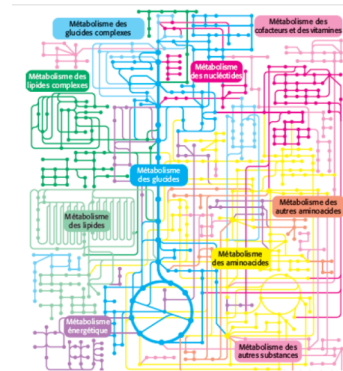


Voies Métaboliques et Régulation

CUM



Dr.KADJOU DJ Nadia

Table des matières



I - Chapitre II : Métabolisme des lipides	3
1. Objectifs du chapitre II	3
2. Introduction	3
3. Mobilisation des triglycérides de réserve	4
4. Exercice	4
5. Métabolisme des acides gras	5
5.1. <i>La lipogenèse</i>	5
5.2. <i>Exercice</i>	7
5.3. <i>La β-oxydation des acides gras</i>	7
5.4. <i>Exercice</i>	12
II - Exercice	13
III - Exercice	14
IV - Exercice	15
V - Exercice	16
Conclusion	17
Solutions des exercices	18
Glossaire	20
Abréviations	21
Références	22
Bibliographie	23

Chapitre II : Métabolisme des lipides

I

1. Objectifs du chapitre II

1. Déterminer les caractéristiques de la biosynthèse du malonylCoA et sa régulation.
2. Citer tous les enzymes et coenzymes qui interviennent dans toutes les étapes de la biosynthèse des acides gras.
3. Définir les voies grandes métaboliques majeures impliquées dans le métabolisme oxydatif, des glucides, des lipides, des acides aminés, du cholestérol et des hormones stéroïdes.
4. Décrire la régulation métabolique, enzymatique et de la biosynthèse des acides gras.
5. Décrire les trois caractéristiques (compartiment cellulaire, enzyme et bilan énergétique) de l'étape d'activation des acides gras en acylCoA.
6. Décrire le mécanisme et les enzymes utilisés pour assurer le transfert des AcylCoA du cytosol vers la mitochondrie par la carnitine.
7. Citer les quatre étapes enzymatiques, avec leurs coenzymes, d'un tour de la β - oxydation.
8. Décrire le bilan chimique et énergétique d'un tour de la β - oxydation.
9. Evaluer le bilan chimique et énergétique de la β - oxydation des acides gras, selon leur nombre de carbone et de doubles liaisons.

2. Introduction

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 cardiovasculaires.

*

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 CH_3 et à l'autre extrémité un groupement carboxyle COOH .

3. 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 un triglycéride lipase sensible aux hormones (adrénaline, glucagon, noradrénaline, corticostéroïdes, hormones hypophysaires, etc.).

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

4. Exercice

[solution n°1 p.18]

Les triglycérides sont mobilisés dans le cas de (s) : , et .

5. Métabolisme des acides gras

5.1. La 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).

*



Complément

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.



Fondamental

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,

5.1.1. Étapes réactionnelles

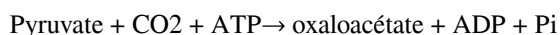
Durant la lipogenèse on observe une conversion de l'acétyl-CoA provenant du cycle de Krebs en malonyl-CoA, précurseur des acides gras formés par la complexe acide grasse synthétase. Les AG synthétisés de novo chez tous les organismes sont l'acide palmitique 16:0, l'acide stéarique 18:0 et l'acide myristique 14:0 en plus faible quantité. Leur proportion varie selon les espèces.

a) Transfert du radical acétyle de la mitochondrie dans le cytosol

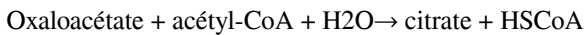
Il se déroule en deux phases :

