Les molécules organiques complexes du vivant s'édifient à partir de molécules plus simples

Les molécules organiques complexes du vivant se forment dans les cellules à partir de molécules organiques simples.

Les **quatre principales classes** de molécules organiques sont les glucides, les lipides, les protéines et les acides nucléiques.

Les molécules organiques sont souvent énormes et sont désignées par le terme général de **macromolécules**.

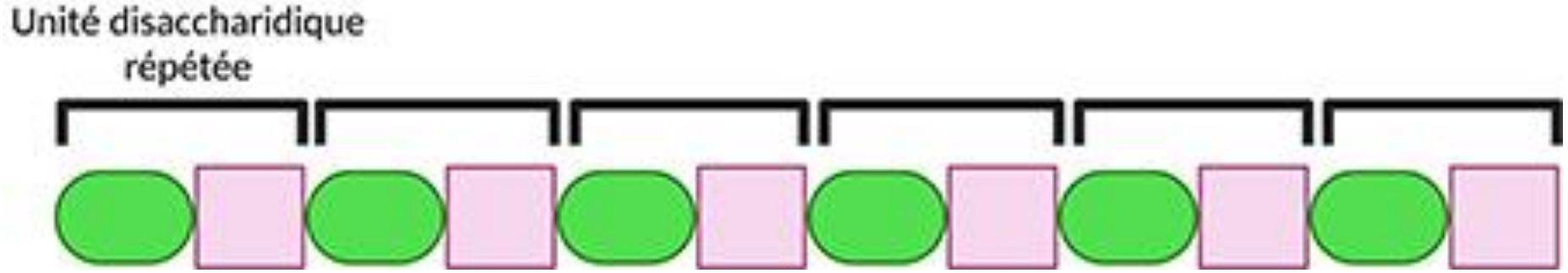
Les glycosaminoglycanes (GAG)

Les GAGs sont des **composants importants des matrices extracellulaires des tissus conjonctifs**. Ce sont des macromolécules glucidiques (**polymères linéaires d'unités répétées de diholosides**). Un des deux résidus glucidiques est toujours un glucide aminé (**N-acétylglucosamine ou N-acétylgalactosamine**) et le second est habituellement un acide uronique (**glucuronique ou iduronique**).

Les GAGs possèdent de **nombreuses charges négatives** (groupements hydroxyles, carboxyles ou sulfates), **un caractère acide et une forte capacité de rétention de l'eau.**

Les glycosaminoglycanes forment une chaîne peu flexible et chargée négativement. Les charges contribuent à la rétention des molécules d'eau, et ainsi à la constitution d'un gel visqueux et élastique, résistant aux contraintes mécaniques.

Oses constitutifs de l'acide hyaluronique:



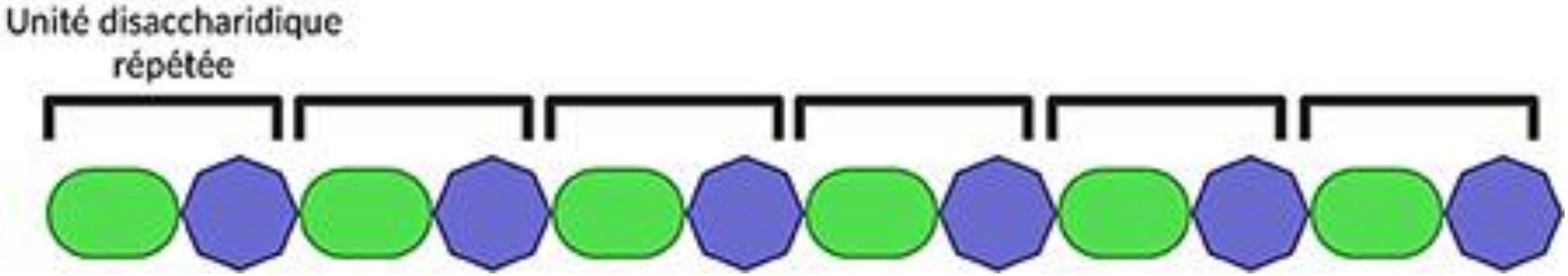
L'acide hyaluronique est l'un des principaux composants de la matrice extracellulaire et possède une chaîne très longue (**des milliers de sucres**). **Glycosaminoglycane non sulfaté**, c'est le seul qui n'est pas fixé à une protéine centrale par une liaison covalente.

L'acide hyaluronique a une très forte capacité à retenir l'eau apportant à la matrice extracellulaire un aspect de gel visqueux résistant aux forces de compression.

La crête du coq et le placenta dont la turgescence est permise grâce à la présence de quantités importantes d'acide hyaluronique.

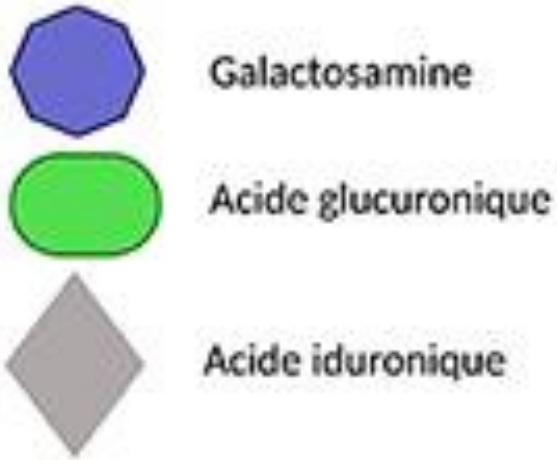
Les GAG ont aussi un rôle essentiel dans la migration cellulaire au cours de la morphogenèse et de la cicatrisation des tissus. En cas de blessure, après la coagulation du sang, le premier produit qui entre dans la lésion est l'acide hyaluronique. **Il forme un échafaudage qui va servir de support aux cellules leucocytaires et aux fibroblastes pour reconstruire le nouveau tissu.**

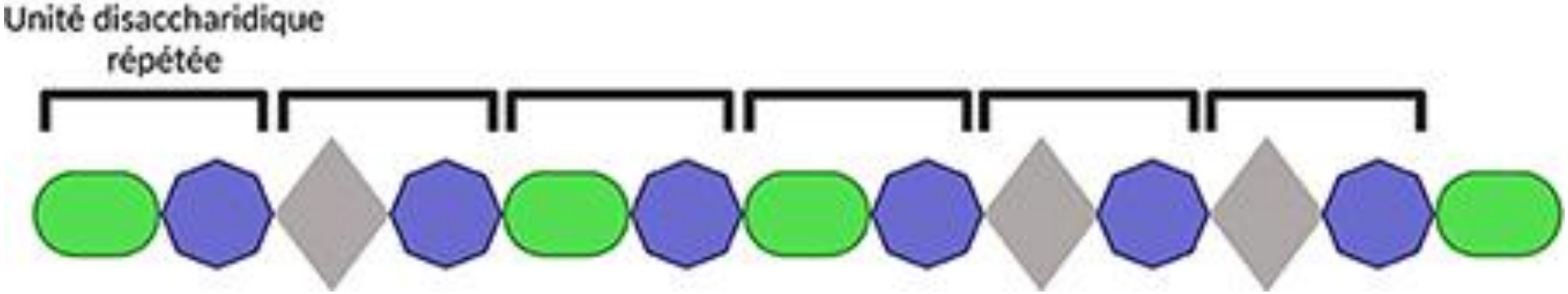
Oses constitutifs du chondroïtine-sulfate:



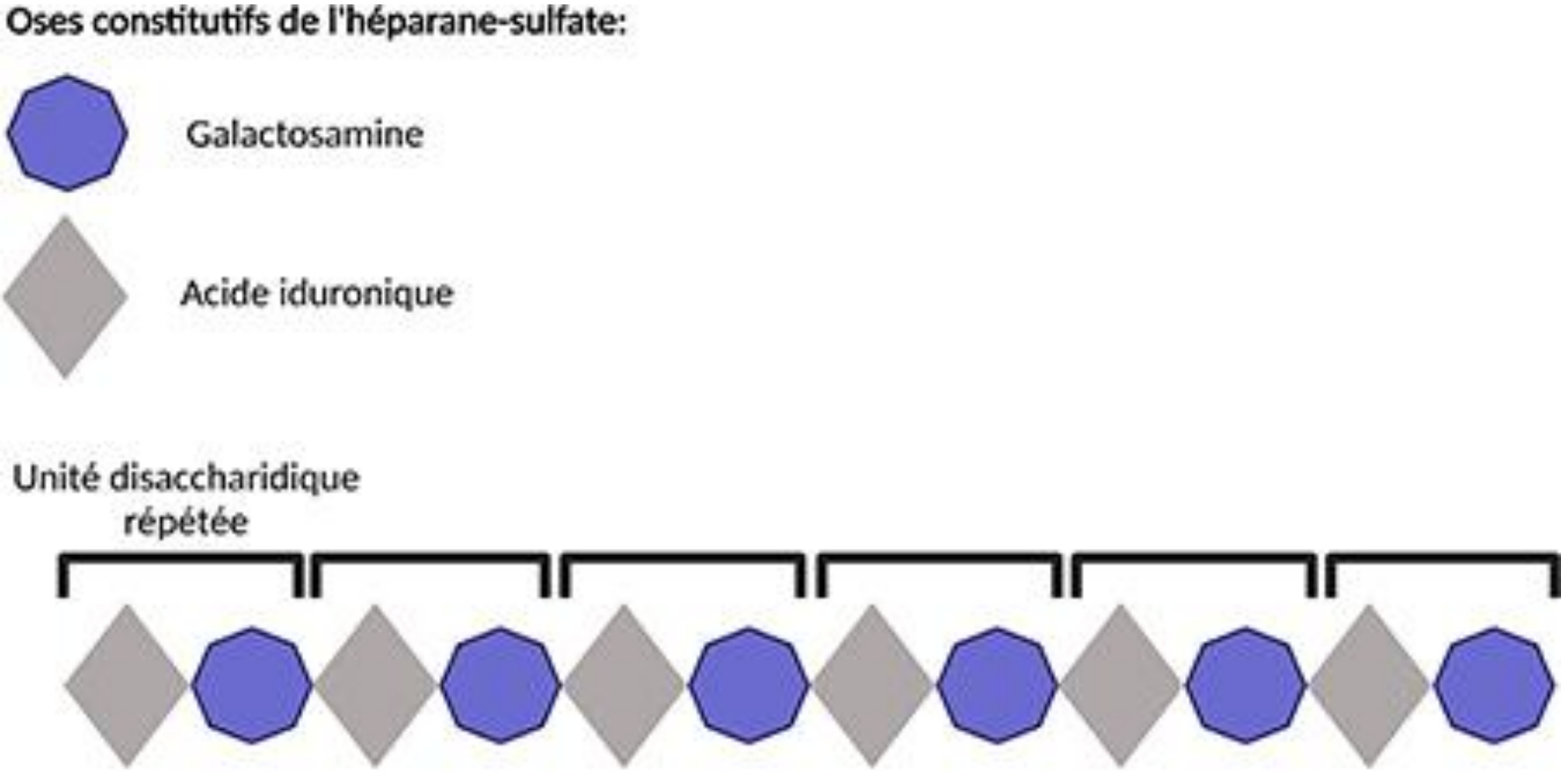
Le chondroïtine sulfate est un composant de la matrice extracellulaire du cartilage.

Oses constitutifs du dermatane-sulfate:





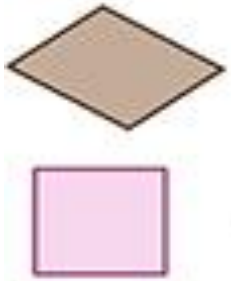
Le dermatane-sulfate est un glycosaminoglycane présent principalement dans la **peau**, mais également dans les **vaisseaux sanguins**, les **valves cardiaques**, les **tendons**, les **poumons** et la **muqueuse intestinale**.

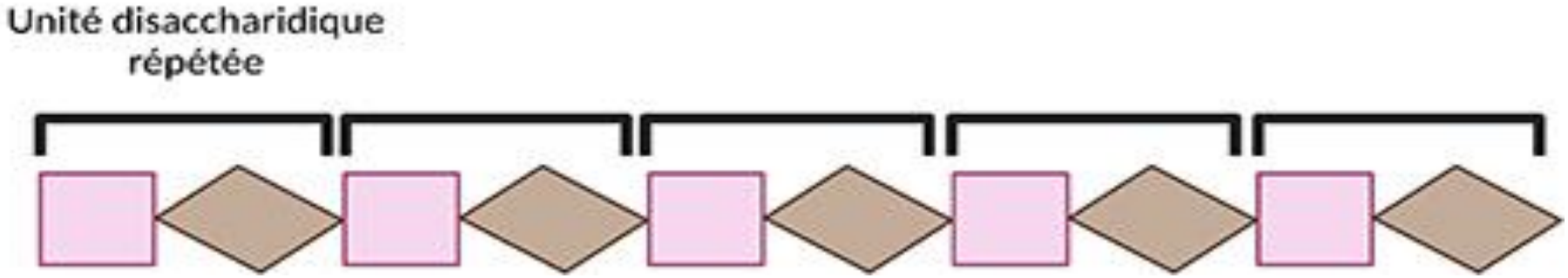


Sa structure est très proche de celle de l'héparine qui est une forme hautement sulfatée d'héparane-sulfate localisée principalement dans les granules de sécrétion des mastocytes.

