

LIPOGENÈSE



SOMMAIRE

- 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

Introduction

Après un gros repas, un **apport** en glucides **supérieur aux besoins** énergétiques de l'organisme, ils vont être stockés. Ils vont suivre ce schéma métabolique :

- Dans un **premier** temps : la **GLYCOGÉNOGÈSE** (GGG) = le glucose est stocké sous forme de **glycogène** (*réserve limitée*), essentiellement dans le **foie** et les **muscles** squelettiques.
- Vu que c'est un stock limité, l'excédant fera la **LIPOGENÈSE** = stocké sous forme de **graisses**, surtout des **triglycérides**, principalement dans le tissu adipeux.

Le tissu adipeux (**TA**) est plus extensible, et permet donc de stocker un maximum d'apports glucidiques d'origine alimentaire en lipides.

C'est important que vous compreniez ça : les glucides que l'on a mangés "en trop" sont stockés sous forme de lipides (car plus de stock)

on se rappelle la structu : les lipides sont une réserve d'énergie (1g = 9kcal) La masse graisseuse représente **20%** du poids corporel (pour un poids de 80kg), soit **16kg de lipides** stockables dans le tissu adipeux. Pour la même quantité d'énergie fournie par ces 16kg de lipides, il faudrait un poids corporel de **110kg** si tout était stocké uniquement sous forme de **glycogène**.

L'**objectif** de la lipogenèse est la biosynthèse (= **fabrication**) d'acides gras (**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, on ne se trompe pas :

Lipogenèse => foie et glande mammaire (+faiblement dans le TA)

Stockage => TA

Le stockage énergétique sous forme de lipides a **2 avantages** :

- Leur **oxydation** (*quand on va les dégrader*) 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. *vu que ça prend moins de place on peut y stocker d'avantage*

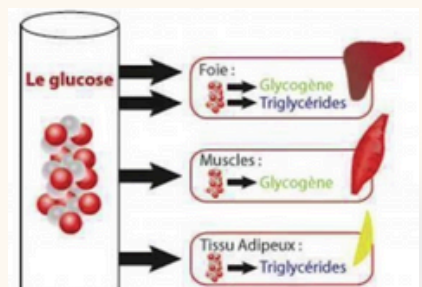
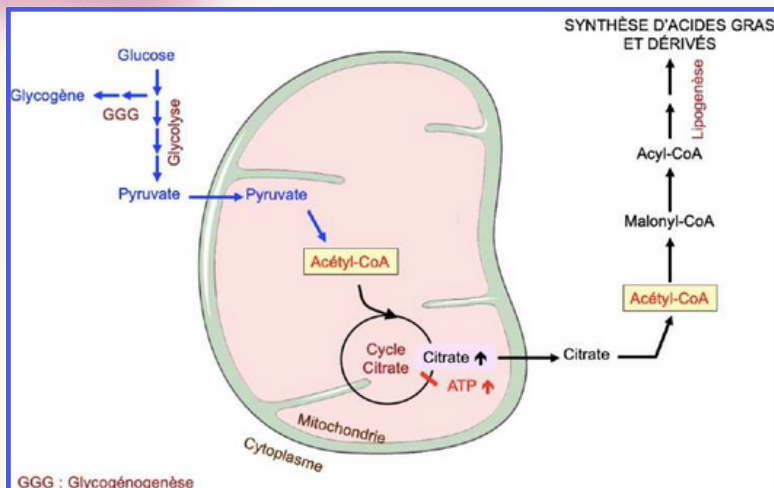


Schéma de la prof, où on voit sous quelle forme est préférentiellement stocké le glucose



On va commencer par voir comment on obtient la molécule ✨star✨ de la lipogénèse : l'acétyl-CoA.

Je vous conseille de bien suivre avec le schéma. Vous voyez bien qu'ici, on a une partie de la lipogénèse qui se déroule dans le cytoplasme (le fond blanc) et une partie dans le machin rose = mitochondrie. Vous allez donc bien devoir distinguer les réactions mitochondriales et cytoplasmiques (c'est un piège facile à faire).

1) Après 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** pour être capté par les cellules. En effet, le transporteur spécifique, appelé GLUT permet de faire rentrer le glucose. *Référez vous, au cours de digestion et absorption d'intro au métabolisme*

2) Le glucose capté par la cellule (grâce à GLUT) 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 produire des stocks de glycogène dans les cellules (première mise en réserve du glucose).

