

1. Métabolisme des acides gras**1.1. Synthèse des acides gras**

La synthèse des acides gras à partir du glucose nécessite trois grandes étapes: la dégradation du glucose en un composé à trois carbones, le pyruvate (glycolyse), la décarboxylation du pyruvate en acétyl-CoA (le précurseur immédiat des acides gras) et l'addition successive d'acétyles aboutissant à la synthèse d'un acide gras saturé à 16 carbones, l'acide palmitique.

L'ensemble de cette synthèse implique des réactions localisées dans le cytosol (la glycolyse et la synthèse des acides gras à partir d'acétyles) et une réaction localisée dans la mitochondrie (la décarboxylation du pyruvate en acétyl-CoA); de plus, la membrane mitochondriale formant une barrière, il faut y ajouter le transport du pyruvate du cytosol dans la mitochondrie et le transfert de l'acétyl-CoA de la mitochondrie vers le cytosol. L'acétyl-CoA est transporté sous forme de citrate avec régénération de l'acétyl-CoA dans le cytosol. L'ensemble de ces réactions est présenté dans la Figure 1. La synthèse des acides gras nécessite du NADP sous forme réduite (NADPH) et une autre voie métabolique empruntée par le glucose-6-phosphate doit lui être associée : la voie des pentose phosphates.

La glycolyse cytosolique consiste en la transformation d'une molécule de glucose (6 carbones) en deux molécules de pyruvate (3 carbones); elle produit de l'énergie sous forme d'ATP. La décarboxylation du pyruvate en acétyl-CoA nécessite son transfert dans la mitochondrie. La membrane interne de la mitochondrie est imperméable au pyruvate. Le pyruvate doit donc être transporté dans la mitochondrie via un transporteur de pyruvate. Dans la mitochondrie, le pyruvate est décarboxylé et activé sous forme d'un dérivé du coenzyme A, l'acétyl-CoA, composé à 2 carbones.

1.1.1. Transfert de l'acétyl CoA de la mitochondrie dans le cytosol

La décarboxylation oxydative du pyruvate est catalysée par la pyruvate déshydrogénase. Pour pouvoir être transféré dans le cytosol (la membrane mitochondriale interne est imperméable à l'acétyl-CoA). L'acétyl-CoA est transformé en citrate par la citrate synthase qui catalyse la condensation de l'acétyl-CoA avec de l'oxaloacétate pour former du citrate avec libération de coenzyme A. Le transporteur de citrate permet son passage dans le cytosol où l'acétyl-CoA est régénéré par une réaction catalysée par la citrate lyase qui nécessite un apport d'énergie sous forme d'ATP. Dans la mitochondrie, il y a une formation constante d'acétyl-CoA à partir du glucose; le transfert vers le cytosol de l'acétyl-CoA sous forme de citrate nécessite donc la présence dans la mitochondrie d'une quantité équimolaire d'oxaloacétate. Ceci est obtenu par le retour dans la mitochondrie de l'oxaloacétate généré dans le cytosol à partir du citrate.

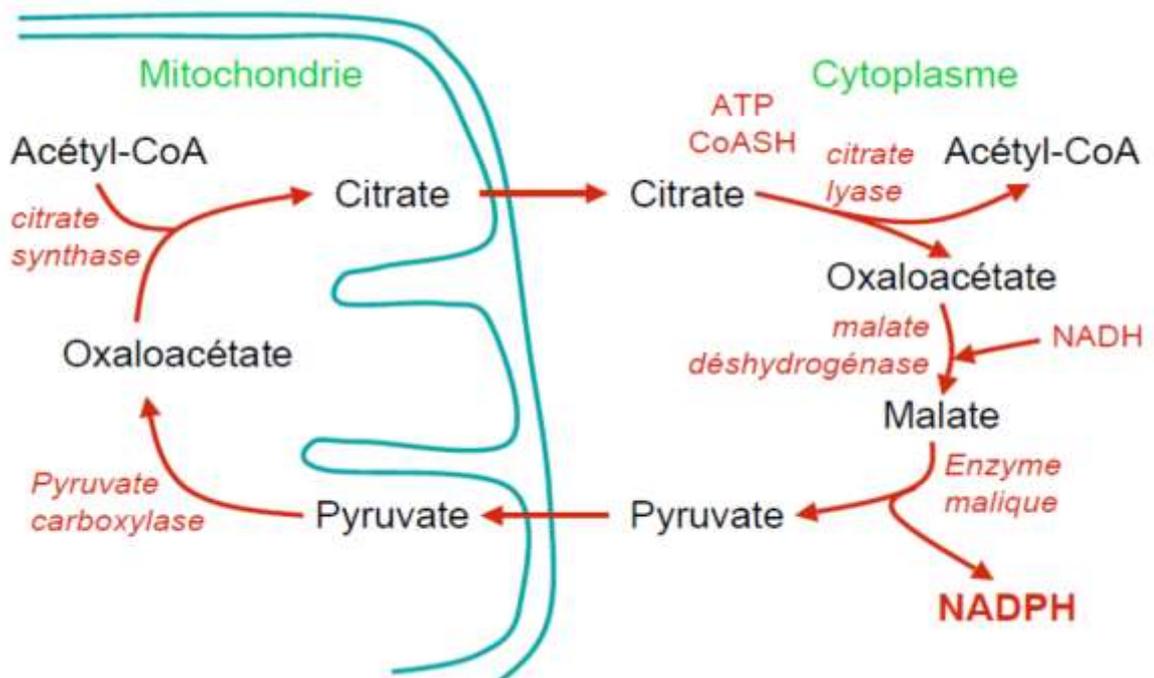


Figure 1 : Les différentes étapes de la synthèse d'acide palmitique à partir du glucose.

