

L'appareil de Golgi

Les deux modèles classiques de Golgi sont le modèle de transport rétrograde antérograde et le modèle de maturation et de progression de vésicules. Ces modèles ont été modifiés et développés pour prendre en compte les nouvelles contraintes dues à une imagerie électronique ou optique plus précise. Les principes suivants sont les suivants :

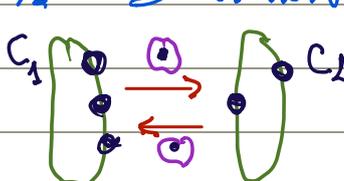
- Existence de compartiments distincts et discrets 7-8
- Polarisation de la distribution des enzymes de Golgi
- Existence d'une onde de rétrogradation des cargaisons
- Possibilité de transport de gros cargaisons (pas de macromolécules)
- Structure dynamique de l'appareil de Golgi (recirculation)
- Cinétique exponentielle de la sortie des cargaisons
- Mouvement des vésicules dues à COP I antérograde ou rétrograde
- Existence de jonctions hétérotypiques (mal caractérisées)

L'article de **Glod et Lueni** discute toutes ces propriétés dans le cadre de 5 modèles. Le modèle qui semble le plus réaliste est le modèle de maturation et progression des vésicules en incluant des jonctions hétérotypiques pour assurer un transport rapide (des gros cargaisons)

I. Hétérogénéité des compartiments membranaires

Dans l'appareil de Golgi et le ER, différents "compartiments" comme les vésicules de Golgi ou les différentes régions du ER ont des compositions membranaires différentes tout en échangeant des protéines et des lipides par transport de vésicules. A l'équilibre thermodynamique tous les compartiments sont mélangés et la composition est donc uniforme. C'est le "mécanisme de transport" actif qui permet cette hétérogénéité. Un modèle théorique classique a été inspiré par **Heinrich et Rapoport**, je présente ici une version plus récente due à **Seno et Dmitrieff**.

1. Distribution d'un soluté entre 2 compartiments (identiques)



Les deux compartiments ont des concentrations en protéines C_1 et C_2 et on suppose que la concentration

Etant $C_1 + C_2 = C_0$ est constante le courant de 1 vers 2 est $J_{12} = f(C_1, C_2)$ et le courant de 2 vers 1 $J_{21} = f(C_2, C_1)$ avec la symétrie entre les compartiments parce que le mécanisme de transport est identique dans les 2 sens.

$$\frac{dC_1}{dt} = -f(C_1, C_2) + f(C_2, C_1)$$

Le courant f a trois composantes : la charge de protéines dans une vésicule, le transport et le relargage dans le compartiment opposé. On suppose que le transport est très rapide. Pour le chargement on suppose qu'il y a une probabilité de chargement $p(C_1) = \frac{C_1}{C_1 + C_2}$ qui sature si C_1 est grand (cinétique de Michaelis-Menten). La liaison des la vésicules venant du compartiment 1 vers le compartiment 2 se fait avec une probabilité

$q_{12}(C_1, C_2)$ q_{12} de 1 vers 2 et q_{11} où la vésicule retourne à 1.

$q_{11} + q_{12} = 1$. Le flux $J_{12}(C_1, C_2)$ s'écrit $J_{12} = J_0 p(C_1) q_{12}(C_1, C_2)$ des autres on suppose que $q_{0j} = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} p(C_1) C_j$. La vésicule peut se lier de manière préférentielle soit C_1 recombine la protéine dans le compartiment 1 par exemple parce que les SNAREs sont complémentaires.

Pour assurer la normalisation on écrit $q_{12} = \frac{C_1 + p(C_1) C_2}{C_1 + p(C_1) C_2}$

Tout étant symétrique une solution stationnaire est $C_1 = C_2 = \frac{C_0}{2}$ mais on cherche les conditions pour que cette solution soit instable.

