Le système endomembranaire

Définition: Le système endomembranaire d'une cellule eucaryote est constitué d'un ensemble de saccules limités par une membrane simple, en communication permanente les uns avec les autres et avec la membrane plasmique.

Les différents compartiments de ce système sont:

- Le réticulum endoplasmique.
- L'appareil de Golgi.
- Les phagosomes.
- Endosomes.
- Les lysosomes.

1. Réticulum Endoplasmique

Généralités

* Réticulum = mot latin signifiant réseau Endoplasmique = à l'intérieur du cytoplasme.
* Réseau de membranes internes interconnectées en forme de tubules et saccules issues des membranes nucléaires.
* occupant environs 20% du volume cellulaire chez les eucaryotes.
* Isolé du cytosol par une membrane qui forme un feuillet continu délimitant un espace interne « lumière ou citerne » et créant un réseau de cavités ou de vésicules plus ou moins dilatés communiquant entre elles.

Historique

Le réticulum endoplasmique a été observé pour la première fois en microscopie optique **en 1897 par Garnier**, qui l'a appelé ergastoplasme. Plus tard, sa structure membraneuse complexe a été révélée par microscopie électronique par **Keith R. Porter**, **Albert Claude et Ernest F. Fullam en 1945**.

Le terme « réticulum endoplasmique », qui se traduit par « réseau au sein du cytoplasme », a été inventé par **Porter en 1953** Pour décrire cet organite complexe.

Le Réticulum endoplasmique peut se présenter sous deux aspects particuliers :

Le réticulum endoplasmique rugueux ou **ergastoplasme** et le **RE lisse**,

Le **RER** porte des **ribosomes** à la surface externe de sa membrane alors que le REL n'en porte que très peu voire pas du tout, d'où leur aspect particulier.

La répartition et l'abondance du REG et du REL varient en fonction du type cellulaire, et pour une même cellule, en fonction de son état physiologique.

Le Réticulum Endoplasmique rugueux est abondant dans les cellules qui synthétisent des protéines, Abondant dans les cellules embryonnaires, mitotiques et du pancréas exocrine,

- Dans les cellules hépatiques, on parle de : Corps de Berg.
- Dans les cellules nerveuses, on parle de : Corps de Nissl

Le Réticulum Endoplasmique Lisse est abondant dans les cellules qui synthétisent les lipides et les hormones stéroïdes, telles que : les adipocytes, les cellules du corps jaune, les cellules de la corticosurrénal

- Dans les cellules musculaires, un type spécial de RE lisse, nommé réticulum sarcoplasmique, est responsable du stockage des ions calcium qui sont nécessaires pour déclencher la contraction coordonnée des fibres musculaires.

Structure

Le réticulum endoplasmique est constitué d'un réseau membraneux étendu composé d'une membrane (de composition différente de la membrane plasmique) et d'une lumière.

Des parties de la membrane du réticulum sont en continuité avec la membrane externe du noyau. La quantité de REL et de REG varie selon les cellules la proportion de REG par rapport à celle de REL varie selon les besoins en protéosynthèse de la cellule.

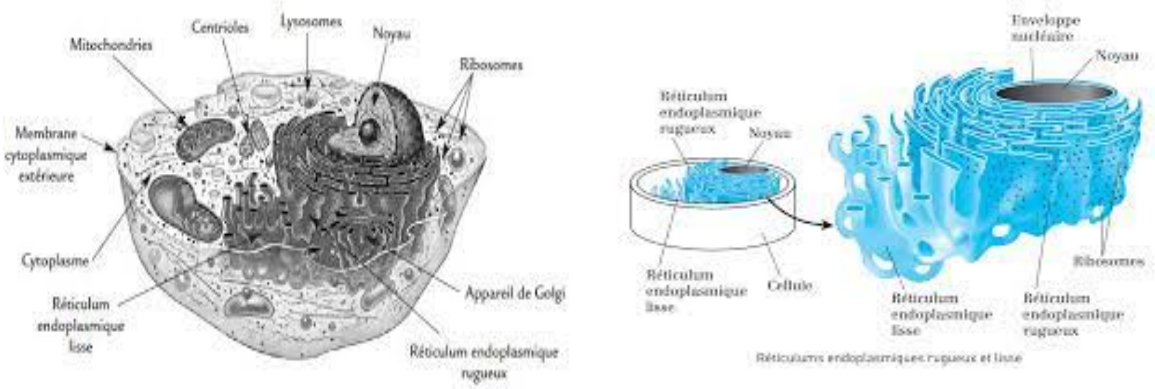
Les REG et REL peuvent passer de l'un à l'autre dans une même cellule.