La membrane interne mitochondriale étant imperméable à l'oxaloacétate, celui-ci est tout d'abord transformé dans le cytosol en pyruvate, qui est alors transporté dans la mitochondrie pour permettre la régénération de l'oxaloacétate. Deux réactions sont nécessaires pour transformer l'oxaloacétate en pyruvate: l'oxaloacétate est d'abord réduit en malate par la malate déshydrogénase avec le NAD⁺ pour coenzyme, puis le malate est décarboxylé (décarboxylation oxydative) en pyruvate par l'enzyme malique avec le NADP comme coenzyme. Le pyruvate formé est transporté dans la mitochondrie où il est carboxylé par la pyruvate carboxylase pour régénérer l'oxaloacétate, ce qui nécessite un apport d'énergie sous forme d'ATP. Il faut remarquer qu'au cours de ce processus, une molécule de NADPH est générée par l'enzyme malique pour chaque molécule d'acétyl-CoA transférée dans le cytosol.

La membrane mitochondriale est également imperméable au coenzyme A et il existe deux pools de coenzyme A. l'un cytosolique et l'autre mitochondrial, avec deux finalités différentes: le pool mitochondrial est utilisé pour la dégradation oxydative, qu'il s'agisse du pyruvate, des acides gras ou des acides aminés, le pool cytosolique est utilisé pour la biosynthèse des acides gras.

1.1.2. Carboxylation de l'acétyl CoA

La synthèse de l'acide palmitique à partir de l'acétyl CoA a lieu dans le cytosol. La première étape spécifique de cette synthèse nécessite l'activation de l'acétyl-CoA par carboxylation sous

forme de malonyl-CoA, réaction catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase. Cette étape est irréversible et nécessite un apport d'énergie sous forme d'ATP (**Figure 2**).

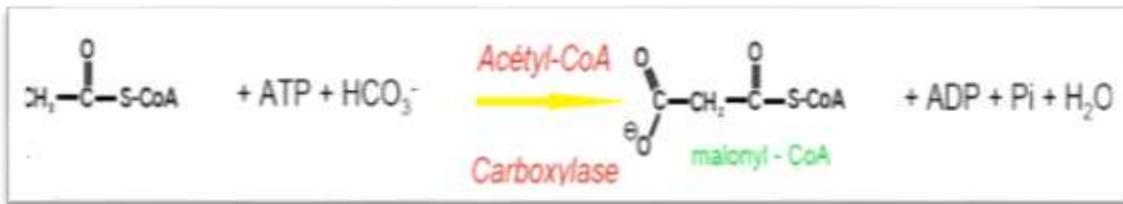


Figure 2 : Réaction de carboxylation par l'acétyl-CoA carboxylase.

1.1.3. Acide gras synthase

Les intermédiaires de la synthèse des acides gras (acétyl CoA et malonyl CoA) sont attachés à une protéine, l'ACP (acyl carrier protein) et l'ensemble des réactions de synthèse est le fait d'un complexe multienzymatique appelé *acide gras synthase*, que l'on peut schématiquement diviser en trois domaines: un premier domaine responsable de la prise en charge du substrat et de sa condensation, un deuxième domaine responsable de sa réduction, et un troisième domaine qui permet la libération de l'acide palmitique synthétisé. Cette protéine est un dimère, chaque monomère d'environ 240 kDa portant l'ensemble des domaines liaison du radical malonyle sur le coenzyme A et sa liaison sur l'ACP correspondent à un même mécanisme: en effet, ces deux molécules possèdent la même « unité réactive » se terminant par un groupement SH (Figure 3).

