



LIPOGENESE

I) Introduction

- II) Transport de l'acétyl-CoA de la mitochondrie vers le cytosol
- III) Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA
- IV) Biosynthèse des acides gras


I) Introduction

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 (TA) est plus extensible, et permet donc de stocker un maximum d'apports glucidiques d'origine alimentaire en lipides *J'insiste, dans ce cours, on va vraiment voir comment les glucides que l'on a mangés "en trop" sont stockés sous forme de lipides*

-> Le tissu adipeux constitue ainsi un **réserve énergétique importante**

Masse grasseuse : **20%** du poids corporel  (pour un poids corporel de 80kg) Ce qui fait 16kg de lipides que l'on peut stocker dans le TA. Pour la même quantité d'énergie apportée par les 16kg lipides, il faudrait un poids corporel de 110kg si tout était stocké uniquement sous forme de glycogène

La lipogénèse permet in fine la biosynthèse d'acides gras (AG) *Donc lipogénèse = fabrication des AG*, 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 majeure d'AG +++

Alors, pas de confusion :

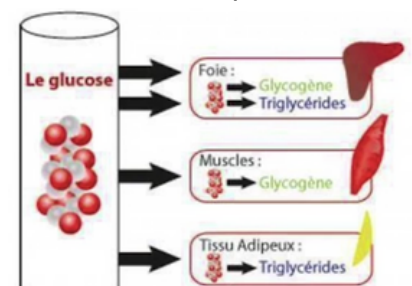
Lipogénèse -> foie et glande mammaire (+faiblement dans le TA)

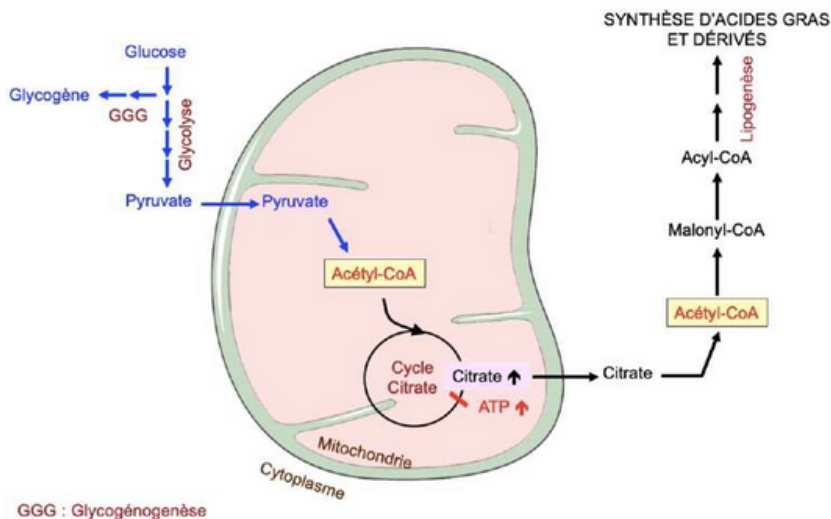
Stockage -> TA

Sur ce schéma, un peu hors sujet mais intéressant, vous avez les différents organes dans lesquels sont stockés les glucides et lipides

Le stockage énergétique sous forme de lipides a 2 avantages:

- Leur **oxydation va générer plus d'énergie**, et ce grâce à leur chaîne aliphatique (=succession de groupements CH réduits)
- Leur **espace de stockage est minime** car les **AG ne sont pas hydratés** (contrairement aux glucides) -> stockage en plus grande quantité





Là on va voir rapidement comment on obtient l'acétyl-CoA, molécule à la base de la lipogenèse

Petite précision : observez bien ce qui est représenté sur les schémas, ici, le machin rose est l'intérieur d'une mitochondrie, ce qui est autour est le cytoplasme

1. À la suite d'un **apport alimentaire (=post-prandial)**, les glucides vont être digérés puis absorbés dans notre système digestif sous forme de glucose. Ce glucose sera relargué dans la circulation sanguine puis être capté par les cellules et rentrer dans celle-ci par un transporteur spécifique (**GLUT**). *Ca j'espère que c'est bon pour vous, on parle de digestion et absorption dans le cours d'intro au métabolisme*

2. Ce glucose qui a été capté dans une cellule va subir une première réaction. Il va être phosphorylé en **Glucose-6P** par les hexokinases. Ce G6-P (qui est un carrefour métabolique) va pouvoir être utilisé et suivre différentes voies métaboliques.

