

RÉGULATION DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE

Dernier cours de métabo lipidique, très intéressant je trouve. Pour ce cours, n'hésitez pas à revenir sur ceux d'avant pour faire un lien entre la régulation et la voie métabolique

I) Régulation de la lipolyse

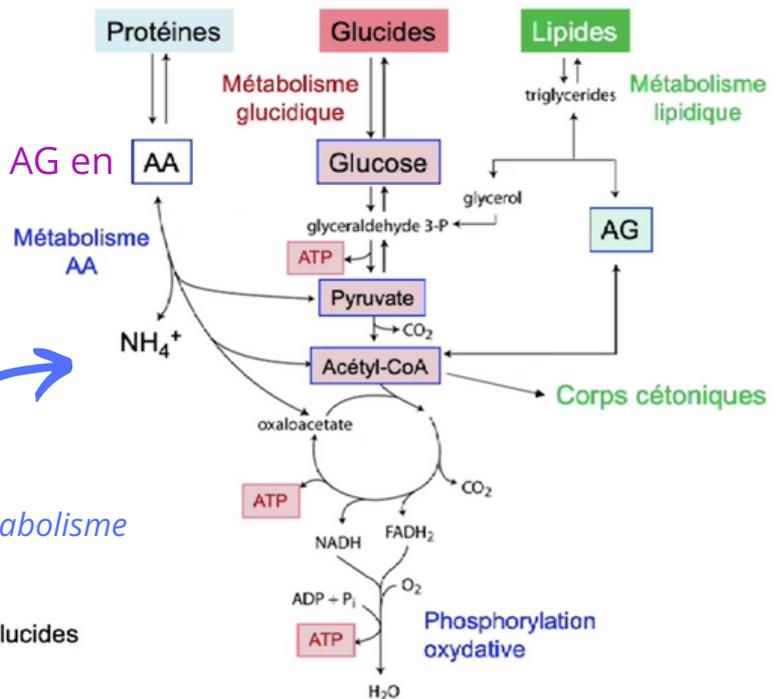
- A) Activation
- B) Inhibition

II) Régulation de la bêta-oxydation

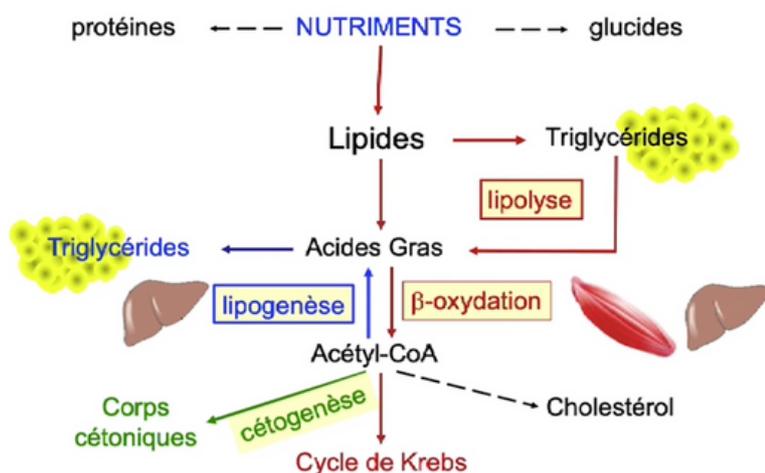
III) Régulation de l'estérification des AG en triglycérides

