

# 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.

Ester = AG + alcool.

Si cet alcool est le cholestérol, l'ester formé est un stéroïde. L'on voit ici le rôle des lipides comme précurseurs d'hormones et vitamines (A, E).

Rôle:

-Isolation électrique, mécanique et thermique.

-Constituant des membranes biologiques (imperméabilité), limite tous les compartiments intracellulaires.

-Précurseurs: 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.

Si double liaison, on remplace -an par -èn.

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  $\Delta$ .

En somme, C<sub>n</sub>:x  $\Delta_{m,n,o}$ .

C pour carbone, n pour le nombre de carbone, x pour le nombre de double liaison et m, n, o pour les positions des doubles liaisons à partir du carbone 1.

Pour les AG insaturés (= avec double liaison), on peut rajouter la position de la première double liaison à partir de l'extrémité méthylée:  $\omega$ .

C1 est le porteur du groupement carboxyle. Si l'on numérote avec des lettres grecques, C1 est alors nommé C $\omega$ , et les suivants C $\alpha$ , C $\beta$  ....

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, et, à longueur égale, diminue avec le nombre de doubles liaisons (les coudes de 30° formés par les doubles liaisons éloignent les molécules les unes des autres).

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,  $\Delta 9,12$ ), AG indispensable (= essentiel) ; c'est un  $\omega 6$ .

L'acide linoléique (C18:3,  $\Delta 9,12,15$ ), il est indispensable car il est fabriqué par des enzymes qui n'existent que chez les végétaux. Il s'oxyde facilement à l'air (se solidifie) c'est pourquoi il est utilisé comme additif de peinture à l'huile.

L'acide arachidonique (C20:4), AG pas indispensable mais important pour fabriquer des médiateurs, des hormones heicosanoïdes (heicos signifiant 20 en grec) telle que les prostaglandines.

1.4. Les triacylglycérols (= triglycérides = TG).

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).

Ester d'AG et de glycérol.

Connaître la formule du glycérol:  $\text{CH}_2\text{OH-CHOH-CH}_2\text{OH}$ .

2. La formation des acides gras.

Cf LpLyse 1.

Oxydation des acides gras =  $\beta$  oxydation = hélice de Lynen = 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.

En supposant que l'on utilise qu'une forme d'énergie:

Nous avons 75 g d'ATP ce qui nous permet de tenir 52s. Il en faudrait 124 Kg pour tenir une journée.

-10 g de glucose (30 min) soit 500 g/j.

-400 g de glycogène (22h30).

-7 Kg d'AG (1 mois) soit 190 g/j.

L'AG est une molécule légère en comparaison de sa valeur énergétique.

La  $\beta$  oxydation est la dégradation des AG.

Les AG sont tout d'abord activés sous forme d'acyl CoA qui se transforment en acétyl CoA qui va donner du FAD et du NAD allant dans les CRM pour fournir de l'énergie.

La dégradation s'effectue dans la mitochondrie et nécessite de l'oxygène (métabolisme aérobie).

A. Étapes de la  $\beta$  oxydation.

1. Activation des AG sous forme d'acyl-CoA.

Cf LpLyse 2.

Via acyl CoA synthétase (= acyl thiokinase = AG thiokinase), sur la face externe de la membrane externe des mitochondries, qui capte les AG pour donner de l'Acyl-adénylate (suite à l'activation par l'ATP) et lie ces derniers aux CoA.

Les AG sont activés par adjonction d'AMP fournit par l'ATP en libérant un pyrophosphate qui sera hydrolysé. Consommation de 2 liaisons riche en énergie.

Bilan énergétique:

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

L'acyl adénylate est ensuite transformé en acyl CoA (s'effectue dans le cytoplasme au contact de 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 navette de 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.

La carnitine assure la navette pour faire rentrer dans la mitochondrie, l'AG activé.

L'AG activé, donne l'acyl CoA grâce à l'acyl CoA synthétase.

La carnitine acyl transférase 1 est l'étape majeure de régulation de la lipolyse.

