

Compartiments membranaires



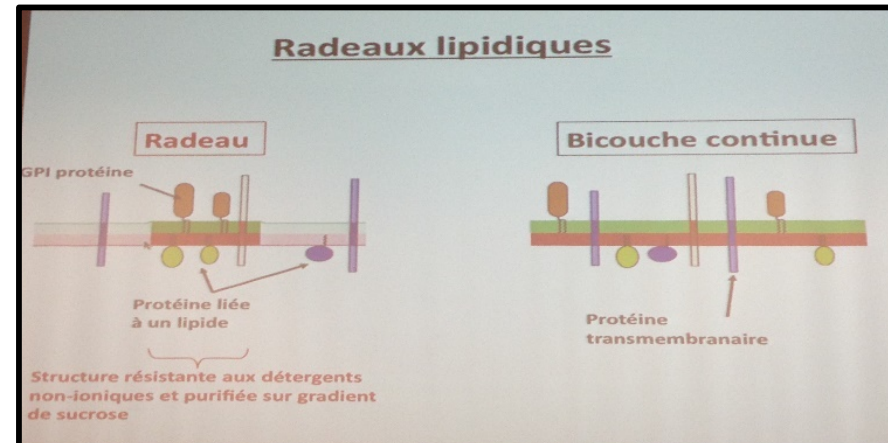
I. La Membrane Cellulaire

La membrane cellulaire (bi-couche lipidique) permet de séparer le milieu **intra-cellulaire** du milieu **extra-cellulaire**. Elle est constituée à **98%** de **lipides**, mais les **protéines** en représentent le poids principal (**60%**) et sont régulièrement renouvelées. Elle est constituée de nombreuses **protéines trans-membranaires** (traversant la membrane de part et d'autre) et **protéine ancrées à un lipide** (ne traversant qu'un feuillet) qui sont relativement **mobiles**.

🔴* **On ne peut pas faire passer les protéines de la partie (feuillet) interne de la membrane à la partie (feuillet) externe de la membrane et inversement** (≠ des lipides!) mais elles se déplacent selon une **diffusion latérale**.

♥ Certaines choses vont restreindre la mobilité de ces protéines membranaires :

- **Ancrage des protéines au cytosquelette**,
- **Interaction entre les molécules transmembranaires et la MEC** (Membrane Extra-Cellulaire),
- **Interaction de protéines de 2 cellules voisines** (CAM),
- **Interaction latérale** (rassemblement de protéines – radeaux lipidiques) avec d'autres protéines de la membrane,
- **Jonctions serrées** (séquestration, polarisation, séparation milieu intérieur et extérieur = imperméabilité, création de domaines).



♥ **Radeaux lipidiques** : zone spécialisée particulièrement riche en cholestérol, glycosphingolipides (sur la couche externe), protéines GPI et protéines ancrées par des lipides sur le feuillet interne.

🔴* **Différent d'une bi-couche continue !**

Cette structure est relativement résistante aux détergents non ioniques. Leur diamètre est ≈ 50 nm, ils peuvent recouvrir jusqu'à 35 % de la surface de la cellule.

++ dans le Golgi qui les adressera dans la membrane plasmique à travers des vésicules et des endosomes.

🔴* **PAS de radeaux lipidiques dans les membranes nucléaires, les mitochondries et les RE (Réticulum Endoplasmique) !**

Ils ont un rôle de **compartimentation**, **polarisation** et **signalisation** (concentration sur une petite surface d'un grand nombre de protéines → renforce l'action signalétique).

II. Les différents systèmes membranaires

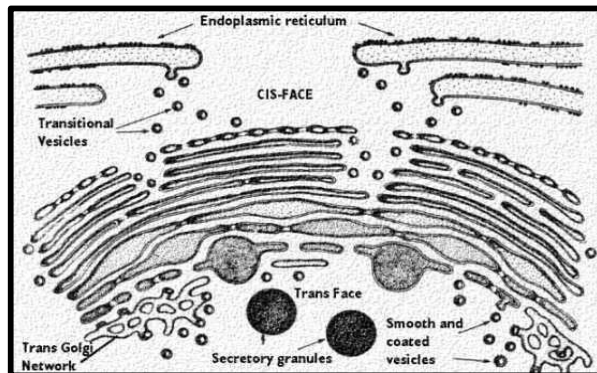
✚ Il existe 2 systèmes dans la cellule :

- ▶ Système endomembranaire (SEM),
- ▶ Système exo-membranaire.

Le système endomembranaire est un système présent chez les eucaryotes, formé de cavités limitées par des membranes qui communiquent entre elles par l'émission de **vésicules** et qui permet le transfert de macromolécules.

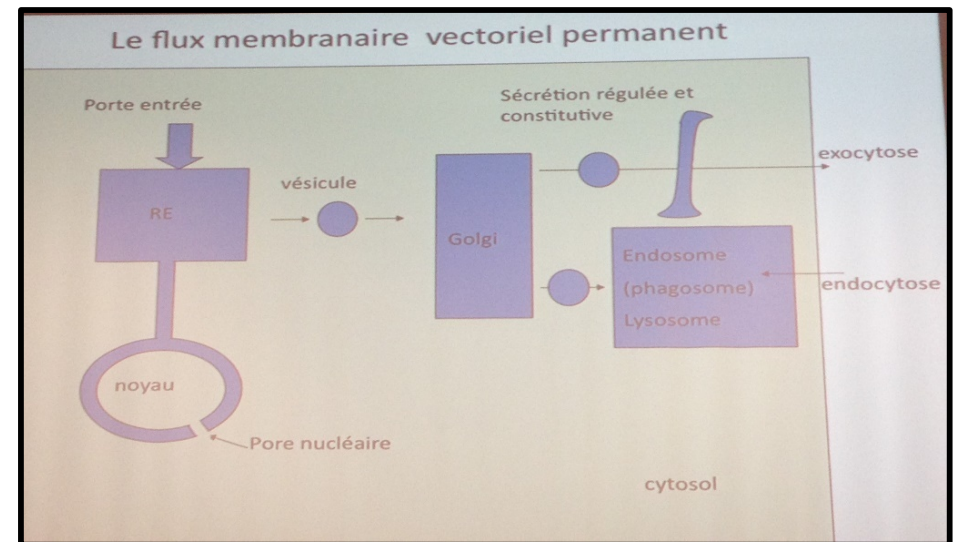
✚ Il comprend :

