

COURS DE METABOLISME

Chapitre 11

Pr C. ZINSOU

DEGRADATION DES LIPIDES

1 - DIGESTION DES LIPIDES ET MOBILISATION DES LIPIDES DE RESERVE

1.1 - DIGESTION DES LIPIDES

- 1.1.1 - Les enzymes :
- 1.1.2 - Absorption
- 1.1.3 - Les lipoprotéines

1.2 - MOBILISATION DES TRIGLYCERIDES DE RESERVE

2 - β -OXYDATION DES ACIDES GRAS

2.1 - INTRODUCTION

2.2 - HYDROLYSE DES TRIGLYCERIDES

2.3 - ACTIVATION ET ENTREE DES ACIDES GRAS DANS LA MITOCHONDRIE

- 2.3.1 - Activation des acides gras par le coenzyme A cytosolique
- 2.3.2 - Transfert sur la carnitine
- 2.3.3 - Transfert par la translocase
- 2.3.4 - Transfert du radical acyle sur le HSCoA matriciel

2.4 - ETAPES DE LA β -OXYDATION DES ACIDES GRAS

- 2.4.1 - Première déshydrogénation de l'acyl-CoA
- 2.4.2 - Hydratation de la double liaison
- 2.4.3 - Deuxième déshydrogénation
- 2.4.4 - Coupure de l'acide gras
- 2.4.5 - BILAN

3 - DEVENIR DU GLYCEROL, DU PROPIONYL-CoA ET DES ACETYL-CoA

3.1 - DEVENIR DU GLYCEROL

3.2 - DEVENIR DU PROPIONYLCOA

- 3.2.1 - Carboxylation
- 3.2.2 - Isomérisation du 2-méthyl malonyl-CoA en succinyl-CoA

3.3 - DEVENIR DES ACETYL-COA

- 3.3.1 - Oxydation dans le cycle de krebs
- 3.3.2 - Précurseurs de biosynthèse

4 - CETOGENESE

- 4.1 - Formation de l'acétoacétyl-CoA
- 4.2 - Formation du 3-Hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA
- 4.3 - Génération des corps cétoniques

5 - β -OXYDATION DES ACIDES GRAS INSATURES

6 - REGULATION

NB : Les illustrations et figures sont contenues dans le document de travail

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 sont sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires.

1.1.1 - Les enzymes :

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. Seuls les esters des fonctions alcool primaire du triglycéride sont hydrolysés.

- Les **phospholipases** qui hydrolysent les phospholipides sont au nombre de 4 : A1, A2, C et D. Les phospholipases **A1 et A2** (B) libèrent respectivement les acides gras qui estérifient les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol. Les composés privés de ces acides gras sont appelés des lysophospholipides. La phospholipase **C** hydrolyse la liaison ester entre le glycérol et le groupement phosphate. Enfin la phospholipase **D** libère l'alcool qui spécifie le phospholipide.

Ces enzymes hydrolytiques agissent uniquement à l'interface eau-lipide. Aussi se fixent-elles à la surface des grosses gouttelettes de graisses. Les premiers produits de l'action des lipases et phospholipases, acides gras et lysophospholipides, servent de puissants détergents qui accélèrent le processus en réduisant les graisses en fines gouttelettes. L'action des sels biliaires complète la mise en émulsion et la formation de micelles des triglycérides.

1.1.2 - Absorption

Les micelles mixtes contiennent, après l'action complète des lipases, des acides gras et des 2-mono-acylglycérols, Elles sont absorbées par les entérocytes (cellules absorbantes de l'intestin grêle).

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.

1.1.3 - Les lipoprotéines

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 monoglycéride 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. Au cours de leur déplacement dans le flux sanguin ils se fixent sur des récepteurs spécifiques localisés dans des certains sites de la membrane plasmique, appelés "vésicules recouvertes". Lorsque la quantité de récepteurs-ligands est suffisante, la vésicule s'invagine et se ferme sur elle-même donnant un réceptosome inclus dans le cytoplasme (figure 54). Ces réceptosomes sont dirigés, à travers des tubulures, vers des lysosomes avec lesquels ils fusionnent. Les enzymes du lysosome libèrent les acides gras, le cholestérol et les récepteurs protéiques qui sont hydrolysés en acides aminés. Le cholestérol est incorporé dans le réticulum endoplasmique.

Les HDL circulent sans discontinuer et 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 - β -OXYDATION DES ACIDES GRAS

2.1 - INTRODUCTION

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 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.

