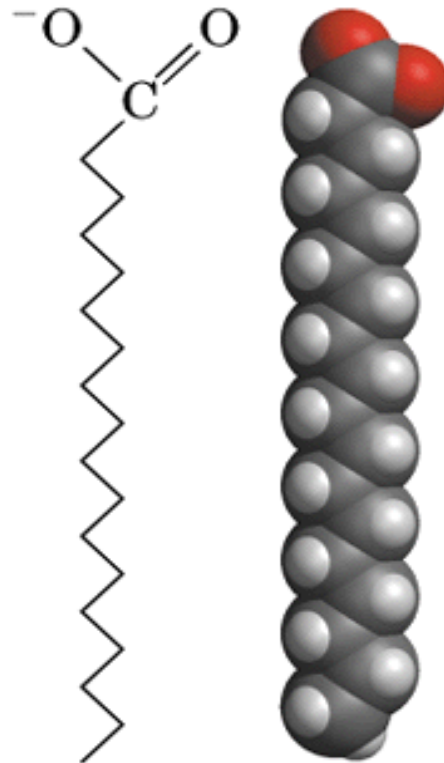


Métabolisme lipidique

Pierre Maechler

Métabolisme des acides gras



Métabolisme lipidique

Pierre Maechler

2. Métabolisme des acides gras (2h)

Catabolisme, anabolisme et régulation

Moussard 2ème édition: p. 152-153, 156 (seul. bilan ATP),
163, 166-167; vue générale de planches: p. 154, 160

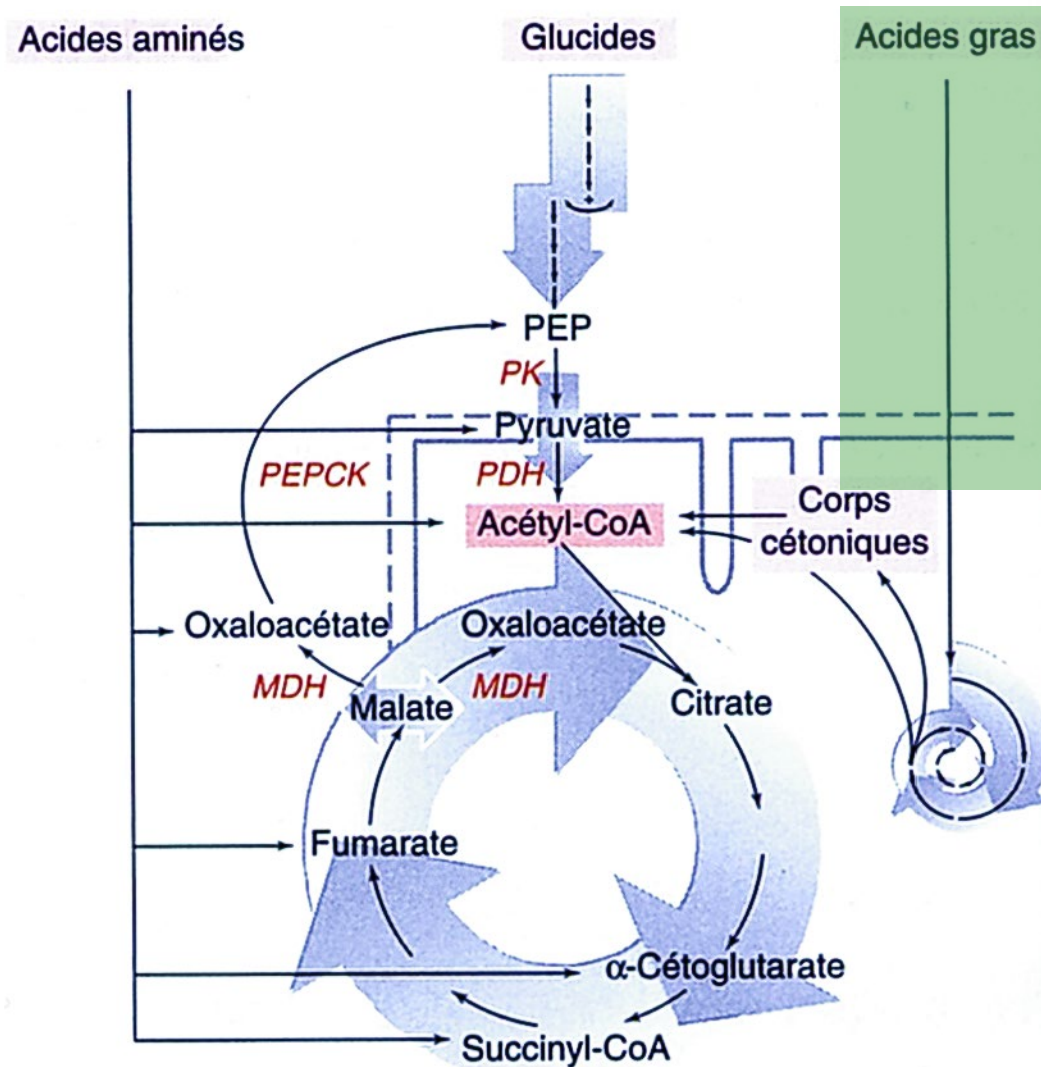
Moussard 3ème édition: p. 155-157, 161 (seul. bilan ATP),
169, 172-173; vue générale de planches: p. 158, 166

- Catabolisme (source des acides gras, beta-oxydation, navette carnitine, production d'acétyl-CoA, bilan ATP)
- Anabolisme (origines de l'acétyl-CoA et du NADPH, synthèse, élongation)
- Régulation de la synthèse dans les tissus adipeux

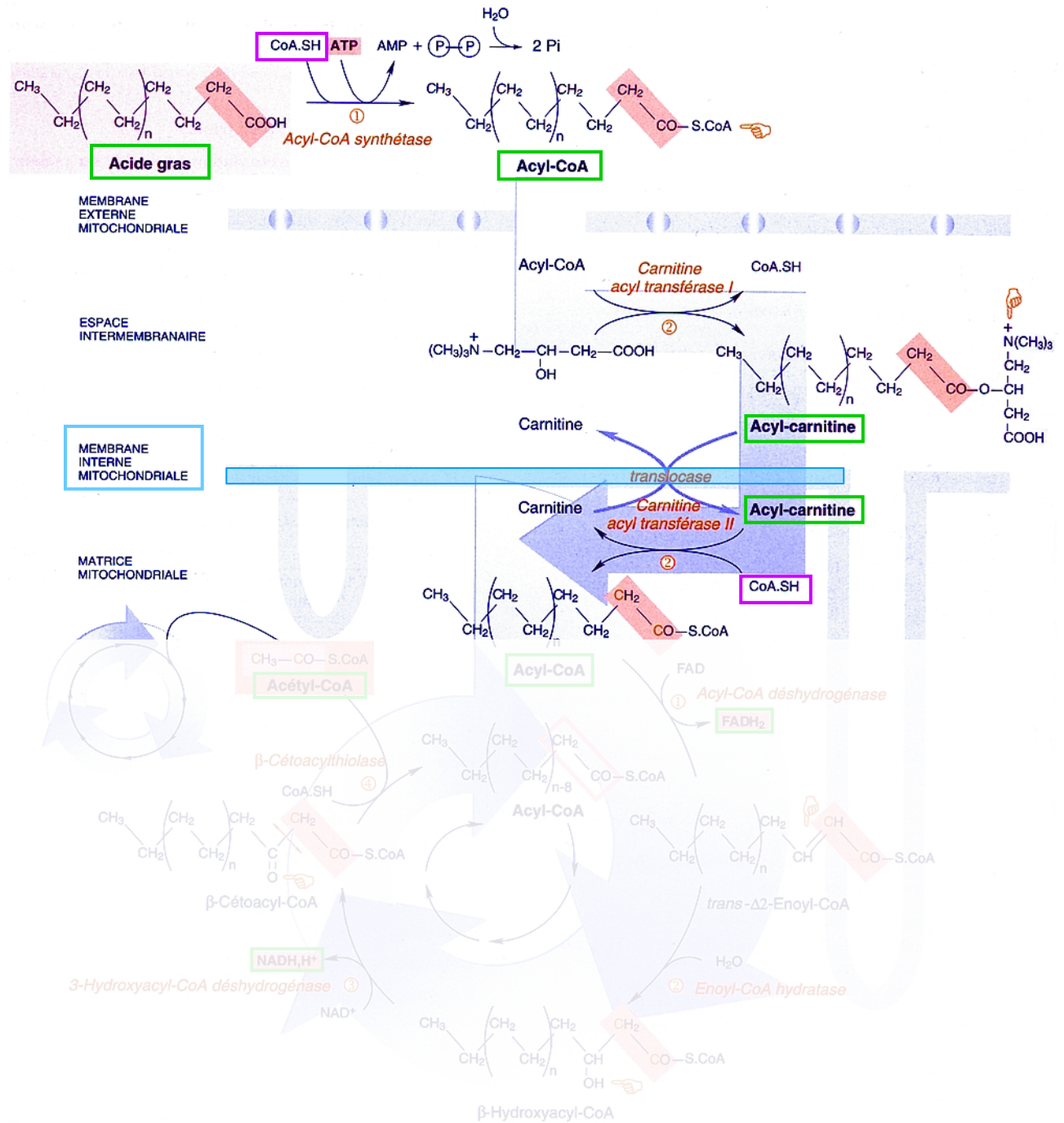
β -oxydation: le catabolisme des acides gras

- Source des acides gras pour les cellules: hydrolyse des triglycérides (exogènes ou endogènes), acides gras libres.
- β -oxydation: voie du catabolisme **oxydatif** (extraction d'équivalents réducteurs) **aérobie** (présence d'oxygène) des acides gras.
- Voie essentiellement mitochondriale.

La β -oxydation des acides gras

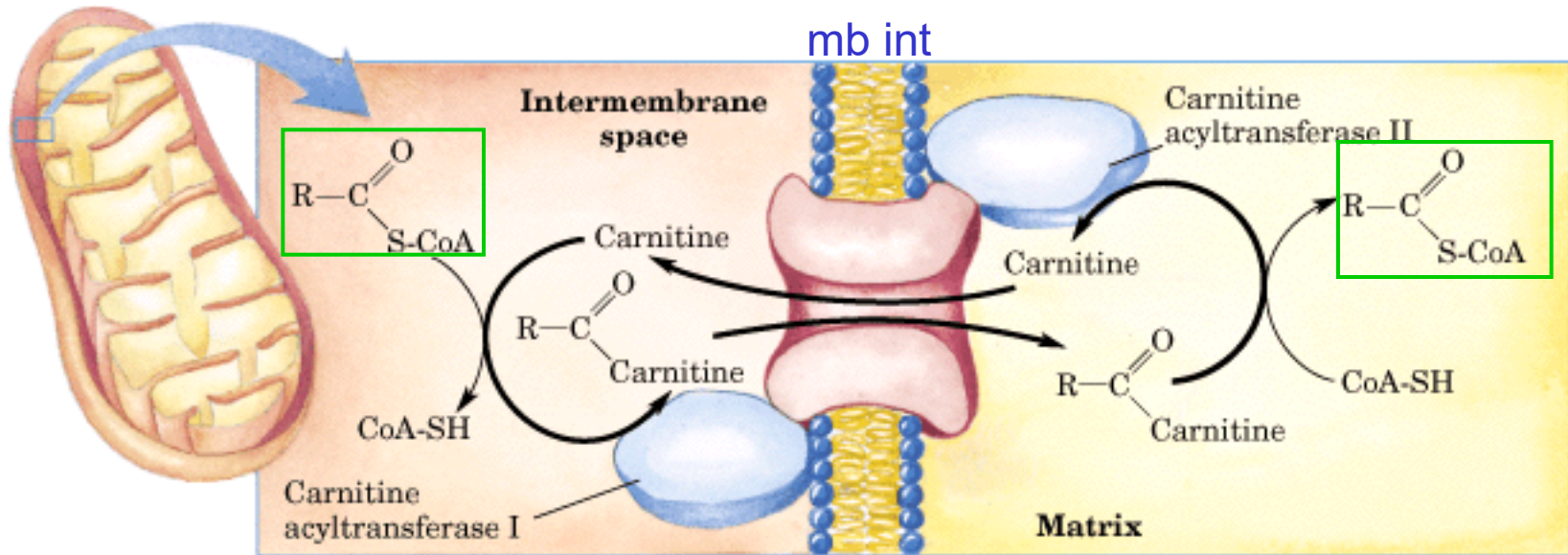


β-oxydation des acides gras saturés



La β -oxydation des acides gras

Entrée dans la mitochondrie assurée par la navette de la carnitine: seulement pour acides gras à chaîne longue (14 à 24 carbones), pas nécessaire pour chaînes plus courtes.

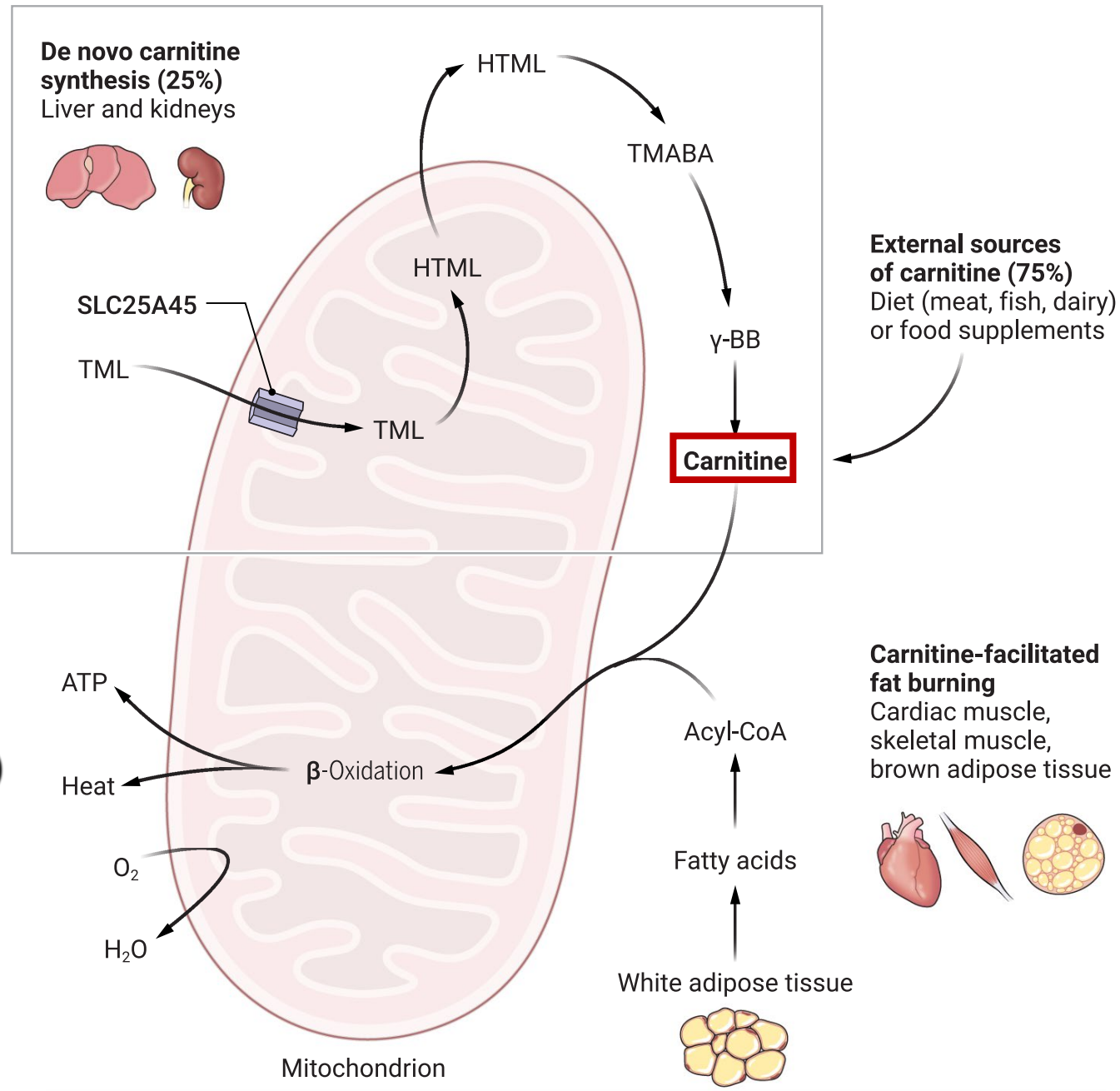


Carnitine acyltransferase = carnitine palmitoyltransferase (CPT)

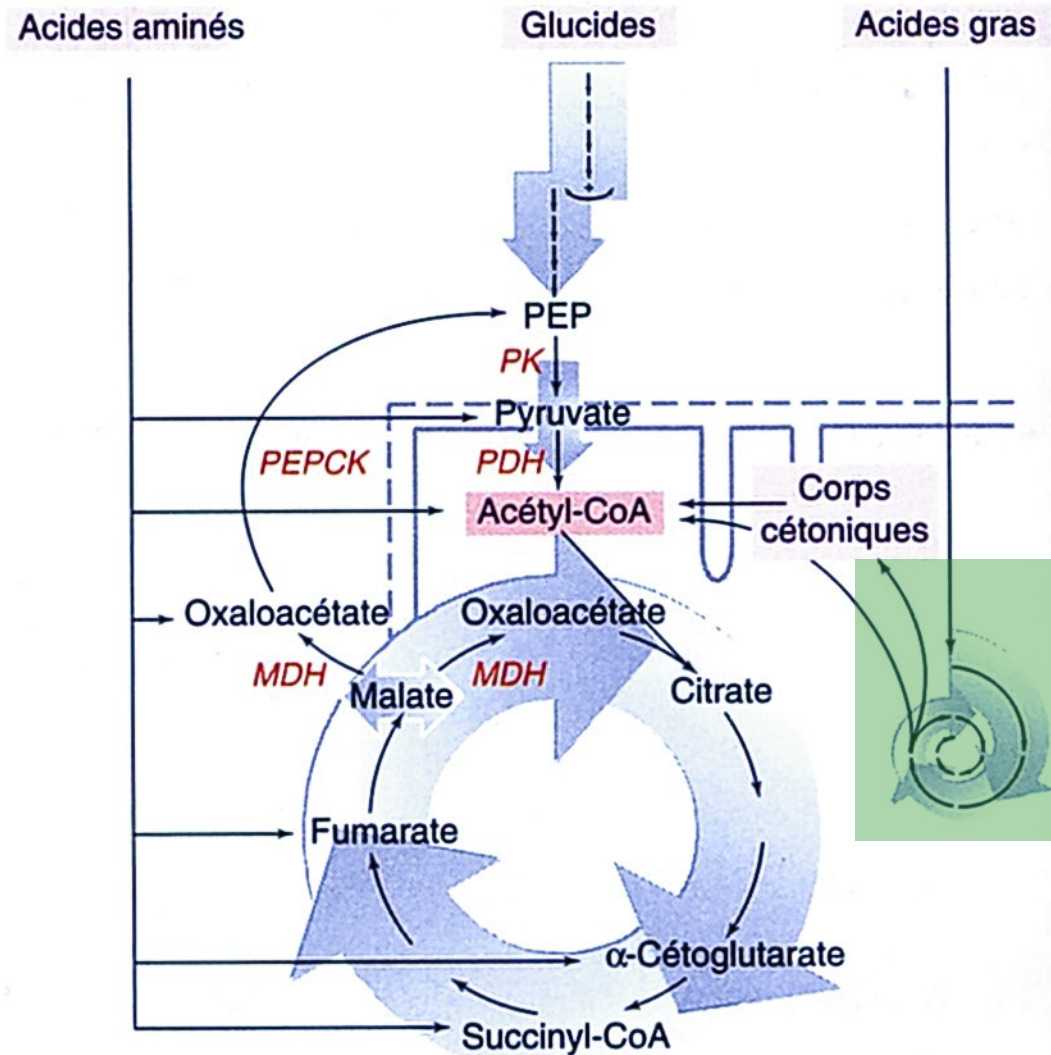
β -oxydation requiert la fourniture de carnitine

