

Association des Etudiants  
en Médecine de Nice  
UFR Médecine  
28 Avenue Valombrose  
06107 Nice Cedex 2  
[www.carabinsnicois.com](http://www.carabinsnicois.com)  
vproneo@gmail.com

# Biologie Cellulaire

Date : 4/12/07

Corpo N° : 10

Cours : Tri des protéines.  
Système endo-membranaire

Professeur : Poirée  
Nombre de pages : 10

Rédacteur : Alexis Jordan

# Le Tri des Protéines.

## I/ Rappels cours précédent et réponses aux questions.

Notion d'homo et hétérodimère. Lorsque les 2 protéines qui composent un dimère sont les mêmes on parle d'homodimère, sinon c'est un hétérodimère.

La fragmentation du Réticulum Endoplasmique (RE) a lieu en fin de prophase c'est-à-dire en début de pro-métaphase.

La synthèse des protéines à génome nucléaire a lieu dans le cytosol. Certaines vont demeurer dans le cytosol, mais certaines ont une destination spécifique : noyau, mitochondrie, péroxysomes ou bien réticulum endoplasmique.

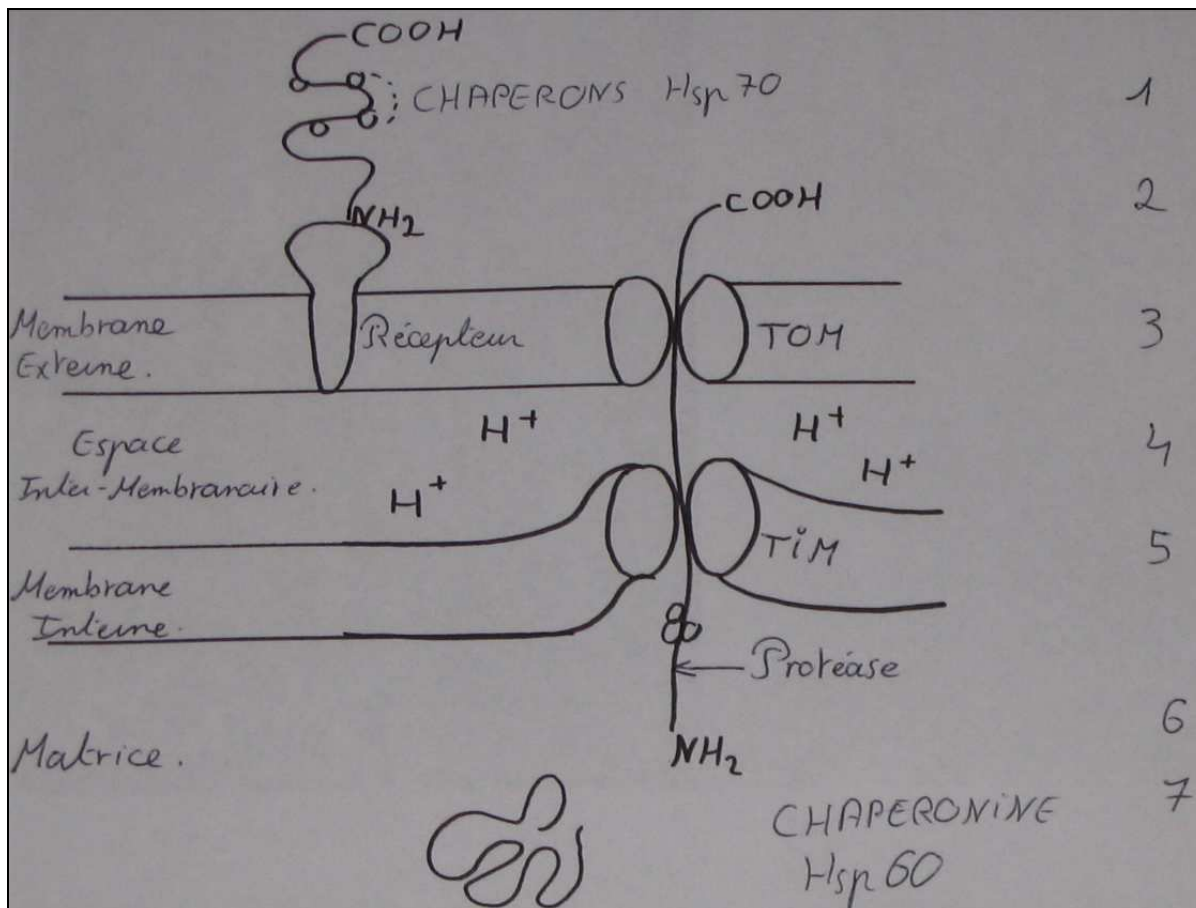
Pour qu'une protéine arrive à sa destination, il lui faut une séquence d'adressage et une molécule doit pouvoir la transporter (molécule soluble cytosolique). Il est de plus nécessaire que le transporteur soit reconnu par un récepteur sur la membrane de l'organite. Puis il faut que la protéine soit transloquée de la membrane vers la lumière de l'organite.

