

UE2 : La Cellule et les Tissus

Biologie Cellulaire

Système endomembranaire et Trafic intracellulaire

SOMMAIRE

I- LE SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE : DEFINITION ET COMPOSITION	2
II- LE RETICULUM ENDOPLASMIQUE	2
1.Morphologie	2
2. Fonctions du réticulum endoplasmique	3
3. RE rugueux et RE lisse	3
4. RE lisse et biosynthèse des membranes	4
5. RE rugueux et synthèse des protéines à destinée sécrétoire ou transmembranaire	5
III- L'APPAREIL DE GOLGI	9
1.Morphologie et fonctions essentielles	9
2.Maturation des protéines et modification des lipides	10
3. Appareil de Golgi et cytosquelette	10
4. Sortie d l'appareil de Golgi	11
IV- ENDOCYTOSE ET VOIE LYSOSOMALE	12
1. La voie de l'endocytose	12
2. La voie lysosomale	12
3. Fonctions endosomales et lysosomales	13
V- TRAFIC INTRACELLULAIRE	14
1. Généralités	14
2.Mécanisme du transit vésiculaire	14
3. Principaux types de vésicules	16
OBJECTIFS ET POINTS CLES DU COURS	17

Préambule :

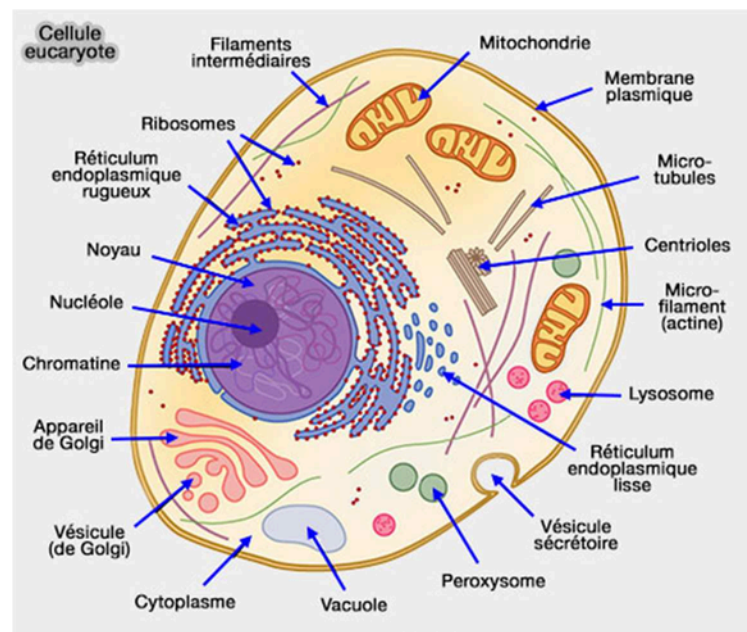
Le texte ci-après illustre les éléments exposés lors du cours et accessibles par le diaporama déposé sur la plateforme Moodle. Il comprend quelques informations qui développent l'exposé oral et qui aident à la compréhension des éléments exposés dans le seul diaporama. Les notions les plus importantes sont en gras, mais leur seul apprentissage ne suffit pas à synthétiser l'ensemble du cours ni des informations nécessaires à sa compréhension et exposées dans le corps du texte.

I- LE SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE : DEFINITION ET COMPOSITION

Le système endomembranaire est spécifique des cellules eucaryotes. Il correspond à un ensemble de cavités (sacculs, vésicules) délimitées par des membranes qui l'isolent des compartiments cytosolique et nucleoplasmique.

Les différents éléments qui le composent sont en continuité grâce à des vésicules qui se déplacent sur les microtubules et les microfilaments (voir cours sur le cytosquelette).

Via ce trafic vésiculaire, le système endomembranaire a un rôle central dans la distribution des protéines (et des lipides) entre ses différents compartiments, la membrane plasmique (MP) et l'extérieur de la cellule.



Le système endomembranaire comprend : le réticulum endoplasmique (RE), l'appareil de Golgi (AG), les peroxysomes, les lysosomes et les différentes vésicules (prélysosomales, d'exocytose et de sécrétion, d'endocytose, différentes « navettes », etc...).

A noter que :

- La MP est en continuité avec le système endomembranaire par l'intermédiaire de vésicules mais n'en fait pas partie au sens strict.
- Les mitochondries sont des organites particuliers qui n'appartiennent pas au système endomembranaire (pas de continuité par l'intermédiaire d'un trafic vésiculaire)

II- LE RETICULUM ENDOPLASMIQUE

1- Morphologie

Le RE est un réseau (comme son nom l'indique) de sacculs (ou citernes) et de tubules délimités par une membrane tripartite, en continuité les uns avec les autres et avec l'enveloppe nucléaire qui constitue une différenciation particulière du RE.

Les membranes du RE représentent plus de la moitié de toutes les membranes de la cellule. En cryofracture, elles se clivent, comme la MP, au niveau de leur feuillet clair, en deux hémi-membranes, cytosolique (du côté du cytosol) et luminale (du côté de la cavité). Ces 2 hémi-membranes contiennent, comme la MP, de grosses particules incluses (protéines transmembranaires).

Ces caractères, très proches de ceux décrits dans la MP, confirment la notion de structure unitaire des membranes tripartites qui sont en fait toutes synthétisées au niveau du RE.

La lumière de ce réseau, c'est-à-dire son espace interne (espace cisternal ou compartiment endoplasmique) représente en moyenne 10% du volume cellulaire.

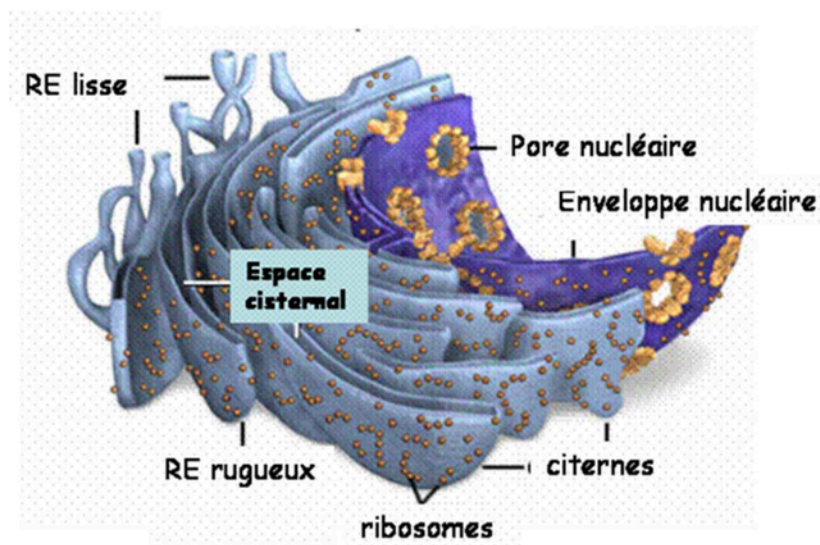
2- Fonctions du RE

Le RE assure de multiples fonctions :

- C'est le lieu de synthèse des protéines transmembranaires, luminales ou à destinée sécrétoire
- C'est le lieu de synthèse des lipides membranaires, assurant ainsi la biogenèse des membranes
- Il assure la distribution des protéines et des lipides vers les différents compartiments cellulaires, via le trafic vésiculaire
- C'est l'organite majeur du stockage du calcium. Il participe ainsi à la régulation du métabolisme cellulaire et à de nombreuses autres fonctions cellulaires (prolifération, apoptose...)

3- RE rugueux et RE lisse

Le RE est présent dans toutes les cellules métaboliquement actives. Il a deux grands aspects morphologiques et fonctionnels :



Le RE rugueux

Il est recouvert de ribosomes en cours de traduction de protéines à destinée sécrétoire ou membranaire, Il est en continuité directe avec l'enveloppe nucléaire qui porte donc des ribosomes sur sa membrane externe.

