

MÉTABOLISME DES LIPIDES

1. Dégradation

2. Biosynthèse

1. Dégradation des Lipides

Digestion des lipides alimentaires

Béta-oxydation des acides gras

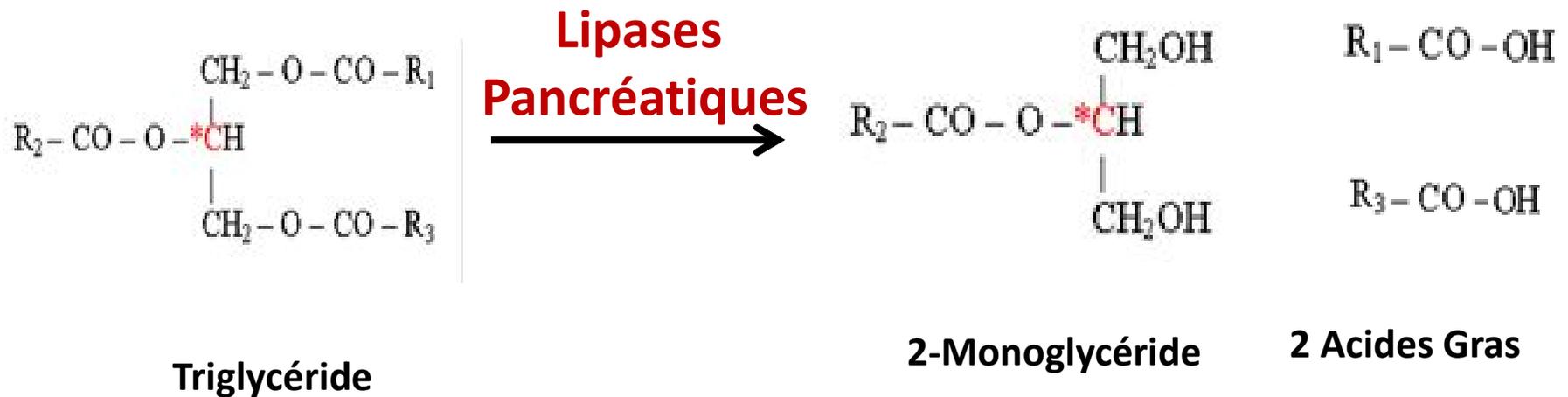
Devenir des produits de Béta-oxydation

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

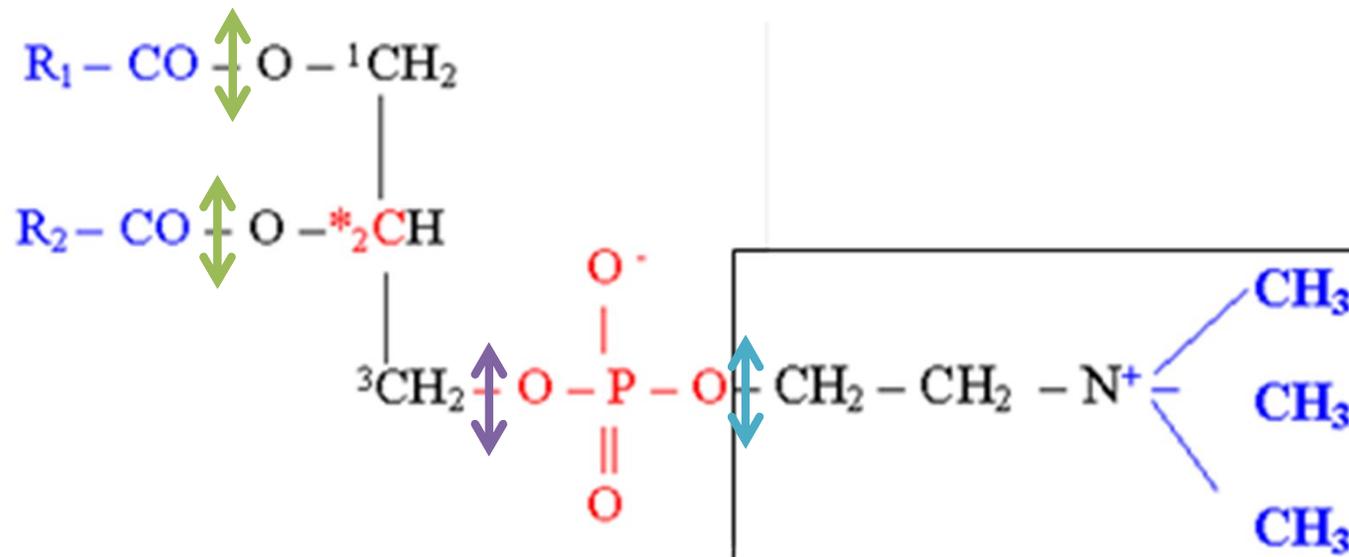
Action des Lipases Pancréatiques



- 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

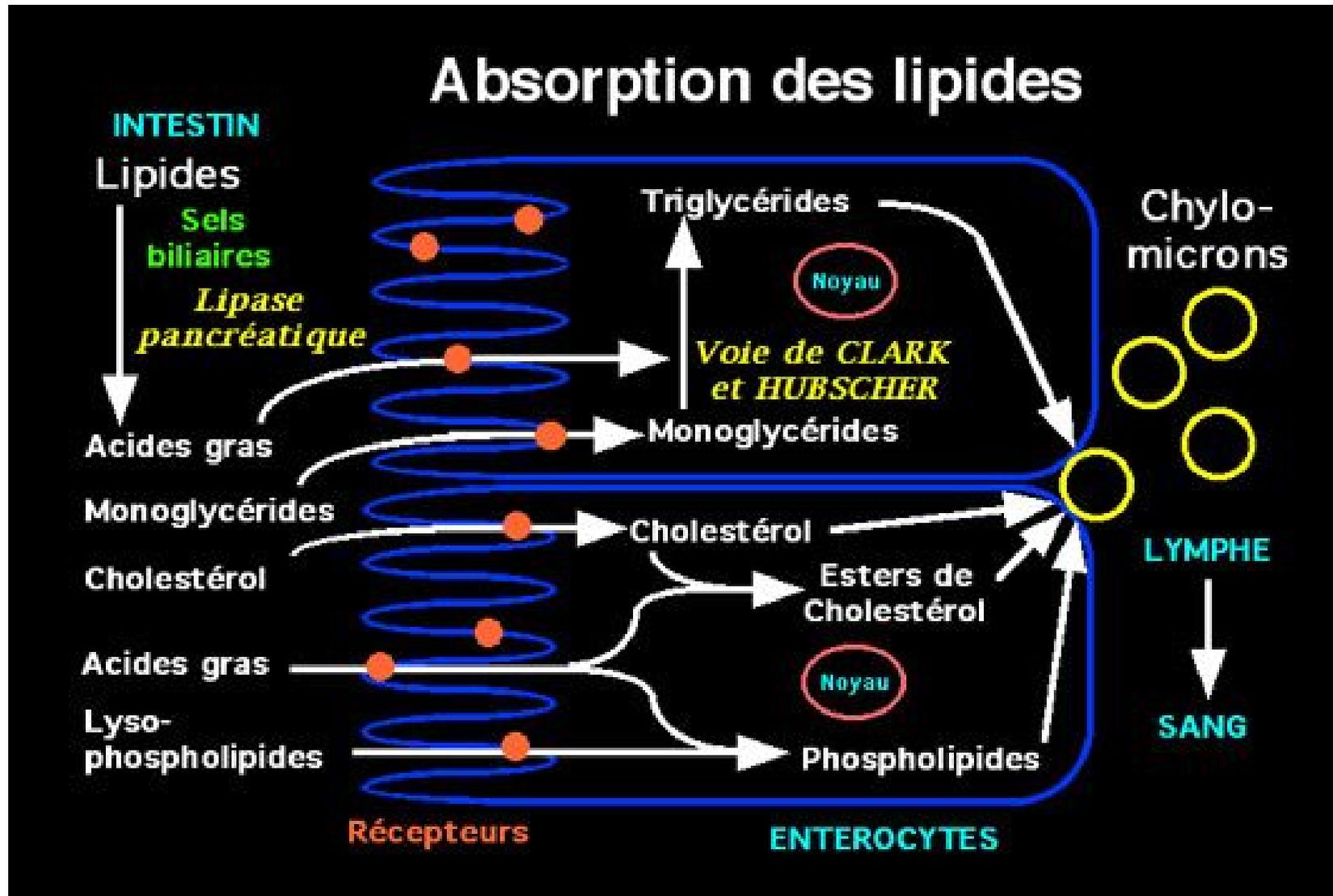


Phosphatidylcholine

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 recombinaés, 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 **β -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^{ère} étapes : hydrolyse de deux fonctions alcools primaires par la ***Triglycérides lipase*** (lipase pancréatique) suite à un signal hormonal (adrénaline, noradrénaline, glucagon...):



- 2^{ème} étape : hydrolyse de 2-MG par une lipase intracellulaire indépendamment des hormones:



β -Oxydation des Acides Gras

- La β -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^{ère} 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.

