

# **LIPIDES**

## **I. Généralités**

«Lipide» → petite molécule généralement hydrophobe (=pas ou peu soluble dans l'eau) ou amphipathique (=amphiphile = qui présente à la fois des groupements qui la rendent hydrophile (= polaire = soluble dans l'eau), et des groupements qui la rendent hydrophobe (= pas soluble dans l'eau = soluble dans milieu organique)) qui dérive de la condensation de thioesters (=résultat de la condensation d'un acide avec une mol portant un grp SH) ou d'unités isopréniques (=mol à 5Carbones saturée et ramifiée)

Définition «lipide» simplifiée : Molécule organique contenant généralement un (ou+) acide gras

Classification possible des lipides :

- selon la structure chimique (lipide simple ou lipide complexe (avec P, N, S), grp,...)
- selon les fonctions :
  - lipides de réserve (=capable de produire en temps voulu de l'ATP) et/ou de transport
  - lipides de structure (=essentiels à la structuration des cellules et notamment à la constitution des membranes cellulaires)
  - lipides bioactifs/seconds messagers (=rôle dans la transmission des signaux que reçoit une cellule)

**Classification internationale des lipides** (elle considère 8 grands groupes de lipides basés sur lipides de structure) :

- acides gras
- glycérolipides (=contient du glycérol mais pas hydrophile)
- glycérophospholipides (=glycérol et groupement phosphate en +)
- sphingolipides
- stérols (et dérivés)
- dérivés isopréniques
- saccharolipides
- polycétides

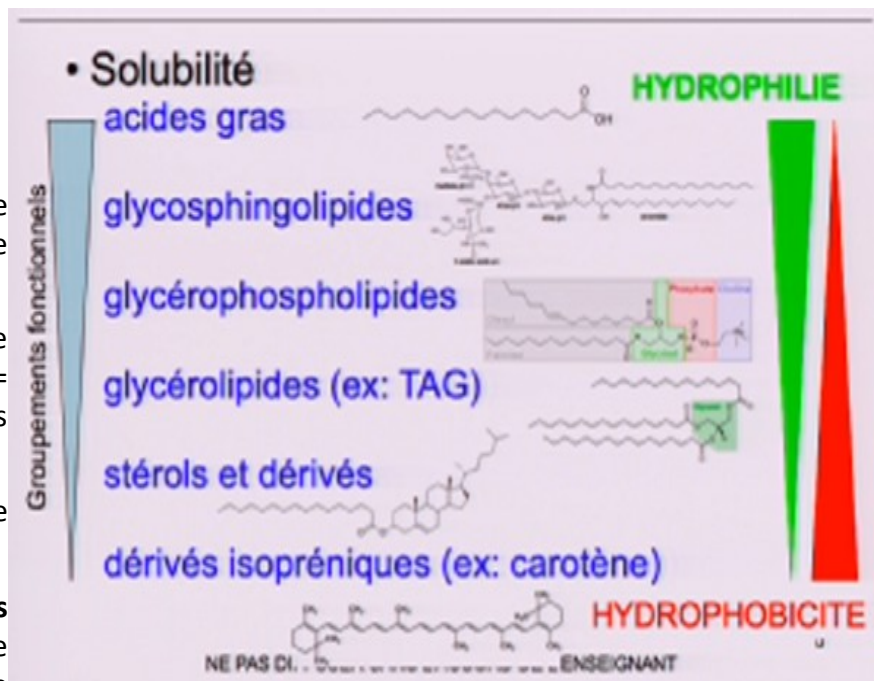
## SOLUBILITÉ :

Généralement, une molécule lipidique est peu soluble dans l'eau (en effet, le gras est difficile à enlever avec eau!)

A RETENIR : Soluble dans l'eau = polaire = hydrophile / Insoluble dans l'eau = apolaire = hydrophobe => Soluble dans les solvants organiques

Le caractère hydrophile et hydrophobe dépend d'au moins 2 choses :

- la **longueur des chaînes carbonées** : plus il y a de carbones, plus le caractère hydrophobe/apolaire est marqué
- la présence et le nombre de **groupements chimiques fonctionnels** : qui pourraient être chargés, ionisés. Plus il y a de groupements ionisables (alcool, acide, amine, aldéhyde), plus le caractère hydrophile/polaire est marqué.
- **Insaturation** : Plus la molécule est insaturée (=présence de doubles liaisons), plus elle est hydrophile.



## Méthode d'extraction des lipides :

Phase organique : certains alcanes, le chloroforme, un alcool (moins hydrophobe cependant). Généralement, on utilise un mélange de solvant organique, pour dissoudre encore mieux les lipides.

*Comment isoler les lipides d'un milieu complexe ?*

Pour séparer les lipides, on utilise un système de partage entre deux phases : une phase hydrophile(=de l'eau la plupart du temps) et une phase hydrophobe(= solvant organique ou mieux un mélange de solvant organique) => c'est la **partition** de phase

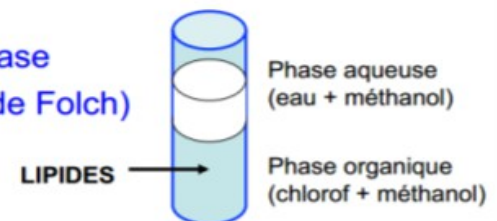
Ex : Méthode de Folch

Dans un milieu riche en eau qui contient les lipides à extraire, on ajoute un solvant organique dans des proportions précises de sorte à voir deux phases se constituer : une phase hydrophobe et une phase hydrophile. Due à la densité des phases, on voit une phase inférieure qualifiée d'organique(=apolaire/hydrophobe) renfermant tout le chloroforme ajouté et la moitié du méthanol. Cette phase va solubiliser la majorité des lipides (=car hydrophobes). On peut centrifuger à petite vitesse le mélange pour obtenir une séparation plus rapide. La phase supérieure est bcp plus hydrophile car elle contient toute l'eau et l'autre moitié du méthanol. Elle

## • Solubilité dans solvants organiques

### • Extraction

partition de phase  
(ex: méthode de Folch)



### • Séparation :

- chromatographie en phase gazeuse: CPG
  - séparation des esters méthyliques d'acides gras
  - sur support hydrophobe

est donc polaire.

NB : si mélange de protéines => elles n'aiment pas les solvants organiques, elles vont être dénaturées, et apparaîtraient à l'interface des deux phase.

### Méthodes de séparation des lipides :

*Comment isoler les lipides les uns des autres ?*

#### Techniques de chromatographie

Dans une chromatographie, les molécules que l'on doit séparer vont osciller en permanence entre être adsorbés sur une phase stationnaire ou être emportées par une phase mobile

### **Chromatographie en phase gazeuse (CPG) => très commune**

On dispose d'un tube dont on a tapissé l'intérieur par une phase **stationnaire** = phase **solide** (ex : silice), et qu'on a rendu hydrophobe en y greffant des grps chimiques hydrophobes.

On y injecte le mélange de lipides que l'on veut séparer, qui est par nature hydrophobe et qui va donc se fixer sur cette phase stationnaire.

Pour séparer ensuite les lipides les uns des autres, on injecte un gaz = **phase mobile** qui va volatiliser les lipides.

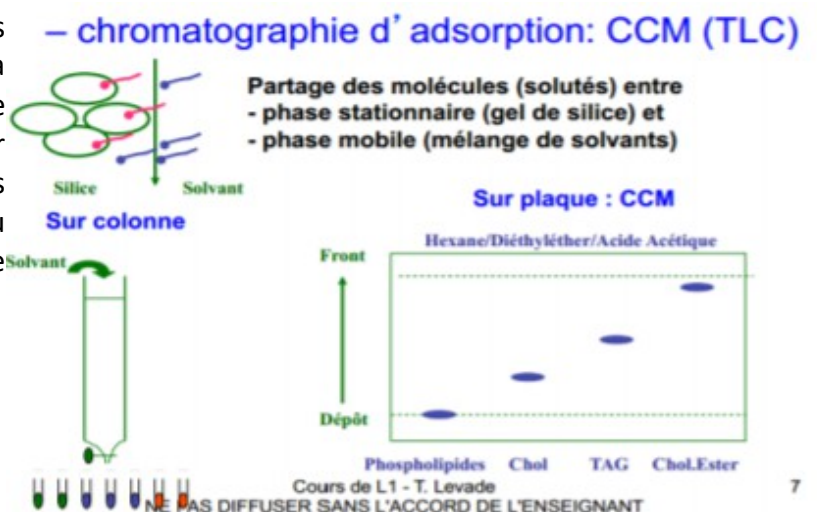
On peut séparer les acides gras selon leur caractère plus ou moins hydrophobes. Ce sont évidemment les lipides les plus hydrophobes qui resteront dans le tube le plus longtemps. Les moins hydrophobes seront emportés en premier par le gaz. Un ester méthylique est la liaison d'un acide gras au méthanol (=longue chaîne  $C=O-COCH_3$ )

### **Chromatographie d'adsorption = Chroma sur couche mince (CCM)**

Les lipides ont la possibilité de rester sur la phase stationnaire(=gel de silice) ou d'être emporté par un solvant organique (=donc qui solubilise les lipides).

