

## **Chapitre 3 : Métabolisme des lipides**

### **1. Les lipides**

Les lipides biologiques sont un groupe de composés chimiquement divers, dont la caractéristique commune et déterminante est leur insolubilité dans l'eau. Les fonctions biologiques des lipides sont aussi diverses que leur composition chimique. Les graisses et les huiles sont les principales formes de stockage d'énergie dans de nombreux organismes. Les phospholipides et les stérols sont des éléments structurels majeurs des membranes biologiques. D'autres lipides, bien que présents en quantités relativement faibles, jouent des rôles cruciaux en tant que cofacteurs enzymatiques, transporteurs d'électrons, pigments absorbant la lumière, ancrages hydrophobes pour les protéines, « chaperons » pour aider les protéines membranaires à se replier, agents émulsifiants dans le tube digestif, hormones et messagers intracellulaires. Lors de l'ingestion d'aliments, l'excès d'acides gras non estérifiés alimentaires est estérifié en triglycérides (TG) chimiquement inertes, qui sont ensuite stockés dans les gouttelettes lipidiques cytosoliques des adipocytes. En cas d'augmentation de la demande énergétique, les réserves de triglycérides sont mobilisées par leur clivage hydrolytique et les acides gras non estérifiés résultants sont délivrés via la circulation aux tissus périphériques pour la  $\beta$ -oxydation et la production d'ATP. Essentiellement, chaque type de cellule peut stocker des TG dans une certaine mesure dans des organites intracellulaires appelés gouttelettes lipidiques (LD).

### **2. Métabolisme des lipides**

#### **2.1. Catabolisme des lipides**

##### **2.1.1. Lipolyse**

La lipolyse est la voie biochimique responsable du catabolisme des triglycérides stockés dans les gouttelettes lipidiques cellulaires en acides gras et en glycérol. Cette voie est catalysée par des lipases. Les acides gras libérés par le tissu adipeux peuvent pénétrer dans la circulation et être absorbés par d'autres organes comme source d'énergie pour la  $\beta$ -oxydation et la génération ultérieure d'ATP. De plus, les acides gras et le glycérol libérés peuvent également servir de substrats dans le foie pour la cétogenèse et la gluconéogenèse, respectivement. En raison de son importance centrale dans l'homéostasie lipidique et énergétique, la lipolyse se produit dans pratiquement tous les tissus et types de cellules, mais elle est plus abondante dans les tissus adipeux blancs et bruns.

##### **2.1.1.1. Etapes de la lipolyse**

L'hydrolyse des triglycérides en acides gras et en glycérol nécessite trois étapes consécutives qui impliquent au moins trois enzymes différentes :

\* La triglycéride lipase catalyse l'étape initiale de la lipolyse, en convertissant les triglycérides en diacylglycérols ;