Il est le siège de la production des protéines à destinée sécrétoire ou transmembranaire. Certaines protéines ont cependant « vocation » à y rester, ce sont les protéines résidentes du RE.

Le RE lisse

- Il est le lieu de synthèse des lipides membranaires.
- Les protéines synthétisées au niveau du RE rugueux sont transportées par des vésicules qui bourgeonnent à partir du RE lisse.

La proportion RE rugueux/RE lisse dépend de l'activité des cellules ; ainsi une cellule qui produit beaucoup de protéines sécrétées (ex : pancréas exocrine) aura un RE rugueux très développé. Au contraire, une cellule qui produit beaucoup de lipides (ex : cellule de la cortico-surrénale qui sécrète les hormones cortico-surréaliennes, dérivées du cholestérol) aura un RE lisse très développé.

Le RE est en perpétuel remaniement, essentiellement en fonction de l'activité cellulaire :

- Il se développe rapidement si l'activité cellulaire augmente,
- Inversement, il s'atrophie en cas de jeûne et se développe à nouveau dès la reprise de l'alimentation.

4- RE lisse et biogenèse des membranes

Les lipides constituant les membranes cellulaires sont synthétisés au niveau du RE lisse.

Ils sont ensuite transportés vers leur destination finale, essentiellement par voie vésiculaire.

4.1- Synthèse des lipides au niveau de la face cytosolique de la membrane du RE

Les phosphoglycérides :

Les phosphoglycérides sont des phospholipides particuliers qui, comme leur nom l'indique, contiennent du glycérol.

Ils comprennent : les phosphatidylcholine (PC), phosphatidyléthanolamine (PE), phosphatidylsérine (PS) et phosphatidylinositol (PI).

Les céramides :

La sphingosine est créée par addition de sérine à l'acide palmitique par une enzyme de la membrane du RE qui présente un site catalytique tourné du côté du cytosol. Le céramide est alors formé par addition d'un acide gras à la sphingosine.

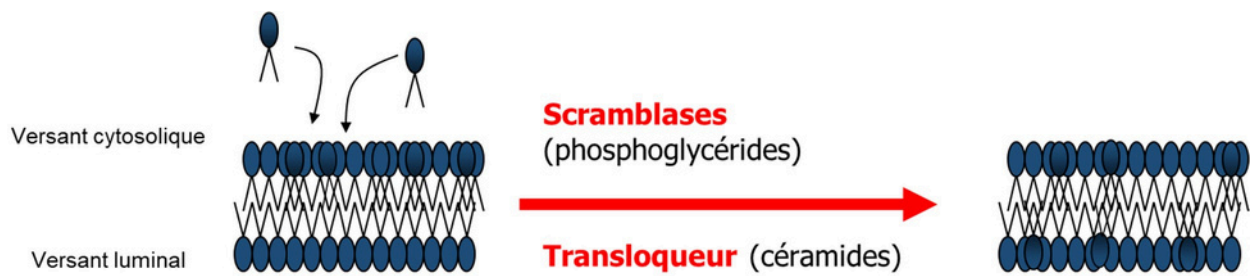
Le cholestérol :

Il est également synthétisé au niveau de la membrane cytosolique du RE à partir de molécules d'acétyl-CoA. Environ 2/3 du cholestérol est synthétisé contre 1/3 apporté par l'alimentation.

4.2- Répartition des lipides entre les deux hémi-membranes

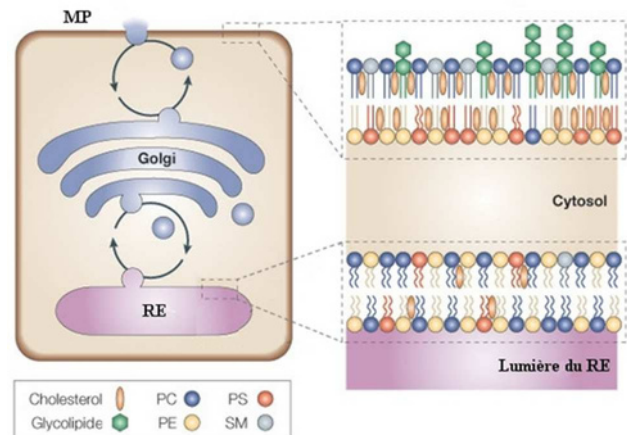
Les apports constants de lipides néo-synthétisés produisent une augmentation de surface importante de la monocouche cytosolique. Au fur et à mesure de leur synthèse, la moitié des lipides synthétisés devra donc être transloquée vers l'hémi-couche luminale. Le basculement spontané des lipides (flip-flop) est très lent et survient très rarement pour les phosphoglycérides et les céramides, pour lesquels il nécessite l'intervention d'enzymes spécifiques (le cholestérol diffuse librement entre les deux hémi-membranes du RE) :

- Phosphoglycérides : Les scramblases sont des enzymes qui ne présentent aucune spécificité vis-à-vis des différents phosphoglycérides. Elles sont susceptibles de fonctionner dans les deux sens : elles catalysent le basculement des phosphoglycérides dans le sens de leur gradient de concentration entre les deux hémi-couches de la membrane du RE.
- Céramides : ils sont transportés sur le versant luminal par des transloqueurs.



Qualitativement, la membrane du RE présente une distribution symétrique des différents types de lipides entre ses deux héli-couches.

Au contraire, au niveau de la MP, la distribution au sein des deux héli-couches est asymétrique, l'héli-couche cytoplasmique étant riche en phosphatidyléthanolamine alors que l'héli-couche exoplasmique est plus riche en phosphatidylcholine et sphingomyéline.

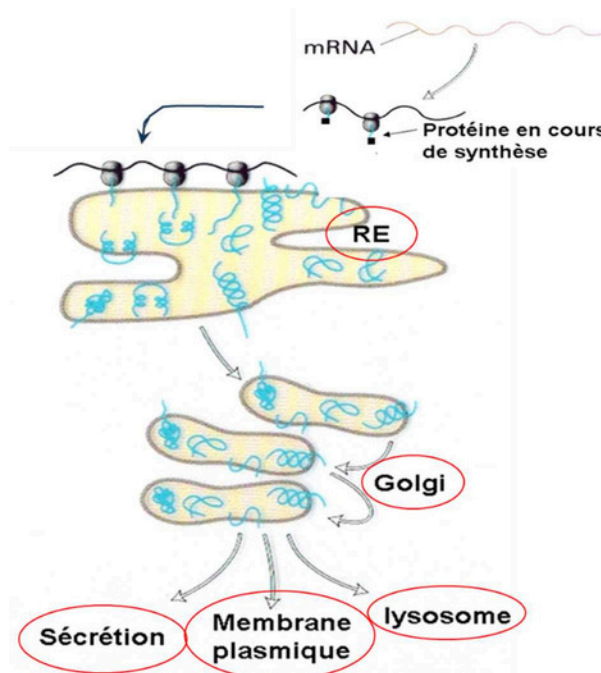


5-RE rugueux et synthèse des protéines à destinée sécrétoire ou transmembranaire

La traduction de toutes les protéines, à l'exception des rares protéines codées par le génome mitochondrial (13), débute sur des ribosomes cytosoliques.

