

Lipides

Les lipides sont des molécules globalement hydrophobes, certaines d'entre elles possédant cependant un petit domaine hydrophile leur conférant un caractère amphiphile à l'origine de la mise en place spontanée de structures hautement organisées qui seront présentées dans ce chapitre.

Leur caractère hydrophobe rend les lipides solubles dans les solvants organiques non-polaires (ceux-ci, tel le benzène ou le cyclohexane, possèdent un moment dipolaire permanent nul) mais insolubles dans des solvants polaires tels que l'eau.

Tous les lipides sont des hydro-carbones (ils contiennent des atomes d'hydrogène et de carbone) à l'origine de leur hydrophobicité. Il en existe une grande variété de structures, décomposable en deux catégories (saponifiables / non saponifiables) selon que leur hydrolyse en milieu acide conduit ou non à la libération d'acides gras (la saponification est la réaction réverse de l'estérification). Outre les acides gras, les lipides saponifiables comportent des structures élaborées comme les glycérides ainsi que les phospho- et autres sphingolipides. Les lipides non saponifiables sont eux tous issus d'une petite molécule hydrophobe à 5 carbones, l'isoprène. Sa transformation et sa polymérisation conduisent à des molécules aussi différentes que les terpènes (composant les huiles essentielles de plantes), les stéroïdes (hormones, acides biliaires et cholestérol en particulier) et les vitamines liposolubles (A1, D, E, K en particulier). Le seul lipide non-saponifiable évoqué dans ce cours sera le cholestérol.

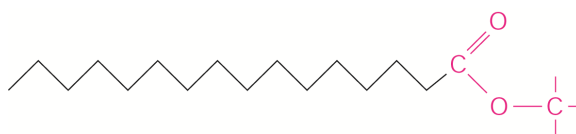
I. Les acides gras

Les acides gras sont constitués d'une longue chaîne hydrocarbonée non ramifiée terminée par un carboxyle COOH. La chaîne peut être saturée (elle est formée en ce cas d'un enchaînement de méthylènes CH₂) ou insaturée et comporter ainsi une ou plusieurs doubles liaisons C=C. Elle renferme généralement un nombre pair d'atomes de carbone, rarement plus de 18 chez les végétaux mais jusqu'à 30 et parfois davantage dans les lipides d'origine animale.

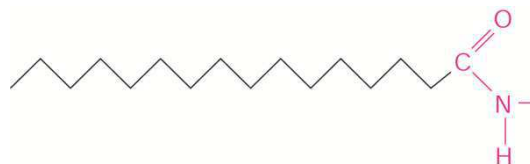
Lorsqu'il est libre, le groupe carboxyle d'un acide gras est ionisé (aux pH physiologiques) :



Dans des structures lipidiques plus complexes, le carboxyle est lié à d'autres groupes fonctionnels au moyen d'une liaison ester (comme dans les triglycérides) :



ou d'une liaison amide (comme dans les sphingolipides) :



1 Les acides gras saturés

La structure et le nom de quelques-uns des acides gras saturés parmi les plus abondants sont donnés dans le tableau ci-dessous. Chacun possède un nom commun (souvent en rapport avec l'organisme ou le tissu dans lequel il a été mis en évidence originellement) ainsi qu'un nom issu de la nomenclature systématique. Par ailleurs, une notation symbolique permet d'en identifier très

rapidement la structure. Le principe de cette notation est le suivant : on place à gauche du symbole (:) le nombre total d'atomes de carbone que contient la molécule (en incluant celui du carboxyle) et à droite de ce symbole le chiffre 0, indiquant que les acides gras de cette catégorie ne comportent aucune insaturation.

Symbole	Structure	Nom systématique	Nom commun
12 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ COOH	n-Dodécanoïque	Laurique
14 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₂ COOH	n-Tétradécanoïque	Myristique
16 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₄ COOH	n-Hexadécanoïque	Palmitique
18 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₆ COOH	n-Octadécanoïque	Stéarique
20 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₁₈ COOH	n-Eicosanoïque	Arachidique
24 : 0	CH ₃ (CH ₂) ₂₂ COOH	n-Tétracosanoïque	Lignocérique

2 Les acides gras insaturés

Un acide gras insaturé possède une (on parle alors d'acide *mono-insaturé*) ou plusieurs (acides gras *poly-insaturés*) doubles liaisons C=C. Comme les acides gras saturés, ils possèdent un nom commun lié à leur origine ainsi qu'un nom systématique (que nous ne donnerons pas ici) et une représentation symbolique décrivant leur structure, en particulier le nombre d'insaturations qu'ils renferment ainsi que leur position dans la chaîne.

Structures développées et symboliques

La structure symbolique des acides gras insaturés est de la forme (n : m^{Δp}) où *n* désigne le nombre total d'atomes de carbone de la molécule (fonction COOH comprise), *m* le nombre de doubles liaisons C=C et *p* les numéros des atomes de carbone portant ces doubles liaisons. Ainsi, l'acide palmitoléique (tableau ci-dessous) symbolisé par 16 : 1^{Δ9}, comporte-t-il 16 atomes de carbone et une seule double liaison positionnée sur le carbone 9 (c'est-à-dire entre le C9 et le C10, la carbone 1 étant celui de la fonction COOH).

L'acide linoléique qui est poly-insaturé, possède au total 18 atomes de carbone et 3 doubles liaisons situées entre les atomes de carbone 9-10, 12-13 et 15-16. Sa structure symbolique aura donc pour formule 18 : 3^{Δ9,12,15}. Les acides gras communs peuvent compter jusqu'à 6 doubles liaisons. Deux doubles liaisons consécutives sont toujours séparées par au moins un groupement méthylène CH₂ et ne sont, de ce fait, jamais conjuguées. Pour des raisons liées à leur biosynthèse, on retrouve dans beaucoup d'acides gras poly-insaturés la répétition du motif (CH=CHCH₂).

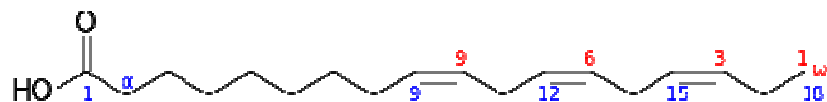
Symbole	Structure	Nom commun
16 : 1 ^{Δ9}	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Palmitoléique
18 : 1 ^{Δ9}	CH ₃ (CH ₂) ₇ CH=CH(CH ₂) ₇ COOH	Oléique
18 : 2 ^{Δ9,12}	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₂ (CH ₂) ₆ COOH	Linoléique
18 : 3 ^{Δ9,12,15}	CH ₃ CH ₂ (CH=CHCH ₂) ₃ (CH ₂) ₆ COOH	Linoléique
20 : 4 ^{Δ5,8,11,14}	CH ₃ (CH ₂) ₄ (CH=CHCH ₂) ₄ (CH ₂) ₂ COOH	Arachidonique

Nomenclature oméga (ou nomenclature « physiologique »)

Dans ce système, les carbones sont numérotés à partir de l'extrémité -CH₃ de l'acide gras, le groupe méthyle terminal constituant la position ω1. En progressant vers l'autre extrémité (COOH), on identifiera les positions successives ω2, ω3, etc. des carbones. Dans cette nomenclature, les carbones

comptés à partir de l'extrémité COOH sont désignés par les lettres grecques α , β , γ , etc , à mesure que l'on s'éloigne du COOH. Le COOH lui-même n'est pas référencé.

