

Chap. 3. Relation structure-fonction de la cellule

f- Le système lysosomal : structure et fonction

Le **lysosome** joue un rôle clé dans le recyclage des autres organites et des protéines cellulaires à vie longue, avec sa machinerie protéolytique, est essentiel au maintien de l'homéostasie cellulaire.

Ce sont des vésicules digestives limitées par une membrane, ils font partie du système de membrane internes provenant de l'appareil de Golgi.

Le lysosome assure la dégradation et le recyclage de composants intra- ou extracellulaires :

- ❖ dégradation de molécules exogènes (hormones, facteurs de croissance, lipoprotéines, virus, bactéries, etc.) ➡ **endocytose / phagocytose.**
- ❖ dégradation de molécules endogènes (fragments de membranes, mitochondries, grains de sécrétion) ➡ **autophagie.**

Ils renferment essentiellement de 50 à 60 **hydrolases** (phosphatases, glycosidases, lipases, nucléases, sulfatases et protéases) actives à pH acide (5,2 à 5,5).

Après dégradation, les métabolites élémentaires (issus des molécules) sortent dans le cytosol via des perméases. Ils vont être réutilisés par le métabolisme cellulaire (recyclage).

Les lysosomes vont donc permettre :

- La nutrition cellulaire
- Le renouvellement cellulaire
- La défense cellulaire

a) La membrane lysosomale

Les protéines, quant à elles, sont pour la plupart des glycoprotéines fortement **glycosylées qui la protègent des hydrolases.**

Les glycoprotéines enzymatiques **membranaires** caractérisent les lysosomes. Parmi elles on compte :

- **Des pompes à protons** (ATP dépendante) responsables du pH acide (entre 4,5 et 5,5) des lysosomes.
- **Des protéines LAMP** (pour « Lysosomes associated membrane protein ») présentent sous deux isoformes (LAMP-1 et LAMP-2) au niveau des lysosomes matures, mais absentes des lysosomes primaires.

➤ Des **phosphatases** acides, uniquement présentent au niveau des lysosomes primaires.

b) Les hydrolases

Les hydrolases fonctionnent à pH acide (proche de 5) et catalysent l'hydrolyse de toutes les molécules que peut contenir la cellule (protéines, acides nucléiques, glucides et lipides).

Chaque type d'hydrolases est spécialisé dans l'hydrolyse d'une classe de molécules. Ainsi :

- les ribonucléases lysent les ARN,
- les désoxyribonucléases lysent les ADN,
- les protéases lysent les protéines,
- les polysaccharidases lysent les sucres
- les lipases lysent les lipides.
- Les phosphatases