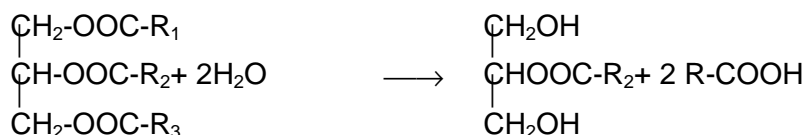
La séquence de réactions dans laquelle ils sont impliqués débute par une hydrolyse enzymatique par les lipases, puis par une dégradation préparatoire appelée ***β-oxydation***, avec transformation des acides gras en acétyl-CoA qui alimente ensuite le cycle tricarboxylique.

Pour être oxydés les acides gras à longue chaîne (nombre de carbones supérieur à 10) doivent d'abord être activés. Dans la mitochondrie l'acyle est transféré sur le coenzyme A dans l'espace intermembranaire, puis transporté dans la matrice par la navette acylcarnitine à travers la membrane mitochondriale interne. Les acides gras à courte chaîne peuvent être transportés directement dans la matrice mitochondriale pour y être activés.

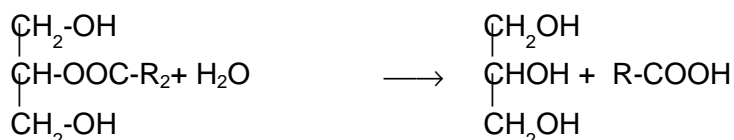
2.2 - HYDROLYSE DES TRIGLYCERIDES

L'utilisation des triglycérides comme source d'énergie débute par une hydrolyse par les lipases qui libèrent le glycérol et les acides gras. Elle se fait en deux étapes :

La première activité hydrolytique, catalysée par la triglycéride lipase, libère un 2-monoacylglycérol et 2 acides gras. Elle est régulée par des hormones comme l'adrénaline, la noradrénaline, le glucagon et l'hormone corticotrope. On obtient :



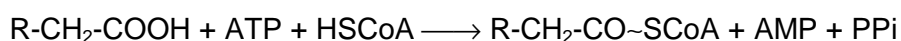
- La deuxième activité lipase, intracellulaire et indépendante des hormones, libère le dernier acide gras et le glycérol.



2.3 - ACTIVATION ET ENTREE DES ACIDES GRAS DANS LA MITOCHONDRIE

2.3.1 - Activation des acides gras par le coenzyme A

Les acides gras sont activés par leur fixation sur HSCoA. L'activation est catalysée par l'***acyl-CoA synthétase***. La réaction est la suivante :



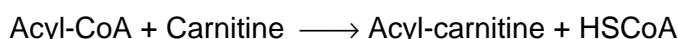
Au cours de la réaction, l'ATP subit une coupure libérant du pyrophosphate et de l'AMP. Le pyrophosphate est hydrolysé par une ***pyrophosphatase*** pour apporter l'énergie complémentaire à la formation de la liaison thioester. L'AMP est rephosphorylé ensuite en ADP puis en ATP par Adénylate kinase.

Les acides gras à courte chaîne (nombre de carbones au plus 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 dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie par une **acyl-CoA synthétase** liée à la face interne de la membrane mitochondriale externe, voir figure. Le radical acyle est alors transporté dans la matrice par le système carnitine.

2.3.2 - Transfert sur la carnitine

Sous la forme d'acyl-CoA, les acides gras à longue chaîne ne peuvent traverser la membrane mitochondriale interne. 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 interne). L'acyl-carnitine et le HSCoA sont libérés dans l'espace intermembranaire.



2.3.3 - Transfert par la translocase

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

2.3.4 - 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.

