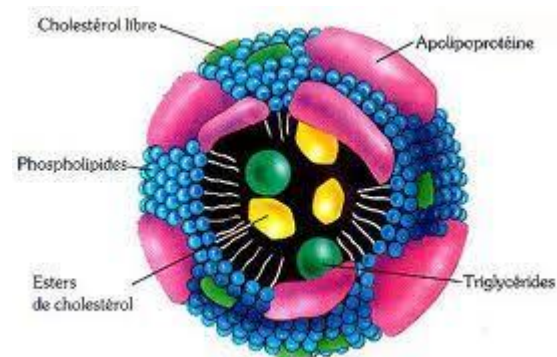


METABOLISME LIPIDIQUE

Florence Roucher-Boulez



UE BBM

Oxydation complète

- d'un AG 9 kcal/g
- des glucides et des protéines 4 kcal/g

1 gr de graisse presque anhydre stocke 6 fois plus d'énergie qu'1gr de glycogène hydraté

Réserves énergétiques d'un homme de 70 kg :

- 40 kcal dans son glucose
- 600 kcal dans son glycogène
- 25 000 kcal dans ses protéines (muscles)
- 100 000 kcal dans les TG (11 kg)



Carrefour métabolique

Régulations réciproques : Insuline (adrénaline) / glucagon

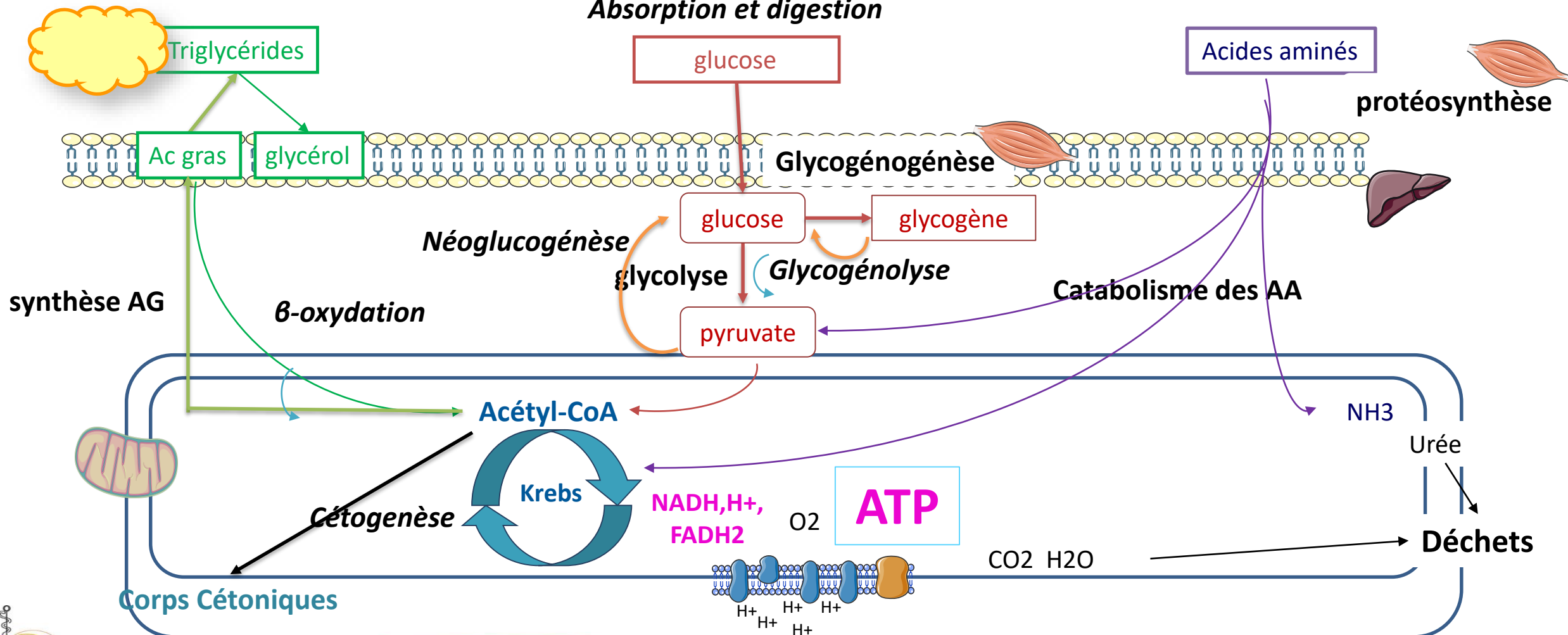
Aliments

lipides

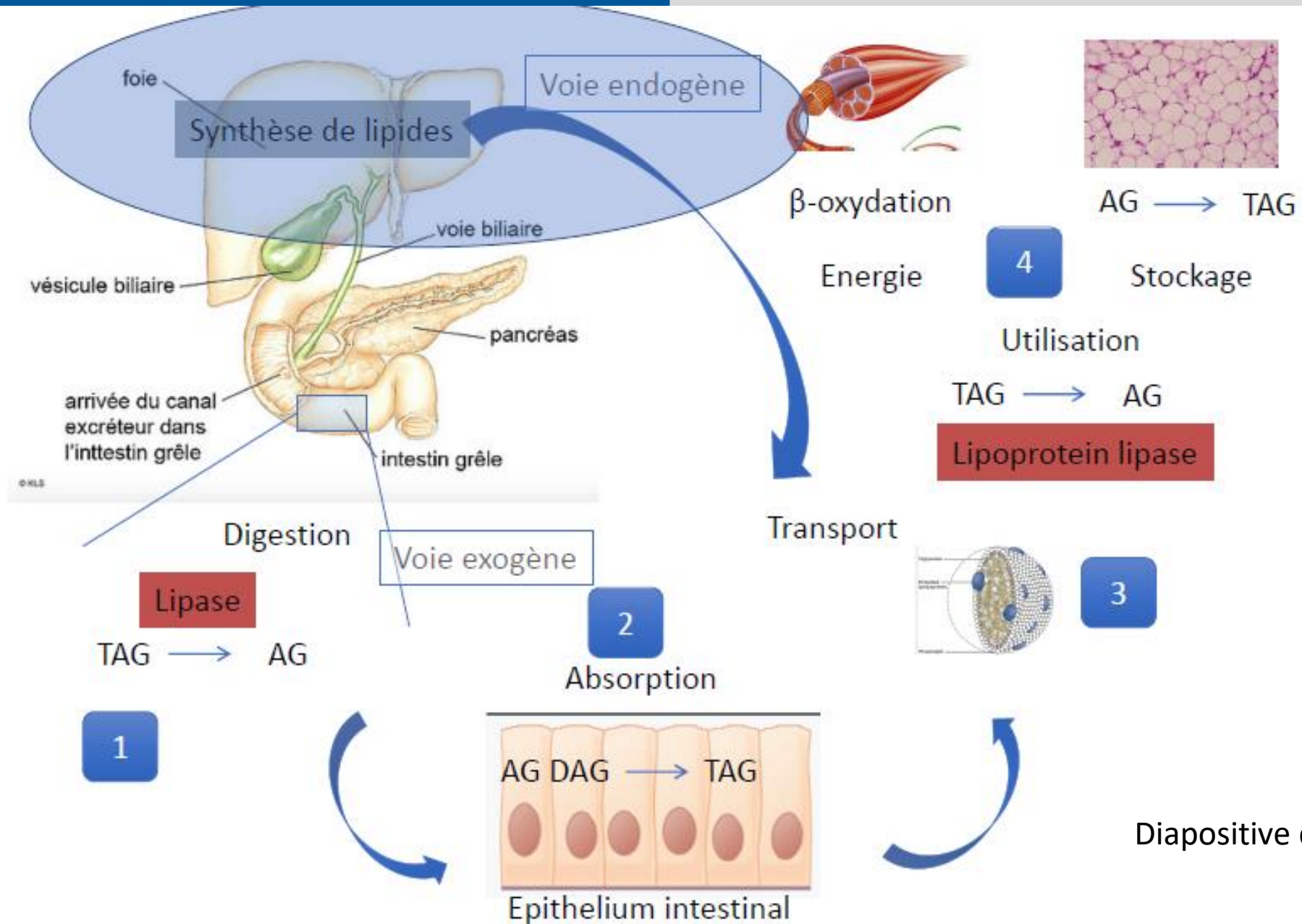
glucides

protéines

Absorption et digestion



Rappel sur le transport des lipides



Métabolisme des AG

2 - Synthèse des acides gras (lipogénèse) et des TG

3-Stockage des TG

4-Libération des acides gras et du glycérol (lipolyse)

5-Oxydation des acides gras (et synthèse de corps cétoniques)

1-Digestion-Absorption

INTESTIN

LDL

TGL
AG + α GP \rightleftharpoons TG

T. ADIPEUX

IDL

LPL

+ α GP
AG \rightarrow (TG)

5-Oxydation Des acides gras

acétylCoA

Krebs

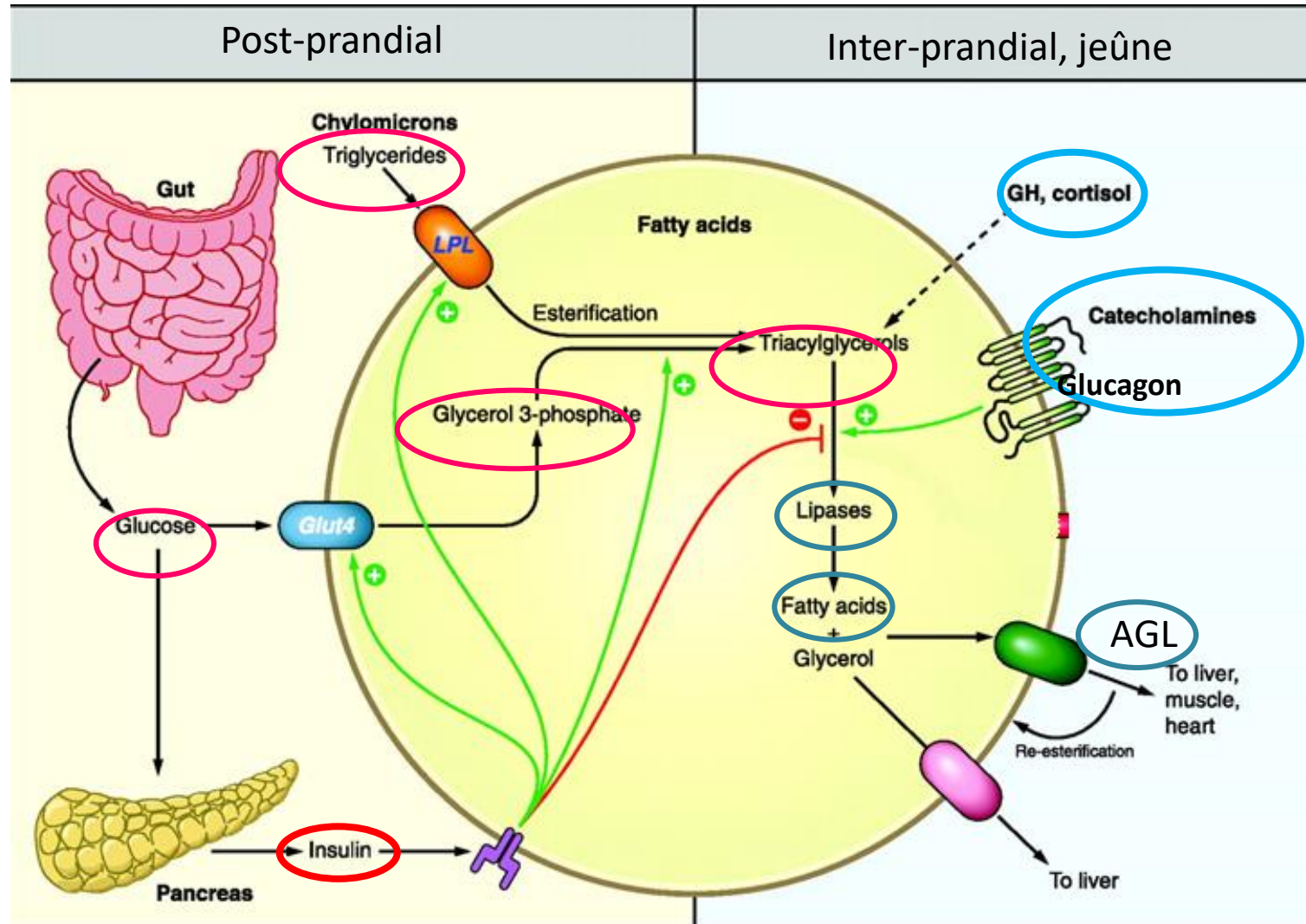
MUSCLE

Autres tissus

VLDL
TG, CE

TG

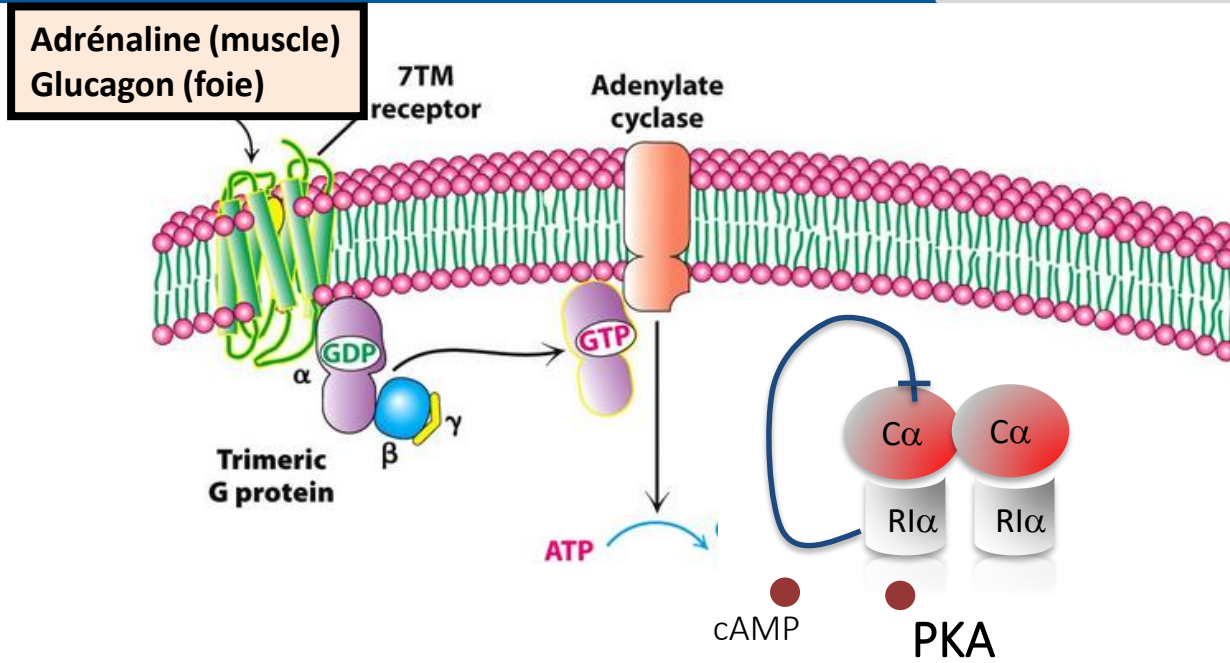
Voies métaboliques du stockage des graisses dans le tissu adipeux et de leur mobilisation



