

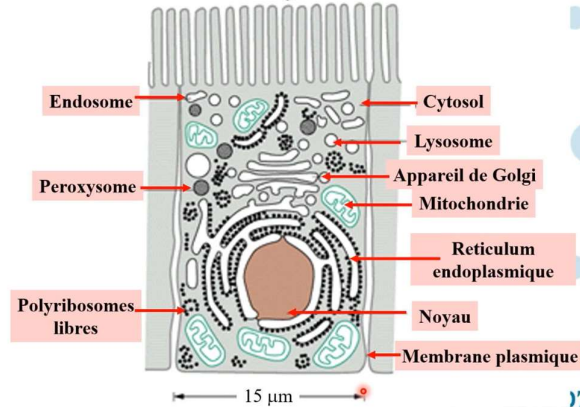
## Compartiments membranaires : structure et biosynthèse

### 1) Généralité :

#### Les compartiments membranaires de la cellule eucaryote

##### Vocabulaire :

- **Rc** = récepteur
- **SEM** = système endomembranaire
- **RE** = réticulum endoplasmique
- **MEC** = Matrice extracellulaire



**Rappel :** le noyau et la cellule sont entourés d'une membrane qui se présente sous la forme d'une bicouche lipidique.

##### Infos :

- ♣ La membrane nucléaire se prolonge par le **RE** = réticulum endoplasmique
- ♣ **Cytoplasme** = cytosol + compartiments membranaires (organites)

Dans le **cytoplasme d'une cellule Eucaryote** on trouve différents organites qui communiquent entre eux et qui forment le **SEM** = système endomembranaire, qui sont :

- Réticulum endoplasmique (lisse et granuleux)
- Appareil de Golgi
- Lysosomes
- Endosomes
- Enveloppe nucléaire
- La membrane plasmique (d'une certaine manière)

**Les autres organites ne font pas parti du SEM :**

- Le noyau
- Les mitochondries
- Les peroxysomes

On dit que la **Lumière du SEM est équivalente à celle du milieu extracellulaire.**

Mais **ATTENTION** : on ne considère pas que la lumière du SEM soit la même chose que le milieu extracellulaire. Il existe juste des échanges entre ces deux milieux qui entraînent une **composition similaire.**

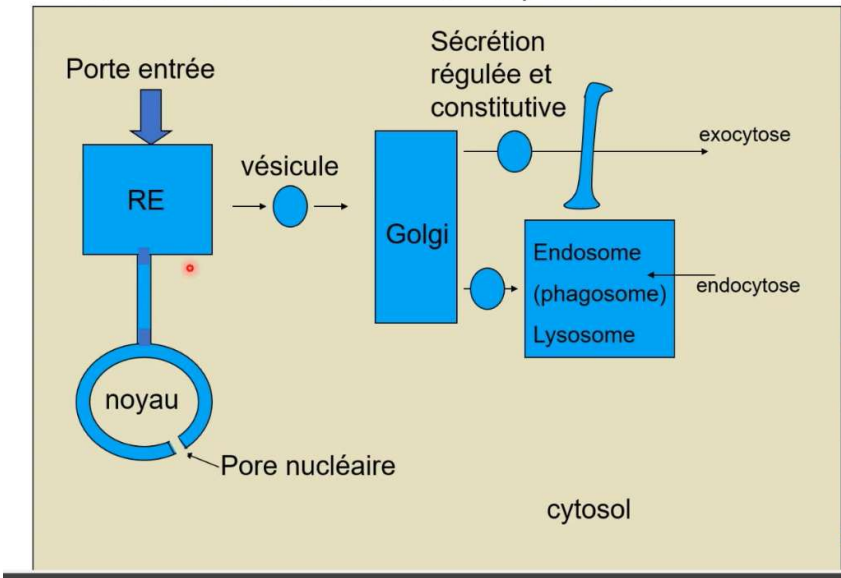
Le rôle du SEM c'est de permettre le **flux vectoriel permanent/ flux membranaire permanent** (ou voie de sécrétion ou voie de sécrétion vésiculaire) = **la trajectoire qu'effectuent un certain nombre de molécules au cours de leurs synthèses (notamment les protéines) afin d'être exprimées de manière correcte et adressées aux bons endroits de la cellule.**

C'est essentiel pour la vie de la cellule

SEM = ensemble dynamique au niveau duquel on observe différents types de **flux.**

Ce flux membranaire permanent sert de référence à laquelle les autres flux sont comparés. D'où l'orientation des flèches sur le schéma.

Le flux membranaire vectoriel permanent



Sur ce schéma, on retrouve donc :

- le RE
- l'appareil de Golgi
- les vésicules de sécrétion qui aboutissent à l'endosome.
- Les lysosomes et phagosomes servent à dégrader les molécules
- L'enveloppe nucléaire permet de faire des connexions avec le RE

2.) Composition moléculaire des membranes

Les biomembranes sont composées de lipides, de protéines et de sucres.

Lipides	Protéines	Glucides
30-50% du poids sec	50-70% du poids sec	5-10% du poids sec
98 % des molécules	2% des molécules	Glycoprotéines, glycolipides

Même si les lipides représentent 98% des composant des biomembranes, ils ne pèsent que 30-50% du poids sec car ce sont des petites molécules plutôt légères, alors qu'au contraire les protéines sont de grosses molécules plus lourdes.

**C'est une idée générale : il y a des variations de composition en fonction des membranes**

a) Lipides

Ce sont des molécules **amphiphiles/amphipatiques** : molécule à la fois hydrophile et hydrophobe. En l'occurrence pour les lipides :

- ◆ Une **tête globulaire** (COOH : acide carboxylique) chargé négativement avec une forte affinité pour l'eau.
- ◆ Une longue **queue apolaire hydrophobe** qui n'a pas d'interactions/ ne se mélange pas avec l'eau.

Il existe 3 grands types de lipides qui dérive de cette structure de base :

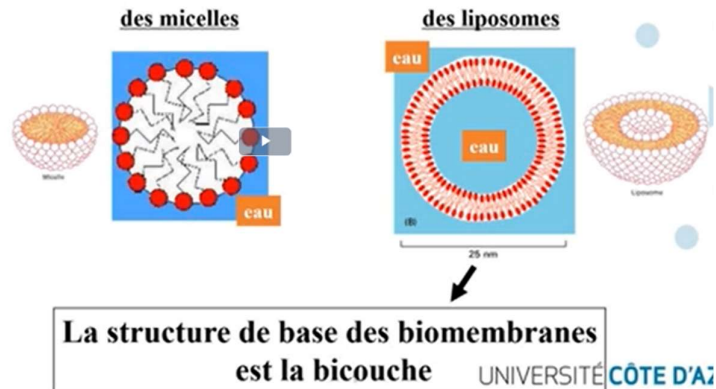
1. Les Phospholipides
2. Le Cholestérol
3. Les Glycolipides

Leur nature **amphipatiques**, leur confère des propriété d'**auto-organisation** en milieu aqueux.

C'est pourquoi dans l'eau, les lipides s'associent spontanément et peuvent former :

- Des **micelles** : s'il y a peu de molécules, correspondent à des petites sphères au cœur hydrophobes et à la surface hydrophiles / surtout si tête polaire grosses (utilisé comme détergent)
- Des **bicouches** : si les lipides ont une forme de cylindre, chaque monocouche a un côté hydrophobe au cœur de la bicouche qui fait face à l'autre/ mais aussi une surface hydrophile en contact avec l'eau. C'est la **structure de bases des membranes biologiques**

Du fait de leur nature amphipatique, dans l'eau les phospholipides s'associent spontanément et peuvent former :



b) Les Phospholipides :

**Focus** sur les **phosphoglycérides** ont une tête polaire avec une molécule de **glycérol** (tri alcool) et chaque fonction alcool peut être estérifié par un AG = acide gras, sauf une qui est estérifié par un **phosphate** avec un groupement hydrophile (différente sorte ex : choline, sérine, éthanolamine, inositol) relié par liaison ester.

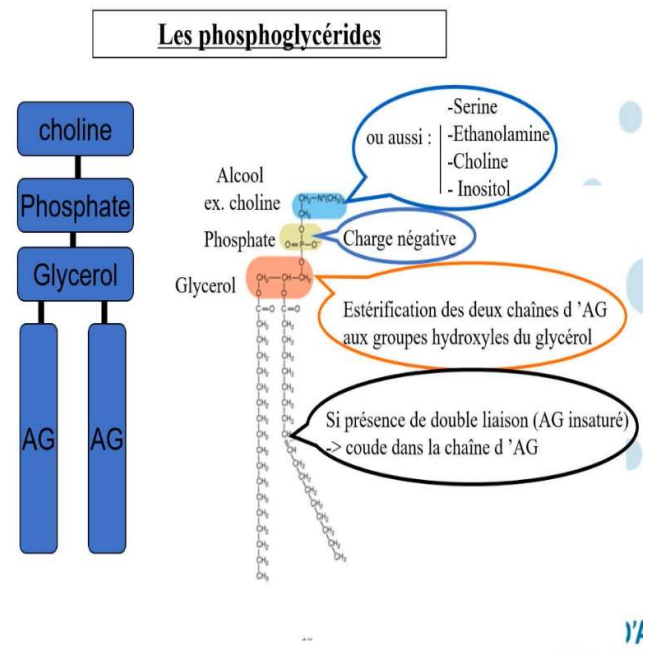
- PS : phosphatidylsérine
- PC : phosphatidylcholine
- PE : phosphatidyléthanolamine
- PI : phosphatidylinositol

Pour leurs charge :

Le phosphate est chargé négativement donc influence les charges globales :

- sérine : charge **négative** et **positive** : PS = **négative**
- choline : charge **positive** : PC = **neutre**
- éthanolamine : charge **positive** : PE = **neutre**
- inositol : charge **neutre** : PI = **négative**

Les AG insaturés sont coude !



c) Les Sphingolipides :

Il possèdent un squelette formé par la **sphingosine** (dérivé d'un alcool aminé avec une fonction alcool en position **3** et une double liaison en position **4** → Permet de se **couder**)

Mais aussi une fonction alcool en position **1** et amine en position **2** (qui réagit avec un acide gras ou AG)

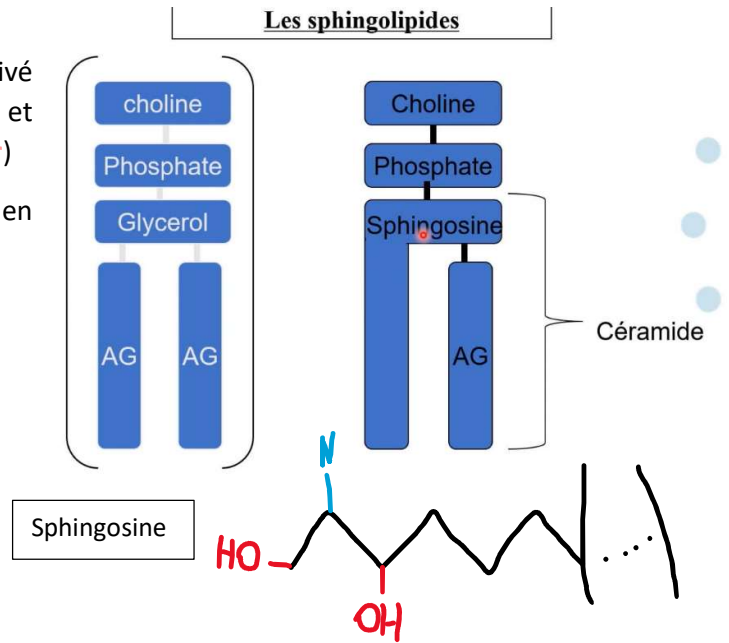
Sphingosine + AG = céramide

La céramide va pouvoir réagir avec **d'autres molécules** :

Ex : la phosphorylcholine

Céramide + phosphorylcholine = Sphingomyéline

Les sphingolipides = **20%** du poids des lipides de la membrane plasmique des hépatocytes



d) Le Cholestérol :

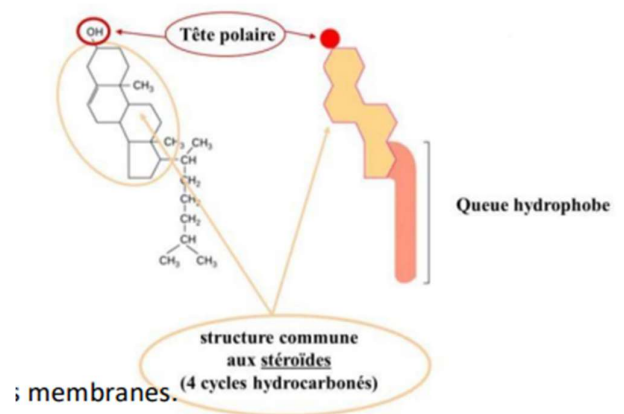
Il a un **noyau polycyclique rigide** + Une queue **hydrocarbonée rigide** : fortement **hydrophobe**

Mais le groupement alcool suffit pour avoir un **caractère amphiphile**

Le cholestérol est un composant **important** et **abondant** dans les membranes plasmiques, il représente **17%** du poids sec de membranes plasmiques des hépatocytes et 25% dans les globules rouges. Il peut être utilisé comme un **marqueur des membranes plasmiques** lors des fractionnement cellulaires car il n'est que peu présent dans les membranes des organites.

