

Lipogenèse

Introduction

Masse grasseuse :
20% du poids corporel 

Rappels

Suite à un apport en glucides supérieur aux besoins énergétiques de l'organisme, ils vont devoir être stockés :

- Tout d'abord sous forme de **glycogène** (réserve limitée), essentiellement dans le **foie** et les **muscles squelettiques**, via la **GLYCOGÉNOGÈNE**
- Puis sous forme de **graisses**, surtout des triglycérides (réserve moins limitée), principalement dans le **tissu adipeux**, via la **LIPOGÈNE**

Le tissu adipeux constitue ainsi une réserve énergétique importante 

La lipogenèse permet in fine la biosynthèse d'acides gras, elle se produit principalement dans le cytoplasme du **foie** et de la **glande mammaire lactante**, et plus faiblement dans le tissu adipeux, mais attention : le **tissu adipeux constitue la réserve majeur d'acides gras**   

Petit disclaimer, ces 2 informations ne sont pas contradictoire, explication : la lipogenèse a lieu faiblement au niveau du tissu adipeux, donc peu d'acides gras sont produit dans le tissu adipeux, mais ils y sont majoritairement stockés. Produire ≠ stocker, la lipogenèse c'est seulement la production d'acides gras, donc faiblement dans le tissu adipeux, mais une fois produits, ils doivent être stockés, principalement dans le tissu adipeux, mais ça c'est pour un prochain épisode !!!

Le stockage énergétique sous forme de lipides a 2 avantages:

- Leur oxydation va générer plus d'énergie, et ce grâce à leur chaîne aliphatique qui se définit par une **succession de groupements CH₂ réduits**
- Leur espace de stockage est minime car les **acide gras ne sont pas hydratés** (contrairement aux glucides) → stockage en plus grande quantité

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

L'**acétyl-CoA** est produit dans la **mitochondrie** via le **pyruvate**, par action de la **pyruvate déshydrogénase (PDH)**

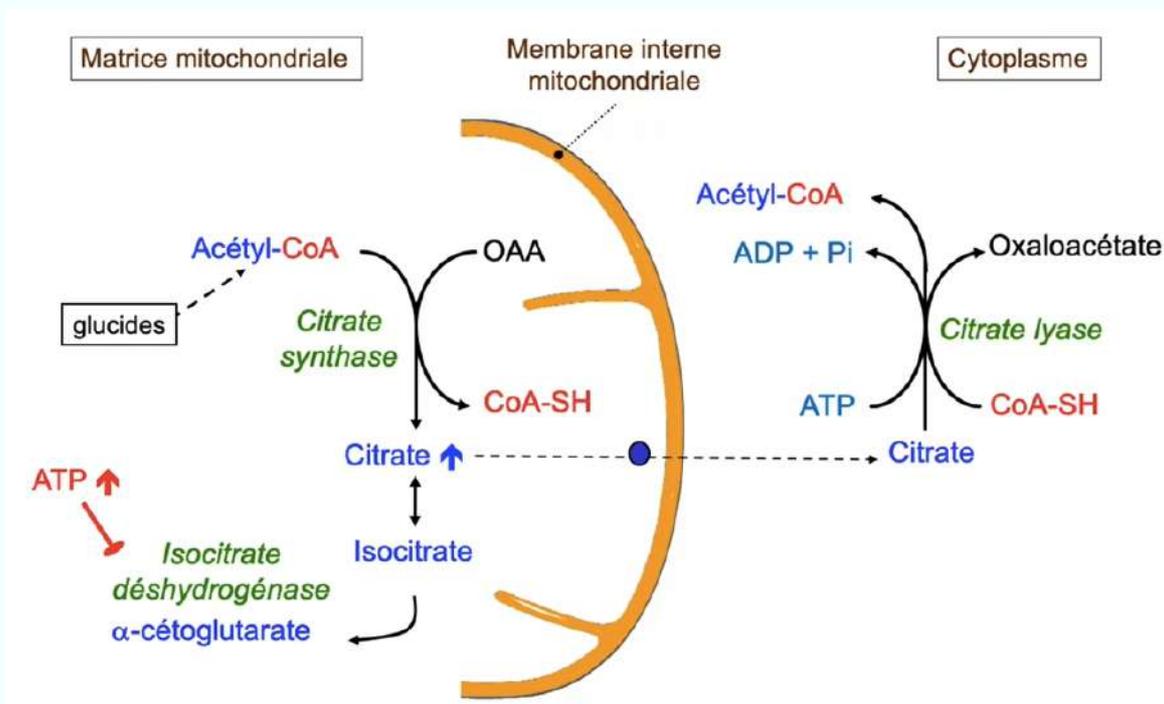
L'**ATP** bloque de manière **allostérique** l'**isocitrate déshydrogénase**, bloquant ainsi l'engagement dans le cycle de Krebs, et entraînant une **accumulation de citrates**