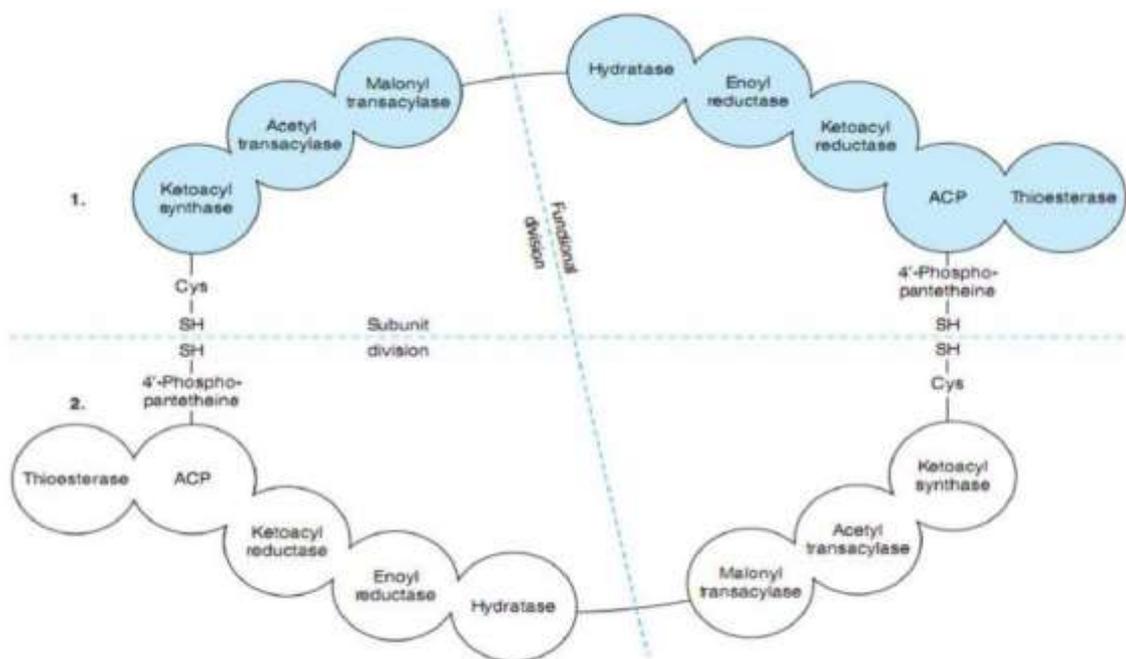
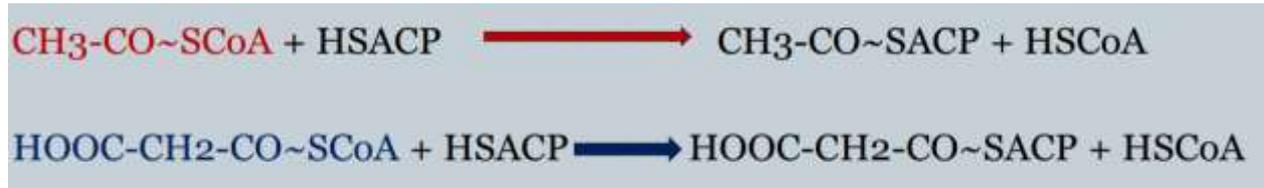


Figure 3 : Structure dimérique d'acide gras synthase avec sept activités enzymatiques.

1.1.4. Synthèse de l'acide palmitique

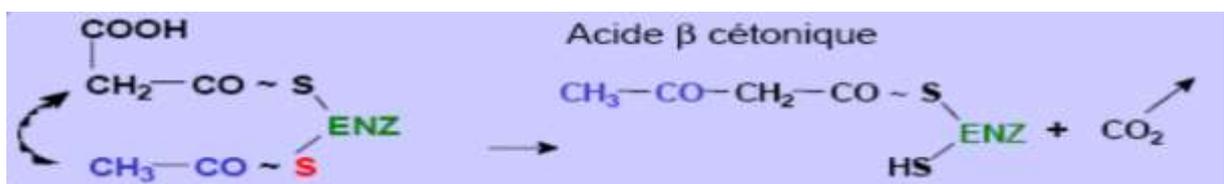
• Réaction 1 et 2

La prise en charge des précurseurs de l'acide gras (les radicaux acétyl et malonyl) se fait par l'intermédiaire du site actif de l'*acétyltransférase* et de la *malonyltransférase*. L'acétyl est transféré sur le groupement SH d'une cystéine du site actif de l'enzyme de condensation (1^{er} monomère); le malonyl, lui, est transféré sur le groupe- ment SH de l'ACP situé sur le 2^{ème} monomère.



