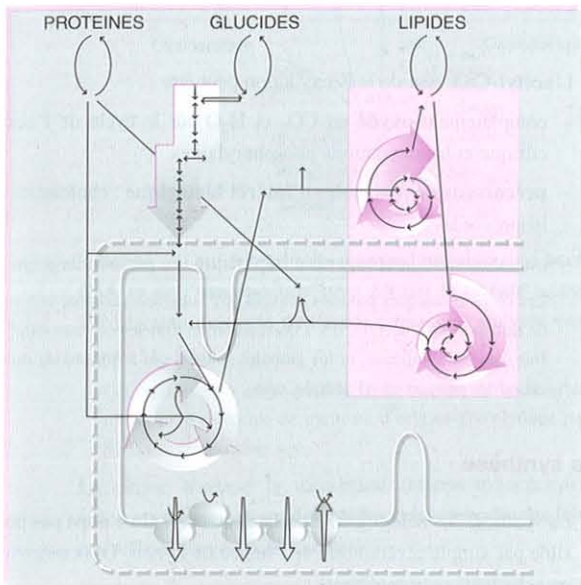
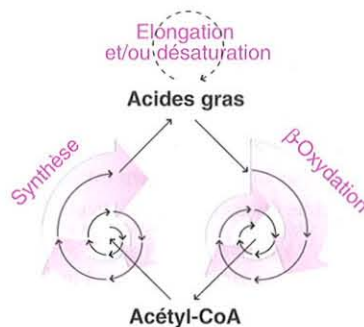


13. LE METABOLISME DES ACIDES GRAS



13.1 QU'EST-CE ?

- Les **acides gras** sont des **acides carboxyliques** ($R-COOH$) à **longue chaîne aliphatique** (R). On distingue les acides gras **saturés** et les acides gras **insaturés** (à une ou plusieurs doubles liaisons).
- Le **métabolisme des acides gras** comprend :
 - leur **catabolisme** (ou β -oxydation) en acétyl-coenzyme A (acétyl-CoA en abrégé),
 - leur **synthèse** à partir de l'acétyl-CoA
 - et des **réactions d'élongation et/ou de désaturation** des acides gras préformés.



13.2 POURQUOI et OÙ ?

- Les **acides gras** ont un **triple rôle** :
 - **Structural** : ils entrent dans la composition des phospholipides et des glycolipides membranaires.
 - **Fonctionnel** : des dérivés d'acides gras sont des messagers (p. ex. diacylglycérol) et des modulateurs (p. ex. prostaglandines et leucotriènes) cellulaires.
 - **Energétique** : grâce à la β -oxydation, ils sont, en aérobose, source d'énergie dans la plupart des tissus (caricaturons : tous les tissus sauf les tissus strictement gluco-dépendants : cerveau, globules rouges...) : muscles et myocarde, mais aussi foie, tissu adipeux et, à un 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 (e.g. 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**. **Tous les tissus, à l'exception des tissus gluco-dépendants, peuvent cataboliser les acides gras.**

13.3 COMMENT ?

La β -oxydation

- La **provenance des acides gras** captés par la cellule est double : hydrolyse des **triglycérides** constitutifs des **lipoprotéines** (chylomicrons intestinaux et VLDL hépatiques) par la **lipoprotéine lipase** plasmatique et hydrolyse des **triglycérides** du **tissu adipeux** par la **triglycéride lipase**.

L'hépatocyte capte également des acides gras à courte chaîne (moins de 12 C) en provenance, par le sang portal, de l'hydrolyse intestinale des triglycérides alimentaires.

- 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 **acétyl-CoA** :
 - **oxydatif** : par enlèvement d'atomes d'hydrogène (sont accepteurs les NAD et FAD),
 - **aérobie** : en présence d'oxygène.

Bien qu'il ne participe à aucune réaction de cette voie, l'oxygène moléculaire est indispensable à son fonctionnement : accepteur ultime d'électrons, il permet la réoxydation, par la chaîne respiratoire, des coenzymes réduits.

Les **enzymes** catalysant cette voie sont **mitochondriaux**.

- Comme le glucose est activé en glucose-6-phosphate, de même les acides gras n'entrent en métabolisme qu'une fois activés en **acyl-CoA**. Cette réaction a lieu dans le cytosol. 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. Puis, par une séquence récurrente de 4 réactions (dés-hydrogénation, hydratation, déshydrogénation et clivage entre les atomes de carbone α et β du groupement acyle), la **molécule d'acide gras à n atomes de carbone est débitée en n/2 molécules d'acétyl-CoA**. La β -oxydation progresse dans le sens $\alpha \rightarrow \omega$.