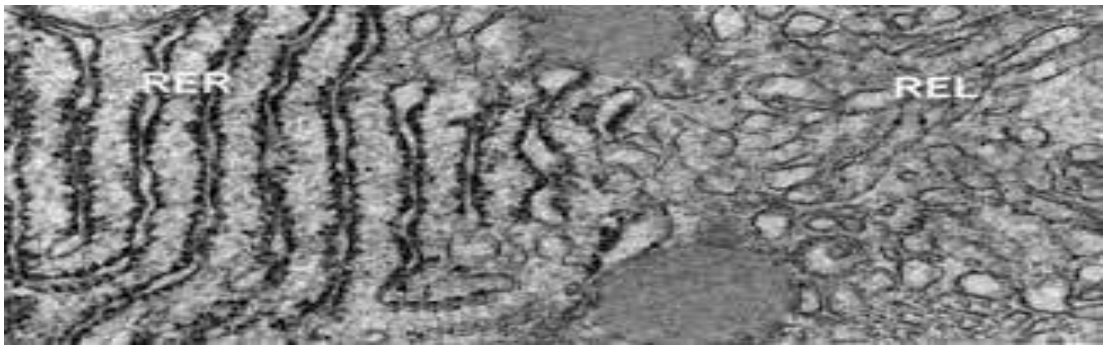
Ultra structure

Sur coupes minces, observées en microscopie électronique, les membranes du réticulum endoplasmique apparaissent tristratifiées épaisses de 60A°, présentant une face luminale et une face hyaloplasmique.

Le REG : - Est composé de cavités aplaties.
- Délimitées de membranes garnies de ribosomes.
- En continuité avec l'enveloppe nucléaire.

Le REL : -Est composé de tubules, canalicules et de cavités circulaires.
-Garnies de membranes lisses





Structure en microscopie électronique du REL et du REG

Composition chimique

D'après les techniques d'isolement (ultracentrifugation différentielle) le réticulum endoplasmique se compose de:

1. **La membrane :** elle est constituée de **protéines** (70%) surtout des protéines enzymatiques (glycosyl transférase, cytochrome P450, glucose 6 phosphatase,…),

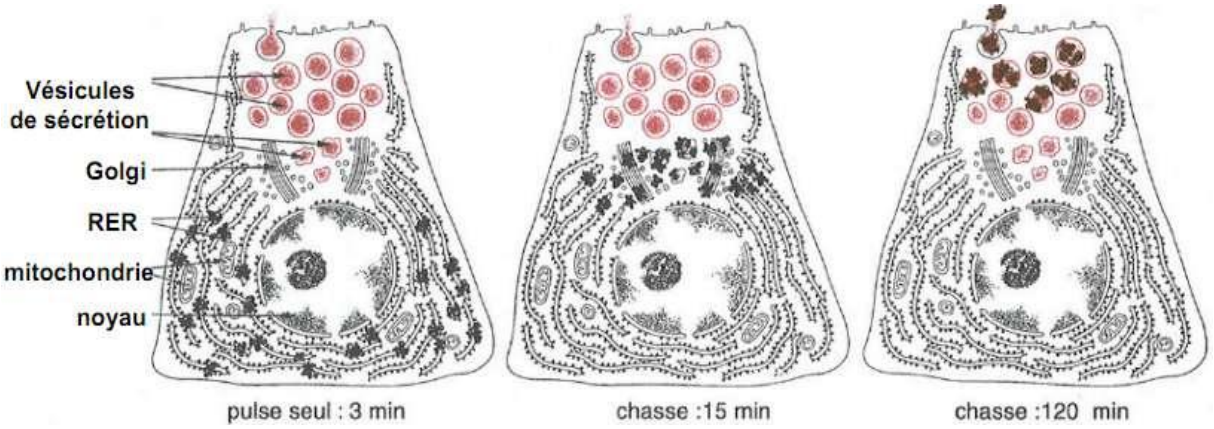
les lipides (30%) , les phospholipides forment une bicouche avec un pourcentage important d'acides gras insaturés (fluidité importante) et du cholestérol ,**de glucides**, les chaines glucidiques attachées aux protéines et aux lipides se trouvent sur le coté luminal.

2. **Le contenu de la cavité** : il est différent d'une cellule à l'autre, Exemple : la cavité du REG de la cellule du pancréas exocrine contient des protéines enzymatiques, celle du REL de la cellule lutéale contient des hormones stéroïdes. Les cavités du REG des plasmocytes sont riches en immunoglobulines. Les cavités du REL des cellules musculaires renferment du calcium.

Fonctions principales du réticulum endoplasmique

- La biosynthèse des protéines.
- Le transfert des protéines néo synthétisées vers l'appareil de Golgi.
- La biosynthèse des phopholipides membranaires.
- La détoxification.

C'est Georges Palade et ses collaborateurs qui ont démontré le rôle joué par le réticulum endoplasmique granulaire dans la maturation des protéines néo synthétisées, en étudiant les protéines synthétisées par les cellules acineuses du Pancréas.



