

Interactions fonctionnelles et physiques entre les mitochondries et le réticulum endoplasmique

Les phospholipides, tout particulièrement la phosphatidylcholine (PC), sont des composants majeurs des lipoprotéines sériques. A titre d'exemple, ils représentent 20 % de la fraction lipidique des VLDL (dont 60 % de PC) et 50 % de la fraction lipidique des HDL (dont 75 % de PC). Les autres phospholipides, à savoir la phosphatidyléthanolamine (PE), la sphingomyéline (Sph), la lysophosphatidylcholine (LPC), la phosphatidylsérine (PS) et le phosphatidylinositol (PI) n'interviennent qu'à un degré moindre dans la composition de ces édifices macromoléculaires.

Voies métaboliques de synthèse des phospholipides constituant les lipoprotéines

Cet assemblage de phospholipides dans les lipoprotéines est encore très mal connu. Cependant, les travaux de Vance *et al.* [1] semblent indiquer qu'il existe dans la cellule une compartimentation de certains phospholipides en fractions destinées spécifiquement à être incorporées dans les lipoprotéines. Pour ce qui concerne la phosphatidylcholine, phospholipide prépondérant dans les lipoprotéines, trois voies métaboliques en permettent la synthèse (figure 1). La première d'entre elles utilise la CDP-choline et le diacylglycérol (DAG) comme substrats. La deuxième fait intervenir la phosphatidyléthanolamine, synthétisée à partir de CDP-éthanolamine et de diacylglycérol puis méthyliée en phosphatidylcholine. La plus complexe, enfin, utilise comme substrat la phosphatidylsérine (synthétisée dans le réticulum endoplasmique), qui est successivement décarboxylée en phosphatidyléthanolamine puis méthyliée en phosphatidylcholine. Parmi ces trois voies de synthèse, deux seulement sont utilisées pour l'élaboration de la

phosphatidylcholine « lipoprotéinique ». En effet, en utilisant des précurseurs radiomarqués dans des hépatocytes de rat en culture, Vance [1] a démontré que la voie de la CDP-choline contribue pour 60 à 70 % de la phosphatidylcholine « lipoprotéinique », les 30 à 40 % restant étant synthétisés à partir de phosphatidylsérine. La voie intermédiaire (CDP-éthanolamine) n'intervient en aucun cas dans l'élaboration du complexe lipoprotéinique. Ce

travail fondamental a permis d'établir que, dans la cellule, des fractions phospholipidiques spécifiques sont sélectionnées, selon leur site de biosynthèse, pour être incorporées dans les lipoprotéines.

Alors que la voie de la CDP-choline fait intervenir des systèmes enzymatiques localisés principalement dans le réticulum endoplasmique, la voie de synthèse utilisant la phosphatidylsérine comme substrat engage, sous forme