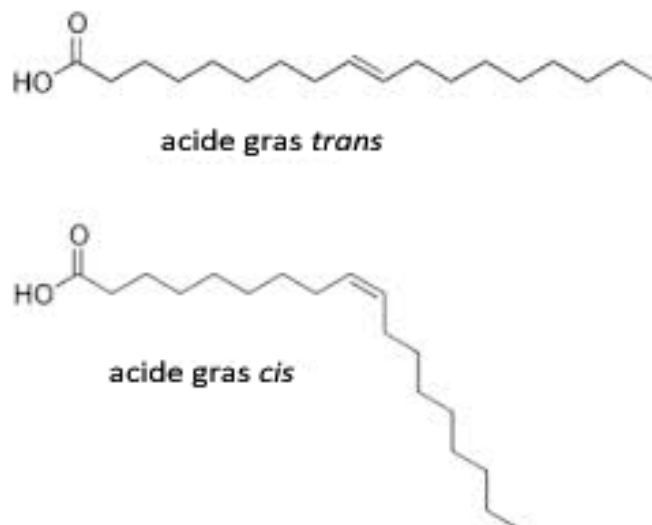
La nomenclature oméga n'a de sens que pour les acides gras insaturés. Elle désigne immédiatement la position des insaturations, du moins celle de la première d'entre elles dans le cas des poly-insaturés. Si l'on reprend les structures données dans le tableau précédent, on remarque que la première insaturation de l'acide linoléique se trouve sur le sixième carbone à partir de l'extrémité méthyle, donc en position $\omega 6$. L'acide linoléique est donc un acide gras $\omega 6$. Selon le même principe, l'acide linoléique ci-dessous sera un acide $\omega 3$:



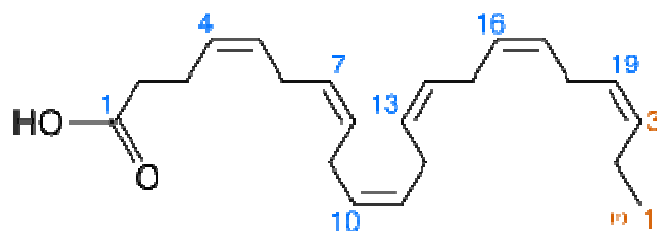
A partir de cette position initiale, les acides gras poly-insaturés sont classés en séries (la série $\omega 3$, la série $\omega 6$, etc). L'acide arachidonique est ainsi un $\omega 6$, l'acide oléique un $\omega 9$, etc.

Acides gras cis et trans

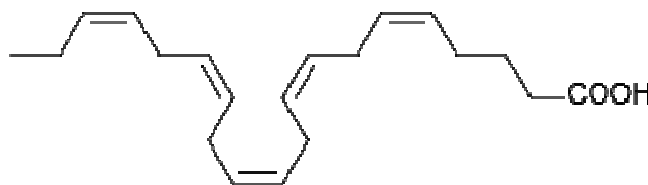
Les liaisons doubles C=C sont rigides et n'autorisent aucune rotation autour de leur axe. Dans un acide gras insaturé, chaque carbone d'une double liaison C=C porte un proton ainsi que la partie de la chaîne située en aval ou en amont de la double liaison. Lorsque les deux protons sont du même côté de la double liaison, celle-ci est en configuration *cis*. Dans le cas contraire, la configuration est *trans*. Les doubles liaisons *cis* créent un coude dans la molécule, tandis que les liaisons *trans* engendrent des structures beaucoup plus linéaires



Dans les acides gras naturels, les doubles liaisons sont très majoritairement en configuration *cis* (quelques acides gras *trans* sont présents dans la viande de boeuf ou de mouton et dans les laitages). C'est par exemple le cas de l'acide linoléique évoqué plus haut, mais aussi de deux des acides gras poly-insaturés de la série $\omega 3$ parmi les plus courants (présents en particulier dans les poissons gras), l'acide docosahexaénoïque (22:6 $\Delta^{4,7,10,13,16,19}$) :



et l'acide eicosapentaénoïque ($20:5\Delta^{5,8,11,14,17}$) :



La très grande majorité des acides gras trans consommés est d'origine industrielle et résulte de l'hydrogénation d'huiles végétales qui entrent dans la composition de certaines margarines. Ces huiles qui n'ont pas la consistance souhaitée à cause de leur forte teneur en acides gras insaturés, sont partiellement hydrogénées. Cette transformation les durcit car les acides gras trans, qui apparaissent par isomérisation lors de l'hydrogénation, ont des formes linéaires favorisant la mise en place d'interactions hydrophobes entre chaînes, ce qui augmente le point de fusion des margarines. L'industrie agroalimentaire transforme ainsi des matières grasses liquides en matières grasses solides de meilleure texture (les produits sont plus fermes) et se conservant mieux (les acides gras trans évitent le rancissement).

Ces graisses hydrogénées sont principalement utilisées dans la préparation industrielle de viennoiseries, biscuits, plats cuisinés, barres chocolatées, pizzas surgelées, pâtes feuilletées, crèmes glacées... La consommation régulière d'acides gras trans est nocive et augmente notamment les risques de maladies cardiovasculaires (voir plus loin).

3 Huiles de table et acides gras essentiels

Le tableau ci-dessous donne la composition en acides gras saturés et insaturés des principales huiles de table. Il est habituel, dans ce genre de comparaison, de regrouper les pourcentages d'acides gras saturés ou mono-insaturés d'une part et de polyinsaturés d'autre part. Ces derniers sont en effet plus sensibles à l'oxydation, c'est-à-dire à la coupure des doubles liaisons C=C produite par les hautes températures, conduisant à la formation de produits de dégradation cancérigènes. Aussi, au vu de ce tableau, les huiles de colza et de tournesol sont-elles inadaptées à une utilisation en friture.

