Physiologie du métabolisme des lipides

Généralités :

Le métabolisme des lipides comprend :

- Métabolisme des triglycérides

- Métabolisme des acides gras

- Les réactions de synthèse sont appelées **Lipogenèse** et les réactions de dégradation sont appelées **Lipolyse.**

- Les TG représentent la principale famille de lipides naturels et l'oxydation des AG qu'ils contiennent permet la production d'une grande quantité d'ATP. De plus, ils représentent la forme de stockage des acides gras principalement dans le tissu adipeux.

- Les TG représentent plus de 90 % des graisses alimentaires ; Outre leur apport énergétique important ils sont le véhicule des vitamines liposoluble (A, D,E et K) et source d'AG polyinsaturés essentiels.

- Les triglycérides TG ou triacylglycérols TAG (TG endogènes + la plus grande partie des TG alimentaires) sont constitués par des AG à chaînes longues (C16-C20) estérifiés à une molécule de glycérol

Les lipides dans l'organisme

a) Les lipides sanguins : de forme de transport du :

- Tube Digestif vers le foie : **Chylomicrons**
- Foie vers le tissu adipeux : **Lipoprotéines**
- Tissu adipeux vers les organes (surtout le foie) : **AGL**
- Foie vers les organes : **Acétoacétate**

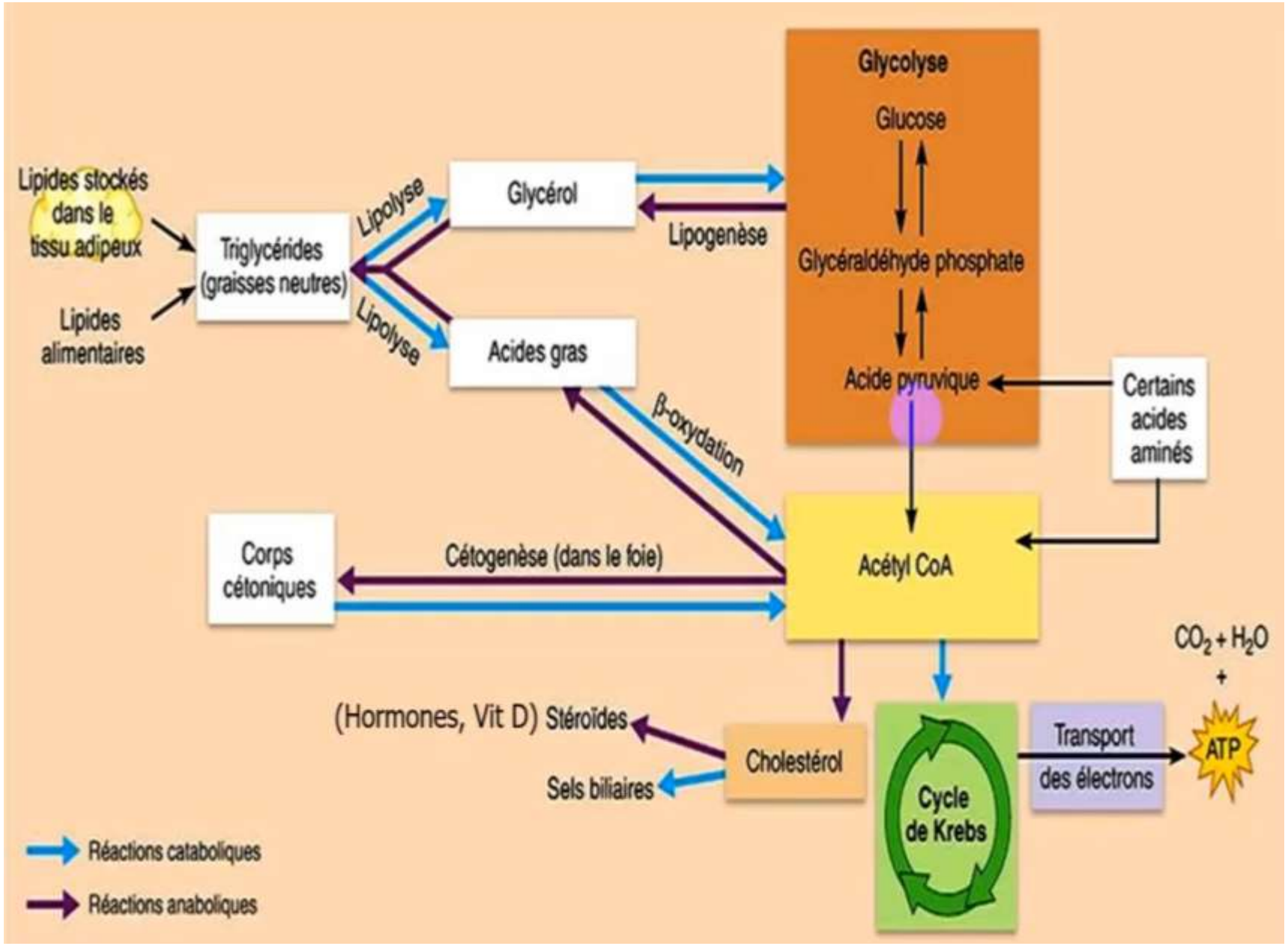
b) Les tissus de réserve

Les tissus mésentériques (abdomen) , sous cutanés, et péri-rénaux sont constitués essentiellement des lipides. ils renferment plus de la moitié de la graisse corporelle. Les graisses des tissus adipeux sont pour 95% des TG.

