

METABOLISME DES LIPIDES

I- METABOLISME DES ACIDES GRAS

Objectifs

- 1) Décrire le mécanisme de transfert de l'acylCoA dans la mitochondrie
- 2) Décrire les étapes de l'oxydation des acides gras
- 3) Etablir le bilan en ATP de l'oxydation complète d'un acide gras
- 4) Citer les différentes destinées des produits de la β oxydation
- 5) Décrire les étapes de la biosynthèse des acides gras
- 6) Expliquer le mécanisme de régulation du métabolisme des acides gras

PLAN

GENERALITES

1. CATABOLISME DES ACIDES GRAS

- Activation de l'AG
- Transfert de l'acylCoA dans la mitochondrie
- La β oxydation
 - oxydation des AG à nombre pair de carbones
 - oxydation des AG à nombre impair de carbones
 - oxydation des AG monoinsaturés
 - oxydation des AG polyinsaturés
 - Destinées de l'acétylcoA

PLAN

2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

- Transfert du radical acétyl de la mitochondrie vers le cytosol
- Synthèse du malonylCoA
- Biosynthèse des AG saturés: ex l'acide palmitique
 - Condensation de l'acétyl ACP et du malonyl ACP
 - Réduction de l'acétoacétylACP
 - Déshydratation du β hydroxybutyryl ACP
 - Réduction de la double liaison
 - Bilan énergétique et moléculaire de la biosynthèse

PLAN

- Biosynthèse des AG monoinsaturés
- Biosynthèse des AG polyinsaturés

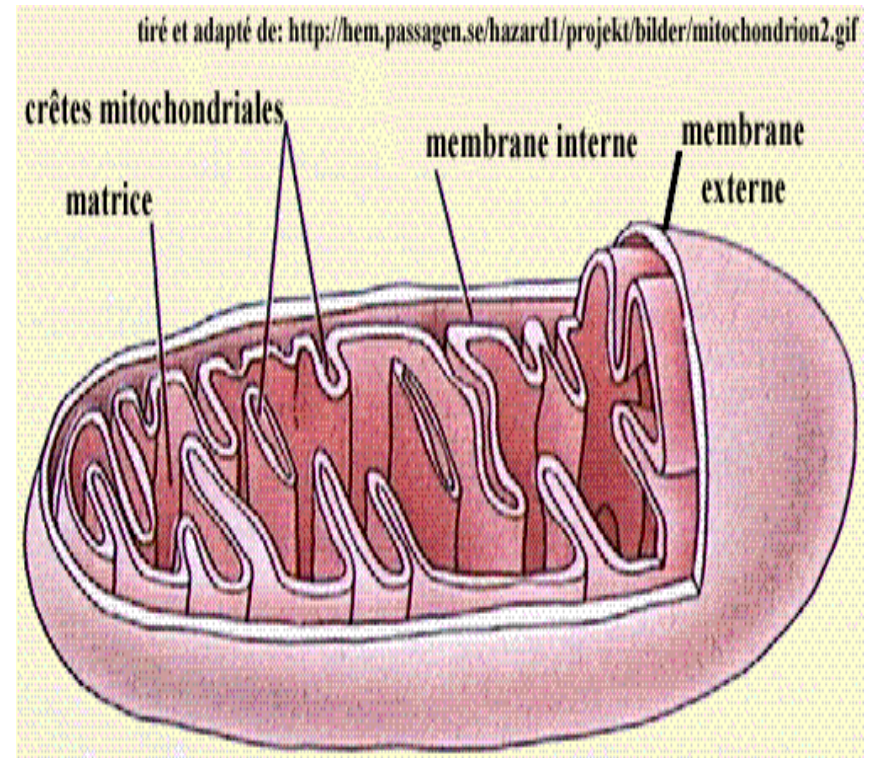
3- REGULATION DU METABOLISME DES ACIDES GRAS

GENERALITES

- METABOLISME = ANABOLISME + CATABOLISME
- Catabolisme des AG = β oxydation:
 - voie la plus énergétique de l'organisme, fournit 40% de l'énergie.
 - processus mitochondrial+++
- Biosynthèse : n'est pas l'inverse de la β oxydation
 - processus extramitochondrial (cytosol +++)

GENERALITES

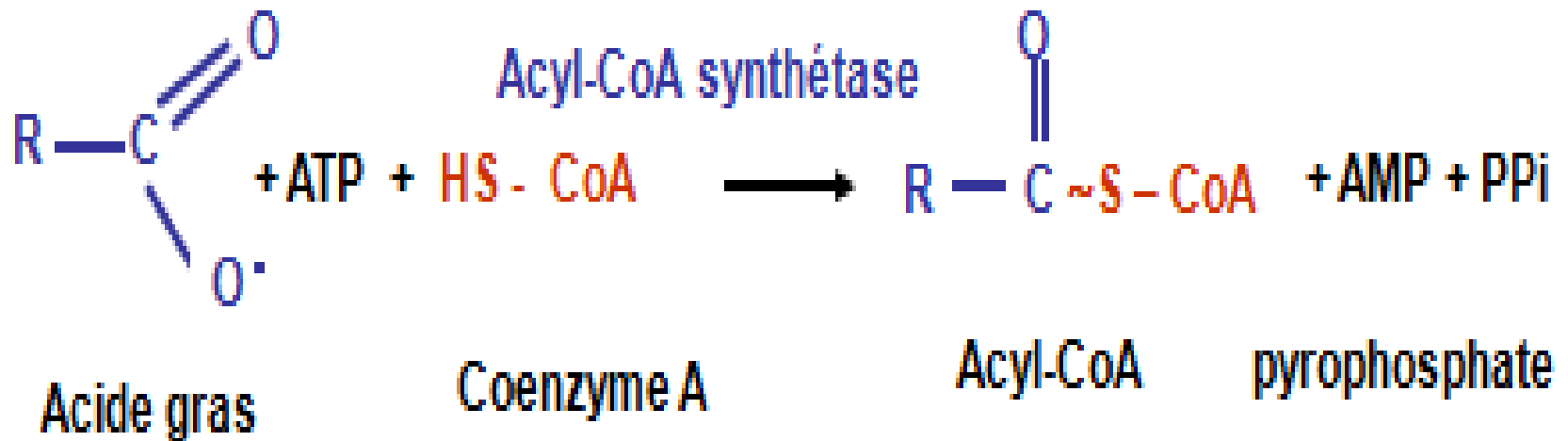
- L'activation a lieu dans la membrane externe de la mitochondrie
- La béta oxydation a lieu dans la matrice mitochondriale

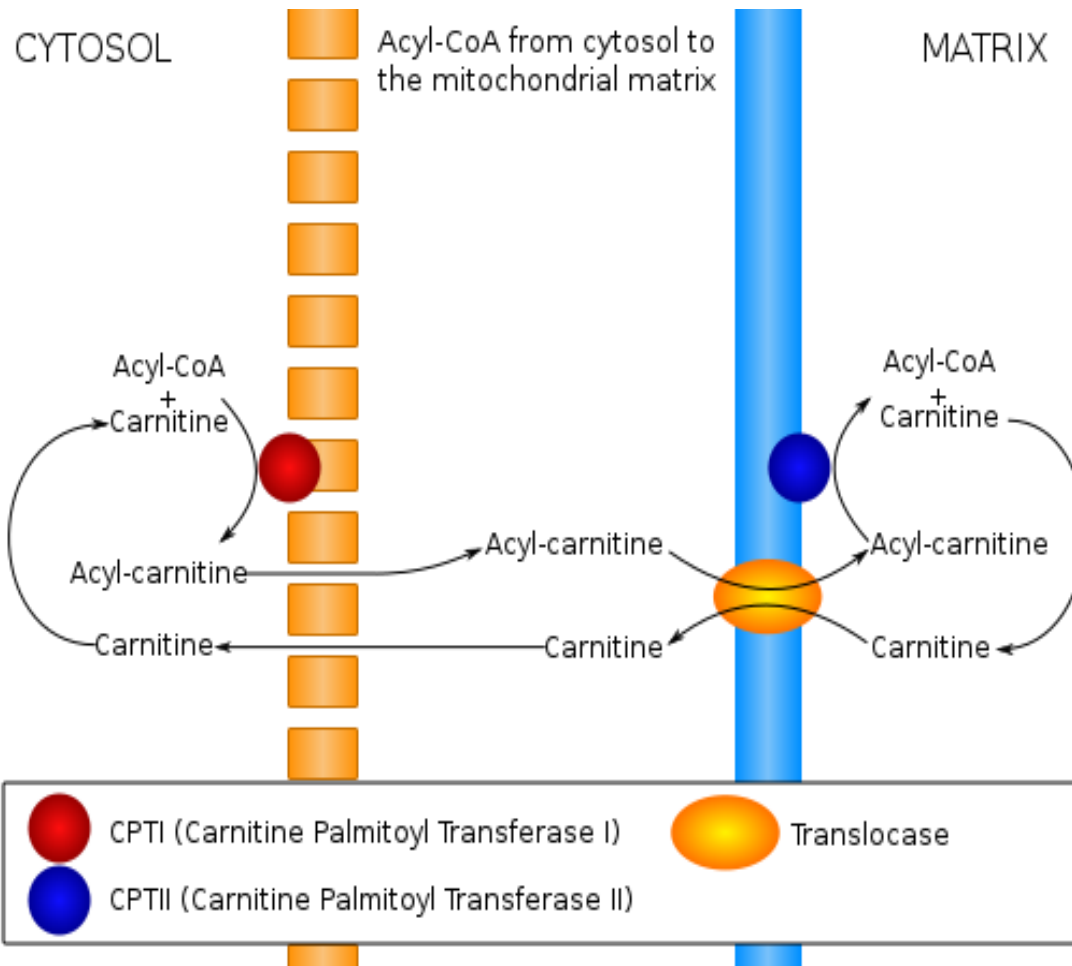


1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Activation de l'acide gras

Activation de l'AG en acyl-CoA par liaison avec le coenzyme A





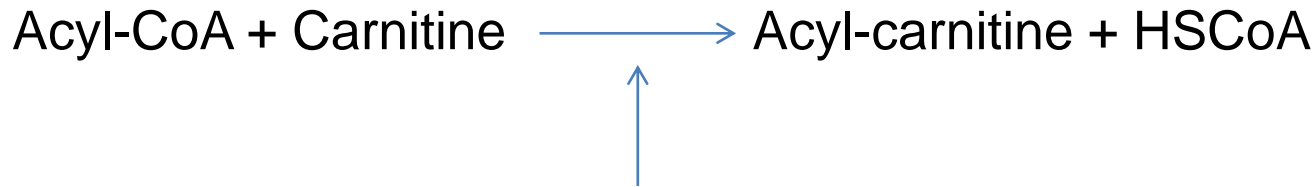
1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

- **Transfert de l'acylCoA dans la mitochondrie**
 - Les acides gras à courte chaine ($n < 12$) peuvent pénétrer la mitochondrie par simple diffusion
 - Alors que le transfert des AG à longue chaine ($n > 12$) nécessite un système enzymatique de transport (**système carnitine**)

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Transfert de l'acylCoA dans la mitochondrie

- Le radical acyl se lie à la carnitine pour fournir une acylcarnitine et du coenzyme A



acylcarnitine transférase 1 (ACT 1)

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Transfert de l'acylCoA dans la mitochondrie

- L'acylcarnitine traverse la membrane mitochondriale grâce à l'action d'une **acylcarnitine translocase**
- A l'intérieur de la mitochondrie, le radical acyl est transféré sur le CoASH de la matrice mitochondriale restituant l'acylCoA et libérant la carnitine
- Acyl-carnitine + HSCoA $\xrightarrow{\hspace{2cm}}$ Acyl-CoA + Carnitine



acylcarnitine transférase 2 (ACT 2)

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ La β oxydation

- Cycles répétés de 4 réactions enzymatiques appelées hélice de **Lynen**

AG à n C



- Oxydation : acylcoA deshydrogénase

-Hydratation: enoylcoA hydratase

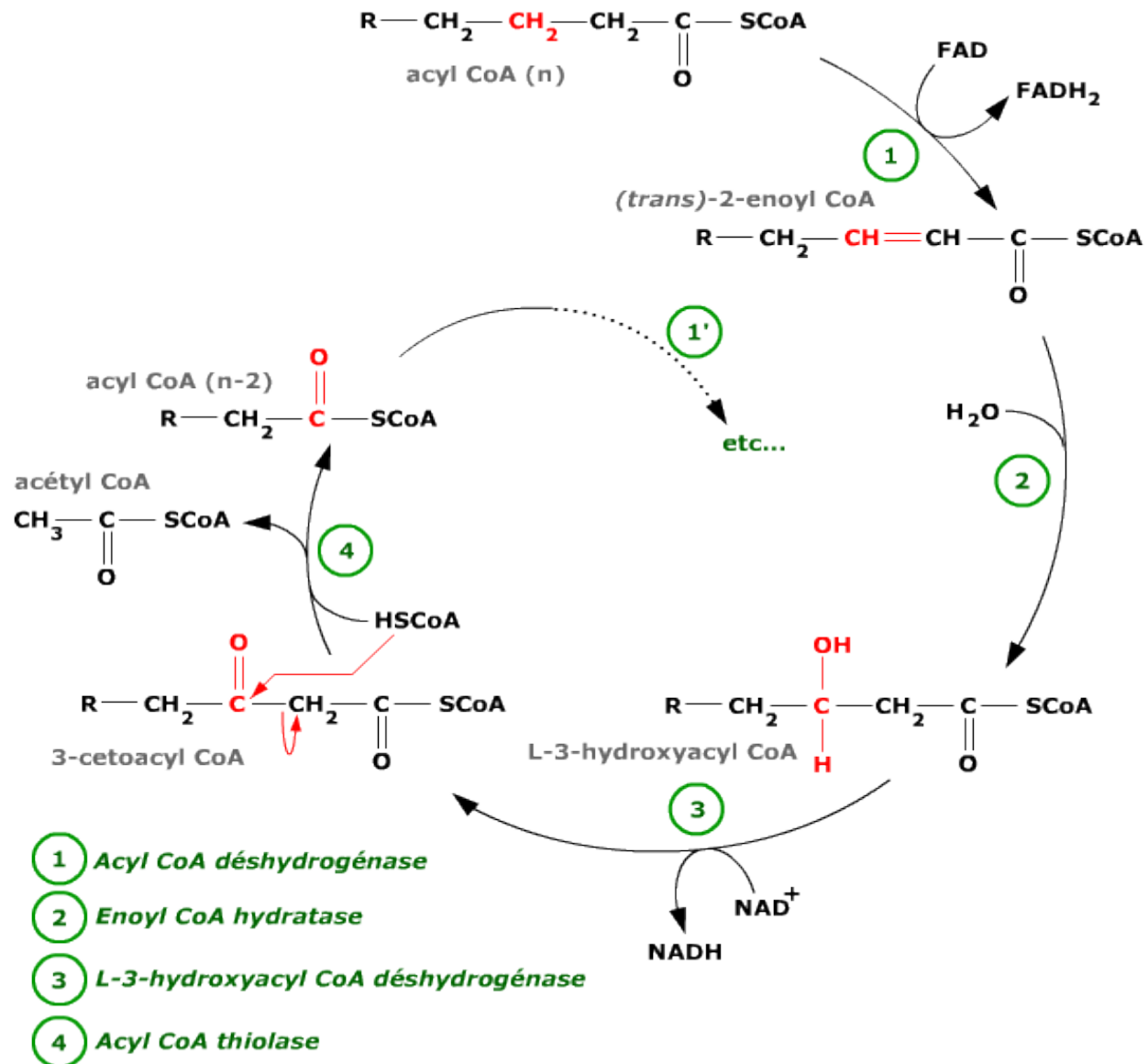
-Oxydation: β hydroxyacylcoA deshydrogénase

-thiolyse: β céthiolase



AG à n-2 C ...

