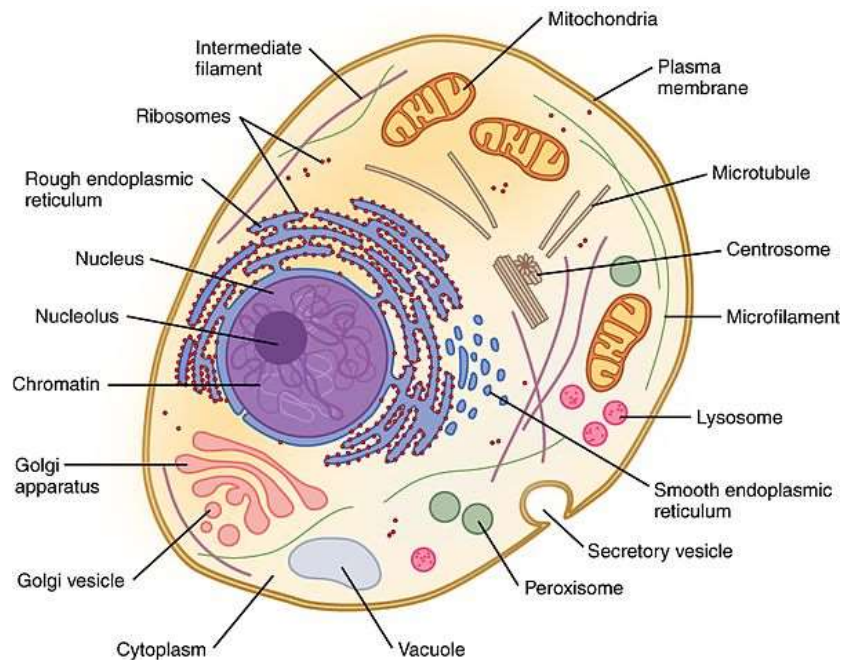


LES COMPARTIMENTS MEMBRANAIRES

Les **compartiments membranaires** de la cellule eucaryote sont nombreux. Tout d'abord, la cellule est délimitée par une **membrane plasmique**. Ensuite, elle possède de nombreux organites : **endosomes, lysosomes, peroxysomes, golgi, mitochondrie, noyau** et sa **membrane, réticulum endoplasmique granuleux** et **réticulum endoplasmique lisse**.

On retrouve dans la cellule le **cytoplasme** qui est lui-même composé du **cytosol + système endomembranaire + peroxysomes + mitochondries**.

Le **cytosol** a des propriétés globalement **réductrices** contrairement au **système endomembranaire** qui est plus **oxydant** (comme le **milieu extracellulaire**).


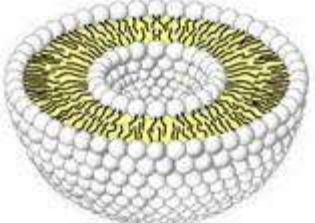


I- LA MEMBRANE

A- Les Lipides Membranaires

Les lipides membranaires ont plusieurs rôles : **structure** des membranes, **déformabilité** des cellules, **transport** de molécules (vésicules de transport), **transduction** de signaux cellulaires.

Lorsqu'ils sont en contact avec l'eau, les lipides s'organisent spontanément en :

<i>Micelles</i>	<i>Liposomes</i>
<p>Sphères pleines avec un centre apolaire et une surface polaire en contact avec l'eau. Concerne les lipides à grosses têtes polaires comparés aux queues (forme générale de triangle)</p> 	<p>Sphère creuse avec formation d'une structure en double couche (comme pour la membrane plasmique) Concerne les lipides avec une largeur équivalente entre la tête et la queue (forme générale de rectangle)</p> 

1. Types de lipides membranaires

▲ Les **phosphoglycérides** (=glycérophospholipides)

Composés d'un Glycérol + 2 Acides Gras + 1 Phosphate + 1 Polyalcool ou 1 Alcool Aminé (dont Sérine, Ethanolamine, Choline, Inositol)

Ex : **Phosphatidylsérine** (charge-), **Phosphatidyléthanolamine** (charge neutre), **Phosphatidylcholine** (charge neutre), **Phosphatidylinositol** (charge -, en faible quantité dans la membrane mais important pour la signalisation cellulaire)

▲ Les Sphingolipides

Composés d'un **Céramide** (Sphingosine + Acide Gras) relié à une molécule X

Ex : **Sphingomyéline** (Céramide + Phosphate + Choline)

▲ Le Cholestérol

Composant important de la membrane plasmique, il s'incorpore dans la bicouche membranaire et intervient dans sa **fluidité** et sa **stabilité**.

▲ Les dérivés inositols

Ont une importance fonctionnelle dans l'ancrage des protéines à la membrane (ex : **ancres GPI** revues plus tard)

La **fluidité** de la membrane augmente lorsque :

- La quantité de **cholestérol diminue**
- La **température augmente**
- Les **chaînes carbonées** sont **courtes**
- Les **Acides Gras** sont **insaturés** (présence de doubles liaisons)
- Les **Acides Gras insaturés ASSOCIES** au **cholestérol rigidifient la membrane**.

2. Mobilité des lipides membranaires

La **mobilité des lipides** dans la membrane peut être de deux types :

- ▲ **Diffusion latérale** = diffusion du lipide **sur le même feuillet**, de manière très **rapide** et très **fréquente**, et ne nécessite pas d'énergie.
- ▲ **Flip flop** = passage d'un lipide **d'un feuillet à l'autre**, extrêmement **rare** (~1 fois/mois), nécessite de l'**ATP**. Certaines enzymes peuvent permettre ce phénomène : la **flippase** (qui fait passer un lipide du feuillet externe au feuillet interne), la **floppase** (du feuillet interne au feuillet externe), et la **scramblase**. Ces enzymes permettent de gérer l'**asymétrie** entre les deux feuillets de la membrane.

Petit mnémo :

flIppase → **In** (en anglais = dedans) → de l'extérieur à l'intérieur

flOppase → **Out** (en anglais = dehors) → de l'intérieur à l'extérieur

Par rapport aux lipides membranaires :

- On retrouve la **phosphatidylcholine** et la **sphingomyéline** principalement du côté **extracellulaire**.
- En revanche on retrouve la **phosphatidyléthanolamine**, la **phosphatidylsérine** et le **phosphatidylinositol** principalement en **intracellulaire**.

Aparté médical hyper intéressant : une **externalisation** de la **phosphatidylsérine** dans les **plaquettes** par la **scramblase** déclenche une **coagulation** ; la présence en **trop grande quantité** de **phosphatidylsérine** en **externe** est un signe d'**apoptose**. De même, le **phosphatidylinositol** est important en **intracellulaire** car il va former les **2nds messagers** de la **signalisation cellulaire** (revue plus tard ♥), et il peut passer en **externe** lors de la formation des **ancres GPI** (voir dans la partie sur les protéines membranaires) → l'**asymétrie des lipides membranaires** est très importante !

B- Les Protéines Membranaires

Pour étudier les protéines membranaires, il faut les sortir de la membrane, et pour faire cela on utilise des **détergents** qui sont **amphipatiques**, et qui vont détruire les **bicouches lipidiques** pour former des **micelles**.

Elles peuvent avoir pour fonction : **canaux**, **récepteurs**, **adhérence** de la cellule à la MEC, **activités enzymatiques**, **structure** de la membrane, **gérer localement la composition** de la membrane.

On compte 3 classes de protéines membranaires : **transmembranaires**, **périphériques** (associées de façon indirecte à la membrane) ou **intégrales**.

Parmi les protéines transmembranaires, on peut retrouver des **récepteurs** (domaine principal en **extracellulaire**) et des **cytochromes** (domaine principal en **intracellulaire**). Certaines peuvent traverser plusieurs fois la membrane (le transporteur GLUT, les protéines à 7 domaines transmembranaires...)

1. Ancrage des protéines à la membrane

Il existe plusieurs moyens pour les protéines de s'accrocher à la membrane.

- ▲ **Ancre GPI** : ancrage **extracellulaire**, permettant une **mobilité rapide** sur la membrane. Il existe au moins 200 protéines humaines qui utilisent les **ancres GPI** (comme le *N-CAM* ou le *prion normal*)
- ▲ Du côté **intracellulaire** les protéines peuvent s'accrocher à la membrane en s'accrochant à un **Acide Gras à longue chaîne carbonée**. En fait les protéines s'accrochent à des acides gras membranaires.

Type d'ancrage	Acide Gras accroché	Type d'accroche	Moyen d'accroche
Isoprénylation	Ajout d'un dérivé isoprène : résidu farnésyl ou géranyl-géranyl (on retrouve ce type d'accroche pour les lamines nucléaire #Progéria #cytosquelette)	Ajout de l'Acide Gras sur un Cystéine 4 résidus avant Cter	Modification post-traductionnelle de la protéine
Myristoylation	Ajout d'un Acide Gras Myristique	Ajout de l'Acide Gras sur un Glycine en Nter par une liaison amide	Modification post ou co-traductionnelle de la protéine
Palmitoylation	Ajout d'un Acide Gras Palmitique	Ajout de l'Acide Gras sur un Cystéine en Nter par une liaison thioester	Modification post-traductionnelle de la protéine

Ce type d'interaction se fait grâce à un **séquence-signal** reconnu par certaines protéines qui vont ensuite lier les protéines à l'AG.

