

# **BIOCHIMIE METABOLIQUE**

## **METABOLISME DES LIPIDES**

Le **métabolisme** est l'ensemble des transformations moléculaires et énergétiques qui se déroulent de manière ininterrompue dans la cellule ou l'organisme vivant. C'est un processus ordonné, qui fait intervenir des processus de dégradation (catabolisme) et de synthèse organique (anabolisme). Couramment, le métabolisme est l'ensemble des dépenses énergétiques d'une personne.

### **Les lipides dans l'alimentation humaine**

Les lipides sont consommés après les sucres au niveau de l'intestin. L'alimentation apporte en moyenne 80 g de lipides par jour.

Les lipides sont présents dans l'huile, le beurre, le gras, quelques viandes, poissons, fromages.

- La plupart des lipides alimentaires sont constitués de triglycérides (85 à 95 % des lipides).
- Les lipides sont très énergétiques : ils apportent beaucoup de calories (1 g de lipide apporte 9 kcal soit 38 kJ).

Les lipides sont donc une forme privilégiée de mise en réserve d'énergie, surtout chez les animaux où les lipides sont stockés dans les tissus adipeux.

Les lipides sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme mais une nourriture trop riche en graisses favorise les [maladies cardio-vasculaires](#).

Les lipides donnent aux aliments une texture moelleuse et onctueuse.

Deux acides gras poly-insaturés sont indispensables, l'acide linoléique et l'acide linolénique. Ces deux acides gras sont apportés par les huiles et transformés dans l'organisme en d'autres acides gras, en particulier en acide arachidonique. Ces acides poly-insaturés jouent notamment un rôle dans la constitution des membranes cellulaires, surtout l'acide linoléique, ce qui explique son importance en phase de croissance, en raison de la multiplication des cellules. Quant à l'acide linolénique, il assure une fonction essentielle pour la structure des cellules nerveuses.

## SOURCES D'ENERGIE : ROLE MAJEUR DU TISSU ADIPEUX

### *Chez un adulte de 70kg*

Glucose et acides gras	sang	100Kcal
Glycogène	foie et muscle	760 Kcal
Triglycérides	tissu adipeux	105 000 kcal
Protéines	muscle squelettique	25 000 kcal

Les triglycérides sont la source majeure d'énergie pour l'organisme, en particulier pour l'exercice musculaire

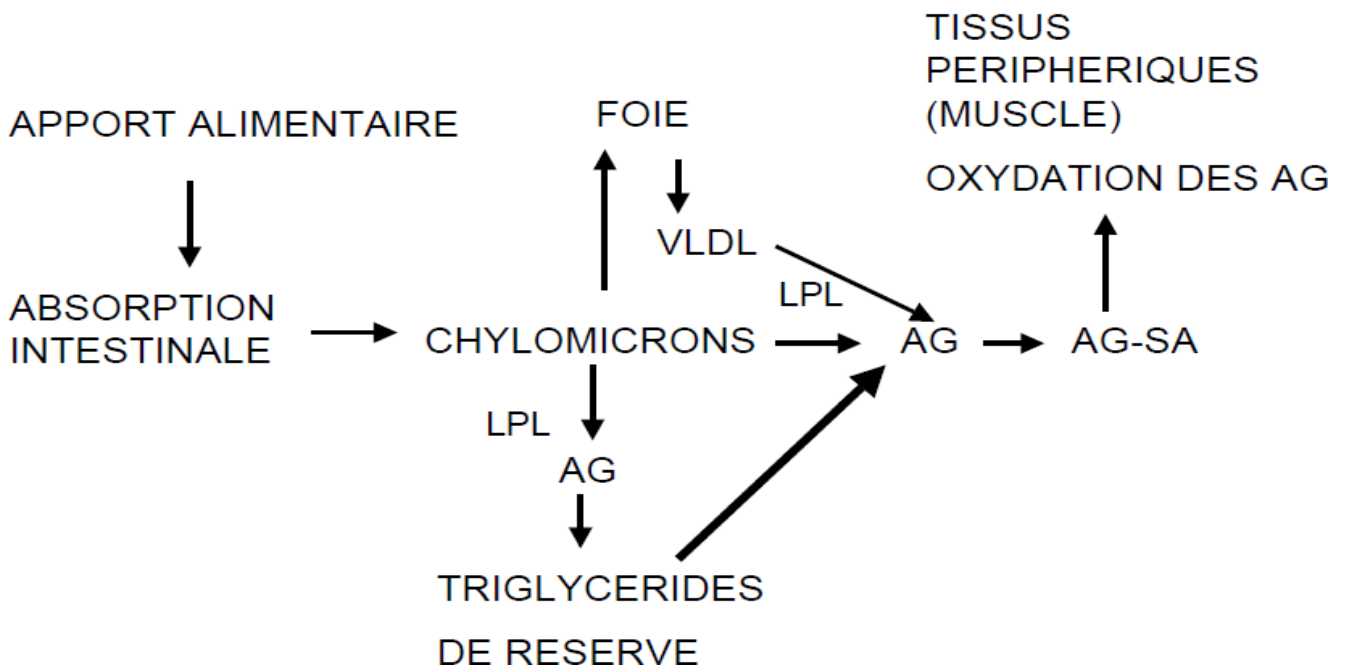
### *Avantage d'une réserve anhydre*

***Cependant, ces besoins sont variables selon le tissu***

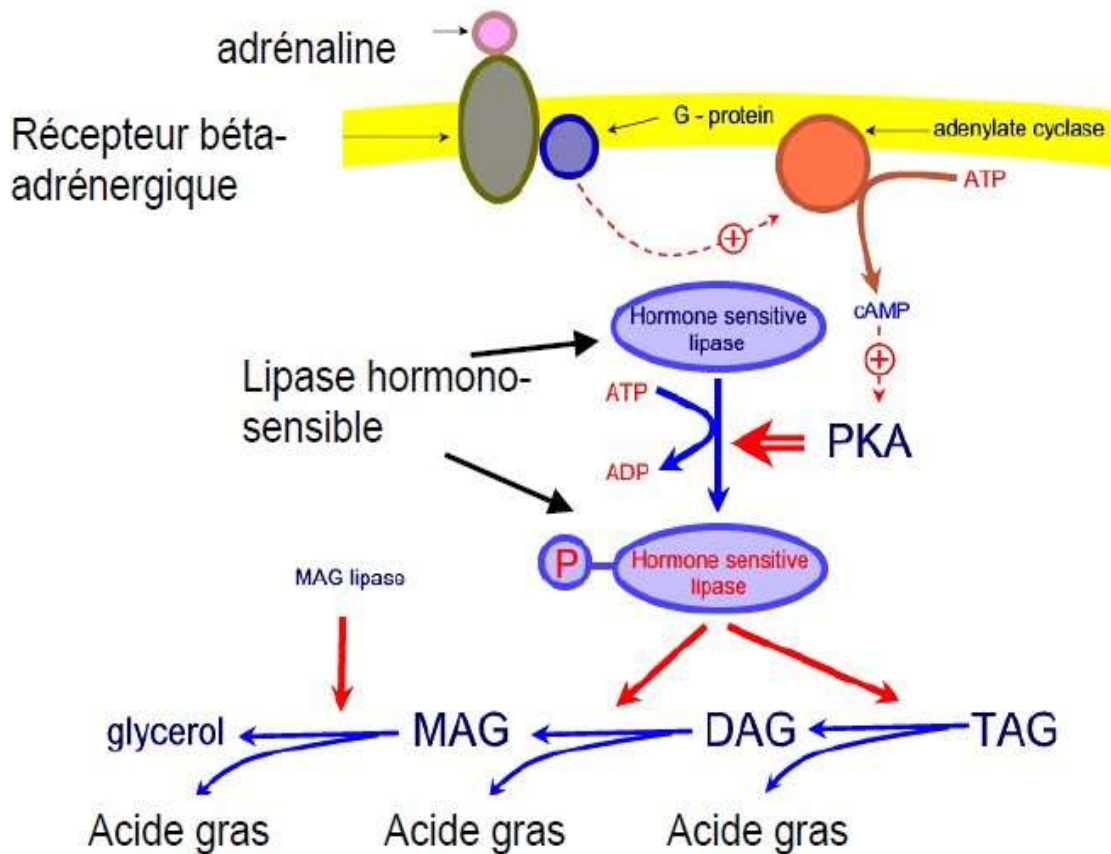
### **Sources d'énergie**

Tissu	glucose	acides gras	corps cétoniques
Cerveau	+		+
Globule rouge	+		
Intestin	+		+
Foie	+	+	
Muscle cardiaque	+	+	+
Muscle squelettique	+	++	+
Médulla rénale	+		
Cortex rénal	+	+	+
Rétine	+		

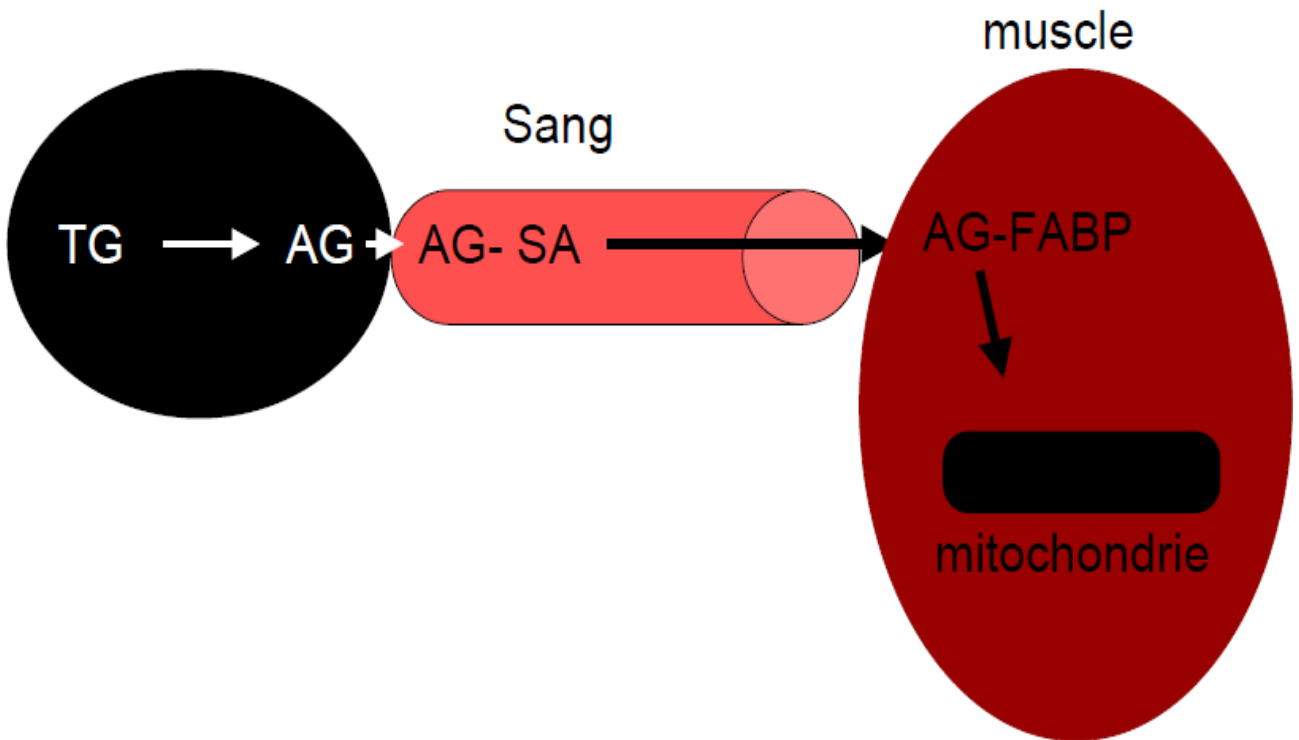
# LES SOURCES DES ACIDES GRAS: ALIMENTAIRES ET DE RESERVE



# LA MOBILISATION DES ACIDES GRAS DANS LES CELLULES ADIPEUSES



# LE TRANSFERT DES ACIDES GRAS DANS LES TISSUS UTILISATEURS



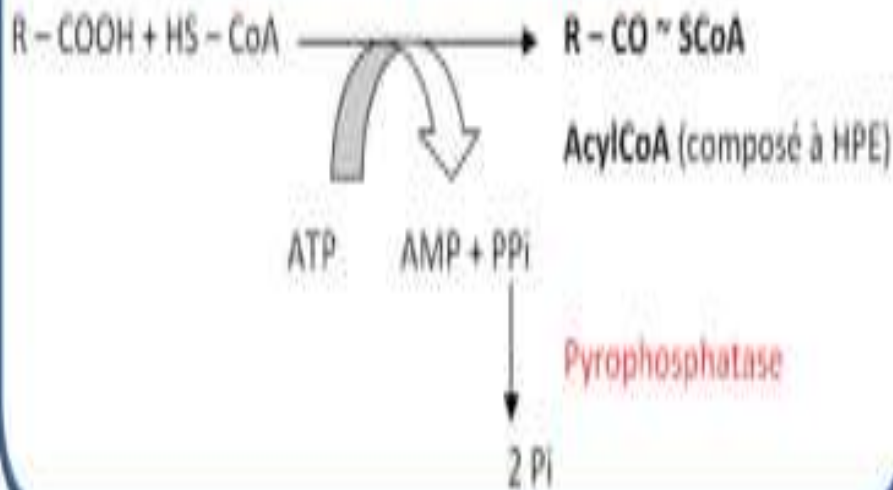
## IV. Étapes de la $\beta$ -oxydation:

La dégradation des acides gras se fait par: Oxydation du carbone  $\beta$  Rupture de C-C entre  $\alpha$  et  $\beta$  Libération d'une unité à deux carbones sous forme d'acétylCoA. Récurrence à partir de l'extrémité carboxylique.