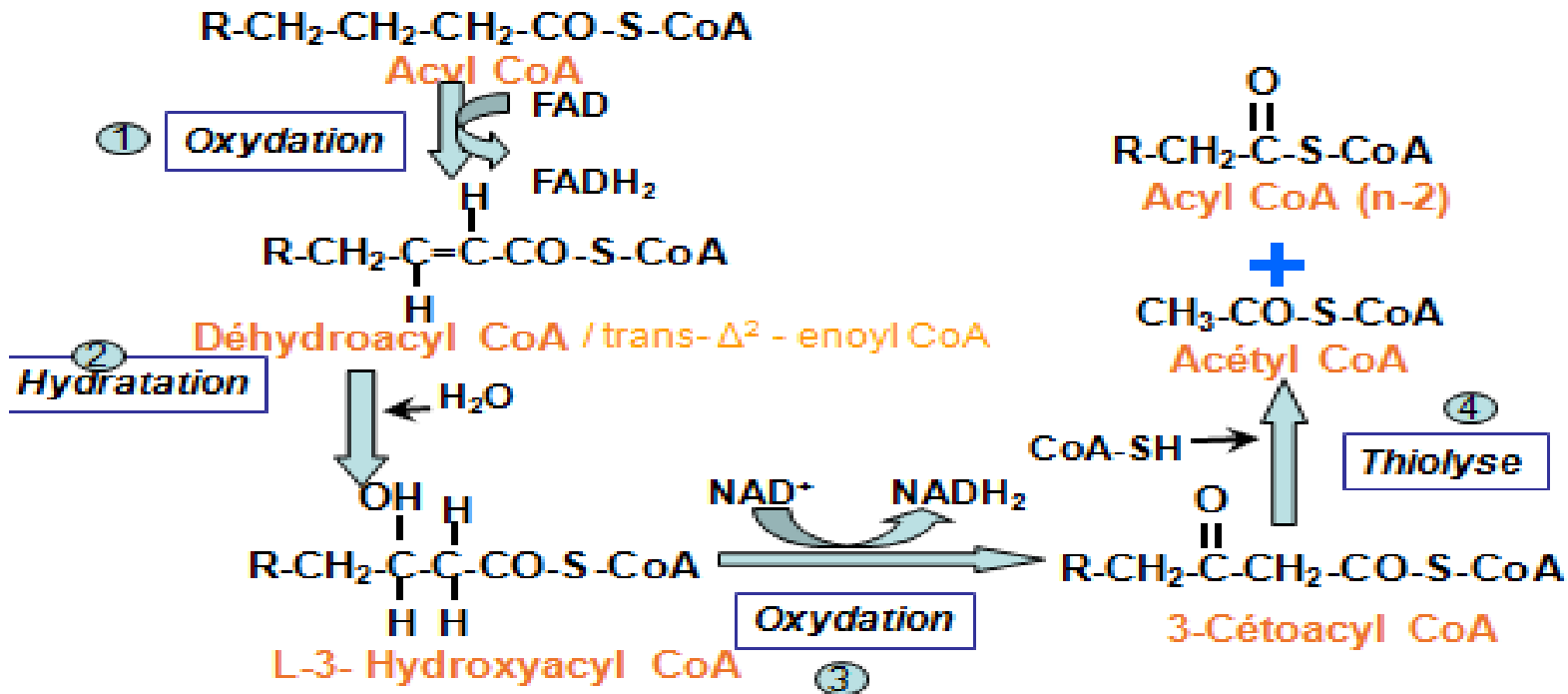
➤ La β oxydation



1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ La β oxydation

- oxydation des AG à nombre pair de carbonnes



1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Bilan énergétique:

- L'activation consomme 2 ATP
- Chaque tour de spire produit 1 FADH₂ et 1 NADH₂
- Les acétylCoA produits vont être oxydés dans le cycle de Krebs

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Bilan énergétique: exemple de l'acide pamicque

- l'activation en palmitoylCoA consomme 2 ATP
- L'oxydation complète produit 8 molécules d'acétylCoA

-chaque molécule d'acétylCoA va être oxydée dans le cycle de Krebs pour fournir 12 ATP

- Le cycle va se répéter 7 fois donnant 7 FADH₂ et 7 NADH₂

- Bilan = $8 \times 12 \text{ ATP} + 7 \times 2 \text{ ATP} + 7 \times 3 - 2$

$$= 96 + 14 + 21 - 2 = 131 - 2 = 129 \text{ ATP}$$

Applications

- Calculer le bilan énergétique de l'oxydation complète du StéarylcoA

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ La β oxydation

- oxydation des AG à nombre impair de carbones



Enzyme = *Propionyl-CoA carboxylase*



Enzyme = *Méthylmalonyl-CoA-épimérase*



Cycle
de Krebs

Enzyme = *Méthylmalonyl-CoA mutase*

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ La β oxydation

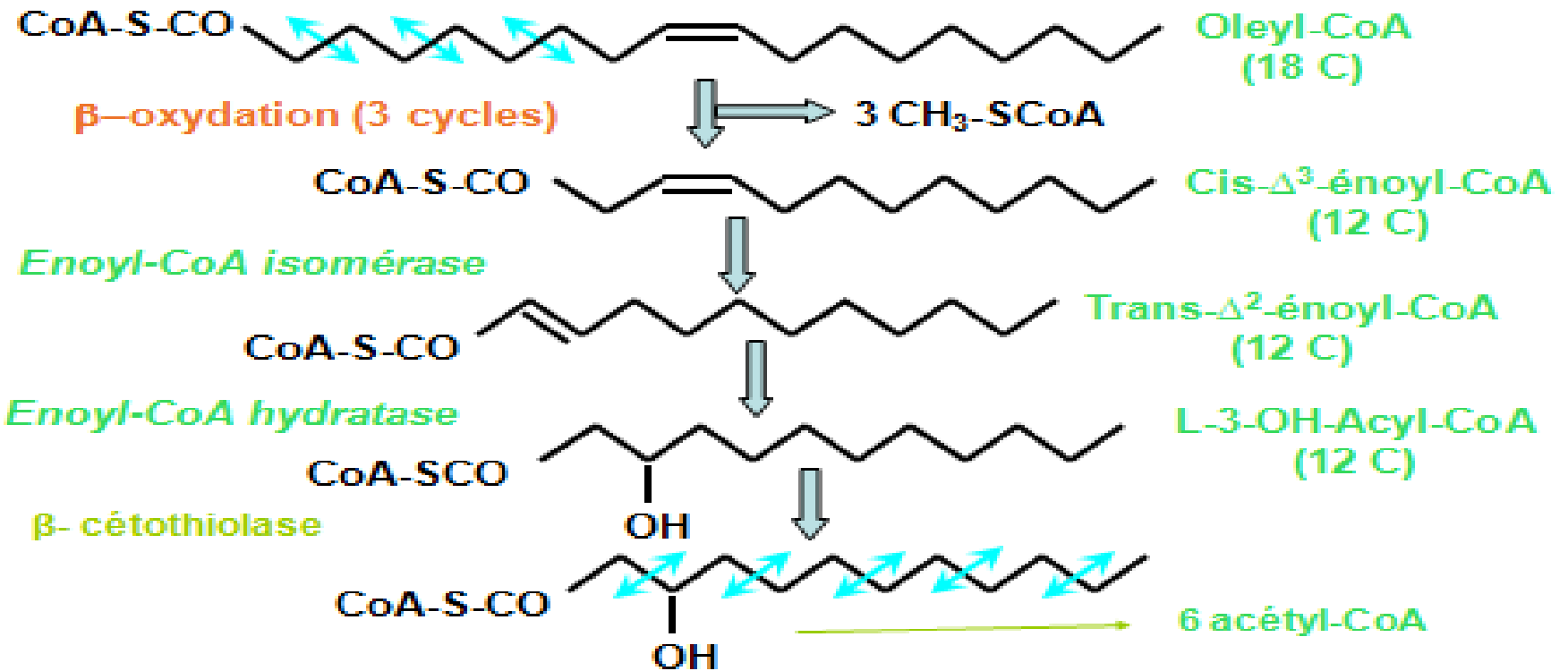
- oxydation des AG mono insaturés

intervention d'une enzyme supplémentaire: l'**isomérase** qui convertit la double liaison cis- Δ^3 en trans- Δ^2

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ La β oxydation

- oxydation des AG monoinsaturés: exemple de l'acide oléique (C18: Δ^9)



1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ La β oxydation

- oxydation des AG mono insaturés:

- Bilan énergétique = bilan de l'AG saturé correspondant – 2 ATP du fait de la présence d'une double liaison (économie d'un FADH₂)

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ La β oxydation

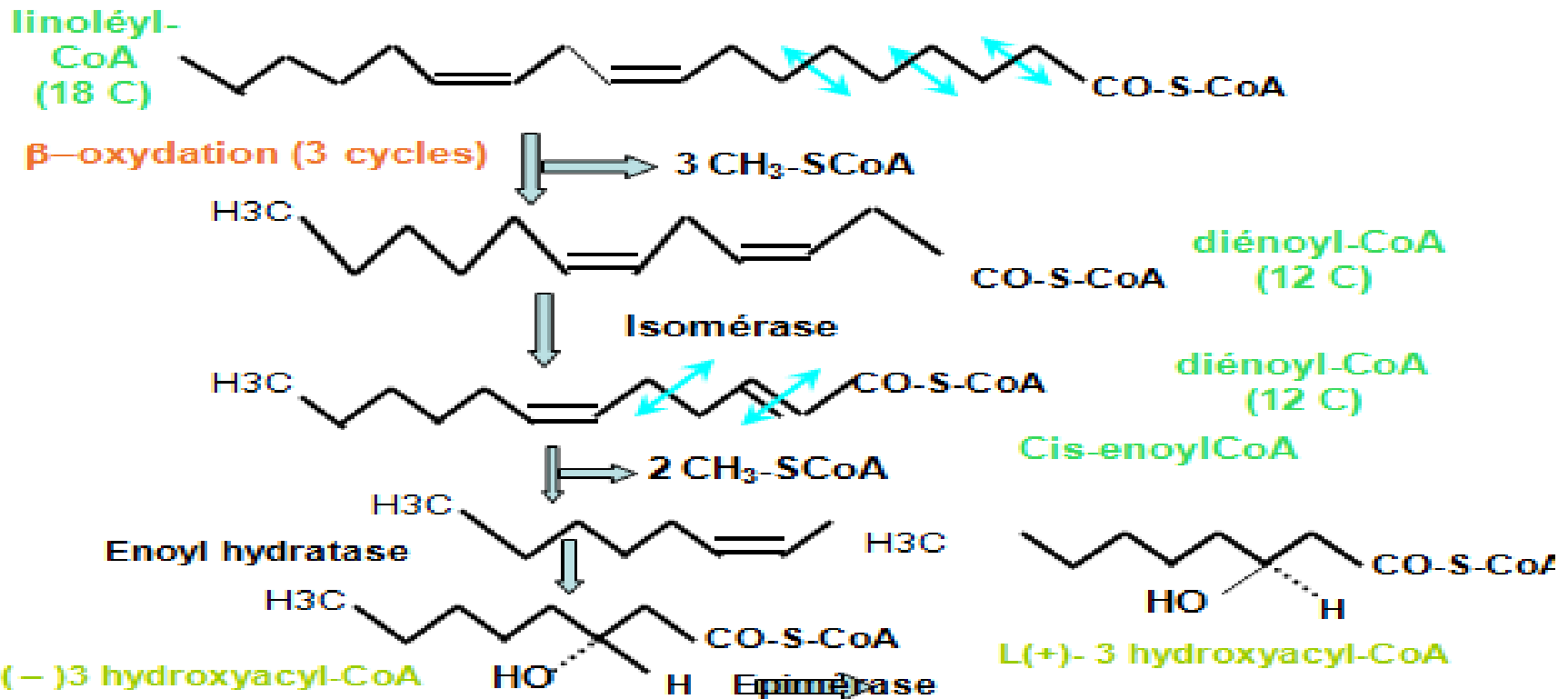
- oxydation des AG polyinsaturés:

- Intervention de 2 enzymes supplémentaires **l'isomérase et l'épimérase**
- L'isomérisation cis en trans → série D
- Epimérase transforme série D en série L

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ La β oxydation

- oxydation des AG polyinsaturés: acide linoléique (C18: $\Delta^{9,12}$)



