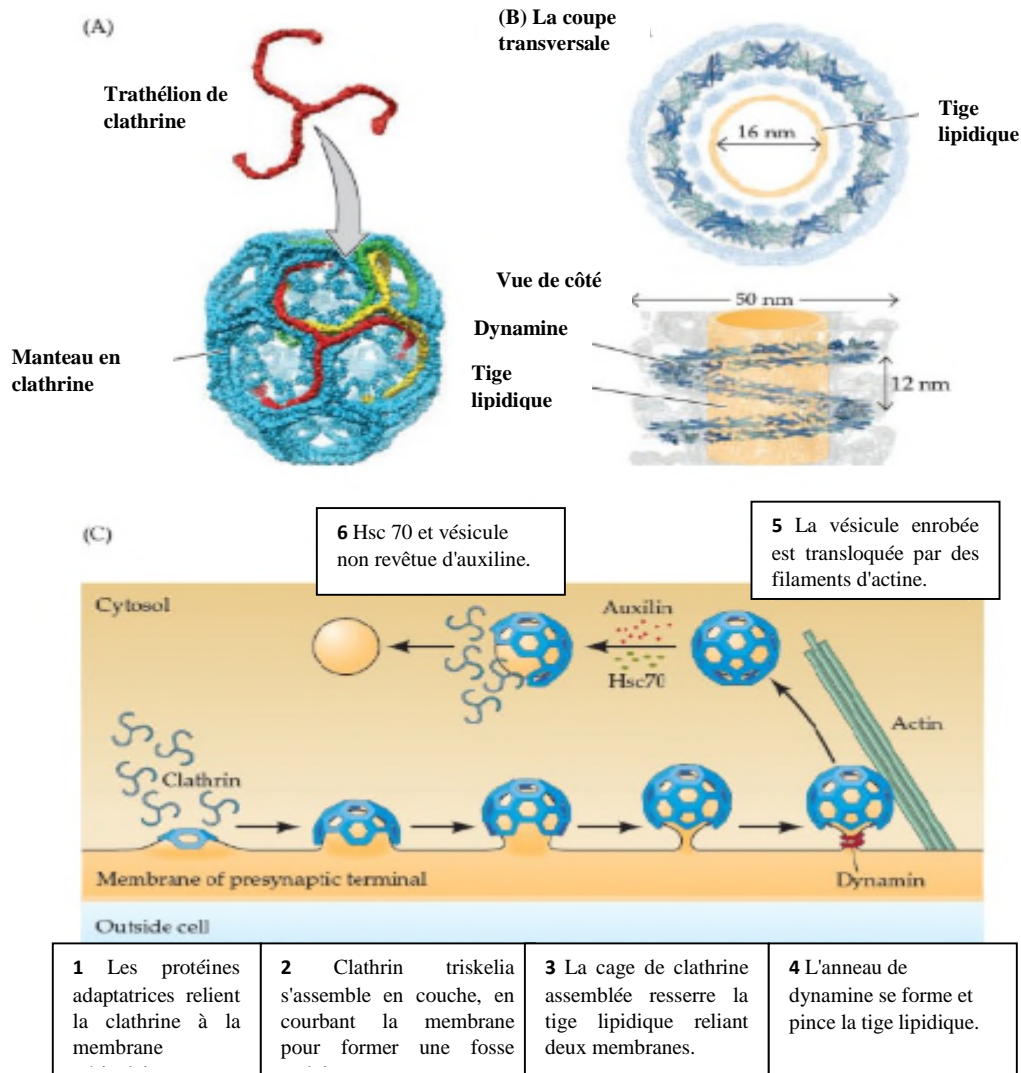
- L'augmentation intracellulaire de la concentration de calcium cause la fusion des vésicules synaptiques.
- Protéines d'arrimage v-SNARE et t-SNARE (synaptobrevine, SNAP-25, syntaxine).
- Le pore de fusion se dilate très rapidement sous l'effet du calcium.
- De 1,5 nm à 50 nm.
- Exocytose très rapide.



Mécanisme de l'exocytose des vésicules.

✚ Les vésicules synaptiques sont recyclées

- L'excès de membrane créée par l'exocytose est récupéré par endocytose.
- Endocytose avec de la clathrine.



