

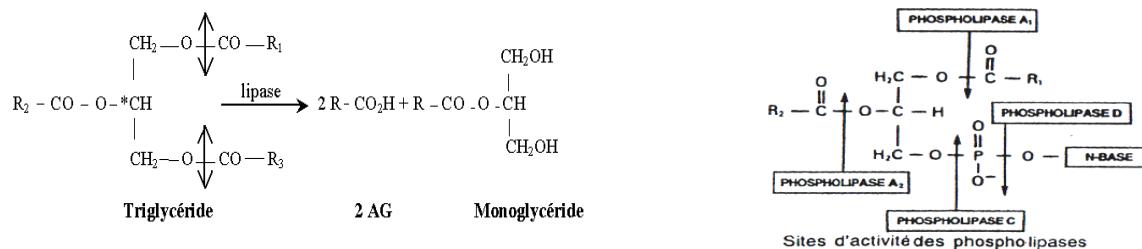
Métabolisme des lipides

I-Catabolisme des lipides

1 – **Digestion des lipides alimentaires** : Les triglycérides majeure partie des lipides alimentaire sont très énergétiques (1g : 9 Kcal). La digestion se déroule au niveau de l'intestin grêle et réalisée par des enzymes pancréatiques et des acides biliaires. Elle concerne les lipides de l'alimentation qui sont: triglycérides, phospholipides, cholestérol.

• Les enzymes pancréatiques sont: Lipases, Phospholipases, Cholestérol estérase.

La lipase pancréatique : Elle hydrolyse les triglycérides ; a une activité maximum à pH neutre et nécessite la colipase.

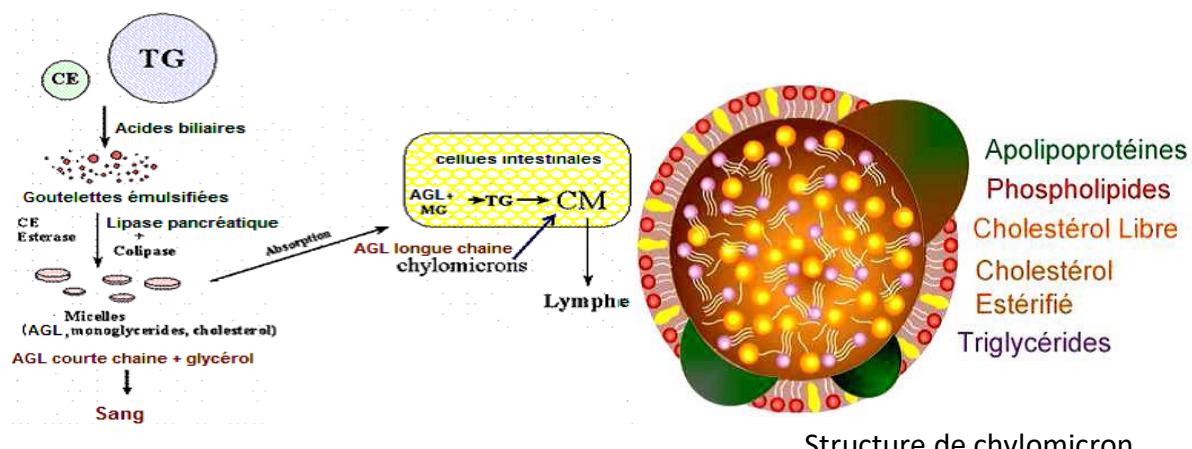


2) Absorption : Après l'action complète des enzymes, on aura

- Des acides gras
- Des 2-mono-acylglycérols (monoglycérides)
- Du glycérol,
- Du cholestérol libre,
- Des lysophospholipides

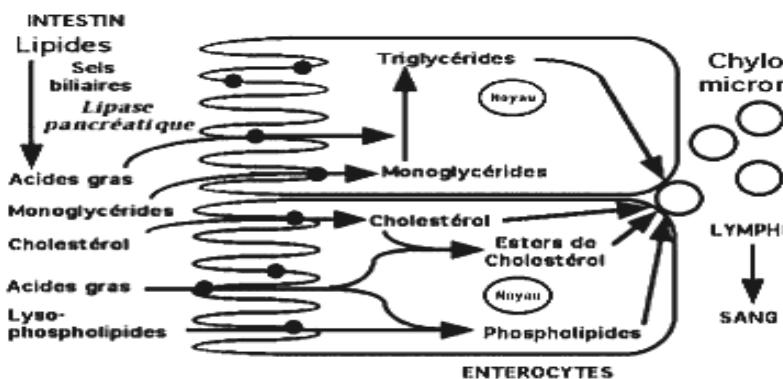
Qui vont être absorbés par les entérocytes (cellules absorbantes de l'intestin grêle).

Les AG à courtes chaînes et glycérol passent dans le sang portal. Les autres produits sont utilisés dans la cellule intestinale pour :



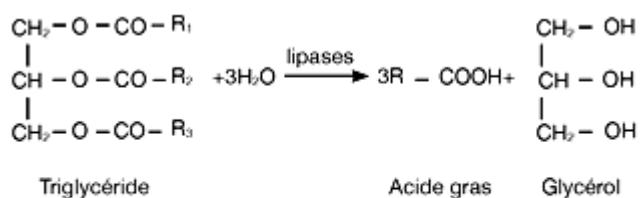
Structure de chylomicron

Les molécules resynthétisées dans l'entérocyte (**TG, des phospholipides et cholestérol**) s'associent à des apolipoprotéines et forment des lipoprotéines appelées chylomicrons (figure ci-dessous) qui seront déversées dans les vaisseaux lymphatiques chylifères.



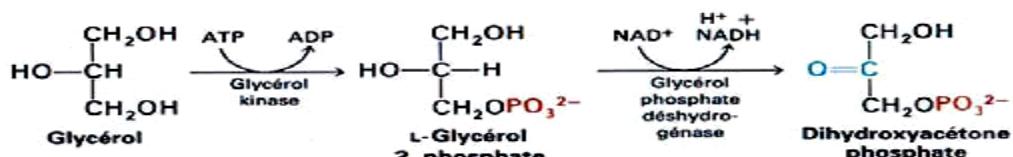
3) Catabolisme.

Les acides gras constituent une source immédiate d'énergie pour la majorité des tissus de l'organisme, excepté les hématies et les cellules nerveuses. Le foie, le cœur, les reins, le muscle et les tissus adipeux catabolisent les lipides. Sous l'influence des lipases, les triglycérides sont hydrolysés en leurs constituants : le glycérol et les acides gras.