Autoradiographie en utilisant un précurseur de protéines (leucine radioactive

1. **Translocation des protéines solubles**

Le réticulum endoplasmique rugueux assure un contrôle de qualité des protéines solubles nouvellement synthétisées aboutissant à leur maturation.

Les protéines qui sont adressées à la membrane du réticulum endoplasmique sont des protéines de sécrétion et des protéines lysosomales.

Les étapes :

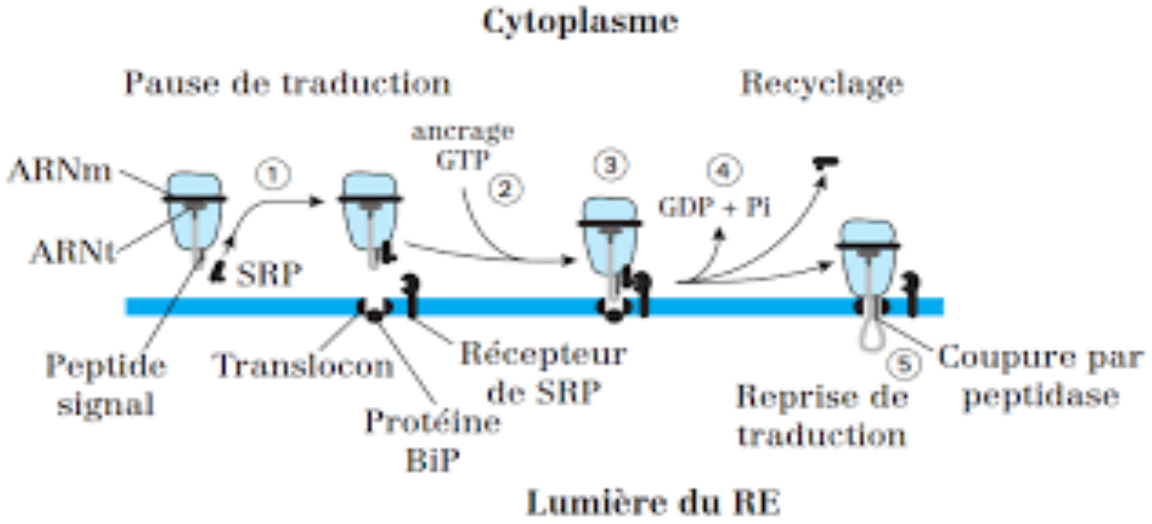
1- Ces protéines possèdent **un signal d'adressage** au RE qui est le signal d'entrée dans le RE, ce signal est représenté par 16 à 30 acides aminés hydrophobes situés sur l'extrémité N-terminale de la protéine.

2- Dès le début de l'élongation de la protéine néosynthétisée, le signal d'adressage au RE est reconnu par une particule cytoplasmique de reconnaissance appelée : **SRP (signal Recognition particule)** qui va se fixer sur ce signal.

3- Le complexe **SRP-signal** d'adressage se fixe sur la membrane du RE : le SRP se fixe sur son récepteur spécifique au niveau de la membrane du RE, favorisant ainsi le rapprochement du ribosome de la membrane du RE.

4-Le ribosome se fixe sur la membrane du RE : le ribosome se fixe par sa grosse sous-unité sur un deuxième complexe protéique au niveau de la membrane du RE, appelé : translocon.

5-Le translocon s'ouvre permettant enfin la pénétration de la protéine dans la lumière du RE.



Translocation des protéines solubles

2. Glycosylation des protéines

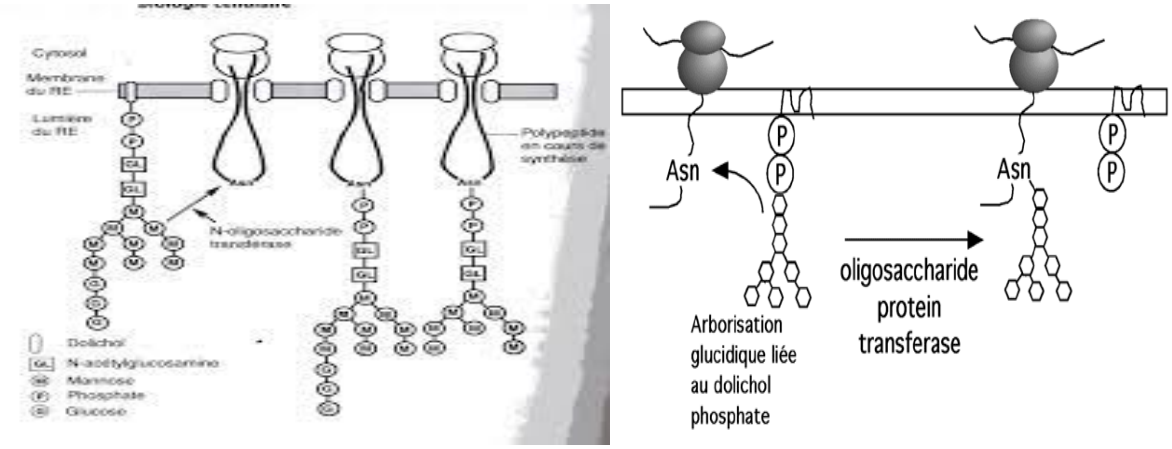
La glycosylation d'une protéine est l'ensemble des phénomènes qui assurent la transformation d'une **protéine** en une **glycoprotéine**. Ce phénomène concerne seulement les protéines synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique. Il existe deux types de glycosylation :