Recyclage des vésicules

3.2.2. Étapes postsynaptiques de la transmission synaptique chimique

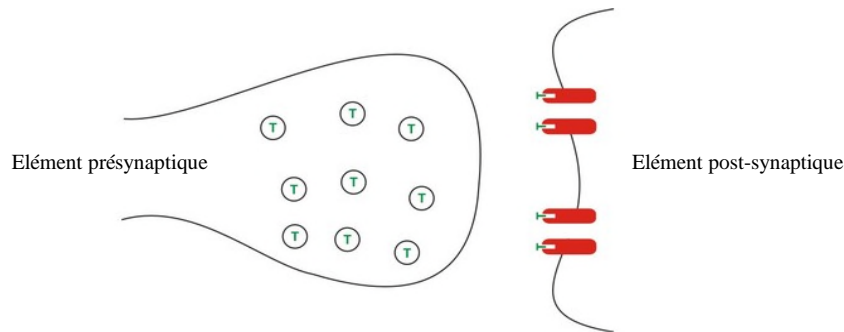
Les neurotransmetteurs diffusent dans la fente synaptique et se lient à des milliers de **récepteurs spécifiques** enchâssés dans la densité postsynaptique, Il existe plus de 100 types de récepteurs différents, regroupés en deux grandes catégories :

- Les récepteurs-canaux
- Les récepteurs métabotropes dont ceux couplés aux protéines G.

La liaison neurotransmetteur-récepteur entraîne un changement de conformation de la protéine et l'ouverture (parfois la fermeture) de canaux de la membrane postsynaptique.

Le neurotransmetteur présentant une forte affinité avec les récepteurs de la membrane post-synaptique, il s'y fixe par complémentarité stérique. Or ces récepteurs sont des protéines-canaux chimiodépendantes, c'est-à-dire que leur ouverture dépend de la présence d'une substance chimique, en l'occurrence ici le neurotransmetteur. La combinaison d'une (souvent deux) molécule(s) de neurotransmetteur avec le récepteur ouvre donc le canal et permet à l'espèce ionique correspondante (Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- ou K^+ selon les cas) de diffuser selon son

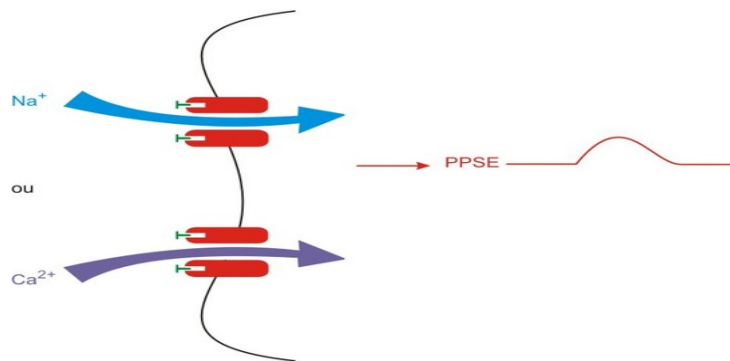
gradient de concentration ce qui a pour effet de modifier localement le potentiel de membrane de l'élément post-synaptique.



Fixation des molécule(s) de neurotransmetteur sur les récepteurs.

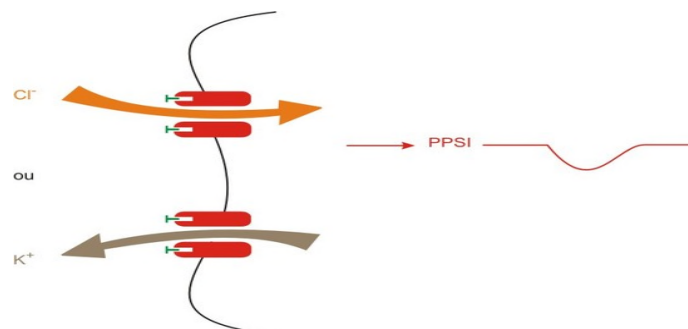
Selon le type de synapse considéré, la combinaison neurotransmetteur-récepteur se traduit par une dépolarisation ou une hyperpolarisation de la membrane post-synaptique.

- Dans le cas d'une **synapse excitatrice**, le neurotransmetteur ouvre une protéine-canal au sodium ou au calcium. Il s'ensuit une augmentation de cations intracellulaires ce qui a pour effet de provoquer une dépolarisation locale qu'on qualifie de **potentiel post-synaptique excitateur (PPSE)**.



Génération de potentiel post-synaptique excitateur (PPSE).

