

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche
scientifique

Université Ahmed DRAIA-Adrar



Faculté des sciences et de la technologie
Département des sciences de la nature et de la vie

Cours de structure, biosynthèse et fonctions des macromolécules

Destiné aux étudiants de 3^e année licence Biochimie

Préparé par Dr Sarra HENOUDA

Liste des abréviations

2-OST: 2-O-sulfotransferase.

3-OSTs: 3-O-sulfotransférases.

6-OSTs: 6-O-sulfotransférases.

aa: acide aminé.

ABCA1: ATP-binding cassette transporter A1.

AC: acide nucléique.

ACAT: A-cholesterol acyl transferase.

AG: appareil de Golgi.

AH: acide hyaluronique.

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

apo: apolipoprotéine.

Asn: asparagine.

Asp: acide aspartique.

Atg 8: Autophagy-related protein 8.

ATP: Adenosine TriPhosphate.

c: carbone

C: Cholestérol.

C5-epi: C5-epimerase.

CDP-DAG: Cytidine diphosphate diacylglycerol.

CE: cholestérol estérifié.

CETP: protéine de transfert du cholestérol estérifié.

CL: Cardiolipin.

CM: chylomicron.

CRY1: cryptochromes 1.

CS: chondroïtine sulfate.

CT: cholestérol total.

DAG: diacylglycérol.

DMAPP: diméthylallyle diphosphate.

DS: dermatane sulfate.

E. coli: Escherichia coli.

E: eucaryote.

EC: ester du cholestérol.

FAD: flavine adénine dinucléotide.

GAG: glycosaminoglycane.

Gal: galactose.

GalNAc: N-acétylgalactosamine.

GALT1: galactosyltransférases 1.

GALT2 : galactosyltransférases 2.

GlcA: acide glucuronique

GLCAT1: glucuronyltransférase 1.

GlcNAc: N-acétylglucosamine.

GPL: glycérophospholipide.

GT: glycosyltransférase.

HDL: high density lipoprotein (lipoprotéines de haute densité).

His: histidine.

Hp: héparine.

HS: héparane sulfate.

IDL: intermediate density proteins (lipoprotéine de densité intermédiaire).

IdoA: acide iduronique.

IPP: isopentényle diphosphate.

KS: kératane sulfate.

LC3: 1A/1B-light chain 3.

LC3-II: LC3-phosphatidylethanolamine.

LCTA: lécithine cholestérol acyltransférase.

LDL: low-density lipoprotein (lipoprotéines de basse densité)

LE: lipase endothéliale.

LH : lipase hépatique.

LP: lipoproteines.

LPL: lipoprotéine lipase.

LRP: récepteur apparenté au récepteur des LDL.

LSR: lipolysis stimulated lipoprotein receptor.

Man: mannose.

MEP: méthylérythritol phosphate.

MTHF: 5,10-méthényltétrahydrofolate.

MVA: Mevalonate.

NDST: N-deacetylase/N-sulfotransferase.

p: phosphate.

P: procaryote.

PAF-AH: platelet-activating factor acetylhydrolase.

PC: phosphatidylcholine.

PE: phosphatidylethanolamine.

PG: protéoglycane.

PI: phosphatidylinositol.

PIP: polyphosphoinositide.

PIP₂: phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate.

PK: protéines kinases.

PKA: protéine kinase dépendante de l'AMPc.

PL: phospholipide.

PLA: phospholipase A.

PLB: phospholipase B.

PLC: phospholipase C.

PLD: phospholipase D.

PLTP: protéines de transfert de lipides.

PM: poids moléculaire.

PON₁: Paraoxonase 1.

PP2A: protéine phosphatase 2A.

PS: phosphatidylserine.

PSS1: PS-synthases 1.

PSS2: PS-synthases 2.

R: récepteur.

RCT: transport inverse de cholestérol.

RE: réticulum endoplasmique.

rLDL: récepteur des LDL.

Ser: sérine.

SM: sphingomyéline.

SPL: sphingolipide.

SR: récepteurs scavengers.

SR-BI: récepteur scavenger de classe B, type 1.

TG: triglycérides.

Thr: thréonine.

TLR: récepteurs Toll-like.

Tyr: tyrosine.

VLDL: very low-density proteins (lipoprotéine de très basse density).

Xyl: xylose.

Tables des matières

Liste des figures.....	12
Liste des tableaux	14
Introduction	2
Chapitre 1: Généralités & définitions.....	3
1 Qu'est-ce qu'une macromolécule ?.....	3
1.1 Historique	3
1.2 Etymologie	3
1.3 Définition.....	3
1.4 Caractéristiques	3
1.5 Polymérisation.....	3
1.6 Rôles.....	4
2 Catégories des macromolécules	4
2.1 Protéines	4
2.1.1 Historique	4
2.1.2 Définition.....	4
2.1.3 Caractéristiques des protéines	5
2.1.4 Structure des protéines	7
2.1.4.1 Structure primaire.....	7
2.1.4.2 Structure secondaire	8
2.1.4.3 Structure tertiaire.....	8
2.1.4.4 Structure quaternaire	8
2.1.5 Classification des protéines	9
2.1.5.1 Compositions.....	9
2.1.5.1.1 Holoprotéines	9
2.1.5.1.2 Hétéroprotéines	9
2.1.5.2 Formes globales.....	10
2.1.5.2.1 Protéines fibreuses.....	10
2.1.5.2.2 Protéines globulaires	10
2.1.5.3 Fonctions	10

2.1.6	Biosynthèse des protéines.....	11
2.2	Glucides.....	12
2.2.1	Généralités et définitions.....	12
2.2.2	Rôles des glycanes.....	12
2.3	Lipides.....	13
2.3.1	Rôles des lipides.....	13
2.4	Acides nucléiques.....	13
3	Décomposition des macromolécules.....	15
Chapitre 2: Structure, biosynthèse et fonctions des complexes formés avec les protéines		15
1	Glycoprotéines.....	15
1.1	Définition.....	15
1.2	Glycosylation des protéines.....	15
1.2.1	Définition.....	15
1.2.2	Types de glycosylation.....	15
1.2.2.1	N-glycosylation.....	17
1.2.2.1.1	Définition.....	17
1.2.2.1.2	Mécanisme de la N-glycosylation.....	17
1.2.2.1.3	Biosynthèse des N-glycanes.....	18
1.2.2.2	O-glycosylation.....	19
1.3	Rôles des glycoprotéines.....	22
1.4	Quelques exemples.....	23
1.4.1	Reeline.....	23
1.4.2	Mucine.....	23
2	Lipoprotéines.....	26
2.1	Définition.....	26
2.2	Composition des lipoprotéines.....	26
2.3	Classification des lipoprotéines.....	27
2.4	Métabolisme des lipoprotéines.....	29
2.4.1	Métabolisme des chylomicrons.....	30
2.4.2	Métabolisme des VLDL.....	30
2.4.3	Métabolisme des IDL.....	31

2.4.4	Métabolisme des LDL	31
2.4.5	Métabolisme des HDL.....	31
2.4.5.1	Composition et fonctions des HDL	31
2.4.5.2	Synthèse des HDL	33
2.4.5.3	Remodelage et catabolisme des HDL.....	33
2.5	Apolipoprotéines et leur implication dans le métabolisme lipoprotéique	35
2.5.1	apo E.....	35
2.5.2	apo B.....	35
2.5.3	apo A-I.....	36
2.5.4	apo A II.....	36
2.5.5	apo C-I.....	36
2.5.6	apo C-II.....	36
2.5.7	apo C-III	36
3	Phosphoprotéines.....	37
3.1	Définition.....	37
3.2	Mécanisme de la phosphorylation des protéines	37
3.2.1	Types de la phosphorylation des protéines.....	38
3.2.2	Médiateurs de la phosphorylation des protéines.....	39
3.2.2.1	Protéines kinases	39
3.2.2.1.1	Protéine kinase A	39
3.2.2.2	Phosphatases.....	40
3.2.2.2.1	Protéine phosphatase 2A	40
3.3	Rôles des phosphoprotéines	41
4	Chromoprotéines	41
4.1	Définition.....	41
4.2	Catégories des chromoprotéines.....	41
4.2.1	Chromoprotéines porphyriniques	42
4.2.1.1	Hémoprotéines.....	42
4.2.2	Chromoprotéines non porphyriniques	42
4.2.2.1	Flavoprotéines	42
4.2.2.2	Caroténoprotéines.....	44

4.3	Rôles des chromoprotéines.....	45
Chapitre 3: Structure, biosynthèse et fonctions des complexes formés avec les lipides		43
1	Généralités.....	43
2	Classification des lipides	43
3	Phospholipides.....	45
3.1	Définition.....	45
3.2	Rôles physiologiques des PL.....	45
3.3	Structure des PL	46
3.4	Propriétés des PL.....	46
3.4.1	Propriétés physiques.....	46
3.4.2	Propriétés biologiques	49
3.5	Sources des PL	49
3.5.1	PL naturels.....	49
3.5.2	PL synthétiques	49
3.6	Classes des PL.....	49
3.6.1	Glycérophospholipides.....	49
3.6.1.1	Phosphatidylcholine (lécithine).....	50
3.6.1.2	Phosphatidylethanolamine.....	51
3.6.1.3	Phosphatidylserine.....	52
3.6.1.4	Phosphatidylinositol (monophosphoinositide)	53
3.6.1.5	Cardiolipine.....	54
3.6.1.6	Phosphatidylglycérol	56
3.6.2	Sphingomyélines	58
4	Sphingolipides.....	61
4.1	Définitions.....	61
4.2	Rôles des SPL.....	62
5	Lipides isopréniques.....	64
5.1	Isoprénoïdes (lipides isopréniques= lipides polyisopréniques =terpénoïdes)	64
5.1.1	Définitions	64
5.1.2	Composition des isoprénoïdes.....	64
5.1.3	Biosynthèse des isoprénoïdes	65

5.1.4	Classes des isoprénoïdes.....	68
5.1.4.1	Terpénoïdes	68
5.1.4.1.1	Monoterpènes.....	72
5.1.4.1.2	Sesquiterpènes.....	73
5.1.4.1.3	Diterpènes.....	74
5.1.4.1.4	Triterpènes.....	75
5.1.4.1.5	Tetraterpènes	75
5.1.4.2	Stéroïdes	77
5.1.4.3	Hopanes	84
5.2	Eicosanoides.....	85
5.2.1	Prostanoides.....	85
5.2.2	Leucotriènes	88
6	Corps à chaîne isoprénique.....	88
6.1	Quinones isoprénoïdes	88
Chapitre 4: Structure, biosynthèse et fonctions des complexes formés avec les glucides.....		84
1	Définition des glucides	84
2	Glucanes	84
2.1	α - Glucanes.....	84
2.2	β -Glucanes.....	85
3	Mucopolysaccharides	88
3.1	Types de GAGs	88
Chapitre 5: Structure, biosynthèse et fonctions des hormones		95
1	Définition.....	95
2	Caractéristiques classiques d'une hormone endocrine.....	95
3	Catégories des hormones.....	96
3.1	Hormones stéroïdiennes	96
3.2	Hormones non stéroïdiennes (polypeptidiques)	96
3.3	Dérivées de la tyrosine	96
4	Rôles des hormones.....	98
5	Leptine.....	98
5.1	Définition.....	98

5.2	Structure chimique de la leptine	98
5.3	Biosynthèse et sécrétion	100
5.4	Circulation et dégradation	103
	Bibliographie	105

Liste des figures

Figure 1: Carte conceptuelle présentant le contenu de la matière structure, biosynthèse et fonctions des macromolécules.....	1
Figure 2: Structure d'un α aa.....	5
Figure 3: Structures des acides aminés et les caractères chimiques de leurs chaînes latérales.	6
Figure 4: Dénaturation des protéines.....	7
Figure 5: Liaison peptidique.....	7
Figure 6: Différents niveaux d'organisation des protéines	9
Figure 7: Fonctions des protéines.....	11
Figure 8: Chromosome humain, agrandi 50000 fois.....	14
Figure 9: Différents types de glycosylation des protéines.....	16
Figure 10: Types de N-glycanes.....	18
Figure 11: Biosynthèse des N-glycanes	20
Figure 12: Biosynthèse et coiffage des O-glycanes.....	21
Figure 13: Structure des N/O-glycanes	22
Figure 14: Rôles moléculaires des O-glycanes	23
Figure 15: Structure des glycanes de la mucine humaine	24
Figure 16: Structure des mucines humaines sécrétées formant un gel, sécrétées non formant un gel et transmembranaires.....	25
Figure 17: Structure d'une LP.....	27
Figure 18: Le foie comme organe central du métabolisme des LP	29
Figure 19: Métabolisme lipoprotéique	34
Figure 20: a; cycle catalytique de base pour la phosphorylation du substrat par une kinase. b; Site actif d'une kinase	38
Figure 21: Représentation schématique de l'activation de l'holoenzyme PKA	40
Figure 22: Comparaison structurelle entre cryptochromes et photolyases.....	43
Figure 23: Structure des deux cofacteurs: FAD et ptéridine	44
Figure 24: Groupes cétoacyle et isoprène	44
Figure 25: Structures représentatives de chacune des huit catégories de lipides selon LIPID MAPS	44
Figure 26: Structure d'un liposome.....	47
Figure 27: Structure d'un phytosome.....	47
Figure 28: Structure d'un ethosome	48
Figure 29: Structure d'un pharmacosome	48
Figure 30: Localisation subcellulaire des PPI chez Homo sapiens	54
Figure 31: Biosynthèse (A) et remodelage (B) de la CL.....	56
Figure 32: Structure moléculaire du PG.....	58
Figure 33: Structure de la sphingosine	60
Figure 34: Similitude structurelle entre PC et SM	60
Figure 35: SM dans une molécule HDL.....	61
Figure 36: Biosynthèse des seconds messagers sphingolipidiques	63

Figure 37: Principales sphingolipidoses	63
Figure 38: Isoprène.....	64
Figure 39: Voie MVA	66
Figure 40: Voie MEP	67
Figure 41: Précurseurs de l'isoprène	68
Figure 42: Potentiels des terpènes et terpénoïdes présents dans les HE.....	70
Figure 43: Construction biosynthétique de mono à tétraterpènes	71
Figure 44: Principales liaisons des unités isopréniques dans les terpènes.....	72
Figure 45: Structures moléculaires de certains monoterpènes communs	73
Figure 46: Structures moléculaires des sesquiterpènes communs.....	74
Figure 47: Structures moléculaires de certains diterpènes communs	75
Figure 48: Structures moléculaires de certains triterpènes communs	76
Figure 49: Structures moléculaires de certains tetraterpènes communs	77
Figure 50: Structure basique des stéroïdes	79
Figure 51: Diversité des stéroïdes	80
Figure 52: Biosynthèse des stéroïdes	81
Figure 53: Quelques ex. des stéroïdes	82
Figure 54: Schéma représentatif de la membrane cellulaire des E.....	83
Figure 55: ex. des principaux sterines	83
Figure 56: Schéma représentatif de la membrane cellulaire des P	84
Figure 57: Comparaison entre la biosynthèse des hopanes et celle des stéroïdes	85
Figure 58: Structure de l'acide arachidonique.....	86
Figure 59: Synthèse et actions des prostaglandines.....	87
Figure 60: Structure de la phyloquinone	89
Figure 61: Classification et structure des homologues de la Vit E d'origine marine	91
Figure 62: Structure d'un fragment de β -glucanes avec des chaînes (1 \rightarrow 4) séparées par des liaisons (1 \rightarrow 3).....	85
Figure 63: Structure moléculaire de quelques ex. de β (A)/ α (B) glucanes.....	86
Figure 64: Reconnaissance et mécanismes adjuvants des β -glucanes.....	87
Figure 65: Structure des monosaccharides de l'HS.....	89
Figure 66: Biosynthèse de l'HS.....	90
Figure 67: Assemblage typique des PG à HS.....	90
Figure 68: Représentation schématique de la structure KS-I, KS-II et KS-III	92
Figure 69: Structure des GAG sulfatés.....	93
Figure 70: Structure moléculaire de l'AH.....	94
Figure 71: Principaux rôles de l'AH dans le processus de cicatrisation	95
Figure 72: Principales hormones de l'organisme	97
Figure 73: Structure tridimensionnelle de la leptine	99
Figure 74: Structure chimique de la leptine	100
Figure 75: Taille du gène ob humain.....	101
Figure 76: Signalisation de la leptine	102
Figure 77: Différentes voies d'encytose.....	104

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification des LP circulantes.....	29
Tableau 2: Principales sous-classes de terpènes.....	70

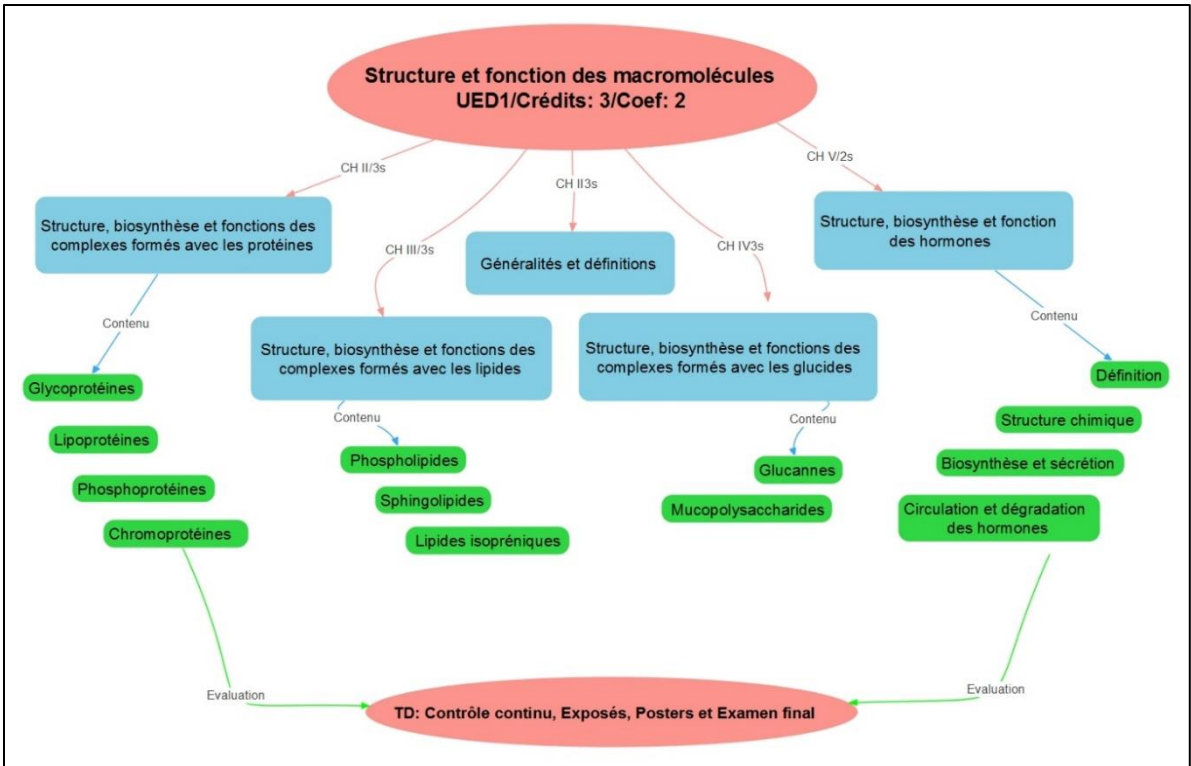


Figure 1: Carte conceptuelle présentant le contenu de la matière structure, biosynthèse et fonctions des macromolécules.

Introduction

Ce polycopié est le support de cours de la matière structure, biosynthèse et fonctions des macromolécules; unité d'enseignement découverte (UED 1) destiné aux étudiants de troisième année LMD biochimie avec un volume horaire semestriel de 45 heures. Ce cours s'intéresse à l'étude de macromolécules représentant la base structurelle et fonctionnelle du monde vivant.

Il est organisé en quatre unités d'apprentissage chacune englobe plusieurs séquences d'apprentissage. La première a été consacrée aux généralités sur les macromolécules. Alors que la deuxième traite la structure, la biosynthèse et la fonction des complexes formés avec les protéines. La troisième émerge la structure, la biosynthèse et la fonction des complexes formés avec les lipides. La dernière s'intéresse à la structure, la biosynthèse et la fonction des complexes formés avec les glucides.

Ce cours vise:

1) En termes de connaissances, à vous apprendre:

Les principales molécules biochimiques existant dans la nature.

Les aspects structuraux de ces principales macromolécules.

2) En termes de savoir-faire, afin d'être capable de:

Mettre en œuvre les techniques simples d'analyse et de dosage.

3) En termes de savoir-être, à vous pousser à analyser la relation entre la structure, les propriétés et les comportements physico-chimiques et la fonction des macromolécules.

Pour les connaissances préalablement recommandées, vous devez avoir une idée sur le contenu fondamental de la matière de la biochimie et de la biologie cellulaire (structure des acides aminés, notion de liaison peptidique et covalente, liaison alpha et bêta glucidique, ...).

Chapitre 1: Généralités & définitions

1 Qu'est-ce qu'une macromolécule ?

1.1 Historique

La notion de macromolécule a été introduite en 1922 par le chimiste allemand Hermann Staudinger.

1.2 Etymologie

C'est un mot composé: macro & molécule. Du grec ancien, qui signifie « grand, long ».

1.3 Définition

Une macromolécule est une molécule organique complexe, de très grande taille, conservée dans tous les êtres vivants, résultant d'enchaînement par liaison covalente d'unités constitutives.

1.4 Caractéristiques

Une macromolécule est caractérisée par:

Etre constituée d'un grand nombre d'atomes liés de façon covalente. C'est un polymère dont l'unité constitutive répétitive (motif) s'appelle monomère (biopolymère: macromolécule = n monomère).

Une masse moléculaire très élevée.

Etre soit d'une origine naturelle comme par ex. les protéines, soit d'origine synthétique, on cite l'ex. de silicone, nylon, ...

Etre décomposée en libérant l'énergie, ou transformée en utilisant un apport énergétique.

Etre le plus souvent sous forme de fils longs et souples.

1.5 Polymérisation

C'est une réaction chimique conduisant à la formation des macromolécules (polymères) dont il existe deux sortes:

L'homopolymère: est définie comme étant un polymère qui est constitué à partir des motifs monomères tous identiques.

Le copolymère: est un polymère qui comporte au moins deux différents motifs monomères, nommés comonomères.

La polymérisation peut conduire à la formation de structures linéaires ou à des structures plus complexes ramifiées.

1.6 Rôles

Les macromolécules (biopolymères) accomplissent des rôles cruciaux au sein de la cellule : elles sont des catalyseurs des réactions (enzymes), des transporteurs, des récepteurs, des réserves alimentaires (glycogène, ...), des matériaux de construction (collagène, cellulose, ...), des substances métaboliques générées dans la nature (caoutchouc naturel).

2 Catégories des macromolécules

2.1 Protéines

2.1.1 Historique

En 1838, Johannes Mulder (organicien) a introduit pour la première fois le terme protéine, provenant du grec « prôtos » qui signifie ; occupe le premier rang/place.

2.1.2 Définition

Les protéines sont des copolymères d'acides aminés (unité constitutive), reliés entre eux par des liaisons peptidiques (covalentes). Selon la longueur de leurs chaînes constitutives, elles peuvent être réparties en trois classes:

Les poly alpha-aminoacides: unipolymères.

Les polypeptides: sont des copolymères avec une masse moléculaire inférieure à 1000.

Les protéines: sont des copolymères avec une masse moléculaire supérieure à 1000.

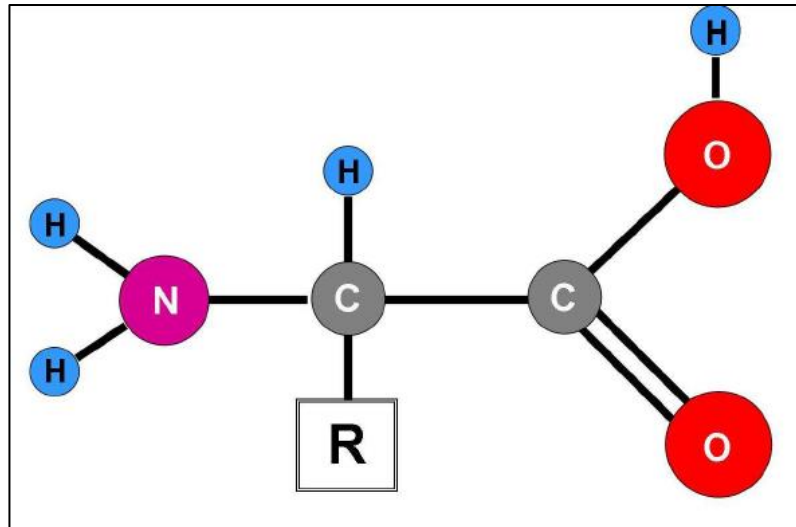


Figure 2: Structure d'un α aa (Duboisset, 2009).

2.1.3 Caractéristiques des protéines

Les protéines sont caractérisées par :

Taille (PM): ayant une masse moléculaire variable, calculée à partir de la séquence primaire et exprimée en Daltons (ou kDa) (PM de quelques protéines; insuline (5700), hémoglobine (68000), albumine (69000), Immunoglobulines (150000)).

Solubilité: dépend de la composition de la protéine, il existe des protéines solubles dans l'eau comme les albumines alors que les globulines sont des protéines insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants salines dilués.

Charge: dépend des aa (figure 2).

Affinité de liaisons spécifiques.

Dénaturation qui est le résultat de rupture de liaisons principalement celles hydrogène, sous l'action de facteurs physiques (température, radiations ultraviolettes, ultrasons) ou chimiques (variations du pH, les détergents anioniques et cationiques), menant à la perte de leurs propriétés biologiques spécifiques (enzymatiques, hormonales, ...).

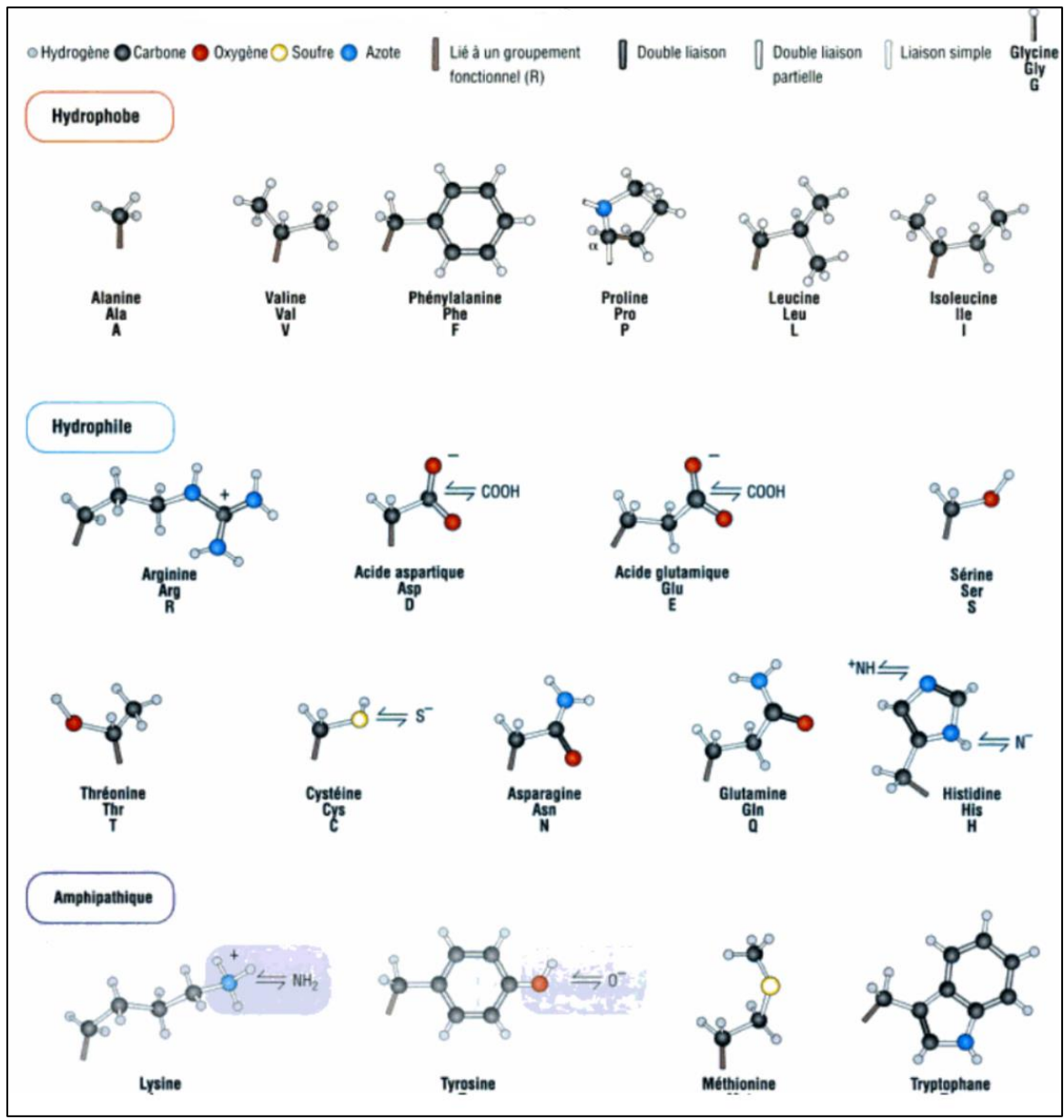


Figure 3: Structures des acides aminés et les caractères chimiques de leurs chaînes latérales (Petsko et al., 2009).

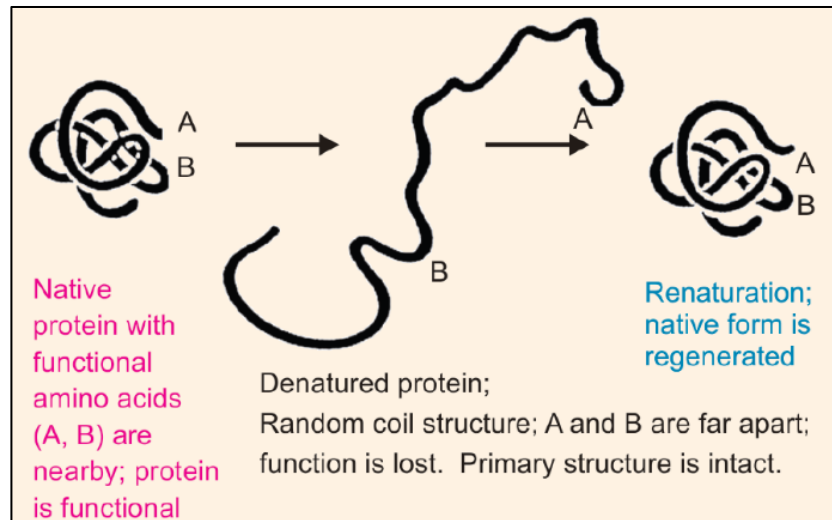


Figure 4: Dénaturation des protéines (Vasudevan et al., 2017).

2.1.4 Structure des protéines

Il existe différents niveaux d'organisation structurale de protéines:

2.1.4.1 Structure primaire

Est un enchaînement d'acides aminés liés par des liaisons covalentes, représentant le premier niveau d'organisation structurale d'une protéine.

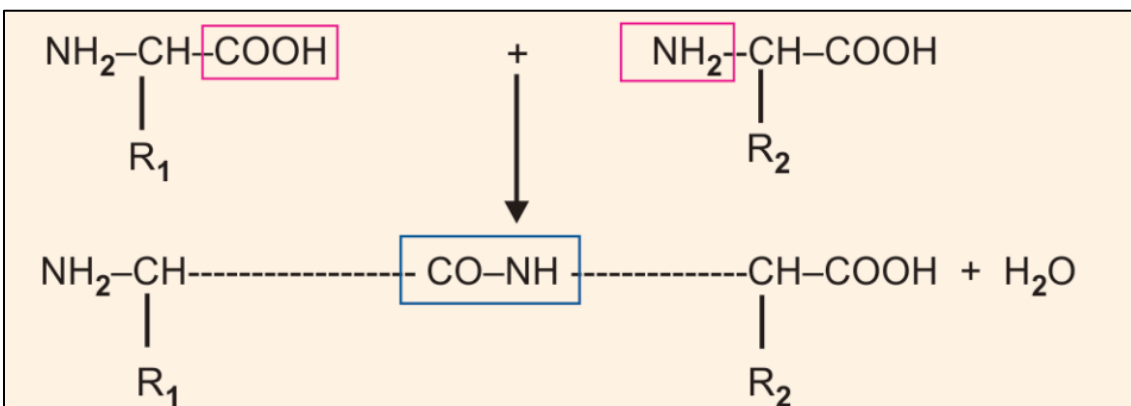


Figure 5: Liaison peptidique (Vasudevan et al., 2017).

2.1.4.2 Structure secondaire

Est une conformation répétitive localisée. Il existe deux types de structure II^{aire} :

Hélice α : la chaîne I^{aire} s'enroule sur elle-même puis elle est stabilisée par des liaisons H entre les groupes NH et CO (\approx les 4 aa).

Feuillet β : les chaînes I^{aires} ne s'enroulent pas mais se lient côte à côte grâce aux liaisons H et forment une sorte d'échelle pliante.

2.1.4.3 Structure tertiaire

Est le repliement d'une chaîne peptidique dans l'espace, résultant des interactions covalentes ou non covalentes entre les chaînes latérales stabilisant la conformation globale.

Interactions covalentes : les ponts disulfures (cystéine).

Interaction non covalentes : ioniques et hydrophobes.

2.1.4.4 Structure quaternaire

Est un arrangement spatial de plusieurs sous unités (chaînes polypeptidiques individuelles), maintenues ensemble dans la majorité des cas par des interactions non covalentes, afin de former une protéine multimérique. On cite l'ex. de l'hémoglobine, constituée de deux chaînes identiques A et deux autres chaînes identiques B.

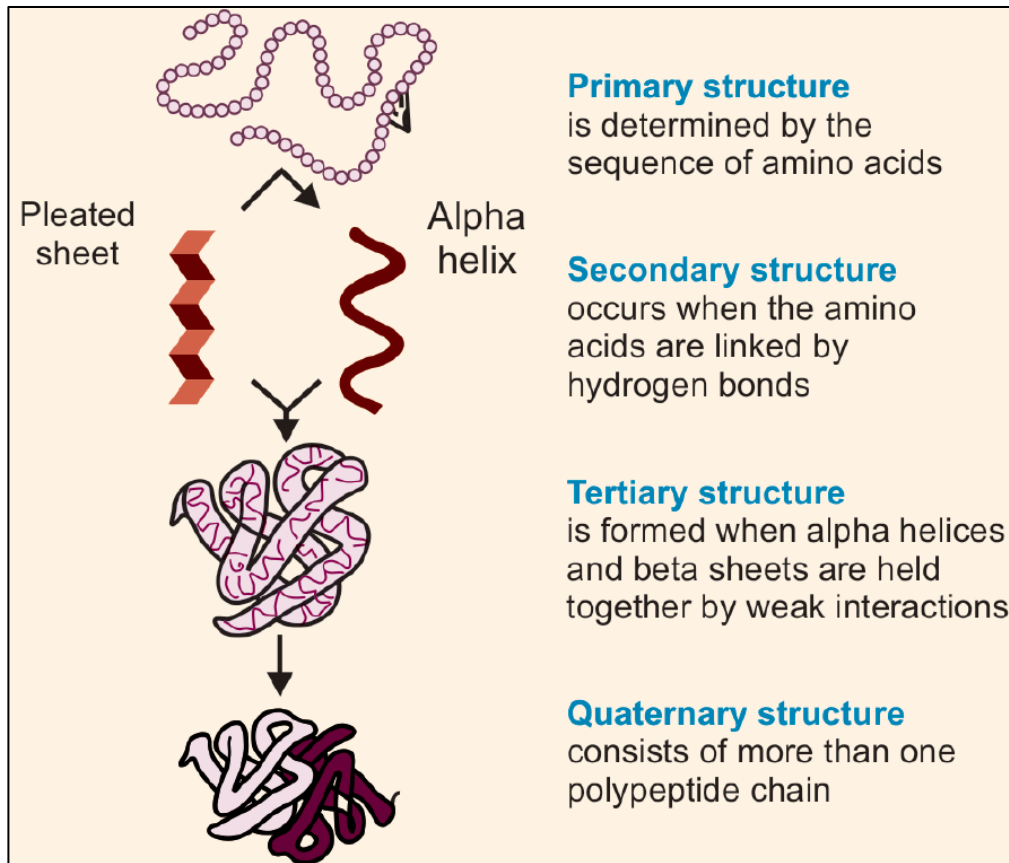


Figure 6: Différents niveaux d'organisation des protéines (Vasudevan et al., 2017).

2.1.5 Classification des protéines

Les protéines sont classées en fonction de leurs:

2.1.5.1 Compositions

2.1.5.1.1 Holoprotéines

Sont des protéines constituées exclusivement à partir d'aa.

2.1.5.1.2 Hétéroprotéines

Sont des protéines constituées de deux groupements: un groupement protéique et un autre prosthétique. On cite l'ex. de:

Glycoprotéine: un groupement protéique + un groupement d'oligosaccharide.

Lipoprotéine: un groupement protéique + un groupement lipidique.

Chromoprotéine: un groupement protéique + un groupement métallique.

2.1.5.2 Formes globales

En fonction de la structure tertiaire:

2.1.5.2.1 Protéines fibreuses

Ou protéines structurales, résultant de l'enroulement de plusieurs hélices afin de produire une super hélice (ex. la kératine, le collagène, la myosine, la fibrine, ...). Les protéines fibreuses sont principalement caractérisées par leur rigidité et leur résistance à la déformation.

2.1.5.2.2 Protéines globulaires

Sont des protéines sphériques et hautement solubles, résultant à partir des repliements prononcés (ex. l'albumine, l'hémoglobine, la globuline, ...).

2.1.5.3 Fonctions

Les protéines jouent des rôles cruciaux au sein de la cellule, elles peuvent être soit des (figure 6):

Enzymes: sont des protéines capables de catalyser certaines réactions chimiques (ribonucléase, ...). Les holoenzymes sont des enzymes présentant un groupement prosthétique (coenzymes) associé à la partie protéique (apoenzyme).

Protéines de transport: capables de transporter des molécules non solubles dans le sang comme les LP ayant pour mission le transport des lipides et le cholestérol.

Protéines structurales: le collagène est la protéine la plus abondante chez les mammifères et constitue le principal composant fibreux de la peau, des os, des tendons, du cartilage et des dents.

Protéines défensesuses: les immunoglobulines.

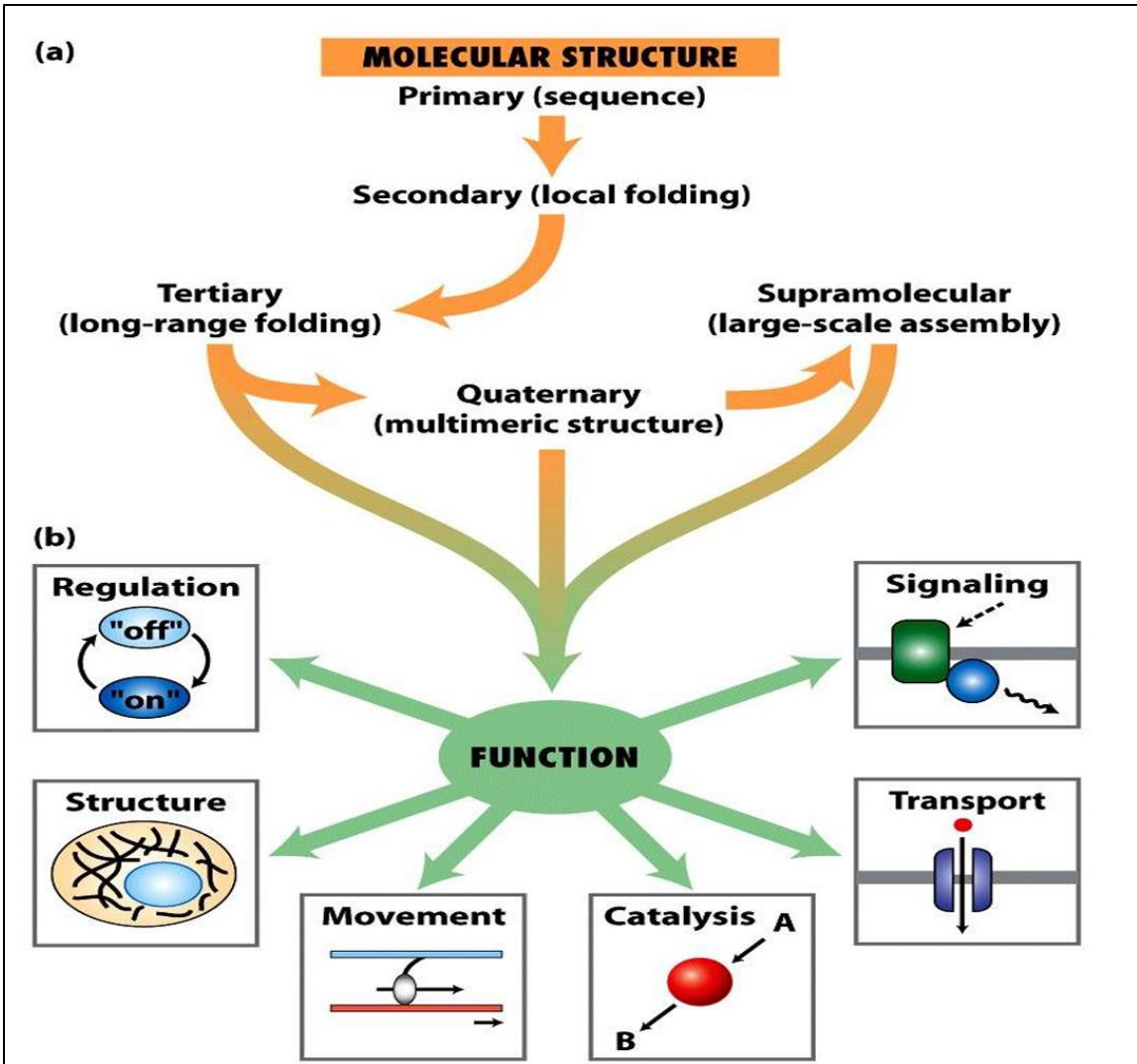


Figure 7: Fonctions des protéines (Lodish et al., 2008).

2.1.6 Biosynthèse des protéines

Elle se réalise *in vivo* en deux étapes; la transcription et la traduction:

Chez les eucaryotes: la transcription et la maturation de l'ARNm s'effectue au niveau du noyau alors que la traduction au niveau du cytoplasme.

Chez les procaryotes: les deux processus physiologiques se réalisent au niveau du cytoplasme.

