

UE6 - Structure et fonctions de la cellule eucaryote

Fiche de cours

Le transport intracellulaire et le trafic vésiculaire

- ★ Notion tombée 1 fois au concours
- ★★ Notion tombée 2 fois au concours
- ★★★ Notion tombée 3 fois ou plus au concours

COMPARTIMENTATION D'UNE CELLULE EUCARYOTE

Délimitation des compartiments	- La membrane plasmique entoure la cellule, délimite ses frontières et maintient les différences essentielles entre le cytosol et le milieu extracellulaire - À l'intérieur des cellules, des membranes délimitent différents organites clos, chacun comprenant un ensemble caractéristique d'enzymes et autres molécules spécialisées qui vont définir les fonctions des organites	
Organites appartenant au système endomembranaire	Noyau	/
	Réticulum endoplasmique lisse (REL)	- Biosynthèse lipidique - Hormones stéroïdes
	Réticulum endoplasmique granuleux (REG)	- Recouverts de ribosomes sur leur face cytosolique Biosynthèse d'enzymes, protéines destinées à être sécrétées dans le milieu extracellulaire
	Appareil de Golgi	- Rôle dans transport polarisé de vésicules Modifications postsynthétiques de protéines (ou post-traductionnelles) –glycosylation, sulfatation, certaines phosphorylations, ajout d'acides gras, et de lipides –ajout de chaînes glucidiques-
	Lysosomes	- Formés à partir du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi - Comportent une quarantaine d'enzymes, les hydrolases acides - lipases, protéases, nucléases, glycosidases, phosphatases et sulfatases Digestion de nombreux constituants d'origine intracellulaire ou extracellulaire - élimination de vieux organites, autophagie - endocytose ou phagocytose, avec fusion avec les vésicules ou vacuoles contenant leurs substrats, et activation des hydrolases acides dépendantes de pompes à protons - dans certaines situations, la digestion s'effectue au niveau extracellulaire via exocytose, ex. dans le cas ostéoclastes

COMPARTIMENTATION D'UNE CELLULE EUCARYOTE ORGANITES HORS DU SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE	
Voies de trafic différentes	▪ Biosynthèse de leurs membranes dépend du réticulum endoplasmique ▪ Voies de trafic des protéines différentes du système endomembranaire
Mitochondries	▪ Métabolisme énergétique cellulaire, synthèse d'ATP, thermogenèse, ▪ Biosynthèse des hormones stéroïdes -avec le REL, à partir du cholestérol- ▪ Homéostasie du Ca^{2+} -également Na^{+} et K^{+}, avec le REL ▪ Signalisation, différenciation et mort cellulaire programmée (apoptose)
Peroxisomes	▪ Métabolisme oxydatif, neutralisation des radicaux libres (O_2^-...) ▪ Très présent dans hépatocytes et cellules rénales -rôle dans détoxification = catabolisme oxydatif ▪ β-Oxydation des Acides Gras à très longues chaînes (> 24C), ▪ Oxydation des acides aminés, dégradation des purines ▪ Formation des sels biliaires par hépatocytes ▪ Biosynthèse du cholestérol, biosynthèse de dérivés phospholipidiques spécifiques -ex. Myéline- ▪ Pas de synthèse d'ATP Toute l'énergie issue du catabolisme est dissipée sous forme de chaleur

COMPARTIMENTATION D'UNE CELLULE EUCARYOTE PLACE DE LA COMPARTIMENTATION CHEZ LES EUCARYOTES	
Maintien des gradients	▪ Rôle essentiel des membranes ▪ Gradients établis par l'activité de protéines spécialisées des différentes membranes ▪ Gradients utilisables pour ○ la synthèse d'ATP ○ générer les transports sélectifs de solutés à travers les membranes ○ dans les cellules nerveuses et musculaires : pour produire et transmettre des signaux électriques
Isoler les métabolites	▪ La compartimentation isole du reste de la cellule certains métabolites qui pourraient être délétères à la cellule
Protéines spécifiques	▪ Des protéines confèrent à chaque compartiment ses caractéristiques structurales, et fonctionnelles. ○ Elles catalysent les réactions qui s'y produisent et transportent sélectivement de petites molécules dans et vers l'extérieur de ces compartiments. ○ Elles servent aussi de marqueurs de reconnaissance à la surface des organites, permettant l'adressage de protéines et lipides vers les compartiments appropriés
Synthèse des protéines	▪ Une cellule animale comporte environ 10^7 molécules protéiques d'environ 10^4 types différents ▪ La synthèse de la plupart des protéines débute dans le cytosol, cet espace cytoplasmique situé à l'extérieur des lumières (ou matrices) des organites ▪ Chaque protéine nouvellement synthétisée est alors adressée spécifiquement à l'organite ou au compartiment membranaire ou extracellulaire ou elle va exercer sa fonction