IV) Régulation de la lipogenèse

- A) Acétyl-CoA carboxylase
- B) Acide gras synthase



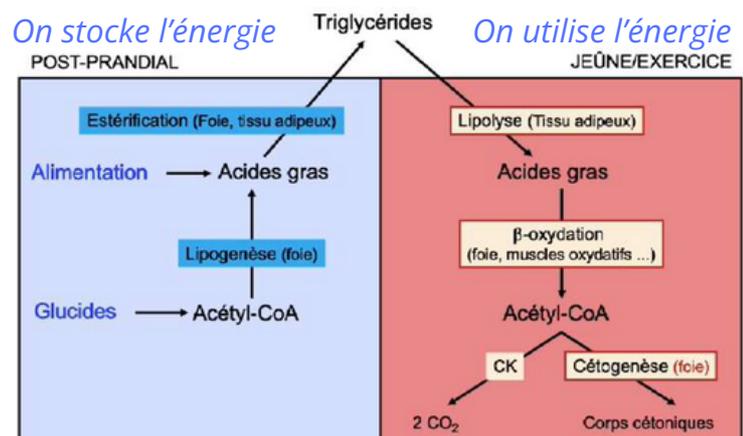
Un énième schéma qui résume tout le métabolisme



Métabolisme lipidique

Rappelez vous :

- quand les TG viennent de l'estérification des AG de l'alimentation -> transport par chylomicrons
- quand les TG viennent des AG synthétisés dans le foie par la lipogenèse -> transport par VLDL



On ne peut pas avoir synthèse et dégradation en même temps -> mécanismes de régulation
C'est tout ce que l'on va voir dans cette dernière fiche. Comment est-ce qu'on donne l'information aux enzymes pour qu'elles se mettent en action au moment où on a besoin d'elles ?

I) Régulation de la lipolyse

A) Activation de la lipolyse

La lipolyse est activée par un **signal adrénérgique**. -> la vitesse d'hydrolyse des TG est accélérée par les hormones adrénérgiques

L'adrénaline active la **protéine G** qui active l'**adénylate cyclase**.

L'**adénylate cyclase** produit de l'**AMPc** (AMP cyclique) dans la cellule *en vrai, on dit "produit" de l'AMPc, mais c'est pas vraiment ça. Ca serait plus juste de dire que l'adénylate cyclase catalyse une réaction qui produit de l'AMPc*

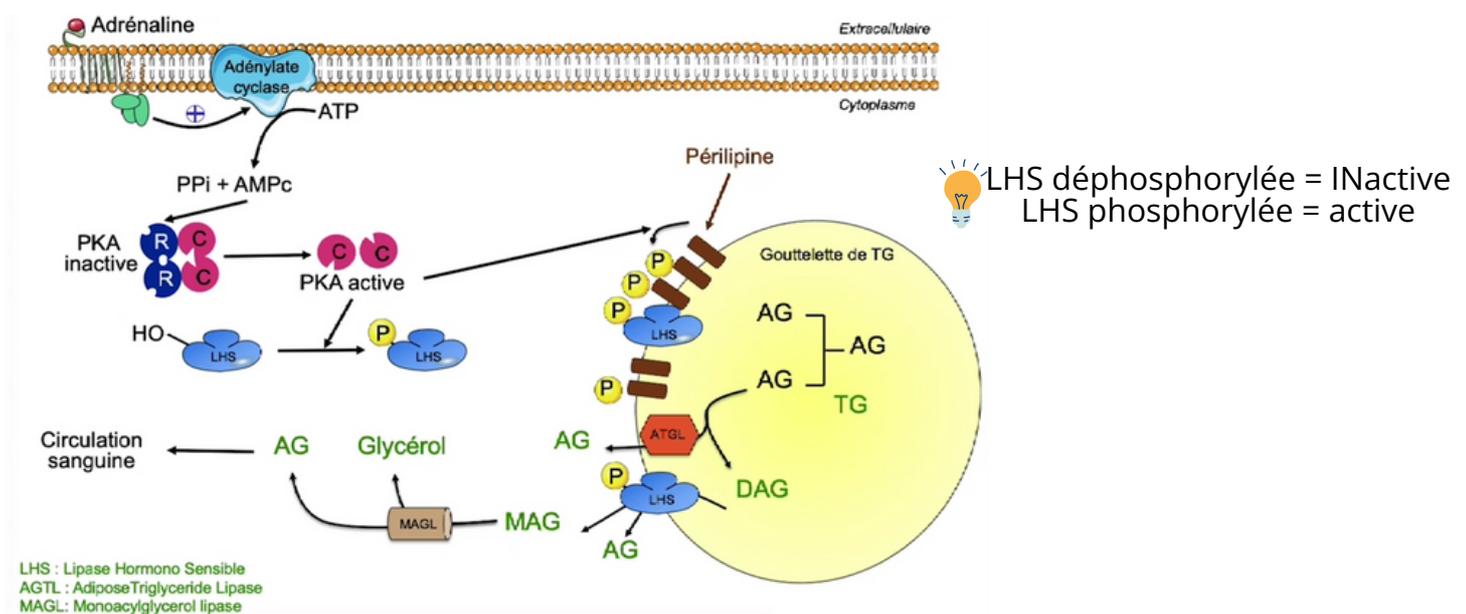
Quand l'AMPc se fixe sur la PKA inactive, ça permet d'**activer la PKA** (=protéine kinase A) *qui dit kinase dit phosphorylation*.