2.2 Glucides

2.2.1 Généralités et définitions

Les polysaccharides (les glycanes) sont les plus diverses des quatre macromolécules cellulaires fondamentales, qui peuvent être des unipolymères ou des copolymères d'unités monosaccharidiques possibles en structures ramifiées dont la diversité résulte de liaisons α ou β linéaires ou ramifiées entre monosaccharides, caractérisant le règne animal et végétal. En outre, le glycome est composé de nombreux glycanes uniques qui peuvent être libres comme par ex. l'hyaluronane ou attachés à des protéines (glycoprotéines et protéoglycanes) ou à des lipides (glycolipides).

La grande diversité de glycanes est due à l'absence d'un modèle unique standard pour leur biosynthèse et leurs modifications mais plutôt ils sont le produit de multiples activités enzymatiques parfois concurrentes. De plus, une gamme de variations de glycanes peut être trouvée sur chaque site de glycosylation.

2.2.2 Rôles des glycanes

De nombreux rôles sont attribués aux glycanes, parmi lesquels:

Ils jouent un rôle structural (cellulose et chitine), fournissant par ex. force et rigidité aux parois cellulaires végétales et fongiques, ainsi que les exosquelettes d'arthropodes.

Ils recouvrent les surfaces de toutes les cellules, formant une couche dense et complexe connue sous le nom de glycocalyx, jouant un rôle crucial dans les interactions cellulaires.

Ils jouent un rôle de protection physique important; la couche dense de mucines qui recouvre de nombreuses surfaces épithéliales telles que la paroi interne des voies respiratoires et des intestins assure des fonctions de barrière essentielles, y compris la protection contre l'invasion par des micro-organismes qui vivent dans la lumière.

Ils sont également abondants sur les protéines sécrétées et dans la matrice extracellulaire.

2.3 Lipides

Ils représentent une grande famille de macromolécules hydrophobes, insolubles dans les milieux biologiques aqueux, assurant un rôle crucial au sein de l'organisme vivant.

2.3.1 Rôles des lipides

Ils ont un (e):

Rôle énergétique: puisqu'ils sont les nutriments les plus riches en énergie (substances de réserves; 1 gramme de lipides produit 9 kcal).

Rôle constitutionnel: les lipides complexes (PL, lécithines, sphingomyélines) sont les constituants essentiels des membranes biologiques.

Rôle de précurseur: certains lipides sont les précurseurs métaboliques des prostaglandines, acides gras cycliques à caractère hormonal.

Implication dans les voies de signalisation cellulaire et l'induction de transcription pour certains R nucléaires.

2.4 Acides nucléiques

Les polynucléotides sont des polyesters d'acide phosphorique dont il existe deux types ; l'ADN et l'ARN, résultant de la polymérisation linéaire de nucléotides à travers des liaisons phosphodiester via le groupement hydroxyle du carbone 3' du ribose ou de désoxyribose et le groupement phosphorique du carbone 5' du nucléotide suivant, sous l'influence de l'ADN/ARN polymérase.

ADN: est le support de l'information génétique, capable de la transmettre d'une génération à une autre. La molécule d'ADN est caractérisée par une masse moléculaire très élevée dont l'unité répétitive correspond au nucléotide (base azotée + désoxyribose + groupement d'acide phosphorique), sous la forme d'une double hélice.

Cette information génétique est portée sur des gènes, eux-mêmes sont portés sur des chromosomes (figure 7) qui représentent l'unité staturale de l'ADN. Au sein de la cellule, l'ADN est associé à des protéines basiques nommées histones afin de former la chromatine.

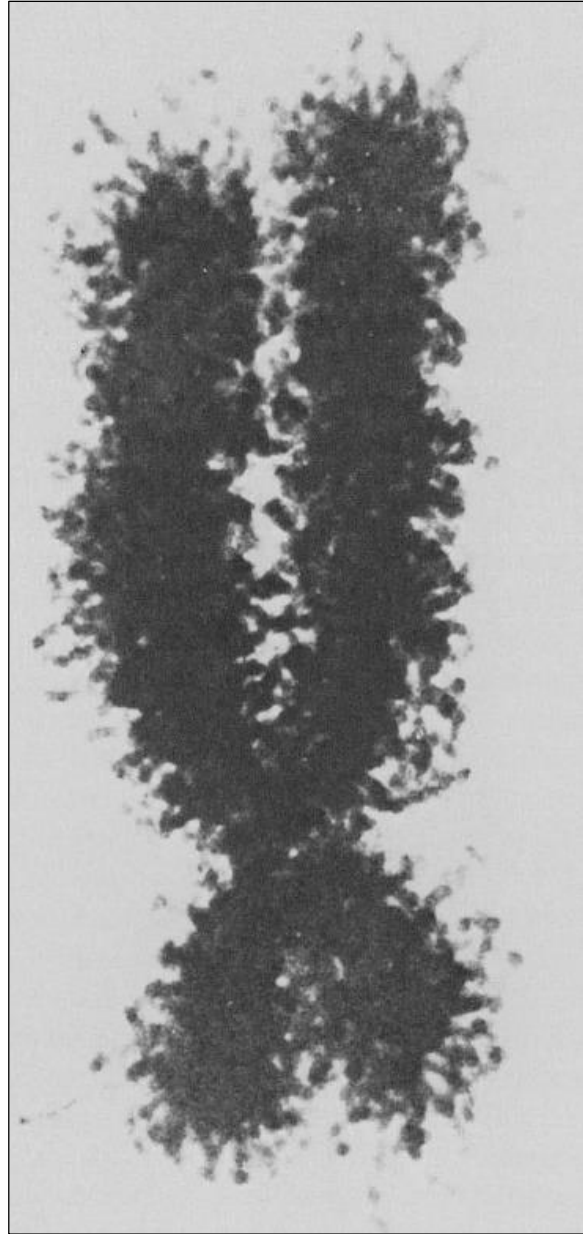


Figure 8: Chromosome humain, agrandi 50000 fois (Novikoff et al., 1976).

ARN: est un polymère de ribonucléotides sous forme d'une molécule simple brin et linéaire, caractérisée par son instabilité et sa dégradation rapide. Trois différentes molécules d'ARN ont été identifiées comme étant impliquées dans la synthèse des protéines. Ces ARN sont synthétisés sous le contrôle de l'ADN et ils sont nommés

ARNm, ARNt et ARNr. Il est considéré comme étant le seul matériel génétique chez certains virus (virus à ARN).

ARNm: est une molécule de courte durée de vie, représentant environ 5 à 10% de l'ARN total dans une cellule, dont la fonction est de recevoir le code de l'ADN des gènes et de le transporter jusqu'aux ribosomes qui se trouvent dans le cytoplasme cellulaire pour assurer la synthèse des polypeptides.

ARNt: est une molécule de poids moléculaire relativement bas, composée de 70 à 80 unités répétitives. Sa fonction est de se fixer à un aa libre particulier, de transporter l'aa vers le site de synthèse et de s'assurer qu'il est inséré au bon endroit dans la chaîne polypeptidique en croissance.

ARNr: qui est en association avec certaines protéines forment les ribosomes.

3 Décomposition des macromolécules

Elle est souvent décrite comme une altération incontrôlée d'un polymère, qui pourra être induite chimiquement, thermiquement, mécaniquement, par ultrasons ou photolytiquement.

Chapitre 2: Structure, biosynthèse et fonctions des complexes formés avec les protéines

1 Glycoprotéines

1.1 Définition

Elles sont des hétéroprotéines résultant de l'union par covalence d'une fraction protéique et une autre glucidique dont le glucide varie énormément (galactose, mannose, fucose, glucosamine, galactosamine, ...). Elles sont douées de multiples fonctions biologiques veillant sur le bon fonctionnement des organismes vivants. Elles agissent comme des enzymes, des hormones ou des molécules défenseses.

1.2 Glycosylation des protéines

1.2.1 Définition

C'est une réaction enzymatique permettant l'adjonction par covalence de chaînes glycosylées sur une protéine, ce qui lui confère des propriétés particulières, sous l'action des glycosidases et des glycosyltransférases, spécifiques du sucre qui va être ajouté (glucose, mannose, fucose...). Les protéines glycosylées sont destinées à être intégrées à la MP ou à être secrétées.

1.2.2 Types de glycosylation

La liaison entre la partie protéique et celle glucidique se fait entre le groupement réducteur terminal de la fraction glucidique et un aa de la protéine. L'asparagine, la sérine et la thréonine sont les aa les plus couramment glycosylés, par conséquent les oligosaccharides ont majoritairement deux possibilités de se lier aux protéines, soit par liaison à N (N-glycosylation) ou par liaison à O (O-glycosylation) (figure 8).

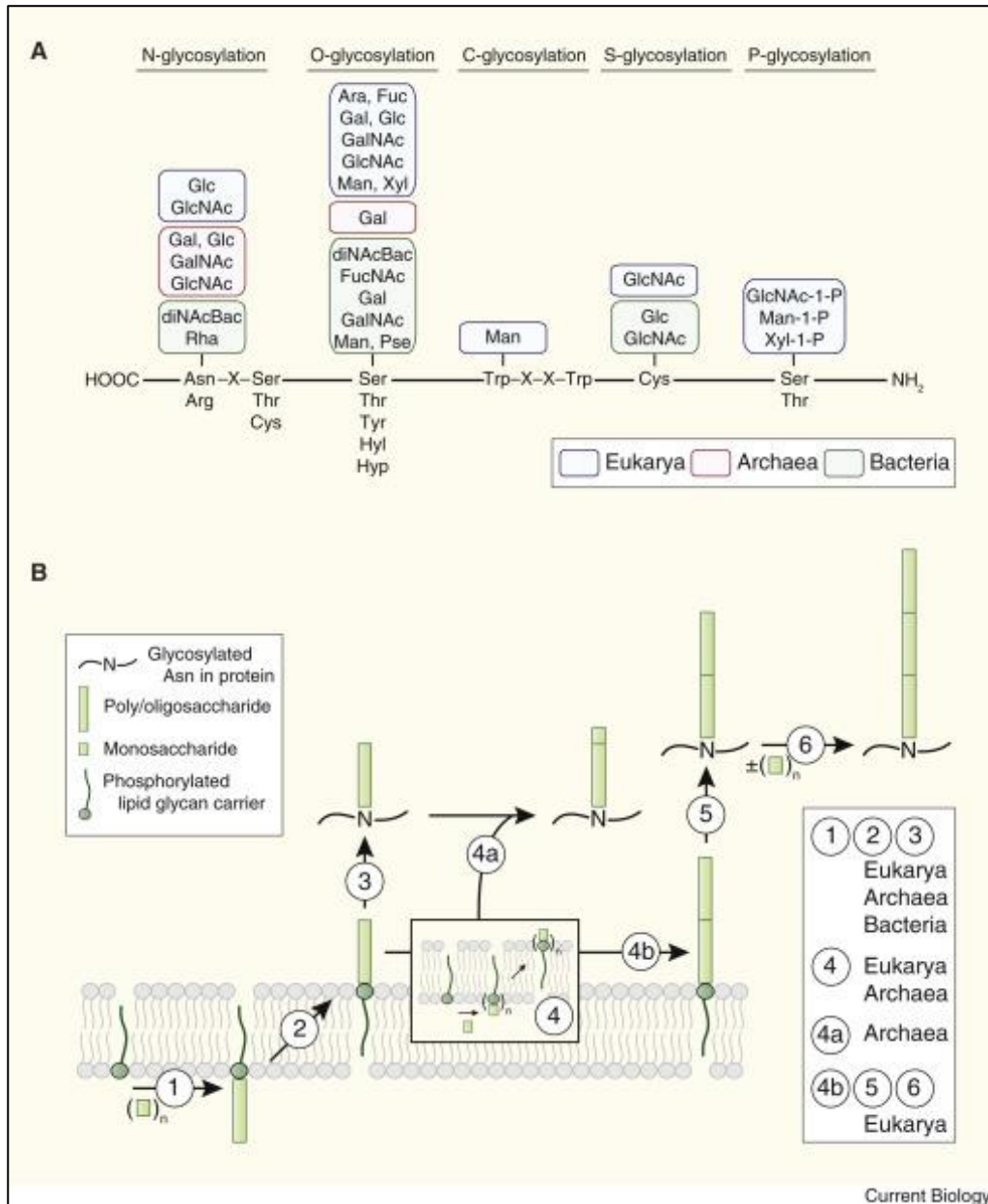


Figure 9: Différents types de glycosylation des protéines (Hyl: hydroxylysine, Hyp: hydroxyproline, X: n'importe quel aa à l'exception de proline dans le motif de la N-glycosylation, Ara: arabinose, diNAcBac: di-N-acetylbacillosamine, Fuc: fucose, FucNAc: N-acetylfucosamine, Gal: galactose, Glc: glucose, GalNAc: N-acetylgalactosamine, GlcNAc: N-acetylglucosamine, Man: mannose, Pse: pseudaminic acid, Rha: rhamnose, Xyl: xylose. Les glycanes phosphorylés sont représentés par le suffixe '-1-P') (Eichler et al., 2019).

1.2.2.1 N-glycosylation

1.2.2.1.1 Définition

La N-glycosylation est l'une des modifications post-traductionnelles majeures conservées des cellules E. Environ 7000 protéines humaines sont N glycosylées, jouant un rôle déterminant dans des processus fondamentaux tels que le repliement, la solubilité, la stabilité, le trafic et la protection de protéines contre les protéases ainsi que la transduction du signal.

1.2.2.1.2 Mécanisme de la N-glycosylation

L'asparagine est substituée dans une liaison N-glycosidique par la N-acétylglucosamine. Tous les N-glycanes ont une structure centrale commune ramifiée (trimannosylchitobiose). En fonction de la substitution des résidus de mannose, les N-glycanes peuvent être globalement répartis en trois groupes (figure 9): les structures complexes, celles riches en mannose et celles hybrides.

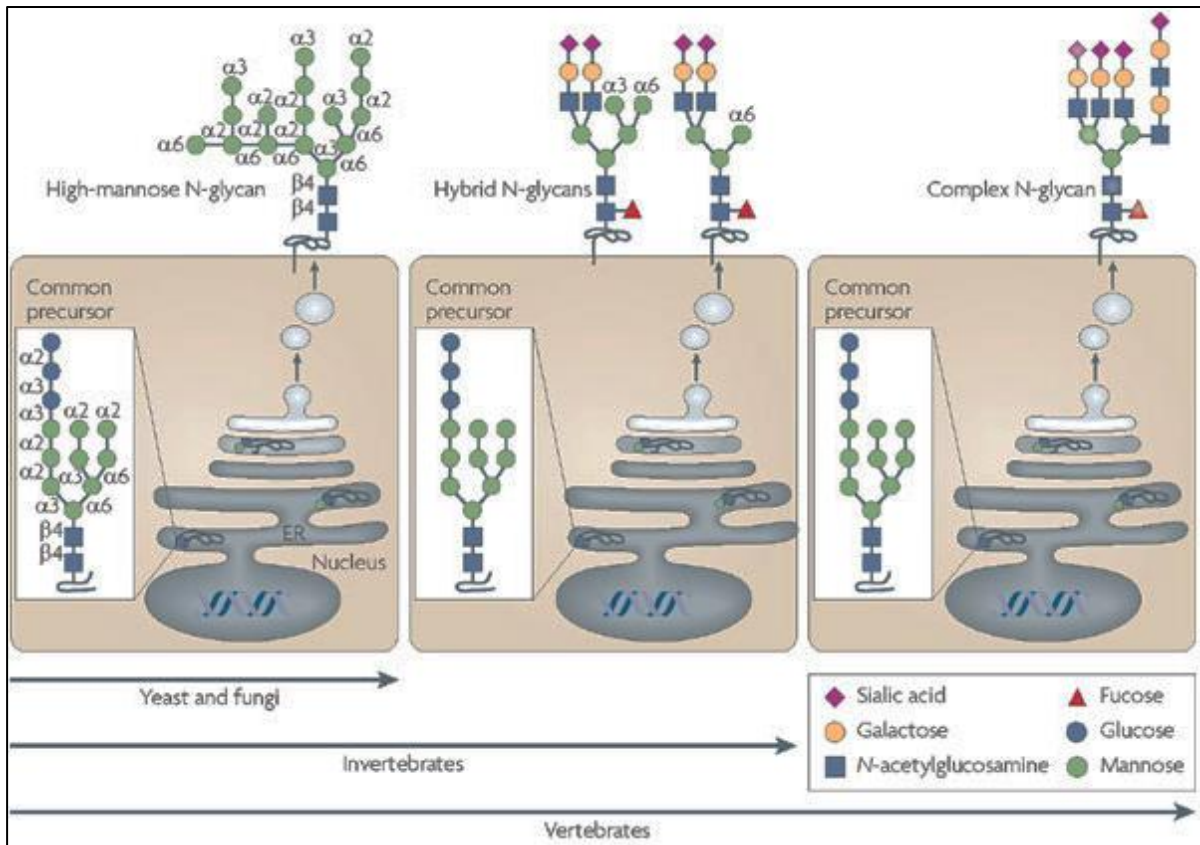


Figure 10: Types de N-glycans (Marth et al., 2022).

1.2.2.1.3 Biosynthèse des N-glycans

Ils sont biosynthétisés au niveau du RE et l'AG par des réactions progressives étroitement contrôlées, impliquant des glycosidases et des glycosyltransférases, selon les étapes suivantes:

1. Dans le **RE** ; assemblage du précurseur des N-glycans, à partir du dolichol pyrophosphate, comportant 14 résidus de sucre ($\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$) (figure 10).

2. Transfer en bloc de $\text{Glc}_3\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ à des protéines naissantes (au niveau d'une séquence consensus de Asn- X_{aa} -Ser/Thr; où X est n'importe quel aa à l'exception de la Pro).

3. Repliement des protéines dépendantes de la N-glycosylation.

4. Dans l'AG; maturation des N-glycanes pour générer des N-glycanes de type complexe.

1.2.2.2 O-glycosylation

Au niveau des cellules humaines, la sérine et la thréonine sont généralement glycosylées par la N-acétylgalactosamine (GalNAc) ou la N-acétylglucosamine dans une liaison O-glycosidique.

La O-GalNAcylation (qui correspond à l'ajout d'une molécule de GalNAc sur des résidus sérine/thréonine de protéines) se produit dans l'AG (figure 11). Tandis que, d'autres types de glycosylation moins abondantes, incluant la O-fucosylation, la O-Glucosylation, la O-Galactosylation, la O-N-acetylglucosaminylation et la O-Mannosylation, sont principalement observées dans d'autres compartiments cellulaires tels que le RE, le cytoplasme et le noyau).

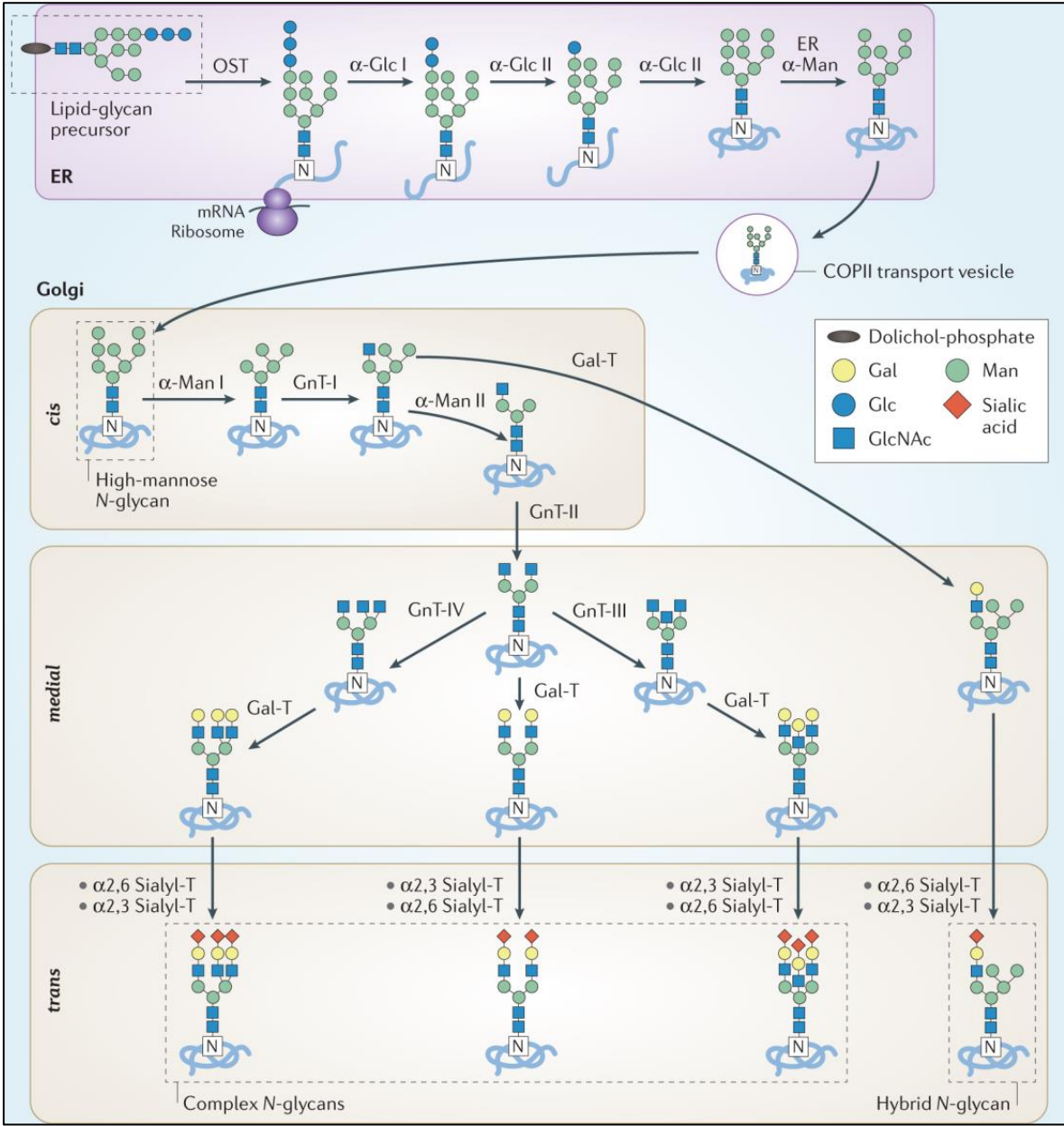


Figure 11: Biosynthèse des N-glycanes (Reily et al., 2019).

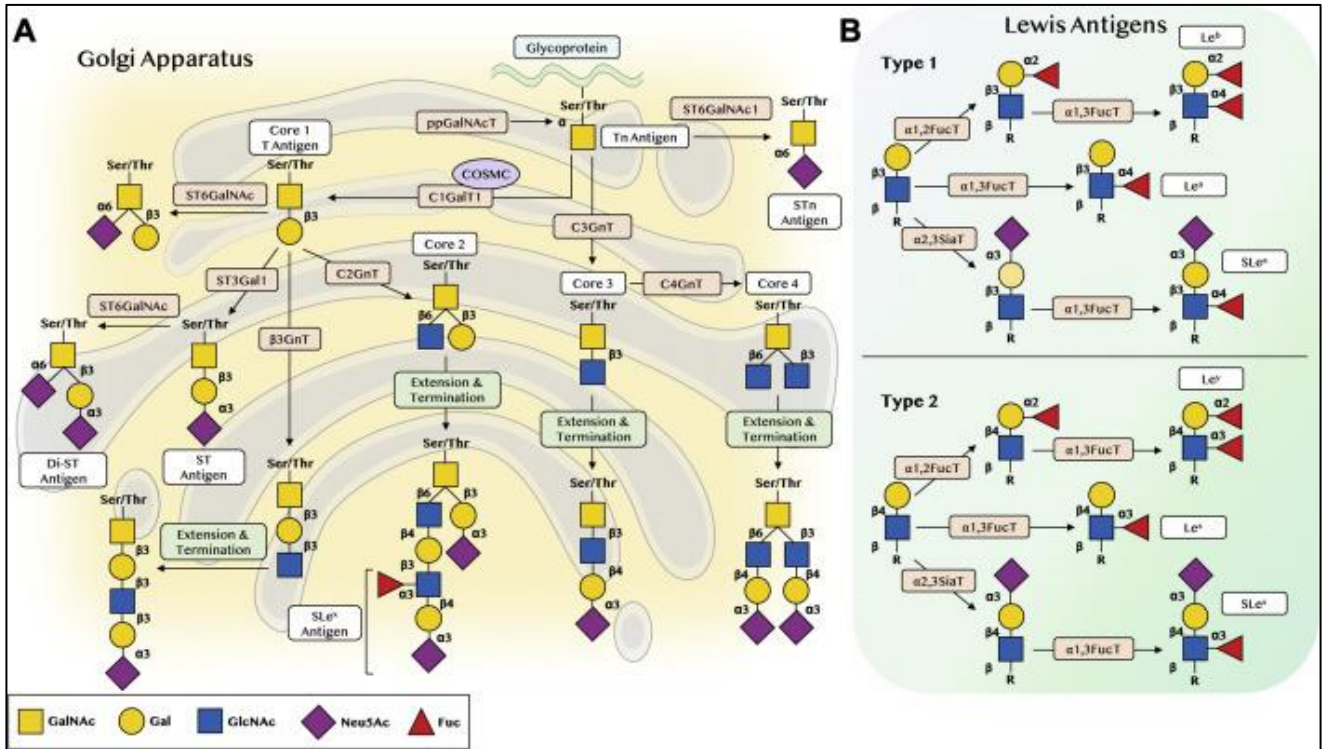


Figure 12: Biosynthèse et coiffage des O-glycanes (A: voie de biosynthèse de la N-acétylgalactosamine (GalNAc) O-glycosylation, B: représentation schématique des antigènes de Lewis terminaux qui sont fréquemment ajoutés aux O-glycanes) (Magalhães et al., 2021).

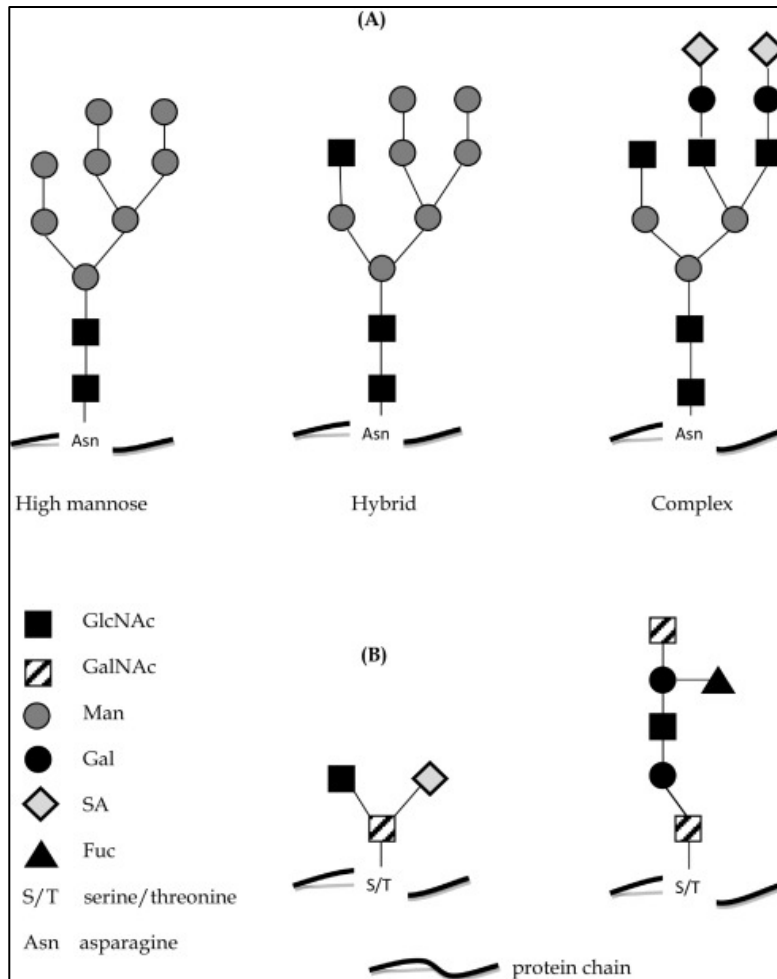


Figure 13: Structure des N/O-glycans (Gruszevska et al., 2021).

1.3 Rôles des glycoprotéines

Largement présentes dans les tissus animaux (au niveau des liquides biologiques; salive, urine, lait, larmes, sang...) et végétaux ainsi que chez les microorganismes, les glycoprotéines assurent ainsi de diverses fonctions biologiques (figure 13):

Leur présence au niveau des membranes cellulaires leur confère un rôle crucial dans la cohésion tissulaire et les phénomènes immunitaires.

De nombreuses hormones sont de nature glycoprotéique.

Au niveau des pores nucléaires, elles semblent intervenir dans la filtration des entrées/sorties, elles peuvent être aussi liées à l'ADN et interviennent dans les processus

de réplication et de transcription. Par conséquent, elles sembleraient responsables de la cancérisation des cellules.

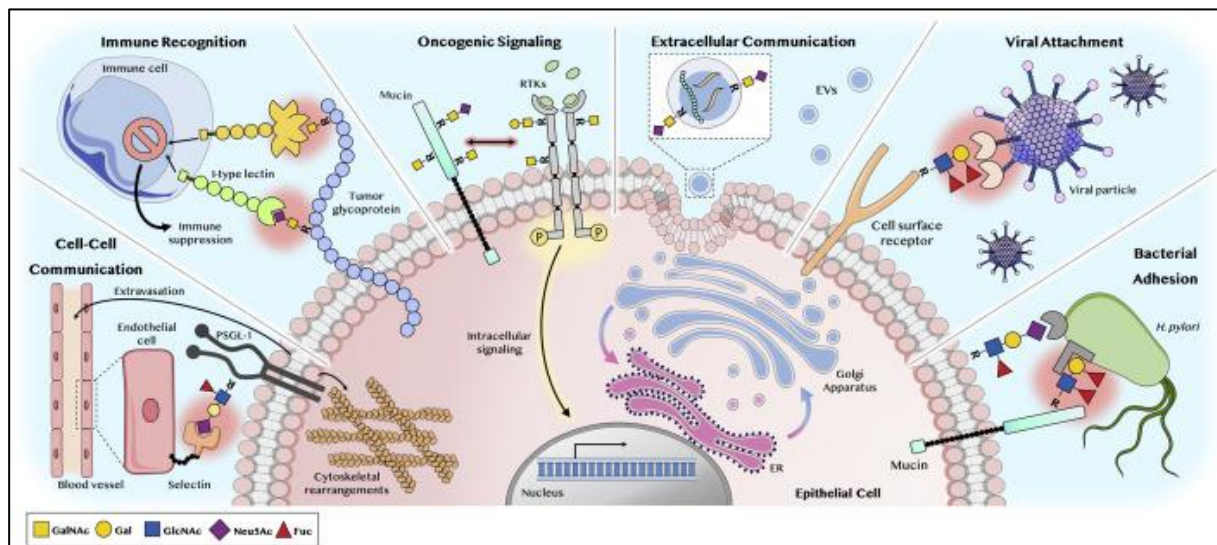


Figure 14: Rôles moléculaires des O-glycans (Magalhães et al., 2021).

1.4 Quelques exemples

1.4.1 Reeline

C'est une glycoprotéine extracellulaire sécrétée, s'impliquant principalement dans la régulation de la migration neuronale et le développement cérébral en contrôlant les interactions cellule-cellule. Elle est constituée d'environ 3460 aa chez les mammifères avec un poids moléculaire de 410 kDa, comportant deux régions: N-terminale constituée de huit répétitions de 350 à 390 amino acides (répétions Reeline) et C-terminale.

1.4.2 Mucine

C'est une glycoprotéine hautement O-glycosylée caractérisée par une masse moléculaire très élevée, représentant le principal constituant de mucus, qui tapisse l'épithélium des voies gastro-intestinales, respiratoires et reproductives et les surfaces épithéliales sécrétoires hépatiques, pancréatiques, rénales, oculaires, biliaires, salivaires et lacrymales. Elle exécute un vaste éventail d'autres fonctions physiologiques entre autres; elle participe à la régénération cellulaire, la différenciation, la signalisation,

l'adhésion et à la réponse immunitaire. Son altération est étroitement liée à la progression tumorale.

Les mucines humaines sont codées par 22 gènes, désignées MUC1 à MUC22. Elles contiennent des domaines glycosylés variables répétés en tandem riches en proline, thréonine et/ou sérine (domaines PTS) et des régions riches en cystéine localisées aux extrémités N et C et intercalées entre les domaines PTS (figure 14 et 15).

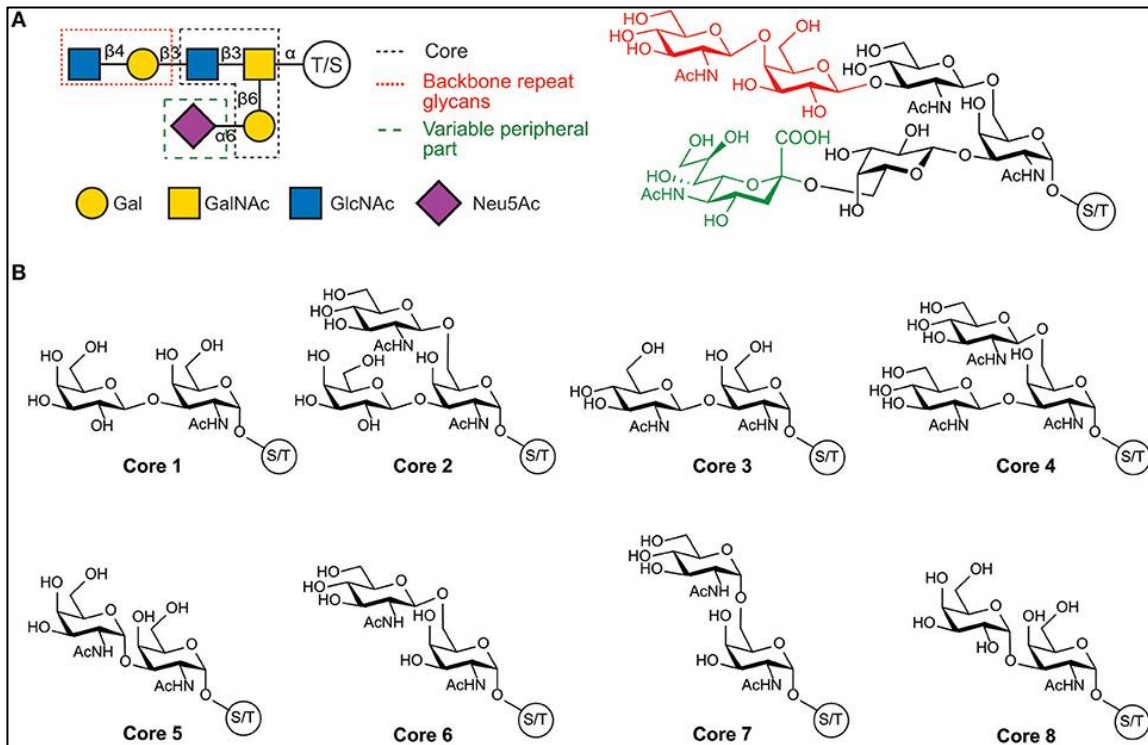


Figure 15: Structure des glycanes de la mucine humaine (A: représentation schématique de leur composition chimique. B: structure des noyaux glycanes présents dans les mucines) (Pinzón Martín et al., 2019).

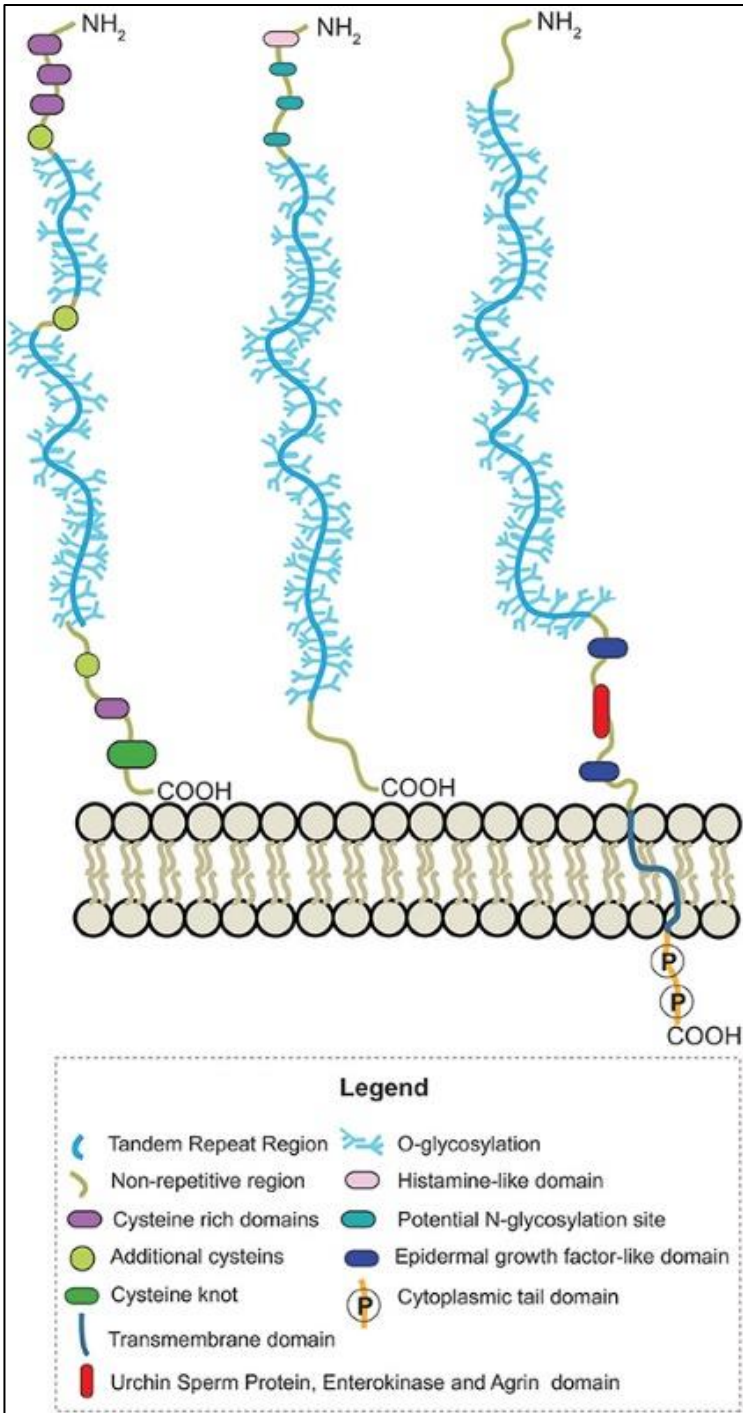


Figure 16: Structure des mucines humaines sécrétées formant un gel, sécrétées non formant un gel et transmembranaires (Pinzón Martín et al., 2019).

2 Lipoprotéines

2.1 Définition

Elles sont des macromolécules, assurant le transport des lipides plasmatiques insolubles dans le milieu aqueux en s'associant à des protéines spécifiques: les apolipoprotéines. Ces macromolécules biologiques subissent perpétuellement des remaniements dynamiques.

2.2 Composition des lipoprotéines

Les particules lipoprotéiques sont constituées:

D'une coque externe amphiphile constituée d'une monocouche de PL contenant du CL et une ou plusieurs apo.

D'un noyau lipidique hydrophobe constitué de lipides apolaire (EC et TG).

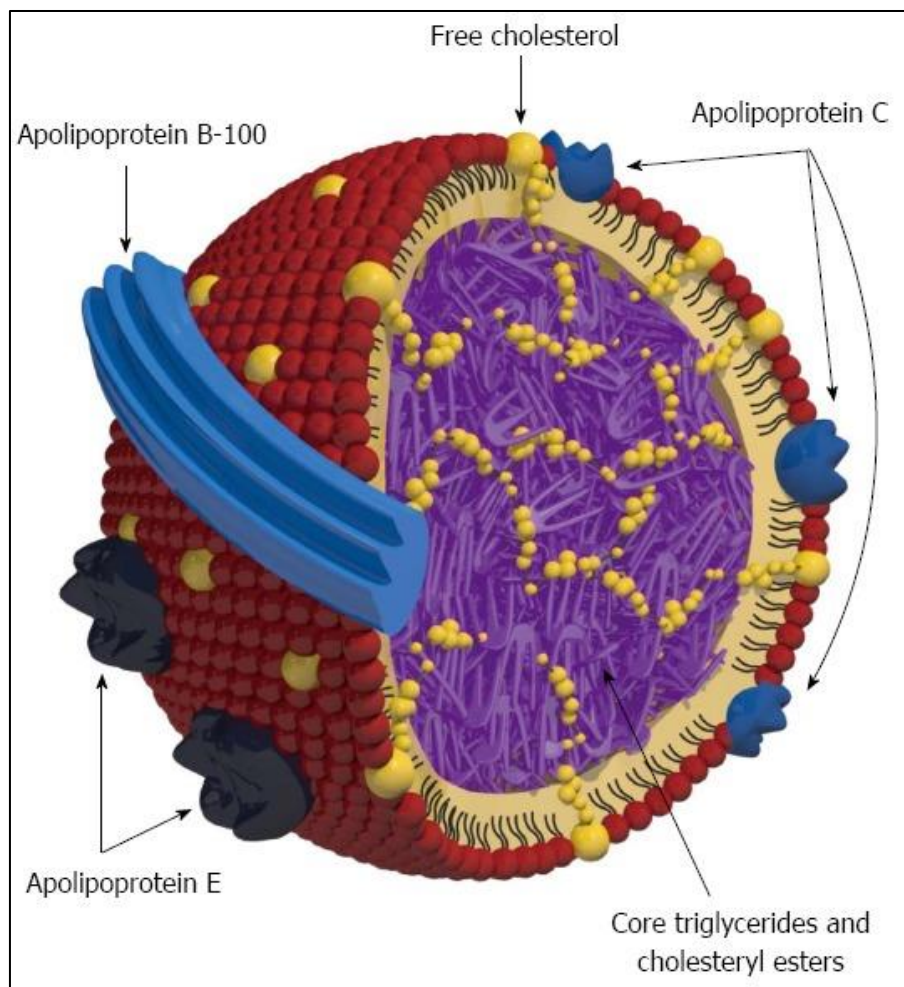


Figure 17: Structure d'une LP (Aizawa et al., 2015).

2.3 Classification des lipoprotéines

Les LP plasmatiques ont été classées selon leur densité en cinq catégories:

CM: synthétisés par les entérocytes, représentant les LP les plus grosses et les moins denses, chargés de transporter les TG (constituant plus de 80% de leur composition) et le C alimentaires du site de leur absorption au niveau de l'intestin à diverses cellules du corps. Une particule de CM renferme de l'apo A-I, A-II, A-IV, B-48, C-I, C-II, C-III et E (2% de leur composition) mais elle requiert l'apo B-48 à son assemblage.

