

LES LYSOSOMES

1. Introduction.

Un lysosome (= lysosome primaire= phagosome) est une particule présente dans le protoplasma des cellules, entourée d'une membrane lipoprotéique et contenant des enzymes variées du type hydrolase, la lysozyme et d'autres agents bactéricides protéiques. Ces substances, déversées dans une vacuole cellulaire protégée par une membrane et avec laquelle fusionnent les lysosomes (formant ainsi un lysosome secondaire, phagocytome ou phagolysosome), digèrent les déchets du métabolisme cellulaire et, si possible, les corps étrangers qui ont été inclus dans cette vacuole après leur capture. Les lysosomes sont, en effet, les agents de la défense cellulaire et de la phagocytose: les granulations des leucocytes polynucléaires neutrophiles et des macrophages sont des lysosomes. Lorsque la membrane du lysosome est rompue ou altérée, les hydrolases se répandent dans la cellule et la détruisent. Les lysosomes jouent probablement aussi un rôle dans la mitose, la fécondation, les réactions inflammatoires, les thésaurismoses, en pathologie articulaire et musculaire, en immunologie et en carcinogénèse.

Constituent l'appareil de lyse. Présents dans toutes les cellules (et tout particulièrement celles à activité micro ou macrophagique). Permettent la destruction de certains organites introduits dans la cellule. L'organisme découvert le plus récemment par de Duve en 1955. De Duve travaille sur les hépatocytes. Dans le surnageant, il a trouvé une activité enzymatique de type hydrolase acide. Il a pris une nouvelle fraction, traitement aux ultrasons pour briser les membranes et observer de nouveau cette activité enzymatique. C'est un ensemble de cytomembranes lisses.

La microscopie électronique permettra l'année suivante la mise en évidence des lysosomes constitués de petites vésicules lisses de 0,2 à 0,6 μm .
Dans la synthèse de défense.

1. La nature des lysosomes.

Coloration triple de May Grundwald Giemsa (MGG) sur frottis sanguin.

Dans les cellules de défense: propriétés micro ou macrophagiques. Polynucléaire neutrophile= (microphage) des globules blancs du sang.

En culture: ME de polynucléaires et bactéries → accolement, et en un dixième de seconde, on voit au point d'ingestion de la bactérie, une dégranulation du polynucléaire neutrophile.

Le polynucléaire reconnaît la bactérie, l'ingère dans une vacuole de phagocytose, une population de petites vésicules fusionnent avec la vacuole de phagocytose → digestion enzymatique de la bactérie.

→ Lysosomes primaires et secondaires.

1.1 Lysosomes primaires.

Ceux qui renferment des hydrolases acides inactives, donc à l'état latent. Sont nés au niveau du réseau trans golgien sous la forme de petites vésicules entourées de clathrine, qui perdent ensuite leur enveloppe → vésicule lisse. La clathrine est phosphorylée au niveau du réseau cis golgien; la membrane les reconnaît (pH= 5-5.5; donc pas assez acide pour activer les hydrolases). Ces dernières peuvent tout réduire sauf ce qui est de nature minérale.

1.2 Lysosomes secondaires.

Lieu de digestion enzymatique (pH < 5).

Pompe à protons fonctionnelle:

→ hétérophagie:

-phagocytose.

-endocytose.

→ autophagie:

-autolysosome.

-cytolysosome.

Différentes modalités peuvent être à l'origine de la création de ceux-ci dans la cellule. Variable selon le type cellulaire.

→ Processus d'hétérophagie ou d'autophagie.

a) processus d'hétérophagie → phagocytose → phagolysosomes ou phagolysosomes (à ne pas confondre avec phagosome, qui est une vacuole de phagocytose).

Phagolysosomes et phagolysosomes sont tous deux des lysosomes secondaires.

1.3 Exemples.

Polynucléaire neutrophile qui phagocyte une bactérie:

Schéma 1

Le pH à l'intérieur du lysosome secondaire passe de 5,5 à 3 grâce à la pompe à protons ce qui permet d'activer les hydrolases, en se détachant de leur récepteur.

Rq: Les corps denses ou résiduels finissent leur vie en s'accumulant dans la cellule ou via la défécation, rejetés par la cellule.

b) processus d'hétérophagie → endocytose: molécules qui vont être ingérées.

Schéma 2

Une fois de plus, l'on constate l'importance de la pompe à protons qui va permettre le détachement des ligands de leur récepteurs en acidifiant le pH et ainsi permettre leur activation.

c) processus d'autophagie → besoin d'éliminer certains organites de leur membrane.

Schéma 3

Il existe certainement une soixantaine de sorte d'hydrolases.

Les deux rôles de la pompe à protons sont:

-Acidification.

-Activation des hydrolases.

Cellules hépatiques: hépatocyte → organisés en cordon cellulaire:

Schéma 4

Entre deux cellules contiguës se trouve un espace ménagé par les complexes jonctionnels; c'est les canalicules biliaires intercellulaires.