3. Le G6-P va réaliser la **Glycogénogenèse** (GGG) afin de reproduire les stocks de glycogène dans les cellules (première mise en réserve du glucose qu'on a vu plus haut).

4. Lorsque les réserves de glycogène (qui sont très limitées) ont été complétées, le G6-P va s'engager dans la voie de la **glycolyse** pour se diriger vers la seconde mise en réserve.

5. Le glucose rentre dans la glycolyse et produit du **pyruvate**. Le pyruvate rentre dans la mitochondrie et produit de l'**acétyl-CoA**. Cet Acétyl-CoA rentre dans le **Cycle de Krebs** et produit du **citrate**.

6. Dans cette situation post-prandiale, le niveau énergétique va être rapidement important et donc on n'aura plus besoin de produire les molécules d'ATP. Conséquence : On aura un signal qui va dire d'arrêter le cycle de Krebs (vu qu'on n'a plus besoin de produire des ATP) *(je précise que le cycle de Krebs a pour finalité de produire de l'énergie (ATP))*. Et la cellule va utiliser cet Acétyl-CoA pour produire des AG par la voie de la lipogenèse.

Donc le point de départ de la Lipogenèse c'est la molécule d'acétyl-CoA qui depuis la mitochondrie, va devoir se retrouver du côté cytoplasmique et entrer dans la voie de la lipogenèse.

3 étapes pour la lipogenèse (=biosynthèse des AG) :

- **1 : Transport de l'acétyl-CoA de la mitochondrie vers le cytosol** via le transporteur du Citrate
- **2 : Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA**. Enzyme : **Acétyl-CoA carboxylase** *À partir de maintenant, je mettrai tous les noms d'enzymes en vert* (Coenzyme : Biotine). Etape clé
- **3 : Biosynthèse des AG** Répétition de la condensation d'unités comportant deux carbones dérivés du Malonyl-CoA sur la chaîne Acyl. Enzyme : **L'Acide gras Synthase** (Complexe multienzymatique)

Et maintenant, on va tout détailler !

II) 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) *Je traduis tout ça en schéma :*



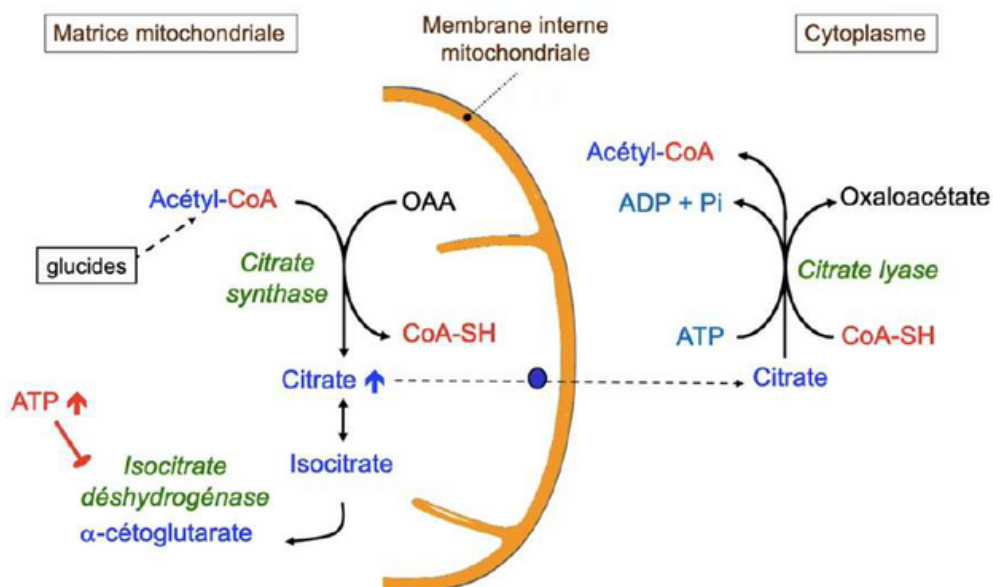
En fait, il y a un cours entier sur cette transformation du pyruvate en acétyl-CoA

