

## Chapitre III: Les lipides

### III.1 Généralités

#### III.1.1. Définition

Les lipides (du grec *lipos*, graisse) forment un groupe très hétérogène de composés dont les structures sont très différentes. Ce sont des molécules organiques insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaires comme benzène, chloroforme, éther,... Les lipides des systèmes biologiques sont soit hydrophobes soit amphipatiques. Chimiquement les lipides peuvent être définis comme des **esters** ou des **amides** d'acides gras. Ils sont caractérisés par la présence dans la molécule d'au moins un acide gras ou chaîne grasse. Sont rattachés aux lipides, en raison de leur insolubilité dans l'eau, le cholestérol, les stéroïdes, la vitamine D, qui sont des dérivés polyisopréniques.

#### III.1.2. Rôles biologiques :

- Ils sont une réserve énergétique mobilisable : 1g lipides → 9 Kcal ;
- Ils ont un rôle de précurseurs : stéroïdes, vitamines, prostaglandines ;
- Deux acides gras polyinsaturés sont des facteurs nutritionnels essentiels car ils ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent lui être apportés par l'alimentation ; Ce sont des acides gras indispensables : acide linoléique et acide linolénique ;
- Les membranes ont une structure lipidique ;
- Fonctions de transport : les lipoprotéines sériques ;
- Véhicules les vitamines liposolubles.

La connaissance de la biochimie des lipides est importante pour la compréhension de plusieurs domaines biomédicaux d'actualité tels que l'obésité, l'athérosclérose et le rôle joué par les différents acides gras polyinsaturés dans la nutrition et la santé.

#### III.1.3. Classification : basée sur leur structure, on distingue :

- Les lipides vrais formés à partir d'acide gras (lipides simples et complexes)
- Les lipides isopréniques formés à partir d'une molécule d'isoprène.

**Les lipides simples (C, H, O) :** on les classe en fonction de la nature de l'alcool qui estérifie l'acide gras :

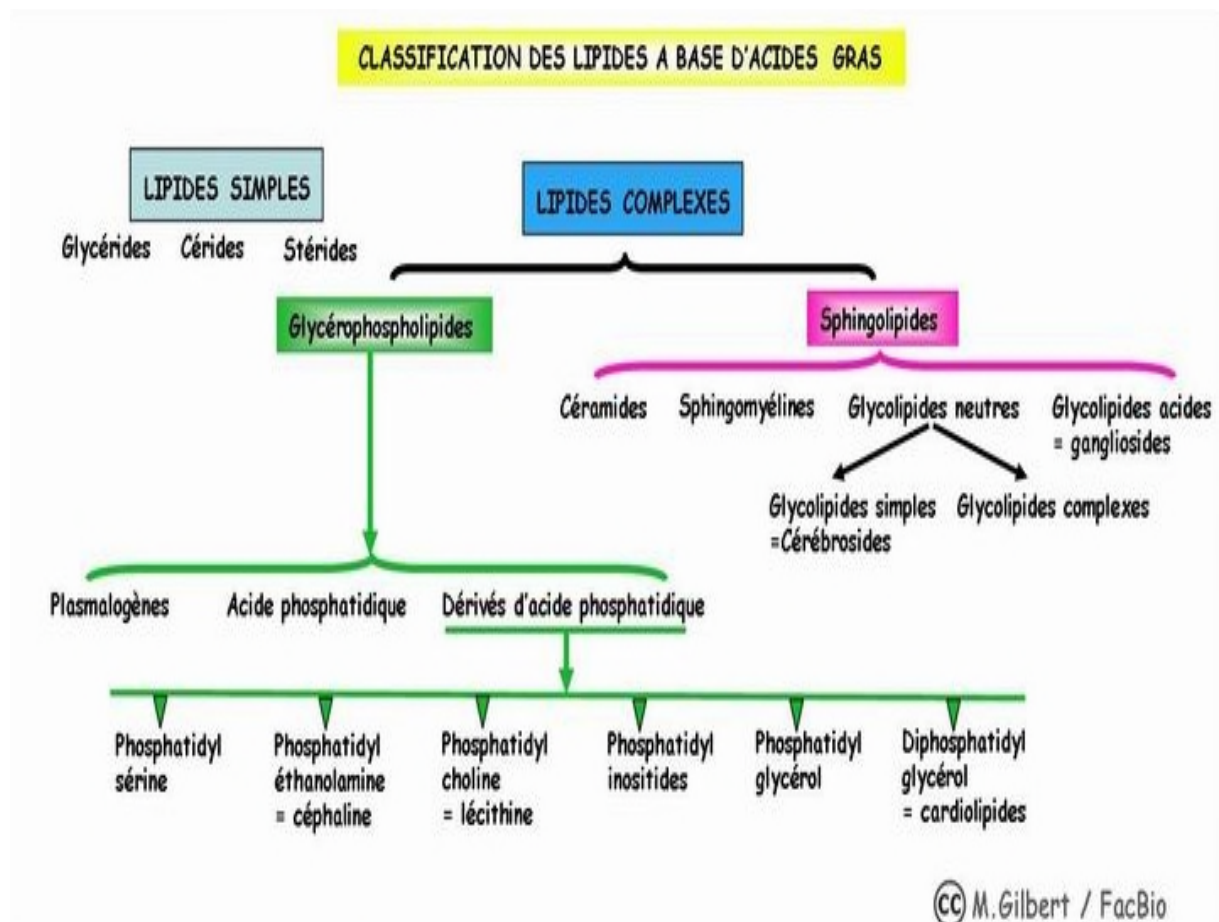
- Glycérides : acides gras estérifiés par le glycérol ;
- Cérides : acides gras estérifiés par un alcool à longue chaîne aliphatique ;
- Stérides : acides gras estérifiés par un stérol.

**Les lipides complexes :** en plus du C, H et O, ils renferment au moins l'un des atomes des molécules suivantes : du phosphore, de l'azote, du soufre ou /et des oses. On distingue :

- Les phospholipides (azotés et non azotés)
- Les sphingolipides
- Plasmalogènes

**Lipides isopréniques :**

- Carbures isopréniques
- Stérols et stéroïdes
- Quinones et les vitamines liposolubles



## III.2. Les acides gras

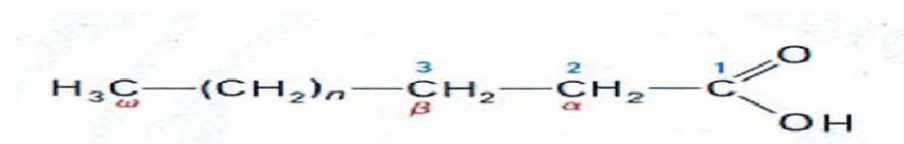
**III.2.1. Définition :** en règle générale, les acides gras sont mono carboxyliques, à chaîne linéaire non ramifiée comprenant un nombre de carbone pair d'atomes de carbone (entre 4 et 40). Ils peuvent être saturés ou insaturés (saturés), et parfois hydroxylés ou ramifiés. L'acide gras se caractérise par une chaîne carbonée hydrophobe (non mouillable) et une extrémité carboxylique dissociable comme tout acide. Les acides gras sont en petites quantités sous forme libre mais en grande quantité dans des liaisons esters ou amides.

### III.2.2. Structure et nomenclature

La nomenclature générale des acides gras utilise la représentation suivante:

**C<sub>n</sub> : X** , **n** : nombre de carbones, **x** : nombre de double liaison

Quel que soit le type d'acide gras, il est utile d'en énumérer les atomes de carbones afin de repérer la place des réactions qui interviennent sur eux. Il existe deux numérotations équivalentes en vigueur : la première conforme aux règles chimiques, la seconde numérotation utilise les lettres grecques.



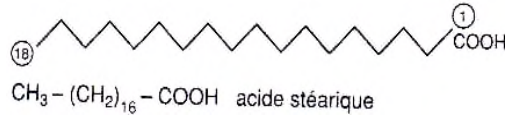
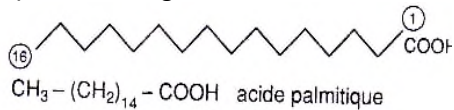
#### III.2.2.1 Les acides gras saturés $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ ou $\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{O}_2$

La grande majorité des acides gras des mammifères contiennent un nombre pair d'atome de carbone.

Les deux acides gras les plus abondants chez les mammifères sont l'acide palmitique et l'acide stéarique. Le tableau ci-dessous indique donne le nom des principaux acides gras saturés.

Nom de l'acide gras	Longueur de la chaîne	présence	Nom de l'acide gras	Longueur de la chaîne	présence
Acide butyrique C4 :0 Acide caproïque C6 :0	courte chaîne	- beurre	Acide myristique C14 :0 Acide palmitique C16 :0 Acide stéarique C18 :0 Acide arachidique C20 :0	Longue chaîne	- Ubiquitaire - ubiquitaire - arachide
Acide caprylique C8 :0 Acide caprique C10 :0 Acide laurique C12 :0	Chaîne moyenne	-palme, coco	Acide béhénique C22 :0 Acide lignocérique C24 :0 Acide cérotique C26 :0	Très longue chaîne	- cerveau

### Exemple: Acides gras saturés



### III.2.2.2 Les acides gras insaturés

Dans les acides gras insaturés, la position de la première double liaison peut s'exprimer :

— soit en partant du carboxyle (1er carbone) ; le symbole est  $\Delta$

$\text{C}_n : m \Delta_{p,p'}$  **m: nombre d'insaturation**  
**p,p': position des insaturation**  
**n: Nombre de carbone**

— soit en partant du méthyle (dernier carbone) ; le symbole est oméga  $\omega$ . En médecine clinique et en biologie, la désignation des acides gras insaturés la plus courante est celle qui fait appel au symbole oméga ( $\omega$ ).

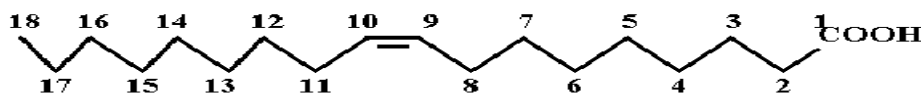
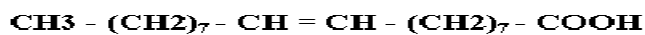
Les doubles liaisons peuvent être en forme cis ou en forme trans :

#### a) Les acides gras monoinsaturés

- Exemple : L'acide oléique  $\text{C}_{18} : 1 \omega 9$  ,  $\text{C}_{18} : 1 \Delta^9$   **$\text{C}_{18} : 1(9)$**

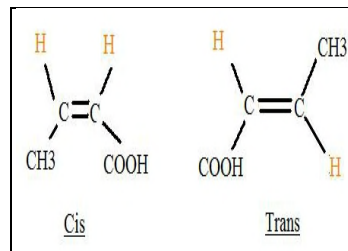
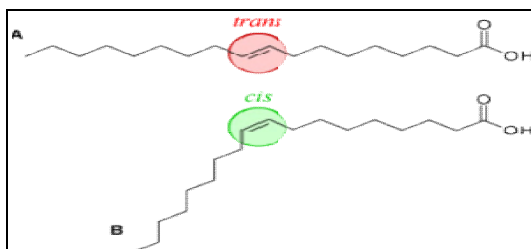
L'acide oléique possède 18C, une double liaison en oméga 9 ( $\omega 9$ ) ce qui s'écrit  $\text{C}_{18} : 1 \omega 9$

C'est l'acide gras le plus abondant chez l'homme. C'est l'acide gras principal de l'huile d'olive (55 à 83 % des acides gras totaux).



