

CHAPITRE 4

LES ORGANITES MEMBRANAIRES

A – LES ORGANITES DU COMPARTIMENT ENDOMEMBRANAIRE

Le compartiment endomembranaire est composé d'un ensemble d'organites reliés par des flux de vésicules.

I./ LE RETICULUM ENDOPLASMIQUE

Réseau tridimensionnel de compartiments membranaires sillonnant tout le cytoplasme, composé de tubules et de saccules aplatis, délimitant des espaces inter communicants. Ces éléments peuvent générer ou recevoir de nombreuses vésicules.

Le RE peut représenter 50% de la surface membranaire totale de la cellule pour seulement 13% du volume cellulaire, la membrane plasmique ne représentant que 2% de la surface membranaire (Hépatocyte)

Il est le point de départ du **système endomembranaire**, à l'**origine du flux membranaire**.

1°) Morphologie

Microscope optique :

Invisible, la dimension des saccules et tubules est très inférieure au pouvoir séparateur du microscope.

Toutefois, lorsqu'il est très **dense** et **associé à des ribosomes**, il apparaît comme un très fin feutrage, l'ergastoplasme, ou des tâches très colorées et **basophiles**, les corps de Nissl neuronaux. (**voir Fig. 4. 1**)

Microscope électronique : il est composé de

- un réseau de **tubules** plus ou moins dilatés sans ribosomes, formant le **réticulum lisse ou REL**, (**voir Fig. 4. 2**)

- un réseau de **saccules aplatis associés à des polysomes** (polyribosomes), **formant le réticulum endoplasmique rugueux ou RER.**, aussi appelé **RE Granuleux ou REG** (**voir Fig. 4. 3**) qui correspond à l'ergastoplasme ou aux corps de Nissl

- toutes les cavités délimitées par ces éléments ne forment qu'**un seul espace**, l'espace **endoluminal**, séparé du hyaloplasme (et de ses systèmes protéolytiques) par des membranes biologiques.

- ces deux formes sont **interconvertibles**, suivant les besoins de la cellule : *ainsi lors d'une intoxication aux barbituriques, un hépatocyte converti tout son RER en REL porteur d'enzymes de détoxification (Cytochrome P450) avant de rétablir l'équilibre REL/REG.*

2°) Organisation moléculaire :

Les membranes ont une **structure classique**, mais avec une très grande richesse en **protéine (70% de la masse)**, alors que les teneurs en cholestérol et glucide sont très faibles.

Topologiquement, les faces endoluminales correspondent à la face extracellulaire de la membrane plasmique (**voir Fig. 4. 4**)



3°) Fonction :

- **Leu de synthèse de toutes les protéines et glycoprotéines du compartiment endomembranaire** : RE, Golgi, membrane plasmique, sécrétion et composants cellulaires de la voie d'endocytose. Toutes ces protéines présentent une **signal d'adressage au RE**, le **peptide Leader** ou peptide L.

- **Initiation de la glycosilation**, insertion des **ancres GPI**

- **Synthèse et insertion des phospholipides membranaires**, à partir de composants de bases cytosoliques (au niveau du feuillet P, d'où la nécessité d'enzyme assurant le flip flop spécifique)

- Stockage : **Ca⁺⁺** (cf. RE grillagé et contraction musculaire, Histologie Générale, Tissus Musculaire, Pr. T LAVABRE-BERTRAND)

4°) Relation avec les autres organites :

a). avec les ribosomes : c'est le RER

Les polysomes réclamant de grandes surfaces planes pour s'y déposer et pouvoir fonctionner, le réticulum associé est sous forme de saccules aplatis.

On l'observe dans toutes les cellules qui synthétisent beaucoup de protéines destinées à être excrétées comme les cellules glandulaires. Cela constitue l'ergastoplasme, nom donné à ce RER avant la description du RE (microscopie électronique).

La synthèse des protéines est obligatoirement initiée au niveau de ribosomes cytosoliques. Le peptide L des protéines destinées au compartiment endomembranaire est reconnu par une particule cytosolique, la **SRP** (Particule de Reconnaissance du Signal), qui véhicule ce ribosome vers les saccules du RER (présence d'un récepteur à la SRP) au voisinage d'un **pore ou translocon** permettant le **transfert dans la cavité endoluminale** du RER de la protéine.

b). avec le cytosquelette : la face P porte des protéines d'ancrage pour des éléments du cytosquelette qui positionnent et stabilisent l'ensemble des éléments du RE.

c). avec le Golgi : étape ultérieure du compartiment endomembranaire.