### **1. Activation des AG:**

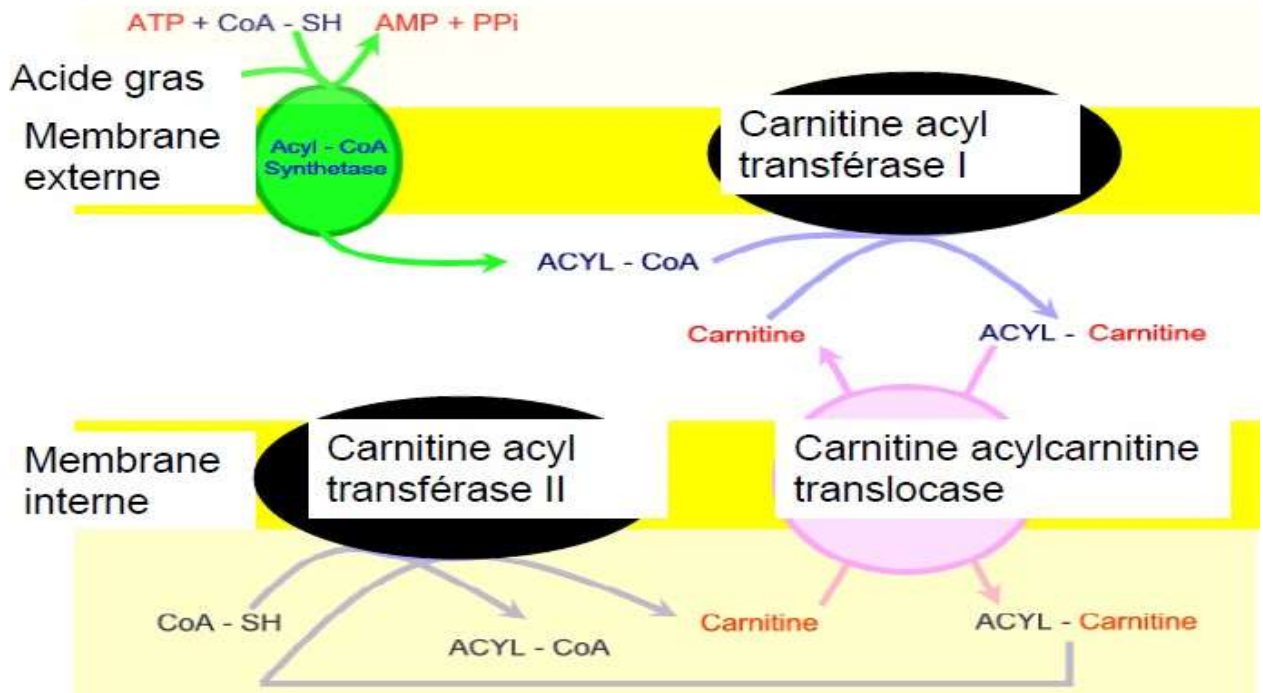
Les AG n'entrent en métabolisme qu'une fois activé sous forme d'acyl CoA. La réaction est catalysée par une thiokinase (acyl CoA synthétase)

### Thiokinase ou acyl-CoA synthétase



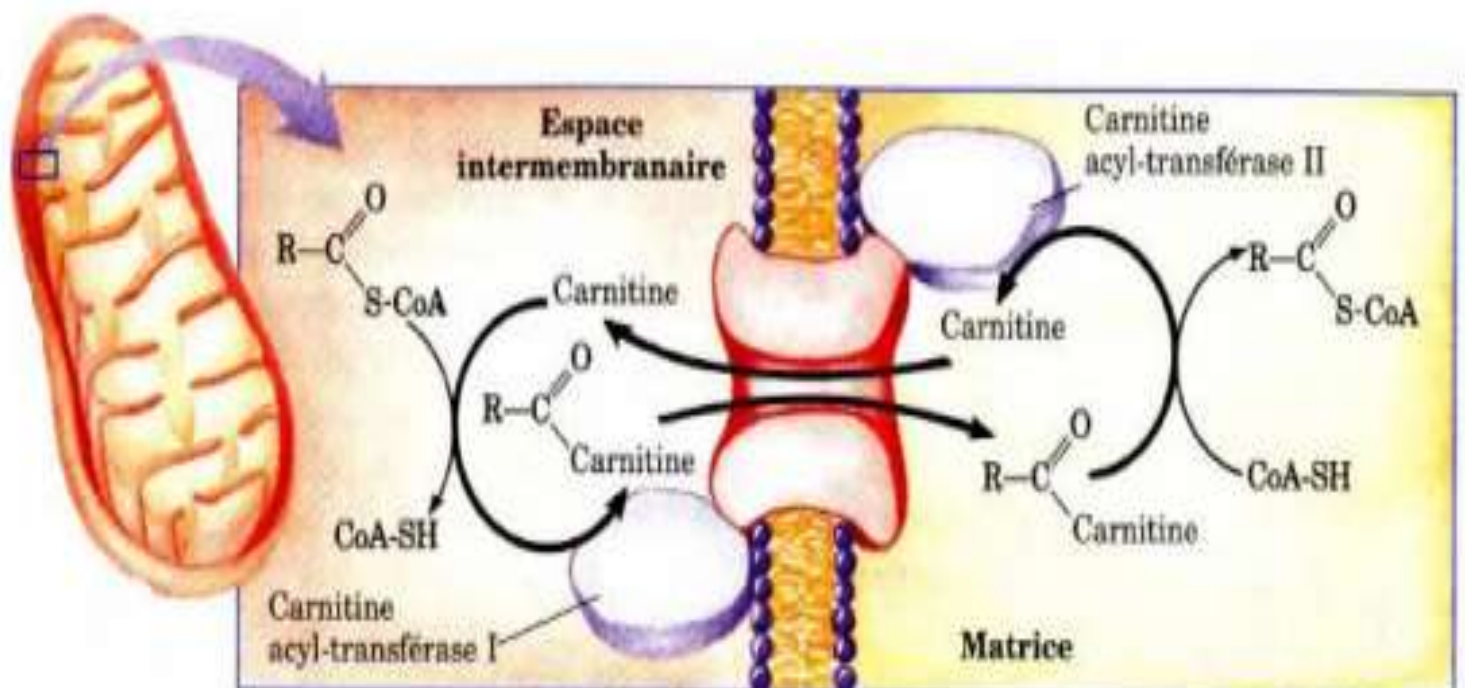
L'hydrolyse du PPi par une pyrophosphatase rend la réaction irréversible

## LE TRANSFERT DES ACIDES GRAS DANS LA MITOCHONDRIE



## CATABOLISME DES ACIDES GRAS

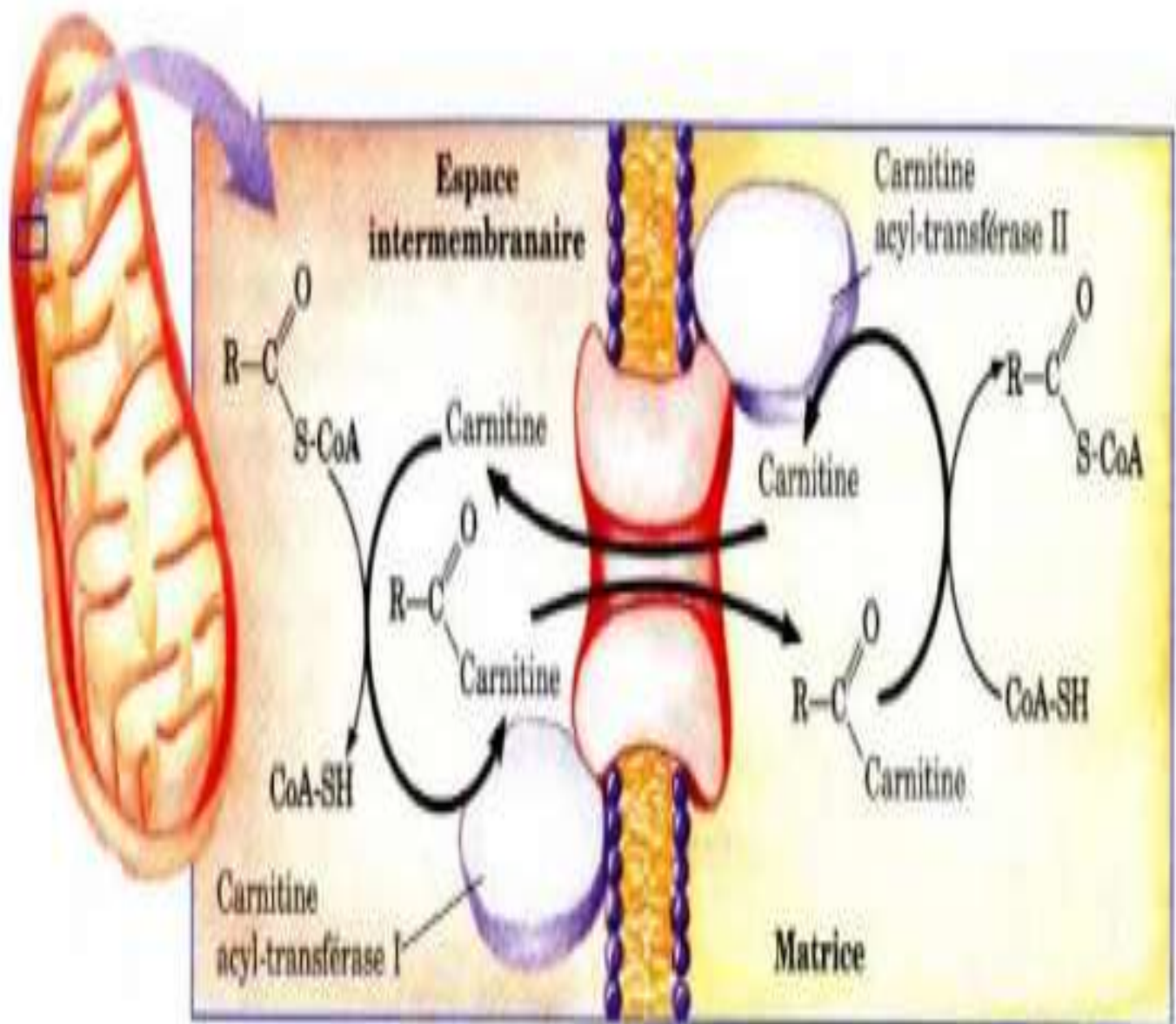
- *Se fait dans la mitochondrie*
- *Activation au niveau de la membrane externe*
- *Oxydation dans la matrice*



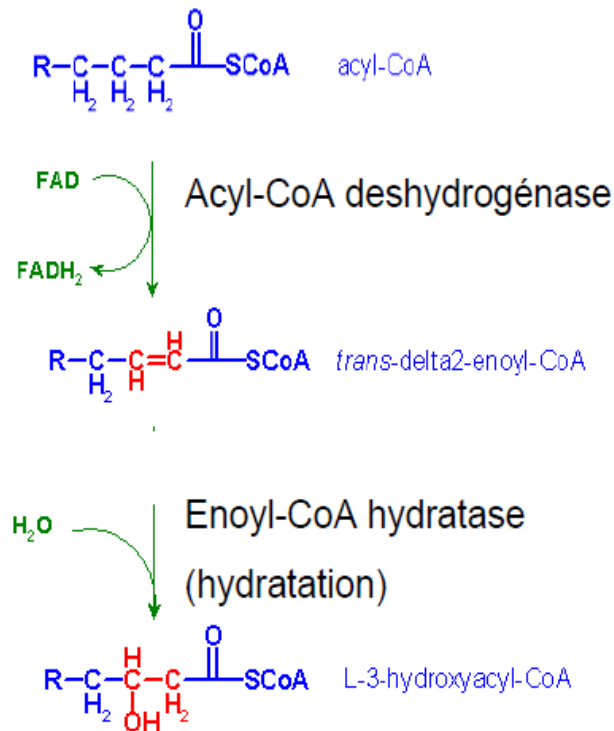


## 2. Transfert de l'acyl CoA dans la mitochondrie:

La membrane mitochondriale interne étant imperméable à l'acyl-CoA, il doit être transporté dans la matrice à l'aide d'un transporteur: la navette carnitine:



# L' OXYDATION MITOCHONDRIALE DES ACIDES GRAS(LA BETA OXYDATION) : LES ACIDES GRAS SATURES



Il y a trois acylCoA déshydrogénases différentes:

Référence pour longueur de chaîne:

- > 18 carbone
- > 6-12 carbones
- < 6 carbones

*Les différentes étapes de la dégradation ( $\beta$  oxydation)*

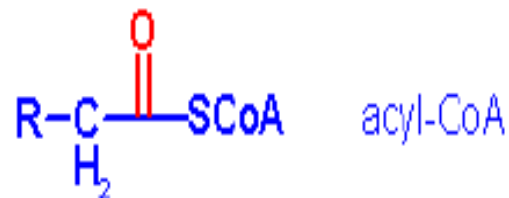
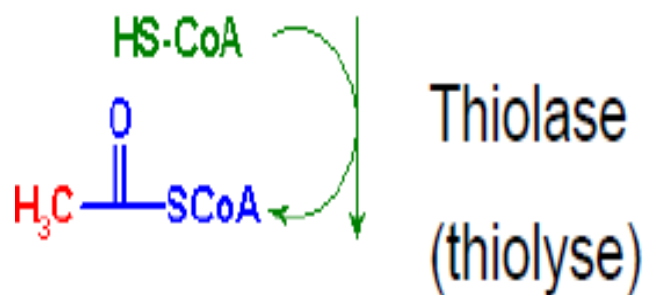
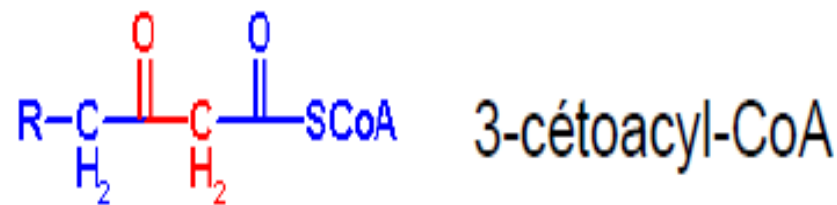
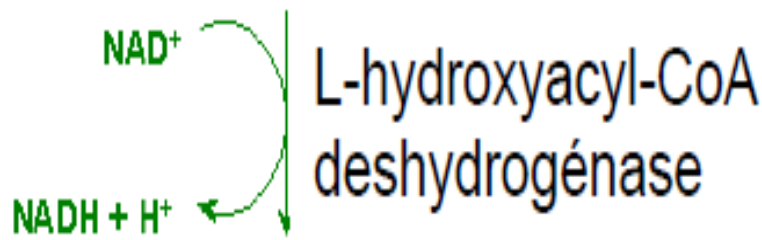
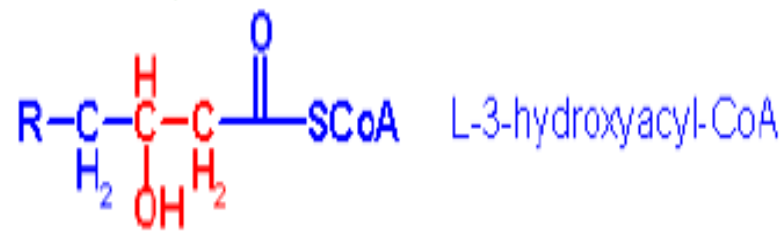
**Séquences formées de 4 réactions**

