

TRANSPORT DES MACROMOLECULES.

Il existe deux types de mouvements:

- Endocytose: extérieur vers intérieur
- Exocytose: intérieur vers extérieur.

Tous ces mécanismes de transferts sont des transports actifs (donc dépense d'énergie).

L'endocytose présente différents types de mécanismes: (cf. doc. 1, poly. A)

- macropinocytose: transfert des molécules lipidiques de grandes tailles.
- endocytose à récepteurs: transport très spécifique (car présence de récepteurs).
- endocytose « en vrac »: soit utilisation de vésicules non-recouvertes ou utilisation de cavéoles (absence de récepteurs spécifiques ici).
- phagocytose: réservée à certains types cellulaires (comme macrophages, granulocytes, neutrophiles, cellules dendritiques).

1. Endocytose à récepteurs.

Mécanisme très spécifique de par la présence de récepteurs à haute affinité. De nombreuses molécules peuvent transiter par ce système. (cf. tableau poly. A)

- **Mécanisme général.** (cf. doc. 2 poly. A)

On observe une augmentation de la concentration en récepteurs spécifiques au niveau de la membrane, ceci étant influencé par la présence du ligand et possible grâce à la fluidité membranaire.

On note la formation d'un puit recouvert, c'est « l'invagination » avec un feutrage sous-membranaire. Ce feutrage est composé de 2 types de molécules: « l'adaptine » qui sert à maintenir en place les récepteurs lors de l'invagination, et la « clathrine » qui structure la future vésicule d'endocytose qui se forme.

Quand l'ensemble de la vésicule est formée, on obtient la vésicule d'endocytose à proprement parler. Elle peut pénétrer au niveau cellulaire grâce au cytosquelette.

Au fur et à mesure, la vésicule perd son feutrage, il y a alors recyclage de ses éléments au niveau de la membrane pour permettre un nouveau cycle.

La vésicule poursuit son chemin jusqu'à sa cible.

- **Structure de la clathrine.**

Elle joue un rôle fondamental dans ce mécanisme puisqu'elle stabilise les vésicules (cf. doc. 3 poly. A). C'est une protéine quaternaire, constituée de 2 chaînes peptidiques: une légère et une lourde. Ces chaînes sont organisées en trimères, c'est le « Triskélium » (cf. doc. 4 poly. A). Les crochets des chaînes lourdes permettent d'accrocher l'adaptine. Les chaînes légères s'enroulent sur la chaîne lourde.

Elle maintient l'interaction entre le récepteur et l'adaptine.

- **Quelques mécanismes d'endocytose à récepteurs.**

- **Exemples:**

• **Transcytose des IgG:** (cf. Doc. 1 poly. B) Passage au travers d'un endothélium. Les récepteurs sont spécifiques de la partie constante (Fc) des Ig, il peut donc y avoir fixation de différents Ig. Ici il y a recyclage du récepteur, le ligand est préservé (même mécanisme au niveau du placenta). Ici cette transcytose ne s'applique qu'aux IgG, on ne transfère que des anticorps spécifiques donc il s'agit d'une immunité très adaptée.

• **Endocytose à récepteurs des L.D.L. (low density lipoprotéin):** (cf. Doc. 2 poly. B) Le CURL est une pompe ATPase à H⁺ qui va former l'endosome secondaire où les pompes à H⁺ vont diminuer le pH ce qui permet de dissocier le ligand du récepteur. Le récepteur est donc recyclé au niveau de la membrane; le ligand fusionne avec le lysosome = formation de lysosome secondaire où le L.D.L. est dégradée. La cellule va utiliser les produits de la dégradation du L.D.L.

• **Endocytose à récepteurs pour le fer:** (cf. Doc. 3 poly. B) Il n'y a pas de récepteurs aux ions Fe²⁺ ou Fe³⁺ car ces molécules sont trop petites, donc présence d'un transporteur. Il s'agit du même mécanisme où le pH va diminuer et entraîner la dissociation du récepteur et du ligand (dès que le pH=7,0 alors le ligand relâche le récepteur). Ici le transporteur et le récepteur sont recyclés.