L'héparane-sulfate est un glycosaminoglycane présent principalement dans les membranes basales.

Oses constitutifs du kératane-sulfate:



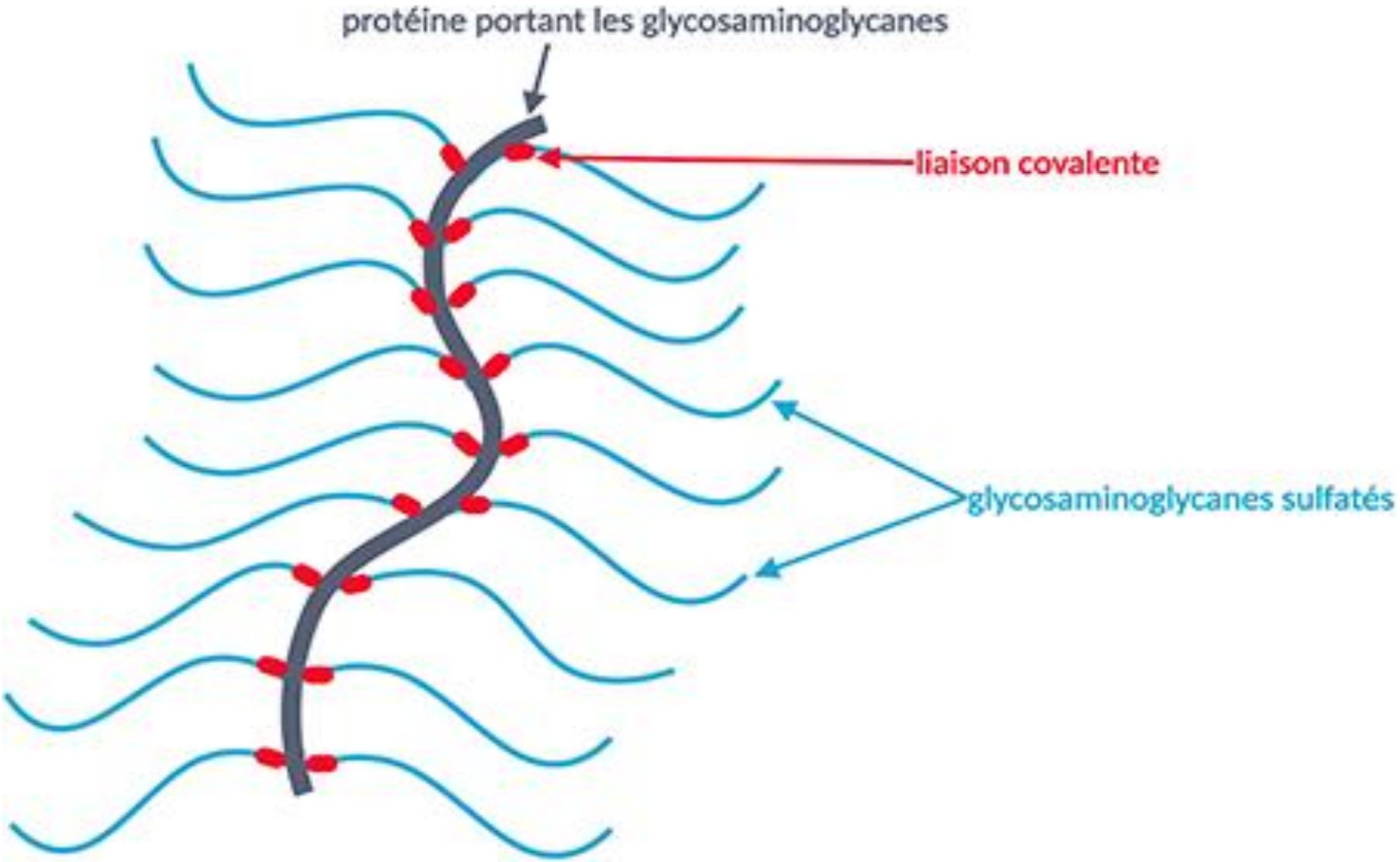


Le kératane-sulfate est un glycosaminoglycane qui est composé de D-galactose et de N-acétylglucosamine.

Le kératane-sulfate ne contient pas d'acide glucuronique, mais du galactose à sa place.

Les protéoglycanes sont le 2ème type de molécules présentes dans la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs. Ces molécules ont pour fonction de conférer aux tissus une résistance à la compression tissulaire.

Les protéoglycanes sont des macromolécules constitués par des glycosaminoglycanes (GAG) sulfatés liés par des liaisons covalentes à un axe protéique.



Les protéoglycanes sont hétérogènes dans leur composition et dans leur taille.

Les PGs sont une famille de macromolécules complexes présentes dans la MEC (agrécane, versican, biglycan) et sur la surface cellulaire (syndécane, glypicane, CD44). Les PGs sont constitués d'une protéine centrale sur laquelle sont attachées plusieurs chaînes de glycosaminoglycanes (GAGs) (Muir H. 1978). Ils sont présents dans le cartilage et peuvent être de faible masse moléculaire comme biglycans, la décorines ou la fibromoduline, mais aussi de haut poids moléculaire comme l'agrécane. La matrice cartilagineuse est constituée d'une variété de PGs essentiels aux propriétés physique/mécanique et biochimique du cartilage (Figure 2).

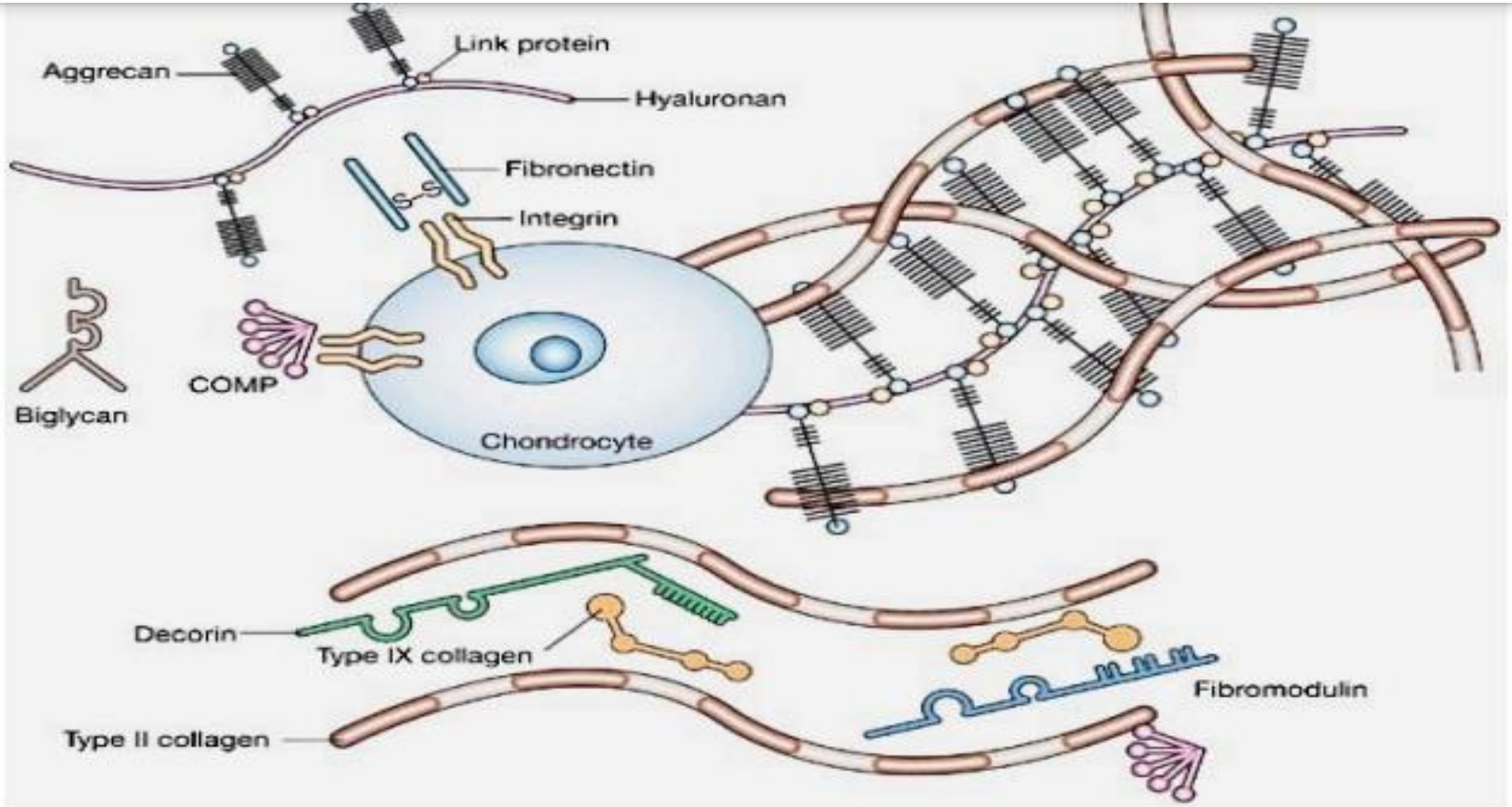
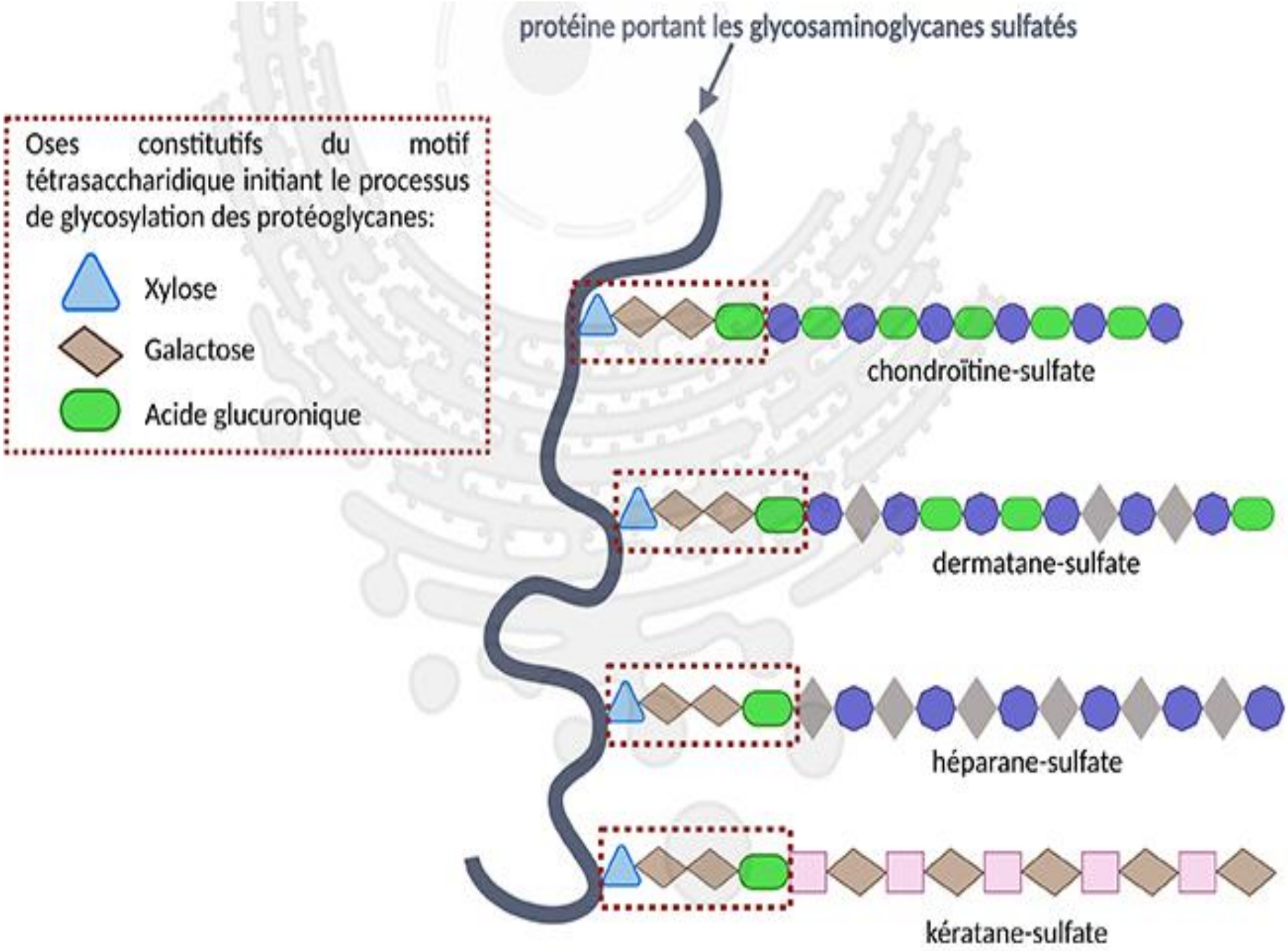


Figure 2 : Représentation schématique de la MEC du cartilage. *Trois classes de protéines existent dans le cartilage : les collagènes (de type II principalement), des PGs de grande taille (essentiellement l'agrécane) et de petite taille (biglycan, décorine, fibromoduline, syndécans), et les protéines non collagéniques (COMP ou « Cartilage Oligomeric Matrix Protein », protéines de liaison, fibronectine). La décorine et la fibromoduline participent à l'organisation de la MEC en liant le collagène et contribuent à la cohésion du cartilage.*


protéine portant les glycosaminoglycanes sulfatés
Oses constitutifs du motif tétrasaccharidique initiant le processus de glycosylation des protéoglycanes:
Xylose
Galactose
Acide glucuronique
chondroïtine-sulfate
dermatane-sulfate
héparane-sulfate
kératane-sulfate

Le processus de biosynthèse des protéoglycanes se fait en 2 étapes consécutives: synthèse de la protéine puis ajout des sucres.

