

Cytologie : SYSTEME ENDOMEMBRANAIRE ; réticulum endoplasmique

I. Système endomembranaire :

Le système endomembranaire se compose des différentes membranes qui sont en suspension dans le cytoplasme d'une cellule eucaryote. Ces membranes divisent la cellule en compartiments fonctionnels et structurels appelés organites. Chez les eucaryotes, les organites du système endomembranaire comprennent : la membrane nucléaire, le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les lysosomes, les vacuoles, les vésicules et des endosomes. Le système se définit plus précisément comme l'ensemble des membranes qui forment une unité fonctionnelle unique, soit en étant connectées directement entre elles, soit en échangeant de la matière à travers le transport vésiculaire. À cet égard, il convient de noter que le système endomembranaire n'inclut pas les membranes des mitochondries, des peroxysomes et des chloroplastes.

Les composants du SEM communiquent entre eux grâce à un système d'adressage mettant en jeu des protéines Spécifiques.

Le SEM assure plusieurs fonctions :

- Synthèse de diverses molécules,
- Transport des molécules produites,
- Sécrétion et stockage,
- Dégradation des substances toxiques.

Ces rôles permettent de mettre en place un transport des molécules qui s'effectue à partir d'un compartiment **donneur** (RER/REL) et se déplacent vers un compartiment **accepteur** (vésicules). Il s'agit du flux antérograde (ou vectoriel permanent).

1.1.Réticulum endoplasmique (RE) :

Est un organite membranaire de synthèse et de transport qui est en continuité avec l'enveloppe nucléaire. Il est formé **de canalicules et de vésicules qui constituent un réseau** très développé dans les cellules eucaryotes adultes. Ex : Dans les hépatocytes, il occupe 13 % du volume et ses membranes représentent 50 % de la surface des membranes totales. Limité par une membrane de 5 à 6 nm d'épaisseur,

- porte ou non, sur sa face cytoplasmique, des **ribosomes** ce qui permet d'en distinguer deux types le RE granulaire ou rugueux (REG ou RER) du RE lisse (REL).

- La **composition de la membrane d'enveloppe** du RE est très proche de celle de la membrane plasmique,

- Le réticulum endoplasmique joue un rôle central dans la production, le traitement et le transport des composés biochimiques destinés à être utilisés aussi bien à l'intérieur de la cellule qu'à l'extérieur.

- Sa membrane est le siège de la biosynthèse des lipides et des protéines transmembranaires destinés aux membranes de la plupart des autres organites cellulaires, qu'il s'agisse du réticulum endoplasmique, de l'appareil de Golgi, des lysosomes, des endosomes, des mitochondries, des peroxysomes, des vésicules de sécrétion et de la membrane plasmique.

- Les protéines synthétisées dans le réticulum doivent le quitter, certaines y restent et s'appellent protéines résidentes du réticulum Ces protéines particulières portent un signal de rétention sous la forme d'une séquence spécifique d'acides aminés qui leur permet d'être conservées par l'organite. Un exemple de protéine résidente du réticulum endoplasmique est la protéine chaperonne GRP78, dont le rôle est d'empêcher que les protéines défectueuses ou non fonctionnelles produites par le réticulum endoplasmique ne soient expédiées vers leur destination finale.

II. Types de réticulum :

Il existe deux régions du réticulum endoplasmique, distinctes mais liées, qui diffèrent par leur fonction et leur structure : le réticulum endoplasmique rugueux (RER) et le réticulum endoplasmique lisse (REL). Le premier est ainsi appelé parce que sa surface extérieure (cytoplasmique) est tapissée de ribosomes de 20 nm de diamètre, ce qui lui donne l'aspect bosselé observé au microscope électronique, tandis que le second est dépourvu de ribosomes, ce qui lui donne son apparence lisse

2.1. Réticulum endoplasmique granuleux RER

Ensemble de cavités aplaties. Les citernes du RER communiquent entre elles via le bourgeonnement de vésicule et avec l'enveloppe nucléaire :

-Si les citernes sont aplaties : le contenu est riche en protéines très faiblement glycosylés.

-Si elles sont plutôt dilatées : leur contenu est clair, finement granuleux (car le contenu est riche en glycoprotéines). Dans les cellules hépatiques on parle de : Corps de berg et corps de Nissel dans les cellules nerveuses)

2.1.1. Composition chimique :

- les lipides (30% au lieu de 40%) mais ce sont les mêmes catégories de lipides amphiphiles.

-La répartition des différents phospholipides est différente et les chaînes des acides gras de ces phospholipides sont moins longues et moins saturées.