- par des **vésicules** partant du REL allant vers les dictyosomes de l'appareil de Golgi .Ce sont des vésicules de transition.

- parfois par des **tubules** membranaires reliant les dictyosomes au réticulum (flux rétrograde).

d) avec les lysosomes : certains lysosomes sont issus directement du réticulum.

e). avec les mitochondries : les mitochondries n'appartiennent pas au système endomembranaire. Il n'y a **aucune relation physique** (pas de vésicules, tubules, ..), mais il peut exister des **relations fonctionnelles** : ils se situent parfois très près l'un de l'autre, lorsque le réticulum a besoin de grandes quantités d'énergie.

f) avec la membrane plasmique : par des vésicules assurant ainsi un transit entre le réticulum endoplasmique et la membrane plasmique, via le compartiment endomembranaire (essentiellement le Golgi). (**voir Fig. 4. 4**)

g). avec l'enveloppe nucléaire : l'espace péri nucléaire communique avec l'espace réticulaire. La membrane externe de l'enveloppe nucléaire porte des ribosomes accolés : elle est considérée comme une extension particulière du RE (**voir Fig. 4. 5**).

5°) Différenciation du réticulum endoplasmique.

- **RER** : (déjà vu)



- **REL Tubulaire et vésiculaire** : on l'observe en grande quantité dans les cellules spécialisées dans la synthèse et l'exportation d'hormones stéroïdes.

- **membranes annelées** :

Ce sont des formations observées dans des conditions très spécifiques constituées d'empilement de saccules REL percés de pores réguliers, analogues à ceux de l'enveloppe nucléaire. (voir Fig. 4. 6)

- **RE grillagée** : dans le muscle strié, il existe une forme particulière de réticulum lisse, le réticulum "grillagé" entourant chaque myofibrille. (voir Fig. 4. 7)

- **Enveloppe nucléaire** : elle est considérée comme un saccule de réticulum particulier percé de pores (cf. ci-dessus).

II./ L'APPAREIL DE GOLGI

L'appareil de Golgi est formé de plusieurs **dictyosomes**.

Chaque dictyosome est constitué par l'**empilement de** plusieurs (5 à 6) **saccules** ou citernes discoïdes **entourées de vésicules** (voir Fig. 4. 8). Parfois les dictyosomes sont réunis par des tubules entre saccules de même niveau.

L'appareil de Golgi est toujours **proche du noyau**.

Deuxième élément du compartiment endomembranaire, l'appareil de Golgi est le **carrefour** du trafic vésiculaire caractérisant le compartiment endomembranaire.

1°) Morphologie

Microscopie optique : il n'est visible que dans certaines cellules avec les techniques spéciales : imprégnation par le métaux lourds (NO₃ Ag par exemple).

- il se présente sous la forme d'un réseau serré ou dispersé

Microscopie électronique : la ME a permis sa description (voir Fig. 4.9).

2°) Organisation moléculaire :

Les membranes ont une structure classique. On observe une augmentation proximo-distale de l'épaisseur du feuillet E (cf. polarité du Golgi) due à une plus grande concentration en enzymes et à une densification des résidus glucidiques.

4°) Fonction : élément central du compartiment endomembranaire.

- **Maturation post-traductionnelle** des protéines : **glycosilation** (commencée dès le RE, mais essentiellement golgienne), sulfatation, ...

- Formation des **sphingolipides membranaires** à partir de précurseurs cytosoliques et insertion directe dans le feuillet E

- **routage** : tri sélectif des différents composés qui seront empaquetés dans des vésicules différentes en partance pour les divers organites en relation avec le Golgi (compartiment endomembranaire).

- **carrefour des flux membranaires** : conséquence directe de sa position centrale (hub).

Le fonctionnement de l'appareil de Golgi résulte de sa **polarité fonctionnelle** :



La polarité est fixée par rapport au réticulum qui, en regard d'un dictyosome, est toujours du REL (**voir Fig. 4. 10**). De cette partie du REL appelée **élément de transition**, bourgeonnent de nombreuses vésicules (manteau de COP II) : ces vésicules de transition contiennent des substances destinées aux dictyosomes.

Elles fusionnent entre elles pour former une structure qui est souvent très échancrée, dentelée, appelée **ERGIC** (*Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Complex*). L'évolution de ce complexe génère le saccule ou citerne cis-golgienne. Du pôle cis –golgien partent des vésicules (manteau de COP I), ou des tubules, à destination du RE (flux rétrograde de recyclage).

Le **trafic entre les différents saccules** s'effectue par un **flux de vésicules** à COP I (flux rapide : antéro et rétrograde) **ou** par **maturation des saccules** (cis devenant médian puis trans, flux lent).

