

Chapitre 8. Métabolisme des lipides

Le métabolisme des acides gras comprend :

- L'anabolisme, qui est la biosynthèse ou lipogénèse.
- Le catabolisme qui est la dégradation ou β oxydation.

La synthèse des acides gras est entièrement cytosolique alors que leur dégradation par β -oxydation est intramitochondriale.

I. Catabolisme des lipides

Les principaux lipides de l'alimentation humaine ou animale sont constitués essentiellement de triacylglycérols (triglycérides), de phospholipides et de stérols. La digestion de ces lipides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Les enzymes qui hydrolysent les lipides sont les lipases et les phospholipases, leur activité se déroule dans l'intestin grêle.

- L'action complète du triglycéride lipase (pancréatique) conduit à la libération de 2 acides gras et du β -monoacylglycérol (Figure 1).

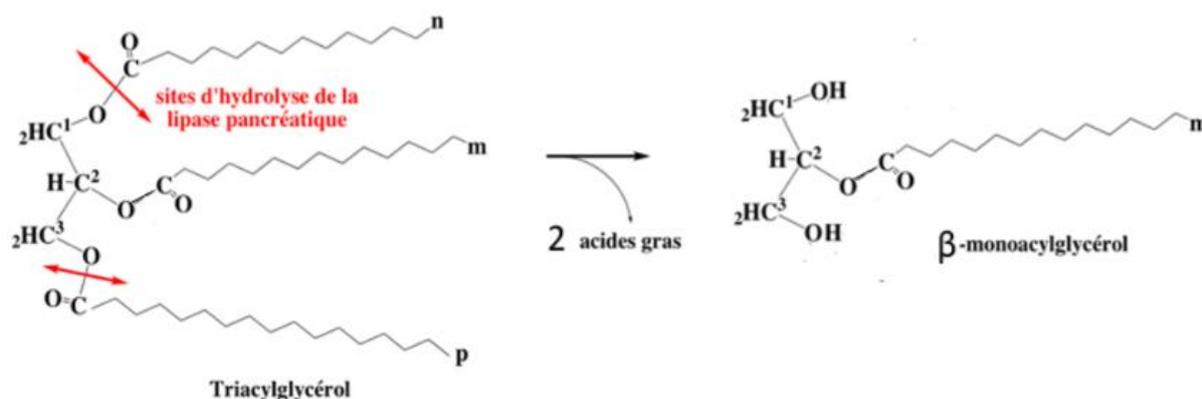


Figure 1. Effet de la lipase pancréatique

- Les phospholipases (le foie, le pancréas, l'intestin, la rate, le cerveau, les hématies ...) qui hydrolysent les phospholipides sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D. Les phospholipases A1 et A2 libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire

et secondaire du glycérol. La phospholipase C hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le groupement phosphate. Enfin la phospholipase D libère l'alcool qui spécifie le phospholipide (Figure 2).

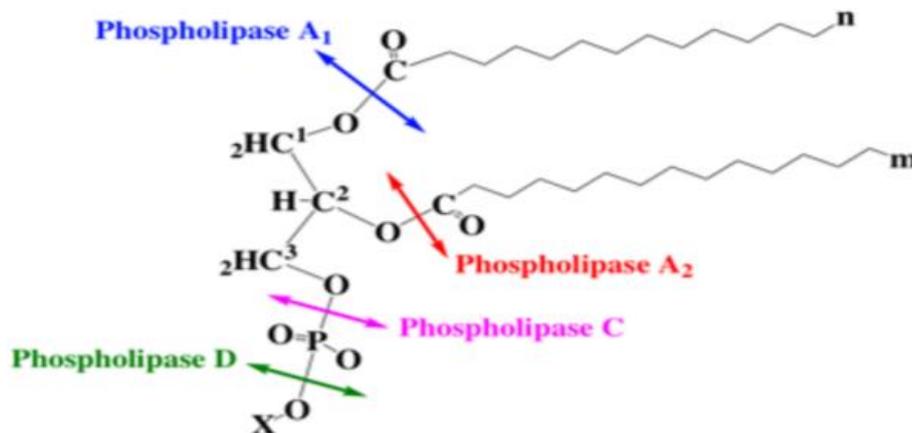


Figure 2. Effet des phospholipases

I.1. Catabolisme des acides gras

Les acides gras et les glucides jouent un rôle très important comme substances énergétiques aussi bien chez les animaux que chez les végétaux.

