

Les lipides

Définition et généralités

Définition : « graisses »

⇒ **Caractères de solubilité**

Hydrophobe : insolubles dans l'eau et les solvants polaires

Lipophile : solubles dans les solvants organiques

⇒ **Caractère « gras »**

Onctueux, pâteux

A température ambiante : huiles (liquides), cires (solides)

Classification

- **Saponifiables (se transforment en savon)**

Dérivés naturels qui contiennent des acides gras

Lipides simples (AG + alcool) : Glycérides, Cérides et Stérides

Lipides complexes (phosphorylés ou non)

- **Insaponifiables (ne se transforment pas en savon)**

Dérivés naturels de même solubilité que les lipides, « extrait lipidique », ne possédant pas d'acides gras
Essentiellement des **dérivés isopréniques**

Fonctions

- **Feuillets lipidiques et membranes** : formation de bicouches lipidiques due au **caractère amphipathique** des lipides
- **Lipides et communication** : la membrane est une barrière naturelle qui permet une communication entre milieu intérieur et extérieur
- **Réserve énergétique**

Lipides dérivant des acides gras : Saponifiables

Principaux éléments constitutifs

- **Acides gras**

Définition

Acides monocarboxyliques (COOH)

Chaîne aliphatique (≥ 4 carbones) : confère le caractère gras qui croît avec le nombre de carbone
Généralement non ramifié (sauf bactéries)

Nombre pair de carbones (dans la nature)

Saturé (formule brute $C_nH_{2n}O_2$) ou **Insaturés** (Mono ou Poly insaturé)

Nomenclature

- **Nomenclature chimique**

Dérive de l'hydrocarbure

Exemple : Acide octadécanoïque (C18, saturé, 1 acide carboxylique)

- **Nomenclature usuelle**

Dérive de l'origine de l'acide

Exemple : Acide Stéarique (C18)

- **Nomenclature Physiologique** : $C_n:x(n-a)$ ou $C_n:x(wa)$

n : nombre de carbone

x : nombre d'insaturations

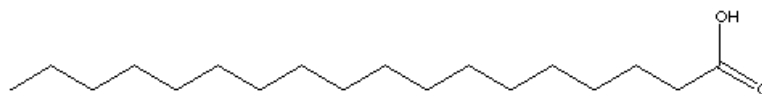
a : numéro de l'atome de carbone portant la première insaturation à partir du CH_3 terminal (ou C_w)

Intérêt :

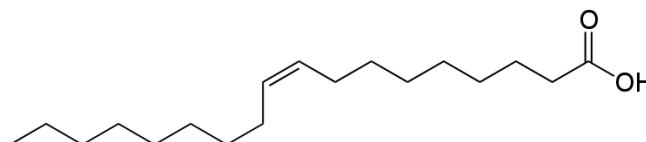
- Connaître l'acide gras
- Notion de famille d'acides gras polyinsaturés (enchaînement particulier des doubles liaisons → **malonique**)

Exemples :

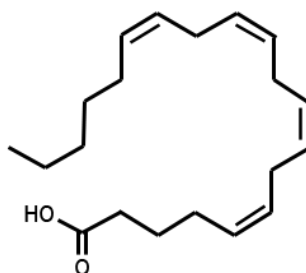
Acide Stéarique
Ou C18:0



Acide Oléique
Ou C18 :1 (n-9)



Acide Arachidonique
Ou C20:4 $\Delta 5,8,11,14$
Ou C20:4 (n-6)



Acides gras saturés (pas de double liaison dans la chaîne)

Acide Butyrique : C4:0 (T° de fusion -8°C)

C6, C8 (T° fusion +16°C), C10, C12, C14

Acide Palmitique : C16:0

Toujours **nombre pair de carbone** car synthèse (élongation) et dégradation par 2 atomes de carbone

Selon la longueur de la chaîne on peut distinguer :

- AG à chaîne courte (4 à 6 C)
- AG à chaîne moyenne (8 à 12 C)
- AG à chaîne longue (14 à 20 C)
- AG à très longue chaîne (> 22 C)

Métabolisme des acides gras saturés

➤ Dégradation : la **béta oxydation**

Dégradation mitochondriale sur le C β

Libération d'acétyl-CoA (C2) et de pouvoir réducteur

➤ Synthèse : **acide gras synthase**

Synthèse cytoplasmique

Consommation d'acétyl-CoA et de pouvoir réducteur

De C4:0 à C16:0 par élongation de 2 carbones à partir d'un intermédiaire à 3C : le **Malonyl CoA** (molécule très énergétique)

➤ **Elongation** au-delà du palmitate

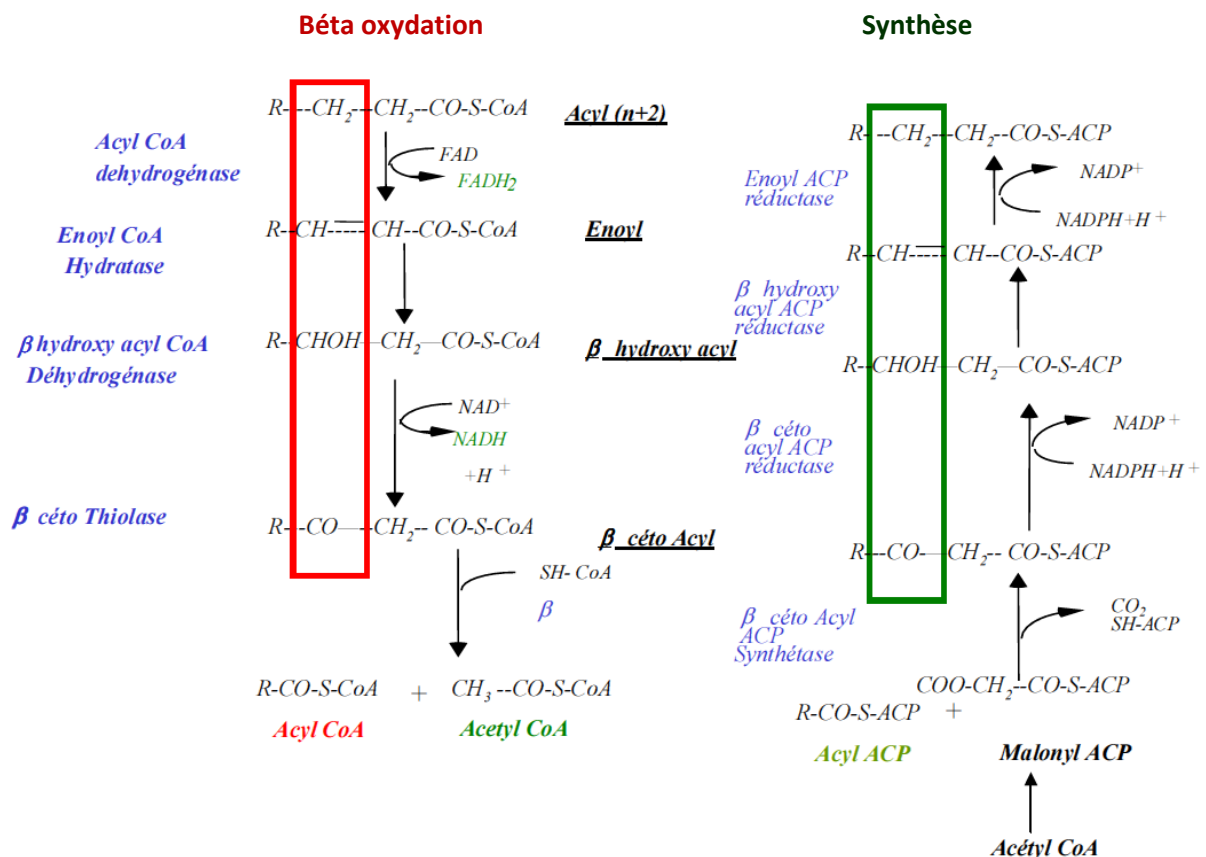
Elongases

Elongation toujours du côté COOH (permet de rester dans la même famille d'AG)

C18 (stéarate), C20, C22, C24 (lignocérate)

➤ **Désaturation**

Introduction de doubles liaisons grâce à des **désaturases**



Acides gras monoinsaturés (une double liaison dans la chaîne)

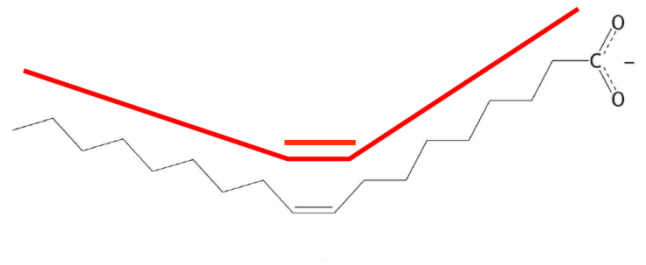
Toujours nombre pair de carbone

Géométrie *cis* (ou Z) : crée une angulation (effets sur la T° de fusion et la fluidité membranaire)

Acide Oléique (T° de fusion 16°C)

Le plus répandu dans la nature

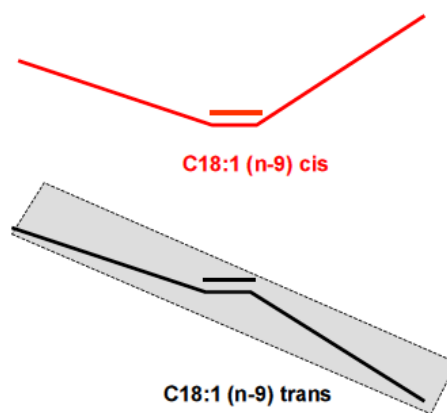
Le plus abondant dans le tissu adipeux et le plasma



L'angulation dépend de la géométrie

En géométrie *trans* : perte de l'angulation (propriétés physiques différentes)

Les AG naturels sont de géométrie *cis*



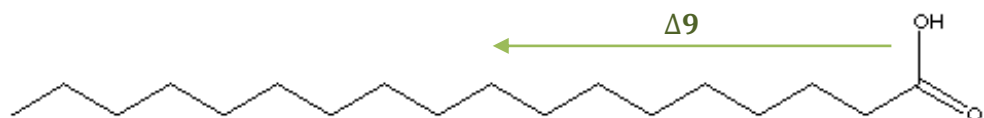
Formation par des **désaturases** (- 2H) localisées dans le réticulum endoplasmique

Nomenclature : $\Delta 9$ désaturase, $\Delta 6$, $\Delta 4$, $\Delta 12$, $\Delta 15$...

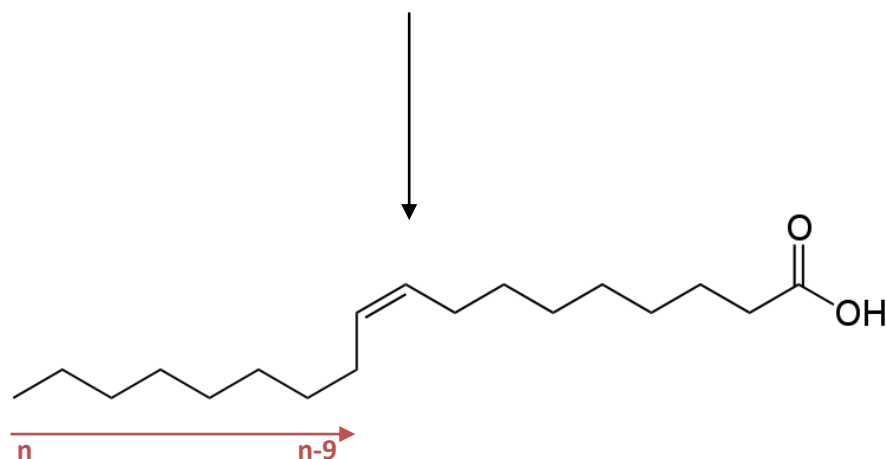
Numéro du C portant la double liaison à **partir du COOH**

Famille d'AG créée : **(n-a) à partir du CH3 terminal**

Acide Stéarique
C18:0



Acide Oléique
C18:1(n-9)

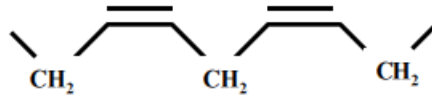


Acides gras polyinsaturés (plusieurs doubles liaisons dans la chaîne)

Toujours nombre pair de carbone

Géométrie cis : T° de fusion plus élevée et fluidité membranaire plus importante

Enchaînement malonique : deux doubles liaisons séparées par un CH₂



Notion de famille d'AG polyinsaturés : 3 familles principales

- n-9 : chef de file A. Oléique C18:1 (n-9)
- n-6 : chef de file A. Linoléique C18:2 (n-6)
- n-3 : chef de file A. α -Linoléique C18:3 (n-3)

Ces trois familles sont toutes formées par désaturation du C18:0 par des désaturases

- $\Delta 9$ → Famille n-9
 - $\Delta 12$ → Famille n-6
 - $\Delta 15$ → Famille n-3
- } Uniquement chez les végétaux (apportés par l'alimentation)

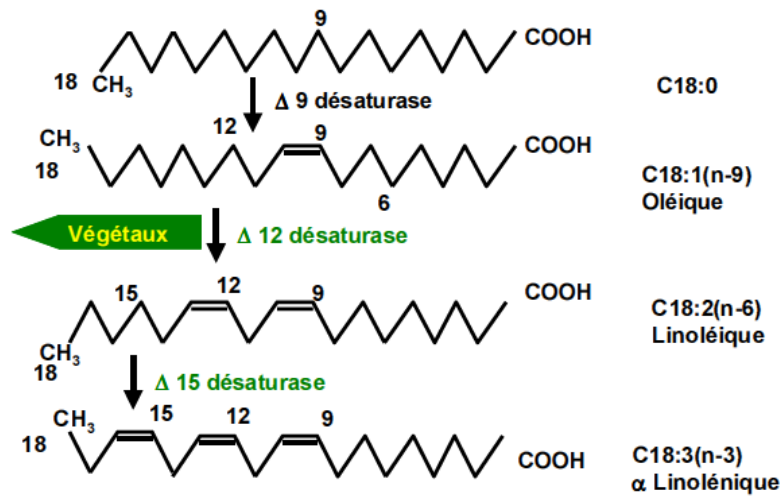
Les précurseurs des familles n-6 et n-3 sont des **AG essentiels (AGE)**