Réaction d'hydrolyse catalysée par la lipase en milieu aqueux

Le glycérol peut être réutilisé pour la synthèse lipidique ou rejoindre le métabolisme du glucose.



Les acides gras suivent la β -oxydation qui est la voie essentielle de dégradation et qui a pour conséquence la scission de la molécule de deux en deux atomes de carbone à partir du groupement carboxyle (sous forme d'acetyl-CoA).

3.1 .Etapes du catabolisme des acides gras

a) **Activation des acides gras** : le catabolisme a lieu dans la mitochondrie et porte sur les formes actives (acyl-CoA). La dégradation est précédée d'une activation qui comporte deux phases :

la Formation de l'acyl-CoA et son transfert du cytoplasme vers la mitochondrie grâce à la carnitine

- Formation de l'acyl-CoA



- **Transfert de l'acyl-CoA vers la mitochondrie (figure 1)** : les acyl-CoA à chaîne courte pénètrent d'une façon aisée à la matrice mitochondriale, en revanche les Acyl-CoA à longue

chaine (C12- C18) leur transfert requiert deux réactions de transacylation localisées sur les faces internes et externes de la membrane interne de la mitochondrie sous forme d'ester de la carnitine (figure ci-dessous).

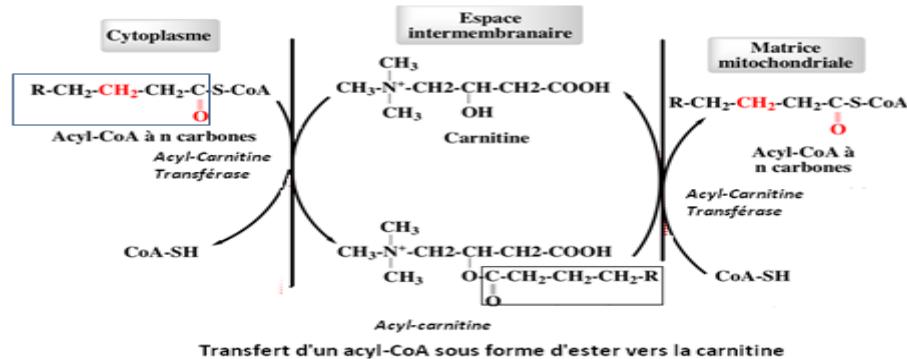
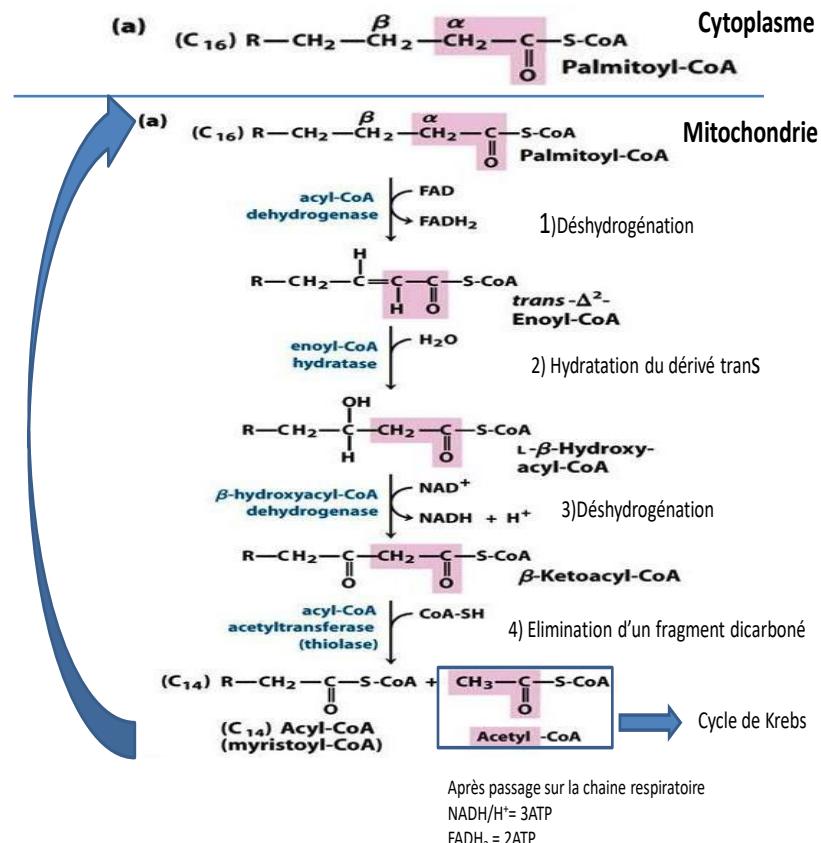


Figure 1.

b) **La β -oxydation :** l'enlèvement d'un chainon dicarboné à partir de l'extrémité carboxylique de l'acyl-CoA a lieu en quatre étapes :

- Déshydrogénéation des carbones α et β ;
- Addition d'une molécule d'eau (hydratation) ;
- Nouvelle déshydrogénéation ;
- Thiolyse.


 Figure 2: Catabolisme (β -oxydation) d'un acide gras saturé exemple le C16 :0

c) **Hélice de Lynen** : la dernière étape de la β -oxydation nous ramène au départ avec deux carbones de moins. La dégradation peut recommencer et Lynen a schématisé les réactions par une figure dite hélice de Lynen dont chaque tour de spire correspond à la perte d'un acétyl-CoA et de quatre atomes d'hydrogènes (formation d'un NADH/H⁺ et d'un FADH₂). Chaque tour de spire produit un acétyl-CoA, un NADH/H⁺ et un FADH₂ sauf le dernier tour qui libère 2 acétyl-CoA, 1 NADH/H⁺, 1 FADH₂.

d) Bilan énergétique est montré dans le tableau 1

3.2. Catabolismes des acides gras insaturés

a) **Les mono-insaturés** : La β -oxydation des acides gras mono-insaturés procède selon un mécanisme identique à celui des acides gras saturés jusqu'à ce que la dégradation vienne buter sur la double liaison. La double liaison n'est pas une position correcte pour la suite de la β -oxydation. Après un certain nombre de coupures, une enzyme la dehydroacyl-CoA isomérase déplace la double liaison et en même temps transforme l'isomérie cis en isomérie trans, ce qui permet à la β -oxydation de continuer à se produire (figure 3)

