

METABOLISME DES ACIDES GRAS

Introduction

Les lipides forment un groupe très hétérogène de composés, dont les structures sont très différentes et que l'on réunit en raison de leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques.

Les termes d'**huiles**, **beurres**, **graisses**, **cires** ne désignent que leur **état physique** liquide ou solide à la température ambiante.

I- Digestion et absorption des lipides alimentaires

Digestion buccale et gastrique : La digestion des lipides commence au niveau buccal et gastrique (10-30%) par la présence d'une **lipase linguale** et **gastrique** qui hydrolyse les TG à courte chaîne (12c)

La digestion intestinale :

-Elle passe par 4 étapes : émulsification, hydrolyse enzymatique, formation de micelles et absorption

-Elle implique :

Les acides biliaries et leurs sels

Des Enzymes

lipases (pancréatiques) ;

colipase ;

cholesterol esterase ;

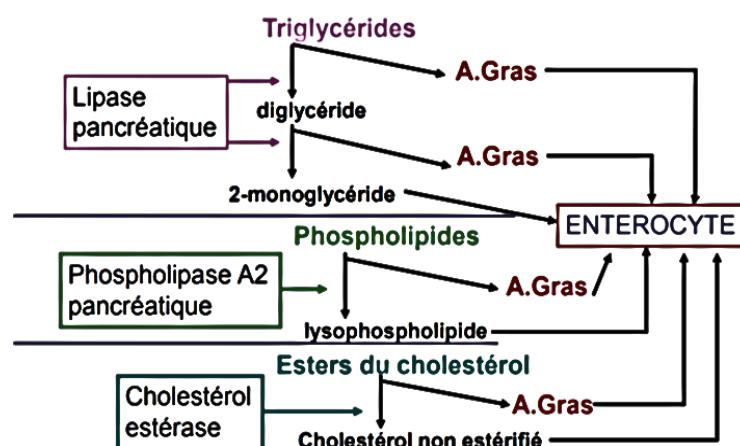
phospholipase A2 ;

a-Émulsification des lipides

L'émulsification est le processus de dispersion de ces grosses gouttelettes lipidiques (TG) en petites particules; elle est initiée par les sels biliaries déversés dans le duodénum (l'arrivée des lipides dans le duodénum stimule la sécrétion de la bile)

Cette émulsification augmente la surface de contact entre ENZ et lipides =favorisant l'hydrolyse et la formation de micelles mixtes (pour absorption).

b-Hydrolyse des lipides



c-Formation de micelles

C'est la phase de solubilisation des lipides

La micellisation est une étape indispensable à l'absorption optimale des graisses alimentaires

d-Absorption passive

Les micelles permettent le passage en milieu hydrophile de substances lipophiles vers la bordure en brosse par endocytose.

II- Métabolisme des acides gras

a- Origine des acides gras

1. **Exogène** : digestion des lipides alimentaires surtout TG, PL et des stérols.
2. **Endogène** :
Produits de l'hydrolyse des TG du tissu adipeux par une **TG lipase** hormonosensible (activée par l'adrénaline et glucagon en réponse à une diminution du glucose sanguin)
Hydrolyse des TG des lipoprotéines (CM et VLDL) par une **lipoprotéine lipase** plasmatique
Les AG libérés sont transportés s/f liée à l'albumine sérique (10 AG /monomère d'albumine)

b- Rôle des acides gras

1. **Structural** (membranes plasmiques)
2. **Fonctionnel** (modulateurs cellulaires (prostaglandines, leucotriènes...))
3. **Energétique** (la bêtaoxydation est la source d'énergie de la plupart des tissus)

c- Métabolisme des acides gras proprement dit : Il comprend:

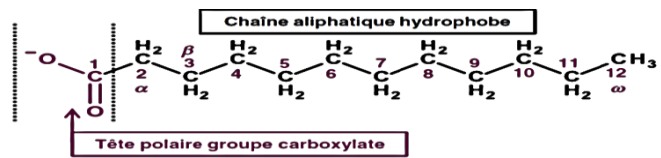
L'anabolisme qui est la biosynthèse ou **lipogénèse**

Le catabolisme qui est la dégradation ou **bêtaoxydation**

I- Le catabolisme des acides gras

La plus importante voie de dégradation des AG implique l'oxydation à différents points de la chaîne acyle .