La stabilité de l'état symétrique dépend des paramètres $a = \frac{C_0}{C_1}$ et $\alpha = \frac{C_2}{C_1}$: la figure trace $J = -f(C_1, C_2) + f(C_2, C_1)$ en fonction de C_1/C_2 pour différents valeurs de a et α ($\alpha = 0,2$). Si a est grand ($a=2$) - Il n'y a qu'une solution $C_1 = C_2 = \frac{C_0}{2}$. Si a est petit ($a=0,2$) - Il y a trois solutions dans une certaine et les 2 autres citernes n'ont plus la même concentration. La transition se fait pour $a > 0,79$. Le critère pour l'instabilité est $dJ/dC_1 = 0$ so $C_1 = \frac{C_0}{2}$

L'instabilité se produit si $4 C_1 C_2 (C_0 + 2 C_2) \leq C_0^3$

- L'instabilité se produit si C_1 et C_2 sont petits car dans ce cas le transport est faible.

Le transport de vésicules permet donc de créer une asymétrie entre les deux compartiments qui ont des concentrations en protéines différentes le résultat peut généraliser à plusieurs types de vésicules ou en incluant un temps de transport fini des vésicules. Les compartiments peuvent aussi avoir des compositions en phospholipides différents

2. Hétérogénéité des compartiments d'un système ouvert

Nous allons maintenant considérer que le nombre total de protéines n'est pas fixe mais que le système a un flux entrant de protéine dans le compartiment 1 et que les protéines quittent le compartiment 2 avec un flux $\text{tout} = \text{tout } C_2$.

Les équations de conservation des protéines de 2 compartiments s'écrivent $\frac{dC_1}{dt} = -j_{12} + j_{21} + \text{tout}$ et $\frac{dC_2}{dt} = -j_{21} + j_{12} - \text{tout } C_2$.

En ajoutant les deux équations $\frac{dC_2}{dt} = \text{tout} - \text{tout } C_2$. Dans un état stationnaire $C_2 = \frac{\text{tout}}{\text{tout}}$. Nous normalisons dans la suite les deux concentrations par $\frac{\text{tout}}{\text{tout}}$ $\bar{C}_i = \frac{C_i \text{ tout}}{\text{tout}}$. En normalisant les courants par le courant maximal j_0 le problème dépend de 3 variables sans dimension $f = \frac{j_{12}}{j_0}$, $a = \frac{C_2 \text{ tout}}{\text{tout}}$ et $b = \frac{C_1 \text{ tout}}{\text{tout}}$. Nous fixons tout et nous varions

ces paramètres en variant j_0 , tout et évaluons le rapport $\frac{a}{b} = \frac{C_2}{C_1}$. L'équation pour la concentration du compartiment 1 à l'état stationnaire s'écrit $-j = -j_{12}(\bar{C}_1, 1) + j_{21}(1, \bar{C}_2)$

Si a est suffisamment grand sur la figure ($a = b = 1.8$). Il y a 2 états stationnaires possibles si f est petit (j_0 grand) et zéro si f est grand. Quand il y a deux points fixes, la stabilité requiert que $\frac{\partial}{\partial C_1}(-j_{12} + j_{21}) < 0$ et dans ce cas $C_1 > C_2$. Si f est trop grand, et n'y a pas d'état stationnaire et C_1 croît avec le temps et C_2 tend vers zéro.

Si a et b sont petits ($a = b = 0,18$), par exemple en diminuant tout la situation est inversée et $\bar{C}_1 < 1$. ($C_1 < C_2$)

Dans les 2 cas, le point fixe stable a un bassin d'attraction qui est l'ensemble des points à partir desquels on peut l'atteindre. Par exemple si $\bar{C}_2(t=0) = 1$, si \bar{C}_1 est plus grand que la valeur au point fixe instable, C_1 croît. On montre alors que $\bar{C}_1 \rightarrow 0$ ou le temps augmente.

L'article étudie plus en détails le bassin d'attraction des points fixes et décrit des protocoles qui font passer spontanément d'un état stationnaire à ce compartiment où les protéines s'accumulent dans le compartiment 1. Un autre aspect étudié par l'article est la reactivation de protéines et le temps passé par une protéine dans son transport à travers l'appareil de Golgi.