- L'acide nervonique  $\text{C}_{24} \Delta^{15}$   **$\text{C}_{24} : 1(15)$**  Présent dans les lipides du cerveau.
- Acide palmitoléique :  $\text{C}_{16} \Delta^9$   **$\text{C}_{16} : 1(9)$**  Présent dans les lipides de réserve des animaux marins (ubiquitaire).

La présence d'une double liaison dans un acide gras entraîne une isomérisie cis-trans. La stéréochimie des doubles liaisons des acides gras insaturés (naturels) est généralement de configuration cis.

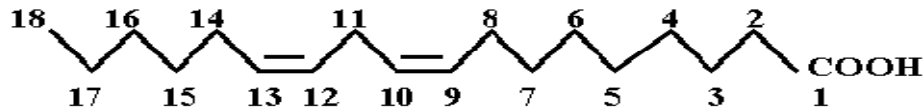
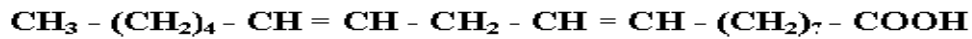


## b) Les acides gras polyinsaturés

### 1. Famille linoléique ( $\omega 6$ )

• Acide linoléique C18 : 2  $\Delta^{9,12}$  C18 : 2 (9,12) , C18 : 2  $\omega 6$  (huile de tournesol, huiles végétales). L'acide linoléique est un acide gras indispensable (besoins quotidiens : 3-4 g).

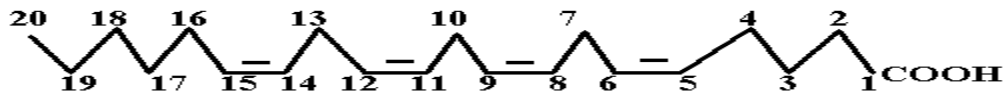
C'est un acide gras en C18 avec 2 doubles liaisons (9,12)



Il conduit par voie enzymatique à l'acide arachidonique dans l'organisme.

Acide arachidonique C20 : 4  $\omega 6$ , C20 : 4 (5, 8, 11, 14), C20 : 4  $\Delta^{5, 8, 11, 14}$

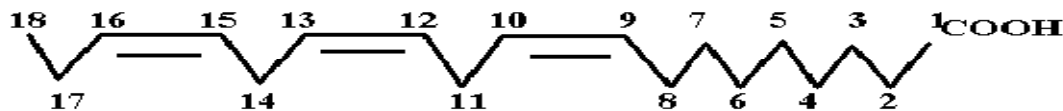
L'acide linoléique donne naissance dans l'organisme à l'acide arachidonique à 20 C et 4 doubles liaisons. En l'absence d'acide linoléique dans l'alimentation, l'acide arachidonique devient indispensable.



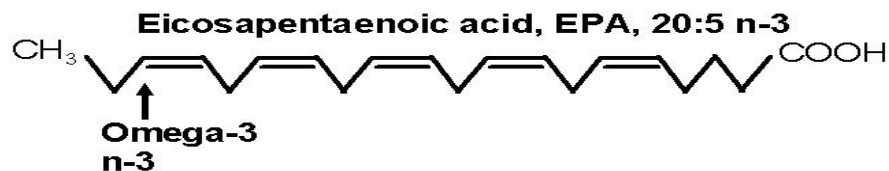
### 2. Famille linolénique ( $\omega 3$ )

• Acide  $\alpha$  linolénique C18 : 3  $\omega 3$ , C18 : 3 (9, 12, 15), C18 : 3  $\Delta^{9, 12, 15}$

Il possède 3 doubles liaisons en  $\omega 3$ , 6, 9



L'acide  $\alpha$ -linolénique (huiles végétales) est le précurseur de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) C20 :5  $\omega 3$  (5,8,11,14)(acide timnodonique) et l'acide docosahéxanoïque (DHA) C22 :6  $\omega 3$  (4,7,10,13,16,19)(acide cervonique) présents dans les huiles de poissons.



Depuis quelques années on souligne l'importance de l'apport des acides gras insaturés indispensables oméga-6 et oméga-3 dans l'alimentation humaine notamment les maladies cardiovasculaires.

Les oméga3 sont nécessaires au développement du cerveau de l'adulte et de l'enfant, ceux à longue chaîne (EPA, DPA et DHA ont des propriétés anti-inflammatoires et protectrices contre les maladies cardiovasculaires.

**N.B** L'acide  $\gamma$ -(gamma) linolénique C18 : $\Delta^{6,9,12}$  appartient à la série des oméga 6.

### III.2.2.3 Les acides gras hydroxylés et ramifiés

Les acides gras hydroxylés se rencontrent en quantités notables dans le système nerveux. Exemple : L'acide cérébrique (porte un groupement hydroxyle en C2 (carbone  $\alpha$ ).

L' $\alpha$  Hydroxy-lignocérique :  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{21}\text{-CHOH-COOH}$

Les acides gras ramifiés existent dans de nombreuses bactéries. Le bacille de Koch, mycobactérie responsable de tuberculose, est riche en acide tuberculostéarique en C18 portant un groupement méthyle sur le C10.  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_7\text{-(CH)-CH}_2\text{-(CH}_2)_8\text{-COOH}$



### III.2.2.4. Propriétés des acides gras

#### III.2.2.4.1. Propriétés physiques :

- **Masse moléculaire (densité)** : Elle est inférieure à celle de l'eau. Les matières grasses sont plus légères. Lors de la centrifugation des solutions contenant les lipides (plasma sanguin), les lipides montent en surface (on s'en sert pour séparer et analyser les lipoprotéines du plasma sanguin

- **Volatilité** :

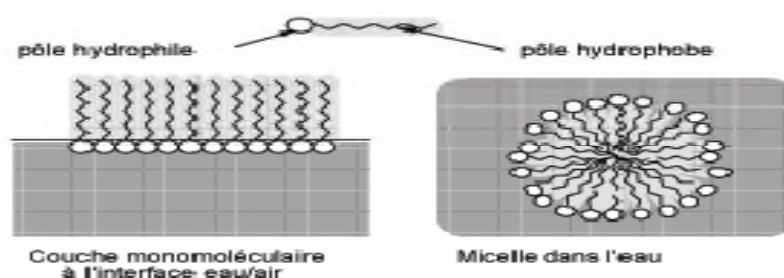
Les acides gras à courte chaîne sont volatiles à température ambiante. Les acides gras à longue chaîne deviennent volatiles par chauffage.

- **Solubilité**

Les acides gras à courte chaîne (L'acide butyrique à 4C) sont solubles dans l'eau, mais lorsque la chaîne s'allonge (la limite se situe au-delà de 8 carbones), ils deviennent insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques (organiques apolaires : benzène, chloroforme,...). La solubilité des acides gras insaturés dans les solvants organiques est supérieure à celle des acides gras saturés, notamment lorsqu'ils possèdent la structure cis.

- **Formation de couche monomoléculaire et des émulsions :**

Quand on agite fortement des acides gras avec de l'eau à une température suffisamment élevée pour qu'ils soient à l'état liquide, ils se forment de fines gouttelettes lipidiques (micelles) en suspension dans l'eau.



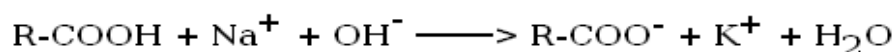
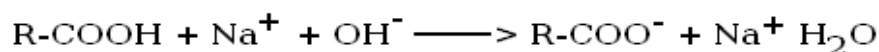
- **Point de fusion** : est la température à laquelle une molécule passe de l'état solide à l'état liquide. Il augmente avec le nombre de C (chaîne des acides gras saturés) et diminue quand le nombre de doubles liaisons augmente. Ces différences d'état entre acides gras saturés et acides gras insaturés sont responsables de la différence qui existe entre les graisses et les huiles.

Le point d'ébullition est d'autant plus élevé que la chaîne est longue

Point de fusion des acides gras en °C	
Acides Gras Saturés	Acides gras insaturés
C4 :0 : - 6,5    C6 :0 : - 3	C18 :1 9c : 16,3
C8 :0 : 16-17    C10 :0 : 31,5	C18 :19t : 45
C12 :0 : 44,3    C14 :0 : 53,9	C18 :2 9c, 12c : - 5,0
C16 :0 : 63,1    C18 :0 : 70	18 :3 9c, 12c, 15c : -11
C20 :0 : 76,5    C24 :0 : 86	C22 :1 13c : 33-34
	C22 :1 13t : 61,5
	C20 :4 5c,8c,11c,14c : -49,5

#### III.2.2.4.2. Propriétés chimiques

- **Saponification** : sels de potassium et de Sodium sont des savons et on les obtient par traitement alcalin à l'aide d'une base : c'est la saponification.



Ces sels sont beaucoup plus hydrophiles que les acides gras.

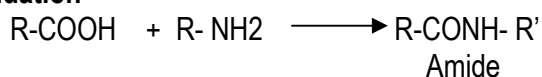
Il est possible de déterminer un Is qui correspond à la masse de KOH exprimé en mg nécessaire pour neutraliser l'acidité libre et de saponifier les esters contenus dans 1 g de corps gras.

#### - Estérification

Les acides gras sont rencontrés sous forme d'esters chez les organismes vivants, unis à divers alcools. Leur formation est catalysée par des enzymes spécifiques.

L'action d'un alcool (méthanol) sur un acide gras conduit à la formation d'un ester. Les esters méthyliques sont utilisés pour l'analyse des acides gras par C.P.G.

#### - Amidation



#### - Propriétés dues à la présence de double liaison

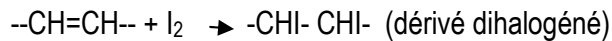
## A) - Addition

### a1) Hydrogénation (réduction) : saturation des doubles liaisons

Ex. Acide oléique C18 :1+ H<sub>2</sub>      Acide stéarique C18 :0

En utilisant ce procédé, l'industrie transforme les huiles en margarine.

