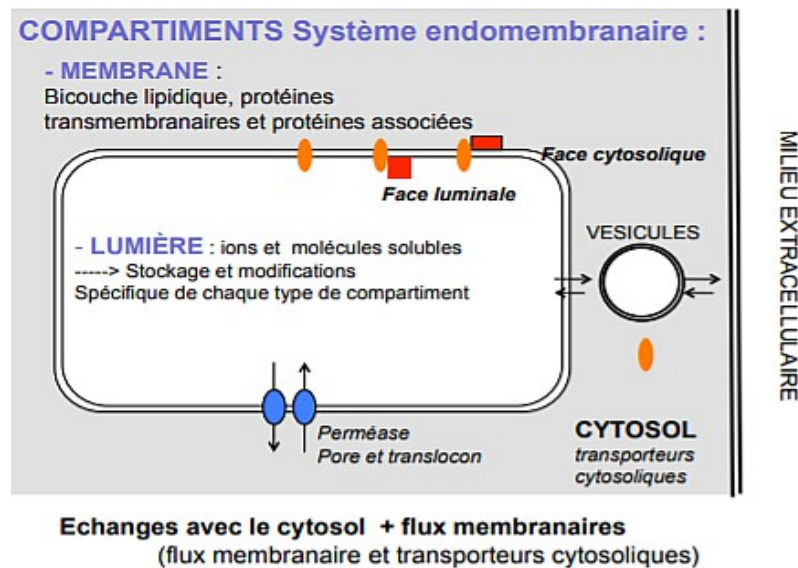
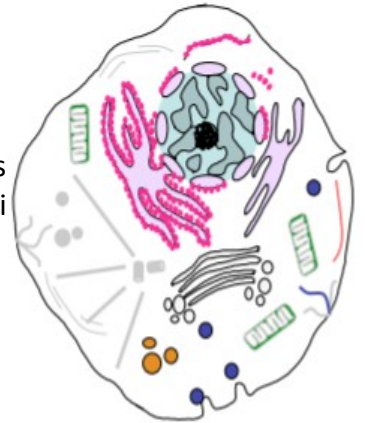


# SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE

## I. Définitions générales

Système endomembranaire → Ensembles des cavités délimitées par les membranes (internes) correspondant aux différents compartiments qui **communiquent par l'émission de vésicules = trafic vésiculaire**

RE, App. De Golgi, Lysosomes, Endosomes, Vésicules et tubules intermédiaires



## II. Le RE

### II.A. Description du RE

RE → Réseau de tubules et de citernes inter-connectés en **continuité avec l'enveloppe nucléaire** (on ne le retrouve donc que dans les cellules nucléées!).

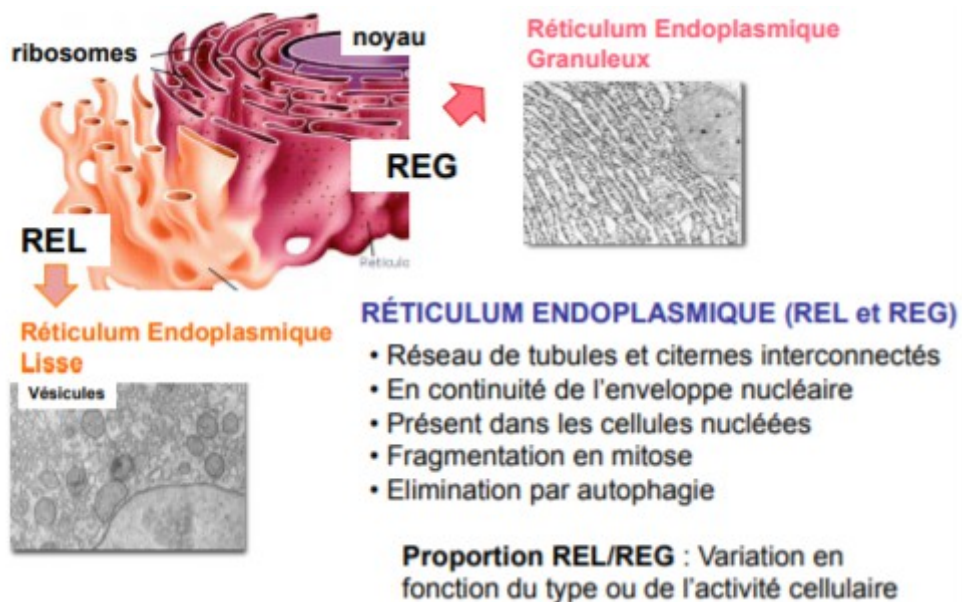
Il se fragmente en mitose, et comme les mitochondries et les Peroxysomes, son élimination se fait par **autophagie**.

Bicouche lipidique asymétrique, riche en protéines.

REL → tubes et citernes connectées entre elles, plutôt lisse → synthèse lipidique + détoxification

REG → paroi ponctuée de petits points = ribosomes associés au REG → synthèse protéique

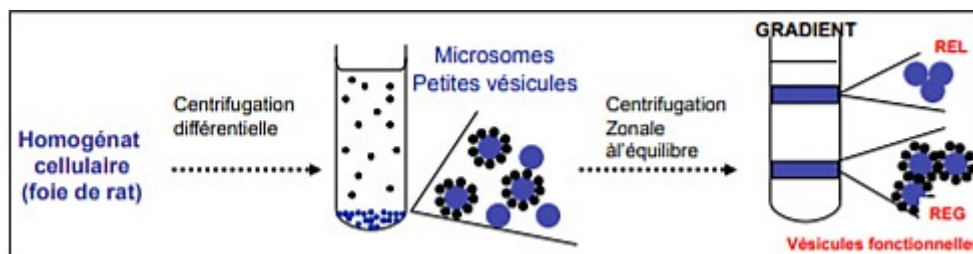
La qté de REL/REG varie en fonction de l'activité cellulaire.



### Analyse biochimique :

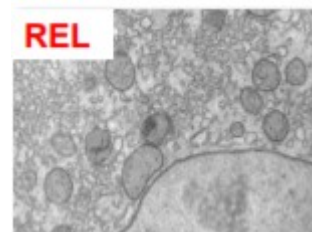
Analyse du RE par fractionnement cellulaire : homogénat cellulaire auquel on fait subir une centrifugation différentielle → culot de microsomes (= RE fragmenté) qui correspondent au REG (avec ribosomes) et REL (vésicules nues).

2ème centrifugation (zonale) pour séparer en fonction de la densité : REG en bas et REL en haut. (ces vésicules sont encore fonctionnelles!)



## II.B.REL

- **Biosynthèse des lipides**
- Stockage Calcium
- Métabolisme glucidique
- Détoxification cellulaire

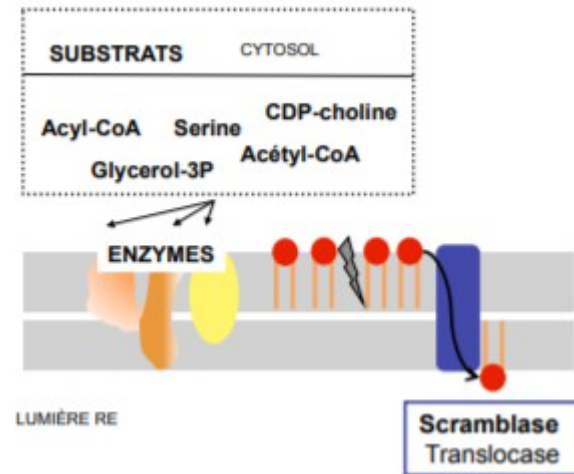


Certaines fonctions sont associées à l'espace endoplasmiques et d'autres à la face cytosolique du REL.

## II.B.1. REL et biosynthèse des lipides

Lipides synthétisés :

- GlycéroPL
- Céramides
- Cholestérol
- AG (élongation, désaturation)
- Hormones stéroïdes



Les enzymes sont situées face cytosoliques du REL. Les substrats sont cytosoliques et viennent au contact des enzymes.

Les lipides formés seront directement intégrés dans la mb (car environnement hydrophobe).

Les Scramblases (translocases) vont, au fur et à mesure, équilibrer les lipides sur les 2 feuillets.

Devenir des lipides synthétisés : Transport dans toute la cellule et répartis :

- soit par transport vésiculaire (bourgeonnement, fusion)
- soit transporteurs cytosoliques monomériques

Une fois dans leur compartiment, les lipides seront modifiés par des enzymes spécifiques aux différents compartiments (ex : cardiolipides de la mb interne des mitochondries) + translocases pour répartir sur les 2 feuillets.

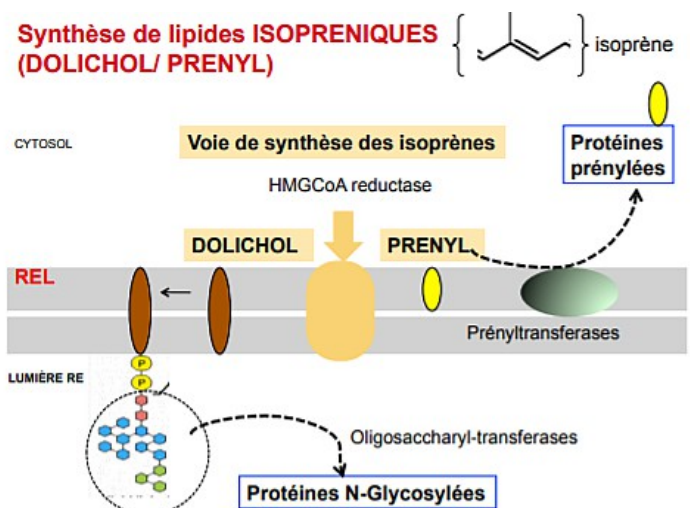
Les lipides peuvent alors provenir soit du REL soit du recyclage d'une vésicule et vont servir à la régénération des membranes cellulaires.

### Synthèse des lipides isopréniques : Dolichol/prényl

Dolichol et prényl synthétisés au niveau de la membrane du REL.

