

Année 2021 - 2022

# Licence Science pour la Santé

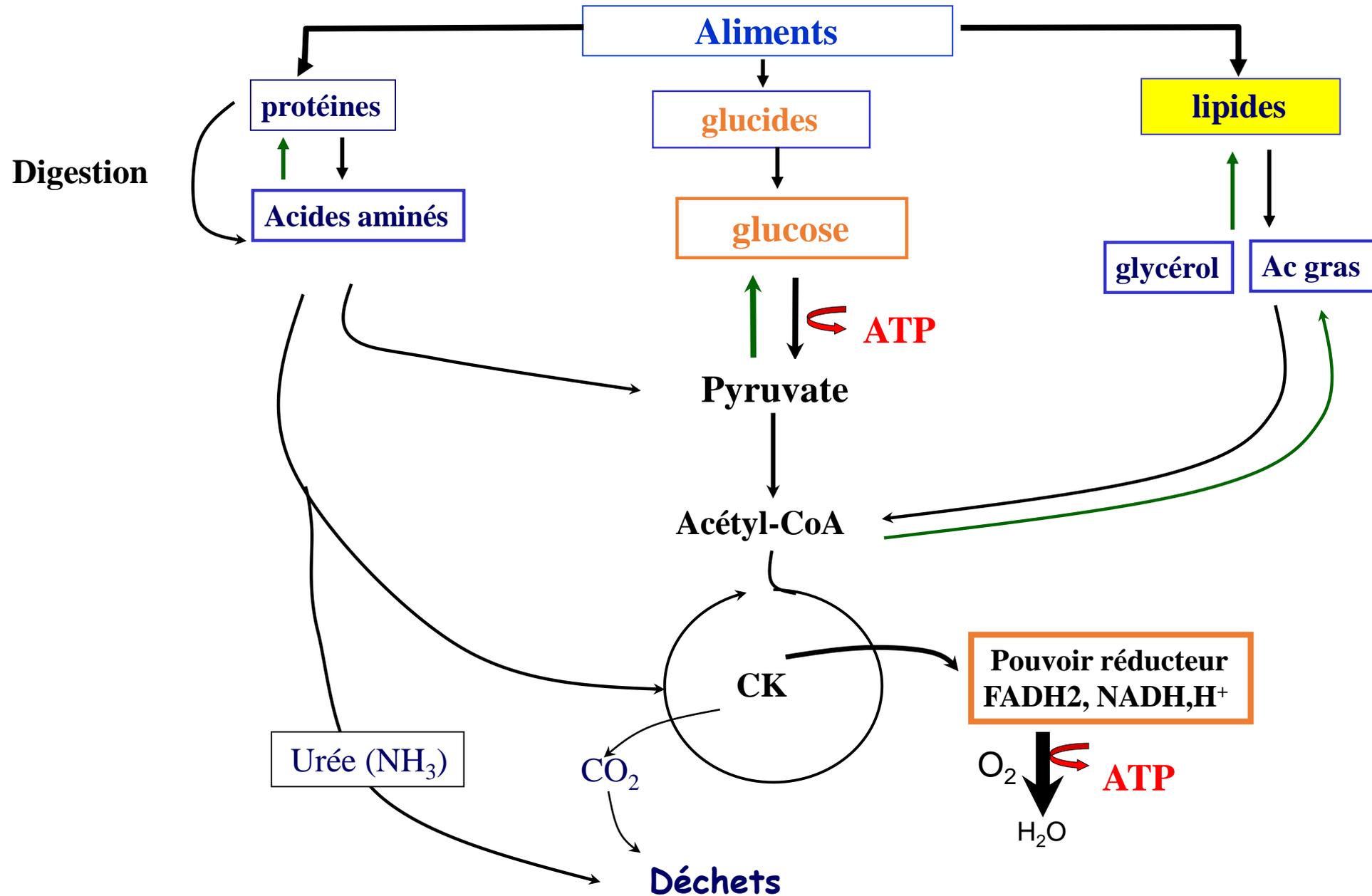
**UE BASES EN SCIENCES DE LA VIE**

**Hubert Lincet**

**hubert.lincet@univ-lyon1.fr**



# Les trois principales étapes du métabolisme énergétique



# Les acides gras

I – Structures et fonctions

II – Anabolisme des lipides

III – Catabolisme des lipides

- Définition et rôle biologique des lipides
- Les acides gras
  - Saturés
  - Insaturés
    - Monoinsaturés
    - Polyinsaturés
  - Propriétés des acides gras
- Classification des lipides
  - Lipides simples
  - Lipides complexes

# DEFINITION des lipides

Lipos: Graisses

Groupe hétérogène de composés organiques (au moins un acide gras)

Propriété physique commune : caractères de **SOLUBILITE**

peu ou pas solubles dans l'eau et les solvants polaires

**HYDROPHOBE**

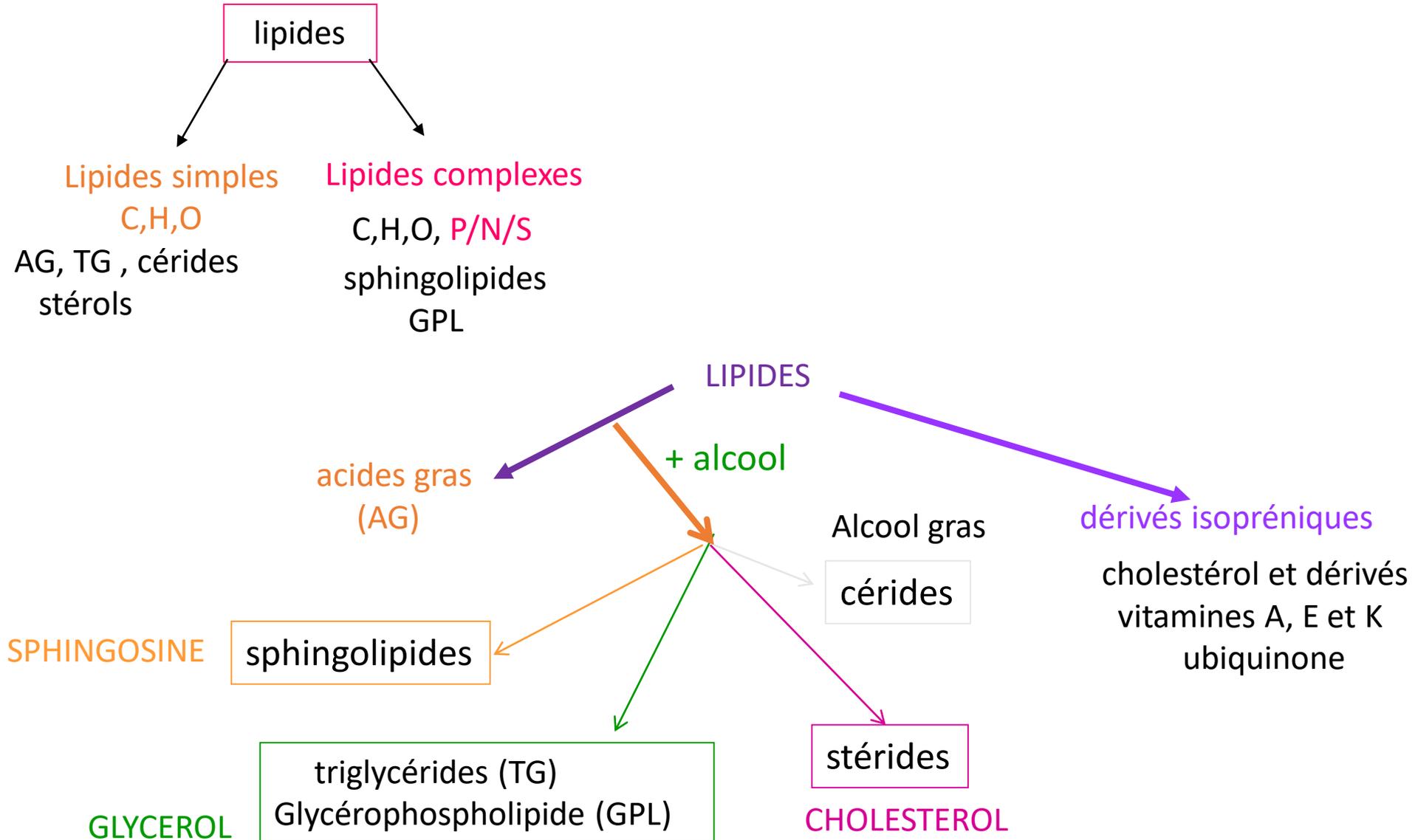
solubles dans les solvants organiques  
apolaires (éther, chloroforme, benzène ...)

**LIPOPHILE**



# Grande diversité structurale

point commun métabolique : AcétylCoA)

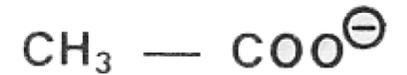


## Rôle biologique :

- Environ 20 % du poids du corps
- Réserve énergétique intracellulaire mobilisable (1g de lipides  $\longrightarrow$  9Kcal)
- Rôle de précurseurs : stéroïdes; vitamines, prostaglandines (eicosanoïdes)
- Constituants majeurs des membranes cellulaires (Phospholipides azotées)
- Les plaques d'athérome constituées de dépôt lipidique entraînent le durcissement des artères : athérosclérose

# Les acides gras

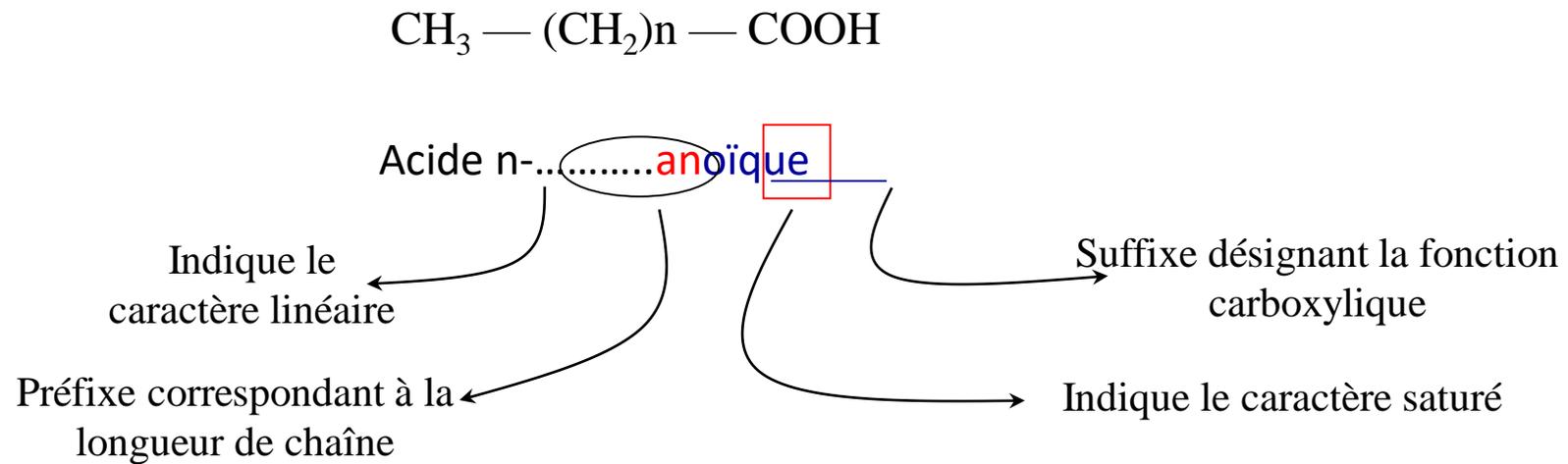
- Acide carboxylique longue queue hydrophobe saturée ou insaturée : Caractère hydrophobe
- Souvent les acides **gras naturels** ont un nombre **pair d'atomes** de carbone: à partir d'acétates à deux C



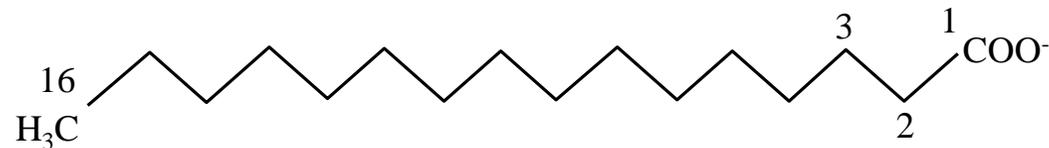
- Longueur de la chaîne carbonée
  - Acide gras à *chaîne courte* : 6 à 8 C
  - Acide gras à *chaîne moyenne*: 10 à 12 C
  - Acide gras à *longue chaîne* : 14 à 24 C
  - Acide gras à *très longue chaîne* s'il y a plus de 24 C

# Acides gras saturés

- Un **acide gras saturé** : Pas de liaison double carbone-carbone.
- Majoritairement d'origine animale et sont solides à température ambiante (Ex : le [beurre](#)).
- Formule chimique:  $C_n H_{2n} O_2$  où n est un nombre entier positif et  $> 2$



- Le premier carbone est le carboxyle : Exemple acide palmitique (16 atomes de carbones)



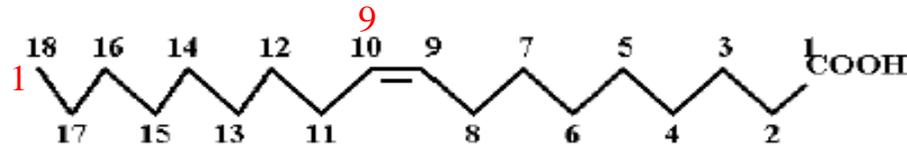
Nbre carbone	Nom commun	Nomenclature IUPAC	Formule chimique
1	acide formique	acide n-méthanoïque	HCOOH
2	acide acétique	acide n-éthanoïque	H <sub>3</sub> C-COOH
3	acide propionique	acide n-propanoïque	H <sub>3</sub> C-CH <sub>2</sub> -COOH
4	acide butyrique	acide n-butanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH
6	acide caproïque	acide n-hexanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -COOH
8	acide caprylique	acide n-octanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -COOH
10	acide caprique	acide n-décanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -COOH
→ 12	acide laurique	acide n-dodécanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> -COOH
14	acide myristique	acide n-tétradécanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>12</sub> -COOH
→ 16	acide palmitique	acide n-hexadécanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>14</sub> -COOH
17	acide margarique	acide n-heptadécanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>15</sub> -COOH
→ 18	acide stéarique	acide n-octadécanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>16</sub> -COOH
→ 20	acide arachidique	acide n-eicosanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>18</sub> -COOH
22	acide béhénique	acide n-docosanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>20</sub> -COOH
24	acide lignocérique	acide n-tétracosanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>22</sub> -COOH
26	acide cérotique	acide n-hexacosanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>24</sub> -COOH
28	acide montanique	acide n-octacosanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>26</sub> -COOH
30	acide mélissique	acide n-triacontanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>28</sub> -COOH
32	acide lacéroïque	acide n-dotriacontanoïque	H <sub>3</sub> C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>30</sub> -COOH