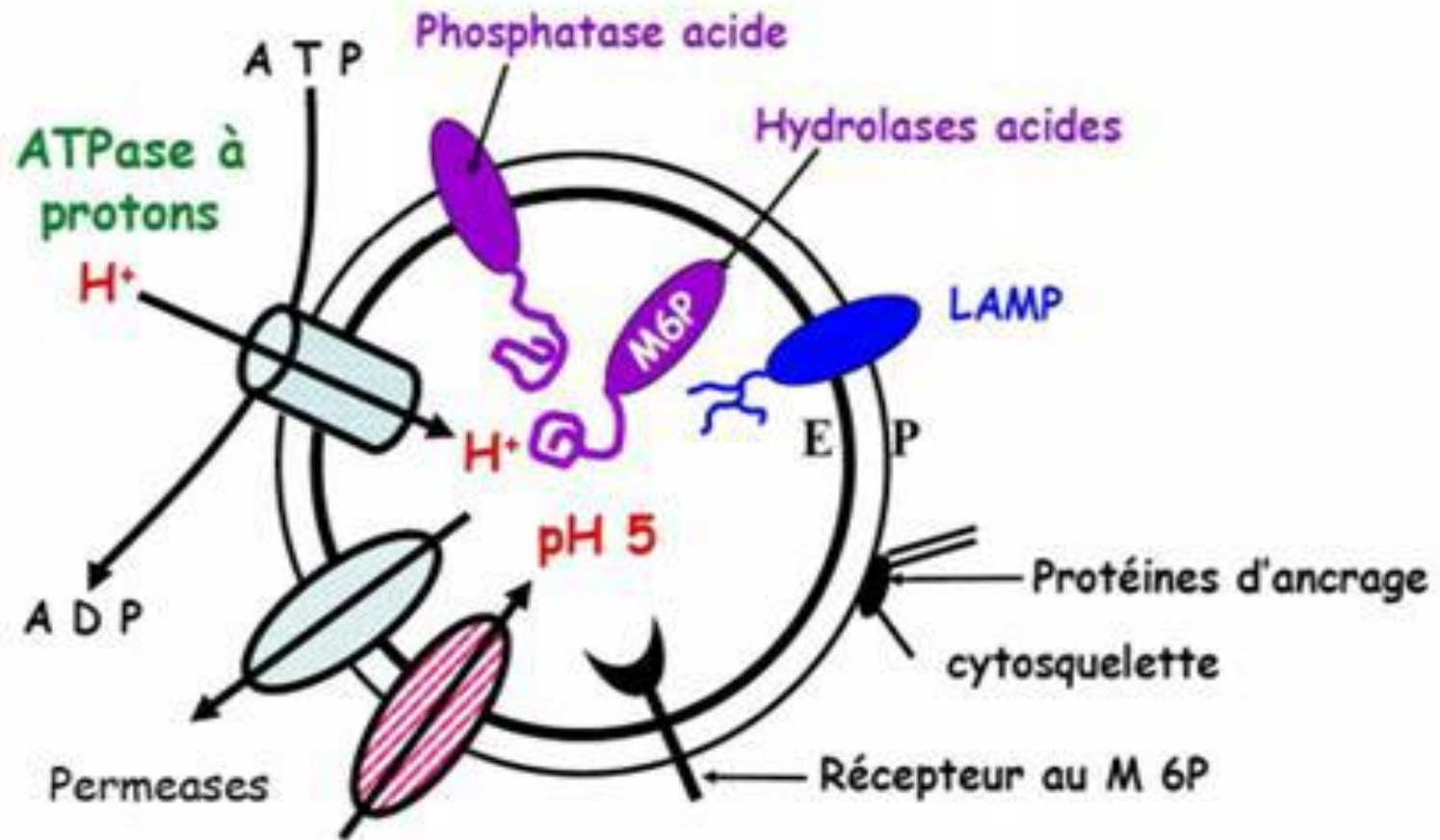


Fig. 1 Structure du lysosome.

2. Formation des lysosomes

On distingue deux voies dans la formation des lysosomes :

🕒 La voie endosomale

Elle correspond à la fusion du lysosome primaire, provenant du réseau trans golgien, avec un **endosome tardif**, permettant la formation de l'endolysosome qui formera le lysosome.

🕒 La voie lysosomale

Elle correspond à la fusion du lysosome primaire avec un lysosome déjà existant.

3- Fonction des lysosomes

3-1 la voie permettant l'adressage des enzymes (hydrolases) au lysosome :

🕒 *La voie du Mannose-6-Phosphate (M6P) :*

Le schéma (Fig. 2) montre le chemin suivi par une enzyme lysosomique. Les hydrolases acides sont acheminées au lysosome grâce à leur résidu mannosyl-6-phosphate (M6P), reconnu par le récepteur de mannosyl-6-phosphate siégeant dans le réseau du **trans-Golgi RTG (Fig2)**. Les enzymes solubles qui utilisent cette voie sont synthétisées dans le **réticulum endoplasmique (RE)**.

• **Étape 1**

Les hydrolases sont transportées à travers l'appareil de Golgi où elles subissent toute une série de modifications post traductionnelles, conduisant à l'acquisition d'un **marqueur mannose- 6-phosphate (M6P)**. Les résidus mannose de l'enzyme lysosomique sont donc phosphorylés dans les citernes du Golgi.