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

5) Le glucose rentre dans la glycolyse et produit du **pyruvate**. Ce 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. Par conséquent, un **signal** qui va dire **d'arrêter le cycle de Krebs** (*vu qu'on n'a plus besoin de produire des ATP et 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 **lipogénèse**.

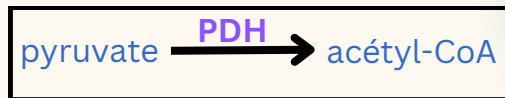
Donc le point de départ de la Lipogénèse c'est..... *essayez de deviner, on vient de le voir* : la molécule d'acétyl-CoA. Celle-ci étant présente dans la mitochondrie, va devoir se retrouver du côté cytoplasmique pour entrer dans la voie de la lipogénèse.

Voici les **3 grandes étapes pour la lipogénèse** (=biosynthèse des AG) : *vous en faites pas on va tout détailler par la suite*

- 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** + (Coenzyme : **Biotine**). Etape clé 🔑
- 3 : **Biosynthèse** des **AG** (grâce à la répétition de la condensation d'unités comportant deux carbones dérivés du Malonyl-CoA sur la chaîne Acyl). Enzyme : **L'Acide gras Synthase** (Complexe multienzymatique)

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

L'acétyl-CoA est produit dans la mitochondrie via le pyruvate, grâce à l'action de l'enzyme : **pyruvate déshydrogénase (PDH)**. Vous aurez tout un cours sur cette réaction, vous en faites pas. En schéma :

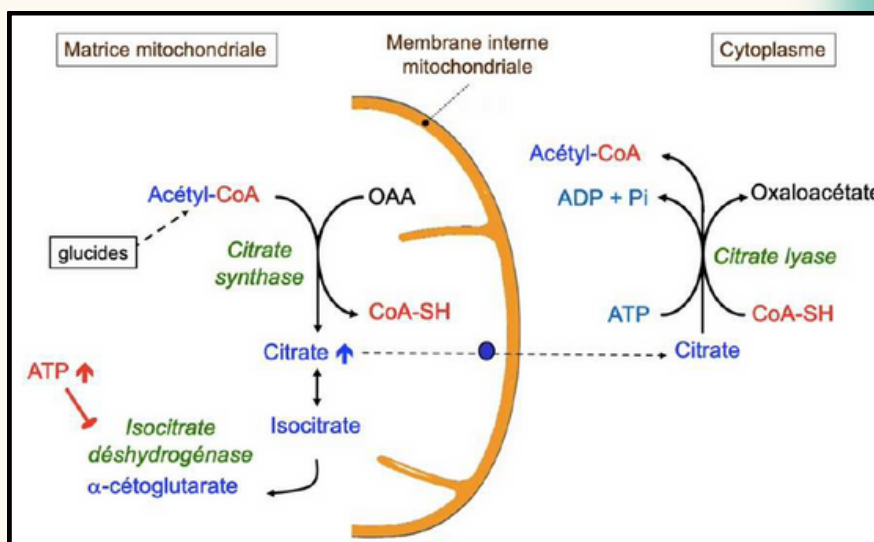


L'**ATP** bloque de manière allostérique l'**isocitrate déshydrogénase**. Pourquoi ? Parce qu'on est en situation post prandiale (*bcp ATP*) : on va faire des stocks (*sous forme d'AG => lipogénèse*). Ainsi, l'engagement dans le **cycle de Krebs est bloqué**, entraînant une **accumulation de citrate**. Je sais que vous n'avez pas encore étudié le cycle de Krebs. Le citrate et l'isocitrate sont des intermédiaires de ce cycle. L'ATP inhibe l'enzyme qui convertit l'isocitrate en alpha-cétoglutarate, ce qui entraîne la régénération du citrate, qui s'accumule alors dans la mitochondrie.