Chaque précurseur peut-être désaturé ou allongé (côté COOH) chez l'animal => même famille d'AG

Filiation des acides gras polyinsaturés

- Chez le végétal**

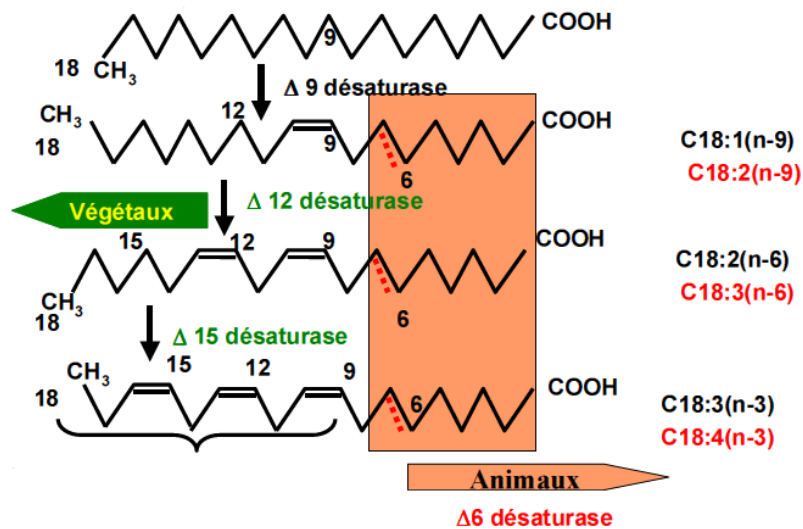
Création des chefs de file avec **progression vers le CH₃**



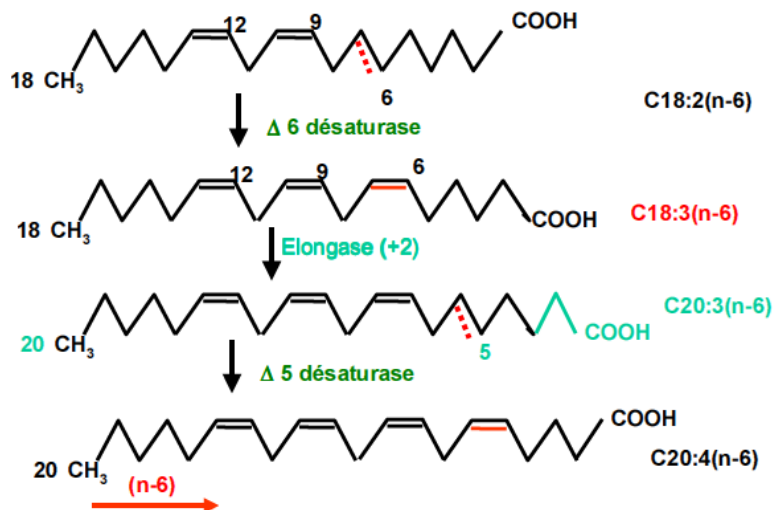
- Chez les animaux**

Respecte la notion de famille

Progression vers le COOH par une alternance désaturation/élongation 2C

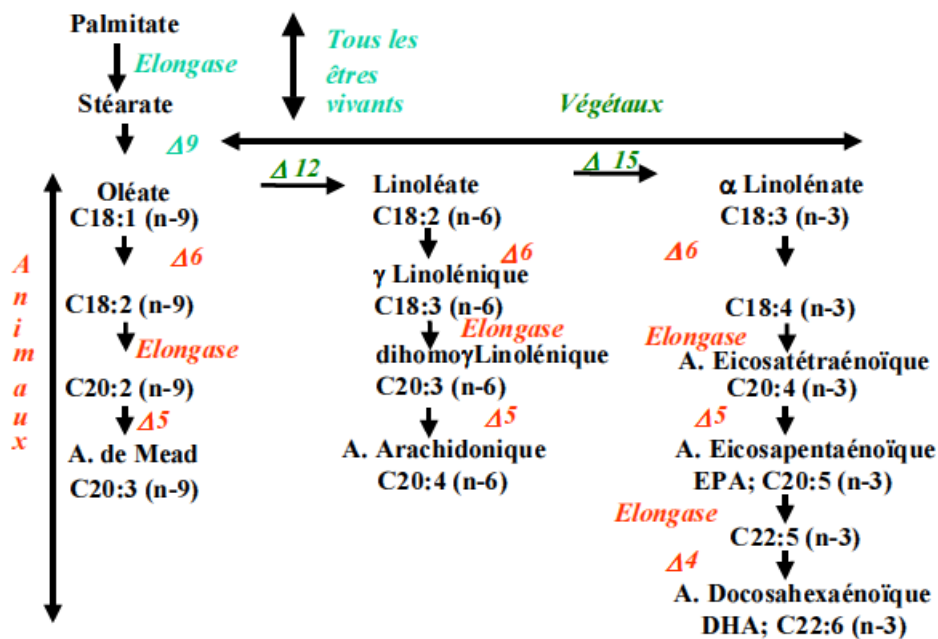


Famille n-6 chez l'animal



Synthèse des AG

Tous les êtres vivants sont capables de synthétiser du Palmitate (acide gras synthase)



La Δ4 désaturase n'existe pas, c'est un complexe enzymatique

Acides gras essentiels : rôle de l'alimentation

Les animaux ne possèdent pas de Δ12 ou Δ15 désaturases

Les familles n-6 et n-3 dépendent :

- De l'apport de précurseurs
- De l'activité de transformation
- De l'apport d'AG polyinsaturés « tout formés » (C20 + C22)

Sources

	C18:2 (n-6) Linoléate	C18:3 (n-3) α-Linolénate
Huiles végétales	Tournesol Pépin de raisin Maïs Soja ++	Colza Noix +++ Soja --
	C20:4 (n-6) A. Arachidonique	C20:5 (n-3) EPA ; C22:6 (n-3) DHA
Graisses animales	Viandes Jaune d'œuf	Poissons gras (sardine, thon, saumon, ...) Huiles de poisson

Les huiles animales amènent les **précurseurs**

Les graisses animales amènent les **produits finaux**

Carence d'apport

- **Carence globale en n-3 et n-6**

Critères cliniques :

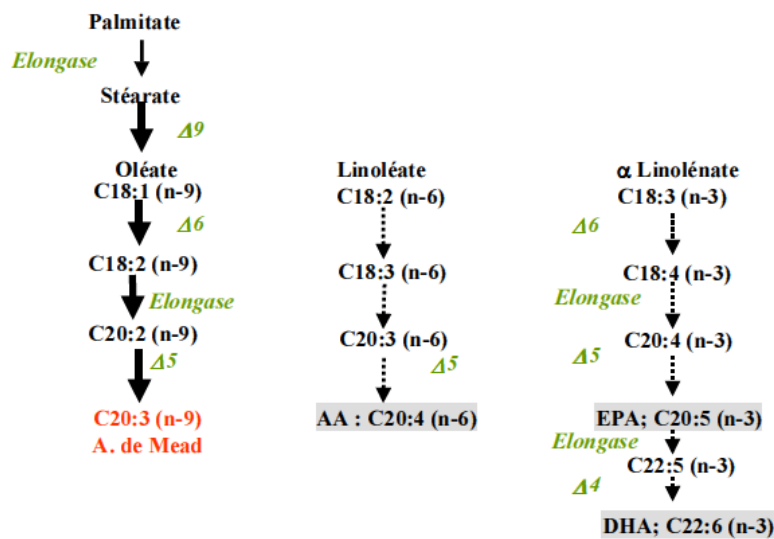
- Retard de croissance chez l'enfant
- Troubles cutanés (ichtiose (peau sèche), altération de la barrière hydrique)

Critères biologiques :

- Diminution des AGPI dans le plasma et les GR
- Acide de Mead (activation de la $\Delta 9$) en grande quantité

Signes biologiques

- Si présence d'A. de Mead → **Carence alimentaire en n-6 et n-3**
- Si aucune présence d'A. de Mead → **Carence enzymatique**



- **Carence en n-3 : DHA et EPA**

Enfants en nutrition parentérale exclusive
Prématurés avec des formules artificielles

- Diminution de l'acuité visuelle
- Diminution de la croissance du périmètre crânien
- Diminution du QI (à distance)

- ⇒ **DHA** : impliqué dans la maturation cérébrale et rétinienne, étude en cours sur le déclin cérébral
- ⇒ **EPA** : intérêt vasculaire (fluidifiant sanguin), vasodilatateur / antiagrégant

Propriétés Physiques

Mauvais conducteur thermique : rôle protecteur

Température de fusion

- Augmente avec la longueur de la chaîne
C16:0 → T° fusion 63°C
C18:0 → T° fusion 69,5°C
- Diminue avec l'insaturation (plus vite que l'augmentation avec la longueur de la chaîne)
C18:1 (n-9) → T° fusion 16°C
C18:3 (n-3) → T° fusion - 11°C
Surtout géométrie *cis* (angulation)
Si géométrie *trans* : moins d'angulation → impact sur la T° de fusion moins important

Une chaîne courte et une insaturation en *cis* augmentent la fluidité des acides gras et de leurs dérivés

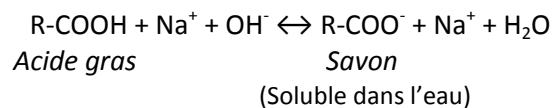
- Fluidité membranaire +++

Solubilité

Les AG à chaîne moyenne et longue sont **insolubles dans l'eau**

Le pôle hydrophobe de la chaîne aliphatique domine sur la faible hydrophilie de la fonction COOH non dissociée

Les sels alcalins : Savons



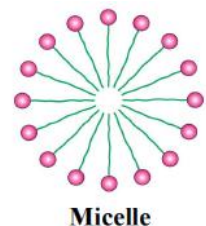
- ⇒ **Amphipathiques** : pôle anionique hydrophile / pôle aliphatique hydrophobe
- ⇒ **Agents tensioactifs** : diminution de la tension superficielle du liquide (capital dans les alvéoles pulmonaires)



- ⇒ **Agents émulsionnants**

Formation de **micelles** dans l'eau uniquement

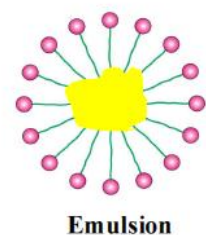
Chaînes hydrophobes à l'intérieur, pôles hydrophiles à l'extérieur



Emulsion en présence de lipides neutres ou d'agents hydrophobes

Entourent la substance hydrophobe

- Stabilisation des graisses au niveau du tube digestif et favorise l'action des enzymes digestives
- Transport des lipides dans le plasma



Propriétés chimiques

- **Acides faibles** : $pK_a = 4,5$ à 5

Se dissocient et forment des savons seulement avec des bases fortes (NaOH ou KOH)

Si solution de savons et addition d'acide minéral : on retrouve les acides gras insolubles

- **Propriétés générales des acides gras**

Réaction avec les alcools : formation d'esters (AG de formes circulantes, de stockage et de structure)

Réaction avec les amines : formation d'amides (intérêt pour les sphingolipides)

Réaction avec les thiols : formation de thioesters $R-CO\sim SCoA$ (liaison énergétique, formes activés des AG → intérêt métabolique +++)

- **Propriétés des AG Mono et Poly Insaturés**

Hydrogénation catalytique = transformation des AG insaturés en AG saturés

Intérêts agro-alimentaires

- Point de fusion élevé : transformation de l'huile en margarine
- Stabilité (rancissement plus lent)

Inconvénients

- Isomérisation (déplacement) des doubles liaisons en systèmes conjugués
- Passage en géométrie *trans* : problème de santé publique
 - AG non reconnus par les enzymes
 - Rigidité des membranes, réduction des activités désaturases et élongases

- **Oxydation non contrôlée : Peroxydation lipidique**

(Usuellement = rancissement)

Spécifique des AGPI car il faut obligatoirement un enchaînement malonique

Réaction autocatalysée : réaction en chaîne où les acides gras peroxydés attaquent le suivant

Initiée par UV, O_2 , métaux de transition (Fe, Cu)

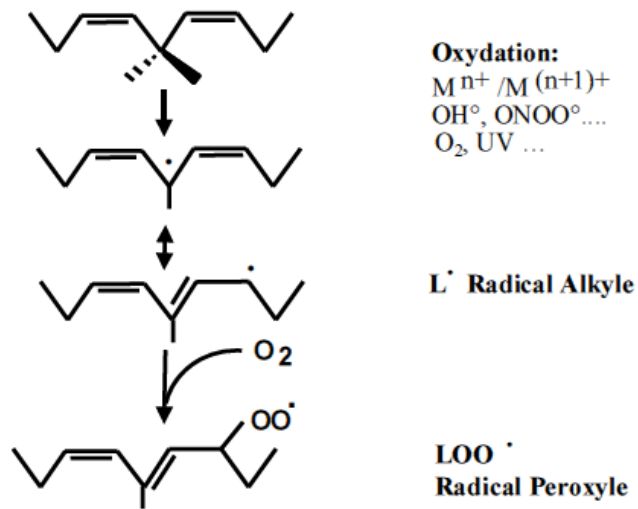
Trois phases : **initiation** (création du 1^{er} AG peroxydé), **propagation** (réaction en chaîne), **terminaison**