**Oxydation par FAD,**

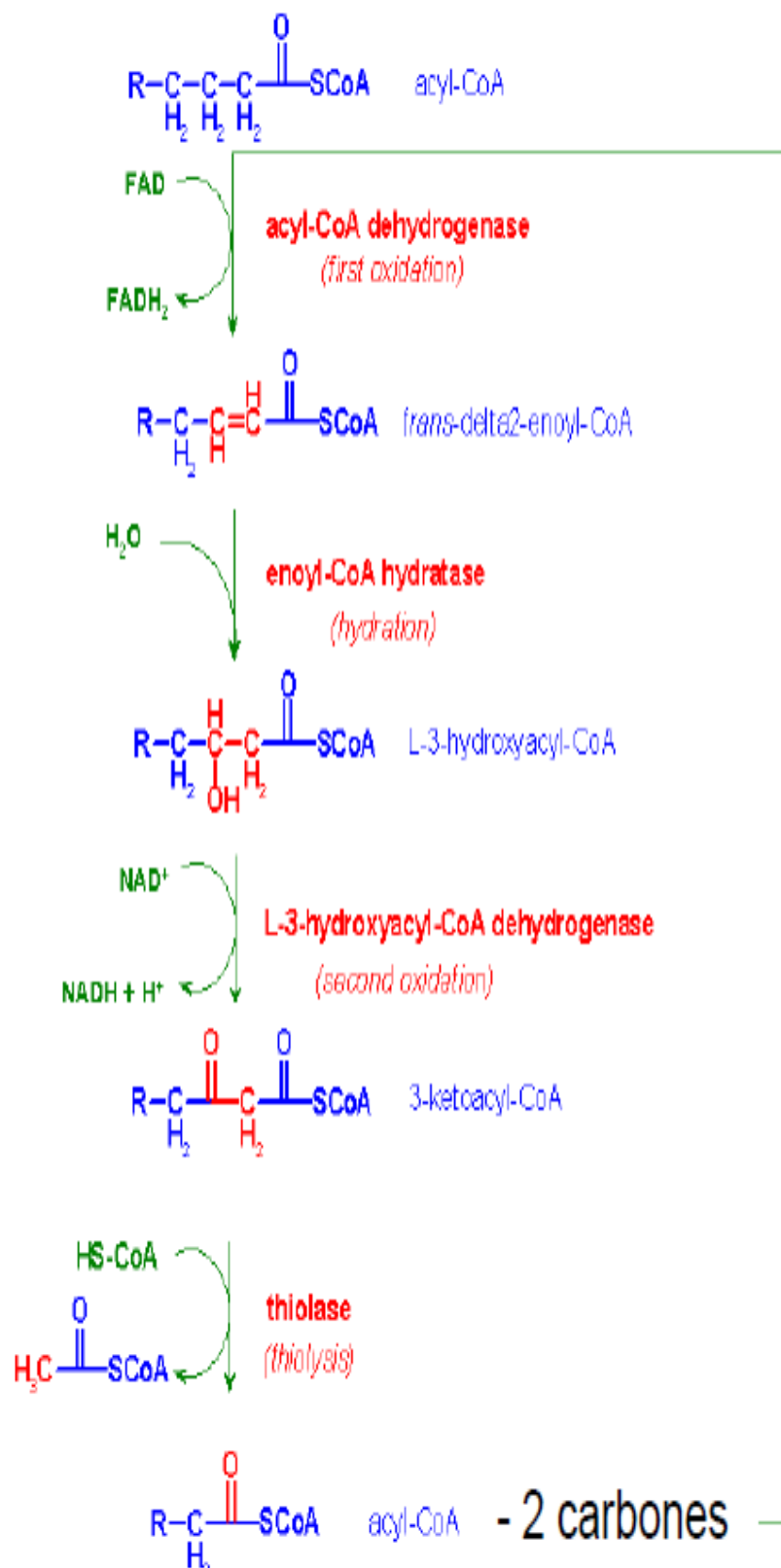
**Hydratation,**

**Oxydation par NAD**

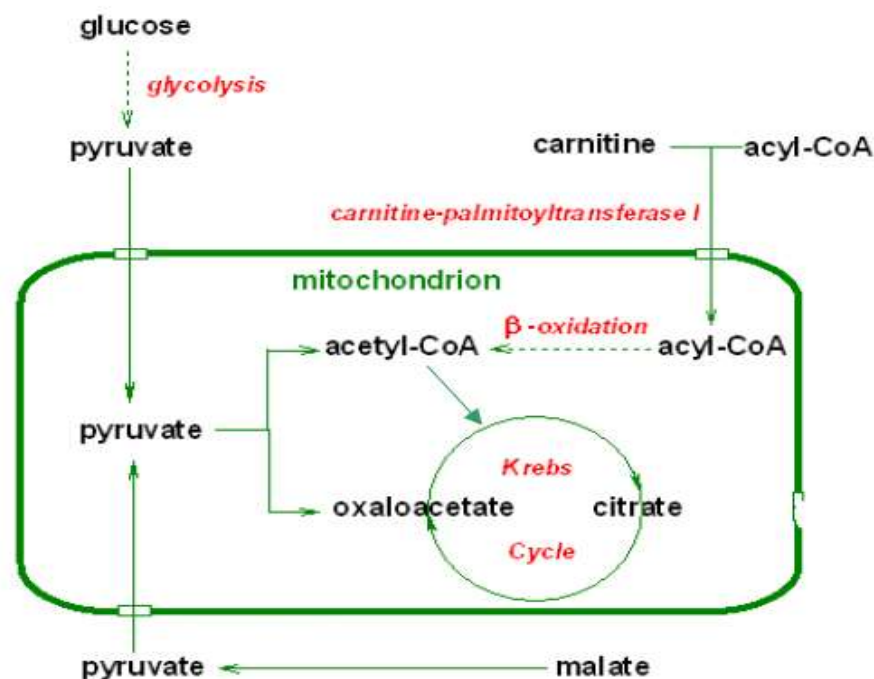
**et coupure (thiolyse) par CoASH**



# REPETITION DU CYCLE DE BETA-OXYDATION



# L'UTILISATION DE L'ACÉTYL-CoA DANS LE CYCLE DE KREBS



## BILAN ENERGETIQUE

Pour un acide gras à 16 carbones (acide palmitique):

Transformation en palmitoyl-CoA: consommation de 2 liaisons riches en énergie (équivalent de 2 ATP)

Energie produite sous forme d'ATP:

7 x 1 FADH<sub>2</sub> (chaîne respiratoire) = 7 x 2ATP = 14 ATP

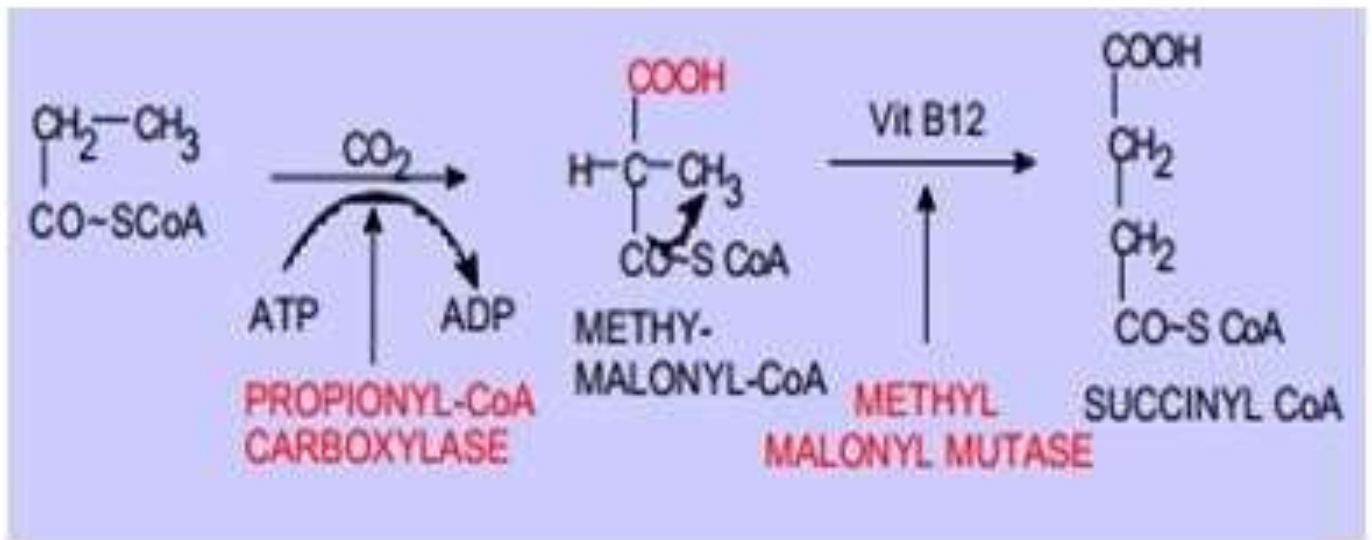
7 x 1 NADH<sub>2</sub> (chaîne respiratoire) = 7 x 3ATP = 21 ATP

8 acétyl-CoA (cycle de Krebs) = 8 x 12 ATP = 96 ATP

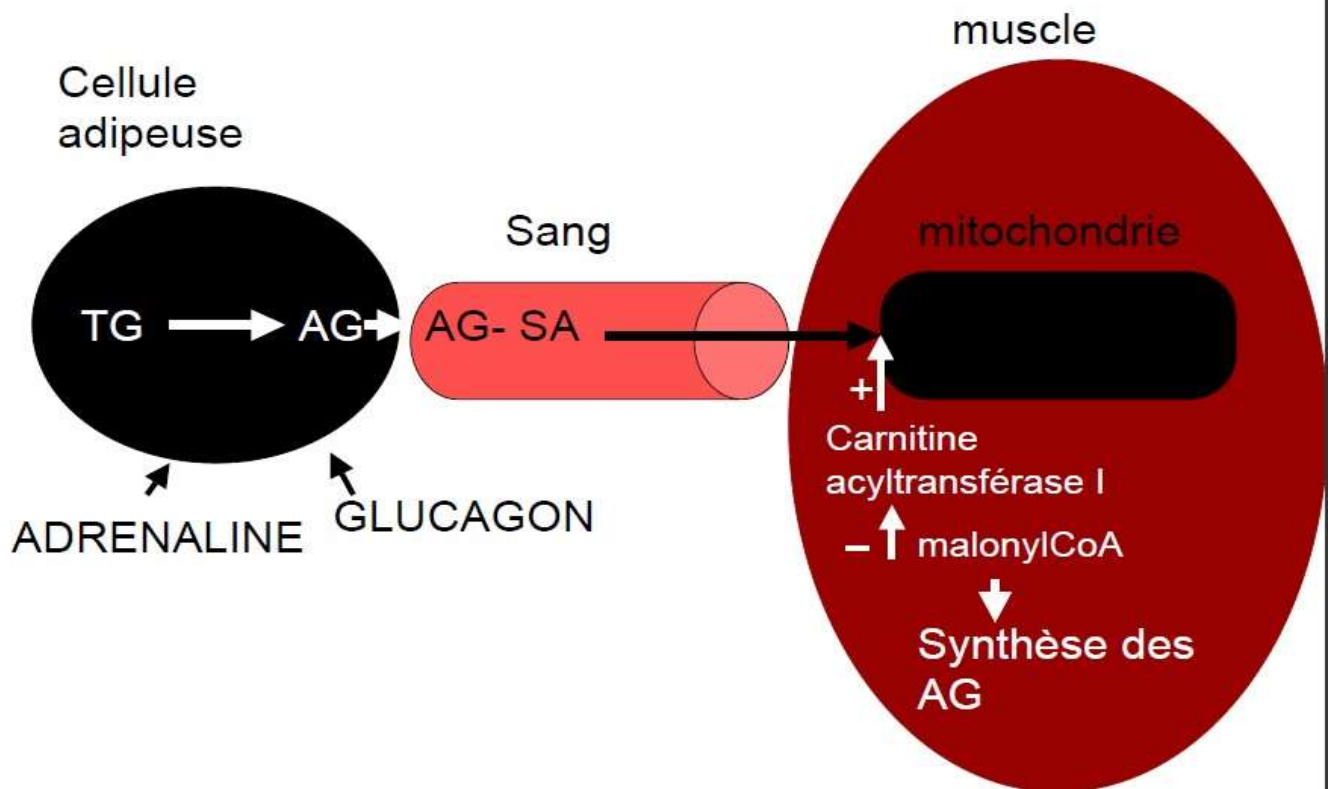
Total = 96 + 14 + 21 - 2 = 129 ATP

A titre de comparaison:

Oxydation du glucose = 38 ATP; Rendement pour 16 C (glucose 6 C, palmitate 16 C) =  $38 \times \frac{16}{6} = 101$  ATP soit 80% du rendement énergétique de l'oxydation de l'acide palmitique.



## REGULATION DE L'OXYDATION DES AG



## 5. Régulation de la $\beta$ oxydation:

La synthèse et la dégradation des acides gras sont réciproquement régulées de telle façon qu'elles ne soient pas actives simultanément. Dans le foie, les acylCoA formés dans le cytosol ont deux voies:

- $\beta$  oxydation mitochondriale
  - Transformation en TG par des enzymes cytosoliques
- La voie d'oxydation des AG est déterminée par la vitesse de transport du radical acyl à travers la Mb mitochondriale interne, essentiellement au niveau de la CAT I

## ❖ A court terme:

**Post prandiale:** L'excès de glucose qui ne peut être oxydé ou stocké sous forme de glycogène est transformé en AG (voie de biosynthèse de novo) □ TG Glucose en excès ==> synthèse d'AG 1ère étape donne le malonyl CoA inhibiteur de CATI, il bloque ainsi l'approvisionnement de la  $\beta$ -oxydation en acyl-CoA

**État de jeune:** Stimulation de la lipolyse (hydrolyse des TG) ==> libération d'acyl CoA inhibiteur de l'acétyl CoA carboxylase (enzyme clé de la synthèse des AG) ==> diminution de malonyl CoA ==> levée de l'inhibition de la CATI



## ❖ À long terme:

Médié par les variations de la vitesse de biosynthèse de la CAT I = contrôle adaptatif:

Glucagon, hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse de la CATI, l'insuline la diminue.