•Pénétration des virus enveloppés: (cf. Doc 4 poly.B) Les virus ici sont délimités par une membrane phospholipidique. De nombreux parasites utilisent cette voie pour coloniser des cellules cibles comme, par exemple le virus de la Grippe.

- **Conclusion:**

Il ya donc 4 mécanismes d'endocytose à récepteurs si l'on étudie l'évolution de l'interaction Récepteur-Ligand (ou du devenir de la vésicule).

- R. recyclé; L. dégradé (L.D.L., Virus)
- R. recyclé; L. recyclé (Transferrine)
- R. dégradé; L. dégradé (dégradation des hormones)
- Transcytose (IgG)

La rupture du couple R-L se fait, dans tous les cas par diminution de pH.

2. Endocytose " en vrac".

Ces mécanismes impliquent des transferts peu spécifiques.

- **Macropinocytose.**

Elle est observée dans le cas de transfert de gouttelettes lipidiques de grande taille (1µm). Les gouttelettes lipidiques se fixent à la surface de la cellule ce qui entraîne la formation d'une vésicule qui enrobe la particule lipidique. Ici pas de partie protéique donc pas de récepteur.

- **Endocytose en vrac à cavéola.**

Ici pas de récepteurs spécifiques. La cavéola se forme dans des endroits de la membrane cellulaire riches en glucolipides (= cavéola) qui interagissent avec les molécules lipidiques pour les endocyter.

Zone riche en glycolipides = "RAFT" ou "RADEAU".

3. Phagocytose.

C'est une forme particulière d'endocytose. Elle ne s'observe que chez certains types cellulaire. C'est un mécanisme dit à "glissière", car la particule qui est phagocytée est obligatoirement recouverte (entièrement) de 2 types de molécules: soit Ac, soit C_{3b} (protéine du complément qui s'absorbe sur toute molécule étrangère). Ceci entraîne un signal ou déclenche une réaction hydrolyse du complément. (cf. poly C doc. 1)a)

Endocytose normale:

- 1) la particule recouverte se fixe sur un récepteur membranaire spécifique.
- 2) Ce contact déclenche la formation de pseudopodes (dévagination de la membrane) permettant d'enrober l'ensemble de la particule.
- 3) La particule est englobée, les pseudopodes fusionnent et forment alors une vésicule: le phagosome.
- 4) Phagocytose.
- 5) Le phagosome et le lysosome fusionnent et donnent le "phagolysosome" dans lequel sera dégradé la particule. Cette dégradation peut-être soit commandée soit spontanée.

4. Exocytose.

(cf. poly C doc. 2)