COMPARTIMENTATION D'UNE CELLULE EUCARYOTE

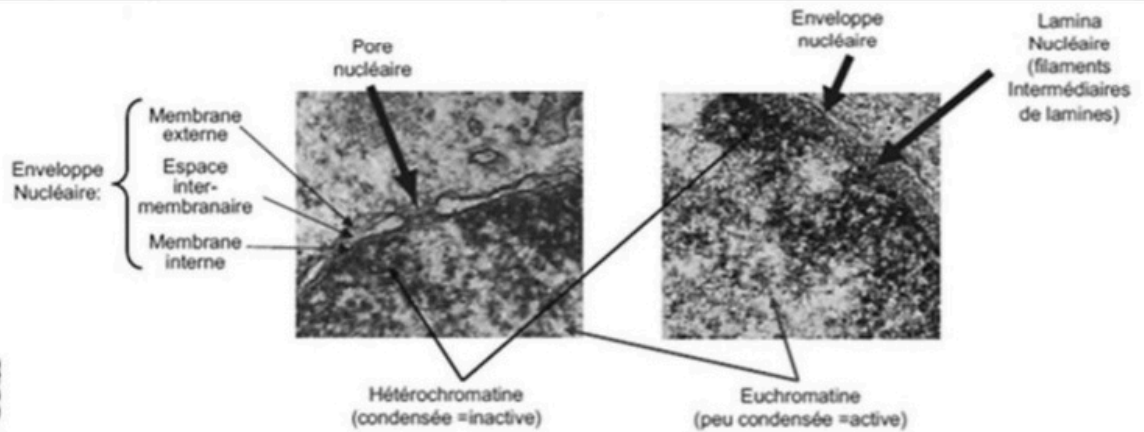
Volume relatif des compartiments cellulaires	Cytosol	▪ Environ la moitié du volume de la cellule (hors noyau)
	Mitochondries	▪ Environ 20 % du volume de la cellule (hors noyau)
	Membrane plasmique	▪ Représente entre 2 et 5 % des membranes cellulaires : elle est donc minoritaire ☹☹
	Membranes du RE	▪ Fonction de la spécialisation cellulaire ▪ Pour une cellule sécrétoire : 60% de REG et moins de 1 % de REL ▪ Pour une cellule hépatique (détoxification) : 35 % de REG et 15 % de REL
	Membranes mitochondriales internes	▪ Grâce à leurs crêtes, représentent une surface importante (entre 15 et 30 % des membranes)
Origine des organites des cellules eucaryotes	▪ Elle explique leurs relations topologiques ▪ L'évolution des membranes internes s'est faite en parallèle de leur spécialisation. ▪ Un schéma hypothétique de la façon dont la première cellule eucaryote possédant un noyau et un réticulum endoplasmique se serait formée suppose l'invagination et des étranglements de la membrane plasmique d'une cellule ancestrale ▪ Cette cellule eucaryote ancestrale aurait alors évolué en incorporant une bactérie aérobique avec laquelle elle aurait développé une interaction endosymbiotique → formation des mitochondries	
Communication entre les compartiments du système endomembranaire	▪ Les compartiments du système endomembranaire communiquent les uns avec les autres et les molécules qui sont contenues dans ces compartiments n'ont pas à traverser de membranes☹☹ ○ Communication et transports d'un compartiment à l'autre par des vésicules qui bourgeonnent et fusionnent☹☹ ○ Ces cycles de bourgeonnement et fusion membranaires permettent théoriquement la communication entre n'importe lesquels des organites du système endomembranaire et avec l'extérieur de la cellule ▪ Les mitochondries et peroxysomes ne font pas partie de ce trafic	