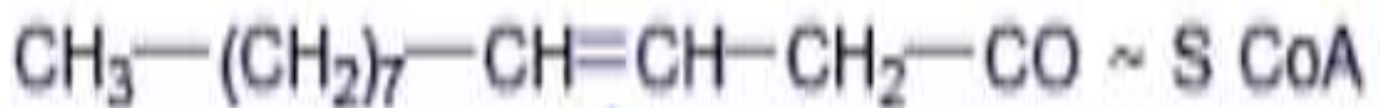
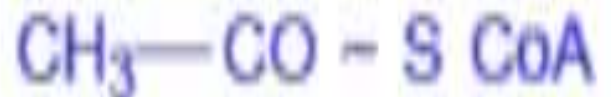
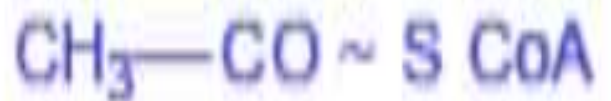
## V. Autre cas d'oxydation des AG :

Oxydation des acides gras à nombre impaire de C: L'acyl CoA préterminal conduira par scission à : - un  $\text{CH}_3 - \text{CO} \sim \text{S CoA}$  - un  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CO} \sim \text{S CoA}$  (propionyl CoA) Ce dernier est transformé en succinyl CoA qui rejoint le CK:

### Oxydation des AG insaturés:

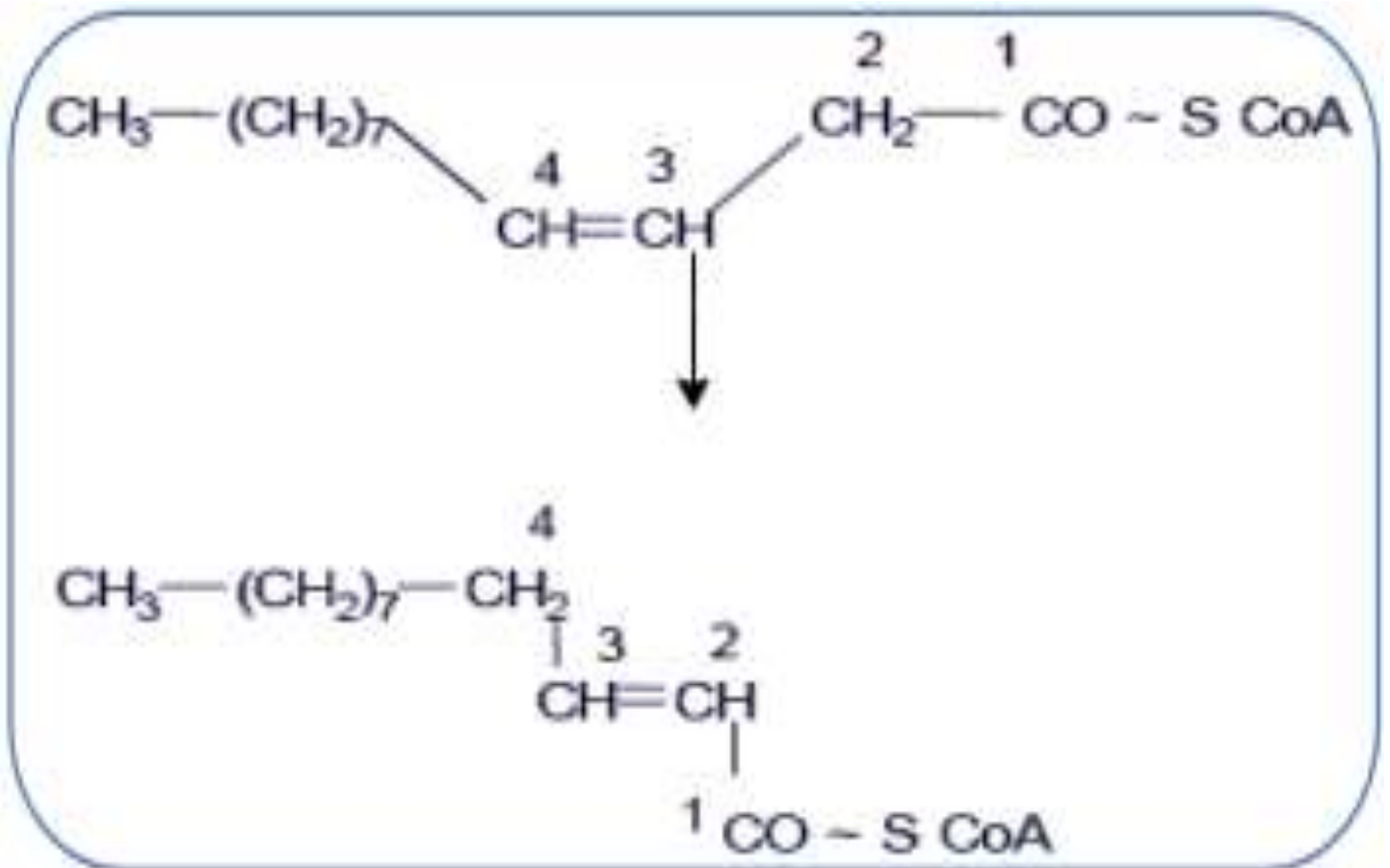
#### Exemple l'acide oléique:

Elimination de 3 chaînons d'acétyl CoA par action successive de 3 tours de spire de l'hélice de Lynen



**cis**

Action de la  $\Delta^3$ cis 2trans enoyl  
CoA isomérase:



**Cycle suivant de  $\beta$  oxydation (2ème r**

## $\beta$ Oxydation peroxysomiale:

Les peroxysomes sont des sites de  $\beta$  oxydation d'AG à très longues chaînes (> 22C). Les réactions sont identiques à ceci près:

- La première réaction est catalysée par une acyl-CoA oxydase qui transfère les électrons directement sur C2:

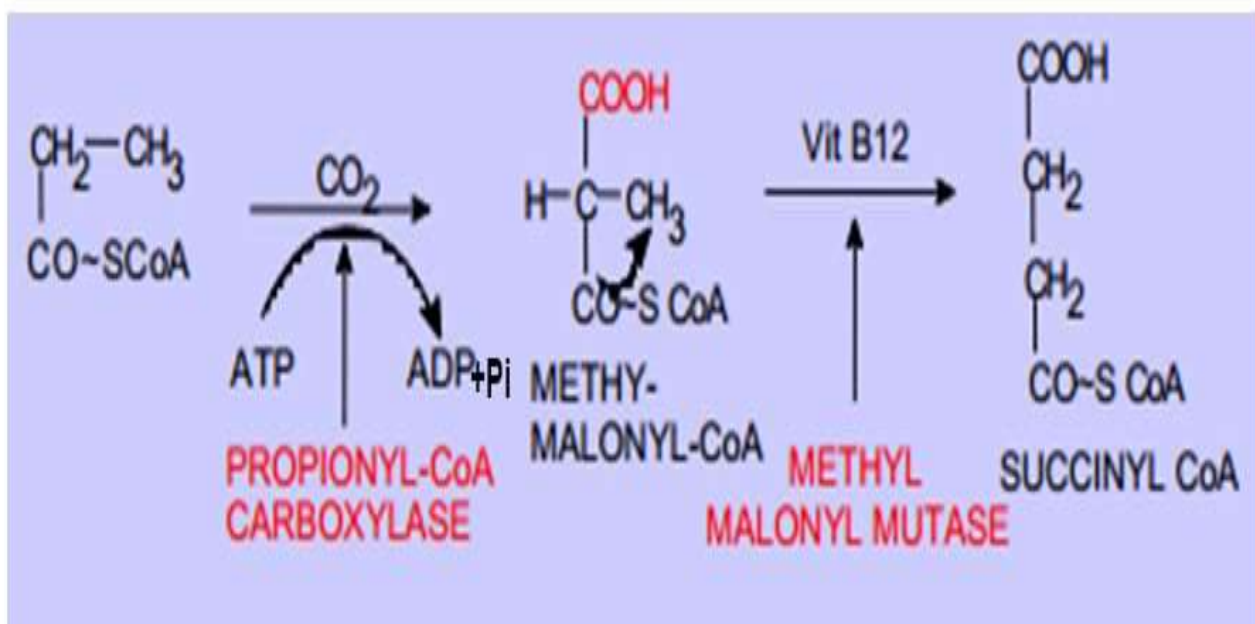
- Les 2 activités enzymatiques suivantes (hydratation et déshydrogénation) sont portées par la même enzyme (Une autre particularité des peroxysomes est que l'[énoyl-CoA hydratase](#) et la [3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase](#) y sont présentes sous forme d'un complexe enzymatique multifonctionnel, alors qu'elles sont distinctes dans les mitochondries).

- Les thiolase sont pratiquement inactives avec les acyl-CoA ayant  $< 8C$ , ainsi les AG ne sont pas entièrement oxydés dans le peroxysomes.
- La protéine qui transporte les AG dans le peroxysome n'est pas la carnitine mais une protéine ALD( adrénoleucodystrophie); toutes fois les carnitineacyltransférases sont retrouvés dans le peroxysome

Enfin, la  [\$\beta\$ -cétotiolase](#) peroxysomale est également distincte de celle des mitochondries, avec une affinité différente pour les [substrats](#) ; elle n'est notamment efficace que sur les acides gras à plus de huit atomes de carbone, d'où l'accumulation d'octanoyl-CoA, qui doit être oxydé dans les [mitochondries](#).

## OXYDATION DES ACIDES GRAS A NOMBRE IMPAIR D'ATOMES DE CARBONE

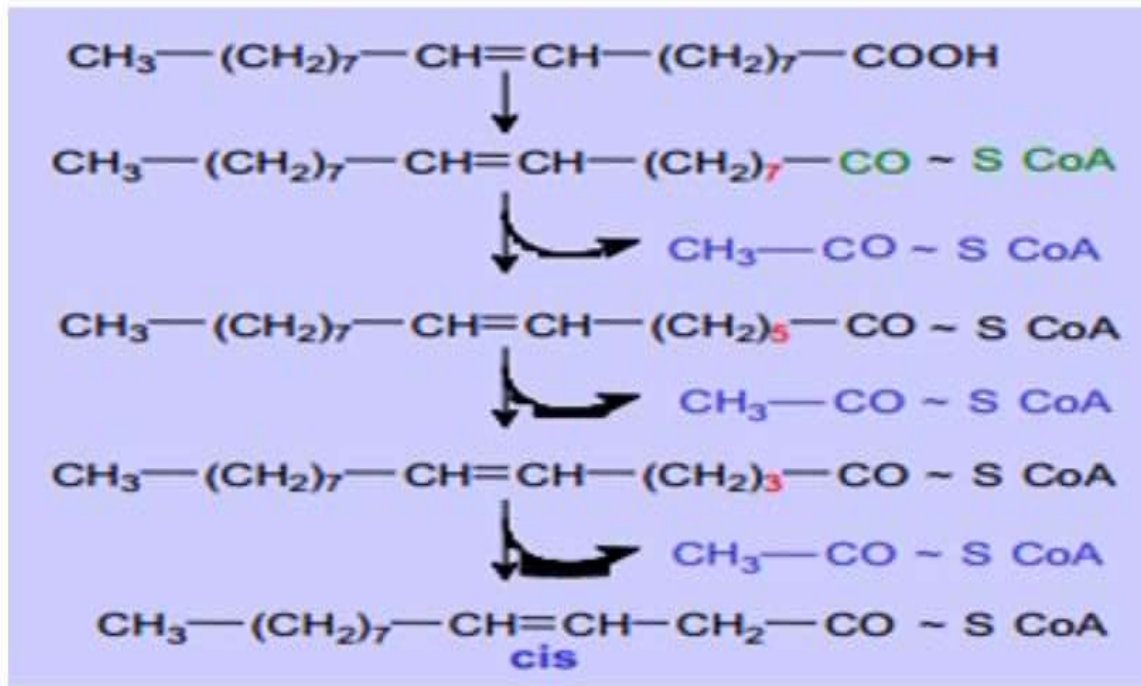
- L'acyl CoA préterminal en C5 conduira par scission à :
- - un  $\text{CH}_3 - \text{CO} \sim \text{S CoA}$
- - un  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CO} \sim \text{S CoA}$  (propionyl CoA)
- Remarque : Destinée du propionyl CoA
- Incorporation dans le cycle de Krebs





# β-OXYDATION DES ACIDES GRAS NON SATURES

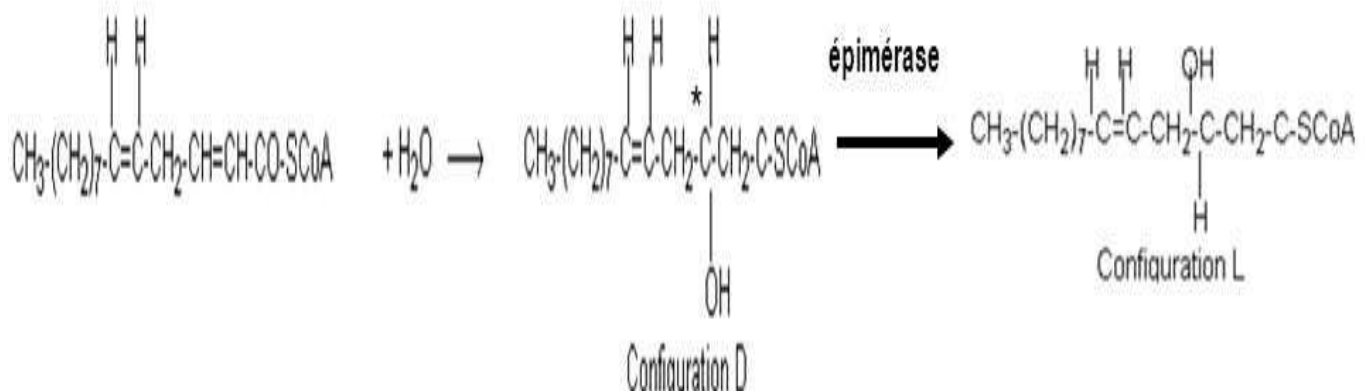
1°) Élimination de 3 chaînons d'acétyl CoA par action successive de 3 tours de spire de l'hélice de Lynen



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.



