

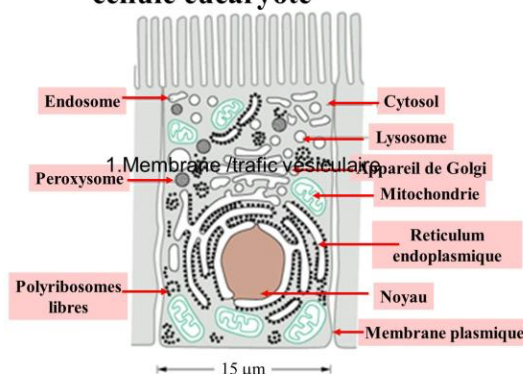
# LES COMPARTIMENTS DE LA CELLULE EUCARYOTE

Coucou mes ptits macareux, on se retrouve aujourd'hui pour les compartiments cellulaires ! youpi. C'est un cours assez dense même si j'ai essayé de le rendre plus potable. Hésitez surtout pas à le couper en deux dans vos révisions ( la partie bioch et le reste). En tout cas, j'espère qu'elle vous plaira et j'attends vos retours avec impatience. Que du love, kaaris'tone

## I- STRUCTURE ET BIOSYNTHESE

### A- Rappels des compartiments membranaires

#### Les compartiments membranaires de la cellule eucaryote



Le noyau tout comme la **cellule** est délimité par une double membrane **lipidique**. Pour le noyau cette membrane prend le nom de **membrane nucléaire** (#logik). La membrane nucléaire « se prolonge » ensuite par le réticulum endoplasmique, lui-même prolongé par l'appareil de golgi, puis les endosomes, les lysosomes etc.

Ce que l'on appelle cytoplasme c'est le **cytosol** ainsi que les **compartiments membranaires** (les organites kwa) qui

composent notre cellule)

Ces systèmes communiquent entre eux, on va parler de système endomembranaire (SEM). Le SEM comprend :

- L'enveloppe nucléaire
- Les REG (lisse et granuleux)
- L'appareil de Golgi
- Les endosomes
- Les lysosomes

Il y a également des systèmes **distincts** qui sont les **peroxysomes** et les **mitochondries**

En Biocell', on considère que les lumières du SEM font partie du **milieu extracellulaire**. Ce qui signifie qu'une partie des composés venant de l'extérieur de la cellule (par endocytose et phagocytose notamment) se retrouvent dans la lumière du SEM. A l'inverse, certains des

composants synthétisés dans la lumière du SEM peuvent être sécrétés à l'extérieur de la cellule grâce au phénomène d'exocytose.

La composition de la bicouche :

LIPIDES	PROTEINES	GLUCIDES
30/50% du poids sec	50/70% du poids sec	5/10% du poids sec
98% des molécules	2% des molécules	Glycoprotéines, glycolipides

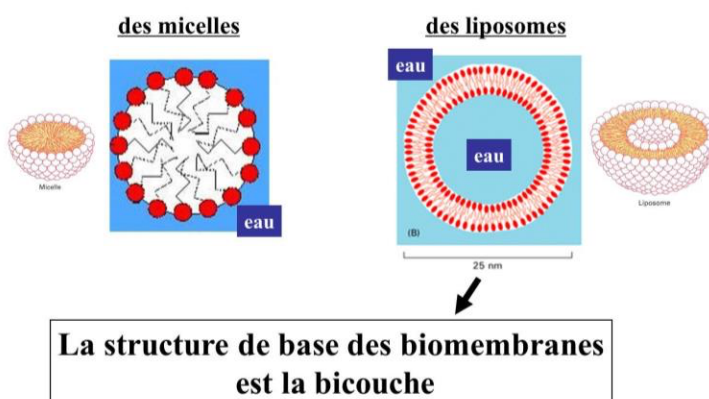
(Osef ce tableau, c'est juste un ordre d'idée)

La **majorité** des molécules sont des **lipides** mais elles ne représentent pas une grande partie du poids sec (sans eau) car ce sont des petites protéines

(On passe à la partie bioch, trop nul mais bon... on pardonne cet écart à Gigi et on fait un gros bisou à la team de bioch, Élo Lauretta, Adrien cœur sur vous pu\*\*\*\*)

## B-Structure et propriétés des lipides membranaires

### 1) Généralités



Les lipides de la membrane sont dits « **amphiphiles** ». En effet, ils sont constitués d'une **tête globulaire hydrophile** chargée négativement. Ainsi que d'une **longue queue apolaire hydrophobe** qui est non miscible dans l'eau.

Il y a 3 grandes « familles » de lipides membranaires :

- Les **phospholipides**
- Le **cholestérol**
- Les **glycolipides**

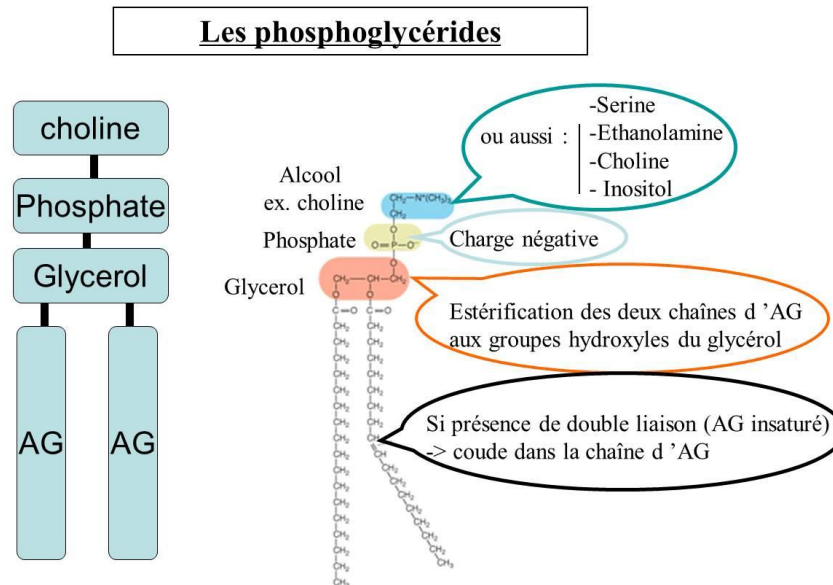
Grace à ce côté amphiphile, les lipides s'associent généralement entre eux pour former :

- Des **micelles** : têtes polaires en exté et la queue à l'intérieur
- Des **liposomes** (comme des vésicules) : Double couche lipidique qui est formée par les queues hydrophobes et les têtes hydrophile au contact de l'eau

Vous l'aurez donc compris, notre membrane est sous la forme de **liposomes** +++

### 2) Les phosphoglycérides (le sous-type de phospholipide qui nous intéresse ici)

La **tête polaire** contient une molécule de **glycérol**, un **trialcool** où deux groupements alcools peuvent être estérifiés par un **AG**, et le troisième groupement est estérifié par un **phosphate** rattaché par une liaison ester à un **groupement hydrophile** (sérine, éthanolamine, choline ou inositol).



La choline peut être remplacé par d'autre composant :

- La **sérine** : AA chargé positivement et – négativement  
→ Charge de la **phosphatidylsérine** : **négatif** (à cause du phosphate)
- L'**éthanolamine** : amino-alcool chargé positivement  
→ Charge de la **phosphatidyléthanolamine** : **neutre**
- La **choline** : amino-alcool chargé positivement  
→ Charge de la **phosphatidylcholine** : **neutre**
- L'**inositol** : sucre donc charge neutre  
→ Charge du **phosphatidylinositol** : **Négatif**  
→ Le **phosphatidylinositol** est un **constituant mineur** des membranes biologiques mais il joue un **rôle majeur** dans la **signalisation cellulaire** +++

(tableau récap)

	Sérine	Ethanolamine	Choline	Inositol
Charge du composant	<b>+</b> et <b>-</b>	<b>+</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
Charge du lipide (composant + phosphate)	<b>-</b>	Neutre	Neutre	<b>-</b>

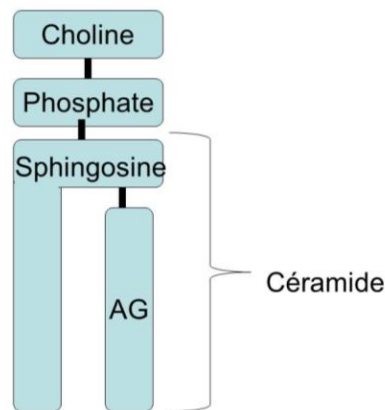
Pour les phospholipides, il y a une balance assez marquée entre une tête polaire avec un caractère hydrophile très marqué et un corps composé d'un ou plusieurs AG (16/20 chaînes) ce qui leur confère un caractère hydrophobe très puissant. Tout cela explique le caractère amphiphile des lipides membranaires

Les **AG** constituant ces molécules peuvent être **saturés ou insaturés**. Les **AG insaturés** ne possèdent **pas de double liaison**, ils sont solides à la température ambiante. La **membrane plasmique** contient plutôt des **AG saturés** et les **membranes du cytoplasme** (= membranes des organites) des **AG insaturés**.

Les phosphoglycérides sont une classe importante de molécules, ils font près de 35% des lipides des membranes plasmiques des hépatocytes.

La présence d'insaturations entraîne la présence de coudes dans la chaîne d'AG, les AG insaturés facilitent donc la fluidité des membranes.