- **RE** (L (*lisse*) et G (*granuleux*)),
- **Enveloppe nucléaire**,
- **Appareil de Golgi**,
- **Granules de sécrétion (=vésicules)**,
- **Lysosomes**,
- **Endosomes** (*mnémo : REGLE*).



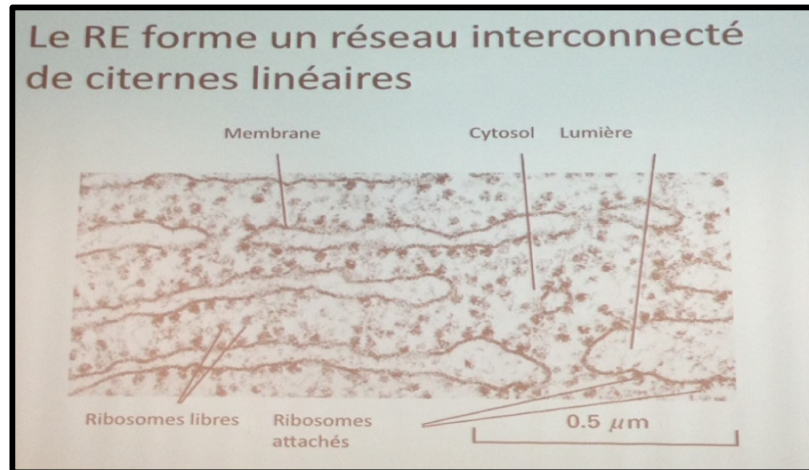
✚* **Les mitochondries et les peroxysomes ne font pas partie de ce système !**

Ces systèmes par l'émission de vésicules définissent un **compartiment donneur** (qui « envoie » la vésicule) et un **compartiment accepteur** (qui « reçoit » la vésicule).



✚* **Flux membranaire vectoriel permanent** : c'est la voie de sécrétion des cellules, qui le font en permanence. C'est un système polarisé qui va du RE à la membrane plasmique.

Il permet de mettre en place les protéines membranaires, sécréter certains facteurs dans le milieu extérieur... Mais aussi la communication entre les différents constituants de la cellule. C'est un transport antérograde des vésicules.



Le **RE** est le **premier** compartiment de ce flux, il en constitue la porte d'entrée et est en continuité avec l'espace inter-membranaire de l'enveloppe nucléaire (**double bi-couche** lipidique). Il définit l'orientation de la cellule.

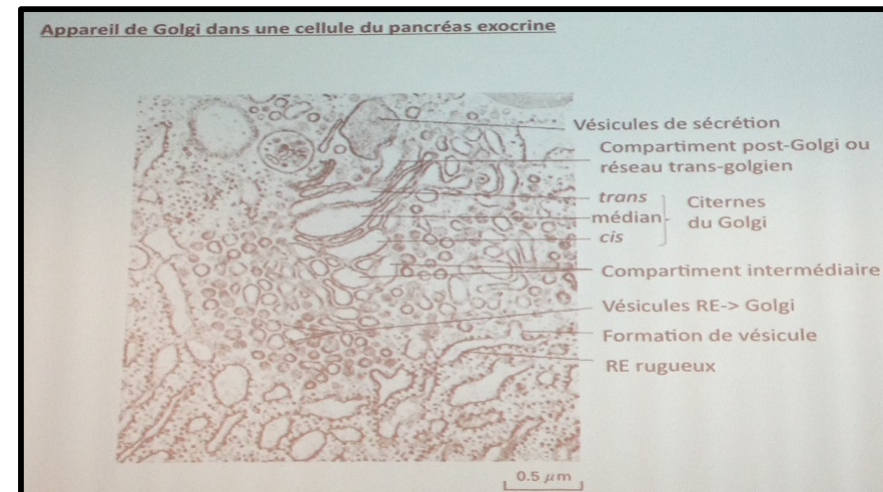
✚ Il en existe 2 sortes :

- **REG** ou **RER** (*rugueux*) : **protéines**
- **REL** : **lipides** → présent dans toutes les cellules, et plus important dans celles ayant un métabolisme lipidique important. Il a un rôle de détoxification (hépatocytes) et de séquestration du calcium (cellules musculaires).

Les vésicules partant du RE arriveront du **côté Cis** (convexe) et bourgeonneront du **côté Trans** (concave) du Golgi. Le **côté Trans** représente un carrefour de devenir pour les protéines.

✚ Le **RE** sécrétera des vésicules de **transition** qui apporteront le matériel vers l'appareil de **Golgi**, qui générera à son tour ses propres vésicules de **transition** mais aussi des vésicules de **sécrétion**. Ces vésicules iront vers :

- **Sécrétion régulée** et **constitutive** = **exocytose**
- **Phagosomes**, **lysosomes** ou **endosomes** pour éventuellement rejoindre les vésicules d'**endocytose**.