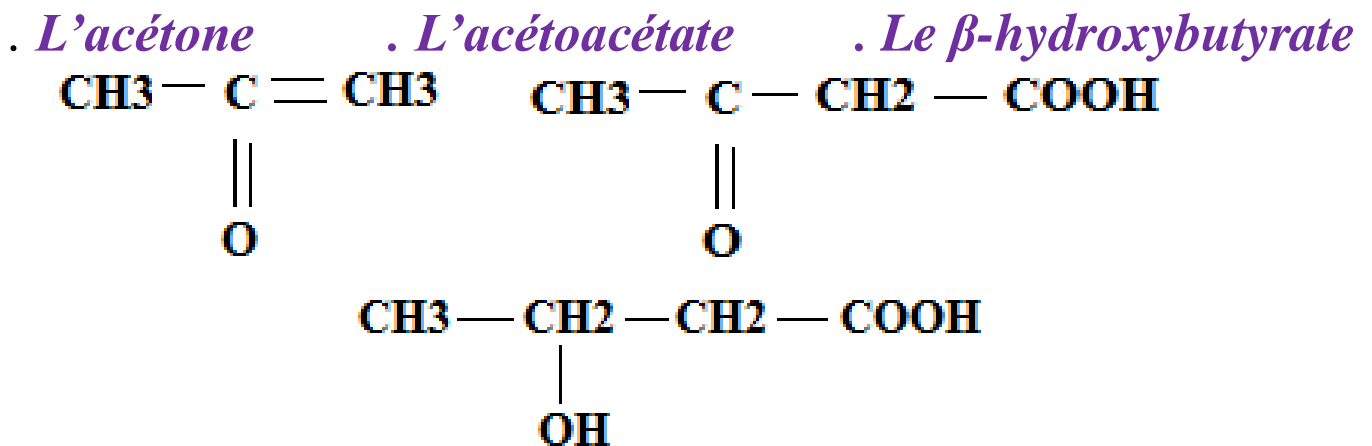
\* Dans le cas des composés insaturés avec des doubles liaisons *cis* en position 6 et 9



## LES CORPS CÉTONIQUES

Voie métabolique donnant naissance aux corps cétoniques à partir de l'AcétylCoA. Elle s'effectue dans la matrice mitochondriale des hépatocytes pendant le jeûne ils peuvent remplacer le glucose. Les corps cétoniques (CC) **Sont des lipides hydrosolubles et rapidement mobilisables.**

Il existe trois corps cétoniques



## CONDITIONS DE LA CETOGENESE

**Très active en période de jeûne :**

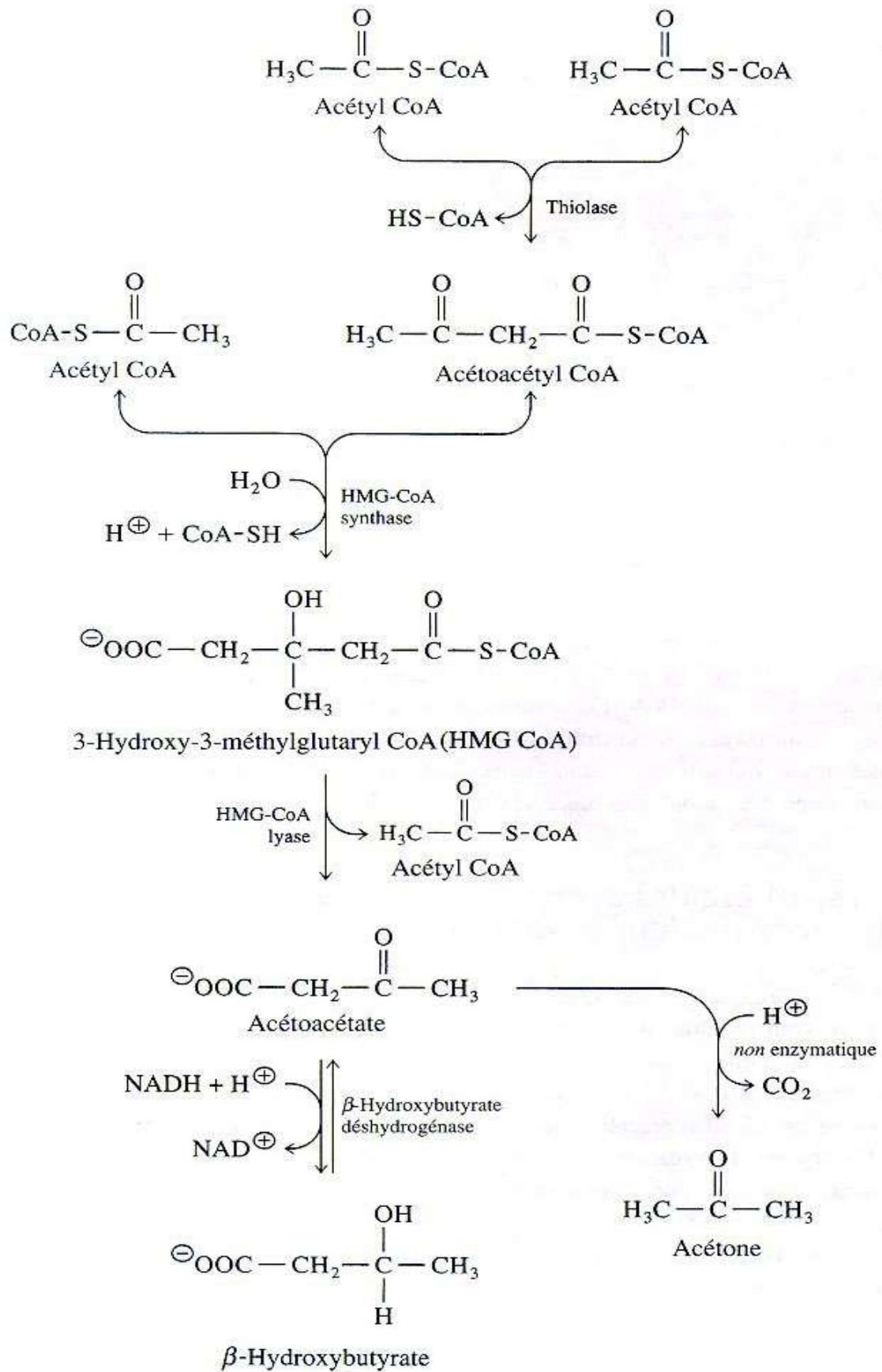
- Production importante d'acétylCoA à partir des lipides et des protides.
- Il y a donc peu d'oxaloacétate et de ce fait tout l'acétylCoA ne peut être dégradé par le cycle de Krebs.
- L'excès d'acétylCoA est converti en corps cétoniques.

Les corps cétoniques formés dans le foie passent dans le sang et sont utilisés comme substrat énergétiques à la place du glucose par les cellules périphériques.

En période normale, les corps cétoniques produits par le foie sont détruits par d'autres organes.

Dans le diabète sucré, la production des corps cétoniques est supérieure à leur utilisation.

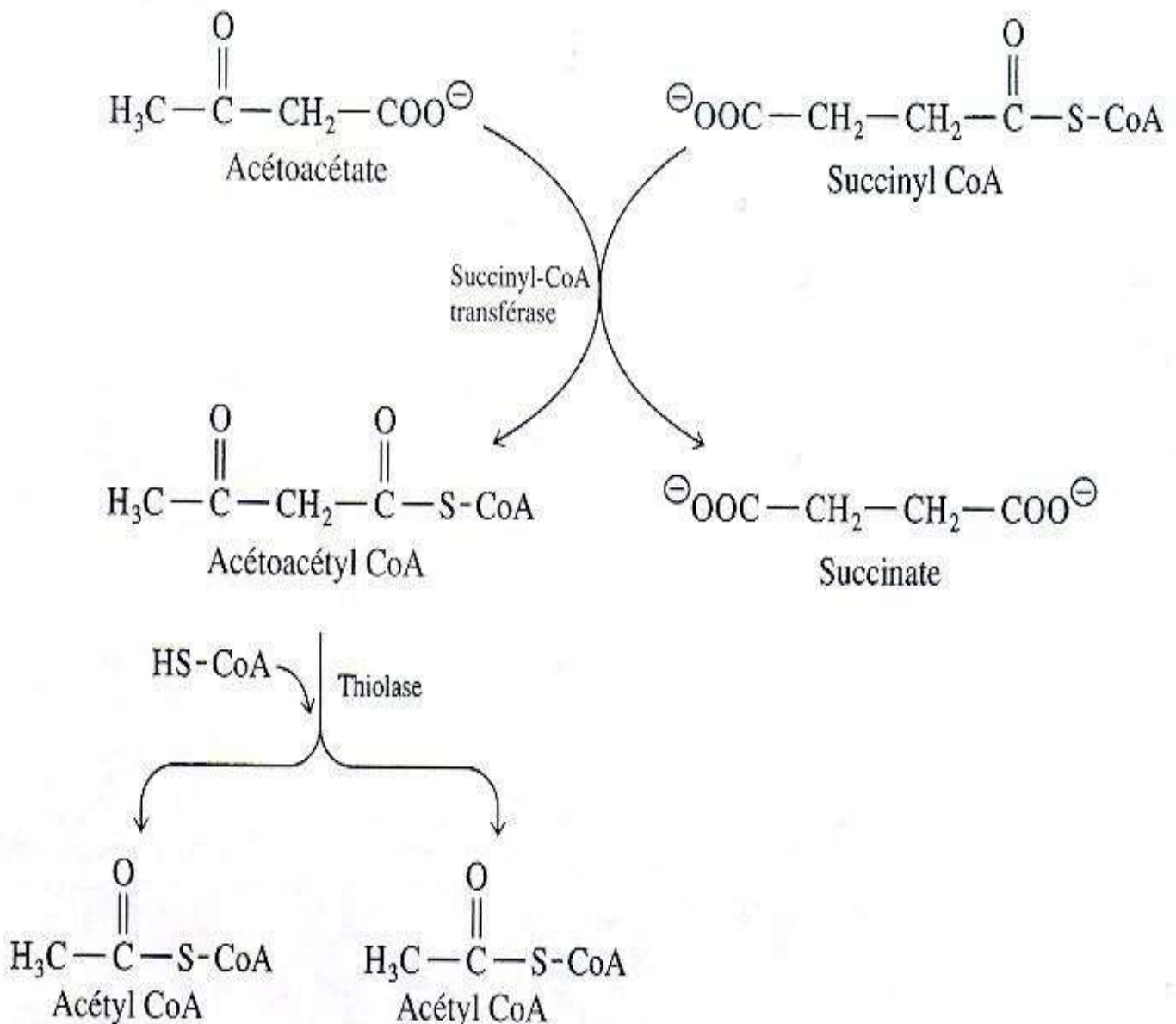
# LES ETAPES DE LA CETOGENESE



## LES ETAPES DE LA CETOLYSE

L'acétoacétate et le  $\beta$ -hydroxybutyrate sont ensuite transportés par le sang jusqu'aux tissus périphériques (muscle et coeur) ou ils serviront de source d'énergie.

Les corps cétoniques sont ensuite utilisés dans les **cellules autres que le foie**.



## ***REGULATION DE LA CETOGENESE***

La régulation de la production hépatique se fait à 3 niveaux

### ➤ **Lipolyse dans le tissu adipeux**

Les acides gras sont le moteur de la cétogénèse

### ➤ **Entrée des AG dans les mitochondries de foie**

Inhibition de l'acylCarnitine Transférase I par le malonyl CoA

### ➤ **$\beta$ Oxydation**

- L'acétyl CoA inhibe la  $\beta$  cétothilase
- Oxaloacétate en compétition entre NGG et CAC

## **LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS**

***Elle est cytoplasmique alors que l'oxydation est mitochondriale***

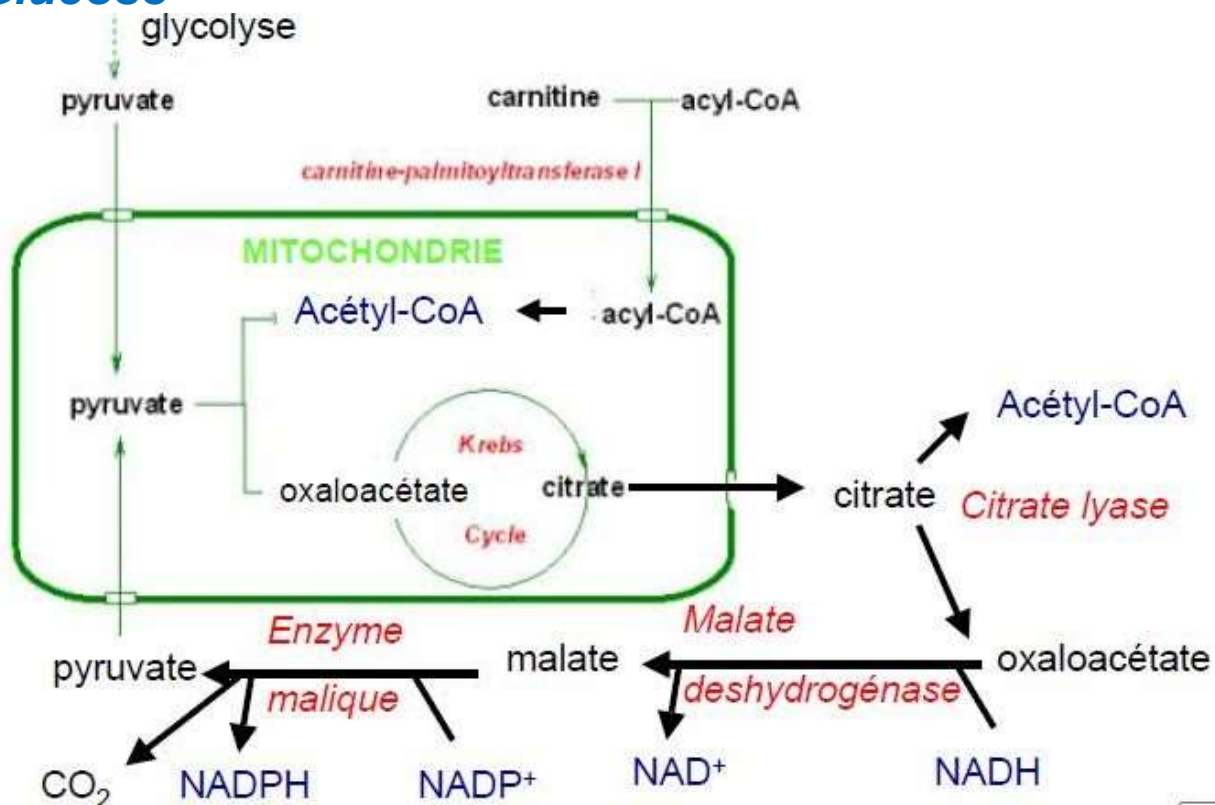
***Le foie est le site majeur de la biosynthèse suivi par la cellule adipeuse***