### 3) Les sphingolipides



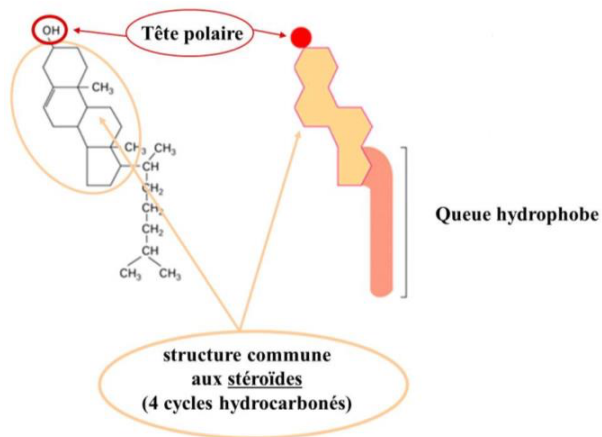
Les sphingophospholipides sont la deuxième plus grande catégorie des phospholipides (la 1ère étant les phosphoglycérides). Ils possèdent un squelette formé par la **sphingosine** (dérivé alcool avec une fonction alcool en position 3 et une double liaison en position 4 qui permet à la sphingosine de se couder dans la membrane).

De plus, la sphingosine possède une fonction OH (alcool) en position 1 (apprends ta biochimie si tu sais pas ce que ça veut dire) et une fonction amine en position 2. Cette fonction amine réagit avec un **AG** et la molécule que l'on obtient est nommée **céramide**.

(*Sphingosine + AG = céramide*). La céramide va pouvoir réagir avec d'autres molécules, notamment avec la phosphorylcholine, l'ensemble forme la **sphingomyéline** qui a un rôle important dans le tissu nerveux.

Les sphingolipides représentent 20% du poids des lipides de la membrane plasmique des hépatocytes.





Composition du cholestérol :

- **Un noyau polycyclique rigide**
- **Une queue hydrocarbonée**
- **Une petite tête hydrophile**

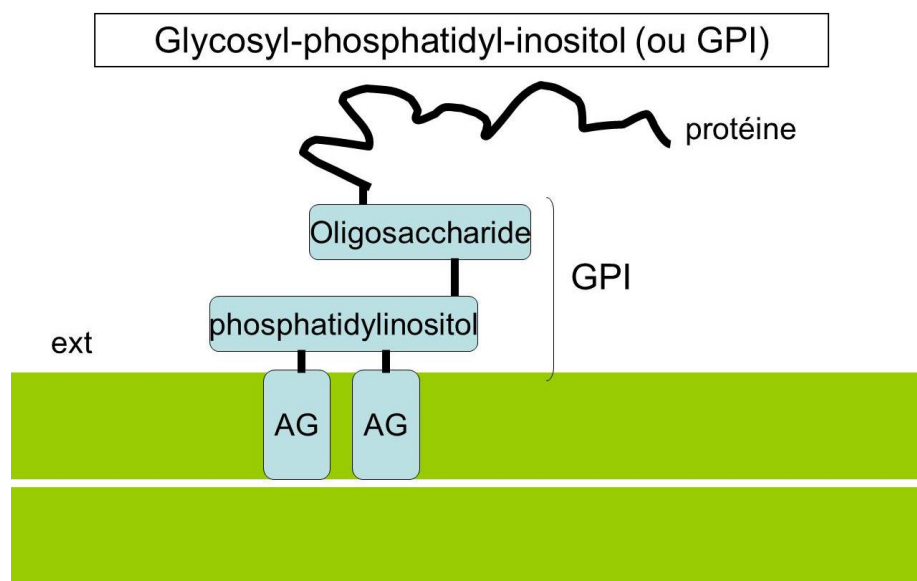
Fortement hydrophobe

Le caractère **amphiphile** du cholestérol n'est donc dû qu'à la petite tête hydrophile, donc super **réduit** en comparaison avec les autres lipides.

Malgré ça, le cholestérol est un composant important et abondant des membranes plasmiques (17% du poids sec des hépatocytes)

Il peut être utilisé comme un **marqueur des membranes plasmiques** lors des fractionnement cellulaires car il est très fortement présent dans les membranes des organelles (= organites). Il intervient dans la **fluidité mécanique** des membranes. Le cholestérol est trop hydrophobe pour former une bicouche à lui seul, il va donc s'insérer dans les molécules de la bicouche.

4) Les glycosyl-phosphatidylinositols (même moi, j'arrive pas à prononcer)



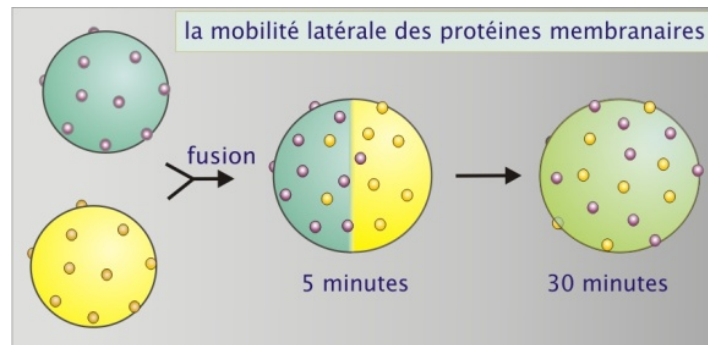
Formés d'un **phosphatidylinositol**, de **2 AG** couplés à un **oligosaccharide** (= sucre) lui-même associé à une **protéine**. Les glycosyl-phosphatidylinositols, sont considérées plus particulièrement « ancrées à protéines » ou encore « **ancree GPI** » +++ Ces ancrées GPI sont localisées sur la membrane plasmique sur le **feuillet externe**, elles permettent d'ancrer les protéines à la **surface des cellules** +++

Mobilité des lipides membranaires :

Les lipides ont la capacité de se déplacer. Ce phénomène est **très contrôlé** et résultent de leurs propriétés physico-chimiques. Nous allons détailler les différents types de mouvement :

- **La diffusion latérale :**

→ Très **rapide** : 1 micron/seconde à 37°C (ça peut paraître peu mais on est à l'échelle de la cellule je vous rappelle)  
(le prof développe pas de ouf cette partie mais ça reste important)



- **Le FlipFlop :**

Le **Flipflop** c'est une réaction de **passage d'une couche à l'autre** qui se font bcp plus **rarement**, ils sont **régulés** par des **enzymes** qui vont donc contrôler ce passage du lipide d'une couche à l'autre :

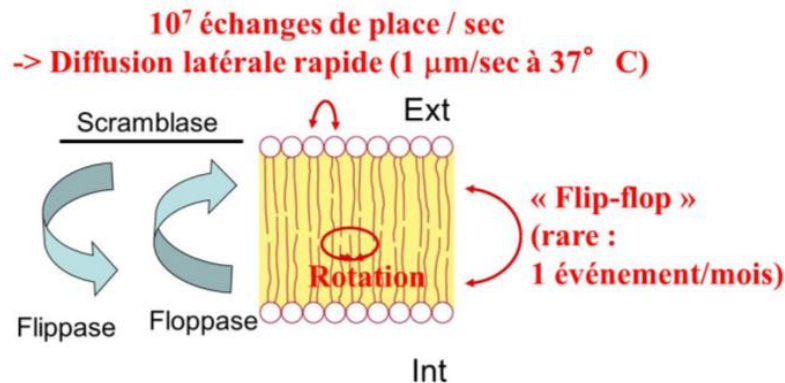
→ Les **floppases** permettent un Flipflop lent du feuillet cytosolique (= interne) vers le feuillet externe qui nécessite du calcium (**Ca<sup>2+</sup>**) et de l'**ATP**.

→ Les **flippases** assurent les transports en sens inverse, du feuillet externe vers le feuillet interne en utilisant aussi du **Ca<sup>2+</sup>** et de l'**ATP**.

- **La scramblase :**

La scramblase permet le transport des phospholipides des 2 feuillets ce qui permet un certain équilibre. Ce phénomène nécessite du **Ca<sup>2+</sup>** mais **pas d'ATP**. C'est donc un phénomène **passif**

## Mobilité des lipides membranaires



Ces mécanismes « causent » donc une asymétrie de composition au sein de la membrane. C'est l'action combinée des **3 types d'enzymes**, du **mode de synthèse des lipides** et des **propriétés physiques des membranes** qui vont conférer cette asymétrie. Cependant, on constate que majoritairement on a :

Coté extracell'	Coté intracell'
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phosphatidylcholine</li> <li>- Sphingomyeline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Phosphatidylethanolamine</li> <li>- Phosphatidylinositol</li> <li>- Phosphatidylsérine</li> </ul>

### 🧑 Fun Fact Biocellois 🧑

→ Le phosphatidylinositol peut avoir plusieurs rôles selon sa localisation. Soit il vient former les ancres GPI dans le feuillet externe de la bicouche lipidique. Soit, il peut être **clivé** par des phospholipases dans le **feuillet interne** et jouer le rôle de **second messenger** dans les voies de **signalisation**.

→ L'**asymétrie** de répartition de la **phosphatidylsérine** dans la bicouche va potentialiser celle-ci. On aura donc plus de charges négatives sur le feuillet interne = **augmentation du potentiel de la membrane**.

→ Dans les **plaquettes** (composé du sang), un **signal calcique** déclenche **l'externalisation de la phosphatidylsérine** (scramblase) ce qui est responsable de la **coagulation sanguine**

→ Le **Flipflop** de la **PS** a aussi un rôle et pas des moindres. Mais vous le savez puisque vous avez poncé ma fiche. Ce flipflop va permettre la **reconnaissance** des cellules

apoptotiques par les cellules **macrophages** de l'immunité et donc leurs éliminations par **phagocytose**.

