

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Constantine 3

Faculté de Médecine
Laboratoire de Biochimie

METABOLISME DES ACIDES GRAS

S.A HAMMA

Plan du cours

I- Introduction

II- β -Oxydation

A- Etapes préliminaires

B- β -oxydation ou hélice de Lynen

III- Synthèse des acides gras

A- Synthèse cytosolique

B- Elongation mitochondriale

C- Elongation et désaturation microsomales

IV- Régulation de la synthèse des acides gras

Références bibliographiques

I- Introduction

Les acides gras ont un triple rôle :

Structural

Ils entrent dans la composition des phospholipides et glycolipides membranaire.

Fonctionnel

Des dérivés d'acides gras sont des messagers (diacylglycérol) et des modulateurs (prostaglandines et leucotriènes) cellulaires.

Energétique

Grâce à la β -oxydation, ils sont, en aérobie source d'énergie dans la plupart des tissus (sauf les tissus gluco-dépendants) ; muscles et myocarde en particulier, mais aussi foie, tissu adipeux et, à moindre degré, cortex rénal, testicules....

Chez l'homme, la majorité des acides gras sont exogènes : L'apport alimentaire couvre largement les besoins de l'organisme. Néanmoins la plupart des tissus, mais surtout le foie et le tissu adipeux (et la glande mammaire en période de lactation), sont capables de synthèse d'acides gras endogènes à partir de l'acétyl-CoA. Normalement le niveau de cette synthèse est bas, sauf dans certaines circonstances nutritionnelles (Exemple : lorsque le régime est hyperglucidique, l'acétyl-CoA issu de la glycolyse s'engouffre dans cette synthèse).

En outre le foie et le tissu adipeux peuvent remanier les acides gras (exogènes ou endogènes) par élongation et/ou désaturation.

Le métabolisme des acides gras comprend :

- Le catabolisme par β -oxydation en acétyl-CoA.
- La synthèse à partir de l'acétyl-CoA.
- Les réactions d'élongation et / ou désaturation.

II- La β -oxydation

La provenance des acides gras captés par la cellule pour être métabolisés est double :

- Hydrolyse des triglycérides constitutifs des lipoprotéines (Chylomicrons intestinaux et VLDL hépatiques) par la lipoprotéine lipase plasmatiche.
- Hydrolyse des triglycérides des tissus adipeux par la triglycéride lipase.

La β -oxydation ou hélice de Lynen est la voie du catabolisme oxydatif aérobie des acides gras (préalablement activés sous forme d'acyl-CoA) en d'acétyl-CoA.

- Oxydatif : par prélèvement d'atomes d'hydrogène (sont accepteurs les NAD et FAD).
- Aérobie : en présence d'oxygène.

Toutes les enzymes catalysant cette voie sont mitochondriales (dans le foie et les reins, la β -oxydation a lieu également dans les peroxysomes).

A- Etapes préliminaires

1- Activation des acides gras

Les acides gras n'entrent en métabolisme qu'une fois activés en acyl-CoA. Cette réaction a lieu dans le cytosol.

Acyl-CoA Synthétase



2- Transfert intramitochondrial des acyl-CoA

La membrane interne mitochondriale étant imperméable aux acyl-CoA, la navette de la carnitine fait passer le groupement acyle à l'intérieur de la mitochondrie (voir planche N°1). L'enzyme catalysant le transfert de l'acyl-CoA sur la carnitine est l'acyl transférase I (Localisée sur la face cytosolique). L'acyl-carnitine est transporté à travers la membrane mitochondriale par une translocase.

Le groupement acyl est transféré à nouveau au CoenzymeA sur la face matricielle de la membrane par la carnitine acyl transférase II. La carnitine retourne à la face cytosolique par la translocase par échange avec un acyl-carnitine qui entre dans la mitochondrie.

Il existe des déficits en transférase et translocase entraînant une altération de l'oxydation des acides gras.

B- β -oxydation ou hélice de Lynen

Par une séquence récurrente de 4 réactions, la molécule d'acide gras à n atomes de carbone est débitée en $n/2$ molécule d'acétyl-CoA. La β -oxydation progresse dans le sens $\alpha \rightarrow \omega$ (voir planche N°1):

Réaction 1

Déshydrogénation, en α - β de l'acyl-CoA pour former le trans- Δ 2-énoyl-CoA.

Enzyme: Acyl-CoA déshydrogénase, à coenzyme FAD, lié à la membrane interne mitochondriale.

Réaction 2

Hydratation de la double liaison en α - β du trans- Δ 2-énoyl-CoA. Pour former le L-3-hydroxyacyl- CoA.

Enzyme : énoyl-CoA hydratase.

