

MISE EN RESERVE DE L'ENERGIE PAR LA CELLULE

1. Sous forme de **GLYCOGENE**

1.1 Néoglucogenèse ou gluconéogenèse

1.2 Glycogénogenèse

2. Sous forme de **TRIACYLGLYCEROLS** (Triglycérides)

2.1 Biosynthèse des acides gras

2.2 Biosynthèse des triacylglycérols (Triglycérides)

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

MISE EN RÉSERVE DE L'ÉNERGIE SOUS FORME DE TRIGLYCÉRIDES

BIOSYNTHÈSE DES ACIDES GRAS

- Biosynthèse cytoplasmique des acides gras saturés
- Allongement des acides gras saturés
- Biosynthèse des acides gras insaturés
- Régulation

BIOSYNTHÈSE DES TRIGLYCÉRIDES

- Les précurseurs
- Les différentes étapes

BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

GENERALITES

RESERVES ENERGETIQUES DE L'ORGANISME :

Une grande partie de l'énergie est stockée sous forme de graisse

Une grande partie de l'apport calorifique : sous forme de glucides

Mais le stockage sous forme de glucides est limité

LIPOGENÈSE OU BIOSYNTÈSE D'ACIDES GRAS :

Transformation de glucides d'origine alimentaire en lipides

→ réserves énergétiques

LES RÉSERVES ÉNERGÉTIQUES DE L'ORGANISME

Ces réserves sont évidemment variables d'un individu à l'autre.

Les chiffres concernent un sujet type de 70 Kg, de corpulence moyenne, ayant une activité physique modérée

En regard de chaque catégorie de réserves figurent les Calories correspondantes

Réserves	Grammes	Facteur de conversion	Calories
Lipides adipocytaires	15 000	x 9	135 000
Glycogène hépatique	100	}	2 080
Glycogène musculaire	200-400		
Glucose des liquides extracellulaires	20		
Protéines musculaires	6 000	X 4	24 000

TOTAL

161 080

BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

Où ?

TISSUS :

Chez les humains adultes

surtout : ● foie

● glande mammaire (lactation)

plus faiblement: tissu adipeux

LIEU CELLULAIRE :

Cytoplasme

**Comparaison biosynthèse et catabolisme
des acides gras**

Biosynthèse et catabolisme des acides gras empruntent deux voies métaboliques distinctes

	Biosynthèse	Catabolisme
Lieu	Cytoplasme	Mitochondrie
Accepteurs d'acyle	ACP-SH (acyl carrier protein)	CoA-SH
Coenzymes	NADPH + H⁺	NAD⁺ / FAD
Enzymes	Complexe polyenzymatique Acide gras synthase	Enzymes séparées

BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS SATURES

Trois étapes :

Transport de l'acétyl-CoA de la mitochondrie vers le Cytosol

→ Transporteur du Citrate

Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl CoA

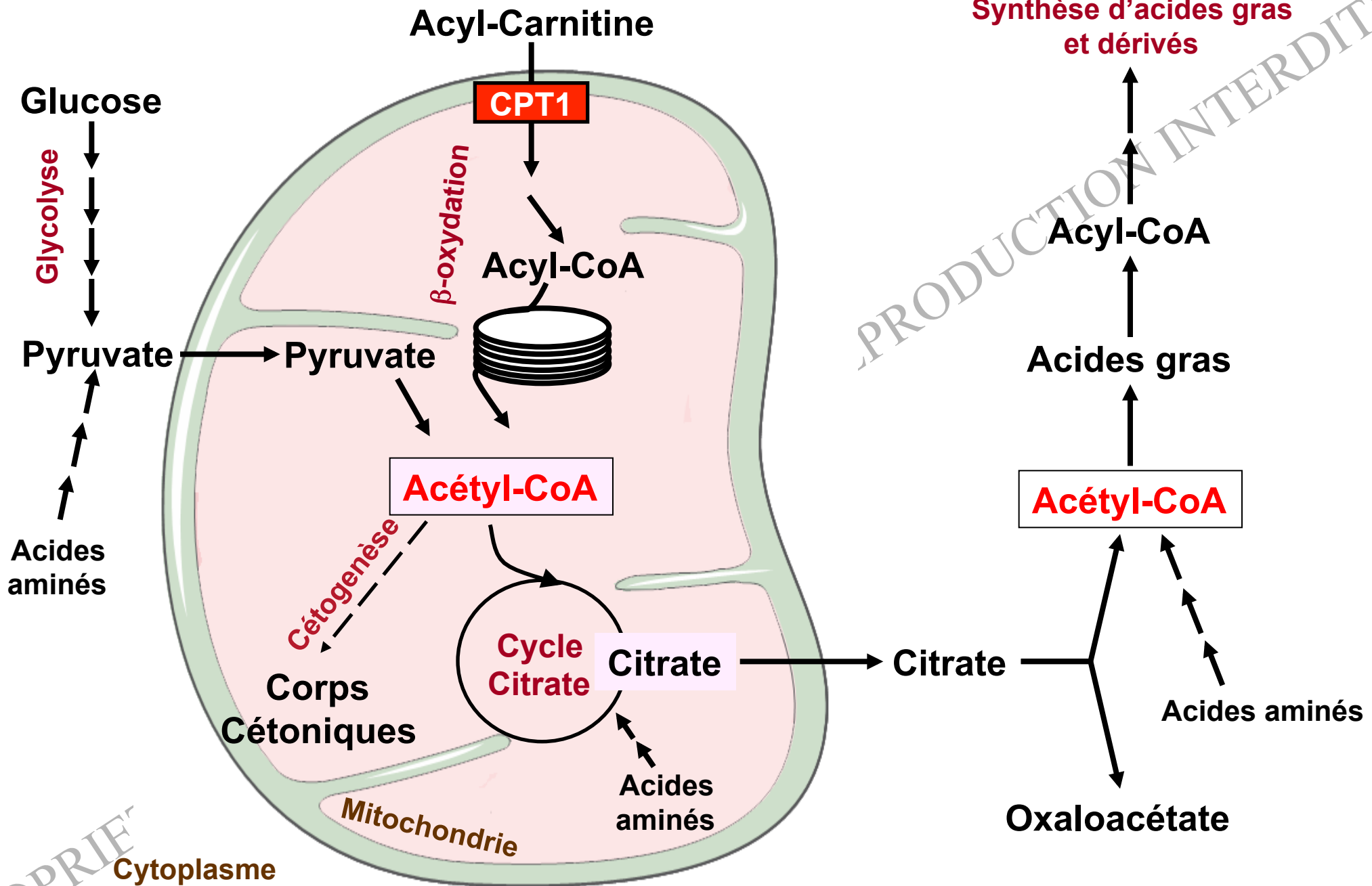
Enzyme : **Acétyl-CoA Carboxylase** (Coenzyme : Biotine)

Étape clé dans la biosynthèse des Acides Gras

Biosynthèse des Acides gras

Répétition de la condensation d'unités comportant **deux carbones dérivées du Malonyl-CoA** sur la chaîne Acyl

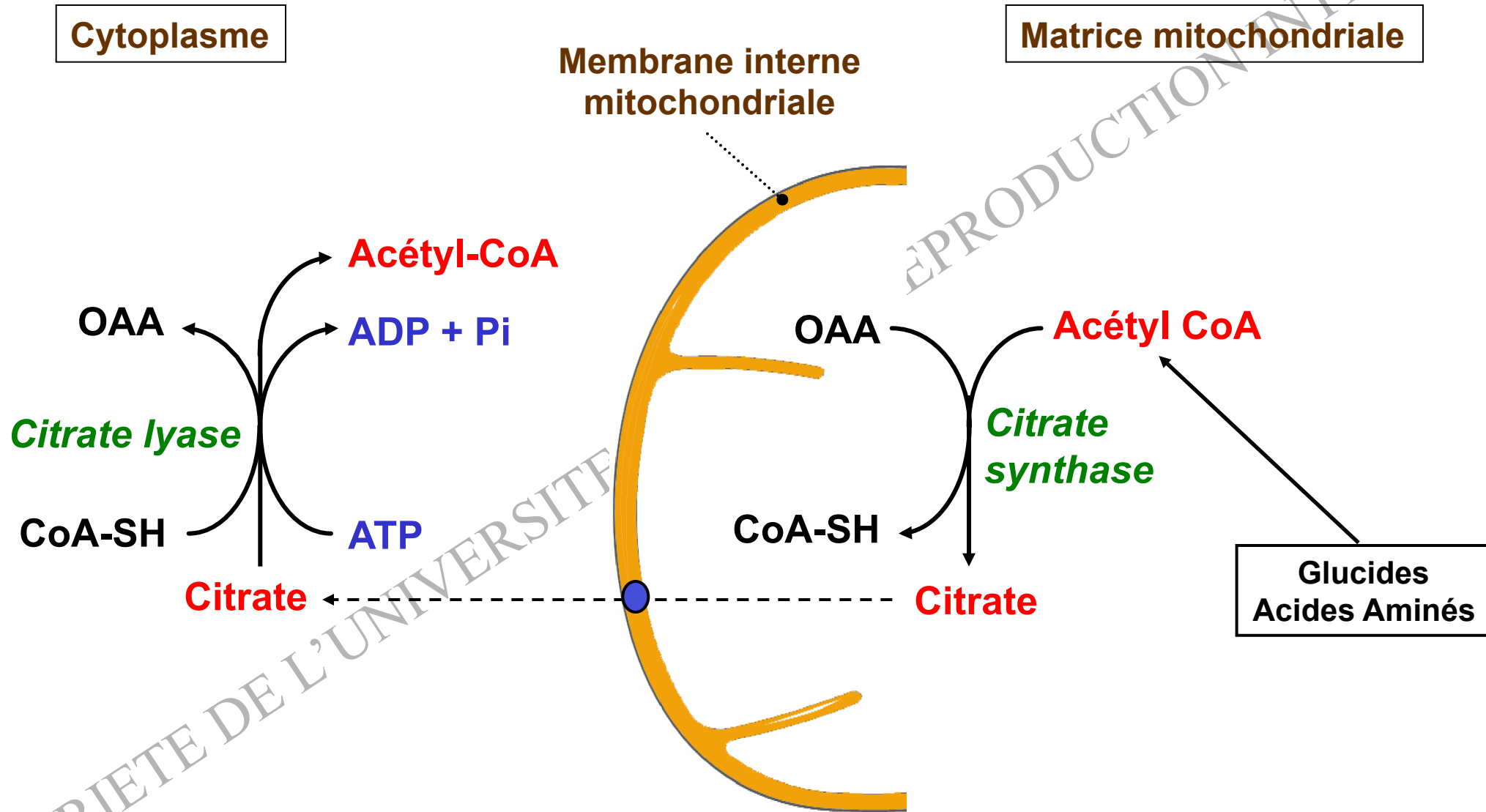
Enzyme : **Acide Gras Synthase** (Complexe multi-enzymatique)



PROPRIÉTÉ

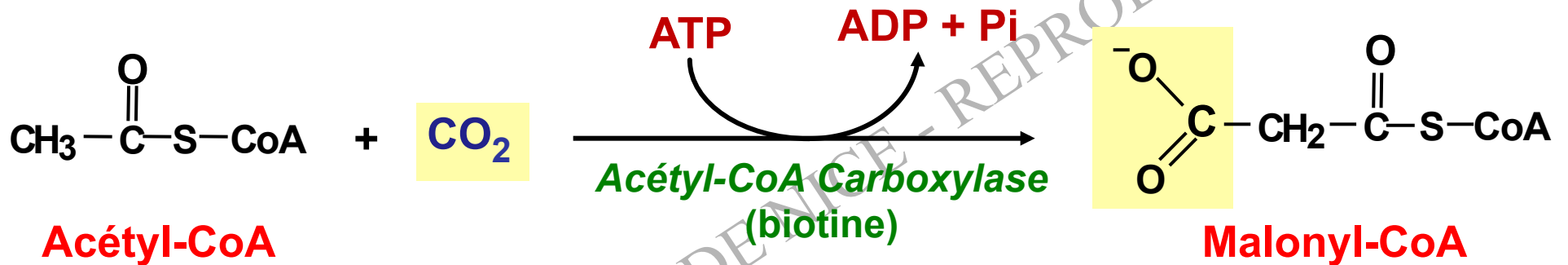
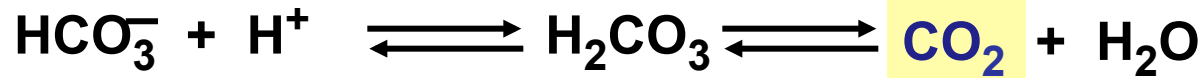
PRODUCTION INTERDITE

