Med@TICE
Université Joseph Fourier Grenoble 1
ETUDES DE SANTÉ
Première Année Commune

www.medatice-grenoble.fr

UE1 : Biochimie

Les lipides et dérivés

Partie 3 : Les lipides complexes

Les glycérophospholipides - Les sphingolipides

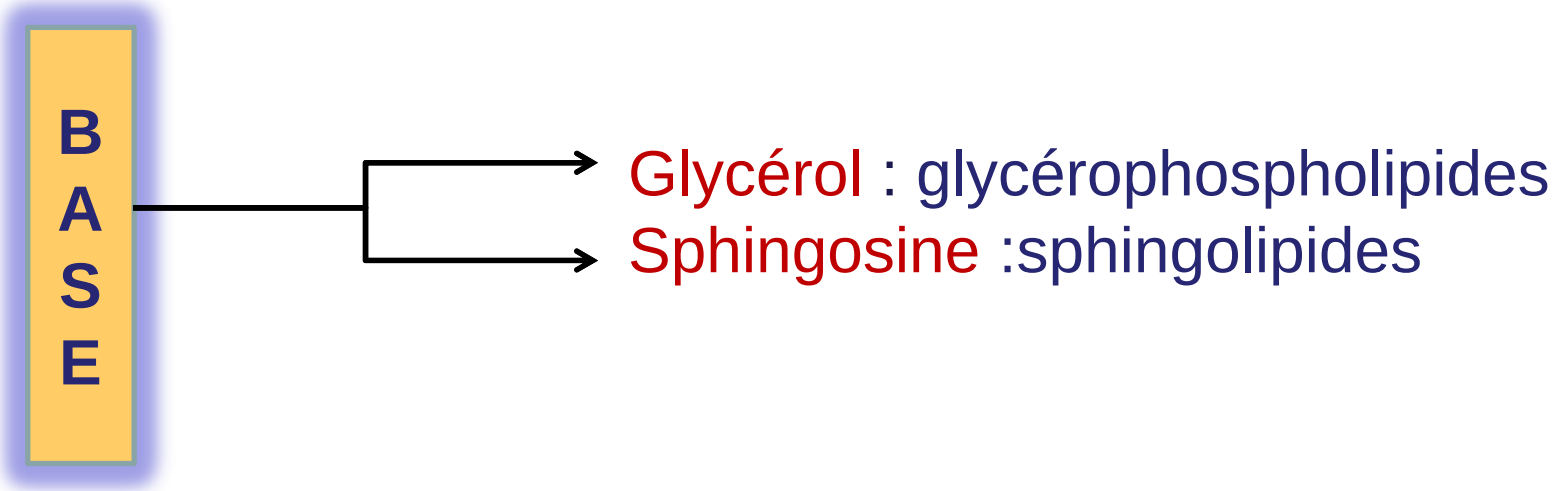
Isabelle Hininger-Favier

Année universitaire 2011/2012

Université Joseph Fourier de Grenoble - Tous droits réservés.

Caractéristiques

Les lipides complexes sont des hétérolipides
Ils contiennent des groupes : phosphate, sulfate ou glucidique



3.1. Les glycérophospholipides

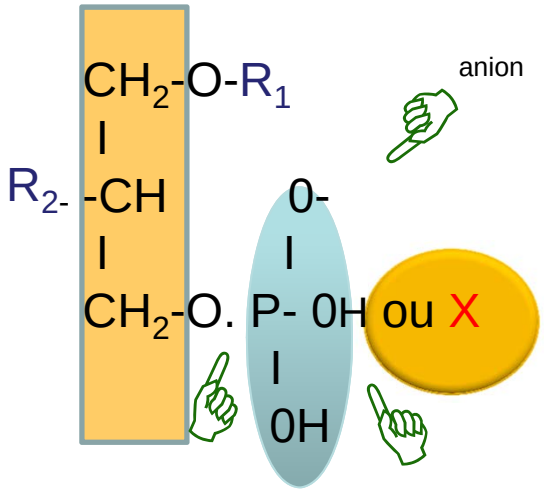
<u>Structure</u> : Glycérol estérifié :

en sn1,et sn2 : Par des acides gras longs (>14C)

sn1 :souvent saturé stéarique (C18:0)

sn2 souvent insaturé (C18:1; C20:4,ω6)

en sn3 : Par de l' acide phosphorique lié ou non à un aminoalcool



X= Aminoalcool

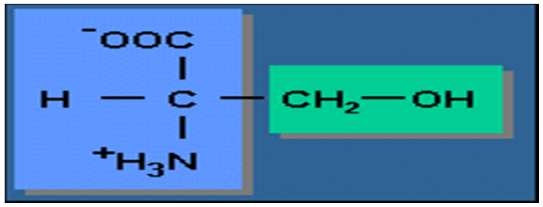
(serine,éthanolamine,choline)

Ce sont des PHOSPHOLIPIDES

Constituant majeur des membranes

Les alcools aminés

- **Sérine**



$$-CH_2-\underset{\underset{COO^-}{|}}{CH}-NH_3^+$$

$$\downarrow -CO_2$$

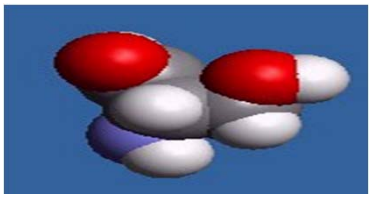
$$-CH_2-CH_2-NH_3^+$$

$$\downarrow +3\,CH_3$$

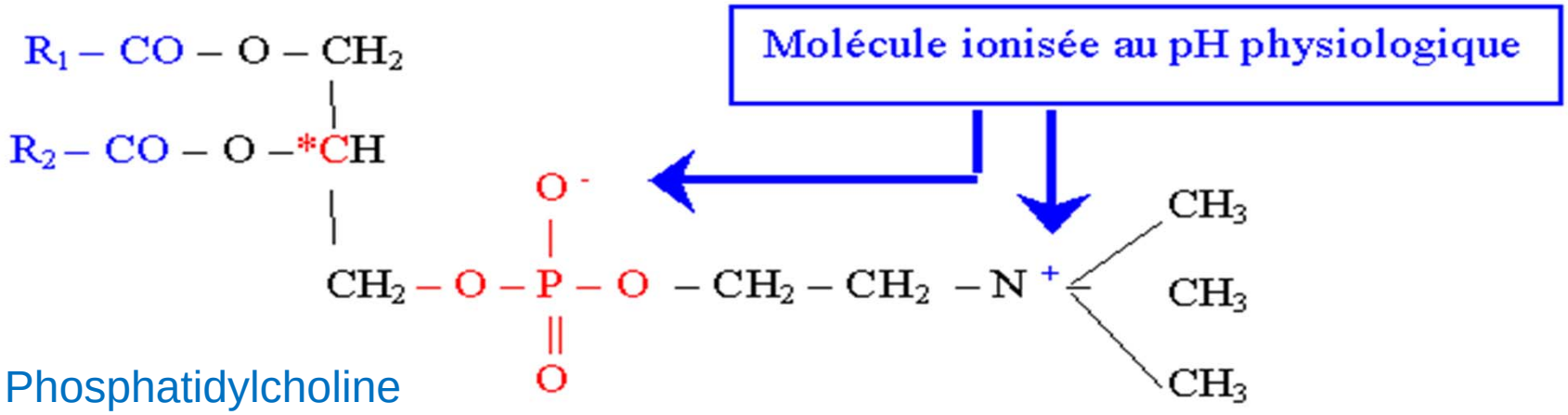
- **Choline**

$$-CH_2-CH_2-N^+\begin{cases}CH_3\\CH_3\\CH_3\end{cases}$$

Ammonium quaternaire



Au pH du sang (7,35 - 7,45) les glycerophospholipides sont ionisés



Phosphatidylcholine

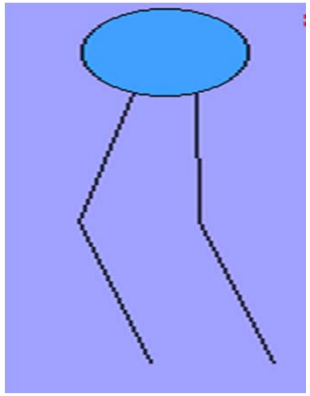
Exemples : R_1 = Acide palmitique ; R_2 = Acide oléique

Charge :
-neutre (Zwiterion) : choline, ethanolamine
- négative : acide phosphatidique, sérine

Propriétés des Glycérophospholipides (1)

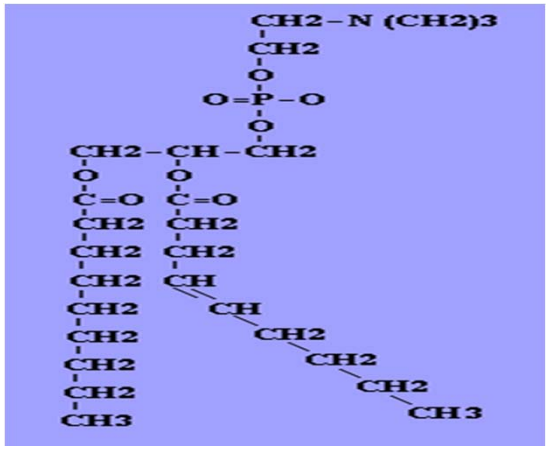
Molécules amphiphiles :

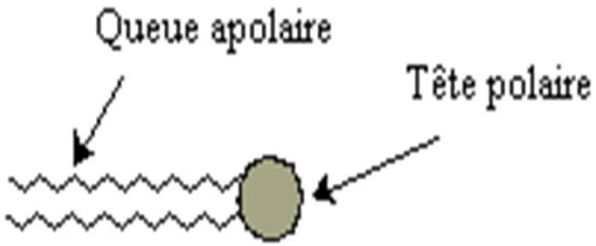
- rôle fondamental dans la constitution des membranes biologiques

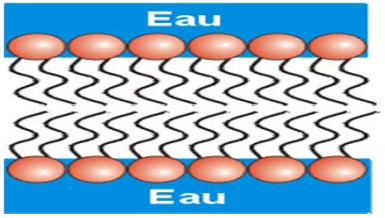


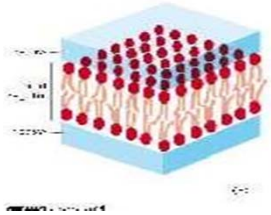
← Tête hydrophile →

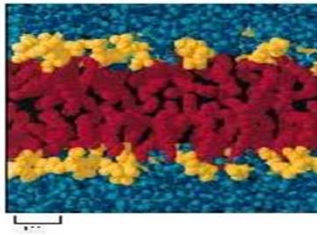
← queues hydrophobes →











Propriétés des Glycérophospholipides (2)

Molécules amphotères :

