

# LE MÉTABOLISME DES ACIDES GRAS

## 1. Généralités.

### A. Les lipides.

Les lipides sont une classe de molécules hydrophobes qui contiennent entre autres les acides gras et leurs esters.

Rôle:

- Constituant des membranes biologiques (imperméabilité), limite tous les compartiments intracellulaires.
- Stéroïdes, vitamines A, D, E et K sont des structures lipidiques.
- Ce sont des carburants stockés sous forme de triglycérides.

### B. Les acides gras.

#### 1. Nomenclature.

Nom systématique: hydrocarbure à compléter avec oïque ou terminer le terme par oate.

ex:  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-COOH}$  est un acide gras en C18, c'est l'acide octadécanoïque ou l'octadécanoate, ou l'acide stéarique pour le nom d'usage.

Si l'on avait mis une double liaison (C18:1): ce serait l'acide octadécénoïque ou l'acide oléique pour le nom d'usage.

Si C18:2, c'est l'acide octadécadiénoïque ou l'acide linoléique.

Si C18:3, c'est l'acide octadécatriénoïque ou l'acide linoléique.

Numérotation: À partir du carbonyle par des chiffres ou des lettres grecques. Par exemple, les extrémités méthylées sont désignées par la lettre  $\omega$  et une numérotation.

ex:  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-COOH}$  est un C12:1,  $\Delta^9$  ou  $\omega^3$ .

La double liaison est numérotée à partir du carboxyle doublé de  $\Delta$ .

In vivo, on rencontre des acides gras entre 14 et 24C. Les plus courants sont de 16, 18 ou 20C.

Les doubles liaisons quand elles sont multiples ne sont pas conjuguées.

ex:  $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH=CH-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$  est dans l'organisme sous la forme:  
 $\text{CH}_3\text{-CH=CH-CH}_2\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_n\text{-COOH}$

Propriétés des acides gras:

Fonction du nombre de double liaisons et de la longueur de la chaîne.

Point de fusion augmente avec la longueur de la chaîne.

L'acide laurique (C12:0) fond à 44°.

L'acide arachidique (C20:0) fond à 76°.

L'acide stéarique (C18:0) fond à 70°.

L'acide oléique (C18:1) fond à 13°.

Plus un acide gras est court et insaturé, plus il fond vite.

L'acide palmitique (C16:0) sert pour faire la margarine, il se trouve dans les graisses végétales.

L'acide stéarique (C18:0) sert à la confection des bougies, il se trouve dans les graisses animales.

L'acide oléique (C18:1) est monoinsaturé, il est dans les huiles végétales et animales.

L'acide linoléique (C18:2,  $\Delta$ 9,12).

L'acide linolénique ( $\Delta$ 9,12,15), il est indispensable car il est fabriqué par des enzymes qui n'existent que chez les végétaux.

#### 1.4. Les tri acyl glycérols.

Forme de stockage des acides gras très concentrée, qui a expulsée complètement toute forme d'eau et donc prend peu de place. Isolation thermique (second rôle).

#### 2. La formation des acides gras.

Cf LpLyse 1.

Oxydation des acides gras=  $\beta$  oxydation= voie métabolique qui permet l'oxydation des acyl CoA.

AG  $\rightarrow$  Acyl CoA  $\rightarrow$  Acétyl CoA (dans mitochondries, métabolisme aérobie).

Se réalise dans beaucoup de tissus tels que les muscles, le foie, les reins, les adipocytes,...sauf ceux qui sont gluco dépendants comme le cerveau ou les érythrocytes.

##### A. Étapes de la $\beta$ oxydation.

###### 1. Activation des acides gras.

Cf LpLyse 2.

Via acyl CoA synthétase dans la membrane externe des mitochondries qui capte les acides gras et les lie aux CoA après activation de l'acide gras par l'ATP.

Les acides gras sont activés par adjonction d'ADP fournit par l'ATP.

##### Bilan énergétique:

Consommation de deux liaisons riches en énergie sur la membrane externe de la mitochondrie.

###### 2. Traversée de la membrane interne.

Nécessite transporteurs (translocase appelée carnitine translocase).

Avant de traverser la membrane, prise en charge par la carnitine.

Cf LpLyse 4.

Acyl CoA  $\rightarrow$  CoA  $\rightarrow$  acyl carnitine  $\rightarrow$  traverse  $\rightarrow$  Acyl CoA.

C'est l'étape la plus lente, c'est une étape d'engagement de la dégradation des acides gras, irréversible.

3. L'élimination oxydative de deux unités carbonés.

Cf LpLyse 12 ou 5, 6, 7 et 8.