1) Synthèse de la protéine

- Transcription nucléaire du gène codant la protéine en ARNm cytoplasmique.
- Traduction de l'ARNm en protéine dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux.

2) Ajout de sucres par glycosylation

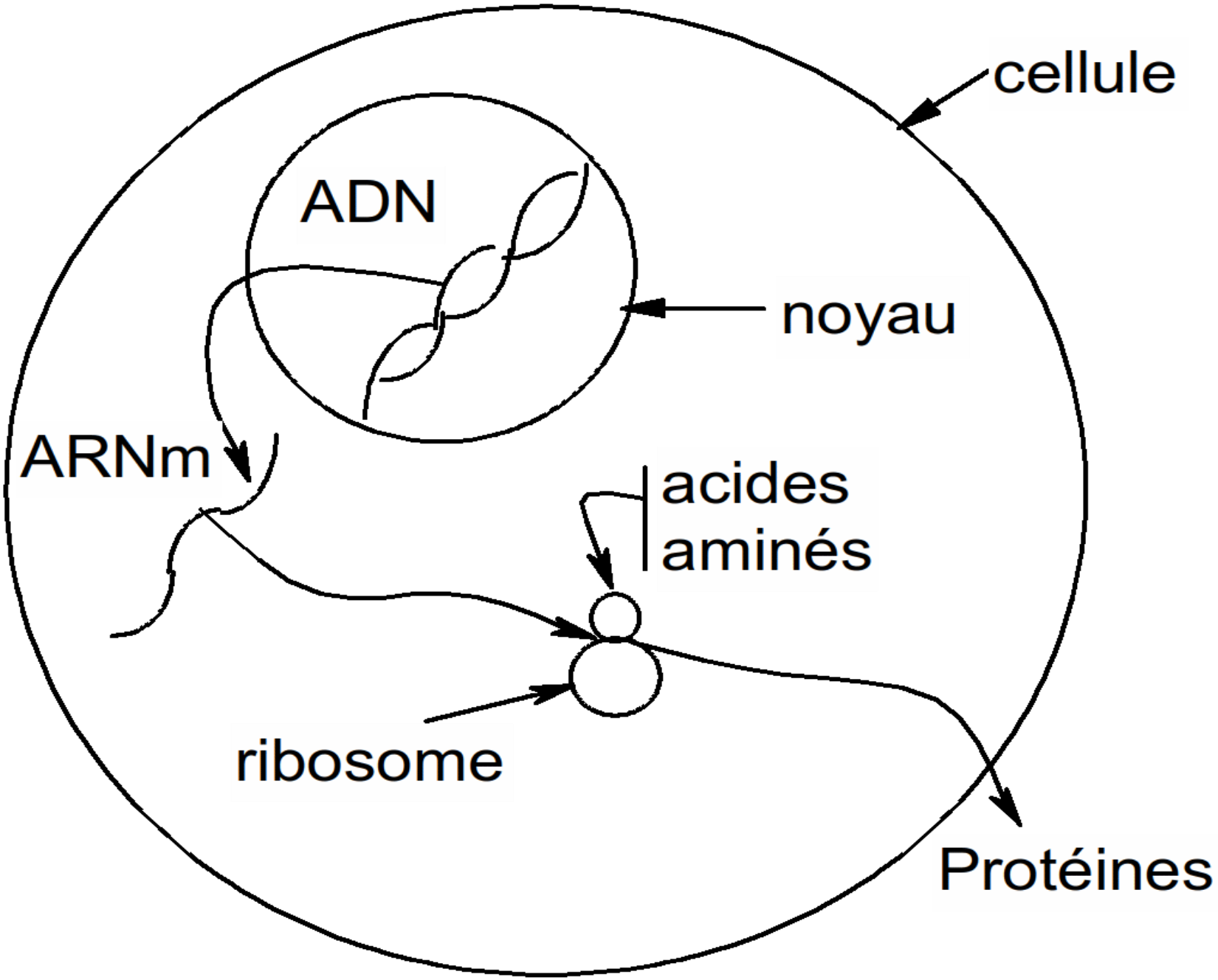
Modifications post-traductionnelles de glycosylation débutant dans le réticulum endoplasmique rugueux et se poursuivant dans l'appareil de Golgi.

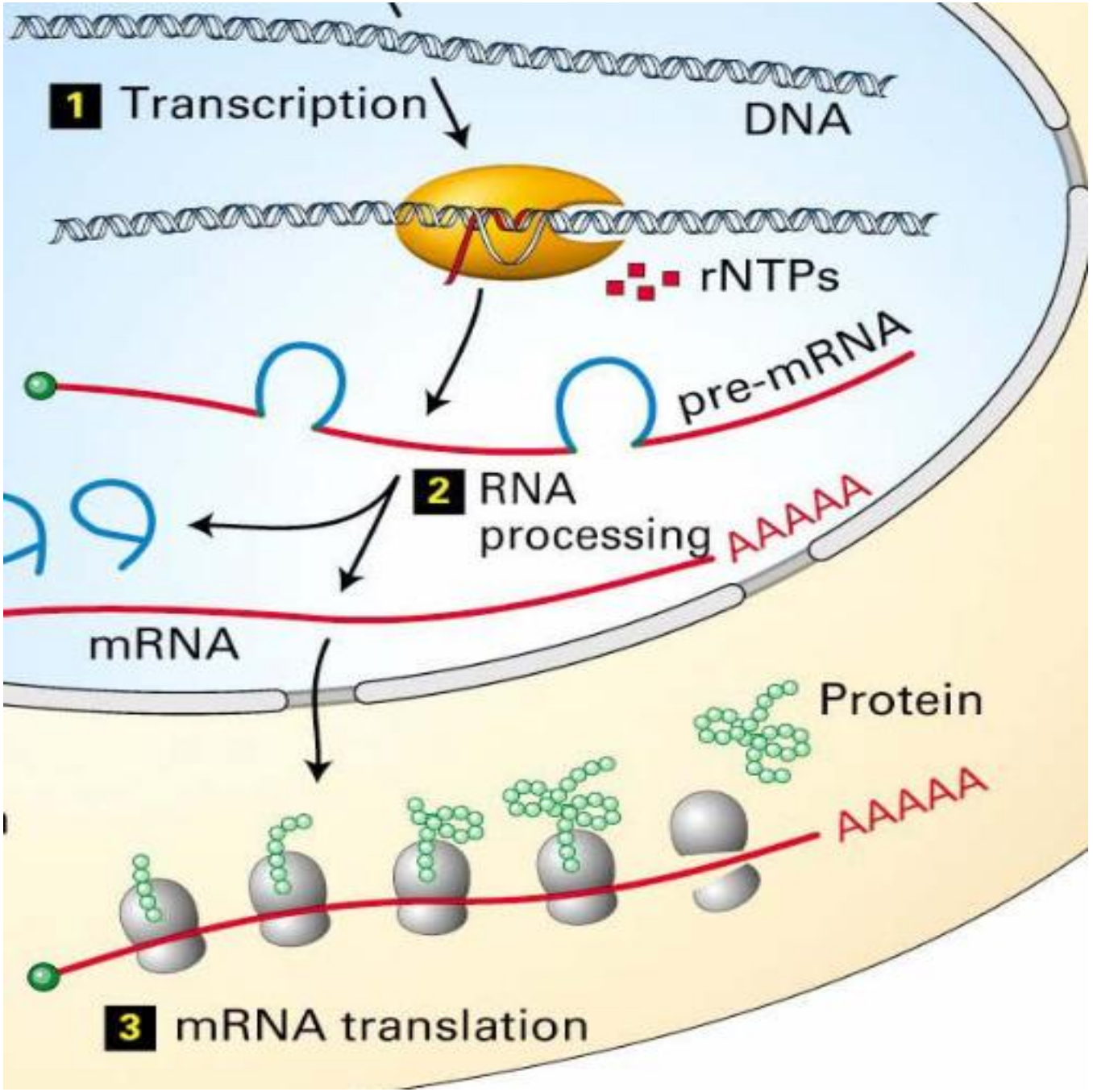
Le processus débute par la formation d'un tétrasaccharide (séquence de 4 oses) :

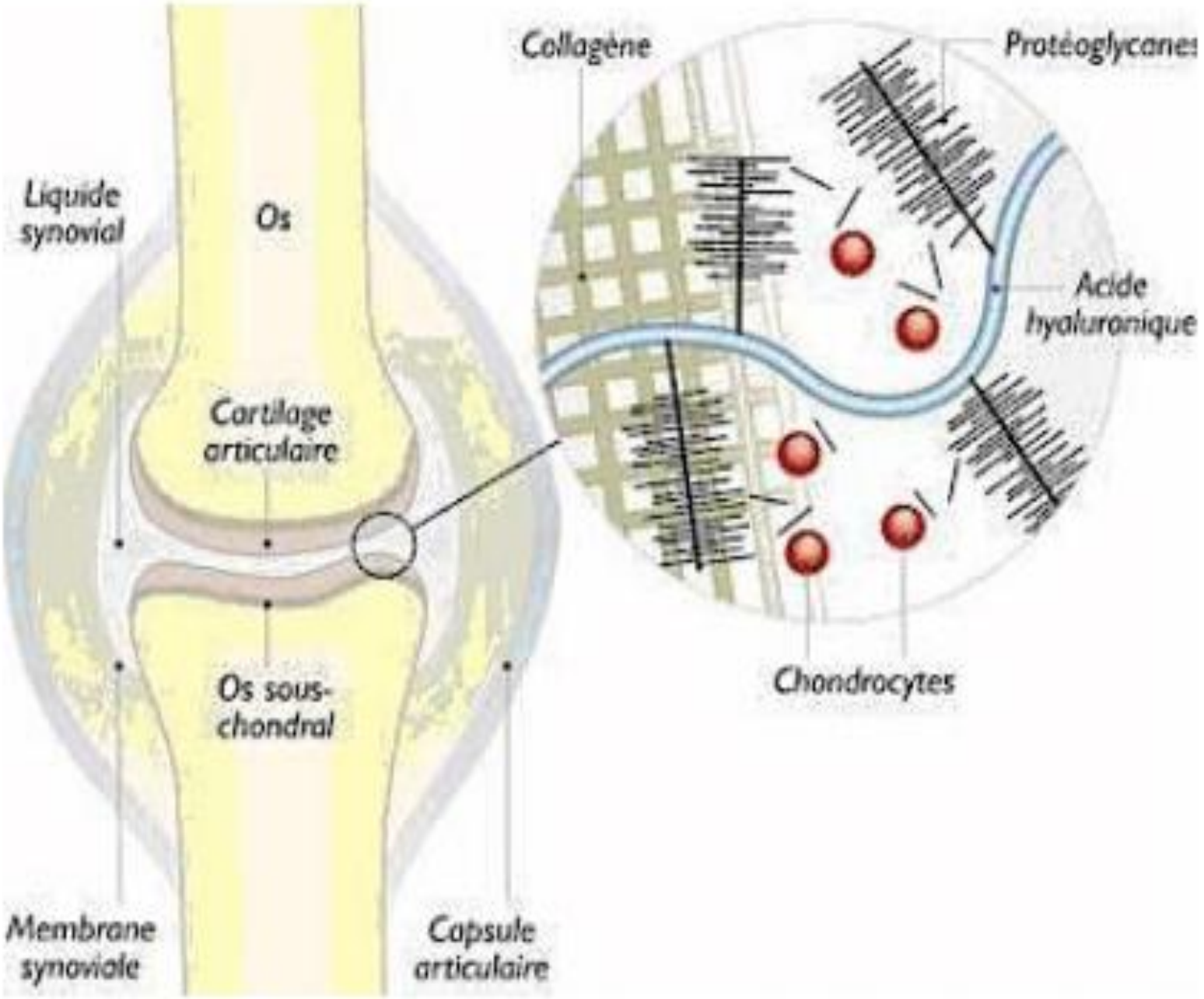
Xylose – Galactose – Galactose – Acide glucuronique (ou iduronique)

