

Cours 6. Système endomembranaire

6.1. Présentation du système endomembranaire

Le système endomembranaire (SE) regroupe des **compartiments intracellulaires** d'une cellule **eucaryote** limités chacun par une seule membrane. Il est particulièrement **dynamique**, assurant la production de molécules, leur transport vers une destination spécifique, leur stockage, la sécrétion de molécules d'origine biologique, la dégradation de substances toxiques ...

6.1.1. Caractéristiques

- ◆ Le système endomembranaire (SE) existe uniquement chez les **cellules eucaryotes** ;
- ◆ C'est un système complexe, fait de **cavités** communiquant entre elles par l'intermédiaire de **vésicules** et de **canalicules** ;
- ◆ Ces cavités possèdent **2 faces** : l'une **cytosolique** (extérieur vésicule rencontrant du cytosol) et l'autre **luminale** (intérieur de la vésicule).

6.1.2. Compartiments

Les compartiments faisant partie du système endomembranaire sont :

- ◆ **Enveloppe nucléaire** ;
- ◆ **Réticulum endoplasmique (RE)** ;
- ◆ **Appareil de Golgi (AG)** ;
- ◆ **Endosomes** (phagosomes) ;
- ◆ **Lysosomes** ;
- ◆ Toutes les **vésicules**, **canicules** et **vacuoles** permettant la communication des compartiments entre eux et avec la membrane plasmique.

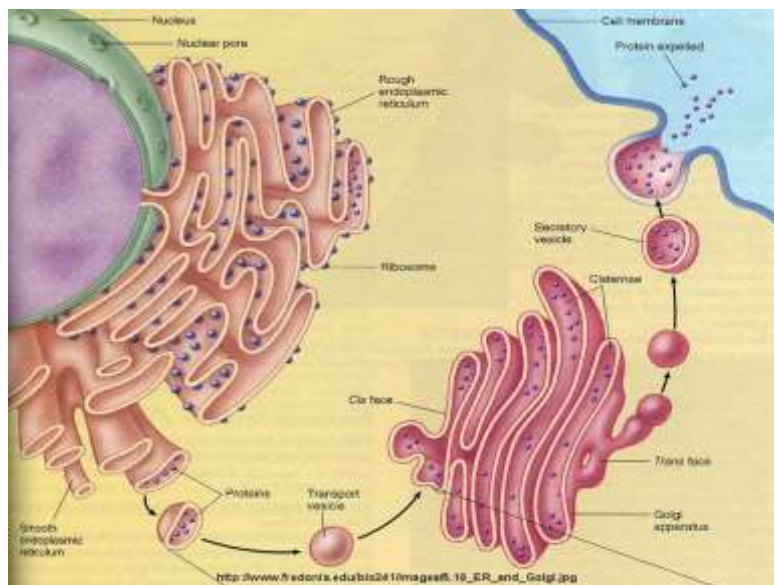


Figure 6.1. Vue d'ensemble du système endomembranaire.

6.2. Le réticulum endoplasmique

6.2.1. Définition et description

Le **réticulum endoplasmique (RE)** est un réseau de membranes internes interconnectées en forme de tubules et saccules (cisternae ou citernes) issues de la membrane nucléaire. Deux types de réticulum sont définis :

1. **Réticulum endoplasmique lisse (REL)** : Dépourvu de ribosomes. Il est généralement tubulaire.
2. **Réticulum endoplasmique granuleux (REG) ou rugueux** : Recouvert de ribosomes sur la face cytosolique. Il forme un réseau serré de citernes aplaties et parallèles.

