

Chapitre II : Métabolisme des acides des lipides

1. Généralités

Les lipides représentent une famille hétérogène de molécules organiques insolubles dans l'eau et dans les solvants polaires et solubles dans les solvants non polaires tels que le chloroforme. Ils sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme mais une nourriture trop riche en graisses favorise les maladies cardio-vasculaires.

Les lipides sont consommés après les sucres au niveau de l'intestin. L'alimentation apporte en moyenne 80 g de lipides par jour. Elles sont présents dans l'huile, le beurre, le gras, quelques viandes, poissons, fromages.

La plupart des lipides alimentaires sont constitués de triglycérides (85 à 95 % des lipides).

Les lipides sont très énergétiques : ils apportent beaucoup de calories (1 g de lipide apporte 9 kcal soit 38 kJ). Ils sont donc une forme privilégiée de mise en réserve d'énergie, surtout chez les animaux où les lipides sont stockés dans les tissus adipeux sous forme de triglycérides.

Les triglycérides constituent la classe la plus importante des lipides neutres. Ils sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée par trois acides gras.

Le cholestérol est le lipide simple le plus répandu. Il est présent tel quel dans les membranes cellulaires ou stocké dans les lipides neutres sous forme d'ester.

Les acides gras sont les constituants élémentaires des lipides. Ils sont composés d'une chaîne hydrocarbonée comportant à une extrémité un groupement méthyle CH₃ et à l'autre extrémité un groupement carboxyle COOH.

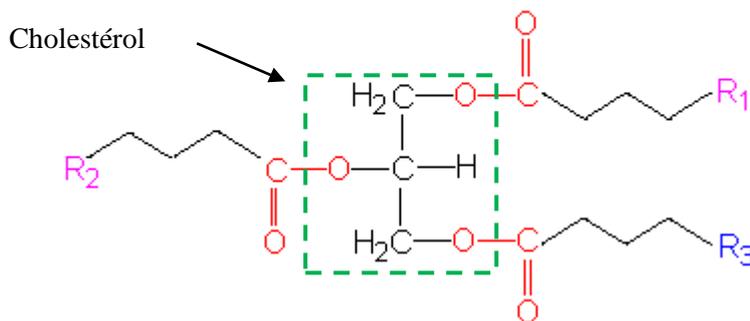


Figure 01 : Schéma représentant les triglycérides
R1, R2, R3= acides gras.

2. Mobilisation des triglycérides de réserve

Les triglycérides de réserve constituent une source d'énergie utilisable par toutes les cellules. Ils sont mobilisés en l'absence du glucose. La diète prolongée, les exercices physiques et le stress favorisent leur mobilisation.

Ils sont hydrolysés par une triglycéride lipase sensible aux hormones (adrénaline, glucagon, noradrénaline, corticostéroïdes, hormones hypophysaires, etc.).

Leur hydrolyse dans les adipocytes fournit des **acides gras** et des **glycérols**

3. Métabolisme des acides gras

3.1. Lipogenèse

La lipogenèse est le terme utilisé pour désigner la formation de nouveaux lipides endogènes. La lipogenèse est catalysée par un ensemble d'enzymes cytosoliques regroupées sous le terme de complexe **Acides gras synthétase**. C'est donc l'ensemble des voies métaboliques qui permettent la synthèse des AG à partir d'Acétyl-CoA. Dans le cytoplasme (et non pas la mitochondrie).

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 excédent, les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans les tissus adipeux.

La synthèse des acides gras se déroule au niveau **du foie** et **des tissus adipeux**. Il est entièrement cytotologique.

- La synthèse des lipides comme toute biosynthèse nécessite :

- **Des précurseurs**, le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'**acétyl-CoA**. Il est la source de tous les atomes de carbones des acides gras et provient de la décarboxylation oxydative du pyruvate par le cycle de Krebs, de la dégradation oxydative de certains acides aminés ou encore de la, B-oxydation des acides gras à longue chaîne.