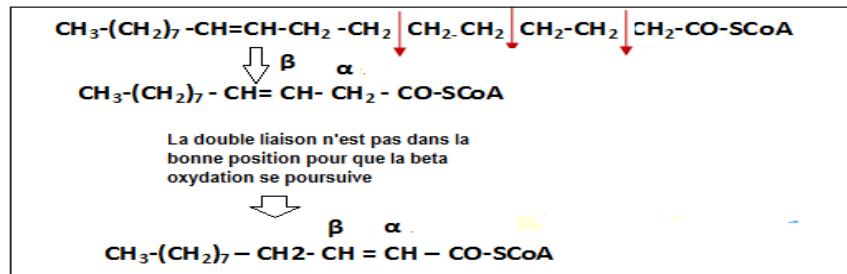


Figure 3 : Catabolisme de l'Acide oleique

b) **Les acides gras polyinsaturés** :

L'oxydation des acides gras polyinsaturés nécessite en plus de la dehydroacyl-CoA isomérase une autre enzyme qui est la dienoyl-CoA réductase. L'oxydation de l'acide linoléique est donnée dans la figure 4. La présence de plusieurs double liaisons dans les acides gras diminue le rendement global d'une molécule de FADH₂ (-2 ATP) pour la première double liaison et nécessite l'utilisation d'une molécule de NADPH/H⁺ (-3 ATP) pour double liaison supplémentaire.

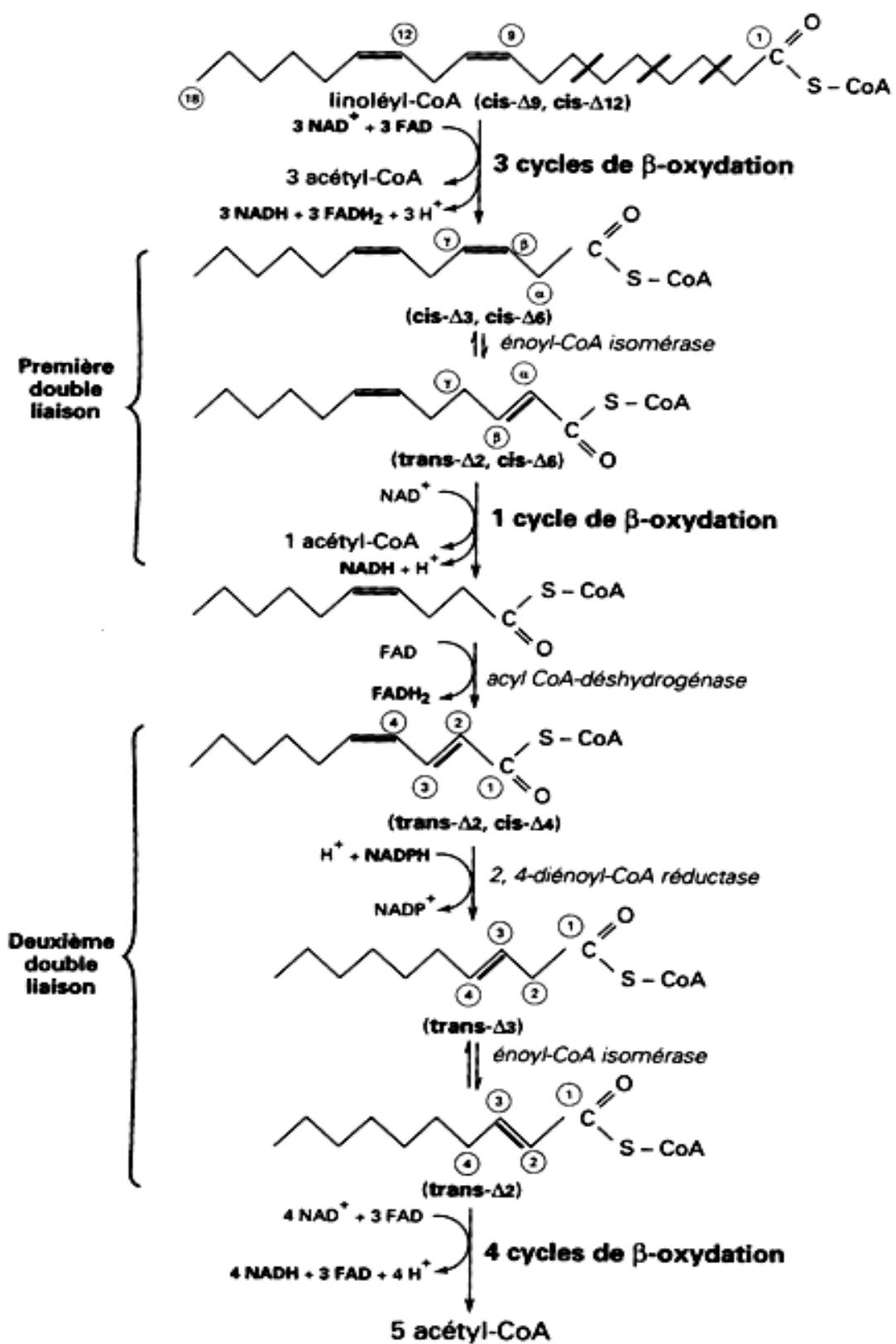


Figure 4 : β-oxydation de l'acide linoléique (C₁₈:2 Δ^{9,12})

Tableau 1 : Bilan en ATP de la dégradation des acides gras.
Influence du nombre de carbones et de l'état de saturation.