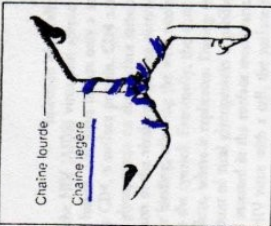
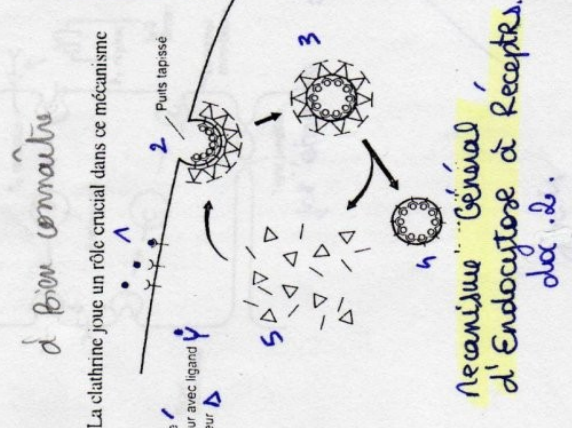
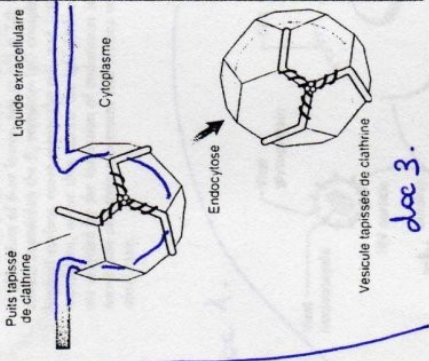
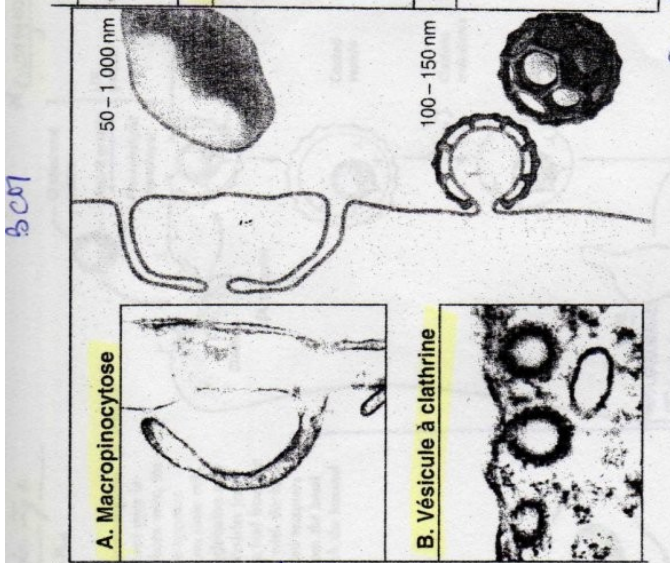
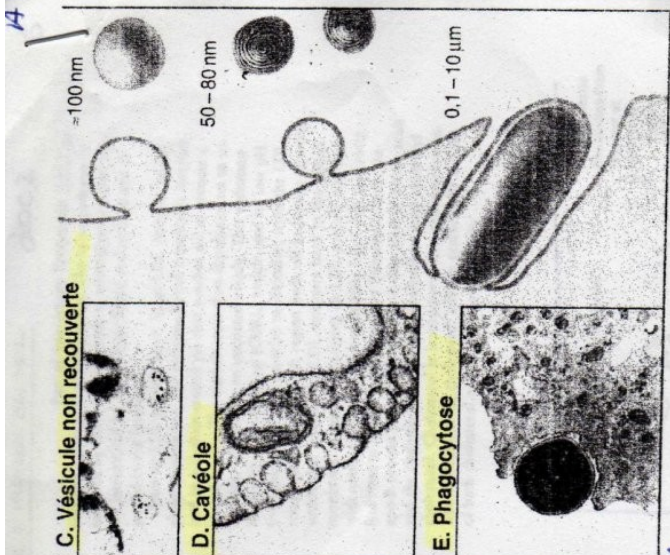
Il s'agit d'un mécanisme qui permet de relarguer des molécules dans le milieu extracellulaire.

C'est un mécanisme actif qui nécessite l'utilisation d'énergie et notamment de Ca²⁺.

La zone d'exocytose est balisée , au niveau membranaire, par des protéines d'encrage qui appartiennent à la famille du cytosquelette (SNARE).

- 1) Laçage: les protéines d'encrage des molécules d'exocytose et de la membrane vont s'entrelacer. Ceci permet de stabiliser la molécule d'exocytose au point d'exocytose.
- 2) Hémifusion: (ici dépense d'énergie) les protéines d'encrage induisent la fusion entre les 2 membranes (le fusion nécessite l'hydrolyse de GTP); ici entrée massive de Ca²⁺.
- 3) Pore de fusion: ouverture de la vésicule sur le milieu extracellulaire; libération de son contenu.