→ sources:

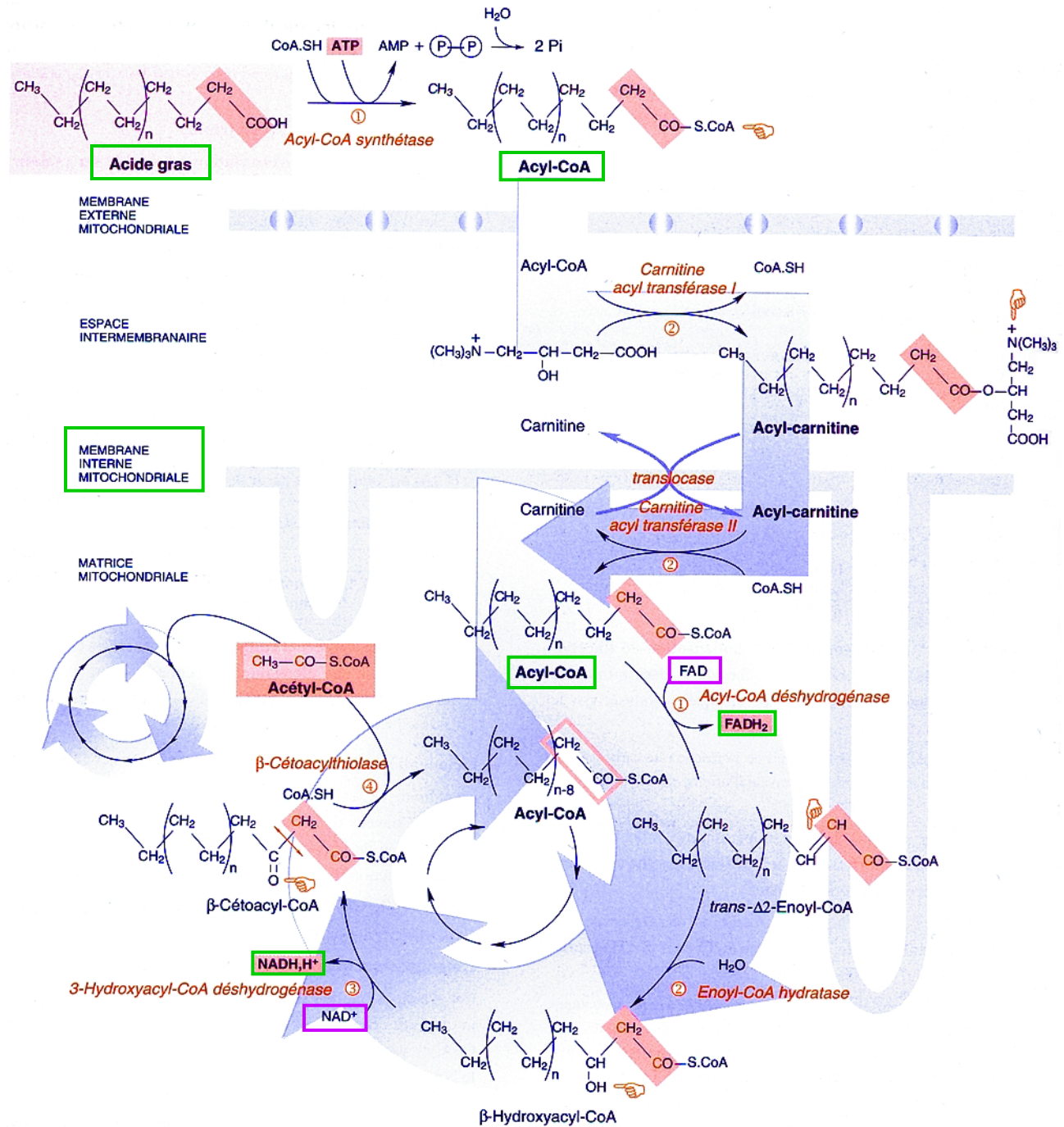
- alimentaire (viande)
- synthèse de novo (foie & rein)



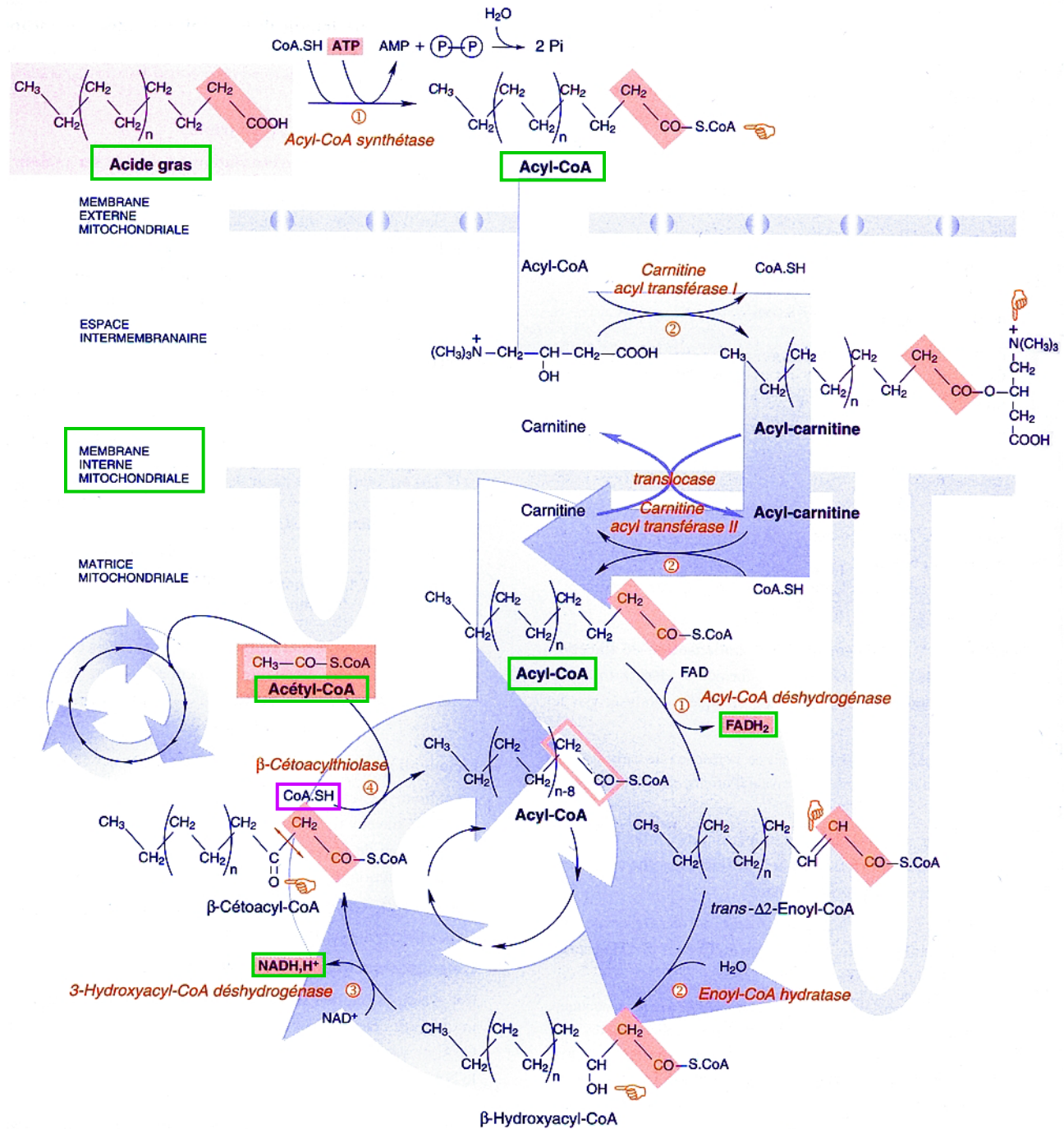
La β -oxydation des acides gras



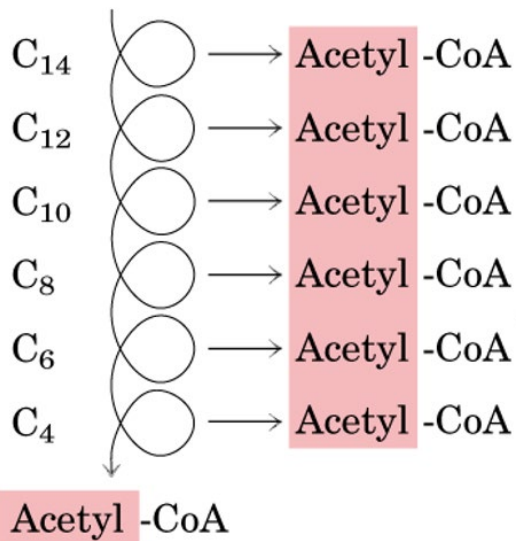
β-oxydation des acides gras saturés



β-oxydation des acides gras saturés



C14:0



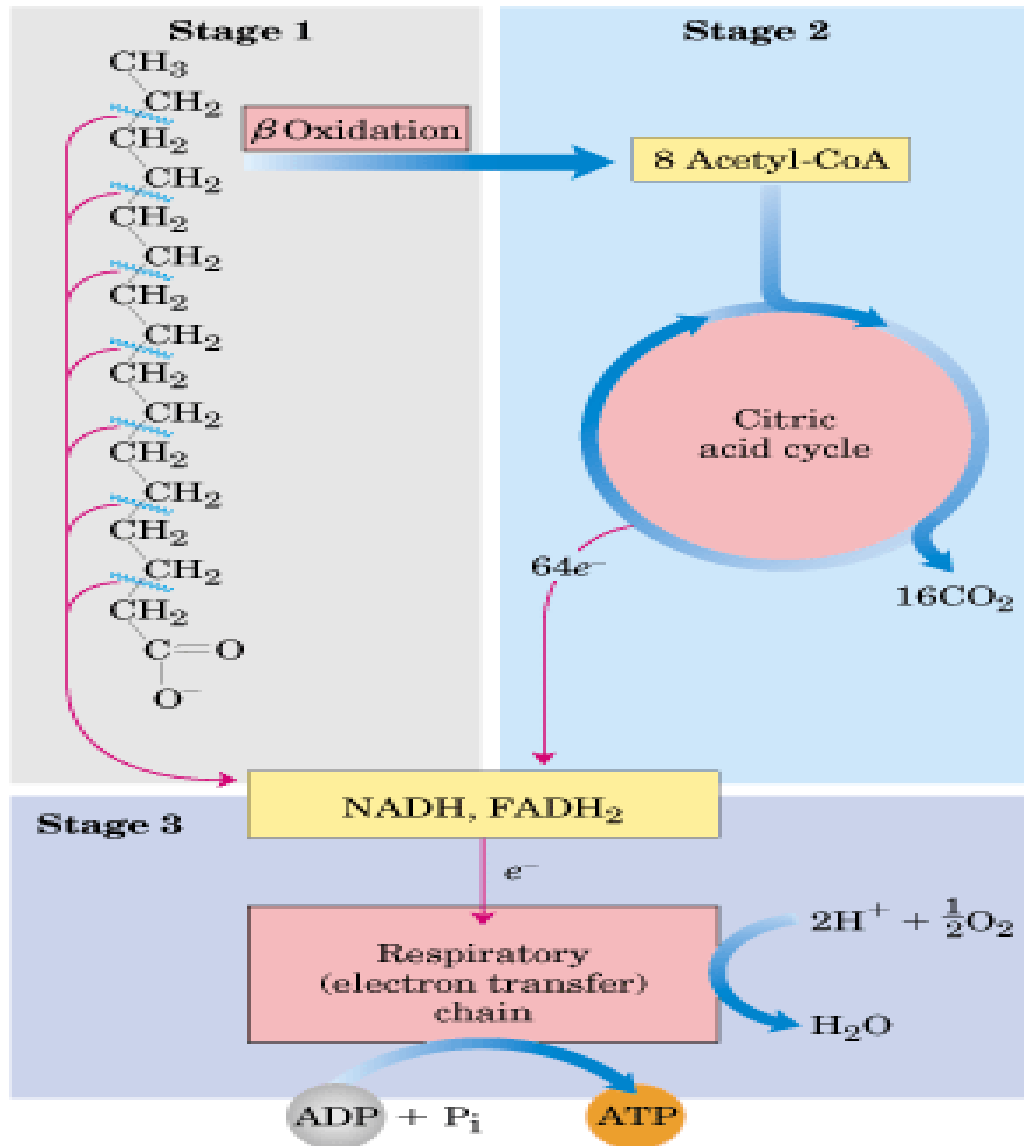
La β -oxydation des acides gras

- Les acides gras ne peuvent être métabolisés qu'une fois activés en acyl-CoA (cytosol).
- La navette carnitine transfère le groupe acyle dans la mitochondrie (lieu de la β -oxydation)
- La β -oxydation produit à chaque tour 1 NADH et 1 FADH_2
- L'acide gras est « débité » en tranches de 2C fournissant à chaque tour de β -oxydation 1 acétyl-CoA.
- La β -oxydation d'un acide gras produit donc son nombre de $\text{C}/2$ d'acétyl-CoA.

La β -oxydation des acides gras:

- catalysée par 4 enzymes mitochondriales
- processus itératif: chaque cycle = raccourcissement de 2 atomes de carbone
- couplée à la chaîne respiratoire: réoxydation des coenzymes FADH_2 et NADH
- Pour les acides gras insaturés: étape supplémentaire d'isomérisation
- Pour les acides gras à nombre impair de carbones, le produit du dernier tour est un 2C acétyl-CoA et un 3C propionyl-CoA qui rejoint le cycle de l'acide citrique par le succinyl-CoA

La β -oxydation des acides gras



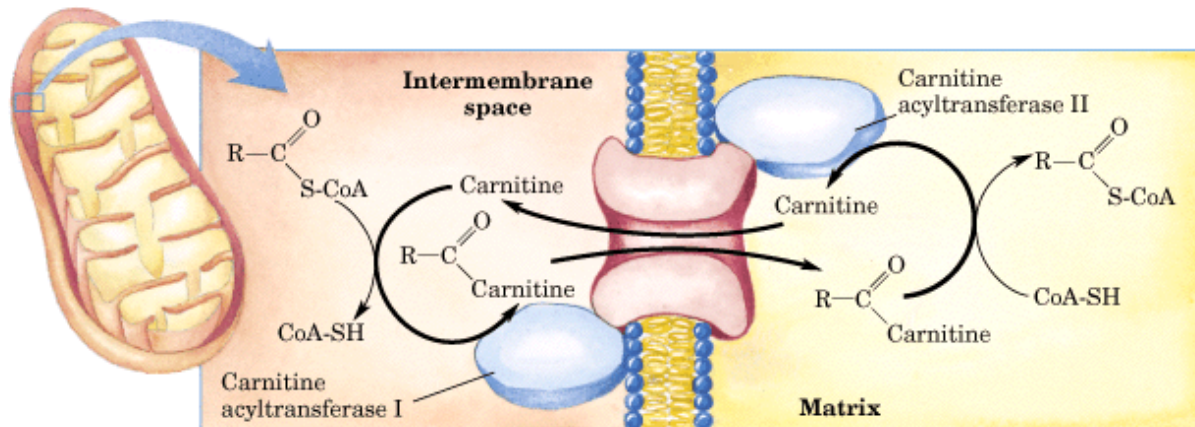
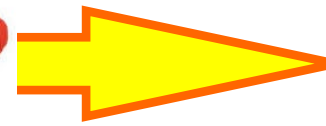
La β -oxydation des acides gras:

La carnitine comme complément alimentaire pour
« déstocker et brûler » les graisses:
médecine ou charlatanisme?



La β -oxydation des acides gras:

Carnitine, la paire de baskets...