C'est là qu'on voit que la Biocell' est la clef de voute de votre P1, elle vous permet de tout comprendre. Louée soit la Biocell'

#### Principaux rôles des lipides membranaires :

- Structure de base des membranes
- Déformabilité des cellules
- Transport membranaire
- Tri des protéines (Traffic vésiculaire)
- Transduction des signaux extracellulaires

Les **membranes biologiques** sont essentiellement composées de **lipides**. Cependant, elles contiennent des protéines spécifiques qui vont avoir un rôle pour les fonctions de celle-ci (échanges avec le milieu extracell, signalisation, etc)

On peut classer ces protéines membranaires :

- **Les protéines périphériques :** Elles sont **indirectement** en association avec la bicouche car elles sont en association avec des protéines elles-mêmes traversant la bicouche
- **Les protéines ancrées à des lipides :** Comme les GPI
- **Les protéines transmembranaires :** Ces protéines ont des fonctions diverses tels que :
  - L'activité enzymatique
  - Le transport (molécules, ions)
  - L'adhérence (cf cytosquelette)
  - Les récepteurs de molécules extracellulaires

Ce système d'ancrage existe aussi du côté **cytosolique**. Les **protéines** y sont **associées** à des **lipides**. Il peut y avoir des associations covalentes avec du **isoprényl** (farnésyl ou géranyl-géranyl) ou un **AG** (myristique ou palmitique)

Les ancrs GPI permettent l'**ancrage des glycoprotéines** uniquement sur le **feuillet externe** de la cellule. Elles confèrent une **mobilité rapide** à la surface, au moins 200 protéines humaines utilisent les ancrs GPI pour être localisées à la surface des cellules. Ce sont par exemple des glycoprotéines d'adhérence neuronale ou le prion normal.

Type d'ancrage	Acide gras accroché	Type d'accroche	Moyen d'accroche
<b>Isoprénylation</b>	Ajout d'un dérivé isoprène Ex : résidu farnésyl ou géranyl-géranyl	Ajout sur une Cystéine 4 résidus avant C-ter	Modification <b>post</b> -traductionnelle de la protéine
<b>Myristoylation</b>	Ajout d'un AA Myristique	Ajout sur une Glycine en N-ter par une <b>liaison amide</b>	Modification <b>post</b> ou <b>co</b> -traductionnelle de la protéine
<b>Palmitoylation</b>	Ajout d'un AA Palmitique	Ajout sur une Cystéine en N-ter par une <b>liaison thioester</b>	Modification <b>post</b> -traductionnelle

## C- Biosynthèse des protéines au niveau du réticulum endoplasmique

Les protéines qui sont destinés à la membrane subissent une maturation particulière par rapport aux protéines cytosoliques.

Le RE (Réticulum endoplasmique) capture les protéines à partir du cytosol :

- Les **protéines transmembranaires** destinés au RE ou autre (membrane plasmique)
- Les **protéines solubles** qui sont destinés à la lumière d'un organite ou à la sécrétion

On retrouve dans les deux cas un signal de « tri » dans le RE au départ

RE granulaire en microscopie électronique



Ici, on observe en microscopie électronique différents feuillets membranaires. Mais ce qui nous intéresse le plus, ce sont les petits points : ce sont des ribosomes.

Ces **ribosomes** sont à l'origine du terme

« Réticulum endoplasmique granuleux »

Ils sont du côté cytosolique et ont pour rôle de **traduire** l'ARNm en protéine au niveau de ce **RE**.

Il y a deux types de ribosomes :

**Les ribosomes liés au RE** : Pour les protéines transloquées dans le RE

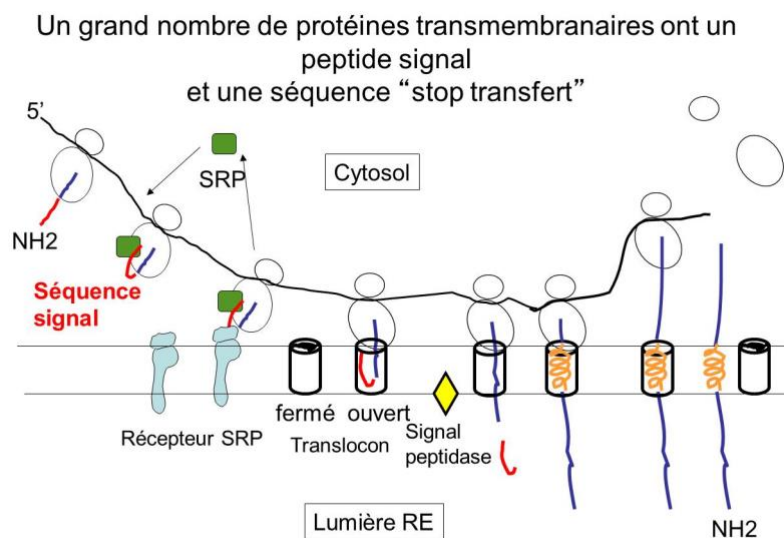
**Les ribosomes libres** : pour toutes les autres protéines

Ils ont la **même structure** et le **même rôle**. La **différence** entre les 2 est donc la localisation donc des **adressages cellulaires différents** et des **protéines différentes**

### Étapes de la synthèse des protéines **transmembranaires**

(Protéines contenant la séquence signal + la séquence stop-transfert ++)

- ⌘ Lorsque la protéine est en train d'être traduite apparaît la séquence signal qui **adresse la protéine au RE**.
- ⌘ Cette séquence signal reconnaît SRP (Signal Recognition Particle) sur le ribosome.
- ⌘ Le SRP attache le ribosome sur la membrane du RE (on se rappelle que tout commence avec un ribosome libre ++) au niveau du récepteur SRP et forme le REG (RE granuleux = RE + ribosomes).
- ⌘ La protéine entre dans le translocon.
- ⌘ A l'intérieur du RE, la signal peptidase clive le peptide signal.
- ⌘ Au bout d'un moment, la séquence stop-transfert apparaît (elle est traduite à son tour) et le translocon s'en va.
- ⌘ La protéine ne peut plus traverser, elle est fixée avec l'extrémité N-term dans le RE et l'extrémité C-term dans le cytoplasme.



Il peut y avoir d'autres schémas différents :

La partie N-term de la protéine ne possède **pas** la « **séquence signal** ». Le ribosome restera libre et la protéine sera synthétisée dans le **cytosol**

Si la protéine contient une « **séquence signal** » mais **pas** une **séquence** « **stop transfert** » : La protéine va se retrouver entièrement dans la lumière du RE et va donc devenir soluble au sein de celle-ci

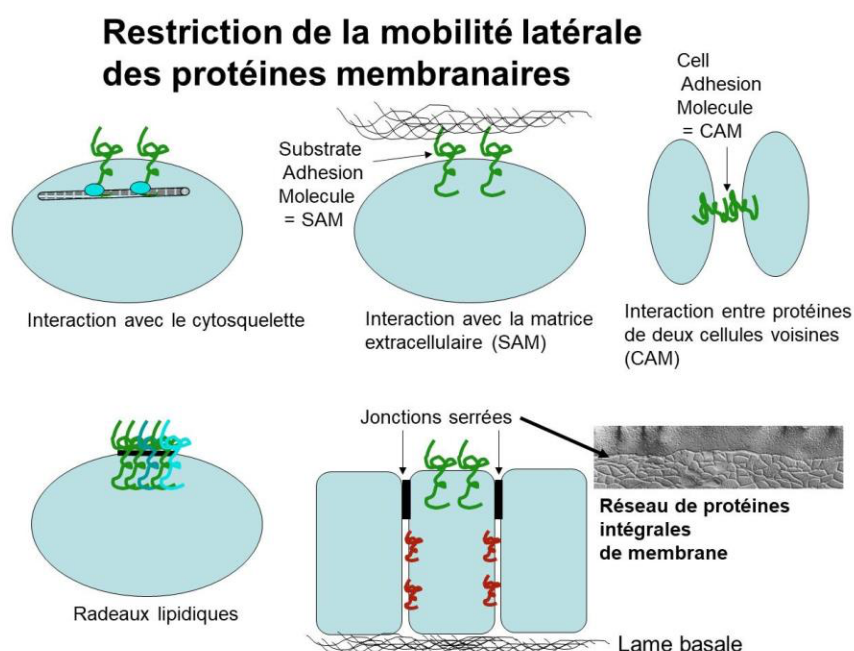
## D-Mouvement des protéines transmembranaires

A l'instar des lipides, les protéines peuvent avoir des mouvements de diffusion latérale au sein de la membrane. De nombreuses situations (dans les cellules et les tissus) vont cependant



limiter cette mobilité et déterminer la fonction de ces protéines dans le cadre de l'organisation tissulaire. On retrouve plusieurs cas de figure :

- **L'interaction avec le cytosquelette** : permis par l'intermédiaire de protéines périphériques
- **L'interaction avec la MEC** : permet le lien entre les cellules et la MEC grâce aux molécules d'adhérence de type SAM (et pas votre tut de BDR). Ce sont souvent des intégrines  
Exemple : La lame basale des épithélia
- **L'interaction dans les jonctions d'adhérence intercellulaire (entre deux cellules)**
- **Les radeaux lipidiques (interactions latérales)**
- **Jonctions serrées** : C'est l'une des caractéristiques des cellules épithéliales polarisées, ça forme aussi une vraie frontière permettant :
  - De définir la polarisation de la cellule avec un pôle basal et apical
  - Contrôler le passage de l'eau et assurer une imperméabilité de la cellule
  - Limiter la diffusion des protéines



### Point patho :

L'interaction avec le cytosquelette, lorsqu'elle est défaillante peut provoquer des pathologies. Par exemple dans les hématies où les transporteurs d'anions transmembranaires associés à un microfilament d'actine par les protéines périphériques. Il y a des maladies comme la **Myopathie de Duchenne** causée par l'absence de dystrophine, une protéine des cellules musculaires squelettiques qui associe au cytosquelette les récepteurs pour les molécules de la MEC.