Entrée dans l'hélice de Lynen: un tour d'hélice, 4 réactions:

4 étapes: DH, hydratation, DH, thiolyse.

1. L'élimination oxydative de deux unités carbonés.

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

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

Tout ceci produit un ACoA et un Acyl-CoA réduit de 2C.

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

L'oxydation (= DH) se fait entre le C $\alpha$  et  $\beta$  c'est à dire C2 et C3.

Rq: le FADH2 donne ses équivalents réducteurs à l'UQ.

2. Hydratation.

→  $\beta$  hydroxy acyl CoA.

Le 1e tour d'hélice réduit l'acyl CoA de 2 unités carbonées sous forme d'ACoA.

L'hélice de Lynen fournit un FADH2, un NADH, H<sup>+</sup> et un ACoA.

En bref:

1. DH en  $\alpha - \beta$  de l'acyl-CoA → trans- $\Delta^2$ -énoyl-CoA par l'acyl-CoA DH à CoE FAD. (produit une molécule de FADH2).

2. Hydratation de la double liaison en  $\alpha - \beta$  du trans- $\Delta^2$ -énoyl-CoA →  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA par l'énoyl-CoA hydratase.

3. DH en  $\beta$  du  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA →  $\beta$ -cétoacyl-CoA par la  $\beta$ -hydroxyacyl-CoA DH à CoE NAD. (produit une molécule de NADH, H<sup>+</sup>).

4. Clivage entre  $\alpha$  et  $\beta$  du  $\beta$ -cétoacyl-CoA → ACoA + Acyl-CoA raccourci de 2 atomes de carbone par l'acyl-CoA acyl transférase (=  $\beta$ -cétoacylthiolase =  $\beta$ -cétothiolase = thiolase) ; L'Acyl-CoA "repart pour un tour".

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<sub>2</sub>O → Acyl CoA(n - 2).

Il y a une variante au dernier tour:

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

Nouveau cours:

Dans le bilan, "n" est le nombre d'unités carbonées.

(Acyl CoA)<sub>n</sub> + CoA + 1FAD + 1NAD<sup>+</sup> + 1H<sub>2</sub>O → (Acyl CoA)<sub>n-2</sub> + 1ACoA + 1FADH<sub>2</sub> + NADH, H<sup>+</sup>.

Quand il ne reste plus que 4 unités carbonées, la β céto-thiolase libère 2 ACoA.

Exemple:

Le stéarate (C 18) est activé contre 2 ATP en stéaryl CoA.

Ce dernier après 8 tours d'hélice donne 9ACoA + 40ATP + 48H<sub>2</sub>O.

Les 9ACoA vont donner 9 x 12 ATP dans le cycle de Krebs soit 108ATP.

En tout nous avons 108 + 40ATP = 148ATP (+ 165 H<sub>2</sub>O).

Donc 146ATP pour un stéarate.

Bilan:

palmitoyl CoA + 7CoA + 7FAD + 7NAD<sup>+</sup> + 7H<sub>2</sub>O → 8AcétylCoA + 7FADH<sub>2</sub> + 7NADH + 7H<sup>+</sup>.

7FADH<sub>2</sub> donne 14ATP et 7NADH donne 21ATP soit un total de 35 équivalents ATP.

8AcétylCoA donne 12x8= 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: Δ<sub>2</sub>) alors, il n'y aura pas de DH et l'on passe directement à l'oxydase par une réductase et une isomérase; il n'y a donc pas production de FAD pour ce tour.

Si la double liaison concerne un carbone numéroté impair (ex: Δ<sub>5</sub>), il y a une étape intermédiaire via 3,4 énoyl-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:

Oléyl CoA + 8CoA + 7FAD + 8NAD<sup>+</sup> + 8H<sub>2</sub>O → 9ACoA + 7FADH<sub>2</sub> + 8NADH + 8H<sup>+</sup>

+

Nouveau cours:

Oléate (C 18 : 1,  $\Delta 9$ ).