La séquence de réactions dans laquelle ils sont impliqués débute par une hydrolyse enzymatique par les lipases, puis par une dégradation préparatoire appelée β -oxydation, avec transformation des acides gras en acétyl-CoA qui alimente ensuite le cycle de Krebs.

1/ Activation des AG

Les AG n'entrent en métabolisme qu'une fois activés sous forme d'acyl CoA. Les acides gras cytosoliques sont tout d'abord activés en acyl CoA, la réaction est catalysée par une acyl CoA synthétase (thiokinase), où intervient l'ATP (Figure 3).

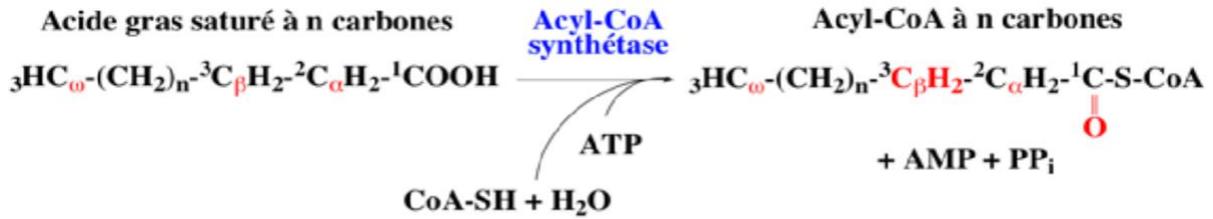


Figure 3. Activation des AG cytosolique.

2/ Transfert de l'acyl-CoA dans la mitochondrie

La membrane mitochondriale interne étant imperméable à l'acyl-CoA, il doit être transporté dans la matrice à l'aide d'un transporteur : la navette carnitine.

3/ Oxydation mitochondriale des acides gras (β-oxydation)

➤ Acide gras saturés

La voie de la β-oxydation comporte 4 réactions récurrentes permettant l'oxydation du carbone-β des acyl-CoA et la libération d'acétyl-CoA. Cette voie est cyclique car chaque étape de 4 réactions: oxydation, hydratation, oxydation et thiolase, part d'un acyl-CoA et aboutit à la formation d'un acyl-CoA raccourci de deux carbones (Cn-2) (Figure 4).