Réaction 3

Déshydrogénation en β du L-3-hydroxyacyl-CoA pour former le 3-cétoacyl-CoA .Produit une molécule de NADH, H⁺.

Enzyme : L-3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase, à coenzyme NAD.

Réaction 4

Clivage en α et β du 3-cétoacyl-CoA qui donne un acétyl-CoA et un acyl-CoA raccourci de 2 atomes de carbone, ce dernier est disponible pour une nouvelle dégradation par élimination d'une nouvelle chaîne dicarbonée jusqu'à épuisement de la chaîne carbonée.

Enzyme : Acyl-CoA acyl transférase (ou β - cétoacylthiolase).

A la fin du dernier tour d'hélice de la β oxydation des acides gras à nombre impair d'atomes de carbone (Acides gras minoritaires, d'origine végétale le plus souvent) il reste un propionyl-CoA (C3) qui est transformé (par carboxylation et isomérisation) en succinyl-CoA, intermédiaire du cycle de Krebs (Le résidu propionyle est la seule partie glucoformatrice des acides gras).

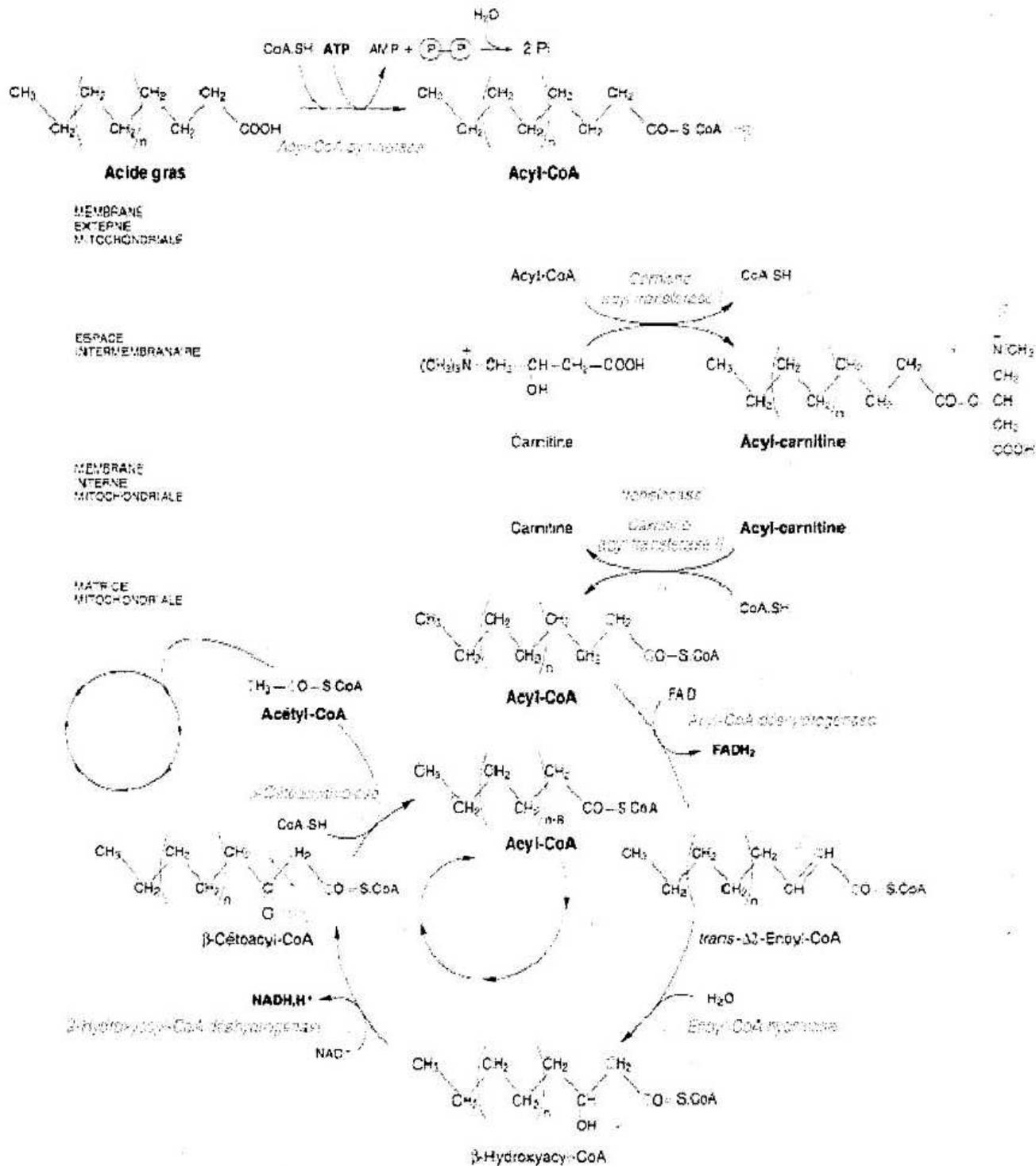


Planche N°1 : La β -oxydation des acides gras saturés

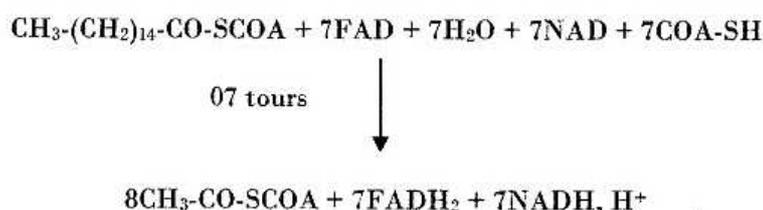
La β -oxydation des acides gras insaturés est identique à celle des acides gras saturés, seulement 2 enzymes supplémentaires (une isomérase et une réductase) sont nécessaires pour passer l'obstacle des doubles liaisons.

L'acétyl-CoA issu de la β -oxydation peut être :

- Complètement oxydé en CO_2 et H_2O par le cycle de l'acide citrique et les oxydations phosphorylantes.
- Ou précurseur de molécules d'intérêt biologique : corps cétoniques, cholestérol et isoprénoïdes.

Bilan de la β -oxydation

Le bilan métabolique de la β -oxydation du palmitoyl-CoA (C16 : 0) est le suivant :



Le bilan énergétique :

Activation	- 2ATP
7FADH ₂	+ 14 ATP
7NADH, H ⁺	+ 21 ATP
8CH ₃ -CO-SCoA	+ 96 ATP
	<hr/>
	129 ATP

III- La synthèse

La synthèse des acides gras à partir de l'acétyl-CoA fait appel à trois mécanismes distincts, à localisation intracellulaires différents :

- La synthèse cytosolique ou voie de Wakil à partir de l'acétyl-CoA jusqu'au palmitoyl-CoA (C 16).
- L'élongation mitochondriale allongeant au-delà de C16 les acides gras préformés dans le cytosol.
- L'élongation et la désaturation microsomaux formant les acides gras insaturés.

A- La synthèse cytosolique

1- Les substrats de la synthèse du palmitoyl-CoA sont :

- L'acétyl-CoA
- L'ATP
- Le NADPH, H⁺

L'origine de l'acétyl-CoA est double :

- La glycolyse surtout
- Et le catabolisme d'acides aminés (lors des régimes hyperprotidiques)

L'acétyl-CoA est produit dans la mitochondrie alors qu'il est substrat de la synthèse des acides gras dans le cytosol.