Voie de synthèse des isoprènes qui permet la synthèse de cholestérol. Le Dolichol et le Prényl sont des intermédiaires de synthèse.

Enzyme régulatrice : **HMGCoA Reductase** (cible des statines TT par CV).



### Prényl :

Synthétisé au niveau du REL, intégré dans la mb et sera transféré par des **PrénylTransférases** sur des protéines prénylées. Ces protéines pourront ensuite s'ancrer dans des membranes.

ex : lamines B

### Dolichol :

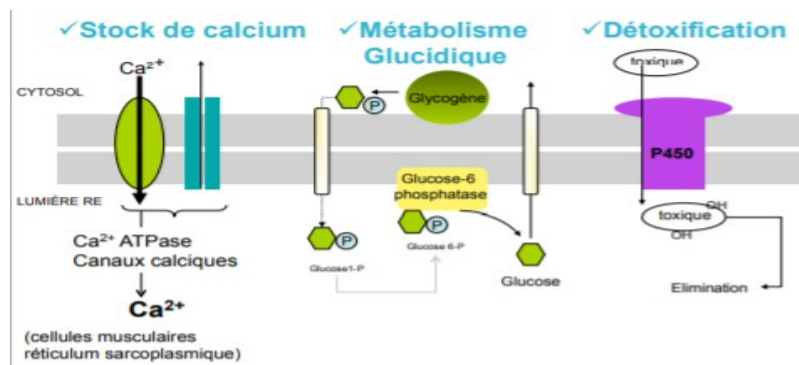
Synthé au nv du REL, intégré dans la mb.

Il va se lier à un **Phospho-OligoSaccharide** grâce à une **OligiSaccharyl-Transferase** → Substrat des protéines **N-glycosylées**.

C'est donc un lipide impliqué dans la synthèse des protéines N-glycosylées.

## II.B.2. Autres fonctions du REL

(Que dans certaines cellules spécialisées)



Stockage du calcium : Cellules musculaires : réticulum Sarcoplasmique

Canaux Calciques + Calcium ATPase qui vont réguler entrée et sortie du calcium

Métabolisme glucidique : Hépatocytes

Enzyme luminale : Glc 6 phosphatase, va enlever le phosphate en position 6 → libération d'un Glc non-phosphorylé qui peut traverser librement les mb : peut rejoindre la circulation sanguine facilement

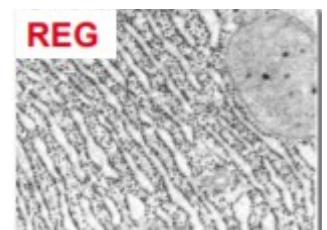
(Glc provient de la dégradation du glycogène : Glc 1 P → Glc 6 P)

Détoxification : Hépatocytes

Cytochrome P450 : hydroxylation de certains toxiques → augmente solubilité → + facile à éliminer

## II.C. **REG**

- Biosynthèse protéines non-cytosoliques
- Maturation des protéines
- Contrôle qualité des protéines



Fonctions associés à l'espace endoplasmique et activités associées à la face cytosoliques des membranes du REG.

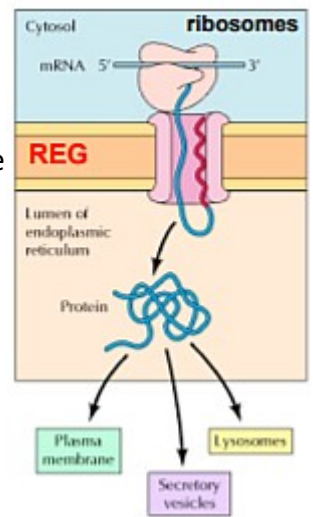
## II.C.1. Synthèse protéique du REG

La membrane du REG est recouverte de ribosomes impliqués dans la traduction de protéines **non cytosoliques**.

Ribosomes → cytosol

Mitoribosomes → Mitochondrie

Ribosomes liés au REG → lumière du REG



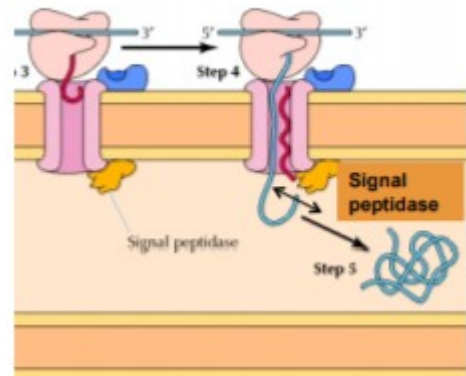
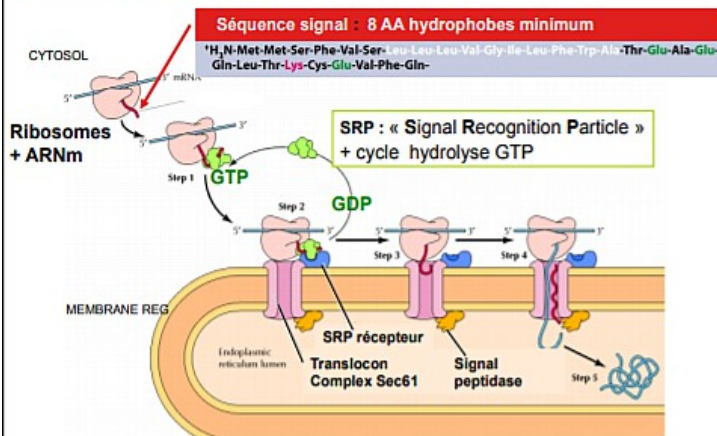
Protéines du système endomembranaire : soit **solubles** soit **transmembranaires**

+ **Protéines sécrétées**

Étapes :

- (1) initiation de la traduction dans le cytosol
- (2) Association du ribosome à la mb de REG : mécanisme co-translationnel
- (3) La traduction se poursuit via un translocon qui va permettre de synthétiser la protéine directement dans la lumière du REG
  - seq signal traduite dans le cytosol
  - complexe SRP (cytosol) qui va se retrouver lié à un récepteur membranaire (mb du REG)
  - intervention du translocon qui va permettre la traduction

### 1. ADRESSAGE AU REG



- (1) ARNm dans le cytosol reconnu par des ribosomes
- (2) Traduction de la seq signal (min 8 aa hydrophobes) de l'ARNm
- (3) dès que la seq signal est traduite → recrutement de la SRP (Signal Recognition Protein, ribonucléoprotéine) !! en présence d'1 GTP !!
- (4) SRP bloque la traduction
- (5) Le ribosome se fixe sur le Récepteur SRP au nv de la mb du RE
- (6) Hydrolyse du GTP en GDP
- (7) Libération SRP



- (8) + libération de la seq signal dans le translocon
- (9) Reprise de la traduction dans le translocon
- (10) Libération de la protéine dans la lumière du REG par clivage de la seq signal (qui sera ensuite dégradée) par la signal Peptidase

### Cas particulier des protéines membranaires :

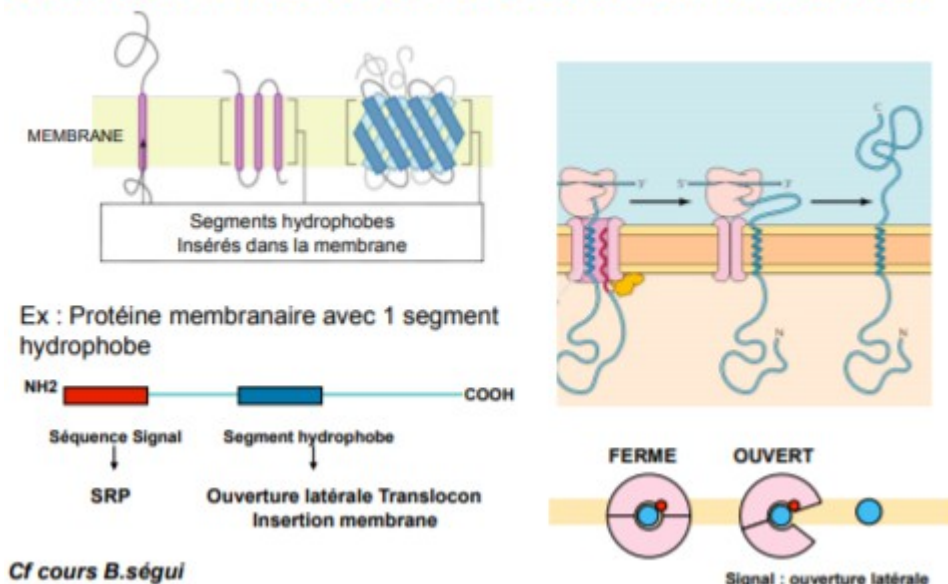
Idem mais :

Parties hydrophobes intégrées dans la membrane durant la traduction par ouverture du translocon dès qu'une seq hydrophobe est synthétisée.

Protéine avec :

- une partie dans le cytosol
- une partie dans la mb
- une partie dans le RE

### 3. CAS PARTICULIER DES PROTÉINES MEMBRANAIRES



## II.C.2. REG et Maturation protéique

### Acquisition de la bonne conformation des protéines :

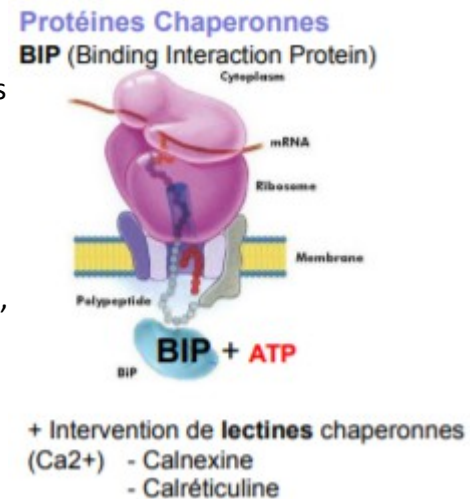
Grâce à des protéines chaperonnes ou l'établissement de ponts disulfures.