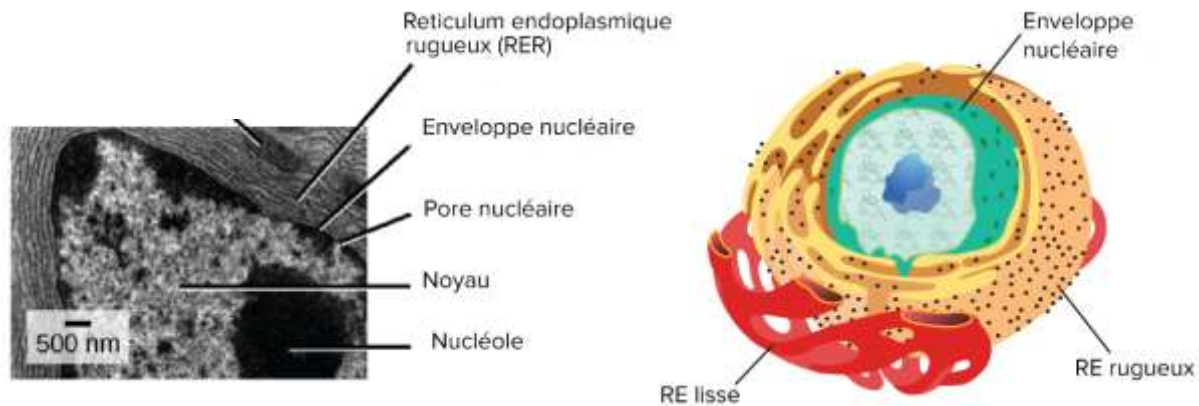


Figure 6.2. Réticulums endoplasmiques.

6.2.2. Fonctions du réticulum endoplasmique

6.2.2.1. Fonctions du RE rugueux

- ◆ **Synthèse** et **translocation** de protéines sécrétées, membranaires et résidentes des vésicules.
- ◆ **N-glycosylation** des protéines et élagage de leur arborisation sucrée.
- ◆ Conformation spatiale des protéines et contrôle qualité avant leur **exportation** vers l'appareil de Golgi.

a. Synthèse et translocation des protéines

La synthèse de toutes les protéines commence toujours dans le cytosol, au niveau des ribosomes associés en polysomes par un ARN messager (ARNm). Une fois la synthèse commencée, la protéine peut avoir deux destinations :

1. **Soit elle reste dans le cytosol** pour la suite et la fin de la synthèse : c'est le cas des protéines solubles cytosoliques, nucléaires, mitochondriales et peroxysomales. Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes libres du cytosol.
2. **Soit elle est adressée à la membrane du RE** qu'elle va traverser pendant que la biosynthèse se poursuit. On parle de translocation à travers la membrane du RE. C'est le cas des protéines

membranaires, résidentes (des endosomes par exemple) ou sécrétées. Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes du RE et vont pour cela faire appel au peptide signal.

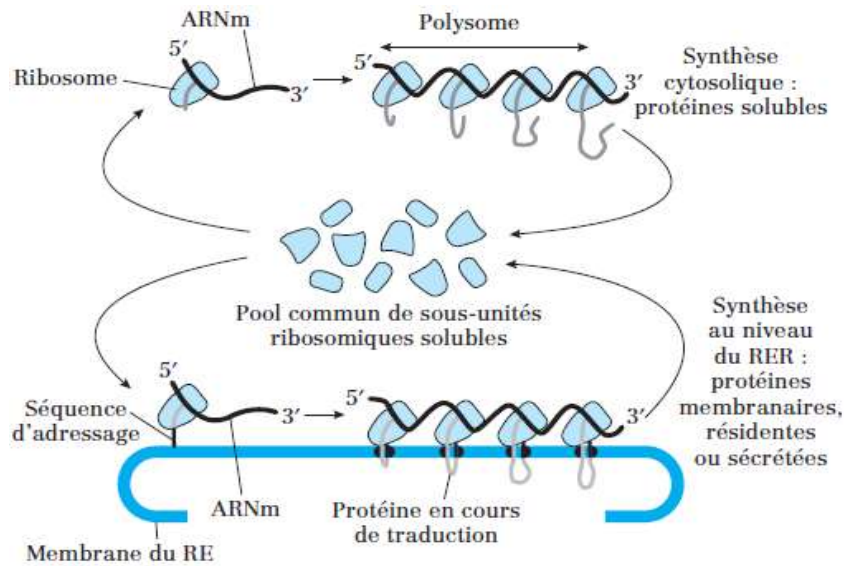


Figure 6.3. Les deux voies de la synthèse protéique.