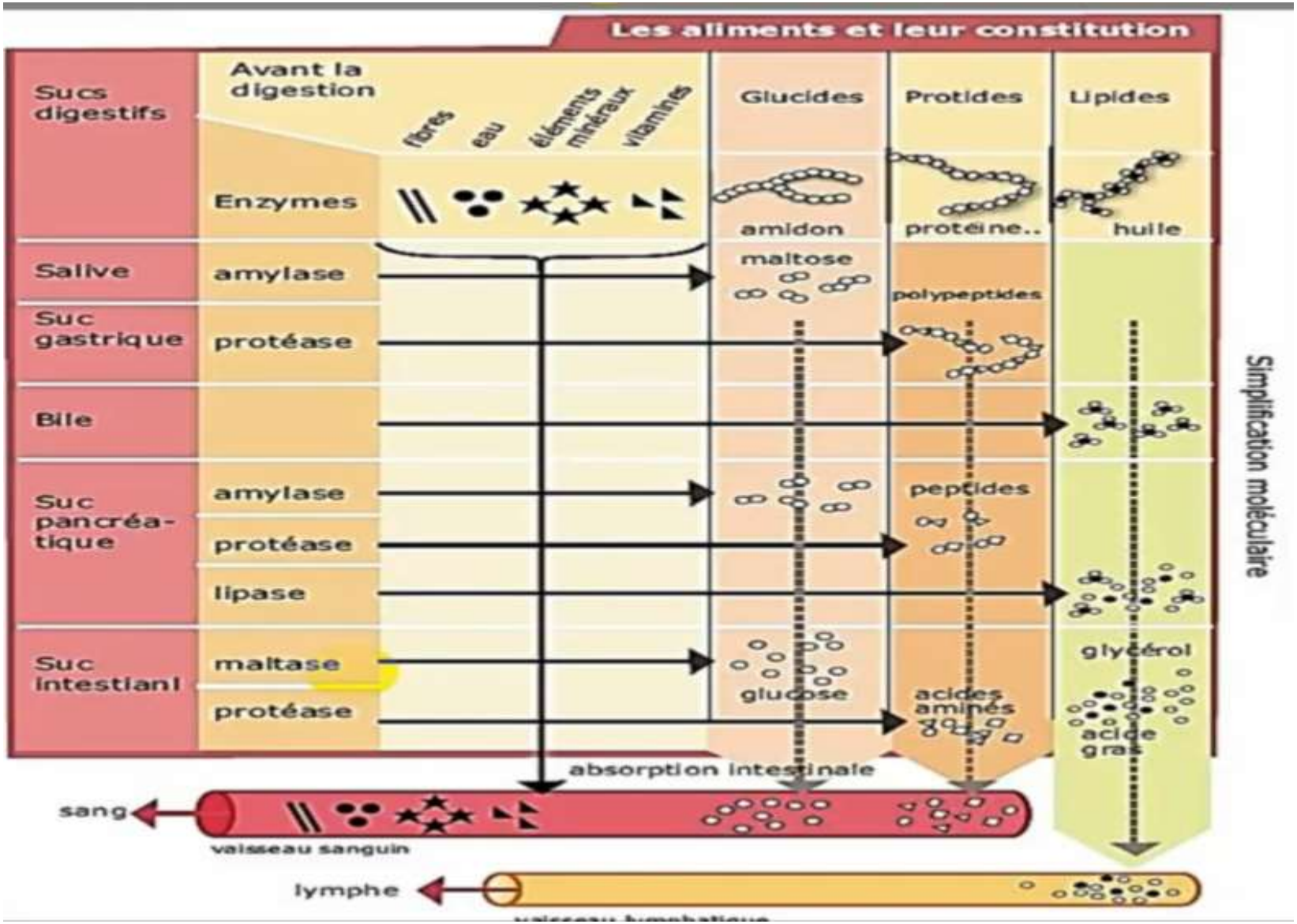
c) Les aliments riches en lipides

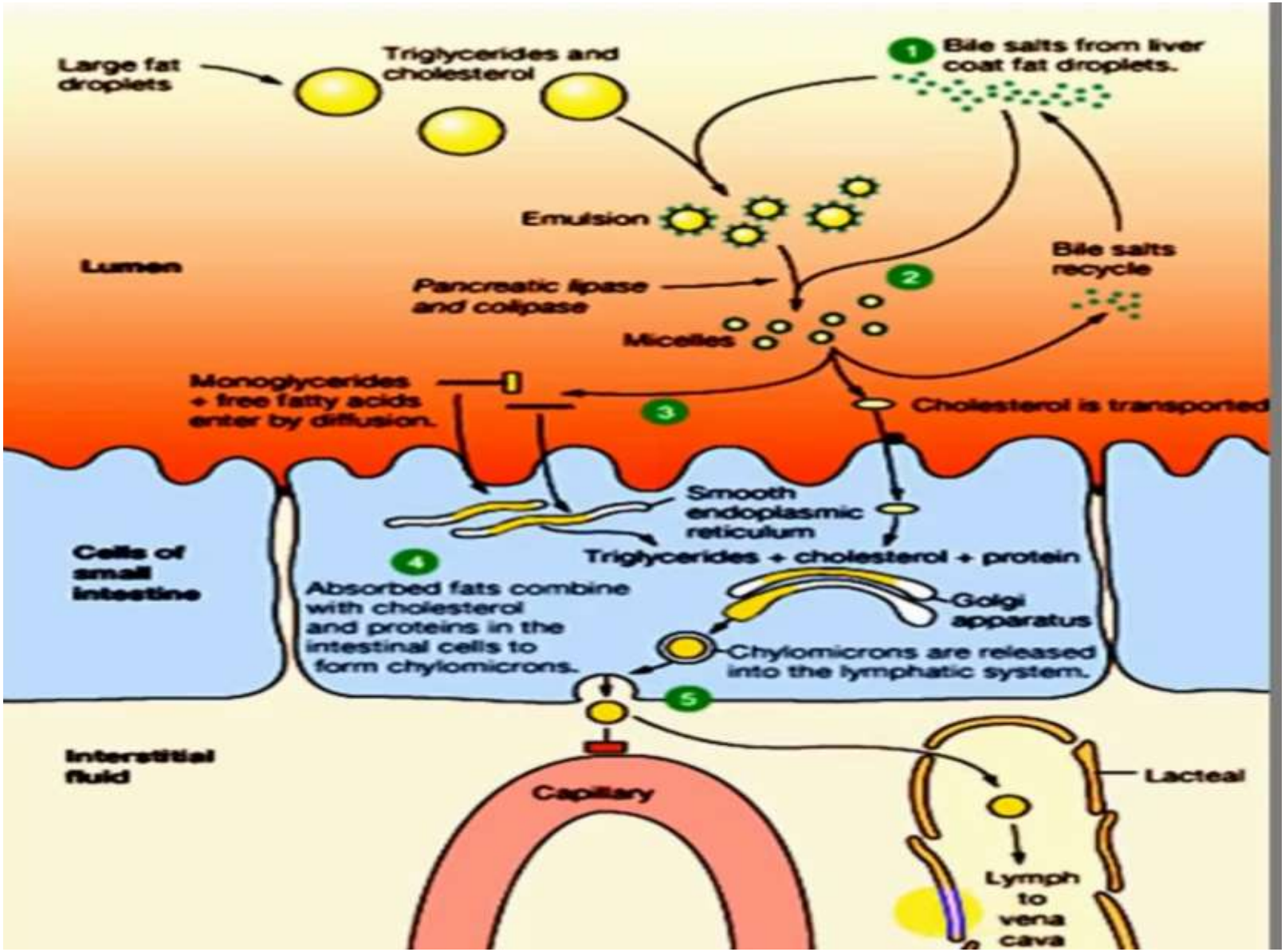
- Les AG saturés se trouvent dans les graisses animales ou dans les graisses végétales par hydrogénation (beurre, margarine, graisses d'oie, …).
- Les graisses végétales sont plus riches en AG insaturés, on les trouve dans les huiles (H d'olive, de soja, d'arachide, …) mais aussi les graisses de poissons gras (hareng, saumon, sardine, thon, truite) ainsi que dans les fruits secs (noix, noisettes,…)
- Les fruits et les légumes (sauf l'avocat et les fruits secs) ne contiennent pas de lipides.

Apport quotidien recommandé : 70 à 80 g.


Glycolyse
Glucose
Glycéraldéhyde phosphate
Acide pyruvique
Lipides stockés dans le tissu adipeux
Lipides alimentaires
Triglycérides (graisses neutres)
Lipolyse
Glycérol
Lipogenèse
Lipolyse
Acides gras
β-oxydation
Certains acides aminés
Corps cétoniques
Cétogenèse (dans le foie)
Acétyl CoA
$CO_2 + H_2O$
+
(Hormones, Vit D) Stéroïdes
Cholestérol
Sels biliaires
Cycle de Krebs
Transport des électrons
ATP
Réactions cataboliques
Réactions anaboliques

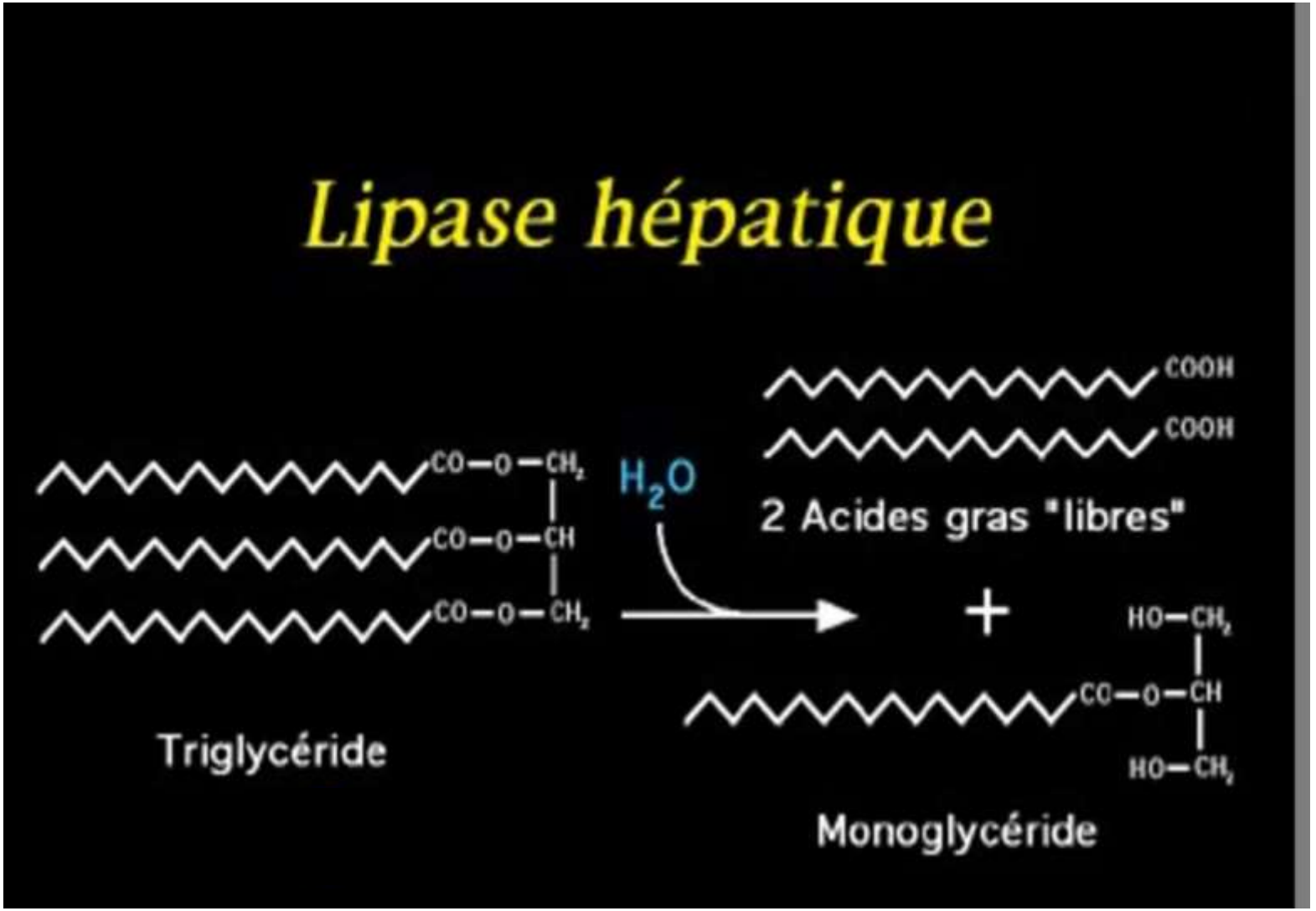
Digestion, Absorption et Transport



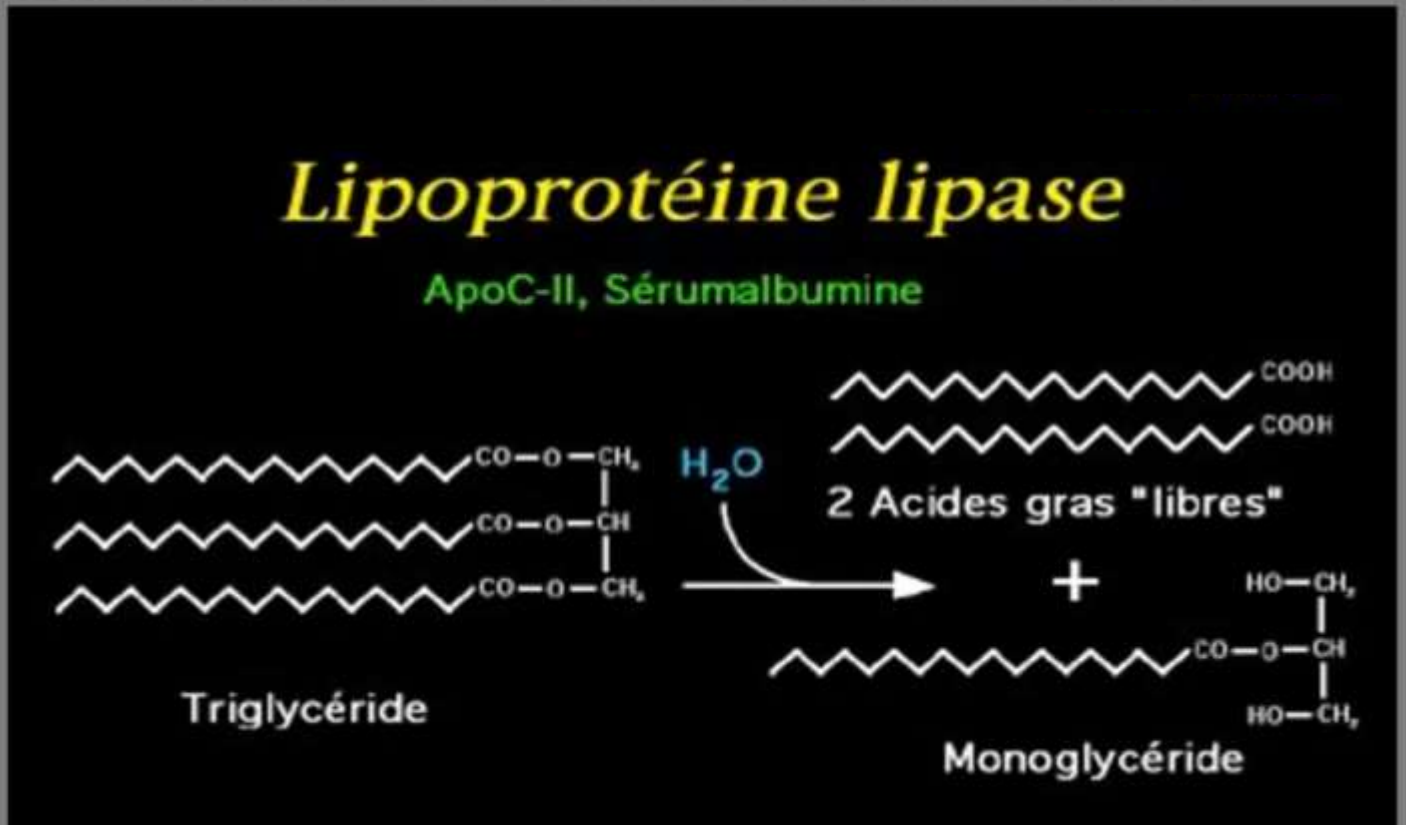

Large fat droplets
Triglycerides and cholesterol
1
Bile salts from liver coat fat droplets.
Emulsion
Lumen
Bile salts recycle
Pancreatic lipase and colipase
2
Micelles
Monoglycerides + free fatty acids enter by diffusion.
3
Cholesterol is transported
Smooth endoplasmic reticulum
Cells of small intestine
4
Triglycerides + cholesterol + protein
Absorbed fats combine with cholesterol and proteins in the intestinal cells to form chylomicrons.
Golgi apparatus
Chylomicrons are released into the lymphatic system.
5
Interstitial fluid
Capillary
Lacteal
Lymph to vena cava