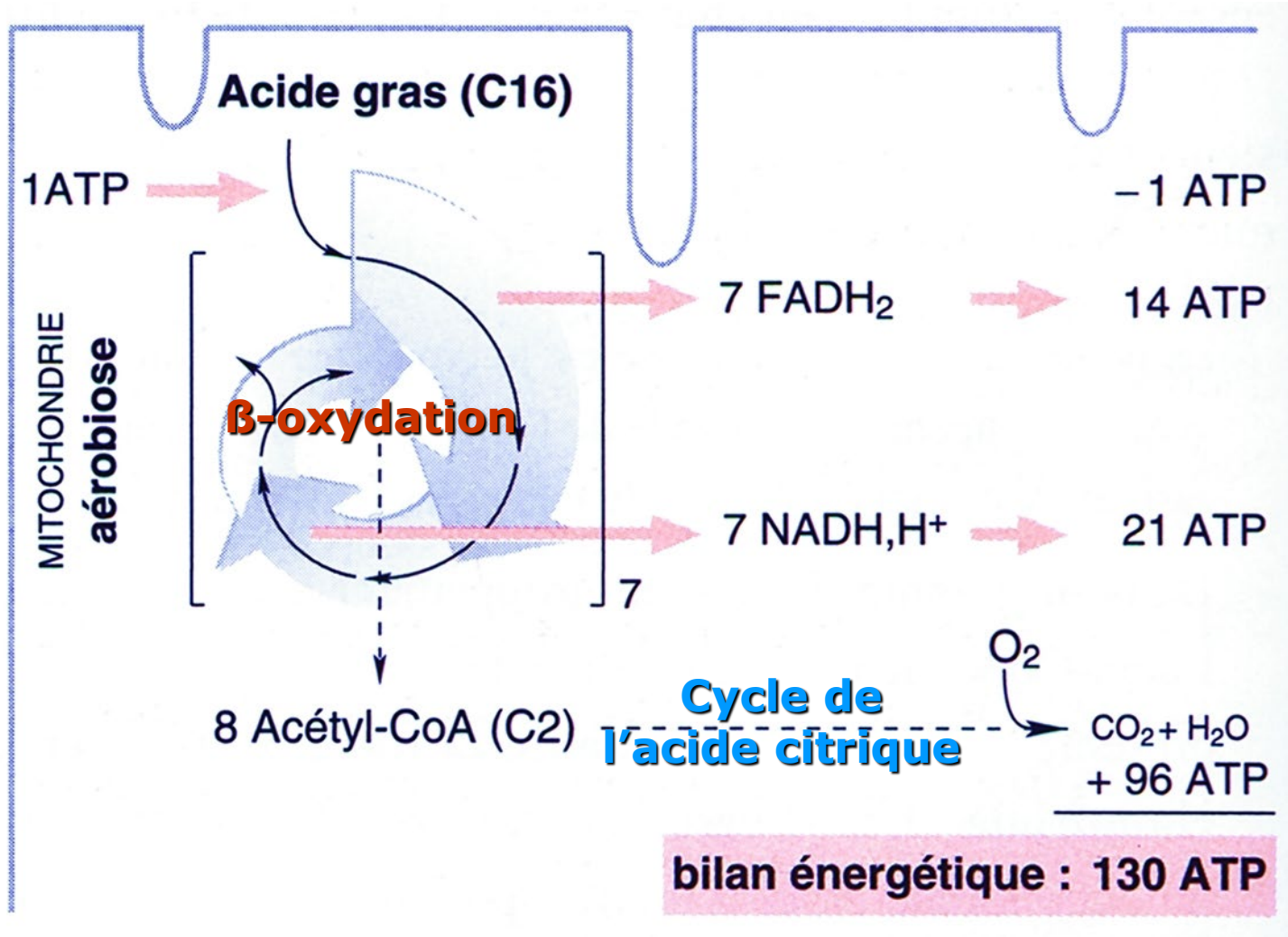
Devenir de l'acétyl-CoA produit par la β -oxydation des acides gras

- L'acétyl-CoA est oxydé en CO_2 par le cycle de l'acide citrique (catabolisme complet)
- L'acétyl-CoA sert de précurseur pour des molécules complexes (anabolisme)
- Formation de corps cétoniques sous certaines conditions (jeûne prolongé)

Peroxisomes et β -oxydation

- La β -oxydation qui a lieu dans les peroxysomes concerne des acides gras particuliers (très longs ou branchés par ex.), avant qu'ils soient redirigés vers la mitochondrie.
- La β -oxydation des peroxysomes n'est pas couplée à la synthèse d'ATP !

Bilan énergétique de la β -oxydation

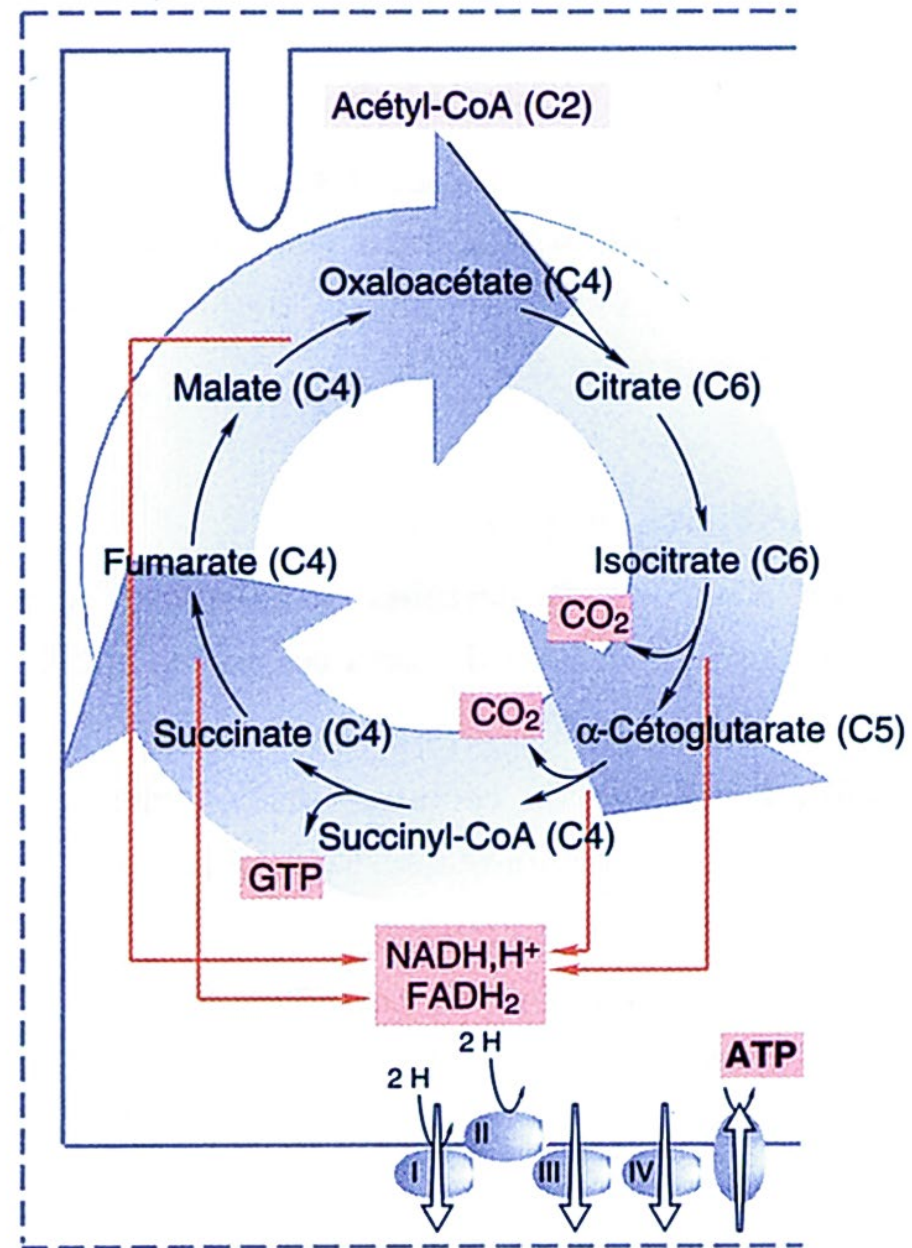


Cycle de l'acide citrique

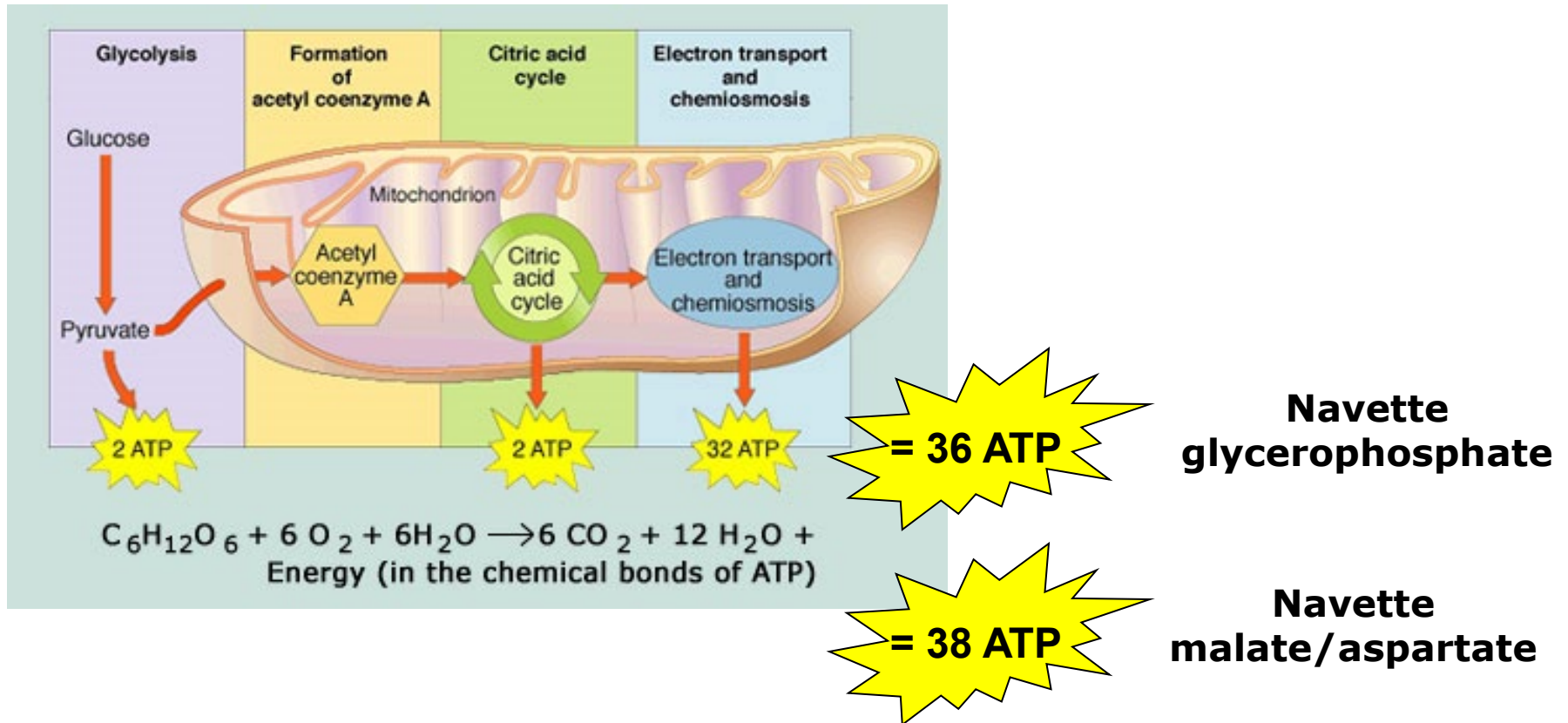
Bilan ATP pour 1 acétyl-CoA :

- 3 NADH = 3×3 ATP = **9** ATP
- 1 FADH₂ = **2** ATP
- 1 GTP = **1** ATP

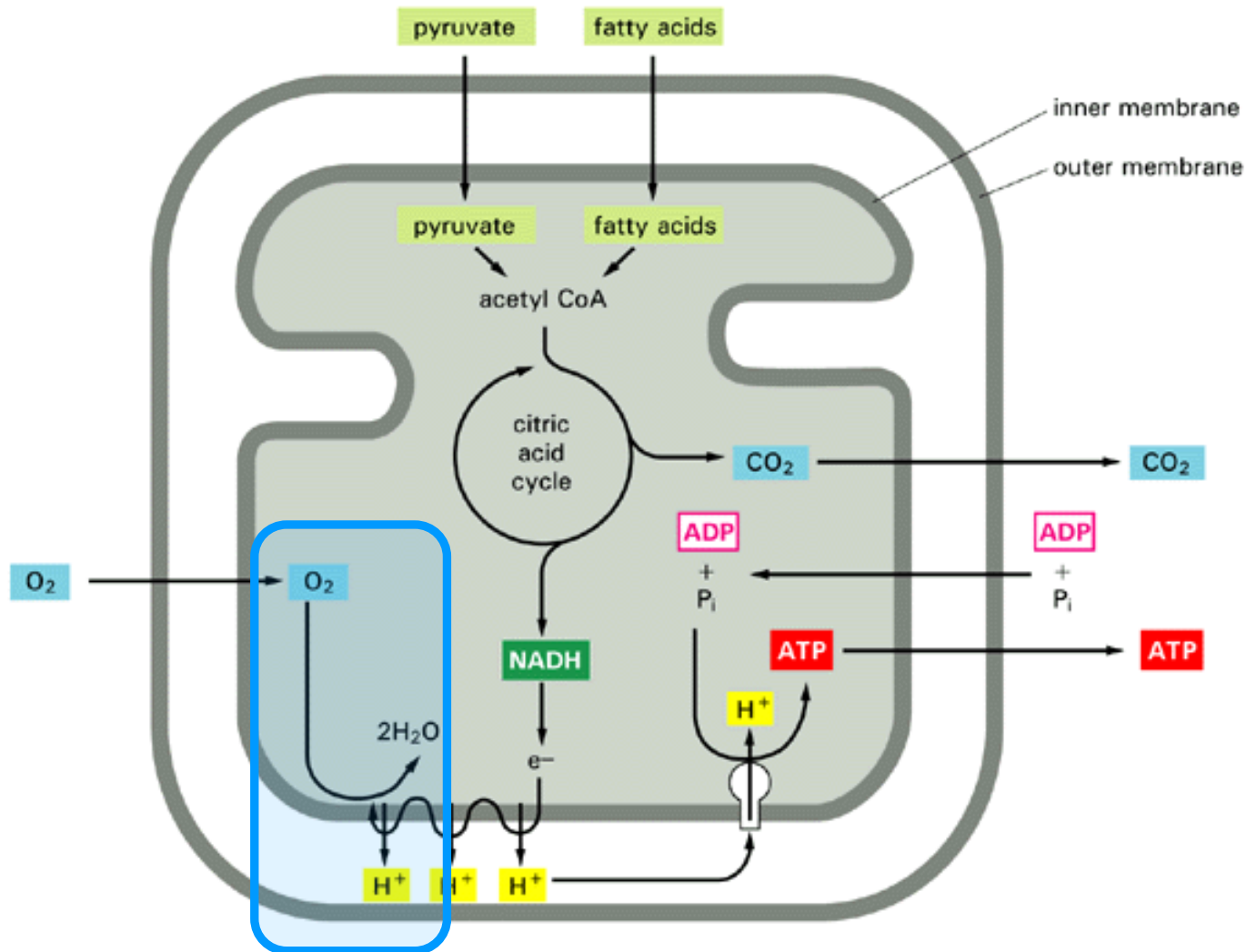
Total = 12 ATP



En comparaison: le catabolisme oxydatif aérobie d'une molécule de glucose



Métabolisme énergétique mitochondrial



Mesures énergétiques: quotient respiratoire (QR)

Le rapport entre la quantité de carbone oxydé en CO₂ et la quantité d'O₂ nécessaire à ce catabolisme indique le type de substrat consommé.

$$QR = VCO_2 / VO_2$$

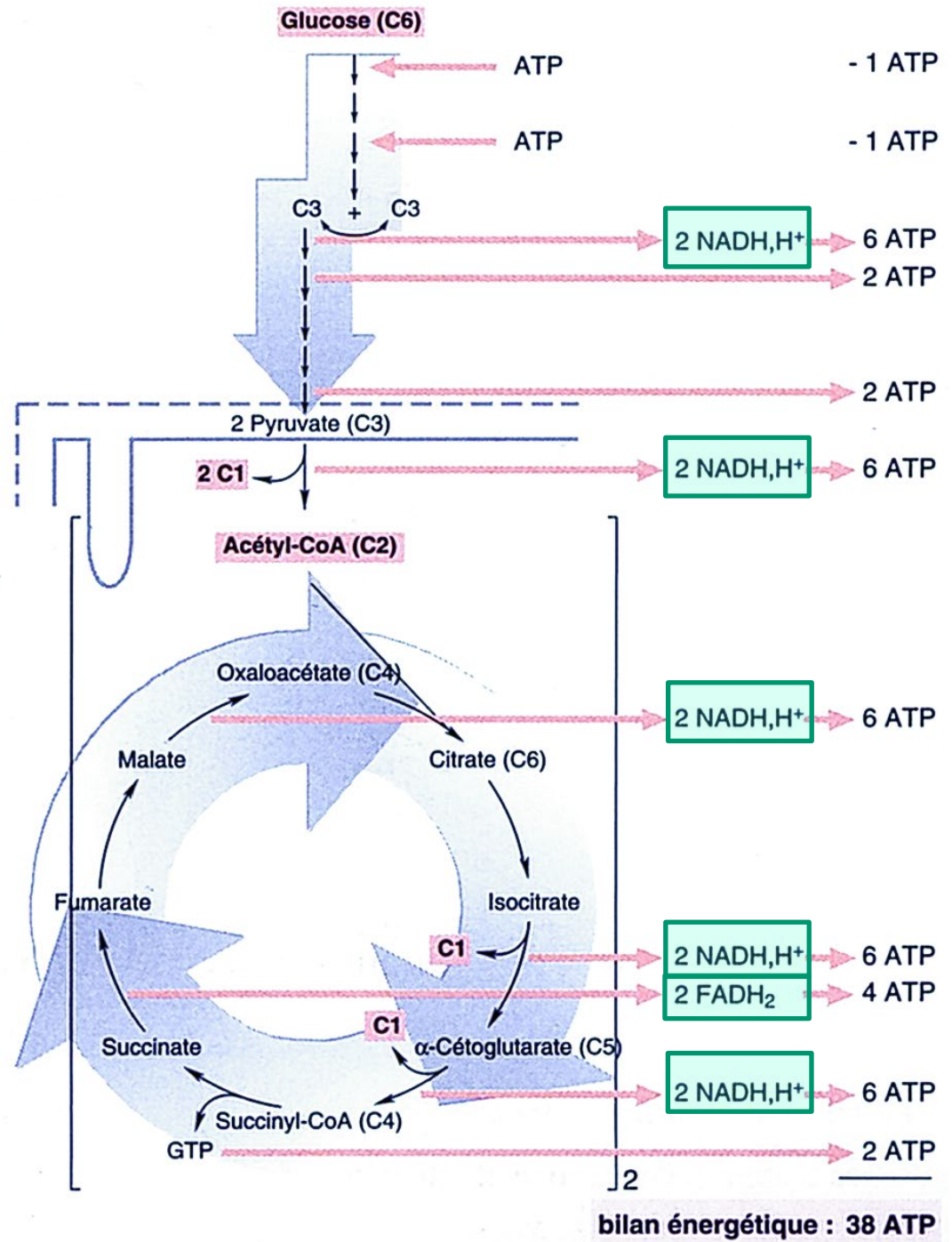
Équivalence calorique du quotient respiratoire (QR) et % kcal issu de CHO et des lipides

QR	Énergie	% kcal	
	kcal.L ⁻¹ O ₂	glucides	lipides
0,71	4,69	0	100
0,75	4,74	15,6	84,4
0,80	4,80	33,4	66,6
0,85	4,86	50,7	49,3
0,90	4,92	67,5	32,5
0,95	4,99	84,0	16,0
1,00	5,05	100	0