Produits terminaux

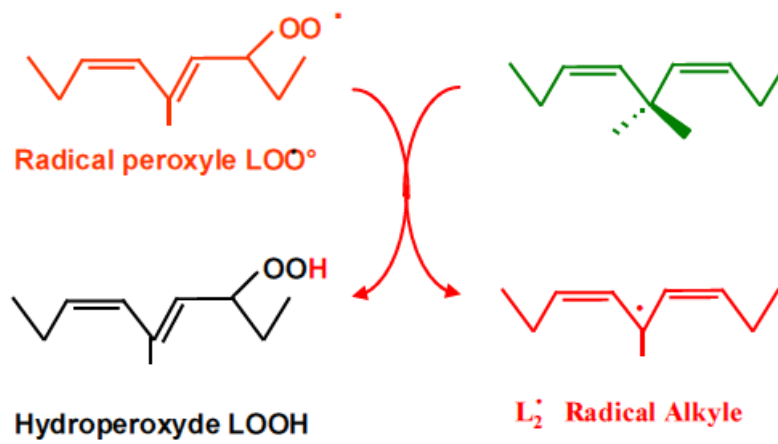
- Produits de dégradation des lipides → Vieillesse, retrouvé dans l'athérogenèse (*pathologie*)
- Produits courts et volatiles (aldéhydes) → Responsables du rancissement
- Produits de couplages, polymérisation → Huiles siccatives R-R'

Réaction de peroxydation lipidique

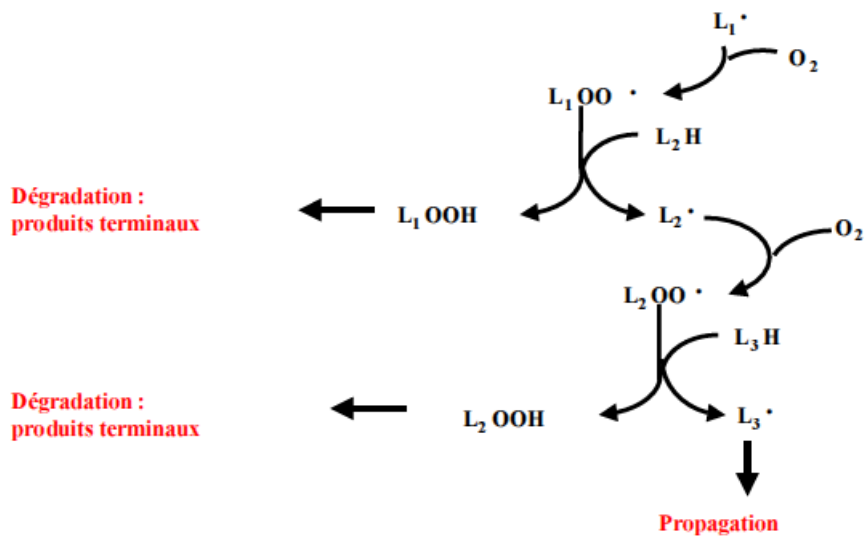
Initiation de la Peroxydation lipidique



Propagation de la Peroxydation lipidique



Résumé de la peroxydation lipidique



Formation des eicosanoïdes : réaction radicalaire contrôlée

Découlent d'AGPI en C20 (principalement A. Arachidonique AA)

- **Cycliques** : Prostaglandines

Précurseurs : dihomom γ Linoléique C20:3 (n-6), AA C20:4 (n-6), EPA C20:5 (n-3)

Enzyme : Cyclooxygénase COX

- **Linéaires** : Leucotriènes (synthétisés par les GB)

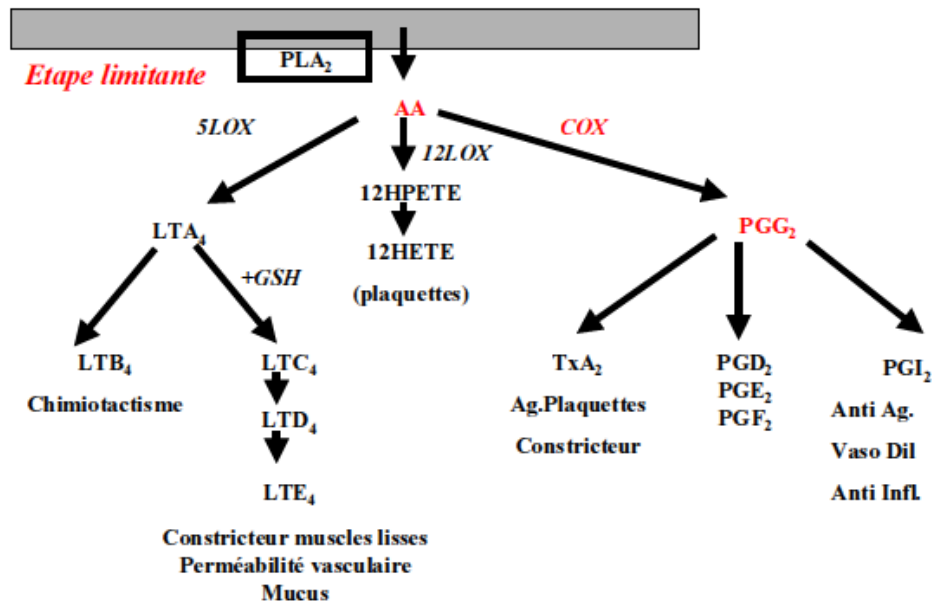
Précurseurs : Mead C20:3 (n-9), AA C20:4 (n-6), EPA C20:5 (n-3)

Enzyme : Lipoxygénase LOX

Synthèse complexe

- Libération de l'AA des phospholipides membranaires (PLA₂)
- Création d'un intermédiaire instable : hydroperoxyde et endoperoxyde
- Produits finaux

Etapes de synthèse des médiateurs lipidiques



PGG₂ et LTA₄ : intermédiaires instables

PGI₂ : synthétisé par l'endothélium

- Fluidifiant sanguin
- Action anti-inflammatoire

TxA₂ : synthétisé par la plaquette

- Action opposé au PGI₂

LTB₄ : chimiotactisme (attire les GB, amplification de l'inflammation)

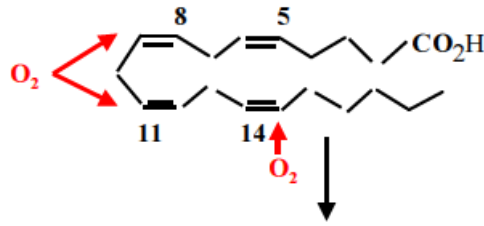
LTC₄, LTD₄, LTE₄ : peptido-leucotriènes

- Bronchoconstricteurs
- Augmentation de la perméabilité vasculaire
- Sécrétion de mucus

} symptômes de l'asthme

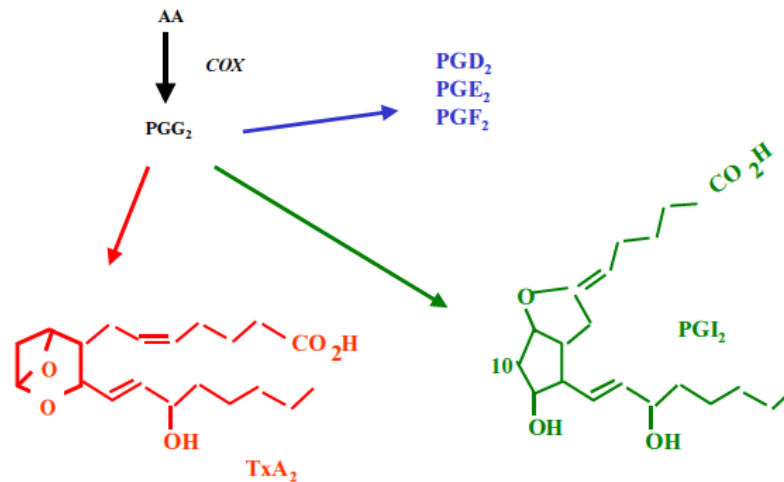
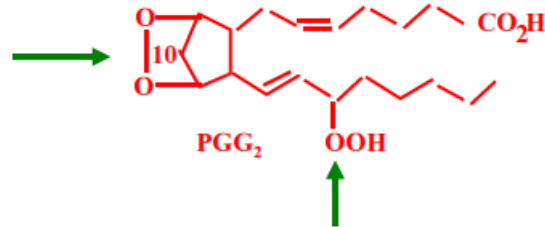
Etapes de synthèse des prostaglandines

Acide Arachidonique



PGG₂

2 : nombre de doubles liaisons restantes



Actions pharmacologiques des Eicosanoïdes

Actions différentes selon les tissus, les espèces, ...

- **Médiateurs de l'inflammation** : activateurs (n-6) ou inhibiteurs (n-3) (dépend de la proportion)
- **Actions vasculaires** : vasoconstricteurs, perméabilité vasculaire et agrégation plaquettaire
Balance (n-6) / (n-3) selon les AG digérés
(n-6) : vasoconstricteur
(n-3) : vasodilatateur
- **Action sur le muscle lisse bronchique** : bronchoconstricteurs, sécrétion de mucus
Médiateurs de l'Asthme

Les écosanoïdes : cibles thérapeutiques dans l'inflammation

Pas de médicaments dirigés spécifiquement contre la phospholipase A₂

Mais **inhibiteurs de synthèse** des :

- **Cyclooxygénase (Cox)** : anti-inflammatoire non stéroïdiens
 - Non sélectif : Cox1/Cox2 (Aspirine®)
 - Sélectif : Cox 2
- **Lipoxygénases (Lipox)** : antiasthmatiques

Action par des récepteurs : antagonistes spécifiques (antileucotriène)

Importance biologique des acides gras

- **AG en général**

Réserve énergétique (9Kcal/g) : surtout les triglycérides TG

Rôle structural : surtout PL des membranes

- **AGPI**

Rôle de structure : fluidité membranaire, module l'activité d'enzymes, de canaux, de récepteurs

Voie n-6 et n-3 : médiateurs lipidiques des « eicosanoïdes », régulent le degré d'inflammation

Intérêt particulier de la voie n-3

- **DHA** : intérêt neurologique (développement SNC et rétine)
- **EPA** : intérêt vasculaire

• Les alcools des lipides

Généralités

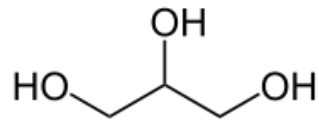
- **Alcools non azotés**

Glycérol et Inositol

- **Alcools azotés**

Ethanolamine, Sérine, Choline
Sphingosine

Le Glycérol



Triol : 2 OH primaire et 1 OH secondaire

Apparenté aux trioses

- Soluble dans l'eau en toute proportion
- Insoluble dans les solvants organiques

Propriétés inverses des lipides

Participe à l'**architecture de tous les glycérophospholipides** (après estérification) : triglycérides, glycérophospholipides

Inositol

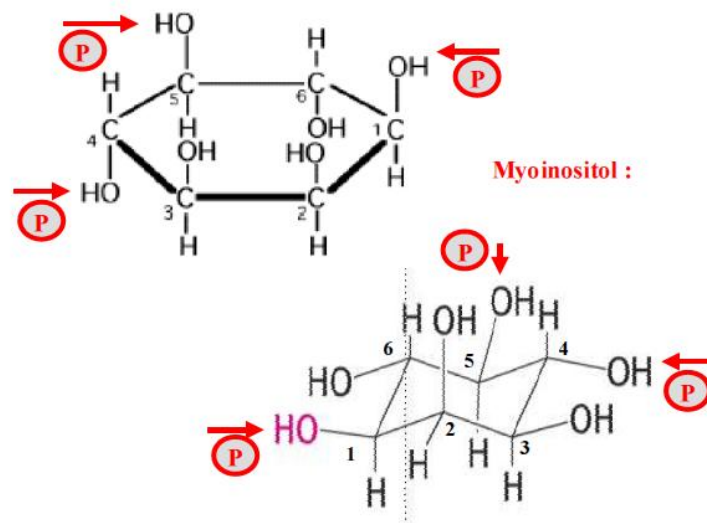
Hexa-alcool apparenté aux hexoses

Estérification par l'Acide Phosphorique

- Phosphorylation complète donne **A. Phytique** (enveloppe des graines végétales, non digéré)
- Phosphorylation en position 1, 4 et 5 donne **IP3** (médiateur cellulaire)
- Phosphorylation en position 1 donne **phosphatidylinositol** (phospholipide)

Soluble dans l'eau

Plusieurs isomères possibles, un seul biologique : le myoinositol



Ethanolamine, Choline, Sérine

Alcool aminés qui ont une fonction ionisable

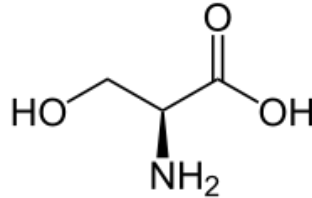
- Sous forme ionisée en solution dans l'eau
- Augmente la polarité de la molécule
- Donne un fort caractère amphipatique aux lipides

Ethanolamine

Soluble dans l'eau, basique, découle de la sérine par décarboxylation



Sérine (acide aminé)



Choline ou triméthyl-éthanolamine

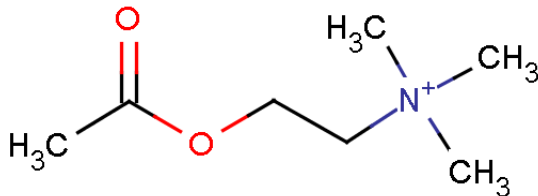
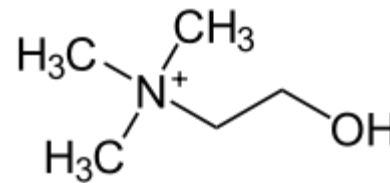
Origine de la Choline

Méthylation enzymatique de l'éthanolamine

Base forte (toujours ionisée)

Estérification :

- Avec l'Acide Phosphorique : **Phosphatidylcholine** (phospholipide)
- Avec l'Acide Acétique : **Acétyl choline** (= neuromédiateur)



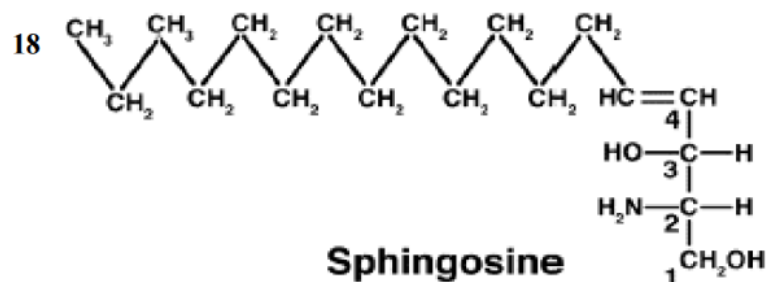
La sphingosine

Alcool gras en C18

- 2 fonctions alcools (I^{aire} en C1 et II^{aire} en C3)
- Amine I^{aire} en C2
- 1 insaturation entre C4 et C5