Les plus importantes formes d'oxydation d'AG sont : α , β et ω oxydation selon le carbone attaqué de la chaîne . Parmi ces oxydations, *la β -oxydation est la plus générale et la plus répandue.*



C'est la voie de dégradation complète des acides gras en CO_2 et H_2O en aérobiose

La dégradation des AGS se fait suivant un cycle décrit par **LYNEN** en 1954

a- Définition de la β -oxydation :

C'est la voie du catabolisme oxydatif aérobie des AG en acétyl-coA

Oxydatif : par enlèvement d'atomes d'hydrogène (les accepteurs sont les NAD et FAD)

Aérobie : en présence d'oxygène (accepteur ultime d'électrons)

b- Localisation

Sites cellulaires de la β -oxydation :

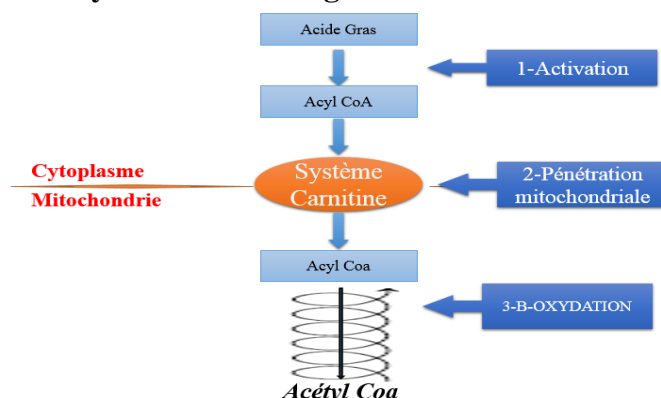
mitochondrie : site majeur

microorganismes : peroxyosomes et glyoxyosomes : sites mineurs

La contribution de ces organelles à la β -oxydation totale varie d'un tissu à un autre,

Sites organiques : elle est particulièrement importante dans le foie et le rein.

c- Les Etapes du catabolisme oxydatif des acides gras



d- Les étapes préliminaires à l'oxydation mitochondriale des AG

AG libres cytosoliques ne peuvent pas traverser directement la membrane Mitochondriale

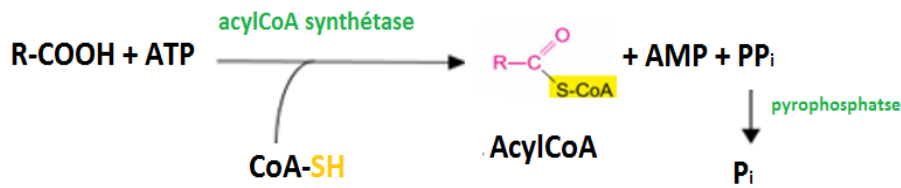
d.1- Activation en Acyl-coA

Lieu : membrane mitochondriale externe

Enzyme : **acyl-coA synthétase** = **AG thiokinase** (RE et mb mitochondriale ext)

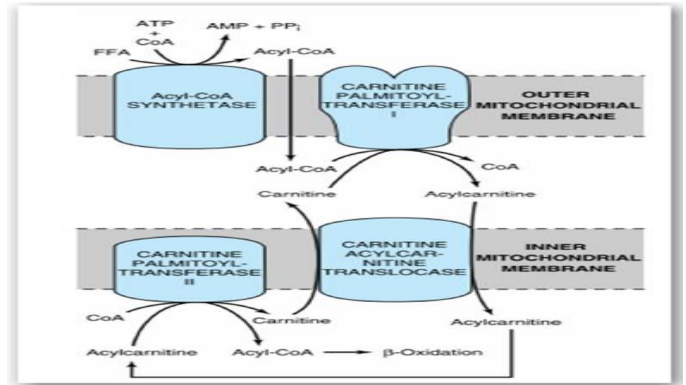
Mécanisme : l'ATP active donc la formation d'une liaison thioester entre le groupe carboxyle d'un AG et le groupe sulfhydryle (thiol) du coA.