La PKA **phosphoryle** la **lipase hormonosensible (LHS)** et les **périlipines** (-> changement de conformation pour permettre à la LHS d'accéder aux TG, car quand elle était inactive elle était dans le cytoplasme) *En fait quand les périlipines vont être phosphorylées, elles vont se pousser pour laisser de la place à la LHS active qui va pouvoir faire son job*
 Régulation covalente de la LHS (*puisque sa régulation se fait par phosphorylation*).

Rappelez vous que la LHS est l'enzyme la plus importante de la lipolyse, elle permet de dégrader le DAG en AG + monoacylglycérol. Donc si on est dans une situation où l'on a besoin d'énergie, on va vouloir faire la lipolyse, donc on active la LHS grâce à l'adrénaline

Et Marine, pourquoi on voudrait faire la lipolyse quand on a besoin d'énergie ? Parce que la lipolyse permet de dégrader les TG en AG, qui eux seront dégradés en acétyl-CoA par la bêta-oxydation, et ce sont eux qui entreront dans le cycle de Krebs pour au final produire de l'énergie. C'est tout compris ?

Si tu es perdu et que tu ne comprends rien à ce cours, relis le cours lipolyse et bêta-oxydation pour être au top quand tu travailleras la régulation de ces voies métaboliques



L'adrénaline augmente l'activité de la LHS d'un **facteur 50** (voir plus)

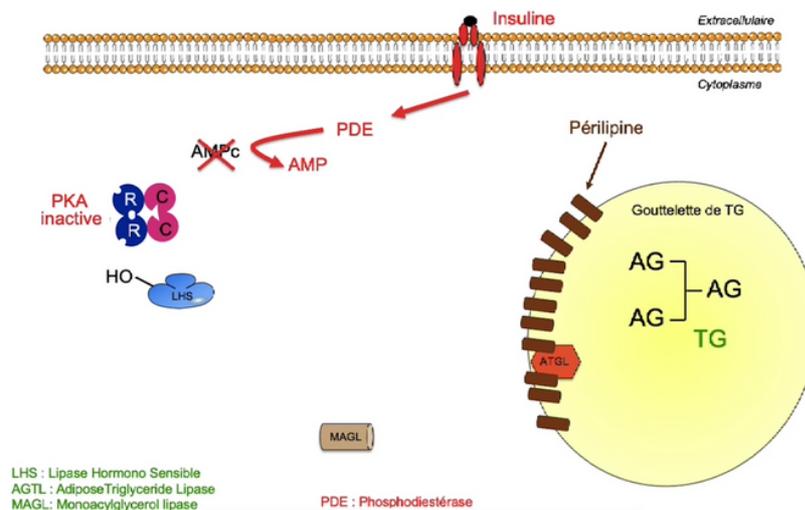
B) Inhibition de la lipolyse

La lipolyse est inhibée par un **signal insulinique** *Globalement, vous verrez que c'est toujours pareil en régulation : l'insuline est une hormone qui est libérée quand on veut faire des réserves donc après un repas. Alors que l'adrénaline est libérée quand on a besoin d'énergie, c'est ce qu'on a vu juste avant avec la lipolyse.*