4 étapes: DH, hydratation, DH, thiolyse.

La première DH libère du FAD réduit et la seconde du NAD réduit.

Tout ceci réduit l'acide de 2C.

Il y a oxydation entre C2 et C3 avec libération de FAD réduit pour former une double liaison.

L'hydratation → 3hydroxy acyl CoA.

La DH → 3céto acyl CoA.

Ceci crée une fragilisation de la liaison méthylène.

→ Acyl CoA raccourcit de 2C.

Les 4 réactions sont la même séquence qu'entre le succinate et l'oxaloacétate dans le cycle de Krebs.

4. Bilan.

Cf LpLyse 9.

$\beta$  oxydation est très consommatrice de CoA.

Consomme  $1H_2O \rightarrow$  Acyl CoA(n - 2).

Il y a une variante au dernier tour:

Acyl CoA qui n'a plus que 3C → 2 acétyl CoA.

Bilan:

$palmitoyl\ CoA + 7CoA + 7FAD + 7NAD^+ + 7H_2O \rightarrow 8AcétylCoA + 7FADH_2 + 7NADH + 7H^+$

$7FADH_2 + 7NADH$  donne 35 équivalents ATP.

$8AcétylCoA$  donne  $12 \cdot 8 = 96$  équivalents ATP.

$35 + 96 = 131$  ATP.

L'oxydation complète d'un palmitoyl CoA donne donc 131 ATP.

L'oxydation complète d'un palmitate donne 129 ATP car 2 ATP sont utilisés pour passer du palmitoyl CoA au palmitate.

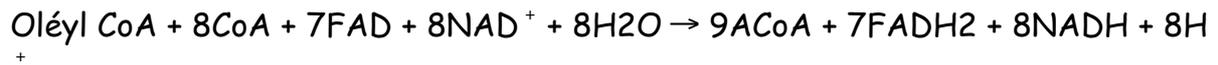
5. L'oxydation d'un acide gras insaturé.

Cf LpLyse 11.

Si la double liaison concerne un carbone numéroté pair (ex:  $\Delta 2$ ) alors, il n'y aura pas de DH et l'on passe directement à l'oxydase; il n'y a donc pas production de FAD pour ce tour.

Si la double liaison concerne un carbone numéroté impair (ex:  $\Delta 5$ ), il y a une étape intermédiaire via 3-4 énoil CoA isomérase pour basculer la double liaison sur un carbone numéroté pair, et ainsi, suivre les mêmes réactions que celui ci.

Bilan de la dégradation d'un C18, 9 tours → 9 ACoA:



## B. La régulation.

Entrée dans la mitochondrie puis dégradation.

Régulation au niveau de la carnityl Acyl transférase qui est inhibée par la malonyl CoA.

Au niveau de la 2<sup>e</sup> DH, sensible à la disponibilité de  $\text{NAD}^+$  puisqu'elle en consomme. Si la charge énergétique est élevée, peu de  $\text{NAD}^+$  donc la 2<sup>e</sup> DH est stoppée.

## 3. La cétogénèse.

### 3.1 Définition.

La cétogénèse est un mécanisme qui intervient au cours de la  $\beta$  oxydation, qui consomme beaucoup de CoA, normalement libérées dans le cycle de Krebs.

Dégradation des AG nécessite bon fonctionnement du cycle de Krebs.

"Les AG brûlent au feu des glucides".

Dans le foie, l'OA est usé pour la néoglucogénèse ce qui stoppe le cycle de Krebs.

→ Cétogénèse (dans mitochondrie et foie):  $\text{ACoA} \rightarrow$  Corps cétoniques.

Cf Céto 1.

### 2. Étapes de la cétogénèse:

Cf Céto 2.

Fait intervenir la  $\beta$  céto thiolase.

Condensation de 2 ACoA en acétyl acétyl CoA + CoA.

Étape réversible et même défavorable dans ce sens.

### b) Cf Céto 3.

Fait intervenir l'HMG CoA synthase pour former un diacide à 5C doté d'un groupement méthyl et hydroxyl.

Libération du second CoA.

### c) Rupture de la molécule nouvellement créée.

Cf Céto 4.

Fait intervenir l'HMG CoA lyase pour former l'acéto acétate + ACoA.

Cycle de l'HMG CoA:

Schéma 1

C'est un cycle indispensable.

Décarboxylation de l'acéto acétate  $\rightarrow$  acétone +  $\text{HCO}_3^-$  (dans poumon).

Cf Céto 5.

Les corps cétoniques ont un rôle nourricier très important, compense dans certains tissus comme le cœur ou le cerveau l'absence de glucose.

Mais pour les utiliser, il faut les retransformer.

