

Le système endosomale et lysosomale

1-Le système endosomale

Le système endosomal est un réseau complexe jouant un rôle important dans le tri de molécules incorporées dans les cellules. Ce système démarre immédiatement en dessous de la membrane plasmique et s'enfonce dans la cellule. Il peut être divisé en deux voies, chacune caractérisée par des structures bien particulières :

- La voie des endosomes précoces est caractérisée par les **endosomes de tri** et les **endosomes de recyclage**.
- La voie des endosomes tardifs est caractérisée par les **corps multi-vésiculaire**.

1.1- Voie des endosomes précoces

La voie des endosomes précoces est la première voie endosomale recrutée suite à l'endocytose des vésicules nues découlant des puits recouverts.

1.1.1- Endosomes de tri

Les endosomes de tri possèdent un contenu acide, grâce aux H⁺ ATPases vésiculaires, qui est nécessaire à la dissociation des complexes ligand-récepteur. Ce pH passe donc de **7,4** (pH du milieu extracellulaire) à **6,5** (pH des endosomes tardifs).

Le tri est basé sur la structure tubulo-sphérique de l'endosome et sur le flux massique. En effet, les grosses molécules restent dans la sphère et les petites molécules migrent vers les tubules.

1.1.2- Endosomes de recyclage

Les endosomes de recyclage sont morphologiquement différents des endosomes de tri en étant sous la forme de tubules interconnectés.

Les récepteurs endocytés associés aux vésicules qui rentrent dans la voie endosomale sont réexpédiés vers la membrane en quittant les endosomes de tri. Les ligands quant à eux sont adressés à d'autres compartiments de la cellule.

1.2- Voies des endosomes tardifs

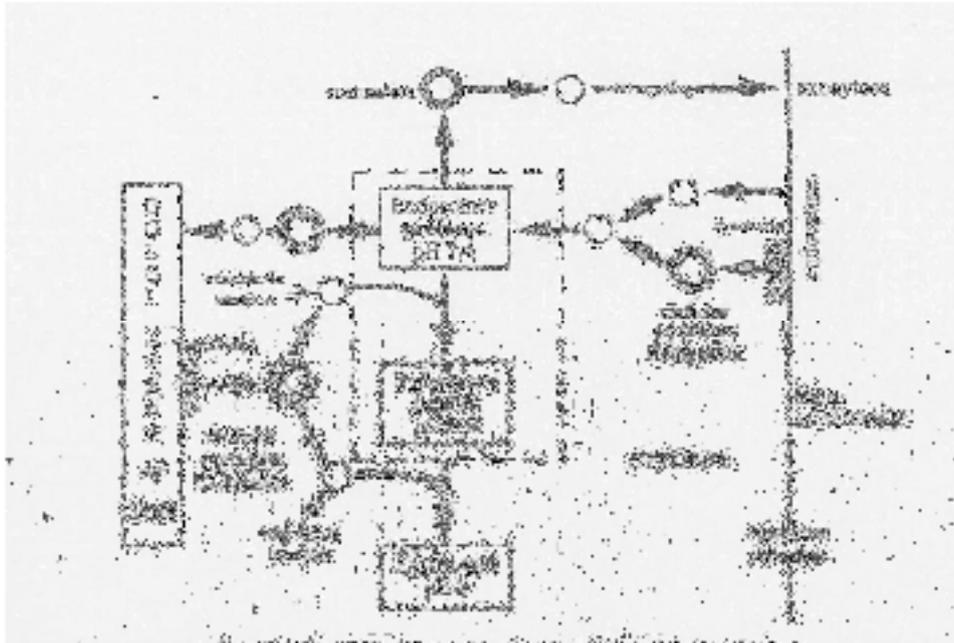
Les endosomes tardifs (**pH de 6,5**) ne correspondent pas à une transformation de l'endosome de tri, mais bel et bien à un nouveau compartiment. En effet, ils se présentent sous la forme de grosses structures vésiculaires contenant elles-mêmes de petites vésicules ; on appelle ces complexes des **corps multi-vésiculaire**. Ces derniers sont partiellement responsables de la dégradation des protéines par hydrolyse grâce à des enzymes hydrolytiques (hydrolases) provenant de l'appareil de Golgi via des **vésicules de transport**.