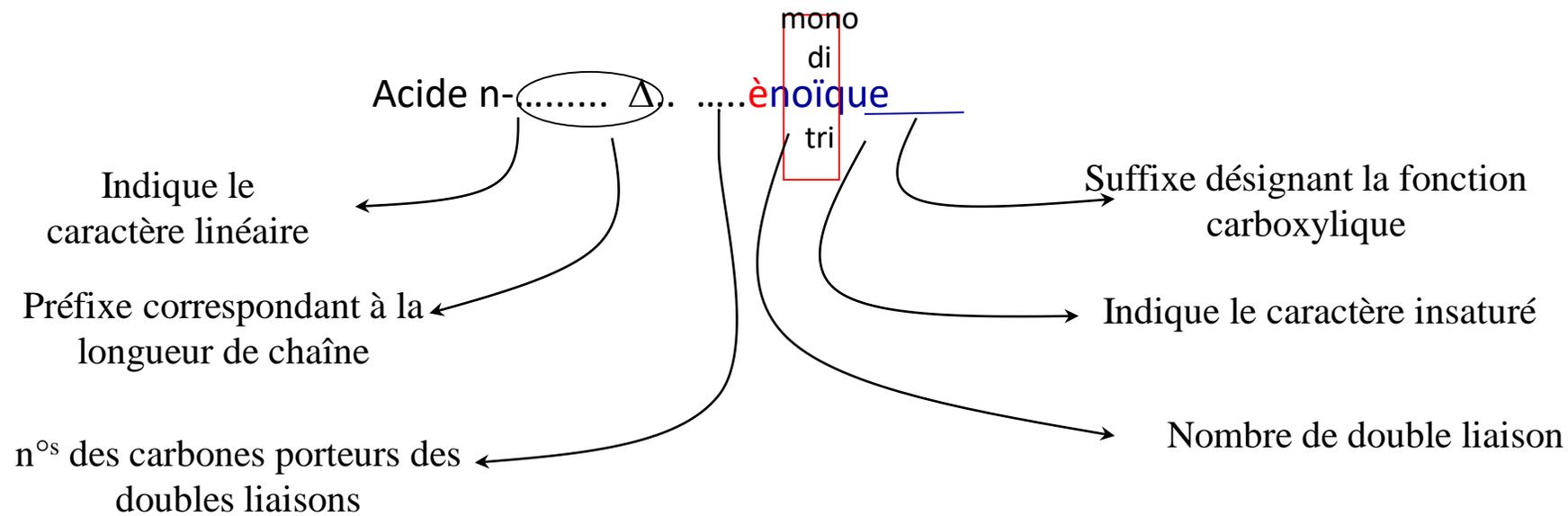
# Acides gras insaturés

- Définition
  - acides gras mono-insaturés ont une seule double liaison
  - acides gras poly-insaturés ont plusieurs doubles liaisons.
  - Les acides gras insaturés sont majoritairement d'origine végétale et sont liquides à température ambiante (comme par exemple l'[huile d'olive](#)).
- la position de la double liaison peut s'exprimer
  - A partir du carboxyle (1<sup>er</sup> carbone): le symbole est  $\Delta$  (nomenclature normalisée IUPAC)
  - A partir du méthyl (dernier carbone), le symbole est  $\omega$  (nomenclature dite des biochimistes)  
**oméga n**

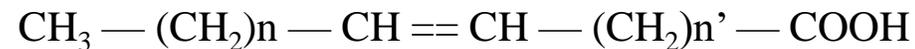
Par exemple : acide oléique C18:1,  $\omega$  9

18 atomes de carbone, 1 insaturation, première insaturation = 9

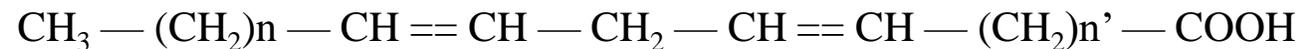




- Acide gras monoinsaturé ou monoéthylénique



- Acide gras polyinsaturé ou polyéthylénique

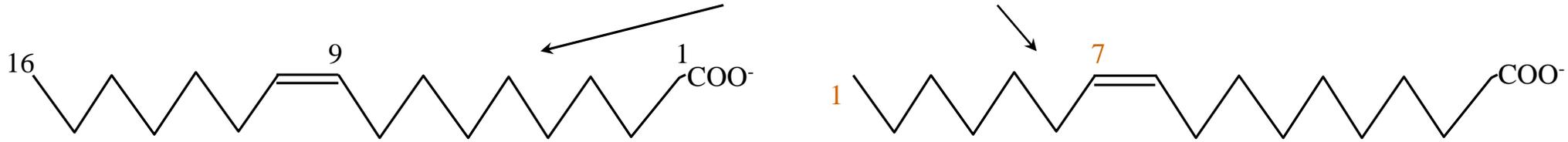


- Les doubles liaisons ne se touchent pas : système malonique (doubles liaison conjuguées très rare)

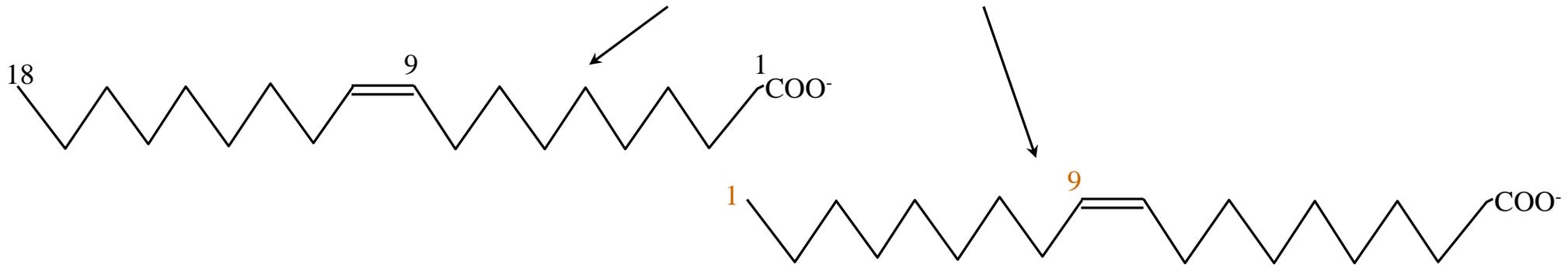


- Acide gras mono insaturé

- Acide palmitoléique C16 : 1 Δ 9 (du type ω 7)

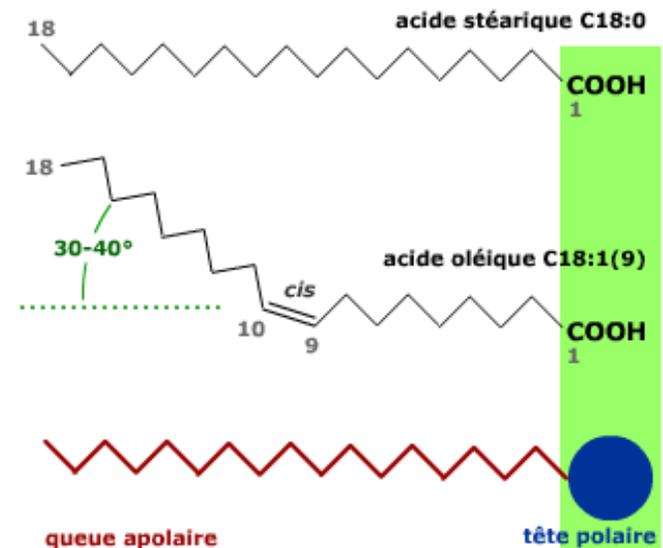


- Acide oléique C18 : 1 Δ 9 (du type ω 9)



- Double liaison : isomérisie cis – trans

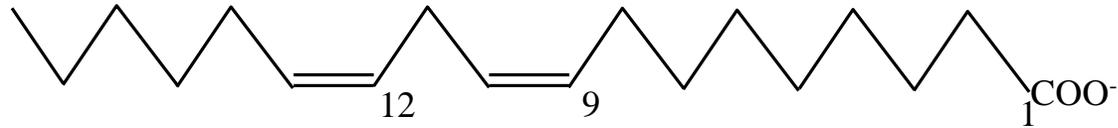
- Les acides gras naturels sont cis



- Acides gras poly insaturés

- Famille linoléique ( $\omega$  6)

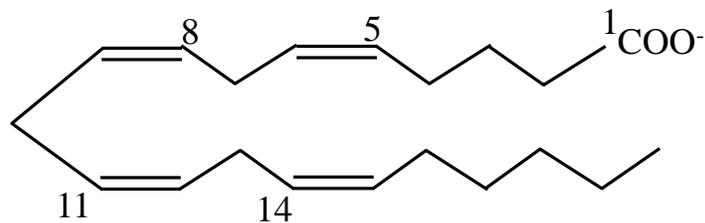
- Acide linoléique C18 : 2  $\Delta$  9,12 (du type  $\omega$  6)
    - Essentiel et indispensable



- Précurseur de l'acide arachidonique

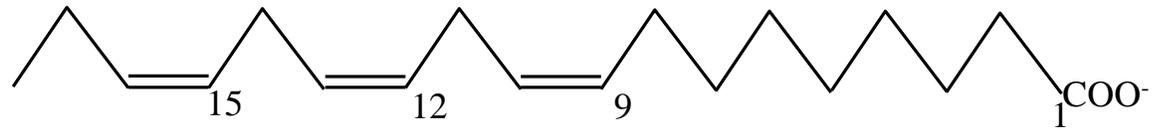
- Acide arachidonique C20 : 4  $\Delta$  5, 8, 11, 14 (du type  $\omega$  6)

- Structure pseudo-cyclique

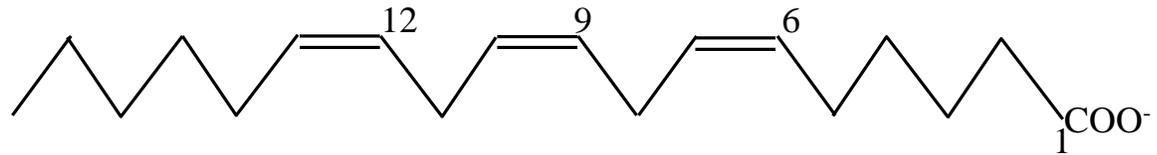


- Famille linoléique ( $\omega$  3)

- Acide  $\alpha$  linoléique C18:3  $\Delta$  9,12,15
  - Essentiel



- Acide  $\gamma$  linoléique C18:3  $\Delta$  6,9,12 (du type  $\omega$  6)



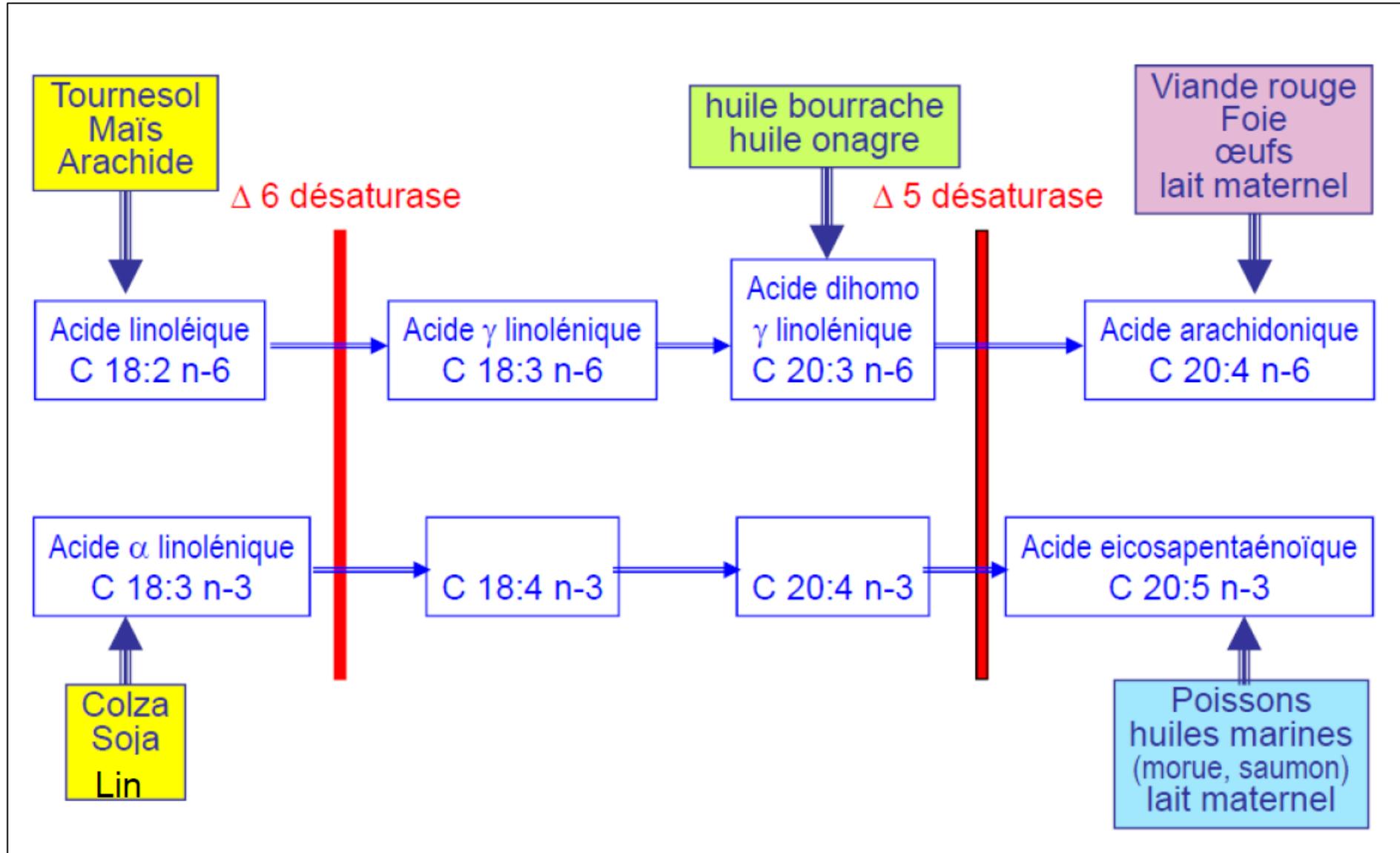
# Chefs de file des familles essentielles d'acides gras insaturés

Famille $\omega 6$		Famille $\omega 3$
C18 : 2 linoléique		C18 : 3 $\alpha$ -linoléique
	désaturase	
C18 : 3 $\gamma$ -linoléique		C18 : 4 octatétraénoïque
	élongase	
C20 : 3 di homo $\gamma$ -linoléique		C20 : 4 éicosatétraénoïque
	désaturase	
C20 : 4 arachidonique		C20 : 5 éicosapentaénoïque
	élongase	
C22 : 4 docosatetraénoïque		C22 : 5 docosapentaénoïque
	désaturase	
C22 : 5 docosapentaénoïque		C22 : 6 docosahexaénoïque



La famille  $\omega 6$  et la famille  $\omega 3$  n'ont pas les mêmes propriétés physiologiques

## Origine alimentaire des acides gras insaturés



- Propriétés des acides gras

- Propriétés physiques

- Solubilité: Température de fusion augmente avec le nombre d'atome de C et diminue avec le nombre de double liaison