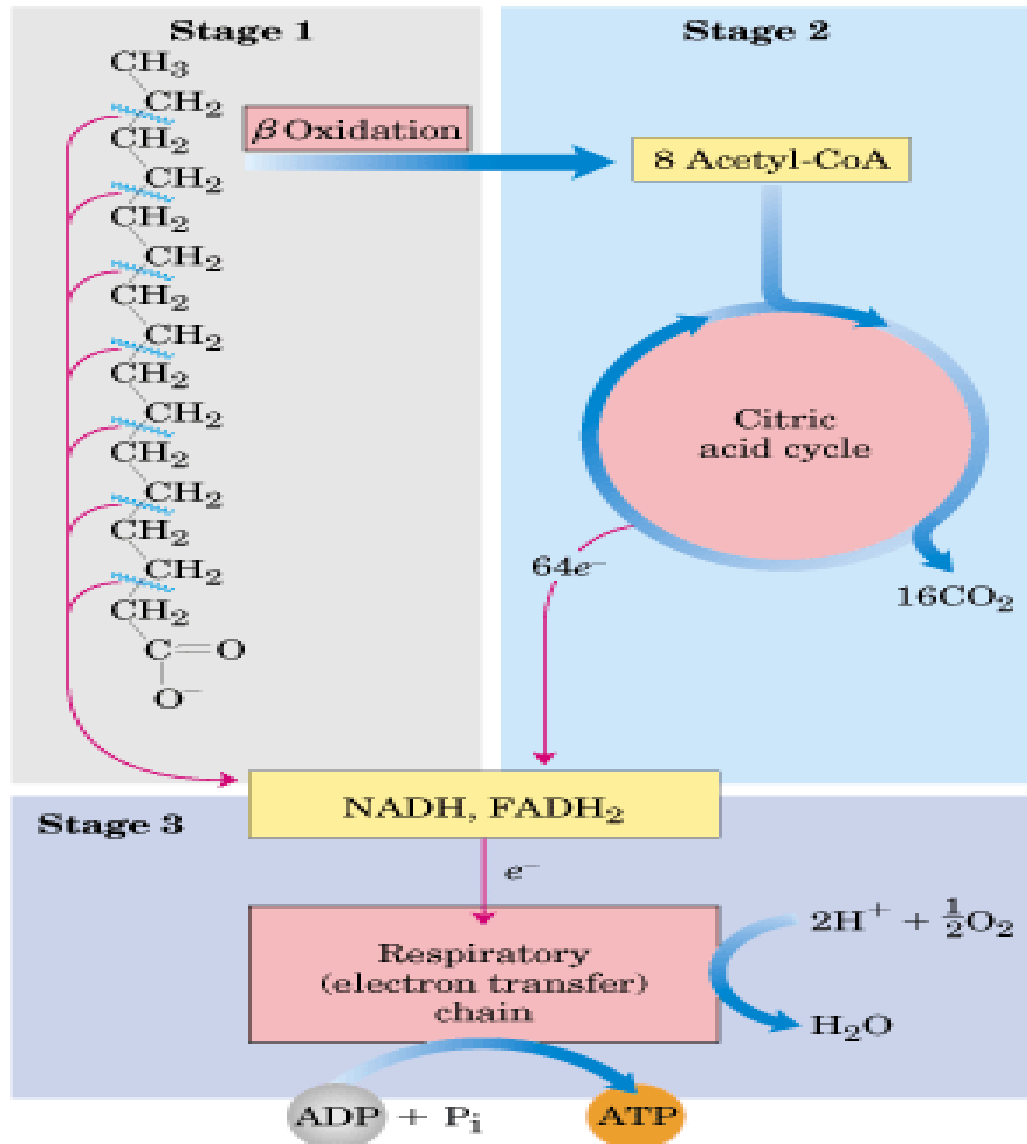
Valeur moyenne
au repos →

Glucose \rightarrow CO_2 : bilan électrons

6 réactions d'oxydo-réduction (NAD^+ ou FAD)
 $\times 2 \text{ C}_3 = 12$ réactions
 \rightarrow **24 électrons**



Acide Palmitique (C16:0) → CO₂: bilan électrons



β -oxydation d'un C16:

7x FADH₂

7x NADH

Cycle acide citrique:

8x1 FADH₂

8x3 NADH

Total d'oxydo-réductions:

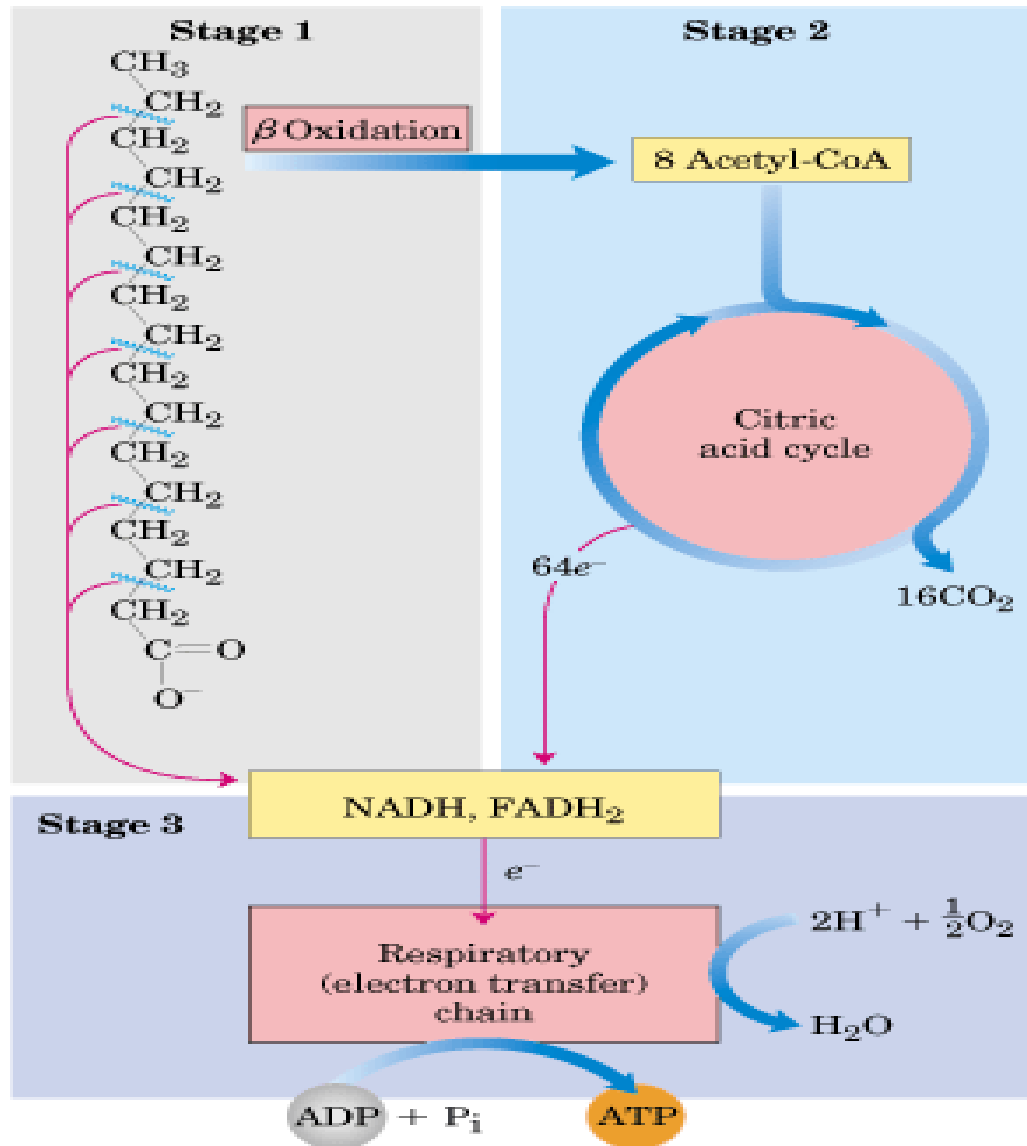
15 FADH₂ + 31 NADH = **46**
→ **92 électrons pour 16C**

→ 23 O₂ par 16C

→ 1.44 O₂ par C

→ QR (VCO₂/VO₂) d'un 16C
palmitate = **0.696**

Acide Stéarique (C18:0) → CO₂: bilan électrons



β-oxydation d'un C18:

8x FADH₂

8x NADH

Cycle acide citrique:

9x1 FADH₂

9x3 NADH

Total d'oxydo-réductions:

17 FADH₂ + 35 NADH = **52**

→ **104 électrons pour 16C**

→ 26 O₂ par 18C

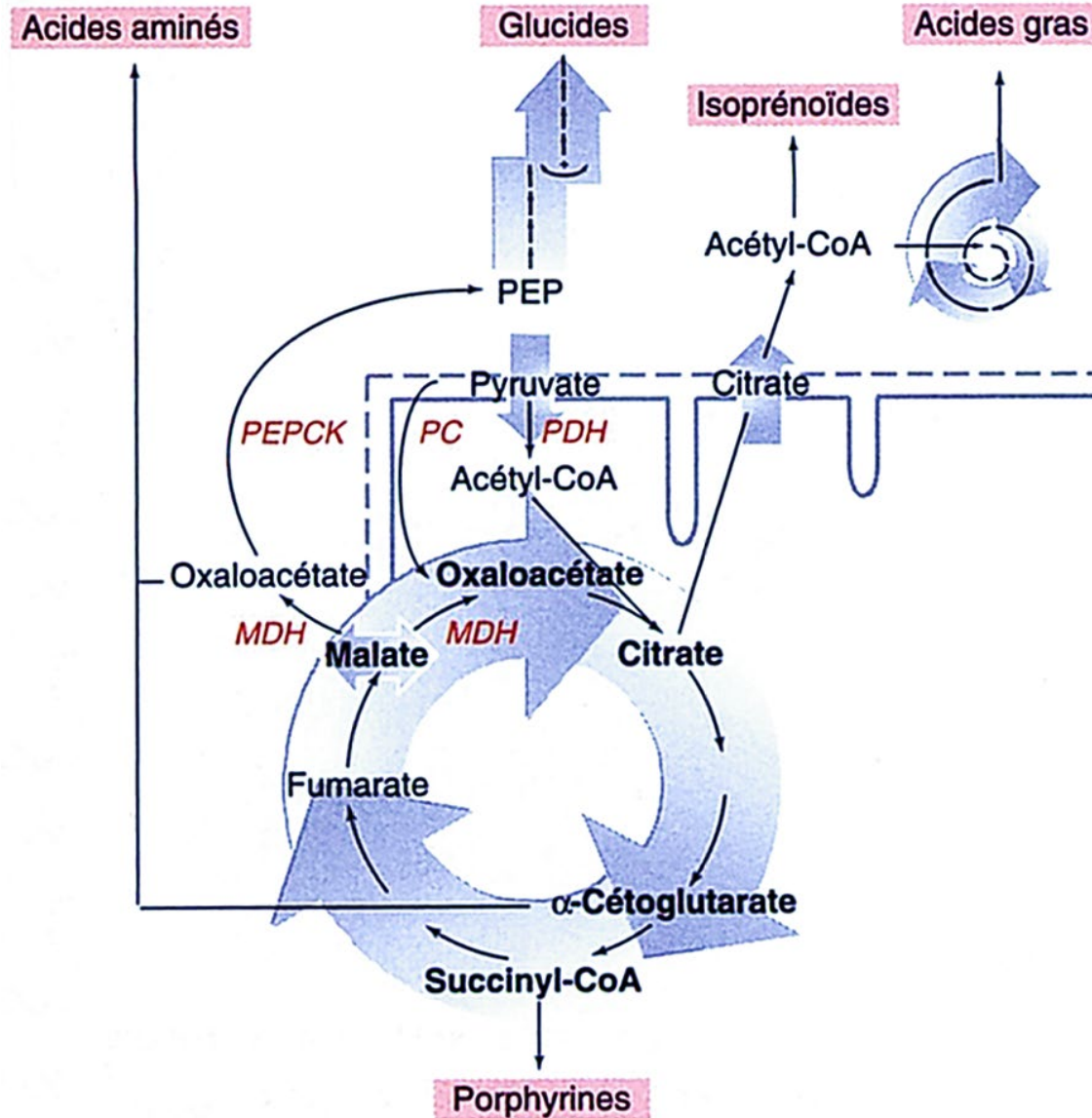
→ 1.44 O₂ par C

→ QR (VCO₂/VO₂) d'un 18C stéarate = **0.692**

La synthèse des acides gras

- Synthèse des acides gras est favorisée dans des **conditions de pléthore**
- La part de glucides dépassant les besoins énergétiques immédiats peut être stockée sous forme de lipides dans le **tissu adipeux**
- La synthèse des acides gras dépend donc de la **disponibilité en substrats** d'origine glucidique
- Cette voie est particulièrement **stimulée par l'insuline** (hormone de pléthore)

La synthèse des acides gras



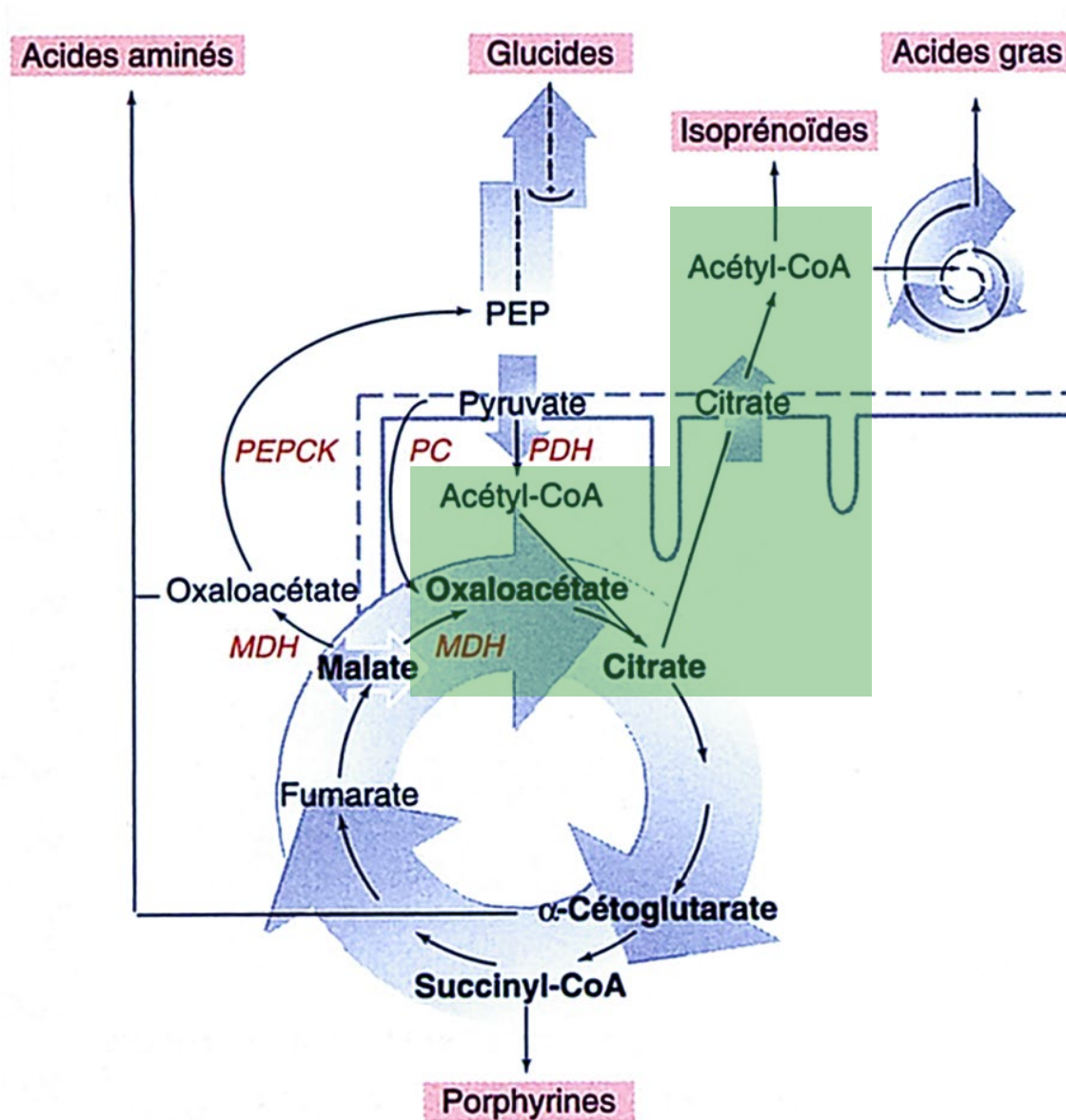
La synthèse des acides gras, les mécanismes principaux:

- **Synthèse cytosolique** à partir d'acétyl-CoA jusqu'au palmitoyl-CoA (C16)
- **Élongation mitochondriale** (au-delà de C16)
- Formation des acides gras **insaturés** par élongation et désaturation **microsomales**

La synthèse des acides gras, synthèse cytosolique:

- Synthèse des acides gras est **endergonique** et **réductrice** (anabolisme)
- **Substrats** du palmitoyl-CoA: acétyl-CoA, ATP, NADPH
- Origines de l'acétyl-CoA: **glycolyse**, mais aussi catabolisme des acides aminés.
- L'acétyl-CoA est produit dans la mitochondrie et est transféré dans le cytosol par la **navette du citrate**.