### a 2) Halogénéation

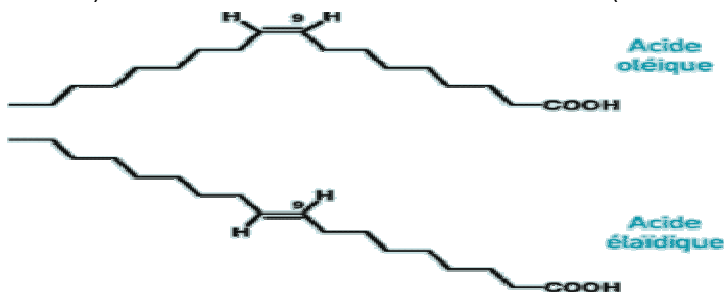


On définit l'**indice d'iode** comme étant la quantité d'iode fixé sur 100g de matière grasse. Cet indice permet la connaissance du degré d'insaturation. Il est donné par la formule ci-dessous :

$$Ii = \frac{127.2 \cdot \Delta \cdot 100}{PM}$$

## B) Isomérisation

b1) **Isomérisation cis-trans** (sous l'effet de la chaleur)



Acide oléique (cis) s'isomérise en acide élaïdique (trans.) qui confère un mauvais goût aux lipides.

### b2) Migration des doubles liaisons

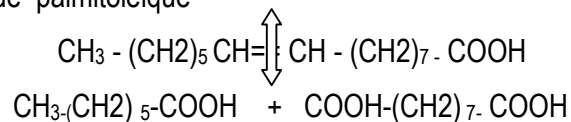
Elle est liée à la réactivité du groupement -CH<sub>2</sub>- situé au voisinage d'une double liaison (perte facile d'un proton et inversement).

## C) Oxydation

A cause de la présence de doubles liaisons, les acides gras insaturés sont sensibles à l'oxydation.

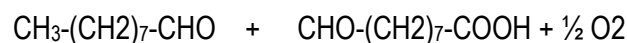
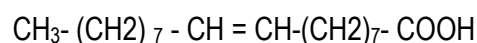
### C1) Oxydation par le permanganate (solution concentrée KMnO<sub>4</sub>)

Ex. Acide palmitoléique



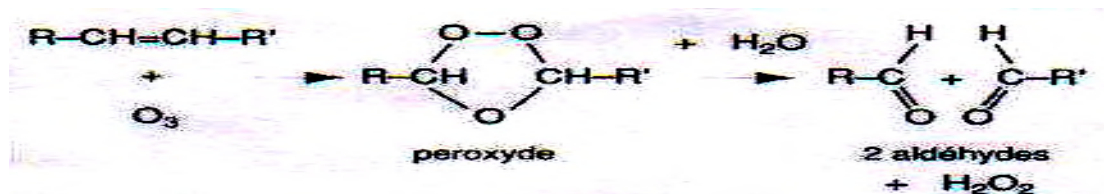
### C2) Oxydation par l'ozone O<sub>3</sub>

Ex. Acide oléique



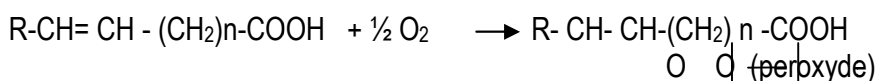
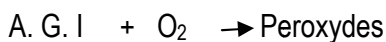
Aldéhyde pelargonique      mono aldéhyde de l'acide azelaïque





L'ozonisation permet de déterminer la position de double liaison dans la chaîne des acides gras.

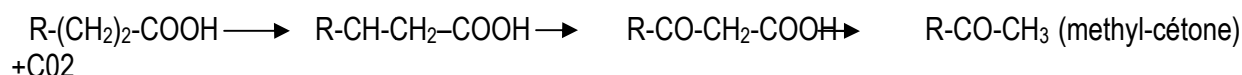
**C3) Oxydation par l'air :** Les huiles et les graisses peuvent s'auto oxyder à l'air libre lors de la conservation.



Ces peroxydes peuvent donner, par rupture, des molécules volatiles (odeur et goût désagréables) responsables de l'odeur des graisses rances.

Sur le plan médical, l'oxydation des lipides est impliquée dans les phénomènes inflammatoires, le stress oxydant, l'athérosclérose, etc.

**C4) Oxydation par les enzymes** (oxydases) sécrétées par les micro-organismes (ex. Pénicillium).

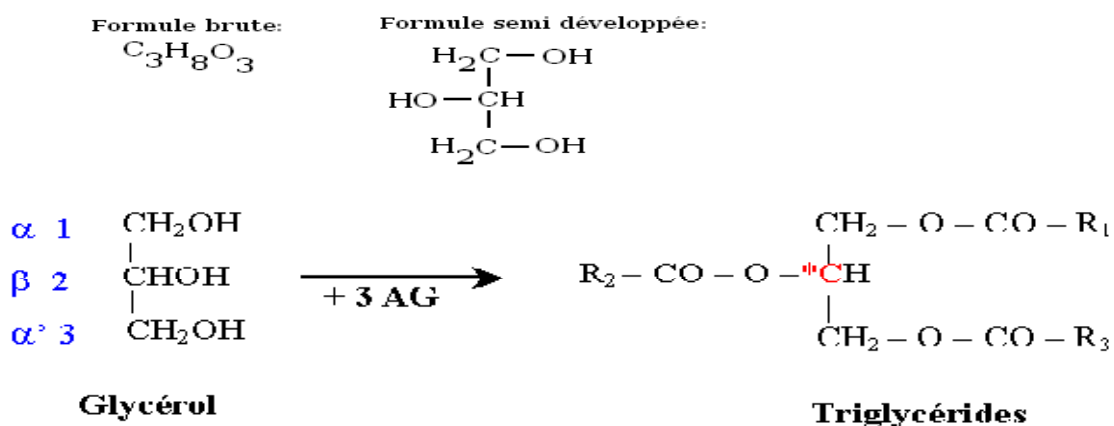


### III.3. LES LIPIDES SIMPLES

#### III.3.1. Les glycérides

• Ce sont des esters d'Acides Gras et de Glycérol. Les glycérides sont appelés aussi les **acyl-glycérols**. On peut former des monoglycérides (acide gras + glycérol), des diglycérides (2 acides gras + glycérol) et des triglycérides (3 acides gras + glycérol).

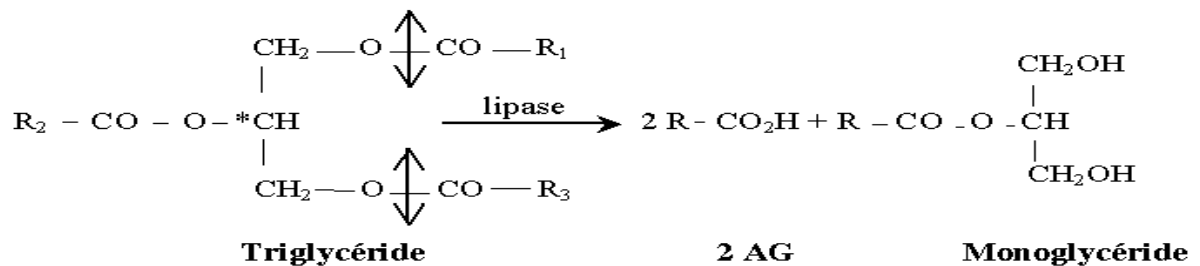
**Le glycérol :** Il se présente sous la forme d'un liquide transparent, visqueux, incolore et inodore, non toxique et au goût sucré. Les carbones sont numérotés sn-1, sn-2 et sn-3 ; sn : numérotation stéréospécifique



- Si les 3 AG sont identiques, le triglycéride est homogène ; s'ils sont différents, il est hétérogène.
- Ce sont les lipides naturels les plus nombreux, présents dans les graisses et les huiles végétales. Ils représentent une réserve énergétique importante chez l'homme.

### Propriétés

- Les triglycérides sont apolaires insolubles dans l'eau (totalement hydrophobes).
- Hydrolyse des triglycérides : La lipase, enzyme du suc pancréatique, hydrolyse les triglycérides alimentaires en monoglycéride + 2 acides gras :



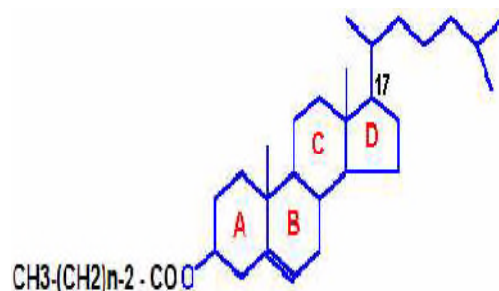
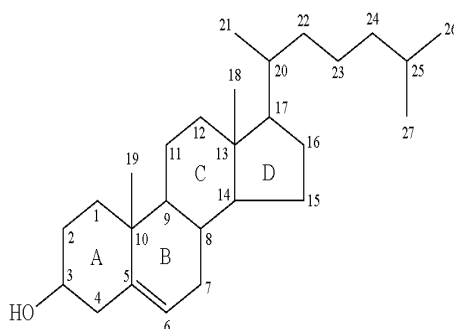
Dans le tube digestif, les monoglycérides peuvent être absorbés par les entérocytes. Dans le tissu adipeux, l'hydrolyse est complète car elle fait intervenir la lipase hormonosensible, puis une monoglycéride lipase pour donner : Glycérol + 3 AG

Le pourcentage d'acides gras libres dans une matière grasse représente l'acidité.

- La saponification : NaOH, KOH sont capables de couper les liaisons esters en libérant des acides gras sous leurs formes de sel (savons)
- Toutes les propriétés des chaînes aliphatiques des acides gras sont trouvées dans les acides glycérols (oxydation, hydrogénation addition d'halogène).

### III.3.2. Les stérides

- Ce sont des esters de stérol. Le cholestérol est une structure composée de 3 cycles hexagonaux + un cycle pentagonal correspondant au cyclopentanoperhydrophénanthène. Il possède une fonction alcool secondaire en C3 et une double liaison en Δ5. Le stéride est formé par estérification d'un AG sur la fonction alcool en 3 du cholestérol.



- Le cholestérol est apporté dans l'alimentation et synthétisé par le foie ; il est transporté dans le sang dans les lipoprotéines. C'est un constituant des membranes (rôle dans la fluidité).

### III.3.3. Les cérides

Ces sont des ester d'acides gras et d'alcool aliphatique à longue chaîne qui sont généralement des alcools primaire à nombre pair de carbone saturé et non ramifié. Ils constituent les cires animales, végétales et bactériennes. A température ambiante, ce sont des solides (point de fusion élevé) et insolubles dans l'eau. Ils sont inertes chimiquement. Ils résistent aux acides et à la plupart des réactifs et ils sont difficilement saponifiables.

**Exemple:** Palmitate- alcool cétylique  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CO-O} - \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CH}_3$

#### Rôles biologiques des cérides

Ce sont des molécules essentielles des "revêtements" de protection des organismes vivants :

- enduit imperméabilisant les plumes d'oiseaux aquatiques. On les trouve aussi dans la peau des animaux marins et dans les fourrures ;
- cuticule des feuilles brillantes (carnauba, palmier américain...) ;
- pellicule de fruits qui a un rôle de prévention contre l'évaporation, le développement de moisissures et l'infection par des parasites ;
- paroi résistante de bacilles,
- de la cire d'abeille à l'huile de Jojoba, ces cérides sont utilisés comme bases des lotions ;
- onguents, pommades, crèmes, fards et aussi dans les enduits et encaustiques ;

Les animaux supérieurs et l'homme ne métabolisent pas les cires, seuls les insectes en sont capables.