Rôle

Base des sphingolipides +++ (lipides membranaires)



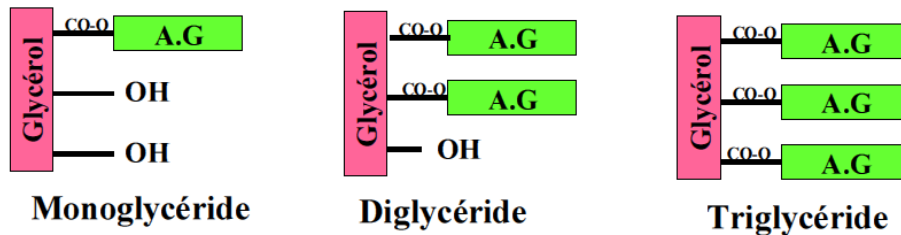
Lipides simples

- **Glycérides**

Définitions

Lipides neutres : ne possèdent pas de fonctions ionisables

Estérification d'AG et de glycérol



CO-O : liaison ester

Triglycérides (TG) :

- Homogènes : 3 AG identiques
- Hétérogènes : 3 AG différents (si 1 AGPI → toujours en position 2)

Propriétés des TG

- **Solubilité**

Toujours insoluble dans l'eau, soluble dans les solvants organiques

- **T° de fusion**

Dépend des AG constitutifs (longueur de la chaîne, insaturation)

- **Saponification** : TG + base forte → savon (= sel alcalin d'AG)

- **Hydrolyse enzymatique**

- **Lipase pancréatique**

Activité préférentielle en 1 puis 3 puis 2 : favorise l'absorption intestinale des AGPI

Forme rapidement du DAG puis du monoglycéride et très lentement du glycérol

Absorption intestinale de diglycéride et monoglycéride (favorise l'absorption des AG essentiels)

- **Lipoprotéine lipase** : sur l'endothélium, coupe les triglycérides circulants

Rôle dans le métabolisme énergétique cellulaire

- **Lipase adipocytaire** : dégradation de la graisse dans les adipocytes

- **Autooxydation**

Péroxydation lipidique et rancissement

Dans les extraits lipidiques bruts, on a une protection des AGPI contre la peroxydation lipidique par les **polyphénols** (anti-oxydants)

Le raffinage consiste à enlever ces protecteurs pour obtenir un produit « classique »

- **Addition sur les doubles liaisons : hydrogénation catalytique**

Passage de liquide (huile) à solide (beurre)

Fonctions des TG

- **Stockage énergétique**

Stockage dans le tissu adipeux +++ mais aussi dans les hépatocytes sous forme de vacuoles lipidiques
Graisses mobilisables par des lipases adipocytaires qui libèrent des AG

- **Forme de transport plasmatique des graisses**

TG plasmatiques < 1,5 g/l

Lipémie post-prandiale : augmentation des TG dans le sang après le repas

Hypertriglycéridémie : lipoprotéines lipases inactives, lipémie post-prandiale persistante

- **Les diglycérides**

Quantitativement peu importants

Intermédiaires de synthèse des phospholipides

Transduction du signal : activation membranaire de la PKC

- **Les cérides et stérides**

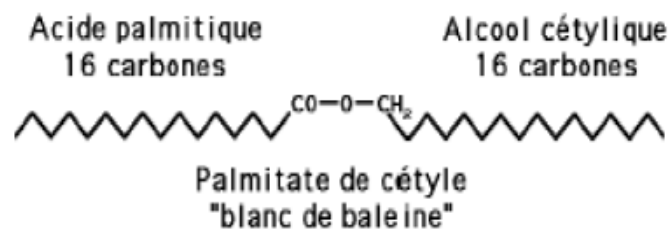
Cérides

Estérification d'un AG et d'un alcool gras

Solides, très énergétiques, imperméables (mauvais conducteur thermique)

Chez les végétaux : paroi des végétaux, cires protectrices des pellicules, cire d'abeille

Chez les animaux : blanc de baleine et sébum



Stérides

Estérification d'un AG et d'un stérol (alcool particulier)

Réserve tissulaire de Cholestérol

Forme circulante : 70 % du cholestérol est sous forme estérifiée (sous forme stéride)

Lipides complexes

- **Caractères communs**

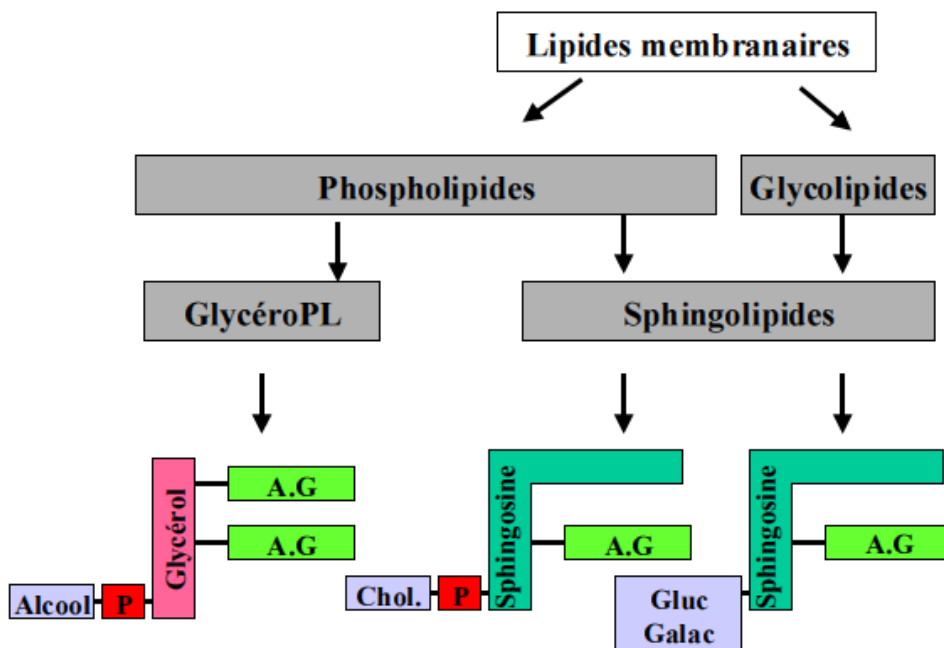
Structure

- **Acides gras** (région hydrophobe)
- **Plate-forme d'ancrage** des AG et des têtes polaires : Glycérol ou Sphingosine
- **Têtes polaires** (hydrophile) : Phosphate et alcool, ose ou chaîne polysidique

Structures et propriétés générales

Amphipatiques : 2 chaînes grasses hydrophobes, 1 zone polaire

Classification



Organisation

- **Caractère amphipatique**

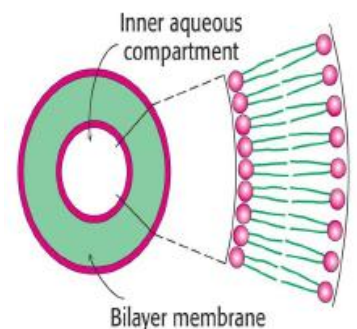
Tendance spontanée à l'organisation

- **En milieu aqueux**

Organisation en bicouche (région hydrophobe entre les 2 couches)

Structure simple : liposome (intérêt industriel comme vecteur)

Structure complexe : membranes cellulaires (protéines et cholestérol)

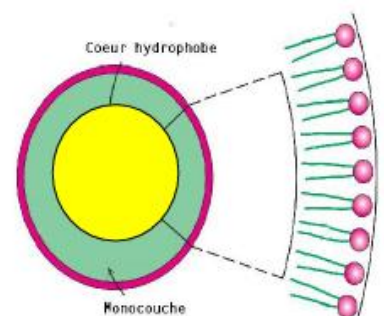


- **En présence d'un coeur hydrophobe**

Organisation en monocouche : chaînes grasses vers l'intérieur, pôle hydrophile vers l'extérieur

Structure simple : émulsion lipidique (stabilisation des gouttelettes lipidiques)

Structure complexe : liposomes (transport de cholestérol), lipoprotéines circulantes (transport des lipides)



• Les glycérophospholipides

Généralités

Amphipatiques

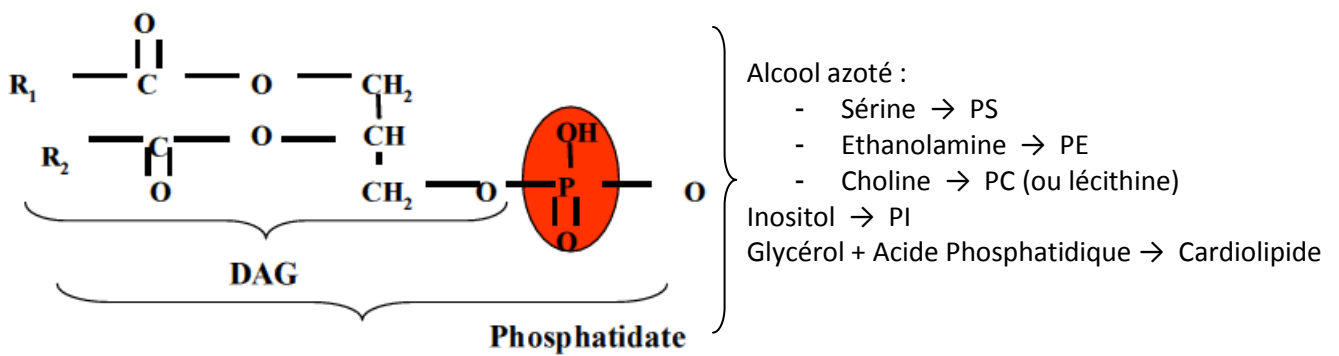
Lipides membranaires : organisation en double couche, perméabilité contrôlée, dynamique des membranes, transduction du signal

Structure

DAG (2 liaisons ester organique)

Acide phosphatidique (liaison ester minéral)

Alcool azoté ou non (liaison ester minéral)

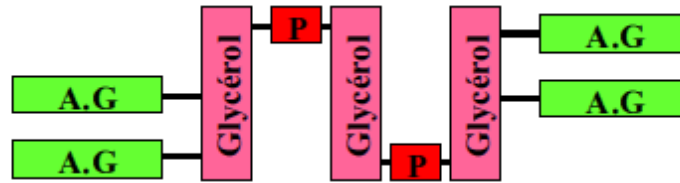


Des glycérophospholipides particuliers

- **Diphosphatidylglycérol : cardiolipide**

2 Acides phosphatidiques et 1 glycérol

Présents dans les membranes internes des mitochondries (liés aux enzymes de la chaîne respiratoire et aux cytochromes) sous forme replié



- **Les éther-lipides**

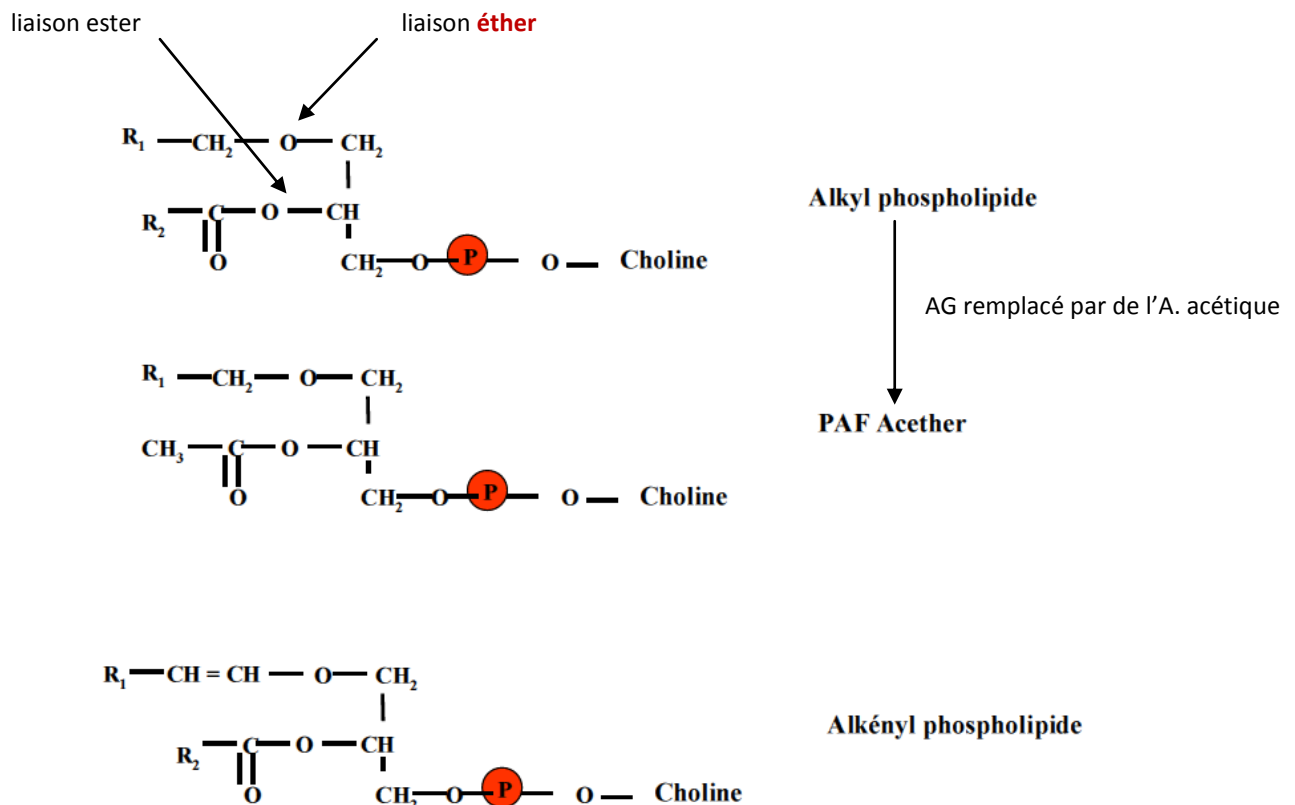
Même géométrie qu'un phospholipide mais liaison entre le glycérol et un alcool gras : **liaison éther** (et non ester)

moins réactive mais plus solide

Lipides des archéobactéries (AG ramifiés et saturés)