- De l'énergie apportée par l'**ATP**,

- Du pouvoir réducteur, fourni sous forme de **NADPH,H+** provenant, essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphates,

3.1.1. Etapes réactionnelles :

Durant la lipogenèse on observe une conversion de l'acétyl-CoA provenant du cycle de Krebs en malonyl-CoA, précurseur des acides gras formés par la complexe acide grasse synthétase.

Les AG synthétisés de novo chez tous les organismes sont l'**acide palmitique 16:0**, l'**acide**

stéarique 18:0 et l'**acide myristique 14:0** en plus faible quantité. Leur proportion varie selon les espèces.

3.1.1.1. Transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol

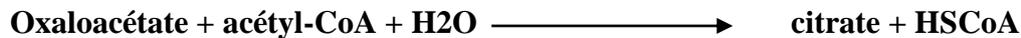
Il se déroule en deux phases :

- **Phase mitochondriale**

- 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 CoA-HS le citrate est clivé en acétyl-CoA et en oxaloacétate donnant le malate. Ce dernier soumis une décarboxylation oxydative qui régénère le pyruvate sous l'action de l'**enzyme malique**. La séquence des réactions est la suivante :

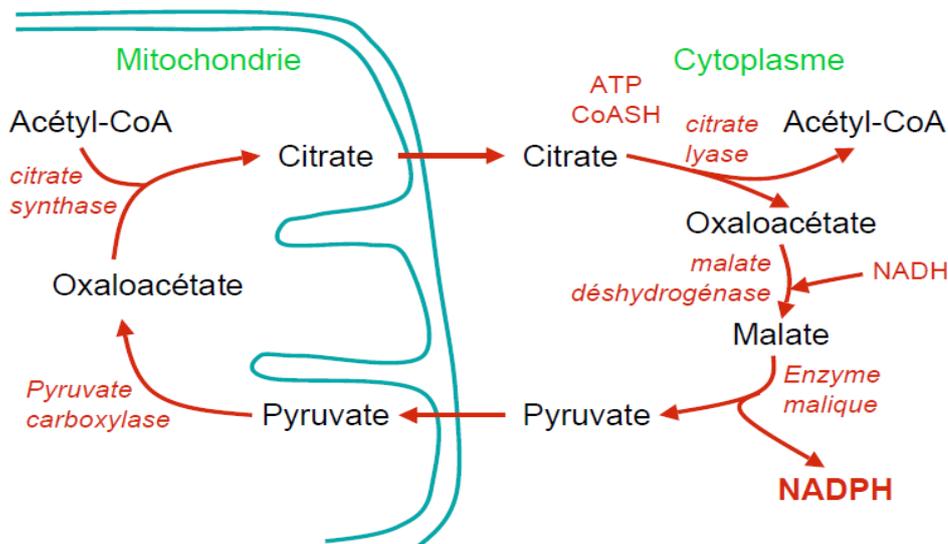
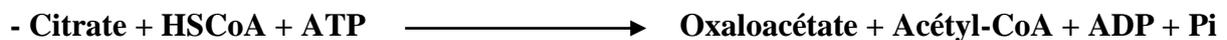


Figure 02 : Transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol.

3.1.1.2. Biosynthèse de l'acide palmitique

- La synthèse des acides gras s'arrête dans le cytosol au niveau de l'**acide palmitique**.
- Elle nécessite la formation du **malonyl-CoA**, donneur des deux carbones au cours de l'élongation de la chaîne et la fixation des radicaux acyles intermédiaires à un transporteur (**protéine de transport d'acyle**), appelé **HS-ACP**, (**Acyl carrier Protein**), qui joue un rôle analogue à celui du coenzyme A fixé aux radicaux acyles pendant la β -oxydation des acides gras.