• Phase mitochondriale

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



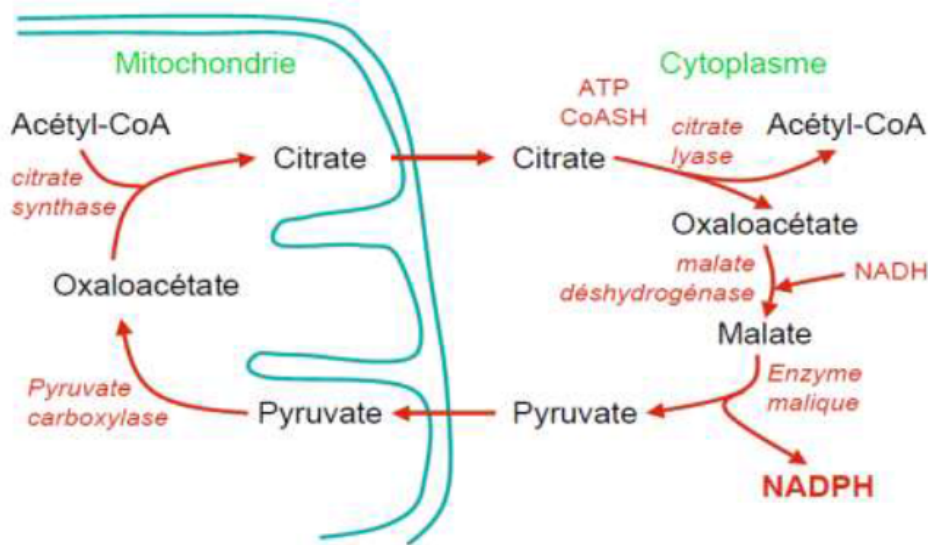
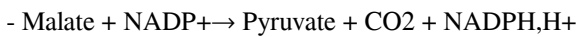
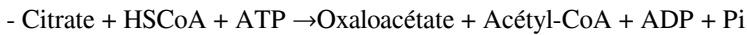
- L'oxaloacétate se condense à l'acétyl-CoA pour former du citrate (première réaction du cycle de Krebs catalysée par la citrate synthase).



- 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 :



Transfert du radical acétyl de la mitochondrie dans le cytosol

i 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**, qui joue un rôle analogue à celui du coenzyme A fixé aux radicaux acyles pendant la β -oxydation des acides gras.

5.1.2. Bilan énergétique

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 :

- Acétyl-ACP + 7 malonyl-ACP + 14 (NADPH, H⁺) → Palmitate + 8 HSACP + 14 NADP⁺ + 7CO₂
- Acétyl-CoA + HSACP → Acétyl-ACP + HSCoA
- 7 malonyl-CoA + 7 HSACP → malonyl-ACP + 7 HSCoA
- 7 Acétyl-CoA + 7 CO₂ + 7 ATP → malonyl-CoA + 7 ADP + 7 Pi

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

- 8 Acétyl-CoA + 7 ATP + 14 (NADPH, H⁺) → Palmitate + 8 HSCoA + 7 ADP + 7 Pi + 14 NADP⁺

Cf. "La β-oxydation des acides gras"

5.1.3. 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.

Remarque

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.**

5.2. Exercice

[solution n°2 p.18]

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

5.3. La β-oxydation des acides gras

C'est la voie de dégradation enzymatique complète des acides gras en CO₂ et H₂O en aérobose. Les enzymes impliquées dans cette voie sont mitochondriales. Elle se fait dans le foie, le cœur, les muscles au repos, les tissus adipeux, les reins.

Complément

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.

5.3.1. Activation des acides gras

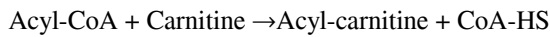
Les AG n'entrent en métabolisme qu'une fois activé sous forme d'acyl CoA. La réaction est catalysée par une thiokinase (acyl CoA synthétase).

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.

5.3.2. 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.

