**Introduction**

Les protéines sécrétoires solubles et membranaires synthétisées sur le RER subissent quatre modifications principales avant qu’elles n`atteignent leur destination finale :

1. **l’addition des glucides (glycosylation) dans le RE et le Golgi** : après la synthèse initiale d’une protéine dans le RE, la chaine oligosaccharidique est modifiée dans le RE et fréquemment aussi dans le Golgi

2. **la formation des ponts disulfure dans le RE :** se déroule exclusivement dans le RER.

3. **le repliement correct des chaines polypeptidiques dans le RE :** les protéines ne peuvent être transportées du RER dans le cplx de Golgi et finalement à la surface cellulaire ou à toute autre destination finale qu’après leur repliement correct et leur assemblage. Les protéines soit non repliées, soit repliées ou assemblées incorrectement ou partiellement sont retenues dans le RER.

4. **des clivages protéolytiques spécifiques dans le RE, le Golgi et les vésicules sécrétoires** : comme discuté précédemment, la séquence signal N- terminale est clivée des protéines sécrétoires et des protéines membranaires de type 1. Certaines protéines subissent aussi d`autre clivages protéolytiques spécifiques dans le cplx de Golgi ou dans les vésicules sécrétoires en formation.

**La glycosylation des protéines**

Un ou plusieurs chaines saccharidique sont ajoutées à la grande majorité des protéines qui sont synthétisées sur le RER, en fait, la glycosylation est la principale modification chimique de la plupart de ces protéines.

**La N- glycosylation des protéines dans le RER :**

-la biosynthèse de tous les oligosaccharides liés à N commence dans le RER avec l`addition d`un précurseur oligosaccharidique préformé contenant 14 résidus (fig.16.16). Sa structure est la même dans les plantes, les animaux et les eucaryotes unicellulaires.

-ce précurseur est lié par un résidu **pyrophosphoryl** an **dolichol** un lipide polyisoprénoïde à longue chaine enfoncé dans la membrane du RE et servant de porteur à l’oligosaccharide. Le dolichol pyrophosphoryle oligosaccharide se forme sur la membrane du RE par une série cplx de réactions catalysées par des enzymes attachées aux faces cytosoliques ou liminales de la membrane du RER. (fig.16.17).

-le précurseur entier de 14 résidus est transféré du porteur dolichol à un résidu asparagine d’un polypeptide naissant lorsqu`il émerge dans la lumière du RE.

- seule les résidus asparagine dès les séquences tri-peptidiques **Asr-X-Ser et Asr-X-Thr** (ou X est tout acide animé sauf une proline) sont des substrats pour l’*oligosaccharyl- transférase*, l`enzyme qui catalyse cette réaction.

- dès que le précurseur entier a été greffé sur un polypeptide naissant, trois enzymes différentes enlèvent tous les résidus glucose et un résidu mannose particulier.

- les trois résidus glucose, qui sont les dernier résidus ajoutés au dolichol durant la synthèse de précurseur, pourrait servir de signal annonçant que l’oligosaccharide complet est prêt à être transféré sur une protéine.

**Les différentes fonctions de la chaine latérale oligosaccharidique :**

1. Faciliter le repliement correct des protéines dans le RE.

(Cette fonction a été démontrée par les effets d`1 antibiotique (la tumicamycine) qui bloque la première étape de la formation de précurseur des oligosaccharides liés à N et porté par le dolichol.

Exemple : en présence de la tunicamycine, le polypeptide de l’hémagglutinine (HAo) est synthétisé mais il ne peut se replier correctement, il reste alors déplie dans le RE.

2. Stabiliser de nombreuses glycoprotéines sécrétées.

Exemple : la fibronectine glycosylée, un composant normal de la matrice extracellulaire, est dégradée beaucoup + lentement par les protéases tissulaires que la fibronectine non-glycolysée.

3. les oligosaccharides sur certaine glycoprotéine de surface cellulaire jouent un rôle dans l`adhérence cellulaire.

4. d`autre glycoprotéine de la surface cellulaire possèdent des chaines latérales oligsaccharidiques qui peuvent induire une réponse immunitaire.

Exemple : les Ag des groupes sanguines ABO, qui sont des olig saccharides liés à O attachés à des glycoprotéines et glycolipide à la surface des globules rouges.

**La formation des ponts disulfure (-S-S) :**

-Les ponts disulfure (-s-s) sont des liaisons cavalantes se forment par liaison oxydative des groupes sulfhydryles (-SH) dits aussi groupes thiols, de deux résidus cystéines présentes dans la même chaine polypeptidique ou deux différentes.

-Dans les cellules eucaryotes, des ponts disulfures ne se forment que dans la lumière du RER.

-Seules les protéines sécrétoires et les domaines exoplasmiques des protéines membranaire contiennent des ponts disulfures.

