

LES LYSOSOMES

1. Introduction:

C'est en 1955 que le biochimiste belge De Duve identifia dans la cellule, grâce à des techniques physicochimiques, des organites caractérisés par un équipement enzymatique fait d'hydrolase spécialisée dans la dégradation de différents substrats qui font partie des constituants normaux de la cellule.

2. Morphologie et structure:

- La structure de ces organites est extrêmement différente d'un type de cellule à l'autre ou même à l'intérieur d'une seule cellule. Les lysosomes sont toujours limités par une membrane de 75 Å d'épaisseur, leur nombre, leur taille, l'aspect de leur contenu ne sont pas les mêmes selon la nature de la cellule et son état physiologique.
- Malgré cette diversité anatomique, les lysosomes se classent en deux catégories du fait qu'ils peuvent être isolés (Lysosomes primaires) ou liés à d'autres formations avec lesquels ils collaborent (lysosomes secondaires).

a. Lysosomes primaires ou purs:

Ce sont des vésicules ou des grains de sécrétion ne renfermant que des enzymes lytiques. Ces éléments sont limités par une membrane plasmique. Cette membrane est normalement imperméable au contenu du lysosome et son rôle principal est de protéger le cytoplasme des hydrolases qu'elle enferme.

b. Lysosomes secondaires:

Ce sont des vacuoles souvent volumineuses dont le contenu est d'aspect hétérogène car il dépend de la nature des substrats et du stade de digestion dans lequel il se trouvent. Leur polymorphisme permet de distinguer:

- **Les phagocytosomes:** Ils résultent de l'association d'un lysosome primaire avec une vacuole phagocytaire (invagination de la membrane cellulaire enferme la particule phagocytaire dans une vacuole). Une fois que la vacuole phagocytaire est constituée, un ou plusieurs lysosomes viennent à son contact et y déversent leur contenu par fusion des membranes, ce qui permet aux hydrolases lysosomiques d'attaquer la particule et de la digérer dans une membrane imperméable protégeant le reste du cytoplasme.

- **Les corpuscules résiduels:** proviennent des phagocytosomes et renferment les résidus non digestibles des corps étrangers, notamment sels de fer ou sels de calcium.

- **Les cytolysosomes ou vacuoles autophagiques:** Ils se constituent de la cellule ayant subi, au niveau d'un territoire limité de leur cytoplasme, un processus dégénératif localisé, physiologique ou pathologique. La zone lésée s'entoure d'une membrane qui constitue ainsi une vacuole dans laquelle viennent se déverser les hydrolases lysosomiques.

4. Rôle physiologique:

Les enzymes lysosomiques sont capables de dégrader les principaux constituants de la cellule, ce qui donne aux lysosomes un rôle dans le phénomène de digestion intracellulaire:

A. La voie hétérophagique (Figure 1):

- Les substances exogènes qui sont digérées à l'intérieur des cellules, sont tout d'abord captées dans le milieu extracellulaire par **endocytose**, formant ainsi des **vésicules** ou **vacuoles d'endocytose (phagosomes)**.
- La **décharge** des hydrolases contenues dans les lysosomes primaires, se fait après fusion de leur membrane avec celle des vésicules d'endocytose.
- Il se constitue ainsi, un lysosome secondaire qui se transforme peu à peu en **corps résiduel**.
- Les petites molécules qui proviennent de l'hydrolyse des substrats exogènes **traversent** la membrane lysosomale et passent dans le hyaloplasme, elles peuvent **être réutilisées** par la cellule.
- Les **déchets** non digérés sont soit **rejetés** dans le milieu extracellulaire par **exocytose**, soit **stockés** dans la cellule, qui conserve ainsi le corps résiduel.