Par la suite, l'endosome tardif à deux destinées différentes qui aboutissent au même résultat :

- soit il fusionne avec des vésicules d'hydrolyse, se trouvant être à nouveau des vésicules de transport en provenance de l'appareil de Golgi, formant un lysosome,
- soit il fusionne avec un lysosome préexistant.

2- Le système lysosomale

Les lysosomes sont des organites cellulaires associés à la digestion intracellulaire d'éléments absorbés par la cellule ou contenus dans la cellule.



(a) « vésicules (vacuoles) d'endocytose (phagocytose) issues de la membrane plasmique → nutrition de la cellule (b) ← vésicules de transport (recouvertes de clathrine) issues du Golgi trans → enzymes & H⁺-ATPase (c) → matériel (soluble, membr.) vers les lysosomes → fusion. (d) pH variable: endosomes précoces (7,4), tardifs (6,5). (e) Hydrolases: issues du Golgi (vés. recouvertes clathrine). → hydrolyse dans endosomes puis lysosomes

Figure 1 : Rôle des endosomes

2.1- Caractéristiques structurales des lysosomes

2.1.1- La membrane lysosomale

La membrane lysosomale est essentiellement composée de phospholipides. Les protéines, quant à elles, présentent pour la majorité une glycosylation dirigée vers le lumen, les protégeant des hydrolases. Les glycoprotéines enzymatiques membranaires caractérisent les lysosomes. Parmi elles on compte :

- Des **pompes à protons** 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 présent au niveau des lysosomes primaires.

Attention, les lysosomes ne présentent pas de récepteurs au mannose-6-phosphate, présents uniquement au niveau des endosomes et des endolysosomes.

2.1.2- 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 et les **lipases** lysent les lipides.

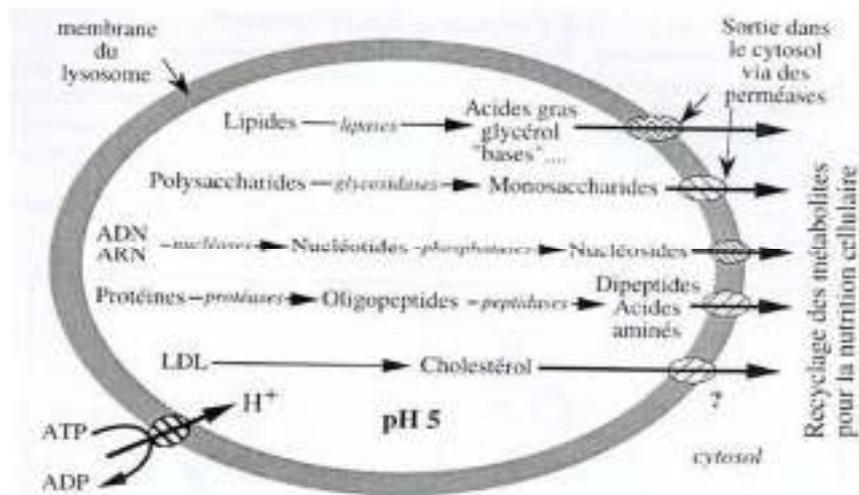


Figure 2 : Résumé des fonctions hydrolytiques des lysosomes

2.2- Formation des lysosomes

On distingue deux voies dans la formation des lysosomes :

- La **voie endosomale** 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** correspond à la fusion du lysosome primaire avec un lysosome déjà existant. Les récepteurs au mannose-6-phosphate sont ici directement renvoyés au réseau trans golgien.

3- Les différentes fonctions des lysosomes

3.1- 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.

3.2- 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 **auto-phagolysosome**. L'autophagie joue un grand rôle dans le renouvellement des composants cellulaires.