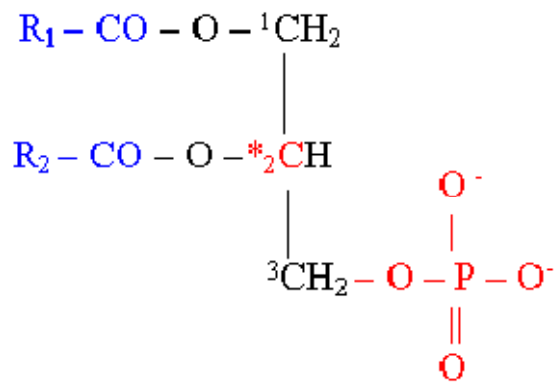
**III.4. Les lipides complexes :** Ils participent à l'édification des structures avec les glucides et les protéines. Les lipides complexes sont très répandues dans le règne animal.

**III.4.1. Les Glycerophospholipides :** ce sont des lipides les plus abondants dans toutes les membranes biologiques. En plus du rôle de structure ils transportent les cations et les triglycérides dans le plasma sanguin (lipoprotéines)

#### III.4.1.1 Les Glycerophospholipides non azotés

- **L'acide phosphatidique :** • C'est l'élément de base des glycérophospholipides.

Acide phosphatidique = Glycérol + 2 Acides Gras +  $\text{H}_3\text{PO}_4$

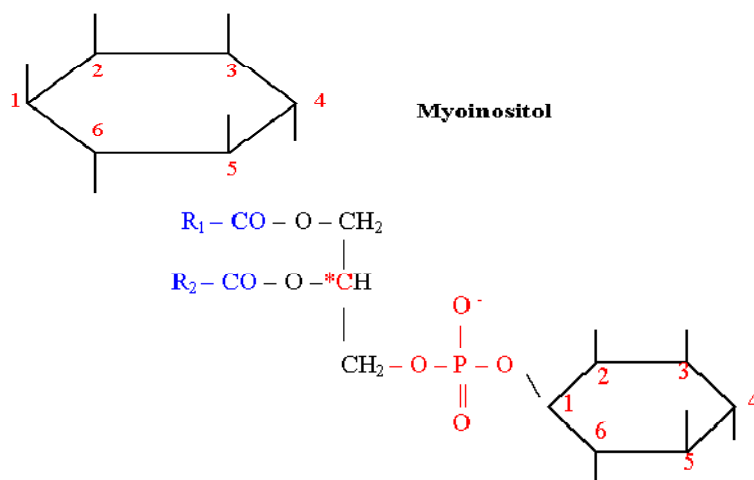


Les deux acides gras ont une chaîne longue ( $\geq 14\text{C}$ ), l'acide gras en position 2 est souvent insaturé.

- L'acidité de la molécule provient des 2 H mobiles libres de l'acide phosphorique.
- Au pH sanguin (7,35 - 7,45) les 2 fonctions acides sont ionisées.
- L'acide phosphatidique est un second messenger intracellulaire.
- Les acides phosphatidiques sont des intermédiaires dans le métabolisme des glycérophospholipides.
- Les diphosphatidyl-glycérol (nommés aussi cardiolipides) sont des constituants importants des membranes mitochondriales.

#### - Les Phosphatidylinositols

L'inositol est un hexaalcool cyclique qui a 9 isomères possibles. Le myoinositol est le plus fréquent dans les lipides.



. L'inositol 1, 4, 5 triphosphate ou IP3 est un second messenger

#### III.4.1.2 Glycérophospholipides azotés

Le lipide se forme par fixation d'un alcool sur l'acide phosphatidique.

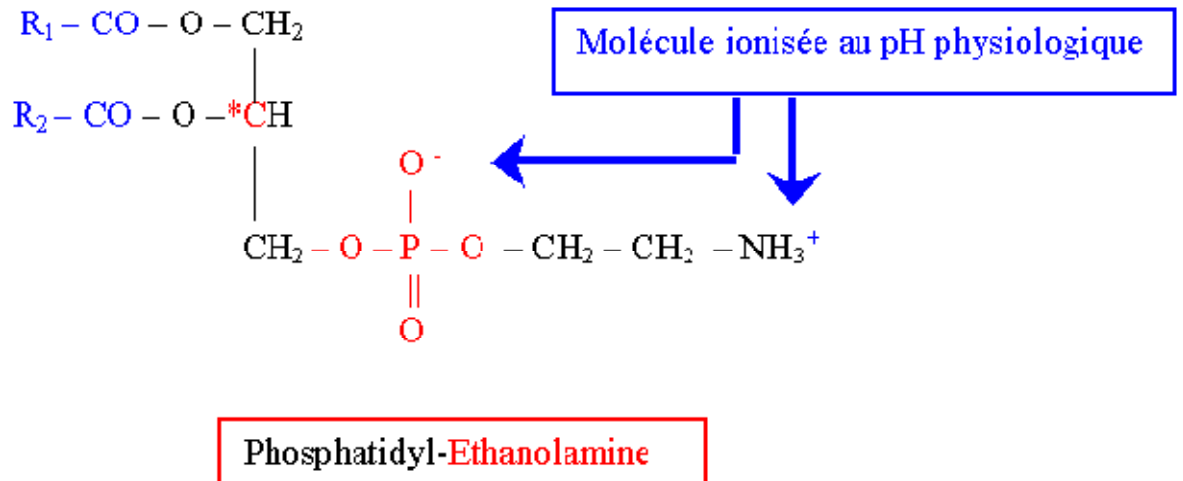
Selon l'alcool, on obtient des classes différentes de lipides.

Phosphatidylsérines = Acides Phosphatidiques + Sérine

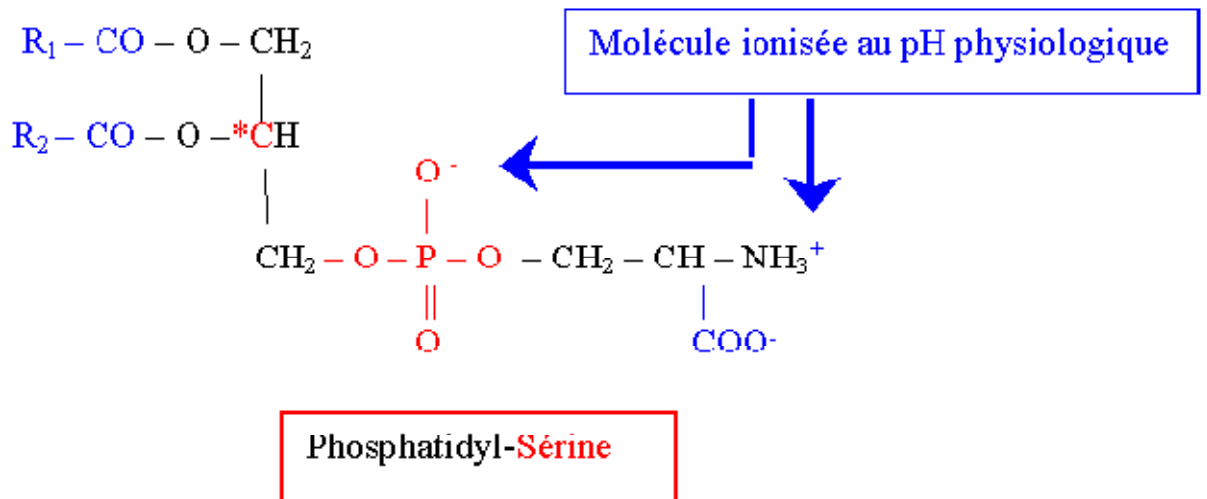
Phosphatidyléthanolamines = Acides Phosphatidiques + Ethanolamine

Phosphatidylcholines = Acides Phosphatidiques + Choline

#### - Les Phosphatidyléthanolamines (céphalines)

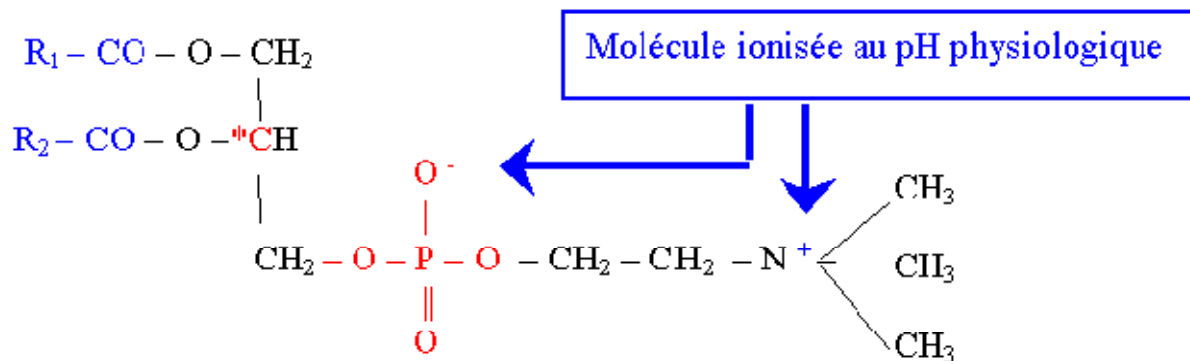


### Phosphatidylsérines



Au pH du sang (7,35 - 7,45), les molécules sont ionisées.

### - Les Phosphatidylcholines ou ou Lécithines



Exemples :  $R_1$  = Acide palmitique ;  $R_2$  = Acide oléique

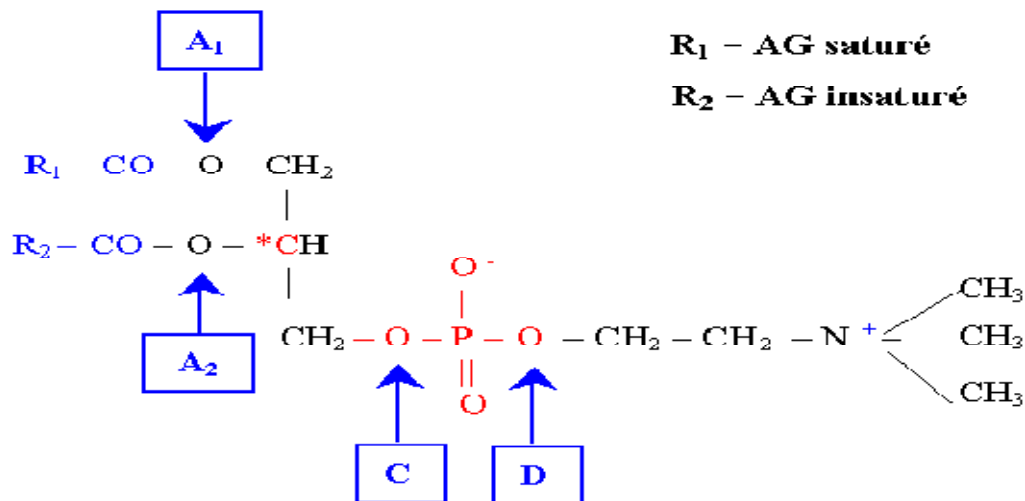
On les trouve dans le cerveau, le foie, le jaune d'oeuf.

