

CHAPITRE V : ETUDE DES ORGANITES CELLULAIRES**VII LES MEMBRANES INTERNES (SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE)****INTRODUCTION :**

Les membranes internes divisent le cytoplasme en compartiments distincts d'un point de vue fonctionnel, à l'aide de membranes sélectivement perméables. Les compartiments cellulaires communs à la plus part des cellules Eucaryotes sont en nombre de 10 : le cytosol, le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, la mitochondrie, le chloroplaste, les vacuoles, le nucléoplasme, les vacuoles, les lysosomes et les peroxysomes. L'intérêt de la compartimentation cellulaire est, entre autre, d'éviter que des réactions enzymatiques concurrentes interfèrent les unes avec les autres.

Le présent chapitre portera sur les 04 principaux organites, responsables pour une grande part, des diverses activités métaboliques ayant lieu au niveau du cytosol ; ces organites sont : le cytosol, les vacuoles, les lysosomes, le peroxysome, le réticulum endoplasmique et l'appareil de golgi.

I : LE CYTOSOLE

Il représente 55% du volume cellulaire au niveau des hépatocytes. Il a un aspect gélatineux, du fait qu'environ 20% de son poids est formé par des protéines. Il contient des ribosomes et renferme des milliers d'enzymes et protéines qui catalysent, entre autre, les réactions de la glycolyse, de la biosynthèse des sucres, acides gras, des acides aminées et nucléotides. Il renferme aussi les protéines du cytosquelette, les gouttelettes lipidiques (stockage des triglycérides) et des grains de glycogènes (stockage du glucose).

II : LES VACUOLES

La vacuole est un organite présent dans la cellule végétale, les cellules fongiques. De rares auteurs parlent de vacuoles dans les cellules animales mais le terme de vésicule est plus approprié. Sont différents des vésicules par ce que les vacuoles :

- 1. Ont une vie plus longue
- 2. Sont relativement stationnaires (statiques)
- 3. Sont souvent très grosses

Les vacuoles sont des compartiments délimités par une membrane, remplis d'eau et contenant diverses molécules inorganiques et organiques telles que des enzymes. La vacuole n'a pas de forme ou de taille particulière, sa structure variant en fonction des besoins de la cellule.

Chez les végétaux on rencontre une grande vacuole qui occupe environ 80% du volume cellulaire. Raison pour laquelle, la vacuole est considérée beaucoup plus comme organe propre aux végétaux qu'aux animaux, mais rien empêche que les cellules animales disposent à l'intérieur de leur cytoplasme de plusieurs petites vacuoles.

La fonction et l'importance des vacuoles varient selon le type de cellule dans lesquelles elles sont présentes. En général, ses fonctions comprennent :

- L'isolement de composant potentiellement nocif pour la cellule
- La gestion des déchets à l'aide d'enzyme de digestion ou l'endocytose des organites vieillissants
- Le maintien de l'équilibre hydrique
- Le stockage de l'eau et de molécules tel que certains pigments, stockage transitoire des glucides, protéines et lipides.
- Rôle dans la pression et la turgescence cellulaire permettant la rigidité de certaines structures telles que les fleurs, les tiges ou les feuilles.
- Les vacuoles peuvent aussi protéger la plante contre les prédateurs, car elles renferment parfois des composés toxiques ou désagréables au goût.

Selon le contenu et le rôle de la vacuole, on distingue 07 types de vacuoles:

- **les vacuoles contractiles** : ce type de vacuoles on les rencontre chez les organismes unicellulaires (les protozoaires) vivant dans les eaux douces. Ces vacuoles permettent l'évacuation de l'eau en excès dans le cytoplasme afin d'éviter à l'animale une forte turgescence.
- **Les vacuoles de condensation** : sont présentes dans certaines cellules sécrétrices (cellules du pancréas) contenant des grains de sécrétions issus de l'appareil de Golgi.
- **Les vacuoles d'endocytoses** : ce type de vacuole résultent lors d'un phénomène hétérophagique (Hétérophagie), ce phénomène se rencontre chez les organismes unicellulaires se nourrissant par invagination de leurs membranes plasmique en contact d'une proie ou chez les macrophages tel que les globules blancs pour se défendre des pathogènes ; on distingue : les pinosomes et les phagosomes ,
- **Les vacuoles autophagique** : ce type de vacuoles se forment à l'intérieur de la cellule sous le phénomène autophagique (Autophagie) ; cela aboutira à la formation d'autophagosomes, cytophagosomes et de crinophagosomes.
- **Les vacuoles digestives** : elles se forment généralement lorsque les vacuoles d'endocytose ou les vacuoles autophagiques entrent en contact avec des lysosomes primaires. on distingue les endolysosomes (pinolysosome), les phagolysosomes, les autophagolysosomes, les cytophagolysosomes et les crinophagolysosomes.

- **Les vacuoles d'exocytoses** : sont constituées de vacuoles chargés de produits de sécrétion destinés à être exporter ver l'extérieure de la cellule et également de vacuoles chargées de corps résiduels provenant de déchets métabolique ou d'organites morts de la cellule.
- **Les vacuoles centrales des cellules végétales** : sont des cavités entourées de simples membranes assurant la turgescence cellulaire. Elles contiennent de l'eau, des glucides, des ions, des pigments. Certaines vacuoles végétales sont des sites d'accumulation des réserves ou de substances particulières, parfois toxiques (latex, opium.....)