L'O-glycosylation, et la N-glycosylation. La N est la plus fréquente et l'asparagine est l'acide aminé de la protéine qui sera glycosylées.

Le dolichol est un acide gras synthétisé dans le cytoplasme. Il s'insère dans la membrane du RE sur lequel vont se greffer une arborisation de 14 résidus sucrés :

2 N acétylglucosamines, 9 mannoses et 3 glucoses.

Le polysaccharide est transféré par une glucosyl transférase sur l'acide aminé **Asparagine** de la chaine polypeptidique.



La N-glycosylation

Fonctions du REL

1) Biosynthèse des phospholipides membranaires

La membrane du REL est le lieu de synthèse de presque tous les lipides des membranes intracellulaires, qui s'effectue comme suit:

Assemblage des phospholipides dans le hyaloplasme:

-Acides gras.

-Le glycérol.

-Un nucléotide CDP: Cytosine di phosphate.

Synthèse du cholestérol.

Adressage au feuillet cytosolique de la membrane du RE.

Ces phospholipides ont deux devenirs :

- Ils peuvent soit passer dans la lumière du réticulum endoplasmique grâce à l'action d'une flippase (ATP dépendante)
- Ou se lier à des protéines transporteuses, qui les transportent jusqu'aux mitochondries et aux peroxysomes, organites dans la membrane desquels ils sont insérés.

2) Synthèse d'Hormones Stéroïdes

Le réticulum endoplasmique lisse coopère avec la mitochondrie pour la synthèse d'hormones stéroïdes dans les cellules sécrétrices endocrines spécialisées.

La membrane du réticulum endoplasmique lisse porte une famille d'enzymes transmembranaires, les cytochromes P450, qui hydroxylent un précurseur des stéroïdes, la prégnénolone, produit par d'autres enzymes de la même famille dans la matrice mitochondriale, à partir du cholestérol.

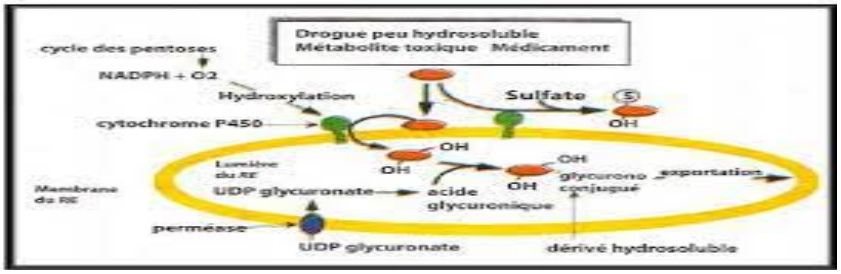
Deux types de dérivés sont produits :

- Des hormones stéroïdes (ex : œstrogènes, androgènes, progestérones), qui seront exportées dans le milieu extracellulaire vers la membrane plasmique.
- La progestérone retourne dans la matrice mitochondriale ou d'autres enzymes de la famille des cytochromes l'utilisent pour synthétiser le cortisol, qui repasse dans le hyaloplasme pour être excrété vers le milieu extracellulaire

3) La détoxification

Le réticulum endoplasmique lisse participe aux mécanismes de détoxification grâce au cytochrome p450 qui utilise le NADPH et I'O2. Ce phénomène intéresse les drogues d'origine exogène et certains métabolites produits dans le cytosol.

Les drogues, souvent liposolubles, sont insérées dans la bicouche lipidique de la membrane du REL. Les cytochromes p 450 hydroxylent ces molécules. Les substances toxiques hydroxylées deviennent hydrophiles et sont transloquées dans la lumière du REL. Les drogues ainsi solubilisées et neutralisées sont véhiculées vers la membrane plasmique où elles sont éliminées par exocytose.



4) Stockage du calcium intracellulaire

Toutes les cellules renferment des citernes spécialisées de REL servant au stockage du calcium.