- Dans le cas d'une **synapse inhibitrice**, le neurotransmetteur ouvre une protéine-canal au chlore ou au potassium ce qui a pour effet de provoquer une hyperpolarisation locale (par entrée de chlore ou sortie de potassium) qu'on qualifie de **potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI)**.



Génération de potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI).

Remarque

Un même neurotransmetteur peut provoquer soit une excitation soit une inhibition au niveau postsynaptique selon la nature du canal ionique affecté à la liaison du neurotransmetteur.

3.2.3. Fin de la transmission synaptique

La liaison neurotransmetteur-récepteur doit être rapidement interrompue afin de permettre la transmission d'un nouveau signal chimique en rapport avec l'arrivée de nouveaux potentiels d'action.

Il reste ensuite à inactiver le neurotransmetteur pour éviter que la dépolarisation ou l'hyperpolarisation qu'il a provoqué en se combinant avec les récepteurs post-synaptiques ne se prolonge et empêche la synapse de fonctionner normalement. Selon le type de neurotransmetteur, deux mécanismes sont responsables de cette inactivation :

- le neurotransmetteur peut simplement **diffuser** hors de la fente synaptique, être **dégradé** par une enzyme spécifique dans la fente synaptique ;
- soit il est **recapté** (cas le plus courant) par la terminaison présynaptique et peut ainsi être réutilisé soit par les cellules gliales environnantes.

Remarque

- **Une destruction enzymatique des neurotransmetteurs** dans l'espace synaptique peut également permettre leur élimination. C'est le cas de l'inactivation de l'acétylcholine (ACh) au niveau de la jonction neuromusculaire. L'enzyme acétylcholinestérase (AChE) détruit la molécule d'ACh, la rendant inactive au niveau des récepteurs à l'ACh.
- **La réintégration intracellulaire** est un processus actif, s'effectuant à l'aide de transporteurs protéiques spécifiques des neurotransmetteurs, situés dans la membrane présynaptique. Les neurotransmetteurs sont ensuite détruits par des enzymes spécifiques du cytosol ou réincorporés dans les vésicules synaptiques. Les cellules gliales situées autour de la synapse jouent ici un rôle très important en éliminant les neurotransmetteurs de l'espace synaptique. C'est notamment le cas des acides aminés excitateurs comme le glutamate, éliminés de l'espace synaptique par les astrocytes pérисynaptiques et/ou des transporteurs situés dans la partie postsynaptique de la synapse.
- ❖ Si toutes les synapses chimiques fonctionnent selon ce schéma, la réalité est toutefois beaucoup plus complexe dans la mesure où la transmission met généralement en jeu d'autres mécanismes qui peuvent potentialiser la synapse, c'est-à-dire la rendre plus ou moins efficace dans le temps. Citons :
 - la coexistence de **plusieurs neurotransmetteurs** dans la terminaison présynaptique, pas forcément libérés en même temps ;
 - l'existence au niveau du bouton terminal de **récepteurs présynaptiques** sensibles à l'action du neurotransmetteur qui vient d'être libéré ;
 - la production de **neuromodulateurs** par la terminaison synaptique qui, une fois libérés par exocytose, modifient la sensibilité des récepteurs post-synaptiques vis-à-vis des neurotransmetteurs ;

- la libération par l'élément post-synaptique de **substances qui agissent en retour** sur la terminaison présynaptique de manière à diminuer ou à augmenter son activité ;
- le renforcement ou l'affaiblissement de la transmission par les **astrocytes** présents au niveau de la synapse après qu'ils aient été stimulés par un flux d'ATP en provenance de la terminaison présynaptique.


Ajoutons qu'on connaît aujourd'hui plus d'une centaine de neurotransmetteurs et que la liste ne cesse de s'allonger. Parmi les plus répandus, citons :