Les Enzymes

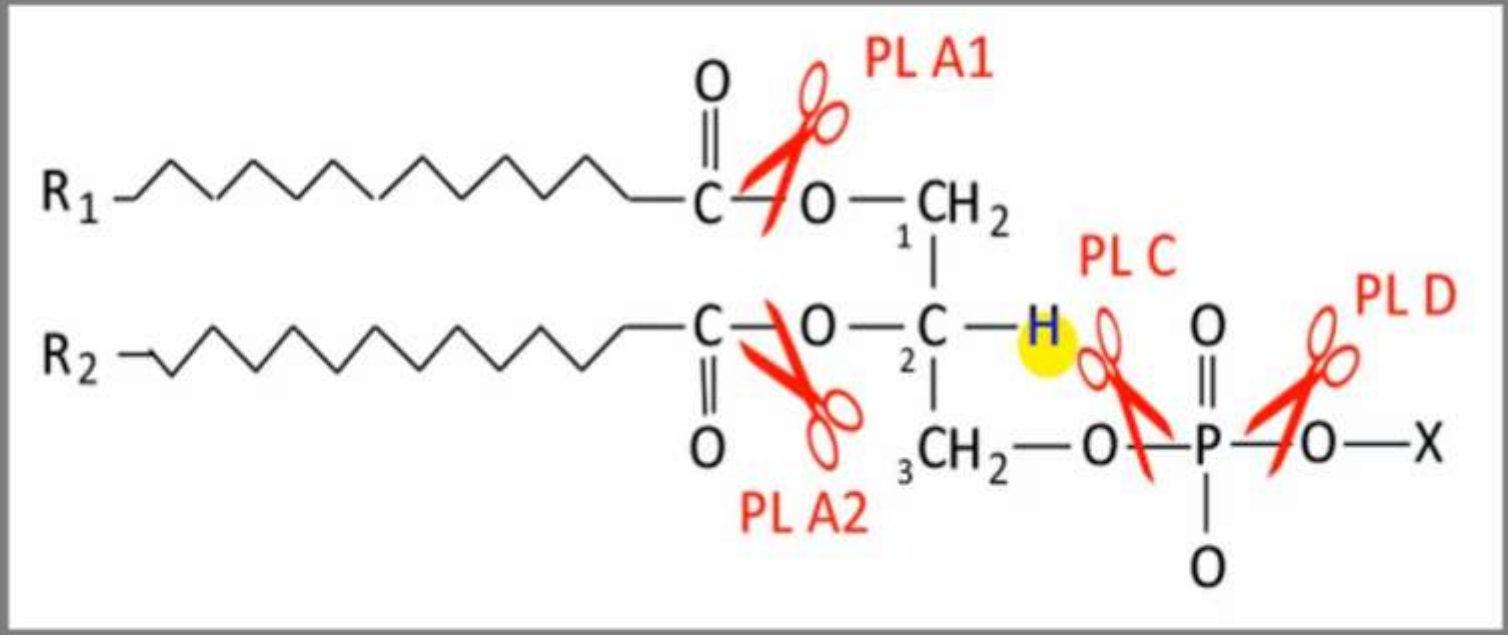
- Lipase Hépatique
- Lipoprotéine lipase
- Phospholipases
- Cholestérol Estérase


Lipase hépatique
CO—O—CH2
CO—O—CH
CO—O—CH2
H2O
COOH
COOH
2 Acides gras "libres"
+
HO—CH2
CO—O—CH
HO—CH2
Triglycéride
Monoglycéride

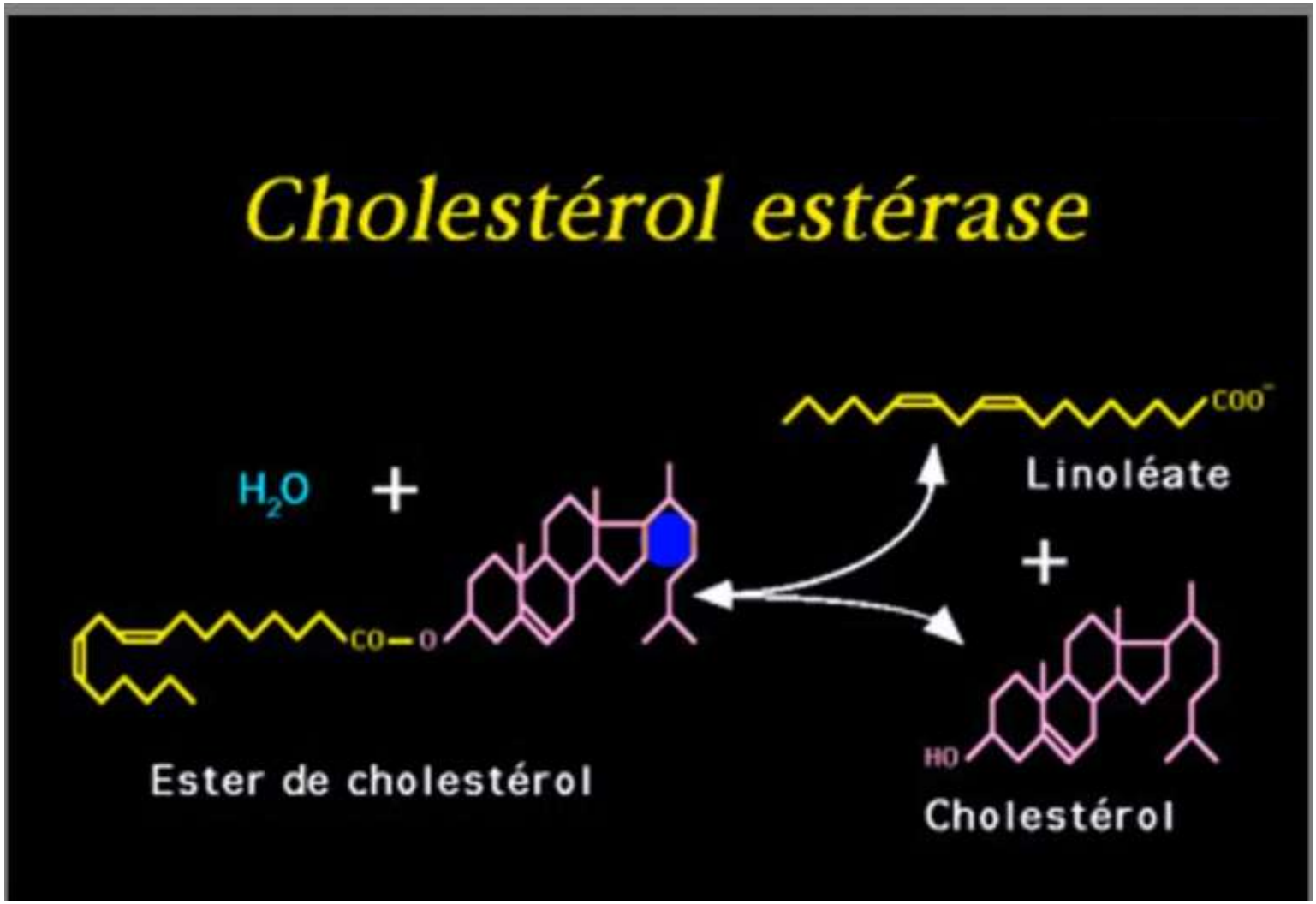
La lipoproteine lipase (EC 3.1.1.34) est une enzyme qui hydrolyse les triglycérides contenus dans les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) et les chylomicrons. La lipoprotéine lipase se trouve à la surface des épithéliums vasculaires, au niveau du muscle strié squelettique, des glandes mammaires et surtout au niveau du tissu adipeux.



▣ Phospholipases



la PL B combine les 2 activités A1 et A2.


Cholestérol estérase
H_2O
+
CO–O
Ester de cholestérol
COO⁻
Linoléate
+
HO
Cholestérol

Plan

I- Introduction

II- Transport - Digestion – Absorption

III - Métabolisme des AG

1) catabolisme

- AG saturés à n pairs
- AG saturés à n impairs
- AG insaturés
- AG ramifiés
- α et ω oxydations

2) biosynthèse

- AG saturés
- AG insaturés

- ❑ Les lipides sont plus énergétiques que les Glucides
- ❑ Aucun organe ne tire son énergie exclusivement des lipides
- ❑ Intervient pendant le jeûne, l'effort musculaire et la lutte contre le froid
- ❑ Foie, muscles squelettiques et cardiaque utilisent les AG comme «carburant» (environ 50% de leur énergie)
- ❑ Pas dans les GR (pas de mitochondries), ni dans le cerveau (utilise les corps cétoniques qui sont hydrosolubles)

Le métabolisme des acides gras se compose de processus cataboliques qui génèrent de l'énergie et de processus anaboliques qui créent des molécules biologiquement importantes. Les acides gras sont une famille de molécules classées dans la classe des macronutriments lipidiques.

En cas de besoin énergétique la cellule fait appel aux réserves lipidiques (TG) pour en tirer les AG et les cataboliser,
Au contraire quand les molécules énergétiques sont en excès (Glucides, Lipides.....), la cellule les dirige vers le stockage (TG).
Ce catabolisme va dépendre de la nature des AG : saturés ou insaturés, nombre de carbones pair ou impair.....