Le REL des cellules musculaires striées et cardiaques est très développé, car le calcium est indispensable à la contraction musculaire et on parle de : **Réticulum sarcoplasmique.**

Le stockage et la libération du calcium fait intervenir trois types de molécules ou perméases :

a) La pompe à Ca++ ATP ase qui transporte le calcium du cytosol vers la lumière du REL.
b) Des protéines contenues dans la lumière du REL qui fixent le calcium. (Ex : la calséquetrine dans le réticulum sarcoplasmique).

Un canal de libération du calcium.

5) Fonctions spécifiques

Restreintes à certains types de cellules :

-Production de glucose : Il participe à la production de glucose par la présence à l'intérieur du REL de la Glucose 6 phosphatase. Cette contribution se déroule au niveau du Foie et permet la production du glucose à partir du glycogène hépatique.

- Production de l'acide chlorhydrique :

Le REL participe à la production d'acide chlorhydrique au niveau de l'estomac (épithélium gastrique). On y trouve un REL très développé et cette production contribue à créer une acidité gastrique et donc constitue un élément majeur des phases primitives de la digestion.

REL joue un rôle important dans la régulation de la glycémie.

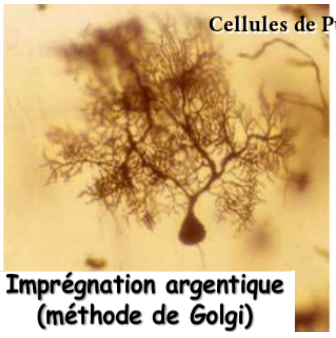
Perturbation du fonctionnement du réticulum endoplasmique

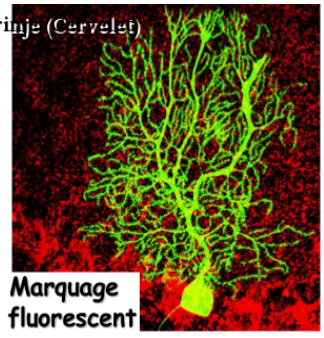
Le stress du réticulum endoplasmique (RE) est produit par l'accumulation de protéines mal conformées dans le RE et conduit à l'activation d'une réponse adaptative, la réponse UPR (*unfolded protein response*). Le stress du RE est impliqué dans la pathogénie de nombreuses pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, l'athérosclérose, les diabètes de types 1 et 2 ou certaines maladies inflammatoires du tube digestif.

2- Appareil de Golgi

Historique: Il a été découvert à la fin du XIXe siècle par Camillo Golgi 1898(chercheur italien Camillo Golgi, prix Nobel de médecine en 1906,). Il travaillait sur des animaux : des chouettes. Plus particulièrement sur des cellules du cervelet de la chouette : les cellules de Purkinje. Il a décrit des structures réticulées présentes en périphérie dans la cellule.

Camillo Golgi





Généralités

- se rencontre dans toutes les cellules, à l'exception des cellules procaryotes.
- est une structure essentiellement dynamique, localisée autour du noyau et près du centrosome. La position du Golgi est corrélée à celle des microtubules, puisque leur dépolymérisation par des agents chimiques entraîne une dispersion du Golgi. est constitué par un ou plusieurs dictyosomes qui sont des empilements de saccules aplatis (5 à 10 en moyenne), circulaire disposés parallèlement les uns aux autres.

Structure

1. **En microscopie optique**

Le nombre de dictyosome qui constituent l'A.G par cellule eucaryote varie de 1 à une centaine, selon le type et l'état fonctionnel de la cellule:

- Dans les cellules à vocation non glandulaire, il est généralement représenté par un unique dictyosome.
- peu développé dans les cellules au repos ou en hypoactivité (Cellules musculaires).
- Dans les cellules épithéliales glandulaires à sécrétion exocrine, les dictyosomes sont nombreux.

L'appareil de golgi n'est pas visible sur les coupes habituelles, mais peut être coloré sélectivement par imprégnation argentique.