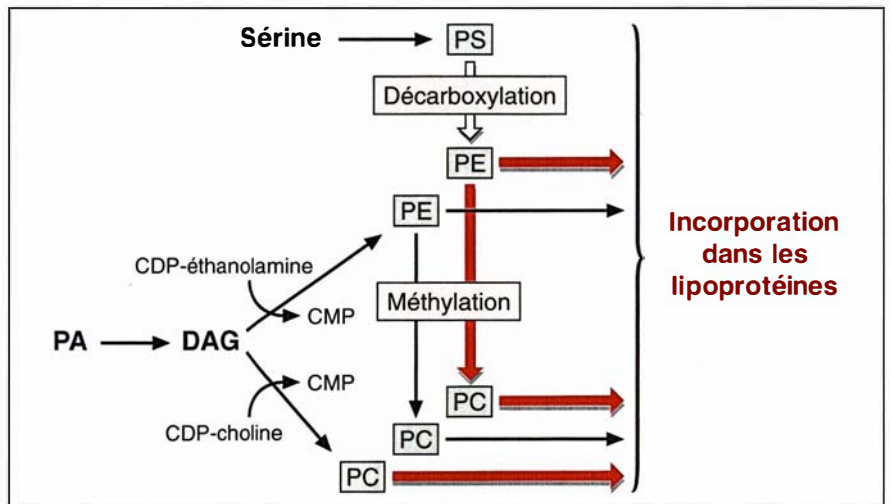


Figure 1. **Voies métaboliques de synthèse des phospholipides constituant les lipoprotéines.** La phosphatidylcholine (PC) est le phospholipide majeur des lipoprotéines. Sa synthèse s'effectue selon trois voies métaboliques distinctes : (a) soit à partir de choline et de diacylglycérol (DAG) comme précurseurs, (b) soit à partir de phosphatidylsérine (PS) qui est d'abord décarboxylée en phosphatidyléthanolamine (PE) puis méthyliée en PC ; (c) soit directement à partir de la PE, après trois méthylations successives. Ces trois voies de synthèse ne contribuent pas de façon équivalente à l'élaboration des lipoprotéines puisque seules les deux premières sont impliquées dans ce processus. De même, la PE provenant de la décarboxylation de PS est préférentiellement incorporée dans les lipoprotéines plutôt que la PE provenant de l'éthanolamine. → : Voies métaboliques prépondérantes dans l'élaboration des lipoprotéines. PA : acide phosphatidique.

d'une parfaite complémentarité, deux compartiments subcellulaires distincts, à savoir le réticulum endoplasmique et les mitochondries. Une compartimentation subcellulaire aussi stricte des enzymes de biosynthèse des phospholipides implique donc l'existence dans la cellule de mécanismes de transfert depuis les sites de synthèse jusqu'aux autres endomembranes afin d'assurer, de façon générale, le renouvellement de leurs structures, le maintien de la composition spécifique et l'asymétrie de répartition de chacune d'entre elles, et, dans le cas particulier qui nous intéresse, la synthèse d'une fraction lipidique destinée à être incorporée dans les lipoprotéines. Ces mécanismes de transfert sont encore très mal connus. Les données expérimentales actuellement disponibles permettent cependant d'élaborer des modèles [2] destinés à

expliquer ces flux intracellulaires de phospholipides. Parmi ceux-ci, on peut citer des protéines de transfert, cytosoliques, dont l'existence a pu être démontrée dans le cas de la phosphatidylcholine. Un second mécanisme possible ferait intervenir un transfert de type vésiculaire selon lequel de petites vésicules phospholipidiques « bourgeonnant » à partir d'une membrane « source » et vont fusionner avec une membrane « cible ». Le dernier modèle potentiel fait état d'un accollement pur et simple entre deux membranes suivi d'un transfert des phospholipides par un mécanisme de type *flip-flop*. Alors que ces données expérimentales ont été rapportées suite à des travaux réalisés sur des membranes artificielles, l'extrapolation de ces différents modèles aux membranes biologiques n'est pas aussi simple qu'il y paraît.

Mécanisme de transfert intracellulaire des phospholipides destinés à être incorporés dans les lipoprotéines

