

Lipides membranaires

Les fonctions majeures du réticulum sont la production des macromolécules, le transfert des substances vers l'appareil de Golgi et la modification des protéines. Parmi celles-ci on trouve la synthèse pratiquement de tous les lipides et les protéines pour l'élaboration de nouvelles membranes cellulaires. On distingue les REL et REG qui sont fonctionnellement distincts car :

---Le REL participe à la synthèse des lipides (phospholipides membranaires, stéroïdes...) qui a lieu sur la portion cytosolique de la membrane. Il a un rôle important dans la détoxification des cellules et le stockage du calcium. Il est spécialisé dans la production des lipoprotéines et dans la détoxification des composés solubles dans les lipides. Généralement les lipides membranaires en particulier les phospholipides sont soit synthétisés en association avec les membranes cellulaires, soit incorporés dans les membranes déjà existantes. Il faut signaler que cette synthèse se fait généralement en collaboration avec la mitochondrie

---Le REG_ la présence des ribosomes sur la surface du RER indique que son rôle est majeur dans la synthèse des protéines (membranaires et exportées) par opposition aux ribosomes libres dans le cytosol qui assurent la synthèse des protéines cytosoliques.

D'autres fonctions très importantes du RER permettent d'assurer:

--le maintien de la structure des cellules.

--la qualité des protéines membranaires et des protéines sécrétées.

I-Synthèse des lipides membranaires :

1)-Sites et étapes de la synthèse des phospholipides membranaires :

Si on prend un phosphate radioactif ou des AG ou des sucres simples marqués par un isotope auxquels des cellules sont exposées, on remarque après que tous les phospholipides et glycolipides incorporant ces substances sont associés aux membranes intracellulaires, cependant aucun lipide n'est trouvé libre dans le cytosol. Par exemple, chez les bactéries, la synthèse des PL est associée à la membrane plasmique, par contre dans les cellules animales et végétales, tous les lipides sont synthétisés sur la membrane du réticulum endoplasmique lisse (REL), excepté deux(02) phospholipides mitochondriaux à savoir le phosphatidyl-glycerol et la cardiolipine ou cardiolipide de la membrane interne de la mitochondrie malgré qu'il a été trouvé pour la première fois dans le myocarde.

Dans les cellules des mammifères, la majorité des enzymes biosynthétiques des PL sont associées au RETICULUM ENDOPLASMIQUE ou RE. Ainsi, les PC, PE, PI et PS sont principalement synthétisés dans le RE, alors que la cardiolipine et son précurseur le phosphatidylglycérol en plus de faibles quantités de PE, sont synthétisés dans la mitochondrie.

Les principaux PL membranaires sont synthétisés à partir d'un seul précurseur l'acide phosphatidique (voir figure 1). Cependant, il faut signaler que chaque étape est catalysée une enzyme qui elle-même est dissoute dans la membrane du REL ou son site actif fait face au cytosol. Dans la première étape, l'acyl-transférase condense les acides gras et le glycérophosphate provenant du cytosol pour donner l'acide phosphatidique et l'autre voie de synthèse de ce dernier est la phosphorylation directe du diacyl-glycérol(DAG) alors que les

PC, PE, PI, PG, CARDIOLIPINE sont synthétisés par la greffe (addition) de molécules activées par le CDP. Notons qu'ainsi, l'inter conversion entre PS et PE est possible dans le REL, cependant la décarboxylation de la PS dans la mitochondrie aboutit à la formation de la PE.

Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, les PE et PC sont synthétisées par deux voies parallèles mais le glycérol -3-phosphate reste le même précurseur. Dans la voie primaire, les PE et PC sont dérivées du CDP-DAG (voire figure 2). La biosynthèse de la PC implique trois méthylations successives de la PE (réactions 5 à 7) résultant successivement dans la formation de PMME, PDME et PC alors que dans la voie alternative, les PE et PC sont respectivement dérivées de la CDP-ethanolamine (11) et CDP-choline (12). Il est à signaler aussi que les PI et cardiolipine sont également des dérivées du CDP-DAG, ou les réactions sont similaires à celles des eucaryotes supérieurs, il en est de même pour la PS dont la synthèse est identique à celle réalisée chez les bactéries à partir du CDP-DAG plus la sérine

Quant aux bactéries la synthèse des phospholipides a lieu sur le feuillet interne de la membrane plasmatique, par exemple chez *Bacillus megaterium* parmi les cinq (05) enzymes qui synthétisent la PS quatre se trouvent sur la membrane plasmatique.