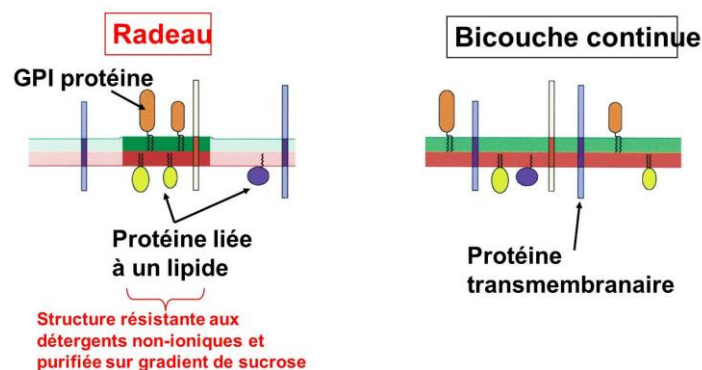
### Les radeaux lipidiques :

Ce sont des « plaques de la bicouche » où l'on retrouve plus de **cholestérol** que dans le reste de la membrane. On retrouve également plus de **glycosphingolipides** et **protéines GPI** sur le feuillet **externe** (ou par ancrage par un ancrage par un AG sur le feuillet interne).

Les radeaux lipidiques ont une structure **bien définie** et ont un diamètre moyen de 50nm (peut représenter jusqu'à 35% de la surface cellulaire). Ils sont **formés dans l'appareil de Golgi** puis **transférés** dans la membrane grâce aux **endosomes**).

Ils ont une fonction très importante dans la **signalisation cellulaire** en permettant une concentration et oligomérisation des protéines de signalisation.

### Radeaux lipidiques



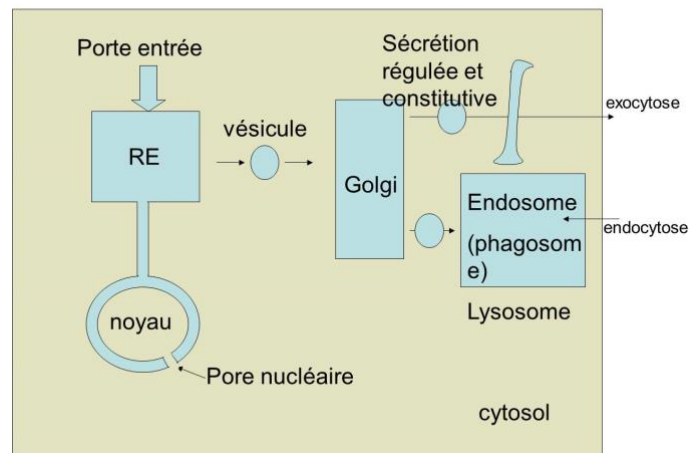
## II- LE TRANSPORT VESICULAIRE

### A- Le flux vectoriel permanent

Le flux vectoriel permanent est un déterminant essentiel dans la vie de la cellule. C'est le **SEM** qui détermine le flux membranaire vectoriel permanent. En effet, il va permettre le transport des molécules de manière directionnelle à partir de la « porte d'entrée » qu'est le **reticulum**

**endoplasmique** vers différentes destinations suivant la fonction de la protéine = Le SEM constitue un **ensemble dynamique** au niveau duquel sont observés différents types de flux.

Le flux membranaire vectoriel permanent



Le flux vectoriel permanent, appelé aussi « **voie de sécrétion** » ou « **voie de sécrétion vésiculaire** » constitue de cette directionnalité une référence à laquelle tous les autres flux intracellulaire sont comparés

La direction du flux représentés sur le schéma ci-dessus est le sens du **flux principal** : c'est le **flux antérograde**.

Les molécules qui prendront le chemin inverse utiliseront ce que l'on appelle le flux rétrograde. Ce flux de protéines part du RE grâce à la séquence signal. Les protéines vont sortir du RE une fois leur synthèse effectuée et elles vont être transportées vers **l'appareil de Golgi** via des vésicules. Un fois dans le Golgi, où elles vont subir des **modifications**, les protéines se retrouvent en face d'un **carrefour**. Les vésicules ont alors plusieurs possibilités :

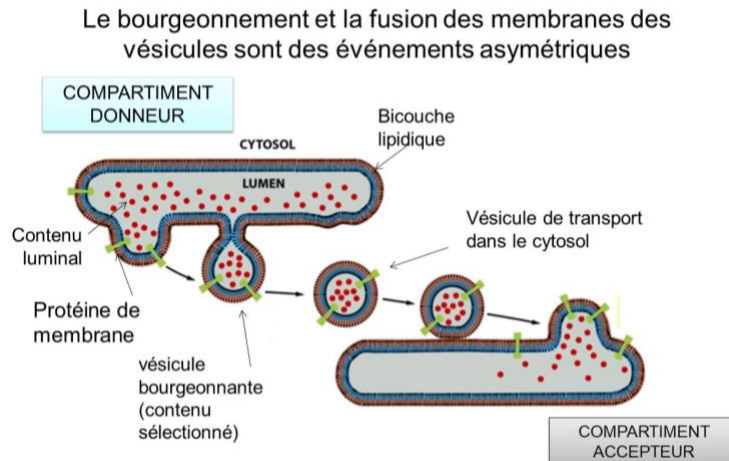
- Aller à l'extérieur de la cellule : c'est l'**exocytose**
- Rester dans la cellule et se diriger vers les **endosomes**
- Être dégradée dans les **lysosomes**

L'inverse est également possible, en **transport rétrograde** des molécules de l'extérieur peuvent être amenées à l'intérieur de la cellule dans les endosomes par **endocytose**.

Ce qui veut dire que l'ensemble de ces mouvements est déterminé par des relations entre différents compartiments du SEM par l'intermédiaire des vésicules. Ces mouvements de membranes ne se font pas au hasard, elles sont très fortement vectorialisées soit dans le flux antérograde ou rétrograde. Cela veut dire qu'il y a des déterminant moléculaires extrêmement spécifiques qui permettent d'orienter la formation et la direction de ces vésicules.

Cela implique **3 types d'évènements** :

- La formation de la vésicule à partir du compartiment donneur
- Le transport de la vésicule et ce transport peut être orienté grâce à une interaction avec des microfilaments et des microtubules
- La fusion de cette vésicule au niveau du compartiment accepteur



Chacune de ces étapes (formation de la vésicule, transport, fusion) sont extrêmement régulées par des déterminants moléculaires spécifiques qui leur confèrent une directionnalité dans ce flux.

Ce sont des protéines membranaires qui vont conférer cette spécificité directionnelle. De plus, le contenu luminal du compartiment donneur peut se retrouver dans les vésicules et être déversé dans le compartiment accepteur.

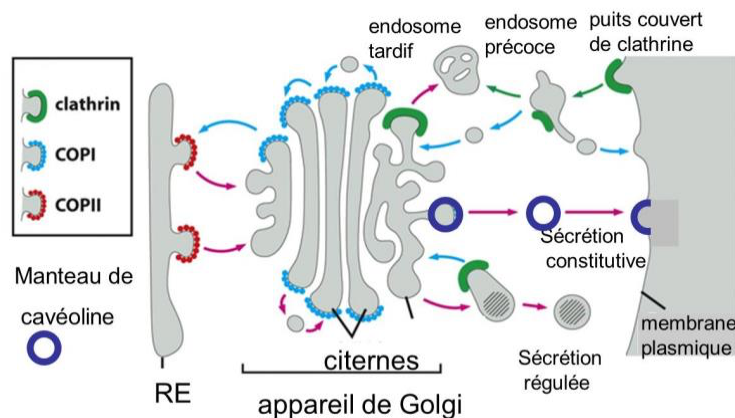
Les **manteaux protéiques** vont déterminer la **directionnalité** de la vésicule dans le sens antérograde ou rétrograde.

Pour le **flux antérograde**, les vésicules formées vont être entourées d'un manteau nommé **COPII**. Il va permettre aux vésicules de fusionner avec les premières citernes du Golgi. Ces vésicules vont donc passer entre les différentes citernes du Golgi pour arriver dans le TRANS-Golgi où il y a le carrefour. Ces vésicules, quel que soit leur destination peuvent avoir plusieurs types de sécrétion :

- **Sécrétion Constitutive :**
  - À lieu tout le temps
  - Les vésicules de sécrétion sont entourées d'un manteau de **cavéoline**
  - Fusion de la vésicule et donc transfert du manteau sur la face interne de la membrane plasmique
- **Sécrétion régulée :**
  - Vésicules particulières dont la fusion à la membrane plasmique va être régulé par des **signaux calciques**

Quant au **flux rétrograde**, il va être déterminé par des manteaux différents et notamment **COPI**. COPI est essentiel pour le flux rétrograde et la formation de la vésicule au niveau de la membrane plasmique. On a également le manteau de **clathrine** pour les **vésicules d'endocytose** qui va déterminer cette directionnalité .