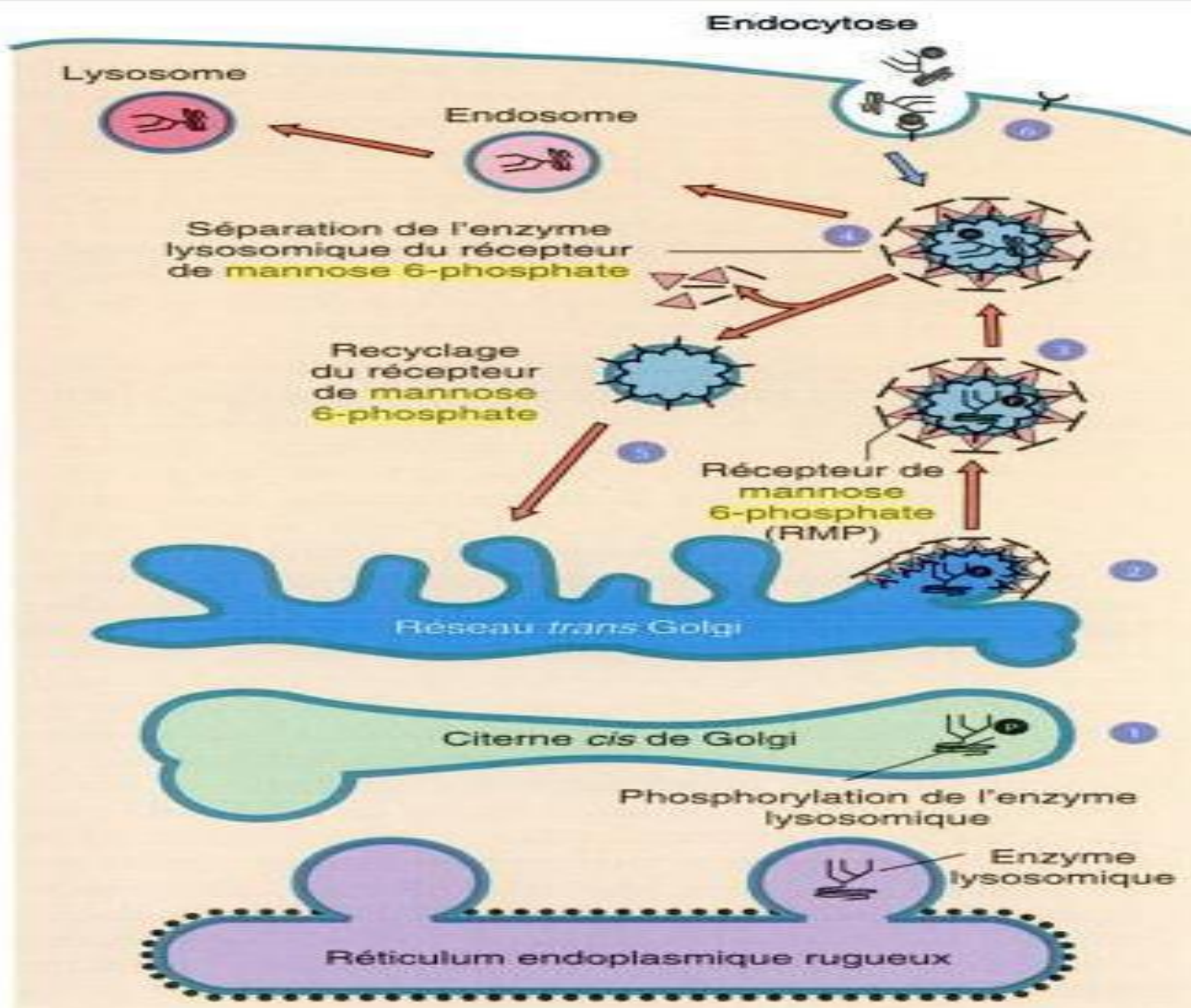


Fig.2 Schéma montrant le chemin suivi par une enzyme lysosomique.

• Étape 2

Ce marqueur va permettre leur liaison aux récepteurs reconnaissant le M6P concentrés dans des régions du trans-Golgi qui vont bourgeonner pour donner une vésicule de transport tapissée de clathrine dans le RTG (lysosome primaire).

• Étape 3

On pense que les récepteurs de mannose 6 phosphate ont un double rôle : ils interagissent spécifiquement avec les enzymes lysosomiques du côté de la vésicule orienté vers la lumière et avec les adaptines sur la face cytoplasmique de la vésicule.

• Étape 4

Les hydrolases acides sont dissociées de leurs récepteurs (recyclés vers le trans-Golgi) avant la formation des lysosomes. Elles sont aussi partiellement adressées à la membrane plasmique.

• Étape 5

Le recyclage des récepteurs de mannose 6 phosphate qui retournent au complexe de Golgi.

•Étape 6

Les récepteurs de mannose 6 phosphate se trouvent aussi dans la membrane plasmique, où ils peuvent capturer les enzymes lysosomiques qui sont secrétées dans l'espace extracellulaire et renvoyer les enzymes par un chemin qui les dirige vers un lysosome.

Cette vésicule (lysosome primaire) va ensuite fusionner avec un **endosome tardif pour donner un endolysosome.**

3-2 Entrée des molécules à dégrader dans le lysosome (les différents types de digestions)

Pour faire pénétrer les composés à dégrader dans la lumière lysosomiale, deux voies sont possibles **hétérophagiques** et **autophagiques**.

a) L'hétérophagie

L'hétérophagie correspond à la digestion de substances exogènes qui rentrent dans la cellule soit par **endocytose** soit par **phagocytose**.

✓ **Les vésicules d'endocytose** fusionnent avec les endosomes qui eux-mêmes fusionnent avec les lysosomes primaires pour former les lysosomes matures.