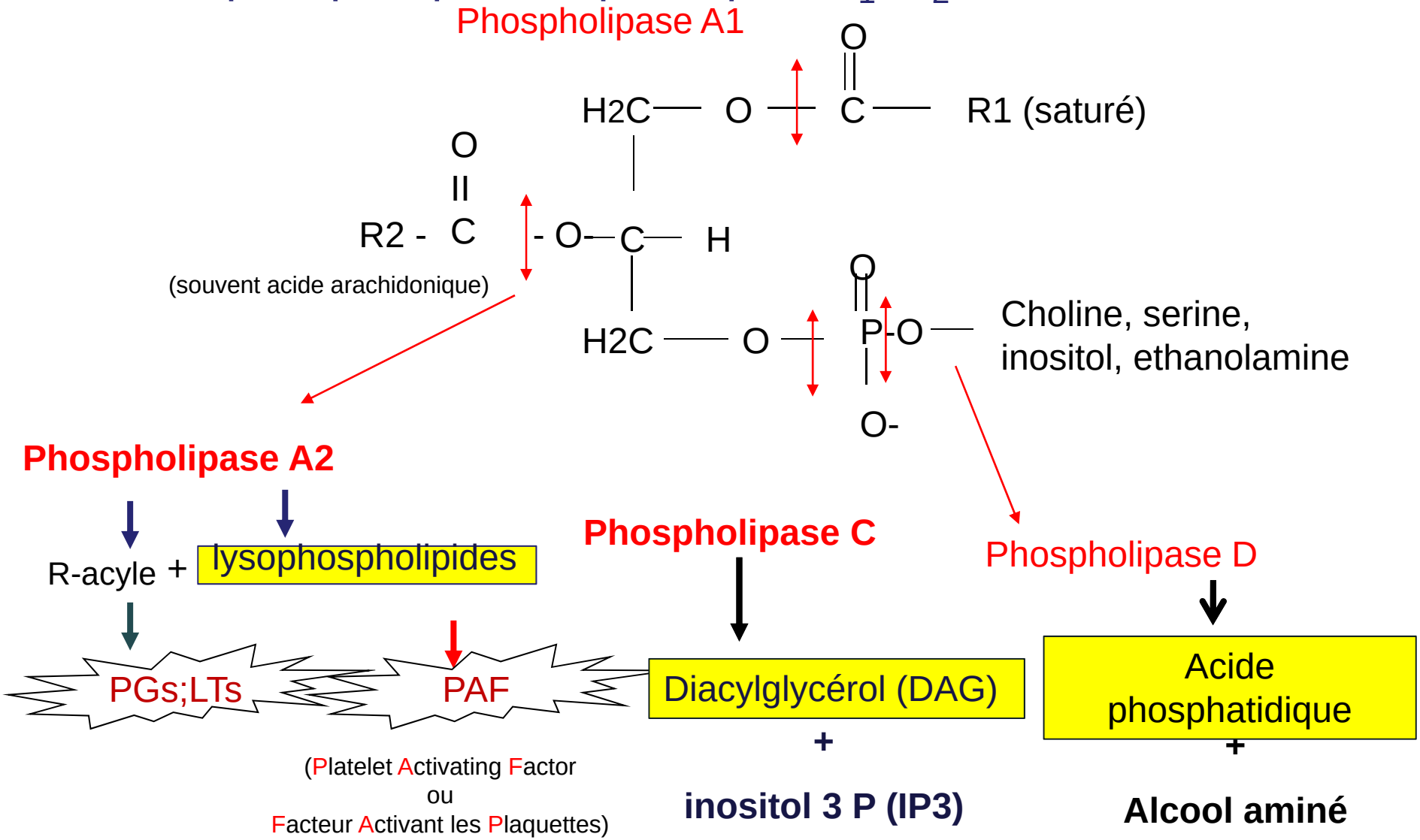
une fonction acide (apportée par H_3PO_4)
une fonction basique apportée par l'alcool aminé

Molécules hydrolysables

Chimique
Biologique : enzymatique (Phospholipases)

Les phospholipases

Il existe 4 phospholipases spécifiques A_1, A_2, C et D :



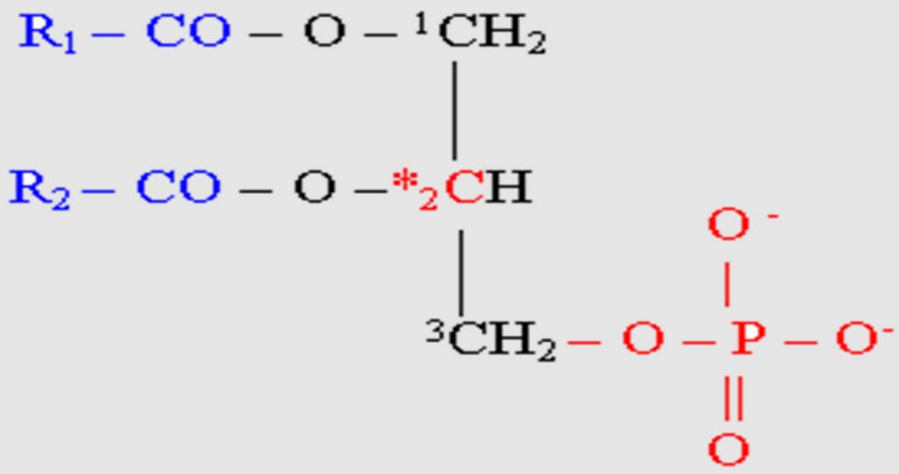
Les Familles de Glycérophospholipides

(1) L'acide phosphatidique
(2) La phosphatidylcholine
(3) La phosphatidylétanolamine
(4) Le phosphatidylinositol
(5) La phosphatidylsérine
(6) Les lysophospholipides
(7) Les plasmalogènes
(8) Les cardiolipines

PHOSPHATIDES

1 - L'acide phosphatidique

Squelette : diacylglycérol,sn 3 phosphate



Au pH sanguin (7,35 - 7,45) les 2 fonctions acides sont ionisées.

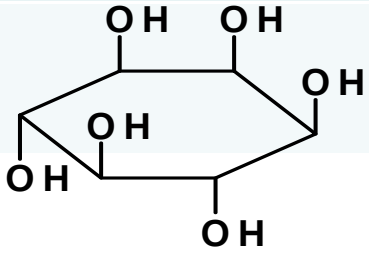
Rôles biologiques :

-intermédiaire de la synthèse des TAG et des autres classes de glycérophospholipides

- précurseur des cardiolipines

Les phosphatides

Formés après estérification de l'ac phosphatidique par un alcool
Selon l'alcool qui estérifie l'acide phosphatidique on obtient quatre classes différentes

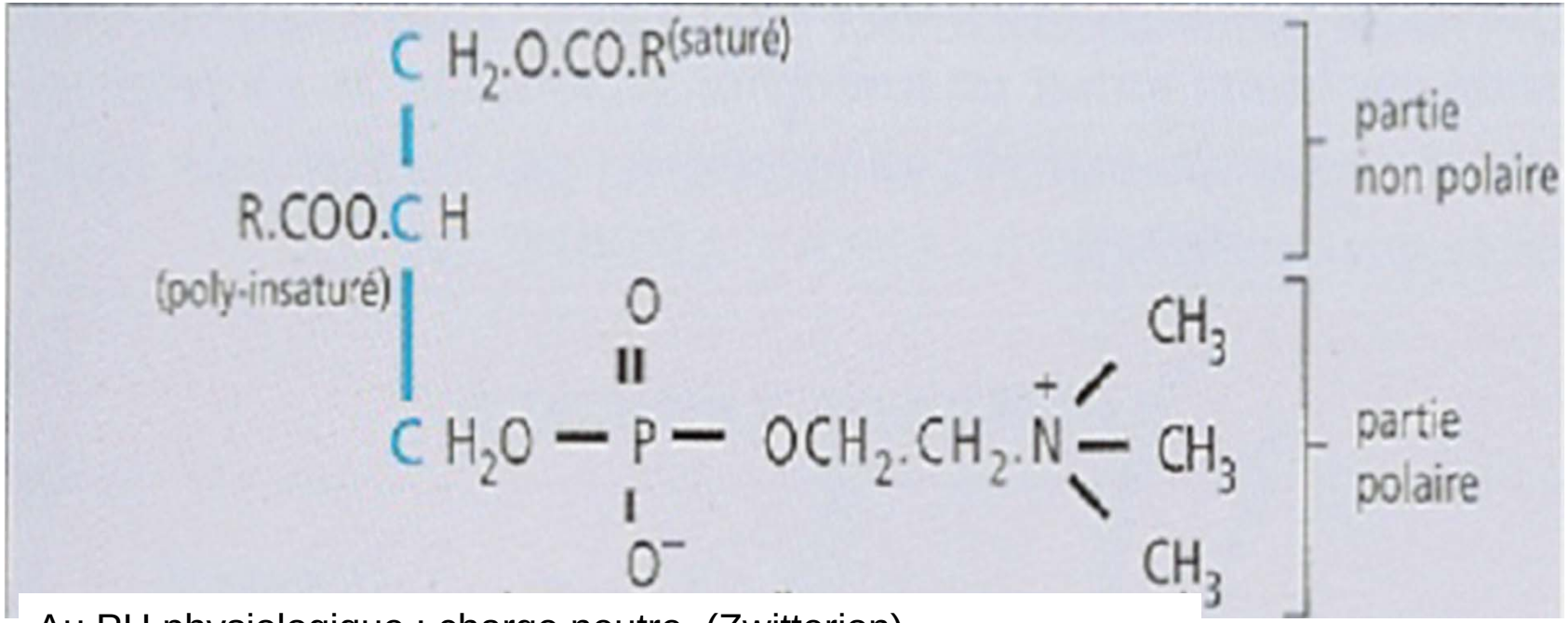
Phosphatidate lié à :	Nature de l'alcool	Nom du groupe
choline	$HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}N^+\text{-}(CH_3)$	**Phospatidylcholine**
éthanolamine	$HO\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NH2$	**Phosphatidylétanolamine**
sérine	$HO\text{-}CH_2\text{-}CH(NH_2)\text{-}COOH$	**Phosphatidylsérine**
Inositol		Phosphatidylinositols

Pour les nommer on considère en fait uniquement la nature de la tête polaire de la molécule, et on fait abstraction des possibilités de chaînes acyles différentes de la partie hydrophobe.

