



RONÉOS DFGSP2 2020 - 2021

UE PL2.8 : BPC 3-4

Date : 16/09/20

Plage horaire : 10h30-12h30

Enseignant : MERCHED Aksam

N°ISBN : 978-2-37366-080-7

Ronéistes

BABOZ Juliette – juliette.baboz@gmail.com

PENCOLÉ Maiwenn – maiwenn.pencole@gmail.com

Introduction à la biologie cellulaire 2

Plan du cours :

PARTIE I : Quelques principes universels des cellules

PARTIE II : Fonctions et structures cellulaires

I – Généralités

A - La cellule, l'unité structurale élémentaire

B - Éléments spécifiques des cellules eucaryotes animales et végétales

C - Structure et fonction de la membrane plasmique

D - Le noyau : abri de l'information génétique

E - Le réseau intracellulaire des membranes

II – Réticulum endoplasmique (RE)

A - Le RE

B - Fonctions du REL

C - Fonctions du REG

D - Maturation des protéines dans le RE

E - Ribosomes : des usines de protéines (rappel)

III – L'appareil de Golgi

IV – Glycosylation dans le RE et le Golgi

A - La glycosylation dans le RE

B - Assemblage des oligosaccharides liés en N dans le RE

C - Les maladies congénitales de glycosylation ou MCG

1 - MCG1b

2 - MCG1a

D - Système de contrôle de qualité des protéines mal repliées dans le RE

E - La glycosylation dans le complexe de Golgi

PARTIE III : Cytosquelette

I. Généralités

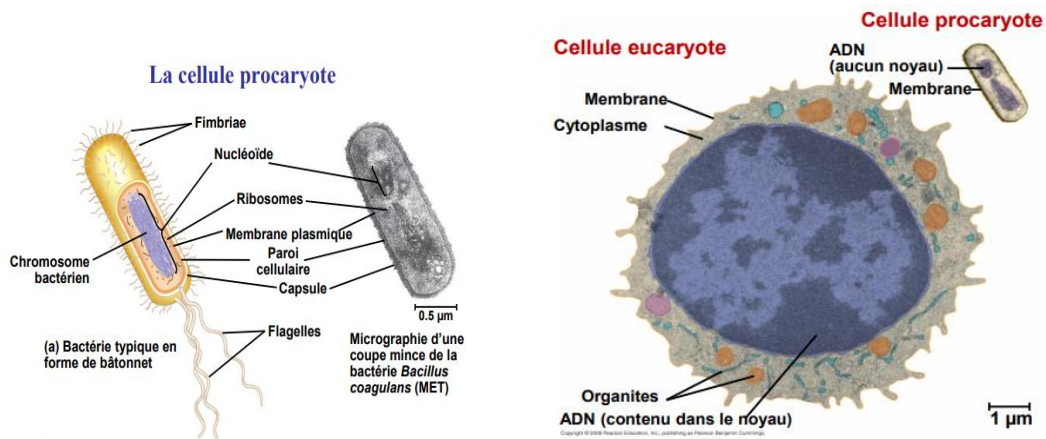
A. La cellule, l'unité structurale élémentaire de la structure et de la fonction de l'organisme

La cellule est considérée comme étant l'unité élémentaire structurale et fonctionnelle de l'organisme. C'est le plus bas niveau capable d'accomplir toutes les activités nécessaires à la vie. Parmi les quelques caractéristiques majeures, on trouve la présence de la **membrane plasmique**, et l'utilisation de l'**ADN comme information génétique**.

Essentiellement, nous avons des cellules **eucaryotes et procaryotes**.

Une cellule **eucaryote** est plus complexe, et présente des **organites**. Le plus gros organite étant souvent le noyau. L'ADN est délimité par l'enveloppe membranaire nucléaire et les organites par des membranes. Le cytoplasme est localisé entre la membrane plasmique et le noyau. Les cellules eucaryotes sont généralement plus larges que les cellules procaryotes. Les plantes, animaux et tous les êtres vivants sont eucaryotes.

La cellule **procaryote**, plus petite n'a pas d'organite, d'endomembrane ni même de noyau. L'ADN se trouve dans un espace appelé **nucléotide**, donc organisé plus simplement. Les bactéries et les archées sont procaryotes. Les archées sont des microorganismes qui vivent dans les milieux extrêmes.



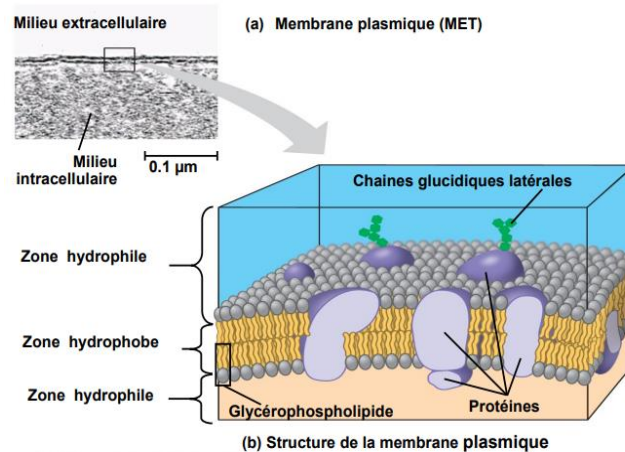
B. Éléments spécifiques des cellules eucaryotes animales et végétales

Les **lysosomes**, les **centragelles** et les **flagelles** sont des structures spécifiques aux cellules **animales**.