	% ac. gras saturés	% ac. gras mono-insaturés	% ac. gras poly-insaturés (dont linoléique)
Arachide	20	64	16
Colza	8	62	30 (10)
Olive	15	73	12
Tournesol	12	27	61

On notera que l'huile de colza contient un fort pourcentage d'acide linoléique, qui est un $\omega 3$. Cet **acide gras** est qualifié par les chimistes d'**essentiel** (comme l'est aussi l'acide linoléique, qui est lui un $\omega 6$), ce qui signifie qu'il doit être apporté par l'alimentation car l'organisme, qui en a besoin, ne peut le synthétiser ou le fait en quantité insuffisante. Les nutritionnistes préfèrent l'adjectif d'« indispensable » à celui d'« essentiel » (qui recouvre pour eux une autre acception).

Examinons plus en détail la composition d'une huile largement utilisée dans l'industrie agroalimentaire, l'huile de palme. On constate qu'elle présente un pourcentage d'acide gras saturés et mono-insaturés très important, ce qui la rend intéressante pour une utilisation en friture. Elle est également totalement dépourvue d'acide gras trans, ce qui est positif d'un point de vue médical. En revanche, elle ne possède qu'un très faible pourcentage d'acides gras $\omega 3$, dont la consommation est recommandée (voir ci-dessous).

Acides gras	Type	% (en poids)
Total acides gras mono-insaturés		37
Total acides gras poly-insaturés		9,3
Total acides gras saturés		49,3
Acides gras trans		-
Acide alpha-linolénique (poly-insaturé)	$\omega 3$	0,2
Acide laurique (saturé)		0,1
Acide linoléique (poly-insaturé)	$\omega 6$	9,3
Acide myristique (saturé)		1
Acide oléique (mono-insaturé)	$\omega 9$	36,6
Acide palmitique (saturé)		43,5
Acide palmitoléique (mono-insaturé)	$\omega 7$	0,3
Acide stéarique (saturé)		4,3
Acide érucastique (mono-insaturé)	$\omega 9$	0,1

Composition de l'huile de palme

4 Acides gras, alimentation et santé (complément)

Tous les acides gras, même ceux que les nutritionnistes nous recommandent d'éviter, ont une utilité structurale, métabolique ou énergétique. C'est l'excès de leur consommation qui peut-être nocif. Ainsi semble-t-il exister une corrélation entre la quantité d'acides gras saturés consommés et l'observation d'un taux anormalement élevé de cholestérol sanguin, lui-même considéré comme constituant un facteur de risque dans la survenue des maladies cardio-vasculaires.

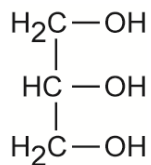
Les acides gras monoinsaturés et polyinsaturés sont, eux, considérés comme bénéfiques. Le plus fréquent des acides gras monoinsaturés est l'acide oléique (qui est un $\omega 9$), présent dans nombre de corps gras et trouvé en grande quantité dans l'huile d'olive. Il est réputé diminuer le cholestérol total sanguin, même si ce rôle est parfois discuté.

A partir des acides gras poly-insaturés essentiels que sont l'acide linoléique et l'acide linolénique, l'organisme fabrique les familles $\omega 6$ et $\omega 3$, respectivement. Ces acides gras interviennent dans tous les processus de reproduction et de croissance. La série des $\omega 3$ a également un rôle antithrombotique (il s'oppose à la formation de caillots sanguins) et antiathérogène (contre la dégénérescence de la paroi interne des artères). L'efficacité de la cascade complexe de transformation des acides gras essentiels en série $\omega 3$ diminue avec l'âge. D'où l'importance de privilégier l'absorption d'aliments qui en contiennent. Il semblerait néanmoins que l'on ait extrapolé, sans fondement scientifique réel, les résultats positifs observés avec les $\omega 3$ dans la prévention des accidents cardio-vasculaires, aux acides gras de la série $\omega 6$. Une étude récente montrerait même que le remplacement des acides gras saturés par l'acide linoléique (un $\omega 6$ donc) en prévention secondaire de la maladie coronaire, augmenterait le risque de mortalité de plus de 60% ! Les recommandations de santé des agences françaises spécialisées (aujourd'hui l'Anses) ont d'ailleurs toujours spécifiquement ciblé les $\omega 3$ et non les acides gras polyinsaturés en général.

Il n'y a en revanche aucun doute sur la nocivité des acides gras trans. Ils augmentent, même à faible dose, le risque cardio-vasculaire en élevant le taux de cholestérol sanguin et celui des triglycérides. Ils favoriseraient aussi le cancer du sein, le développement du diabète et l'obésité. Au Danemark, leur teneur dans les matières grasses alimentaires a été limitée à 2 % ; l'Allemagne a instauré une limitation identique en 2008. Les autorités sanitaires américaines ont proposé en 2013 d'interdire toute présence d'acides gras trans dans les aliments transformés. Ils seraient responsables de 7 000 décès annuels par maladies cardio-vasculaires dans ce pays.

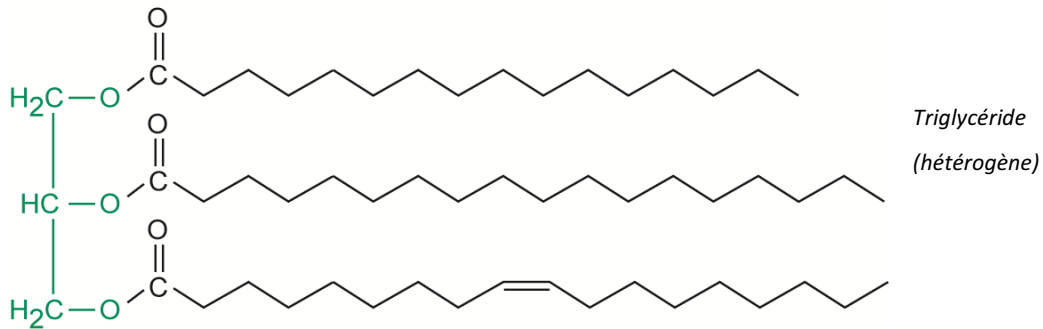
II. Les glycérides

Les acides gras libres sont présents en très faible quantité dans le sang. Leur mode de stockage recourt à une forme moléculaire plus élaboré, les glycérides. Un glycéride est une molécule résultant de la formation de liaisons esters entre des acides gras et une molécule d'un trialcool, le glycérol :



glycérol

Selon le nombre de fonctions alcools estérifiées, on distinguera les mono-, di- et triglycérides. Si les acides gras d'un di- ou triglycéride sont identiques, on parlera de glycéride homogène ; s'ils sont différents, le glycéride sera dit hétérogène.