- Acide butyrique (4C) soluble dans l'eau

- > 10C insoluble dans l'eau

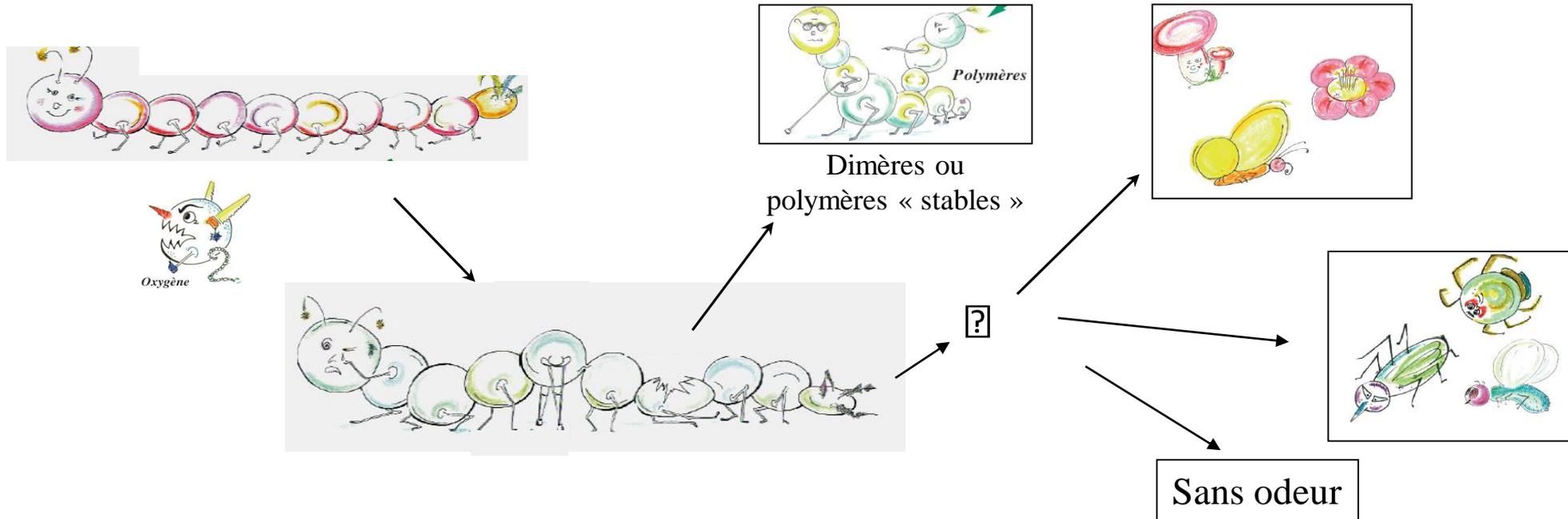
- Solvants organiques apolaires (benzène, éther,...)

- Propriétés chimiques

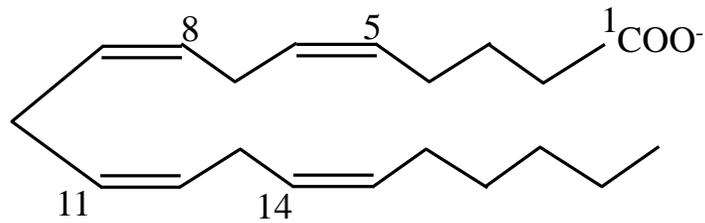
- Oxydation des doubles liaisons

- Par l'oxygène de l'air :

- Dégradation des acides gras  $\Rightarrow$  rancissement, odeur



- Par des enzymes : lipoxygénase - cyclooxygénase



Acide arachidonique

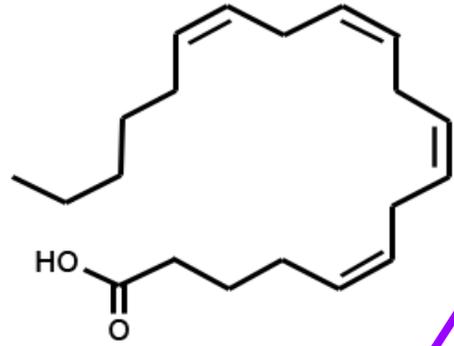
lipoxygénase →

Leucotriènes

cyclooxygénase →

Prostaglandines  
Thromboxanes

# Leucotriènes et Prostaglandines de la série 2



acide arachidonique (C20 : 4, Δ<sup>5,8,11,14</sup>)

**AINS**  
**Aspirine**  
(acide acétyl salicylique)

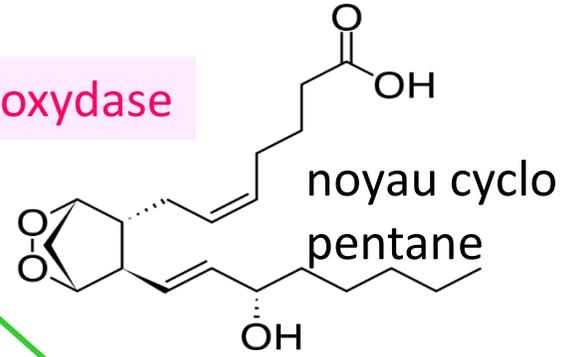


cyclo-oxygénase

5-lipooxygénase

composés linéaires HPETE  
(acides hydroperoxy eicosatétraénoïques)

hydroperoxydase



PGI<sub>2</sub> synthase

PGH<sub>2</sub>

Prostacycline (PGI<sub>2</sub>)

PG E<sub>2</sub>

PGD<sub>2</sub>

PGF<sub>2α</sub>

Thromboxane synthase

Thromboxane A<sub>2</sub>

Leucotriènes

LTB<sub>4</sub>

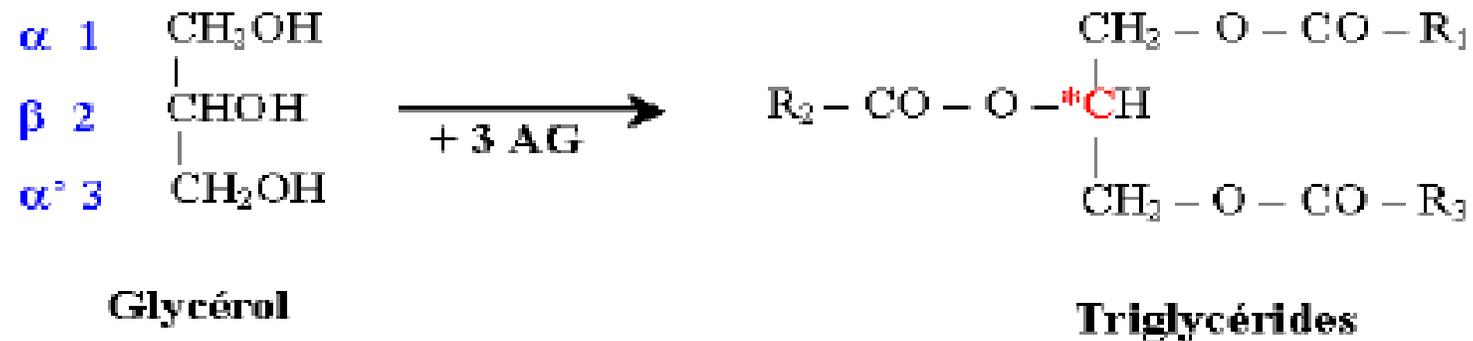
LTC<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> ou E<sub>4</sub>  
(allergie, asthme)

# Classification des lipides

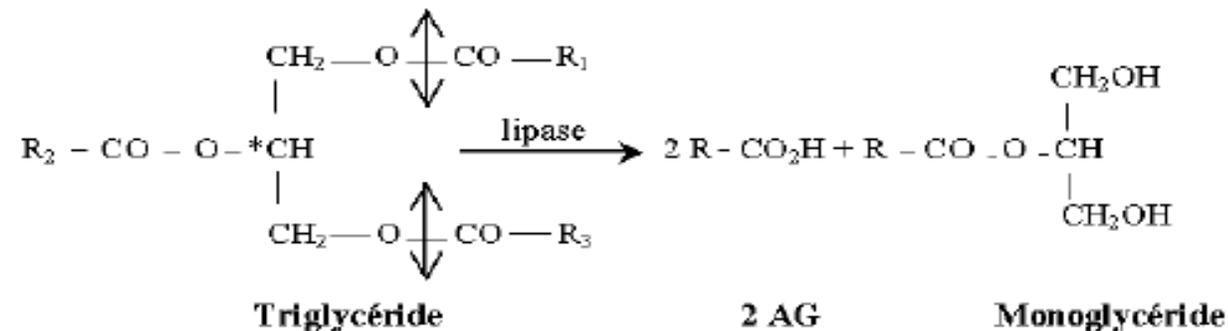
- **Les lipides simples : glycérides et stérides**
  - Composés ternaires constitués de C, H, O
  - • Ce sont des esters d'acides gras + Alcool
  - • 3 types d'alcool sont estérifiés par des acides gras :
    - Glycérol → Glycérides
    - Cholestérol → Stérides
    - Alcool à PM élevé → Cérides

- **Les glycérides**

- **Structure:**



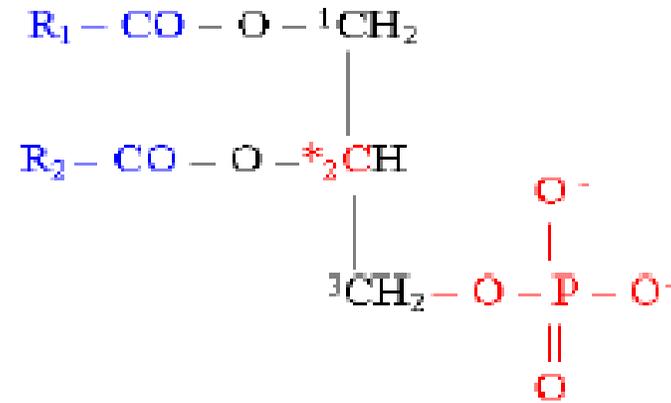
- **Hydrolyse:**



- **Les stérides**

- Les lipides complexes : glycérophospholipides

Acide phosphatidique



Nature de l'alcool:

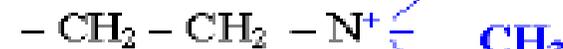
- Sérine



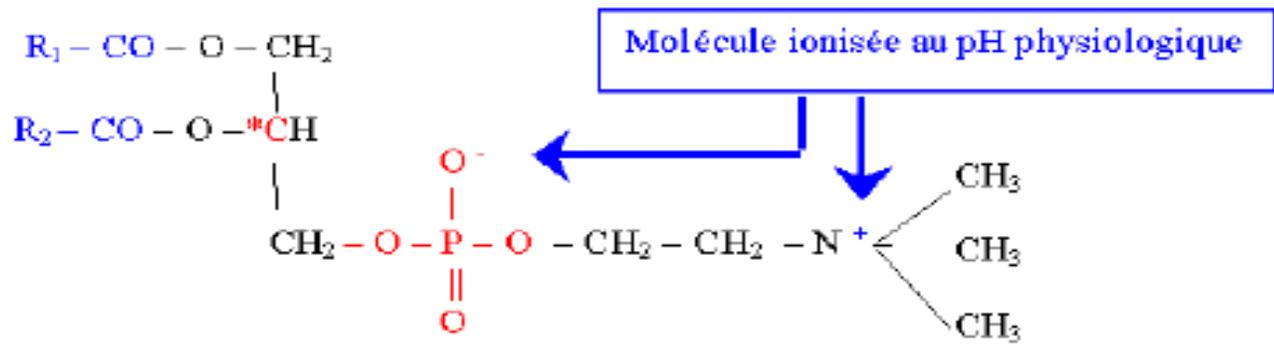
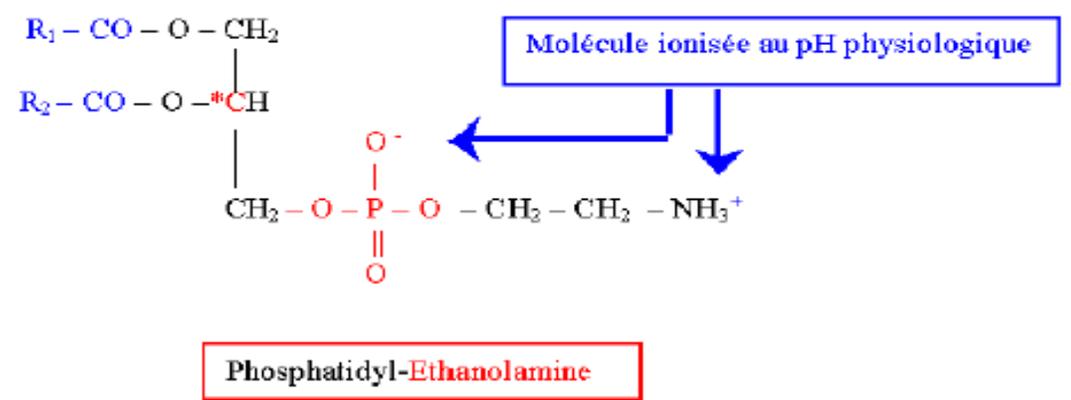
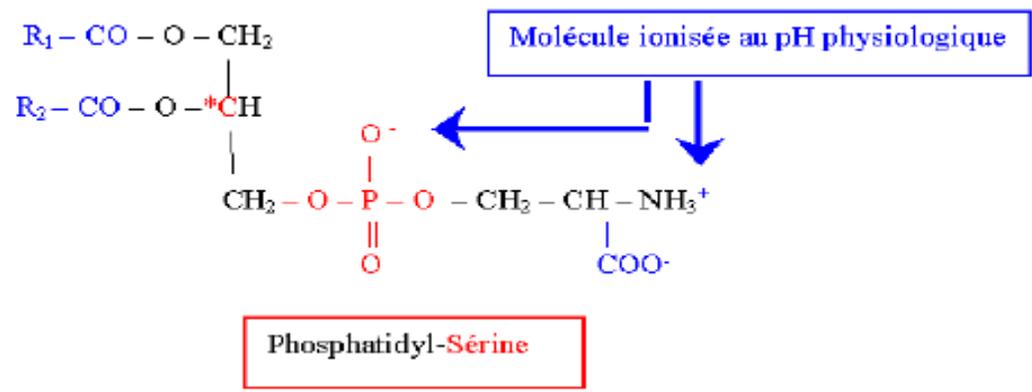
- Ethanolamine



- Choline

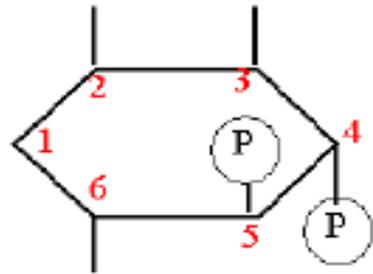
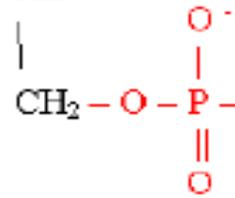
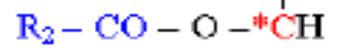
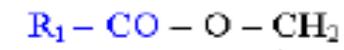