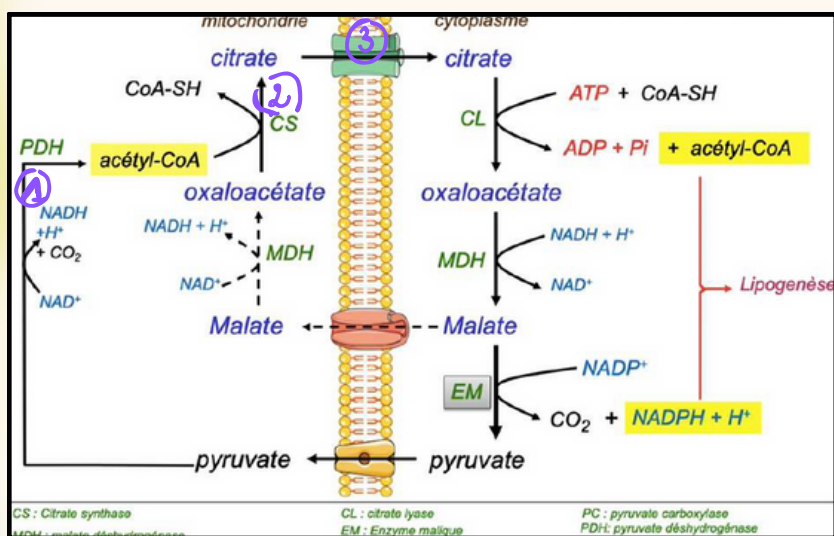
Le **citrate** passe ainsi du côté **cytoplasmique** et restitue les molécules d'acétyl-CoA grâce à la **citrate lyase**

Le citrate est utilisé comme **transporteur** (entre mitochondrie et cytoplasme). Pourquoi est-ce qu'on a besoin d'un transporteur ici ? car le coenzyme A (CoA) n'est pas capable de passer seul la membrane mitochondriale qui est imperméable au CoA. *ça c'est important !!*

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



Ce schéma cest +++
La deuxième partie est sur la page suivante

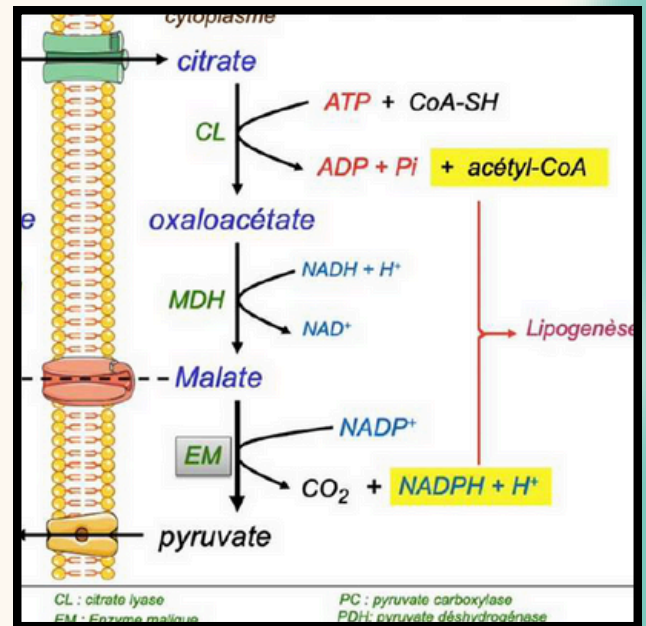


Côté mitochondrial :

1. 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) *on vient de le voir*
2. **Condensation** d'un **acétyl-CoA** avec d'un **oxaloacétate** via la **citrate synthase (CS)** donne du **citrate** et une coenzyme A (**CoA-SH**)
3. Le **citrate** passe dans le **cytoplasme** par un transporteur spécifique

Côté cytoplasmique :

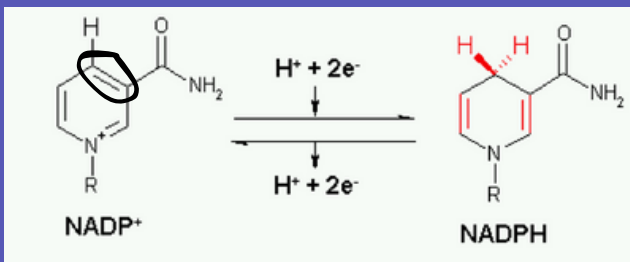
- Le **citrate** restitue l'**acétyl-CoA** et l'**oxaloacétate** grâce à la **citrate lyase (CL)** via la consommation d'une CoA-SH et d'un ATP en ADP + Pi
- L'**oxaloacétate** est réduit en **malate** grâce à la **malate déshydrogénase (MDH)** cytoplasmique, via l'utilisation du NADH + H⁺ comme coenzyme 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⁺

Où est produit le NADPH ?

