

Transport

Vésiculaire

Pr Gilson 🇫🇷 - ECUE 1

By Maxencéphale ✨

Hello la teaaaaam ! On se retrouve pour le deuxième cours de la TTR ! Ce cours est à la base accompagné du cours "Membranes", mais pour pas trop vous surcharger et faire le plus intéressant et important, on n'abordera que le transport vésiculaire. C'était un de mes cours préférés l'année dernière, alors j'espère que vous aussi !!! Ce cours est très important car on a eu pas mal de QCMs à l'examen classant l'année dernière, et vous connaissez Gigi, les annales c'est : 📖📖📖. Bref, bon courage pour ce cours, si vous avez toute question n'hésitez pas, comme on dit dans le jargons "gooo forum et discord" (priorisez le forum svppp)

PLAN DU COURS

I - Le flux vectoriel permanent : l'exocytose

- A. Généralité
- B. Les vésicules d'exocytose
- C. Contrôle des protéines
- D. Maturation dans l'appareil de Golgi

II - Le flux vectoriel permanent : l'endocytose

- A. Généralités
- B. L'absorption
- C. La phagocytose
- D. La transcytose

III - Les lysosomes

IV - Les mitochondries

- A. Adressage d'une protéine dans la mitochondrie
- B. La chaîne respiratoire mitochondriale
- C. Le génome des mitochondries
- D. Les autres fonctions des mitochondries

V - Les peroxysomes

N'ayez pas peur du plan mdrrrrr ça paraît insurmontable mais non !

I - Le flux vectoriel permanent : l'exocytose

A. Généralités

Défini'TUT :

exocytose = sécrétion de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule (*comme si tu donnes quelque chose à quelqu'un*). C'est une **Évagination** de la membrane plasmique → c'est le flux de référence

Les étapes de la synthèse d'une protéine dans une cellule.

La protéine se trouve dans le **réticulum endoplasmique/réticulum endoplasmique granuleux** (RE/REG) et n'est pas encore fonctionnelle, elle va devoir subir différentes étapes de maturation lors de son voyage à travers le **système endomembranaire** (SEM) :

Lors de sa maturation, la protéine va passer dans différents endroits : REG → appareil de Golgi → endosomes → vésicules d'exocytose.

vous devez sûrement vous dire, mais qu'est-ce qu'il raconte celui là ??? En fait c'est simple, la cellule faut vraiment la voir comme un appartement avec plusieurs pièces, et tous les compartiments qu'on vient de voir correspondent à ces pièces (ne vous inquiétez pas on reverra ça dans l'autre partie du cours).

Ces évènements ne concernent pas toutes les protéines, mais selon les particularités de séquence de chacune.

Les différentes étapes de la maturation vont débiter dans le **translocon** dans le REG. On va déjà avoir des modifications de la chaîne polypeptidique de la protéine. Parmi ces modifications, on retrouve :

→ protéolyses : objectif = **cliver** (=couper) la protéine, lui permettant de lui donner sa fonction

→ additions de sucre en C-terminal ou N-terminal

→ formation de ponts disulfures (= deux sulfates)

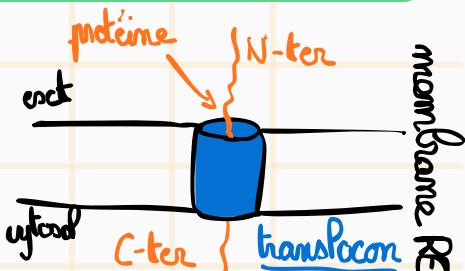
→ contrôle qualité de son repliement en structure 3D voir 4D

→ assemblage multimérique (= de plusieurs protéines entre elles)

Point'TUT :

C-terminale : dans le cytosol
N-terminale : à l'extérieur de la cellule

ok en gros un translocon c'est un espèce de tunnel dans lequel la protéine se forme. Ce translocon se trouve dans la membrane du RE (on va le voir dans compartiment membranaire)

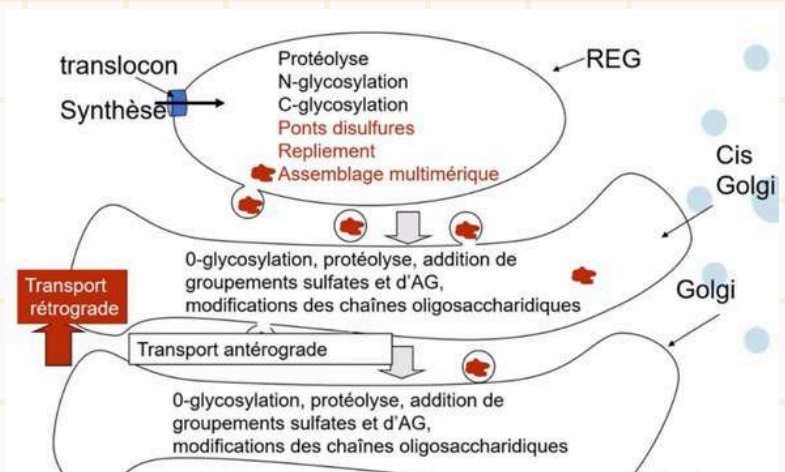


SI et seulement SI la protéine a correctement été modifiée dans le RE, elle va être entourée par des **vésicules de membrane du RE** pour pouvoir passer à un autre compartiment, ici le Golgi et notamment le **Cis-Golgi** = début du Golgi, dans lequel la protéine va subir d'autres modifications.

en gros, si la protéine a bien été modifiée, la membrane du RE va s'étendre et envelopper la protéine pour qu'elle puisse passer du RE au Golgi.

→ ⚠️ On appelle ce type de transport le **transport antérograde** = sens du flux vectoriel permanent. Pendant ce transport, la protéine va encore être **modifiée**. On y retrouve :

- O-glycosylations
- protéolyses
- additions de groupement sulfate et d'acide gras (AG)
- modifications de la chaîne oligosaccharidique



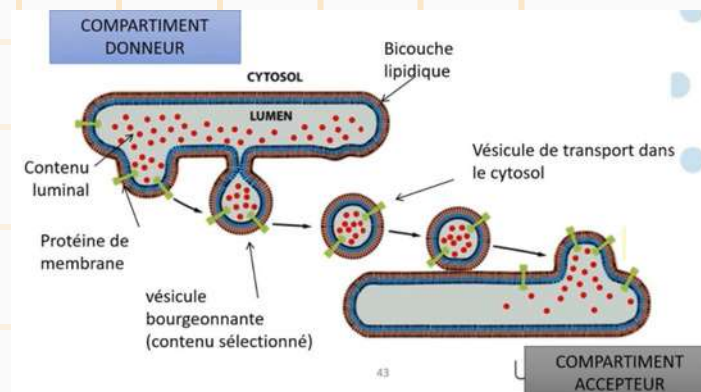
antérograde = sens du cheminement
rétrograde = marche arrière

Par contre, si la protéine est **mal maturée** pendant son trajet ou dans le RE, elle ne pourra **pas aller dans le Golgi**. mais ce n'est pas grave !! Elle peut faire **marche arrière** et revenir à l'étape précédente pour être nickel ! 🍷 Quand elle retourne en arrière, on parle **transport rétrograde**.

B. Les vésicules d'exocytose

Pour que la cellule puisse passer d'un compartiment à un autre, on a donc ce qu'on appelle :

le **transport vésiculaire** (= transport dans des vésicules). Ces vésicules partent d'un compartiment **donneur** vers un compartiment **accepteur**
exemple : *compartiment donneur* → RE / *compartiment accepteur* → Golgi



C'est donc **grâce à ces vésicules** que les protéines vont pouvoir se déplacer. Ces vésicules vont **reconnaître de manière spécifique** les compartiments cibles.

Ce processus de voyage est très **complexe**. En effet, il doit se faire au bon endroit, au bon moment et demande des signaux présents sur les vésicules leur permettant d'assurer leur fonction.

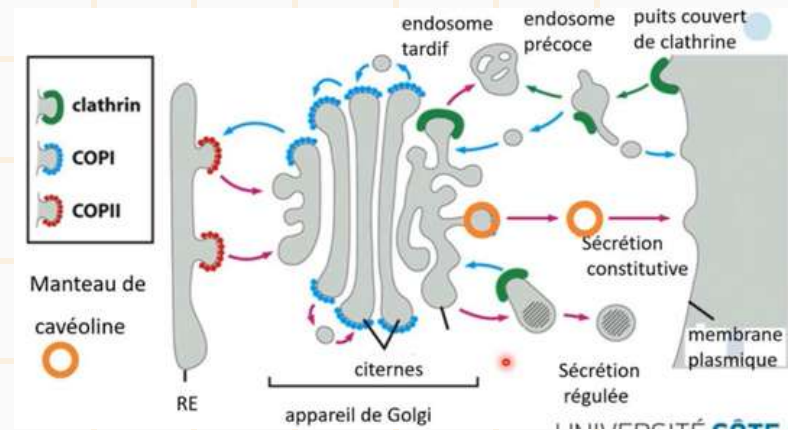
Les protéines manteaux

voyez vraiment ça comme des manteaux. Vous êtes la vésicule et vous mettez un manteau l'hiver pour vous couvrir, bah là c'est pareil. Vésicules = vous / protéine = manteau

La complexité explique le fait qu'il va y avoir une **série de protéines qui va recouvrir ces vésicules**, soit lorsqu'elles bourgeonnent (=se forment) soit lorsqu'elles se déplacent.

