

Matrice extracellulaire

1. Définition

La MEC est un ensemble des molécules situées dans le milieu extracellulaire. Elle entre en rapport avec les cellules. Elle contient des structures moléculaires complexes qui interagissent les unes avec les autres, et qui sont utilisées comme support par les cellules.

2. Composants de la matrice extracellulaire

2.1. Polysaccharides: ils sont répartis en deux catégories

- **Les glycosaminoglycanes** sont des polymères de disaccharides, ils sont composés d'unités disaccharidiques répétées dont un sucre aminé et sont souvent sulfatés (chondroïtine-sulfate, le dermatane-sulfate, l'héparane-sulfate, le kératane-sulfate) soit non sulfatés (l'acide hyaluronique).

- **Les protéoglycanes** sont formés par un noyau protéique sur lequel se lient des glycosaminoglycanes sulfatés. Ces protéoglycanes forment des **aggrégats** de très grande taille et ont la capacité de fixer certaines cytokines ou facteurs de croissance.

2.2. Protéines fibreuses

2.2.1. Protéines de structure

* **le collagène** : c'est la plus abondante des protéines de l'organisme. On reconnaît actuellement plus de 20 types de molécules de collagène. Le collagène I est le plus abondamment distribué dans les tissus conjonctifs. En microscopie électronique, les microfibrilles de collagène I présentent une striation transversale due à l'alternance de bandes sombres et claires. Ces microfibrilles se groupent pour former des fibres qui s'assemblent en faisceaux diversement orientés dans l'espace et qui confèrent les propriétés de soutien mécanique au tissu conjonctif.

Le collagène de type II est caractéristique du tissu cartilagineux et le collagène de type IV est essentiellement présent au niveau des membranes basales. Le collagène type III forme des fibres dites de réticuline qui sont présentes essentiellement au niveau du tissu conjonctif des organes lymphoïdes (moelle osseuse, rate, ganglions lymphatiques, thymus) et du foie.

* **Fibres élastiques** : l'élastine c'est la molécule principale des fibres élastiques qui sont présentes dans certains types de tissus conjonctifs. En MO, les fibres élastiques sont visibles sous forme d'un réseau de fines fibres allongées et anastomosées.

2.2. Protéines d'adhérence

* **Fibronectine** : La fibronectine est une protéine ubiquitaire présente sous forme soluble dans la MEC. Ces fonctions d'adhérence tiennent à ses capacités de liaisons à de nombreuses protéines de la MEC (polysaccharides et protéine de structure telle que le collagène) et aux récepteurs membranaires de la famille des intégrines.

* **Laminine** : il s'agit d'une protéine d'adhérence présente essentiellement au niveau des lames basales et qui lie certains polysaccharides tel que l'acide hyaluronique ainsi que récepteurs membranaires de la famille des intégrines.

3. Les molécules d'adhérence

Les molécules d'adhérence cellulaire (Cell Adhesion Molecules, CAM) sont des glycoprotéines transmembranaires qui assurent 1) la reconnaissance spécifique entre deux cellules ou entre cellules et MEC, 2) la formation de contacts stables entre deux cellules ou entre une cellule et la MEC, 3) la transmission de signaux capables de modifier le comportement de la cellule avec son environnement.

Les CAM correspondent à 4 superfamilles des glycoprotéines transmembranaires regroupées selon leurs caractéristiques structurales : les intégrines, les cadhérines, les sélectines, les immunoglobulines.

3.1 Les intégrines

Les intégrines sont des hétérodimères composés de deux sous-unités alpha et bêta. Elles constituent une superfamille de récepteurs de diverses molécules de la MEC. Leurs principaux ligands extra-cellulaires sont les collagènes I et IV, la laminine, la fibronectine. Les intégrines sont liées au cytosquelette et sont une des voies majeures de la transduction des signaux venus de la MEC.

3.2 Les cadhérines

Les cadhérines, principales protéines de l'adhérence intercellulaire sont des glycoprotéines transmembranaires calcium-dépendantes. Les cadhérines sont indispensables à la formation des complexes de jonction. La famille des cadhérines comporte une trentaine de membres identifiés, dont l'expression est spécifique de tissu. Il existe deux type de cadhérines, les cadhérines classiques , elles sont concentrées dans les jonctions adhaerens et sont associées au cytosquelette par les caténines, et les cadhérines desmosomales. Elles ne sont présentes que dans les desmosomes.