Un **dictyosome** doit être regardé comme une **chaîne de montage** au cours de laquelle chaque tâche est assurée dans un saccule différent qui présente une composition enzymatique spécifique. La **spécificité enzymatique de chaque « atelier – saccule »** est maintenue par le flux rétrograde des vésicules qui s'oppose à l'évolution des citernes par le flux lent.

Tout un trafic de substances passe ainsi par des vésicules du compartiment cis-Golgien aux saccules du compartiment médian puis aux saccules du compartiment trans-Golgien jusqu'au dernier saccule du dictyosome qui porte le nom de **réseau trans-Golgien** (*RTG ou TGN, Trans Golgi Network*), lui aussi très fragmenté et échancré comme le réseau cis-golgien.

Alors que le réseau cis-golgien est impliqué dans le dialogue avec le RE, le réseau trans golgien est au centre du dialogue avec les autres organites en relation avec le Golgi : endosomes – lysosomes, membranes plasmique, vésicules de sécrétion, via des vésicules à manteaux spécifiques.

NB : si le Golgi est fonctionnellement situé après le RE, d'un point de vue cytologique il est périnucléaire et avant l'essentiel du RE qui s'épanouit dans tout le cytoplasme (notamment dans les cellules sécrétrices).

4°) Rapport avec les autres organites :

a) via le flux de vésicules.

En amont :

- le **RE** ..

En aval :

- Les **lysosomes** : la majorité des lysosomes provient de l'appareil de Golgi, le reste du R.E.

- Les **vésicules de sécrétion** : à l'origine de la

- sécrétion **constitutive** : composant de la matrice extracellulaire, ...

- sécrétion **régulée** : hormones, ... Elle nécessite un stockage transitoire dans des « **vésicules ou granules sécrétoires** ».

- La **membrane plasmique** : les vésicules de sécrétion permettent un renouvellement de la membrane plasmique (équilibré par les vésicules d'endocytose).

b) avec le cytosquelette : les **microtubules** permettent la localisation périnucléaire et l'ordonnement des différents saccules dans un dictyosome (flux lent). *Le traitement des cellules par le nocodazole (antimitotique inhibant la formation des microtubules) entraîne une dispersion des dictyosomes dans toute la cellule.*

5°) Variantes : 2 catégories. (**voir Fig. 4. 11**)

- formes groupées : en position supranucléaire dans les cellules glandulaires par exemple

- formes dispersée : comme dans les spermatides par exemple.

6°) Vésicules et notion de flux membranaire : ces notions seront vues en détail dans le cours de Biologie Cellulaire (**voir Fig. 4. 12**)



Des flux de vésicules assurent des relations permanentes entre les différents composants du compartiment endomembranaire. Ils permettent un transport simultané de membranes biologiques et de substances contenues dans les vésicules. Ces flux ont globalement 2 orientations opposées :

- **Flux vectoriel ou antérograde** : il part du RE vers le compartiment des endosomes et lysosomes ou vers la membrane plasmique (sécrétion constitutive ou régulée), via le Golgi.

- **Flux rétrograde**

- Golgi → RE
- Endocytose : de la membrane plasmique vers les endosomes, avec 2 possibilités
 - Recyclage à la membrane plasmique, via le réseau trans-golgien : récepteurs membranaires (R aux LDL, à la Transferrine, ...)
 - Dégradation par évolution en lysosome.

Pour éviter « la pagaille », ces différentes vésicules doivent présenter une double spécificité : spécificité d'emballage et spécificité d'adressage, pour délivrer les bonnes protéines au bon endroit !

Spécificité d'emballage : elle est assurée par des récepteurs membranaires (cf. R Mannose 6P) qui interagissent avec des protéines s'accrochant au feuillet P des vésicules en formation. Cette coque protéique permet de courber les membranes et de sélectionner les molécules internalisées dans les vésicules. Elle est visible en ME, constituant un **manteau**.

- Manteau de **Clathrine** : nécessite des complexes adaptateurs ou **AP** entre la cage de clathrine et les récepteurs membranaires. Il existe plusieurs types de complexes AP qui vont déterminer le site de formation des vésicules à clathrine.

Elle est impliquée dans le trafic :

- du RTG aux lysosomes, en fait au stade précurseur l'endosome, et à la membrane plasmique (sécrétion régulée).

- de la membrane plasmique aux endosomes : puits coatés à clathrine.

- Manteau de **Coatamères** : il existe 2 complexes de coatamères **COP I et COP II**

- COP II : du RE au réseau ERGIC

- COP I : trafic intra-golgien, flux rétrograde du réseau cis-golgien vers le RE.