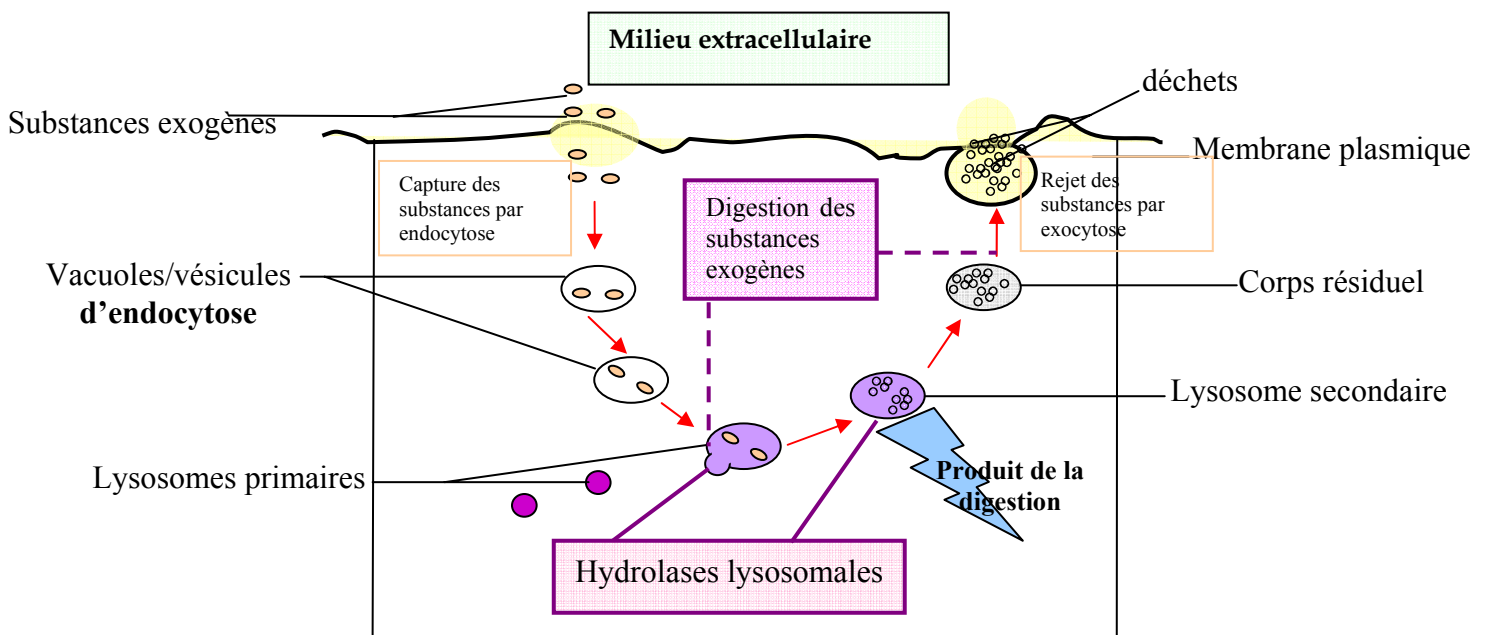


Figure 1. Principales étapes de l'hétérophagie

Exemple: Activité hétérophagique des cellules folliculeuses de la thyroïde: production d'hormone thyroïdienne à partir de la thyroglobuline (**Figure 2**).

- La cellule folliculeuse sécrète de la **thyroglobuline** dans la lumière du follicule.
- Après **iodation**, la thyroglobuline iodée est captée par endocytose.
- Les gouttelettes colloïdes qui proviennent de la fusion des vésicules d'endocytose reçoivent des hydrolases par décharge de lysosome primaire et deviennent ainsi des **lysosomes secondaires**.
- **La digestion** intracellulaire par les hydrolases lysosomales de la thyroglobuline, libère les **hormones thyroïdiennes** qui sont sans doute transportées dans les **vésicules** qui se détachent des lysosomes secondaires et rejettent leur contenu par **exocytose** au pôle basal de la cellule.

