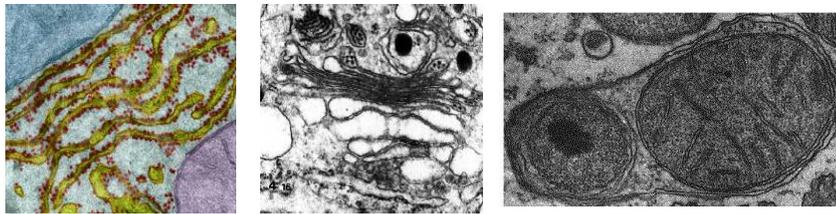


# LE SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE (S.E.)

Réticulum endoplasmique,  
Appareil de Golgi,  
Endosomes, Lysosomes



## Plan

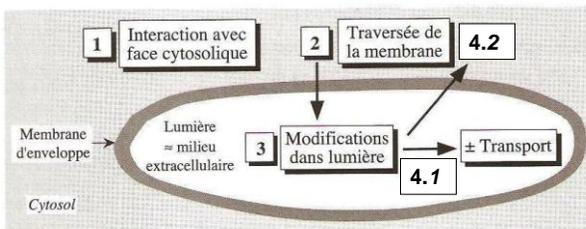
- o **Introduction:**
  - Définition du S.E.
  - Les différents compartiments du S.E.
  - Les flux membranaires
- o **Réticulum endoplasmique (RE)**
- o **Appareil de Golgi**
- o **Endosomes**
- o **Lysosomes**
- o **Transport vésiculaire intracellulaire**
- o **Conclusion**

# I. INTRODUCTION

## 1- Définition du S.E.

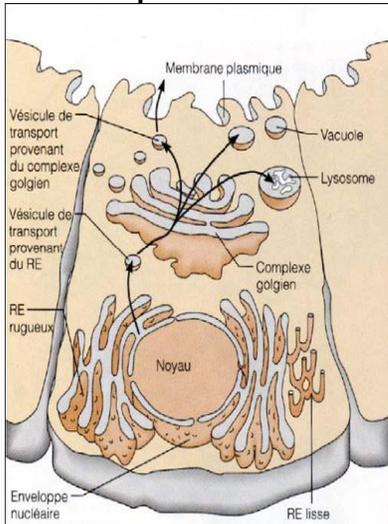
- **Système complexe de cavités, vésicules, canalicules**  
(uniquement dans cellules eucaryotes)  
= ensemble des compartiments intracellulaires / membrane
- **Chaque compartiment possède 2 « constituants » qui peuvent passer d'un compartiment à l'autre :**
  - membrane d'enveloppe ↔ *membrane plasmique*
  - lumière des cavités ↔ *milieu extracellulaire*
- **S.E. échange des molécules avec le cytosol :**  
= ensemble de membranes spécialisées à l'**interface** entre  
cytosol  
membrane plasmique  
milieu extracellulaire

## ○ Fonctions du S.E. dépendent de 4 étapes :



1. **Interaction** de la face membranaire cytosolique / **cytosol**
2. **Traversée** totale ou partielle de la memb. d'enveloppe
3. **Modifications** du matériel transporté dans la cavité
4. **Transport** éventuel du matériel :
  - 4.1- vers d'autres compartiments du S.E.  
(+ facteurs cytosoliques et cytosquelette)
  - 4.2- vers le cytosol  
= traversée de la memb. d'enveloppe

## 2. Les différents compartiments / S.E.



### Caractéristiques morphologiques & fonctionnelles distinctes:

- Réticulum endoplasmique
- (*Enveloppe nucléaire*)
- Appareil de Golgi
- Endosomes (phagosomes)
- Lysosomes
- Vésicules transitant entre:
  - les différents compartiments
  - les compartiments & la MP

= quantitativement très important

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

### Ex: hépatocyte

Compartiment	% du volume total	% de la surface membranaire totale
Membrane plasmique	//	2
Mitochondries	22	membrane externe : 10 membrane interne : 30 40
Peroxisomes	1	
Système endomembranaire	REG 9	34
	REL 4	
	Golgi 2	
	Lysosomes 1	
	Endosomes 1	
Enveloppe nucléaire	< 1	< 1
Noyau	6	//
<b>Total</b>	<b>5000 <math>\mu\text{m}^3</math></b>	<b>110 000 <math>\mu\text{m}^2</math></b>

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

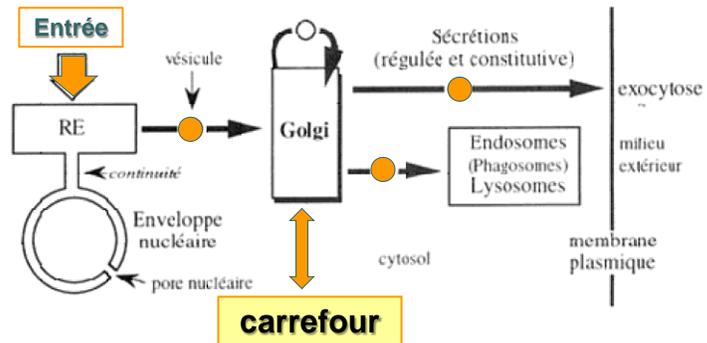
-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

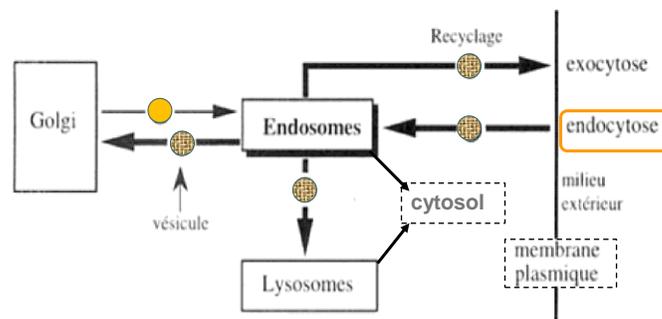
### 3. Les flux membranaires du S.E.

Transport des membranes d'enveloppe  
du contenu des cavités

#### o Flux membranaire vectoriel & permanent

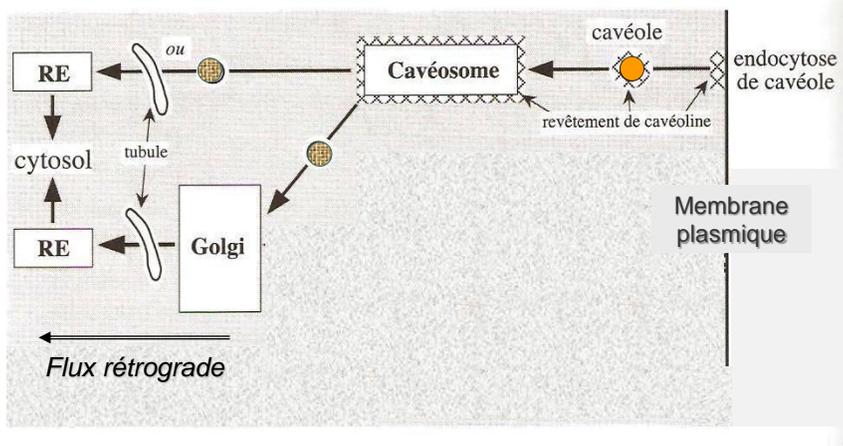


#### o Flux membranaire à partir des endosomes



**Endosomes = carrefour**

o Flux membranaire à destination du RE,  
par cavéoles & cavéosomes,

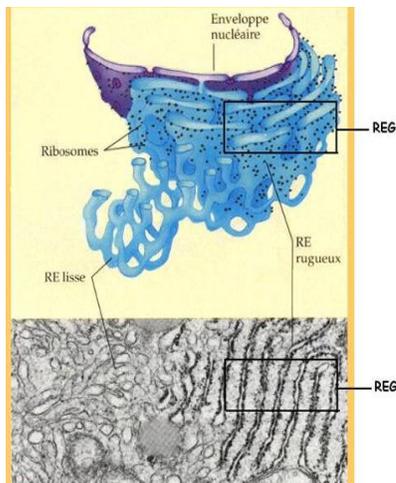


© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## II. LE RETICULUM ENDOPLASMIQUE (RE)