Le bourgeonnement des vésicules est entraîné par l'assemblage de différents manteaux protéiques

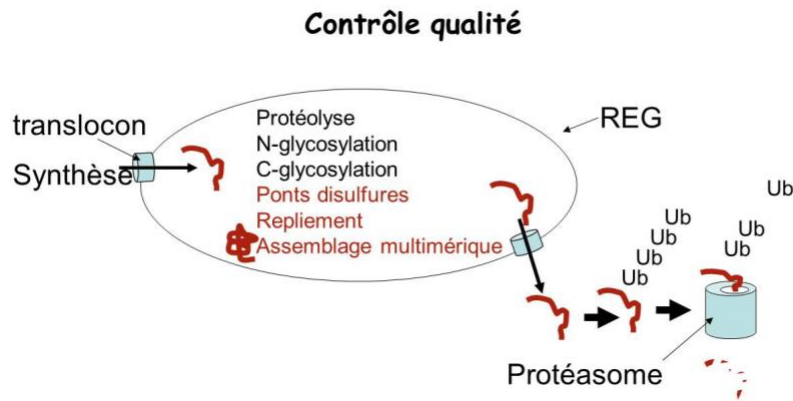


Les protéines vont subir des modifications par différentes enzymes lors de leurs passages dans les différents compartiments au cours de leur synthèse. Ces enzymes sont chacune spécialisées d'un compartiment et d'un type de modification. Cela va permettre la maturation **post-traductionnelle** des protéines qui sont synthétisées à partir du RE. Les modifications peuvent être :

Spécifiques du REG	Non spécifiques
Formation de ponts disulfures	Accrochage des sucres en N- ou C- term
Repliement des protéines	N- ou C- glycolisation
Assemblage multimérique	Protéolyse de la protéine

Certaines protéines sont mal maturées, le passage dans le **RE** est donc un **point de contrôle essentiel** pour la cellule. Il y a des systèmes dans le RE qui empêchent la protéine de poursuivre l'étape d'après. Généralement, lorsque la protéine est mal repliée et qu'elle reste un certain temps mal repliée dans la lumière, elle est **expulsée** du RE. Elle emprunte le translocon et se retrouve dans le cytosol où elle va être **dégradée** dans une structure particulière : le **protéasome**.

Le protéasome va dégrader cette protéine une fois qu'elle aura été marquée par l'ajout de petits peptides : l'**ubiquitine**. La protéine **poly-ubiquitinisée** va être dirigée vers le protéasome pour empêcher une protéine mal repliée d'aller « empoisonner » le reste de la cellule.



Au niveau du CIS-Golgi, on va avoir d'autres réaction :

- Des **O-glycosylation**
- Des **protéolyses**
- Des additions de **groupements sulfate** et d'**AG**
- Des modifications de la **chaîne oligosaccharidique**

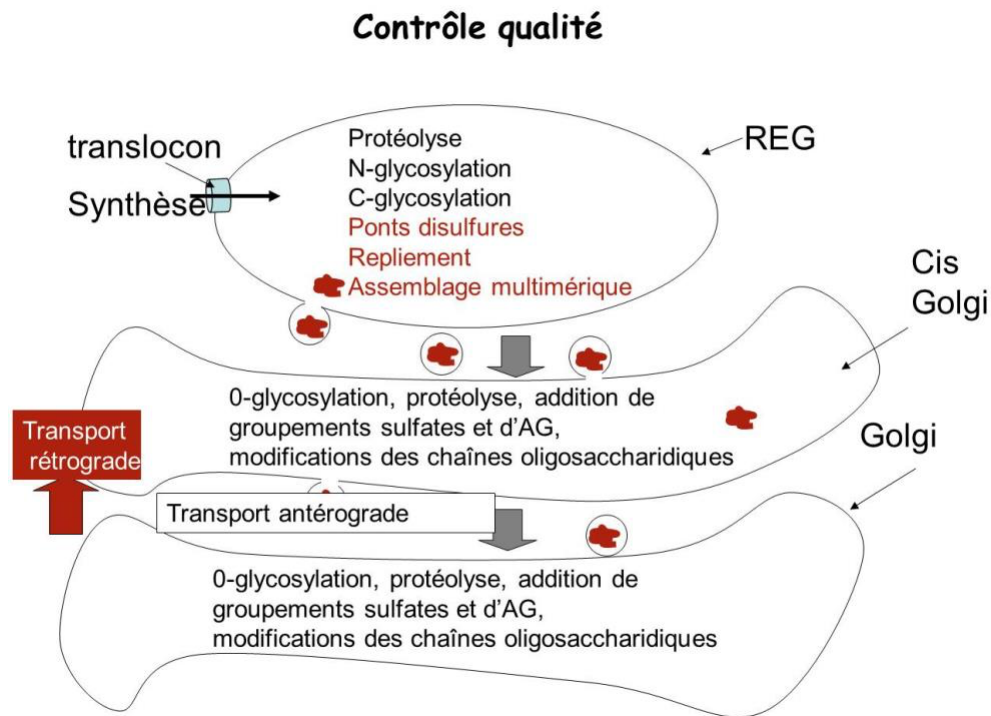
Contrairement au RE, lorsqu'une de ces réactions de modification ne se fait pas dans **l'appareil de Golgi**, la protéine mal maturée va retourner à l'étape précédente. Ce retour en arrière se fera par des manteaux spécifiques du transport rétrograde. Le Golgi donne une **deuxième chance** aux protéines pour être maturée correctement : c'est le **transport rétrograde inverse**

Si elle est maturée correctement elle pourra reprendre le transport antérograde et continuer sa vie de protéine. Elle arrive au niveau du **TRANS-Golgi**, que l'on appelle le « **carrefour transgolgien** » où elle va atteindre sa destination finale.

Elle pourra être sécrétée de manière **constitutive** grâce au manteau de **cavéoline** ou elle pourra être **sécrétée** après avoir été extraite du TRANS-Golgi par un manteau de **clathrine** en attendant un signal de sécrétion (généralement un flux calcique) pour pouvoir réaliser l'exocytose.

Exemple : la sécrétion de l'insuline par les cellules du pancréas endocrine dans le milieu extracellulaire en fonction des besoins de régulation de la glycémie. On ne sécrète pas de l'insuline tout le temps : c'est un exemple de sécrétion régulée.





### III- ENDOCYTOSE

**Endocytose :** invagination de la membrane plasmique pour capturer des **constituants extracellulaires** qui vont rejoindre le SEM

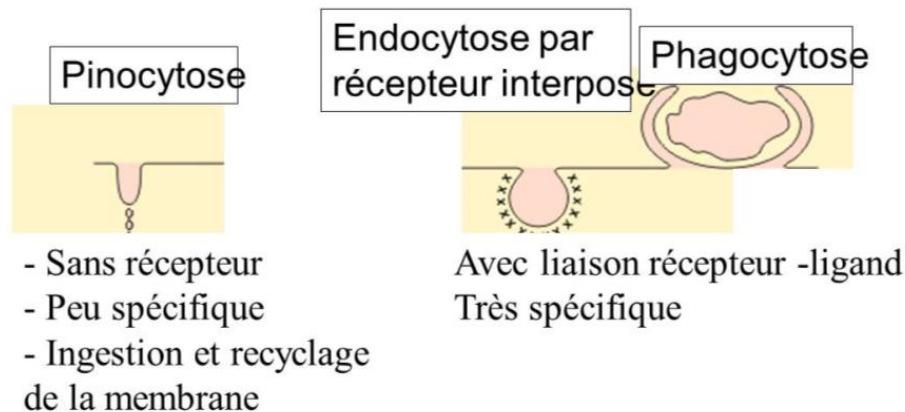
Il y a plusieurs types d'endocytoses en fonction du type de l'éléments capturés et de sa spécificité :

- **La pinocytose :** C'est un phénomène qui n'est **pas spécifique**, il n'y a **pas de récepteurs**. En gros, ce sont toutes les petites invaginations qui vont permettre le **recyclage** de la membrane.

Le macrophage par exemple va renouveler sa membrane toutes les 30 minutes par pinocytose. En effet, ses vésicules vont se retrouver dans le cytosol et vont être dégradées. Ce sont d'autres vésicules venant par exocytose qui vont les remplacer. C'est un **cycle de renouvellement** qui est essentiel pour le recyclage de la membrane mais aussi pour la capture d'un certains nombres de constituants présents dans le milieu extracellulaire.

C'est **continu, permanent, peu spécifique** et **sans récepteurs**.

- **L'endocytose par récepteur interposé :** Des récepteurs spécifiques présents sur la membrane vont ingérer que les **molécules qu'ils reconnaissent**. C'est un processus **très spécifique** qui permet à la cellule d'ingérer les composants dont elle a besoin.
- **La phagocytose :** Il s'agit de **grosses molécules** liées à des **récepteurs**, avec des destinées intracellulaires différentes



Les vésicules issues de ces trois types d'endocytose vont se retrouver dans le cytosol. Ensuite on a plusieurs choix, soit la vésicule se dirige vers le système lysosomal pour permettre l'absorption des nutriments nécessaires à la vie de la cellule. Soit elle traverse la cellule et fusionne avec la membrane de l'autre côté : c'est la **transcytose**. Ou alors la cellule va décider de garder le contenu de la vésicule pour le stocker en fonction des besoins, sous forme de **granules de stockage**.