Il intervient dans la **fluidité et la stabilité** 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



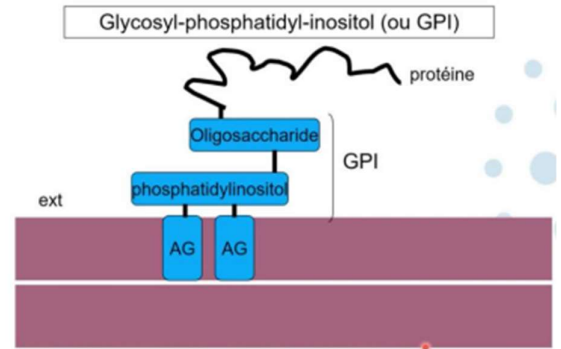
**Autre phospholipide, minoritaire en nombre mais important fonctionnellement :**

Les **glycosyl-phosphatidylinositols** (ou **GPI**) :

Contient un **résidu de sucre** et il permet d'ancrer les glycoprotéines sur le feuillet externe de la membrane.

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 « ancrés à protéines » ou encore « **ancres GPI** ». Ces ancrés GPI sont localisées sur la membrane plasmique sur le **feuillet externe**, elles permettent d'ancrer les protéines à la **surface des cellules** +



e) **Mobilité** des lipides membranaires :

Déterminée par :

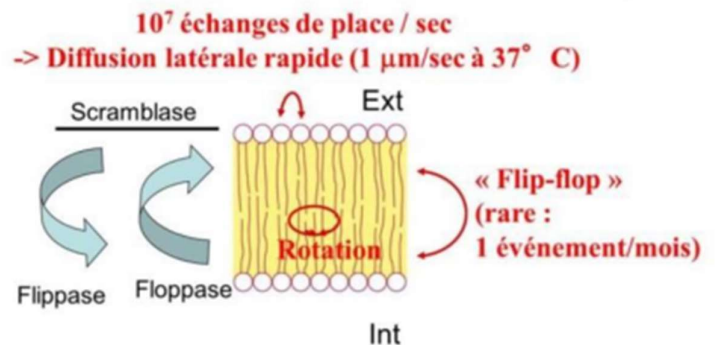
- la **température** : les chaines carbonées sans double liaison sont très fluides.  
Baisse de température → membrane plus solide = État de gèle

**Température de fusion** pour changer de solide à liquide, valeur très proche de notre T° physiologique.

- La **quantité de cholestérol** va diminuer la fluidité, du fait de son noyau polycyclique.
- La **nature** des **AG** et des **phospholipides insaturés** qui facilitent la fluidité
- La **longueur des chaines aliphatiques**, plus elles sont longues moins la membrane est fluide
- **Composition** en lipides

Cette mobilité est **importante** car si la viscosité augmente l'activité enzymatique diminue, ce qui engendre des problème biologique (ex : si les membranes sont trop rigides : pb cardiovasculaire)

**Mobilité des lipides membranaires**



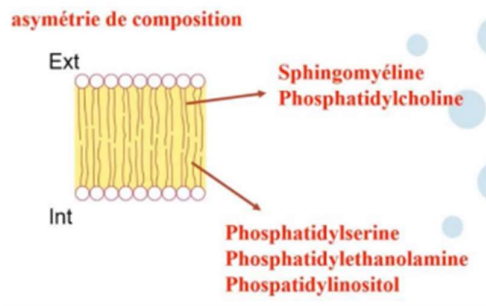
**3 enzymes :**

Flippase (qui amène les phospholipides de la membranes vers l'intérieur)

Floppase ( """" qui les amènent vers l'extérieur (Out))

Scramblase (dans les 2 sens)

**Asymétrie de composition**



Généralement, sur le feuillet externe on a une richesse en :

- ✓ Phosphatidylcholine
- ✓ Sphingomyéline

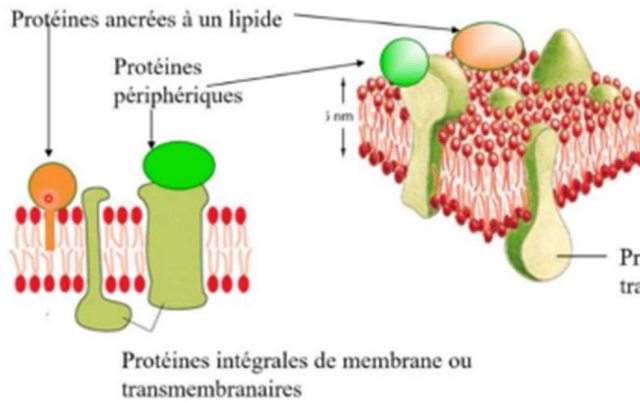
Sur le feuillet interne (face cytosolique) on a une richesse en :

- ✓ Phosphatidyléthanolamine
- ✓ Phosphatidylinositol
- ✓ Phosphatidylsérine

Principaux rôles des lipides membranaires :

- Structure de base des membranes
- De réguler la déformabilité des cellules
- Permettre le transport membranaire et tri des protéines
- Transduction des signaux extracellulaire

3) Composition moléculaire : les protéines



On a différentes classes de protéines membranaires :

- Les protéines **périphériques** : sont indirectement en association avec la bicouche car liées par des liaisons prot-prot à des protéines elles-mêmes trans membranaires.
- Les protéines **ancrées à des lipides** : comme l'ancre GPI.
- Les **protéines intégrales de membranes** ou **transmembranaires**, qui traversent la partie hydrophobe de la bicouche

Toutes ces protéines ont des fonctions diverses :

- Activité enzymatique
- Transport de M (molécule) et Ions
- Adhérence avec la MEC
- Récepteur de molécules extracellulaires

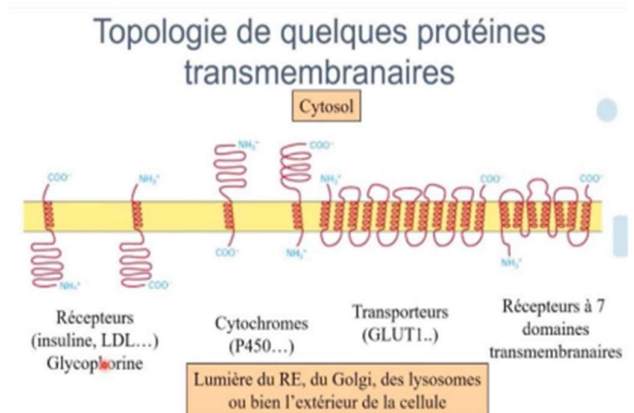
Détergent :

Comme les phospholipides: ils sont **amphipatiques** (à la fois hydrophobe (lipophile) et hydrophile (lipophobe) et il vont former des **micelles** dans l'eau et ils vont servir à **solubiliser** ces **protéines** qui sont associées aux membranes. Ces détergents prennent la place des lipides et vont extraire les protéines → formation de micelles de lipides en ayant détruit la membrane biologique.

L'étude des protéines membranaire ont permis de définir différentes **catégories de protéines** :

Les protéines transmembranaires sont souvent glycosylées au niveau de leur **domaine extra-membranaire**.

- On distingue **les protéines à traverser unique – single path** : deux pôles hydrophiles et une hélice alpha hydrophobe, qui leur permet de s'ancrer dans la bicouche – Ce sont généralement des récepteurs.
- **Protéines traversant plusieurs fois la membrane – multi path –**



1ere fonction des protéines membranaires : **structurer la membrane**

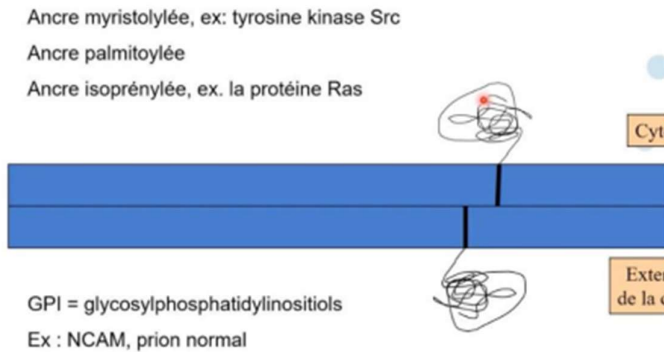
Peuvent être associées à la membrane, transmembranaires ou associés à d'autres constituants de la membrane – **renforcent la stabilité mécanique**

Ce sont aussi des **enzymes** catalysant des réactions chimiques dans ou à la surface des membranes – on peut avoir des ribosomes sur une surface de la membrane ex. dans le RE.

**Rôle de récepteurs** : transmembranaires en générale (ex rc à l'insuline)

Ex. Récepteurs à 7 domaines transmembranaires (N-ter et C-ter sont aux versants opposés de la bicouche)

Les protéines ancrées à un lipide membranaire



Sur la face cytosolique : associée de façon covalente avec un résidu isoprényle (qui peut être le farnésyle ou le géranyl-géranyl) ou un acide gras (myristique ou palmitique).

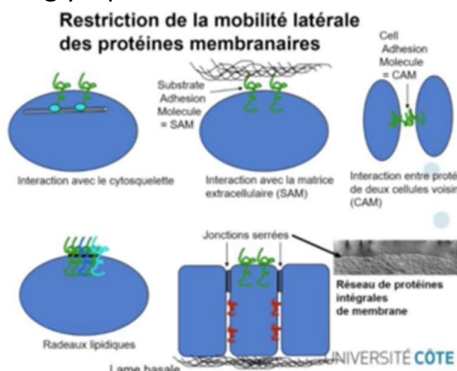
Type d'ancrage	Acide gras accroché	Type d'accroche	Moyen d'accroche
<b>Isoprénylation</b>	Ajout d'un dérivé isoprène Ex : résidu farnésyle ou géranyl-géranyl	Ajout sur une Cystéine 4 résidus avant C-ter	Modification <b>post</b> -traductionnelle de la protéine
<b>Myristoylation</b>	Ajout d'un AA Myristique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

Exemple de prot farnésylée : **RAS** (revu après)

Le GPI permet l'ancrage des protéines sur le **feuillet externe**.

Le GPI confère une mobilité rapide de ces protéines à la surface par diffusion collatérale. On a à peu près 200 protéines humaines qui utilisent le GPI

ex. la glycoprotéine d'adhérence neuronale NCAM ou la protéine prion normal.



Ces protéines à la surface des membranes ont **une restriction dans leur mobilité latérale**

- Ancrage avec le cytosquelette par intermédiaire de protéines périphériques – donc la protéine se déplace en fonction de moteurs conférés par le cytosquelette.

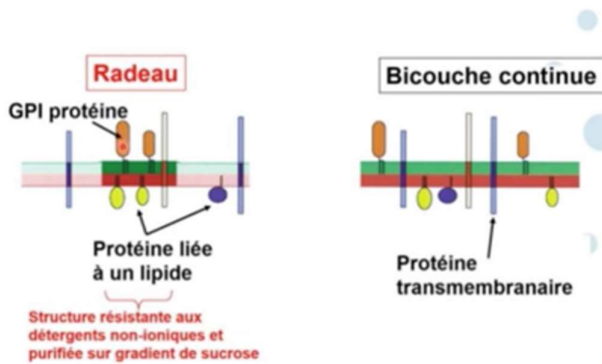
Ex. les hématies ou le transporteur d'anions transmembranaires est associé au microfilament d'actine par la protéine périphérique spectrine.

## Pathologieeeee :

**Myopathie de Duchêne** : causée par l'absence de dystrophine : une protéine de la cellule musculaire squelettique qui s'associe au cytosquelette et qui permet l'association et la fonction de récepteur cellulaire (rc) pour les molécule de la MEC.

- Interaction possible avec la MEC – comme la lame basale des épithélia – c'est le cas des molécules d'adhérence de type intégrines.
- Interactions entre protéines de deux cellules- molécules d'adhésion ou CAM-
- Interaction avec d'autres protéines comme dans les radeaux lipidiques qui flottent sur la membrane plasmique
- Systèmes de jonction inter-cellulaire  
 ✓ **Jonction serrée** : Caractéristique des cellules épithéliales polarisées - constitue une bande ceinturant la partie haute de la face latérale à proximité du pôle apical. Elle constitue une frontière interdisant la diffusion latérale des protéines et assure la perméabilité relative de la couche épithéliale.

Radeaux lipidiques :



**Les radeaux lipidiques** sont des « plaques de la bicouche » associées à des ancres GPI, très riches en cholestérol et en glycosphingolipides sur le feuillet externe.