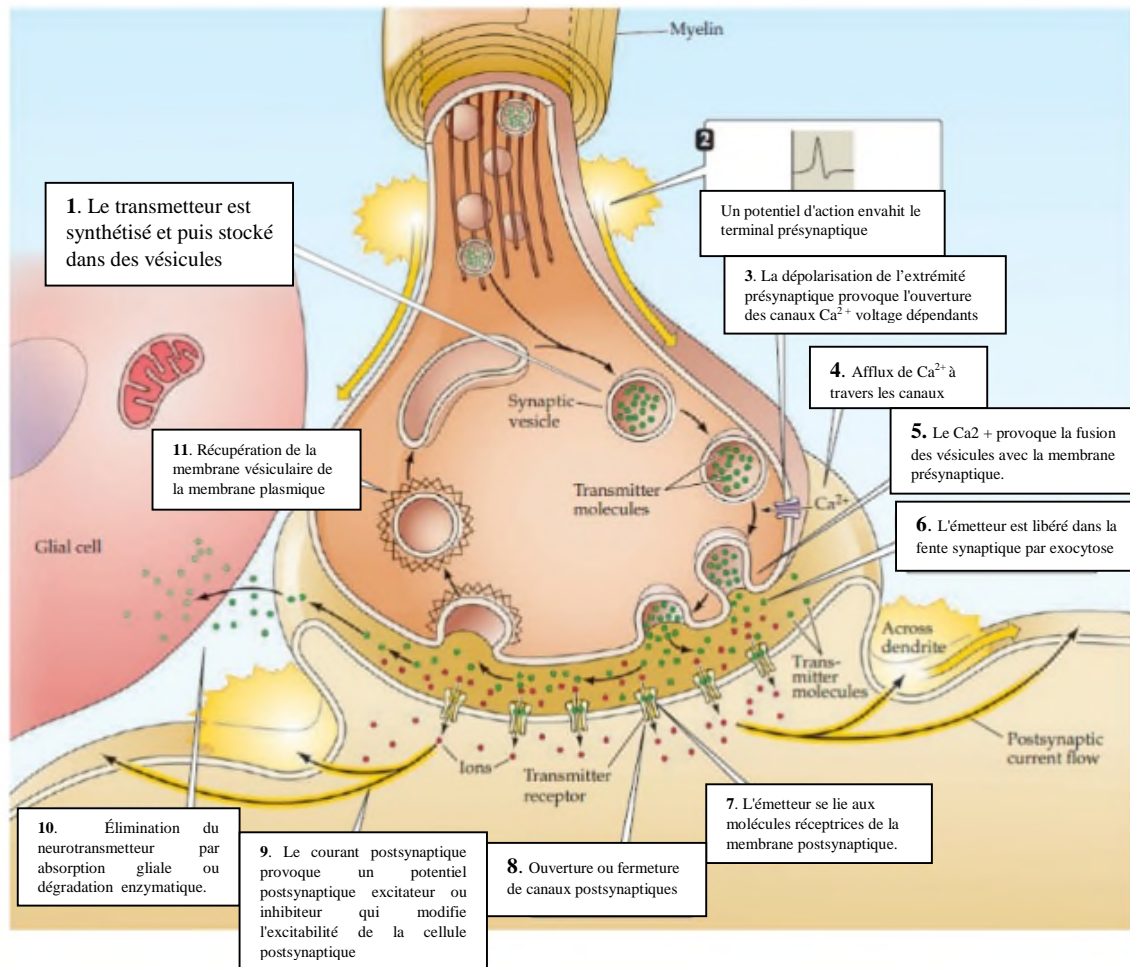
- l'**acétylcholine** (Ach), une amine quaternaire excitatrice qui est dégradée dans la fente synaptique par l'acétylcholinestérase ;
- l'**aspartate** et le **glutamate**, deux acides aminés excitateurs qui sont recaptés ;
- Le **GABA** (acide gamma- amino-butyrique), un acide γ aminé (qui n'entre donc pas dans la composition des protéines) qui est le principal inhibiteur du système nerveux et qui est recapté ;
- la **glycine**, un autre acide aminé inhibiteur également recapté ;
- l'**adrénaline**, la **noradrénaline** et la **dopamine**, trois catécholamines synthétisées à partir de la tyrosine qui peuvent être excitatrices ou inhibitrices et qui sont en grande partie recaptées ;
- la **sérotonine**, une indolamine synthétisée à partir du tryptophane qui peut être excitatrice ou inhibitrice et qui est recaptée ;
- la **substance P**, un petit peptide de onze acides aminés excitateurs qui fut le premier neuropeptide découvert et qui est dégradé dans la fente synaptique.



L'importance du Ca^{2+} dans la transmission synaptique

- La concentration est plus grande au niveau de la zone active de la membrane présynaptique
- La concentration intracellulaire de calcium augmente de 100 nm à 100 μm .
- Si on bloque les canaux K^+ ou Na^+ , il est quant même possible de recevoir une réponse post-synaptique.
- La durée du potentiel d'action détermine la quantité de calcium qui entre dans la terminaison nerveuse.