Nature de l'acide gras	Réaction	Produit direct	ATP final
SATURÉ C_n:0	• activation	- 2 ATP	- 2
	• β -oxydation (n/2 cycles)	(n/2)-1 1 FADH ₂ 1 NADH	$[(n/2)-1] \times 5$ ATP
	• cycle de Krebs (n/2 cycles)	(n/2) 3 NADH 1 FADH ₂ 1 ATP	(n/2) x 12 ATP
<i>Rendement global par molécule d'acide gras :</i>			17(n/2)-7
INSATURÉ C_n:1	<i>Rendement global de l'acide gras saturé correspondant (C_n:0) diminué de :</i>		
		- 1 FADH ₂ soit par molécule :	- 2 ATP 17 (n/2)-9
		- 1 FADH ₂ - 1 NADPH soit par molécule :	- 5 ATP 17 (n/2)-12
C_n:2		- 1 FADH ₂ - 2 NADPH soit par molécule :	- 8 ATP 17(n/2)-15
C_n:3			

4. Cétogenèse (figure 5) :

Le catabolisme des lipides ne s'effectue que s'il coexiste un catabolisme des glucides « les lipides brulent au feu des glucides ». En absence des glucides, l'acetyl-CoA tend à s'accumuler et donner naissance à des composés dits cétoniques (acétone, acétoacétate, le β -hydroxybutyrate). L'acétone, formée en plus petite quantité est exhalée. L'acétoacétate et le D- β -hydroxybutyrate sont transportés par le sang vers les tissus extrahépatiques (muscle squelettique, muscle cardiaque, cortex rénal) où ils sont oxydés dans le cycle de Krebs pour fournir une grande partie de l'énergie. Le cerveau, qui utilise normalement le glucose comme source d'énergie, va se servir des corps cétoniques en cas de carence en glucose (par exemple lors d'un jeûne prolongé).

La cétogenèse hépatique (mitochondries du foie) est active dans les conditions suivantes :

- Certains cas pathologiques (diabète) ;
- jeûne glucidique

Lorsque le catabolisme lipidique libère une quantité anormalement élevée d'acetyl-CoA, le taux hépatique d'HMG-CoA augmente et son métabolisme est orienté vers la synthèse des corps cétoniques (accumulation des corps cétoniques dans le sang).

Dans les conditions normales, la totalité du HMG-CoA est transformé en cholestérol.

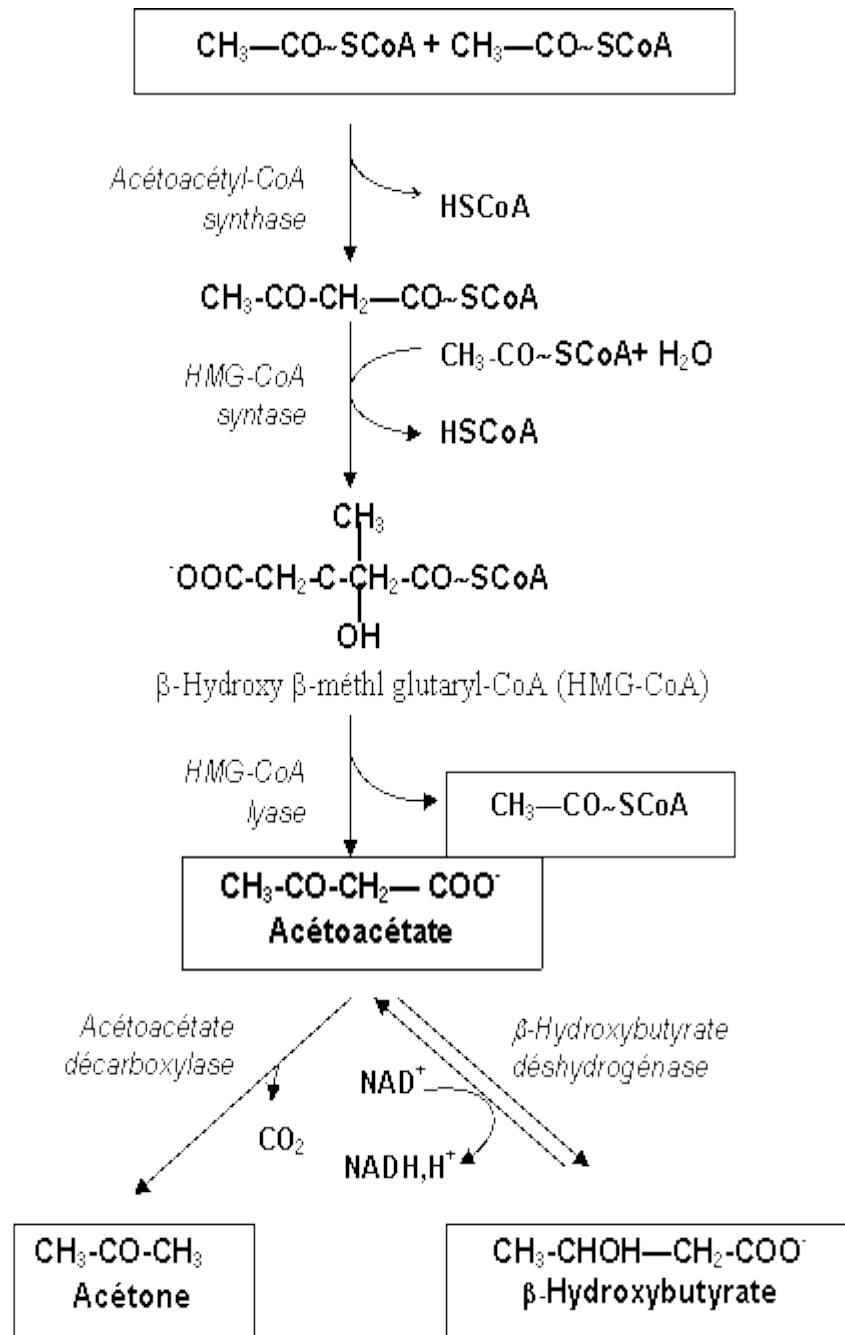
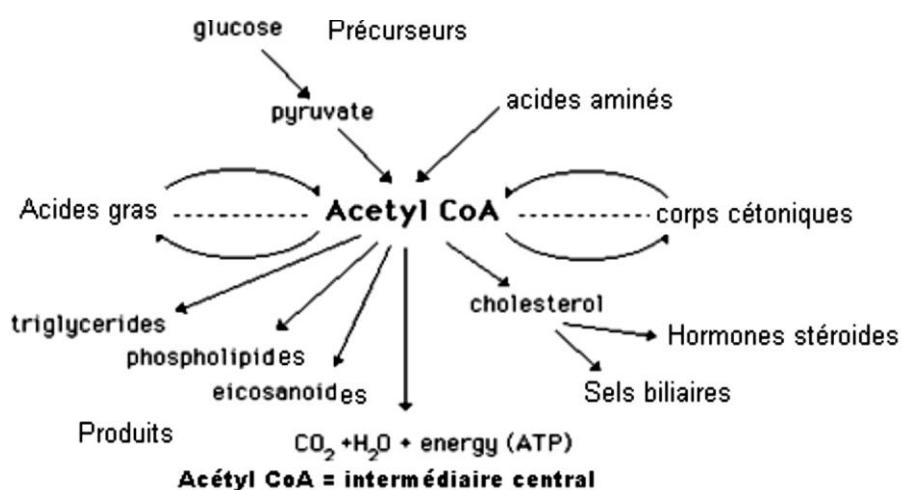