2. Biosynthèse des protéines

L'ARN est traduit en protéine par les **ribosomes**. Il existe deux types de ribosomes :

- ▲ **Ribosomes libres** synthétisant les **protéines cytosoliques**
- ▲ **Ribosomes liés au RE** synthétisant les **protéines du SEM, extra-cellulaires et membranaires**

Pour les protéines synthétisées au niveau du RE :

- ▲ Leur **insertion** dans le **RE** est **co-traductionnelle**.
- ▲ Leur **adressage** au **RE** se fait grâce à un **peptide signal**. Ce peptide signal est **nécessaire** (l'adressage ne peut pas se faire sans lui) et **suffisant** (à partir du moment où il y a un peptide signal, l'adressage se fait) pour adresser une protéine au RE.
- ▲ Ce **peptide signal** est ensuite **clivé** par l'enzyme **signal peptidase**.

Dans le cas de **protéines transmembranaires** :

- ▲ En fait, ce **peptide signal** reconnaît la **séquence SRP** sur le **ribosome**, et **SRP** va alors **attacher le ribosome au RE**.
- ▲ La protéine (**hydrophile**) va traverser la membrane du RE grâce à un **translocon**.
- ▲ La **signal peptidase** clive le **peptide signal**.
- ▲ Une séquence **stop transfert** apparaît dans le RE ce qui fait **partir le translocon**.
- ▲ La protéine étant **hydrophile**, elle ne **peut plus traverser la membrane du RE sans le translocon** et elle est bloquée dans la membrane avec **Cter** en **cytosolique** et **Nter** dans le **RE**.

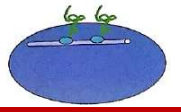
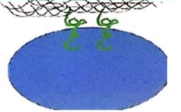
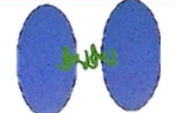

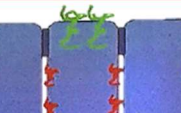
3. Mobilité des protéines membranaires



Contrairement aux **lipides membranaires**, les **protéines membranaires** ne sont **pas soumises au flipplop**, mais uniquement aux mouvements **latéraux**.

Les **protéines membranaires** sont **restreintes** dans leurs **mouvements latéraux** (*certaines peuvent diffuser latéralement et d'autres non*). Cette restriction peut être due à :

Les **radeaux lipidiques** sont des sous-structures de la **membrane plasmique**. Ce sont des **condensations de lipides** membranaires, auxquelles viennent s'accrocher un grand nombre de **protéines**. Ces radeaux lipidiques sont **formés dans le Golgi** et sont **transférés par les endosomes** jusqu'à la **membrane plasmique** (de ce fait, on ne retrouve des radeaux lipidiques que dans ces compartiments). On retrouve dans ces radeaux lipidiques :

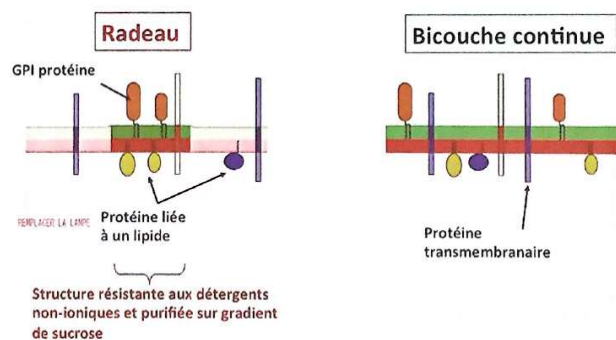
Interaction avec le cytosquelette	Protéines ancrées au cytosquelette	
Interaction entre les protéines transmembranaires et la MEC	Protéines d'adhérence, lien entre MEC et la cellule (protéines SAM)	
Interaction entre les protéines des cellules voisines	Protéines impliquées dans les interactions intercellulaires (protéines CAM)	
Radeaux lipidiques	Regroupements de protéines dans des sous-structures membranaires (revu juste après)	
Jonctions serrées	Permettent de définir la polarisation du milieu, contrôler le passage d'eau et empêcher le passage de protéines d'un pôle à l'autre	

- ▲ Sur le **feuillet interne** un enrichissement en **protéines (liées par un AG)**
- ▲ Sur le **feuillet externe** un enrichissement en **protéines à ancre GPI, cholestérol, et glycosphingolipides**.

Les **radeaux lipidiques** ont un **rôle essentiel** dans :

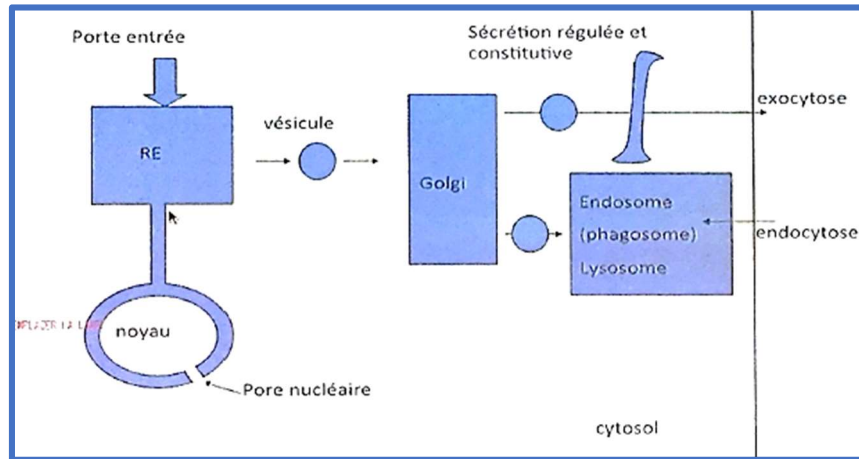
- ▲ La **polarisation des cellules**.
- ▲ La **signalisation cellulaire** car ils permettent de **regrouper les protéines de signalisation au même endroit**.

4. Les radeaux lipidiques



II- EXOCYTOSE ET ENDOCYTOSE

A- Le Flux Vectoriel Permanent



1. Le Système Endomembranaire

Le **flux vectoriel permanent** correspond à l'échange permanent de **vésicules de sécrétion** entre les différents constituants du **SEM** (= **Système Endomembranaire**). Ce **transport vésiculaire** peut se faire dans un sens **antérograde** (du RE vers la membrane plasmique) ou **rétrograde** (de la membrane plasmique vers le RE).

Les différents compartiments du SEM sont :

- ▲ Le **réticulum endoplasmique**, porte d'entrée du SEM.
- ▲ La **membrane nucléaire**
- ▲ Le **Golgi**
- ▲ Les **endosomes, lysosomes, phagosomes...**

2. Le Réticulum Endoplasmique

Le **réticulum endoplasmique granuleux (REG)** :

- ▲ Lieu de **synthèse de protéines** (le REG est dit **granuleux** car il est **riche en ribosomes à sa surface**).

Le **réticulum endoplasmique lisse (REL)** :

- ▲ N'a **pas de ribosomes**
- ▲ A un rôle **métabolique** (synthèse des hormones stéroïdiennes, synthèse de lipoprotéines dans les hépatocytes, détoxification avec le **cytochrome P450**) et un rôle dans la **régulation du calcium cytosolique** (réserve de calcium).

3. L'appareil de Golgi

Correspond à un empilement de **sacculs/citernes** qui forment un ou plusieurs **dictyosomes**, eux-mêmes formant l'**appareil de Golgi** (*dans une cellule on a généralement un seul dictyosome formant l'appareil de Golgi*). On retrouve des citernes **cis, intermédiaires** ou **trans**.

B- Le transport vésiculaire

1. Généralités

Le transport entre les différents compartiments du SEM se fait grâce à des **vésicules (transport vésiculaire)**.

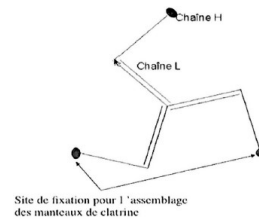
Ça se fait toujours d'un **compartiment donneur** vers un **compartiment accepteur**. Il y a donc une **vectorisation du transport vésiculaire** qui est très régulée.