 Les différentes étapes de fonctionnement de la synapse chimique sont illustrées dans la figure ci-dessous :



3.3. Pharmacologie de la transmission synaptique

- De nombreux médicaments agissent pour modifier l'activité des neurotransmetteurs
 - Agonistes - augmenter ou faciliter l'activité
 - Antagonistes - diminuent ou inhibent l'activité
 - Un médicament peut modifier l'activité des neurotransmetteurs à tout moment de son «cycle de vie»

Exemples d'agonistes

- Agoniste cocaïne-catécholamine
 - Bloque la recapture en empêchant l'activité du neurotransmetteur d'être «désactivée»
- Agonistes des benzodiazépines-GABA
 - Se lie à la molécule GABA et augmente la liaison du GABA
- Agoniste de la nicotine-AChR

Se lie à AChR et agit comme l'acétylcholine

Exemples d'antagonistes

- Antagoniste Atropine-ACh
 - Lie et bloque les récepteurs muscariniques
 - Beaucoup de ces récepteurs métabotropes sont dans le cerveau

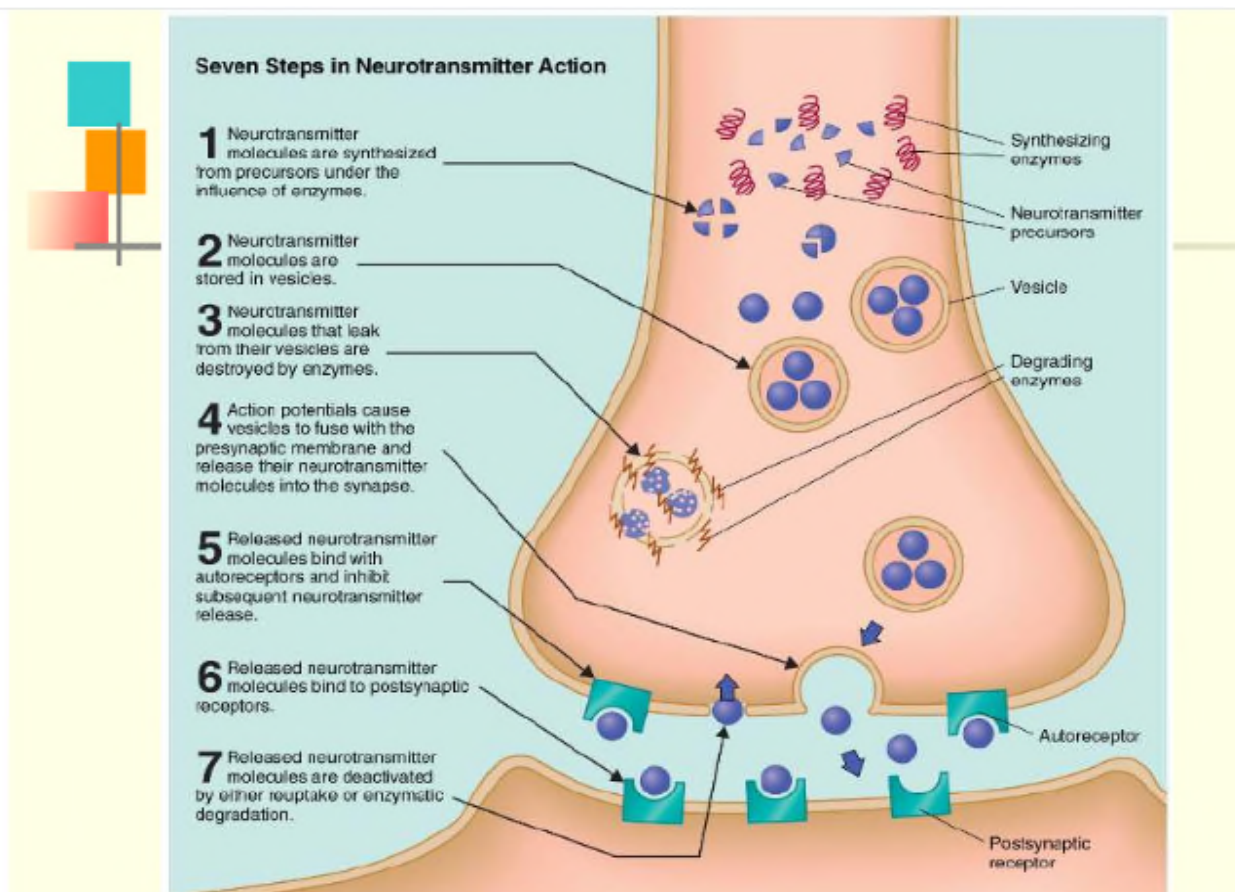
- Des doses élevées perturbent la mémoire
- Antagoniste de Curate-ACh
 - Lie et bloque les récepteurs nicotiniques les récepteurs ionotropes à la jonction neuromusculaire
 - provoque une paralysie

L'acétylcholine peut se lier aux récepteurs nicotiniques ionotropes.