***Elle se produit lorsque la cellule est dans un contexte d'abondance énergétique (glucose)***

**Il faut que l'acétyl-CoA mitochondrial passe dans le cytoplasme.**

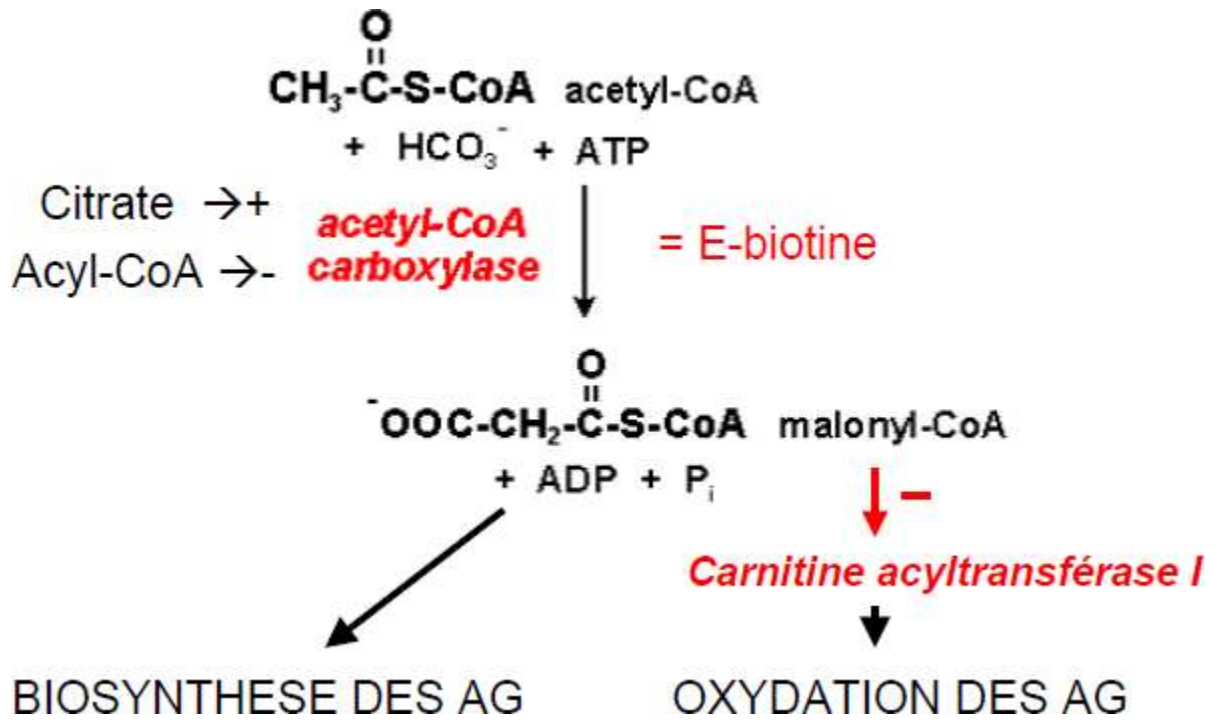
## **PASSAGE DE L'ACETYLCOA DANS LE CYTOPLASME**

### **Glucose**

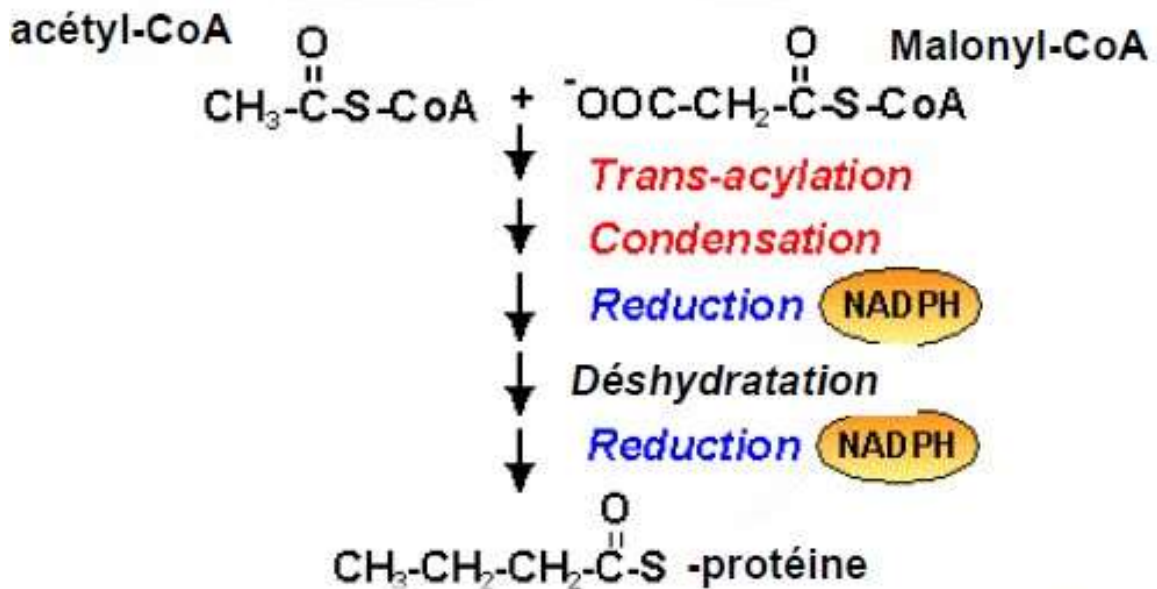


## **1<sup>ère</sup> ETAPE DE LA BIOSYNTHESE:**

**LA SYNTHÈSE DU MALONYL-CoA=**

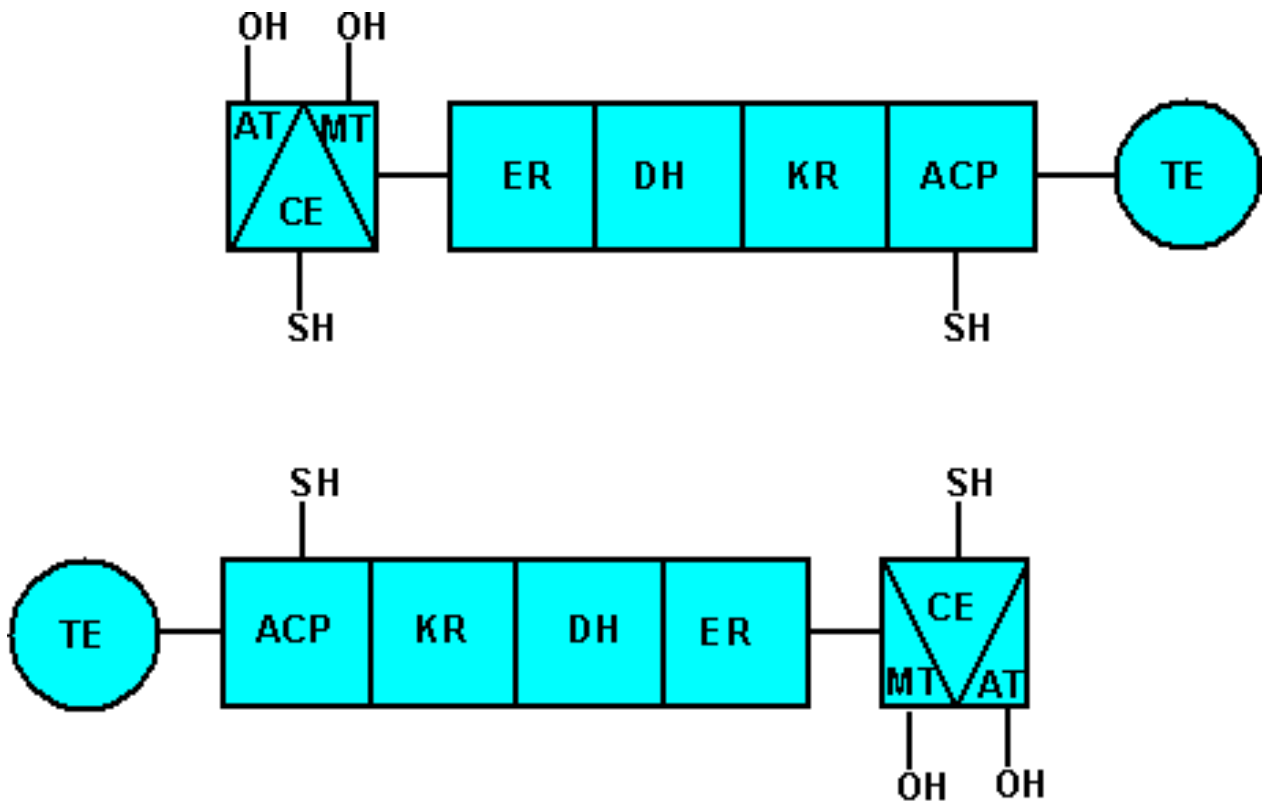


**SCHEMA GENERALE DES ETAPES DE BIOSYNTHESE**



**Tout cela est réalisé par un seul système multienzymatique AG synthétase L'ACIDE GRAS SYNTHETASE**





**AT: Acetyl transacylase**

**MT: Malonyl transacylase**

**CE: Condensing enzyme**

**ACP: Acyl Carrier Protein**

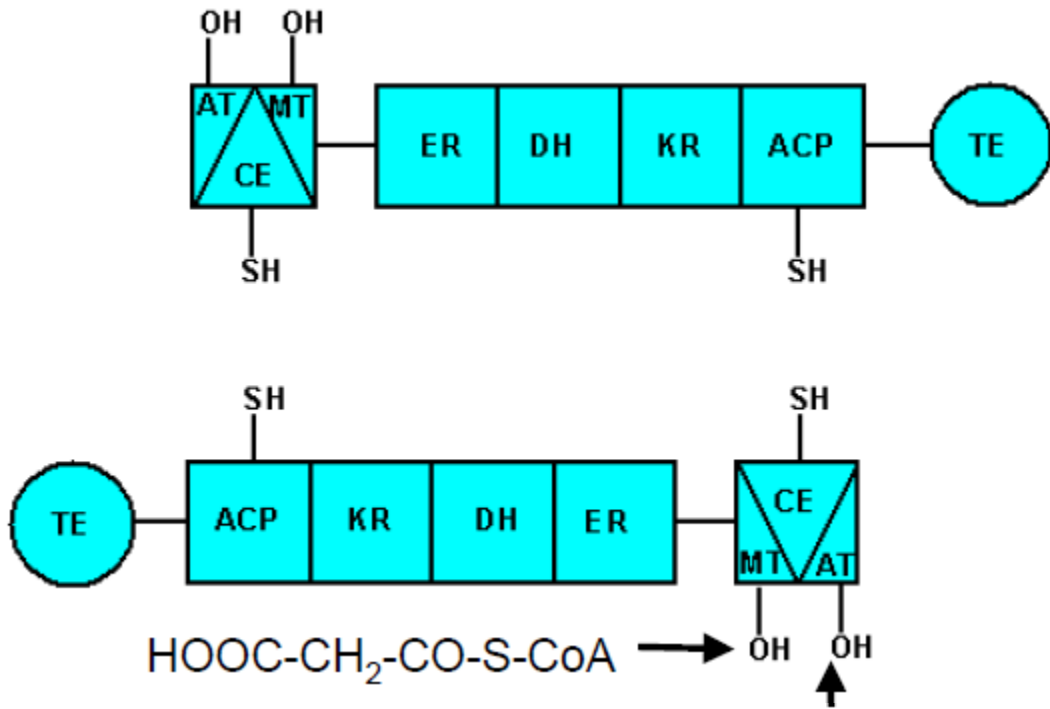