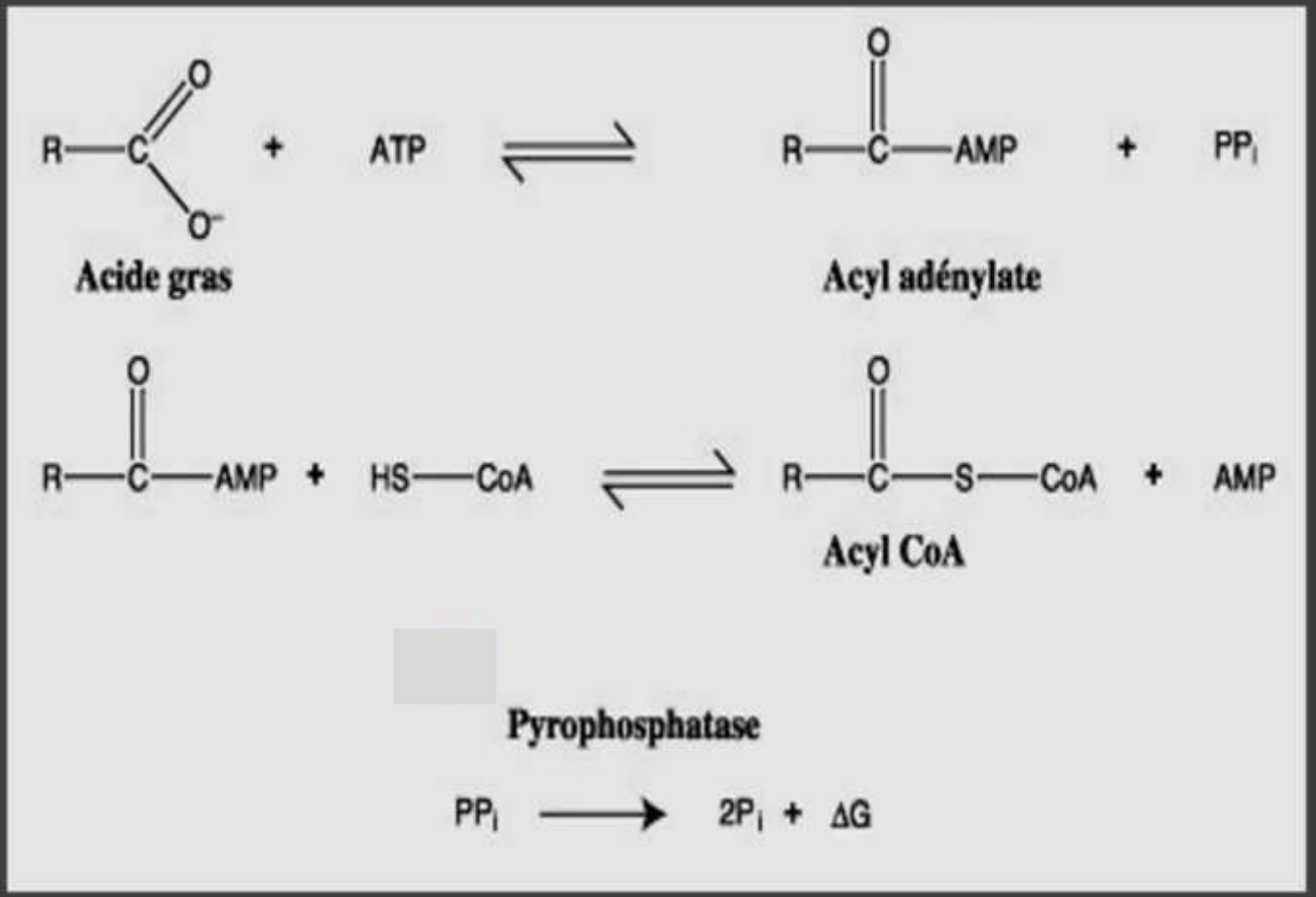
Métabolisme des AG

Catabolisme des AG à nombre de C pair

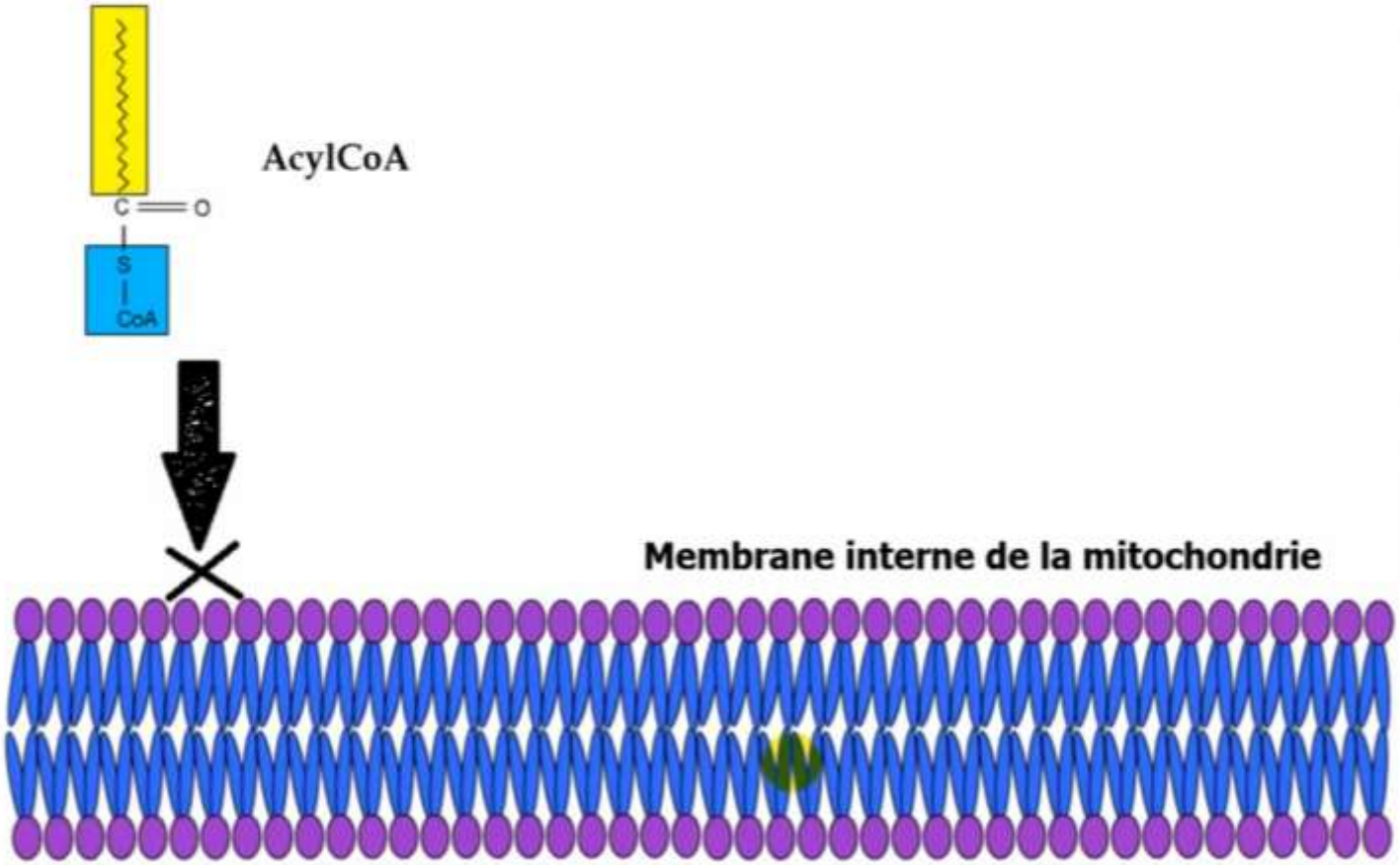
Le catabolisme des AG suit 3 étapes:

- Activation de l'AG
- Transport dans la matrice mitochondriale
- β-oxydation

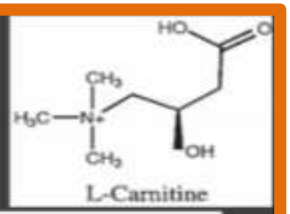
Activation des AG



Les AcylCoA ne peuvent pas traverser la membrane mitochondriale !