COMPARTIMENTATION D'UNE CELLULE EUCARYOTE
DIFFERENTES VOIES DE TRAFFIC DES PROTEINES DANS UNE CELLULE EUCARYOTE

Transport avec barrières	▪ Dans le transport avec barrière, les protéines et ARN passent entre le cytosol et le noyau, qui sont typologiquement équivalents, à travers les pores nucléaires ▪ Ce sont des barrières sélectives, réalisant un transport actif pour macromolécules et complexes, et passif pour les petites molécules
Transport transmembranaire avec translocation	▪ Présent entre le cytosol et les mitochondries, les peroxysomes et le RE ▪ Des translocateurs font passer une protéine du cytosol vers un espace topologiquement distinct. ▪ Les protéines doivent se déformer pour « serpenter » à travers les translocateurs ▪ Les protéines intramembranaires utilisent ce biais mais la translocation à travers la membrane est partielle, ainsi la protéine est encastrée dans la bicouche lipidique
Transport vésiculaire	▪ Les transports entourés de membranes concernent ○ de petites ou grandes vésicules ○ des fragments d'organites ○ d'un compartiment topologiquement équivalent vers un autre ○ de membrane à membrane –orientation des lipides et protéines préservées- ○ de lumière à lumière –molécules cargo-, sans traverser de membrane ▪ Mitochondries et peroxysomes en sont exclus <pre> graph TD RE[Réticulum endoplasmique] --> AG[Appareil de Golgi] AG --> ET[Endosome tardif] AG --> EP[Endosome précoce] AG --> VE[Vésicules sécrétoires] ET --> L[Lysosome] L --> EP EP --> ME[Milieu extracellulaire] VE --> ME </pre> Le diagramme illustre les voies de transport vésiculaire. À l'origine, le Réticulum endoplasmique (RE) communique avec l'Appareil de Golgi. L'Appareil de Golgi agit comme un centre de tri, envoyant des vésicules vers différents compartiments : des Endosomes tardifs (qui peuvent devenir des Lysosomes), des Endosomes précoces, ou des Vésicules sécrétoires. Les Endosomes tardifs et les Lysosomes sont interconnectés. Enfin, les Endosomes précoces et les Vésicules sécrétoires libèrent leur contenu dans le Milieu extracellulaire.

COMPARTIMENTS CELLULAIRES ET TRI DES PROTEINES
ENVELOPPE NUCLEAIRE ET ADRESSAGE NUCLEAIRE

**Organisation
générale et
morphologie**



Noyau

- Il n'est défini que **lorsque la cellule est en interphase** (entre 2 phases de division), et en **phase G0** (cellules hors cycle)
- Délimite par une **région dérivant du REG** = **enveloppe nucléaire**
 - Particularité de cette enveloppe par rapport au REG : **Absence de ribosomes** sur l'une des faces des citernes, = face interne, qui est recouverte de **filaments intermédiaires (lamines)**
 - **Discontinuité** de l'enveloppe nucléaire : présence de **pores** : permettent/contrôlent les échanges noyau/cytoplasme

Chromatine

- Matériel ayant une forte affinité pour les colorants, d'où sa mise en évidence par les histologistes et son nom
- Essentiellement constituée **d'ADN associé à des protéines**
- Certains ARN non codants jouent un rôle dans son **organisation**
 - ex. XIST, "X inactive specific transcript", dans l'inactivation du chromosome X

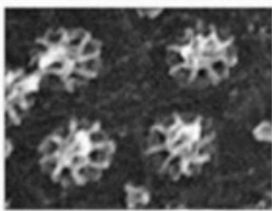
COMPARTIMENTS CELLULAIRES ET TRI DES PROTEINES

ENVELOPPE NUCLEAIRE

Formation	- Localisation de l'ADN dans le noyau liée au fait que la chromatine est capable d'imposer la formation d'une enveloppe membranaire - Chromatine injectée se couvre de vésicules membranaires qui fusionnent - Phénomène lié aux propriétés des lamines nucléaires, (protéines de filaments intermédiaires qui sont capables : - De former un réseau maillé associé avec des membranes ⊛ dérivées du REG ⊛ ⊛ ⊛ - D'autre part, par un mécanisme inconnu, de s'associer à la chromatine ⊛ ⊛ ⊛ - Cela aboutit au recrutement de membranes dérivées du REG autour de la chromatine, et à la formation de l'enveloppe nucléaire (phénomène bien visible lors de la reconstitution du noyau, vers la fin de la mitose) - Conséquences : Isolement sans doute favorable à la conservation de l'ADN - En contrepartie, mécanismes d'échanges nucléoplasme/cytoplasme - Nécessité d'export d'ARN car pas de traduction dans le noyau - Nécessité d'import des protéines nécessaires aux activités nucléaires - Ces échanges sont assurés par l'intermédiaire des pores nucléaires
Modifications de l'enveloppe au cours de la mitose	- Au cours du cycle de division cellulaire, l'ADN est répliqué - Au moment de la phase mitotique, l'ADN se condense en chromosomes et le noyau se désassemble Après la mitose, l'ADN passe sous forme de chromatine interphasique et le noyau se reforme - Phénomènes dus à des modifications post-traductionnelles des lamines nucléaires qui catalysent la formation/désagrégation de l'enveloppe nucléaire - La phosphorylation des lamines a lieu en début de phase M et permet la désagrégation de l'enveloppe - La déphosphorylation des lamines en fin de phase M aboutit au réassemblage de l'enveloppe