Ammonium  
quaternaire

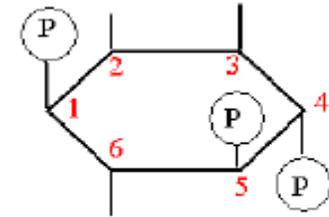


Exemples :  $R_1$  = Acide palmitique ;  $R_2$  = Acide oléique

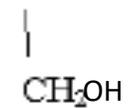
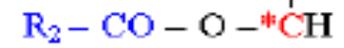




Phospholipase C



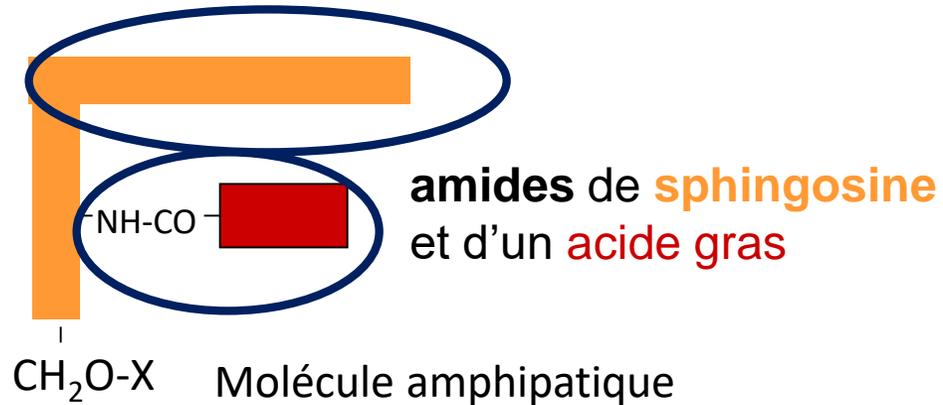
**Inositol 1, 4, 5 triphosphate**



**Diacylglycérol**

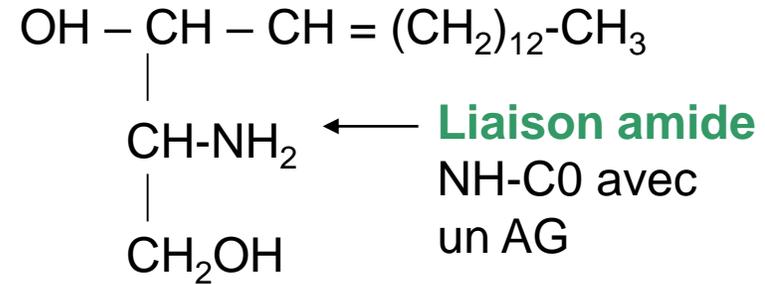
Phosphatidylinositol 4,5 diphosphate

- **Les lipides complexes : sphingolipides**

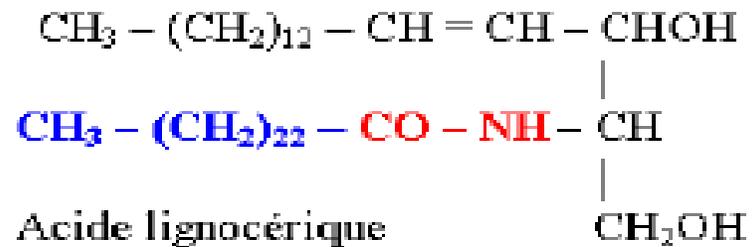


1 tête polaire  
et 2 queues hydrophobes

**Sphingosine**

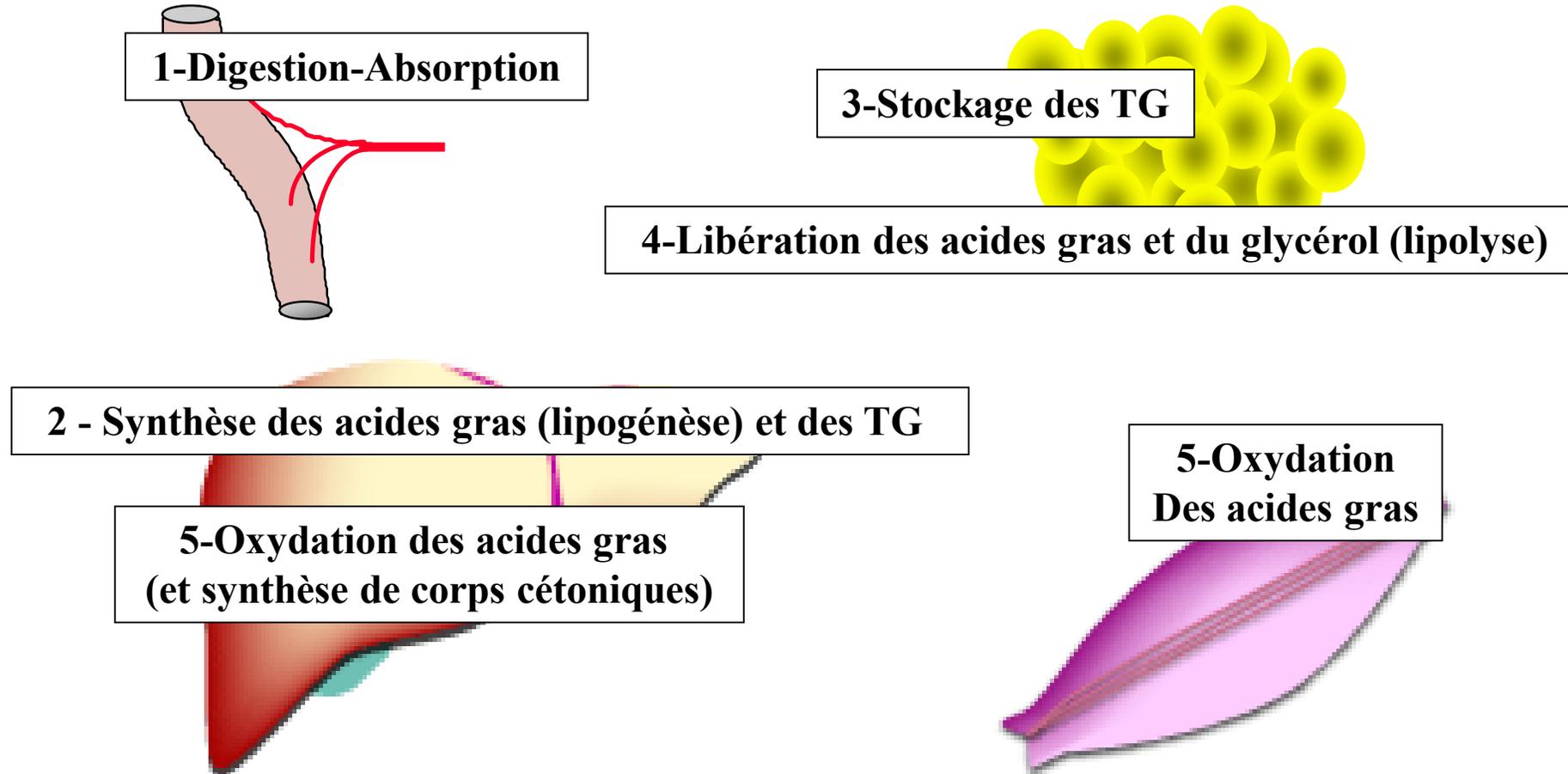


– Acylsphingosine ou Céramide



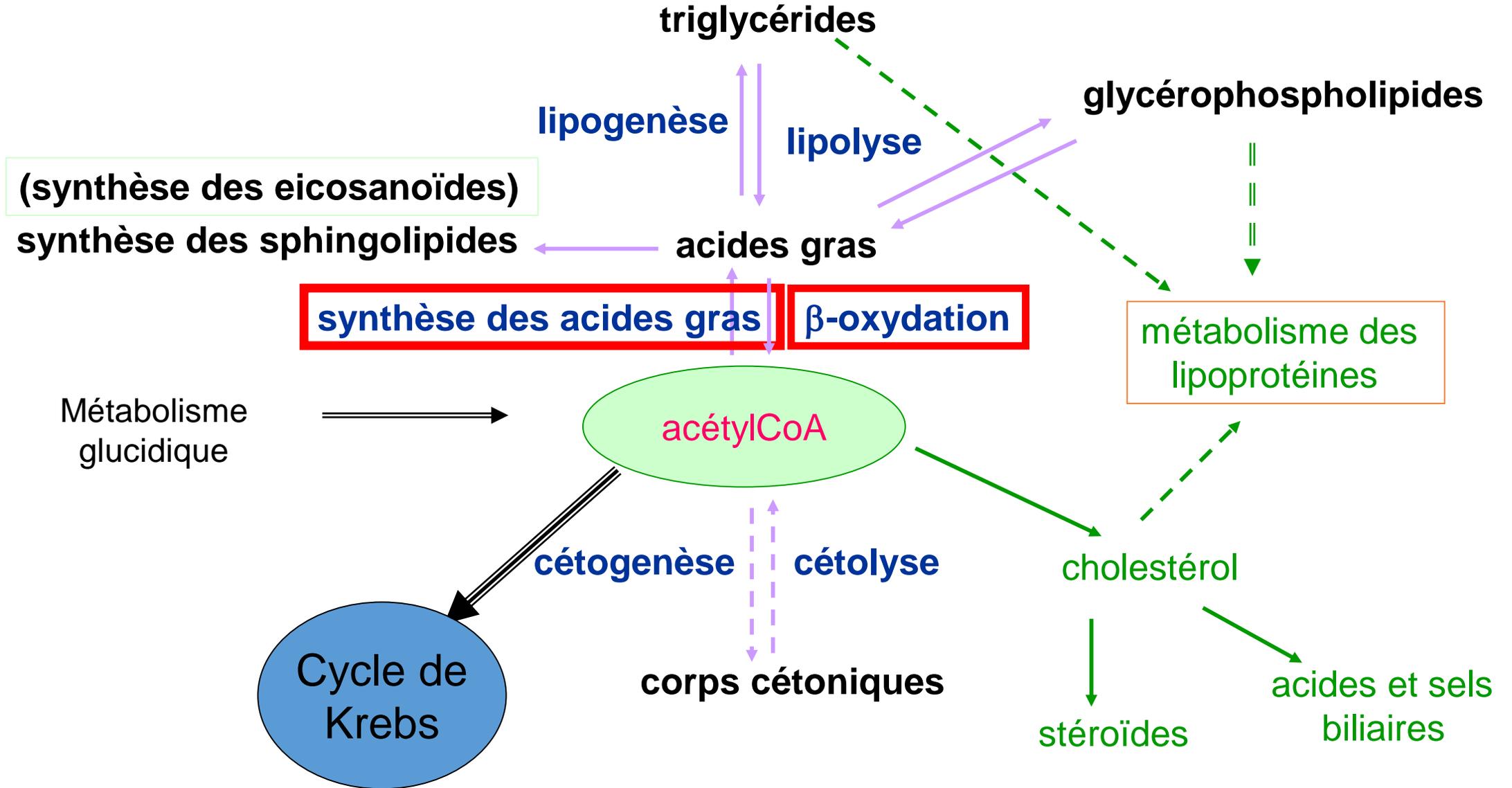


# Vue d'ensemble du métabolisme lipidique



TG : triglycérides

# Rôle central de l'acétyl-CoA dans le métabolisme des lipides



# I – Anabolisme des acides gras

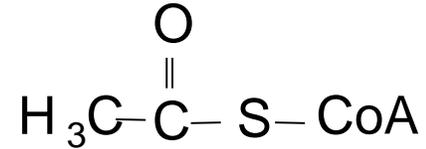
## I.1 Biosynthèse des AG à nombre pair de C ( $n \leq 16$ C)

- origine de l'acétyl-CoA et du NADPH, H<sup>+</sup>
- réactions d'élongation de la chaîne carbonée
- acide gras synthase
- bilan métabolique
- régulation

# I. Anabolisme des acides gras

Localisations tissulaires

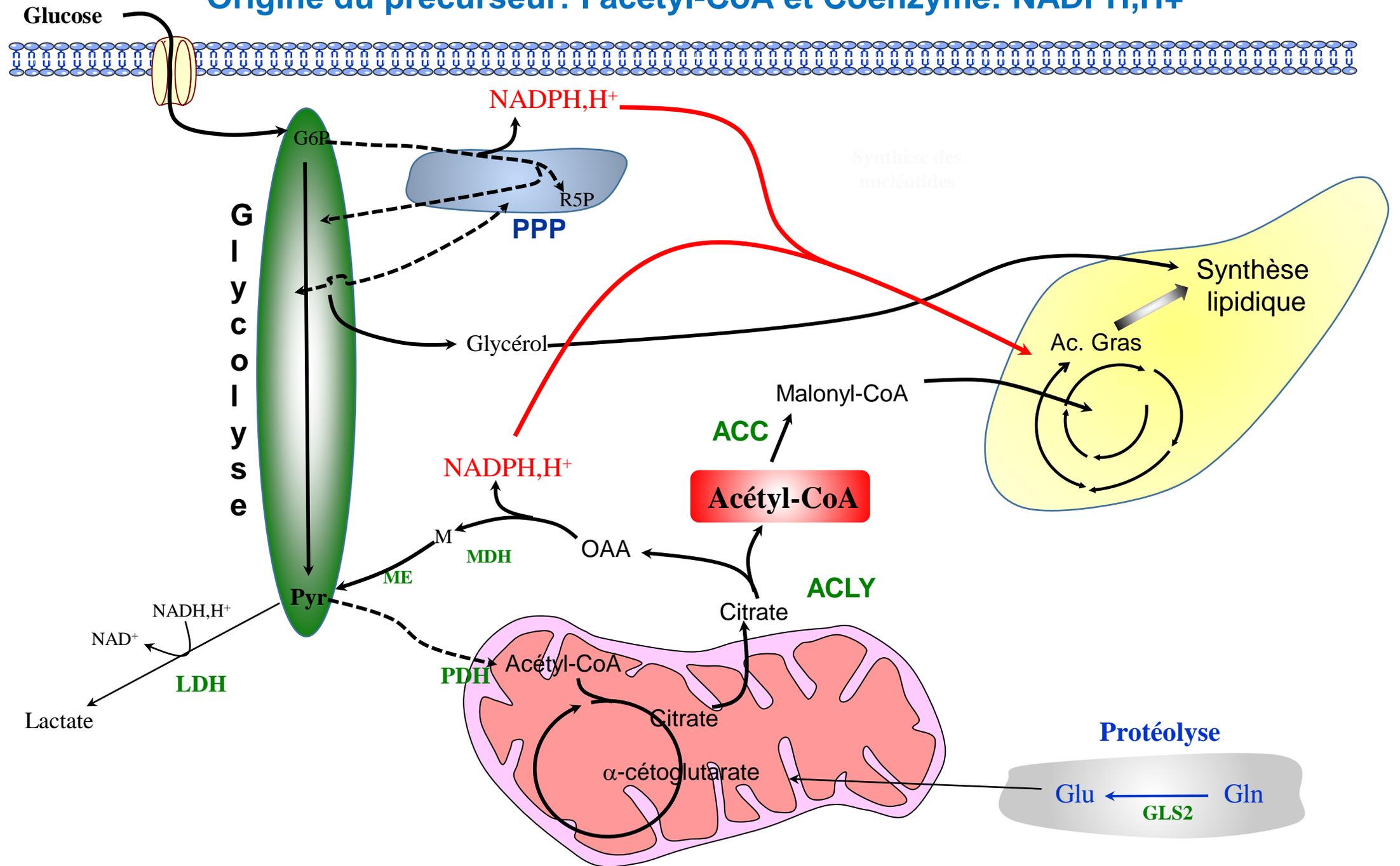
Un seul précurseur : Acétyl-CoA



Origine :

