

# MÉTABOLISME DES LIPIDES

**1. Dégradation**

**2. Biosynthèse**

# 1. Dégradation des Lipides

Digestion des lipides alimentaires

Béta-oxydation des acides gras

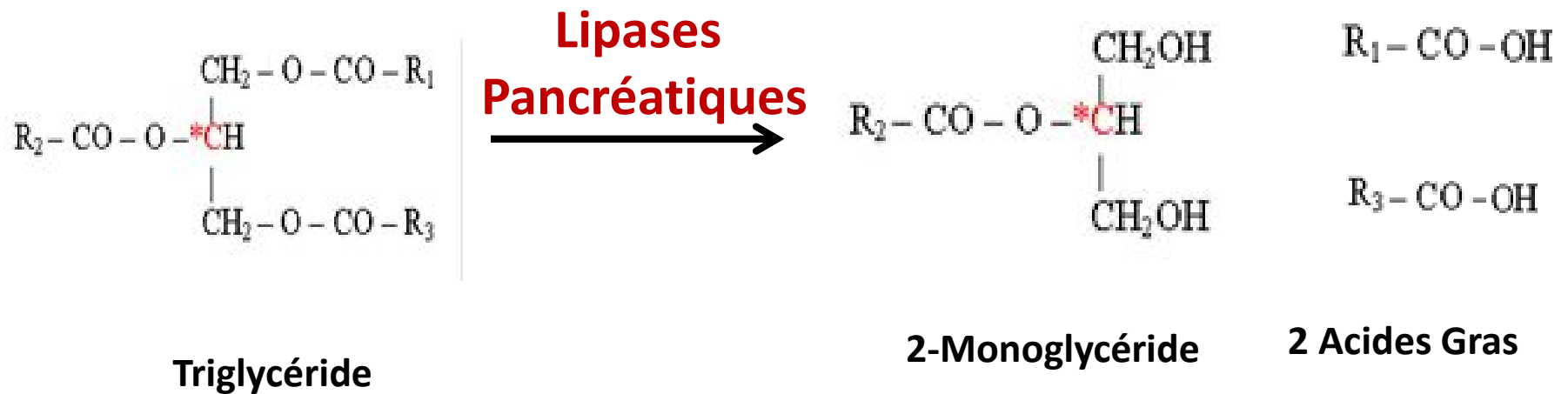
Devenir des produits de Béta-oxydation

# Introduction:

## Digestion des Lipides Alimentaires

- **Les principaux lipides de l'alimentation sont constitués de:**
  - Triglycérides (TG) : esters de glycérol + 3 AG
  - Phospholipides: esters de glycérol + 2 AG + Phosphate + alcool azoté
  - Stérides: esters de cholestérol + AG
- **La digestion des ces lipides qui se déroule dans l'intestin grêles est réalisée par:**
  - les enzymes pancréatiques
    - **les lipases**
    - **les phospholipases**
  - les sels biliaire