3.3- Digestion extracellulaire :

La décharge d'hydrolases lysosomales selon un mécanisme d'exocytose entraîne la dégradation de substrats situés dans le milieu extracellulaire exemple : remodelage de l'os et du cartilage des vertèbres où se fait la digestion de la matrice extracellulaire des tissus. Les cellules déversent 10% de leurs enzymes lysosomales dans le milieu extracellulaire. Les ostéoclastes illustrent parfaitement cette notion. Ce sont des cellules multinucléées, qui jouent un rôle essentiel dans la résorption du tissu osseux. Ils possèdent, sur une de leurs faces, de très nombreuses microvillosités. Ils s'appliquent par cette face, aux travées osseuses, à laquelle ils adhèrent. Les microvillosités délimitent des espaces clos dénommés *chambres de résorption*, situés entre le tissu osseux et la membrane plasmique de l'ostéoclaste. Les lysosomes libèrent leurs enzymes, par exocytose, dans les chambres de résorption dont le contenu est acide, pH5. Les collagénases détruisent les fibres de collagène ; les cristaux d'hydroxyapatite qu'elles contiennent sont libérés : les sels de calcium sont solubilisés par l'acidité du milieu. Les produits de dégradation subissent une endocytose et sont transférés vers les lysosomes.

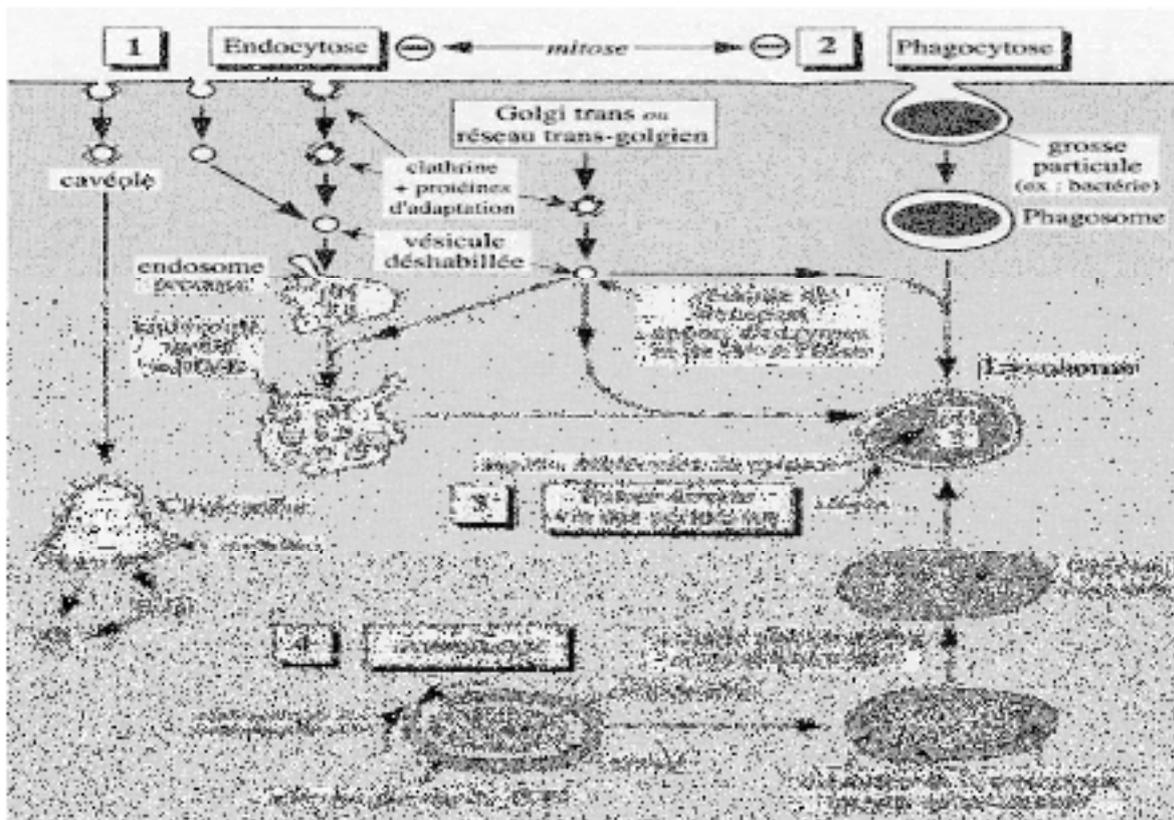


Figure : 3 voies d'entrée des molécules à digérer dans le lysosome

3.4- La réabsorption de protéines et leur destruction