L'énoyl CoA transférase face à la double liaison la transfère et la déplace:

Cis  $\Delta 3$  dodécénoyl CoA  $\rightarrow$  Trans  $\Delta 2$  dodécénoyl CoA.

Le cis  $\Delta 3$  dodécénoyl CoA provient du dernier tour "normal" de l'hélice de Lypen.

Bilan: 144 ATP.

Rq: Par rapport au stéarate dont le bilan est de 146 ATP, on comprend que la double liaison a consommé 2 ATP supplémentaire lors de la lipolyse.

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 2e DH, sensible à la disponibilité de  $NAD^+$  puisqu'elle en consomme. Si la charge énergétique est élevée, peu de  $NAD^+$  donc la 2e DH est stoppée.

La carnitine acyl transférase est l'étape clé de la régulation.

Cette enzyme oriente les AG vers la dégradation.

Rq: au repos, le ralentissement des CRM entraîne un ralentissement voir une annulation de la  $\beta$  oxydation.

3. La cétogénèse + cétolyse.

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.

$\rightarrow$  Cétogénèse (dans mitochondries du foie): ACoA  $\rightarrow$  Corps cétoniques.

Cf Céto 1.

$\beta$  oxydation  $\rightarrow$  production d'ACoA donc nécessité de fournir du CoA (via cycle de Krebs).

Si CRM ralentit  $\rightarrow$   $\beta$  oxydation et cycle de Krebs ralentissent.

$\beta$  oxydation ne peut avoir lieu que si le cycle de Krebs fonctionne.

L'ACoA exporté sous forme de corps cétoniques (cc) vers les tissus qui s'en servent.

La cétogénèse: dans mitochondrie hépatique uniquement, transformation d'ACoA en cc.

Les corps cétoniques sont au nombre de trois:

CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>2</sub>-COOH: acétoacétate.

CH<sub>3</sub>-CHOH-CH<sub>2</sub>-COOH: β-hydroxybutyrate.

CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>3</sub>: acétone.

2. Étapes de la cétogénèse (5 étapes):

→ conduit à la sécrétion dans le sang des 3 cc.

Cf Céto 2.

a) Fait intervenir la β-cétoacylthiolase.

Condensation de 2 ACoA en acétoacétyl 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 → acétone + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (dans poumon).

Cf Céto 5.

Les corps cétoniques ont un rôle nourricier très important, compense dans certains tissus comme le coeur 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  $\xrightarrow{\beta\text{-ceto-thiolase}}$  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 dégradé 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.

En bref:

La cétogénèse se déroule en 5 réactions:

1. Condensation de 2 ACoA → acétoACoA par une  $\beta$ -cétotiolase (= 3 oxo thiolase). C'est une étape réversible et même plutôt défavorable dans ce sens puisqu'il s'agit de la réaction inverse de la dernière réaction de la  $\beta$ -oxydation.

2. Condensation de l'acétoACoA + ACoA →  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) par la  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -méthylglutaryl-CoA synthase (= HMG-CoA synthase).

3. Clivage du  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -méthylglutaryl-CoA → ACoA + acétoacétate par la HMG-CoA lyase.

L'acétoacétate passe dans le sang et diffuse dans les tissus extra-hépatiques.

4. Réduction de l'acétoacétate en  $\beta$ -hydroxybutyrate par le NADH,  $H^+$  et la  $\beta$ -hydroxybutyrate DH (=  $\beta$ -HBDH), à CoE NAD.

Le  $\beta$ -hydroxybutyrate passe dans le sang et diffuse dans les tissus extra-hépatiques.

5. Décarboxylation (à la fois non enzymatique et enzymatique par l'acétoacétate décarboxylase) de l'acétoacétate en acétone qui est éliminé par voie pulmonaire.

Les 2 autres cc sont éliminés dans les urines ou récupérés par tissus qui en consomment (rein, coeur, cerveau, mais pas le foie bien qu'il produise les cc).

Rq: la thiophorase permet d'utiliser les cc, or le foie en est dépourvue.

Les cc captés vont dans le cycle de Krebs pour produire de l'énergie.