#### Les protéines chaperonnes :

Peuvent directement venir en sortie du translocon pour mettre les protéines en bonne conformation + contrôle qualité

Ex :

- **BIP** (+++) + ATP
- **Lectines** (= aff pour résidus osidiques) chaperonnes : **Calnexine**, **Calréticuline** + ATP +  $\text{Ca}^{++}$

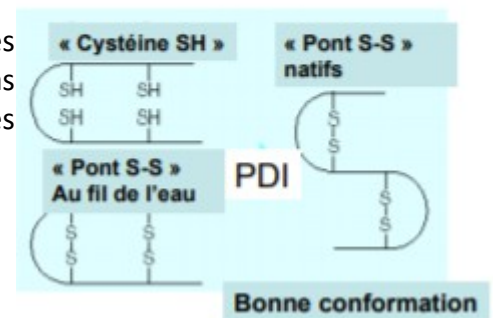


Enzymes capables de rétablir les bonnes conformation au nv des ponts disulfures : **Isomérase PDI** (Protein Disulfite Isomerase)

RE = milieu réducteur qui permet l'établissement des ponts disulfures (Cys – Cys). Mais ces ponts sont établis spontanément et ce n'est pas forcément ceux utiles pour que la protéine soit active. Les enzymes vont alors dissocier ces ponts pour en créer des utiles.

**Etablissement pont disulfures**  
----> milieu favorable

**PDI ou Protein Disulfite Isomerase**



## Protéines à ancre GPI :

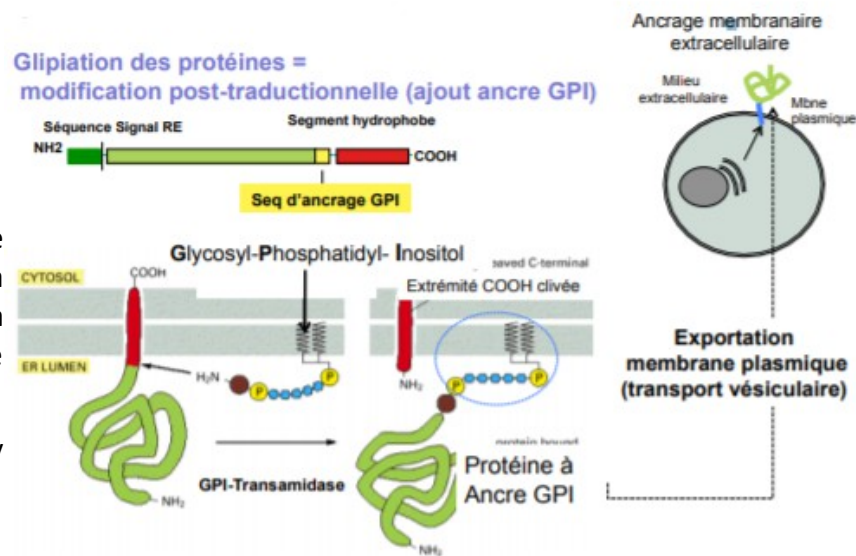
Modification post-trad (ajout d'une ancre GPI GlycosylPhosphatidylInositol) qui va permettre aux protéines de « flotter » à la surface cellulaire = protéine liée à la face extrac

Formation des protéines à ancre GPI au nv du REG :

- Gpi dans la membrane du REG
- Si la protéine doit avoir une ancre GPI elle aura la seq signal d'adressage au RE + seq de la protéine + seq d'ancrage au GPI + seq hydrophobe

Elle est traduite comme une protéine intégrée à la membrane du RE (car segment hydrophobe) → clivage de la partie COOH hydrophobe de la protéine qui reste dans la mb → transfert de l'ancre GPI au nv de la seq d'ancrage GPI (coté luminal) grâce à une **GPI Transamidase**.

Cette protéine sera transportée avec des vésicules jusqu'à la MP où elle y sera exposée en extrac.

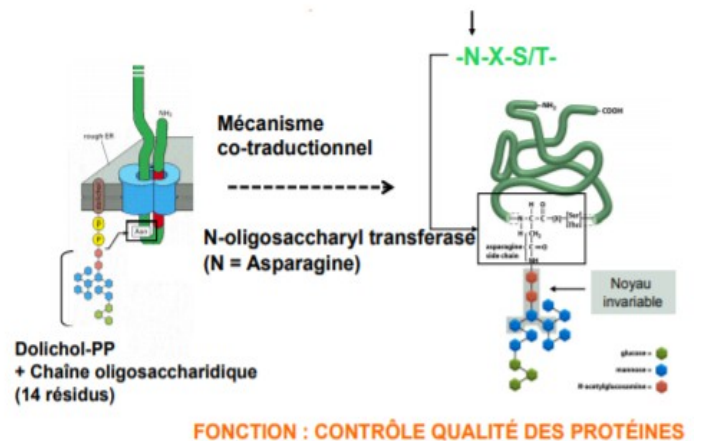


## N-Glycosylation des protéines :

Mécanisme co-traductionnel (pendant la traduction) = se fait sur une Asparagine (Asn).

Le Dolichol PyroPhosphate + chaîne OligoSacc synthétisée dans le RE va être transférée sur une Asn grâce à **N-OligoSaccharyl Transferase**.

NB : **Chaîne OligoSaccharidique avec un noyau invariable : N-acétyl Glucosamine + 3 Glc**

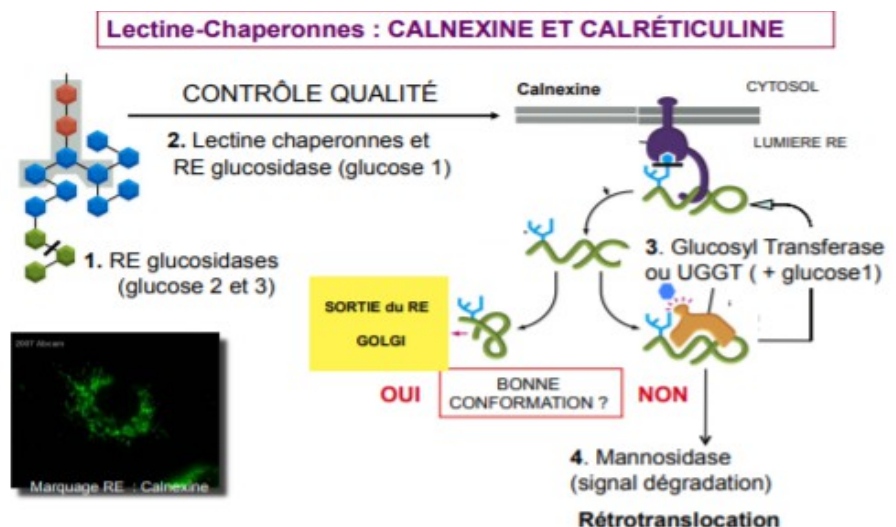


**FONCTION : CONTRÔLE QUALITÉ DES PROTÉINES**

→ Participe au contrôle qualité des protéines :

Une fois que la protéine est traduite et a récupéré la chaîne oligosacc à partir du DolicholPyroPhosphate, la chaîne va subir des modifications :

- (1) **RE Glucosidases** vont couper les 2 Glc terminaux
- (2) **une des deux lectines chaperonne** (Calnexine ou Calreticuline) vont reconnaître la chaîne oligosacc
- (3) La lectine chaperonne replie la protéine

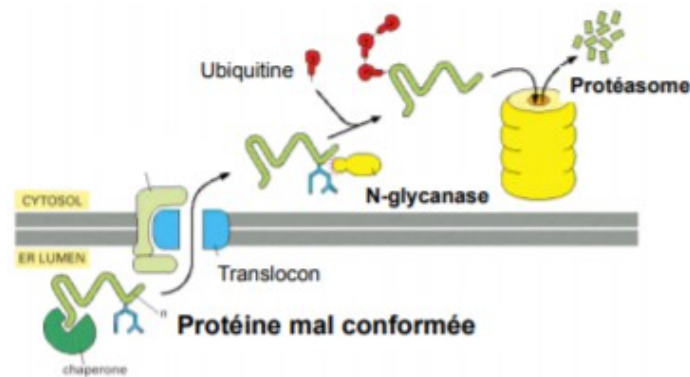




Si bonne conformation : protéine libérée dans le RE → **clivage du 3ème (et dernier) Glc**  
→ protéine sort du RE

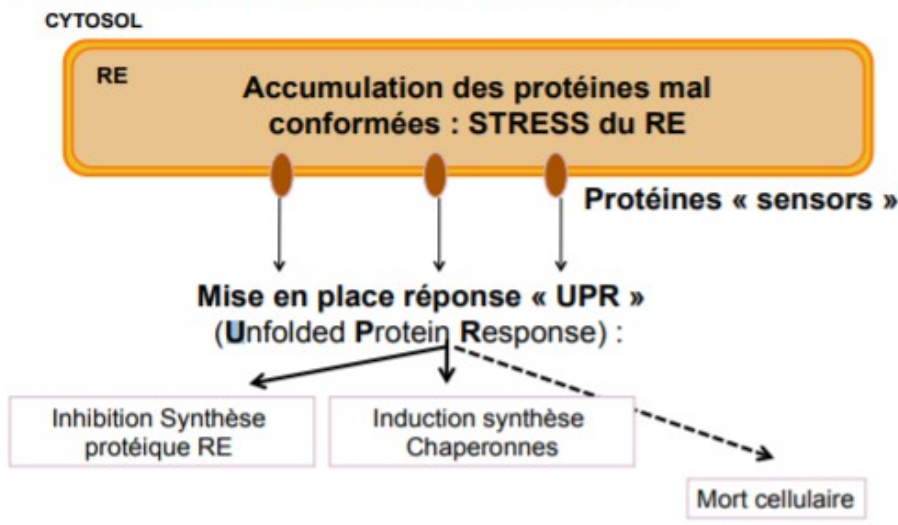
Si mauvaise conformation : **GlycosylTransfèrase (= UGGT)** rajoute 1 Glc → on refait un cycle