Mais maintenant, on veut faire des réserves, donc on ne veut pas faire la lipolyse sinon ça n'a pas de sens -> donc on cherche à inhiber la lipolyse grâce à l'insuline

L'insuline active des **phosphodiesterases (PDE)** qui transforment l'**AMPc en AMP**
Ce qui inactive la PKA (*parce que plus d'AMPc pour l'activer*)

La LHS et les périlipines ne sont plus phosphorylées, donc la LHS est inactive -> pas de dégradation des TG



Vous l'aurez compris, la lipolyse est sous un contrôle hormonal au niveau de l'enzyme principale : la LHS

II) Régulation de la bêta-oxydation

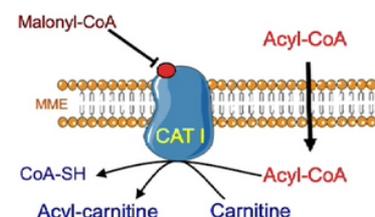
La vitesse de la bêta-oxydation est déterminée par l'entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie

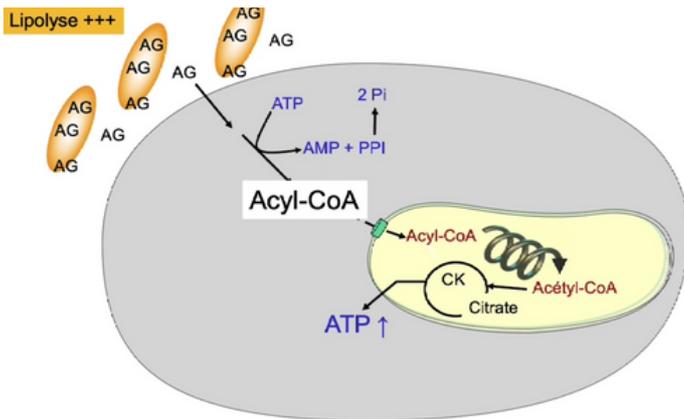
La β -oxydation n'a **PAS DE RÉGULATION** particulière des enzymes, en revanche il y a une **régulation du flux entrant d'acides gras** (*ou d'acyl-CoA plutôt*) **dans la mitochondrie via CAT1**

(seulement pour les AG à chaîne longue puisque ceux à chaîne courte n'utilisent pas de transporteur, ce qui n'est pas grave car ce sont pour la grande majorité des AG à chaîne longue qui participent à la β -oxydation) Régulation indirecte

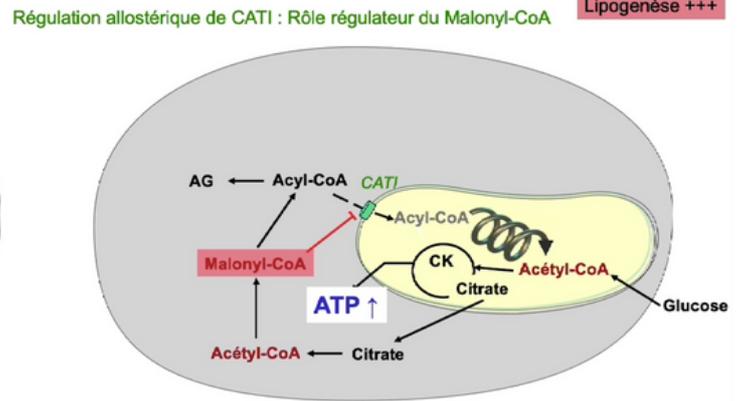
Cette entrée est **inhibée par le malonyl-CoA** de manière allostérique (*=vous voyez sur le schéma que le malonyl-CoA se fixe sur l'enzyme et l'inactive*), qui est principalement produit par la lipogenèse *Tout ceci est logique : si on fait la lipogenèse, on veut stocker, donc on ne va pas dégrader nos AG par la bêta-oxydation. Donc on veut arrêter la bêta-oxydation. Comment ? En empêchant les AG d'entrer dans la mitochondrie puisque c'est dans la mitochondrie qu'a lieu la bêta-oxydation*