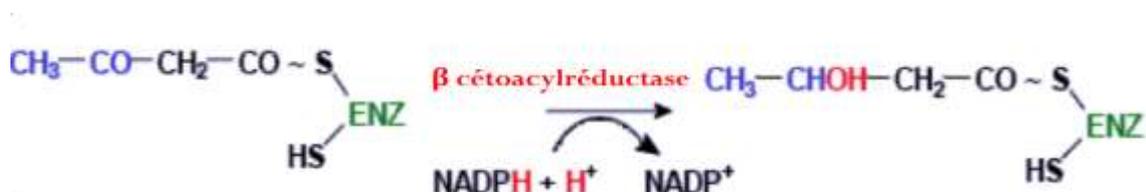
• Réaction 3

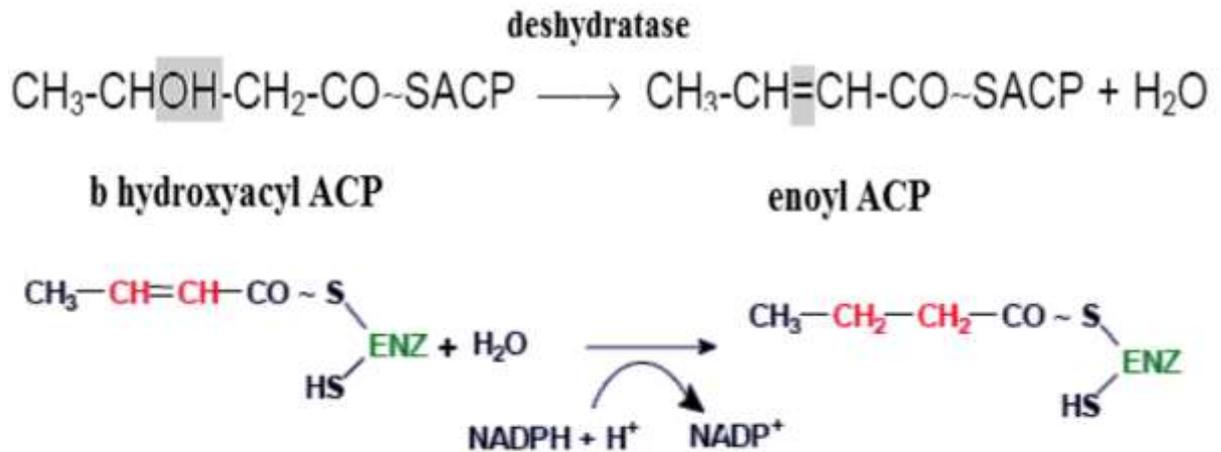
L'enzyme de condensation (β cétoacyl synthase) unit l'acétyl au malonyl pour former un acétoacétyl porté par l'ACP avec libération de CO_2 . L'ACP de 2^{ème} monomère sert de support pour présenter l'acétoacétyl.



• Réaction 4, 5 et 6 (Réduction, déshydratation, réduction)

L'acétoacétyl synthétisé est ensuite réduit en butyryl. L'ensemble des réactions nécessaires à cette réduction (3, 4 et 5) a lieu sur le 1^{er} monomère de l'acide gras synthase. L'acétoacétyl est d'abord réduit en β hydroxy-acyl aux dépens du NADPH par la β cétoacyl-réductase, puis le β hydroxy-acyl-ACP est déshydraté en enoyl-ACP par la *déshydratase*. Le enoyl-ACP formé est enfin réduit en butyryl-ACP par l'*énoylréductase*, là encore aux dépens du NADPH.





Le butyryl-ACP ainsi synthétisé est transféré sur le groupement SH de l'ACP du 2^{ème} monomère. Un nouveau cycle peut avoir lieu, mettant en jeu une nouvelle molécule de malonyl-CoA qui est transférée sur le groupement SH de l'ACP du 1^{er} monomère par malonyltransférase (1'). L'ensemble de 4 réactions catalysées par les quatre enzymes : β cétoacyl synthase (1), β cétoacyl réductase (2), β hydroxyacyl déshydratase (3) et énoyl réductase (4) constitue un tour qui se répète permettant à chaque fois l'allongement de la chaîne de deux carbones supplémentaire, aboutissant à la synthèse de palmitate (Figure 4). Sept tours sont nécessaires pour la synthèse du palmitate 16 C.

- **Réaction 7**

À la fin des cycles, le palmitoyl-ACP synthétisé est libéré sous forme d'acide palmitique (acide gras à 16 carbones) sous l'action de la *thioesterase*.

Le bilan de la synthèse d'une molécule d'acide palmitique est le suivant:



↓



1.1.5. Origine du NADPH₂

Lors de la synthèse des acides gras, le retour de l'oxaloacétate dans la mitochondrie permet la production d'une molécule de NADPH par molécule d'acétyl-CoA transférée dans le cytosol par la réaction catalysée par l'enzyme malique (décarboxylation oxydative de malate en pyruvate). Le

reste du NADPH nécessaire à la biosynthèse de l'acide palmitique provient de la voie des pentose-phosphates.