1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

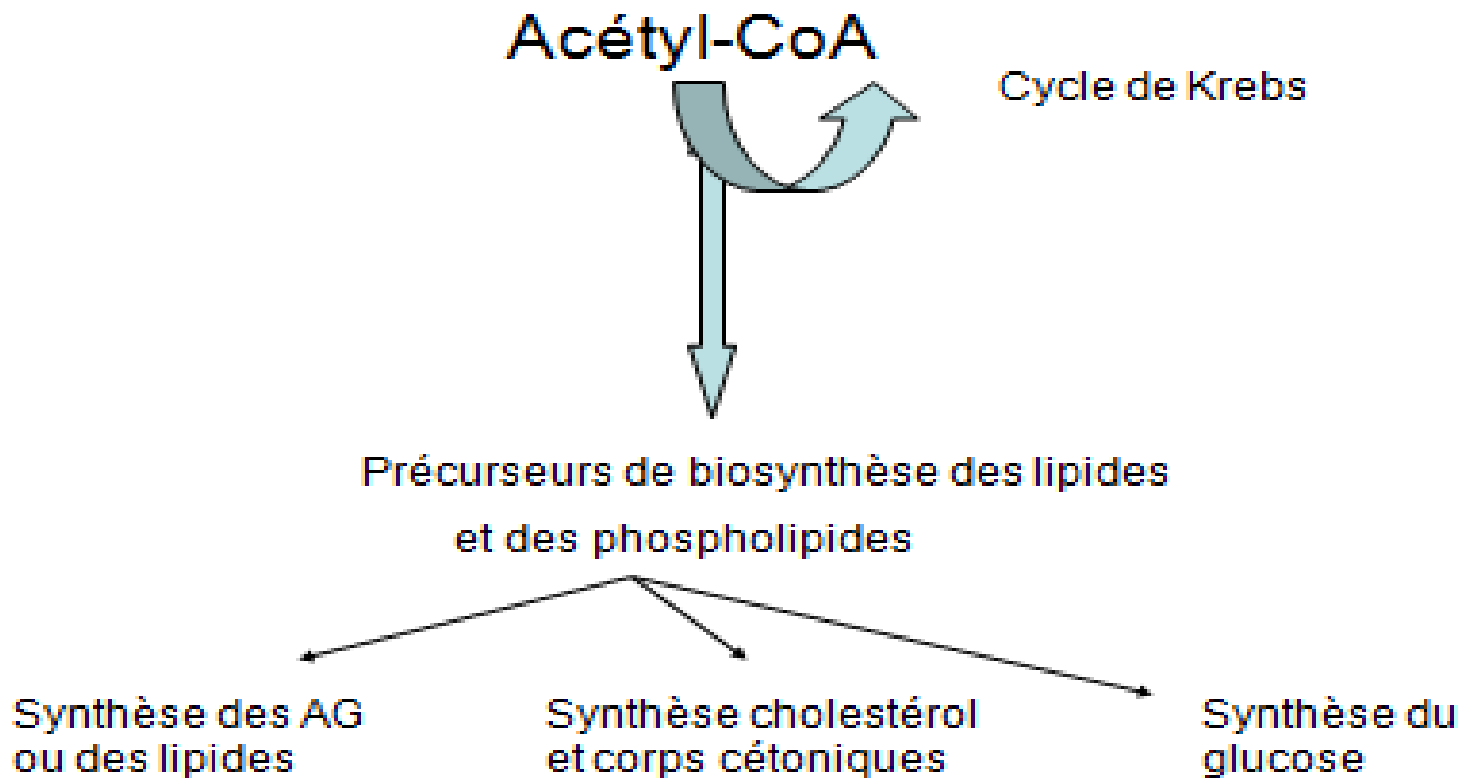
C. La β oxydation

- oxydation des AG polyinsaturés

- Bilan énergétique= bilan de l'AG saturé correspondant – 2n ATP (n étant le nombre de double liaison)

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

Destinées de l'acétylCoA



1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

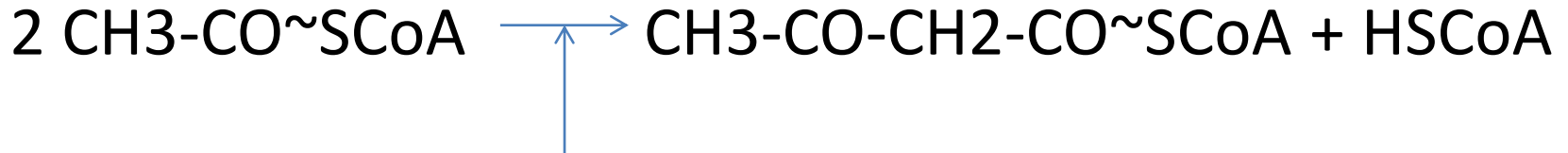
- Destinées de l'acétylCoA

- Formation de corps cétoniques: (cétogénèse hépatique)
- A lieu exclusivement dans le foie
- Très active en période de jeûne (lipolyse adipocytaire accrue et dégradation des acides aminés cétogènes)

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Destinées de l'acétylCoA

- Formation de corps cétoniques: (cétogénèse hépatique)
 - Formation de l'acétoacétylCoA

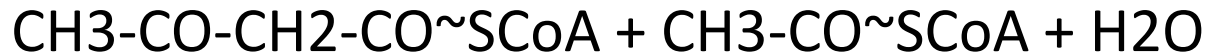


acétoacétylCoA synthase

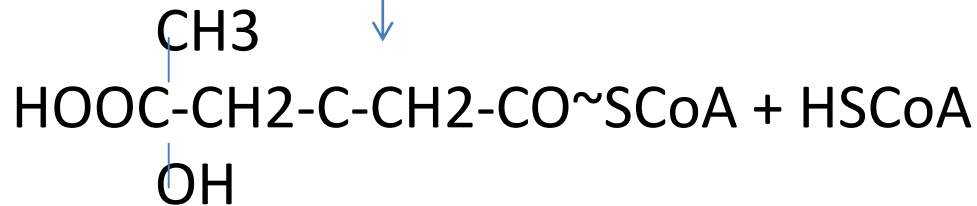
1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Destinées de l'acetylCoA (cétogénèse hépatique)

- Formation de la 3-Hydroxy 3-methyl glutaryl-CoA (HMG).



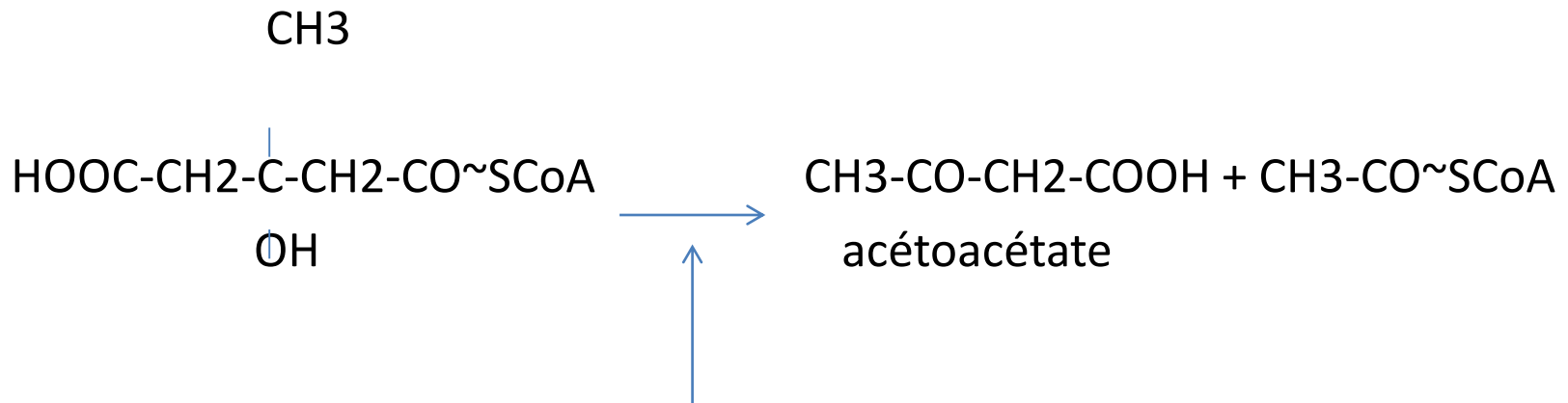
← 3-Hydroxy 3-methyl glutaryl-CoA synthase



1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Destinées de l'acetylCoA (cétogénèse hépatique)

- Formation de l'acétoacétate (1° corps cétonique)

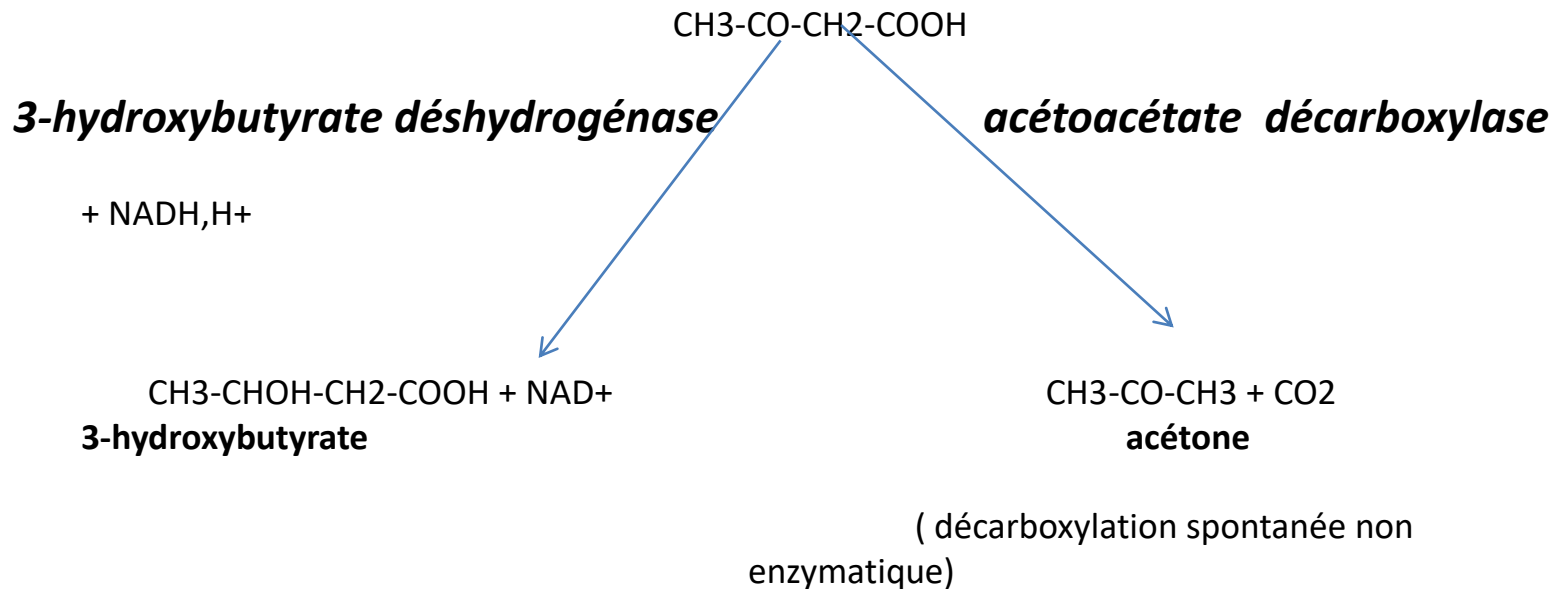


3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA lyase

1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Destinées de l'acétylCoA (cétogénèse hépatique)

- Formation du 3-hydroxybutyrate et de l'acétone



1- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ **Destinées de l'acétylCoA** (cétogénèse hépatique)

- Utilisation extrahépatique des corps cétoniques

-muscle squelettique, cœur, rein, intestin, glande mammaire...

-cerveau (jeun prolongé)

2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

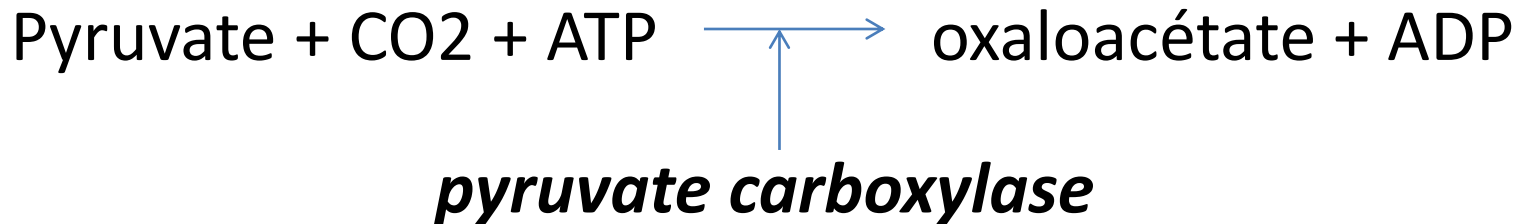
- L'acétyl CoA précurseur des acides gras n'est produit que dans la mitochondrie alors que la biosynthèse se déroule dans **le cytoplasme**
- L'acétyl CoA est transformé **en citrate** qui utilise un transporteur spécifique pour les acides tricarboxyliques
- La biosynthèse utilise un détour métabolique par le **malonyl-CoA**

2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

➤ **Transfert du radical acétyle de la mitochondrie vers le cytosol**

Il se déroule en 2 phases:

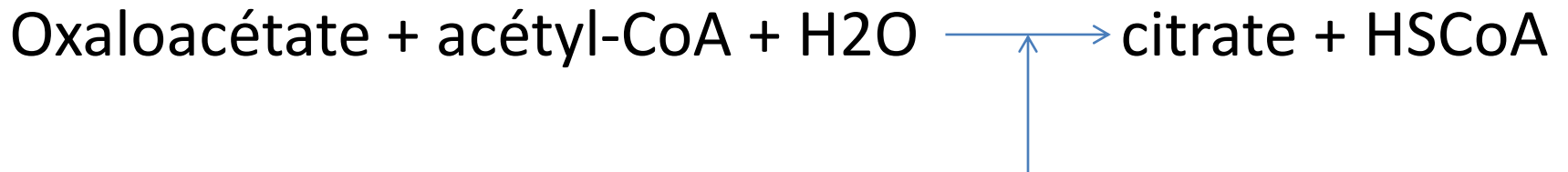
- Phase mitochondriale
 - carboxylation du pyruvate