L'hydrolyse du PPi par une pyrophosphatase rend la réaction irréversible.



d.2- Transport des Acyl-coA à longue chaine du cytosol vers la mitochondrie (navette de la carnitine)

Les esters d'Acyl-coA formés dans la membrane mitochondriale externe ne traversent pas la membrane mitochondriale interne intacte donc il faut qu'ils soient conjugués à la carnitine
Remarque : Acyl-coA à chaines courte et moyenne n'ont pas besoin d'être conjugués à la carnitine pour pénétrer la membrane mitochondriale interne



e- Les Etapes de la β-oxydation mitochondriale : Hélice de LYNEN

Première étape : déshydrogénation par le FAD en α-β de l'Acyl-coA

Enzyme : **Acyl-coA déshydrogénase à coez FAD** liée à la membrane mitochondriale interne.

Produit : énoyl coA possédant une double liaison **trans** entre C2-C3

FADH₂ transfère ses électrons à la chaîne respiratoire de transport d'électrons

Deuxième étape : Hydratation de la double liaison entre C2-C3

Enzyme : **Δ² énoyl CoA hydratase**

Troisième étape : Oxydation (déshydrogénation) par le NAD⁺

Enzyme : **3 OH acyl CoA**

déshydrogénase à coenz NAD⁺

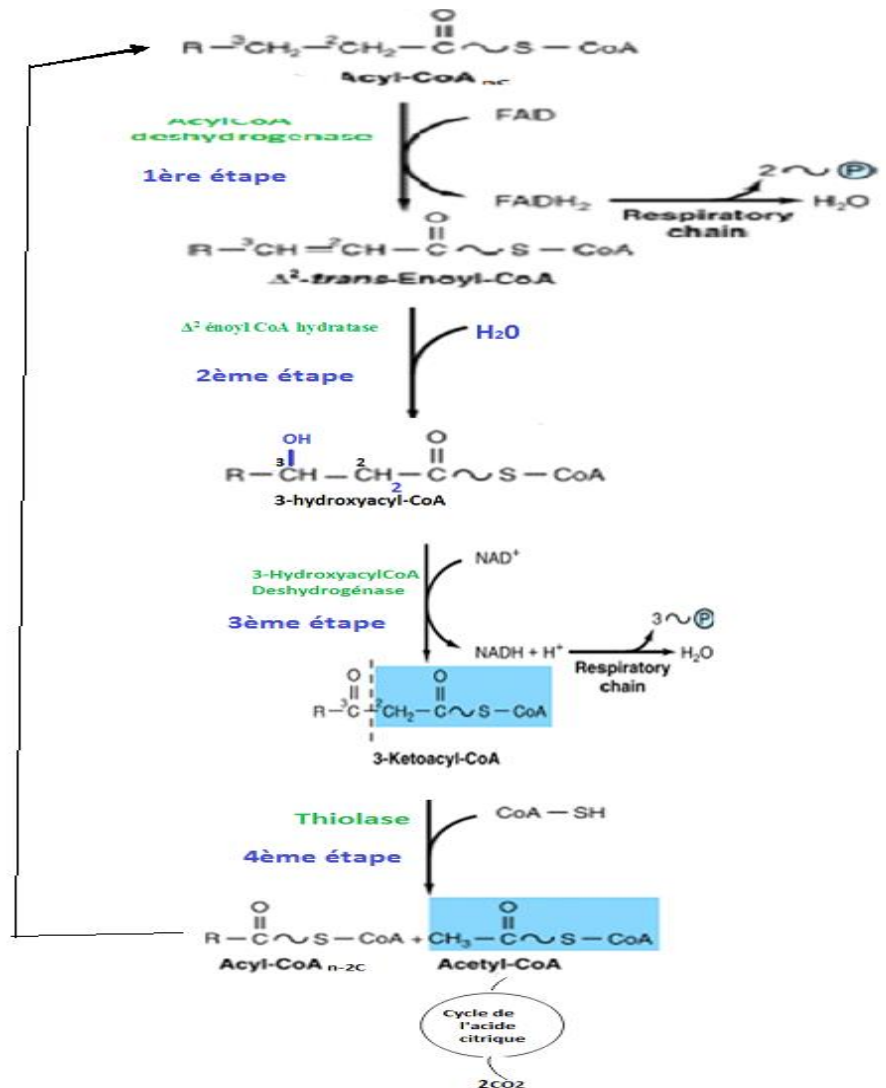
Mécanisme : conversion du groupement hydroxyle en C3 en groupement cétone
 NADH, H⁺ transfère ses électrons à la chaîne respiratoire de transport d'électrons