Le ribosome en cours de traduction d'une protéine destinée au RE est reconnu et transporté vers un canal pour permettre la translocation co-translationnelle. Cette translocation concerne :

- Les protéines sécrétées
- Les protéines du système endomembranaire (RE, Golgi, lysosomes...)
- Les protéines de la membrane plasmique



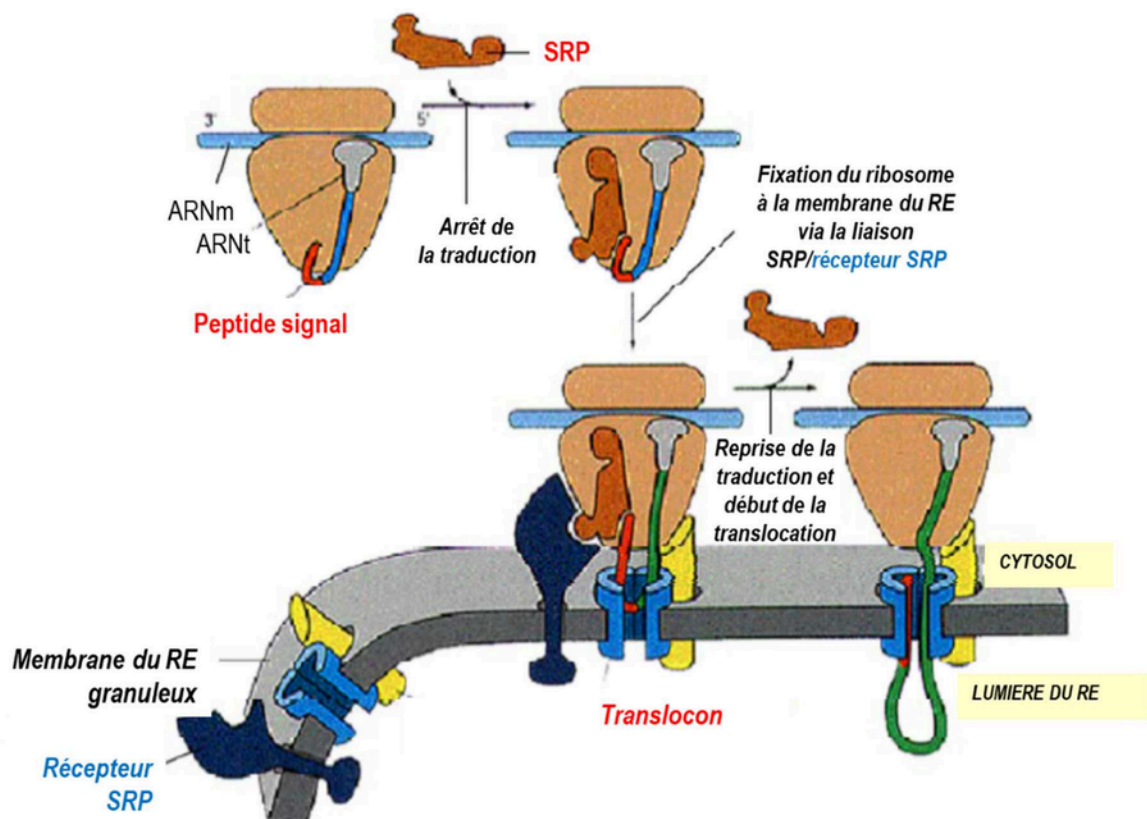
5.1- Translocation co-traductionnelle

La translocation co-traductionnelle fait intervenir 3 « acteurs » :

- Un complexe capable de reconnaître le « bon » ribosome : le complexe SRP (« signal recognition particle »),
- Un canal appelé translocon,
- Un signal de reconnaissance, le peptide signal : Les protéines du RE ou transitant par le RE comportent toutes au moment de leur synthèse au moins une courte séquence d'AA constituée d'une partie centrale toujours hydrophobe (AA tels que leucine, valine, alanine..), entourée des deux côtés par quelques AA hydrophiles portant des charges faibles.

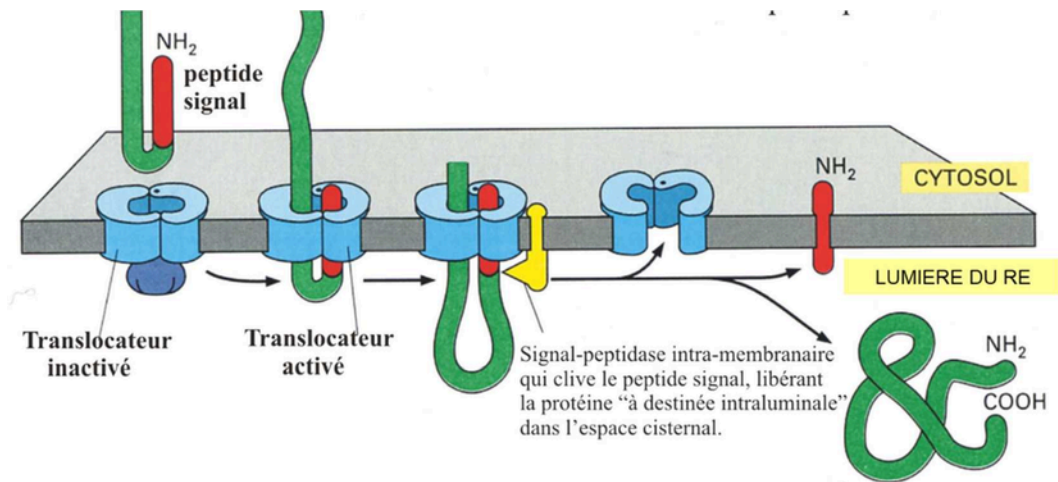
Mécanisme de la translocation co-traductionnelle :

- La traduction de l'ARNm commence avec des ribosomes libres dans le cytosol.
- Dès que le (premier) peptide signal traduit émerge du ribosome, il est reconnu par le complexe SRP qui se fixe sur le ribosome.
- La fixation du complexe SRP sur le ribosome entraîne successivement :
 - L'arrêt transitoire de la traduction de la protéine par blocage de l'accès des facteurs d'élongation au ribosome,
 - La reconnaissance du complexe SRP par son récepteur qui est situé dans la membrane du RE, permettant la fixation de l'ensemble ribosome/protéine en cours de traduction/SRP à la membrane du RE.
 - Le positionnement du ribosome au niveau du translocon,
 - Le détachement de la SRP de son récepteur et du ribosome, et la reprise de la traduction vers le RE (translocation co-traductionnelle).



Translocation co-traductionnelle de protéines solubles :

- Concerne les protéines luminales ou à destinée sécrétoires.
- Ces protéines ne possèdent qu'un seul peptide signal, qui est situé à leur extrémité NH₂-terminale et qui est clivable.



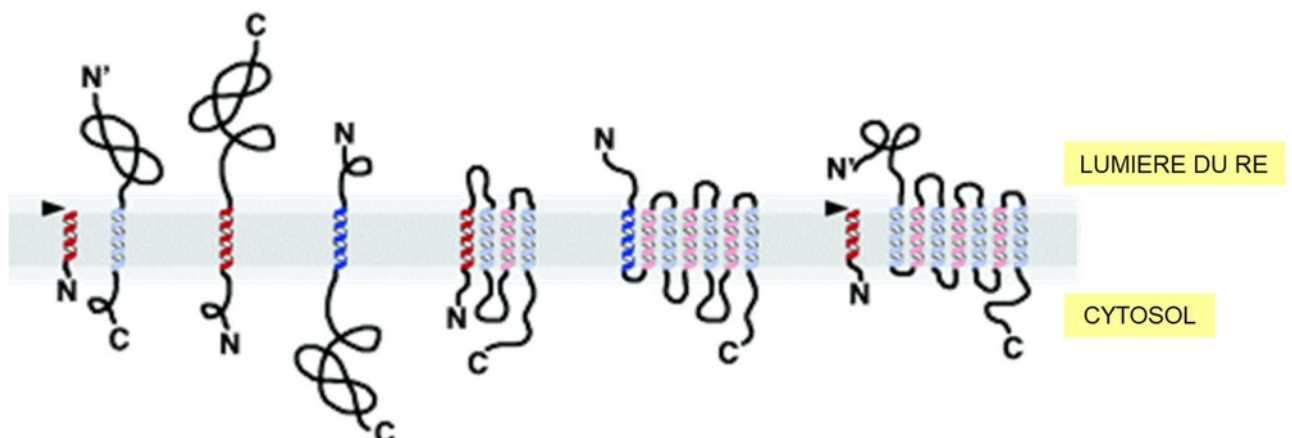
Translocation co-traductionnelle de protéines transmembranaires :

Selon le type de protéines transmembranaires, on aura :

- Présence ou non d'un peptide signal clivable (NH₂-terminal)
- Présence d'un ou de plusieurs peptides signal non clivables, dits « d'ancrage ». Ces peptides correspondent aux domaines protéiques transmembranaires.