2. Les manteaux protéiques

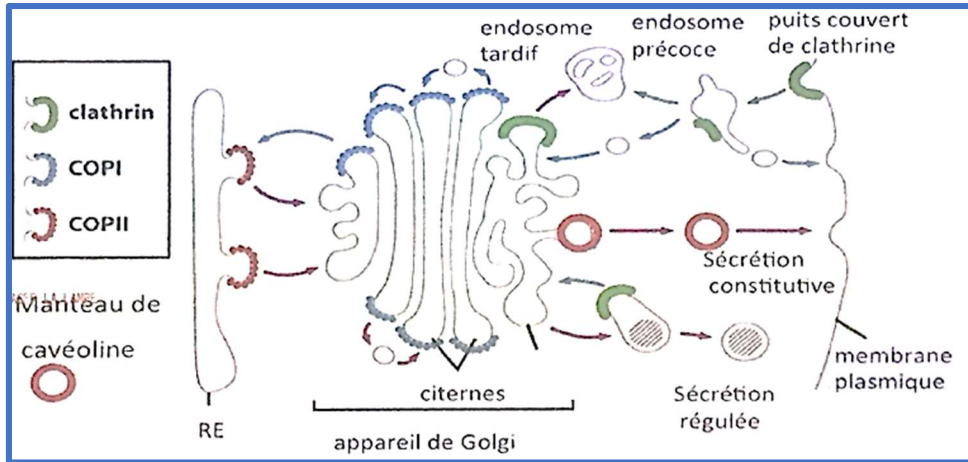
Les **manteaux protéiques** sont un niveau de vectorisation du transport vésiculaire.

- ▲ **Clathrine**
- ▲ **CopI**
- ▲ **CopII**
- ▲ Un 4^e plus spécial : la **cavéoline**.

3. La clathrine



L'unité de base du manteau de clathrine est une molécule en forme de **triskèle**, constitué de **trois chaînes légères** et de **trois chaînes lourdes**. Au bout de chaque branche on a une structure globulaire qui agit comme **point d'attache** entre les différentes molécules. Un manteau correspond à l'**assemblage de 36 triskèles**.



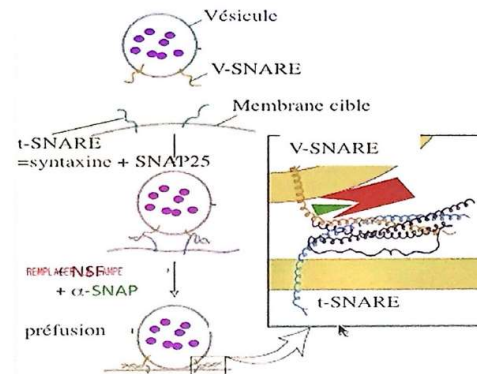
4. La fusion des membranes

La **fusion de la membrane vésiculaire** à celle du **compartiment accepteur** est en partie médiée par les **manteaux protéiques**, mais aussi par des **couples protéiques qui régulent cette fusion**. Ces couples sont composés :

- ▲ Protéines vésiculaires **V-SNARE** (synaptobrevine)
- ▲ Protéines du compartiment accepteur ou **target T-SNARE** (ensemble de syntaxine et SNAP25).
- ▲ Il existe de nombreux couples V-SNARE/T-SNARE codés par le génome, ce qui fait que ces couples protéiques forment un **niveau de vectorisation**.

Les étapes de la fusion sont :

1. Enlacement de la vésicule et de la membrane cible = amarrage.
2. Pré-fusion et ancrage : les V/T-SNARE se contractent sous l'action des facteurs solubles **NSF** et **α-SNAP**. Cette situation peut perdurer jusqu'à ce qu'un signal ne vienne déclencher la fusion.
3. Un signal (AMPc, calcium, GTP) déclenche la fusion et le relargage des molécules dans le compartiment cible.



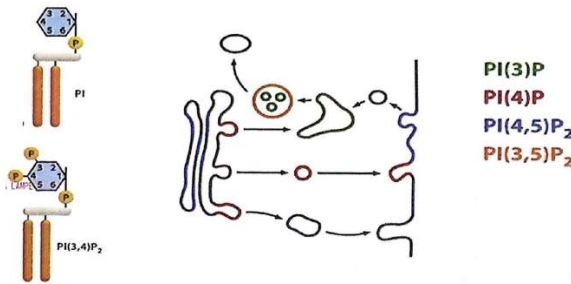
4. Recyclage des constituants vésiculaires.

Les différents manteaux interviennent à différents niveaux :

- ▲ **CopII** prend en charge le **transport antérograde** du **RE** vers le **Golgi**.
- ▲ Après le Golgi, **Clathrine** prend en charge le **transport** s'il y a fusion avec un **endosome précoce**.
- ▲ Après le Golgi, **Cavéoline** prend en charge le **transport** s'il y a **sécrétion constitutive** (=non régulée).
- ▲ **CopI** prend en charge le **transport rétrograde intra-golgi** (du trans vers le cis)

⚠ Les manteaux de **clathrine** et de **cavéoline** interviennent aussi dans l'endocytose. Ils jouent donc un rôle dans les transports **antérogrades et rétrogrades**.

5. La composition membranaire

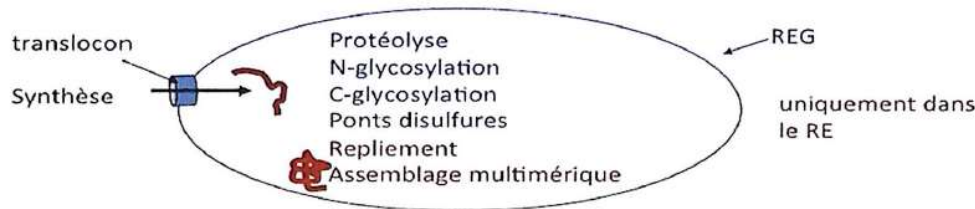


Les membranes vésiculaires ainsi que les membranes des différents compartiments ont toutes des constitutions différentes. Un autre **niveau de vectorisation** est la **composition des membranes** et notamment en **phosphoinositides (PI)**.

C- Maturation des protéines

1. Modifications post-traductionnelles dans le REG

Pendant le transport des protéines à travers le SEM, elles vont petit à petit mûrir dans les différents compartiments.



Dans le **REG**, les protéines peuvent subir des modifications :

- ▲ **Spécifiques** : formation de **ponts disulfures**, **repliement**, **assemblage multimérique**
- ▲ **Non spécifiques** : accrochage de **sucres** (N-glycosylation ou O-glycosylation), **protéolyse**

Quelquefois, les modifications protéiques dans le REG peuvent se faire mal, et donc on a des systèmes pour éviter les mauvaises maturations protéiques.

2. Le système UPR

Le système UPR (*Unfolded Protein Response*) est un système qui permet de **contrôler le bon repliement des protéines dans le REG**.

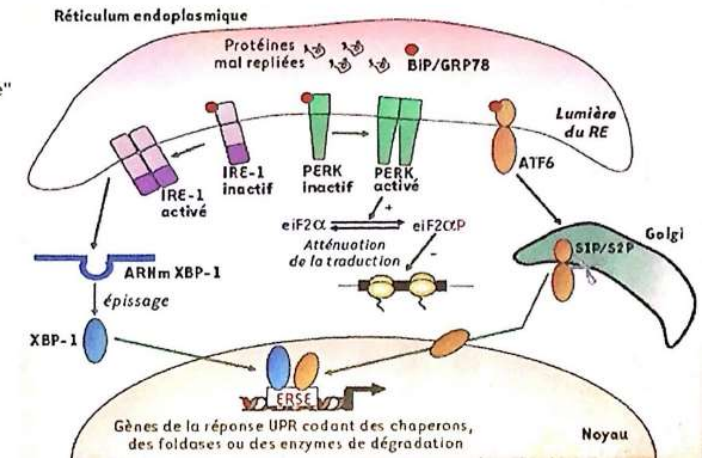
- Quand le repliement des protéines dans le REG est inhibé ou se fait mal, la cellule déclenche l'UPR ("Unfolded Protein Response") :
- Diminution de la synthèse protéique
 - augmentation de la synthèse des protéines "chaperones"
 - dégradation des protéines mal repliées (ERAD : ER-association protein degradation)

Les 3 voies de l'UPR

2 voies traductionnelles :
PERK ("PKR-related Endoplasmic Reticulum Kinase"
 IRE-1 ("Inositol Requiring enzyme 1")

1 voie transcriptionnelle:
ATF6 ("Activating Transcription Factor 6")

REPLACER LA LAMPE



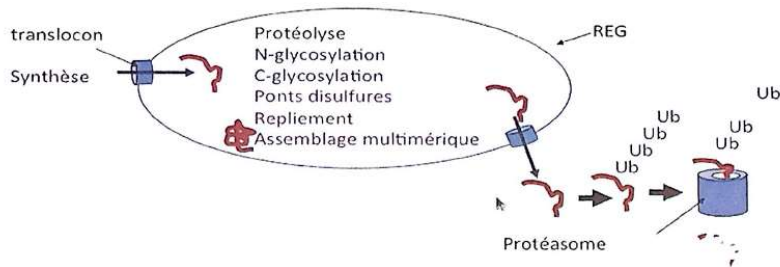
Ce schéma (du diapo du prof) fait un peu peur mais il n'y a en fait pas énormément de choses à vraiment savoir dessus au concours.

Les protéines mal repliées vont être détectées par des protéines comme par exemple **BIP/GRP78**, qui vont alors induire plusieurs réponses :

- ▲ L'épissage puis la traduction de l'ARNm de **XBP-1**, qui va alors aller dans le noyau pour entraîner la **dégradation de la protéine mal repliée** ainsi que la **synthèse de protéines chaperonnes** qui permettent le bon repliement des protéines.
- ▲ L'**activation de PERK** qui va alors **diminuer la traduction** de la protéine mal repliée car une traduction trop rapide peut entraîner un mauvais repliement de la protéine.