ENVELOPPE NUCLEAIRE ET ADRESSAGE NUCLEAIRE

LE PORE NUCLEAIRE

Structure	- Structures permettant les échanges à travers l'enveloppe nucléaire - En moyenne, plusieurs milliers par noyau (jusqu'à 1/3 de la surface de l'enveloppe nucléaire) - Assemblage complexe et volumineux (100 KDa), environ 100 protéines - Peuvent être séparés (méthodes physico-chimiques) - Il contient 1 canal central occupé par un transporteur réalisant un transport actif Des canaux latéraux permettant un transport facilité	
Fonction d'échange bidirectionnel	Canaux latéraux	Petites molécules < 50 KDa ⊛ - Diffusion passive (sans consommation d'énergie)
	Canal central ⊛ ⊛ ⊛	Macromolécules : ARN, protéines ⊛ - Transport actif ⊛ ⊛ ⊛ (consommation d'ATP) - Deux étapes: reconnaissance-fixation ; translocation (mécanismes d'adressage) - Recyclage des transporteurs: "troisième" étape

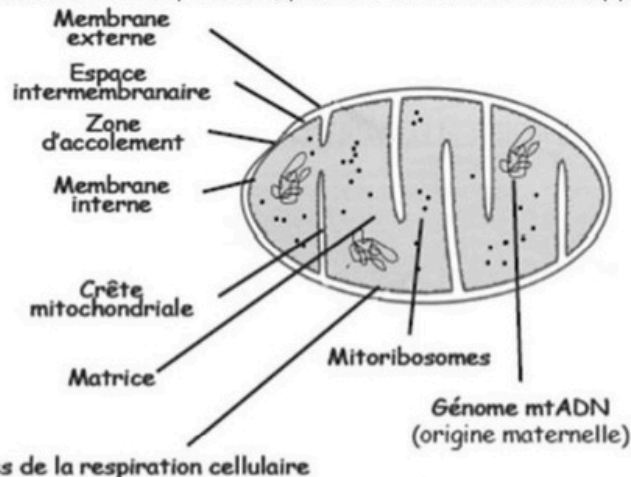
LE PORE NUCLEAIRE MECANISME D'IMPORT ET D'EXPORT DES MACROMOLECULES		
	Importation des protéines	Exportation des protéines
Etape 1 : Reconnaissance -fixation	Les protéines à NLS = Signal de Localisation Nucléaire s'associent à l'importine ☼☼☼ = récepteur / adaptateur	Ran-GTP induit l'association des protéines à NES = Signal d'Exportation Nucléaire à l'exportine ☼ = récepteur/adaptateur, prise en charge par nucléoporine
Etape 2 : Translocation (mécanisme d'adressage)	- L'importine interagit avec le pore ce qui permet l'import ATP-dépendant ☼☼☼ ○ changement de conformation des protéines du pore mises en jeu du complexe protéine à NLS-importine	L'exportine interagit avec le pore ce qui permet le transfert ATP-dépendant ☼ hors du noyau du complexe protéine à NES-exportine-Ran
Pseudo-étape 3 : Recyclage des transporteurs	Ran-GTP = petite protéine G entraîne la dissociation du complexe protéine à NLS-importine ☼ et la libération de la protéine à NLS dans le noyau. - Le complexe importine-Ran-GTP sort du noyau pour être recyclé par hydrolyse du GTP de Ran ce qui libère l'importine pour un nouveau cycle.	- Au niveau cytoplasmique, l'hydrolyse du GTP de Ran entraîne la dissociation du complexe protéine à NES-exportine-Ran et la libération de la protéine à NES dans le cytoplasme. - Le Ran-GDP et l'exportine retournent dans le noyau où Ran repasse sous forme GTP pour un nouveau cycle.
Macromolécules transportées	- Les polymérases ☼ - Les histones ☼☼ - Les facteurs de transcription ☼☼ permet leur action ☼ - Les protéines ribosomales	- Les ARN mûres sous forme de complexes ribonucléoprotéines ☼☼☼ - Les snRNP - Les sous-unités ribosomales - Les facteurs de transcription ☼ interrompt leur action ☼

LE PORE NUCLEAIRE MECANISME D'EXPORT DES ARN	
Prise en charge	Les ARN seuls ne sont pas pris en charge ☼☼☼
Les ARN concernés	Après maturation, il n'existe plus de signal de rétention nucléaire pour les protéines associées, l'export concerne donc tous les ARN mûres
Reconnaissance	- Des protéines à NES s'associent aux ARN en reconnaissant leur coiffe. - le reste de l'export est réalisé comme pour les protéines

COMPARTIMENTS CELLULAIRES ET TRI DES PROTEINES
ENVELOPPE MITOCHONDRIALE ET ADRESSAGE VERS LES MITOCHONDRIES

Organisation générale

- Les complexes de la chaîne respiratoire sont positionnés au niveau des **crêtes**
- Plus l'activité mitochondriale est importante, plus les crêtes sont développées