✓ **Dans la phagocytose**, des cellules spécialisées, par exemple les macrophages, engloutissent et détruisent de grosses particules, sont engloutis par des vacuoles de phagocytose (**phagosomes**), qui fusionnent ensuite avec un lysosome, qui digèrera leur contenu.

b) L'autophagie

L'autophagosome est une expansion du réseau trans-golgien qui entoure le matériel à digérer. Il fusionne ensuite avec des lysosomes, formant des **autophagolysosome**. L'autophagie joue un grand rôle dans le renouvellement des composants cellulaires

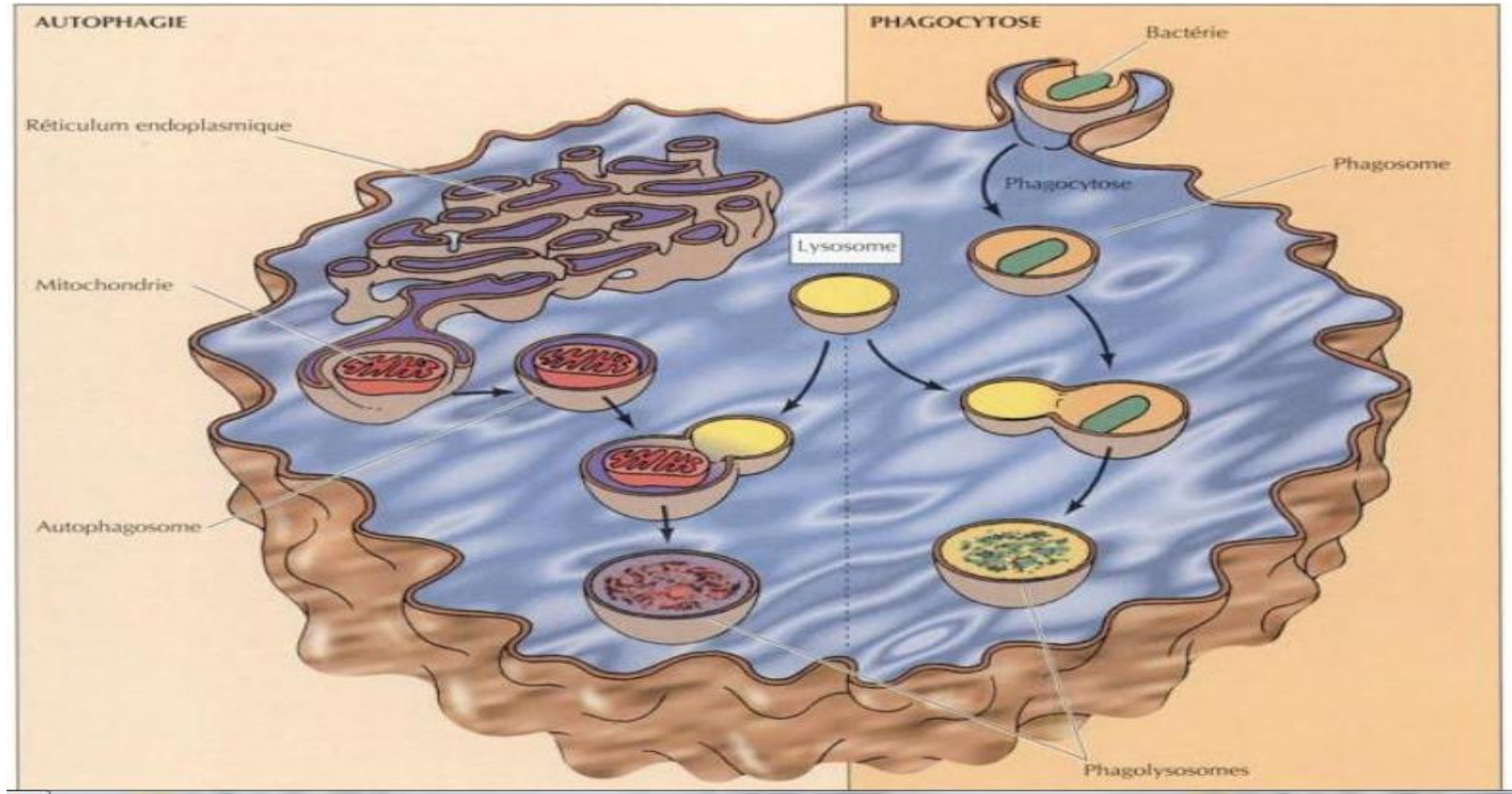


Fig. 3 Voies de destruction

Chap. 3. Relation structure-fonction de la cellule

g. Le noyau et échanges avec le cytosquelette

1- Le noyau

Le noyau est le dépositaire de l'information génétique qui dirige la synthèse de presque toutes les protéines des cellules eucaryotes.