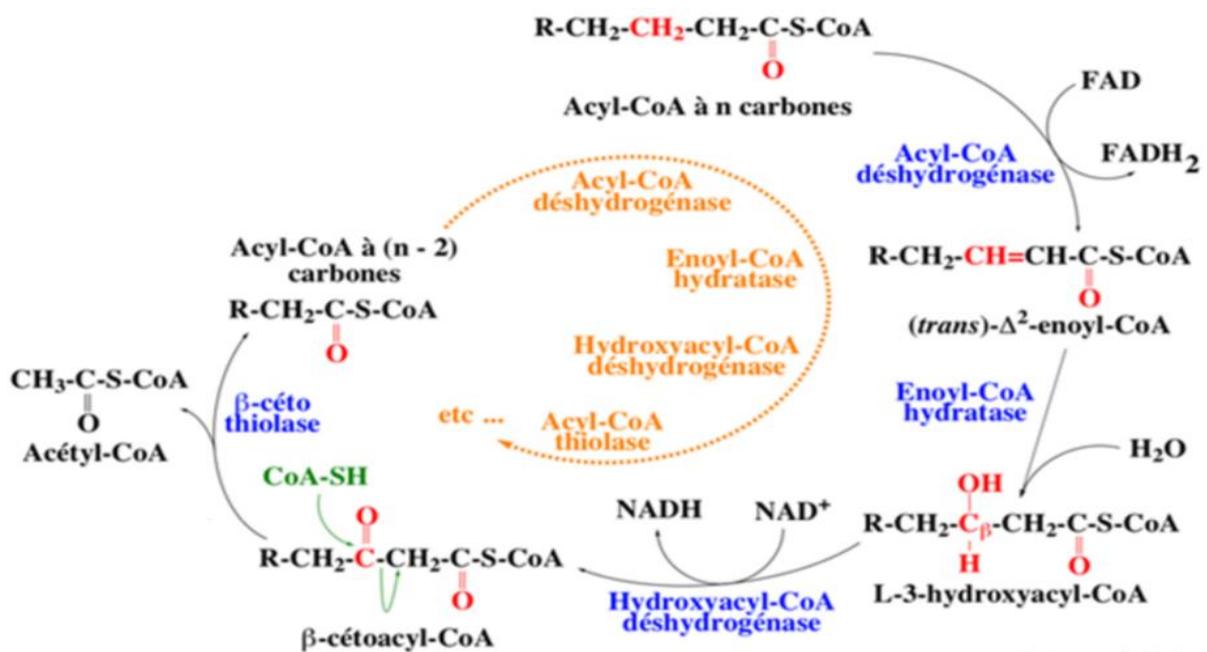


Figure 4. β-oxydation des AG saturé.

- Bilan de la β -oxydation des acides gras saturés

Le bilan métabolique pour un tour est le suivant :

Acyl-CoA à n carbones + FAD^+ + NAD^+ + CoA-SH + H_2O \Rightarrow Acyl-CoA à (n-2) carbones + FADH_2 + NADH , H^+ + acétyl-CoA.

Le bilan énergétique d'un tour est 5 ATP [1 FADH_2 (2 ATP) et 1 NADH , H^+ (3ATP)].

Le cycle se répète n fois, libérant à chaque fois un acétyl CoA et un acyl CoA raccourcis de 2 carbones jusqu'à épuisement de la chaîne carbonée.

➤ Acide gras insaturés

Les acides gras insaturés sont dégradés de la même façon que les acides gras saturés après leur activation et leur liaison au coenzyme A. Cependant deux enzymes, une isomérase et une épimérase sont nécessaires pour l'oxydation complète de ces acides.

II. Anabolisme

La biosynthèse des acides gras et des lipides répond à deux impératifs dans la cellule :

- Fourniture des acides gras nécessaires à la synthèse des lipides de structure ;
- Mise en réserve de l'énergie. Lorsque les aliments sont trop riches et excèdent les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans les tissus adipeux.

II.1. Biosynthèse des acides gras

Chez l'homme la majorité des acides gras sont exogènes, néanmoins la plupart des tissus sont capable de synthèse de novo à partir de l'acétyle CoA (foie, reins, tissu adipeux, poumons, glandes mammaires). La biosynthèse des acides gras est connue sous le nom de lipogenèse.

La lipogenèse est l'ensemble des réactions enzymatiques se déroulant principalement dans le cytosol des cellules adipeuses, conduisant à partir de l'acétyle CoA à la synthèse d'AG. Trois mécanismes distincts se complètent:

- Synthèse cytosolique : de l'acétyl CoA au palmitate C16
- Synthèse mitochondriale : de C16 à C24
- Élongation et désaturation microsomale (RE)

La synthèse des AG est endergonique et réductrice. Elle nécessite les 3 éléments suivants:

- ATP : source d'énergie ;
- Acétyl-CoA : précurseur ;
- NADPH,H⁺ : agent réducteur (source de proton).

1/ Origine de l'Acétyl-CoA

Triple origine :

- La glycolyse donnant le pyruvate qui sous l'action de pyruvate déshydrogénase donne l'acétyl-CoA.
- Le catabolisme des acides aminés.
- La β -oxydation des acides gras.

Quel que soit son origine, il est formé dans la mitochondrie et ne peut pas traverser sa membrane interne.

2/ Origine du NADPH,H⁺

Triple origine :

- Décarboxylation oxydative du malate en pyruvate par l'enzyme malique (cycle de Krebs).
- Décarboxylation oxydative de l'isocitrate en α -cétoglutarate catalysée par l'isocitrate déshydrogénase cytosolique (cycle de Krebs).
- Les 2 premières réactions oxydatives de la voie des pentoses phosphates (phase oxydative).

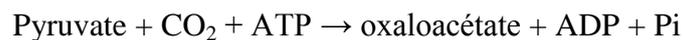
3/ Etapes de la lipogenèse

Le transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol se déroule en deux phases :

- Phase mitochondriale

Ce mécanisme repose sur la réversibilité des réactions enzymatiques de la β -oxydation des AG. La seule réaction irréversible est celle qui est catalysée par l'acyl CoA déshydrogénase (1ère réaction de l'oxydation).

Le pyruvate importé du cytosol est carboxylé par la pyruvate carboxylase avec formation de l'oxaloacétate.



