

## **LYSOSOMES**

### **I- DEFINITION**

Les lysosomes sont des organites limités par une membrane et renferment une matrice riche en enzymes hydrolytiques (les hydrolases acides) impliquées dans la digestion. Pour que leur activité soit optimale, ces hydrolases doivent être activées par un clivage protéolytique et elles nécessitent un environnement acide que les lysosomes leur fournissent en maintenant dans leur lumière un pH d'environ 4,5-5. De cette façon, le contenu du cytosol est doublement protégé de l'attaque par le système de digestion propre à la cellule: les membranes du lysosome maintiennent normalement les enzymes digestives en dehors du cytosol et même si elles devaient s'en échapper, elles feraient peu de dommage parce que le pH cytosolique est de 7,2. La membrane qui limite les lysosomes contient sur sa face interne un revêtement glycosylé qui les protège de l'attaque de leurs propres enzymes lytiques. Les lysosomes constituent un compartiment de morphologie très hétérogène. Le nombre, la taille et l'aspect de leur contenu varient selon la nature de la cellule et de son état physiologique.

La digestion peut concerner un matériel de nature exogène (qui a pénétré dans la cellule soit par phagocytose soit par endocytose) ou endogène (les propres constituants de la cellule hors d'usage). A cette fonction digestive, on attribuera respectivement le terme d'hétérophagie ou d'autophagie.

### **II- COMPOSITION BIOCHIMIQUE**

La membrane lysosomale est formée d'une bicouche lipidique à laquelle sont associées des protéines.

Les protéines membranaires sont fortement glycosylées dont les sucres sont exposés aux hydrolases. Ces sucres réalisent un véritable manteau de protection de la membrane contre les enzymes, le pH acide et plus particulièrement les protéases. Certaines glycoprotéines très fortement glycosylées, comme Lamp-1, Lamp-2 sont des éléments constants et spécifiques des lysosomes (marqueurs de la membrane des lysosomes).

La membrane lysosomale contient également:

- des protéines ABC, transmembranaires, qui importent dans les lysosomes des protéines cytosoliques.
- des perméases situées dans la membrane lysosomale exportent les molécules produites par la dégradation enzymatique.
- des ATPase  $H^+$  utilisent l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour pomper  $H^+$  dans les lysosomes maintenant ainsi le pH acide dans la lumière. Le gradient de  $H^+$  non seulement permet de maintenir le pH bas, nécessaire aux réactions qui ont lieu dans la lumière de l'organite mais fournit également l'énergie nécessaire au transport des petits métabolites à travers sa membrane.

Les lipides membranaires sont principalement des phospholipides. La membrane lysosomale est plus riche en cholestérol et en sphingomyéline que celle du REG ou des saccules golgiens. Elle est caractérisée par la présence d'acide lysobisphosphatidique. Ce lipide, localisé sur le feuillet interne, résistant aux phospholipases, stabilise les membranes lysosomales et serait capable d'inhiber l'activité hydrolytique des lipases dans ces membranes.

La matrice contient des hydrolases fonctionnant à un pH acide: le pH optimum est de 4,5-5. Les lysosomes contiennent les enzymes capables de lyser les substrats des quatre principales familles de macromolécules (protéines, acides nucléiques, glucides, lipides). La nature des enzymes contenues dans les lysosomes dépend des fonctions de la cellule qui les contient. Les enzymes les plus fréquentes sont: les nucléases, les protéases, les glycosidases et les lipases.

### **III- TRANSPORT DES HYDROLASES LYSOSOMALES NÉOSYNTHÉTISÉES ET BIOGENESE DES LYSOSOMES**

Les hydrolases lysosomales sont synthétisées par le REG, adressées à l'appareil de Golgi, triées par le TGN pour constituer des vésicules à hydrolases qui acheminent ensuite les protéines lysosomales. Ce transport vésiculaire est guidé par les récepteurs du mannose-6-phosphate.