Chez l'homme, passage d'une fonction de protection à une **fonction d'information**

Alkyl lipides (position 1) et alkényl lipides (ex : **PAF Acéther** = médiateur lipidique, mêmes propriétés que le thromboxane)



Propriétés spécifiques des glycérophospholipides

- **Propriétés tensioactives et émulsionnantes**

Surfactant pulmonaire qui tapisse les alvéoles pulmonaires (diminution de la tension superficielle)

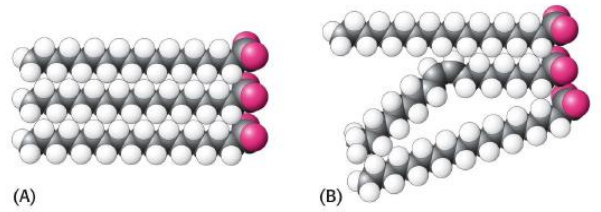
- **Position des AG**

AGPI en position 2

- **Glycérophospholipides et fluidité membranaire**

La fluidité dépend des AG

- **Saturés** : rigidité dépend de la longueur de la chaîne
- **Insaturés** : angulation (géométrie *cis*) => fluidité +++



- **Hydrolyse des glycérophospholipides**

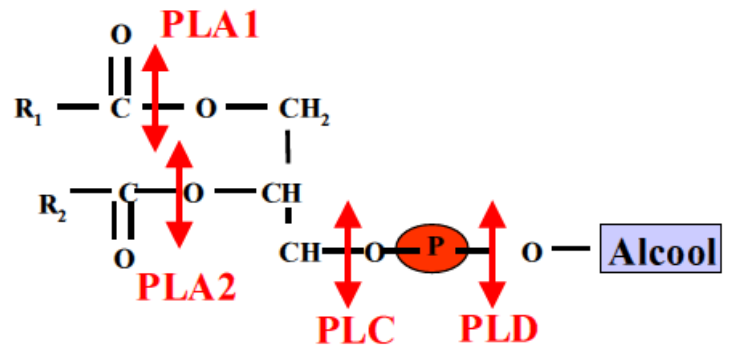
Hydrolyse enzymatique par des **phospholipases**

PLA1 : décroche l'AG en position 1

PLA2 : décroche l'AG en position 2

PLC : libère du DAG et de l'alcool phosphorylé

PLD : libère de l'Acide Phosphatidique et un alcool non phosphorylé



Intérêt des Phospholipases

- **PLA2**

Exogène : venins de serpent et d'insectes

Endogène : pancréatique (associée à PLA1)

Elle est sécrétée par les GB (cellules pro-inflammatoires) => libère Acide Arachidonique (**amplification de la réaction inflammatoire**)

- **PLC**

Libère du DAG : hydrophobe, reste dans la membrane et **stimule la PKC**

Libère un alcool phosphorylé (**IP3**) qui joue un **rôle dans la transduction du signal**

Propriétés spécifiques des phosphoinositides

- **Le Glycérophosphoinositol**

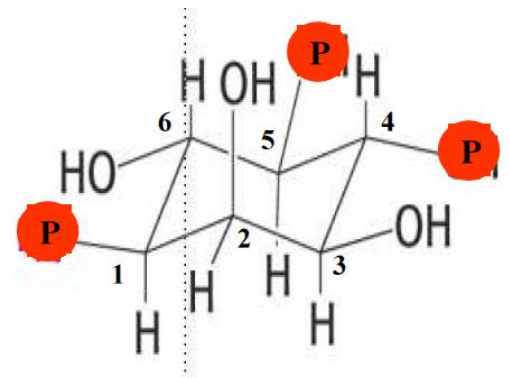
Au départ, du phosphatidylinositol (glycérophospholipide ancré dans la MP en position 1)

Le Phosphatidylinositol peut-être phosphorylé dans les membranes en :

- Phosphatidylinositol phosphate
- Phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate

Lors de l'**action de la PLC**

- Libération de DAG (stimulation de la PKC)
- Libération d'IP3 (inositol triphosphate) qui fuit la MP et se fixe sur des récepteurs spécifiques du RE
- Libération de Ca^{++} intracellulaire



- **Phospholipides : La sphingomyéline**

Généralités

Découle de la **sphingosine** : constitue la plate forme d’ancrage et une 1 chaîne grasse

Fixation d’un AG en position 2 : **liaison amide** (et non ester), AG saturé à chaîne longue

- Formation de **Céramide** = sphingosine + AG (même géométrie que le DAG)

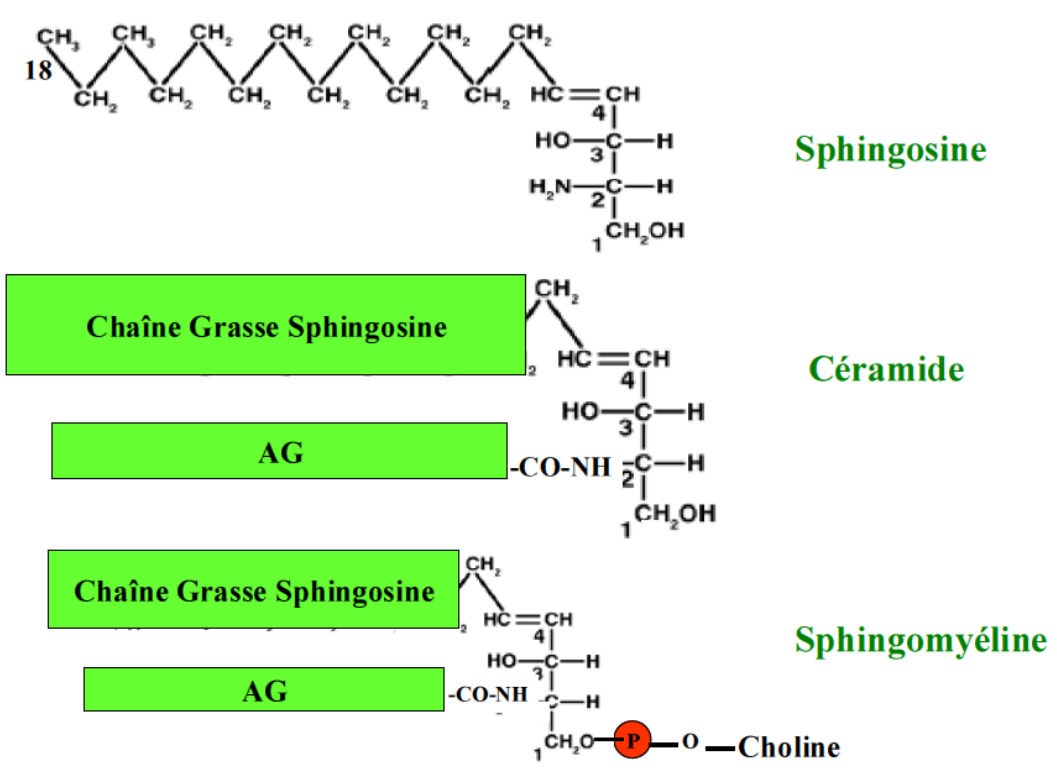
Estérification de la fonction OH ^{1^{ère}} du céramide par la phosphorylcholine : **Sphingomyéline**

Même géométrie que les phosphatidylcholines : même organisation dans les membranes

Découverte dans le Système Nerveux Central (gaine de myéline) : protection des axones

Rôle de médiateurs par les **sphingomyélinases** (libération de céramide et de phosphorylcholine)

Céramide = médiateur cellulaire dans l’apoptose



Phospholipides et dynamique membranaire

- **Mouvements moléculaires et asymétrie de la membrane**

Rotation et vibration (sur l'axe des chaînes d'AG) : de l'ordre de la ns

Diffusion latérale des phospholipides : de l'ordre de la μs

Diffusion latérale des protéines : de l'ordre de la ms

Bascule et translocations (Flip-Flop) : translocases ou flipases, de l'ordre de la 1/2 minute par position

Asymétrie membranaire assurée par les enzymes

Feuillet externe : phospholipides les plus polaires (phosphatidylcholine et sphingomyéline)

Feuillet interne : phosphatidylinositol et phosphatidylsérine

- **Renouvellement permanent**

Phospholipases A1 et A2 : détachent les AG en position 1 et 2

- Remplacement immédiat avec les transacylases (ATP dépendant) et réacylases (acyl-CoA)

Interconversion des têtes

- Décarboxylation de PS → PE
- Triméthylation de PE → PC
- Modification de la polarité et de l'asymétrie membranaire

Synthèse de nouveaux PL

- **Les glycolipides**

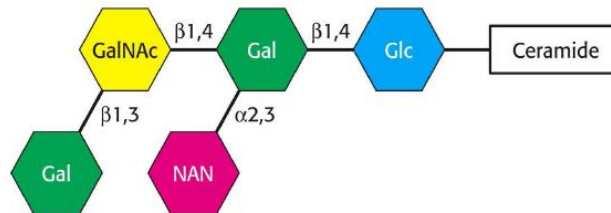
Généralités

Synthétisés à partir du céramide (tous les glycolipides sont des sphingolipides)

Le pôle hydrophile est un ose ou un enchaînement d'ose (et non un alcool)

Dans les **cérébrosides** : l'ose est du galactose ou du glucose, relié au céramide par une liaison β -osidique

Dans les **gangliosides** : chaîne oligosaccharidique (enchaînement de sucres neutres, acides ou soufrés)



Fonctions

Liées au squelette céramide : médiateur apoptotique

Liées à la diversité des chaînes osidiques : situées sur le versant externe des membranes

- ⇒ **Antigènes de surface** : groupes sanguins, cellules infectées par un virus ou transformées (modification de l'antigène de surface)
- ⇒ **Récepteurs**, y compris toxines bactériennes

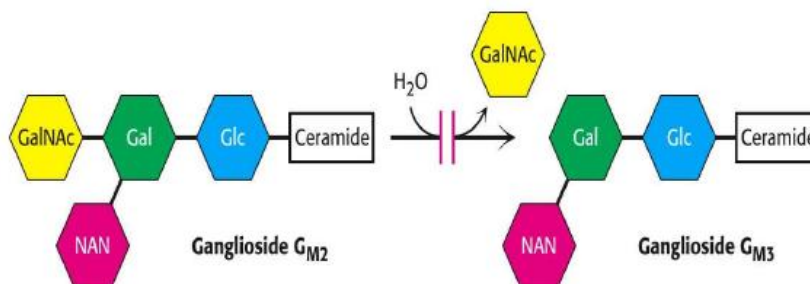
Pathologies : Les sphingolipidoses

Défaut de dégradation des sphingolipides

Dégradation par décrochage successif des oses

Suivant l'osidase manquante, accumulation de sphingolipides dans les lysosomes

- **Maladie de surcharge** : 1^{er} symptôme = accumulation dans l'organe (hypertrophie), 2^{ème} symptôme = non fonctionnalité de l'organe



Maladie de Tay-Sachs : pendant la petite enfance, retard mental, troubles visuels

Diagnostic prénatal possible car on connaît le gène

Maladie de Fabry (après 20 ans) : « fourmies » dans les mains, atteintes cutanées (angiokératome), rénales, cardiaques

Traitement enzymatique par ajout de l'osidase déficiente

Dérivés isopréniques : les insaponifiables

- **Généralités**

Définition

Dérivés naturels de même solubilité que les lipides, « extrait lipidique » ne possédant pas d'acides gras.

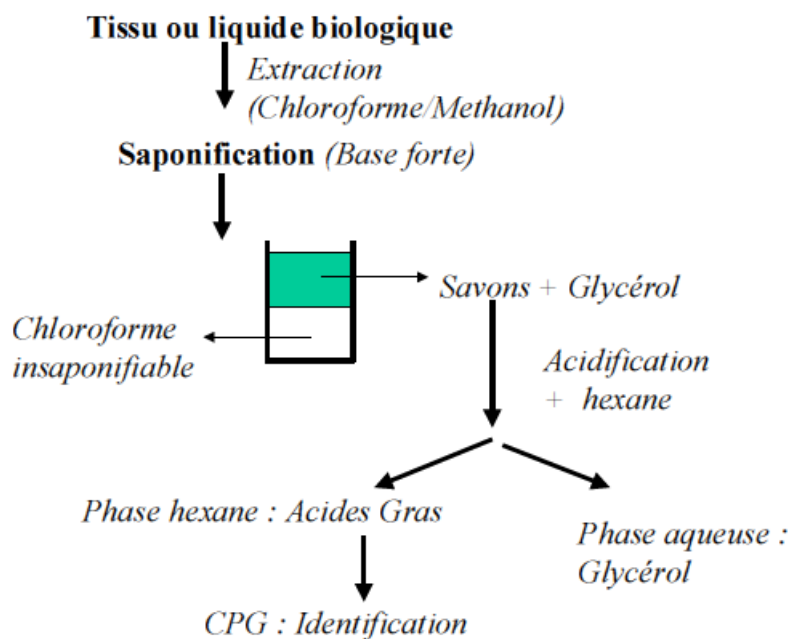
Extraction des lipides

Substances solubles dans des solvants organiques : Chloroforme, Ether de pétrole ...