III : LES LYSOSOMES

INTRODUCTION :

Dans le cytoplasme des cellules eucaryotes sont présents des organites de forme, de nombre et de dimensions variables, qui peuvent être considérés comme l'estomac de la cellule. Ce sont les lysosomes, vésicules contenant une très haute concentration d'enzymes digestives (ou hydrolases) qui sont utilisées pour dégrader les macromolécules. Leur nom dérive du grec *lithos*, pierre, et *soma*, corps, en raison de l'aspect granulaire que présentent certains des matériaux qu'ils contiennent. Les lysosomes se forment et se détachent de l'appareil de Golgi, et se déplacent vers l'extérieur de la cellule pour aller se fondre avec la membrane plasmique. Pendant le parcours, ils peuvent s'unir aux vacuoles alimentaires (voir endocytose et exocytose) et y verser leur contenu, de façon à former un lysosome secondaire ou bien se fondre directement avec la membrane plasmique, sécrétant à l'extérieur de la cellule les enzymes lysosomiales.

Le lysosome fut décrit et nommé pour la première fois en 1955 par Christian de Duve. Il considérait les *lysosomes primaires* n'ayant pas encore rencontré de matériel à digérer, les lysosomes secondaires, les lysosomes qui sont en contact de la matière à digérer et les lysosomes tertiaires, les lysosomes ayants terminés la digestion (Corps résiduels ou vacuoles à déchets).

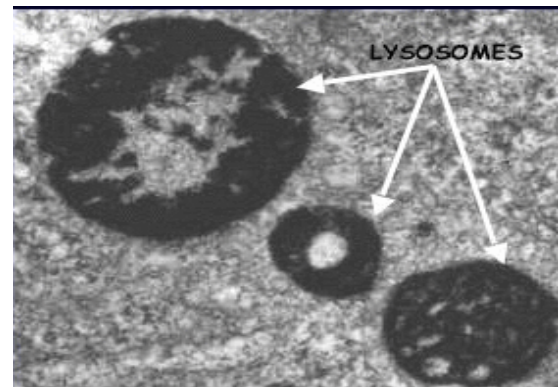
A- Morphologie :

Les lysosomes sont des organites cellulaires de 0,2 à 0,5 microns présents dans le cytosol de toutes les cellules eucaryotes animales, à part dans les hématies (« globules rouges »). En effet,

les cellules limitées par une paroi extracellulaire sont incapables d'endocytose et sont dépourvues de lysosomes comme les cellules végétales ou les cellules constitutives des mycètes. Ces

lysosomes contiennent des hydrolases acides, qui fonctionnent à un pH compris entre 3,5 et 5 ; ce pH constant est maintenu par des pompes. La membrane lysosomale contient des protéines de transport et des pompes à protons. Ces dernières permettent le maintien d'un pH acide à l'intérieur des lysosomes en utilisant

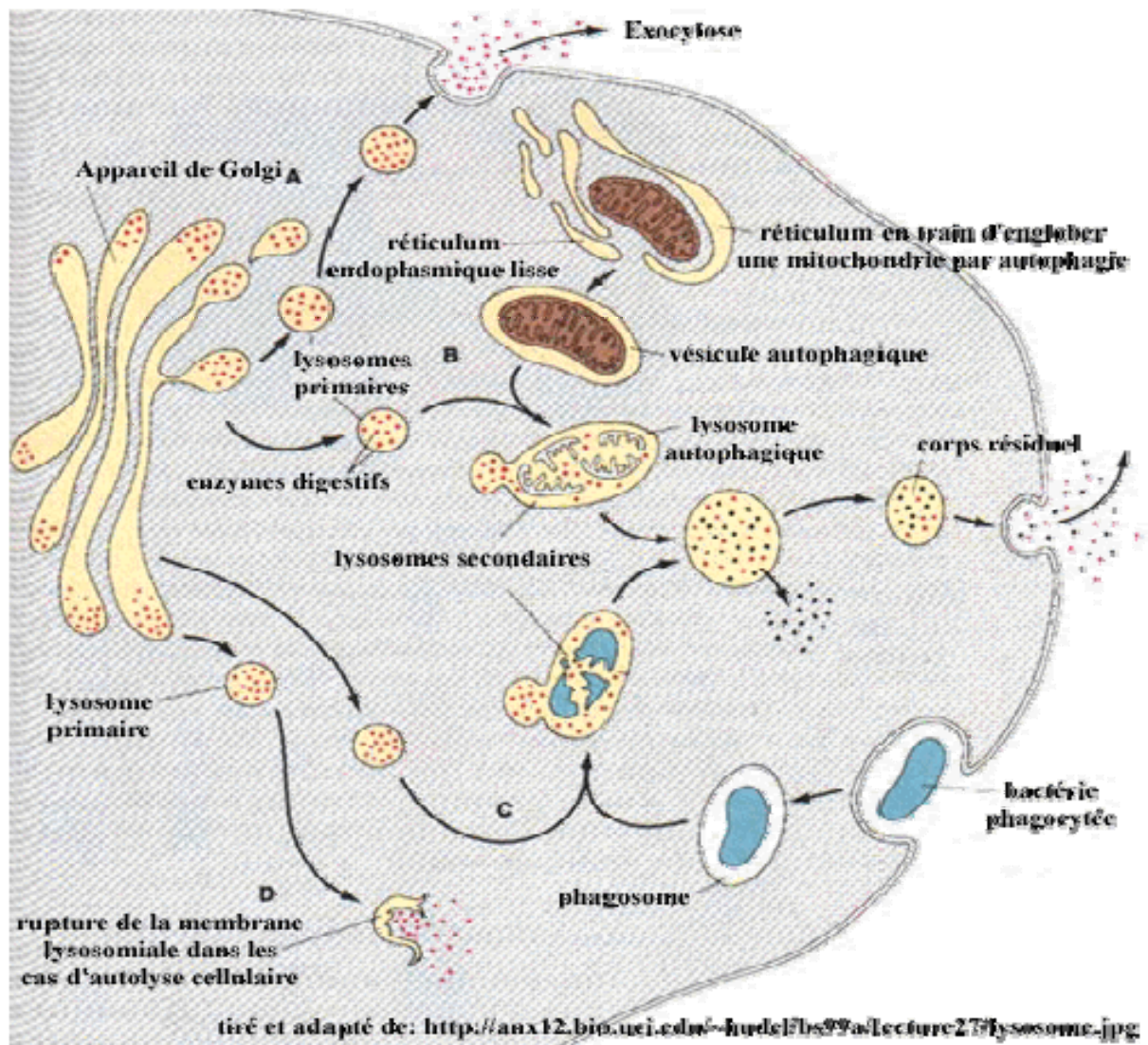
l'énergie contenue dans l'ATP, alors que le pH du cytosol est neutre (environ 7,2). Ils sont formés dans l'appareil de Golgi.