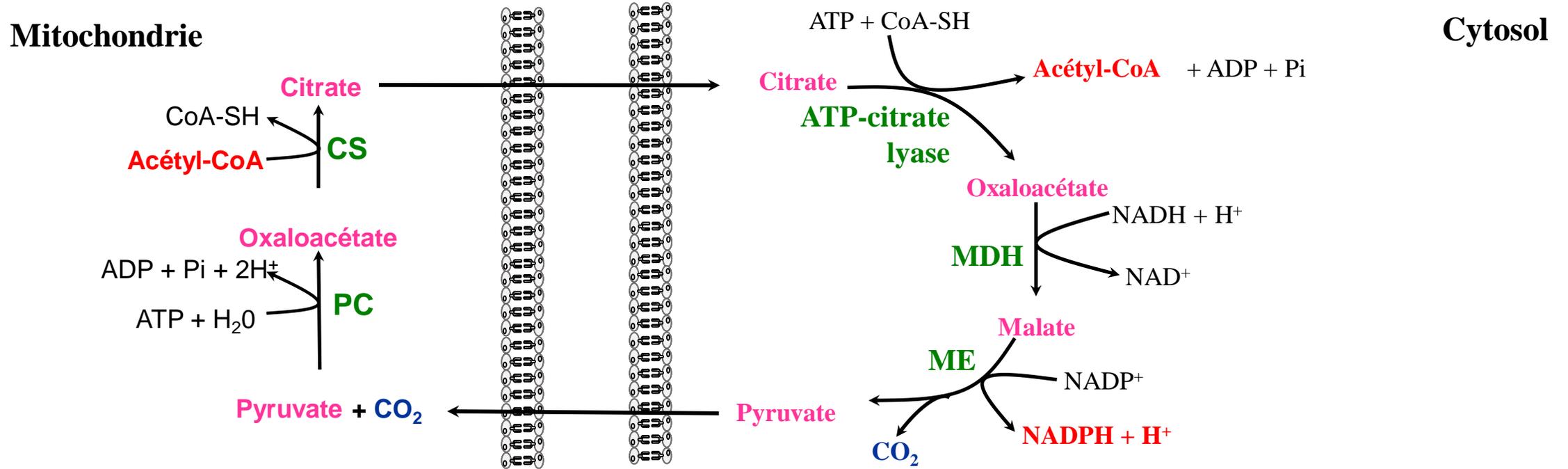
- de l'oxydation du pyruvate (mitochondriale) par la PDH
- de la dégradation des protéines: protéolyse

# Origine du précurseur: l'acétyl-CoA et Coenzyme: NADPH,H+

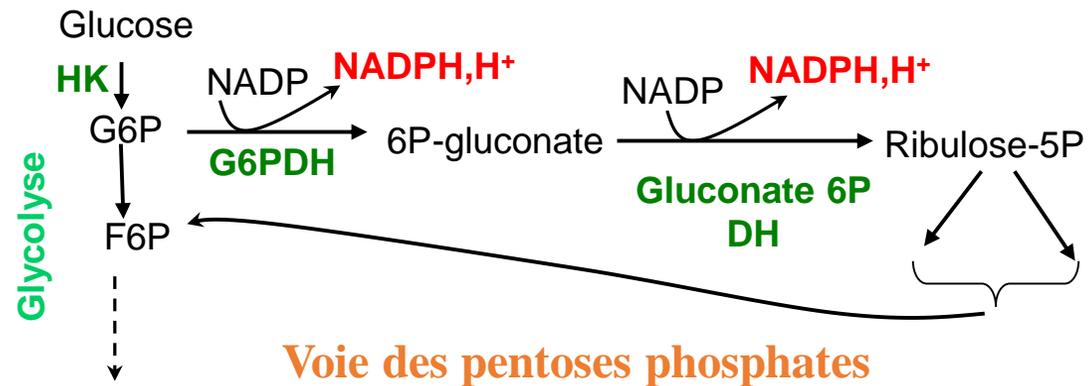


# Origine du coenzyme : NADPH,H<sup>+</sup> (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate)

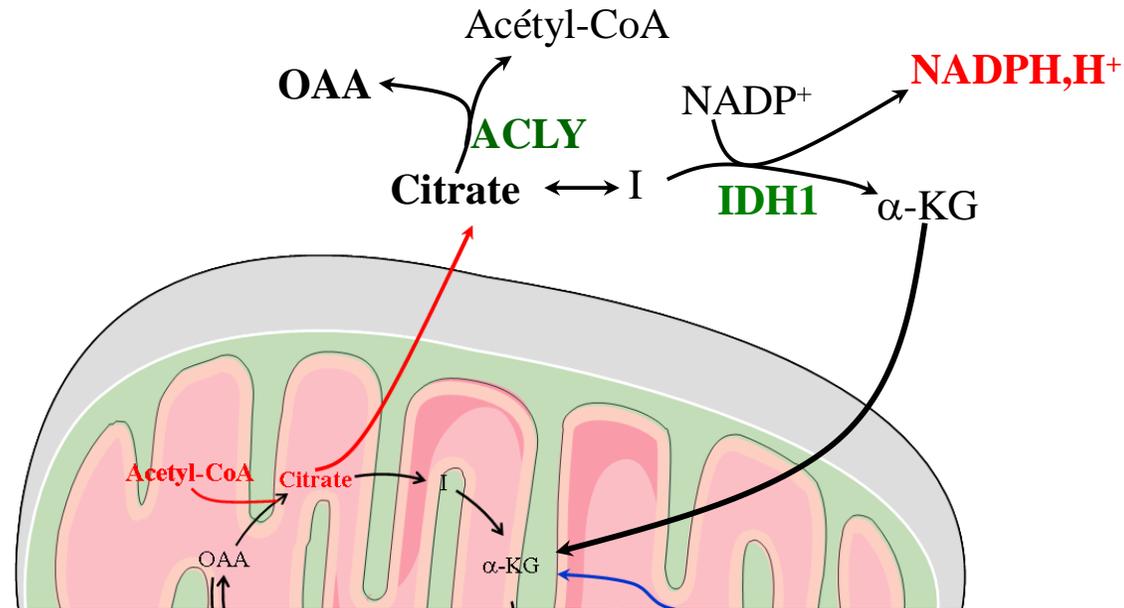
➤ Navette citrate / malate (Cycle de Lardy): Sortie de l'acétylCoA et producteur de NADPH,H<sup>+</sup>



➤ Voie des Pentoses Phosphates



☛ Voie de l'isocitrate deshydrogénase cytosolique (voie IDH cytosolique , voie mineure)



**Résumé:**

☛ Synthèse acide palmitique (16 C) soit 8 molécules d'acétyl-CoA

➡ 8 NADPH lors sortie acétyl-CoA (navette citrate / malate)

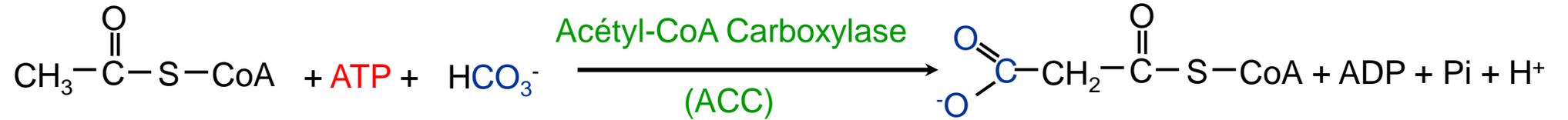
➡ 6 NADPH par le voie PPP et / ou IDH cytosolique

**14 NADPH sont nécessaires au total**

# Biosynthèse des acides gras : Ajout de 2 unités carbone

## Phase 1 : Activation

### Formation du malonyl-CoA.

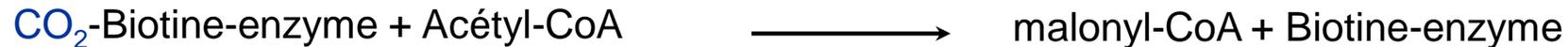
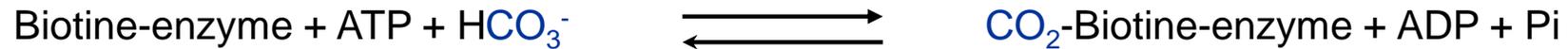


Réaction irréversible

Étape limitante de cette biosynthèse

Régulation covalente par les hormones

### Acétyl-CoA Carboxylase à coenzyme biotine : Réaction en deux temps



# Régulation de la biosynthèse des acides gras

## synthèse des acides gras

disponibilité en substrats  
d'origine glucidique

- **acétyl-CoA** issu du pyruvate
- **ATP** (cycle de Krebs)
- **NADPH, H<sup>+</sup>**

sous le contrôle de l'**insuline**

activité de l'acétylCoA carboxylase (ACC)

**double contrôle :**

### 1 - **contrôle allostérique**

2 états pour l'enzyme :

- \* **protomère** (2 SU identiques) inactif
- \* **polymère**

### 2- **contrôle par modification covalente**

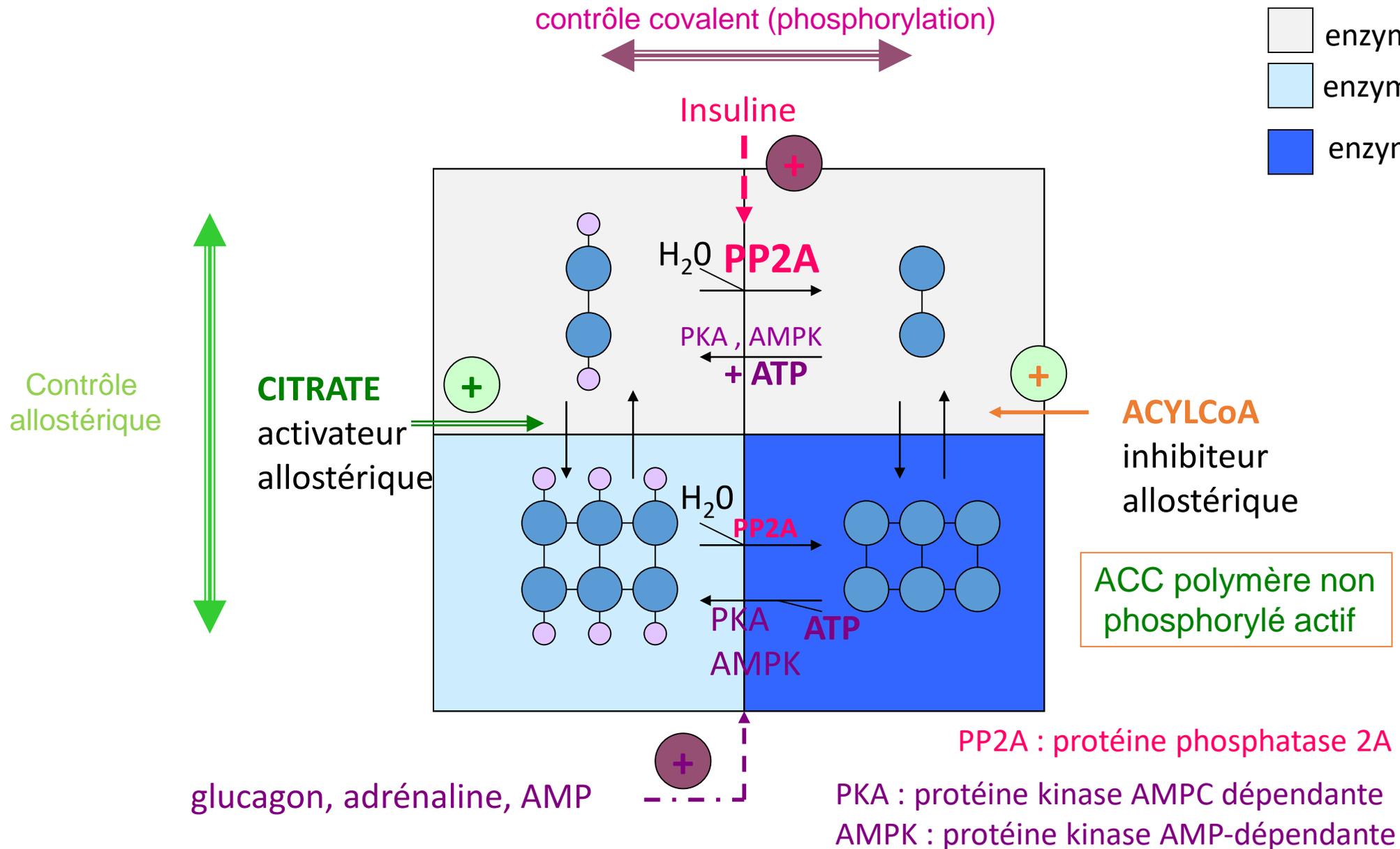
- Forme phosphorylée inactive
- **forme non phosphorylée ACTIVE**