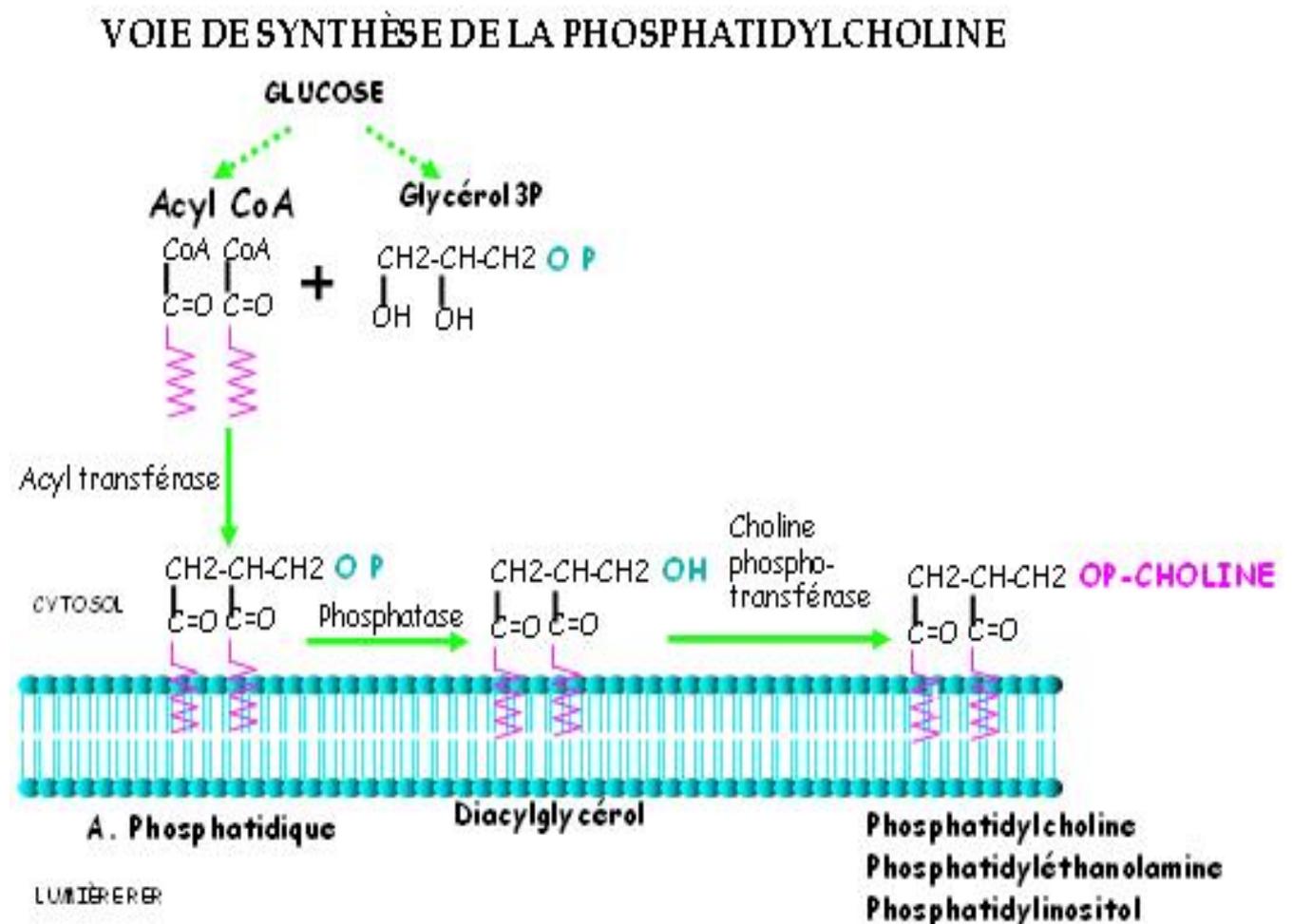


Schéma 1 : Synthèse des PL (PC).

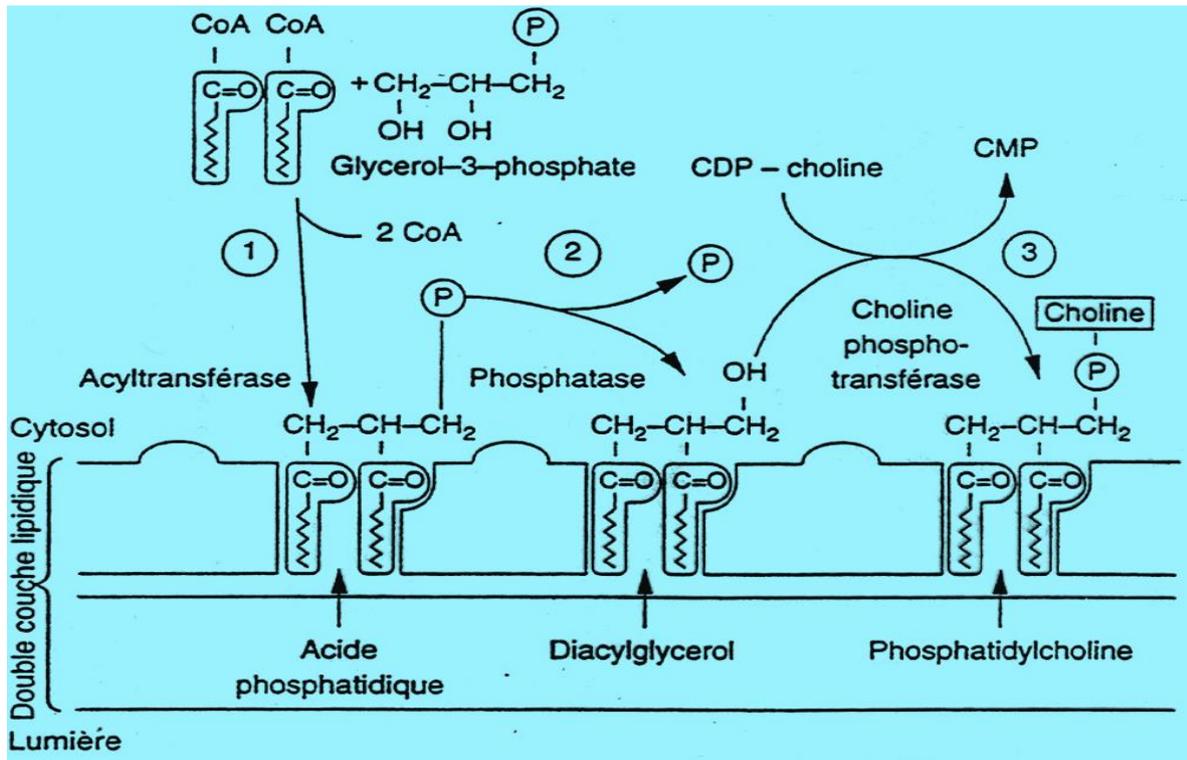


Schéma2 : Illustration des étapes de la synthèse des PL (PC).

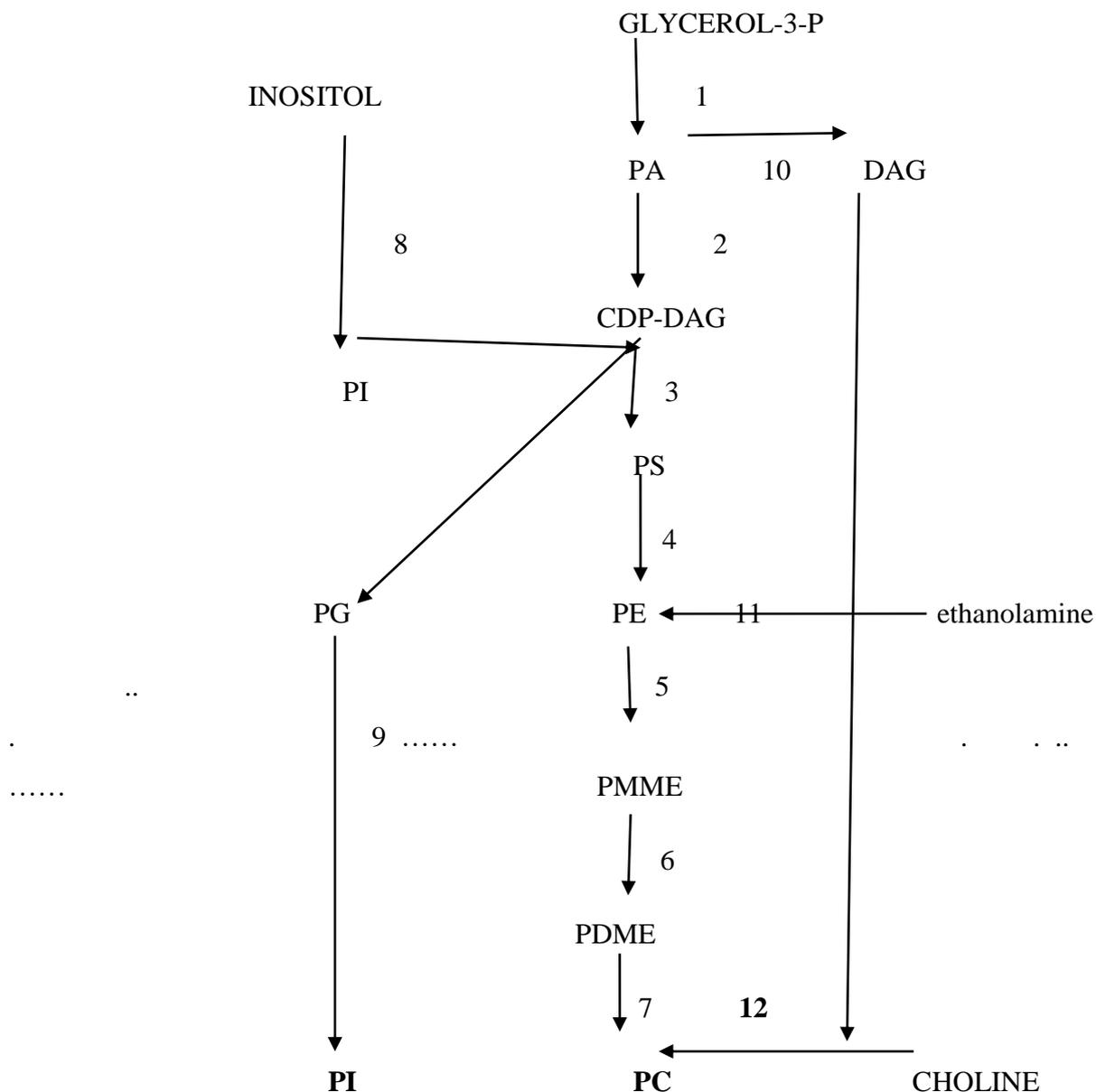
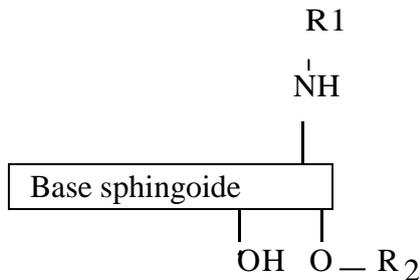