2 - Phosphatidylcholines

(3-sn-phosphatidyl) choline

ou *1,2 –diacyl sn -glycérol-3 phosphoryl choline*



Au PH physiologique : charge neutre (Zwitterion)

Pour en savoir plus

sn1: principalement 16:1

sn2 : principalement : 18:1 & 18:2,ω6)

2-Phosphatidylcholines : rôles biologiques

- Le plus abondant des phospholipides membranaires (couche externe)
- Réserve de choline (transmission nerveuse)
- Réserve de groupements méthyles (-CH3)
- rôle particulier du dipalmitoyl-phosphatidylcholine

  ⇨ surfactant pulmonaire

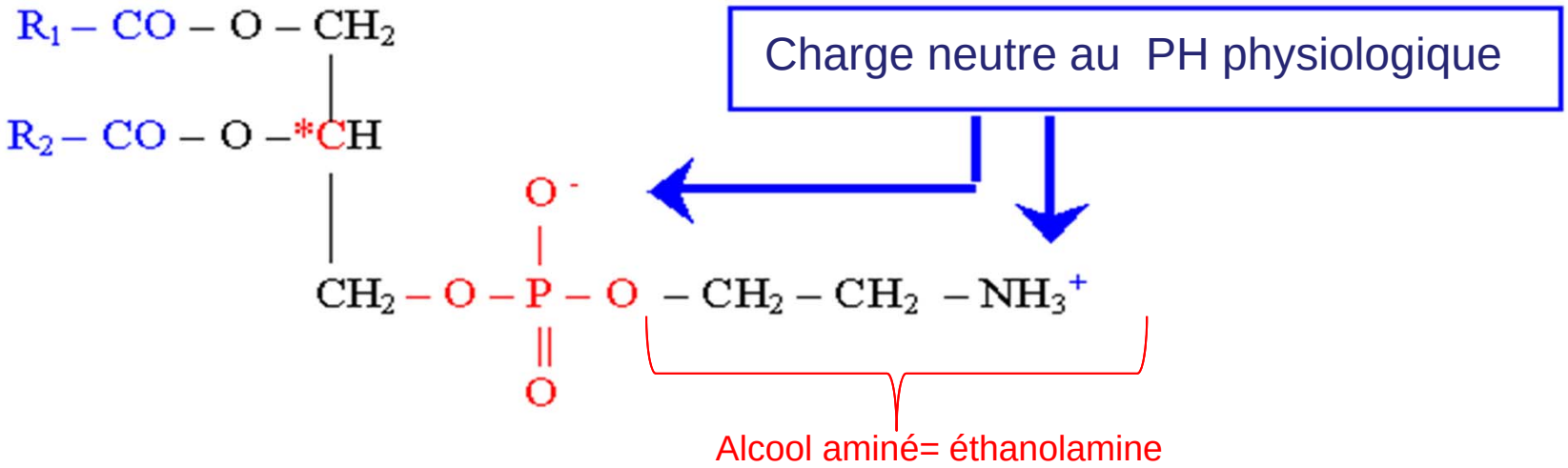
son absence chez les prématurés:syndrome de détresse respiratoire

Pour en savoir +
Autrefois appelées : lécithine
Sources : jaune d'œuf, cervelle ; complément alimentaire
Largement utilisé dans l'industrie agro-alimentaire (émulsifiant)

2-Phosphatidyléthanolamine

- (3-sn-phosphatidyl) éthanolamine

  1,2 –diacyl sn -glycérol-3 phosphoryl éthanolamine

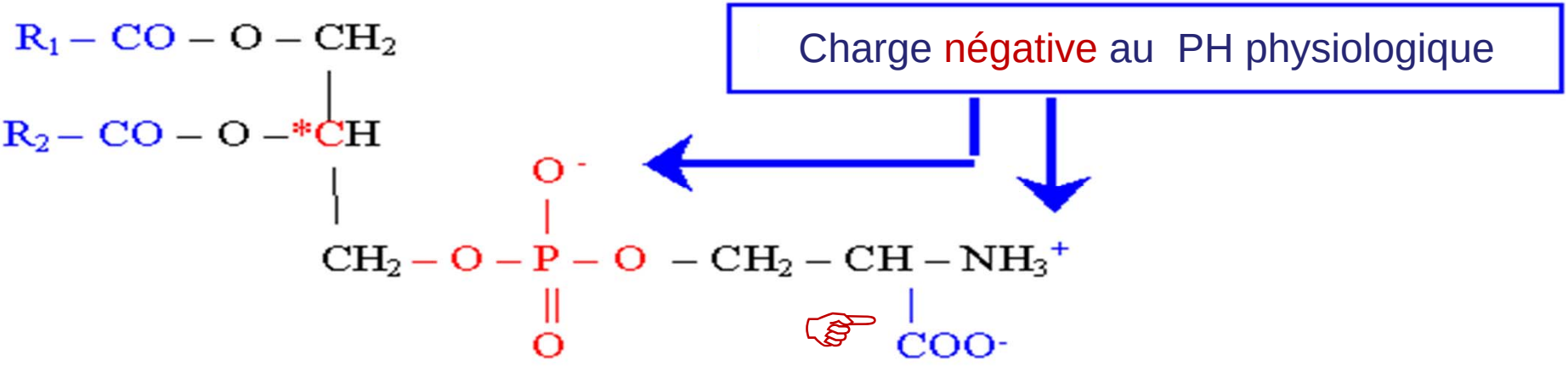


Abondants dans <u>la couche interne</u> des membranes

Pour en savoir plus
Composition : sn2: **riche en acide arachidonique (**C20:4 w6) **et en DHA** (C22:6,w3)

4 - Phosphatidylsérine

- (3-sn-phosphatidyl)sérine



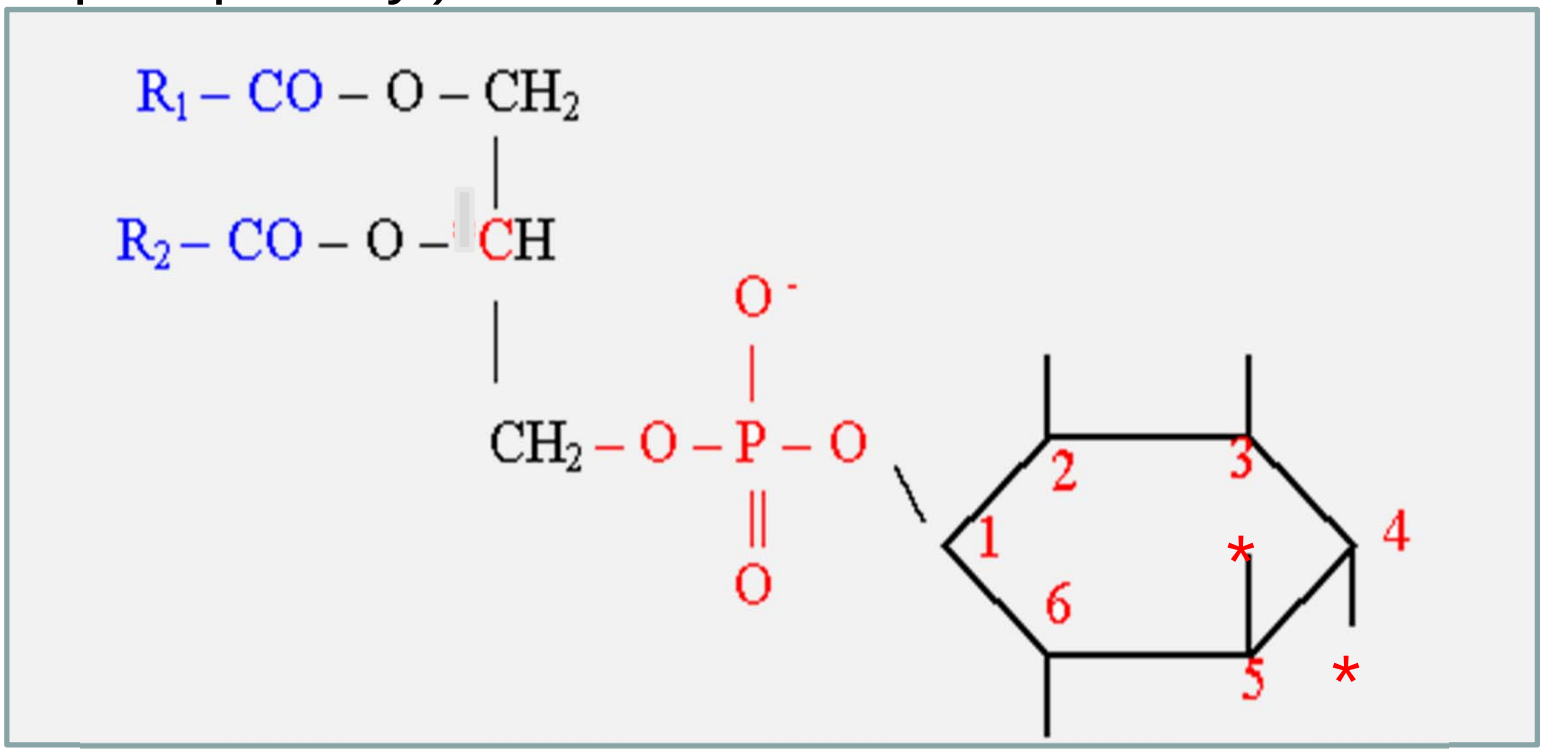
1,2 –diacyl sn -glycérol-3 phosphoryl sérine

Présentes dans les tissus nerveux (dans la gaine de myéline)

Composition sn2 : **cerveau : DHA (C22:6,ω3)**

5 - Phosphatidylinositol

(3-sn-phosphatidyl) inositol



*L'inositol peut être phosphorylé en C3, C4 et C5 :

- Charge négative
- Phosphatidylinositol 4,5 bisphosphate (PIP_2) : rôle important

5 – Phosphatidylinositol : Rôles biologiques

Phospholipides important du cerveau

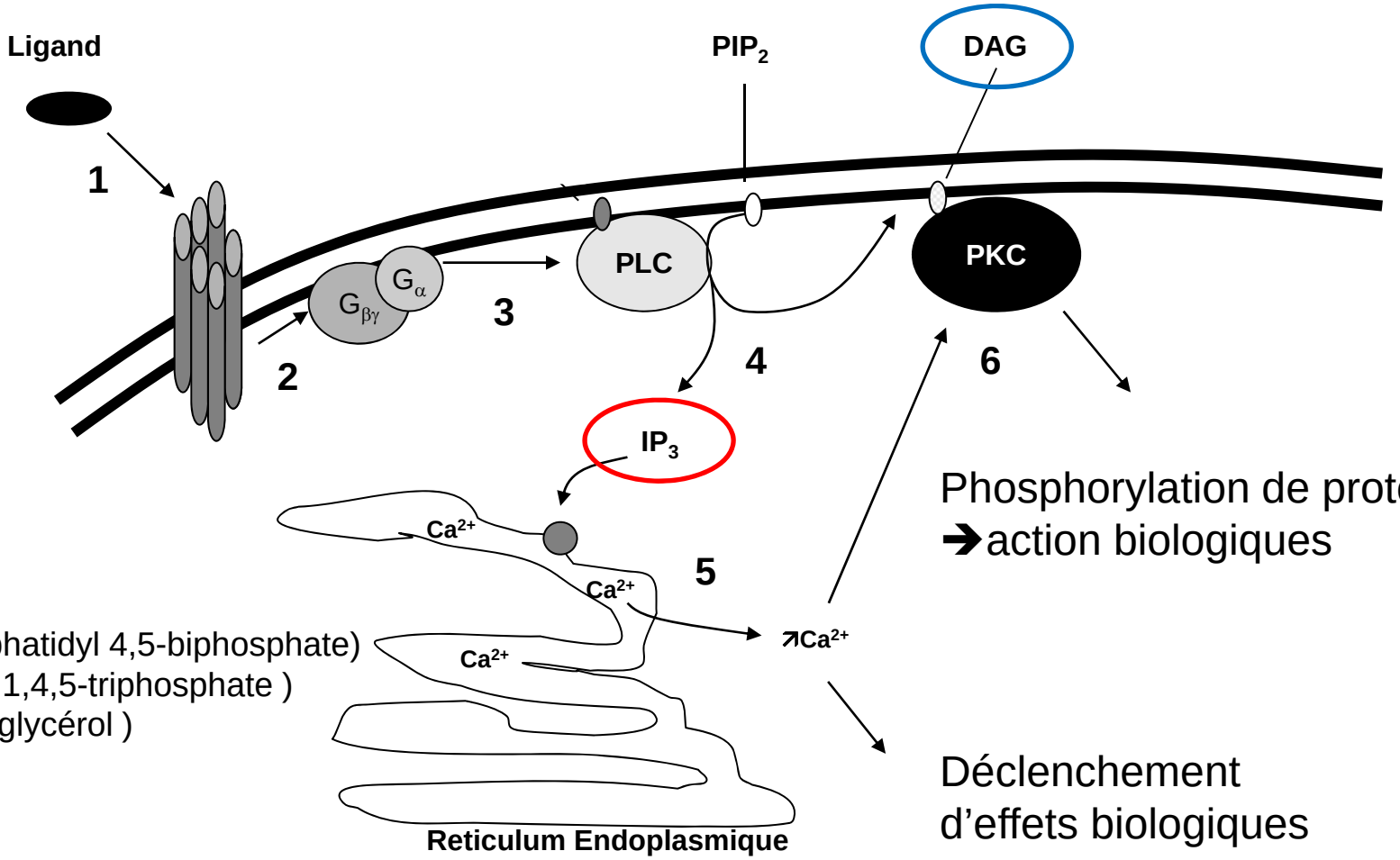
- 80% d'une seule molécule
  - sn1-stearoyl, sn-2-arachydonoyl-sn-glycerolphosphorylinositol
  - principale source d'acide arachidonique