## Propriétés des Glycérophospholipides

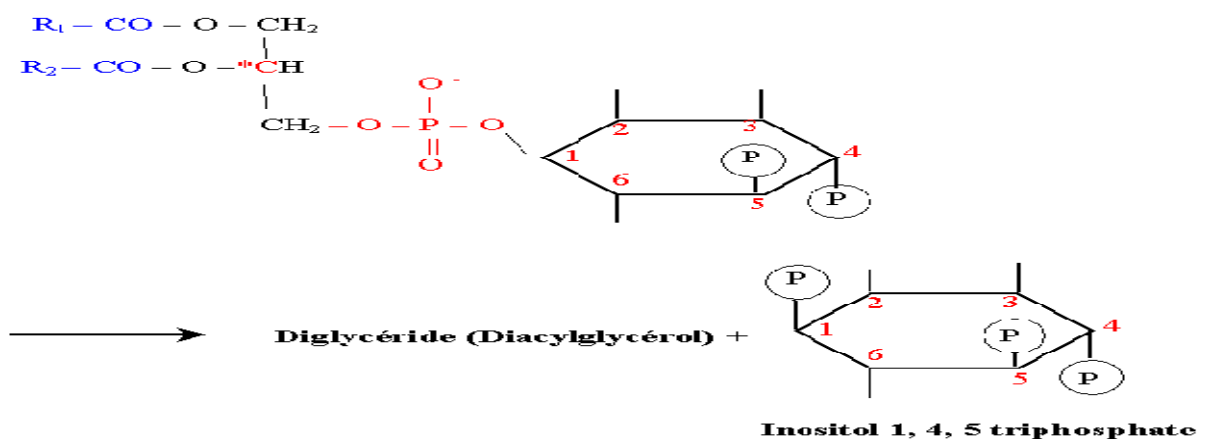
- Ce sont des molécules amphipathiques (ou amphiphiles) car elles présentent 2 pôles :
  - l'un hydrophobe dû aux AG ;
  - l'autre hydrophile dû à l'ester phosphorique.
- Elles ont donc des propriétés identiques à celles des savons (émulsionnants, ...).
- Ce sont des molécules amphotères car elles possèdent à la fois :
  - une fonction acide apportée par  $\text{H}_3\text{PO}_4$
  - une fonction basique apportée par l'AA alcool (sérine, thréonine) ou par la choline.

## Hydrolyse des phospholipides par les phospholipases

Il existe 4 phospholipases spécifiques A1, A2, C et D :



- Si hydrolyse par la phospholipase A1 : AG saturé + Lyso1 phospholipide
- Si hydrolyse par la phospholipase A2 : AG insaturé + Lyso 2 phospholipide
- Si hydrolyse du phosphatidyl-choline une phospholipase C : on obtient un diglycéride et un phosphoryl-choline
- Si hydrolyse par la phospholipase D : Acide phosphatidique + alcool (choline par exemple).
- Si hydrolyse du phosphatidylinositol 4, 5 diphosphate par une phospholipase C



## Rôle des phospholipases

- L'hydrolyse des phospholipides alimentaires lors de la digestion est réalisée par la phospholipase A2 pancréatique.

- L'hydrolyse des phospholipides membranaires permet la synthèse de médiateurs

lipidiques :

- une phospholipase A2 conduit aux prostaglandines, leucotriènes, lysophospholipides

- une phospholipase C conduit aux DAG (Diacylglycérol), IP3 (inositol 1, 4, 5 triphosphate) qui est un médiateur de signalisation

- une phospholipase D conduit à l'Acide phosphatidique.

### III.4.2 Dérivés des glycérophospholipides

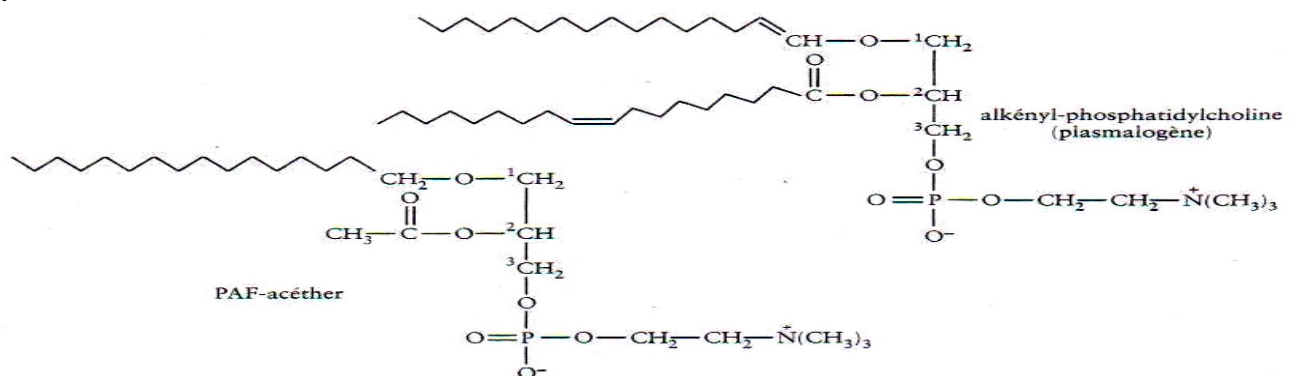
**Les plasmalogènes** On les trouve dans :

- les tissus à haute intensité respiratoire (système nerveux, muscle cardiaque) dans les macrophages.

Ce sont des glycérophospholipides dans lesquels un acide gras est remplacé par un alcool gras lié par liaison éther.

- **Le PAF** (platelet activating factor)

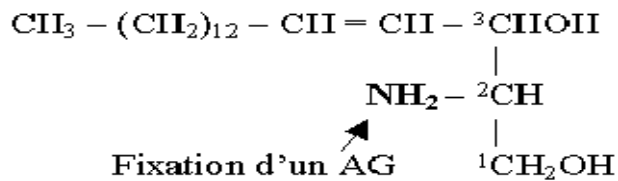
C'est un médiateur produit par les leucocytes pour activer les plaquettes sanguines et stimuler leur agrégation (effet procoagulant). Le groupement acétyl(en position 2) 10 fois plus court que les chaînes d'acides gras rend le PAF plus hydrosoluble qu'un glycérophospholipide classique ou un plasmalogène, favorisant sa diffusion dans le plasma



### III.4.3 Sphingolipides (GSL) : Constituants des membranes (intérêts médical et physiologique)

Ce sont des amides de la sphingosine qui se forment par liaison du carboxyle de l'AG sur le -NH<sub>2</sub> de la sphingosine (4-sphingénine):

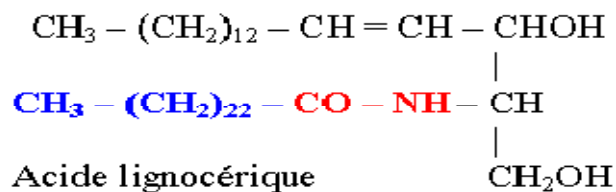
AG + NH<sub>2</sub> de la sphingosine



#### Sphingosine

##### III.4.3.1. Acylsphingosine ou Céramide

Le plus simple des sphingolipides est le céramide ou acylsphingosine



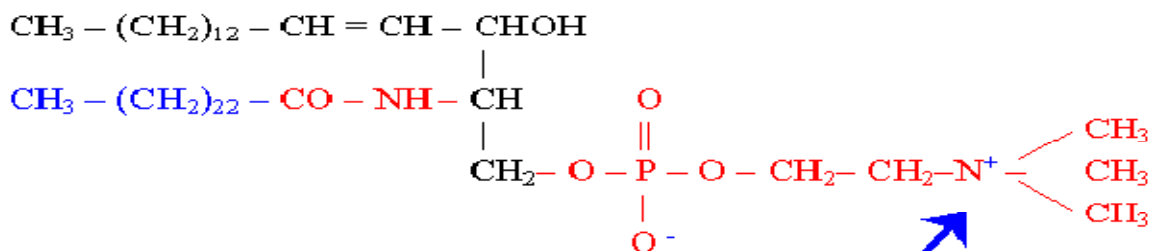
L'acide gras est saturé et à longue chaîne.

La substitution de la fonction alcool primaire permet de distinguer

**III.4.3.2. Les Sphingomyélines** : extraite des poumons, rate, cerveau et tissus nerveux (gaine de myéline). Absentes chez les plantes et microorganismes

• Elles sont constituées de l'association

Sphingosine + AG + Phosphorylcholine



Molécule ionisée dans le sang

- L'acide gras le plus fréquent est l'acide lignocérique (C24:0).
- Au pH du sang, la molécule est ionisée.
- On les trouve dans le tissu nerveux (graines de myéline) et dans les membranes.



- La déficience en sphingomyélinase (enlèvement du phosphoryl-choline) entraîne leur accumulation dans le cerveau, la rate et le Foie (maladie de NIEMAN PICK).

**III.4.3.3 Les Glycolipides :** le céramide est substitué par une chaîne oligosaccharidique. Ils se différencient des sphingomyélines par l'absence d'acide phosphorique.

Les glycosphingolipides sont situés principalement dans les membranes plasmiques où ils jouent un rôle dans les interactions entre les cellules, l'ancrage, le contact intercellulaire et les récepteurs de surface. Ils participent à la régulation de la croissance, de la survie, de l'apoptose et de la différenciation cellulaire, en particulier le système immunitaire.

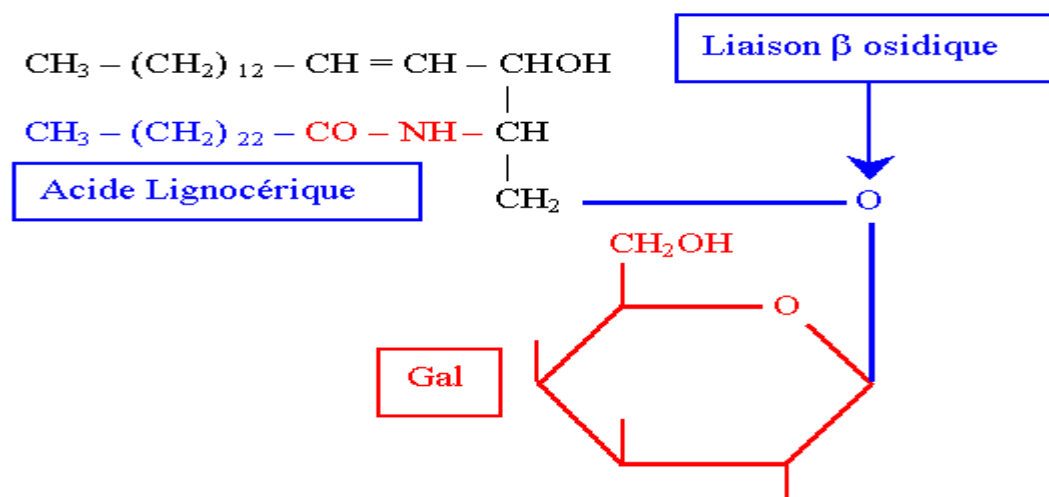
#### - Les glycosphingolipides neutres

##### A. Cérébrogalactosides ou Galactosylcéramides

C'est le principal sphingolipide dans le tissu nerveux en particulier dans la myéline.