3.3 Les sélectines

Les sélectines sont des récepteurs d'oligosaccharides localisées à la surface des cellules du compartiment vasculaire. Cette famille est composée de 3 protéines responsables, à l'intérieur du compartiment vasculaire sanguin, des interactions adhésives entre les leucocytes et l'endothélium vasculaire ainsi qu'entre les leucocytes et les plaquettes : la **L-sélectine** (présente sur tous les leucocytes circulants), la **P-sélectine** (présente dans les plaquettes), la **E-sélectine** (présente dans les cellules endothéliales activées).

3.4 Les immunoglobulines

Les immunoglobulines sont impliquées dans les interactions entre les cellules immunitaires et leurs partenaires cellulaires (comme les cellules endothéliales ou les cellules présentatrices d'antigènes). Les principales immunoglobulines d'adhérence cellulaire sont la **N-CAM** (Neural-CAM), la **I-CAM** (Intercellular-CAM) et la **V-CAM** (Vascular-CAM). Qu'il s'agisse des molécules d'adhérence ou des anticorps, toutes les molécules de la superfamille des immunoglobulines sont définies par la structure particulière de leur domaine extra-cellulaire (boucles reliées par des ponts disulfures).

4. Points de contact focaux

Les points de contact focaux sont des points d'interaction des faisceaux contractiles d'actine avec la membrane plasmique qui, à ce niveau, adhèrent à la matrice extracellulaire. Ces points contiennent des molécules d'adhésion au substrat comme les intégrines. Ces molécules s'attachent par leur extrémité extracellulaire à leur ligand, la fibronectine, l'extrémité

intracellulaire des molécules d'intégrines s'associe à la taline qui, s'unit, par l'intermédiaire de la vinculine, à l' α actinine et l'actine pour former les fibres de tension (stress).

- **Rôle des protéines de la famille Rho**

La fixation d'un facteur de croissance sur son récepteur active des GTPases monomériques qui appartiennent à la famille des Rho. La forme activée des protéines Rho est liée à GTP, la forme inactivée à GDP. Ainsi, Rho-GTP intervient dans le regroupement des intégrines. Les intégrines regroupés reconnaissent la séquence RGD des fibronectines de la MEC et se lient à ces molécules, ce qui entraîne la formation de fibres du stress responsable de la forme de la cellule et la formation de points focaux d'adhésion responsables de l'ancrage de la cellule à la matrice extracellulaire.

4. Migration des cellules

La migration cellulaire dépend de la formation de réseaux d'une protéine fibreuse, l'actine, qui permettent à la cellule de projeter sa membrane en formant une structure appelée lamellipode. La migration cellulaire est un processus qui s'effectue en trois étapes : Extension du lamellipode, adhésion du lamellipode au substrat et contraction de la cellule et détachement des adhésions à l'arrière. L'extension du lamellipode s'explique par un équilibre polymérisation / dépolymérisation : En même temps que la polymérisation se déroule en avant de la cellule, et permet la croissance du lamellipode, la dépolymérisation à l'arrière permet d'atteindre un équilibre dynamique : la longueur totale du lamen est constante, Ensuite, un système de protéines transmembranaires permet l'adhésion de la cellule au substrat.

4. Rôle de la matrice extracellulaire

Les constituants de la matrice extracellulaire ont de nombreux domaines de liaison avec les cellules, facilitant l'adhésion de celles-ci et leur organisation en tissus. La matrice extracellulaire joue un rôle dans le soutien structural, l'adhérence et le mouvement de la cellule.

- La MEC assure la résistance des tissus à la compression (écrasement) et à la tension (étirement). La résistance à la tension est liée à la présence de collagènes striés.

- La MEC permet le maintien d'un environnement hydrique des cellules, les GAG assurent cette hydratation.