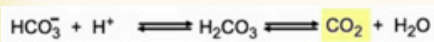
Le NADPH + H est principalement produit par la **voie des pentoses phosphates**. Cependant, comme dit précédemment, il est également généré, mais minoritairement, par la réaction catalysée par l'**enzyme malique**.



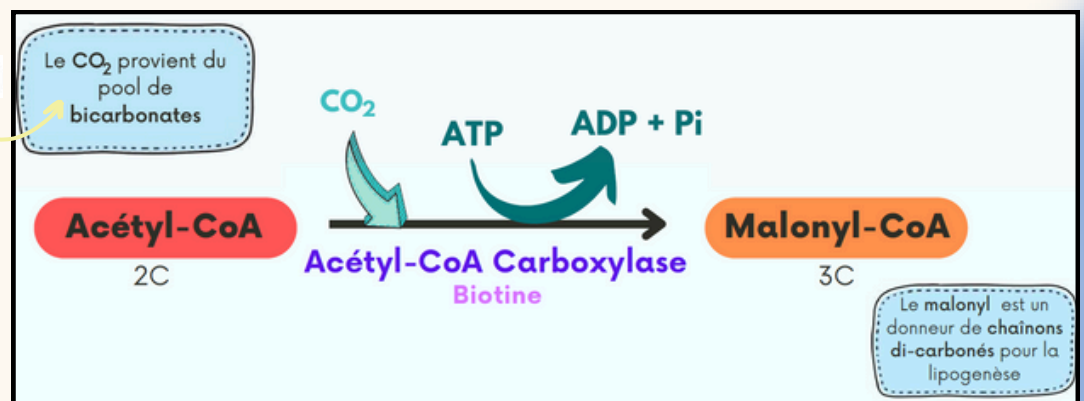
Je vous laisse le bonus de ma vieille : Pas dans le cours, mais pour ceux qui se demandent concrètement ce que ça veut dire "NADP réduit en NAPH + H"

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

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



Ça c'est le schéma de la réaction (je vous le détaille un peu page suivante)



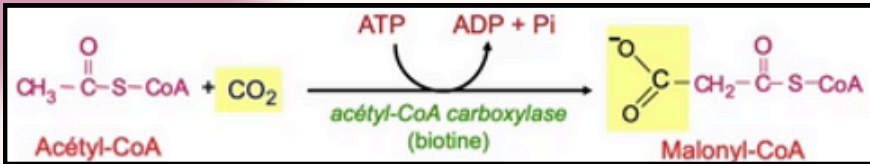


Schéma de la prof, cest sympa pour voir à quoi ressemblent les molécules

Etape IRRÉVERSIBLE (consomme de l'ATP) qui est une étape limitante de la lipogénèse

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

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

3) Biosynthèse des acides gras

on va développer un peu le complexe enzymatique : **Acide gras synthase**

Chez les mammifères, l'**acide gras synthase (AGS)** est un complexe multienzymatique (homodimère = 2 sous unités identiques). C'est donc une protéine multifonctionnelle où chaque sous-unité (2 sous unités) comprend :

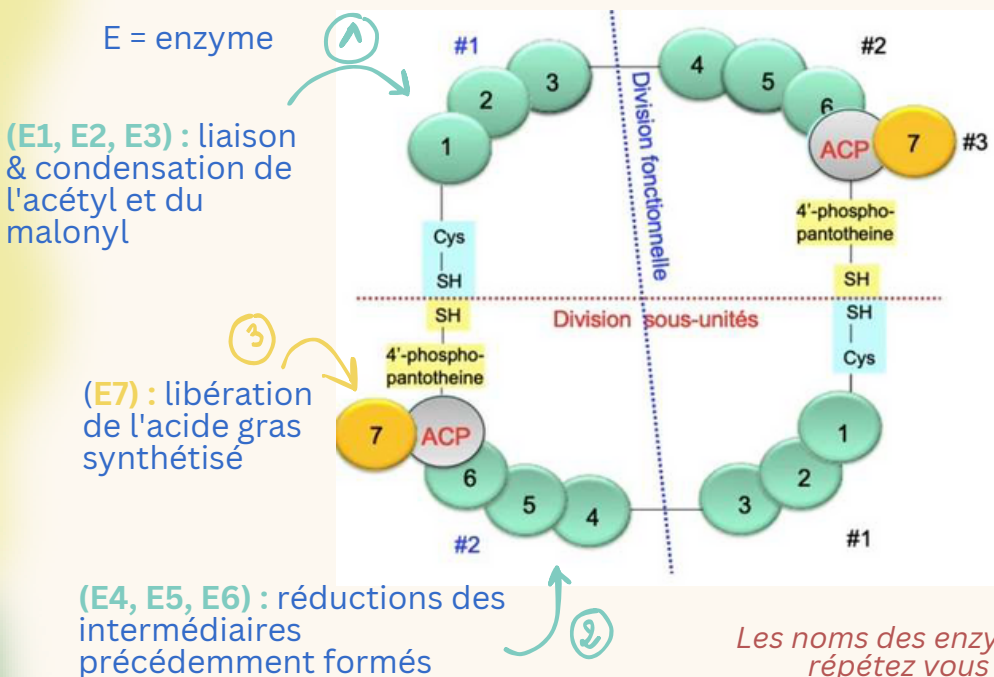
- 6 activités enzymatiques (en vert) + 1 (en jaune) = la thioestérase (⚠ ne confondez pas avec thiolase ou thiokinase)
- L'ACP (acyl carrier protein) = phosphopantéthéine liée par liaison ester-phosphate à une sérine de la protéine.