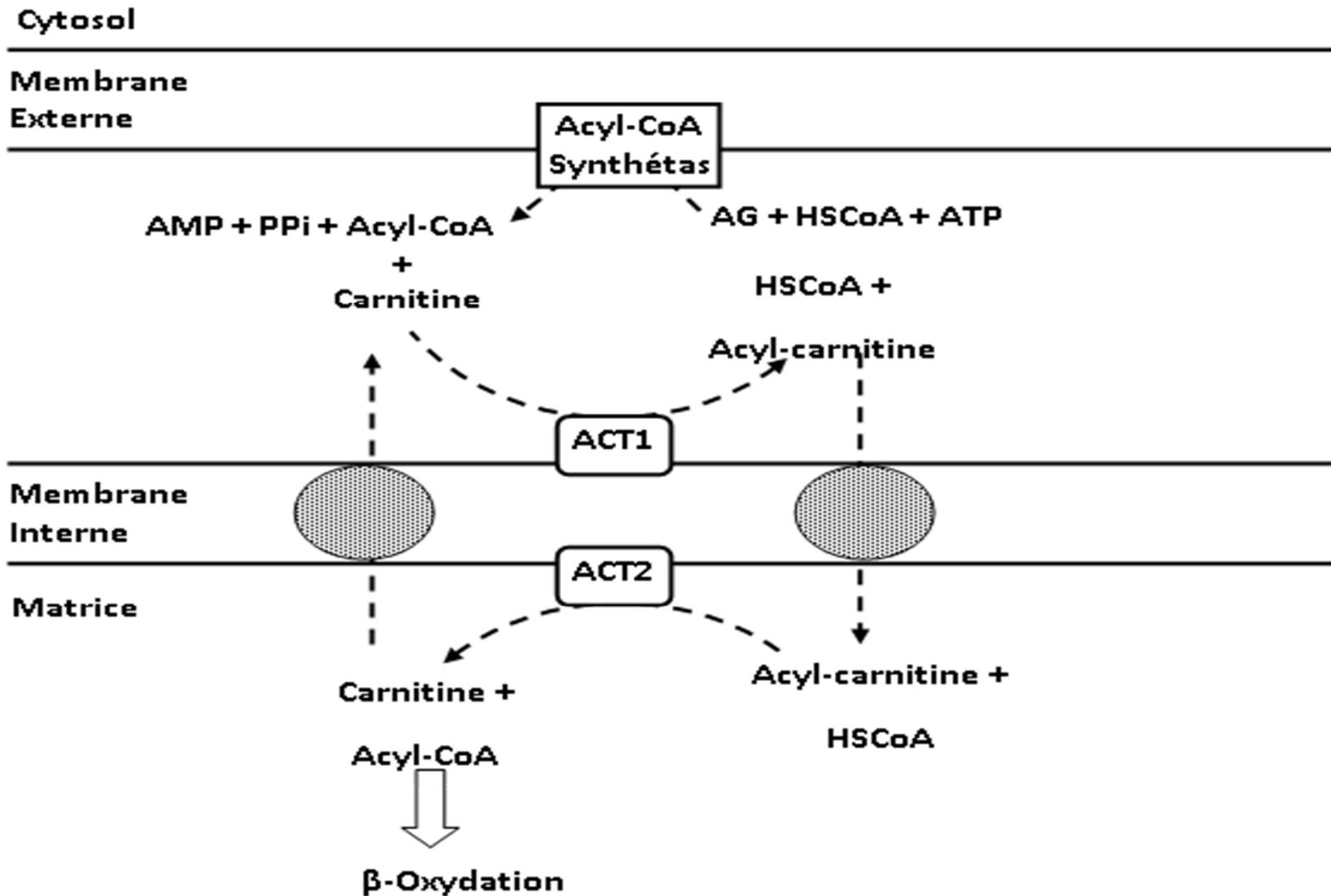


- **2^{ème} étape** : transport de de l'acyl-CoA formé à la matrice mitochondriale par le système carnitine. Le radical acyle est pris en charge par la carnitine. La réaction est catalysé par l'**Acyl-Carnitine Transférase 1 (ACT1)**.

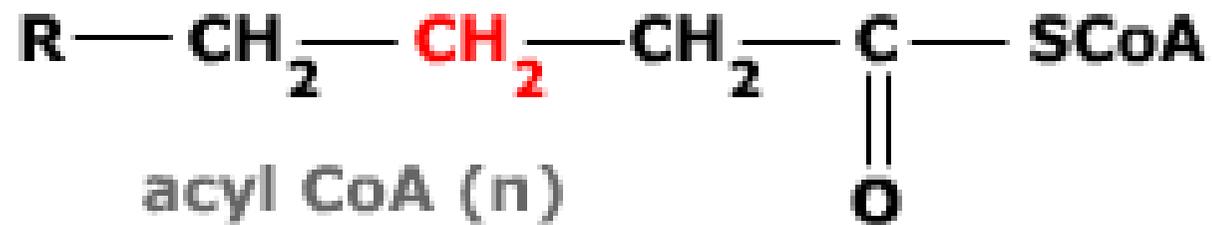


- **3^{ème} étape** : transfert de l'acyl-carnitine dans la matrice : l'acyl-carnitine est transféré dans la matrice grâce à l'**Acyl-Carnitine Translocase**.