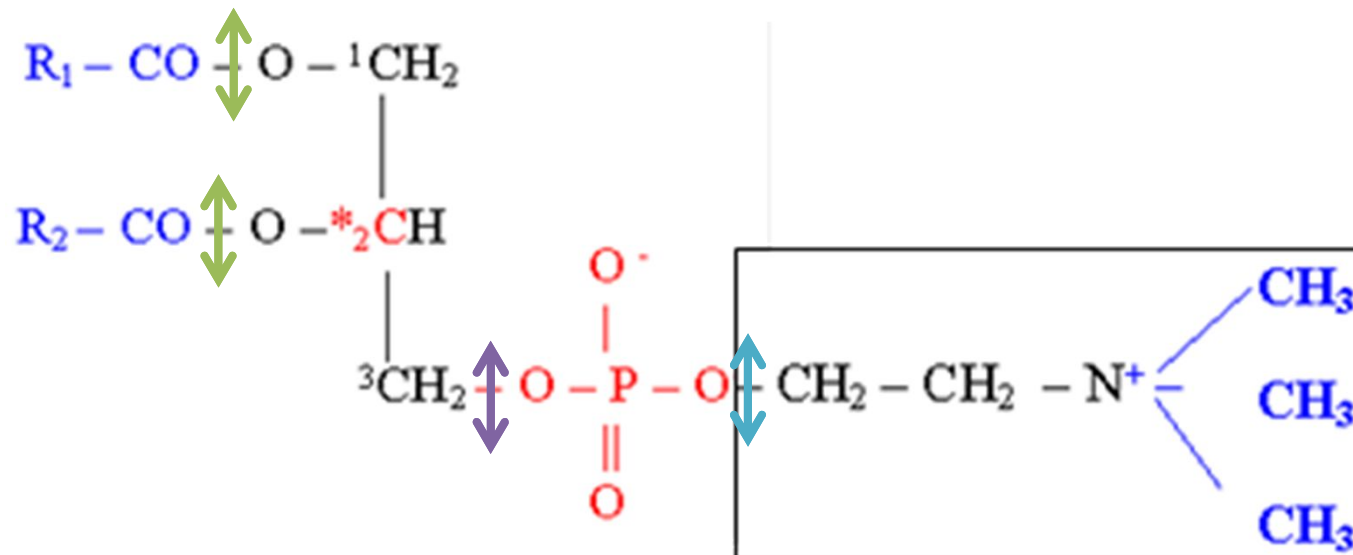
# Action des Lipases Pancréatiques



- Les TG sont hydrolysés par les lipases pancréatiques

# Action des Phospholipases

- Les Phospholipides sont hydrolysés par les phospholipases:
  - **A1 et A2**: libèrent les AG
  - **C**: hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le phosphate
  - **D**: libère l'alcool azoté