Maintenant, regardez le schéma en dessous et lisez en même temps le texte

L'ATP bloque de manière allostérique l'isocitrate déshydrogénase, bloquant ainsi l'engagement dans le cycle de Krebs, et entraînant une accumulation de citrate *Je suis consciente que vous n'avez pas encore vu le cycle de Krebs. Le citrate et l'isocitrate en sont des intermédiaires. L'ATP bloque l'enzyme qui transforme l'isocitrate en alpha-cétoglutarate, donc l'isocitrate redevient du citrate, qui lui s'accumule dans la mitochondrie.*

Pourquoi l'ATP bloque le cycle de Krebs ? Parce qu'on est en situation post-prandiale, et donc on va stocker

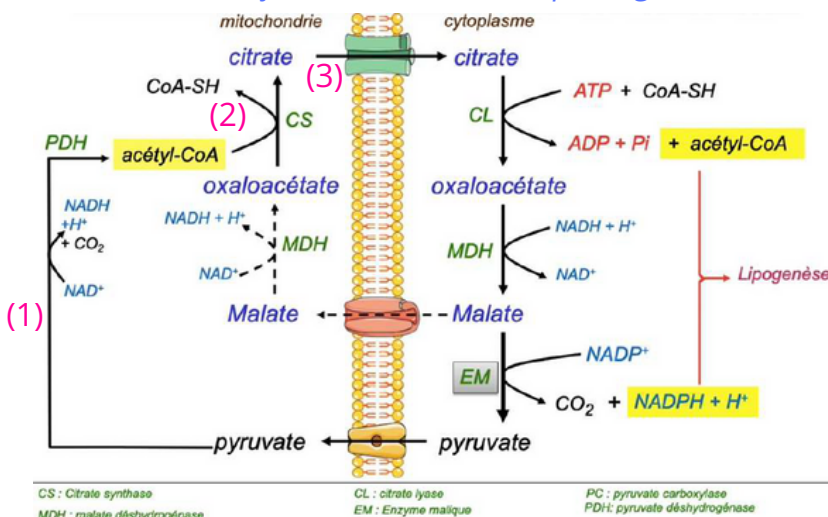
Le citrate passe ainsi du côté cytoplasmique et restitue les molécules d'acétyl-CoA



Le citrate est utilisé comme transporteur car le coenzyme A (CoA) n'est pas capable de passer directement la membrane mitochondriale puisqu'elle est imperméable au CoA

En fait, depuis le début, on voulait faire passer l'acétyl-CoA (qui provient de la dégradation des glucides) depuis la mitochondrie vers le cytosol. Mais on a besoin d'un transporteur : le citrate (remarquez que l'acétyl-CoA ne va tout de même pas traverser la membrane de la mitochondrie)

Maintenant on va faire un zoom sur le passage du citrate de la mitochondrie vers le cytosol



Courage pour ce schéma, le texte de la page d'après redit exactement la même chose que le schéma

Côté mitochondrial :

- Le **pyruvate** forme l'**acétyl-CoA** par la **pyruvate déshydrogénase (PDH)** *déjà vu juste avant*, via l'utilisation d'un NAD comme coenzyme qui est réduit en NADH + H, de plus on a une décarboxylation (libération de CO₂). (1)
- Condensation d'un **acétyl-CoA** et d'un **oxaloacétate** via la **citrate synthase (CS)** donne du **citrate** et une **coenzyme A** (CoA-SH) (2)
- Le citrate passe dans le cytoplasme par un transporteur spécifique (3)

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)** *cytoplasmique*, 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** (*très utile dans la lipogenèse*), de plus on a une décarboxylation (libération de CO₂)
- Le pyruvate rentre dans la mitochondrie via un transporteur *La boucle est bouclée, on revient au pyruvate*

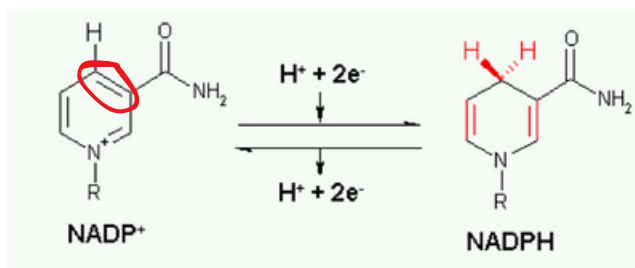
Le **malate** peut également rentrer dans la mitochondrie pour former l'**oxaloacétate** grâce à la **malate déshydrogénase (MDH) mitochondriale**, via l'utilisation du NAD⁺ comme cofacteur qui est réduit en NADH + H⁺