Les triglycérides se trouvent à l'état naturel dans les tissus animaux et végétaux, alors que les mono- et di-glycérides sont obtenus artificiellement par chauffage de triglycérides en présence d'un excès de glycérol. Ils sont utilisés comme émulsifiants et stabilisants dans l'industrie agroalimentaire. Les triglycérides constituent la fraction majoritaire des tissus adipeux. Les lipides provenant de l'alimentation sont décomposés dans les intestins en acides gras et en glycérol. Après absorption, ces éléments se recombinent en triglycérides dans le tissu adipeux, à partir d'acides gras possédant de longues chaînes carbonées saturées. On trouve également des glycérides dans nombre d'huiles végétales (avec des acides gras insaturés à chaînes courtes) et dans les produits laitiers.

Les triglycérides sont beaucoup plus énergétiques que le glycogène (car ils contiennent moins d'oxygène). Ils constituent une réserve d'énergie sur le long terme, contrairement au glycogène qui est complètement épuisé au bout d'une journée de jeûne.

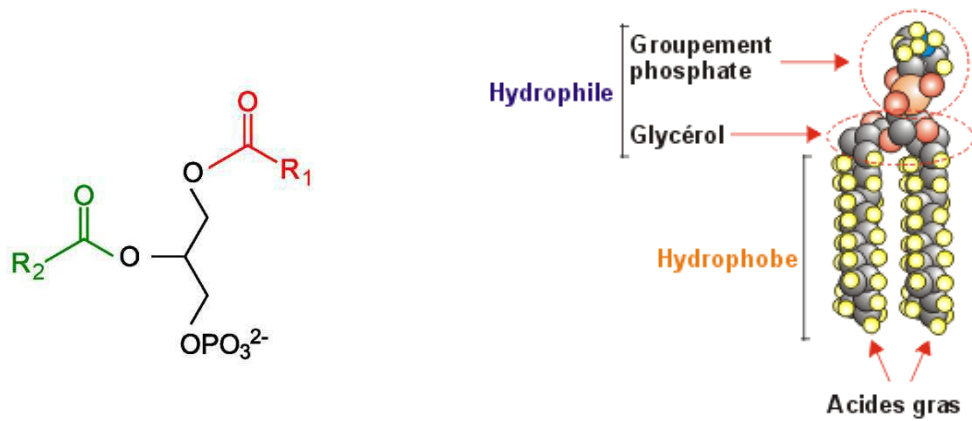
III. Les glycérophospholipides

Molécules lipidiques contenant du phosphore, les phospholipides sont les constituants principaux des membranes biologiques. Le terme de *phospholipides* rassemble sous une même dénomination les glycéro- et les sphingophospholipides.

1 L'acide phosphatidique

L'élément de base des glycérophospholipides est l'acide phosphatidique. Celui-ci est formé d'une molécule de glycérol estérifiée sur deux de ses fonctions alcool par des acides gras et sur la troisième par l'acide phosphorique H_3PO_4 .

L'acidité de la molécule provient des 2 protons mobiles de l'acide phosphorique. Les deux acides gras possèdent une longue chaîne hydrocarbonée d'au moins 14 carbones, l'acide en position 2 étant souvent insaturé. L'encombrement de la molécule est plus apparent sur le schéma de droite de la Figure ci-dessous.



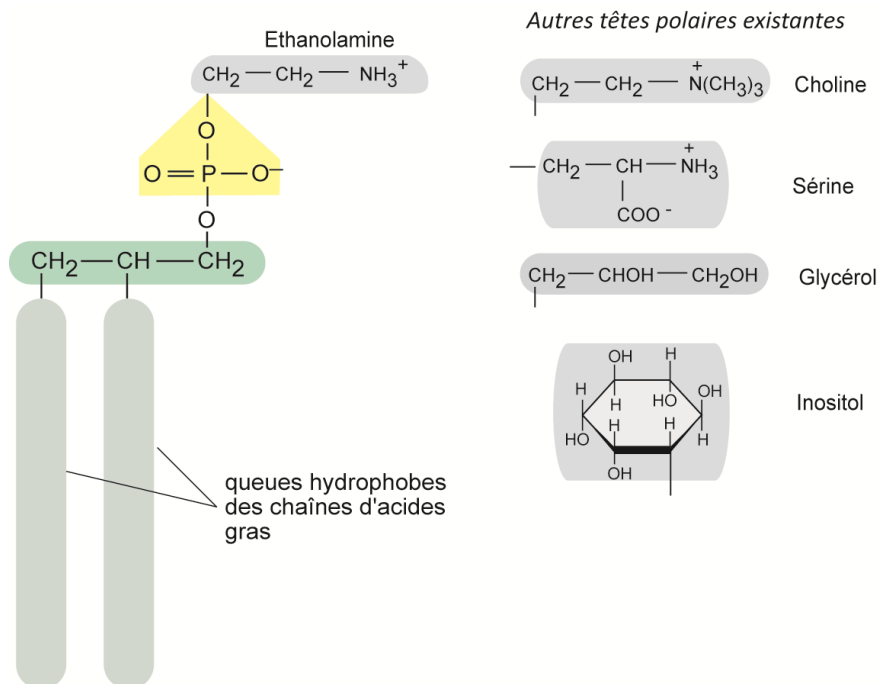
acide phosphatidique : liaisons esters où R1 et R2 sont des chaînes d'acides gras (à gauche), composants et encombrement de la molécule (à droite)

L'acide phosphatidique est un second messager intracellulaire pour lequel existent des récepteurs spécifiques.

2 Les glycérophospholipides

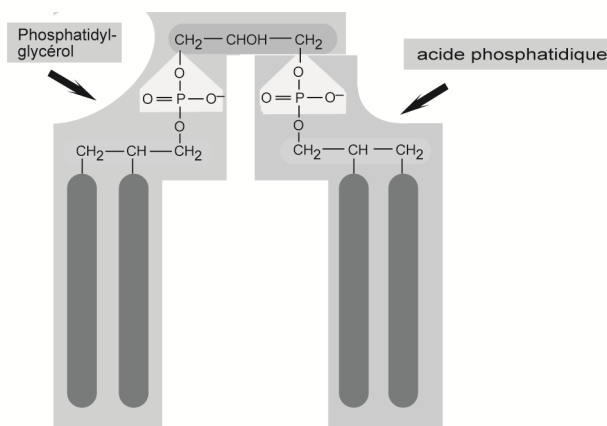
Un glycérophospholipide résulte de la fixation via une fonction alcool, d'une tête polaire sur le groupement phosphate de l'acide phosphatidique. La tête polaire est une molécule de petite taille dont il existe 5 variétés, donnant naissance à autant de classes de glycérophospholipides.