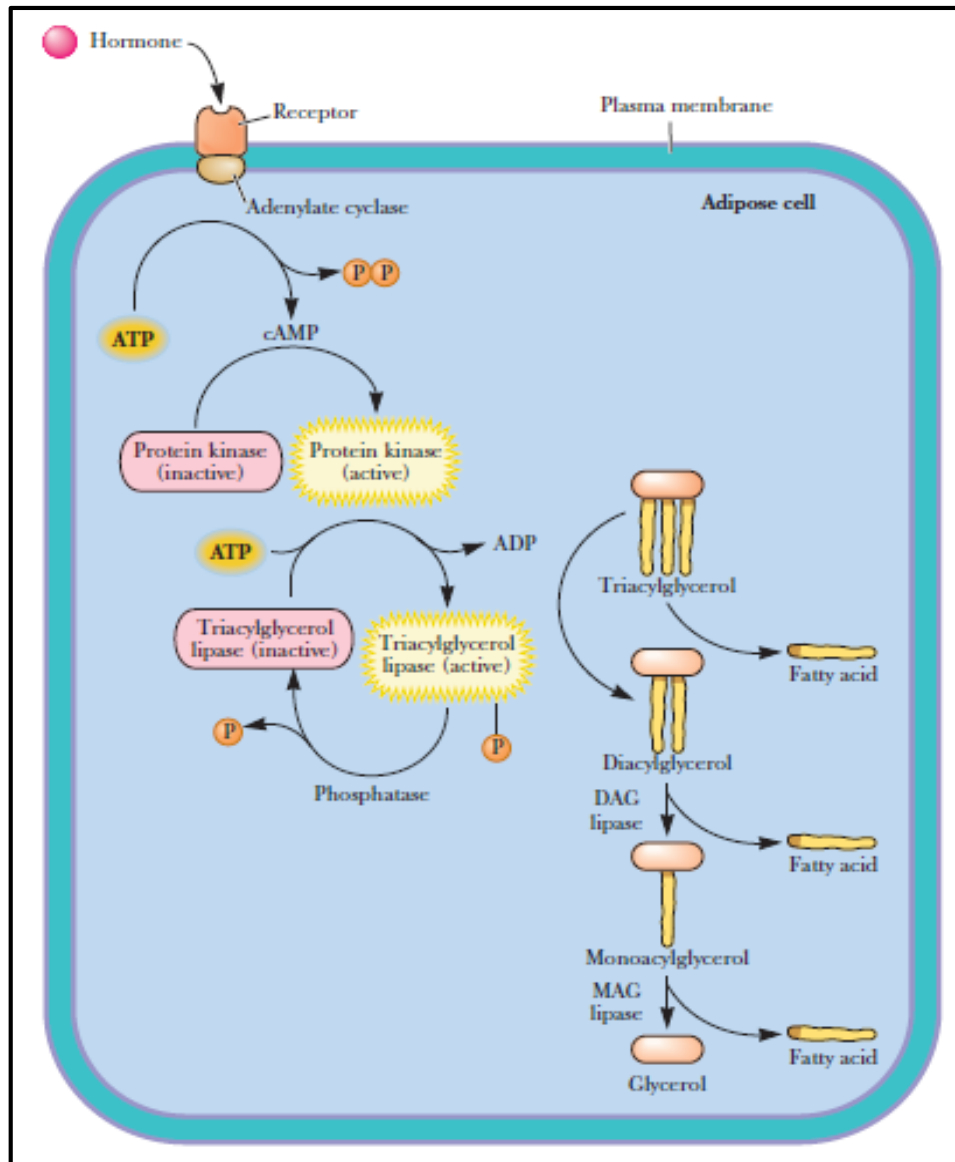
\*La lipase hormono-sensible est principalement responsable de l'hydrolyse des diacylglycérols en monoacylglycérols et ;

\*La monoacylglycerol lipase hydrolyse les monoacylglycérols en acides gras et en glycérol.

#### **2.1.1.2. Régulation de la lipolyse**

\*Les lipases du tissu adipeux sont activées lors du traitement de ces cellules avec les hormones épinéphrine, noradrénaline, glucagon et hormone adrénocorticotrope.

\*Dans les cellules adipeuses, ces hormones déclenchent les récepteurs sept domaines transmembranaires (7TM) qui activent l'adénylate cyclase. Le niveau accru d'AMP cyclique stimule ensuite la protéine kinase A, qui active les lipases en les phosphorylant. Ainsi, l'épinéphrine, la noradrénaline, le glucagon et l'hormone adrénocorticotrope induisent la lipolyse. En revanche, l'insuline inhibe la lipolyse.



**Figure 1** : Libération des acides gras des triglycérides dans le tissu adipeux.

### 2.1.2. Oxydation des acides gras ( $\beta$ -oxydation)

$\beta$ -oxydation peut être définie comme l'oxydation des acides gras sur l'atome de  $\beta$ -carbone. (Satyanarayana et Chakrapani, 2013). L'oxydation des acides gras se fait dans la mitochondrie. Chaque étape de l'oxydation des acides gras implique des dérivés d'acyl-CoA et est catalysée par des enzymes distinctes, utilise le  $\text{NAD}^+$  et le FAD comme coenzymes et génère de l'ATP. Il s'agit d'un processus aérobie, nécessitant la présence d'oxygène.

Les acides gras sont oxydés par la plupart des tissus de l'organisme. Cependant, le cerveau, les érythrocytes et la médullosurrénale ne peuvent pas utiliser les acides gras pour leurs besoins énergétiques.