PRODUCTION CYTOSOLIQUE D'ACÉTYL-CoA



OAA : oxaloacétate

SYNTHESE DE MALONYL-CoA



Réaction irréversible - Consomme un ATP

Etape limitante → essentielle pour la régulation

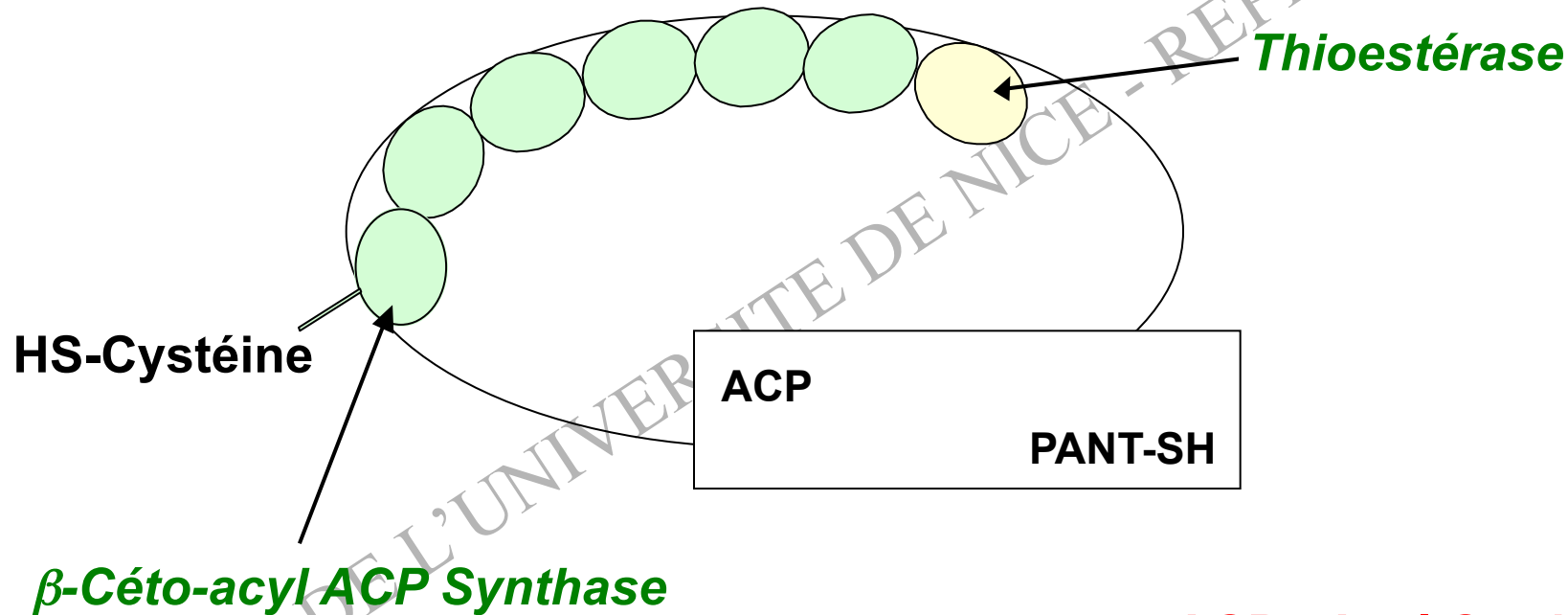
Addition d'un CO_2 sur le groupement CH_3 (méthyl) de l'acétyl-CoA

ACIDE GRAS SYNTHASE

Chez les mammifères :

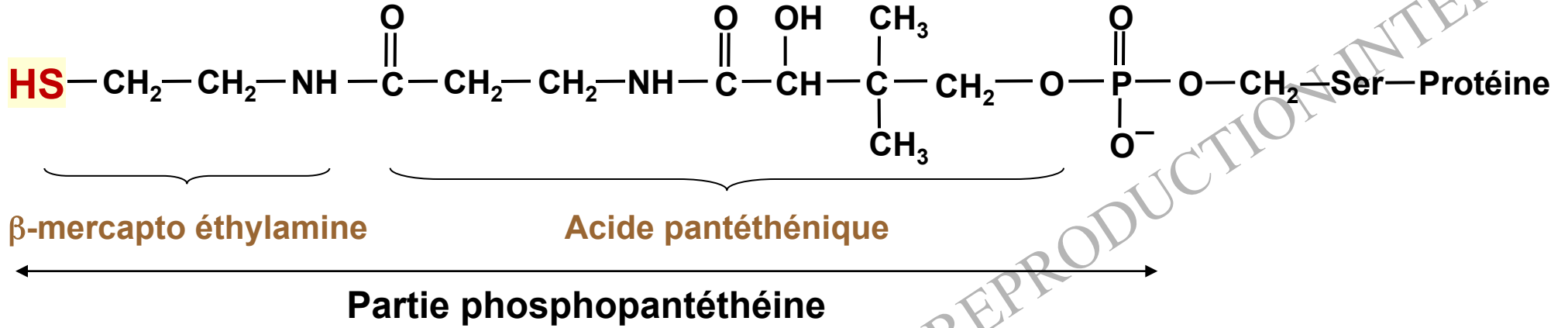
Complexe multienzymatique :

Protéine multifonctionnelle contenant **6 activités enzymatiques distinctes**

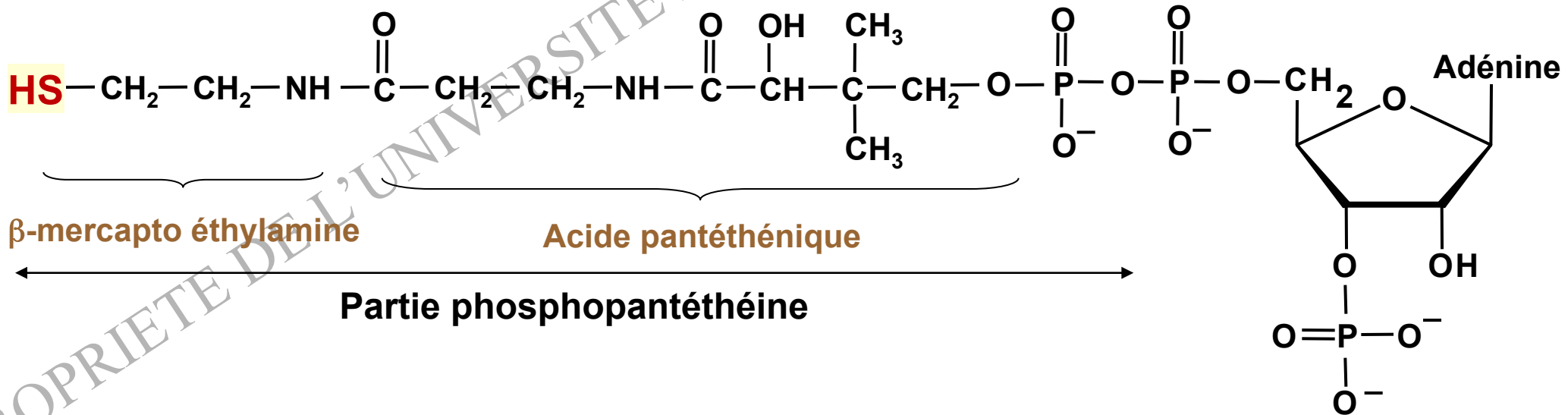


ACP : Acyl Carrier Protein
(Phospho-Pantéthéine liée
par liaison ester-phosphate
à une Sérine de la protéine)