La réabsorption des protéines par hétérophagie est un phénomène général qui se déroule dans divers organes. Dans le rein par exemple, les molécules protéiques qui sont filtrées dans l'espace urinaire au niveau du glomérule (protéines dont le PM est inférieure à 40 000) sont reprises par les cellules des tubes contournés proximaux et digérées dans les lysosomes qui forment des vacuoles d'assez grande taille. Dans le foie, des protéines sont retirées du plasma sanguin et dégradées par les hépatocytes selon un processus d'hétérophagie typique.

3.5-Rôle dans la production d'hormones

Comme nous l'avons déjà vu (le chapitre Appareil de Golgi), ces cellules sécrètent dans la lumière des follicules la thyroglobuline. Au voisinage de la surface apicale, il y a iodation des résidus tyrosine de la thyroglobuline en mono et di-iodotyrosines qui se condensent ensuite en tri et tétra - iodotyrosines. Le contenu des follicules thyroïdiens appelé Colloïde renferme ainsi solution aqueuse de la thyroglobuline iodée. Stimulées par la TSH (Hormone adénohypophysaire thyroestimulante), les cellules reprennent par endocytose les gouttelettes colloïdes ; il se forme des vésicules d'endocytose dans lesquelles le contenu de lysosomes primaires est alors déversé, ces derniers deviennent des lysosomes secondaires. La digestion intracellulaire par les hydrolases lysosomales de la thyroglobuline libère les hormones thyroïdiennes : tétra - iodothyronine T_4 et tri-iodothyronine T_3 , qui sont transférées vers le sang par des vésicules qui bourgeonnent à partir de la membrane des lysosomes II^{aires} et migrent vers la face basale des cellules ou elles déchargent leur contenu par exocytose.