Sur les schémas, quand vous voyez ce symbole → ça veut dire que la molécule inhibe (=empêche le fonctionnement) l'enzyme





cas 1



cas 2

cas 1 :

Situation de carence -> on a besoin d'énergie -> lipolyse permet de dégrader les TG en AG. Les AG sont activés et rentrent dans la mitochondrie par CAT, là ils seront bêta oxydés pour donner de l'acétyl-CoA. Celui-ci rentre dans le cycle de Krebs -> ATP

cas 2 :

Situation post-prandiale -> trop de glucides -> on les stocke sous forme de lipides via la lipogenèse. Or la lipogenèse produit du malonyl-CoA qui va bloquer CAT et donc bloquer la bêta-oxydation

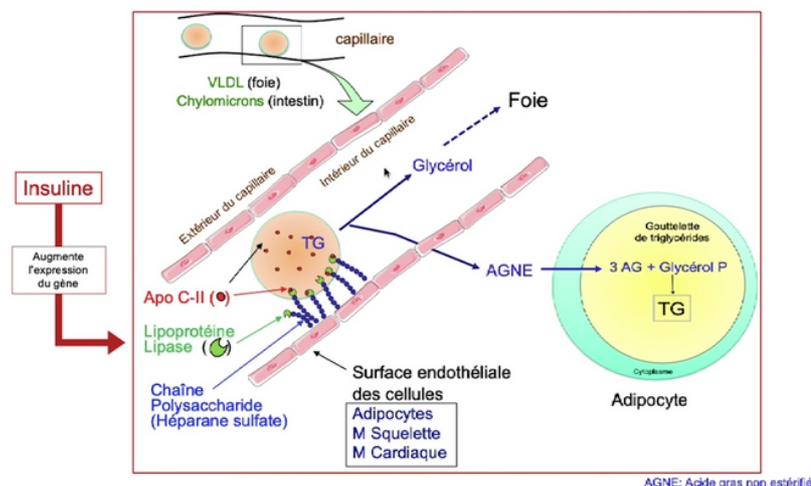
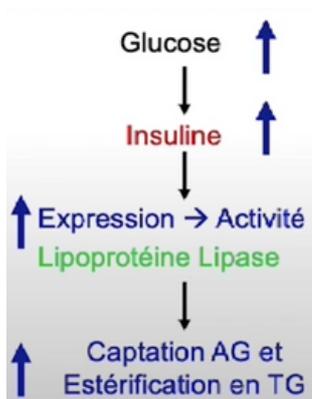
III) Régulation de l'estérification des AG en TG

D'ailleurs je ne sais pas si c'était assez clair dans le cours synthèse des lipides simples et complexes, mais estérification des AG en TG c'est tout simplement synonyme de synthèse des TG à partir d'AG (et de glycérol)

La synthèse des TG à partir des AG est **régulée au niveau de la libération des AG des lipoprotéines** par la **lipoprotéine lipase (LPL)**

L'insuline augmente l'expression du gène codant pour la **LPL**

Les AG libérés sont soit **estérifiés en TG** dans le tissu adipeux, soit **consommés** par le muscle en exercice



Comprenez sur ces schémas que : en condition post prandiale on a une augmentation de la concentration de glucose -> augmentation de la concentration en insuline dans le sang -> augmentation de l'expression de la LPL -> les AG sont libérés des lipoprotéines, et entrent dans l'adipocyte pour être estérifiés en TG

IV) Régulation de la lipogénèse

La lipogénèse est contrôlée à différents niveaux et dépend du niveau énergétique. On rappelle que la lipogénèse se fait en situation post-prandiale