- o Définition & caractéristiques morphologiques
- o Fonctions communes aux cellules eucaryotes
- o Fonctions dans cellules spécialisés

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

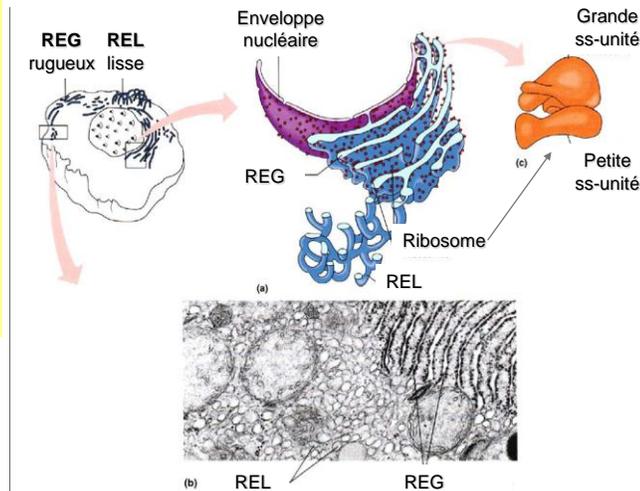
-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## 1. Définition et caractéristiques morphologiques

Canalicules  
+  
Vésicules  
+/-  
Ribosomes  
=  
**Réseau**  
/ memb. nucléaire

REG / REL  
variable



## 2. Fonctions communes du RE à toutes les cellules eucaryotes

1. **Synthèse et translocation** des protéines
2. **N- & C- glycosylation** des protéines
3. **Conformation spatiale** des protéines
4. **Contrôle qualité** des protéines avant exportation
5. *Émission de signaux (FRT) vers noyau*
6. **Synthèse de phospholipides** membranaires
7. *Stockage & libération de Ca<sup>++</sup>*
8. *Production de glucose*

# 1. Synthèse & translocation des protéines

## Protéines

solubles  
transmembranaires  
ancrées par un GPI

## Synthèse & translocation des protéines solubles

### Protéines solubles

*Début de synthèse dans cytosol*

**SANS** signal d'adressage au RE

**AVEC** signal d'adressage au RE

**Cytosol**

**Translocation dans lumière du**

**RE**

(entrée via le translocon)

•Cytosol  
•Noyau, mitochondrie, peroxysome  
•Memb. plasmique, memb. d'enveloppe  
(face cytosolique)

Vers le **reste du SE**  
/ Flux membranaire  
vectoriel & permanent



## Destination des protéines solubles synthétisées par RE



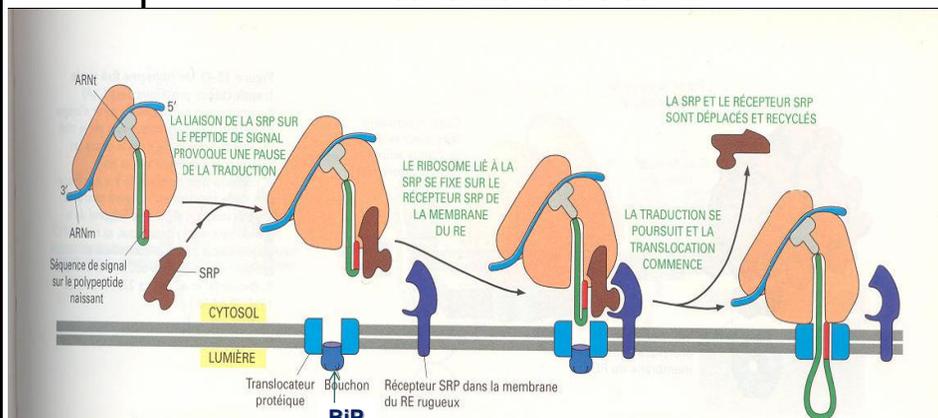
*MP (périphérie externe)*  
*Milieu extracellulaire (sécrétion)*  
*Autres compartiments du SE*  
*(Golgi, Endosomes, lysosomes)*

*Flux membranaire vectoriel & permanent*



## Protéines solubles:

Le **peptide signal** et la **SRP-GTP** dirigent les **ribosomes** sur la membrane du RE

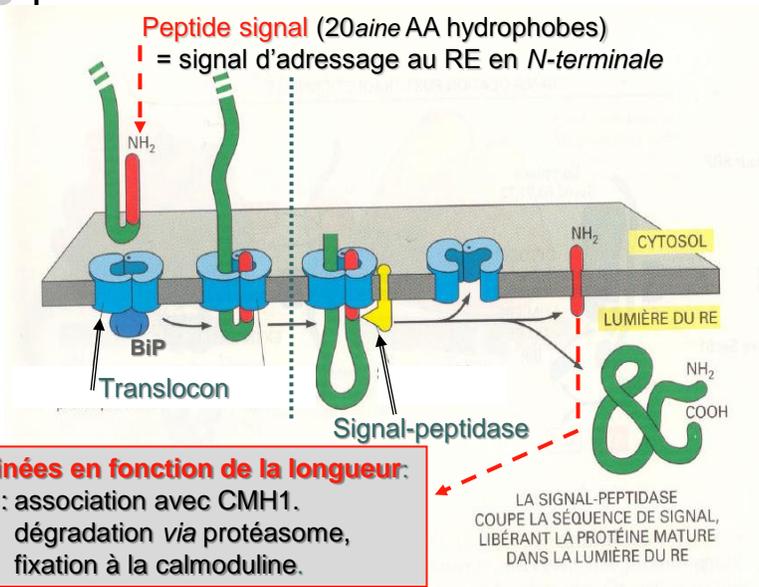


**SRP**: complexe PP + ARN

**Translocon**: pore aqueux memb. d'enveloppe du RE

**BiP**: protéine chaperon

## Translocation des protéines solubles dans la membrane du RE



© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## Synthèse & translocation des protéines transmembranaires