Ils sont constitués de :

Sphingosine + AG +  $\beta$ D Galactose



- Le galactose est uni à l'alcool primaire de la sphingosine par une liaison  $\beta$  osidique

**B. Les Cérébroglucosides ou Glucosylcéramides :** sont des lipides majeurs de la peau. Ils sont constitués de :

Sphingosine + AG +  $\beta$ D Glucose

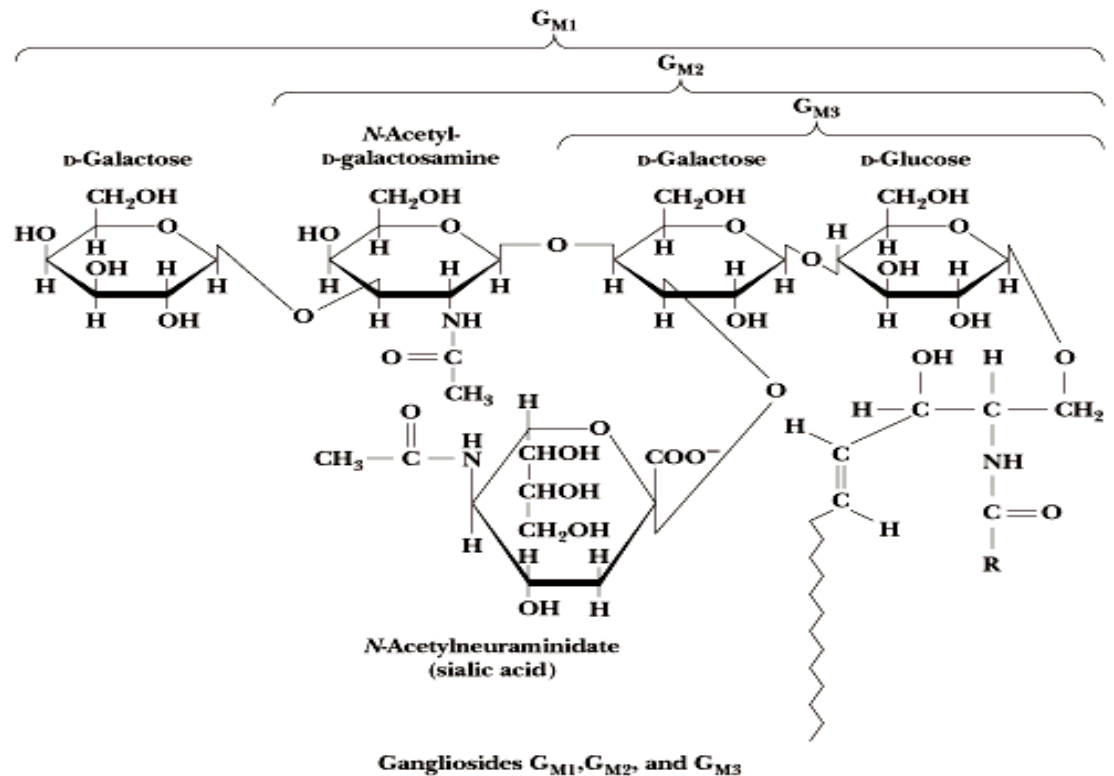
La liaison est  $\beta$  osidique.

- **Sulfatides :** Pour les cérébroside sulfatés (la molécule d'ose est substituée par l'acide sulfurique en position 3 ou 6). Ces substances se trouvent dans la substance métachromatique qui s'accumule dans le système nerveux.
- **Les Gangliosides ou Oligosylcéramides (les sphingolipides les plus complexes) :** composants importants du système nerveux central.

Ils sont constitués de : Sphingosine + AG + chaîne de plusieurs oses et dérivés d'oses (NANA) (= oligoside). Ils sont abondants dans les ganglions d'où leur nom. Ces oligosides sont présents sur la face externe de la membrane plasmique. Ils sont spécifiques, donc reconnus par des protéines (toxines bactériennes, lectines). Exemple : antigènes des groupes sanguins. Le N-acetyl neuraminique (acide sialique) trouvé dans les glycolipides et glycoprotéines joue un rôle dans la reconnaissance de ces molécules et des interactions cellulaires.

L'accumulation de gangliosides entraîne des maladies. Exemple Ganglioside de Tay Sachs GM2 (maladie de Tay Sachs ou idiotie amaurotique familiale : atteinte dégénérative des tissus nerveux) : absence de la N-acetylhexosaminidase qui détache l'acetyl-galactosamine. La gangliosidose GM1 est liée à l'absence de la  $\beta$ -galactosidase.

Les gangliosides peuvent intervenir dans certaines pathologies. Le ganglioside GM1 est le site de fixation de la toxine cholérique et est nécessaire à son action pathogène. Certains GSL sont utilisés comme récepteurs par des virus pour infecter les cellules.

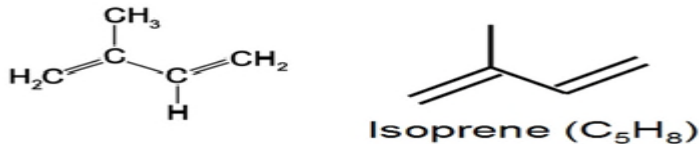


### III.5. Les composés à caractère lipidique (lipoïdes)

Les composés naturels dépourvus d'acides gras, trait commun des lipides vrais, mais qui leur sont apparentés par leurs propriétés physiques et en particulier leur solubilité, sont dits composés à caractère lipidique.

- **isoprénides** : dérivés de l'isoprène

- **eicosanoides**



**III.5.1. Isoprénides : L'isoprène** (précurseur) est une molécule diénique à 5 atomes de carbone.

C'est une molécule avec deux insaturations

Les lipides isopréniques résultent de la condensation de plusieurs molécules d'isoprène. 2 groupes appartiennent à cette famille :

- Les terpènes
- Les dérivés des stérols : Le cholestérol, les sels et les acides biliaires et les hormones stéroïdes.

#### III.5.1. 1. Les terpènes

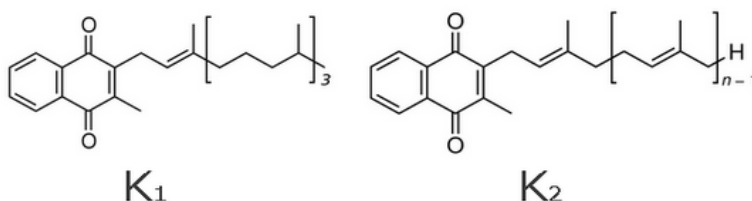
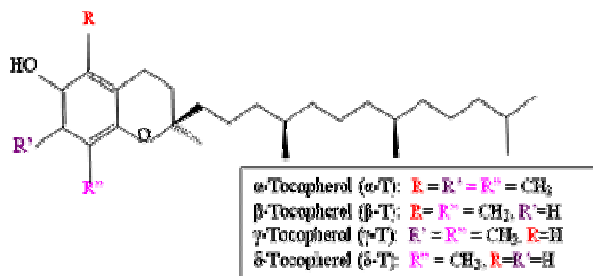
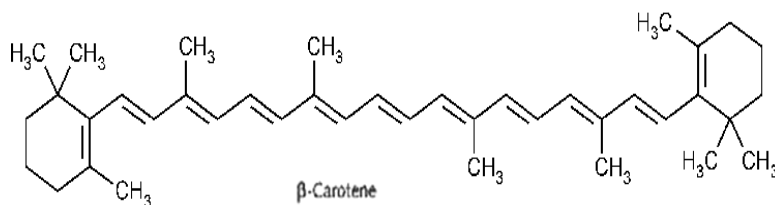
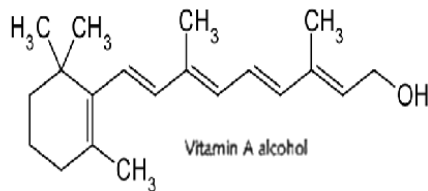
Ce groupe contient beaucoup de composé odorant des végétaux. (Ex : Colorant des végétaux ou odorant tel que les caractères Xanthophylle). Il contient aussi des hormones et des vitamines des animaux : Vitamine E -> Anti- Oxydant, Vitamine A -> Croissance des cellules (et la vision), Vitamine K -> Coagulation

#### III.5.1. 2. Les vitamines liposolubles.

Ce sont des molécules hydrophobes = apolaires. Toutes ont en commun une structure de base : un **maillon isoprénique**.  $2HC=CH-CH=CH_2$ . Il existe 4 vitamines de ce type : A, D, E et K.

- ✓ **La vitamine A** : il s'agit du **rétinol** ou **acide rétinoïque**. Il a un rôle dans la reproduction, la sécrétion de mucus et récemment il a été montré qu'il joue un rôle dans les rythme veille sommeil, mais son rôle principale reste la vision crépusculaire. Son précurseur est le  **$\beta$ -carotène**.
- ✓ **La vitamine D** : qui n'est pas indispensable pour l'Homme car on peut la synthétiser à partir du cholestérol et d'UV, cependant elle est indispensable pour les animaux nocturnes qui ne vont jamais au soleil. Elle joue un rôle dans le métabolisme phospho-calcique et la formation des os.

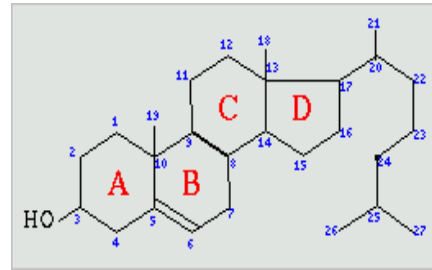
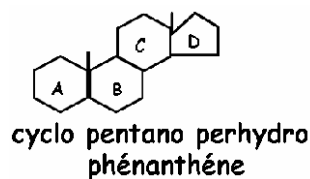
- ✓ **La vitamine E** : il s'agit de l' $\alpha$ -tocophénol, qui appartient au groupe des anti- oxydant. Elle agit, grâce à ces propriétés réductrices, sur les radicaux libres. Elle est indispensable pour la fécondation. On la retrouve dans les germes de blé et les huiles végétales.
- **La vitamine K** : il s'agit d'un dérivé du coumarol. Elle possède des propriétés coagulantes. On la trouve dans les légumes verts et le germe de blé. Ce n'est pas réellement une vitamine car notre flore intestinale en synthétise en permanence.



- **III.5.1.3. Les stérols et dérivés: représentent une large famille de composés à fonction biochimique et hormonale variée.**

- Le noyau fondamental des stérols = noyau : cyclopentanoperhydrophantrène.
- Formé de 4 cycles dont un pentagonal, désignés par les lettres A, B, C et D et d'une chaîne latérale portant des ramifications. Lanumérotation se fait comme suit. La configuration  $\alpha$  ou  $\beta$  est déterminée par rapport à la position du  $\text{CH}_3$  porté par le carbone 10.