2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

➤ Transfert du radical acétyl de la mitochondrie vers le cytosol

- Phase mitochondriale
- formation du citrate



citrate synthase

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

2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

➤ **Transfert du radical acétyle de la mitochondrie vers le cytosol**

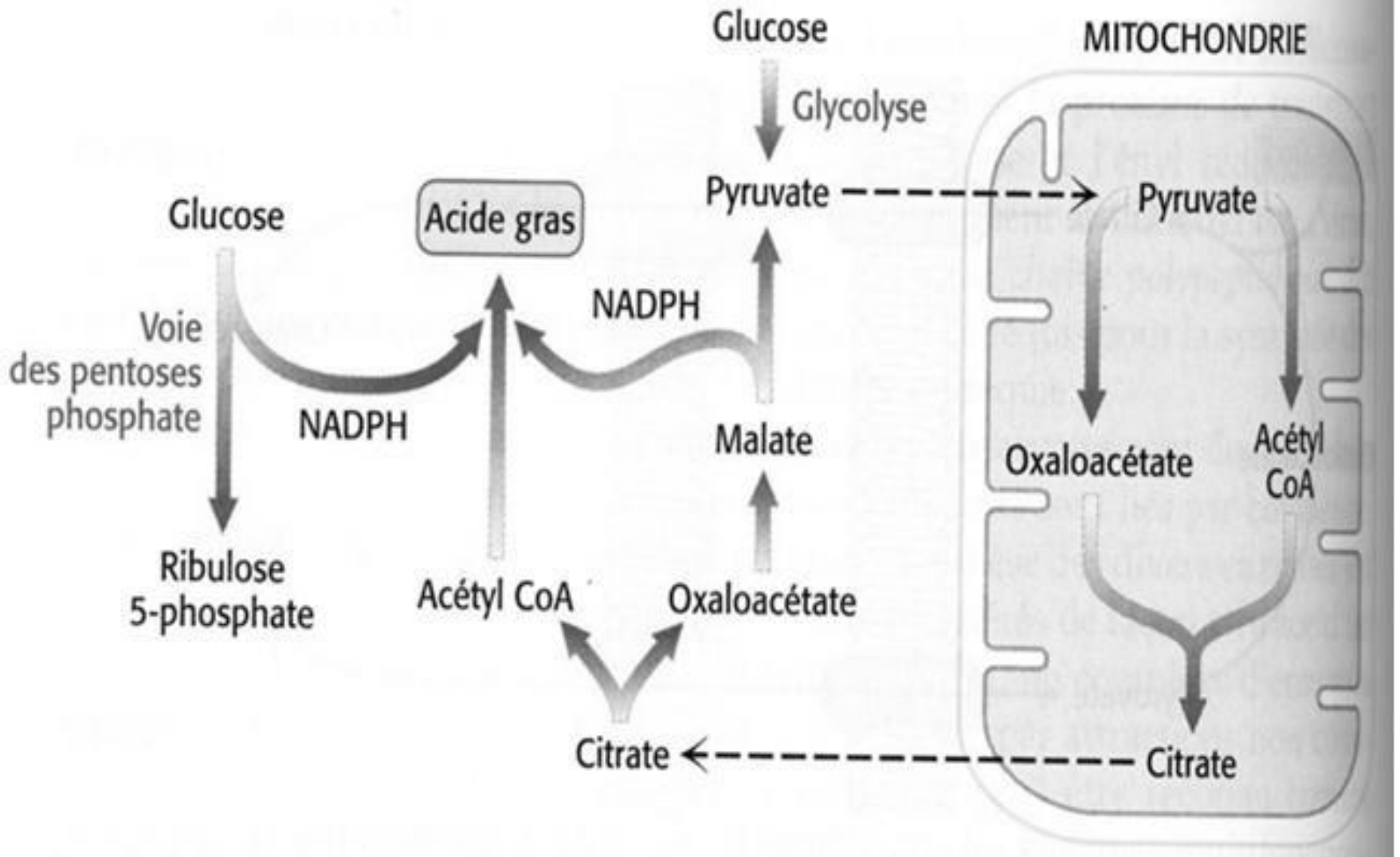
- Phase cytosolique

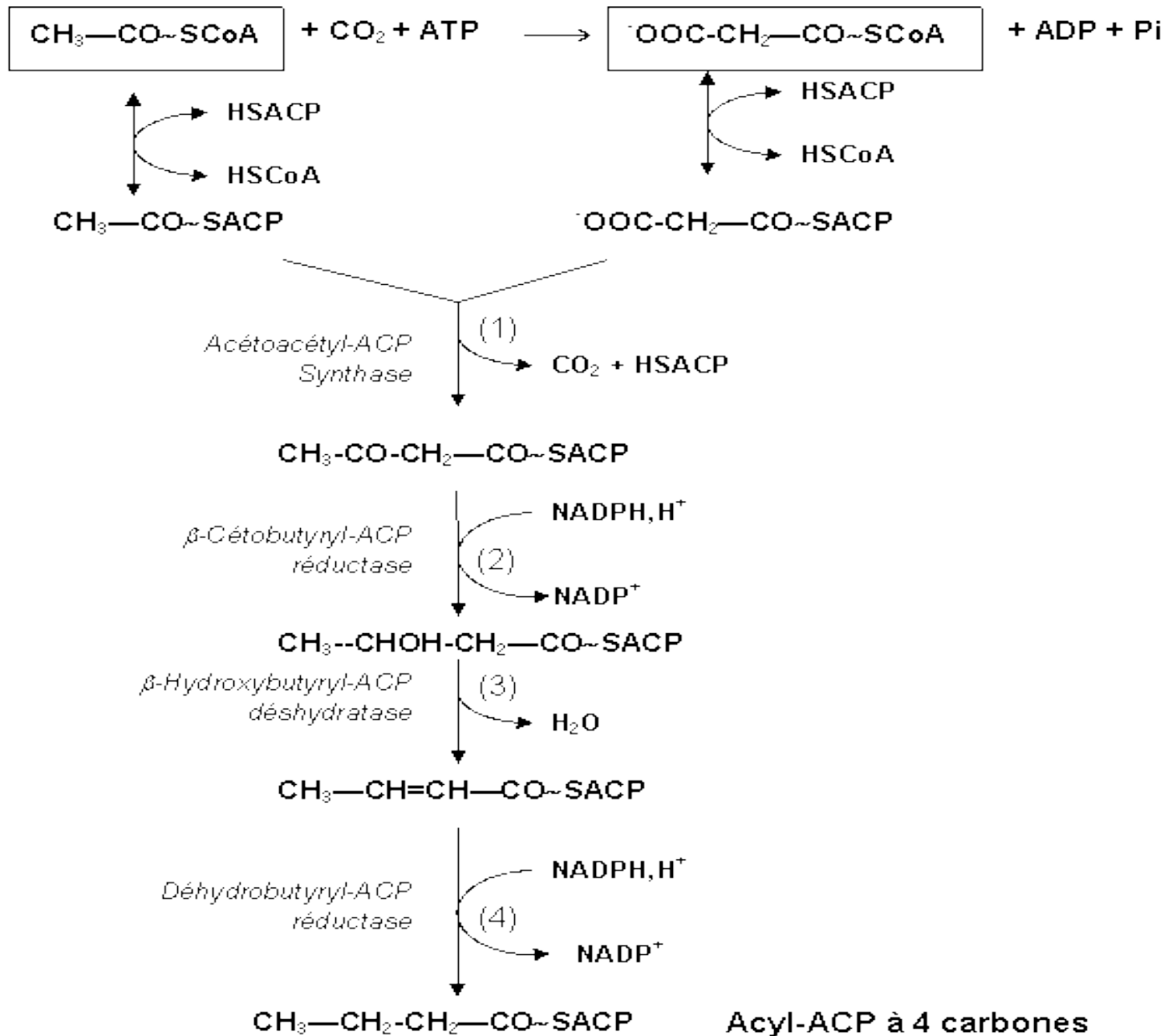
• $\text{citrate} + \text{HSCoA} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Oxaloacétate} + \text{Acétyl-CoA} + \text{ADP} + \text{Pi}$ (***citrate Lyase***)

1- $\text{Oxaloacétate} + \text{NADH}, \text{H}^+ \longrightarrow \text{malate} + \text{NAD}^+$
(***malate deshydrogénase à NAD⁺***)

2- $\text{Malate} + \text{NADP}^+ \longrightarrow \text{Pyruvate} + \text{CO}_2 + \text{NADPH}, \text{H}^+$
(***malate deshydrogénase à NADP⁺***)

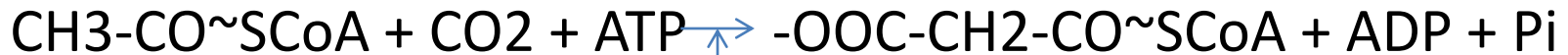
CYTOSOL





2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

➤ Formation du malonylcoA



acetylcoA carboxylase

➤ Transfert des groupements acétyle et malonyle sur l'ACP (Acyl Carrier Protein)



(*acétyltransférase*)

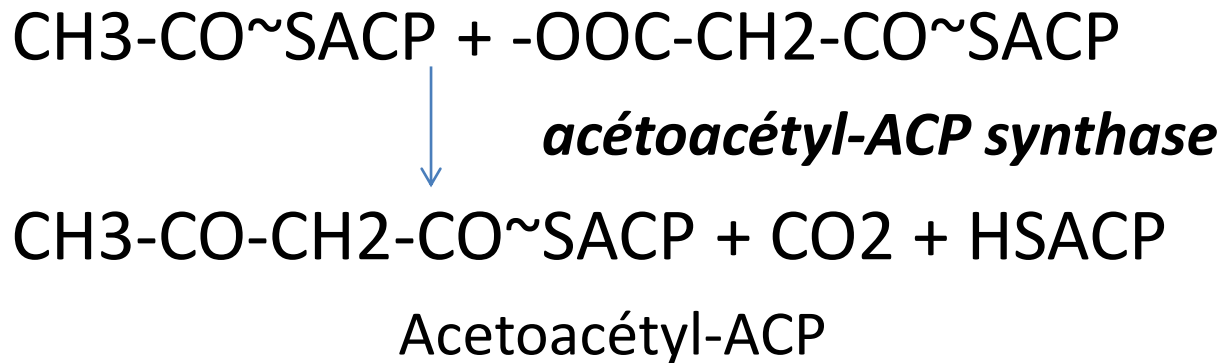


(*malonyltransférase*)

2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

➤ **Biosynthèse de l'acide palmitique: cycle de Wakil**

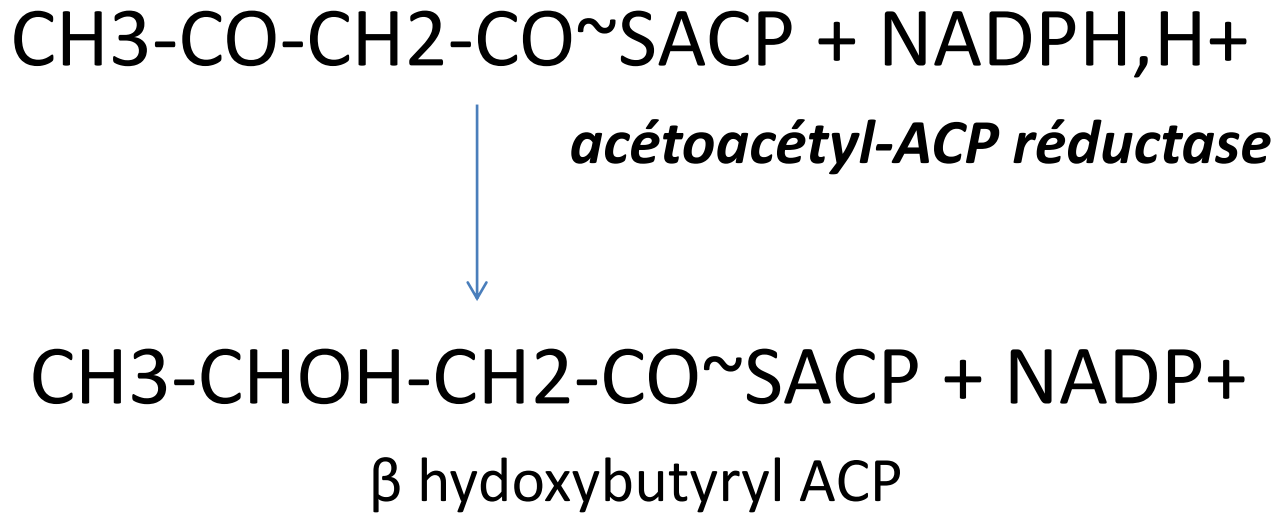
- **Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP**