### **2.1.2.1. Etapes de $\beta$ -oxydation**

#### **\*Activation des acides gras**

Les acides gras sont activés en acyl-CoA par des thiokinases ou des acyl-CoA synthétases. La réaction se déroule en deux étapes et nécessite de l'ATP, du coenzyme A et du  $Mg^{2+}$ . L'acide gras réagit avec l'ATP pour former de l'acyladénylate qui se combine ensuite avec le coenzyme A pour produire de l'acyl-CoA. Lors de l'activation, deux phosphates à haute énergie sont utilisés, car l'ATP est converti en pyrophosphate (PPi). L'enzyme pyrophosphatase inorganique hydrolyse le PPi en phosphate (Pi). L'élimination immédiate du PPi rend cette réaction totalement irréversible.

#### **\*Transport de l'acyl-CoA vers la mitochondrie**

La membrane mitochondriale interne est imperméable aux acides gras. Un système de transport de carnitine spécialisé (navette de carnitine) fonctionne pour transporter les acides gras activés du cytosol vers les mitochondries. Cela se déroule en quatre étapes :

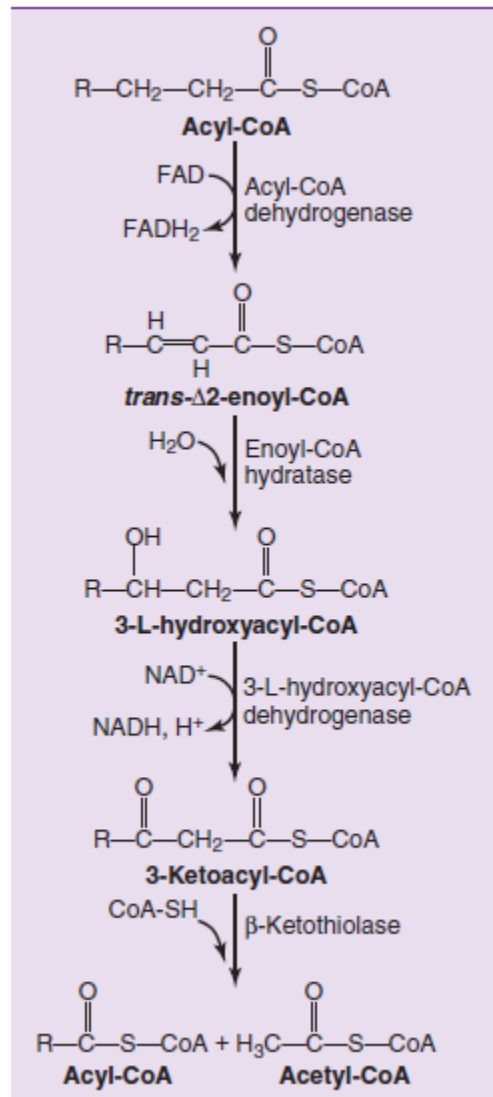
1. Le groupe acyle de l'acyl-CoA est transféré à la carnitine, catalysée par la carnitine acyltransférase I (CAT-I) (présente sur la surface externe de la membrane mitochondriale interne).
2. L'acyl-carnitine est transportée à travers la membrane jusqu'à la matrice mitochondriale par une protéine porteuse spécifique appelée translocase.
3. La carnitine acyl transférase II (CAT- II) (présente sur la surface interne de la membrane mitochondriale interne) convertit l'acyl-carnitine en acyl-CoA.
4. La carnitine libérée retourne au cytosol pour être réutilisée.

#### **\*Oxydation**

Chaque cycle de  $\beta$ -oxydation libérant une unité à deux carbones, l'acétyl-CoA, se produit dans une séquence de quatre réactions :

1. Oxydation : L'acyl-CoA subit une déshydrogénation par une flavoenzyme dépendante du FAD, l'acyl-CoA déshydrogénase. Une double liaison se forme entre les carbones  $\alpha$  et  $\beta$  (c'est-à-dire 2 et 3 carbones).
2. Hydratation : L'énoyl-CoA hydratase provoque l'hydratation de la double liaison pour former l'hydroxyacyl-CoA.
3. Oxydation : L'hydroxyacyl-CoA déshydrogénase catalyse la deuxième oxydation et génère du NADH. Le produit formé est  $\beta$ -cétoacyl-CoA.
4. Clivage : La réaction finale de  $\beta$ -oxydation est la libération d'un fragment à 2 carbones, l'acétyl CoA, de l'acyl CoA. Cela se produit par un clivage thiolytique catalysé par  $\beta$ -cétoacyl CoA thiolase (ou simplement thiolase). Le nouvel acyl CoA, contenant deux carbones de moins

que l'original, réintègre le cycle de  $\beta$ -oxydation. Le processus se poursuit jusqu'à ce que l'acide gras soit complètement oxydé.