Position cis  $\beta$  : trait plein Position trans  $\alpha$  trait pointillé



Les stérols sont solubles dans les solvants organiques et sont insolubles dans l'eau. Ils sont doués d'un pouvoir rotatoire. Parmi les stérols, on peut distinguer les phytostérols (stigmasterol, brassicasterol,  $\beta$ -sitostérol), les mycostérols (ergostérol) et les zoostérols (cholestérol). **Le cholestérol** : il est le principal stérol d'origine animale, présent dans les structures membranaires en association avec des lipides simples et complexes (tissu nerveux, rein, peau, foie, hématies...). Il est aussi le précurseur de nombreuses substances stéroïdes, hormones sexuelles et corticosurréniennes, d'acides et sels biliaires, et de la vitamine D. C'est un monoalcool secondaire, polycyclique et insaturé de formule brute  $C_{27}H_{45}OH$ . Il dérive du noyau stérane par substitution de groupement méthyles (en 10 et 13), d'un hydroxyle en 3, d'une double liaison dans le cycle B en 5-6 et enfin d'une chaîne latérale à 8 atomes de carbones en 17.

## **\*\*Les dérivés du cholestérol**

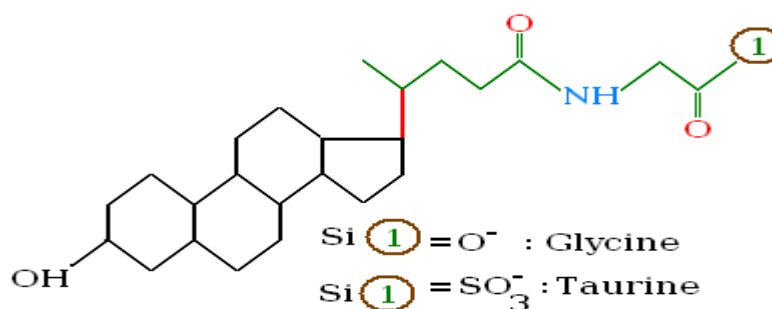
### **Les acides et sels biliaires**

Ce sont des acides provenant du cholestérol puis condensé avec un acide aminé (glycine) ou un dérivé d'acide aminé (La taurine).

Les acides biliaires les plus abondantes sont l'acide cholique, l'acide désoxycholique, lorsqu'ils sont associés à un ion de sodium et potassium on parle de sels biliaires.

Synthétisés par le foie et concentré dans la bile, les sels biliaires ont deux fonctions

- Elimination du cholestérol
- Participation à la digestion et l'absorption des lipides au niveau de l'intestin grêle grâce à la formation de micelle.



### **Les hormones stéroïdes**

### **a- Les hormones sexuelles**

Chez la femme plusieurs hormones prédominent :

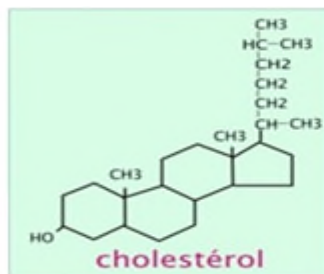
- La progestérone : Elle enduit à l'ovulation et pendant la grossesse, elle inhibe les contractions utérines.
- Les œstrogènes : Elles ont de nombreuses fonctions, elles participent entre autres à la restauration de l'endomètre et d'une contraction du myomètre.

Chez l'homme, la testostérone a plusieurs rôles dans l'âge :

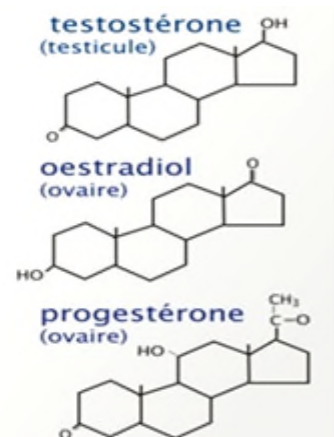
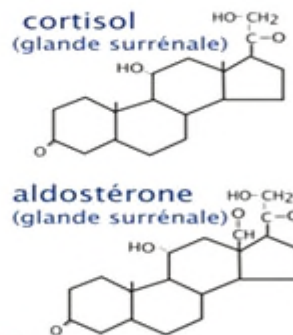
- La puberté : Transformation de l'enfant -> l'homme (croissance génitale et la spermatogenèse, elle est responsable de la mû de la voix, de la croissance du squelette et de la croissance de la masse musculaire et le développement de la pilosité.
- Après la puberté : C'est l'hormone du désir sexuel et elle participe de la chute des cheveux.

### **b- Hormones corticosurréaliennes**

- L'aldostérone joue un rôle essentiel au niveau du rein, elle permet la rétention du sodium et l'élimination des ions de potassium.
- Le cortisol favorise la production du glucose (Augmentent la glycémie) : Le catabolisme protéique et augmente l'élimination de l'eau au niveau rénal



cholestérol, précurseur dans la  
synthèse des hormones stéroïdes

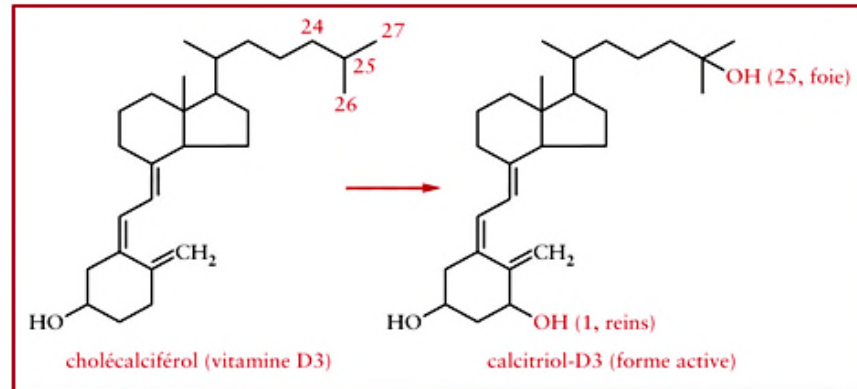


### **c- Les vitamines D**

Elles sont produites par:

- Ergostérol (produit par les végétaux) : Vitamines D2 (ergocalciférol).
- Cholestérol : Vitamines D3 = Cholécalficérol.

Conversion de la vitamine D3 en sa forme biologiquement active, le calcitriol-D3.



Elle est synthétisée à partir d'un précurseur le 7-déhydrocholestérol, présent dans la peau, qui se transforme en vitamine D3 (qui est une prohormone), sous l'effet des UV.

- Elle est métabolisée dans le foie où une 25-hydroxylase la transforme en 25-OH-vitamine D3 puis cette dernière est hydroxylée dans le rein par une 1-hydroxylase pour donner la 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou calcitriol qui est une hormone. Le calcitriol est responsable de toutes les propriétés de la vitamine D3.
- La vitamine D3 est une vitamine liposoluble qui prévient le rachitisme en favorisant la fixation du calcium sur l'os.

**Cholestérol et maladies cardiovasculaires** : le risque cardiovasculaire (pathologie atheromateuse) semble fortement liée au rapport cholestérol-LDL/Cholestérol HDL , d'où les termes courants de « bon » et de « mauvais cholestérol ». les statines sont des inhibiteurs de l'HMG CoA réductase , l'enzyme clé de la biosynthèse endogène du cholestérol.

### III.5.2. Eicosanoïdes

#### III.5.2.1. Généralités

##### a) Définition

**Eicosanoïdes** = dérivé d'**acides gras polyinsaturés à 20 C** agissant comme des médiateurs de la signalisation intracellulaire et impliqués dans un grand nombre de processus physiologiques et pathologiques (inflammation, douleur,...). Ils sont synthétisés dans presque toutes les cellules de l'organisme et agissent de manière autocrine et paracrine car *leur demi-vie est très courte (~min)*.

##### • 2 grandes familles :

- Les **Prostanoïdes** = **Prostaglandine, Prostacycline, Thromboxane**

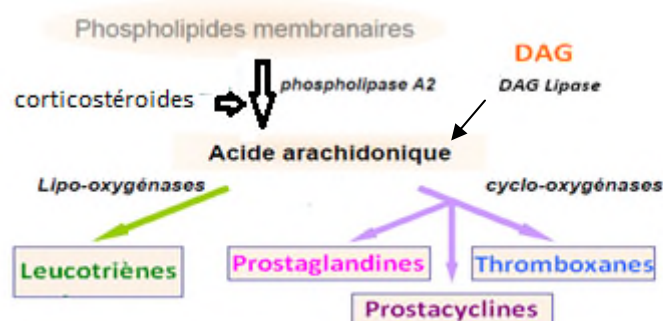
- Les **Leucotriènes**

Les eicosanoïdes possèdent plusieurs rôles :

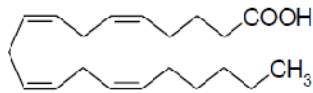
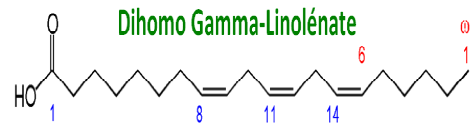
- contrôle de l'agrégation plaquettaire ;
- action sur les transports d'eau et de sels minéraux à travers les membranes;
- contraction des muscles lisses ;
- action sur la croissance des cellules ;
- implication dans les réactions inflammatoires

##### b) Précurseurs :

- 1 Précurseur principal = **Acide Arachidonique C20 :4** = AA libéré des membranes grâce à l'action de la **Phospholipase A2** (inhibée par les Glucocorticoïdes, stimulés par le  $\text{Ca}^{2+}$ )
- 2 précurseurs secondaires = un  $\omega$ -6 (Dihomo-g-Linolénate = DGLA C20 :3) + un  $\omega$ -3 (Eicosapentaénoate = EPA C20 :5)



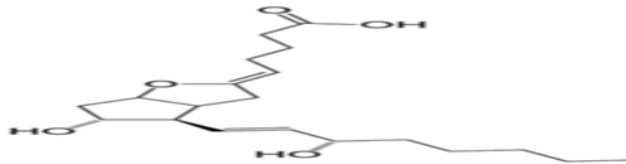
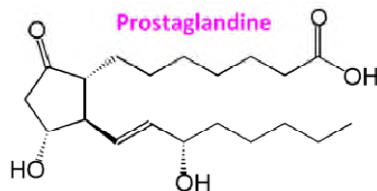




Acide Arachidonique 20:4 (5,8,11,14)

### III.5.2.2. Les Prostanoïdes : Prostaglandines, Prostacyclines, Thromboxanes

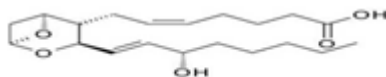
**III.5.2.2. 1. Les Prostaglandines** sont caractérisées par un cycle pentagonal à 5C. On les nomme par 2 lettres : **PG**, suivi d'une 3ème : **D, E, F, G ou H** (selon les groupements cétones ou alcools présents sur le cycle) puis un numéro en indice: **1, 2 ou 3** indiquant la série (nombre de double liaison sur les chaînes latérales). Ex : PGF<sub>2</sub>,