**KR: 3-Ketoacyl reductase**

**DH: 3-Hydroxyacyl dehydratase**

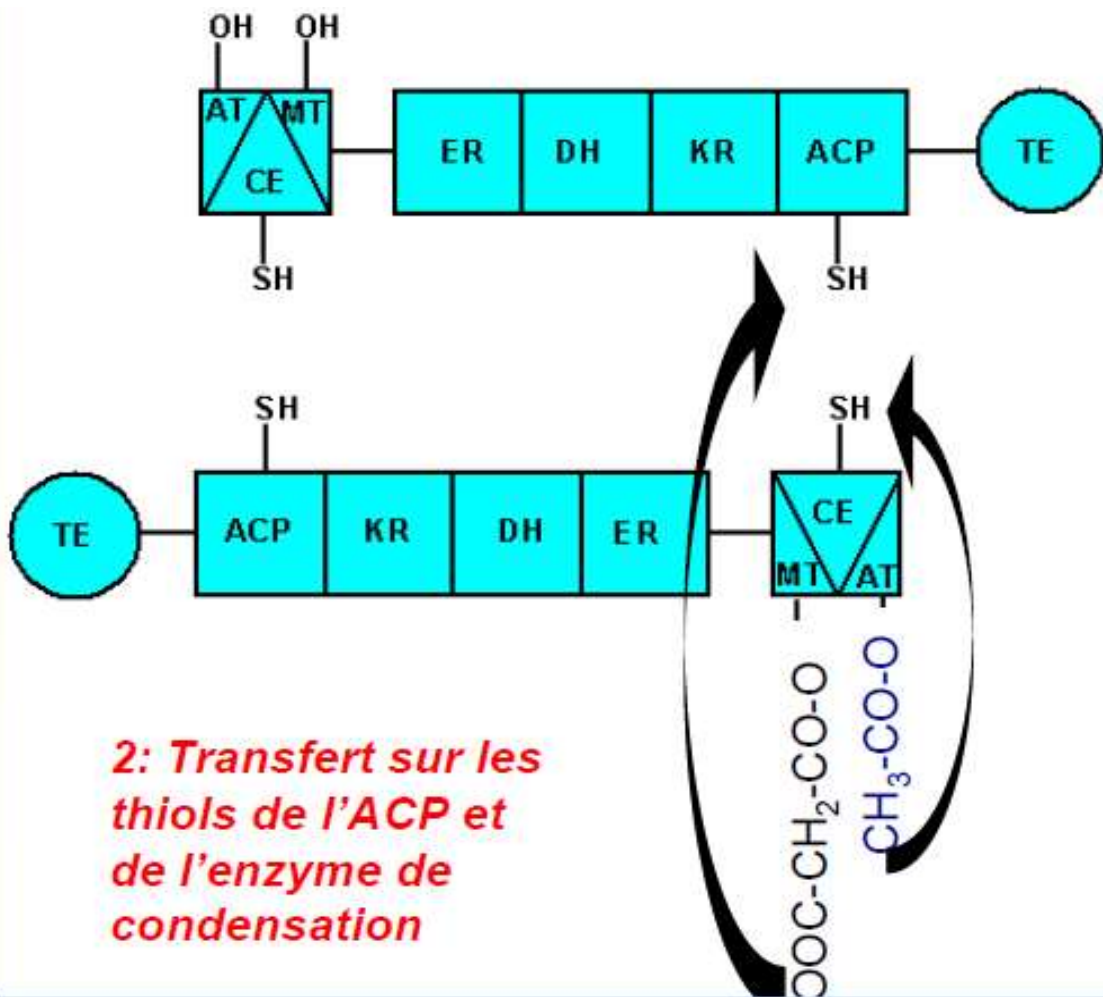
**ER: Enoyl reductase**

**TE: Thioesterase**

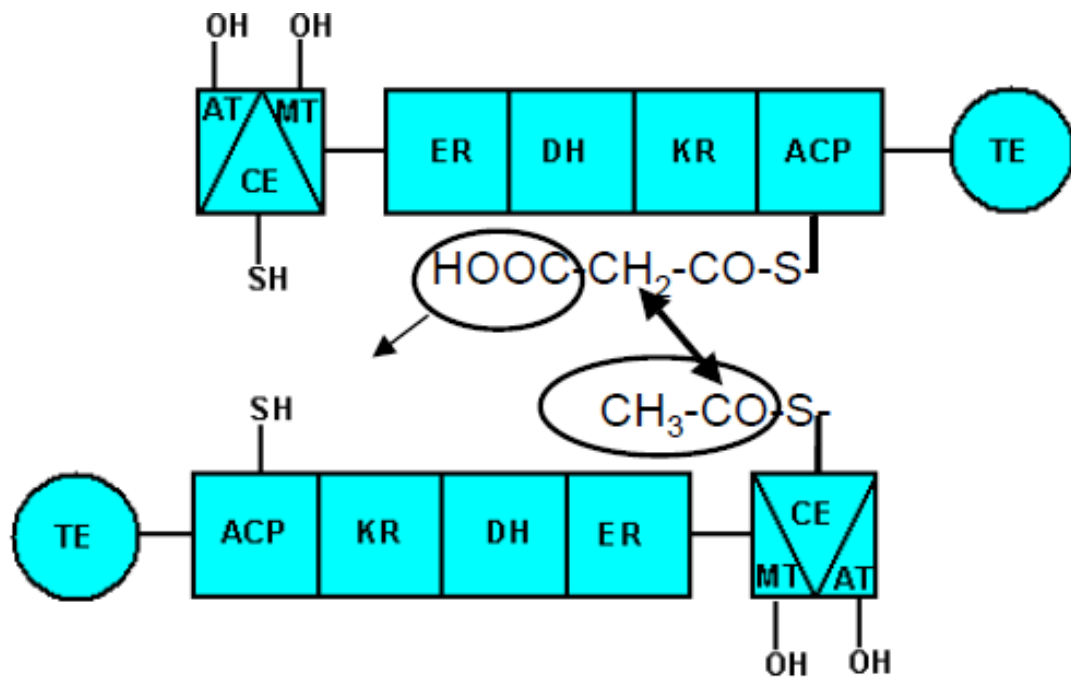
# LE CYCLE DE SYNTHÈSE



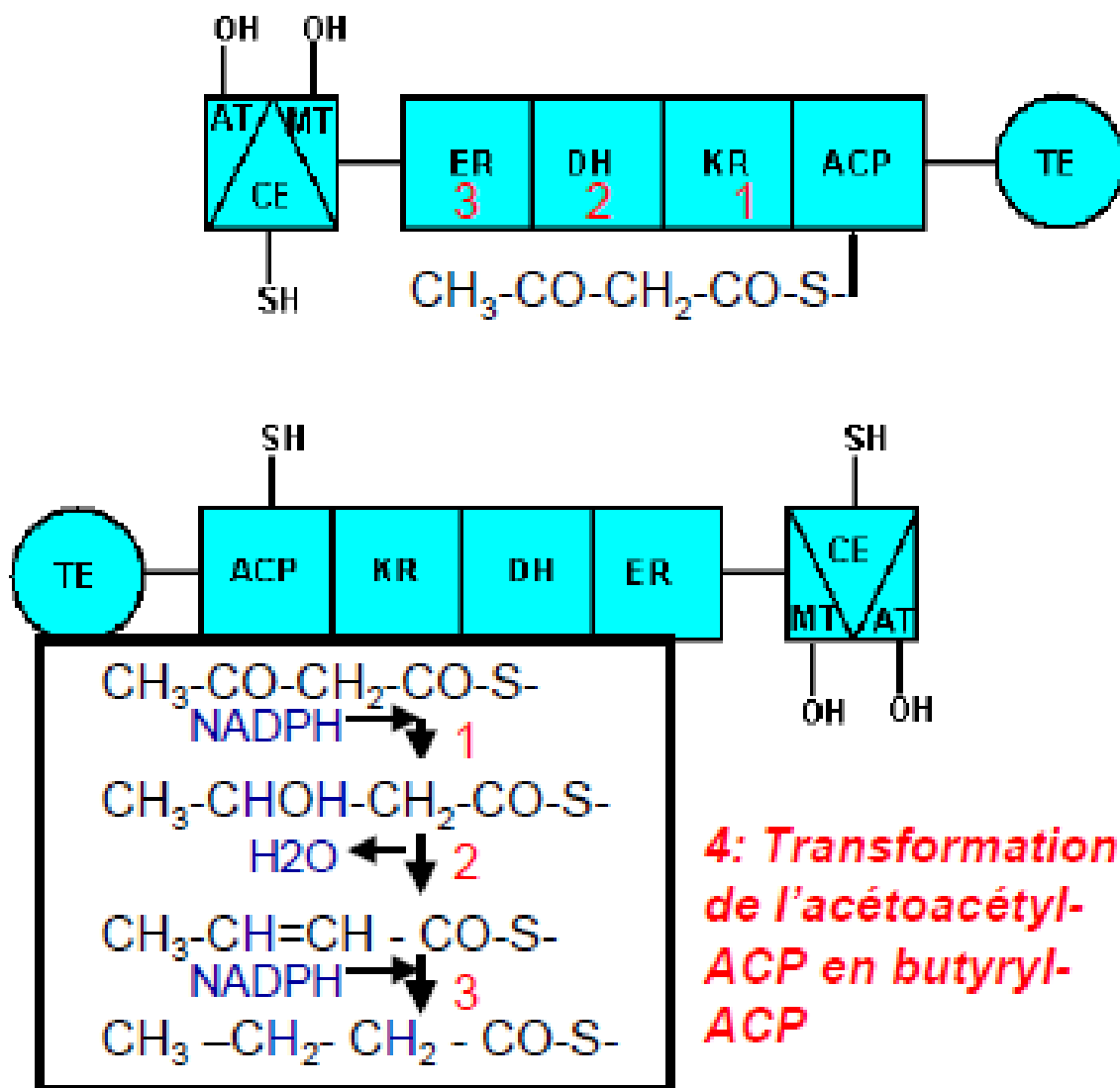
**1: Acylation de l'acétyl-  
transférase et de la malonyl-  
transférase**

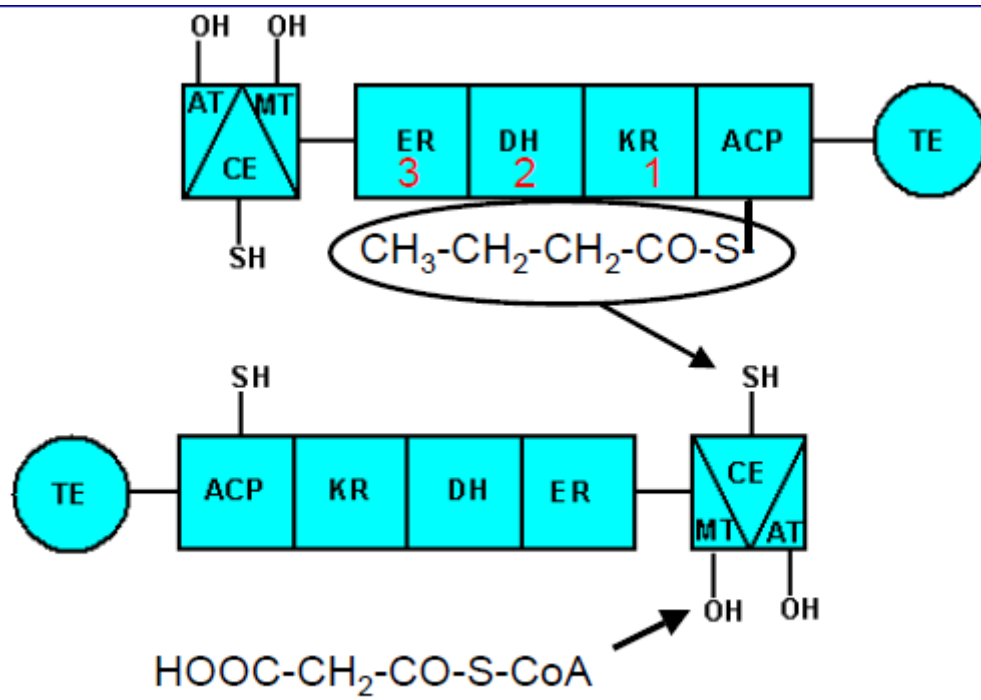


**2: Transfert sur les  
thiols de l'ACP et  
de l'enzyme de  
condensation**



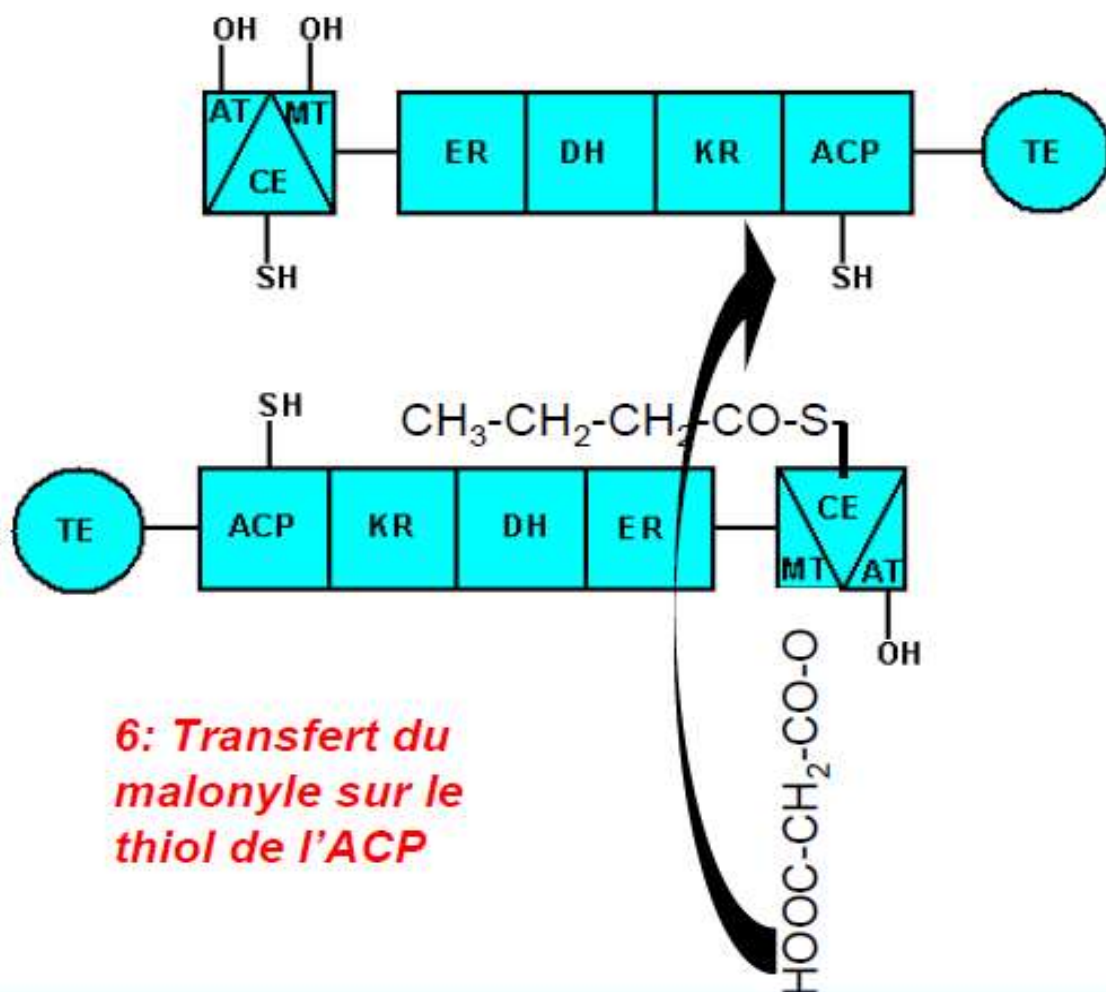
**3: Décarboxylation de la malonyl-ACP et condensation en acétoacétyl-ACP**