Ce sont des structures qui sont bien définies qui ont un diamètre moyen de 50 nm et qui peuvent couvrir globalement **35%** de la surface cellulaire.

Les radeaux lipidiques sont formés dans l'**appareil de Golgi** puis transférés à la **membrane plasmique via les endosomes**. (il y pas de radeaux dans les membranes nucléaires, mitochondries, RE).

Ils ont un rôle dans la compartimentation, la polarisation et surtout dans la **signalisation cellulaire +++** en concentrant et oligomérisant les protéines de signalisation, permettant leur fonction de rc.

## 4) Biosynthèse des protéines au niveau du réticulum endoplasmique

### Généralités :

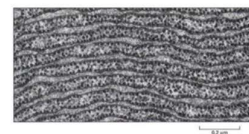
Le RE permet la biosynthèse d'un certain nombre de protéine et est d'une certaine façon le début du flux vectoriel permanent.

Le RE capture les protéines à partir du cytosol :

- Protéines transmembranaires destinées au RE
- Protéines solubles : destinées à la lumière d'un organite ou à la sécrétion

On retrouve un même signal de tri au départ dans le RE

RE granulaire en microscopie électronique



Sur l'image en microscopie électronique on voit les différents feuillets membranaires les uns à côté des autres, et surtout les points sombres qui tapissent ces feuillets sont des ribosomes. Ils sont à l'origine de l'appellation de réticulum endoplasmique granuleux et ces ribosomes sont du côté cytosolique de la membrane du RE. Ces ribosomes ont pour fonction de traduire un ARNm en protéine.

Il existe 2 populations de ribosomes :

- **Ribosomes liés au RE** : pour les protéines transloquées dans le RE
- **Ribosomes libres** : dans le cytosol, pour la synthèse de toutes les autres protéines

Les ribosomes ont la même **structure** et le même **fonctionnement**.

La différence entre les 2 catégories de ribosomes va résider dans la protéine qui est en train d'être synthétisée (transloquée dans le RE ou les autres).

Les 2 RE adresses donc les protéines à des endroits différents.

**Expérience** → Reproduire dans un tube à essai un phénomène biologique complexe

Nous allons chercher à mieux **comprendre comment une protéine est synthétisée au niveau du RE.**

Par ailleurs on va montrer le raisonnement, la démarche et le type d'expérience qui permet en laboratoire de mieux comprendre un phénomène biologique.

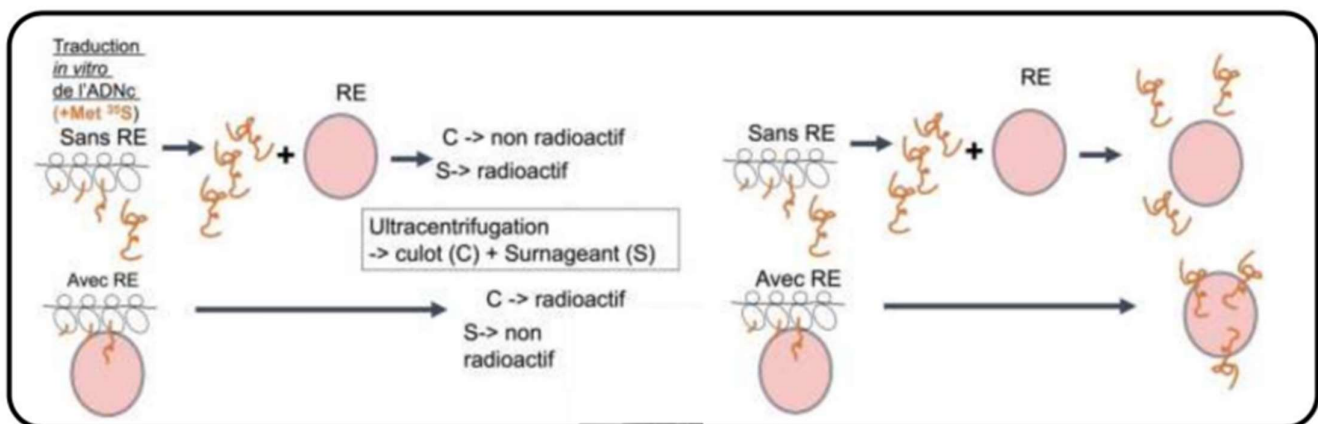
On aura besoin :

- D'extraits de RE
- Un système qui permet de traduire l'ADN *in vitro* sans RE : avec un précurseur des protéines radioactif : **la méthionine 35S** (permet de détecter les protéines en cours de synthèses via autoradiographie car la méthionine 35S est radioactif (+ c'est l'acide aminé d'initiation de traduction donc présent dans toutes les protéines))

La question qui se pose : **L'association du RE et des ribosomes est-elle nécessaire à la synthèse des protéines ?**

(On voit le REG (réticulum endoplasmique granuleux) en ME (microscopie électronique), il est associé aux ribosomes : on peut supposer que le RE est nécessaire à la traduction des protéines.

Pour vérifier cela : on utilise tous les éléments nécessaires à cette traduction dans la cellule ex : AA, ribosomes...)



**DONC :**

Si on synthétise la protéine avant de la mettre en contact avec le RE, la protéine est incapable une fois synthétisée de s'associer au RE

*Comment on sait qu'elle ne s'y associe pas ?* : car lors de la centrifugation on retrouve le RE + protéines associées au fond du tube : Culot (C) et les protéines libres en haut du tube : Surnageant (S)

Maintenant on va refaire la même expérience en faisant la traduction des protéines en présence du RE :

Les protéines s'associent au RE : *Comment on sait ?* Le Culot devient radioactif

L'association des protéines transmembranaires dans le RE doit être **CO**-traductionnelle : c'est pourquoi le ribosome s'associe au RE.

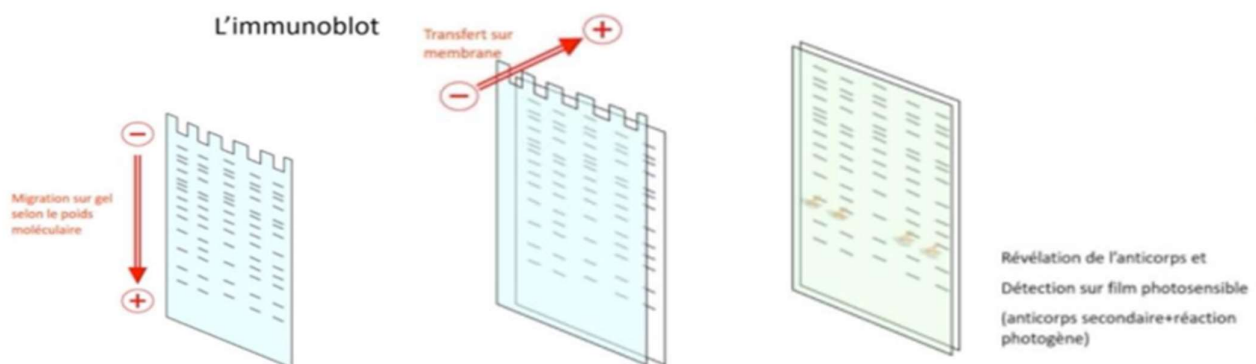
Deuxième question : L'insertion dans les membranes peut être fait par un mécanisme qui va impliquer une modification de la protéine ?

Pour y répondre : Même type d'expériences avec et sans RE mais en + il vont caractérisée la protéine synthétisée par un **gel de polyacrylamide SDS** (en conditions dénaturantes), qui permet de mesurer la taille des protéines produites.

**Le gel de polyacrylamide SDS = technique d'électrophorèse : les protéines migrent en fonction de leurs taille : on peut donc bien les repérer car les protéines car elles sont radioactives**

### **Focus sur les gels de polyacrylamide :**

On part d'un gel de polyacrylamide qui est un gel fin vertical de 10aine cm, avec des puits où on peut poser des protéines en condition dénaturante (avec SDS, pour qu'elles puissent **migrer en fonction de leur taille/poids moléculaire**).



On peut les repérer parce que la protéine d'intérêt est radioactive (ou deuxième technique on utilise un anticorps spécifique de la protéine).

Donc on obtient que :

Les protéines (qui devrait normalement être transmembranaire dans le RE) si elle sont synthétisées avec ou sans RE on remarque qu'elle migrent différemment : donc qu'elles n'ont pas la même taille.

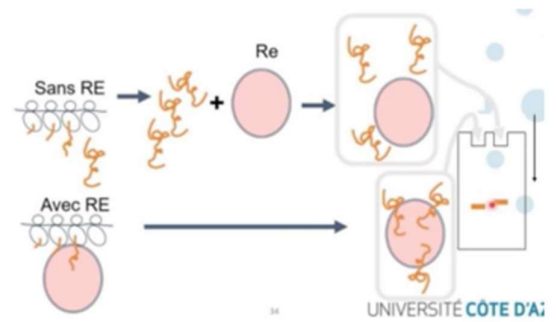
**NB : si la protéine migre loin sur gel → c'est une petite protéine, à l'inverse si la protéine migre pas loin → elle est longue**

### **La protéine synthétisée en contact du RE est de taille légèrement inférieure à la protéine synthétisée sans le RE.**

Ce qui veut dire que le fait d'être associée au RE de manière co-traductionnelle a entraîné une **maturation particulière** de la protéine et on sait maintenant que cette maturation est due à **un clivage de la partie Nterminale** de la protéine par **une signal peptidase** qui est localisée sur la face interne de la membrane du RE.

En fait les protéines transmembranaires ont un signal particulier : **le peptide signal** +++ qui dirige la synthèse vers le RE

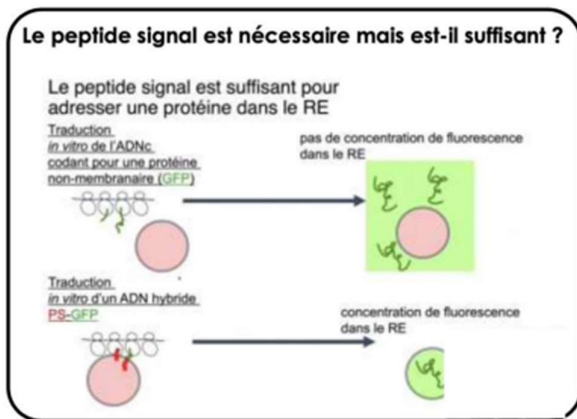
Donc toutes les protéines qui sont traduites dans notre cytoplasme ne possèdent pas ce peptide signal, seulement celles qui doivent rejoindre le RE.



Les chercheurs ont alors refait la même expérience mais ils ont traduit un ADN qui **ne contient pas de peptide signal**, avec et sans RE. **Ici il n'y a pas de clivage.**

Avec le RE lors de la traduction, il n'y a aucune radioactivité dans le culot aka pas d'association entre les protéines et le RE

Donc sans peptide signal les protéines ne s'insèrent pas dans le RE : **La présence du peptide signal est nécessaire à l'insertion co-traductionnelle**



☀ Peut-être qu'il existe d'autres séquences de la protéine qui sont **nécessaires conjointement au peptide signal pour l'insertion ?**

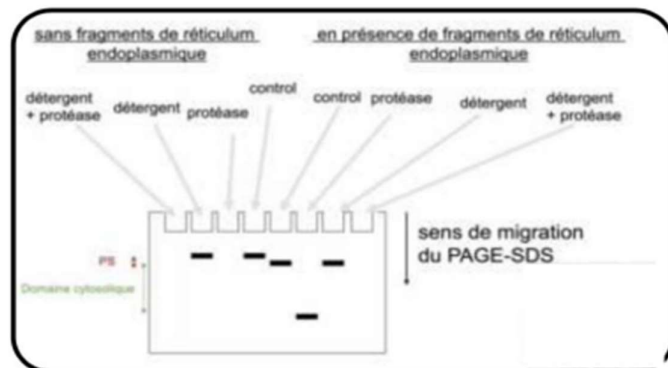
Pour répondre à ces questions, les chercheurs ont pris une protéine qui n'est **pas membranaire**: la **GFP** (protéine fluorescente donc visible facilement) et l'ont fusionnée à une séquence signal, peptide signal ex. Rc insuline.

Est-ce que l'addition à cette protéine de ce peptide signal est suffisante pour que le GFP devienne associé au RE? OUI

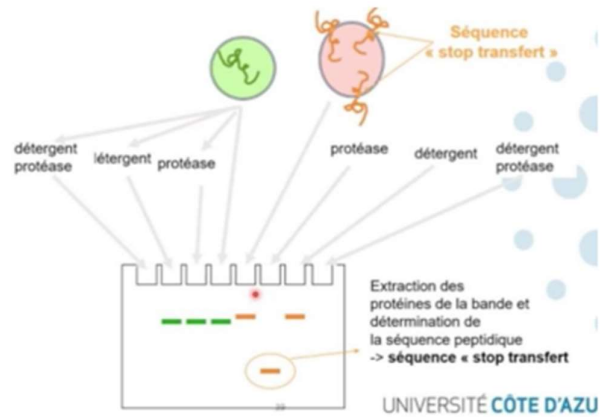
**Nouvelle expérience :**

On va essayer de comprendre comment la protéine est associée au RE ? Elle rentre complètement dans la lumière (donc échapperait à la protéase) ? Juste sur la face externe? Ou entre les deux ?