Activation des Acides Gras et Entrée dans la Mitochondrie



L'Acyl-CoA

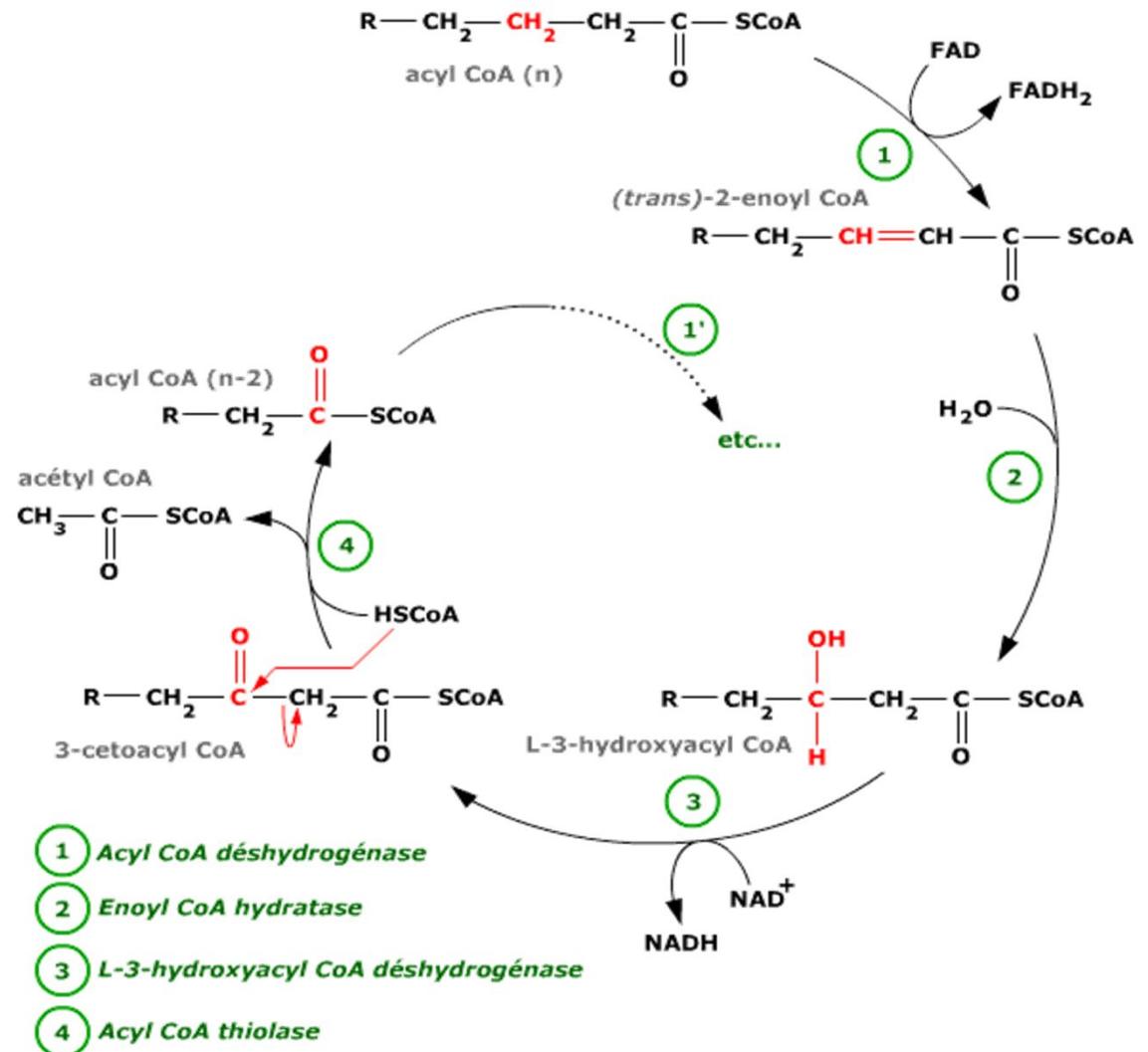


Les Etapes de la β -Oxydation des Acides Gras

- **1^{ère} 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 **FADH₂**.
- **2^{ème} 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^{ème} 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⁺ qui se réduit en **NADH, H⁺**.
- **4^{ème} 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 β -Oxydation des Acides Gras