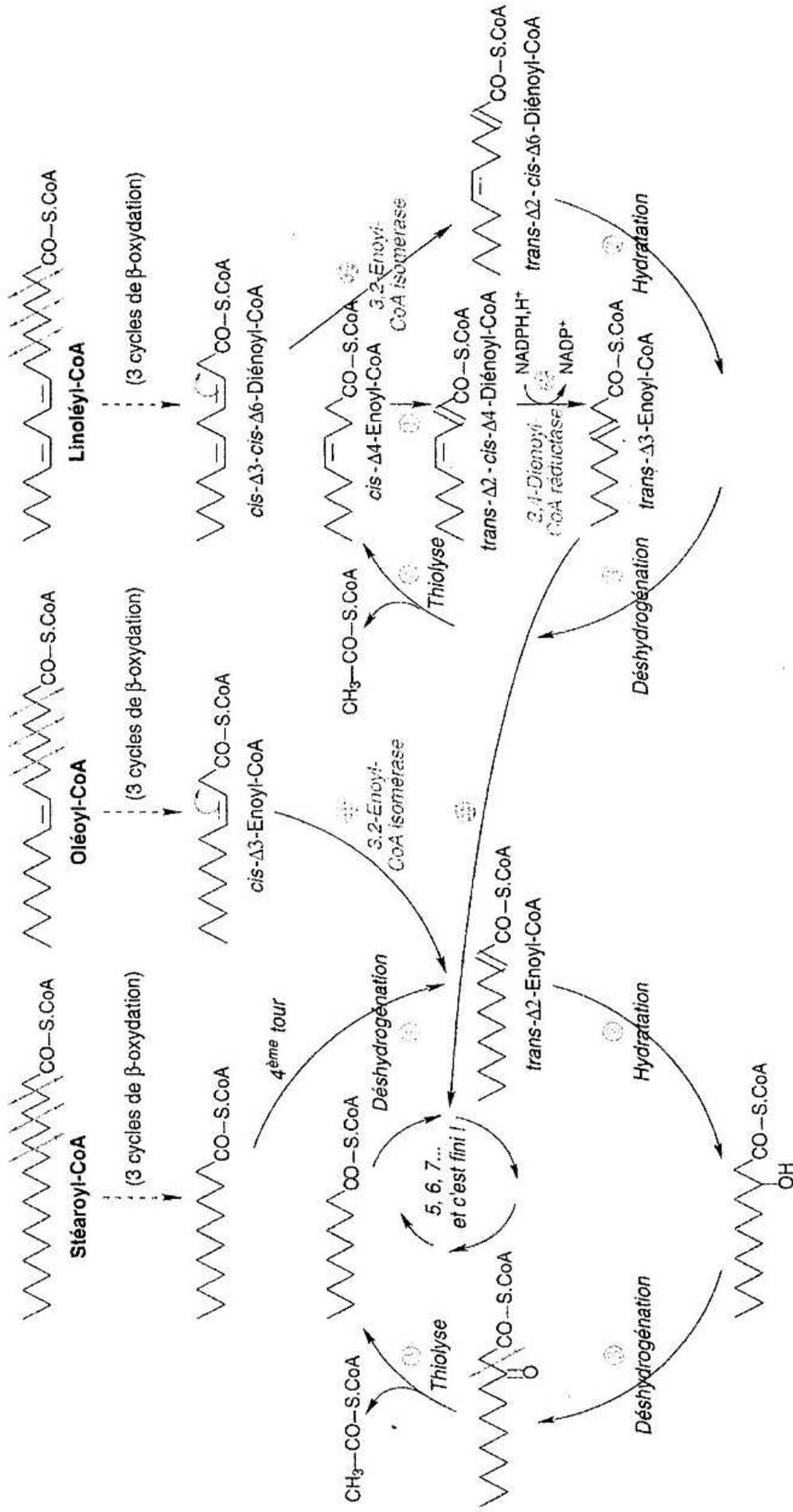


Planche N°2 : La β -oxydation des acides gras insaturés

La membrane interne mitochondriale étant imperméable à l'acétyl-CoA, ce dernier est pris en charge par la navette citrate faisant appel à 2 réactions (voir planche N°3) :

Réaction 1

Réaction mitochondriale : condensation de l'acétyl-CoA et de l'oxaloacétate (OAA) pour former le citrate, catalysée par la citrate synthase. (Cet OAA est le produit de réaction de carboxylation d'une autre molécule de pyruvate d'origine glycolytique par la pyruvate carboxylase.