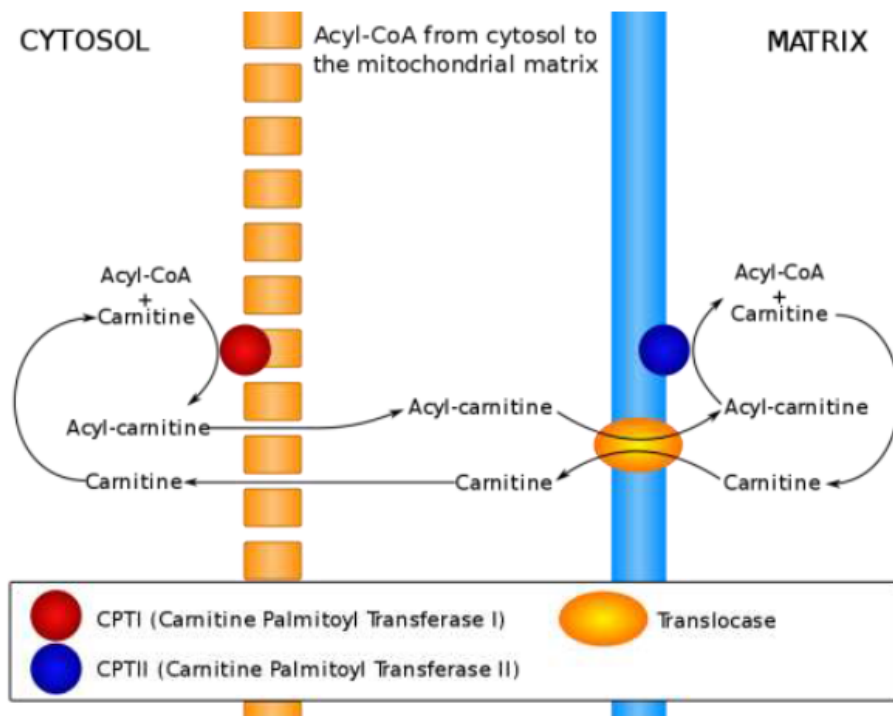
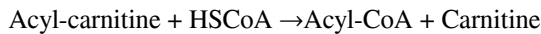


- Transfert par la translocase

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.



5.3.3. Oxydation mitochondriale

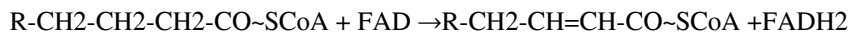
La voie de la β oxydation est une séquence de 4 réactions qui produit un acétyl-CoA, un NADH et un FADH₂.

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.

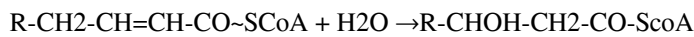
- Première déshydrogénation de l'acyl-CoA

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.



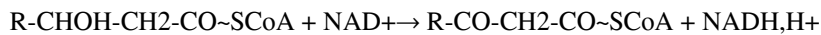
- Hydratation de la double liaison

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

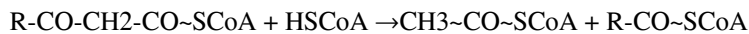
Elle porte sur le 3- β -hydroxyacyl-CoA. L'accepteur des hydrogènes est le NAD⁺. L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone. L'enzyme est le 3- β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et le composé obtenu est le 3-cétoacyl-CoA



- Clivage de l'acide gras

C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la β -cétotliase (lyase).