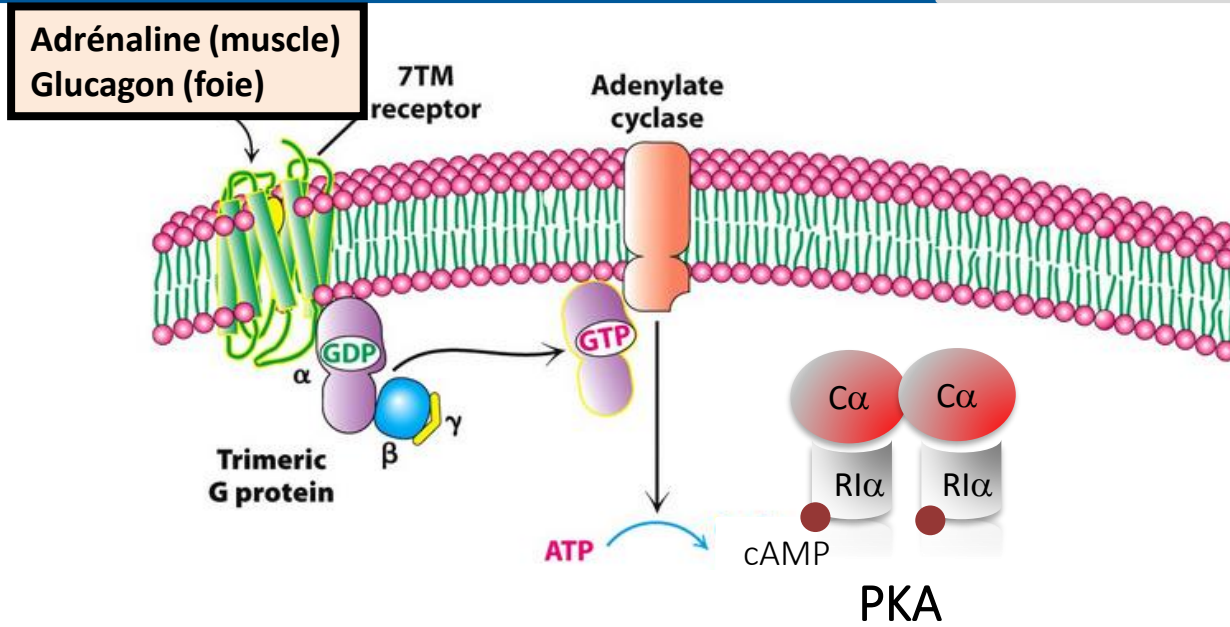
- I/ Catabolisme des AG : β -oxydation
- II/Cétogenèse
- III/Biosynthèse des AG

- **I/ Catabolisme des AG : β -oxydation**
- II/Cétogenèse
- III/Biosynthèse des AG

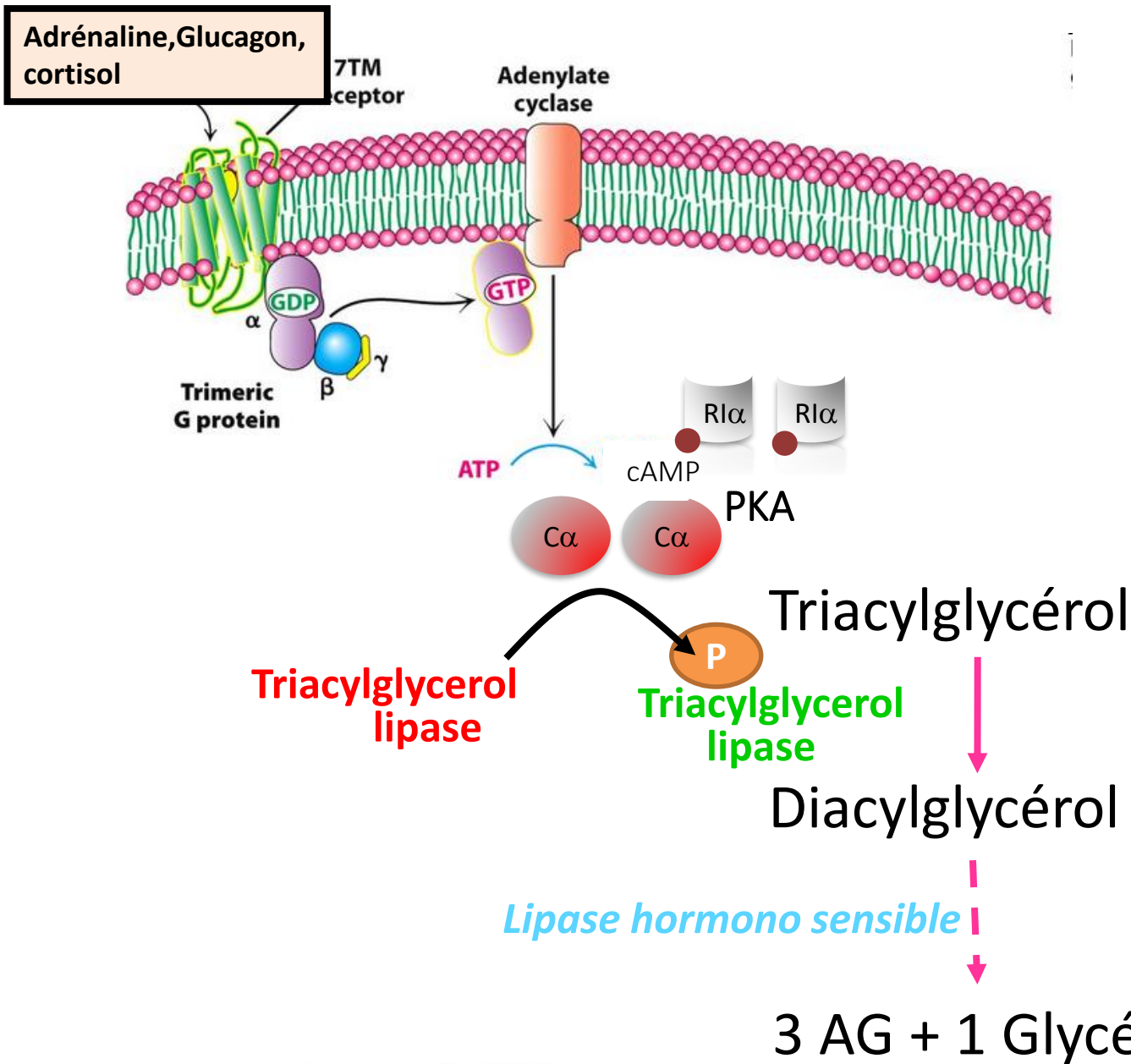
Catabolisme des AG



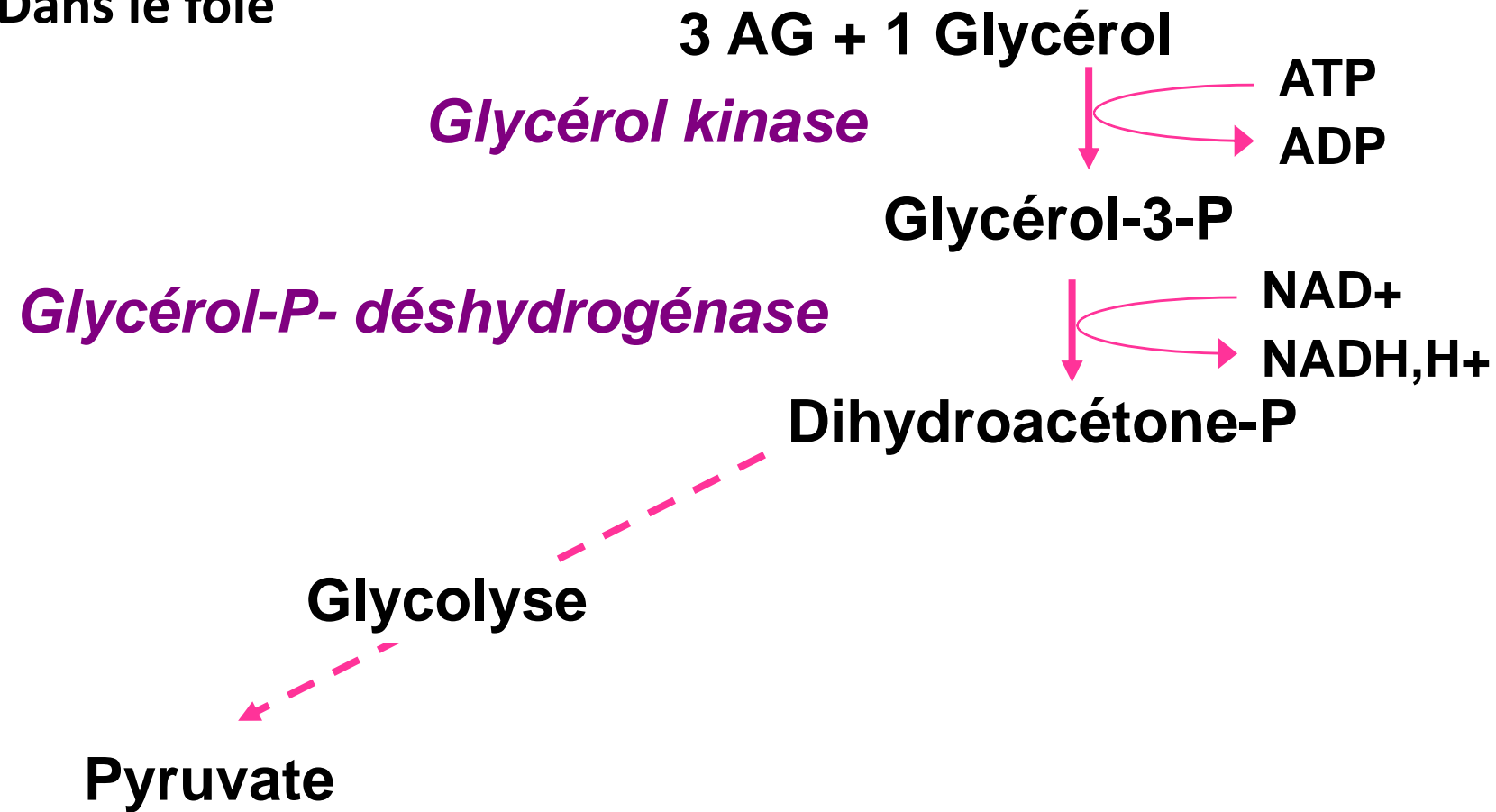
Catabolisme des AG



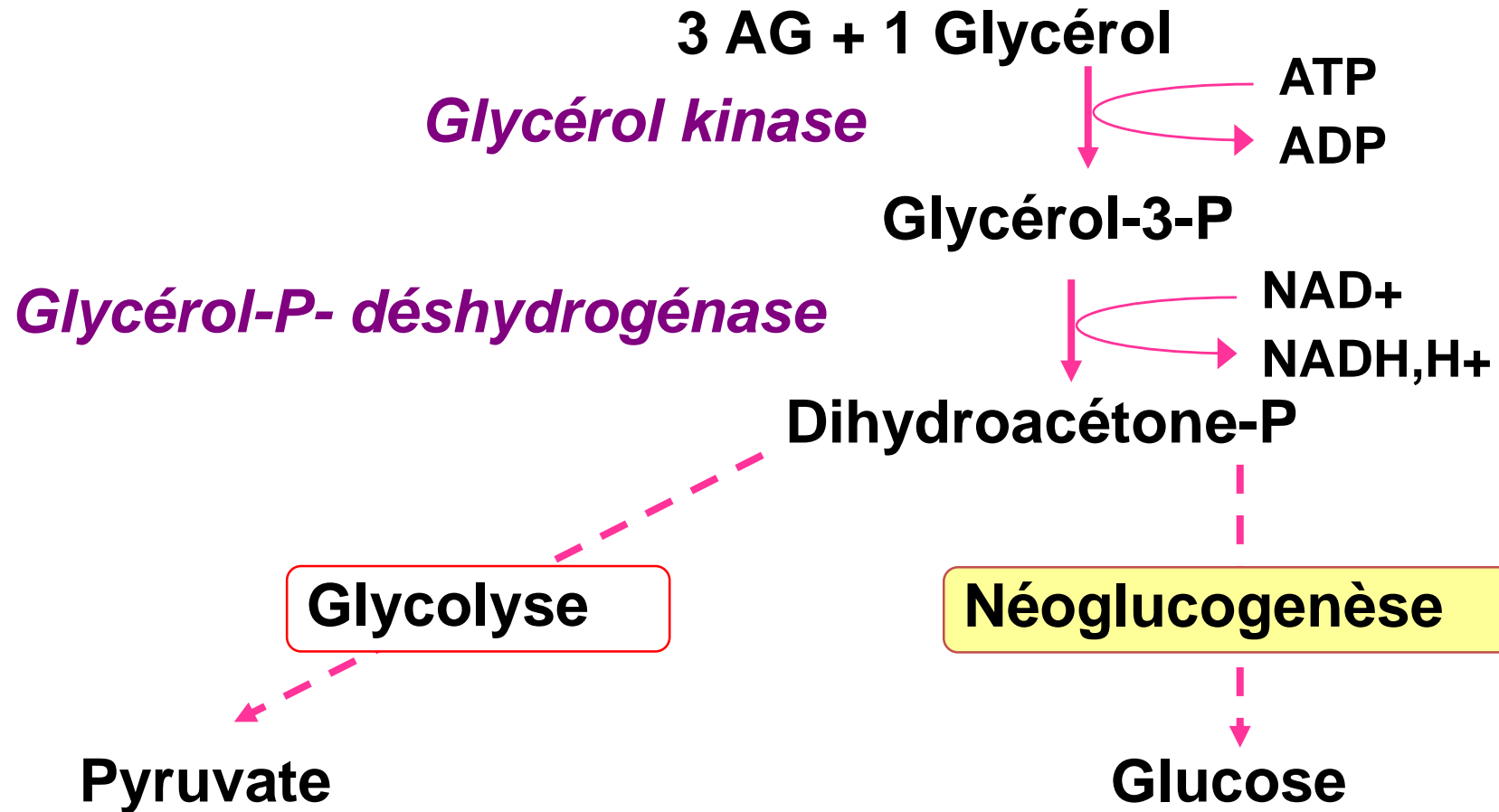
Catabolisme des AG



Dans le foie

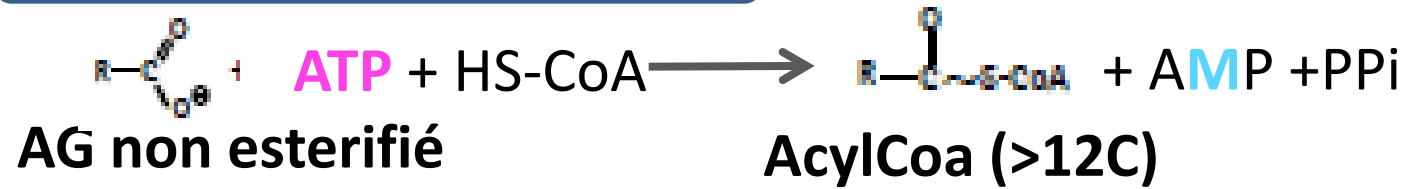


Dans le foie

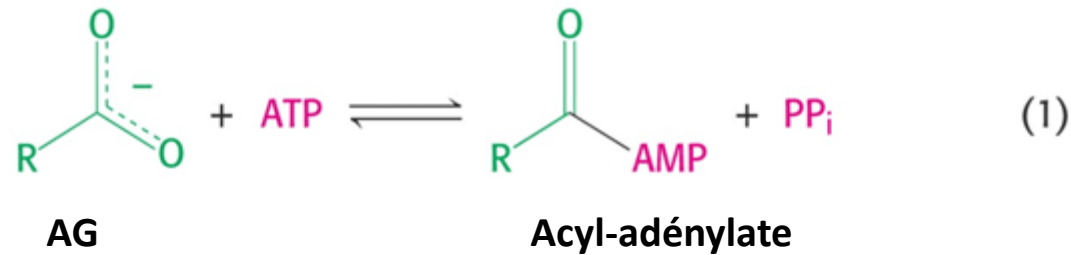


1. Activation des AG

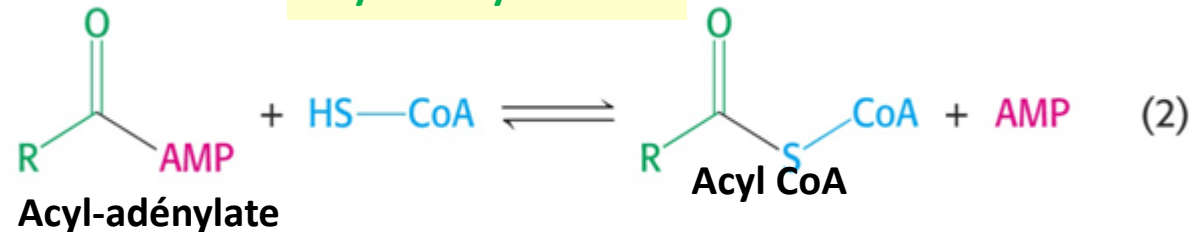
dans le cytosol



*AcylCoA
synthétase*



Acyl CoA synthétase



I/ β -oxydation des AG

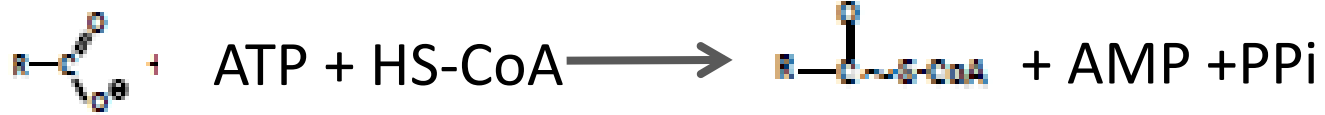
I/ Catabolisme des AG : β -oxydation

II/ Cétogenèse

III/ Biosynthèse des AG

1. Activation des AG

dans le cytosol



AG non esterifié

AcylCoA (>12C)