Le citrate traverse la membrane interne mitochondriale grâce au transporteur des acides tricarboxyliques (citrate³⁻ + H⁺ échangés contre malate²⁻).

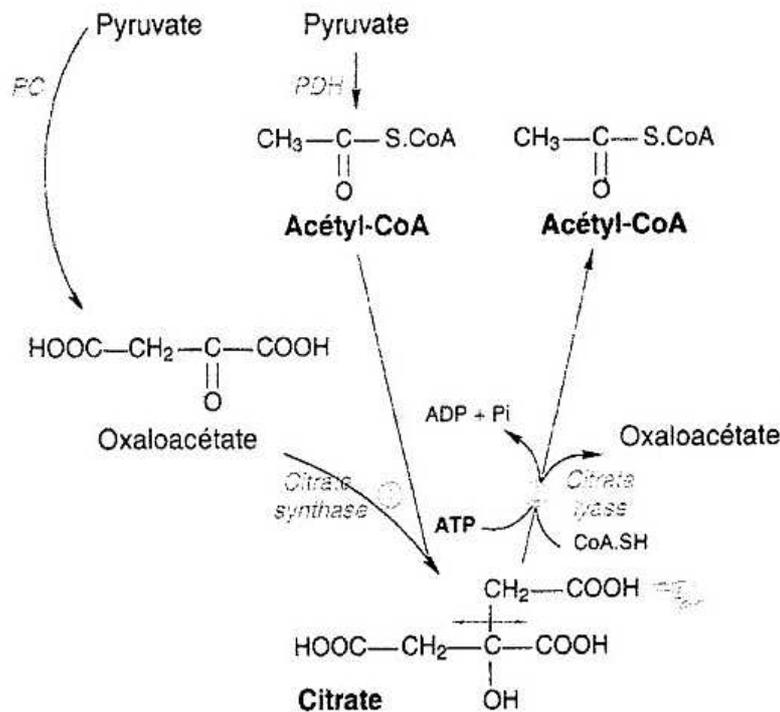
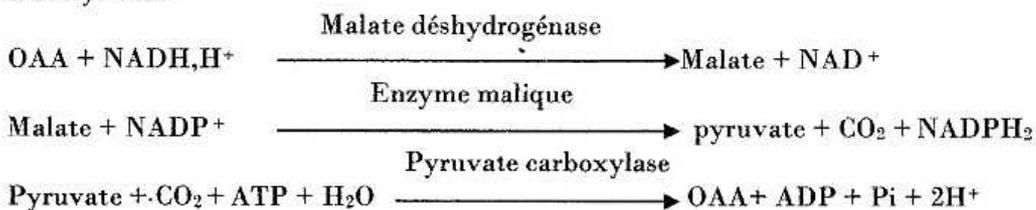


Planche N°3 : Prise en charge de l'acétyl-CoA par la navette citrate

Réaction 2

Réaction cytosolique, clivage du citrate en acétyl-CoA et OAA, en présence de CoenzymeA et d'ATP, catalysée par la citrate lyase.