Les **chloroplastes**, **vacuole centrale** et la **paroi cellulaire** sont des structures spécifiques aux cellules **végétales**. La vacuole centrale est même plus grosse que le noyau et on y trouve des réserves comme de l'eau et de l'amidon.

C. Structure et fonction de la membrane plasmique

La membrane plasmique est la **structure universelle** de toutes ces cellules qu'elles soient eucaryote ou procaryote. C'est une barrière sélective qui va contrôler les échanges entre la cellule et le milieu extérieur (déchets, nutriments, oxygène, gaz...). On peut observer un aspect **tri lamellaire** au microscope électronique.

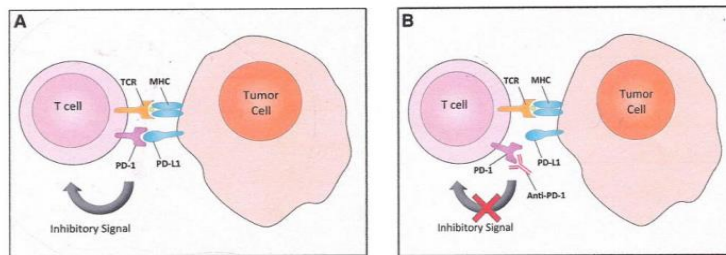


La structure générale d'une membrane biologique est organisée en **double couche de phospholipides** contenant du **cholestérol**, et des protéines impliquées dans diverses activités structurales et fonctionnelles, comme les **glycoprotéines**. Il y a différents types de protéines : intégrales, périphériques, et transmembranaires. Par ailleurs, la connaissance de la composition membranaire de plusieurs types de cellules a permis de faire plusieurs découvertes majeures.

Exemple de l'immunothérapie :

En 2018, le prix Nobel de médecine a été attribué à James P. Allison et Tasuku Honjo qui ont travaillé sur deux protéines membranaires **PD1** et **CTLA4**. L'immunothérapie a permis une révolution contre le cancer.

On module l'immunité pour générer **une réponse immunitaire anti-cancéreuse**. Ils ont pu mettre en évidence, grâce à la caractérisation des cytokines, les stratégies que les cellules cancéreuses utilisent pour échapper aux réponses immunitaires : elles peuvent neutraliser les réponses des lymphocytes T. Il y a donc une signalisation spécifique qui passe par la voie de PD1 et CTLA4. La protéine PD1 freine la réponse immunitaire pour que l'organisme évite les réponses auto-immune, avantage pour les cellules cancéreuses.

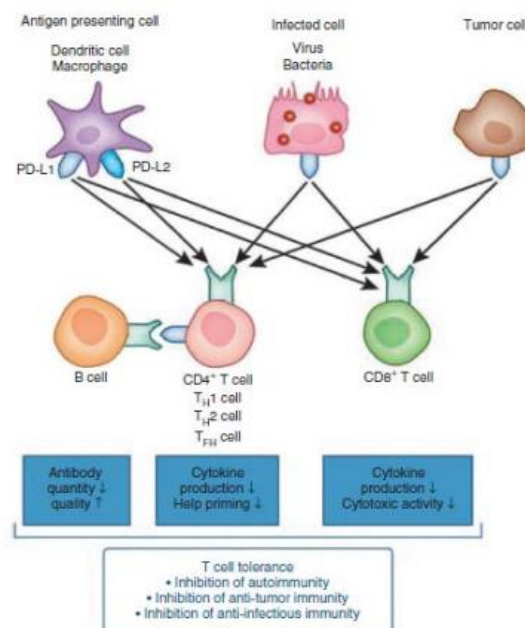


1. Fonctionnement de PD1

Lors d'une stimulation inflammatoire, **PD1** est exprimé par des cellules inflammatoires comme les **lymphocytes T**. Ce sont les cellules CD8 effectrice et CD4 auxiliaires qui vont organiser la réponse immunitaire.

D'un autre côté, d'autres cellules expriment le **ligand**, on parle donc de **PDL**. Il y a deux ligands possibles PDL1 et PDL2. Ils peuvent être exprimés par plusieurs types de cellules comme une cellule infectée par une bactérie ou un virus, une cellule dendritique, un macrophage ou même une cellule cancéreuse.

L'interaction de PD1 avec son ligand va aboutir à une action **immunosuppressive** qui va inhiber la prolifération des lymphocytes T et B. L'immunosuppression se manifeste donc par une **diminution de la production des anticorps** et va prévenir les réponses spécifiques du type hôte et humain.

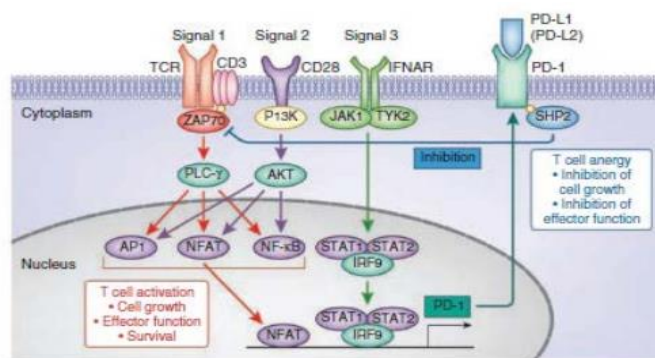


2. Signalisation au niveau des lymphocytes T en vue d'une réponse immunitaire

Il y a plusieurs types de récepteurs qui vont induire **trois types de signaux** (1, 2 et 3). Le signal 1 est assez classique, l'**antigène** va être reconnu par les lymphocytes T via le récepteur TCR (T cells receptor). L'antigène se trouve sur des cellules présentatrices d'antigène ou sur une bactérie. Cette signalisation permet une transduction du signal grâce à la protéine **ZAP70**. La signalisation via ZAP70 passe par la phospholipase (*cf UE2A communication cellulaire*). Cette réponse n'est pas suffisante pour avoir une réponse efficace des lymphocytes.