Quatrième étape : thiolysse

Enzyme : **thiolase**

Produit : une molécule d'acétyl coA + Acyl-coA amputé de 2 carbones

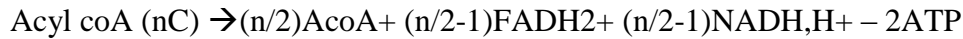
Mécanisme : clivage par thiolysse du 3 cétoacylcoA par le groupement thiol d'une seconde molécule de coA



* Ce cycle (Déshydrogénation, hydratation, déshydrogénation et thiolase) ou hélice de **LYNEN** se répète jusqu'à ce que tout l'Acyl-coA soit clivé (oxydé) en molécules d'**acétyl-coA**

*Un AGS à n atomes de carbone (avec n: nombre pair) nécessite (n/2-1) tours et produit n/2 molécules d'acétyl-coA

f- Bilan énergétique de la β -oxydation mitochondriale :



Bilan général après oxydation totale

***Bilan général après oxydation totale de l'acide palmitique** (à titre d'exemple)

L'oxydation complète d'une molécule d'acide palmitique fournit 129 molécules d'ATP

Réaction	Composés libérés	Equivalent ATP
Activation	1AMP+2Pi	-2ATP
1 ^{ère} oxydation	7*(1FADH ₂)	7*(2ATP)
2 ^{ème} oxydation	7*(1NADH, H ⁺)	7*(3ATP)
Thiolase	8*(1acétyl CoA)	8*(12 ATP)
	Total	129 ATP

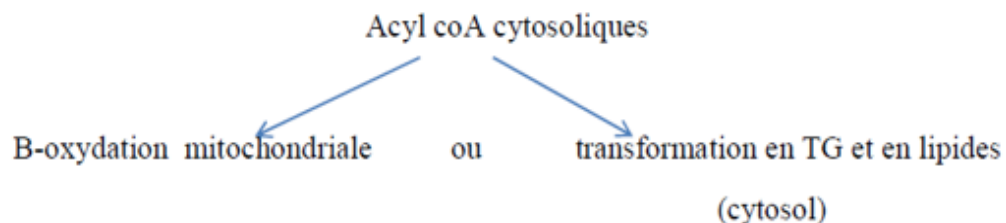
NB :

1-Le catabolisme des AG à nombre impair de carbone suit à peu près les mêmes étapes, mais lors du dernier tour conduit à la synthèse d'un Acétyl CoA +un propionyl CoA(composé à 3 carbones)

2-Le catabolisme des AG insaturés requiert en plus la présence d'isomérases et de réductases.

3-L'oxydation initiale des AG à très longues chaines (VLCFA) : ≥ 22 C, est accomplie par une voie de β -oxydation modifiée qui s'opère dans les peroxysomes.

g- Régulation de la β -étoxydation mitochondriale



L'élément déterminant la voie suivie ; est la vitesse de transfert des AcylCoA à longues chaines vers la mitochondrie

Le transfert est assuré par **carnitine acyl (palmityl) transférase I (CPTI ou CATI)**

C'est l'enzyme clé dans la β -oxydation. Elle est régulée surtout par le taux de **malonyl CoA** qui est un intermédiaire clé de la synthèse des AG issu de l'acétyl-CoA d'origine glycolytique :

- lorsque la quantité de malonyl-CoA est faible, témoignant d'une pénurie glucidique (état de jeune ou lors d'un exercice physique), **la CATI** transfère l'acyl coA pour qu'il soit β -oxydé dans la mitochondrie.
- lorsque la quantité de malonyl-CoA est forte, témoignant d'une pléthore glucidique, **la CATI** est inhibée : β -oxydation cesse tandis que la synthèse des AG à partir du malonyl CoA se met en marche.

II. Synthèse des acides gras

Chez l'homme la majorité des acides gras sont exogènes, néanmoins la plupart des tissus sont capables de synthétiser de novo les AG à partir de l'acétyl coA.

La biosynthèse des acides gras est connue sous le nom de **lipogenèse**.

a- Définition

La lipogenèse est l'ensemble de réactions enzymatiques se déroulant principalement dans le cytosol, conduisant à partir de l'acétyl coA à la synthèse d'acide gras.

b- Localisation

b-1. Tissulaire : le foie, le rein, la glande mammaire, le tissu adipeux et le cerveau.

b-2. Cellulaire :

Cytosolique : de l'acétyl - CoA jusqu'au palmitate (16C) ; ou **voie de WAKIL**.