Les citrates passent ainsi du côté **cytoplasmique** et restituent les molécules d'**acétyl-CoA**

Bon là vous comprenez rien, c'est normal ne vous en faites pas

C'est pas très détaillé ici, parce que pas fondamental pour ce cours, c'est juste pour vous donner un contexte, on le reverra en détail dans le cours sur la PDH et sur le Cycle de Krebs ne vous en faites pas !!!

Pour ce cours, comprenez le schéma et ça suffira, vous l'appréhenderez mieux plus tard



●●●

Le citrate est utilisé comme transporteur car la **coenzyme A** n'est pas capable de passer directement la **membrane mitochondriale** puisqu'elle y est imperméable

Maintenant on va voir plus en détail le passage de cette coenzyme A dans la membrane mitochondriale via le citrate :

Côté **mitochondrial** :

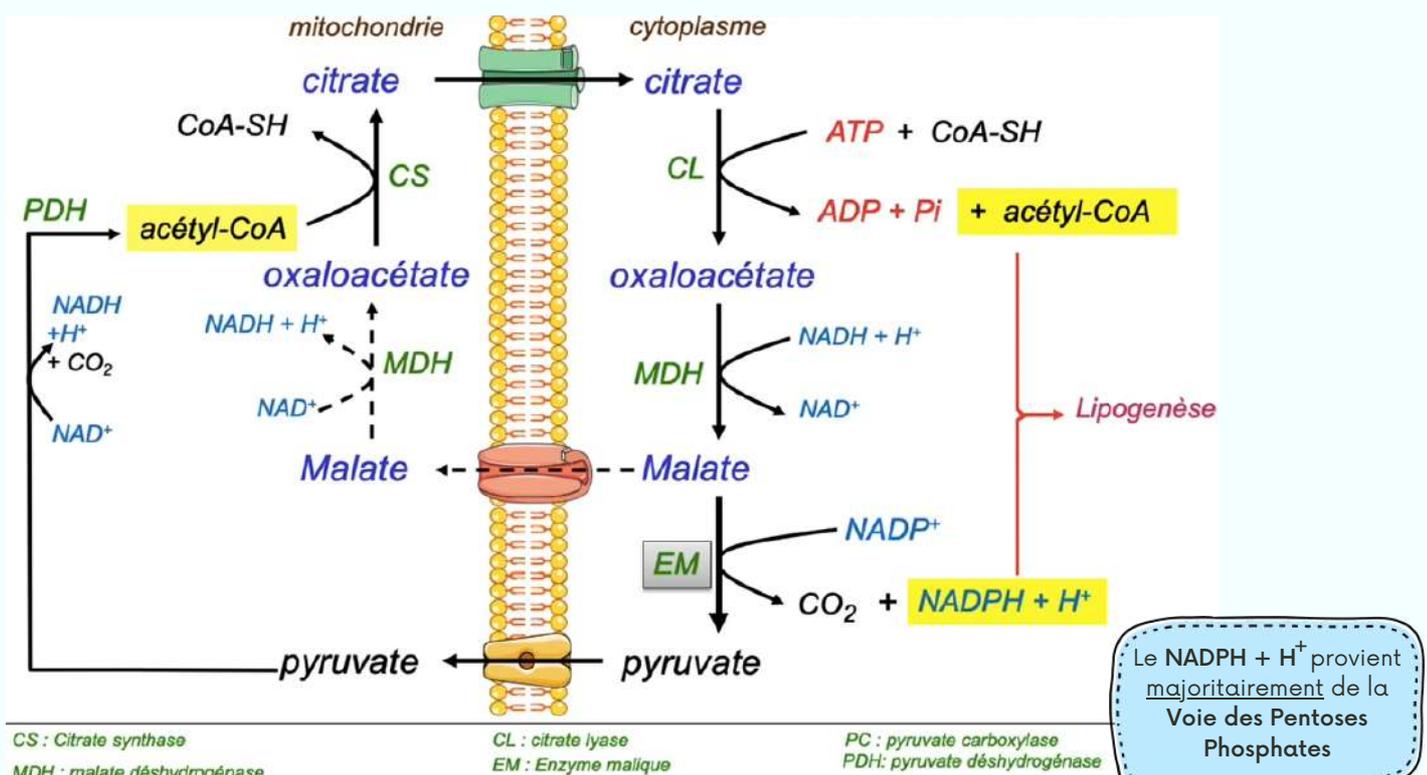
- Le **pyruvate** forme l'**acétyl-CoA** par la **pyruvate déshydrogénase** (PDH), via l'utilisation d'un **NAD⁺** comme coenzyme qui est réduit en **NADH + H⁺**, de plus on a une **décarboxylation** (libération de CO₂)
- Condensation d'un **acétyl-CoA** et d'un **oxaloacétate** via la **citrate synthase** (CS) donne du **citrate** et une **coenzyme A** (CoA-SH)
- Le **citrate** passe dans le **cytoplasme** par un transporteur spécifique