Ainsi, les protéines « singlepass » possèdent un seul peptide signal d'ancrage (+/- un peptide signal clivable) et les protéines « multipass » possèdent autant de peptides signal d'ancrage qu'il existera de domaines transmembranaires (+/- un peptide signal clivable).

Il est possible de prédire avec exactitude si une protéine sera libérée dans le RE ou insérée à la membrane dès lors que l'on connaît les séquences d'acides aminés qui la composent. De plus, toutes les copies d'une protéine membranaire donnée sont insérées de façon strictement identique, puisque génétiquement programmée.



Repliement co-traductionnel des protéines transloquées :

Les protéines transitant par le RE vont devoir être conformées par des protéines dites « chaperonnes » (comme la BiP) et modifiées pour acquérir leurs propriétés.

5.2- Modifications post-traductionnelles

Mise en place de ponts disulfure :

Liaison par une enzyme entre deux atomes de soufre (S-S) portés par deux cystéines.

Ces liaisons sont des liaisons covalentes, elles sont donc très résistantes.

Si ces cystéines sont dans la même séquence en cours de traduction, ces liaisons sont dites intra-chaîne et lorsqu'elles existent, elles sont généralement indispensables pour permettre la bonne conformation de la protéine.

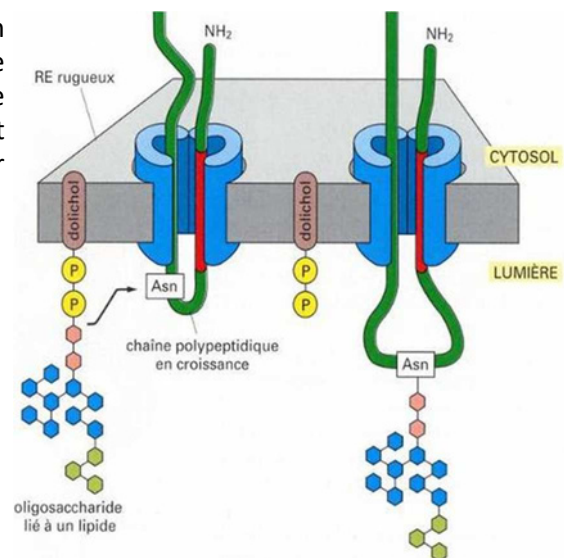
Lorsque les liaisons par des ponts disulfure ont lieu sur des peptides différents, cette modification post-traductionnelle est responsable de la synthèse de protéines composées de plusieurs sous-unités comme par exemple les immunoglobulines (4 peptides attachés entre eux : 2 chaînes lourdes et 2 chaînes légères).

N-glycosylation des protéines du RE :

La majorité des protéines sécrétées ou du système réticulo-endothélial portent des résidus glucidiques qui sont attachés, de manière covalente, dans la lumière du RE.

L'attachement de résidus glucidiques hydrophiles de manière précoce après ou même au cours de la translocation, favorise aussi le repliement correct de la molécule.

La N-glycosylation commence par la synthèse d'un oligosaccharide complexe de 14 sucres sur une molécule porteuse, le dolichol (lipide de grande taille qui traverse plusieurs fois la membrane). Cet oligosaccharide est alors transféré en un seul bloc sur le groupement NH_2 d'asparagines (d'où le terme de N-glycosylation), appartenant à une séquence consensus spécifique (Asn – X (sauf Pro) – Ser/Thr). Remarque : certaines Asn sont inaccessibles (cachées) du fait de la conformation de la protéine.

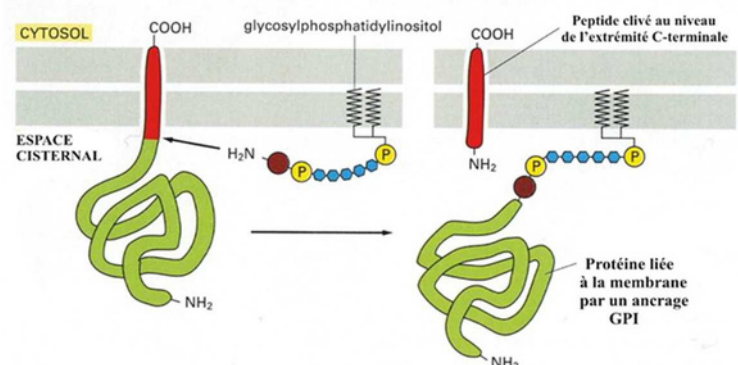


Ancrage GPI :

Les protéines à ancre GPI (glycosylphosphatidylinositol) sont attachées par des lipides au versant extracellulaire de la MP. Elles peuvent être libérées très rapidement en réponse à un stimulus, par des lipases.

Ces protéines présentent dans leur séquence primaire un peptide signal clivable classique et un peptide hydrophobe particulier, en position COOH-terminale.

Après coupure du signal clivable, a lieu le transfert du peptide hydrophobe, suivi de la greffe d'un GPI, assemblé en plusieurs étapes sur la face cytosolique de la membrane du RE puis transloqué dans l'espace luminal.



5-3- Contrôle-qualité des protéines du RE et élimination des protéines mal repliées

Le contrôle-qualité des protéines du RE fait intervenir les oligosaccharides N-liés qui vont être modifiés par des enzymes (des glycosydases et une glucosyl transferase appelée UGGT). Ces modifications vont permettre la reconnaissance par des lectines (protéines ayant une affinité particulière pour certains sucres) qui ont également une action de protéines chaperonnes (reconnaissent les segments hydrophobes qui sont accessibles si la protéine est mal repliée). Ainsi, un élagage des oligosaccharides N-liés des protéines du RE est associé au repliement correct de ces protéines, et donc à leur « contrôle-qualité ».

A l'issue de ce contrôle qualité, une protéine du RE présentera soit :

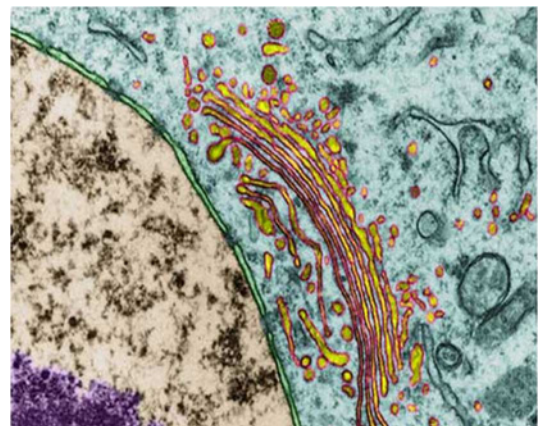
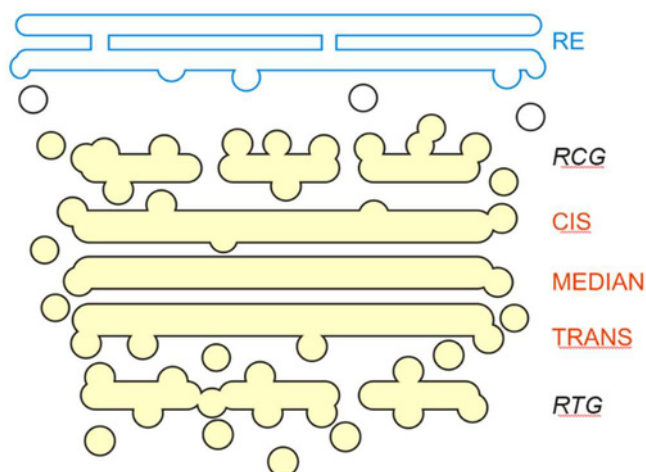
- Une conformation correcte. Elle sera alors transportée vers l'appareil de Golgi.
- Des anomalies. Elle subira alors une rétrotranslocation (passage du RE vers le cytosol via le translocon) puis sera détruite par le protéasome.

