

METABOLISME DES ACIDES GRAS

Les acides gras et les glucides jouent un rôle très important comme substances énergétiques aussi bien chez les animaux que chez les végétaux. Les cellules peuvent en accumuler de très grandes quantités sous forme de triglycérides.

Chez les vertébrés, les lipides fournissent environ 40% de l'énergie lorsqu'ils sont soumis à un régime normal. Chez les animaux au jeûne ou en hibernation et les oiseaux migrateurs, ils constituent la seule source d'énergie. Les triglycérides représentent des formes de mise en réserve de l'énergie hautement concentrée. Ceci est lié au fait qu'ils sont mis en réserve pratiquement sous forme anhydre (non liés à l'eau) alors que les glucides et les protéines sont liés à l'eau. Ces lipides sont essentiellement stockés dans le cytoplasme des cellules adipeuses qui sont spécialisées dans leur synthèse. Ils sont véhiculés par le sang vers les sites d'utilisation.

1 - DIGESTION DES LIPIDES ET MOBILISATION DES LIPIDES DE RESERVE

1.1 - DIGESTION DES LIPIDES ALIMENTAIRES

- ❖ Les principaux lipides de l'alimentation humaine ou animale sont constitués essentiellement de triacylglycérols (triglycérides), de phospholipides et de stérols. La digestion de ces lipides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires :
- L'action des sels biliaires contribue à la mise en émulsion et la formation de micelles des triglycérides.
- Les enzymes qui hydrolysent les lipides sont les lipases et les phospholipases. Leur activité se déroule dans l'intestin grêle.
- L'action complète de la **triglycéride lipase** (pancréatique) conduit à la libération de 2 acides gras et du 2 monoacylglycérol, puis des 3 acides gras et du glycérol.
- Les **phospholipases** qui hydrolysent les phospholipides sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D.

Une fois entrés dans l'entérocyte, les acides gras sont pris en charge par un transporteur spécifique qui les achemine dans le réticulum endoplasmique lisse. Ils sont rejoints par les 2-monoacylglycérols qui ont la capacité de traverser par diffusion passive.

Les acides gras et les 2-mono-acylglycérols sont recombinaés en triacylglycérols par les enzymes du réticulum endoplasmique.

Les lipoprotéines sont des formes de transport des graisses hydrophobes dans le plasma sanguin. De structure globulaire, elles sont constituées d'un cœur hydrophobe de triglycérides, entouré de protéines, d'esters de cholestérol et de phospholipides. Les lipoprotéines majeures sont :

- les chylomicrons synthétisés dans les entérocytes (intestin) : forme de transport des triglycérides alimentaires vers les tissus utilisateurs et le tissu adipeux.
- les VLDL (very low density lipoproteins) synthétisées dans le foie
- Les LDL (low density lipoproteins)
- Les HDL (high density lipoproteins) synthétisés dans le sang

C'est sous la forme de triglycérides que les lipides sont transportés vers les tissus adipeux et c'est sous la même forme qu'ils sont acheminés vers les tissus utilisateurs.

Au niveau des capillaires, les chylomicrons et les VLDL s'attachent progressivement aux parois où une lipoprotéine lipase les débarrasse de leur triglycéride en les hydrolysant en acides gras et en 2-monoacylglycérol. Le reste protéique du chylomicron retourne dans le flux sanguin et est retiré par le foie. Les acides gras et le mono glycéride pénètrent dans les cellules adjacentes : musculaires ou adipeuses, par diffusion grâce au gradient entre les deux compartiments. Ces composés sont utilisés directement dans la **β -oxydation** ou sont retransformés en triglycérides pour être stockés.

Les **VLDL** sont transformés en **LDL** dans les tissus. Ces derniers sont abondants dans la circulation. Ils constituent une source de cholestérol exogène aux tissus.

Les **HDL** contiennent une enzyme (la phosphatidylcholine:cholestérol acyltransférase) qui estérifie le cholestérol libre. Ils sont prélevés par les hépatocytes et se retrouvent dans les sels biliaires.