Glycérophospholipides	Têtes polaires
Phosphatidylsérines	Sérine
Phosphatidylglycérols	Glycérol
Phosphatidyléthanolamines (ou <i>céphalines</i>)	Ethanolamine
Phosphatidylcholines (ou <i>lécithines</i>)	Choline
Phosphatidylinositols	Inositol



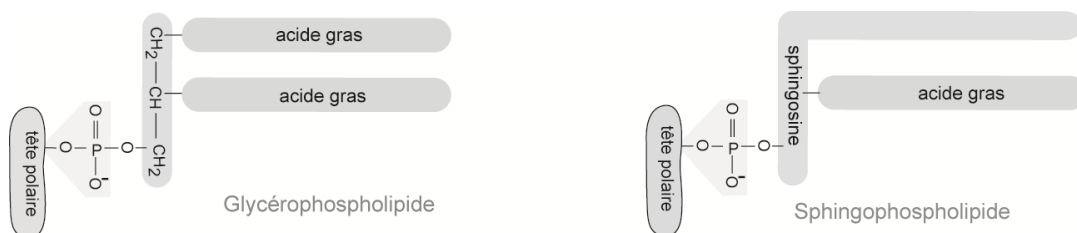
Les glycérophospholipides possèdent un caractère amphiphile marqué, conséquence de la présence de deux pôles bien distincts, l'un hydrophobe produit par longues chaînes hydrocarbonées d'acides gras, l'autre hydrophile au niveau de l'ester phosphorique et de la tête polaire. Ces molécules possèdent donc des propriétés émulsionnantes semblables à celles des savons.

Constituants des membranes biologiques, les lécithines sont aussi des substances de réserve comme dans le jaune d'œuf. Le phosphatidyl-inositol est distribué de manière asymétrique, dans la membrane cellulaire : il se trouve exclusivement dans la couche située à la face interne des membranes, ce qui s'explique par son rôle biologique qui est de libérer un messager intracellulaire de la signalisation calcique. Il existe également des phospholipides complexes formés à partir de représentants de ces différentes familles. Ainsi le cardiolipide (ou *cardiolipine* en anglais), isolé pour la première fois dans le muscle cardiaque et plus tard, de manière plus générale, dans la membrane interne des mitochondries, est-il un diphosphatidyl-glycérol, dans lequel deux acides phosphatidiques estérifient symétriquement les deux fonctions alcools primaires de la même tête polaire de glycérol.

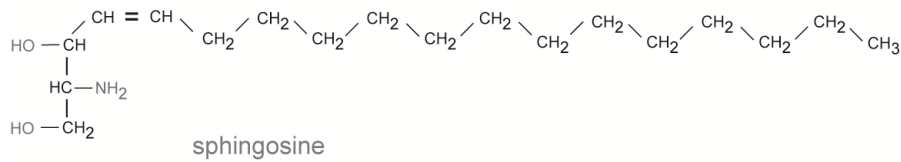


IV. Les sphingolipides

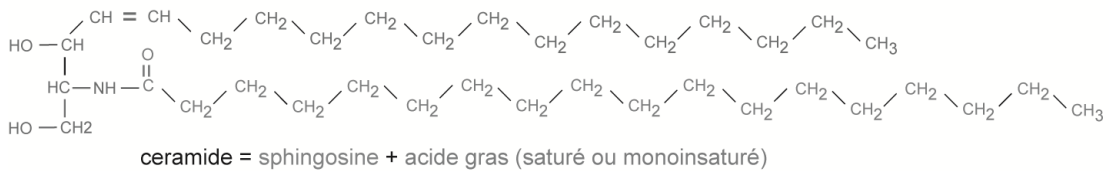
Comme les glycérophospholipides, les sphingolipides constituent l'un des composants majeurs des membranes biologiques. Même si leurs structures comportent quelques différences notables, la figure ci-dessous montre la grande parenté de forme globale entre ces deux classes de lipides membranaires.



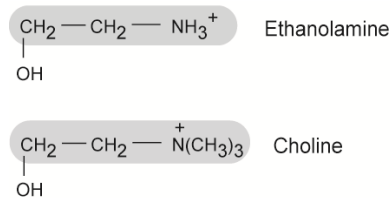
Dans le détail, il existe néanmoins de sensibles différences de structure entre glycéro- et sphingophospholipides. Le squelette de ces derniers comprend une molécule de sphingosine en lieu et place d'un glycérol estérifié sur l'une de ses fonctions alcools :



La biosynthèse des sphingophospholipides passe par la formation intermédiaire d'une céramide (ou *acylsphingosine*) ; celle-ci est une sphingosine amidifiée par un acide gras (souvent l'acide lignocérique (24:0)) :



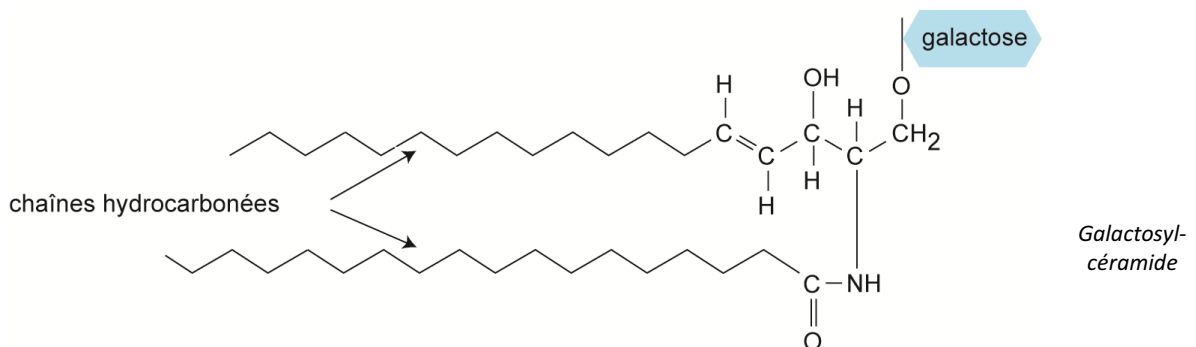
Comme les glycérophospholipides, les sphingolipides peuvent posséder plusieurs têtes polaires différentes liées au reste de la molécule par une liaison ester phosphorique. Les plus fréquemment rencontrées dans les tissus animaux sont l'éthanolamine et la choline :



Les sphingophospholipides qui en résultent sont nommés *sphingomyélines*. Les sphingomyélines sont des phospholipides présents dans toutes les membranes (à l'exception des membranes végétales et bactériennes) mais plus particulièrement dans celles des cellules du système nerveux (gaines de myéline). Les sphingomyélines constituent environ 10% des lipides du cerveau.