Résumé

L'action des neurotransmetteurs se résume en sept étapes :

- 1** Les molécules de neurotransmetteurs sont synthétisées à partir de précurseurs sous l'influence d'enzymes.
- 2** Les molécules de neurotransmetteurs sont stockées dans des vésicules.
- 3** Les molécules de neurotransmetteurs qui fuient de leurs vésicules sont détruites par les enzymes.
- 4** Les potentiels d'action causent la fusion des vésicules avec la membrane présynaptique et libèrent leurs molécules de neurotransmetteurs dans la synapse.
- 5** Les molécules de neurotransmetteurs libérées se lient aux autorécepteurs et inhibent la libération ultérieure de neurotransmetteurs.
- 6** Les molécules de neurotransmetteurs libérées se lient aux récepteurs postsynaptiques.
- 7** Les molécules de neurotransmetteurs libérées sont désactivées par recapture ou dégradation enzymatique.



Références

- Abdelali, M., Benzine-Challam, H., Madoui-Dekar, A. 2008 Cytologie & Physiologie cellulaire. Office des Publications Universitaires.
- Bassaglia, Y. 2001. Biologie Cellulaire. Maloine.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2016). *Neurosciences: à la découverte du cerveau*. Editions Pradel, John Libbey Eurotext.
- Bendjelloul, M. 2011. La cellule et sa physiologie: Office des Publications Universitaires.
- Bentahar M-C. Cours de cytologie: Les organites intracellulaires (le système endomembranaire. 1^{er} année médecine. Université de Mostaganem.
- Berk, L., Krieger, K., Bretscher, S., Matsudaira, P., Molecular Cell Biology, Sixth Edition 2008 W.H. Freeman and Company.
- Berridge MJ. Unlocking the secrets of cell signaling. *Annu Rev Physiol.* 2005;67:1-21.
- Bradbury J.W., Vehrencamp S.L. - Principles of animal Communication - Sinauer Associates, Sunderland, 950 p., 1998.
- Brenner, C., Subramaniam, K., Pertuiset, C., & Pervaiz, S. (2011). Adenine nucleotide translocase family: four isoforms for apoptosis modulation in cancer. *Oncogene*, 30(8), 883-895.
- Brossut R. - Pheromones : la communication chimique chez les animaux - CNRS Editions, Paris, 143 p., 1996.
- Burté, F., Carelli, V., Chinnery, P. F., & Yu-Wai-Man, P. (2015). Disturbed mitochondrial dynamics and neurodegenerative disorders. *Nature reviews neurology*, 11(1), 11-24.
- Cau, P., Seite, R. 1999. Cours de Biologie Cellulaire :. Edition ellipses.1999.
- Chacinska A. (2017) "Cell biology: Sort and destroy" *Nature* doi:10.1038/nature21892.
- Cooper, Geoffrey M. "Signaling Molecules and Their Receptors." *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition., U.S. National Library of Medicine, 1 Jan. 1970, www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9924/.
- Dehasse J. - Tout sur la psychologie du chat - Odile Jacob, Paris, 604 p., 2005
- Eibl-Eibesfeldt I. - Ethologie - Biologie du comportement -, Naturalia et Biologica Editions scientifiques Paris, 576 p., 1972.
- Ermak G, Davies KJ. Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. *Mol Immunol.* 2002;38(10):713-21.