fig 2 : chez une espece de levure (*saccharomycescerevisiae*) la pe et la pc sont synthetisees par deux voies paralleles oule glycerol3p est precursor. (la pmme et la pdme constituent la difference entre les levure et les mammifere). cl=cardiolipine, **PA** =acide phosphatidique, **PC**=phosphatidylcholine,**PDME**=phosphatidyl-dimethyl ethanolamine,**PE**=phosphatidyl-ethanolamine,**PG**=phosphatidyl-glycerol,**PI**=phosphatidyl-inositol,**PMME**=phosphatidyl-mono-ethylethanolamine,**PS**=phosphatidyl-serine

2)-Sites et étapes de la synthèse des sphingolipides :

Le squelette à partir duquel sont constitués ces lipides n'est pas le glycérol mais une **diolamine** à chaîne longue carbonée de type **sphingoïde**. La fixation d'un acide gras sur le groupe amine donne un **céramide** qui est la molécule précurseur des lipides de ce groupe. La classification des sphingolipides est basée sur la nature du groupement **R2** liée à l'hydroxyle.



Groupement R2	Noms
H	céramides
phosphate	céramides-1-phosphate
Phospho-choline	sphingomyélines
glucide ose	glycosphingolipides cérébrosides
oside neutre oside acide	glycosphingolipides neutres
- sulfate	glycosphingolipides acides sulfo
- acide sialique	glycosphingolipides
	sialoglycosphingolipides ou
	gangliosides

I-Les sphingoides et les céramides :

1)-Les bases spingoides :

La céramide est produite par condensation de la serine avec deux molécules d'acides gras. Elle donnera ensuite des sphingolipides et des glycolipides qui seront destinées à la MP.

La structure de la sphinganine, qui résulte de la condensation de l'acide sérine (3C) sur l'acide palmitique (16C), est la suivante :

- chaîne carbonée linéaire à 18 carbones
- deux fonctions alcool : primaire sur le C1 et secondaire sur le C3
- une fonction amine primaire sur le C2.

Les dérivés de la sphinganine les plus abondants sont :

- a)- la sphingosine : largement majoritaire chez les animaux, elle entre dans la composition de 90% des sphingolipides. Le dérivé est en conformation trans pour la double liaison 4-5.
- b)- la 4-hydroxysphinganine: elle remplace la sphingosine chez les végétaux (phytosphingosine).

Les céramides : des sphingoides N-acylés.

Les céramides sont dérivées des sphingosines par fixation (acylation) d'un acide gras sur le groupe amine. Les acides gras entrant dans la composition des ces molécules sont :

- à nombre pair de carbones, de 16 à 24C
- saturés ou mono-insaturés
- souvent α -hydroxylés (OH en C2)

La plupart des céramides n'existent pas à l'état naturel si ce n'est comme précurseur de la biosynthèse des sphingolipides.

Lors de la synthèse, la céramide intracellulaire peut être générée :

--- soit par synthèse de novo au niveau des membranes cellulaires par une voie impliquant l'action la sérine-palmitoyl-CoA transférase (ou SPT) qui condense une L-sérine avec un palmitoyl-CoA, générant ainsi la 3-céto-dihydrosphingosine qui donnera ensuite de la dihydrosphingosine puis du dihydrocéramide ;

- --soit par action inverse de la céramidase qui devient alors céramide synthétase pour recycler la sphingosine en céramide ; c'est la voie dite de « recyclage» ou « sauvetage» du céramide

--- soit enfin par catabolisme de la sphingomyéline via l'action de sphingomyélinases et ce dans différents compartiments cellulaires notamment le lysosome .Cette production de céramide est impliquée dans la réponse à de nombreux stress cellulaires (choc thermique, rayonnements UV, hypoxie, cytokines ou agents chimio thérapeutiques) et il est possible que la transduction du signal de mort par la céramide soit augmentée par le cumul des taux de céramide produits par les différentes voies.

II – BIOSYNTHESE DES SPHINGOLIPIDES :

1)-Céramide :

a)-La céramide constitue l'intermédiaire clé dans la synthèse de la plupart des sphingolipides.

---Elle est constituée à partir de différentes bases sphingoides liées à un AG à très longue chaîne saturé ou mono insaturé (C9).

---La desaturation de la sphinganine d'un céramide donne la biosynthèse de la sphingosine.

---Elle est un intermédiaire dans la synthèse des sphingolipides complexes.

b)-Propriétés du céramide :

---Constituant mineur des membranes.

---Concentrée dans les microdomaines lipidiques.

---Elle de faible mobilité (reste dans la couche externe).