1.2 - MOBILISATION DES TRIGLYCERIDES DE RESERVE

Les triglycérides de réserve constituent une source d'énergie utilisable par toutes les cellules. Ils sont mobilisés en l'absence du glucose. La diète prolongée, les exercices physiques et le stress favorisent leur mobilisation. Ils sont hydrolysés par une triglycéride lipase sensible aux hormones (adrénaline, glucagon, noradrénaline, corticostéroïdes, hormones hypophysaires, etc.). Leur hydrolyse dans les adipocytes fournit des acides gras et des 2-monoacylglycérol. Ce dernier est hydrolysé dans les cellules par une lipase intracellulaire non sensible aux hormones.

2 – LA β -OXYDATION DES ACIDES GRAS

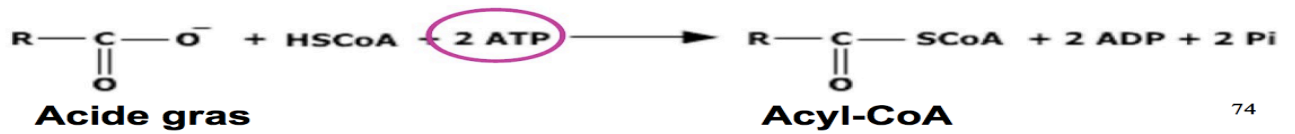
C'est la voie de dégradation enzymatique complète des acides gras en CO₂ et H₂O en aérobiose. Les enzymes impliquées dans cette voie sont mitochondriales. Elle se fait dans le foie, le coeur, les muscles au repos, les tissus adipeux, les reins. La dégradation des acides gras saturés se fait suivant un cycle décrit par Lynen en 1954.

2.1 - ACTIVATION ET ENTREE DES ACIDES GRAS DANS LA MITOCHONDRIE

2.1.1 - Activation des acides gras par le coenzyme A

Les acides gras sont activés dans le cytoplasme par la formation d'une **liaison thioester** entre le groupement carboxyle de l'acide gras et le groupement thiol du coenzyme A. L'activation est catalysée par l'**acyl-CoA synthétase ou thyokinase** pour donner des acyl

coA, elle nécessite l'hydrolyse de l'ATP avec consommation de 2 liaisons riches en énergie. La réaction est la suivante :



74

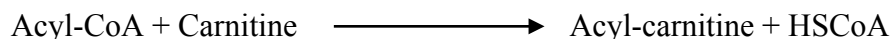
Au cours de la réaction, l'ATP subit une coupure libérant du pyrophosphate et de l'AMP. Le pyrophosphate est hydrolysé par une *pyrophosphatase* pour apporter l'énergie complémentaire à la formation de la liaison thioester. L'AMP est rephosphorylé ensuite en ADP puis en ATP par l'adénylate kinase.

Les acides gras à courte chaîne (nombre de carbones inférieur ou égal à 10), peuvent être transportés directement dans la matrice et y subir leur activation par une acyl-CoA synthétase matricielle.

En ce qui concerne les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10) l'activation se fait par une *acyl-CoA synthétase* liée à la face interne de la membrane mitochondriale externe. Le radical acyle est alors transporté dans la matrice par le système carnitine.

2.1.2 - Transfert sur la carnitine

Sous la forme d'acyl-CoA (acide gras activé), les acides gras à longue chaîne ne peuvent traverser la membrane mitochondriale. Leur passage est facilité par la carnitine. Le radical acyle est pris en charge par la carnitine. La réaction est catalysée par l'*acyl-carnitine transférase 1* (située sur la face externe de la membrane mitochondriale). L'acyl-carnitine et le HSCoA sont libérés dans l'espace inter membranaire.

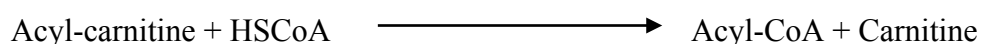


2.1.3 - Transfert par la translocase

L'acyl-carnitine traverse la membrane mitochondriale grâce à l'action d'une *acylcarnitine translocase* (perméase).