**Figure 2 :** Réactions de la  $\beta$ -oxydation.

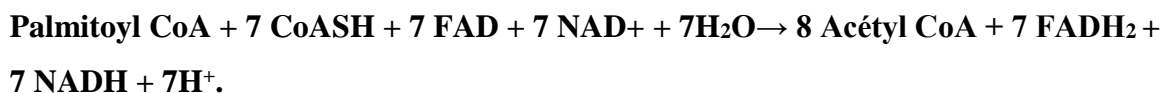
### 2.1.2.2. Bilan énergétique de $\beta$ -oxydation

Réaction globale pour chaque cycle d'oxydation-réduction :



**\*Exemple oxydation du palmitoyl CoA :**

Le résumé de  $\beta$ -oxydation du palmitoyl CoA est présenté ci-dessous :

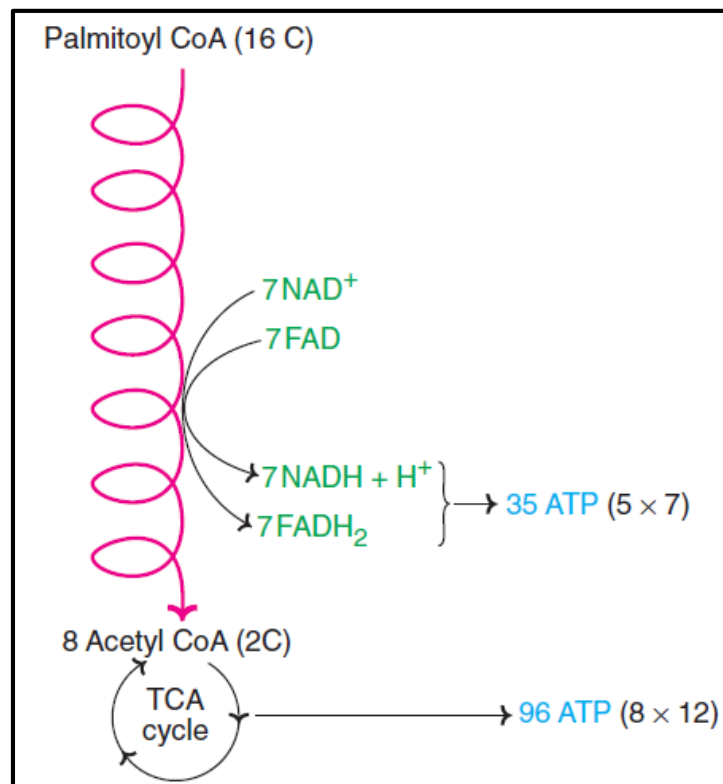


Le palmitoyl CoA subit 7 cycles de  $\beta$ -oxydation pour produire de 8 acétyl CoA. L'acétyl CoA peut entrer dans le cycle de l'acide citrique et être complètement oxydé en  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}$ .

L'énergie obtenue à partir de l'oxydation complète de l'acide palmitique (16 carbones) est donnée dans le tableau 1 et la figure 3.

**Tableau 1 :** Energétique de l'oxydation de l'acide palmitique.

Mécanisme	Rendement ATP
<b>I. 7 cycles de <math>\beta</math>-oxydation</b>	
7 FADH <sub>2</sub>	14
7 NADH	21
<b>II. À partir de 8 acétyl CoA</b>	
Oxydé par le cycle de l'acide citrique, chaque acétyl CoA fournit 12 ATP	96
Énergie totale d'une mole de palmitoyl CoA	131
Énergie utilisée pour l'activation (formation de palmitoyl CoA)	-2
Rendement net pour une molécule de palmitate	129



**Figure 3 :** Un aperçu de l'oxydation de l'acide palmitique.

### **2.1.2.3. Régulation de $\beta$ -oxydation**

\*La disponibilité des acides gras libres régule l'utilisation nette par la bêta-oxydation.