Saponification

Dans la phase aqueuse : sels d'acides gras (savons) et glycérol

Dans la phase éther de pétrole : reste l'insaponifiable



Composition de l'insaponifiable

- **Alcools gras**

Déoulent des cérides

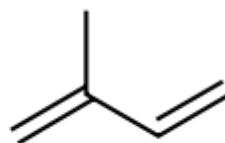
- **Dérivés isopréniques**

Stérols (Cholestérol) et **dérivés** (vitamines, hormones)

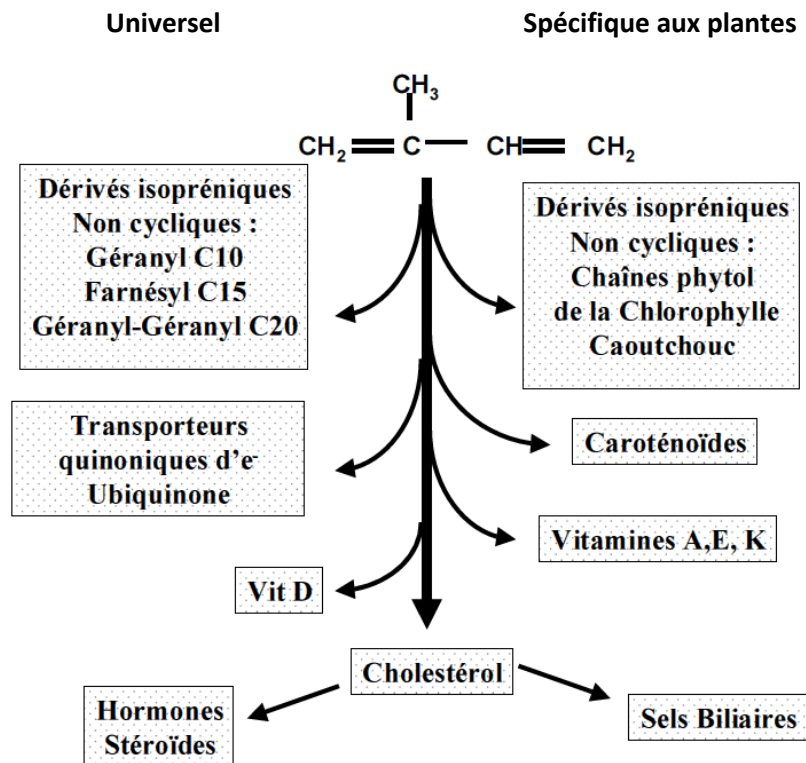
Caroténoïdes : vitamine A, β carotène

Dérivés prénoïdes phénoliques et quinoniques : vitamines E, K, ubiquinone (impliqués dans le phénomène de transport des électrons)

Dérivent tous par condensation de l'**isoprène**



Condensation des unités d'isoprènes



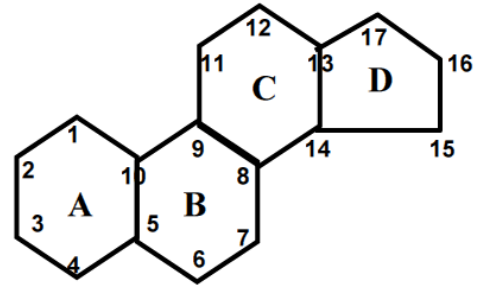
• Le Cholestérol

Généralités

Présent dans le plasma, les membranes (SNC), la bile +++
Retrouvé dans les graisses animales (beurre, jaune d'œuf)

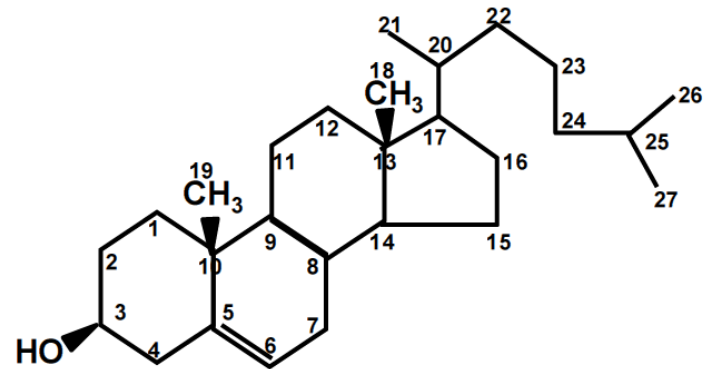
Structure

Décode du noyau Stérane : 3 cycles hexagonaux (A,B,C) et 1 cycle pentagonal (D)



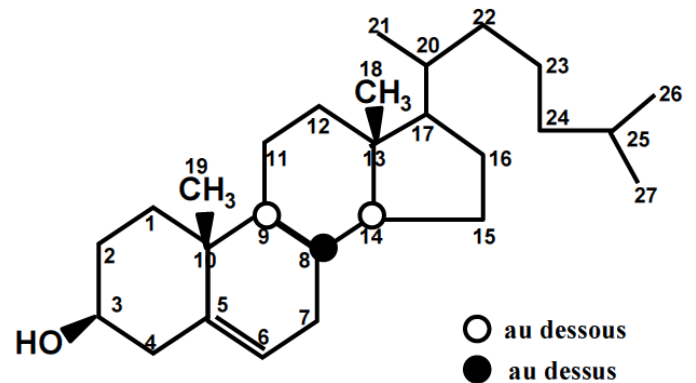
Éléments constitutifs

- OH en 3 (en β , au dessus du cycle, en cis avec C10)
- 2 méthyls en C13 (C18) et en C10 (C19)
- Insaturation en 5-6
- Une chaîne latérale ramifiée à 8C sur le C17 (en β)



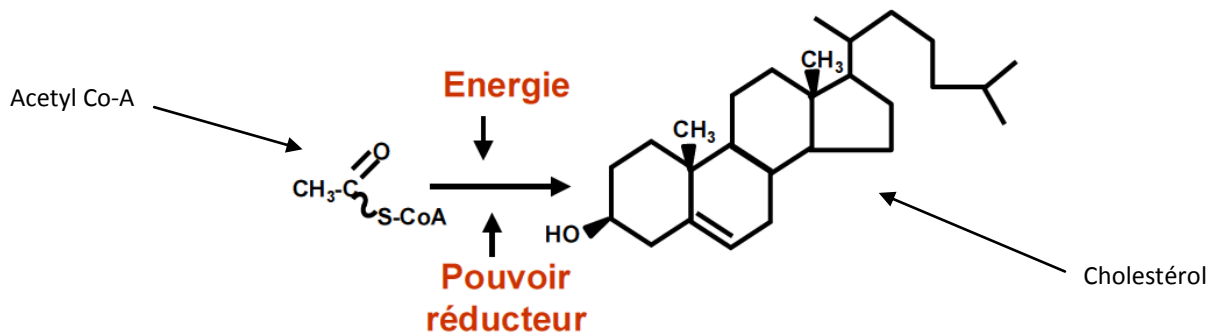
Géométrie

- Cycle A et B : indifférent car insaturation en 5-6 (pas une décaline car C5 sp² donc plan)
- Cycles B et C : décaline *trans*
H en C9 au dessous
H en C8 au dessus
- Cycles C et D : décaline *trans*
H en C14 au dessous
CH₃ en C13 au dessus



Principes généraux de la synthèse de cholestérol

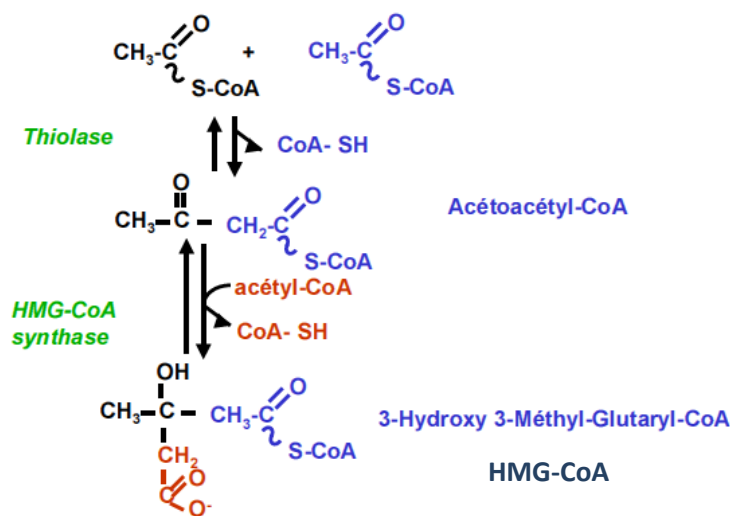
Synthèse de cholestérol = consommation d'énergie et de pouvoir réducteur



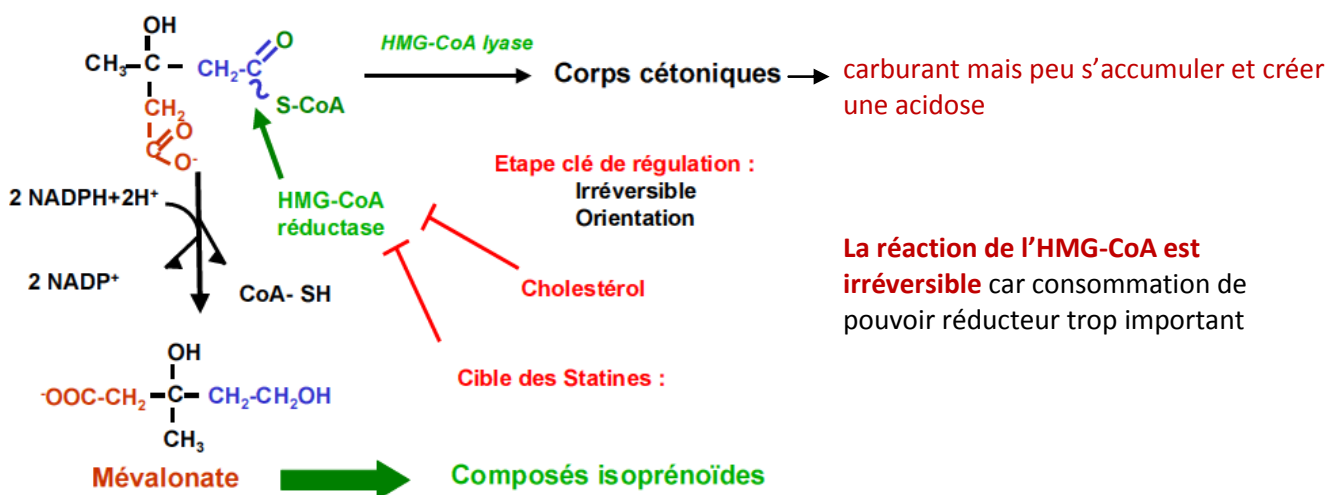
Quatre étapes

1. Synthèse du mévalonate à partir de l'acétyl CoA : **Etape clé de la régulation**
2. Conversion du mévalonate en isoprène activé
3. Condensation de 6 unités isopréniques en squalène (C30)
4. Cyclisation du squalène et conversion en cholestérol

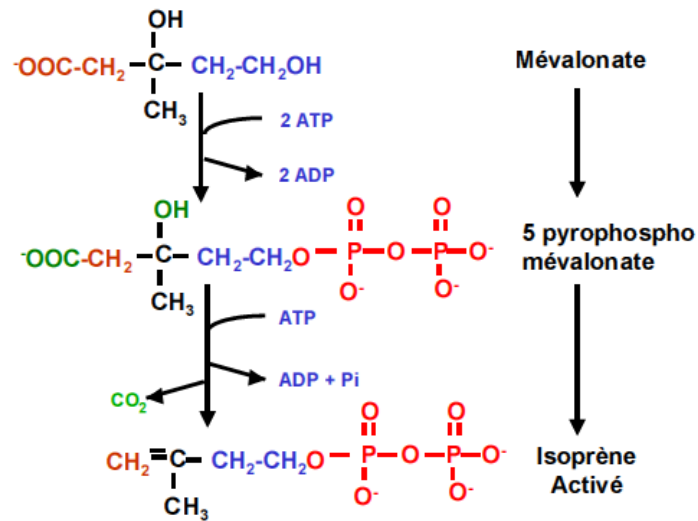
Synthèse du mévalonate : condensation de 3 acétyl-CoA



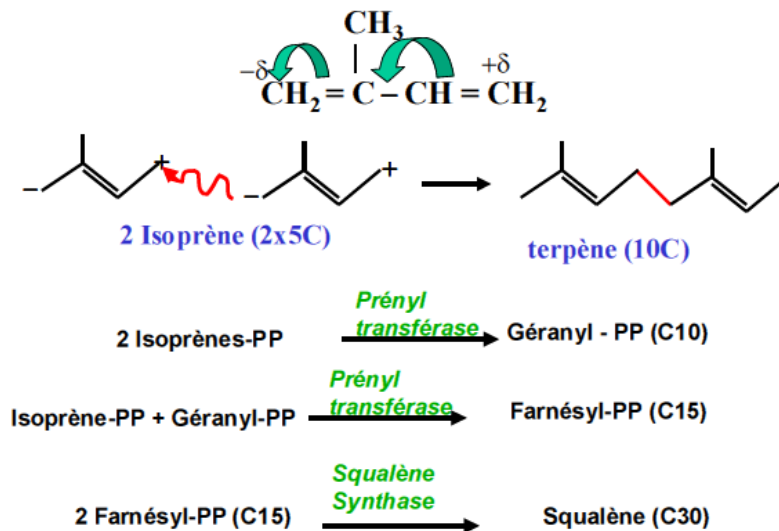
Synthèse du mévalonate : devenir de l'HMG-CoA, carrefour métabolique