Côté **cytoplasmique** :

- Le **citrate** restitue l'**acétyl-CoA** et l'**oxaloacétate** grâce à la **citrate lyase** (CL) via la consommation d'une **CoA-SH** et d'un **ATP** en **ADP + Pi**
- L'**oxaloacétate** est réduit en **malate** grâce à la **malate déshydrogénase** (MDH), via l'utilisation du **NADH + H⁺** comme coenzyme qui est oxydé en **NAD⁺**
- Le **malate** est transformé en **pyruvate** grâce à l'**enzyme malique** (EM), via l'utilisation du **NADP⁺** comme cofacteur qui est réduit en **NADPH + H⁺**, de plus on a une **décarboxylation** (libération de CO₂)
- Le **pyruvate** rentre dans la **mitochondrie** via un transporteur

Le **malate** peut également rentrer dans la mitochondrie pour former l'**oxaloacétate** grâce à la **malate déshydrogénase** (MDH), via l'utilisation du **NAD⁺** comme cofacteur qui est réduit en **NADH + H⁺**

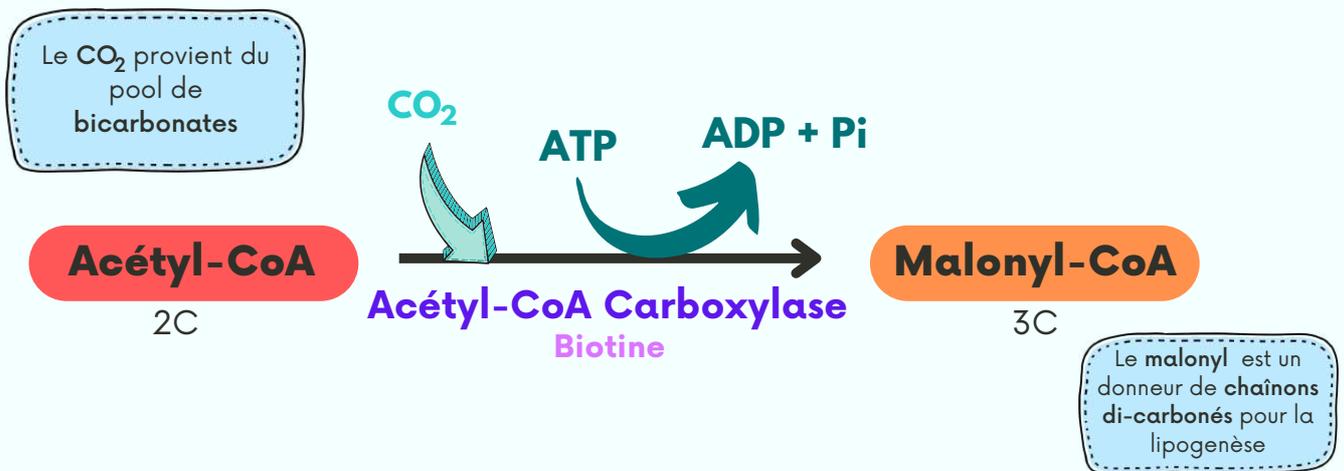
Tout ce que j'ai écrit ici, bah vous l'avez résumé sur ce schéma, quand vous maitriserez bien le cours, réviser le schéma vous sera amplement suffisant



Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA

Cette étape irréversible constitue une étape **limitante** de la lipogenèse, elle consiste en une carboxylation (ajout d'un CO_2) du méthyl (CH_3) de l'**acétyl-CoA**, formant ainsi un **malonyl-CoA** avec 2 unités carbonées

Elle est catalysée par l'**Acétyl-CoA Carboxylase** (ACC) qui a une isoforme en fonction de la localisation tissulaire (foie et muscle) et utilise la **biotine** comme coenzyme



Biosynthèse des acides gras

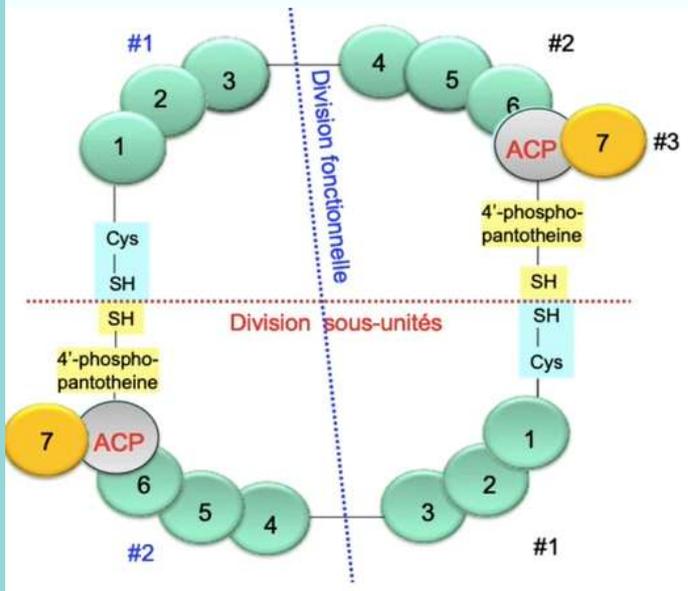
Acide Gras Synthase

Chez les mammifères, l'**acides gras synthase** (AGS) est un **complexe multienzymatique**, c'est donc une protéine multifonctionnelle où chaque sous-unité comprends :

- **6 activités enzymatiques** plus **1 distincte** = la **thioestérase**
- L'**ACP** (acyl carrier protein) = phosphopantéthéine liée par liaison ester-phosphate à une sérine de la protéine

Or, une protéine d'AGS comprends 2 sous-unités, on parle d'**homodimère**, mais cette division en sous-unités est différente de la division fonctionnelle, on parle de fonctionnement "tête-bêche" (cf. schéma page suivante)

En gros, ça veut dire que quand l'AGS fonctionne, elle se sert de sa sous-unité 1 pour la moitié de ses activités enzymatiques (E1, E2 et E3), et pour les activités enzymatiques restantes (E4, E5, E6 et E7) et l'ACP, elle se sert de sa sous-unité 2 (ou inversement)



Activités enzymatiques :

1. (β -)Céto-acyl-ACP synthase
2. Acétyl-CoA-ACP transacylase/transférase
3. Malonyl-CoA-ACP transacylase/transférase
4. β -céto-acyl-ACP réductase
5. β -hydroxyacyl-ACP déshydratase
6. Enoyl-ACP réductase
7. Thioestérase

E = enzyme

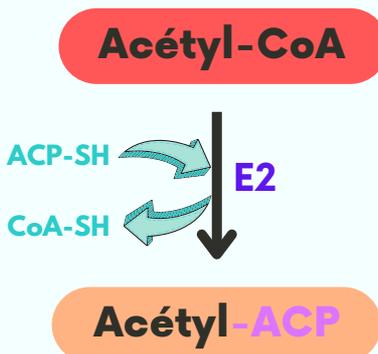
- #1 (E1, E2, E3) : liaison et condensation de l'acétyl et du malonyl
 - #2 (E4, E5, E6) : réductions des intermédiaires précédemment formés
 - #3 (E7) : libération de l'acide gras synthétisé
- } Allongement de la chaîne de l'acide gras

●●● Pour passer d'une activité enzymatique à une autre, on va avoir l'ACP qui va agir comme un bras mécanique en donnant les groupements acyls aux différentes enzymes de l'AGS, mais il ne peut porter qu'UN SEUL SUBSTRAT À LA FOIS !