Soit la protéine est bien conformée à l'issue de ce dernier tour, soit action d'une **Mannosidase** qui enlèvera le 1er Mannose → Signal de dégradation → Protéine rétro-transloquée (sortie par le translocon) au nv du cytosol → **ubiquitinylation** → protéine dégradée par le **protéasome ERAD** (Endoplasmic Reticulum Associated Degradation)



### II.C.3. Stress du RE

#### DÉFAUT DE MATURATION DES PROTÉINES

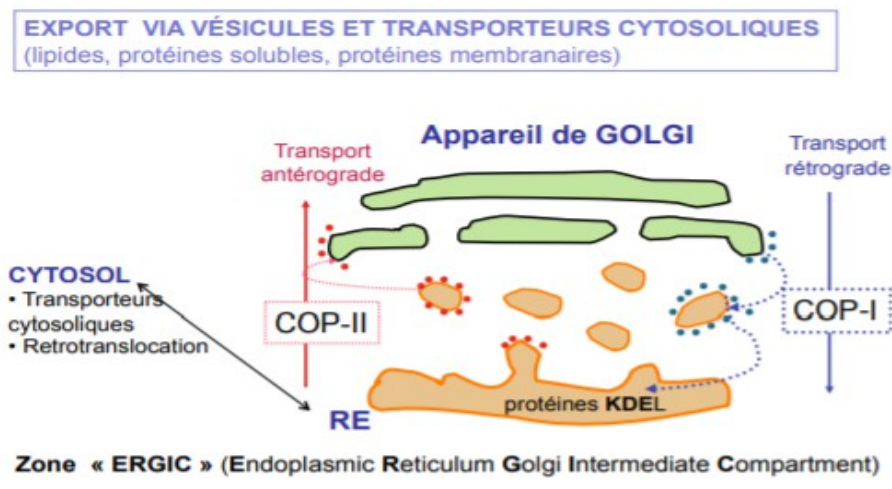


Accumulation de protéines mal-conformées → stress du RE

Actions mises en place de réponses **UPR** (Unfolded Protein Response) via des **protéines sensors** :

- Inhibition synthèse protéiques RE
- Induction synthèse de protéines chaperonnes
- (mort cellulaire)

## II.D. Trafic intracellulaire à partir du RE



Export via vésicules et transporteurs cytosoliques (lipides, protéines solubles, protéines membranaires) :

- rester dans le RE
- vers le cytosol avec transporteurs cytosoliques ou retrotranslocation
- se déplacent vers l'appareil de Golgi via un transport vésiculaire antérograde (on s'éloigne du RE) avec des vésicules recouvertes de protéines du manteau COP 2

Transport rétrograde : vésicules formées au niveau de l'appareil de Golgi qui reviendront vers le RE, avec des protéines COP 1, les protéines ont une étiquette KDEL

Entre les 2 : zone ERGIC (Endoplasmic Reticulum Golgi Intermediate Compartiment) : zone entre le RE et le Golgi.

## II.E. Pathologies et Réticulum Endoplasmique



### II.E.1. Pathologies associées

- Défaut au niveau de la traduction REG : Mucoviscidose  
Protéines mal adressées : mutation du Canal CFTR (+++) qui sera mal traduit au niveau du REG → canal mal inséré dans la membrane du REG → exporté puis dégradé dans le cytosol au lieu d'intégrer la MP (transport ionique)
- Défaut d'induction de la réponse UPR : Maladies neurodégénératives  
Accumulation de protéines mal conformées dans le REG → agrégation → ne peuvent pas être dégradées → Stress REG → mort cellulaire

## II.E.2. RE et médicaments

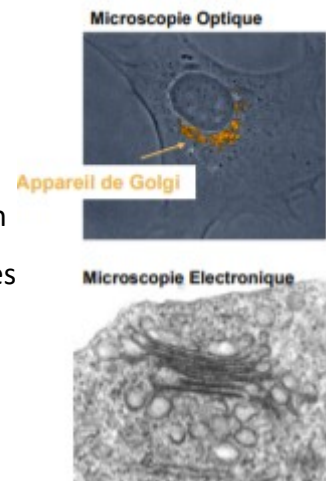
Le jus de pamplemousse contient des inhibiteurs du Cytochrome P450 → accumulation des médicaments qui ne seront pas éliminés correctement → augmentation de la Dose de Médicament dans le corps → toxicité

Ex : statines TT problèmes CV

## III. L'appareil de Golgi

### III.A. Généralités

- Proximité du noyau
- Position peri-centrosomale → maintien de l'App de Golgi dans cette position
- Empilement de sacs + vésicules (maintenu par les microtubules + protéines de la matrice)
- Présent en interphase
- Mitose : se fragmente pour se répartir dans les 2 cellules filles

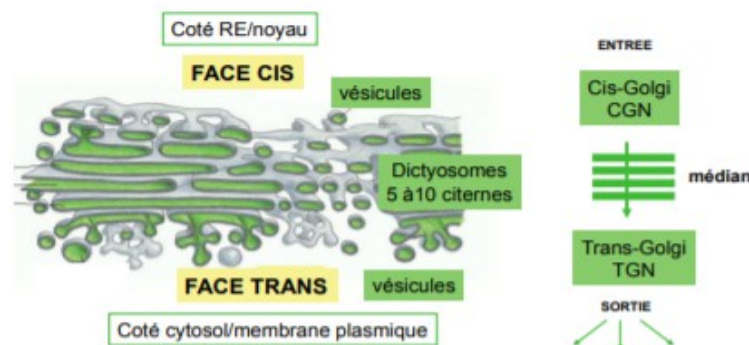


Fonctions :

- Maturation des protéines et des lipides
- Tri et adressage des protéines

### III.B. Organisation de l'App. De Golgi

#### Organisation polarisée (structural et fonctionnel)

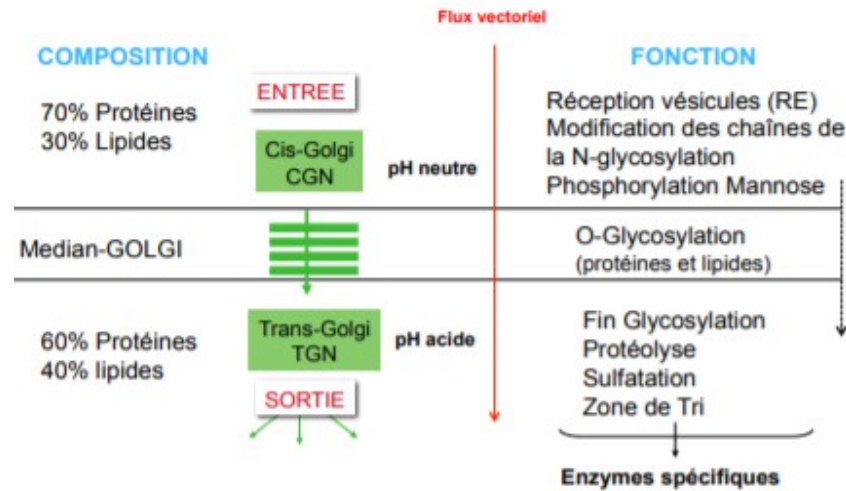


NB : Dictyosome = 5 à 10 citernes empilées

L'appareil de Golgi est polarisé (organisation structurale et fonctionnelle) :

- Face CIS (CGN) → coté noyau/RE : Entrée // pH neutre
- Face TRANS (TGN) → coté cytosol/MP : Sortie // pH acide

## Organisation fonctionnelle :



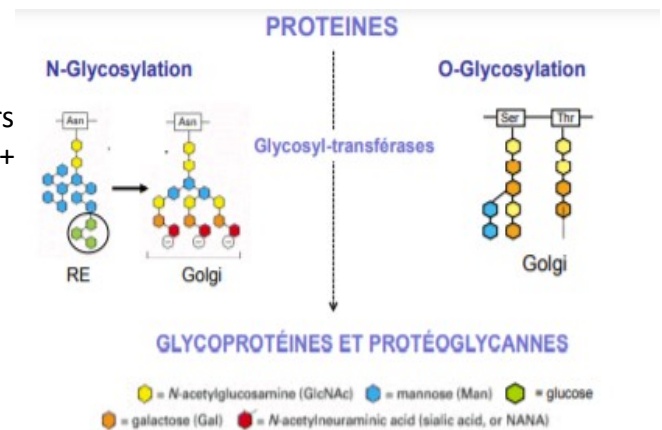
### III.C. App de Golgi et Glycosylation des protéines

Protéines qui arrivent N-Glycosylée du RE : (Asn)

Modification de la chaîne dans le Golgi (mais toujours présence du noyau invariable : 2 N-acétyl Glucosamine + 3 mannoses)

Enz : **Glycosyl Transferase**

Obtention de glycoprotéines et protéoglycannes



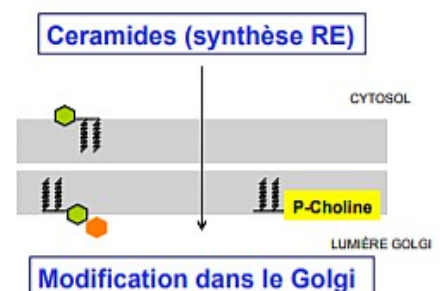
O-glycosylation :

Glycosylation sur la Ser ou la Thr par les **Glycosyl Transferase**

On obtient des glycoprotéines et des protéoglycannes

### III.D. App de Golgi et modification des lipides

Les céramides sont synthé dans le RE, ils sont à la base des (qui seront synthé dans le Golgi):



– **Sphingomyéline** = Shingosine (ou céramide) + Phosphocholine)

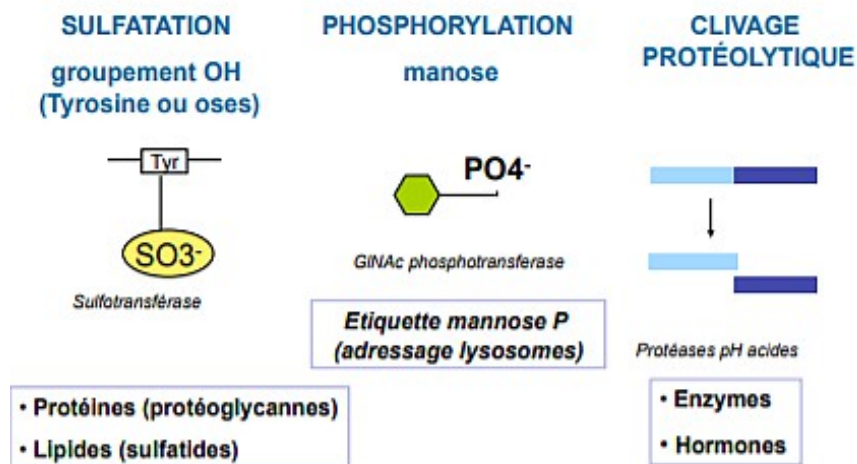
– **Glycosphingolipides** = Shingosine (ou céramide) + sucre)

!! SAUF Galactosyl Céramide synthé dans le RE !!