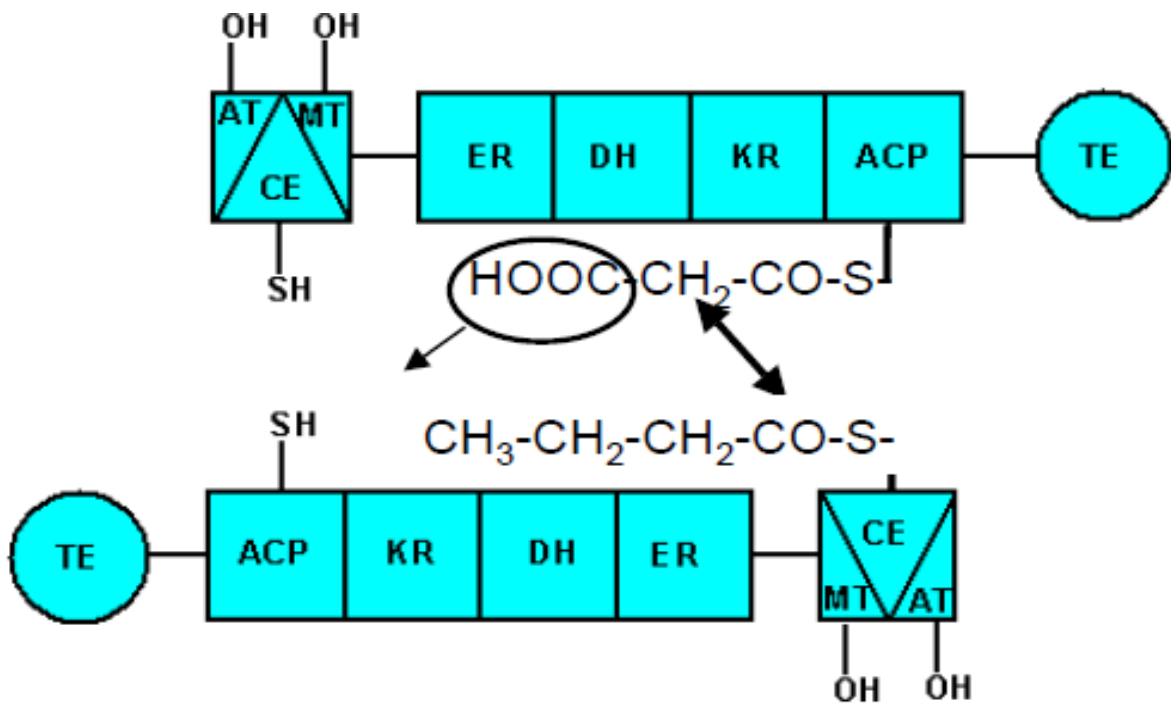


**5: Transfert du groupement butyryle sur**

**l'enzyme de condensation et incorporation d'un nouveau malonyl-CoA**

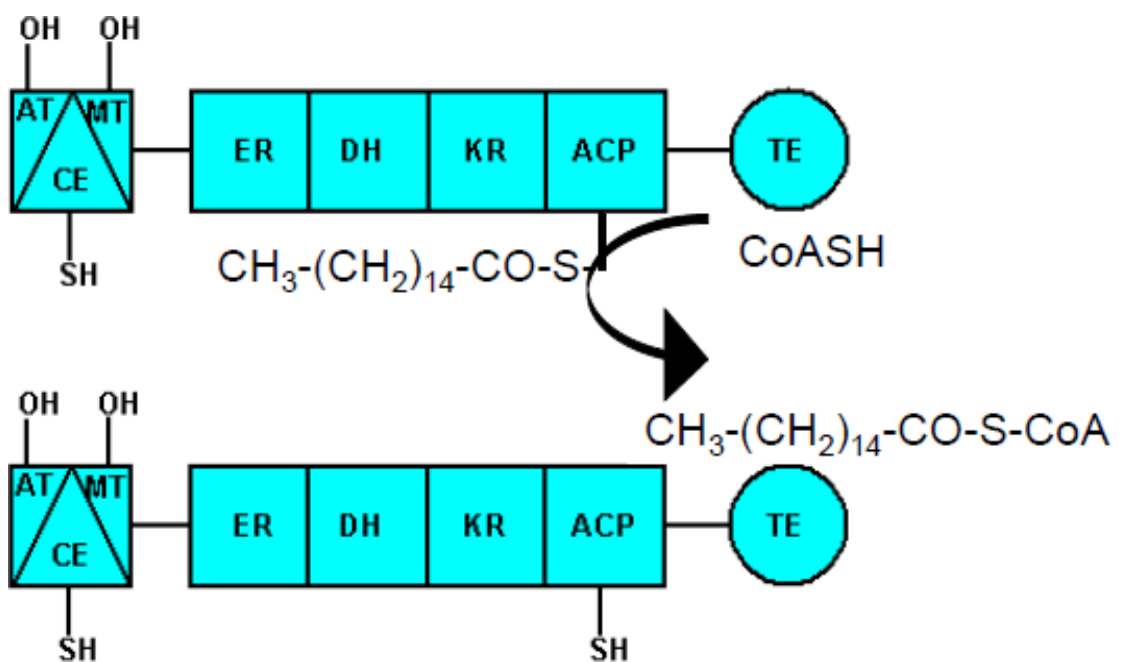


**6: Transfert du malonyle sur le thiol de l'ACP**



**7: Décarboxylation de la malonyl-ACP et condensation avec le butyryle**

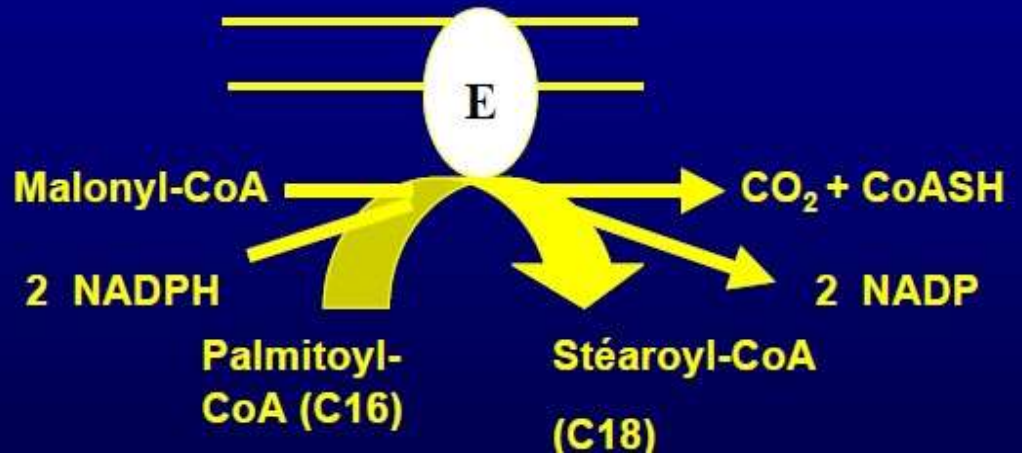
**REPETITION DU CYCLE JUSQUE LA PALMITOYL-ACP  
LIBERATION DU PALMITOYL-CoA PAR LA  
THIOESTERASE (TE)**



## AUGMENTATION ULTERIEURE DE LA CHAINE CARBONNEE: 2 carbones à la fois

= Enzymes du RE

Exemple: palmitate (16 C) → stéarate (18 C)

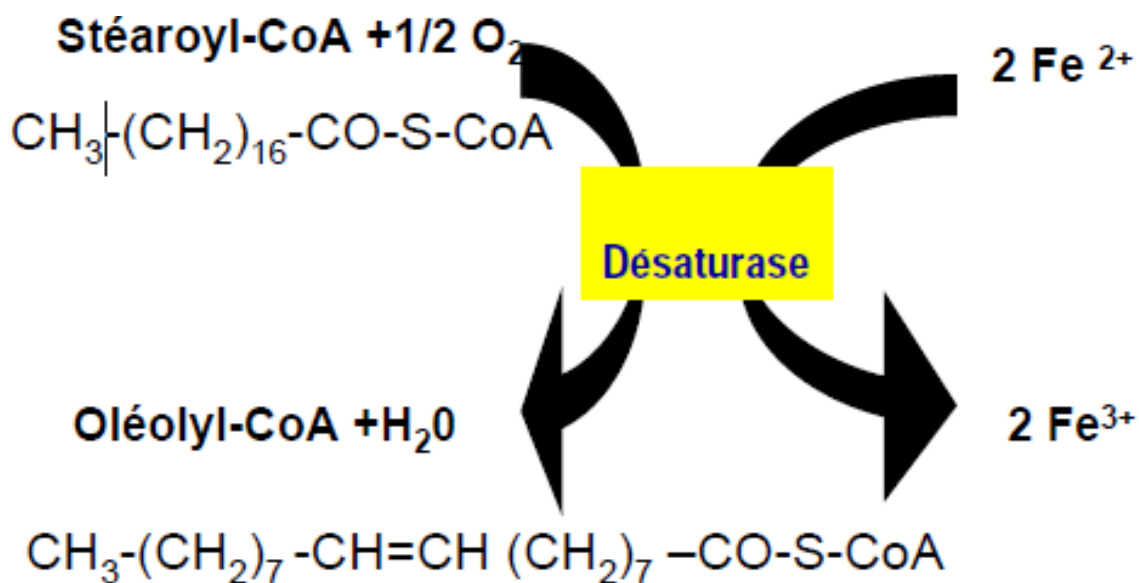


*Possible jusqu'à 24 C*

## INTRODUCTION DE DOUBLES LIAISONS

= aussi systèmes enzymatiques du RE

Exemple: stéaroyl-CoA oléoyl-CoA



**MAIS...**

**Les mammifères, dont l'Homme, ont perdu la capacité de créer des doubles liaisons au delà de  $\Delta^9$**

**Les acides gras comportant ces doubles liaisons (linoléique ( $\omega$ -6), linoléique ( $\omega$ -3)..) doivent être apportés par l'alimentation**

**= AG essentiels**

***AG essentiels car***

- **Nécessaires à la synthèse de l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et leucotriènes;**
- **Nécessaires à la croissance cellulaire et aux cellules nerveuses**

## ***REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS***

### ***4 Notions essentiels à retenir***

**1: Quand il y a biosynthèse des AG, il n'y a pas oxydation**

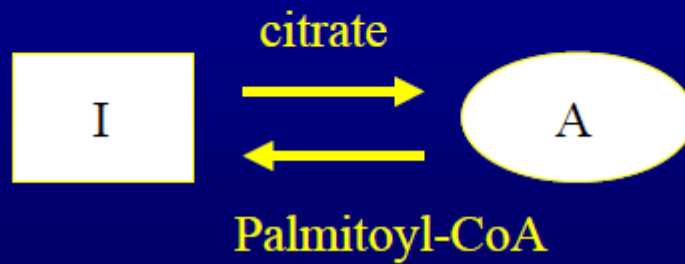
**2: La biosynthèse des AG peut se mettre en route quand la cellule dispose de suffisamment de glucose et d'ATP pour ses besoins énergétiques**

**3: La biosynthèse des AG a besoin d'acétyl-CoA mitochondrial et de NADPH (fourni par la «navette» Malate-pyruvate et par la voie des pentoses)**

## 4: Le foie est chez l'Homme le site majeur de la biosynthèse des AG (autre site: la cellule adipeuse).

L'acétyl-CoA carboxylase est la cible de la régulation métabolique

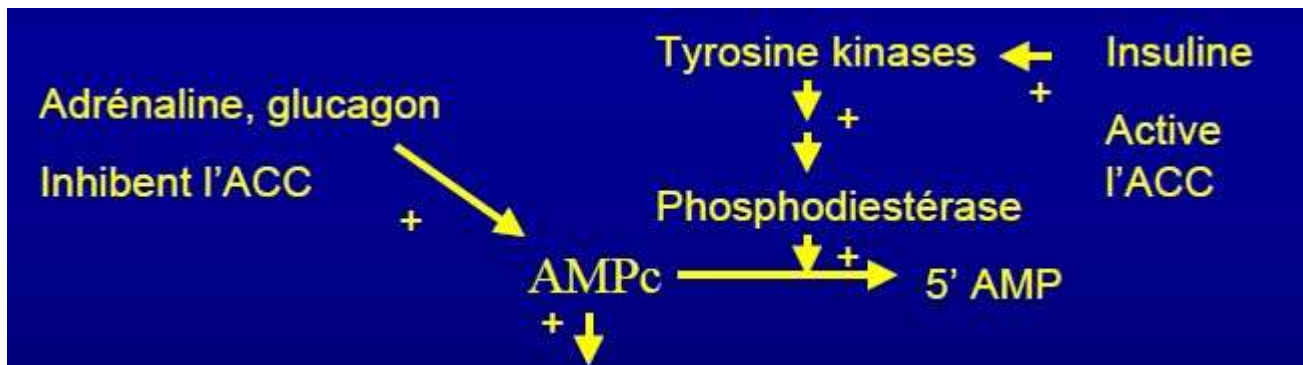
C'est un enzyme allostérique



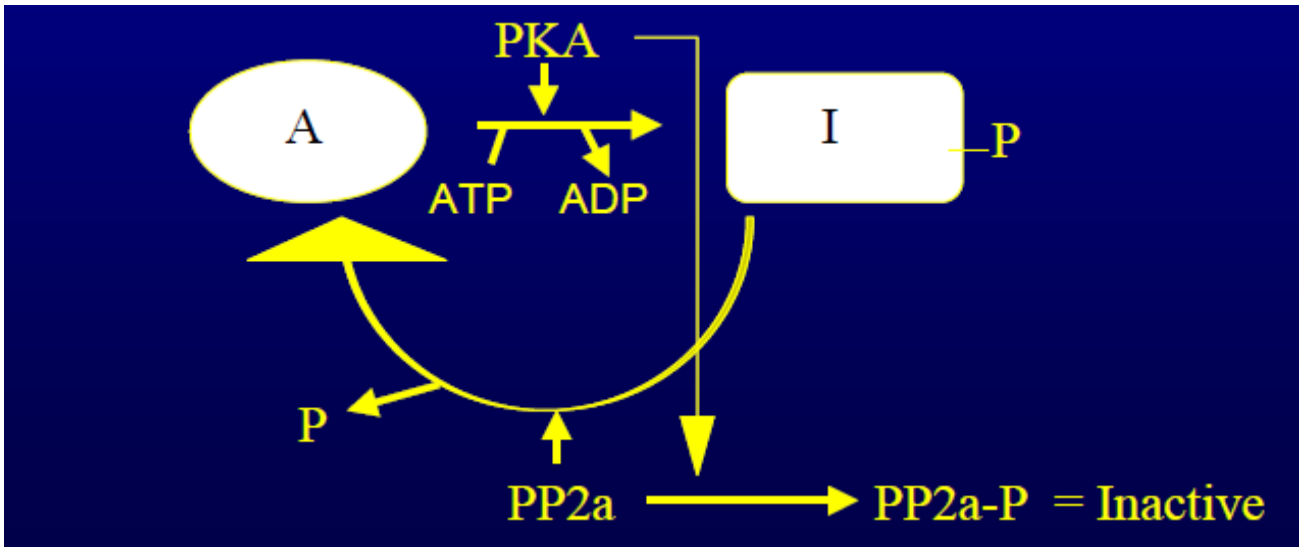
Et de plus, régulé par phosphorylation



## REGULATION DE L'ACC PAR PHOSPHORYLATION







## REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