2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

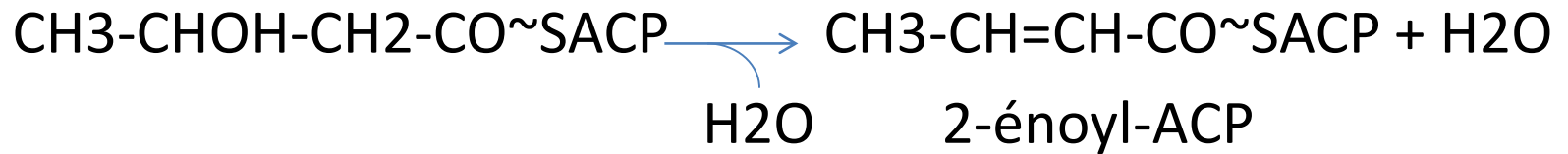
➤ Biosynthèse de l'acide palmitique

- Réduction de l'acétoacétylACP



2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

- Biosynthèse de l'acide palmitique
 - Déshydratation du β hydroxybutyryl ACP



β -hydroxybutyryl-ACP déshydratase

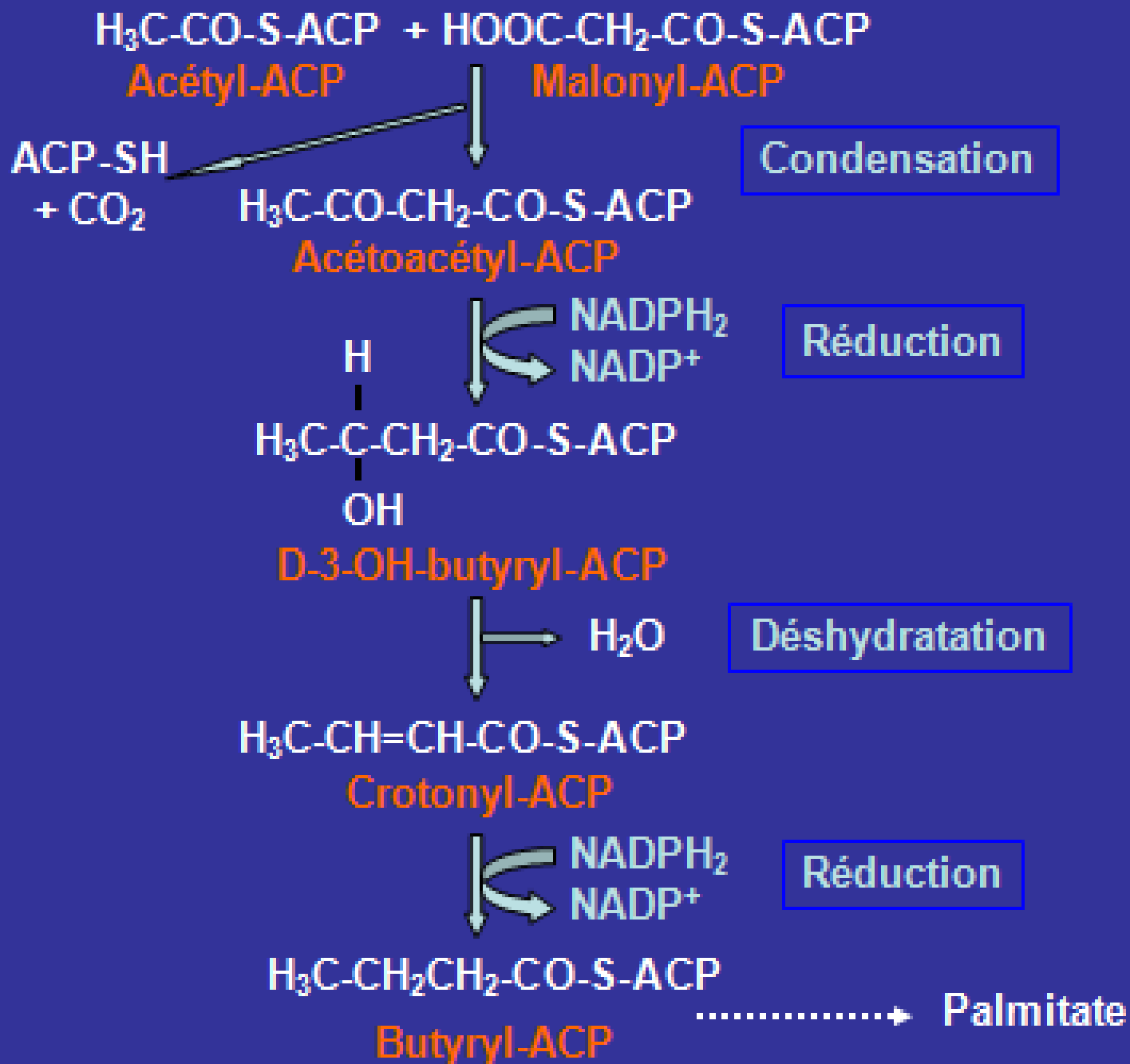
2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

➤ Biosynthèse de l'acide palmitique

- Réduction de la double liaison



β -déhydrobutyryl-ACP réductase



2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

➤ Biosynthèse de l'acide palmitique

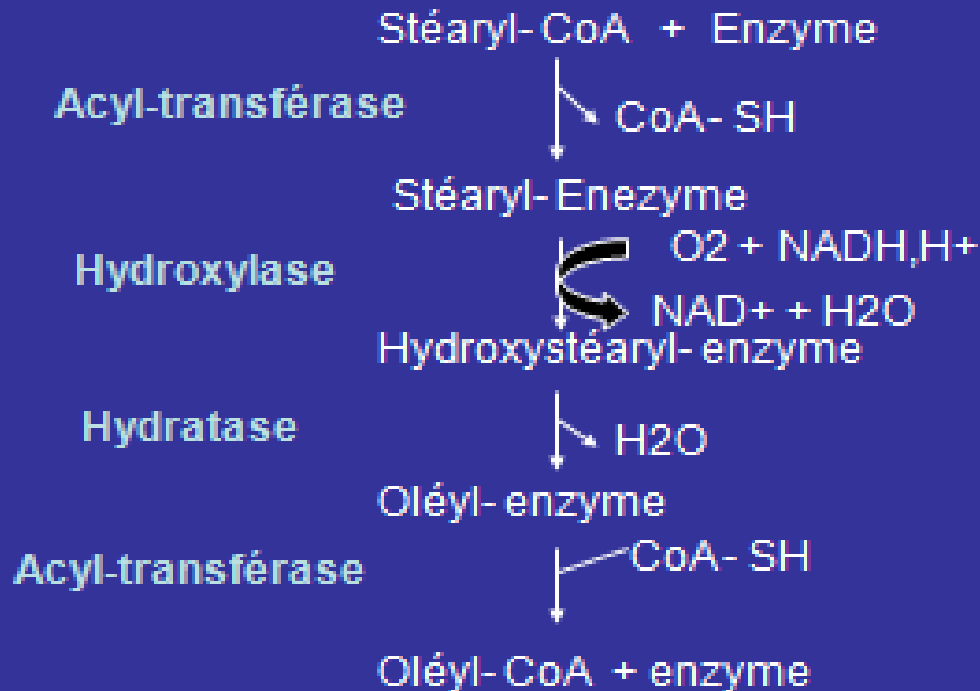
- Bilan énergétique de la biosynthèse

La synthèse de l'acide palmitique est accomplie après 7 tours.
La réaction globale est:



2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

➤ Biosynthèse des AG monoinsaturés



SYSTEME MICROSOMIALE DE LA Δ^9 DESATURASE

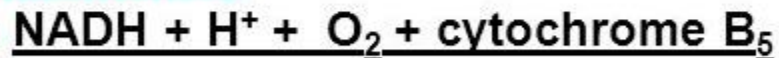


NB: l'activation des acides gras avec le CoA est une étape nécessaire de la synthèse des acides gras

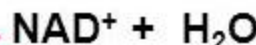
Acyl-transférase



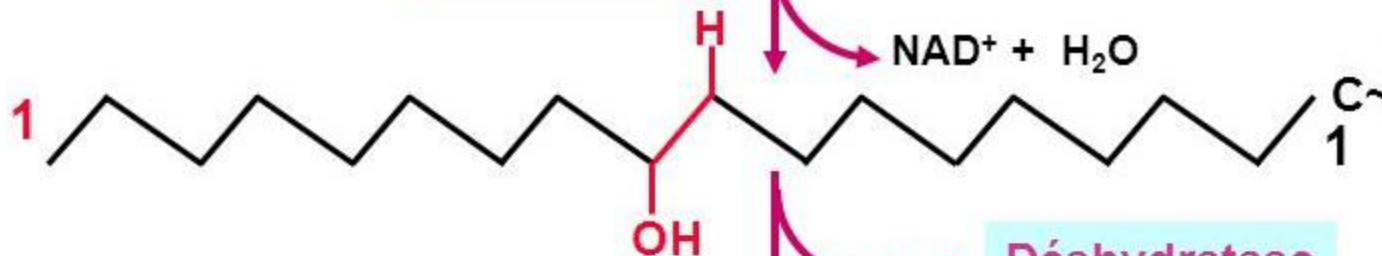
Stéaroyl - acyl-transférase



Hydroxylase



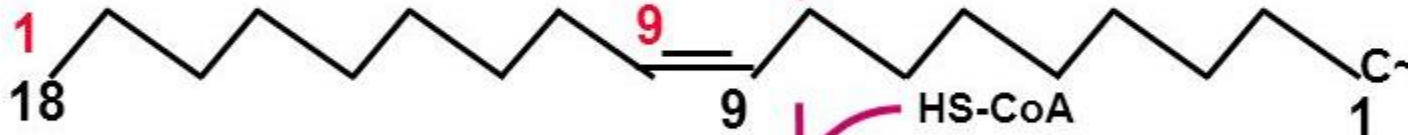
Acyl transférase



Déshydratase



Acyl transférase

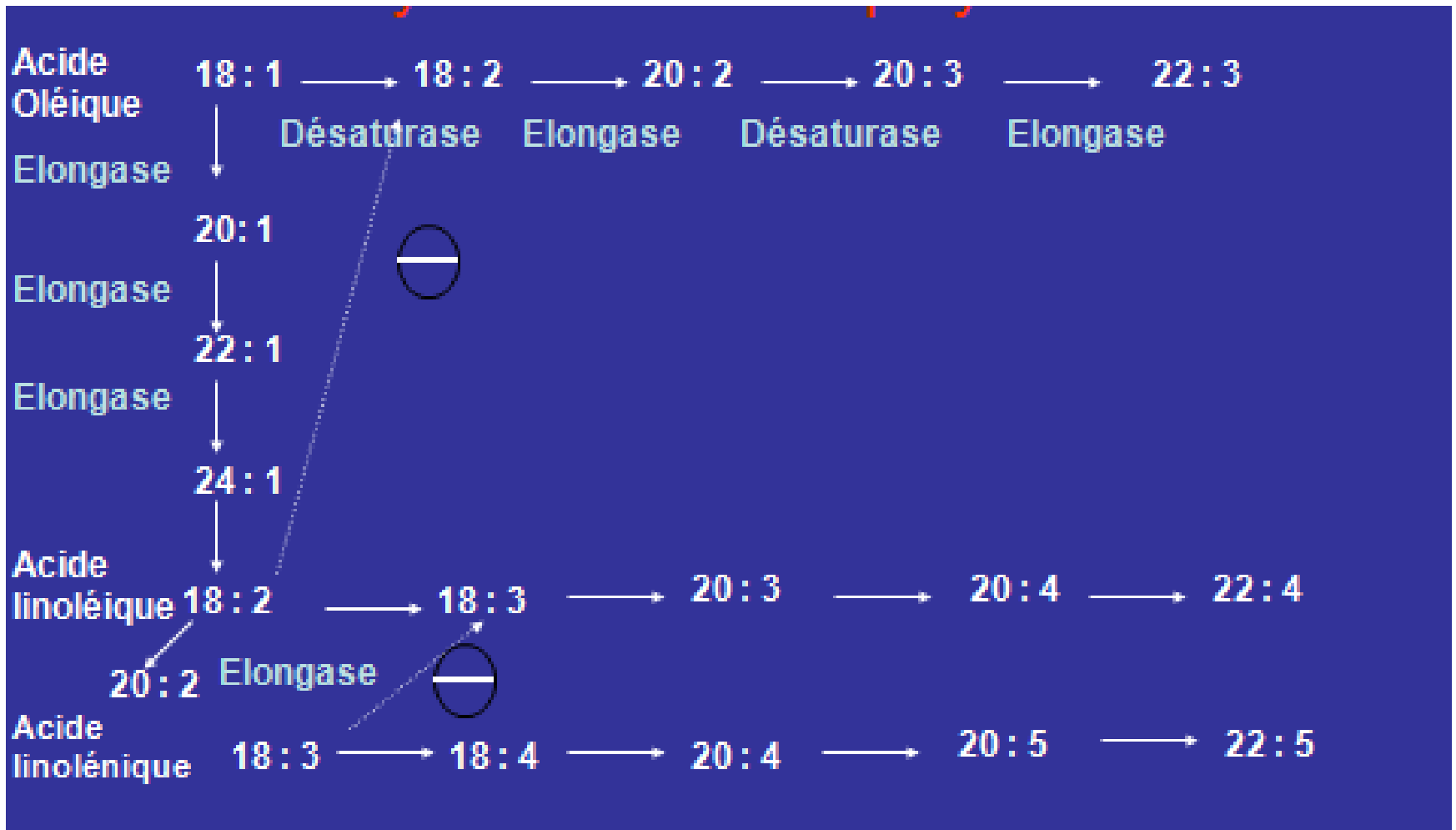


Acyl-transférase



2- BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

Biosynthèse des AG polyinsaturés



3- REGULATION DU METABOLISME DES ACIDES GRAS

La cétogénèse est régulée par le rapport Insuline / glucagon. La baisse de ce rapport favorise plusieurs facteurs cétogénés:

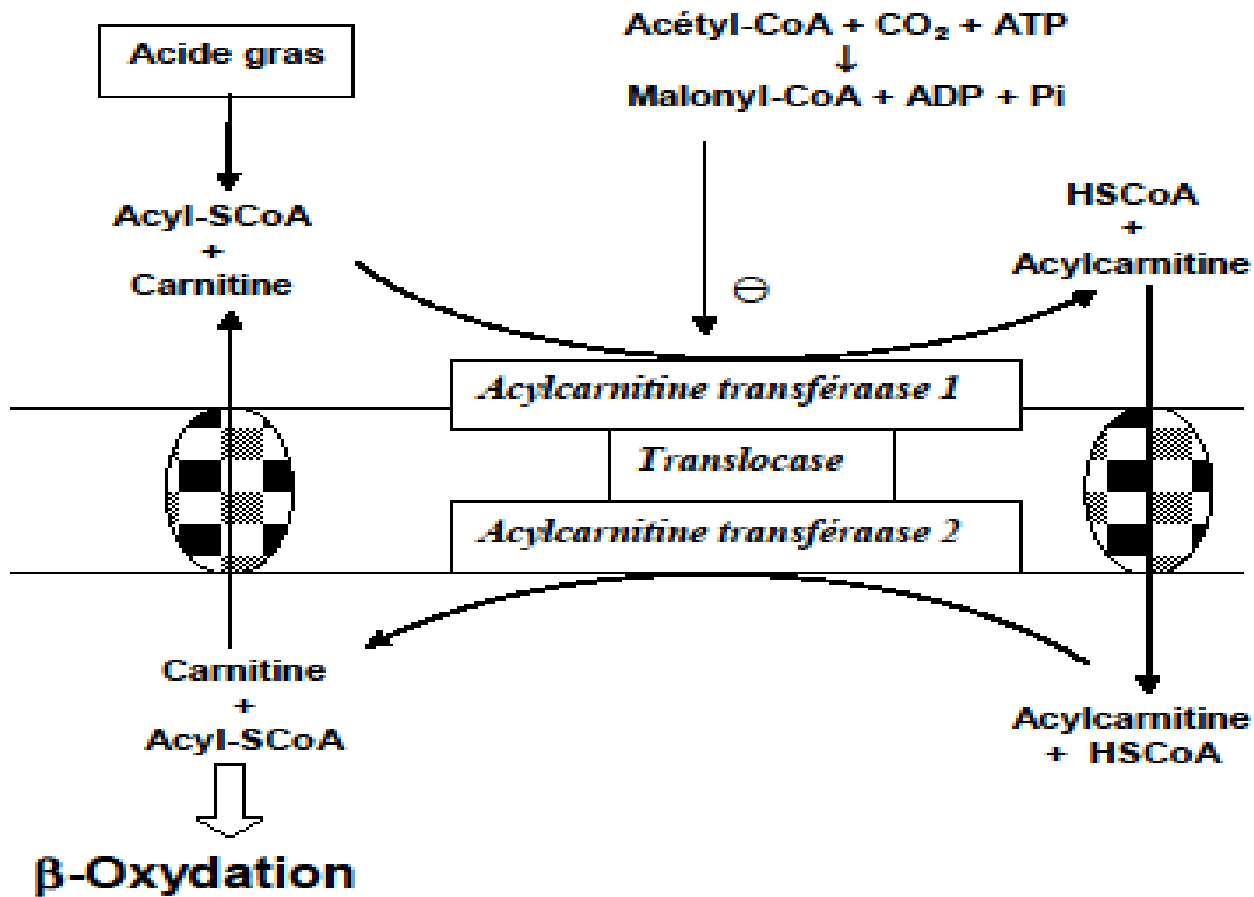
- Apport d'AG au foie (lipolyse adipocytaire)
- L'entrée facilitée de ces AG sous forme d'acyl-CoA dans la mitochondrie
- Le flux d'acétyl-CoA produit par leur oxydation (HMG-CoA synthase)