- 1) Pour une protéine qui ne s'associe pas au RE ou une protéine transmembranaire au RE



2) Pour une protéine entièrement prise dans le RE (signal d'adressions au RE uniquement) ou une protéine transmembranaire au RE (signal d'adressions au RE + Signal STOP transfert).



NB : les conditions **control** on ne fait rien, les conditions **protéase** on détruit toutes les protéines libre (pas celle dans le RE), le **détergent** ont détruit les structure (donc le RE), **Protéases + détergent** ont détruit les structure + les protéines (donc cette fois les protéines dans le RE aussi)

Donc 1) les 2 pistes **control** servent de témoins négatifs : ont mesure la taille des protéines : résultat « logique » car en présence de réticulum endoplasmique la protéines obtenue est légèrement **plus petite** que l'autre : car on a **clivé le signal d'adressage au RE** ce qui n'a pas pu être fait dans l'autre situation (car pas de RE).

Les 2 pistes **protéases** : on obtient rien dans la situation sans RE (sRE) car la protéine est entièrement touchées par l'enzyme : il n'y a aucune protection, au contraire ! dans la situation avec RE (aRE) on obtient une partie de la protéine : elle a été touché sur une partie de sa longueur mais pas partout ? Car une partie de celle-ci était dans le RE et l'autre non : c'est une protéine **transmembranaire**

Les 2 pistes **détergent** on se retrouve comme la situation contrôle car le détergent n'a pas d'effet sur les protéines

Les 2 pistes **détergent + protéases** ont obtient rien car : la « protection » qu'était le RE n'est plus : en effet le détergent l'a détruit donc toute la protéine et touchée.

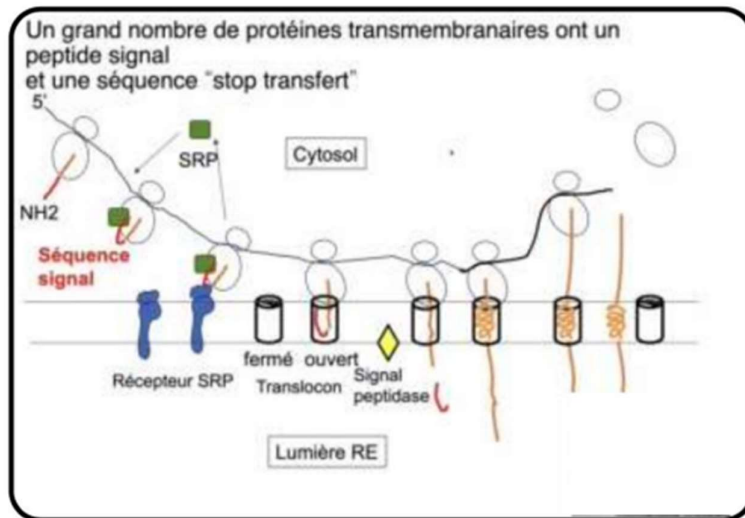
Donc 2)

Les 2 pistes **protéases** la protéines qui est entièrement dans le RE est entièrement protégée donc elle a la même taille que la situation contrôle alors que l'autre est une nouvelle fois détruite en partie car une partie est hors du RE et une partie est dedans.

Les autres pistes suivent la même logique

Détergent protéase	détergent	protéase			protéase	détergent	Détergent protéase
dégradation prot – ça prouve que ça marche	Ça change rien non plus avec un. detergent sans protease	Taille de la protéine change pas donc la prot n'est accessible	Traduction protéine avec peptide signal	Traduction protéine avec sequence "stop transfert"	Elle coupe la partie exposée aux radiations – celle en dehors du reticulum	Pareil – ça change pas sans protéase	Meme controle – pour prouver l'efficacité

En résumé :



On a les ribosomes qui commencent la synthèse par le **N-ter** de la protéine

**s'il contient une séquence signal**, ça va donner une info qui **permet la fixation d'une protéine SRP** qui se fixe aux ribosomes- c'est la SRP qui est reconnue avec un **rc. présent sur la membrane du RE**

→ ça va associer le ribosome

→ ce phénomène entraîne **l'ouverture** d'un canal protéique dans la membrane du RE : le translocon

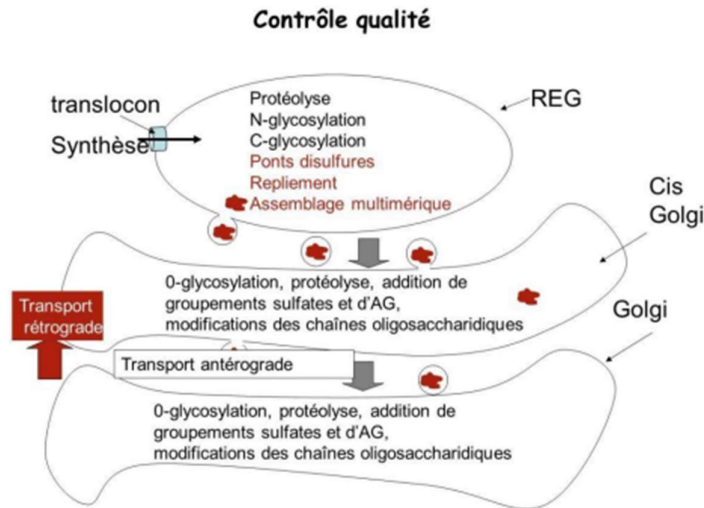
→ le **peptide signal y rentre**

→ la signal peptidase l'attend et dès que la protéine sort la tête dans la lumière du RE **elle la coupe** –

→ et la protéine continue sa synthèse sauf si une séquence **"stop transfert"** la **bloque**, dans ce cas elle deviendra une protéine **transmembranaire**.

## Le Transport Vésiculaire

### 1) Le flux vectoriel permanent – l'exocytose



#### Série d'étapes pour la synthèse des protéines :

La protéine se trouvant dans le RE n'est pas encore fonctionnelle : elle doit subir des étapes de maturation, au cours de son voyage dans le SEM : RE → Golgi → endosomes → vésicules d'exocytose. Ces événements ne concernent pas toutes les protéines, mais selon les particularités de séquence de chacune.

Tout part du **translocon** dans le RE et déjà se met en place une série de changements de la chaîne polypeptidique.

Peut y avoir :

- des protéolyses : pour la cliver (pas pour détruire la prot)
- additions de sucre en C-ter ou N-ter
- formation de ponts di-sulfures
- contrôle qualité de son repliement en structure tertiaire voire quaternaire
- assemblages multimériques

**Seulement si** la protéine est correctement modifiée dans le RE, elle est entourée par des vésicules de membrane qui vont se détacher du RE et s'associer au début de l'appareil de golgi – le **Cis-Golgi** où elle subit d'autres modifications spécifiques de ces compartiments.

C'est bien le transport antérograde - où s'opèrent des modifications biochimiques :

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

Contrairement au RE, dans l'appareil de Golgi les protéines mal-maturée ça peut retourner en arrière pour recommencer l'étape via **transport rétrograde**

Au cœur de ce processus y a le **transport vésiculaire** : bourgeonnement de la membrane d'un compartiment donneur vers un compartiment accepteur.

→ Passage dans le cytosol – où la vésicule reconnaît son compartiment cible

C'est la façon que la cellule a trouvé de faire voyager ses protéines en cours de maturation.

Processus extrêmement complexe – et régulée par des déterminants moléculaires spécifiques qui leur confèrent une directionnelisé dans ce flux

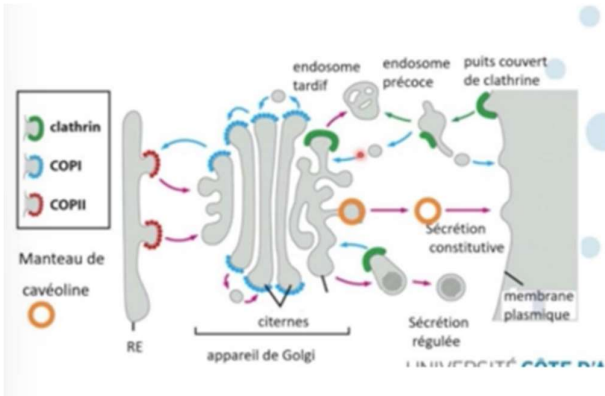
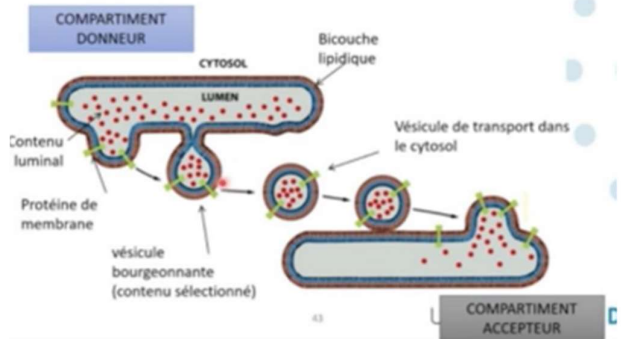
La complexité explique le fait qu'il faut une série de molécules protéiques qui recouvrent ces vésicules

Ce sont des protéines membranaires qui vont conférer cette spécificité directionnelle.

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

**Au centre du flux vectoriel permanent : le transport vésiculaire**

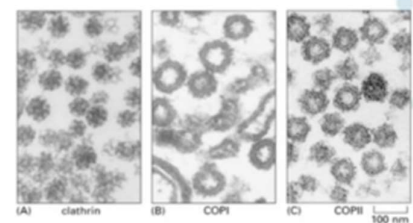
Le bourgeonnement et la fusion des membranes des vésicules sont des événements asymétriques



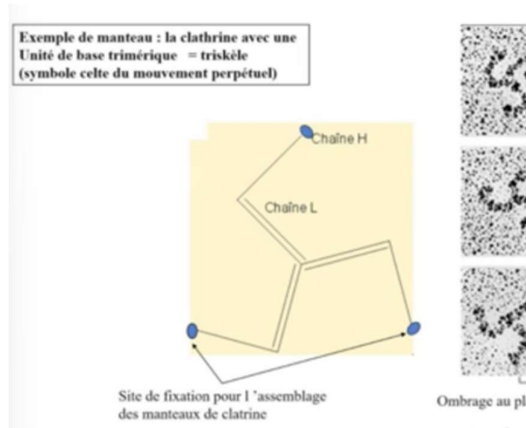
Dans le **flux antérograde** qui part du RE, les vésicules formées vont être entourées d'un manteau nommé **COPII** qui va donc permettre aux vésicules de fusionner avec les premières cisternes de l'appareil de Golgi, lui-même recouvert de molécules de **COPI**.

Ces vésicules vont donc passer entre les différentes cisternes du Golgi pour arriver dans le TRANS-Golgi

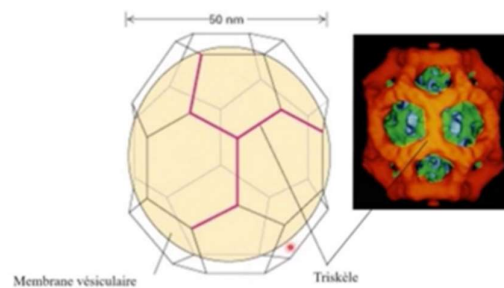
Aspect en ME de vésicules mantelées



Les vésicules une fois arrivées au niveau des endosomes peuvent être recouvertes de **clathrine** : signal pour les amener vers la membrane plasmique. Il peut encore y avoir d'autres protéines manteau... ex. la **cavéoline**.



**Structure d'une vésicule mantelée**  
manteau = assemblage de 36 triskèles en 12 pentagones



Toutes les informations ne sont pas dans les manteaux protéiques, il y a besoin de beaucoup d'autres signaux pour adresser la vésicule. Il y a des Systèmes de reconnaissance de ces vésicules, essentielles pour leur fusion sur le compartiment donneur.

Ex : protéines **V-SNARES et T-SNARES (target)** qui doivent s'associer pour arrimer les vésicules sur les compartiments cibles.