Par exemple on voit différentes molécules ici qui recouvrent les vésicules (clathrine, COPI, COP2). On voit :

- vésicules sortant du RE, sont recouvertes de **COP2**
- vésicules arrivant au Golgi, sont recouvertes de **COPI**
- vésicules vont ensuite dans les endosomes, recouvertes de **clathrine**, qui va constituer un signal pour entrer dans la membrane plasmique



Il existe d'autres protéines manteaux qui recouvrent des vésicules de sécrétion comme la **cavéoline** !

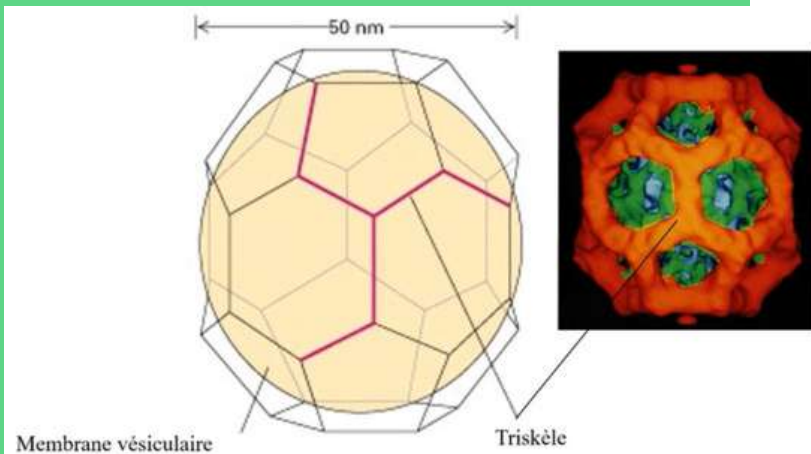
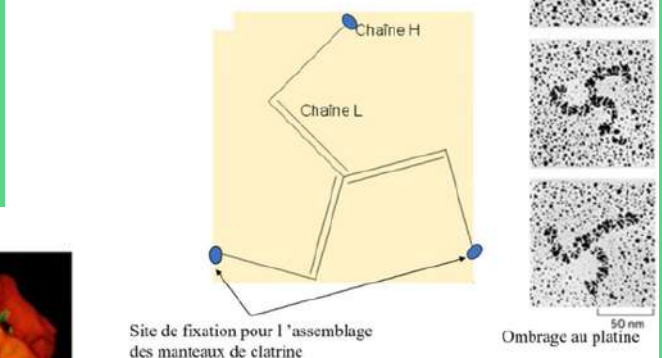
De plus, ces protéines sont **impliquées dans la direction des vésicules**. Certaines vont permettre l'exocytose, d'autres l'endocytose

Exemple de la clathrine

Informa'TUT :

- structure protéique trimérique = **triskèle**
 - chaîne H (lourde) et chaîne L (légère)
 - propriétés d'**auto-assemblage**
 - composée de **36 triskèle = 12 pentagones**
- exosquelette de la vésicule

Exemple de manteau : la clathrine avec une Unité de base trimérique = triskèle (symbole celtique du mouvement perpétuel)



MAIS toutes les informations ne passent pas uniquement par les protéines, il y a des signaux qui permettent à la vésicule de d'interagir avec les compartiments.

V-SNARE / T-SNARE

C'est un **système de reconnaissance** qui va permettre à la vésicule de fusionner avec le compartiment accepteur.

Ce système est composé de **protéines** et notamment le couple : V-SNARE / T-SNARE. *T = target et V = vésicule*

Ces deux protéines doivent **s'associer** pour que la vésicule s'arrime au compartiment. (il n'existe pas que ce couple)

Les étapes de la fusion :

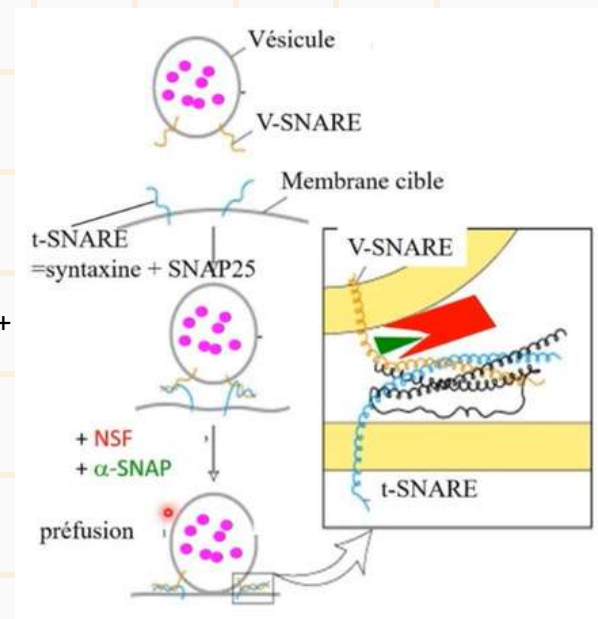
1. **Reconnaissance** du couple V-SNARE/T-SNARE basé sur la reconnaissance protéine-protéine

2. **Arrivée de la protéine sur le compartiment accepteur :**

la fusion ne se fait pas directement, il y a une transition. Il va en plus y avoir des co-facteurs indispensables (NSF + alpha-SNAP) → formation du **complexe d'arrimage = pré-fusion**

3. Au stade 1, la vésicule peut rester un certains temps = **fusion régulée**

4. S'il y a la présence d'un signal cellulaire donné (ex : flux de calcium, GTP, AMPc...), il va y avoir une **fusion complète** avec en plus, libération du contenu de la vésicule. Les protéines vont ensuite être recyclées pour être réutilisées



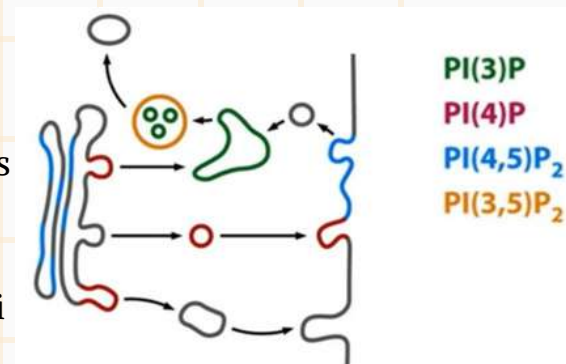
On a vraiment une spécificité au niveau du couple V-SNARE/T-SNARE, ce sont des systèmes tellement importants que d'autres niveaux de reconnaissance moléculaires sont essentiels.

Les phosphoinositides

Les lipides jouent un rôle très important et notamment dans la **distribution intracellulaire des phosphoinositides**.

On peut voir ici, la localisation des différents phosphoinositides dans le transport endomembranaire qui fait partie des signaux qui confèrent cette direction et fonctionnalité à ce transport.

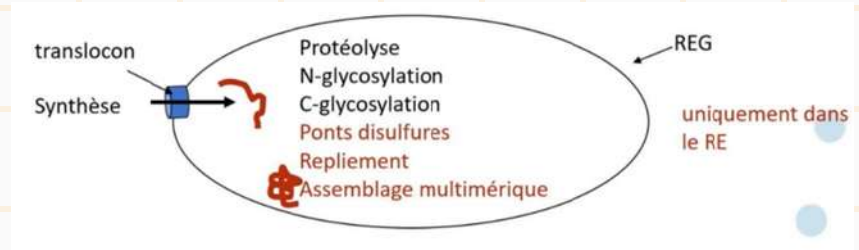
N'apprenez pas les différents phosphoinositides et leur localisation, le prof n'interrogera pas dessus. Juste sachez qu'il y en a des différents pour différentes localisations



C. Contrôle des protéines

On retourne désormais au début du voyage dans le RE, là où notre protéine vient d'être synthétisée. **3 modifications ne sont effectuées que dans le RE :**

- ponts disulfures
- repliement
- assemblage multimérique



Le contrôle qualité

Il va y avoir des protéines qui vont être **mal maturée** = modifiée. Donc le passage dans le RE est essentiel car c'est ici où les premières modifications sont faites. C'est un point de contrôle essentiel +++

Exemple le repliement des protéines : la **séquence d'acides aminés des protéines détermine leur structure 3D** pouvant se former spontanément après synthèse, lorsqu'elle est dans la lumière du RE (= centre du RE). Malheureusement, il peut arriver que ce repliement se fasse mal, et ces variants perdurent et causent des problèmes sur la fonction de la cellule.
→ C'est donc **EXTRÊMEMENT important de se débarrasser** de ces problèmes mais faut-il encore les reconnaître.