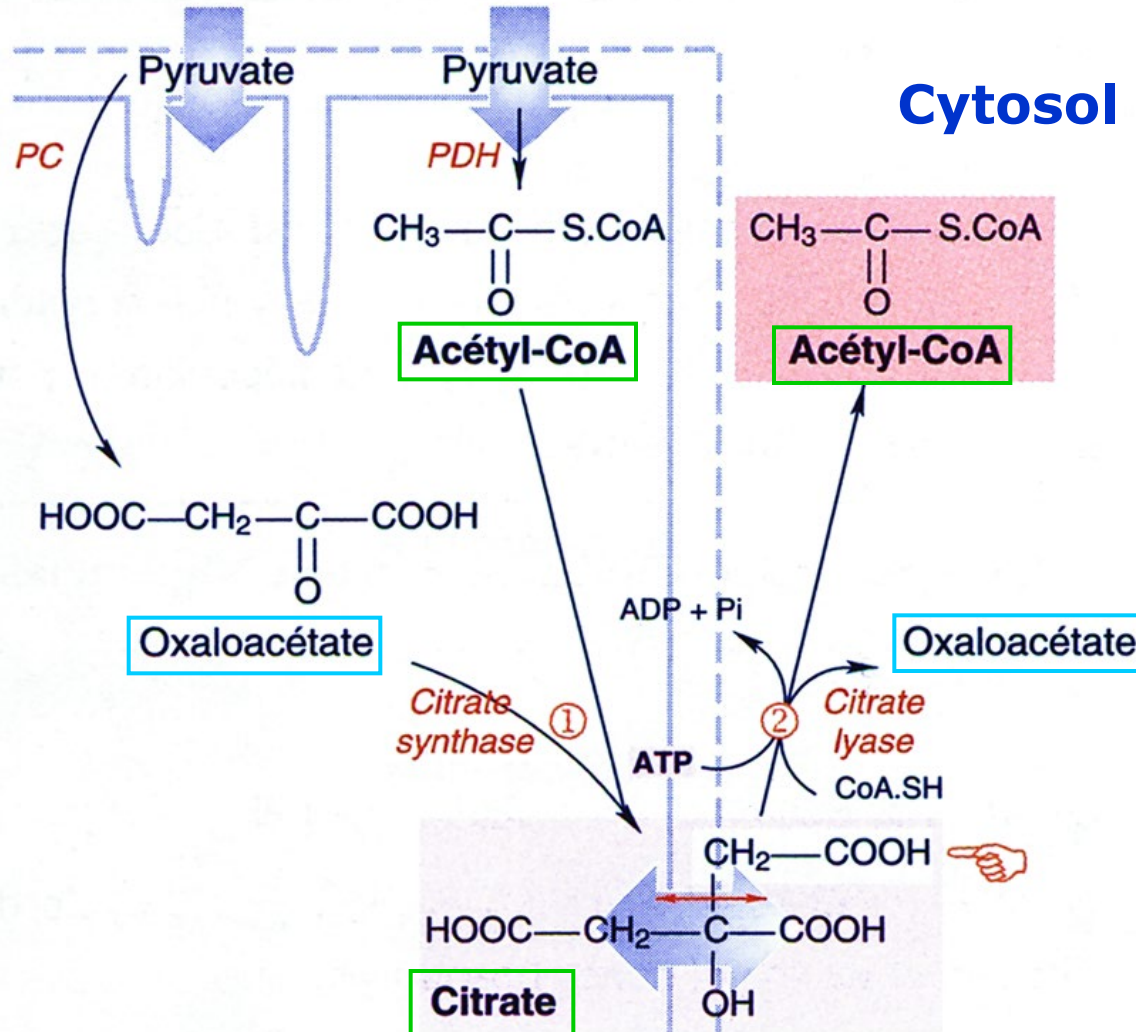
La synthèse des acides gras



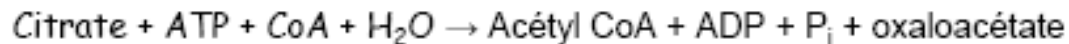
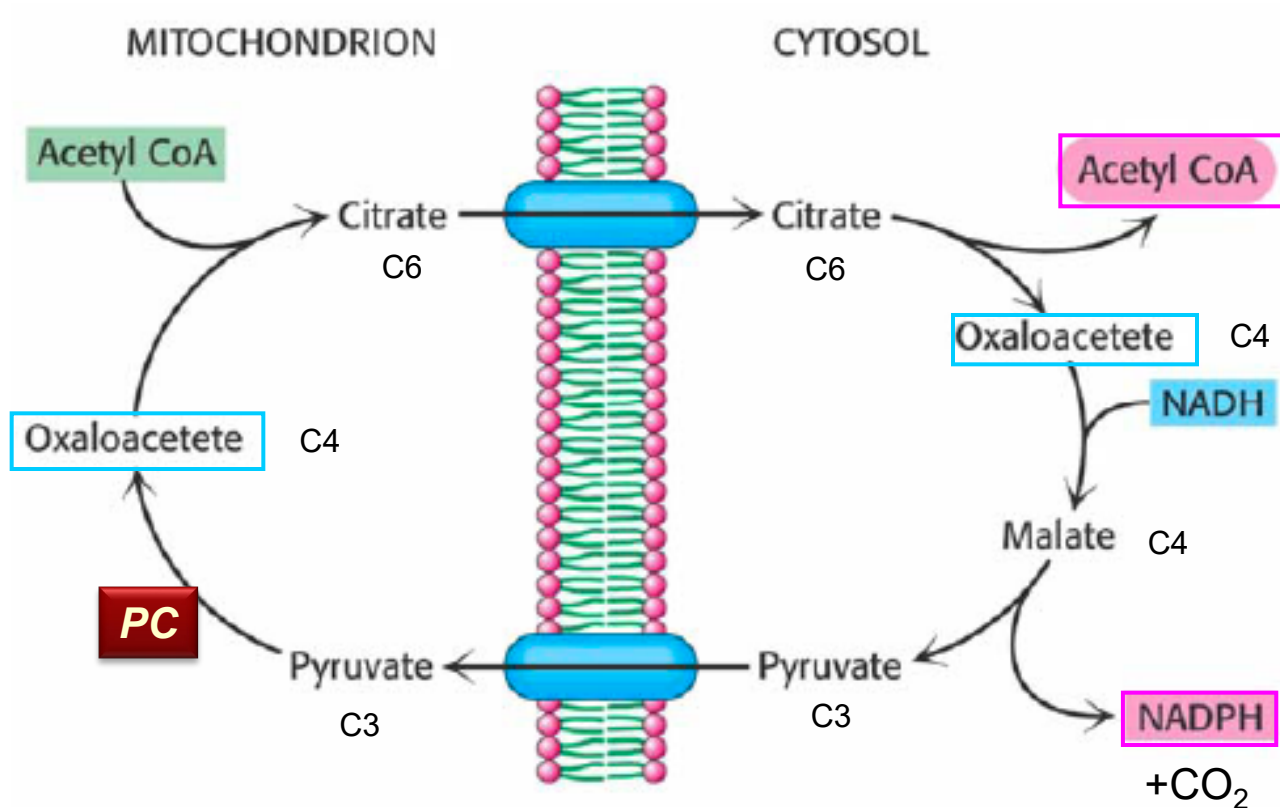
La synthèse des acides gras, navette du citrate:

Mitochondrie

Cytosol



La synthèse des acides gras, navette du citrate et génération de NADPH:

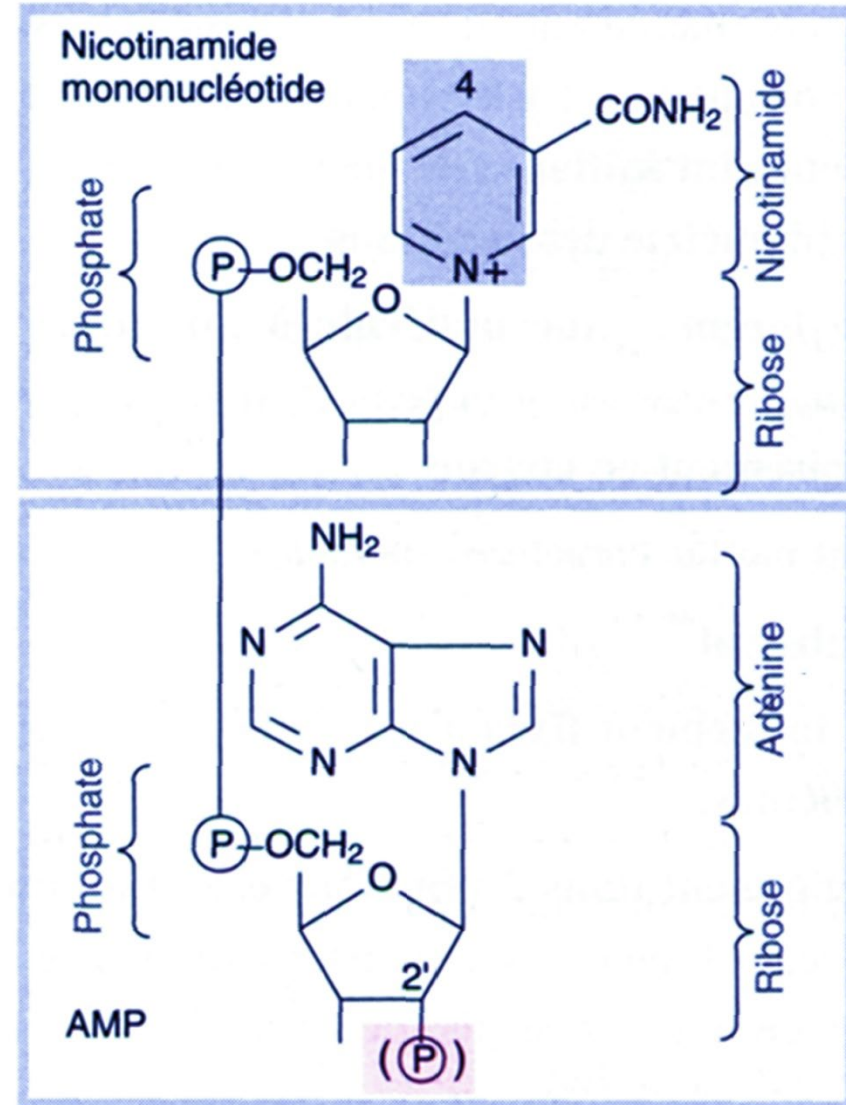


PC: pyruvate carboxylase

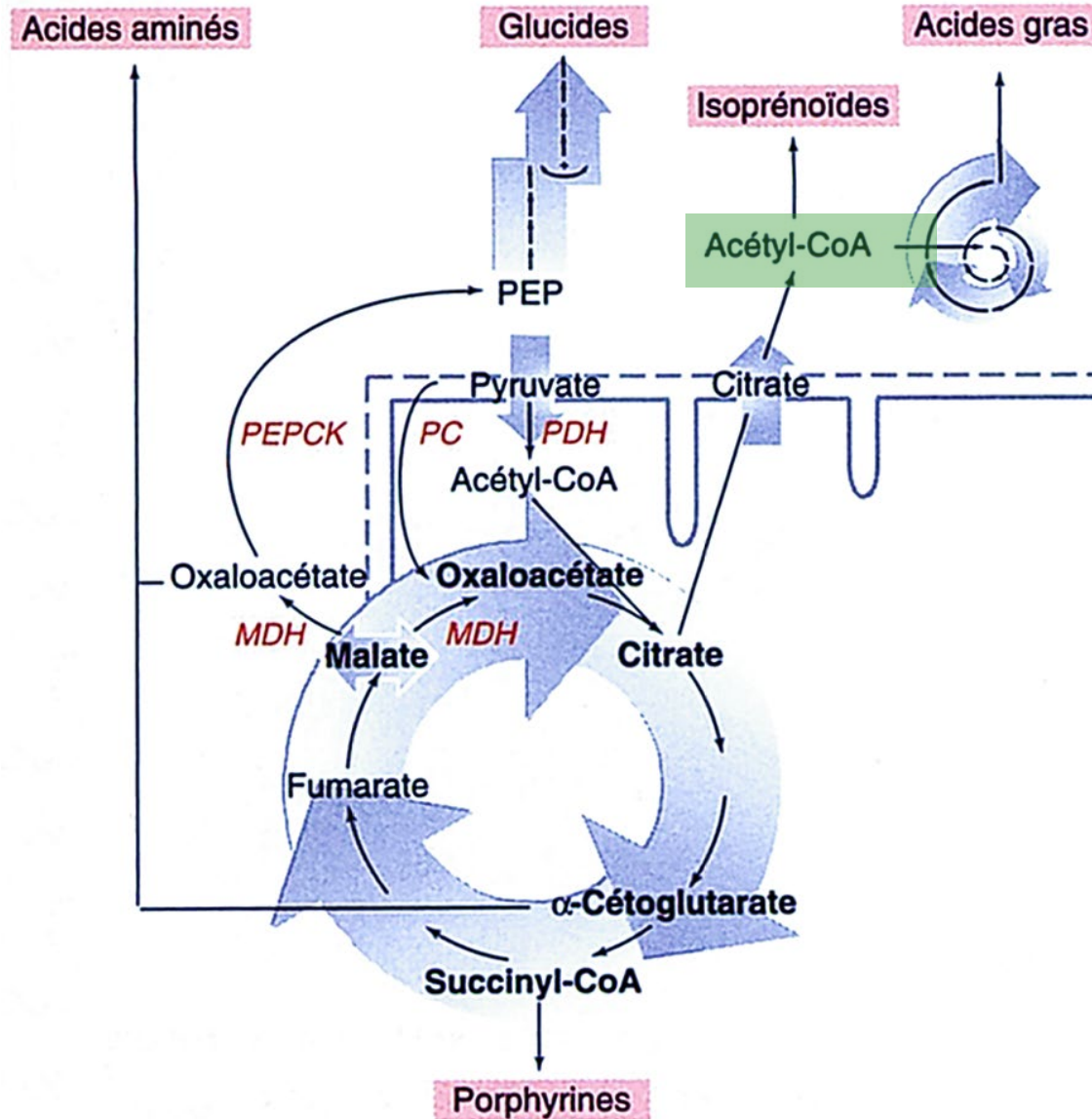
Synthèse des acides gras

Origines du NADPH:

- Le coenzyme réducteur est le NADPH
- Produit essentiellement par décarboxylation oxydative du malate en pyruvate et par la voie des pentoses phosphate



La synthèse des acides gras



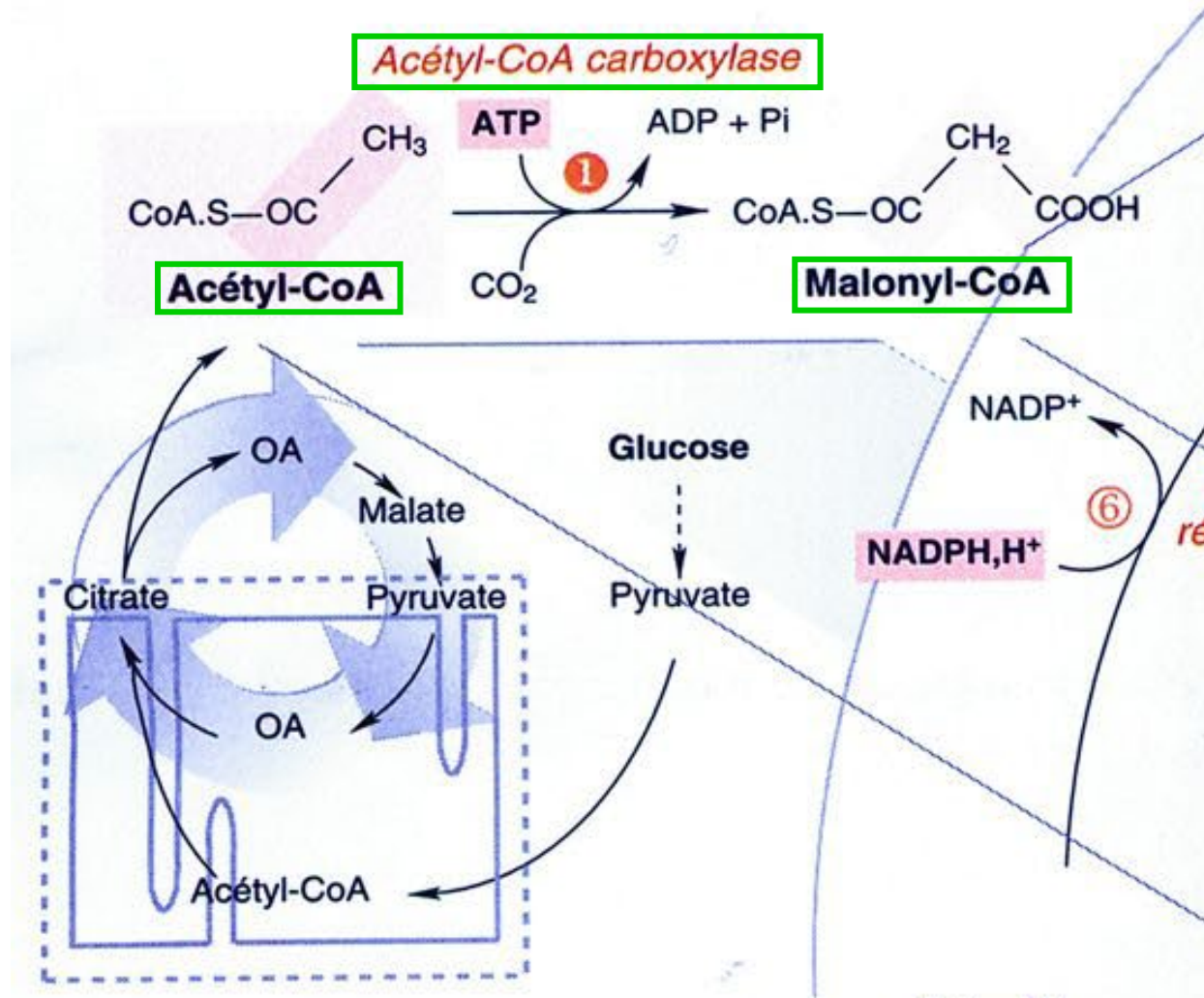
La synthèse des acides gras

La séquences de réactions:

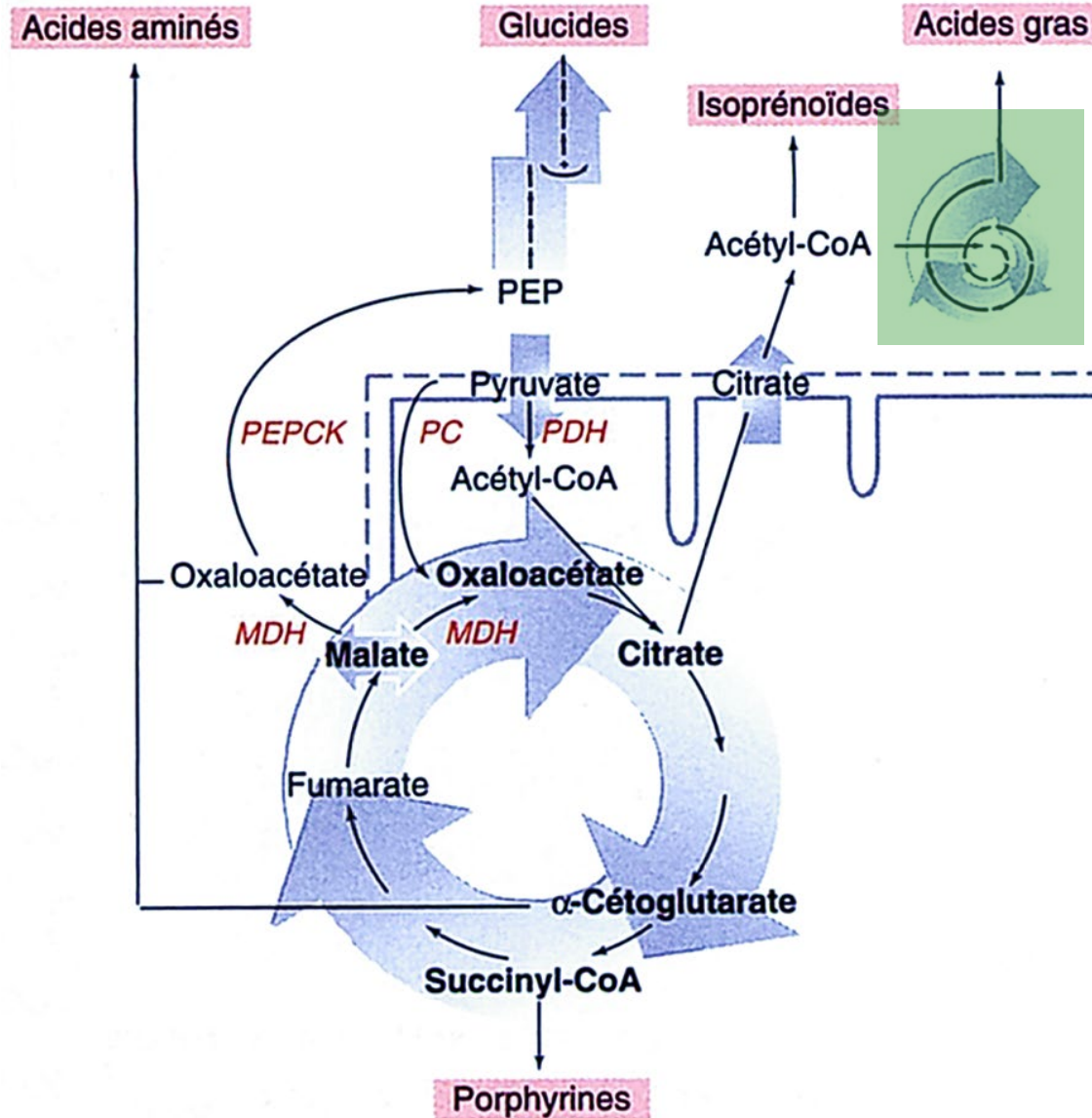
1. Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA

- Enzyme: acétyl-CoA carboxylase (ACC)
- Consomme 1 ATP
- Irréversible, limitante
- Inactive sous forme phosphorylée (régulation)

Synthèse des acides gras: Production de malonyl-CoA



La synthèse des acides gras



La synthèse des acides gras

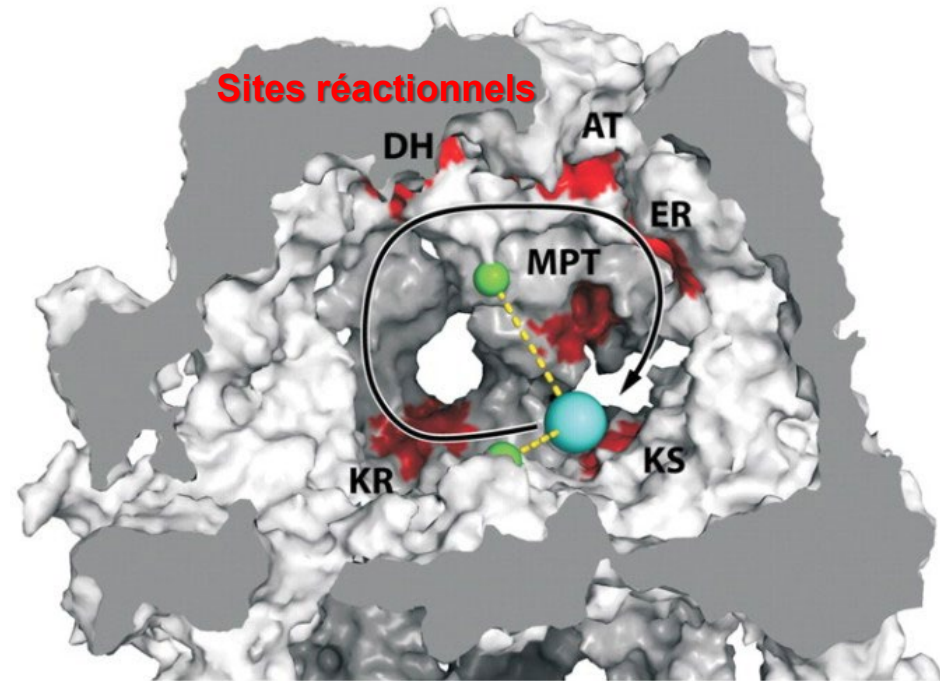
La séquences de réactions:

1. Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA

2. Cycle formant le palmitoyl (C16)

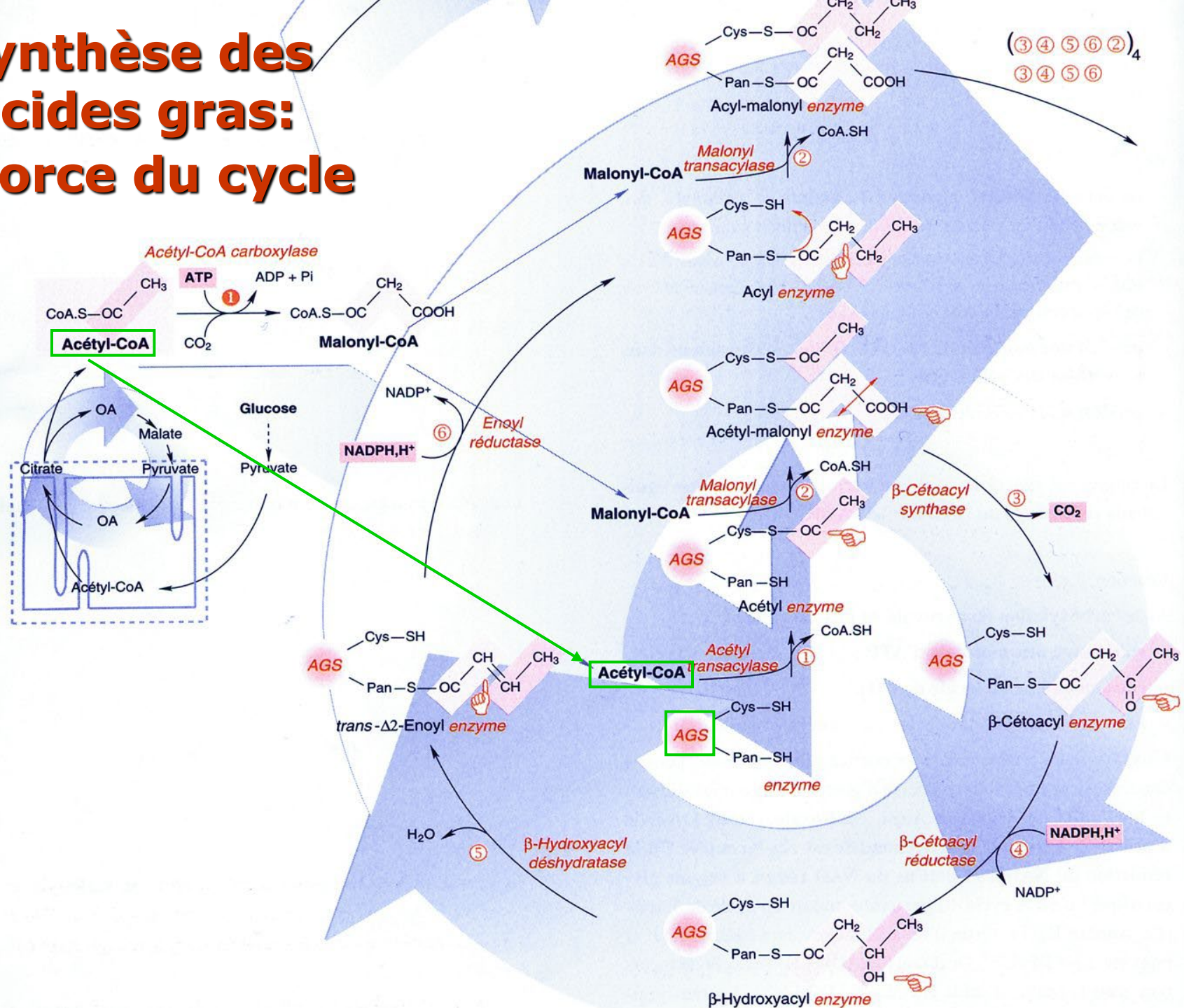
- Multi-enzyme: acide gras synthase (AGS)
- 7 tours de 4 réactions: condensation ($-\text{CO}_2$), réduction (grâce au NADPH), déshydratation ($-\text{H}_2\text{O}$), réduction (grâce au NADPH)

Acide Gras Synthase: modèle 3D d'une multi-enzyme (ETH, Zurich)

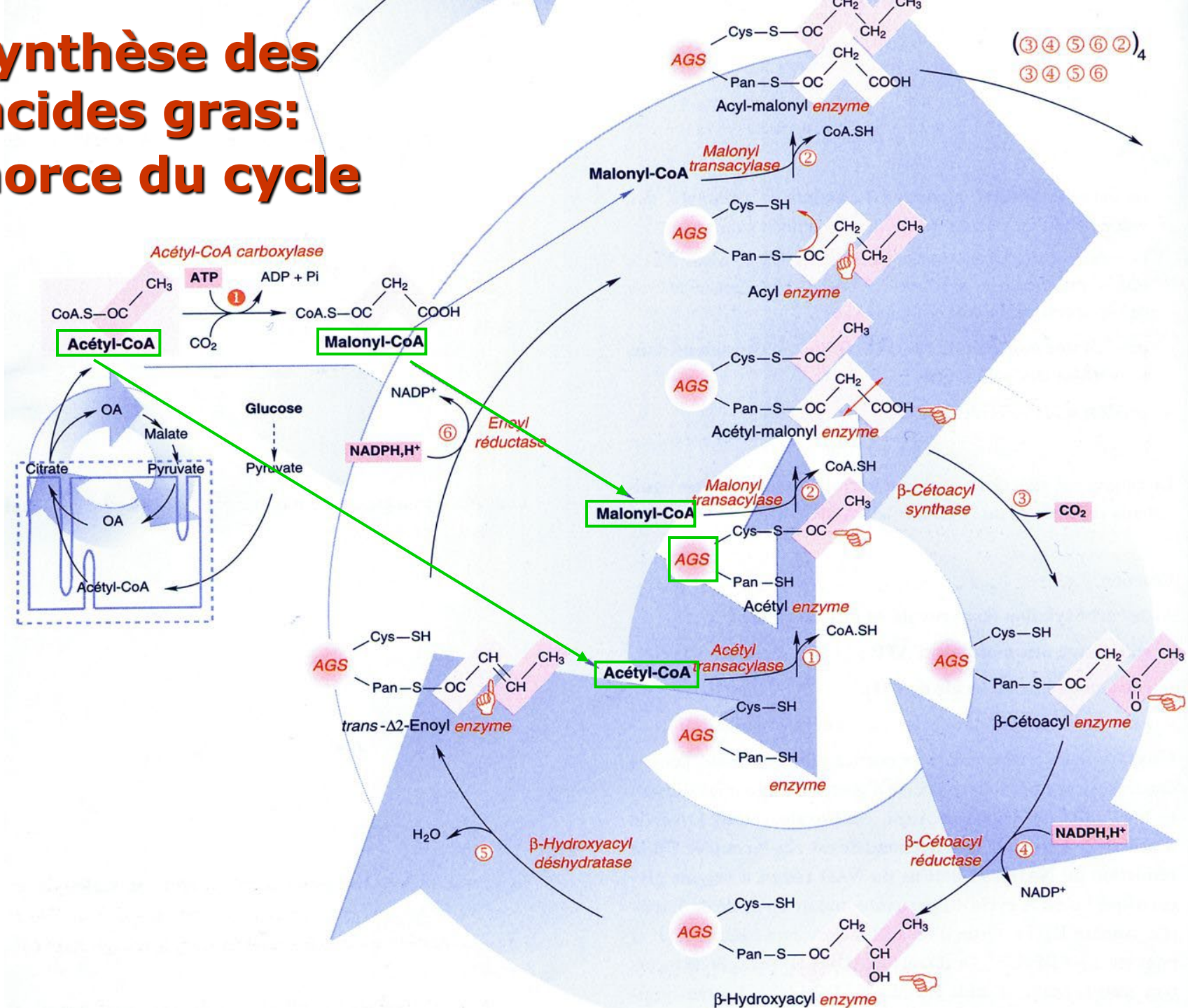


The three-dimensional model of the fatty acid synthase of fungi magnified ten million times. The enzymatically active protein sections are marked in different colours. (AT = **acetyl transferase**, green; ER = **enoyl reductase**, yellow; DH = **dehydratase**, orange; MPT = **malonyl/palmitoyl transferase**, red; ACP = **acyl carrier protein**, violet; KS = **ketoacyl synthase**, light blue; KR = **ketoacyl reductase**, dark blue). (Photo: Marc Leibundgut and Simon Jenni)

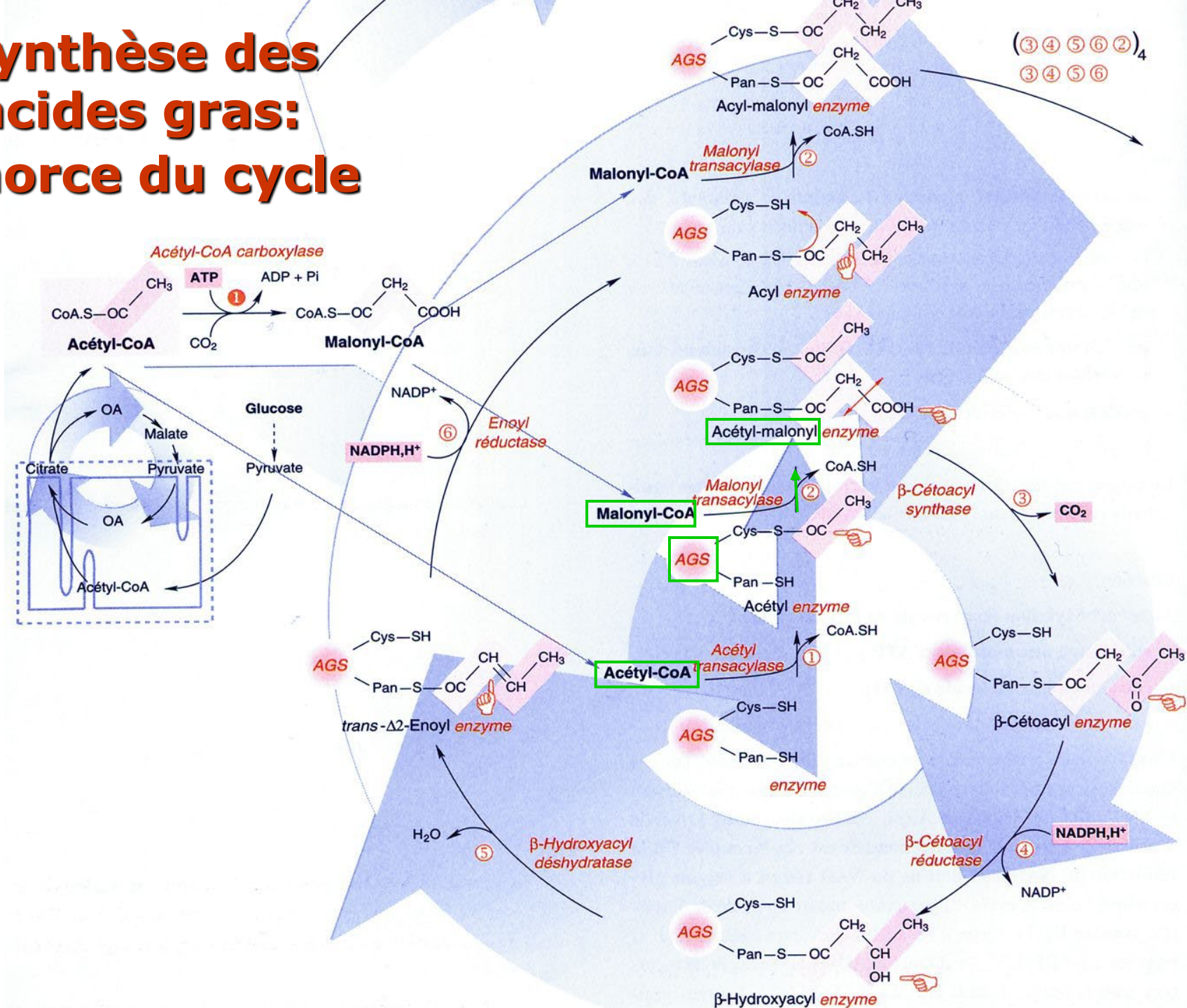
Synthèse des acides gras: Amorce du cycle



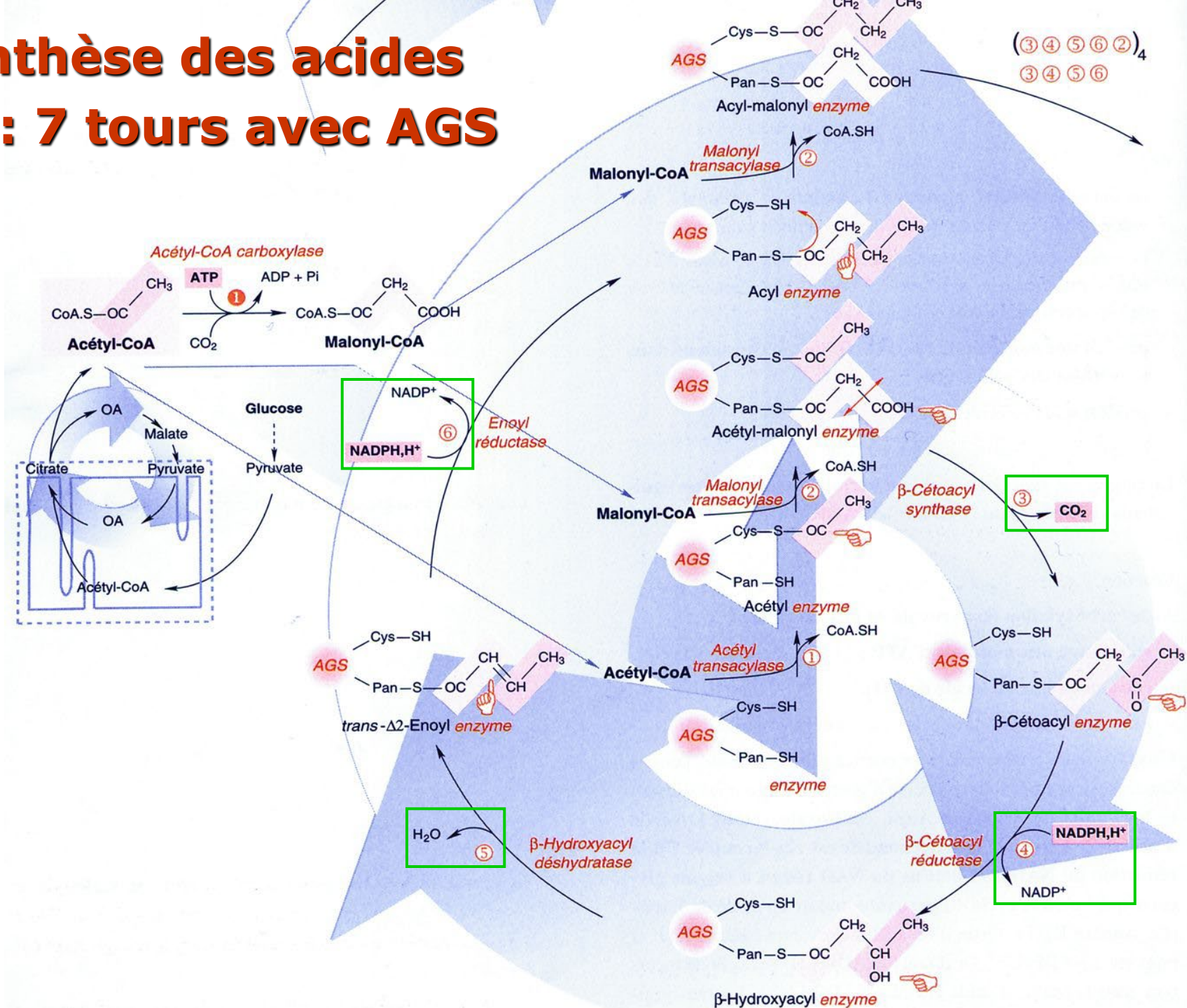
Synthèse des acides gras: Amorce du cycle