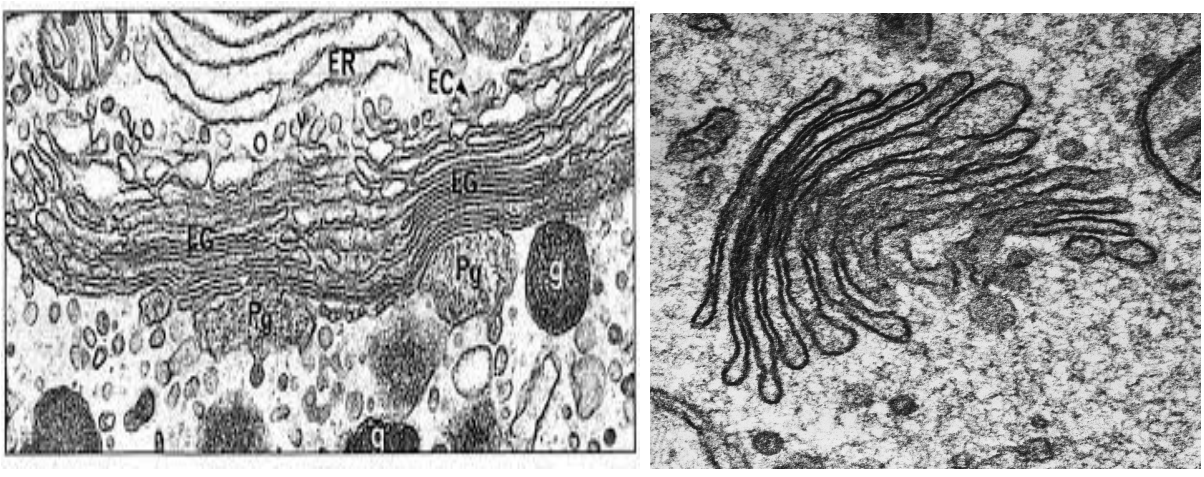
2. **En microscopie électronique**

L'appareil de Golgi est constitué de différents éléments.

Le dictyosome : Chaque dictyosome est caractérisé par des saccules associés à des vésicules et des tubules.

Le saccule est l'unité structurale élémentaire du dictyosome Il est incurvé à bords dilatés (d'un diamètre de 0.5 à 1 Um).

Le dictyosome est formé par l'empilement des saccules. Dans une cellule il existe plusieurs dictyosomes (de 3 à 10 selon l'activité de synthèse de la cellule) réunis par des tubules et c'est cet ensemble qui forme l'appareil de Golgi.



Aspect de l'appareil de Golgi sous Microscope électronique

Polarité des dictyosomes

Le dictyosome possède deux faces :

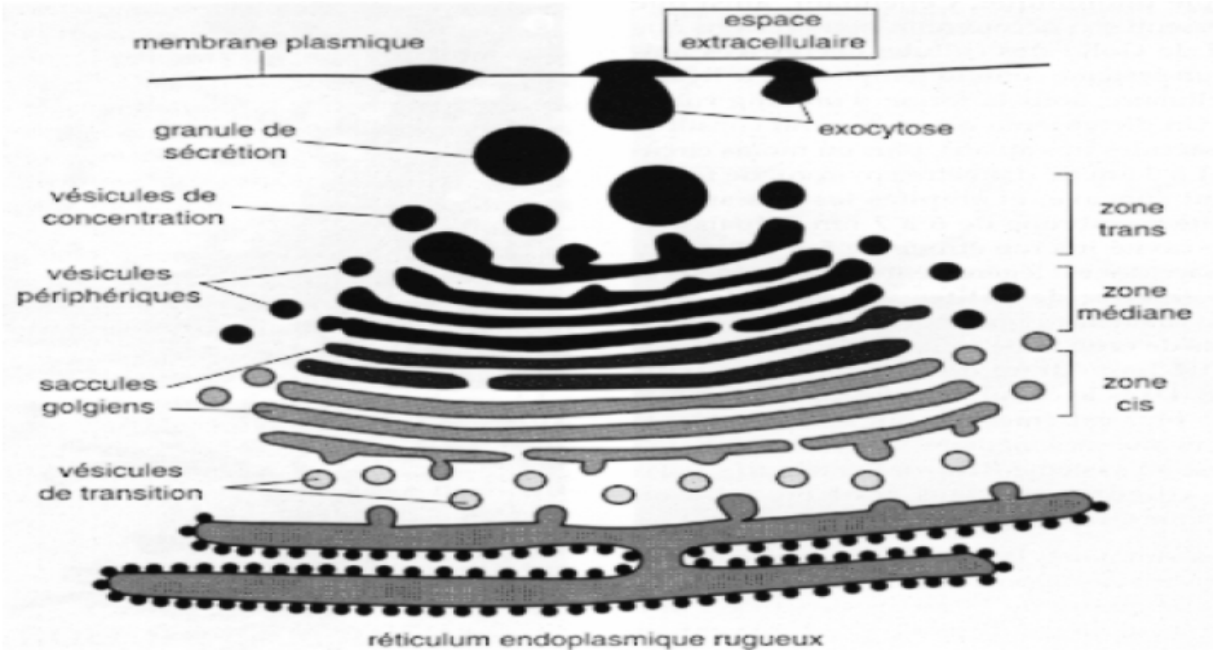
Une face **cis** dite endoplasmique ou réceptrice en rapport avec le réticulum endoplasmique granuleux, et une face **trans** dite face exoplasmique, tournée vers la surface de la cellule.

Des formations tubulovésiculaires interconnectées en rapport, d'une part, avec la face cis et d'autre part, avec la face trans du dictyosome constituent le réseau cis et le réseau trans de l'appareil de golgi.

Le dictyosome est compris entre le CGN (Cis Golgi Network) et le TGN (Trans Golgi Network).