❖ Molécules impliquées dans la synthèse du palmitate

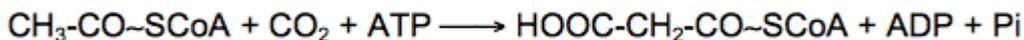
a- Acyl carrier protein ACP-SH

Formée d'une protéine reliée à son groupement prosthétique par un résidu séryle. Comme le coenzyme A elle porte le même acide phosphopantothéique terminal constitué de l'acide pantothénique et de thioéthanolamine. Par sa fonction thiol HSACP se lie au radical acyle par une liaison thioester riche en énergie (R-CO~SACP).

b- Formation du malonyl -coA

Le malonyl-CoA est formé par carboxylation de l'acétyl-CoA. La réaction est catalysée par l'**acétyl-CoA carboxylase (ACC)** avec consommation d'une liaison phosphate riche en énergie l'**ATP**. Cette réaction nécessite l'intervention d'une coenzyme **la biotine**. La première réaction d'engagement dans la synthèse des acides gras.

Réaction irréversible : Étape limitante (régulation).



c- Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP

Les métabolites intermédiaires impliqués dans la synthèse du palmitate sont fixés sur HSACP dans le cytosol. Leur transfert sur ce transporteur est catalysé par une **acyltransférase**, **acétyltransférase** et **malonyltransférase**. Les réactions sont les suivantes :



❖ Formation du palmitate C16

4 réactions : condensation, réduction, déshydratation et réduction.

Le palmitate est synthétisé à partir de 8 acétyle-CoA.

Toutes ces réactions sont catalysées par l'**AG synthase (AGS)**.

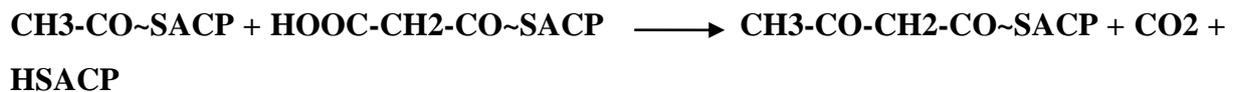
Les groupements acyles sont combinés à des protéines appelées protéines de transport d'acyle «acyl carrier protein » ACP.

Vous avez trouvé les étapes en détailles ci-dessous

- **Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP**

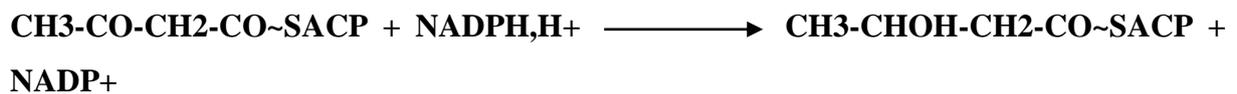
Cette réaction est catalysée par l'acétoacétyl-ACP synthase (acyl malonyl enzyme condensante) qui est une enzyme condensant ces deux molécules.

Le substrat accepteur est l'acétyl-ACP. Alors que le substrat donneur de radical est le malonyl-ACP. Ce dernier sera le donneur chaque fois qu'il y aura élongation de la chaîne.



- **Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β-hydroxybutyryl-ACP**

Cette réduction se fait en présence de NADPH,H⁺ comme donneur d'électrons et de protons. - Elle est catalysée par l'acétoacétyl-ACP réductase (β cétoacyl-ACP réductase)



- **Déshydratation du β-hydroxyacyl-ACP**

L'enzyme responsable est la β-hydroxyacyl-ACP déshydratase avec formation d'une double liaison. On obtient un 2-énoyl-AC



- **Réduction de la double liaison par NADPH, H⁺**

Contrairement à tout ce que nous avons vu jusqu'ici la réduction de la double liaison se fera en présence de NADPH, H⁺ qui fournira les électrons nécessaires. L'enzyme c'est une énoyl réductase



- La séquence des 4 dernières réactions que nous venons de voir : L'ensemble de 4 réactions condensation, réduction, déshydratation et réduction catalysées par les quatre enzymes : βcétoacyl synthase, βcétoacyl réductase, βhydroxyacyl déshydratase, énoyl réductase 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.