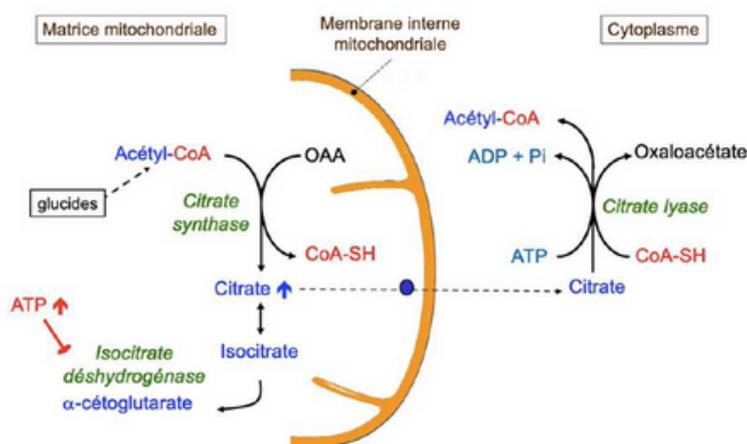
Régulation en amont de la lipogénèse

L'insuline :

- Favorise la **translocation du transporteur GLUT 4** dans les adipocytes = favorise l'entrée du glucose
- Stimule la **glycolyse** (qui permettra de produire des molécules de glycérol-3P)
- Stimule la **PDH** = production d'acétyl-CoA (dans la mitochondrie)

Pour être sûre que vous avez tout bien compris : situation après un repas on veut stocker l'excédent de glucose bla bla bla... L'insuline permet de faire entrer le glucose dans les adipocytes où ils feront la glycolyse jusqu'à obtenir du pyruvate. Pyruvate transformé en acétyl-CoA par la PDH (stimulée par l'insuline). Acétyl-CoA qui entre dans la lipogénèse

Rappelez vous de ce schéma (dans le cours lipogénèse) qui montre le transfert de l'acétyl-CoA de la mitochondrie au cytoplasme



L'acétyl-CoA entre dans le cycle de Krebs, puis quand il y a un niveau énergétique assez élevé, l'ATP inhibe l'**isocitrate déshydrogénase** et le citrate passe du côté cytoplasmique. L'**insuline** stimule la **citrate lyase** = restitution d'acétyl-CoA (point de départ de la lipogénèse) *Vous connaissez l'histoire par cœur maintenant*

A) Acétyl-CoA carboxylase (ACC)

Régulation à long terme

Régulation de l'**expression du gène** codant pour l'**ACC** :

- Augmentée par un **régime riche en glucides** (**insuline**) et **régime pauvre en graisses**
- Diminuée lors d'un **jeûne** ou **glucagon** ou par un **régime riche en graisses**

Il faut que vous compreniez la logique : la lipogénèse permet de transformer l'excès de glucides en lipides. Donc on fait la lipogénèse quand on a un régime riche en glucides. Même raisonnement pour le reste

Régulation à court terme

Régulation **covalente** :

- ACC **phosphorylée** par le **glucagon/adrenaline** = protomère (*quasi synonyme de monomère*) **INactif**
- ACC **DÉphosphorylée** par l'**insuline** = polymère **actif**