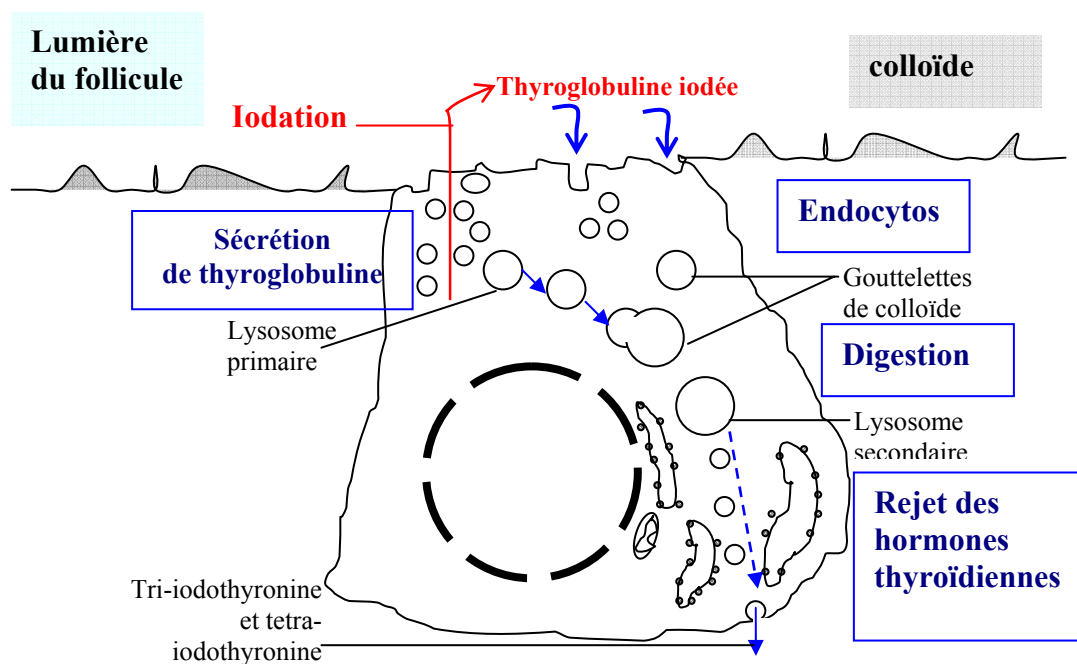


Figure 2. Production d'hormones thyroïdiennes à partir de la thyroglobuline

B. La voie autophagique: (Figure 3)

- La digestion intracellulaire de substrats endogène se fait dans des lysosomes secondaires appelées «vacuoles autophagique» (vacuole où sont digérées les propre substance de la cellule). La formation des vacuoles autophagiques peut se faire selon des processus différents:

- Le plus souvent, c'est la lame du réticulum endoplasmique lisse (ou plusieurs lames) qui se referme sur elle-même pour isoler une portion de cytoplasme contenant divers organites et particules lésées. Les hydrolases acides qui digèrent ensuite les constituant séquestrés par le RE proviennent soit du lysosome primaire, soit du lysosome secondaire renfermant déjà du matériel exogène et dont les membranes fusionnent avec celles du RE.

- Un autre mode de formation des vacuoles autophagiques consiste en l'invagination de la surface d'un lysosome (I^{aire} ou II^{aire}) qui permet la capture d'un matériel cytoplasmique qui par cette sorte d'endocytose est entraînée à l'intérieur du lysosome.

- Dans la crinophagie, les lysosomes I^{aires} fusionnent avec des grains de sécrétion élaborés par l'appareil de Golgi: les produit de sécrétion sont ainsi digérés et ce phénomène permet de réguler la sécrétion.

Dans tous ces cas, les vacuoles autophagiques se transforment en corps résiduels renfermant les déchets qui n'ont pu être digérés.

Exemple:

La crinophagie a été particulièrement observée chez la rate.