-Sept tours sont nécessaires pour la synthèse du palmitate 16C

3.2. Bilan

La synthèse de l'acide palmitique est accomplie après 7 tours (ce qui représente (n- 1) tours

pour un acide gras à 2n carbones. La réaction globale est la suivante :

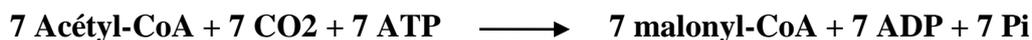
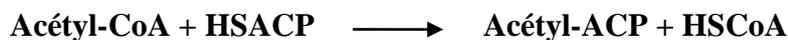
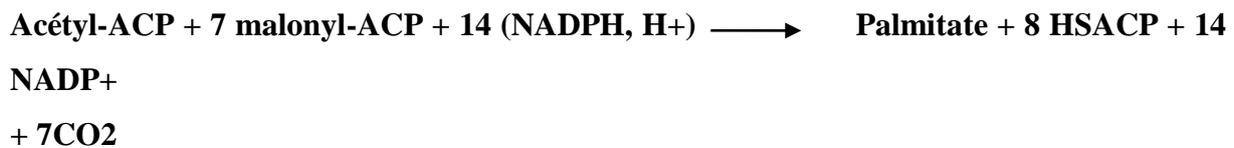
Si on établit ce bilan avec l'acétyl coA comme unique précurseur, on obtient la séquence suivante :

Lorsqu' on additionne les 4 réactions ci-dessus, on obtient :

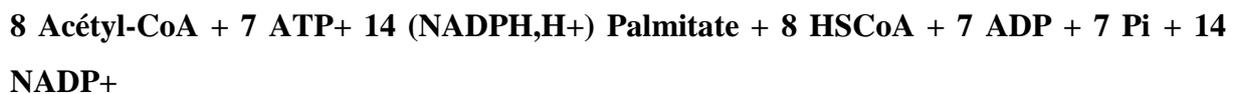


- Etablissons maintenant ce bilan avec l'acétyl-CoA comme unique précurseur.

- On obtient la séquence suivante :



Lorsqu' on additionne les 4 réactions ci-dessus on obtient :



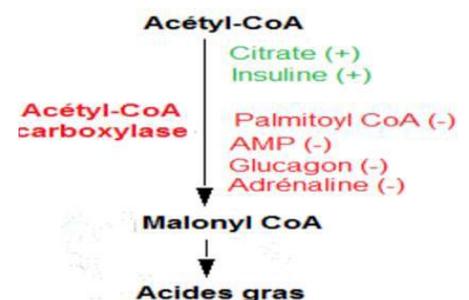
3.3. Régulation de la lipogenèse

L'enzyme-clé de la synthèse des acides gras est l'**acétyl-CoA carboxylase**, à biotine, qui catalyse la formation du malonyl-CoA. Elle est stimulée par déphosphorylation catalysée par la protéine phosphatase activée par l'insuline et inhibée par phosphorylation par la protéine kinase A sous l'action de l'adrénaline et du glucagon.

Une seconde enzyme, mitochondriale, la pyruvate carboxylase, activée par l'accumulation de l'acétyl-CoA, intervient pour fournir l'oxaloacétate nécessaire à la formation du citrate, qui assure le transport des radicaux acétyles de la matrice mitochondriale vers le cytosol. Le citrate, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur positif, permet la structuration des oligomères inactifs d'acétyl-CoA carboxylase en polymères actifs (régulation allostérique). En revanche, le palmitoyl-CoA, à concentration élevée dans le cytosol, devient un effecteur négatif qui dépolymérise l'acétyl-CoA carboxylase et la rend inactive.

En bref : La synthèse des AG est faite lorsque les glucides et l'énergie (ATP) sont abondants, et lorsque les AG sont rares.

L'acétyl-CoA carboxylase est l'enzyme clé pour contrôler la voie.



3.2. La β -oxydation des acides gras

C'est la voie de dégradation enzymatique complète des acides gras en CO_2 et H_2O en aérobiose. Les enzymes impliquées dans cette voie sont mitochondriales. Elle se fait dans le foie, le coeur, les muscles au repos, les tissus adipeux, les reins. La dégradation des acides gras saturés se fait suivant un cycle décrit par Lynen en 1954.