Planche 13-1. La β -oxydation des acides gras saturés

Dans les **peroxyosomes** (foie et reins), des acides gras à longue chaîne sont catabolisés en un acide gras en C8 dont la β -oxydation se poursuit dans la mitochondrie. Les réactions sont identiques à celles de la β -oxydation mitochondriale. à ceci près que :

- le premier enzyme est différent : l'**acyl-CoA oxydase** transfère les électrons directement sur l'oxygène (cette réaction ne produira donc pas d'énergie, mais un produit toxique, H_2O_2 , qui est décomposé grâce à la **catalase** en H_2O et O_2 ;
- les 2 activités enzymatiques suivantes (**énoyl-CoA hydratase** et **hydroxyacyl-CoA déshydrogénase**) sont portées par la même protéine.

Chez les **végétaux**, la β -oxydation, peu active dans les mitochondries a lieu surtout dans les **glyoxysomes** (équivalent des peroxyosomes).

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

Planche 13-2. La β -oxydation des acides gras insaturés

- 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,
 - **précurseur de molécules d'intérêt biologique** : cholestérol et isoprénoïdes...
 - ou substrat de la **cétogenèse hépatique** (en période de jeûne),
Les corps cétoniques produits peuvent être considérés comme la forme de transport de l'acétyl-CoA à destination de tous les organes (sauf le foie, qui les synthétise, et les globules rouges, qui n'ont pas de mitochondries pour oxyder l'acétyl-CoA).

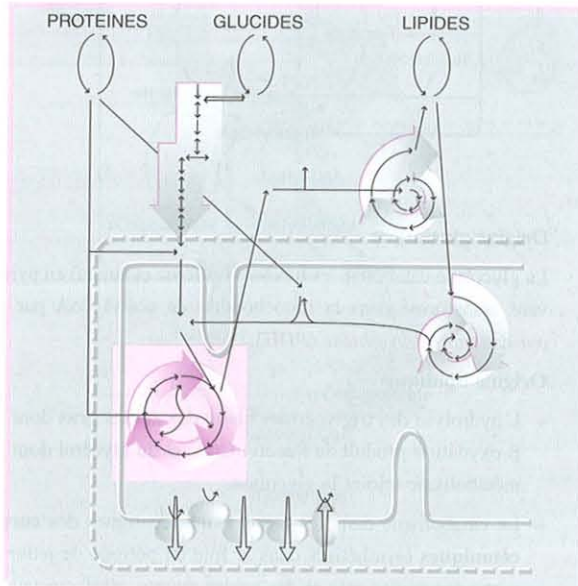
La synthèse

La synthèse des acides gras à partir de l'acétyl-CoA n'est pas possible par simple réversibilité de l'hélice de Lynen. Trois mécanismes distincts se complètent :

- la **synthèse cytosolique** ou **voie de Wakil** à partir de l'acétyl-CoA **jusqu'au palmitate (C16)** ;
- l'**élongation mitochondriale** allongeant **au delà de C16** le palmitate préformé dans le cytosol ;
- l'**élongation** et la **désaturation microsomaux** formant les **acides gras insaturés**.
- **La synthèse cytosolique**
 - Comme toute synthèse, celle des acides gras est **endergonique** et **réductrice**. Les **substrats** de la synthèse du palmitoyl-CoA sont : l'**acétyl-CoA**, l'**ATP** et le **NADPH, H⁺**.

Si, chez les végétaux, cette synthèse a lieu, non dans le cytosol, mais dans les chloroplastes, c'est parce que la photosynthèse, qui produit le NADPH, H⁺, a lieu dans les chloroplastes.

19. LE CYCLE DE L'ACIDE CITRIQUE



19.1 QU'EST-CE ?

Le cycle de l'acide citrique est la voie du catabolisme oxydatif aérobie du groupement acétyle sous forme active d'acétyl-coenzymé A.

- *oxydatif* : par enlèvement d'atomes d'hydrogène (sont accepteurs le NAD^+ et le FAD) ;
- *aérobie* : en présence d'oxygène ;

Bien qu'il ne participe à aucune réaction du cycle, l'oxygène moléculaire est indispensable à son fonctionnement : accepteur ultime d'électrons, il permet la réoxydation, par la chaîne respiratoire, des coenzymes réduits au cours du cycle.