\*Le niveau des acides gras, à son tour, est contrôlé par le rapport glucagon : insuline. Le glucagon augmente le niveau des acides gras libres et l'insuline a l'effet opposé.

\*CAT-I est le régulateur de l'entrée des acides gras dans les mitochondries. Le malonyl CoA inhibe l'activité de CAT-I. Ainsi, lors de la synthèse de novo des acides gras, la  $\beta$ -oxydation est inhibée.

## **2.2. Biosynthèse des acides gras (la lipogenèse)**

### **2.2.1. Définition**

Les glucides et les acides aminés alimentaires, lorsqu'ils sont consommés en excès, peuvent être convertis en acides gras et stockés sous forme de triacylglycérols (triglycérides). La lipogenèse est la synthèse d'acides gras à partir d'un précurseur à deux carbones, l'acétyl-CoA. Elle se produit principalement dans le tissu adipeux, mais également dans le foie, les reins, les muscles, le cœur, la glande mammaire en lactation et le pancréas.

### **2.2.2. Etapes de la lipogenèse**

#### **2.2.2.1. Production de l'acétyl CoA et de NADPH**

L'acétyl CoA et le NADPH sont les conditions préalables à la synthèse des acides gras. L'acétyl CoA est produit dans la mitochondrie par l'oxydation du pyruvate et des acides gras, la dégradation du squelette carboné de certains acides aminés et à partir de corps cétoniques. La mitochondrie n'est pas perméable à l'acétyl CoA. Un dispositif alternatif ou de dérivation est mis en place pour le transfert de l'acétyl CoA vers le cytosol. L'acétyl CoA se condense avec l'oxaloacétate dans la mitochondrie pour former du citrate. Le citrate est transporté vers le cytosol où il est clivé par la citrate lyase pour libérer l'acétyl CoA et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate dans le cytosol est converti en malate. L'enzyme malique convertit le malate en pyruvate. Cette réaction génère du NADPH et du CO<sub>2</sub>. Ces deux composés sont utilisés pour la synthèse des acides gras.

#### **2.2.2.2. Formation de malonyl CoA**

Dans le cytosol, l'acétyl-CoA est carboxylé, produisant du malonyl-CoA, un intermédiaire clé dans la biosynthèse des acides gras. Cette réaction est catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase.

#### **2.2.2.3. Réactions du complexe acide gras synthase d'acide gras**

Les réactions restantes de la synthèse des acides gras sont catalysées par une enzyme multifonctionnelle connue sous le nom de complexe acide gras synthase. Dans les cellules eucaryotes, y compris chez l'homme, le complexe acide gras synthase existe sous forme de

dimère constitué de deux unités identiques. Chaque monomère possède les activités de sept enzymes différentes et d'un Acyl carrier protein (ACP) liée à la 4'-phosphopantéthéine.

#### **a. Transfert des groupements acétyle et malonyle**

L'acétyl transacylase catalyse le transfert du groupe acétyle au groupe cystéinyle SH de l'autre monomère du complexe acide gras synthase. Une molécule d'acétyl CoA et une molécule de malonyl CoA se lient au complexe multienzymatique. La malonyl transacylase transfère le groupe malonyle au groupe SH de l'ACP d'un monomère de l'enzyme.

#### **b. Condensation**

Les unités acétyle (2C) et malonyle (3C) sont condensées pour former du bêta-céto-acyl ACP ou de l'acéto-acétyle ACP (4C). Au cours de ce processus, un carbone est perdu sous forme de CO<sub>2</sub>. L'enzyme est appelée céto-acyl synthase.

#### **c. Réduction**

L'acétoacétyl ACP est réduit par la bêta-cétoacyl réductase dépendante du NADPH pour former l'acéto-hydroxy-acyl gras ACP.

#### **d. Déshydratation**

Il est ensuite déshydraté par une déshydratase (DH) pour former de l'énoyl ACP autrement appelé (acyl alpha bêta insaturé ACP).