B-Types de lysosomes :

Actuellement la distinction porte sur la source du matériel digéré. 05voies sont ainsi considérées:

- Des produits d'endocytose, contenus dans des **endosomes** fusionnent avec les lysosomes primaires chargés d'hydrolases, pour former les **endolysosomes**.
- Dans les cellules phagocytaires, les **phagosomes** (vésicules contenant des déchets ou une bactérie) sont transformés en **phagolysosome** par association avec un lysosome primaire.
- Les organites cellulaires non fonctionnels s'entourent d'une membrane provenant du réticulum endoplasmique. Ceci forme un **autophagosome**, qui, par fusion avec un lysosome primaire aboutirait à la formation d'un **autophagolysosome**. Les autophagolysosomes assurent le mécanisme d'autophagie cellulaire.
- Un autre type d'autophagie cellulaire permet la formation de cytophagosomes, membranes du réticulum endoplasmique encerclant toute une partie du cytoplasme formant ainsi des **cytophagosomes**, qui, par fusion avec un lysosome primaire aboutirait à la formation de **cytophagolysosomes**. Ce phénomène est très fréquent chez les espèces à métamorphose complète. Exemple de la transformation du têtard en grenouille, en effet l'activité lysosomale est très importante chez le têtard dont la queue disparaît à l'état adulte.
- On distingue également une autre forme particulière d'autophagie qui se traduit par la lyse des produits de sécrétion dans des **crinolysosome**. La crinophagie s'observe dans les cellules sécrétrices, endocrines ou exocrines. Lorsque le besoin de l'organisme sont couverts, les grains de sécrétions ne sont plus excrétés, mais s'accumulent dans la cellule. Ils sont détruits par les lysosomes. Par exemple, à la fin de la période d'allaitement, les grains de sécrétions des cellules à prolactine (hormone responsable de la sécrétion lactée) sont détruits par crinophagie.



C- Enzymes du lysosome: les hydrolases acides :

À l'intérieur des lysosomes, on trouve environ 40 enzymes hydrolytiques différentes : protéase, nucléase, glycosidase, lipase et d'autres encore. Elles sont toutes actives dans un milieu très acide. Étant donné que ces enzymes sont capables de digérer tous les types de macromolécules, y compris celles qui constituent les membranes biologiques, il est très important qu'elles restent bien séparées du cytoplasme et des autres organites de la cellule. À cette fin, la membrane des lysosomes possède des caractéristiques particulières : elle ne peut pas être attaquée par les hydrolases, elle empêche la diffusion de macromolécules et sélectionne les produits de la digestion qui doivent être libérés dans le cytoplasme pour y être réutilisés. De plus, la membrane reconnaît de façon spécifique les autres membranes auxquelles elle doit se fondre, mécanisme qui est responsable de la fonction lysosomiale. C'est pourquoi il n'arrive jamais que les lysosomes s'unissent à d'autres organites cellulaires, à

moins que ceux-ci ne doivent être détruits, alors qu'ils se fondent en permanence avec les vésicules qui se forment par endocytose et avec la membrane plasmique.

Les lysosomes contiennent des enzymes digestives (hydrolases acides) pour digérer les macromolécules. Pour fonctionner correctement, les enzymes digestives requièrent l'environnement acide du lysosome. Pour cette raison, si des hydrolases acides devaient fuir vers le cytosol, leur danger potentiel pour la cellule serait réduit, car elles ne seraient pas à leur pH optimum. Toutes ces enzymes sont produites par le réticulum endoplasmique, et transportées et traitées par l'appareil de Golgi. Chaque hydrolase acide est ensuite ciblée vers un lysosome. Le lysosome lui-même est apparemment protégé de la digestion par ses structures tridimensionnelles internes uniques qui préviennent une action enzymatique.

Quelques enzymes importantes dans les lysosomes sont :

- Lipases, qui dégradent les lipides en acides gras.
- Carbohydrases, qui dégradent les hydrates de carbone (les sucres).
- Protéases, qui dégradent les protéines en peptides, dégradés ensuite par peptidase en tripeptides, dipeptides, puis acides aminés.
- Nucléases, qui dégradent les acides nucléiques en nucléosides.

Il y a donc dans le lysosome tout le matériel nécessaire à la dégradation d'une cellule.

D-Fonctions :

Les lysosomes remplissent deux fonctions fondamentales : l'hétérophagie, qui est la digestion de matériaux provenant de l'extérieur, qu'il s'agisse de substances alimentaires ou d'organismes pathogènes ; et l'autophagie, qui est la digestion de certaines portions de la cellule par elle-même. Cette deuxième fonction est essentielle aussi bien dans les processus de développement, pour lesquels il est très important de recycler certains matériaux cellulaires, que, pour assurer une vie saine aux cellules. Ce processus permet en effet aux cellules de se débarrasser de substances toxiques qui, en s'accumulant, pourraient l'endommager. Les cellules ou les tissus dans lesquels ce recyclage n'a pas lieu subissent en effet une détérioration précoce. Dans les processus d'hétérophagie, les substances à digérer, après avoir pénétré à l'intérieur de la cellule avec les vésicules qui se sont formées par endocytose, passent à travers un compartiment intermédiaire acidifié appelé endosome et parviennent jusqu'au lysosome, où la digestion est accomplie. Si les lysosomes digèrent des portions cellulaires devenues inutiles, celles-ci sont renfermées dans une membrane de façon à former un autophagosome qui, par la suite, se fond avec un lysosome.