- **Cavéoline** : protéine intrinsèque de membrane (contrairement aux précédentes qui sont des protéines périphériques), impliquée dans les trafics

- du RTG vers la membrane plasmique : sécrétion constitutive et transport des sphingolipides et des protéines à ancre GPI (formation des radeaux lipidiques).

- endocytose via les cavéoles : vésicules reliant les radeaux lipidiques de la membrane plasmique vers le compartiment des cavéosomes.

Spécificité d'adressage : repose sur un « **code postal** » comportant au moins deux composantes : une petite protéine G de la famille **Rab** et les **complexes SNARE**. Ce code est masqué par les manteaux qui devront être éliminés dès la formation de la vésicule, à l'exception des vésicules à cavéoline (protéine intrinsèque !).

Les protéines fusogènes sont

- *la dynamine, une protéine G qui s'enroule autour du collet de vésicules en formation et qui en resserrant ses anneaux comme un boa constrictor rapproche les membranes pour permettre la fusion (cf. Chap3, III.3, fusion des membranes et trafic vésiculaire).*

- *les complexes SNARE qui jouent le rôle de treuil rapprochant les membranes des vésicules et de l'organite cible, par ses deux composants qui s'enroulent l'un sur l'autre (super hélice).*



III./ LES LYSOSOMES

Les lysosomes sont l'une des issues du compartiment endomembranaire, avec la membrane plasmique. Ils constituent « **l'estomac** » de la cellule, digérant aussi bien des produits extracellulaires (endocytose ou phagocytose), qu'intracellulaires (autophagie, certaines protéines).

Les lysosomes font partie de la **voie d'endocytose** qui commence au niveau de la membrane plasmique au niveau des puits coatés. Les vésicules qui se détachent fusionnent pour former les **endosomes précoces**. Ces endosomes précoces reçoivent des vésicules provenant du RTG ou de la membrane plasmique donnant des éléments difformes, remplis de vésicules internes, les **endosomes tardifs ou corps multivésiculaires (voir Fig. 4. 13)**.

Les endosomes tardifs sont le **carrefour de la voie d'endocytose** ; ils émettent de nombreuses vésicules qui permettent un recyclage des récepteurs membranaires, soit directement (*CMH II*), soit via le RTG.

Les **vésicules trans golgiennes** apportant leur lot d'hydrolases acides et de protéines spécifiques (aussi appelées lysosomes primaires). Elles fusionnent avec les endosomes tardifs donnant les **lysosomes** (autrefois appelés secondaires), assurant la digestion. Les résidus non digestibles forment les **corps résiduels** (aussi appelés corps tingibles, i. e. colorables, ou lysosomes tertiaires).

Nous ne verrons que les vésicules de transport golgiennes ou lysosomes primaires.

1°) Morphologie

Microscope optique : les seuls visibles sont les plus gros, les grains des polynucléaires par exemple.

Microscope électronique : ce sont des vésicules de 50 à 500 nm à contenu dense, homogène (voir Fig. 4. 14)

2°) Structure : (voir Fig. 4. 15) de l'extérieur vers l'intérieur on distingue la membrane et la matrice :

- une membrane : riche en un **lipide spécifique** résistant aux lipases lysosomiales, l'**acide lysobiphosphatidique** et portant :

a) sur le feuillet P des protéines d'ancrage aux éléments du cytosquelette,

b) des protéines transmembranaires, dont :

* des glycoprotéines fortement glycosilées pour protéger la membrane des protéases acides : LAMP (*Lysosomal Associated-Membrane Protein*)

* des protéines enzymatiques telles que la **phosphatase acide** caractéristique des lysosomes (*servant de marqueur*).

* une **pompe à protons** qui est une ATPase fonctionnant à l'inverse de celles des mitochondries (H⁺ATPase). Elle consomme de l'ATP et fait entrer des protons à l'intérieur du lysosome. Elle est responsable de l'acidité du compartiment interne qui est à PH 5.

* des **perméases** pour des petites molécules :

les unes faisant sortir des acides aminés des oses, etc. résultant de l'action de dégradation du lysosome (tube digestif cellulaire !)

les autres en faisant entrer pour continuer leur dégradation commencée dans le cytoplasme (notamment au niveau des protéasomes).



- une matrice : elle contient de nombreuses enzymes glycoprotéiques qui sont des **hydrolases acides**, capables de s'attaquer à toutes les familles de constituants chimiques du vivant : lipases, glucidases, protéases, nucléotidases, etc.