L'OAA retourne dans la mitochondrie sous forme de pyruvate (cycle pyruvate-malate) grâce à un transporteur et l'OAA est régénéré, pour se condenser à une nouvelle molécule d'acétyl-CoA.



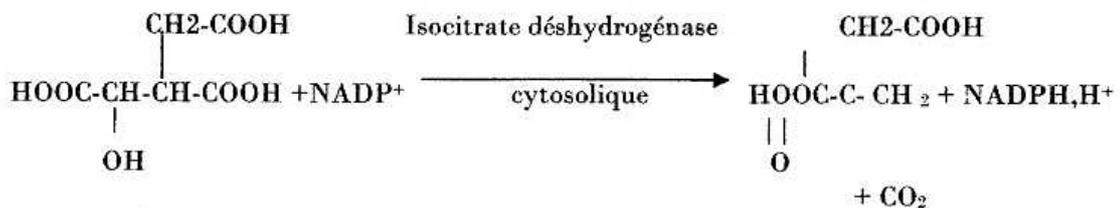
Somme des réactions



Ainsi la sortie d'un acétyl-CoA aura coûté 2ATP et rapporté 1NADH, H⁺ au dépend du NADH d'origine glycolytique.

L'origine du NADPH, H⁺ est triple :

- La décarboxylation oxydative du malate en pyruvate (surtout dans le tissu adipeux)
- Les 2 premières réactions de la voie des pentoses phosphate (surtout dans le foie et les glandes mammaires en période de lactation).
- La réaction catalysée par l'isocitrate déshydrogénase cytosolique (réaction mineure).



2- Transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA

C'est une réaction irréversible et constitue l'étape majeure de la régulation de la synthèse des acides gras (voir planche N°4).

3- Cycle d'élongation des acides gras

Le complexe enzymatique catalysant la synthèse des acides gras à longue chaîne est l'acide gras synthase (AGS). Il regroupe sept activités enzymatiques et l'acyl carrier protéin (ACP, protéine porteuse de groupement acyle). Les intermédiaires restent liés par covalence à l'un des deux groupements thiols du complexe :

- Le-SH d'un résidu de cystéine (cys) de la β-cétoacyl synthase, enzyme qui catalyse la réaction 3
- Le -SH du groupement prosthétique phosphopantothéine (Pan) de l'ACP, bras flexible présentant les intermédiaires aux différents enzymes.

L'unité fonctionnelle est formée par deux demi-monomères complémentaires entourant les deux SH (voir planche N°4). Ainsi deux chaînes acyles sont synthétisées simultanément.

Le cycle d'élongation des acides gras comprend (voir planche N°5) :

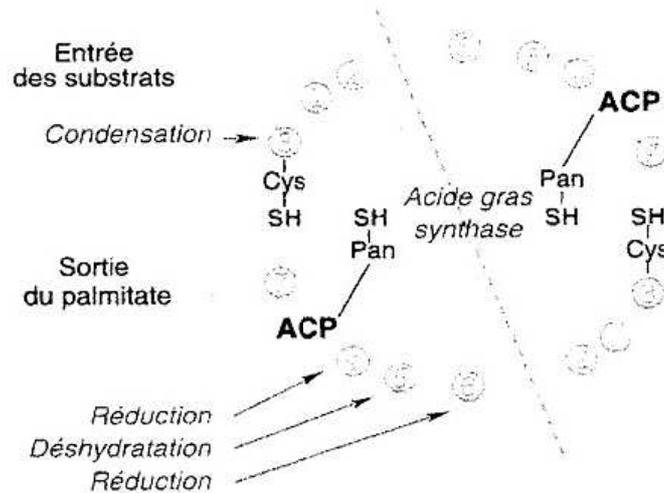


Planche N°4 : Acide gras synthase

Réaction 1

Transfert du groupement acétyl de l'acétyl-CoA sur le SH de la β -cétosynthase.
Enzyme : Acétyl transacylase.
Si le propionyl-CoA remplace l'acétyl-CoA, l'acide gras obtenu est un nombre impair d'atomes de carbone.