Le signal 2 est un facteur de **co-stimulation** pour renforcer le premier signal, cela va induire plus de facteurs de transcriptions.

Pour assurer une réponse encore plus efficace, il faut un troisième signal. Il se fait grâce à la présence de **cytokines**. Le récepteur, une fois lié à aux cytokines va induire d'autres voies de signalisations et d'autres facteurs inflammatoires.



PD1 est produit à la fin de la réponse immunitaire, c'est un récepteur membranaire qui va être exprimé au niveau de la membrane des lymphocytes. PD1 va chercher des cellules qui ont des ligands PDL1 ou PDL2. Toutes ces cellules qui expriment le ligand vont induire une voie de signalisation via **SHP2** qui va déphosphoryler et inactiver ZAP70.

Si on **inactive ZAP70**, on va **inactiver des signaux d'activation au niveau des lymphocytes**.

3. Nouveau traitement

Avec ces approches thérapeutiques, l'idée est de bloquer la signalisation PD1 et PDL1 entre le système immunitaire et les cellules de l'immunité.

La manière la plus simple est le recours aux anticorps **anti PDL1** (Nivolumab) ou **anti-CTLA-4** (Ipilizumab) pour couper les interactions entre une cellule tumorale et le lymphocyte T. Cette action va **restimuler le système immunitaire** en rendant efficace les lymphocytes T.

En 2014, la FDA a approuvé de façon accélérée l'utilisation de pembrolizumab (anti-PDL1) pour traiter les patients atteints de **mélanome**. Ce traitement spécifique au mélanome permet de guérir 25 à 30% des patients.

En 2017, tous **cancers métastatiques** présentant une anomalie génétique au niveau du système **DNA mismatch repair**, peuvent bénéficier de cette approche de l'immunothérapie.

Cette révolution pourrait aider pour beaucoup d'autres applications thérapeutiques dont des maladies cardiovasculaire, VIH ...

D. Le noyau abrite l'information génétique

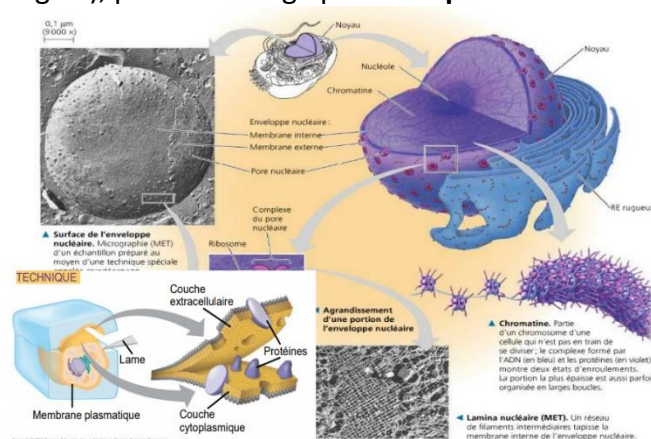
Le noyau contient la plupart des gènes qui régissent la cellule eucaryote et constitue généralement l'organite le plus visible.

La technique de cryodécoupage permet de séparer la membrane au niveau de la zone hydrophobe. En plongeant la cellule dans de l'azote liquide, elle se solidifie. Avec une lame réfrigérée on va couper au niveau de la membrane. Après séparation, il y a deux **hémimembrane** où l'on trouve les protéines transmembranaires, ce qui explique la présence de bosses ou de trous. Cette technique est utilisée pour connaître la complexité structurale d'une membrane et se rendre compte de la présence de certaines structures typiques comme les **pores nucléaires**.

L'enveloppe nucléaire est percée par des **milliers de pores nucléaires** permettant le transport de macromolécules et de particules.

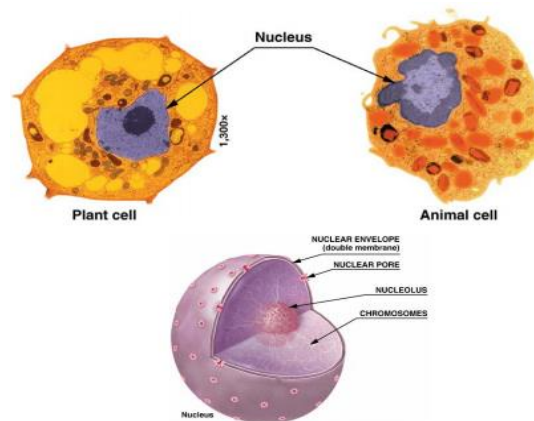
Ce transport existe de chaque côté :

- Pour qu'une protéine traduite dans le cytosol puisse passer dans le noyau à travers un pore nucléaire, il faut une séquence spécifique **NLS** (nucléole localisation signal), nécessaire pour que la protéine soit prise en charge par les **importines**.
- De l'autre côté pour qu'une protéine sorte, il faut aussi une étiquette spécifique **NES** (nucléole export signal), prise en charge par les **exportines**.