Et ça tombe bien, car il existe un **système de réponse aux protéines mal foldées** ou **UPR** (= "Unfolded Protein Response")

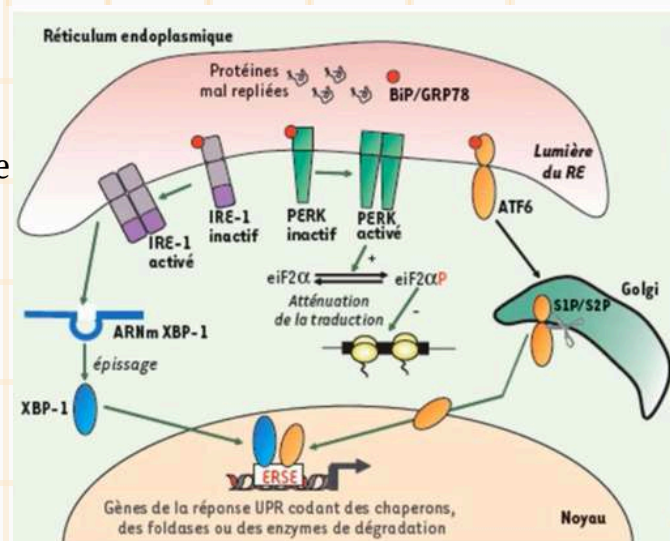
Lorsque ce système reconnaît un dysfonctionnement, elle agit instantanément :

1. **diminution de la synthèse globale** de la protéine → pédale de frein, ça ne sert à rien de produire des protéines mal structurées
2. **augmentation synthèse des protéines chaperonnes** pour l'aider à se structurer
3. **dégradation des protéines résistantes** au bon repliement pour s'en débarrasser

Il existe 3 voies différentes de l'UPR :

- **2 voies traductionnelles PERK** → modification de la synthèse globale de la cellule et activation des chaperonnes par un système faisant intervenir ARNm + système IRE-1 permettant l'activation des chaperonnes, de foldases ou d'enzymes de dégradation

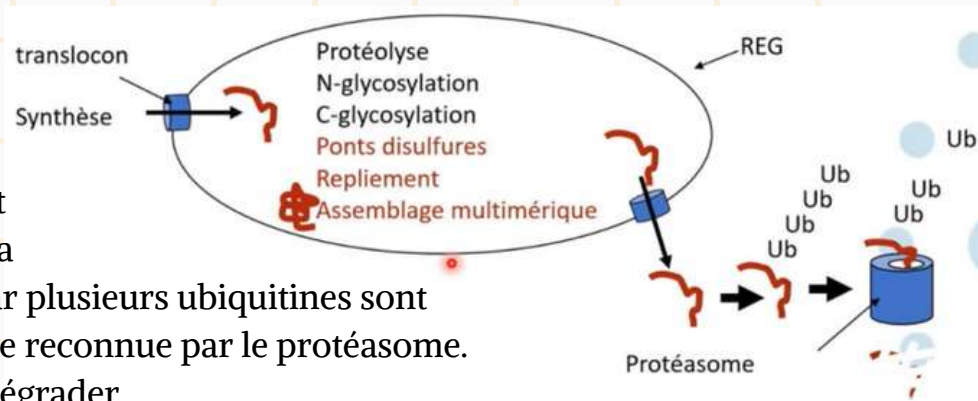
- **1 voie transcriptionnelle** régulée par le facteur de transcription ATF6



Si malgré ce système UPR, les problèmes **persistent** car les chaperonnes n'ont pas été assez efficaces, la cellule décide d'**éliminer une bonne fois pour toute la protéine**.

→ elle est ainsi expulsée du RE en empruntant un translocon, elle se retrouve alors dans le cytosol de la cellule, où la protéine sera prise en charge par un système du protéasome.

Pour que ce système du protéasome fonctionne, la protéine doit être **marquée par de petits peptides** qui s'agrippent à elle : c'est l'**ubiquitine (Ub)**. On a donc un polyubiquitinylation, car plusieurs ubiquitines sont fixées à la protéine pour bien être reconnue par le protéasome. En fait ça sert de **signal** pour la dégrader.



Le protéasome est une espèce de petite usine cylindrique de dégradation, qui va dégrader les protéines en acides aminés.

Généralités sur la dégradation des protéines

Il n'existe pas que le système UPR pour dégrader les protéines mais un ensemble de système dans la cellule permettant la dégradation des protéines. On en distingue 4 :

1. **protéasome** : dégradation spécifique (-> polyubiquitinylation)
2. **protéases digestives** : dégradation non spécifique (dans l'intestin)
3. **lysosomes** : activité enzymatique active en pH acide
4. **apoptose** : protéases dont les caspases (spécifique à la mort programmée)

Focus sur le protéasome

Étape 1	Étape 2
PROCESSUS D'UBIQUITINATION	DÉGRADATION DANS LE PROTÉASOME
<p>→ se fait grâce à une série d'activités enzymatiques : E1; E2, E3 :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. E1 active l'ubiquitine 2. ubiquitine conjuguée à la protéine cible avec E3 et E2 <p>→ cette étape peut <u>se répéter plusieurs fois</u> = poly-ubiquitinylation</p> <p>→ ubiquitinylation = signal pour rentrer dans le protéasome</p>	<p>protéasome = système cylindrique avec des unités catalytiques (protéines) qui digère la protéine poly-ubiquitinylée en <u>petits peptides de 8 acides aminés</u></p>

D. La maturation dans l'appareil de Golgi

La maturation s'effectue bien évidemment si la protéine est **correctement repliée/modifiée** (sinon retour case départ).

Ainsi, la protéine arrive dans le Cis-Golgi où les **modifications post-traductionnelles** se poursuivent. Encore ici, il y aura des **contrôles qualités**. Si les modifications ne se font pas, alors la protéine revient à l'étape précédente par un **transport rétrograde**, et si ça ne fonctionne toujours pas alors elle est éliminée.

On arrive donc ensuite à la sortie du Golgi, qu'on appelle **réseau trans-golgien** ou **Trans-Golgi**. C'est une citerne différente des autres citernes du Golgi.

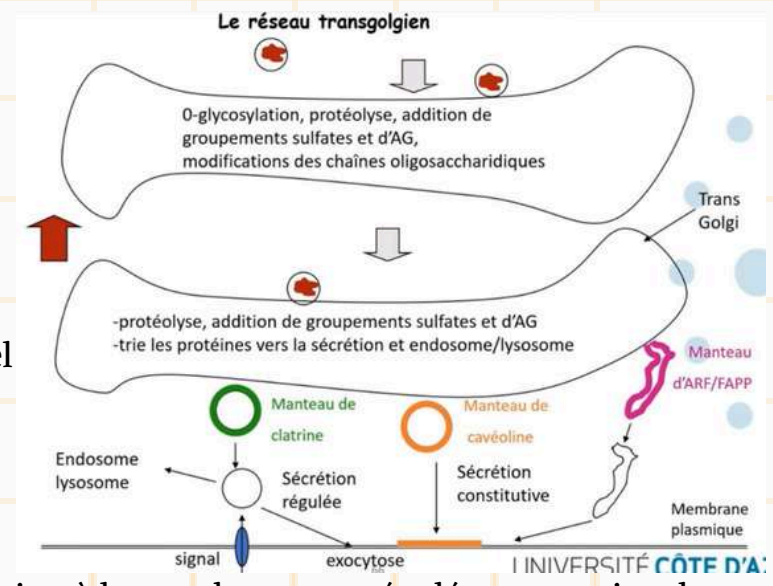
On a une acidification du contenu de la lumière du Trans-Golgi qui permet de se rapprocher du pH des endosomes et lysosomes. Plus on se rapproche des endosomes, plus le pH diminue (= acide).

→ Cette baisse du pH entre le début et la fin de l'appareil de Golgi se fait **grâce aux pompes à protons H⁺/ATPases** de la membrane des phosphatases acides (comme dans les lysosomes).

Le Trans-golgi est un vrai carrefour dans lequel on retrouve **2 voies de sécrétion** :

→ **constitutive** : a lieu tout le temps et les vésicules sont entourées de **cavéoline** (constitutive/cavéoline)

→ **régulée** : vésicules particulières dont la fusion à la membrane est régulée par un signal ou des médiateurs de la transduction du signal. Les vésicules sont entourées de **clathrine** (régulée/clathrine)



sécrétion constitutive	sécrétion régulée
<p>→ commune à toutes les cellules</p> <p>→ caractérisée par un flux constant de vésicules de transport du Trans-Golgi vers la membrane plasmique où elles fusionnent par exocytose</p> <p>→ la membrane de la vésicule s'incorpore à la membrane plasmique dont elle assure le renouvellement.</p> <p>→ lors du flux, il y a de nouveaux constituants synthésés (à la membrane)</p> <p>→ le contenu vésiculaire se déverse dans le milieu extracellulaire.</p>	<p>propre aux cellules sécrétrices = spécialisées dans la sécrétion d'hormones, neurotransmetteur...</p> <p><i>elles appartiennent à différentes familles tissulaires, des populations cellulaires libres...</i></p> <p><i>cellule glandulaire = cellule sécrétrice de type épithéliale pouvant être :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>isolées dans un épithélium de revêtement</i> • <i>groupées en amas plus ou moins volumineuses formant des glandes où les cellules sont collées les unes aux autres.</i> <p><i>(coucouuuu l'histooo)</i></p>

Le matériel destiné aux endosomes et lysosomes sont dans des vésicules entourées d'un **manteau de clathrine** et de plusieurs types de protéines d'adaptations (les **adaptines**)

II - Le flux vectoriel permanent : l'endocytose

A. Généralités

c'est l'**inverse de l'exocytose**. Ici, la vésicule va rentrer dans le compartiment et non sortir

TUT'Rappel :

exo = extérieur → exocytose = sortir
 endo = intérieur → endocytose = rentrer

Défini'TUT :

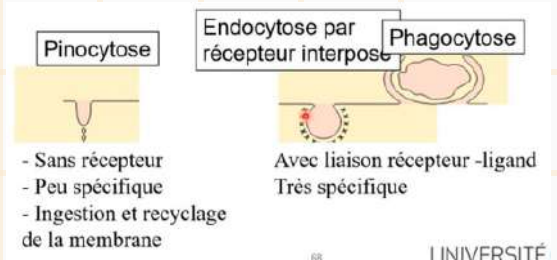
Endocytose = INvagination de la membrane plasmique pour capturer des constituants extracellulaires (liquides, macromolécules, particules) qui vont rejoindre le système endomembranaire (SEM)

L'endocytose est une sécrétion de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule
traduction : la membrane va capturer les vésicules en fusionnant avec celle-ci et prendre ses constituants

Il y a 3 types d'endocytose différentes :

pinocytose	phagocytose	endocytose par récepteur interposé
<ul style="list-style-type: none"> peu spécifique sans récepteur processus continu permettant d'ingérer la membrane et son recyclage 	<ul style="list-style-type: none"> très spécifique permet de digérer des cellules entières 10¹¹ globules rouges par jour sont phagocytés recyclés et resynthésés 	<ul style="list-style-type: none"> très spécifique implique un récepteur agit de manière sélective <p style="color: #4682b4; font-style: italic;">spécificité = récepteur</p>

Point commun : le **DEVENIR** (avec carrefour Trans-Golgi, lysosomes, endosomes)



On retrouve ainsi pour ces trois endocytose :

absorption	transcytose	stockage
→ digérer la molécule avalée par endocytose. → la molécule est digérée par le système lysosomal à <u>pH acide</u>	→ relai : la cellule va servir d'intermédiaire à la vésicule. Cette dernière traverse la cellule grâce au cytosquelette et va former une vésicule d'exocytose	→ garde le contenu de la vésicule pour le <u>stocker</u> selon ses besoins → stockage sous forme de granules de stockage

B. L'absorption

Le système d'absorption peut amener vers le **système lysosomal**.