super barabare comme phrase... je vais essayer de vous le simplifier. En gros, l'ACP est une protéine porteuse dans la synthèse des acides gras. Elle possède un petit bras flexible (phosphopantéthéine) qui est dérivé de la coenzyme A. Ce bras est fixé à la protéine sur un résidu sérine par une liaison spéciale (ester-phosphate). Grâce à son extrémité -SH, ce bras peut attraper et déplacer les morceaux de chaîne grasse au fur et à mesure de la synthèse.

C'est parti pour une petite ✨image mentale✨ : Imaginez une grue de chantier (ACP). La grue a un câble flexible (phosphopantéthéine). Ce câble est fixé solidement à la grue (liaison à la sérine). Au bout du câble, il y a un crochet -SH qui attrape et déplace les matériaux (acyles).

Petite Particularité de ce complexe enzymatique : son fonctionnement par demi sous unité. Voilà pourquoi sur le schéma vous voyez une division fonctionnelle → fonctionnement "tête-bêche". Une demi sous unité va fonctionner avec l'autre demi sous unité (les #1 et #2 bleus ensemble et noir ensemble).

Division en sous-unités ≠ division fonctionnelle



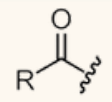
Activités enzymatiques :

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

Les noms des enzymes sont logiques, on va faire que répétez vous allez voir ça va vite rentrer ;) Courageeeee

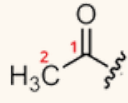
1 et 2 permettent l'allongement de la chaîne d'acides gras et 3 libère l'AG

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 (*c'est ce que je vous expliquez tout à l'heure*). Mais il ne peut porter qu'UN SEUL SUBSTRAT À LA FOIS. *attention aux piège ça c'est hyper important*



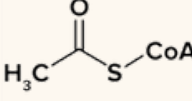
Voilà la formule d'un **acyl**, avec R un radical quelconque (chaîne aliphatique de longueur variable le plus souvent), et les vagues étant autre chose

Nouveau bonus de ma vieille que je vous laisse, c'est trop bien pour comprendre : 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 !



R étant cette fois un méthyl, on a rajouté un carbone, donc on en a 2 (**1 et 2**) maintenant **ét** -> **Acétyl**

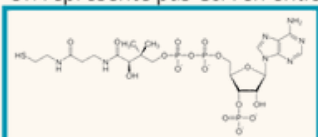
Vous vous demandez ce que c'est un "acyl" ? Si c'est la même chose que acétyl ? Et acétyl CoA alors, c'est quoi ? Vous êtes au bon endroit, ici on va faire la différence entre tous ces mots barbares !



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

Vous êtes au bon endroit, ici on va faire la différence entre tous ces mots barbares !