2.1.4 - Transfert du radical acyle sur le HSCoA matriciel

Dans la matrice mitochondriale le radical acyle est retransféré sur le HSCoA. La réaction est catalysée par l'*acyl-carnitine transférase 2*, située sur la face matricielle de la membrane interne. L'acyl-CoA ainsi reconstitué devient le substrat des réactions qui vont se dérouler dans la matrice mitochondriale.



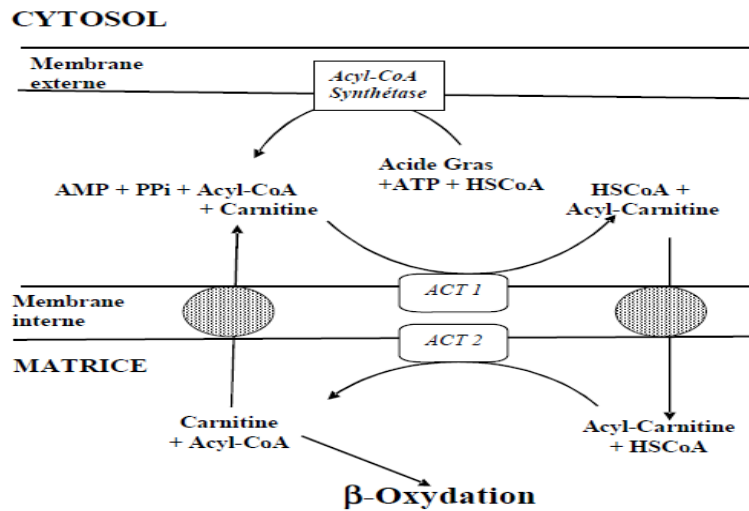


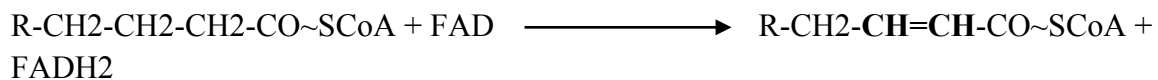
Figure : Activation des acides gras à longue chaîne et transport du radical acyle dans la matrice mitochondriale par la carnitine. ACT = Acyl-carnitine transférase .

2.2 - ETAPES DE LA β -OXYDATION DES ACIDES GRAS SATURÉS A NOMBRE PAIR

La séquence des réactions se déroule en 4 étapes, appelée tour. Pour un acide gras à $2n$ carbones, $(n-1)$ tours sont nécessaires pour son oxydation complète en n acétyl- CoA.

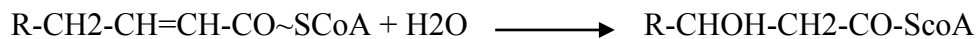
2.2.1 - Première déshydrogénation de l'acyl-CoA

Entre les carbones 2 et 3 de l'acyl-CoA il se produit une déshydrogénation effectuée par l'*acyl-CoA déshydrogénase*, flavoprotéine à FAD, qui crée une double liaison.



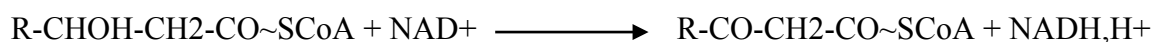
2.2.2 - Hydratation de la double liaison

Elle est assurée par une *énoyl-CoA hydratase*. Le produit obtenu est le **3- β -hydroxyacyl-CoA**. La fixation du radical OH est orientée sur le carbone 3.



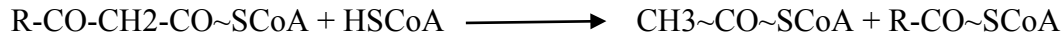
2.2.3 - Deuxième déshydrogénation

Elle porte sur le **3- β -hydroxyacyl-CoA**. L'accepteur des hydrogènes est le NAD^+ . L'oxydation de la fonction alcool conduit à une fonction cétone. L'enzyme est le 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase et le composé obtenu est le **3-cétoacyl-CoA** :



2.2.4 - Clivage de l'acide gras

C'est la dernière réaction de la séquence. L'enzyme qui intervient est la **β -cétotliolase (lyase)**. Au cours de la thiolise en présence d'un HSCoA, il y a libération d'un acétyl-CoA et reformation d'un acyl-CoA dont la chaîne est privée de 2 carbones. Ce dernier acyl-CoA va servir de substrat pour le tour suivant.