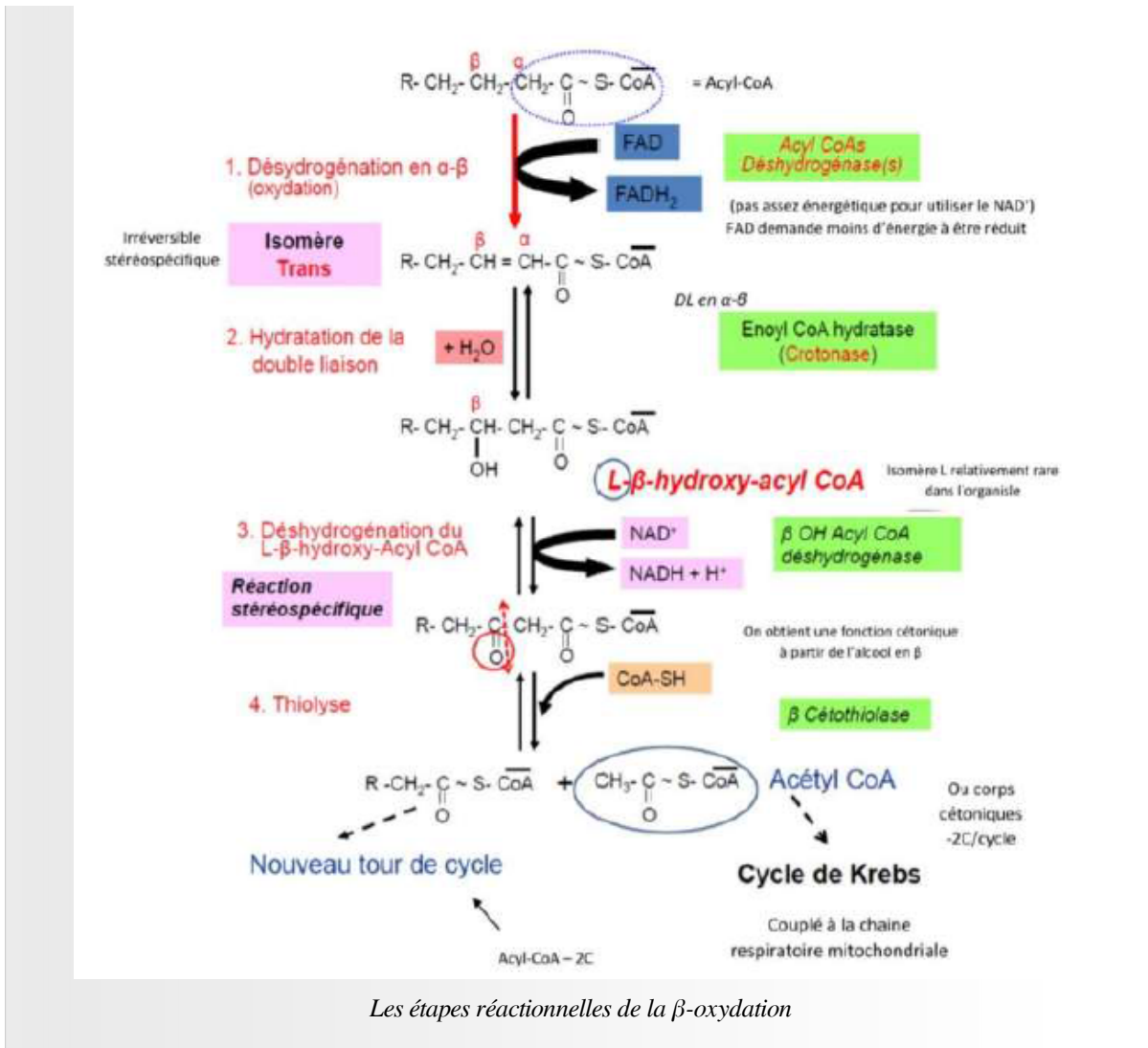
Au cours de la thiolise en présence d'un CoA-HS, il y a libération d'un acétyl-CoA et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones. Ce dernier acyl-CoA va servir de substrat pour le tour suivant.



Fondamental

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.