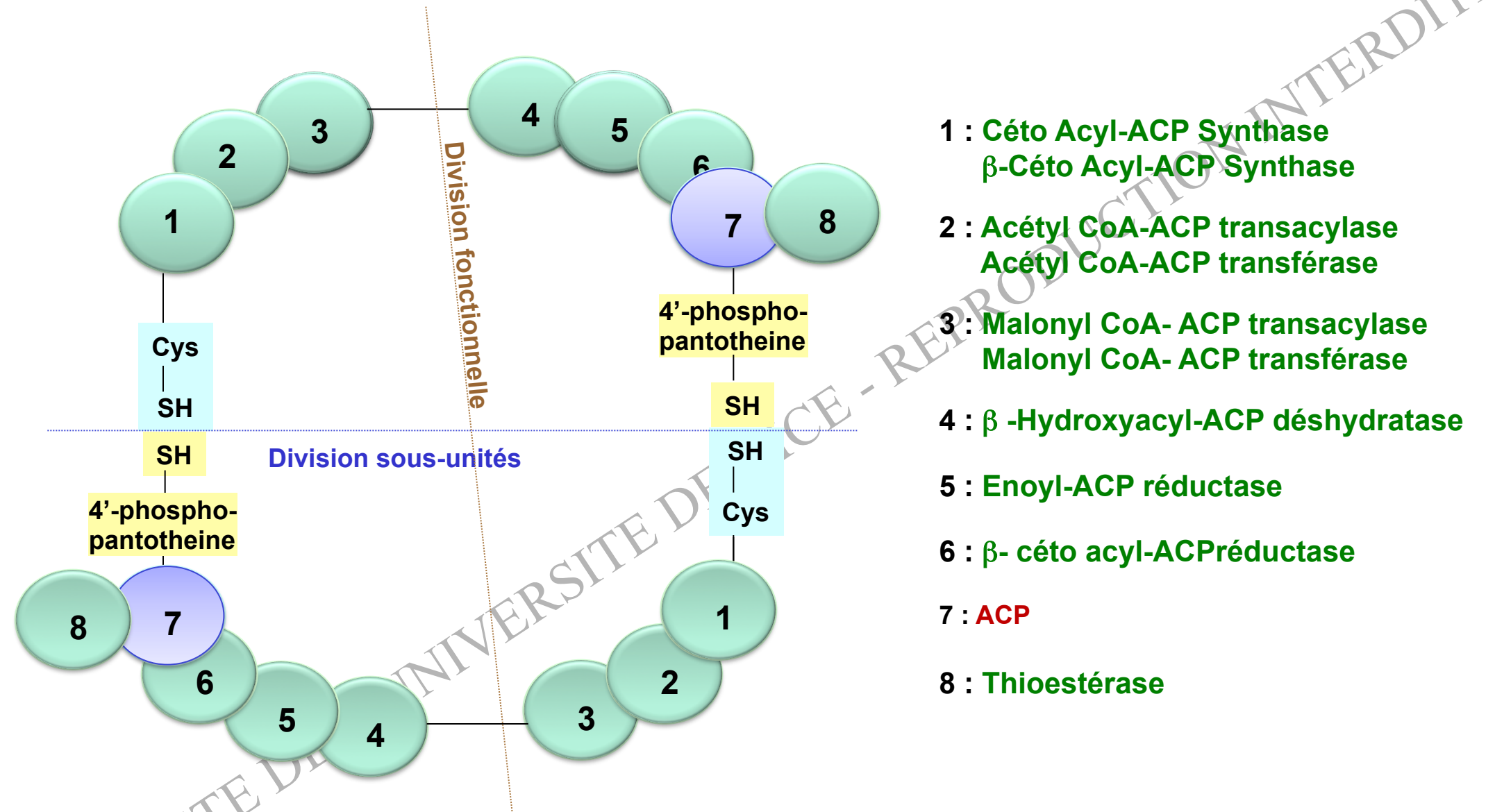
ACP



Coenzyme A



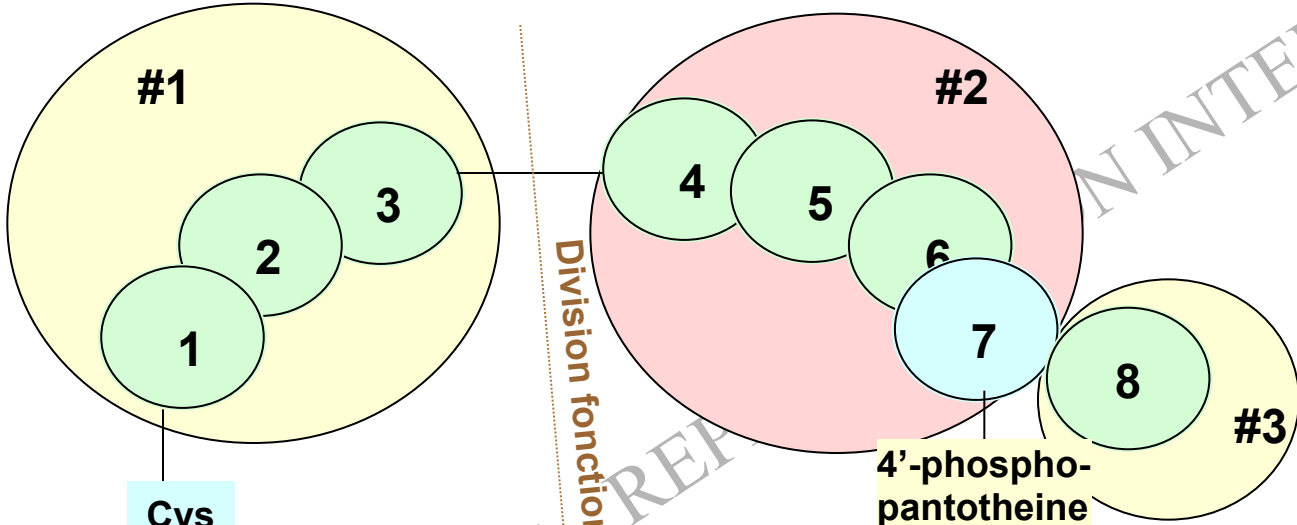
ACIDE GRAS SYNTHASE



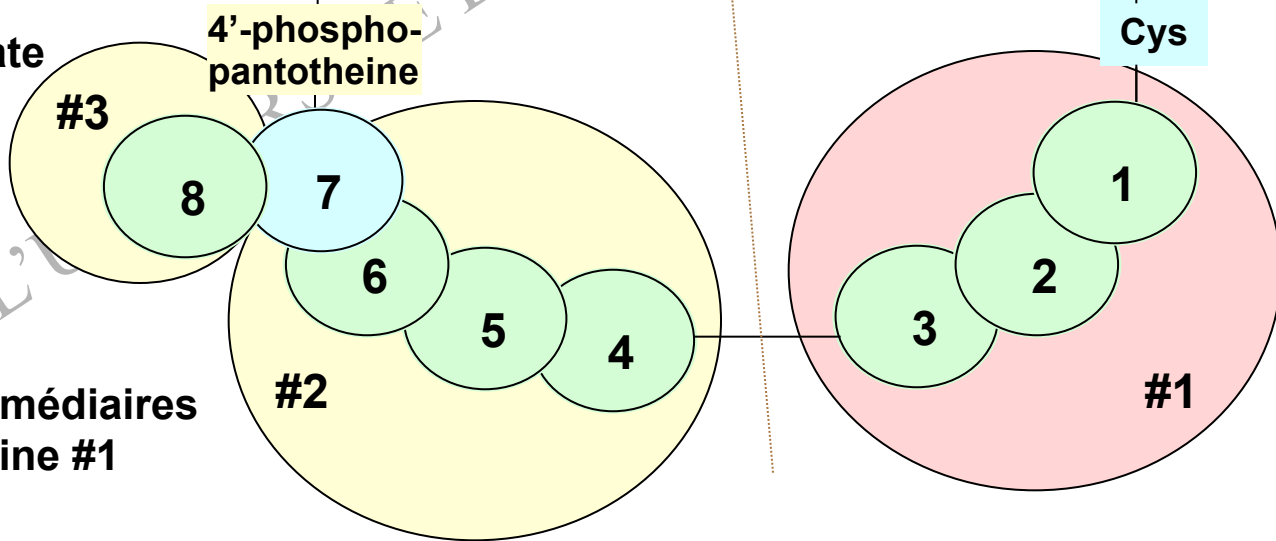
Mr : 240 000 daltons par monomère

DOMAINES FONCTIONNELS DE L'ACIDE GRAS SYNTHASE

Liaison et condensation de l'acétyl et du malonyl

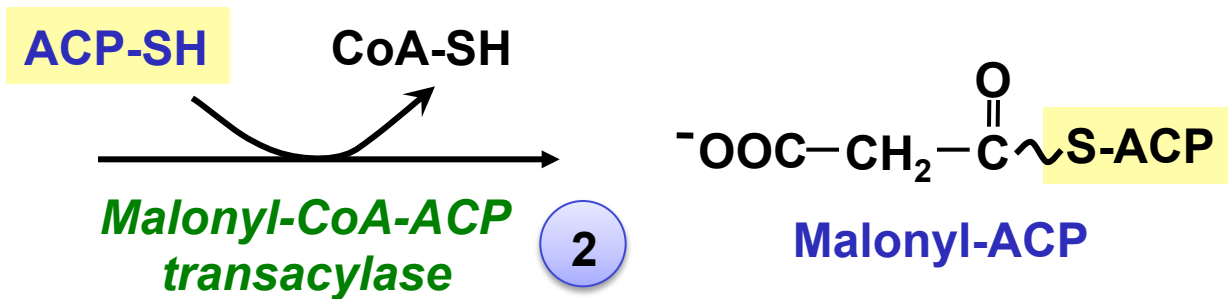
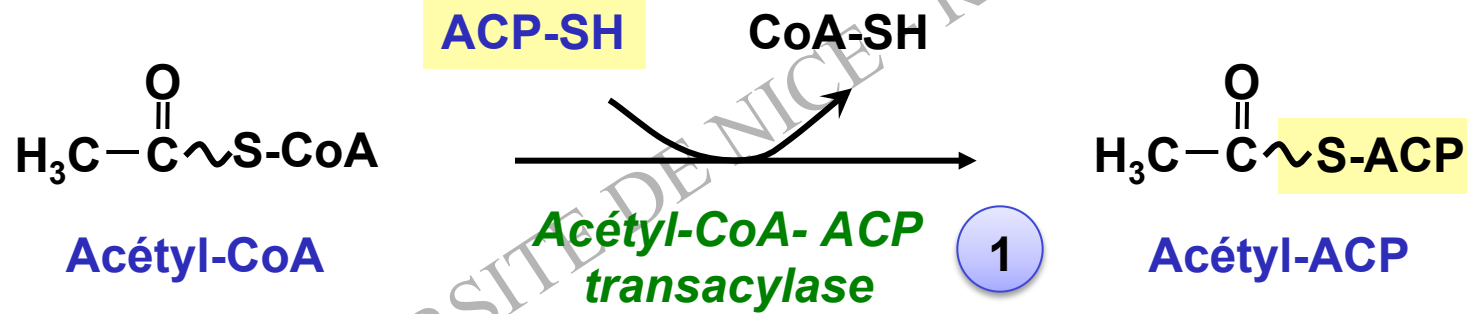
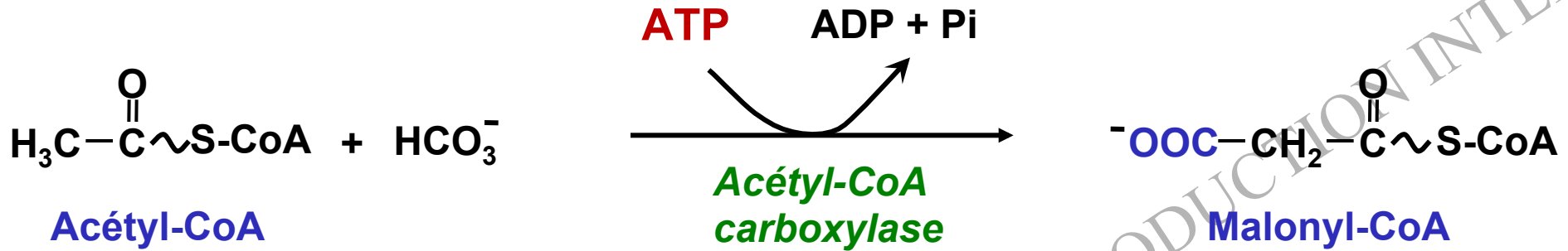


Libération du palmitate



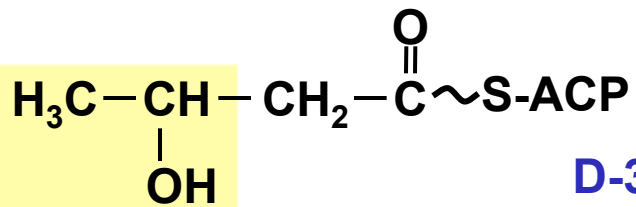
Réduction des intermédiaires formés dans le Domaine #1

BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS SATURES



Cycle 1

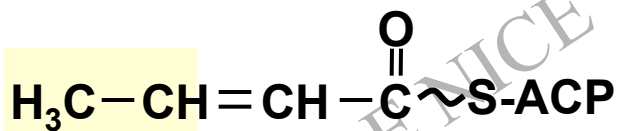
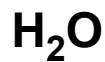
Déshydratation



D-3-hydroxyacyl-ACP

β-Hydroxyacyl-ACP déshydratase

5

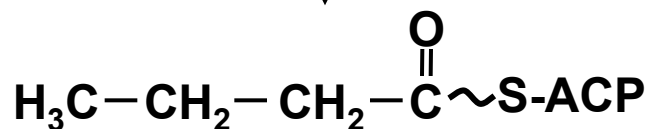


Trans-Δ 2-enoyl-ACP

Reduction

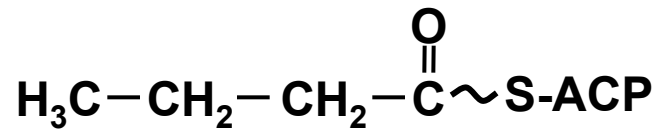
Enoyl-ACP réductase

6



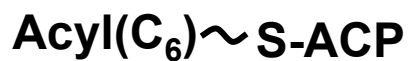
Butyryl-ACP

Cycle 1



Butyryl-ACP

Cycle 2



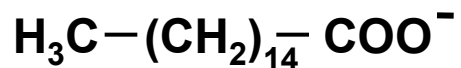
Cycle 3 - 7



Hydrolyse

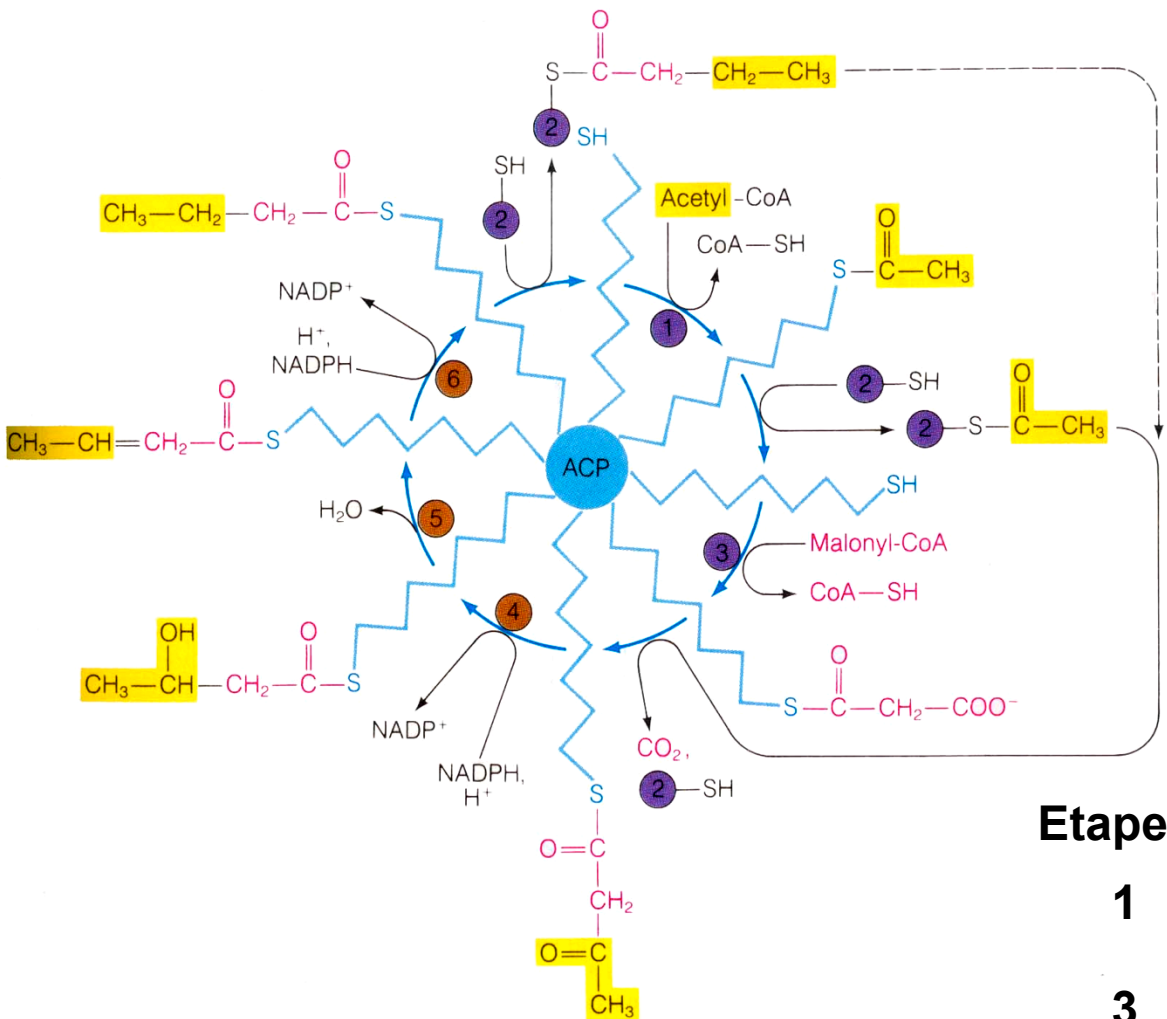
Thioestérase

Palmitate + ACP-SH



PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

REPRODUCTION INTERDITE



- | Etapes | Enzymes |
|--------|--|
| 1 | Acétyl-CoA-ACP transacylase (1) |
| 3 | β -cétoacyl-ACP synthase (2) |
| 2 | Malonyl-CoA-ACP transacylase (3) |
| 4 | β -cétoacyl-ACP réductase (4) |
| 5 | β -hydroxylacyl-ACP déshydratase (5) |
| 6 | Enoyl-ACP réductase (6) |

PROPRIETE DE L'UN

ACIDE GRAS SYNTHASE

6 activités enzymatiques pour allonger la chaîne d'acide gras de 2 carbones :

1. *Acétyl-CoA -ACP transacylase*

2. *Malonyl-CoA -ACP transférase*

3. *β -Céto Acyl-ACP synthase*

→ CONDENSATION

4. *β -Céto Acyl-ACP réductase*

→ REDUCTION

5. *β -hydroxy-acyl ACP déshydratase*

→ DESHYDRATATION

6. *Enoyl ACP réductase*

→ REDUCTION

Chaque cycle
ajoute 2 C

Thioestérase → Libération de l'**acide gras** de l'**ACP**

EN RESUME

La biosynthèse des acides gras par l'acide gras synthase :

Se fait par addition successive de chaînons di-carbonés

Nécessite de l'**ATP** pour activer chaque chaînon di-carboné en malonyl-CoA

Utilise du **NADPH + H⁺** comme agent réducteur

NADPH + H⁺ provient essentiellement de la voie des **Pentoses Phosphates** et, en moindre quantité, de la réaction :