- Quand la sécrétion de prolactine (hormone qui stimule la production de lait par les glandes mammaires) est inhibée chez la rate en lui retirant les petits qu'elle allaitait, les cellules qui synthétisent cette hormone continuent pendant une dizaine d'heures à former des grains de sécrétion, mais la décharge de leur contenu par exocytose est stoppée. Durant les trois jours qui suivent, les grains de sécrétion qui se sont accumulés dans le cytoplasme sont détruits par autophagie.

- Les lysosomes secondaires dans lesquels l'hormone est digérée proviennent soit de la fusion directe du lysosome primaire avec les grains de sécrétion, soit de la fusion des grains de sécrétion avec des vacuoles autophagiques contenant déjà d'autres structures cellulaires en cours de digestion.

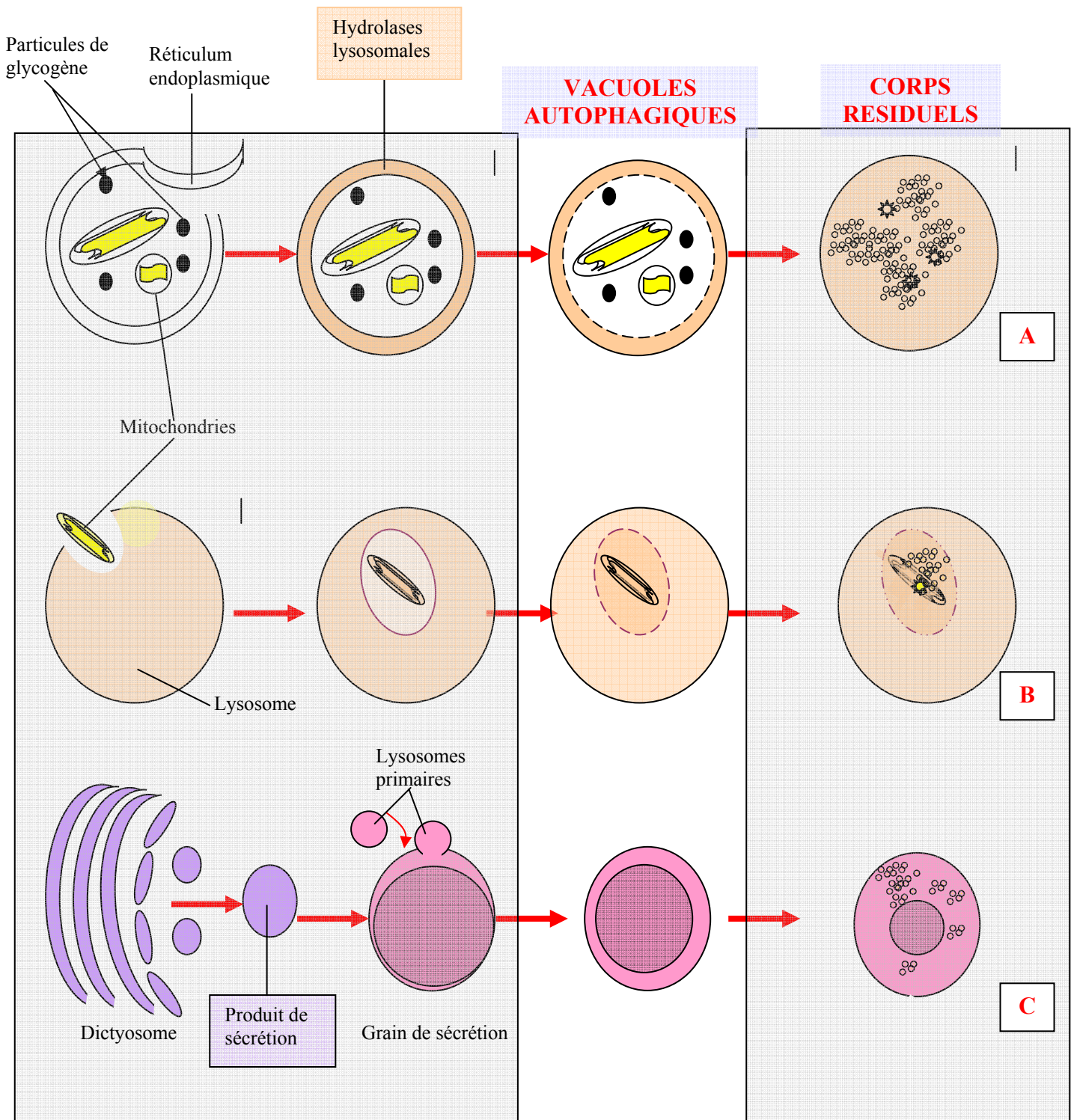


Figure 3. Formation de vacuoles autophagiques

5. Biogénèse des lysosomes primaires: (Figure 4)

Les lysosomes primaires se forment soit à partir de l'appareil de Golgi (**a**) soit à partir du réticulum endoplasmique (**b**). Dans le premier cas, les hydrolases lysosomales synthétisées par les ribosomes, attachés aux membranes du réticulum endoplasmique, transitent par des dictyosomes et les **lysosomes primaires** sont des grains de sécrétion golgiens.

Dans le second cas, une portion de réticulum endoplasmique lisse située au voisinage de la face de formation des dictyosomes et appelée "GERL" (Golgi endoplasmic reticulum lysosom) bourgeonne des vésicules qui forment les **lysosomes primaires**. Les hydrolases lysosomales cheminent dans le réticulum rugueux jusqu'au GERL en court-circuit l'appareil de Golgi qui par ailleurs donne naissance à des grains de sécrétion qui ne renferment pas d'enzymes lysosomales.