Le noyau possède deux types de structures (Fig. 1) :

- ✓ **Le nucléole**, (siège de la biosynthèse des ribosomes) des colorants permettent de mettre en évidence dans de nombreux noyaux une zone particulière, appelée nucléole, siège de synthèse intense d'ARN ribosomique.
- ✓ **la chromatine**, qui contient la majorité du patrimoine génétique sous forme d'ADN lié à des protéines : euchromatine relâchée active permettant la réplication et la transcription de l'ADN en ARN, et hétérochromatine condensée inactive.

1.1 Composition chimique

▪ Enveloppe Nucléaire

Le noyau est délimité par deux membranes, constituées chacune d'une double couche de phospholipides contenant des protéines membranaires, l'ensemble constituant l'enveloppe nucléaire.

▪ Nucléoplasme

Composition analogue au hyaloplasme (hydrogel = phase liquide avec protéines solubles et sels minéraux). En plus il y a les nucléotides dissouts. On observe également une quantité non négligeable de Mg^{2+} et Ca^{2+} (essentiel à la stabilité de l'ADN).

1.2 L'Enveloppe Nucléaire

La face interne est structurée par une protéine du cytosquelette qui est la « **Lamina** ». La lame nucléaire se présente comme un réseau dense de fibres faites de filaments intermédiaires.

La membrane externe de l'enveloppe nucléaire est en continuité avec le système de membranes internes du cytoplasme « réticulum endoplasmique ». Ces deux membranes sont en continuité au niveau des pores.

● *Pore Nucléaire*

Les pores permettent aux petites molécules de circuler librement, par diffusion, entre le nucléoplasme et le cytoplasme.

le passage des protéines et des complexes ARN-protéines est par contre contrôlé.

Ce passage est principalement réservé à deux sortes de molécules :

1) des protéines qui entrent dans le noyau pour y être incorporées dans ses structures ou pour y catalyser certaines activités ; et

2) de l'ARN et des complexes protéines-ARN formés dans le noyau et exportés vers le cytoplasme.

Les échanges entre noyau et cytoplasme:

Il s'agit d'échanges bidirectionnels grâce aux pores nucléaires.

➤ **Cytoplasme ➡ Noyau :**

Les facteurs de transcription, les protéines structurales (ex : les lamines, les histones) sont importées.

➤ **Noyau ➡ Cytoplasme :**

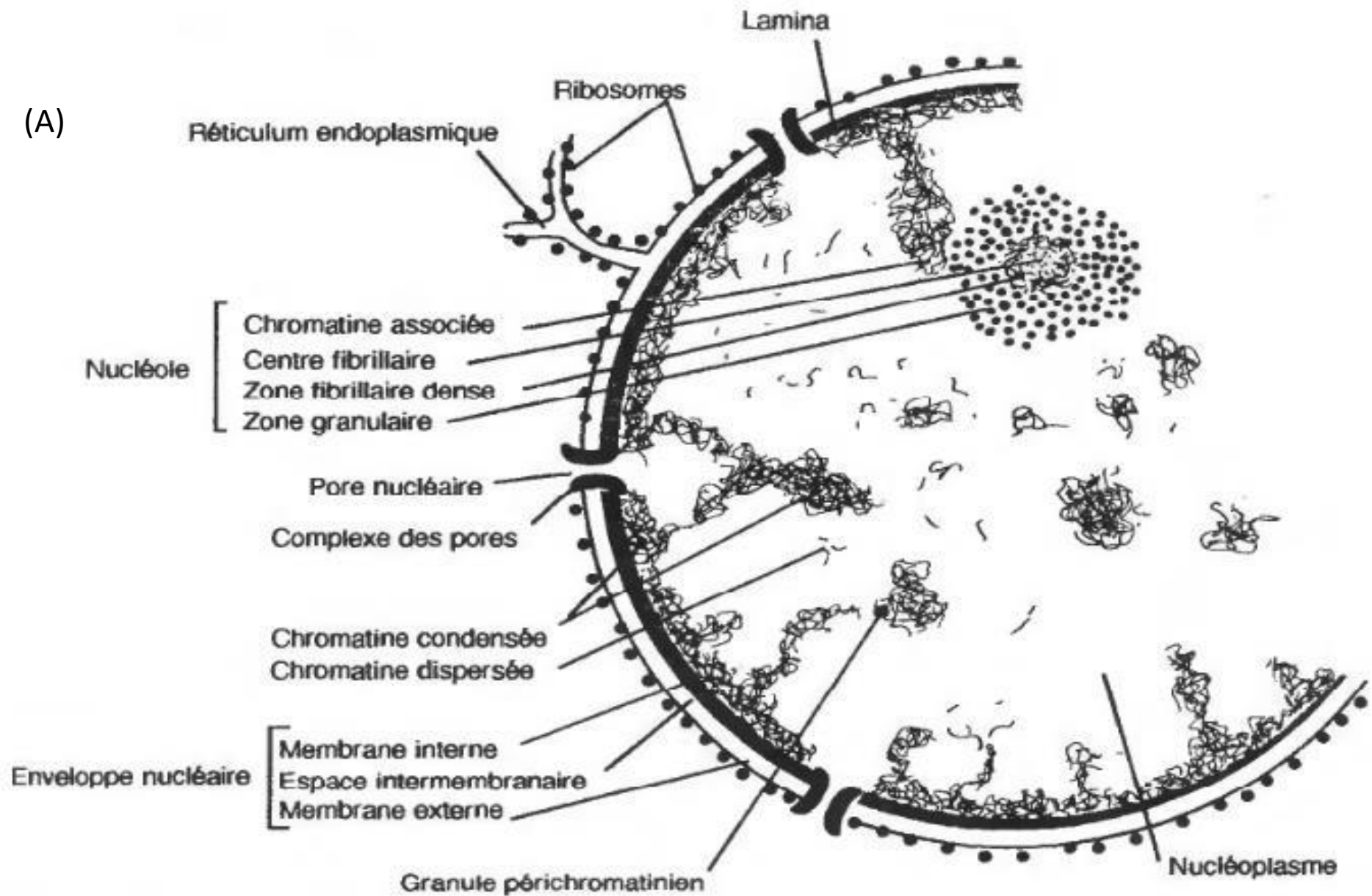
Les différents ARN sont exportés (ARNm, ARNt, ARNr).