Transport dans la mitochondrie



Cytoplasme

Espace intermembranaire

Matrice mitochondriale

Carnitine + Acyl-CoA

Acyl carnitine

Carnitine acyl transférase I

Carnitine acyl transférase II

Acyl-CoA + Carnitine

Acyl carnitine

Acyl carnitine

Carnitine

Carnitine

Carnitine

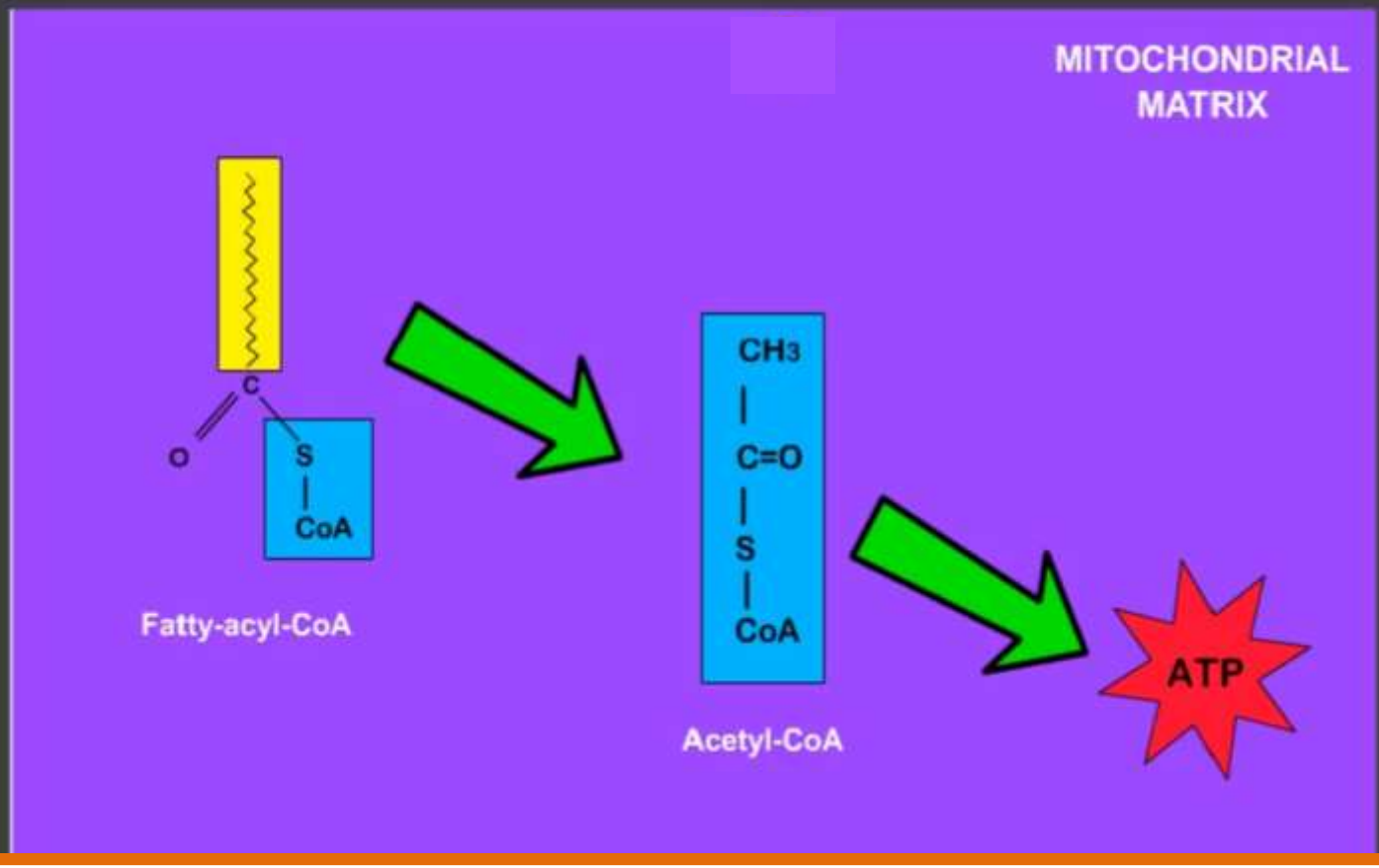
Carnitine - Acylcarnitine translocase

Membrane mitochondriale externe

Membrane mitochondriale interne

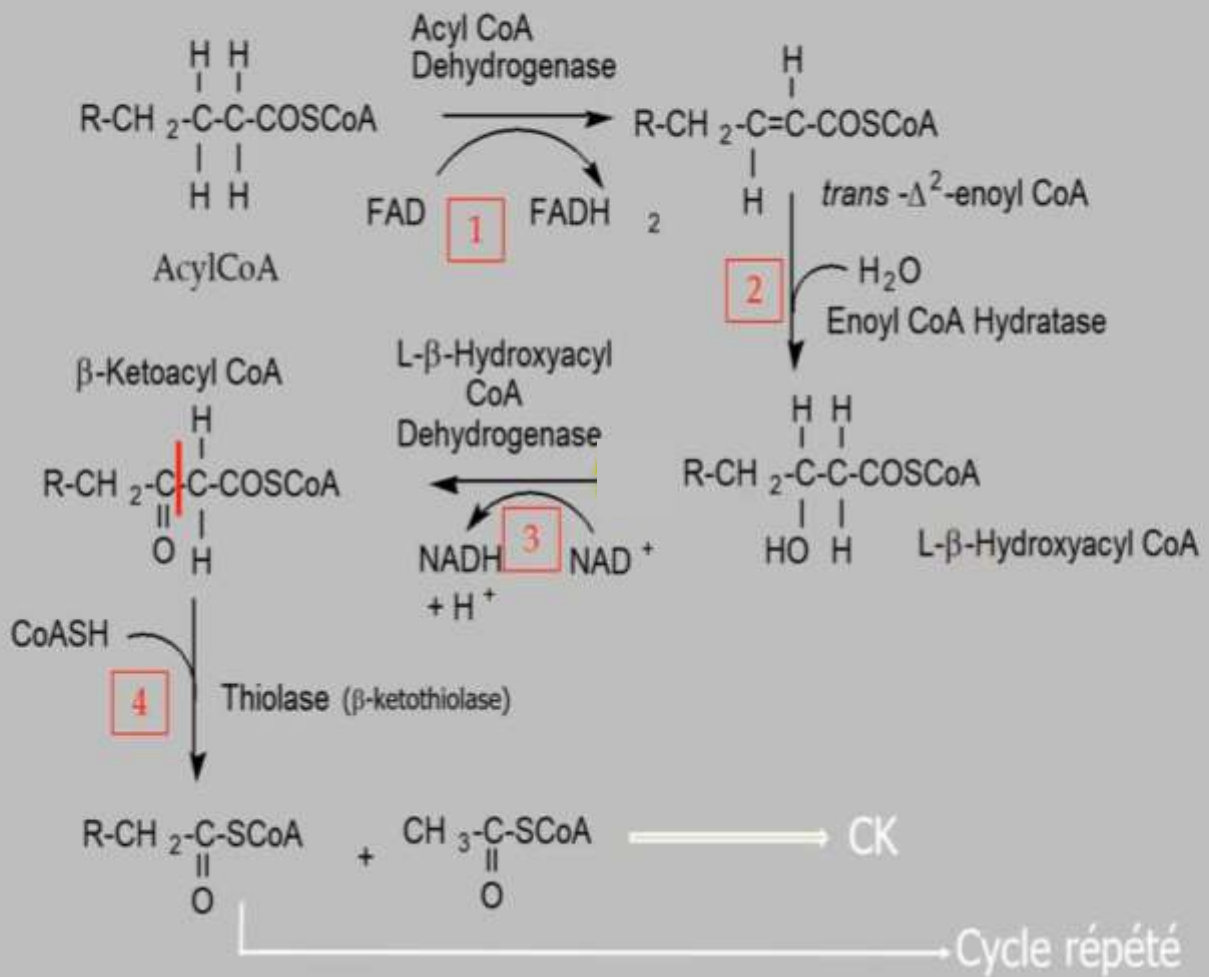
E. Jaspard (2013)

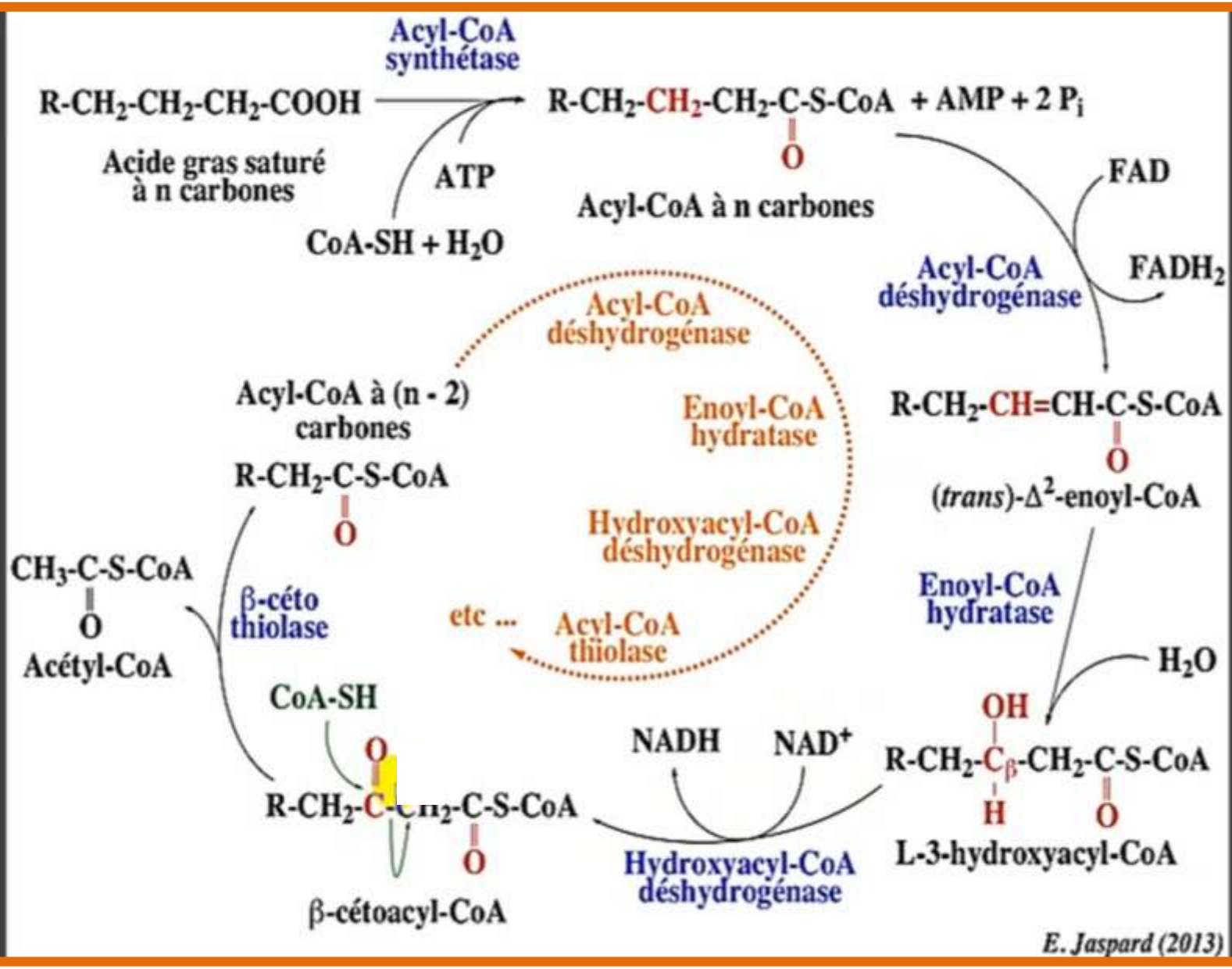
β-Oxydation


MITOCHONDRIAL MATRIX
C
O
S
CoA
Fatty-acyl-CoA
CH3
C=O
S
CoA
Acetyl-CoA
ATP

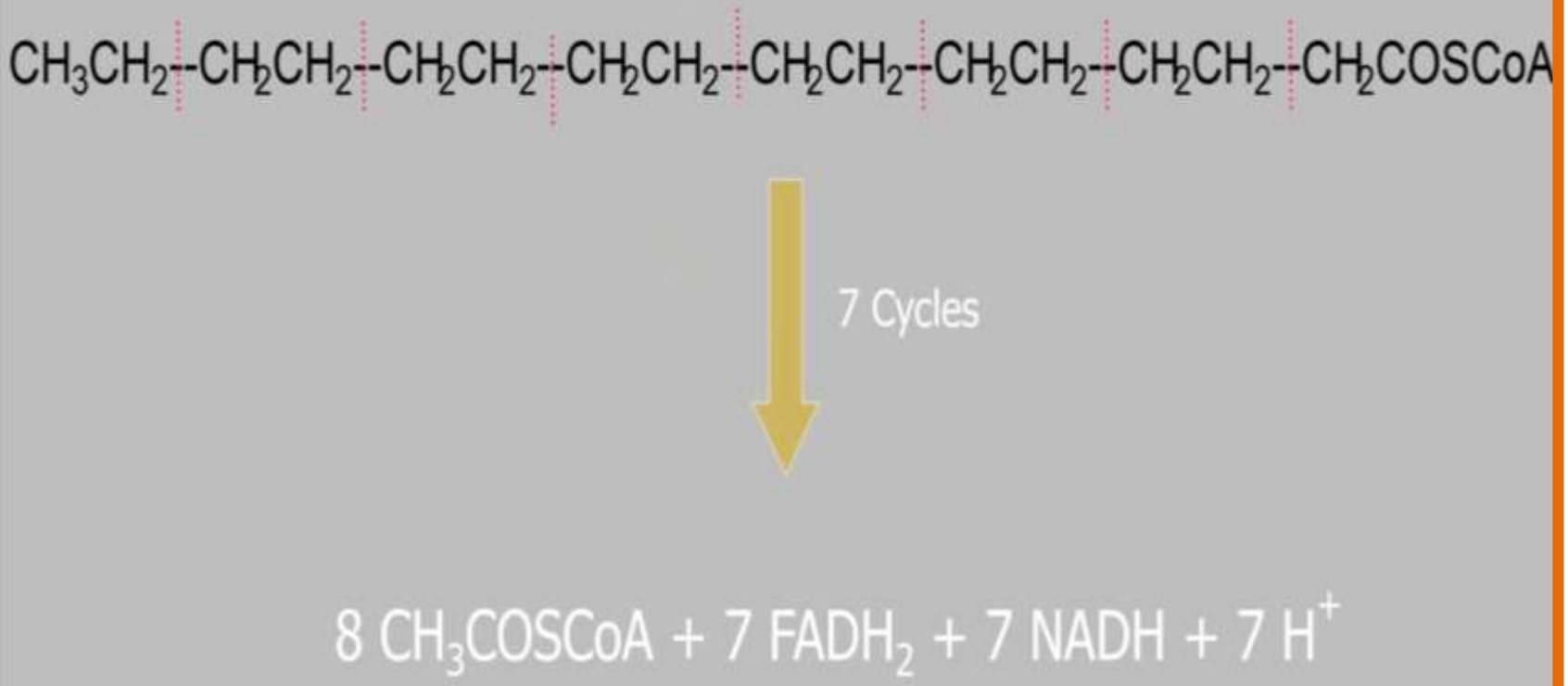
β-Oxydation

Dans la mitochondrie




Acyl-CoA synthétase
R-CH2-CH2-CH2-COOH
Acide gras saturé à n carbones
ATP
CoA-SH + H2O
R-CH2-CH2-CH2-C-S-CoA + AMP + 2 Pi
Acyl-CoA à n carbones
FAD
FADH2
Acyl-CoA déshydrogénase
R-CH2-CH=CH-C-S-CoA
(trans)-Δ2-enoyl-CoA
Enoyl-CoA hydratase
H2O
OH
R-CH2-Cβ-CH2-C-S-CoA
H
L-3-hydroxyacyl-CoA
NADH
NAD+
Hydroxyacyl-CoA déshydrogénase
R-CH2-C-CH2-C-S-CoA
β-cétoacyl-CoA
CoA-SH
β-céto thiolase
CH3-C-S-CoA
Acétyl-CoA
R-CH2-C-S-CoA
Acyl-CoA à (n - 2) carbones
Acyl-CoA déshydrogénase
Enoyl-CoA hydratase
Hydroxyacyl-CoA déshydrogénase
Acyl-CoA thiolase
etc ...
E. Jaspard (2013)