---Rôle dans la signalisation cellulaire (situation de stress) :

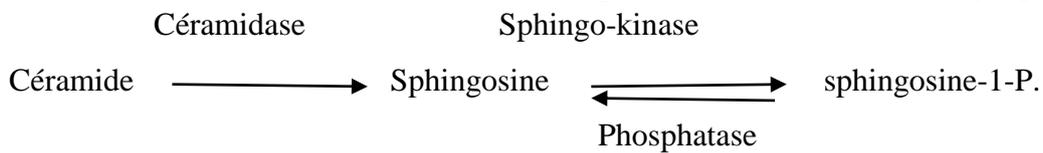
***Limitée aux composés de structure 18 :C4

***Apoptose(mort cellulaire).

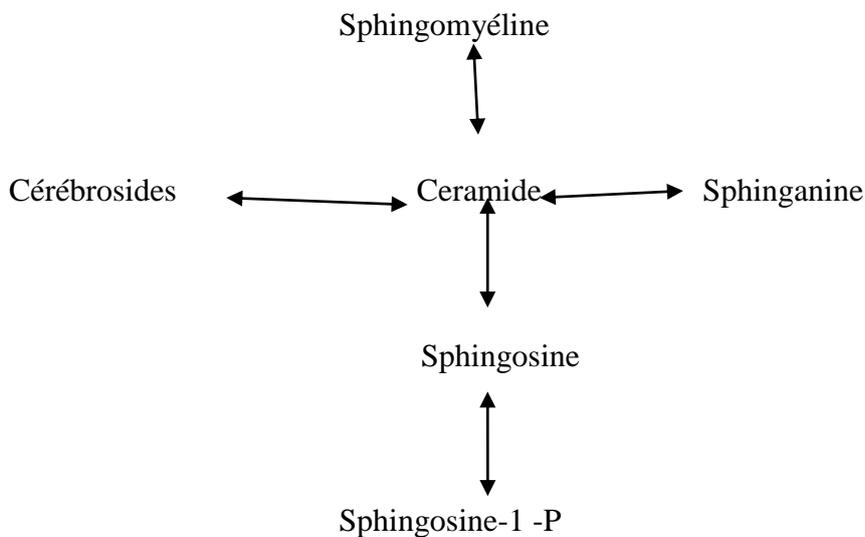
***Différenciation, prolifération cellulaire.

***Activation des enzymes kinases et phosphatases.

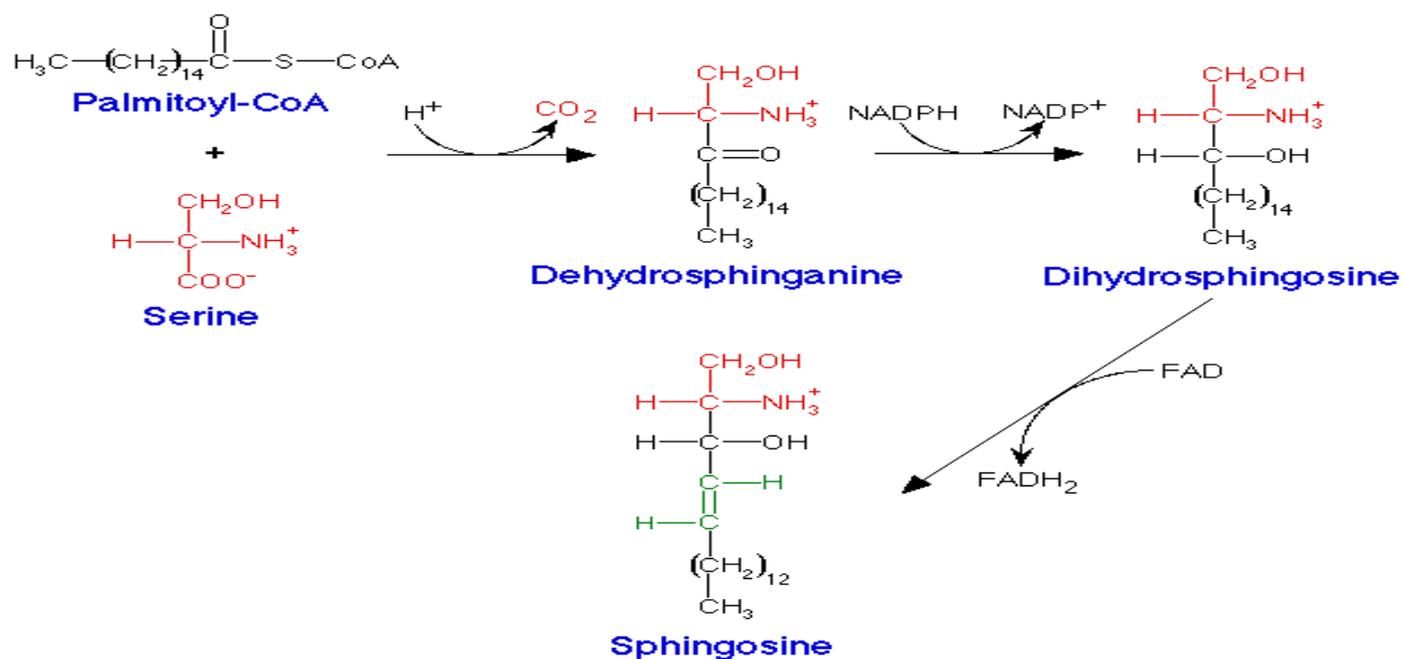
---Elle inhibe (la sphingosine-1-P=produit de la phosphorylation de la sphingosine) l'apoptose et induit donc la croissance tumorale. Elle est présente dans les LDL et les plaquettes.