Membrane externe mitochondriale

- Bicouche phospholipidique correspondant au **modèle général des membranes biologiques**:
 - $\approx 50\%$ lipides
 - $\approx 50\%$ protéines
- Très **perméable**
 - Présence de nombreuses molécules de **porines**
 - Canaux hydrophiles (pour passage d'ions et molécules $< 5-10$ kDa)
 - Transportent les molécules plus petites (principalement des ions)
 - Transporteurs **TOM** (Translocase of the Outer Membrane)
 - Protéines de reconnaissance pour séquences signal
 - Au niveau de complexes d'importation (zones d'accolement entre membranes externe et interne)
 - Import dans la matrice de protéines de **MM > 10 KDa** (protéines d'origine cytosoliques)
 - En pratique protéines eucaryotes > 20 et < 100 kDa $\rightarrow$ import dans mitochondries **via TOM**

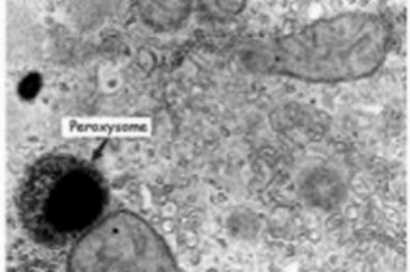
Espace intermembranaire

- Etroit
- Composition **voisine de celle du cytosol**
- Contient beaucoup d'ions H^+ (gradient élevé par rapport à la matrice)

Membrane interne mitochondriale

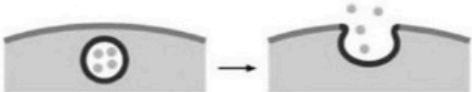
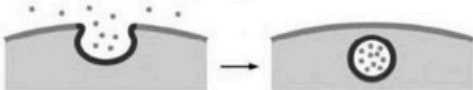
- Se replie : **nombreuses crêtes**, augmentent sa surface totale
- Bicouche phospholipidique mais **composition particulière** par rapport au modèle général des membranes biologiques:
 - $\approx 20\%$ de lipides, **particuliers** (phosphatidylcholine, cardiolipine)
 - $\approx 80\%$ protéines
- **Chaîne respiratoire de transporteurs d'électrons**
- **ATP synthase**
- Nombreux **transporteurs**, passage d'éléments tels que:
 - Pyruvate, acides gras, ADP et $H_2PO_4^-$
 - Composés nécessaires à la **production d'ATP**
- Transporteurs **TIM** (Translocase of the Inner Membrane)
 - Au niveau de complexes d'importation (zones d'accolement entre membranes externe et interne)
 - Import dans la **matrice** de **protéines cytosoliques** de **MM > 10 KDa**

COMPARTIMENTS CELLULAIRES ET TRI DES PROTEINES ADRESSAGE VERS LES PEROXYSOMES

Visualisation des peroxysomes	- Les peroxisomes ne sont visibles en microscopie que s'ils sont colorés - Cette coloration spécifique implique la détection d'une activité enzymatique spécifique des peroxisomes grâce à un substrat spécifique dont la transformation est visualisable 
Biogenèse et rôle des peroxines (PEXP)	- A priori pas à partir de bourgeonnement du reticulum endoplasmique (nature des protéines et lipides fort différente) - Par bourgeonnement et fission des peroxisomes préexistants (Incorporation de protéines et de lipides tout au long de l'interphase) - A partir de précurseurs : pré-peroxysomes? - Implique les peroxines : 25 peroxines connues actuellement Chacune peut compléter les cellules de certains malades (Complémentation génétique= correction phénotypique, par transfert d'un gène ou fusion de cellules, du déficit fonctionnel initial du à la présence d'une mutation génétique) - Agissent à des points particuliers de la formation des peroxisomes Étapes précoces de la biogenèse, à partir des précurseurs - Formation des vésicules qui deviendront peroxisomes Pré-peroxysome ↓ + Peroxines Précurseur compétent pour l'import de protéines membranaires ↓ + Protéines membranaires peroxisomales (PMP) Précurseur compétent pour l'import de protéines de la matrice
Mécanismes moléculaires d'import des protéines peroxysomales	- Médié par une séquence peptidique = signal de ciblage (PTS) - Pour les enzymes destinées à la matrice des peroxisomes - Séquences d'adressage= signaux de localisation peroxisomale PTS (Peroxisome Targeting Signal) carboxy-terminal Reconnaissance post-traductionnelle par des récepteurs cyclants Ces récepteurs solubles médient l'import - Étapes Interaction du signal PTS avec le récepteur Import du complexe protéine à PTS-récepteur dans la matrice du peroxisome via des transporteurs membranaires de la famille des peroxines. Dissociation du complexe protéine-récepteur. - Le récepteur est recyclé, c'est à dire qu'il est renvoyé dans le cytosol. - Début d'un nouveau cycle d'import.