NB : On estime qu'environ 30% des protéines néosynthétisées présentent des anomalies (mutations, stress oxydant, défaut d'équilibre de synthèse entre différentes sous-unités d'un complexe protéique...) et devront être éliminées.

III- L'APPAREIL DE GOLGI

1- Morphologie et fonctions essentielles

L'appareil de Golgi (AG) est constitué par un ou plusieurs empilements de citernes aplaties, aux extrémités dilatées par des vésicules en cours de formation ou de fusion. Il est situé près du noyau et, plus spécifiquement, près du centrosome.



Chaque empilement composant l'AG est divisé en plusieurs zones qui diffèrent au niveau fonctionnel :

- Réseau cis-golgien (RCG) qui réceptionne les vésicules en provenance du RE
- Cis-golgi, dans lequel se réalise l'élagage des N-glycosylations réalisées dans le RE.
- Partie médiane : où s'ajoutent des résidus glucidiques aux lipides et protéines.
- Trans-golgi, où la glycosylation se poursuit et où a lieu la maturation protéolytique. Le tri des protéines débute.
- Réseau trans-golgien (RTG), à partir duquel bourgeonnent de très nombreuses vésicules. Ce compartiment est essentiel pour le tri (adressage) moléculaire.

2- Maturation des protéines et modification des lipides

Glycosylation protéique :

- Modifications des résidus N-liés : poursuite de l'élagage initié dans le RE (associé au contrôle qualité) et glycosylations secondaires. Les chaînes oligosaccharidiques sont susceptibles de subir d'autres modifications, telles que des sulfatations, ou des phosphorylations.
- O-glycosylations : résultent d'un ajout d'une chaîne glycosylée sur un résidu sérine ou thréonine. Les O-glycosylations concernent notamment de nombreuses protéines sécrétées.

Glycosylation des lipides : glycosphingolipides

Les lipides membranaires synthétisés dans le RE peuvent être glycosylés dans la lumière de l'appareil de Golgi par ajout de différents sucres au céramide.

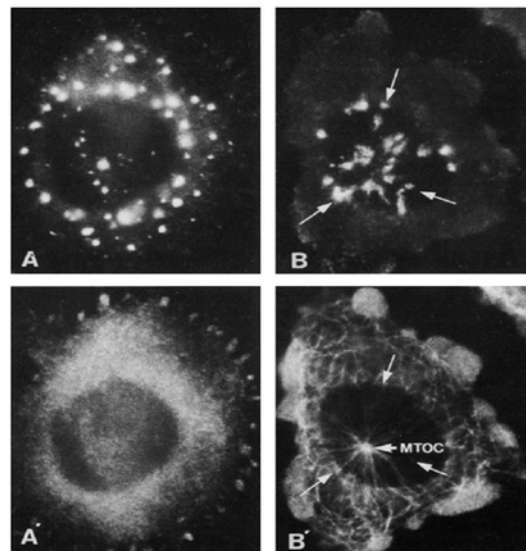
3- Appareil de Golgi et cytosquelette

L'AG est maintenu près du centrosome grâce au réseau de microtubules (MT)

Les facteurs qui provoquent la dépolymérisation des MT induisent la désagrégation du Golgi en vésicules qui se dispersent en périphérie de la cellule. L'interaction se fait via des molécules motrices (dynéine).

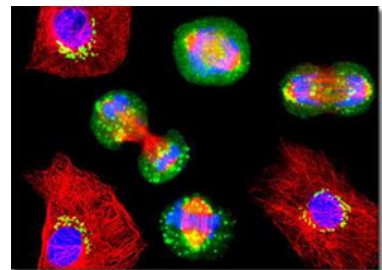
Reconstitution de l'AG après action de la colchicine :

- A/A', les cellules ont été traitées par de la colchicine. A : marquage du Golgi. A' : marquage de la tubuline.
- B/B' la drogue a été éliminée et le réseau de MT se reconstitue. B : marquage Golgi., B' : marquage MT



L'AG se fragmente lors de la mitose à la suite de la dépolymérisation des MT. De ce fait, la mitose représente un modèle biologique d'étude des mécanismes de formation du Golgi.

Marquage en immunofluorescence indirecte de l'AG et des microtubules de cellules en interphase et en mitose.



4- Sortie de l'Appareil de Golgi

Les protéines qui sortent de l'AG comportent toutes des signaux d'adressage. En l'absence de signal de sortie, les protéines restent dans l'AG.

Retour vers le RE :

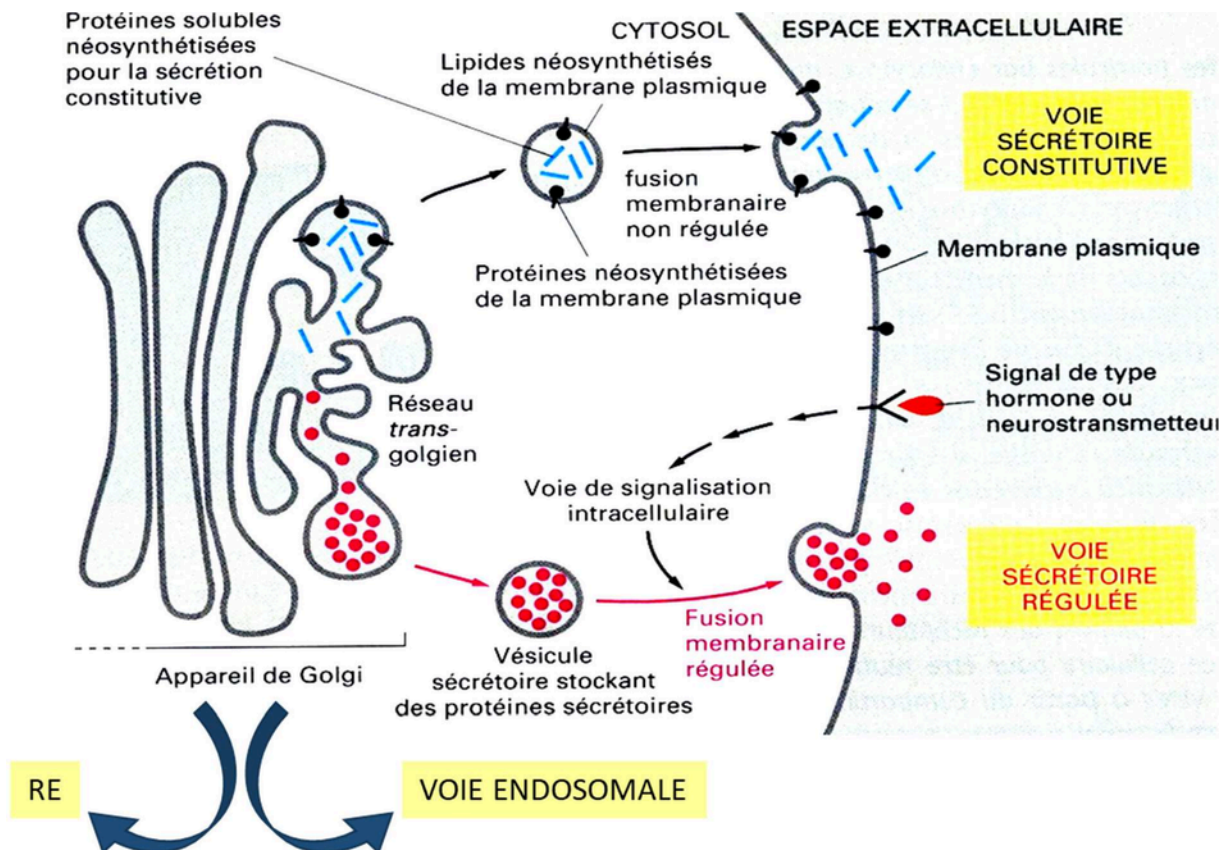
Les protéines peuvent quitter les saccules de l'appareil de Golgi via des vésicules de type COP I, vers des saccules plus en amont ou vers le RE. C'est essentiellement le retour de protéines « résidentes » du RE. Elles reviennent grâce à une séquence de reconnaissance spécifique de 4 acides aminés : KDEL. Cette séquence se lie à un récepteur membranaire (appelé récepteur à KDEL) qui interagit avec des protéines spécifiques des vésicules COP I (cf partie V-Traffic vésiculaire).