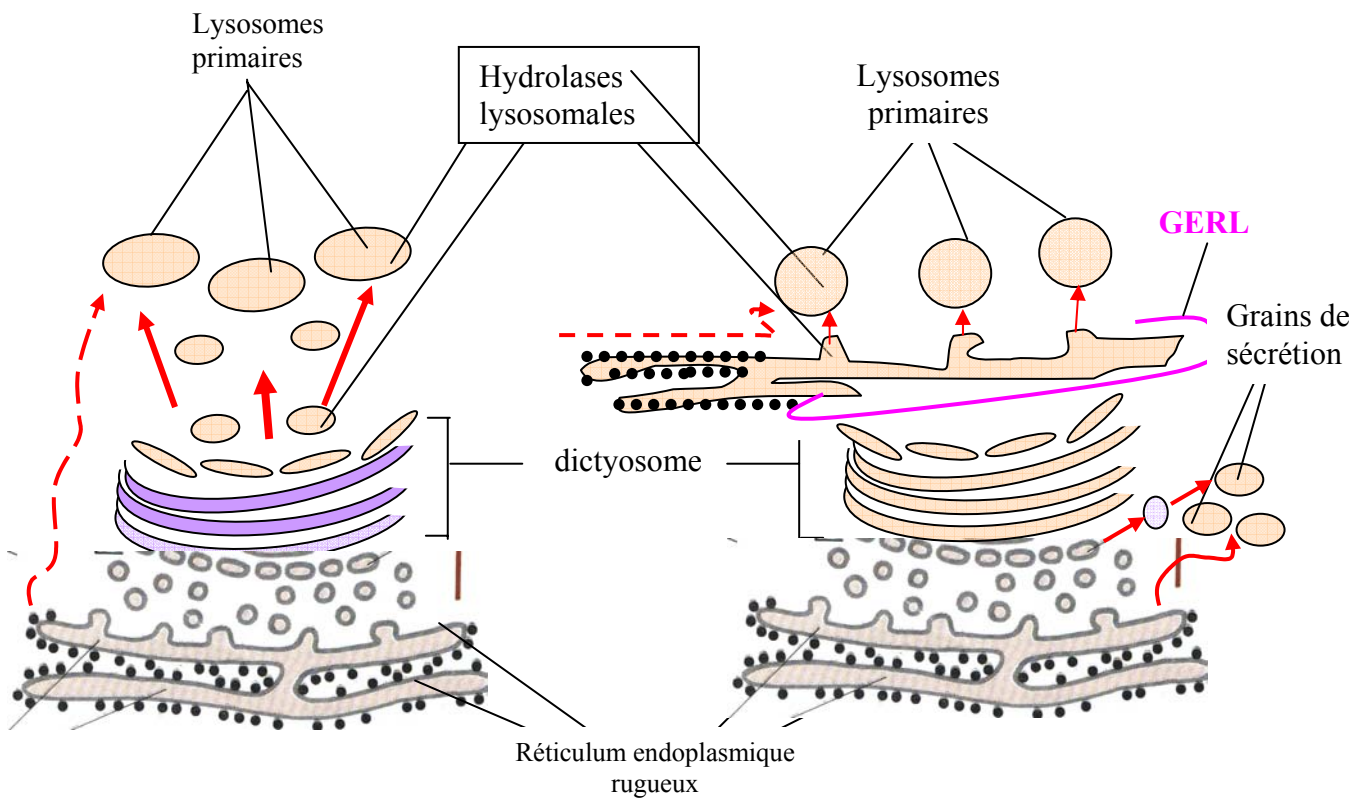


Figure 4. Biogénèse des lysosomes primaires

6. Lysosomes et pathologie:

Chez l'homme, les phénomènes pathologiques se déroulent par exemple lors de l'ingestion par les granulocytes ou les macrophages de certaines particules qui provoquent la rupture de la membrane des lysosomes secondaires, dans lesquels elles ont été enfermées à la suite d'un processus hétérophagique. Les dégâts produits par la lyse des cellules phagocytaires sont responsables des troubles observés dans les maladies comme **la goutte** ou **la silicose**.

1- La goutte:(Figure 5)

- la goutte est un trouble du métabolisme des purines caractérisé par une production excessive d'acide urique.
- La concentration d'acide urique dans le plasma est telle que les cristaux d'urates de soude précipitent dans le liquide synovial des articulations (liquide qui lubrifie les articulations).
- après avoir été phagocyté par un granulocyte, un cristal d'urate est emprisonné dans une vacuole digestive.
- Les hydrolases acides de certains lysosomes primaires, sont déchargées dans la vacuole.
- La digestion du contenu vacuolaire entraîne une interaction entre la membrane lysosomale et le cristal d'urate, ce dernier forme alors des liaisons hydrogènes avec la membrane de la vacuole digestive. Ces ponts d'attache empêchent donc la membrane de se déformer librement.
- Les mouvements du granulocyte provoquent une rupture de la membrane de la vacuole digestive et les hydrolases lysosomales sont libérées dans le hyaloplasme de la cellule qui est ainsi lysée.

2- la silicose:

- La silicose est maladie professionnelle des mineurs et des carriers. Elle est provoquée par l'inhalation de particule de silice. Ces particules entraînées par l'air dans les poumons, sont phagocytées par des macrophages (cellules à poussière) qui assurent non seulement une défense antibactérienne, mais aussi le nettoyage de l'intérieur des alvéoles.
 - Les particules de silice ingérées s'attachent à la membrane des lysosomes secondaires qui est rompue selon un mécanisme semblable à celui décrit pour la goutte.
 - La destruction des macrophages entraîne une stimulation de la synthèse de collagènes par les fibroblastes voisins (dans le tissu conjonctif).
- Il s'établit ainsi, localement une fibrose du tissu pulmonaire dont les fonctions sont altérées