Les **dictyosomes** sont des structures de saccules pyramidales, caractéristiques de l'**appareil de Golgi**. Ce dernier étant formé de plusieurs dictyosomes.

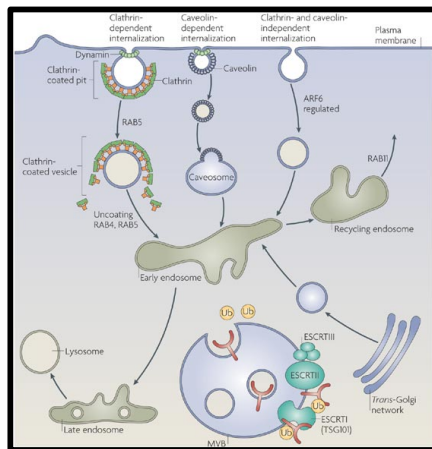
Il se présente sous forme de **citernes irrégulières** et **aplaties**, empilées avec beaucoup de petites vésicules rondes aux extrémités et aux alentours. Il se situe proche du **noyau** et du **centrosome**.

✚ Les **Endosomes** sont un compartiment du SEM entre le Trans-Golgi et la membrane plasmique. Ce sont des compartiments membranaires très hétérogènes. La lumière des endosomes présente un **pH de + en + acide**, et grâce à cela, on distingue 3 types d'endosomes :

- **Endosome précoce**,
- **Endosome tardif**,
- **Lysosome** (le + acide).

Ce pH acide permettra, entre autre, de produire des réactions qui commenceront à hydrolyser les molécules qui ont été endocytées.

Il pourra par exemple y avoir comme ci-dessous : endocytose → fusion avec endosome précoce puis tardif → fusion avec un lysosome primaire pour former un lysosome secondaire où les digestions seront actives.



III. Manteaux protéiques

Les vésicules ont des **protéines membranaires** qui permettent la **reconnaissance** du compartiment cible et leur **adressage** grâce à des récepteurs sur ce compartiment cible.

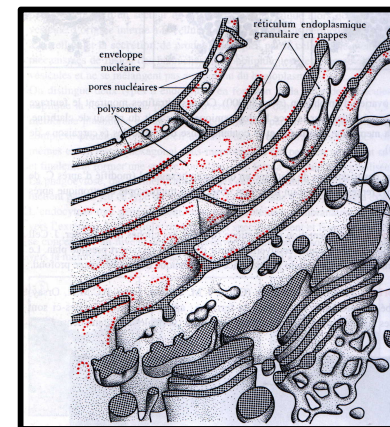
Nous aurons ensuite **fusion** de la vésicule et **déversement** de son contenu dans le compartiment cible.

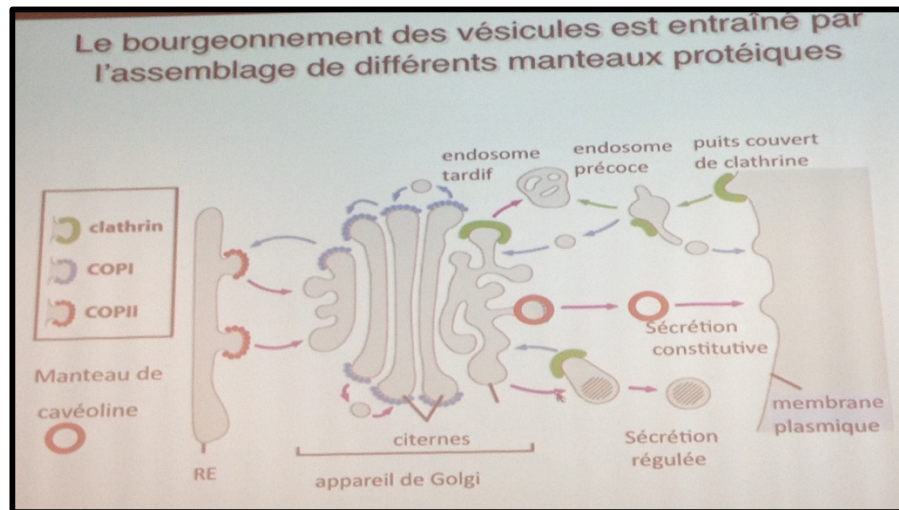
Ces manteaux indiqueront la direction (=compartiment accepteur) et le sens à prendre pour la vésicule.

♥ Les manteaux sont des aides techniques à la formation de vésicules et des moyens d'adressage de celles-ci. ♥

✚ Il existe 2 types de mouvements de ces vésicules :

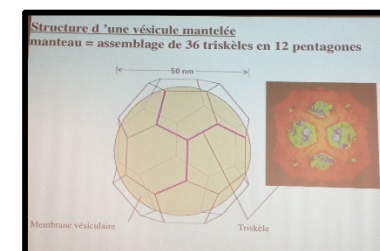
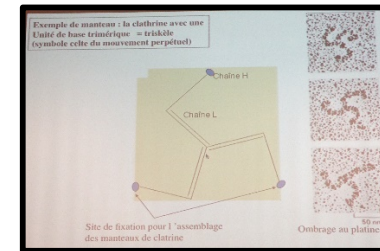
- **Antérograde** (vers l'extérieur),
- **Rétrograde** (vers l'intérieur).