## A- L'absorption

L'endocytose par récepteur interposé est un **mécanisme de concentration** qui va permettre de concentrer sélectivement certains composés retrouvés à l'extérieur de la cellule avec une **augmentation d'efficacité** d'incorporation de plus de 1000 fois **par rapport** à un **transport passif**. On distingue l'**endocytose** via les vésicules recouvertes de **clathrine** et via des vésicules recouvertes de **cavéoline** :

- La clathrine intervient également dans les vésicules d'endocytose par récepteur interposé. Ça va permettre la création d'une vésicule qui se débarrassera de son **manteau de clathrine** grâce à l'intervention de petites protéines **HSP70** en présence **d'ATP**. Une fois libérée de son manteau, la vésicule va être prise en charge par le cytosquelette qui va l'emmener vers les **endosomes**.
- L'endocytose avec un **manteau de cavéoline** est différent, il se produit au niveau des **radeaux lipidiques** qui sont riches en cholestérol et qui nécessitent **l'hydrolyse du GTP** par la **dynamine**. La cavéole libre est alors transportée vers le cytosol par le cytosquelette et ses protéines motrices. Il va fusionner ensuite avec un compartiment distinct des endosomes : **les cavéosomes**, pour rejoindre l'intérieur de la cellule.

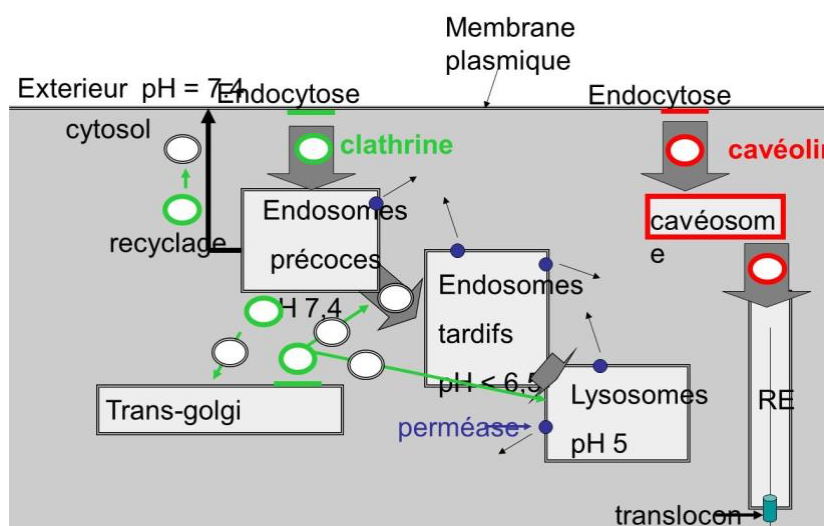
Les **endosomes** sont des compartiments cellulaires **très hétérogènes**. C'est vers les endosomes que se dirigeront les **vésicules d'endocytose** (qui peuvent être recouvertes de **clathrine** et de **protéines adaptatrices**). Les vésicules transportent des molécules du milieu extérieur vers l'intérieur : c'est la **voie principale** utilisée par la cellule pour se **nourrir**.

Une partie du matériel est transporté vers les **lysosomes** à partir des **endosomes précoces**. Il y aura ensuite un **transport vésiculaire rétrograde** de ce matériel vers les **endosomes tardifs** avec une **diminution du Ph intraluminal progressive**. Le Ph est de 7,4 dans les endosomes précoces, de 6,5 dans les endosomes tardifs et de 5 et moins dans les lysosomes. Ça permettra **l'activation** d'une **série d'hydrolyse** pour dégrader les molécules et permettre leur absorption par la cellule ainsi que leur transport vers le cytosol via les **perméases** (présente dans les 3 compartiments cités).

Le matériel qui est apporté aux cavéosomes peut être **transporté directement** au **RE** à partir duquel il va gagner le cytosol via le **translocon**, ou alors via le **Golgi**.

Il faut avoir à l'esprit que les **endosomes** sont un **carrefour** qui peut aussi recevoir des molécules provenant du TRANS- Golgi par le transport antérograde. Il y a vraiment un transfert des vésicules qui se fait au niveau des endosomes, elles ont donc un **rôle très important**.

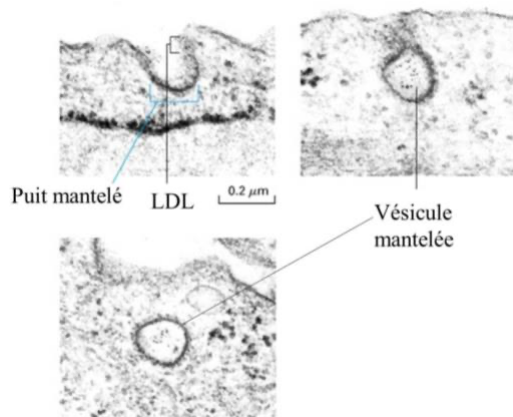
### Devenir des vésicules : endosomes et cavéosome



## 1- Endocytose du cholestérol

Les particules qui contiennent du cholestérol sont les LDL (low density lipoprotein), ce sont les **vecteurs** sanguins sous forme d'agrégats contenant des **phospholipides** mais surtout du **cholestérol**. Il y a environ 2000 molécules de cholestérol emprisonnées par couche lipidique associée à une **lipoprotéine (apoB)**. C'est dans le foie que ces molécules de LDL sont assemblées et transportées par voie sanguine vers les cellules qui en ont besoin.

On va voir maintenant comment la cellule va récupérer le cholestérol dont elle a besoin :



La cellule possède un **récepteur** pour les **LDL**, il s'agit donc d'une **endocytose par récepteur interposé** avec manteau de **clathrine**. Le manteau de clathrine va se former donc en regard de l'association entre l'association du LDL et son récepteur et former une vésicule qui va se détacher de la membrane plasmique et devenir une vésicule mantelée qui contient à l'intérieur la particule LDL.

Illustration en ME : épaissement de la membrane plasmique qui correspond à la vésicule mantelée

La disparition du manteau de clathrine va permettre la fusion de la vésicule avec **l'endosome précoce**. Ensuite, elle passera dans **l'endosome tardif** avec un pH plus acide. **L'acidification** de ce compartiment se fait grâce à une **ATPase à proton de type vacuolaire** que l'on appelle une **V-ATPase**.

L'acidification du milieu est une étape cruciale car ça va permettre de libérer le LDL de son récepteur et donc son passage dans le lysosome. Il va finir par être **dégradé** en **AA**, en **AG** et en **cholestérol** qui vont donc passer dans le cytosol et donner à la cellule les molécules de cholestérol dont elle a besoin. Le **récepteur**, dans le principe d'économie, va être **recyclé** à partir de l'endosome tardif et une structure membranaire va revenir à la membrane plasmique pour recycler les récepteurs qui peuvent être **réutilisés** pour endocyter d'autres particules LDL.

## 2- Le transfert du fer

Le fer dans le plasma est reconnu par une protéine : la **transferrine**. C'est également son **transporteur** et lorsqu'elle y est associée, on la nomme « **féri-transferrine** »

A l'instar du LDL, elle sera reconnue par un récepteur spécifique puis on aura le **même processus** : formation d'une vésicule mantelée, passage dans l'endosome précoce. Après l'acidification dans l'endosome tardif, on **libère** la **transferrine** de son **récepteur** (sera recyclé) et du fer qui pourra donc être assimilé par la cellule. C'est à la fois le recyclage du **récepteur** et de la transferrine sans fer que l'on appelle « **l'apotransferrine** ».

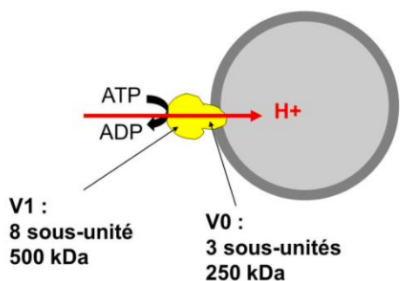
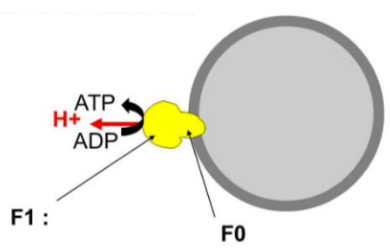
Tous ces **processus d'association-dissociation** sont **pH-dépendants** car lorsqu'on arrive à un pH 7 dans la cellule, on libère l'apotransferrine qui va être capable de transporter un nouvel atome de fer. Cette **V-ATPase** joue un **rôle essentiel**, c'est une **protéine transmembranaire** qui va concentrer les protons à travers la membrane des lysosomes, du TRANS-Golgi, des endosomes, des vésicules de sécrétion pour modifier le pH intracellulaire et donc diriger ces réactions dont on vient de parler.

## B-La pompe à proton

L'acidification est due aux pompes à protons, les V-ATPases. En présence **d'hydrolyse de l'ATP**, on a une partie de la sous-unité qui se déforme ce qui va faire tourner une tige dans cette ATPase qui va animer un **rotor** dans la structure V0, formé de 3 sous-unités de 250kDa. Ça va permettre l'acidification du milieu par le transport de protons vers la lumière du compartiment.

Des enzymes ayant une structure très similaire sont présentes dans la **mitochondrie**. Elles auront cependant un **fonctionnement inverse**. En effet, la formation d'un **gradient de protons** va faire tourner l'ATPase dans le sens inverse ce qui va permettre de **produire de l'ATP**.