Les protéines transloquées vers le RE auront à terme **trois** destinations possibles :

- ◆ La **membrane plasmique** (cas des protéines intrinsèques et extrinsèques localisées du côté extracellulaire) ;
- ◆ Le **milieu extracellulaire** (cas des protéines sécrétées) ;
- ◆ Les **autres compartiments** du système endomembranaire (cas des protéines résidentes de l'appareil de Golgi, des endosomes et lysosomes).

b. N-glycosylation des protéines

La synthèse de la séquence protéique uniquement ne suffit pas pour donner à celle-ci ses capacités fonctionnelles. De nombreuses modifications **co-** et **post-traductionnelles** sont nécessaires. La **glycosylation** est l'ensemble des réactions enzymatiques qui conduisent à l'**accrochage** de manière covalente de **résidus glucidiques** (un bloc de 14 oses) à des protéines. On distingue la :

- a. N-glycosylation** (accrochage de glucides sur l'azote porté par l'Asn (= acide aminé Asparagine) de la protéine cible).
- b. O-glycosylation** (accrochage de glucides sur l'oxygène de la **Ser** (= Sérine) ou la **Thr** (= Thréonine) de la protéine cible).

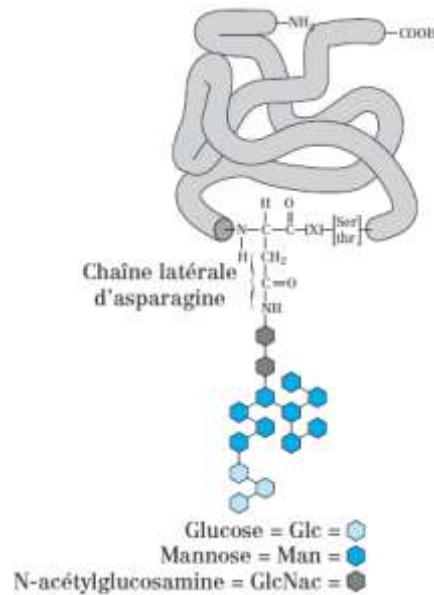


Figure 6.4. Précurseur oligosaccharidique (14 résidus ou motifs glucidiques) lié à l'asparagine par liaison N-osidique et ajouté à la plupart des protéines dans la membrane du REG.

c. Sortie du REG par un transport vésiculaire

Le transport vésiculaire constitue un des exemples les plus remarquables de la **dynamique cellulaire**. Il montre à quel point les nombreux organites, ici du système endomembranaire en l'occurrence, **interagissent** et **communiquent** les uns avec les autres et avec l'extérieur de la cellule par les **vésicules de transport**. Le transport vésiculaire se déroule en six étapes :

1. Tri moléculaire.
2. Bourgeonnement des vésicules à partir du compartiment donneur.
3. Fission ou détachement des vésicules. Ces vésicules se « déshabillent » permettant ainsi l'interaction avec les protéines motrices du cytosquelette.
4. Vectorisation et transport des vésicules entre le compartiment donneur et le compartiment receveur.
5. Ancrage des vésicules.
6. Fusion des vésicules avec le compartiment accepteur (ou receveur).

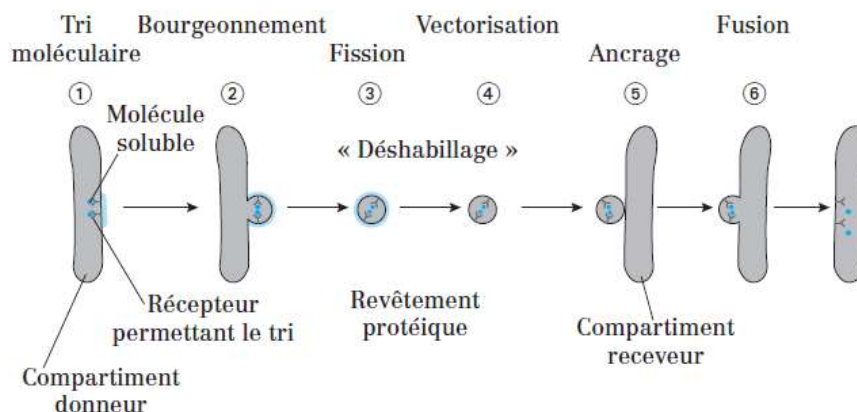


Figure 6.5. Les étapes du transport vésiculaire.