3. ERAD

Sous l'action du système UPR, les protéines mal repliées peuvent ensuite être dégradées par le système **ERAD**. Elle va alors **sortir du compartiment dans lequel elle se trouve par un translocon**, puis elle va subir une modification post-traductionnelle, principalement une **poly-ubiquitination**, qui est un signal pour envoyer la protéine se faire dégrader par le **protéasome**.



La **poly-ubiquitination** fait intervenir **trois enzymes** : **E1** (codée par un seul gène), **E2** et **E3** (codée par plus de 300 gènes) :

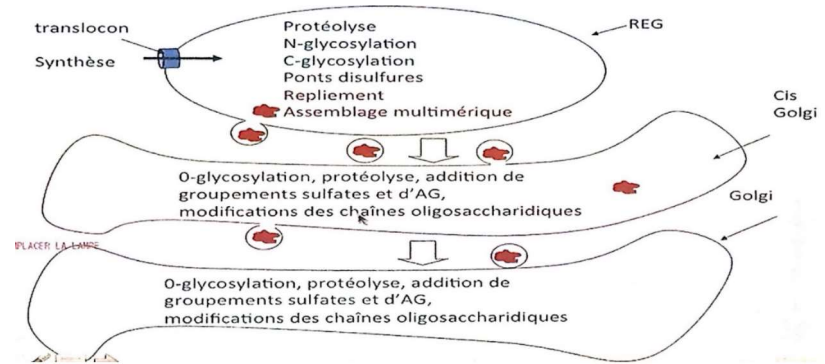
- ▲ **E1 active l'ubiquitine en lui associant un ATP.**
- ▲ Puis l'ubiquitine est **transférée vers E2.**
- ▲ **E2 avec E3 transfère l'ubiquitine activée sur la protéine à dégrader.**

⚠ La **poly-ubiquitination** (> 4 ubiquitines) est à différencier de la **mono-ubiquitination** (≤ 4 ubiquitines) qui elle permet de rassembler des protéines et pas de les dégrader.

La dégradation par le protéasome est l'un des systèmes de dégradation des protéines mais il y en a d'autres :

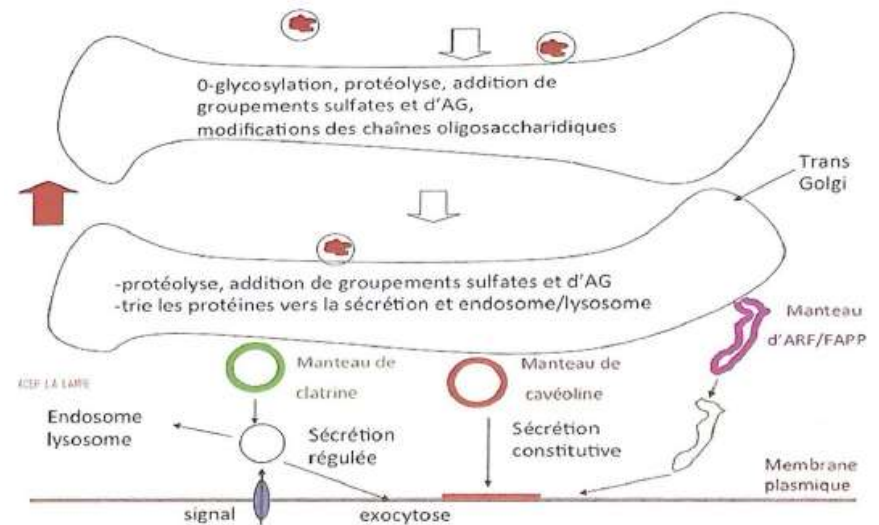
- ▲ Dégradation par des **protéases digestives** (trypsine, pepsine, chymotrypsine...) qui est **peu spécifique**.
- ▲ Dégradation par le **protéasome, spécifique**.
- ▲ Dégradation par les **lysosomes, non spécifique**.
- ▲ Protéines spécialisées dans l'apoptose (caspase), **spécifique**.

4. Modifications post-traductionnelles dans le cis-golgi



Dans le **cis-golgi** on retrouve des réactions comme des **glycosylation** ou des **protéolyses** (comme dans le REG), mais aussi des ajouts de **sulfate** et d'**AG**, ou encore des modifications des chaînes d'oligosaccharides. On retrouve encore à ce niveau des contrôles qualité, et si la cellule détecte un problème dans la protéine elle peut la ramener au compartiment précédent pour lui donner une seconde chance d'être maturée correctement.

5. Modifications post-traductionnelles dans le trans-golgi



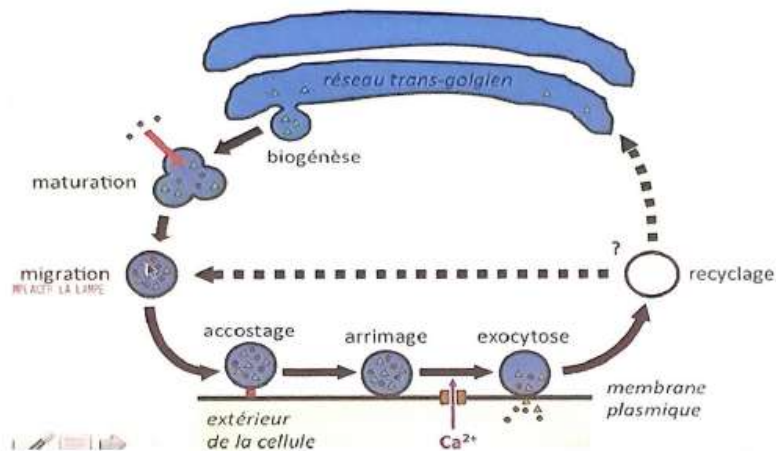
Le **trans-golgi** permet de poursuivre la maturation des protéines (protéolyse, addition de sulfate ou d'AG), mais agit surtout comme **carrefour** qui permet de **trier les protéines** vers la **sécrétion** ou encore vers les **endosomes, lysosomes**... Le **trans-golgi** a la particularité d'avoir un **pH plus acide que le cis-golgi**, ce qui fait que son pH se rapproche de celui des **endosomes**. De plus, le cis-golgi contient des **phosphatases acides** comme les endosomes. Il y a donc des **similarités** entre le **trans-golgi** et les **endosomes**.

D- Exocytose

Après le trans-golgi, les protéines sont face à un carrefour. Si les protéines sont destinées à la sécrétion, plusieurs voies s'offrent à elles :

- ▲ La **sécrétion constitutive**, avec formation d'un **manteau de cavéoline** autour de la vésicule. Cela se **produit tout le temps**, et ce n'est **pas une sécrétion spécifique**.
- ▲ La **sécrétion régulée** qui se fait uniquement si un **stimulus** le demande.
- ▲ Une troisième voie qui n'est **pas vésiculaire**, et qui fait intervenir le **manteau ARF/FAPP**, qui est une sorte de tubule.

1. Sécrétion régulée

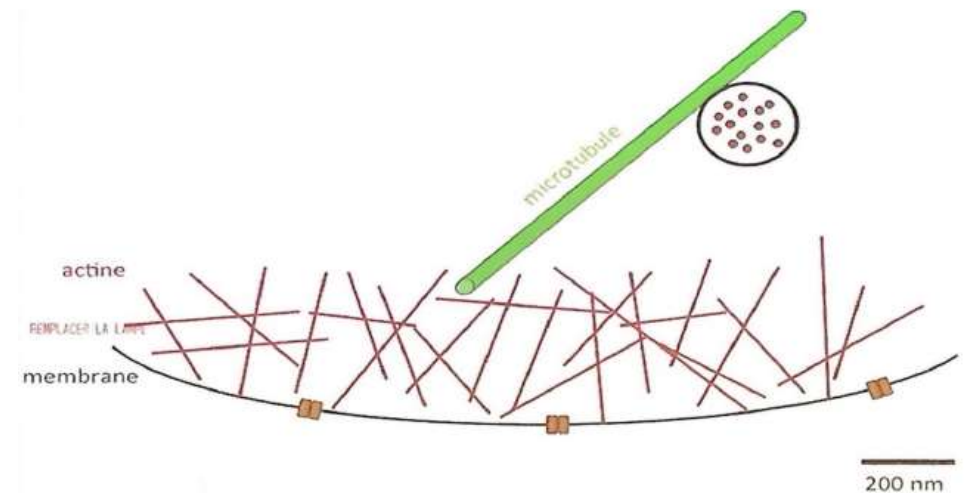


Dans la sécrétion régulée, on a tout ce qu'on a vu précédemment, avec les molécules V et T-SNARE, l'attente d'un signal pour provoquer l'exocytose... En présence de **calcium**, la molécule est libérée et la vésicule est recyclée.

La protéine peut continuer à maturer dans la vésicule (exemple de l'insuline qui est sous forme de pro-insuline au niveau du trans-golgi mais qui devient de l'insuline dans les vésicules).