Elle permet l'oxydation des acyls-coenzymes A du cytoplasme en acétyl-Coenzyme A en utilisant des coenzyme de la chaîne respiratoire. = hélice de Lynen

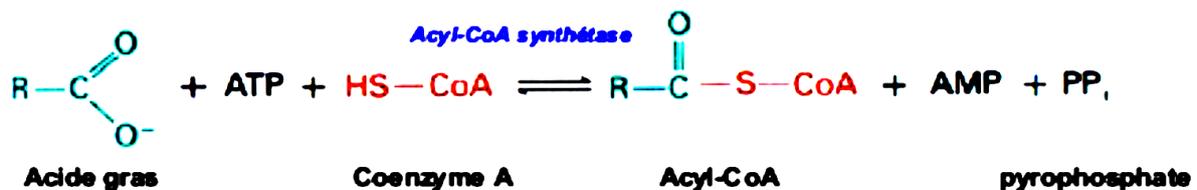
La β oxydation a lieu dans la matrice mitochondriale. Elle coupe l'AG au niveau du carbone bêta (β) en libérant un acétyl CoA ; Le processus est répétitif jusqu'à épuisement de la chaîne carbonée.

L'oxydation des acides gras débute par une activation avec le co-enzyme A. Il y a formation de l'acyle adénylate. Chez les eucaryotes, l'entrée des AG activés nécessite l'intervention d'une molécule spécifique : la carnitine. C'est un transporteur des acides gras activés qui permet le passage de la membrane mitochondriale.

3.2.1. Activation des acides gras

Les AG n'entrent en métabolisme qu'une fois activé sous forme d'acyl CoA La réaction est catalysé par une thiokinase (**acyl CoA synthétase**).

Les acides gras sont activés dans le cytoplasme par la formation d'une liaison thioester entre le groupement carboxyle de l'acide gras et le groupement thiol du coenzyme, elle nécessite l'hydrolyse de l'ATP.



3.2.2. Transfert de l'acyl CoA dans la mitochondrie

▪ Transfert sur la carnitine

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** où le radical acyle est pris en charge par la carnitine. La réaction est catalysée par l'**acyl-carnitine transférase I**, liée à la face interne de la membrane mitochondriale externe.



- **Transfert par la translocase**

L'acyl-carnitine traverse la membrane mitochondriale grâce à l'action d'une **acyl-carnitine translocase**.

- **Transfert du radical acyle sur le CoA-HS matriciel**

Dans la matrice mitochondriale le radical acyle est retransféré sur le CoA-HS. La réaction est catalysée par l'**acyl-carnitine transférase II**, située sur la face matricielle de la membrane interne. L'acyl-CoA ainsi reconstitué devient le substrat des réactions qui vont se dérouler dans la matrice mitochondriale.