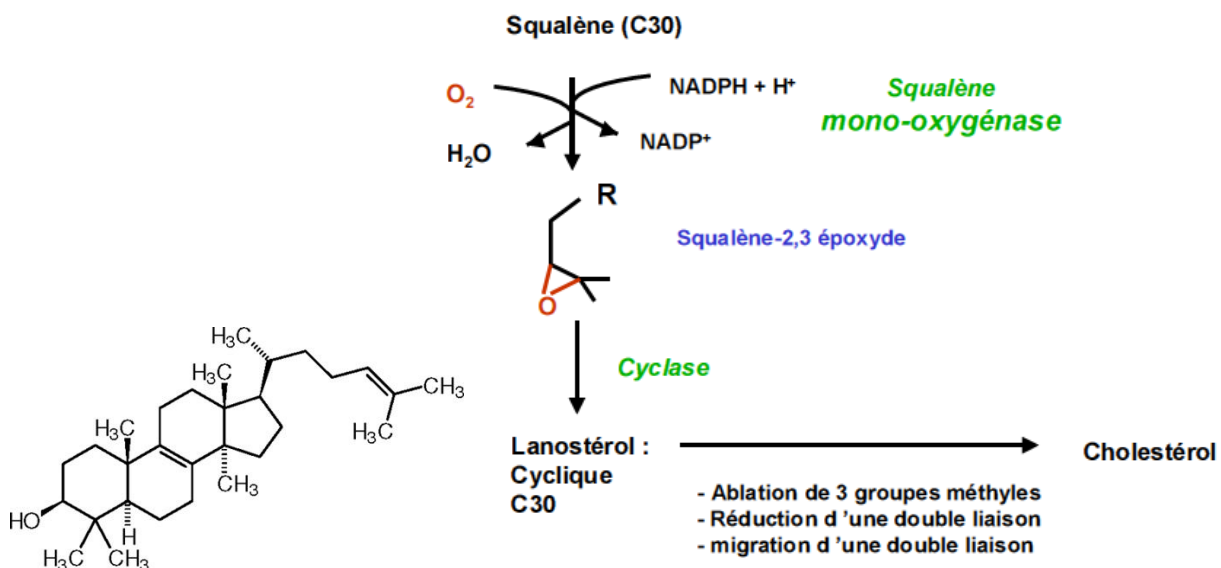
Conversion du mévalonate en isoprène activé



Condensation de 6 unités isopréniques en squalène

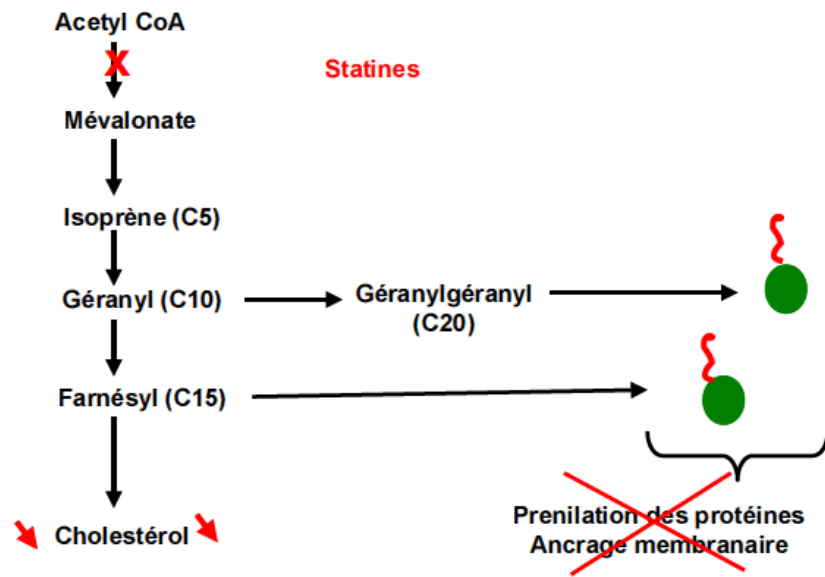


Cyclisation du squalène et conversion en cholestérol



Cholestérol et prénilation des protéines

Statine : effet potentiel sur l'activité cellulaire



Prenilation des protéines = signal d'activation

Les statines bloquent cette prénilation

Propriétés physiques

Hydrophobe, insoluble dans l'eau

Solide : T° fusion 149 °C

Se présente sous forme de cristaux blancs, d'aiguilles (peut provoquer des embolies du cholestérol)

8C asymétriques (256 isomères)

Propriétés chimiques

- **Fonction alcool**

ACAT (acyl cholestérol acyl transférase) : retrouvée dans les tissus qui ont besoin de cholestérol pour produire des hormones (surénales, ovaires, testicules)

- Estérification du cholestérol avec un AG saturé

LCAT (lécitine cholestérol acyl transférase) : retrouvée dans le plasma, dans les liposomes, arrache AGPI (position 2 d'un glycérophospholipide)

- Estérification du cholestérol avec un AGPI

- **Oxydation de la double liaison**

Par les bactéries digestives : époxyde sur la double liaison puis réduction enzymatique

- **Autres oxydations**

Autooxydation à l'air, lors de la cuisson, dans la paroi vasculaire

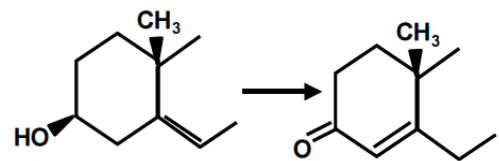
- Production d'**oxystérols** : cytotoxicité du cholestérol ?!

Oxydation sur la chaîne latérale des cycles (en position 7)

- **Oxydation de la fonction OH**

Avec isomérisation de la double liaison

- Formation de **Cholest 4ène-one 3**



Enzyme : 3β-OH-stéroïde déshydrogénase

Localisation dans le foie et dans les tissus générant des hormones stéroïdes

Étapes indispensables dans la synthèse des acides biliaires et des hormones stéroïdes

Autre enzyme : cholestérol oxydase bactérienne

- Formation d'H₂O₂ (permet le dosage du cholestérol)

Rôles du cholestérol

- Assure un **équilibre entre fluidité et rigidité membranaire**
- Rôle de **protection** (formation gaine de myéline) et dans la **plasticité neuronale** (régénération neuronale)
- **Précurseur des hormones stéroïdes** : permettent l'hémostase (ex : aldostérone), hormones du stress (ex : glucocorticoïde), hormones sexuelles
- **Dérivé des Acides biliaires** : rôle dans la digestion

Régulation / Dysrégulation

- **Origine**

Endogène (70%) : synthèse à partir d'acétyl-CoA

Exogène (30%) : alimentaire (graisses animales)

⇒ Régulation avec un régime ou avec utilisation de statines (+++)

- **Transport complexe et régulé**

Lipoprotéines : moyen de transport du cholestérol dans le sang

- Cholestérol libre en périphérie (liaisons H avec les phospholipides)
- Cholestérol estérifié au centre (pas de fonction OH)

LCAT arrache un AG d'un phosphatidylcholine et le met sur le cholestérol qui bascule dans le cœur hydrophobe

- Augmentation du volume du lipoprotéine : élément clé du transport du cholestérol des artères vers le foie
- Cholestérol : principal déterminant de synthèse (rétrocontrôle négatif sur le foie)

- **Dysrégulation / pathologie**

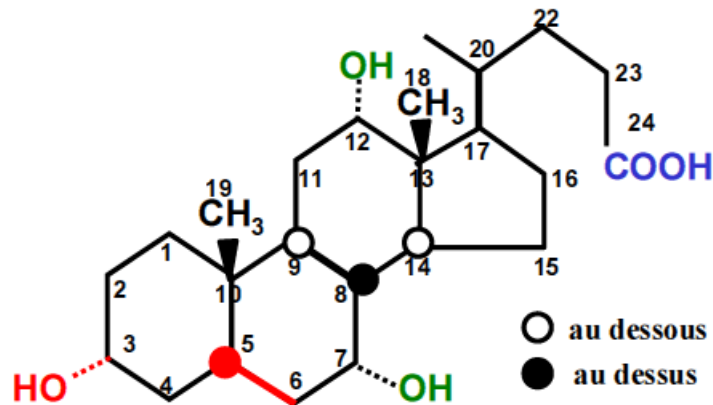
Athérogénèse (dépôt de plaques riches en lipides dans les artères)

• Dérivés du Cholestérol

Acides biliaires

Formés au niveau du foie

- Hydroxylation en C7 et C12 (7α et 12α hydroxylases)
- Raccourcissement de la chaîne latérale : C24 et fonction carboxylique (fonction d'ancrage)
- Réduction de la double liaison : passage par un intermédiaire Cholest 4-ène-3-one
 - Passage de OH en 3β à 3α : les 3 OH sont sous le plan (rôle de trépier)
 - Cycle A et B en décaline *cis*



Trois types d'acide biliaire

- Acide Cholique (75%) : 3α , 7α et 12α OH
- Acide Désoxycholique : 3α et 12α OH
- Acide Lithocholique : 3α OH

Présents dans la bile sous forme conjuguée

Liaison amide entre le COOH de l'acide biliaire et le NH_2 de :

- Glycocolle : $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$
 - Acide Taurique : $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$
- ⇒ Augmentation de l'amphipathie de la molécule

Fonctions

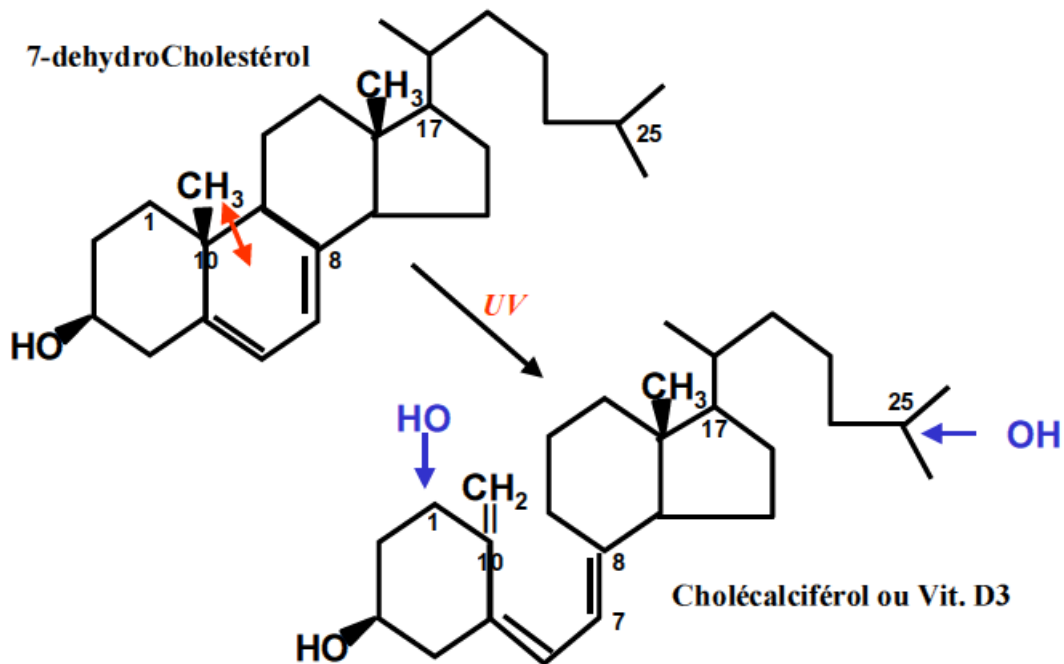
Sous forme de sels : émulsifiants (environnement alcalin du tube digestif)

- Favorisent la stabilité des émulsions avec les savons : favorise la digestion des lipides
- Favorisent l'action de la lipase pancréatique

Seule voie de sortie du cholestérol de l'organisme : les sels biliaires

Vitamine D3

Découle d'un précurseur immédiat du cholestérol (7-dehydrocholestérol) par action des UV au niveau de la peau



- Synthèse de vitamine D3 par exposition au soleil
- Gradient de la peau (peau foncée limite les UV)

Forme active : 1, 25 di OH-cholécalciférol (1, 25 di OH-vit D3)

Hydroxylé en 1 α et en 25 par des hydroxylases

- 1 α hydroxylase rénale (forme majoritaire, facteur limitant)
- 25 hydroxylase hépatique

Métabolisme phosphocalcique

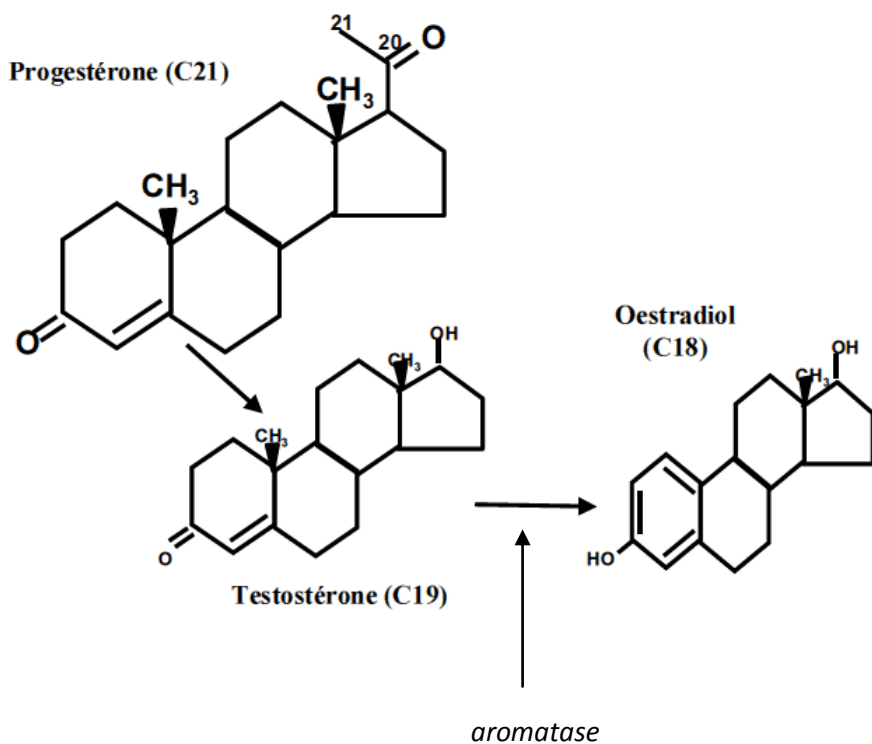
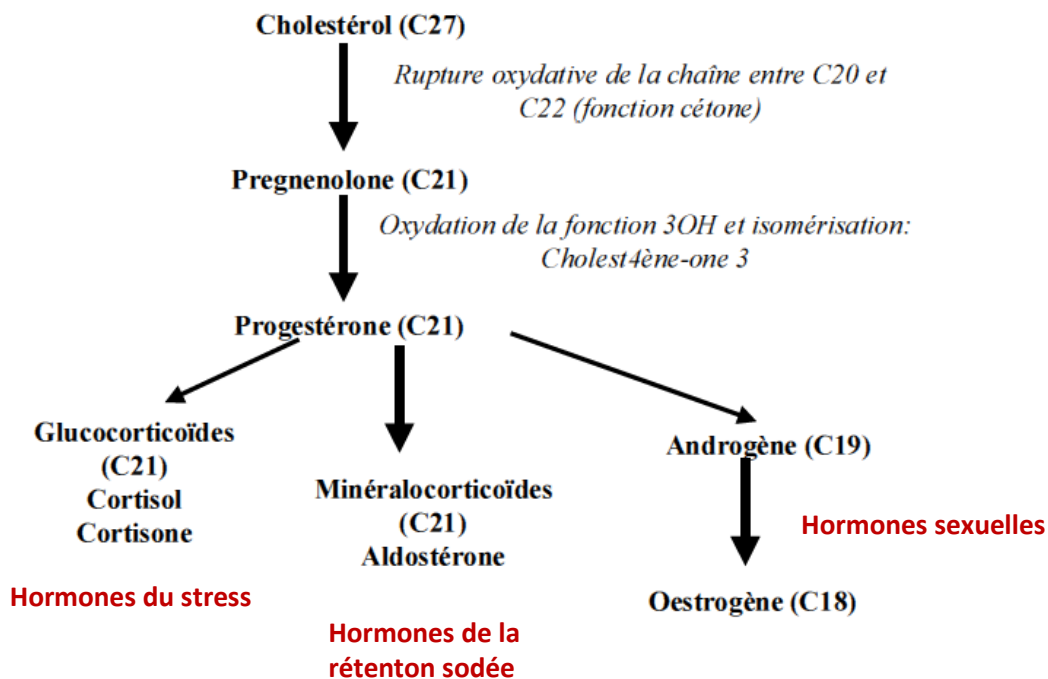
- ⇒ Favorise l'absorption intestinale du Ca et PO₄ (phosphore) → augmentation de la synthèse du transporteur Ca-PO₄
- ⇒ Favorise la fixation osseuse du Ca (carence en vit D pendant l'enfance = rachitisme)