Formation du glycosaminoglycane :

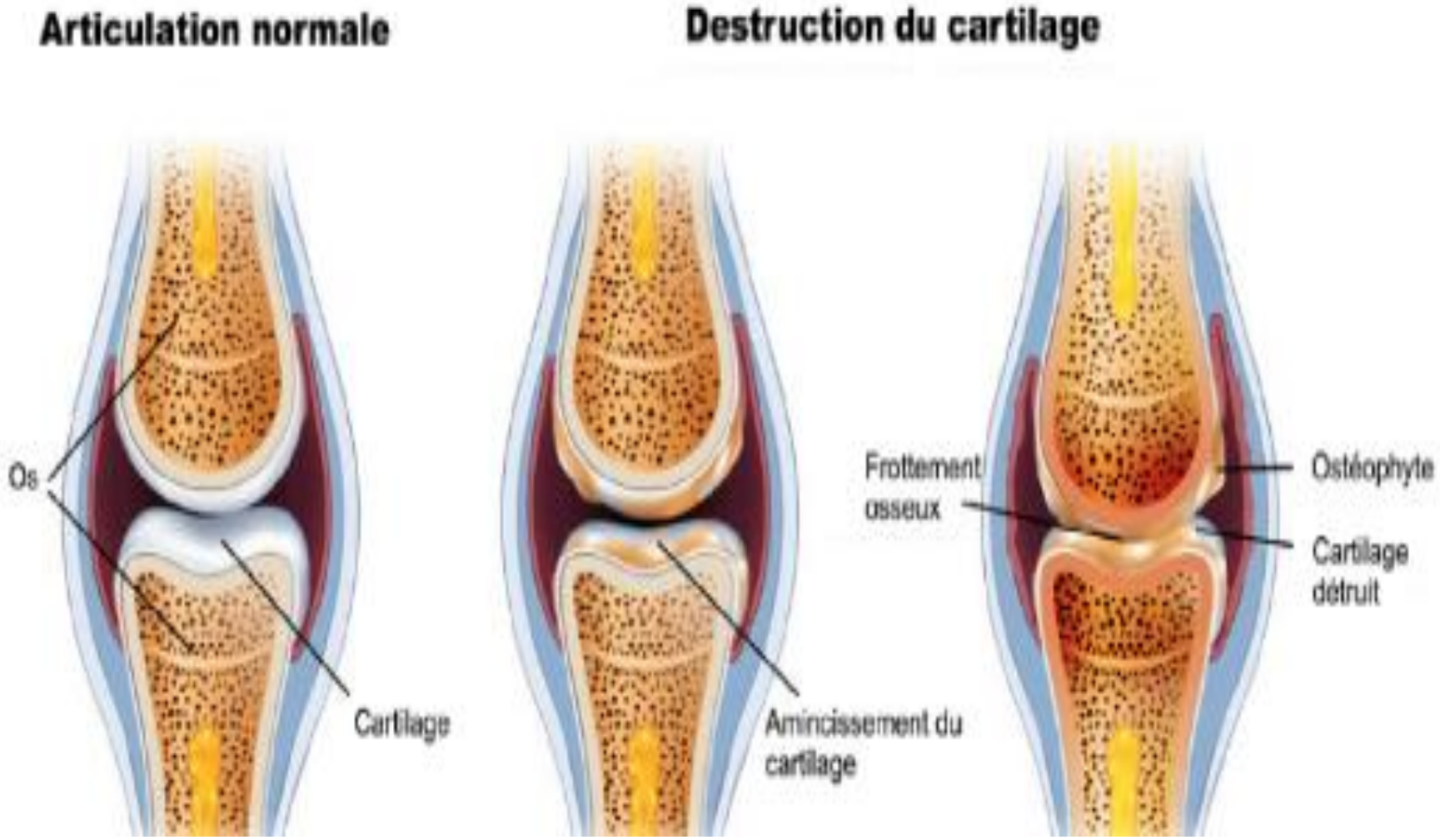
Sur le motif tétrasaccharidique, le GAG se construit progressivement par l'ajout du 1er sucre du disaccharide, puis du 2ème (grâce à deux enzymes glycosyl-transferases).


cellule
ADN
noyau
ARNm
acides
aminés
ribosome
Protéines


1 Transcription
DNA
rNTPs
pre-mRNA
2 RNA processing
AAAAA
mRNA
Protein
AAAAA
3 mRNA translation

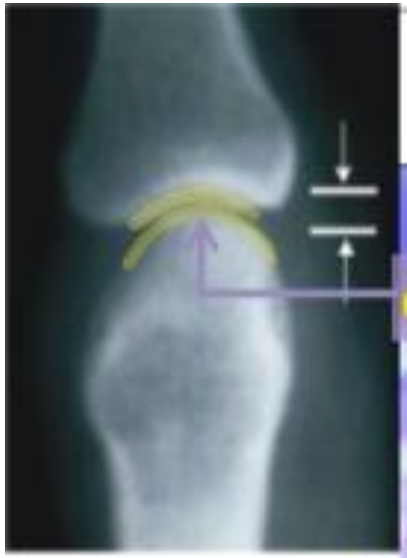

Liquide synovial
Os
Cartilage articulaire
Os sous-chondral
Membrane synoviale
Capsule articulaire
Collagène
Protéoglycanes
Acide hyaluronique
Chondrocytes

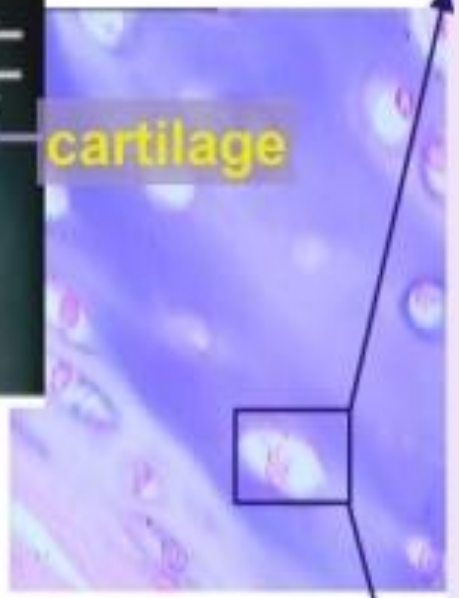
Évolution de l'arthrose



Dans la polyarthrite rhumatoïde, l'état inflammatoire chronique résulte en une **perte de cartilage** accompagnée d'une érosion de l'os avec pour résultat un mauvais fonctionnement de l'articulation. La radiographie en figure 15 montre que **les deux os se rapprochent suite à la perte de cartilage** (ligne jaune).

articulation synoviale

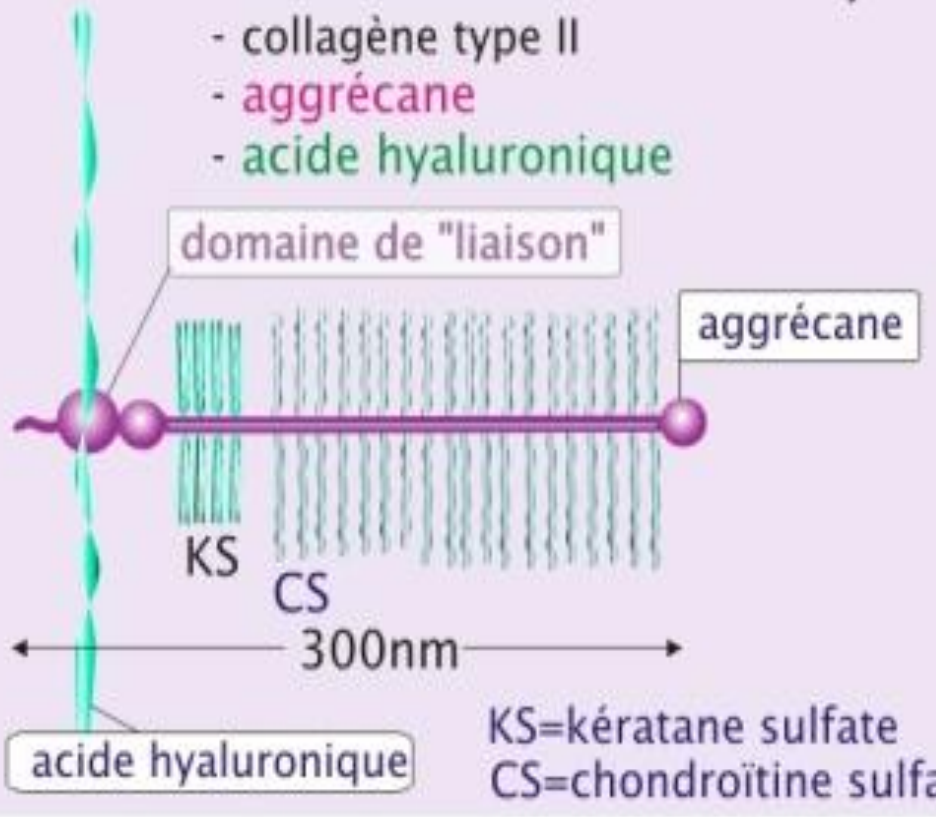




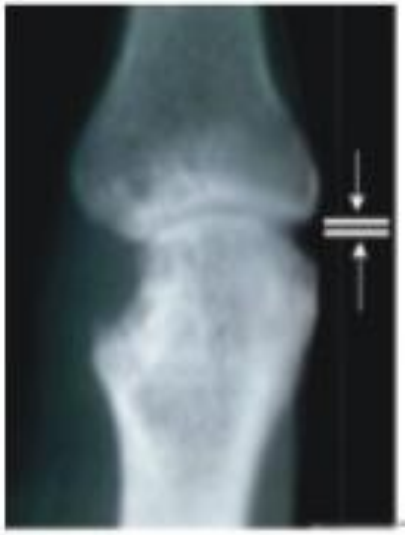
GAG du cartilage

matrice extracellulaire du chondrocyte

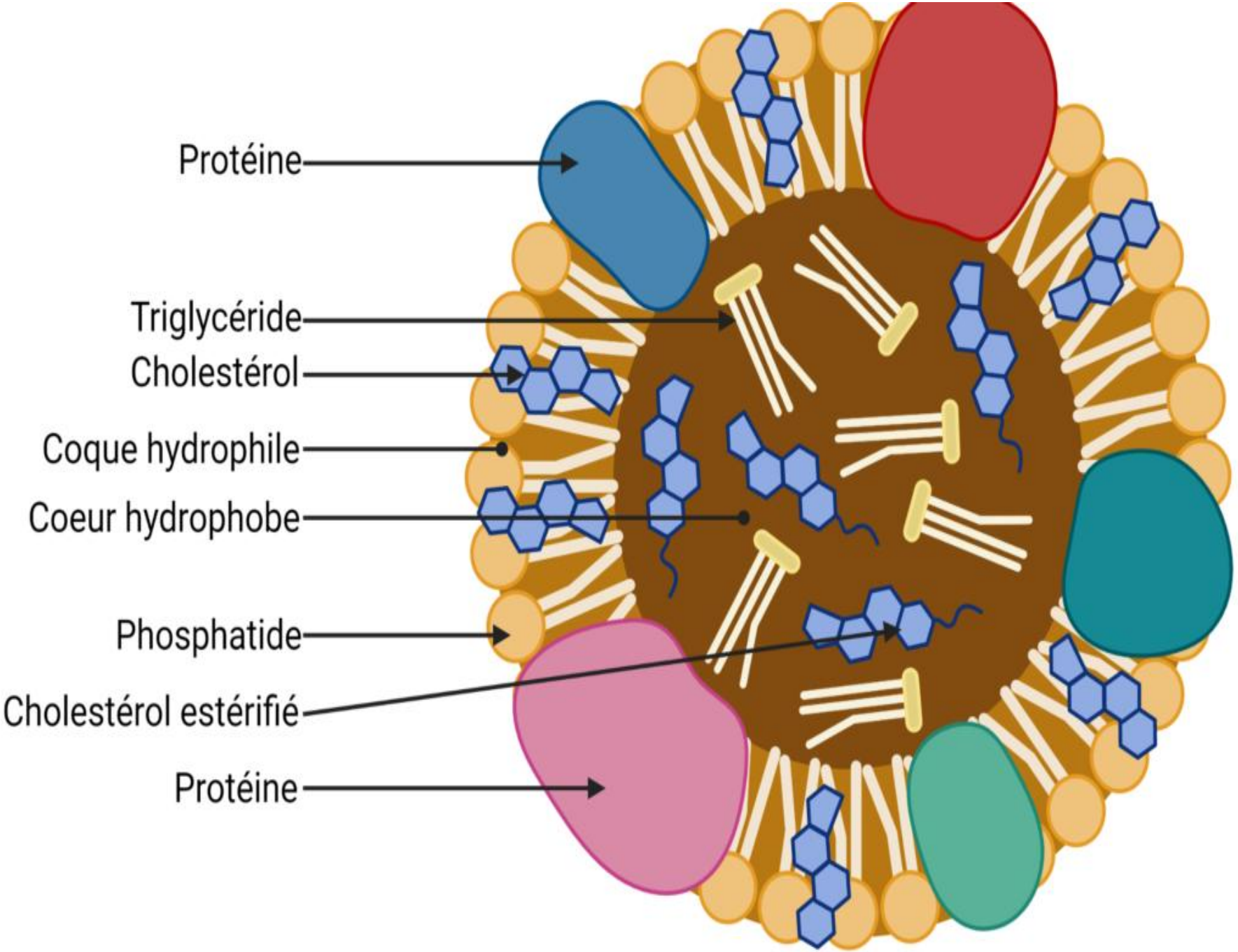
- collagène type II
- aggrécane
- acide hyaluronique