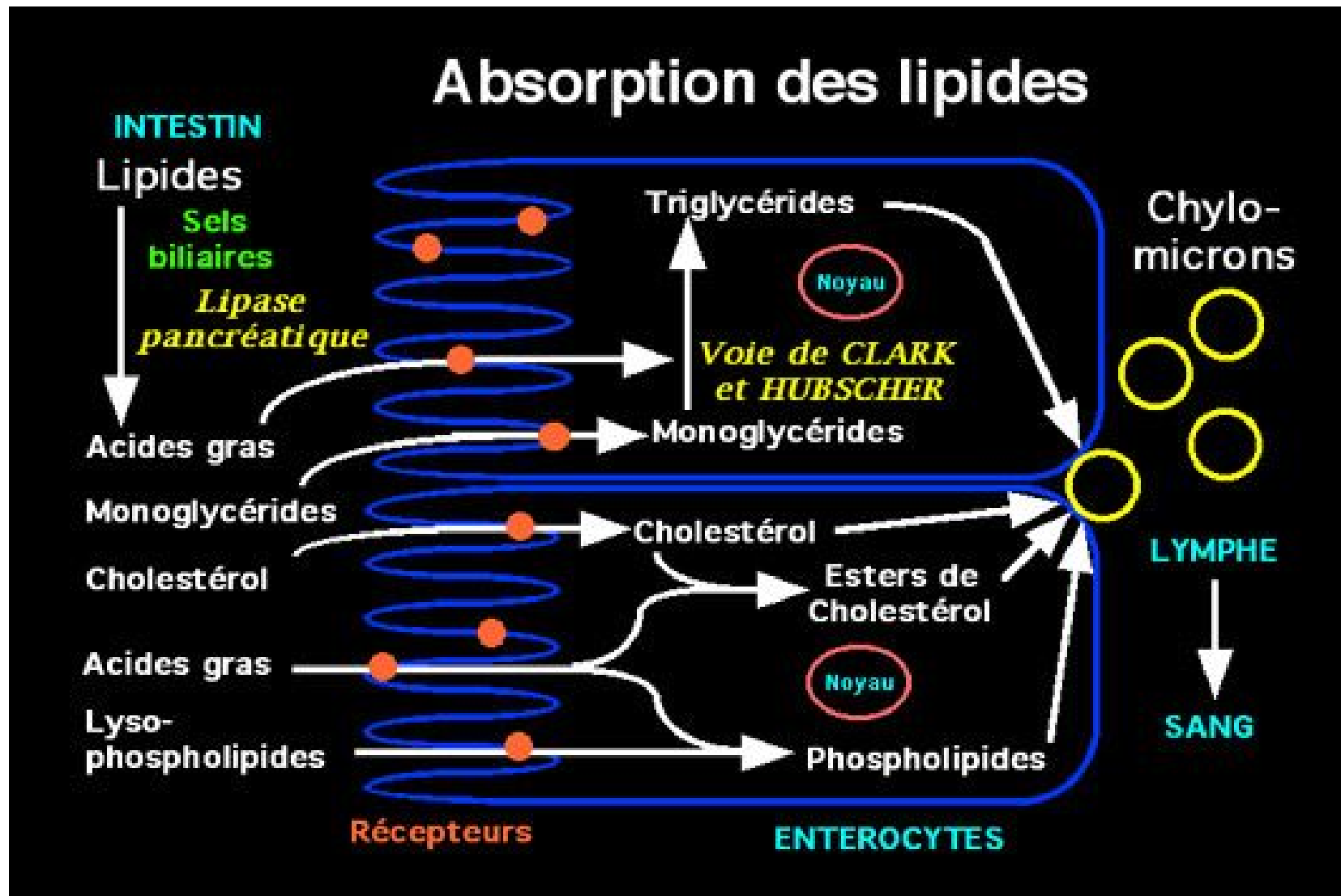


Phosphatidylcholine

# Absorption des Lipides: AG et de 2-MG

- Les AG et 2-MG sont:
  - Absorbés par les entérocytes : cellules absorbantes de l'intestin grêle.
  - Et sont recombines, dans le réticulum endoplasmique lisse, en TG.
- Les entérocytes synthétisent les chylomicrons, des lipoprotéines, qui sont chargées de transporter à travers le flux sanguin les TG néoformés aux tissus musculaires et adipeux.
- Une lipoprotéine lipase hydrolyse les TG complexés en AG et 2-MG qui pénètrent dans les cellules adjacentes (musculaires et adipeuses). Ces composés sont dégradés par la  **$\beta$ -oxydation** ou sont mis en réserve sous forme de TG.
- NB : C'est sous la forme de TG que les lipides sont transportés vers les tissus adipeux et c'est sous la même forme qu'ils sont acheminés vers les tissus utilisateurs.
- Les TG représentent une forme de mise en réserve par la cellule. Leur mobilisation constitue une source hautement énergétique.

# Absorption des Lipides: AG et de 2-MG



# Dans les Cellules Utilisatrices?

- L'utilisation des TG comme source d'énergie débute par une hydrolyse par les Lipases qui libère le glycérol et les acides gras.
- Cette hydrolyse se fait en deux étapes :
  - 1<sup>ère</sup> étapes : hydrolyse de deux fonctions alcools primaires par la **Triglycérides lipase** (lipase pancréatique) suite à un signal hormonal (adrénaline, noradrénaline, glucagon...):  
$$\text{TG} \rightarrow 2 \text{AG} + 2\text{-MG}$$
  - 2<sup>ème</sup> étape : hydrolyse de 2-MG par une lipase intracellulaire indépendamment des hormones:  
$$2\text{-MG} \rightarrow \text{Glycérol} + \text{AG}$$