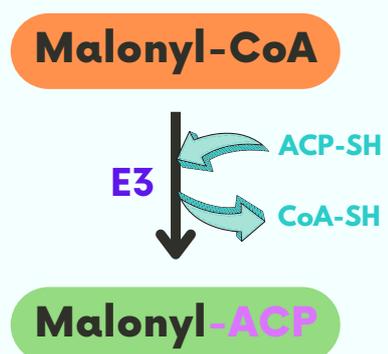
Principe

1. Liaison

- L'actéyl-CoA est chargé sur l'ACP via l'E2
- Le malonyl-CoA (issu de la décarboxylation précédente) est chargé sur l'ACP via l'E3

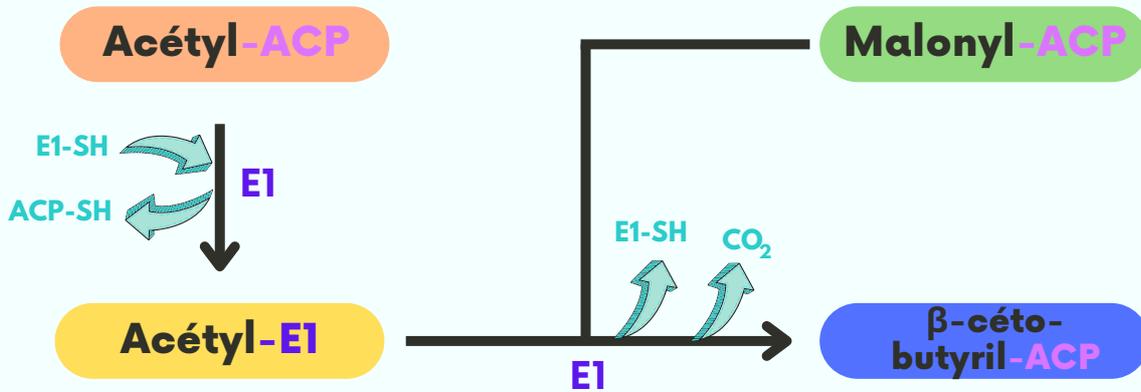


Attention l'ACP ne pouvant contenir qu'un seul substrat à la fois, il devra d'abord relâcher l'acétyl avant de prendre en charge le malonyl



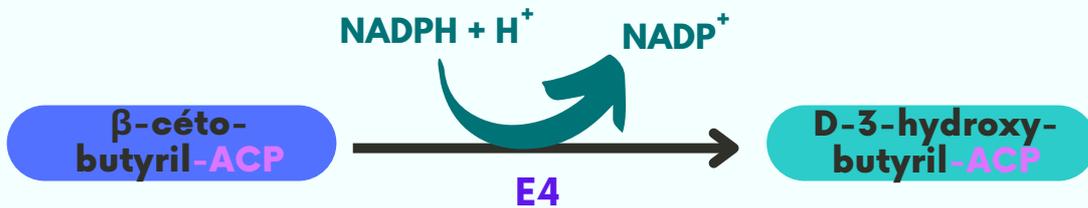
2. Condensation

- L'actéyl-ACP est chargé sur l'E1, permettant à l'ACP de prendre en charge le malonyl
- L'acétyl-CoA et le malonyl-ACP se condensent en β -cétobutyryl-ACP via l'E1