#### **A- Mise en place du marqueur mannose 6-phosphate**

Les hydrolases lysosomales sont synthétisées dans le REG sous forme de précurseurs inactifs, les prohydrolases (ou hydrolases prolysosomales); ces enzymes glycosylées portent un peptide signal. Les prohydrolases sont transférées dans le réseau cis de l'appareil de Golgi. Immédiatement après leur transfert, la chaîne oligosaccharidique subit l'action des enzymes qui aboutit à leur marquage par M6P. Ce marquage est une phosphorylation des résidus mannose des nombreuses chaînes oligosaccharidiques portées par les prohydrolases.

#### **B- Transport des hydrolases néosynthétisées**

Les prohydrolases sont transportées dans l'appareil de Golgi jusqu'au réseau trans-golgien. Le TGN contient, dans ses membranes, des glycoprotéines transmembranaires: les récepteurs du M6P. Les enzymes lysosomales sont séparées des autres types de protéines dans le RTG car des protéines adaptatrices monomériques du manteau de clathrine se lient aux récepteurs du M6P qui, à leur tour, se lient sur les hydrolases lysosomales modifiées. Les vésicules recouvertes de clathrine produisent des bourgeonnements à partir du RTG, éliminent leur manteau et fusionnent avec le système endosomal.

#### **C- Biogenèse des lysosomes**

La fusion d'une ou de plusieurs vésicules de transport issues du Golgi trans et d'une vésicule d'endocytose, renfermant des matériaux à dégrader, donne naissance à un endosome précoce. Ces endosomes précoces peuvent fusionner à leur tour avec d'autres vésicules de transports et/ou vésicules d'endocytose, mais aussi entre eux.

Les enzymes contenues dans ces endosomes sont inactives, car toujours liées aux récepteurs du M6P. Leur morphologie est tout à fait particulière: les endosomes précoces sont constitués de zones tubulaires et de zones vésiculaires. Certaines portions de la membrane des endosomes précoces, localisées dans les zones vésiculaires, peuvent s'invaginer vers l'intérieur pour former des vésicules intraendosomales.

Avec le temps, les endosomes précoces évoluent en endosomes tardifs, notamment par fusion avec d'autres vésicules. Cette maturation implique également un changement dans la composition des protéines membranaires et un abaissement du pH de la lumière des endosomes. Cet abaissement est réalisé par des pompes à protons ATP-dépendantes qui importent des protons dans la lumière de l'endosome et amènent ainsi le pH intérieur à des valeurs de 5,5-6. A ces valeurs, les enzymes lysosomales sont toujours liées aux récepteurs du M6P et donc toujours inactives.

La maturation des endosomes précoces en endosomes tardifs provoque un changement dans la spécificité de fusion des endosomes. En effet, les endosomes tardifs ne sont plus capables de fusionner avec des vésicules d'endocytose, mais deviennent capables de fusionner avec d'autres vésicules comme les vésicules d'autophagie ou des lysosomes préexistants. Les endosomes tardifs sont toujours capables de fusionner avec des vésicules de transport issues de l'appareil de Golgi et peuvent aussi fusionner entre eux. Les vésicules intraendosomales sont de plus en plus nombreuses dans les endosomes tardifs et forment ainsi les corps multivésiculaires. L'abaissement du pH à des valeurs de 4-5 provoque la maturation des endosomes tardifs en lysosomes. Au cours de cette étape, les enzymes lysosomales se détachent de leurs récepteurs sous l'effet du pH acide et deviennent ainsi actives. Elles pourront dégrader leurs substrats dans la lumière des lysosomes, c'est la digestion intracellulaire. Les lysosomes sont aussi capables de fusionner entre eux, mais également avec des endosomes tardifs et avec des vésicules de transport issues de l'appareil de Golgi. Enfin, les

récepteurs du M6P, libérés de leurs enzymes lysosomales, retournent vers le Golgi trans par transport vésiculaire, où ils seront recyclés.