1. reconnaissance de ces couples V- T- SNARE basés sur la reconnaissance protéine-protéine

- Arrimage de la vésicule

La fusion n'a pas encore eu lieu

→ d'autres co-facteurs sont indispensables (NSF + alpha-SNAP)

→ forment le complexe d'arrimage sur la membrane du compartiment cible –

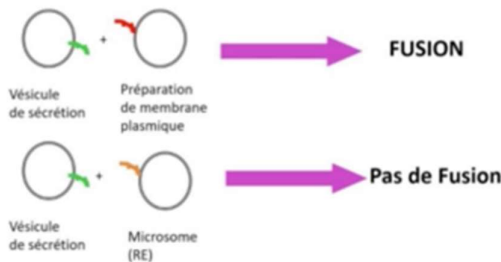
→ **la préfusion**

Au stade 1 la vésicule peut rester un certain temps = **fusion régulée**

Ex. c'est le cas pour décharger les neurotransmetteurs au niveau de la synapse – si un signal cellulaire est donné – toutes ces petites molécules de signalisation – il va y avoir fusion complète, libération du contenu dans le compartiment accepteur et recyclage.

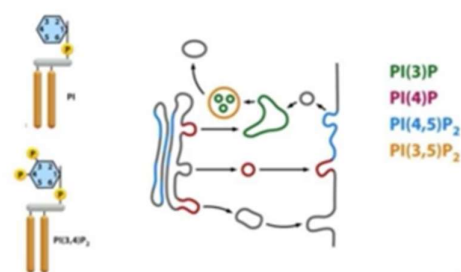


**Des couples t-SNARE /v-SNARE sont spécifiques d'un type de fusion**



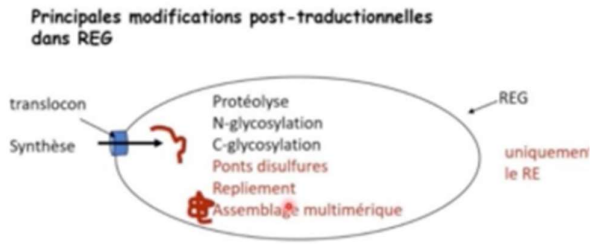
La spécificité de ces **couples T-SNARE – V-SNARE** peut être étudiée en laboratoire – C'est de systèmes tellement importants que d'autres niveaux de reconnaissance moléculaire sont essentiels

**Le transport vésiculaire est aussi régulé par la distribution intracellulaire des phosphoinositides (PI) dans les membranes**



Et les lipides jouent un rôle essentiel dans la distribution intracellulaire des phosphoinositides

(pas à apprendre les noms) juste pour voir selon la couleur leur localisation, qui fait partie des signaux qui confèrent cette directionnalité et cette fonctionnalité à ce transport.



On revient au début du voyage de la protéine...

**On est dans le RE**

Les 3 dernières modifications dans le schéma (en rouge) sont effectuées uniquement dans le RE

**Le contrôle qualité :**

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 en empruntant le translocon et se retrouve dans le cytosol où elle va être **dégradée** dans une structure particulière : le **protéasome**.

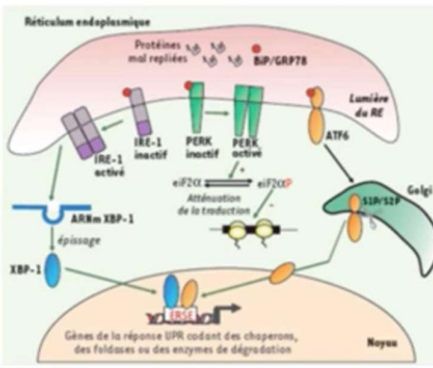
Le **protéasome** va dégrader cette protéine une fois qu'elle aura été marquée par l'ajout de petits peptides : **l'ubiquitine**. La protéine **poly-ubiquitinisée** va être dirigée vers le protéasome pour empêcher une protéine mal repliée d'aller « empoisonner » le reste de la cellule

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")



**Le système de réponse aux protéines mal pliées**

L'UPR sert à reconnaître les protéines mal repliées – dès que la cellule les détecte

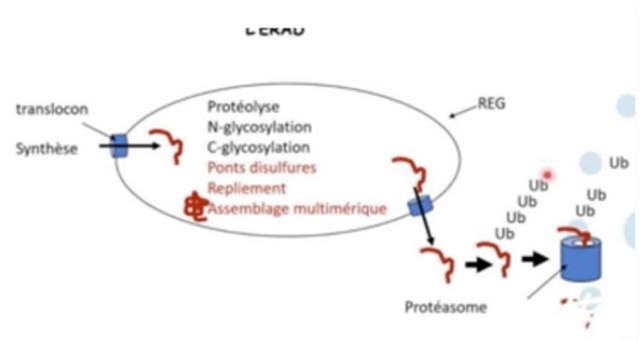
- elle diminue la synthèse protéique globale – appui sur la pédale de frein
- on augmente la synthèse des protéines chaperonnes qui les aident à se structurer
- et on dégrade celles qui sont résistantes au bon repliement.

On distingue 3 voies :

- 2 voies **traductionnelles** **PERK** - modifications de la synthèse protéique globale et activation des chaperonnes par un système complexe faisant intervenir des ARNm
- 1 voie **transcriptionnelle** régulée par le facteur de transcription **ATF6**

Système IRE1

– pour les chaperonnes/foldases/enzymes de dégradation



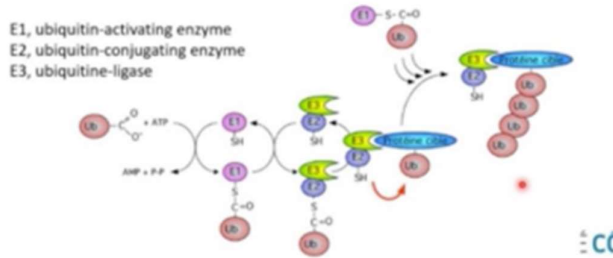
Si malgré ce système UPR la protéine est rétissante – la cellule décider de l'éliminer- dans la membrane du RE, empruntant le **translocon**.

Elle a la capacité de la faire sortir – et la protéine sera prise en charge par le système de **protéasome**

Généralités sur la dégradation des protéines

**Généralités sur la dégradation des protéines**

- Protéase digestive (chymotrypsine, pepsine, trypsine etc...) non spécifique
- **protéasome, spécifique**
- lysosome, non spécifique
- apoptose (caspase), spécifique
- **étape 1 : Processus d'ubiquitination**



4 types de dégradation :

Protéasome = dégradation spécifique

Protéases digestive = non spécifique

Lysosomes = activité enz active a pH acide

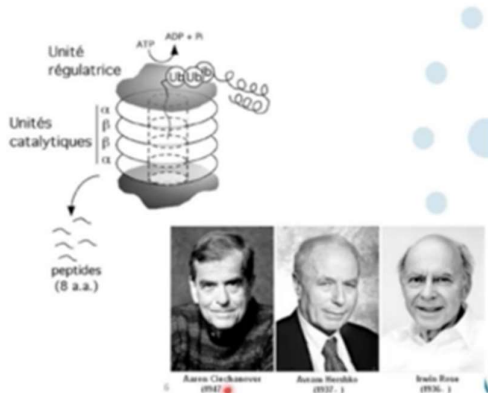
Apoptose = dont les caspases spécifiques pour la mort programmée

Focus sur le protéasome

**Etape 1 : processus d'ubiquitination**

Se fait par une série d'activités enzymatiques E1, E2, E3 → qui activent (E1) l'ubiquitine (petit peptide)- → elle va l'associer (E2) à la protéine cible avec l'ubiquitine ligase (E3). Ce phénomène peut se répéter plusieurs fois, donc la protéine cible à dégrader est **poly-ubiquitinilée** et c'est ça qui sert de **signal pour rentrer dans le protéasome**.

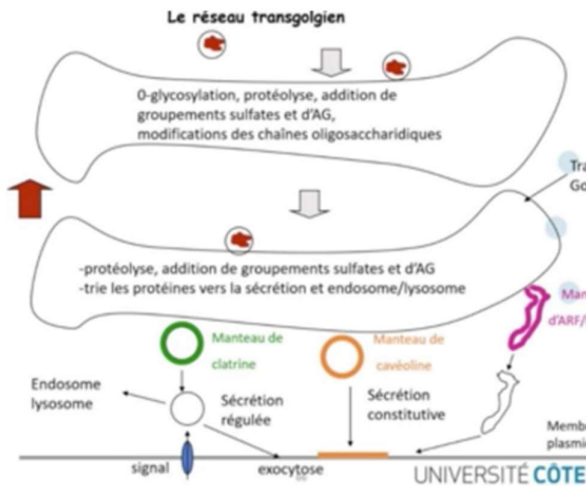
**-Etape 2 : dégradation par le protéasome**



**Etape 2 : dégradation par le protéasome**

Le protéasome est un système cylindrique avec unités catalytiques (protéines) qui digèrent la protéine poly-ubiquitinisée en petits peptides d'environ 8 AA.

Ça c'est si la protéine a un problème mais si elle est bien formée on continu :



Le Trans-Golgi constitue la sortie du Golgi – c'est une citerne différente par rapport aux autres du Golgi

On a une acidification du contenu de la lumière du Trans-Golgi – qui le rapproche du pH des lysosomes et des endosomes.

Baisse du pH progressive grâce à des ATPase à protons de la membrane.

Le Trans-Golgi est comme un carrefour, pour sortir y a deux voies de sécrétion :

o Soit **constitutive** : elle a lieu tout le temps et les vésicules de sécrétion sont entourées du manteau de **cavéoline**

o Soit **en sécrétion régulée** : ce sont des vésicules particulières dont la fusion à la membrane plasmique va être régulé par des **signaux calcique** ou **AMPC**, vésicules entourées de **clathrine**

→ La voie de la **sécrétion constitutive est commune à toutes les cellules de l'organisme**

Caractérisée par un **flux constant** de vésicules de transport du Trans-Golgi vers la membrane plasmique (MP), avec laquelle elles fusionnent par exocytose.

La membrane de la vésicule fusionne avec la MP dont elle assure le renouvellement. On lui apporte de nouveaux constituants, alors que le contenu vésiculaire se déverse dans le milieu extracellulaire.

(mémoriser : je refais tout le temps ma cave sinon on s'y sent pas bien : cavéoline = sécrétion constitutive)

→ La voie de **sécrétion régulée est propre aux cellules sécrétrices** – cellules spécialisées dans l'activité sécrétoire ex. neurones, neurotransmetteurs, cellules épithéliales glandulaires... Manteau de clathrine + protéines d'adaptations (les adaptines)

## 2.) Endocytose

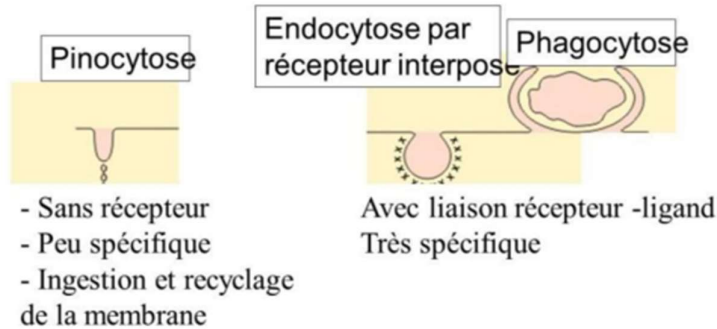
Réaction inverse

**Endocytose** : **invagination** de la membrane plasmique pour capturer des **constituants extracellulaires** (liquides, macromolécules, particules) qui vont rejoindre le SEM. On distingue différents types d'endocytoses en fonction du type de molécules capturées par la cellule et de la spécificité.

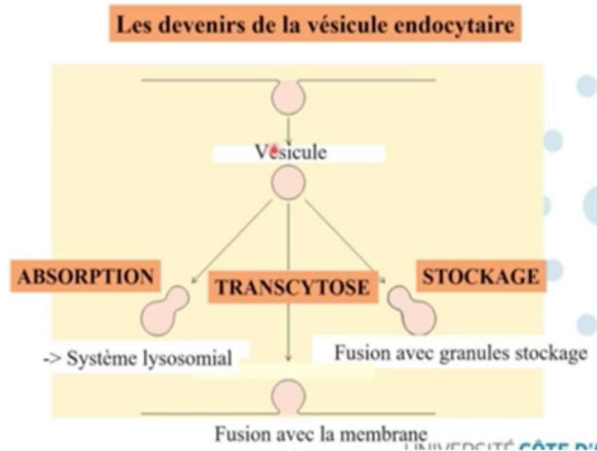
3 types :

- La **pinocytose** : phénomène d'endocytose qui est **peu spécifique, sans récepteur**, ce sont de toutes **petites** invaginations de la membrane plasmique qui va permettre un **recyclage de la membrane**. Ex : un macrophage va recycler toute sa membrane toutes les 30 minutes, par pinocytose car ces vésicules qui vont se retrouver dans le cytosol vont être dégradées donc d'autres vésicules venant par exocytose vont venir les remplacer, ça fait un cycle de renouvellement qui est essentiel pour le recyclage de la membrane mais aussi pour ingérer un certain nombre de constituants présents dans le milieu extracellulaire. C'est **continu, permanent, peu spécifique et sans récepteurs**

- **L'endocytose par récepteur interposé** : processus **très spécifique** : la cellule ne va ingérer que des molécules reconnues par des **récepteurs spécifiques** de la membrane plasmique en fonction des besoins de la cellule
- **La phagocytose** : **très spécifique**, il s'agit de grosses molécules liées à des récepteurs, avec des destinées intracellulaires différentes.