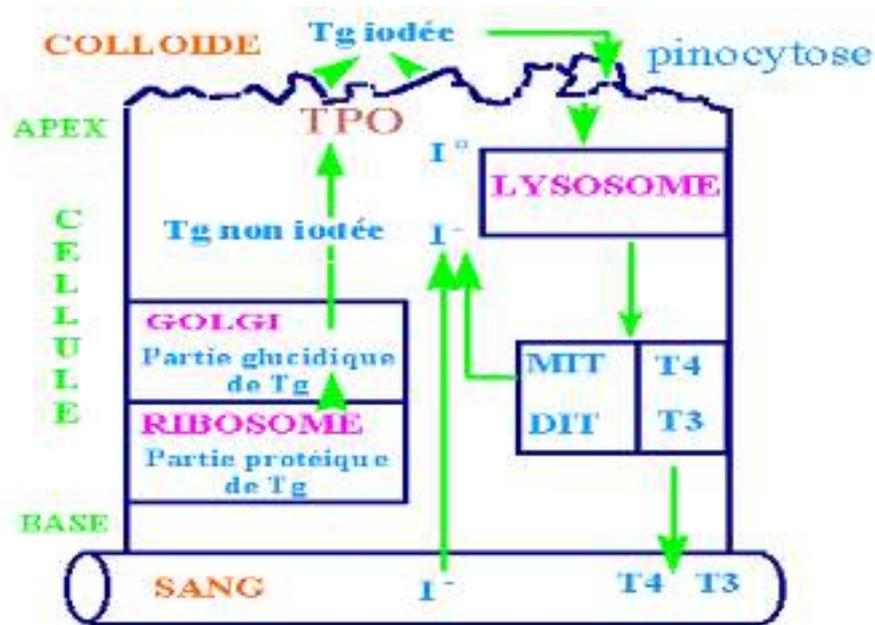


Figure 4 : Biosynthèse de thyroglobuline, endocytose et digestion lysosomale
 Tg : thyroglobuline, MIT : mono-iodo- thyrosine, DIT: di-iodo-tyrosine, T3: tri-iodo-tyrosine,
 T4: tetra-iodo-tyrosine, I: iode

3.6- Rôle dans la fécondation

L'acrosome des spermatozoïdes est une volumineuse vacuole qui coiffe la partie antérieure du noyau des spermatozoïdes. Au cours de la spermatogénèse, des granules pré-lysosomiaux, qui sont des vésicules à hydrolases, fusionnent et constituent l'acrosome. Le contenu acrosomal est riche en enzymes et en particulier en hyaluronidases, en sialidases et en phosphatases acides, qui sont nécessaires à la pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte. L'ovocyte contient lui aussi des lysosomes. Ils ont la forme de granules corticaux d'un diamètre de 0,5 à 1 µm. Lorsque le spermatozoïde pénètre dans l'ovocyte, il provoque une réaction du cortex de l'ovocyte, qui aboutit à la libération des enzymes hydrolytiques dans le milieu extérieur. Ces enzymes détruisent les récepteurs des spermatozoïdes de la membrane plasmique de l'ovocyte, ce qui empêche une double fécondation.



Figure 5 : Formation de l'acrosome lors de la spermatogénèse

4- LYSOSOMES ET PATHOLOGIE

Les lysosomes interviennent dans divers processus pathologiques et sont parfois directement à l'origine de maladies. Soumis à des conditions défavorables (jeune, anoxie, irradiation aux rayons X à des substances toxiques (inhibiteurs comme l'actinomycine D, la cycloheximide ou la puromycine ; dose élevée d'hormones hyperglycémiantes comme le glucagon). Les maladies entraînées par un mauvais fonctionnement des lysosomes proviennent pour la plupart soit d'une altération de la membrane des lysosomes qui laisse échapper les hydrolases, soit d'un équipement enzymatique défectueux du contenu des lysosomes qui, dans ces conditions, ne sont pas capables de digérer certains substrats.

4.1- Les maladies liées à une lésion de la membrane lysosomale

4.1.1- Par destruction de la membrane lysosomale

La membrane du lysosome n'est pas attaquée par les enzymes qu'elle renferme : cette « résistance » dépend d'un revêtement glycoprotéique placé sur sa face interne. La membrane est détruite par des facteurs extrêmement divers (choc traumatique, anoxie, substances polyanioniques, endotoxines, virus, particule de silice, d'étain ou de zinc).

4.1.1.1- Les pneumoconioses

Les pneumoconioses sont des affections pulmonaires provoquées par inhalation de poussière de charbon, de silice, de béryl, d'étain, de zinc. La silicose est donc une maladie fréquente des mineurs. Elle se caractérise par des lésions pulmonaires entraînant une dyspnée. Le sujet est fragilisé. Il peut être plus facilement atteint par exemple de tuberculose pulmonaire. Les réactions inflammatoires tissulaires sont très importantes, entraînant des lésions des bronches et une réaction scléreuse du parenchyme pulmonaire.

Mécanisme cellulaire : Les macrophages alvéolaires phagocytent ces particules. Il se forme des vacuoles de phagocytose, dans lesquelles les lysosomes I^{aires} viennent déverser leur produit enzymatique. Or la paroi des lysosomes secondaire ainsi constituée, se rompt sous l'influence de la substance qui y est contenue (silice, amiante, béryl). Les macrophages meurent et libèrent leurs enzymes au contact des alvéoles des muqueuses bronchiques.