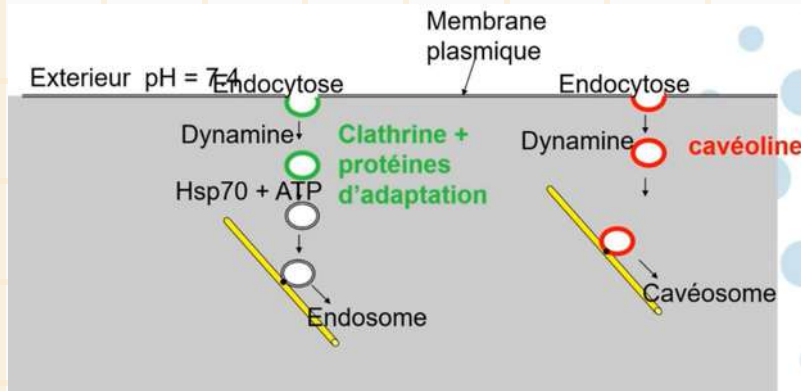
Ici, on voit l'absorption avec l'endocytose par récepteur interposé. On retrouve de la même manière des vésicules mantelées (clathrine).

L'endocytose par récepteur interposé permet le transport vésiculaire des protéines, de constituants chimiques **de l'extérieur vers l'intérieur**, permettant d'**augmenter l'efficacité d'absorption** de plusieurs milliers de fois par rapport à un transport passif 🤔🤔

Différences entre clathrine et cavéoline

On distingue **2 types d'endocytose par récepteur interposé**, l'une faisant intervenir la clathrine, l'autre la cavéoline comme protéines manteaux autour des vésicules d'endocytose

<u>clathrine</u>	<u>cavéoline</u>
→ propriété d'auto-assemblage → force la <u>déformation de la membrane</u> → donne la forme à la vésicule → phénomène actif ayant besoins de <u>clathrine + adaptines</u> (protéines) → vésicule formée aussi par la <u>dynamine</u> (protéine) → puis la protéine est débarassée de son manteau de clathrine (-démantelée) grâce à des protéines chaperonnes : <u>HSP70 avec de l'ATP</u> → vésicule libérée est prise en charge par le réseau du <u>cytosquelette</u> qui l'emmène vers le système endosomale	→ propriété d'auto-assemblage → force la <u>déformation de la membrane</u> → donne la forme à la vésicule phénomène actif ayant besoin de <u>dynamine</u> (ici pas de HSP70 et d'ATP) → PAS besoin d'être démantelée comme la clathrine, emmenée directement vers le <u>cavéosome</u> .

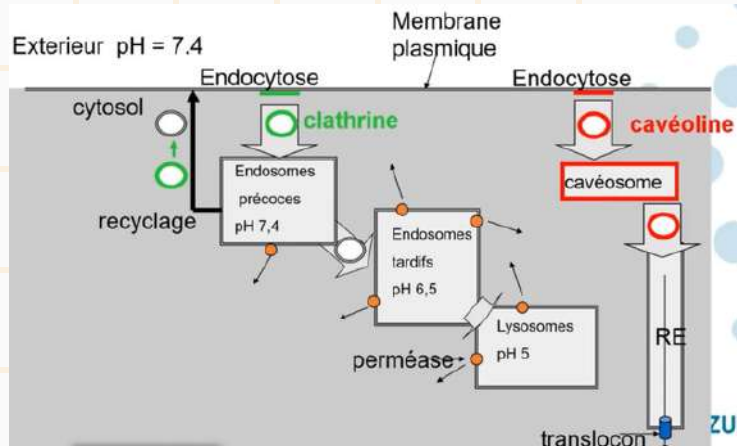


Que se passe-t-il après ???

À la base, on a un **pH neutre** ($\approx 7,4$) dans le milieu extracellulaire. Mais plus on avance dans le système endosomal, plus le **pH diminue** → **acide**, atteignant ≈ 5 dans la lumière des lysosomes.

Cette diminution du pH s'explique par la présence des pompes à protons H^+ /ATPases.

Une fois la vésicule arrivée à la membrane plasmique, il se passe :



pour la clathrine	pour la cavéoline
dans l' <u>endosome</u>	dans le <u>cavéosome</u>
<p>en fonction du contenu, la vésicule :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. arrive dans les endosomes précoces où la clathrine est dégradée ou recyclée 2. transportée vers les endosomes tardifs → commence à <u>s'acidifier</u> 3. finit dans les lysosomes 	<p>→ vésicule apportée vers le cavéosome (= forme particulière d'endosome) permettant de <u>l'emmener directement au RE</u> (transport rétrograde rapide) dans lequel ses constituants vont être libérés dans le cytosol à travers le translocon.</p> <p>à partir de là, plusieurs chemins possibles :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vers le <u>lysosome</u> 2. vers le <u>Trans-Golgi</u> <p>on est à un carrefour car on a un mélange entre endosomes précoces/tardifs et le Trans-Golgi, entre système antérograde/rétrograde</p>

Il y a une diminution du pH intraluminal (=intérieur) progressive :

1. endosomes précoces : pH = 7,4
2. endosomes tardifs : pH = 6,5
3. lysosomes : pH = 5

Les endosomes sont un carrefour entre membrane plasmique et Trans-Golgi.

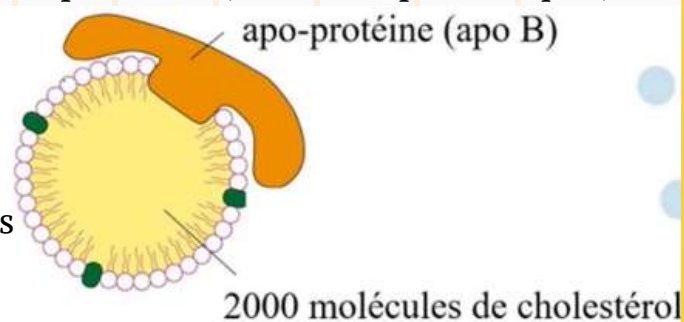
Les vésicules trans-golgiennes apportent des enzymes solubles/membranaires et pompes à protons acidifiant le milieu des systèmes endosomaux tardifs et lysosomes

Exemple : le transport du cholestérol

Le cholestérol est **transporté** dans le sang à travers des particules (= vecteurs plasmatiques) qu'on appelle **LDL** (low density protein).

Ce sont des amas qui s'associent à des phospholipides, du cholestérol (≈ 2000 molécules) et l'apoprotéine B.

C'est dans le foie que le cholestérol est emballé dans les LDL. Ces LDL circulent dans le sang



Si la cellule a besoin de cholestérol, les LDL sont reconnus par les récepteurs de la membrane plasmique → il y a donc des **récepteurs LDL présent sur les cellules**.

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

<ol style="list-style-type: none"> Lorsqu'un récepteur LDL reconnaît un LDL, il va <u>migrer dans la région de la cellule recouverte de clathrine</u>, la membrane se déforme à cause de l'auto-assemblage de la clathrine, et le détachement de la membrane de la vésicule mantelée de dynamine. Le <u>manteau de clathrine disparaît</u> ensuite sous l'action de HSP70 et la vésicule fusionne ainsi avec l'endosome précoce 	
<ol style="list-style-type: none"> Cela passe ensuite dans l'endosome tardif et, à cause de l'acidification du compartiment le LDL va se <u>détacher</u> de son récepteur (<i>Rappel : l'acidification est permise grâce à la pompe à protons de type vacuolaire (V)</i>) 	<p>Endosome tardif Acidification par une pompe de type V (ATPase à protons de type vacuolaire = V-ATPase)</p>
<ol style="list-style-type: none"> Puis la vésicule part dans le <u>lysosome</u> où on aura une dégradation en acides aminés (de apoB), en acide gras et en cholestérol. → la cellule va donc digérer et assimiler les constituants dont elle a besoin. 	<p>Dégradation en acide-aminé, AG et cholestérol</p>

Exemple : le transfert du fer

Un autre cycle endosomal essentiel pour la cellule : le **cycle transferrine**.