La forme du noyau est maintenue grâce au **cytosquelette**, et à la **lamina nucléaire** (une structure de filaments protéiques) qui tapisse la face interne de l'enveloppe nucléaire. • La **matrice nucléaire** est un réseau de fibres protéiques qui s'étend dans le noyau et contribue avec la lamina à l'organisation et au bon fonctionnement de l'ADN. C'est dans le noyau que l'ADN est associé à de nombreuses protéines pour former la **chromatine**, qui une fois condensée forme les **chromosomes**

Le noyau contient une structure caractéristique : une masse opaque appelé nucléole. Le **nucléole** est le siège de synthèse de l'**ARN ribosomique** qui se combine avec des protéines d'origine cytoplasmique.



Cet assemblage formera l'une ou l'autre sous-unité ribosomique.

Les grandes et les petites sous-unités ribosomiques sortent du noyau via les **pores** et s'associent dans le cytoplasme pour former les ribosomes

Le noyau régit la **synthèse protéique** en élaborant l'ARNm selon les directives fournies par l'ADN. L'ARNm est expédié dans le cytoplasme pour être traduit par les ribosomes en polypeptide de structure primaire.

E. Le réseau intracellulaire de membranes

Le **système endomembranaire** est composé de l'enveloppe nucléaire, du réticulum endoplasmique, de l'appareil de Golgi, de lysosomes et de vacuoles (cellules végétales).

Pour qu'un organe appartienne au système endomembranaire, il faut qu'il participe à :

- une **interaction directe** ou physique
- des **échanges des vésicules** de transport.

Ex : L'enveloppe nucléaire est en continuité avec le réticulum endoplasmique. Ce sont des connections directes. Les connections avec les autres composants se font par échanges de vésicules de transports.

C'est un réseau dynamique qui dirige la **production des protéines**, comme les protéines membranaires ou de sécrétion, leur **transport** vers les membranes, les organites et l'extérieur de la cellule, le **métabolisme et le mouvement des lipides** et la **détoxication des poisons**.

La production des protéines se fait en deux étapes.

1. D'abord, **transcription** de l'ADN en ARNm dans le noyau
2. Puis l'ARNm va être pris en charge par les ribosomes pour être **traduit** en protéines. Certains types de protéines vont être modifiées dans le système endomembranaire. La vésicule traduite dans la lumière du REG, part du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi.

L'épaisseur des membranes, leur structure, leurs compositions chimiques et les fonctions de leurs protéines varient tout au long de la vie membranaire.

II. Réticulum endoplasmique (RE)

A. Le RE

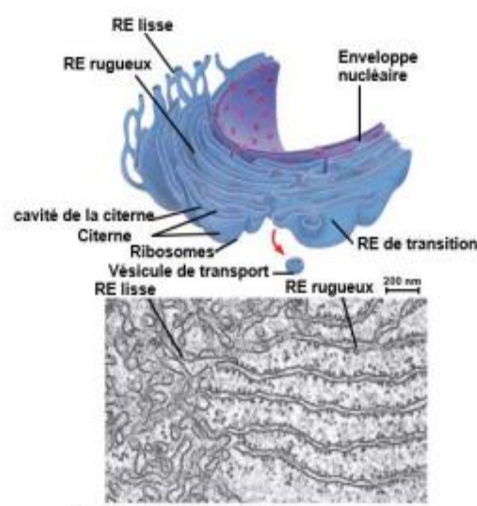
Le RE est une véritable **usine biosynthétique** qui forme un labyrinthe membraneux et représente plus de la moitié de la substance membraneuse.

Il comprend un réseau de tubules et de sacs membraneux appelés **citernes**, en continuité avec l'enveloppe nucléaire.

On distingue 2 régions :

- Le RE **rugueux** (REG) est composé d'un réseau de **sacculés** aplatis interconnectés (**citernes**) et possède des **ribosomes** fixés à sa surface cytosolique.
- Le RE **lisse** (REL) est typiquement **tubulaire** et forme un système interconnecté de canalisations traversant le cytoplasme. Il est **dépourvu de ribosomes**.

A côté du noyau, nous avons le REG et REL qui sont structuralement différents et fonctionnellement aussi.



B. Fonctions du REL

Le REL est très développé dans un certain nombre de types cellulaires, comme ceux du **muscle squelettique**, des **tubules rénaux** et des glandes endocrines qui produisent des **stéroïdes**.

Le REL va avoir une implication importante dans divers processus métaboliques :

- Synthèse des **lipides, des lipoprotéines, des graisses, des hormones stéroïdes**
- Métabolisme des **glucides**, régulé grâce à la présence de l'enzyme glucose 6 phosphatase. Le glucose peut provenir du glycogène grâce la glycogénolyse. Le G6Pase va libérer du glucose dans circulation et réguler la glycémie.
- Production de l'acide chlorhydrique (**HCL**)
- **Détoxification des médicaments** grâce à la présence du **cytochrome P450**. Il contribue dans le foie à détoxifier les médicaments, drogues et les poisons par l'ajout des groupements OH pour les rendre plus solubles, permettant une élimination via les urines.
- La consommation de barbiturique (**benzopyrène**) et d'alcool entraîne une prolifération du REL et une augmentation des enzymes et des taux de détoxification, ce qui entraîne une modification de l'efficacité des médicaments.
- **Stockage des ions calcium** dans le cytoplasme des cellules musculaires lisses et cardiaques, qui permet la contraction musculaire.