Exemple de la β-Oxydation de l'acide palmitique C16



Oxidation Complète

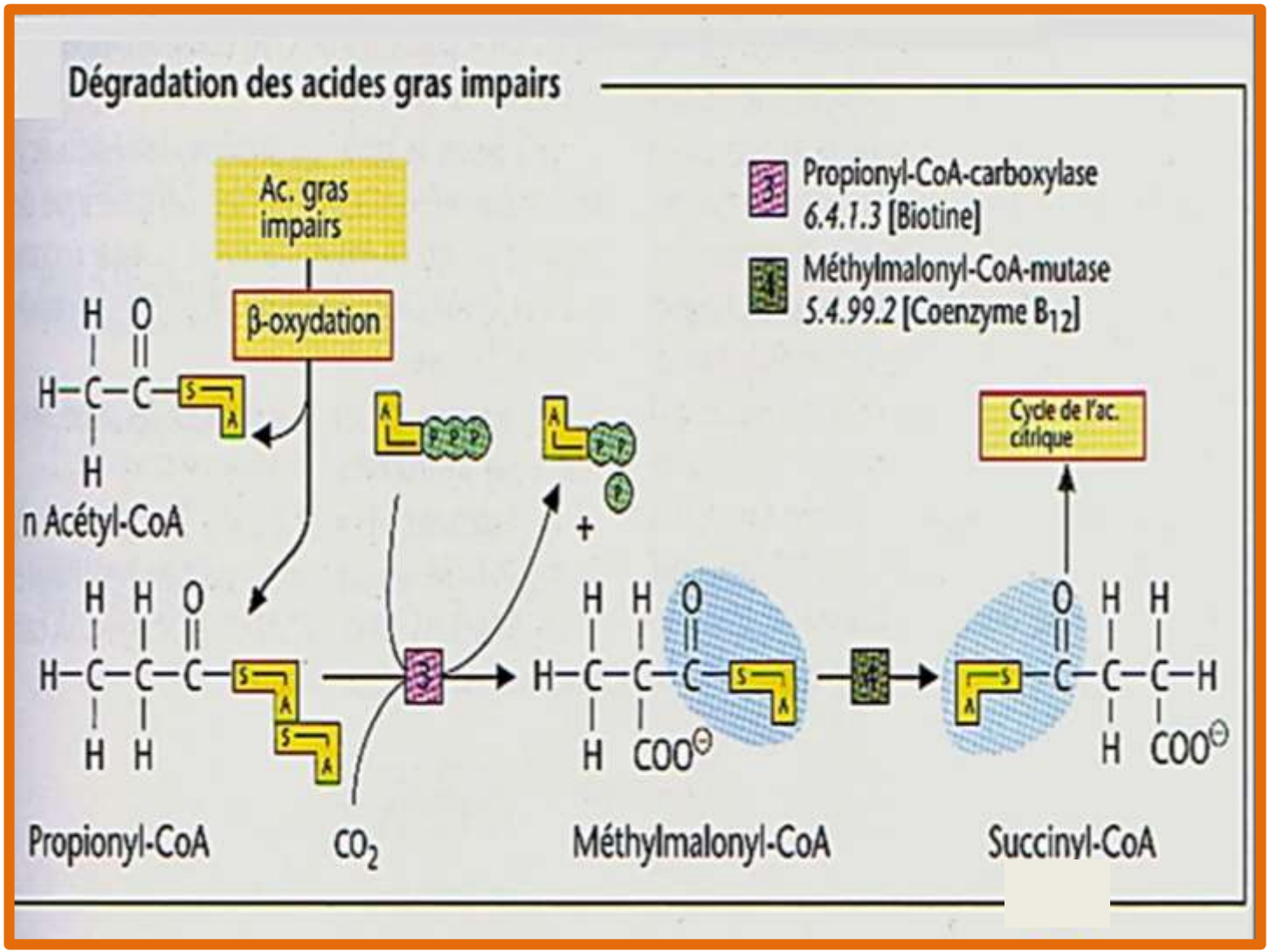
Acides gras : 9 kcal/g

Hydrocarbures : 4 kcal/g

Protéines : 4 kcal/g

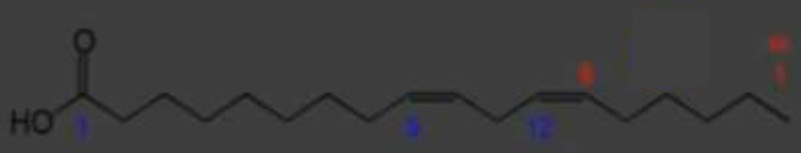
Catabolisme des AG

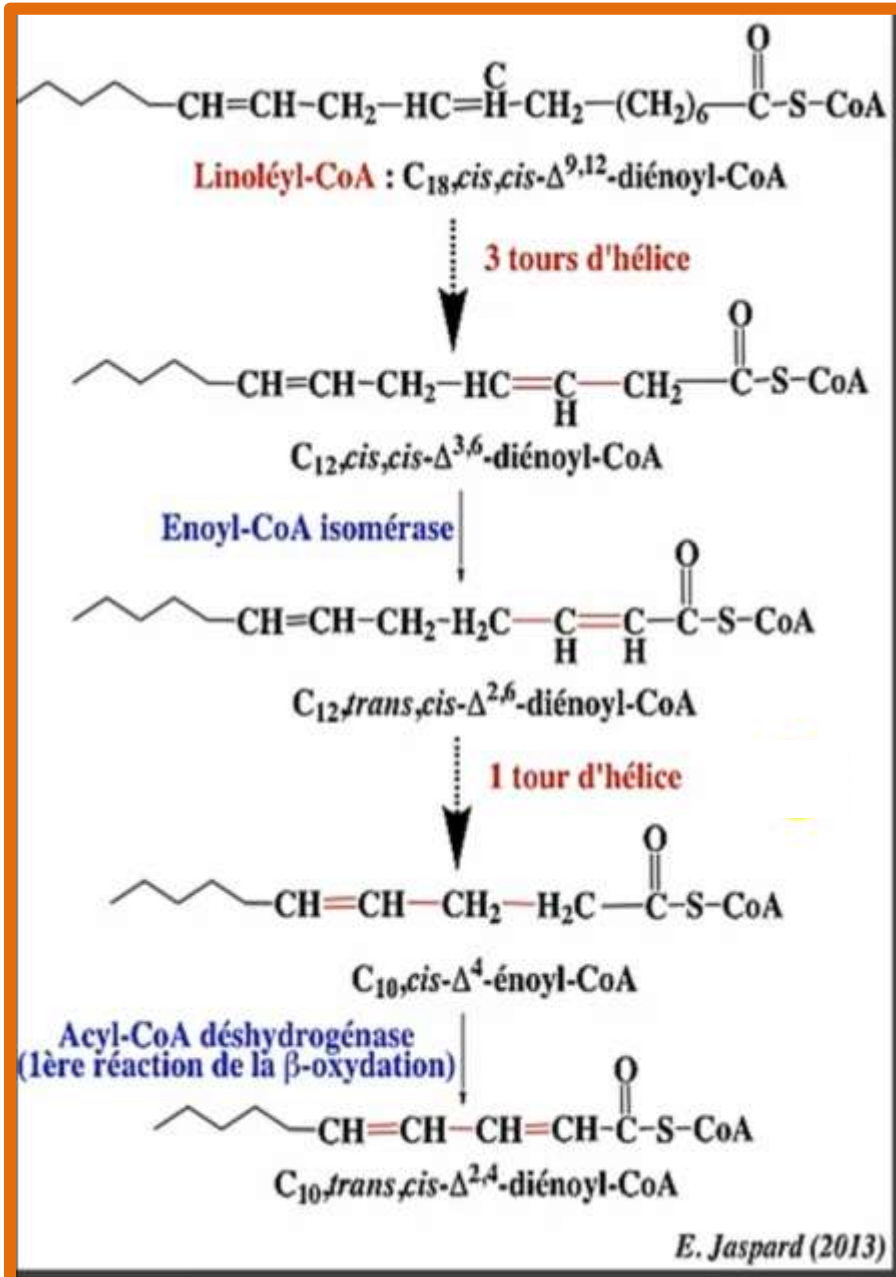
AG à nombre de C impair

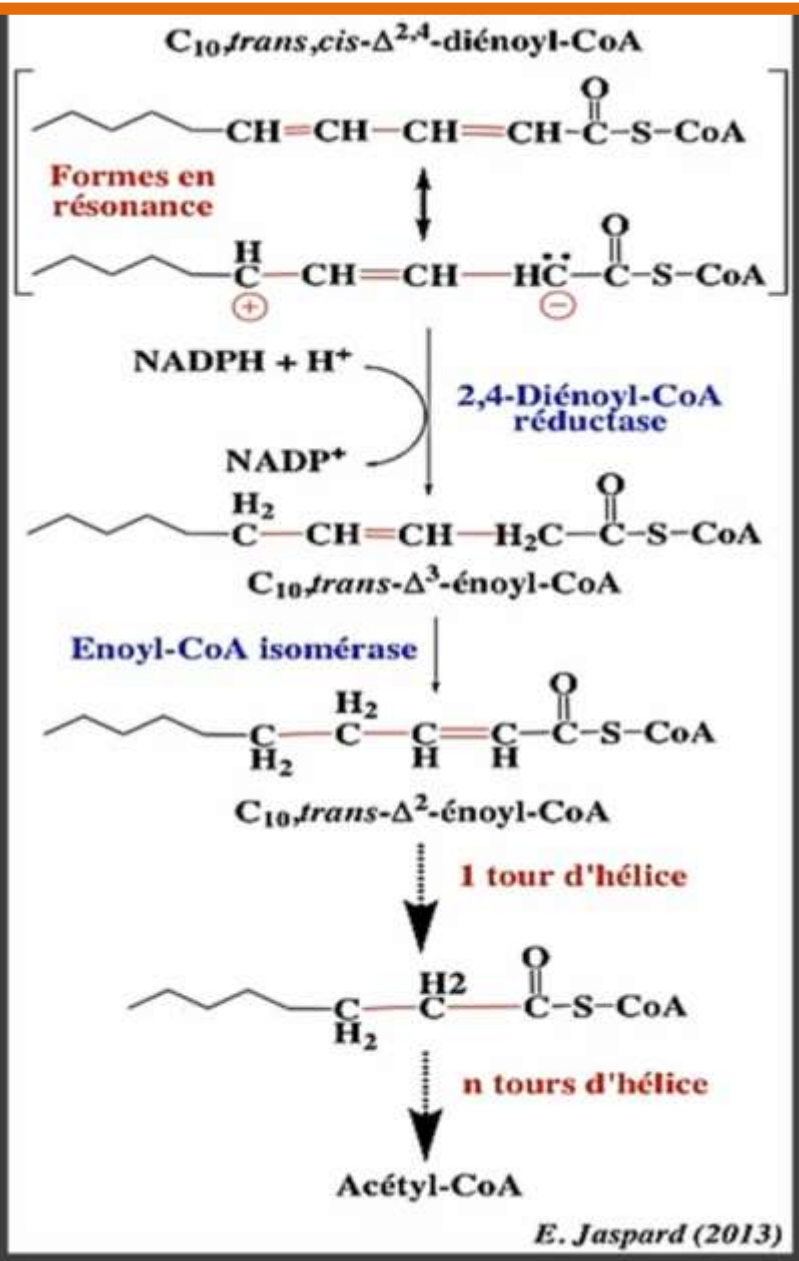

Dégradation des acides gras impairs
Ac. gras impairs
β-oxydation
n Acétyl-CoA
Propionyl-CoA-carboxylase
6.4.1.3 [Biotine]
Méthylmalonyl-CoA-mutase
5.4.99.2 [Coenzyme B12]
Cycle de l'ac. citrique
Propionyl-CoA
CO2
Méthylmalonyl-CoA
Succinyl-CoA