#### **e. Deuxième réduction**

L'énoyl ACP est à nouveau réduit par l'énoyl réductase en utilisant une deuxième molécule de NADPH pour former le butyryl ACP

Le groupe butyryle (4C) est alors transféré au groupe SH de l'enzyme de condensation sur l'autre monomère et une 2ème molécule de malonyl CoA se lie au groupe SH phospho-pantothényle. La séquence de réactions, à savoir condensation, réduction, déshydratation et réduction (étapes b, c, d, e) est répétée. Les cycles sont répétés au total sept fois, jusqu'à ce que l'acide palmitique à 16 carbones soit formé.

#### **f. Libération de l'acide palmitique**

L'activité thio-estérase ou désacylase (TE) libère le palmitate du complexe multienzymatique. Le point final est l'acide palmitique (16 C) dans le foie et le tissu adipeux. Mais dans la glande mammaire en lactation, les produits finaux sont les acides caprique (10 C) et laurique (12 C). Le lait maternel contient ces acides gras à chaîne moyenne.



### **2.2.3. Régulation**

#### **2.2.3.1. Régulation allostérique**

\*Acétyl CoA carboxylase : le citrate active cette enzyme, le palmitoyl CoA et le malonyl CoA l'inhibe. Le taux de citrate n'est élevé que lorsque l'acétyl CoA et l'ATP sont tous deux abondants.

#### **2.2.3.2. Modification covalente**

La modification covalente est un autre mécanisme de régulation. La phosphorylation inactive l'acétyl CoA carboxylase.

#### **2.2.3.3. Régulation hormonale**

\*L'insuline stimule la synthèse des lipides.

\*Le glucagon et les catécholamines inhibent la synthèse des acides gras.

\*Les hormones de croissance réduisent la lipogenèse dans le tissu adipeux.

\*La leptine inhibe la lipogenèse.

### **2.3. Métabolisme des corps cétoniques**

#### **2.3.1. Les corps cétoniques**

Les substances dérivées de l'acétone « corps cétoniques » sont produites lorsqu'un excès d'acétyl-CoA résulte de la  $\beta$ -oxydation. Cette condition se produit lorsqu'il n'y a pas suffisamment d'oxaloacétate disponible pour réagir avec les grandes quantités d'acétyl-CoA qui pourraient entrer dans le cycle de l'acide citrique. L'oxaloacétate provient à son tour de la glycolyse car il est formé à partir du pyruvate dans une réaction catalysée par la pyruvate carboxylase. Une situation comme celle-ci peut se produire lorsqu'un organisme a un apport élevé en lipides et un faible apport en glucides, mais il existe également d'autres causes possibles, comme la famine et le diabète.

Les corps cétoniques sont un groupe de molécules hydrosolubles contenant des groupes cétoniques, constitués d'acétoacétate (AcAc), de  $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ HB) et d'acétone. Parmi les corps cétoniques, le  $\beta$ -hydroxybutyrate est le corps cétonique le plus abondant, représentant environ 70 % du pool de corps cétonique en circulation. Le  $\beta$ HB et l'AcAc sont d'importantes sources d'énergie alternatives pour les tissus extrahépatiques.

#### **2.3.2. Cétogenèse**

##### **2.3.2.1. Définition**

Les corps cétoniques sont produits dans la mitochondrie des hépatocytes à partir de l'acétyl-CoA dérivé de la  $\beta$ -oxydation des acides gras, et ils sont transportés vers les tissus extrahépatiques pour l'oxydation terminale. Cette physiologie fournit un carburant alternatif qui

est augmenté par des périodes de jeûne relativement brèves, ce qui augmente la disponibilité des acides gras et diminue la disponibilité des glucides.

### **2.3.2.2. Etape de la cétogénèse**

La cétogénèse se produit par une série de réactions enzymatiques :

- Deux molécules d'acétyl-CoA est condensé en acétoacétyl-CoA par l'enzyme acétoacétyl-CoA thiolase (acétyl-CoA acétyltransférase 1).
- L'acétoacétyl-CoA est converti en hydroxyméthyl glutaryl-CoA par l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA synthase 2 (HMGCS2).
- L'hydroxyméthyl glutaryl-CoA lyase (HMGCL) clive ensuite hydroxyméthyl glutaryl-CoA pour libérer l'acétyl-CoA et l'acétoacétate.
- La  $\beta$ -hydroxybutyrate ( $\beta$ OHB) est générée à partir de l'acétoacétate par l'enzyme  $\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase 1 (BDH1) dépendante de la phosphatidylcholine.