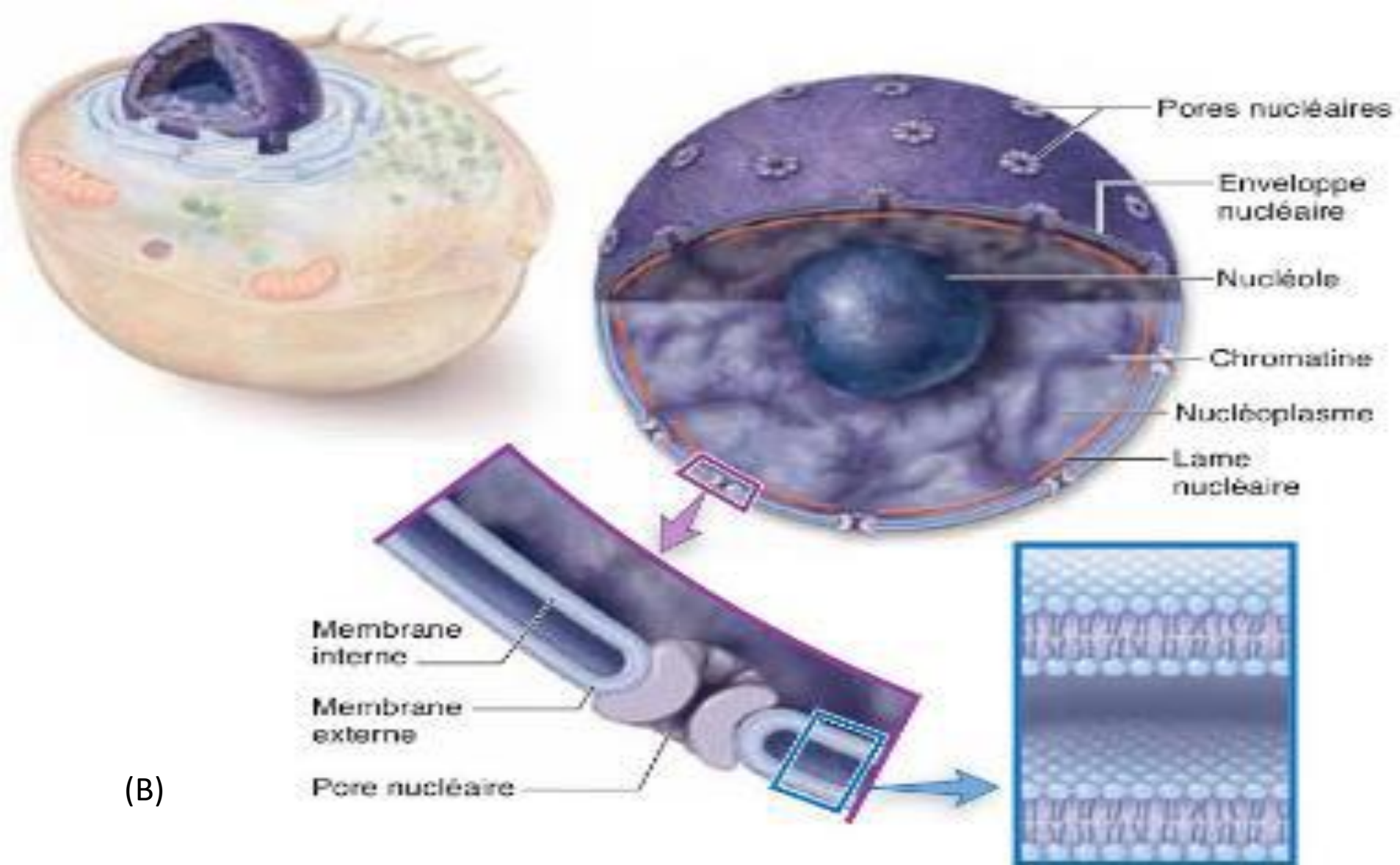
🌸 *Lamina :*

Est un réseau fibrillaire généralement très mince, joue un rôle structural important dans la détermination de la forme et le maintien de la cohésion nucléaire; elle est également impliquée dans la déconstruction et la reconstruction de l'enveloppe nucléaire qui accompagne la division cellulaire.

La lamina est constituée par l'association de 3 lamines: A, B, C. Appartiennent au cytosquelette, à la classe des filaments intermédiaires

(A)





(B)

Fig. 1. Représentation schématique du noyau d'une cellule eucaryote (A) et représentation tridimensionnelle (B).

2- *Le cytosquelette*

Le cytosquelette est un réseau complexe de filaments protéiques s'étendant dans l'ensemble du cytoplasme et responsable de fonctions diverses.

- Il relie physiquement et biochimiquement la cellule à son environnement.
- joue un rôle essentiel dans tous les mouvements cellulaires et en particulier lors de la division cellulaire, pendant laquelle il mobilise et transporte les chromosomes.

Il est constitué de 3 types de filaments auxquels on attribue des fonctions distinctes :

- ✓ **Les filaments intermédiaires** procurent la force mécanique ;
- ✓ **les microtubules** localisent les organelles et sont responsables du transport intracellulaire ;
- ✓ **les microfilaments d'actine** (ou microfilaments) déterminent la forme cellulaire et permettent la locomotion.