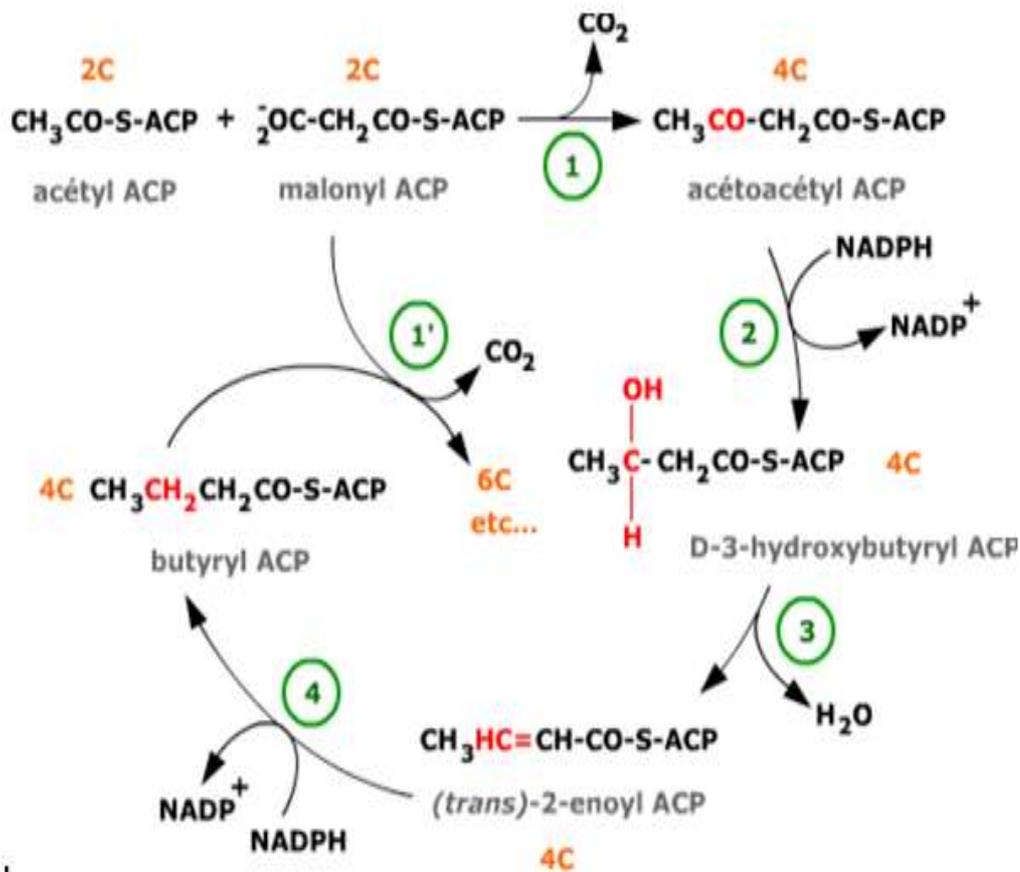


Figure 4: Schéma simple des réactions répétitives. 1' : malonyltransférase, 1 : β cétoacyl synthase, 2 : 3-cétoacyl-réductase, 3 : déshydratase, 4 : énoylréductase.

Cette voie consiste en la transformation d'une molécule de glucose-6-phosphate (6 carbones) en une molécule de pentose-5-phosphate (5 carbones). Elle possède deux fonctions principales: la production de NADPH qui est nécessaire à la synthèse des acides gras, et la production de ribose -5-phosphate (pour la synthèse des nucléotides et des acides nucléiques). L'ensemble de ces réactions a lieu dans le cytosol.

À partir des acides gras synthésés à partir du glucose, le foie synthétise des triacylglycérols et les triacylglycérols exportés sous forme de VLDL.

1.2. Elongation du palmitate

Lorsque des acides gras plus longs sont nécessaires (par exemple, dans la synthèse de la myéline dans le cerveau), le palmitate est allongé par des enzymes du réticulum endoplasmique. Les réactions d'élongation du palmitate utilisent également le malonyl-CoA comme donneur de 2 carbones et le NADPH comme coenzyme réducteur. Cette élongation est réalisée par des enzymes du réticulum endoplasmique (élongases), et non par le complexe d'acide gras synthase.

1.3. Désaturation des acides gras

Les acides gras insaturés sont un composant des phospholipides des membranes cellulaires et contribuent à maintenir la fluidité de la membrane. Les phospholipides contiennent une variété d'acides gras insaturés, mais tous ne peuvent pas être synthétisés dans l'organisme.

- La désaturase des acides gras, une enzyme du réticulum endoplasmique, introduit des doubles liaisons entre les carbones 9 et 10 dans le palmitate et dans le stéarate, produisant respectivement de l'acide palmitoléique (16:1:Δ9) et de l'acide oléique (18:1:Δ9).
- La désaturase des acides gras nécessite de l'O₂, NAD⁺ ou NADPH.

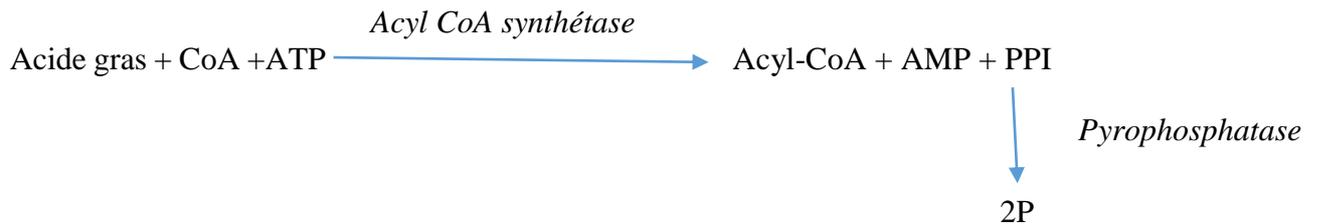
Les êtres humains ne possèdent pas les enzymes nécessaires pour introduire des doubles liaisons au-delà du carbone 9. Ainsi, l'acide linoléique (18:2:Δ9,Δ12) et l'acide linoléique (18:2:Δ9,Δ12,Δ15) ne peuvent pas être synthétisés. Ce sont des acides gras essentiels. L'acide linoléique peut servir de précurseur à la synthèse de l'acide arachidonique. L'arachidonate est un composant important des lipides membranaires et, avec l'acide linoléique et linoléique, sert de précurseur à la synthèse des prostaglandines, des thromboxanes, des leucotriènes et des lipoxines.

1.4. β-oxydation des acides gras

Après diffusion à travers la membrane plasmique, les acides gras libres sont pris en charge par des protéines de transport au sein du cytosol afin d'être transportés vers la mitochondrie pour y être oxydés. Cependant, la membrane mitochondriale est imperméable aux acides gras à chaîne moyenne et aux acides gras à chaîne longue, et ce transfert nécessite trois réactions enzymatiques.

1.4.1. Etapes préliminaires

Quelle que soit la longueur de la chaîne d'un acide gras, la première réaction correspond à leur estérification sous forme d'acyl-CoA au niveau de la membrane mitochondriale externe, réaction catalysée par l'*acyl-CoA synthétase* selon le schéma réactionnel:



Cette réaction réversible est tirée dans le sens de la production d'acyl-CoA car elle est associée au clivage enzymatique du pyrophosphate en orthophosphate par une réaction catalysée par la *pyrophosphatase*.