2. Le transport vers la membrane

Les **microtubules** vont servir de rails pour le **transport vésiculaire**. Avant d'arriver à la membrane cellulaire, la vésicule va devoir traverser le **réseau sous-cortical d'actine**. On a donc un **autre niveau de vectorisation**, car la vésicule va devoir attendre qu'il y ait une **solubilisation et une destruction locale du réseau d'actine** pour qu'il y ait **exocytose**, c'est un phénomène **régulé**.



L'**endocytose** est une invagination de la membrane plasmique qui permet de capturer des constituants extracellulaires. L'**endocytose** est la **principale voie** qui permet à la cellule d'absorber les composés extérieurs et de s'alimenter.

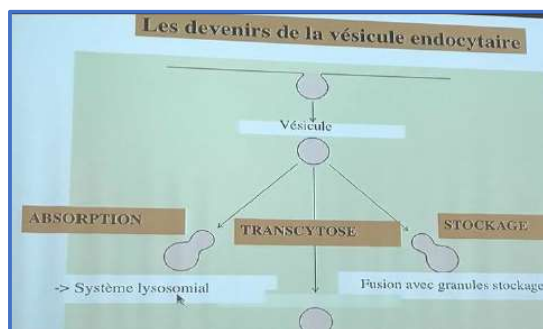
! L'**endocytose** est **interrompue pendant la mitose**.

Il existe **trois grandes voies d'endocytose** :

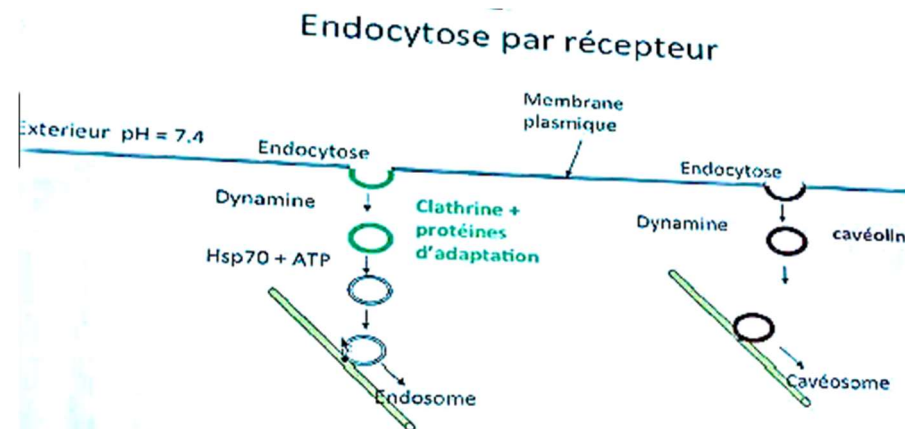
- ▲ **La pinocytose/micropinocytose** : se fait avec des **petites vésicules, sans récepteur** (donc très **peu spécifique**) et sert principalement à absorber des très petites substances ou à **recycler les constituants membranaires**.
- ▲ **L'endocytose par récepteur interposé** : grâce à un mécanisme de **ligand-récepteur très spécifique**.
- ▲ **La phagocytose** : qui sert à absorber des gros constituants comme des **bactéries, des corps étrangers** ou des **cellules**.

Une fois dans la cellule, les vésicules ont plusieurs devenir :

- ▲ **Absorption** : la vésicule rejoint les lysosomes et son contenu est digéré.
- ▲ **Stockage** : la vésicule **fusionne avec des vésicules de stockage** et son contenu est gardé.
- ▲ **Transcytose** : la vésicule traverse la cellule et refait une exocytose de l'autre côté.



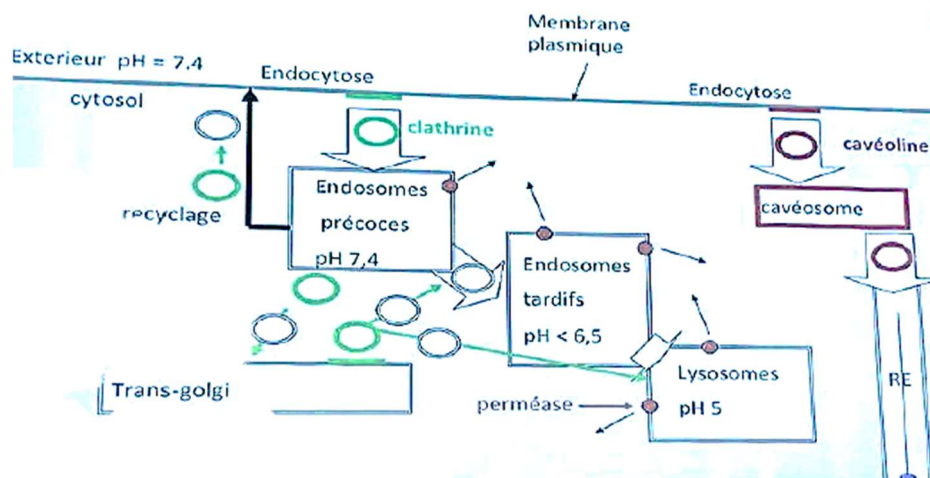
1. L'endocytose par récepteur interposé



C'est un mécanisme **sélectif**. On en distingue deux types, en fonction du manteau protéique de la vésicule produite :

- ▲ **Manteau de clathrine** : la formation du manteau apporte l'énergie pour former la vésicule, et ensuite la vésicule se détache de la membrane grâce à l'**hydrolyse de GTP par une protéine G monomérique, la dynamine**. Ensuite, le manteau est retiré par des protéines **HSP**, comme l'**HSP70**, en hydrolysant de l'**ATP**. La vésicule nue va ensuite être redirigée vers les microtubules, qui vont emmener la vésicule jusqu'aux **endosomes**.
- ▲ **Manteau de cavéoline** : la vésicule est entourée d'un manteau de **cavéoline**, n'a pas besoin d'énergie pour se détacher et le manteau n'a **pas besoin d'être retiré**. On retrouve ce phénomène par exemple au niveau des **radeaux lipidiques**. Le compartiment cible n'est pas l'endosome, mais un compartiment distinct : le **cavéosome**. Après le cavéosome, les constituants peuvent sortir pour accéder au cytosol, ou alors retourner au **RE** et retourner dans la **voie endomembranaire** (RE, golgi...).

Devenir des vésicules : endosomes et cavéosomes



L'**endosome** est un compartiment membranaire assez **hétérogène** car on va avoir différents types d'endosomes : l'**endosome précoce** et le **tardif**, qui amènent jusqu'au **lysosome** pour la nutrition de la cellule. L'endosome est une zone **intermédiaire**, un croisement entre le transport **antérograde** qui arrive du **trans-golgi** et le transport **rétrograde** qui démarre du milieu extracellulaire. C'est vraiment un carrefour entre membrane plasmique, Golgi et lysosome.

Il y a une **hétérogénéité** au niveau des **fonctions** réalisées mais aussi en termes de **pH**. On a un **abaissement progressif des pH** : dans le précoce on est à un pH correspondant à celui de l'extérieur (7,4), puis il s'acidifie dans le tardif (6,5) pour finir encore plus acide dans le lysosome (5).

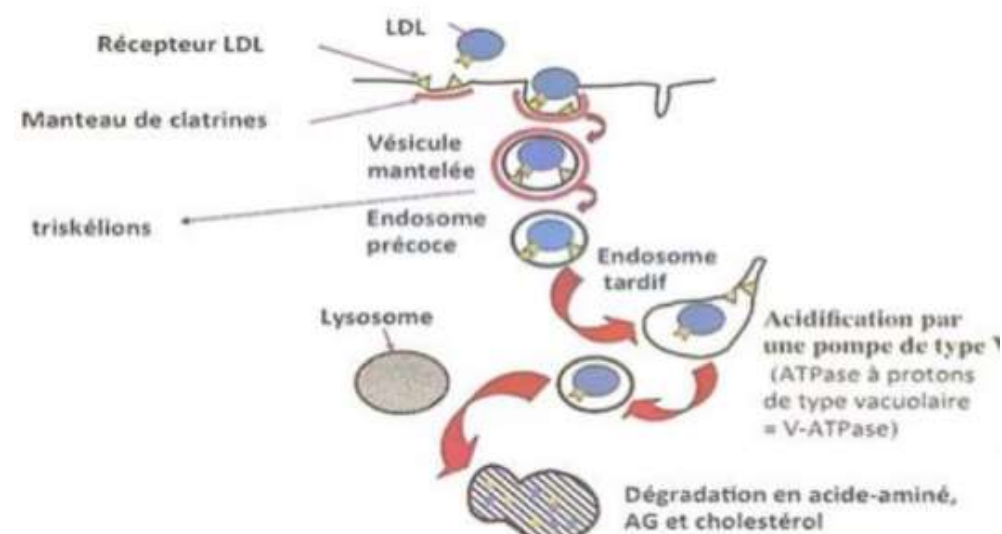
Dans le cas des **cavéosomes**, c'est une sous-classe des endosomes, la destinée est différente et les cavéosomes restent intermédiaires mais avec le **RE** (et pas le lysosome), donc c'est une façon pour la cellule de faire passer directement du matériel **du milieu extra-cellulaire vers le réticulum**.