Le NADPH + H provient majoritairement de la Voie des Pentoses Phosphates

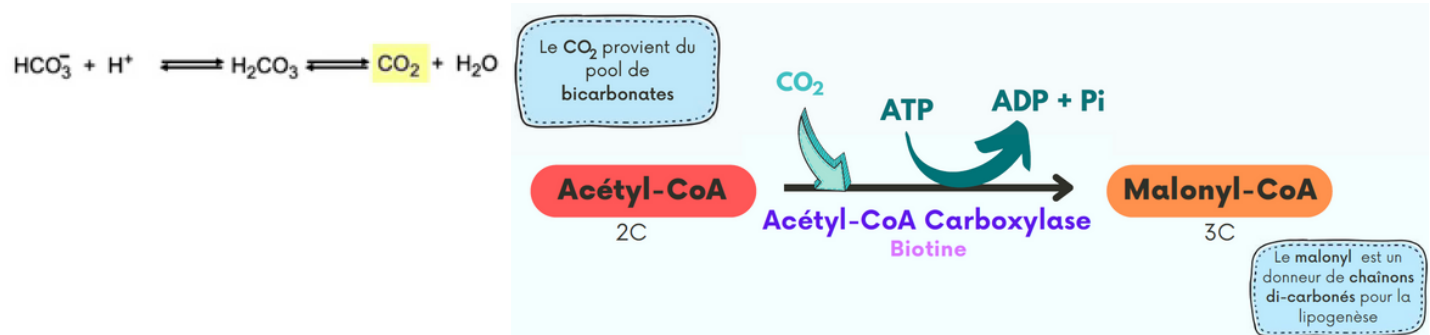
Mais comme dit juste avant, le NADPH + H provient aussi de la réaction catalysée par l'enzyme malique, mais minoritairement

[Instant bonus] : *Pas dans le cours, mais pour ceux qui se demandent concrètement ce que ça veut dire "NADP réduit en NADPH + H"*



On voit qu'il y a une double liaison qui disparaît, qui est réduite

III) Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA



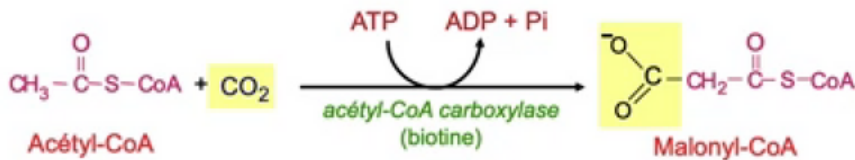


Schéma de la prof, si vous aimez bien voir à quoi ressemblent les molécules

Etape **irréversible** (consomme de l'ATP) qui est une **étape limitante** de la lipogenèse

Carboxylation du méthyl de l'acétyl-CoA (*=on rajoute un CO₂ sur le CH₃ de l'acétyl-CoA. Du coup, on avait 2C, on a maintenant 3C*). On forme un malonyl-CoA

Réaction catalysée par l'**Acétyl-CoA Carboxylase (ACC)** qui a différents isoformes en fonction de la localisation tissulaire (foie et muscle) et utilise la **biotine** comme coenzyme