### o Protéines membranaires intrinsèques:

- destinations: compartiments du SE, MP
- 1 ou +rs domaines transmembranaires

### o Modes d'insertion / RE: 3 modèles de protéine

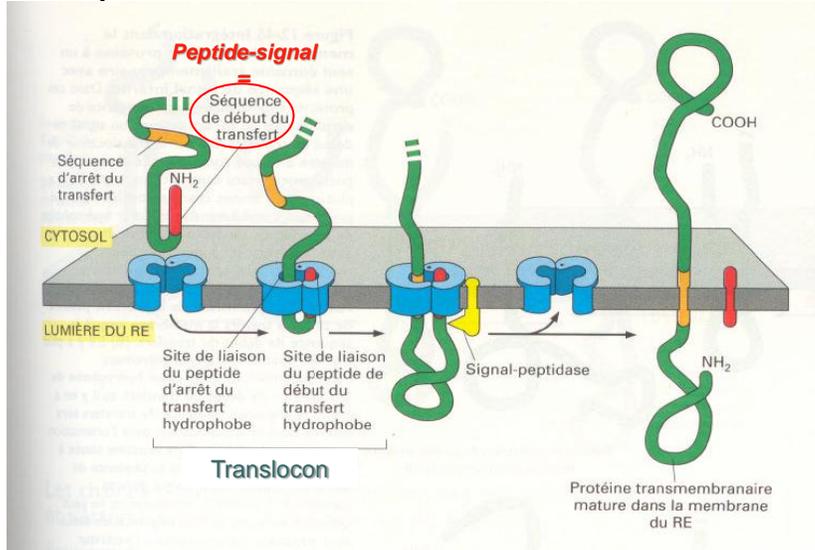
- 1 domaine transmembranaire & peptide-signal *clivé*
- 1 domaine transmembranaire & séquence signal *interne*
- **double** domaine transmembr. & séquence signal *interne*

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## Protéine à 1 seul domaine transmembranaire avec peptide-signal clivé

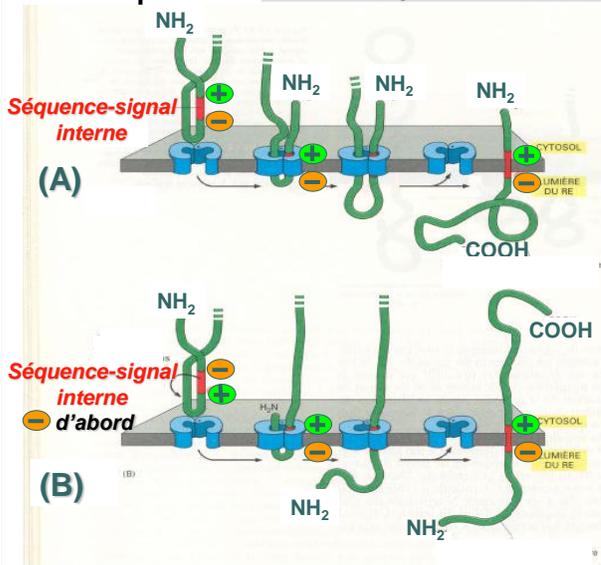


© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## Protéine à 1 seul domaine transmembranaire avec séquence de signal interne



L'orientation de la **séquence-signal interne**

(= *séquence de début du transfert*)

dépend de la distribution des AA chargés voisins

● → **face cytosolique**

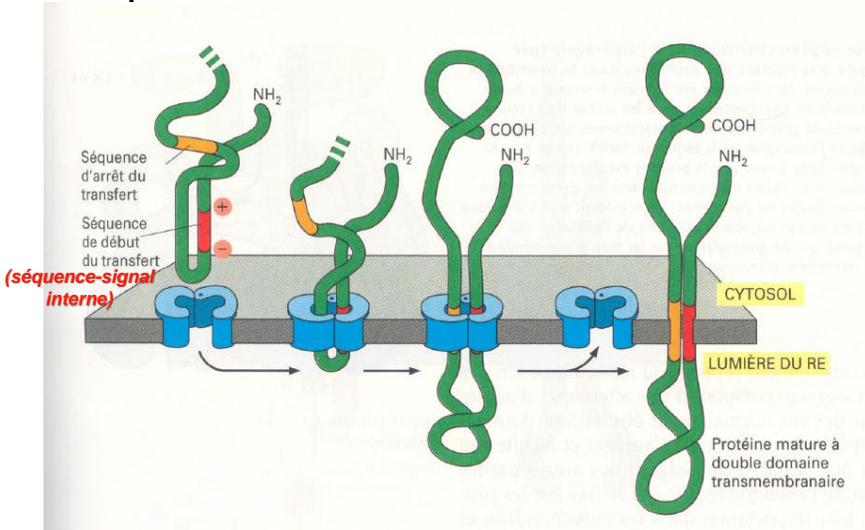
● → **face lumière RE**

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## Protéine à double domaine transmembranaire avec séquence de signal interne



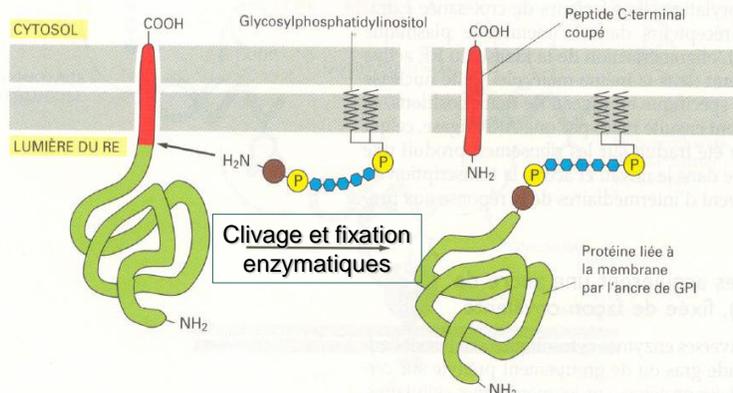
© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## Synthèse & translocation des protéines transmembranaires ancrées par un GPI

Fixation covalente d'une ancre GPI sur une protéine dans le RE



**GPI construit sur face cytosolique puis transloqué (*flip-flop*) dans REG**

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## 2. N- (& c-) glycosylation des protéines

### • **N-glycosylation:**

= **Liaison N-osidique** d'un précurseur oligosaccharidique sur l'asparagine [séq. consensus: **Asn-X-Ser/Thr**] de la protéine dans le RE

#### Mécanisme:

+ [UDP-GlcAc; GDP-Man; UDP-Glc]

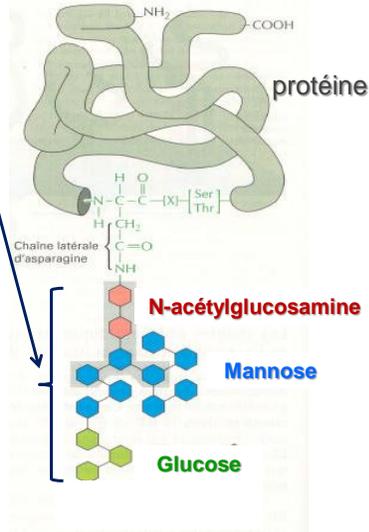
-**Face cytosolique** / memb. RE: fixation de **7 sucres** / **dolichol-P**