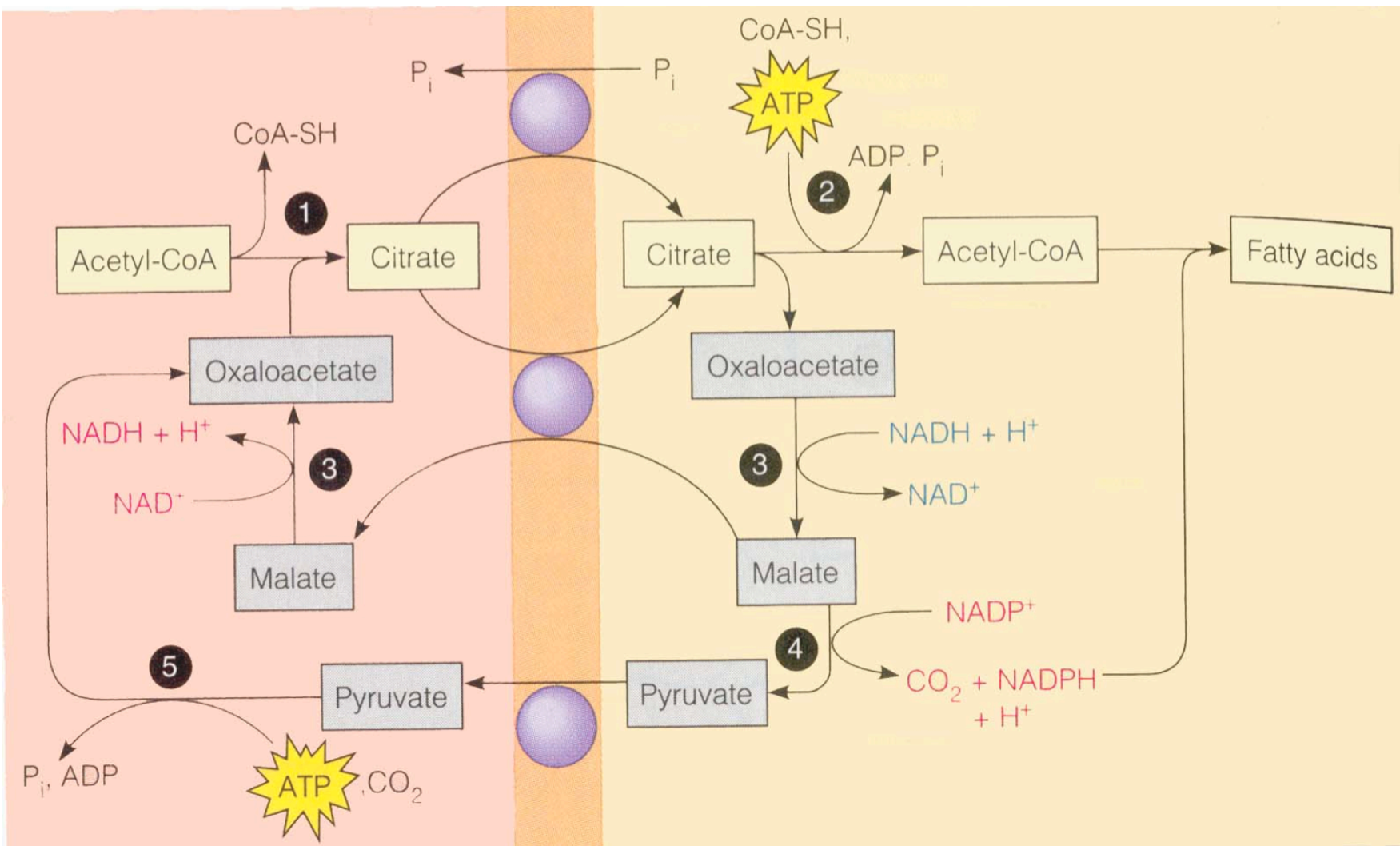
MALATE → **PYRUVATE** catalysée par l'*enzyme malique*

Fournit des **PALMITATES** (C₁₆) ou plus rarement des acides gras < C₁₆

Mitochondrie

Membrane mitochondriale

Cytosol



1 : Citrate synthase
2 : Citrate lyase

3 : Malate déshydrogénase
4 : Enzyme malique

5 : Pyruvate carboxylase

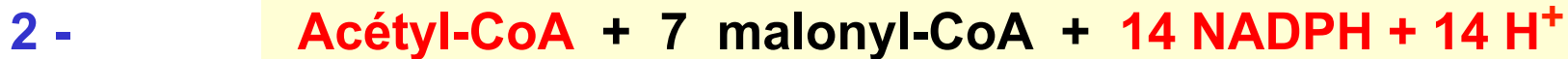
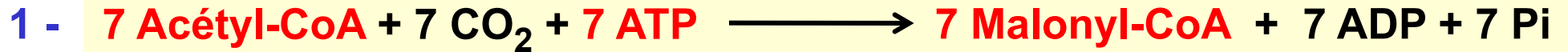
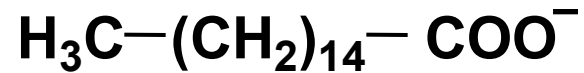
REMARQUES

Production du **NADPH** nécessite {
Enzyme malique
Pentose phosphate

Acide gras synthase {
ne permet pas la synthèse d'acides gras > C16
permet la synthèse d'acides gras < C16

La chaîne d'acides gras s'allonge {
par le carboxyle du malonyl associé
à l'ACP
par son carboxyle