Figure 5 : la cétogenèse

II. Anabolisme (Biosynthèse des lipides)

1- Biosynthèse des acides gras :

Même si la majeure partie des besoins en acides gras sont satisfaits par les apports alimentaires, la synthèse de novo des acides gras à partir d'acétyl-CoA (lipogenèse) existe dans de nombreux tissus (foie, mammaire en lactation et le tissu adipeux). Toutefois, l'organe le plus important concernant la lipogenèse est le tissu hépatique. Cette synthèse peut s'effectuer à partir de matériaux lipidiques ou non (glucides, acides aminés). **Le précurseur initial est l'acétyl-CoA.**



La synthèse procède selon deux mécanismes :

- Un système cytoplasmique très actif qui permet la synthèse de l'acide palmitique
- Un système essentiellement microsomal qui permet l'allongement (les **élongases** qui vont allonger les chaînes d'AG et la désaturation des acides gras).

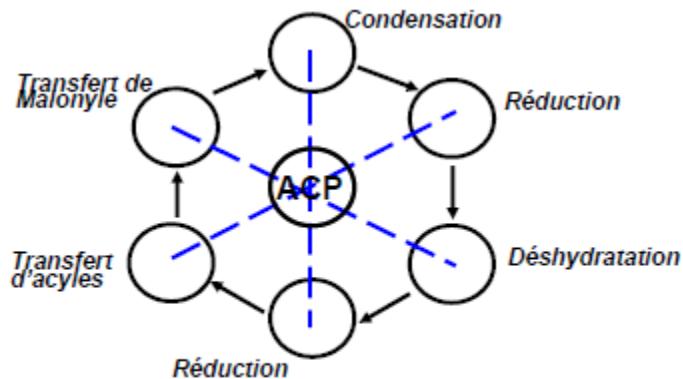
Désaturases (enzymes membranaires dans le RE).

1.1 Synthèse de l'acide palmitique : c'est un mécanisme qui nécessite la présence d'ATP, NADPH/H⁺, CO₂, la biotine et un système multienzymatique complexe appelé : **acide gras synthase**.

Caractéristiques de l'Acide gras synthase

- Est une enzyme multifonctionnelle constituée de deux chaînes polypeptiques identiques (mammifères)
- Chaque chaîne contient sept activités enzymatiques catalysant l'allongement par deux carbone de l'acide gras et une protéine ACP *acyl carrier protéin*.
- Chaque monomère de l'acide gras synthase est associé à une protéine de transport d'acyles (ACP, acyl-carrier-protein) qui est un macro-CoA.

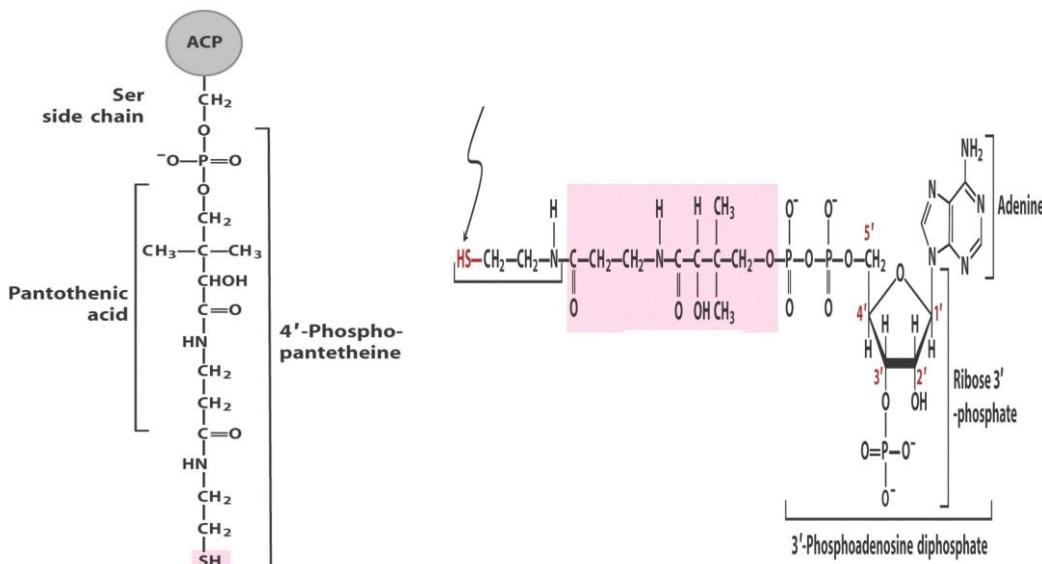
Les sept activités enzymatiques sont :acétyl transférase, malonyl transférase, β cétoacyl synthase, β cétoacyl réductase, β hydroxyacyl déshydratase, énoyl réductase, palmityl thioestérase.



Représentation schématique de l'AG synthétase

ACP (acyl-carrier-protein)

- Protéine transporteuse des radicaux acyles en cours de synthèse entre les différentes enzymes
- 1 chaîne phosphopantéthine flexible avec un groupement SH terminal
- Structure comparable au CoA-SH.
- L'ACP : est une protéine qui possède un groupement prothétique constitué de phosphopantothéine (thioéthanolamine+ acide pantothenique)



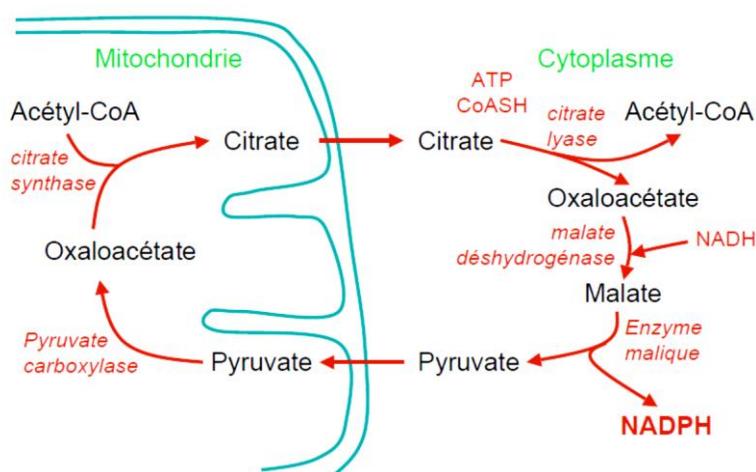
Coenzyme A

La biosynthèse diffère du catabolisme par les caractéristiques suivantes:

- Localisation des enzymes ne sont pas les mêmes (cytosol pour la biosynthèse et mitochondrie pour le catabolisme).
- Complexes multienzymatiques (et non enzymes libres)

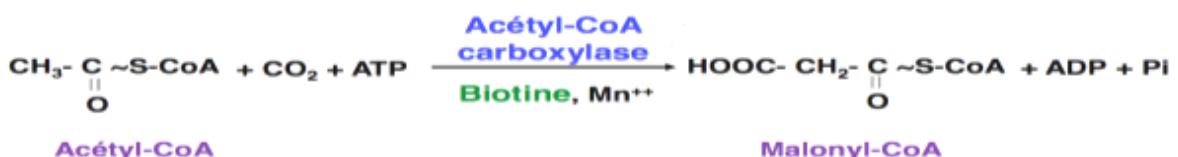
- L'incorporation d'un chainon di-carboné dans une molécule d'acide gras est faite par l'intermédiaire d'un composé à trois carbones le malonyl-ACP (avec élimination du CO₂)
- Le pouvoir réducteur est fourni par le NADPH/H⁺ (non NADH ni FADH₂)
- Les dérivés acylés intermédiaires se présentent sous forme de thioesters d'une protéine appelée ACP : Acyl-Carrier-Protein et non au coenzyme A.
- Synthèse maximale = C 16 (palmitate)

L'acétyl-CoA se trouve dans la mitochondrie et pour la synthèse lipidique, il faut aller dans le cytosol. Le transfert d'acetyl-CoA du compartiment mitochondrial vers le cytoplasme est réalisé par le passage d'une molécule de citrate (figure ci-dessous).



Une fois l'acetyl-CoA dans le cytoplasme, il entre en réaction de biosynthèse selon le schéma suivant (figure)

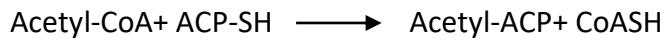
a) La carboxylation de l'acétylCoA en malonylCoA : Elle représente la première réaction d'engagement dans la synthèse des acides gras. Cette réaction est irreversible.



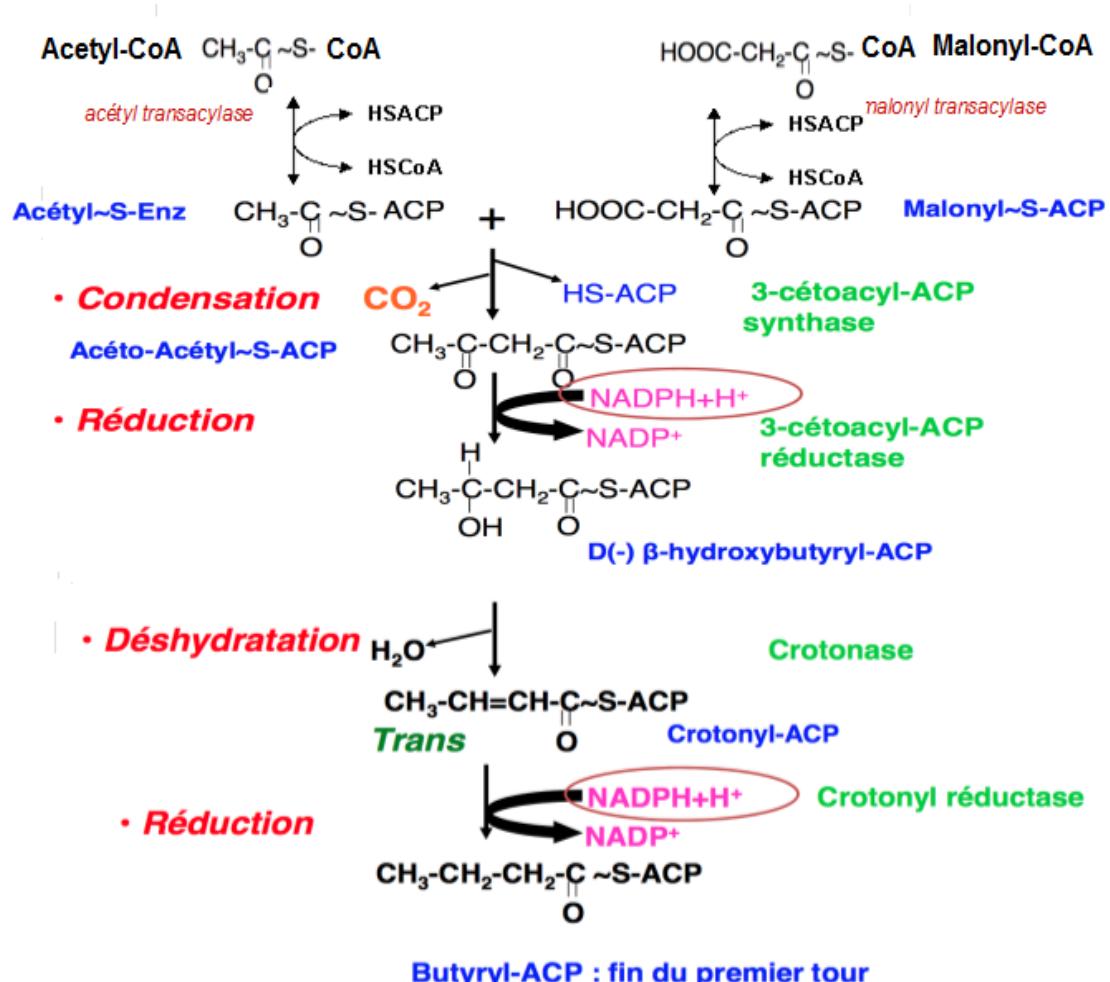
- b) Formation du palmitate C16
- **Sept tours** sont nécessaires pour la synthèse du **palmitate (16C)**.
- **Quatre réactions** sont nécessaires: **condensation, réduction, déshydratation et réduction**.
- Toutes ces réactions sont catalysées par **l'AG synthase (AGS)**.
- Intervention de l'ACP (Acyl Carrier Protein) : l'ACP joue dans la synthèse ce que joue le coenzyme A dans le catabolisme.

- Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP

Avant la condensation de l'acétyl CoA et du malonyl CoA, les groupement acétyles doivent être liés la protéine ACP grâce une acyltransférase : **acétyltransférase et malonyltransférase**.



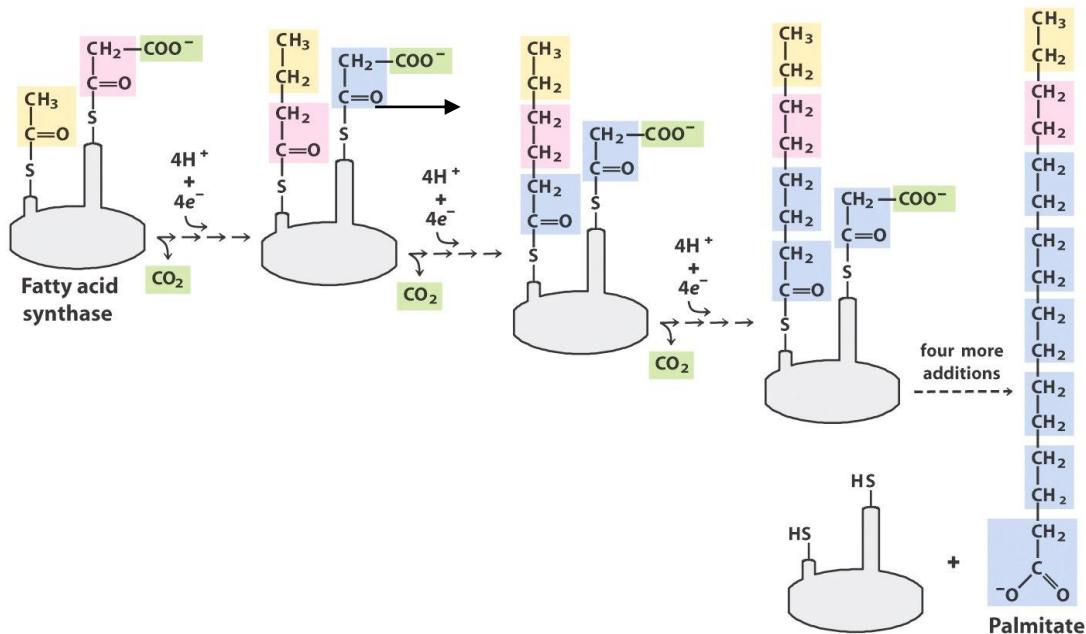
Malonyl-CoA + ACP-SH \longrightarrow Malonyl-ACP + CoASH Une fois l'acetyl-ACP et le malonyl-ACP formés, ils se condensent pour former l'acetoacetyl-ACP qui subit une série de réaction (figure ci-dessous):



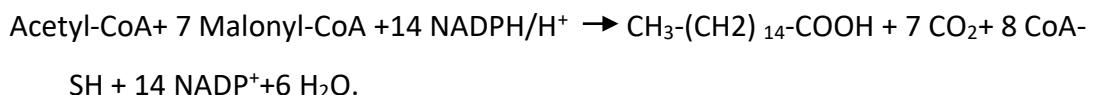
- Condensation de l'acetyl-ACP et malonyl-ACP
- Réduction du β -cetoacetyl-ACP
- Déshydratation du β -hydroxybutanoyl-SACP
- Réduction du 2.3 dehydro-butanoyl-SACP

L'incorporation de chainons dicarboné (sous forme de malonyl-SACP) va se répéter 6 fois. Une fois le palmitoyl-SACP est formé, l'acide palmitique est libéré

par hydrolyse de la liaison thioester sous l'action d'une désacylase. En **Sept tours** sont nécessaires pour la synthèse du **palmitate (16 C)**.



Le bilan de la synthèse de l'acide palmitique peut s'écrire :



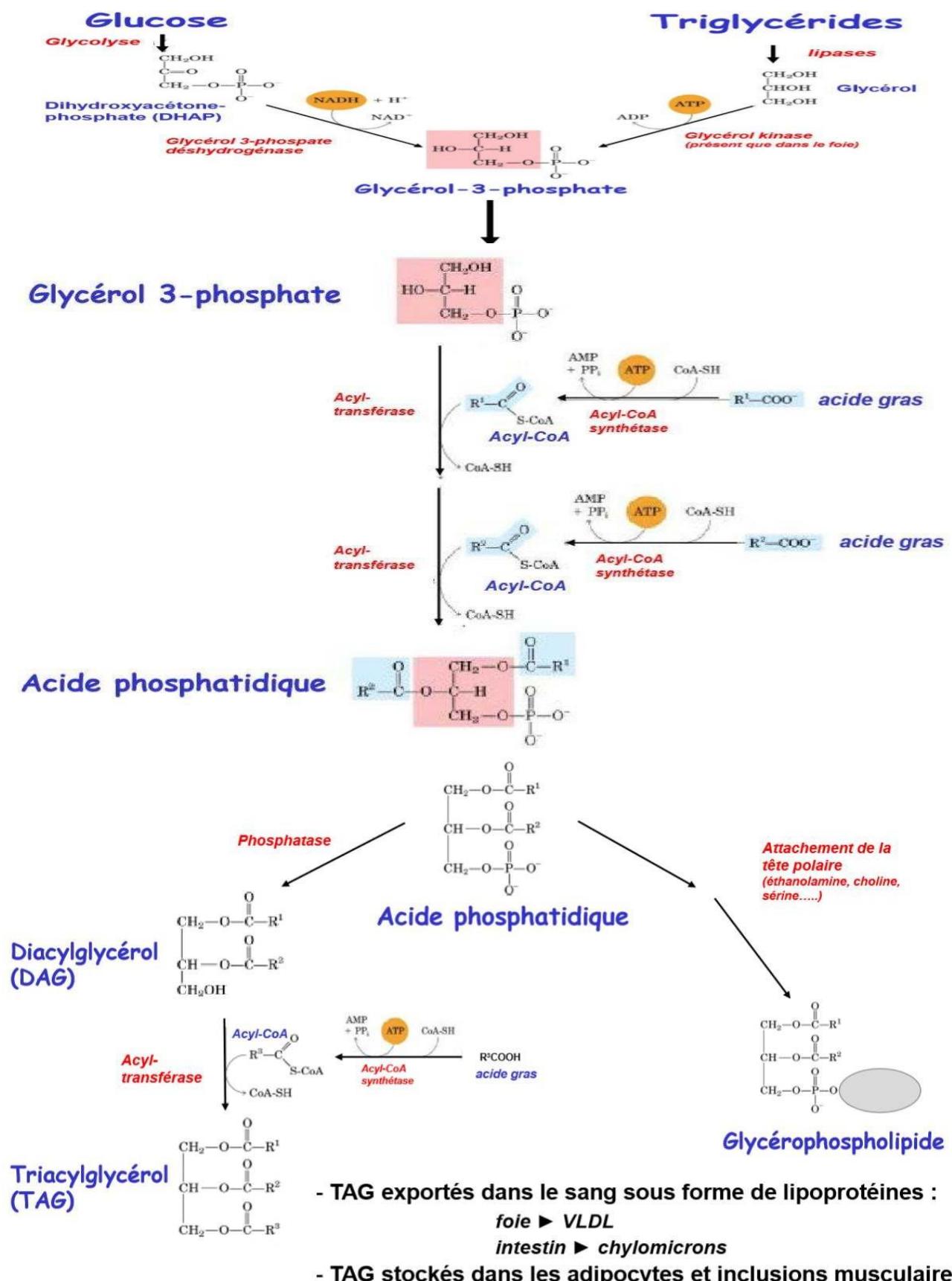
1.2 Allongement et désaturation des acides gras :