#### **D-Formation des corps résiduels**

Les lysosomes se transforment par la suite en corps résiduels. Les petites molécules produites par la digestion quittent les lysosomes grâce à des perméases spécifiques et sont utilisées par la cellule. Les déchets non digérés sont en général rejetés dans le milieu extracellulaire par exocytose.

### **IV- LES VOIES D'ACCES DES MATERIAUX A DEGRADER DANS LES LYSOSOMES**

Les lysosomes interviennent dans l'hétérophagie (digestion de bactéries ou de substances ayant pénétré par endocytose dans la cellule) et dans l'autophagie (lyse de ses propres constituants).

#### **A- Hétérophagie**

L'hétérophagie est la dégradation, par les lysosomes, de produits importés dans la cellule par endocytose ou phagocytose.

##### Endocytose

Lors de l'endocytose, la fusion d'une ou de plusieurs vésicules de transport issues du Golgi trans et d'une vésicule d'endocytose, renfermant des matériaux à dégrader, donne naissance à un endosome précoce. Les endosomes précoces évoluent en endosomes tardifs par un changement dans la composition des protéines membranaires et un abaissement du pH de la lumière des endosomes (pH=5,5-6). Par la suite, l'abaissement du pH à des valeurs de 4-5 provoque la maturation des endosomes tardifs en lysosomes. Cette chute du pH provoque la séparation des récepteurs des enzymes lysosomales qui deviennent ainsi actives et la digestion se fait à l'intérieur des lysosomes: c'est la digestion intracellulaire.

##### Phagocytose

Les phagosomes sont des vacuoles formées par phagocytose chez les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Les phagosomes fusionnent avec les lysosomes et se transforment en phagolysosomes.

#### **B- Autophagie**

L'autophagie est un mécanisme de dégradation des constituants cytoplasmiques qui se déroule dans les autophagosomes. En général, une partie du TGN entoure la région cytoplasmique à détruire et forme l'autophagosome. Ce dernier fusionne avec les lysosomes (ou les endosomes tardifs) contenant des hydrolases acides qui digèrent son contenu.

### **V- RECYCLAGE**

Les substances internalisées dans les endosomes ne sont pas toutes dégradées. Beaucoup d'entre elles, (tels les récepteurs membranaires) sont récupérées et retournent à la membrane plasmique ou à l'appareil de Golgi afin d'être recyclées. La majorité de cette récupération se fait au niveau des endosomes précoces, lieu du tri des substances exocytées.

Cependant le recyclage peut aussi se produire dans les endosomes tardifs et les lysosomes (cas du recyclage des récepteurs du M6P).

## **VI- FONCTIONS DES LYSOSOMES**

### **A/ La digestion intracellulaire**

### **1- Rôle dans la digestion**

Les endolysosomes dégradent toutes les molécules qu'ils contiennent en métabolites élémentaires, acides aminés pour les protéines, acides gras, glycérol pour les lipides, oses pour les glucides, bases puriques, pyrimidiques, phosphate, oses pour les acides nucléiques. Ces molécules gagnent le cytosol en traversant la membrane lysosomale afin d'être réutilisées. Le passage à travers la membrane se déroule par simple diffusion ou par des perméases.

### **2- Rôle dans la défense de l'organisme**

Les phagolysosomes protègent la cellule contre les agressions pathogènes. Les bactéries et les virus sont phagocytés puis détruits par les enzymes lytiques.