Les principaux rôles du lysosome peuvent se résumer comme suit :

- Hétérophagie : décomposition des nutriments.
- Autophagie : recyclage des éléments cellulaires abîmés, retraitement des substances toxiques produites par la cellule.
- Rôle de défense par la lyse des microorganismes étrangers.
- Rôle dans les remaniements tissulaires (ex : rein --> suppression progressive des ébauches grâce aux lysosomes).
- Rôle de détoxification : stockage des selles biliaires nocives pour la cellule.
- Rôle de régulation de la sécrétion hormonale de la cellule.
- Rôle dans la fécondation (en effet l'acrosome du spermatozoïde n'est qu'un gros lysosome permettant la pénétration du gamète male dans l'ovocyte).

E- Pathologie ou maladies lysosomiales :

Il y a un bon nombre de maladies causées par un dysfonctionnement des lysosomes ou d'une de leurs enzymes digestives, par exemple la maladie de Tay-Sachs, ou la maladie de Pompe. Elles sont dues à une protéine digestive manquante ou défectueuse, ce qui entraîne une accumulation de substrats dans la cellule, et de là un métabolisme cellulaire modifié.

On peut citer comme exemples :

- 1- Les pneumoconioses :** ce sont des maladies infectieuses pulmonaires qui affectent les mineurs et qui sont provoquées par inhalation de poussières de silice, de charbon ou de fer ; lors d'une silicose par exemple, la silice inhalée pénètre dans les poumons ou elle est phagocytée par les macrophages qui essayeront de la dégrader. Mais les aiguilles de silice résistent à toute hydrolase et finissent par déchirer les membranes des lysosomes et les hydrolases se déversent dans la cellule qu'ils détruisent engendrant l'endommagement du parenchyme pulmonaire.
- 2- La goutte :** c'est une maladie d'origine lysosomale. Elle fréquente chez les sujets dont le régime alimentaire est très riche en protéines. La digestion produit un excès d'acide urique qui est un déchet que le corps doit éliminer. Il est le produit final de la dégradation des purines. Environ 2/3 des purines à éliminer proviennent chaque jour de cellules mortes et 1/3 provient des aliments tels que les viandes, gibier et les fruits de mer. Si l'acide urique est présent en trop grande quantité et que les reins ne réussissent pas à éliminer cet excédent s'accumule dans les articulations sous forme de cristaux d'urates, qui sont phagocytés par les granulocytes neutrophiles (globules blancs). Les cristaux déchirent alors la membrane lysosomale et les hydrolases sont déversées dans le liquide synovial provoquant ainsi des inflammations douloureuses des articulations au niveau des membres inférieurs (pieds).

Voici quelques facteurs qui contribuent à l'augmentation de la production d'acide urique ou à la diminution de son excrétion.

- Les excès alimentaires, surtout de protéines issues d'abats, de viandes blanches et rouges, de poisson et de fruits de mer. De même, un apport calorique qui excède constamment les besoins de l'organisme augmente le taux sanguin d'acide urique.
- L'abus d'alcool : la moitié des personnes qui souffrent de la goutte auraient de mauvaises habitudes de consommation d'alcool. L'éthanol augmente la production d'acide urique (sans avoir d'effet sur son excrétion). La bière est la boisson alcoolique qui élève le plus le taux d'acide urique.
- Le stress : il épuise les substances anti oxydantes de l'organisme. Les radicaux libres attaquent alors davantage les cellules et précipitent la mort cellulaire (entraînant la formation d'acide urique).

3- Les maladies de surcharge : sont des maladies génétiques dues à une protéine digestive manquante ou défectueuse, ce qui entraîne une accumulation de substrats dans la cellule. En effet les cellules se chargent en lysosomes secondaires contenant des produits non dégradés à cause de manque d'hydrolases.

- **La glycogénose type II (Maladie de Pompe)** : Cette maladie doit son nom au médecin néerlandais J.C. Pompe qui décrit en 1932 cette maladie sur un enfant décédé à 7 mois d'une hypertrophie cardiaque. c'est une maladie de surcharge qui touche les enfants en bas âge. Elle est due à une anomalie de fonctionnement de l' α -glycosidase, une enzyme qui hydrolyse le glycogène en glucose. L'excès de glycogène non dégradé s'accumule dans l'organisme au niveau des lysosomes secondaires et affecte différents tissus dont le cœur, les muscles, le foie ainsi que le système nerveux.
- **La maladie de Tay Sachs** : c'est une maladie génétique, lysosomale, neuro-dégénérative héréditaire mortelle du système nerveux central provoqué par manque d'une enzyme appelée le hexosaminidase A, (glycolipase). L'enzyme est nécessairement exigée pour la panne métabolique des graisses en cellules de cerveau et de nerf. ce qui entraîne une accumulation dans le lysosome II^{aire} de ganglioside GM2 (sphingolipide) au niveau des cellules nerveuses à cause d'une carence en cette glycolipase. La maladie apparaît dans les enfants en bas âge à un âge jeune de 4 à 6 mois, quand soudainement ces bébés en bonne santé cesse de tourner, ramper et sourire. Dans ces enfants en bas âge ayant la maladie de Tay Sachs, les graisses s'accumulent graduellement en cellules de cerveau et de nerf, ayant pour résultat des dommages de cerveau et de système nerveux entier. Les enfants en bas âge souffrant de la maladie de Tay Sachs meurent à un âge jeune de 2-4 ans.