sous dépendance hormonale

Le degré de phosphorylation de l'ACC règle l'interconversion allostérique

# Activité enzymatique de l'acétylCoA carboxylase

- gpt phosphorylé
- enzyme inactive
- enzyme peu active
- enzyme active



ICI le 22 septembre

## Phase 2 : Élongation

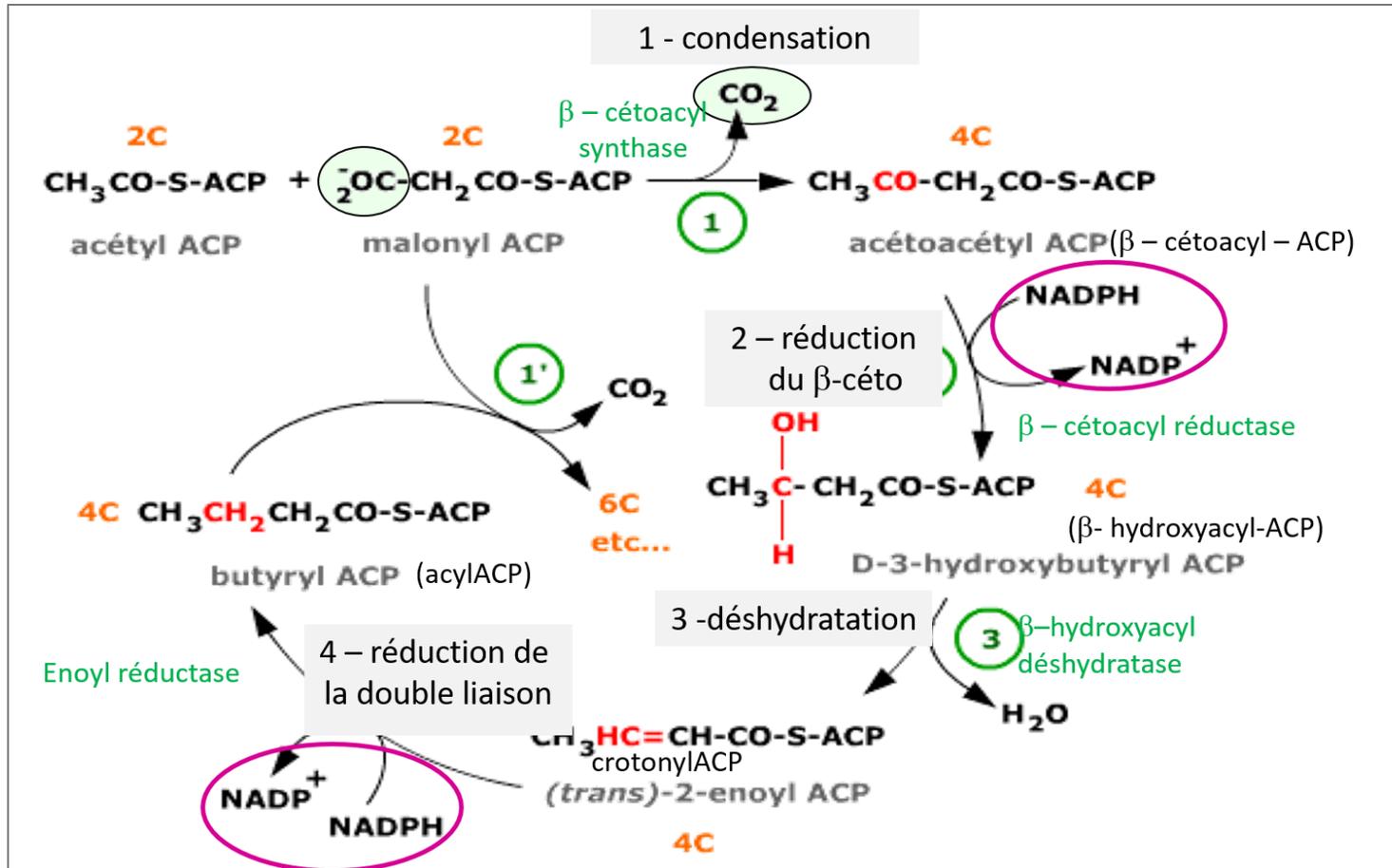
séquence récurrente de 4 réactions

Enzyme: Acide gras synthase

### Allongement de l'acide gras

- Condensation
- Réduction par le NADPH
- Déshydratation
- Réduction par le NADPH

Acide gras  
synthase



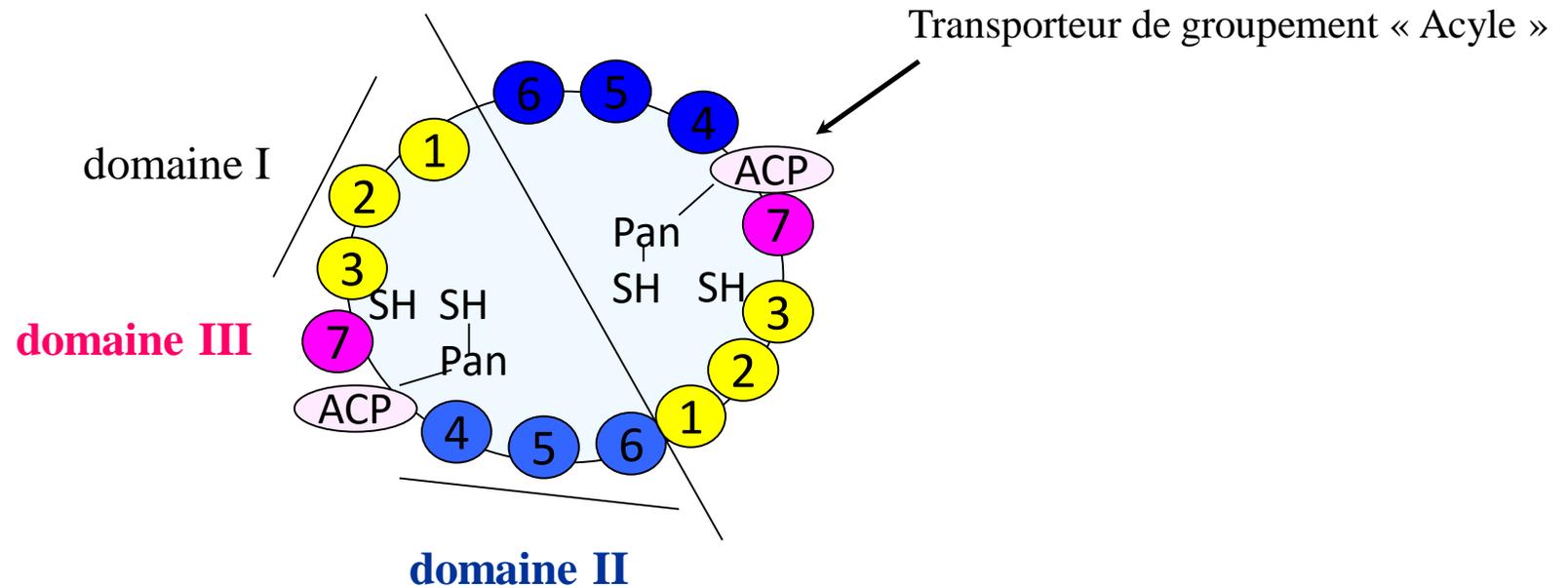
# Complexe de l'acide gras synthase

- Complexe multi-enzymatique formant un dimère (tête-bêche)

monomère : - 7 activités enzymatiques différentes

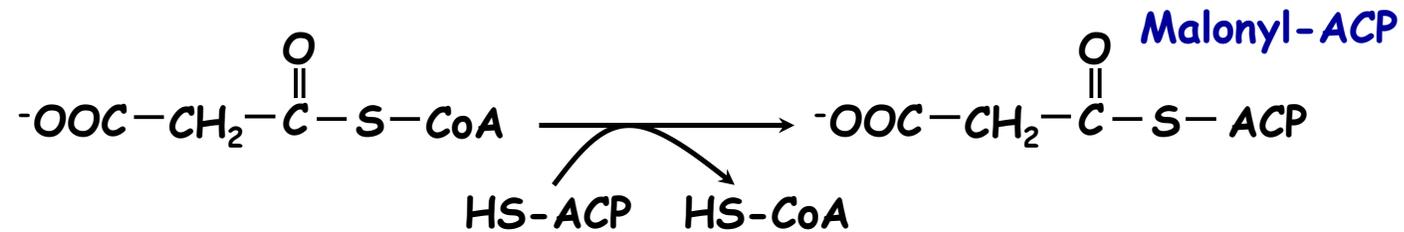
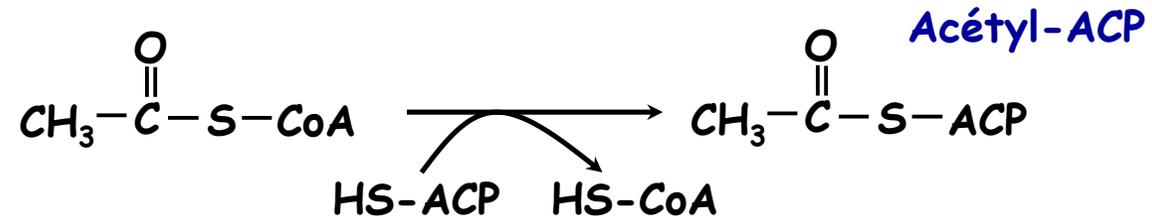
- Domaine liant de façon covalente une molécule de phosphopantéthéine (un des constituants du coenzyme A avec un groupement thiol terminal) = ACP « acyl carrier protein »

- groupement thiol réactif d'une cystéine



## Phase 2 : Élongation

### Formation de l'acétyl -ACP et malonyl-ACP

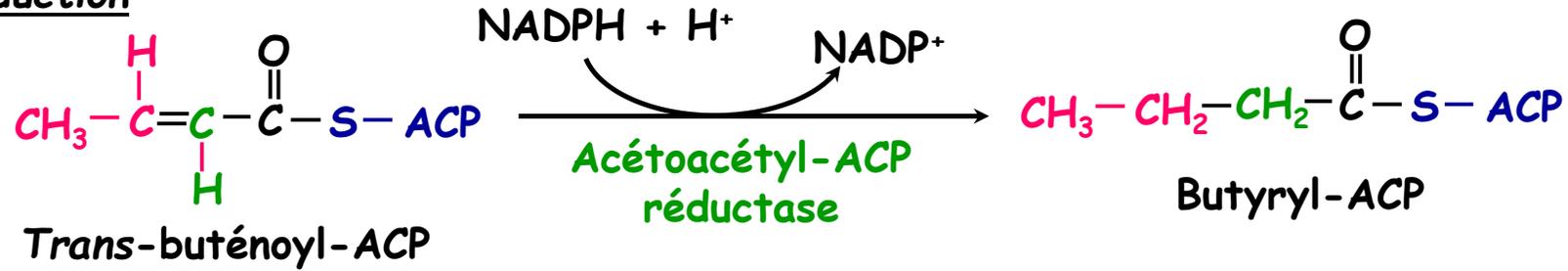


### Allongement de l'acide gras

- Condensation
  - Réduction par le NADPH
  - Déshydratation
  - Réduction par le NADPH
- } Acide gras synthase



• Réduction



Deuxième cycle et les suivants: allongement de la chaîne de 2 molécules de carbonnes

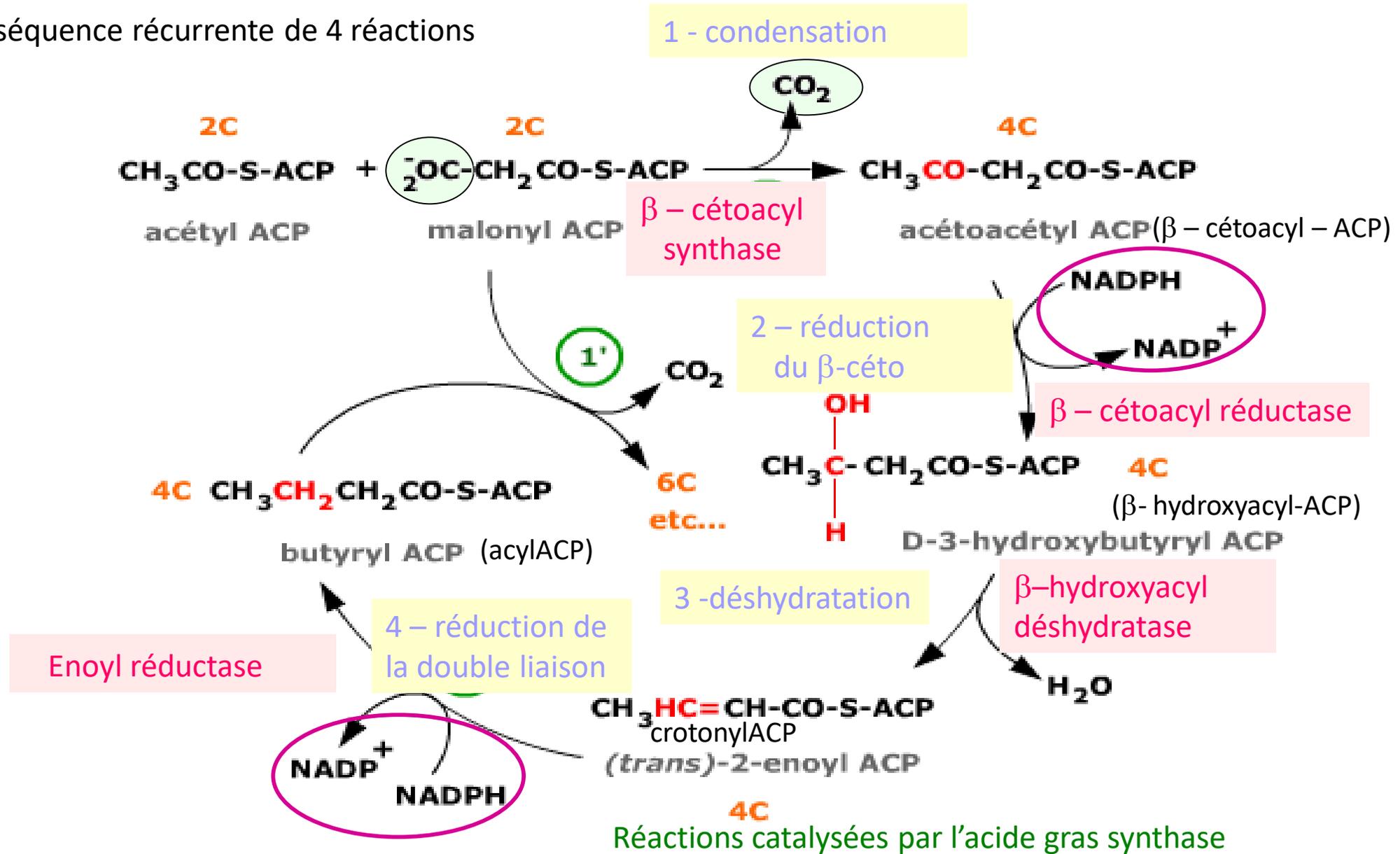
**Phase 3 : Terminaison**

Chaîne constituée de 16 carbonnes: action de la **thioestérase** :  
libération de l'acide palmitique