Réaction 2

Transfert du groupement malonyl du malonyl-CoA sur le SH de de l'ACP.
Enzyme : malonyl transacylase.

Réaction 3

Condensation des groupements acétyl et malonyl en groupement acétoacyle (β -cétosacyl) lié au -SH de l'ACP, avec élimination d'une molécule de CO_2 , réaction irréversible.
Enzyme : β -cétosynthase.

Réaction 4

Réduction du groupement carbonyle du β -cétosacyl pour former le β -hydroxyacyl (D-3-hydroxyacyl), consomme une molécule de NADPH, H^+
Enzyme : β -cétosacyl réductase, à coenzyme NADP.

Réaction 5

Déshydratation du β -hydroxycétosacyl en trans- Δ^2 -énoyl.
Enzyme : β -hydroxycétosacyl déshydratase.

Réaction 6

Réduction de la double liaison du trans- Δ^2 -énoyl pour former l'acyl. Consomme une molécule de NADPH, H^+ .
Enzyme : enoyl réductase, à coenzyme NADP.

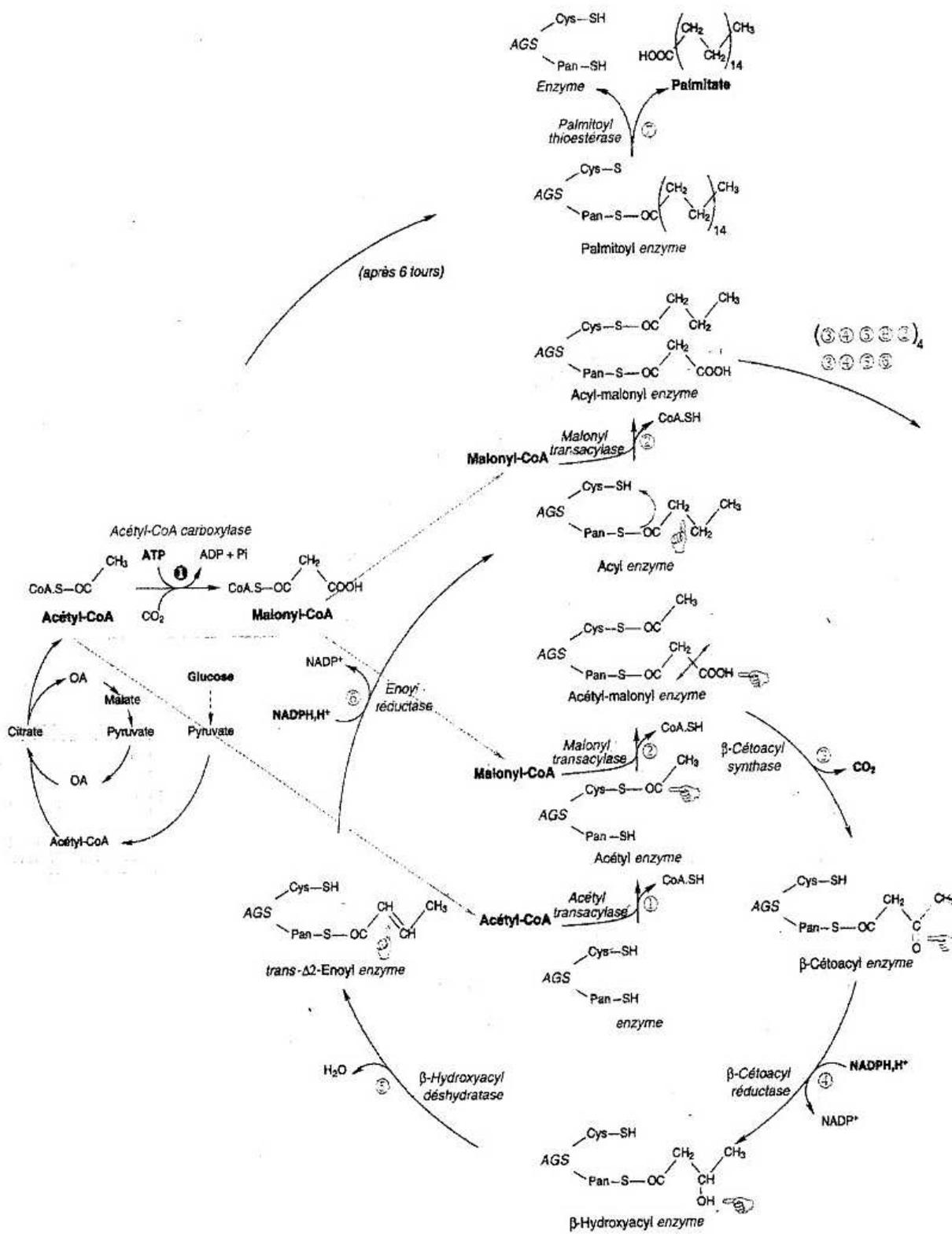


Planche N°5 : Synthèse des acides gras

A la fin du premier tour est formé un acyl à 4 atomes de carbone (butyryle) lié au -SH de l'ACP.