-**Flip-flop**

-**Lumière RE:**

fixation de **7 autres sucres** / **dolichol**

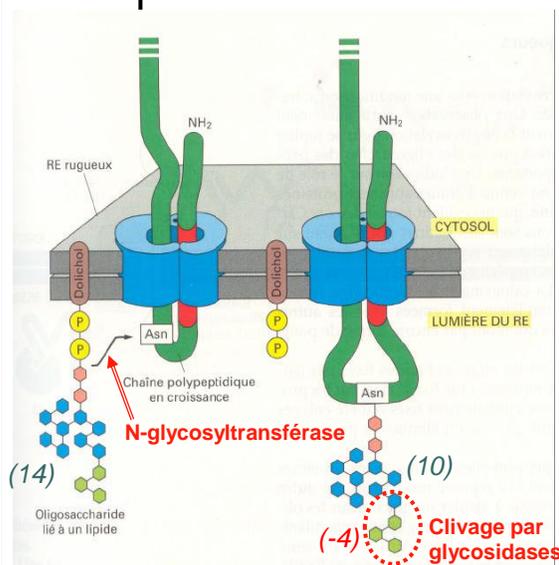
Total: **14 sucres** = précurseur



© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté -Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

### Mécanisme N-glycosylation (suite)



-**N-glycosyltransférase:**  
transfert du précurseur sur protéine (N/Asn)

-**Glycosidases:**  
réduction de 14 à 10 sucres (3 Glc & 1 Mn)

-Poursuite maturation dans Golgi

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté -Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## • C-glycosylation

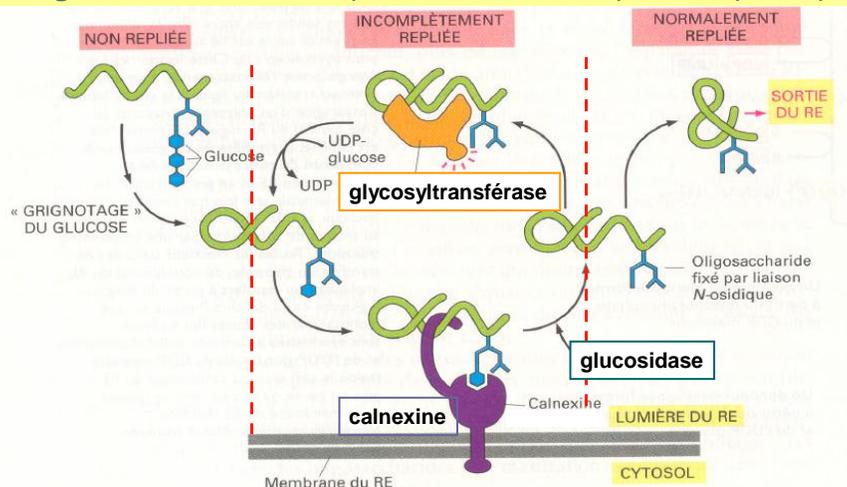
- Plus rare dans le RE
- Fixation de résidus **mannose** sur **dolichol**
- **Flip-flop**
- Transfert sur **C** du tryptophane n°1 de la séquence consensus [**Trp**-X-X-**Trp**]

### Nombreuses fonctions sont associées aux oligosaccharides constitutifs des glycoprotéines

- protéines plus résistantes aux protéases
- rôle dans les processus d'adhérence cellulaire
- participation au processus de transport (adressage)
- marqueurs de l'état de repliement protéique (*diapo suivante*)

## Rôle de la N-glycosylation dans le repliement des protéines du RE

### Oligosaccharides = marqueurs de l'état de repliement protéique



### 3. Conformation spatiale des protéines

= Acquisition de la conformation définitive des protéines

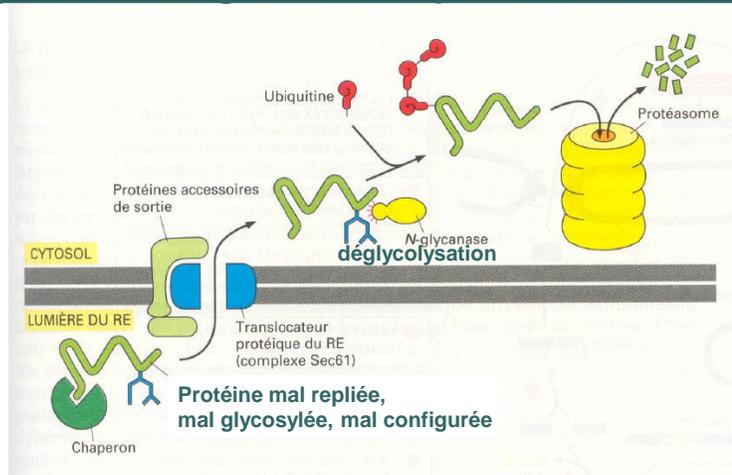
Plusieurs mécanismes nécessitant:

- ATP cytosolique / perméases spécifiques → RE
- $\text{Ca}^{++}$ .

1. Formation de **ponts disulfures** dans la lumière du RE contrôlés par la **PDI** (*Protein Disulfure Isomerase*)
2. Intervention de **molécules chaperonnes**:
  - du **RE** (ex: BiP, Calnexine, Hsp)
  - du **cytosol**: repliement des protéines transmembranaires au niveau de leur(s) domaine(s) cytosolique(s).

### 4. Contrôle qualité des protéines avant exportation

Exportation et dégradation des protéines du RE mal repliées





### 3. Fonctions spécialisées du RE

- **Détoxification par hydroxylation et solubilisation de molécules par le REL**

Ex: hépatocytes / nombreux médicaments (souvent liposolubles):  
hydroxylation par des **cytochromes P450** / memb. REL

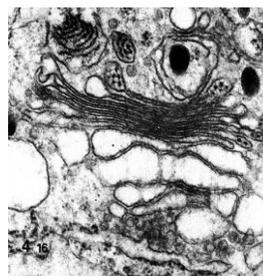
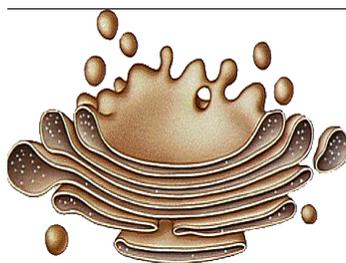
↳ molécules plus hydrophiles

↳ élimination +++ par translocation dans **REL**  
(flux membranaire vectoriel permanent puis exocytose)



### III. L'APPAREIL DE GOLGI

- Définition & caractéristiques morphologiques
- Fonctions de l'appareil de Golgi



# 1. Définition & caractéristiques morphologiques

Empilements de saccules aplatis ou **citernes** (4 ou 5)

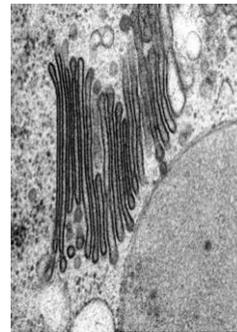
- délimités par une membrane d'enveloppe,
- provenant du RE (fusion vésicules de transition)