Elles sont synthétisées dans le RE puis adressées de façon spécifique par le Golgi dans le compartiment lysosomal.

Le signal d'adressage est le **mannose 6 Phosphate** de ces glycoprotéines et qui trouve dans la membrane de la vésicule un récepteur au mannose 6 Phosphate (*recyclé vers le RTG par les vésicules partant de l'endosome tardif*).

3°) Fonction : tube digestif de la cellule (cf. ci-dessus)

4°) Variantes :

- les grains des polynucléaires : ils peuvent être assimilés à des lysosomes (voir histologie).

- dans le spermatozoïde : l'acrosome contient des enzymes lytiques dont la hyaluronidase qui sert à lyser le ciment intercellulaire entre les cellules de la corona radiata qui entourent l'ovocyte.

B – LES ORGANITES N'APPARTENANT PAS AU SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE

Organites endosymbiotiques, spécialisés dans le métabolisme oxydatif (pour protéger et mettre à profit O₂, toxique pour les cellules)

IV./ LES MITOCHONDRIES

Organites à double membrane.

1°) Morphologie : (voir Fig. 4. 16 et 4. 17)

Microscope optique : visibles dans de nombreuses cellules sous forme de grains ou de bâtonnets de l'ordre de quelques µm. Deux techniques permettent de mieux les observer :

- colorants vitaux : vert Janus B qui colore les cytochromes

- microscope à contraste de phase permet d'observer leur mobilité : elles sont capables de fission, fusion et reptation le long des microtubules.

Microscope électronique : elles apparaissent sous la forme d'éléments ronds (coupe transversales) ovoïdes ou parfois très longs (cellules de l'intestin, des tubes rénaux).

Structure :

Elles sont enveloppées de deux membranes.

- une membrane externe

- une membrane interne : elle se replie pour former des lames (= crêtes). Elle est parsemée de particules pédonculées (**ATP synthétases**).

Par endroit, les 2 membranes s'accolent transitoirement pour favoriser le passage de grosses molécules du cytoplasme à la matrice.

2°) Organisation moléculaire :

a) membranes : (voir Fig. 4. 18)



membrane externe: enzymes et protéines diverses, de nombreuses porines, récepteurs.

membrane interne: membrane la plus riche en protéine, avec la membrane du RE, avec de nombreuses particules pédonculées (ATP synthétase) : 4000/μm². Elle comporte :

- **ATP Synthétase** : génère de l'ATP à partir d'ADP + Pi, en utilisant le gradient de H⁺.
- 4 complexes de la **chaîne respiratoire** générant un gradient de H⁺ au rôle fondamental (synthèse d'ATP, co-transport, ..)
- **navettes** (symports utilisant le gradient de H⁺), perméases aux différents métabolites, des **cytochromes P450** (hydroxylation des stéroïdes), des protéines de découplage (**UCP**, uncoupling protein) utilisé dans la thermogénèse (dévie les H⁺ de l'ATP synthétase)

accolement transitoire, dus à 3 type de canaux permettent les transferts cytosol – matrice mitochondriale :

- **transporteurs protéiques** : complexes TOM (memb. ext.) et TIM (memb. Int.) pour les protéines de PM > 10kDa mitochondriales dont les gènes sont nucléaires
- **transporteur du cholestérol** : synthèse des hormones stéroïdiennes
- **Mégacanal** permettant la sortie de Ca⁺⁺ (matrice), cytochrome C et procaspase (espace inter membranaire), lors de l'apoptose

b) espace inter membranaire :

De composition proche de celle du cytosol (grâce aux porines), il renferme du **Cytochrome C** (élément de la chaîne respiratoire) et des précurseurs de protéase impliquées dans l'apoptose, les **procaspases** (activées par Ca⁺⁺ et Cytochrome C)



c) matrice :

- **ARN** : RNP mitoribosomes : ribosomes proches des ribosomes bactériens, tRNA spécifiques, ...
- **ADN mitochondrial** : circulaires (*homme* : 16 569 bp) de structure proche de l'ADN bactérien.
- enzymes de **nombreux métabolismes** : *catabolisme des acides gras (hélice de Lynen) et du glucose (Pyruvate déhydrogénase) produisant des radicaux acétyles « brûlés » dans le cycle de Krebs pour donner de la chaleur et des électrons utilisés par la chaîne respiratoire pour créer le gradient de H⁺ (ces notions seront vues en Biochimie métabolique).*

Origine : hypothèse bactérienne (symbiose).