Aux tours suivants, l'acyl du -SH de l'ACP est transféré sur le -SH de la β -cétosynthase en même temps le groupement malonyl d'un autre malonyl-CoA est transféré sur le -SH libéré de l'ACP (Réaction 2) puis le groupement acyle est allongé de 2 atomes de carbone, au terme de la séquence récurrente condensation - réduction -déshydratation - réduction. Quand il compte 16 atomes de carbone (palmitoyl), la palmitoyl thioestérase (Réaction 7) libère l'acide palmitique. Ce dernier, une fois activé en palmitoyl-CoA, subit des réactions d'élongation/ désaturation et/ou est estérifié dans les triglycérides.

B- L'élongation mitochondriale

La palmitoyl-CoA, après passage dans la matrice mitochondriale grâce à la navette de la carnitine, poursuit son élongation par simple réversion de la β oxydation (la seule différence est la dernière réaction d'oxydoréduction : le NADP remplace le FAD), l'acétyl-CoA étant donneur d'unités dicarbonées.

C-L'élongation et la désaturation microsomiales

Ces réactions ont lieu sur la face luminale du réticulum endoplasmique lisse :

- Elongation catalysée par des élongases, le malonyl-CoA, étant donneur d'unités dicarbonées, et le NADPH, H⁺ étant le coenzyme réducteur.
- Désaturations par des acyl-CoA désaturases.

La première double liaison est créée en position 9. Le palmitoyl-CoA (C16 :0) est désaturé en palmitoléoyl-CoA (C16 :1 Δ 9), le stéaroyl-CoA (C18 :0) l'est en oléoyl-CoA (C18 :1).

Chez les animaux, les doubles liaisons ne peuvent être introduites qu'entre la Δ 9 et l'atome de carbone carboxylique.

Chez les végétaux, elles peuvent être introduites également entre le Δ 9 et l'atome de carbone méthylique. Ainsi le linoléate et l' α -linoléate précurseur des eicosanoïdes, ne peuvent être synthétisés chez les animaux. Étant indispensables, leur besoin est couvert par les lipides d'origine végétale.

Les linoléate et α -linoléate sont les têtes de pont des acides gras polyinsaturés des séries ω -6 et ω -3 respectivement formés par une succession de réactions de désaturation et d'élongation :

- Δ 6 désaturation
- Elongation
- Δ 5 désaturation

Ainsi sont synthétisés les acide eicosatriénoïque (C20 :3 Δ 8,11,14), eicosatétraénoïque (C20 :4 Δ 5,8,11,14) (acide arachidonique) et eicopentaoïque (C20 :5 Δ 5,8,11,14,17) précurseurs des eicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines, thromboxane et leucotriènes).

IV- Régulation de la synthèse des acides gras

La capacité de stockage énergétique sous forme glucidique (glycogène) étant limitée, l'énergie des glucides en excès, une fois les besoins de l'organisme satisfaits, est stockée sous forme lipidique (acides gras) dans le tissu adipeux.

La synthèse des acides gras est fonction :

I- De la disponibilité en substrats d'origine glucidique

- acétyl-CoA issu du pyruvate d'origine glycolytique.
- ATP produit par l'oxydation de l'acétyl-CoA dans le cycle de l'acide citrique
- NADPH, H⁺ provenant, pour moitié de la voie de pentoses phosphate.

Cette disponibilité est sous le contrôle de l'insuline, hormone de l'état post-prandial, qui facilite la pénétration du glucose dans l'adipocyte (le transporteur GLUT 4 est insulino-dépendant) et accélère la glycolyse.

2- De l'activité de l'acétyl-CoA carboxylase

Elle catalyse la réaction limitante de la synthèse, enzyme soumise (voir planche N°6) :

a- A un contrôle allostérique

Cette enzyme existe sous la forme d'un protomère inactif ou sous la forme d'un polymère filamentueux actif, dont l'interconversion est allostériquement contrôlée :

→ Est activateur le citrate

Quand les besoins cellulaires sont satisfaits, l'excès d'ATP, inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase qui catalyse la 3ème réaction du cycle de l'acide citrique, entraîne une accumulation de citrate dans la mitochondrie, puis, après sa sortie de la mitochondrie, dans le cytosol où il exerce 3 actions :

- Il est clivé par la citrate lyase en OAA et acétyl-CoA, substrat de la synthèse des acides gras

- Il inhibe, ainsi que l'ATP, phosphofructokinase I, ce qui dévie le G6P vers la voie des pentoses phosphate, productrice de NADPH, H⁺, autre substrat de la synthèse des acides gras, cette voie rejoignant la glycolyse au niveau du glyceraldéhyde 3-phosphate.