Bilan réactionnel:



séquence récurrente de 4 réactions

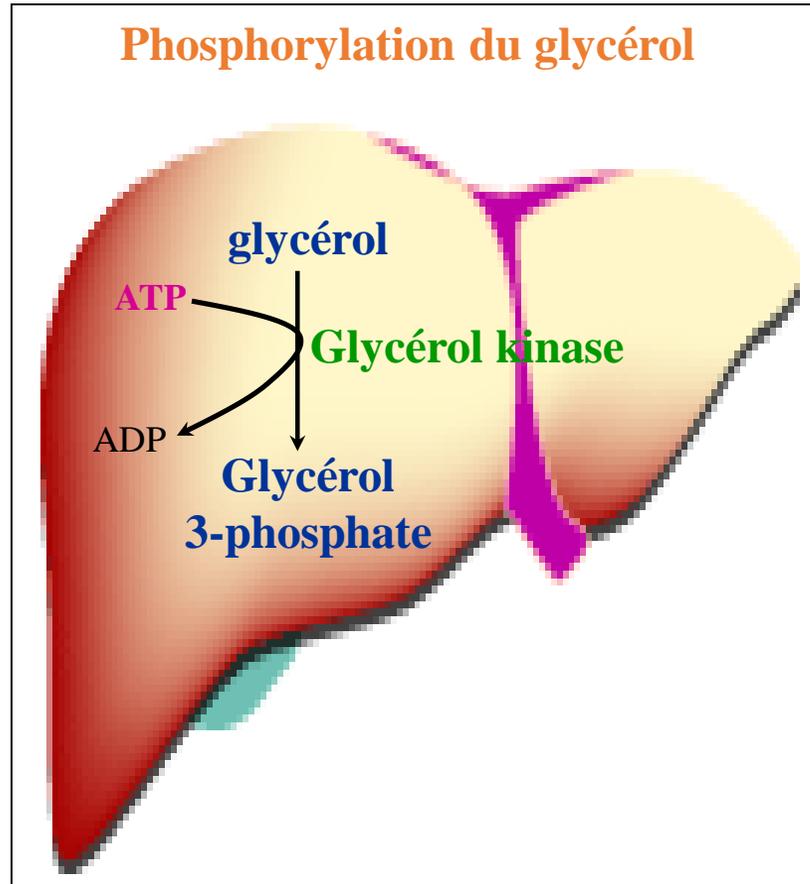


# Origine du glycérol 3-phosphate

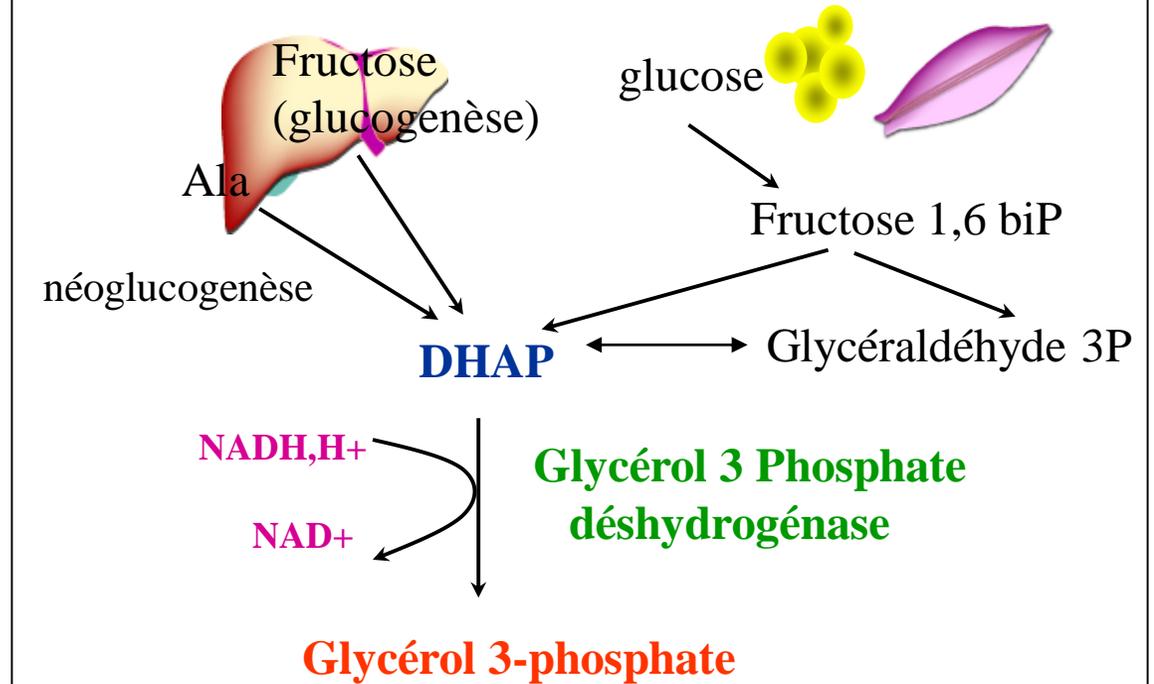
**Lieu** : Tissu adipeux, muscles, myocarde et foie

**Origine** : **Glycérol 3-P**

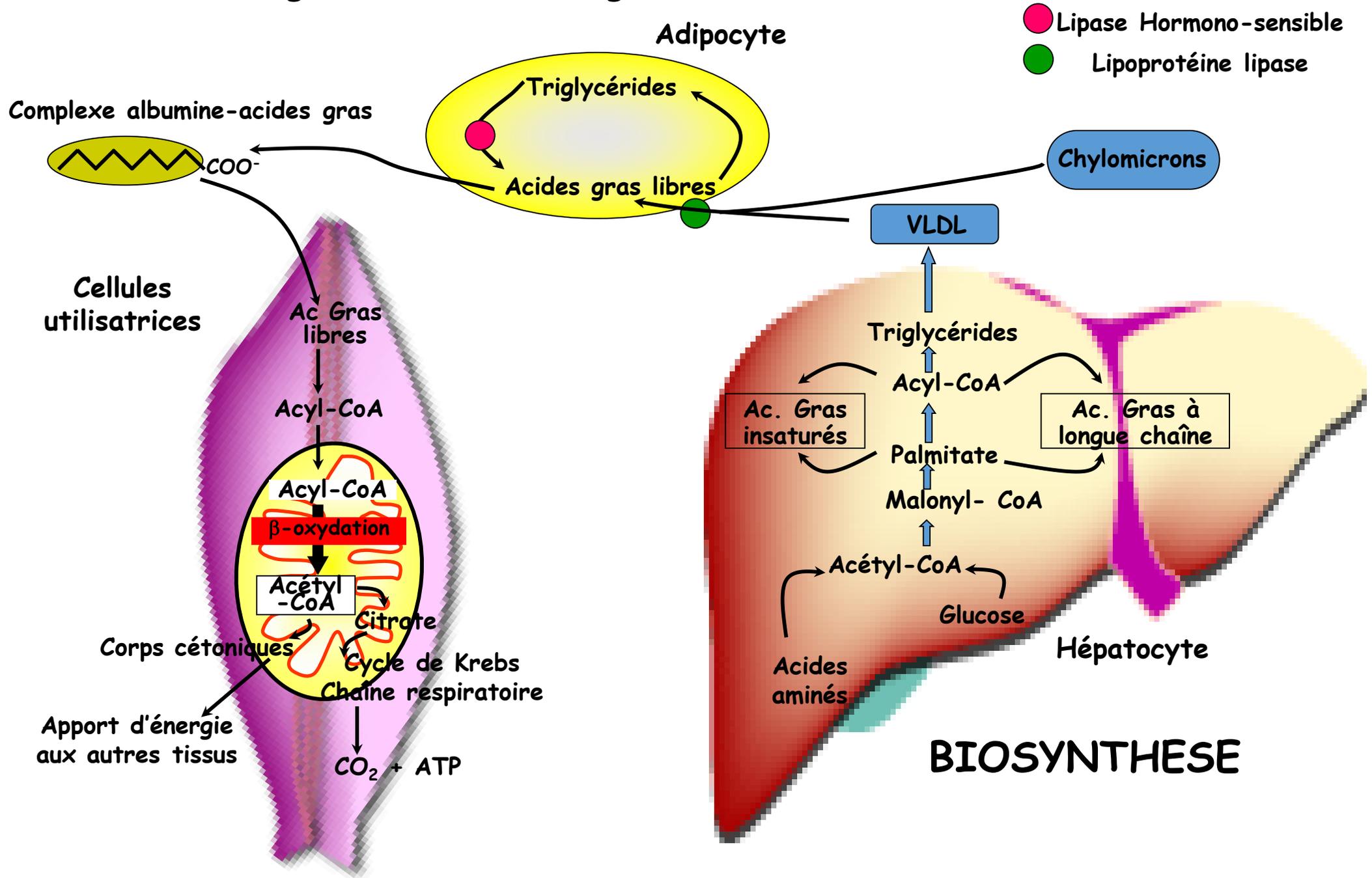
TA  
muscles  
myocarde



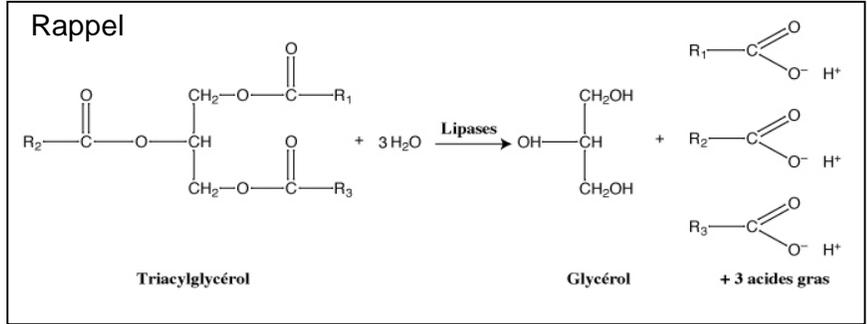
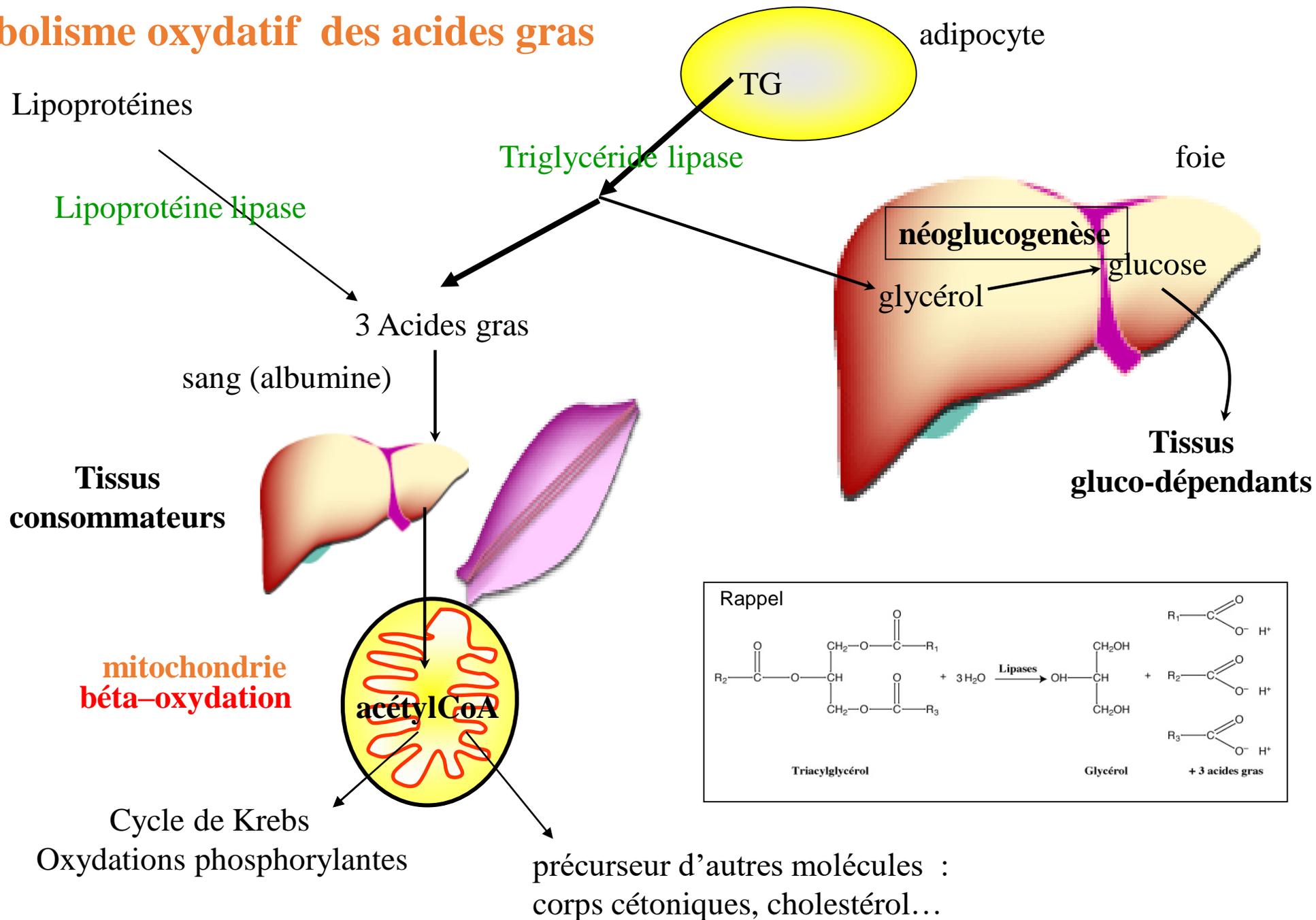
### Réduction du PDHA (glycolyse, néoglucogénèse)



# Métabolisme des graisses : Schéma général



# Catabolisme oxydatif des acides gras



# Dégradation des acides gras dans les tissus utilisateurs par la voie de la $\beta$ -oxydation.

## Les principales étapes

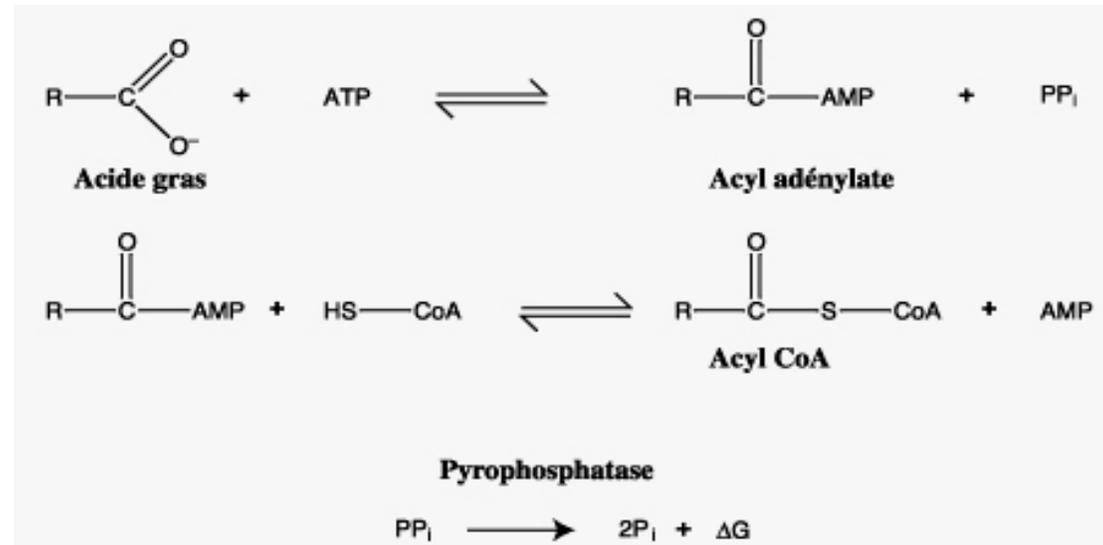
1. Activation des acides gras
2. Transfert dans la matrice mitochondriale
3.  $\beta$  oxydation des acyl-CoA saturés

### 1. Activation des acides gras au niveau de la membrane externe du côté cytoplasmique des mitochondries

enzyme : acyl-CoA synthétase

CoA-SH : coenzyme A

PPi : pyrophosphate



La réaction globale est irréversible et utilise deux liaisons riches en énergie de l'ATP