Point commun à ces 3 modes d'endocytose :



**Le devenir** → on se retrouve au carrefour transgolgi de toute à l'heure.

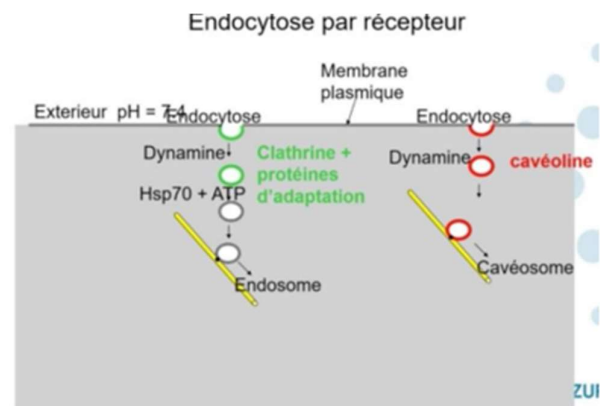
- soit ces vésicules vont être dirigées vers le système **lysosomal à ph acide** et permettre **l'absorption de nutriments** nécessaires à la vie de la cellule.

- Soit la cellule sert d'intermédiaire et la vésicule va traverser la cellule via le cytosquelette et fusionner avec la membrane de l'autre coté de la cellule, c'est ce que l'on appelle la **transcytose** – va sortir par exocytose

- 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**

L'absorption :

On va l'illustrer par **l'endocytose par récepteur**



L'endocytose par rc 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** :

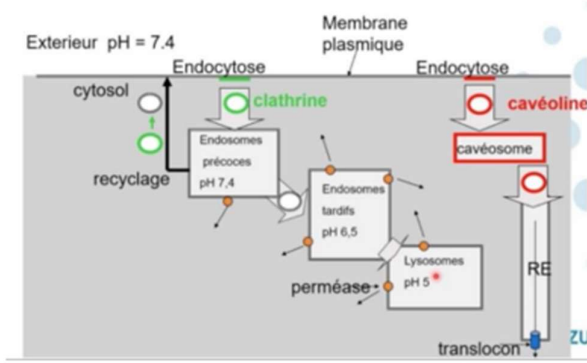
La **clathrine**, de par leur **propriété d'auto-assemblage**, force la déformation de la membrane et donne la forme à la vésicule. C'est un phénomène **actif** qui a besoin de protéines (les **adaptines**), qui forment la vésicule grâce aussi à la **dynamine**. Donc clathrine + adaptines + dynamine

Dans un 2e temps : la vésicule va être ensuite débarrassée de son manteau de clathrine grâce à l'intervention de petites protéines **chaperonne HSP70 en présence d'ATP**. Et la vésicule, libérée de son manteau, va être prise en charge par le réseau du cytosquelette (tube jaune sur image) avec de moteurs qui va l'emmener vers les endosomes

L'endocytose avec un manteau de **cavéoline** est différent, elle n'a **pas besoin d'être ensuite enlevée** et c'est la vésicule avec cavéoline qui est amené vers le cavéosome.

Qu'est-ce qu'il se passe après ?

Devenir des vésicules : endosomes et cavéosome



**Pour la clathrine :**

Une partie du matériel est transporté vers les **lysosomes**

- à partir des endosomes **précoces** (manteau et vésicule recyclés)
- qui vont ensuite par un transport vésiculaire **rétrograde**
- être transportées vers les endosomes tardifs avec une diminution du pH intraluminal progressive, un pH de 7.4 pour les endosomes précoces, pH 6.5 pour les endosomes tardifs, pH 5 dans le lysosome → qui va activer toute une série d'hydrolyse pour dégrader les molécules et permettre leur absorption par la cellule et leur transport vers le cytosol via des **perméases** localisées dans chacun des 3 compartiments (endosomes précoce, tardif et lysosome).

**Pour la cavéoline :**

Le matériel qui est apporté aux cavéosomes peut être transporté **directement au RE** (transport rétrograde rapide) à partir duquel il va gagner le cytosol via le **translocon**.

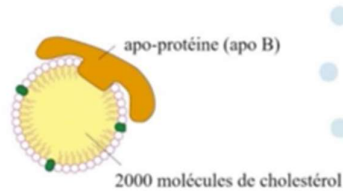
Plusieurs chemins sont possibles : il faut avoir à l'esprit que **les endosomes** sont un **carrefour** entre la **MP** et **le Trans-Golgi**. Il y a vraiment un transfert des vésicules qui se fait au niveau des endosomes, elles ont un rôle très important de ce fait.

Les vésicules du Trans-Golgi apportent entre autre les enzymes solubles membranaires et les pompes à proton, qui acidifient le milieu des systèmes endosomal tardif et les lysosomes

**Le transport du cholestérol :**

Le récepteur LDL fixe et internalise les particules LDL contenant du cholestérol

- Particules LDL (*Low-Density Lipoprotein*)



Les particules contenant le cholestérol sont les **LDL** (petits agrégats qui associent phospholipides, cholestérol, apoprotéine B).

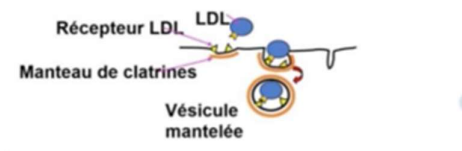
C'est dans le foie que ces molécules de LDL sont assemblées et transportées par voie sanguine vers les cellules qui en ont besoin.

Ce sont les vecteurs dans la circulation sanguine dans le plasma sous forme agrégats contenant des **phospholipides**, et surtout du **cholestérol**, 2000 molécules de cholestérol emprisonnées par une couche lipidique associée à une lipoprotéine (apoB).

C'est ce qui circule dans le sang – et **si la cellule a besoin de C → les LDL sont reconnues par des rc de la membrane plasmique**

Comment la cellule va récupérer le cholestérol dont elle a besoin ?

L'endocytose par récepteur se fait par l'intermédiaire de manteau de clathrine

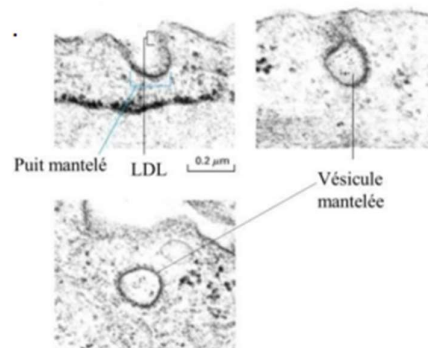


Il y a donc un **récepteur LDL** présent dans les cellules, c'est donc une **endocytose par récepteur interposé** avec manteau de **clathrine**.

Les LDL sont reconnus par un rc LDL, qui vont migrer dans des régions recouvertes de clathrine.

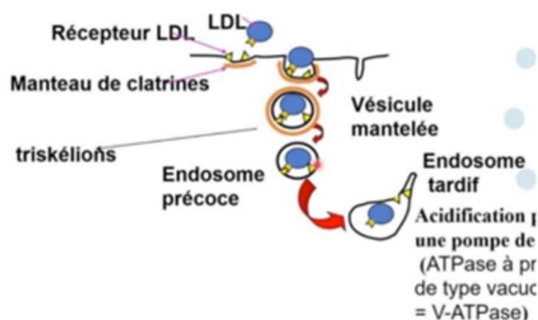
La membrane se déforme, liée à l'autoassemblage de clathrine et le détachement de la vésicule mantelée implique la dynamine.

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



+ *détachement grâce à la dynamine*

Le pH acide des endosomes tardifs dissocie le ligand du récepteur



Ce manteau de clathrine va disparaître et la vésicule va donc fusionner avec l'**endosome** précoce.

Cette particule va passer **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.

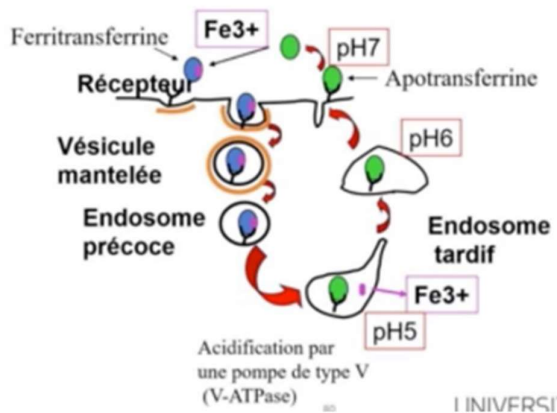
L'acidification du milieu va être importante car elle va libérer le LDL de son récepteur et d'endosome tardif il va passer aux **lysosomes**.

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.

### Le transport du fer :

#### Le cycle transferrine



Le fer dans le plasma est reconnu par une glycoprotéine qui le transporte: la **transferrine**.

L'**apotransferrine** est la forme dépourvue de fer – elle peut fixer **2 Fe3+** pour former la **ferritransferrine**.

$\text{Apotransferrine} + 2(\text{Fe}^{3+}) = \text{ferritransferrine}$

C'est la transferrine qui va transporter le fer, lorsqu'elle est associée au fer on la nomme « féri-transferrine ».

Toutes les cellules en croissance présentent un rc de transferrine qui agrippe une fois le fer libéré dans la vésicule. Mêmes étapes que toute à l'heure...

Elle va être reconnue par un récepteur spécifique, on a exactement le **même processus** :

- formation d'une vésicule mantelée,
- passage dans l'endosome précoce, ici l'acidification lié au passage dans l'endosome tardif va **libérer** à la fois le **récepteur et la transferrine**,
- libération du fer qui va donc pouvoir être assimilé par la cellule et
- le **recyclage**. 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.

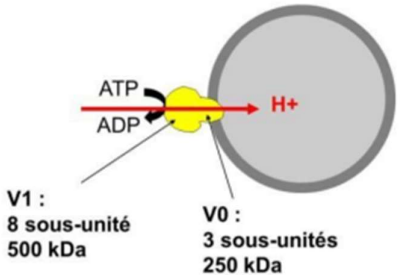
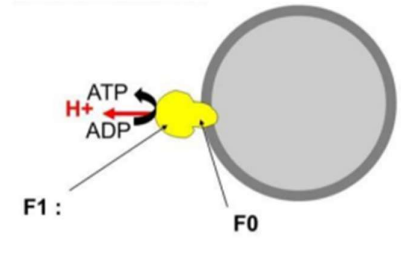
### Focus sur la pompe à protons :

Chez les eucaryotes les membranes des systèmes sécrétoires (Golgi, endosomes, vacuoles etc) sont dotés d'une **V-ATPase** – pompe à proton – qui est apparentée à la F-ATPase des mitochondries.

Mais ici réaction inverse : on **concentre des protons au détriment d'une hydrolyse d'ATP**.

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 sous-unité V0, formé de 3 sous-unités de 250kDa. Ce qui va permettre le transport des protons vers la lumière du compartiment et participer à son acidification. L'acidification progressive est donc due aux pompes à protons, les V-ATPases

Des enzymes qui ont une structure très similaire existent aussi dans la mitochondrie ou elles vont fonctionner en **sens inverse**. La formation d'un **gradient de protons** qui va faire tourner l'ATPase en sens inverse et donc **produire de l'ATP**. La grande partie de l'énergie de la cellule provient de l'action de ces **F-ATPase** et qui fonctionnent dans la mitochondrie, de la même façon que les V-ATPase mais en sens inverse.

<p><b>La V-ATPase (ATP → H<sup>+</sup>)</b></p>  <p>V1 : 8 sous-unité 500 kDa</p> <p>V0 : 3 sous-unités 250 kDa</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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>• 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>

**La phagocytose :**

La phagocytose permet l'ingestion de **particules de grande taille** : débris cellulaires, bactéries, cellules âgées, infectées ou étrangères.

Système spécifique

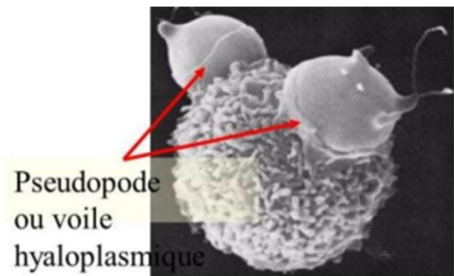
La phagocytose apparait comme un **mécanisme de nettoyage** ou de **défense** de l'organisme.

Chez différents protozoaires ainsi que chez les cœlentérés, elle constitue par ailleurs une **voie d'alimentation**.