Dans ce mécanisme, le rôle important des protéines du cytosquelette est à retenir.



Les triskélions de clathrine. Micrographie électronique d'une préparation isolée de triskélions de clathrine. Un autre exemple de triskélion est celui de la chaîne légère. La "sangle" - anneau de chaque chaîne est formé à une extrémité par une chaîne légère plus petite. (Photographie de Eric Olson, © 1994 Edward S. Ruthven, *Bioprocessors: The Biochemical Industry*, vol. 2, pp. 142, 1994, copyright 1994, Humana Press, Inc., NJ).

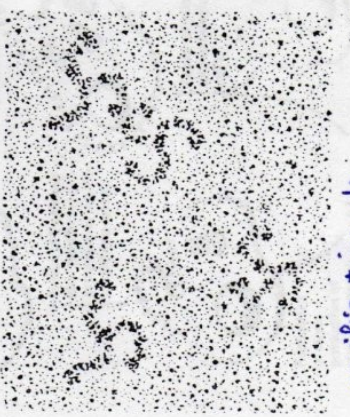
Proteins and particles taken up by receptor-mediated endocytosis in animal cells

Ligand	Function of receptor/ligand complex	Cell type
Low-density lipoproteins (LDLs)	Supply cholesterol	Most
Transferrin	Supplies iron	Most
Glucose- or mannose-terminal glycoproteins	Remove injurious agents from circulation	Macrophage
Galactose-terminal glycoproteins	Remove injurious agents from circulation	Hepatocyte

Ligand	Function of receptor/ligand complex	Cell type
Immunoglobulins	Transfer immunity to fetus	Fetal yolk sac; intestinal epithelial cells of neonatal animals
Phosphovitellogenins	Supplies protein to embryo	Developing oocyte
Fibrin	Removes injurious agents	Epithelial
Insulin, other peptide hormones	Alter cellular metabolism; ligand and often receptor are degraded after endocytosis	Most

* poche amniotique au jaune d'oeuf.

TABLEAU



purification de clathrins.

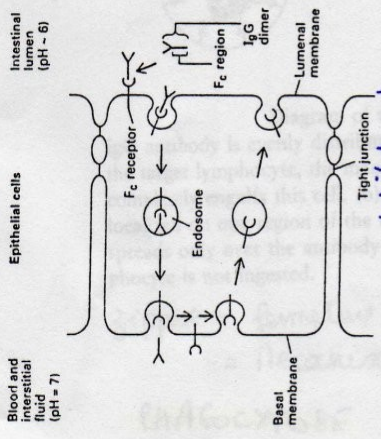
doc 4.

fig 1.

doc 3.

doc 2.

Transcytose - Absorption des IgG moléculles intestinales



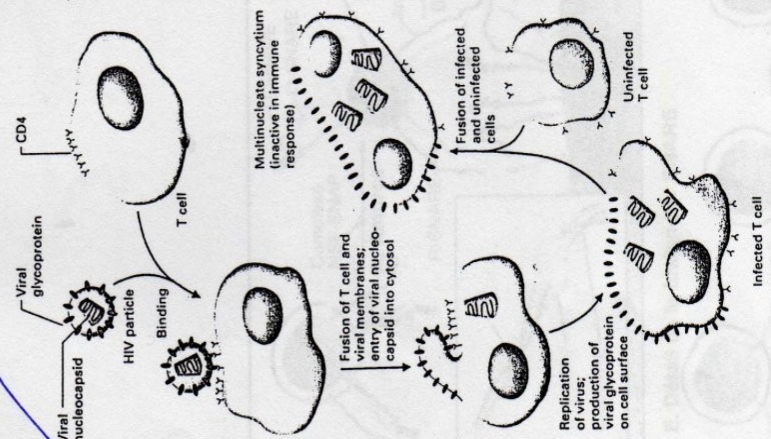
The movement of maternal immunoglobulins across the intestinal epithelial cells of newborn mice involves both endocytosis and exocytosis. In newborn mice, the pH = -6 in the intestinal lumen and 7.0 on the opposite (blood-facing) side. The particular F_c receptors on these cells bind to the F_c segment of dimeric IgG immunoglobulins only at pH values of 6 or lower, not at pH = 7.0. Vesicles (endosomes) containing the F_c receptor-IgG complex bud from the luminal surface, move across the cell, and fuse with the basal membrane, where they release the IgG. Unloaded receptors are recycled by the formation of endosomes from the basal membrane and their movement and fusions with the luminal membrane.