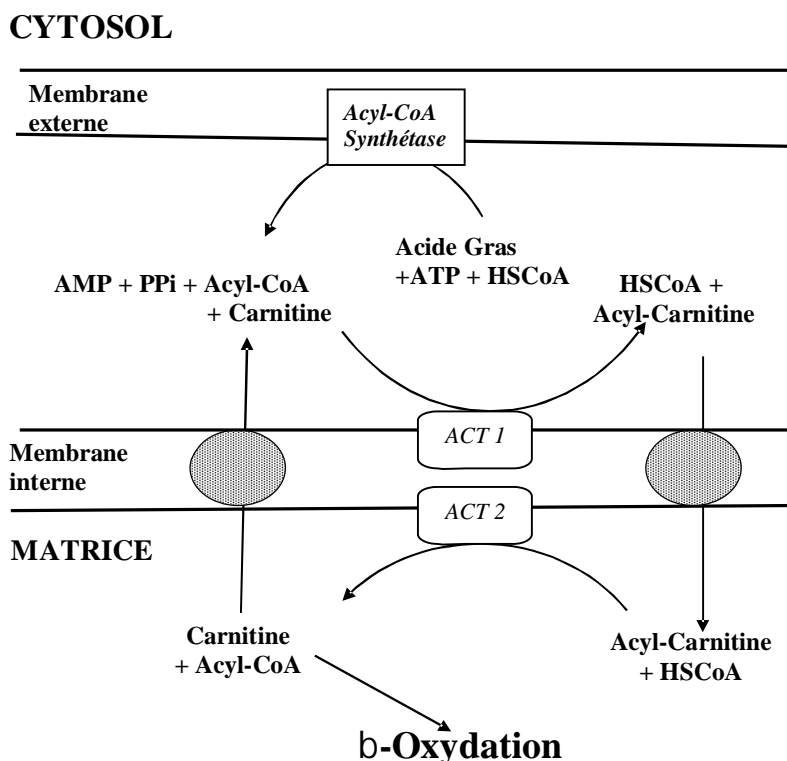


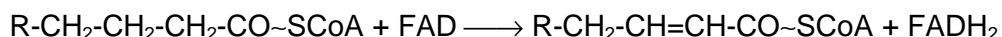
Figure : Activation des acides gras à longue chaîne et transport du radical acyle dans la matrice mitochondriale par la carnitine. ACT = Acyl-carnitine transférase .

2.4 - ETAPES DE LA β -OXYDATION DES ACIDES GRAS

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. (voir figure 56).

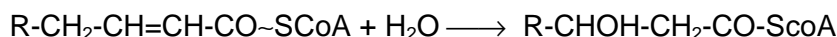
2.4.1 - Première déshydrogénation de l'acyl-CoA

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.



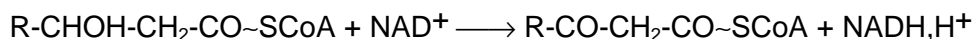
2.4.2 - Hydratation de la double liaison

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



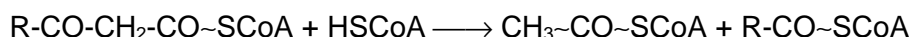
2.4.3 - Deuxième déshydrogénation

Elle porte sur le 3-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 :



2.4.4 - 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 thiolase 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 $FADH_2$ 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.

2.4.5 - Bilan

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

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

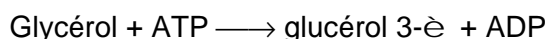
3 - DEVENIR DU GLYCEROL, DU PROPIONYL-CoA ET DES ACETYL-CoA

3.1 - DEVENIR DU GLYCEROL

Le glycérol issu de l'hydrolyse des triglycérides ou des phospholipides peut être réutilisé comme précurseur de la synthèse des lipides ou du glucose (néoglucogenèse) ou suivre la voie de la glycolyse. Il subit la séquence des réactions qui suivent :

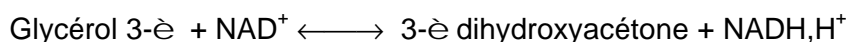
3.1.1 – Phosphorylation du glycérol

La réaction est catalysée par la **glycérol kinase**. Le glycérol 3-è formé peut être prélevé pour la synthèse des lipides



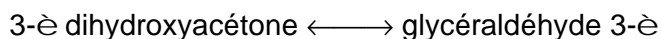
3.1.2 – Déshydrogénation du glycérol 3-è

Elle est catalysée par la **glycérol-è déshydrogénase**. Il se forme de la 3-è dihydroxyacétone.



3.1.3 – Isomérisation en glycéraldéhyde 3-è

L'enzyme qui intervient est la **phosphotriose isomértase** rencontrée dans la glycolyse. Le glycéraldéhyde 3-è peut suivre la voie de la glycolyse ou celle de la néoglucogenèse.



3.2 - DEVENIR DU PROPIONYL-CoA

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. Ce dernier subit une séquence de réactions qui le transforment en succinyl-CoA.

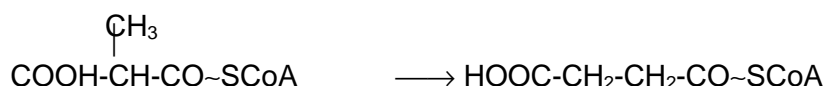
3.2.1 - Carboxylation et formation du 2-méthyl malonyl-CoA

La réaction est catalysée par la **propionyl-CoA Carboxylase**.