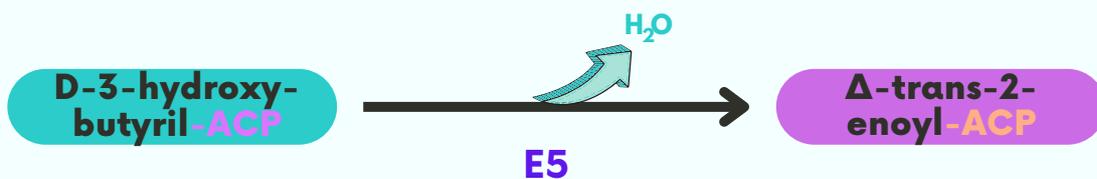
3. Réduction

- Le β -cétobutyryl est réduit en D-3-Hydroxybutyryl via l'E4 et grâce à la coenzyme $\text{NADPH} + \text{H}^+$ qui est oxydé en NADP^+



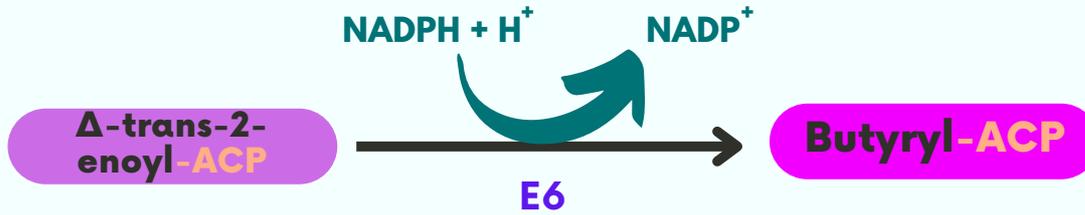
4. Déshydratation

- Le D-3-Hydroxybutyryl est déshydraté en Δ -trans-2-enoyl via l'E5 (formation d'une double liaison)



5. Réduction

- Le Δ -trans-2-enoyl est réduit en **Butyryl** (4 carbones) via l'E6 et grâce à la coenzyme $\text{NADPH} + \text{H}^+$ qui est oxydé en NADP^+



Ce 1er tour (comme n'importe quel tour) rapporte **2 carbones** à l'acide gras

Après ça on repart à l'étape 2. (condensation) avec du butyryl à la place de l'acétyl, autant de fois que nécessaire, jusqu'à un **maximum de 16 carbones totale**, c'est le **palmitate** / acide palmitique, qui est l'acide gras majoritairement synthétisé par l'AGS (à 90%)

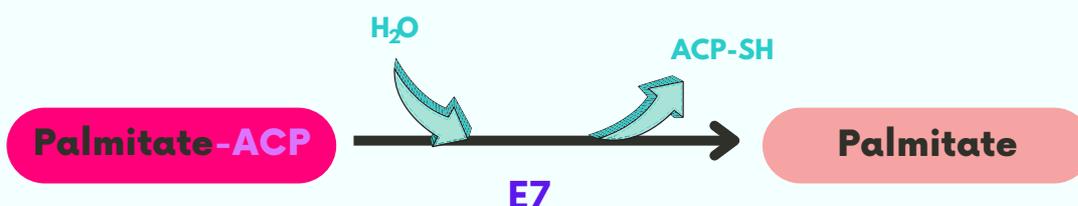
Le butyryl est formé après un 1er cycle, mais si on refait un cycle ça sera plus le butyryl dans les intermédiaires mais le caproyl (AG à 6C) et ainsi de suite jusqu'au palmitate maximum (16C)

Le terme générique pour acétyl, butyryl, caproyl... est ACYL (d'où le nom des enzymes comme transacylase par exemple) vous pouvez donc remplacer "butyryl" par "acyl" dans les intermédiaires pour être plus inclusif, ça marche aussi, c'est juste que là on prends l'exemple du 1er tour, c'est donc bien le butyryl

6. Hydrolysatation

- Le **palmitate** est hydrolysé pour être **libéré de l'ACP** (et de l'AGS de façon général) via l'E7