IV) Biosynthèse des acides gras

Acide gras synthase

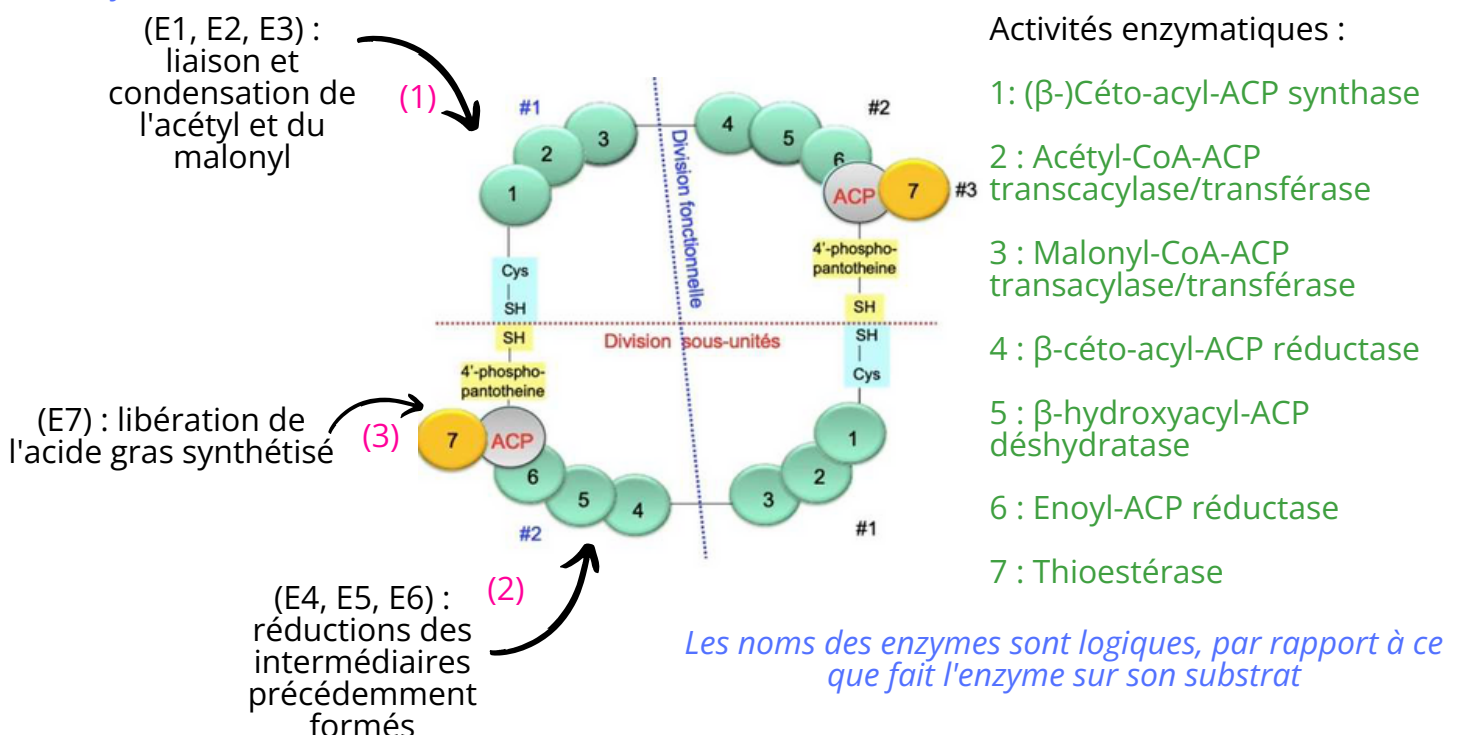
Chez les mammifères, l'**acide gras synthase (AGS)** est un **complexe multienzymatique (homodimère)** (*car 2 sous unités identiques*) (*rappelez vous aussi qu'on parle aussi des complexes enzymatiques dans le cours d'intro au métabolisme*), c'est donc une protéine multifonctionnelle où **chaque sous-unité (2 sous unités)** comprend :

- 6 **activités enzymatiques** (*en vert*) + 1 **distincte** (*en jaune*) = la **thioestérase** *Et là on ne confonds surtout avec thiolase ou thiokinase.*
- L'**ACP** (acyl carrier protein) = **phosphopantéthéine** liée par liaison ester-phosphate à une sérine de la protéine

Mais le fonctionnement de cette enzyme ne se fait pas par sous unité entière, mais par demi sous unité. *Voilà pourquoi sur le schéma vous voyez une division fonctionnelle*

Division en sous-unités différente de la division fonctionnelle -> fonctionnement "tête-bêche"
Une demi sous unité va fonctionner avec l'autre demi sous unité

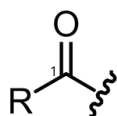
E = enzyme



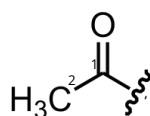
(1) et (2) permettent l'allongement de la chaîne d'acides gras

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**

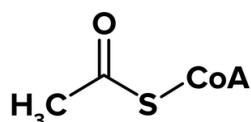
[Instant bonus] Vous vous demandez ce que c'est un "acyl" ? Si c'est la même chose que acétyl ? Et acétyl CoA alors, c'est quoi ? Vous êtes au bon endroit, ici on va faire la différence entre tous ces mots barbares !