✚ Il existe différents manteaux protéiques entourant ces vésicules :

- **COPI** (rétrograde) Golgi → RE ou entre les compartiments golgiens
- **COPII** (antérograde) RE → Golgi
- **Clathrine** (principalement rétrograde) membrane plasmique/Golgi → endosomes, lysosomes, compartiments de sécrétion ou endocytose et sécrétion régulée → unité de base de ce manteau : **clathrine** qui est une protéine ayant une **base trimérique** en forme de **tryskèle**. C'est un trimère de 2 chaînes (1 lourde et 1 légère) avec au bout un **site d'assemblage** avec une **protéine d'adaptation**. Le manteau est constitué d'un assemblage de **36 tryskèles** en **12 pentagones**.
- **Cavéoline** (principalement antérograde) → sécrétion constitutive ou membrane vers cavéosomes.



IV. Fusion et libération du contenu de la vésicule

La **fusion** se fait avec des vésicules qui se sont entre temps **dénudées** car pour le transport elles ont besoin **d'interagir avec le cytosquelette** et grâce à des **protéines d'ancrage** sur les membranes, correspondant à différentes familles. Ce n'est pas un phénomène spontané.

Ex : **V-SNARE** (sur les vésicules : synaptobrévine) et **T-SNARE** (sur les membranes cibles, composées de 2 protéines : syntaxine et snap 25 ; *mnémo* : T pour target) appartenant aux protéines SNARE.

Ce système **permet la plupart des fusions membranaires** et se divise en plusieurs étapes :

- **Assemblage** : premier contact entre vésicule et membrane cible (pas de fusion).
- **Ancrage** : toujours sans fusion, mais les membranes se rapprochent et intervention de facteurs solubles indispensables pour passer de l'assemblage à l'ancrage : **NSF** et **α-Snap**.
- **Fusion** : très contrôlée, via la nécessité de signaux pour déclencher la libération du contenu de la vésicule.

- Recyclage des facteurs solubles et les protéines SNARE reprennent leur place initiale.

Il y a amarrage de la vésicule lorsqu'elle se rapproche du compartiment receveur, puis assemblage de T et V-SNARE et formation d'un **complexe**.

Ce système de fusion est ciblé par des neurotoxines telles que le botulisme ou le tétanos et empêche l'exocytose.

Un **signal** déclenchera l'exocytose, celui-ci dépendant du **calcium intra-cellulaire** ou de signaux liés au **GTP** ou à l'**AMPc**.

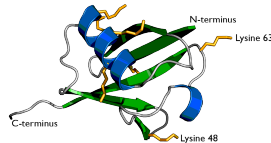
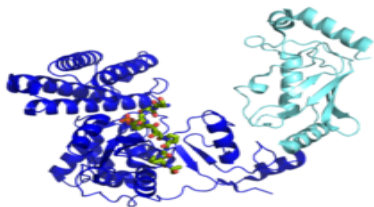
♥ Signal → fusion → libération du contenu de la vésicule ♥

Ces couples SNARE sont spécifiques de certains types de fusion.

V. Dégradation des protéines

✚ La cellule a 3 façons de dégrader les protéines :

- **Protéasomes** (ubiquitination → spécifique),
- **Lysosomes** (moins spécifique),
- **Apoptose** (spécifique).



♥ **Ubiquitination** : étiquetage des protéines par addition d'ubiquitines, phénomène qui dépense de l'énergie. Utilisation de 3 enzymes : **E1** (un seul gène) active l'ubiquitine, **E2** (plusieurs gènes) permet le transfert et **E3** (300 gènes donc 300 ubiquitines ligases ≠) gère la spécificité. Les étapes E1 et E2 sont des étapes assez générales nécessitant par conséquent un faible nombre de gène. Une fois la protéine ubiquitinisée, elle sera reconnue par le protéasome et pourra être détruite en petits peptides d'≈ 8 AA.

♥ **Ubiquitine** : chaîne de **76 AA**, très conservée, marqueur de dégradation pour les protéines.

☛ Pour que la protéine soit reconnue par le **protéasome** il faut qu'il y ait poly-ubiquitination à **au moins de 4 résidus**, sinon le signal n'est pas le même. Si on a une mono-ubiquitination ou une poly-ubiquitination à moins de 4 résidus le signal sera pour la régulation d'un complexe multi-protéique.

VI. La maturation des protéines

✚ Les protéines subissent des maturations dans le RE :

- **Protéolyse**,
- **N-glycosylation**,
- **C-glycosylation**,
- **Formation de ponts disulfure** (spé du RE),
- **Repliement des protéines** (spé du RE),
- **Assemblage multimérique** (spé du RE) grâce à des **protéines chaperonnes**.

Le passage par le RE va déjà **trier** les protéines qui seront ou non **bien repliées**. Il y a donc une **maturation spécifique**, mais aussi un **contrôle qualité** à chaque étape. Les protéines spécialisées pour assurer le contrôle qualité du repliement sont les **protéines chaperonnes**. Elles élimineront les protéines mal repliées en les faisant sortir dans le **cytosol** où elles seront par exemple éliminées via le protéasome (**ubiquitination**). La conformation **définitive** des protéines est assurée par des **protéines chaperonnes**.

✚ Il y a aussi maturation au niveau du **Golgi** :

- **O-glycosylation,**
- **Protéolyse,**
- **Addition de groupement sulfates et d'AG,**
- **Modifications de chaînes d'oligosaccharides.**

Le **réseau trans-golgien** sert aussi pour le **tri** des protéines vers la **sécrétion**, les **lysosomes** ou les **endosomes**. Si une protéine est mal maturée au niveau du Golgi elle pourra être renvoyé à l'étape précédente (transport rétrograde) pour être « réparée ». Il est considéré comme un carrefour de devenir pour les protéines.