Exocytose : Voie sécrétoire

- Sécrétion constitutive : En fonction du type de vésicule de transport, la sécrétion constitutive est dirigée vers le pôle baso-latéral ou apical d'une cellule. Elle concerne toutes les cellules.
- Sécrétion régulée : Les molécules sont stockées après maturation dans des vésicules qui ne fusionnent avec la MP au niveau apical qu'en réponse à des signaux spécifiques (dépolarisation, pic de Ca^{2+} , interactions ligands-récepteurs...). La sécrétion régulée concerne seulement certaines cellules (glandulaires endocrines ou exocrines, macrophages, leucocytes, neurones...).

La voie endosomale :

Les protéines peuvent être incorporées dans les vésicules prélysosomales qui fusionnent avec des endosomes, vésicules issues de la membrane plasmique, rejoignant ainsi la voie lysosomale (voir plus bas).

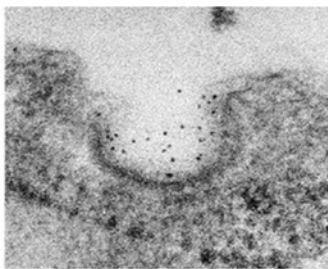


IV- ENDOCYTOSE ET VOIE LYSOSOMALE (VOIE ENDOLYSOSOMALE)

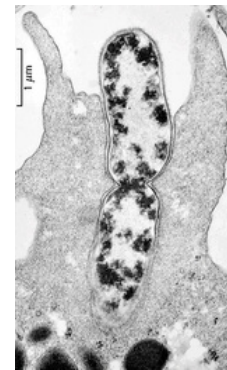
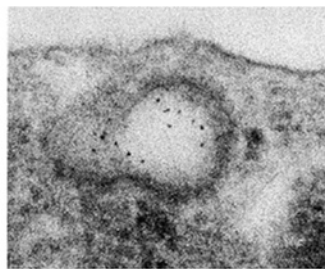
1- La voie de l'endocytose

L'endocytose correspond à un processus d'internalisation de la membrane plasmique permettant aux cellules d'ingérer des éléments du milieu extracellulaire. Elle comprend :

- La pinocytose, endocytose de molécules qui ne peuvent pas pénétrer directement dans le cytosol par l'intermédiaire des protéines de transport de la MP (par perméabilité transmembranaire). Elle permet l'incorporation de milieu extracellulaire et des molécules qu'il contient.
- La phagocytose, endocytose de grosses structures (fragments de cellules, bactéries, virus), uniquement réalisée par des cellules spécialisées (macrophages, polynucléaires...).



Pinocytose



Phagocytose

2- La voie lysosomale

Les lysosomes résultent de la fusion de vésicules prélysosomales (contenant des hydrolases acides, provenant de l'appareil de Golgi) avec des vésicules du système endosomal (contenant les substrats à dégrader).

Leur membrane contient des H^+ -ATPases qui permettent de maintenir un pH interne acide, nécessaire à l'action des hydrolases.

Les lysosomes fonctionnent ainsi comme de véritables « estomacs » intracellulaires : Les hydrolases sont capables de dégrader la plupart des macromolécules biologiques. Toutes molécules utilisables par la cellule (acides aminés, oses, lipides, nucléotides...) sont transportées dans le cytosol.

On distingue 3 types de lysosomes selon l'origine des produits à dégrader :

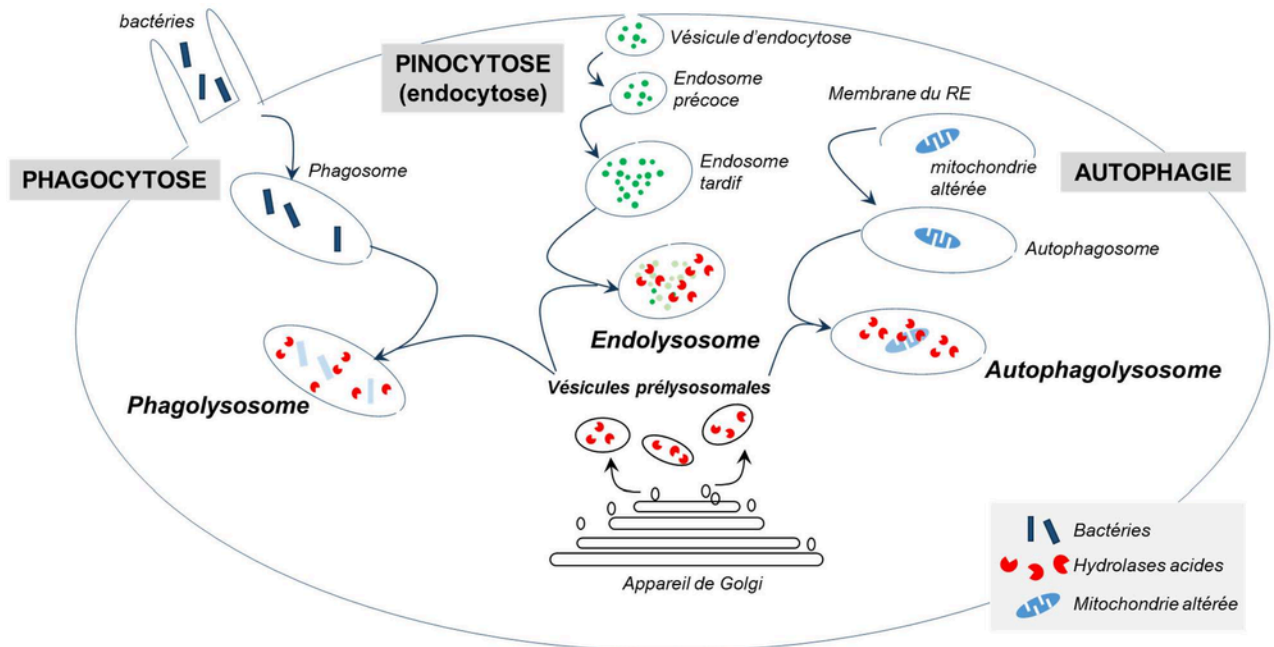
- Les phagolysosomes (phagocytose)
- Les lysosomes proprement dits (ou endolysosomes)
- Les autophagosomes (autophagie)

La phagocytose (de phagein = manger) permet la pénétration intracellulaire de volumineuses structures : bactéries, fragments de cellules mortes... C'est l'activité de cellules spécialisées : macrophages, polynucléaires...