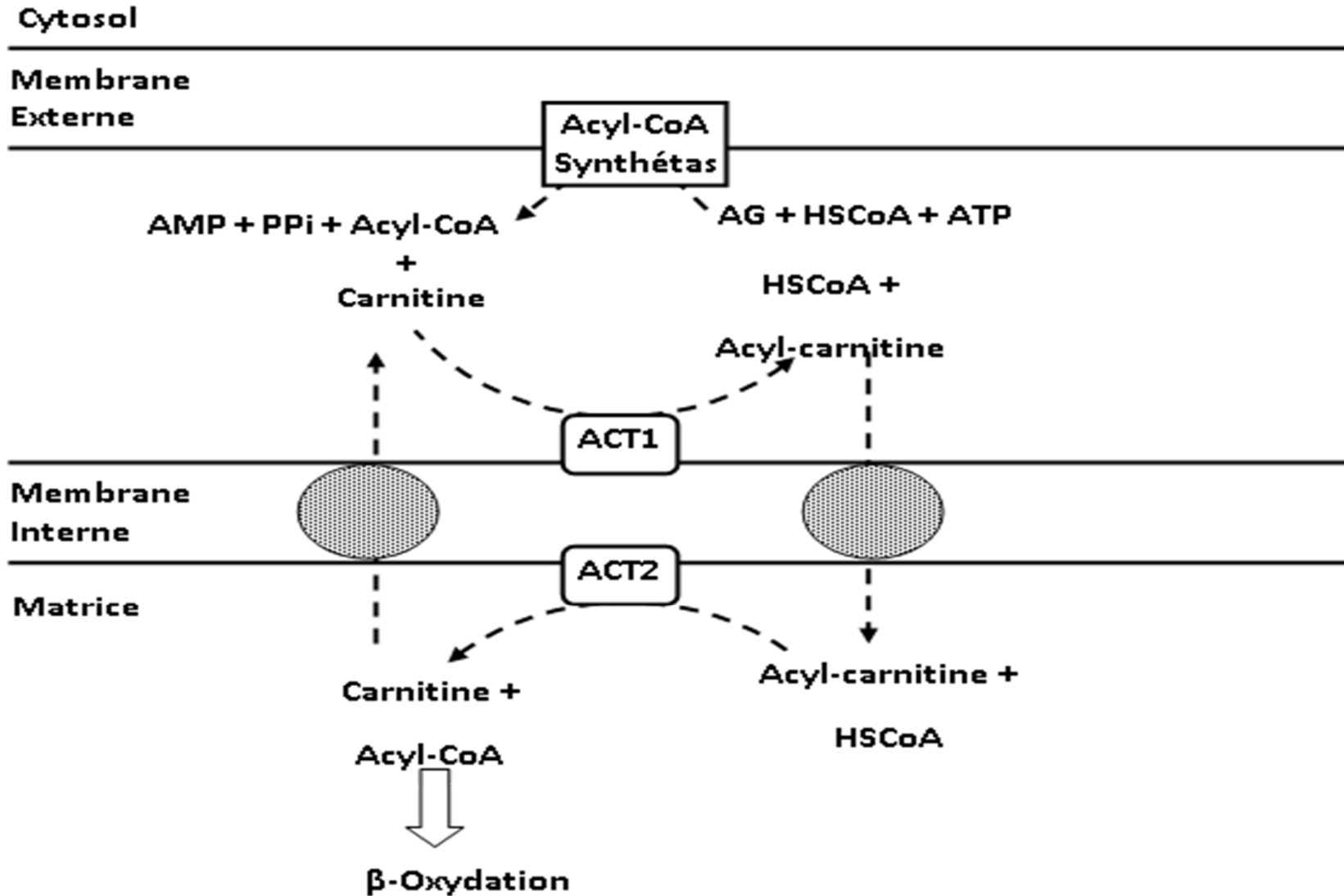
# $\beta$ -Oxydation des Acides Gras

- La  $\beta$ -Oxydation est la voie de la dégradation des AG
  - Elle se déroule dans la mitochondrie.
  - Les AG proviennent de l'hydrolyse des TG.
- Avant d'être oxydés, **les acides gras sont activés** par leur liaison au coenzyme A (CoA) en donnant un **Acyl-CoA**
- Les AG à longue chaîne de carbone (nb C  $\geq$  10) sont activés dans l'espace inter-membranaire mitochondriale et transportés ensuite dans la matrice
- Par contre, les AG à courte chaîne de carbone (nb C  $\leq$  10) sont transportés directement dans la matrice où vont subir l'activation par le CoA matriciel.

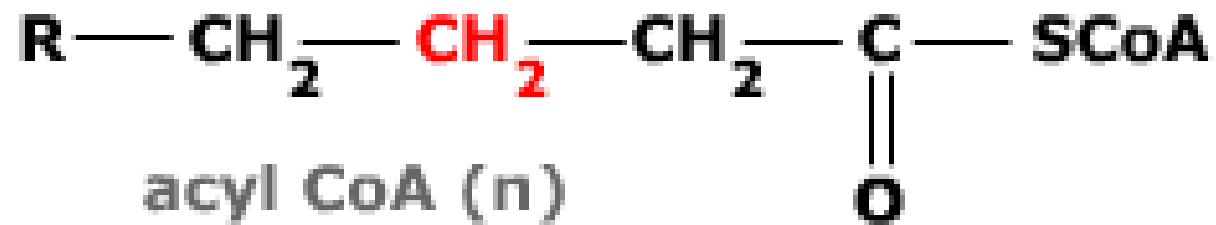
# Activation des Acides Gras et Entrée dans la Mitochondrie

- Elle se déroule en 3 étapes :
  - **1<sup>ère</sup> étape** : Activation par le CoA : l'AG se lie au CoA dans l'espace inter-membranaire et donne l'acyl-CoA, la réaction est catalysée par l'**Acyl-CoA synthétase** qui est liée à la face interne de la membrane externe mitochondriale.  
$$\text{R} - \text{CH}_2 - \text{COOH} + \text{HSCoA} + \text{ATP} \rightarrow \text{R} - \text{CH}_2 - \text{CO} \sim \text{CoA} + \text{AMP} + \text{PPi}$$
  - **2<sup>ème</sup> étape** : transport de de l'acyl-CoA formé à la matrice mitochondriale par le système carnitine. Le radical acyle est pris en charge par la carnitine. La réaction est catalysé par l'**Acyl-Carnitine Transférase 1 (ACT1)**.  
$$\text{Acyl-CoA} + \text{Carnitine} \rightarrow \text{Acyl-carnitine} + \text{HSCoA}$$
  - **3<sup>ème</sup> étape** : transfert de l'acyl-carnitine dans la matrice : l'acyl-carnitine est transféré dans la matrice grâce à l'**Acyl-Carnitine Translocase**.