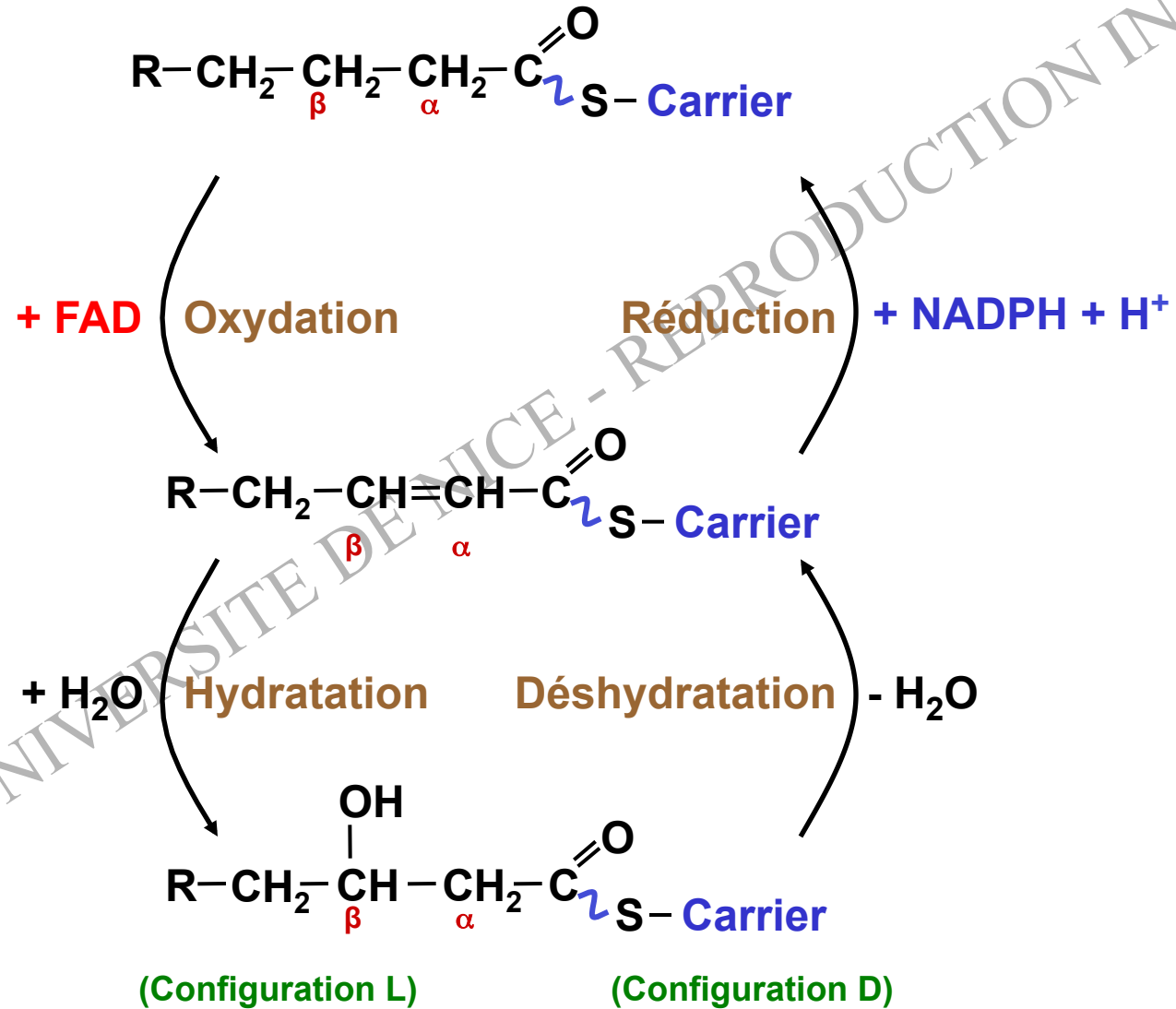
BILAN DE LA SYNTHÈSE DU PALMITATE



CATABOLISME VERSUS ANABOLISME DES AG

Dégradation oxydative

Synthèse

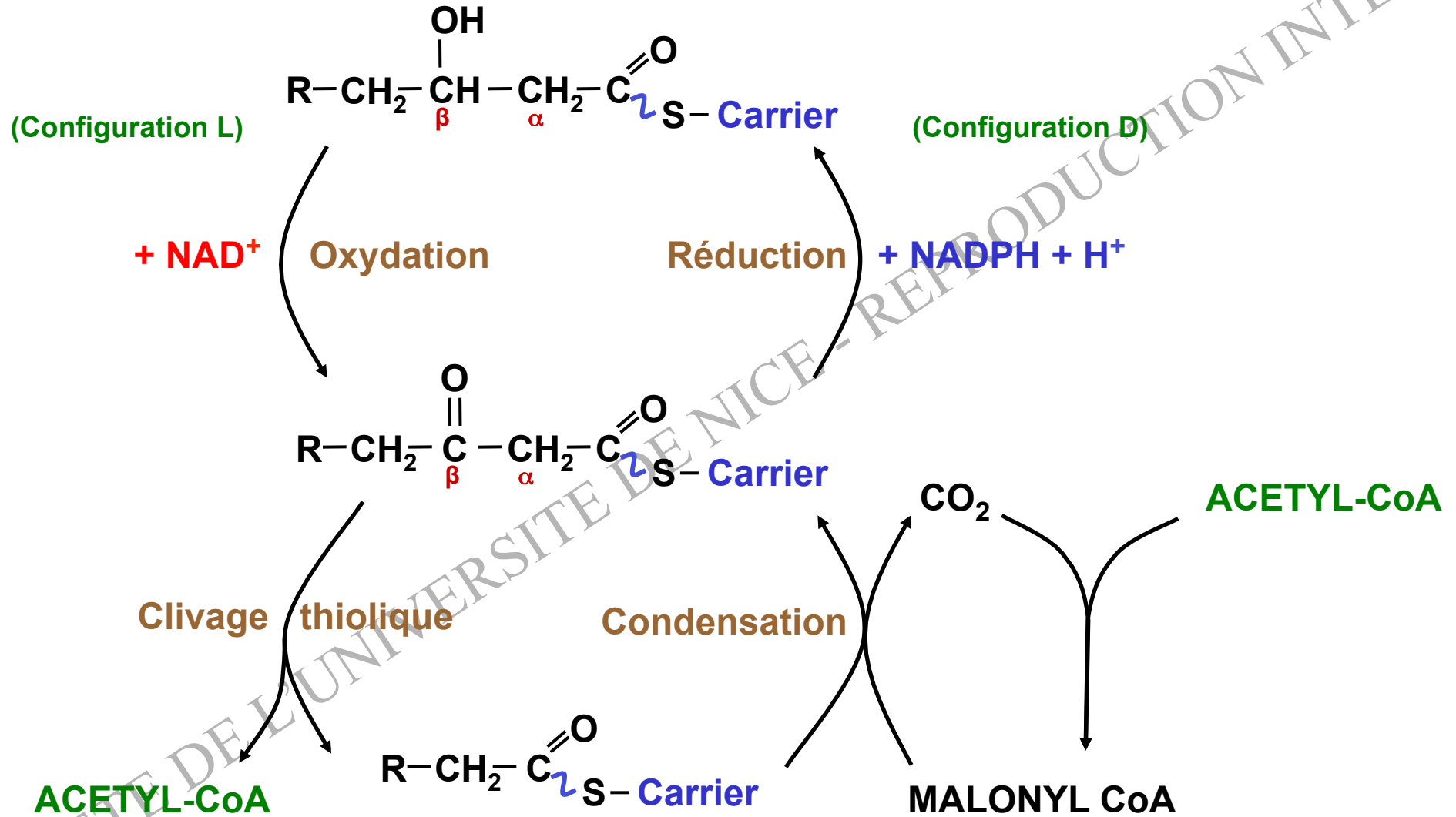


Carriers : **ACP-SH** / **CoA-SH**

CATABOLISME VERSUS ANABOLISME DES AG

Dégradation oxydative

Synthèse



Carriers : **ACP-SH** / **CoA-SH**

ELONGATION DES ACIDES GRAS SATURES

Réticulum endoplasmique

- Malonyl-CoA
 - Palmitoyl-CoA
 - NADPH
- } Transporteur d'acyl-CoA

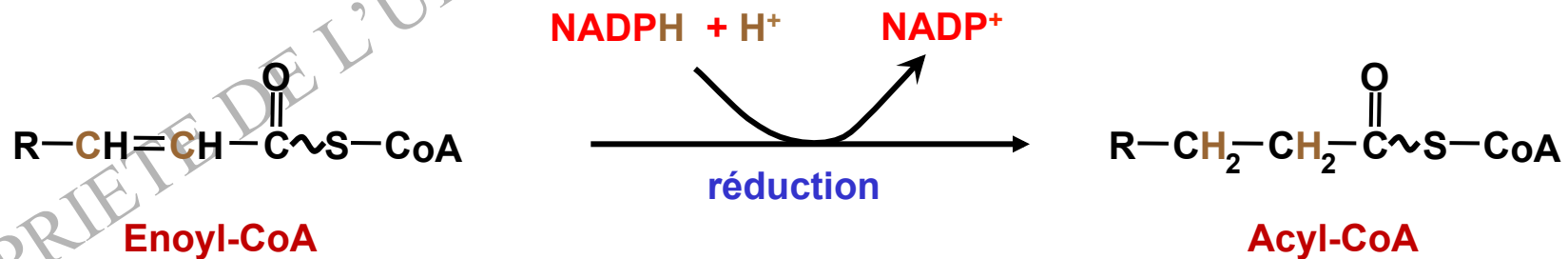
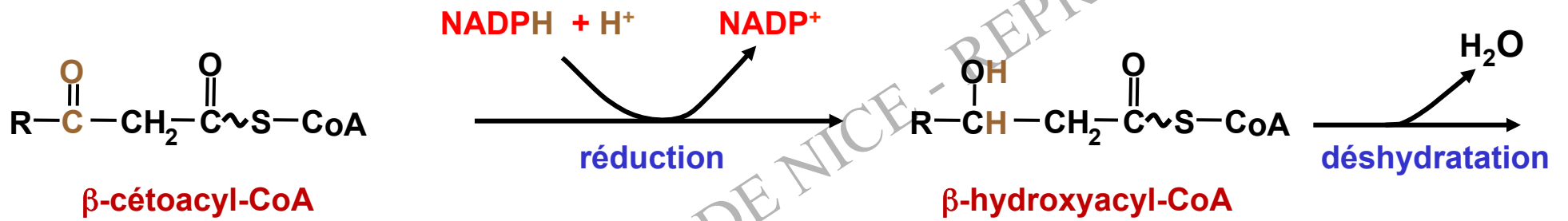
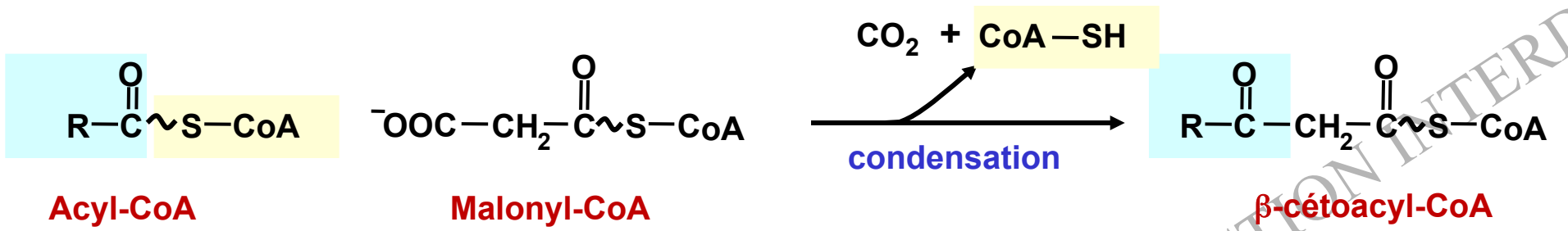
Dans la plupart des tissus : PALMITATE $\xrightarrow{\quad}$ STEARATE

C_{16} C_{18}

Cerveau : synthèse d'acides gras $\ll C_{24}$

Mitochondrie :

- Acétyl-CoA
- NADH ou NADPH
- Sert surtout à allonger Acides Gras $< C_{16}$

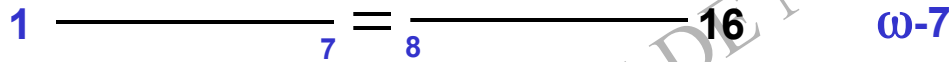
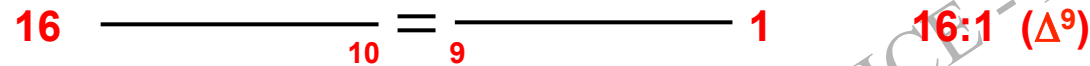
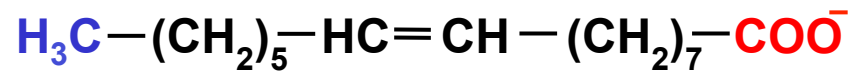


BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS INSATURES

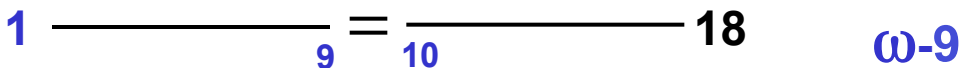
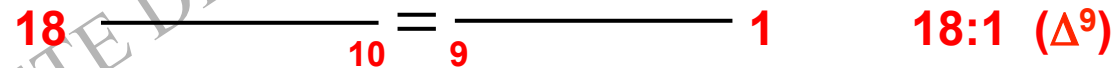
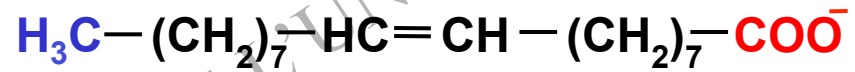
Acides gras insaturés : 4 familles

Synthétisés chez l'homme

Acide palmitoléique (C₁₆)



Acide oléique (C₁₈)

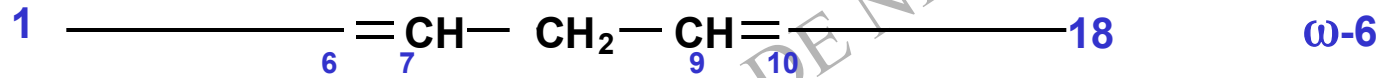
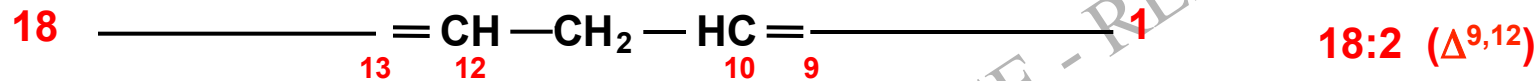
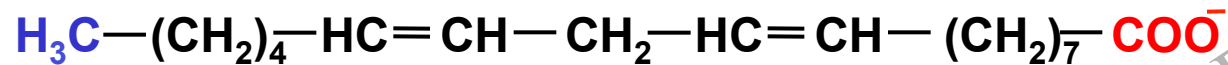


BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS INSATURES

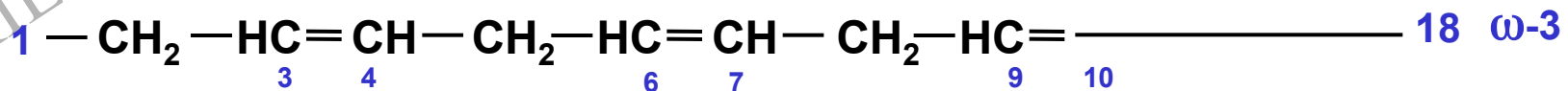
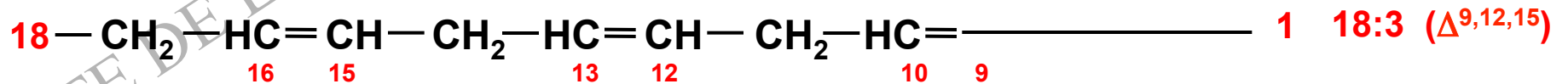
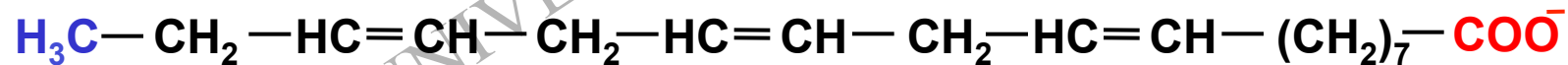
Non synthétisés chez l'homme : Acides gras essentiels



Acide Linoléique



Acide α Linolénique



REMARQUES

Acides gras saturés nC → Acides gras insaturés nC

Acide palmitique → Acide palmitoléïque
 C_{16} C_{16}

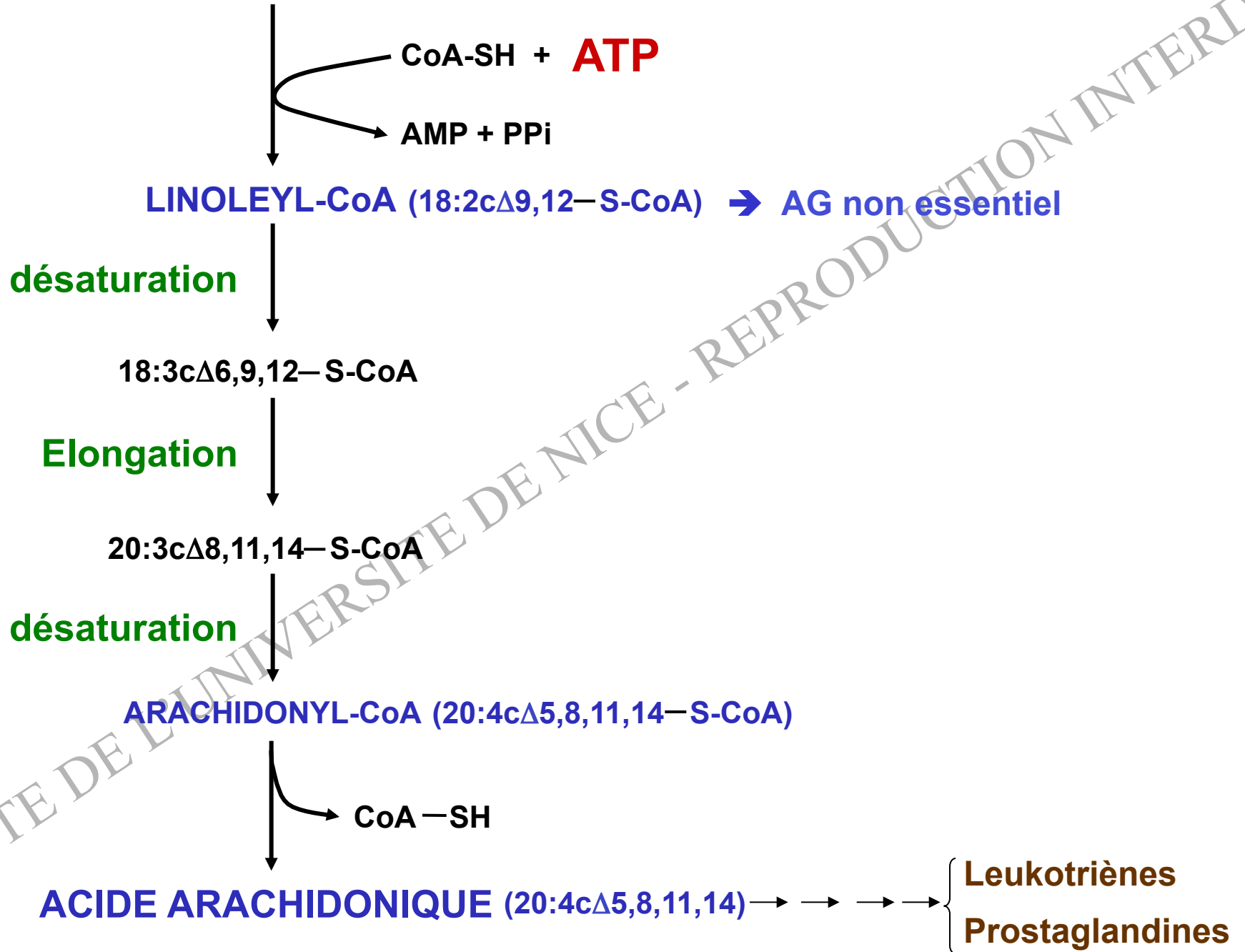
Acide stéarique → Acide oléïque
 C_{18} C_{18}