Mitochondriale et microsomale : au-delà de 16 carbones (à partir du palmitate préformé dans le cytosol)

Microsomale : pour l'élongation et désaturation des acides gras insaturé (également à partir du palmitate).

c- Éléments nécessaires à la synthèse des acides gras

La synthèse des acides gras est endergonique et réductrice. Elle nécessite les trois éléments suivants;

ATP : source d'énergie

Acétyl-coA : précurseur

NADPH, H⁺ : réducteur (source de protons)

Enzymes

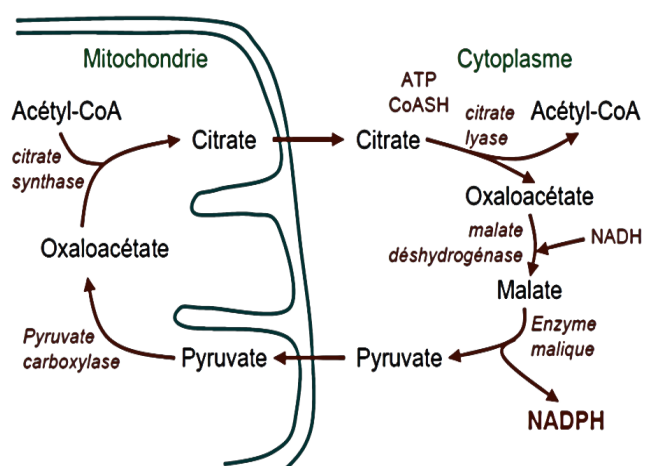
c-1. Origine de l'acétyl-coA

La glycolyse donnant le pyruvate qui sous l'action de **pyruvate déshydrogénase** donne l'acétyl-CoA.

Le catabolisme des acides aminés (régime hyperprotéinique).

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

Il emprunte la navette citrate-oxaloacétate pour atteindre le cytosol.



c-2. Origine du NADPH

Il a une triple origine :

La décarboxylation oxydative du malate en pyruvate par l'**enzyme malique**.

Les deux premières réactions de la voie des pentoses-phosphates.

La décarboxylation oxydative de l'isocitrate en alpha-cétoglutarate par l'isocitrate déshydrogénase cytosolique (réaction mineure).

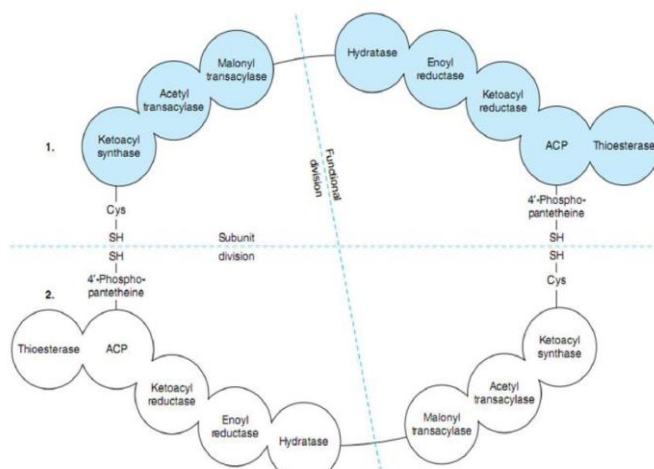
c-3. Les enzymes

- L'acétyl-CoA carboxylase.
- L'acide gras synthase cytosolique

c'est une enzyme multifonctionnelle constituée de deux chaînes polypeptiques identiques. Chaque chaîne contient **sept activités enzymatiques** (catalysant l'allongement par deux carbones de l'acide gras) et un **acyl carrier protéin (ACP)**.

*L'ACP : est une protéine transporteuse de groupements acyles.