Exemple du transport du cholestérol :

Le cholestérol est transporté dans le sang par le biais des **LDL**. Les LDL sont des **lipoprotéines** composées d'une partie **protéique**, l'**apo-protéine apoB**, et d'une partie lipidique qui contient le **cholestérol**.

Pour internaliser le cholestérol, les cellules possèdent un **récepteur aux LDL** et, lorsqu'une LDL d'y fixe, il y a alors **endocytose de la LDL**, et la vésicule formée sera entourée d'un **manteau de clathrine**.

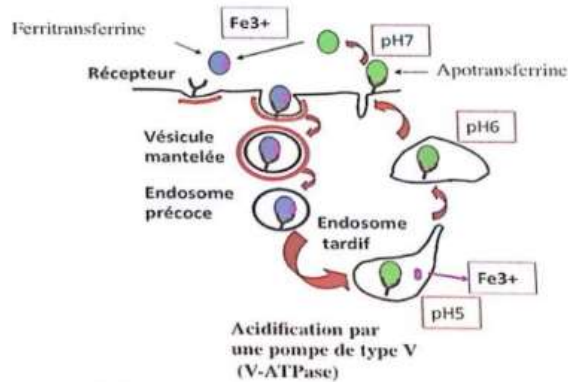
Après retrait du manteau protéique, il y a une fusion à un endosome précoce, qui deviendra alors un **endosome tardif** (il y a donc une **diminution du pH**). Cette acidification du milieu va provoquer un **détachement de la LDL et du récepteur** : la LDL va se faire digérer par les lysosomes tandis que le récepteur sera **recyclé vers la membrane plasmique**.



Si l'endocytose des LDL venait à se faire mal, il y aurait alors une accumulation de LDL dans le milieu extracellulaire, ce qui provoquerait une hypercholestérolémie.

Exemple du transport du fer :

Le **fer** est transporté par une **protéine** : la **transferrine**. On parle d'**apotransferrine** lorsque la transferrine est **libre**, et de **ferritransferrine** lorsqu'elle est **liée à un fer**.

Le cycle transferrine

Lorsque la **ferritransferrine** s'arrime à son **récepteur**, il y a une **endocytose**. Ensuite, la vésicule rejoint un **endosome précoce** qui s'**acidifie** et devient un **endosome tardif**. L'**acidification** provoque un **détachement du fer de la transferrine**.

Le fer va alors sortir de l'endosome, tandis que le récepteur lié à l'apotransferrine

être exocyté. De retour en extracellulaire, le pH neutre va provoquer un **détachement du récepteur et de l'apotransferrine** : ainsi, le **récepteur et la transferrine** sont recyclés.

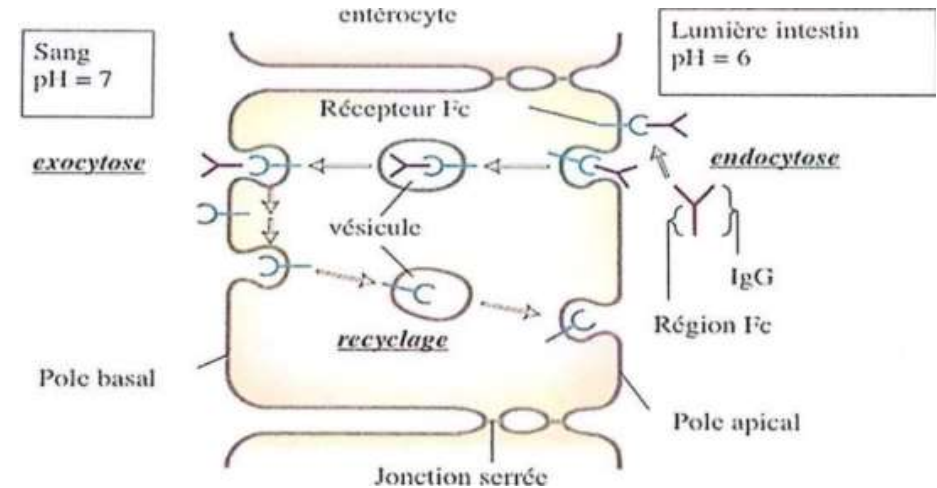
2. La phagocytose

La **phagocytose** permet l'ingestion de **particules de grande taille** : c'est un mécanisme de **nettoyage** et de **défense** de l'organisme. Chez les vertébrés, elle concerne surtout les **macrophages**, les **polynucléaires neutrophiles**, ainsi que les **éosinophiles**.

Dans la phagocytose, des **récepteurs spécifiques** vont entraîner une **déformation de la membrane cellulaire** (pseudopodes). Il va y avoir une invagination de membrane qui va former un **phagosome**. Ce **phagosome** va ensuite interagir avec le système lysosomal pour digérer la particule phagocytée.

3. La transcytose

La **transcytose** est l'un des devenir d'une vésicule endocytée. C'est un transport **orienté** de molécules d'un côté à l'autre de la cellule. Elle est utile notamment pour faire passer des anticorps du sang vers le lait maternel dans les glandes mammaires.

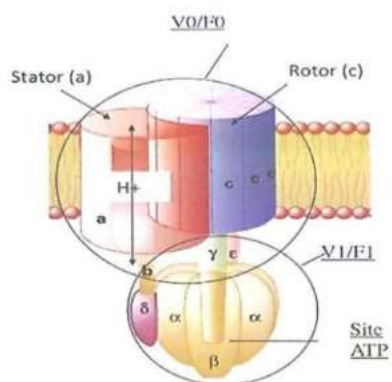


III- LES ORGANITES CELLULAIRES

A- Les Pompes à Protons

Les **pompes à protons** sont des pompes qui permettent le **transport de protons** à travers une membrane. *(oui c'est plutôt évident)*

Les V/F-ATPases : structure et fonctionnement comme turbine moléculaire



On en retrouve deux types, les **V-ATPases** et les **F-ATPases**. Ces deux types ont une structure commune avec :

▲ La **sous-unité V0** : elle est **transmembranaire**, et est composée d'un **rotor** et d'un **stator**. C'est elle qui permettra le passage du proton.

▲ La **sous-unité V1** : elle est **extramembranaire** et comporte de la **tige γ**, ainsi que des **sous-unités α** et **β**.

1. Les V-ATPases

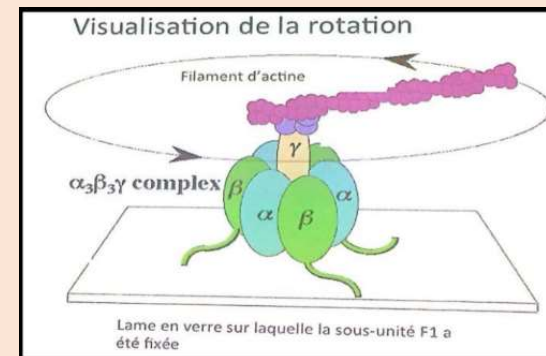
Elles permettent de **créer/entretenir un gradient de concentration en protons**, elles permettent donc d'**acidifier un milieu**. On les retrouve dans la membrane des **lysosomes**, mais aussi au niveau de l'**estomac** par exemple. Dans cette pompe, la **sous-unité V1** apporte de l'énergie en **consommant de l'ATP**. Cela va permettre de faire **tourner la tige gamma**. Cette tige gamma va **entraîner la rotation du rotor**, ce qui ensuite permet de **faire passer le proton**.

2. Les F-ATPases

Les **F-ATPases** permettent de **créer de l'énergie**. Elles utilisent un **gradient de concentration** pour **synthétiser de l'ATP**. On les retrouve au niveau de la **mitochondrie** uniquement (on ne retrouve **PAS de V-ATPases dans la mitochondrie**). Ce qui se passe dans ce cas c'est qu'un gradient de concentration en proton est créé par la CRM. Les protons auront donc tendance à vouloir "sortir" de

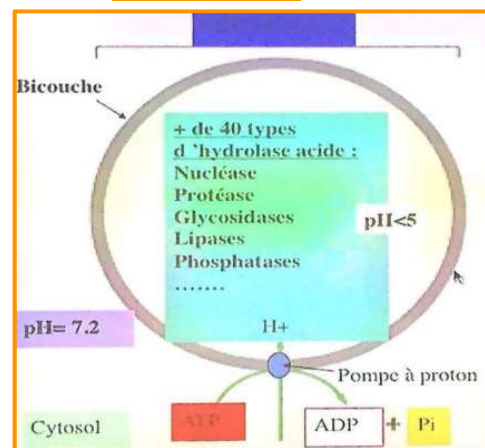
la mitochondrie. Ils vont donc passer par **V0**, ce qui va faire **tourner le rotor**. La **rotation du rotor entraîne alors une rotation de la tige gamma** et donc de **V1**, et l'énergie de cette rotation permet la **synthèse d'ATP**.

Anecdote : Il est possible de mettre en évidence la rotation des pompes à protons en y accrochant une actine fluorescente, et en regardant en time-lapse.