6.2.2.1. Fonctions du RE lisse

- ◆ Synthèse des phospholipides membranaires et cytosoliques.
- ◆ Synthèse de cholestérol, d'hormones stéroïdiennes.
- ◆ Stockage et libération du calcium (Ca^{++}).
- ◆ Siège des phénomènes de détoxification (détoxification des xénobiotiques par le cytochrome P450).

6.3. Appareil de Golgi

6.3.1. Définition et description

- ◆ L'appareil de Golgi est un organe cellulaire polymorphe localisé entre le réticulum endoplasmique et la membrane plasmique. Il est constitué d'un ou plusieurs **dictyosomes**.
- ◆ Un dictyosome est formé d'un empilement de **4 à 8 saccules membranaires incurvés** (une pile de saccules), entourés de **vésicules** qui assurent la communication entre ses différents saccules, et aussi entre l'appareil de Golgi et le reste du système endomembranaire ou la membrane plasmique.

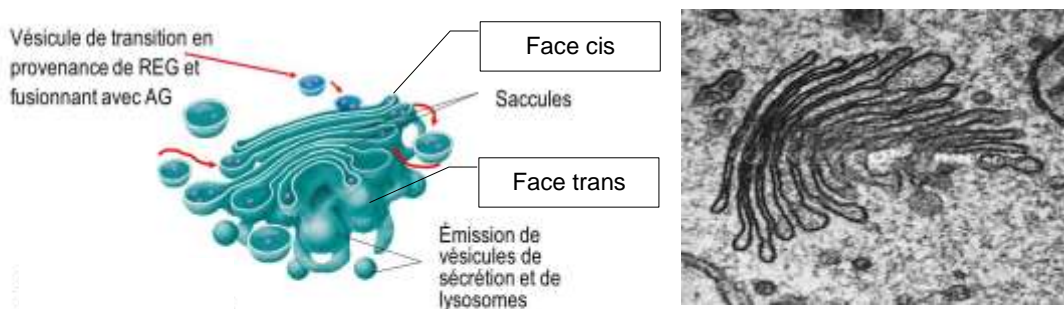


Figure 6.6. Organisation de l'appareil de Golgi.

- ◆ Chaque dictyosome peut être divisé en trois régions fonctionnelles différentes :
 1. **La face cis ou face d'entrée** : tournée vers le RE et le noyau. Elle établit une relation avec le RE par l'intermédiaire d'un ensemble de vésicules ;
 2. **Le compartiment médian** : est composé de plusieurs saccules situés entre les deux faces ;
 3. **La face trans ou face de sortie** : tournée vers la membrane plasmique. Elle est en continuité avec un réseau de canalicules constituant le réseau transgolgien.

6.3.2. Fonctions

L'appareil de Golgi **reçoit** les protéines en provenance du RE, les **modifie (O-glycosylation, sulfatation, clivage de précurseurs ...)**, les **trie** puis les **exporte** vers d'autres compartiments (membrane plasmique, endosomes, lysosomes ...) ou vers le milieu extracellulaire (sécrétion, par exocytose, constitutive et régulée).

L'appareil de Golgi est le point de passage obligatoire du **trafic vésiculaire**. Il régule le nombre de vésicules allant à la membrane et participe ainsi au renouvellement membranaire. Ainsi, les modifications post-traductionnelles effectuées dans l'appareil de Golgi sont essentielles à l'adressage correct des protéines dans la cellule.

Exemples :

1. **Dans le cis-Golgi** : phosphorylation de certains résidus mannose de chaînes oligosaccharidiques liées en N- sur les protéines (cas des hydrolases lysosomales, enzymes lytiques destinées aux lysosomes) qui aboutit à la présence de mannose-6-phosphate ;
2. **Dans le trans-Golgi** : des récepteurs au mannose-6-phosphate concentrent les protéines à mannose-6-phosphate dans des vésicules spécifiques qui sont ensuite adressées aux lysosomes.