💧* Les protéines peuvent continuer d'être maturées dans les **vésicules pendant leur transport (cela ne se fait pas que dans le RE et le Golgi)**.

VII. **Exocytose** (rejet d'un contenu de la cellule à l'extérieur → antérograde)

✚ 2 voies **intra-cellulaires** des sécrétions :

- **Sécrétion régulée** (avec manteau de **clathrine**),
- **Sécrétion constitutive** (avec manteau de **cavéoline**).

♥ La **sécrétion constitutive** est commune à **toutes** les cellules de l'organisme. C'est un processus **continu**. Il y a un flux constant de vésicules de transport dans cette sécrétion.

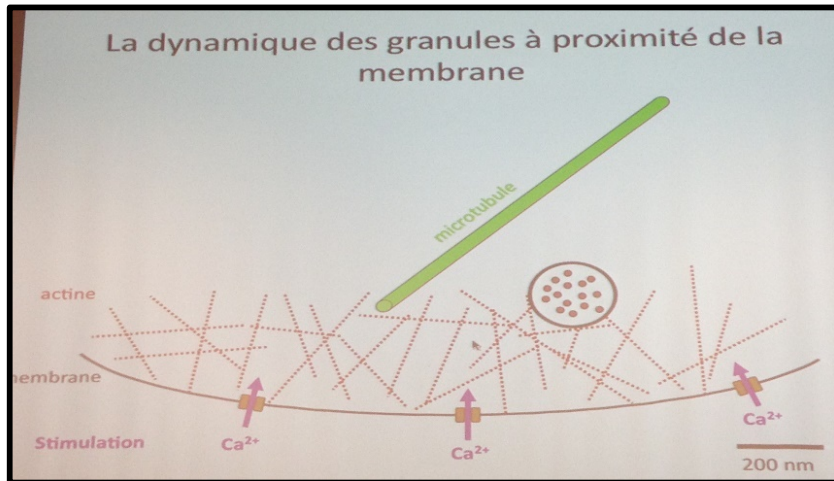
💧* Ces vésicules **conservent leur revêtement** ! Le manteau de **cavéoline** participe à la fusion des membranes.

Cette sécrétion partant du **trans-golgi** assure le **renouvellement** lipidique et protéique de la structure de la membrane plasmique mais aussi la **mise en place du contenu des vésicules à l'extérieur de la cellule**.

♥ La **sécrétion régulée** est propre aux cellules **sécrétrices** (ex : glandes). Cette sécrétion comporte plusieurs étapes et **accumule les vésicules** jusqu'à ce qu'un signal déclenche la sécrétion.

*Par exemple l'**entrée de calcium cytosolique** va entraîner la **libération** par **exocytose** du contenu de la vésicule.*

Les vésicules **dénudées** vont être transportées vers la membrane par les **microtubules**.



Autour de la membrane se trouve un réseau de fibres d'actine sous membranaires qui bloquera l'arrivée de la vésicule. L'entrée du calcium déstabilisera ce réseau d'actine en le gélifiant, le rendant plus perméable. Il y aura alors fusion de la vésicule à la membrane et libération de son contenu.

VIII. Endocytose (transport rétrograde)

Définition : processus d'**invagination** de la membrane plasmique pour capturer des constituants extra-cellulaires (liquides, macroprotéines, particules) et les amener à l'intérieur de la cellule.

✚ Il y en a plusieurs types :

- **Pinocytose** : sans récepteur, peu spécifique, ingestion de petites vésicules qui sert à la fois à recycler la membrane et à capturer de petites molécules ou matériel extracellulaire.
- **Endocytose par récepteurs interposés** : résultante spécifique entre un ligand et son récepteur. Très spécifique. Il en existe 2 types : par manteau de **clathrine** et par manteau de **cavéoline**.
- **Phagocytose** : prolongements des membranes cellulaires autour de la macromolécule à phagocyter.

✚ Une fois la vésicule endocytée plusieurs devenir sont possibles :

- **Absorption** (pour la nutrition de la cellule par exemple),
- **Transcytose** (traversée de la cellule pour devenir une vésicule d'exocytose),
- **Stockage**.

Ces mécanismes d'endocytose nécessitent l'utilisation d'énergie (hydrolyse de **GTP** par la **dynamine**).

🔴* **Au cours de la mitose, tous ces phénomènes s'interrompent.**

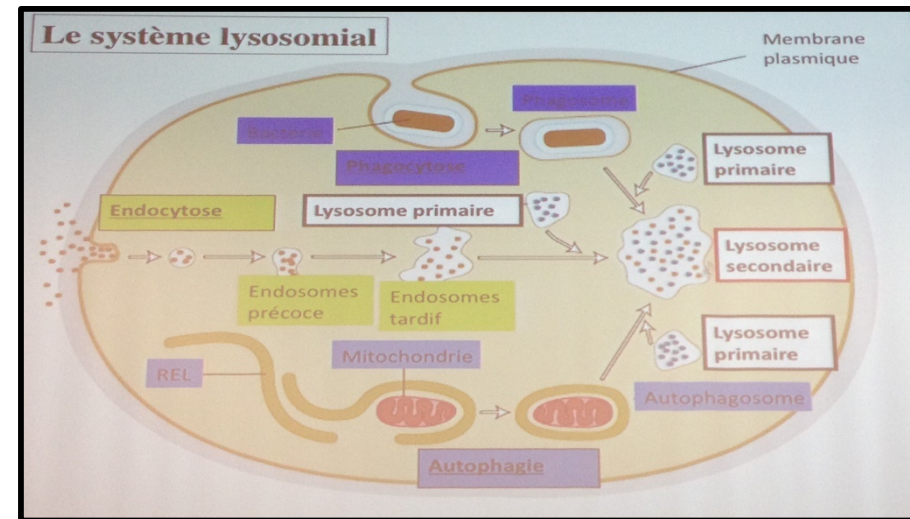
La **phagocytose** concerne des particules externes volumineuses qui seront enfermées dans des vacuoles appelées **phagosomes**. Le **macrophage** est la cellule spécialisée de cette endocytose. Il se constituera un **voile hyaloplasmique** (*expansion de la membrane nécessitant de l'énergie et une intervention du cytosquelette*) qui va recouvrir la particule à phagocyter, présent ici sous forme de **pseudopodes**. Toutes les cellules ne font pas la phagocytose, mais chez certains organismes c'est la seule source de nourriture.