B- Les Lysosomes

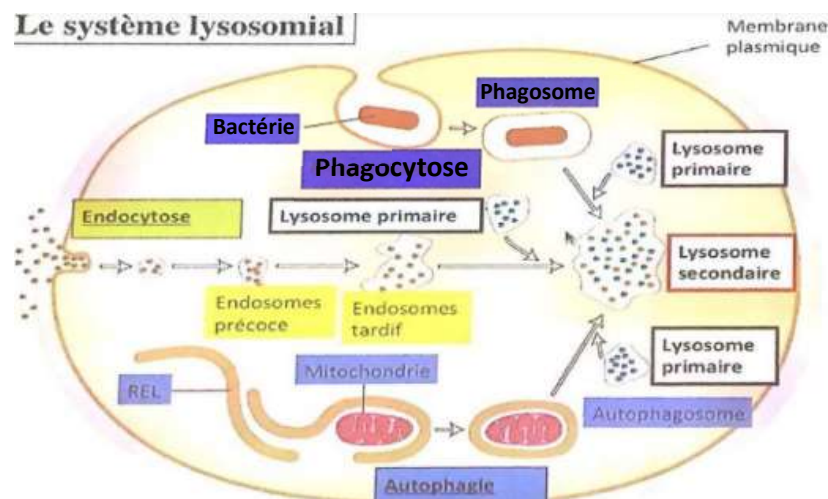
1. Généralités



Les **lysosomes** sont le **principal site de digestion intracellulaire**. On y retrouve des **hydrolases acides** (nucléases, protéases...) C'est un compartiment au **pH très bas**, ses **enzymes sont donc faites pour agir en milieu acide**. On retrouve dans leur membrane des **V-ATPases**, des **perméases**...

2. L'autophagie

Le **lysosome** est l'organisme qui permet l'**autophagie**. L'**autophagie** est un mécanisme de **recyclage des constituants cellulaires**. Pour l'autophagie, une partie de REL va venir **entourer le compartiment à recycler**, pour former un **autophagosome** (qui va donc avoir une double membrane), et cet **autophagosome** va rejoindre les **lysosomes**. C'est un mécanisme d'**auto-renouvellement**.



Lorsque cette autophagie fonctionne mal, elle peut être à l'origine d'un vieillissement, ainsi que de problèmes cellulaires et de pathologies.

C- La mitochondrie

1. Généralités



Les **mitochondries** ne font pas partie du SEM.

Ce sont les **centrales énergétiques de la cellule**, et sont aussi impliquées dans la **mort cellulaire** (voir cours sur l'*apoptose*).

Leur membrane est composée d'une **membrane externe** et d'une **membrane interne**.

2. La membrane externe

La **membrane externe** est **perméable à beaucoup de molécules** grâce à la présence de protéines de transport moléculaire qui s'appellent les **porines**. Il va faire passer les anions, les cations, les AG, les métabolites comme les pyruvates...

3. La membrane interne

La **membrane interne** est beaucoup **moins perméable** et se replie pour former de nombreuses **crêtes mitochondriales** ayant pour fonction d'augmenter sa surface. C'est sur cette grande surface de la membrane interne que va se réaliser une étape-clé du processus métabolique énergétique de la **chaîne respiratoire mitochondriale**. C'est au niveau de cette **membrane interne** que l'on retrouve les **F-ATPases**. On retrouve aussi au niveau de cette membrane des **translocases** qui permettent l'import de protéines dans la mitochondrie.

4. L'espace matriciel

Dans l'espace matriciel on a un mélange très concentré de **métabolismes**, on y retrouve de nombreuses chaînes métaboliques, notamment le **cycle de Krebs**. On trouve aussi de l'**ADN circulaire**.

Cet **ADN mitochondrial** code pour des protéines mitochondriales, mais la majeure partie des protéines mitochondriales provient de l'**ADN nucléaire**. L'**ADN mitochondrial** se réplique **indépendamment du cycle cellulaire**, ce qui fait que dans les cellules qui consomment beaucoup d'énergie, il y a une forte répllication de l'ADN mitochondrial. Les cellules consommatrices d'ATP (par exemple les cellules musculaires) seront d'ailleurs les premières touchées par les **pathologies mitochondriales**.

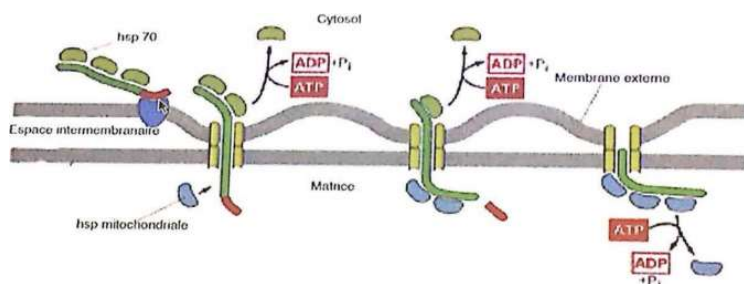
5. L'adressage des protéines à la mitochondrie

Attention, on parle ici des protéines mitochondriales d'origine nucléaire.

⚠ Adressage d'une protéine à la mitochondrie

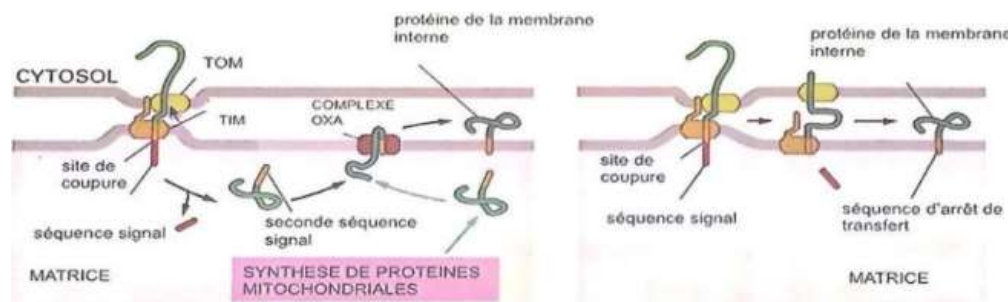
Lorsque l'**ARNm** est traduit dans le **cytosol**, il y a apparition d'un **peptide-signal** qui dirige la protéine vers la **mitochondrie**. Ce peptide-signal se situe en **N-ter** (il sera clivé par la suite).

▲ **Transport des protéines vers la matrice mitochondriale**



La protéine va être prise en charge par la protéine chaperonne **HSP70**, ce qui va permettre à la protéine de **rester dépliée** (une protéine pliée ne passerait pas les translocases mitochondriales). La protéine va ensuite arriver au niveau de la membrane externe. Il y aura un **rapprochement des deux membranes** afin de faire passer la protéine **à travers les deux membranes d'un coup**. Pour traverser le canal, **HSP70** doit se **détacher de la protéine**, et pour cela il doit y avoir **hydrolyse d'un ATP**. Une fois arrivée dans la mitochondrie, la protéine est à nouveau prise en charge par une **HSP mitochondriale**, et le **peptide-signal est clivé**. Le processus se termine par une **autre consommation d'ATP** pour **libérer les HSP mitochondriales**, ce qui permet à la protéine de se **replier** dans la matrice.

▲ **Transfert des protéines vers la MIM ou l'EIM**



TOM = translocase of outer membrane
TIM = translocase of inner membrane

Certaines protéines vont nécessiter d'être dans la **membrane interne mitochondriale (MIM)** ou dans l'**espace intermembranaire (EIM)** donc là les systèmes de **translocation** de ces protéines vont impliquer des complexes différents et donc des peptide-sigaux différents.

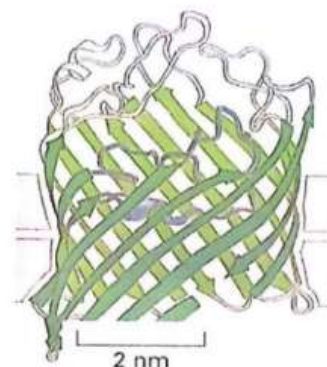
La translocase de la **membrane externe** s'appelle **TOM** (Translocase of Outer Membrane) et celle de la **membrane interne** s'appelle **TIM** (Translocase of Inner Membrane).

Lorsque la protéine passe à travers TOM et TIM, le premier peptide signal sera clivé, et va laisser apparaître un **second peptide-signal** qui va alors soit **arrêter la translocation à travers TIM** (ce qui bloque la protéine dans la MIM), soit diriger la protéine vers le **complexe OXA**. Le **complexe OXA** permet de faire passer la protéine depuis l'espace matriciel vers l'EIM. Cela va permettre soit la **sortie de la protéine vers l'EIM**, ou alors la **bloquer dans la MIM**. *Le complexe OXA permet aussi notamment de diriger les protéines issues du génome mitochondriaux vers l'EIM ou la MIM.*

6. Les porines

ATP, ADP, phosphate, acides gras, pyruvate,...