6.4. Les endosomes

6.4.1. Définition et description

Un endosome est une petite **structure sphérique** (une vésicule) délimitée par une membrane lipidique, située dans le cytoplasme des cellules eucaryotes, proche de la membrane plasmique. Les endosomes ont plusieurs origines. Ils proviennent des :

- ◆ **Vésicules d'endocytose** : issues de la membrane plasmique. Ces vésicules sont lisses ou revêtues et transportent des molécules prélevées dans le milieu extracellulaire ;
- ◆ **Vésicules de transport** : ayant bourgeonné du Golgi *trans*. Elles leur apportent notamment des hydrolases acides et des pompes à protons (ATPase H⁺). Grâce à cet apport, les endosomes se transforment progressivement en **lysosomes**.

6.4.2. Classification

- ◆ On distingue deux classes d'endosomes en fonction de leur pH :
 1. Les **endosomes précoces** sont directement alimentés par l'**endocytose**. Ils présentent un pH proche de celui du milieu extracellulaire (7,4).
 2. Les **endosomes tardifs** présentent un pH plus acide (6,5) intermédiaire entre le pH des endosomes précoces et celui des lysosomes (5).
- ◆ La **maturation** qui transforme les endosomes précoces en endosomes tardifs se produit par la formation de **corps multivésiculaires (CMV)** qui contiennent de grandes quantités de membranes invaginées et de vésicules internes.
- ◆ Les **CMV** se transforment graduellement en **endosomes tardifs**, soit en fusionnant les uns avec les autres, soit en fusionnant avec des **endosomes tardifs préexistants**.
- ◆ Les endosomes tardifs communiquent avec le réseau trans-golgien via des vésicules de transport qui délivrent les protéines qui transformeront les **endosomes tardifs** en **lysosomes**.

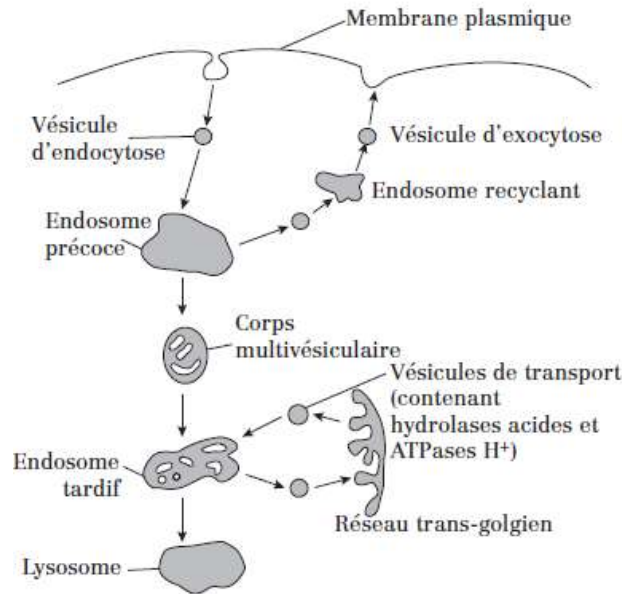


Figure 6.7. La voie de l'endocytose depuis la membrane plasmique jusqu'aux lysosomes.

6.4.3. Rôle des endosomes

- ◆ L'endosome a pour rôle de **fusionner** avec des vésicules d'endocytose en provenance de l'espace extracellulaire, et de **véhiculer** leur contenu vers la région subcellulaire la plus pertinente (lysosome pour la dégradation, appareil de Golgi ...)
- ◆ Exportation de protéines membranaires (recyclage) ;
- ◆ Présentation de l'antigène ;
- ◆ Apport de matériel au cytosol (métabolites issus de l'hydrolyse) ;
- ◆ Échange de matériel avec Golgi trans (\leftrightarrow) :
 1. **Golgi vers endosomes** : formation des lysosomes = [endosomes tardifs + vésicules de transport (*hydrolases*)] ;
 2. **Endosomes vers Golgi** ;
 3. Apport de matériel endocyté aux **lysosomes**.