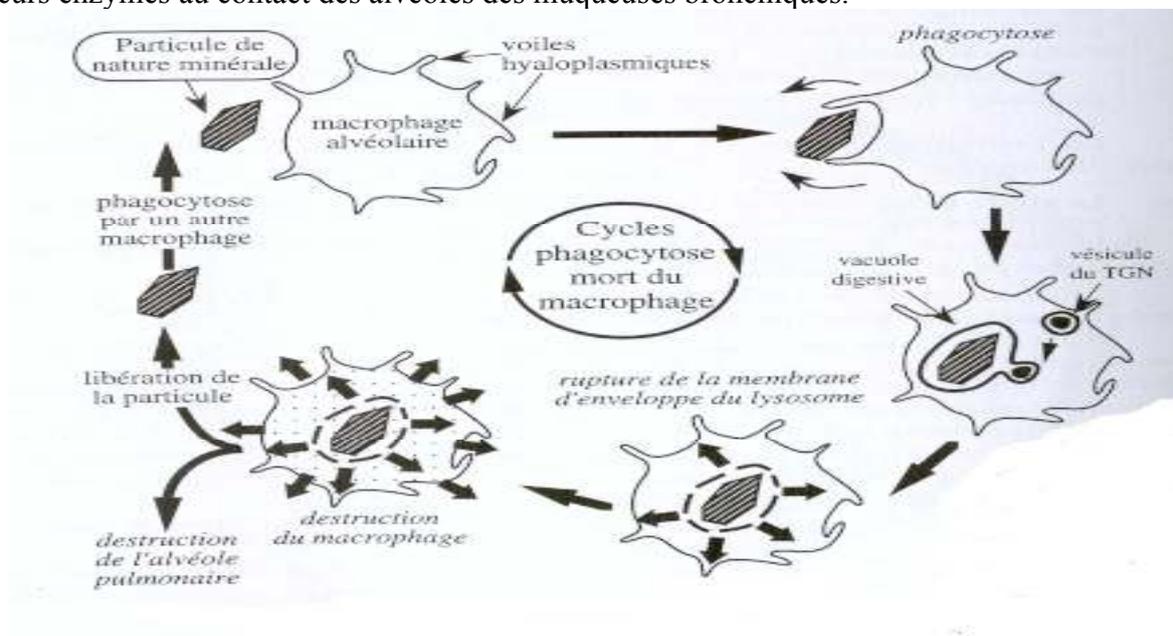


Figure 6 : La phagocytose des macrophages alvéolaires des particules minérales (non biologiques) a pour conséquence la mort cellulaire.

4.1.1.2- La goutte

La goutte est un trouble du métabolisme des purines caractérisé par une production excessive d'acide urique. Chez les malades, qui sont principalement des hommes adultes et plus rarement

des femmes ménopausées, la concentration d'acide urique est telle que des cristaux d'urate de soude précipitent dans le liquide synovial des articulations. Ces cristaux sont phagocytés par des granulocytes et des enzymes lysosomales sont déversées par dégranulation dans la vacuole d'endocytose.

De nombreuses liaisons hydrogène s'établissent alors entre la surface du cristal et la face luminale de la membrane de la vacuole digestive (liaisons entre groupements-OH de l'urate et atomes d'oxygène des pôles hydrophiles des phospholipides). Attachée en plusieurs points le long du cristal rigide, la membrane de la vacuole ne peut plus se déformer librement et elle est rompue par les courants cytoplasmiques. La lyse des granulocytes qui on fait ce repas "empoisonné" dans le liquide synovial des hydrolases acides qui déclenchent une réaction inflammatoire des articulations ou arthrite, signe chimique bien connu de cette maladie.