- Soit sur colonne, on ajoute la phase stationnaire(gel de silice), l'échantillon de lipides, et on ajoute un mélange de solvants organiques. Les lipides n'ont pas tout à fait le même degré d'hydrophobie : selon leur caractère hydrophobe, ils seront plus au moins solubilisé(=élué) dans le solvant organique(=éluant). On sépare donc les molécules lipidiques selon leur caractère hydrophobe.

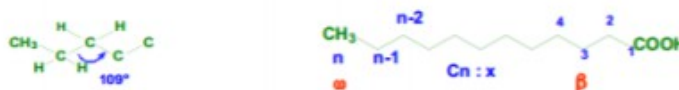
- Soit sur couche mince (CCM) : sur la ligne de dépôt, on dépose différents échantillons lipidiques, puis on place à la verticale la plaque dans un fond de solvant(=mélange de solvant) organique qui va remonter par capillarité le long de la plaque. Les échantillons lipidiques vont donc plus ou moins remonter en étant emportés par le solvant selon leur degré d'hydrophobie.



## II. Les acides gras

Un acide gras est une molécule monocarboxylique ( $\text{COOH} \rightarrow \text{COO}^-$ ) qui a une chaîne aliphatique (=carbonée) avec un certain nb d'atomes de carbone.

On distingue : chaîne linéaire (pas de substituants sur la partie alcane) et chaîne ramifiée ainsi que acides saturés (= pas de double liaison) ou insaturés (= au moins une double liaison).



Abréviation	Nom systématique	Nom usuel
$\text{C}_4 : 0$	BUTANOÏQUE	BUTYRIQUE
$\text{C}_{12} : 0$	DODECANOÏQUE	LAURIQUE
$\text{C}_{16} : 0$	HEXADECANOÏQUE	PALMITIQUE
$\text{C}_{18} : 0$	OCTADECANOÏQUE	STEARIQUE
$\text{C}_{20} : 0$	EICOSANOÏQUE	ARACHIDIQUE
$\text{C}_{26} : 0$	HEXACOSANOÏQUE	CEROTIQUE

### NOMENCLATURE

#### Dans l'ancienne nomenclature

→ Le carbone qui suit le carbone carboxylique (=porteur du groupement carboxyle  $\text{COOH}$ ) est nommé  $\alpha$ , puis ainsi de suite  $\beta$ ,  $\gamma$

→ Le dernier carbone qui a le groupe méthyle  $-\text{CH}_3$  est appelé  $\omega$  tandis que celui d'avant  $\omega 1$ , puis  $\omega 2$ , etc...

#### Dans la nouvelle nomenclature

→ Le carbone qui porte le groupe carboxyle\* est nommé 1, puis ainsi de suite 2,3. Le dernier carbone qui a le groupe méthyle  $-\text{CH}_3$  est appelé n tandis que celui d'avant n-1, puis n-2, etc ...

Notation :  $\text{C}_n : x$  n = nbr de carbones/ x = nbr de double liaisons

Rem :

- Pour parler d'un acide gras, il faut au moins 4 carbones soit à partir de l'acide butanoïque (= acide butyrique).
- On peut aussi distinguer : Chaîne courte :  $\text{C}_4$  / chaîne moyenne :  $\text{C}_4 - \text{C}_{10}$  / chaîne longue :  $\text{C}_{10} - \text{C}_{22}$  / très longue :  $\text{C}_{22}$  et +
- Dans la nature, un nombre pair de carbones chez les acides gras est largement dominant (même s'il existe des acides gras à nb impair).

Adrénoleucodystrophie = maladie de la substance blanche dans laquelle les acides gras à très longue chaîne (>C22) ne peuvent pas être métabolisés par les péroxysomes → Taux élevé d'acide haxecosanoïque



Exemple: **Acide linoléique (ou  $\Delta$ 9,12-octadécadiénoïque)**

### Nomenclature:

- longueur (nombre de C)
- nombre de doubles liaisons (Cn:x)
- position de la (des)  $\Delta$
- configuration de la (des)  $\Delta$
- série métabolique (n-x ou  $\omega$ x)

Exemple: **Acide linoléique**

**C18:2**

**9(10),12(13)**

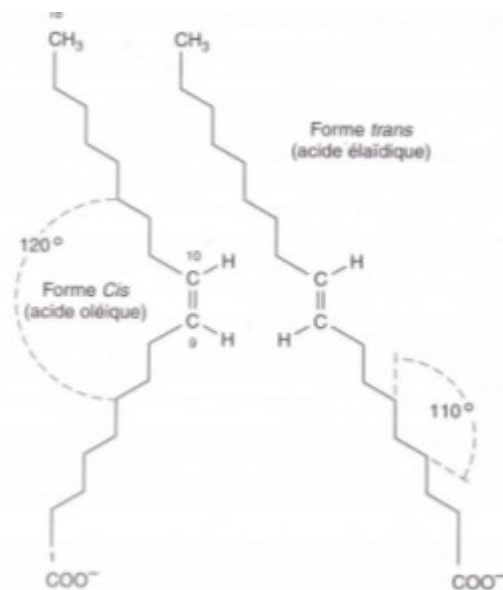
**cis**

**n-6 (ou  $\omega$ 6)**

- Mono-insaturé ou polyinsaturé : selon le nb de doubles liaisons.
- Les **doubles liaisons** sont dites en position **malonique**, càd que les doubles liaisons ont entre elles au moins un CH<sub>2</sub>. Nomenclature :  $\Delta$  numéro des liaisons
- La majorité des acides gras naturels portent la configuration coudée (= **cis**). Elle est primordiale pour le vivant car cela évite la formation de liaison faible inter-moléculaire qui rend l'ensemble d'acide gras rigide et non fluide.

**Acide oléique**  
(ou **cis- $\Delta$ 9-octadécénoïque**)  
(Acides gras naturels)

**Acide élaïdique**  
(ou **trans- $\Delta$ 9-octadécénoïque**)





- Dans l'ancienne nomenclature, on nomme la double liaison en commençant à compter depuis le dernier carbone -CH<sub>3</sub>, on dit : **série**  $\omega$ 1,  $\omega$ 2,  $\omega$ 3,... selon la position de la première double liaison rencontrée en partant de la « gauche » côté méthyle -CH<sub>3</sub>
- La position de la première double liaison rencontrée à partir du groupe méthyle permet de définir la **série métabolique** de l'acide gras. On distingue notamment  $\omega$ 3,  $\omega$ 6 et  $\omega$ 9

### Notion de séries métaboliques (chez homme) :

- désaturation des AG saturés par une  $\Delta$ 9-désaturase
- possibilité d'élargissement et désaturation
- MAIS pas de nouvelle  $\Delta$  entre une  $\Delta$  existante et CH<sub>3</sub>

→ **Acides gras « indispensables/essentiels »**

Série oléique : n-9 ( $\omega$ 9)	$C_{18:1} \rightarrow C_{18:2} \rightarrow C_{20:2} \rightarrow C_{20:3}$
Série linoléique : n-6 ( $\omega$ 6)	$C_{18:2} \rightarrow C_{18:3} \rightarrow C_{20:3} \rightarrow C_{20:4}$
Série $\alpha$ -linoléique : n-3 ( $\omega$ 3)	$C_{18:3} \rightarrow C_{18:4} \rightarrow C_{20:4} \rightarrow C_{20:5}$

- Nos cellules peuvent créer de nouveaux acides gras en ajoutant des carbones
- Toujours dans cet ordre : désaturation(= ajoute une double liaison) puis élargissement(= ajoute toujours 2 carbones).
- !! Mais elles ne peuvent jamais ajouter une double liaison entre une double liaison existante et l'extrémité -CH<sub>3</sub> !! Seulement entre une double liaison existante et l'extrémité carboxylique !!

A partir d'un AG insaturé on reste tjrs dans la même série  $\omega$  !

- On distingue 3 séries métaboliques qu'on nomme en fonction de l'oméga du précurseur :  $\omega$ 3,  $\omega$ 6 et  $\omega$ 9
- Les précurseurs  $\omega$ 3 et  $\omega$ 6 ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme, mais seulement ingurgités par l'alimentation => Ils sont donc indispensables et essentiels à l'alimentation !