A la fin de chaque tour il y a libération de 1 acétyl-CoA, de 1 FADH₂ et de 1 NADH,H⁺ à l'intérieur de la matrice. Si nous partons d'un acide gras à 2n carbones il faut (n-1) tours pour obtenir la β -oxydation complète de l'acide gras avec la libération de n acétyl-CoA. Dans le cas d'un acide gras à (2n+1) carbones la β -oxydation de l'acide conduit à la libération de (n-1) acétyl-CoA et de 1 propionyl-CoA.

2.3- β -OXYDATION DES ACIDES GRAS SATURÉS A NOMBRE IMPAIR

Elle se passe de la même manière que les acides gras à nombre pair de carbones. Cependant, le dernier tour d'hélice de la β -oxydation d'un acide gras à nombre impair de carbones débouche sur l'**acétyl coA** (2C) et le **propionyl coA** (3C). Les acides gras à nombre impair de carbones sont rares et ne se trouvent que dans quelques organismes marins et dans les végétaux. On obtient, à l'issue de la β -oxydation, un résidu final qui est le **propionyl-CoA** (thioester de la coenzyme A et d'acide propionique). Ce dernier subit une séquence de réactions qui le transforment en **succinyl-CoA**, un intermédiaire du cycle de Krebs.

2.4- β -OXYDATION DES ACIDES GRAS INSATURÉS

Les acides gras insaturés sont dégradés de la même façon que les acides gras saturés après leur activation et leur liaison au coenzyme A. Cependant deux enzymes, **une isomérase** et **une épimérase** sont nécessaires pour l'oxydation complète de ces acides.

L'action de l'isomérase peut être illustrée au moyen de la dégradation de l'acide oléique en C18 qui présente une double liaison *cis* entre les carbones **9** et **10**. Les trois premiers tours enlèvent 6 carbones sous forme de 3 acétyl-CoA. La molécule restante a une double liaison entre **C3** et **C4** et sous forme *cis*, ce qui empêche la formation de la double liaison de la β -oxydation entre **C2** et **C3**. L'isomérase transforme la liaison *cis* en *trans* et la déplace entre C2 et C3, ce qui permet à la β -oxydation de se poursuivre (**changement de configuration et de position de la double liaison**).

Dans le cas des composés insaturés avec des doubles liaisons *cis* en position 6 et 9, les deux premiers tours enlèvent 2 acétyl-CoA. Le composé restant qui a deux doubles liaisons en position 2 et 5 est hydraté sur la première double liaison en donnant un produit de la **configuration D** qui n'est pas un substrat de la β -oxydation. Il est alors épimérisé en **composé L** par une épimérase.

2.5 - BILAN

Le bilan de la dégradation d'un acide gras par β -oxydation est résumé dans le tableau ci-dessous.

Nombre de carbones	2n Carbones	(2n+1) Carbones
Coût de l'activation	2 liaisons phosphates	2 liaisons phosphates
Produits de la β -oxydation	(n-1) FADH ₂	(n-1) FADH ₂
	(n-1) NADH,H ⁺	(n-1) NADH,H ⁺
	n Acétyl-CoA	(n-1) Acétyl-CoA
		1 propionyl-CoA

2.6- REGULATION DE LA β -OXYDATION

La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par le taux d'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie par l'intermédiaire de l'activité de l'acyl-carnitine transférase. Ce taux peut être modifié par le **malonyl-CoA** (produit de carboxylation de l'acétyl-CoA) qui inhibe *l'acylcarnitine transférase 1*.

Lorsque la concentration du malonyl-CoA est suffisante pour inhiber l'acylcarnitine transférase 1 (ceci maintient les acides gras dans le cytoplasme) et la lipogenèse est stimulée.