VLDL: LP de très basse densité, sont synthétisées et sécrétées par le foie, participant à la voie endogène des LP, soit du foie vers les tissus périphériques, constituées d'environ 55% de TG, 12% d'EC, 7% de CL, 18% de PL et 8% de protéines dont l'apo B-100, E, C-I, C-II et C-III. L'apo B-100 est indispensable à leur assemblage et leur intégrité structurelle.

IDL: LP de densité intermédiaire, résultant de l'hydrolyse des VLDL sous l'action des lipases. Les apo C perdent leur affinité à l'égard de la particule IDL suite à la réduction de sa taille et elles sont alors échangées aux VLDL, aux HDL et aux CM. Elles contiennent approximativement 23% de TG, 29% d'EC, 9% de CL, 19% de PL et 19% de protéines dont une molécule d'apo B-100 et plusieurs apo-E présentées à la surface de chaque particule IDL.

LDL: LP de basse densité, résultant des IDL, composées d'environ 6% de TG, 42% d'EC, 8% de CL, 22% de PL et 22% de protéines dont une apo-B 100 est essentielle pour le maintien de son intégrité structurelle. Les LDL sont considérés comme des LP athérogènes.

HDL: LP de haute densité. Les HDL plasmatiques sont réparties en fonction de leur densité en trois catégories: les HDL naissantes (natives), les HDL₂ et les HDL₃. Les HDL naissantes sont dérivées des résidus de l'hydrolyse des LP riches en TG (CM et VLDL), sécrétées par le foie et l'intestin, caractérisées par une forme discoïde (absence de lipides neutres dans leur cœur) stabilisée par la présence des apo à leur surface dont principalement l'apo A-I, C-II, C-III et E. En vue d'être matures, les particules d'HDL naissantes relâchent leur apo C-II, C-III et E vers les LP riches en TG et ils gagnent l'apo A-II et A-IV, ce qui leur permet d'adopter une forme sphérique.

Tableau 1: Classification des LP circulantes (Aizawa et al., 2015).

LP	Densité (g/mL)	Diamètre (nm)	Protéine %	C % (CL+ EC)	PL %	TG %	AGL %
CM	< 0.95	100-1000	< 2	4-8	7-8	84-88	0
VLDL	0.950-1.006	30-80	7-10	20-25	18-20	50-55	1
IDL	1.006-1.019	25-50	10-18	29-45	22-27	25-31	1
LDL	1.019-1.063	18-28	20-25	45-58	20-28	10-15	1
HDL	1.063-1.210	5-15	33-57	17-40	26-46	3-15	0-6

2.4 Métabolisme des lipoprotéines

Leur métabolisme est étroitement contrôlé par les différentes apo présentes à leur surface.

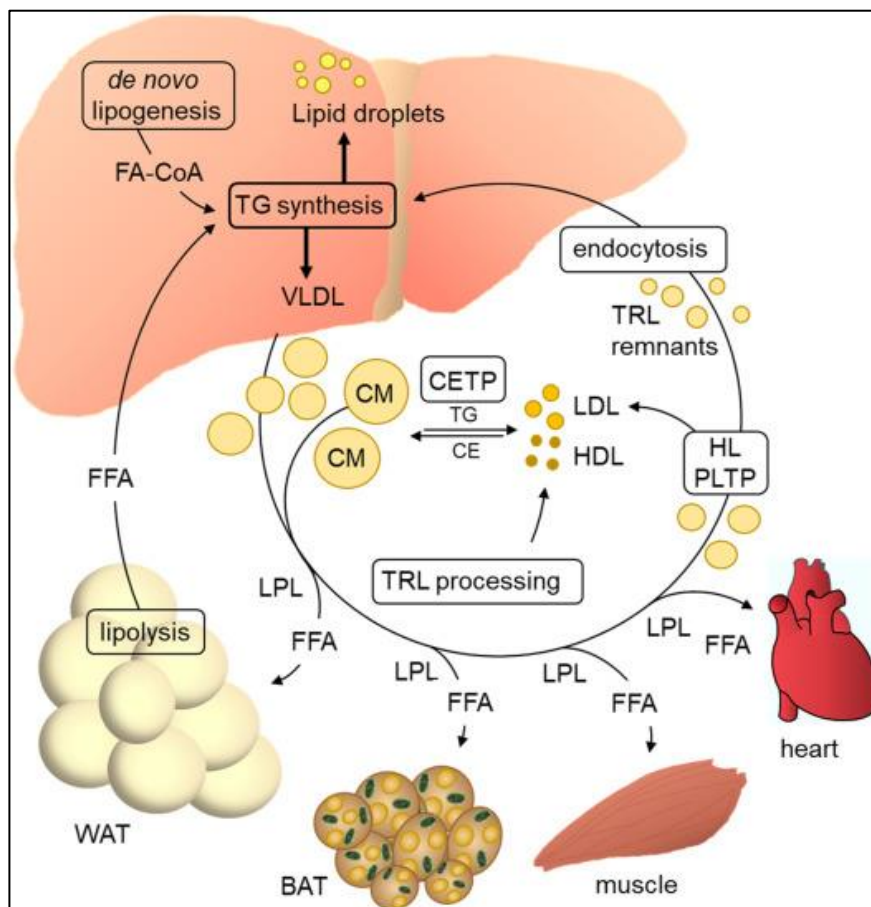


Figure 18: Le foie comme organe central du métabolisme des LP (BAT: Tissu adipeux brun, FFA : acide gras libre, HL: lipase hépatique, LPL: lipoprotéine lipase, TRL: LP riches en TG, WAT: tissu adipeux blanc (Heeren et al., 2021).

2.4.1 Métabolisme des chylomicrons

Les CM sont synthétisés au niveau des entérocytes sous forme de **CM natifs** qui sont relâchés dans la circulation lymphatique puis dans la circulation sanguine. Les TG des CM sont hydrolysés au niveau de la lumière capillaire des organes périphériques (tissus adipeux, muscles squelettiques et le cœur), sous l'action de la LPL, nécessitant l'intervention de l'apo C-II comme cofacteur essentiel. Les acides gras libérés suite à cette hydrolyse sont soit :

Utilisés comme source énergétique par diverses cellules.

Absorbés par les adipocytes et stockés sous forme de TG.

Les LP ensuite générées à travers cette hydrolyse enzymatique sont nommées CM « remnant » (CM restant) (figure17); caractérisées par leur richesse en C et leur élimination hépatique rapide (les résidus de CM sont captés via les récepteurs hépatiques suivants: le rLDL, le LRP et le LSR). Une fois internalisés, les résidus de CM fusionnent avec les lysosomes hépatiques subissant ainsi une lipolyse et une protéolyse quasi complètes de leurs constituants. Le CL est ensuite reestérifié par l'ACAT et stocké comme gouttelettes d'EC tandis que, les acides gras libres sont oxydés et rentrent dans le système de synthèse des TG. Le C et les TG sont alors soit intégrés dans de nouvelles particules lipoprotéiques synthétisées par le foie; les VLDL (transport endogène), soit excrétés dans les canicules biliaires en vue de leur élimination.

2.4.2 Métabolisme des VLDL

Les VLDL sont des particules de 30 à 90 nm, synthétisées au niveau du foie en tant que VLDL naissantes contenant essentiellement des TG (4 à 5 TG pour 1 EC), de l'apo E et de l'apo B. Afin de générer des VLDL matures capables de transporter les TG et l'EC endogènes aux tissus périphériques, les VLDL naissantes interagissent avec les HDL pour leur apporter du C, des PL, de l'apo C-II et apo C-III. Ensuite, les VLDL matures subissent l'action de la LPL qui hydrolyse les TG pour générer des résidus de VLDL, nommés les IDL.

2.4.3 Métabolisme des IDL

Suite à l'hydrolyse des TG des VLDL au niveau du plasma, de nouvelles petites LP, enrichies en C sont générées, les IDL. Ces particules lipoprotéiques vont rapidement être captées par le foie via LRP ou rLDL reconnaissant l'apo E, puis en LDL appauvris en TG et enrichis-en EC.

2.4.4 Métabolisme des LDL

Les LDL sont des particules lipoprotéiques de 20 nm, représentant le produit final du catabolisme des VLDL et sont les principales LP transportant le C au niveau du plasma.

2.4.5 Métabolisme des HDL

2.4.5.1 Composition et fonctions des HDL

Les HDL sont les particules lipoprotéiques les plus denses (correspond à leur teneur élevée en protéines représentant environ la moitié de la masse totale du HDL) et les plus petites en taille (8 à 12 nm de diamètre), sont impliquées dans l'excrétion du C via une voie nommée « transport inverse du cholestérol » par laquelle les HDL acquièrent le C des tissus périphériques et le transportent directement ou indirectement, au foie pour son excrétion.

Les HDL se caractérisent par la glycosylation de leurs constituants protéiques et lipidiques et un état dynamique permanent résultant du recrutement, de l'assemblage et de la décomposition continus de ses composants.

Une diversité de protéines associées aux HDL a été observée suite à leur analyse protéomique révélant l'existence de plusieurs sous-groupes entre autres:

Les apo

apo A-I: est la protéine la plus abondante des HDL, représentant environ 70% de sa masse protéique totale, principalement produite et sécrétée par le foie et l'intestin, jouant un rôle déterminant dans la structure et la fonction de cette LP.

apo A-II: représentant 15 à 20% de la masse protéique totale des HDL, l'apo A-est considérée comme la deuxième abondante protéine des HDL, suivie par d'autres apo, notamment apo C-I, apo C-II, apo C-III, apo E, ...

Les enzymes

LCAT: estérifie continuellement le CL au sein des particules HDL, formant des HDL sphériques, cette réaction contribue à l'efflux de C cellulaire vers les HDL.

PON₁ et PAF-AH dégradent les produits d'oxydation des lipides, inhibant l'oxydation des LDL et diminuant les dommages oxydatifs de l'endothélium.

Les protéines de transfert de lipides

Elles régulent des voies complexes impliquées dans le métabolisme des HDL, en assurant des interactions entre les HDL et d'autres LP, notamment celles riches en TG, on cite:

CETP: facilite le transfert bidirectionnel des molécules d'ester de C et de TG entre les LP contenant des HDL et de l'apo-B. En enrichissant les HDL par les TG et les LP riches en TG par l'EC, la CETP assure à la fois un catabolisme rapide des HDL et le transport de C vers le foie pour son excrétion.

PLTP: échange des PL entre les HDL ainsi que sur les LP plasmatiques. En outre, la PLTP produit l'EC par la LCAT, ce qui contribue à la maturation des HDL.

De surcroît, les HDL présente un lipidome riche caractérisé par la présence de plus de 200 espèces lipidiques identifiées, comprenant particulièrement les PL (représentant 40 à 50 % des lipides totaux des HDL; la phosphatidylcholine est le principal PL structurel des HDL), les sphingolipides (notamment la sphingomyéline, représentant le deuxième lipide le plus abondant de surface des HDL), les lipides neutres et les stéroïdes (principalement le C).

Le HDL ne se présente plus comme la particule porteuse de lipides assurant uniquement la clairance du C, mais il se considère aujourd'hui comme une molécule dotée de nombreuses activités biologiques notamment antioxydante, anti-inflammatoire, vasodilatatrice, antiapoptotique, antithrombotique et anti-infectieuse.

2.4.5.2 Synthèse des HDL

Leur synthèse est centrée sur l'apo A-I, représentant le principal composant des HDL. L'assemblage initial des HDL implique généralement le transfert des PL membranaires et du C vers une apo A-I exempte de lipides (sous l'action de l'ABCA1), qui se produit à la surface cellulaire et représente la première étape de la voie RCT. Ce qui entraîne par la suite la formation des particules des HDL naissantes, augmentant la stabilité de l'apoA-I au niveau la circulation et empêchant son élimination rénale rapide.

Dans l'étape suivante, le CL est transféré de la surface au noyau hydrophobe des HDL après son estérification par LCAT, créant des HDL sphériques matures. Cette réaction retarde davantage le catabolisme de l'apo A-I, entraînant l'accumulation des particules HDL sphériques qui prédominent dans le pool des HDL plasmatiques. La conversion du CL en CE par LCAT maintient un gradient de CL entre la surface des LP et la membrane cellulaire périphérique, assurant l'élimination du CL des cellules.

2.4.5.3 Remodelage et catabolisme des HDL

Les particules HDL sont remodelées et catabolisées lors de leurs interactions avec les R cellulaires, les PLTP et certaines enzymes.

Les HDL sphériques matures augmentent en taille par l'efflux de C et de PL cellulaires sous l'action de l'ABCA1 et le SR-BI.

La CETP accélère le catabolisme des particules HDL via leur enrichissement en TG, tandis que la PLTP convertit les HDL en sous-espèces plus grandes et plus petites. La taille des HDL est efficacement réduite sous l'action de la LE, en hydrolysant principalement les PL des HDL, ensuite elle décompose également les TG. En revanche, la LH hydrolyse principalement les tri- et diacylglycérides, puis elle décompose les PL des HDL.

L'élimination hépatique du C des HDL se produit à la surface des hépatocytes lorsque le CE est sélectivement absorbé à partir des particules HDL de grande taille, sphériques et riches en C par les cellules via le SR-BI. Par conséquent, des petites particules HDL denses appauvries en CE sont régénérées, constituant la dernière étape

de la voie RCT. L'excrétion du C implique l'intervention de deux voies; la voie classique (dans la bile, puis dans l'intestin) et la voie trans-intestinale permettant son élimination directe dans la lumière intestinale. Alors que les protéines des HDL sont catabolisées dans le foie et les reins.

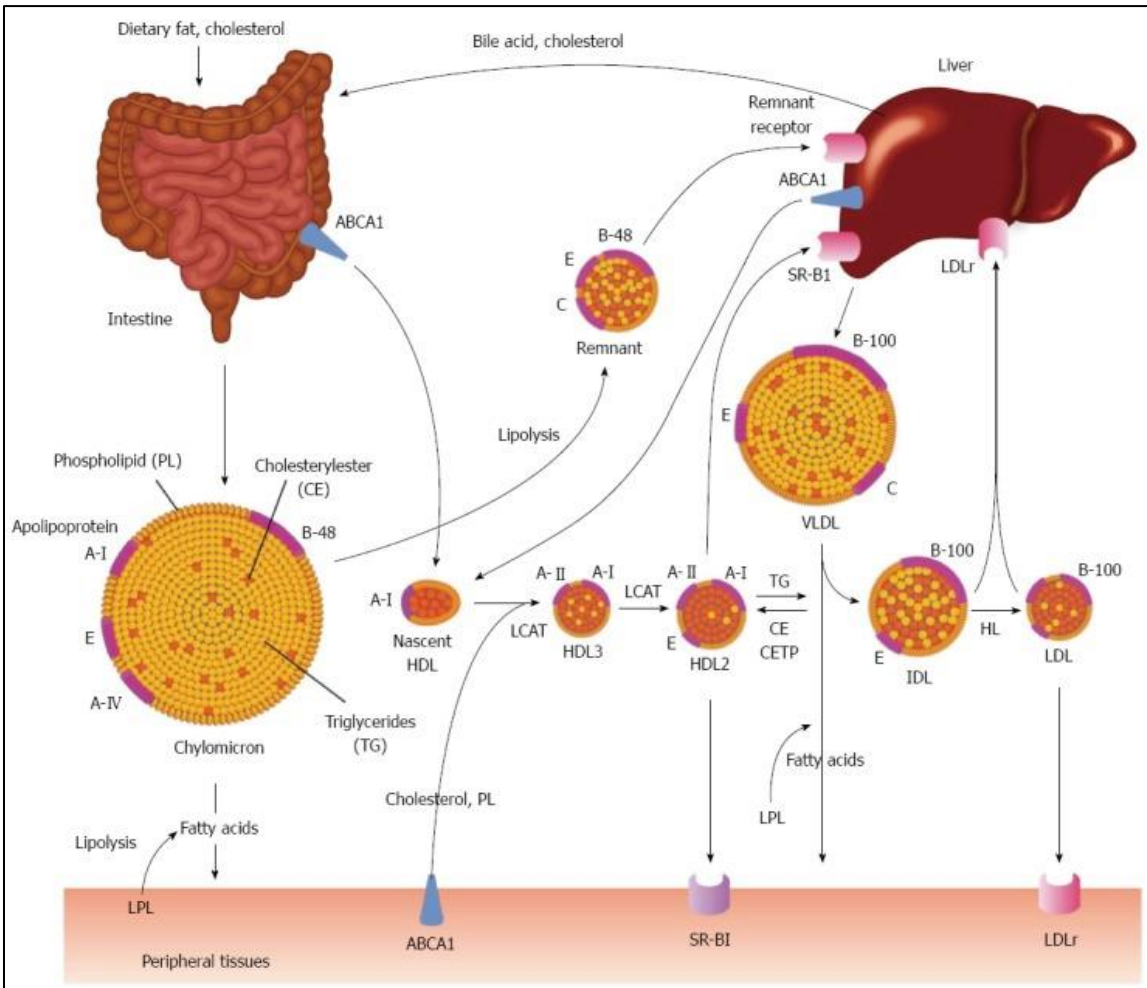


Figure 19: Métabolisme lipoprotéique (Aizawa et al., 2015).

2.5 Apolipoprotéines et leur implication dans le métabolisme lipoprotéique

2.5.1 apo E

L'apo E est retrouvée dans les CM, les CM restants, les VLDL et les HDL avec apo E. Chez les sujets normolipidémiques, sa concentration plasmatique est de 3 à 7 mg/dl.

C'est un polypeptide de 299 aa, synthétisé principalement au niveau du foie mais, il a été démontré que les macrophages le produisent aussi en grandes quantités. L'apo E semble avoir de nombreuses fonctions, parmi lesquelles on cite :

Transport et métabolisme du cholestérol

Un régime alimentaire riche en graisses et en C augmente considérablement la concentration plasmatique de l'apo E, devenant le constituant protéique majeur des deux LP riches en C; les β -VLDL (qui semblent être des LP athérogènes en raison de leur capacité à provoquer une accumulation massive d'EC dans les macrophages) et les HDL_c (cholesterol rich HDL-with apo-E, se formant en réponse au dépôt du C dans les tissus périphériques et à sa capacité à favoriser l'efflux du C des tissus périphériques vers le foie), le HDL_c serait ainsi considéré comme LP antiathérogène qui participe à la redistribution du C entre diverses cellules et à son acheminement, direct ou indirect, vers le foie, afin d'être excrété, jouant ainsi un rôle déterminant pour l'absorption cellulaire des HDL et des β -VLDL.

Liaison à l'héparine

Les LP contenant de l'apo E peuvent se lier à l'héparine, il est possible que cette liaison puisse représenter un mécanisme physiologique essentiel pour la liaison des LP aux surfaces endothéliales (lipolyse) ou à la paroi artérielle (athérogenèse).

Inhibition de la stimulation mitogénique des lymphocytes

La liaison des LP contenant de l'apo E aux R immunorégulateurs semble inhiber la stimulation mitogène lymphocytaire.

2.5.2 apo B

C'est une apo primaire des CM, VLDL, IDL et LDL, qui existe principalement sous deux formes: apo B-100 et apo B-48. L'apo B-100 est synthétisée par le foie représentant

un constituant incontournable des VLDL, IDL et LDL. Chez l'homme, l'apo B-48 est synthétisée par l'intestin et se trouve dans les CM et les résidus restant des CM.

2.5.3 apo A-I

L'apo A-I humaine circule dans le plasma essentiellement en tant que constituant des HDL, elle est pareillement présente dans les CM mais rarement dans les CM « remnant », les VLDL et les LDL. C'est un polypeptide de 243 aa ayant deux sites majeurs de synthèse: l'intestin et le foie. L'apo A-I d'origine intestinale entre dans la circulation sanguine associée aux CM, mais elle est rapidement transférée aux HDL lors de leur hydrolyse. Tandis que, l'apo A-I hépatique rejoint la circulation sanguine, probablement associée aux HDL naissants. Sa concentration plasmatique est d'environ 100 à 150 mg/dl.

2.5.4 apo A II

L'apo A-II humaine est un dimère de sous-unités identiques ayant 77 aa, elle est principalement considérée comme le deuxième composant protéique le plus abondant des HDL et peut être associée à d'autres LP en quantités beaucoup plus faibles. Sa biosynthèse est principalement hépatique.

2.5.5 apo C-I

Considérée comme la plus petite des apo C, l'apo C-I est un polypeptide de 57 aa et d'une concentration plasmatique humaine de l'ordre de 6 mg/dl. Elle s'intervient principalement dans le "remodelage" des HDL et l'estérfication du C transféré aux HDL lors de la lipolyse des CM et des VLDL ou bien à partir des cellules.

2.5.6 apo C-II

Est un polypeptide de 79 aa, qui semble être considéré comme cofacteur de l'activation de la LPL et la LCAT.

2.5.7 apo C-III

C'est la plus abondante des apo-C qui correspond à une seule chaîne polypeptidique de 79 aa.

3 Phosphoprotéines

3.1 Définition

Les phosphoprotéines sont des macromolécules résultant d'une réaction de phosphorylation des protéines qui consiste à un attachement covalent réversible d'un groupement phosphate à une protéine, c'est l'une des modifications post-traductionnelles intracellulaires les plus courantes et les mieux caractérisées chez les procaryotes et les eucaryotes. C'est un mécanisme clé par lequel les signaux environnementaux sont transmis pour moduler l'expression ou l'activité des protéines chez les E et les P, dans l'objectif de traduire les signaux extracellulaires en réponses cellulaires.

La phosphorylation des protéines a été identifiée pour la première fois chez les E, mais il a été démontré qu'elle est présente également chez les bactéries et les archaebactéries.

3.2 Mécanisme de la phosphorylation des protéines

La phosphorylation des protéines consiste au transfert du γ -phosphate de l'ATP vers des aa spécifiques dans les protéines, catalysé par des protéines kinases (phosphorylases kinases= phosphotransférases) en présence de Mg (figure 19); chez les eucaryotes, ce sont généralement les résidus Ser, Thr et Tyr.

L'élimination du groupe phosphate est réalisée par des phosphoprotéines phosphatases, inversant l'effet biologique de la phosphorylation (déphosphorylation).

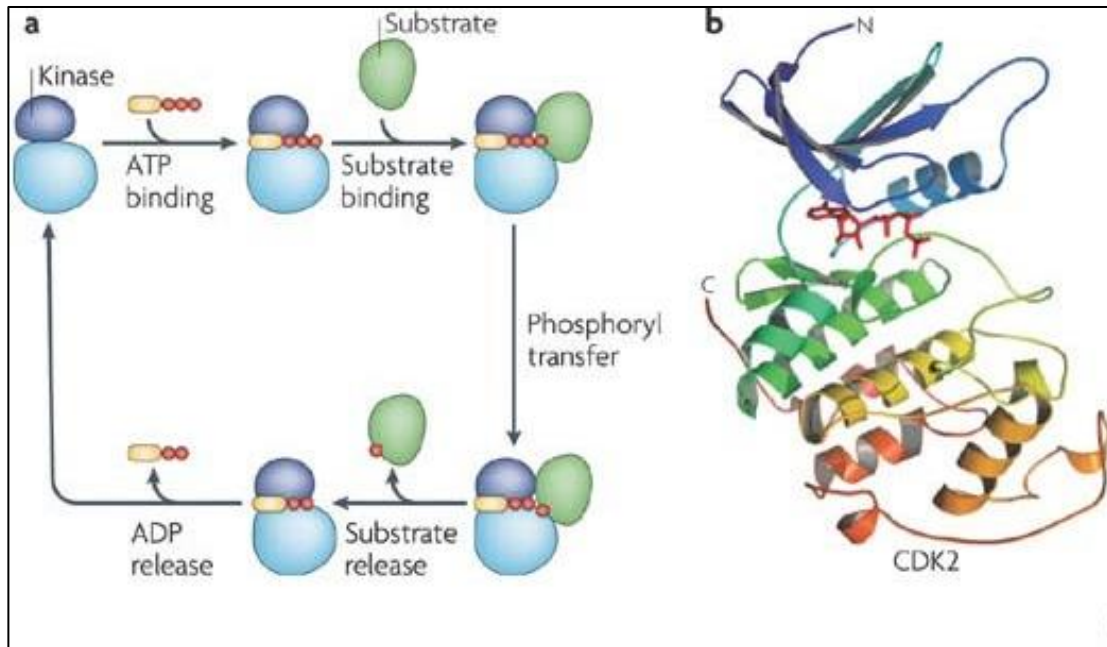


Figure 20: a; cycle catalytique de base pour la phosphorylation du substrat par une kinase. b; Site actif d'une kinase (Ubersax et al., 2007).

3.2.1 Types de la phosphorylation des protéines

La phosphorylation des protéines peut être divisée en deux catégories:

Phosphorylation canonique

C'est la phosphorylation de protéine où le résidu phosphorylé soit la Ser, la Thr ou la Tyr (S/T/Y phosphorylation ou O-phosphorylation), observée chez les E, catalysée par une énorme superfamille de protéines kinases, représentant la principale catégorie de phosphorylation protéique au sein de la cellule (la phospho-sérine est la plus courante et la phospho-tyrosine est la moins courante).

Phosphorylation non canonique

D'autre part, chez les P, la phosphorylation se produit essentiellement sur les résidus His et Asp via les histidine kinases qui réalisent un transfert ultérieur du groupe phosphore vers un résidu aspartate. Les résidus lysine et arginine peuvent également être phosphorylés. Cependant, les PK de type E sont également présentes dans certaines bactéries et archées.

3.2.2 Médiateurs de la phosphorylation des protéines

3.2.2.1 Protéines kinases

Plus de 540 PK sont actuellement identifiées, exerçant un contrôle rigoureux et réversible sur la phosphorylation, réparties en neuf familles. Elles représentent une famille d'enzymes large et très diversifiée, cependant la plupart des PK eucaryotes sont structurellement similaires, partageant un noyau catalytique conservé qui est inclus dans la sous-unité catalytique libre (C, figure 20).

3.2.2.1.1 Protéine kinase A

La PK dépendante de l'AMPc (PKA) est l'une des premières PK découvertes, demeurant l'une des plus simples, membre de la superfamille des Ser/Thr PK impliquée dans le contrôle de divers processus cellulaires.

La PKA existe sous la forme d'un tétramère inactif de deux sous-unités régulatrices (R) et catalytiques (C) qui se dissocient en présence de l'AMPc (figure 20), avec une séquence consensus commune soit Arg-Arg-X-Ser/Thr-Y ou Arg-XX-Arg-XX-Ser/Thr-Y (où Y est un grand aa hydrophobe et X est n'importe quel aa) qui se trouve dans la plupart des substrats protéiques.

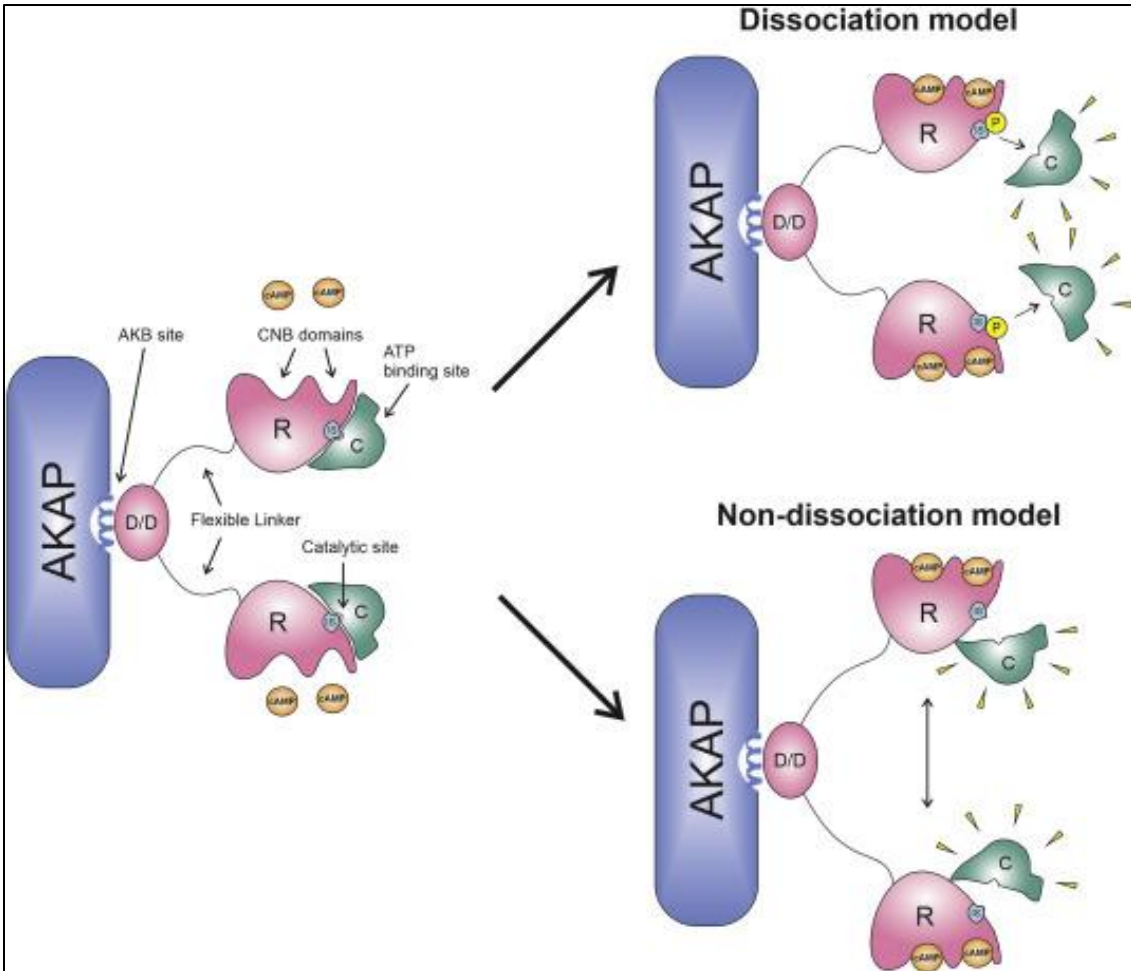


Figure 21: Représentation schématique de l'activation de l'holoenzyme PKA (CNB: Cyclic nucleotide-binding, AKAP: A-kinase-anchoring protein (Baro Graf et al., 2020).

3.2.2.2 Phosphatases

Une phosphatase est une enzyme catalysant l'élimination des groupes phosphate des aa, des acides gras, des sucres ou des AN. Il a l'effet inverse d'une kinase.

3.2.2.2.1 Protéine phosphatase 2A

La PP2A est une sérine/thréonine phosphatase majeure impliquée dans de nombreux aspects essentiels de la fonction cellulaire, par ex. la régulation du cycle cellulaire, le contrôle de la croissance cellulaire, le développement, la régulation de plusieurs voies de transduction de signaux, la dynamique du cytosquelette et la mobilité cellulaire.

Elle se compose d'un corps central constitué d'une protéine d'échafaudage de 65 kDa connue sous le nom de sous-unité A (PR65) et d'une sous-unité catalytique de 36 kDa ou sous-unité C. Afin d'avoir une activité complète vis-à-vis des substrats spécifiques, cette partie centrale de la PP2A s'associe à une sous-unité régulatrice variable pour former une holoenzyme hétérotrimérique. Les sous-unités régulatrices variables ont quatre sous-familles: B (PR55), B' (B56 ou PR61), B'' (PR72) et B''' (PR93/PR110), avec au moins 16 membres dans ces sous-familles.

3.3 Rôles des phosphoprotéines

En raison de sa grande importance, environ 75 à 90 % du protéome est phosphorylé, la phosphorylation des protéines affecte tous les processus cellulaires de base, y compris le métabolisme, la croissance, la division, la différenciation, l'apoptose, la motilité, le trafic des organites, le transport membranaire, la transduction du signal, la contraction musculaire, l'immunité, la transcription, la traduction, l'apprentissage ainsi que la mémoire.

De surcroît, il a été montré que la phosphorylation Ser/Thr/Tyr régule le métabolisme et la virulence des bactéries et elle est également associée à leur résistance aux médicaments.

4 Chromoprotéines

4.1 Définition

Une chromoprotéine désigne le complexe protéine-chromophore, qui représente un groupe prothétique, lié dans la plupart des cas de manière covalente, absorbant la lumière ultraviolette en raison de l'interaction de son système d'électrons p conjugué avec l'apoprotéine.

4.2 Catégories des chromoprotéines

Selon la nature de chromophore, on distingue:

Chromoprotéines fluorescentes

Chromoprotéines non fluorescentes

4.2.1 Chromoprotéines porphyriniques

4.2.1.1 Hémoprotéines

Ce sont des chromoprotéines dont le groupement prosthétique est l'hème; une porphyrine, qui représente un macrocycle conjugué constitué de quatre unités pyrroliques liées entre elles par des ponts méthényles, contenant un métal.

Hémoglobine

Est une hétéroprotéine de la famille des chromoprotéines porphyriniques respiratoires, c'est un hétérotétramère constitué des chaînes de globine α et β associées à une molécule d'hème (Fe^{++}), caractérisée principalement par une fonction oxyphorique chez les vertébrés.

4.2.2 Chromoprotéines non porphyriniques

4.2.2.1 Flavoprotéines

Sont des transporteurs protéiques d'électrons, intervenant dans la chaîne respiratoire.

Cryptochromes

Ils constituent une des très rares familles de flavoprotéines capable d'utiliser l'énergie lumineuse afin de catalyser une réaction biochimique, partageant une similitude de séquence avec les photolyases d'ADN (figure 21), qui réparent les dommages de l'ADN induits par les UV, en utilisant la lumière bleue. Retrouvés chez les animaux, les plantes supérieures, les algues, les champignons et les procaryotes, les cryptochromes sont des photorécepteurs capables d'absorber la lumière bleue, fonctionnant comme des molécules de signalisation, impliqués principalement dans la régulation de l'horloge circadienne. Leurs apo sont liées à deux chromophores comme cofacteur: une ptérine (MTHF; est un dérivé de l'acide folique, ou vitamine B9) et une flavine (FAD; est un cofacteur d'oxydo-réduction dérivant de la riboflavine (vitamine B2)).

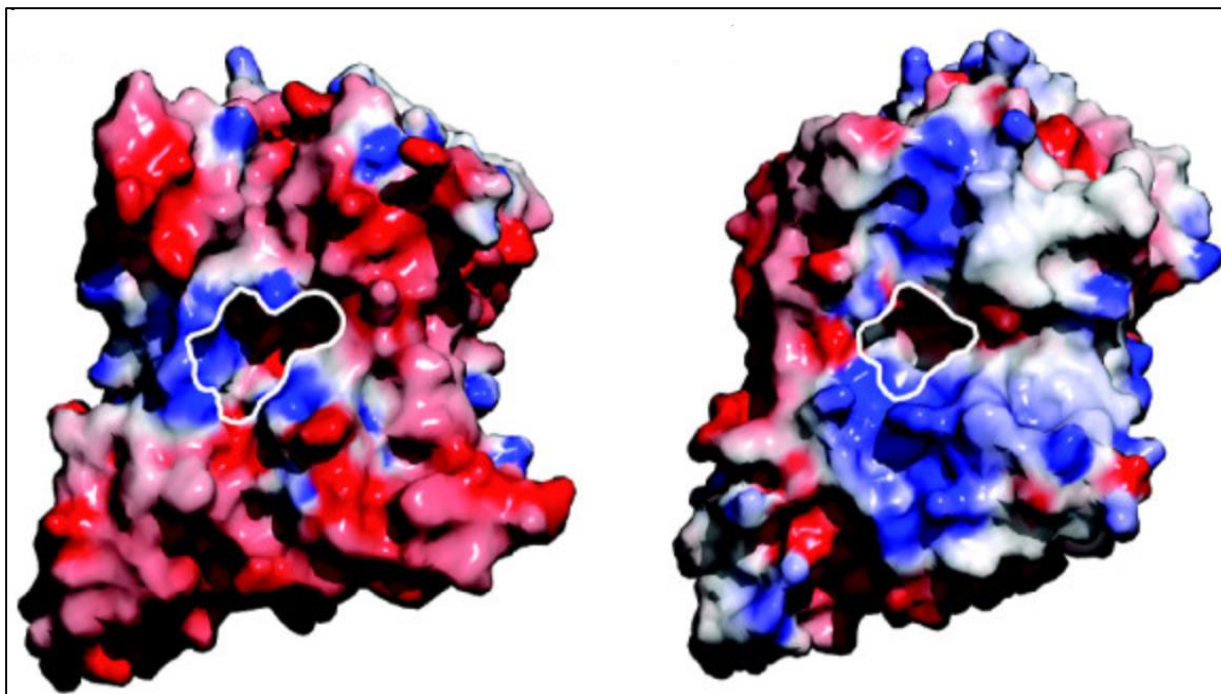


Figure 22: Comparaison structurelle entre cryptochromes et photolyases (à gauche; CRY1 chez Arabidopsis et à droite; photolyase chez E. coli. Les lignes blanches indiquent les limites de la cavité d'accès au FAD ; le rouge et le bleu représentent respectivement les zones du potentiel électrostatique négatif et positif (Lin et al., 2005).

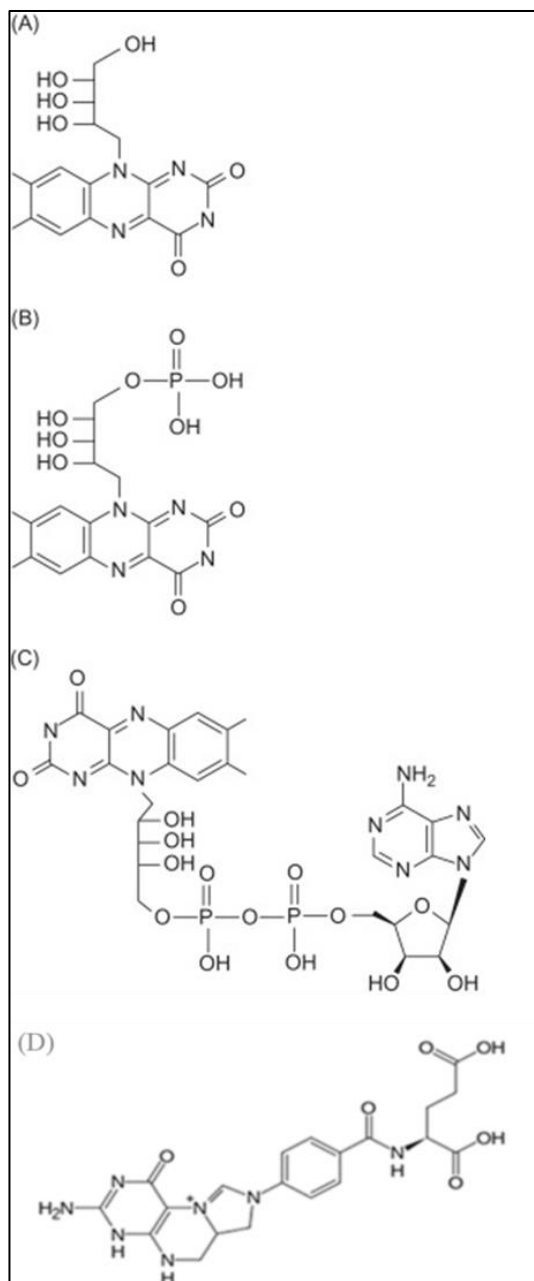


Figure 23: Structure des deux cofacteurs: FAD (Litwack, 2018) et ptérine (Arthaut et al., 2018).

4.2.2.2 Caroténoprotéines

Ce sont des chromoprotéines non porphyriniques issues de la complexation de caroténoïdes à des protéines, elles sont composées de nombreux aa essentiels tels que

l'acide glutamique, l'acide aspartique, la lysine et la leucine. Appartenant aux terpénoïdes, les caroténoïdes sont des pigments liposolubles très répandus dans la nature, hautement insaturés, ayant une structure aliphatique, constitués généralement de huit unités d'isoprène. Les caroténoïdes sont des hydrocarbures hautement insaturés, regroupant:

Les caroténoïdes hydrocarbonés (les carotènes): principalement sous formes α et β et le lycopène représentent les principaux pigments de cette catégorie.

Les caroténoïdes oxygénés (les xanthophylles): dérivés des carotènes par addition d'atomes d'oxygène: l'astaxanthine, la canthaxanthine, la flavoxanthine, la lutéine, ...)

Plus de 700 caroténoïdes ont été isolés et identifiés, responsables généralement des couleurs rouge, jaune et orange des fruits, légumes et fleurs mais aussi des animaux consommant ces derniers. Les caroténoïdes et les caroténoprotéines ont été reconnus comme colorants naturels ayant une bioactivité, principalement antioxydante, antimicrobienne, anticancéreuse, immunomodulatrice, antidiabétique et anti-inflammatoire.

4.3 Rôles des chromoprotéines

Transport d'électrons (ex. flavoprotéines).

Transport de l'oxygène de la périphérie aux tissus et son stockage au voisinage des mitochondries, chez les organismes complexes pluricellulaires (ex. hémoglobines et myoglobines).

Protection contre le NO (ex. myoglobine humaine; son élimination met en jeu une réaction bimoléculaire entre l'O₂ lié à l'hème et le NO•, aboutissant à l'oxydation du fer et la production de nitrate).

Photosynthèse chez les cyanobactéries et algues rouges (phycocyanines).

Chapitre 3: Structure, biosynthèse et fonctions des complexes formés avec les lipides

1 Généralités

Les lipides ont été définis comme étant des substances biologiques, généralement de nature hydrophobe et dans de nombreux cas solubles dans les solvants organiques. Ces propriétés chimiques couvrent un large éventail de molécules, telles que les AG, les phospholipides, les stérols, les sphingolipides, les terpènes, ...

D'un point de vue structurel et biosynthétique et afin d'avoir une classification complète, les lipides sont définis comme des petites molécules hydrophobes ou amphipathiques qui peuvent provenir en tout ou en partie des condensations à base de carbanions de thioesters (AG, polycétides, ...) et/ou des condensations à base de carbocations d'unités d'isoprène (prénols, stérols, ...).

2 Classification des lipides

Compte tenu du fait que les lipides constituent, d'un point de vue structurel et fonctionnel, un ensemble extrêmement hétérogène de molécules, il n'est pas surprenant qu'il existe des différences significatives concernant leur classification. En 2005, le comité international de classification et de nomenclature des lipides, à l'initiative du Consortium LIPID MAPS, a établi un système de classification de lipides complet en se basant sur des propriétés chimiques et biochimiques bien définies, par conséquent les lipides ont été divisés en huit catégories :

Les acyles gras, les glycérolipides, les glycérophospholipides, les sphingolipides, les saccharolipides et les polycétides (issus de la condensation de sous-unités cétoacyle) et les stérols et les prénols (dérivés de la condensation des sous-unités d'isoprène).