Parmi les mécanismes de transfert de lipides précédemment évoqués, un des modèles les plus attractifs concerne la synthèse de phosphatidylcholine à partir de phosphatidylsérine comme substrat. Comme l'illustre la figure 2, la phosphatidylsérine est synthétisée exclusivement dans le réticulum endoplasmique à partir de sérine comme pré-curseur. Elle est ensuite décarboxylée en phosphatidyléthanolamine à la surface externe de la membrane mitochondriale interne, puis exportée vers le réticulum où des méthyltransférases la transforment en phosphatidylcholine incorporée ultérieurement dans les lipoprotéines. Ce modèle fait actuellement l'objet de travaux qui sont réalisés soit sur des cellules entières, perméabilisées [3], soit à partir d'un système acellulaire reconstitué comprenant du réticulum et des mitochondries isolés à partir d'hépatocytes de rat [4]. Bien que l'analyse au niveau moléculaire n'en soit qu'à ses balbutiements, il apparaît toutefois que le transfert de phosphatidylsérine entre les deux organites s'effectue indépendamment de protéines de transport cytosoliques. En effet, les résultats expérimentaux dont nous disposons témoignent plutôt d'un accollement physique entre les deux membranes [4] sans que l'on puisse pour l'instant faire état d'un phénomène de fusion véritable entre les membranes des deux organites. Le devenir intramitochondrial de cette phosphatidylsérine néosynthétisée a pu être démontré récemment [5] grâce à la mise au point de techniques performantes de subfractionnement mitochondrial. Le transfert de phosphatidylsérine, depuis la membrane externe mitochondriale jusqu'à la membrane interne, s'effectue par l'intermédiaire de zones de contact existant ponctuellement entre ces deux membranes. Un fois décarboxylée en phosphatidyléthanolamine, le phospholipide est entièrement exporté vers la membrane externe, puis vers le réticulum par une voie tout à fait similaire. Les intermédiaires phospholipidiques de cette voie métabolique n'intègrent à aucun moment le *pool* des phospholipides membranaires endogènes. Ce transfert intramitochondrial de phospholipides

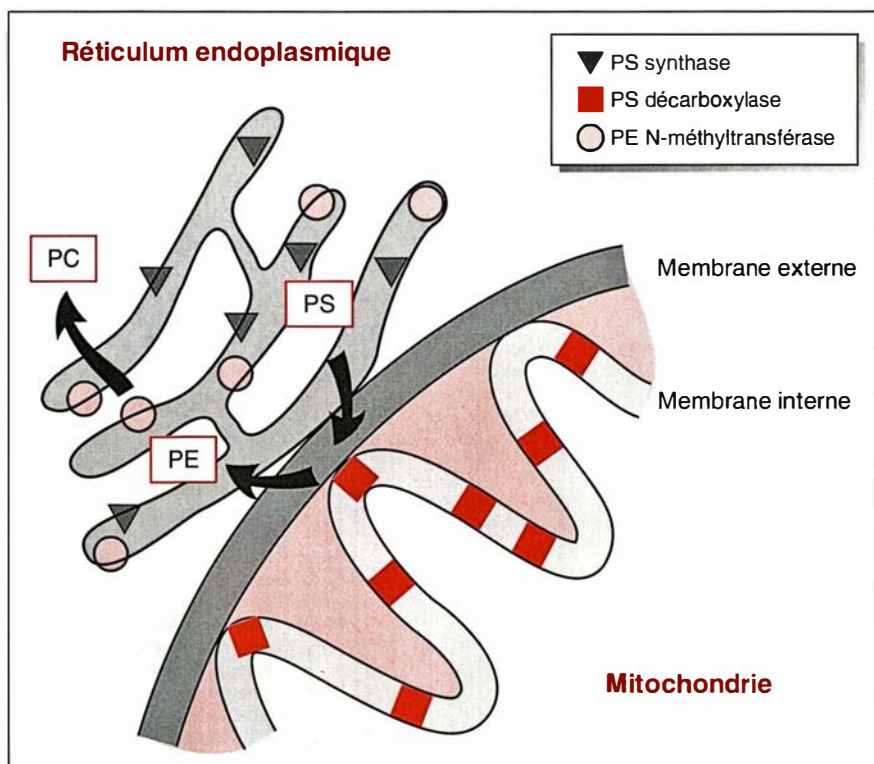


Figure 2. **Mouvement intracellulaire de phosphatidylsérine et de phosphatidyléthanolamine.** La PS est synthétisée à partir de sérine par la PS synthase localisée dans le réticulum endoplasmique, puis importée dans la mitochondrie pour être décarboxylée en PE par la PS décarboxylase localisée spécifiquement dans la membrane mitochondriale interne. Cette PE est ensuite réexportée vers le réticulum endoplasmique où des méthyltransférases la transforment en PC ultérieurement incorporée dans les lipoprotéines.