- charge négative :
  - ancrage protéines non membranaires
  - intéractions non spécifiques

- Source de IP3 (inositol 1,4,5 triphosphate)

• après action de PLC
• IP3 fortement polaire :hydrosoluble
• second messager important dans la transmission de signaux cellulaires

PIP : Rôle dans la transmission de signaux moléculaires

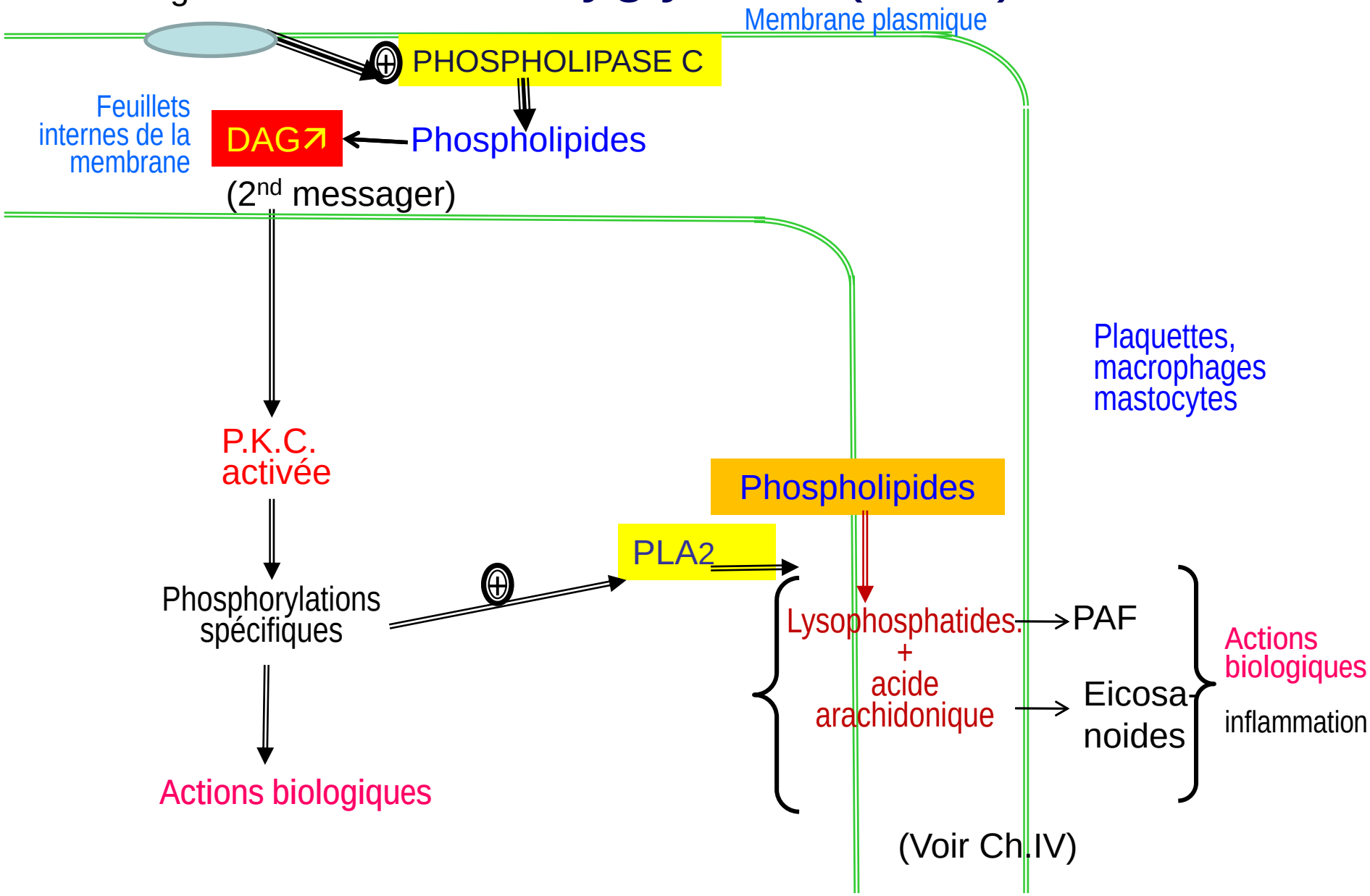


Phosphorylation de protéines
➔action biologiques

PIP2 (phosphatidyl 4,5-biphosphate)
IP3 (inositol 1,4,5-triphosphate)
DAG (diacylglycérol)

Déclenchement
d'effets biologiques

Le diacyglycérol (DAG)

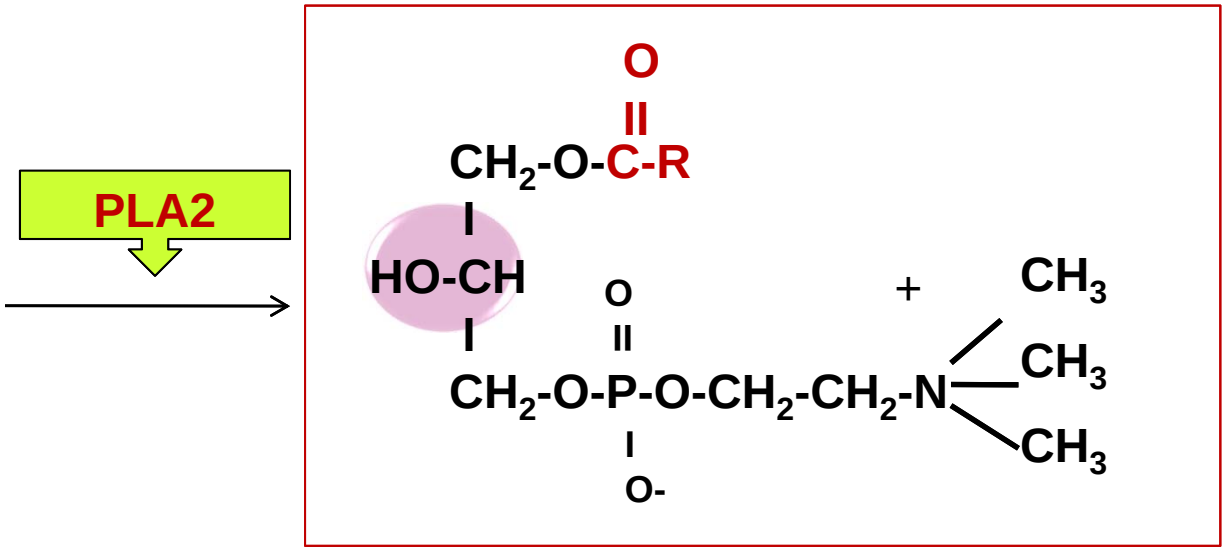


6 - Lysophosphatides

Formés après action d'une phosphalipase A sur un phospholipide
Préfixe « lyso » = déacyl

Ex : la lysophosphorylcholine

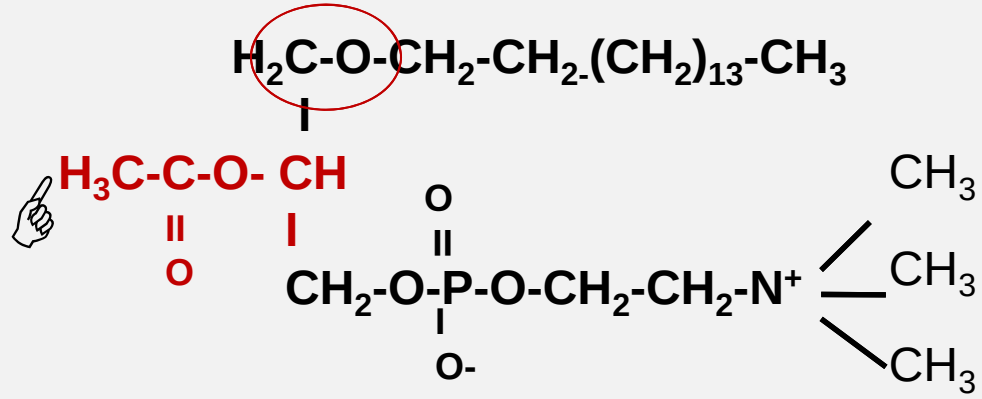
Phosphorylcholine



<u>Rôles Biologiques</u> :
Intermédiaires du métabolisme des glycérophospholipides

Le-PAF (platelet activating factor)

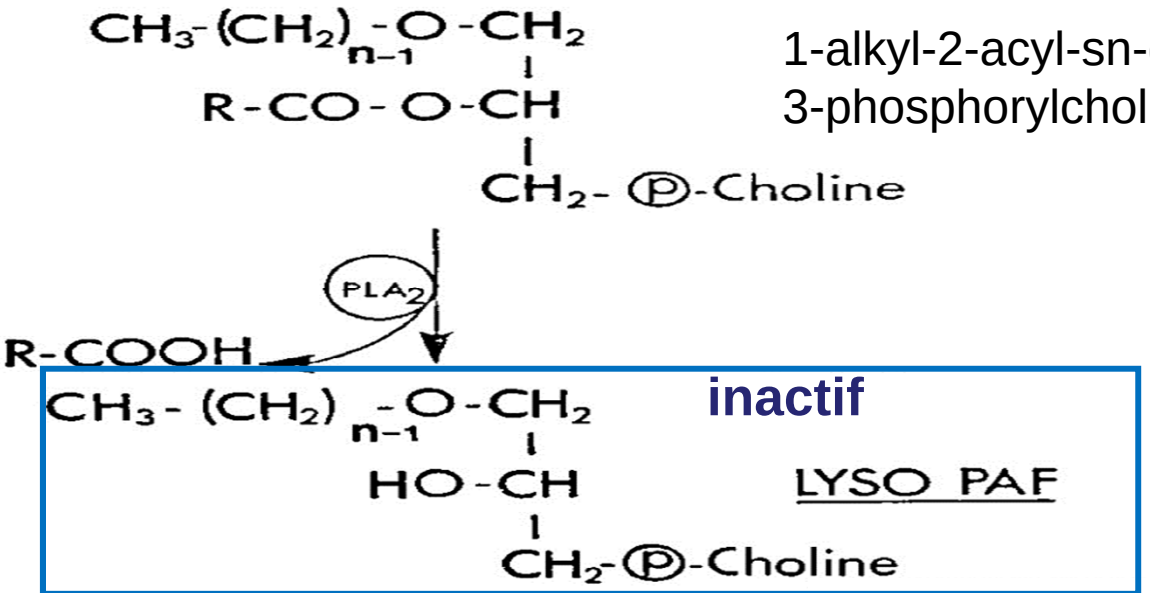
1-O-alkyl-2-acétyl-sn-glycéro-3-phosphocholine