- ATP/ADP **élevé** inhibe l'entrée du NADH⁺ et FADH⁺ dans la chaîne respiratoire → \uparrow de leur concentration → inhibition de l'action des deux déshydrogénases de la β -oxydation.
- Concentration de l'acétyl coA élevée → inhibition de la thiolase.
- L'insuline possède un effet antilipolytique. Elle permet le transport du glucose dans le tissu adipeux, ce qui stimule la lipogenèse et réduit la lipolyse.

❖ Devenir de l'acétyl coA

L'acétyl coA issu de la β -oxydation peut être complètement oxydé en CO₂ et H₂O par le cycle de Krebs, ou être précurseur de molécules biologiques : corps cétoniques, cholestérol, ...etc.

3- LA LIPOGENESE

La synthèse des acides gras est essentielle à la formation des lipides de structure, et à la mise en réserve de l'énergie. Lorsque les aliments sont trop riches et excèdent les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans les tissus adipeux. La synthèse des acides gras est entièrement cytotologique alors que leur dégradation par β -oxydation est intra mitochondriale. Toute biosynthèse comme la synthèse des lipides nécessite :

- de l'énergie apportée par l'ATP,
- du pouvoir réducteur sous forme de NADPH,H⁺ provenant essentiellement de la voie des pentoses phosphate,

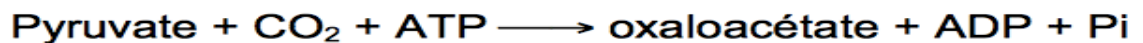
- de l'acétyl coA (β -oxydation des AG, oxydation du pyruvate, dégradation oxydative des AA cétogènes).

3.1-TRANSFERT DU RADICAL ACETYLE DE LA MITOCHONDRIE DANS LE CYTOSOL

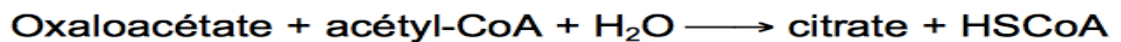
Il se déroule en deux phases:

❖ Phase mitochondriale

- Le pyruvate importé du cytosol est carboxylé par la **pyruvate carboxylase** avec formation de l'**oxaloacétate**.



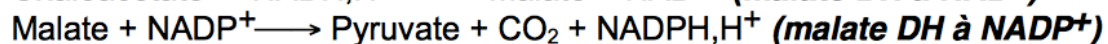
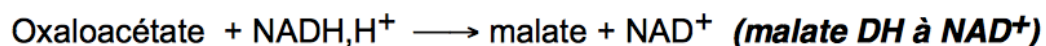
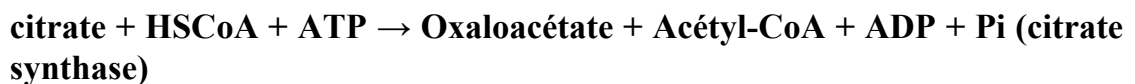
- L'**oxaloacétate** se condense à l'**acétyl-CoA** pour former du **citrate** (première réaction du cycle de Krebs catalysée par la **citrate synthase**).



- Le **citrate** est transporté grâce à la **citrate translocase** à travers la membrane mitochondriale interne.