La **transcytose** consiste en le fait que ce seront des molécules qui seront endocytées puis transportées de manière **orientée** dans des vésicules grâce au cytosquelette qui la guide. Mais à l'inverse des autres types d'endocytoses, elles pourront **ressortir** directement par exocytose de l'autre côté de la cellule. Elle sera propre à certains tissus polarisés (*ex : tissu épithélial où la membrane basale est différente de la membrane apicale*).

✚ Cette transcytose permet 2 choses :

- ➔ Faire **transiter du matériel** du milieu extérieur au milieu intérieur ou inversement (*ex : Ac maternels lors de l'allaitement*)
- ➔ Permettre le **déplacement d'une cellule dans la matrice extra-cellulaire** par transcytose du matériel membranaire (*régulation de la cellule, mouvement de captation*)

IX. Les lysosomes



Ils sont les principaux sites de **digestion intra-cellulaire**. Ils sont présents dans le **cytosol** de toutes les cellules eucaryotes animales. Ils forment un compartiment biologique **hétérogène** avec une taille variant de **50 nm à 0,5 microns**. Ils contiennent **plus de 40 types d'hydrolases** qui fonctionnent à **pH acide** (≥ 5 jusqu'à 3,5). Tout est donc dégradé en unité élémentaire. **Ce pH acide dans les lysosomes permet que les hydrolases ne fonctionnent que là.**

La membrane lysosomale contient des **pompes à protons** de façon à acidifier le milieu, des **protéines de transports** et des **canaux ioniques** (*ex : perméable aux ions chlorure de manière à équilibrer le flux de protons en terme électrochimique*).

✚ Il existe 2 types de lysosomes :

- ➔ **Primaires** : ils n'ont pas encore rencontré de matériel à digérer,
- ➔ **Secondaires** : fusion d'un lysosome primaire avec une vésicules d'endocytose/phagosomes/autophagosome (*qui sont les 3 voies d'alimentation du système lysosomal*).

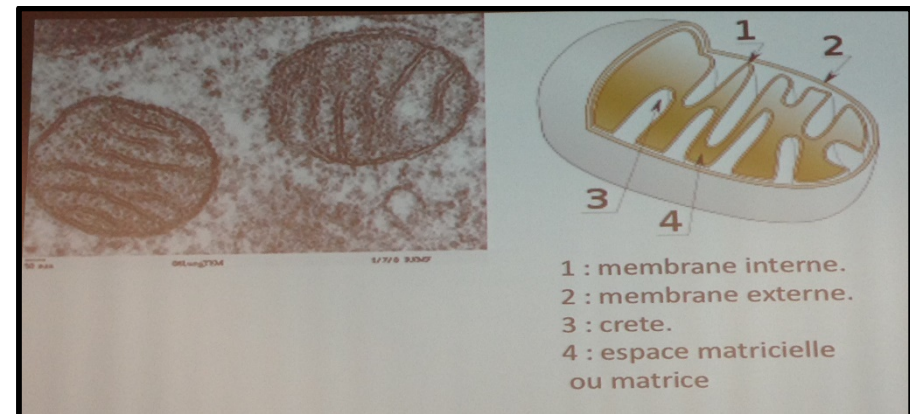
♥ C'est dans le lysosome secondaire qu'aura lieu **toutes les digestions**.

De nos jours, nous connaissons **plus de 50 maladies lysosomales** causées par un dysfonctionnement des lysosomes ou d'une protéine digestive qui est présente à l'intérieur. Ce sont cependant des maladies relativement rares. Elles entraînent une accumulation de substrat dans la cellule et modifie le métabolisme cellulaire.

✚ **Autophagie** : signifiant « se manger soi-même », c'est un processus très conservé, qui est un mécanisme général de **dégradation** et de **renouvellement des organites**. C'est une **source alternative d'énergie**, créant des autophagosomes, en digérant des organites qui servent moins. Si l'autophagie est excessive cela induira la mort cellulaire. Elle sera par contre inactive dans différents cas de cancers ou de maladies neurodégénératives. C'est un phénomène de régulation important.

Ces autophagosomes sont formés à partir de **REL** qui est aussi impliqué dans le métabolisme des glucides, des lipides, la détoxification et le stockage de calcium.

La vésicule d'autophagie commence par l'encerclément du territoire occupé par l'organite, par du REL qui formera une **vésicule à double parois** (= membranes). L'organite sera dans un milieu comparable à du cytosol, puis fusionnera avec un lysosome primaire, ce qui formera un lysosome secondaire où les **digestions sont actives**.