C. Fonctions du REG

- Il possède des cellules spécialisées (pancréatiques) qui secrètent les protéines produites par les ribosomes liés au REG notamment des **glycoprotéines** (insuline). Les groupements glucides sont ajoutés aux protéines par des enzymes de la membrane du RER.
- il régule la production et maturation des protéines de **sécrétions** grâce à diverses enzymes, et les prépare pour les dispatcher par la suite grâce aux **vésicules de transport**.
- Il s'agit du site de fabrication de la membrane plasmique.

Le REL et le REG collaborent donc tous les deux à produire des éléments de la membrane plasmique (avec ses composants protéiques et lipidiques).

Toutes les vésicules de sécrétion qui sont destinées à la membrane, une fois fusionnées à la membrane, vont déverser leur contenu à l'extérieur. Cette nouvelle partie membranaire va alors enrichir la membrane, de sorte à ce que cette membrane soit renouvelée, régénérée.

D. Maturation des protéines dans le RE

En même temps, les protéines qui sont produites au niveau du REG vont commencer à être maturées (puis la suite de la maturation se fera dans le Golgi).

La condition pour qu'une protéine arrive au REG, ou pour que le ribosome s'attache au REG est en fait une histoire de peptide signal (cf. rappel plus loin).

Le RER est une usine importante de maturation des protéines. Quand un polypeptide naissant pénètre dans la citerne du RER, il est soumis à diverses enzymes localisées soit dans la membrane, soit dans la lumière du RER.

1. La **portion N-terminale** portant le peptide signal (première portion de la protéine qui va être traduite) est enlevée de la plupart des polypeptides naissants par une enzyme protéolytique, la **peptidase du signal**.
2. L'**oligosaccharyltransferase** ajoute les glucides à la protéine naissante. La peptidase du signal et l'oligosaccharyltransférase sont toutes deux des **protéines membranaires intrinsèques** situées très près du translocon, elles agissent sur les protéines naissantes à leur entrée dans la lumière du RE.
3. La lumière du RER est remplie de **chaperonnes moléculaires** qui reconnaissent les protéines non pliées ou mal pliées et leur permettent d'acquérir leur **structure tridimensionnelle correcte (native)**.
4. La lumière du RE contient également plusieurs enzymes de maturation des protéines, comme l'**isomérase des liaisons disulfure protéiques (PDI)**. Les protéines pénètrent dans la lumière du RE avec leurs résidus cystéine à l'état réduit ($-SH$), mais, quand elles quittent ce compartiment, la plupart de ces résidus sont reliés entre eux sous la forme de **disulfures oxydés** ($-SS-$).

Les liaisons disulfures jouent un rôle important dans le **maintien de la stabilité des protéines** se trouvant sur la surface extracellulaire de la membrane plasmique ou sécrétées dans l'espace extracellulaire.

E. Ribosomes : des usines de protéines (rappel)

Les ribosomes sont des **complexes constitués d'ARN ribosomique et de protéines**, impliqués dans la **synthèse des protéines**. Ils synthétisent les protéines en 2 locations :

- dans le cytosol (par les ribosomes libres)
- sur la surface externe du réticulum endoplasmique ou l'enveloppe nucléaire (par les ribosomes liés)

Les ribosomes peuvent passer de l'état libre à l'état lié.

Quels types de protéines synthétisent les ribosomes ?

Ribosomes liés	Ribosomes libres
<ul style="list-style-type: none">• Sécrétion• lysosome• membranaire	<ul style="list-style-type: none">• Nucléaire• cytosole• mitochondrie• peroxyosome

Le processus de traduction commence et se poursuit entièrement dans le cytosol sauf si une **séquence signal de peptides** incite le ribosome à se fixer au RE (séquence hydrophobe en N terminale de 20 a.a.)

Elle est reconnue par un complexe appelé particule de reconnaissance du signal (PRS) et escorte le ribosome jusqu'à une protéine réceptrice sur la membrane du RE

Le complexe PRS va amener l'ensemble pour adhérer, se lier à un pôle à un récepteur au niveau du REG, au niveau du translocon.

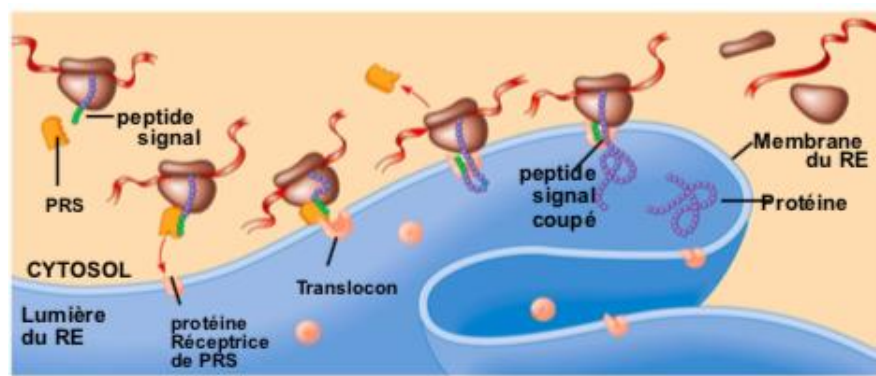
La PRS sert d'étiquette permettant à l'ensemble du complexe (PRS-ribosome-polypeptide naissant) de s'unir spécifiquement à la surface cytosolique de la membrane du RE.