1 empilement = 1 **dictyosome**

**Appareil de Golgi**

=

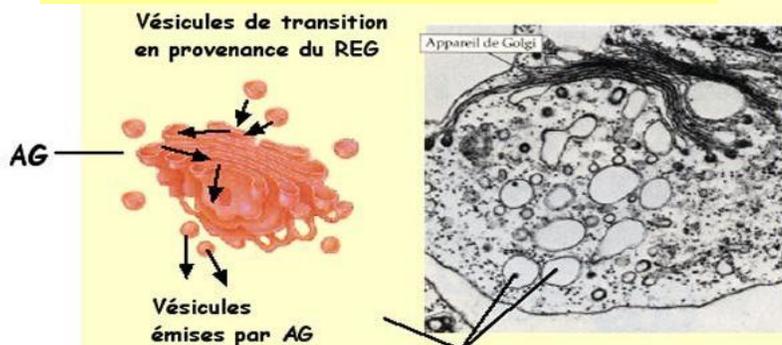
1 ou +rs dictyosomes



## Dictyosome entouré de vésicules

### Transport:

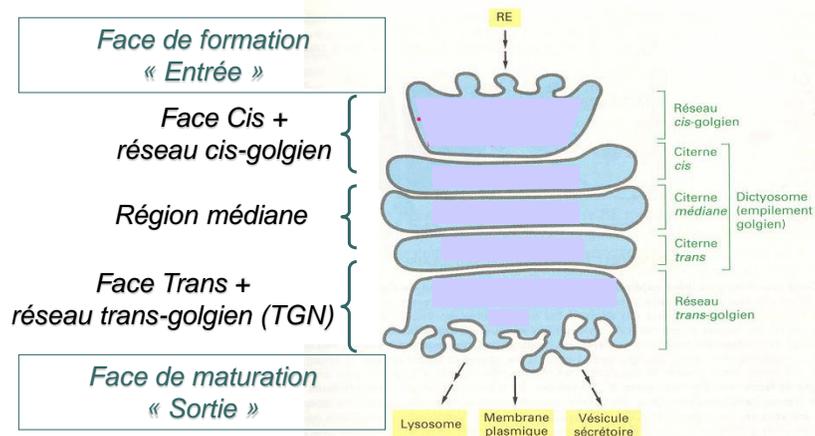
- RE → dictyosome
- entre saccules
- dictyosome → MP, lysosome, endosome



## Appareil de Golgi: localisation précise

- près du noyau
- entre RE et MP
- près du centrosome

+ **interactions** : cytosquelette, protéines...



© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## 2. Fonctions de l'appareil de Golgi

[ *Reçoit + Modifie + Exporte* ]

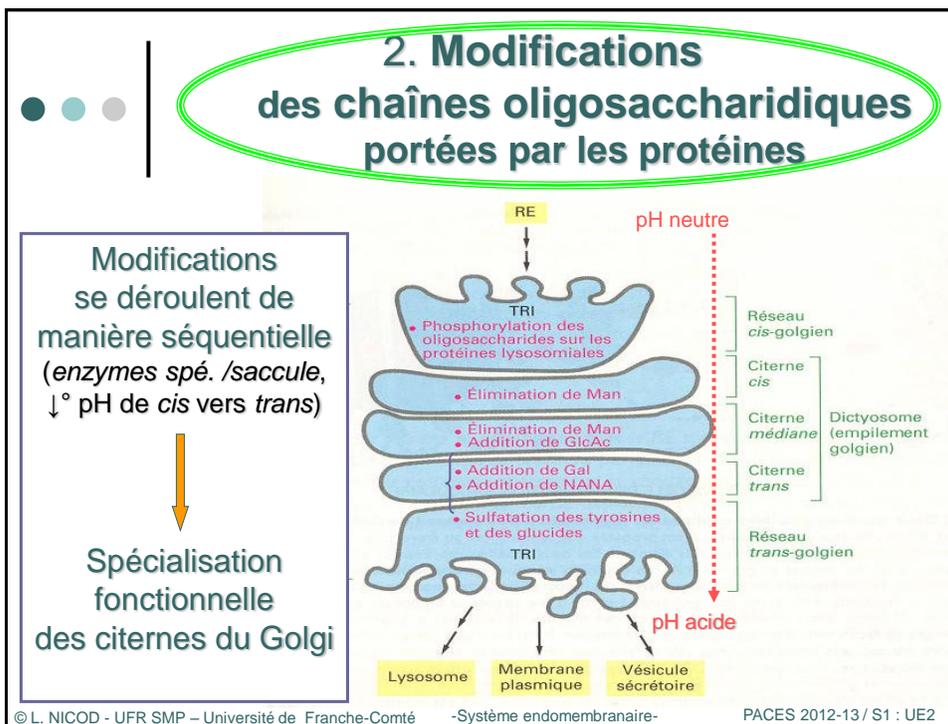
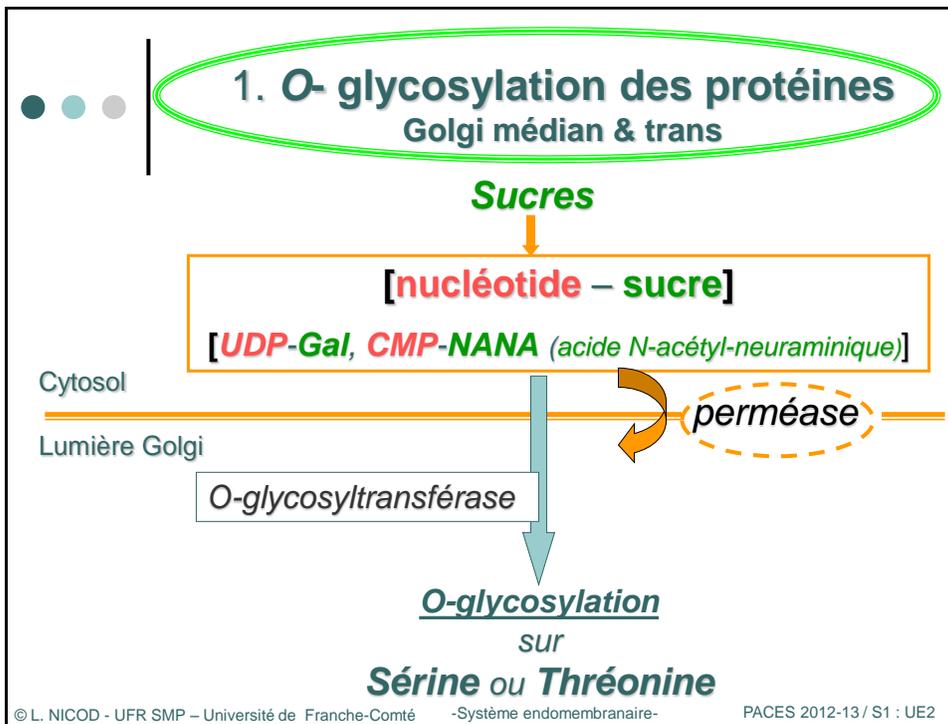
+ flux membranaire vectoriel permanent

1. **O-glycosylation des protéines**
2. **Modifications des chaînes oligosaccharidiques portées par les protéines**
3. **Site cellulaire de stockage des  $Ca^{++}$**
4. **Synthèse des sphingolipides sur feuillet luminal de la membrane d'enveloppe du Golgi cis & médian**
5. **Tri, adressage, exportation de molécules**