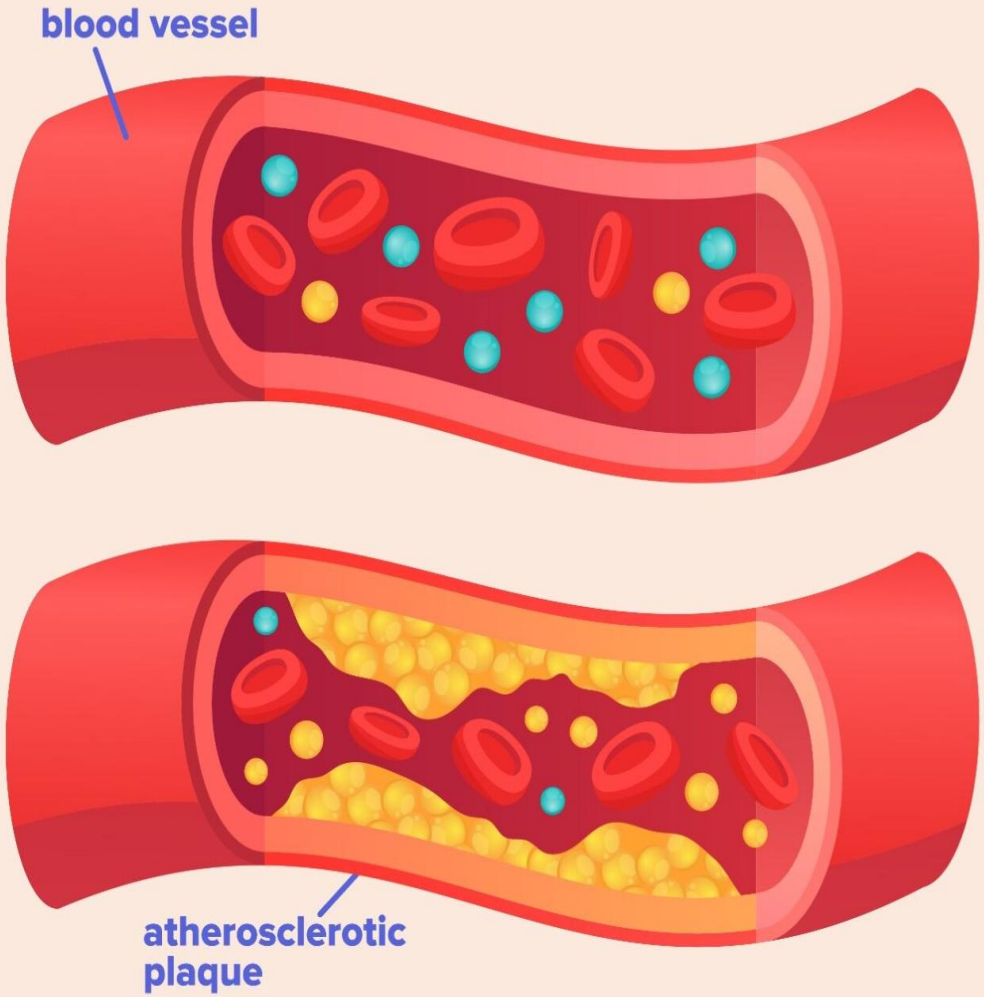
KS=kératane sulfate
CS=chondroïtine sulfate



articulation synoviale d'un malade atteint de polyarthrite rhumatoide


Protéine
Triglycéride
Cholestérol
Coque hydrophile
Coeur hydrophobe
Phosphatide
Cholestérol estérifié
Protéine

Types of CHOLESTEROL



HDL

High-density lipoprotein

Good cholesterol

LDL

Low-density lipoprotein

Bad cholesterol

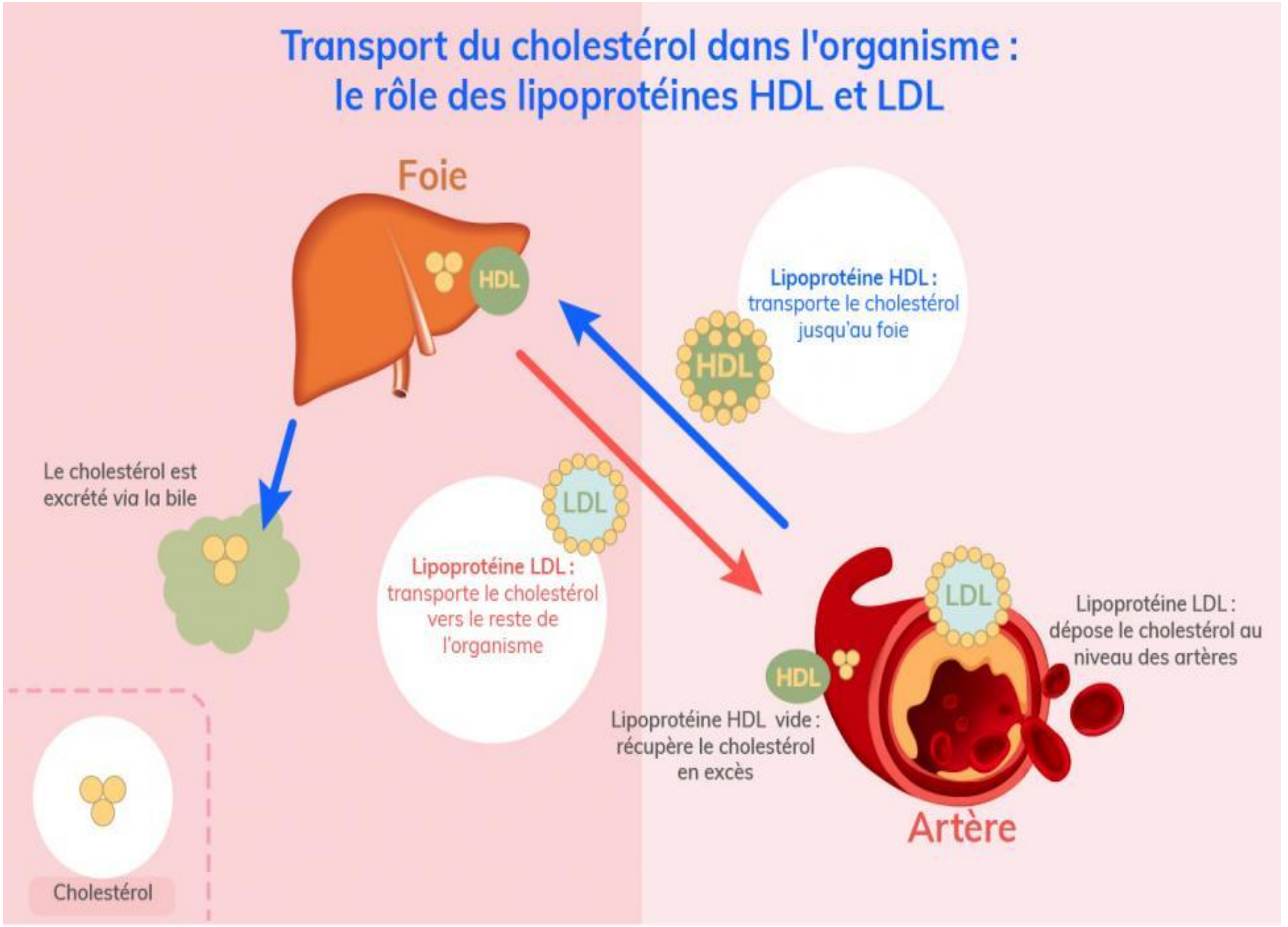
	Densité	Masse molaire (g/mol)	Protéines
Chylomicrons	0,940	5,0.10puis9	1-2
VLDL	0,940-1,006	7,5.10puis6	6-10
LDL	1,006-1,063	2,5.10puis6	18-22
HDL	1,063-1,210	3,9.10puis5	45-55

www.takween.com

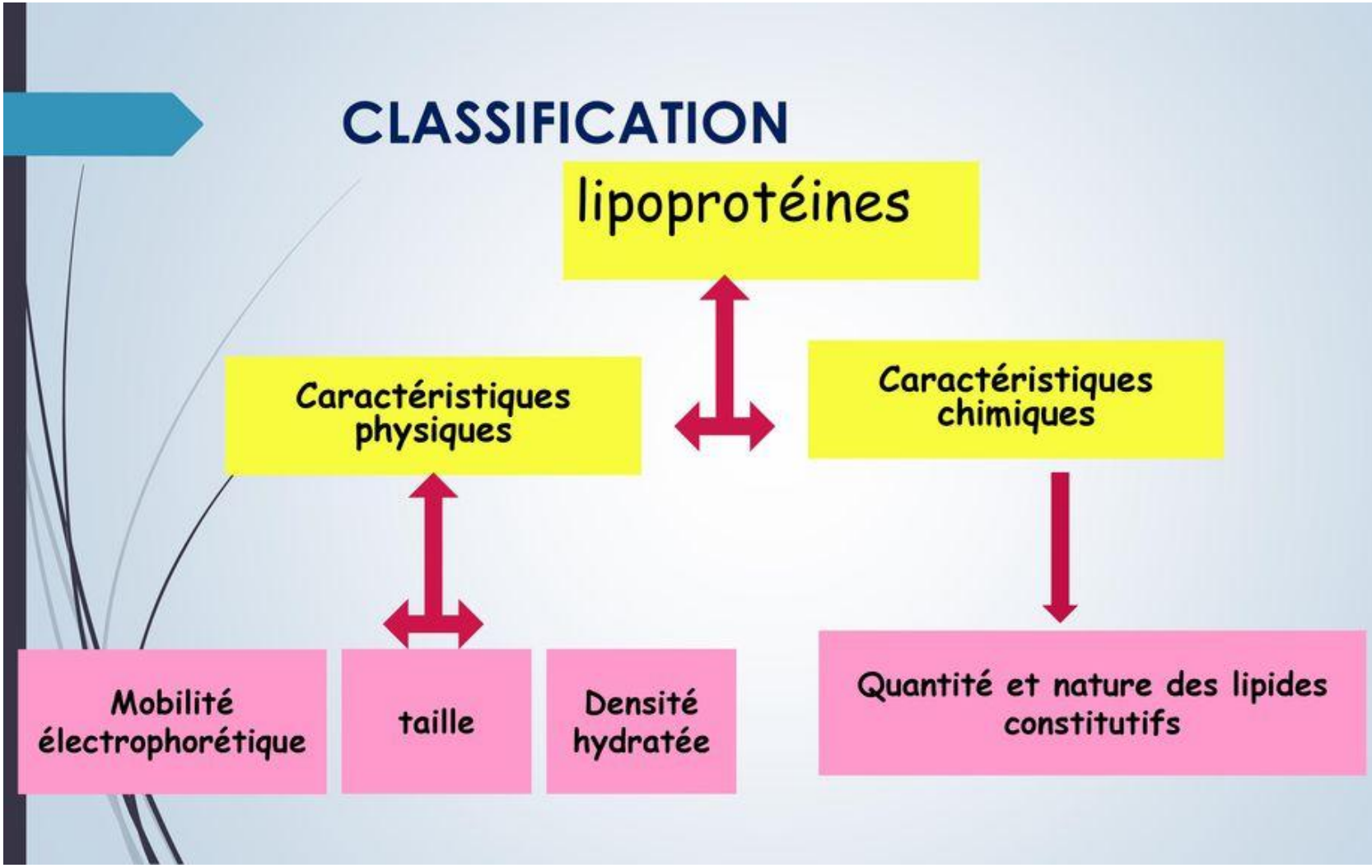
	Triglycérides	Cholestérol libre	Cholestérol estérifié	Phospholipides
Chylomicrons	85-95	1-3	2-4	3-6
VLDL	50-65	4-8	16-22	15-20
LDL	4-8	6-8	40-45	18-24
HDL	2-7	3-5	15-20	26-32