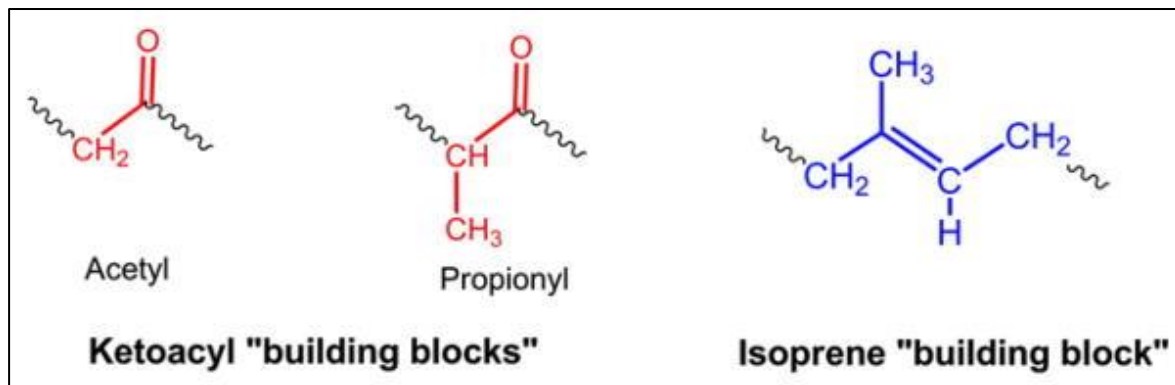


Figure 24: Groupes cétoacyle et isoprène (Fahy et al., 2011).

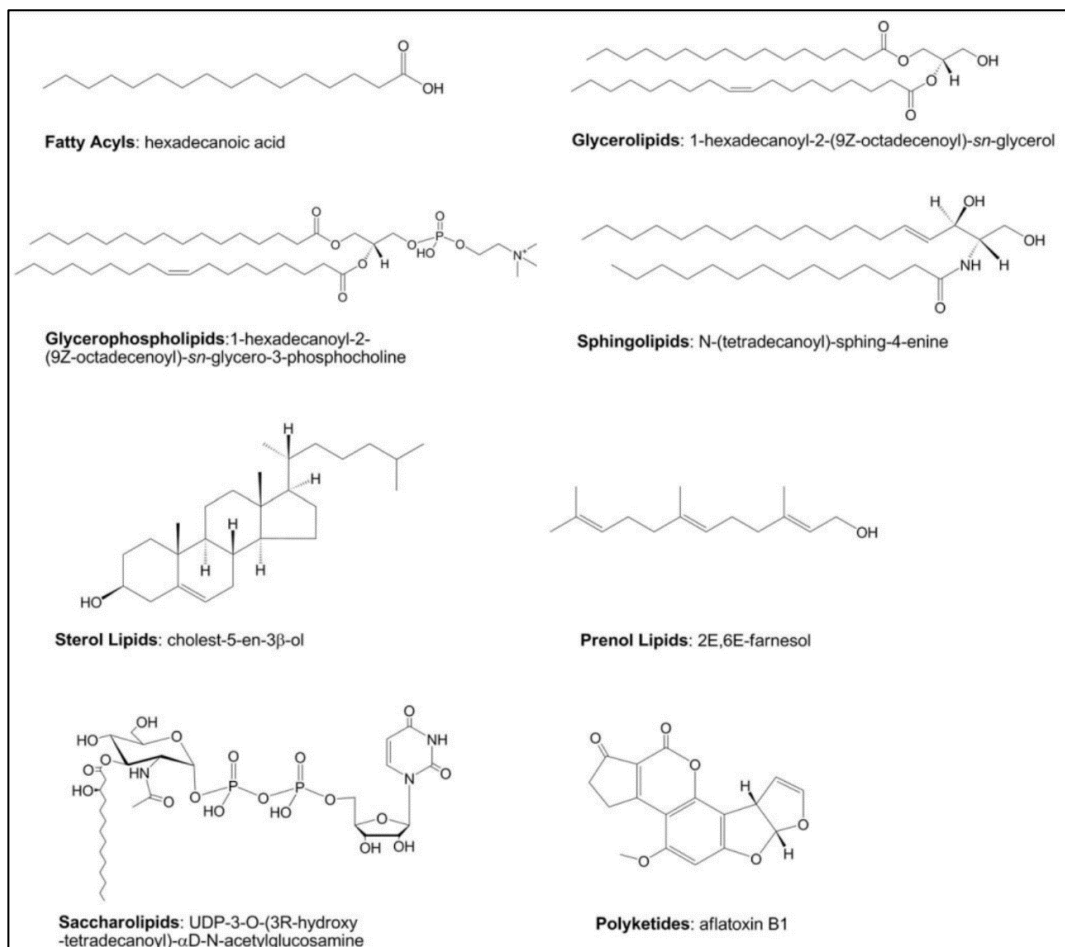


Figure 25: Structures représentatives de chacune des huit catégories de lipides selon LIPID MAPS (LIPID MAPS Nature Lipidomics Gateway. 2022).

3 Phospholipides

3.1 Définition

Largement trouvés chez les animaux et les végétaux, les PL sont des lipides amphiphiles, dérivés du glycérol-3-phosphate, avec des acides gras estérifiés aux positions sn-1 et sn-2 du glycérol et une tête (choline, éthanolamine, sérine, ...) estérifiée au phosphate, représentant les constituants majeurs des membranes.

Les PL sont constitués de chaînes hydrocarbonées hydrophobes, compactées ensemble par des liaisons non covalentes et des effets hydrophobes, ce qui détermine un arrangement lipidique spécifique dans la bicouche membranaire, de telle sorte que la chaîne hydrocarbonée est orientée vers l'intérieur de la membrane et les différents groupes polaires, qui sont attachés aux queues lipidiques liées au squelette glycérophosphate, seront au niveau de sa surface externe qui est en contact avec la phase aqueuse. Ces propriétés garantissent une faible perméabilité membranaire pour les constituants cellulaires tels que les nutriments et les ions, tandis que l'organisation en une bicouche lipidique fournit la matrice parfaite dans laquelle les protéines intégrales de la membrane sont intégrées.

Les PL peuvent être hydrolysés par une variété d'enzymes appelées phospholipases dont les principales classes sont la PLA1, la PLA2, la PLB, la PLC et la PLD.

3.2 Rôles physiologiques des PL

Les PL sont essentiels à tous les organismes vivants, jouant ainsi un rôle crucial au sein des cellules:

Ils sont des composants majeurs des membranes cellulaires.

Ils agissent comme des molécules de signalisation pour médier la transduction du signal.

Ils assemblent les LP circulantes (LDL et HDL) qui transportent les nutriments liposolubles dans le corps.

Le corps humain utilise les PL comme émulsifiants qui forment des micelles mixtes avec du C et des acides biliaires au niveau de la vésicule biliaire afin de favoriser

l'absorption des substances liposolubles et comme agents mouillants tensioactifs (dans les poumons, les intestins, les reins, ...)

A l'aide du C et de sphingolipides, ils jouent un rôle essentiel dans certaines formes d'endocytose.

3.3 Structure des PL

Chaque PL est composé de:

Deux "queues" hydrophobes constituées de deux longues chaînes d'acides gras.

Une "tête" hydrophile qui contient le groupe phosphate chargé négativement et le glycérol.

L'alignement de ces queues hydrophobes les unes contre les autres, permet de former les bicouches phospholipidiques des têtes hydrophiles des deux côtés face à l'eau.

3.4 Propriétés des PL

3.4.1 Propriétés physiques

Les PL sont solubles dans les milieux aqueux et huileux car ayant une partie polaire et non polaire et ont également des molécules amphipathiques qui peuvent former divers types d'assemblages comme les micelles, les liposomes (figure 25), les phytosomes (figure 26), les éthosomes (figure 27), les pharmacosome (figure 28) et d'autres nano-formulations qui sont largement utilisés dans le système d'administration de médicaments afin d'améliorer leur biodisponibilité, réduire leur toxicité, et augmenter leur pénétration. Les PL ont également été utilisés dans les formulations pharmaceutiques pour un meilleur profil de stabilité et une bonne efficacité de piégeage.

Les PL ont la propriété d'émulsifiant qui permet aux huiles de former des colloïdes avec l'eau.

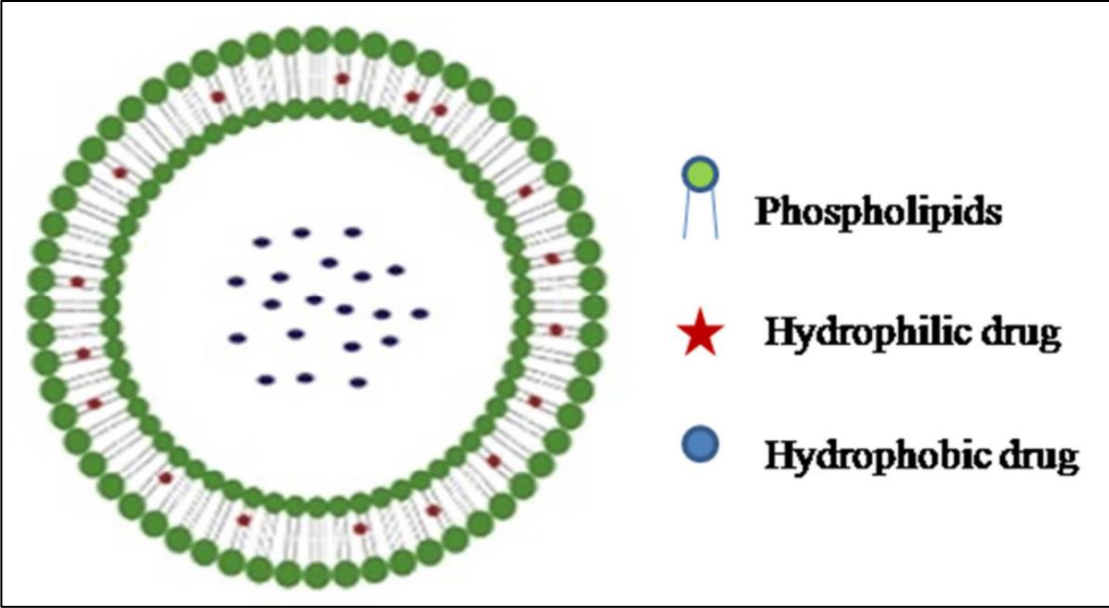


Figure 26: Structure d'un liposome (Singh et al., 2017).

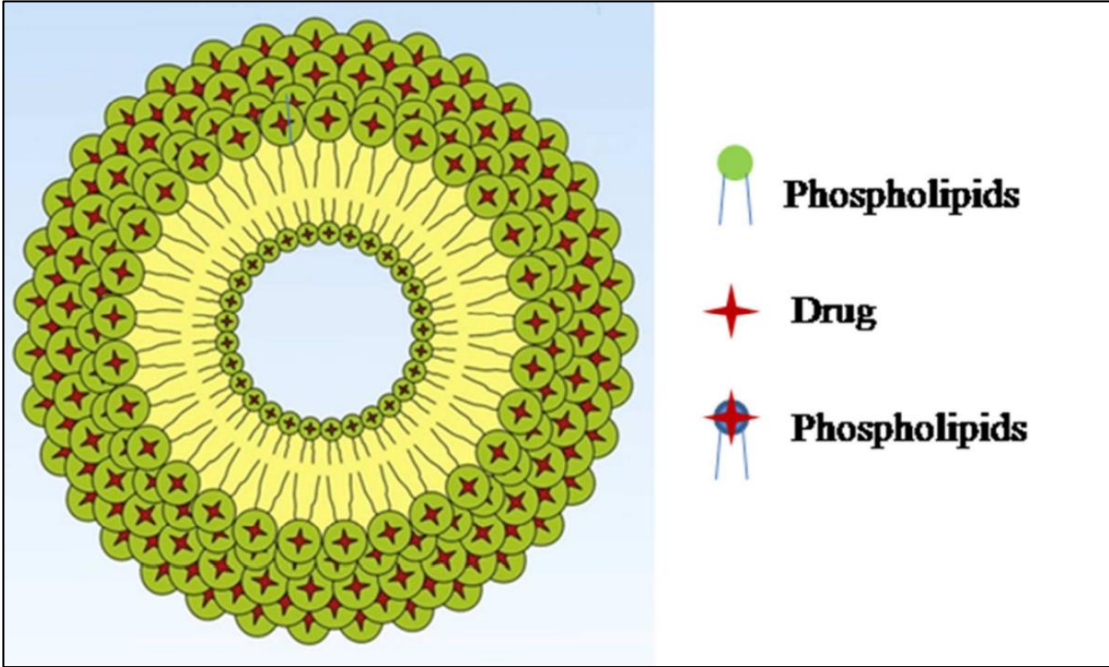


Figure 27: Structure d'un phytosome (Singh et al., 2017).

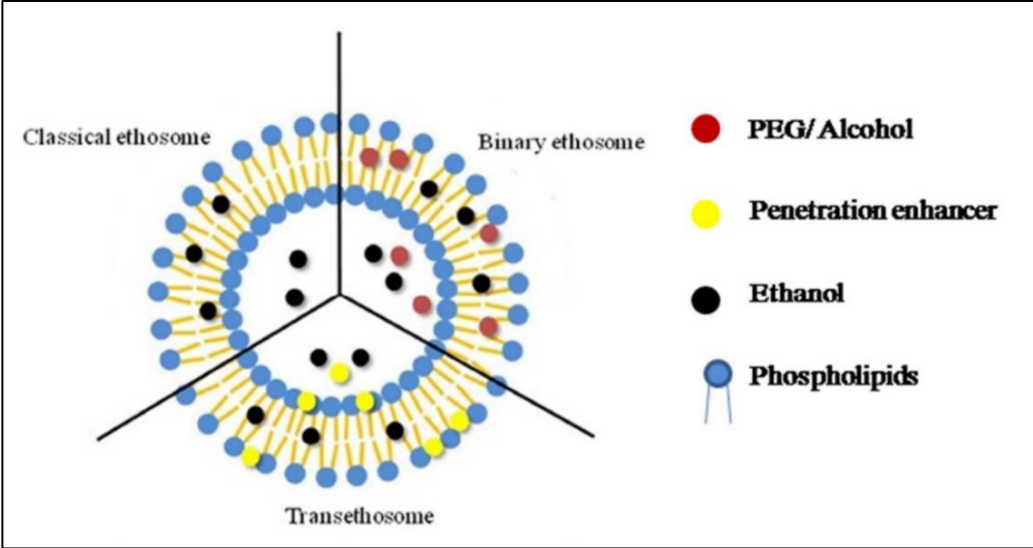


Figure 28: Structure d'un ethosome (Singh et al., 2017).

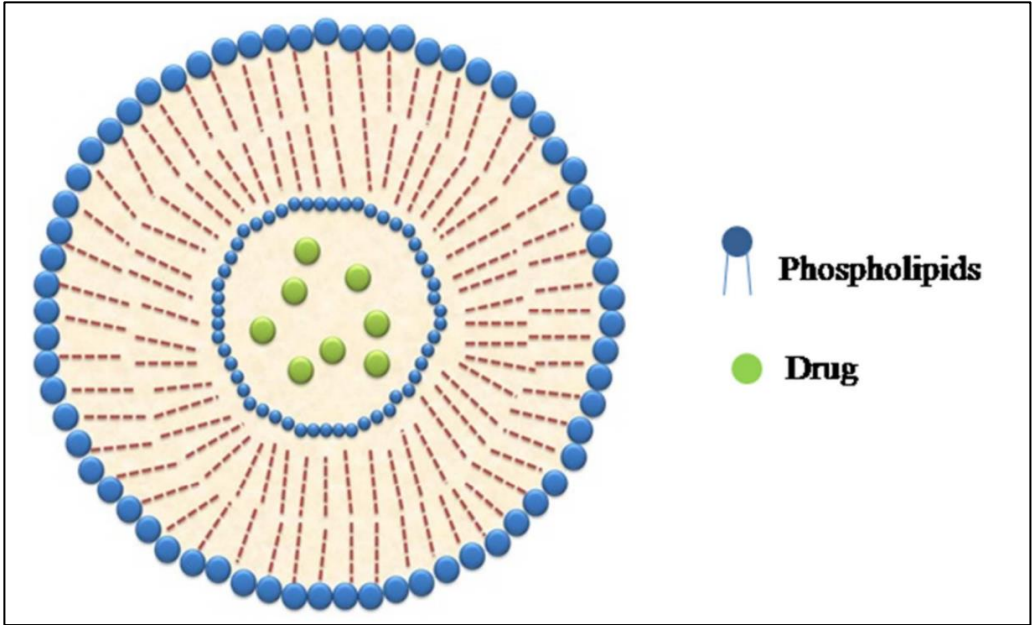


Figure 29: Structure d'un pharmacosome (Singh et al., 2017).

3.4.2 Propriétés biologiques

Les PL de soja ont de nombreuses vertus, parmi lesquelles, on cite :

Ils sont de nature hépatoprotectrices qui préviennent le foie contre les dommages causés par l'alcool, les drogues et d'autres toxines.

Ils sont également impliqués dans l'élimination du C sérique et augmentent les taux des particules HDL circulantes dans le plasma.

Ils possèdent des effets antilipémiques et antiathérogéniques, en empêchant l'élévation des lipides totaux dans l'hypercholestérolémie diététique à des doses thérapeutiques ainsi que prophylactiques.

3.5 Sources des PL

3.5.1 PL naturels

Les principales bio-sources de production de PL sont les huiles végétales (soja (la phosphatidylcholine de soja), coton, maïs, tournesol et colza) et les tissus animaux (jaune d'œuf (la phosphatidylcholine d'œuf) et cervelle bovine).

3.5.2 PL synthétiques

La PC synthétique et la PC hydrogénée sont les principaux PL synthétiques. Leur synthèse peut être divisée en semi-synthèse et synthèse totale.

3.6 Classes des PL

La variation des groupes de tête et de queue des chaînes aliphatiques et des alcools conduit à l'existence d'une large gamme de PL. Selon les alcools contenus dans les PL, ils peuvent être divisés en deux types:

3.6.1 Glycérophospholipides

Les GPL (= phosphoglycéride = phosphatide = phosphoglycérolipide = phosphoacylglycérol) à base de squelette glycérol, représentant les principaux PL des cellules eucaryotes. Tous les GPL naturels ont une structure α et une configuration L.

Selon le groupe de la tête, la longueur, la saturation des chaînes latérales hydrophobes, les types de liaison, le nombre de chaînes et le squelette glycérol, la structure chimique des PL peut être classée en différents types. Un GLP est constitué de

deux résidus d'acides gras estérifiant un résidu glycérol lui-même estérifié par un résidu phosphate, formant ainsi un acide phosphatidique lié, à travers une liaison phosphodiester, à un groupement hydroxyle (alcool) d'une molécule polaire telle que la choline, l'éthanolamine, la sérine, l'inositol, un autre acide phosphatidique, ou une cardiolipine, donnant:

3.6.1.1 Phosphatidylcholine (lécithine)

Elle est considérée comme le PL le plus abondant de la quasi-totalité des cellules E (à l'exception de la drosophile), représentant 45 à 55 % des lipides totaux, présentant une forme à peu près cylindrique mais la présence d'une chaîne acyle insaturée en position sn-2 peut provoquer une certaine distorsion de sa forme. C'est un zwitterion, car elle contient une amine quaternaire en plus de la fraction phosphate.

Elle est impliquée dans la (1'):

Composition structurelle de la plupart des membranes cellulaires, principalement dans le feuillet externe. Contrairement aux PS et PE qui sont fortement enrichis dans le feuillet interne.

Transduction du signal, servant de substrat aux phospholipases qui génèrent des messagers de signalisation.

Constitution de surfactant biliaire et pulmonaire.

Synthèse de l'acétylcholine.

Amélioration des fonctions cérébrales.

Elle semble jouer un impact sur l'athérosclérose et l'inflammation.

Biosynthèse

La voie omniprésente de la biosynthèse de la PC utilise des cholines phosphotransférases pour coupler CDP-choline avec DAG, libérant CMP. Dans les hépatocytes, où elle est essentielle à la synthèse de la bile, la PC est également fabriquée par une voie alternative, impliquant trois méthylations séquentielles de PE par une ou plusieurs phosphatidyléthanolamine N-méthyltransférases.

Catabolisme

La PC est un précurseur de diverses molécules de signalisation, son clivage permet de générer:

Le DAG et la phosphocholine sous l'action de la PLC.

L'acide arachidonique et la lysophosphatidylcholine sous l'action de PLA2, qui sont eux-mêmes les précurseurs des prostaglandines et des leucotriènes, ainsi que le facteur d'activation plaquettaire, respectivement.

L'acide phosphatidique intracellulaire et la choline sous l'action de la PLD 1/2. De plus, sous l'action d'autres PLD, l'acide phosphatidique généré de manière extracellulaire peut être utilisé ultérieurement pour produire l'acide lysophosphatidique, un puissant mitogène.

Une molécule de **glycérolphosphocholine** et **deux acides gras libres** sous l'action **de la PLB**, qui sont probablement importants pour la fluidité membranaire, en particulier dans les neurones.

En plus de ces molécules de signalisation, la PC peut également être convertie en d'autres lipides polaires, tels que la SM sous l'action de la sphingomyéline synthase dans le feuillet luminal de l'AG et le feuillet exoplasmique de la membrane plasmique, entraînant le transfert du groupe de tête phosphocholine de la PC vers le céramide. Enfin, elle peut être utilisée comme substrat par la PS synthase 1 afin de générer la PS au niveau du RE.

3.6.1.2 Phosphatidylethanolamine

Elle fonctionne principalement comme composante structurelle de la membrane plasmique, adoptant une forme modérément conique. La PE est zwitterionique, grâce à son groupe de tête qui comporte une amine primaire en plus du groupement phosphate. Elle est relativement abondante, représentant 15 à 25% des PL. Bien qu'elle soit présente dans la majorité des compartiments sous cellulaires, elle est enrichie dans les mitochondries probablement en raison de l'emplacement mitochondrial de la voie de décarboxylation de la PS qui le génère.

La PE est impliquée dans:

La macroautophagie, où elle aide à cibler des protéines adaptatrices solubles comme p62 et NDP52, vers la membrane phagophore, produisant finalement l'autophagosome. Cela se produit par conjugaison de l'Atg8 (LC3-I) à la PE, formant ainsi la PE-LC3 (LC3-II).

Biosynthèse

La PE est produite par deux voies alternatives indépendantes: la voie CDP-éthanolamine et la voie mitochondriale qui consiste à la décarboxylation de la PS sous l'action de la PS décarboxylase.

Catabolisme

La PE est catabolisée par une diversité de réactions, fournissant des substrats pour d'autres voies métaboliques, plutôt que de générer des signaux. La PSS2 l'utilise pour produire la PS au niveau du RE, bien que cette réaction soit réversible, il semble qu'elle ne contribue pas majoritairement à la synthèse de la PE et n'agit que comme une soupape de sécurité qui limite la production de la PS. Elle fournit également l'éthanolamine pour l'adjonction post-traductionnelle du glycosylphosphatidylinositol aux protéines.

3.6.1.3 Phosphatidylserine

La PS représente 2 à 10 % de la teneur totale en PL cellulaires. C'est un aminophospholipide anionique en raison de son groupe de tête phosphosérine.

La PS a des fonctions de signalisation importantes à la fois à l'intra dans des conditions physiologiques et à l'extracellulaire lors de circonstances exceptionnelles, telles que l'apoptose agissant comme un signal apoptotique étant reconnu par les Rs phagocytaires, ou encore lors des lésions entraînant une coagulation sanguine ou une dégranulation des mastocytes, s'impliquant dans le processus de la thrombose, la PS est alors présentée sur la surface extracellulaire du plasmalemme.

Elle joue également un rôle dans la fusion membranaire et les événements de fission.

Biosynthèse

Les voies utilisées pour générer la PS varient selon les espèces :

Chez la levure et les procaryotes, elle est synthétisée en couplant CDP-DAG à la sérine.

Dans les cellules de mammifères, elle est générée par une réaction d'échange dépendante du calcium entre la PE ou la PC avec la L-sérine, catalysée par des protéines membranaires intégrales localisées au niveau du RE appelées PSS1 ou PSS2, respectivement.

La PS est présente dans le RE, où elle est synthétisée, mais elle est particulièrement enrichie dans la membrane plasmique et dans les organites de la voie endocytaire.

Catabolisme

La capitale voie catabolique de la PS est sa décarboxylation dans les mitochondries, qui sert à produire la PE. De plus, la réaction catalysée par PSS2 est réversible, ce qui sert à reconvertir l'excès de PS en PE dans le RE.

3.6.1.4 Phosphatidylinositol (monophosphoinositide)

C'est un PL anionique présent dans divers organites et, comme les aminophospholipides, il est beaucoup plus abondant dans le feuillet interne du plasmalemme que dans le feuillet externe, représentant 10 à 15 % des PL cellulaires.

C'est le seul PL connu qui subit de diverses modifications transitoires et réversibles de son groupe de tête, notamment la phosphorylation de l'inositol en positions 3, 4 et/ou 5, produisant sept polyphosphoinositides distincts. Le PI et ses dérivés sont des médiateurs par excellence du ciblage des protéines et de la transduction du signal.

Biosynthèse

Le PI est généré à partir du CDP-DAG sous l'action de la PI synthase, favorisant une réaction de condensation entre le myo-inositol et le CDP-DAG Antonsson. Il peut se produire également à partir de la déphosphorylation des polyphosphoinositides par les myotubularines dans le système endolysosomal. La déphosphorylation est une forme de recyclage plutôt qu'une voie de production de novo.

Catabolisme

Diverses importantes molécules sont dérivées du PI, entre autre:

La fraction lipidique des protéines liées au glycosylphosphatidylinositol provient de la glycosylation du PI dans le cytosol du RE.

Le DAG peut également provenir du PIP₂, sous l'action préférentielle de la PLC.

Les PIP résultant de la phosphorylation du PI, ce qui constitue la conversion la plus importante des PI. Bien qu'ils soient des constituants mineurs des membranes cytoplasmiques des cellules E, les PPI sont des régulateurs clés du trafic membranaire et de l'activité des protéines.

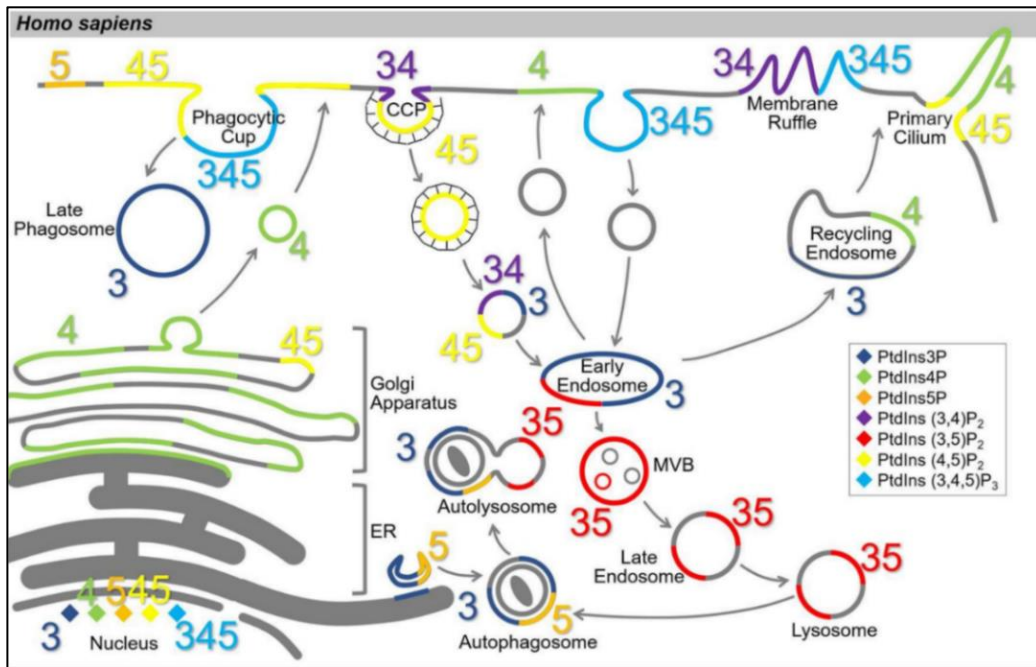


Figure 30: Localisation subcellulaire des PPI chez *Homo sapiens* (Les sept PPI sont représentés avec des couleurs différentes. Les numéros 3, 4 et 5 représentent les positions des P dans les PPI. CCP: fosse recouverte de clathrine, MVB: corps multi vésiculaire) (Nakada-Tsukui et al., 2019).

3.6.1.5 Cardiolipine

La CL est un PL présentant une structure dimérique, dans laquelle deux groupes d'acide phosphatidique sont reliés par une molécule centrale de glycérol, qui se trouve presque exclusivement au niveau mitochondrial, chez les bactéries et les cellules E. Un grand nombre d'acides gras différents peut être lié à quatre positions au sein de la molécule CL, donnant lieu à un pool CL très diversifié.

Représentant 20% des membranes mitochondriales (membrane interne vs. membrane externe 3%), la CL est un PL anionique qui joue un rôle essentiel dans la bioénergétique mitochondriale en agissant sur l'activité des protéines clés de la membrane interne mitochondriale, notamment le NADH: ubiquinone oxidoreductase de type 1. La membrane mitochondriale interne est le siège de la biosynthèse et de remodelage de la CL (figure 30).

La CL est impliquée dans :

La morphologie mitochondriale.

L'importation des protéines mitochondriales en maintenant l'intégrité structurelle des complexes responsables.

La mitophagie et l'apoptose suite aux signaux de stress, la CL forme une plate-forme de liaison de diverses molécules de signalisation comme LC3, qui favorise l'engloutissement des mitochondries défectueuses dans les autophagosomes ainsi que les molécules pro-apoptotiques comme caspase-8, Bax, Bak et tBid.

La signalisation cellulaire, elle peut même servir de molécule de signalisation.

La formation de médiateurs lipidiques, où elle agit comme précurseur.

Les dysfonctionnements mitochondriaux causés par des modifications du pool de la CL sont associés à un grand nombre d'affections cardiaques.

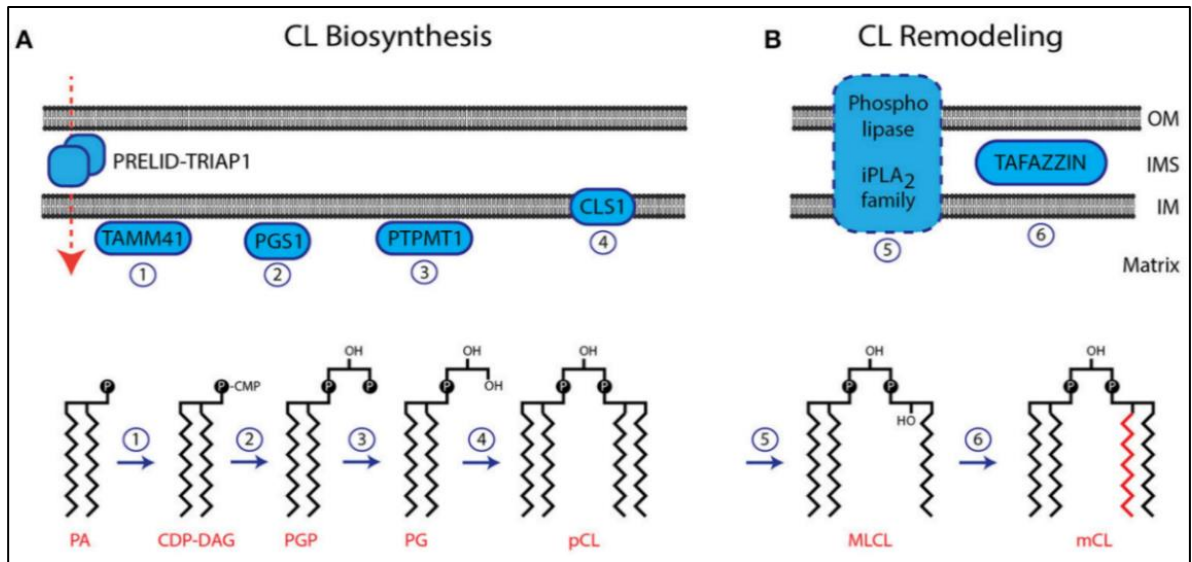


Figure 31: Biosynthèse (A) et remodelage (B) de la CL (IM: membrane interne, OM: membrane externe, IMS: espace intermembranaire, pCL: cardiolipine prématurée, MLC: monolysocardiolipin, Mcl: cardiolipine mature) (Lutter et al., 2000).

3.6.1.6 Phosphatidylglycérol

Sa structure a été déterminée à partir d'isolats lipidiques de l'organisme photosynthétique unicellulaire *Scenedesmus* à la fin des années 1950, puis il a été trouvé dans des plantes supérieures, des bactéries Gram négatives et des mammifères.

Le PG a une abondance relativement faible par rapport à la PE chez les P et à la PE et la PC chez les E, ce qui suggère que sa contribution structurelle est minime ou étroitement contrôlée.

Sa structure moléculaire (figure 31) est analogue à celle de la PI, ce qui peut être la raison pour laquelle les deux ont parfois une activité et un transport similaire.

Il a été démontré que le PG est impliqué dans nombreux processus cellulaires, parmi lesquels :

Le PG est le deuxième plus grand constituant lipidique du surfactant pulmonaire chez presque tous les mammifères, avec une concentration d'environ 10 %, ce qui est considérablement plus élevé que sa concentration dans les membranes cellulaires, présentant un effet fluidifiant sur le surfactant pulmonaire.

Il active la synthèse d'ARN et celle de la PKC nucléaire mais il inhibe le facteur d'activation plaquettaire et le transfert de la PC. Cependant, le PG est également produit en réponse à une infection virale et peut être utilisé par le virus pour préparer sa propre membrane.

Ces données suggèrent que le PG joue plusieurs rôles dans la formation d'importantes interactions lipide-protéine et lipide-lipide, ce qui impose fortement son contrôle pour l'empêcher d'avoir des effets non ciblés.

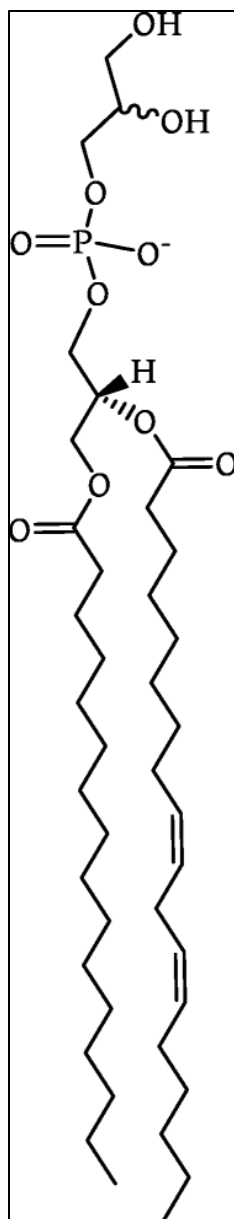


Figure 32: Structure moléculaire du PG (Sands et al., 1976).

3.6.2 Sphingomyélines

La SM (N-acyl-sphing-4-énine-1-phosphocholine) à base de squelette de sphingosine (figure 32), est le composant principal des membranes cellulaires animales

et jouent un rôle important dans la formation et l'intégrité de la bicouche lipidique, le transport des protéines et le tri des composants membranaires.

Elle est synthétisée à partir du céramide (sphingolipide issu de la liaison amide d'une sphingosine à un acide gras d'une chaîne carbonée généralement saturée de 14 à 26 atomes de C (une sphingosine N-acylée; queue apolaire)) et de PC (tête polaire) par des sphingomyélines synthases (SMS1/2). La SM comprend de nombreuses espèces moléculaires distinctes, notamment chez les cellules mammifères, constituées d'un squelette commun d'amino-alcool à 18 C (sphingosine dont la sphinganine est son précurseur, synthétisée à partir du palmitoyl CoA et de la Ser) et de nombreuses variations dans les bases sphingoïdes (les acides gras à liaison N-acylé). Elle présente des similarités importantes avec la PC (figure 33).

La SM est un PL (non phosphoglycéride) clé qui a de nombreuses fonctions cellulaires:

La SM représente le principal SPL dans les cellules mammifères, concentrée dans le feuillet externe de la membrane plasmique dont elle maintient son homéostasie. En plus du C, elle est considérée comme l'un des composants majeurs des radeaux lipidiques, qui sont des microdomaines enrichis en lipides dans la membrane plasmique jouant un rôle pivot dans la transduction du signal.

La SM est particulièrement abondante au niveau des neurones où elle représente plus de 6% des lipides totaux.

La SM est le deuxième PL le plus abondant et le principal SPL des HDL, modulant, à l'aide de la PC, la fonction des LP et servant de précurseurs pour une variété de molécules régulatrices, y compris la lysophosphatidylcholine et le céramide.

De surcroît, un régime hyperlipidique enrichi en lipides polaires laitiers (SM) limite le gain de poids et module l'abondance des bactéries intestinales bénéfiques.

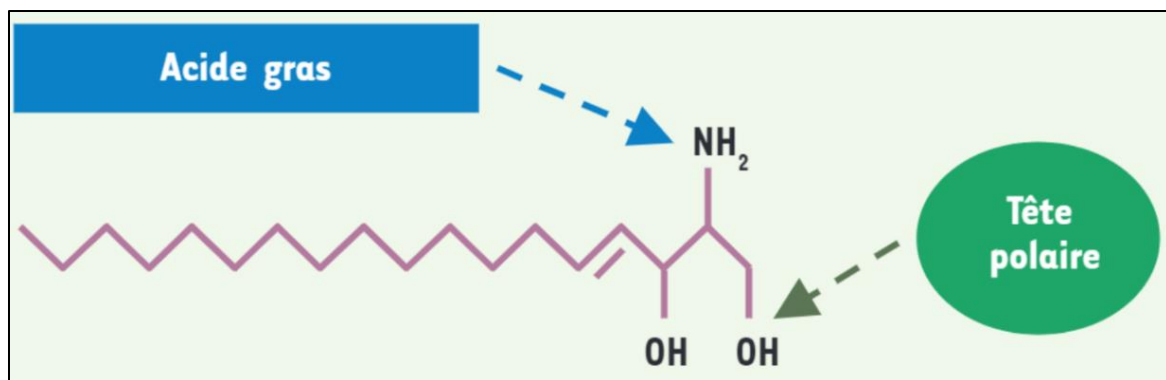


Figure 33: Structure de la sphingosine (Milard et al., 2019).

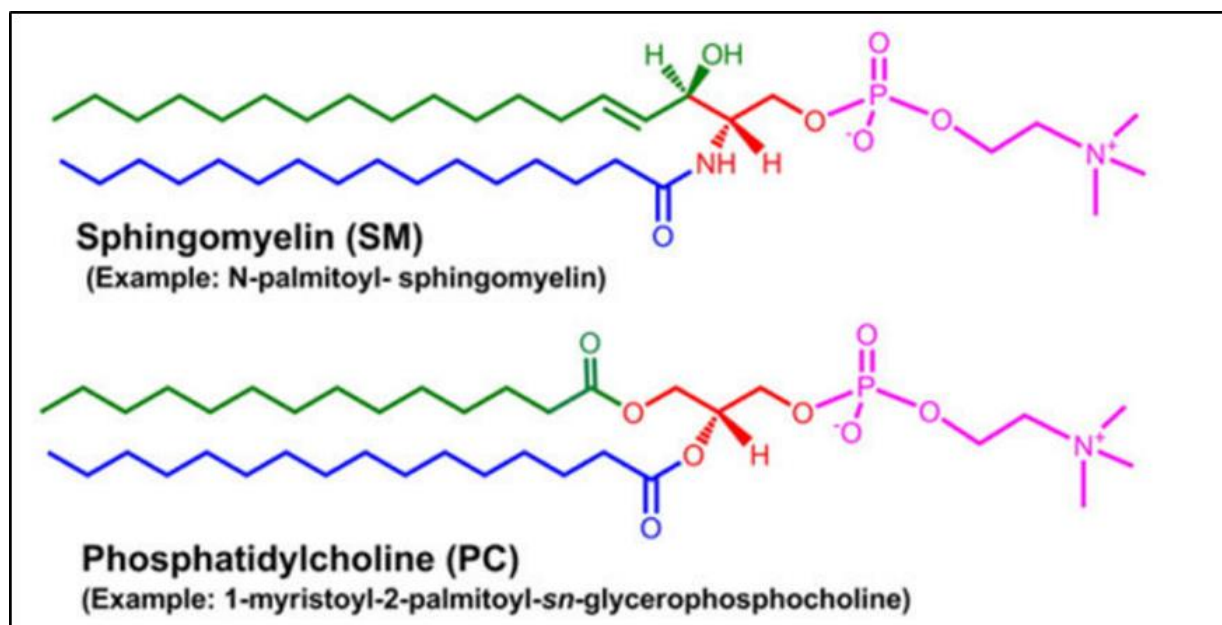


Figure 34: Similitude structurelle entre PC et SM (LIPID MAPS Nature Lipidomics Gateway, 2022).

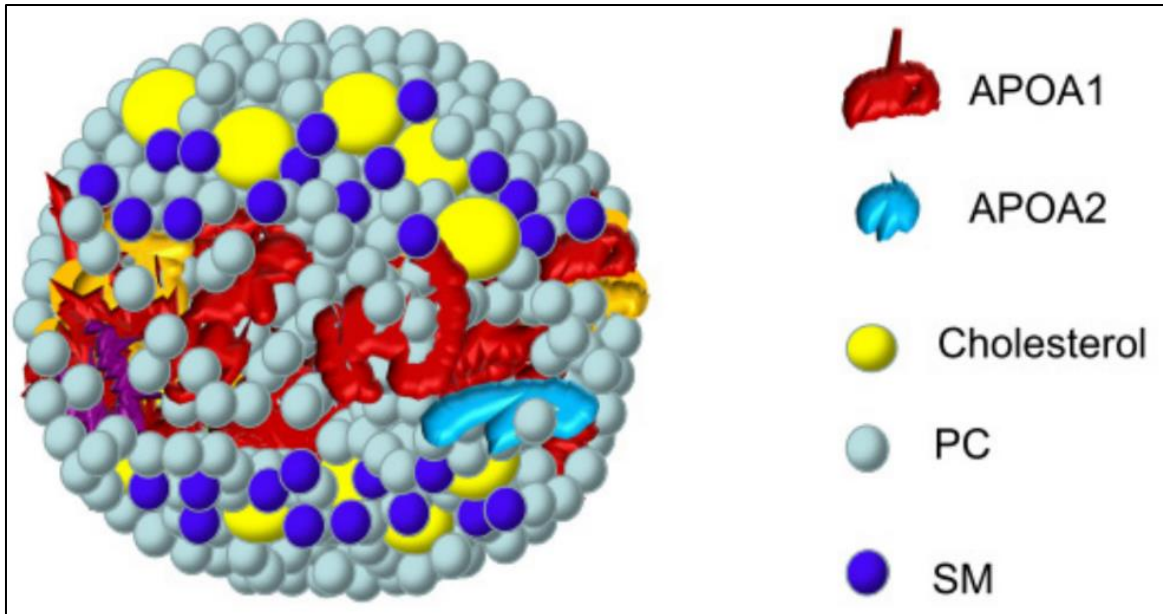


Figure 35: SM dans une molécule HDL (Fasano et al., 2006).