- *acétyl-coenzyme A* (ou acétyl-CoA) : point de convergence, "centre de l'union" du catabolisme des glucides, des lipides (acides gras et corps cétoniques) et des protéines.

Dans les cellules animales et végétales, tous les **enzymes** catalysant cette voie sont **mitochondriaux**.

19.2 POURQUOI ?

- Grâce au cycle de l'acide citrique, l'**acétyl-CoA** est **source d'énergie** : la réoxydation des coenzymes réduits NADH, H^+ et FADH_2 par la chaîne respiratoire couplée aux oxydations phosphorylantes produit de l'ATP.
- Des **intermédiaires** du cycle sont :
 - le **point d'arrivée de certains catabolismes** (acides aminés glucoformateurs, acides gras à nombre impair d'atomes de carbone) ;
 - le **point de départ de certains anabolismes** menant à des molécules d'intérêt biologique (acides aminés, porphyrines, nucléotides puriques et pyrimidiques...).

Ce cycle participe à la fois au catabolisme et à l'anabolisme : "plaque tournante" du métabolisme, il est dit **amphibolique**.

19.3 QUAND ET OÙ ?

Partout (à une exception près : les globules rouges, dépourvus de mitochondries) et **toujours**. Plus de 90 % de l'énergie produite dans la cellule provient du cycle de l'acide citrique en relation avec la chaîne respiratoire couplée aux oxydations phosphorylantes.

19.4 COMMENT ?

• Vue d'ensemble du cycle de l'acide citrique

- Le cycle de l'acide citrique comporte **8 réactions**, la dernière régénérant le substrat de la première, l'oxaloacétate (C4).
- Les 2 atomes de carbone du groupement **acétylé** (C2) qui entre dans le cycle sont éliminés sous forme de 2 molécules de CO_2 .
- **4** des 8 réactions sont des **réactions d'oxydation** dont l'énergie est conservée dans des coenzymes réduits (NADH, H^+ et FADH_2) ultérieurement réoxydés par la chaîne respiratoire avec production d'ATP.
- **Une seule réaction** produit directement un nucléoside triphosphate, le **GTP**.

On mémorise plus facilement le cycle en disposant les 8 substrats sur un cadran : le premier, l'oxaloacétate, à midi et les suivants toutes les 90 minutes (le citrate est à 1 heure et demi, l'isocitrate à 3 heures, et ainsi de suite).

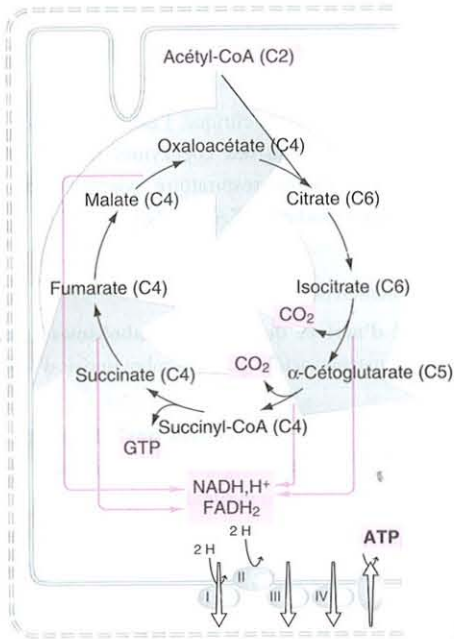
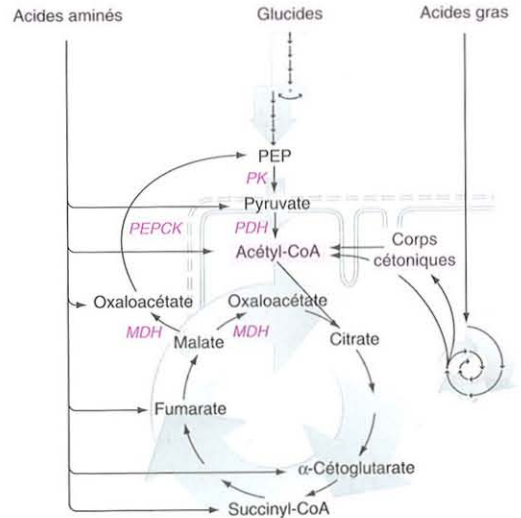


Planche 19-1. Le cycle de l'acide citrique

Planche 19-2. La régulation du cycle de l'acide citrique

• L'origine de l'acétyl-CoA est triple :



– Origine glucidique

La glycolyse catabolise les **hexoses** (glucose et autres) en pyruvate, transformé dans la mitochondrie en acétyl-CoA par la *pyruvate déshydrogénase (PDH)*.