La mitochondrie serait une bactérie phagocytée par les premiers eucaryotes. Ces cellules eucaryotes auraient gardé ces bactéries capables de les débarrasser de l'O₂ moléculaire dangereux pour les cellules, pour réaliser des oxydations phosphorylantes génératrices d'énergie (ATP). L'évolution aurait fait passer une très grande partie du génome mitochondrial dans le noyau cellulaire tout en gardant un minimum de gènes et des ribosomes dans la matrice des mitochondries, de quoi leur faire fabriquer quelques protéines (13) nécessaires à leurs fonctions.

Arguments : ADN mitochondrial et mitoribosomes ressemblant à l'ADN bactérien et aux ribosomes bactériens.

3°) Fonction

- **Production d'ATP** : « centrale énergétique cellulaire »
- **Apoptose** ou mort cellulaire programmée
- autres : métabolisme (synthèse des hormones stéroïdiennes, ..), stockage (Ca⁺⁺, Fe⁺⁺⁺, ...)

4°) Rapport avec les autres organites :

Idée générale : Il n'y a pas de rapport direct entre les mitochondries et les autres organites. Chaque fois qu'un organite a besoin d'énergie, il sera entouré de mitochondries (**voir Fig. 4. 19**) : près du réticulum endoplasmique (cellules glandulaires), de la membrane (cellule rénale), des myofibrilles (myocarde).

Il existe une cellule dépourvue de mitochondries : le globule rouge.

5°) Différenciation :

- taille : quelquefois très grandes
 - o dans les entérocytes, elles apparaissent parfois bifurquées
 - o dans le myocarde, où elles occupent presque tout le sarcoplasme entre les myofibrilles
- forme :
 - o spiralée (spermatozoïdes)
 - o **mitochondries à crêtes tubulaires (voir Fig. 4. 20)** des cellules sécrétant des stéroïdes.
 - o **mitochondries à crêtes longitudinales** à section triangulaires des astrocytes (**voir Fig. 4. 20**)



V./ LES PEROXYSOMES

Organites délimités par une membrane simple de tailles très variables (0,25 à 1,5 µm). On en distingue deux catégories : les **microperoxysomes** chez l'Homme, et des peroxysomes plus gros chez d'autres espèces animales et les végétaux.

A - **Microperoxysomes.** (= microbodies, chez l'homme)

1°) Morphologie (voir Fig. 4. 21)

- **Microscopie optique** : invisibles au microscope optique.

- **Microscope électronique** : présents dans la plupart des cellules (excepté érythrocytes), ils sont très nombreux dans les cellules hépatiques (plus de mille par cellule) ou dans les cellules rénales.

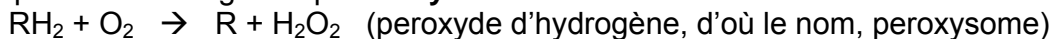
Ils ressemblent aux lysosomes primaires avec lesquels on peut les confondre, mais leur contenu enzymatique est très différent. En cytochimie, ils apparaissent sous forme d'un **réseau de vésicules reliées par de fins canalicules.**

2°) Organisation moléculaire

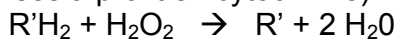
a) **Membrane** : unique, comportant des transporteurs

b) **Matrice** :

Elle contient de nombreuses enzymes spécialisées dans le métabolisme oxydatif, utilisant O₂. Ces enzymes portent le nom générique d'**Oxydases** :



Cette réaction produit des radicaux oxygénés dont H₂O₂ qui sont toxiques (utilisé comme antiseptique !). H₂O₂ sera éliminé par une 2^{ème} classe d'enzyme caractéristique des peroxysomes, les **Catalases** (mises à profit en cytochimie) :



Ces réactions interviennent dans de nombreux métabolismes :

- β Oxydation des AG à longues chaînes, les AG courts sont rétrocedés à la mitochondrie
- Oxydation des acides aminés,
- Formation des sels biliaires (produit d'oxydation du cholestérol)

Origine : comme les mitochondries, ce sont probablement des **endosymbiotes** capturés par les premiers eucaryotes. Mais, par rapport aux mitochondries, leur capture est plus ancienne et **leur génome a été transféré en totalité à la cellule hôte.** Tous leurs éléments sont donc synthétisés par la cellule.

Par contre, ils ont gardé comme la mitochondrie, leur capacité d'**auto-reproduction** : ils proviennent de la croissance et la scission des réseaux préexistants.

3°) Fonction : catabolisme oxydatif

- **Catabolisme des AG à longue chaîne** : rôle majeur (d'un point de vue quantitatif !)