- **mono-insaturés: acide oléique (C18:1,  $\omega$ 9,  $\Delta$ 9)**

- **poly-insaturés:**

**acide linoléique**

(C18:2,  $\omega$ 6,  $\Delta$ 9,12)

**acide arachidonique**

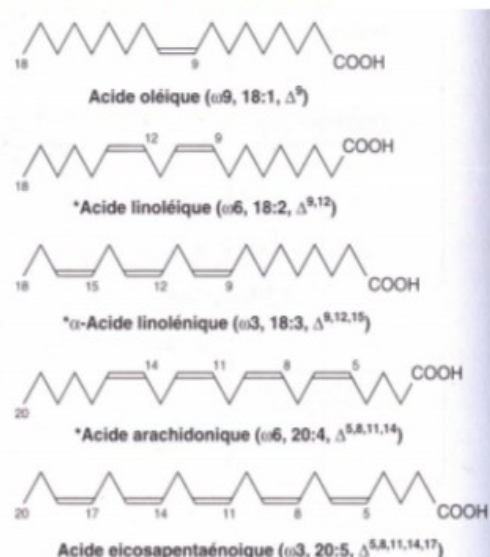
(C20:4,  $\omega$ 6,  $\Delta$ 5,8,11,14)

**acide  $\alpha$ -linoléique**

(C18:3,  $\omega$ 3,  $\Delta$ 9,12,15)

**acide eicosapentaénoïque**

(C20:5,  $\omega$ 3,  $\Delta$ 5,8,11,14,17)

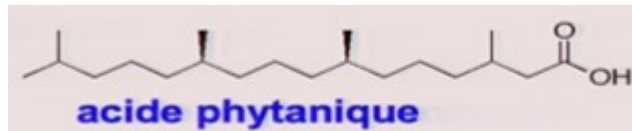


### Autres AG :

- $\alpha$  hydroxylés : Les acides gras hydroxylés sont le plus souvent cycliques. Ceux qui sont linéaires portent un alcool soit sur le carbone 2 (alpha-hydroxylés).

Il existe aussi des Acides gras oméga-hydroxylé  $\Rightarrow$  fonction alcool sur le carbone oméga : ils pourront contracter une liaison ester avec le carboxyle d'un autre AG et ainsi créer des AG oméga-estérifiés.

- acides ramifiés ou branchés



Machinerie enzymatique permet de dégrader l'acide phytanique (alpha oxydation dans les peroxysomes) = produit de dégradation de la chlorophylle (issu des ruminants, donc des produits laitiers/viande ...)

Maladie de Refsum  $\rightarrow$  anomalie neurologique progressive, impossible de réaliser l'alpha oxydation  $\rightarrow$  accumulation acide phytanique

### PROPRIETES DES AG :

Le caractère hydrophile et hydrophobe dépend de :

- la longueur des chaînes carbonées
- la présence et le nombre de groupements chimiques fonctionnels
- l'insaturation

En plus, il y a :

- l'impact du pH (visible avec méthode de Folch):
  - soit milieu acide donc forme de l'acide gras :  $\text{COOH}$   $\Rightarrow$  moins hydrophile
  - soit milieu alcalin donc forme de l'acide gras :  $\text{COO}^-$   $\Rightarrow$  plus hydrophile.
- Si on les place dans l'eau, on ne pourra pas les solubiliser.

Au delà de la **CMC** (concentration micellaire critique) en acide gras, ceux ci vont se regrouper en mettant leur partie hydrophiles  $\text{COOH}$  vers l'eau, et leur chaîne aliphatique hydrophobe vers le centre  $\Rightarrow$  ils vont ainsi former des billes minuscules appelées **micelles**.



- Un acide gras est capable de fixer **réversiblement** l'iode lorsqu'il est insaturé car l'iode peut se fixer sur les doubles liaisons  $\Rightarrow$  Propriété utilisée pour révéler les lipides : jaune ou

brun en chromatographie

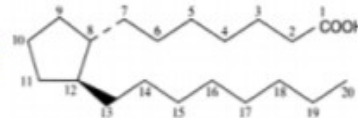
- Les acides gras **insaturés** sont très sensibles à l'**oxydation**, produisent des intermédiaires d'oxydation : peroxyde,... Odeur rance d'une graisse

### III. Eicosanoïdes

Dérivés oxydés d'AG catalysés par des enzymes.

#### A. Prostanoïdes : Prostaglandines et Thromboxanes

- dérivés de l'**acide prostanoïque**  
(prostanoïdes)



- 3 groupes:

- . C18:2  $\omega$ 6  $\rightarrow \rightarrow$  C20:3  $\omega$ 6  $\rightarrow$  **groupe 1**
- . C18:2  $\omega$ 6  $\rightarrow \rightarrow$  C20:3  $\omega$ 6  $\rightarrow$  C20:4  $\omega$ 6  $\rightarrow$  **groupe 2**
- . C18:3  $\omega$ 3  $\rightarrow \rightarrow$  C20:5  $\omega$ 3  $\rightarrow$  **groupe 3**

- formés par des **cyclooxygénases** (inhibées par les AINS, ex: aspirine, indométhacine, ibuprofène)
- **molécules bioactives** (inflammation, agrégation plaquettaire, vaso- et broncho-constriction, ...)

Les prostanoïdes : on distingue les Prostaglandines (PG) et Thromboxanes (TX).

Synthé en toute petites qté grâce à des stimuli.

Enz : cyclo-oxygénase (COX)

Demi-vie courte  $\rightarrow$  instables chimiquement, se transforment en dérivés

- Leur squelette structural serait l'acide prostanoïque : AG de 20C , monocarboxylique, avec une partie hydrophobe (chaîne aliphatique).

Particularité  $\rightarrow$  cycle pentanique : 5C au milieu de la mol du carbone 8 à 12.

Le cycle dans le plan montre que c12 à c20 est en avant du plan, et c1 à c8 en arrière.

Elle n'existe pas naturellement mais on admet qu'elle représente le squelette des prostanoïdes.

Racine mot « prostanoïdes »: la prostate. Car ces molécules ont été découverts dans le sperme, donc on pensait qu'elle pouvait avoir une origine dans la prostate. En réalité, un grand nb de types cellulaires peut les synthétiser.

- Les prostanoïdes ont des différences soit sur les chaînes latérales (plus ou moins insaturées, substituants) soit sur le noyau pentanique (substituants, insaturé, double cycle, ...).
- Pour nommer ces molécules, on utilise un système à 3 lettres : PG (pour prostaglandines), TX



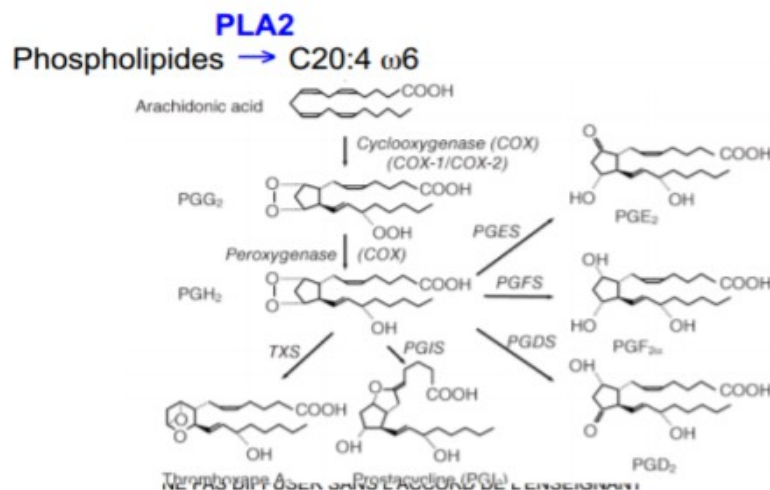
(pour Thromboxanes) + une troisième lettre majuscule qui indique la nature du noyau de A à J. On ajoute un chiffre : 1,2 ou 3 qui correspond au nbr de doubles liaisons rencontrées dans les chaînes aliphatiques. Ex : PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>,...

• On définit donc trois groupes de prostanoïdes selon le nb de doubles liaisons :

- groupe 1 : ensemble de mol qui se terminent en 1 (car 1 seule double liaison dans la partie chaîne aliphatique)
- groupe 2 : 2 doubles liaisons
- groupe 3 : 3 doubles liaisons

Ces trois groupes dérivent d'acides gras insaturés :

- Pour les grp 1 et 2 : ils dérivent du précurseur oméga 6 => acide linoléique C18:2 => désaturé, élongué, désaturé pour donner le C20:3 oméga 6
- Pour le groupe 2, il faut aller jusqu'au C20:4 oméga 6 (=acide arachidonique) pour trouver le précurseur qui donne tous les prostanoïdes du grp 2.
- Pour groupe 3, il faut aller à la série oméga 3 : C18:3 oméga 3 => acide alpha-linolénique : désaturé, élongué, désaturé => C20:5 oméga 3



*Toutes ces molécules appartiennent au groupe 2 (car 2 doubles liaisons dans les chaînes aliphatiques latérales). Elles dérivent de l'acide arachidonique C20:4 oméga 6.*

Elles sont produites par de très nb types cellulaires, à partir de l'acide arachidonique (acide gras poly-insaturé présent dans les glycérophospholipides).

Grâce à l'action d'une enzyme : phospholipase A2 : PLA2, on peut libérer l'acide gras porté par ces phospholipides, notamment l'acide arachidonique.

- Retenir une enzyme : les cyclooxygénases (COX), enzyme clef régulatrice ,qui, à partir du précurseur (acide gras poly insaturé) synthétise la première molécule qui va donner tous ces composés.