*Les sept activités enzymatiques sont : **acétyl transférase, malonyltransférase, βcétacetyl synthase, βcétacetyl réductase, βhydroxyacyldéshydratase, énoyl réductase, palmityl thioestérase.**



- **Elongases** (mitochondriales et microsomales).
- **Désaturases** (microsomale).

d- Les étapes de la lipogénèse : La synthèse cytosolique de l'acide palmitique: VOIE DE WAKIL

d-1. la carboxylation de l'acétyl-coA en malonyl-coA

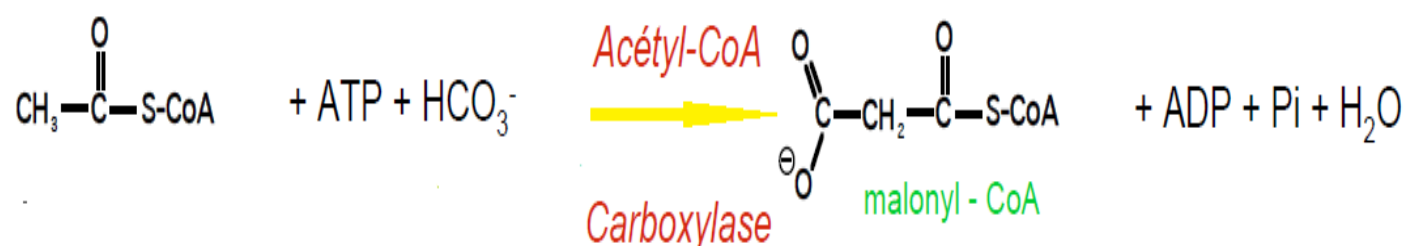
C'est la première réaction d'engagement dans la synthèse des acides gras

Enzyme : l'acétyl-coA carboxylase (ACC)

Cofacteur : Nécessite la biotine comme cofacteur,

L'ATP source d'énergie et le bicarbonate source de CO₂

Réaction irréversible ; étape limitante (régulation)



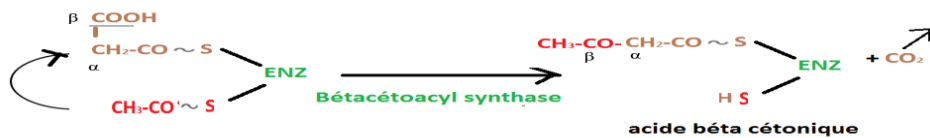
d-2. L'élongation de la chaîne par l'acide gras synthétase :

-Toutes les réactions qui vont suivre se dérouleront au sein d'une même enzyme : **l'acide gras synthase** qui catalyse la formation de l'acide gras à partir de l'acétyl-CoA et du malonyl CoA.

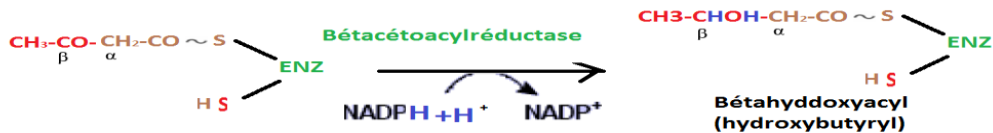
1^{ère} étape : Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP



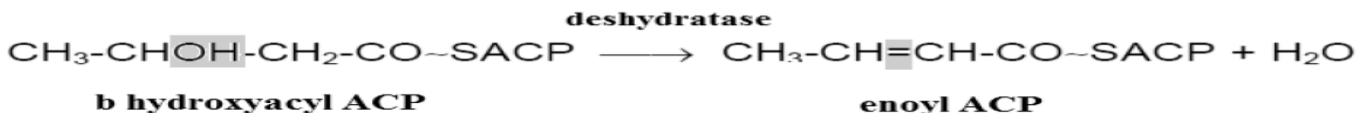
2^{ème} étape : Condensation de l'acétyl et du malonyl en acétoacétyl lié au SH de l'ACP avec décarboxylation concomitante (élimine une molécule de CO₂ ayant carboxylé l'acétyl coA)



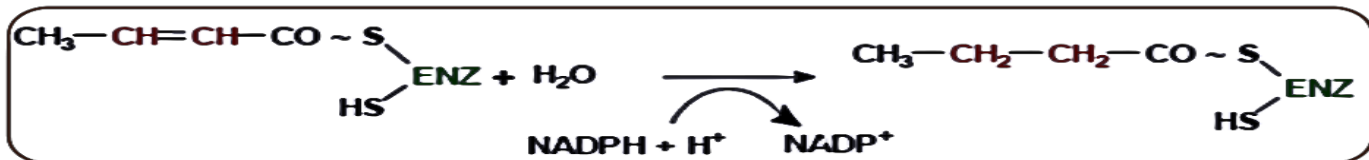
3^{ème} étape : Réduction du β cétoacyl en β hydroxyacyl



4^{ème} étape : Déshydratation du bétahydroxyacyl en déhydroacylACP ou crotonylACP