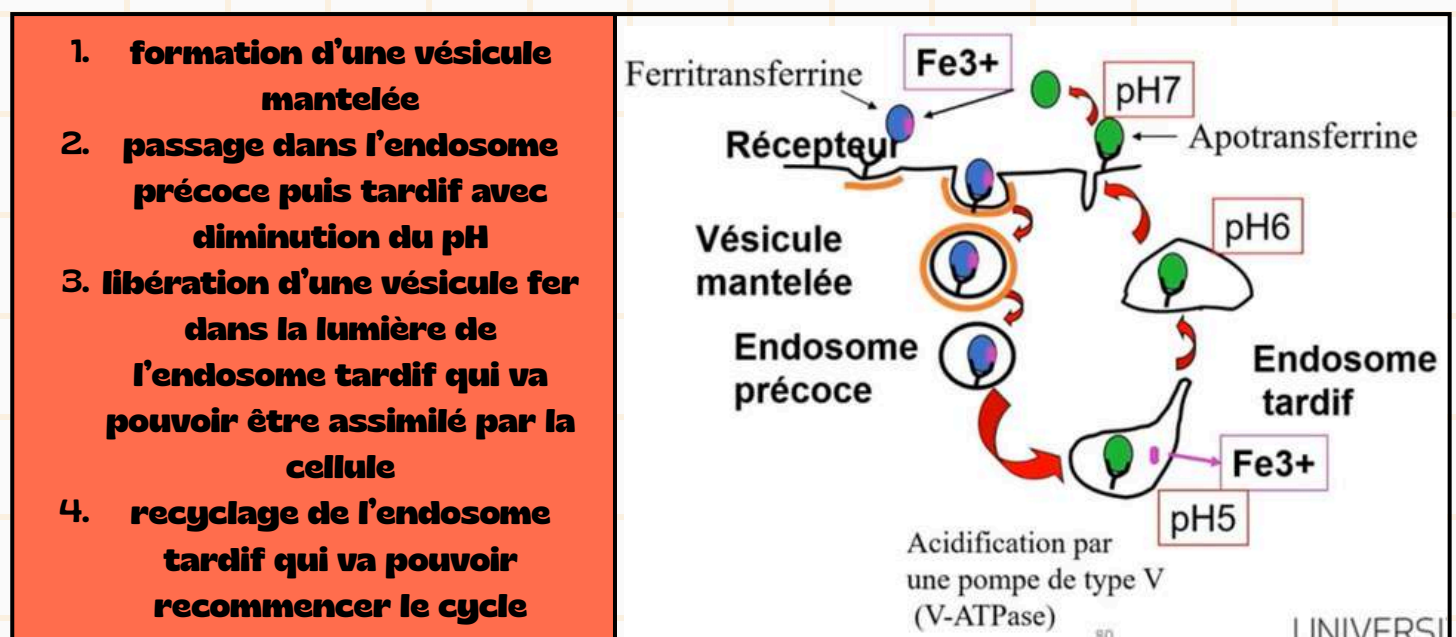
La **transferrine** est une glycoprotéine qui reconnaît et transporte le fer dans le plasma. Et l'**apotransferrine** est la forme dépourvue de fer (en gros la glycoprotéine sans fer).

L'apotransferrine peut fixer 2Fe^{3+} pour former la **ferritransferrine**.

On a donc : **apotransferrine + 2Fe^{3+} = ferritransferrine**.

Toutes les cellules en croissance portent un récepteur de transferrine qui agrippe cette transferrine une fois la ferritransferrine libérée dans les vésicules

Cette vésicule va être reconnue par un récepteur spécifique (*même processus que tout à l'heure*) :



→ les processus association-dissociation sont **pH-dépendant** car lorsqu'on arrive à un pH 7 dans la cellule, on libère l'apotransferrine (*donc on détruit la ferritransferrine*) lui permettant de transporter un nouvelle atome de fer.

La pompe à protons

Chez les eucaryotes (nous), les **membranes des systèmes de sécrétion** (Golgi, endosomes...) sont équipées de **pompes à protons de type V-ATPases**, similaires à celles que l'on retrouve dans les **mitochondries** : les **F-ATPases** produisant de l'ATP grâce à un gradient de protons. Mais chez les V-ATPases, c'est l'inverse, on concentre les protons H^+ au détriment d'une hydrolyse d'ATP.

Lorsqu'il y a une hydrolyse de l'ATP, il y a une partie de la sous-unité qui se déforme et qui fait **tourner une tige** dans cette pompe animant un rotor dans la sous-unité V_0 (formée de 3 sous unités de 250 kDa).

Le tutorat est gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

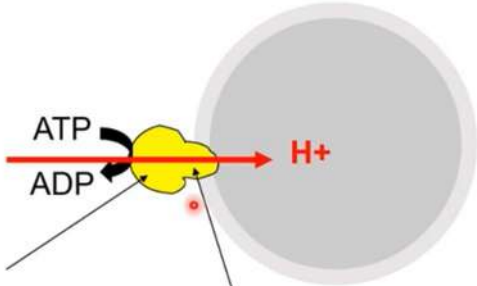
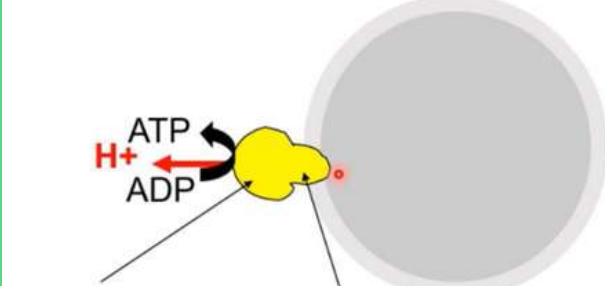
Cela est nécessaire pour le **transport des H^+** vers la lumière du compartiment et est responsable de son acidification.

→ l'acidification progressive (endosome précoce → tardif → lysosome) est due aux **pompes à protons V-ATPases**.

Les V-ATPases présentent des similitudes avec les F-ATPases des mitochondries, mais les deux ont des **actions complètement inverses**. En effet, la formation d'un gradient de protons H^+ va faire tourner la F-ATPases en sens inverse et donc produire de l'ATP.

La grande partie de l'énergie de la cellule est obtenue grâce aux F-ATPases qui fonctionnent dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

TUT'Récap :

système sécrétoires (Golgi, endosomes...)	chaîne respiratoire mitochondriale
 <p>V1 : 8 sous-unité 500 kDa</p> <p>V0 : 3 sous-unités 250 kDa</p>	 <p>F1 :</p> <p>F0 :</p>
<p>dans la membrane des compartiments du SEM :</p> <ul style="list-style-type: none"> → concentration de protons à travers la membrane → transport actif car besoin d'hydrolyser l'ATP pour faire rentrer un H^+ → transport contre le gradient de concentration 	<p>dans les mitochondries : produisent de l'énergie (ATP) grâce au gradient de protons H^+ mitochondrial</p>

→ si les protons H^+ augmentent, alors le pH diminue (il devient plus acide)

si vous n'avez pas compris :

→ V-ATPases : font **rentrer** les protons et pour cela, elle consomme de l'ATP

→ F-ATPases : font **sortir** les protons et permet de produire de l'ATP

C. La phagocytose

Phagocytose = manger en grec.

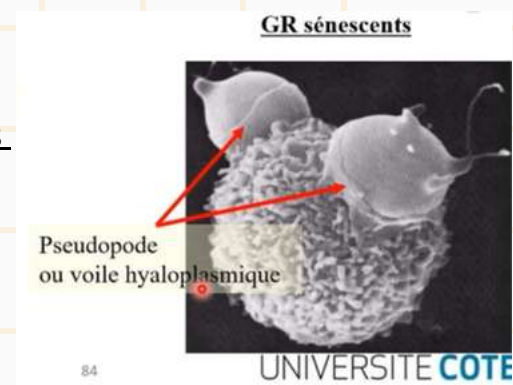
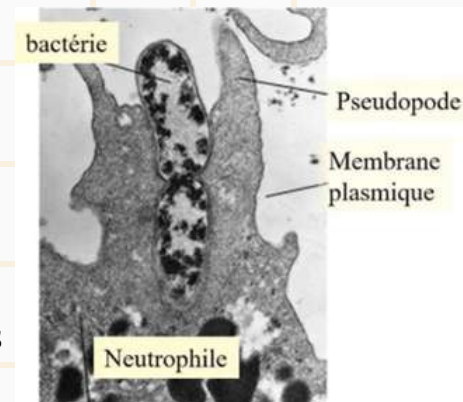
la phagocytose concerne l'**endocytose de particules volumineuses** comme des débris cellulaire, bactéries, cellules âgées/infectées/étrangères.

→ elle apparaît comme un **système de nettoyage ou de défense** de l'organisme. Mais chez certains, elle apparaît comme une **voie d'alimentation** (comme chez les protozoaires ou coelentérés).

Les **macrophages** sont les cellules spécialisées dans la phagocytose chez les vertébrés, ils sont présents dans tous les tissus conjonctifs et cavités séreuses, ils dérivent notamment des *monocytes circulants*. On retrouve aussi des *polynucléaires neutrophiles/éosinophiles*, mais typiquement, toutes les cellules sont **capables de phagocytose**.

C'est un système spécifique, les macrophages ne vont **pas tout manger**. Les particules à phagocyter se fixent à la membrane réceptive → cela fait donc intervenir des récepteurs spécifiques =pseudopodes/voile hyaloplasmique.

La constitution des pseudopodes nécessite de l'énergie et le cytosquelette. C'est un **processus extrêmement actif** → 10¹¹ globules rouges phagocytés/jour



D. La transcytose

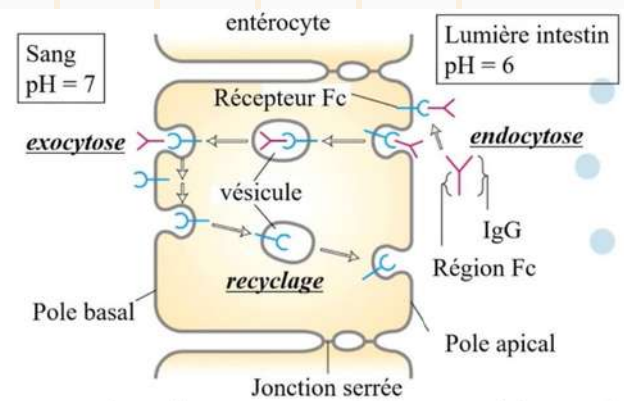
La transcytose concerne les **molécules entrant par endocytose**, ces molécules vont **traverser** la cellule grâce au cytosquelette et en **ressortir par exocytose** → transport orienté → permet de transporter du matériel du milieu extérieur vers intérieur et inversement.