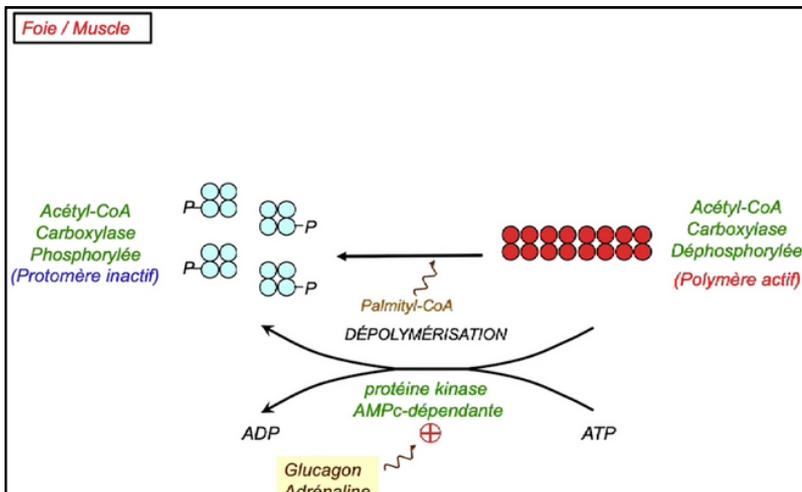
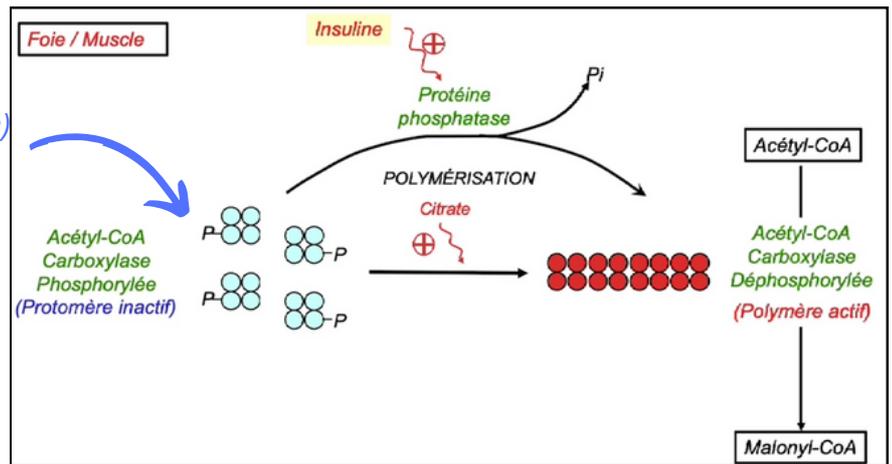
Régulation **allostérique** :

- Le **citrate** régule l'ACC positivement -> forme **active**
- Le **palmityl-CoA** régule négativement -> forme **INactive**

Voilà ce que vous pourrez rajouter sur votre schéma de la lipogenèse :
 En gros, le citrate et l'insuline favorisent l'action de l'ACC et donc la lipogenèse. Le palmityl-CoA, le glucagon et l'adrénaline défavorisent l'action de l'ACC, et donc empêchent la lipogenèse de se faire



vous voyez les P (pour phosphate) qui rendent l'ACC inactive



Encore une fois, penchez vous sérieusement sur les schémas car ils résumet tout le bla bla

Et en fait, tout ça est logique :

Quand on fait la synthèse des AG (=lipogenèse), l'AGS (=acide gras synthase) va donner majoritairement du palmitate. Quand on en aura synthétisé suffisamment on aura un rétrocontrôle négatif par le palmityl-CoA sur l'ACC.

Dans le cas inverse, le citrate va favoriser le fonctionnement de l'ACC puisque si on a une forte concentration de citrate, on va vouloir aller jusqu'au bout de la lipogenèse. Donc le citrate a un effet positif

B) Acide gras synthase (AGS)

Régulation de l'expression du gène codant pour l'AGS

Même régulation que pour l'ACC donc je ne vais pas tout écrire, je vous mets seulement le diapo de la prof

Hormones

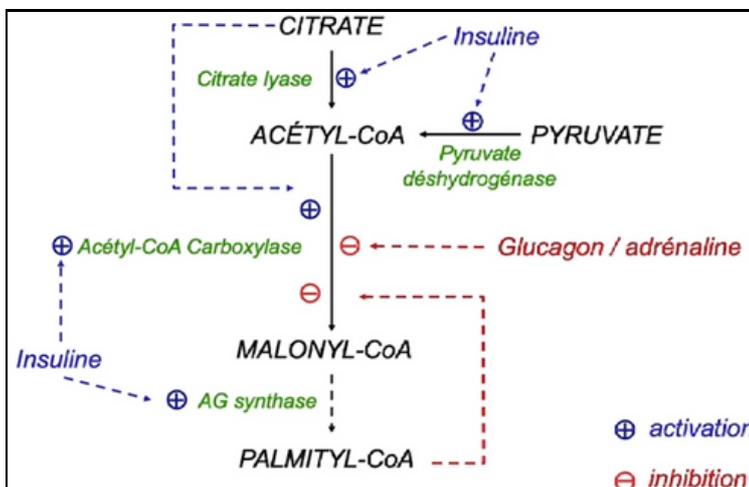
- Insuline { augmente l'expression du gène codant pour AGS
→ augmente la synthèse des acides gras
- Glucagon { diminue l'expression du gène codant pour AGS
→ diminue la synthèse des acides gras