1.4.2. Navette carnitine

Les acyl-CoA à chaîne courte traversent ensuite la membrane mitochondriale; par contre, la membrane mitochondriale étant imperméable aux acyl-CoA à chaîne moyenne ou à chaîne longue, leur transfert nécessite deux autres réactions enzymatiques. Pour pouvoir diffuser à travers la membrane interne, ces acyl-CoA doivent être estérifiés à la carnitine sous forme d'acyl-carnitine par une réaction de transestérification catalysée par la carnitine acyl-transférase I présente sur la membrane externe (Figure 5).

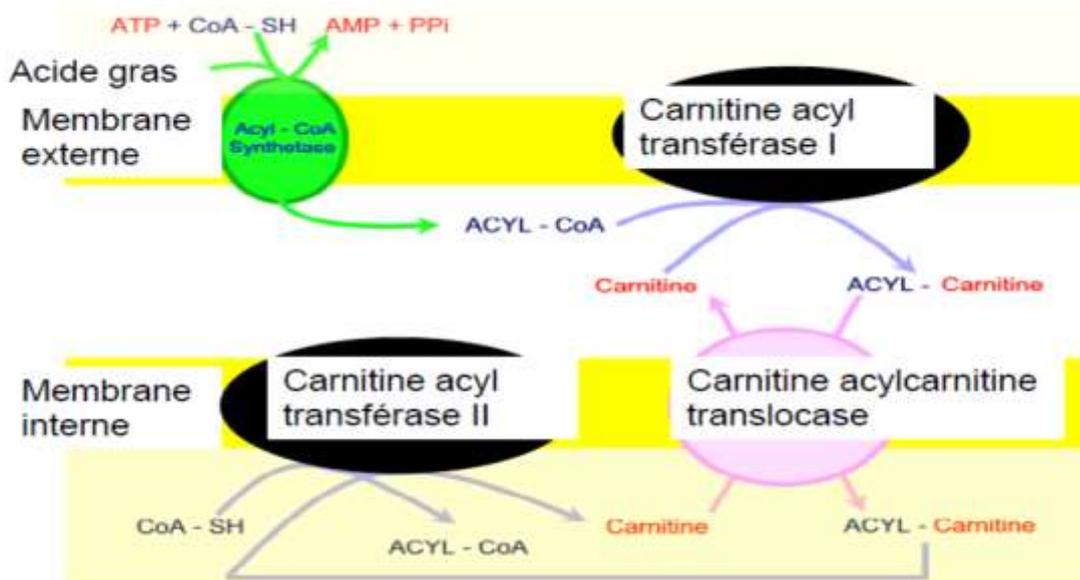


Figure 5 : Transfert des acides gras du cytosol dans la mitochondrie.

L'acyl-carnitine traverse ensuite la membrane interne grâce à la carnitine acyl-carnitine translocase. Enfin, dans la mitochondrie, l'acyl-CoA est régénéré par une réaction catalysée par la carnitine acyl-transférase II de la membrane interne; ce transfert de l'acylcarnitine est couplé au transfert dans le sens inverse de la carnitine libérée au cours de la réaction catalysée par la carnitine acyl- transférase II. La carnitine rediffuse ainsi dans l'espace intermembranaire où elle peut être réutilisée. L'ensemble de ces réactions est présenté dans la figure 5. L'acyl-CoA est ensuite dégradé en acétyl-CoA par β -oxydation.

1.4.3. β -oxydation

La β -oxydation des acides gras saturés s'effectue en quatre étapes (Figure 6). La β oxydation consiste en la dégradation des acyl-CoA en deux unités carbonées successives sous forme d'acétyl CoA.

- **Réaction 1**

La première étape est une réaction de déshydrogenation catalysée par une *acyl-CoA déshydrogenase*, enzyme lié à la membrane interne et qui possède le FAD pour coenzyme.

- **Réaction 2**

Le trans-énoyl-CoA produit est hydraté par une *énoyl-CoA hydratase* pour former le L-3-hydroxyacyl-CoA.

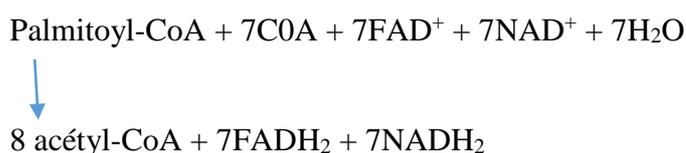
- **Réaction 3**

Ce dernier est déshydrogéné en 3-cétoacyl-CoA par une réaction catalysée par une *L3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase* avec le NAD pour coenzyme.

- **Réaction 4**

La dernière étape est catalysée par une *β - céto thiolase* qui permet le clivage du 3-cétoacyl-CoA en acétyl-CoA et un acyl raccourci de deux atomes de carbone; cette réaction nécessite l'apport d'une molécule de coenzyme A.