Le catabolisme du radical carboné des 6 a-a cétoformateurs conduit à un précurseur des c-c ou à un c-c même.

Les a-a cétoformateurs sont:

-1 "pur": la leucine.

-5 "mixtes: l'isoleucine, la lysine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine.

L'Ile → ACoA; Try et Lys → AcétoACoA; Leu → HMG-CoA; Phe → Tyr →

Acétoacétate (→  $\beta$ -hydroxybutyrate).

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 tissus fonctionnant en aérobie).

La lipogénèse est l'ensemble des voies métaboliques qui permettent la synthèse des TG à partir d'ACoA.

Dans le cytoplasme (et non pas la mitochondrie).

A. Étapes de la biosynthèse des AG.

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.

Elle se passe principalement dans le foie et les tissus adipeux. S'effectue à partir du glucose et des AG en excès.

Forte régulation par l'insuline.

Possible théoriquement dans tous les tissus sauf les érythrocytes. On considère qu'il n'y a pas de biosynthèse des AG dans le cerveau.

La dégradation:

-Module carboné: Acétyl.

-Cofacteur:  $\text{NAD}^+$ .

-Groupements thiols activateurs: CoA.

La synthèse:

-Module carboné: Malonyl.

-Cofacteur:  $\text{NADP}^+$ .

-Groupements thiols activateurs: Phosphopantéthéine et cystéine.

1e étape: Sortie de l'acétate de la mitochondrie où il a été formé à partir du pyruvate ou du squelette carboné d'acide 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 LGénèse 1.

L'autre possibilité est que le malate soit décarboxylé dans le cytosol via l'enzyme malique et  $\text{NADP} \rightarrow \text{NADP}^+$ .

2e étape: ACoA carboxylase.

ACoA rentré va être carboxylé en malonyl CoA

Cf LGénèse 3.

Fonctionne comme le pyruvate carboxylase avec la biotine.

Ici, c'est le  $\text{CO}_2$  qui va être déplacé d'un site à un autre par la biotine.

Même coenzyme que la pyruvate kinase.

3: AG synthase.

Complexe (où se passent les 4 étapes de la lipolyse, cette fois en sens inverse).

7 sites actifs et 2 sites de fixation du substrat (un central: R1 et un périphérique: R2).

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

La MT (malonyl transférase), lie un malonyl sur R1.

AT fixe sur thiol périphérique.

Enzyme de condensation: condensation entre acétyl et malonyl sur R1 (le 1e tour donne de l'acéto-acétyl ACP) pour donner du  $\beta$  acétyl ACP.

Réduction: utilise NADPH,  $H^+$ .

$\beta$  céto-acétyl ACP réductase.

Déshydratation.

$\alpha,\beta$  ou  $\Delta^2$  déhydro acyl ACP.

→ acyl ACP.

Acyl ACP transférase de R1 vers R2.

MT fixe sur R1 qui vient d'être libéré un malonyl → palmitate (C 16).

En bref:

La synthèse des AG se déroule en 8 réactions:

1. Carboxylation de l'ACoA → malonyl-CoA par l'ACoA carboxylase à CoE biotine, allostérique. Avec consommation d'1ATP, réaction irréversible.

Toutes les réactions qui suivent ont lieu au sein de l'AG synthase (AGS). Ce complexe multi-enzymatique groupe 7 activités enzymatiques et l'acyl carrier protein (ACP, protéine transporteuse de groupements acyles). Les intermédiaires restent liés par covalence à l'un des 2 groupements thiol du complexe:

-le -SH d'un résidu cystéine de la  $\beta$ -cétoacyl synthase.

-le -SH du groupement prosthétique phosphopantéthéine de l'ACP, bras flexible présentant les intermédiaires aux différents enzymes.

L'AGS est un dimère, chaque monomère étant constitué d'une chaîne polypeptidique contenant les 7 activités enzymatiques de l'ACP, la disposition tête-bêche des 2 monomères rapprochant le -SH de la  $\beta$ -cétoacyl synthase et le -SH de l'ACP. L'unité fonctionnelle est formée des 2 demi-monomères complémentaires "entourant" les deux -SH. Ainsi 2 chaînes acyles sont-elles synthétisées simultanément.