- Formation de **lipides spécifiques de la Myéline** (les plasmalogènes) : atteinte des peroxysomes entraîne des troubles neurologiques (entre autres)

- **Détoxification** par oxydation de nombreux composés. Cela explique leur abondance particulière dans le foie et le rein. Par exemple, dans le foie, ce sont eux qui oxydent une grande partie de l'alcool éthylique ingéré.



B - peroxysomes du Rat ou des végétaux : beaucoup plus gros, ils sont visibles au microscope optique. Ils sont pourvus d'un cristalloïde central qui, chez le Rat contient de l'**urate oxydase**, absente chez l'Homme (*ce qui nous rend sensible à la Goutte : dépôt de cristaux d'acide urique dans les articulations*).



LES ORGANITES GRANULAIRES

I./ LES RIBOSOMES

1°) Microscopie optique :

Invisibles, car trop petits (< 50 nm)

Lorsqu'ils sont très abondants (cas des cellules en cycles, des cellules sécrétrices ou des cellules ayant à produire de nombreuses protéines) ils confèrent au cytoplasme une **basophilie** par leur richesse en ARN ribosomiques ou ARNr (cellules blastiques, ...) :

Bleu : par le bleu de toluidine, le MGG

Rouge : par la pyronine

Ils rendent visible en microscopie optique le RER, lorsqu'il est abondant et/ou dense en lui conférant une basophilie : **ergastoplasme** et **corps de Nissl** (*aspect différent des cellules blastique où le cytoplasme présente un aspect basophile homogène par sa richesse en ribosomes libres*).

2°) Microscopie électronique :

Ils se présentent sous plusieurs formes (voir Fig. 4. 22)

A faible grossissement

dispersés : ou **monoribosomes**

en "rosettes" : ou **polysomes**

A plus fort grossissement ils sont formés de deux **sous unités accolées**, lorsqu'ils sont actifs (traduction) : polysomes. Leur association est induite par la présence d'un ARN messager à traduire. (Biologie cellulaire, Biologie moléculaire)

3°) Organisation moléculaire : (voir Fig. 4. 23)

La chimie montre qu'ils sont constitués de RNP (ARN + protéines)

- **Chez les Eucaryotes**, la forme active sédimente à 80S dont (S = unité Svedberg, unité de sédimentation par **ultracentrifugation**, *attention arithmétique non linéaire !!!*).

Grande sous unité, 60S formée par l'association de

3 ARNr : 28S, 5,8S et 5S

49 protéines différentes

Elle porte les sites catalytiques (*sites A, P et E qui seront vus en Biologie moléculaire*)

Petite sous unité, 40S :

1 ARNr : 18S

33 protéines

Elle permet de positionner correctement la partie spécifique de l'ARNt (l'anticodon) sur l'ARN messager.

- **Chez les Procaryotes** : les ribosomes sont plus petits (70S), et sont la cible de substances inhibitrices spécifiques utilisées comme antibiotiques (Aminoside, tétracycline, ...)

Grande sous unité 50S : ARNr 23S et 5S + 34 protéines



Petite sous unité 30S : ARNr 16S + 21 protéines

4°) Fonction : **synthèse des protéines par traduction des ARN messager**

Toutes les protéines sont synthétisées par des ribosomes :

En présence d'un ARNm, les 2 sous unités s'associent. A partir du codon initiateur de traduction (*AUG, codant pour une méthionine*), les ARNt vont incorporer des acides aminés spécifiques sur le peptide en élongation en **déchiffrant le code porté par l'ARN messager** (triplet de base ou codon) : le mécanisme sera vu en détail en Biologie moléculaire.

Plusieurs ribosomes peuvent « s'enfiler » sur un même ARNm pour former un « collier de perles », le **polysome**.

Si toutes les protéines sont synthétisées par des ribosomes, **leur destinée dépend de la présence ou non de signaux spécifiques** (vus en Biologie Cellulaire) :

- **Système endomembranaire** : présence d'un peptide hydrophobe, le **peptide L** (pour leader), permet « l'atterrissage du ribosome sur les saccules » du RE pour former le RER (*Intervention d'une RNP spécifique, la SRP, pose traductionnelle et fixation au voisinage d'un translocon*).
- Noyau, mitochondrie, peroxyosome (pour certaines lysosomes) : signaux spécifiques
- Absence d'étiquette : **protéines cytosolique, par défaut !**

4°). rapports avec les autres organites :

Association au RE pour former le RER.

5°). Variétés : (voir Fig. 4. 24)

Les **mitoribosomes** (ribosomes mitochondriaux) sont plus petits que les ribosomes cytoplasmiques.