Deux formes :

- COX1 : produit par tous les types cellulaires.
- COX2 : inductible, dans certaines conditions, le gène qui code cette protéine est transcrit et elle est synthétisée.
- Effets des **prostaglandines** (molécules bio actives) :
  - Certaines prostaglandines peuvent faire avorter une femelle de mammifère gestante => contraction de l'utérus
  - Activer certains canaux ioniques
  - Contrôler le degré de contraction des fibres musculaires fines (bronches=> bronchoconstriction, vasomotricité (vaisseaux))
  - Degré d'activation et d'agrégation des plaquettes (=> conduit à l'apparition de cailloux, de trombus). Ex : PGI2(=prostacycline) inhibe l'agrégation des trombus.
  - Effet **pro-inflammatoire**: la libération d'acide arachidonique et l'activation des cyclooxygénases.

En thérapeutique, 2 classes de médicaments anti-inflammatoires :

- hormone stéroïde : les AIS (anti-inflammatoire stéroïdien) ex: cortisone qui inhibent la phospholipase A2(PLA2)
- les AINS (AI non stéroïdiens) comme ibuprofène, aspirine, exercent leur pouvoir anti inflammatoire car ce sont des inhibiteurs des COX (=> on empêche donc la production de la famille de composés des prostanoïdes (PG et TX))

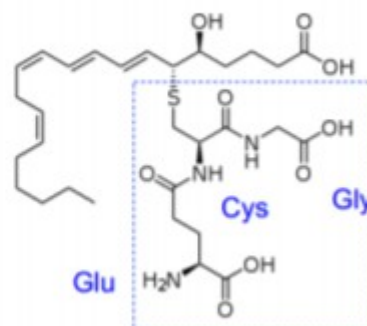
MAIS effets très fugaces ds le temps, car elles ne sont pas stables chimiquement. Très vite, ils sont convertis en autres composés biologiquement inactifs. Effets aussi sur l'inflammation

## B. Leucotriènes (LT) et Lipoxines (LX)

- Formés par des **lipoxygénases** à partir du C20:4  $\omega$ 6

- Leucotriènes:

- . Triènes conjugués
- . Certains peptidoleucotriènes
- . Régulateurs (réactions d'hypersensibilité)



Exemple: LTC4

Leuco → blanc, car au départ isolés à partir de leucocytes, mais en réalité peuvent être synthé par d'autres types cellulaires

Triènes → car contiennent des triènes : 3 DL conjugués

Enz = lipoxygénases (LOX)

Dérivent des AGPI : Ac. Arachidonique C20:4 oméga 6

LTC<sub>4</sub> : LT lié par une liaison cov au glutathion (3 AA) = **peptidoleucotriène**

Rôles LT :

- Contraction musculaire : bronchoconstriction (asthme)
- Réaction allergiques : choc anaphylactique, hypersensibilité

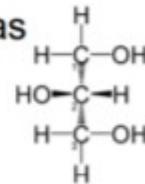
## IV. Glycérides et lipases

Glycérides → esters de glycérol et d'AG (1 : monoacylglycérol MAG = monoglycéride , 2 : diacylglycérol DAG = diglycéride ou 3 : triacylglycérol TAG = triglycéride +++)

### 4. Glycérides

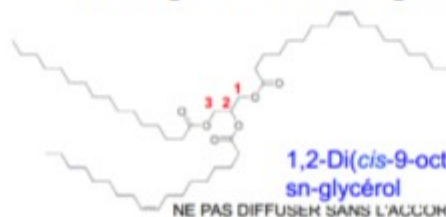
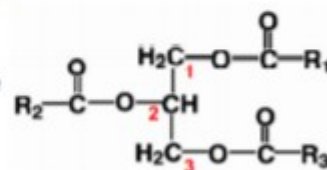
- Esters de glycérol et d'acide(s) gras

glycérol



- Mono, di ou tri-acylglycérol

- nomenclature: sn
- homogène ou hétérogène



1,2-Di(*cis*-9-octadécénoyl)-3-hexadécanyol-  
sn-glycérol

NE PAS DIFFUSER SANS L'ACCORD DE L'ENSEIGNANT

Glycérol à 3 fonction alcool qui n'est pas asymétrique/chiral, mais estérification qui va potentiellement permettre de rendre la molécule chirale.

Nomenclature :

- glycéride homogène : 1 seul type d'AG ex : tripalmitine, trioléine
- glycéride hétérogène : au moins 2 AG différents

Rôle (TG +++):

- Réserve
- transport
- 2nds messagers (DG)

Plus on lie des Ag + la molécule est grasse + elle est soluble dans les solvants organiques.

Dans l'eau, les lipides forment des **micro-émulsions insolubles** (ne peuvent pas former des micelles!!):

- en périph: disposition en trident: seul le squelette hydrophile (=glycérol) est placé vers l'eau
- au centre: chaînes hydrophobes + disposition normale (en diapason)

Dans le tube digestif, ces micro-émulsion restent relativement stables grâce à des **tensioactifs: les sels biliaires libres**

#### • Propriétés physiques

- dans l'eau: forment des **microémulsions**, stabilisées par agents tensio-actifs (sels biliaires)
- solubles dans solvants organiques



#### • Propriétés chimiques

- hydrolyse alcaline: saponification  
$$\text{TAG} \xrightarrow{\text{KOH}} \text{glycérol} + 3 \text{R-COOK}$$
- hydrolyse acide  
$$\text{TAG} + \text{CH}_3\text{OH} \longrightarrow \text{glycérol} + 3 \text{R-CO-O-CH}_3$$
- oxydation: rancissement

Il est possible de casser les TG càd casser la liaison ester entre AG et alcool:

- HYDROLYSE CHIMIQUE
  - **Hydrolyse en milieu alcalin** (base forte = soude, potasse)= **saponification**: production de savon (3) R- COOK
  - **Hydrolyse acide**: libération du glycérol + prod de 3 esters méthylés d'AG (3) R – COO – CH<sub>3</sub>
  - **Oxydation: rancissement**: oxydation des AG insaturés (O se fixe sur les DL → cassure AG au nv des DL → libération cétones ou aldéhydes  
NB: on peut éviter cela grâce à des anti-oxydants
- HYDROLYSE PAR LES LIPASES CORPORELLES: TAG → DAG → MAG → AG libres
  - **Lipases digestives**:
    - gastrique
    - **pancréatique exocrine (en présence de sels biliaires !!! + co-lipase)**
  - **Lipases circulantes**:
    - lipoprotéine lipases LPL
    - TG lipase hépatique
  - **Lipases intracellulaires**:

→ TA : Lipase hormono-sensible LHS (stimulée par les catécholamines : Adré + Noradré / inhibée par l'insuline) : DAG → MAG

→ Lysosomes : lipase acide

Distribution / Localisation :

- extra c :
  - dans le **tube digestif** stabilisés avec des acides biliaires
  - **lympe** et **sang** : transport via lipoprot
- intra c :
  - **TA** (synthèse des TG + stockage dans cytoplasme de l'adipocyte sous forme de **vacuole lipidique** grâce à des protéines + PL à l'interface TG/cytosol)
  - **lysosomes**

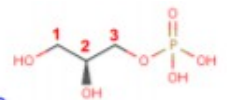
## V. Glycérophospholipides

GlycéroPL → Ester glycérophosphate (= acide L-alpha glycérophosphorique) + AG → sn 3-glycérophosphate ( car P sur le 3ème alcool laire du glycérol)

Molécule chirale, ionisée négativement → apporte un certain dg d'hydrophilie = constituants des mb c

Esters de  
l'acide L-α-glycérophosphorique

sn-glycérol 3-phosphate



3 groupes :

- diacyl-glycéroPL (+++) : 2 AG
- monoacylglycéroPL : 1 AG
- eter-glycéroPL : autre chose que des AG

- Diacyl-glycérophospholipides
- Monoacyl-glycérophospholipides
- Ether-glycérophospholipides

= lipides (essentiellement) membranaires

### A. DiacylglycéroPL

Structure générale : sn 3 glycéroP + 2 AG

NB : sn1 saturé / sn2 (poly)insaturé

Sur le groupement Phosphate vient se fixer :

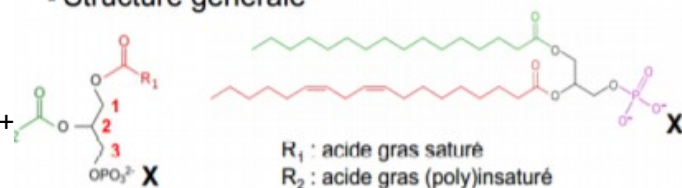
- H → acide phosphatidique PA (reste ionisé PO<sup>-</sup>)
- choline → PhosphatidylCholine PC (+) =écithine

N+ lié à 3 méthyles = amine quaternaire

Zwitterion

Amphiphile

- Structure générale



nature du substituant X:

- |               |                               |
|---------------|-------------------------------|
| H             | acide phosphatidique (PA)     |
| choline       | phosphatidylcholine (PC)      |
| éthanolamine  | phosphatidyléthanolamine (PE) |
| sérine        | phosphatidylsérine (PS)       |
| (myo)inositol | phosphatidylinositol (PI)     |
| glycérol      | phosphatidylglycérol (PG)     |