**III.5.2.2. 2. Les Prostacyclines** sont caractérisées par un cycle pentagonal à 5C et un cycle pentagonal à 4C et 1 O. On les nomme par 2 lettres : **PG** suivies de la lettre **I** puis un numéro en indice : **1, 2 ou 3** pour la série. Ex : PGI<sub>2</sub> = Prostaglandine I<sub>2</sub> = Prostacycline

**III.5.2.2. 3. Les Thromboxanes** sont caractérisés par un cycle hexagonal à 5C et 1O

On les nomme par 2 lettres : **TX** suivies d'une 3ème : **A ou B** (selon la nature du cycle) puis un numéro en indice : **1, 2 ou 3** pour la série. Ex : TXA<sub>2</sub> et TXB<sub>2</sub>



### Voie de la Cyclo-oxygénase (COX) □ Permet la synthèse des Prostanoïdes

**Acide Dihomo γ-Linolénique (DGLA)** Prostanoïdes de la série 1 (1 double liaison)

**Acide Arachidonique (AA)** Prostanoïdes de la série 2 (2 doubles liaisons)

**Acide Eicosapentaénoïque (EPA)** Prostanoïdes de la série 3 (3 doubles liaisons)

### c) Rôles des prostanoïdes

- Effets opposés entre TXA<sub>2</sub> et PGI<sub>2</sub>

TXA<sub>2</sub> : Pro-Agrégant Plaquettaire + Vasoconstriction

PGI<sub>2</sub> : Anti-agrégant Plaquettaire + Vasodilatation

- Effets opposés entre PGE<sub>2</sub> et PGF<sub>2</sub>

PGF<sub>2</sub> : Vasoconstriction + Contraction des muscles lisses

PGE2 : Vasodilatation + Relaxation des muscles lisses + Induction de la fièvre + □ sensibilité des récepteurs à la douleur

- Autres rôles : Protection de la muqueuse gastrique, □ Inflammation, Accouchement, Action sur les muscles lisses bronchiques.

### III.5.2.3. Les Leucotriènes

#### a) Présentation

Les **Leucotriènes** sont des Eicosanoïdes produits par les **Leucocytes** au cours de la réponse immunitaire et immuno-allergique. Contrairement aux **Prostanoïdes**, ce sont des dérivés d'acides gras à **chaîne ouverte**. Il n'y a pas de structure cyclique.

Le nombre de doubles liaisons sur la chaîne hydrocarbonée est variable, tout comme la nature des groupements qui y sont fixés (*hydroxyles, epoxydes, acides aminés*). La **fonction acide carboxylique** à l'extrémité de la chaîne est toujours conservée.

On les nomme par deux lettres : **LT** suivies d'une 3ème : **A, B, C, D, E ou F** (selon les groupements fixés sur la chaîne hydrocarbonée) puis un numéro en indice : **3, 4 ou 5** indiquant la série (nombre de doubles liaisons)

Les lipoxines LX se caractérisent respectivement par la présence de quatre doubles liaisons conjuguées.

#### b) Biosynthèse des

**Voie de la Lipo-oxygénase (LO) Permet la synthèse des Leucotriènes :**

**Acide Dihomo γ-Linolénique (DGLA)** Leucotriènes de la série 3 (*3 doubles liaisons*)

**Acide Arachidonique (AA)** Leucotriènes de la série 4 (*4 doubles liaisons*)

**Acide Eicosapentaénoïque (EPA)** Leucotriènes de la série 5 (*5 doubles liaisons*)

#### c) Rôles des leucotriènes

Effets Pro-Inflammatoire + Anti-Infectieux + Rôle dans les réactions allergiques

LTB4 : Stimulation des leucocytes.

LTC4, LTD4, LTE4 = SRS-A : Bronchoconstriction (Asthme +++ ) + constriction des muscles lisses digestifs.

Autres rôles : Sensibilisation des nocicepteurs (récepteurs à la douleur), ↗ Synthèse des Cytokines

Vasodilatation et perméabilité vasculaire ( *Rougeur, Gonflement, Chaleur*).

### III.5.2.4. Pharmacologie

- **AINS = Anti-inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)** □ Inhibiteurs de la synthèse des **Prostanoïdes** *Ex : Aspirine, Ibuprofène, Ketoprofène, Naproxène,...*
- Il existe des inhibiteurs de la 5-LO utilisés pour traiter l'**asthme**.
- Il existe des molécules, comme la **Licofélone** capables d'inhiber **COX 1, COX 2** et la **5-LO** □

**Inhibition de la synthèse des Prostanoïdes et des Leucotriènes.**

La Licofélone réduit l'inflammation et la douleur (en inhibant les COX) et empêche la dégradation du cartilage et la formation de lésions et d'ulcérations gastriques (en inhibant 5-LO).

### III.6. Les lipoprotéines : Fonction et catabolisme

Les lipoprotéines plasmatiques sont des formes de transport de la majorité des lipides. Les principales caractéristiques des lipoprotéines sont données dans le tableau (3.1) et figure (3.1). Chaque catégorie de lipoprotéine a une fonction particulière déterminée par son site de synthèse et son contenu en apoprotéines (apolipoprotéines).

**III.6.1. Les chylomicrons** : sont formés dans l'intestin pour transporter les triglycérides alimentaires vers les tissus (muscle, cœur, le tissu adipeux ...). La LPL (lipoprotéine lipase) enzyme membranaire des cellules endothéliales des capillaires sanguins baignant ces tissus, agit sur les chylomicrons en libérant des acides gras. Ceux-ci diffusent vers leurs cellules cibles ou bien forment des polymères avec l'albumine sérique, pour continuer de migrer vers d'autres cellules. Les chylomicrons ainsi delipidés, appelées les remnants, vont être alors dégradés par le foie.

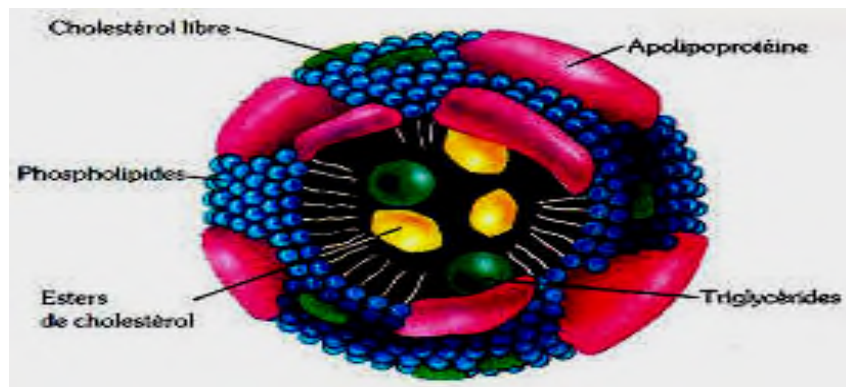
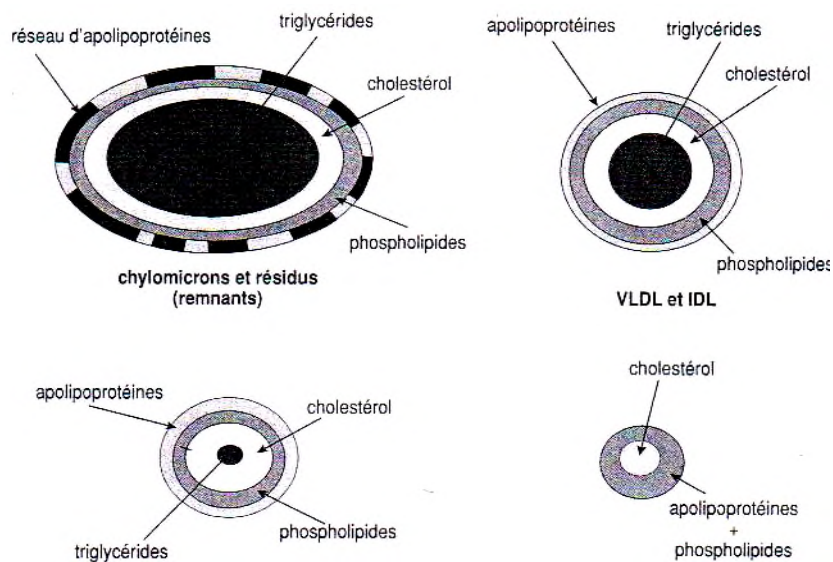
Les acides gras libérés servent :

- synthèse des triglycérides dans la glande mammaire
- synthèse des triglycérides et mise en réserve dans les adipocytes (lipogenèse)
- dégradation à des fins énergétiques dans les autres tissus périphériques (muscles squelettiques et cœur)

**III.6.2. Les VLDL** : sont formés dans le foie pour transporter les triglycérides synthétisés (provenant d'acides gras alimentaires ou dérivés du glucose) vers le muscle, le cœur et le tissu adipeux. Ils sont transformés en IDL après leur delipidation par une lipoprotéine lipase. Ces IDL peuvent être captés par le foie, ou bien transformés en LDL par perte des apoprotéines C et E.

**III.6.3. LDL** : contenant peu de triglycérides et beaucoup de cholestérol vont migrer vers les tissus extra-hépatiques demandeurs de cholestérol. 1/3 des LDL vont être captés non spécifiquement par le système réticulo-endothéliaux (foie, rate, ganglions, vaisseaux sanguins ...etc.), le reste est capté spécifiquement par les cellules utilisatrices de cholestérol (récepteurs à LDL).

**III.6.4. HDL** : sont formés dans le foie pour collecter le cholestérol circulant et le ramener dans le foie. Ils permettent ainsi de limiter les effets négatifs du cholestérol circulant. Les HDL naissants contiennent principalement des phospholipides, du cholestérol libre, des apoprotéines et enzymes (lécithine-cholestérol acyl-transférase : LCAT). Les HDL captent le cholestérol libre. Les HDL captent le cholestérol libre. Quand les HDL sont remplis d'esters de cholestérol, ils retournent vers le foie pour être métabolisés.



**Figure 3.1 : Composition des principaux groupes de lipoprotéines**

**Tableau 3.1 :Composition des principaux groupes de lipoprotéines plasmatiques humaines**

Nom de la lipoprotéine	Densité	% de triglycérides	%de cholestérol	% de phospholipides	% de protéines	Apoprotéines	Lieu de formation
Chylomicrons et remnants des chylomicrons	0.92-0.94	<b>86</b>	4	8	2	AI, AIV, B <sub>48</sub> , CII, CIII, CIV, E	intestin
VLDL	0.9461.006	<b>49</b>	25	13	13	AI, B <sub>100</sub> , CI, CII, CIV, E	Foie
IDL	1.006-1.020	30	35	15	20	AI, B <sub>100</sub> , CI, CII, CIII	A partir des VLDL
LDL	1.020-1.063	13	<b>44</b>	18	25	B <sub>100</sub> , D, E	A partir des IDL
HDL	1.063-1.210	3	<b>30% Cholestérol estérifié</b>	27	40	AI, AII, CI, CII, CIII	Dans le sang