### **2.3.2.3. Régulation de la cétogénèse**

La cétogénèse est contrôlée par trois enzymes : la lipase hormono-sensible, l'acétyl CoA carboxylase et la HMGCS2.

-L'insuline inhibe la cétogénèse en inhibant la lipase hormono-sensible, et en supprimant l'expression de HMGCS2 dans le foie et en limitant la disponibilité du substrat via la réduction de la lipolyse du tissu adipeux et en stimulant l'acétyl CoA carboxylase.

-Le glucagon stimule la cétogénèse par l'activation de la lipase hormono-sensible et en favorisant l'expression de HMGCS2 via le facteur de transcription récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes alpha (PPAR $\alpha$ ) et augmente le flux cétogène des acides gras.

-D'autres hormones, telles que l'épinéphrine et la noradrénaline, activent également la cétogénèse en stimulant la lipolyse.

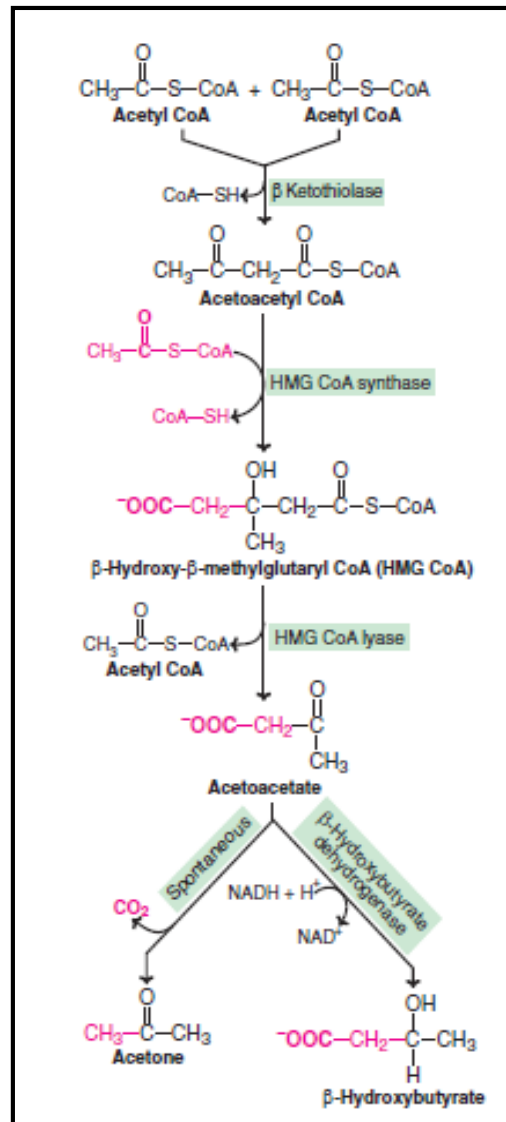


Figure 4 : Cétogenèse.

### 2.3.3. La cétolyse

#### 2.3.3.1. Définition

La cétolyse est le processus par lequel les corps cétoniques sont décomposés afin de fournir de l'énergie aux tissus. Elle se produit dans les mitochondries de nombreux organes (à l'exception du foie qui ne peut pas utiliser les corps cétoniques).

#### 2.3.3.2. Etapes de la cétolyse

-Oxydation du  $\beta$ OHB en acétoacétate par la BDH1 mitochondriale.

-L'acétoacétate est converti en l'acétoacétate-CoA par la succinyl-CoA:3-oxoacide-CoA transférase (SCOT),

-L'acétoacétate-CoA est clivé par l'acétoacétyl-CoA thiolase mitochondriale produisant deux molécules d'acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA entre dans le cycle de Krebs, la lipogénèse ou est excrété dans les urines.