Les cellules **spécialisées** pour la phagocytose chez les vertébrés : les **macrophages** présents dans tous les tissus conjonctifs **et dérivent des monocytes circulants**, les **polynucléaires neutrophiles et éosinophiles** mais **toutes les cellules sont capables de faire la phagocytose**.

Les particules à phagocyter se fixent à la membrane réceptrice par des rc **spécifiques**

ex. ici des bactéries recouverts d'ac sont reconnus par des rc. La constitution du voile hyaloplasmique nécessite de l'énergie et le cytosquelette.



**Processus extrêmement actif.** (milliards de globules rouges phagocytés chaque jour)

**La transcytose :**

Elle intéresse les molécules qui **rentrent par endocytose** et qui ont un transport orienté avec participation du cytosquelette et qui sont **ré-éxocytées vers un autre côté de la cellule**.

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

Au début le bébé naît incapable de fabriquer ses propres anticorps donc ce sont les anticorps de la mère provenant du lait qui vont protéger contre des infections.

Les anticorps de la mère qui se trouvent dans la circulation sanguine vont passer dans le lait.

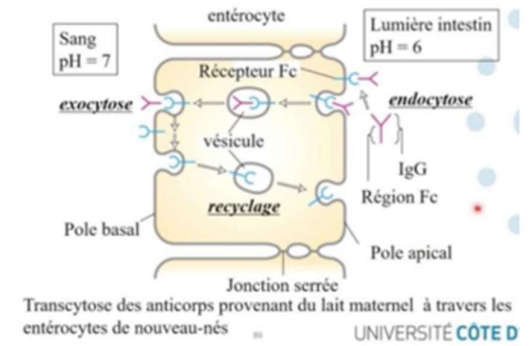
→ Des anticorps de la mère qui se retrouvent après allaitement dans la **lumière intestinale** qui à pH 6

→ ces anticorps vont être reconnus par des **récepteurs** au niveau des entérocytes du bébé

→ ils vont donc former des **vésicules endocytaires** qui traversent l'entérocyte pour arriver sur la face interne, le coté basal de l'entérocyte

→ et donc être sécrétés par exocytose et se retrouver au niveau du système sanguin **pH 7** qui va libérer l'anticorps de son récepteur et qui peut **donc circuler dans le sang du bébé**.

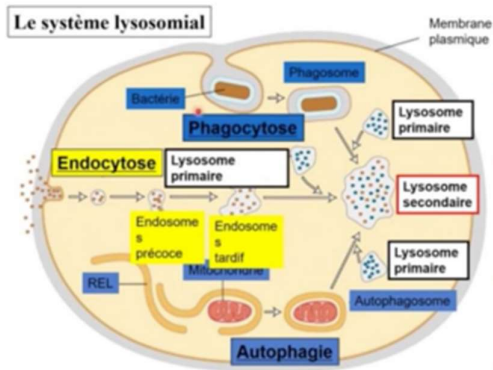
La transcytose



3) Les lysosomes

Les lysosomes fonctionnent à pH **acide** nécessaire à l'activité des **hydrolases**, pour la **dégradation** des molécules et en fonction des molécules dégradées elles ont différents noms (ex : les nucléases dégradent les acides nucléiques, les protéases dégradent les protéines, glycosydases dégradent des glucides, les lipases dégradent les lipides, etc.)

Le système lysosomal :



On a une vue générale du système lysosomal avec les 3 portes d'entrée pour les molécules à dégrader qui sont : **l'endocytose**, le **phagosome** et **l'autophagie**.

Dans le système lysosomal on distingue 2 niveaux :

- Le **lysosome primaire** : il n'a pas encore digéré le matériel
- Le **lysosome secondaire** : il est le point de convergence des lysosomes primaires. Tous ces lysosomes vont fusionner ensemble pour former le lysosome secondaire ou vont se produire toutes les réactions d'hydrolyse.

Les lysosomes sont essentiels à la vie de la cellule, pour détruire des constituants venant de l'extérieur, mais aussi pour recycler tous les organites intracellulaires – ça c'est le rôle de **l'autophagie**.

L'**autophagie** (= littéralement signifie « se manger soi-même ») permet à la cellule de renouveler de manière continue ses **organites** régulièrement pour sa bonne santé. Système très bien conservé au cours de l'évolution et est **essentiel pour garder la qualité des constituants**.

L'autophagie peut être utilisée aussi comme source d'énergie dans certains cas, en cas de privation de nutriments – elle peut en partie s'autodigérer.

Cette qualité est essentielle – peut produire des maladies et contribuer au vieillissement :

Les **neurones** n'ont pas la possibilité de se renouveler, donc la qualité de leurs constituants dépend de l'autophagie – et dans le vieillissement cérébral on a un ralentissement de la capacité d'autophagie des neurones ce qui accélère le vieillissement du neurone.

#### 4) Les mitochondries

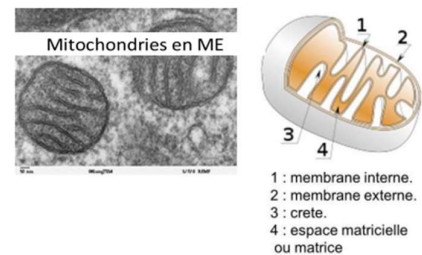
On est en dehors du SEM – autre système de membrane intracellulaire.

(non dit) La mitochondrie, est un organite dont la taille est de l'ordre du micromètre. Son rôle physiologique est primordial car elle produit l'énergie produite sous forme d'ATP, la source principale d'énergie pour les cellules eucaryotes et vous avez vu en Biochimie cette synthèse d'ATP provient de la **phosphorylation oxydative**.

Au repos, pour vous donner une idée, nous en tant qu'être vivants on consomme à peu près comme une ampoule par heure, on a besoin environ de 420kJ par heure ce qui correspond à une ampoule de 116W qui serait constamment allumée.

Cette Energie provient des mitochondries. C'est une énergie contenue dans les liaisons moléculaires des métabolites de nos aliments, que la mitochondrie convertit en énergie sous forme d'ATP d'où le surnom de « centrale énergétique de la cellule ».

La mitochondrie, d'un point de vue plus structural, est composé d'une **double membrane**. La membrane externe et la membrane interne sont très différentes dans leur **composition** et dans leur **fonction**. La membrane interne délimite l'espace matriciel.



✓ La **membrane externe** est **perméable** à toutes les molécules de petites tailles (10 000Da ou moins) grâce à la présence de protéines transmembranaires spécialisées dans le transport de molécules que l'on appelle les **porines**. Elles transportent des anions, cations, AG, pyruvate, nucléotides etc. Elle contient également des protéines, les translocases qui sont des transporteurs plus **spécifique** et **spécialisé** dans l'apport des protéines.

✓ La **membrane interne** est beaucoup **moins perméable** que la membrane externe, elle se replie pour former de **nombreuses crêtes** et ces crêtes ont pour conséquence **d'augmenter sa surface** totale et c'est sur cette surface totale que s'effectue ces réactions de phosphorylations oxydatives et de production d'énergie. La composition lipidique de la m. interne contient une majorité de **phosphatidylcholine** et de cardiolipides.

Dans cette membrane on trouve la chaîne respiratoire de transporteurs d'électron responsable de la phosphorylation oxydative, **l'ATP synthase** et de nombreux transporteurs qui assurent le passage de nombreux éléments comme le pyruvate, les AG, l'ATP, l'ADP et les composés nécessaire à la production d'énergie.

La **membrane interne** contient aussi des **translocases** impliquées dans l'import des protéines, extrêmement **spécifiques**.

Dans l'**espace matriciel** (entre les membranes) 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).

Les mitochondries renferment également de **nombreuses copies** identiques **d'ADN** c'est-à-dire que l'ADN n'est pas l'apanage du noyau et on retrouve un peu d'ADN dans la mitochondrie : **le génome mitochondrial** ainsi que les protéines nécessaires à sa transcription et à sa traduction en ARNm.

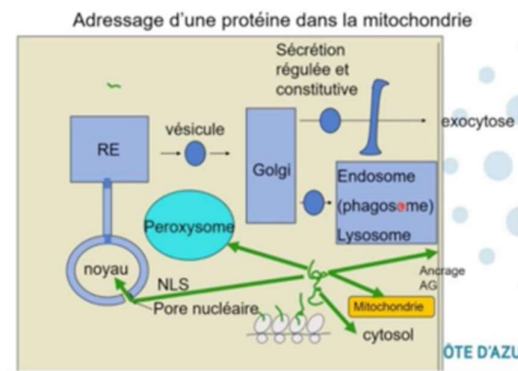
La mitochondrie peut **synthétiser** une **partie de ses protéines** et elle a la capacité de synthétiser une partie de ses constituants. Les autres constituants viennent d'autres compartiments.

Une mitochondrie ne peut **provenir** que de la croissance, de la division d'une mitochondrie **déjà existante** (comme une cellule dans une cellule). Avant la division cellulaire la mitochondrie double sa masse et se scinde en deux. Elles peuvent aussi 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.

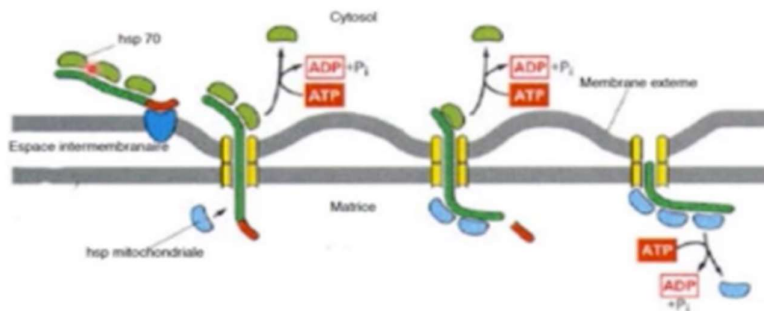
Le fait que la mitochondrie possède son **ADN propre** indique une **origine exogène** à la cellule eucaryote, il est admis que les mitochondries proviennent au cours de l'évolution de **l'endosymbiose** d'une alphaprotéobactérie il y a environ 2 milliards d'années. Il semble au cours de l'évolution que l'ADN originel de la bactérie ait subi diverses modifications, perdu un grand nombre de gènes, parfois transférés dans l'ADN de la cellule hôte, en effet, il y a des traces de gènes mitochondriaux dans les gènes du noyau. Parallèlement y a eu un développement de **translocases** : pour le transfert des protéines vers les mitochondries. Car toutes les protéines de la mitochondrie ne sont **pas synthétisées par l'ADN mitochondrial**.

*Comment on adresse une protéine à la mitochondrie ?*



Une partie est **directement synthétisée** par **l'ADN mitochondrial**, c'est que l'on appelle « **la protéosynthèse mitochondriale** » mais ça ne correspond qu'à un nombre restreint de protéines (1 à 10 %). **La grande majorité** des protéines mitochondriales, 300 protéines différentes sont importées à partir du **cytosol**, par des **translocases**.

Les protéines mitochondriales qui ont pour vocation de rentrer dans la mitochondrie mais codées par des **gènes du noyau** sont synthétisés et traduites à partir de **ribosomes libres dans le cytosol**.



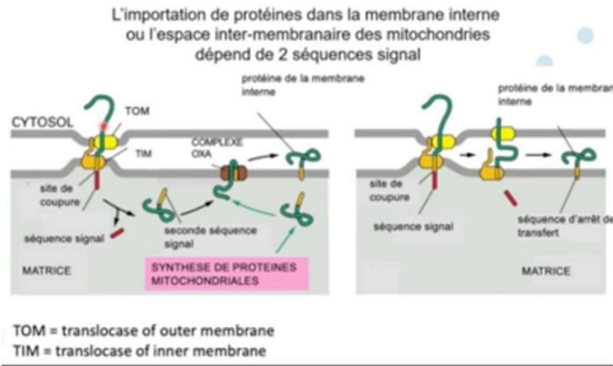
Ces protéines doivent être **importées à l'intérieur de la matrice mitochondriale**. A l'instar des protéines qui ont pour vocation de rejoindre le SEM par la séquence signal, il y a aussi certains **déterminants de séquence**, des protéines mitochondriales qui permettent de se localiser dans la mitochondrie :

Ce sont des **peptides d'adressage mitochondrial** 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**. Cela consomme ATP avec intervention d'une protéine chaperonne.

La protéine est déformée, une fois dans la matrice, elle est prise en charge par d'autres protéines chaperonnes HSP mitochondrial, elle clive la séquence signal et se reforme à l'intérieur de la matrice.