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

À la naissance, les bébé n'ont **pas d'anticorps**, la seule manière d'en posséder est donc à travers le lait maternel, lui permettant de le protéger contre des agents pathogènes. Cela dure jusqu'à ce que le bébé développe son propre système immunitaire (SI)

→ Les anticorps de la mère se trouvent dans la **circulation sanguine**, et vont passer dans le lait maternel puis les intestins du bébé. (*On suit toujours cette logique de la modification du pH suivant sa localisation dans les compartiments*)

1. après allaitement, les anticorps de la mère se retrouvent dans la **lumière intestinale** avec un **pH égal à 6**.
2. ces anticorps sont reconnus par des récepteurs au niveau des entérocytes du bébé.
3. puis, ils sont **endocytés** par des vésicules d'endocytose et être **transportés par le cytosquelette** vers le pôle basal de l'entérocyte
4. le couple récepteur/anticorps est exposé au **pôle basal**, se retrouve ensuite dans le **système sanguin du nouveau-né**, avec un **pH moins acide (-7)**, permettant de libérer le récepteur et pouvant ainsi circuler librement dans le sang du bébé.



III - Les lysosomes

Informa'TUT :

→ ils fonctionnent à **pH acide** permettant d'activer des hydrolases dans le but de **digérer/dégrader** des molécules malgré le fait que ça ne suffit pas.

→ les lysosomes sont les principaux sites de digestion intracellulaire (=dans la cellule).

→ ces hydrolases vont avoir **différents noms** en fonction de ce qu'ils dégradent :

- nucléases = dégradation des acides aminés
- protéases = dégradation des protéines
- glycosidases = dégradation des glucides
- lipases = dégradation des lipides

→ les lysosomes sont des compartiments de forme hétérogène, et **se forment par endocytose, phagocytose ou autophagie**.

→ Pendant la phagocytose, on observe la **formation d'un phagosome** (=grosse particule entourée)

Dans le système lysosomal, on distingue **2 niveaux** :

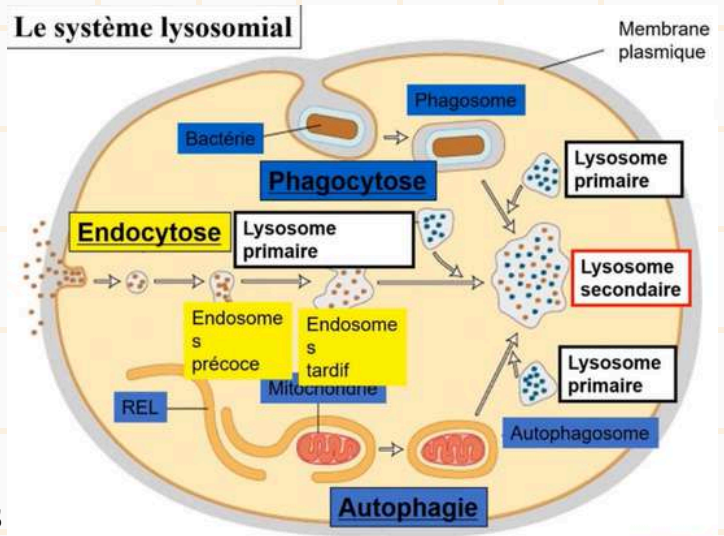
<u>lysosome primaire</u>	<u>lysosome secondaire</u>
→ il n'a pas encore digéré le matériel → étape intermédiaire entre le phagosome et le lysosome secondaire dans la phagocytose	→ point de convergence des 3 voies (phagocytose, endocytose, autophagie) → les lysosomes primaires fusionnent pour former le <u>lysosome secondaire</u> → lieu d'activité des hydrolases

On voit bien sur le schéma, que le lysosome primaire est une transition entre le phagosome et le lysosome secondaire

De plus, on voit bien que nos 3 voies lysosomiales arrivent toutes in fine au lysosome secondaire

L'activité des lysosomes est vraiment essentielle à la vie de la cellule. En effet, elle permet de **dégrader des constituants venant de l'extérieur** d'une part, et **de recycler tous les organites intracellulaires** d'autre part.

→ on ne garde pas toutes les mêmes mitochondries toute notre vie, elles se renouvellent en permanence grâce à l'autophagie.



Point'TUT : l'autophagie ✨

- permet de **renouveler** en continu nos organites pour une bonne santé
- système **très bien conservé** au cours de l'évolution
- essentiel pour **garder une bonne qualité des constituants** #totalerenovation
- peut être utilisée comme **source d'énergie alternative** s'il y a une privation de nutriments par exemple, où la cellule peut s'autodigérer et reformer ses constituants.

L'autophagie est essentielle, elle peut produire des maladies et participer au vieillissement si elle est défaillante ou ne se produit pas. Par exemple avec les neurones, ce sont des cellules qui ne peuvent presque **pas se renouveler**. Ainsi, **la qualité de leurs constituants se dégradent** au fur et à mesure du temps. Dans le vieillessement cérébral, on a une **diminution de la capacité d'autophagie des neurones** → les neurones vieillissent et sont moins capable de faire une autophagie efficace

IV - Les mitochondries

A. Généralités

Nous sommes désormais **en dehors du système endomembranaire** (important : les mitochondries ne font pas parties du SEM)

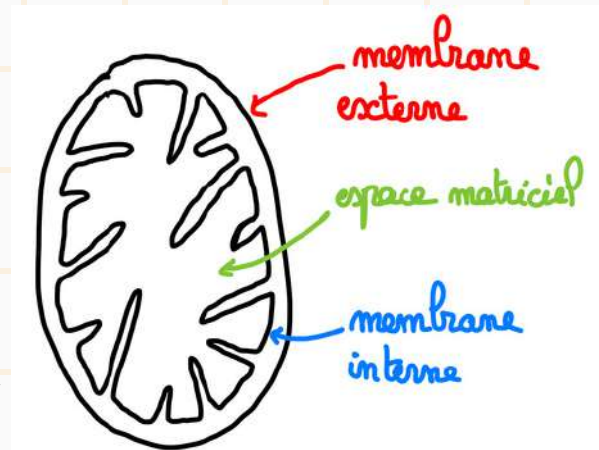
Info pas importante que le prof dit : au repos notre corps produit comme énergie 420 kJ/h soit une ampoule de 116W.

Cette énergie **provient des liaisons moléculaires** présentes dans les aliments que nous mangeons, et les mitochondries vont **convertir cette énergie en ATP** d'où son surnom : "**centrale énergétique de la cellule**".

Organisation de la mitochondrie

la mitochondrie est composée d'une **double membrane : interne et externe**. Ces deux membranes sont très différentes dans leur composition et fonction.

La membrane interne **délimite l'espace matriciel** ou **matrice** (= intérieur de la mitochondrie).



membrane <u>externe</u>	membrane <u>interne</u>
<ul style="list-style-type: none"> → perméable (=laisse passer) à toutes les molécules de petites tailles (10kDa ou moins), grâce à des porines dans la membrane → porines = des <u>tunnels</u> à travers lesquels passe des anions/cations, acides gras, pyruvates, nucléotides → contient des translocases = <u>transporteurs de protéines</u> spécialisés pour qu'elles rentrent dans la mitochondrie. 	<ul style="list-style-type: none"> → beaucoup moins perméable → se replie pour former des <u>crêtes mitochondriales</u> → permet d'augmenter la surface totale de la membrane → composée de <u>phosphatidylcholine</u> et <u>cardiolipides</u> → c'est le cœur de la centrale énergétique : chaîne respiratoire de transporteurs d'électrons, ATP synthase et d'autres transporteurs assurant le passage du pyruvate, AG, ATP, ADP → contient des translocases

À l'intérieur de la mitochondrie, on trouve un **mélange très concentré d'enzymes** nécessaires à l'oxydation du pyruvate, des AG et au cycle de l'acide citrique (=Krebs).

L'ADN mitochondrial et division

On retrouve aussi dans les mitochondries :

- le **génom mitochondrial** = génom extra-nucléaire (nombreuses copies du génome)
- des **protéines nécessaires à la transcription** du génome mitochondrial en ARN et à sa traduction

Les mitochondries ne se forment qu'à partir de la **croissance et de la division d'autres mitochondries** déjà existantes (un peu comme les cellules). La mitochondrie va alors doubler sa masse et se diviser en deux. Les divisions peuvent se faire durant toute l'interphase. Il est aussi possible que deux mitochondries fusionnent pour n'en former qu'une seule.

Mais la réplication de l'**ADN mitochondrial ne se limite pas à la phase S** (car c'est un génome extra-nucléaire), la réplication se produit **tout le temps** !

→ il y a donc un **découplage entre la réplication de l'ADN nucléaire et mitochondrial** +++

Le nombre de mitochondries par cellule est régulé par l'activité cellulaire. En gros, si vous avez besoin d'énergie, vous aurez beaucoup de mitochondries, par contre si vous ne faites aucun effort, vous aurez peu de mitochondries.