☞ Plus hydrosoluble qu'un glycérophospholipide classique

☞ Rôle biologique : Activateur de la PLC

Métabolisme du PAF



1-alkyl-2-acyl-sn-glycéro-3-phosphorylcholine

Effets physiologiques du PAF

- Provoque une agrégation plaquettaire
- Contraction des fibres lisses *(bronches, utérus)*
- Vasodilatateur puissant *(hypotension)*
- Réactions inflammatoires :
  - *Chimiotactisme des éosinophiles, neutrophiles et monocytes*
  - *↑Perméabilité vasculaire, œdème*

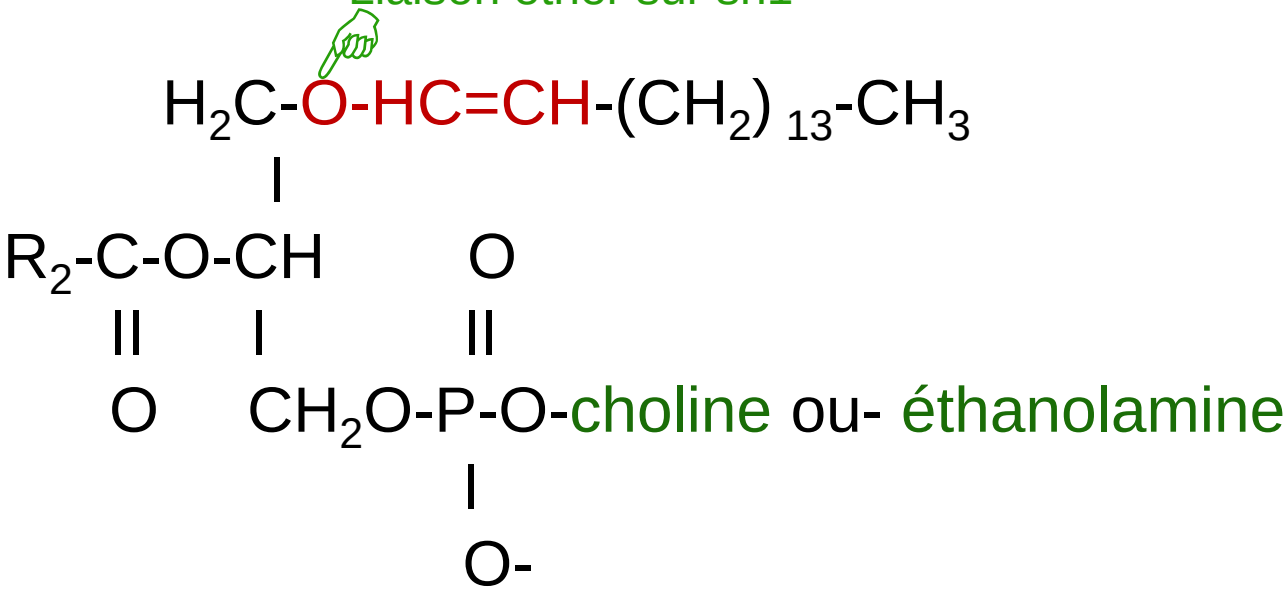
- **Pour en savoir plus**

Recherche pharmaceutique : antagonistes du PAF
Antagonistes naturels : Terpènes végétaux (ginko biloba) benzodiazépines .

7 - Les Plasmalogènes

Lipides-éther : Liaison éther avec alcool vinylique sur sn-1

Liaison éther sur sn1



Principaux plasmalogènes : Plasménylcholine, plasménylléthanolamine

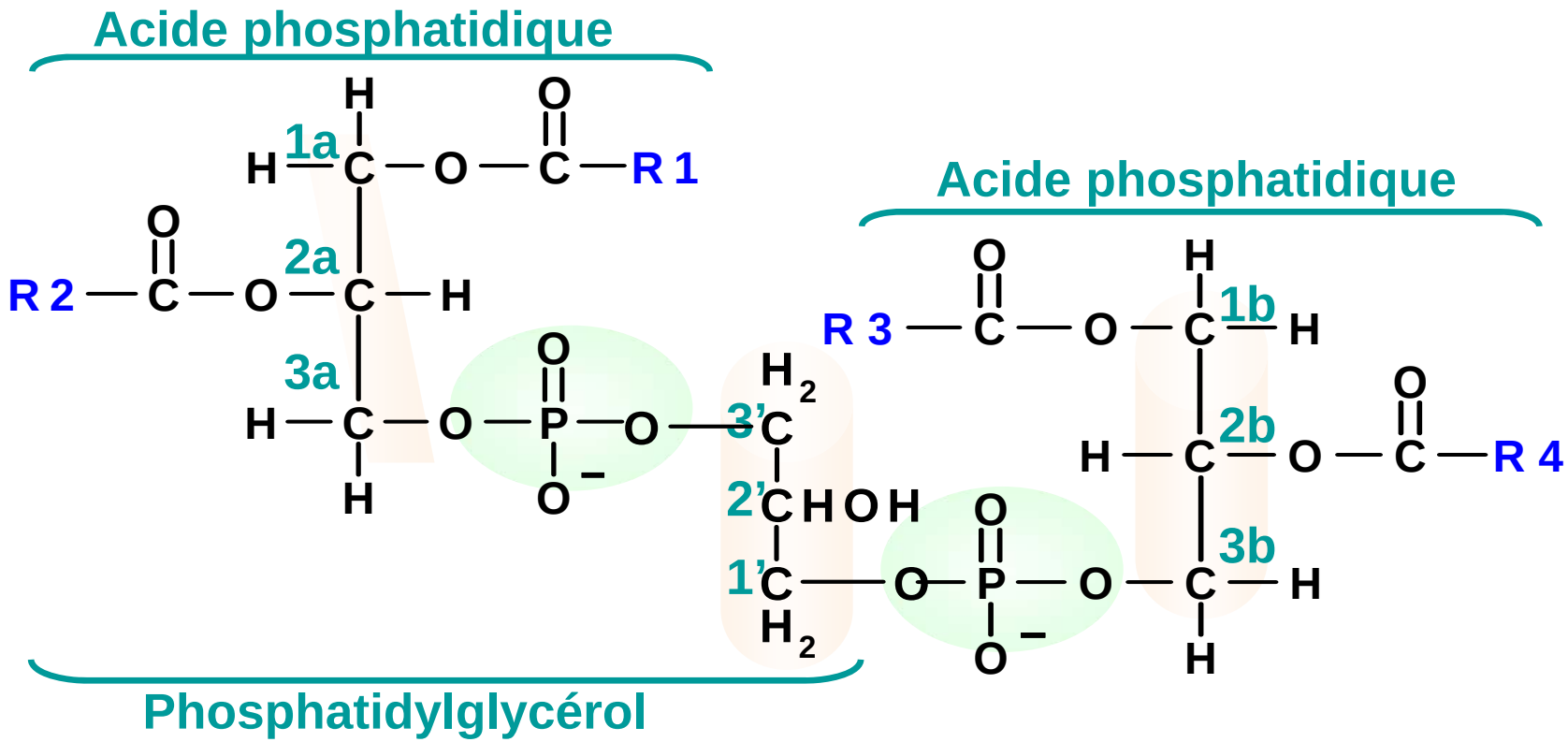
Localisation : tissus à hautes densité respiratoires

Pour en savoir plus

- cerveau et muscle (cœur : riche en plasménylcholine)
- Macrophages
- Cellules de la glande thyroïde

8- Cardiolipides ou cardiolipines

Diphosphatidylglycérol



- Localisation : Constituants important des membranes mitochondriales

Pour en savoir plus

- **Isolé la première fois du tissu cardiaque**
- **Essentiellement AGE :acide linoléique**
- **Phospholipase D agit préferentiellement sur C3' ➔ ac phosphatidique + Phosphatidylglycerol**