- La MEC représente un lieu de diffusion et de stockage de métabolites. Les lames basales à la base des cellules assurent une fonction de filtration des métabolites issus des faces basales de ces cellules. Compte tenu de leur fonction de remplissage des espaces intercellulaires, les matrices mésenchymateuses permettent la diffusion dans ces espaces des métabolites nécessaires aux cellules, qui leur sont amenés par les capillaires sanguins. Pour atteindre d'autres cellules, les métabolites devront traverser cette lame basale, puis diffuser au sein de la matrice mésenchymateuse.

- Les GAG semblent jouer un rôle important de stockage de facteurs de croissance.
- Il semble que la MEC soit directement impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire et le maintien de l'état différencié.

5. Dégradation de la matrice extracellulaire

La dégradation de la MEC est un processus normal qui permet d'assurer son renouvellement et qui intervient aussi dans d'un certain nombre de processus physiologiques.

Les chaînes saccharidiques des protéoglycanes et des glycoprotéines sont dégradées par des hydrolases (s-glucuronidase, N-acetyl-s-galactosaminidase,...) contenues dans les lysosomes, notamment des cellules phagocytaires (monocytes, macrophages, polynucléaires).

Les chaînes protéiques des molécules matricielles sont dégradées par des protéases, secrétées localement dans le milieu extracellulaire.

- **Les métalloprotéases de la matrice extracellulaire (MMP)**

Les **MMP** forment une famille de protéases homologues synthétisées sous forme inactive (pro-enzyme) et activées par maturation protéolytique dans le milieu extracellulaire. Leur activité nécessite la fixation de Ca^{++} et de Zn^{++} . Les différentes métalloprotéines sont classées en sous-familles qui ont des spécificités de substrats différentes :

- les **collagénases interstitielles** clivent spécifiquement les collagènes fibrillaires (type I, II et III) en 2 fragments, ce qui aboutit au collagène dénaturé (Gélatine).
- les **gélatinases** interviennent ensuite pour dégrader les fragments de collagène dénaturé. Les gélatinases dégradent également les collagènes de type IV, V et VII, l'élastine et la fibronectine.
- la métallo-élastase dégrade l'élastine.

Réticulum endoplasmique

1. Définition

Le RE est le centre de la translocation des protéines et de la synthèse des lipides. Est un ensemble de cavités (soit tubulaires, soit en forme de citerne), occupant 10 à 15% du volume cellulaire, isolé du cytosol par une membrane recouverte de ribosomes (REG) ou non (REL). Responsable de la synthèse des protéines et des phospholipides. Le REL synthétise des stéroïdes, des lipides et le REG des protéines destinées à la cellule et à l'exportation (sécrétion).

2. Fonctions du REG

- Translocation des protéines solubles

Ce type de transport correspond à un passage direct des protéines au travers de la membrane via des complexes protéiques formant des pores « translocon », Il a lieu de façon cotraductionnelle dans les membranes du RE.

- Biogénèse des membranes

Au niveau du RE la majorité des phospholipides et de cholestérol est fabriquée. Les protéines sont soit synthétisées dans le cytosol par des ribosomes libres, soit dans le RE. Les phospholipides, le cholestérol et les protéines sont insérés à la membrane du RE ; les membranes se déplacent à partir du RE vers la membrane plasmique en passant par l'appareil de golgi, grace à une série de bourgeonnements et de fusions.

- Début de N-glycosylation

Le début de N-glycosylation est l'ensemble des mécanismes qui se caractérisent par la formation d'une liaison N-osidique d'un précurseur oligosaccharidique, une molécule constituée par deux N-acétylglucosamines, neuf mannoses et trois glucoses avec le groupe NH₂ de l'asparagine.

- Glypiation

La glipiation est la fixation d'un radical de glycosylphosphatidylinositol (GPI) sur une protéine qui peut s'attacher ainsi à la membrane plasmique.

- **Assemblage des protéines**

Des protéines constituées par plusieurs chaînes traduites à partir d'ARNm différents sont assemblées dans le REG.

- **Repliement des protéines dans la lumière du RE**

Le repliement des protéines néo-synthétisées dépend de protéines qui existent dans le RE qui permet aux protéines d'acquies leurs forme définitive.