### **3- Régulation de la sécrétion ou crinophagie**

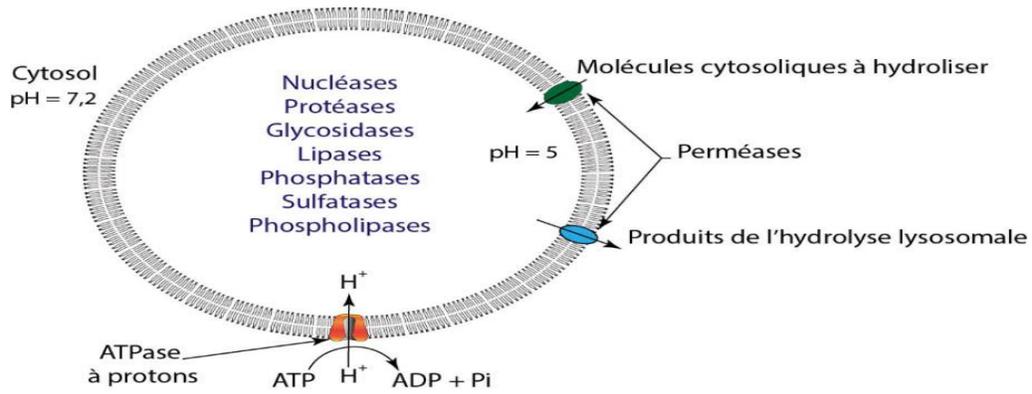
L'autophagie intervient dans la régulation de la sécrétion (crinophagie). Ce phénomène s'observe dans les cellules sécrétrices (endocrines et exocrines). Lorsque les besoins de l'organisme sont couverts, les grains de sécrétion ne sont plus excrétés mais s'accumulent dans la cellule. Ils sont détruits par les lysosomes. Les lysosomes et les grains de sécrétion fusionnent et forment des "crinolysosomes" dans lesquels le matériel en excès est résorbé.

#### **B/ La digestion extracellulaire**

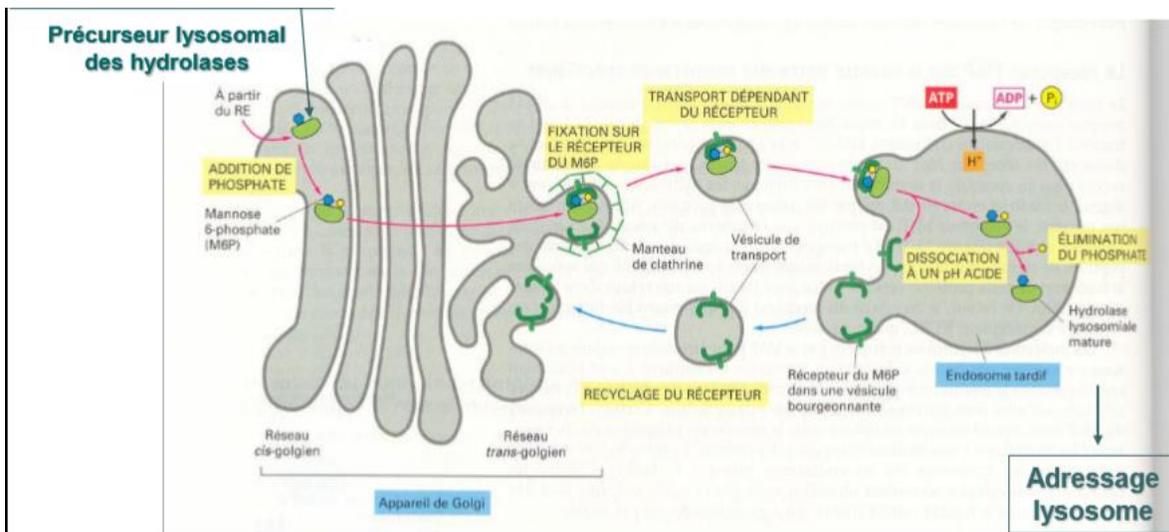
Outre la digestion intracellulaire dans laquelle la dégradation des molécules se déroule à l'intérieur des lysosomes, il existe aussi une digestion extracellulaire.

Exemple 1: Le spermatozoïde utilise cette digestion, par l'intermédiaire de son acrosome, en déversant des enzymes dans le milieu extracellulaire pour dégrader les différentes enveloppes entourant l'ovule.

Exemple 2: La digestion extracellulaire intervient également dans le remodelage de l'os (par le biais des ostéoclastes) et du cartilage (par le biais des chondroclastes).



## Composition biochimique des lysosomes



## Transfert des hydrolases néosynthétisées