Production de molécules d'eau

2 H proviennent du coenzyme

2 H proviennent de AG lors de la formation de la double liaison

ACIDE LINOLEIQUE (18 : 2c Δ 9, 12) → AG essentiel



REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

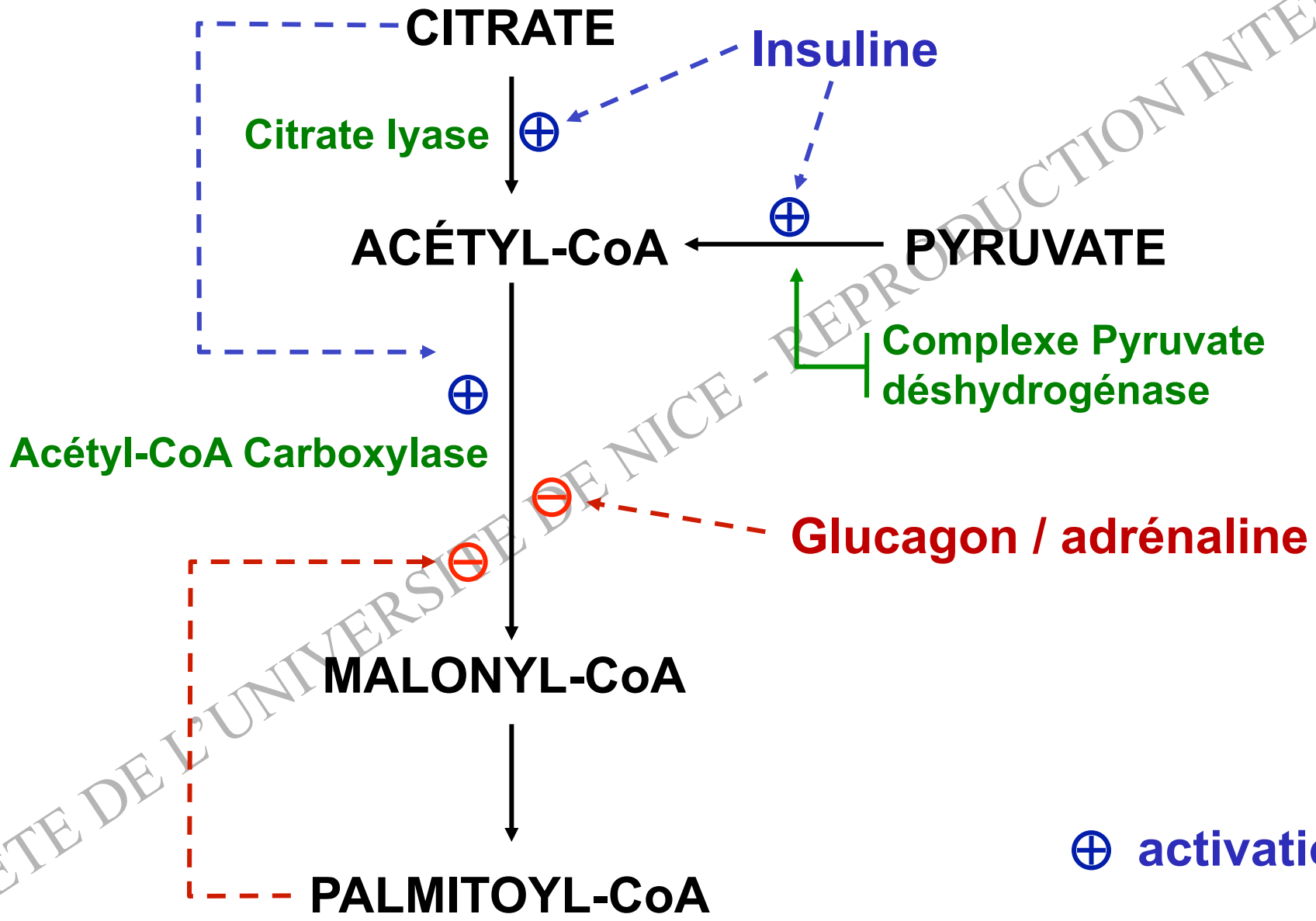
EN AMONT DE LA SYNTHÈSE

- **INSULINE** → Stimulation de l'entrée du glucose
Stimulation de la **glycolyse**
Stimulation de la **pyruvate déshydrogénase**
- adipocyte
glande mammaire



Augmentation de l'acétyl-CoA

- Régulation du transfert de l'acétyl-CoA de la mitochondrie vers le cytosol par transformation en citrate
- Régulation de la **citrate lyase** (transformation du citrate en oxaloacétate et acétyl-CoA)



PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

AU NIVEAU DE LA SYNTHÈSE

Acétyl-CoA carboxylase

Régulation à court terme

L'enzyme existe sous deux formes

Forme monomérique : **forme inactive** = phosphorylée

Forme polymérique : **forme active** = déphosphorylée

Activation / inactivation par polymérisation / dépolymérisation,
contrôlée par :

→ Effecteurs allostériques

→ Effecteurs qui induisent des changements de phosphorylation

REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

AU NIVEAU DE LA SYNTHÈSE

Acétyl-CoA carboxylase

Régulation à court terme

Régulateurs

Qui favorisent la **forme active**

Citrate

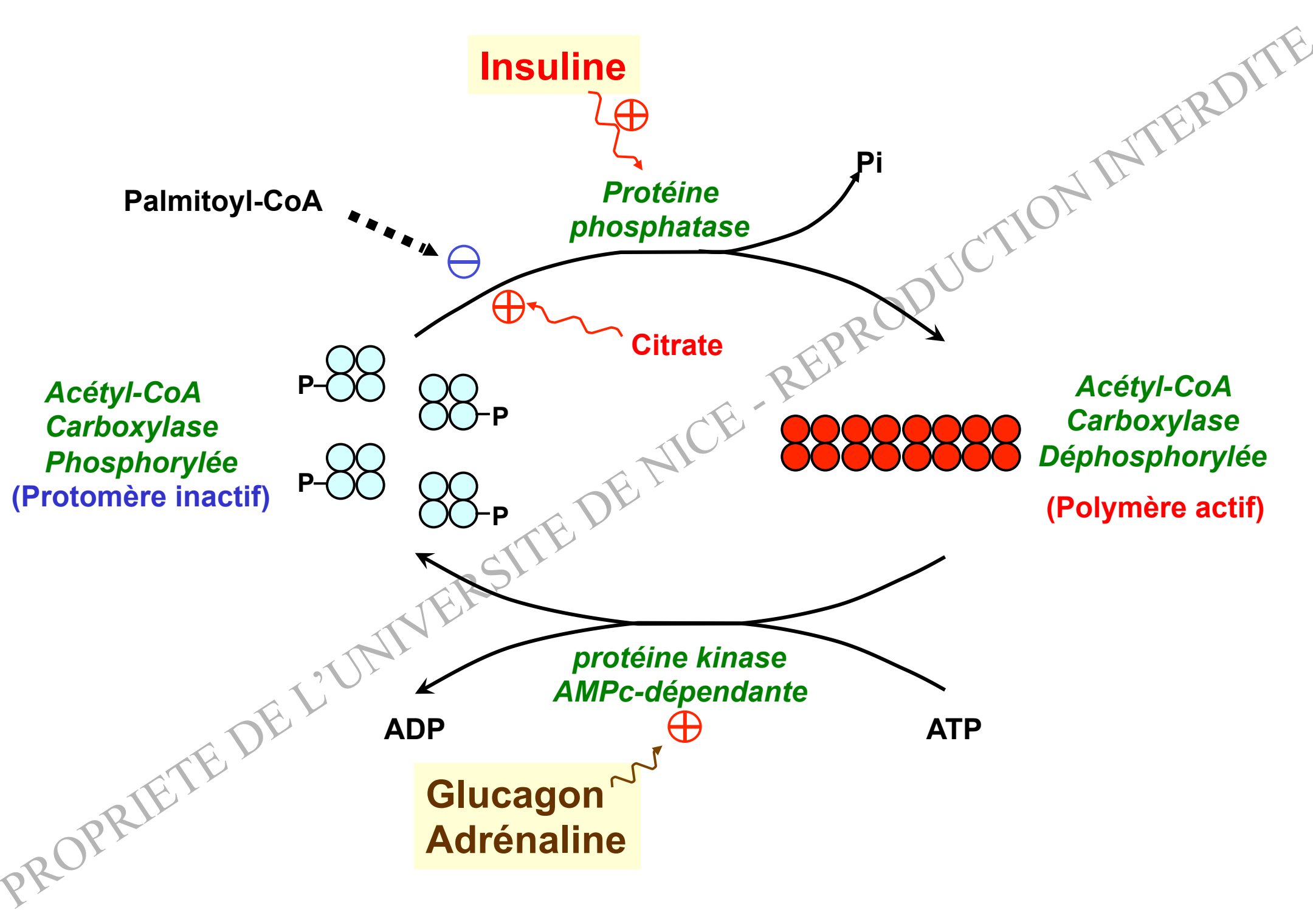
Insuline (déphosphorylation)

Qui favorisent la **forme inactive**

Palmitoyl-CoA

Glucagon / adrénaline (phosphorylation)

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE



Acétyl-CoA

⊕ Citrate

⊕ Insuline

*Acétyl-CoA
carboxylase*

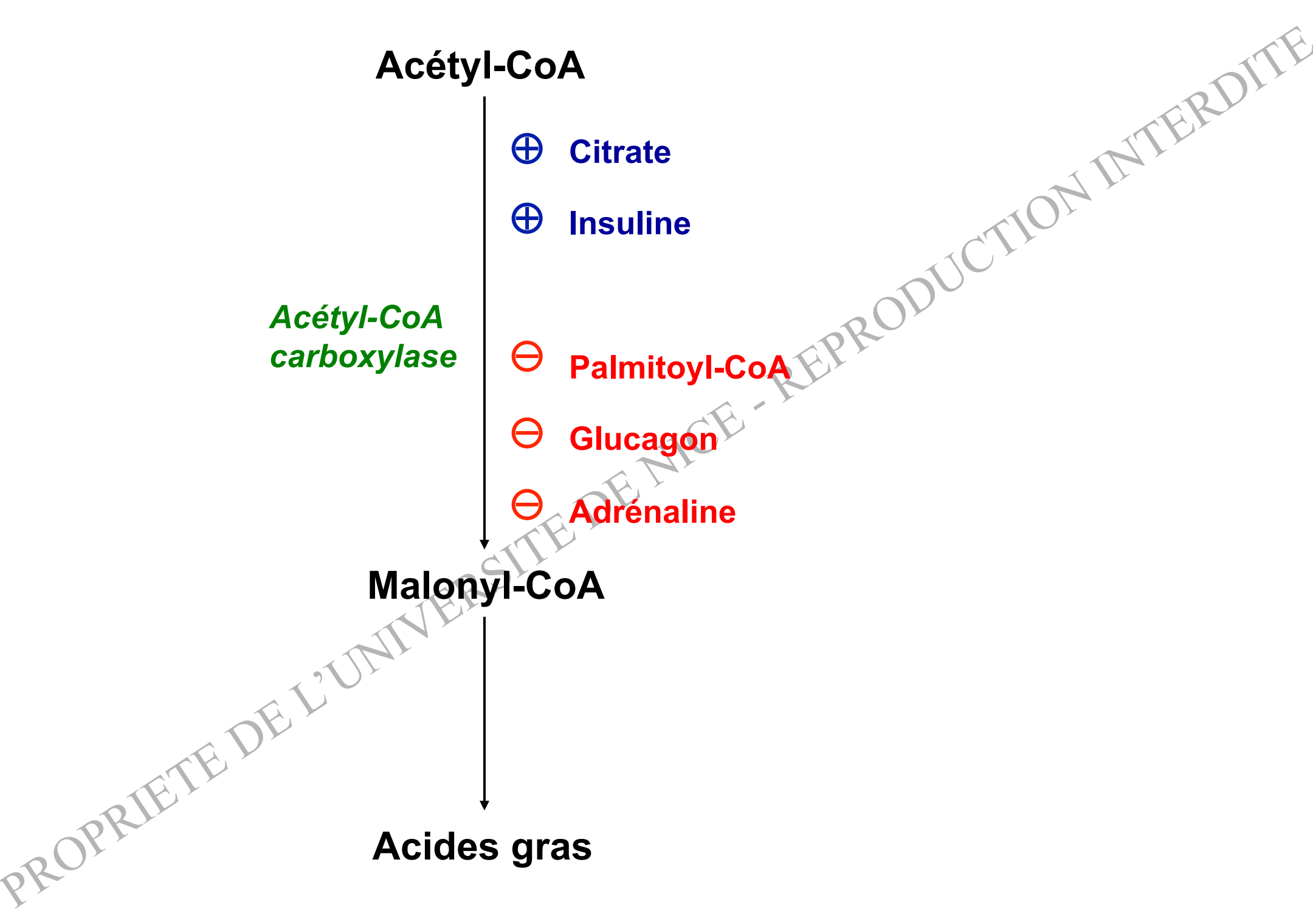
⊖ Palmitoyl-CoA

⊖ Glucagon

⊖ Adrénaline

Malonyl-CoA

Acides gras



REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

Régulation à long terme

Régime riche en glucides

Pauvre en graisses

augmente la synthèse d'acétyl-CoA carboxylase
→ augmente la synthèse d'acides gras

Régime riche en graisses

ou

Jeûne

ou

glucagon

diminue la synthèse d'acétyl-CoA carboxylase
→ diminue la synthèse d'acides gras

PROPRIETE DE L'UNIVERSITE DE NICE - REPRODUCTION INTERDITE

REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS

ACIDE GRAS SYNTHASE

Hormones

Insuline

augmente l'expression du gène codant pour l'enzyme (adipocyte)

→ augmente la synthèse des acides gras

Glucagon

diminue la synthèse de l'enzyme

→ diminue la synthèse des acides gras

Alimentation

Régime riche en glucides
pauvre en graisses

Augmente la synthèse de l'enzyme

Régime riche en graisses
ou jeûne ou glucagon

Diminue la synthèse de l'enzyme

MÉTABOLISME LIPIDIQUE (vue d'ensemble)

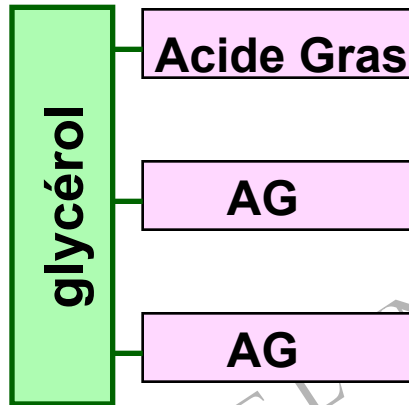
Les triglycérides (ou triacylglycérols)

Les acides gras existent rarement à l'état libre :