- **Destruction des protéines néosynthétisées**

Les protéines mal configurées ou synthétisées en quantité trop importante sont détruites. Elles subissent une translocation inverse grâce à une protéine chaperonne du RE pour gagner le cytosol où elles sont poly-ubiquitinylées puis dégradées dans le protéasome.

3. Fonctions du REL

3.1. Métabolisme des lipides

- **Principale source de membranes pour le REG**

La face cytosolique de la membrane du REL est le lieu d'assemblage des lipides (phospholipides et cholestérol), à partir de molécules présentes dans le cytosol

- **Synthèse du cholestérol**

Surtout dans les hépatocytes et les entérocytes dans le REL s'effectue La synthèse du cholestérol à partir de l'acétyl Coa

- **Synthèse d'hormones stéroïdes**

Le REL en collaboration avec la mitochondrie participe à la synthèse des hormones stéroïdes tel que les hormones sexuelles.

- **Synthèse de phospholipides**

Grace aux enzymes du REL s'effectue la synthèse des phospholipides dans le REL.

3.2. Libération du glucose à partir du glucose-6-phosphate

Les membranes du REL contiennent la glucose-6-phosphatase, qui est responsable de la libération des molécules de glucose qui constituent le glycogène emmagasiné sous forme de granules ou rosette attachée à l'extérieur du REL.

3.3. Chaîne de transport d'électrons et détoxification

La membrane du REL contient deux chaînes de transport d'électron caractérisées chacune par la présence d'une hémoprotéine : cytochrome p450 et cytochrome b5. Ce sont deux chaînes respiratoires qui diffèrent de celle de la mitochondrie. (elle ne se termine pas par la production d'ATP). Elles représentent une succession d'oxydations qui participent à la détoxification. Cette dernière représente l'élimination des substances toxiques (principalement dans le foie).

3.4. Stockage et libération des ions calcium

Le calcium est stocké dans la cellule dans le REL, la mitochondrie et dans les calciosomes. La membrane du REL contient une Ca^{2+} -ATPase, une pompe calcique qui pompe le calcium dans le REL et le concentre lié à la calcéquestrine (dans les cellules musculaires) et à la calréticuline (dans les cellules non musculaires). La membrane du REL contient également des canaux calciques qui libèrent rapidement le calcium en cas de besoin.

Appareil de golgi

L'appareil de golgi se rencontre dans toutes les cellules, à l'exception des cellules procaryotes. Il appartient à l'ensemble des cavités limitées par une membrane, mais il se différencie du réticulum endoplasmique par sa forme. L'appareil de golgi entretient des relations étroites avec le réticulum endoplasmique et joue un rôle essentiel dans la sécrétion des produits vers l'extérieur de la cellule. En fixant des glucides sur les lipides et les protéines qui seront ensuite incorporés dans la membrane, il participe à la création de la membrane cytoplasmique. C'est un lieu de passage obligatoire des protéines synthétisées par le réticulum endoplasmique rugueux (granuleux).

1. Organisation structurale

1.1. Dictyosome

En MET, on observe que l'appareil de golgi est constitué d'un **empilement** de petites piles de plusieurs saccules **unimembranaires lisses et aplaties**: les dictyosomes. Dans une cellule il existe plusieurs dictyosomes (de 3 à 10 selon l'activité de synthèse de la cellule) En moyenne, il y a 6 saccules par dictyosomes réunis par des tubules et c'est cet ensemble qui forme l'appareil de golgi. L'appareil de golgi est associé à une multitude de vésicules. Chaque dictyosome est composé de 3 régions cis, médiane et trans.

1.2. Faces

Chaque dictyosome possède deux faces, une face « cis » : proche du RER converse et une face « trans » : opposée, concave, tournée vers les vésicules de sécrétion (dans les cellules de sécrétion) et la membrane plasmique.

1.3. Vésicules

Elles bourgeonnent à partir des saccules. Les vésicules sont entourées d'un manteau dont la nature dépend du type de vésicule.

- Les **vésicules golgiennes** : de petites tailles qui assurent le transport entre les saccules
- Les **vésicules de sécrétion** : de grandes tailles qui sortent de l'appareil de golgi pour

Aller à la membrane plasmique.