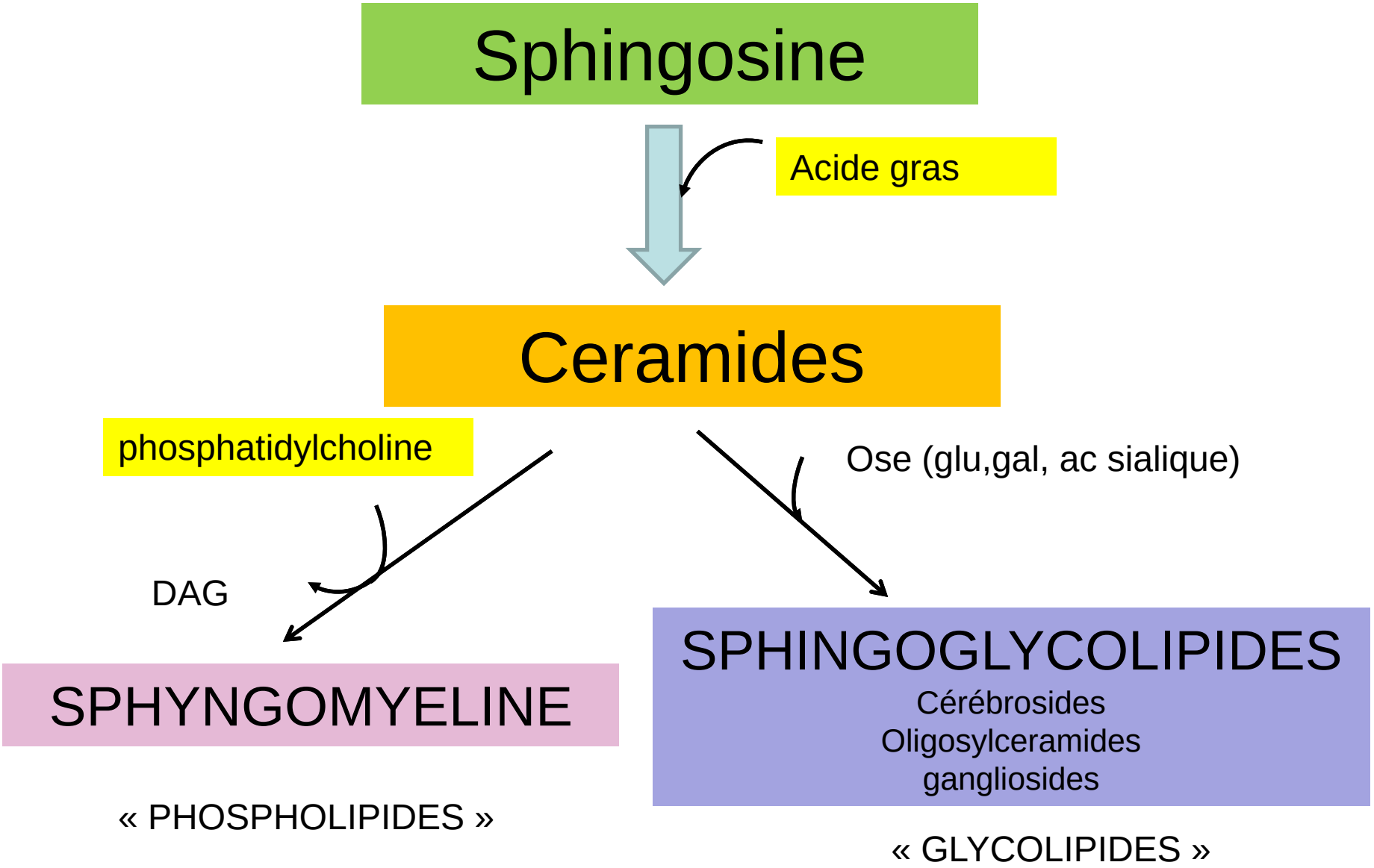
3.2 - Les sphingolipides

A) Les sphingomyélines

B) Les sphingoglycolipides

S
P
H
Y
N
G
O
S
I
N
E

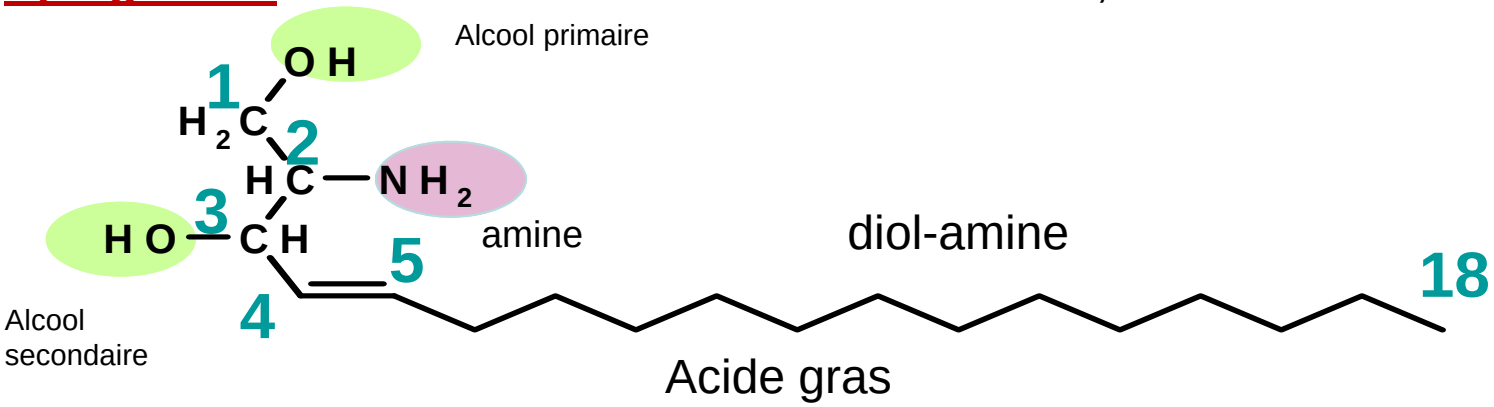
Les sphingolipides



La sphyngosine

Précurseur : sphinganine (forme saturée), synthétisée à partir du palmitoyl CoA et de la sérine

Spingosine : diol-amine à 18 atomes de carbone ; 1 double liaison trans (C4)



Caractéristique :

Alcool secondaire (jamais substitué)

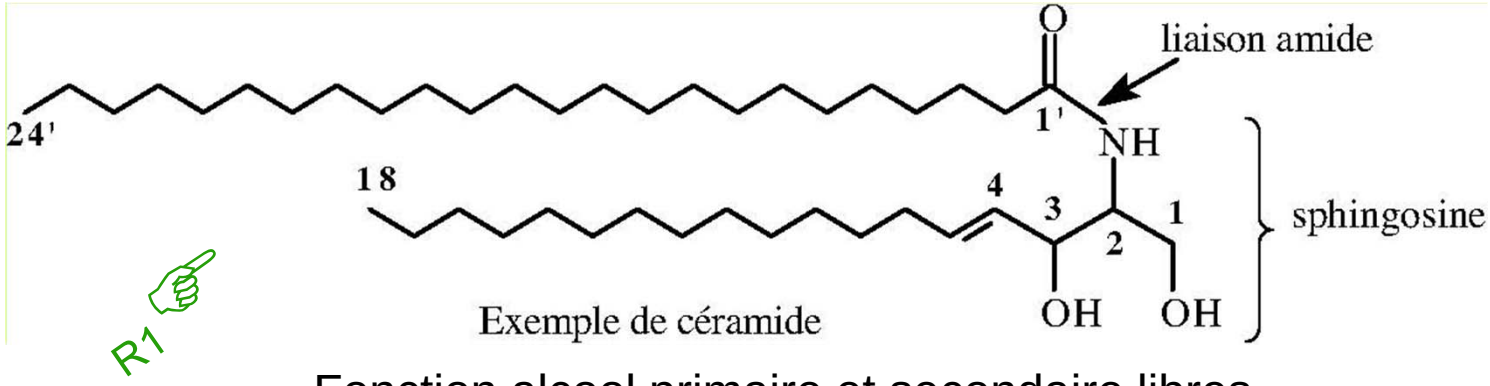
Alcool primaire(fixe phosphoryl choline ou un ose

Pour en savoir plus : Sphingosine : majoritaire chez les animaux (90% des sphingolipides)
- phytoshingosine (végetaux) : 4-OH sphinganine

Céramides

(ou acylsphingosine)

Après fixation d'un acide gras à longue chaîne (C16 à C24) sur le groupement amine de la sphingosine



Fonction alcool primaire et secondaire libres

Les céramides ont une double origine

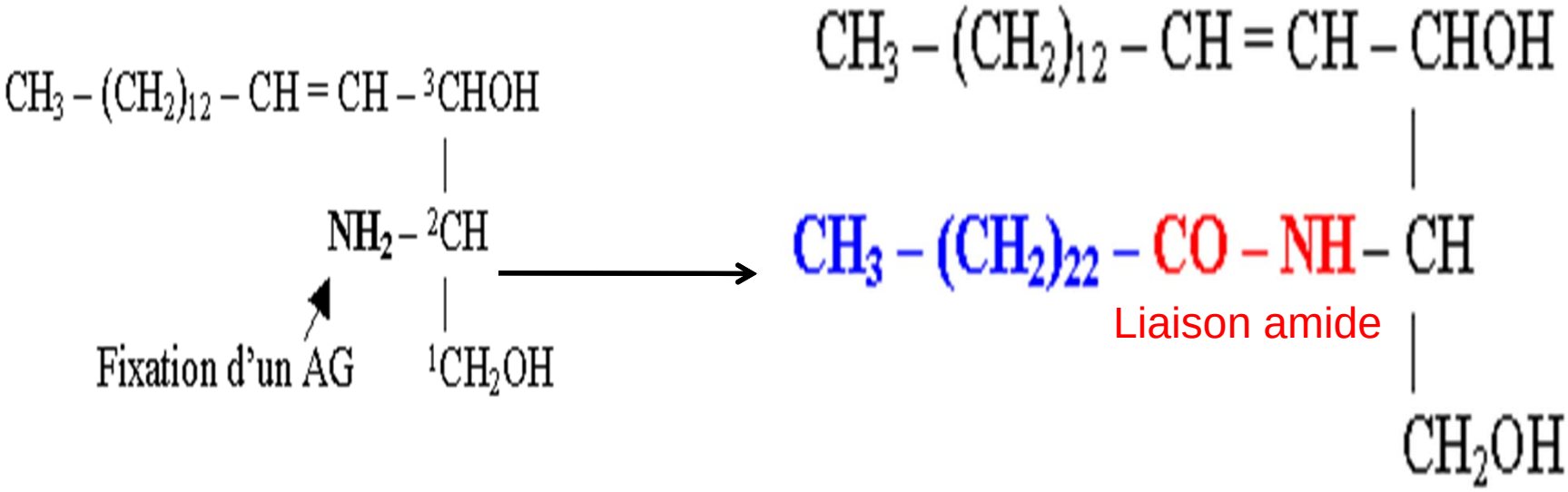
- anabolique : synthèse de novo
- catabolique : ils sont produits par hydrolyse des sphygomyélines (*enzyme : sphingomyélinases*) et des glucosylcérébrosidases

Exemple de céramide

(ou acylsphingosine)

Acide lignocérique (*C24:0)*

+



Sphingosine

Céramides : propriétés

- **Lipides complexes , précurseur des sphingolipides**

- **Epiderme : lipides majoritaires du stratum corneum**
  - Maintien de la cohésion cellulaire et contrôle l'hydratation de la peau
  - Pathologies : peau sèche atopique , psiorasis, sphingolipidoses

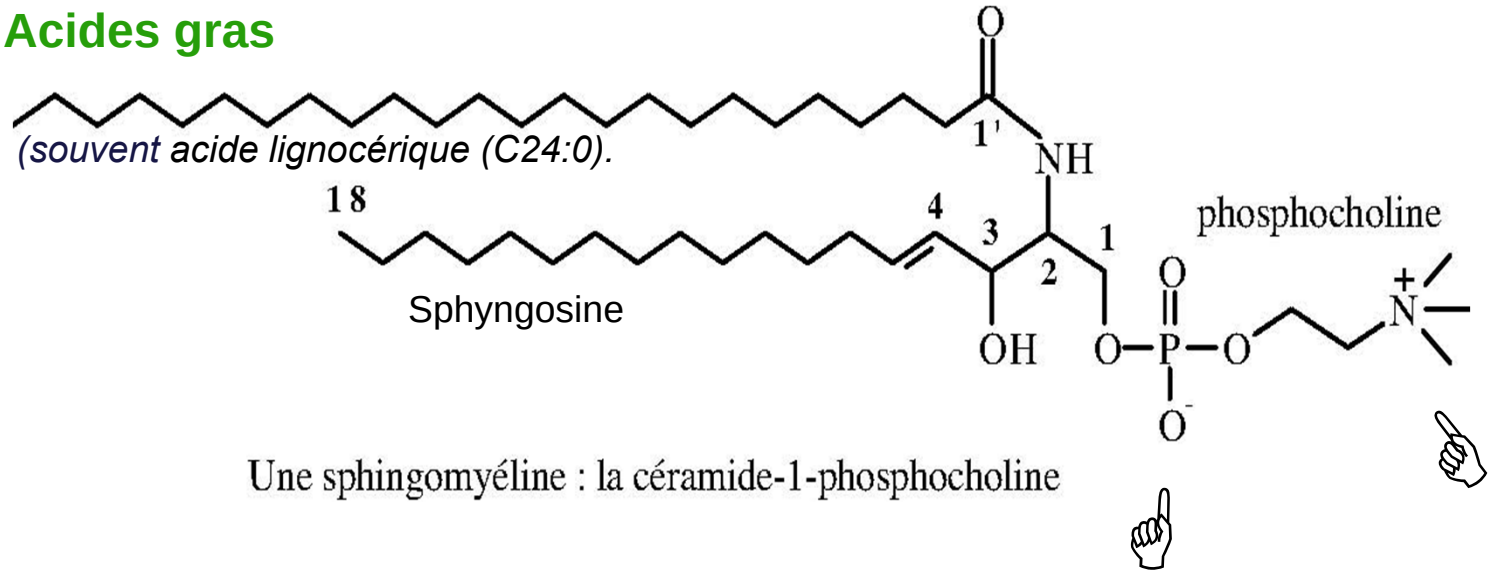
- **Signalisation cellulaire**
  - apoptose
  - différentiation et prolifération cellulaire
  - microdomaines membranaires et interactions