Pour le noyau, on a une séquence d'adressage, puis une importine, une nucléoporine, un récepteur et un translocateur.

Pour les péroxysomes on a une séquence C terminale, une peroxyne comme transporteur, une autre comme récepteur et une dernière comme translocateur.

## II/ Importation des Protéines vers la Mitochondrie.

Schéma n°1

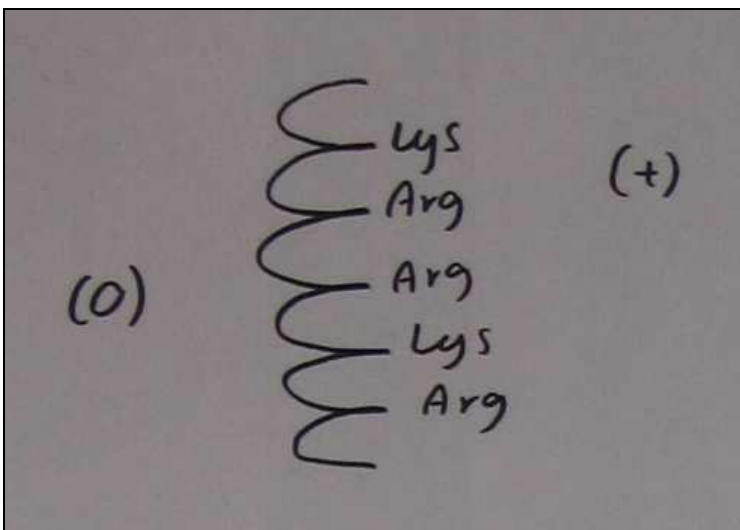


- 1 – Protéine maintenue dépliée.
- 2 – Reconnaissance du récepteur.
- 3 – Translocation à travers la membrane externe.
- 4 – Intervention de la force proton motrice.
- 5 – Translocation à travers la membrane interne.
- 6 – Clivage de la séquence signal.
- 7 – Repliement de la protéine.

### **1°) Protéines solubles dans la matrice.**

Pour les protéines mitochondriales synthétisées dans le cytosol, elles ont un signal d'adressage N terminal sur la protéine qui a une longueur de 20 à 50 Acides Aminés (AA).

Schéma n°2



Elle a une structure en  $\alpha$ -hélice qui peut facilement s'insérer dans une membrane. La partie qui s'insère doit être composée d'AA hydrophobes. Hors, cette  $\alpha$ -hélice est amphipatique :

- D'un côté il y a prédominance d'AA basiques (Arg et Lys), qui est chargé + à pH 7.
- De l'autre on a des AA hydrophobes, donc ce côté est non chargé.

Ces protéines mitochondriales doivent rester dépliées pour pénétrer la double membrane mitochondriale (à la différence du noyau et des peroxyosomes). Pour cela il y a des protéines chaperons qui se fixent sur les protéines. Ici ce sont des chaperons cytosoliques (il en existe des mitochondriaux et d'autres venant du RE). Ce sont des hsp 70 (hsp = heat shock protein), des protéines du choc thermique.

Il n'y a pas de transporteur soluble pour les protéines mitochondriales. Donc la protéine va être directement reconnue par le récepteur qui est sur la membrane externe mitochondriale, exposé à la face cytosolique. Ce récepteur est une protéine intrinsèque.