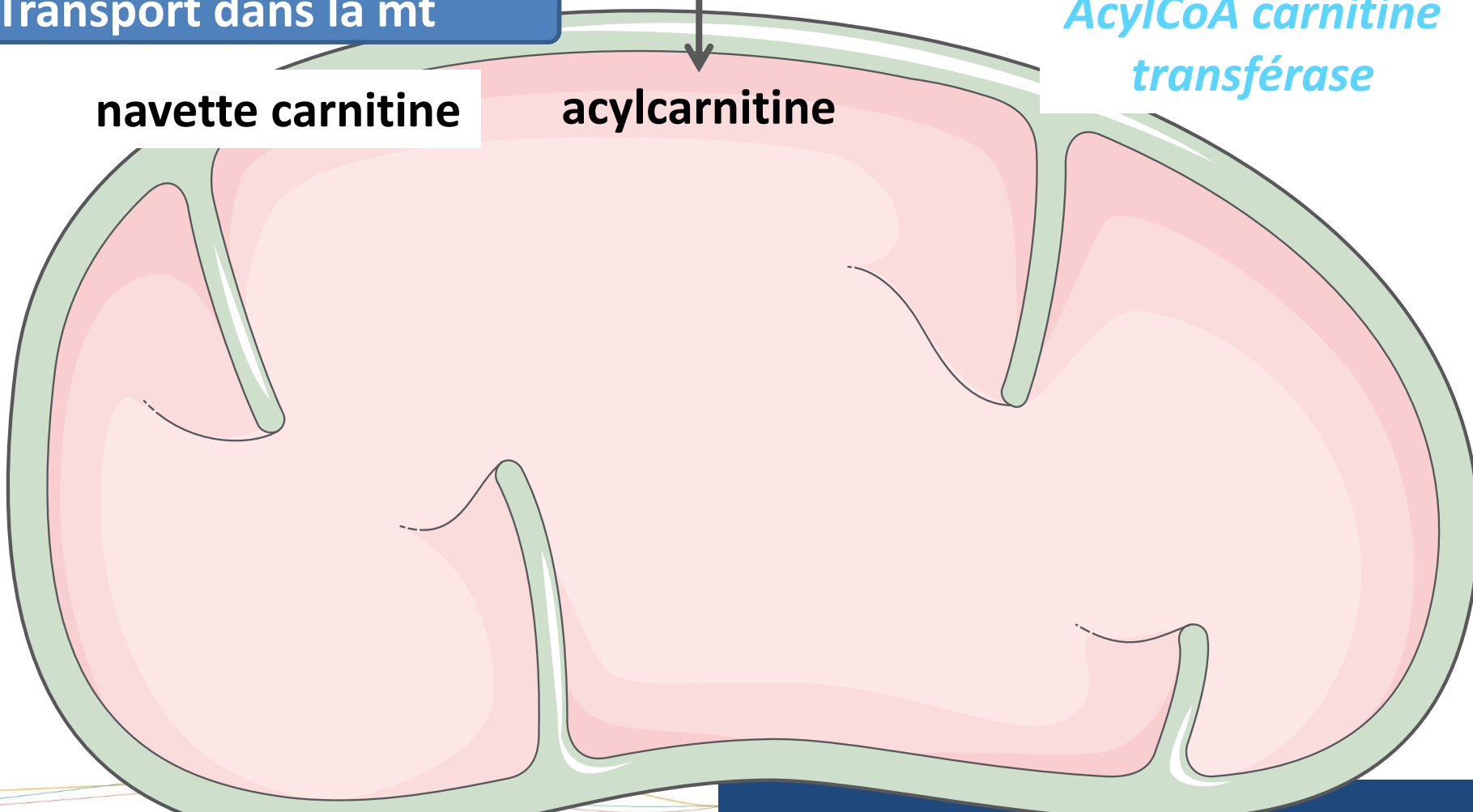
*AcylCoA
synthétase*

2. Transport dans la mt

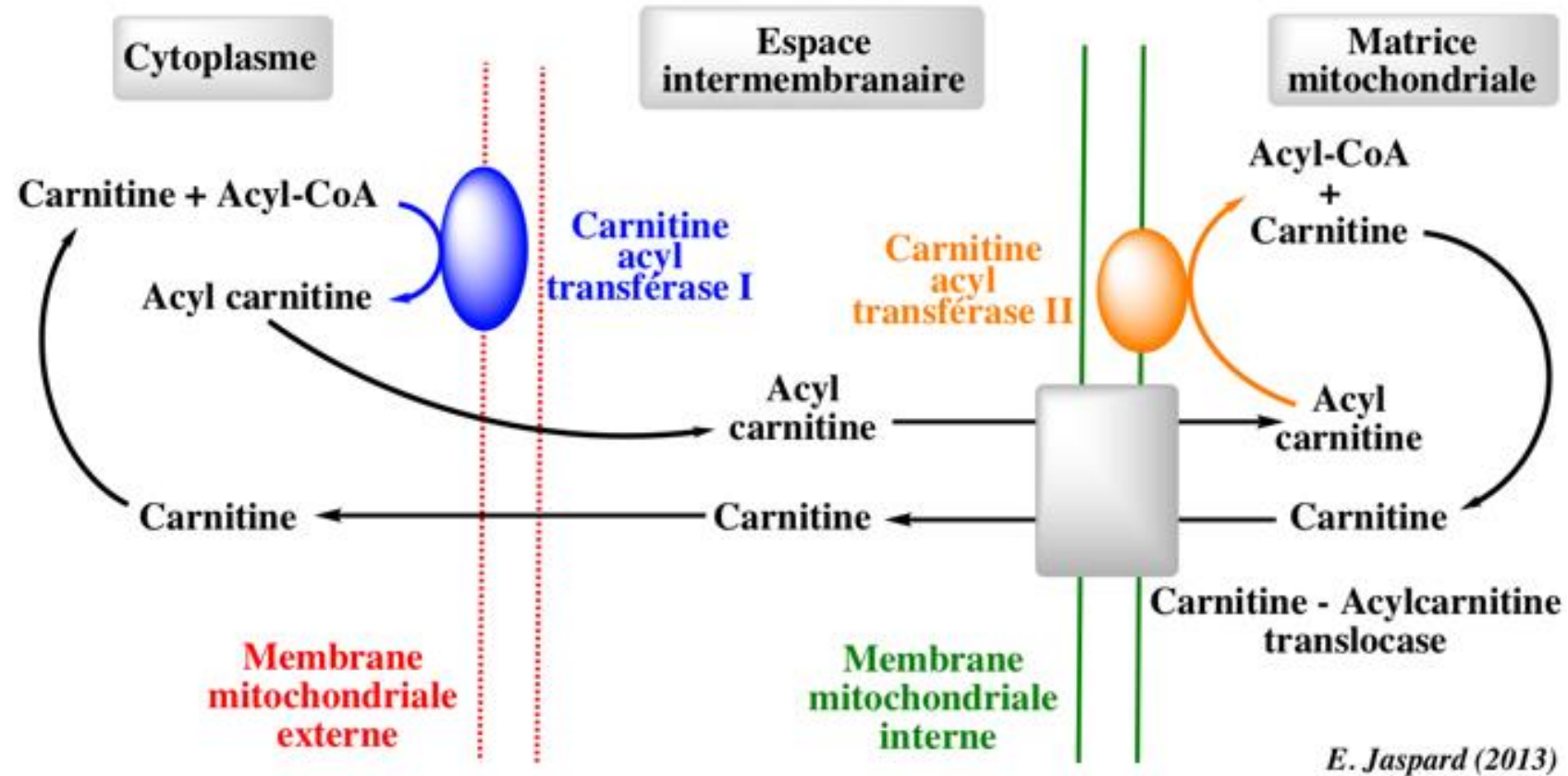
navette carnitine

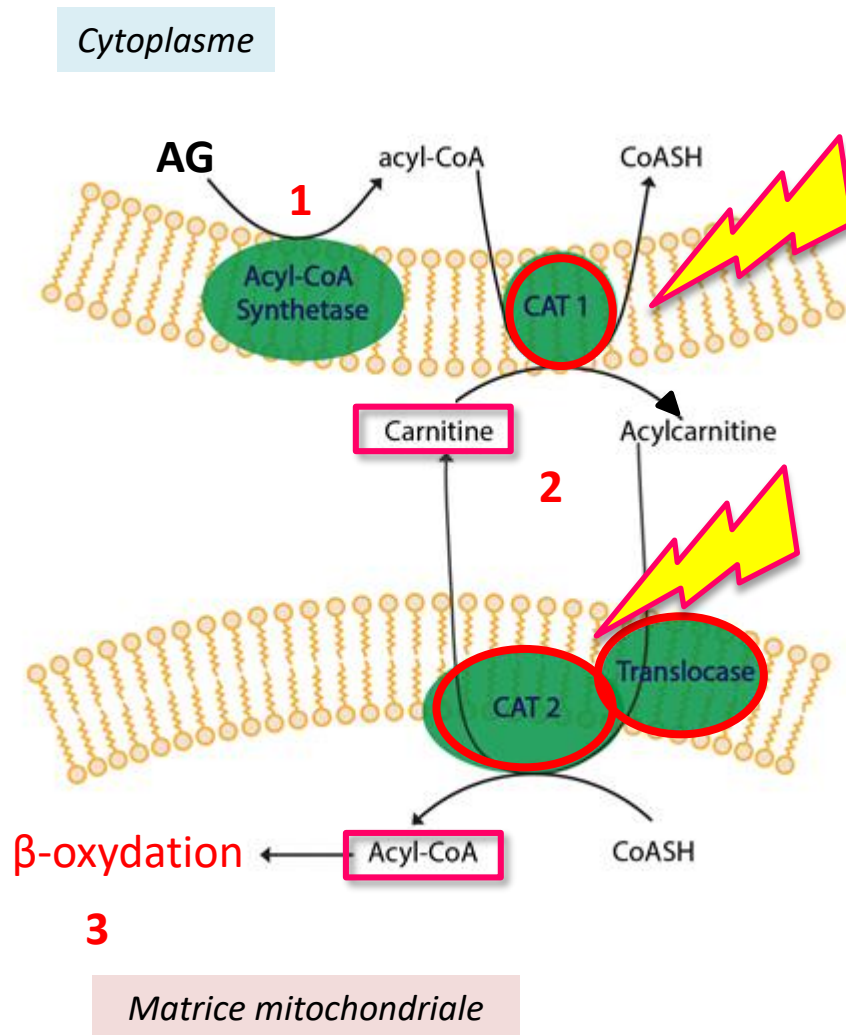
acylcarnitine

*AcylCoA carnitine
transférase*



- AG >12C





- CAT = Carnitine acyl transférase
- Translocase

Pathologie : déficit en carnitine :
mutation transporteur de carnitine
dans la cellule :
Transférases / translocase

Multisystémique (muscle, rein, cœur ++)
Symptomatologie : crampes, faiblesse
musculaire, cardiomyopathie..., atteinte
hépatique

Autosomique récessif
CAT2 : Augmentation acyl-carnitine
plasmatique (SM)

Ttt : régime pauvre en graisses et riche
en glucides (énergie à partir glycolyse)

I/ β -oxydation des AG

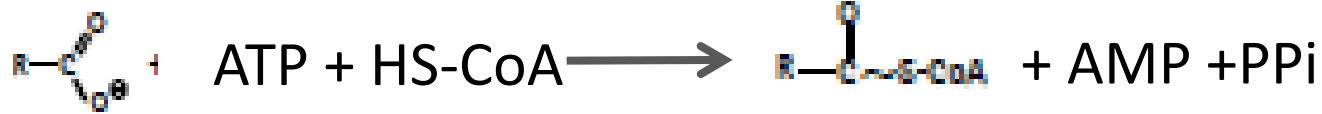
I/ Catabolisme des AG : β -oxydation

II/ Cétogenèse

III/ Biosynthèse des AG

1. Activation des AG

dans le cytosol



AG non esterifié

AcylCoA (>12C)

*AcylCoA
synthétase*

2. Transport dans la mt

navette carnitine

acylcarnitine

*AcylCoA carnitine
transférase*

3. Beta-oxydation

AcylCoA

Oxydation du carbone β lié au FAD
Hydratation

2^{ème} déshydrogénation lié au NAD

Thiolyse par le CoA

AcylCoA (n-2C)

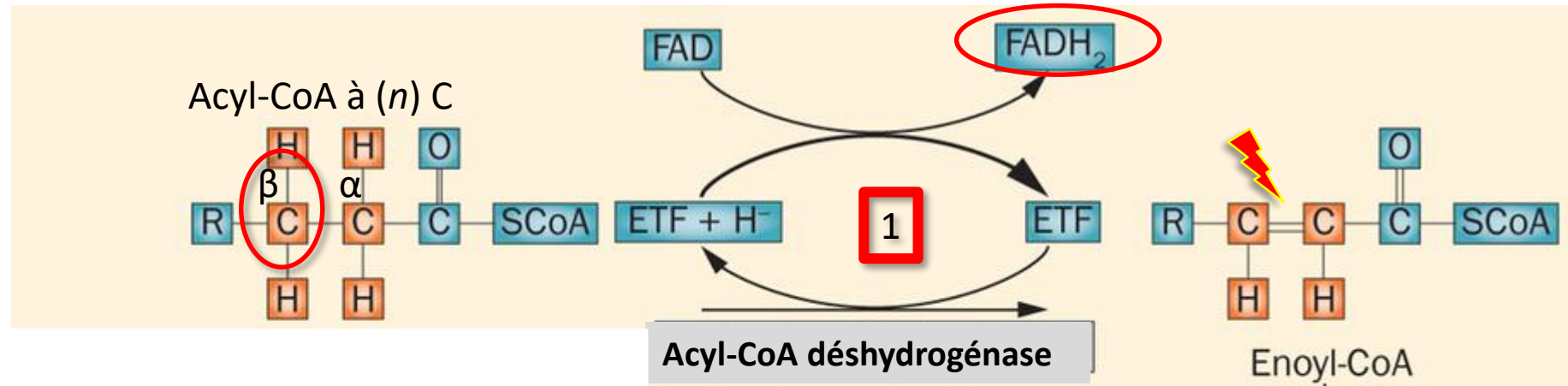
acétylCoA

Oxydation du carbone β :