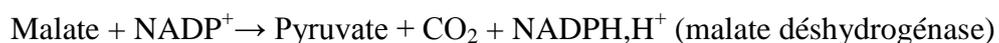
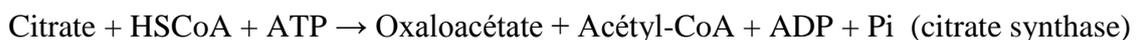
L'oxaloacétate se condense à l'acétyl-CoA pour former du citrate (première réaction du cycle de Krebs catalysée par la citrate synthase).



Le citrate est transporté grâce à la citrate translocase à travers la membrane mitochondriale interne.

- Phase cytosolique

Sous l'action d'une citrate synthase ATP-dépendante et en présence de HSCoA le citrate est clivé en acétyl-CoA et en oxaloacétate qui régénère le pyruvate (Figure 4). La séquence des réactions est la suivante :



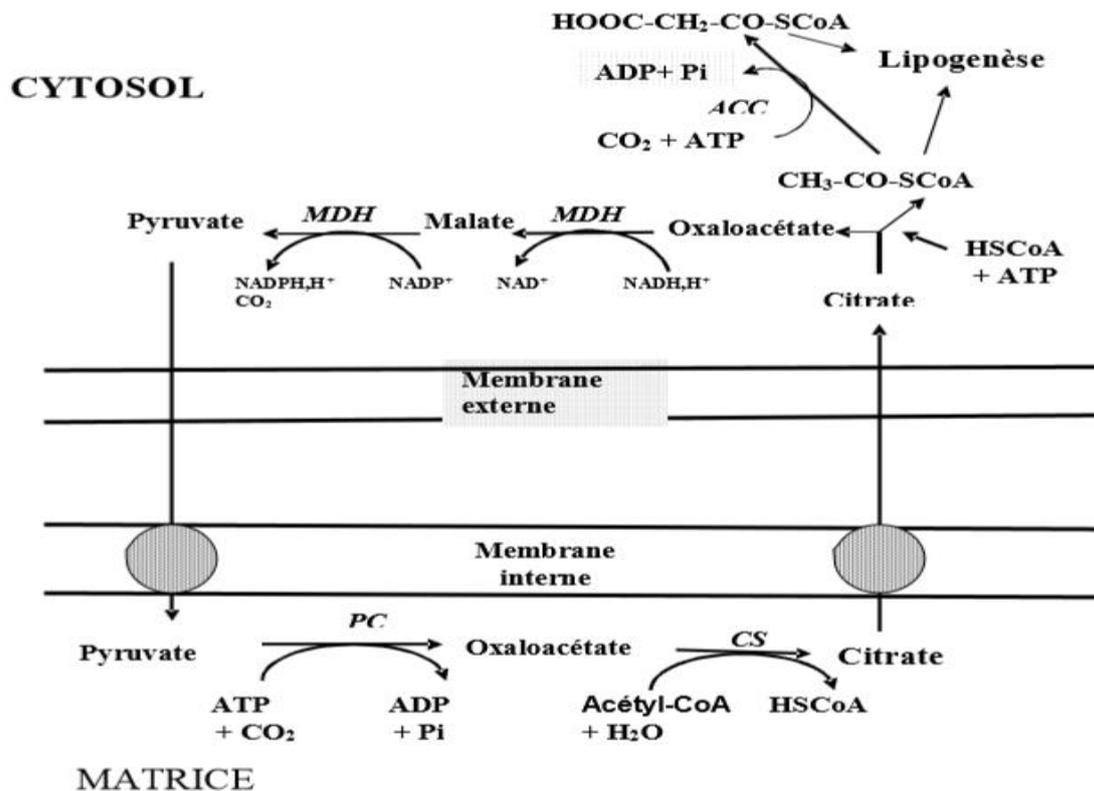
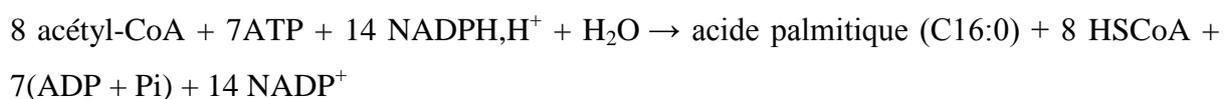


Figure 4. Transport du radical acétyle de la matrice dans le cytosol par le citrate.