L'union implique au moins deux interactions : l'une entre la PRS et le **récepteur de PRS** et l'autre entre le ribosome et le **translocon**.

Le translocon est un canal tapissé de protéines, enrobé dans la membrane du RE par lequel le polypeptide naissant peut passer du cytosol à la lumière du RE.

C'est à ce niveau qu'on va continuer la traduction de la protéine, et que la peptidase va couper le signal.

Au fur et à mesure de la traduction, ont lieu les modifications post-traductionnelles.



Animation : il y a vraiment une interaction avec la séquence peptidique, de nature hydrophobe, qui va interagir avec une région hydrophobe du translocon pour que la peptidase puisse couper ce segment protéique avant que tout le reste du peptide ne rentre à travers le translocon. Il y a donc un changement de conformation qui va faire que le translocon va s'ouvrir afin que le reste de la protéine passe à travers.

III. L'appareil de Golgi

C'est Camillo Golgi (1843-1926) qui a découvert ces organites.

Après les premières modifications post-traductionnelles au niveau du REG, via des vésicules, les protéines vont passer à l'étape suivante : appareil de Golgi. Il possède plusieurs fonctions :



CIREG = pour compartiment intermédiaire réticulum

- réception des produits par la face cis (près du RE)
 - Modifie les produits du RE (glycosylation)
 - Fabrique certaines macromolécules (protéoglycanes, pectines)
 - Réception, entreposage, triage
 - expédition vers d'autres destinations via des vésicules de transport par la face **trans** (présence de molécules externes ligands de récepteurs membranaires spécifiques)
- La composition et l'épaisseur des membranes sont différentes entre les faces cis et

trans

IV. Glycosylation dans le RE et le Golgi

Presque toutes les protéines produites sur les ribosomes liés aux membranes deviennent des glycoprotéines.

Dans le Golgi se poursuivent les modifications post-traductionnelles. Il va se produire de la glycosylation mais ici beaucoup plus complexe. Il existe **2 types de glycosylations** :

	N-glycosylation	O-glycosylation
Lieu	REG	Golgi
Signification N / O	Gutamine GLN (pas d'azote, ni de N-acétyl-glucosamine)	Oxygène (SER, THR)

Les groupements glucidiques jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement de nombreuses glycoprotéines. Ils favorisent aussi le pliage de la protéine à laquelle ils sont attachés.

Les séquences des sucres qui composent les oligosaccharides des glycoprotéines sont très spécifiques.

A. La glycosylation dans le RE

La glycosylation va être prise en charge par des **oligosaccharyltransférases**. Il y a une séquence particulière au niveau du REG de ces enzymes et suivant la présence de ces enzymes, il y aura une séquence particulière de glycosylation.

Les **glycosyltransférases** vont utiliser un substrat : un monosaccharide, spécifique d'un nucléotide de sucres comme le GDP-mannose, ou l'UDP-N-acétyl-glucosamine. Elles vont

transférer ces monosaccharides aux extrémités en croissance de la chaîne glucidique. Il faut toujours que ce sucre soit sous forme activée, c'est-à-dire **lié à un nucléotide**.

La disposition de tous ces sucres dans les chaînes d'oligosaccharides dépend de la **localisation** spatiale des différentes enzymes dans la chaîne de montage.

B. Assemblage des oligosaccharides liés en N dans le RE

Le segment de base de chaque glucide n'est pas fixée à la protéine elle-même, mais placé indépendamment sur un **transporteur lipidique**, puis transféré, avec lui, à des **résidus asparagine spécifiques du polypeptide**.

Ce transporteur lipidique, appelé **dolichol phosphate**, est enrobé dans la membrane du RE.

Les sucres sont ajoutés un à un à la molécule de dolichol phosphate dans l'ordre approprié par les glycosyltransférases liées à la membrane.

Les sucres sont ensuite transférés par l'**oligosaccharyltransférase** du dolichol phosphate au polypeptide naissant pendant le passage du polypeptide dans la lumière du RE.

Schéma :

Le ribosome lié vient d'arriver grâce au peptide signal, on est donc au niveau du translocon. On constate la présence d'un acide aminé : ASN (asparagine) : on parle de **N-glycosylation**. Le peptide signal est déjà coupé, donc le reste de la protéine va apparaître au fur et à mesure de la traduction et être prise en charge par les mécanismes de glycosylation.

Le dolichol phosphate se trouve là, il va capturer un sucre, l'UDP-N-acétyl-glycosamine, puis un 2^e (dans l'ordre approprié par les glycosyltransférases liées à la membrane). Vient ensuite le tour des GDP-mannose (5).

On a progressivement **5 mannoses et 2 N-acétyl-glucosamines**, il s'agit de la **séquence type** qui se fait lors de la N-glycosylation (il n'y a pas d'autre manière de faire).