*-CH₂- sera oxydé en -COOH

*partie de l'AG lié au CoA

mitochondrie

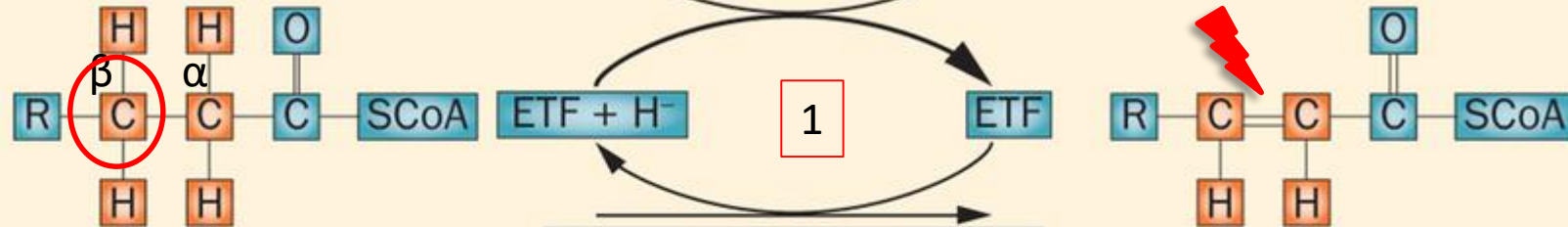


ETF = Electron-transferring-flavoprotein dehydrogenase

Oxydation du carbone β : $-\text{CH}_2-$ sera oxydé en $-\text{COOH}$
partie de l'AG lié au CoA

mitochondrie

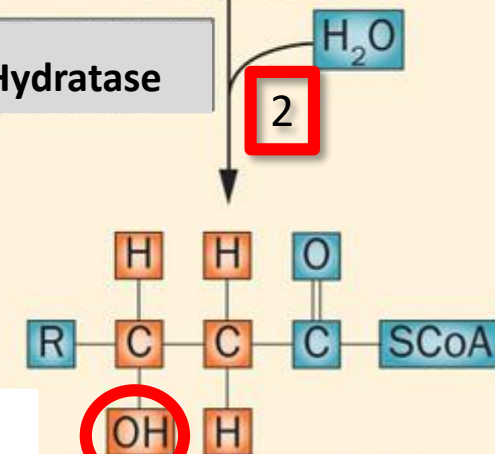
Acyl-CoA à (n) C



Acyl-CoA déshydrogénase

Enoyl-CoA

Hydratase



3-hydroxyacyl-CoA

Les 4 étapes de la β -oxydation des AG

I/ Catabolisme des AG : β -oxydation

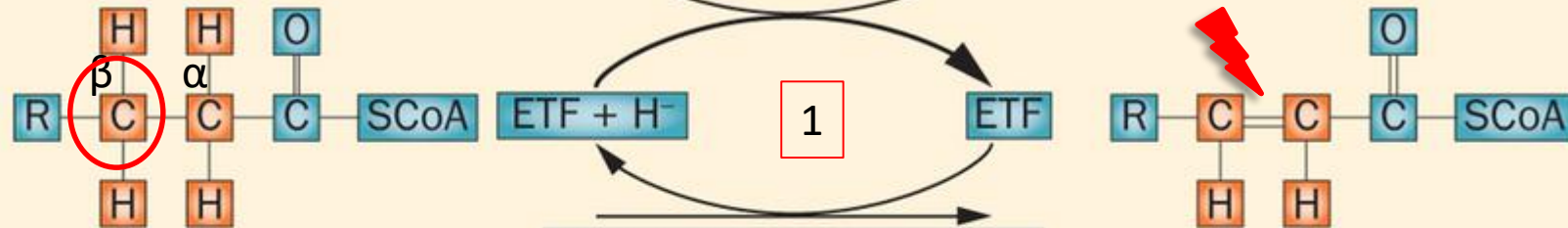
II/ Cétogenèse

III/ Biosynthèse des AG

Oxydation du carbone β : $-\text{CH}_2-$ sera oxydé en $-\text{COOH}$
partie de l'AG lié au CoA

mitochondrie

Acyl-CoA à (n) C

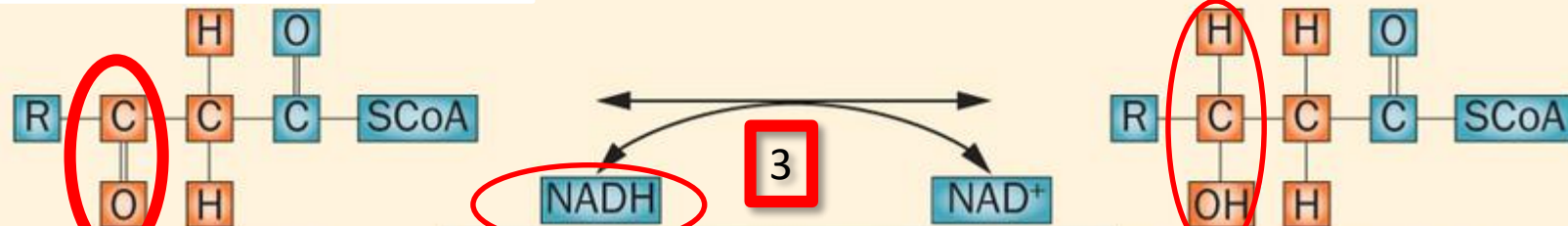


Acyl-CoA déshydrogénase

Enoyl-CoA

Hydratase

2



3-ketoacyl-CoA

Hydroxy-Acyl-CoA déshydrogénase

3-hydroxyacyl-CoA

3

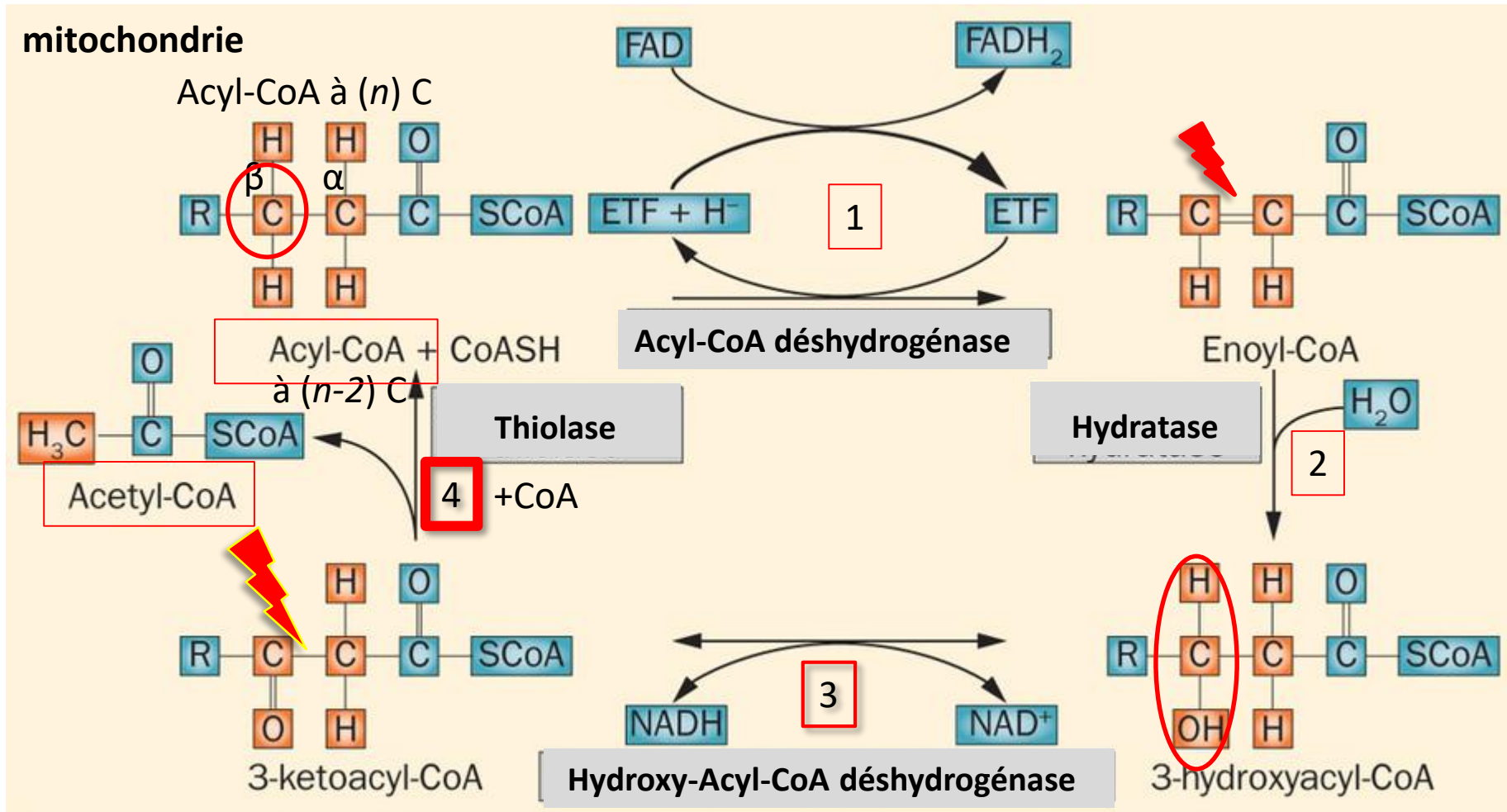
Les 4 étapes de la β -oxydation des AG

I/ Catabolisme des AG : β -oxydation

II/ Cétogenèse

III/ Biosynthèse des AG

Oxydation du carbone β : $-\text{CH}_2-$ sera oxydé en $-\text{COOH}$
partie de l'AG lié au CoA



I/ β -oxydation des AG

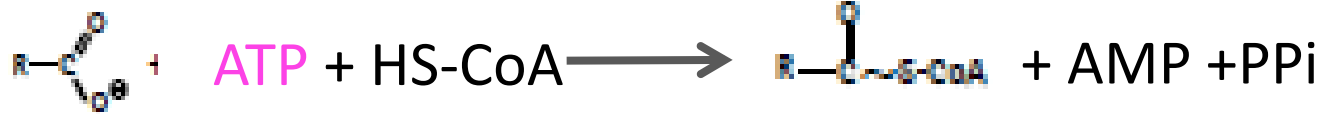
I/ Catabolisme des AG : β -oxydation

II/ Cétogenèse

III/ Biosynthèse des AG

1. Activation des AG

dans le cytosol



AG non esterifié

AcylCoA (>12C)

*AcylCoA
synthétase*

2. Transport dans la mt

navette carnitine

acylcarnitine

*AcylCoA carnitine
transférase*

3. Beta-oxydation

dans la matrice mt

AcylCoA

Oxydation du carbone β lié au FAD
Hydratation

2^{ème} déshydrogénation lié au NAD

Thiolyse par le CoA

AcylCoA (n-2C)

acétylCoA

Hélice de Lynen

acétylCoA + NADH, H⁺ + FADH₂

C16: 7 tours d'hélice : [7 FADH₂ (2ATP), 7 NADH (3ATP)] = 35 ATP + (8 Acétyl-CoA (12ATP)) = 96 ATP - 2 ATP (activation en Acyl-CoA) **Total = 129 ATP vs. Max 38ATP pour une molécule de glucose**

I/ β -oxydation des AG

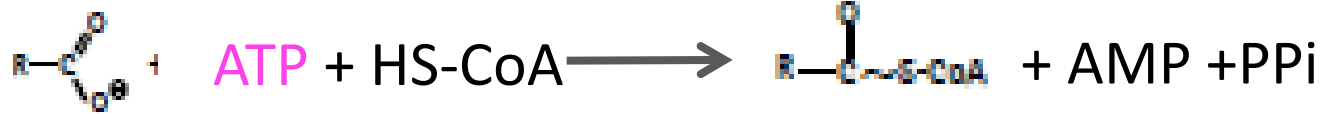
I/ Catabolisme des AG : β -oxydation

II/ Cétogenèse

III/ Biosynthèse des AG

1. Activation des AG

dans le cytosol



AG non esterifié

AcylCoA (>12C)

*AcylCoA
synthétase*

2. Transport dans la mt

navette carnitine

acylcarnitine

*AcylCoA carnitine
transférase*

3. Beta-oxydation

dans la matrice mt

AcylCoA

Oxydation du carbone β lié au FAD
Hydratation

2^{ème} déshydrogénation lié au NAD

Thiolyse par le CoA

AcylCoA (n-2C)

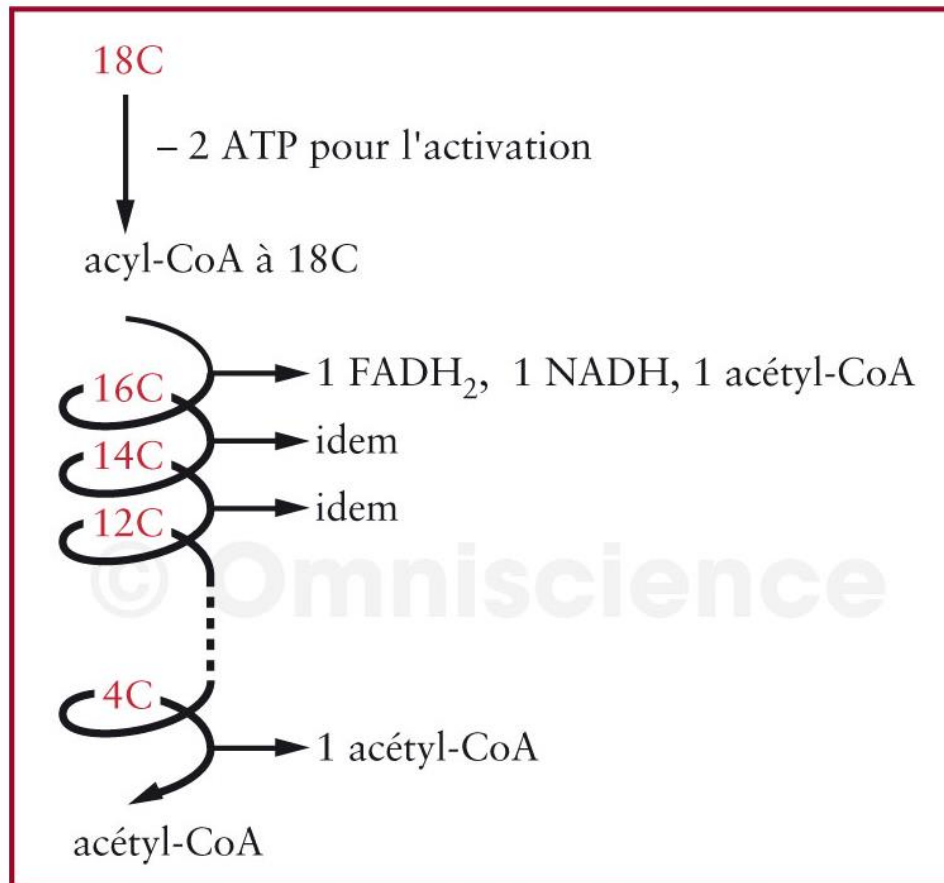
acétylCoA

Hélice de Lynen

acétylCoA + NADH, H⁺ + FADH₂

C16: 7 tours d'hélice : [7 FADH₂ (2ATP), 7 NADH (3ATP)] = 35 ATP + (8 Acétyl-CoA (12ATP)) = 96 ATP - 2 ATP (activation en Acyl-CoA) **Total = 129 ATP vs. Max 38ATP pour une molécule de glucose**