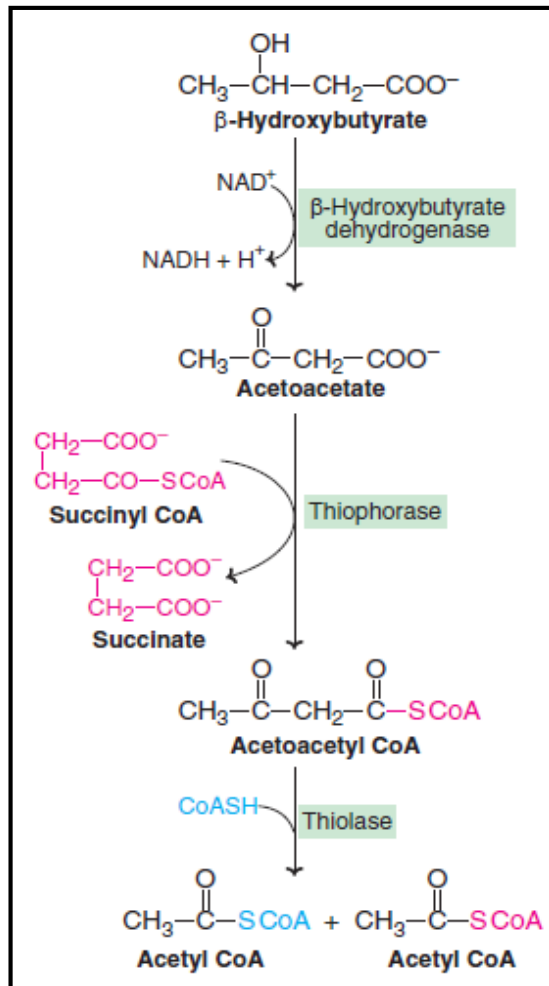


Figure 5 : Cétolyse.

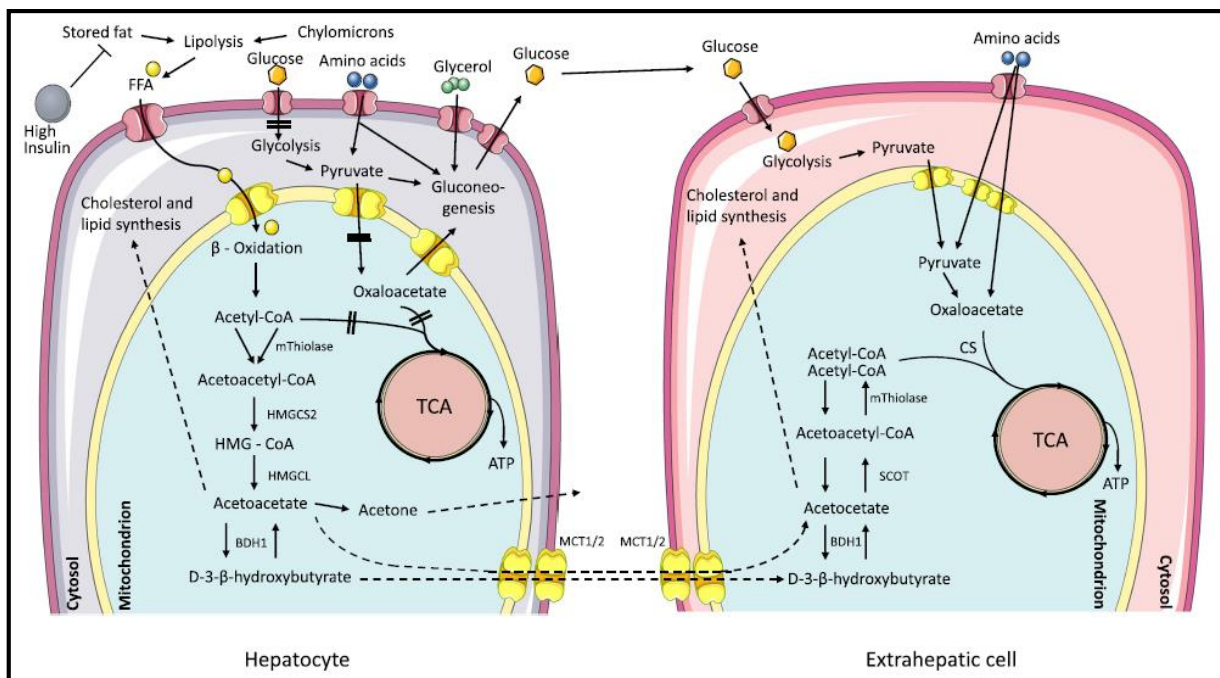


Figure 6 : Aperçu des voies de cétogenèse et de cétolyse.