La thiophorase (dans mitochondries des tissus qui vont utiliser les corps cétoniques) va catalyser l'échange de l'acétyl acétate en acétyl ACoA.

Le succinyl CoA provient du cycle de Krebs.

Production de la part du foie de glucose et de corps cétoniques → sang → organes.

L'acéto ACoA  $\xrightarrow{\beta\text{-thiolase}}$  2 ACoA.

L'acéto acétate = forme transportable d'acétate, d'acétyl, formés à partir des AG libérés par les adipocytes, AG dégradés dans le foie → corps cétonique qui vont être dégradés par tissus dont le cycle de Krebs fonctionne.

Rq: Le foie n'a pas de thiophorase, il ne peut donc pas consommer les corps cétoniques.

#### 4. La lipogénèse.

Voies métaboliques qui forment les lipides.

Dans le cytosol, s'effectue dans pas mal de tissus (surtout le foie et les adipocytes mais aussi dans la glande mammaire pendant la lactation ou dans n'importe quel tissu fonctionnant en aérobie).

##### A. Étapes de la biosynthèse.

Les processus inverses des métabolismes ne sont jamais tout à fait l'inverse strict des réactions. Et bien il en est de même pour la lipogénèse qui n'est pas l'inverse strict de l'oxydation des AG.

La dégradation:

-Module carboné: Acétyl.

-Cofacteur: NAD<sup>+</sup>.

-Groupements thiols activateurs: CoA.

La synthèse:

-Module carboné: Malonyl.

-Cofacteur: NADP<sup>+</sup>.

-Groupements thiols activateurs: Phosphopantéthéine et cystéine.

Sortie de l'acétate de la mitochondrie où il a été formé à partir du pyruvate ou du squelette carboné d'acides aminés céto-gènes.

ACoA produit dans la  $\beta$  oxydation ne peut être une source significative de la dégradation des AG.

Nécessite navette du citrate.

Cf Lipogénèse 1.

L'autre possibilité est que le malate soit décarboxylé dans le cytosol via l'enzyme malique et NADP → NADP<sup>+</sup>.

2<sup>e</sup> étape: ACoA carboxylase.

ACoA rentré va être carboxylé.

Cf LGenèse 3.

Fonctionne comme le pyruvate carboxylase avec la biotine.

Ici, c'est le CO<sub>2</sub> qui va être déplacé d'un site à un autre par la biotine.

3: AG synthase.

Énorme complexe multi enzymatique qui va gérer l'ensemble des réactions nécessaires à ...

Elle a 7 sites actifs et 2 groupements thiols dont l'un est le phosphopantéthéine qui provient du CoA.

Cf Gly 19.

Schéma 2

Cf LGenèse 4.

Un des thiols sera l'extrémité de la phosphopantéthéine (thiol central).

AGsynthase:

Schéma 3

Mise en place du fragment carboné.

Trans acylase (= trans acétylase), pose l'acétyl.

Trans malonylase, pose le malonyl.

Cf LGenèse 5.

Pose acétyl sur thiol périphérique via enzyme de condensation.

Pose malonyl CoA, sur thiol central, extrémité de la pantéthéine.

Quatre réactions se succèdent:

Cf LGenèse 23.

Saturation de l'acide.

Condensation:

Schéma 4

La malonyl a perdu son carbonyle.

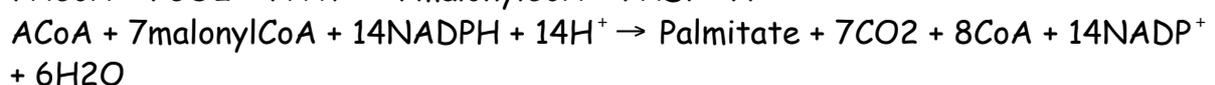
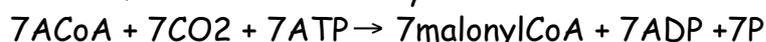
Rq: ACP= Acyl carrier protein.

Retour à l'état initial:

Schéma 5

Le bilan de la biosynthèse d'AG:

Pour la formation du malonyl:



Bilan général:



Bilan total correspond à 49 équivalents ATP c'est à dire 49 liaisons riche en énergie.

Biosynthèse d'AG par méthode indiquée s'arrête au palmitoïte. Si l'on veut des AG plus longs, transporteurs d'acyl deviendra ACoA.

Système de désaturation. Désaturase différente entre végétaux et mammifères. Jusqu'au  $\Delta 9$  peut se réaliser chez les mammifères. Au delà, l'on est tributaire de l'alimentation.

Dans les hépatocytes, via désaturase dans les mitochondries.