-La membrane du réticulum est plus riche en phosphatidylcholine.

-les protéines (70%) des constituants membranaires.

-Les protéines sont soit périphériques, soit intégrales. Et une quantité négligeable de sucre.

-De nombreuses enzymes sont associées à cette membrane et elles ont un rôle dans de nombreux processus de synthèse des phospholipides, des stéroïdes, des glycolipides et des glycoprotéines. Elles jouent un rôle dans le métabolisme des acides gras.

2.1.2. Rôles du REG

Il s'agit toujours de **cellules sécrétrices de protéines** ; parmi elles, on peut citer les enzymes digestives, les hormones polypeptidiques, les anticorps, les protéines des matrices extracellulaires, les protéines sériques, ...

1. Synthèse, translocation et maturation de protéines membranaires, secrétées et résidentes des vésicules.

2. **Glycosylation** des protéines et élagage de leur arborisation sucrée.

3. contrôle des protéines avant leur exportation vers l'appareil de Golgi.

4. Transport et migration avec adressage des protéines vers soit, la membrane plasmique ou vers les vésicules sécrétoires ou les lysosomes.

2.1.3. Sites de synthèse des protéines cellulaires :

➤ Il existe deux grands sites de synthèse des protéines cellulaires. On observe qu'il y a beaucoup de ribosomes dans le cytosol (des polysomes = chapelets de ribosomes),

➤ et dans le REG qui porte à sa surface de nombreux ribosomes.

Ces deux sites de synthèse vont permettre un premier grand tri des protéines cellulaires permettant de réparer d'une part les protéines du système RE des autres protéines cellulaires.

2.1.3.1. Les protéines synthétisées par les ribosomes libres du cytosol sont toujours entièrement traduits avant d'être orienté vers leur destination finale : **Adressage post traductionnel**. Par défaut (en absence de signal particulier), ces protéines vont rester dans le cytosol. C'est le cas des protéines solubles cytosoliques, nucléaires, mitochondriales et peroxysomales et glyoxysomes. Pour être adressées vers une autre destination, ces protéines vont nécessiter la présence d'un signal, d'une séquence particulière qui permettra d'indiquer leur destination finale.

2.1.3.2. Les protéines synthétisées par le REG pénètrent dans le réticulum alors que leur traduction n'est pas terminée, elles sont en cours de synthèse : **Adressage contraductionnel**. **Après cette translocation**, elles vont subir un certain nombre de modifications qui vont permettre de réaliser un tri plus fin qui permettra de différencier les protéines devant rester dans le RE et les protéines destinées aux autres destinations (sécrétions...). C'est le cas des protéines membranaires, résidentes (des endosomes par exemple) ou sécrétées. Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes du RE et vont pour cela faire appel au peptide signal.

2.1.3.2.1. Translocation des protéines à travers le réticulum endoplasmique(Adressage contraductionnel) :

La synthèse de toutes les protéines commence toujours dans le cytosol, au niveau de **ribosomes** associés en **polysomes** par un ARN messager (**ARNm**) : Une fois la synthèse commencée, la protéine peut avoir deux destinations :

Soit elle reste dans le cytosol pour la suite et la fin de la synthèse, **Soit elle** est adressée à la membrane du RE. On parle de **translocation à travers la membrane du RE**. Ces protéines sont synthétisées par les ribosomes du RE et vont pour cela faire appel au peptide signal.

b) Mécanisme de la translocation

Le **REG** 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.

1. Dès le début de la synthèse de la protéine, le peptide signal est reconnu par une **particule de reconnaissance du signal** appelée **SRP** (*Signal Recognition Particle*). La SRP se fixe également sur la grosse sous-unité du ribosome et bloque la traduction.

2. Le **complexe SRP-peptide signal** se fixe sur la membrane de RE *via* un **récepteur protéique de la SRP**. SRP fixe alors un GTP.

3. La **grosse sous-unité du ribosome** se fixe sur le **translocon = pore aqueux entre le cytosol et la lumière du RE (canal)**. Le translocon est bouché par la grosse sous-unité du ribosome sur sa face cytosolique et par la protéine **BiP** (*Binding Protein*) c'est une **protéine chaperonne** sur sa face luminale.

4. Le translocon s'ouvre, la traduction reprend et la protéine en cours d'élongation s'engage dans le pore aqueux, traverse la membrane du RE pour entrer dans la lumière. Elle y est poussée par l'allongement de la chaîne et tirée dans la lumière par des protéines chaperonnes (dont la BiP). La séquence signal reste enchâssée dans le translocon (donc l'extrémité N-terminale reste dans le cytosol).