doc 1.

jet'ébanche

doc 4

Pénétration de HIV dans la cytoplastique

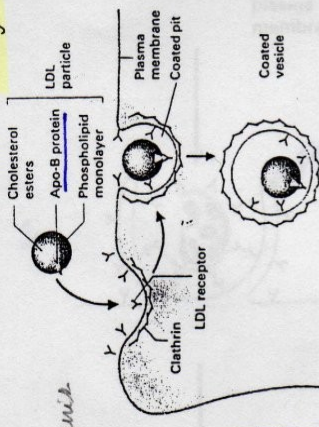


Infection of T cells in the immune system by the HIV (AIDS) virus and spread of the infection by cell-cell fusion. The virus infects only a subset of the T cells that bear CD4, a surface protein. CD4 acts as the receptor for the glycoprotein on the surface membrane of the HIV virus. Fusion of the viral and plasma membranes occurs quickly after binding, allowing the viral nucleocapsid to penetrate into the cytosol. Eventually, the viral genome reaches the nucleus, where it replicates. During replication, a large amount of viral glycoprotein is produced by the infected cell and inserted in the surface membrane. Like the initial fusion of HIV virus with a cell, the surface HIV glycoprotein causes fusion of the infected T cell with uninfected cells that bear the CD4 protein, forming a multinucleate syncytium that cannot carry out the normal T-cell immune function. Infected T cells in blood or semen may spread AIDS from person to person.

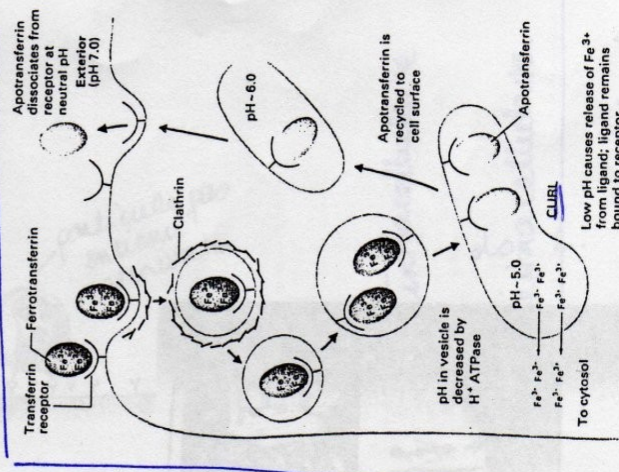
Endocytose a receptor des LDL

doc 2

Fate of low-density lipoprotein (LDL) particle and receptor after endocytosis. The same pathway is followed by other ligands, such as asialoglycoproteins, that are internalized by receptor-mediated endocytosis and degraded in the lysosome. After an LDL particle binds to an LDL receptor on the plasma membrane, the receptor-ligand complex is internalized in a clathrin-coated pit that pinches off to become a coated vesicle. The clathrin coat then depolymerizes to triskelions, resulting in an uncoated vesicle. This endosome fuses with an uncoating (CURL) vesicle, and its low pH (-5) causes the LDL particles to dissociate from the LDL receptors. A receptor-rich region buds off to form a separate vesicle that recycles the LDL receptors back to the plasma membrane. A vesicle containing an LDL particle may fuse with another endosome but ultimately fuses with a primary lysosome to form a large secondary lysosome. There, the apo-B protein of the LDL particle is degraded to amino acids and the cholesterol esters are hydrolyzed to fatty acids and cholesterol. Cholesterol is incorporated into cell membranes. Abundant imported cholesterol inhibits synthesis by the cell of both cholesterol and LDL receptor protein.