Le premier tour:

1. Transfert du groupement acétyle de l'ACoA sur le -SH de la  $\beta$ -cétoacyl synthase par l'acétyl transacylase.

2. Transfert du groupement malonyle du malonyl-CoA sur le -SH de l'ACP par la malonyl transacylase.

3. Condensation des groupements acétyle et malonyle en groupement acétoacyle ( $\beta$ -cétoacyl) lié au -SH de l'ACP par la  $\beta$ -cétoacyl synthase, avec élimination d'1 CO<sub>2</sub>. Réaction irréversible.

4. Réduction du groupement carbonyle du  $\beta$ -cétoacyl →  $\beta$ -hydroxyacyl par la  $\beta$ -cétoacyl réductase, à CoE NADP. Consomme 1 NADPH, H<sup>+</sup>.

5. Déshydratation du  $\beta$ -hydroxyacyl → trans- $\Delta^2$ -énoyl par la  $\beta$ -hydroxyacyl déshydratase.

6. Réduction de la double liaison du trans- $\Delta^2$ -énoyl → acyle par l'énoyl réductase à CoE NADP. Consomme 1 NADPH, H<sup>+</sup>.

À la fin du premier tour, est formé un acyle à 4 atomes de carbone (butyryle) lié au -SH de l'ACP.

Les tours suivants:

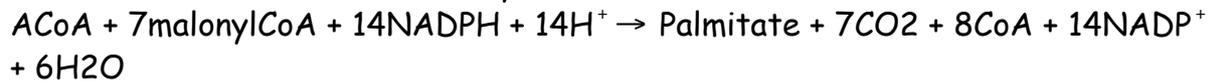
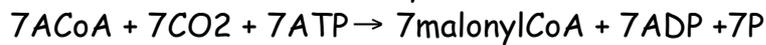
La réaction 2 du tour suivant transfère l'acyle du -SH de l'ACP sur le -SH de l'AGS en même temps que le groupement malonyle d'un autre malonyl-CoA est transféré sur le -SH libéré par l'ACP.

Puis le groupement acyle est allongé de 2 C, au terme de la séquence récurrente condensation-réduction-déshydratation-réduction. Quand il compte 16 C (palmitoyl), la palmitoyl thioestérase (réaction 7) libère l'acide palmitique. Ce

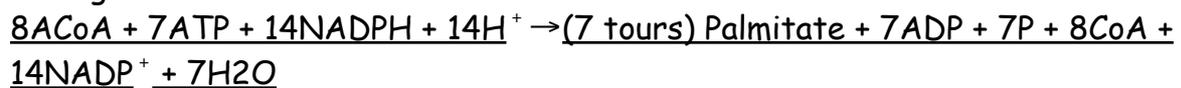
dernier, une fois activé en palmitoyl-CoA, subit des réactions d'élongation/dénaturation et/ou est estérifié dans les triglycérides.

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.

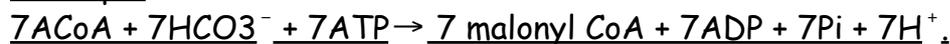
Le bilan de la biosynthèse des AG est en 2 étapes:

-formation des 7 malonyls.

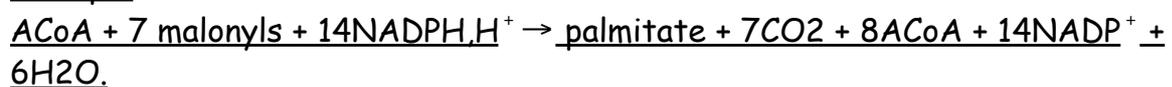
-cycle de condensation.