5. La SRP se détache de son récepteur après hydrolyse du GTP.

Au cours de la synthèse, la protéine subit déjà deux types de modifications dans sa région luminale :

- accrochage de motifs glucidiques par des glycosyl-transférases (N-glycosylation) ;
- modifications de conformation par des protéines chaperonnes.

-À la fin de la biosynthèse, seul le peptide signal du RE reste enchâssé dans la membrane du RE. Le ribosome se détache de la membrane du RE et est recyclé dans le cytosol. Une **peptidase du signal** sépare le peptide signal du reste de la protéine.

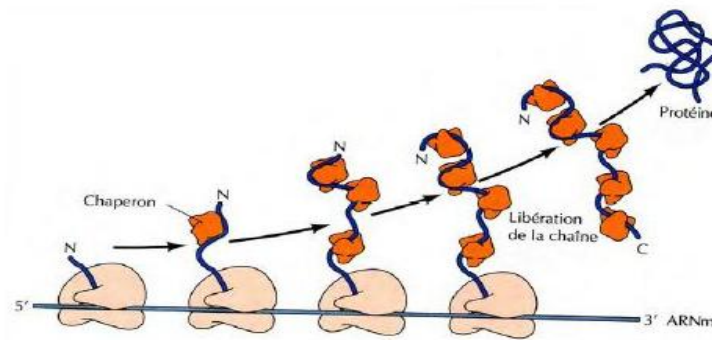
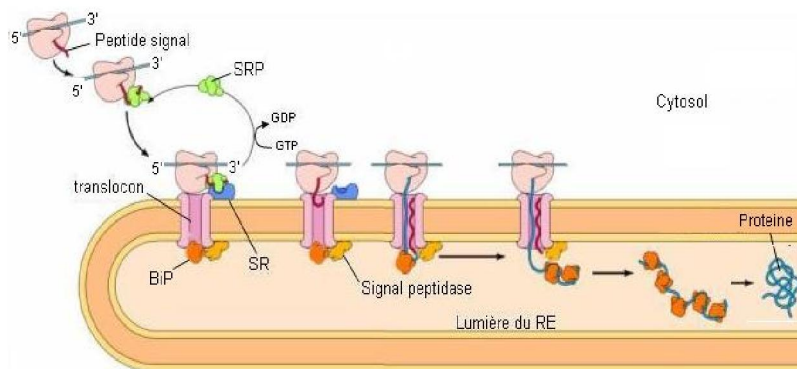


Fig.1. Traduction sur des **ribosomes libres** dans le cytosol

(En même temps que l'élongation, des chaperons se fixent sur la chaîne naissante pour éviter un repliement prématuré. Les protéines à repliement altéré (protéines mal conformées) sont détruites, de suite).



Translocation co-traductionnelle des protéines
(Membranes plasmiques, Lysosomes, Vésicules sécrétoires)

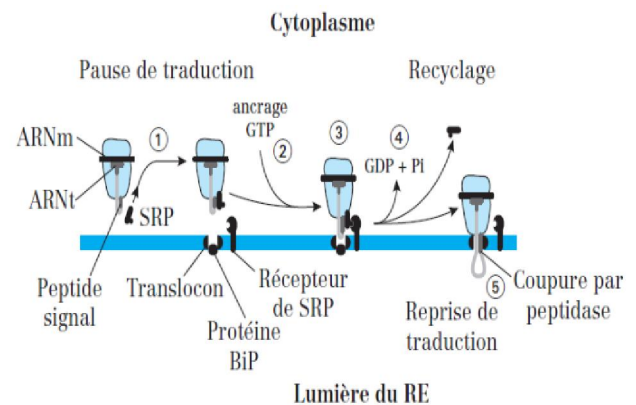


Fig.2. Traduction sur des **ribosomes liés au réticulum**

Ce dernier type d'import ne présente pas de risque de repliement de la protéine avant son insertion, n'a pas besoin de chaperonnes et exige la fixation des ribosomes sur le RE. Une particule de reconnaissance du signal (**SRP**, signal recognition particle) va et vient entre le cytosol et la membrane du RE, se fixe sur le ribosome au niveau du peptide signal et arrête la traduction.