II Théories récentes de l'appareil de Golgi

Plusieurs théories physiques basées sur des arguments très généraux ont été proposées récemment pour décrire le transport dans l'appareil de Golgi

1. Théorie morphodynamique active **Rautio - Rao**

L'idée de la théorie est de considérer une "cité" de l'appareil de Golgi qui échange des vésicules avec l'extérieur. Les échanges sont de deux types: fusion avec la membrane, et fission (bourgeonnement). Les événements sont associés à des protéines actives fusogènes et fissionogènes qui contiennent des cycles d'états inactifs donc actifs d'événements de fusion et de fission qui sont locaux et rapides. Chaque événement est associé à un transfert de masse de toute la protéine (active et passive) M_0^{1-2} ($1 =$ fusion, $2 =$ fission) un transfert de quantité de mouvement et un transfert de volume vers l'intérieur ou l'extérieur de la cité. En se basant sur l'esprit de l'hydrodynamique active les équations les plus générales possibles sont écrites pour: Lipides

- la conservation des protéines dans la membrane: fusogènes, fissionogènes, passives
- l'équilibre des forces en incluant des écoulements de fluides autour de la cité due aux transferts de volume et à l'entraînement par le champ de vitesse induit dans la membrane par les fusions et les fissions.
- la forme de la cité qui est induite par ces écoulements

des paramètres sont $S = - \frac{M^2 Q}{M_0^2 R^2}$ grand si la fusion est plus importante $A = \frac{M^2 Q}{M_0^2 R^2}$ qui est le taux $M^2 Q$ de fissions (bourgeonnement) sans dimension M où μ est la mobilité dans la membrane et Q qui est le moment mécanique agissant sur la membrane. (stationnaire, flux orbitaux nuls)

L'article dont les calculs sont très complexes commence par une analyse de stabilité linéaire d'une cité sphérique en ne considérant que les modes de déformations $l=1$ (translation) et $l=2$ (quadrupole)

Ce modèle montre que les flux de fusion et de fission peuvent induire le mouvement du centre de masse de la cité de façon géométrique et que en fonction des paramètres le mouvement peut être rétrograde ou antérograde par rapport à la polarité fixée par le flux de masse. La forme de cité peut aussi avoir une transition de plate à ovale

Cette approche en jeu surprenante décrit la cellule comme un ensemble de compartiments membranaires petits (vésicules) et gros (compartiments). Chaque compartiment a des marqueurs, il contient beaucoup (2) ou peu (6) de N protéine de marquage. Les compartiments échangent entre eux des vésicules et les vésicules identiques peuvent fusionner pour nucléer un compartiment. Chaque objet est marqué par un vecteur de $N(0)$ ou (2) peu chaque protéine de marquage. Le bougeonnement G et la fusion de vésicules F sont caractérisés par des matrices $(2^N - 1) \times (2^N - 1)$ ou chaque entrée 1. ou 2 ou non le processus (bougeonnement ou fusion). Chaque compartiment a $2^N - 1$ états car on ne compte pas l'état non marqué.

L'idée est que ce sont la spécificité moléculaire qualitative et la topologie qui gouvernent la structure et non les flux quantitatifs. En pratique il y a des tours de réactions fraction des nombres de protéines de marquage dans chaque objet qui régissent bougeonnement et fusion. Un changement d'état d'un compartiment est une maturation et une transformation de compartiment en vésicules une révélation.

Les auteurs étudient numériquement les états stationnaires de manière statistique en choisissant les matrices F et G de manière déstabilisante. Ils font aussi de la biologie cellulaire statistique. Les états stationnaires contiennent des compartiments et des vésicules et sont de deux types soit chaque compartiment a un état stationnaire soit par échange de vésicules ils se transforment les uns en les autres (ce qui correspond aux deux modèles classiques de l'appareil de Golgi).

Le résultat spectaculaire est qu'ils observent la formation de structures dans lesquelles les compartiments mûrissent de manière régulière avec peu de citernes (7-8) et avec un transport de vésicules rétrogrades entre les compartiments. La première citerne apparaît par fusion de vésicules (formant le co-Golgi) et la dernière citerne s'évapore (trans-Golgi). Ils peuvent aussi étudier l'organisation optimale, en imprimant dans une cellule de taille donnée que le transport de vésicules est optimal.

III Transport à travers l'appareil de Golgi

L'idée de l'article de Dmitrieff, Rao et Saw, est de faire une théorie générale de l'appareil de Golgi et de comparer cette théorie à des expériences pour voir les contraintes qu'elles imposent à la théorie.