Une grande partie de l'énergie produite dans la cellule provient de ces **F-ATPase** mitochondriales qui fonctionnent comme la V-ATPase mais en sens inverse. Les V-ATPase présentent de nombreuses homologues avec les F-ATPases convertissant le gradient de proton mitochondrial en ATP, on a une rotation en sens inverse ++

<p><b>La V-ATPase (ATP → H<sup>+</sup>)</b></p>  <p>V1 : 8 sous-unités 500 kDa</p> <p>V0 : 3 sous-unités 250 kDa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se situe dans la membrane des compartiments du SEM</li> <li>• Concentre les protons H<sup>+</sup> à travers la membrane des compartiments à acidifier <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Transport <b>contre</b> le gradient de concentration</li> <li>✓ Transport <b>ACTIF</b> ++</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>La F-ATPase (H<sup>+</sup> → ATP)</b></p>  <p>F1 :</p> <p>F0 :</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se situe dans les <b>mitochondries</b></li> <li>• Produisent de l'énergie grâce au <b>gradient de proton mitochondrial</b> (créé par la phosphorylation oxydative)</li> </ul>

## C-La phagocytose

La phagocytose est un mécanisme de nettoyage et/ou de défense de l'organisme puisqu'elle permet l'ingestion de **particules de grandes tailles** (débris cellulaire, bactéries, cellules âgées, infectées ou étrangères)

Chez différents protozoaires ainsi que chez les cœlentérés, elle constitue par ailleurs une **voie d'alimentation**. Chez les vertébrés, les cellules qui font la phagocytose (même si en réalité, toutes les cellules sont capables de le faire) sont :

- **Les macrophages**
- **Les PNN (polynucléaires neutrophiles)**
- **PNE (polynucléaires éosinophiles)**

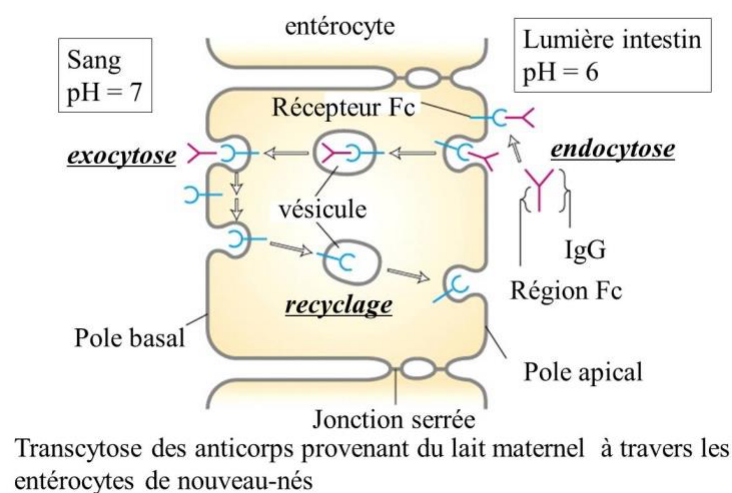
## D- La transcytose

**La transcytose:** transport orienté de molécules qui rentrent puis sont ré-exocytées vers un autre côté de la cellule.

Exemple du transport des anticorps du lait maternel chez le nouveau-né :

Au début de sa vie, le nouveau-né ne produit pas ses propres anticorps. Ce sont donc les **anticorps de la mère provenant du lait** qui vont protéger le nouveau-né des infections.

Les anticorps de la mère se retrouvent donc après l'allaitement dans la **lumière intestinale** du nouveau-né (pH de 6). Ces anticorps vont être reconnus par des **récepteurs** au niveau des entérocytes du nouveau-né. Ils vont ensuite former des **vésicules endocytaires** qui vont traverser l'entérocyte. Ils seront ensuite sécrétés par exocytose et se retrouveront au niveau de la circulation sanguine (pH à 7,4) qui libérera l'anticorps de son récepteur



## IV- LES LYSOSOMES

### A- Introduction :

Présentent au sein du cytosol de toutes les cellules (**exceptées les hématies**), les lysosomes sont comme les estomacs des cellules. Ils forment un compartiment membranaire de **morphologie hétérogène** de 0,05 à 0,5 microns. Ils ont également la particularité d'être le **compartiment le plus acide** de la cellule ( $pH < 5 \rightarrow$  bien bien acide kwa).

Le lysosome va donc pouvoir **hydrolyser** l'ensemble des **macromolécules biologiques** présentes dans la cellule. Vous, vous en doutez (tmtc la bioch), ce sont des hydrolases qui dégradent ces molécules. Ces nucléases porteront un nom différent en fonction de ce qu'elle digère (ex : les nucléases dégradent les acides nucléiques, les protéases dégradent les protéines, glycosydases dégradent des glucides, les lipases dégradent les lipides, etc.)



Toutes ces enzymes ne sont **actives** qu'à **pH acide**, on peut les visualiser en MO ou en ME par détection cyto-enzymologique de la phosphatase acide. La **phosphatase acide** est considérée comme un **marqueur des lysosomes**.

La membrane lysosomiale contient des protéines de transport, des pompes à protons, des canaux ioniques spécifiques des ions chlorure. Ces **pompes à protons** et ces **canaux ioniques** permettent le **maintien** à l'intérieur un **pH** entre 3.5 et 5 **indispensable** au **fonctionnement des hydrolases acides** qu'elles contiennent.

## B-Le système lysosomal :

Les molécules peuvent rentrer dans le lysosome de trois façons différentes :

- **L'endocytose**
- **Le phagosome**
- **L'autophagie**

### Autophagie :

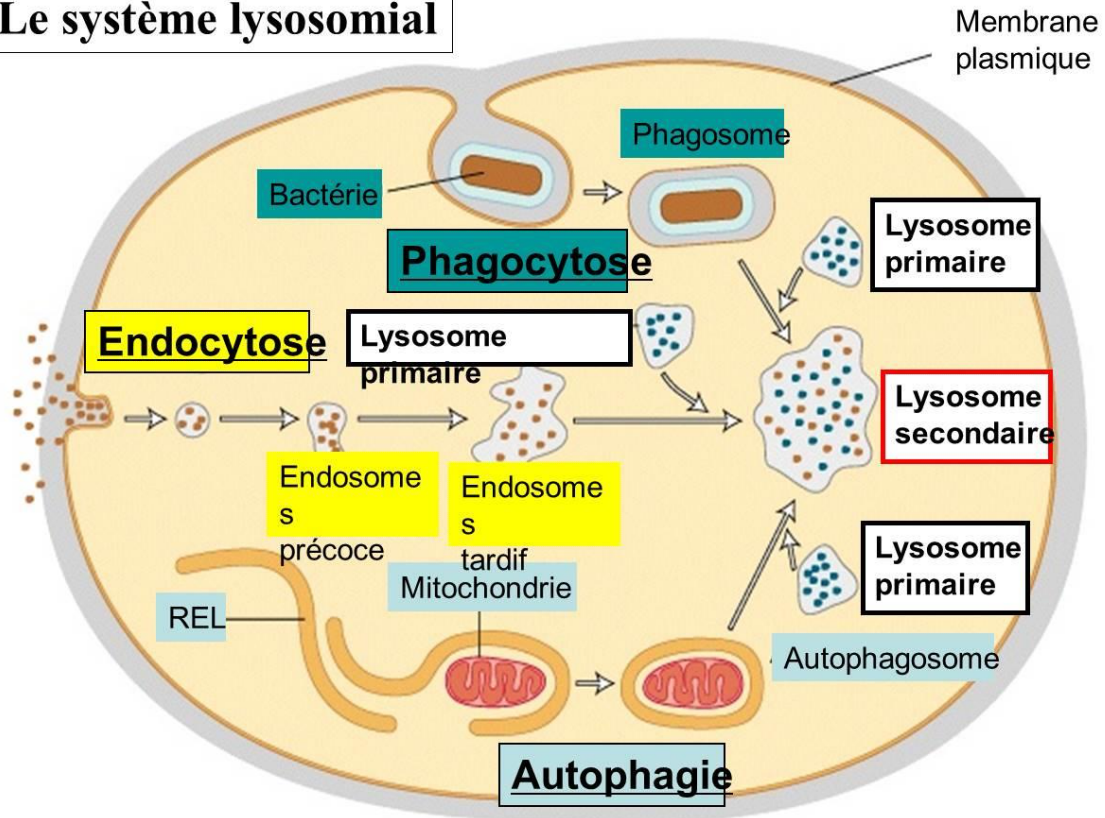
Voulant littéralement dire « se manger de l'intérieur », l'autophagie est nécessaire au **renouvellement des organites** au sein de nos cellules. Ce renouvellement est lui-même nécessaire au bon fonctionnement de nos cellules.

La **mitochondrie** est à part : Dans ce cas, on parle de **mitophagie**. La mitochondrie va d'abord être entouré par le **REL** (= réticulum endoplasmique lisse). Ici la particularité, c'est que **l'autophagosome a deux membranes** à l'instar de la mitochondrie.

Il y a également plusieurs niveaux :

- Les lysosomes primaires : aka le lysosome avant qu'il ne digère son contenu
- Les lysosomes secondaires : Il résulte de la fusion de plusieurs lysosomes primaires entre eux. Une fois fusionnés, les réactions d'hydrolyses vont pouvoir avoir lieu

## Le système lysosomal



Remarque de Gigi : Les cellules sénescents peuvent posséder des corps résiduels. Ce sont des vacuoles qui viennent phagolysosomes ou d'autophagolysosomes (ça paraît compliqué mais phagolysosome = lysosome des molécules entré grâce aux phagosomes, tema au-dessus). Il y persiste des résidus non digérés par les enzymes lysosomiales

C'est important car c'est une des **caractéristiques** des cellules sénescents et ces **résidus non-digérés** peuvent être de **2 types** qu'on peut repérer : les **figures myéliniques** et la **lipofuscine** qui résulte de l'oxydation enzymatique des lipides. La **lipofuscine** est un **marqueur** pour **visualiser** des **cellules sénescents** même dans les organes.