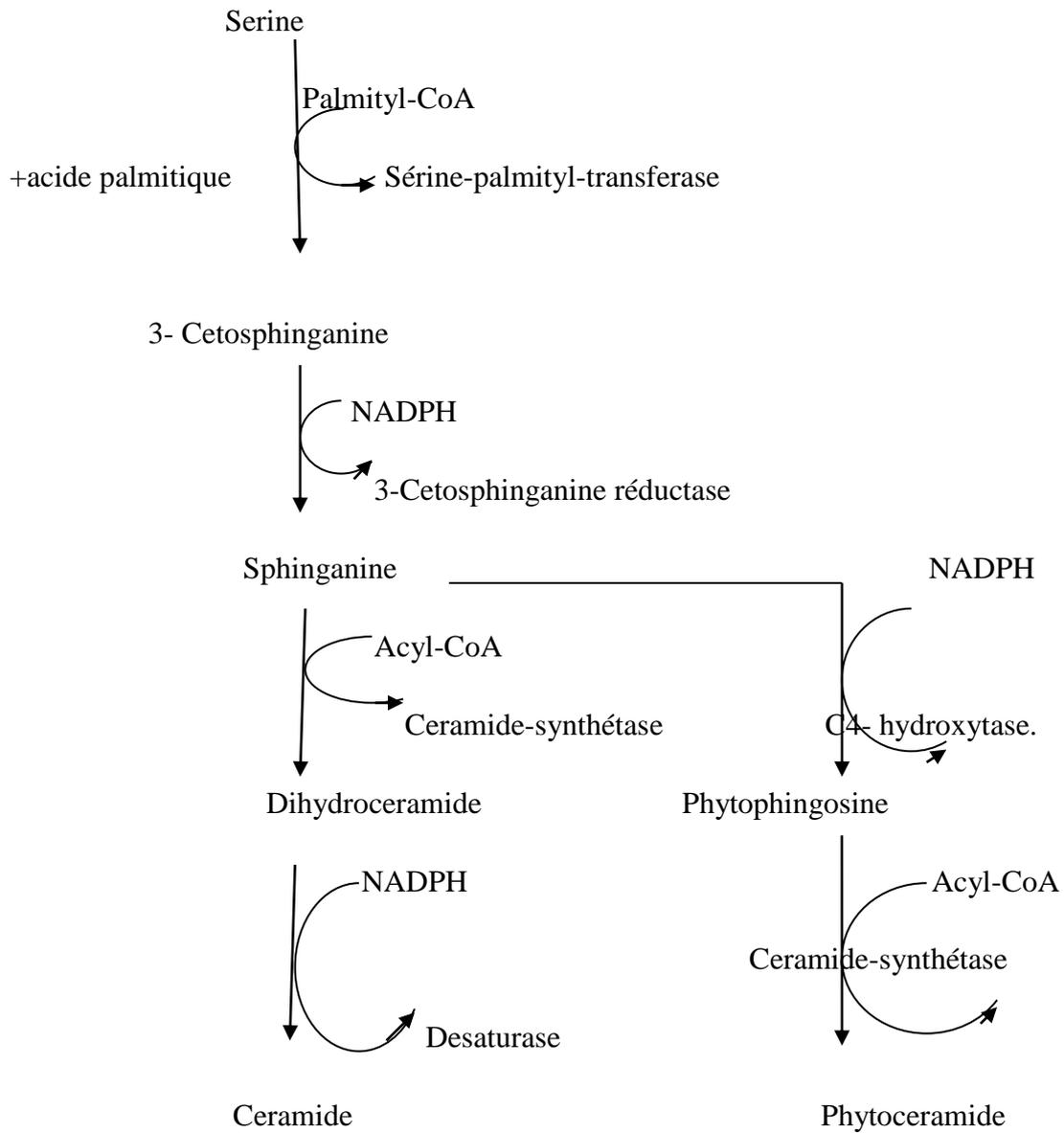
Donc ont la réaction suivante :



2)-La sphingosine et la dehydrosphingosine sont formées à partir du Palmitoyl-CoA