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



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

Reprenons le cours en détaillant toutes les réactions. À la fin de la fiche, vous trouverez un schéma essentiel pour l'apprentissage, selon moi, qui récapitule toutes les réactions de la lipogenèse. C'est ma vieille qui l'a fait en combinant les schémas. Je vous conseille fortement de le redessiner ! 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 constituent l'AGS (-> complexe enzymatique)

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**
- On rappelle que 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-butyryl-ACP** via l'**E1**.

on va essayer d'être logique : si on décortique un peu le nom de notre produit, on comprend pourquoi on forme du butyryl (-> 4 carbones). Pourquoi ? car on a ajouté, lors de la condensation, 2 carbones (issu du malonyl) sur notre acétyl. Pour le reste du nom c'est juste pq il y a une fonction céto en position beta

On a fait fonctionner les 3 enzymes de la première sous unité (E1, E2, E3). Le β-céto-butyryl est donc amené par ACP sur la deuxième sous unité (en dessous sur le schéma).

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.

La céto (C=O) est réduite en alcool (C-OH). C'est pour ça que le nom change : céto -> hydroxy. Une réduction, c'est un gain d'électrons + protons (H+). Pour cela, on a besoin d'un coenzyme donneur d'électrons, en l'occurrence NADPH. Vous faites pas piéger : ici c'est bien du NADPH (provenant de la voie des PP et un peu de 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).

déshydratation → on perd une molécule d'eau (H₂O) donc on a la formation d'une double liaison (énoyl). On passe de β -hydroxyacyl → à un trans- Δ^2 -énoyl.

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+**

Notre double liaison va être réduite grâce au coenzyme NADPH. Cette double liaison (C=C) devient une simple liaison (C-C) et chaque carbone de la double liaison prend un H (apportés par NADPH + H⁺). On obtient donc une chaîne complètement saturée (ici a 4C : butyryl)

Ok on vient de faire le 1er tour. **1 tour = + 2 carbones** (issu du **malonyl**) sur l'AG.

Rappelez vous : le but de ce complexe AGS est l'élongation de notre AG.

Quand on a fini ce 1er tour, on redémarre à l'étape 2 (=condensation) mais avec notre butyryl à la place de l'acétyl.

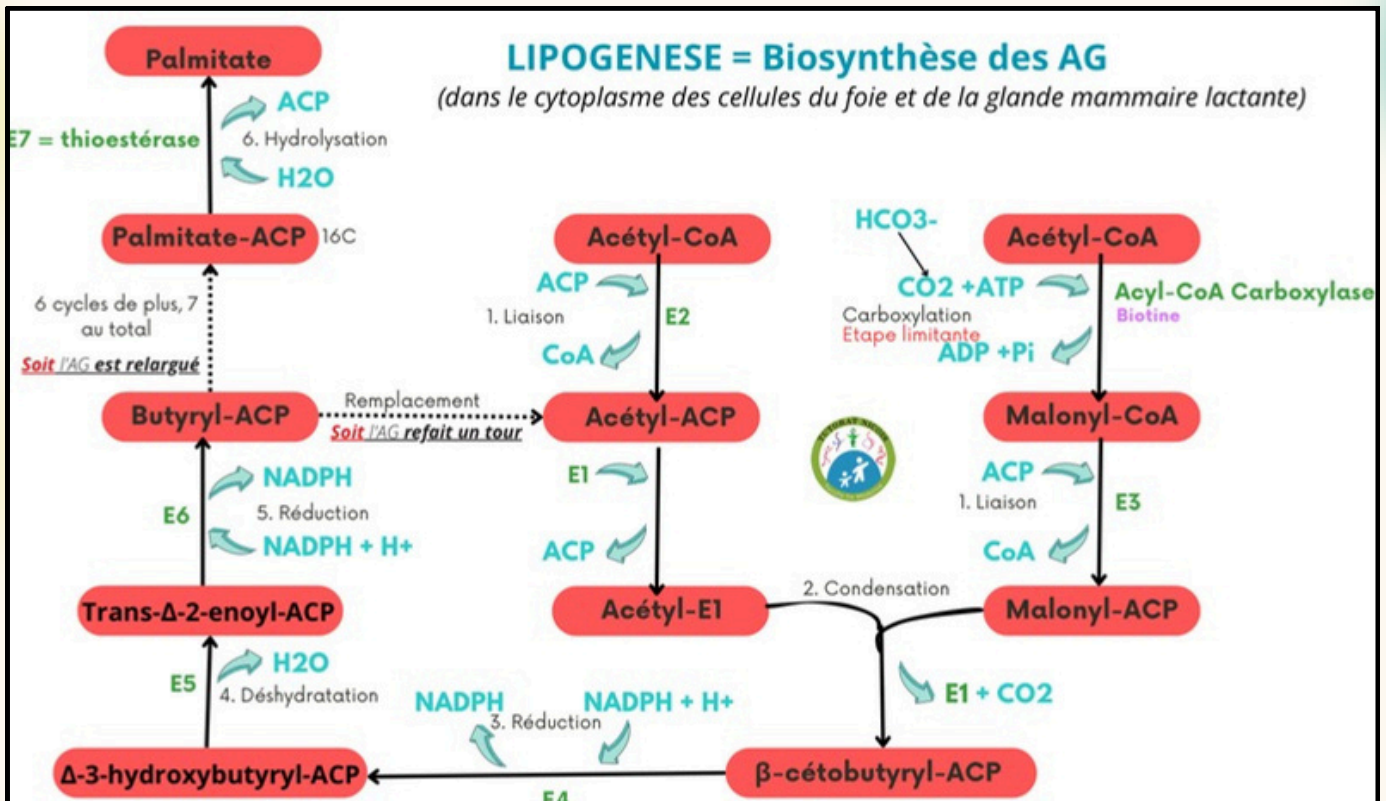
Referez vous au bonus de ma vieille. Après y'a bien un moment où on peu plus allonger notre AG. Combien de Carbones selon vous....?