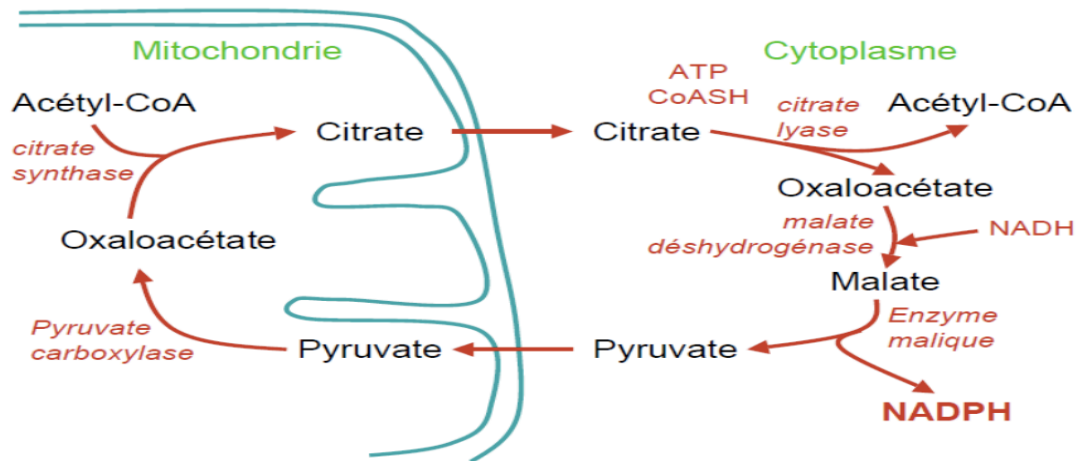
❖ Phase cytosolique

Sous l'action d'une **citrate synthase ATP-dépendante** et en présence de **HSCoA** le **citrate** est clivé en **acétyl-CoA** et en **oxaloacétate** qui régénère le pyruvate. La séquence des réactions est la suivante :



La régénération du pyruvate permet la formation de **NADPH,H⁺** qui pourra être utilisé comme pouvoir réducteur dans les réactions catalysées par les réductases.

Le transport du radical acétyle de la matrice vers le cytosol consomme **deux liaisons riches en énergie**.



Transport du radical acétyle de la matrice dans le cytosol par le citrate.

3.2- BIOSYNTHESE DE L'ACIDE PALMITIQUE

La synthèse des acides gras s'arrête dans le cytosol au niveau de l'acide palmitique. Elle nécessite la formation du malonyl-CoA, donneur des deux carbones au cours de l'élongation de la chaîne et la fixation des radicaux acyle intermédiaires à un transporteur, appelé HSACP, (Acyl carrier Protein), qui joue un rôle analogue à celui du coenzyme A fixé aux radicaux acyle pendant la β -oxydation des acides gras.

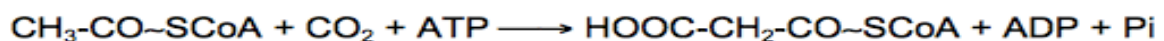
3.2.1- Molécules impliquées dans la synthèse du palmitate

a-Acyl carrier protein ACP-SH

Formée d'une protéine reliée à son groupement prosthétique par un résidu séryle. Comme le coenzyme A elle porte le même acide phosphopantothéique terminal constitué de l'acide pantothénique et de thioéthanolamine. Par sa fonction thiol HSACP se lie au radical acyle par une liaison thioester riche en énergie (R-CO~SACP).

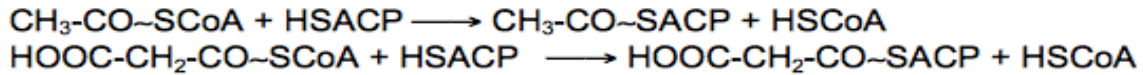
b- Formation du malonyl -coA

Le malonyl-CoA est formé par carboxylation de l'acétyl-CoA. La réaction est catalysée par l'acétyl-CoA carboxylase avec consommation d'une liaison phosphate riche en énergie. Le coenzyme est la biotine.



c- Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP

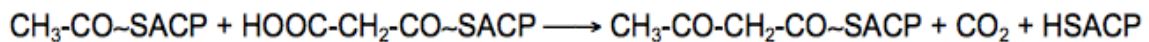
Les métabolites intermédiaires impliqués dans la synthèse du palmitate sont fixés sur HSACP dans le cytosol. Leur transfert sur ce transporteur est catalysé par une acyltransférase: acétyltransférase et malonyltransférase. Les réactions sont les suivantes :



3.2.2- Etapes enzymatiques de la synthèse du palmitate

a- Condensation de l'acétyl- ACP et du malonyl-ACP

Cette réaction est catalysée par l'acétoacétyl-ACP synthase (acyl malonyl enzyme condensante) qui est une enzyme condensant ces deux molécules. Le substrat accepteur est l'acétyl-ACP alors que le substrat donneur de radical est le malonyl-ACP. Ce dernier sera le donneur chaque fois qu'il y aura élancement de la chaîne. La réaction catalysée est :



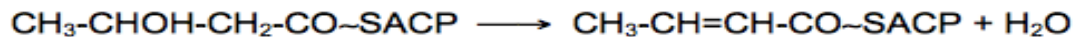
b- Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β-hydroxybutyryl-ACP

Cette réduction se fait en présence de NADPH,H⁺ comme donneur d'électrons et de protons. Elle est catalysée par l'acétoacétyl-ACP réductase (β cétoacyl-ACP réductase).