Symptôme de la maladie de Tay Sachs

- Perte progressive de vision et d'audition ;
- Paralysie spastique ;
- Tache rouge de cerise au macula de la rétine ;
- Épilepsie

IV : PEROXYSOMES**INTRODUCTION**

Terme issu du latin : per : grande quantité, du grec oxus : pointu et sôma : corps. Peroxysome signifie exactement corps de peroxyde suite à leur capacité à produire du peroxyde d'hydrogène, ou eau oxygénée H_2O_2 . Il s'agit de particules présentes à l'intérieur du cytoplasme des cellules animales mais également des cellules végétales. Ce sont des sacs membraneux comme les vésicules et contenant des enzymes puissantes qui utilisent l'oxygène pour neutraliser de nombreuses substances nuisibles ou toxiques à la cellule comme entre autres l'alcool et le formaldéhyde. Ces enzymes servent également à oxyder certains acides gras à longue chaîne. Le rôle plus important des peroxysomes est la neutralisation des radicaux libres qui sont des substances chimiques très réactives comportant des électrons non appariés (ne se déplaçant pas vers d'autres molécules pour former des couples). Ces électrons non appariés sont également susceptibles de semer le désordre dans la structure des protéines, des acides nucléiques (ADN ou ARN) et des lipides. Les peroxysomes sont particulièrement fréquents dans les cellules hépatiques (du foie) et des reins et tout particulièrement des tubes rénaux. Dans ces tissus, ils contribuent très activement à la détoxification. Les peroxysomes jouent un rôle dans la dégradation du peroxyde d'hydrogène (oxygéné) mais également dans la régulation énergétique de la cellule, la synthèse des acides aminés qui sont les éléments de base constituant une protéine et enfin dans l'oxydation des acides gras. Ce peroxyde d'hydrogène est le résultat de l'action des peroxysomes qui s'attaquent aux radicaux libres comme l'ion super oxyde (O_2^-) et le radical hydroxyle ($-OH$). Les peroxysomes ont la capacité de se reproduire d'eux-mêmes en se scindant simplement en deux, c'est à dire ils bourgeonnent à partir d'un peroxysome pré-existant et ils sont dégradés par autophagie.

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.

Une des pathologies liées aux peroxysomes est la maladie de Zellweger, de Refsum et l'adrénoleucodystrophie. 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.

A) MORPHOLOGIE

Les peroxysomes sont présents dans toutes les cellules eucaryotes. Ils sont constitués d'une membrane simple 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 ovale 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.

B) ROLES DU PEROXYSOME

1) Utilisation et détoxification de l'oxygène moléculaire

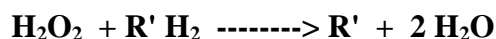
Le peroxysome est peut être le vestige d'un organelle qui protégeait la cellule primitive des effets nocifs oxydants de l'oxygène ; son rôle est devenu moindre quand est apparue la mitochondrie qui utilise, elle aussi, l'oxygène mais qui a l'avantage de produire de l'énergie.

Les peroxydases catalysent la formation d'eau oxygénée ou peroxyde d'hydrogène.



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

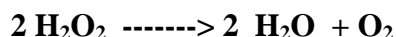
- H₂O₂ est utilisée par la catalase pour oxyder certaines substances toxiques :



- 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 détruit l'excès d' H₂O₂ produit dans la cellule :



2- 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.

3- β-oxydation des acides gras à très longues chaînes

Les acides gras à très longues chaînes (C10 à C18, saturés et insaturés), quelques acides gras à longues chaînes. Combinés au coenzyme A La beta-oxydation va conduire à la formation d'acétyl CoA qui va traverser la membrane du peroxysome et gagner la mitochondrie pour

participer au cycle de Krebs. A noter que la mitochondrie n'oxyde que les acides gras à chaînes courtes, moyennes et la plupart des chaînes longues.

La chaîne latérale des éicosanoïdes (dérivés de l'acide arachidonique): prostaglandines, thromboxanes (impliqués dans le processus de coagulation), leucotriènes (impliqués dans l'inflammation).

Les médicaments qui stimulent la formation des peroxysomes (fibrates) sont utilisés comme hypolipémifiants (médicaments faisant proliférer les peroxysomes). Dans la maladie génétique appelée adrénoleucodystrophie, (une des maladies dégénérative du système nerveux d'origine génétique la plus fréquentée) il existe un déficit de transport des acides gras à très longue chaîne (AGTLC) qui ne peuvent pas être oxydés et qui s'accumulent dans la substance blanche du cerveau et d'autres tissus.

C) PATHOLOGIE

Malgré leurs caractères assez simples de ces peroxysomes, ils sont impliqués dans de nombreuses maladies chez l'homme. Ce sont des affections qui sont de transmission Autosomique Récessive. 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 AGTLC.

- **Le syndrome de Zellweger (syndrome cérébrohépatorénal) :** c'est une maladie génétique dont la transmission se fait suivant le mode autosomique récessif (il est nécessaire que les deux parents portent l'anomalie génétique pour que l'enfant présente la maladie). Elle est causée par le mauvais fonctionnement d'une enzyme située dans les peroxysomes. Cette maladie provoque l'accumulation dans l'organisme de substances qui, non transformées, deviennent toxiques et provoquent différents troubles, notamment la démyélinisation du cerveau, qui correspond au revêtement lipidique (constitué de graisse), jouant le rôle d'isolant, entourant l'intérieur de l'axe principal des neurones (axone), autrement dit des fibres nerveuses du cerveau.