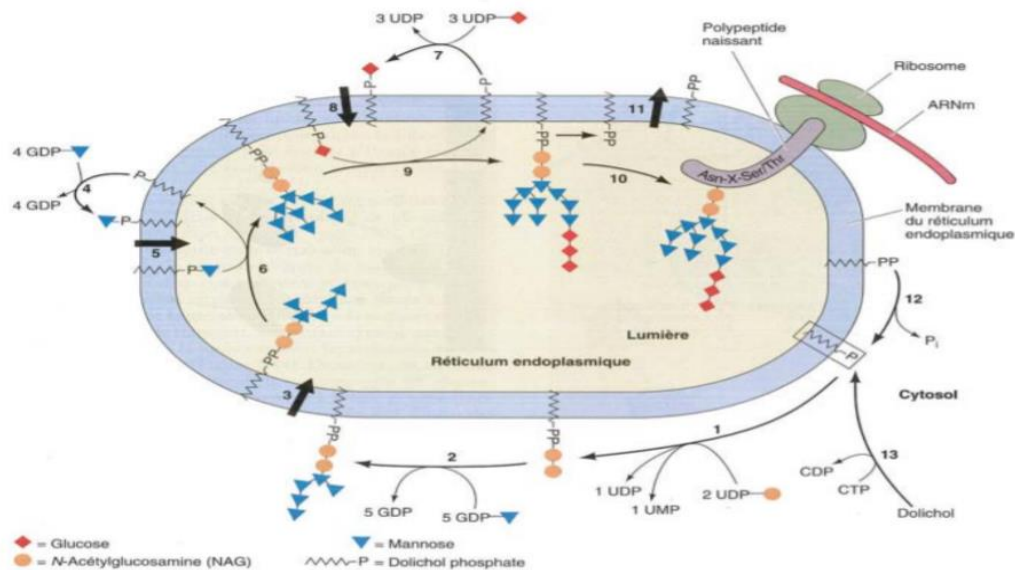
A ce stade, on a 7 résidus au niveau du dolichol phosphate. Il y a alors une translocation de ce noyau glucidique vers l'intérieur de la lumière du réticulum (pas avant, ni après) !

Dans la lumière, on continue à ajouter le reste de **mannoses** pour en avoir **9** au total et on finit par ajouter **3 glucoses**.

On a maintenant créé le noyau glucidique typique de la N-glycosylation qu'on va transférer sur un **ASN** de la protéine cible.

On ne peut pas tout faire à l'intérieur simplement car les sucres se trouvent à l'extérieur.

Etapes de la synthèse de la portion centrale d'un oligosaccharide lié en N dans le RE



C. Les maladies congénitales de glycosylation ou MCG

Il peut y avoir des défauts de glycosylation.

Une mutation peut être **létale** si elle affecte la globalité de la N-glycosylation, ou abolit le processus de glycosylation (pour les embryons avant l'implantation).

Il existe des mutations qui provoquent une inhibition plus ou moins importante, partielle de la voie de glycosylation ce qui entraîne des troubles héréditaires : les maladies congénitales de la glycosylation **MCG**. Ces troubles héréditaires graves affectent presque tout le système organique.

Ces MCG sont identifiées par des tests sanguins qui décèlent la glycosylation anormale des protéines du sérum.

1. **MCG1b**

Elle affecte le gène de la **phospho-mannose isomérase**. Le gène est défectueux et si l'enzyme est défectueuse, la conversion du fructose-6-phosphate F6P en mannose-6-phosphate M6P ne va pas se faire.

Or si on n'a pas de mannose, on n'a pas de glycosylation. Les patients vont souffrir de saignements gastro-intestinaux fréquents ; pour lutter contre cette maladie, on peut apporter du mannose alimentaire.

2. MCG1a ou Syndrome de Jaeken

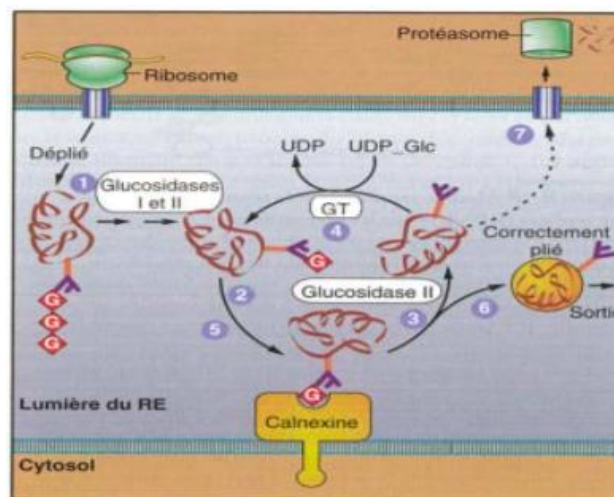
Il s'agit du plus fréquent (70%) des déficits enzymatiques de la glycosylation.

La mutation se trouve au niveau de la **phosphomanno mutase**. Cette enzyme convertit le M6P est transformé en M1P, c'est l'étape pour former l'UDP-mannose qui est le sucre activé mais aussi le substrat de la N-glycosylation.

Les manifestations cliniques peuvent être très larges et très sérieuses pouvant aller d'un retard mental (atrophie cérébelleuse) et hypotonie avec atteintes de plusieurs organes (atteintes cardiaques, rénales, rétinite pigmentaire), s'accompagnant d'hypoglycémie à des manifestations bénignes (anomalies lipocutanées).

La N-glycosylation est une modification qui affecte vraiment le **fonctionnement fondamental** de la plupart des protéines.

D. Système de contrôle de qualité des protéines mal repliées dans le RE



Une modification de l'oligosaccharide central va débuter par retirer 2 ou 3 résidus glucose terminaux.