4.2- Lysosomes et maladies de surcharge (Thésaurismoses génétiques)

Les maladies de surcharge comprennent un groupe de troubles héréditaires qui perturbent le métabolisme lysosomal. Les maladies de surcharge se caractérisent par l'absence d'une des enzymes hydrolytiques actives normalement présentes dans les lysosomes. Chez la personne atteinte d'une maladie de surcharge, les lysosomes s'engorgent de substrats non utilisables, ce qui nuit aux autres fonctions cellulaires. La glycogénose par exemple, se caractérise par l'absence d'une enzyme lysosomiale nécessaire à la décomposition du glycogène et entraîne une accumulation de ce polysaccharide dans le foie. Dans la maladie de Tay-Sachs, une lipase (enzyme digérant les lipides) est absente ou inactive, et l'accumulation de lipides dans les cellules entrave le fonctionnement du cerveau.

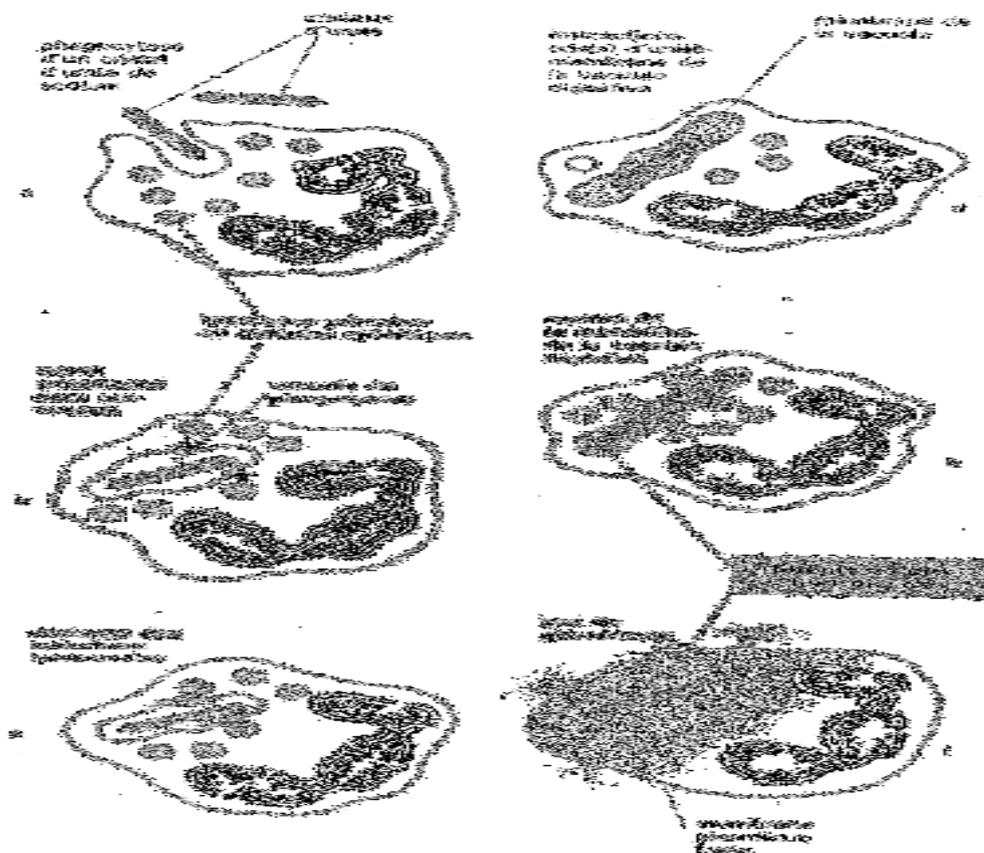


Figure 7 : Destruction des granulocytes par les cristaux d'urate de sodium dans la maladie de la goutte.