Palmitate (C 16):

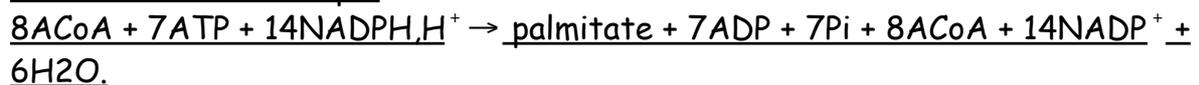
1e étape:



2 étape:



Bilan de la 1e + 2e étape:



Un palmitate formé consomme 49ATP.

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

6. DH des AG.

Palmitate et stéarate permettent de produire des AG courants.

Palmitoléate et oléate (ont une double liaison  $\Delta 9$ ).

Fabriqué par  $\Delta 9$  désaturase dans la mitochondrie, au dépend d'un  $\text{NADH},\text{H}^+$ .  
 $\rightarrow \text{NADP}^+ + 2\text{H}_2\text{O}$  en oxydant le palmitate.

Rq: on a des insaturases  $\Delta 3$ ,  $\Delta 5$  et  $\Delta 9$  mais pas au delà ce qui explique que les AG de  $\Delta > 9$  sont essentiels car nous ne pouvons pas les produire.

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:

Palmityle CoA +  $\text{NAD(P)H} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow$  Palmitoyl CoA +  $\text{NAD(P)}^+ + 2\text{H}_2\text{O}$

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

## 7. Régulation du métabolisme des AG.

Trois niveaux:

-allostérique (a).

-par modifications covalentes (b).

-transcription des gènes (c).

a et b se font de façon concertées.

Acyl CoA inhibe l'ACoA carboxylase (enzyme clé de la synthèse des AG).

Réciproquement, le malonyl CoA inhibe la carnitine acyl transférase (enzyme clé de la lipolyse).

Le cycle de Krebs  $\rightarrow$  citrate qui -grâce à une citrate lyase- donne de l'ACoA  $\rightarrow$  malonyl CoA  $\rightarrow$  palmityl CoA qui grâce à la navette de la carnitine acyl transférase rentre dans la mitochondrie.

Le G6P grâce à la PFK1 donne du pyruvate qui par une pyruvate DH donne de l'ACoA.

Le malonyl CoA inhibe la carnitine acyl transférase.

Si beaucoup d'AG, inhibition de la biosynthèse des AG.

Citrate stimule l'ACoA carboxylase et inhibe la PFK1 (qui donne le citrate).

Le cycle de Krebs s'arrête quand trop d'ATP.

L'insuline stimule les réactions donnant de l'ACoA c'est à dire qu'elle stimule la citrate lyase et la pyruvate DH.

Le glucagon et l'adrénaline inhibe l'ACoA carboxylase.

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

a) Régulation allostérique:

Étape limitante: étape de l'ACoA carboxylase (réaction 1; premier tour).

Inhibé par le palmitoïte CoA et stimulé par le citrate.

Schéma 6

Rq: L'isocitrate est inhibé par l'ATP ou le  $\text{NADP}^+$ .

L'ACoA carboxylase est plus active sous forme déphosphorylée (relâchée) que phosphorylée (tendue).

La phosphatase est stimulée par l'insuline.

L'ACoA carboxylase est stimulée par l'insuline mais inhibée par le glucagon et l'adrénaline.

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. L'origine du NADPH,  $H^+$  est triple.

$NADH, H^+ / NAD^+ = 1/10$ .

$NADPH, H^+ / NADP^+ = 1$ .

Deux sources principales de NADP réduit:

-Voie des pentoses phosphates → NADP réduit à partir de NADP oxydé dans le foie. Ce sont les deux premières réactions de la voie des pentoses phosphates (surtout dans le foie et la glande mammaire en période de lactation).

-La réaction de décarboxylation oxydative du malate en pyruvate (surtout dans le tissu adipeux). L'enzyme malique dans la navette citrate, transforme le malate en pyruvate (cycle du pyruvate-malate= cycle de Lardy).

Cf LGenèse 1 et 2.

À chaque ACoA qui sort, via navette citrate malate → 1NADP réduit.