- éthanolamine  
phosphatidylEthanamine PE (+)

CH<sub>2</sub> lié à NH<sub>3</sub><sup>+</sup> : gr. Amine  
(=décarboxylation de la PS)

- Sérine → PhosphatidylSérine PS  
CH<sub>2</sub> lié à NH<sub>3</sub><sup>+</sup> et COO<sup>-</sup> =  
produit de carboxylation de  
la PE

- Glycérol → PhosphatidylGlycérol PG  
→ DiphosphatidylGlycérol DPG = Cardiolipide CL : 2 PG liés, lipide des mb mito

- Inositol → PhosphatidylInositol PI = Phosphoinositide

Minoritaires

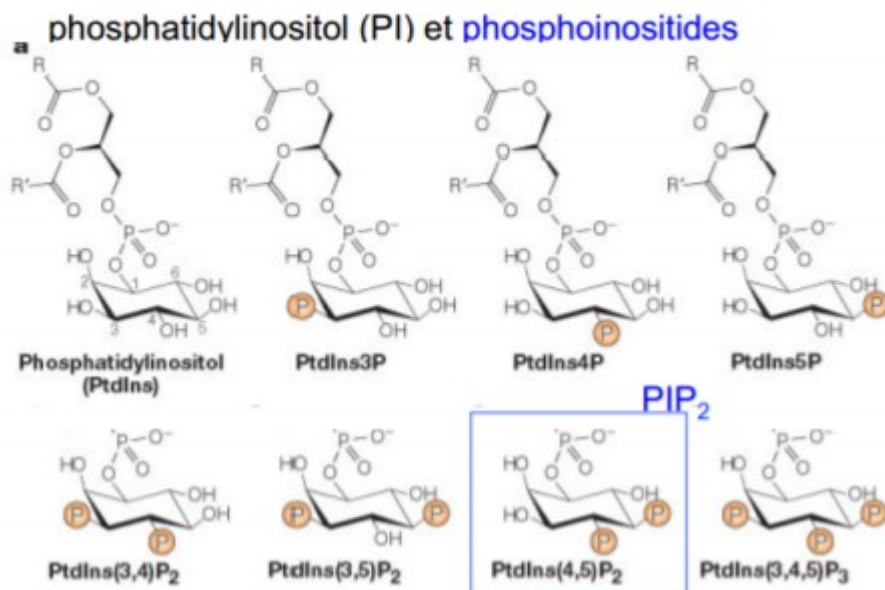
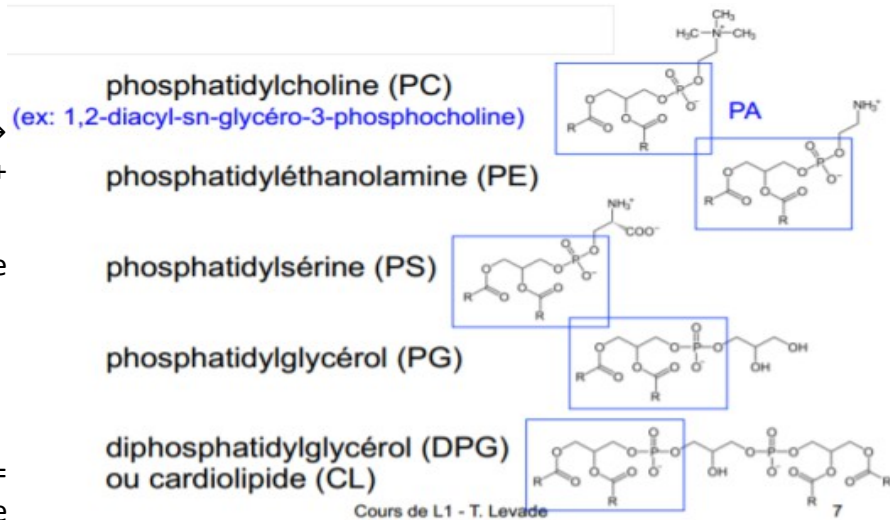
Inositol = Alcool cyclique à 6C lié au P par le C1 (avec +/- des P liés aux OH =  
phosphoinositol ou inositolPhosphate )

PIP : 1 P en +

PIP<sub>2</sub> : 2 P en + : si PLC → libération de l'IP<sub>3</sub> : molécule des phénomènes de signalisation

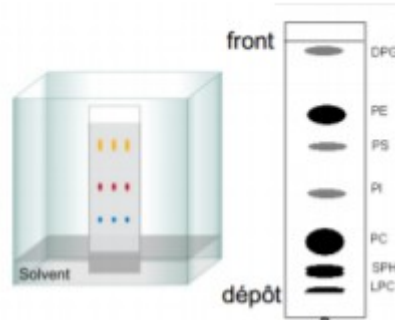
PIP<sub>3</sub> : 3 P en +

PI3 Kinase : enzyme qui phosphoryle spécifiquement l'hydroxyle du C3

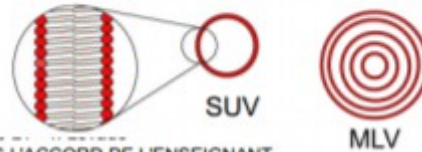


## - Propriétés

- . extraits par solvants (type  $\text{CHCl}_3$  :  $\text{CH}_3\text{OH}$ )
- . séparables par CCM (TLC)



- . lipides amphiphiles (certains zwitterioniques)
- . forment bicouches, liposomes et membranes



NE PAS DIFFUSER SANS L'ACCORD DE L'ENSEIGNANT

## Propriétés :

- amphiphiles : Hydrophobe (2 AG) + tête polaire (sque glycérol + P +/- substituant) → solubles dans des mélanges ex : chloroforme/méthanol
- Dans l'eau : insolubles → forment des liposomes (bicouche lipidique)

Soit vésicules (Small Unilamellar Vesicul) : 1 seule lamelle

Soit les bicouches s'empilent (Multi Lamellar Vesicul) : plrs lamelles, utilisation d'ultra sons pour obtenir ce type de structure (dispersion des lipides collés aux parois, jusqu'à obtenir des uni lamellaires)

Ces liposomes sont utilisés comme véhicules de certains médicaments qui ne sera donc pas libre dans le sang circulant/ liq extra c

- Séparation : CCM + système de révélation
  - Non spé + réversible : vapeur d'iode (colore en brun les DL)
  - Non spé + irréversible : vaporisation d'acide fort + chauffage (molécules carbonisée colorées en noir)
  - Spé irréversible : révélation de certains lipides (ex : que les lipides contenant du P, ou contenant du sucre, ou gr aminés (ninhidrine) )
- Détermination du RF (après CCM) : Distance de migration d'un lipide par rapport à la distance totale de migration possible

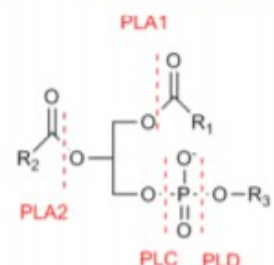
## Hydrolyse :

- Méthanolyse alcaline douce (hydrolyse dans un milieu avec méthanol à un pH basique et T corp ou ambiante)
  - casse liaison esters (CO-O) : sn 3 glycéroP + 2 AG
- Phospholipases
  - **PLA1** : casse liaison ester en sn1 : libère AG 1 + monoacylglycéroPL
  - **PLA2** : AG 2 + monoacylglycéroPL

## - Propriétés

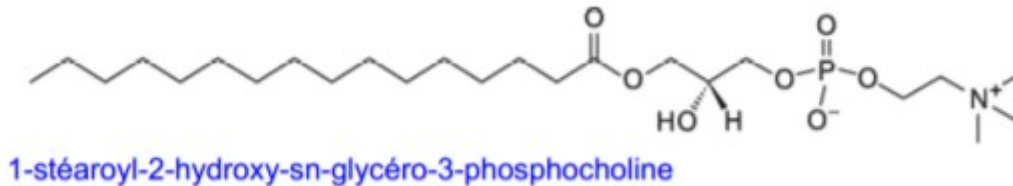
. hydrolysables par méthanolyse alcaline douce

. hydrolysables par des **phospholipases**



- **PLB** = PLA1 + PLA2 : 2 AG + GlycéroPX
- **PLC** : casse liaison entre P et alcool sn3 : DAG + PX (PIP2 → DAG + IP3 + ...)
- **PLD** : casse liaison entre P et X : acide phosphatidique + X

## B. MonoacylglycéroPL ou LysoPL



**LysoPL** → Lipide qui a perdu un AG

Molécule amphiphile (+ hydrophile que les diacylglycéroPL)

Dans l'eau : forment des **micelles**

Venins : contiennent des PLA2 qui entrent en contact avec les mb c. Au nv des hématies = bicouche avec diacylglycéroPL qui va devenir monoacylglycéroPL (lysoPL) → ne peut pas former de bicouche mais des micelles → réorganisation des lipides au nv des structures c va perméabiliser les cellules → lyse cellulaire

Hydrolyse :

- méthanolyse alcaline douce
- Lysophospholipases (A1 ou A2 ou C ou D)

## C. Eter-PL : alkylPL et alkénylPL

GlycéroPL avec autre chose qu'un AG : sn1 alcool/aldéhyde gras (liaison éther/vinyle éther) + sn2: AG (liaison ester)

**NB : Terminaison du nom des molécules en YL** car alcool ou aldéhyde gras sur la liaison éther (et pas AG qui prend la terminaison OYL avec liaison ester!)