Lipoprotéines

Transport du cholestérol dans l'organisme : le rôle des lipoprotéines HDL et LDL



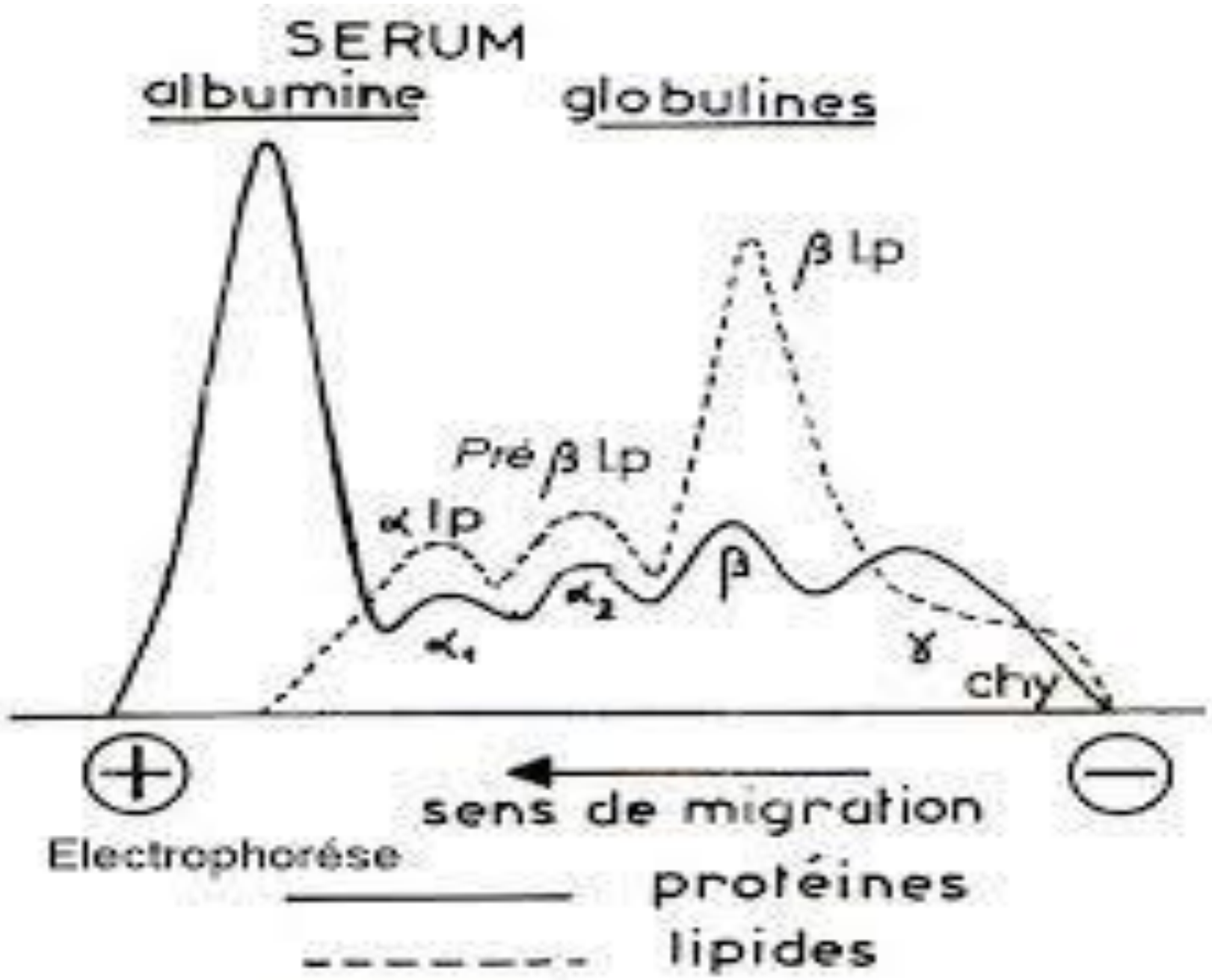
CLASSIFICATION



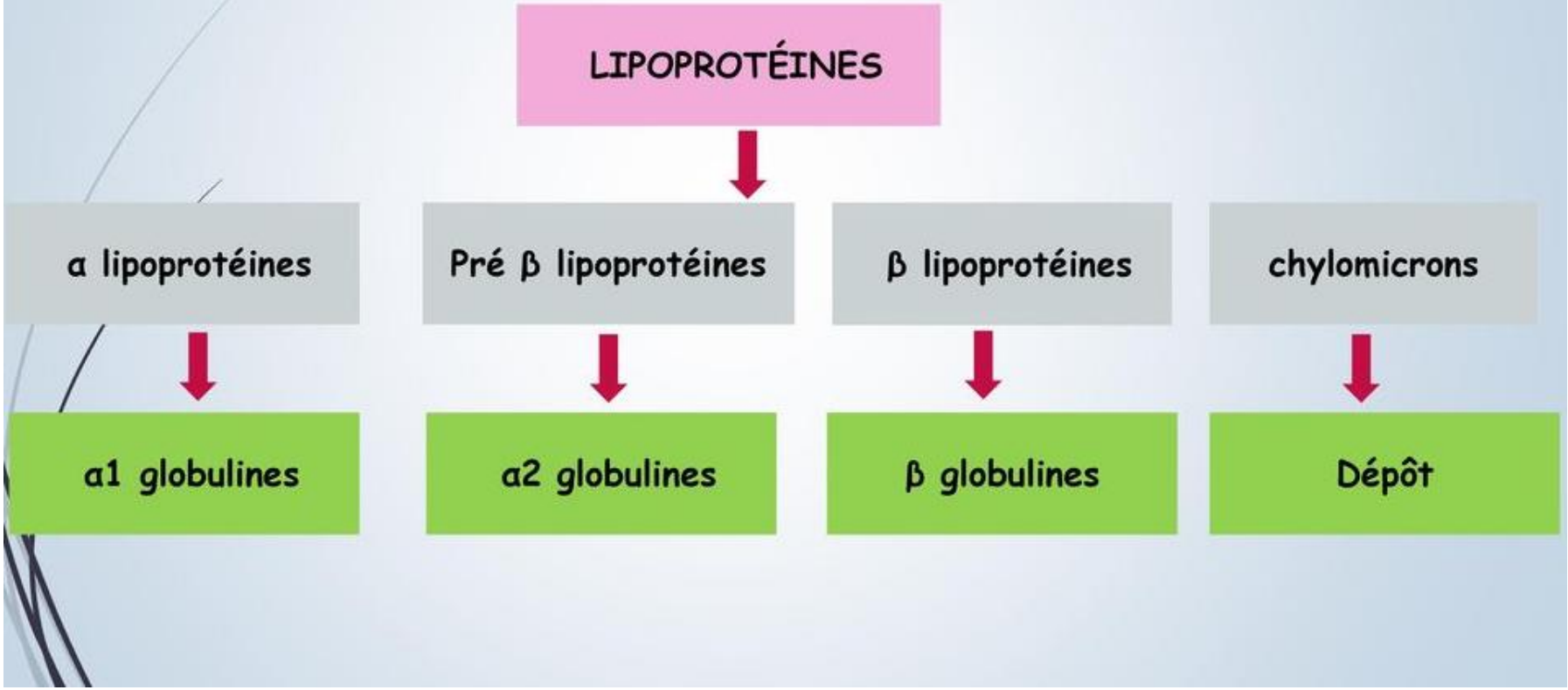
Fonctions des lipoproteines

Fonctions ppi	Transport des lipides exogènes	Transport des TAG et cholesterol endogènes	Transport et dépôt du Cholestérol	Transport reverse du Cholestérol
DENSITE	Chylo-microns	VLDL	LDL	HDL

Rapport HDL-cho/LDL-Cho élevé
est associé à un moindre risque de maladies cardiovasculaires

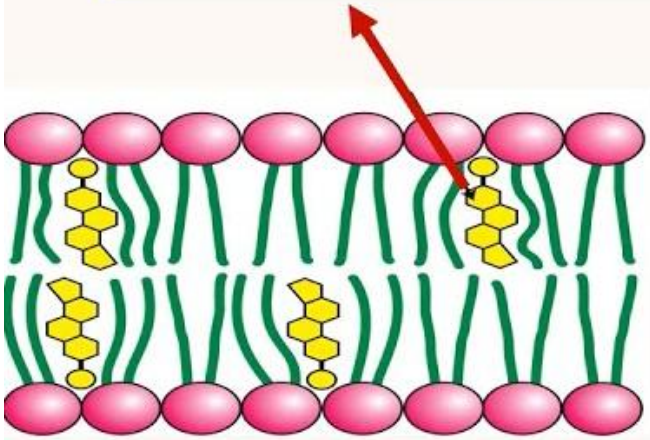

SERUM
albumine
globulines
β lp
Pré β lp
α lp
β
α2
α1
γ
chy
+
−
sens de migration
Electrophorése
protéines
lipides