4 Sphingolipides

4.1 Définitions

Ils constituent une classe de lipide comprenant diverses molécules ubiquitaires présentes chez les cellules E et certaines bactéries. Ils sont définis par leurs dix-huit squelettes carbonés amino-alcools qui sont synthétisés dans le RE à partir des précurseurs non sphingolipidiques. En fonction de la nature de leur tête polaire, les SPL se divisent en deux catégories:

Les glycosphingolipides avec une tête polaire glucidique, représentés par les cérébrosides, les sulfatides et les gangliosides, jouant un rôle incontournable dans la myélinisation des fibres nerveuses. Une perturbation dans la biosynthèse de ces lipides provoque, pour les neurones myélinisés, la perte de la conduction saltatoire du potentiel d'action.

Les sphingophospholipides qui sont représentés, chez les mammifères, par la SM et ses dérivés: céramide-1-phosphate, sphingosine-1-phosphate et sphingosyl-phosphorylcholine (figure 35).

4.2 Rôles des SPL

Les SPL peuvent:

Jouer un rôle structural, chez les mammifères, les SPL représentent environ 20% des lipides du système nerveux.

Être des R, cette caractéristique est assurée par les glycosphingolipides qui sont exclusivement situés dans le feuillet extracellulaire de la membrane cytoplasmique.

Se comporter comme des molécules de signalisation clés (figure 35) impliquées dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires, particulièrement la croissance, la différenciation, la prolifération et l'apoptose.

De plus, les SPL sont connus pour déclencher des réponses inflammatoires cellulaires via de nombreux mécanismes moléculaires différents y compris le mécanisme de signalisation médié par le radeau lipidique dans la membrane plasmique.

Il est à signaler que de nombreux virus utilisent les rafts lipidiques comme voies d'infection de leurs cellules hôtes, entre autres; le virus Ebola, de Marburg, de l'influenza et celui de l'immunodéficience humaine. Ce dernier utilise les glycosphingolipides comme corécepteur lors de l'infection.

Ils sont aussi impliqués dans l'apparition des maladies auto-immunes et certaines maladies génétiques qui ont pour origine un dysfonctionnement du métabolisme des SPL.

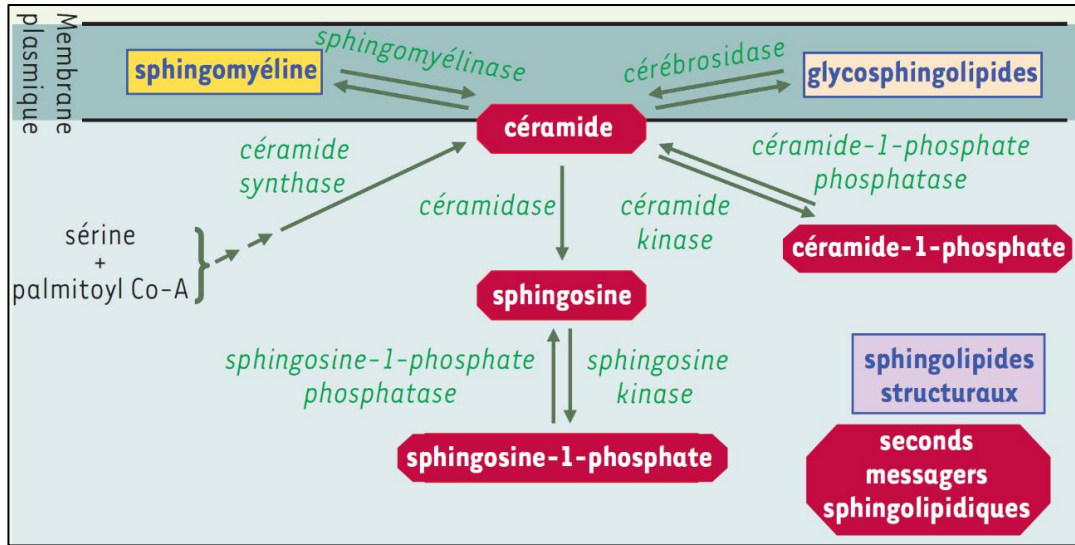


Figure 36: Biosynthèse des seconds messagers sphingolipidiques (Milard et al., 2019).

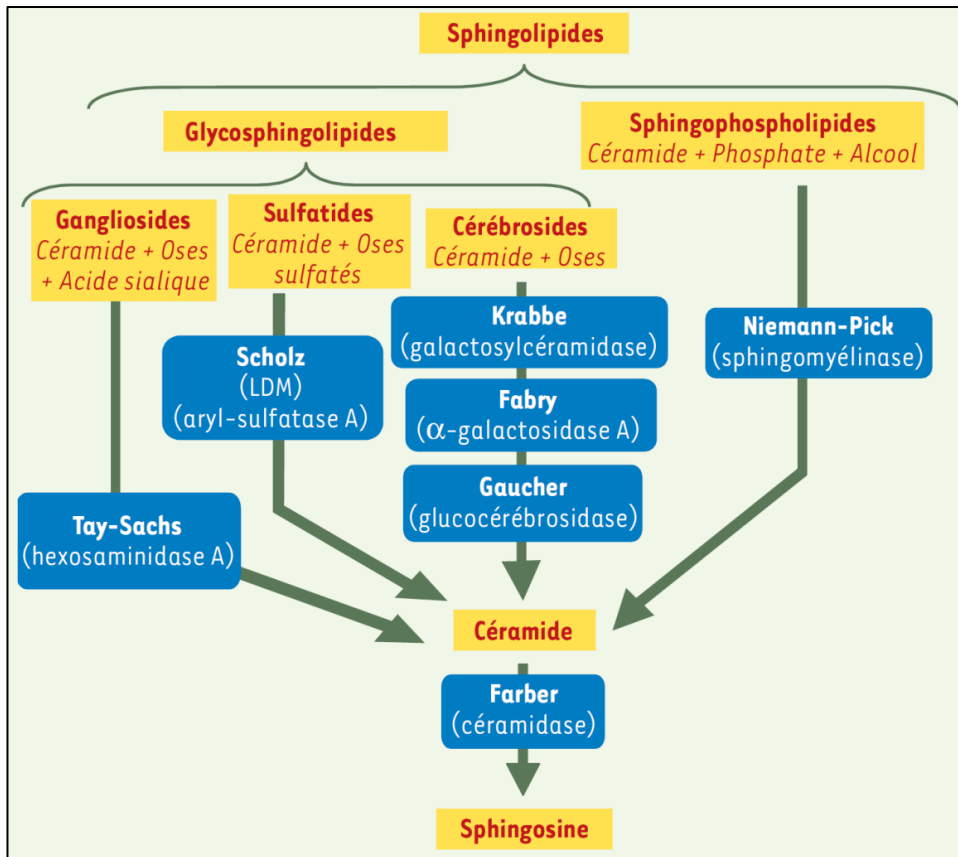


Figure 37: Principales sphingolipidoses (Milard et al., 2019).

5 Lipides isopréniques

5.1 Isoprénoïdes (lipides isopréniques= lipides polyisopréniques =terpénoïdes)

5.1.1 Définitions

C'est une classe majeure de lipides non saponifiables présents dans les plantes, les animaux, les archées et les bactéries. Plus de 50 000 structures isopréniques ont été identifiées dans tous les règnes de la vie, jouant un large éventail des rôles écologiques, physiologiques et structurels et ont été également exploitées pour des applications allant des produits pharmaceutiques de grande valeur aux produits chimiques de base et aux carburants.

Ils servent de pigments visuels, d'hormones de reproduction, d'agents défensifs, de constituants des membranes, de composants de transduction de signaux, de phéromones d'accouplement et d'agents photoprotecteurs. Ils sont inclus dans de nombreuses protéines, jouant un rôle critique dans une large variété de fonctions cellulaires.

5.1.2 Composition des isoprénoïdes

Les isopréniques représentent une classe diversifiée de composés organiques construits à partir de multiples (2 à 103) unités d'isoprène C5 (2-méthyl-1,3-butadiène), utilisées dans la biosynthèse de tous les isoprénoïdes (figure 37), liées en molécules plus grandes ayant des structures linéaires ou cycliques.

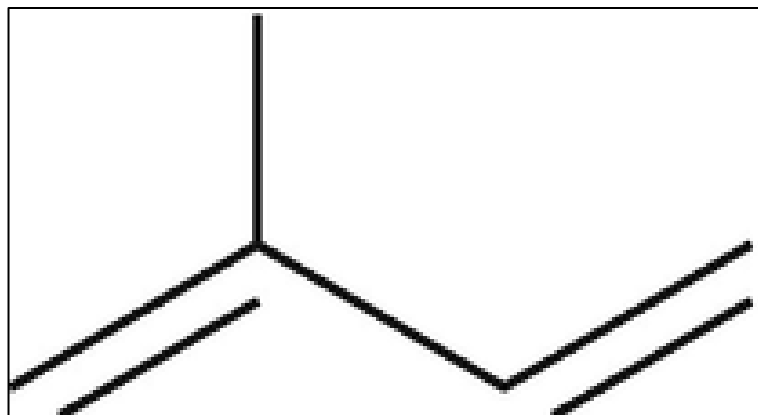


Figure 38: Isoprène (Fraser et al., 2004).

5.1.3 Biosynthèse des isoprénoïdes

Dans tous les organismes connus, les isoprénoïdes sont dérivés de la condensation successive de l'IPP et du DMAPP, qui sont générés soit par la voie (figure 38):

MVA qui a été identifiée chez les animaux, les plantes (cytosol), les champignons et les archées. Les plantes sont uniques en ce sens qu'elles ont à la fois des voies MEP et MVA.

MEP qui se trouve chez les eubactéries, les algues vertes et les plantes supérieures.

Il est à signaler qu'il existe une autre voie est celle de 5'-méthylthioadénosine-isoprénoïde, fournissant également un shunt MEP unique reliant la récupération de la méthionine à la biosynthèse des isoprénoïdes.

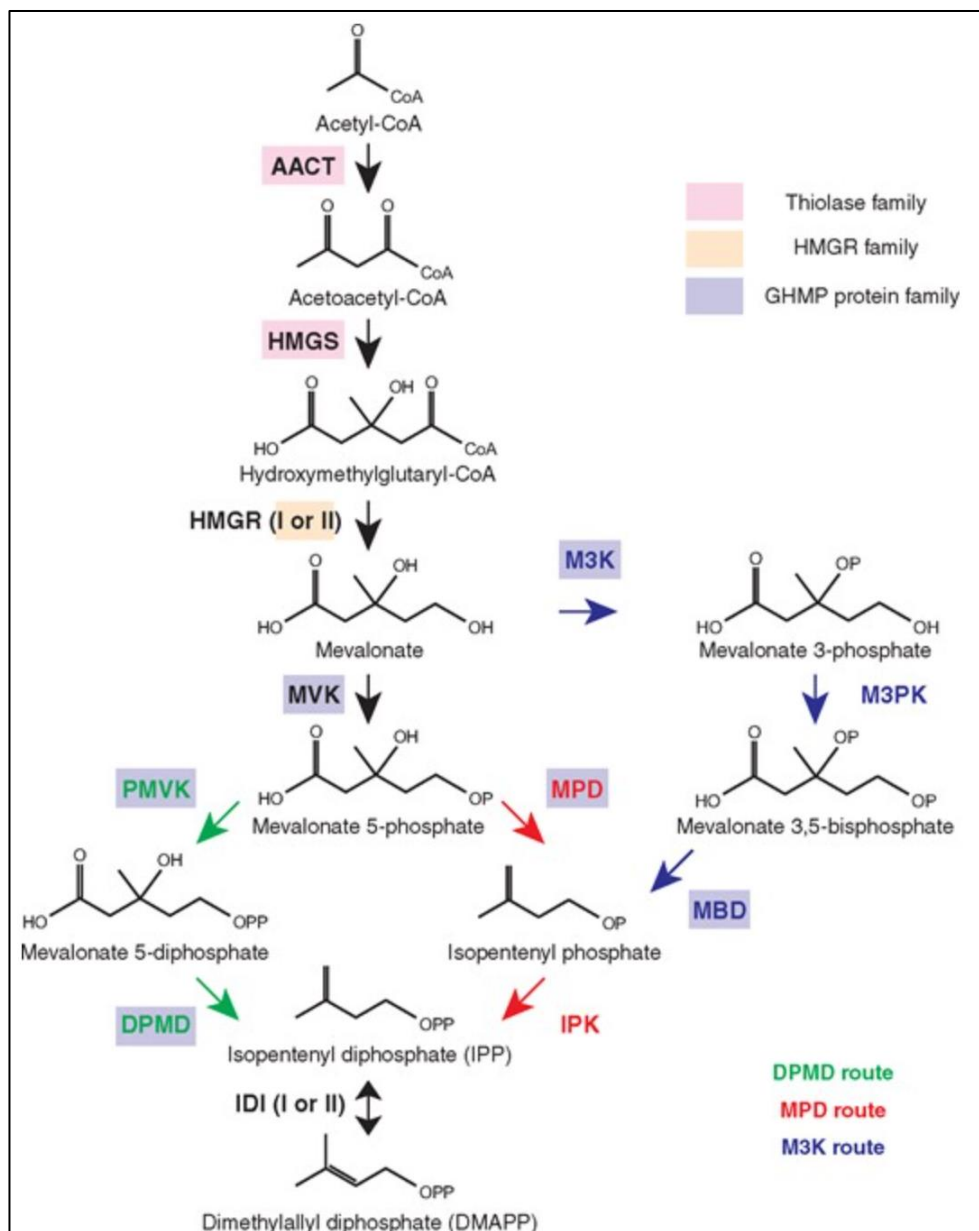


Figure 39: Voie MVA (AACT: acetoacetyl-CoA thiolase, HMGS: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA synthase, HMGR: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, MVK, mevalonate kinase, PMVK: phosphomevalonate kinase, DPMD: Diphosphomevalonate decarboxylase, IDI: IPP/DMAPP isomerase, MPD: mevalonate phosphate decarboxylase, IPK: isopentenyl phosphate kinase, M3K: mevalonate 3-kinase, M3PK: mevalonate 3-phosphate 5 kinase, MBD: mevalonate 3,5-bisphosphate decarboxylase) (Erb et al., 2012).

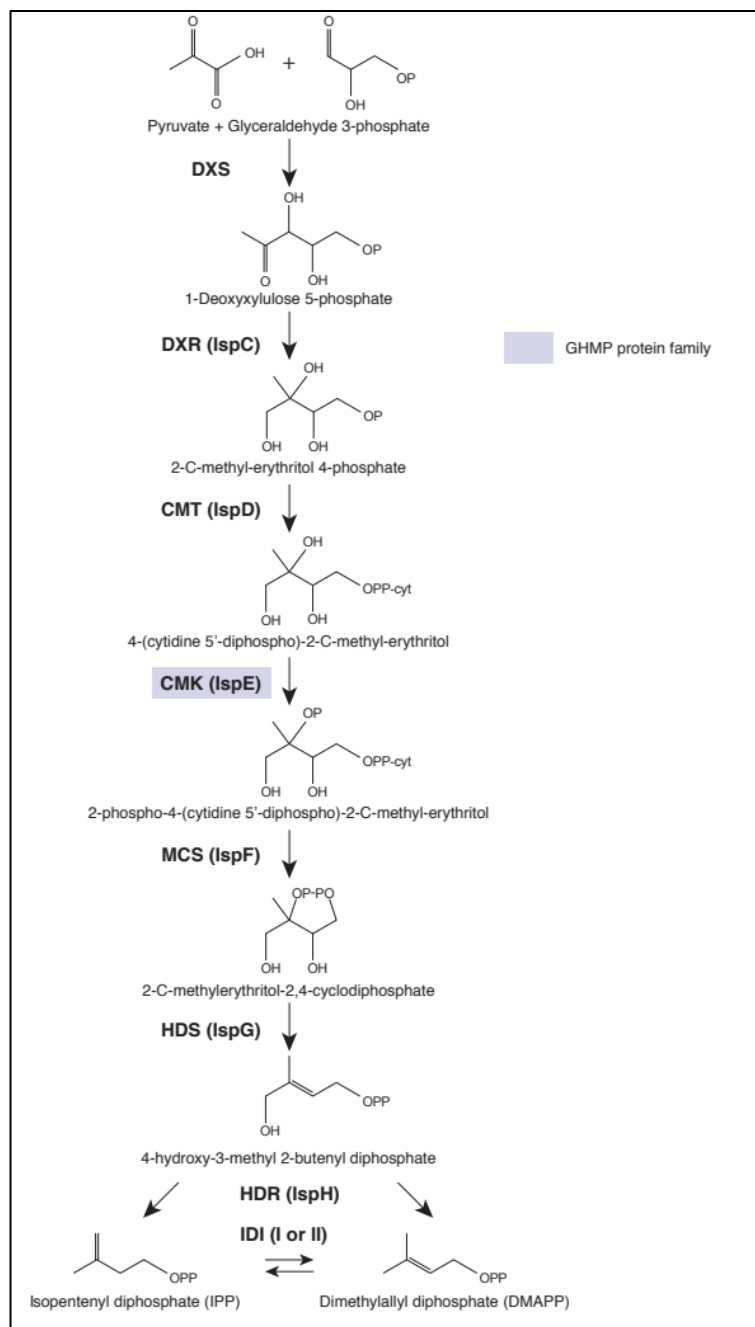


Figure 40: Voie MEP (DXS: deoxyxylulose 5-phosphate synthase, DXR: deoxyxylulose 5-phosphate reductoisomerase, CMT: 2-C-methylerythritol 4-phosphate cytidyl Transferase, CMK: 4-(cytidine 5'-diphospho)-2-C-methylerythritol kinase, MCS: 2-C-methylerythritol 2,4-cyclodiphosphate synthase, HDS: 4-Hydroxy-3-methylbut-2-enyl diphosphate synthase, HDR: 4-Hydroxy3-methylbut-2-enyl diphosphate reductase) (Erb et al., 2012).

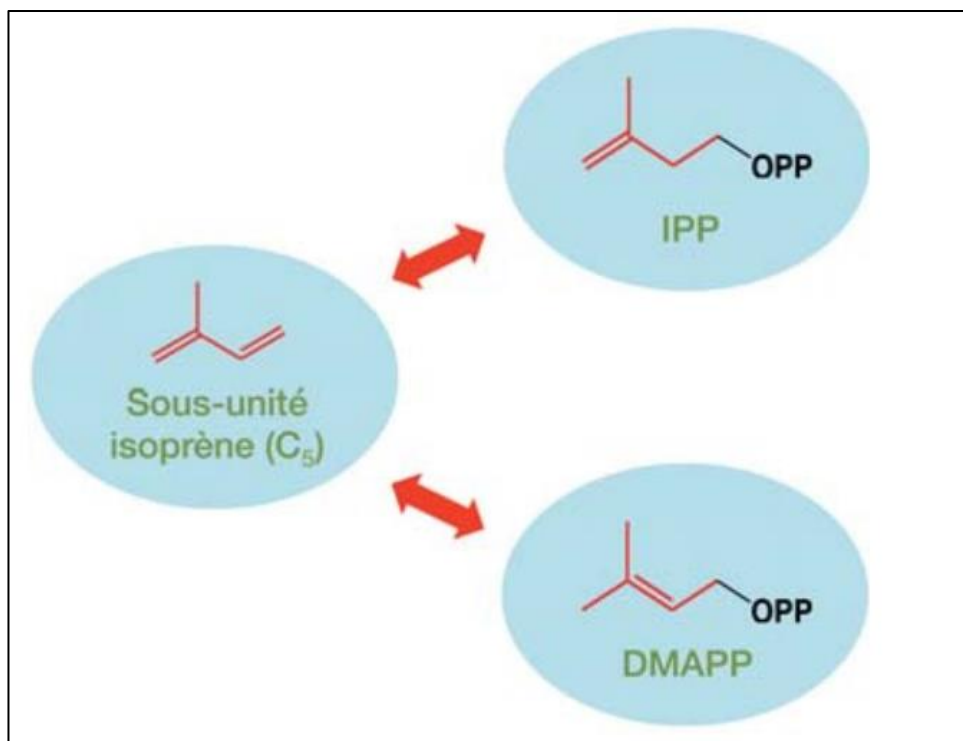


Figure 41: Précurseurs de l'isoprène (Hoshino et al., 2018).

5.1.4 Classes des isoprénoïdes

Les isoprénoïdes présentent trois groupes ayant une pertinence géochimique: les terpénoïdes, les stéroïdes et les hopanes.

5.1.4.1 Terpénoïdes

Les terpènes et les terpénoïdes représentent des classes de substances très abondantes dans la nature, particulièrement dans les plantes, avec de nombreuses fonctions biologiques (figure 41) qui sont étroitement liées à leurs propriétés physico-chimiques (à la volatilité, la polarité et l'effet stérique). En effet, les terpènes (isoprénoïdes, ex.: pinène, myrcène, limonène, terpinène, ...) sont décrits comme des hydrocarbures simples, tandis que les terpénoïdes (hydrocarbures contenant de l'oxygène) sont définis comme une classe modifiée de terpènes avec différents groupes fonctionnels et des groupes méthyle oxydés déplacés ou supprimés à diverses positions.

Les terpénoïdes peuvent être subdivisés selon, différents aspects structurels, déterminant principalement leurs propriétés physico-chimiques (ex. le point d'ébullition, la pression de vapeur, la réactivité chimique, les propriétés stériques, ...):

Le nombre d'unités isoprénique en groupes de mono-, di-, tri-, tétra, sesqui- et sesterterpènes (tableau 2, figure 43). La liaison chimique entre les monomères isoprènes synthétisant ces différents groupes terpéniques suit des règles strictes, basées sur la différenciation des deux extrémités de la molécule isoprène marquées par "tête" et "queue" (figure 42). Dans la nature, la connexion entre deux unités isopréniques est limitée aux liaisons tête-bêche (liaison 1–4) ou tête-à-tête (liaison 1–1) (figure 43).

La structure d'unités isoprénique en composés acycliques, alicycliques et aromatiques.

Les terpénoïdes sont caractérisés comme des métabolites secondaires produits par les plantes aromatiques et médicinales, assurant un rôle clé dans la résistance aux maladies. En plus de leurs divers effets pharmacologiques chez l'homme, les capacités antimicrobiennes des terpènes et terpénoïdes des huiles essentielles contre les microbes d'origine alimentaire et leur utilisation bénéfique dans les aliments en tant qu'additifs aromatisants constituent d'excellentes alternatives aux bactéricides et fongicides standards actuellement utilisées dans l'industrie alimentaire.

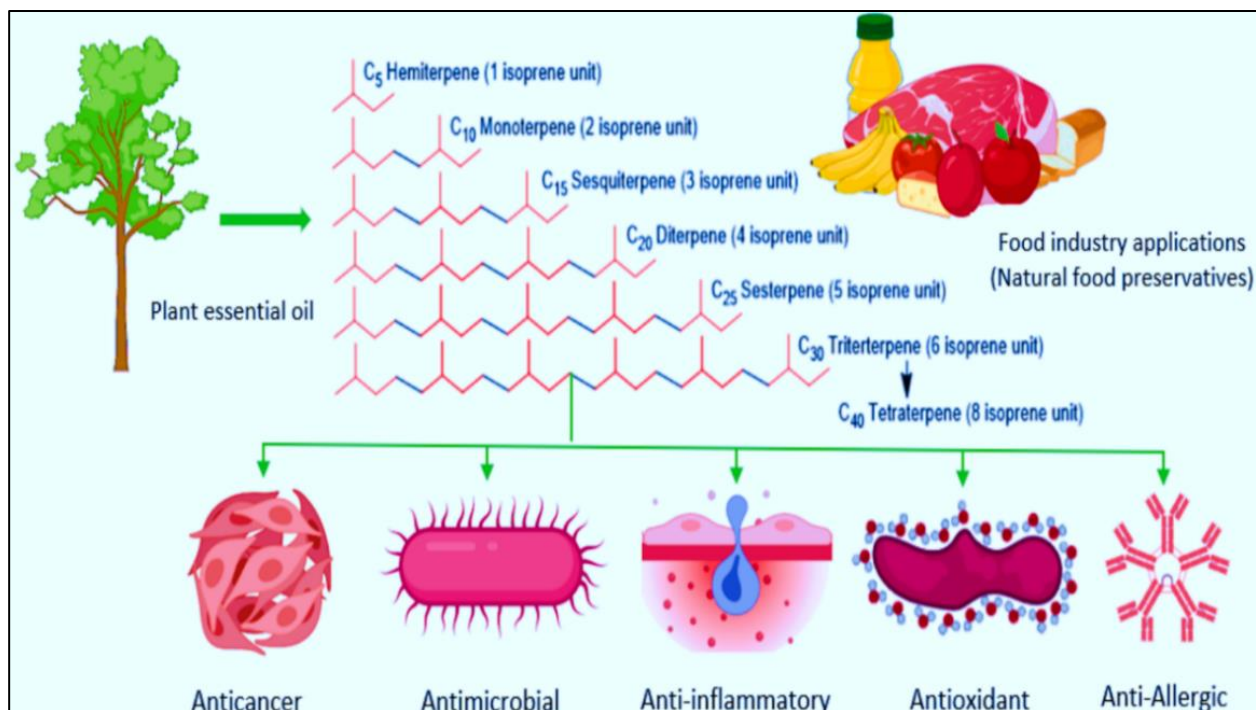


Figure 42: Potentiels des terpènes et terpénoïdes présents dans les HE (Perricone et al., 2015).

Tableau 2: Principales sous-classes de terpènes (Schwarzbauer et al., 2016).

Sous classes	Nbr d'unités isoprènes	Nbr d'atome de c	Types de liaison
Monoterpénoïdes	2	10	Tête-à-queue des unités isoprène
Sesquiterpénoïdes	3	15	Tête-à-queue des unités isoprène
Diterpénoïdes	4	20	Tête-à-queue des unités isoprène
Sesterterpénoïdes	5	25	
Triterpénoïdes	6	30	Tête-à-tête des unités sesquiterpéniques
Tétraterpénoïdes	8	40	Tête-à-tête des unités diterpéniques

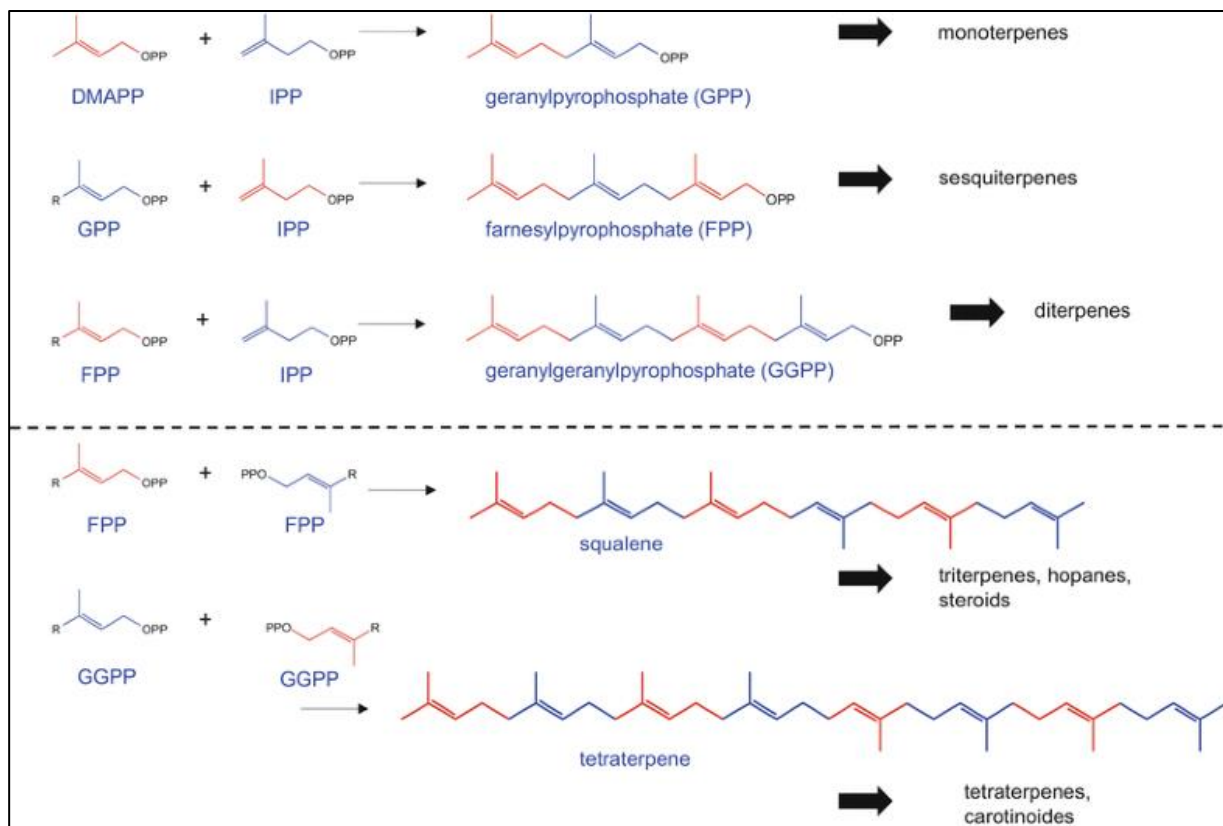


Figure 43: Construction biosynthétique de mono à tétraterpènes (Schwarzbauer et al., 2016).

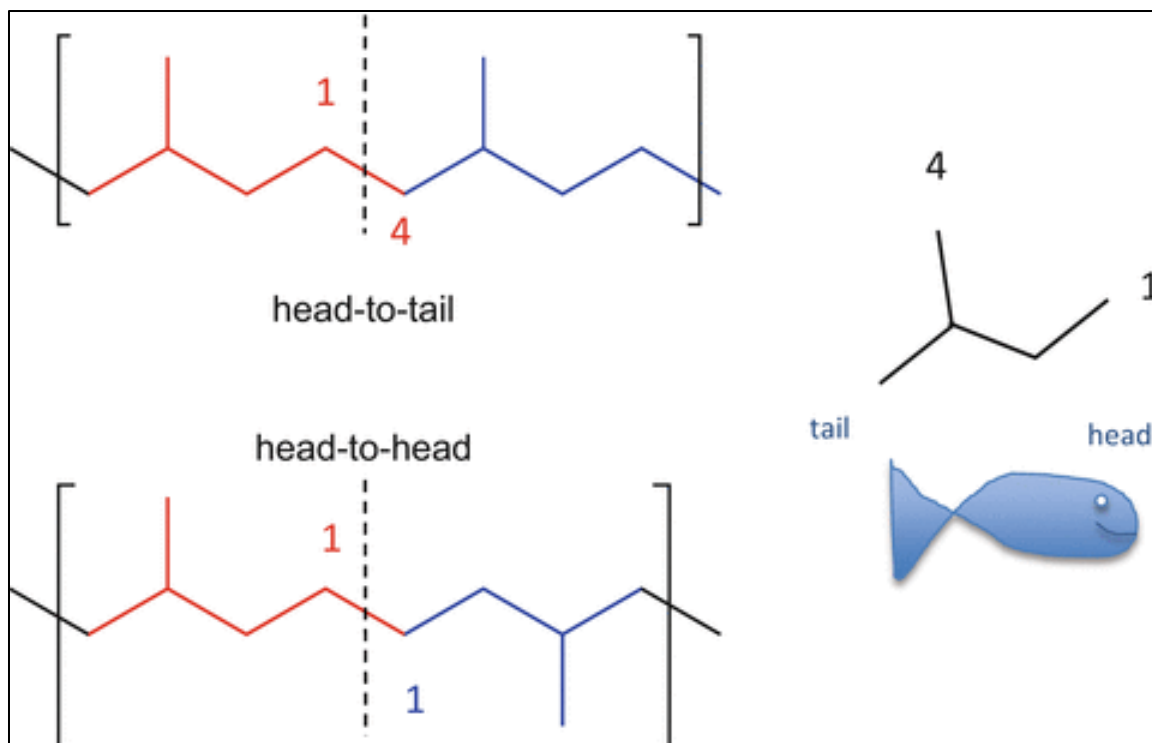


Figure 44: Principales liaisons des unités isopréniques dans les terpènes (Schwarzbauer et al., 2016).

5.1.4.1.1 Monoterpènes

Ils représentent un groupe essentiel de constituants végétaux utilisés comme des parfums et phéromones, notamment dans les fleurs et les fruits, en raison de leur faible poids moléculaire, de leur volatilité élevée ainsi que de leurs saveurs aromatiques. Ils sont les principales composantes des huiles essentielles comme l'huile de menthe poivrée, de citron et d'eucalyptus (figure 44).

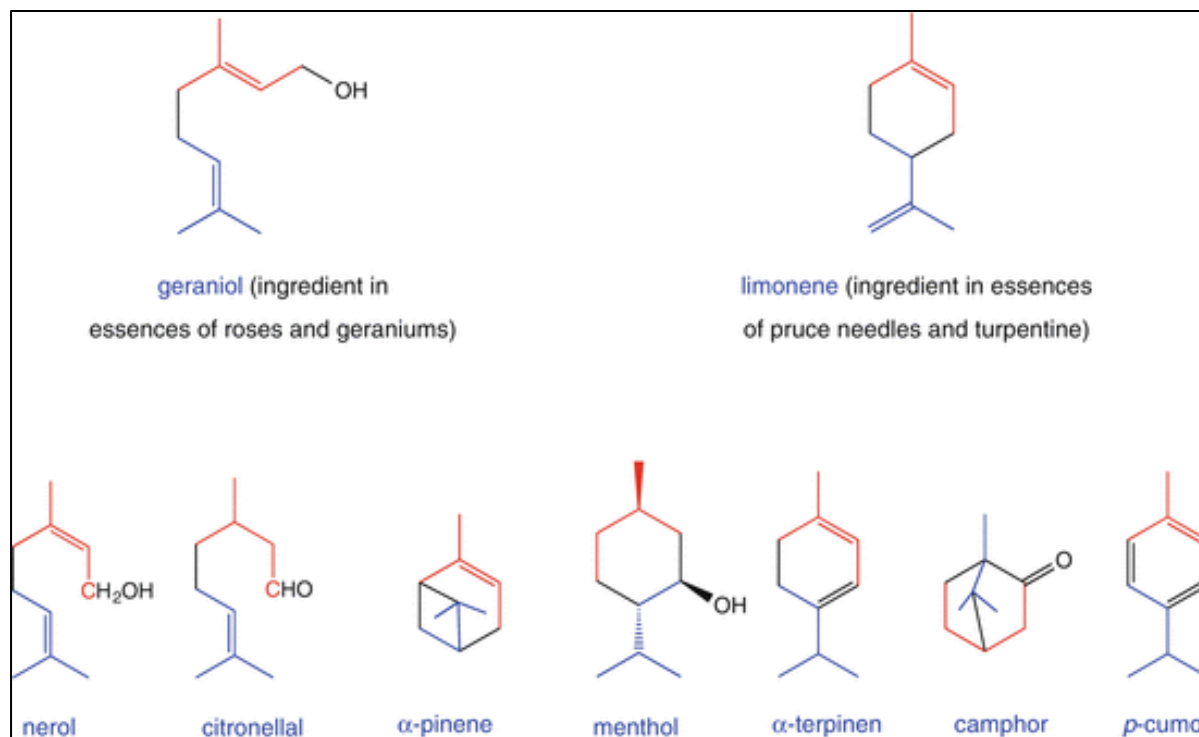


Figure 45: Structures moléculaires de certains monoterpènes communs (Schwarzbauer et al., 2016).

5.1.4.1.2 Sesquiterpènes

Leurs fonctions biologiques ainsi que leurs principales propriétés structurelles sont similaires aux monoterpènes. Néanmoins, ils ont une légère tendance à un degré plus élevé de cyclisation (figure 45).

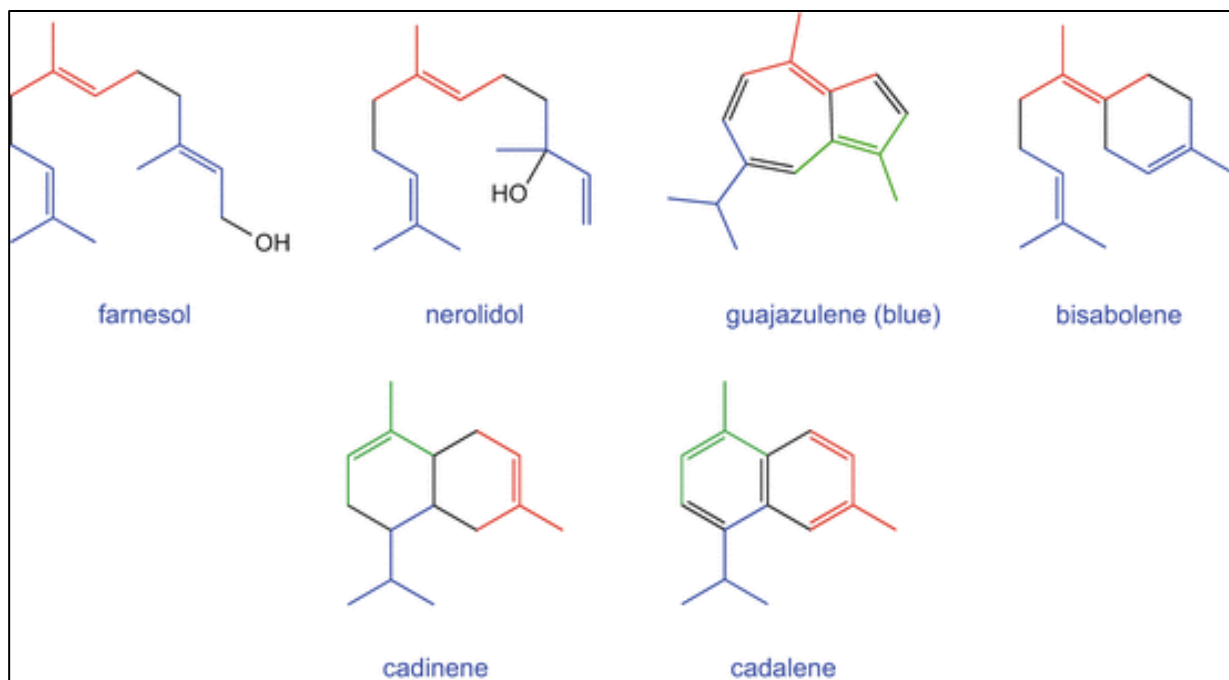


Figure 46: Structures moléculaires des sesquiterpènes communs (Schwarzbauer et al., 2016).

5.1.4.1.3 Diterpènes

Ils sont caractérisés par leur masse moléculaire élevée et leur volatilité faible, ce qui leur permet d'être à la base de nombreuses molécules vitales, telles que les vitamines (rétinol; vitamine A) et les résines végétales (figure 46).

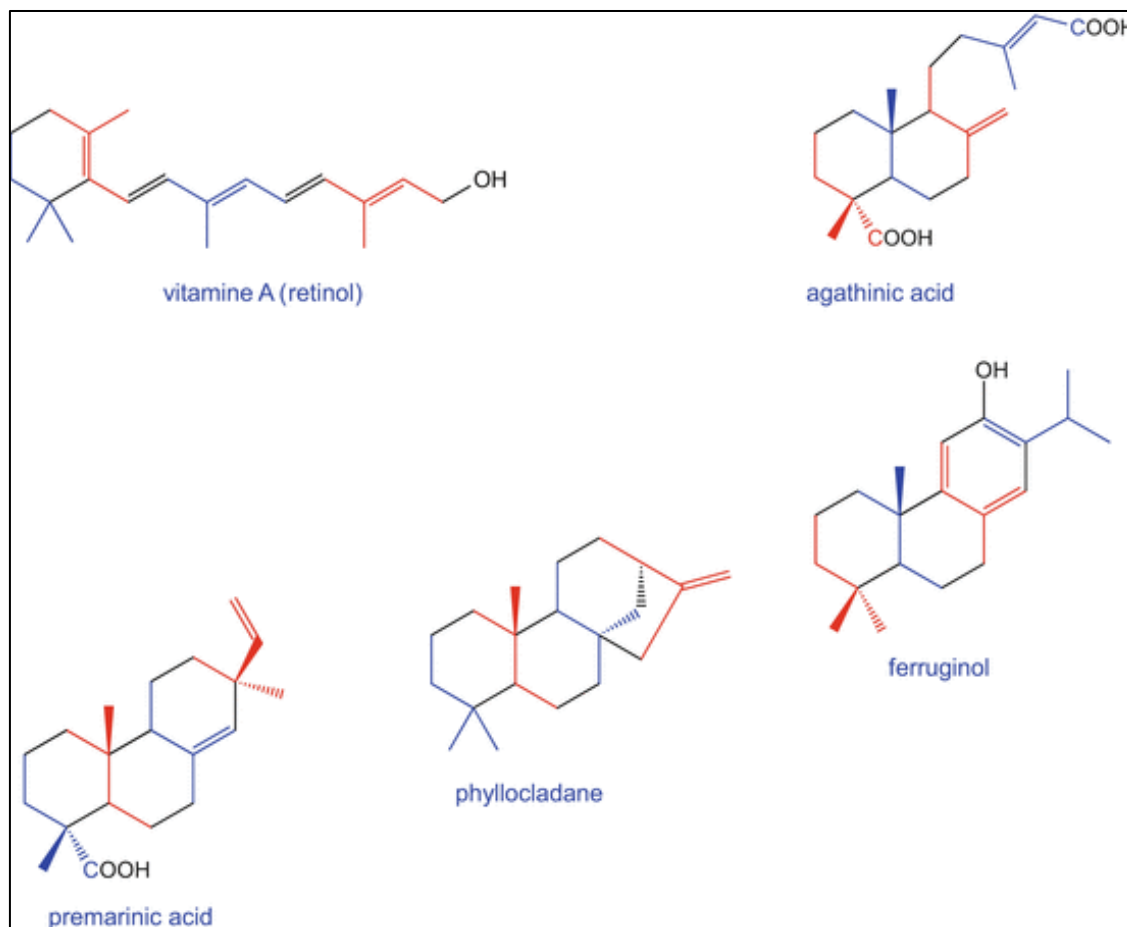


Figure 47: Structures moléculaires de certains diterpènes communs (Schwarzbauer et al., 2016).

5.1.4.1.4 Triterpènes

Ils apparaissent dans la nature essentiellement sous forme de composés cycliques. Les triterpènes pentacycliques végétaux agissent comme butor, agent de protection et de résistance (figure 47).