Point patho :

L'**anomalie** d'une **enzyme** parmi celles contenues dans les lysosomes peut être à l'origine d'un dysfonctionnement du lysosome entier. C'est ce qui cause les **maladies** dites **lysosomiales**.

De 20 maladies dans les années 90, on connaît désormais plus de 50 maladies causées par dysfonctionnement du lysosome ou d'une de protéines digestives du lysosome. Il s'agit de **maladies rares** mais qu'on peut rencontrer comme la maladie de Gaucher ou encore celle de Tay-Sachs.

En effet, si vous ne digérez pas tout le matériel que vous avez, il y a des **surcharges** lipidiques.

## V- LES MITOCHONDRIES

La mitochondrie est un organe **important** qui possède de **nombreuses fonctions**. Cependant, ça **fonction principale** est la production d'énergie (c'est d'ailleurs la source principale mais pas UNIQUE)

Dans une cellule l'énergie est **chimique** contenue dans la **liaison phosphate** dans une molécule d'**ATP** essentiellement.

Dans la cellule, la source d'énergie n'est pas l'électricité (même si vous êtes des ampoules lol) mais la mitochondrie. L'énergie contenue dans les liaisons moléculaires des métabolites provient des éléments intégrés et transformés en ATP. On peut donc assimiler la mitochondrie à une « **centrale énergétique** »

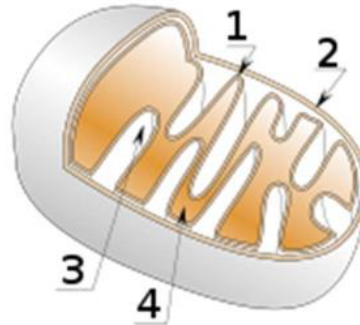
Sa taille est de l'ordre du micromètre et pourtant elle a un rôle physiologiquement indispensable car c'est elle qui produit l'ATP (le prof se répète donc c est ++). Cet ATP provient majoritairement de la **phosphorylation oxydative** (ne pleure pas)

Dans sa structure, la mitochondrie possède une **double membrane**, toutes deux assez **différentes** dans leur **composition** et leur **fonction**. On note que la membrane interne délimite la matrice mitochondriale.

On va maintenant la membrane en détail :

- La membrane externe : La membrane est **perméable** à toutes les molécules de petites tailles (10k dalton ou moins) dû à des protéines transmembranaires spécialisées dans le transport de molécules : on les appelle les **porines**. Elles transportent des anions, les cations, des AG, du pyruvate, des nucléotides etc.... Il y a également des **transporteurs protéiques spécialisés** (dans l'apport de protéines) : les **translocases**

- La membrane interne : La membrane est **beaucoup moins perméable** que la membrane externe. Elle se replie pour former de **nombreuses crêtes** qui **augmentent la surface totale d'échanges**. Ça sera sur cette même membrane que se fera la PO (vous l'aurez compris, plus on a de surface plus la mitochondrie va produire d'énergie)



- 1 : membrane interne.
- 2 : membrane externe.
- 3 : crete.
- 4 : espace matricielle ou matrice

Composition de la membrane lipidique interne :

- **Phosphatidylcholine (en majorité)**
- **Cardiolipides**

C'est dans cette membrane que l'on trouve la **chaîne respiratoire** de transporteurs d'électron responsable de PO : l'**ATP synthase**, ainsi que de **nombreux transporteurs** qui assurent le passage d'éléments comme le pyruvate, les AG, l'ATP, l'ADP et les autres composés nécessaire à la production d'énergie.

La **membrane interne** contient des **translocases** qui l'import de protéines très **spécifiques**. Dans l'**espace matriciel** on trouve un mélange très concentré de nombreuses enzymes dont celles nécessaires à l'oxydation du pyruvate et des AG en Acétyl-CoA et au cycle de l'acide citrique (= cycle de Krebs).

De plus, les mitochondries renferment de **nombreuses copies** identiques d'**ADN** donc l'ADN n'est pas l'apanage du noyau et on retrouve un peu d'ADN dans la mitochondrie : le **génom mitochondrial** ainsi que les protéines nécessaires à sa transcription et à sa traduction en ARNm.

La mitochondrie peut **synthétiser** une **partie** de ses **protéines** et elle a la capacité de synthétiser une **partie** de ses **constituants**. Les **autres** sont **importés** via les **translocases** synthétisées par l'ADN présent dans le noyau (ADN **génomique**).

Une mitochondrie vient exclusivement de la **croissance et de la division d'une mitochondrie déjà existante**. Elle va **doubler sa masse** avant la division cellulaire puis elle se **scindera en deux**

Fun fact :

- Les mitochondries peuvent **fusionner** entre elles
- Les **divisions** peuvent avoir lieu pendant **toute l'interphase**

C'est un compartiment **extrêmement dynamique**, la réplication de l'ADN mitochondrial n'est pas limitée à la phase S et se produit un peu tout le temps. Le **nombre de mitochondries** par cellules est **régulé** par **l'activité cellulaire**. Par exemple, une cellule musculaire au repos contient 5 à 10 fois moins de mitochondries qu'une cellule musculaire activée en permanence.

Le fait que la mitochondrie possède son **ADN propre** indique une **origine exogène** à la cellule eucaryote. On admet que **les mitochondries proviennent d'une endosymbiose** d'une alphaprotéobactérie au cours de l'évolution (il y a 2 milliards d'années). En effet, sa structure, sa taille, sa composition rappelle certaines bactéries. Plus que ça, ses composants en détail comme son ADN ressemble à des ADN de bactéries connues. L'on retrouve également des traces de gènes mitochondriaux dans les gènes du noyau, cela suppose qu'au cours de l'évolution, l'ADN originel de la bactérie ait subi diverses modifications (pertes d'un grand nombre de gènes ou transferts vers le noyau).

#### Synthèse des protéines mitochondriales :

La mitochondrie ne synthétise qu'une petite partie de ses protéines (1 à 10%) : c'est la protéosynthèse mitochondriale. La **grande majorité** des protéines mitochondriales, 300 protéines différentes sont **importées** à partir du **cytosol**. Les protéines mitochondriales codées par le noyau sont synthétisées et traduites à partir de ribosomes libres dans le cytosol. Ces protéines doivent être **importées à l'intérieur de la matrice mitochondriale** ou **insérées** dans la **membrane mitochondriale** par des mécanismes spécifiques.

Tout comme les protéines qui ont pour vocation de rejoindre le SEM par la séquence signal, il y a aussi certains **déterminants de séquence** des protéines mitochondriales qui permettent de se localiser dans la mitochondrie : ce sont des **peptides d'adressage mitochondrial**. Il y'en a de différentes sortes, certains sont localisés sur **l'extrémité N-term** et sont **clivés** comme dans le RE (même s'ils sont **distincts des peptides signaux du RE**).

## **VI- LES PEROXYSOMES**

(Accrochez-vous, le prof développe de fou cette partie)

Les peroxysomes sont aussi un compartiment distinct du SEM. Ils ont aussi leurs propres signaux d'adressages. Une fois dans la protéine adressée dans le cytosol, elle doit être importée. Ces peptides sont **tous différents**, dans le cas du peroxysome ces peptides sont localisés dans **l'extrémité C-term** des protéines et n'est **pas clivé** lors que la maturation de la protéine.

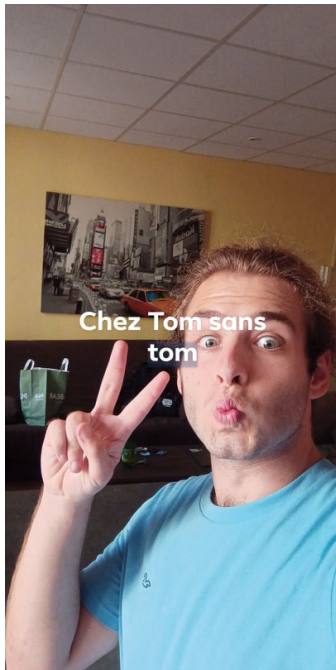
(Ah bah non en fait)

### **Dédi :**

On en a enfffin fini avec les compartiments cell', place aux dedi

Dédi à toi jeune P1. Je sais qu'on approche de l'examen et que ça commence à devenir compliqué mais accroche toi, crois en tes rêves. Le travail finit toujours par payer

Dédi à mes fillots et mention spéciale pour Lisa. Défonchez tout mes bews  
Toujours dédi au Drift, au chev, au chauve et à Milan ce pur BG  
Dédi à Virgile, Louis, Emilie et Isidora ma famille NRV  
Dédi à ma marraine Marie qui est aussi votre incroyable CT Oréo  
Dédi au pesto sans qui ma vie serait fade  
Dédi à Dydou qui squatte encore et toujours mon appart  
Dédi à coach PL (#pasdecardiosvp)



Pas Dédi aux sorties à vélo

Dédi à la **Dynastie Biocell'** (Duval, Medo, Hugo, Tif, Yamimi, Aline, Emma et à ceux que j coco pas)

Dédi à ma famille (un classique des dédi alors qu'ils ne liront jamais une de mes fiches)

Dédi aux tutrices d'embryo qui m'ont supporté pdt leur SDA

Dédi à la BU de Saint Jean qui est presque ma deuxième maison

Dédi à Meyli et Carla qui m'ont fait des crêpes

Dédi à Anis le plus beau des rebeux

Dédi à the riddle et aux cités d'or

Dédi aux dodo





Dédi à Philippe Et\*\*\*\*\* (#censure)

Dédi à coco

WOUWOUWOUWOUUUUUU