Elle débute par la formation de pseudopodes (dont l'armature résulte de réorganisations des microfilaments d'actine), qui vont entourer la structure à phagocyter. Les vésicules de phagocytose (hétérophagosomes) sont de taille très variable, adaptée à la structure ingérée, à la différence des vésicules d'endocytose (pinocytose), de taille relativement constante.

Les hétérophagosomes fusionnent avec de très nombreuses vésicules prélysosomales pour former des hétérophagolysosomes.

L'autophagie est un processus analogue à la phagocytose. Elle permet à toutes les cellules d'éliminer, au sein de leur cytoplasme, toute structure ou organe altéré. Dans l'autophagie, la structure cellulaire à éliminer est séquestrée dans une vésicule construite par fusion de citernes du RE (mécanisme non encore totalement élucidé) formant un autophagosome qui, par fusion avec des vésicules prélysosomales, devient un autophagolysosome. Ainsi, il est possible de visualiser en microscopie électronique des fantômes de mitochondrie dans un autophagolysosome.



Lorsque digestion enzymatique et récupération des précurseurs métaboliques sont terminées, les autophagolysosomes et les hétérophagolysosomes vont, comme les endolysosomes, éliminer leur contenu par exocytose de corps résiduels.

3- Fonctions endosomales et lysosomales

Dans toute cellule, la digestion lysosomale permet :

- Le renouvellement cellulaire. Les lysosomes assurent un remodelage cellulaire permanent. Les organites subcellulaires peuvent être renouvelés (cas par exemple des mitochondries), mais les molécules peuvent aussi être renouvelées individuellement. Par exemple, certaines protéines de la MP, internalisées au cours d'endocytose sont susceptibles de ne pas être recyclées mais d'être protéolysées et remplacées par des protéines nouvellement synthétisées.
- La nourriture de la cellule. Digestion cellulaire des substrats captés par endocytose et libération des molécules élémentaires dans le cytosol pour les synthèses ultérieures.

Autres exemples de fonctions endolysosomales (en fonction des types de cellules) :

- Tri des substances en transit. Les hormones thyroïdiennes (T3 et T4) sont accumulées dans les vésicules thyroïdiennes liées à une énorme protéine, la thyroglobuline. Lors de la stimulation de la thyroïde, la thyroglobuline et les hormones sont endocytées à nouveau dans la cellule puis dégradées par les lysosomes qui permettent la libération des hormones à l'autre pôle de la cellule (transcytose). C'est le cas aussi pour les immunoglobulines maternelles qui traversent la barrière intestinale (l'entérocyte) par transcytose (protection apportée par l'allaitement maternel).
- Réponse immunitaire (présentation d'antigène). Si on stimule des macrophages avec des fragments des parois bactériennes, le nombre des lysosomes augmente. Les lysosomes des macrophages dégradent seulement partiellement les antigènes bactériens ; certaines parties des antigènes sont

- recyclées vers la MP où elles seront « exposées » aux lymphocytes : rôle majeur dans l'établissement de la réponse immunitaire (cellules présentatrices d'antigène).
- Remodelage osseux. Les ostéoclastes, cellules dérivées des macrophages, sécrètent le contenu de leurs lysosomes dans l'espace extracellulaire, ce qui permet le remodelage osseux.

V- Trafic intracellulaire

1- Généralités

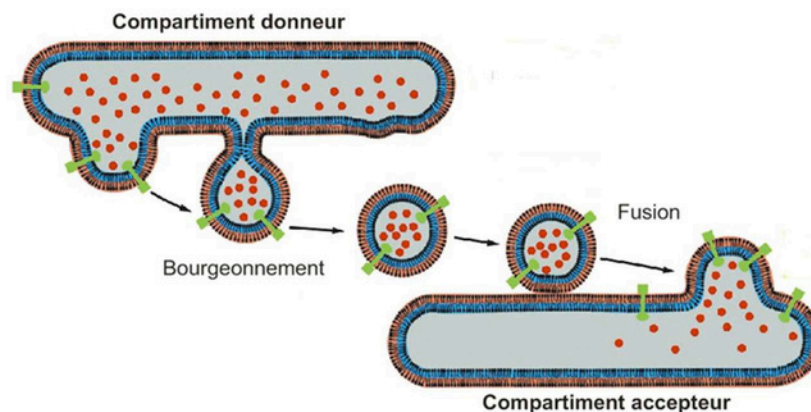
Des vésicules de transport se forment en continu à partir des différents compartiments du système endomembranaire. Ceci permet :

- Le transport des protéines et des lipides d'un compartiment à l'autre et vers la membrane plasmique ou à l'extérieur de la cellule
- L'internalisation de molécules de l'extérieur (endocytose)
- Le renouvellement des membranes cellulaires
- De maintenir une continuité entre les différents compartiments du système endomembranaire (RE / Golgi, Golgi / lysosomes...)

On distingue deux types de vésicules :

- Revêtues d'un manteau protéique qui transportent des cargaisons spécifiques
- Dépourvues de manteau :
 - o Vésicules dites « nues » (transport « en vrac », pas de cargaison spécifique)
 - o Vésicules de phagocytose (phagosomes)

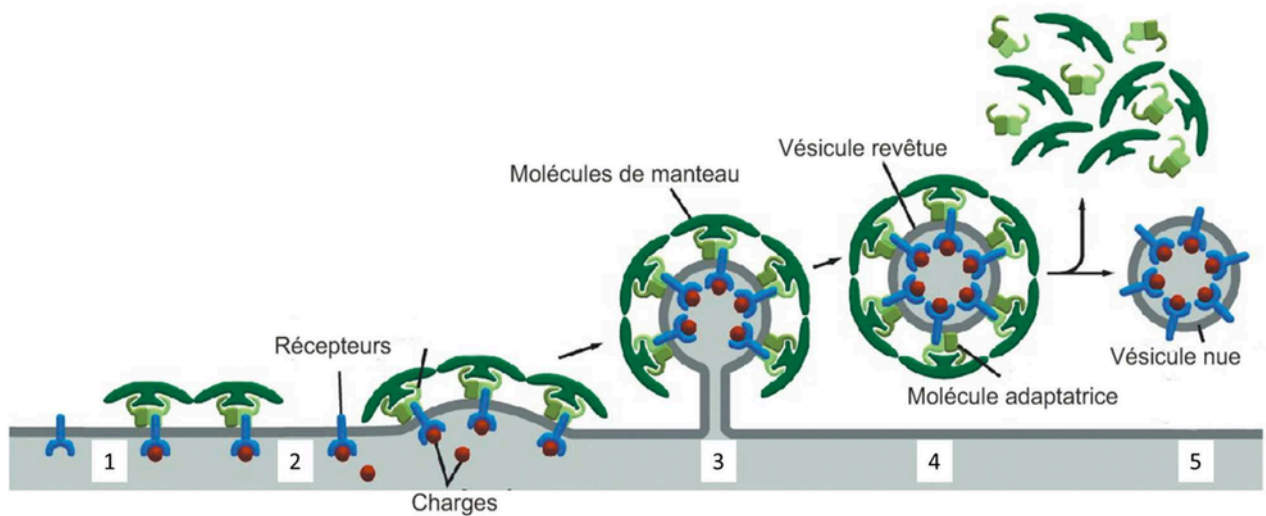
2- Mécanisme du transit vésiculaire



2.1- Formation des vésicules revêtues

- Des récepteurs membranaires captent des cargaisons porteuses de signaux spécifiques (1).
- Ceci permet l'attachement d'une molécule adaptatrice (fait intervenir une GTPase monomérique dite « de recrutement ») (2)
- Ces molécules adaptatrices vont recruter des complexes protéiques de « manteau » qui vont courber la membrane et permettre la formation d'un bourgeon (puits recouvert) (3).
- La fermeture du bourgeon formera une vésicule revêtue (4).