# Activation des Acides Gras et Entrée dans la Mitochondrie



# L'Acyl-CoA

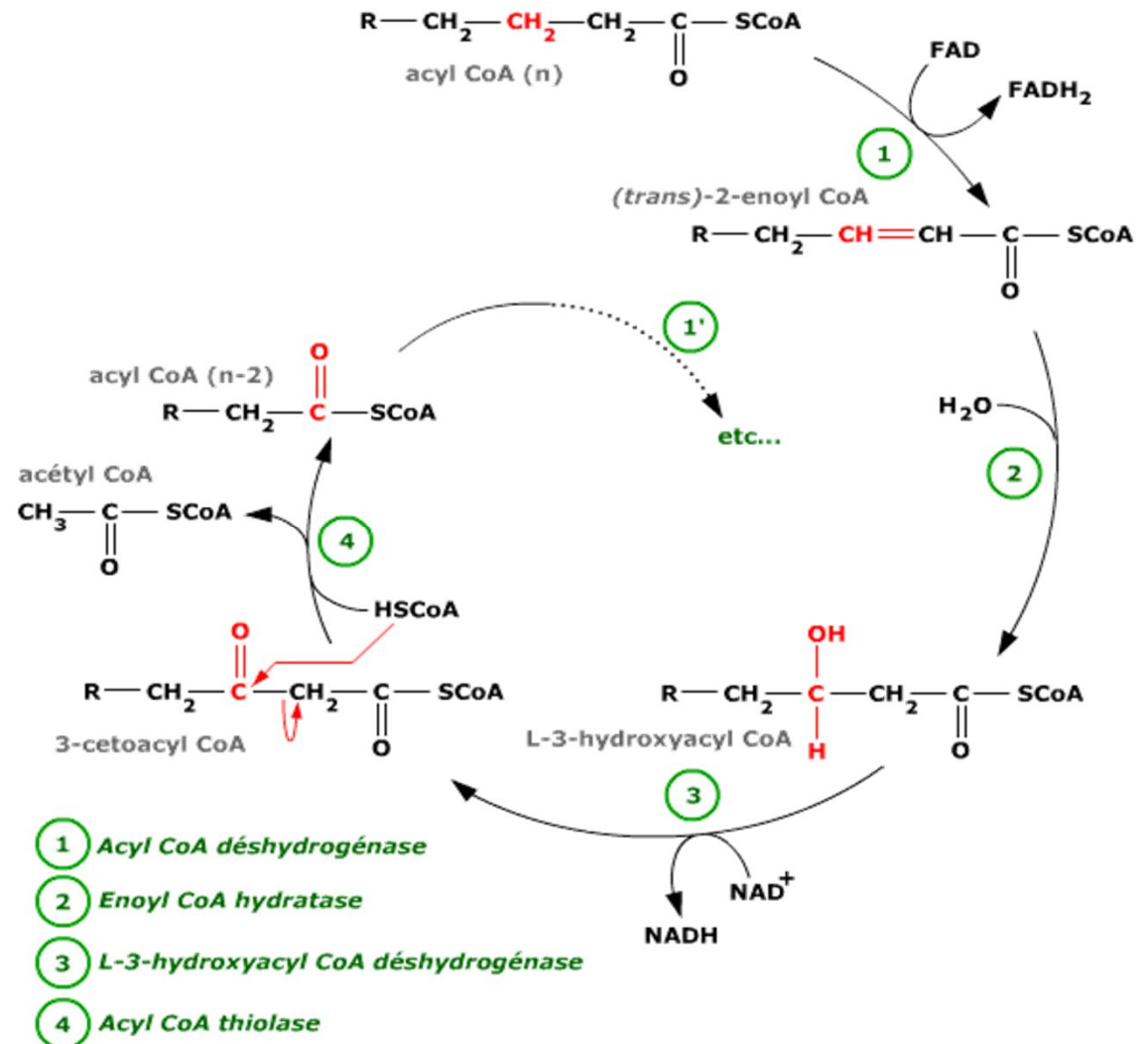


# Les Etapes de la $\beta$ -Oxydation des Acides Gras

- **1<sup>ère</sup> étape** : déshydrogénation de l'acyl-CoA et formation de déhydroacyl-CoA ou énoyl-CoA. L'enzyme qui catalyse cette réaction est une enzyme à FAD donc au cours de cette réaction on a réduction d'une molécule de FAD en **FADH<sub>2</sub>**.
- **2<sup>ème</sup> étape** : Hydratation de l'énoyl CoA pour former le 3-hydroxyacyl-CoA. Le groupement OH est orienté sur le carbone 3 de l'AG.
- **3<sup>ème</sup> étape** : déshydrogénation de l'hydroxyacyl-CoA qui donne le 3-cétoacyl-CoA. La réaction est catalysée par une enzyme dont le cofacteur est le NAD<sup>+</sup> qui se réduit en **NADH, H<sup>+</sup>**.
- **4<sup>ème</sup> étape** : Clivage de l'acide gras pour donner un acétyl-CoA et un acyl-CoA privé de deux carbones par rapport au premier. L'acyl-CoA libéré va servir comme substrat pour le tour suivant.

# Les Etapes de la $\beta$ -Oxydation des Acides Gras

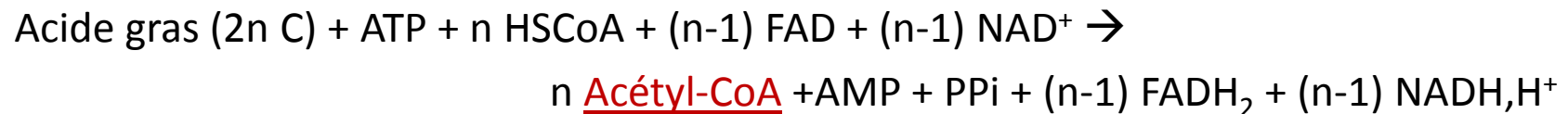
La séquence des réactions numérotées de (1) à (4) constitue un tour de la  $\beta$ -oxydation, à l'issue duquel sont libérés 1 FADH<sub>2</sub>, 1 NADH, H<sup>+</sup> et un acétyl-CoA. Le nouvel acyl-CoA à (2n-2) carbones formé subit la séquence des 4 réactions du 2<sup>ème</sup> tour et ceci se répète jusqu'à l'oxydation complète de l'acide gras.