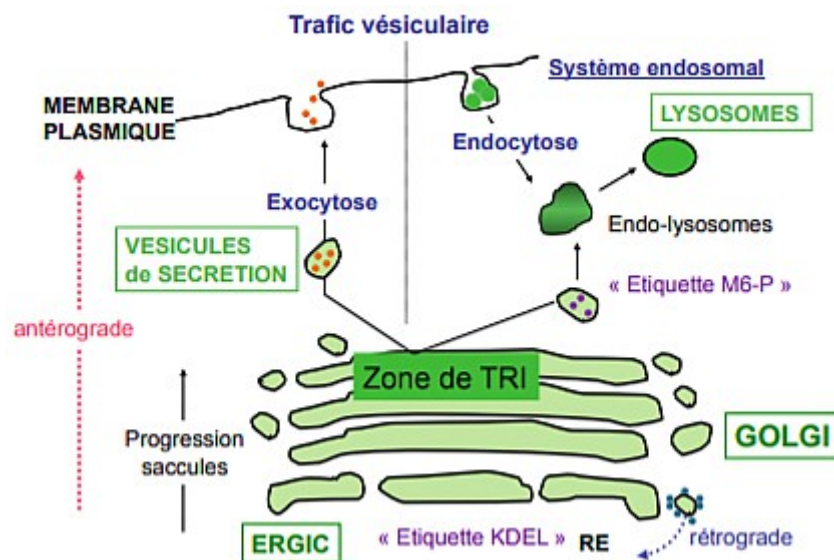
**Glycosphingolipides**  
(Ceramide + fraction osidique)  
exception : galactosyl céramide

**Sphingomyélines**  
(Ceramide + P-Choline)

### III.E. Autres modification dans le Golgi



### III.F. Trafic intra cellulaire



### III.G. Pathologies associées à l'App de Golgi



Défaut de Glycosylation des protéines :

- **DystroGlycanoPathies : myopathie**  
→ Défaut de **O-glycosylation** du **Dystroglycane** (Protéine de la MEC qui assure la cohésion)
- **Ulcères** après infection par **HBP** → inhibe **UDP-GalactosylTransferase** Golgienne → Défaut de glycosylation des mucines gastriques (qui tapissent la paroi de l'estomac)



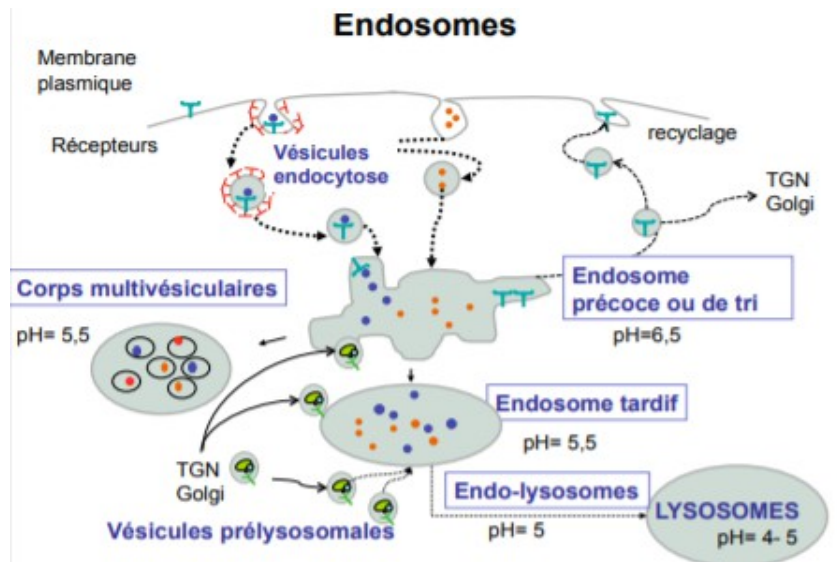
## IV. Endosomes et lysosomes

### IV.A. Définition et description des endosomes

Endosomes → compartiments, délimités par une simple membrane, du système endomembranaire alimentés par l'endocytose et le réseau TRANS golgien

Différents types d'endosomes :

- précoce / de tri
- tardif
- endo-lysosome
- corps multi-vésiculaire



Vésicules d'endocytose : nues ou avec un manteau

Vésicules endocytées recyclées à la membrane/à l'app de Golgi : souvent des petits récepteurs (et ligand libéré)

Endosome précoce/de tri : pH = 6,5

Corps multi-vésiculaires : pH = 5,5, gros compartiments comprenant de multiples vésicules, élimination de certains lipides

Vésicules pré-lysosomales : Vésicules provenant du TRANS Golgi contenant des protéines avec seq d'adressage aux lysosomes, vont fusionner avec endosomes précoces/de tri ou endosomes tardifs

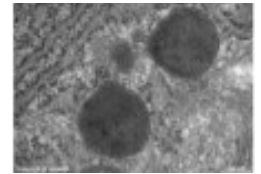
Endosome tardif : pH = 5,5

La seule différence entre endosome précoce/de tri et endosome tardif = pH

pH endosome précoce > pH endosome tardif > pH endo-lysosome > pH lysosomal

+ il y a de vésicules pré-lysosomales qui fusionnent avec les endosomes + il y a des digestions du contenu + il y a acidification de la lumière + le compartiment devient un lysosome (pH=4-5)

## IV.B. Lysosomes



### Composition :

#### – INTERIEUR :

→ pH = 4 – 5

→ enzymes Hydrolytiques : **hydrolases acides** qui fonctionnent à pH acide ( protéases : **Cathepsine** spé des lysosomes ! , lipases, glucosidases, nucléases)

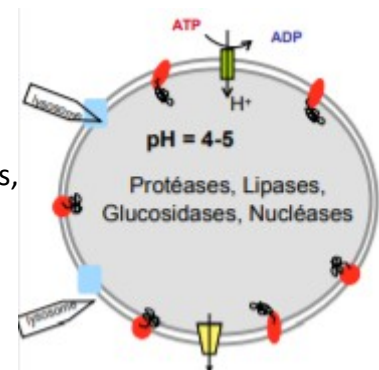
#### – MEMBRANE :

→ lipides :

- PL
- Cholestérol
- Sphingolipides
- **Acide LysoBisPhosphatidique** (spé des lysosomes!) : lipide résistant aux PLipases

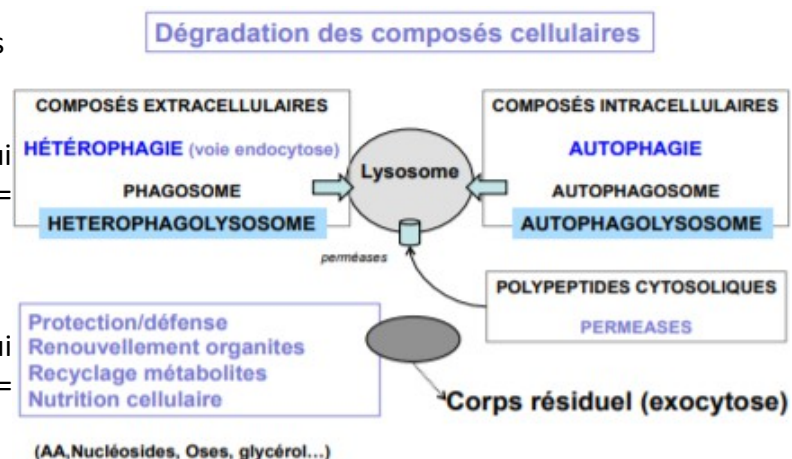
→ Protéines : Glycoprotéines TM (avec partie glucidique vers l'intérieur du lysosome!!)

- Pompes à protons (ATPases) → acidification par entrée de H<sup>+</sup>  
Ces pompes ATPases sont amenés par les vésicules pré-lysosomales
- Perméases : sortie des résidus dégradés
- **Phosphatase acide** (spé des lysosomes!)
- **LAMP** (spé des lysosomes !)