Alimentation

- Régime riche en glucides } Augmente l'expression du gène codant pour AGS
pauvre en graisses }
- Régime riche en graisses } Diminue l'expression du gène codant pour AGS
ou jeûne ou glucagon }

Au niveau musculaire, quand on a besoin d'énergie, l'adrénaline (signal de contraction) va bloquer l'ACC, et ainsi bloquer la production de malonyl-CoA, levant alors l'inhibition de la β-oxydation

Car je vous rappelle que le malonyl-CoA produit par la lipogenèse empêche les acyl-CoA de rentrer dans la mitochondrie par CAT1 pour faire la bêta-oxydation. Si grâce à l'adrénaline on ne produit plus de malonyl-CoA, la voie est libre pour faire la bêta-oxydation, et donc dégrader les AG en acétyl-CoA pour faire de l'énergie



Prenez le temps de bien comprendre ce schéma

Schéma récap de la régulation du métabolisme lipidique

	EFFET METABOLIQUE	ENZYME CIBLE
INSULINE	↑ SYNTHÈSE AG	↑ Expression et Activité ACÉTYL-CoA-CARBOXYLASE (ACC)
	↑ SYNTHÈSE TG	↑ Expression LIPOPROTEINE LIPASE (LPL)
	↓ HYDROLYSE TG	↓ Activité LIPASE HOMONOSENSIBLE (LHS)
ADRENALINE	↑ HYDROLYSE TG	↑ Activité LIPASE HOMONOSENSIBLE (LHS)
ADRENALINE GLUCAGON	↓ SYNTHÈSE AG	↓ Expression et Activité ACÉTYL-CoA-CARBOXYLASE (ACC)
GLUCAGON	↓ SYNTHÈSE AG	↓ Expression ACIDE GRAS SYNTHASE (AGS)

Qcms de la prof

QCM 1 : Concernant la régulation du métabolisme lipidique, donnez les réponses exactes :

- A) L'adrénaline induit la phosphorylation de la lipase hormonosensible (LHS) et de la périlipine
- B) L'insuline induit l'expression de la monoacylglycérol lipase (MAGL)
- C) Le glycérol inhibe la lipoprotéine lipase (LPL)
- D) Le glucagon inhibe l'expression de l'acide gras synthase (AGS) et de l'acétyl-CoA Carboxylase (ACC)
- E) Un régime riche en graisse active l'expression de l'acide gras synthase (AGS) et de l'acétyl-CoA Carboxylase (ACC)

QCM 2 : Concernant la régulation du métabolisme lipidique, parmi les molécules suivantes donnez celles qui régulent positivement la polymérisation de l'acétyl-CoA Carboxylase (ACC)

- A) Citrate
- B) Adrénaline
- C) Glucose
- D) Palmityl-CoA
- E) Insuline

Ce cours nécessite vraiment de la compréhension alors n'apprenez pas par cœur et forcez vous à comprendre la logique des choses.

C'était le tout dernier cours de métabolisme lipidique. Je vous accorde que c'est beaucoup moins connu que le métabolisme glucidique avec la glycolyse et le cycle de Krebs, mais ce n'est pas moins intéressant ! Bisous sur vos adipocytes !

Dédis

À Kilian, Kilian encore, et Bidoli, vos merveilleux tuteurs de chimie (l'ECUE 2 est dure c'est vrai, mais c'est celle qui fera la différence à l'examen !)

À mes fidèles co-tuts Elly et Ramm

À mes futurs pioux de bioch, j'ai trop envie de voir vos petites bouilles ! C'est vraiment incroyable d'être tuteur, j'en avais rêvé toute ma P1

Correction :

- QCM 1 : AD
- QCM 2 : AE