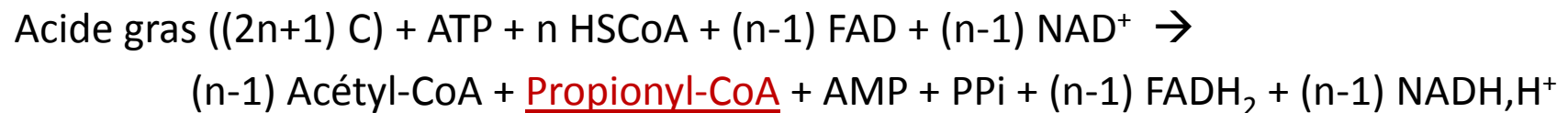
# Bilan

- A la fin de chaque tour il y a libération de 1 FADH<sub>2</sub>, NADH, H<sup>+</sup> et 1 Acétyl-CoA. Il faut (n-1) tours pour assurer la β-oxydation totale d'un acide gras à 2n carbones ou à (2n+1) carbones.

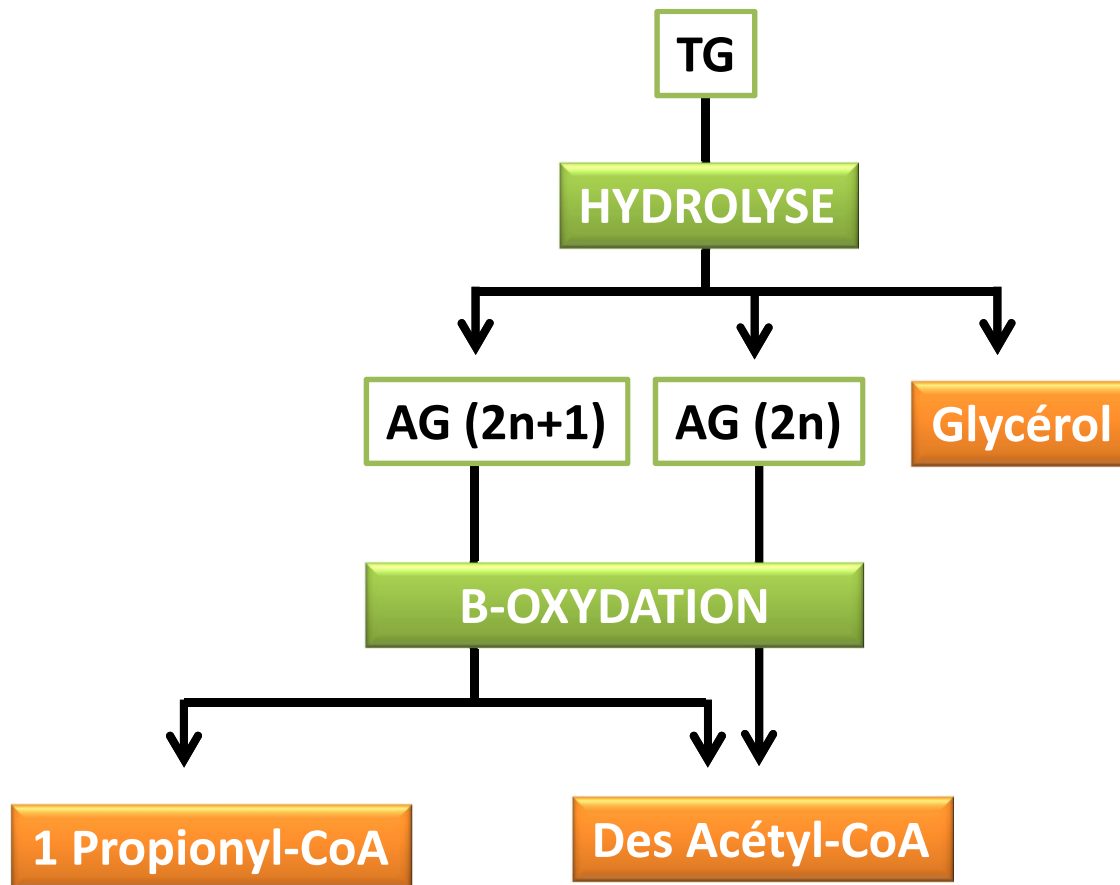
- La réaction globale de la β-oxydation d'un acide gras à 2n carbones s'écrit :