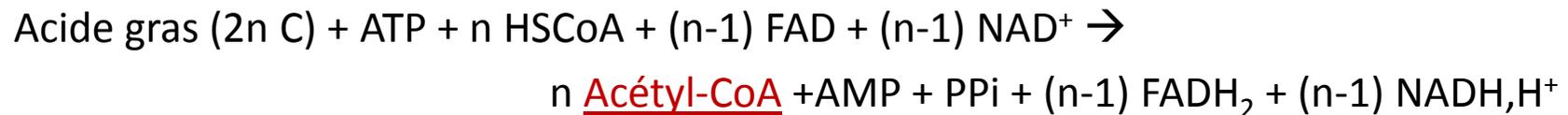
La séquence des réactions numérotées de (1) à (4) constitue un tour de la β -oxydation, à l'issue duquel sont libérés 1 FADH₂, 1 NADH, H⁺ et un acétyl-CoA. Le nouvel acyl-CoA à (2n-2) carbones formé subit la séquence des 4 réactions du 2^{ème} tour et ceci se répète jusqu'à l'oxydation complète de l'acide gras.



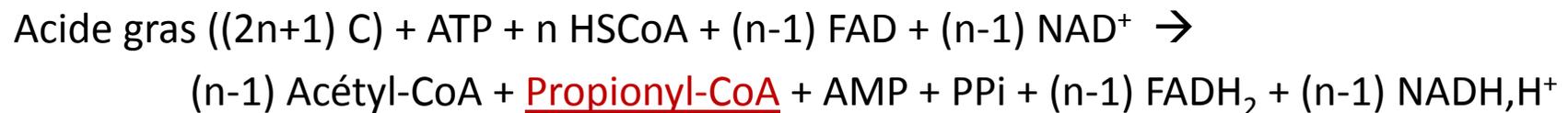
Bilan

- A la fin de chaque tour il y a libération de 1 FADH₂, NADH, H⁺ 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.