Les symptômes de la maladie :

- Hépatomégalie (augmentation de volume du foie)
- Troubles visuels
- Insuffisance de croissance prénatale chez certains nourrissons, avec incapacité de se mouvoir
- Absence de tonicité musculaire à la naissance chez certains nourrissons
- Attitude anormale du visage
- Retard mental
- Crises convulsives (épilepsie)
- Difficulté voire impossibilité à sucer ou à avaler
- Ictère (jaunisse)
- Hémorragie (plus rarement)
- Hypersidérémie (élévation du taux de fer dans le sang)
- Hypercuprémie (élévation du taux de cuivre dans le sang)

La maladie Zellweger s'accompagne quelquefois de pneumonie ou de troubles respiratoires parfois graves pouvant entraîner une évolution fatale. Les hémorragies gastro-intestinales et les troubles hépatiques peuvent également conduire l'enfant vers un décès

► **Adrénoleucodystrophie liée à l'X :** c'est une maladie génétique due à la mutation d'un gène sur le chromosome X. Cette mutation a pour conséquence l'accumulation d'acides gras à très longue chaîne dans l'organisme, ce qui provoque la démyélinisation du cerveau et/ou de la moelle épinière et une insuffisance surrénale. L'ALD est une maladie neurologique évolutive héréditaire décrite par (Schilder en 1912, puis Siemerling et Creutzfeld en 1923). L'adrénoleucodystrophie est le nom donné par Blaw en 1970 (il indique une atteinte métabolique (dystrophie) de la substance blanche (leuco) du système nerveux). C'est une des plus fréquentes des maladies dégénératives du système nerveux central : l'incidence est de 1/12000 naissances. C'est une affection génétique, de transmission liée à l'X (transmises par les femmes porteuses, elle touche les garçons).

Les symptômes de l'adrénoleucodystrophie :

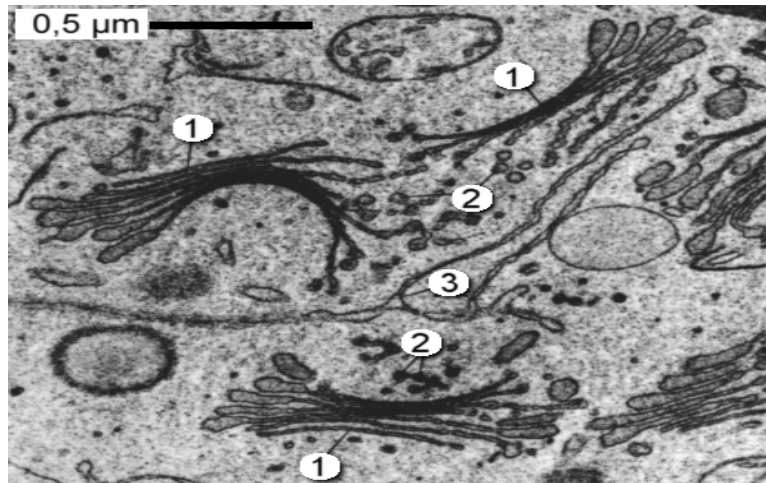
Les premiers symptômes de l'adrénoleucodystrophie se manifestent entre l'âge de 5 et 12 ans. La démyélinisation affecte surtout le cerveau.

L'adrénomyélonéuropathie, forme adulte de la maladie, se manifeste entre 20 et 30 ans et se caractérise par la démyélinisation d'une partie de la moelle épinière, ce qui se traduit par une paraplégie spastique et une incapacité motrice en 10 à 15 ans.

La démyélinisation est à l'origine de troubles d'apprentissage qui deviennent graduellement plus sévères au cours des deux à cinq années suivant les premiers signes. Par la suite, la maladie évolue plus rapidement. Il y a alors apparition de troubles visuels et auditifs, dégradation des fonctions intellectuelles et motrices ainsi que perte de la parole et difficulté à s'alimenter. L'adrénoleucodystrophie est fatale à quelques exceptions près.

V: L'APPAREIL DE GOLGI

L'appareil de Golgi se rencontre dans toutes les cellules, à l'exception des cellules procaryotes. Il appartient à l'ensemble des cavités limitées par une membrane tripartite à l'intérieur du hyaloplasme, mais il se différencie du réticulum endoplasmique par sa forme. Il est constitué de petites piles de quatre à cinq saccules : les dictyosomes (1). Des vésicules plus petites (2) se forment à la périphérie des grandes vésicules aplaties. Elles peuvent donner



naissance à des vésicules de grande taille appelées vacuoles où s'accumulent les produits de sécrétion de la cellule. L'appareil de Golgi entretient des relations étroites avec le réticulum endoplasmique (3) et joue un rôle essentiel dans la sécrétion vers l'extérieur des produits de la cellule. En fixant des glucides sur les lipides et les protéines qui seront ensuite incorporés dans la membrane, il participe à la création de la membrane cytoplasmique.

C'est un organe regroupant l'ensemble des dictyosomes (formations constituées de saccules ou citernes empilées). C'est un lieu de passage obligatoire des protéines synthétisées par le réticulum endoplasmique rugueux (granuleux).

A) Morphologie :**1) Le dictyosome :**

Chaque dictyosome est caractérisé par des saccules associées à des vésicules et des tubules. Le saccule est l'unité structurale élémentaire du dictyosome. Le dictyosome est formé par l'empilement des saccules.

Dans une cellule il existe plusieurs dictyosomes (de 3 à 10 selon l'activité de synthèse de la cellule) réunis par des tubules et c'est cet ensemble qui forme l'appareil de Golgi.

2) Les faces :

Chaque dictyosome possède deux faces :

- face « cis » : proche du RER converse.
- face « trans » : opposée, concave, tournée vers les vésicules de sécrétion (dans les cellules de sécrétion) et la membrane plasmique.

Chaque dictyosome est entouré de vésicules qui assurent le transport du RE : de la face cis puis la face trans jusqu'à la membrane plasmique.

3) Les vésicules

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

4) La région cis

La région cis est occupée par le réseau cis Golgien (RCG) et par les saccules cis ainsi que des vésicules qui transitent entre RER et RCG.

Des vésicules bourgeonnent du RER et se dirigent vers le RCG. Les vésicules sont recouvertes d'un manteau de coatomère (différent du manteau de clathrine). 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 à coatomères.

5) La région médiane :

Elle contient un nombre varié de saccule et vésicules. Elle assure la transformation de produits par la sécrétion et leur transport vers les saccules trans

6) La région trans :

Elle 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 le nucléoside di-phosphatase. L'UDP (uridine diphosphate) \Rightarrow UMP (uridine monophosphate) + P (phosphate). Le réseau trans contient des phosphatases acides.