Ex : acide stéarique



1 FADH₂ → 2 ATP

1 NADH → 3 ATP

1 acétyl-CoA → 12 ATP

8 tours d'hélice :

8 FADH₂, 8 NADH = 40 ATP

9 Acétyl-CoA = 108 ATP

- 2 ATP (activation en Acyl-CoA)

Total = 146 ATP

1 Glucose



38 ATP



$$\frac{38}{6} = 6,33 \text{ ATP par carbone}$$

1 Palmitate



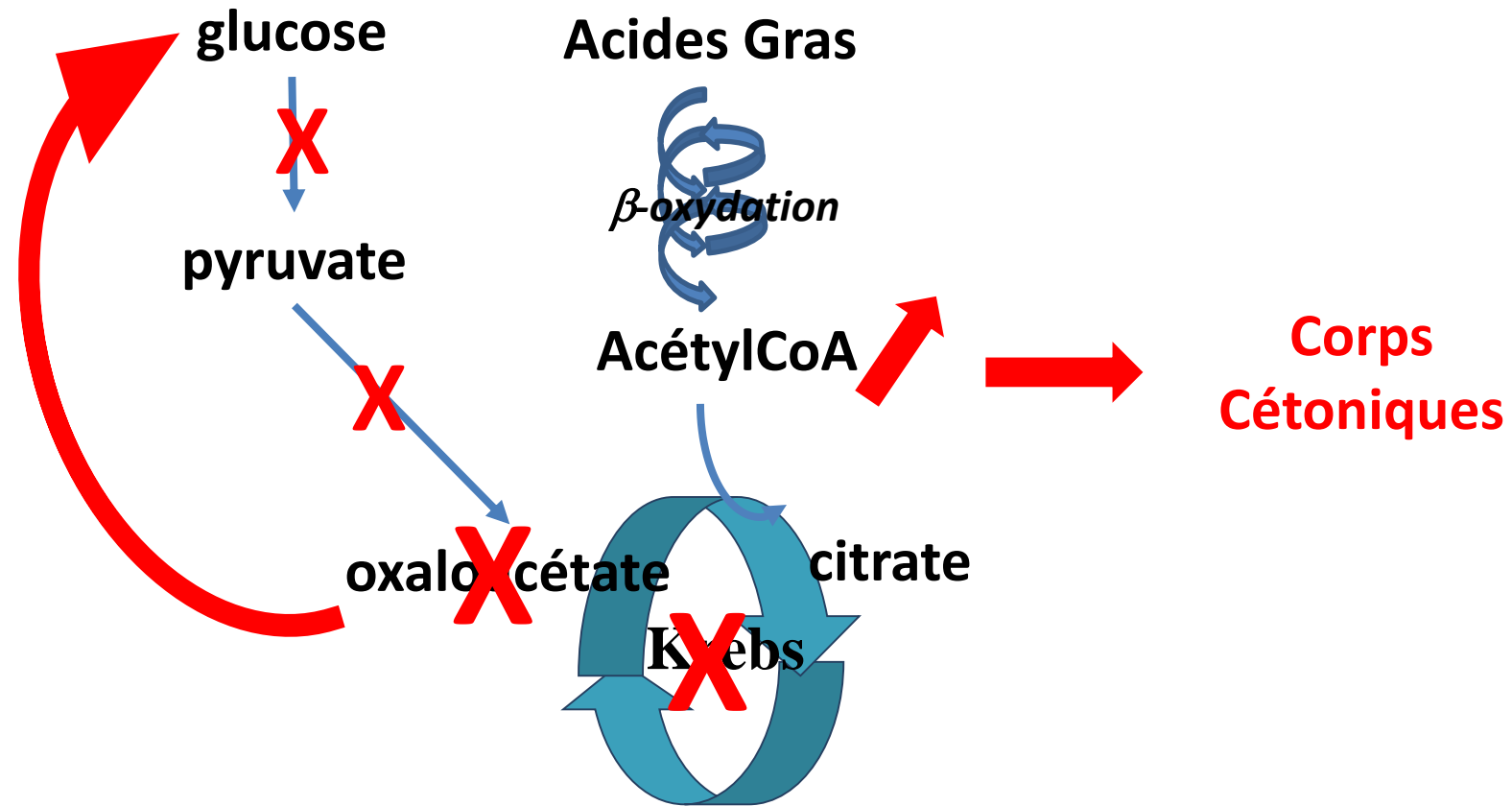
129 ATP



$$\frac{129}{16} = 8,06 \text{ ATP par carbone}$$

- **Hélice de Lynen** : se poursuit jusqu'à la dégradation totale de la molécule : 2 Acétyl-CoA
- **Cas des AG insaturés** (présence d'une ou plusieurs doubles liaisons) : isomérases : déplace = entre les $C\alpha$ et β ; poursuite par la 2^{ème} étape
- **Cas des AG à nb impair de C** : Acétyl-CoA (2C) + Propionyl-CoA (3C) \rightarrow Succinyl CoA (Krebs) (carboxylase epimerase mutase)
- **Peroxisomes** : β -oxydation (longues chaînes); pas d'ATP (pas de chaîne respiratoire) ; entraine production d' H_2O_2 (stress ox)

Lors du jeûne prolongé ou dans l'acido-cétose diabétique



- I/ Catabolisme des AG : β -oxydation
- **II/Cétogenèse**
- III/Biosynthèse des AG

II/ Cétogenèse - cétolyse

I/ Catabolisme des AG : β -oxydation

II/ Cétogenèse

III/ Biosynthèse des AG

Que dans le foie

acétylCoA + acétylCoA

acétoacétyl-CoA synthase



Acéto-acétyl-CoA (4C)

HMG-CoA synthase



acétylCoA

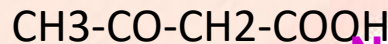
3-hydroxy-3-méthyl glutaryl-CoA (6C)

HMG-CoA lyase



acétylCoA

acétoacétate



acétoacétate décarboxylase

acétone

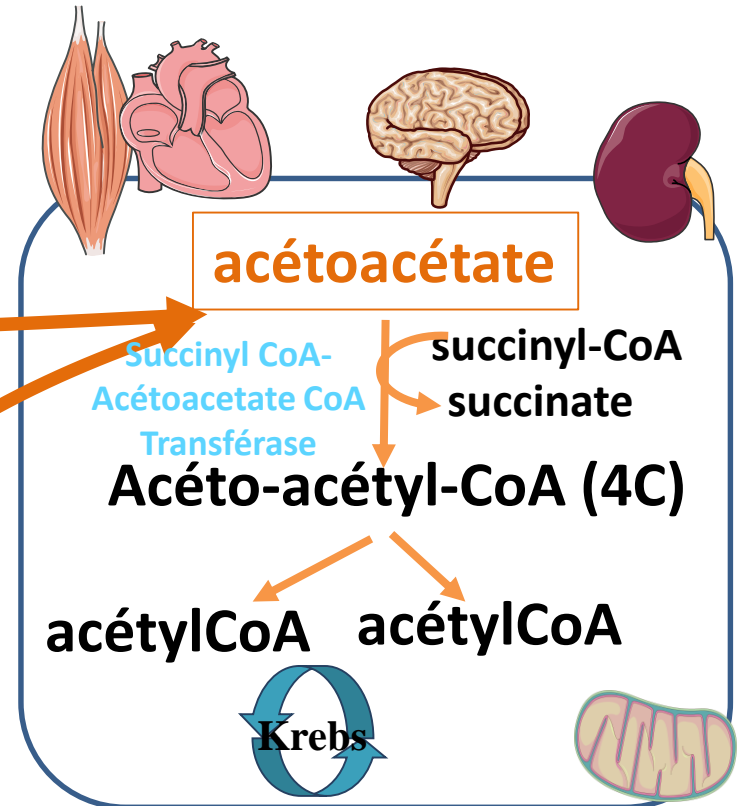
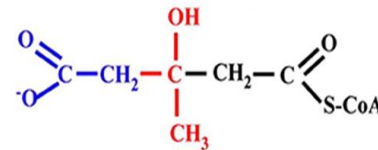
3-hydroxybutyrate

NADH déshydrogénase

NAD⁺

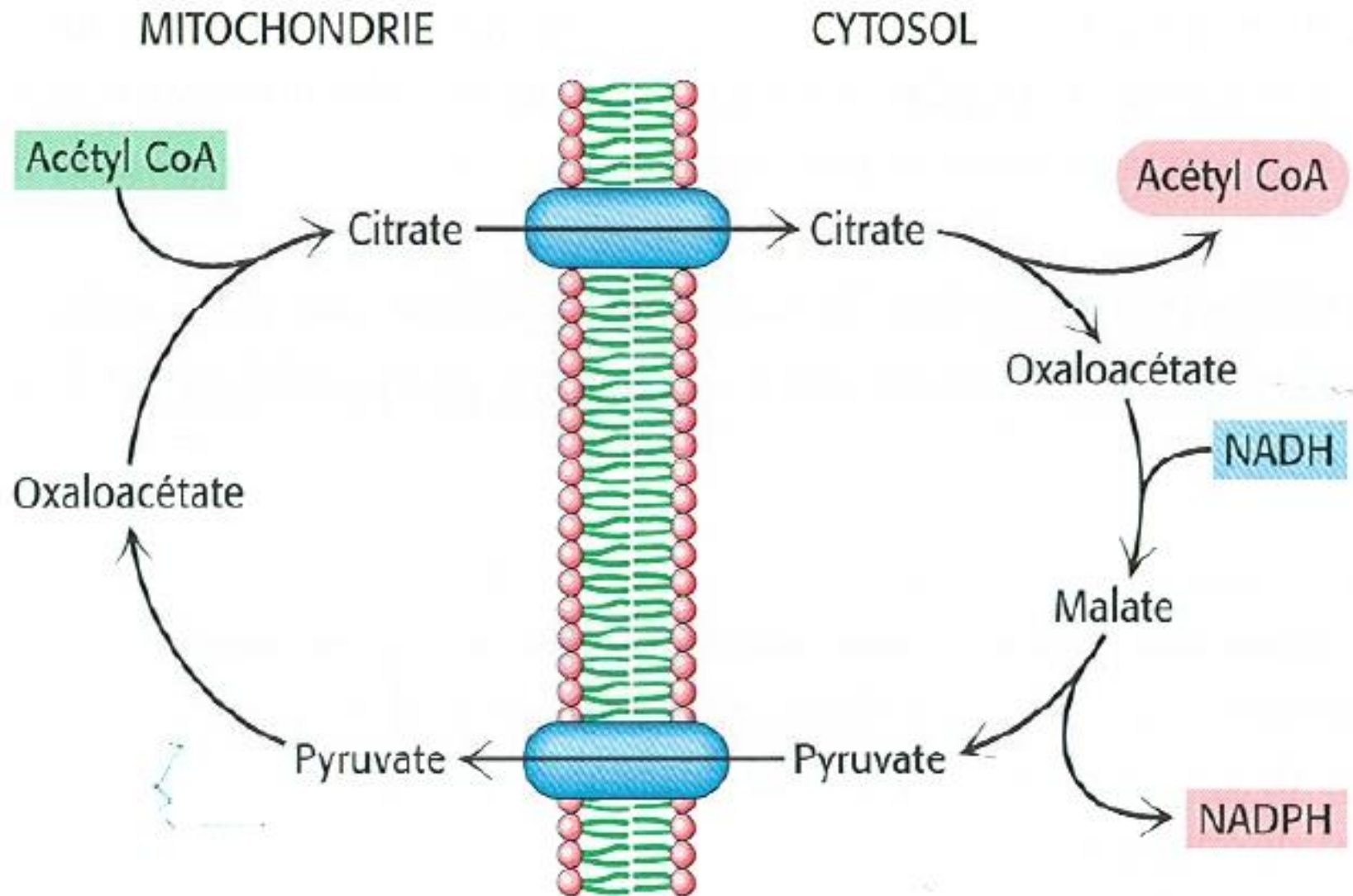
3- β -hydroxybutyrate

3 Petites molécules très diffusibles dans sang et tissus périphériques

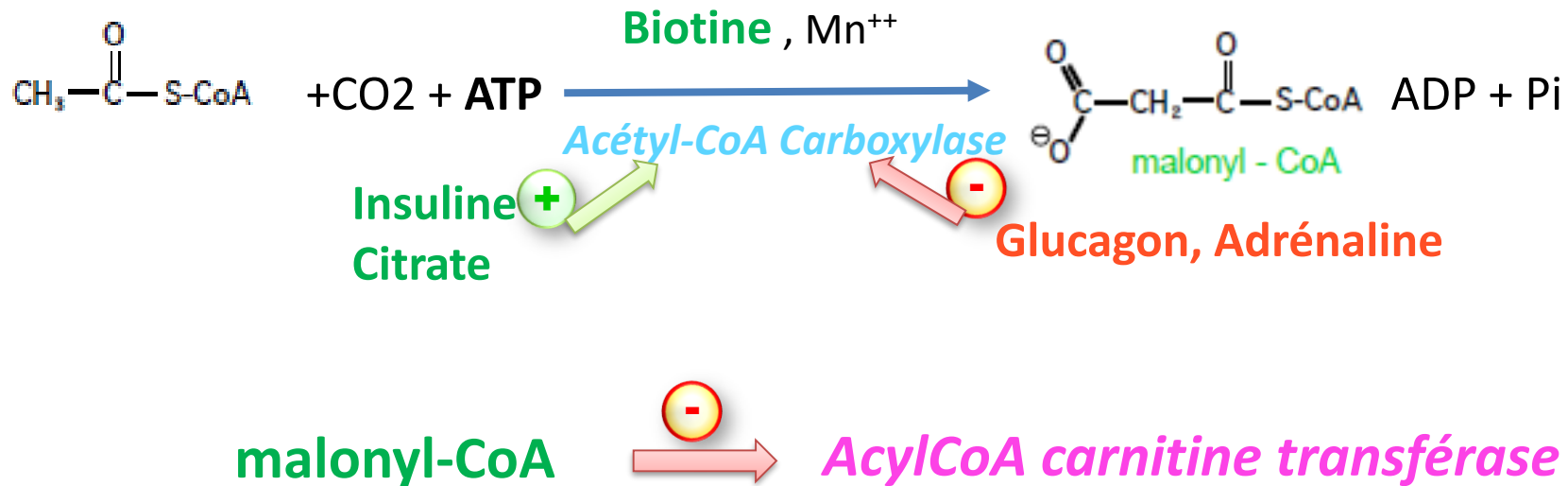


- I/ Catabolisme des AG : β -oxydation
- II/Cétogenèse
- **III/Biosynthèse des AG**

- Surtout dans le cytoplasme principalement dans le foie
- À partir de l'acétyl-CoA
 - Provenant glycolyse , AA ou β -oxydation transporté hors mt par navette citrate-pyruvate