L'appareil de Golgi est constitué de cisternes distinctes et les protéines font des sauts entre une cisterne et les voisines : qui peuvent venir des mouvements macromoléculaires, de transport isotétypique ... ou autres. Il y a N cisternes et pour chaque cisterne n , la probabilité de passer aux cisternes $n-1$ k_m^- et vers k_m^+ . Il peut y avoir un flux externe sur chaque cisterne. Si la concentration de protéines est A_m

$$\frac{\partial A_m}{\partial t} = k_{n-1}^+ A_{n-1} + k_{m+1}^- A_{m+1} - A_m (k_m^+ + k_m^-) + J_m$$

En passant à la limite continue

$$\frac{\partial A(x)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} [D_t(x) \frac{\partial A}{\partial x} - v_t(x) A(x)] + J(x) \quad \text{où } D_t \text{ a défini}$$

$D_t = \frac{1}{2} (k_{m+1}^- + k_m^+)$ et $v_t = (k_m^+ - k_{m+1}^-)$. On suppose dans la suite que $J_m = J_m^0 - r(x)A(x)$. Certaines expériences montrent que les cisternes progressent à la vitesse v_p . Pour prendre en compte la progression on utilise une vitesse $v = v_t + v_p$. Si on suppose que k_m^+ , k_m^- et $r(x)$ sont constants $v_t = k^+ - k^-$ et $D = \frac{1}{2} (k^+ + k^-)$ et $2D_t > v_t$

Avec ces hypothèses la solution stationnaire est

$$A(x) = \alpha e^{\lambda_1 x} + \beta e^{\lambda_2 x} \quad \text{où} \quad \lambda_{1,2} = \frac{-v \pm \sqrt{v^2 + 4D_t r}}{2D_t} \quad \text{les conditions}$$

aux limites sont sur le flux en $m=1$ et $m=0$ $J_1 = J_1^0 - k_1^- A_1$ et $J_0 = (v_0^+ + k_1^+) A_0$

1- Transport de protéines de sécrétion

L'article étudie 2 protéines les petite protéine VSVG et une grosse protéine le proté collagène qui ne peut pas être transportée dans des

néocytos. avec 4 expériences : 2 expériences A et B qui mesurent la concentration de sortie après l'arrêt d'un flux continu et un pulse de flux à l'entrée une expérience "pulse chase" pour SVB et la mesure pour le protocolage de la concentration dans le cis Golgi et le trans Golgi (gras). k_1^+ , k_1^- , n indépendants

- * Mode de transport et diffusion peu importants (figure A) de n
- * Cinétique exponentielle de figure A trop de paramètres à ajuster
- * Les protéines ne sortent pas toutes par le trans Golgi soit k_1^+ soit k_1^-
- * La vitesse totale est non nulle et $v = D_0 \ln k_1^+ \approx 0,2 - 0,3 \text{ min}^{-1}$
- * Temps de transport 15 minutes, les deux protéines ont un moment rétrogradé 1/4 des pas. Même computationnel qualitatif pour les petits et gros protéines (Pulse chase)

2. Transport des protéines Golgiennes

Le modèle pourrait être invoqué pour expliquer la localisation des protéines résidentes de Golgi. i. L'ingestion d'un flux localisé \rightarrow $\frac{1}{n} \ln(n \cdot v)$. ii. Un paysage énergétique par exemple due au mismatch hydrophobe entre la protéine et la composition locale de la membrane. Cela se traduit par des temps de transport qui varient avec n comme indiqué sur la figure.

Pour une expérience de "Pulse chase" une vitesse plus grande déplace le pic vers le trans Golgi et elles de protéines sature de Golgi. La comparaison avec les expériences montre que le hydrophobe mismatch n'est pas suffisant

Plusieurs conclusions \rightarrow on peut mesurer quantitativement des paramètres v ou D_0 ou k_1^+ et il y a forcément un transport rétro grade.

On ne peut pas décider proprement de l'existence de la vitesse de progression des citernes. On trouve $v > D$ et une preuve définitive n'est possible que si $v > 2 \cdot D$ Plusieurs fits possibles pour chaque expérience

1. Puber char. Propagation d'un nué de protéines entièrement localisées

2. Protéines peuvent inclure les lipides