- Celle d'un acide gras à (2n+1) s'écrit :



# De TG Jusqu'à la fin de $\beta$ -oxygation: Le Produit final





# Devenir du Glycérol

- Le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides ou des phospholipides peut être réutilisé comme :
  - Précurseur de la synthèse des lipides ou
  - Précurseur du glucose (néoglucogenèse) ou
  - Suivre la voie de la glycolyse

# Devenir du Glycérol

- Il subit la séquences des réactions suivantes:
- 1. Phosphorylation du Glycérol : La réaction est catalysée par la **Glycérol kinase**. Le glycérol 3-Ⓟ formé peut être prélevé pour la synthèse des lipides.



- 2. Déshydrogénation Du Glycérol 3-Ⓟ : Elle est catalysée par la **glycérol-è déshydrogénase**. Il se forme de la 3-Ⓟ dihydroxyacétone.



- 3. Isomérisation En Glycéraldéhyde 3-Ⓟ : L'enzyme qui intervient est la **Phosphotriose Isomérase** rencontrée dans la glycolyse. Le glycéraldéhyde 3-Ⓟ peut suivre la voie de la glycolyse ou celle de la néoglucogenèse.

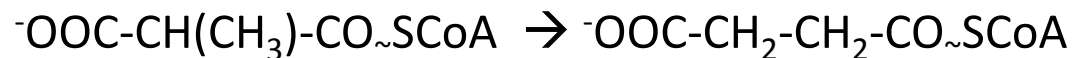


# Devenir de Propionyl-CoA

- Carboxylation et Formation Du 2-Méthyl malonyl-CoA : La réaction est catalysée par la **Propionyl-CoA Carboxylase**.



- Isomérisation du 2-Méthylmalonyl-CoA : Le 2-méthylmalonyl-CoA est transformé en succinyl-CoA par la **2-Méthyl malonyl-CoA Carboxymutase**, intermédiaire du cycle de Krebs et susceptible d'être converti en malate, précurseur de la néoglucogenèse.

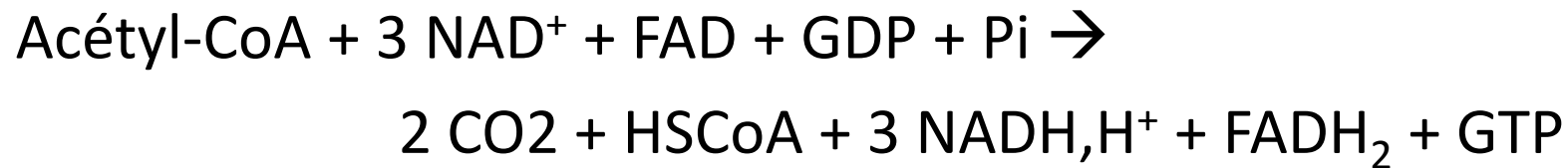


# Devenir de l'Acétyl-CoA

- L'acétyl-CoA peut:
  - Subir une oxydation complète en CO<sub>2</sub> (Cycle de Krebs),
  - Subir une oxydation ménagée en glyoxylate (Cycle du glyoxylate),
  - être transformé en corps cétoniques (cétogenèse hépatique),
  - devenir précurseur dans la synthèse des acides gras et du cholestérol (chapitre biosynthèse des lipides)

## Devenir de l'Acétyl-CoA: Oxydation Totale dans Le Cycle de Krebs

- Les Acétyl-CoA sont complètement oxydés en CO<sub>2</sub> suivant la réaction globale déjà vue :



- Si tout l'acide gras est utilisé comme source d'énergie, les coenzymes réduits formés sont repris dans la phosphorylation oxydative.
- Le nombre de liaisons phosphates riches en énergie formées est décrit dans la diapositive suivante

# Bilan énergétique de la dégradation complète d'un acide gras à 2n carbonnes

Réactions	Nombre d'ATP et des Coenzymes réduits	Nombre en ATP
<b>Activation:</b> Acide gras → Acyl-CoA	- ATP	-1
<b>1<sup>ère</sup> R Béta oxydation:</b> Acyl-CoA → Enoyl-CoA	+ (n-1) FADH <sub>2</sub>	2(n-1)
<b>3<sup>ère</sup> R Béta oxydation:</b> 3-Hydroxyacyl-CoA → 3-cétoacyl-CoA	+ (n-1) NADH, H <sup>+</sup>	3(n-1)
<b>3<sup>ème</sup> R du cycle de krebs:</b> n Isocitrate → n α-cétoglutarate	+ n NADH, H <sup>+</sup>	3n
<b>4<sup>ème</sup> R du cycle de krebs:</b> n α-cétoglutarate → n succinyl-CoA	+ n NADH, H <sup>+</sup>	3n
<b>5<sup>ème</sup> R du cycle de krebs:</b> n succinyl-CoA → n succinate	+ n GTP	n
<b>6<sup>ème</sup> R du cycle de krebs:</b> n succinate → n fumarate	+ n FADH <sub>2</sub>	2n
<b>8<sup>ème</sup> R du cycle de krebs:</b> n malate → n oxaloacétate	+ n NADH, H <sup>+</sup>	3n
<b>Total en ATP</b>		17n-6