Pour en savoir plus

Intérêt cosmétiques : des laboratoires cosmétologiques présents en pharmacie possèdent des brevets sur des céramides indiqués dans le traitement des peaux sèches atopiques

A) Sphyngomyéline

céramide lié par son alcool primaire à la phosphocholine



Une sphingomyéline : la céramide-1-phosphocholine

Au pH du sang
la molécule est ionisée

Sphingomyéline : Rôles biologiques

- Phospholipide majeur des membranes

- En quantité importante dans le cerveau, le tissu nerveux (gaines de myéline) et de la cornée (œil)

  Cerveau :

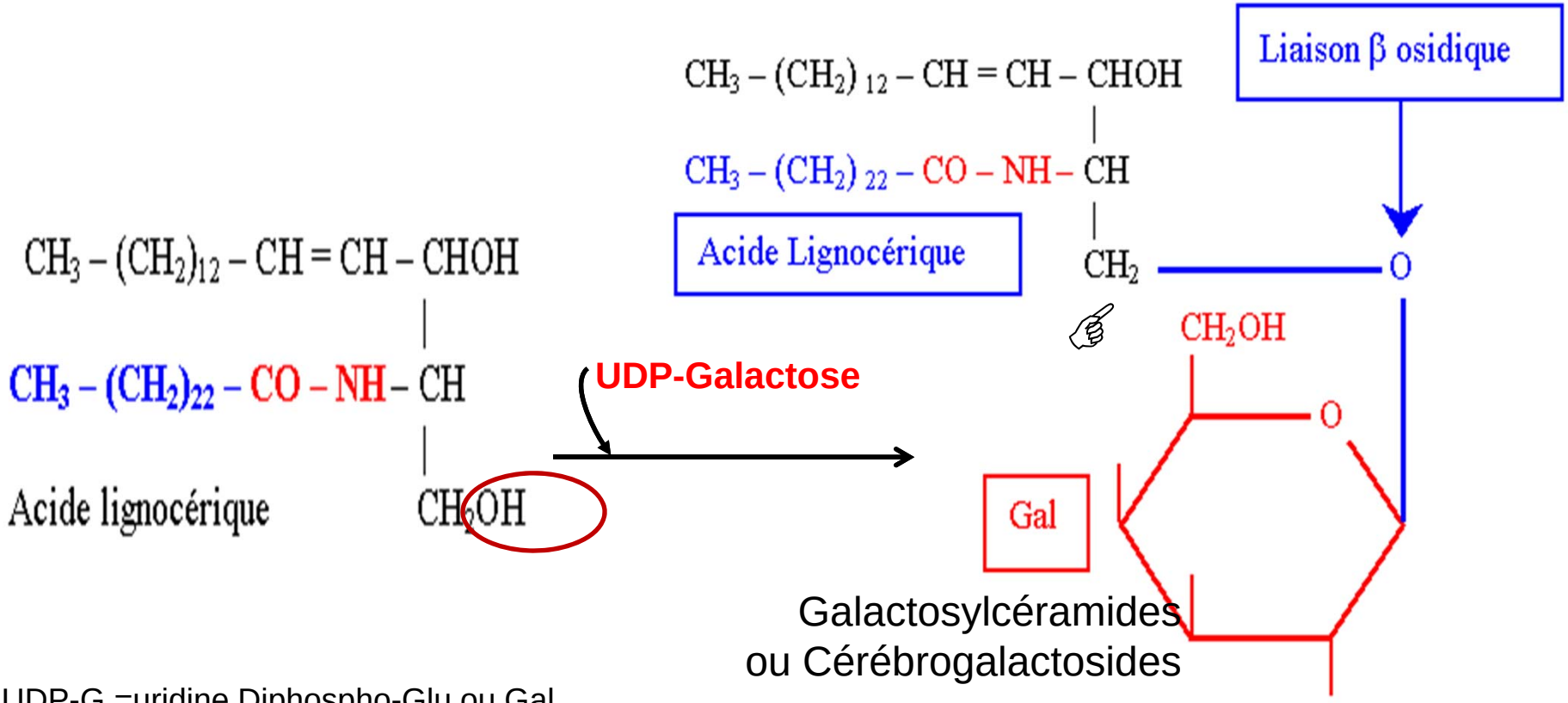
  - Matière grise : C18:0 (stéarique)
  - Substance blanche : (C24 :0; C24:1)

- Rôle dans la transduction cellulaire et activité neuronale

Rq : Absent dans les végétaux et les micro-organismes

b) Les sphingoglycolipides (glycolipides)

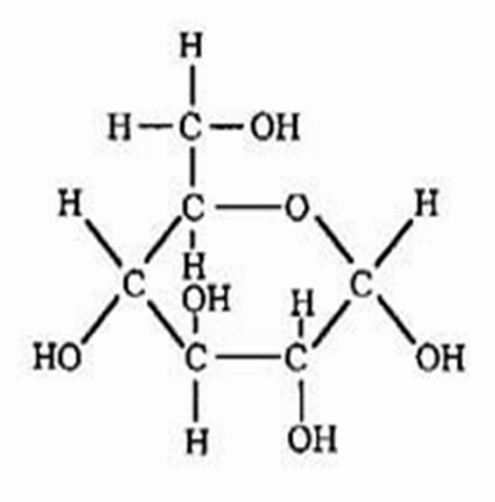
Glycosyles liés au C1 d'un céramide par sa fonction réductrice



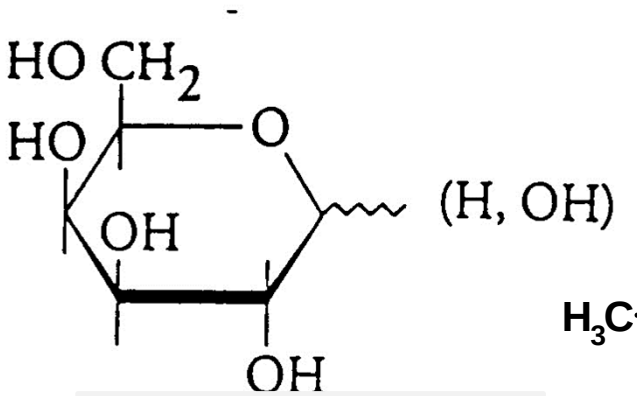
Galactosylcéramides
ou Cérébrogalactosides

UDP-G =uridine Diphospho-Glu ou Gal

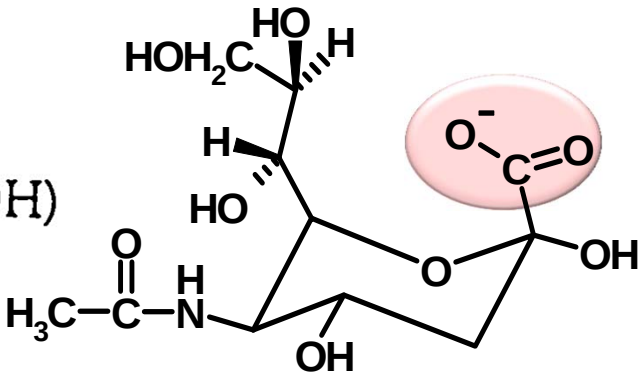
Les oses des glycolipides



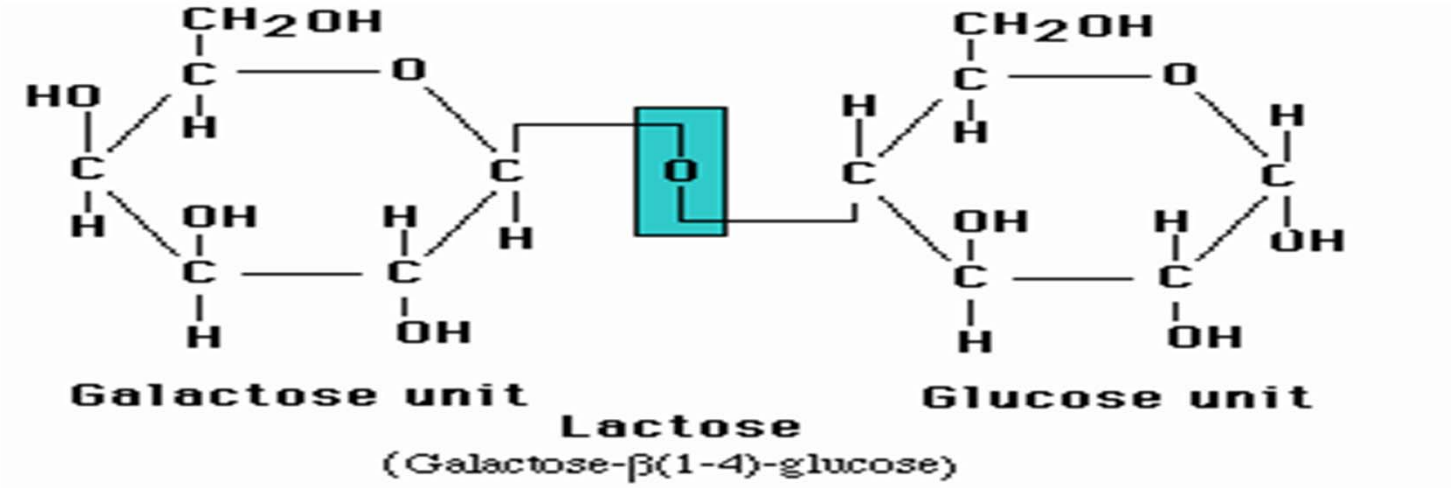
Glucose



Galactose

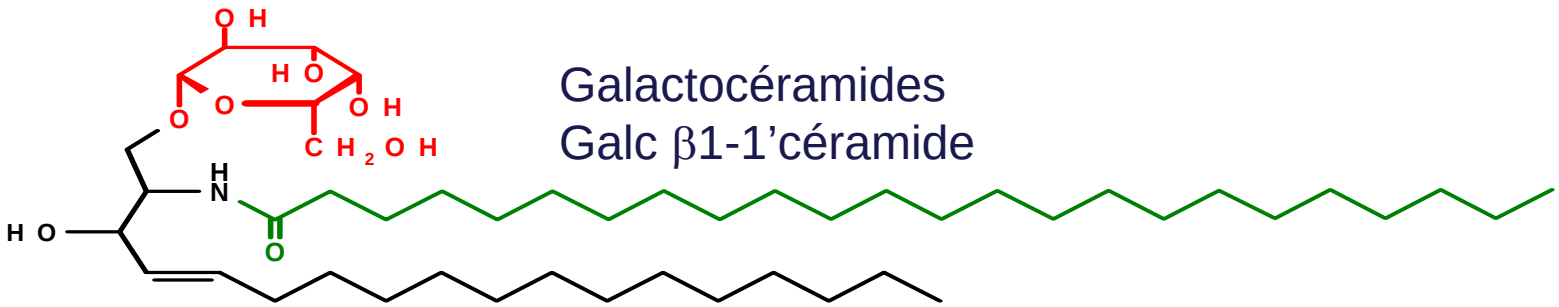


Acide N-acétylneuraminique (NANA) ou Neu5A = Acide sialique

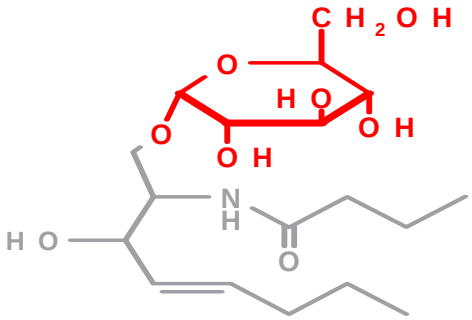


Les Glycosphingolipides neutres

- Monoglycosylcéramides (cérébrosides)