Ces quatre étapes sont répétées pour dégrader l'ensemble de la molécule d'acide gras sous forme d'acétyl-CoA. Prenons l'exemple de l'acide palmitique (16 carbones): il faut 7 cycles de β -oxydation, avec pour bilan global :



Le bilan de la transformation d'une molécule d'acide palmitique en huit molécules d'acétyl-CoA, sept molécules de NADH₂, sept molécules de FADH₂, moins deux liaisons riches en énergie (transformation de l'ATP en AMP pour l'activation de l'acide palmitique).

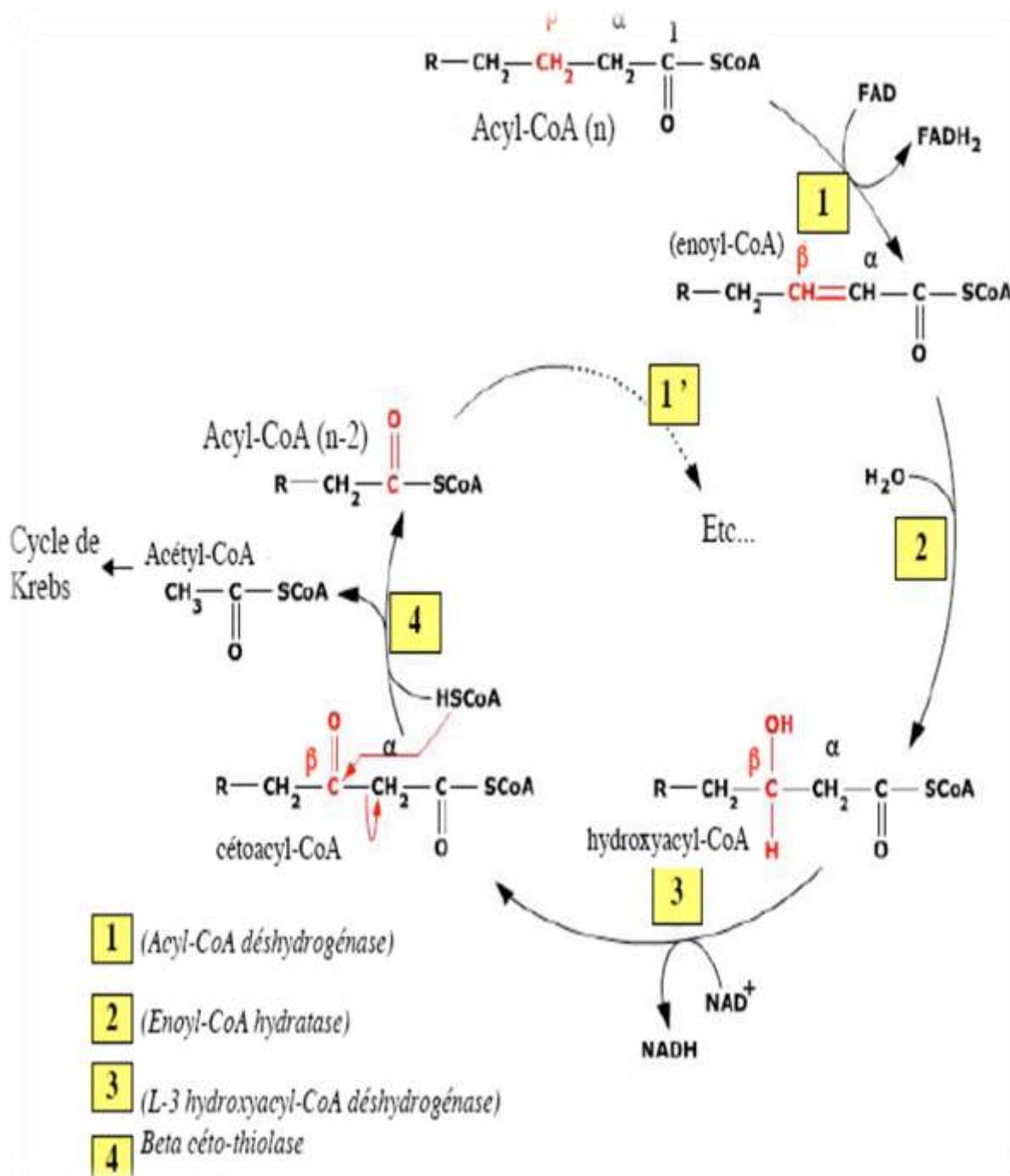


Figure 6 : β -oxydation des acides gras.

1.5. Régulation

1.5.1. Acétyl CoA Carboxylase

L'étape irréversible de la synthèse des acides gras, l'acétyl-CoA carboxylase, est contrôlée par deux mécanismes (Figure 7).

1.5.1.1. Régulation allostérique

Le citrate est un signal indiquant que les éléments constitutifs et l'énergie sont abondants, il active la carboxylase par stimulation allostérique. Le palmitoyl CoA exerce un contrôle négatif sur la carboxylase

1.5.1.2. Modification covalente (phosphorylation/ déphosphorylation)

L'enzyme carboxylase est contrôlée par trois des hormones comme le glucagon, l'épinéphrine et l'insuline qui correspondent à l'état énergétique global de l'organisme. Le glucagon et l'épinéphrine inhibent l'acétyl carboxylase. l'acétyl-CoA carboxylase est inactivée par phosphorylation catalysée par une protéine kinase activée par l'AMP. Cela garantit que dans des conditions de faible charge énergétique, aucune acétyl-CoA ne sera détournée du cycle de l'acide citrique. L'insuline stimule la synthèse des acides gras en activant l'acétyl CoA carboxylase en provoquant sa déphosphorylation par la phosphatase.