- La vésicule, une fois formée, va se débarrasser très rapidement des molécules qui ont permis sa formation (elles seront recyclées) pour devenir une vésicule nue capable de fusionner avec une autre membrane (5).

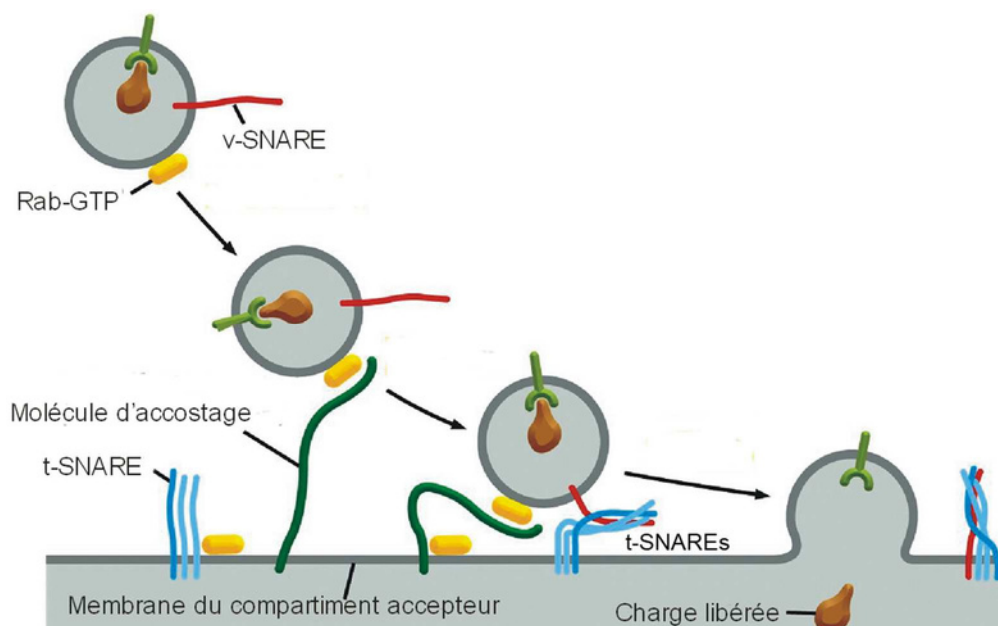


2.2- Fusion des vésicules avec le compartiment accepteur

Une fois la vésicule libérée elle doit pouvoir reconnaître sa destination (qui dépend de sa cargaison) et fusionner spécifiquement avec le « compartiment accepteur ».

La fusion fait intervenir principalement trois types de molécules :

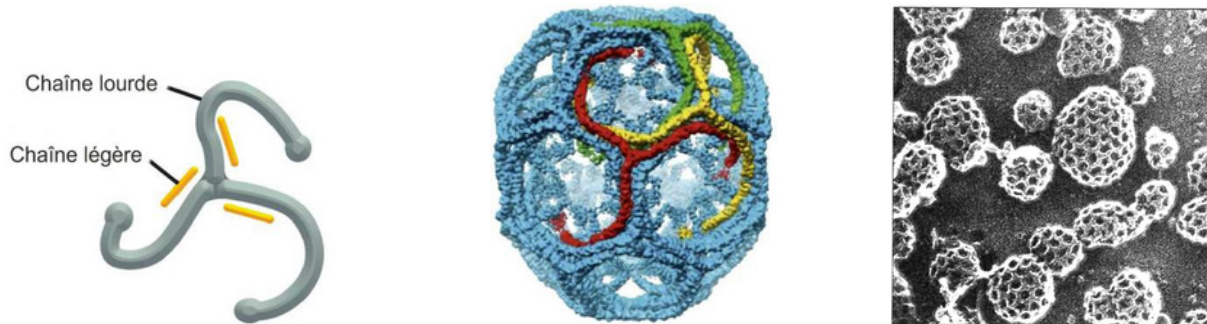
- Des GTPases monomériques de la famille de Rab. Ces molécules existent sous deux états, liées au GDP (solubles) ou au GTP (membranaires). Elles sont très variées (>60 formes) et spécifiques de certains compartiments.
- Des molécules d'accostage qui vont se lier aux GTPases monomériques Rab.
- Des SNARES (soluble N-ethyl-maleimide sensitive factor attachment protein receptors), également très variées (>35 formes) qui vont permettre un rapprochement très étroit des membranes et leur fusion. 1 v-SNARE sur la vésicule et 3 t-SNAREs sur le compartiment accepteur, vont se combiner pour permettre la fusion.



3- Les principaux types de vésicules

3.1- Vésicules à clathrine

Certaines vésicules de la voie de sécrétion constitutive, les vésicules destinées à la sécrétion régulée, les vésicules prélysosomales et certaines vésicules d'endocytose (pinocytose), sont formées grâce à un manteau de clathrine.



Les GTPases de recrutement sont de la famille Arf.

Les molécules adaptatrices sont des adaptines.

La clathrine s'organise en complexes appelés triskélions, structures symétriques à 3 branches, formées de 6 chaînes de clathrine : 3 chaînes lourdes en forme de boomerang et 3 chaînes légères au niveau de la zone d'assemblage.

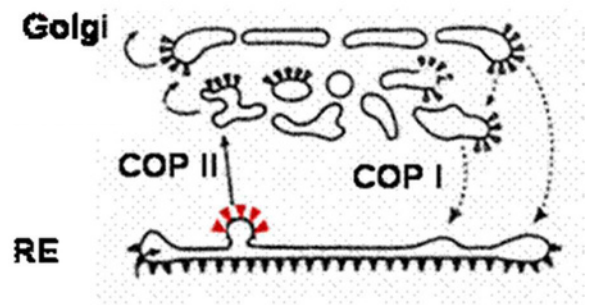
Les interactions entre triskélions donnent progressivement naissance à un réseau rigide qui induira la courbure sphérique de la membrane.

3.2- Vésicules COP (I et II)

COP = « COat Protein Complex »

Les vésicules COP II permettent la sortie du RE. Elles bourgeonnent depuis le RE lisse puis fusionnent avec les vésicules du pré-Golgi.

Les vésicules COP I permettent le retour vers le RE, via le bourgeonnement en sens inverse, à partir de n'importe quelle citerne de l'appareil de Golgi.



3.3- Autres types de vésicules

Cavéoles : Ces vésicules permettent l'internalisation de molécules par l'intermédiaire de récepteurs dans des micro domaines membranaires spécialisés, riches en cholestérol et sphingomyéline (radeaux lipidiques), où on retrouve des structures protéiques sous la membrane : les cavéolines.

Vésicules nues dépourvues de manteau protéique : Transport de molécules « en vrac » (pas de cargaison spécifique) par invagination de la membrane plasmique en vésicules.

Objectifs et points clés du cours

- Savoir définir le système endomembranaire, connaître ses différents éléments et leurs fonctions respectives.
- Comprendre, concernant le réticulum endoplasmique :
 - o Le processus de biogenèse des membranes
 - o Le mécanisme de la translocation co-traductionnelle
 - o L'importance du contrôle qualité des protéines
- Savoir définir l'endocytose
- Comprendre le lien entre endocytose et voie lysosomale
- Connaître les différents types de lysosomes et leurs fonctions
- Connaître les principaux types de vésicules
- Comprendre les mécanismes de formation et de fusion des vésicules
- Comprendre l'importance du trafic intracellulaire pour le système endomembranaire et l'activité de la cellule