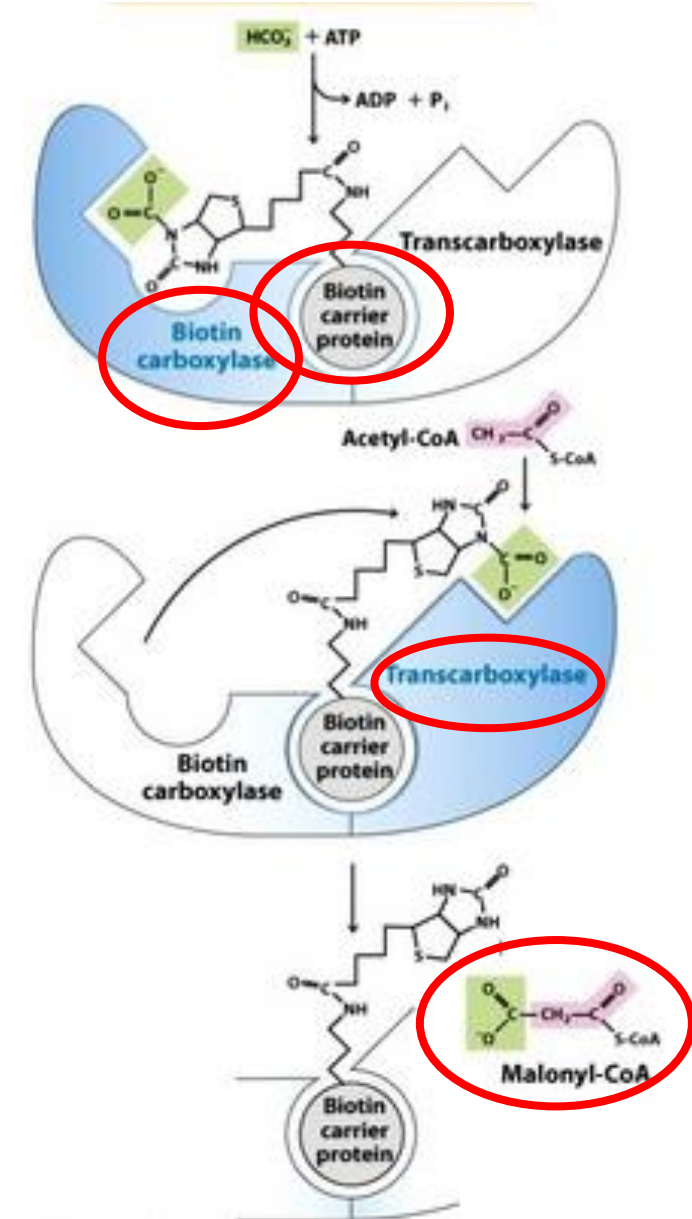
- Surtout dans le **cytoplasme** principalement dans le **foie**
- À partir de l'**acétyl-CoA**
 - Provenant glycolyse , AA ou β -oxydation transporté hors mt par **navette citrate-pyruvate**
- 1. Formation du malonyl-CoA

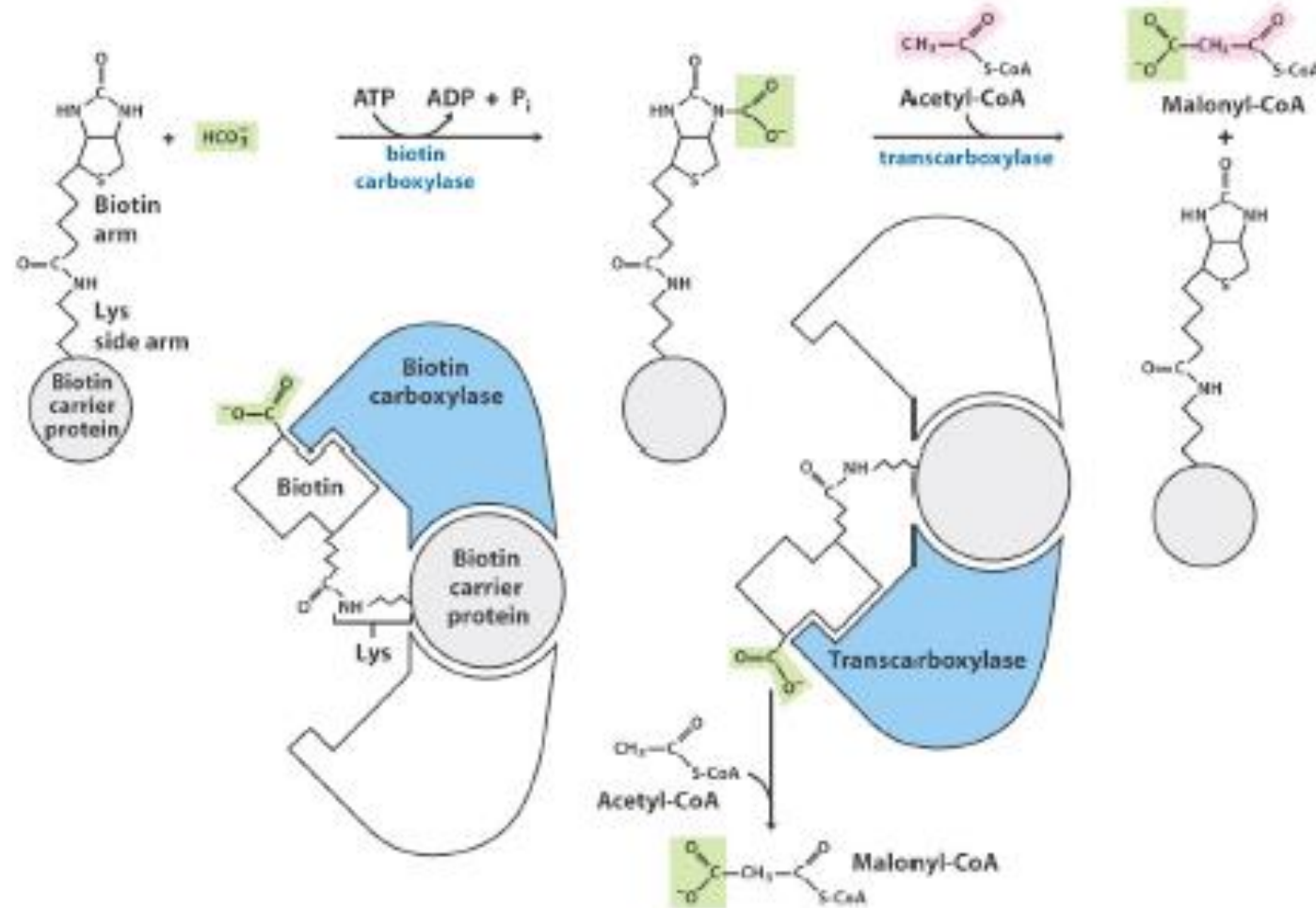


- Carboxylation d'un Ac-CoA
- **Etape limitante**
- Enzyme à biotine :

l'Acétyl-CoA Carboxylase

- polymérique
- 3 dom fonctionnels
- Régulation allostérique :
 - + : citrate et - : palmitoyl-CoA
 - + : Insuline déphosphorylation de l'enzyme (phosphatase) \neq Glucagon, Adrénaline



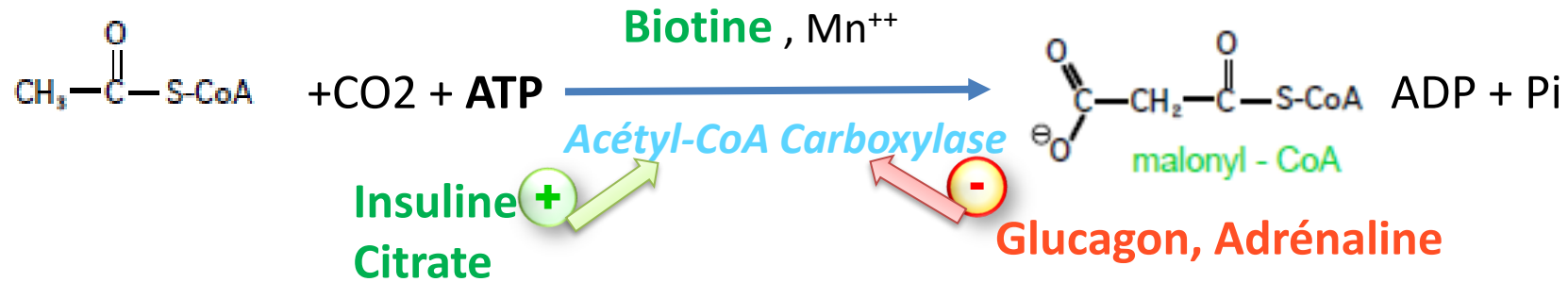


III/ Biosynthèse des AG

I/ Catabolisme des AG : β -oxydation

II/ Cétogenèse

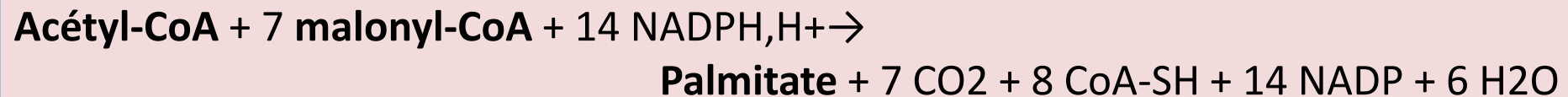
III/ Biosynthèse des AG



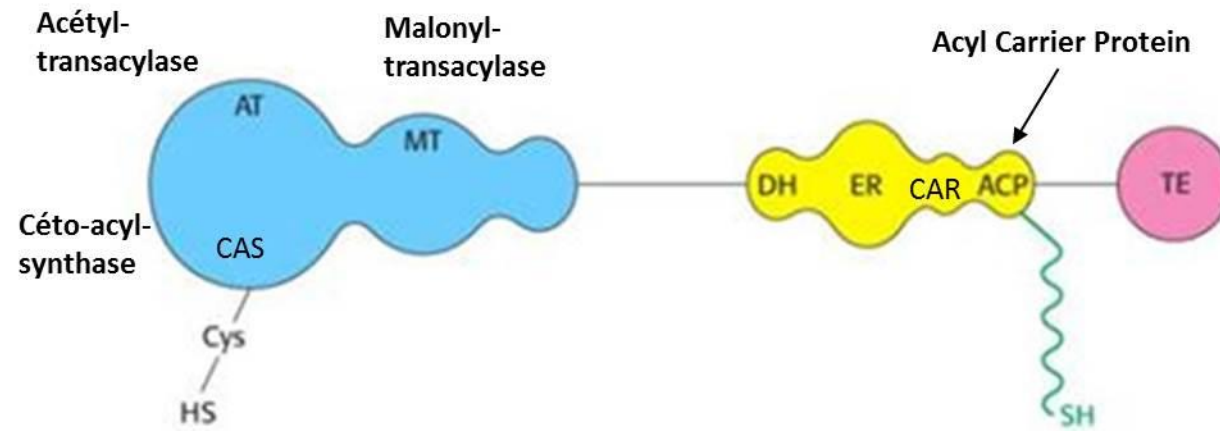
- **Synthèse cyclique : +2C**
- **Complexe multi-enzymatique : l'AG synthase**
 - 3 domaines fonctionnels, 7 fct° enz, 1 ACP acyl carrier protein



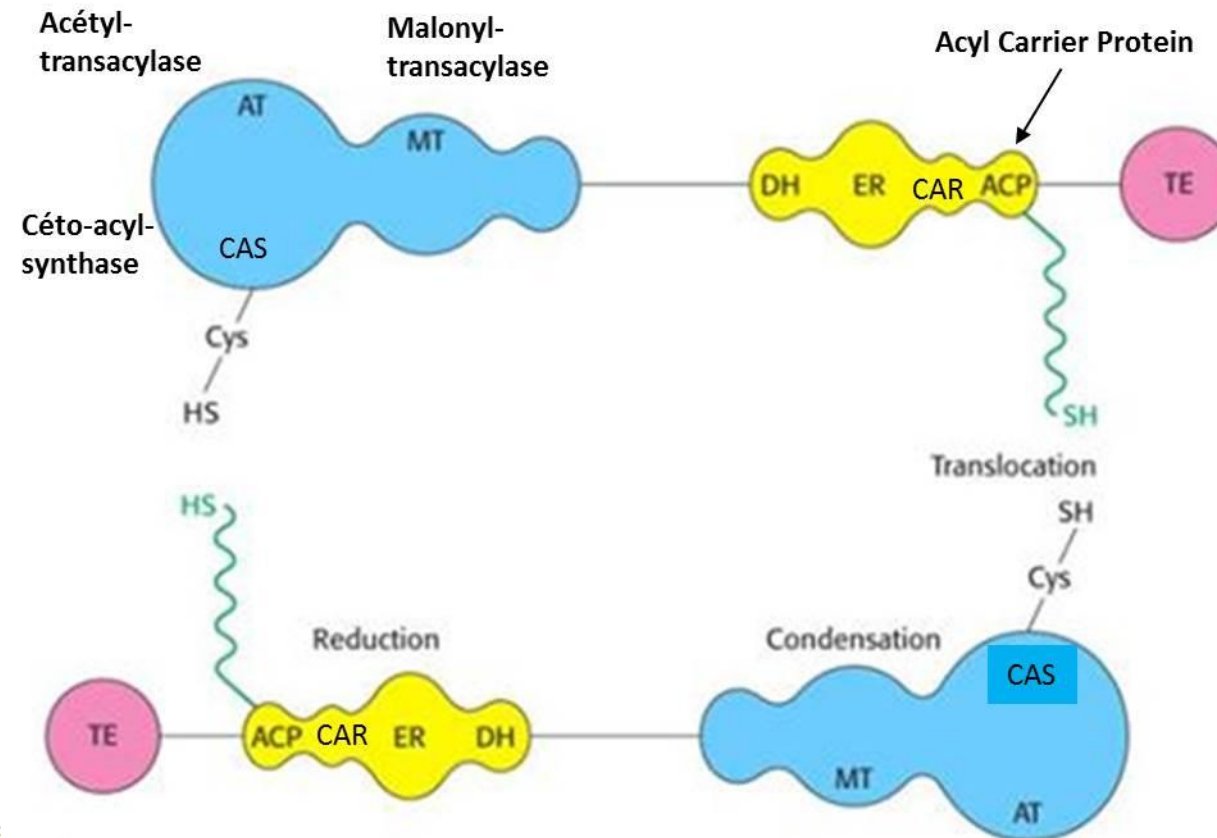
- **Composé final : acide palmitique puis passage dans le RE (élongation, insaturation...)**

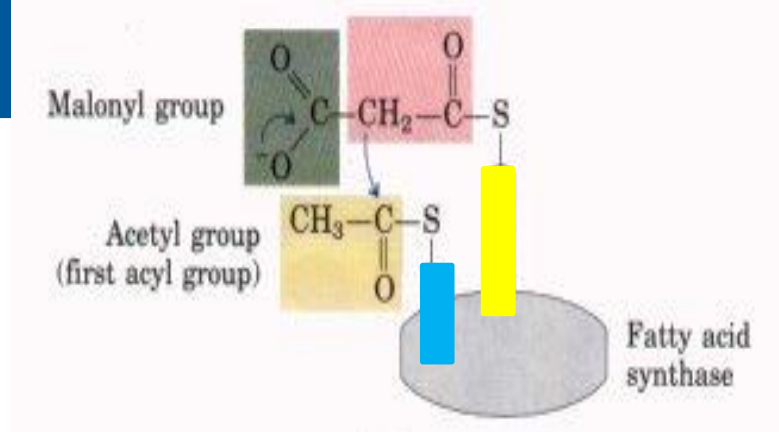


- Complexe multi-enzymatique
- Monomère =
 - 3 dom fonctionnels
 - 7 fonctions enzymatiques
 - 1 ACP (acyl carrier protein = porteur du groupe acyle)