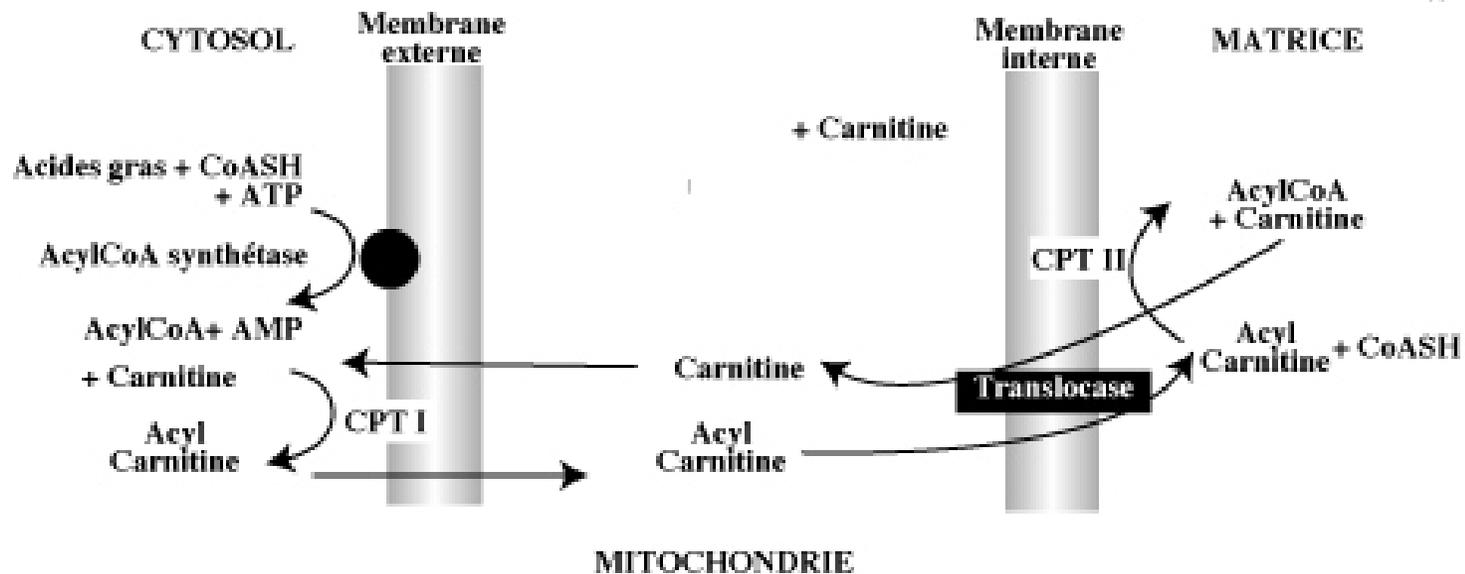
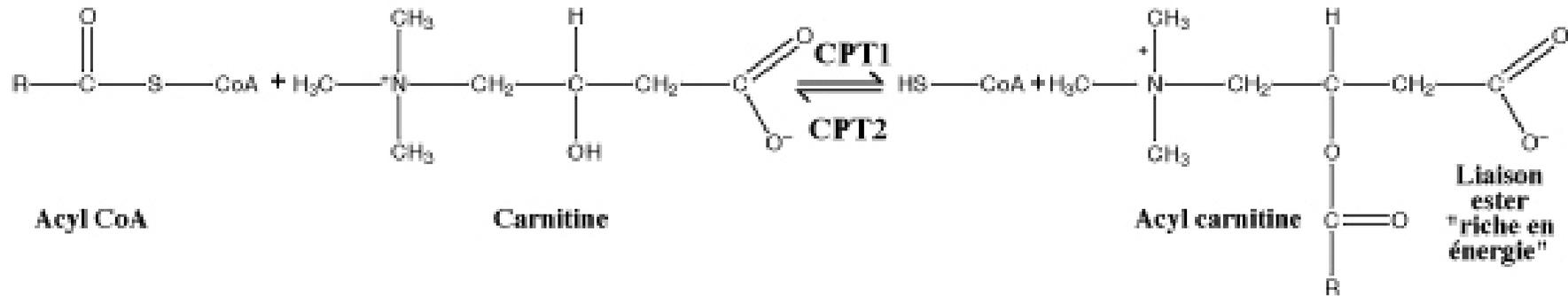
## 2<sup>ème</sup> étape : Entrée de l'acylCoA dans la mitochondrie

### Carnitine Palmitoyl Transférase ou Acyl-carnitine transférase (CPT)

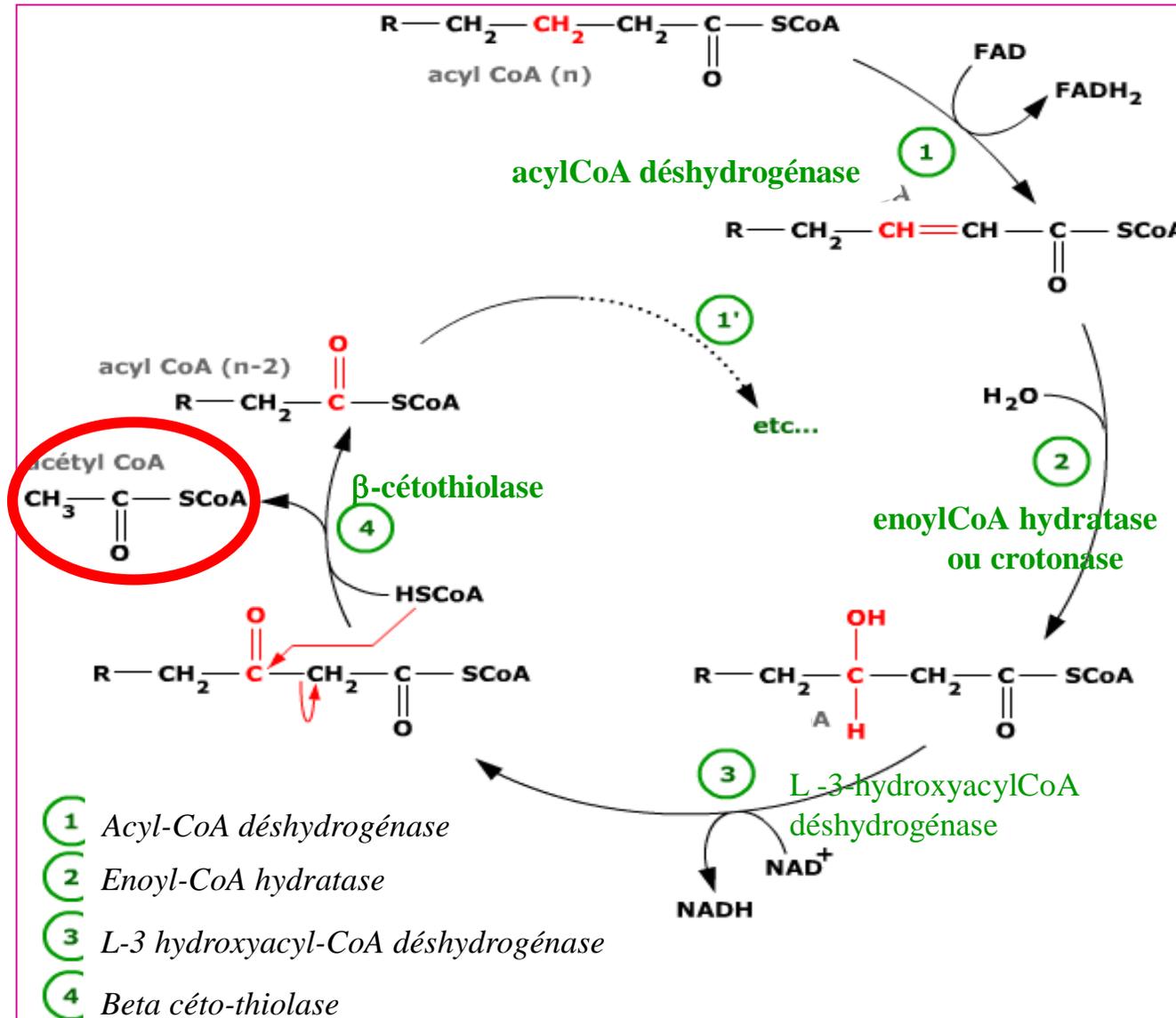
membrane externe (CPTI)

membrane interne (CPTII)

Une translocase dans la membrane interne échange l'acylcarnitine contre la carnitine



•3<sup>ème</sup> étape :  $\beta$ -oxydation des acylCoA saturés à nombre pair d'atomes de C

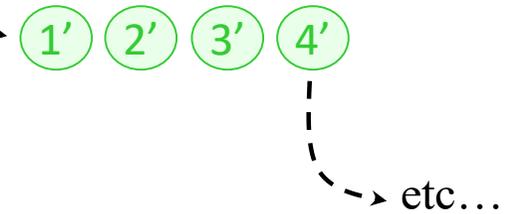


① Oxydation en  $\alpha$ - $\beta$  de l'acyl-coenzyme A : **trans $\Delta^2$  enoylCoA**

② Hydratation hétérosécificative de la double liaison  $\alpha$ - $\beta$  (trans) : **L-3 hydroxyacylCoA**

③ Oxydation en  $\beta$  : **3-cétoacylCoA**

④ Clivage entre  $\alpha$  et  $\beta$  : Libération d'un **acétyl-CoA** et d'un **acylCoA (n-2)**



## $\beta$ -oxydation

- Oxydation par le FAD
- Hydratation
- Oxydation par le NAD<sup>+</sup>
- Thiolyse par le CoA

## Biosynthèse

- Condensation
- Réduction par le NADPH
- Déshydratation
- Réduction par le NADPH

### Différences entre $\beta$ -oxydation et biosynthèse

#### $\beta$ -oxydation

- Mitochondrie
- NADH, FADH<sub>2</sub>
- CoA
- Enzymes séparés

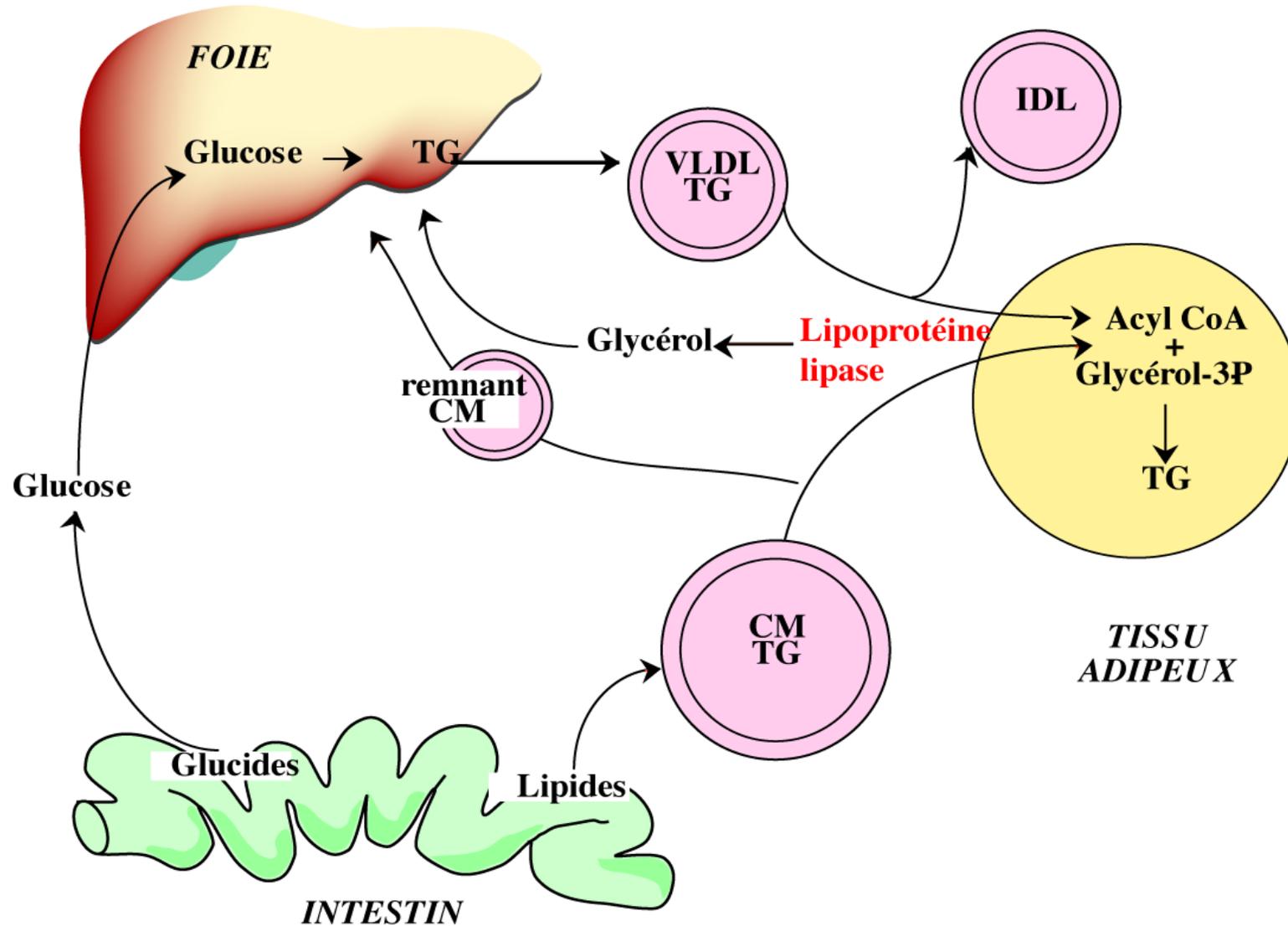
#### Biosynthèse

- Cytosol
- NADPH
- Acyl Carrier protein (ACP)
- Un seul complexe enzymatique

# Transport des triglycérides dans la circulation : rôle des lipoprotéines, chylomicrons et VLDL

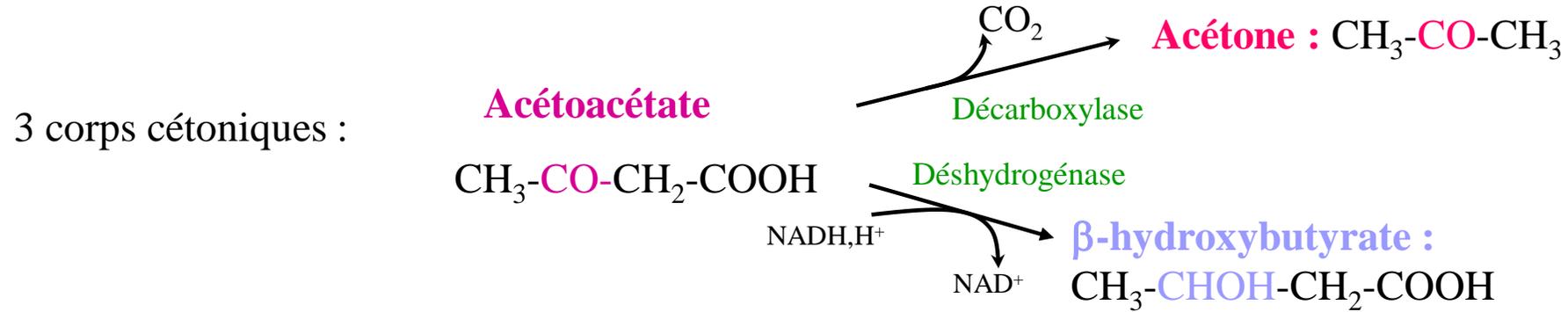
CM : chylomicrons : TG + apoprotéines

VLDL : TG + apoprotéines



## Les corps cétoniques

Corps cétoniques : petites molécules très diffusibles (substrats énergétiques)



## Anabolisme des corps cétoniques

- Cétogénèse **exclusivement hépatique et mitochondriale**