Voilà la formule d'un **acyl**, avec R un radical quelconque, et les vagues étant autre chose

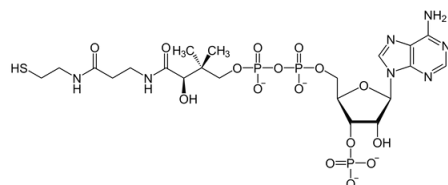


R étant cette fois un méthyl, on a rajouté un carbone, donc on en a 2 maintenant **ét** -> **Acétyl**



Cette fois, les vagues sont un soufre suivi d'un **CoA** -> **Acétyl CoA**

On représente pas CoA en entier sur les schémas, vous comprenez pourquoi...



On est bien d'accord, tout ça c'est pas à savoir !!!

*Allez, on reprend le cours, on va détailler toutes les réactions, vous avez à la fin de la fiche un schéma indispensable pour apprendre selon moi, il récapitule toutes les réactions de la lipogenèse. C'est moi qui l'ai fait en combinant plus schémas. Je vous conseille **fortement** de le redessiner avant de le lire le texte pour faire un truc encore plus beau ! et vous pourrez lire le texte en même temps que vous suivez sur votre schéma*

Et n'oubliez pas que E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7 font partie de l'AGS

1) Liaison

L'**acétyl-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**

Le malonyl est un donneur de chaînons di-carbonés

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

2) Condensation

L'**acétyl-ACP** est chargé sur l'**E1**, permettant à l'ACP de prendre en charge le malonyl

L'acétyl et le malonyl-ACP se condensent en **β-céto-butryl-ACP** via l'**E1**

Donc là on a fait fonctionner les 3 enzymes de la première sous unité. Le β-céto-butryl est donc amené par ACP sur la deuxième sous unité

3) Réduction

Le **β -céto-butyryl** est réduit en **Δ -3-Hydroxybutyryl** via l'E4 et grâce au coenzyme **NADPH + H** qui est oxydé en **NADP**. *Là c'est extrêmement important de retenir qu'on utilise du NADPH (qui provient majoritairement de la voie des pentoses phosphate, et minoritairement de la transformation du malate en pyruvate par l'enzyme malique)*

4) Déshydratation

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

5) Réduction

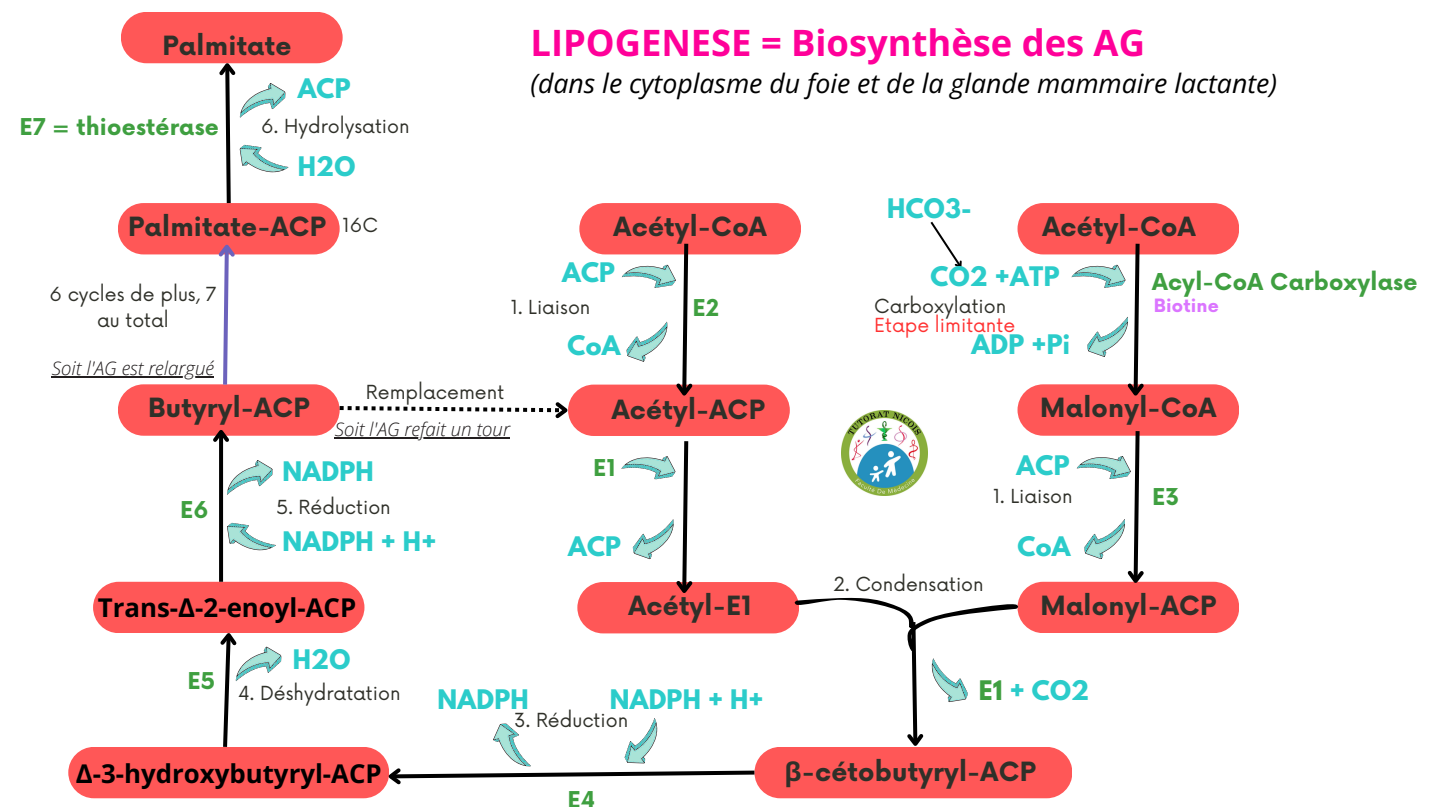
Le **Δ -trans-2-enoyl-ACP** est réduit en **Butyryl-ACP** (4 carbones) via l'E6 et grâce au coenzyme **NADPH + H** qui est oxydé en **NADP+**