### Fonctions : Dégradation des composés cellulaires

- Hétérophagie : composés extra c  
→ formation d'un phagosome qui fusionnera avec les lysosomes = hétérophagolysosome
- Autophagie : composés intra c  
→ Formation d'autophagosome qui fusionnera avec un lysosome = autophagolysosome
- Entrée de polypeptides cytosoliques via les perméases

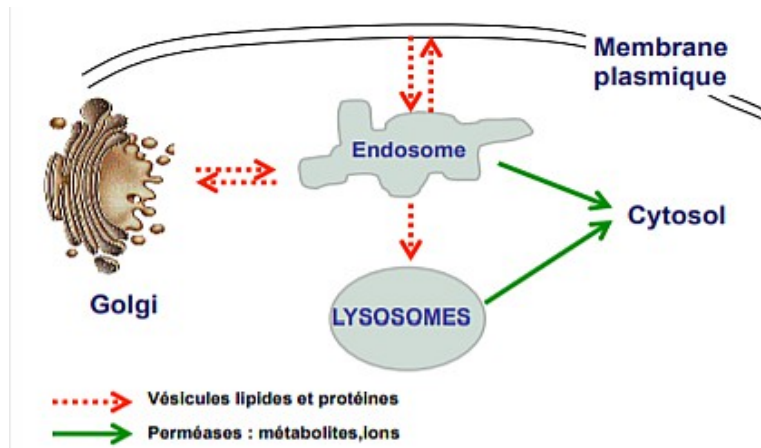


Tout ce qui n'est pas dégradé au nv du lysosome sera exocyté sous forme de corps résiduel = déchets cellulaires

#### Rôles :

- Protection/Défense de la cellule
- Renouvellement des organites (autophagie)
- Recyclage de certains métabolites
- Nutrition cellulaire

### IV.C. Échanges système endosomal-lysosomal



### IV.D. Pathologies associées aux Lysosomes



Maladies de **surcharge lysosomale** :

- maladies génétiques
- Défaut de fonctionnement au nv des lysosomes : **hydrolases pas efficaces** OU **altération des perméases**

→ **accumulation des métabolites dans la cellule**

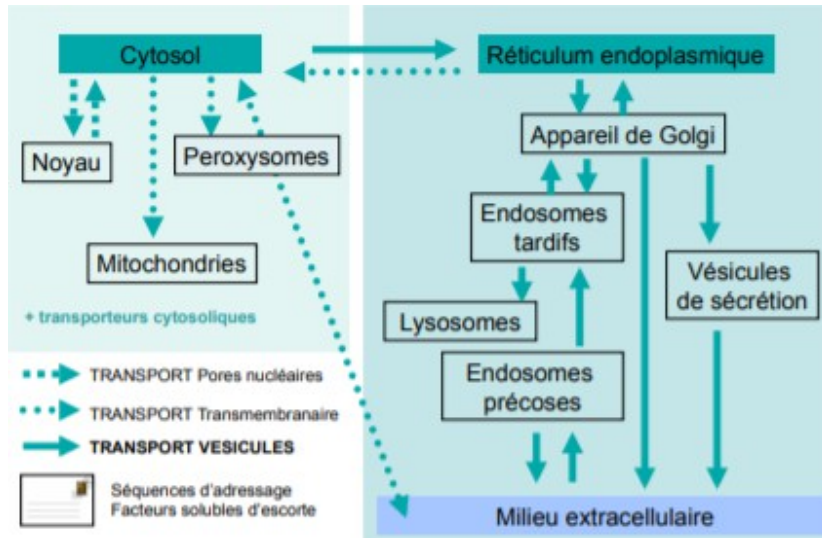
ex :

Maladie de **Niemann Pick** → accumulation de sphingomyéline car défaut de la sphingomyélinase acide

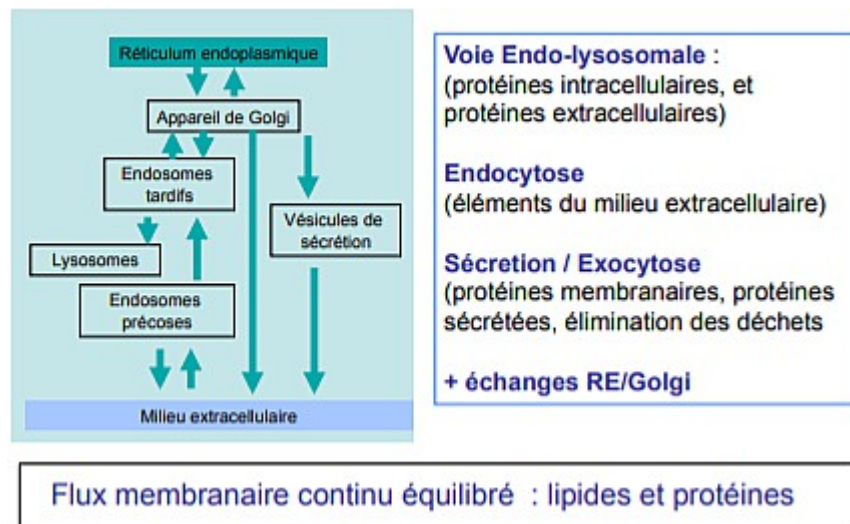
Maladie de **Gaucher** → accumulation des cérébrosides car altération des glucocérébrosidases.

## V. Trafic vésiculaire ou flux membranaire

### V.A. Vue d'ensemble du Trafic cellulaire



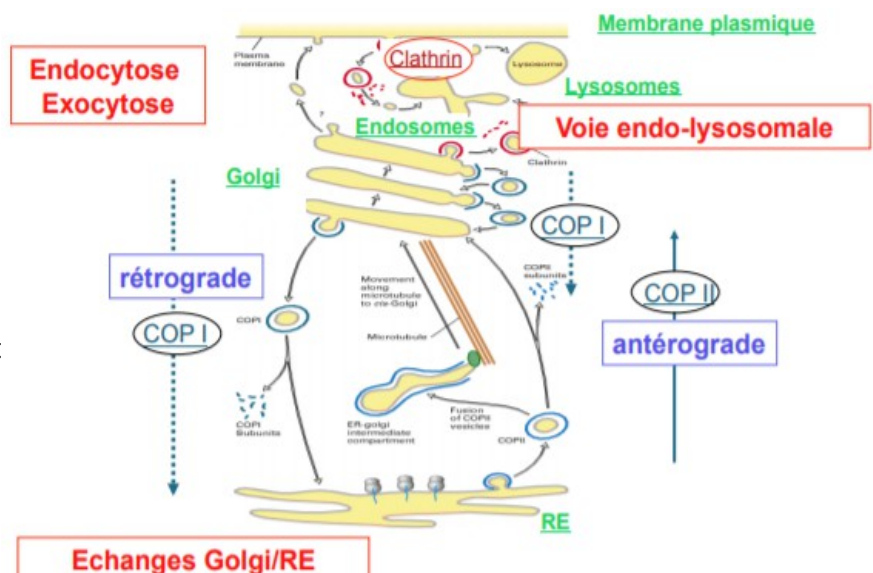
### V.B. Trafic vésiculaire ou endocytaire



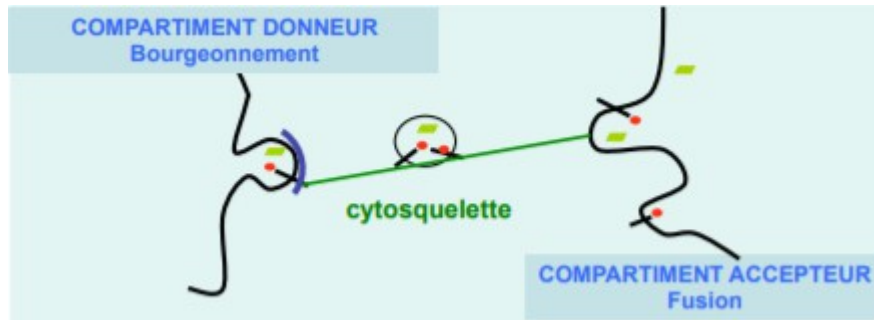
Le trafic vésiculaire doit être **équilibré** : il y a autant de vésicules endocytées que de vésicules exocytées.

Manteau :

- **COP 1** : transport rétrograde
- **COP 2** : transport antérograde
- **Clathrine** : endocytose et exocytose



## V.C. Modalités Trafic vésiculaire



- (1) Sélection du chargement (grâce à des seq d'adressage)
- (2) Vésicule générée à partir du compartiment donneur (avec manteau le souvent)
- (3) Perte du manteau + Transport de la vésicule grâce au cytosque (Actine + microtubules)
- (4) Ciblage des vésicules
- (5) Fusion sur le compartiment accepteur

### V.C.1. Sélection du chargement : signal d'adressage

Signal d'adressage peut être :

- une seq d'adressage ex : KDEL
- un micro-domaine = patch (seq conformationnelle) ex : EXE
- ose modifié ex : mannose 6 P



Signal d'adressage	Message ou indication de la localisation
KDEL (4 aa)	RE (protéines résidentes)
Mannose 6-P	Lysosome
Motif diacide EXE (Acide Glutamique) ou DXD (Acide Aspartique)	MP (protéines TM)

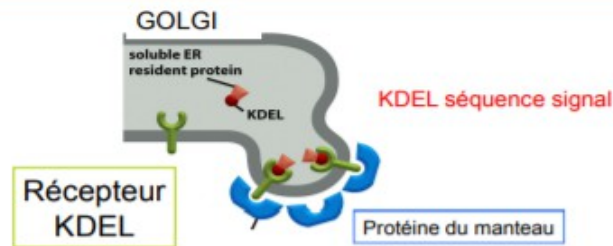
Signal d'adressage reconnu par des récepteurs → ciblage

- (1) Reconnaissance signal d'adressage par le Récepteur
- (2) Formation de la vésicule au nv du compartiment donneur (avec manteau le + souvent!)
- (3) Transport, fusion de la vésicule avec le compartiment accepteur
- (4) Dissociation Protéine / Récepteur (par variation de pH)
- (5) Recyclage du Récepteur vers le compartiment donneur

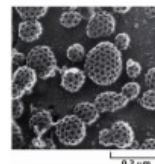


## Ex : Récepteur KDEL / Adressage au Réticulum endoplasmique

ex : KDEL

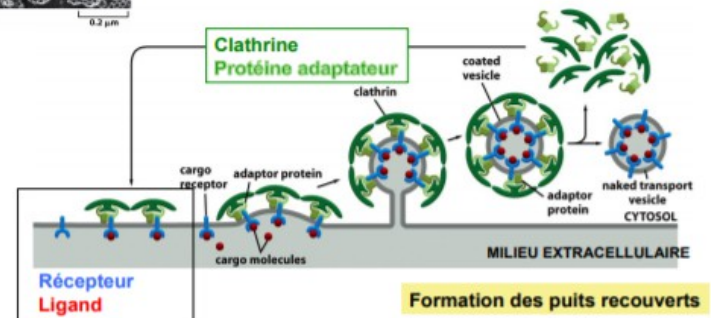


- (1) Protéine avec seq KDEL dans le Golgi (adressée par erreur!)
- (2) Protéine réceptrices dans la membrane du Golgi qui reconnaissent seq KDEL = Récepteurs KDEL
- (3) Concentration des Récepteurs dans une zone du Golgi
- (4) Recrutement des protéines du Manteau → formation de la vésicule
- (5) Transport puis fusion avec compartiment accepteur = RE
- (6) Dissociation protéine/Récepteur car changement de pH
- (7) Recyclage du Récepteur vers le compartiment donneur