Le dictyosome présente 3 compartiments : le compartiment cis proche du REG, le compartiment médian et le compartiment trans.

Chaque compartiment est constitué par un groupe de deux ou plusieurs saccules.



<u>Composition chimique et origine</u>

- L'appareil de Golgi est riche en phospholipides (35 %) et en protéines (65 %) qui sont généralement des enzymes (phosphatases).
- la membrane golgienne est plus riche en lipides que celle du réticulum endoplasmique, mais plus pauvre que la membrane plasmique.
- Elle possède aussi de grandes quantités d'enzymes, sous forme de protéines intégrées et enfoncées dans la bicouche lipidique.
- Dans les saccules, on a des polysaccharides, des protéines et des glycolipides avec divers enzymes.
- Les saccules des dictyosomes sont formés par bourgeonnement de la membrane externe de l'enveloppe nucléaire qui fournit des vésicules,
- cette synthèse peut avoir lieu en passant par le R.E comme intermédiaire.
- ceux –ci vont fusionner pour former les saccules.

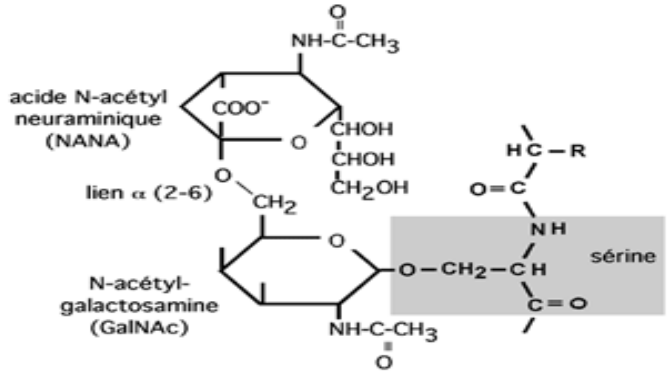
Fonctions

L'appareil de Golgi assure plusieurs fonctions :

- Modifications post traductionnelles des protéines
- la glycosylation des protéines et des lipides.
- l'emballage et le transfert des produits de sécrétion.
- La phosphorylation
- la sulfatation.

1- La glycosylation

C'est l'O-glycosylation. L'appareil de Golgi représente le site où s'effectue le plus grand nombre de glycosylations, grâce aux glycosyl-transférases contenues dans les membranes golgiennes. C'est l'addition d'un ose aux lipides et aux protéines et aboutit à la formation de glycolipides et de glycoprotéines. On parle de O-glycosylation car le sucre est accroché sur l'Oxygène (O -) de l'acide aminé (serine ou thréonine).



Exemples

Au niveau de l'appareil de Golgi des cellules caliciformes du duodénum (partie initiale de l'intestin) que s'élabore le mucus qui sera ultérieurement éliminé, par ces cellules dans la lumière intestinale.

C'est aussi dans les dictyosomes des cellules cartilagineuses que s'élaborent les mucopolysaccharides du cartilage.

Glycosilation de la thyroglobuline

Dans les cellules de la thyroïde, l'acide sialique et le galactose sont incorporés au niveau de l 'appareil de Golgi.

- Les chaînes complexes de la thyroglobuline (produit de la cellule thyroïdienne), sont synthétisées par étapes qui se déroulent successivement dans le réticulum endoplasmique puis dans l'appareil de Golgi.

2- La phosphorylation

Modification indispensable à la maturation des glycoprotéines enzymatiques (N glycosylées) solubles des lysosomes et à leur adressage à ce compartiment.

Elle se déroule dans les saccules Cis de l'appareil de Golgi et se produit en deux étapes :

-une N-acetyl-glucosamine phosphotransférase accroche le N-acetyl-glucosamine-phosphate sur le carbone 6 du résidu mannose de la glycoprotéine.

-une deuxième enzyme entre en jeu, la N-acétyl-glucosamine phospho-glucosidase libère le N -acéty-glucosamine et laisse le phosphate lié au carbone 6 du mannose de la glycoprotéine.

3- La sulfatation

Les protéines sécrétées sont fréquemment sulfatées.

Le groupement SO4-- est ajouté soit à des résidus tyrosines soit à des chaînes glycosylées issues de la N-glycosylation grâce à une sulfotransférase.

La sulfatation se déroule dans les saccules trans de l'appareil de Golgi. Ex : les protéoglycanes.

4- Emballage des produits sécrétés

Ce rôle montre la relation qui existe entre l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique.

Les chaînes polypeptidiques synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique granulaire (REG), sont transférées de la lumière du réticulum vers la face cis (entrée) de l'appareil de Golgi grâce aux vésicules de transition qui se forment par bourgeonnement des membranes du réticulum. Ces chaînes sont ensuite emballées dans la région golgienne dans les vésicules de sécrétion au niveau de la face trans (sortie).