Quelques définitions :

- ✓ **adressage** : Est l'ensemble des mécanismes qui permettent à une protéine d'être dirigée vers la bonne position. (Même les ARNm sont aussi adressés soit vers les ribosomes du réticulum ou le cytosol).
- ✓ **peptide signal** : Les protéines transloquées à travers la membrane du RE possèdent un **signal d'adressage** qui est le signal d'entrée dans le RE. Ce signal représente une **séquence peptidique consensus** (car retrouvé dans de très nombreuses protéines) : le **peptide signal** = séquence d'une **vingtaine d'acides aminés hydrophobes**. Le peptide signal est situé à l'extrémité N-terminale de la protéine (= extrémité synthétisée en premier) en cours de synthèse. (Chaque organe a son propre peptide signal).

- ✓ **SRP** : ribonucléoprotéine constituée de plusieurs peptides et d'un petit ARN (l'ARN 7S). Elle possède une activité GTPase : elle fixe le GTP et hydrolyse le GTP en GDP + Pi.

c) 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 RE.

Il existe deux types de glycosylation :

1/ **N-glycosylation** où le motif osidique est ajouté sur le **groupe amine** d'une Asparagine et

2/ **O-glycosylation** où l'addition du motif osidique s'effectue sur le **groupement OH** d'une Sérine, Thréonine ou hydroxylysine. La glycosylation des protéines est assurée par des glycosyltransférases.

La N-glycosylation des protéines requiert un intermédiaire, le dolichol phosphate. Le précurseur de la partie glucidique est un oligosaccharide branché contenant 3 molécules de glucose, 9 molécules de mannose et 2 molécules de N-acétylglucosamine.

La N-glycosylation des protéines commence en même temps que la traduction dans la lumière du RE et se continue dans le Golgi.

L'O-glycosylation des protéines se déroule dans le Golgi. Les motifs glucidiques sont ajoutés sous forme activée (liés à un nucléotide) **directement** sur les 3 acides aminés cibles (Ser, Thr et hydroxylysine). L'addition du galactose et du glucose à la collagène est une O-glycosylation via l'hydroxylysine de la collagène. Le galactose est transféré à partir de l'**UDP-galactose**(sucre nucléotidique) à l'aide d'une glycosyltransférase. Le glucose est ajouté ensuite au galactose.

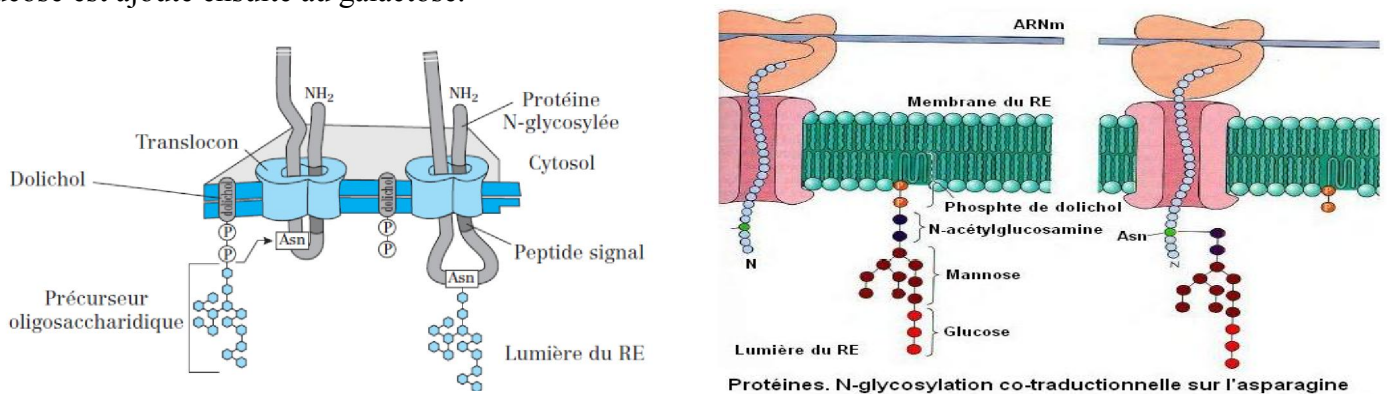


Fig.3. Glycosylation (ajout du motif glucidique (N-glycosylation d'une protéine en cours de translocation dans le RE))

2.2. Réticulum endoplasmique lisse :

Il s'agit de tubules plus ou moins contournés, il est en continuité avec le REG via un réseau de canaux (= canalicules) lisses et inter communiquant.

contiennent des sites de sortie du réticulum endoplasmique à partir desquels les vésicules de transport des lipides et des protéines nouvellement synthétisées bourgeonnent pour transporter leur contenu vers l'appareil de Golgi.

Fonction :

1– **Synthèse des phospholipides** membranaires et cytosoliques.