Une cellule musculaire inactive (au repos) contient 5 à 10 fois MOINS de mitochondries qu'une cellule musculaire active (en action) 🙌🧐



Origine de la mitochondrie

Comme l'ADN mitochondrial n'est pas de l'ADN nucléaire, cela veut dire que **la mitochondrie a une origine exogène à la cellule**. Donc ça veut dire qu'à la base des bases elle n'est même pas dans la cellule. En fait, la mitochondrie est le **produit de l'endosymbiose d'une alphaprotéobactérie** apparue il y a 2 milliards d'années.

Endosymbiose = association durable, à bénéfices réciproques de deux êtres vivants où l'un est situé à l'intérieur de l'autre

Au cours de l'évolution, l'ADN de l'alphaprotéobactérie semble avoir :

- subi diverses modifications
- perdu un grand nombre de gènes
- transféré certains de ses gènes à l'ADN nucléaire (car certains gènes de l'ADN nucléaire codent pour la mitochondrie grâce à des translocases qui ont fait migrer les gènes mitochondriaux)

Pour décompresser de cette page atroce, voici des photos de moi petit



oupsiiiiiiiiiiiiii 🤔🤔

Le tutorat est gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 😡

B. Adressage d'une protéine dans la mitochondrie

Pour l'adressage dans les mitochondries, il n'y a **pas de séquence signal qui amène au RE**. En fait, la protéine est synthétisée dans le cytosol et elle va être adressée à la mitochondrie.

Les protéines vont être **synthétisées soit** :

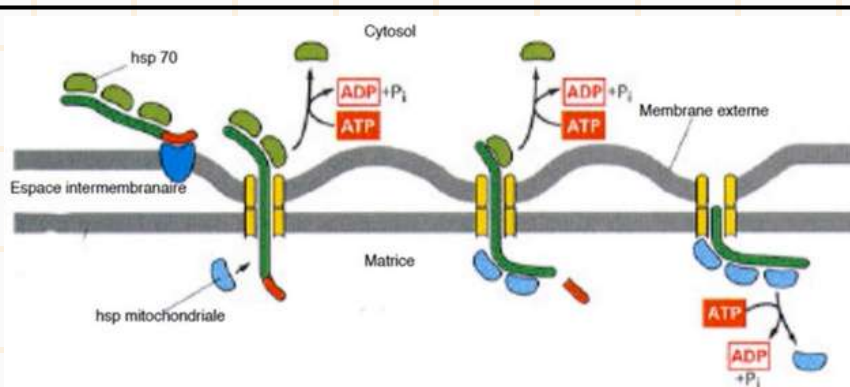
→ directement par le génome mitochondrial, on appelle cela : la **protéosynthèse mitochondriale** (seulement quelques % des protéines totales)

→ par le génome nucléaire (grande majorité) où les protéines vont être importées dans la mitochondrie à partir du cytosol. L'importation est permise par les translocases présentes dans les membranes internes et externes

Les protéines synthétisées dans le cytosol sont transformées dans la matrice sur des sites de contact entre la membrane externe et interne.

HEIIIIIIIIIIIIIIIIIN QUOIIIIIIIIIIII ??????? Voyons ça plus en détail (je vous vois déjà vous plaindre

Explication :



→ la protéine est d'abord **synthétisée dans le cytosol**, puis **passé dans la matrice par les translocases**. Le transfert nécessite la présence d'une séquence N-terminale qui va consommer de l'ATP avec l'intervention de la protéine chaperonne HSP70 (*rappel : sert au démantèlement des manteaux de clathrine dans l'endocytose. Ici, elle a une autre fonction*).

→ dans l'espace intermembranaire, la protéine est **déformée pour pouvoir passer le pont** entre la membrane interne et externe.

→ dans la matrice, la protéine est **prise en charge par d'autres protéines chaperonnes : HSP mitochondriales**, leur but est de cliver la séquence signal (*qui sert à rentrer dans la mitochondrie*) permettant à la cellule de reprendre sa forme d'origine

La translocation de la protéine du cytosol à la matrice mitochondriale a lieu avec des **systèmes complexes d'importation**, prenant en charge :

→ le passage du cytosol à l'espace intermembranaire grâce à **TOM**

→ le passage de l'espace intermembranaire à la matrice grâce à **TIM**

TOM et TIM étant deux séquences signales.

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

- une partie des protéines restera dans l'espace intermembranaire
- une autre partie franchira la membrane interne grâce à la **deuxième porte d'entrée : TIM**. Les protéines gagneront ainsi la matrice.

Certaines protéines auront une **séquence signal secondaire**, et seront prise en charge par le **complexe OXA**. Ce complexe permet la **sortie de la matrice** vers l'espace intermembranaire.

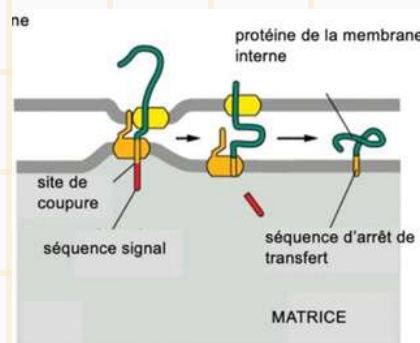
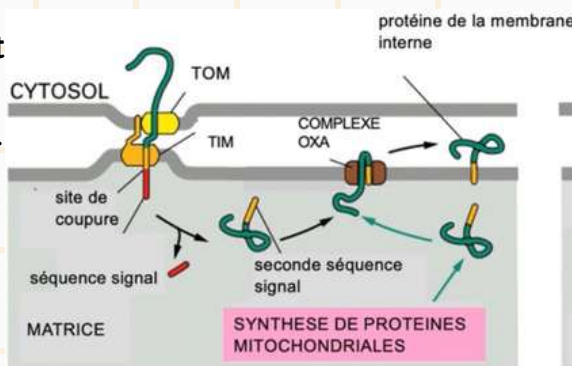
Au niveau de la **membrane externe**, on retrouve des **porines** formées de feuillet β . Il va y avoir une **diffusion passive** (pas besoin d'ATP) dans lesquels passeront des petits métabolites comme du sucre, acides aminés ou ions.

Certaines porines mitochondriales sont appelées "**Voltage Dependant Anion Channel**" = VDAC. La perméabilité de ces porines est sensible au potentiel de membrane.

Le facteur qui déclenche l'apoptose dans les mitochondries sont :

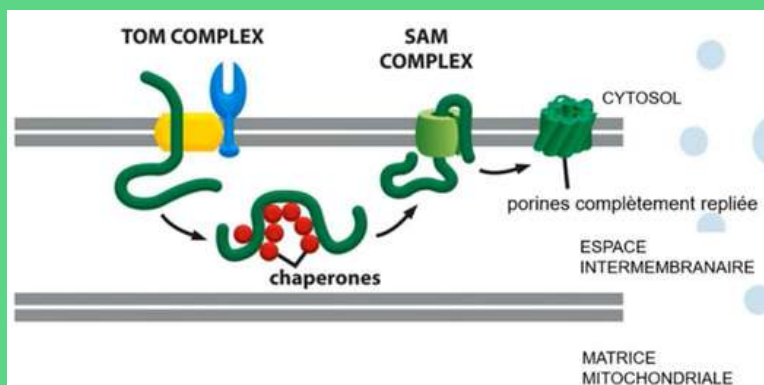
1. l'ouverture des porines par le déplacement des BCL2 (protéines)
2. Libération du cytochrome (*coucouuuuuu mes co-tuuuuuts*)

On va voir un autre **complexe d'adressage des protéines mitochondriales** : le **complexe SAM**.
→ SAM tri et assemble les protéines de la membrane externe où elles prennent leur place = protéines transmembranaires (=localisées dans la membrane).

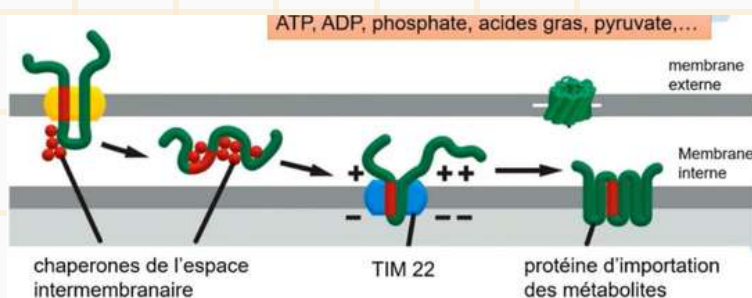


TUT'Récap :

protéine synthétisée dans le cytosol → passe par TOM → arrive dans l'espace intermembranaire → passe par SAM → prend place dans la membrane externe.



Un autre transporteurs de métabolite : le **complexe TIM 22**. Ce transporteur permet l'insertion de la protéine dans la membrane interne, et notamment les protéines à plusieurs domaines transmembranaires, servant de transporteurs spécifiques pour les métabolites



TUT'Récap :

TOM	TIM	OXA	SAM	TIM 22
cytosol → espace intermembranaire	espace intermembranaire → matrice	sortie de la matrice	implantation dans membrane externe	implantation dans membrane interne

C. La chaîne respiratoire mitochondriale

La chaîne respiratoire mitochondriale est **composée de plusieurs complexes de protéines** de la membrane interne permettant de réoxyder le co-enzyme réduit au cours du cycle de Krebs

Il y a 4 complexes :

	complexe I	complexe II	complexe III	complexe IV
Version Gilson 🇫🇷	NADH co-enzyme oxydoréductase	succinate co-enzyme Q oxydoréductase	coenzyme Q cytochrome C oxydoréductase	cytochrome C oxydase
Version Bioch ++++	NADH ubiquinone réductase	succinate ubiquinone réductase	ubiquinone cytochrome réductase	cytochrome C oxydase

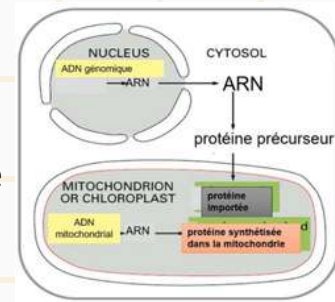
*ici, la version du prof on s'en fout un peu pour l'exam, apprenez quand même la version du prof au cas où mais **RETENEZ SURTOUT LA VERSION EN BIOCHIMIE***

→ le **co-enzyme Q** et le **cytochrome C** sont des **transporteurs mobiles** de la chaîne respiratoire (*vous inquiétez pas si vous ne comprenez pas, ce n'est pas très important et vous allez bien revoir ça en bioch donc no stress*)

C'est pas encore finiiiiiii tourne la page !!!!!