X. Les mitochondries

C'est la **source principale d'énergie**, elle alimente l'ensemble de la cellule en énergie, mais non exclusive. Sa taille est de l'ordre du micromètre. Elle est présente dans les cellules eucaryotes. La source principale de l'énergie produite provient de la **phosphorylation oxydative** (PO) par la conversion des liaisons moléculaires des métabolites en ATP.

✚ La mitochondrie est limitée par une enveloppe formée de 2 membranes :

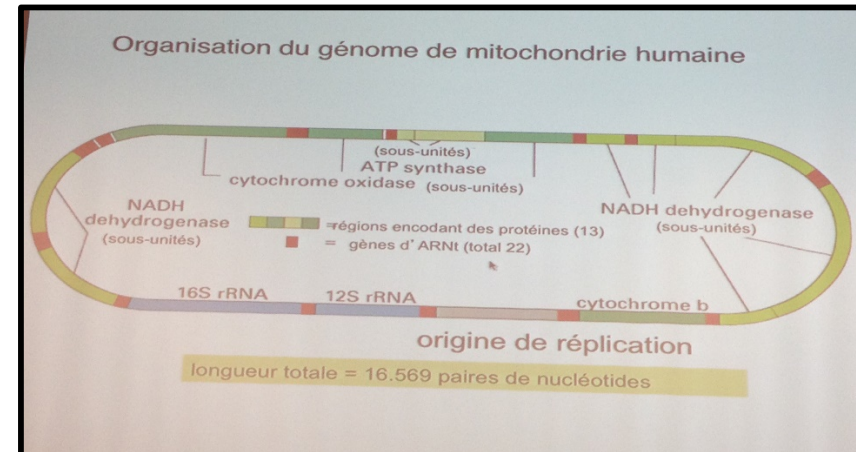
→ **Externe** : relativement **perméable** à toutes les molécules de **10kDa ou moins** grâce à la présence de porines (*molécules enchâssées dans la membrane servant de canaux*), des translocases, et des transporteurs protéiques.

→ **Interne** : moins perméable, formant des replissements (les crêtes mitochondriales) augmentant la surface de la CRM et donc la production d'énergie. Elle contient beaucoup de phosphatidylcholine et de cardiolipides. On retrouvera dans cette membrane la CRM, l'ATP synthase (F-ATPase), des transporteurs et des translocases.

✚ Entre les deux membranes se trouve **l'espace inter-membranaire**.

✚ Dans l'espace interne à la mitochondrie, se trouve la **matrice mitochondriale**.

✚ Dans **l'espace matriciel** se trouve toutes les enzymes nécessaires à la phosphorylation oxydative et à l'oxydation du pyruvate (CK) et des AG (béta ox). Il renferme aussi plusieurs copies de l'ADN mitochondrial car la mitochondrie a son propre génome. Celui-ci résulte de son existence précédente (*cf. théorie endosymbiotique*).



La mitochondrie croit, double sa masse et se divise en deux afin de se répartir dans les deux cellules filles.

☛ **Une mitochondrie se forme toujours à partir d'une autre mitochondrie.**

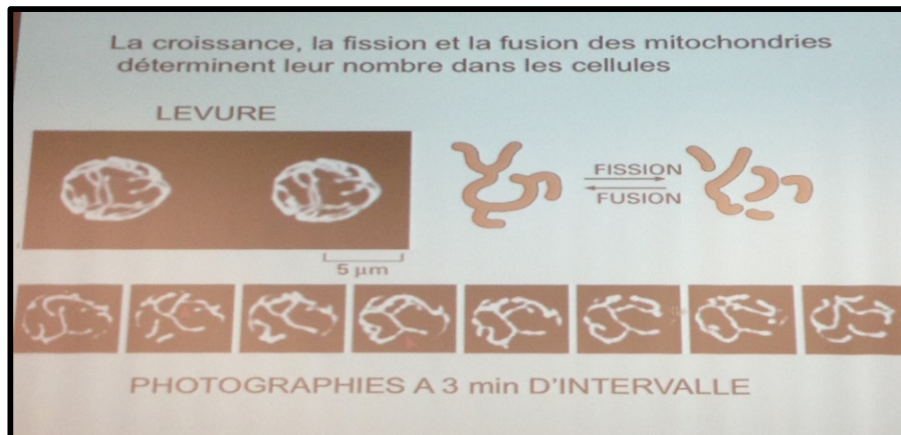
☛ Cette division peut avoir lieu pendant toute l'interphase, la réplication de l'ADN mitochondrial n'est **pas limitée par le cycle cellulaire**, il n'y a **pas de coordination spécifique avec le noyau**.

Elles peuvent aussi **fusionner**, c'est donc pour cela que la mitochondrie peut avoir plusieurs copies de son ADN mitochondrial.

Le nombre de mitochondries est régulé par l'activité cellulaire. La mitochondrie a un caractère exogène mais est devenue avec le temps totalement dépendante de la cellule hôte, car même si elle a son génome propre, il est insuffisant pour lui permettre une vie autonome.

✚ Il y a des maladies qui sont liées à une altération du génome des mitochondries : les **maladies mitochondriales** qui donneront des signes cliniques dans les **organismes demandeurs d'énergie** (ex : *cerveau, muscles...*). Ce génome se situe à l'intérieur de la matrice, ce qui implique que les mitochondries font leurs propres ARNs et leur propre synthèse protéique. Il a une longueur totale de **16 500 paires de nucléotides** (très petit).

☼ Les mitochondries sont **toujours héritées de la mère**, elles forment un assemblage dynamique, et s'organisent près des sites qui ont le plus besoin d'énergie. Elles peuvent varier rapidement de forme. On parle de **réseaux** mitochondriaux qui seront observables en time lapse. Fission et fusion sont contrôlés par la cellule selon son état physiologique.