Action via un récepteur nucléaire

Famille des récepteurs aux H. stéroïdes, oestrogènes, rétinoïdes

- Action cellulaire : facteur de transcription, différenciation

Hormones stéroïdes



- **Insaponifiables non dérivés du cholestérol**

Caroténoïdes

Condensation de 8 unités d'isoprène : C40

Pigments rouge-orangé d'origine végétale

Indispensables à la vie et apportés par l'alimentation (carottes, tomates, poivrons, huile de palme non raffinée, mais aussi beurre et foie d'animaux)

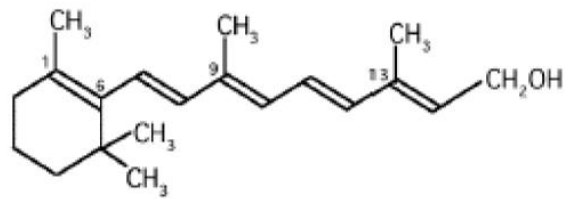
Provitamine

- **Vitamine A ou Rétinol**

Provient de la scission d'un β carotène

Transporté par le RBP (Rétinol Binding Protéin)

Géométrie tout *trans*



Fonctions de la vitamine A

Sous forme de **Rétinol** : antioxydant (faible)

Sous forme de **Rétinal**

- Rôle clé dans la vision : photorécepteur

Equilibre « tout *trans* / 11 *cis* » : isomérisation par la lumière

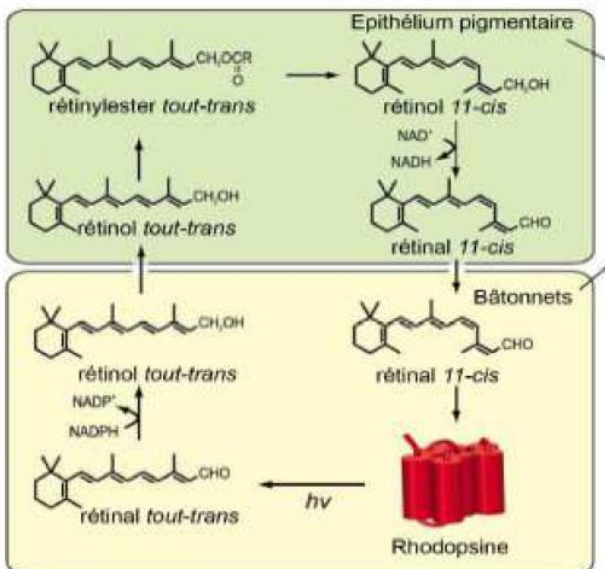
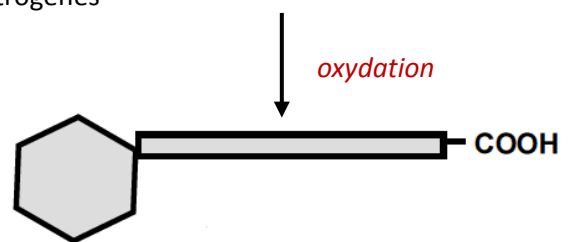
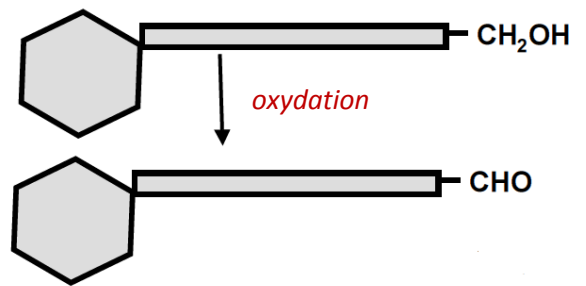
Si déficit : **héméralopie** (perte de la vision crépusculaire)

Sous forme d'**Acide rétinoïde**

- Facteur de différenciation
- Ligand de récepteurs nucléaire spécifiques

RXR : facteur de transcription (synthèse de protéines impliquées dans le métabolisme des lipides)

Intéragit avec des récepteurs de la Vit D et des œstrogènes



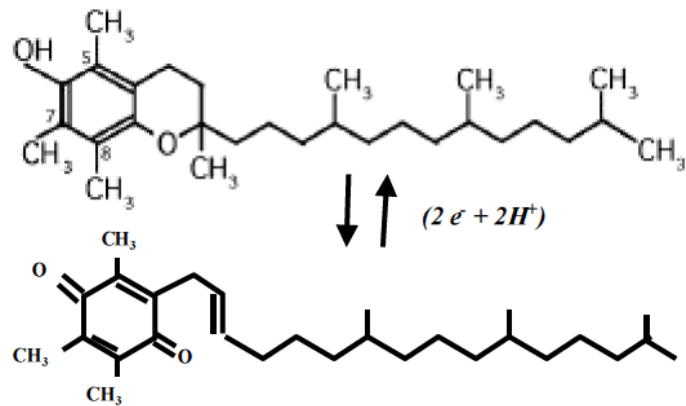
- **Vitamine E ou tocophérol**

Origine

- **Vitamine liposoluble** : huiles végétales (arachide, tournesol ...)
- **Insertion membranaire et dans les lipoprotéines** par sa chaîne phytyle (à proximité des AG qui sont a cible de la peroxydation)
- Forme active : noyau chromanol
 - **Forme réduite diphénolique** et **forme quinonique**
 - Equilibre entre forme phénolique et forme quinonique
 - Fonction d'oxydoréduction avec un rôle d'antioxydant

Forme diphénolique

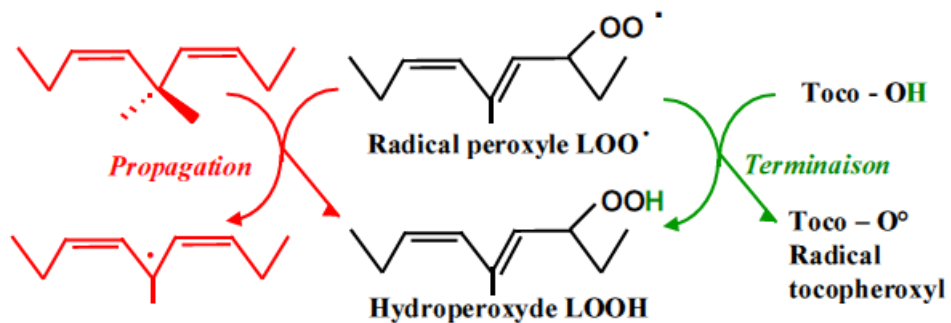
Forme quinonique



Rôle

Antioxydant : interrompt la propagation de la peroxydation lipidique

Oxydation monoélectronique



La vit. C va détoxifier le radical tocopheroxyl en tocopherol

- **Ubiquinone : CoEnzyme Q10**

Présent dans toutes les membranes internes des mitochondries (synthèse endogène)

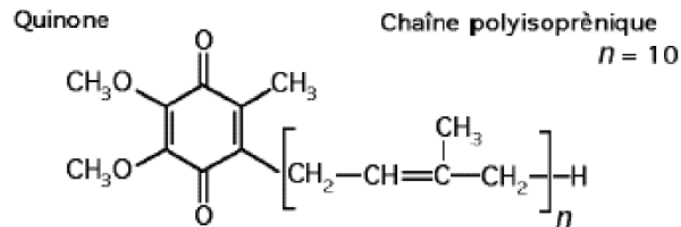
Fonctionne avec un équilibre diphénol / quinone

Ancrage membranaire par sa chaîne phytyle : déplacement dans la membrane

➤ Transport d'électrons d'un complexe enzymatique à un autre dans la mitochondrie

Forme diphénolique : déplacement avec électrons

Forme quinonique : déplacement sans électrons



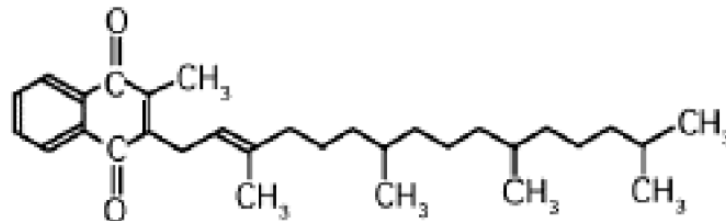
- **Vitamine K**

Origine exogène obligatoire : bactéries, végétaux (feuilles vertes)

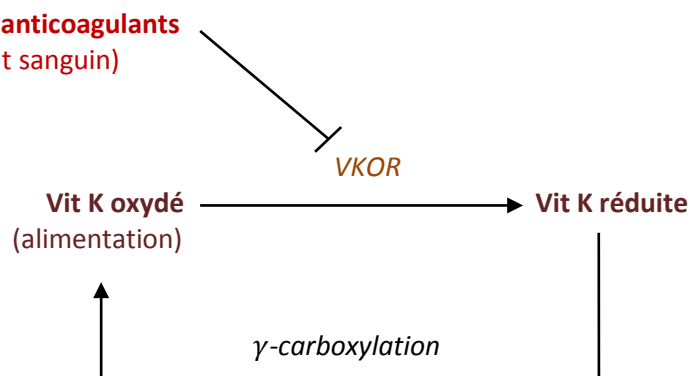
Sous forme quinonique (forme oxydée)

Chez la bactérie : vitamine K = transporteur d'électrons

Chez l'homme : perte de sa fonction de transport d'électrons mais indispensable à la synthèse de facteurs de coagulation (prothrombine) en les activant par **γ -carboxylation**



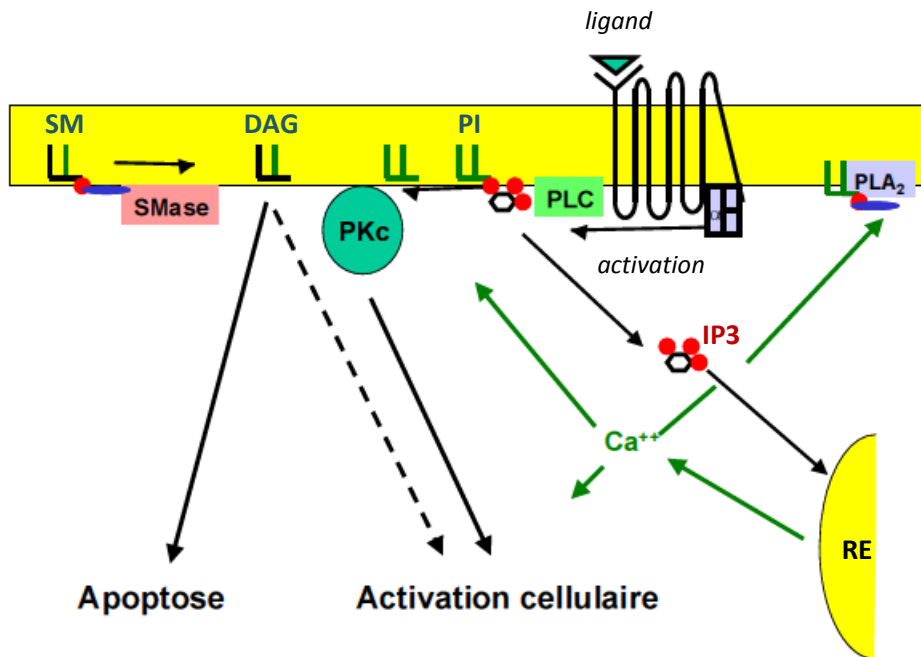
Anti Vit K = anticoagulants
(fluidifiant sanguin)



VKOR : Vit K oxydo-réductase

Lipides et information : rôle dans la transduction du signal

Lipides membranaires et transduction



PLC : Phospholipase C

PI : Phosphatidylinositol

➤ **DAG** : Diacylglycérol

➤ **IP3** : Inositol triphosphate

PKC : Protéine kinase C

PLA₂ : Phospholipase A2

SM : Sphingomyéline

SMase : Sphingomyélinase

Ancrage membranaire des protéines

Fixation des protéines à la membrane grâce à un **pieu lipidique**

- **Acides gras à longue chaîne** : Acide palmitique (C16) ou Acide myristique (C14)
- **Dérivés isopréniques** : Farnésyl (C15) ou Géranyl-Géranyl (C20)
- **2 chaînes grasses** : ancre GPI

Réorganisation de la membrane : le Raft lipidique

Prédominance de glycosphingolipides, de sphingomyélines et céramides, de glycolipides à chaînes saturées et de cholestérol libre

Zone de transduction du signal