5.1.4.1.5 Tetraterpènes

Représentés principalement par les caroténoïdes, qui sont un groupe de substances colorées, d'une grande pertinence biologique, parmi lesquelles:

La photosynthèse, la régulation de la fluidité membranaire, servent des précurseurs à la vitamine A, la régulation du système immunitaire, la protection de la stabilité génomique, potentiel antioxydant...

Le β -carotène (provitamine A), est le dérivé le plus connu (figure 48). De nombreux isomères caroténoïdes servent de pigments dans les plantes terrestres et marines.

Les caroténoïdes se trouvent sous forme de:

Hydrocarbures (lycopène, carotène).

Dérivés hydroxylés (xanthophylle).

Dérivés cétoniques (Canthaxanthine).

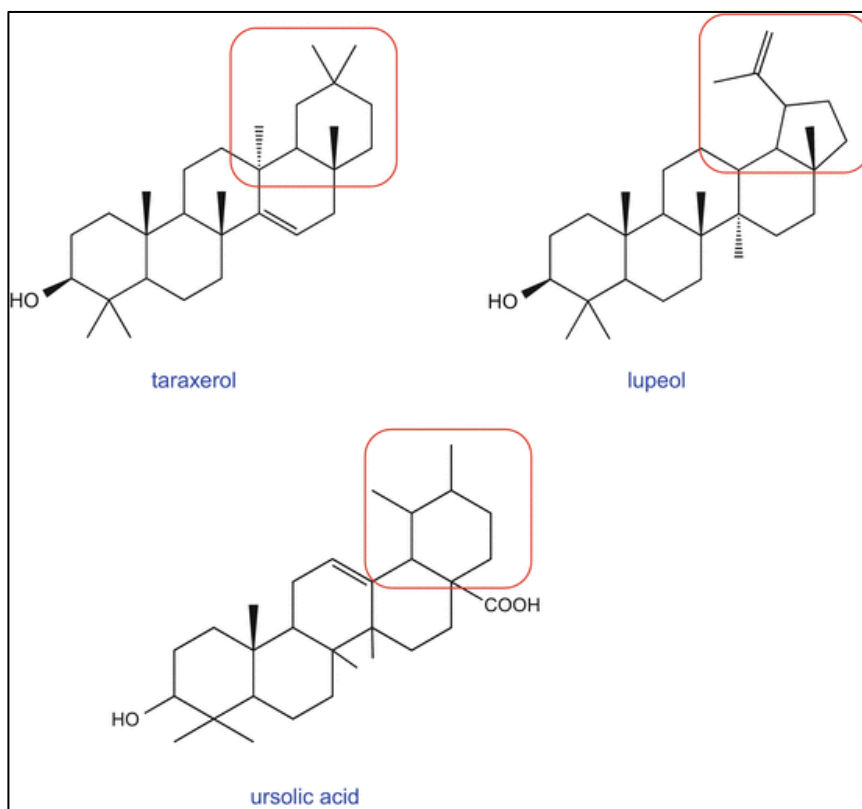


Figure 48: Structures moléculaires de certains triterpènes communs (Schwarzbauer et al., 2016).

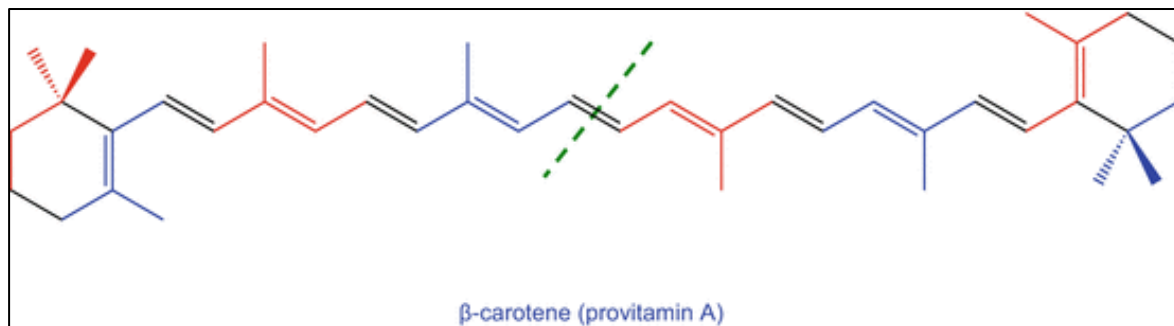


Figure 49: Structures moléculaires de certains tetraterpènes communs (Schwarzbauer et al., 2016).

5.1.4.2 Stéroïdes

Tous les stéroïdes présentent le même noyau moléculaire (figure 49). Trois sous-classes ont été caractérisées (figure 50), chez les organismes pluricellulaires, en fonction de la chaîne latérale aliphatique (figure 50):

Acides biliaires (ex. l'acide cholique et l'acide lithocholique).

Hormones (ex. la testostérone, l'œstrogène et le cortisol).

Sterines: présentant un squelette de 27 à 29 atomes de C, elles sont considérées comme des composants importants des membranes cellulaires des E, modulant leur fluidité ainsi que leur flexibilité.

En outre des organismes E où les stéroïdes sont largement distribués, leur présence n'a été signalée que chez seulement trois espèces bactériennes; *Methylococcus capsulatus*, *Nannocystis excedens* et *Polyangium* sp.

Beaucoup de composés stéroïdiens ont montré une excellente activité biologique, comme anticancéreux, antibactériens et anti-inflammatoires.

Biosynthèse des stéroïdes/sterines

La biosynthèse des stérines est basée sur le squalène, qui est activé dans une première étape par époxydation formant un cycle à trois chaînons contenant de l'oxygène avec une réactivité chimique élevée. Le clivage de l'époxyde initie une cascade de formation d'anneaux aboutissant à la formation d'un composé à quatre anneaux de

sterines (trois anneaux à six chaînons et un à cinq chaînons, tous liés en configuration trans; figures 49, 50). A ce stade la biosynthèse des sterines (à 27/28/29 c) diverge. L'intermédiaire dans la première sous-voie est le lanostérol, qui est finalement converti en stéroïdes comme le C (à 27 c) et l'ergostérol (à 28 c) (figure 51). Cette dernière biosynthèse forme le cycloarténol comme intermédiaire qui est finalement converti en phytostérines (à 29 c, ex. le stigmastérol et le sitostérol) (figure 50).

Outre les voies de biosynthèse légèrement différentes, les différents groupes de sterines apparaissent différemment dans la biosphère, on cite quelques ex. (figure 53):

Le C est largement distribué et présent dans presque tous les organismes (plantes, animaux, ...).

Les phytostérols; stigmastérol et sitostérol sont des constituants dominants des plantes terrestres supérieures, l'ergostérol est un composant typique des champignons et le brassicastérol apparaît dans plusieurs algues unicellulaires. En outre, un ex. très spécifique, le dinostérol (avec une substitution méthyle inhabituelle en position C4 sur le cycle A), trouvé principalement chez les dinoflagellés (une forme des diatomées marines).

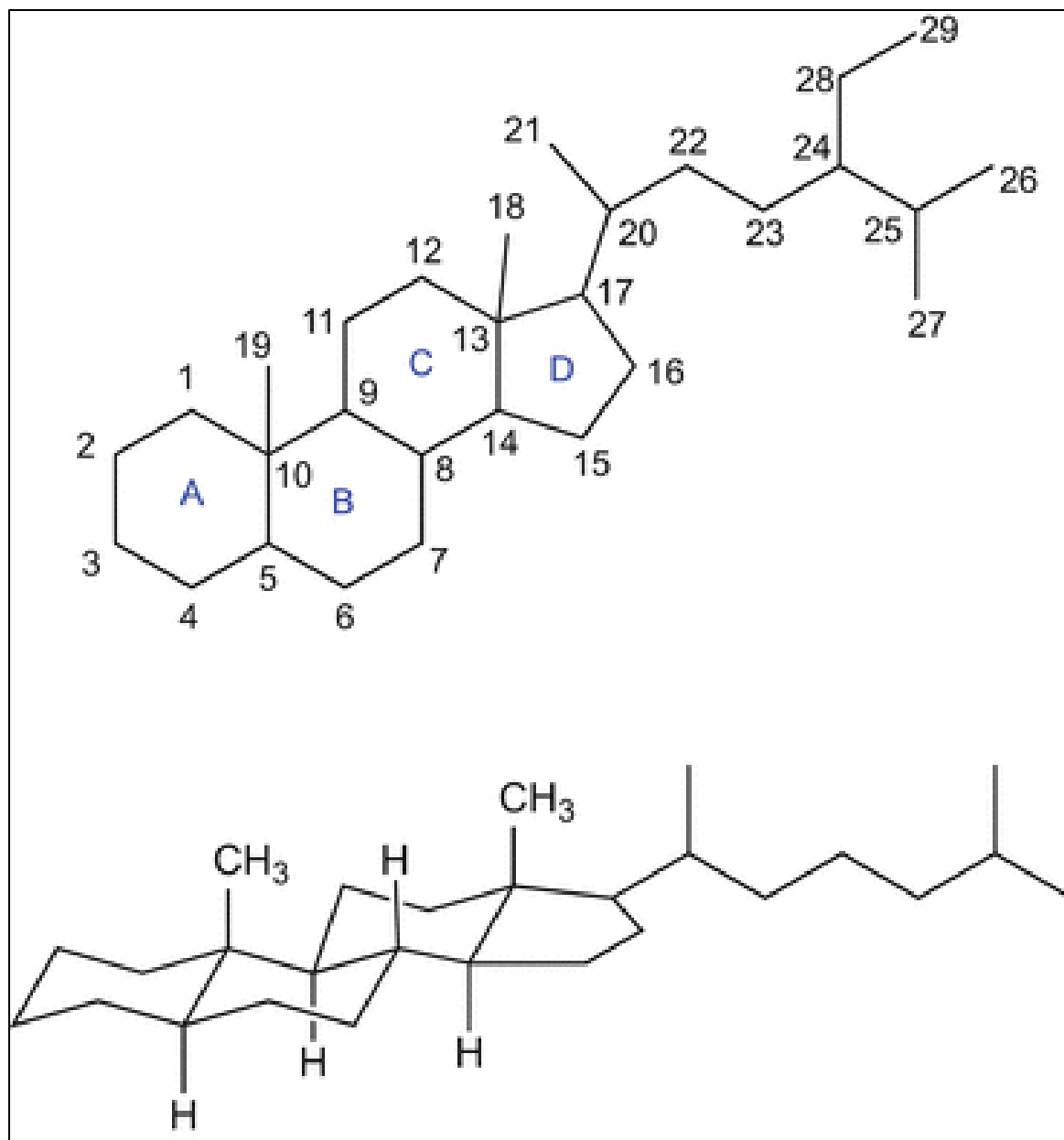


Figure 50: Structure basique des stéroïdes (Schwarzbauer et al., 2016).

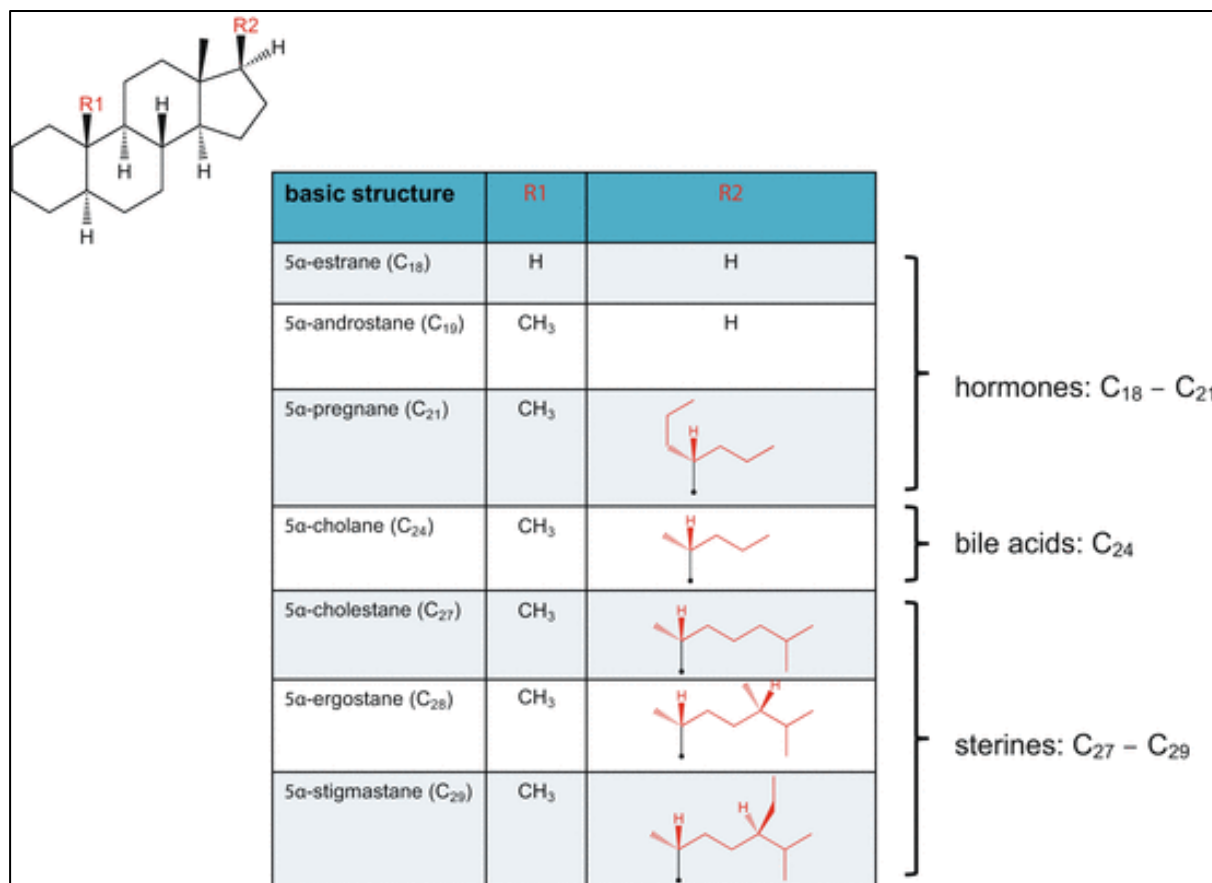


Figure 51: Diversité des stéroïdes (Schwarzbauer et al., 2016).

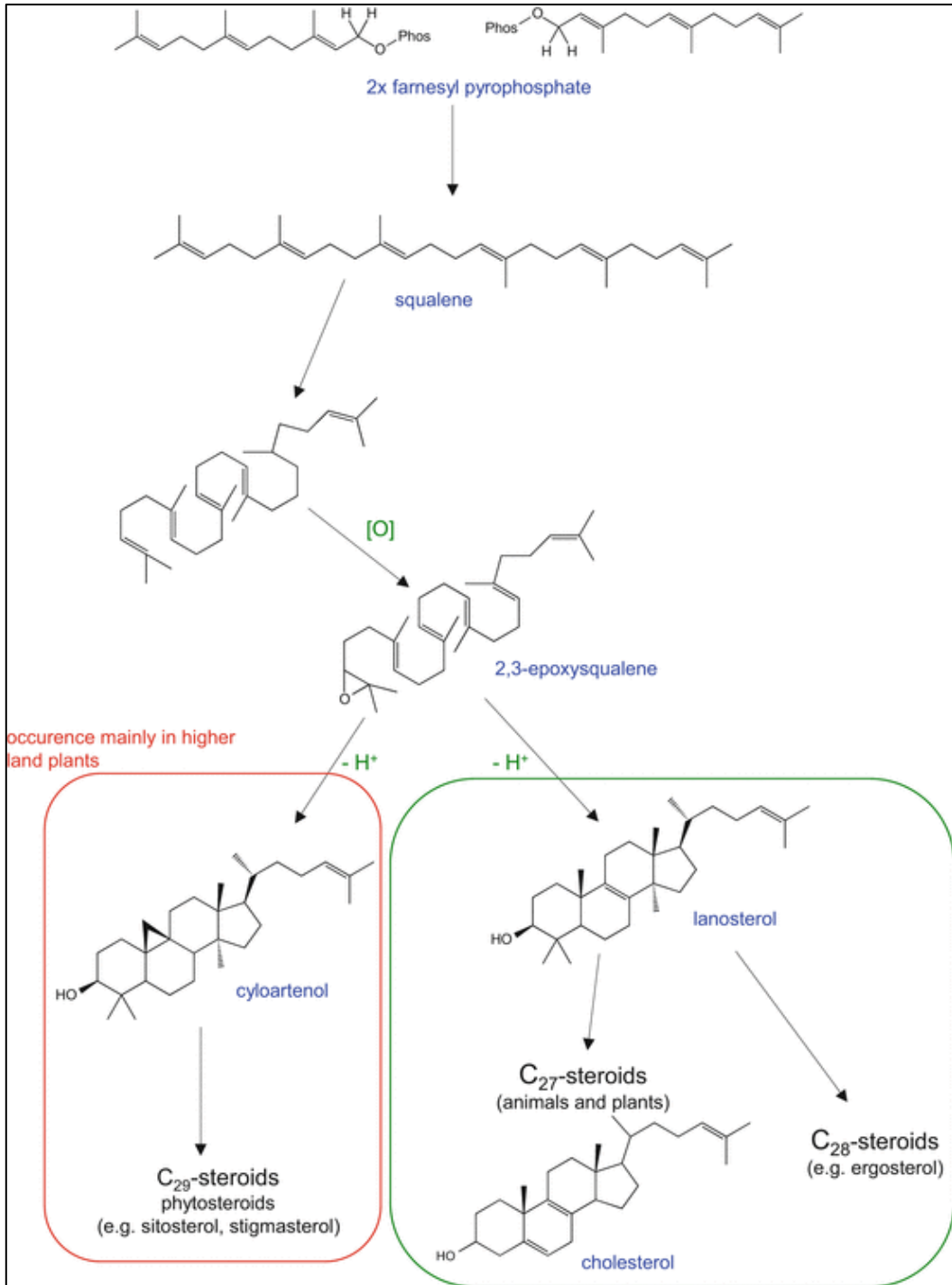


Figure 52: Biosynthèse des stéroïdes (Schwarzbauer et al., 2016).

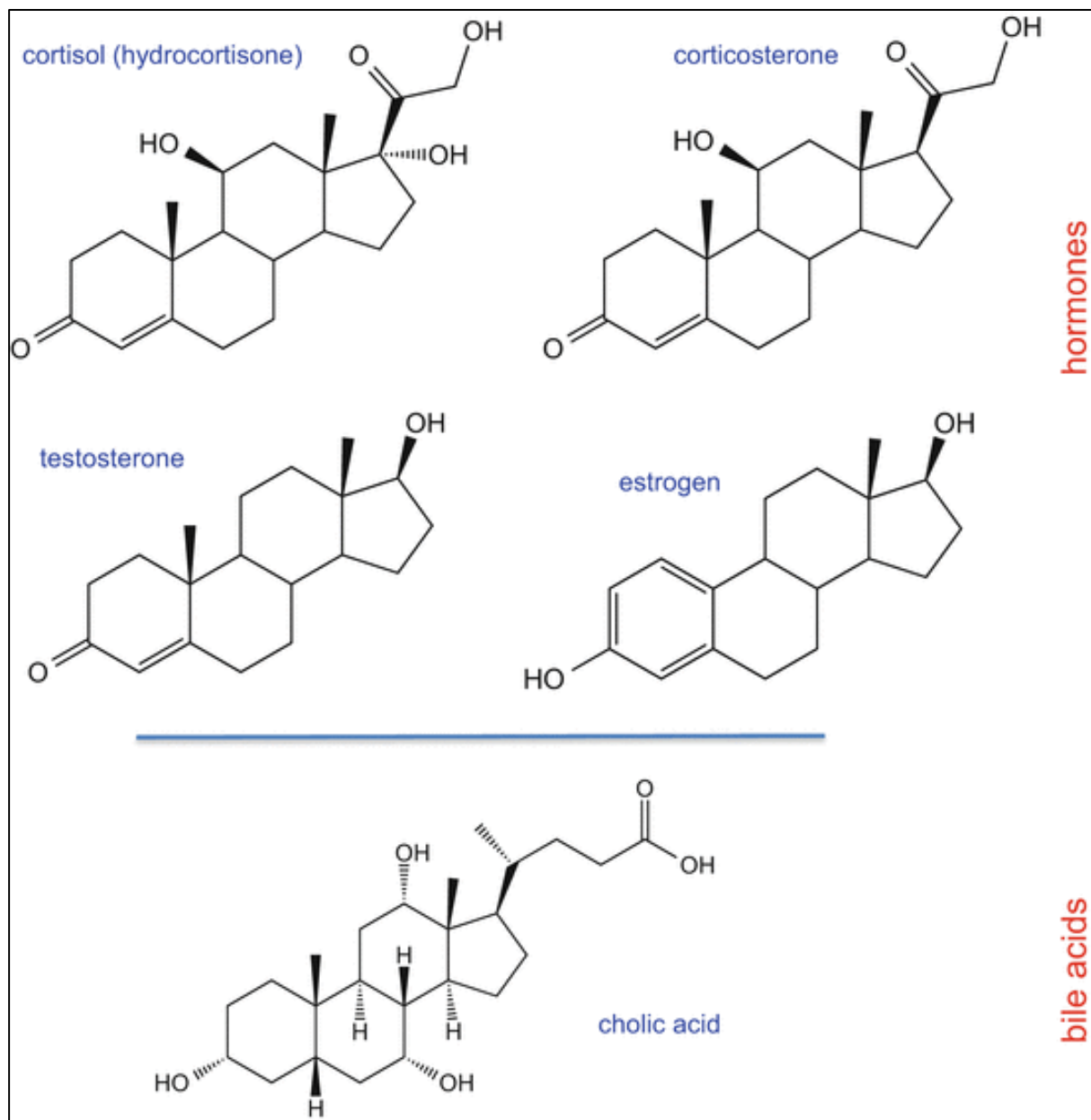


Figure 53: Quelques ex. des stéroïdes (Schwarzbauer et al., 2016).

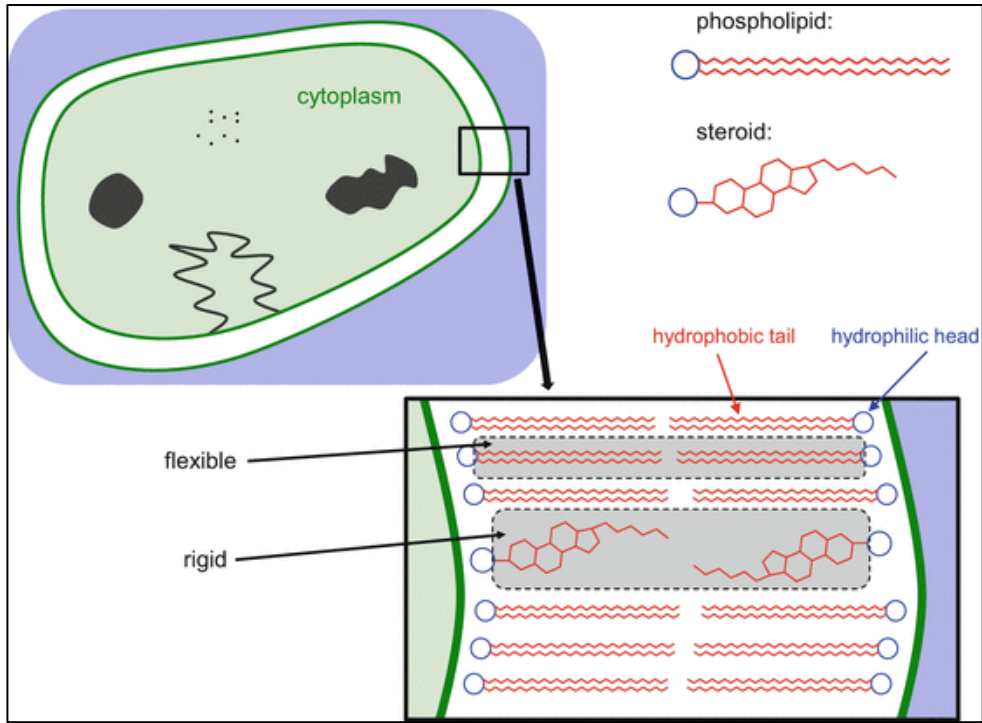


Figure 54: Schéma représentatif de la membrane cellulaire des E (Schwarzbauer et al., 2016).

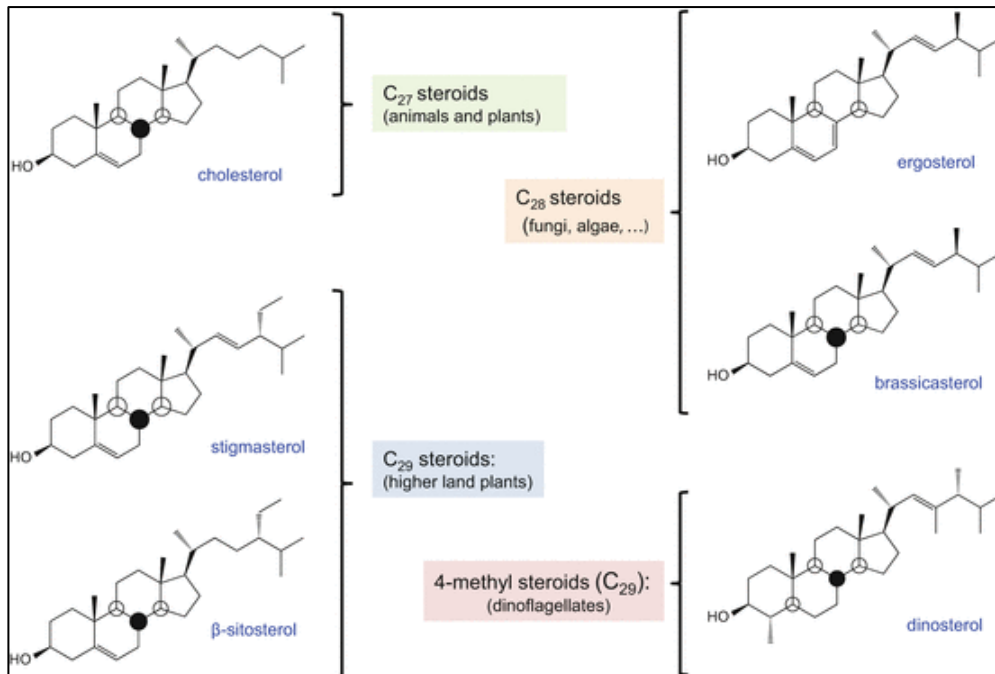


Figure 55: ex. des principales sterines (Schwarzbauer et al., 2016).

5.1.4.3 Hopanes

Comme alternatives des stéroïdes, les hopanes sont des terpènes pentacycliques utilisés par les bactéries comme blocs constructifs de leurs membranes (figure 55). Ils partagent avec les stéroïdes le même précurseur, le squalène, un composé linéaire formé par condensation de six unités isopentényles, via l'enzyme squalène–hopène cyclase, et sont liées via une liaison C – C à une fraction sucre C5 dérivée du ribose. Ces composés organiques présentent des similitudes avec les stéroïdes en ce qui concerne leur fonction biologique ainsi que leurs propriétés moléculaires (figure 56).

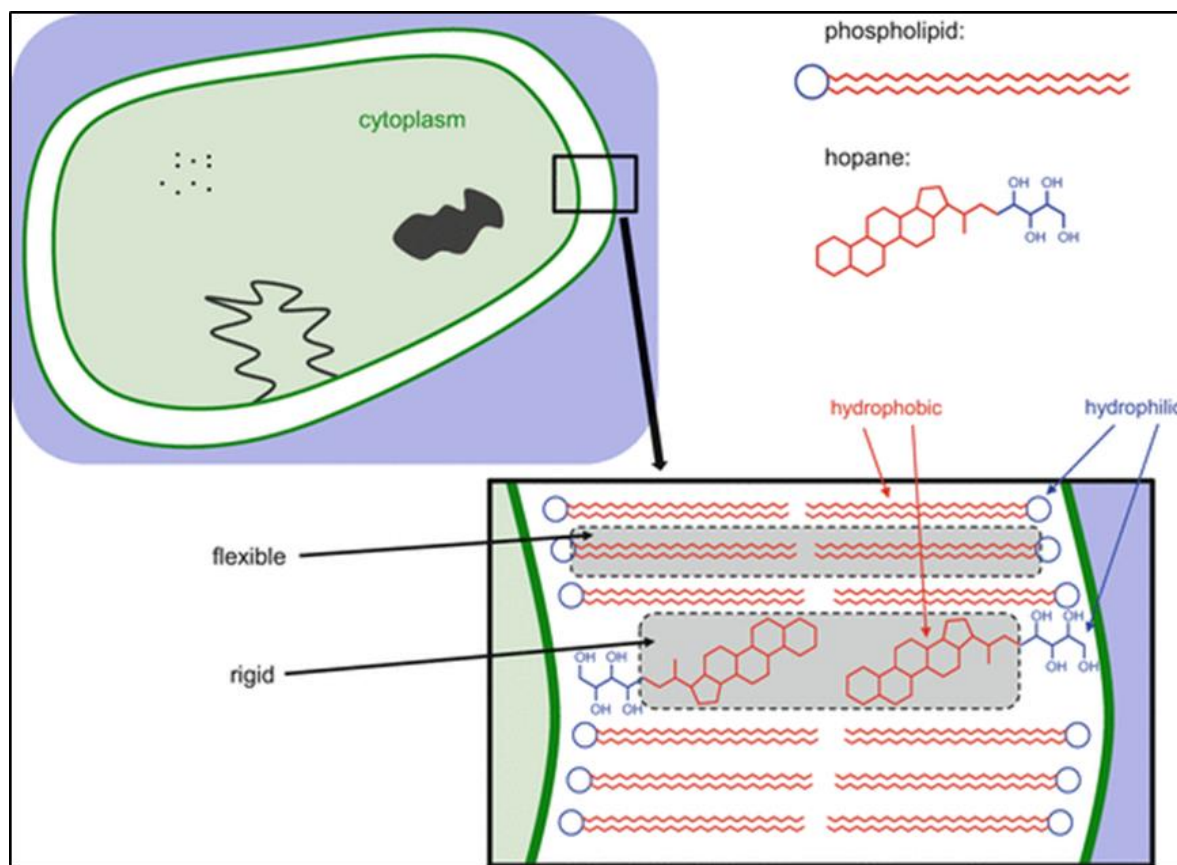


Figure 56: Schéma représentatif de la membrane cellulaire des P (Schwarzbauer et al., 2016).

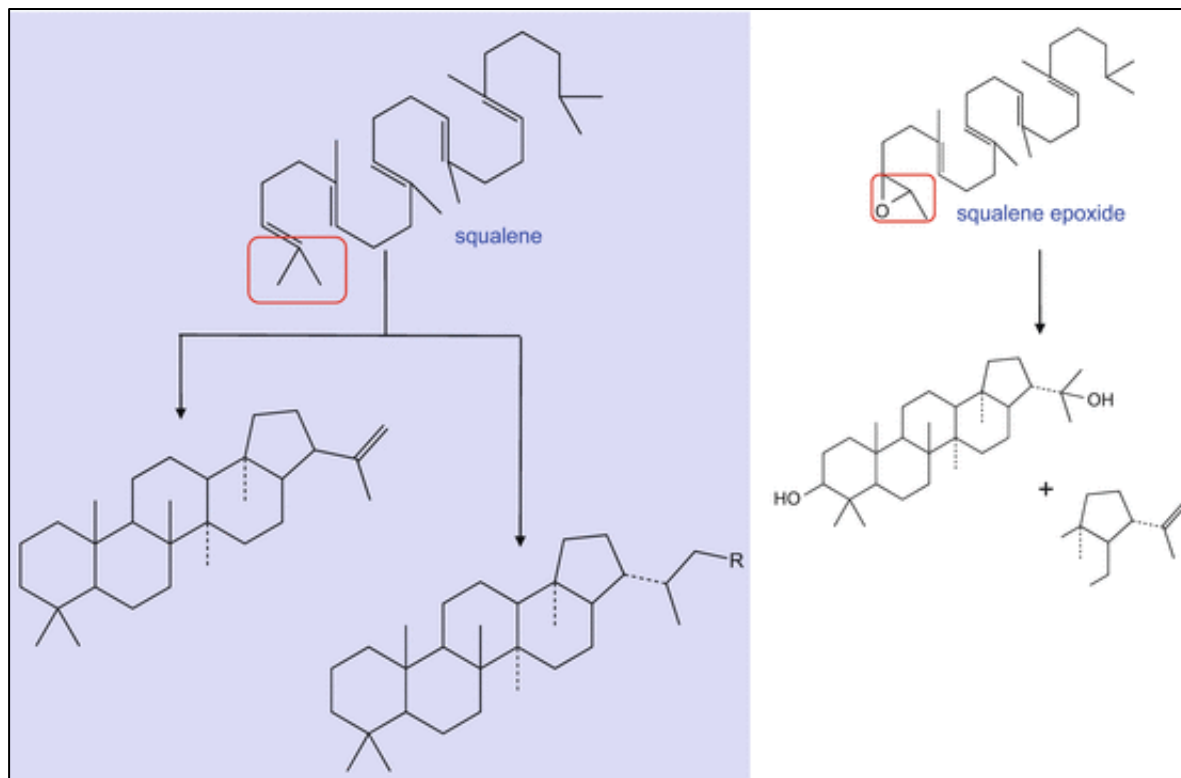


Figure 57: Comparaison entre la biosynthèse des hopanes et celle des stéroïdes (Schwarzbauer et al., 2016).

5.2 Eicosanoïdes

Dérivés des acides gras à 20 c issus des PL membranaires, le plus souvent il s'agit de l'acide arachidonique, qui est libéré sous l'influence de la PLA2, activée au cours de l'inflammation. Ils jouent le rôle des hormones locales et ils sont subdivisés en:

5.2.1 Prostanoides

Prostaglandines

Sont des acides gras à 20 c présentent dans leur structure un cycle pentagonal, résultant principalement de la cyclisation partielle de l'acide arachidonique, sous l'effet de la cyclo-oxygénase 1 constitutive et la cyclo-oxygénase 2 (oxydation puis réduction), inductible par les cytokines et inhibée par les glucocorticoïdes (figure 58).

Elles sont connues pour leurs potentiels hypotensifs, contracturants des fibres lisses et ceux anticonceptionnels. Elles agissent sur l'agrégation des plaquettes sanguines.

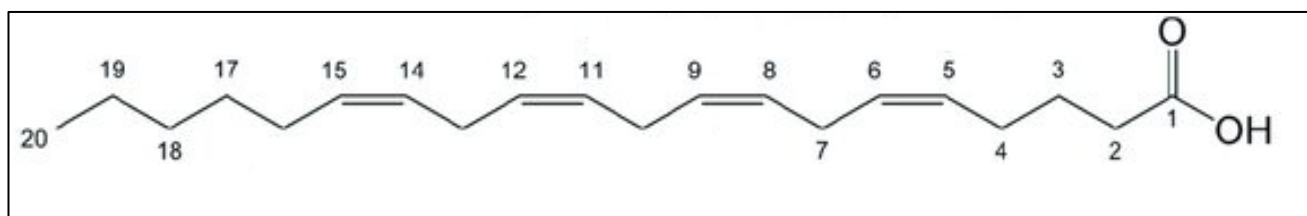
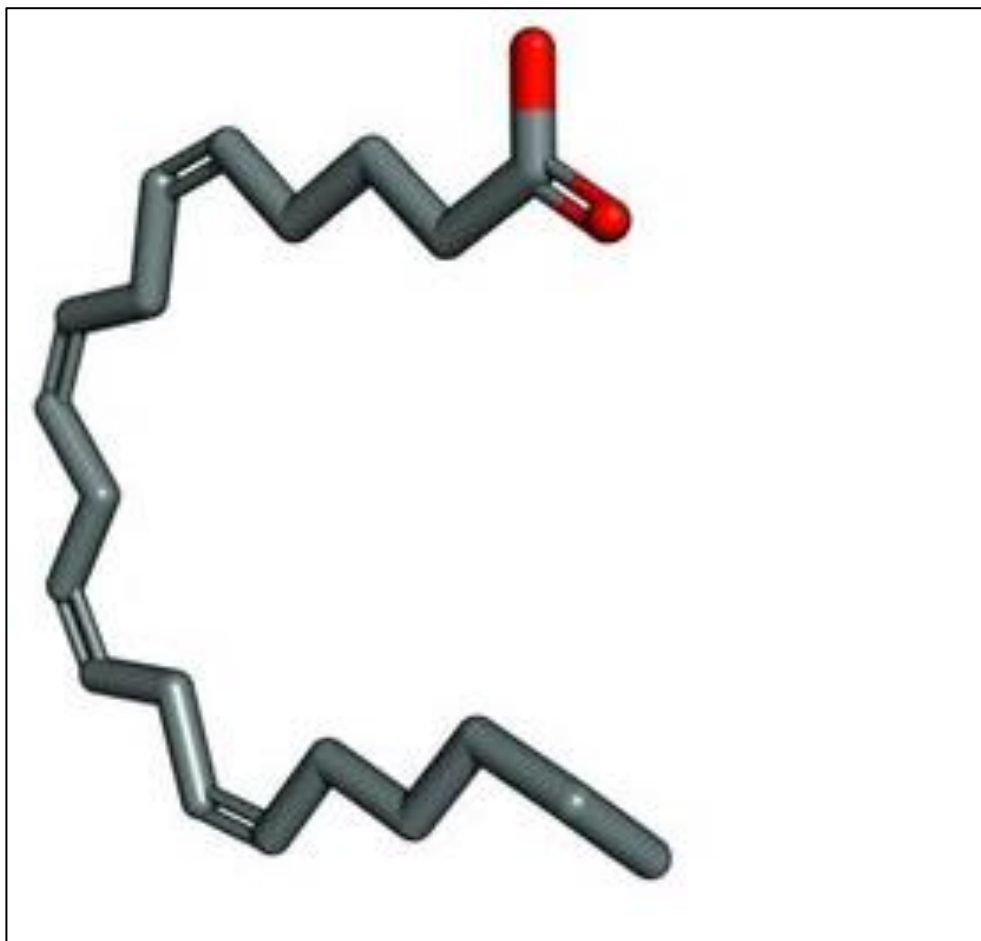


Figure 58: Structure de l'acide arachidonique (Alberti., 2013).

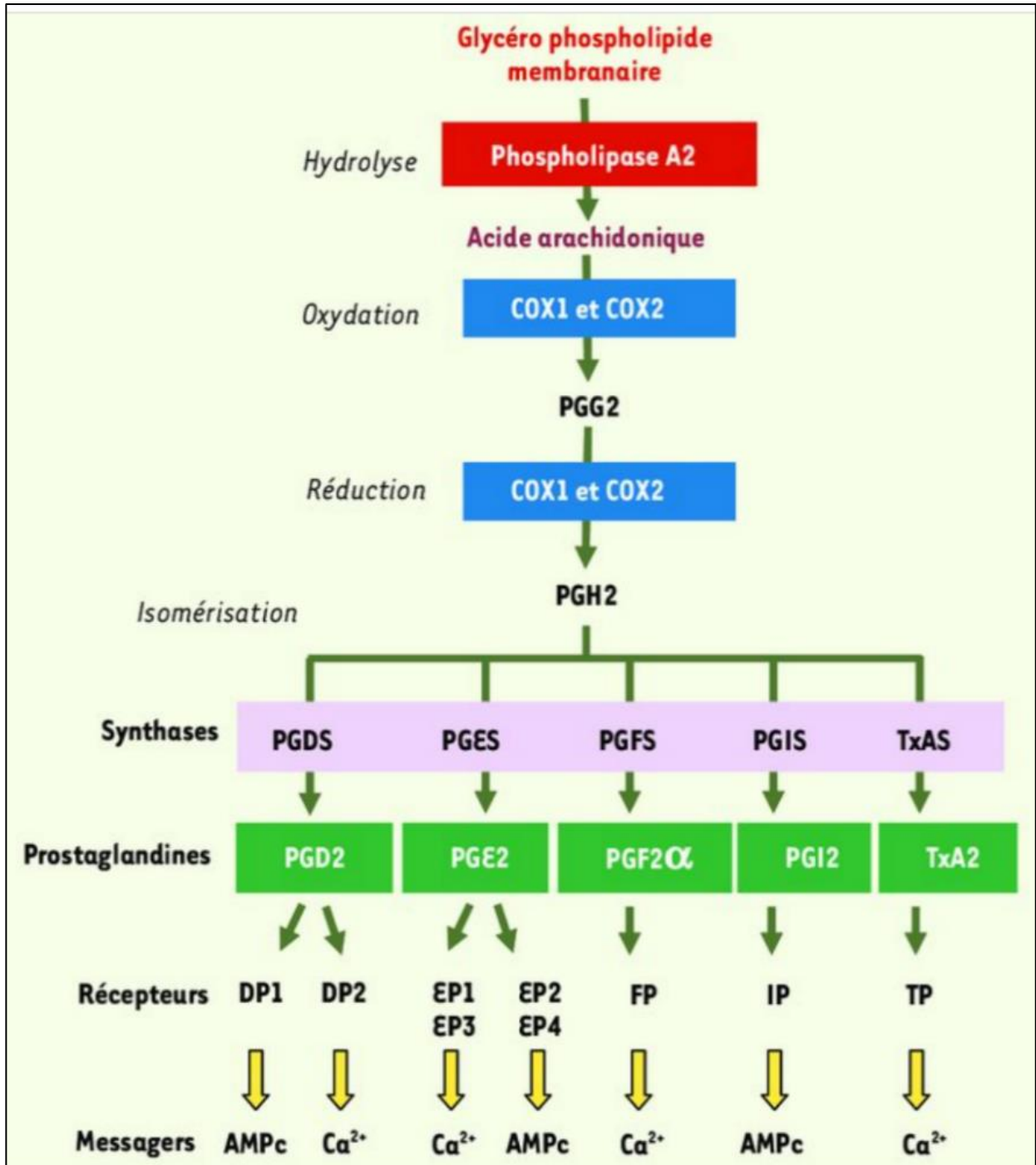


Figure 59: Synthèse et actions des prostaglandines (Malki et al., 2008).

Prostacyclines et Thromboxanes

La prostacycline est un puissant vasodilatateur et inhibiteur de l'agrégation plaquettaire, alors que le thromboxane est un activateur de celle-ci.

5.2.2 Leucotriènes

Les leucotriènes sont des acides gras hydroxylés insaturés, dérivant de l'oxydation de l'acide arachidonique en acide 5 hydroperoxy-eicosatétraénoïque, sous l'influence de la lipoxygénase. Les leucotriènes sont des agents de l'inflammation et des contracturants des fibres lisses, et stimulent la libération de prostaglandines et de thromboxanes par le poumon.