6.4.4. Endosomes et pathogènes

6.4.4.1. Cas des virus

Exemple du virus de la grippe

- ◆ Acidification nécessaire pour fusion virus-endosome tardif et libération de la nucléocapside dans le cytosol.
- ◆ Blocage ATPase- H^+ : pas de libération des virus (lysosomes) car pas d'acidification.

6.4.4.2. Cas des toxines

Exemple des toxines du bacille du chardon

L'acidification permet l'insertion de l'heptamère de PA (*Protective Antigen*) dans la membrane endosomale (forme un pore).

6.5. Les lysosomes

6.5.1. Définition et description

- ◆ Les lysosomes sont des sacs membraneux présents dans le cytoplasme des cellules eucaryotes mise à part les hématies (cellules sanguines).
- ◆ Ce sont des vésicules contenant une très haute concentration d'**enzymes digestives (hydrolases acides)** à pH acide (3,5 et 5).
- ◆ Les hydrolases acides sont des enzymes capables d'hydrolyser l'ensemble des familles de molécules biologiques. On distingue des :
 - Nucléases (dégradent ADN, ARN) ;
 - Protéases (dégradent protéines) ;
 - Glycosidases (dégradent les glucides) ;
 - Phosphatases (coupent les phosphates) ;
 - Lipases (dégradent les lipides) ;
 - Sulfatases (coupent les groupements sulfates).

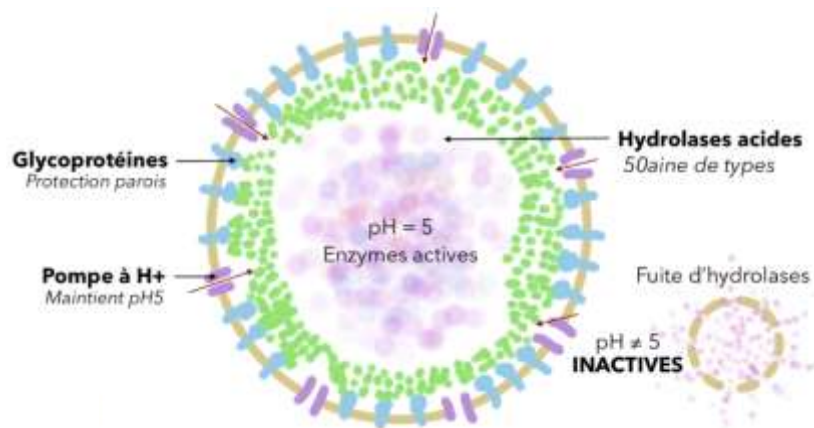


Figure 6.8. Représentation schématique d'un lysosome et de son contenu enzymatique.

6.5.2. Caractéristiques des lysosomes

6.5.2.1. La membrane lysosomale

La membrane des lysosomes a les caractéristiques suivantes :

1. Elle maintient le système **clos** et empêche la **fuite** des enzymes lysosomales dans le cytosol.
2. Elle porte une **ATPase à protons** qui transporte des ions H⁺ du cytosol vers la lumière lysosomale, ce qui conduit à son acidification.
3. Elle porte des **perméases** qui permettent :
 - ◆ L'entrée directe de matériaux à hydrolyser depuis le cytosol vers la lumière lysosomale ;
 - ◆ La sortie des produits de l'hydrolyse lysosomale depuis la lumière vers le cytosol.
4. Elle est protégée contre son **autodigestion** par un revêtement glycoprotéique interne.

6.5.2.2. La matrice lysosomale

La matrice lysosomale maintient un environnement **acide** (avec un pH moyen environ 5), mais l'environnement neutre du cytosol rend la plupart des enzymes inopérants. La synthèse lytique de la cellule est polymorphe :

1. **Lysosomes primaires** (lysosomes néoformés).
2. **Lysosomes secondaires** : ceux-ci sont fonctionnels. Ils sont classés en deux catégories :
 - a. *Les phagocytomes*
 - b. *Les cytolysomes*

Les **corps résiduels** : représentent l'étape finale de la dégradation du matériel séquestré dans les phagocytomes ou les cytolysomes.