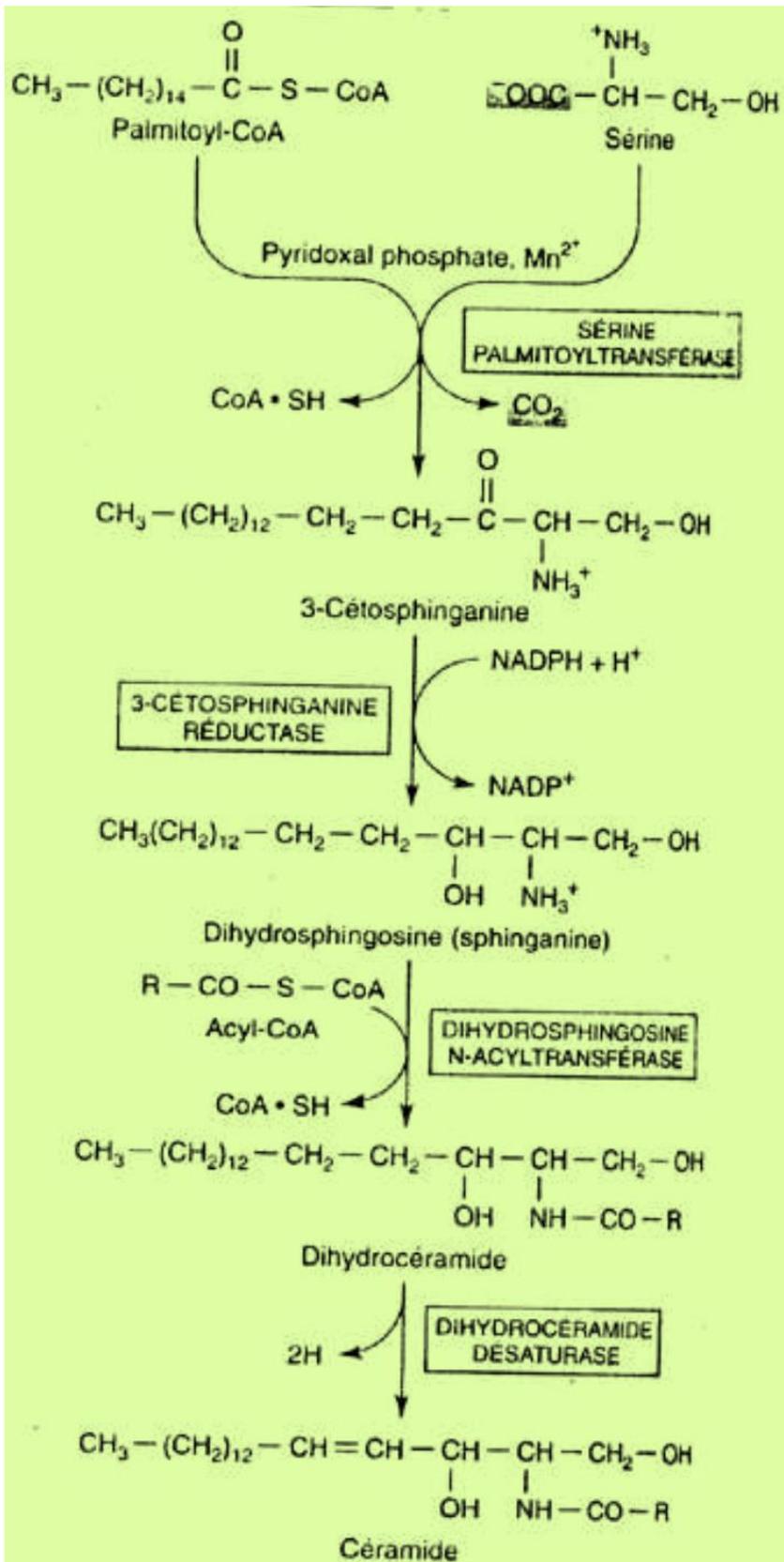


3)- Sites et étapes de la synthèse des sphingolipides



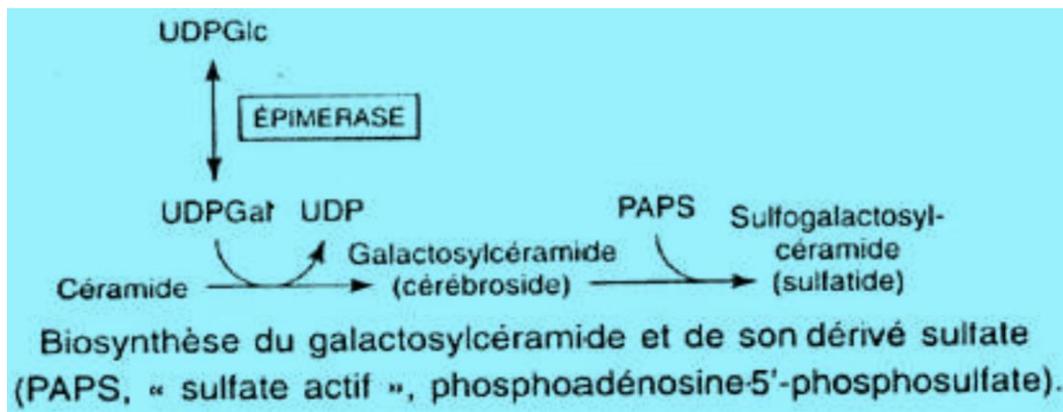
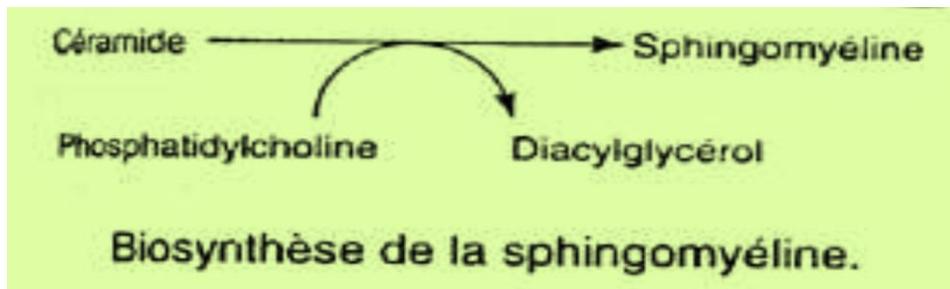
Biosynthèse des sphingolipides

- La biosynthèse débute par la synthèse du Céramide



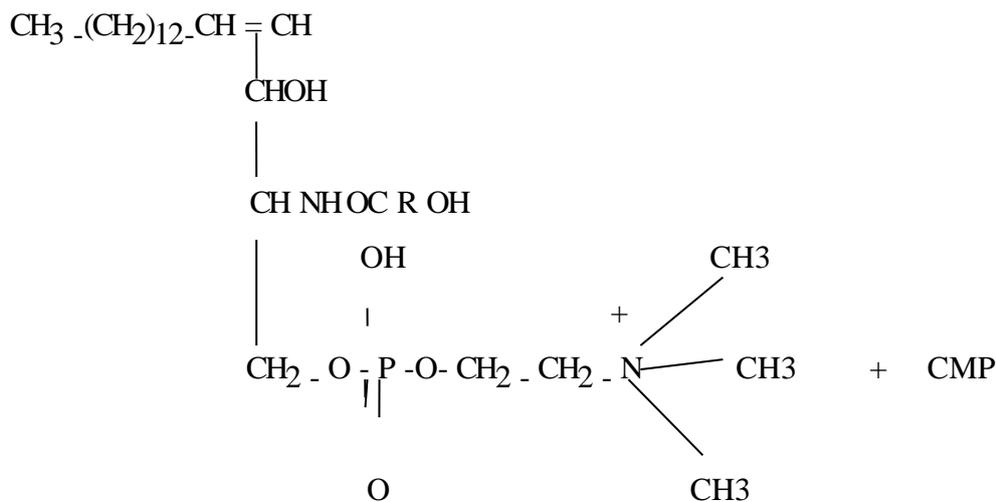
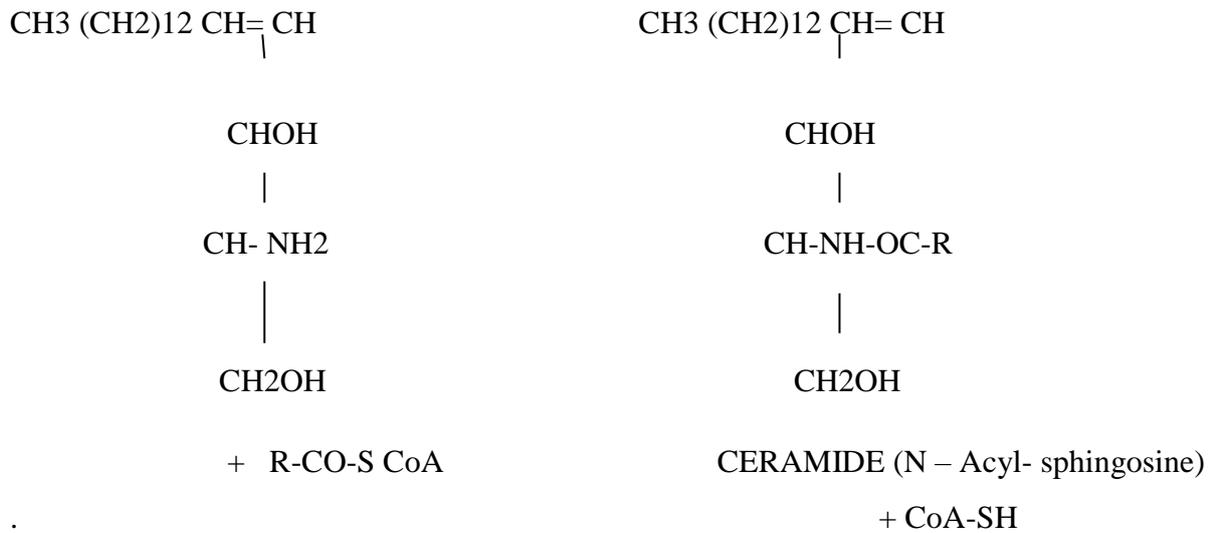
Biosynthèse du céramide.

3)-Métabolisme des sphingolipide :



4)-LA BIOSYNTHESE DES SPHINGOMYELINES SE FAIT EN DEUX TEMPS:

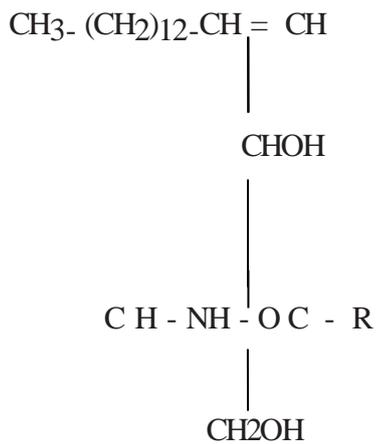
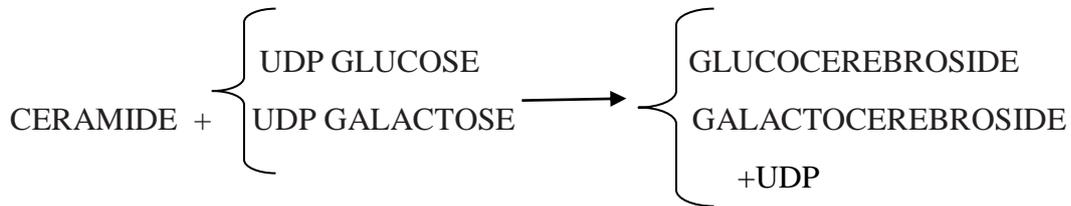
Les sphingomyélines doivent leur nom à leur mise en évidence dans la gaine des axones myélinisés. L'alcool primaire de la sphingosine est estérifié par la partie phosphate de la phosphocholine. En plus de leur participation aux structures membranaires, certaines sphingomyélines ont un rôle dans la transduction (transmission d'un signal extracellulaire en messageur intracellulaire).