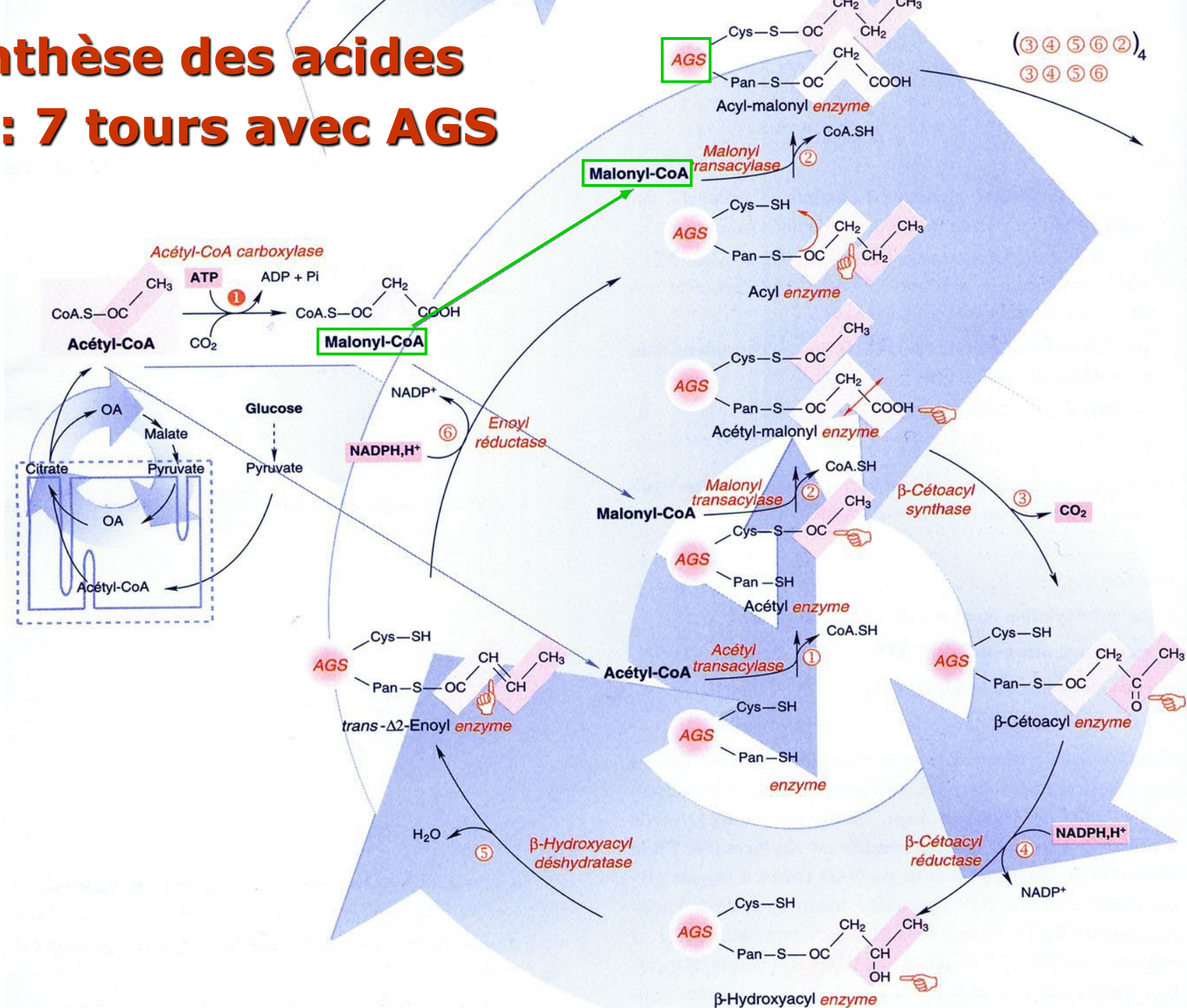
Synthèse des acides gras: Amorce du cycle



Synthèse des acides gras: 7 tours avec AGS

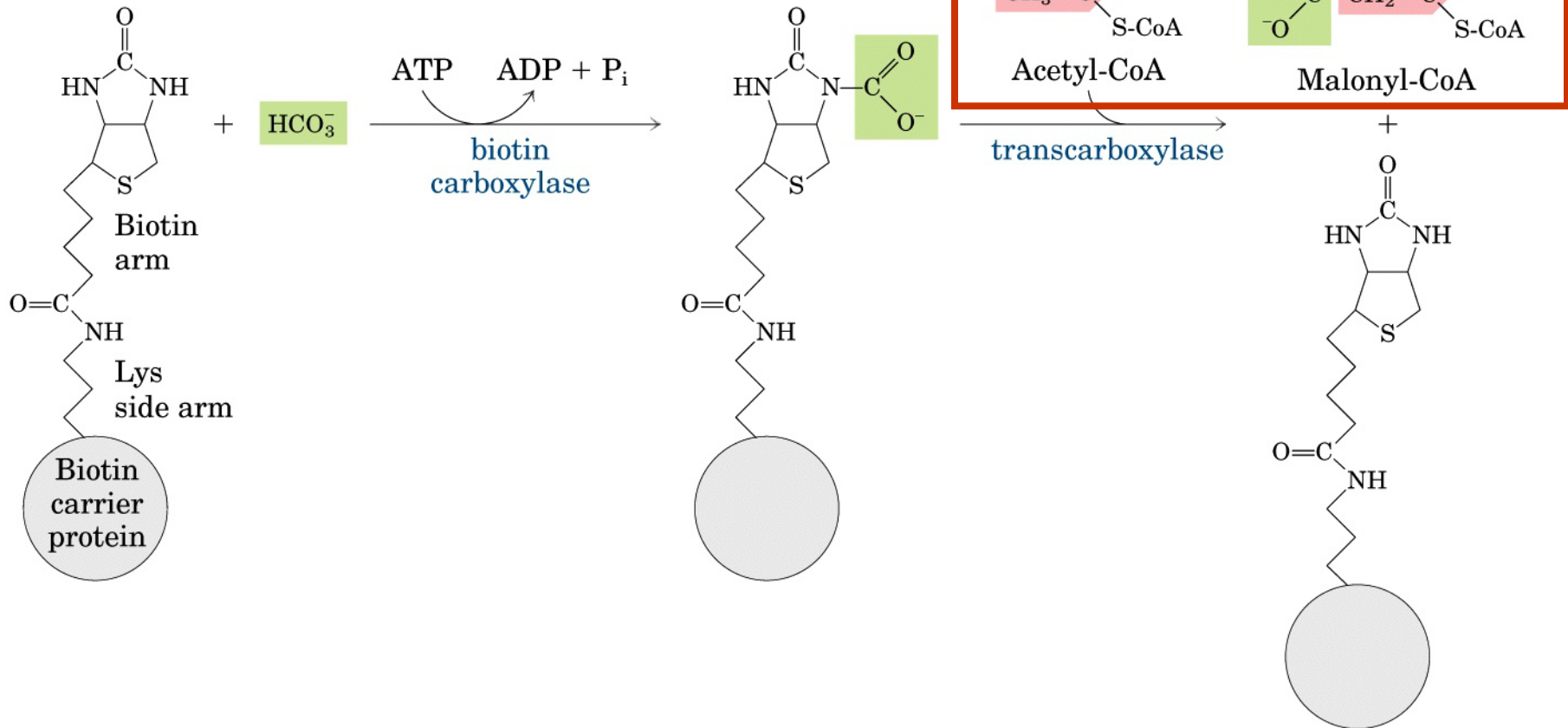


Synthèse des acides gras: 7 tours avec AGS



Synthèse des acides gras: Production de malonyl-CoA

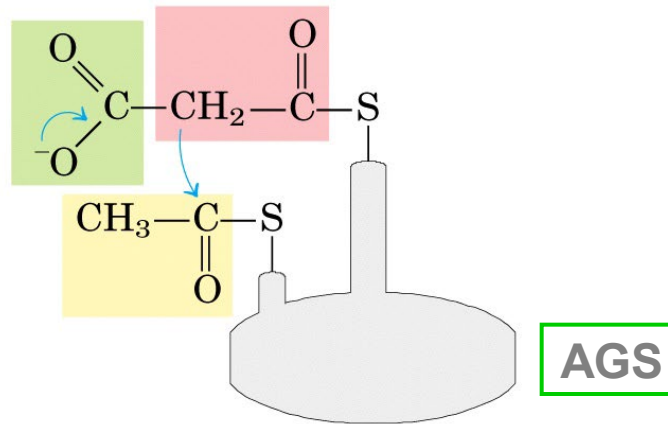
dans le cytosol:



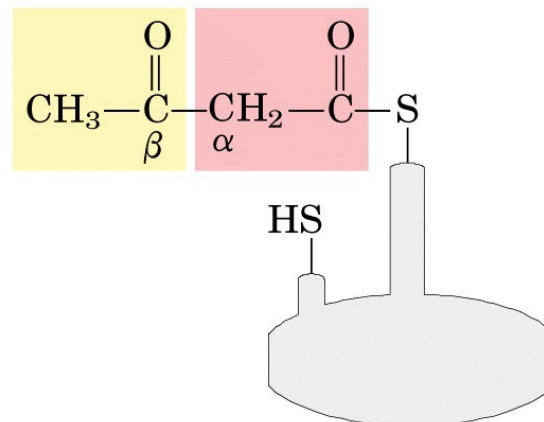
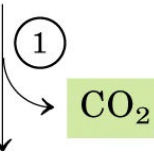
Synthèse des acides gras: Cycle de réactions catalysées par l'acide gras synthase (AGS)

groupement Malonyle

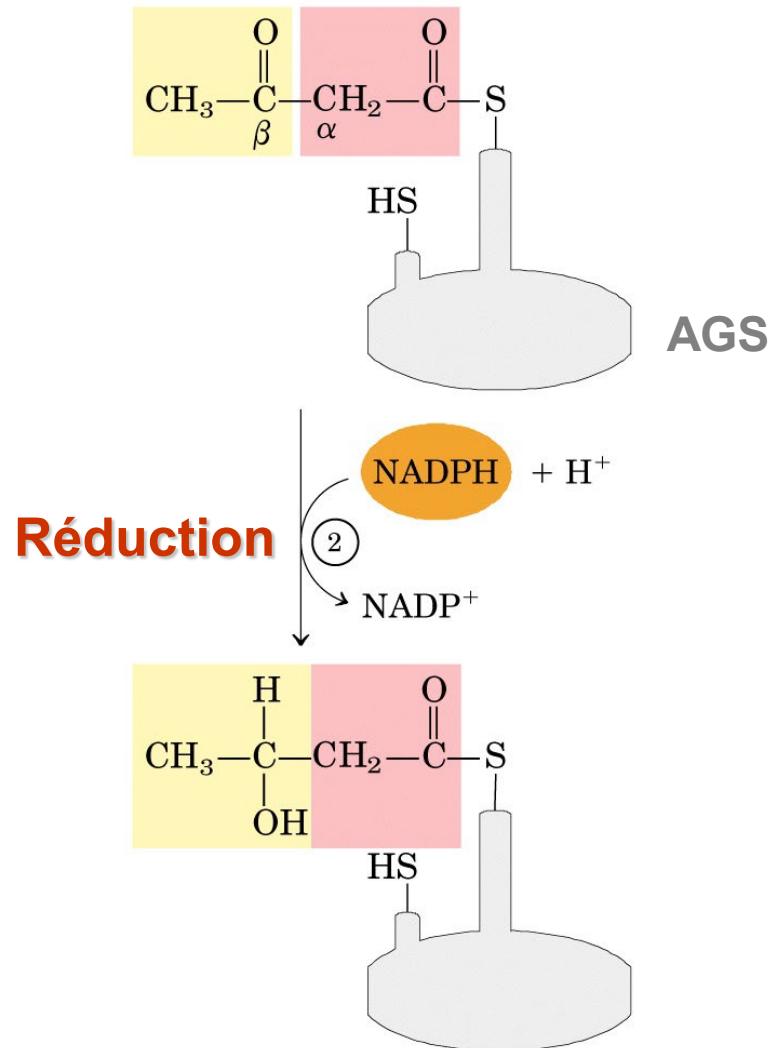
*groupement Acétyle
(sert « d'amorce »)*



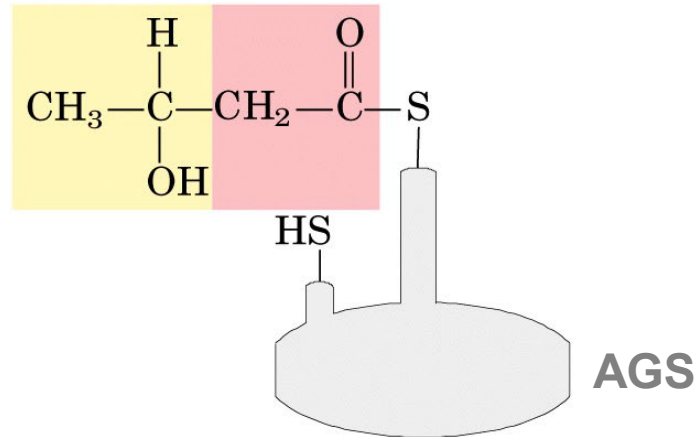
Condensation



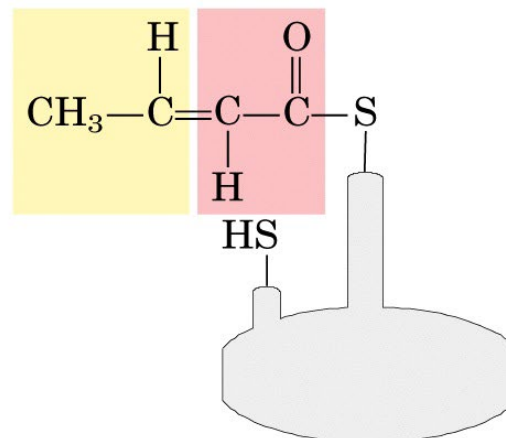
Synthèse des acides gras: Cycle de réactions catalysées par l'acide gras synthase (AGS)



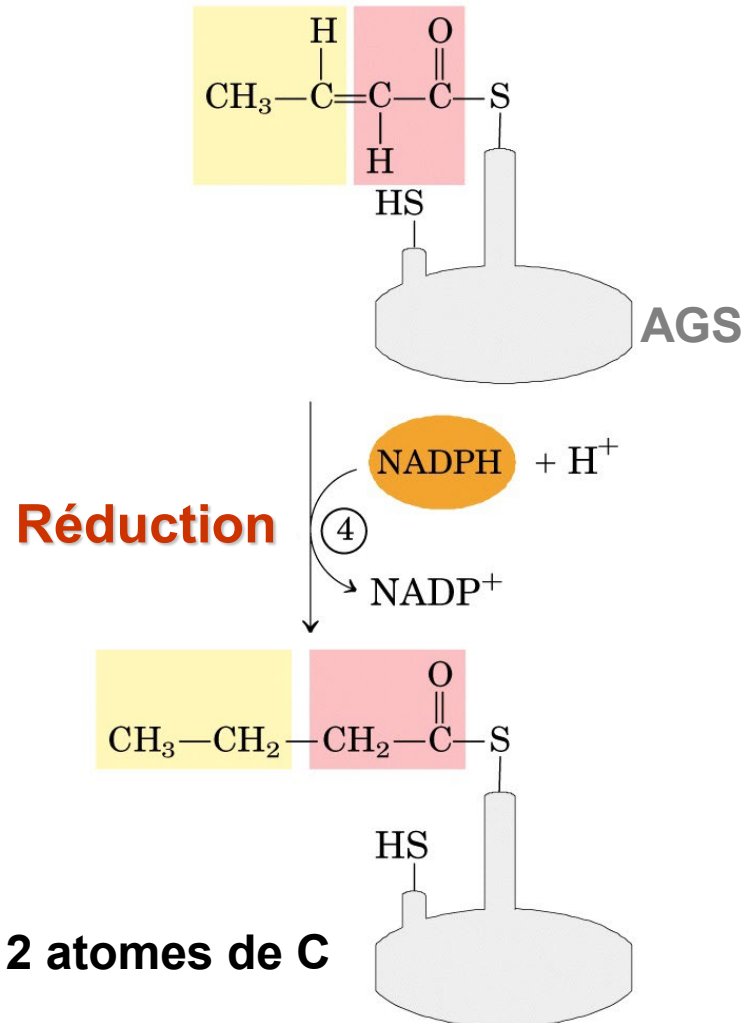
Synthèse des acides gras: Cycle de réactions catalysées par l'acide gras synthase (AGS)