C'est le récepteur qui reconnaît l' $\alpha$ -hélice en Nt. Ce récepteur va ensuite se rapprocher d'un 1<sup>er</sup> translocateur (il en faut 2 car nous sommes en présence d'une double membrane). Ce translocateur est appelé TOM (translocateur outer membrane) sur la membrane externe, et TIM (translocateur inner membrane) sur la membrane interne.

On remarque que c'est très différent du noyau où il y a parfois fusion des 2 membranes pour former un pore.

La protéine fixée sur le récepteur va passer sur le translocateur à partir de son extrémité Nt. Pour franchir la membrane externe, il faut fournir de l'énergie qui provient de l'ATP, mais aussi du gradient de protons qui existe entre l'espace inter-membranaire et la matrice mitochondriale.

La protéine va directement glisser dans le 2<sup>ème</sup> translocateur pour pénétrer dans la matrice. L'énergie est ici fournie par l'ATP.

Quand la protéine pénètre dans la matrice, des protéines chaperons mitochondriaux viennent se fixer dessus. Les chaperons cytosoliques restent donc dans le cytosol et ne pénètrent pas la matrice. Les chaperons mitochondriaux sont aussi des hsp 70.

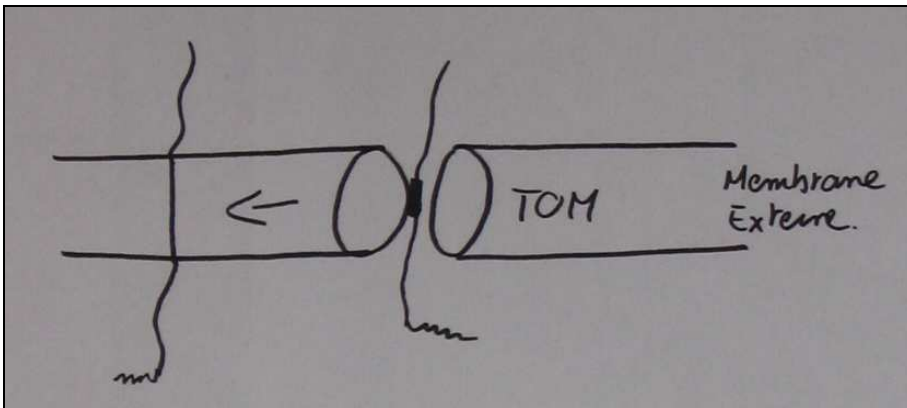
Puis il y a clivage de la séquence d'adressage. La protéine pénètre dépliée et est maintenue comme cela par des chaperons mitochondriaux jusqu'à ce que toute la protéine soit dans la matrice. A ce moment là, le repliement est effectué par une protéine, la chaperonine hsp 60.

La membrane externe est rapprochée de la membrane interne aux endroits où se fait la translocation pour faciliter le transfert direct.

Sur le schéma, la protéine est soluble dans la matrice, mais la mitochondrie a 2 membranes et un espace inter-membranaire qui comprennent aussi des protéines importées du cytosol.

## **2°) Protéines Membranaires de la Membrane Externe.**

Schéma n°3



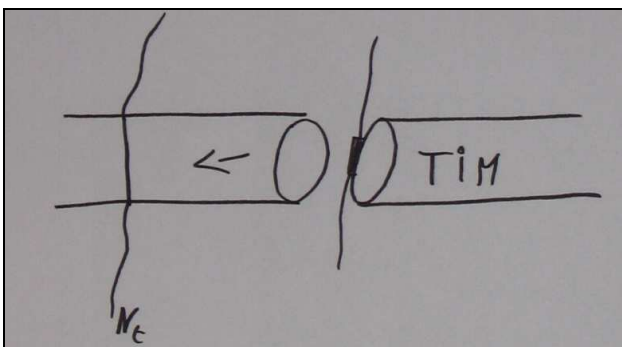
La protéine ne passe que par TOM. Mais elle doit être arrêtée. Elle a une séquence qui va bloquer sa pénétration au delà de TOM. C'est une séquence hydrophobe qui va être un signal d'arrêt de transfert. Une fois la protéine bloquée, elle peut glisser dans la fluidité de la membrane.

Le signal d'adressage n'est pas coupé car pour être coupé il doit être transloqué par TIM dans la matrice.

Les particularités sont donc : Une seule translocation, un signal d'arrêt de transfert, la persistance de la séquence d'adressage.