3- REGULATION DU METABOLISME DES ACIDES GRAS

Accumulation des corps cétoniques dans le sang réalise une cétose

Jeûne , Absorption excessive d'alcool et le diabète sucré décompensé : synthèse des corps cétoniques

Régulation allostérique de la β -oxydation



Le malonyl-CoA contrôle l'entrée des acides à longue chaîne dans la matrice mitochondriale en inhibant l'acylcarnitine transféràase 1

3- REGULATION DU METABOLISME DES ACIDES GRAS

Régulation de la biosynthèse des AG

Enzyme clé: *l'acétyl-CoA carboxylase*

2 formes:

-active (déphosphorylée)

-inactive (phosphorylée)

Elle est **activée par la protéine phosphatase** qui la dé phosphoryle

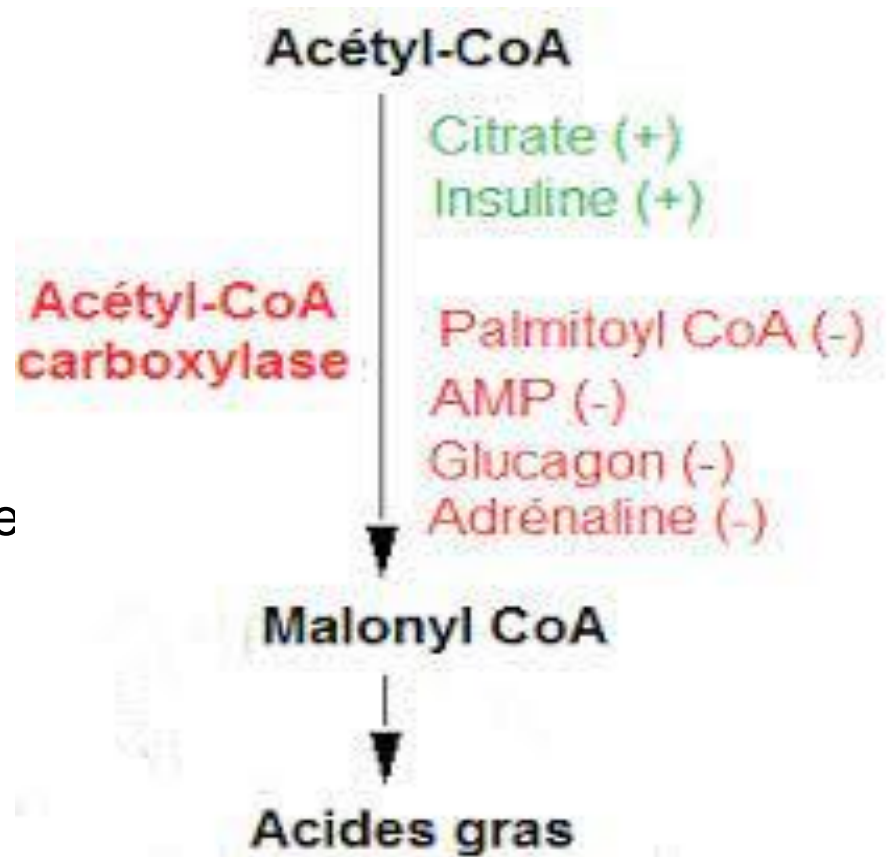
-et inhibée par la protéine kinase A qui la phosphoryle

3- REGULATION DU METABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ Régulation hormonale:

Elle est activée par l'insuline

Inhibée par le glucagon et l'adrénaline



3- REGULATION DU METABOLISME DES ACIDES GRAS

➤ régulation allostérique:

Elle activée par le citrate, l'isocitrate et l' α CG,

Inhibée par l'avidine et les AG

II- Métabolisme de Triglycérides- Phospholipides et Sphingolipides

OBJECTIFS

- 1) Décrire les différentes étapes de la dégradation des triglycérides (TG)
- 2) Indiquer le devenir des produits de dégradation des triglycérides (TG)
- 3) Décrire les étapes de la biosynthèse des TG
- 4) Indiquer la provenance du glycérol lors de la biosynthèse des TG
- 5) Préciser le mode de régulation du métabolisme des TG

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

1. Introduction

- TG: importante réserve énergétique, mobilisable en l'absence de glucose
- Formés dans la paroi intestinale, le foie et le tissu adipeux à partir du glycérol et des acides gras
- Dégradation par hydrolyse en glycérol et acides gras par des lipases

PLAN

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

1. Introduction
2. Catabolisme des TG
 - Action de la lipase hormonosensible
 - Action de la lipase indépendante aux hormones
 - Action de la lipoprotéine lipase
 - Devenir du glycérol
 - Devenir des AG
3. Biosynthèse des triglycérides
 - Origine du glycérol
 - Origine et activation des AG
 - Synthèse des TG
4. Régulation

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

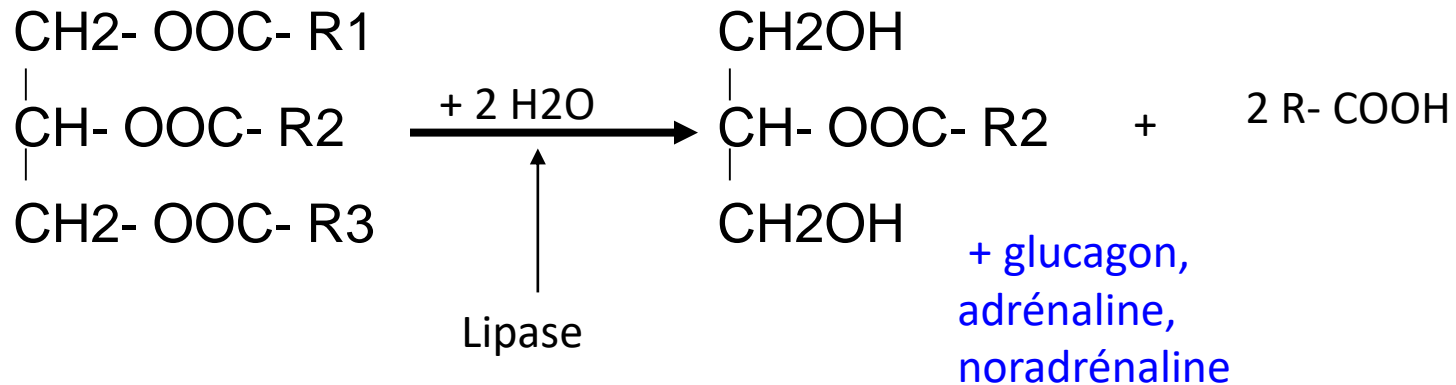
1. Introduction

- ❑ Hydrolyse est assurée par les lipases en deux temps
 - Adipocytes: Triglycéride lipase sensible aux hormones donnera des 2-monoacylglycérol + AG
 - cellules: une lipase indépendante aux hormones libère le dernier AG et le glycérol
- ❑ lipolyse adipocytaire accrue: diète prolongée, exercice physique et stress.

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

2. Catabolisme des TG

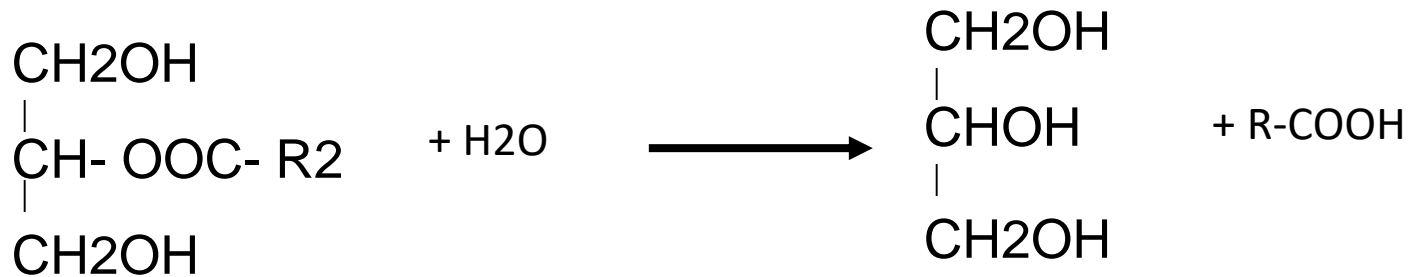
- Action de la lipase hormonosensible (tissu adipeux)



II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

2. Catabolisme des TG

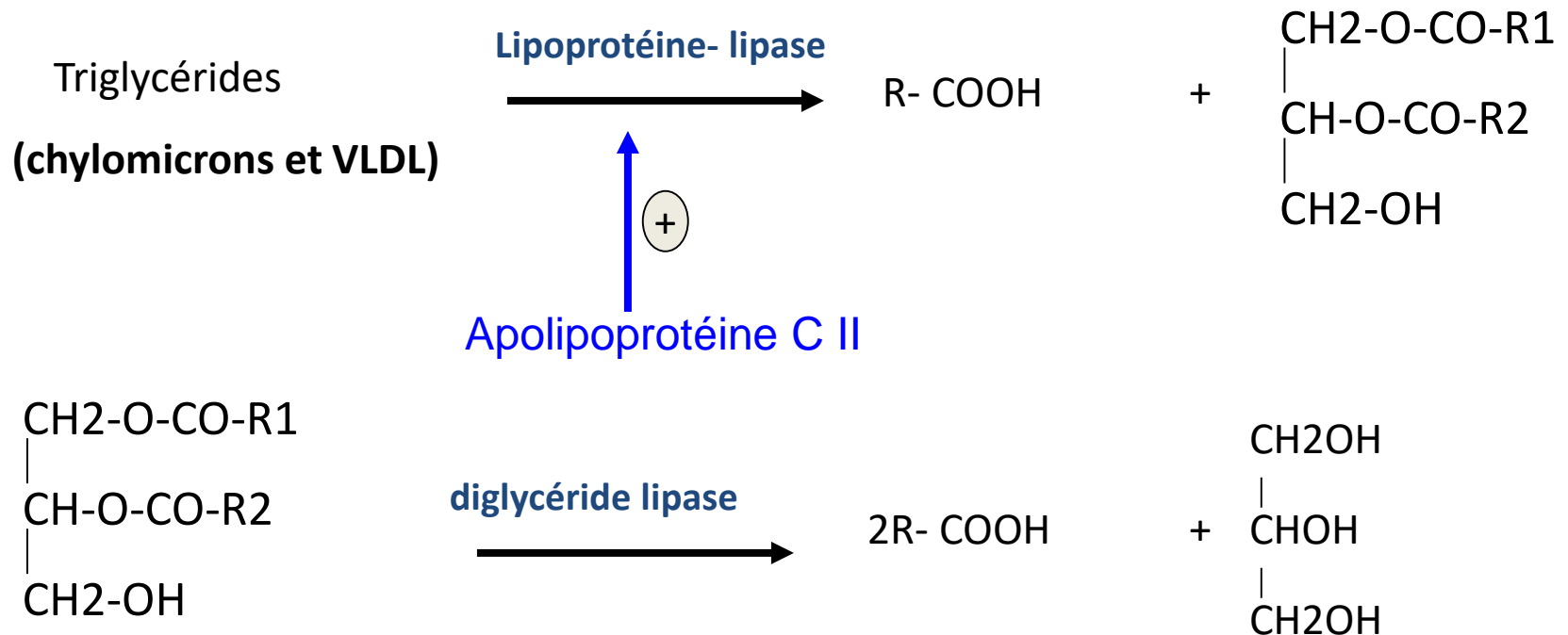
- Action de la lipase indépendante aux hormones (cellules)



II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

2. Catabolisme des TG

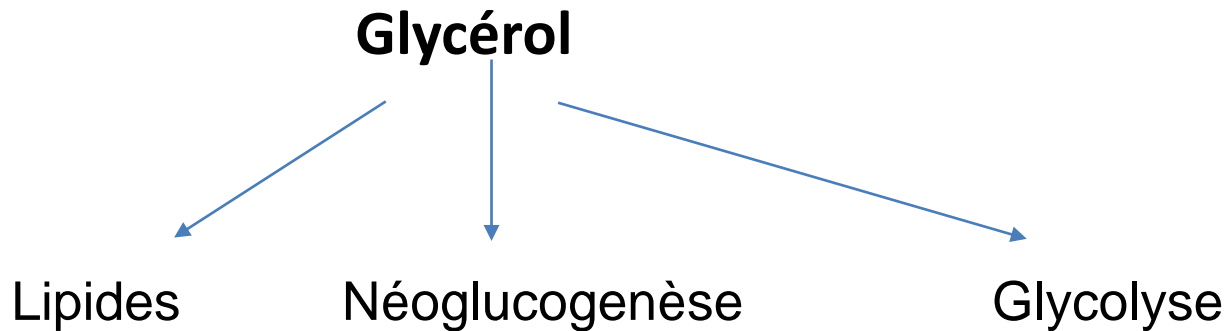
➤ Action de la lipoprotéine lipase (LPL)



II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

2. Catabolisme des TG

➤ Devenir du glycérol

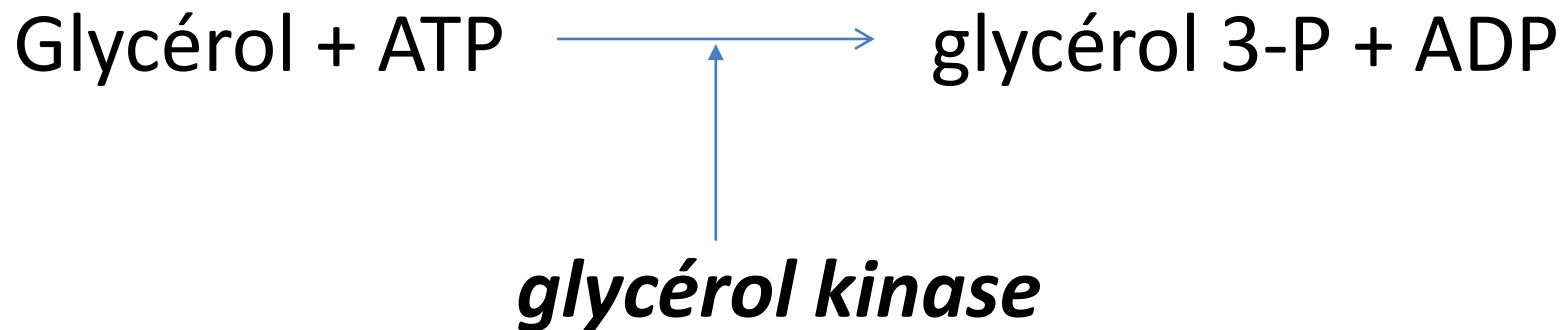


II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

2. Catabolisme des TG

➤ Devenir du glycérol

- *Phosphorylation*



La réaction est catalysée par la *glycérol kinase*.