6.5.3. Origine des lysosomes

- ◆ Les **lysosomes** résultent de la fusion d'une ou plusieurs vésicules de transport et d'une vésicule (endosome tardif, phagosome) renfermant des matériaux à dégrader.
- ◆ Les vésicules de transport bourgeonnent depuis l'appareil de Golgi et contiennent, entre autres, les **hydrolases acides** et les **ATPases à protons**.

La formation des lysosomes comprend les étapes suivantes :

1. Synthèse des enzymes lysosomales (hydrolases) au niveau du réticulum endoplasmique granulaire.
2. Transfert de ces enzymes aux saccules cis golgiennes où elles subissent une phosphorylation de leur résidu mannose (m6p).
3. Liaison des hydrolases aux récepteurs m6p au niveau des saccules trans.
4. Bourgeonnement au niveau saccules trans de vésicules, adressée par la suite au compartiment endosomal.
5. Acidification progressive du contenu vésiculaire, entraînant une dissociation du complexe enzyme récepteur.
6. Recyclage des récepteurs m6p et maturation des enzymes lysosomales.

6.5.4. Fonctions des lysosomes

Les lysosomes ont pour fonction d'effectuer la **digestion intracellulaire**. Les molécules à digérer dans les lysosomes y arrivent par **quatre voies** :

1. **L'endocytose** : les vésicules d'endocytose apportent au compartiment endosomal puis lysosomal les molécules prélevées dans le milieu extracellulaire.
2. **La phagocytose** : le phagosome (= vésicule de phagocytose) fusionne avec des vésicules provenant de l'appareil de Golgi (= vésicules transportant les hydrolases acides et les pompes à protons) et se transforme progressivement en lysosome : formation du phagolysosome.

3. **L'entrée directe depuis le cytosol** : ce phénomène concerne les peptides et utilise des perméases.
4. **L'autophagie** : c'est un mécanisme qui permet aux cellules de dégrader leurs propres organites et molécules afin d'assurer leur renouvellement.

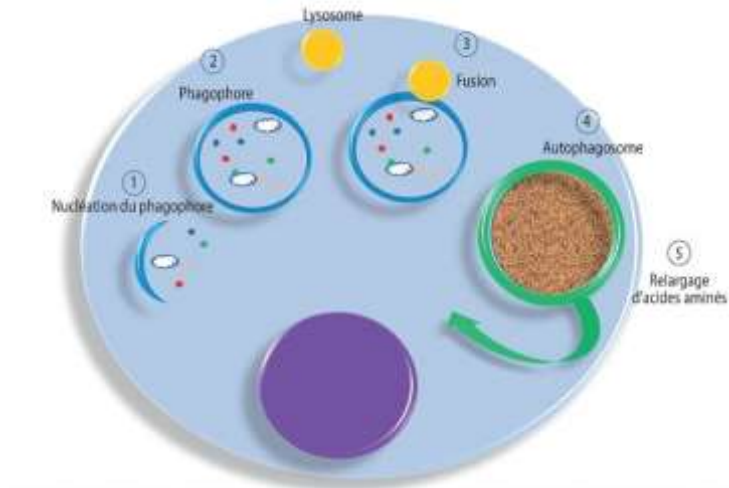


Figure 6.9. Autophagie des hépatocytes pendant le jeûne prolongé.

6.5.5. Pathologies lysosomales

Les maladies lysosomales peuvent être dues à une anomalie :

1. Soit de la **membrane lysosomale**.
 2. Soit du **contenu enzymatique**.
- ◆ Destruction de la membrane lysosomale par de nombreux facteurs tels que : les toxines bactériennes (streptocoques), les médicaments (corticoïdes), la chaleur...
 - ◆ Modifications génétiques de la perméabilité et des propriétés de la membrane lysosomale : la maladie de **Chadiak-Streinbrink-Higashi** est la seule maladie génétique de la membrane lysosomale, la perméabilité de la membrane est anormalement augmentée, entraînant la formation de lysosomes géants.
 - ◆ Déficit enzymatique en hydrolases lysosomales : il s'agit de maladies de surcharge.
 - ◆ La destruction des lysosomes par certaines substances.