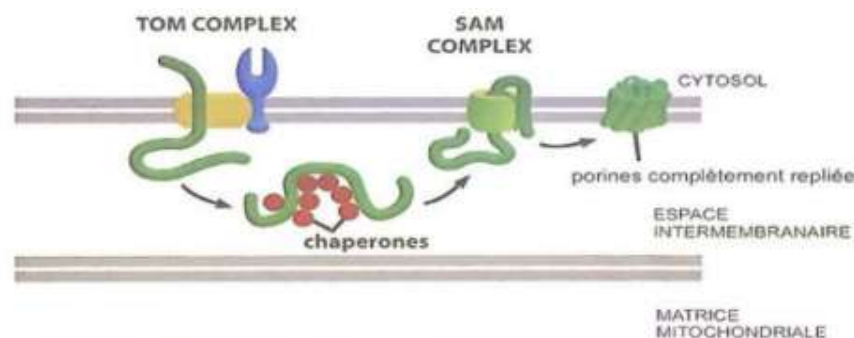
La **membrane externe mitochondriale** contient de nombreuses **porines**.



Les **porines** sont des **protéines riches en feuillets β**, qui leur donnent une forme de **tonneau**. Elles permettent la **diffusion passive de molécules à travers la MEM**.

Certaines porines mitochondriales sont aussi appelées **VDAC** (voltage-dépendant anion channel) et sont très importantes parce que leur perméabilité est sensible au **potentiel de membrane**. Ça veut dire qu'on peut **ouvrir ces porines** par des **déplacements de protéines à l'intérieur de la mitochondrie** et ça va être un facteur déclenchant de la **mort cellulaire** (voir cours sur l'apoptose).

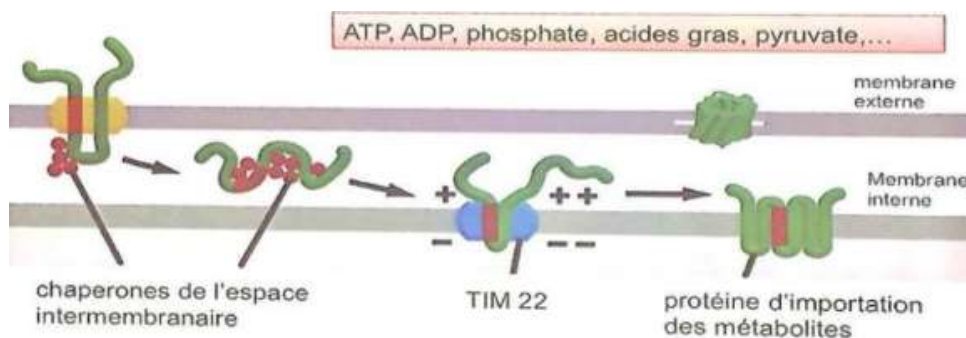
▲ Synthèse des porines



TOM = translocase outer membrane
SAM = Sorting and Assembly Machinery

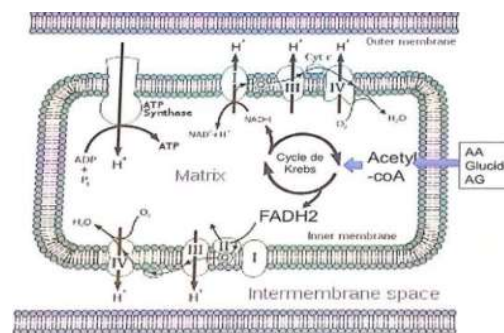
Les porines vont passer par **TOM** mais vont être **prises en charge par des protéines chaperonnes dans l'EIM**. Elles vont ensuite se diriger vers le **complexe SAM**, qui va alors les **intégrer et les replier au sein de la MEM** où elles prennent leur **conformation en tonneau**.

7. Synthèse des transporteurs de métabolites de la MIM



Certains **transporteurs de métabolites de la MIM** ont **plusieurs domaines transmembranaires**, et ont une synthèse particulière. Ces transporteurs sont **importés dans l'EIM** par **TOM**, puis sont pris en charge par des **protéines chaperonnes**. Ils se dirigent ensuite vers **TIM22**, qui va les **incorporer à la MIM**.

8. Fabrication de l'énergie



Au sein de **l'espace matriciel mitochondrial**, les différentes voies métaboliques (cycle de Krebs, CRM...) vont permettre **d'enrichir le milieu en protons**. Cet enrichissement va être à l'origine d'un **gradient de concentration** entre l'espace matriciel et l'EIM, ce qui va permettre la **synthèse d'ATP** par les **F-ATPases**.

Vous voyez tout ça en détails en bioch 😊

9. Le génome mitochondrial

La majorité des protéines mitochondriales sont synthétisées par le **génome** mais certaines sont synthétisées par l'**ADN mitochondrial**. Il y a un grand nombre de maladies génétiques rares liées à un **dysfonctionnement mitochondrial**. Les signes sont surtout **neurologiques** et **musculaires** en premier lieu, car il y a beaucoup de mitochondries dans les cellules musculaires et les neurones (comme des myopathies ou des maladies neurodégénératives).



Les mitochondries forment des assemblages variés et sont **dynamiques**. Elles peuvent **varier relativement rapidement de forme**. En 20 minutes, elles peuvent changer une dizaine de fois de forme globale. Les mitochondries sont aussi capables de croître, se **séparer par fission**, mais aussi **refusionner pour former des réseaux**.

Il faut se souvenir que les mitochondries n'ont pas qu'une fonction énergétique, elles interviennent également dans :

- ▲ Le métabolisme lipidique
- ▲ L'apoptose
- ▲ Le vieillissement

D- Les peroxysomes

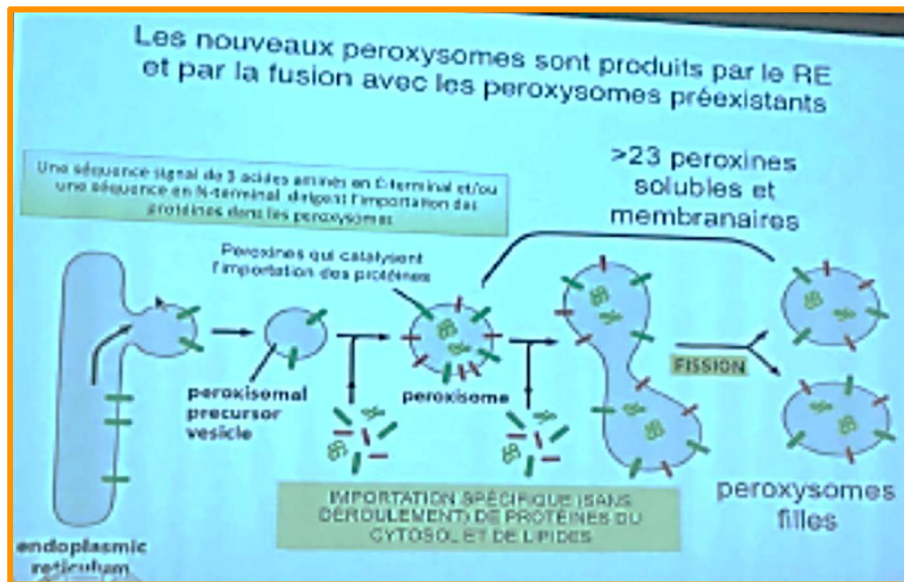
Comme les mitochondries, les **peroxysomes** sont des organites cellulaires qui ne font **pas partie du SEM**. Cependant, contrairement à la mitochondrie, ils n'ont **qu'une seule membrane** et ne possèdent **pas leur propre génome**.

Ils ont plusieurs fonctions :

- ▲ Les réactions d'**oxydation** avec l' O_2 et l' H_2O_2 , grâce à la **catalase** et à la **peroxydase**.
- ▲ Métabolisme des lipides avec la **β -oxydation**.
- ▲ Synthèse des **plasmalogènes** (analogues des PLP ou des sphingolipides qui composent en partie la membrane des peroxysomes).

Ils **importent leurs protéines et les lipides depuis le cytosol**.

Les peroxysomes peuvent être synthétisés à partir d'un **bourgeonnement depuis le RE**, puis un **import de protéines du peroxysome**, mais ils sont aussi capables de **s'auto-reproduire par croissance suivie de fission**.



Vu qu'il me reste un peu de place, place aux dédicaces (y'a au moins 3 figures de style dans cette phrase) :

D'abord dédi aux co-tuts, Claudia et Medo je vous aime <3

Dédi aux p1s que je connais, je vous fais des bisous.

Dédi particulière à Paulo le roux

Dédi à Salomé aussi

Dédi à Soraya en marche arrière tu coco

Dédi à tous les tuteurs (fleeemme de vous marquer tous mdr)

Dédi à Léo, Jerem et Marielle les best

Dédi à toi qui a lu ma fiche jusqu'au bout j'espère qu'elle t'a plu

Dédi à Kas et Hugo la mifa

Dédi à Lucas et Joy qui m'ont jugé sur le temps que j'ai mis à faire cette fiche (le temps est écrit en bas de la page et c'est beaucoup)

Dédi à tous ceux qui éprouvent un amour secret pour Taylor Swift

Dédi à la team de Valrose

Dédi à la team du Co-Learning

Je tiens à dire qu'il m'a fallu pas moins de 72 heures d'édition de texte pour faire cette fiche (oui c'est beaucoup donc voilà j'espère qu'elle est bien).