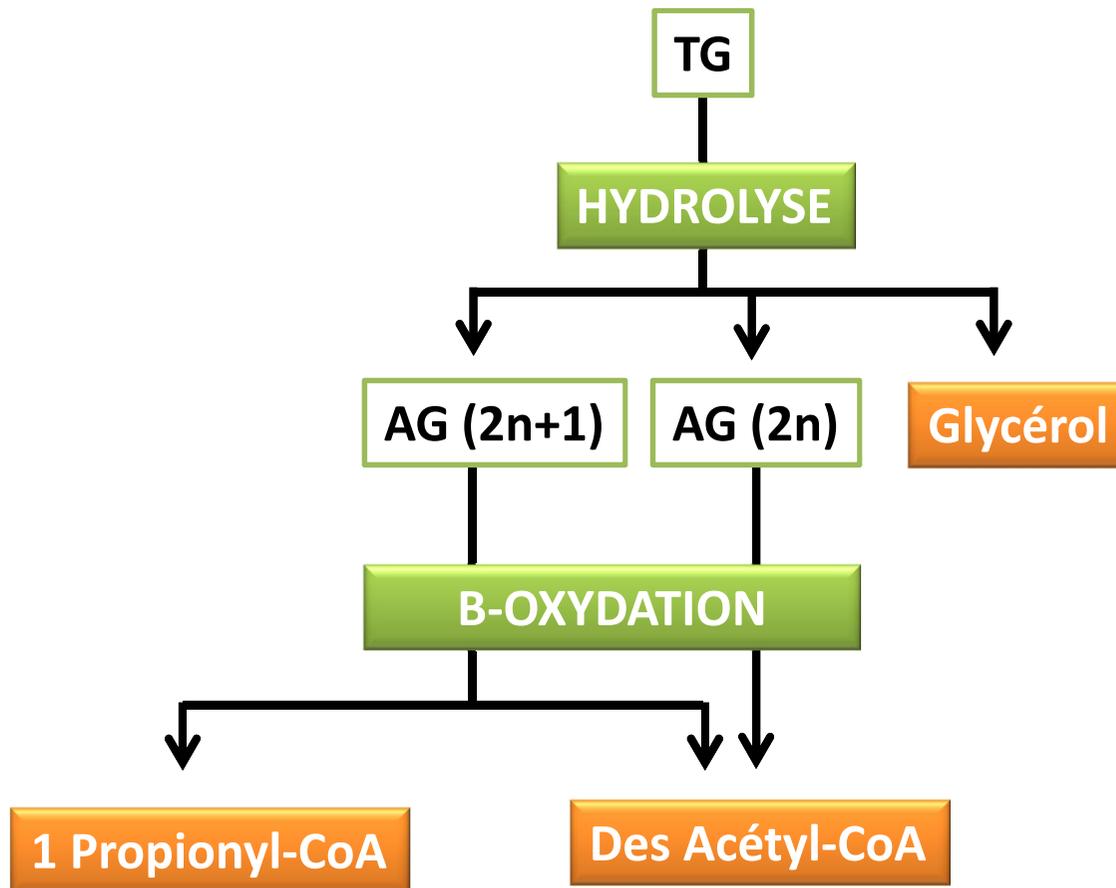
- La réaction globale de la β-oxydation d'un acide gras à 2n carbones s'écrit :



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



De TG Jusqu'à la fin de β -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.