Galactocéramides
Galc β1-1'céramide



Glucosylcéramides
Glc β1-1'céramide

- Oligoglycosylcéramides (n=2-20)

ex : Lactosylcéramide β-D-galactosyl-(1→ 4)-β-D-glucosyl-(1↔1')-céramide
Lact

Caractéristiques des galactosylcéramides

Les acide gras en C24 sont rencontrés de façon caractéristique dans de nombreux glycolipides du **cerveau**

Acide lignocérique ($C_{23}H_{47}COOH$)

Acide cérébronique : CH_3-$(CH_2)_{21}$-CHOH-COOH

-dérivé 2-OH de l'acide lignocérique

Acide nervonique ($C_{23}H_{45}COOH$)

Les glycosphingolipides (GSL)

Famille	charges	caractéristiques	Localisation
A.GLS neutres *Monoglycosylcéramide* -Galactosylcéramide	Neutres	Ose = Galactose GalCer	Tissu nerveux , cerveau substance blanche Myéline
- Glucosylcéramide		Ose = Glucose GluCer	Tissu extranerveux :Epithélium - **Lipides majeur de la peau** (Précurseurs des céramides) **-Hématies** **- Intestin , vessie**
-Oligoglycosyl-céramide (lactosylceramides)		n >1 à 20 saccharides	**Membrane plasmique** -**stabilise** **- active certains récepteurs** (insuline, facteurs de croissance) **- liaison spécifique à certaines bactéries** **- marqueurs d'auto-immunité**

Propriétés des GSL neutres

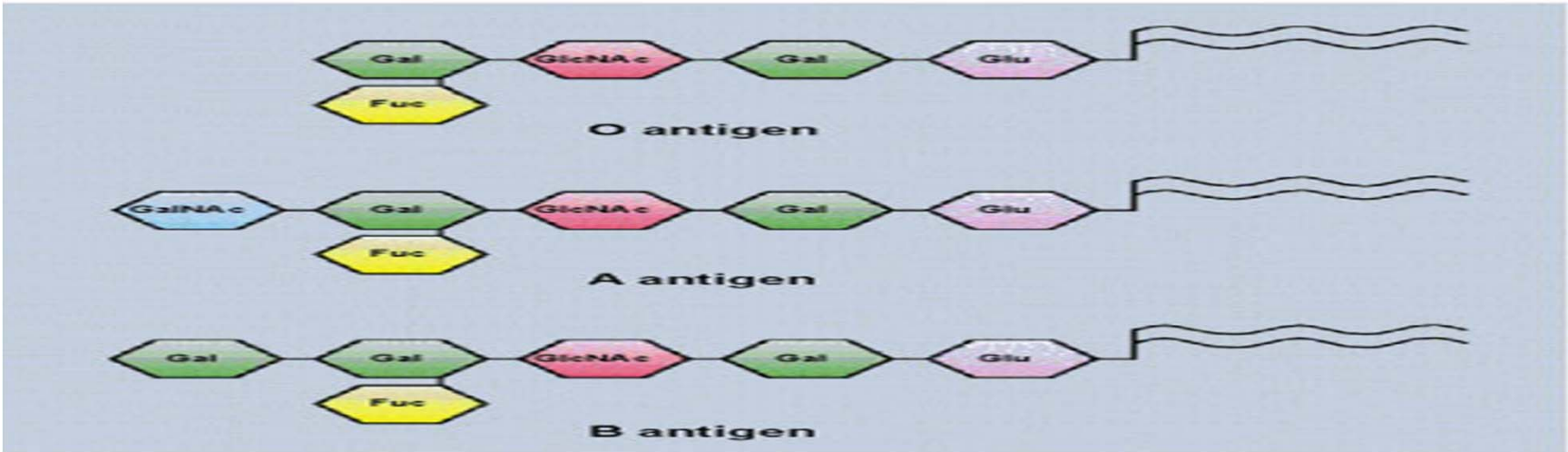
Cérébrosides :

Peuvent être impliqués dans l'action pathogène de certains microorganismes par adhésion : *Hélicobacter pylori, HIV, protéines à Prions*

➔ Condition : l'acide gras lié à la sphingosine doit être hydroxylé sur le C2

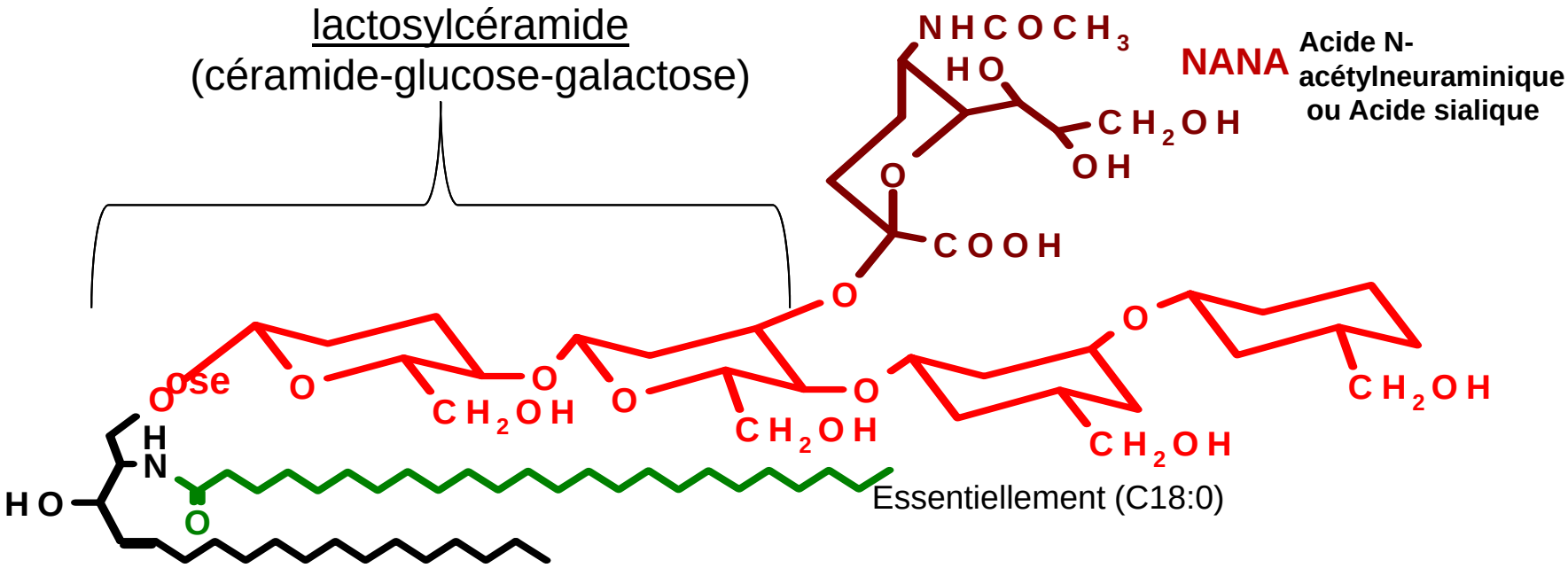
Oligosylceramides :

- certains forment les antigènes des groupes sanguins



Les gangliosides

- Ce sont des **Oligoglycosylcéramides**, constitués de lactosylcéramide sur lequel sont fixées une ou plusieurs molécules de résidus glycosyle dont **l'acide sialique**



Composés : GM1 , ou GM2 ou GM3

Nomenclature
G=Ganglioside
M= un seul ac sialique ; D = disialique ; T =trisialique
(1,2,3) : en relation avec les propriétés électrochimiques- dépendantes du nombres de molécules d'ose neutre (le plus simple GM3= cer-glu-gal-NANA)

Propriétés biologiques des gangliosides

- Abondants dans les ganglions et cerveau
  - Essentiellement (C18:0)

- Rôles structural et fonctionnel
  - participent : à l'activation de récepteurs , à la croissance et à la différentiation cellulaire, interactions

- Récepteurs de microoganismes (choléra, botulisme, tetanos)
  - GM1 et toxine cholérique

Famille des glycosphingolipides (GSL)

Famille	charges	caractéristiques	Localisation
A. GSL neutres - Galactolipides *-monoglycosylcéramide* - Glycolipides *- Oligoglycosylcéramide*	neutres		
B. Gangliosides *Mono, di, tri , tetra, pentasialo-gangliosides*	Négative (acide)		
C. Sulfatides		Liaison ester à un sulfatide *3 sulfo-galactosylcéramide* (GalCer-I^3-SO_4)	Sulfatide de la myéline
D. Fucolipides		fucose	Membrane

Anomalies du métabolisme des spingolipides

- Les maladies de démyélinisation
  - Sclérose en plaque

-Les sphingolipidoses :

-Accumulation des GSL par déficit enzymatique dans les voies de catabolisme

sphingolipides Céramide
+ (Glucose ou phosphorylcholine)

Catabolisme de la sphingomyeline

Catabolisme : lysosomial

Sphingomyéline → **Sphingomyélinase** → **Céramides + Phosphorylcholine**

Activation de sphingomylélinase

- *Par VitD , glucocorticoïdes, et cytokines inflammatoires*
- **Accumulation de céramides : arrêt de croissance; apoptose**

Déficit de la sphingomylélinase

- **Maladie de Niemann – Pick (formes A et B)**
  Accumulation de sphingomyéline et de cholestérol : hépatosplénomégalie, atteinte neurologique sévère

Exemples de Sphingolipidoses

Pathologies	Déficit enzymatique	Accumulation
⇨**Maladie de Tay-sachs**	*β-N-acetylhexosaminidase*	Gangliosides (GM2)
⇨ **Maladie de Fabry**	*α-galactosidase A*	lactosylcéramides
⇨**Leucodystrophie (Maladie de Scholz)**	*Déficit en arylsulfatase A*	sulfatides
⇨**Maladie de Gaucher** ***type 1* sans atteinte neurologique (le plus fréquent)** ***types 2 et 3*: atteinte neurologique ++** ***traitement par enzyme recombinante***	*glucocérébrosidase*	glucocerébrosides

Conseil pour apprendre ce cours

- Etre capable de reconnaître la structure d'un glycérophospholipide et d'un sphingolipide

- **Pouvoir identifier** les différentes familles de glycérophospholipides et de sphingolipides *(céramides/sphingomyéline/sphingoglycolipides : mais pas les sulfatides et les fucolipides)* à partir de leur **caractéristique structurale**

- Connaître le rôle biologique principal pour chacune des familles de lipides complexes et leur localisation tissulaire (peau, cerveau…)

- Ne pas connaître les exemples de sphingolipidoses mais comprendre les conséquences des anomalies du métabolisme des sphingolipides

Mentions légales

L'ensemble de cette œuvre relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle, littéraire et artistique ou toute autre loi applicable.

Tous les droits de reproduction, adaptation, transformation, transcription ou traduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Cette œuvre est interdite à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées à l'université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1 et ses affiliés.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits à l'Université Joseph Fourier (UJF) Grenoble 1, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.

Ce document a été réalisé par la Cellule TICE de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Grenoble
(Université Joseph Fourier – Grenoble 1)