Cette désaturase use de  $\text{NADP}^+$  ou  $\text{NAD}$ .

Cf LGenèse 14.

Bilan:



Rq: Le linoléate avec  $\Delta 15$  en position la plus éloignée appartient aux  $\omega 3$ .

Régulation allostérique, par liaisons covalentes, par modification de l'expression d'un gène.

a) Régulation allostérique:

Étape limitante: étape de l'ACoA carboxylase.

Inhibé par le palmitoïte CoA et stimulé par le citrate.

Schéma 6

Rq: L'isocitrate est inhibé par l'ATP ou le NADP.

b) Régulation par liaisons covalentes:

Via phosphorylation ou déphosphorylation, insuline et glucagon,...

ACoA carboxylase:

Schéma 7

Mise au repos quand elle est phosphorylée.

Rq: PFK2 inactive sous forme phosphorylée.

B. Production du NADP réduit.

Deux sources principales de NADP réduit:

-Voie des pentoses phosphates  $\rightarrow$  NADP réduit à partir de NADP oxydé dans le foie.

-L'enzyme malique dans la navette citrate, transforme le malate en pyruvate.

Cf LGenèse 1 et 2.

À chaque ACoA qui sort, via navette citrate malate  $\rightarrow$  1NADP réduit.

Nécessite qu'on l'associe avec la voie des pentoses.

## 5. Métabolisme de TG.

### A. Hydrolyse des TG.

#### 1. Que deviennent les TG d'origine alimentaire.

Dans l'intestin grêle, les TG puisque insolubles sont hydrolysés par lipase pancréatique. Les TG ne peuvent passer les membranes d'où la nécessité d'hydrolyse. Ils entrent sous forme d'AG ou de lipo protéines.

Dans l'intestin, hydrolyse avec conservation d'un mono-glycéride.

Cf LGenèse 19.

Les AG traversent la membrane.

AG à chaîne courte, distribués par veine porte au foie.

AG à chaîne longue, réestérifiés sous forme de TG puis transportés par la lymphe vers la voie sanguine où ils sont pris en charge par les lipo protéines ou les chylomicrons.

VLDL= Very Low Density Lipo protein.

#### 2. Hydrolyse des TG dans l'adipocyte.

Dans les adipocytes, lipase intra-cellulaire qui va hydrolyser les TG en AG et glycérol:



AG sortent de l'adipocyte transportés par l'albumine sanguine jusqu'aux muscles, coeur,... en se dissociant de l'albumine.

#### 3. Utilisation des TG circulant dans les tissus.

Dans les tissus: lipo protéines lipase qui est extra-cellulaire; elle hydrolyse les protéines à sa portée. Sécrétée par les cellules musculaires et adipeuses → cellules endothéliales des capillaires.

#### 4. Dans foie.

TG lipase hépatique qui va hydrolyser les TG apportés par lipo protéines fixés par des récepteurs spécifiques.

### B. Synthèse des TG.

#### 1. Source de Glycérol phosphate.

Les AG du fait de leur nocivité (caractère acide) ne peuvent être accumulés dans les cellules.

Les cellules doivent les empêcher d'entrer ou les convertir en TG.

Nécessite Glycérol phosphate (activé)= Glycérol phosphate DH à partir du PDHA (Phosphate DiHydroxy Acétone fournit par glycolyse).

Dans les tissus sauf foie et reins, glycérol apporté par PDHA.

Dans foie et rein, glycérol → glycérol 3 phosphate.

Utilisé pour confectionner les TG.

## 2. Activation des AG.

Sous forme d'ACoA via Acyl CoA synthétase qui consomme 1ATP → 1AMP;  
consomme 2 équivalents ATP.

## 3. TGsynthase.

Complexe enzymatique avec plusieurs actions successives:

-Fixation d'un AcylCoA via acyl transférase.

Cf LGenèse 17.

Schéma 8

Le diglycéride produit par élimination du phosphate fixe le troisième AG → TG.

## 4. Régulation du métabolisme des TG.

Synthèse est régulée par la dissolubilité du substrat.

ATP sué pour activer les AG. L'ATP présente sous réserve de bon  
fonctionnement des CRM.

Transport dans adipocytes + stimulation glycolyse.

Dégradation via TGlipase (active sous forme phosphorylé, qui est réalisée par la  
kinase, qui est activée par glucagon et adrénaline).

Phosphatase stimulée par insuline.

Schéma 9

## C. Localisation tissulaire du métabolisme des TG.

### 1. Intestin:

Schéma 10

### 2. Adipocyte:

Schéma 11

### 3. Muscle, coeur:

Schéma 12

### 4. Foie:

Schéma 13