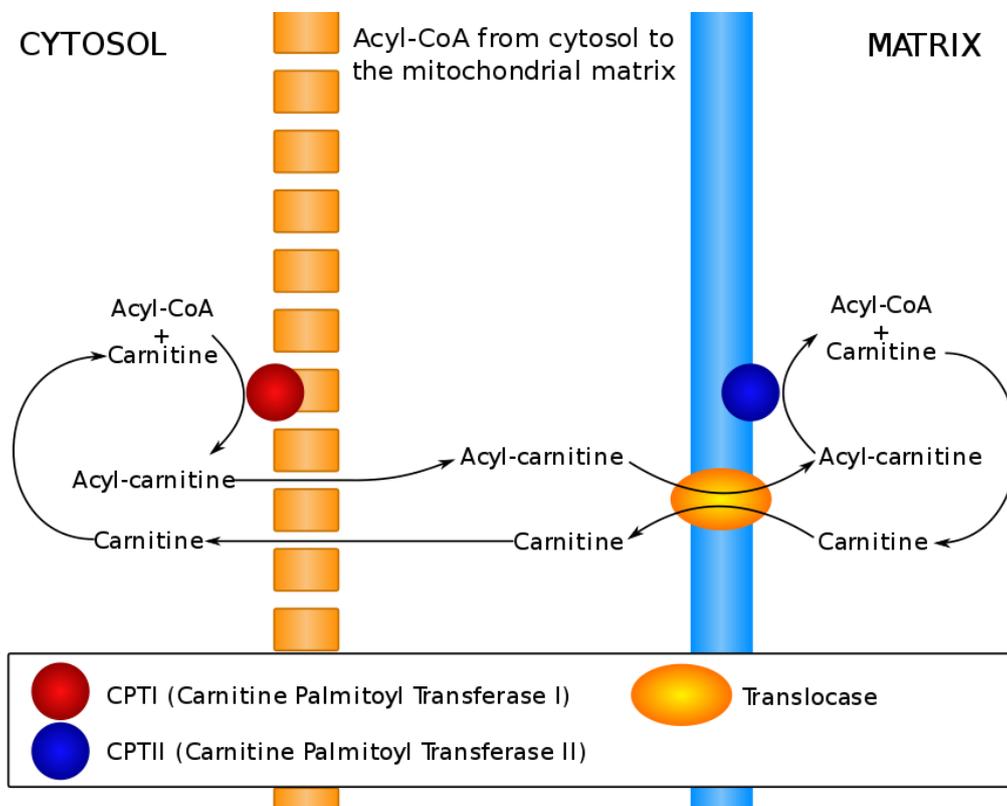
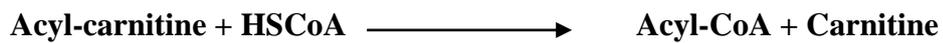


Figure 03 : Représentation schématique de la navette carnitine.

3.2.3. Oxydation mitochondriale

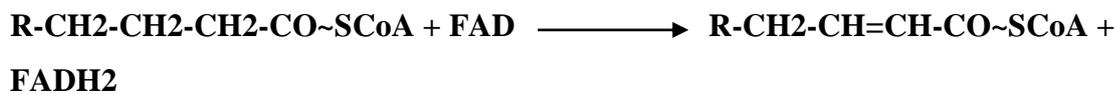
La voie de la β oxydation est une séquence de 4 réactions qui produit un acétyl-CoA, un NADH et un FADH₂.

3.2.3.1. Etapes de la β -oxydation

La séquence des réactions se déroule en 4 étapes, appelée tour. Pour un acide gras à $2n$, $(n-1)$ tours sont nécessaires pour son oxydation complète en n acétyl-CoA.

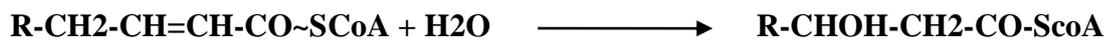
- **Première déshydrogénation de l'acyl-CoA**

Entre les carbones 2 et 3 de l'acyl-CoA il se produit une déshydrogénation effectuée par l'acyl-CoA déshydrogénase, flavoprotéine à FAD, qui crée une double liaison.



- **Hydratation de la double liaison**

Elle est assurée par une **énoyl-CoA hydratase**. Le produit obtenu est le 3- β -hydroxyacyl-CoA. La fixation du radical OH est orientée sur le carbone 3.



- **Deuxième déshydrogénation**

Elle porte sur le 3- β -hydroxyacyl-CoA. L'accepteur des hydrogènes est le NAD⁺. L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone. L'enzyme est le **3- β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase** et le composé obtenu est le 3-cétoacyl-CoA



- **Clivage de l'acide gras**

C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la **β -cétotliolase** (lyase). Au cours de la thiolase en présence d'un CoA-HS, il y a libération d'un acétyl-CoA et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones. Ce dernier acyl-CoA va servir de substrat pour le tour suivant.



A la fin de chaque tour il y a libération de 1 acétyl-CoA, de 1 FADH₂ et de 1 NADH, H⁺ à l'intérieur de la matrice. Si nous partons d'un acide gras à $2n$ carbones il faut $(n-1)$ tours pour obtenir la β -oxydation complète de l'acide gras avec la libération de n acétyl-CoA. Dans le cas d'un acide gras à $(2n+1)$ carbones la β -oxydation de l'acide conduit à la libération de $(n-1)$ acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA.