3.2.2 - Isomérisation du 2-méthyl malonyl-CoA

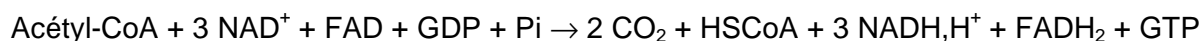
Le 2-méthylmalonyl-CoA est transformé en succinyl-CoA par la **2-méthyl malonyl-CoA carboxymutase**, intermédiaire du cycle de Krebs et susceptible d'être converti en malate, précurseur de la néoglucogenèse.



3.3 - DEVENIR DES ACETYL-CoA

3.3.1- Oxydation dans le cycle de Krebs

Les acétyl-CoA sont complètement oxydés en CO₂ suivant la réaction globale déjà vue :



3.3.2 - Précurseurs de biosynthèse des lipides et des phospholipides

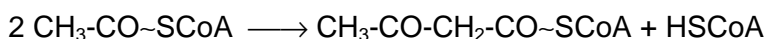
Ils sont des précurseurs dans la synthèse des acides gras ou des lipides, cholestérol et des corps cétoniques *via* la cétogenèse. Ils peuvent aussi être oxydés en glyoxylate dans les glyoxysomes. Les acétyl-CoA, par ce biais, deviennent des précurseurs de la synthèse du glucose.

4 - CETOGENESE HEPATHIQUE

La cétogenèse se déroule exclusivement dans les mitochondries du foie. L'acétyl-CoA est transformé en corps cétoniques (acétoacétate, acétone, et 3-hydroxybutyrate). Les réactions conduisant à l'acétoacétate sont au nombre de 3 (figure 60).

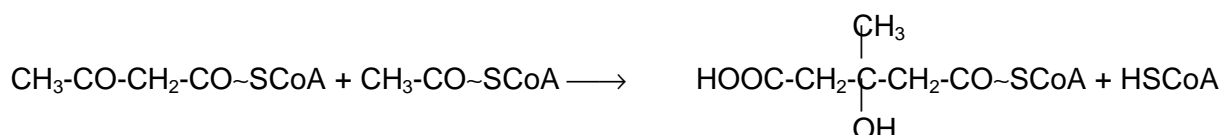
4.1 – FORMATION DE L'ACETOACETYL-COA

Elle est catalysée par l'**acétoacétyl-CoA synthase**



4.2 – FORMATION DE LA 3-HYDROXY 3-METHYL GLUTARYL-COA (HMG).

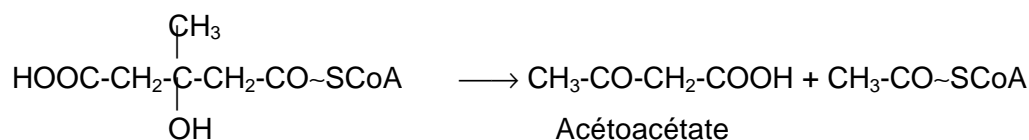
Ce composé est aussi le précurseur de la synthèse du cholestérol. La réaction est catalysée par la **3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA synthase** qui condense un autre acétyl-CoA sur l'acétoacétyl-CoA.



4.3 – GENERATION DES CORPS CETONIQUES

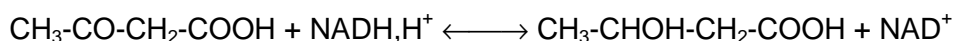
4.3.1 – Formation de l'acétoacétate

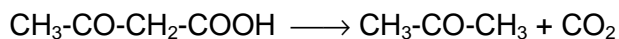
Le clivage du 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA par **la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA lyase**



4.3.2 – 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** suivant les réactions





Les corps cétoniques sont des composés énergétiques qui sont libérés dans le sang. Lorsque les glucides sont abondants et que le glucose est fourni sans limitation aux tissus, les corps cétoniques sont en quantité faible dans le sang.

Lorsque, par contre, de grandes quantités de triglycérides sont dégradés en réponse à une demande de tout l'organisme, le foie accroît sa cétogenèse et la quantité de corps cétoniques augmente et peut atteindre 2 à 3 mmol/l dans le sang.

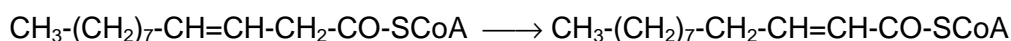
L'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate constituent des composés énergétiques de valeur pour les muscles squelettiques et le muscles cardiaque. Ils fournissent environ 10%

de l'énergie consommée par ces tissus. En effet ces muscles contiennent une 3-cétoacyl Coenzyme A transférase qui transforme l'acétoacétate en acétoacétyl-CoA. Ce dernier peut être clivé en 2 acétyl-CoA par une thiolase, semblable à celle rencontrée dans la β -oxydation des acides gras.