La plupart des sphingomyélines est synthétisée par le transfert de la phosphocholine de la PC sur la céramide à l'aide de la sphingomyéline synthétase localisée dans les membranes de l'appareil de GOLGI sur les faces Cis et médiane. Le glucosylcéramide (GlcCér) est formé à partir de la céramide et de l'UDP-glucose par l'UDP glucose ou glycosyltransférase. Le GlcCér est le précurseur de la plupart des glycosphingolipides des mammifères. Notons que la réaction a lieu sur la face cytosolique Cis de GOLGI alors que les étapes ultérieures de la glycosylation se font sur la face luminale Cis de GOLGI par un mécanisme qui reste mal élucidé. Le GlcCer subit une translocation vers la lumière de GOLGI ou il peut y avoir une galactosylation en Galβ1-4GlcCer(ou LacCer dont la synthèse et toutes ses autres conversions nécessitent l'importation des sucres-nucléotides indispensables) ont lieu dans la

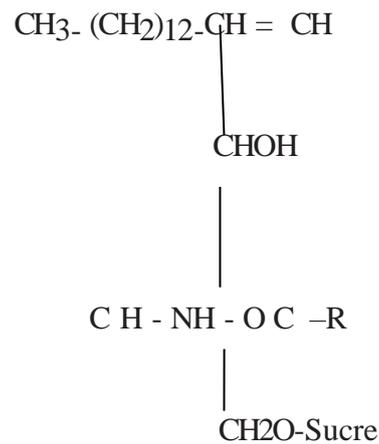
lumière de GOLGI) ainsi plusieurs ou diverses séries de glycosphingolipides complexes peuvent être générées par l'addition graduelle de sucres au LacCer et fucosylés ou sulfates .

5) -La biosynthèse des glycolipides :



CERAMIDE

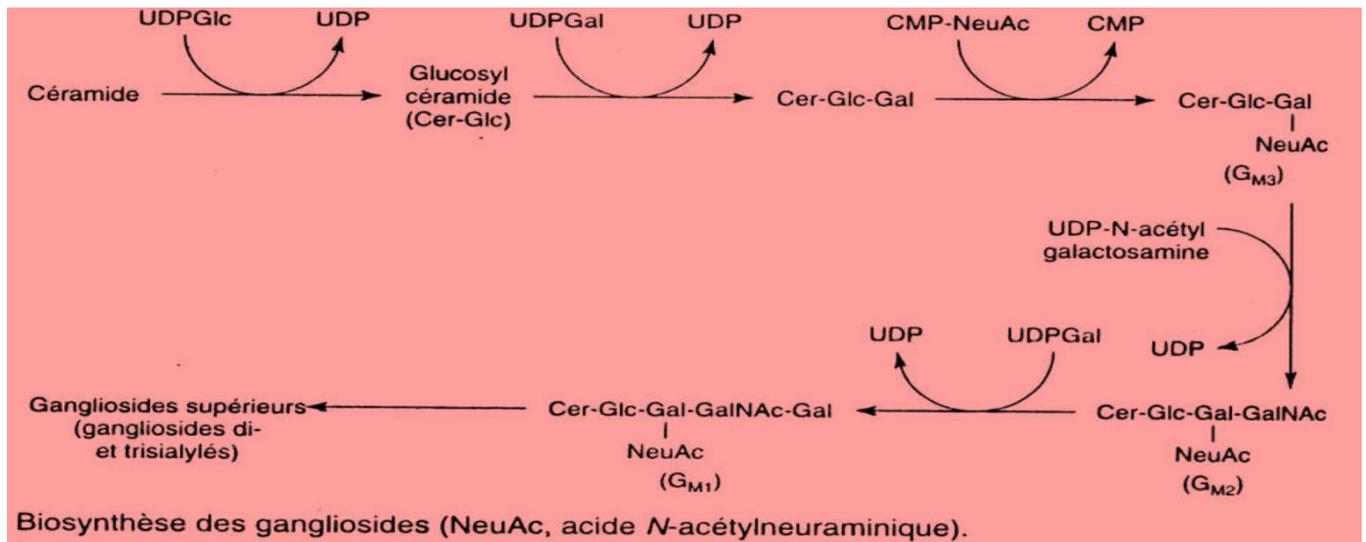
(N Acyl sphingosine)



CEREBROSIDE

La fonction alcool primaire de la céramide fixe une partie glucidique par liaison osidique avec le carbone anomérique d'un ose. La partie osidique ne dépasse pas en général une dizaine d'unités. Ils sont classés selon les substituants portés par la partie glucidique.

Exemple des gangliosides :



6)-Les glycosphingolipides neutres

Les monoglycosylcéramides est un seul D-ose lié à la céramide par une liaison osidique. La plupart font partie des cérébrosides (lipides du cerveau) dont l'acide gras est à 24 carbones.

--- les galactosylcéramides sont les constituants des membranes cellulaires du cerveau.

--- les glucosylcéramides sont présents dans les autres tissus.

---Les oligoglycosylcéramides : ils portent en général un oligoside court, exceptionnellement

7)-Dégradation des Sphingolipides :

a)- Elle est effectuée par des hydrolases qui sont des enzymes lysosomiales et un déficit héréditaire en ces enzymes entraîne l'apparition d'affections avec atteintes du SNC s'accompagnant de troubles neurologiques très graves ou sphingolipidose.

b)-Donc les Sphingolipidoses = pathologie due à des déficits enzymatiques congénitaux avec incapacité à dégrader les sphingolipides dans les lysosomes.

8)-Synthèse des inositol-sphingolipides :

A la différence des animaux, tous les champignons, végétaux étudiés et plusieurs protozoaires ajoutent l'inositol-P au phytocéramide pour donner l'inositol phosphocéramide(IPC) alors que la levure produit uniquement trois types de d'inositol sphingolipide à savoir :IPC,mannose α 2IPC(MIPC) et inositol1-P-6mannose α 1-2IPC ou manose α -(inositol-p) $_2$ -céramide(M(IP) $_2$ Cer) formé par le transfert de l'inositol-P du PI sur le MIPC qui reste le plus abondant sphingolipide de la levure.