Catabolisme des AG

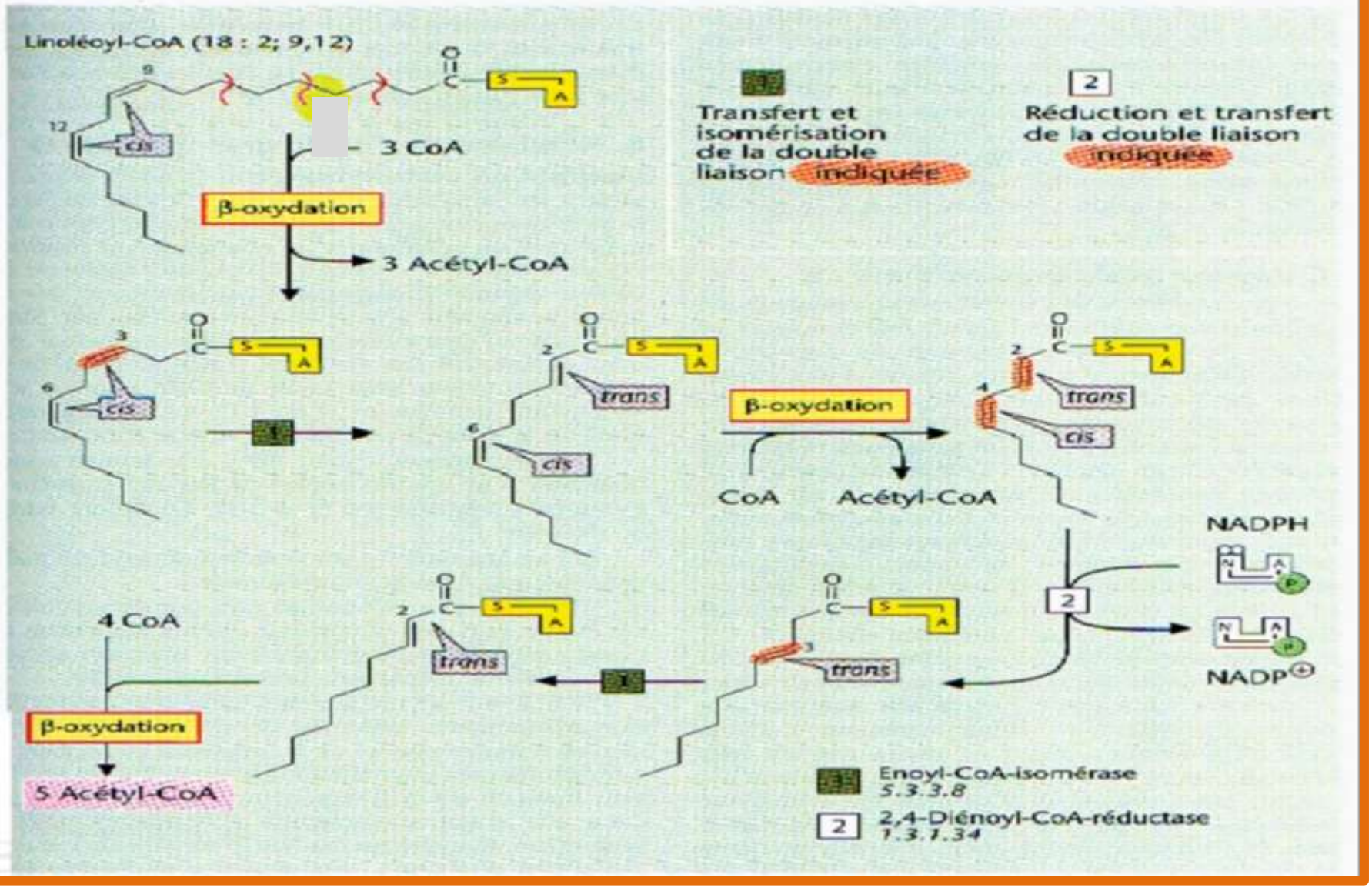
AG insaturés, ex Acide Linoléique $\Delta^{9,12}$ C18:2 (oméga-6)




Linoléyl-CoA : C18,cis,cis-Δ9,12-diénoyl-CoA
3 tours d'hélice
C12,cis,cis-Δ3,6-diénoyl-CoA
Enoyl-CoA isomérase
C12,trans,cis-Δ2,6-diénoyl-CoA
1 tour d'hélice
C10,cis-Δ4-énoyl-CoA
Acyl-CoA déshydrogénase
(1ère réaction de la β-oxydation)
C10,trans,cis-Δ2,4-diénoyl-CoA
E. Jaspard (2013)


C10,trans,cis-Δ2,4-diénoyl-CoA
Formes en résonance
NADPH + H+
NADP+
2,4-Diénoyl-CoA réductase
C10,trans-Δ3-énoyl-CoA
Enoyl-CoA isomérase
C10,trans-Δ2-énoyl-CoA
1 tour d'hélice
n tours d'hélice
Acétyl-CoA
E. Jaspard (2013)

Dégradation des ac. gras insaturés

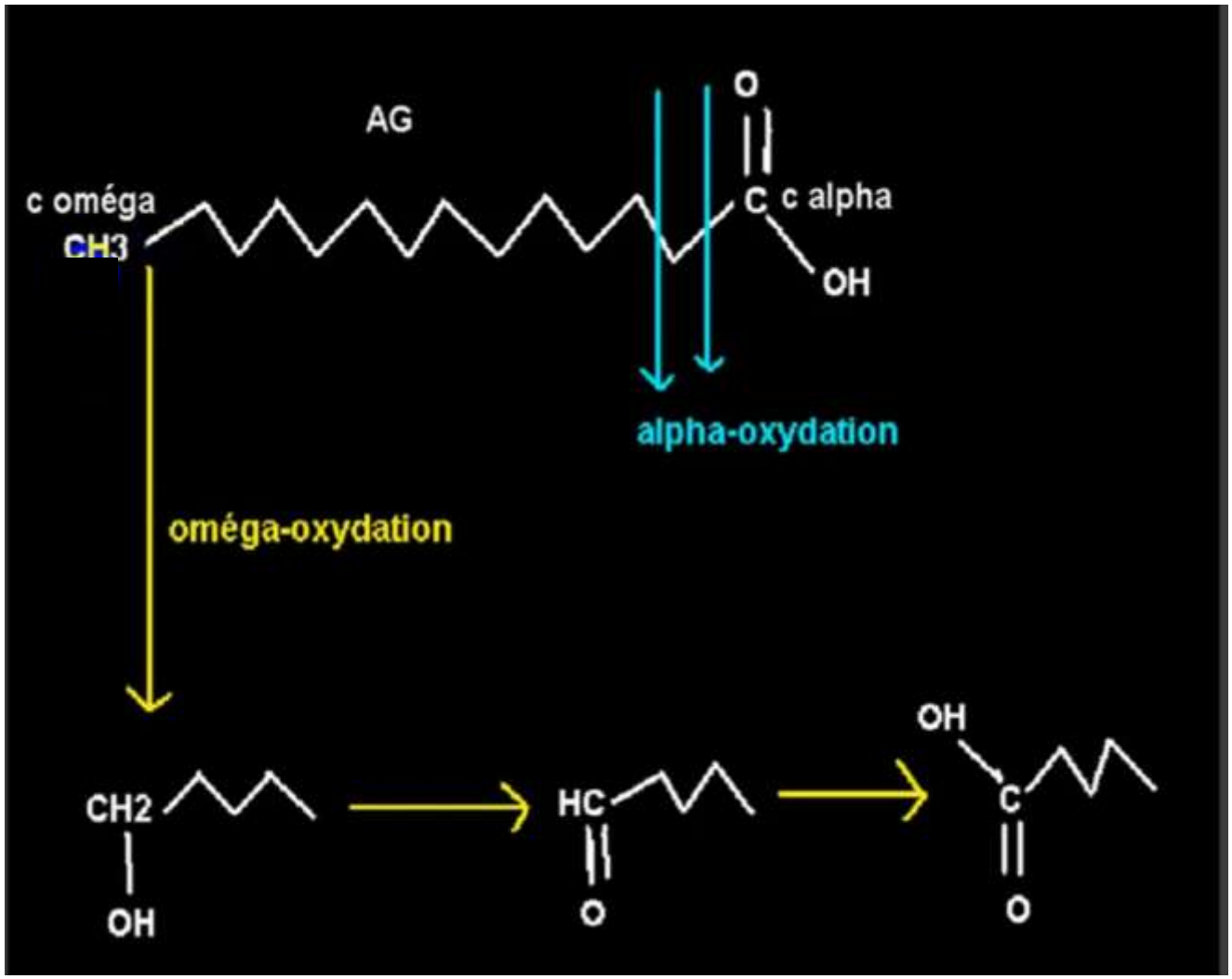


Catabolisme des AG

α et ω oxydations

L'alpha-oxydation (α-oxydation) est une voie métabolique de dégradation des acides gras par raccourcissement de la chaîne carbonée d'un atome de carbone du côté carboxyle –COOH, contrairement à la β-oxydation qui consiste à la raccourcir de deux atomes de carbone côté carboxyle. Chez l'homme, l'α-oxydation intervient dans les peroxysomes pour convertir l'acide phytanique en acide pristanique, qui est ensuite dégradé par β-oxydation comme tous les autres acides gras.

L'ω-oxydation est une voie métabolique de dégradation des acides gras alternative à la β-oxydation. Contrairement à cette dernière, l'ω-oxydation ne nécessite pas de coenzyme A et ne se déroule pas dans les mitochondries mais dans le réticulum endoplasmique ; chez les vertébrés, elle a lieu principalement dans le foie et les reins.
Elle consiste en la carboxylation de l'extrémité aliphatique d'un acide gras, sur l'atome de carbone le plus éloigné de l'extrémité carboxyle, appelé carbone ω, d'où le nom de cet ensemble de réactions ; l'acide dicarboxylique résultant est ensuite métabolisé dans le cytoplasme ou peut être activé sur la coenzyme A pour rejoindre la β-oxydation dans les mitochondries.