COMPARTIMENTS CELLULAIRES ET TRI DES PROTEINES

LE TRAFIC VESICULAIRE

Intérêt du trafic vésiculaire	▪ Chaque cellule doit se nourrir, communiquer avec son environnement et répondre rapidement à ses signaux et aux modifications éventuelles ▪ Ainsi, les cellules ajustent continuellement la composition de leur membrane plasmique et leurs compartiments internes en réponse aux besoins ▪ Elles utilisent un système élaboré de membranes internes pour ajouter ou enlever des protéines de surface telles que des récepteurs, des canaux ioniques, et des transporteurs
Exocytose	▪ Voie sécrétoire livrant : ○ des protéines néosynthétisées ○ des hydrates de carbone ○ des lipides ▪ En direction de : ○ la membrane plasmique ○ l'espace extracellulaire 
Endocytose	▪ Au contraire, par endocytose, les cellules retirent des composants de la membrane plasmique ▪ Livraison à des compartiments internes appelés endosomes ○ Ils peuvent être recyclés et réadressés à la membrane plasmique ○ Ils peuvent être livrés à des lysosomes pour y être dégradés ▪ L'endocytose permet également de capter d'importants nutriments (vitamines, cholestérol, fer) ○ absorbés avec des macromolécules auxquels ils sont liés ○ adressés vers les endosomes ou lysosomes ○ d'où ils pourront être transportés vers le cytosol pour utilisation dans divers processus de biosynthèse 
Vésicules de transport	▪ Les vésicules de transport bourgeonnent à partir d'un compartiment et fusionnent avec un autre ▪ Ainsi, ces vésicules transportent du matériel comme un cargo depuis la lumière et la membrane d'un compartiment dit « donneur » vers un compartiment dit « receveur »

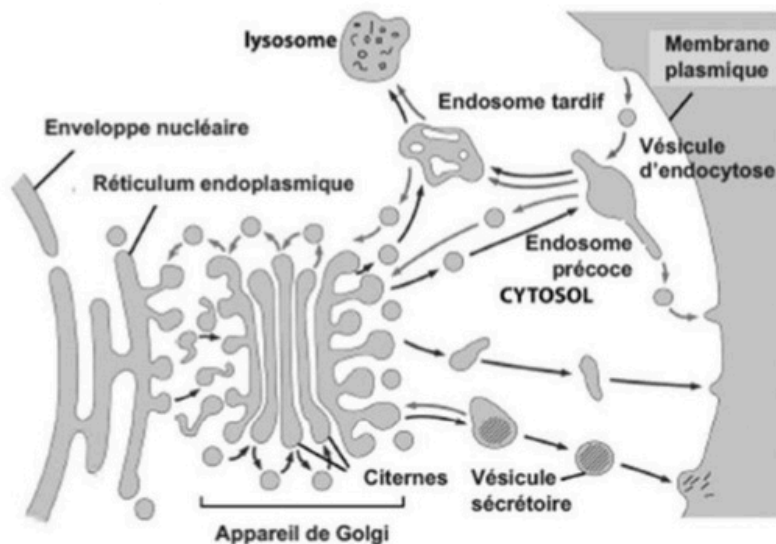
LE TRAFIC VESICULAIRE VOIES DE TRANSPORT

Propriétés

- Les compartiments des cellules eucaryotes sont impliqués dans le transport vésiculaire
- Les lumières de chaque compartiment sont topologiquement équivalents avec le milieu extracellulaire
- Tous les compartiments mentionnés **communiquent ensemble et avec le milieu extracellulaire** par le biais de vésicules de transport

Liste des voies

- **Endocytose :**
 - Membrane plasmique → endosomes précoces, tardifs → lysosomes
- **Sécrétion (exocytose)**
 - RE → Golgi → Vésicules sécrétoires → Membrane plasmique
 - RE → Golgi → Endosomes → Lysosomes
- **Recyclage** (récupération de composants)
 - Endosomes précoces / tardifs → Golgi → RE
 - Membrane → Endosomes précoces → endosomes de recyclage → Membrane plasmique