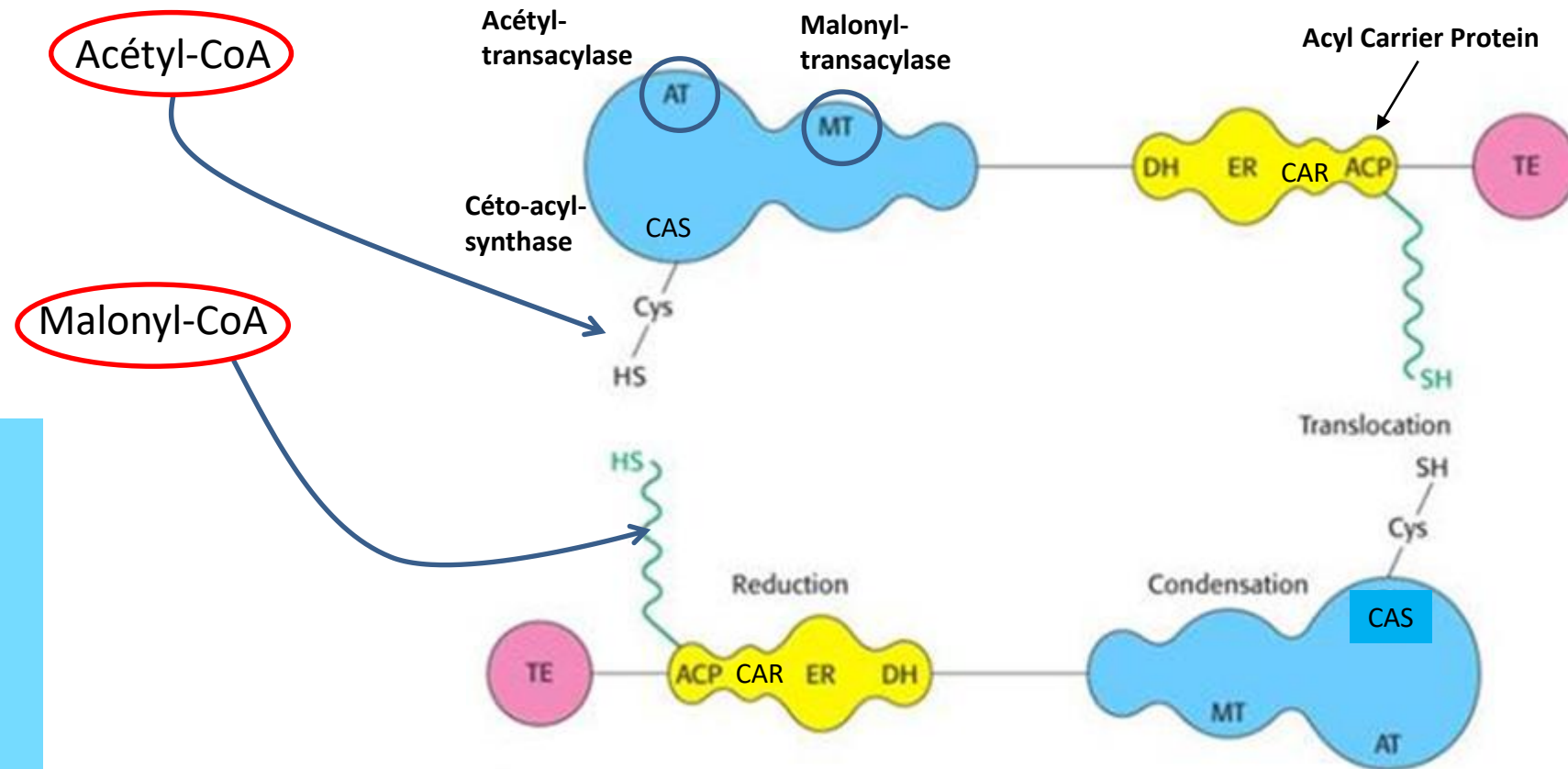


- Homodimère : 2 monomères identiques « tête bêche »





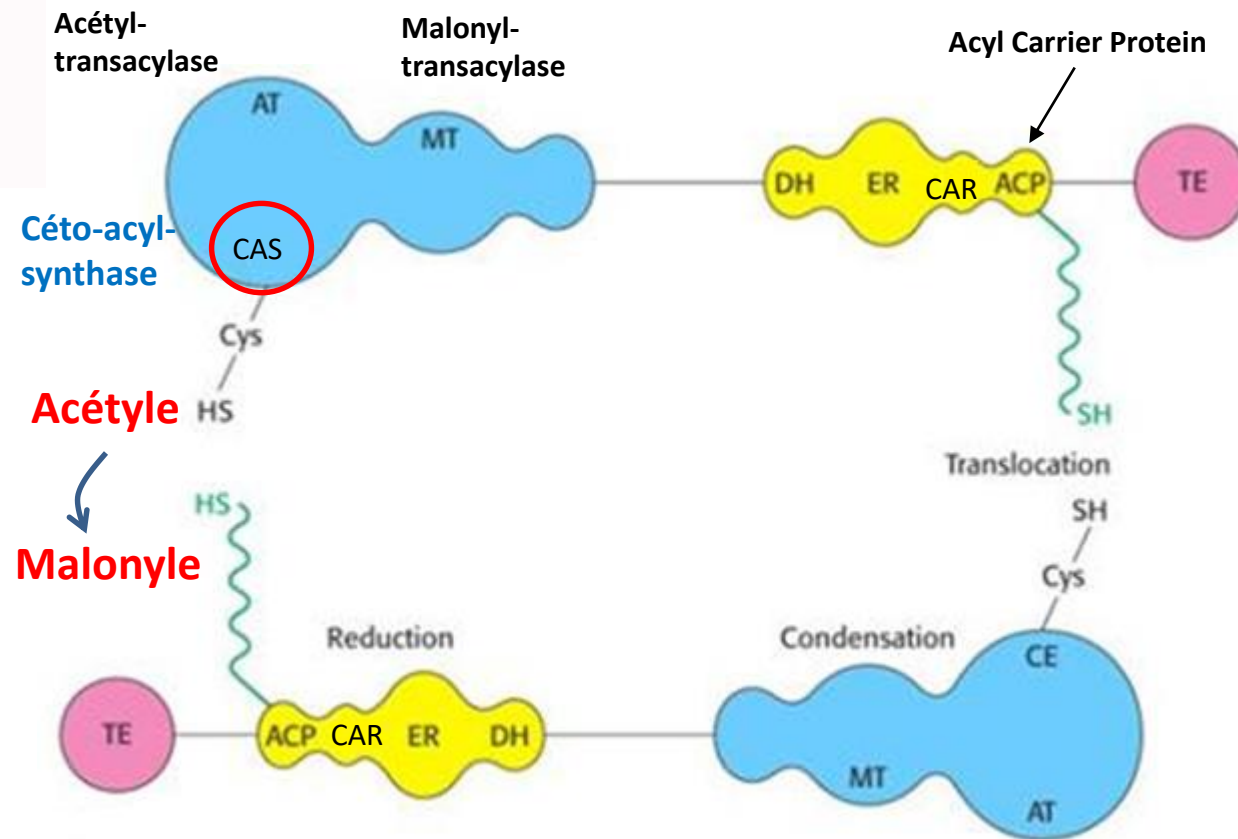
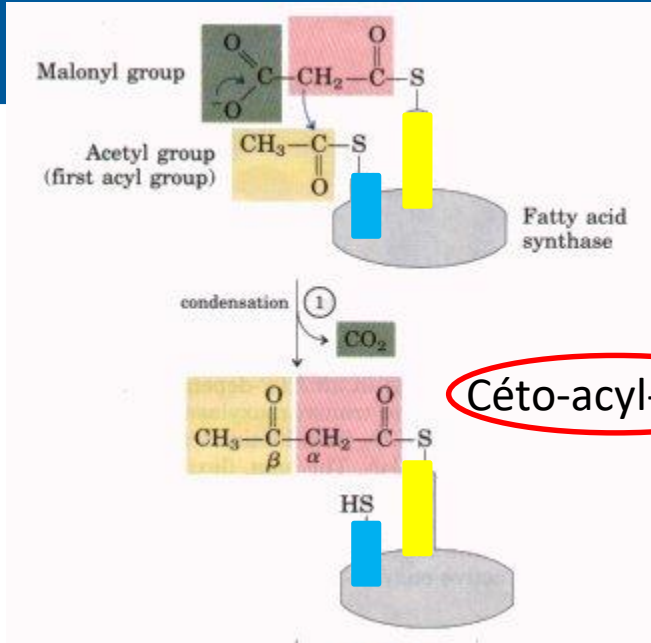
1^{ère} étape = fixation acétyle + malonyl-CoA



Domaine 1

Entrée des substrats

- Liaison de l'Acétyle et du Malonyle



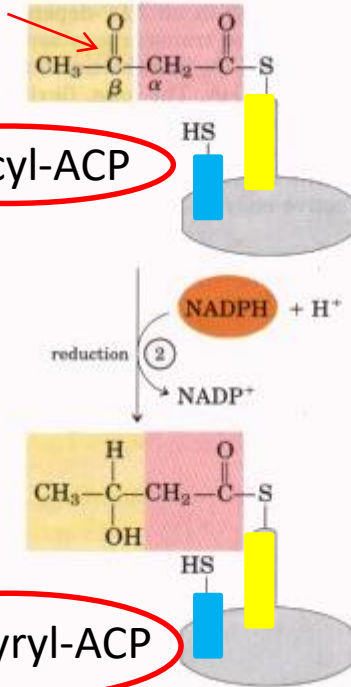
Domaine 1

Entrée des substrats

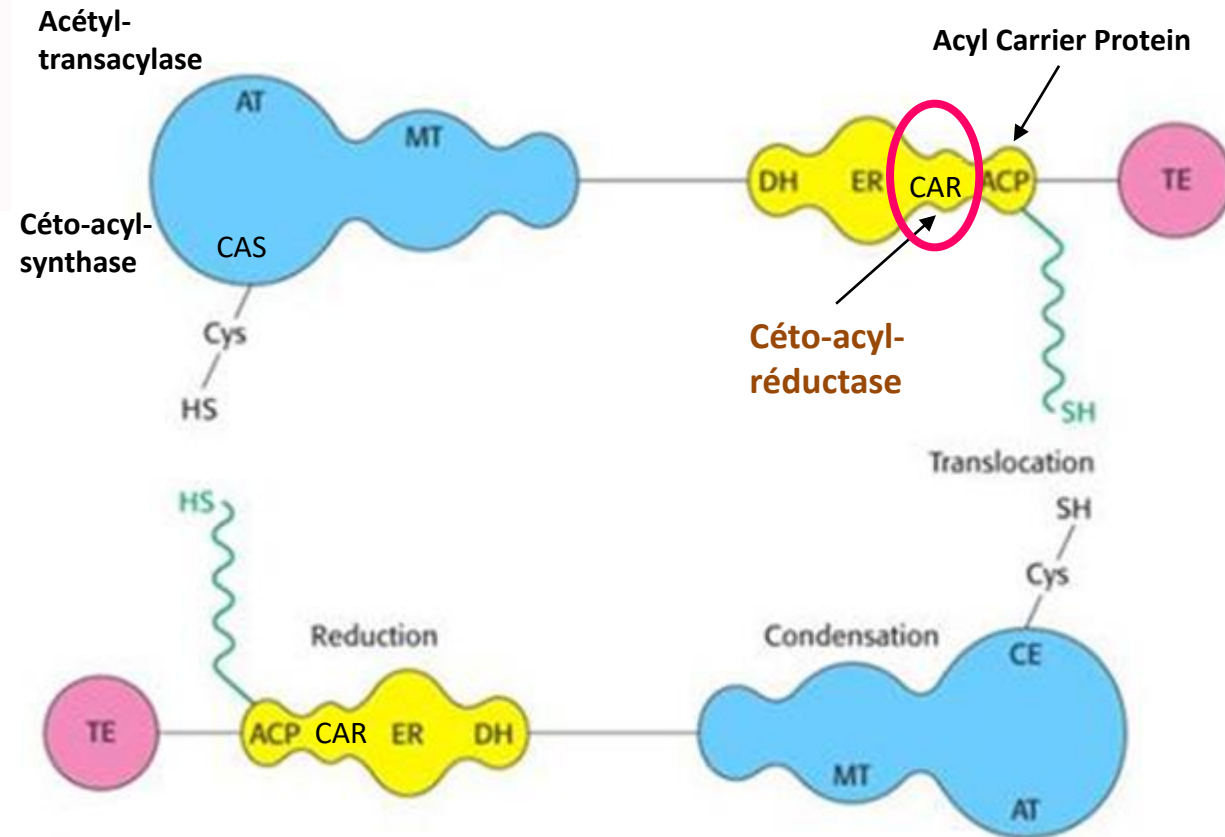
- Liaison de l'Acétyl et du Malonyl
- Condensation