- Il active l'acétyl-CoA carboxylase, mettant en branle la synthèse des acides gras.

→ Est inhibiteur le palmitoyl-CoA

L'accumulation de palmitoyl-CoA par suite de sa trop lente estérification en triglycérides ou d'une lipolyse accrue, freine la synthèse d'acides gras.

b- à une régulation par modification covalente

Cette enzyme coexistant sous deux formes :

- Une forme non phosphorylée active.

- Une forme phosphorylée inactive.

La phosphorylation est catalysée par une protéine kinase AMP-dépendante activée par l'adrénaline et le glucagon, qui inhibent donc indirectement l'acétyl-CoA carboxylase.

La déphosphorylation est catalysée par une phosphatase activée par l'insuline qui active donc indirectement l'acétyl-CoA carboxylase. Ainsi dans le tissu adipeux, en période post-prandiale, la charge glucidique et la hausse du rapport insuline/glucagon déclenche la synthèse des acides gras. Par ailleurs, l'augmentation du malonylCoA, inhibiteur de la carnitine acyl- transférase I, freine l'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie : la synthèse des acides gras s'oppose à leur β -oxydation. De plus, acides gras (néosynthétisés et apportés par l'alimentation) sont rapportés du foie vers le tissu adipeux où ils sont incorporés dans les triglycérides.

Dans les tissus consommateurs d'acides gras (muscles et myocarde), en période de jeûne ou en situation d'activité physique, les acides gras d'origine lipolytiques (libérés sous l'action de l'action de la baisse du rapport insuline/glucagon ou adrénaline) inhibent , sous la forme d'acyl-CoA, l'acétyl-CoA carboxylase, ce qui lève l'inhibition du malonylCoA sur la carnitine acyl- transférase I, accélérant l'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie pour y subir la β -oxydation.

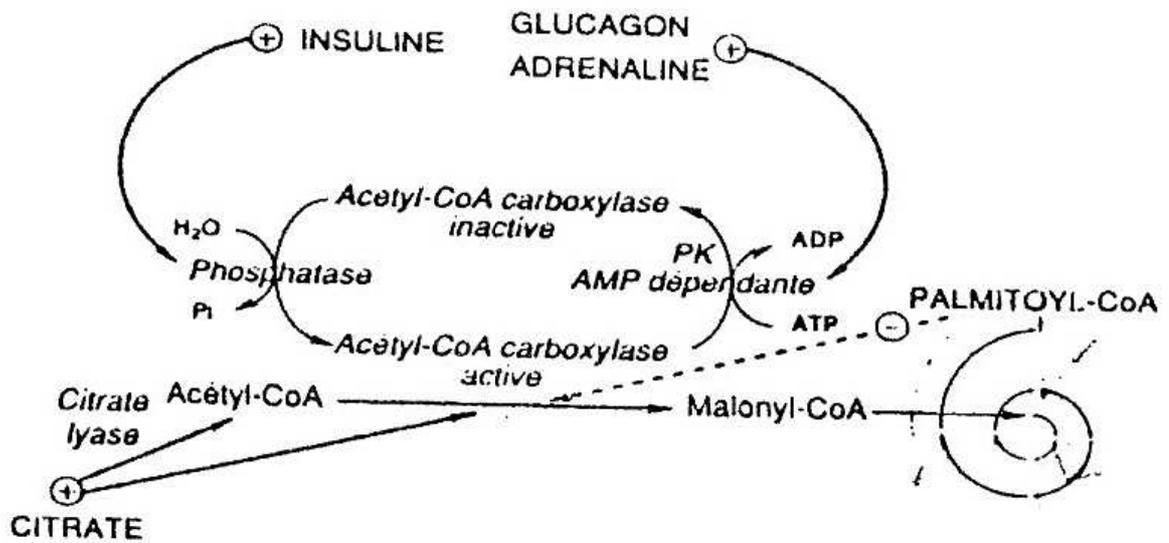


Planche N°6 : Régulation de la synthèse des acides gras

Références bibliographiques

1. Ch.Moussard, La Biochimie : Biochimie structurale et métabolique.2^e édition. Paris,De Boeck Université, 2002,284pages.
2. R.K.Murray,D.K.Granner,P.A.Mayes, V.W.Rodwel.Biochimie de HARPER, De Boeck Université, 2003,933pages
3. J.Borg,A.Reeber, Biochimie métabolique. Paris, Ellipses, 2004, 240 pages.
4. L.Stryer et al ; Biochimie, 6^e édition.Paris, Medecine-Sciences, Flammarion , 2007.