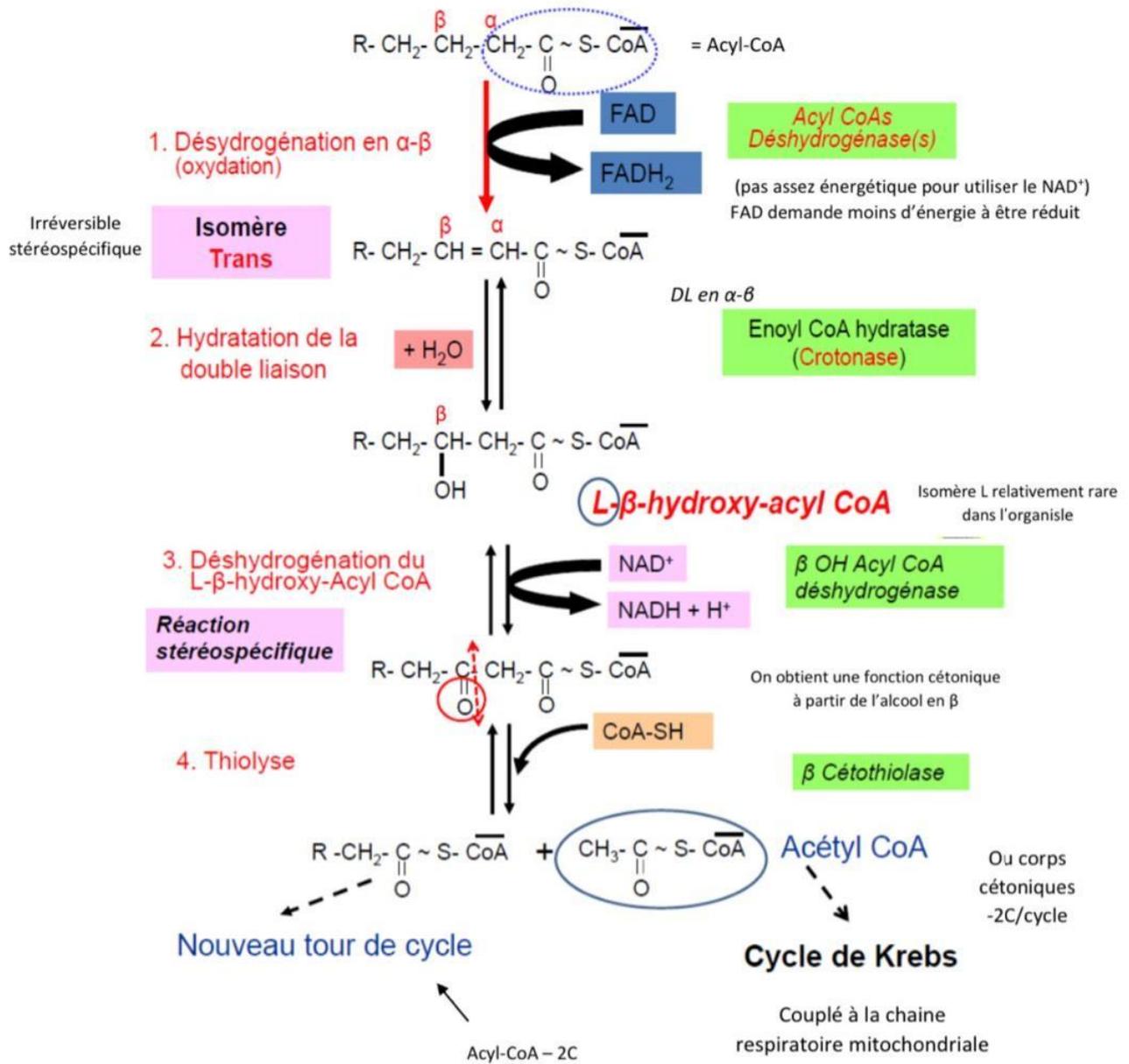


Figure 04 : Les étapes réactionnelles de la β -oxydation.