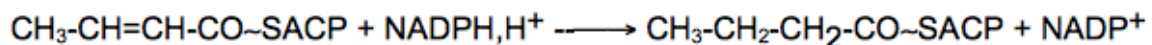
c- Déshydratation du β-hydroxybutyryl-ACP

L'enzyme responsable est la β-hydroxyacyl-ACP déshydratase avec formation d'une double liaison. On obtient un 2-énoyl-ACP.



d- Réduction de la double liaison par NADPH,H⁺

La réduction de la double liaison se fera en présence de NADP,H⁺ qui fournira les électrons nécessaires. L'enzyme est une **enoyl réductase**.

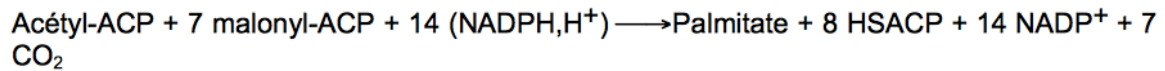


La séquence des 4 dernières réactions : condensation, réduction, déshydratation et réduction, constitue un tour. L'acide gras synthétisé a 4 carbones. Il deviendra le substrat accepteur de radical, et sa chaîne aliphatique sera augmentée de 2 carbones apportés par le malonyl-ACP pendant le second tour. Ce processus va se poursuivre jusqu'au niveau du palmitoyl-ACP qui est le terme de la synthèse des acides gras dans le cytosol.

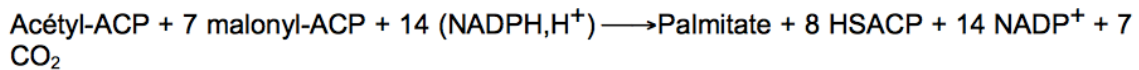
Pour les acides gras à chaîne plus longue, l'élancement se poursuit dans la mitochondrie et les microsomes, ce qui suppose le transport du radical palmit(o)yle dans la mitochondrie à travers la membrane interne par la navette acyl-carnitine. Mais dans la mitochondrie le donneur du groupement acétyle est alors l'acétyl-CoA.

3.2.3- Bilan

La synthèse de l'acide palmitique est accomplie après 7 tours (ce qui représente (n- 1) tours pour un acide gras à 2n carbones. La réaction globale est la suivante :



Si on établit ce bilan avec l'acétyl coA comme unique précurseur, on obtient la séquence suivante :



Lorsqu' on additionne les 4 réactions ci-dessus, on obtient :



3.2.4- Régulation

L'enzyme-clé de la synthèse des acides gras est l'**acétyl-CoA carboxylase**, à biotine, qui catalyse la formation du **malonyl-CoA**. Elle est stimulée par déphosphorylation catalysée par **la protéine phosphatase** activée par l'insuline et inhibée par phosphorylation par **la protéine kinase A** sous l'action de l'adrénaline et du glucagon.

Une seconde enzyme, mitochondriale, **la pyruvate carboxylase**, activée par l'accumulation de l'acétyl-CoA, intervient pour fournir l'**oxaloacétate** nécessaire à la formation du citrate, qui assure le transport des radicaux acétyles de la matrice mitochondriale vers le cytosol. Le citrate, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur positif, permet la structuration des oligomères inactifs d'acétyl-CoA carboxylase en polymères actifs (régulation allostérique). En revanche, le palmitoyl-CoA, à concentration élevée dans le cytosol, devient un effecteur négatif qui dépolymérise l'acétyl-CoA carboxylase et la rend inactive.