Des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension physiopathogénique des maladies lysosomales. Actuellement, six maladies (maladies de Gaucher, Fabry, Pompe,..) bénéficient d'une enzymothérapie substitutive, et pour deux d'entre elles, des produits concurrents sont disponibles sur le marché. Les résultats de ces enzymothérapies sont significatifs et ont transformé la qualité de vie des patients, mais elles sont inefficaces sur les troubles neurologiques des formes cliniques les plus sévères, où seule la greffe de souche hématopoïétique peut modifier dans des indications précises le pronostic. Les efforts se sont poursuivis dans la mise au point de petites molécules plus diffusibles prises par voie orale et susceptibles de franchir la barrière hémato-méningée. Ces molécules interfèrent avec le métabolisme cellulaire, soit en agissant sur la synthèse du substrat que l'enzyme déficiente du patient ne peut éliminer (réduction de substrat), soit en augmentant l'activité résiduelle de l'enzyme déficiente (molécules chaperonnes). Les premiers succès ont été enregistrés avec un réducteur de substrat dans les maladies de Gaucher et de Niemann-Pick C. D'autres molécules et d'autres stratégies sont en cours d'évaluation.

3 - Biogénèse des lysosomes

La lumière contient des enzymes qui ont été synthétisées dans le RER puis subit la N glycosylation et transférées au Golgi. Là, les carbones 6 des résidus mannose sont phosphorylés pour donner du mannose 6 phosphate (Mn6P) en 2 étapes dans le Golgi Cis. Les enzymes porteuses du Mn6P sont alors transportées dans le Golgi Trans et reconnues par des récepteurs portés par la membrane du Golgi (récepteurs du Mn6P). Des vésicules tapissées de clathrine bourgeonnent du Golgi Trans et le récepteur de Mn6P, grâce à son domaine cytosolique permet l'adressage de la vésicule aux membranes des lysosomes. Une fois fusionné avec les lysosomes, le couple ligand récepteur est dissocié du fait du pH acide des lysosomes. Le récepteur du Mn6P sera alors réadressé ultérieurement pour recyclage au golgi ou à la membrane plasmique ou il peut alors se lier à des enzymes.

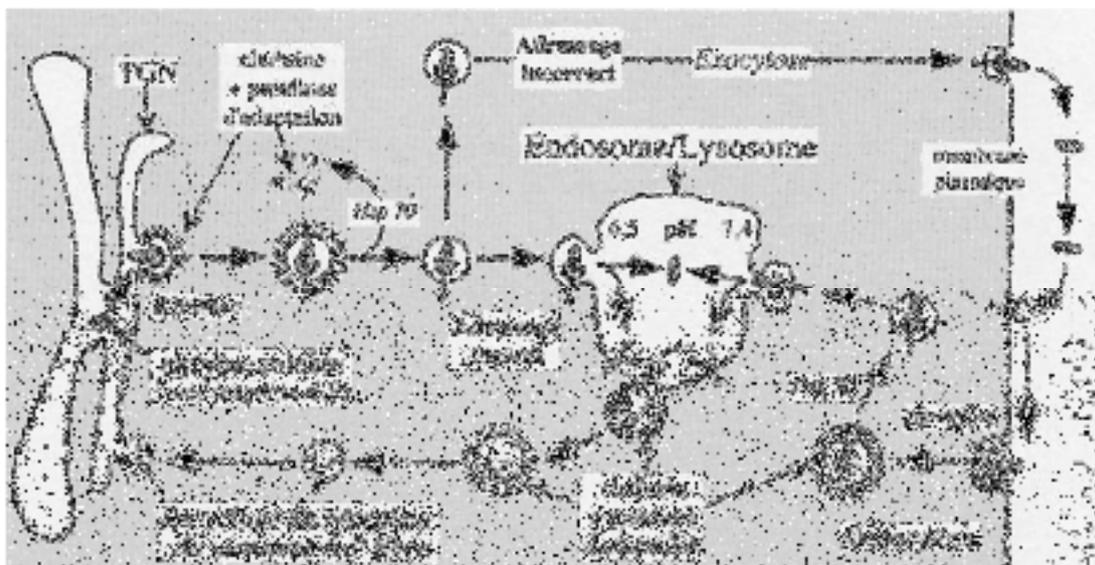


Figure 8 : Adressage des glycoprotéines solubles des lysosomes