## **3°) Protéines Membranaires de la Membrane Interne.**

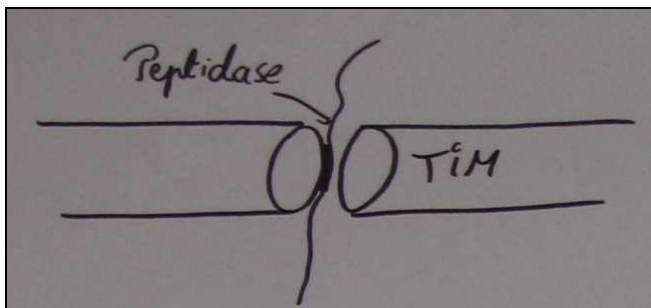
Schéma n°4



La protéine va traverser TOM et TIM. Il y a un signal d'arrêt de transfert, mais il est reconnu non pas par TOM, mais par TIM. La séquence d'adressage sera coupée dans la matrice, puis la protéine va glisser dans la membrane.

#### **4°) Protéines Solubles dans l'Espace Inter-Membranaire.**

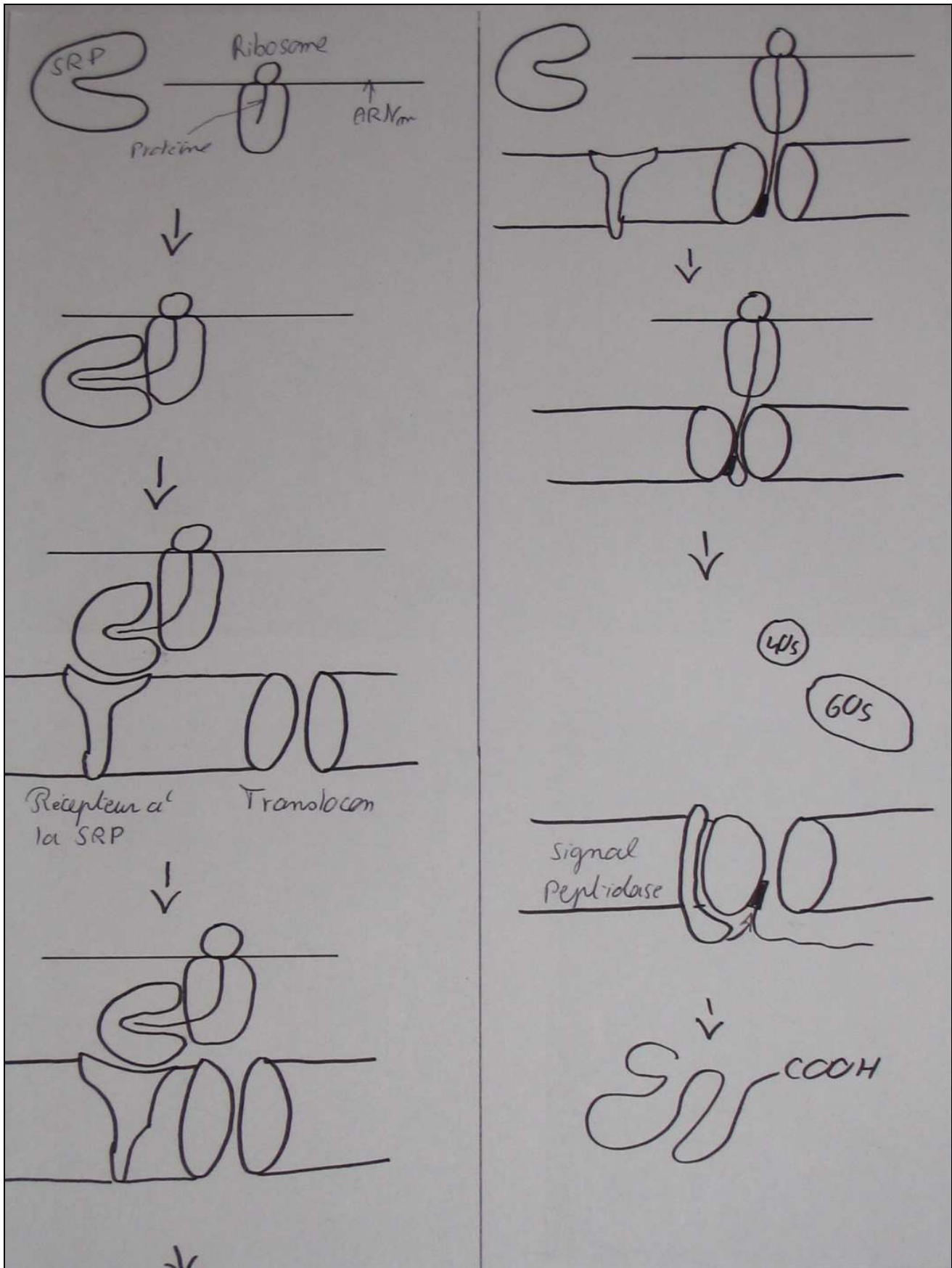
Schéma n°5



La protéine doit avoir passé Tom entièrement. Puis elle rentre dans TIM, comme si elle était une protéine de la membrane interne, mais il va y avoir coupure par une protéase du morceau toujours présent dans l'espace inter-membranaire. Il y aura donc une protéine membranaire et une protéine soluble dans l'espace inter-membranaire.

### III/ Adressage des Protéines au Réticulum Endoplasmique.

Schéma n°6



## **1°) Structures et Fonctionnement.**

Il y a plusieurs choses qui distinguent l'adressage au RE à celui des autres compartiments.

La protéine est adressée avant que sa synthèse ne soit achevée dans le cytosol. Si bien que le transporteur qui la prend en charge entraîne avec lui le ribosome qui est entrain de synthétiser la protéine. C'est pour cela que la membrane qui RE est couverte de ribosomes.

Le signal d'adressage est en Nt de la protéine, quelques fois en position plus interne. Il forme une séquence de 15 à 35 AA avec 8 à 20 AA non polaires qui forment une  $\alpha$ -hélice qui peut s'insérer dans la membrane du RE.