V. Les glycosphingolipides

Comme les phospholipides, les glycosphingolipides possèdent une région hydrophobe constituée de deux longues chaînes hydrocarbonées, et une région polaire formée d'un ou plusieurs sucres mais ne contenant pas de phosphate. Ce sont donc des dérivés sucrés des céramides dont l'alcool primaire forme une liaison glycosidique avec un sucre comme le glucose (glucosylcéramides) ou le galactose (galactosylcéramides) :



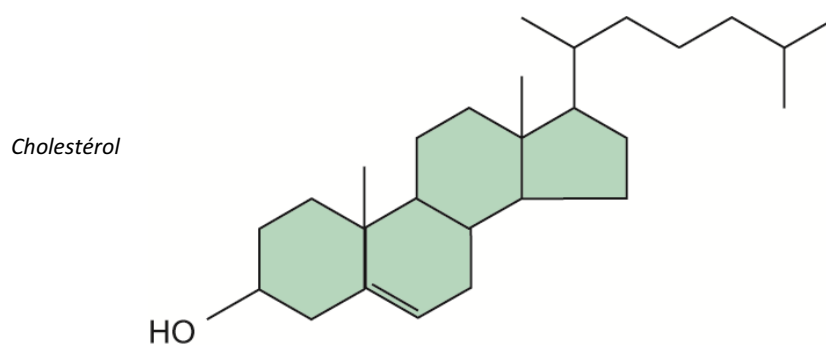
Les galactosylcéramides sont essentiellement présents dans la substance blanche du cerveau ainsi qu'au niveau de la myéline. Les glucosylcéramides sont constitutifs de la peau, des hématies, des épithélium de l'intestin et de la vessie.

Il existe aussi des glycolipides plus complexes tels que les oligoglycosylcéramides neutres où le sucre est une chaîne polysaccharidique formée de 2 à plus de 20 résidus glycosyl (ou d'acide sialique dans le cas des gangliosides). Plusieurs de ces glycolipides complexes sont des marqueurs des groupes sanguins du système ABO.

VI. Le cholestérol

Le cholestérol est un lipide non saponifiable, d'origine et de structure totalement différentes de celles des lipides présentés dans les sections précédentes. Son point commun avec les phospholipides est d'être un constituant majeur des membranes biologiques où il participe, par exemple, à l'ancrage de certains récepteurs membranaires dans des zones lipidiques très stables appelées « rafts ». Par ailleurs, le cholestérol est le précurseur de beaucoup d'autres molécules lipidiques comme la vitamine D3, certaines hormones (sexuelles et corticostéroïdiennes) et les acides biliaires.

Il appartient à la catégorie des stérols (pour beaucoup des analogues végétaux et fongiques du cholestérol), qui sont de grandes molécules tétracycliques, elles-mêmes sous-catégorie de lipides qui partagent avec les autres membres de cette famille une faible affinité pour l'eau.



La molécule de cholestérol comporte 8 carbones asymétriques, mais un seul des 2^8 (soit 256) stéréoisomères potentiels existe. Elle possède un groupe hydroxyle -OH sur le carbone 3 qui constitue la tête polaire de la molécule. Cette fonction alcool peut être estérifiée par un acide gras, ce qui rend la molécule totalement insoluble dans l'eau. L'estérification du cholestérol modifie radicalement les propriétés de la molécule, tant d'un point de vue chimique (sa fonction alcool est alors inactivée) que physique (il perd sa rigidité et devient lipophile en interagissant avec les acides gras portés par les triglycérides).

Le cholestérol est une molécule présente dans la plupart des tissus des vertébrés, et en particulier le foie, le cerveau et la moelle épinière. Environ le tiers du cholestérol provient de l'alimentation (poissons, viandes, œufs, abats, produits laitiers, etc.) tandis que les deux autres tiers sont synthétisés, essentiellement par le foie et en plus petite proportion par les neurones. C'est ce même foie qui le recycle et qui le dégrade en acides biliaires. L'existence d'une possible régulation entre la quantité de cholestérol alimentaire et celle de cholestérol néosynthétisé est discutée, la diminution du premier ayant été rapportée comme pouvant provoquer l'augmentation du second.

Le cholestérol est transporté dans le sang sous forme estérifiée. Hautement insoluble dans le sang, il ne peut y être véhiculé qu'associé à des protéines, les apoprotéines, dont il existe une vingtaine de variétés. Bien que les mécanismes de transport (et leur régulation) soient d'une grande complexité, le schéma général peut être décrit sous la forme d'un circuit dans lequel le cholestérol, associé à des apoprotéines dans des vésicules de faible densité, les LDL (*low density lipoproteins*), quitte le foie pour être distribué aux tissus, et revient ensuite au foie associé à d'autres apoprotéines dans des vésicules de haute densité, les HDL (*high density lipoproteins*). Le cholestérol associé au HDL est souvent qualifié de « bon cholestérol » (car il est trouvé dans la partie du

circuit qui contribue à son efflux tissulaire et à son élimination via les voies biliaires) alors que celui qui est associé aux LDL est réputé être le « mauvais cholestérol » car véhiculé vers les artères et susceptible de s'y déposer, d'y accroître l'inflammation proliférante et d'y provoquer *in fine* athérome, infarctus et autres AVC. Il est cependant aujourd'hui de plus en plus contesté que l'augmentation du cholestérol-HDL réduise d'une quelconque manière la mortalité par maladie coronarienne...

VII. Structure des membranes biologiques

Les membranes biologiques assurent la compartimentation cellulaire, en séparant matériellement l'extérieur de l'intérieur de la cellule. Elle règlent via leurs récepteurs les échanges d'informations entre cellules ainsi que les processus de signalisation et de transduction des signaux ; elles régulent le transport des ions, protéines, sucres, graisses, etc.. Elles sont également impliquées dans les mouvements cellulaires (pseudopodes, endocytose, exocytose) ainsi que dans les phénomènes de reconnaissance (antigène de surface).

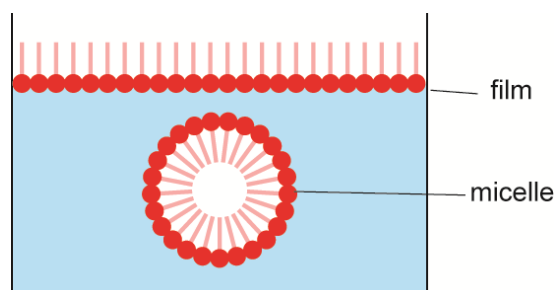
Les membranes biologiques sont des structures complexes constituées à environ 50% de lipides (phospholipides et cholestérol) qui forment le squelette de la membrane et qui sont responsables de son organisation, et à 43% de protéines aux multiples fonctions (récepteurs, transporteurs, canaux, enzymes). Par ailleurs, environ 8% des molécules sont des glycoconjugués (glycophospholipides et glycoprotéines), plus ou moins attachées aux phospholipides.