- Errouane, K. Biochimie cellulaire et fonctionnelle. Université des Sciences et de la technologie d'Oran Mohamed Boudiaf. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Département de Biotechnologie. L3 Biochimie.
- Eveleth, R. (2013). There are 37.2 trillion cells in your body. *Smithsonian Magazine*.
- Friedman & Nunnari (2014) "Mitochondrial form and function" *Nature* 505, 335 – 343.
- Gaultier E. - Communication canine - 3^{ème} cycle professionnel des écoles nationales vétérinaires, Toulouse, 2000
- Giffroy J.M. (Prof. Université de Namur, Belgique) - L'éthogramme du chien - 3^{ème} cycle professionnel des écoles nationales vétérinaires, Toulouse, 2000.
- Giffroy J.M. (Prof. Université de Namur, Belgique) - L'éthogramme du chat - 3^{ème} cycle professionnel des écoles nationales vétérinaires, Toulouse, 2000.
- Guyton, A. C., Hall, J. E., Tuan, D. X. A., & Coquery, S. (2003). *Précis de physiologie médicale*. Piccin.
- Horton, H.R., Moran, L.A., Ochs, R.S., Rawn, J.D., Scrimgeour, K.G. 1994. *Principes de Biochimie* - Ed. DeBoeck Universités - ISBN : 2-8041-1578-X.
- Immelmann K. - Dictionnaire de l'éthologie - Pierre Mardaga Editeur, Liège, 296 p., 1990
- Kramer, I., Tramu, G. La mitochondrie (Biologie cellulaire). UFR de Sciences Biologiques, Université Bordeaux 1, France.
http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap5/co/module_Chap5_13.html
- Labbé, K., Murley, A., & Nunnari, J. (2014). Determinants and functions of mitochondrial behavior. *Annual review of cell and developmental biology*, 30, 357-391.
- Leroy Y. - L'univers sonore animal - Bordas, 350 p., 1979
- Leroy Y. - L'univers odorant de l'animal - Boubée, 375 p., 1987
- Mahaman Massalatchi, B. Biomembrane : structure et fonctions. Université HASSAN II Mohammedia Faculté des Sciences et Techniques Mohammedia Master sécurité alimentaire et démarche qualité.
<https://www.etudier.com/dissertations/Biomembranes-Structure-Etfonction/66528184.html>
- Manuel de Biologie Cellulaire, M. (2008). cours QCM, QROC. JM Petit, S Arico, R Julien. Dumond.
- Maillet, M. 2002. Biologie Cellulaire. Abrégés. 9^{ème} édition, Masson.
- Martin GS. Cell signaling and cancer. *Cancer Cell*. 2003;4(3):167-74.
- Mattson MP. Hormesis and disease resistance: activation of cellular stress response pathways. *Hum Exp Toxicol*. 2008;27(2):155-62.

- Mc Farland, D., & Tinbergen, N. (1990). Dictionnaire du comportement animal. *Bouquins*.
- Moussard, C. Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires.
- Otera, H., Wang, C., Cleland, M. M., Setoguchi, K., Yokota, S., Youle, R. J., & Mihara, K. (2010). Mff is an essential factor for mitochondrial recruitment of Drp1 during mitochondrial fission in mammalian cells. *Journal of Cell Biology*, 191(6), 1141-1158.
- Pageat P. - Pathologie du comportement du chien - Editions du Point Vétérinaire, Maisons-Alfort, 384 p., 1998.
- Purves, D. (2003). *Sylvius: atlas du système nerveux central humain*. De Boeck Supérieur.
- Rachidi, W. 2011/2012. Les membranes biologiques : structures et fonction. UE2 : Biologie cellulaire. Université Joseph Fourier de Grenoble.
- Rosenzweig M.R., Leiman A.L., Breedlove S.M. - Psychobiologie - DeBoeck Université, Bruxelles, 849 p., 1998
- Ruan, L., Zhou, C., Jin, E., Kucharavy, A., Zhang, Y., Wen, Z., ... & Li, R. (2017). Cytosolic proteostasis through importing of misfolded proteins into mitochondria. *Nature*, 543(7645), 443-446.
- Seve, M. Chapitre 1 : Définition de la cellule, Cytoplasme et Cytosol.
http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/seve_michel/seve_michel_p01/seve.
- Seve, M. Chapitre 2 : Structure de la cellule. Le réticulum endoplasmique.
http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/seve_michel/seve_michel_p02/seve.
- Seve, M. Chapitre 4 : Structure de la cellule. L'appareil de Golgi.
http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/seve_michel/seve_michel_p04/seve_michel
- Simon, M. 2015. Biologie cellulaire. Biomembranes: structure et fonction. Pages: 5.
- Vafai & Mootha (2012) "Mitochondrial disorders as windows into an ancient organelle" *Nature* 491, 374 – 383.
- Van der Blik, A. M., Shen, Q., & Kawajiri, S. (2013). Mechanisms of mitochondrial fission and fusion. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(6), a011072.
- Von essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol*. 2010;11(4):344-9.
- Wang & Youle (2016) "Cell biology: Form follows function for mitochondria" *Nature* 530, 288 – 289.
- Wright M., Walters S. - Le livre du chat - Septimus éditions, 256 p., 1980.