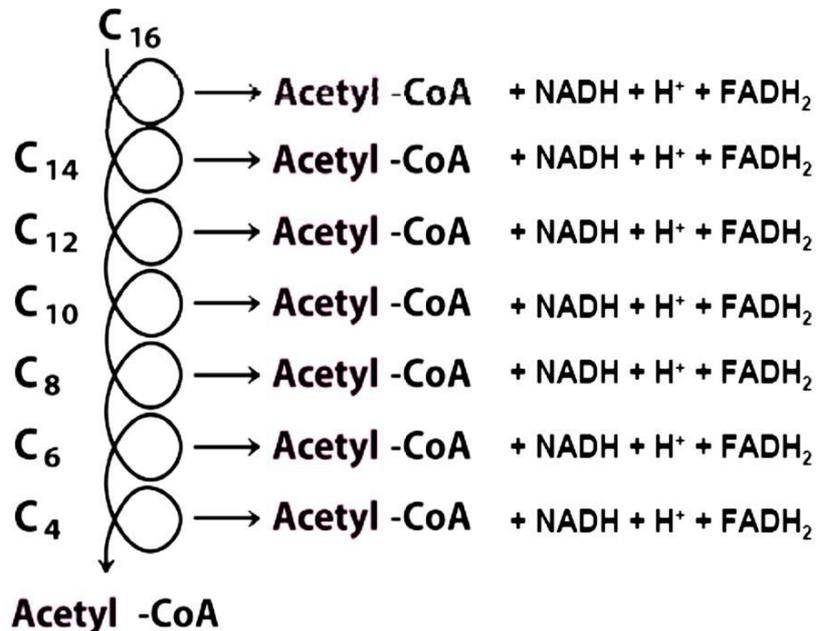
3.2.4. Bilan chimique

Le bilan de la dégradation d'un acide gras par β -oxydation est résumé dans le tableau ci-dessous :

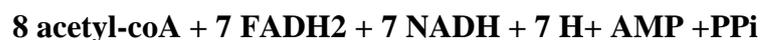
Acide gras	$2n$ carbones (pair)	$(2n+1)$ carbones (impair)
Coût de l'activation	2 ATP	2 ATP
Produits de la β -oxydation	(n-1) FADH ₂	(n-1) FADH ₂
	(n-1) NADH, H ⁺	(n-1) NADH, H ⁺
	n Acétyl-CoA	(n-1) Acétyl-CoA
		1 propionyl-CoA

Exemple :

L'oxydation du palmitate (16C) nécessite 7 cycles. Lors du septième cycle, 2 acétyl-CoA ont libérés. A chaque tour, 1 FADH₂, 1 NADH, H⁺ sont produits. Une molécule d'eau et 1 CoA - SH sont consommées.



Donc pour chaque palmitate dégradé on a au totale :



3.2.5. Régulation de La β -oxydation

La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par le taux d'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie par l'intermédiaire de l'activité de l'acyl-carnitine transférase. Ce taux peut être modifié par le malonyl-CoA (produit de carboxylation de l'acétyl-CoA) qui inhibe l'acylcarnitine transférase 1.

Lorsque la concentration du malonyl-CoA est suffisante pour inhiber l'acylcarnitine transférase 1 (ceci maintient les acides gras dans le cytoplasme) et la lipogénèse est stimulée.

- ATP/ADP élevé inhibe l'entrée du NADH⁺ et FADH⁺ dans la chaîne respiratoire et de leur concentration à l'inhibition de l'action des deux déshydrogénases de la β-oxydation.
- Concentration de l'acetyl-CoA élevée à l'inhibition de la thiolase.
- L'insuline possède un effet antilipolytique. Elle permet le transport du glucose dans le tissu adipeux, ce qui stimule la lipogenèse et réduit la lipolyse.