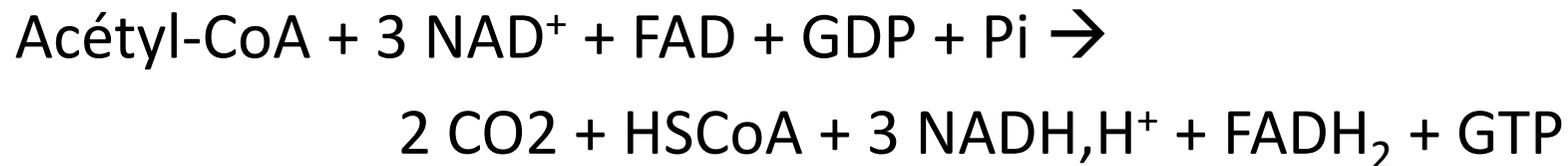


Devenir de l'Acétyl-CoA

- L'acétyl-CoA peut:
 - Subir une oxydation complète en CO_2 (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 CO₂ 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
Activation: Acide gras → Acyl-CoA	- ATP	-1
1^{ère} R Béta oxydation: Acyl-CoA → Enoyl-CoA	+ (n-1) FADH ₂	2(n-1)
3^{ème} R Béta oxydation: 3-Hydroxyacyl-CoA → 3-cétoacyl-CoA	+ (n-1) NADH, H ⁺	3(n-1)
3^{ème} R du cycle de krebs: n Isocitrate → n α-cétoglutarate	+ n NADH, H ⁺	3n
4^{ème} R du cycle de krebs: n α-cétoglutarate → n succinyl-CoA	+ n NADH, H ⁺	3n
5^{ème} R du cycle de krebs: n succinyl-CoA → n succinate	+ n GTP	n
6^{ème} R du cycle de krebs: n succinate → n fumarate	+ n FADH ₂	2n
8^{ème} R du cycle de krebs: n malate → n oxaloacétate	+ n NADH, H ⁺	3n
Total en ATP		17n-6

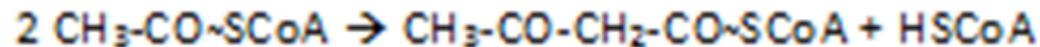
Devenir de l'Acétyl-CoA: Cétogenèse Hépatique

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

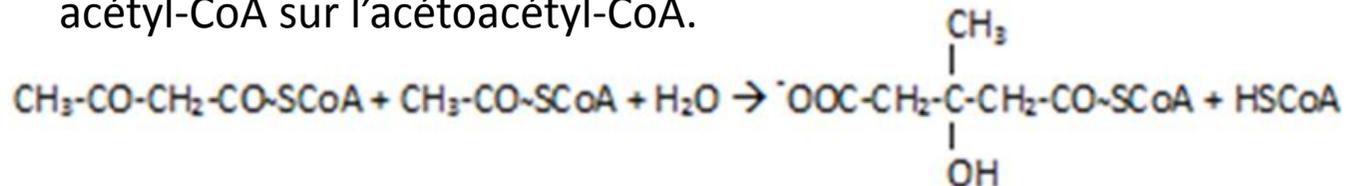
La Cétogenèse:

Formation de l'Acétoacétate

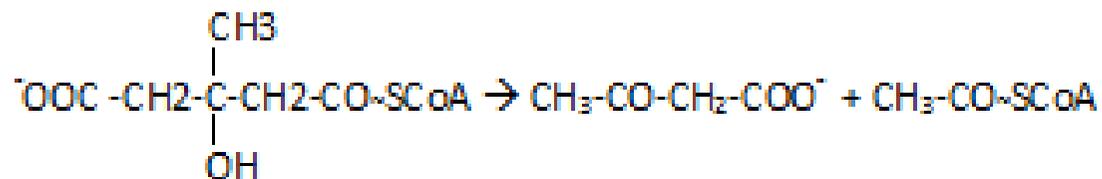
- 1. Formation De L'acétoacétyl-CoA :** Elle est catalysée par l'*Acétoacétyl-CoA Synthase*



- 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.

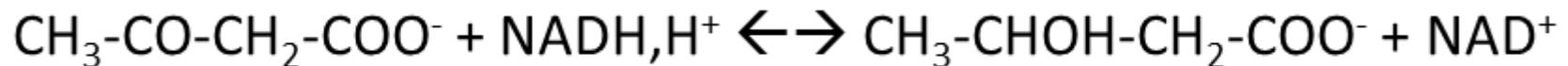


- 3. Formation de L'acétoacétate :** Le clivage du 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA par la *3-Hydroxy 3-Méthyl Glutaryl-CoA lyase*

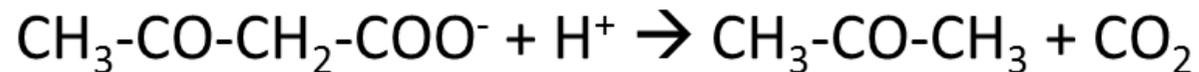


La Cétogenèse: Formation de l'Acétone et de 3-hydroxybutyrate

- 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,