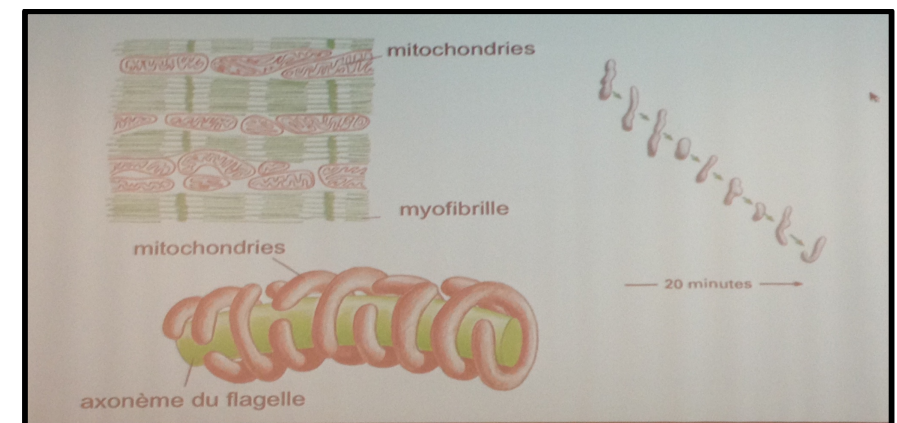


✚ Les protéines mitochondriales possèdent leur propre peptide signal de **15 à 30 AA** qui possède une séquence protéique différente du peptide signal du RE, qui pourra cette fois se situer en **N-term** mais aussi au **milieu** (= en interne) de la séquence protéique. La reconnaissance de ce peptide signal permet l'importation (ce peptide signal ne sera clivé que s'il se situe en N-term).

☼* **La mitochondrie ne synthétise que 1 à 10% de ses protéines, donc la majorité des protéines mitochondriales est importée à partir du cytosol.**

Outre la production d'énergie, les mitochondries ont un rôle dans :

- **Apoptose,**
- **Réactions du métabolisme lipidique,**
- **Viellissement** (son génome est compliqué et la réparation de l'ADN sera de moins en moins efficace).



XI. Les peroxysomes

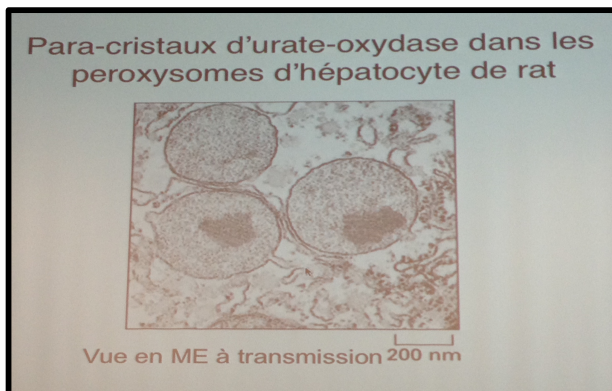
Ce sont des organelles spécialisées dans les **réactions oxydatives utilisant de l'oxygène**.

♥ Ce sont des vésicules ubiquitaires présentes chez tous les eucaryotes. Ils n'appartiennent **pas** au système endomembranaire (indépendants de celui-ci) et sont entourés d'une membrane **unique** de type bi-couche lipidique.

Ils ne possèdent **pas** de génome propre, ils sont capables de se dupliquer par fission et ne sont **pas** issus du Golgi (≠ lysosomes).

Ils participent à la respiration cellulaire car ils consomment de l'oxygène. Ils ont la capacité de produire du **peroxyde d'hydrogène** (H_2O_2).

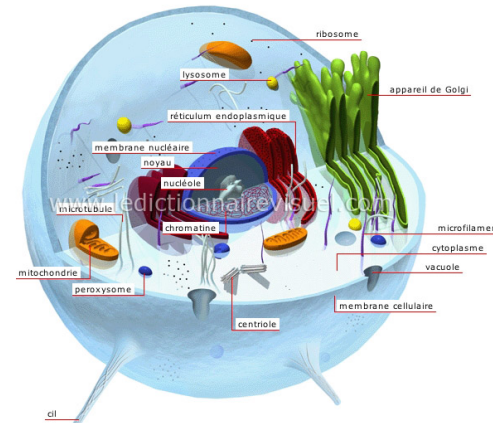
Ils utilisent l' O_2 et l' H_2O_2 pour réaliser des réactions d'oxydation (péroxydase et catalase). Ils font la béta-oxydation des graisses pour produire de l'acétyl-coA et font la synthèse des plasmalogènes (myéline).



Ils font aux alentours de **0,1 à 1 micron** de diamètre et ont un contenu granulaire appelé para-cristallin. Il y a un assez grand polymorphisme de leur aspect en termes de nombre, taille, et composition.

Ils sont très riches en oxydases et catalases. Avec de l'oxygène on récupère les électrons de l'AG pour en faire du peroxyde d'hydrogène. Il sera soit utilisé par la catalase pour oxyder un autre substrat, soit dans le cas de la détoxification, il sera dissocié s'il n'est pas directement utilisé car il est un danger pour la cellule. Les peroxysomes se dupliquent mais peuvent être mis en place initialement par le RE (et non le Golgi !).

- ✚ On a une séquence de **3 AA** en **C-term** de certaines protéines, qui vont leur permettre de rejoindre le peroxysome à partir d'une vésicule précurseur que met en place le RE (système très spécifique).



FIN ! ♥