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, c'est le **palmitate / acide palmitique**, qui est l'acide gras que l'**AGS synthétise majoritairement** (à 90%)

Vous aurez bien compris que le malonyl est responsable de l'ajout de 2 carbones sur la chaîne carbonée, ça permet de l'allonger un peu plus à chaque tour

6) Hydrolysatation

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



Voilà le fameux schéma, ici vous avez la lipogenèse, et on verra plus tard la lipogenèse et sa régulation, + quelques petits détails à rajouter. Si vous savez ça, vous connaissez quasiment tout le cours

Si vous voulez voir à quoi ressemblent toutes ces molécules si ça vous aide à retenir, allez regarder la vidéo de la prof sur Moodle

Là on a vu comment on fabriquait des AG <16C sans double liaison, et à partir de ça, on pourra fabriquer des AG plus complexes (plus longs, ou avec des doubles liaisons) ou fabriquer des triglycérides

Je sais que vous adorez la bioch, mais on verra tout ça dans les prochaines fiches !

QCM de 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-unités protéiques
- 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

Correction après... les dédis !

Dédis à tous les tuteurs, franchement vous avez une super équipe de tuteurs qui sont là pour vous aider. Mais au-delà de leur statut de tuteurs, ils sont tous des gens super sympas !

Dédis à ma marraine officielle de P1 et à mon parrain officiel (qui m'a permis de reprendre le format de son schéma sur la lipogenèse pour refaire le vôtre)

Dédis à tous mes vieux de bioch, (ils avaient fait un boulot tellement incroyable l'année dernière, que j'avais peur d'être tutrice de bioch et de ne pas être à la hauteur)

Dédis à la famille des loulous comme toujours

Dédis à mes co-parrains Yacine et Houcine, et bien entendu, grosse dédi à mes fillots Antonin, Fabien et Matisse

Dédis à tous les P1 qui me posent pleins de questions sur le forum

Dédis à tous les P1 qui détestent la bioch mais sont obligés de la travailler parce qu'ils ont envie de réussir leur P1 -> on N'IMPASSE PAS

Dédis à tous les P1 qui aiment la bioch parce que tout simplement cette matière, c'est celle qui explique tout ce qu'il se passe dans notre corps

QCM : BC

- A) Faux : Le malonyl-CoA
- B) Vrai
- C) Vrai
- D) Faux : NADPH
- E) Faux : carboxylation de l'acétyl