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

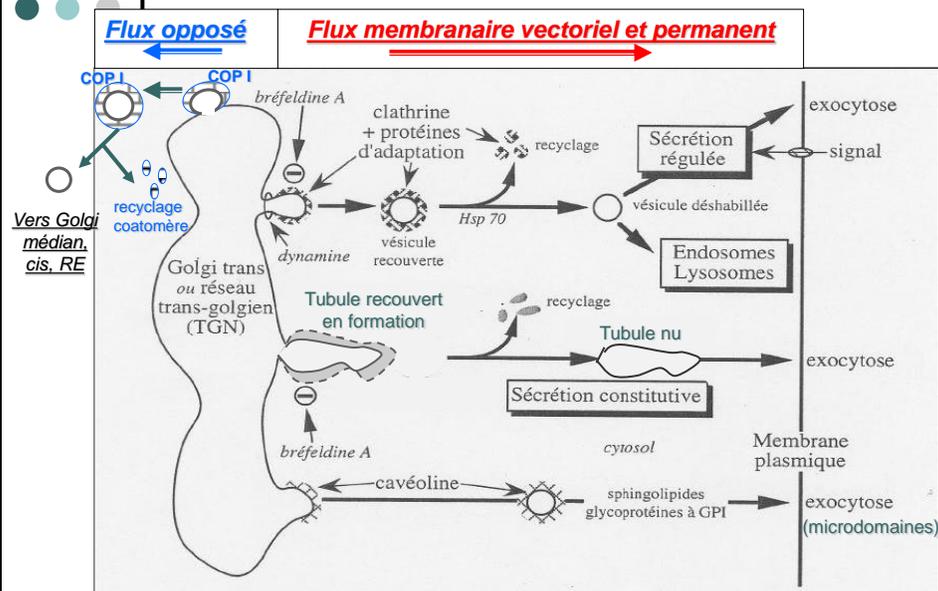


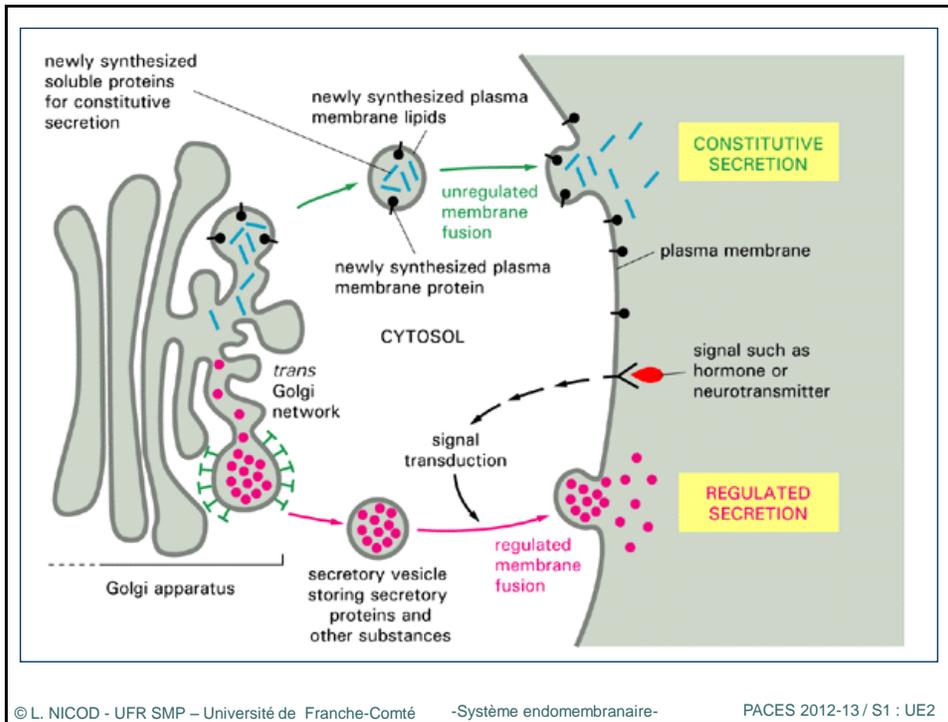
### 3. Tri, adressage & exportation de molécules

#### TGN: sortie et triage du golgi

- Flux membranaire vectoriel permanent exporte  
2 types **vésicules & tubules recouvert(e)s**:
  - **clathrine** : vésicules (+ prot d'adaptation) dirigées vers *endosomes, lysosomes, sécrétion régulée*
  - **cavéoline** : vésicules dirigées vers *MP* (microdomaines)
  - **tubules recouverts** (bourgeonnement + protéine) vers *MP* contient matériel de *sécrétion constitutive*
- Flux membranaire opposé au flux membranaire vectoriel permanent (*du TGN vers golgi médian puis RE*):
  - vésicules recouvertes de **coatomères COP I**

#### Vésicules recouvertes émanant du Golgi





## IV. LES ENDOSOMES

- Définition, caractéristiques morphologiques & fonctionnelles
- Rôles des endosomes

plasma membrane

membrane protein

exocytosis

endocytosis

endosome

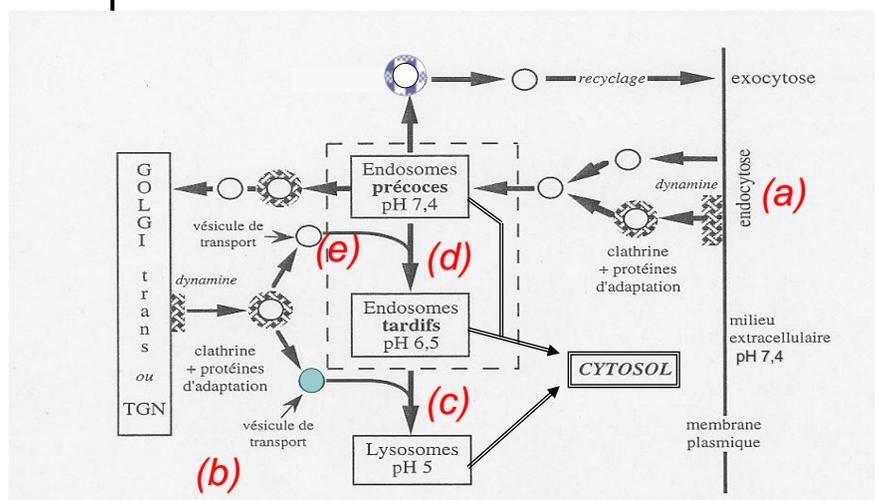
© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté -Système endomembranaire- PACES 2012-13 / S1 : UE2

# 1. Définition, caractéristiques morphologiques & fonctionnelles

## Compartment:

- (a) ← vésicules (vacuoles) d'endocytose (phagocytose) issues de la **membrane plasmique** → **nutrition de la cellule**
- (b) ← vésicules de transport (recouvertes de clathrine) issues du **Golgi trans** → **enzymes & H<sup>+</sup>-ATPase**
- (c) → matériel (soluble, membr.) vers les **lysosomes** → **fusion**
- (d) **pH variable**: endosomes précoces (7,4), tardifs (6,5)
- (e) **Hydrolases**: issues du Golgi (vés. recouvertes *clathrine*) → hydrolyse dans endosomes puis lysosomes