6 Corps à chaîne isoprénique

6.1 Quinones isoprénoïdes

Les quinones isoprénoïdes sont des composés liés à la membrane, qui se trouvent dans presque tous les organismes vivants. Elles sont constituées d'un groupe de tête polaire et d'une chaîne latérale isoprénoïde hydrophobe (apolaire), qui confère aux molécules un caractère liposoluble et les ancre dans les bicouches lipidiques membranaires, tandis que le groupe de tête hydrophile permet l'interaction avec les parties hydrophiles des protéines.

Elles assurent de multiples fonctions, parmi lesquelles :

Elles sont des constituants des membranes bactériennes.

Elles sont impliquées dans le transport des électrons, la phosphorylation oxydative et éventuellement le transport actif.

Elles participent à la régulation de l'expression des gènes et à la transduction du signal dans les cellules.

Il existe plusieurs classes néanmoins, la grande majorité des quinones isoprénoïdes biologiques appartiennent aux naphtoquinones ou aux benzoquinones (essentiellement les ubiquinones et les plastoquinones).

Dérivés naphtoquinones isopréniques

Vitamine K ou phyloquinone

La phyloquinone (vit K1) est synthétisée exclusivement par tous les organismes photosynthétiques capables d'effectuer la photosynthèse oxygénée (les cyanobactéries, les algues et les végétaux supérieurs). Elle est pareillement présente chez les mammifères assurant essentiellement la coagulation sanguine, cependant les mammifères ne sont pas capables de la synthétiser et doivent l'obtenir de la nourriture. Sa structure est caractérisée par la présence d'une chaîne latérale phytol (figure 59). Elle est présente dans les plantes supérieures notamment au niveau des feuilles, où elle se trouve principalement sous forme oxydée, tandis que dans d'autres organes, comme dans les fruits, les racines et les bulbes, quelques traces ont été identifiées et exclusivement sous forme oxydée, agissant comme cofacteur de transfert d'électrons.

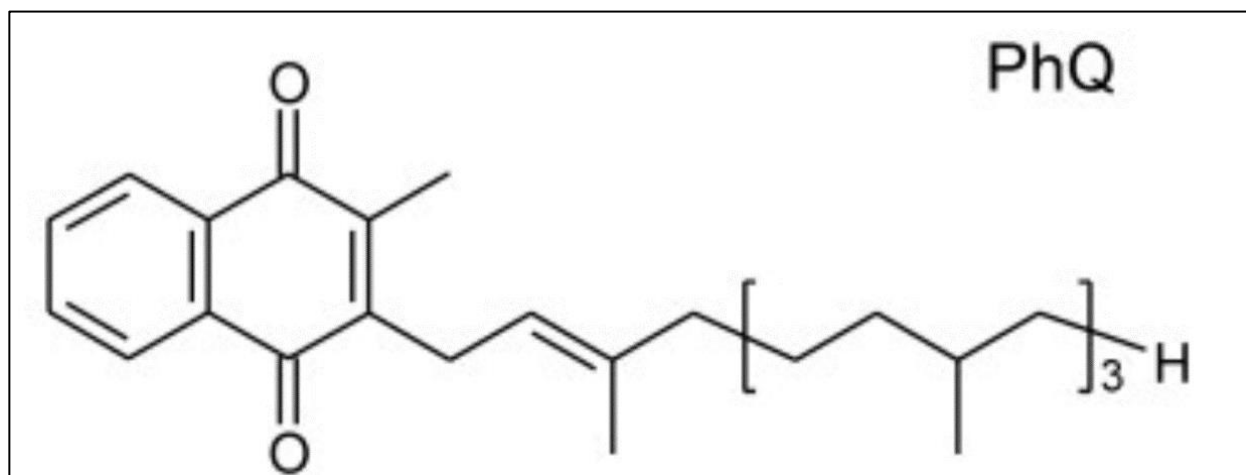


Figure 60: Structure de la phyloquinone (Nowicka et al., 2010).

Vitamines E ou tocophérol

La vitamine E désigne un groupe de composés bioactifs et essentiels à la vie qui partage un squelette de 6-chromanol qui est remplacé par une chaîne latérale isoprénoïde de 16 c sur C2 et par des groupes méthyle sur C2 et C8 et éventuellement sur C5 et C7. Les homologues de la vitamine E sont produits naturellement par des organismes photosynthétiques et connus comme de puissants antioxydants et piègeurs de radicaux,

dont les deux principaux sont les tocophérols (T) et les tocotriénols (T3), qui différencient par leur chaîne latérale isoprénolique, qui est saturée dans le cas de T et triplement insaturée dans T3. Les deux groupes peuvent en outre être subdivisés en quatre sous-groupes en raison de différents modèles de substitution sur le fragment chromanol (huit homologues) (figure 60). Certains de ces huit homologues se retrouvent, avec une composition variée, dans les aliments naturels.

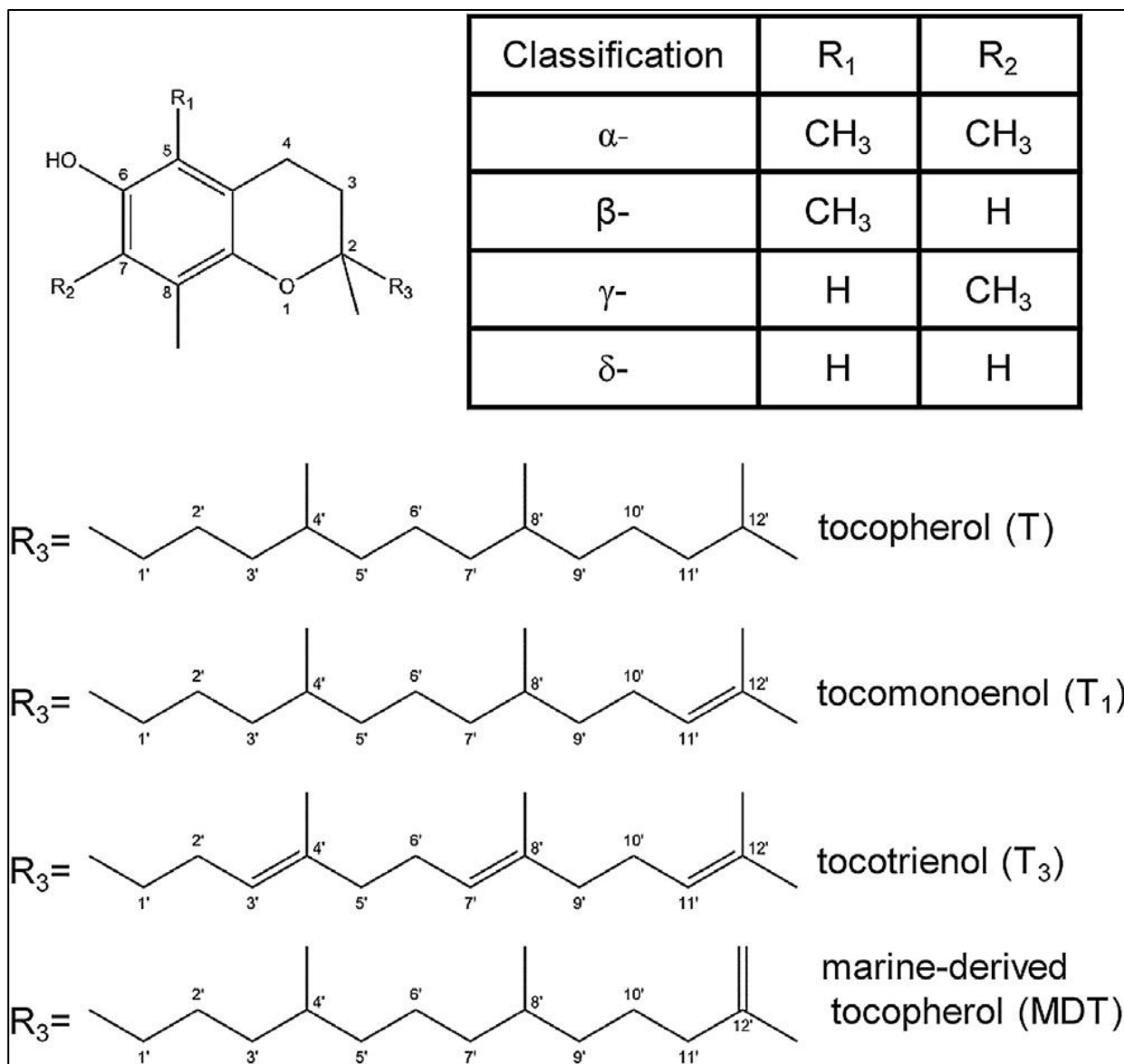


Figure 61: Classification et structure des homologues de la Vit E d'origine marine (Hammann et al., 2016).

Chapitre 4: Structure, biosynthèse et fonctions des complexes formés avec les glucides

1 Définition des glucides

Les glucides sont des composés organiques indispensables au bon fonctionnement de tous les organismes vivants (rôle structural et énergétique, signaux de reconnaissance, déterminants antigéniques, ...), représentant les biopolymères les plus abondants dans la nature. On s'intéresse dans ce chapitre aux glucanes et aux mucopolysaccharides.

2 Glucanes

Des polymères de D-glucose de haut poids moléculaire, largement retrouvés chez les organismes, reliés par des liaisons glycosidiques entre le carbone anomérique d'un monosaccharide et le groupe hydroxyle d'un autre. Ils sont classés selon leur liaison interchaînes en α et β glucanes.

Ils jouent de divers rôles, assurant le bon fonctionnement des organismes vivants (en fonction de leurs structures chimiques), ils:

Contrôlent la différenciation cellulaire.

Régulent la croissance cellulaire et la sénescence.

Participent à la reconnaissance cellulaire, au métabolisme cellulaire et au développement embryonnaire.

Ont également un potentiel hypolipidémique, antiviral, anti-tumoral, antioxydant, immunomodulateur, anticoagulant, antithrombotique et anti-inflammatoire.

2.1 α - Glucanes

Les α -glucanes sont des homo-polysaccharides linéaires ou ramifiés, présents pratiquement dans tous les domaines de la vie, constitués de monomères de glucose liés par des liaisons α -glycosidiques alignées en position axiale (une caractéristique qui les différencie des β -glucanes du point de vue stéréochimique) dont les configurations les plus fréquentes sont α -1,3, α -1,4 et α -1,6. Selon les liaisons formées, la structure des glucanes pourra être changée; les motifs α -1,4 génèrent des assemblages hélicoïdaux, tandis que les liaisons α -1,6 génèrent des structures flexibles et relaxées.

2.2 β -Glucanes

Les β -glucanes sont des polysaccharides macromoléculaires constituant un groupe hétérogène de polymères de D-glucose liés par des liaisons β -glycosidiques, largement distribués dans les plantes et les micro-organismes, agissant comme principaux composants de leurs parois cellulaires.

Ils sont généralement divisés en formes solubles et insolubles, ce qui est en corrélation avec leur degré de polymérisation, les β -glucanes présentant des degrés de polymérisation supérieurs à 100 sont généralement entièrement insolubles dans l'eau.

Les céréales sont la principale source de β -glucanes, représentant environ 1% de la composition du blé, de 3 à 7 % de celle de l'avoine et de 5 à 11% de celle de l'orge. Les β -glucanes de céréales sont des homopolysaccharides linéaires de résidus D-glucopyranosyle avec des liaisons β -(1 \rightarrow 3) et β -(1 \rightarrow 4) (figure 61), dont le zymosan, le lentinan, le schizophyllan, la krestine et la bêtafectine sont les plus courants.

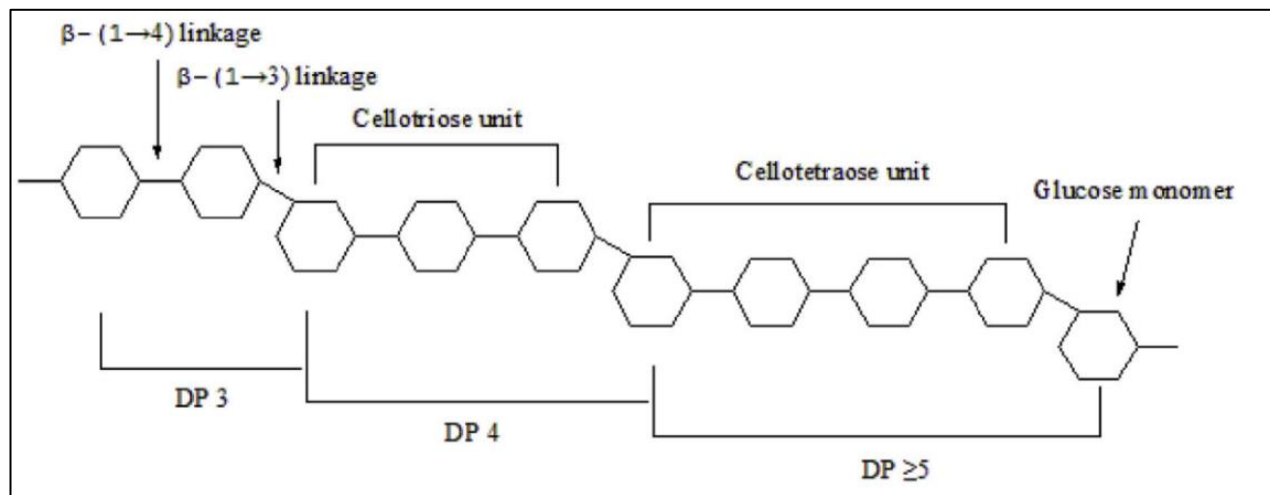


Figure 62: Structure d'un fragment de β -glucanes avec des chaînes (1 \rightarrow 4) séparées par des liaisons (1 \rightarrow 3) (DP: degré de polymérisation) (Lazaridou et al., 2007).

Les β -glucanes présentent essentiellement des propriétés immunostimulantes qui sont étroitement liées à leur reconnaissance par une variété de cellules immunitaires et non immunitaires (les monocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules de

Langerhans, les éosinophiles, les cellules tueuses naturelles (NK), les cellules endothéliales, les cellules alvéolaires, ...) (figure 63).

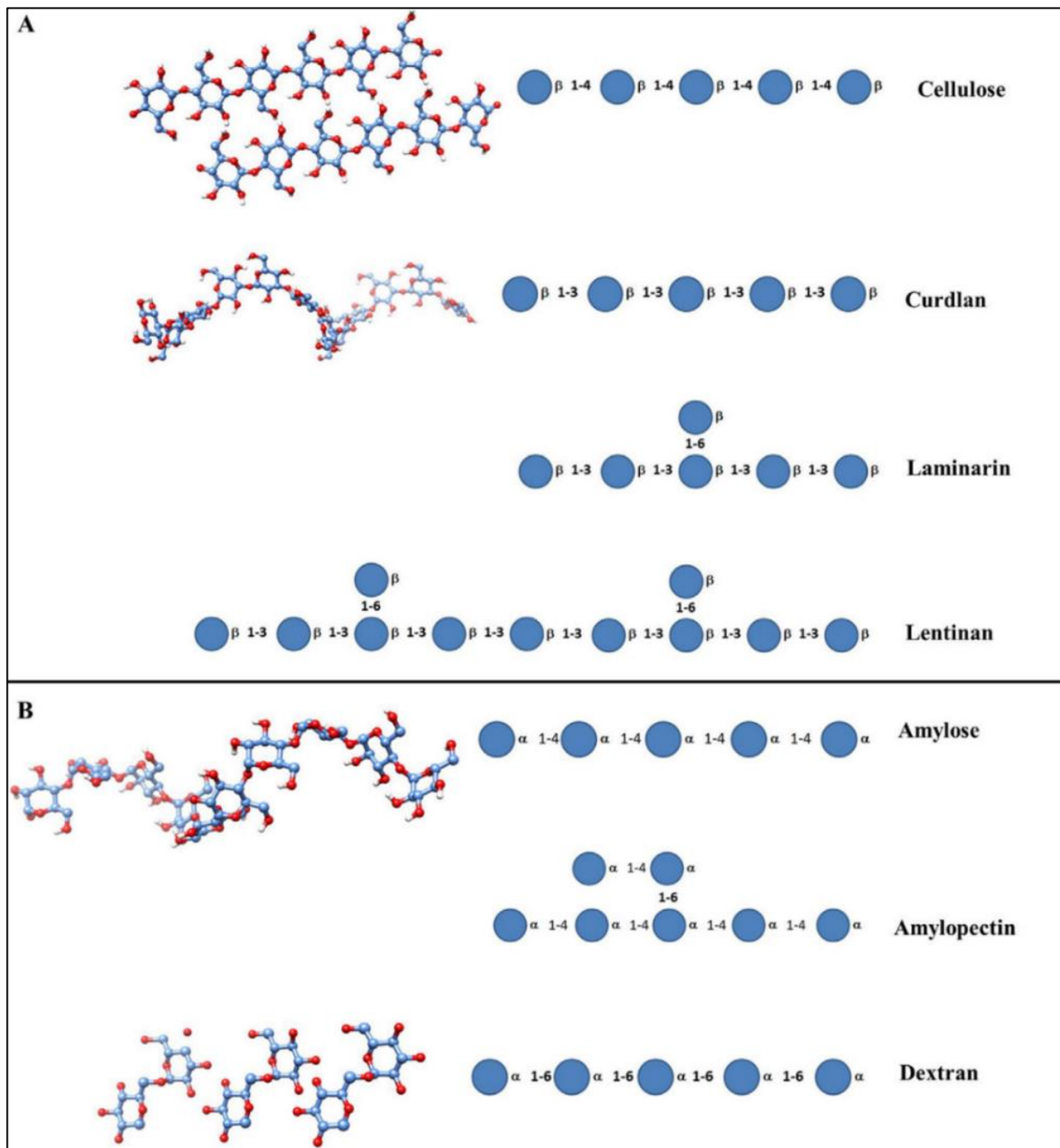


Figure 63: Structure moléculaire de quelques ex. de β (A)/ α (B) glucanes (Moreno-Mendieta et al., 2017).

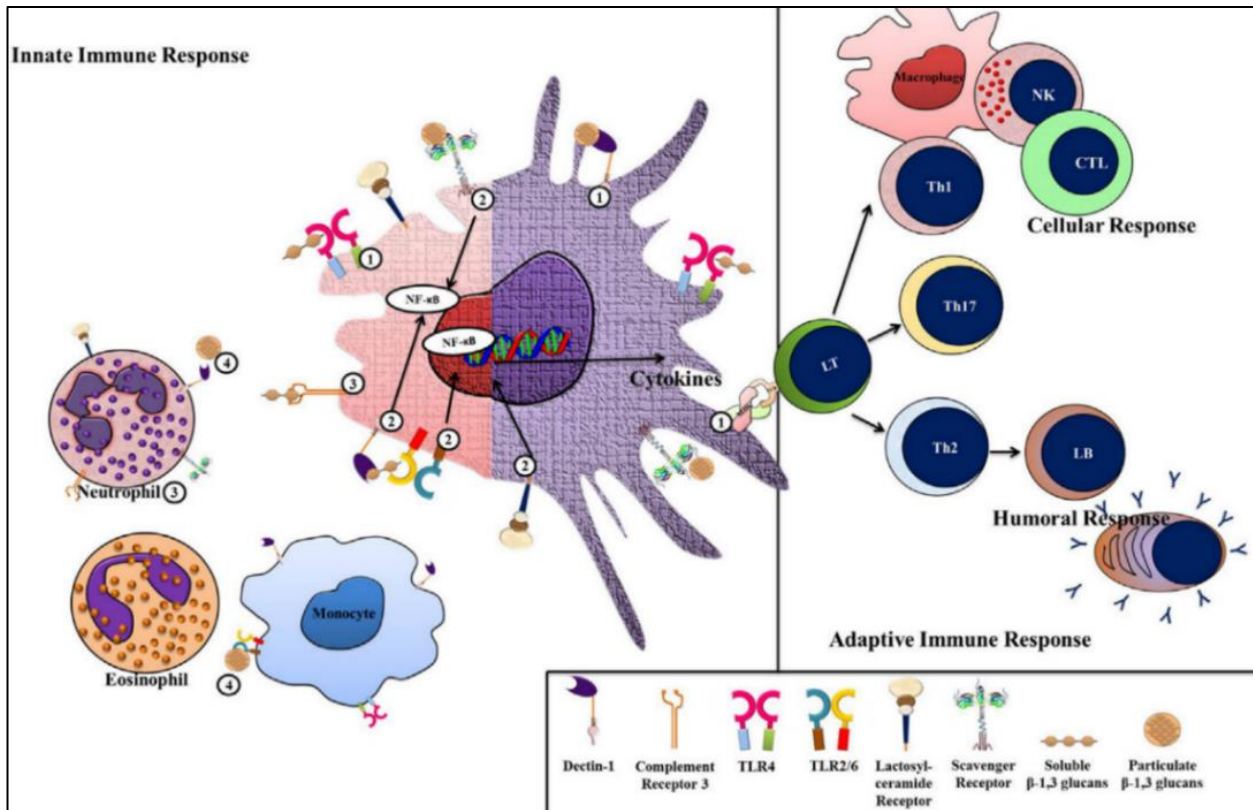


Figure 64: Reconnaissance et mécanismes adjuvants des β -glucanes (PRR; R de reconnaissance des pathogènes, MG; glucanes microparticulaires) (Moreno-Mendieta et al., 2017).

Application de β -glucanes

Leurs applications couvrent la plupart des aspects de la vie quotidienne, ils sont utilisés:

Dans les boissons pour ajuster la consistance de la solution en raison de leur effet épaississant et comme additifs alimentaires dans le lait, le yaourt et le pain afin de diminuer l'apport énergétique et réduire le C.

Comme ingrédients fonctionnels pour produire des produits nutritionnels et sains, ainsi que dans certaines formules médicamenteuses, dans le but d'explorer de nouveaux produits pharmaceutiques, en raison de leurs effets bénéfiques largement connus, notamment l'immunomodulation, l'activité antitumorale, la cicatrisation, la réduction du C et du glucose sériques et la prévention de l'obésité.

Dans les cosmétiques en raison de leurs effets hydratants, anti-âges et cicatrisants.

3 Mucopolysaccharides

Les mucopolysaccharides, est un terme proposé pour la première fois en 1938, connus aujourd'hui sous le nom de GAG, qui sont définis comme des polysaccharides complexes à longues chaînes linéaires, constitués d'unités disaccharidiques répétitives dont elles sont généralement composées, à l'exception du kératane sulfates (KS), d'un acide hexuronique (GlcA ou IdoA) et d'une hexosamine (GlcNAc ou GalNAc).

3.1 Types de GAGs

Les GAGs sont des polysaccharides hétérogènes linéaires répartis, selon la nature du motif disaccharidique, en cinq grandes familles, on distingue les Hp/HS, le KS, le CS, le DS (GAGs sulfatés) et l'AH (GAG non sulfaté).

Héparine

L'Hp est un hétéropolysaccharide naturel à activité anticoagulante, qui a été principalement extraite des tissus intestinaux porcins. Cette bioactivité est largement due à son interaction avec une variété de protéines plasmatiques telles que l'antithrombine III, l'héparine co-facteur II, la LPL et les LDL, augmentant ainsi la vitesse à laquelle ces inhibiteurs inactivent la thrombine et les protéases à sérine impliquées dans la cascade de coagulation. Elle représente le GAG avec la plus forte charge négative en raison de son degré le plus élevé de sulfatation. Elle est biosynthétisée comme un PG et stockée exclusivement au niveau des mastocytes.

Héparane sulfate

L'HS est amplement exprimé dans les cellules et les tissus de la plupart des mammifères, jouant un rôle clé dans la croissance et le développement embryonnaire en maintenant l'homéostasie.

HS est un polysaccharide anionique linéaire hautement sulfaté, constitué de 50 à 150 unités répétitives disaccharidiques d'acide uronique (soit l'acide α -L-iduronique ou l'acide β -D-glucuronique), et de D-glucosamine (soit N-sulfatée ou N-acétylée) liées par

des liaisons α -1,4 glycosidiques (figure 64). Sa synthèse implique de diverses réactions enzymatiques en plusieurs étapes au niveau de l'AG, initiée par l'assemblage d'une amorce tétrasaccharidique (GlcA-Gal-Gal-Xyl) catalysé par les GALT1/2 et la GLCAT1, les GT ajoute ainsi la première unité GlcNAc, elles catalysent ensuite l'addition alternée de résidus GlcA et GlcNAc afin de polymériser la chaîne. L'unité répétitive du disaccharide subit ultérieurement une modification enzymatique pour former la structure finale à longue chaîne de l'HS (figure 65). Sa fonction physiologique est étroitement liée à la position spécifique de la sulfatation (ex. facteurs de croissance des fibroblastes, anticoagulant).

L'HS peut être lié de manière covalente aux résidus de sérine afin de former des PGs à héparane sulfate, situés principalement à la surface cellulaire et la membrane basale extracellulaire (figure 66), assurant un large éventail de fonctions biologiques (ex. régulations du système digestif, du système respiratoire, du système circulatoire, du système nerveux, du système immunitaire, du système endocrinien, ...).

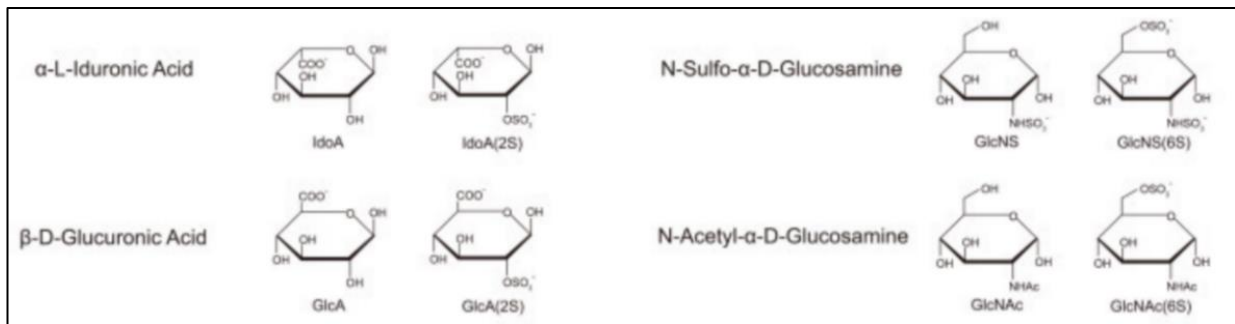


Figure 65: Structure des monosaccharides de l'HS (Xu et al., 2021).

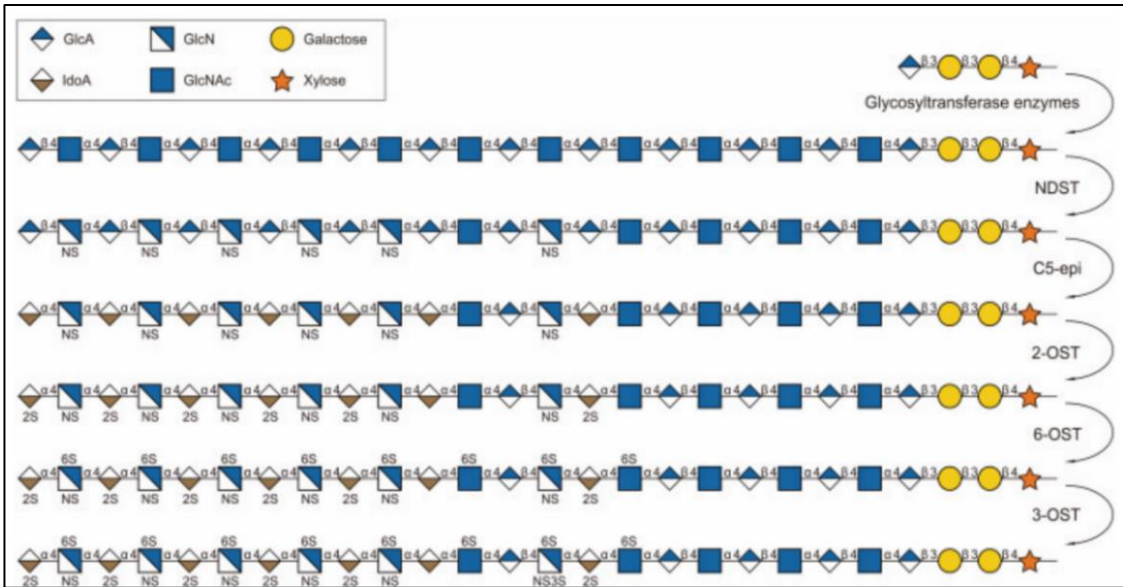


Figure 66: Biosynthèse de l'HS (Xu et al., 2021).

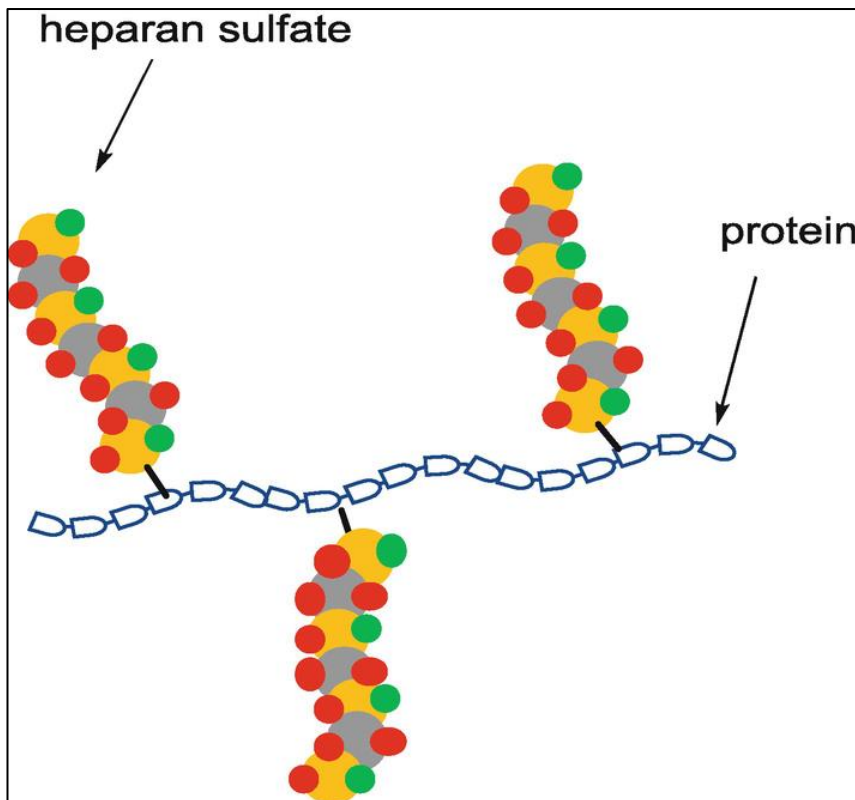


Figure 67: Assemblage typique des PG à HS (Bedini et al., 2019).

Kératane sulfate

C'est un polymère linéaire de N- acétyllactosamine sulfaté, largement distribué dans les tissus conjonctifs (cornée, os, cartilage, disque intervertébral et tendon), les tissus épithéliaux et le système nerveux central et périphérique, et principalement impliqué dans le développement embryonnaire, la transparence de la cornée et le processus de cicatrisation, la signalisation, l'adhésion et la migration cellulaires.

Les chaînes de poly-N-acétyllactosamine sont initialement assemblées à partir de GlcNAc et Gal en chaînes linéaires non sulfatées, qui sont ensuite sulfatées en C6 de Gal et GlcNAc par les glycosyltransférases, conduisant à différents degrés de sulfatation (des régions disaccharidiques non sulfatées, monosulfatées et disulfatées) (figure 67). L'attachement du KS aux PG peut se produire par l'intermédiaire de résidus d'Asn (N-liée) ou de Ser/Thr/Man (O-liée). Trois types de KS (figure 42, à savoir les types I (isolé la première fois de la cornée, puis il a été trouvé également au niveau des tissus cartilagineux/KSI est lié à une Asn de la protéine core-liaison N-glycosidique), II (Cartilage/KSII-Ser/Thr-liaison O-glycosidique) et III (isolé pour la première fois à partir de tissus cérébraux de souris/KSIII est attaché au man lui-même lié à une Ser/Thr de la protéine "core" par une liaison O-glycosidique), ont été identifiés, selon le tissu où le KS a été isolé pour la première fois et du type de liaison au noyau protéique.

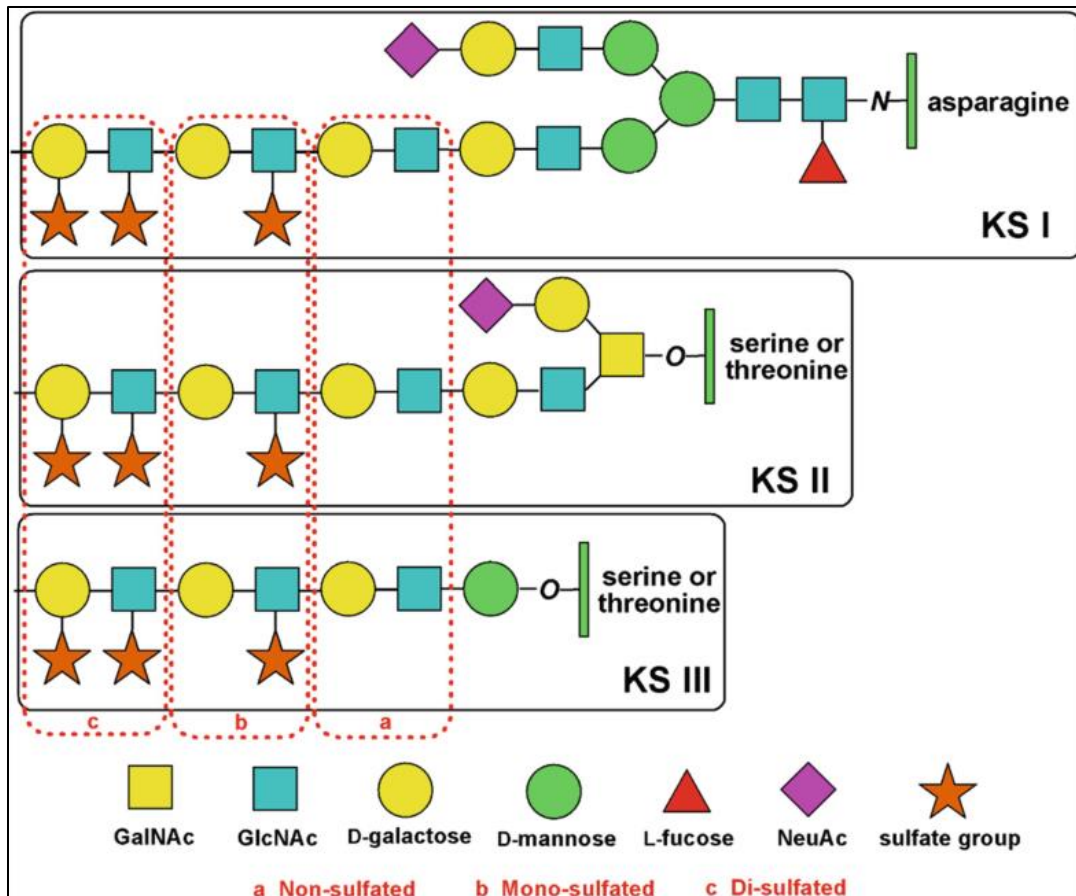


Figure 68: Représentation schématique de la structure KS-I, KS-II et KS-III (Bedini et al., 2019).

Chondroïtine sulfate

La CS est un GAG trouvé à la fois chez les vertébrés et les invertébrés, qui est composé de GlcA et de GalNAc liés ensemble par une liaison glycosidique alternée $\beta(1-3)$ et $\beta(1-4)$ (figure 68). L'unité répétitive disaccharide ($\rightarrow 4\text{-}\beta\text{-GlcA-(1-3)-}\beta\text{-GalNAc-1}\rightarrow$) résultante peut être sulfatée à divers degrés, ce qui lui permet d'assurer un rôle clé dans certaines fonctions spéciales typiques des animaux supérieurs (ex. le développement du système nerveux central), où elle est omniprésente au niveau de la MEC et sur les surfaces cellulaires sous forme de PG à CS, à travers son ancrage covalent à une protéine centrale.

Dermatane sulfate

Le DS est un GAG composé d'unités disaccharidiques répétitives d'IdoA (ou GlcA) et de GalNAc. Les résidus d'IdoA présentent une configuration α et sont attachés à O-3 des unités N-acétylgalactosamine qui sont à leur tour liées, en tant que β -glycosides, à O-4 des résidus IdoA suivants (figure 68). Ce polysaccharide est l'un des GAG les plus abondants chez les E et se trouve généralement conjugué à une protéine centrale sous forme de PG. Il est présent dans la peau, le cartilage, le système nerveux central et les vaisseaux sanguins, principalement en tant que composant de la MEC.

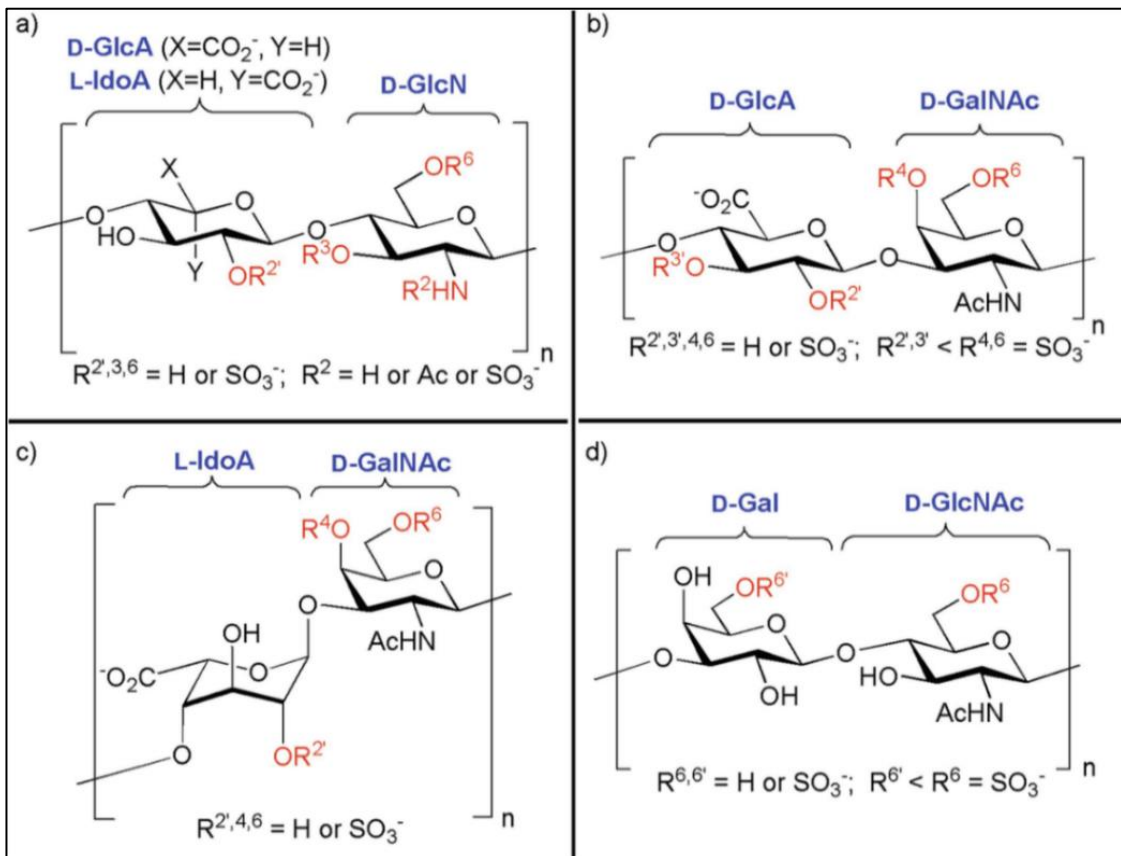


Figure 69: Structure des GAG sulfatés: (a: HS, b: CS, c: DS et d: KS) (Bedini et al., , 2019).

Acide hyaluronique (hyaluronane)

L'AH est un biopolymère linéaire non ramifié et non sulfaté, composé d'unités répétitives disaccharidiques contenant de GlcA et de la GlcNAc, liées par une liaison β

(1-4/1-3) glycosidique, que l'on trouve chez les vertébrés, les animaux et les bactéries. Cependant, il n'est pas présent chez les champignons, les insectes ou les plantes.

L'AH est considéré à la fois comme un composant extracellulaire majeur stabilisant et hydratant les structures et, de plus, il module l'hydratation tissulaire et l'équilibre osmotique. En plus, il a la capacité d'agir comme une molécule de signalisation qui interagit avec les protéines de liaison. Il est présent dans les articulations, le cordon ombilical, la peau et le tissu conjonctif. Il est impliqué dans la réponse inflammatoire, l'angiogenèse et le processus de régénération tissulaire (figure 70).

En raison de ses propriétés biocompatibles et biodégradables, l'AH est très utilisé en pharmacologie (en pneumologie, cancérologie, arthrologie ou rhinologie).

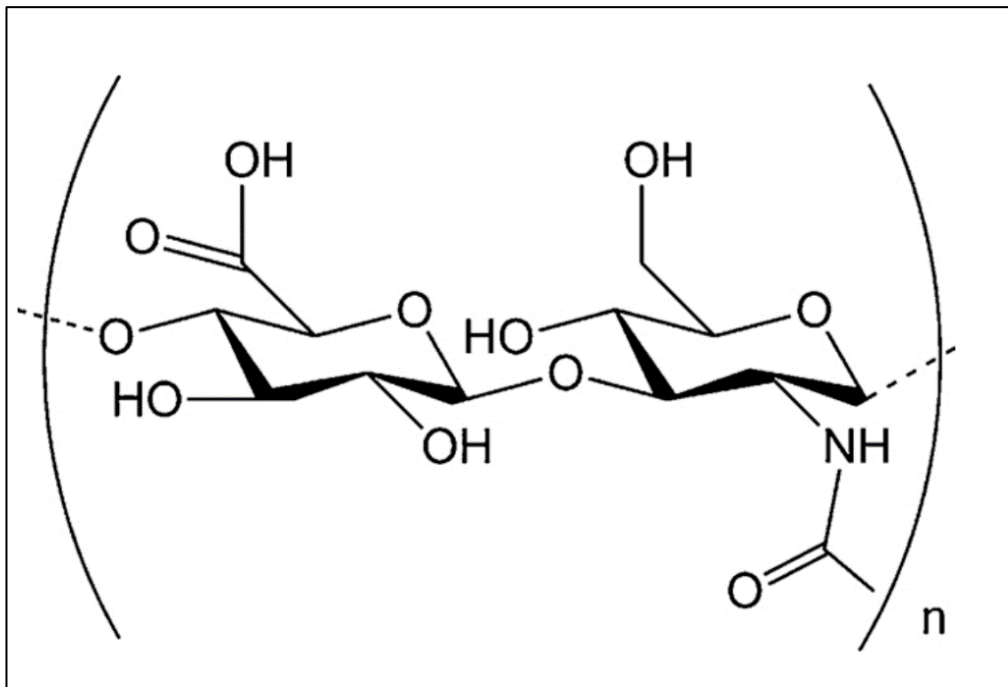


Figure 70: Structure moléculaire de l'AH (Mariana et al., 2020).