Le glycérol 3-P formé

Peut être utilisé pour la synthèse des lipides

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

2. Catabolisme des TG

➤ Devenir du glycérol

- *Déshydrogénation*

Glycérol 3-P + NAD⁺



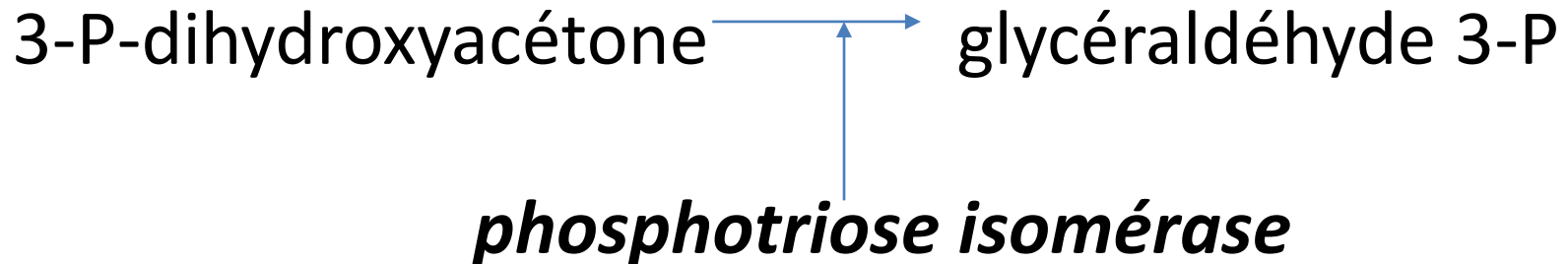
3-P-dihydroxyacétone + NADH, H⁺

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

2. Catabolisme des TG

➤ Devenir du glycérol

- Isomérisation en glycéraldéhyde



L'enzyme est la *phosphotriose isomérase* (glycolyse). Le glycéraldéhyde 3-P peut suivre la voie de la glycolyse ou celle de la néoglucogenèse.

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

2. Catabolisme des TG

➤ Devenir des AG

- AG β oxydation
- Seul le foie transforme le flux important des AG en corps cétoniques

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

3. Biosynthèse des triglycérides

Synthèse des TG à partir du glycérol et des AG

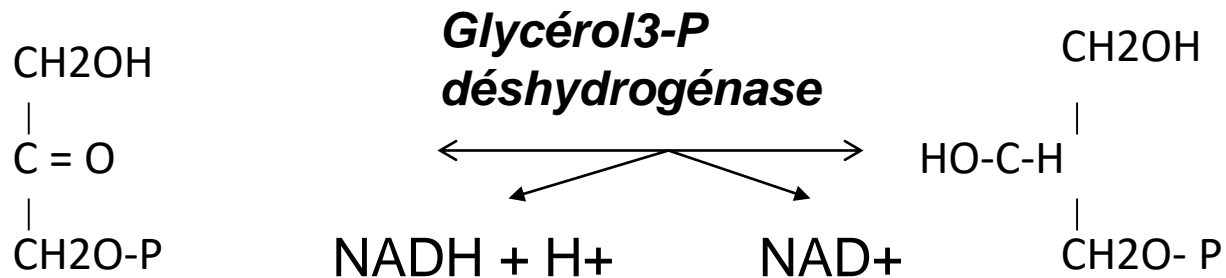
Lieu: foie+++ , tissu adipeux, intestin

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

3. Biosynthèse des triglycérides

➤ Origine du glycérol

Le L- glycérol provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone formée par la voie de la glycolyse (tissu adipeux)

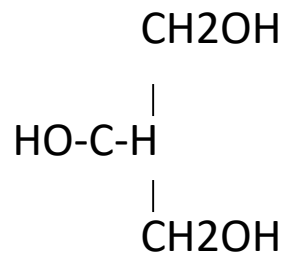


II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

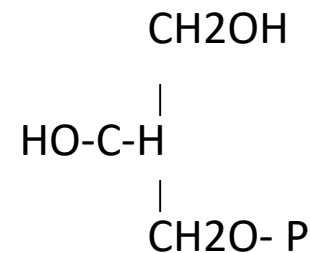
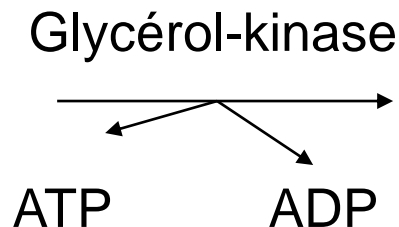
3. Biosynthèse des triglycérides

➤ Origine du glycérol

Dans le foie: le foie possède une *glycérol-kinase* qui va utiliser le glycérol provenant de l'hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux et apporté par voie sanguine



L- glycérol



L- 3-glycérophosphate

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

➤ **Origine et activation des AG**

Les AG proviennent de l'hydrolyse des chylomicrons et VLDL par LPL
Ils sont par la suite activés en acylcoA

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

➤ Synthèse des triglycérides

3 étapes:

-formation de l'acide phosphatidique

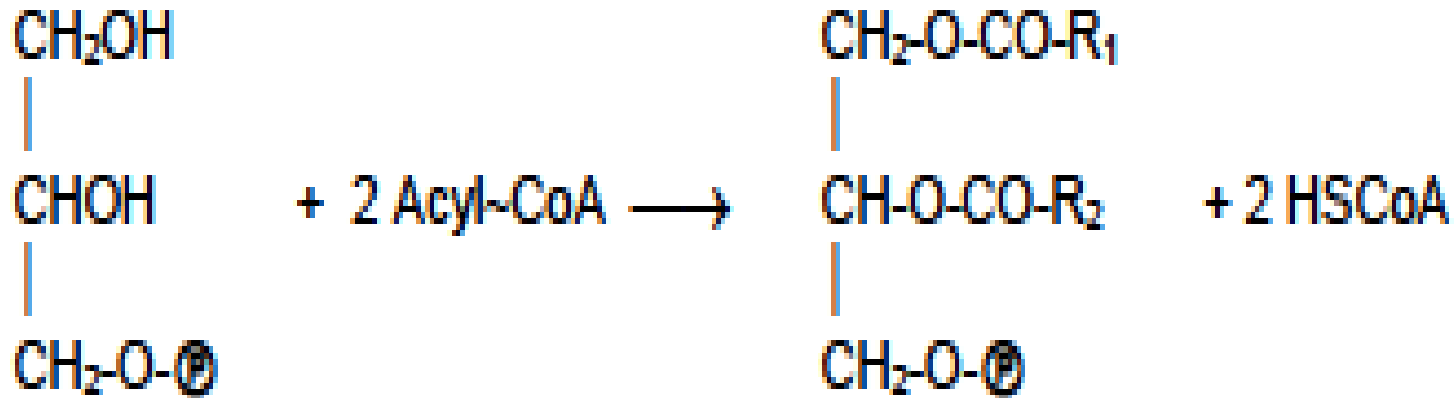
-déphosphorylation en diglycéride

-estérification

II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

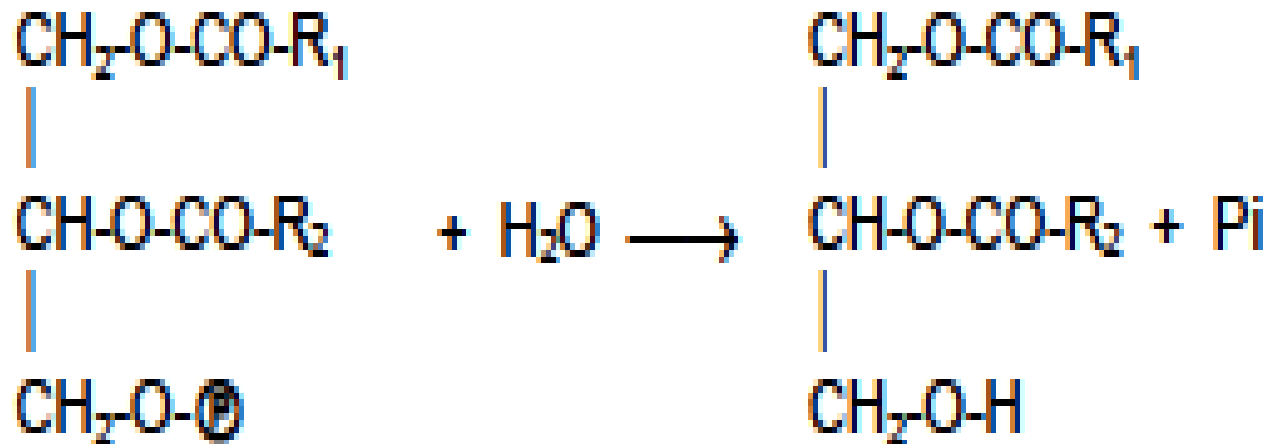
➤ Synthèse des triglycérides

- Formation de l'acide phosphatidique grâce à l'action de l'**acyltransférase**



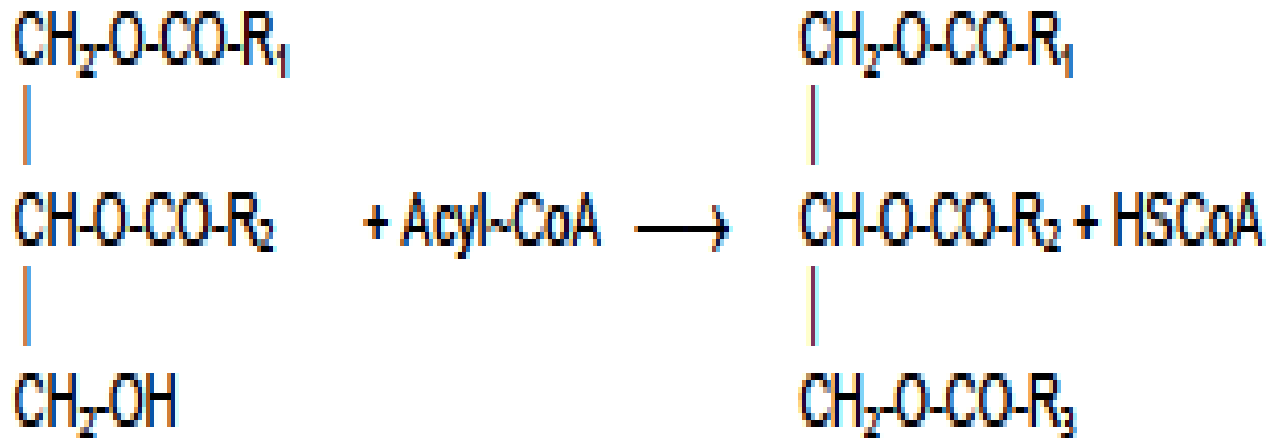
II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

- Formation du diglycérade grâce à l'action d'une **hydrolase**



II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

- Formation du triglycéride grâce à l'action de l'**acyltransférase**



II. METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

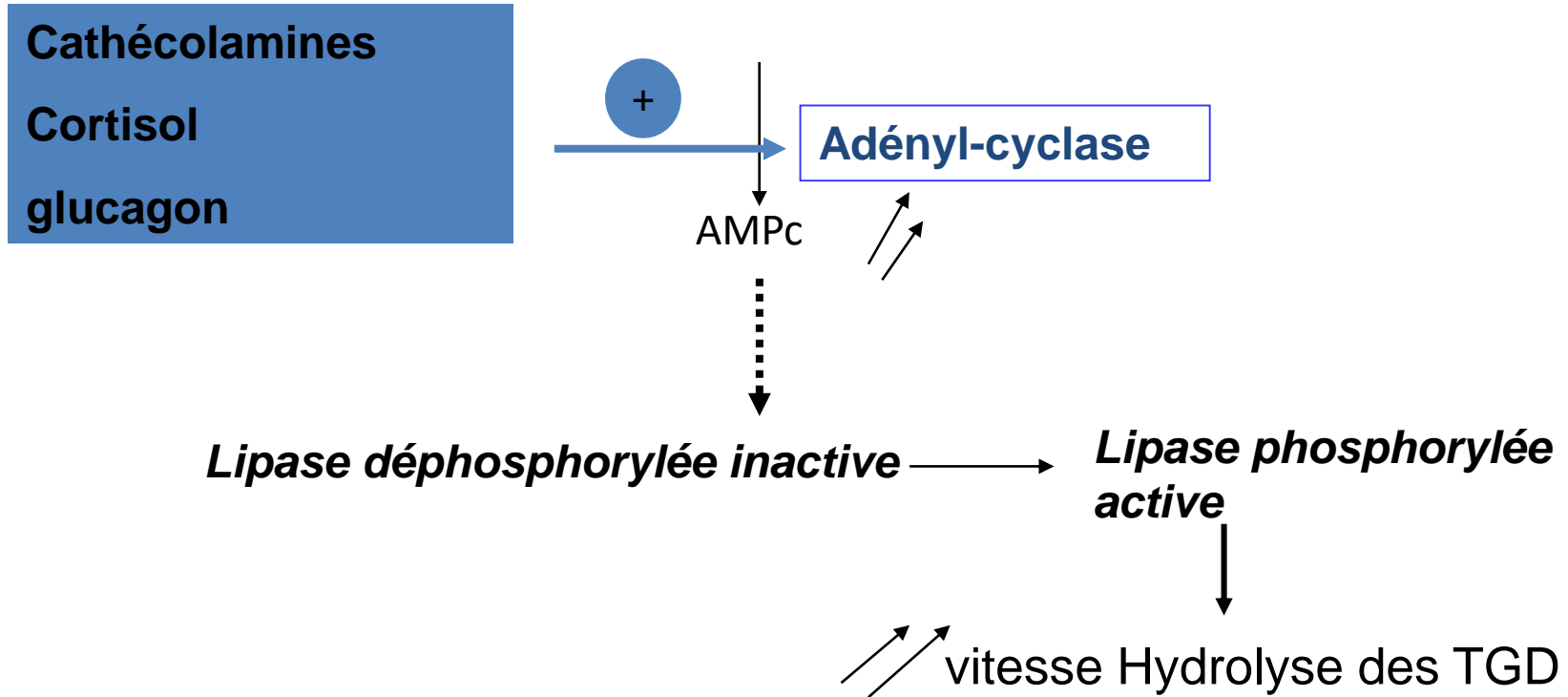
4. Régulation Métabolisme des triglycérides