## Endosomes = interface / MP, Golgi trans, Lysosomes & Cytosol

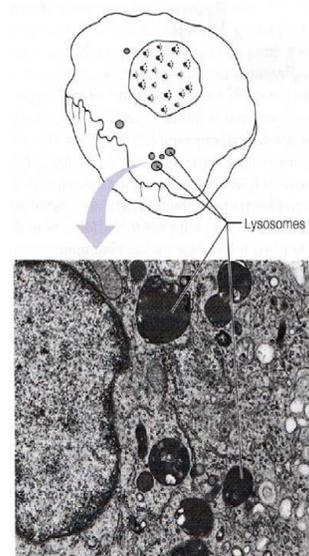
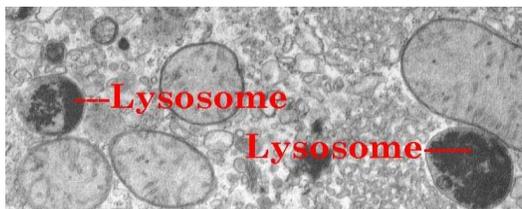


## 2. Rôles des endosomes

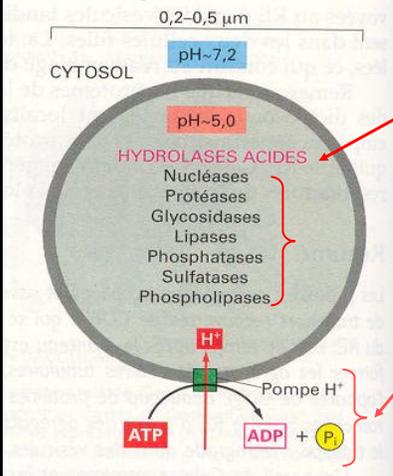
- Exportation de **protéines membranaires** (recyclage)
- Présentation de l'**antigène**
- Apport de matériel au **cytosol**  
(métabolites issus de l'hydrolyse)
- Échange de matériel avec **Golgi trans** ( $\leftrightarrow$ ):
  - Golgi vers endosomes: formation des lysosomes  
= [endosomes tardifs + vésicules de transport (*hydrolases*)]
  - Endosomes vers Golgi:  
(cf. § Lysosomes: *recyclage du récepteur Mn-6-Phte*)
- Apport de matériel endocyté aux **lysosomes**

## V. LES LYSOSOMES

1. Définition & composants caractéristiques
2. Les voies d'accès des matériaux à dégrader dans les lysosomes
3. Biogenèse & devenir
4. Fonctions



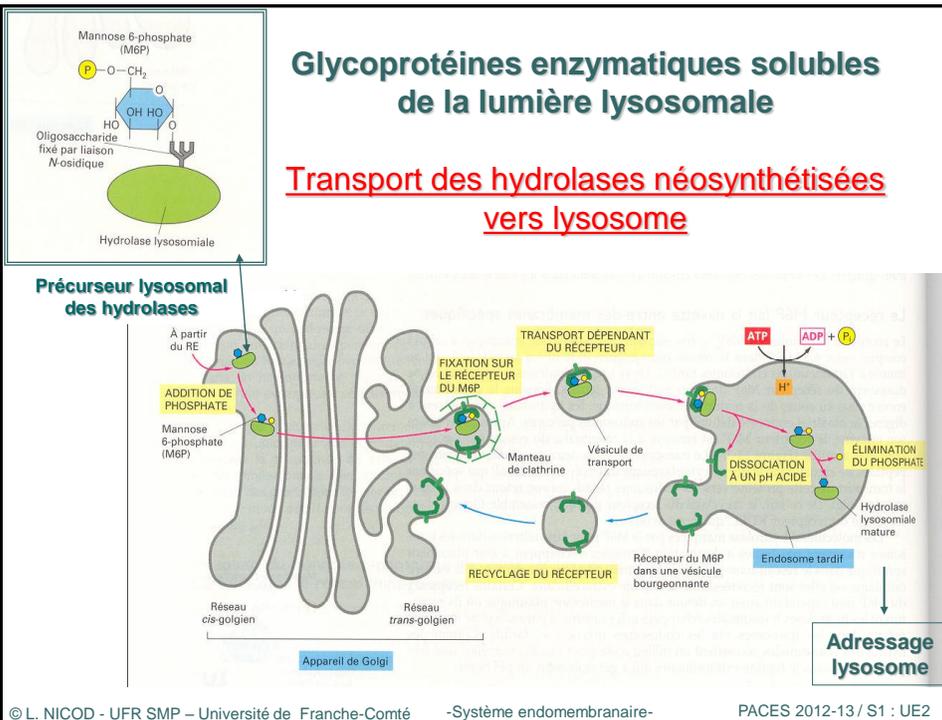
# 1. Définition & composants caractéristiques



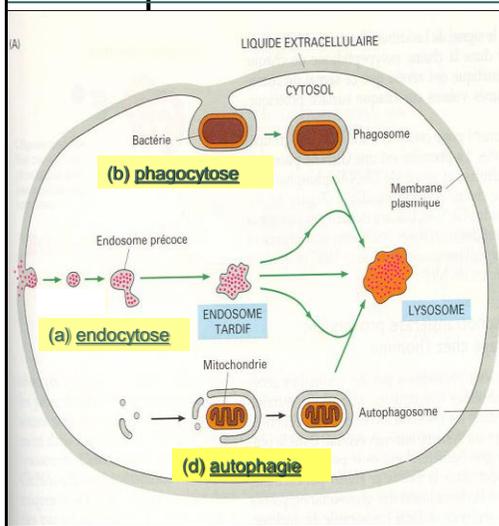
- o **Compartment** hétérogène riche en **hydrolases acides**
- o **Composants membranaires:**
  - GP non enzymatiques
  - GP enzymatiques (*phosphatase acide*)
  - H<sup>+</sup>-ATPase
  - Perméases
- o **Composants / lumière lysosome:**
  - GP enzymatiques solubles
  - + **mannose-6-phosphate**

## Glycoprotéines enzymatiques solubles de la lumière lysosomale

### Transport des hydrolases néosynthétisées vers lysosome



## 2. Voies d'accès des matériaux à dégrader dans le lysosome



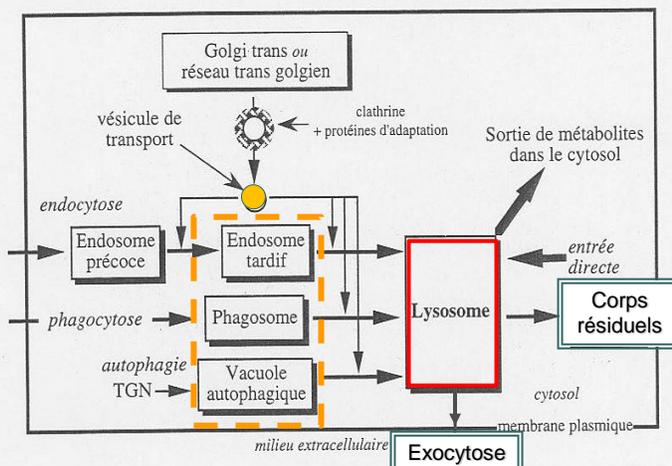
- a) Endocytose
- b) Phagocytose
- (c) **Entrée directe cytosol → lysosome**  
(via perméases)
- d) **Autophagie:**  
vacuole issue du TGN