- **AlkylPL** : molécule formée à partir d'un **alcool gras** (R - C - OH)

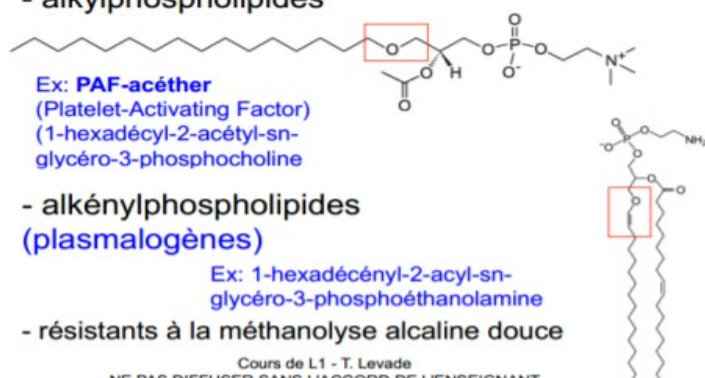
- **alkylphospholipides**

Ex: **PAF-acéther**  
(Platelet-Activating Factor)  
(1-hexadécyl-2-acétyl-sn-glycéro-3-phosphocholine)

- **alkénylphospholipides (plasmalogènes)**

Ex: 1-hexadécényl-2-acyl-sn-glycéro-3-phosphoéthanolamine

- résistants à la méthanolyse alcaline douce



Sque glycérol + P en sn 3 + X (choline ou éthanolamine +++) + sn 1 : alcool gras (**liaison éther**) + sn2 : AG (**liaison ester**)

*Exemple : PAF-acéther* (PAF : Platelet Activating Factor) : activation et agrégation plaquettaire

sn2 : acide acétique (=éthanoïque)

- AlkénylPL (= Plasmalogène) : molécule formée avec un **aldéhyde gras** ( $R - CH = O$ )

Sque glycérol + P + X + sn1 : aldéhyde gras (**liaison vinyle-éther**) + sn2 : AG (liaison ester)

Capables de produire des aldéhydes gras (= plasmal)

Patho : Plasmalogènes ne peuvent être synthé que dans les peroxysomes.

Maladie héréditaires des peroxysomes → synthèse des plasmalogènes ne se fait plus

Manifestation in utéro : troubles suqe majeurs, et après la naissance : troubles neurologiques sévères +++, les enfants ne survivent pas au delà de 2 ans

Cas groupes ne sont pas si minoritaires (jusqu'à env 15% des glycéroPL tt dans une mb c).

Importants en physio mais on ne connaît pas encore es mécanismes.

Liaison éther/ vinyle-éther donc molécules partiellement résistantes à la méthanolyse alcaline douce !

## VI. Sphingolipides

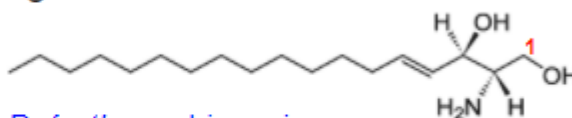
Sphingolipides = base sphingoïde + lipides

Ensemble très hétérogène sur le plan structural, se retrouve chez tous les mammifères et vertébrés, et chez la plupart des eucaryotes.

Composés d'un élément de base : **base sphingoïde**.

- Base sphingoïde

Sphingénine ou D-érythro-sphingosine  
(2S, 3R, 4E) 2-amino-octadéc-4-ène-1,3-diol



- chaîne de type alcane
- porte des fonction hydrophiles (et ici une fonction amine) base sphingoïde la + freq rencontrée chez les mammifères : **sphingosine** (qui devrait être appelée la sphingénine)
  - 18C
  - C1 avec fonction alcool primaire

- C2 avec fonction amine (en arrière du plan)
- C3 avec fonction alcool secondaire (en avant du plan)
- DL trans entre C4 et C5
- On peut aussi rencontrer chez les mammifères la **sphinganine** qui ne porte pas de DL
- base en très petite qté

Base sphingoïde + AG:

**Céramide** → Base sphingoïde N-acylée : carboxyle d'un AG lié par une **liaison amide** à la fonction amine de la base

AG : souvent linéaire et saturé, parfois hydroxylé

TN → AG alpha-hydroxylé : fonction alcool sur C2 de l'AG

Couche cornée épiderme → AG oméga-hydroxylé (souvent ac. linoléique) : extrémité oméga de l'AG avec fonction alcool (peuvent se lier à un autre AG via une liaison ester : céramides oméga-estérifiés → céramide avec chaîne acylée longue +++ )

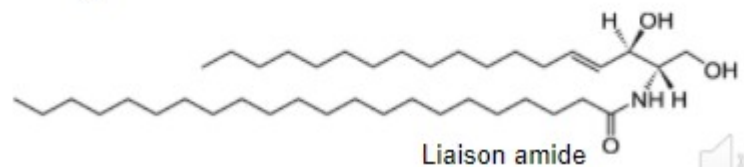
Rôle : évite mouvements hydrique : imperméabilité de la peau

Rôle des céramides : intermédiaires métaboliques en petite qté (sauf dans l'épiderme!) + 2<sup>nd</sup>s messagers (signal d'apoptose)

!Molécules résistantes à la méthanolyse alcaline douce ! (car liaison amide)

Enzymes : céramidase

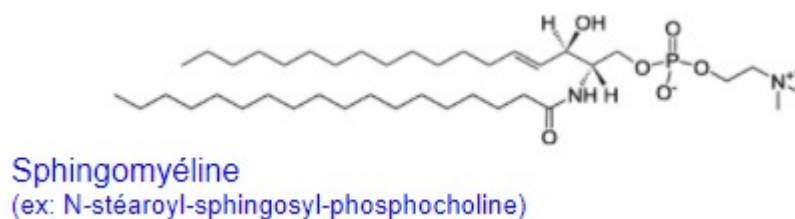
- N-acylée → **céramide**



**Shingophospholipides** → céramide + phospho...

- Sphingomyéline : céramide + phosphocholine  
gaine de myéline + ensemble des mb cellulaires + lipoprotéines plasmatiques

Analogie structurale avec les PC





- Sphingosine-1-phosphate : dérivé phosphorylé de la sphingosine

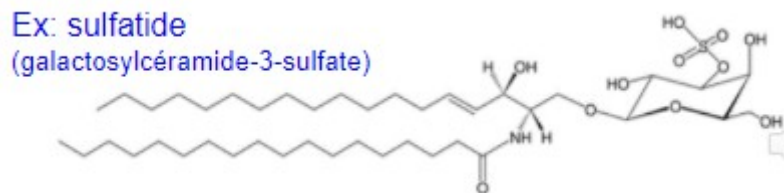
Présent en toute petite qté, présent dans le plasma, 2<sup>nd</sup> messager (prolifération/survie cellulaire, ou trafic des lymphocytes, angiogénèse)

### Glycosphingolipides → céramide + sucre(s)

Nb de résidus très variables

SN ++ + Antigènes (système ABO)

- Glycolipides neutres  
→ Fucolipides (présence de fucose)
- Glycolipides chargés neg (acides)  
ex : Sulfatide



→ gangliosides : glycolipides avec au – une molécule Ac. Sialique = ac. N-acétyl Neuraminique (NANA)

### PROPRIETES DES SHINGOLIPIDES :

- lipides amphiphiles  
Le + hydrophobe : céramide  
Les + hydrophiles : Sulfatides et Gangliosides (chargés négativement → acides)
- Constituants des mb cellulaires ( !!sauf sphingosine-1-P dans l'espace extra c : plasma !!)
- Résistants à la méthanolyse alcaline douce (liaison amide)
- hydrolysés par des enzymes spé

Membrane biologiques : bicouche lipidique → association de certains lipides (AMPHIPHILES) + protéines

→ Vers l'intérieur : lipides :

- chaînes acylées des glycérophospholipides
- sphingolipides
- cholestérol libre (non-estérifié)

### • Membrane: association lipides + protéines



- Organisation des lipides en bicouche
- Fluidité membranaire
- Mobilité des lipides

→ Vers l'extérieur :

- têtes polaires des glycérophospholipides
- têtes polaires des sphingolipides (sucres des glycolipides ou tête phosphocholine de la sphingomyéline)
- Fonction alcool du cholestérol en C3

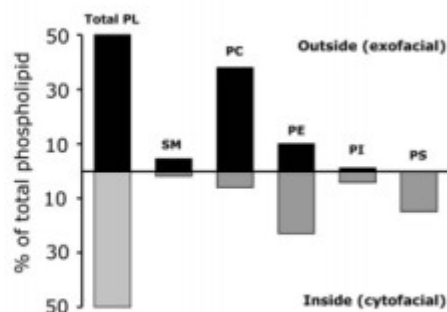
Asymétrie transversale de la membrane :

- feuillet interne : PE, PS, phosphoinositides (précurseur pour signalisation)
- feuillet externe : PC (+++) , sphingomyéline, glycosphingolipides, phosphoinositides (ancrage des protéines à ancre GPI)

NB : si externalisation des PS → signal de phagocytose pour les macrophages

• Certains lipides sont distribués de façon asymétrique:

- asymétrie transverse



- microdomaines (enrichis en sphingolipides et cholestérol)

Asymétrie latérale :

Raft = Radeaux lipidiques = micro-domaines mb (sphingolipides + cholestérol)

+/- cavéolines (protéines)

! Certains lipides ne sont pas des éléments structuraux mais servent à ancrer des protéines !