Elle est assurée par la **lipase hormonosensible**:

La vitesse d'hydrolyse des TG est accéléré par les hormones (glucagon, adrénaline, noradrénaline)

En période post prandiale, les taux élevée d'insuline inhibe l'enzyme

4. Régulation Métabolisme des triglycérides



4. Régulation Métabolisme des triglycérides

AU niveau du tissu adipeux

Triglycéride lipase +++

2 formes

- phosphorylée (active)
- déphosphorylée (inactive)

Elle est:

- inhibée par l'insuline (post prandiale)
- activée par cathécolamines, cortisol, glucagon

III. METABOLISME DES PHOSPHOLIPIDES

1. Introduction

PL: constituants essentiels des membranes cellulaires (bicouche phospholipidique)

Ils sont constitués de glycérol + AG + phosphate

Le phosphate est estérifié par un alcool

Dégradation assurée par les phospholipases

2. Biosynthèse des phospholipides

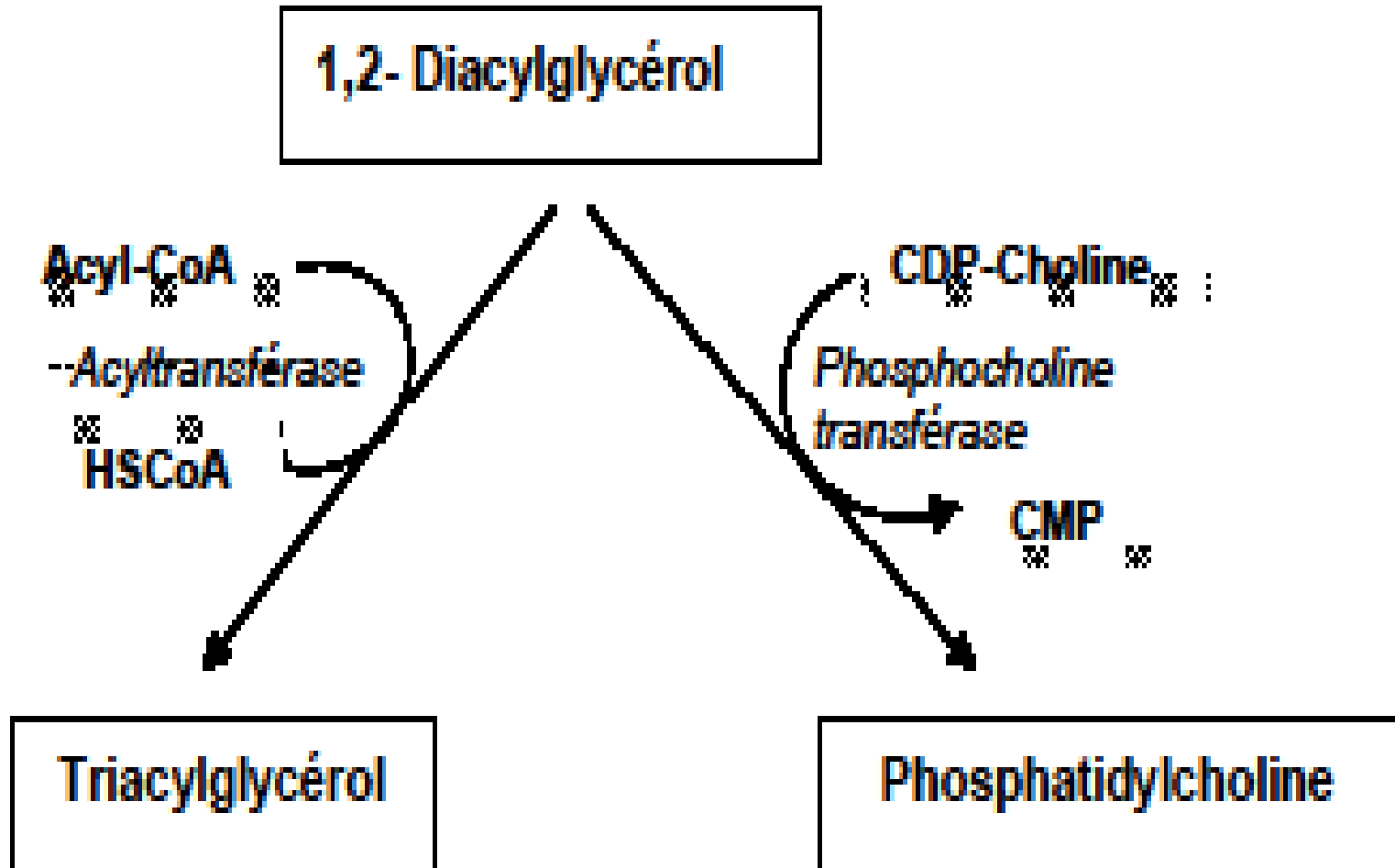
Voies identiques jusqu'à la synthèse du diglycéride

Ensuite réactions spécifiques par fixation d'alcool → déterminer nature du PL

Synthèse fait intervenir des nucléotides (CTP)

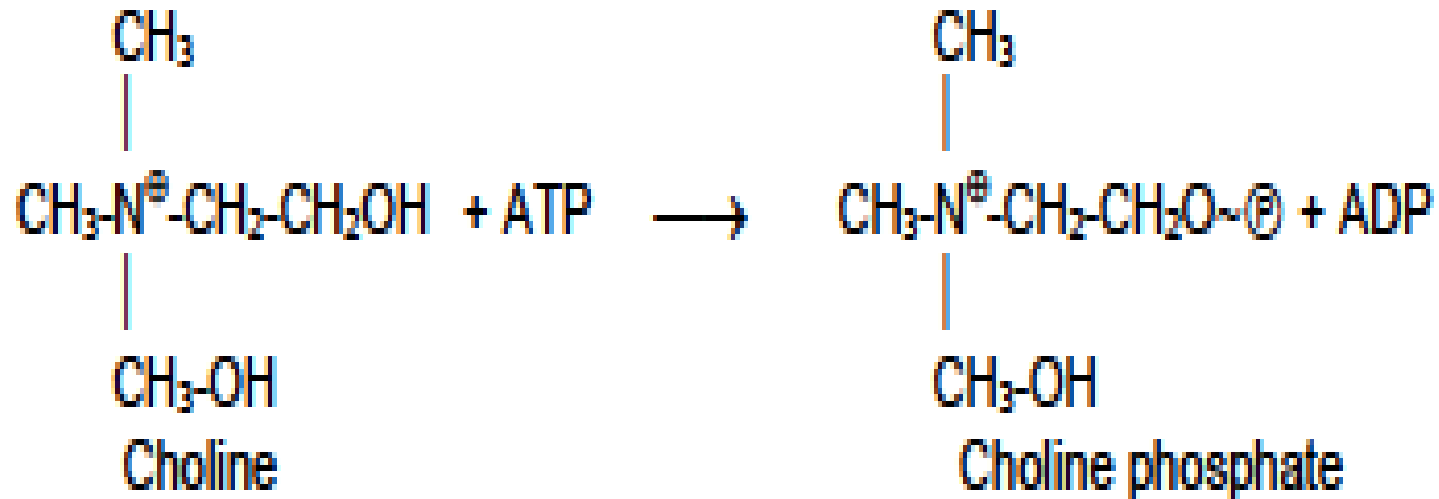
Exemple: Synthèse de phosphatidylcholine(lécithine)

2. Biosynthèse des phospholipides



2. Biosynthèse des phospholipides

a. Phosphorylation de la choline par une *choline kinase*



2. Biosynthèse des phospholipides

- Transfert de la choline sur le CTP

CTP + Choline phosphate



CTP choline cytidylyl transférase

CDP-choline + PPi

2. Biosynthèse des phospholipides

- Synthèse de phosphatidylcholine

CDP-choline + 1,2-diacylglycérol



CMP + Phosphatidylcholine

3. Dégradation des phospholipides

Les phospholipides sont hydrolysés par 4 types de phospholipases:

A1: libère l'AG en 1



lysophosphatides

A2: libère l'AG en 2

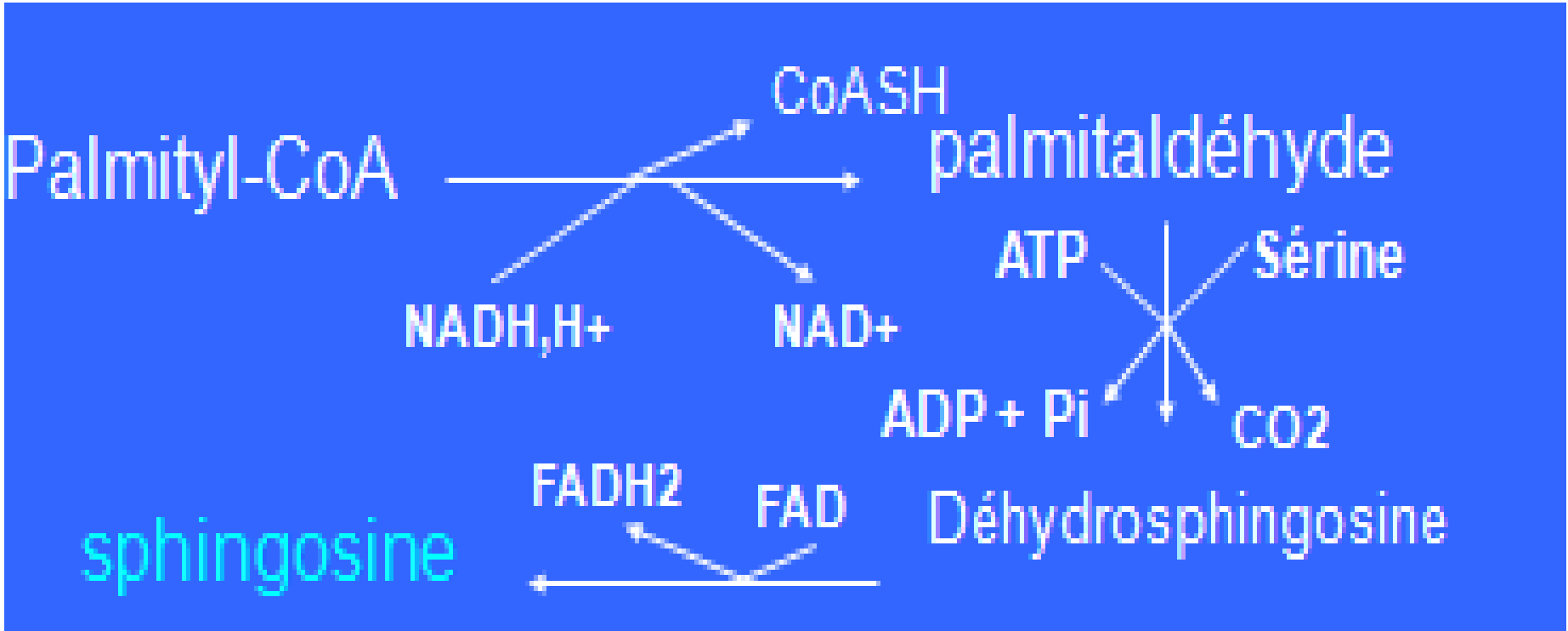
C: hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le phosphate

D: libère l'alcool

IV. METABOLISME DES SPHINGOLIPIDES

1. Biosynthèse des sphingolipides

- Synthèse de la sphingosine



1. Biosynthèse des sphingolipides

- **Synthèse du céramide**

Un acylCoA à longue chaîne réagit avec le groupement amine de la sphingosine pour former un céramide (N-acyl sphingosine)

- **Synthèse de la sphingomyéline**

Le groupement hydroxyle terminal du céramide est substitué par la phosphorylcholine pour donner la sphingomyéline

1. Biosynthèse des sphingolipides

- **Synthèse des cérébrosides**

Le groupement hydroxyl terminal du céramide est substitué par du galactose ou du glucose

- **Synthèse des gangliosides**

Un oligosaccharide est lié au céramide par un résidu glucose

2. **Dégradation des sphingolipides**

Assurée par les enzymes lysosomiales

3. Sphingolipidoses

- Maladies héréditaires du métabolisme des sphingolipides secondaires au déficit d'une enzyme du catabolisme d'une classe de sphingolipides
 - Dépôt du sphingolipide dans divers organes (SN++)
- Clinique: troubles neuro-psychiques (retard mental et cécité)

3. Sphingolipidoses

➤ Diagnostic:

- Biopsie foie ou cerveau: mise en évidence du sphingolipide accumulé
- diagnostic prénatal: biopsie du trophoblaste et amniocentèse
- dosage activité de l'enzyme déficiente dans les lysosomes
- Outils de la biologie moléculaire

3. Sphingolipidoses

Pathologies	Sphingolipide en surcharge	Enzyme déficiente
Maladie de TAY-SACHS	ganglioside	Béta-N-acétylhexosaminidase
Maladie de NIEMAN-PICK	Sphingomyéline	Sphingomyelinase
Maladie de GAUCHER	glucosyl-céramide	Béta-Glucosidase
Maladie de KRABBE	galactosyl-céramide	Béta-Galactosidase

3. Sphingolipidoses

**Maladie de Gaucher : Déficit Génétique en
b-gluco-cérébrosidase,**

une enzyme lysosomiale qui normalement hydrolyse l'excès de
gluco-cérébroside en glucose et céramide.

Cette pathologie entraîne l'accumulation de gluco-cérébroside

3. Sphingolipidoses

La maladie de Tay-Sachs (gangliosidose) est due a à un déficit en **hexosaminidase A**.

Cela conduit à une accumulation de gangliosides dans le tissus nerveux, un retard du développement psychomoteur de l'enfant qui est pris de démence, devient aveugle et décède avant l'âge de trois ans.