Les vésicules de sécrétion fusionnent pour donner des grains de sécrétion plus volumineux qui seront déchargés dans le milieu extracellulaire (par exocytose).

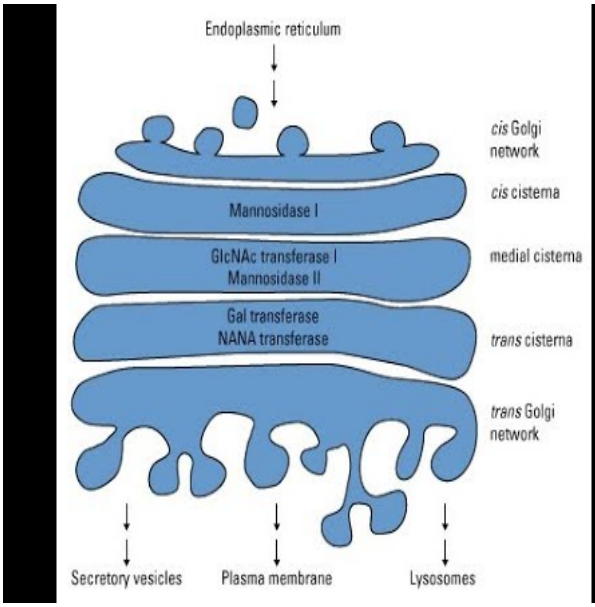
Pendant la décharge, les membranes des vésicules et des grains fusionnent avec la membrane plasmique.

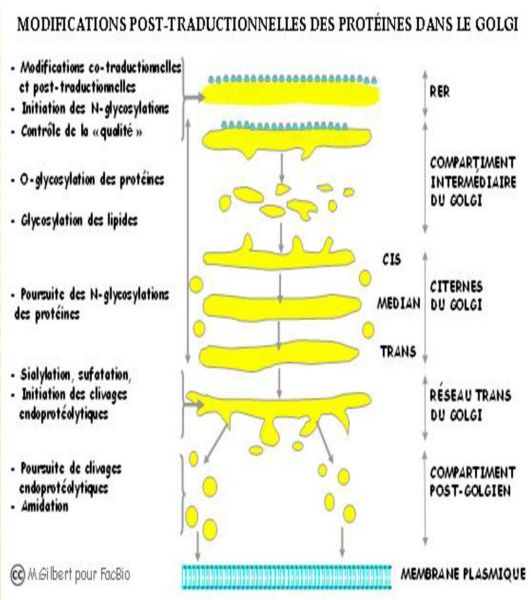
Exemple

Formation de l'acrosome des spermatozoïdes:

Au cours de la spermatogénèse, les dictyosomes se regroupent près du noyau du futur spermatozoïde. A partir des saccules golgiens, bourgeonnent de nombreuses vésicules qui, en fusionnant entre elles, forment des vésicules de plus en plus volumineuses. Ainsi s'édifie contre le noyau du spermatozoïde une seule vésicule: l'acrosome.

Les réactions cytochimiques montrent que le contenu de l'acrosome est principalement constitué de polysaccharides. Dans les cellules germinales mâles, l'appareil de Golgi a donc donné naissance à un grain de sécrétion.





Perturbation du fonctionnement de l'appareil de Golgi

Les perturbations du fonctionnement de l'appareil de Golgi peuvent entraîner diverses maladies et troubles. Par exemple, des défauts de glycosylation des protéines dans l'appareil de Golgi peuvent entraîner des troubles congénitaux appelés troubles congénitaux de glycosylation (CDG).

La maladie de Wilson est une maladie génétique autosomique récessive caractérisée par des **accumulations de cuivre dans le corps**. Le foie est particulièrement sensible à cette accumulation de cuivre dans l'organisme.

La mutation du gène ATP7B est associée au développement de la maladie de Wilson. Le gène ATP7B code des informations pour la synthèse de l'ATPase 2 transportant le cuivre (également connue sous le nom de protéine de la maladie de Wilson ou WDP), une enzyme présente dans l'appareil de Golgi de nombreuses cellules telles que les hépatocytes et les neurones.

De plus, certains virus, comme le virus de la grippe, exploitent l'appareil de Golgi pour leur réplication et leur propagation, soulignant l'importance de cet organite tant dans les processus cellulaires normaux que dans les conditions pathologiques.

Comparaison de la qualité des membranes des organites du système endomembranaire dans deux types cellulaires

Types de membranes	Pourcentage des membranes totales cellulaires	
	Hépatocytes	Cellule exocrine pancréatique
Membrane plasmique	2	5
Membrane du réticulum endoplasmique rugueux	35	60
Membrane du réticulum endoplasmique lisse	16	< ou 1
Membrane de l'appareil de Golgi	7	10