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## 3. Biogenèse et devenir des lysosomes



**Lysosome = vésicule(s) de transport + endosome /phagosome**  
(enzymes lysosomales) (matériaux à dégrader)

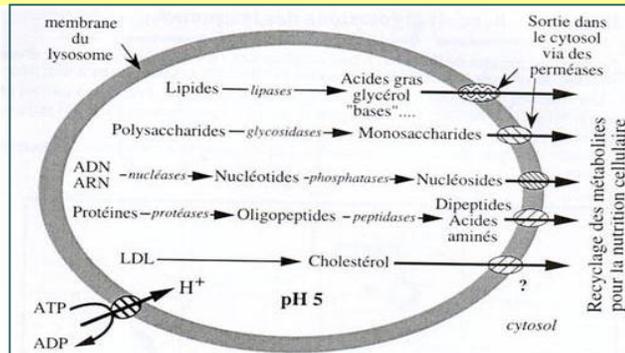
© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté

-Système endomembranaire-

PACES 2012-13 / S1 : UE2

## 4. Fonctions des lysosomes

- o Nutrition cellulaire
- o Renouvellement {
  - des molécules membranaires & cytosoliques
  - des organites cellulaires
- o Mécanismes de défense contre des agents pathogènes (ou leurs molécules constitutives)



## VI. LE TRANSPORT VESICULAIRE INTRACELLULAIRE

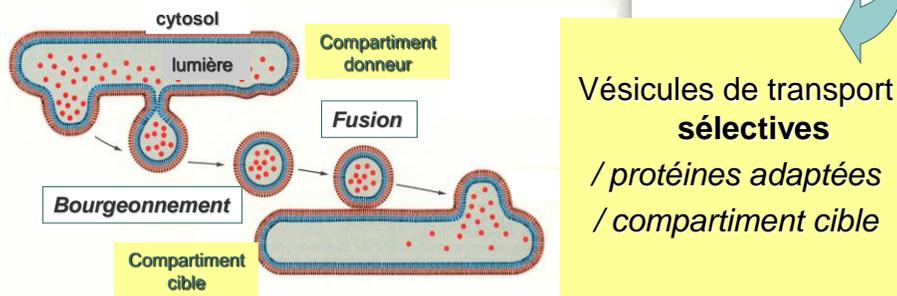
- o Sélectivité du transport
- o Les vésicules recouvertes
- o Les marqueurs de surface des vésicules & des membranes cibles
- o Les flux membranaires

## 1. Sélectivité du transport

• **Biosynthèse – sécrétion:** → **extérieur**  
(RE – AG – surface cellulaire / lysosomes)

• **Endocytose:** → **intérieur** (MP)

↔ flux membranaires équilibrés



## 2. Les vésicules recouvertes:

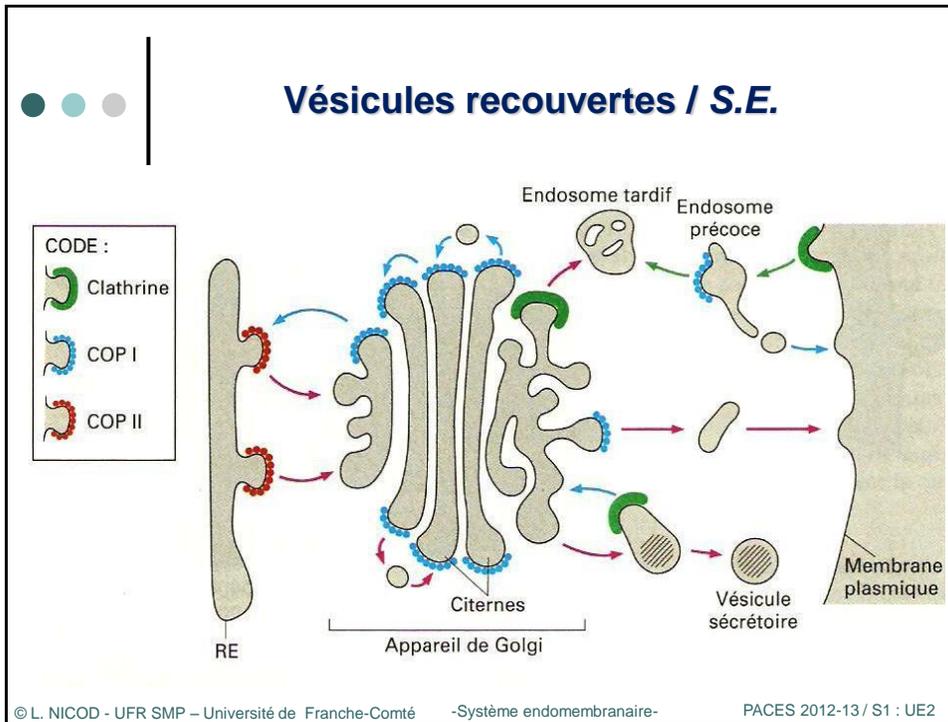
= intermédiaires de transport intracellulaire

Types de revêtement (manteau) / origine:

- **Clathrine:** du Golgi ou MP
- **COP type I:** du Golgi (& endosome précoce)
- **COP type II:** du RE

Sélectivité accrue par :

- *sous-unités protéiques* constituant le manteau
- *protéines d'adaptation* / clathrine
- GTPases de recrutement (protéines G monomériques)



### 3. Les marqueurs de surface des vésicules & des membranes cibles

- Marqueurs / surface des vésicules de transport *déshabillées*
- Récepteurs complémentaires / membranes cibles
- Contrôle: 2 classes de protéines:
  - **SNARE:**

transmembranaires	}	<b>complémentaires</b>
spécificité / <b>fusion</b>		
SNARE-v (vésicules)		
SNARE-t (target = cible)		
  - **Rab** = GTPases d'adressage (protéines G monomériques)  
régulation / **amarrage & attache**
- Mécanisme: [amarrage – attache – fusion]

© L. NICOD - UFR SMP – Université de Franche-Comté -Système endomembranaire- PACES 2012-13 / S1 : UE2

## 4. Les flux membranaires

### o Flux membranaire vectoriel et permanent:

RE → AG → MP / extérieur  
endosomes / lysosomes

→ construction et renouvellement du SE et MP  
exportation de molécules variées | constituants membr.  
| produits de sécrétion

### o Flux rétrograde: [AG → RE]:

ex1: retour de protéines solubles du RE: **BiP, PDI, ...**

ex2: passage (RE → cytosol) d'**agents pathogènes** endocytés

## CONCLUSION

### o Transport / SE :

- RE vers Golgi
- TGN vers Lysosomes

### o Transport à partir de la membrane plasmique:

- Endocytose

### o Transport du TGN vers extérieur de la cellule:

- Exocytose