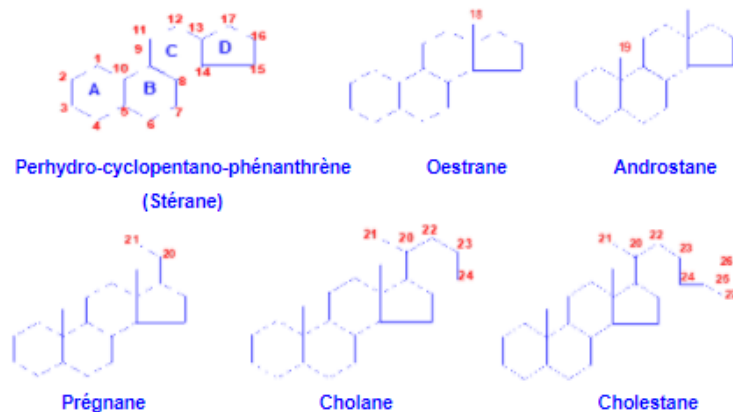
ex : protéines à ancre GPI

Certains lipides servent à la structure, et d'autres, moins abondants, seront des précurseurs et interviendront dans les phénomènes de signalisation.

ex : phosphoinositides → diacylglycérol, céramides ou sphingosine-1-P

## VII. Stérols et stéroïdes

### A. Stérols



Molécules de nature cyclique

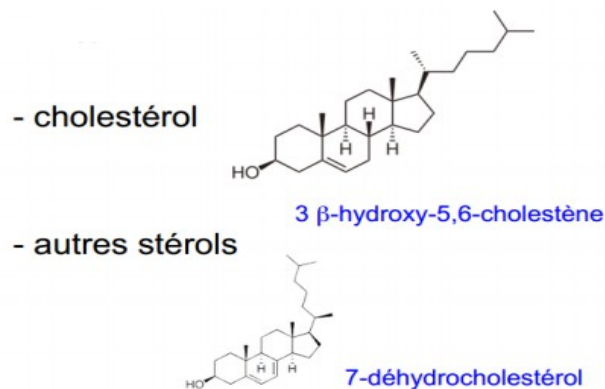
Noyau de base : **Stérane** :

- 17C
- 4 cycles : A / B / C à 6 sommets, et D à 5 C (pentanique)
- squelette qui ressemble avec cycles A / B / C à une molécule qui, lorsqu'elle est insaturée, porte le nom de **Phénanthrène** + Cycle D = **CycloPentano-Phénanthrène**  
Comme la molécule est totalement réduite, sans DL = **PerHydro-CycloPentano-Phénanthrène**
- Si +Méthyle sur C13 → 18C : Noyau **Oestrane**  
+méthyle sur C10 → 19C : Noyau **Androstane** (précurseur androgènes)  
+ 2 méthyle sur C17 → 21C : Noyau **Pregnane** (précurseur de la progestérone et des corticoïdes)  
+3 méthyle sur C20 du Pregnane → 24C : Noyau **Cholane** (Acides biliaires)  
+3 méthyle sur C24 Cholane → 27C : Noyau **Cholestane** (Cholestérol)
- Que configuration en chaise car + stable et cycles sous la forme trans  
SAUF entre cycle A et cycle B :
  - Trans : Substituant du C5 vers le bas (l'arrière) : C5 en alpha
  - Cis : Substituants du C5 vers le haut (l'avant) : C5 en Bêta

Structure chimique :

- molécule avec au – une fonction alcool
- le + abondant chez les mammifères: cholestérol (3-beta-hydroxy-5,6-cholestène)
  - bâti sur le noyau cholestane (27C)
  - fonction alcool sur C3
  - DL entre C5 et C6

- Chez l'Homme : on retrouve d'autres stérols qui peuvent être des précurseurs  
ex : 7-DéhydroCholestérol (précurseur dans la voie de biosynthèse du cholestérol + précurseur d'un dérivé des stérols)



### **Propriétés des stérols :**

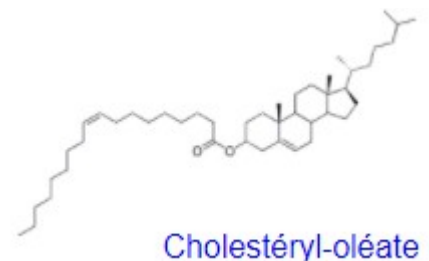
- insolubles dans l'eau (seule fonction hydrophile : OH en C3)  
Portés par les lipoprotéines dans le plasma !
- lipides membranaires (MP ++)
- Précurseurs d'autres dérivés : stérides, hormones stéroïdes, acides biliaires, Vitamines D

**STERIDES :** Esters de cholestérol : Liaison ester entre le OH en C3 du cholestérol à la fonction carboxylique d'un AG

Cholestéryl-oléate = oléyl-cholestérol

Hydrophobe +++

→ Localisation non-membranaires : lipoprotéines ou stockés dans le cytoplasme des cellules



Hydrolyse : méthanolyse alcaline douce

Enz : Lipases = CholestérylEstérase (extra cellulaire, intra cellulaires cytoplasmique ou lysosomale)

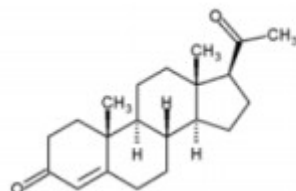
## B. Stéroïdes Hormonaux

### TOUS LES STEROIDES SONT DES DERIVES DU CHOLESTEROL !!

- **Précurseur : Cholestérol**
- Classification en fonction de la structure chimique : selon la nature du noyau
  - molécules qui dérivent du Pregnane 21C
  - dérivent de l'Androstane 19C
  - molécules qui dérivent de l'Oestrane 18C
- Classification selon les tissus qui les produisent :
  - glande cortico-surrénale (cortex surrénal)
  - gonades
  - unité foeto-placentaire
- Classification physiologique : effet biologique exercé
  - minéralocorticoïdes
  - glucocorticoïdes
  - stéroïdes sexuels

Quelques exemples :

- **Progestérone** : (4-Pregnène-3,20-dione)
  - dérive du noyau Pregnane
  - insaturée : DL C4 – C5
  - 2 fonctions cétones : C3 et C20
  - Hormone (synthé par l'ovaire : corps jaune et placenta) + intermédiaire métabolique pour produire d'autres stéroïdes hormonaux.



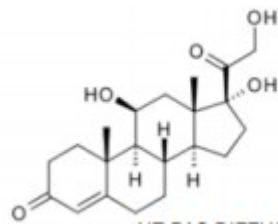
progestérone  
(4-pregnène-3,20-dione)

- **Cortisol (Glucocorticoïde)** : (11beta, 17alpha, 21-TriHydroxy-4-Pregnène-3,20-dione)
  - dérive du noyau Pregnane
  - Insaturée : DL C4-C5
  - CortisOL : 3 fonctions alcool : C11 en avant (beta), C17 en arrière (alpha), C21



- 2 fonctions cétones : C3 et C20

- Hormone (synthé par le cortex de la glande surrénale) → anti-inflammatoires (AIS) + action sur le métabolisme glucidique → hyperglycémiant



cortisol  
(11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihydroxy-4-pregnène-3,20-dione)

Cours de L1 - T. Levade

- **Testostérone (Androgène) :** (17 $\beta$  - Hydroxy - 4 - Androstène - 3 - one)

- Dérive du noyau Androstane

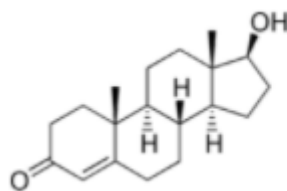
- insaturée : DL C4-C5

- 1 fonction alcool sur C17

- 1 fonction cétone sur C3

- Hormone (synthé par les cellules de Leydig dans les gonades mâle) → caractères sexuels 2ndaires masculins + Anabolisante (stimule le métabolisme et permet le dvlpmt de la musculature)