Les propriétés amphiphiles des lipides membranaires sont à l'origine de leur agencement spontané en structures organisées, en particulier en bicouches.

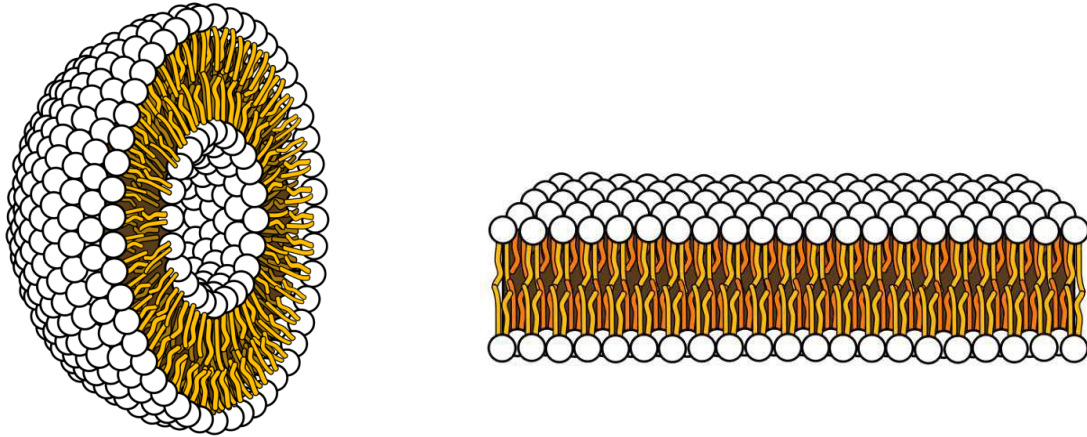
1 Micelles, films et bicouches lipidiques

Lorsqu'elles se trouvent en milieu aqueux, les molécules lipidiques amphiphiles s'organisent de façon à minimiser les interactions entre les chaînes aliphatiques et les molécules d'eau, adoptant par auto-assemblage moléculaire une configuration en films, micelles, liposomes ou doubles couches lipidiques, structures dans lesquelles les têtes polaires sont en contact avec l'eau tandis que les chaînes hydrocarbonées se rassemblent pour former un milieu presque totalement anhydre.

Dans le cas de molécules de petite taille comme les acides gras libres, l'organisation spontanément adoptée sera soit celle d'un film de surface où les chaînes hydrophobes seront dirigées vers l'air, soit celle d'une sphère appelée micelle où là encore seules les têtes polaires seront en contact avec l'eau. Le choix entre les deux types d'organisation est fonction de la concentration des acides gras.



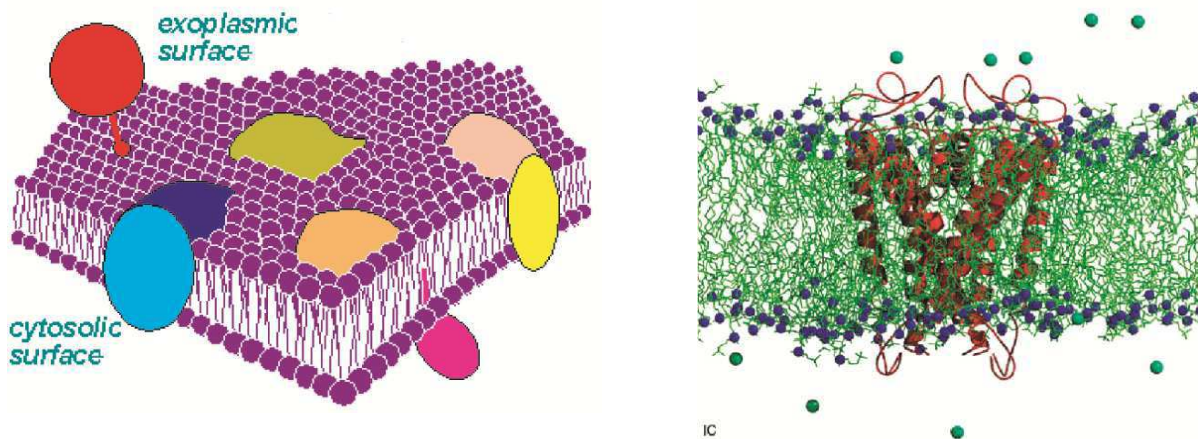
Dans le cas de molécules de plus grande taille comme les phospholipides par exemple, l'organisation spontanément adoptée sera celle d'une bicouche disposant d'un feuillet interne et d'un feuillet externe. Une telle structure a tendance à se refermer sur elle-même pour former une vésicule appelée *liposome*. L'organisation spontanée en vésicules est due au caractère amphiphile et à la forme cylindrique des lipides ; aussi les vésicules présentent-elles des similitudes structurales avec les bulles de savon. Contrairement à celle des micelles, l'organisation en bicouches permet de séparer deux milieux aqueux, l'un interne, l'autre externe.



Liposome (à gauche) et bicouche lipidique (à droite)

2 Membranes biologiques : le modèle de la mosaïque fluide

Le modèle de la *mosaïque fluide* décrivant l'organisation de la membrane plasmique a été proposé en 1972 par Singer et Nicolson. Il stipule que la membrane est constituée d'une bicouche continue de phospholipides disposés tête-bêche, dont les surfaces externe et interne sont hydrophiles, et dont l'intérieur est hydrophobe. De nombreuses protéines sont enchâssées dans l'épaisseur de la bicouche lipidique (d'où la notion de « mosaïque »). Certaines protéines la traversent complètement, d'autres sont localisées plus en surface voire tout simplement attachés aux lipides via une ancre. D'autres encore sont des glycoprotéines liées au feuillet externe par de courtes chaînes oligosaccharidiques. La fluidité des bicouches lipidiques exige que les longues chaînes hydrocarbonées hydrophobes soient capables de glisser les unes sur les autres comme les molécules à la surface d'une bulle de savon : les échanges de molécules entre les feuillets interne et externe ("flip-flop") sont rares, alors que les mouvements latéraux sont permanents au sein d'une même couche. Les données modernes n'ont fait que préciser cette vision originale, sans en contredire les principes.



Modèle de la mosaïque fluide de Singer et Nicolson en 1972 (à gauche) et reconstitution (à droite), à partir de données cristallographiques, d'un canal ionique protéique dans une bicouche lipidique artificielle (Sanson et al., 2000). La protéine transmembranaire est comme très souvent formée d'acides aminés hydrophobes qui adoptent, dans la membrane, une structure en hélice, optimisant ainsi la formation d'interactions hydrophobes avec les chaînes d'acides gras des phospholipides.