Polynucléaire neutrophile:

Trilobe:

Schéma 5

Les granulations azurophiles au nombre de 1500 par polysome nucléaire produit des lysosomes.

Les granulations azurophiles correspondent aux lysosomes (avec hydrolases acides + lysosymes (qui s'attaquent à l'enveloppe bactérienne) + hyalo-peroxydases).

Certains lysosomes ont un contenu cristallin.

Phospholypases:

RNA AS

BNA AR

Bilobe:

Schéma 6

Rq: Dans les cellules hépatiques, les corps denses péri-biliaires sont des lysosomes II.

La structure vésiculaire d'une cellule lui permet de stocker.

Cellules thyroïdiennes:

Synthèse de précurseurs: la thyroglobuline.

Pinocytose:

Schéma 7

Ostéoclaste (cellule plurinucléaire):

Schéma 8

Le tissu osseux est minéral donc impossible à attaquer directement → déversement des hydrolases acides qui commencent le travail, puis l'ostéoclaste "mange" les éléments organiques mais la partie minérale ne pourra être phagocytée complètement.

2. Nature chimique des lysosomes.

Dimensions: 0,2 à 0,6 μm .

Membrane lisse.

Présence d'hydrolases acides, telles que phosphatases acide, DNase, RNase,...

Possibilité d'attaquer des glucides, lipides ou protéines et acides nucléiques.

Hydrolases actives à pH très acide: marqueur manose 6P, dont elles se séparent à pH très acide.

Membrane lysosomiale: sur la face trans de l'appareil de Golgi, donc possède récepteurs au manose 6P et clathrine.

Glycoprotéines non enzymatiques que l'on appelle Lamp 1, 2 ou 3.

Pompe à protons, ATP dépendante.

Perméases qui permettent l'échange entre cytosol et l'intérieur du lysosome.

Membrane très stable dans les conditions physiologiques normales.

Substances qui fragilisent: pH trop acide; hyper ou hypoxie (= trop ou pas assez d'oxygène); toxines microbiennes des streptocoques; virus; stress.

→ rupture de la membrane lysosomiale.

Substances qui consolident: cortisol.

Cette membrane très stable renferme 4 types de glycoprotéines:

-glycoprotéines non enzymatiques (caractéristiques des lysosomes).

-phosphatases acides.

-pompes à protons.

-perméases: permettent le passage de lysosomes vers le cytosol mais aussi du cytosol vers l'intérieur du compartiment lysosomal.

Les hydrolases possèdent le marqueur manose 6P après avoir été phosphorylé au niveau du réseau cis-golgien. Ce marqueur est reconnu au niveau trans.

→ mise en vacuole de ces hydrolases acides. Ces vacuoles sont recouvertes de clathrine, par la suite lisse.

Les hydrolases, à pH acide, se séparent du récepteur.

3. Rôle physiologique des lysosomes.

3.1 En conditions normales.

-Métabolisme cellulaire.

-Destruction de cellules en apoptose → système réticulo-endothélial → destruction de 10^{11} hématies par jour.

-Autophagie cellulaire (sur mitochondries et peroxysomes) → crinophagie (= destruction d'une substance qui doit être sécrétée, comme la prolactine par l'hypophyse).

-Synthèse de certaines hormones.

-Synthèse de certaines ébauches embryonnaires.

-Régulation de la masse osseuse (ostéoclastes).

3.2 Réactions de défenses.

→ macrophage.

-Capture d'un antigène exogène → dans compartiment endosomes/lysosomes → peptides avec l'antigène. Ce dernier va s'associer à la CMH 2 sur la membrane plasmique.

-Lymphocyte T4 → réactions immunitaires.

-Dans le déclenchement de réactions inflammatoires → gonflement, rougeur, chaleur, douleur.

→ injection en un point de lysosomes → il ne se passe rien.

Si endotoxine juste avant → réaction inflammatoire.

Si inflammatoire → stoppe les hydrolases acides → pas d'inflammation.

Réaction d'Arthus Shartzmann.

→ maladies congénitales (absence d'hydrolases, ou perméases,...) → surcharge du substrat → maladie de surcharge (létale très rapidement) = thésaurismone.

Exemples: maladie de Gaucher (= manque de sphingolipides), de pompe (= manque de maltase), syndrome de Hurler (= accumulation de macropolysaccharides).

-Culture de fibroblastes malades → plus des fibroblastes sains → correction des fibroblastes malades via hydrolases acides sécrétées par fibroblastes sains.

→ maladies aqueuses → bacille de Koch (augmentation du pH).

→ pneumoconiose; amiante → asbestose.

→ goutte: urates.

En bref:

Rôles pathologiques du lysosome:

-réactions de défenses.

-processus inflammatoires.

-maladies congénitales.

-maladies acquises.