D. Le génome des mitochondries

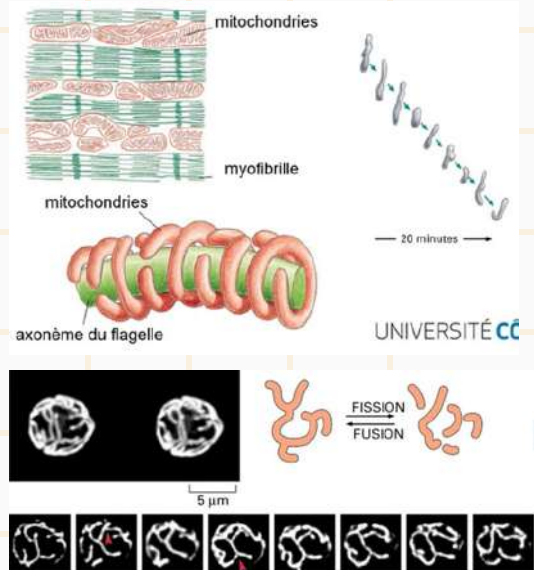
→ le **génome mitochondrial ne synthétise qu'une toute petite partie des protéines** mais elles sont essentiels. De plus le nombre d'ADN mitochondrial peut varier entre les cellules.



Les mitochondries forment des **assemblages variés et dynamiques**. Par exemple, au niveau des cellules musculaires, elles vont s'enrouler autour des myofibrilles

On a réellement une **dynamique structurale** au niveau des mitochondries. En microscopie on peut voir des **phénomènes de fission** (=casse une grosse mitochondrie pour en former deux petites), **ou de fusion** (inverse de la fission).

On a pas de mitochondries alignées les unes à côtés des autres, mais vraiment un réseau très dynamique.



E. Les autres fonctions des mitochondries

Les mitochondries ne sont pas seulement des “centrales énergétiques” pour la cellule. Elles assurent d'**autres fonctions** !

- interviennent dans le métabolisme des lipides
- interviennent dans l'apoptose
- contribuent au vieillessement des cellules et des organites

Certaines maladies touchent les mitochondries, notamment des **maladies génétiques rares** altérant les séquences de gènes qui déterminent la synthèse des protéines mitochondriales importantes.

On peut aussi avoir des défauts dans des tissus qui sont les plus sensibles à la présence de mitochondries car ils **demandent beaucoup d'énergie**

Exemple : muscles (→ myopathies), neurones (→ maladies neurodégénératives, ataxie de Friedrich, neuropathie optique de Leber (PAS À APPRENDRE))

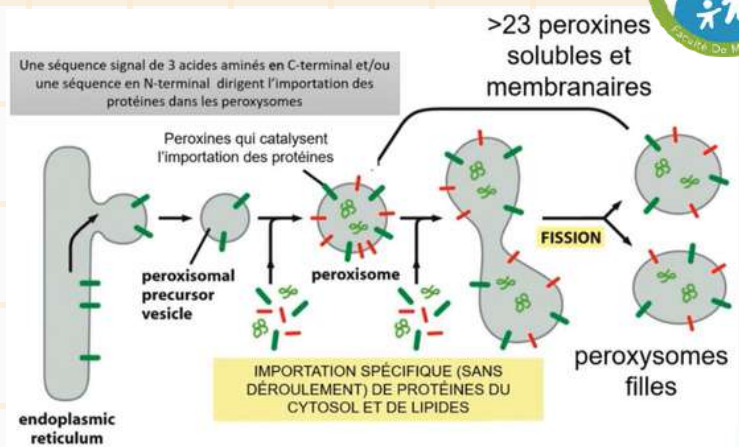
V - Les peroxysomes

Informa'TUT :

- **ne font pas partis du système endomembranaire**
- possèdent leurs **propres signaux d'adressage**
- organites spécialisés dans les **réactions oxydatives** utilisant l' O_2 : ce sont vraiment des organites du métabolisme
- participent à la **respiration cellulaire** en consommant de l'oxygène grâce à des enzymes oxydatives = produisent du peroxyde d'hydrogène ou eau oxygénée H_2O_2 .
- composés d'une **membrane unique** de type bicouche lipidique +++
 - **ubiquitaires** (=présents partout) chez les eucaryotes
- ne possèdent **pas de gènes, ni de machinerie traductionnelle** : ne dépendent que des protéines synthétisées dans le cytosol
 - se forment par **auto-réplication** (PAS à partir du Golgi comme les lysosomes)
 - fonctions :
métabolique / oxydo-réduction / régulation des capacités oxydo-réductives de la cellule
- Les peroxysomes sont de **forme sphérique** avec un **diamètre** allant de **0,1 à 1 micron**.
- possèdent un **contenu granulaire ou para-cristallin**
- **grand polymorphisme** de taille, de nombre selon l'environnement = il n'y a pas un modèle de peroxysome mais plusieurs qui varie selon plusieurs paramètres
 - produits soit par le RE, soit par fusion de peroxysomes existants

C'est pas encore fini!!!! tourne la page !!!!!

Pour que les protéines synthétisées dans le cytosol aillent dans les peroxysomes, on a **besoin d'une séquence signal de 3 acides aminés** en C-terminale et/ou en N-terminale.



On retrouve :

- à gauche le RE
- les vesicules précurseurs de peroxysomes qui vont fusionner avec les peroxysomes
- puis phénomène de fission pour donner deux peroxysomes

FINIIIIIIIIIIIIIIII !!

DéiiiiiiiiisTiiiiiiiiimes :

Tout d'abord dédis à ma coloc de P1 : Clara. Je suis tellement heureux d'avoir passé ma P1 avec toi, c'était intense, il y a eu des moments où on pouvait plus se voir et d'autres où on rigolait beaucoup (rip Dahne pour la crêpe (on a volé la crêpe de notre coloc)🤪). Je suis trop fier que tu sois en pharma à Marseille !! certes on sera plus ensemble pour regarder Gossip Girl pendant nos repas mais on a créé un lien qui ne se brisera jamais ! alors love ❤️ + dédi à Vivi notre grande sœur de l'année !

Dédis à ma famille, et surtout à ma mère qui a toujours été derrière moi depuis petit, certes elle est dure avec moi mais je sais qu'elle veut qu'on ait le meilleur pour nous. à mon père qui n'a jamais douté de moi et qui allait faire toutes les photocopies des fiches tut pour moi (oui on en a eu pour très chère 💰). et mon frère qui me comprenait car il a fait médecine et qui me faisait décompresser quand je rentrais à la maison.

Dédis à moi de 10 ans qui rêvait de devenir médecin et maintenant qui est sur le bon chemin, et si tout se passe bien, prêtera le serment d'Hippocrate dans quelques années. et au moi de l'année dernière qui voyait tous les tuteurs à la TTR comme des dieux parce qu'ils avaient réussi. Maintenant c'est à mon tour de flex et, dédi au moi de P1 qui rêvait de faire parti du Tutorat quand il réussirait et maintenant c'est le cas à faire des petites fiches pour vous 🥰

Dédis à tous mes amis qui m'ont soutenu pendant cette année et qui continuent à me soutenir, ceux qui sont fier de moi, je vous aime trop 🥰

Dédis à mes TUT'Friends avec un gros big up à Emna qui m'a soutenu pour on sait quoi haha (soyez pas jaloux les autres je vous aime trop aussi)

Spéciale dédi à Taylor Swift, la 2e femme de ma vie après ma mère. Honnêtement elle m'a tellement soutenu, aider à me motiver, à prendre confiance en moi. je vous jure ça paraît bizarre et gênant mais la musique aide et surtout la sienne à mes yeux. Matin, midi et soir je l'écoutais, pendant mes pauses je faisais des karaokés, je regardais mes vidéos quand je suis allé à son concert 😊. Bref juste un immense merci à elle. En plus aujourd'hui elle a annoncé son nouvel album TS12 : The Life Of A Showgirl ✨ (J'AI TROP HÂTE DE L'ECOUTER)

Défi à Daenerys Targaryen 🐉 la 3e femme de ma vie ! La vraie reine des 7 royaumes👑

Dédi au Tutorat, MERCI DE M'AVOIR FAIT CONFIANCE ET DE ME DONNER LES CLEFS DE LA BIOCELL🔑, et dédis à tous les tuteurs aussi!

et enfin **Dédi à toi jeune P1, je suis déjà très fier de toi d'avoir fini cette fiche, de participer à la TUT'Rentrée. Certes ça peut paraître chiant et stressant mais tu vas pas le regretter quand tu sauras déjà des trucs et que tu n'auras pas besoin de repasser sur les cours quelques jours avant l'examen !**



Le tutorat est gratuit ! Toute vente ou reproduction est INTERDITE 🚫