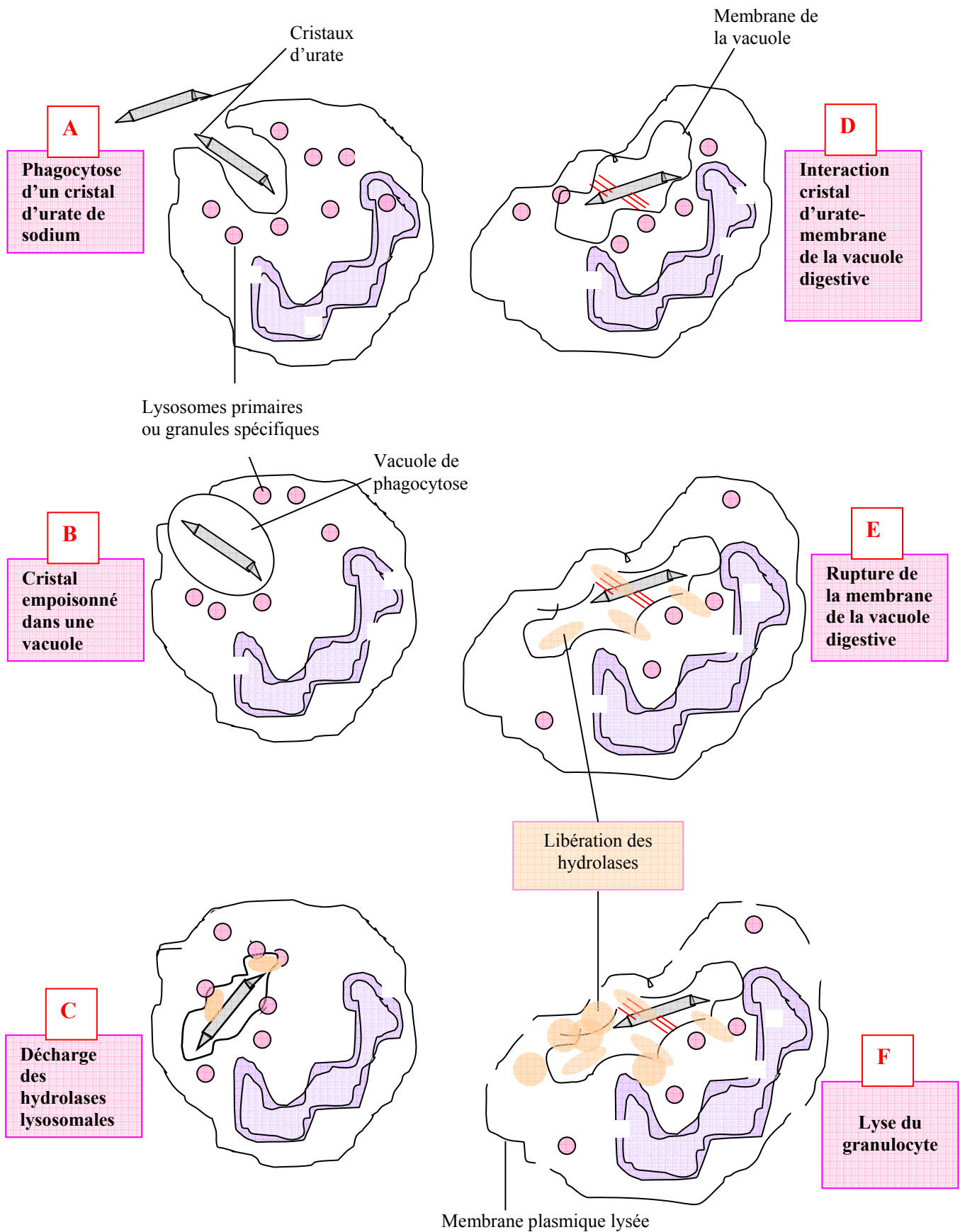


Figure 5. Destruction des granulocytes par les cristaux d'urate de sodium dans la maladie de la goutte