5.3.4. Bilan chimique

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

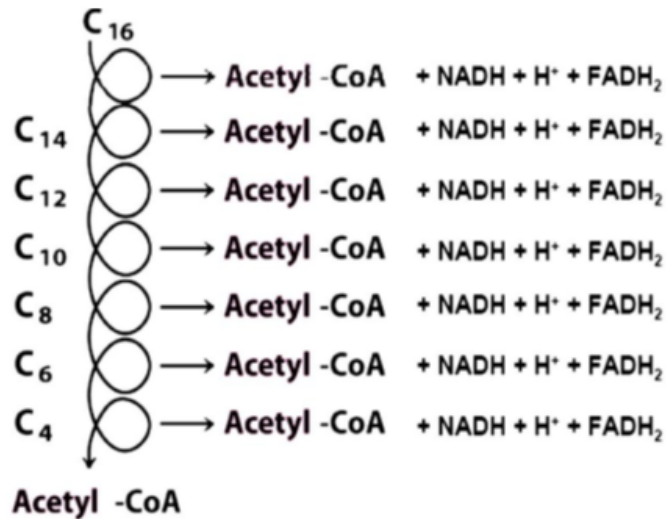
Acide gras	2n carbone (pair)	(2n+1) carbone (impair)
Coût de l'activation	1 ATP	2 ATP
Produits de l'activation	(n-1) FADH ₂	(n-1) FADH ₂
	(n-1) NADH, H ⁺	(n-1) NADH, H ⁺
	n Acétyl-CoA	(n-1) Acétyl-CoA
		1 propionyl-CoA

Bilan de la dégradation d'un acide gras par β -oxydation

Exemple

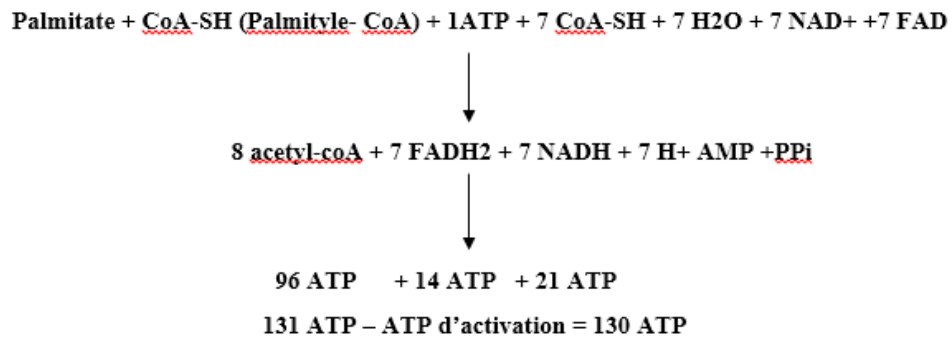
L'oxydation du palmitate (16C) nécessite 7 cycles. Lors du septième cycle, 2 acétyl-CoA ont libérés.

A chaque tour, 1 FADH₂, 1 NADH, H⁺ sont produits. Une molécule d'eau et 1 CoA -SH sont consommées.



◆ Rappel

Donc pour chaque palmitate dégradé on a au totale :



Bilan de la dégradation d'un acide gras par β-oxydation

5.3.5. 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 lipogenèse est stimulée.

- ATP/ADP élevé inhibe l'entrée du NADH⁺ et FADH⁺ dans la chaîne respiratoire ce qui inhibe l'action des deux déshydrogénases de la βoxydation.
- Une concentration élevée de l'acetyl-CoA provoque 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.

Cf. "La β -oxydation des acides gras"

5.4. Exercice

[solution n°3 p.18]

Concernant le bilan énergétique de la β -oxydation :

- Il dépend de la longueur de la chaîne carbonée de l'AG
- Il dépend de la présence ou pas d'O₂.
- Il est plus important pour le palmitylCoA que pour le stéarylCoA.
- Il se calcule à partir du nombre de molécules de coenzymes réduites et d'acétylCoA formées.

* *

*

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

Exercice

II

Concernant la régulation de la glycolyse

- Elle dépend du statut énergétique de la cellule.
- Le principal point de régulation est l'hexokinase.
- Un rapport NAD/NADH élevé dans la cellule stimule la glycolyse.
- Le G6-P est un inhibiteur allostérique de la glucokinase.

Exercice


IV

Parmi les enzymes suivantes, lesquelles sont spécifiques de la néoglucogenèse et ne participent pas à la glycolyse ?