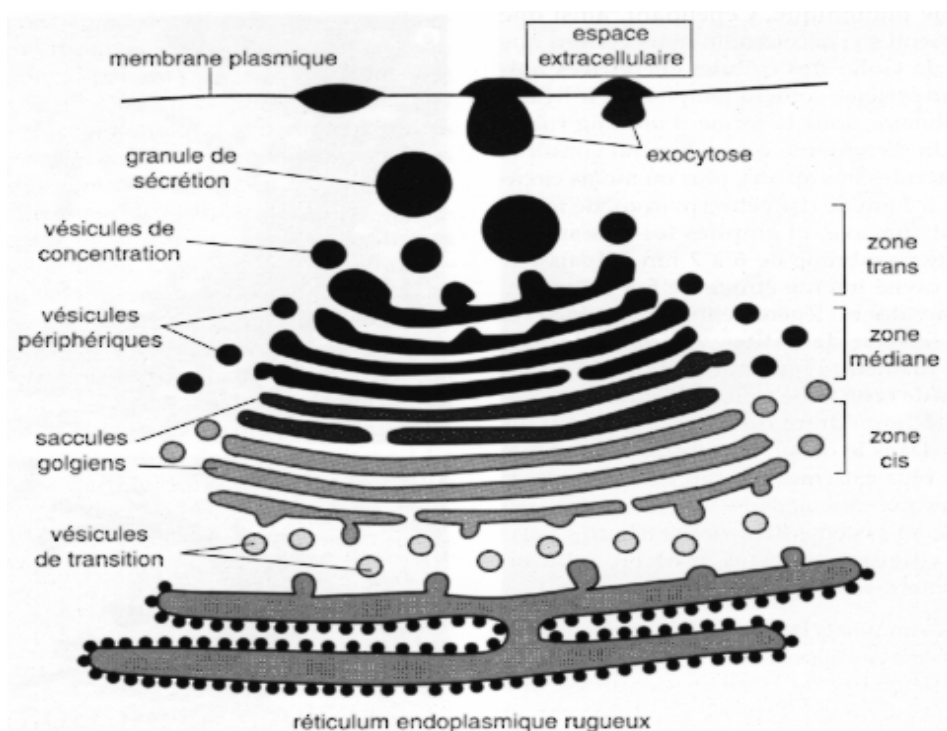
Du réseau trans golgien naissent des vésicules qui sont de 2 types :

- Soit tapissée de clathrine de 2 types de destination :

□ soit destiné à la membrane plasmique, qui comporte les grains de sécrétion (dans le cadre de la sécrétion contrôlé par exocytose provoquée de molécules spécifiques).

□ soit destiné à fusionner avec d'autres compartiments, vésicules de transport : endosome ou lysosome.

- Soit tapissée de coatomères qui comprend des produits non spécifiques « en vrac » dans le cadre de l'exocytose constitutive. (puis fusion membrane plasmique)



B) Rôle de l'appareil de Golgi :

La fonction de l'appareil de Golgi est encore incomplètement connue. Des observations ont pu mettre en évidence un rôle de concentration de substances dans les saccules (stockage), les vésicules pouvant être comparées à des grains de sécrétion. L'importance de l'appareil de Golgi est cruciale dans l'élaboration et la maturation des protéines : en particulier, c'est lui qui trie les milliers de protéines synthétisées dans la cellule et qui les achemine vers les autres compartiments cellulaires, ou vers l'extérieur de la cellule. Une fonction essentielle de l'appareil de Golgi est la maturation des glycoprotéines (protéines pourvues de chaînes glucidiques) et la modification des protéines qui lui parviennent par addition de divers groupements (phosphates, sulfates, ...) ou par coupure de certains fragments de ces protéines. Enfin, dans certains cas (cellules à mucus de l'épithélium duodéal), l'appareil de Golgi se comporte comme un centre de synthèse de polyholosides. On a également constaté qu'il existait des rapports étroits entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi.

Il intervient dans :

1) O- Glycolisation des protéines

Les protéines glycosylées sont les protéines solubles et le domaine luminal des protéines transmembranaires. Les sucres synthétisés dans le cytosol sont apportés sous forme activée, liée à des nucléotides. Le couple nucléotide-sucre entre dans la lumière du Golgi grâce à un transporteur spécifique. Le nucléotide débarrassé de son sucre perd un phosphate sous l'action d'une enzyme spécifique du Golgi : la nucléoside diphosphatase. Le sucre est accroché par une O-oligosaccharide protéine transférase sur l'oxygène porté par le radical d'un acide aminé = la sérine ou la thréonine.

2) Modification des chaînes oligosaccharidiques portées par les protéines

Elle concerne les chaînes déjà modifiées par N-glycolisation dans le RE.

- **Phosphorylation des résidus mannose**

Comme pour la O-glycolisation les sucres liés à des nucléotides P dans le Golgi grâce à des transporteurs. Cette modification est indispensable à la maturation des glycoprotéines enzymatiques solubles des lysosomes et à leur adressage à ce compartiment.

- **Enlèvement de mannose par des mannosidases**

- **Addition de nouveaux sucres**

Addition de galactose, de NANA (acide N acétyl neuraminique), ou de N acétyl glucosamine.

- **Sulfatation**

Concerne surtout :

- les protéines sécrétées
- les glycosaminoglycans (GAG)

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

- **Localisation**

Ces modifications se déroulent de manière séquentielle dans les saccules :

- Cis : phosphorylation des mannoses
- Median : élimination des résidus mannose, addition de sucre
- Trans : addition de galactose, O-glycosylation et sulfatation.