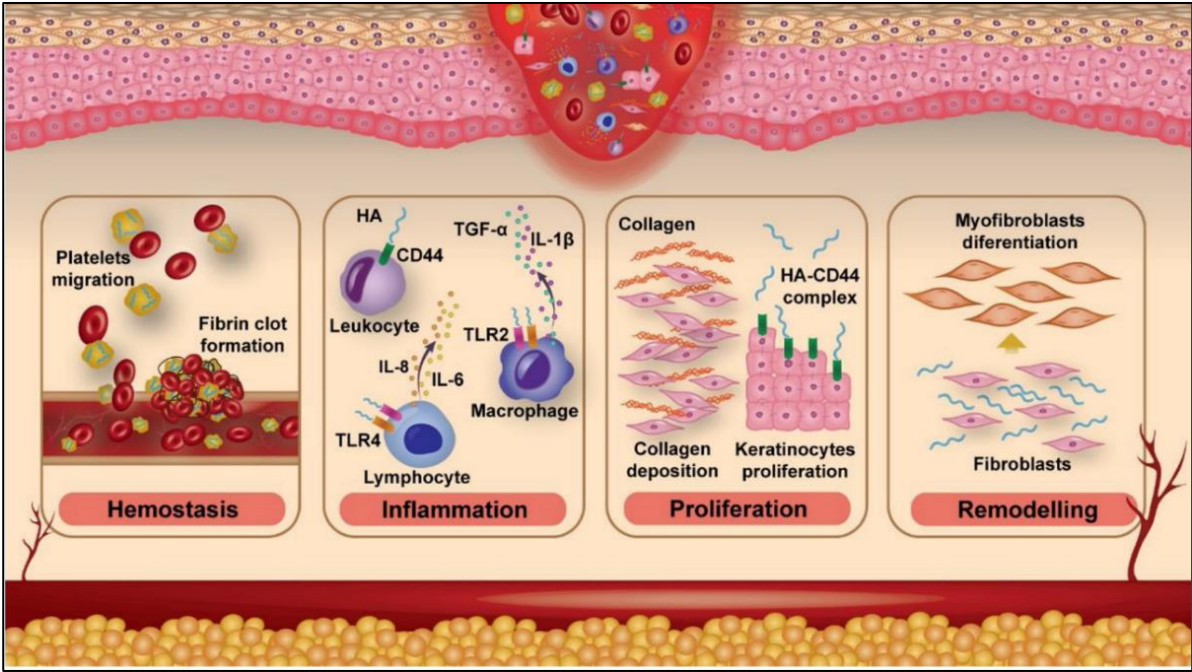


Figure 71: Principaux rôles de l'AH dans le processus de cicatrisation (Mariana et al., 2020).

Chapitre 5: Structure, biosynthèse et fonctions des hormones

1 Définition

Une hormone est classiquement définie comme « un messenger chimique non nutritif produit par un organe/une cellule endocrinien (ienne) et libéré dans le sang pour affecter les fonctions physiologiques des tissus cibles situés à distance ». Le terme « hormone » a été inventé par Starling en 1905.

2 Caractéristiques classiques d'une hormone endocrine

Pour qu'une molécule de signalisation soit considérée comme une véritable hormone endocrine, elle doit présenter certains critères; donc elle doit:

Avoir une glande endocrine ou des cellules spécifiques pour sa synthèse.

Avoir une régulation par rétroaction de sa synthèse et de sa sécrétion.

Avoir des systèmes de stockage et de sécrétion.

Avoir un transport en circulation vers un organe distant.

Avoir du rythme dans la sécrétion.

Agir via des récepteurs spécifiques.

Agir à faible concentration.

Remarque

Nombreux biorégulateurs, introduits actuellement comme hormones, ne pouvaient pas répondre à la stricte définition classique du terme hormone, ces messagers chimiques:

Peuvent provenir d'un tissu non endocrinien.

Agissent par des voies de signalisation paracrine ou autocrine plutôt que par une voie endocrine.

Ne pas être soumis au rétrocontrôle classique en termes de biosynthèse et de sécrétion.

Ils peuvent également avoir des sources alternatives exogènes telles que les denrées alimentaires et peuvent afficher des actions de signalisation non médiées par les R.

Cette découverte, a remis en question la définition classique d'une hormone, suggérant la conceptualisation de ce terme ainsi que la révision de sa définition classique.

3 Catégories des hormones

Cette répartition est essentiellement structurelle:

3.1 Hormones stéroïdiennes

Elles possèdent toutes un noyau stéroïde dérivé de celui du C → liposolubles

Hormones sexuelles produites par les gonades (testicules et ovaires).

ex. testostérone

Hormones du cortexsurrénalien

ex. aldostérone

3.2 Hormones non stéroïdiennes (polypeptidiques)

Dérivées d'aa (peptides et protéines) → hydrosolubles

ex. insuline,

3.3 Dérivées de la tyrosine

ex. catécholamines (dopamine, adrénaline et neuradrénaline) et les hormones thyroïdiennes (thyroxine) → hydrosolubles.

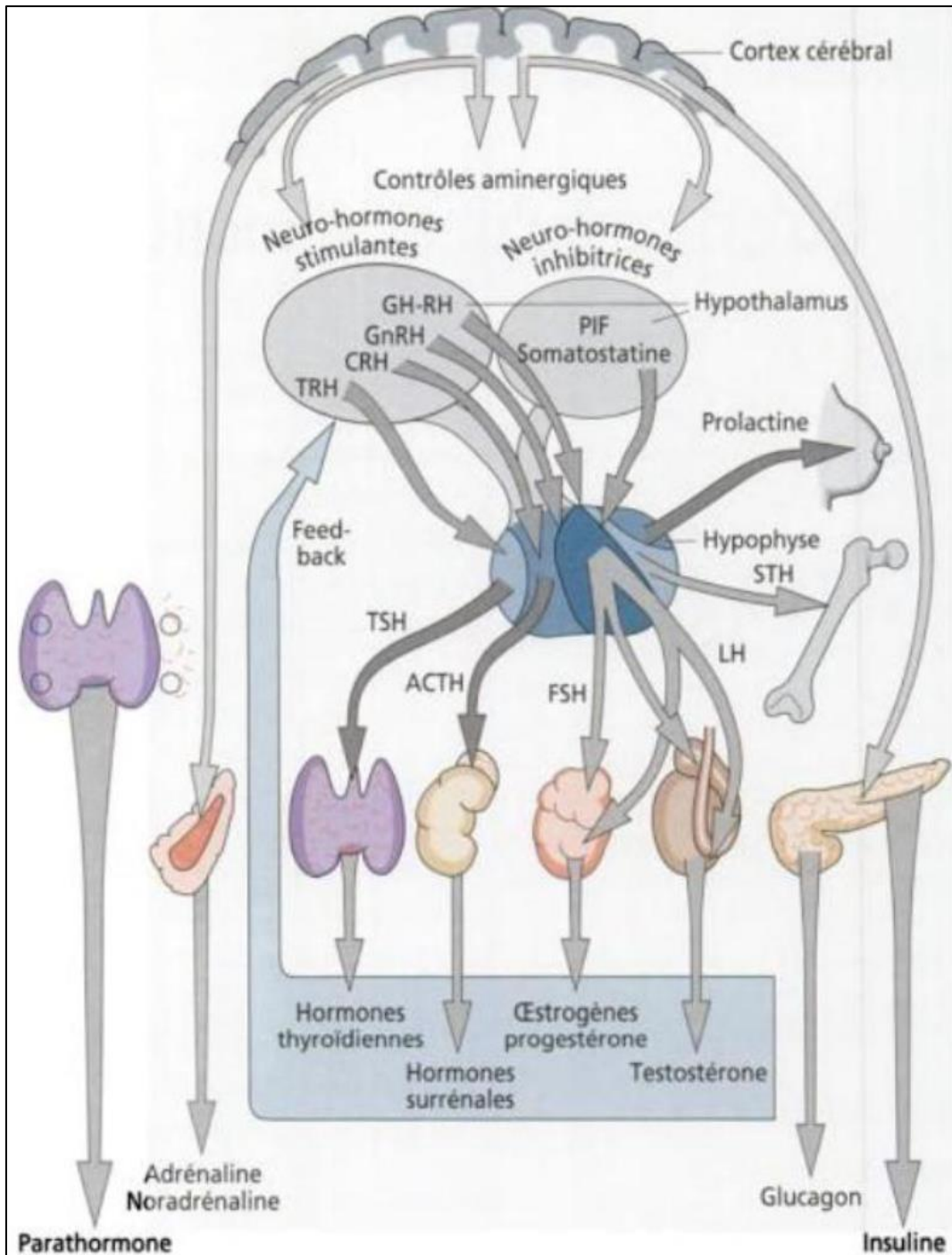


Figure 72: Principales hormones de l'organisme (Kersten et al., 2001).

4 Rôles des hormones

Elles ont une grande importance au sein de l'organisme vivant afin d'assurer son bon fonctionnement (ex. l'insuline qui joue un rôle crucial dans l'homéostasie glucidique et protidique, elle constitue l'hormone qui a probablement la plus grande influence sur la lipogénèse).

5 Leptine

5.1 Définition

La leptine est une hormone anorexigène adipocytaire, qui a été découverte en 1994, agissant au niveau du système nerveux central afin de coordonner principalement les adaptations métaboliques au jeûne. La leptine fonctionne comme un signal afférent dans une boucle de rétroaction négative qui maintient le contrôle homéostatique de la masse du tissu adipeux. Elle est régulée quantitativement de sorte que les modifications de la masse grasse sont en corrélation avec les modifications de l'expression du gène de la leptine (Lep).

La leptine est également exprimée dans d'autres organes (la glande mammaire, les ovaires, le muscle squelettique, la moelle osseuse, la glande pituitaire et le tractus gastro-intestinal), mais leur contribution à la leptinémie totale est négligeable.

De surcroît, il semble que la leptine influence la reproduction, en déclenchant la puberté. Elle peut également être considérée comme régulateur permissif de la maturité reproductive humaine.

5.2 Structure chimique de la leptine

La leptine est une hormone polypeptidique de 160 kDa, composée de 146 aa ; principalement produite et sécrétée par le tissu adipeux. Il est à signaler que sa séquence primaire était initialement constituée de 167 aa, dont une séquence N-terminale de 21 aa constitue le signal peptide qui sera ensuite éliminé après sa translocation dans l'appareil de Golgi pour finalement donner le peptide actif de 146 aa.

La leptine est structurellement caractérisée par la présence de quatre hélices alpha-antiparallèles (A à D) connectées par trois boucles; deux longues (AB et CD) et une plus courte (BC) (figure 72).

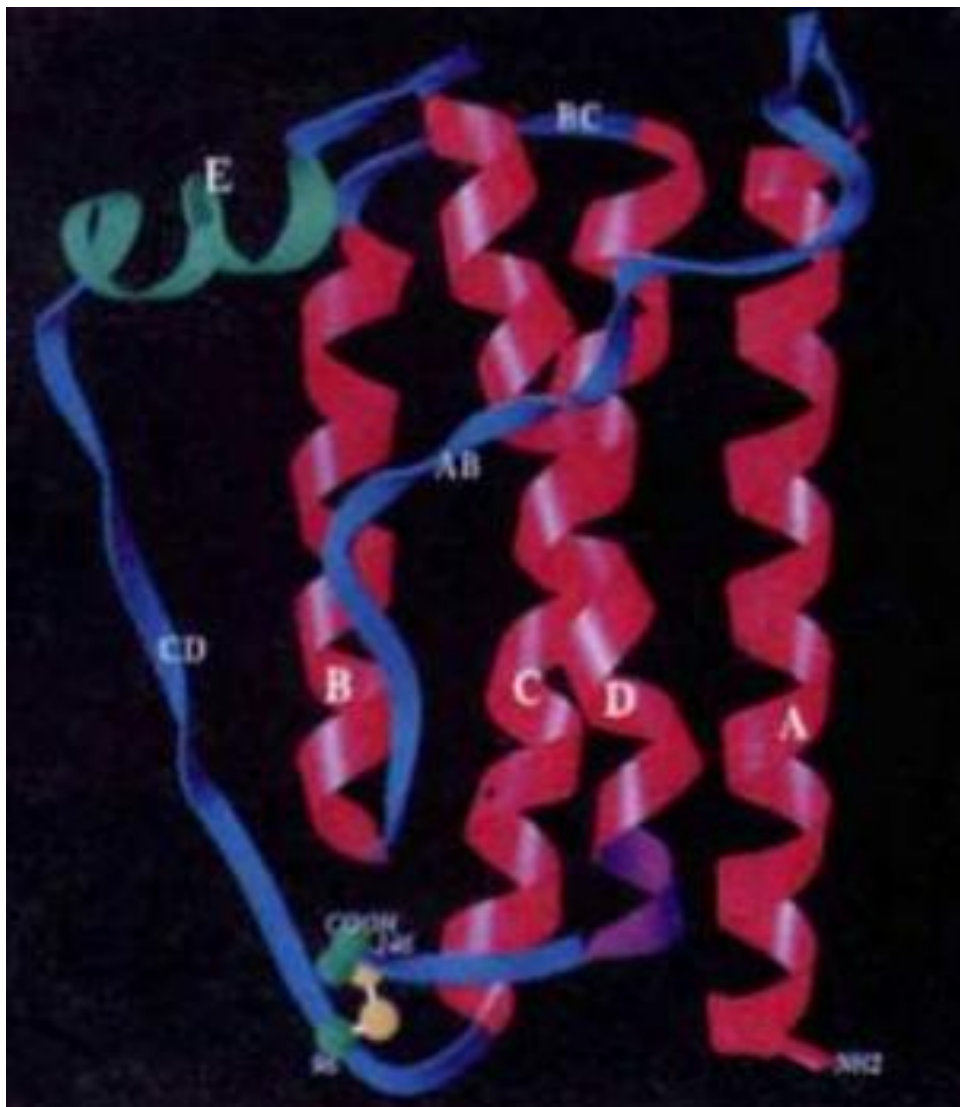


Figure 73: Structure tridimensionnelle de la leptine (Faure. 2007).

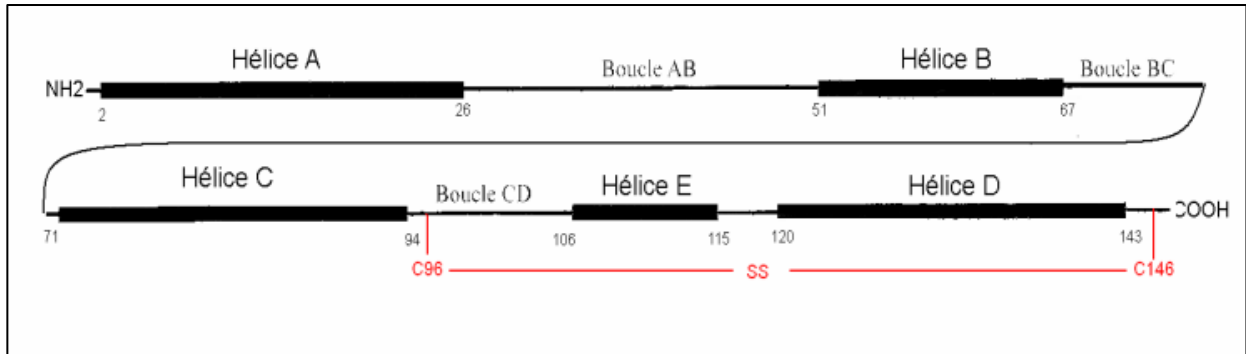


Figure 74: Structure chimique de la leptine (Pelleymounter et al., 1995).

5.3 Biosynthèse et sécrétion

La leptine, un produit du gène de l'obésité (*ob* pour obèse; constitué de 3 exons), est une hormone essentiellement adipocytaire, présentant des actions anti-obésités clés car elle inhibe l'apport alimentaire et induit une dépense énergétique.

La teneur en leptine dans le tissu adipeux dépend directement de la taille des cellules graisseuses et régulée par le milieu hormonal: l'exposition à des niveaux élevés d'insulinémie et de glucocorticoïdes augmente la production de leptine. De plus, le système nerveux sympathique, via l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques, inhibe la production de leptine.

Elle agit via son R spécifique (LEPR). Le gène murin *LEPR* est alternativement épissé pour donner naissance à six isoformes (LEPRa-LEPRf). Les isoformes de LEPR, à l'exception de LEPR_e, diffèrent par la longueur du domaine intracellulaire et, par conséquent, par leur rôle physiologique. Le LEPR_a transporte la leptine plasmatique au cerveau.

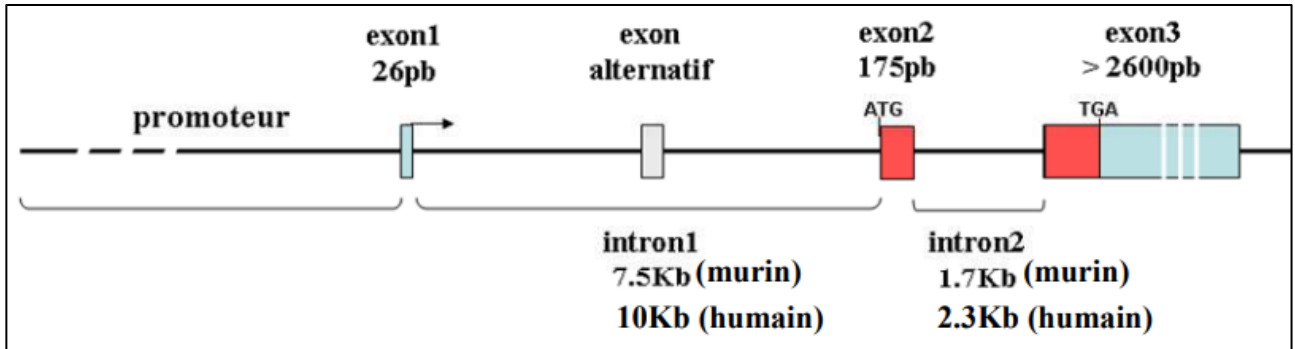


Figure 75: Taille du gène ob humain (Faure. 2007).

La liaison de la leptine à son récepteur (figure 74), LepRb, induit l'activation de JAK2, qui à son tour phosphoryle le domaine intracellulaire de LepRb, notamment au niveau des tyrosines Y985, Y1077 et Y1138. Y985 phosphorylé sert de site d'amarrage pour SHP2, activant la voie de signalisation MAPK/ERK. Y1077 phosphorylé recrute STAT5. Le Y1138 phosphorylé recrute STAT3, induisant sa phosphorylation, sa dimérisation et sa translocation nucléaire pour activer la transcription des molécules cibles telles que SOCS3. L'induction de JAK2 peut également stimuler PI3K, qui régule les événements cellulaires rapides en régulant les canaux ioniques. LepRb reçoit également des signaux inhibiteurs de plusieurs boucles des rétroactions négatives telles que SOCS3 et PTP1B.

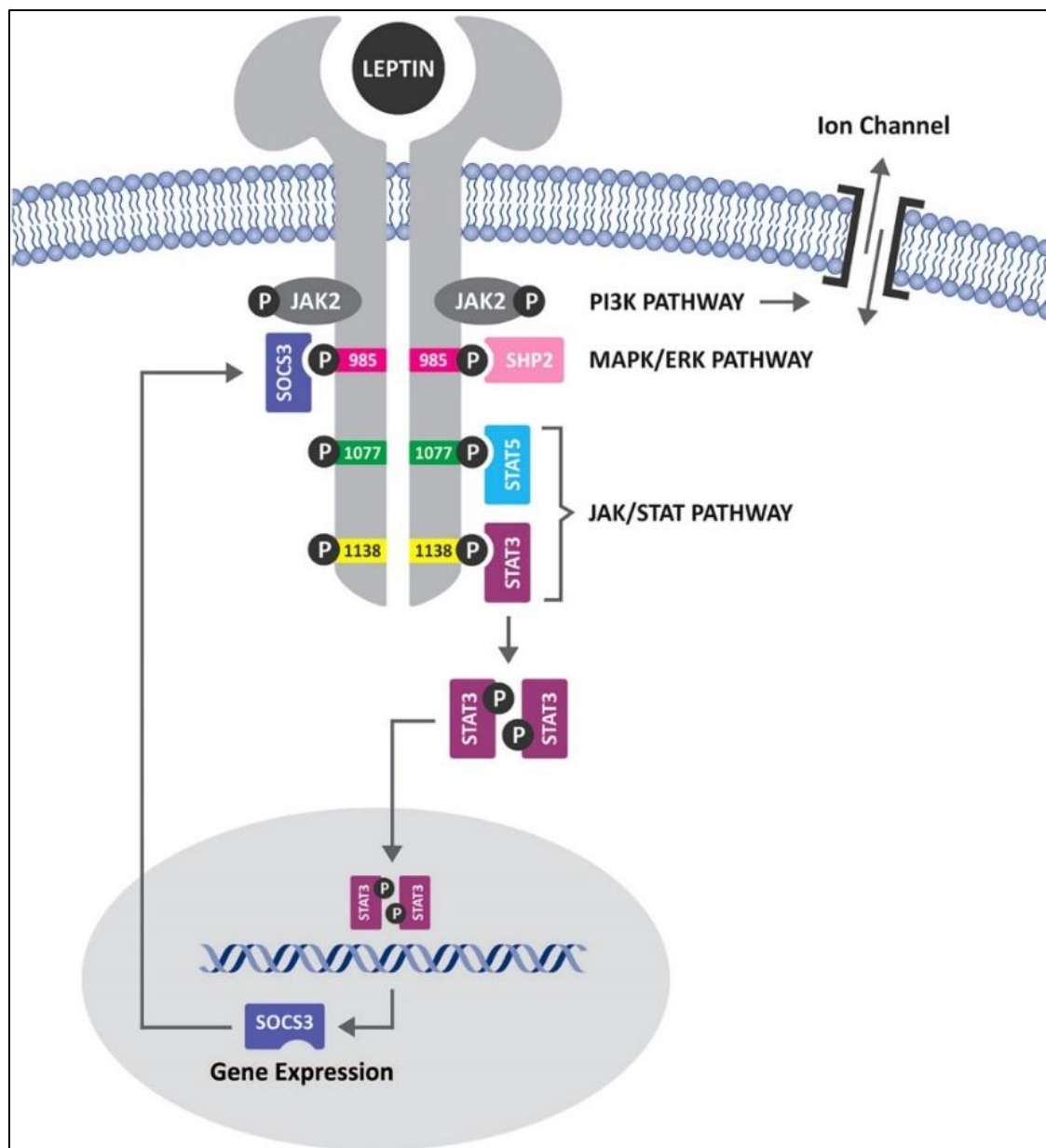


Figure 76: Signalisation de la leptine ERK (JAK2, Janus kinase 2; LepRb, récepteur b de la leptine; MAPK, protéine kinase activée par un mitogène; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase ; SHP2, homologie Src 2 contenant la tyrosine phosphatase; SOCS3, suppresseur de la signalisation des cytokines 3; STAT3, transducteur de signal et activateur de transcription 3; STAT5, transducteur de signal et activateur de transcription 5) (Ostlund et al., 1996).

5.4 Circulation et dégradation

La production de leptine et son niveau sérique, reflétant les réserves de graisse corporelle, sont soumis à une régulation hormonale dont l'insuline et les glucocorticoïdes favorisent sa synthèse ainsi que sa sécrétion, tandis que la testostérone et les hormones adrénérgiques la diminuent. Son niveau dans le corps humain dépend également de paramètres anthropométriques, tels que l'IMC, le poids, l'âge ou le sexe. Ce dernier facteur influence considérablement la concentration sérique de leptine qui est plusieurs fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes, ce qui peut être due à la régulation hypothalamique de sa production ou de la distribution des graisses chez les hommes.

Selon la littérature, deux isoformes des R de la leptine, ObRa & ObRb, sont responsables de la médiation de l'absorption de la leptine dans ses cellules cibles par un mécanisme d'endocytose (internalisation du récepteur de la leptine principalement par la voie d'endocytose dépendante de la clathrine), qui sera par la suite; soit dégradée au niveau du compartiment lysosomal, soit recyclée vers la membrane plasmique.

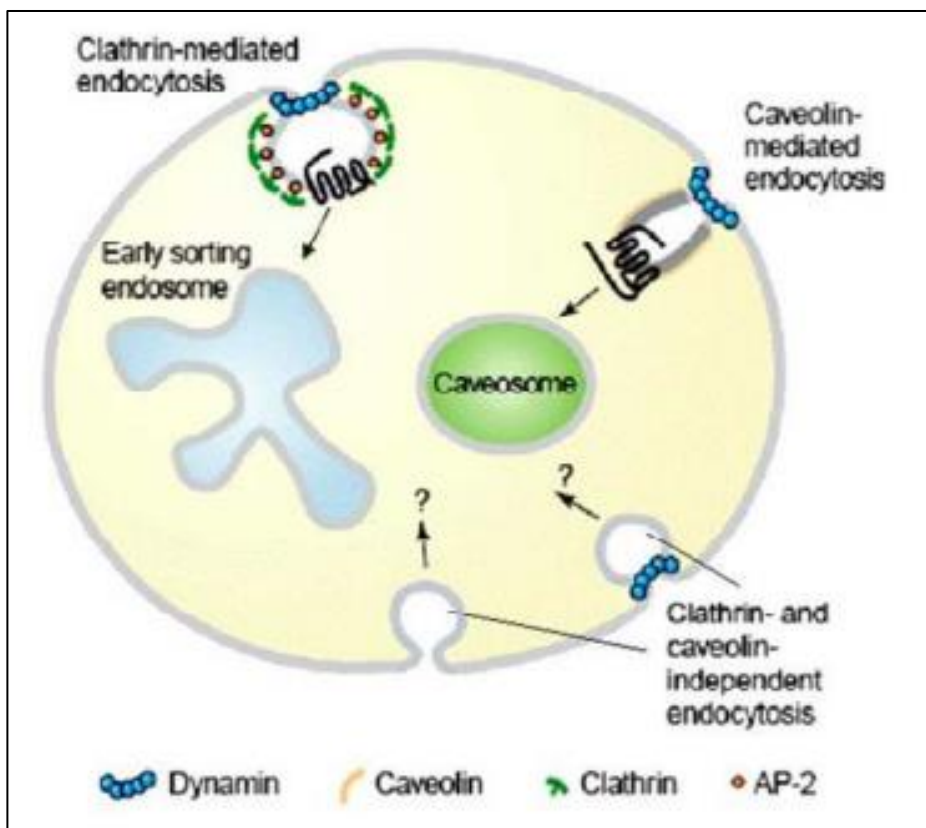


Figure 77: Différentes voies d'endocytose (Faure. 2007).

Bibliographie

- Aizawa Y, Seki N, Nagano T, Abe H. Chronic hepatitis C virus infection and lipoprotein metabolism. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(36):10299-10313.
- Alberti JC. Etude du mécanisme catalytique de la lipoxygénase 1 d'olive [Thèse en ligne]. Université Pascal Paoli. 2013.
- Andreoli MF, Donato J, Cakir I, Perello M. Leptin resensitisation: a reversion of leptin-resistant states. *J Endocrinol*. 2019;241(3):R81–96.
- Anusha K, Hettiaratchi UPK, Athiththan LV, Perera PPR. Inter-relationship of serum leptin levels with selected anthropometric parameters among a non-diabetic population: a cross-sectional study. *Eat Weight Disord*. 2019;24(3):551–6.
- Arthaut L-D. Effets de la lumière bleue et du champ magnétique sur la synthèse des ROS par le cryptochrome [thèse en ligne]. Sorbonne Université; 2018.
- Atilla-Gokcumen GE, Muro E, Relat-Goberna J, Sasse S, Bedigian A, Coughlin ML, et al. Dividing cells regulate their lipid composition and localization. *Cell*. 2014;156(3):428–39.
- Bahadoran Z, Mirmiran P, Azizi F, Ghasemi A. A brief history of modern endocrinology and definitions of a true hormone. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(8):1116–21.
- Bansil R, Turner BS. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization. *Adv Drug Deliv Rev*. 2018;124:3–15.
- Baro Graf C, Ritagliati C, Stival C, Luque GM, Gentile I, Buffone MG, et al. Everything you ever wanted to know about PKA regulation and its involvement in mammalian sperm capacitation. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518(110992):110992.
- Bedini E, Corsaro MM, Fernández-Mayoralas A, Iadonisi A. Chondroitin, Dermatan, Heparan, and Keratan Sulfate: Structure and Functions. In: *Biologically-Inspired Systems*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 187–233.
- FAURE B. Contribution à l'étude bibliographique de la leptine chez les carnivores domestiques [Thèse en ligne]. Toulouse : Université Paul-Sabatier, école nationale vétérinaire. 2007.
- Bohdanowicz M, Grinstein S. Role of Phospholipids Lipids in Endocytosis, Phagocytosis, and Macropinocytosis. *Physiological Reviews*. 2013.
- Carroll SB, Doebley J, Griffiths AJF, Wessler S, Charnot D, Sanlaville C. Introduction à l'analyse génétique [En ligne]. 6th ed. DE BOECK SUP; 2013.
- Caterson B, Melrose J. Keratan sulfate, a complex glycosaminoglycan with unique functional capability. *Glycobiology*. 2018;28(4):182–206.
- Chapman MJ, Le Goff W, Guerin M, Kontush A. Cholesteryl ester transfer protein: at the heart of the action of lipid-modulating therapy with statins, fibrates, niacin, and cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Eur Heart J*. 2010;31(2):149–64.
- Chromophore. In: *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*. Springer Berlin Heidelberg; 2006. p. 274–274.
- Chu CT, Ji J, Dagda RK, Jiang JF, Tyurina YY, Kapralov AA, et al. Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells. *Nat Cell Biol*. 2013;15(10):1197–205.
- Clomburg JM, Qian S, Tan Z, Cheong S, Gonzalez R. The isoprenoid alcohol pathway, a synthetic route for isoprenoid biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(26):12810–5.
- Combette P and Ernoult I. *Physique des polymères I, Structure, fabrication, emploi, Tome 1*. [En ligne]. Paris: Hermann; 2005.
- Davidson M, Toth PP, Maki KC. *Therapeutic Lipidology*. Place Published; 2021.
- Dhanisha SS, Guruvayoorappan C, Drishya S, Abeesh P. Mucins: Structural diversity, biosynthesis, its role in pathogenesis and as possible therapeutic targets. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;122:98–122.
- Dubois J. Génération de second harmonique de biomolécules: des acides aminés aux protéines [Thèse de doctorat en ligne] Lyon: Ecole doctorale. Université CLAUDE BERNARD LYON 1; 2009.
- Eichler J. Protein glycosylation. *Curr Biol*. 2019;29(7):R229–31.
- Elias HG. Macromolecules 1 structure and properties [En ligne]. Traduit par John W. Stafford: Springer; 2007.
- Erb TJ. A Rubis CO-like protein links SAM metabolism with isoprenoid biosynthesis. *Nat Chem Biol*. 2012;8:926–32.
- Fahy E, Cotter D, Sud M, Subramaniam S. Lipid classification, structures and tools. *Biochim Biophys Acta*. 2011;1811(11):637–647.
- Fallacara A, Baldini E, Manfredini S, Vertuani S. Hyaluronic acid in the third millennium. *Polymers (Basel)*. 2018;10(7):701.
- Fasano C, Hiol A, Miolan J-P, Niel J-P. Les sphingolipides : vecteurs d'agents pathogènes et cause de maladies génétiques. *Med Sci (Paris)*. 2006;22(4):411–5.
- Fernández-Murray JP, McMaster CR. Phosphatidylcholine synthesis and its catabolism by yeast neuropathy target esterase 1. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771(3):331–6.
- Fraser PD, Bramley PM. The biosynthesis and nutritional uses of carotenoids. *Prog Lipid Res*. 2004;43(3):228–65.
- Gruszewska E, Grytczuk A, Chrostek L. Glycosylation in viral hepatitis. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 2021;1865(11):129997.
- Hammad SM, Pierce JS, Soodavar F. Blood sphingolipidomics in healthy humans: impact of sample collection methodology. *J Lipid Res*. 2010;51:3074–87.

- Hammann S, Kröpl A, Vetter W. More than 170 polyunsaturated tocopherol-related compounds in avitamin E capsule: Countercurrent chromatographic enrichment, gaschromatography/mass spectrometry analysis and preliminary identification of the potential artefacts. *J Chromatogr A*. 2016;1476:77–87.
- Heeren J, Scheja L. Metabolic-associated fatty liver disease and lipoprotein metabolism. *Mol Metab*. 2021;50(101238):101238.
- Holdener BC, Haltiwanger RS. Protein O-fucosylation: structure and function. *Curr Opin Struct Biol*. 2019;56:78–86.
- Hoshino Y, Gaucher EA. On the origin of isoprenoid biosynthesis. *Mol Biol Evol*. 2018;35(9):2185–97.
- Itakura E, Chiba M, Murata T, Matsuura A. Heparan sulfate is a clearance receptor for aberrant extracellular proteins. *J Cell Biol*. 2020;219(3).
- Kalpage HA, Wan J, Morse PT, Zurek MP, Turner AA, Khobeir A, et al. Cytochrome c phosphorylation: Control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2020;121(105704):105704.
- Kersten S. Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep*. 2001;2(4):282–6.
- Kim YJ, Guzman-Hernandez ML, Balla T. A highly dynamic ER-derived phosphatidylinositol-synthesizing organelle supplies phosphoinositides to cellular membranes. *Dev Cell*. 2011;21(5):813–24.
- Lai J-H, Yang J-T, Chern J, Chen T-L, Wu W-L, Liao J-H, et al. Comparative Phosphoproteomics Reveals the Role of AmpC β -lactamase Phosphorylation in the Clinical Imipenem-resistant Strain *Acinetobacter baumannii* SK17. *Mol Cell Proteomics*. 2016;15(1):12–25.
- Larsen ISB, Narimatsu Y, Clausen H, Joshi HJ, Halim A. Multiple distinct O-Mannosylation pathways in eukaryotes. *Curr Opin Struct Biol*. 2019;56:171–8.
- Lazaridou A, Biliaderis CG. Molecular aspects of cereal β -glucan functionality: Physical properties, technological applications and physiological effects. *J Cereal Sci [Internet]*. 2007;46(2):101–18.
- Li T, Matozel M, Boehme S, Kong B, Nilsson LM, Guo G, et al. Overexpression of cholesterol 7 α -hydroxylase promotes hepatic bile acid synthesis and secretion and maintains cholesterol homeostasis. *Hepatology*. 2011;53:996–1006.
- Lin C, Todo T. The cryptochromes. *Genome Biol*. 2005;6(5):220.
- LIPID MAPS Nature Lipidomics Gateway. <http://www.lipidmaps.org>.
- Litwack G. Vitamins and Nutrition. In: *Human Biochemistry*. Elsevier; 2018. p. 645–80.
- Liu DQ, Ren FZ, Li JM. Study on the hypoglycemic activity of several tea glucans. *Teaching Science*. 2019;39(6):652–60.
- Liu G-Y, Moon SH, Jenkins CM, Li M, Sims HF, Guan S. The phospholipase iPLA2 γ is a major mediator releasing oxidized aliphatic chains from cardiolipin integrating mitochondrial bioenergetics and signaling. *J Biol Chem*. 2017;292:10672–84.
- Lodish HF, Berk A, Kaiser C, Krieger M, Scott MP, Bretscher A et al. *Molecular Cell Biology [En ligne]*. 6e édition. New York: W.H. Freeman; 2008.
- Luo JY, Sun KF, Bao, YH. Enzymatic biotransformation process optimization of black fungus glucans and its in vitro hypoglycemic properties. *Science and Technology of Food Industry*. 2019;40(21), 203–209.
- Lutter M, Fang M, Luo X, Nishijima M, Xie X, Wang X. Cardiolipin provides specificity for targeting of tBid to mitochondria. *Nat Cell Biol*. 2000;2(10):754–61.
- Maeda Y, Kinoshita T. Structural remodeling, trafficking and functions of glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins. *Prog Lipid Res*. 2011;50(4):411–24.
- Magalhães A, Duarte HO, Reis CA. The role of O-glycosylation in human disease. *Mol Aspects Med*. 2021;79(100964):100964.
- Malki S, Declosmenil F, Farhat A, Moniot B, Poulat F, Boizet-Bonhoure B. La prostaglandine D2: Nouveaux rôles dans la gonade embryonnaire et pathologique. *Med Sci (Paris)*. 2008;24(2):177–84.
- Mariana FP, Sónia P, Cátia SD, Ilídio J. Hyaluronic acid-Based wound dressings: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2020;241.
- Marth JD, Grewal PK. Mammalian glycosylation in immunity. *Nat Rev Immunol [Internet]*. 2008 [cited 2022 Jul 17];8(11):874–87.
- Masyita A, Mustika Sari R, Dwi Astuti A, Yasir B, Rahma Rumata N, Emran TB, et al. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. *Food Chem X*. 2022;13(100217):100217.
- Meyer Zu HD, Jakobs KH. Lysophospholipid receptors: signalling, pharmacology and regulation by lysophospholipid metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1768:923–40.
- Milard M, Penhoat A, Sauvinet V, Durand A, Meugnier E, Loizon E, et al. Impact des lipides polaires laitiers sur le gain de poids, le microbiote et des marqueurs de la barrière intestinale in vivo et rôle de la sphingomyéline in vitro. *Nutr clin métab*. 2019;33(1):95.
- Moreno-Mendieta S, Guillén D, Hernández-Pando R, Sánchez S, Rodríguez-Sanoja R. Potential of glucans as vaccine adjuvants: A review of the α -glucans case. *Carbohydr Polym*. 2017;165:103–14.
- Nakada-Tsukui K, Watanabe N, Maehama T, Nozaki T. Phosphatidylinositol kinases and phosphatases in *Entamoeba histolytica*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:150.
- Novikoff AB and Holtzmann E, *Cells and Organelles 2nd Ed.*, New York, Holt, Rinehart and Winston; 1976.
- Nowicka B, Kruk J. Occurrence, biosynthesis and function of isoprenoid quinones. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(9):1587–605.
- Ostlund RE Jr, Yang JW, Klein S, Gingerich R. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(11):3909–13.
- Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D, Boone T, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science [Internet]*. 1995;269(5223):540–3.

- Perricone M, Arace E, Corbo MR, Sinigaglia M, Bevilacqua A. Bioactivity of essential oils: a review on their interaction with food components. *Front Microbiol.* 2015;6:76.
- Perveen S. Introductory Chapter: Terpenes and Terpenoids. In: *Terpenes and Terpenoids*. IntechOpen; 2018.
- Petsko GA, Ringe D. Structure et fonction des protéines [En ligne]. Belgique ; De Boeck Sup; 2009.
- Pinzón Martín S, Seeberger PH, Varón Silva D. Mucins and pathogenic mucin-like molecules are immunomodulators during infection and targets for diagnostics and vaccines. *Front Chem.* 2019;7:710.
- Pomin VH. Keratan sulfate: an up-to-date review. *Int J Biol Macromol.* 2015;72:282–9.
- Rédei GP. Glycoprotein. In: *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Informatics*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2008. p. 810–810.
- Reily C, Stewart TJ, Renfrow MB, Novak J. Glycosylation in health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(6):346–66.
- Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Weisło-Dziadecka DL. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2016;15(4):520–6.
- Sands JA, Lowlicht RA. Temporal origin of viral phospholipids of the enveloped bacteriophage phi 6. *Can J Microbiol.* 1976;22(2):154–8.
- Schrader J, Bohlmann J, editors. *Biotechnology of Isoprenoids*. Vol. 148. Springer International Publishing; 2015.
- Schwarzbauer J, Jovančićević B. Isoprenoids. In: *From Biomolecules to Chemofossils*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 27–76.
- Singh RP, Gangadharappa HV, Mruthunjaya K. Phospholipids: Unique carriers for drug delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol [Internet].* 2017;39:166–79.
- Stanley P, Taniguchi N, Aebi M. N-Glycans. In: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., eds. *Essentials of Glycobiology [Internet]*. 3rd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017. 2017. pp 99–111.
- Ubersax JA, Ferrell JE Jr. Mechanisms of specificity in protein phosphorylation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007;8(7):530–41.
- Ughy B, Schmidthoffer I, Szilak L. Heparan sulfate proteoglycan (HSPG) can take part in cell division: inside and outside. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(5):865–71.
- Vance DE, Vance JE. *Biochemistry of lipids, lipoproteins and membranes*. 5th ed. Ridgway N, McLeod R, Vance JE, Vance DE, editors. [En ligne]. London, England: Elsevier Science; 2008.
- Varki A, Cummings RD, Aebi M, Packer NH, Seeberger PH, Esko JD, et al. Symbol nomenclature for graphical representations of glycans. *Glycobiology.* 2015; 25(12):1323–4.
- Varki A, Sharon N. Historical background and overview. In: Varki, A., Cummings, R.D., Esko, J.D., Freeze, H.H., Stanley, P., Bertozzi, C.R., Hart, G.W., Etzler, M.E. (Eds.), *Essentials of Glycobiology*. [En ligne]. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; 2009, pp. 1–22.
- Vasudevan DM, Sreekumari S, Vaidyanathan K. Proteins: Structure and function. In D. M. Vasudevan (Ed.), *Textbook of biochemistry for medical students [En ligne]*. (6th ed., pp. 38–55). Jappe Brothers Medical Publishers Ltd; 2017.
- Vos DY, van de Sluis B. Function of the endolysosomal network in cholesterol homeostasis and metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Mol Metab.* 2021;50(101146):101146.
- Wang Y, Fan X, Wu X. Ganoderma lucidum polysaccharide (GLP) enhances antitumor immune response by regulating differentiation and inhibition of MDSCs via a CARD9-NF-κB-IDO pathway. *Biosci Rep.* 2020;40(6).
- Xu Z, Chen S, Feng D, Liu Y, Wang Q, Gao T, et al. Biological role of heparan sulfate in osteogenesis: A review. *Carbohydr Polym.* 2021;272(118490):118490.
- Zhang D, Du G. Phospholipid catabolism. In: Ridgway ND, McLeod RS, editors. *Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes*. Elsevier; 2021. p. 259–80.
- Zhao Y-C, Zhou M-M, Zhang L-Y, Cong P-X, Xu J, Xue C-H, et al. Recovery of brain DHA-containing phosphatidylserine and ethanolamine plasmalogen after dietary DHA-enriched phosphatidylcholine and phosphatidylserine in SAMP8 mice fed with high-fat diet. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):104.
- Zhu F, Du B, Xu B. A critical review on production and industrial applications of beta-glucans. *Food Hydrocoll.* 2016;52:275–88.