Il y a formation d'un complexe pris en charge par un transporteur qui est différent des autres transporteurs car il a plusieurs actions. C'est la particule de reconnaissance du signal (SRP). C'est l'assemblage d'un ARN de 300 nucléotides avec 6 sous-unités protéiques différentes, c'est donc un hétérohexamère.

Au moins 6 actions sont réalisées par cette SRP :

- Association à la protéine en reconnaissant le signal d'adressage.
- Association au ribosome qui est associé à la protéine.
- Arrêt de la traduction de la protéine.
- Empêcher le relâchement du ribosome.
- Empêcher le relâchement de la protéine du ribosome.
- Eviter le repliement de la protéine en voie de synthèse. (Il n'y a donc pas d'intervention de chaperons).
- Reconnaissance du récepteur au niveau de la membrane du RE.

La SRP reconnaît le signal et se fixe au ribosome. Puis elle est reconnue par son récepteur qui est une protéine intrinsèque de la membrane du RE qui comprend 2 sous-unités, une  $\alpha$  et une  $\beta$ . C'est la sous-unité  $\alpha$  qui est orientée à la face cytosolique, c'est donc elle qui reconnaît la séquence d'adressage.

Il faut une fidélité de reconnaissance entre la SRP et son récepteur, car dans le cytosol certaines SRP sont libres et il faut fixer une SRP chargée. Cela est assuré par du GTP sur la SRP et son récepteur.