1.4. Région cis

La région cis est occupée par le réseau cis Golgien (RCG) et par les saccules cis ainsi que des vésicules qui transitent entre RER et RCG. Des vésicules bourgeonnent du RER et se dirigent vers le RCG. Les vésicules sont recouvertes d'un manteau de coatomère (différent du manteau de clathrine). Elles font la navette entre RER et RCG. Le RCG délivre ensuite les produits qu'il reçoit aux saccules cis par l'intermédiaire de vésicules à coatomères.

1.5. Région médiane

Elle contient un nombre varié de saccule et vésicules. Elle assure la transformation de produits par la sécrétion et leur transport vers les saccules trans

1.6. Région trans

Elle est occupée par un saccule concave tourné vers la membrane plasmique qui est en rapport avec le réseau trans-Golgien (RTG). Du réseau trans golgien naissent des vésicules qui sont de 2 types : Soit tapissée de clathrine Soit tapissée de coatomères

2. Rôle de l'appareil de golgi

L'importance de l'appareil de golgi est cruciale dans l'élaboration et la maturation des protéines : en particulier, c'est lui qui trie les milliers de protéines synthétisées dans la cellule et qui les achemine vers les autres compartiments cellulaires, ou vers l'extérieur de la cellule. Une fonction essentielle de l'appareil de golgi est la maturation des glycoprotéines (protéines pourvues de chaînes glucidiques) et la modification des protéines qui lui parviennent par addition de divers groupements (phosphates, sulfates, ...) Ou par coupure de certains fragments de ces protéines. Les fonctions de l'appareil de golgi sont spécifiquement localisées dans certaines zones.

- **Poursuite de la N-glycosilation**

Il va y avoir différentes modifications du précurseur et, en fonction de la protéine, la N-glycosilation aura plus ou moins d'étapes.

- **Glycosilation des protéines destinées aux lysosomes**

- **phosphorylation d'un mannose** par une N-acétylglucosaminephosphatase

- décrochage de la n-acétylglucosamine pour **former un mannose-6-phosphate** ce mannose-6-phosphate sert d'étiquetage, il est reconnu par des récepteurs aux mannose-6- phosphate au niveau trans de l'appareil de golgi. il se forme ensuite des **vésicules à clathrine** qui iront spécifiquement aux lysosomes.

- **Tri des protéines**

Le Golgi représente la plateforme d'adressage des protéines. Chaque protéine possède un signal d'adressage qui permet à l'appareil de Golgi de connaître sa destination finale. Ce signal est une séquence peptidique (séquence de la protéine) ou motif glucidique (dépend de la maturation).

Voie 1: Recyclage des protéines vers le R.E.G.

Cette voie va être suivit par des enzymes du R.E.G., par des enzymes mal repliées (trop vites passées dans le Golgi). Les enzymes du R.E.G. ont un signal d'adressage: **Lys – Asp – Glu – Leu**. Cette séquence est reconnue par des récepteurs des vésicules du Golgi ce qui entraine alors un mouvement rétrograde. Toute protéine en cours de repliement est associée à une B.I.P. = "Binding-proteine".

Voie 2: Adressage au Lysosome.

Lysosomes = vésicules qui contiennent de nombreuses hydrolases Toute protéine destinée au lysosome est couplée à un Mannose-6-Phosphate.

Toute enzyme destinée au lysosome possède dans sa séquence primaire des motifs d'acide aminés spécifiques reconnus par l'enzyme qui réalise la phosphorylation du Mannose en position 6. Le tri a lieu au niveau du Trans-golgi. La vésicule de transport translysosomiale possède un récepteur au Mannose-6-Phosphate, puis la vésicule est dirigée vers le lysosome. Le mouvement des vésicules nécessite une dépense d'énergie (ATP). Le mouvement des vésicules suit les rails du cytosquelette.

Voie 3: Exocytose.

Les protéines exocytées ne possèdent pas de séquence particulière d'adressage et vont suivre la voie classique d'exocytose.