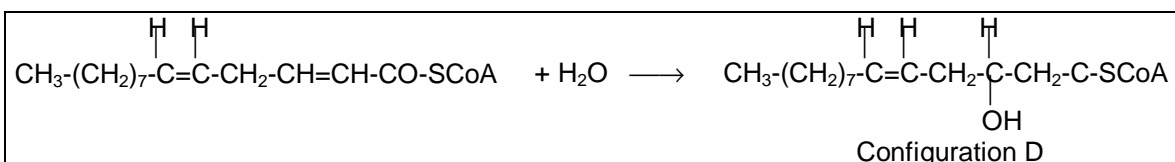
5 - β -OXYDATION DES ACIDES GRAS INSATURES

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.

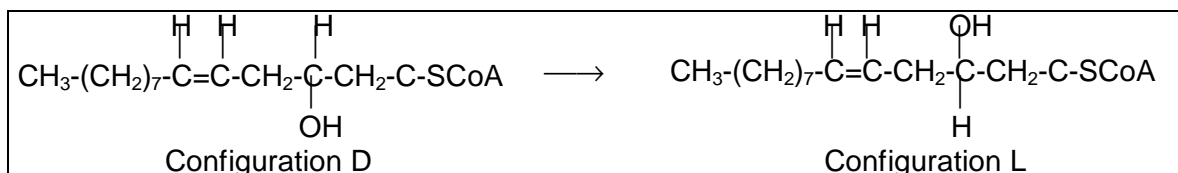
L'action de l'isomérase peut être illustrée au moyen de la dégradation de l'acide oléique en C18 qui présente une double liaison *cis* entre les carbones 9 et 10. Les trois premiers tours enlèvent 6 carbones sous forme de 3 acétyl-CoA. La molécule restante a une double liaison entre C3 et C4 et sous 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.



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.



L'action de l'épimérase convertit en configuration L.



6 - REGULATION DU METABOLISME DES LIPIDES

La libération des acides gras par le tissu adipeux est contrôlée

- par la vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérols
- et par celle de l'estérification du glycérol par les acyl-CoA.

La vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérols est accélérée par des hormones (glucagon, adrénaline, noradrénaline, etc.) qui se fixent sur la surface de la cellule-cible. La stimulation de l'adényl-cyclase transforme l'ATP en AMPc. Ce dernier active la protéine kinase A (figure 59). Cette dernière phosphoryle la triglycéride lipase déphosphorylée (inactive dans les adipocytes) en triglycéride lipase phosphorylée (active). La vitesse de l'hydrolyse augmente et ceci est un signal pour l'utilisation des acides gras pour les tissus tels que le coeur, le muscle squelettique et le foie.

Dans le foie la β -oxydation et la ré-estérification des acyl-CoA sont possibles. 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 (ce qui maintient les acides gras dans le cytoplasme) la lipogenèse est stimulée.

En cas de jeûne la libération des acides gras par le tissu adipeux s'accroît et la cétonogénèse s'accélère. Après un jeûne prolongé (supérieur à 2 ou 3 semaines) le taux sanguin en corps cétonogènes est de 8 mmol.l^{-1} , le cerveau s'adapte à l'utilisation des corps cétoniques et 70 % des besoins énergétiques sont assurés par leur soin.

Le diabète sucré sévère est provoqué par une insuffisance de la sécrétion ou d'action de l'insuline. Il provoque une mauvaise utilisation du glucose. Les personnes malades ne peuvent pas synthétiser des acides gras et des triacylglycérols à partir des glucides ou des acides aminés. La vitesse d'oxydation des acides gras et des acides aminés est accrue ainsi que la formation des corps cétoniques. Ces malades perdent donc du poids.

L'insuline a un effet antilipolytique. Elle permet le transport du glucose dans le tissu adipeux, ce qui stimule la lipogenèse et réduit la lipolyse. Dans ces conditions la pyruvate DH et l'acétyl-CoA carboxylase sont stimulées pour la production respective de l'acétyl-CoA et du malonyl-CoA.

L'insuline stimule aussi la synthèse du cholestérol dans le foie provoquant l'activation, par déphosphorylation, de la HMG CoA réductase. L'insuline active les phosphatases aussi bien dans le foie que dans les adipocytes. Dans ces conditions et sous son action, la HMG-CoA réductase active prédomine dans les cellules hépatiques et oriente la synthèse vers le cholestérol alors que la triglycéride lipase est inactivée dans les adipocytes.