- stockés dans les triglycérides
- associés à des protéines de transports

Structure

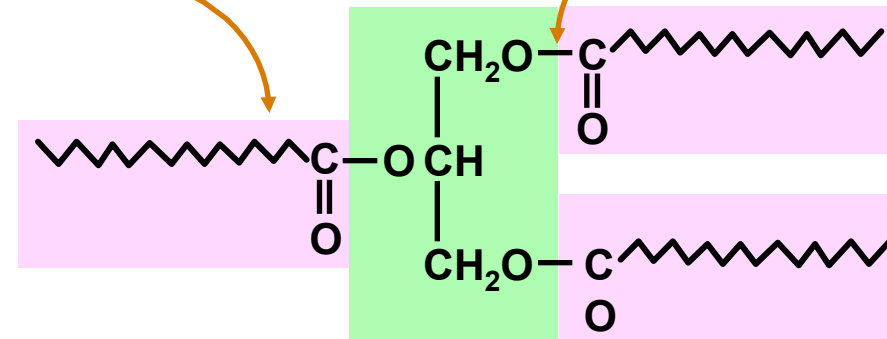
lipides neutres = très apolaires, très hydrophobes



triglycérides

Groupement acyle

Liaison ester



glycérol

SYNTHESE des TG et des GLYCEROPHOSPHOLIPIDES

Formation du Glycérol-3P

Tissu adipeux

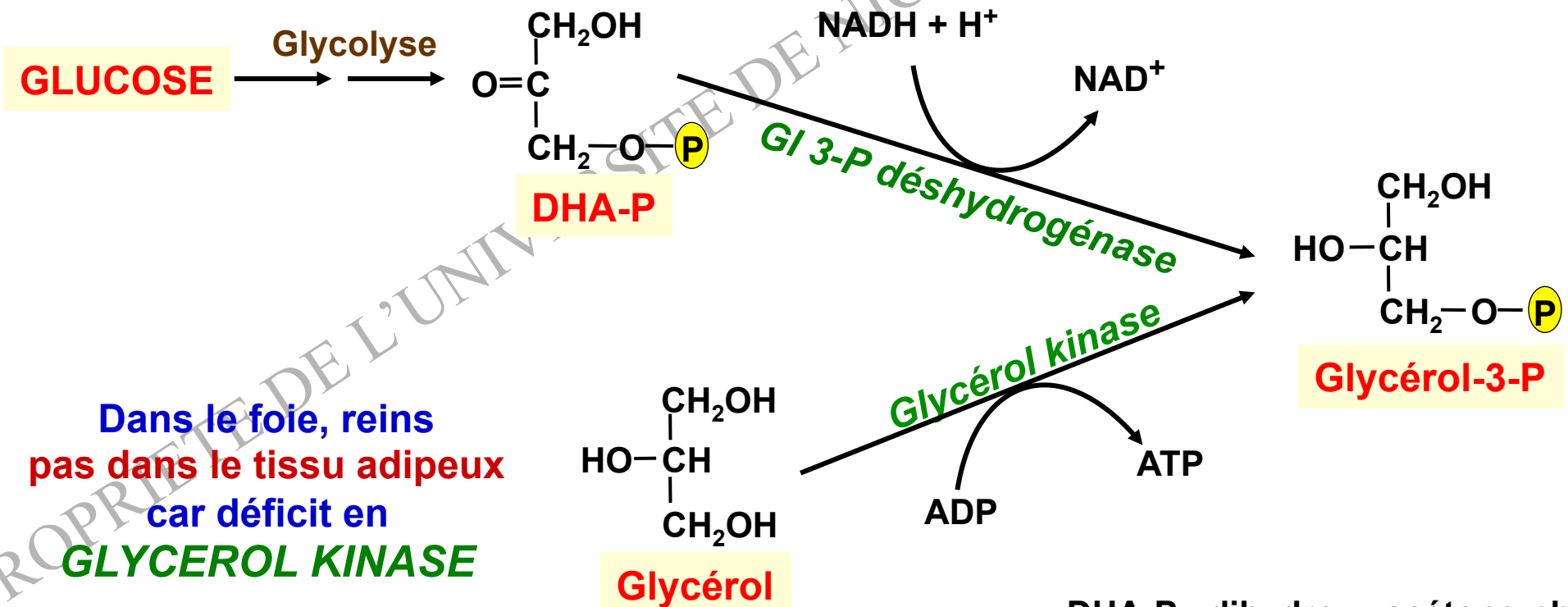
Glycérol 3-P est formé à partir du DHA-P, formé au cours de la glycolyse

DHA-P → Glycérol 3-P (*Glycérol 3-P déshydrogénase* ou *Gl 3-P déshydrogénase*)

Foie – Reins

Glycérol 3-P est formé à partir du DHA-P, formé au cours de la glycolyse

Glycérol 3-P est formé à partir du glycérol (*Glycérol Kinase*)

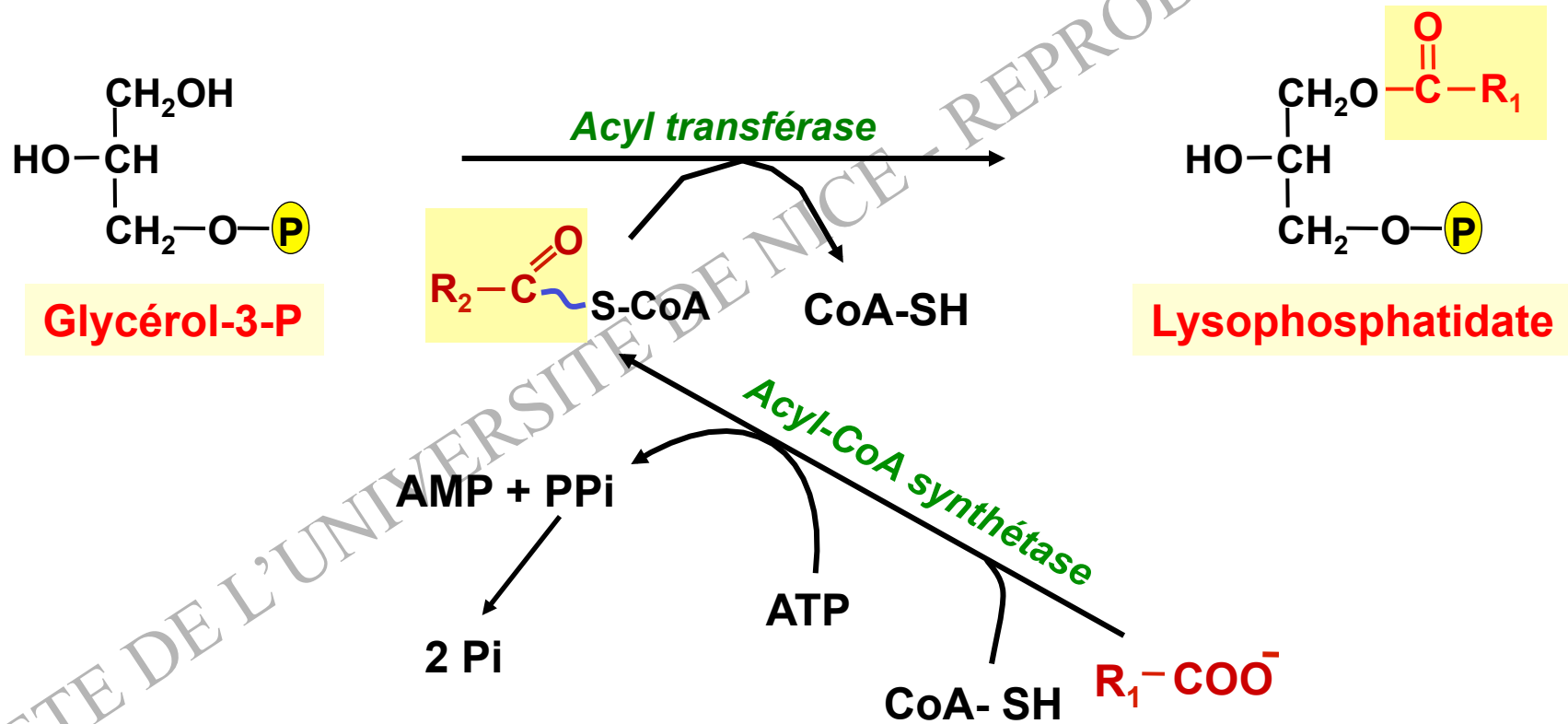


DHA-P : dihydroxy acétone-phosphate

SYNTHESE des TG et des GLYCEROPHOSPHOLIPIDES

Formation du Phosphatidate

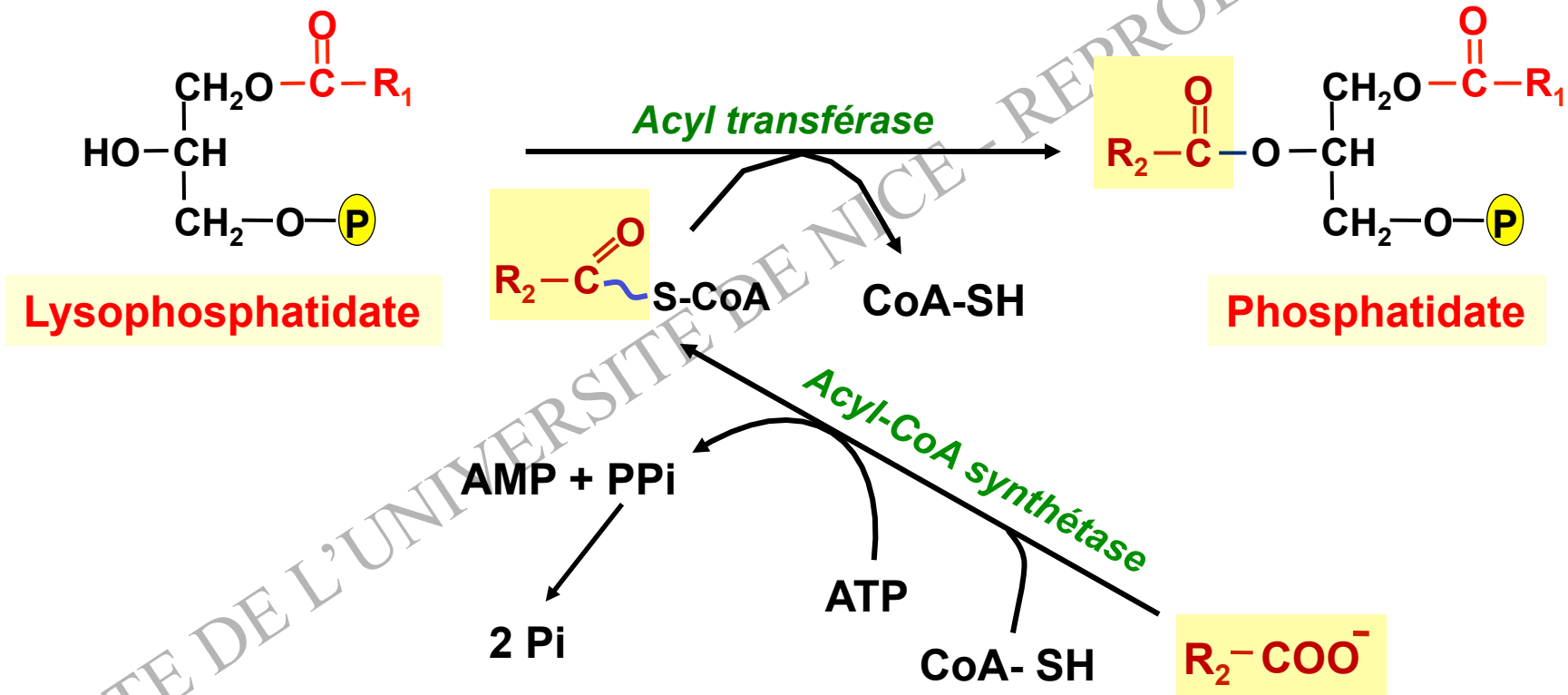
Le glycérol 3-P formé peut former du phosphatidate par addition successive de deux acyl-CoA