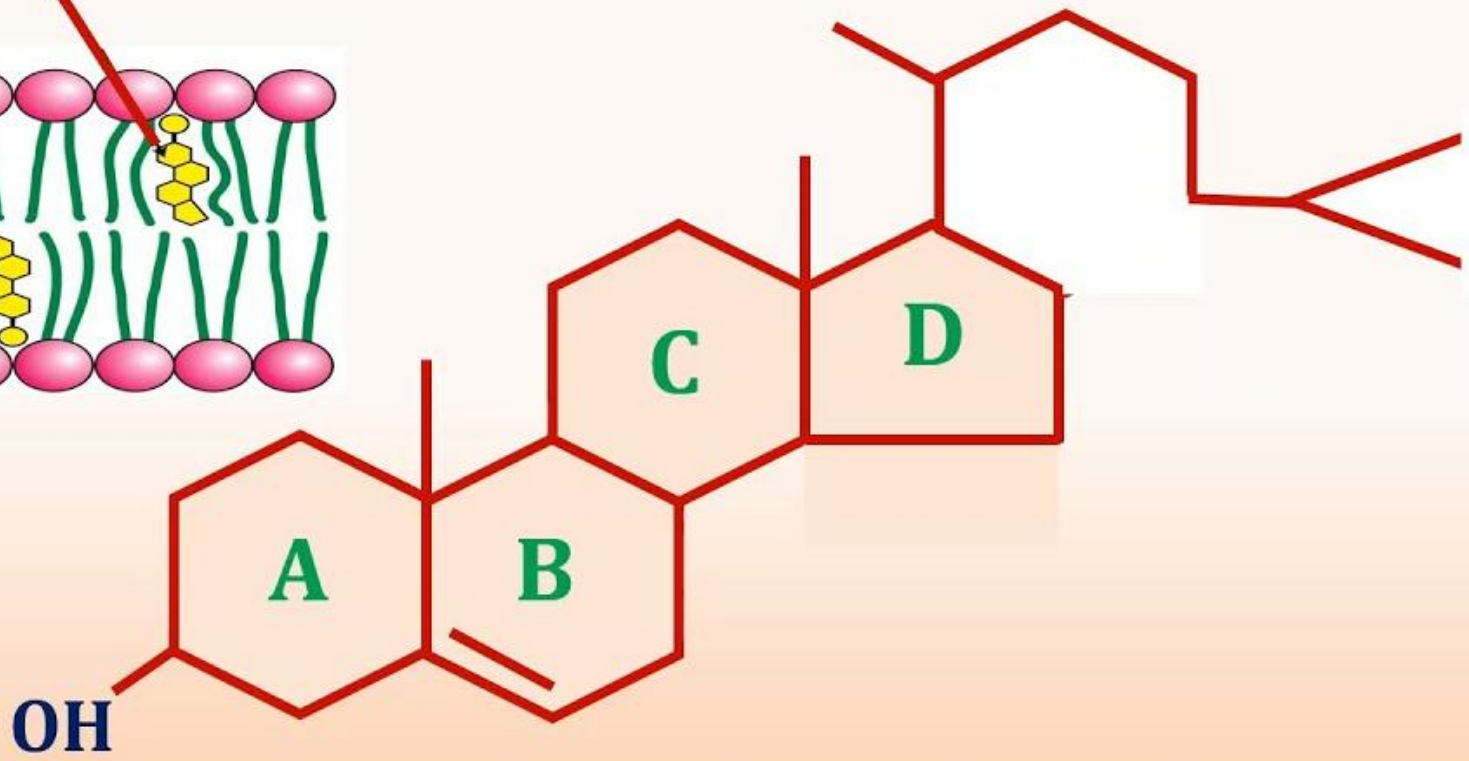
MOBILITÉ ÉLECTROPHORÉTIQUE

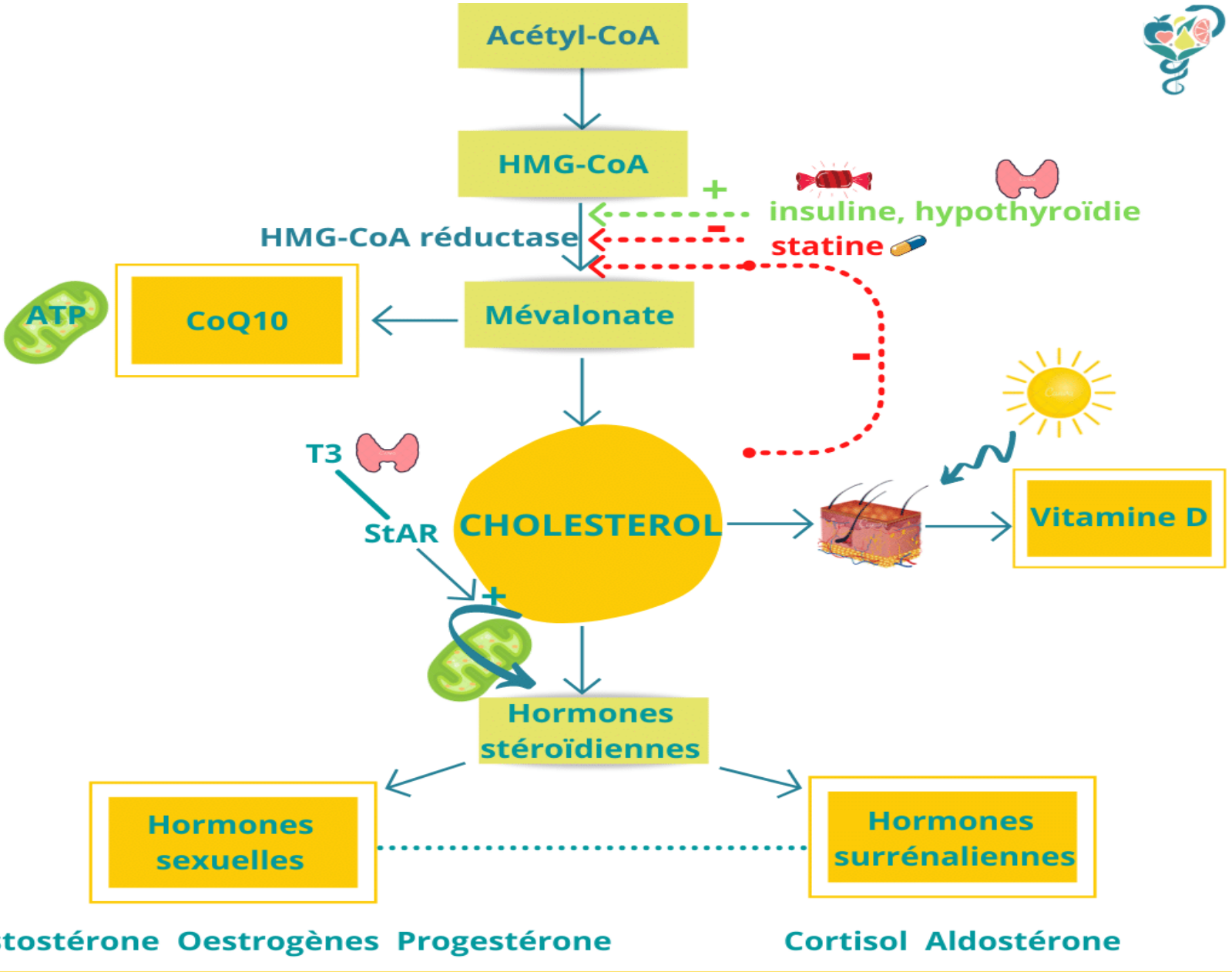


- Les chylomicrons → fraction qui ne migre pas.
- Les VLDL → pré β lipoprotéines.
- Les LDL → β lipoprotéines.
- Les HDL → α lipoprotéines.

CHOLESTEROL

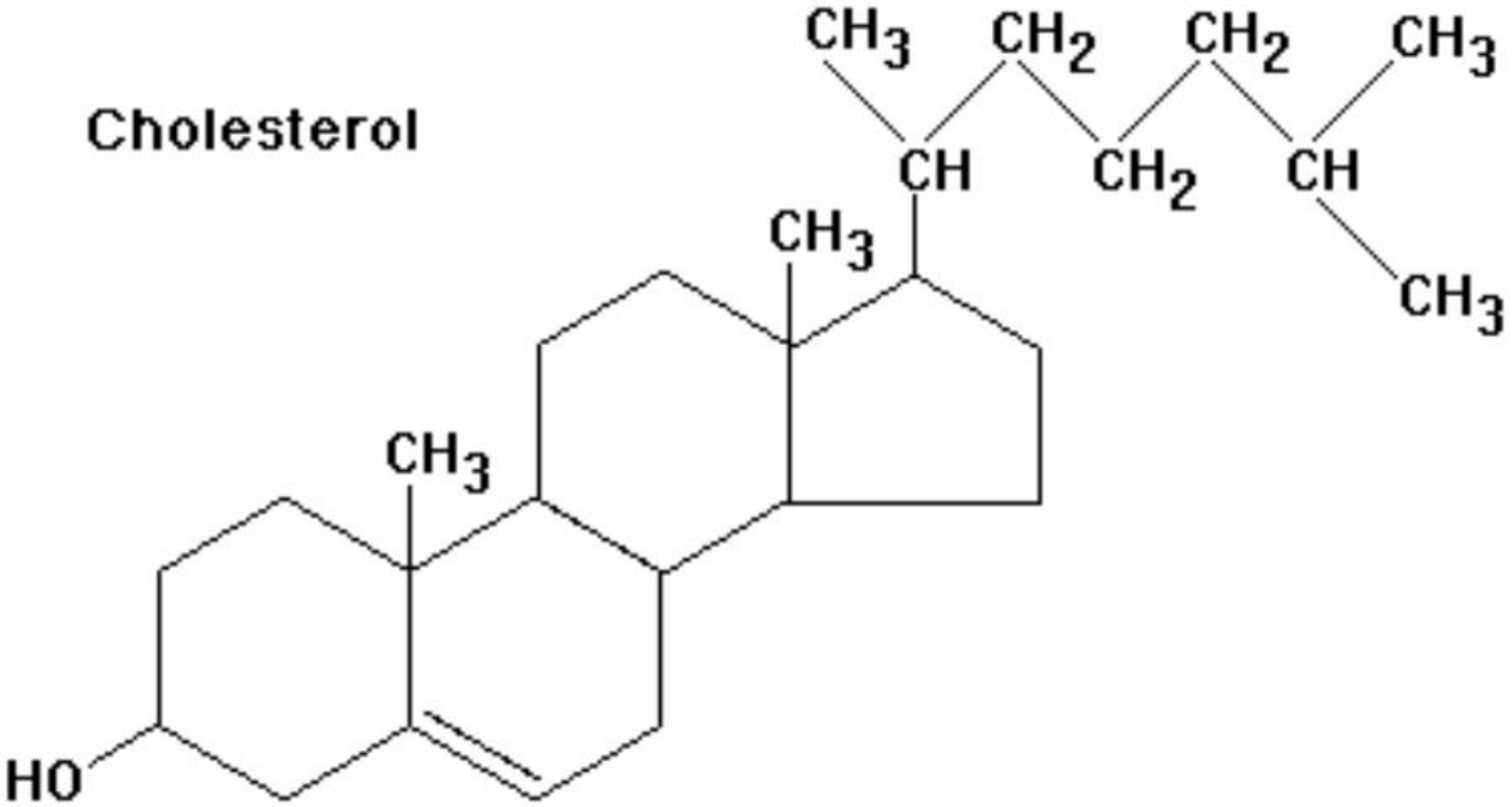


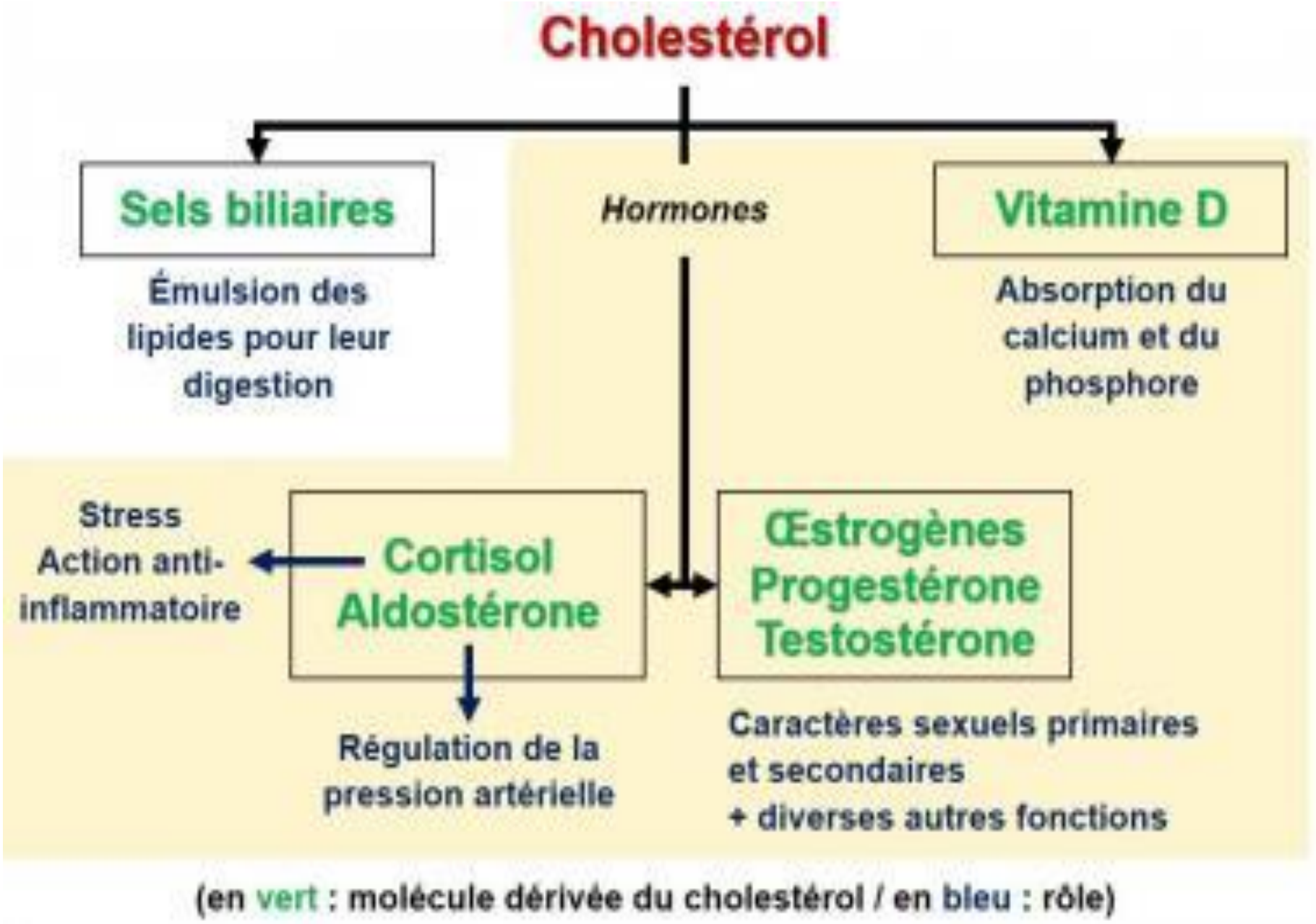




Le cholestérol, un pilier de notre santé

Cholesterol

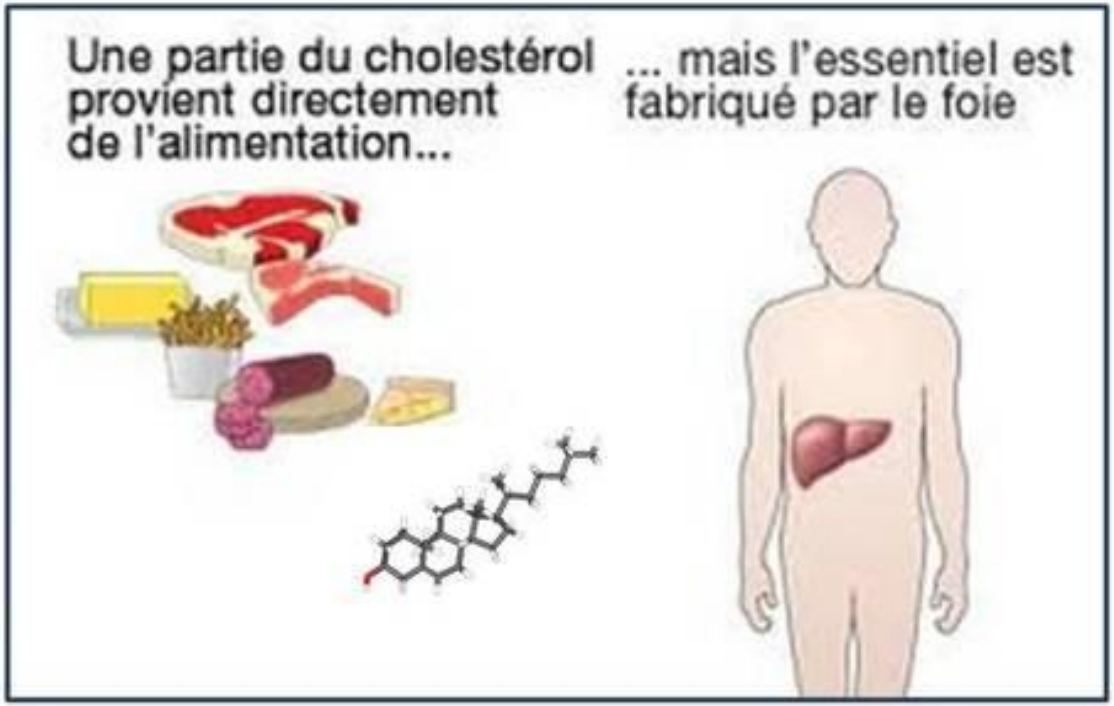




(en vert : molécule dérivée du cholestérol / en bleu : rôle)