Céto-acyl-ACP

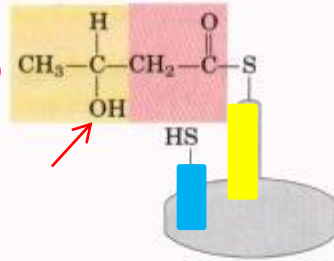
OH-buteryl-ACP



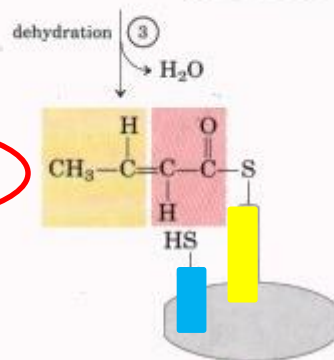
Domaine 2 : Réduction



OH-butyryl-ACP



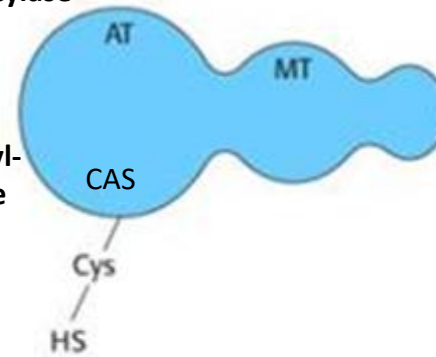
Buténoyl-ACP



Domaine 2

1^{ère} Réduction

Déshydratation

Acétyl-
transacylaseCéto-acyl-
synthase

Acyl Carrier Protein

Hydroxy-acyl-
déshydratase

ER

CAR

ACP

TE

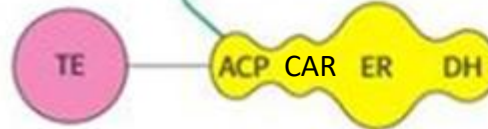
Translocation

SH

Cys

Reduction

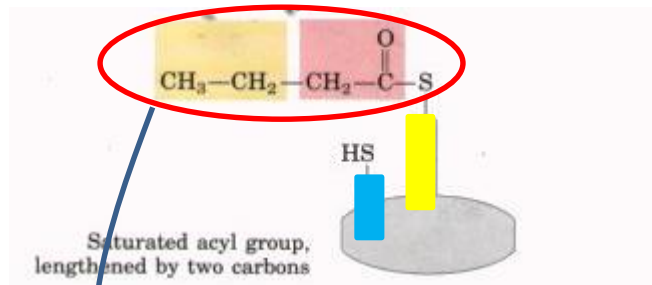
Condensation



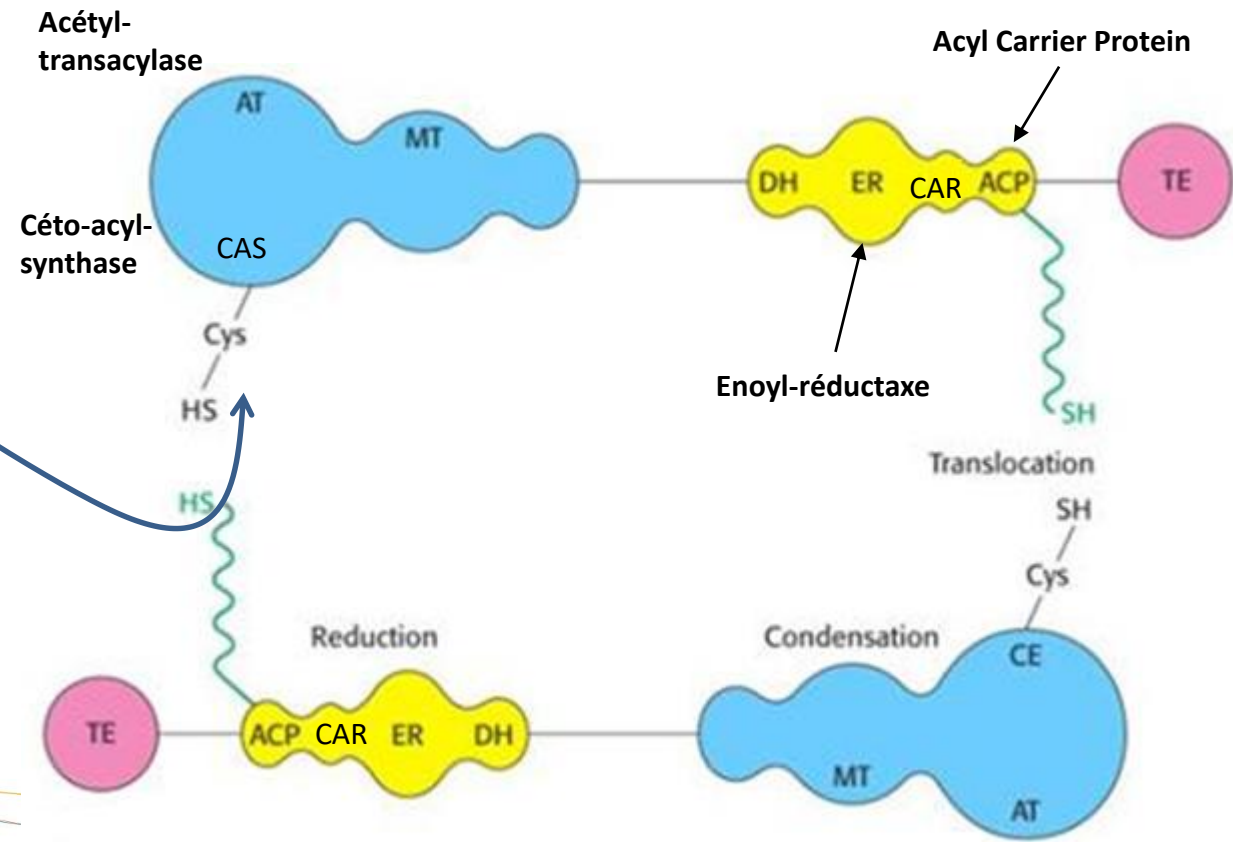


Réduction
Déshydratation
2^{ème} Réduction

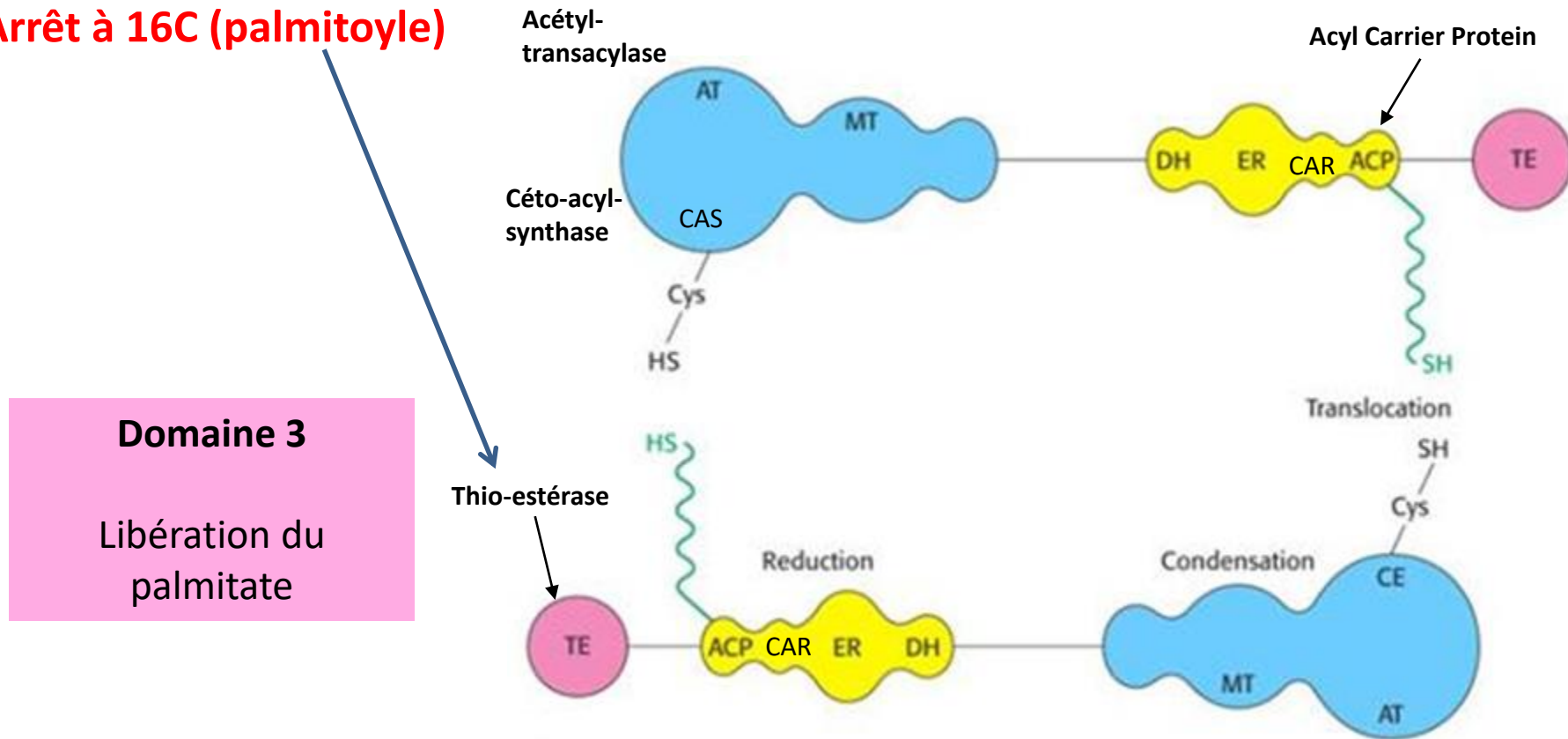


**Cycle suivant :**

- Déplacement Acyl sur le -SH de Cys
- Fixation nouveau malonyle sur ACP



A chaque cycle : ajout de 2C
Arrêt à 16C (palmitoyle)



Bilan :

Acétyl-CoA + 7 malonyl-CoA + 14 NADPH, H⁺

→ Palmitate + 7 CO₂ + 8 CoA-SH + 14 NADP + 6 H₂O

- En prenant en compte la synthèse du malonyl CoA

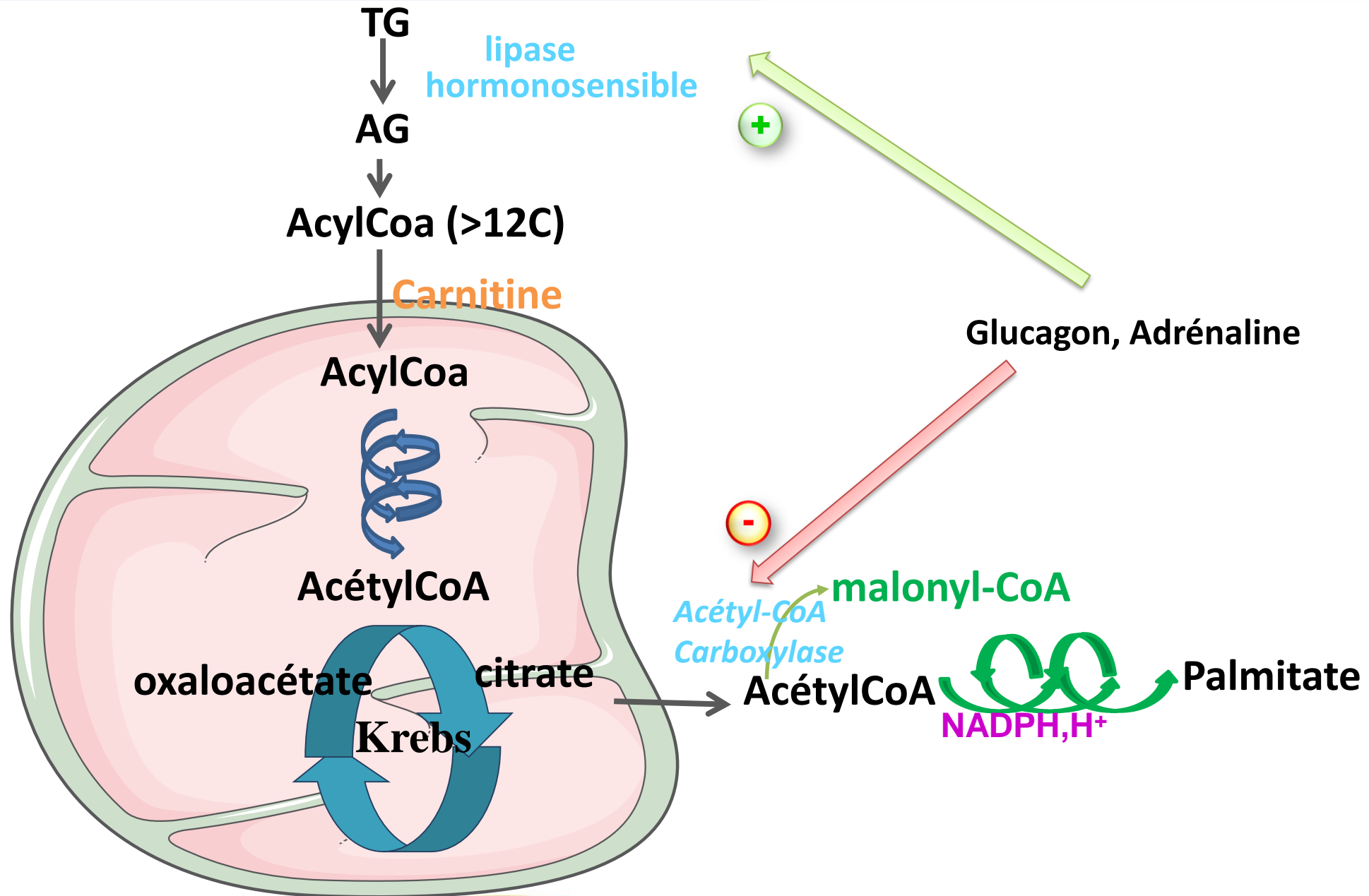
Bilan :

8 Acétyl-CoA + 14 NADPH,H⁺ + 7 ATP

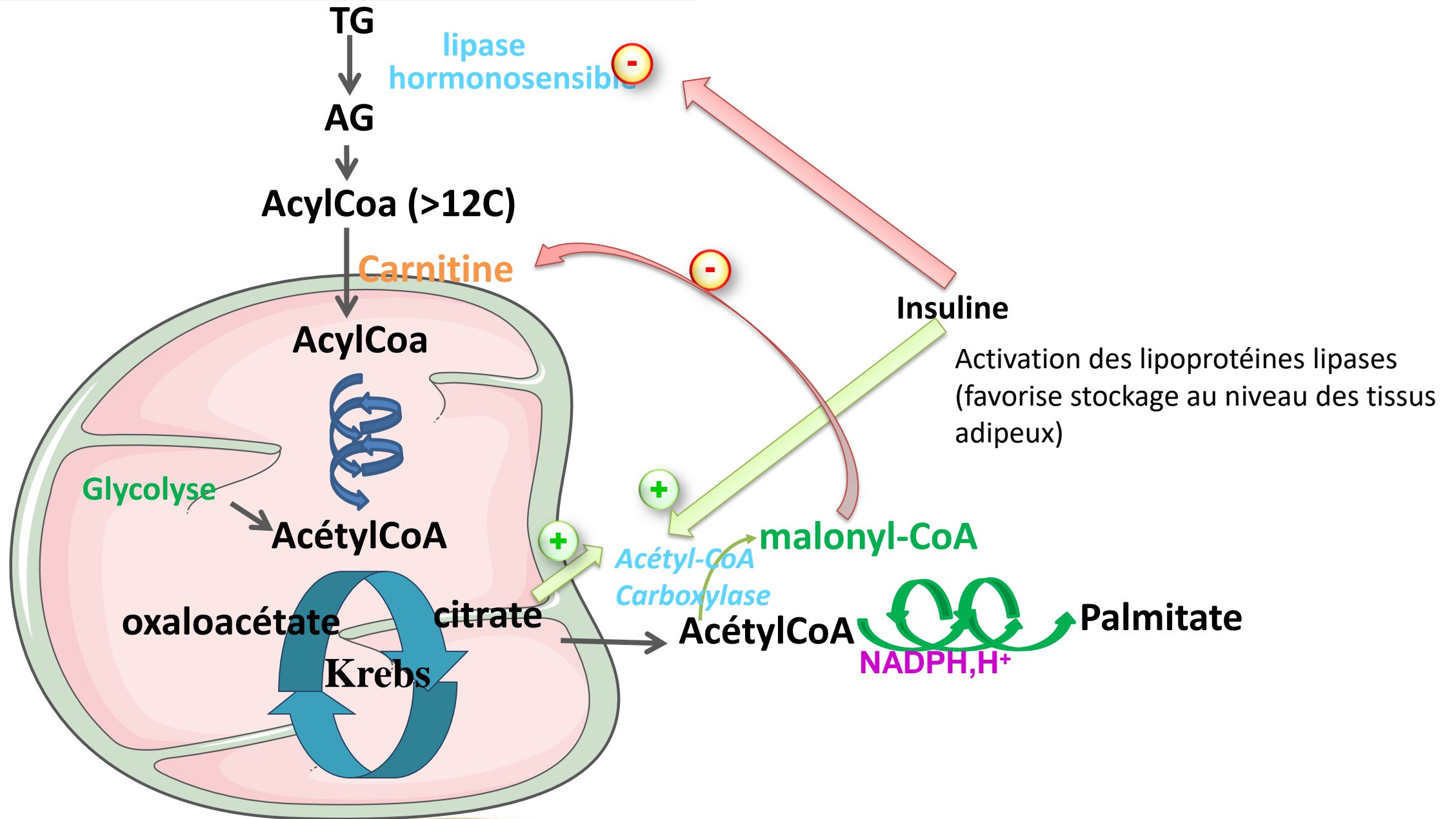
→ Palmitate + 8 CoA-SH + 14 NADP + 6 H₂O + 7 ADP

- **Ac palmitique** = précurseur d'AG plus longs et AGI
- **Elongation** : dans mitochondries et dans cytoplasme (**RE**)
 - **RE : Elongase** : ajout de C-C provenant du malonyl-CoA; rôle ++ synthèse de AGCtl (C22 et C24) et AGI
 - **(Mito** : Ajout de C-C à partir de l'acétyl-CoA ; étapes inverses de la beta-oxydation ; rôle mineur)

- **AGE** : Ac linoléique ($\omega 6$) , Ac α -linolénique ($\omega 3$)
- Synthèse à **partir d'AG pré-existants**
- **Désaturases** : formation de =
- $\Delta 4$, $\Delta 5$, $\Delta 6$, $\Delta 9$ désaturases
- Pas de = en n-3
- Importance des AGPI : dvpt cérébral
- Huiles végétales et de poisson : riches en $\omega 3$



Post prandiale



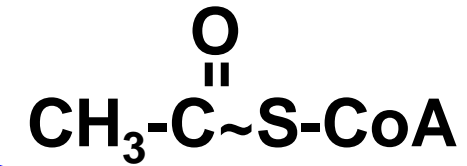
Triacylglycérols
(TG)

Phospholipides

Acides gras

β -oxydation

Acétyl-CoA



*Cycle de
Krebs*

Cholestérol

Acides gras

Eicosanoïdes

TG

*Chaîne
respiratoire*

Corps cétoniques

Phospholipides



Carrefour métabolique

Régulations réciproques : Insuline (adrénaline) / glucagon

Aliments

lipides

glucides

protéines

Absorption et digestion