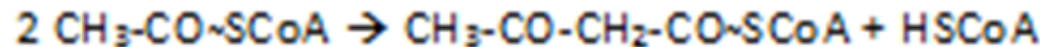
## Devenir de l'Acétyl-CoA: Cétogenèse Hépatique

- La cétogenèse se déroule exclusivement dans les mitochondries du foie
- L'acétyl-CoA est transformé en corps cétoniques :
  - acétoacétate,
  - acétone,
  - 3-hydroxybutyrate

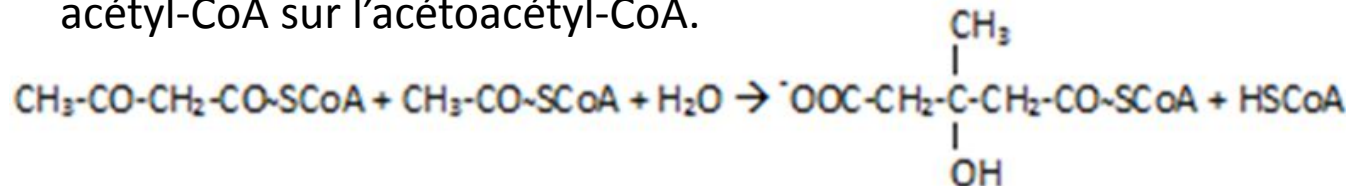
# La Cétogenèse:

## Formation de l'Acétoacétate

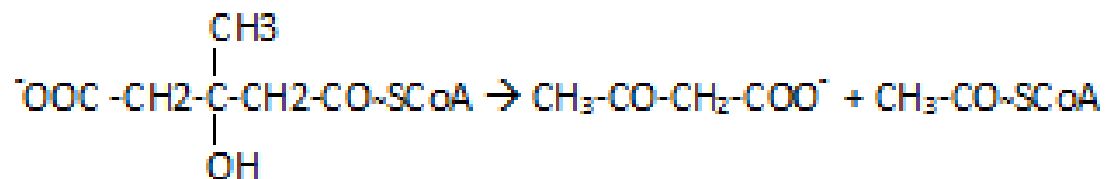
- 1. Formation De L'acétoacétyl-CoA :** Elle est catalysée par l'*Acétoacétyl-CoA Synthase*



- 2. Formation de la 3-Hydroxy 3-Méthyl Glutaryl-CoA (HMG-CoA) :** La réaction est catalysée par la *3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA synthase* qui condense un autre acétyl-CoA sur l'acétoacétyl-CoA.



- 3. Formation de L'acétoacétate :** Le clivage du 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA par la *3-Hydroxy 3-Méthyl Glutaryl-CoA lyase*

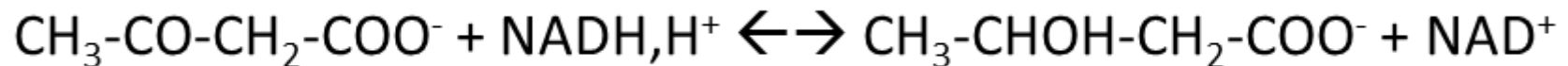




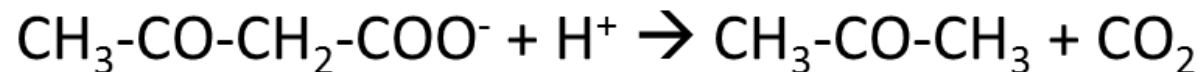
## La Cétogenèse:

### Formation de l'Acétone et de 3-hydroxybutyrate

- Formation du 3-Hydroxybutyrate et de l'acétone: L'acétoacétate, une fois formé, est :
  - réduit en 3-hydroxybutyrate *par 3-hydroxybutyrate déshydrogénase*



- Et /ou décarboxylé en acétone par *l'acétoacétate décarboxylase* :



# Les Corps Cétoniques: Une Source d'énergie

- Les corps cétoniques, une fois formés, sont :
  - excrétés dans le sang
  - hydrosolubles et n'ont pas besoin d'être transportés sous forme de lipoprotéines ou associés à l'albumine comme d'autres lipides.
- Ils constituent une importante source d'énergie pour les tissus périphériques et extrahépatiques comme les muscles squelettiques et cardiaque, le cortex rénal, l'intestin et les glandes mammaires,