Les protéines **Sun** (enchâssées dans la membrane nucléaire) **et Nesprine** les (protéines du pore nucléaire, et l'intérieur du noyau), deux composants moléculaires majeurs, découverts récemment, sont impliqués dans le couplage noyau-cytosquelette, en formant un pont transmembranaire à travers la membrane nucléaire (Fig. 2).

Pour l'instant le processus de translocation nucléaire demeure peu décrit mais dépend d'une structure **périnucléaire spécifique, le « complexe LINC »** (**Llinker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton**), liant le cytosquelette au noyau

Les complexes « LINC » : lien entre les structures d'actine périnucléaires et l'enveloppe nucléaire.

Au niveau de l'enveloppe nucléaire, le complexe **LINC** traverse les deux membranes nucléaires et crée un pont entre **la Lamine** nucléaire et les trois **cytosquelettes** (Fig.2).

Les cytosquelettes interagissent avec les **Nesprines** grâce à leur domaine **KASH** aux **protéines SUN** qui traversent la membrane nucléaire interne pour rejoindre l'espace périnucléaire et faire le lien avec les **Lamines nucléaires**. Le **complexe Lamine/protéine SUN** est déterminant pour la bonne localisation des Nesprines dans l'enveloppe nucléaire.

Ce complexe permet:

- ✓ d'attacher le noyau aux cytosquelettes,
- ✓ de réguler les filaments du cytosquelette au cours des phénomènes de migration, adhésion et de polarisation
- ✓ pourrait potentiellement faciliter la mécanotransduction de signaux périphériques jusqu'au noyau.