On fait autant de tour que nécessaire, jusqu'à **maximum de 16 carbones**. *PS : on peut s'arrêter avant (pour 10% des AG).* Donc l'AG le plus long qu'on peut faire avec l'**AGS** c'est le palmitate / acide palmitique (16C), qui est l'acide gras que l'**AGS** synthétise majoritairement (à 90%)

6) Hydrolysatation

L'AG ayant subi l'élongation (donc la plupart du temps le palmitate) est **hydrolysé** pour être libéré de l'ACP (et de l'AGS de façon générale) via l'**E7**.

on coupe avec de l'eau pour le détacher du bras de notre complexe : enlever la terminaison ACP



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

Pour visualiser les molécules et faciliter votre mémorisation, je vous conseille de jeter un œil à la vidéo de la prof sur Moodle.

On a observé la fabrication d'acides gras (<16C) sans double liaison. Mais vous pouvez très bien en ajouter pour plus de stockage : cela permet de créer des AG plus complexes (plus longs ou avec des doubles liaisons) ou des triglycérides. C'est d'autres voies métaboliques qui sont alors mises en jeux.

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... mon petit mot de fin et les dédis !

Déjà bravo d'avoir fini cette fiche. Je vais essayer de vous faire une vidéo sur ça. Pcq mon conseil (et c'est comme ça que j'ai appris la bioch en P1) c'est de se faire un schéma des voies métabo et de les REDESSINER. Donc je me suis dis que le faire avec vous en vidéo ça peut vous aider ;)

Je vous sors ça dans le semestre, en attendant bossez à fond mes fiches (ça vous sera grv bénéfique pour ne pas être perdu sur mes vidéos). Je vais aussi essayer de vous sortir rapido des DM sur mes cours pour vous entraîner à bloc, et n'oubliez pas de faire les ST et EB ! Ca fait bcp d'infos la je pense... Bon courage les amis, force et honneur 🙏

- *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 !*
- *Dédi à toi qui commence la bioch métabo lipidique, tu vas voir c'est une partie fun (et promis je vais essayer de la rendre plus compréhensible)*
- *Dédis à mes copines : Rokhynou (qui a pris son appart', je suis trop fière d'elle), Yasmine (qui a changer de tel' pour ne pas être tentée... si ça c'est pas un sacrifice), Gofrette (qui a mieux volé dans les airs en voltige que n'importe qui), et Ranioush (qui n'est pas une BDH je vous le promets, je dis ça pour taquiner le lion qui est en elle)*
- *Dédis à mes fillot(e)s, j'ai trop hate de plus apprendre à vous connaître. Vous avez l'air trop gentils*
- *Anti-dédi à ma soeur qui préfère la chimie à la bioch... Romane t'as de la chance que j'aime bien les tuteurs de chimie.*
- *Dédis à vous, les P1 qui posaient des questions*
- *Dédis aux LAS2 qui ont été trauma par la bioch mais ne se découragent pas pour autant et vont finir par kiffer*

Des bisouuuuus, une pause s'impose, là je pense que tu l'as bien mérité !

QCM : BC

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