– Origine lipidique

+ L'hydrolyse des triglycérides libère des **acides gras** dont la β -oxydation produit de l'acétyl-CoA, et du glycérol dont le métabolisme rejoint la glycolyse.

+ Le catabolisme dans les tissus extra-hépatiques des **corps cétoniques** (synthétisés dans le foie en période de jeûne à partir des acides gras et des acides aminés cétoformateurs) produit de l'acétyl-CoA.

– Origine protéique :

+ Le catabolisme de la plupart des **acides aminés** (provenant du catabolisme des protéines alimentaires ou musculaires) rejoint le pyruvate ou l'acétyl-CoA lui-même.

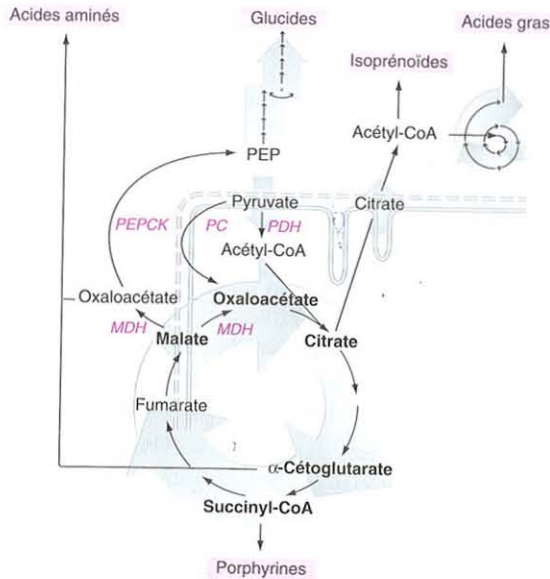
+ Certains acides aminés sont catabolisés en intermédiaires du cycle.

• Le cycle de l'acide citrique est le point de départ de plusieurs voies anaboliques :

– **Anabolisme glucidique** : les atomes des molécules non glucidiques dont le catabolisme mène au pyruvate – transformé par la *pyruvate carboxylase* en oxaloacétate – ou à un intermédiaire

re du cycle, quittent ce dernier sous forme de malate qui, *via* les *malate déshydrogénase* et *phosphoenolpyruvate carboxykinase*, s'engage dans la **néoglucogénèse**.

- **Anabolisme lipidique** : l'acétyl-CoA d'origine glycolytique rejoint, grâce à la **navette du citrate**, la synthèse cytosolique des acides gras et des isoprénoïdes (*e.g.* le cholestérol).
- **Anabolisme protéique** : des intermédiaires du cycle sont les précurseurs d'acides aminés.
- **Et autres** : par exemple, le succinyl-CoA est l'un des précurseurs de la synthèse des porphyrines.



ment acétyl est brûlé (1 C2 → 2 C1). Le cycle du glyoxylate permet de faire, de deux C2, un C4, le succinate, qui rejoint la néoglucogénèse.

Planche 19-3. Le cycle du glyoxylate

● Le cycle du glyoxylate

Au cours de la germination, les graines des plantes vertes utilisent leurs réserves pour développer les premières structures de la plantule. Une fois celles-ci mises en place, la photosynthèse satisfait aux besoins énergétiques cellulaires. Dès le début de la germination, la graine a besoin de glucides, entre autre pour synthétiser la cellulose. Chez les céréales, l'amidon fournit le glucose. Mais, chez les **oléagineux**, point d'amidon, mais des triglycérides ! **Comment passer des lipides aux glucides ?** L'acétyl-CoA issu du catabolisme des acides gras, ne peut être carboxylé en pyruvate, la réaction Pyruvate → Acétyl-CoA étant si exergonique qu'elle est irréversible ; d'autre part, bien qu'alimentant le cycle de l'acide citrique sur lequel est branché la néoglucogénèse, l'acétyl-CoA ne peut alimenter cette dernière : à chaque tour, un groupe-