N.B. : Les **microsomes** (ou fraction microsomiale) **sont des artefacts** dus aux manipulations de fractionnement cellulaire. Il se produit une fragmentation du RER qui « cicatrise » sous forme de vésicules (*très utilisés pour étudier la synthèse des protéines du système endomembranaire, notamment les protéines sécrétées*).

6°). Origine : nucléolaire

Dans le nucléole sont synthétisés la plupart des ARNr (sauf le 5S). Les protéines ribosomales sont synthétisées dans le cytoplasme. Leur étiquette nucléaire, la NLS, permet leur importation dans le noyau par les nucléopores. Leur assemblage avec les ARNr s'effectue dans le nucléole (composé granulaire, cf. Noyau). Cet assemblage masque leurs étiquettes nucléaires et permet leur exportation cytosolique, via les nucléopores.



II./ PROTEASOME

1°) Morphologie et organisation moléculaire

Microscopie optique : invisible car de dimension trop petite. Contrairement aux ribosomes, il ne confère pas d'affinité tinctoriale ni ne se concentre à haute densité dans certaines parties de la cellule pour être repéré.

Microscopie électronique :

Structure cylindroïde complexe provenant de l'association de plusieurs complexes régulateurs autour d'un cœur catalytique :

a) Cœur catalytique ou complexe 20S : (voir Fig. 4. 25)

Cylindre provenant de l'empilement ordonné de 4 anneaux de 7 protéines : 2 anneaux α et 2 β . Les anneaux α situés aux extrémités encadrent les anneaux β centraux porteurs des 5 activités protéolytiques. L'ensemble forme un tunnel dans lequel les protéines ne peuvent s'introduire qu'après dénaturation.

Dans l'**immunoprotéasome**, 3 sous unités sont substituées par d'autres induites par l'interféron γ .

b) Complexes régulateurs (voir Fig. 4. 26)

19S : 19S + 20S = 26S (!) ou protéasome.

Le complexe 19S comporte plusieurs ATPases impliquées dans le dépliement des protéines (permet leur entrée dans le 20S), des récepteurs et des enzymes chargées de reconnaître et d'éliminer l'étiquette d'adressage au protéasome.

11S : spécifique de l'immunoprotéasome

2°) Fonction (voir Fig. 4. 27)

Moulinette à protéines, le protéasome tronçonne les protéines en **cours oligopeptides** qui peuvent :

- être dégradés en AA par des exopeptidases cytoplasmiques ou les lysosomes : recyclage ou catabolisme
- captés par les complexes CMH 1 en formation dans le RE, après importation des peptides par des transporteurs spécifiques (TAP).

Seules les protéines dénaturées peuvent pénétrer dans le cœur catalytique :

- le 20S peut dégrader directement des peptides
- les protéines doivent être dénaturées par les complexes régulateurs pour pénétrer dans le cœur catalytique

La **protéolyse** est importante pour l'homéostasie cellulaire, dégradant

- des protéines inopportunes : facteurs de régulation, ...
- plus généralement, les protéines cellulaires pour éviter l'accumulation de protéines « trop vieilles » abîmées : oxydation, ...

L'**immunoprotéasome** permet la formation de peptides adaptés aux molécules du **CMH 1**. Ces peptides participent à la **veille immunologique** et sont présentés en permanence aux lymphocytes par toutes les cellules nucléées de l'organisme. Ainsi une infection virale sera détectée par la présentation de peptides viraux par le CMH 1.



Le CMH 2 des cellules présentatrices de l'antigène (CPAg) présente des peptides différents générés par les protéases acides dans les endosomes tardifs, suite à une phagocytose. Après capture du peptide, ces complexes sont dirigés vers la membrane plasmique (cf vésicules et trafic membranaire).

Le protéasome est une structure cytosolique libre. Il n'est pas pour autant accessible à toute protéine, elles doivent lui être adressé.

Les protéines à dégrader par le 26S sont distinguées par un **signal d'adressage particulier**, une chaîne de **poly ubiquitine**. Ce marquage fait intervenir une cascade de 3 enzymes (E1, E2 et E3) dont la dernière (E3 ou ubiquitine ligase) correspond à plusieurs complexes (3 sont bien identifiés) et comportant de multiples adaptateurs moléculaires pour marquer les différentes protéines. La régulation de la protéolyse des protéines critiques repose sur l'adressage aux complexes d'ubiquitylation et sur la disponibilité des E3. Vous en verrez des exemples dans la régulation du cycle cellulaire (Biologie Cellulaire). La régulation par les complexes 11S est encore mal connue, mais ne nécessite pas une étiquette poly ubiquitine.