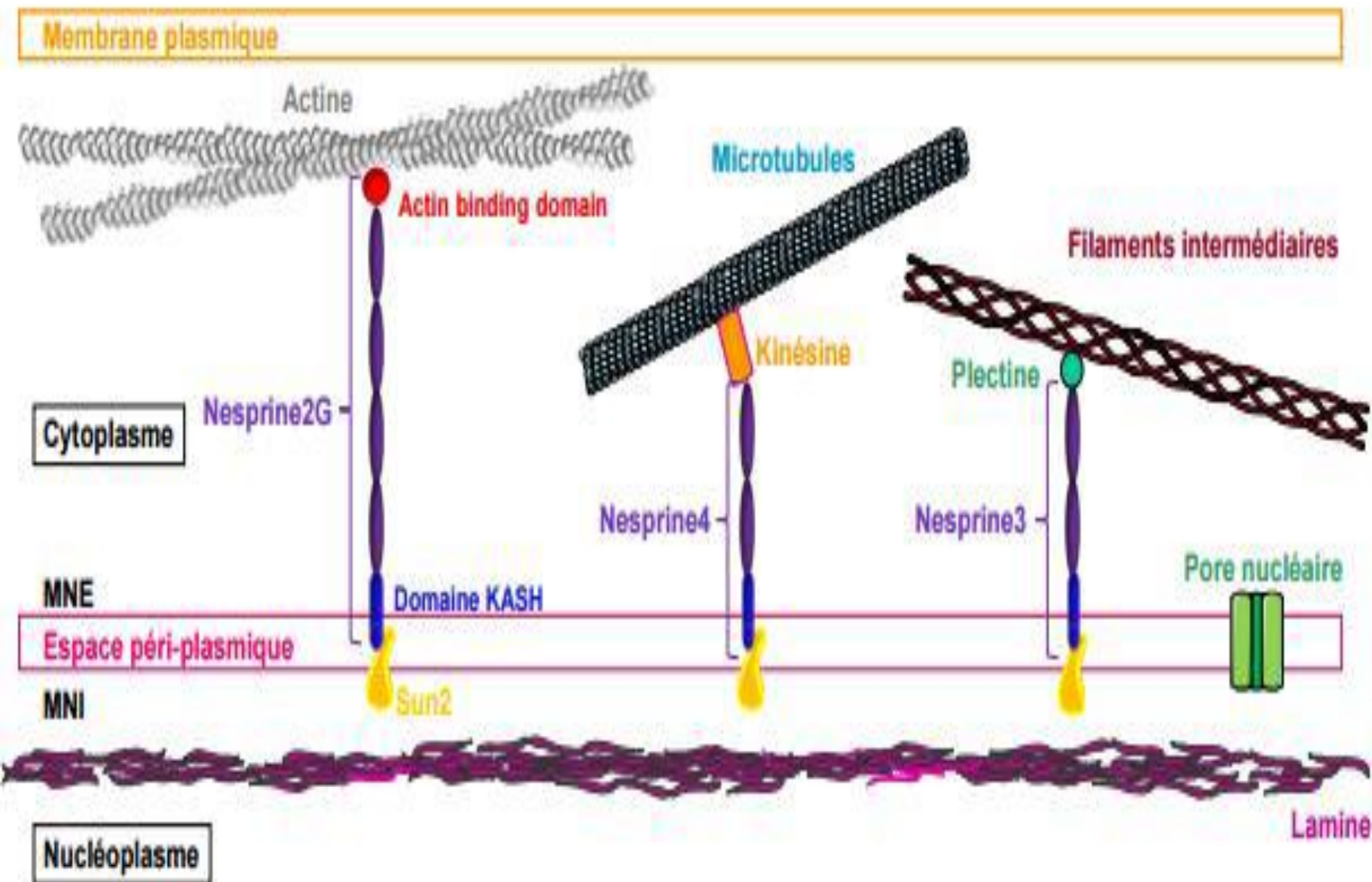


Fig. 2. Représentation schématique de l'enveloppe nucléaire et des constituants du complexe LINC.

Dans le nucléoplasme se trouve le réseau de Lamine, filament intermédiaire, sous-jacent à la membrane nucléaire. On retrouve les pores nucléaires et les protéines du complexe LINC « protéines SUN et Nesprines » qui sont ancrés à la membrane.

Dans le cytoplasme, les Nesprines relient, directement ou indirectement, les filaments des 3 cytosquelettes :

- La **Nesprine 1/2** « géante » relie le cytosquelette d'actine.
- la **Nesprine 4** possède un domaine de liaison à la kinésine ce qui permet la liaison avec les microtubules.
- la **Nesprine 3** se lie aux filaments intermédiaires via la plectine.

Composition et variétés des complexes LINC et leur liaison aux cytosquelettes

Les complexes LINC sont composés d'une multitude de protéines, Nous décrirons ici uniquement les trois composants majeurs : les **Lamines**, les **Nesprines** et les **protéines SUN**.

Le noyau est relié au cytosquelette par le complexe LINC. De façon simplifiée, les protéines **Lamine**, **SUN** et **Nesprine** **relient le noyau aux cytosquelettes**.

Il existe différents complexes LINC selon les types tissulaires du fait de la variabilité des propriétés biomécaniques issues de l'interaction noyau-cytosquelette au sein des cellules qui le constituent.