CURL
endosome
La pompe ATPase



Low pH causes release of Fe^{3+} from ligand; ligand remains bound to receptor

** Capture de fer*

doc 3

The transferrin cycle operating in all growing mammalian cells. After endocytosis, iron is released from the transferrin-receptor complex in the acidic CURL compartment. The transferrin protein remains bound to its receptor at this pH, and they cycle to the cell surface together. When the receptor-transferrin complex encounters the neutral pH of the exterior medium, the iron-free transferrin is released.

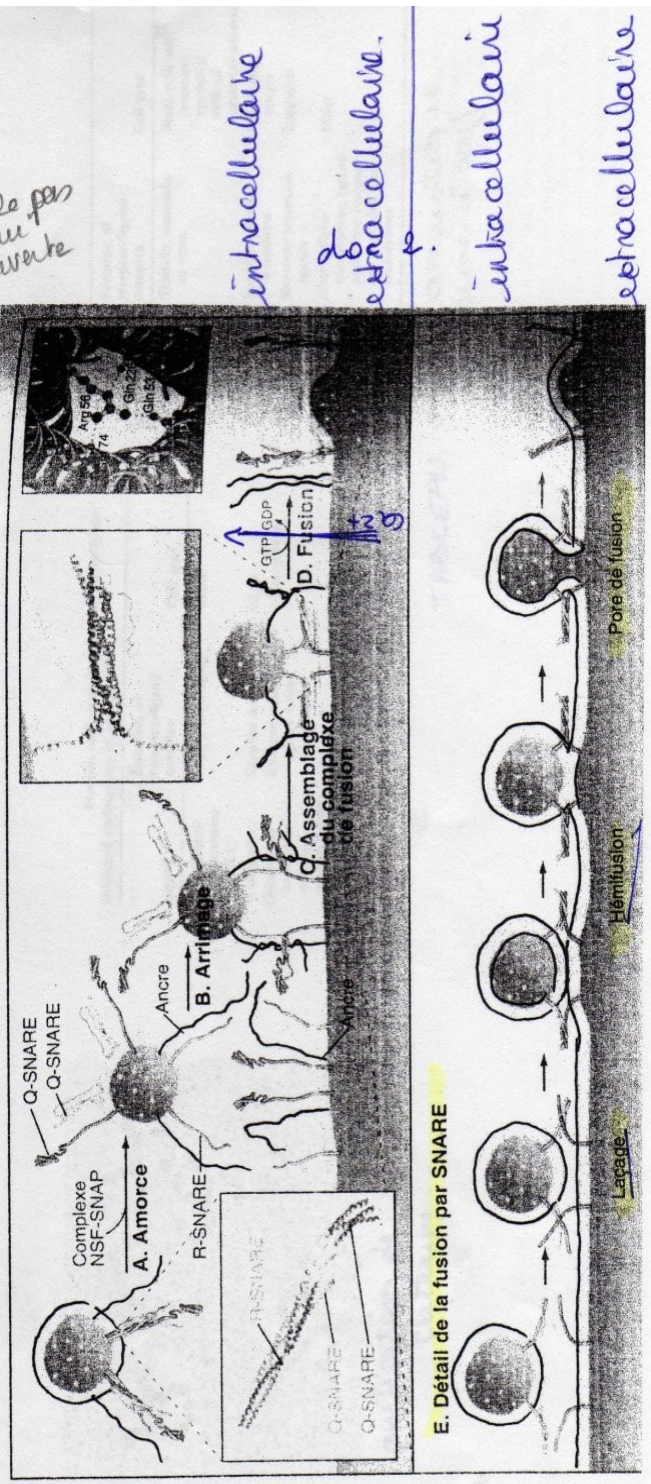
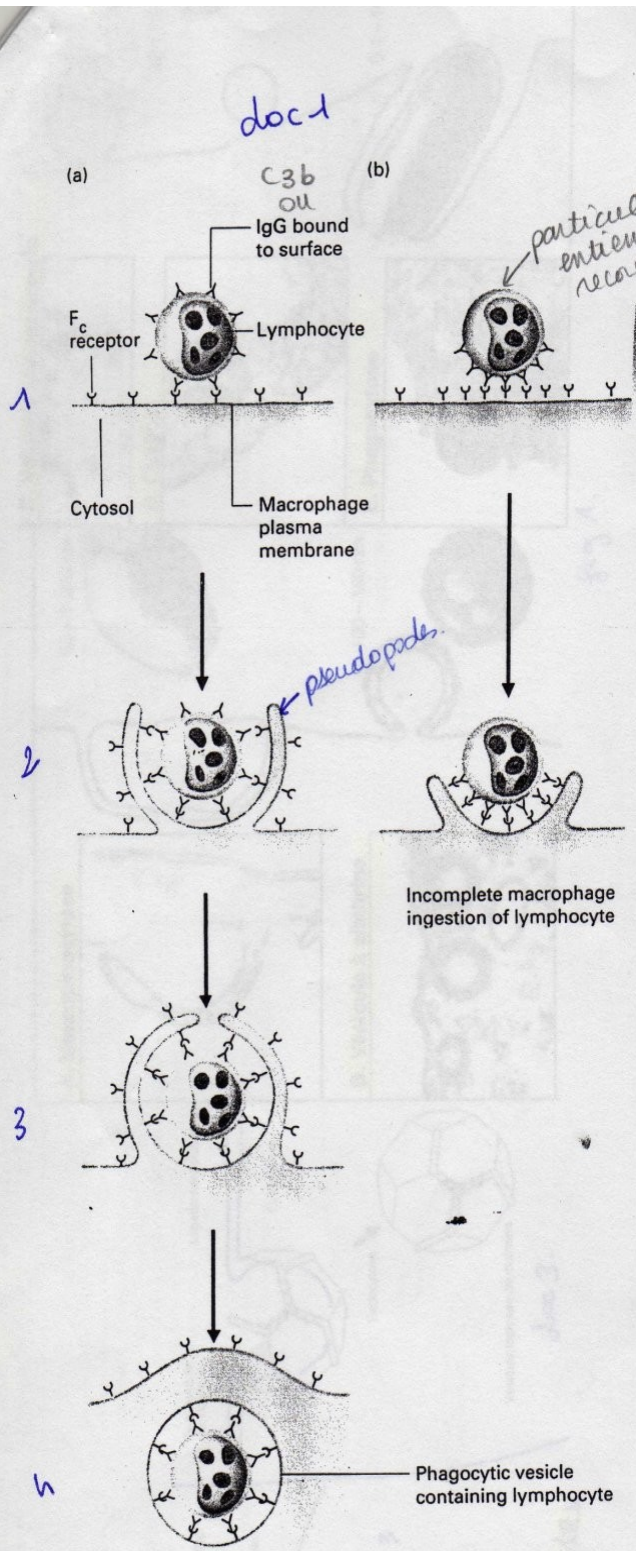


Diagram of the zipper interaction. (a) If IgG antibody is evenly distributed over the entire surface of the target lymphocyte, the macrophage plasma membrane completely engulfs this cell. (b) If the antibody molecules are localized on one region of the surface, the plasma membrane spreads only over the antibody-coated region and the lymphocyte is not ingested.

Zipper = fermeture éclair
= mécanisme à Glisnièu

PHAGOCYTOSE

EXOCYTOSE