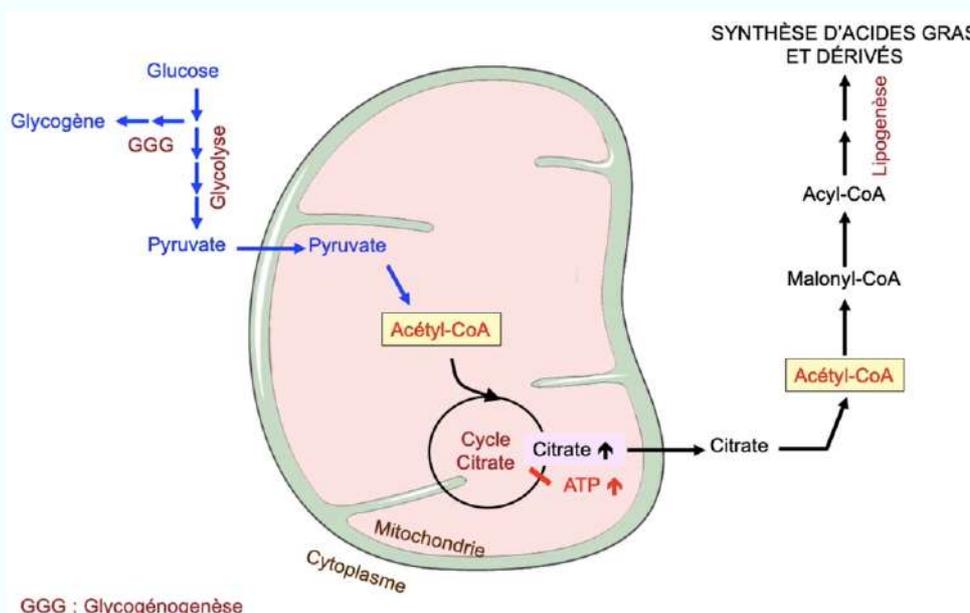
On prend le cas du palmitate parce que comme je l'ai écrit juste au-dessus, c'est l'acide gras majoritairement formé par la lipogénèse, mais c'est pareil avec n'importe quel AG de moins de 16 carbones (butyryl, caproyl...)



Pour avoir un acide gras supérieur à 16 carbones, le palmitate devra subir une élongation de sa chaîne aliphatique

Qu'on verra dans un prochain épisode !!!

Schéma récap



Instant QCM

Fait par la prof +++

QCM : Concernant la lipogenèse, indiquez la ou les propositions(s) exacte(s) :

- A) Le palmityl-CoA est le donneur de chainons di-carbonés à chaque cycle de l'acide gras synthase
- B) L'acide gras synthase est un complexe multienzymatique composé de deux sous-unité protéique
- C) Le citrate permet de restituer de l'acétyl-CoA coté cytoplasmique pour initier la lipogenèse
- D) La lipogenèse requiert du FADH₂ comme coenzyme pour les étapes de réduction de l'acide gras synthase
- E) L'acétyl-CoA carboxylase catalyse la carboxylation du malonyl-CoA en consommant de l'ATP

Comme la dernière fois, la prof a mis un item E pour que vous ayez plus d'entraînement, mais le jour de l'examen vous ne devriez pas en avoir

Correction :

CB

Et c'est déjà tout pour ce tout 1er (vrai) cours sur le métabolisme lipidique, ne vous en faites pas vous aurez très prochainement une fiche récap, mais comme vous le voyez on monte d'un cran en difficulté (un cran seulement !), donc elle vous sera utile mais sera utilisée en complément de cette fiche complète P.S. Le schéma récap de la prof est peut-être un peu trop synthétique, et si vous n'avez pas encore fait les cours sur le métabolisme mitochondrial ça doit vous paraître très abstrait, donc oubliez le pour le moment il n'est pas fondamental, vous reviendrez dessus plus tard

Et voilà c'est tout pour moi... mais bien sûr que non !!!! Vous les attendez depuis le début de la fiche, tout autant que moi, laissez-moi vous présenter, les DÉDIS !!!!!

Dédi à **Noah**, qui ne cessera jamais de me faire rire 🤪

Dédi à **Eléa**, parce que... bah parce que... oh et puis pourquoi avoir besoin d'une raison ? Bah parce qu'elle est trop sympa voilà ! ❤️

Dédi à **Julieto**, parce que grâce à toi 🎵 j'ai trouvé le sens de la vie que je mène !!!! et je l'aime !!!! 🎵

Dédi à la team de la night, aka **Camilya** et **MC** qui m'ont accompagné des nuits durant pour vous faire cette fiche de K-LI-T 🌟

La meilleure pour la fin : dédi à ma marraine de cœur **Ilona**, je suis tellement heureux d'être en P2 ne serait-ce que pour t'avoir rencontré 🍷