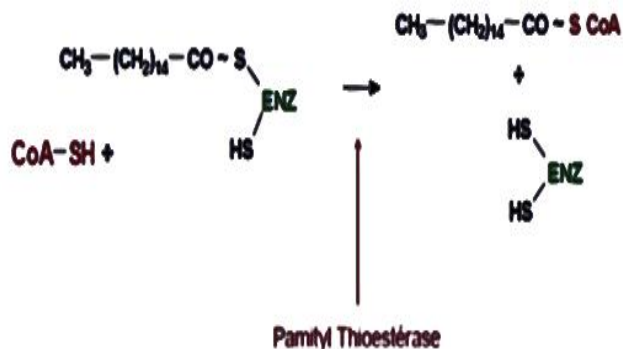
5^{ème} étape : Réduction de la double liaison



À la fin du premier tour, un acyl à 4 atomes de carbone (butyryl) lié au SH de l'ACP est formé

*Les tours suivants

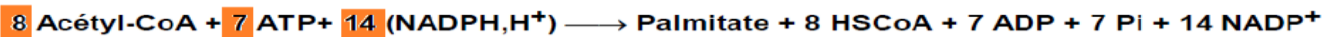
Au cours des tours suivants, c'est **du malonyl-CoA** qui est rajouté à chaque fois, jusqu'à obtention de l'acide palmitique(C16), **Sept tours** sont nécessaires pour sa synthèse, et il sera libéré par la réaction suivante :



III.2.5. Bilan de la synthèse de l'acide palmitique



- Or le précurseur de synthèse est l'acétyl CoA donc:



Remarques

Une fois que l'acide palmitique est synthétisé et activé en palmitoyl-CoA, il est transféré dans la mitochondrie par la navette de la carnitine où il va subir une élongation.

Au niveau du micrososome, s'effectue une élongation des acides gras par les élongases, et des insaturations par des désaturases.

Si le propionyl-CoA remplace l'acétyl-CoA lors de la 1^{ere} réaction du tour, l'acide gras obtenu est à nombre impair de carbone.

e- Régulation de la synthèse des acides gras

Le but : Stockage de l'énergie glucidique en excès sous forme lipidique dans le tissu adipeux (glycogénogénèse est limitée).

Elle est étroitement liée à la β -oxydation, la glycolyse et le cycle de Krebs.

Elle est fonction de :

- la disponibilité en substrats glucidique
- L'activité de l'ACC
- Et de l'état nutritionnel

e-1. La disponibilité en substrats d'origine glucidique

L'acétyl-CoA

L'ATP

NADPH, H⁺

L'insuline : hormone post prandiale contrôle la disponibilité en ces substrats.

e-2. Régulation de l'activité de l'acétyl CoA carboxylase ACC

e-2-1. par modification covalente (phosphorylation/déphosphorylation)

- Le glucagon et l'adrénaline phosphoryle et inhibe l'ACC
- L'insuline la déphosphoryle et donc active l'ACC

e-2-2. par modification non covalente : (allostérique)

- Palmitoyl-CoA inhibe la synthèse
- Le citrate la stimule

e-3. État nutritionnel

- **En post-prandial** : la synthèse des AG (tissu adipeux) est déclenchée par :

La disponibilité en substrats de synthèse : ATP, citrate (NADPH, H⁺) et insuline

L'augmentation du taux du **malonyl-CoA** inhibe la carnitine acyl-transférase (donc de la β oxydation).

- **En période de jeûne/ activité physique**

Diminution du taux de glucose, citrate et insuline => inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase.

Le glucagon et l'adrénaline : induisent l'hydrolyse des triglycérides donc libération d'AG qui inhibent l'acetyl CoA carboxylase .

III. Conclusion

Le métabolisme des acides gras englobe : leur dégradation : β -oxydation mitochondriale et peroxysomale et leur biosynthèse cytosolique.

Le déficit en enzymes mitochondriales ou peroxysomales, ainsi que les transporteurs ou les anomalies de biogénèse de peroxysomes génèrent des pathologies relatives aux voies de dégradation.

La synthèse et dégradation des acides gras sont régulées réciproquement de telle sorte que ces deux voies ne soient pas simultanément actives.

Le contrôle se fait par modifications covalentes sous l'action d'hormones (insuline, glucagon et adrénaline) et par allostérie par les substrats et les produits de ces deux voies.