2– **Synthèse de cholestérol, d'hormones stéroïdiennes** (Testostérone, œstrogènes et Progestérone et le cortisol)

3– **Stockage et libération du calcium** Ca^{2+} à l'aide de la pompe (ATPase) et de protéines (Calsequestrine) dans le muscle (myocytes). L'ouverture des canaux calciques cytosoliques commande la contraction musculaire. Ce RE prend le nom du **réticulum sarcoplasmique**.

La membrane du réticulum endoplasmique lisse pompe les ions calcium du cytosol vers la lumière du réticulum endoplasmique. Lorsqu'un myocyte est stimulé par un influx nerveux, les ions calcium refluent vers le cytosol depuis la lumière du réticulum endoplasmique lisse, ce qui génère la contraction de la cellule

4-**Détoxification** se fait dans le foie. Sur la membrane du REL se trouve des enzymes comme le cytochrome P450 qui transforment certaines molécules (pesticides, médicaments...) en abaissant leur toxicité (par hydroxylation) et qui pourront par la suite être éliminées (sous-forme de sueurs, larmes, urines).

Remarques :

• **Les ribosomes ne sont pas fixés en permanence sur le REG.** Ils s'attachent à la membrane du RE (qui devient temporairement granulaire) au début de la synthèse d'une protéine (**traduction**) et se détache du REG à la fin.

• **La quantité relative du REG par rapport au REL varie en fonction du type cellulaire et de l'état métabolique** de la cellule. Ex : REG prédominant dans une cellule pancréatique exocrine – REL prédominant dans une cellule hépatique après une intoxication aux barbituriques.

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 devenir :

-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 REL porte une famille d'enzymes transmembranaires, les cytochromes P450, qui hydroxylient 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 l'hyaloplasme pour être excrété vers le milieu extracellulaire.

3-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** :

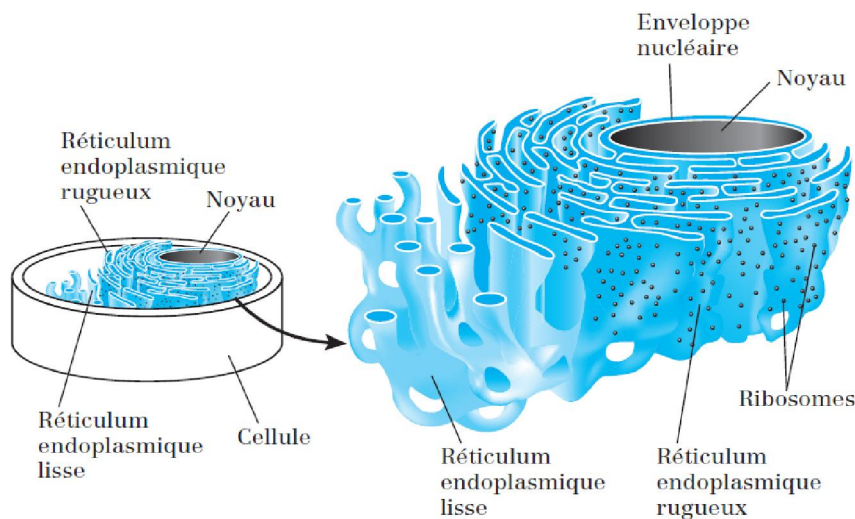
a) La pompe à Ca⁺⁺ ATPase qui transporte le calcium du cytosol vers la lumière du REL.

b) Des protéines contenues dans la lumière du REL qui fixent le calcium.(Ex :la calséquestrine dans le réticulum sarcoplasmique).

c) Un canal de libération du calcium.

4-La détoxification : est l'élimination de substances toxiques dans un organisme. Siège : Foie, Reins, intestin, poumon.

Mécanisme de la détoxification : le processus de détoxification s'effectue par une série de réactions aboutissant à l'hydroxylation de substances toxiques en dérivés hydrosolubles, Catalysées par les cytochromes P450.



NB :

- **Les péroxyosomes (dans les cellules animales)** sont de petits organites impliqués dans :
 - La destruction des radicaux libres (détoxification),
 - Impliqués dans la métabolisation des acides gras et des acides aminés,
 - La réduction de dérivés réactifs de l'oxygène et la synthèse des plasmalogènes (sont des analogues des phospholipides).
- **Le glyoxysome (dans les cellules végétales)** est un type de peroxyosome dans lequel ;
 - se déroule le cycle du glyoxylate permettant la transformation des lipides stockés dans cette graine en saccharose pour alimenter l'embryon lors de la germination.