LE TRAFIC VESICULAIRE

MECANISMES MOLECULAIRES DU TRANSPORT MEMBRANAIRE ET LA MAINTENANCE DE LA DIVERSITE DES COMPARTIMENTS

Propriétés	▪ Les vésicules de transport sont les médiateurs d'un échange continu de composants entre la dizaine de types de compartiments clos chimiquement distincts qui, collectivement, renferment les voies d'endocytose et de sécrétion ▪ Le maintien de l'identité de chaque compartiment dépend : ○ De la composition de sa membrane - Présence de marqueurs moléculaires à la surface cytosolique de la membrane : guidage - Certains marqueurs sont sur plusieurs compartiments : c'est la combinaison spécifique de marqueurs qui donne « l'adresse moléculaire » d'un compartiment ○ Du maintien des marqueurs à une concentration élevée - Nécessité de ségrégation des marqueurs dans des domaines membranaires - Grâce à des protéines constituant un manteau protéique spécifique sur la face cytosolique de la membrane
Vésicules recouvertes ou tapissées	▪ Différentes protéines manteau sélectionnent différents cargos et façonnent les vésicules de transport médiatrices des différentes étapes de l'endocytose et de la voie sécrétoire ▪ Quand les mêmes manteaux fonctionnent à différentes localisations, ils incorporent des sous-unités variables modifiant leurs propriétés ▪ De nombreuses cellules différenciées ont d'autres voies de trafic : ○ une voie de triage depuis le réseau trans-Golgien vers la surface apicale de cellules épithéliales ○ une voie spécialisée de recyclage des protéines de vésicules synaptiques ▪ La formation des vésicules commence par un bourgeonnement membranaire ▪ La face cytosolique de la plupart des bourgeons est recouverte (tapissée) d'un revêtement protéique. ▪ Chaque bourgeon recouvert/tapissé s'isole pour former une vésicule recouverte/tapissée ▪ Ces revêtements ont 2 fonctions distinctes : ○ Rôle physique, mécanique : courbure de la membrane, formation de la vésicule ○ Rôle biochimique : mécanisme de sélection des éléments à transporter par la vésicule

MECANISMES MOLECULAIRES DU TRANSPORT MEMBRANAIRE ET LA MAINTENANCE DE LA DIVERSITE
DES COMPARTIMENTS

DIFFERENTES CLASSES DE VESICULES RECOUVERTES

COPII 1	▪ COP = Coat protein = protéine de couverture ▪ Interviennent dans le transport du RE au CIREG et au complexe de Golgi ☆☆☆ ▪ CIREG = Compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et le Golgi	
COPI 2	▪ Ramènent les protéines du CIREG et du complexe de Golgi au RE ▪ Transportent les enzymes du Golgi ☆ entre les citernes dans une direction cis vers trans ☆ et trans vers cis ☆ (rétrograde)	
Clathrine 3	▪ Transport du réseau trans-Golgi (RTG) aux endosomes et aux lysosomes ☆☆☆ ▪ Endocytose ☆☆☆ : transport de la membrane plasmique vers le réseau trans-Golgi	The diagram illustrates the cellular transport pathways. At the top, the rough endoplasmic reticulum (RE) is shown with ribosomes. Arrows indicate the flow of materials. COPII vesicles (labeled 1) transport materials from the RE to the CIREG (intermediate compartment). COPI vesicles (labeled 2) transport materials from the CIREG back to the RE. The Golgi apparatus is shown as a series of cisternae. COPI vesicles (labeled 2) transport materials between the cisternae in a retrograde direction. The trans-Golgi network (RTG) is shown at the top of the Golgi. COPII vesicles (labeled 1) transport materials from the RTG to the endosomes/lysosomes. Clathrin-coated vesicles (labeled 3) are shown at the bottom, representing endocytosis of the plasma membrane. Other labels include 'Granule de sécrétion', 'Clathrine', 'Endosome/lysosome', 'Citerne de Golgi', 'RCG', 'GVT', 'Cargaison', and 'CIREG'.

MECANISMES MOLECULAIRES DU TRANSPORT MEMBRANAIRE ET LA MAINTENANCE DE LA DIVERSITE DES COMPARTIMENTS

LES PHOSPHOINOSITIDES MARQUENT LES ORGANITES ET DOMAINES MEMBRANAIRES

Origine	- Les phospholipides à inositol représentent moins de 10% des phospholipides membranaires, mais ont des fonctions importantes - Ils peuvent être soumis à des cycles rapides de phosphorylation des positions 3', 4' et 5' de leur groupe de tête de sucre inositol pour produire différents types de phosphoinositides : les phosphatidylinositol phosphates ou PIPs
Kinases et phosphatases	- L'inter-conversion des phosphatidylinositols (PIs) et PIPs est très compartimentalisée et différents organites des voies d'endocytose et de sécrétion présentent différents ensembles de kinases et phosphatases des PIs et PIPs La distribution, la régulation et l'équilibre local de ces enzymes détermine la distribution de chaque espèce de PIP à l'état d'équilibre. - Leur distribution varie donc d'un organe à l'autre, et souvent au sein d'une membrane continue, définissant des domaines membranaires spécialisés
Protéines se liant à des PIP spécifiques	- De nombreuses protéines impliquées à différentes étapes du transport vésiculaire renferment des domaines qui se lient avec une haute spécificité aux groupes de têtes de PIPs particuliers, distinguant une forme phosphorylée d'une autre - Le contrôle local des kinases de PIs et PIPs et des phosphatases des PIPs peut ainsi être utilisé pour contrôler rapidement la liaison de protéines à une membrane ou un domaine membranaire - La production d'un type particulier de PIP recrute des protéines contenant des domaines de liaison correspondant - Les protéines de liaison aux PIPs aident ainsi à la régulation de la formation des vésicules et d'autres étapes dans le contrôle du trafic vésiculaire - La même stratégie est largement utilisée pour recruter à la membrane plasmique des molécules de signalisation intracellulaire en réponse à des signaux extracellulaires
PIPs et trafic vésiculaire	- Différents types de PIPs sont localisés dans différentes membranes et différents domaines membranaires, où ils sont souvent associés à des événements de transport vésiculaire spécifiques (endocytose, phagocytose, exocytose régulée ou constitutive) - Exemple : La membrane de vésicules sécrétoires - renferme du PI(4)P - Quand elle fusionne avec la membrane plasmique, une PI 5-kinase qui y est localisée le convertit en PI(4,5)P₂ - Celui-ci, à son tour, aide au recrutement d'une protéine adaptatrice qui initie la formation d'un puits recouvert de clathrine - Cela constitue la première étape de l'endocytose dépendante de clathrine - Une fois que la vésicule recouverte de clathrine bourgeonne depuis la membrane plasmique, une PI(5)P phosphatase hydrolyse le PI(4,5)P₂, ce qui affaiblit la liaison de la protéine adaptatrice, favorisant le « déshabillage » de la vésicule