1.2.1 le système microsomal : les enzymes (élongases) du réticulum endoplasmique assurent l'allongation de la chaîne d'acide palmitique. Les chainons dicarbonés sont apportés sous forme de malonyl-CoA avec élimination de CO₂.

1.2.2 Système mitochondrial d'allongement : les acides gras synthétisés dans le cytoplasme exigent de nouvelles molécules d'acetyl-CoA pour conduire au C18, C20,...les enzymes impliquées sont celles de la bêta-oxydation (chemin inverse) à l'exception de l'enzyme qui réduit le dehydroacetyl-CoA qui est une transhydrogénase à NADP⁺.

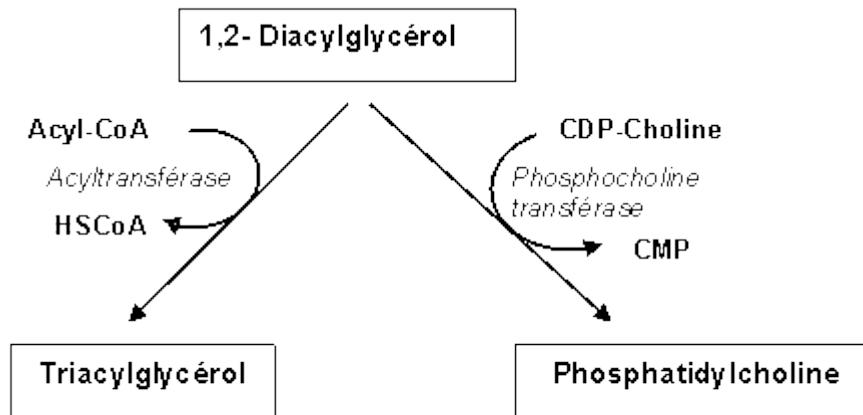
1.3 Synthèse des acides gras insaturés : (microsomes et mitochondries) : L'introduction des doubles liaisons dans les chaînes carbonées est catalysée par des désaturases qui ont une grande spécificité. Les mammifères ne sont pas capables de synthétiser certains acides gras polyinsaturés qui sont qualifiés d'acides gras indispensables. Deux désaturases Δ12 et Δ15 sont spécifiques du monde végétal. Ainsi l'acide linoléique (C18 :2) et l'acide linolénique (C18 :3) ne peuvent être synthétisés à partir du palmitate. Ils doivent être apportés par l'alimentation.

2. Biosynthèse des triglycérides et des phospholipides:



- les phospholipides

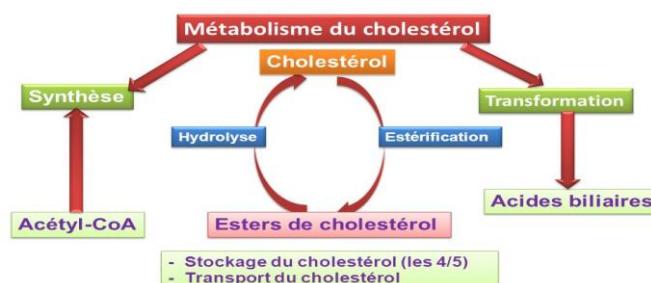
La synthèse des triglycérides et celle des phospholipides utilisent les mêmes étapes enzymatiques jusqu'au niveau du diacylglycérol. En ce qui concerne les phospholipides des réactions spécifiques permettent de fixer l'alcool (choline, éthanolamine, inositol, etc.) qui va déterminer la nature du phospholipide (figure 3). Nous prendrons en guise d'exemple la synthèse de la phosphatidylcholine, un des phospholipides essentiels des membranes et des lipoprotéines. Elle est synthétisée à partir du diacylglycérol et de la choline dans le réticulum endoplasmique.



3-Biosynthèse du cholestérol

Le cholestérol est un composant essentiel des membranes cellulaires chez les mammifères et le précurseur des acides biliaires, des hormones stéroïdes et de la vitamine D. Il est pour une part apporté par l'alimentation et 1 g environ de cholestérol est synthétisé chaque jour, en particulier par le tissu hépatique. Cette synthèse se fait essentiellement dans la fraction microsomiale (réticulum endoplasmique) et dans le cytosol de la cellule. La synthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules à partir de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA). L'HMG-CoA provient de la condensation de 3 Acétyl-CoA venant des peroxysomes. Les acides gras à chaînes courtes (C8) et la leucine sont aussi de bons substrats pour la synthèse du cholestérol.

Métabolisme du cholestérol



La synthèse du cholestérol se fait en quatre étapes :

1- Condensation de 3 acétyl -coenzyme A en mévalonate $3 \times \text{C}2 \rightarrow \text{C}6$

2- Activation du mévalonate en isoprènes $\text{1C}6 \rightarrow \text{1C}5 (+1\text{C})$

3- Condensation de 6 isoprènes en squalène $6 \times \text{C}5 \rightarrow \text{C}30$

4- Cyclisation du squalène en lanostérol puis transformation du lanostérol en cholestérol : $\text{1C}30 \rightarrow \text{1C}27 (+3\text{C})$