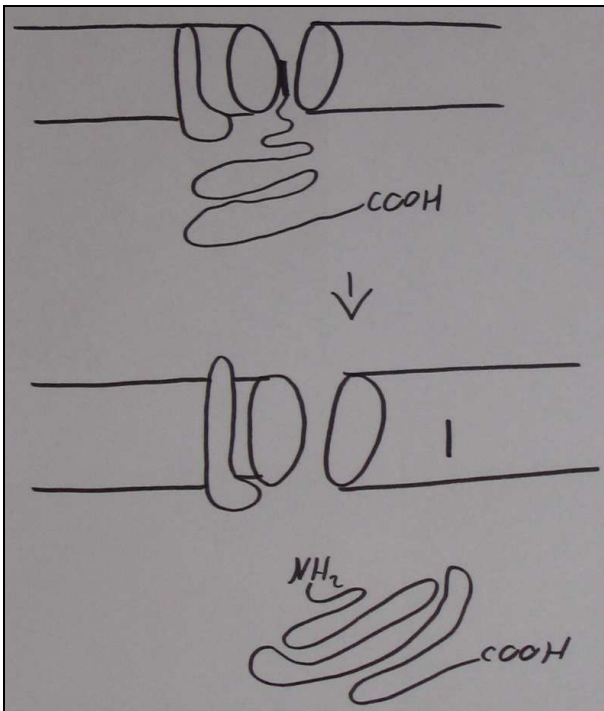
Une fois la fixation effectuée, le récepteur rapproche le tout du translocateur appelé translocon. C'est un assemblage multicopies d'un complexe de 3 protéines intrinsèques. C'est le complexe Sec 61  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Ce n'est pas un pore car il n'est pas toujours ouvert, en effet, il ne doit d'ouvrir que quand une protéine avec un signal d'adressage arrive. Il est donc obturé côté extra cytosolique par une sorte de bouchon.

Puis il y a hydrolyse du GTP en GDP, ce qui entraîne la libération de la SRP de sa charge ainsi que de son récepteur. La protéine s'insère dans le tunnel formé par le translocon via son signal d'adressage. Le ribosome libre de la SRP peut continuer la traduction de l'ARNm en protéine. La protéine passe librement car seule la séquence d'adressage se colle au translocon, elle glisse donc dans le RE au cours de sa synthèse. A la fin, elle est uniquement attachée à la membrane par sa séquence d'adressage qui se trouve le plus souvent en Nt.

Il y a des protéines membranaires ou solubles.

## 2°) Les Protéines Solubles dans le RE.

Schéma n°7



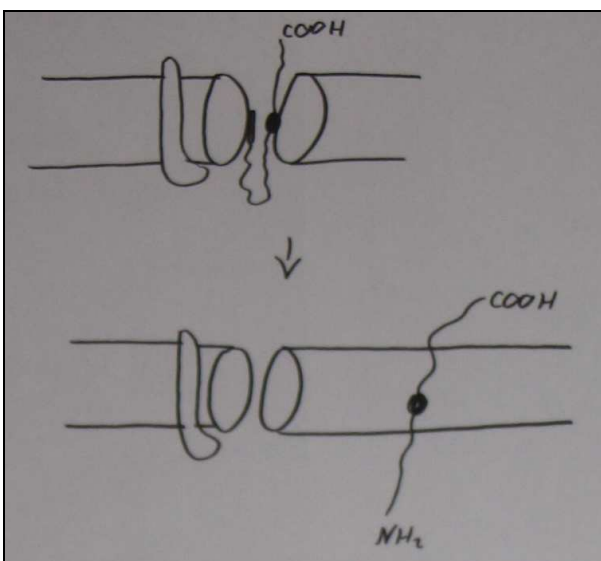
La signal peptidase va couper la séquence, donc la protéine est libre dans la lumière et le signal d'adressage reste dans la membrane mais il est déplacé par glissement pour que le translocon se referme.

## 3°) Les Protéines Membranaires du RE.

Il existe deux cas de figure. Soit l'extrémité carboxylique est à l'extérieur du RE, soit dans la matrice.

### a) Protéine Membranaire de Type 1.

Schéma n°8



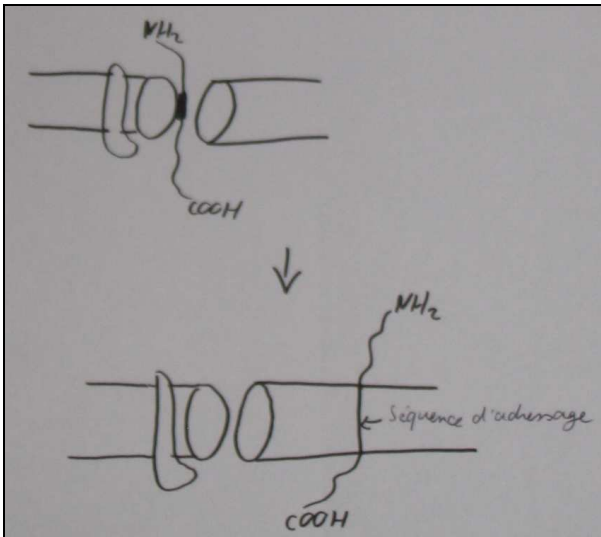
Elles ont une séquence d'adressage en Nt. Mais à l'intérieur de la protéine, il y a une séquence d'arrêt de transfert. La séquence d'adressage reste dans le translocon, la protéine pénètre dans la lumière jusqu'à la

séquence d'arrêt de transfert qui est une séquence hydrophobe de 12 AA environ. Donc la protéine continue sa synthèse mais la partie nouvellement synthétisée reste côté cytosolique.