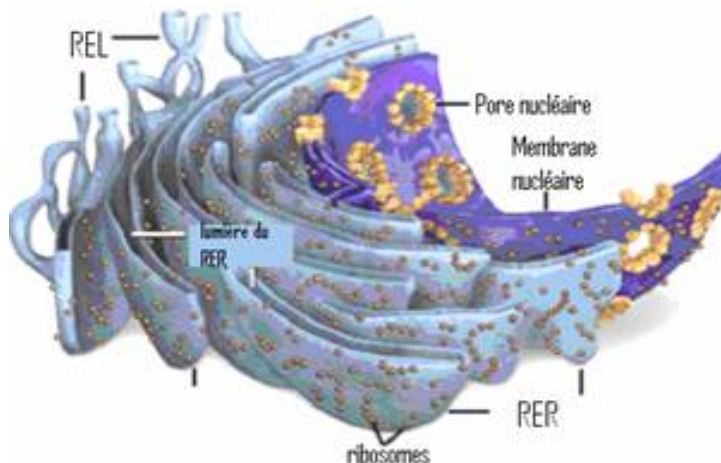
3) L'expédition des produits sécrétés, ce qui comprend :

- **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.

VI : LE RETICULUM ENDOPLASMIQUE

Le Réticulum endoplasmique est un système de membranes cellulaires formant des saccules et des citernes (réseau de cavités de forme tubulaire ou aplatie) qui communiquent d'une part avec l'extérieur (par anastomose avec la membrane cytoplasmique), de l'autre avec l'espace compris entre les deux feuillets de la membrane nucléaire. Il est également en relation avec les dictyosomes : les saccules de ces derniers proviennent de la fusion de vésicules produites par le réticulum endoplasmique. Il assure le transport et le stockage des matériaux à l'intérieur de la cellule.

Le réticulum se nomme corps de Nissl dans les neurones, corps de Berg dans les hépatocytes et calciosome ou bien réticulum sarcoplasmique dans les cellules musculaires.



Le réticulum endoplasmique peut se présenter sous deux aspects particuliers: le "réticulum endoplasmique rugueux" ou "ergastoplasme" et le "réticulum endoplasmique lisse". Le réticulum endoplasmique "rugueux" porte des ribosomes à la surface externe de sa membrane alors que le réticulum endoplasmique lisse n'en porte que très peu voire pas du tout, d'où leur aspect particulier.

A) Le réticulum endoplasmique rugueux ou granuleux (RER)

Le Réticulum endoplasmique rugueux est un système de cavités plus ou moins dilatées et de canalicule qui communique entre eux, portant des ribosomes attachés sur leurs faces externes représentant 20 à 60 % de la surface des membranes (dépend du type cellulaire). Il est plus abondant dans les cellules de sécrétion protéique importantes d'où le nom d'ergastoplasme. Il est en continuité avec l'enveloppe nucléaire et avec le réticulum endoplasmique LISSE (REL).

Role majeur du RER:

- Synthèse et translocation des protéines membranaires et des protéines sécrétoires ayant des signaux de tri. (Voir TD n°2)
- Production de biomembrane : le REG produit des vésicules (dites de 'transition'), qui engendrent l'appareil de Golgi, ce dernier produira des vésicules de sécrétion, à l'origine de l'exocytose. La membrane de ces vésicules sera en fin de compte incorporée à la membrane plasmique, ainsi régénérée en permanence.
- Glycosylation des protéines: Les protéines synthétisées de manière classique par les cytoribosomes ne sont pas glycosylées. Ce phénomène concerne seulement les protéines synthétisées au niveau du RE. Il existe deux types de glycosylation : la O-glycosylation et la N-glycosylation. La N est la plus fréquente et l'asparagine est l'acide aminé de la protéine qui sera glycosylée. Ce type de glycosylation débute dans le RE pour se terminer dans le Golgi.

B) Le réticulum endoplasmique lisse (REL)

Les cellules eucaryotes contiennent peu ou pas de réticulum endoplasmique lisse. On a des régions de transition à partir de laquelle bourgeonnent des vésicules de transport. Cette région de transition constitue par ailleurs un site de synthèse des lipides. Elle est plus abondante dans certaines cellules spécialisées. C'est le cas des cellules qui synthétisent les corticostéroïdes comme certaines cellules des glandes surrénales, les hépatocytes qui synthétisent les acides biliaires, les lipoprotéines. Le cholestérol, tous les sphingolipides et leurs dérivés sont synthétisés dans la membrane du réticulum endoplasmique lisse.

Rôle majeur du REL : certaines fonctions sont communes à toutes les cellules, tandis que d'autres sont spécifiques à certains types de cellules.

➤ **Fonction communes :**

- synthèse des phospholipides membranaires à partir de précurseurs hydrosolubles.
- Sert à l'expansion des membranes de la cellule
- Rôle de détoxification, avec la transformation de molécules toxiques en molécules atoxiques, comme les médicaments, l'alcool etc Ce phénomène de détoxification se fait en partie grâce au cytochrome P450. Cela a surtout lieu dans le rein et le foie.
- Régulation du calcium : le REL, intervient dans le stockage et le relargage du calcium (muscles et neurones). A travers cette régulation du flux calcique, il intervient dans les fonctions majeures de l'organisme comme la contraction musculaire et la libération des neurotransmetteurs.

➤ **Fonction spécifiques :**

- Production hormonale : le réticulum endoplasmique lisse est le site de synthèse d'hormones stéroïdiennes dans les cellules sexuelles, ainsi que certains produits de sécrétion fréquemment rencontrés dans les cellules glandulaires telles les glandes salivaires et sébacées de la peau.
- Production du glucose : le REL, participe à la production du glucose à partir du glycogène hépatique grâce à la glucose-6- phosphatase. L'absence de cette enzyme conduit à la glycogénose. En effet, une accumulation de glycogène dans le foie provoque des troubles importants de la glycémie.
- Production d'acide chloridrique : dans l'estomac (épithélium gastrique) on trouve un REL très développé, il participe à la production de l'acide chloridrique qui est un élément majeur des premières phases de la digestion. Une anomalie de production en cet acide conduit souvent à des formes d'ulcères.