MECANISMES MOLECULAIRES DU TRANSPORT MEMBRANAIRE ET LA MAINTENANCE DE LA DIVERSITE DES COMPARTIMENTS

LA VOIE DE RECUPERATION DU RE ET LES SIGNAUX DE TRI

Utilité	▪ Rétention et récupération des protéines logées dans le RE
Signaux	▪ Les protéines résidant normalement dans le RE possèdent, à leur extrémité C-terminale, de courtes séquences d'acides aminés de type « Lys-Asp-Glu-Leu » ou KDEL, servant de signaux de récupération assurant retour au RE ▪ La récupération, à partir de ces compartiments, des protéines du RE « échappées », se fait via le récepteur spécifique de KDEL qui capture les molécules et les renvoie au RE dans des vésicules tapissées de COPI

MECANISMES MOLECULAIRES DU TRANSPORT MEMBRANAIRE ET LA MAINTENANCE DE LA DIVERSITE DES COMPARTIMENTS

GUIDAGE DES VESICULES

Propriétés	▪ Le guidage des vésicules est réalisé vers un compartiment particulier ▪ La fusion sélective des vésicules exige des interactions spécifiques entre membranes différentes ▪ Il fait intervenir des protéines particulières associées à la membrane
4 étapes entre le bourgeonnement et la fusion	1 - Mouvement de la vésicule vers le compartiment cible spécifique 2 - Accrochage spécifique des vésicules au compartiment cible grâce aux protéines Rab (protéine G, fixe le GTP) et Rab effecteurs 3 - Arrimage des vésicules au compartiment cible : rôle des v-SNARES vésiculaires et t-SNARES au niveau des compartiments cibles 4 - Fusion entre la vésicule et les membranes cibles

GUIDAGE DES VESICULES
MOUVEMENT DES VESICULES

Différents types de guidage	▪ Guidage le long de microtubules, via protéines motrices : kinésines et dynéines☆☆☆ ○ Les microtubules jouent aussi un rôle fondamental au niveau de l'appareil de Golgi ▪ Guidage le long des microfilaments d'actine, via molécules motrices : Myosines de classe I☆☆☆	
Protéines motrices	Kinésine	▪ Déplacement vers l'extrémité (+) des microtubules☆☆ : transport antérograde☆ ▪ Associées à une chaîne protéique légère permettant la fixation des organites cellulaires à transporter ▪ La fixation de l'ATP permet un mouvement de semi-rotation ▪ L'hydrolyse de l'ATP induit la séparation de la kinésine avec la β-tubuline
	Dynéine	▪ Déplacement vers l'extrémité (–) des microtubules : transport rétrograde ▪ Forme complexe avec 6 chaînes intermédiaires et 6 légères
	Myosine I	▪ Transport des vésicules le long des filaments d'actine, vers l'extrémité (+)☆ ▪ L'hydrolyse de l'ATP induit le glissement de la myosine I et de la vésicule associée le long des filaments d'actine

FUSION ENTRE LA VESICULE ET LES MEMBRANES CIBLES 2 TYPES DE SECRETION DE LA VOIE DE BIOSYNTHESE ☆	
Constitutive ☆	▪ Livraison des matériaux de façon continue ☆, sans régulation
Régulée ☆☆☆	▪ Stockage des matériaux dans des vésicules ▪ Déchargement qu'en réponse à une stimulation appropriée ○ Exemple : Vésicules restant arrimées à la membrane, prêtes à décharger leur contenu en attendant un signal d'activation sous la forme d'une augmentation de la concentration en Ca^{2+}