- Forme la + active : Dérivé réduit (perd la DL) de la testostérone : **5 $\alpha$  - diHydroTestostérone DHT**



testostérone  
(17 $\beta$ -hydroxy-4-androstène-3-one)

→ 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone

- **Œstrogène, ex : Œstradiol (E2)** (3, 17 $\beta$ - diHydroxy - 1, 3, 5- oestratriène) (Œstrogène majoritairement produit )

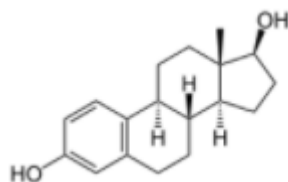
- dérive du noyau Oestrane

- Cycle A aromatique ! + fonction alcool en C3 : Phénol Stéroïde

- 2 fonction alcool : C3 et C17 $\beta$

- Hormone synthé par l'ovaire → caractères sexuels chez la Femme

- NB : il y a aussi des œstrogènes produits par l'UFP



17 $\beta$ -oestradiol (E2)  
(3,17 $\beta$ -dihydroxy-1,3,5-oestratriène)

## C. Acides biliaires

Acides biliaires → résultent de la transformation par les hépatocytes du cholestérol (oxydation de la chaîne latérale qui est raccourcit et porte une fonction acide carboxylique)

Différents acides biliaires :

- Acide cholique (Acide 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 12 $\alpha$  – triHydroxy – 5 $\beta$ - Cholane – 24 – oïque) :
  - dérive du noyau cholane
  - fonction carboxylique sur C24
  - 3 fonctions alcool en  $\alpha$  : C3, C7 et C12

Après avoir été synthétisés par les hépatocytes, les acides biliaires subissent des processus de conjugaison : liaison amide entre COOH term et:

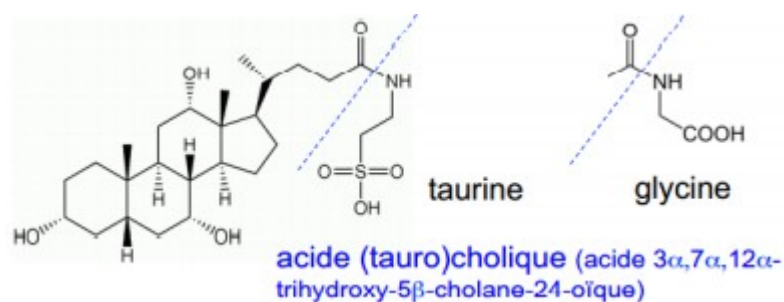
- un AA : Gly ou Glycocolle → Acide GlycoCholique
- un dérivé d'AA : la taurine → Acide TauroCholique

→ Augmente l'hydrophilie de la molécule (mais elle reste négative!)

Acides biliaires et leurs conjugués sont sécrétés dans la bile, stockés dans la vésicule biliaire puis déversés dans le duodénum.

Rôle :

- stabilisent (détergents) les micro-émulsion formées dans le tube digestifs par les lipides alimentaires (TG ++ ) → permet la digestion par les lipases intestinales des TG alimentaires (sinon stéatorrhée)
- élimination d'une partie du cholestérol dans l'intestin



## D. Vitamines liposolubles ADEK

Solubles dans les solvants organiques

Absorbées comme les graisses → si défaut d'absorption intestinales des graisses → carences en vitamines liposolubles

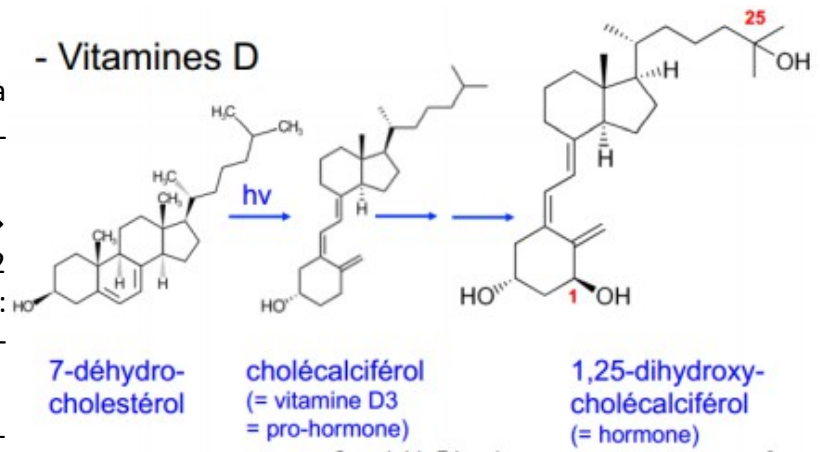
### VITAMINE D : Calcitriol (dérivés des stérols)

→ D2 : d'origine végétale

→ D3 : d'origine animale, synthé à partir du 7-DéhydroCholestérol (+DL entre C7 et C8)

D3 : Sous l'effet d'un rayon lumineux → ouverture du cycle B → Cholécalférol → 2 Hydroxylation 1 : Foie : +OH sur C25, 2 Rein : + OH sur C1 → 1,25- DiHydroxy – Cholécalférol (hormone active)

7-déhydroCholestérol → Cholécalférol (pro-hormone) → 1,25- DiHydroxyCholécalférol = Calcitriol



Calcitriol : stimule absorption intestinale du Calcium → Minéralisation de l'os

Carence en VIT D :

- Rachitisme chez les enfants : défaut de minéralisation de l'os, déformations
- Ostéomalacie : Adulte : risque de fracture

Prévention état carentiel : s'exposer à la lumière solaire, consommation de vit D2 ou D3, Rachitisme : donner de la vitamine D

### VITAMINE A : Rétinol dérivé isoprénique (PAS DU CHOLESTEROL!!)

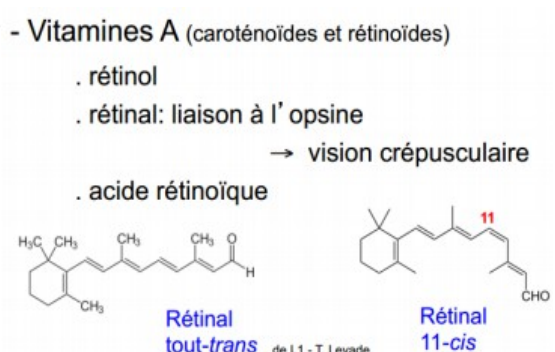
Vitamine A apporté :

- directement sous forme de Rétinol (alimentation : sous forme d'esters de rétinol)

Rétinol = Rétinal tout-trans avec alcool à la place de l'aldéhyde

- Précurseurs = Bêta-carotènes : dérivés isopréniques que l'on trouve dans les végétaux

Composés de 2x Rétinol : liaison via OH → lysé dans l'intestin en 2 Rétinol



Le Rétinol se fixe sur la RBP (Retinol Binding Protein) dans le sang.

Dérivés de Vitamines A : Caroténoïdes → Rétinoïdes

- Rétinal tout trans
- Rétinal 11 cis (DL en cis sur C11)

Cellules en bâtonnet composées de rhodopsine qui contient une protéine : l'**opsine**. L'opsine se lie au Rétinal 11 cis. Quand l'œil est exposé à la lumière (photons) : Rétinal 11 cis → Rétinal tout trans ce qui entraîne un changement de conformation de l'opsine en quelques picosecondes qui envoie un signal (formation GMPc + mobilisation Ca → Dépolarisation des cellules → influx nerveux) → Vision crépusculaire

- Acide rétinoïque : porte un carboxyle

Utilisé en thérapeutique sous forme **Tout-trans (ATRA)**

Rôle : différenciation cellulaire

TT : acnée, leucémies (relance le processus de différenciation des cellules leucémiques)

Carence : héméralopie (trouble de la vision crépusculaire) + sécheresse peau / œil (xérophtalmie)

**VITAMINE K** : n (dérivé isoprénique) avec noyau quinonique (avec 2 cétones en para qui deviennent des diphénols après la gamma-carboxylation)

Rôle : coagulation sanguine car Vitamine K =co-facteur d'une modification post-trad de certaines protéines et notamment des facteurs de la coagulation ! Celles qui seront modifiées par les vitamines K sont les 2, 7, 9 et 10.

La gamma carboxylation : ajout COOH en gamma sur un glutamate → les 2 COO- peuvent lier via les Calcium les phospholipides anioniques (aminoPL) qui basculent sur le feuillet externe au moment de l'activation des plaquettes et donc de la coagulation.

Apport par l'alimentation : végétaux verts (choux, épinards, ..) + bactéries du tube digestif

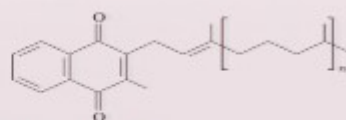
Carence : si apport alimentaire insuffisant + ATB

Thérapeutique : AVK : préviennent une coagulation chez des patients avec FR de thrombose

→ bloque système de régénération des vitamines K

#### - Vitamines K

= coenzyme de  
γ-carboxylation de  
certaines protéines (coagulation)



Exercent leurs effets biologiques en se liant majoritairement à des Récepteurs nucléaires → effet transcriptionnel