- Wyatt T.D. - Pheromones and animal behaviour : communication by smell and taste - Cambridge University Press, 391 p., 2003.

Références électroniques

- https://fr.wikibooks.org/wiki/Biologie_cellulaire/R%C3%A9ticulum_endoplasmique.
- “Cell Signaling.” Nature News, Nature Publishing Group, 2014, www.nature.com/scitable/topicpage/cell-signaling-14047077. Accessed 19 Sept. 2017.
- Spécialisations membranaires des épithéliums - epathologies. Traduction: Young et al: Wheater's Functional Histology 5^{Ed}.
<http://www.eopathologies.com/acad/intros/Specialisations%20membranaires.pdf>
- http://ressources.unisciel.fr/biocell/menu/co/module_menu.html
- http://fdanieau.free.fr/cours/bts/A2/bcm/chapitre2/Chapitre2_mbrn-plasmique.pdf
- <https://www.ebiologie.fr/cours/s/20/le-reticulum-endoplasmique>.
- Physiologie membranaire P1 : https://cours-examens.org/images/An_2013_2/Etude_superieure/Medecine/Cytologie/Mosta/COURS%20-%2016%20-physiologie%20membranaire%20P1.pdf
- Bio Cell 1 : http://mon.ftp.a.moi.chez-alice.fr/Ecole/DEUG_SV1/BioCell/BioCell1.pdf
- Cours 16 physiologie membranaire : https://cours-examens.org/images/An_2013_2/Etude_superieure/Medecine/Cytologie/Mosta/COURS%20-%2016%20-physiologie%20membranaire%20P1.pdf
- <https://www.ebiologie.fr/cours/s/25/communication-cellulaire>.
- <http://www.afblum.be/bioafb/mitochon/mitochon.htm>
- [www.cri-net.com > userfiles > files > formation > fichesImmuno > Chap 7. les communications intercellulaires par les voies de signalisation.](http://www.cri-net.com/userfiles/files/formation/fichesImmuno/Chap_7_les_communications_intercellulaires_par_les_voies_de_signalisation)
- <https://www.ebiologie.fr/cours/s/25/communication-cellulaire>.
- <https://www.universalis.fr/encyclopedie/communication-cellulaire/1-la-communication-entre-cellules-chez-les-organismes-multicellulaires/>
- https://fr.wikipedia.org/wiki/Signalisation_cellulaire
- [Communication entre cellules https://naturavie.eu/index.php/fr/naturavie-documentation/le-corps-humain/88-le-corps-humain/102-communication-entre-cellules](https://naturavie.eu/index.php/fr/naturavie-documentation/le-corps-humain/88-le-corps-humain/102-communication-entre-cellules)
- <https://www.studocu.com/fr/document/universite-paris-diderot/biologie-cellulaire-et-moleculaire-2/notes-de-cours/bcm2-cours-5-communication-cellulaire/2599902/view>

- [univ.ency-education.com > uploads > cyto1an-communication_intercellula](http://univ.ency-education.com/uploads/cyto1an-communication_intercellula).
- La signalisation cellulaire : comment les cellules communiquent entre elles (<https://askthescientists.com/fr/qa/what-is-cell-signaling/>)
- “Introduction to cell signaling (Article).” Khan Academy, <https://khanacademy.org/science/biology/cell-signaling/mechanisms-of-cell-signaling/a/introduction-to-cell-signaling>. Accessed 24 Sept. 2017.
- Les différentes communications suivant les signaux chimiques issus d'un organisme sont les suivants. (<http://vetopsy.fr/communication/communication-chimique.php>).
- http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/04%204%20IntegrationPostSynaptique.html
- <http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/lasynapse4.html>
 - Document rédigé avec la collaboration du Pr Nathalie Kubis (Service de Physiologie Clinique-Explorations Fonctionnelles, AP-HP, Hôpital Lariboisière & INSERM UMR965, Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, F-75475 Paris, France. nathalie.kubis@aphp.fr) et du Pr Yann Péréon (Centre de référence maladies neuromusculaires AOC, Laboratoire d'explorations fonctionnelles, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 44093 Nantes cedex, France. yann.pereon@univ-nantes.fr)