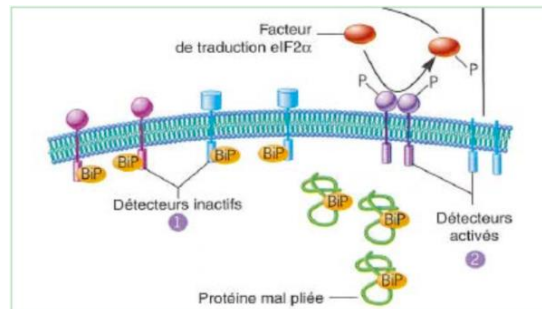
Cette modification démarre un processus de **contrôle de qualité** qui détermine si elle peut accéder au compartiment suivant de la voie biosynthétique.

Chaque glycoprotéine qui ne possède désormais qu'1 glucose va s'unir à une **protéine chaperonne** : la **calnexine**. Puis on va éliminer ce dernier glucose par une **glucosidase II**, ce qui va aboutir à la libération de la glycoprotéine de la protéine chaperonne.

Si ce repliement n'est pas complet ou incorrect, une enzyme de contrôle, la **GT** replace un résidu de glucose sur un des résidus mannose à l'extrémité de l'oligosaccharide afin de recommencer le cycle. Cette protéine « étiquetée » va de nouveau passer par la calnexine qui va l'aider à acquérir sa structure, puis il y a élimination du dernier glucose et enfin contrôle de la structure tridimensionnelle de la protéine.

La protéine a donc **plusieurs chances** d'avoir un repliement optimal, une structure idéale.

Cependant, si après plusieurs cycles les protéines sont mal pliées, pour ne pas qu'elles s'accumulent (puis précipitent ce qui peut être toxique), elles seront **détruites**.



il existe d'autres systèmes de réponses aux protéines non repliées :

Dans la membrane du REG, les protéines détectrices transmembranaires vont détecter tout ce qui est traduit dans le réticulum.

L'interaction avec la protéine chaperonne permet de les garder à l'étape monomérique non fonctionnel. Si on commence à avoir des protéines mal repliées d'une autre entité, les protéines chaperonnes vont se détacher des détecteurs pour se lier aux protéines mal repliées (un taux élevé de protéines mal repliées active les détecteurs)

Ils vont se dimériser, entraînant une cascade de signalisation vers le noyau et permettant de traduire des protéines qui vont aider à alléger le stress au niveau du réticulum. Le signal va aussi permettre de ralentir la traduction lorsqu'il y a un nombre important de protéines mal repliées, sinon le problème va s'accroître si les protéines s'accumulent.

Pour inhiber la traduction ou la ralentir, il faut qu'un facteur de traduction (eIF2) soit phosphorylé.

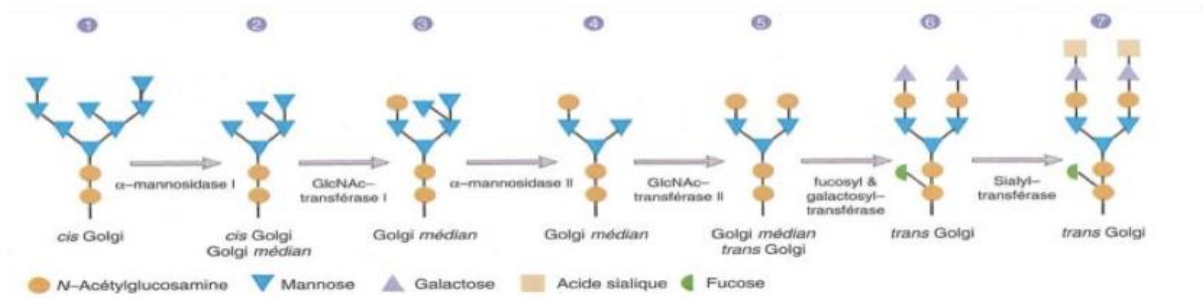
On a donc 2 types de signalisations :

- On a besoin de protéines spécifiques,
- Mais on peut aussi arrêter la traduction de manière globale d'autres protéines dont on n'a pas besoin

Bien évidemment il s'agit d'un système de contrôle car le but est d'avoir moins de protéines mal repliées, mais si on n'arrive pas à contrôler le système, on va finir par déclencher une **apoptose**.

E. La glycosylation dans le complexe de Golgi

Il va y avoir une **O-glycosylation**, plus **complexes** car d'autres familles de glycosyltransférases interviennent. Les O-glycosylations vont se faire complètement dans le Golgi. Il n'y aura pas qu'un seul oligosaccharide central.



1 : La protéine N-glycosylée ne possède plus ses 3 glucoses, il reste les résidus mannose et l'axe N-acétylglucosamine. On arrive donc au Golgi.

2-4 : Les résidus mannose vont être enlevés l'un après l'autre,

3-5 : alors qu'on ajoute d'autres sucres en parallèle, comme le N-acétylglucosamine ici.

6-7 : On a aussi ajouté du galactose, du fructose, de l'acide sialique.

De gauche à droite, on traverse les différentes structures de l'appareil de Golgi. On part de la face *cis*, puis la face *médiane* et puis la face *trans* et dans chacune de ces régions, se trouvent des enzymes (glycosyltransférases) spécifiques. Ce sont des protéines membranaires intrinsèques dont les sites actifs sont du côté de la lumière des citernes de Golgi.

La séquence des sucres ajoutés est donc dictée par l'**organisation** et la **localisation** de ces enzymes tout au long du Golgi.