-La formation de ponts disulfure dépend de la protéine *disulfure isomérase (PDI*), présente dans toutes les cellules escargots.

- La fig. 16.20 décrit la formation des ponts disulfure dans la lumière du RE.

- le pont disulfure dans le site actif de PDI peut être facilement transféré à une protéine par deux réactions successives de transfert *thiol – disulfure*. La PDI réduite générée dans cette réaction revient à la forme oxydée par l`action d`1 protéine liée à la membrane du RE : **Ero1**

- pour que la structure et la fonction des protéines qui contiennent plus d’1 pont disulfure soient normales, l`appariement correct des résidus cystéine est essentiel.

-Dans les cellules le réarrangement des ponts disulfures est accéléré par le PDI.

**NB :** L’enzyme membranaire, *la flippase* fait basculer le complexe dolichol-oligosaccharide au cours de formation (autre réf).

* Les mannoses sont fixés en présence de mannosyl-transférase.
* Les glucoses sont fixes en présence de glugosyl transférase.

**Le repliement (folding) et l`assemblage des protéines multimériques:**

**Les protéines chaperons :**

Pour devenir des protéines nature C.T.D fonctionnelle, les chaines polypeptidiques natives (structure primaire) doivent adopter leurs structures supérieures (secondaire, tertiaire ou quaternaire dans le cas des protéines oligomériques). La structure secondaire en hélice α et feuillets β s’organisent spontanément dès l`émergence de la chaine polypeptidique hors de ribosome. La structure tertiaire, repliement dans l’espace de ces hélices et feuillets, s’organise spontanément, soit le plus souvent à l’aide de protéines particulières : **les protéines chaperons.**

-Chez les eucaryotes, dites : **protéines de choc thermique** ou **HSP** *(heat shock protéine)* car elles ont été primitivement isolées dans des cellules auxquelles on avait fait subir un choc thermique. Elles sont largement répondue tant chez les procaryotes que chez les eucaryotes.

-Tous les compartiments cellulaires possèdent leurs chaperons spécifiques nécessaires au repliement des protéines. Les chaperons ont une activité ATPase et consomment de l`ATP.

**Chaperons de classe I (Hsp 70):**

* EX : les Dnaj et Dnak chez E. Coli.
* La Bip
* Se liant à chaine polypeptide naissante aux régions riches en résidus hydrophobes et prévenant des repliements incorrects et des interactions indésirables avec d`autre chaine, donc, elles contribuent à la formation de la structure tertiaire correcte de la protéine.
* Ce sont des *holdases* car elle ‘’tiennent’’ la protéine pendant qu’elle se replie correctement.

**Chaperons de classe II (Hsp 60) : (Chaperonines)**

Exemple : cplx: GroES-GroEL chez E. Coli et le cplx TRic chez les eucaryotes.

* directement facilitent le repliement correct des protéines.
* ce sont des *foldases* car elle ‘’replient’’ elles – mêmes la protéine.

Donc les chaperons moléculaires :

* Aident le repliement correct des protéines durant l`élongation.
* Evitent l`agrégation des protéines ou des interactions indésirables dans la lumière du RE.
* Stabilisent les protéines non repliées ou repliées partiellement par prévenir ces protéine d`être dégrader.
* Facilitent l`adressage des protéines endommagées vers la dégradation si elles sont irréparables.

Dans le RE on trouve comme des protéines chaperons :

**1. Le chaperon Bip :** (binding immunoglobuline protéine) :

* Entraine la translocation post-traductionnelle de certaine protéine sécrétoire chez la levure.
* Dans le RER des eucaryotes, le chaperon Bip se lie aussi de manière transitoire aux chaines naissantes quand elles entrent dans le RE durant la traduction Co-traductionnelle. Il évite le repliement anormal des segments d’une chaine naissante et la formation des agrégats.
* elle favorise ainsi le repliement du polypeptide entier ou une conformation correcte.

**2. La protéine disulfure isomérase (PDI) :**

Elle contribue aussi au replient des protéines, qui est stabilisée par des ponts disulfure dans de nombreuses protéine.

**3. Les lectines (protéines liant les glucides) homologues : la calnexine et la calréticuline :**

Ces deux lectines se lient sélectivement à certaine oligosaccharides liés à N sur les chaines naissantes. Cette liaison prévient l`agrégation des sagement adjacents d’une protéine au cours de sans entrée dans le RE. Ainsi, ces deux lectines comme ‘’Bip’’ contribuent à prévenir le repliement protéine nature et incorrect des segments d’une protéine qui vient d’une protéine qui vient d`être produite.

**4. Les peptidyl-prolyl isomérase :**

Elles sont ont des catalyseurs importants du repliement protéique dans la lumière du RE.