SYNTHESE des TG et des GLYCEROPHOSPHOLIPIDES

Formation du Phosphatidate

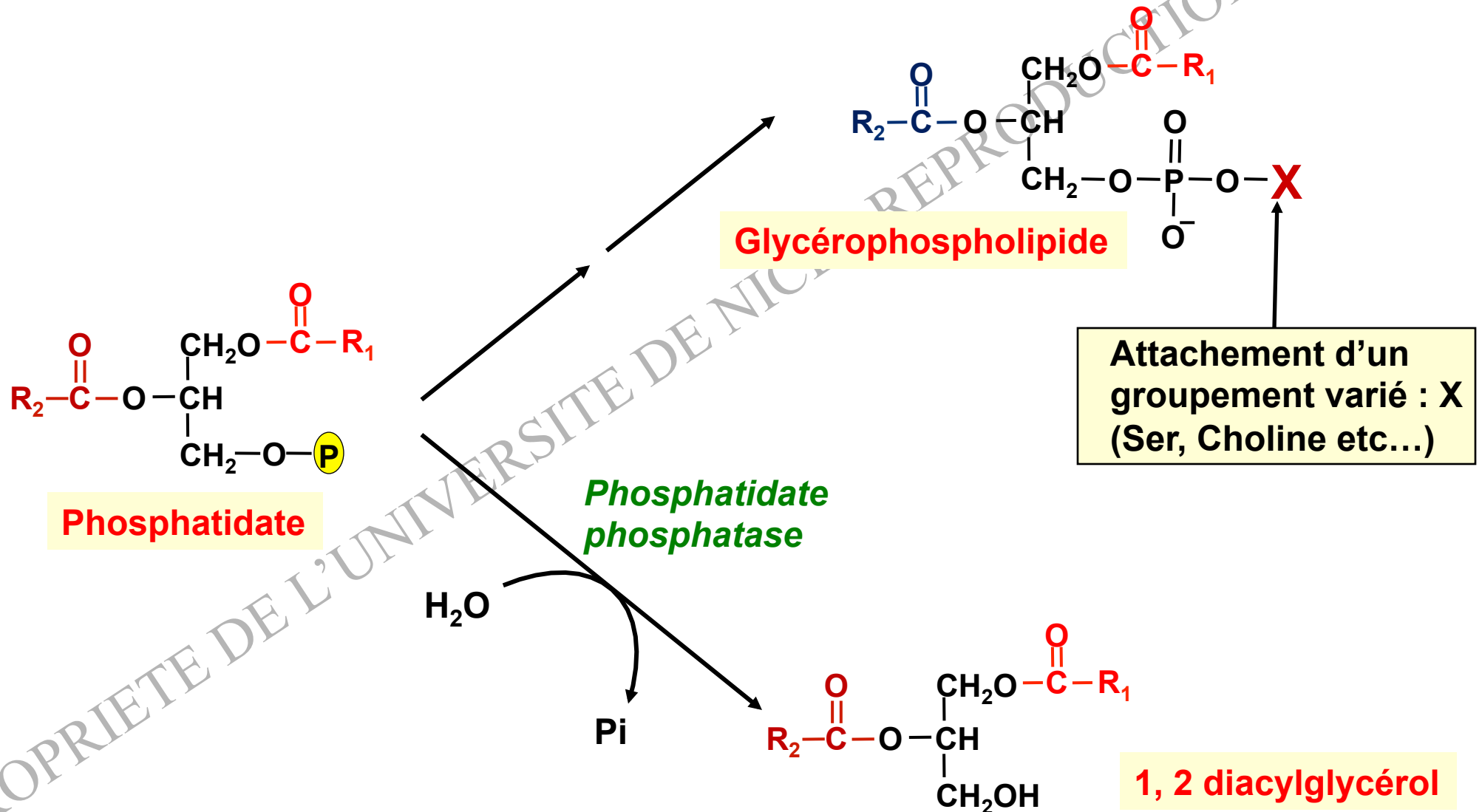
Le glycérol 3-P formé peut former du phosphatidate par addition successive de deux acyl-CoA



SYNTHESE des TG et des GLYCEROPHOSPHOLIPIDES

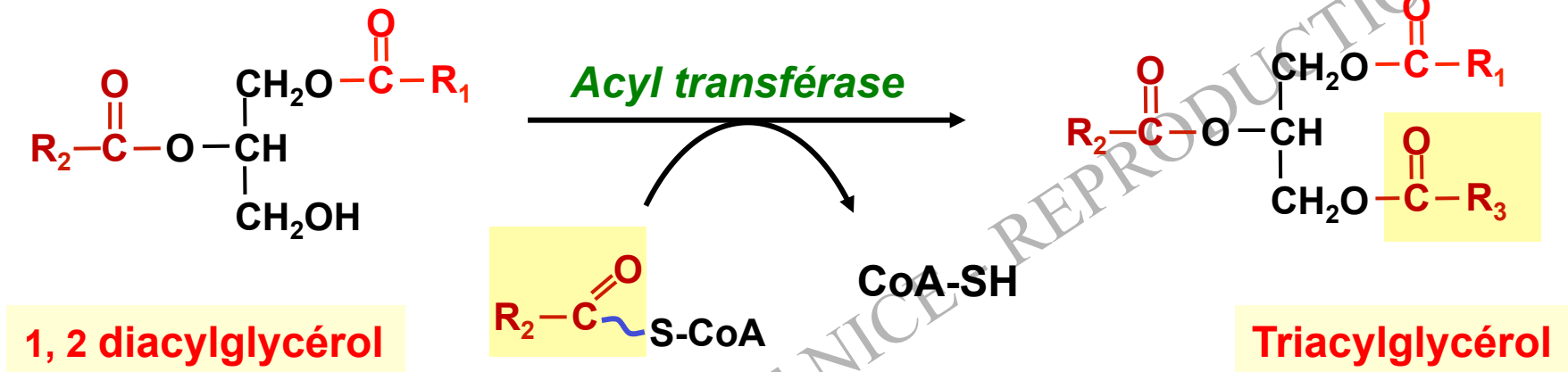
Les glycérophospholipides se forment directement à partir du phosphatidate

Les triglycérides nécessitent la formation de 1,2 diacylglycérol



SYNTHESE des TG et des GLYCEROPHOSPHOLIPIDES

Le 3^{ème} acyl est fixé sur le 1,2 diacylglycérol grâce à l'*Acyl transférase*



Le TG formé est utilisé selon le type de cellule qui l'a produit :

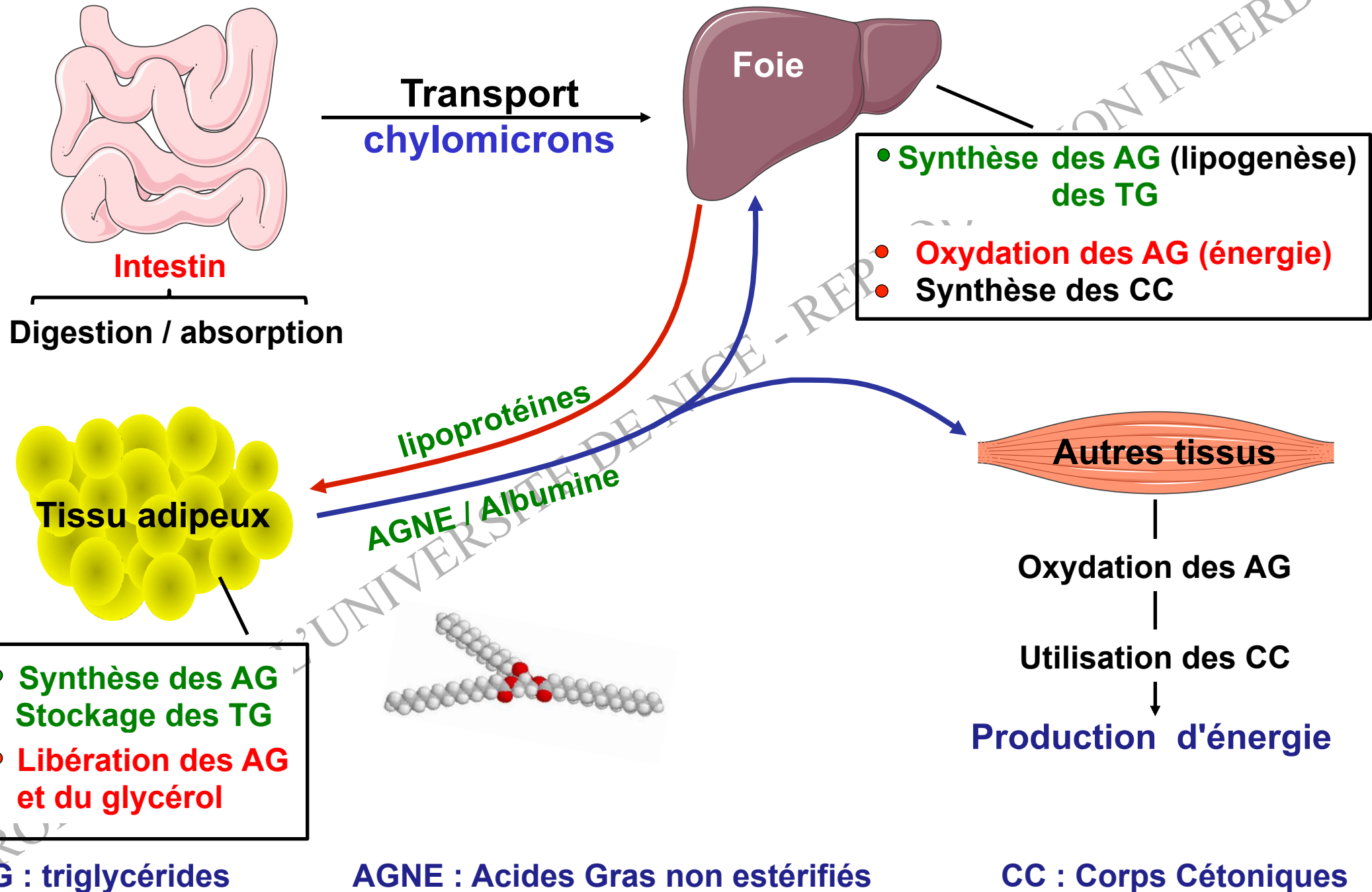
FOIE → le TG est incorporé dans une lipoprotéine VLDL pour être envoyé vers d'autres tissus (TA)

TA → le TG est stocké

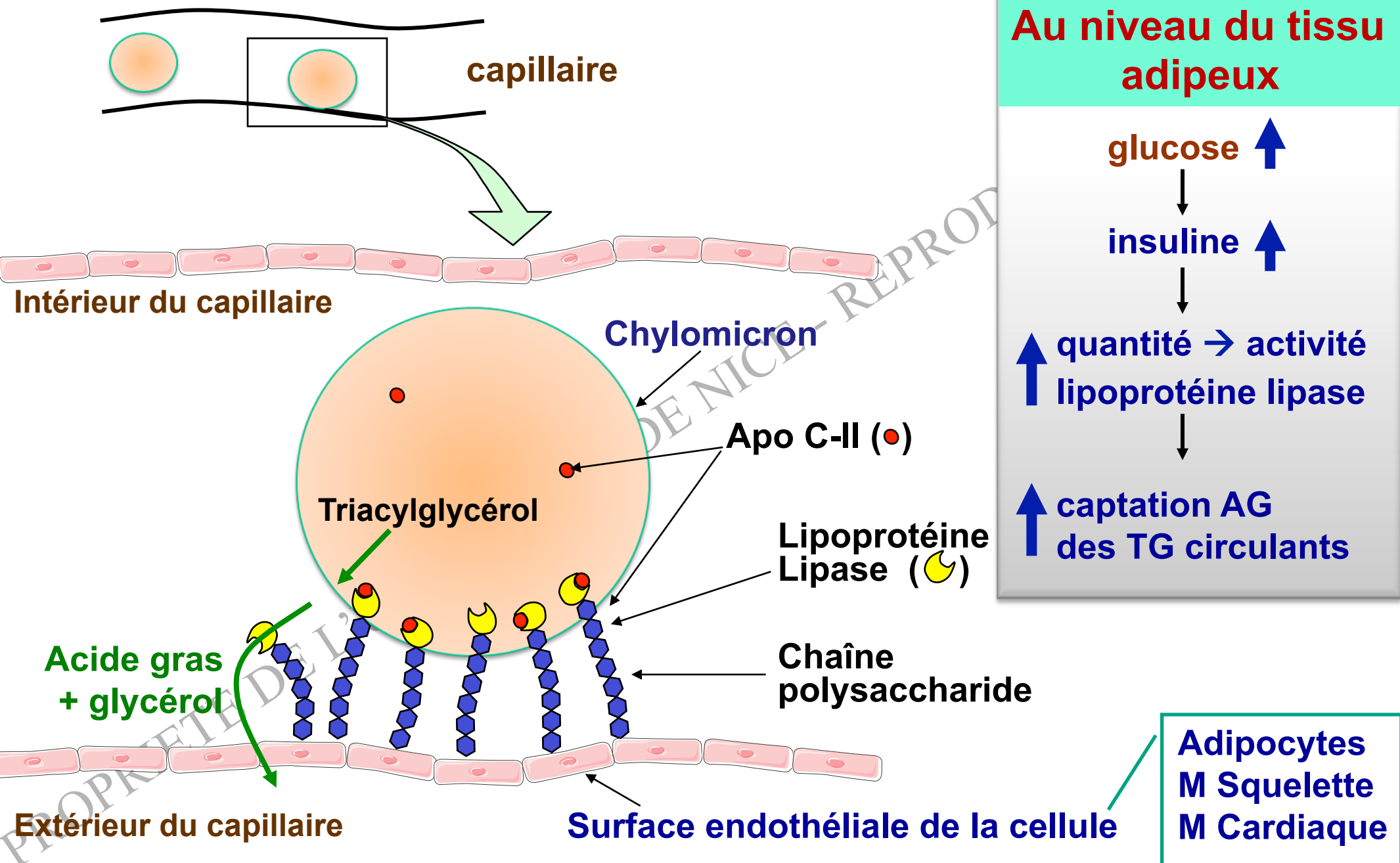
TA : tissu adipeux

TG : triacylglycérol

MÉTABOLISME LIPIDIQUE (vue d'ensemble)



CATABOLISME des TG DANS LE SANG



EFFET METABOLIQUE

ENZYME CIBLE

INSULINE

↑ SYNTHÈSE AG

↑ ACÉTYL-CoA-CARBOXYLASE

↑ SYNTHÈSE ACIDE GRAS SYNTHASE

↑ SYNTHÈSE TG

↑ LIPOPROTEINE LIPASE

↓ HYDROLYSE TG

↓ TRIACYL GLYCEROL LIPASE

ADRENALINE

↑ HYDROLYSE TG

↑ TRIACYL GLYCEROL LIPASE

ADRENALINE
GLUCAGON

↓ SYNTHÈSE AG

↓ ACÉTYL-CoA-CARBOXYLASE

GLUCAGON

↓ SYNTHÈSE AG

↓ SYNTHÈSE ACIDE GRAS SYNTHASE