La **translocation des protéines** peut avoir lieu avec des systèmes complexes d'importation dans la membrane interne. Ça dépend de deux séquences signal :

- **TOM** (translocase **outer** membrane)
- **TIM** (translocase **inner** membrane)



**TOM** est la première porte d'entrée qui permet l'importation et le tri des protéines.

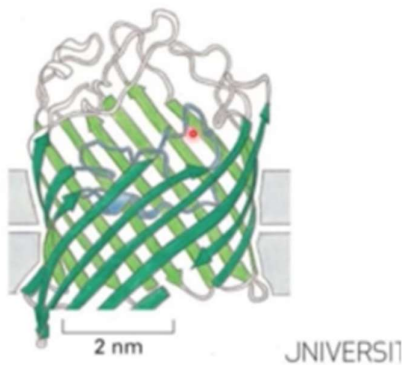
Une partie restera dans les espaces intermembranaires.

Et une autre franchira le **2<sup>ème</sup> tri : TIM** et ces protéines gagneront leur place dans la matrice.

D'autres molécules, avec un signal secondaire, seront prises en charge par le **complexe OXA** – qui permet la sortie de la matrice pour certaines protéines.

La membrane externe des mitochondries contient de nombreuses molécules de porines

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

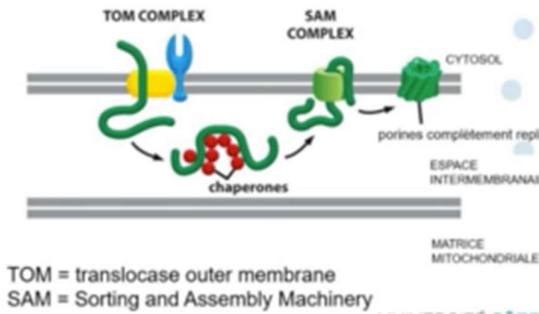


Au niveau de la **membrane externe** on a des **porines** formées de **feuilletés beta** – pour la **diffusion passive** (sans énergie) de petits métabolites (AA, ions..).

Certaines des porines mitochondriales sont appelées **VDAC** et leur perméabilité est sensible au potentiel de membrane.

L'ouverture des porines par le déplacement des **BCL2** et la libération du cytochrome est le facteur déclenchant de la mort cellulaire programmée – l'apoptose. (plus vu dans le cours relatif à l'apoptose #Houcytoplasme)

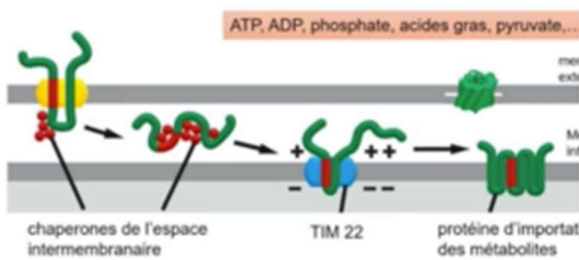
Les bactéries et les mitochondries utilisent un même mécanisme pour insérer les porines dans la membr



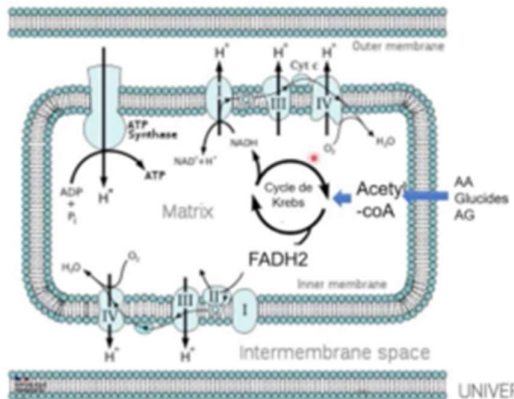
**SAM** est un autre complexe d'adressage des protéines mitochondriales, qui trie et assemble les protéines de la membrane externe.

Protéine arrive → prise en charge par TOM → passe dans la matrice → prise en charge pas SAM si elle est a destinée de la membrane externe (ex. porine)

Les transporteurs de métabolites doivent s'insérer dans la membrane interne des mitochondries



On a aussi les transporteurs de métabolites comme **TIM 22** qui permet l'insertion de la protéine à la membrane interne et notamment les protéines à plusieurs domaines transmembranaires qui vont servir de transporteurs pour les métabolites de manière spécifique.



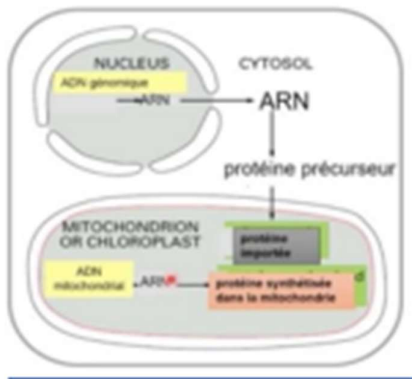
La chaîne respiratoire (coucou la bioh ;3) est constituée d'un ensemble complexe de protéines de membrane interne qui servent à réoxyder le co-enzyme réduit au cours du cycle de Krebs.

4 complexes protéiques :

- Complexe I : NDAH coenzyme oxydoréductase
- Complexe II : succinate co enzyme Q oxydoréductase
- Complexe III : coenzyme Q cytochrome C oxydoréductase
- Complexe IV : cytochrome C oxydase

Le coenzyme Q ubiquinone et le cytochrome C sont les transporteurs mobiles de la chaîne respiratoire. (recoucou la biochh <3)

Le génome de la mitochondrie



Quantité relative d'ADN mitochondrial dans différents tissus et cellules

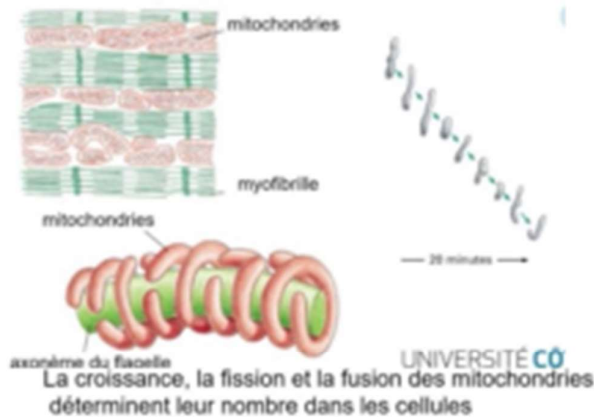
ORGANISME	TISSU DU TYPE CELLULAIRE	MOLECULES D'ADN PAR MITOCHONDRIE	MITOCHONDRIES PAR CELLULE	ADN MITOCHONDRIAL PAR RAPPORT A L'ADN NUCLEAIRE
RAT	foie	5-10	1000	1
LEVURE	végétatif	2-50	1-50	15
GRENOUILLE	œuf	5-10	10 <sup>7</sup>	99

Encore une fois, il ne synthétise qu'une petite portion des protéines, mais essentiels.

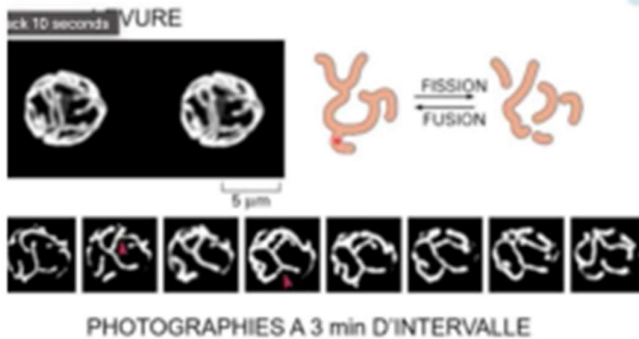
Leur nombre varie selon les cellules et les tissus.

Les mitochondries forment des assemblages variés et sont dynamiques

Les mitochondries forment des assemblages variés et dynamiques – ici ex au niveau des cellules musculaires



Ce dynamisme peut être apprécié ici par microscopie – des phénomènes de fission ou de fusion - véritable réseau très dynamique de mitochondries !



Ces mitochondries ont aussi d'autres fonctions - outre à celle de centrale d'énergie – liées à l'énergie mais spécifiques :

- Interviennent à différents niveaux dans le métabolisme des lipides
- Dans l'apoptose
- Contribuent au vieillessement des cellules et des organites

Il n'est alors pas étonnant qu'un certain nombre de maladies génétiques rares touchent les mitochondries – qui altèrent la séquence de gènes qui déterminent la synthèse de protéines essentielles pour la mitochondrie.

On peut avoir des défauts des tissus, qui sont les plus sensibles à la présence de mitochondries Ex. les muscles, les neurones (maladies neurodégénératives), l'ataxie de Friedrich, la neuropathie optique de Leber....

## 5) Les péroxysomes

Les **peroxyosomes** sont aussi un compartiment **distinct du SEM** qui a aussi ses **propres signaux d'adressages**.

Comme les mitochondries, ce sont des organelles spécialisées dans les réactions oxydatives utilisant l'O<sub>2</sub>

Ils sont ubiquitaires, au moins chez les eucaryotes

Entourées d'une membrane unique du type bicouche lipidique (*no double membrane attention*)

Ne possède pas de gènes ni de machinerie capable d'assurer la traduction –

**uniquement dépendant de protéines synthétisées dans le cytoplasme.**

Les péroxysomes participent à la respiration cellulaire en consommant l'oxygène par des enzymes dites oxydatives.

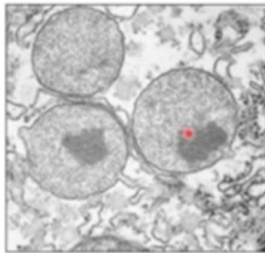
Leur nom provient de la capacité à produire du peroxyde d'Hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).

Ils se forment par **auto-replication** (et non à partir du Golgi comme les lysosomes).

### Fonctions :

- Métaboliques
- Régulation d'oxydo-réduction

Para-cristaux d'urate-oxydase dans les peroxysomes d'hépatocyte de rat



Vue en ME à transmission 200 nm Dictionnaire mé  
academie-mede


Sphérique de 0,1 à 1 micron de diamètre – avec un contenu granulaire parfois para-cristallin, grand polymorphisme de taille...

Les nouveaux peroxysomes peuvent être produits par le RE et par fusion de péroxysomes existants.

L'importation de protéines dans le péroxysome dépend d'une séquence signal de 3 AA en C-term et/ou en N-ter dirigeant l'importation.

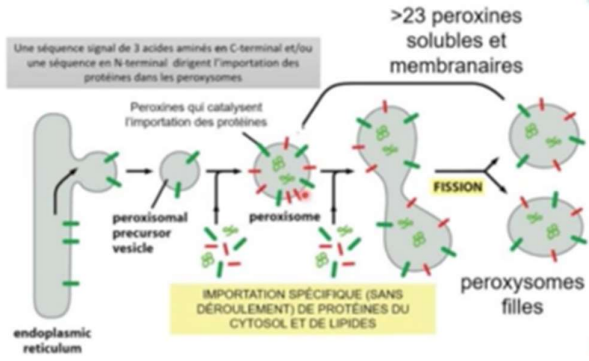
On retrouve ici une vésicule précurseur – le péroxysome – et l'importation des peroxydes.

Comme les mitochondries, les peroxysomes sont des organelles spécialisées dans les réactions oxydatives utilisant l'O<sub>2</sub>



- Organites entourés d'une seule membrane
- Présents dans toutes les cellules eucaryotes
- Absence de génome propre
- Fonctions
  - Utilisent l'O<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pour réaliser des réactions d'oxydation et de détoxification (peroxydase et catalase)
  - β-oxydation des graisses (production d'acétyl-CoA)
  - Synthèse des plasmalogènes (myéline)
- Importation de protéines non dépliées à partir du cytosol (peroxines) et de lipides
- Organite s'auto-reproduisant par croissance suivie de fission

Les nouveaux peroxysomes sont produits par le RE et par la fusion avec les peroxysomes préexistants



>23 peroxines solubles et membranaires

Une séquence signal de 3 acides aminés en C-terminal et/ou une séquence en N-terminal dirigent l'importation des protéines dans les peroxysomes

Peroxines qui catalysent l'importation des protéines

peroxisomal precursor vesicle

peroxisome

FISSION

peroxysomes filles

endoplasmic reticulum

IMPORTATION SPÉCIFIQUE (SANS DÉROULEMENT) DE PROTÉINES DU CYTOSOL ET DE LIPIDES

Déiiiiiiiiiss :



Honnêtement je suis très mauvais en dédis j'oublie beaucoup de personnes incroyables autour de moi mais on va quand même essayer !

Dédi a vous ! vous êtes les meilleurrrrrrrsssss

Dédi au tuts et au chef tuts qui sont Troppppppp sympaaaaa vous êtes les BESTs

Dédi a mes vieux de biocell : jvm (dédi +++ pour Yamina qui m'a sauvé la vie et que j'ai fait excessivement chiez pour le

Dédi à mes fautes d'orthographe beaucoup trop fréquentes je suis désolé

Dédi à mes co-tuts d'amour

Dédi a l'UE 1 qui est clairement >>> aux autres mais on les aime quand même

Dédi à mes potes et ama famille que j'aime très fort <3

Dédi a vous encore une fois vous allez tout défoncer vous êtes trop trop fort ! force !!!