- **O-glycosilation**

Il s'agit de l'ajout d'un motif glucidique au niveau d'un groupement –oh d'une sérine ou d'une thréonine. Les motifs glucidiques sont composés de longues chaînes qui formeront la majorité des glycoprotéines. On nomme souvent ces glycoprotéines des protéoglycanes. Ce sont généralement les composants de la matrice extracellulaire.

- **Clivages protéiques**

Des clivages post-traductionnels peuvent avoir lieu **dans le réseau trans-golgien** et se poursuivre ensuite dans les vésicules de sécrétions. Ils peuvent permettre l'activation des protéines ou la formation de peptides à partir d'une polyprotéine.

- **Sulfatation**

Elle concerne surtout les protéines sécrétées et les GAGs (chondroline sulfate). Le donneur de sulfate (SO_4) est le phospho-adénosine-phospho-sulfate (paps) synthétisé dans le cytosol et amené vers le golgi par un transporteur.

Lysosomes

Ce sont des organites intra cytoplasmiques appartenant au système endomembranaire, associés à la digestion intracellulaire des différentes substances provenant du compartiment intracellulaire ou extracellulaire. Ils se trouvent dans toutes les cellules eucaryotes mais sont plus abondantes dans les cellules responsables de la défense de l'organisme (macrophages, polynucléaires neutrophiles). Ce sont des organites de forme, de nombre et de dimensions variables. Les lysosomes sont des vésicules contenant une très haute concentration d'environ 40 d'hydrolases. Ils se forment et se détachent de l'appareil de Golgi, et se déplacent vers l'extérieur de la cellule pour aller se fondre avec la membrane plasmique. Pendant le parcours, ils peuvent s'unir aux vacuoles d'endocytose et y verser leur contenu, de façon à former un lysosome secondaire ou bien se fondre directement avec la membrane plasmique, sécrétant à l'extérieur de la cellule les enzymes lysosomiales.

1. Structure

Les lysosomes sont des organites cellulaires de 0,2 à 0,5 microns délimités par une membrane présents dans le cytosol de toutes les cellules eucaryotes animales, à part dans les hématies (« globules rouges »). En effet, les cellules limitées par une paroi extracellulaire sont incapables d'endocytose et sont dépourvues de lysosomes comme les cellules végétales. Ces lysosomes contiennent des hydrolases acides, qui fonctionnent à un pH compris entre 3,5 et 5 ; ce pH constant est maintenu par des pompes. La membrane lysosomale contient des protéines de transport et des pompes à protons. Ces dernières permettent le maintien d'un pH acide à l'intérieur des lysosomes en utilisant l'énergie contenue dans l'ATP, alors que le pH du cytosol est neutre (environ 7,2).

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. Types de lysosomes

Actuellement la distinction porte sur la source du matériel digéré. 05voies sont ainsi considérées:

- Des produits d'endocytose, contenus dans des endosomes fusionnent avec les lysosomes primaires chargés d'hydrolases, pour former les endolysosomes.

- Dans les cellules phagocytaires, les phagosomes (vésicules contenant des déchets ou une bactérie) sont transformés en phagolysosome par association avec un lysosome primaire.

- Les organites cellulaires non fonctionnels s'entourent d'une membrane provenant du réticulum endoplasmique. Ceci forme un autophagosome, qui, par fusion avec un lysosome primaire aboutirait à la formation d'un autophagolysosome. Les autophagolysosomes assurent le mécanisme d'autophagie cellulaire.

- Un autre type d'autophagie cellulaire permet la formation de cytophagosomes, membranes du réticulum endoplasmique encerclant toute une partie du cytoplasme formant ainsi des cytophagosomes, qui, par fusion avec un lysosome primaire aboutirait à la formation de cytophagolysosomes. Ce phénomène est très fréquent chez les espèces à métamorphose complète. Exemple de la transformation du têtard en grenouille, en effet l'activité lysosomale est très importante chez le têtard dont la queue disparaît à l'état adulte.

- On distingue également une autre forme particulière d'autophagie qui se traduit par la lyse des produits de sécrétion dans des crinolysosome. La crinophagie s'observe dans les cellules sécrétrices, endocrines ou exocrines. Lorsque le besoin de l'organisme sont couverts, les grains de sécrétions ne sont plus excrétés, mais s'accumulent dans la cellule.