est rapide, sélectif, et s'effectue dans un compartiment membranaire complexe, très limité dans l'espace et dont l'accès reste problématique pour l'expérimentateur. Si la nature de ces zones de contact reste à élucider au niveau moléculaire, il semble toutefois que la composition lipidique toute particulière [6] existant au voisinage de ces zones offre une possibilité d'interprétation à ce transfert intramitochondrial, transfert qui pourrait faire intervenir, de façon transitoire, des arrangements lipidiques non lamellaires, comme l'indiquent certains clichés de microscopie électronique [7]. Une fois exportée de la mitochondrie, la phosphatidyléthanolamine est ensuite transformée en phosphatidylcholine par l'intermédiaire de N-méthyltransférases du réticulum endoplasmique. De façon similaire, cette transformation s'effectue dans un compartiment privilégié du réticulum, compartiment qui, de surcroît, présente des interactions structurales assez fortes avec la mitochondrie. En effet, Vance [8] a récemment mis en évidence une fraction du réticulum qui co-sédimente de façon spécifique avec les mitochondries pendant le fractionnement subcellulaire ; cette fraction possède tous les systèmes enzymatiques nécessaires à la synthèse de phosphatidylcholine. Ces données expérimentales confirment les observations ultrastructurales effectuées il y a quelques années [9] qui faisaient état de l'existence d'associations physiques entre les deux organites. Une telle association structurale trouve donc, à travers le système fonctionnel que nous venons de décrire, une parfaite légitimité. En conclusion, le modèle présenté dans cette *mini-synthèse* prouve que la vision « réductionniste » que nous avions des organites subcellulaires n'est plus, aujourd'hui, d'actualité. Les grandes voies métaboliques cellulaires ne concernent pas toujours un compartiment subcellulaire précis mais permettent souvent l'établissement de relations structurales et fonctionnelles étroites entre des compartiments distincts. Compte tenu de la complexité des flux de molécules qui doivent être en permanence acheminées de leur lieu de synthèse à leur lieu d'utilisation ou de transformation dans la cellule, ces interactions directes entre organites représentent pour la cellule non seule-

ment une simplification appréciable du transport intracellulaire, mais aussi une « économie » en termes de transporteurs ■

Dominique Ardail
Françoise Gasnier
Fabienne Lermé
Odile Gateau-Roesch

Physiopathologie subcellulaire et régulations métaboliques, Inserm U. 189, BP 12, 69921 Oullins Cedex, France.

RÉFÉRENCES

1. Vance JE, Vance DE. Specific pools of phospholipids are used for lipoprotein secretion by cultured rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1986 ; 261 : 4486-91.
2. Bishop WR, Bell RM. Assembly of phospholipids into cellular membranes : biosynthesis, transmembrane movement and intracellular translocation. *Ann Rev Cell Biol* 1988 ; 4 : 579-610.
3. Voelker DR. Characterization of phosphatidylserine synthesis and translocation in permeabilized animal cells. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 14340-6.
4. Voelker DR. Reconstitution of phosphatidylserine import in rat liver mitochondria. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 8019-25.
5. Ardail D, Lermé F, Louisot P. Involvement of contact sites in phosphatidylserine import into mitochondria. *J Biol Chem* 1991 ; 266 : 7978-81.
6. Ardail D, Privat JP, Egret-Charlier M, Levrat C, Lermé F, Louisot P. Mitochondrial contact sites : lipid composition and dynamics. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 18797-802.
7. Van Venetië R, Verkleij AJ. Possible role of non-bilayer lipids in the structure of mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1982 ; 692 : 397-405.
8. Vance JE. Phospholipid synthesis in a membrane fraction associated with mitochondria. *J Biol Chem* 1990 ; 265 : 7248-56.
9. Montisano DF, Cascarano J, Pickett CB, James TW. Association between mitochondria and rough endoplasmic reticulum in rat liver. *Anat Rec* 1982 ; 203 : 441-50.

TIRÉS A PART

D. Ardail.