9)-Synthèse du GPI :

---Dans les cellules des mammifères UDP-N-acétylglucosamine(UDP-Glc-NAc) joue le rôle de donneur de N-acétylglucosamine au PI(étape 1).

---Etape2 : le GlcNac-PI obtenu est déacétylé pour former le GlcCN-PI.

---Etape 3 : ensuite, le dolichol-P mannose(Dol-P-Man) et la PE agissent, respectivement ,comme donneurs de mannose et d'ethanolamine-P(EtN-P).Dans cette étape l'inositol acétyltransférase (Ac-T)agit directement sur l'inositol du GlcN-PI avant que la mannosylation de la glucosamine n'ait lieu(des mammifères jusqu'aux protozoaires ,l'ensemble des processus de synthèse du GPI sont réalisés dans le RE, ensuite des modifications par le complexe transamidase donnent des protéines combinées aux précurseurs du GPI néo-synthétisés,à ce moment, les protéines ayant sur leur extrémité C-terminal les

précurseurs du GPI sont transportées vers le Golgi ou elles subissent d'autres modifications du GPI (déacylation) puis elles seront insérées dans la MP sous forme de protéines matures ancrées par un GPI.

10)-Distribution des lipides :

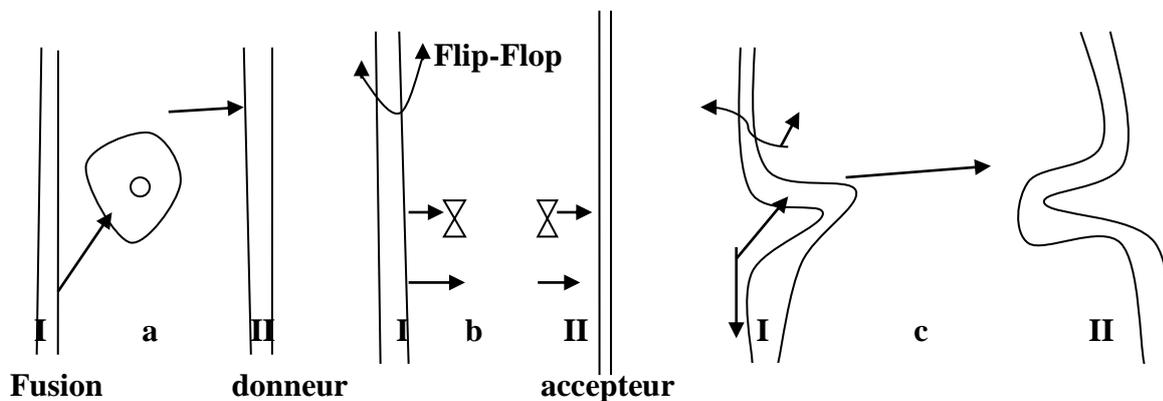
Après leur synthèse les lipides se déplacent par des processus de transport intracellulaire rapides (minutes) par comparaison au renouvellement des sphingolipides (plusieurs heures). Ils peuvent diffuser :

---Latéralement.

---En dehors de la membrane vers la phase aqueuse.

---Basculer au travers de la membrane vers le feuillet opposé (flip-flop).

Cependant, seule la deuxième diffusion aboutit à un transport entre les organites cellulaires car ce mécanisme de transfert des lipides dans les cellules utilise le transport vésiculaire qui rassemble la majorité des organites ensuite ils peuvent être transportés d'un organite à l'autre grâce aux contacts transitoires entre les membranes des deux organites.



Libre des Lipides polaires

a)-Mouvements transmembranaires des lipides :

La composition membranaire des organites en lipides et protéines est différente ce qui donne l'asymétrie des lipides (propriété générale de la membrane plasmatique). Tout ceci explique que trois activités au moins sont mises en jeu dans la régulation de la localisation (distribution) des lipides dont deux (flippase pour la PC et SM, et translocase pour les PE et PS) nécessitent de l'énergie et semblent intervenir dans le maintien d'une orientation stricte des phospholipides membranaires alors que le flux de Ca^{2+} dans le cytoplasme active une scramblase (protéine membranaire utilisée dans les mouvements des phospholipides) entraîne le mélange rapide des phospholipides qui aboutit à une distribution presque symétrique à travers la bicouche de la membrane.

b)-Mouvements inter membranaires des lipides :

Protéines de transfert des PL ou (PL-TPs) sont connues pour leur capacité d'agir comme des transporteurs spécifiques de ces PL (une seule molécule par protéine) cependant les mieux connues chez les mammifères sont :

--- la protéine de transfert de la PC (PC-TP) hautement spécifique.

---La PI-TP a une préférence pour la PI ou son affinité pour la PI est 16 fois plus élevée que pour la PC, ce qui permet à cette protéine de maintenir un rapport PI/PC distinct dans les membranes avec lesquelles elle interagit (le changement du rapport PI/PC serait corrigé par la PI-TP en insérant du PI dans la membrane en échange de la PC et inversement.

---La protéine de transfert des lipides non spécifiques (nsL-TP) qui transfère le cholestérol et les glycolipides soit des PL courants. Elle peut fixer des acides gras et des acyl-CoA à longue chaîne. À cause de sa faible affinité, le site de fixation est occupé par un lipide tant que la protéine est en présence des membranes, c'est ainsi que la nsL-TP diffère fondamentalement de la PI-TP qui forme un complexe stable avec les PL.

REMARQUE

1)-L'utilisation des AG dans un but énergétique sera très importante :

--- Entre les repas

--- Au cours du jeun

--- Au cours du diabète

Selon les besoins de l'organisme :

--- [ATP] diminue = [AMP] augmente = lipolyse ou libération de l'énergie

--- [ATP] augmente = [AMP] diminue = lipogenèse ou mise en réserve de l'énergie

2)-Condensation d'acétylCoA :

– a) Synthèse du cholestérol

– b) La formation de corps cétonique

3)- Cétogénèse hépatique :

--- Se déroule dans les mitochondries du foie.

--- C'est la formation des corps cétoniques (acétoacétate, acétone et 3-hydroxybutyrate).

Caractéristiques des corps cétoniques

a)- Les corps cétoniques sont formés dans les mitochondries des cellules hépatiques.

b)- Ils traversent la membrane mitochondriale puis la membrane cytoplasmique et sont libérés dans le sang.

c)- Au niveau des tissus utilisateurs, ils passent la membrane cytoplasmique, la membrane mitochondriale où ils seront utilisés.

L'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate sont des composés énergétiques pour les muscles squelettiques et le muscle cardiaque

d)- L'Acétone est un composé volatil

4)-Période de la Cétogénèse :

a)- En période de jeûne, il y aura une dégradation importante des AG par manque de substrat énergétique et donc la cétogénèse hépatique augmente.

b)- S'il y a beaucoup de glucides = les corps cétoniques sont en faible quantité