- La 3-PGA déshydrogénase.
- L'aldolase.
- La PEP carboxykinase.
- La triose-phosphate isomérase.

Conclusion



Les voies métaboliques est un ensemble de réactions métaboliques successives aboutissant à la production d'un composé biologique ayant une fonction indispensable pour l'organisme qui les réalise. Elle est constituée de plusieurs réactions catalysées par des enzymes diverses. Chacune de ces enzymes peut éventuellement participer à plusieurs voies métaboliques. Lorsque le métabolisme d'un composé implique un très grand nombre d'étapes, et plusieurs carrefours métaboliques, la synthèse totale constitue un ensemble de voies métaboliques successives.

La régulation de ces voies métaboliques est le processus par lequel toutes les cellules, des bactéries aux humains, contrôlent les processus chimiques nécessaires à la vie. Le métabolisme est organisé en réactions complexes, dépendantes des étapes, appelées voies métaboliques. Des protéines spéciales omniprésentes appelées enzymes sont le principal moyen de réguler ces voies, bien que la concentration de nutriments, de déchets et d'hormones puisse contrôler les taux métaboliques.

Solutions des exercices



> Solution n°1

Exercice p. 4

Les triglycérides sont mobilisés dans le cas de (s) : **diète prolongée, exercices physiques et stress**.

> Solution n°2

Exercice p. 7

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.

> Solution n°3

Exercice p. 12

Concernant le bilan énergétique de la B-oxydation :

- Il dépend de la longueur de la chaîne carbonée de l'AG
- Il dépend de la présence ou pas d'O₂.
- Il est plus important pour le palmitylCoA que pour le stéarylCoA.
- Il se calcule à partir du nombre de molécules de coenzymes réduites et d'acétylCoA formées.

> Solution n°4

Exercice p. 13

Concernant la régulation de la glycolyse

- Elle dépend du statut énergétique de la cellule.
- Le principal point de régulation est l'hexokinase.
- Un rapport NAD/NADH élevé dans la cellule stimule la glycolyse.
- Le G6-P est un inhibiteur allostérique de la glucokinase.

> **Solution n°5**

Exercice p. 14

Concernant les carnitine-acyltransférases (CAT)

- La CAT I et la CAT II catalysent deux réactions inverses.
- La CAT I échange le groupement CoA de l'acylCoA contre de la carnitine.
- La CAT II est localisée au niveau de la membrane externe mitochondriale.
- Le malonylCoA est un inhibiteur allostérique de la CAT I.

> **Solution n°6**

Exercice p. 15

Parmi les enzymes suivantes, lesquelles sont spécifiques de la néoglucogenèse et ne participent pas à la glycolyse ?

- La 3-PGA déshydrogénase.
- L'aldolase.
- La PEP carboxykinase.
- La triose-phosphate isomérase.

> **Solution n°7**

Exercice p. 16

La **-oxydation** permet la dégradation oxydative des AG sous forme d'un résidu dicarboné riche en énergie : l'**acétylcoenzymeA** (**acétylCoA**). Ce

catabolisme produit des coenzymes réduites : **NADH** et **FADH₂**

Glossaire



HS-ACP

Une protéine porteuse d'acyle, généralement désignée par le terme anglais acyl carrier protein (ACP), est une protéine déterminante dans la biosynthèse des acides gras et des polycétides qui possède un résidu de phosphopantéthéine capable d'établir une liaison thioester avec un groupe acyle $R-CO-$ susceptible d'être allongé par des condensations de Claisen.

Abréviations

AG : Acide Gras

HS-ACP : Acyl carrier Protein

Références



[https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2122.](https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2122)

Référence

Bibliographie



<https://fMETABOLISME DES ACIDES GRAS>

ZEKRI.S., 2021.métabolisme des acides gras.support pédagogique de 1ere année médecine Faculté de médecine Constantine Université 3,11P.