Contrôle de la fluidité membranaire

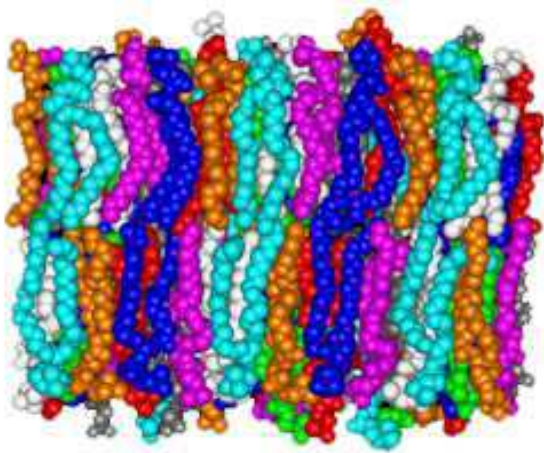
La nature des longues chaînes hydrocarbonées aliphatiques des phospholipides des bicouches lipidiques conditionne les propriétés physiques de la membrane, notamment sa température de fusion : plus les chaînes sont longues et linéaires, plus elles tendent à figer en formant un cristal bidimensionnel de molécules de lipides ordonnées ; les interactions entre molécules à l'intérieur de la bicouche lipidique déterminent également les propriétés mécaniques de la membrane, notamment sa résistance à l'étirement et à la flexion.

Or, cette fluidité dépend de la température : en dessous de la température de transition, les chaînes hydrophobes se figent (comme le fait l'huile d'une bouteille lorsqu'on la refroidit), ce qui est incompatible avec les fonctions que doit assurer la membrane. L'insertion de molécules de cholestérol entre les chaînes d'acides gras des phospholipides permet d'adapter cette température de transition aux besoins cellulaires et d'empêcher un gel inopportun.

La fluidité des membranes est ainsi contrôlée par deux éléments :

- *la proportion relative de chaînes d'acides gras saturés et insaturés dans les phospholipides*

Les chaînes hydrocarbonées saturées sont des structures linéaires en interaction via des forces de Van der Waals qui contribuent à la cohésion des phospholipides. Les chaînes insaturées forment des coudes qui rompent ces liaisons et désorganisent l'ordonnement des phospholipides dans la membrane, ce qui contribue à rendre celle-ci plus fluide.



Les molécules de phospholipides de cette membrane artificielle sont colorées de manière individuelle, ce qui permet de visualiser le désordre moléculaire local au sein d'un ensemble globalement ordonné.

- *le taux de cholestérol*

Plus la teneur en cholestérol augmente, plus la fluidité membranaire diminue par effet d'encombrement : le cholestérol, avec sa forme en raquette rigide, gêne les mouvements des autres molécules, en particulier ceux des phospholipides. Moins de mouvement, donc fluidité moindre... : à température physiologique, le cholestérol rigidifie ainsi les membranes. En revanche, à basse température, il retarde la transition solution/gel des lipides, en les empêchant d'interagir entre eux par interactions de Van der Waals : il a donc, à ces températures, un effet fluidifiant...

Composition d'une membrane cellulaire : exemple de l'érythrocyte humain

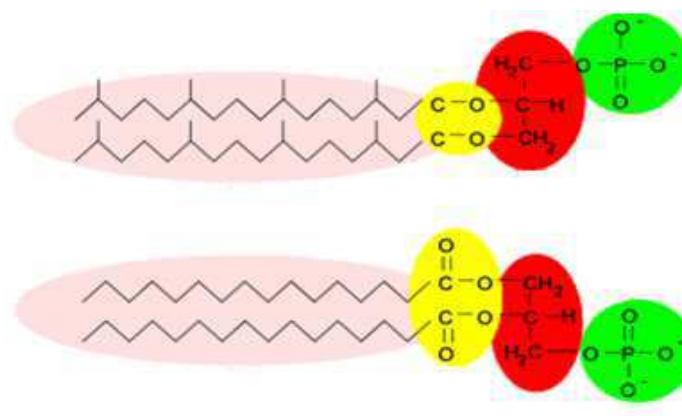
La composition des feuillettes interne et externe est différente dans de nombreuses bicouches lipidiques naturelles. Les feuillettes internes (cytoplasmiques) des hématies humaines sont ainsi essentiellement constitués de phosphatidyléthanolamine, de phosphatidylsérine, de phosphatidylinositol et de phosphoinositides. Les feuillettes externes, quant à eux, sont principalement constitués de phosphatidylcholine, de sphingomyéline et de glycolipides.

Composant	% en poids	% dans la bicouche	
		Externe	Interne
Protéines et glycoprotéines	55		
Lipides totaux	45		
Phospholipides	28		
Sphingomyéline	6.8	80	20
Phosphatidylcholine	7.0	75	25
Phosphatidyléthanolamine	7.4	20	80
Phosphatidylsérine	4.3	0	100
Phosphatidylinositide	1.0		
Phosphatidylinositol	0.34		
Phosphatidylinositol 3-P	0.22		
Phosphatidylinositol 4,5-P ₂	0.30		
Cholestérol	13	50	50
Glycolipides	3	100	0
Acides gras	1		

Composition de la membrane d'érythrocyte humain

Dans certains cas, l'asymétrie a pour origine le fait que les lipides sont produits à l'intérieur de la cellule. Leur localisation reflète ainsi leur orientation initiale : la plupart des lipides sont insérés, après leur biosynthèse intracellulaire, dans le feuillet interne. Certains d'entre eux sont ensuite transférés dans le feuillet externe par l'action d'enzymes appelées flipases. D'autres lipides, tels que la sphingomyéline, semblent en revanche être produits dans le feuillet externe. L'asymétrie de la composition lipidique des membranes intervient dans de nombreux processus biologiques. Ainsi, lors de l'apoptose, la phosphatidylsérine du feuillet interne passe-t-elle dans le feuillet externe, où elle est reconnue par des macrophages, qui l'éliminent.

Il est intéressant de noter que les membranes d'archées (qui sont souvent monocouches) ne sont pas construites à partir des mêmes structures lipidiques que celles des autres organismes. Leurs lipides ne sont pas dérivés d'acides gras. Il s'agit de longues chaînes d'alcool isopréniques attachées au glycérol par des liaisons éther (C-O-C). Pour autant, la molécule conserve le même caractère amphiphile que celui des autres lipides.



Comparaison de la structure de l'acide phosphatidique (Fig. du bas) avec celle de la molécule correspondante (Fig. du haut) chez les archées