Ils sont détruits par les lysosomes. Par exemple, à la fin de la période d'allaitement, les grains de sécrétions des cellules à prolactine (hormone responsable de la sécrétion lactée) sont détruits par crinophagie.

4. Différents types de digestions

- L'hétérophagie

Elle consiste à digérer les composés extracellulaires. Substrats provenant de l'endocytose : ils se retrouvent dans un endosome dit précoce, cette structure évolue alors en endosome tardif

dont le pH est abaissé. Il y a alors fusion avec un lysosome primaire pour donner un endolysosome.

Hétérophagie à partir de phagocytose : les substrats provenant de la Phagocytose fusionnent avec un lysosome primaire pour donner un **Phagolysosome**.

Devenir des déchets : après la dégradation dans les lysosomes secondaires, les petites molécules passent à travers la membrane du lysosome et sont rejetées dans le cytosol pour être réutilisées. Les molécules non-digestibles forment un amas appelé corps résiduel qui est exocyté dans le milieu extracellulaire.

- **L'autophagie**

Elle consiste à digérer les composés cellulaires internes. Cela sert à assurer le renouvellement de la matière vivante. Il y a :

- Formation d'un Autophagosome à partir des membranes du REL
- Fusion avec un lysosome primaire pour obtenir un Autophagolysosome. A l'intérieur, les composés sont dégradés par les enzymes lysosomales. L'autophagie joue un grand rôle dans le renouvellement des composants cellulaires.

5. Maladies lysosomiales

Il y a un bon nombre de maladies causées par un dysfonctionnement des lysosomes ou d'une de leurs enzymes digestives, par exemple la maladie de Tay-Sachs, ou la maladie de Pompe. Elles sont dues à une protéine digestive manquante ou défectueuse, ce qui entraîne une accumulation de substrats dans la cellule, et de là un métabolisme cellulaire modifié.

On peut citer comme exemples :

- **Les pneumoconioses :** ce sont des maladies infectieuses pulmonaires qui affectent les mineurs et qui sont provoquées par inhalation de poussières de silice, de charbon ou de fer ; lors d'une silicose par exemple, la silice inhalée pénètre dans les poumons ou elle est phagocytée par les macrophages qui essayeront de la dégrader. Mais les aiguilles de silice résistent à toute hydrolase et finissent par déchirer les membranes des lysosomes et les hydrolases se déversent dans la cellule qu'ils détruisent engendrant l'endommagement du parenchyme pulmonaire.
- **La goutte :** c'est une maladie d'origine lysosomiale. Elle est fréquente chez les sujets dont le régime alimentaire est très riche en protéines. La digestion produit un excès d'acide urique

qui est un déchet que le corps doit éliminer. Il est le produit final de la dégradation des purines. Environ 2/3 des purines à éliminer proviennent chaque jour de cellules mortes et 1/3 provient des aliments. Si l'acide urique est présent en trop grande quantité et que les reins ne réussissent pas à éliminer cet excédent s'accumule dans les articulations sous forme de cristaux d'urates, qui sont phagocytés par les granulocytes neutrophiles. Les cristaux déchirent alors la membrane lysosomale et les hydrolases sont déversées dans le liquide synovial provoquant ainsi des inflammations douloureuses des articulations au niveau des membres inférieurs.

- **Les maladies de surcharge** : sont des maladies génétiques dues à une protéine digestive manquante ou défectueuse, ce qui entraîne une accumulation de substrats dans la cellule. En effet les cellules se chargent en lysosomes secondaires contenant des produits non dégradés à cause de manque d'hydrolases.

La glycoséose type II (Maladie de Pompe) : c'est une maladie de surcharge qui touche les enfants en bas âge. Elle est due à une anomalie de fonctionnement de l' α -glycosidase, une enzyme qui hydrolyse le glycogène en glucose. L'excès de glycogène non dégradé s'accumule dans l'organisme au niveau des lysosomes secondaires et affecte différents tissus dont le cœur, les muscles, le foie ainsi que le système nerveux.