## Ex : vésicules à clathrine et endocytose

ex : vésicules à Clathrine et endocytose



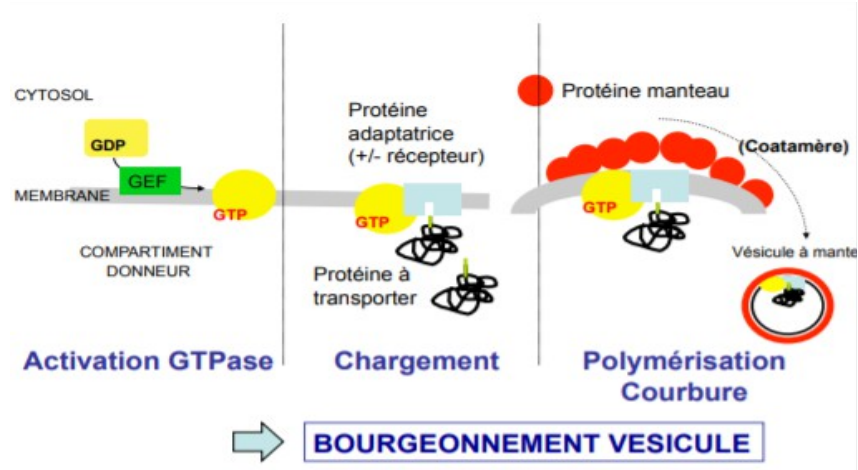
## V.C.2. Les vésicules

Caractéristiques :

- sphériques
- 60 - 80 nm
- recouvertes d'un manteau + protéines adaptatrices
- ou vésicules nues riches en micro-domaines lipidiques

Types de vésicules : Coatmères = protéines du manteau)	GTPases(pour la formation des vésicules)	Étapes du transport
<b>COP 1</b>	ARF	<u>Transport rétrograde</u> : TRANS Golgi → CIS Golgi CIS Golgi → RE
<b>COP 2</b>	Sar-1	<u>Transport antérograde</u> : REG → CIS Golgi
<b>Clathrine</b>	ARF	<u>Endocytose</u> : MP → endosomes TRANS Golgi → Endosomes Golgi → Lysosomes

### V.C.3. Formation des vésicules



- (1) activation de la GTPase par GEF : GDP → GTP (changement conformationnel)
- (2) Reconnaissance du Récepteur et de la protéine à transporter
- (3) Recrutement protéines du manteau → courbure de la membrane
- (4) Formation de la vésicule

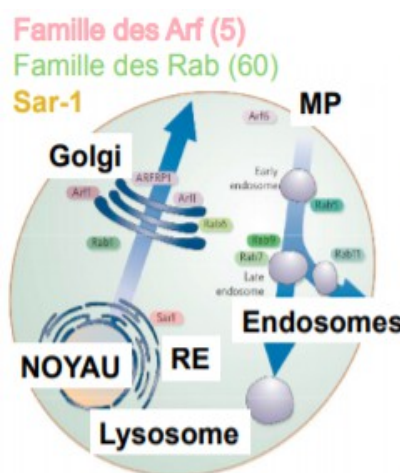
### V.C.4. Les petites GTPases monomériques impliquées dans le trafic vésiculaire

Chaque protéine du manteau a son type de GTPase :

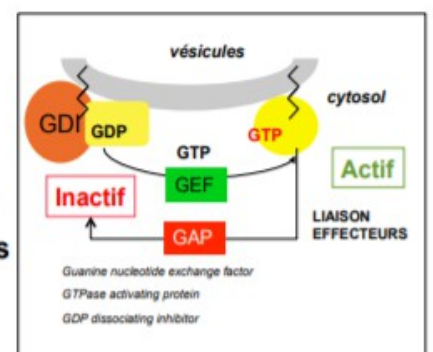
- COP 1 / Clathrine : ARF (formation des vésicules)
- COP 2 : Sar-1 (noyau → RE)
- RAB : ciblage des vésicules vers les compartiments accepteurs

GTPase inactive (GDP) → GEF → GTPase active (GTP) → GAP → GTPase inactive (GDP)

GTPases active (GTP) ↔ GTPase inactive (GDP) : changement conformationnel et donc possibilité de liaison de certains effecteur sous la forme active



Cycle activation : GTPases monomériques

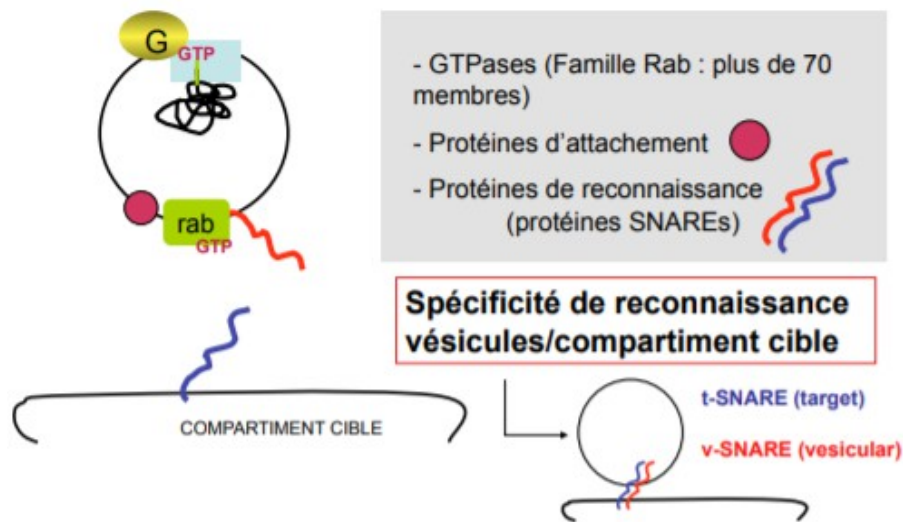


Activation/inactivation en fonction de la localisation des protéines régulatrices

NB : Certaines GTPases sont ancrées dans les membranes grâce un groupement prényl (GTPases actives fixées à la mb ++)

Ce groupement prényl peut être masqué par des GDI sous forme inactive ce qui rend la GTPase soluble → extraction de la GTPase dans le cytosol

## V.C.5. Ciblage des vésicules vers le compartiment cible



3 types de protéines interviennent dans le ciblage et permettent la spécificité de reconnaissance :

- GTPases : RAB
- Protéines d'attachement
- Protéines de reconnaissance SNAREs
  - v-SNARE : sur la vésicule
  - t-snare : sur le compartiment cible (target)

(1) RAB inactives dans le cytosol complexées au GDI : séquestre la forme GDP + masque le prényl

(2) Signal

(3) Activation de GEF : échange GDP – GTP → GTPases RAB active

(4) RAB se lie à la membrane (début de formation de la vésicule)

(5) Interaction RAB – v-SNARE

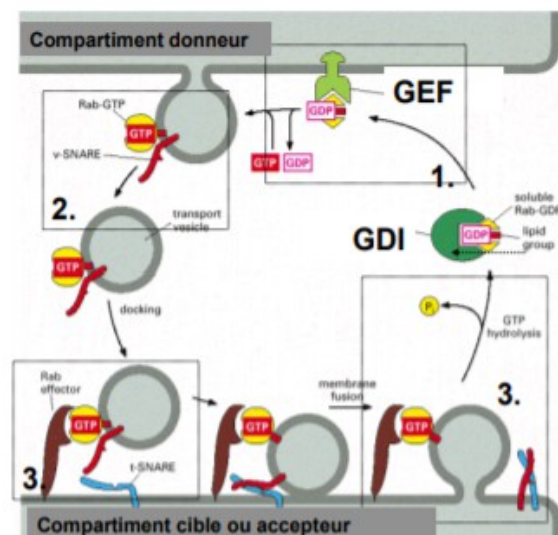
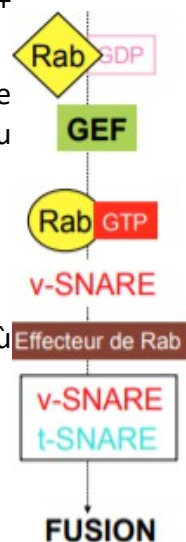
(6) Bourgeonnement de la vésicule + transport

(7) v-SNARE reconnaît t-SNARE + RAB active reconnaît son Récepteur sur la mb du compartiment accepteur