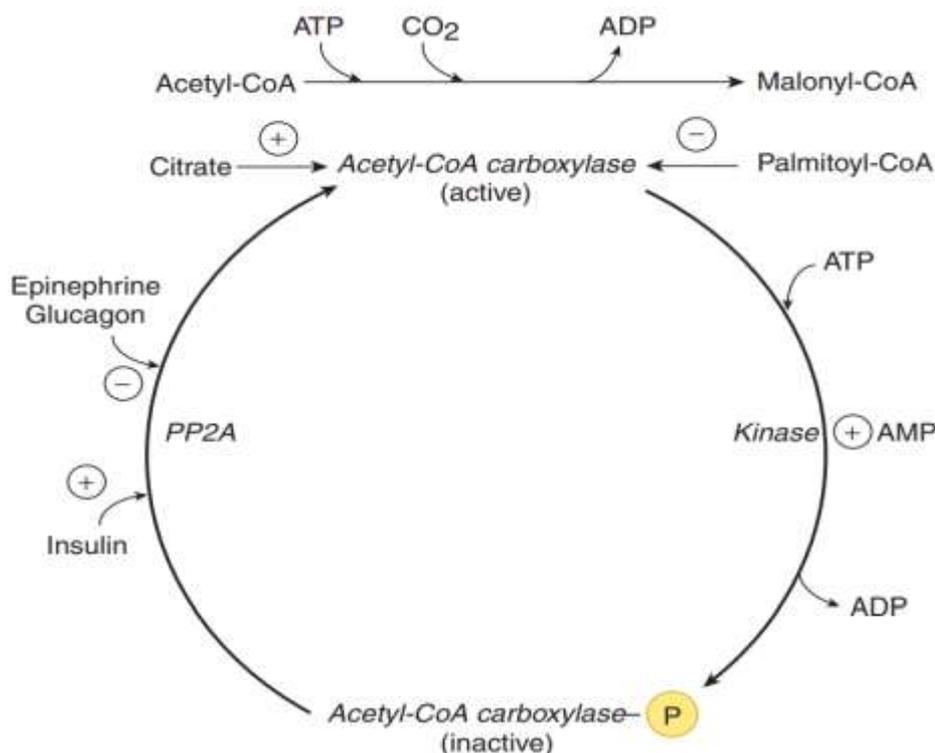


Figure 7 : Régulation d'acyl CoA carboxylase. PP2A, protein phosphatase.

1.5.3.2. Carnitine Acyl Transférase I

Le malonyl-CoA n'est pas seulement le substrat de la synthèse des acides gras, il est également un déterminant clé de l'entrée des acides gras dans les mitochondries et semble jouer un rôle de signalisation essentiel dans la régulation de la β -oxydation. Le malonyl-CoA est un inhibiteur de la carnitine palmitoyl transférase I. Ainsi, des niveaux élevés de malonyl-CoA suppriment l'entrée des acides gras dans les mitochondries, ce qui entraîne à son tour une augmentation du flux d'acides gras vers la synthèse des triglycérides. D'autre part, les faibles concentrations cellulaires de malonyl-CoA favorisent l'oxydation des acides gras car l'inhibition de la carnitine palmitoyltransférase est levée.

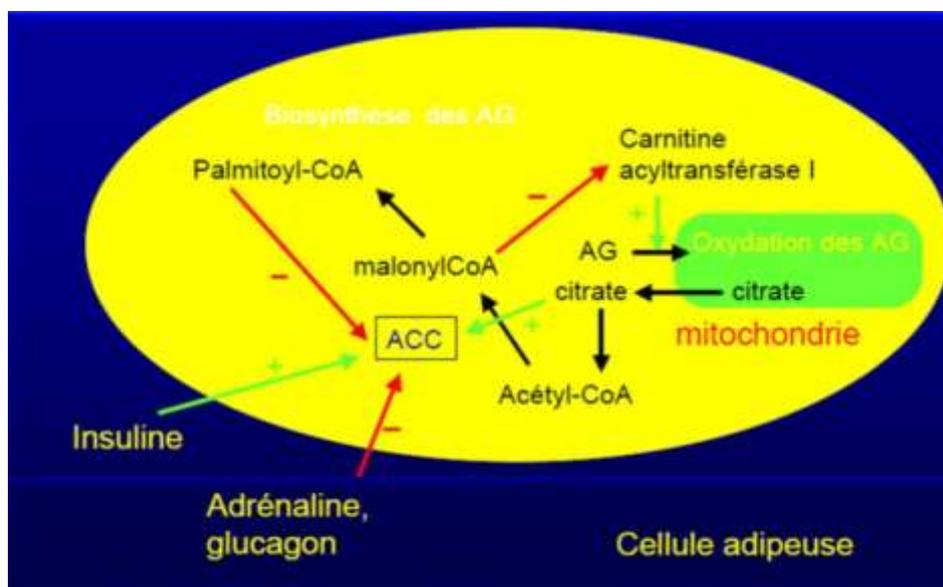


Figure 8: Inhibition de la β -oxydation par malonyl CoA.