2bis. CHOLESTEROL

- Présent dans toutes les **parois cellulaires** (pour les rigidifier)
- Précurseur de la majorité des **hormones**
- Rôle dans la digestion puisqu'il rentre dans la composition des **sels biliaires**

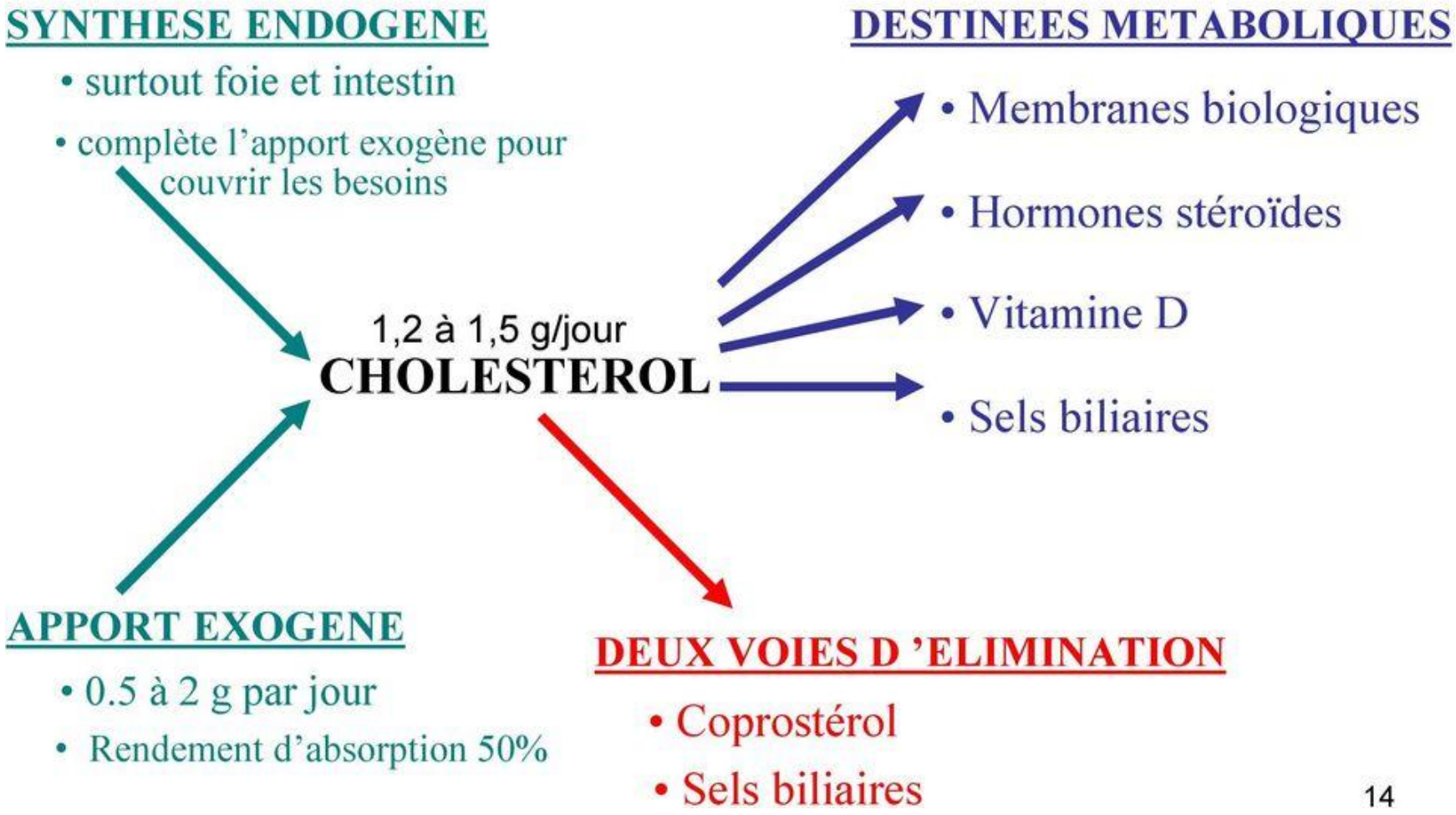


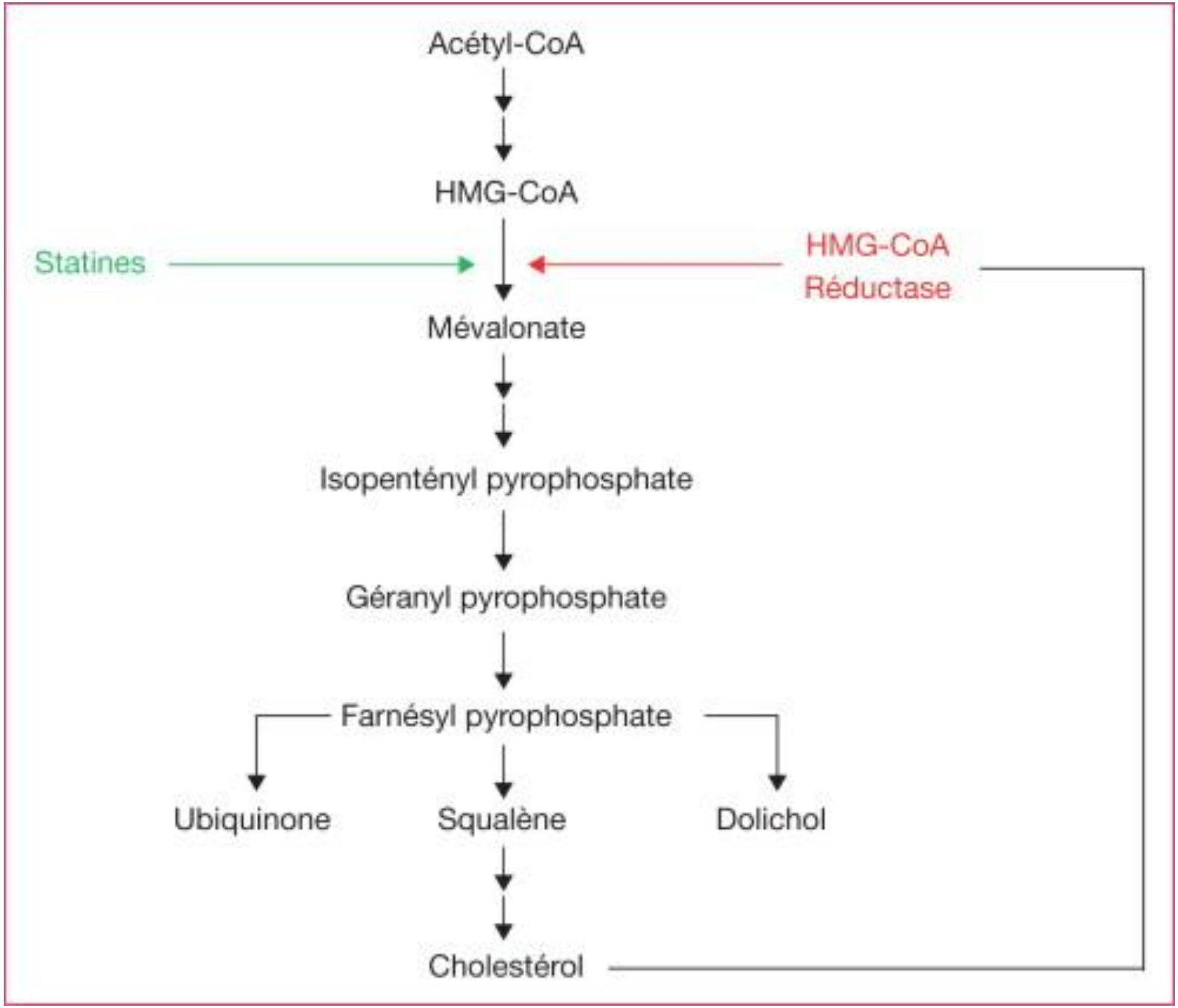
Nous le puisons dans notre alimentation, certes, mais

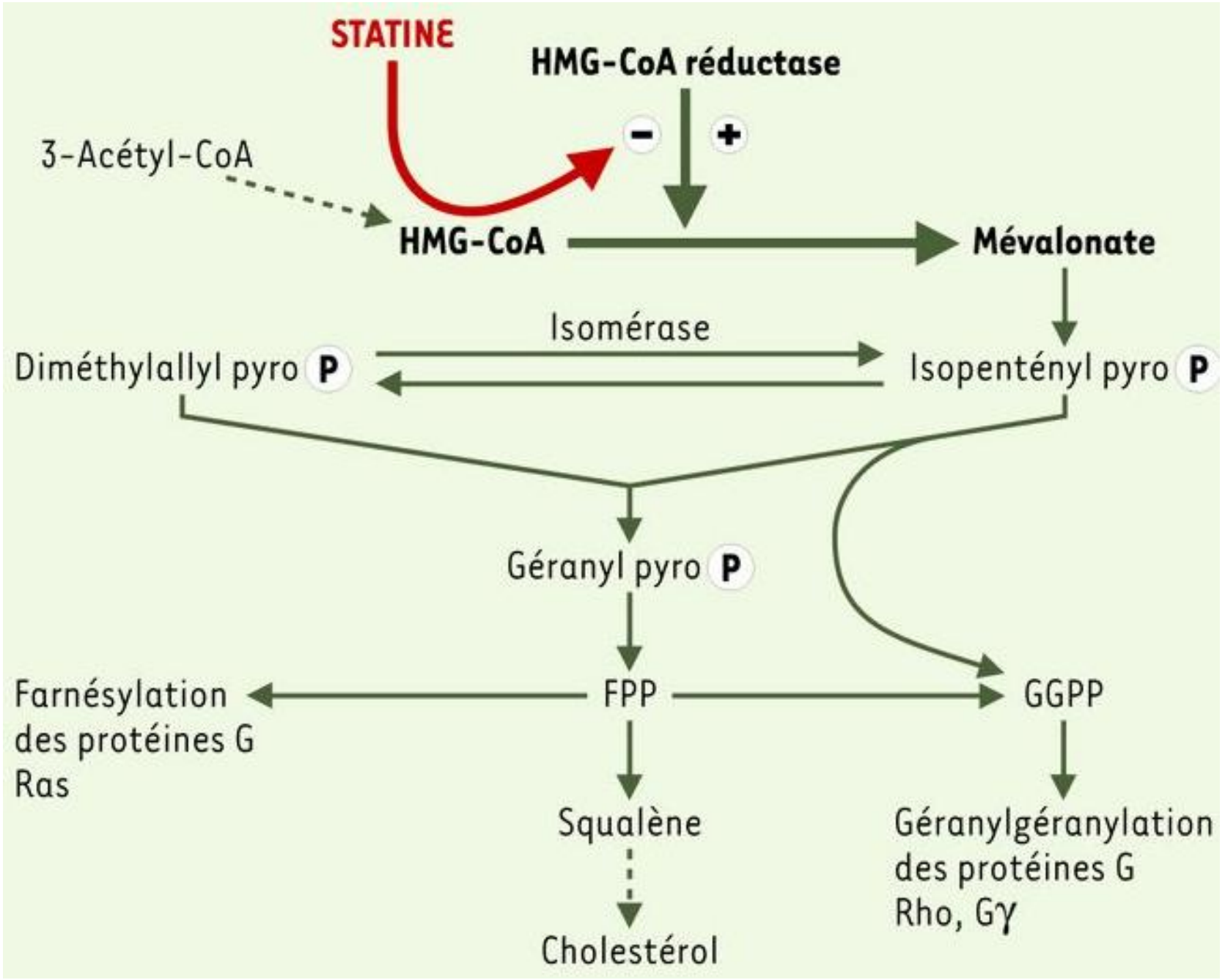
nous le fabriquons aussi dans le foie.

Nous fabriquons beaucoup plus de cholestérol que ce que nous en mangeons.

METABOLISME DU CHOLESTEROL
Schéma général




Acétyl-CoA
HMG-CoA
Statines
HMG-CoA
Réductase
Mévalonate
Isopentényl pyrophosphate
Géranyl pyrophosphate
Farnésyl pyrophosphate
Ubiquinone
Squalène
Dolichol
Cholestérol


STATINE
HMG-CoA réductase
3-Acétyl-CoA
HMG-CoA
Mévalonate
Isomérase
Diméthylallyl pyro P
Isopentényl pyro P
Géranyl pyro P
Farnésylation des protéines G Ras
FPP
GGPP
Squalène
Géranylgéranylation des protéines G Rho, Gγ
Cholestérol

En 1985, Michael S. Brown et Joseph L. Goldstein reçurent le prix Nobel de médecine pour « leur découverte portant sur la régulation du métabolisme du cholestérol ».