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

Une source mineure du NADP réduit:

-La réaction catalysée par l'isocitrate DH cytosolique.

5. Métabolisme de TG.

A. Hydrolyse des TG.

Par des lipases (x4):

-lipase pancréatique: produite par le pancréas, elle agit au niveau du foie.

Activité TG lipase des TG alimentaires.

-lipase hépatique: produite par le foie, elle est localisée dans les capillaires. TG lipase (phospholipase 1). A pour substrats les VLDL et les IGL.

-lipoprotéine lipase: localisée au niveau des adipocytes, des muscles et des capillaires qui irrigue les cellules. Activité lipoprotéine, phospholipase. A pour substrat les chylomicrons (transformés en remnants) et les VLDL (transformés en HDL). Elle est régulée par l'insuline (inhibée durant jeûne).

-lipase hormonosensible: dans les adipocytes, intracellulaire, aussi dans d'autres tissus (muscle). Activité TG lipase, hydrolyse les TG qui sont dans la cellule.

Inhibée par l'insuline, et faible charge énergétique.

Stimulée par l'adrénaline et le glucagon.

Rq: les deux lipases régulées sont la lipoprotéine lipase et la lipase hormonosensible.

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.

En bref:

TG → AG + monoglycéride.

Les AG à chaîne courte + glycérol → foie.

Les AG à chaîne longue + monoglycéride → TG (grâce à une TG synthase) qui seront transportés sous forme de lipoprotéines (chylomicrons) dans la lymphe, puis le sang, pour être envoyés vers les muscles, les adipocytes et le coeur.

a. Dans l'intestin:

TG → AG x 2 → monoglycérides.

Monoglycérides traversent la membrane puis sont soumis à la MAG (mono-acyl-glycérol trans acylase ou acyl transférase).

Utilise des AG pour transformer les monoglycérides en bi puis TG.

b. Dans adipocytes:

Lipoprotéine lipase libère du glycérol. Hydrolyse des TG par lipase hormonosensible. L'albumine envoie AG vers foie, muscle et coeur.

c. Dans les autres tissus:

$\beta$  oxydation des AG dans les muscles.

Dans foie: entrée des TG pris en charge par lipase hépatique.

Dans cellule, synthèse et dégradation des AG.

2. Hydrolyse des TG dans l'adipocyte.

Dans les adipocytes, lipase intracellulaire qui va hydrolyser les TG en AG et glycérol:

1TG → 3AG + 1Glycérol

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 (en 4 étapes).

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.

En bref:

Au niveau du foie et des reins: la glycérol kinase phosphoryle directement le glycérol pour le réactiver. Glycérol phosphate peut être utilisé dans la glycolyse ou synthèse des TG.

Au niveau des autres tissus: absence de glycérol kinase d'où la nécessité du fonctionnement de la glycolyse pour prélever du PDHA qui peut être réduit en glycérol phosphate par une glycérol phosphate DH. Consommation d'un NAD réduit.

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

En bref:

Biosynthèse des TG en 4 étapes:

Intervention de la TG synthase (complexe enzymatique).

-1e estérification: par trans acylase qui fixe 1 CoA → mono-acyl-glycérol phosphate = acide liso phosphatidique.

-2e estérification: → phosphatidate.

-élimination du phosphate par phosphatase → diglycérade. La réaction inverse est permise par une diglycérade kinase.

-3e estérification: par diglycérade acyl transférase → TG → sous forme de gouttelette.

4. Régulation du métabolisme des TG.

Synthèse est régulée par la dissolubilité du substrat.

ATP usé 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

En bref:

En permanence processus de dégradation et de resynthèse des TG (permet une régulation fine).

Resynthèse contrôlée, nécessite présence de glycérol phosphate (si absente, rejet dans flux sanguin).

C. Localisation tissulaire du métabolisme des TG.

1. Intestin:

Schéma 10

2. Adipocyte:

Schéma 11

3. Muscle, coeur:

Schéma 12

4. Foie:

Schéma 13

Rq: Le cycle "glucose-AG" de Randle.