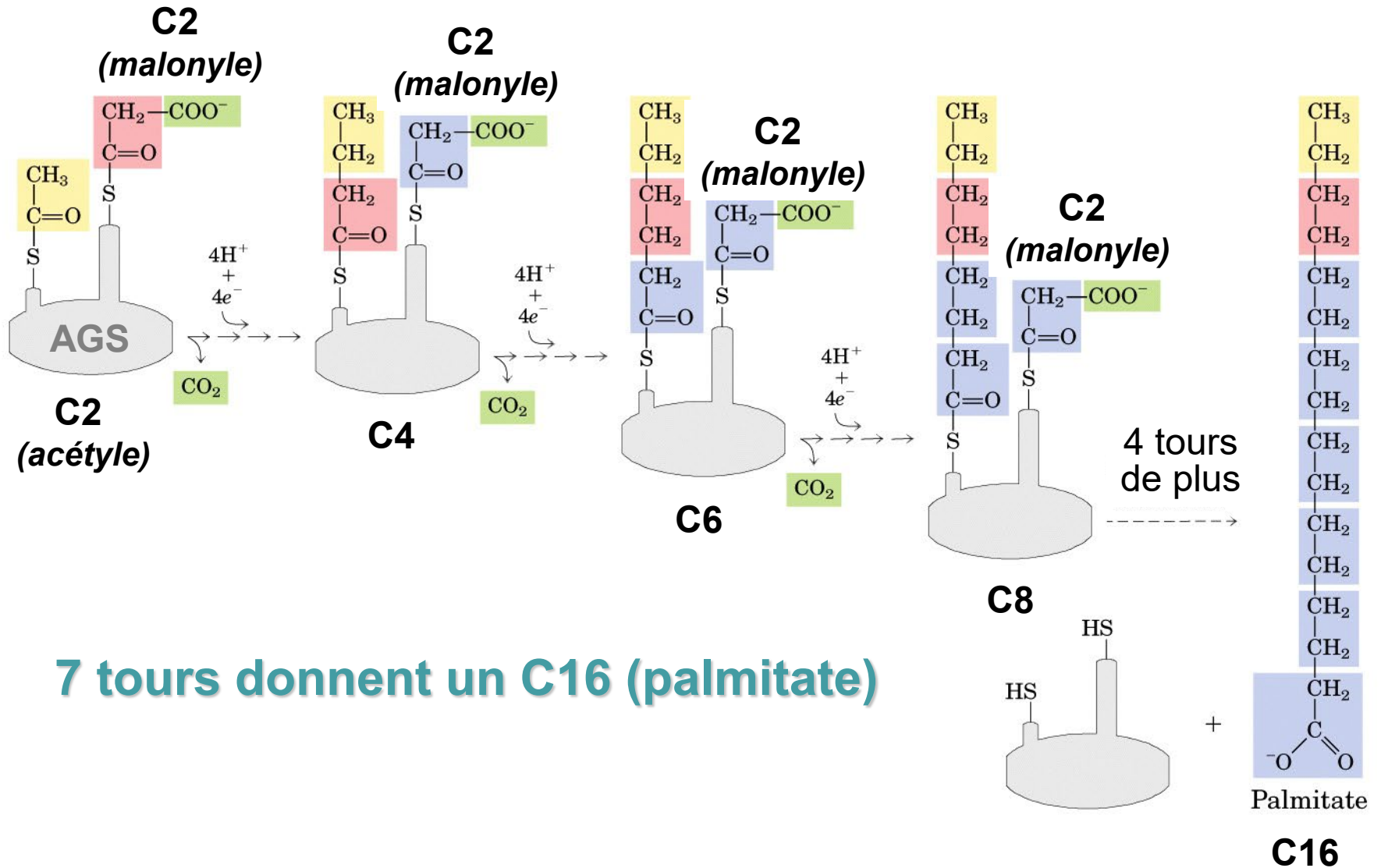
Déshydratation \downarrow (3) $\rightarrow \text{H}_2\text{O}$



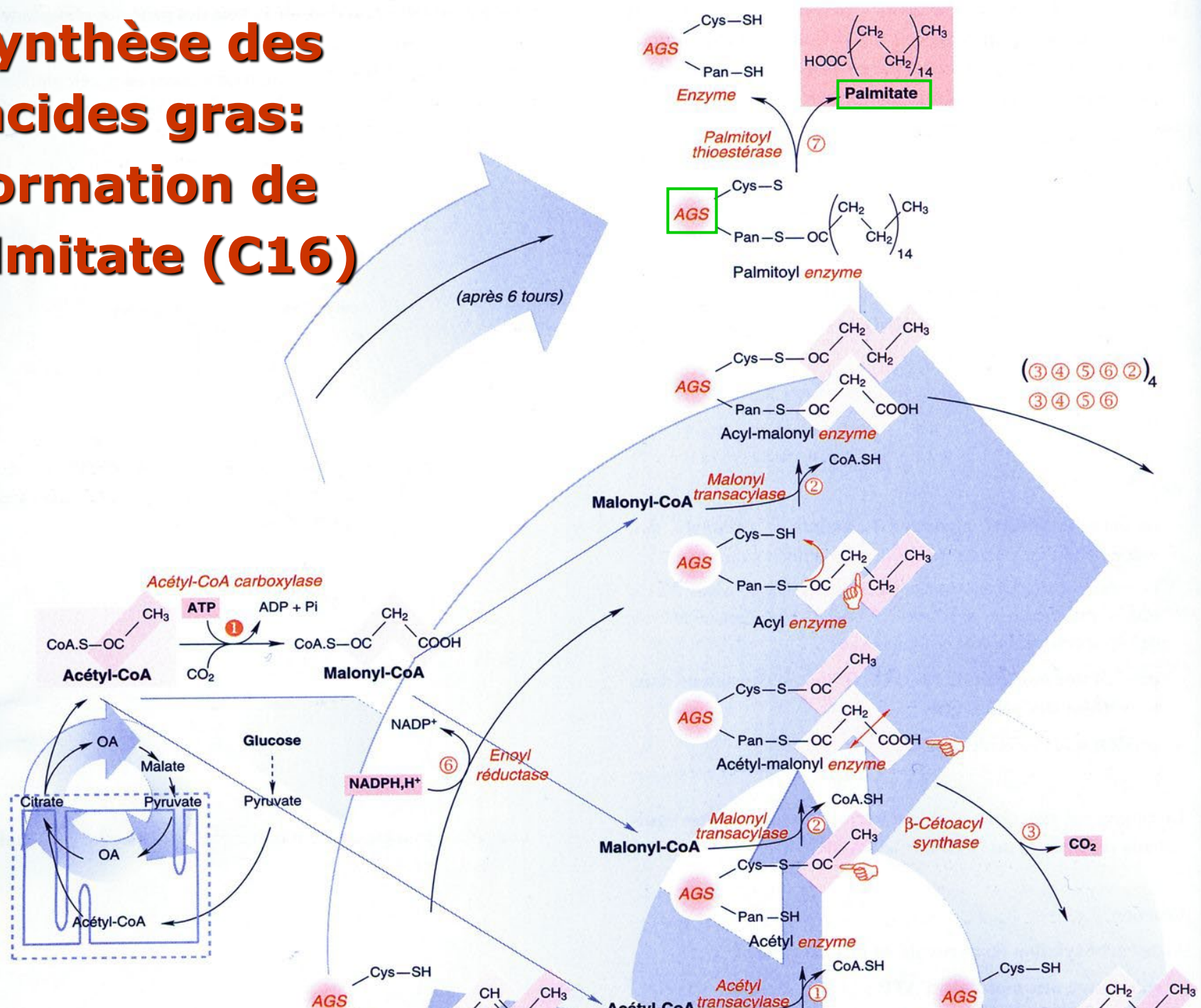
Synthèse des acides gras: Cycle de réactions catalysées par l'acide gras synthase (AGS)



Synthèse des acides gras: Cycle de réactions catalysées par l'acide gras synthase (AGS)

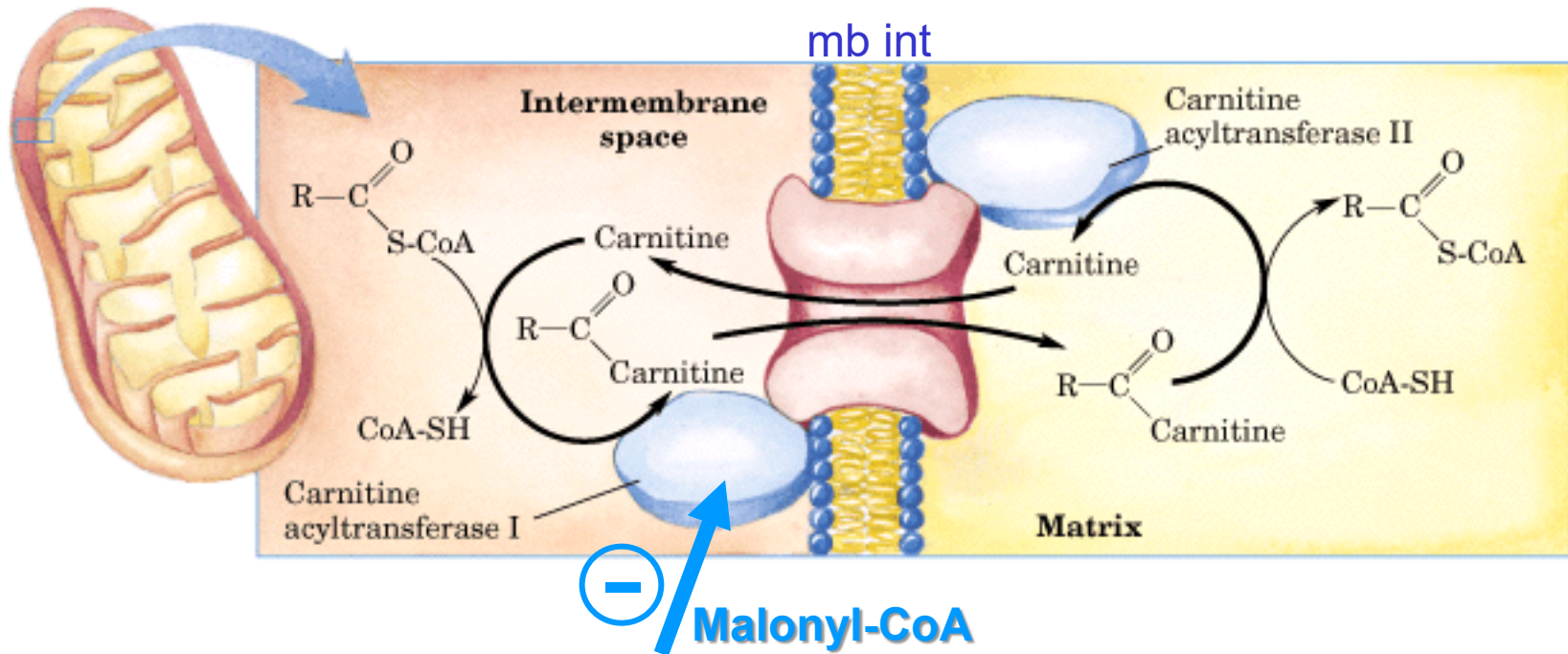


Synthèse des acides gras: formation de palmitate (C16)



Synthèse des acides gras:

Le malonyl-CoA empêche la dégradation des acides gras en inhibant la navette de la carnitine



La synthèse des acides gras

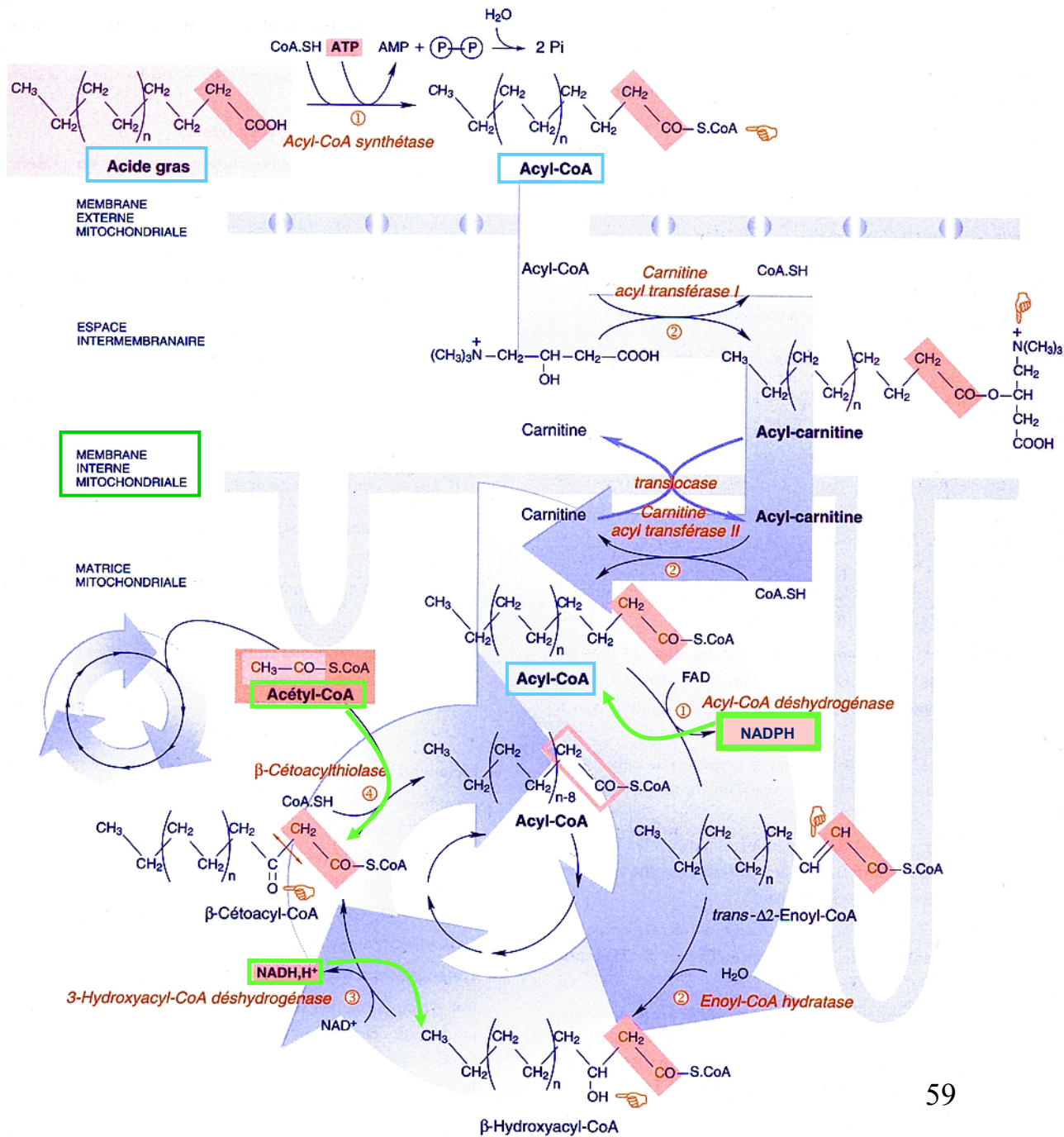
Élongation (plus de carbones)

- Essentiellement mitochondriale (dans une moindre mesure dans le réticulum endoplasmique)
- Le palmitoyl-CoA est transféré dans la mitochondrie grâce à la navette carnitine
- Élongation par réversion de la β -oxydation
- Donneur des groupes 2C: l'acétyl-CoA

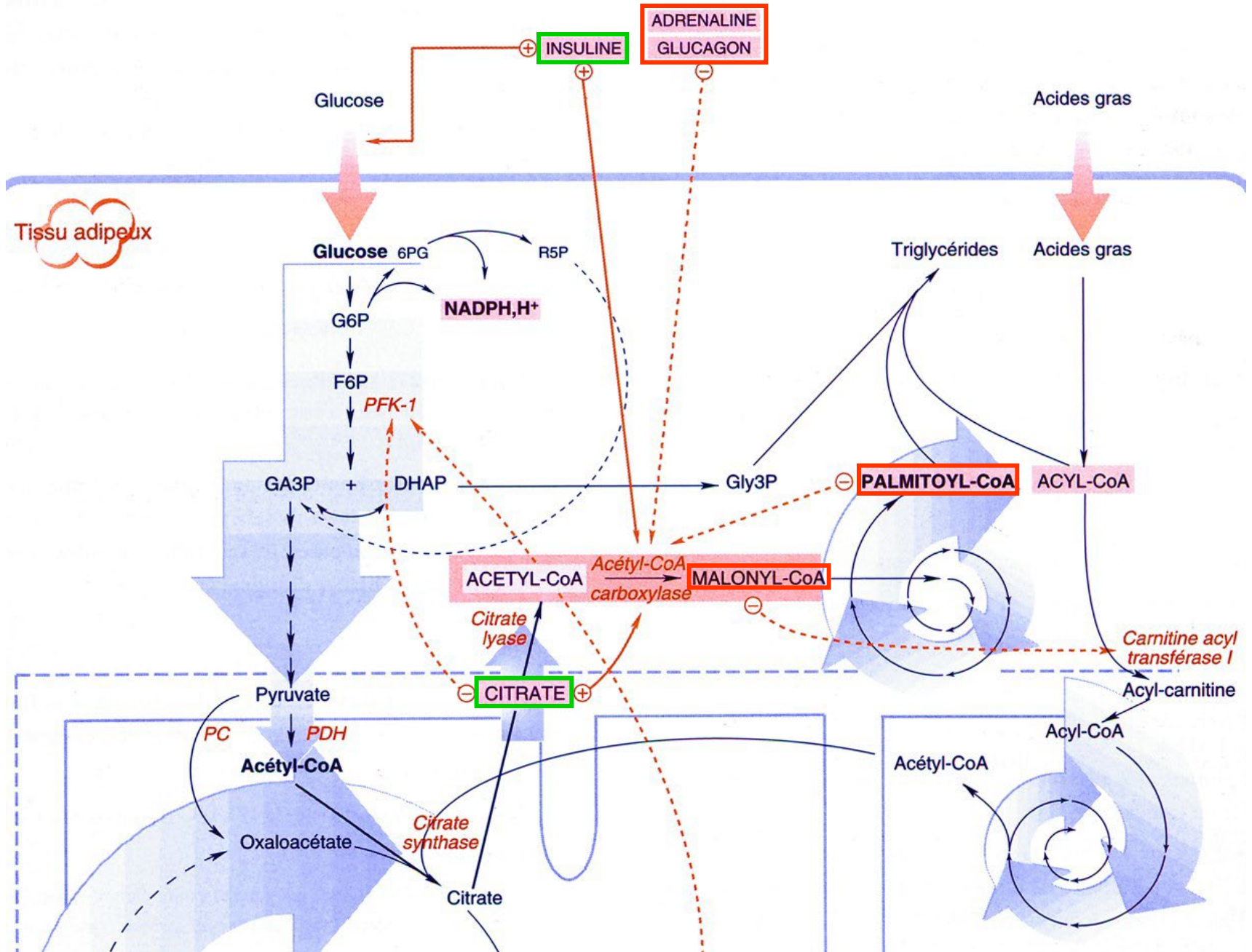
Désaturation (plus de doubles liaisons)

- Essentiellement dans le réticulum endoplasmique
- Consomme de l'oxygène

Elongation mitochondriale des acides gras se fait en conditions de pléthore énergétique: disponibilité en acétyl-CoA, NADH, NADPH (ce dernier remplace le FADH₂)



Synthèse des acides gras (tissu adipeux): régulation



Régulation de la synthèse des acides gras

Activité de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC)

Signal	Action	Contrôle
Palmitoyl-CoA	Inhibition	Allostérique
Glucagon Adrénaline	Inhibition	Covalent (Phosphorylation)
Citrate	Activation	Allostérique
Insuline	Activation	Covalent (dé-Pho)