On a donc à la fin après coupure de la séquence d'adressage par la signal peptidase, l'extrémité Nt dans la lumière du RE, l'extrémité Ct dans le cytosol, et la protéine accrochée à la membrane par la séquence d'arrêt de transfert.

### b) Protéine Membranaire de Type 2.

Schéma n°9



La séquence d'adressage n'est ici pas en Nt mais plus à l'intérieur de la protéine. Du fait que le translocon fixe la séquence, l'extrémité Nt reste dans le cytosol et la partie de la protéine après la séquence d'adressage pénètre dans le RE.

La signal peptidase ne peut pas couper la séquence signal qui reste insérée dans le translocon, puis quand celui-ci se ferme, la protéine glisse dans la membrane accrochée par sa séquence d'adressage.

### c) Protéines Enchrées par le GPI.

Ces protéines sont toujours côté extra cytosolique. L'encre lipidique est le glycosyl phosphatidyl inositol (GPI).

Ce sont des protéines qui ont un signal d'adressage en Nt et une séquence d'arrêt de transfert en Ct.

Une fois la séquence signal coupée en Nt, une peptidase coupe la séquence d'arrêt de transfert en Ct et cette extrémité va se lier au GPI.

Ces protéines sont donc dans la lumière du RE, en extra cytosolique, et lorsqu'elles vont arriver à la membrane plasmique, elles seront toujours de ce côté. C'est pour cela que toutes les protéines enchrées par le GPI sont du côté extra cytosolique.

## IV/ Les protéines cytosoliques.

Ce sont les protéines qui ne sont pas adressées à un organelle ou au noyau. On a pas trouvé de séquence d'adressage. Certaines sont solubles dans le cytosol, mais certaines sont des protéines périphériques qui se lient soit à des protéines intrinsèques soit à des lipides de la membrane plasmique. Cela c'est côté cytosolique, car pour être côté extra cytosolique, les protéines doivent sortir par le système endomembranaire.

Certaines protéines sont liées par un acide gras, mais elles ont une partie qui les lie à une encre lipidique dans la membrane plasmique, cela côté cytosolique car côté extra cytosolique on a des protéines enchrées par le GPI.

## Le Système Endo-Membranaire.

Il est responsable de l'adressage des protéines soit vers la membrane plasmique, soit vers les lysosomes. C'est la voie de l'exocytose, qui va du RE, passe par le Golgi pour arriver soit aux lysosomes soit vers la membrane plasmique.

Il existe une voie inverse qui est celle de l'endocytose.

Tous ces éléments sont liés entre eux, d'où le nom de système endo-membranaire auquel on rattache les endosomes (voie de l'endocytose).

C'est la voie de synthèse des lipides et de maturation des protéines.

### **I/ Le Réticulum Endoplasmique : Structure & Fonctions.**

#### **1°) Généralités.**

C'est un compartiment unique qui occupe 10% du volume cellulaire. Il est surtout entouré d'une membrane qui représente 50% de la surface membranaire totale de la cellule.

Toutes les protéines qui y transitent sont destinées soit au système endo-membranaire, soit à la membrane plasmique. Par ce système transitent toutes les protéines intrinsèques de la membrane plasmique, toutes les protéines périphériques extra cytosoliques, ainsi que celles encrées par un lipide.

Il est appelé Réticulum Endoplasmique Rugueux car il est ceinturé par des ribosomes. Il existe également du RE Lisse qui n'a pas de fonction dans la synthèse des protéines, mais qui est surtout développé dans les hépatocytes pour la synthèse des lipo-protéines et de nombreuses hormones comme les stéroïdes.

Le RE est responsable :

- de la synthèse de tous les lipides de la cellule
- de la maturation des protéines synthétisées au niveau du RE.