ACC = Acétyl-CoA carboxylase, CS = citrate synthase, MDH = Malate déshydrogénase,
PC = pyruvate carboxylase.

La lipogénèse permet la synthèse d'acides gras saturés par condensation de molécules d'acétate à 2 carbones. Chez les mammifères, ce processus a lieu dans le cytoplasme des cellules, principalement du foie, des tissus adipeux et des glandes mammaires. Cependant, il ne permet pas de synthétiser des acides gras saturés à plus de 16 carbones (acide palmitique) ou des acides gras insaturés. L'ensemble de la synthèse est réalisée au niveau d'un complexe multi-enzymatique appelée acide gras synthase. Le bilan de la synthèse de l'acide palmitique est:

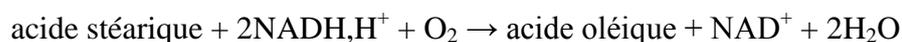


Cette synthèse est consommatrice d'énergie sous forme d'ATP et nécessite comme cofacteur du Coenzyme A (CoA) et du NADP. Le Coenzyme A permet de faciliter

l'utilisation de l'acétate par la cellule. L'acétyl-CoA provient principalement de la mitochondrie où il est synthétisé à partir du pyruvate lors du cycle de Krebs.

L'élongation des acides gras saturés au-delà de 16 atomes de carbone est réalisée dans le réticulum endoplasmique et la mitochondrie. Dans le premier cas, l'élongation implique des acides gras élongases. Dans le second cas, l'élongation implique paradoxalement certaines enzymes de la lipolyse.

La synthèse des acides gras insaturés à partir des acides gras saturés a lieu aux niveaux de la membrane du réticulum endoplasmique par des acides gras désaturases. La désaturation est consommatrice d'oxygène moléculaire (O_2) et utilise comme cofacteur du NAD :



Tous les organismes ne synthétisent pas forcément tous les acides gras saturés et insaturés possibles. Par exemple, l'être humain ne peut pas synthétiser l'acide linoléique. Cet acide gras est dit essentiel et doit être apporté par l'alimentation.

II.2. Synthèse de triglycéride

Le glycérol provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse. La réaction est catalysée par la 3-phosphoglycérol déshydrogénase. La synthèse des triglycérides comporte trois étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

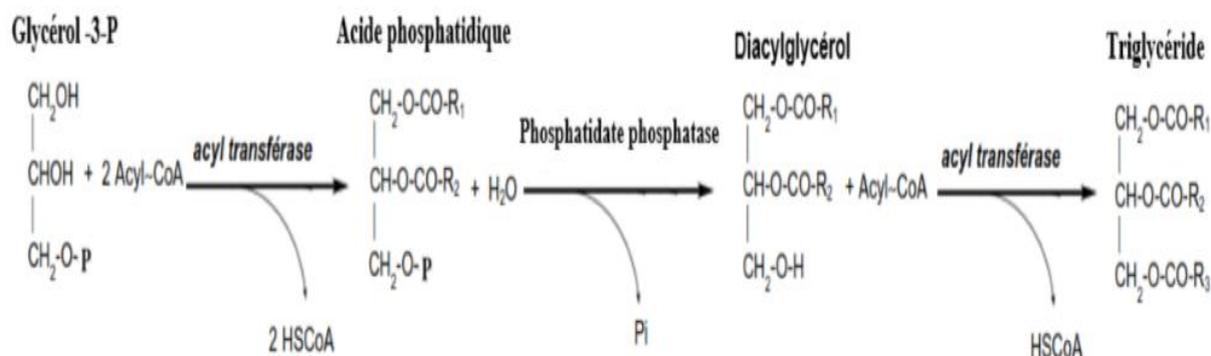


Figure 5. Synthèse de triglycéride.

II.3 Synthèse des phospholipides

La synthèse des triglycérides et celle des phospholipides utilisent les mêmes étapes enzymatiques jusqu'au niveau du diacylglycérol. En ce qui concerne les phospholipides des réactions spécifiques permettent de fixer l'alcool (choline, éthanolamine, inositol, etc.) qui va déterminer la nature du phospholipide.

II.4. Synthèse des sphingolipides

Tous les sphingolipides proviennent des céramides « acides sphingosine » issue lui-même de palmityl CoA et un acide aminé hydroxylé qui est la serine.