AG
O
C
c alpha
OH
c oméga
CH3
alpha-oxydation
oméga-oxydation
CH2
OH
HC
O
OH
C
O

Biosynthèse des AG

AG Saturés

AG Insaturés

Biosynthèse des AG

Lieu et origine des AG substrats

Principales étapes

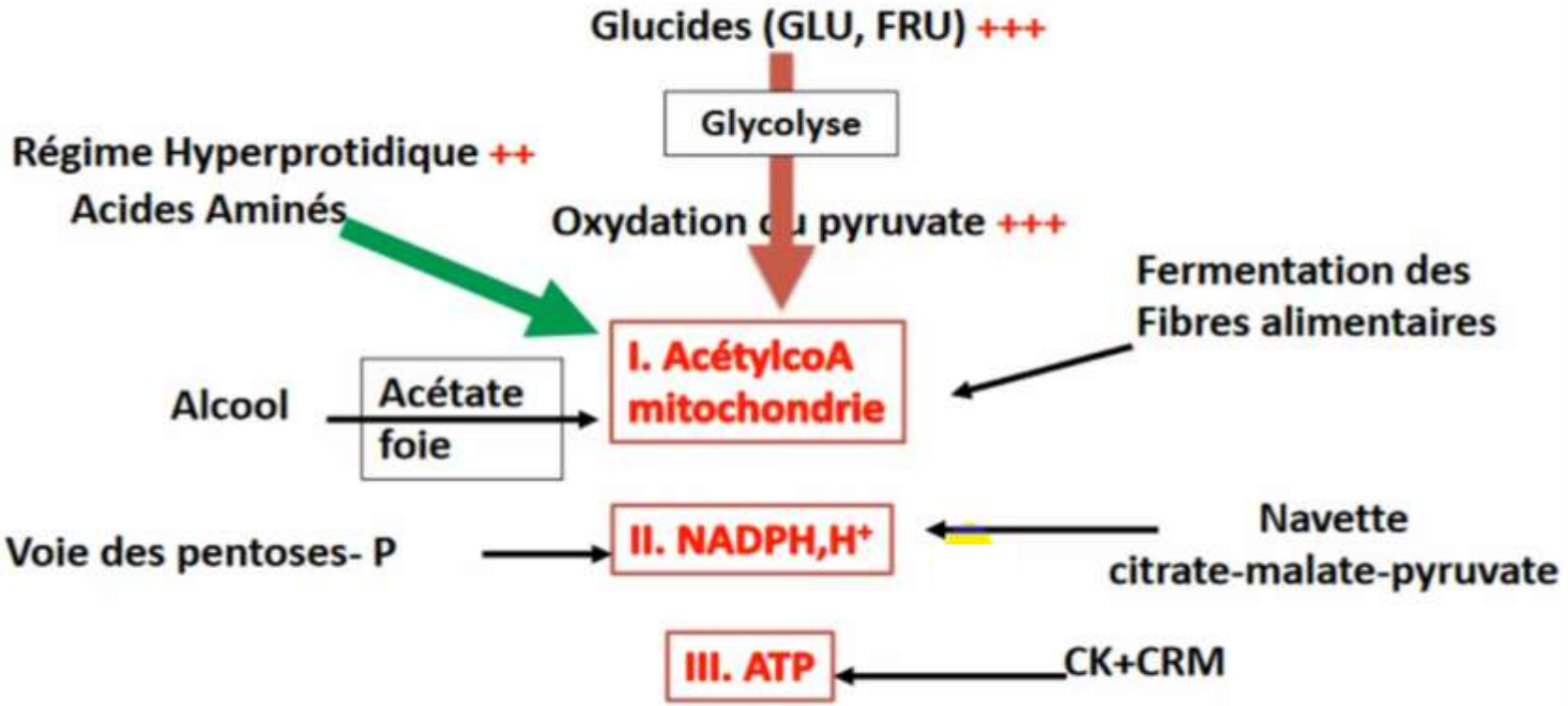
- La majorité des AG sont exogènes

- La biosynthèse est faible (en cas de surcharge en Glucide)

- La biosynthèse à partir de l'AcCoA selon 3 mécanismes différents :
  - ✓ Cytoplasmique (Voie de Wakil jusqu'au palmitoyl-CoA)
  - ✓ Elongation mitochondriale
  - ✓ Elongation et désaturation microsomale (formation des AG insaturés)

SIEGE ET SUBSTRATS

- **Lieu** = Foie, Tissus adipeux, Glandes mammaires

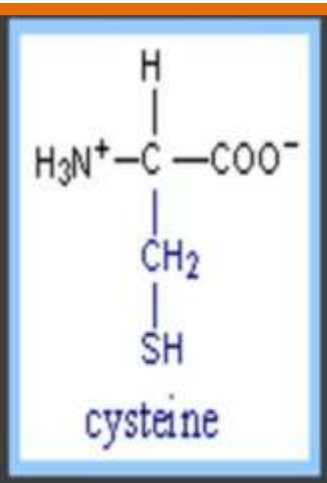


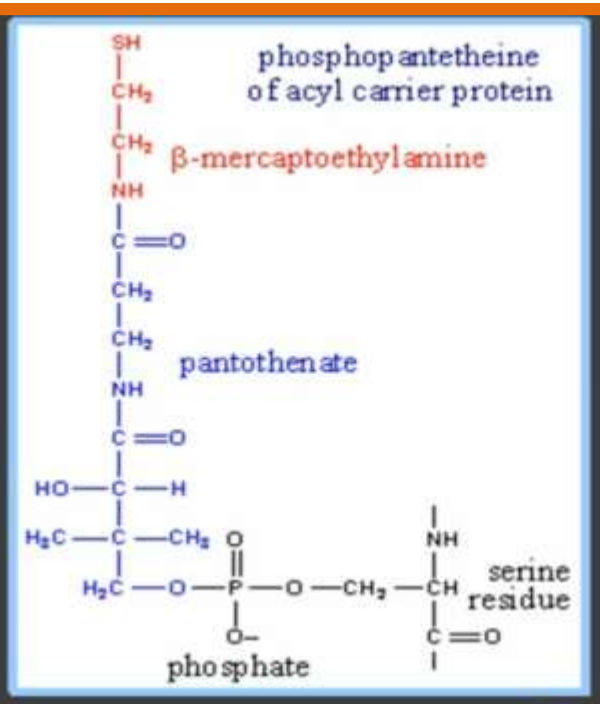
- Siège cellulaire = cytoplasme ⇒ sortie des acétylcoA de la mitochondrie S/F de Citrate

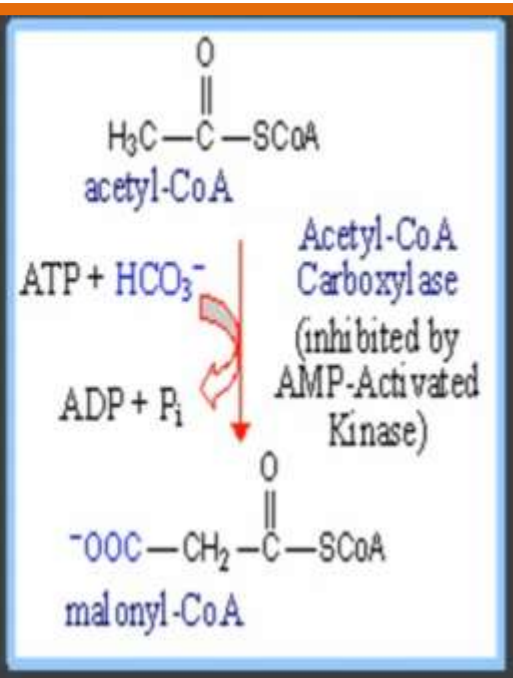
Les acteurs :

- acétylCoA (glycolyse, β-oxydation, …..)
- malonylCoA
- ACP (Acyl Carrier Protein)
- Cystéine
- Acylsynthétase
- AG synthétase

Rq : Pour les AG insaturés, on a les mêmes acteurs + une désaturase, de l'O2 et du NADH H+

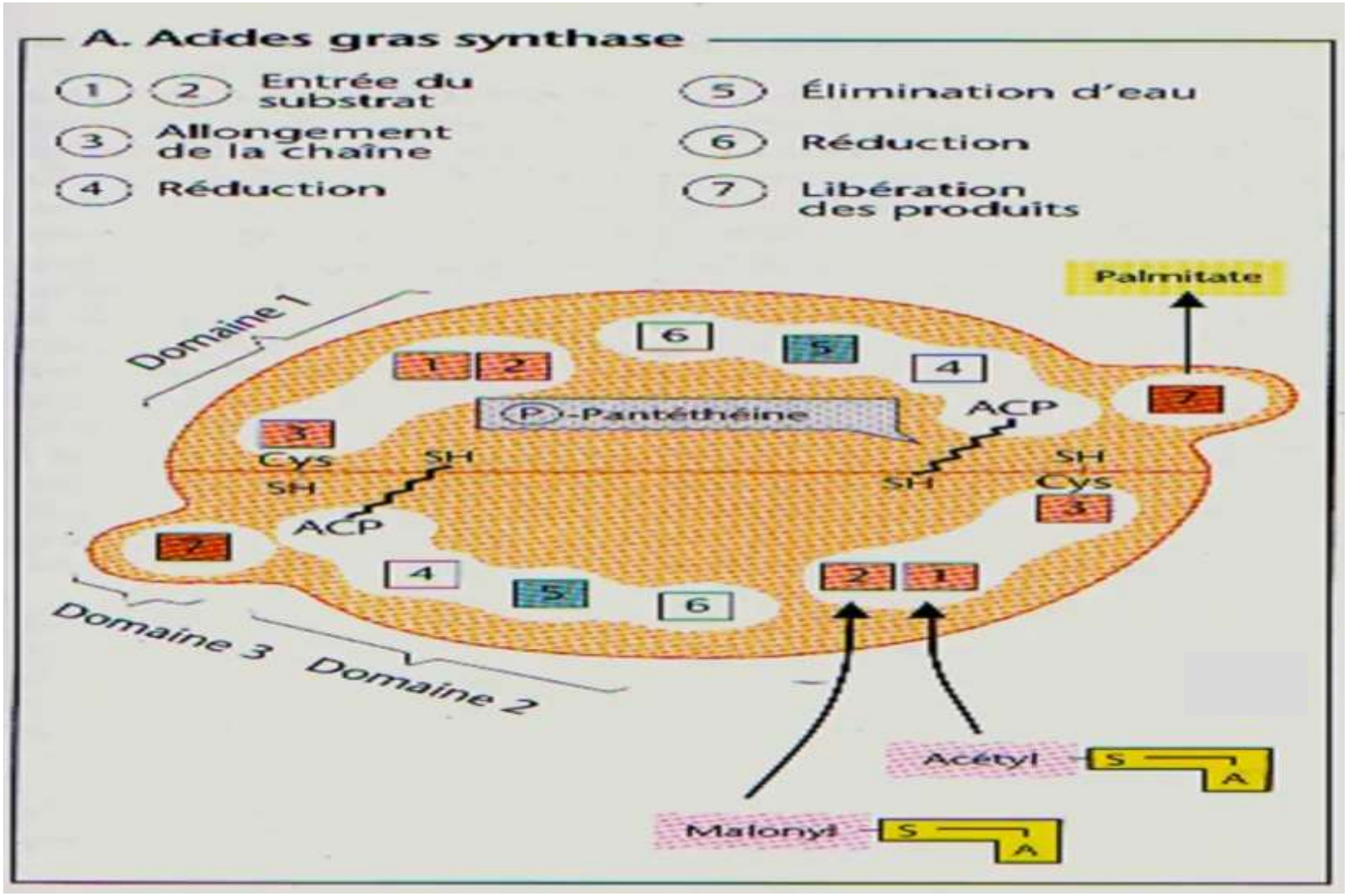






N- Condensing Enzyme (Cys) | Malonyl/acetyl-CoA Transacylase (Ser) | Dehydratase | Enoyl Reductase | β-Ketoacyl Reductase | ACP (Pant) | Thioesterase -C

Order of domains in primary structure of mammalian Fatty Acid Synthase


A. Acides gras synthase
1 2 Entrée du substrat
3 Allongement de la chaîne
4 Réduction
5 Élimination d'eau
6 Réduction
7 Libération des produits
Palmitate
Domaine 1
6
5
4
1 2
P-Pantéthéine
ACP
3
Cys
SH
SH
SH
ACP
SH
Cys
3
7
4
5
6
2 1
Domaine 3
Domaine 2
Acétyl
S
A
Malonyl
S
A