(8) Fusion de la vésicule

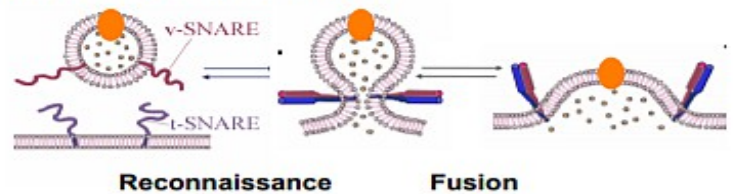
(9) Hydrolyse GTP en GDP par GAP

(10) RAB revient dans le cytosol où il sera complexé au GDI



## V.C.6. Fusion des vésicules

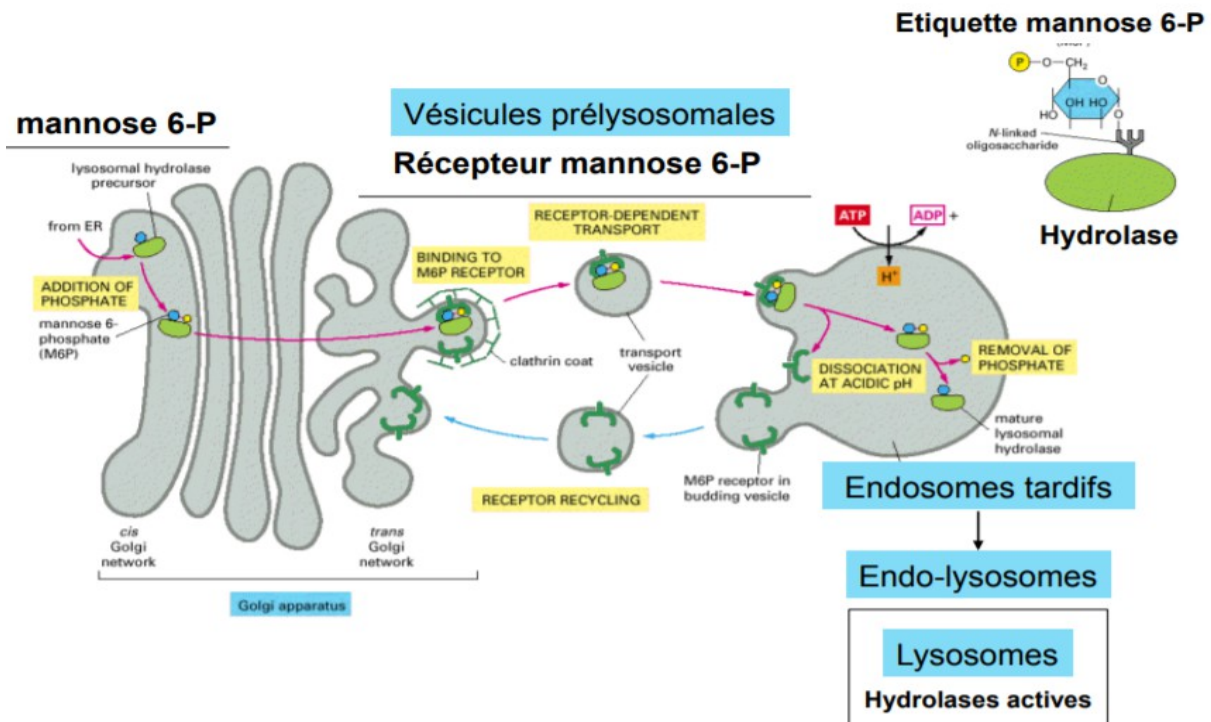
Complexe v-SNARE et t-SNARE



Libération composés solubles  
Insertion lipides  
Insertion protéines membranaires

## V.D. Exemple pour le trafic vésiculaire

### V.D.1. Voie endo-lysosomale, ex : adressage des hydrolases lysosomales



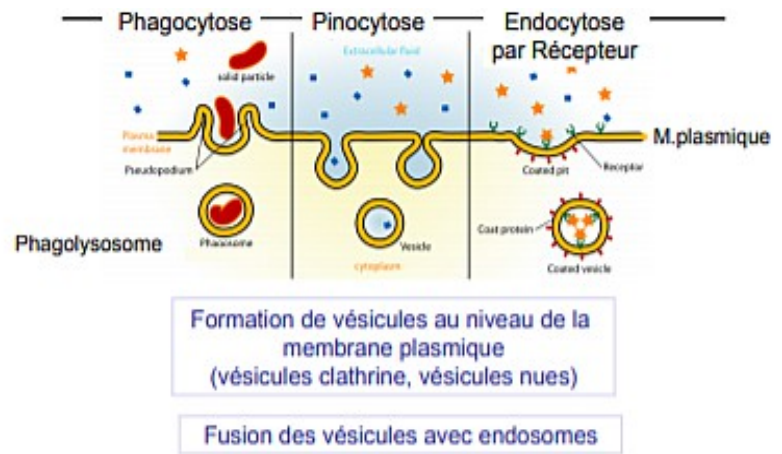
- (1) Les hydrolases (N-glycoprotéine) proviennent du RE
- (2) Elles arrivent dans le Golgi où elles seront modifiées par des **Glycosyl Transférase** : ajout de l'étiquette **Mannose 6 P**
- (3) Au nv du TRANS Golgi : reconnaissance Récepteur / étiquette Mannose 6 P
- (4) Recrutement des GTPase
- (5) Formation de la vésicule à clathrine
- (6) Transport de la vésicule pré-lysosomale
- (7) Fusion avec les endosomes précoces (qui vont au fur et à mesure de l'arrivée des vésicules pré-lysosomales se transformer en endosomes tardifs par diminution de pH)
- (8) Diminution du pH = protéine libérée du récepteur (qui sera recyclé et reviendra vers l'app de Golgi)
- (9) Enzyme lysosomales perdent leur phosphate



## V.D.2. Endocytose

Différents types d'endocytose :

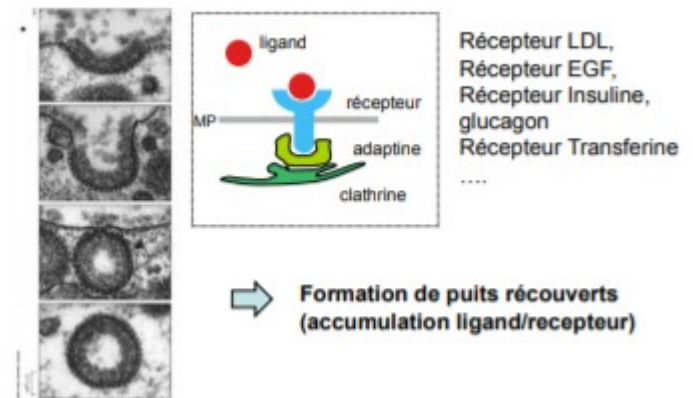
- Phagocytose → entrée de grosse molécules dans le cellule et formation des phagosomes
- Pinocytose → entrée de petites particules (liquide + solutés)
- Endocytose par Récepteur → entrée spé de ligands qui se lie à des Récepteurs



### Endocytose par Récepteur :

Intervient pour des ligands :

- LDL
- EGF
- Insuline
- Glucagon
- Transferrine
- ..

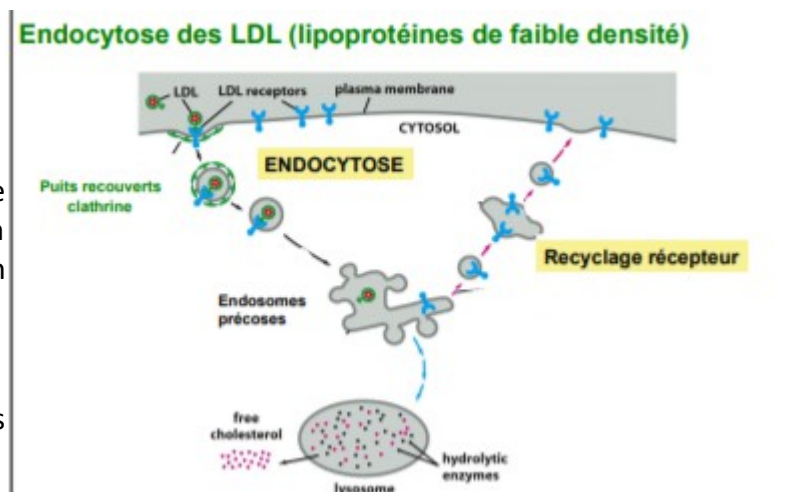


La liaison du ligand sur son Récepteur permet le recrutement des protéines du manteau (clathrine) → formation de la vésicule

ex : LDL

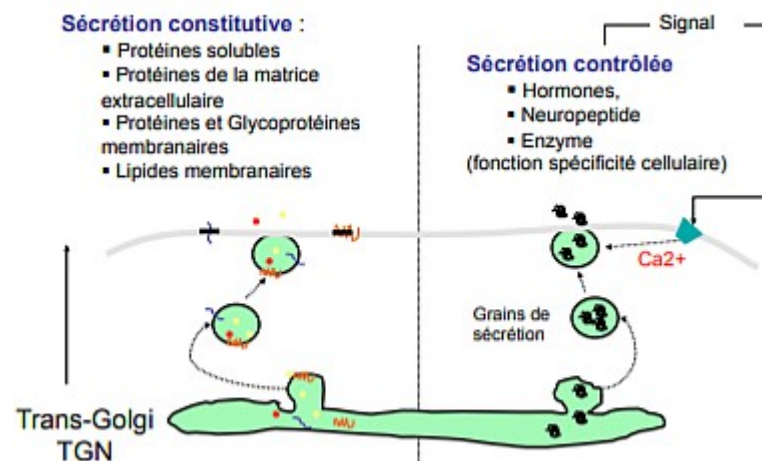
Permet de récupérer du cholestérol

- (1) LDL se fixe sur son Récepteur
- (2) Formation du puis recouvert de clathrine (sur une zone où il y a plein de récepteurs : forte concentration de LDL)
- (3) Perd son manteau
- (4) Transport jusqu'au endosomes précoces
- (5) Changement de pH : libération du récepteur du LDL qui sera recyclé au nv de la MP
- (6) Transformation de l'endosome précoce en lysosome
- (7) Enzymes hydrolytiques permettent la libération du cholestérol du LDL → cholestérol recyclé





### V.D.3. Exocytose



2 types de sécrétions :

- **Constitutive** : permet le flux membranaire équilibré
- **Contrôlée** : dans des cellules spécialisées, se fait à partir d'un signal : grain de sécrétion en attente → signal → augmentation de la concentration de Calcium → désorganisation du cortex cellulaire (réseau d'actine) → fusion des grains à la MP

### V.E. Pathologies et trafic vésiculaire



- Pathologies liées au **défaut d'adressage des protéines** :  
**Mucoviscidose** : Mutation F508 du canal Chlore CFTR (qui sera dégradé)
- Pathologies liées au **détournement des mécanismes de transport du trafic vésiculaire** :
  - **Endocytose des agents pathogènes** qui synthétisent des protéines mimant celles du trafic intra c (Toxine bactérienne du Bacille du Tétanos synthé protéine avec seq KDEL, Virus Ebola )
  - **Endocytose de particules non-biologiques**, la cellule ne sait pas les éliminer  
ex : Silice, Amiante