

Régulation du métabolisme lipidique

Sommaire :

I) Régulation de la lipolyse

- A) activation
- B) inhibition

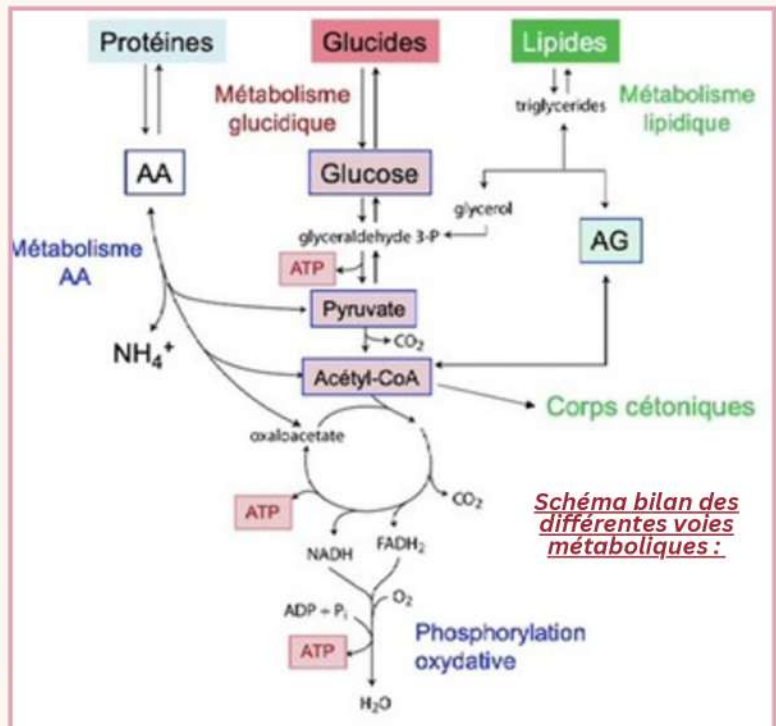
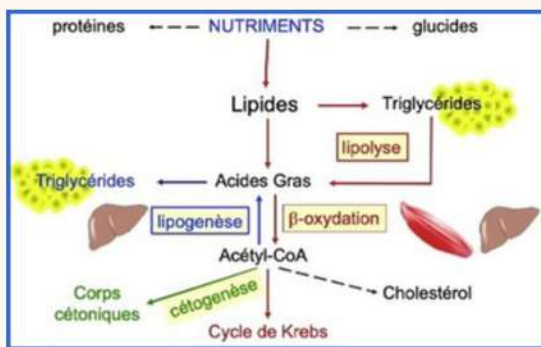
II) Régulation de la bêta-oxydation

III) Régulation de l'estérification des TG

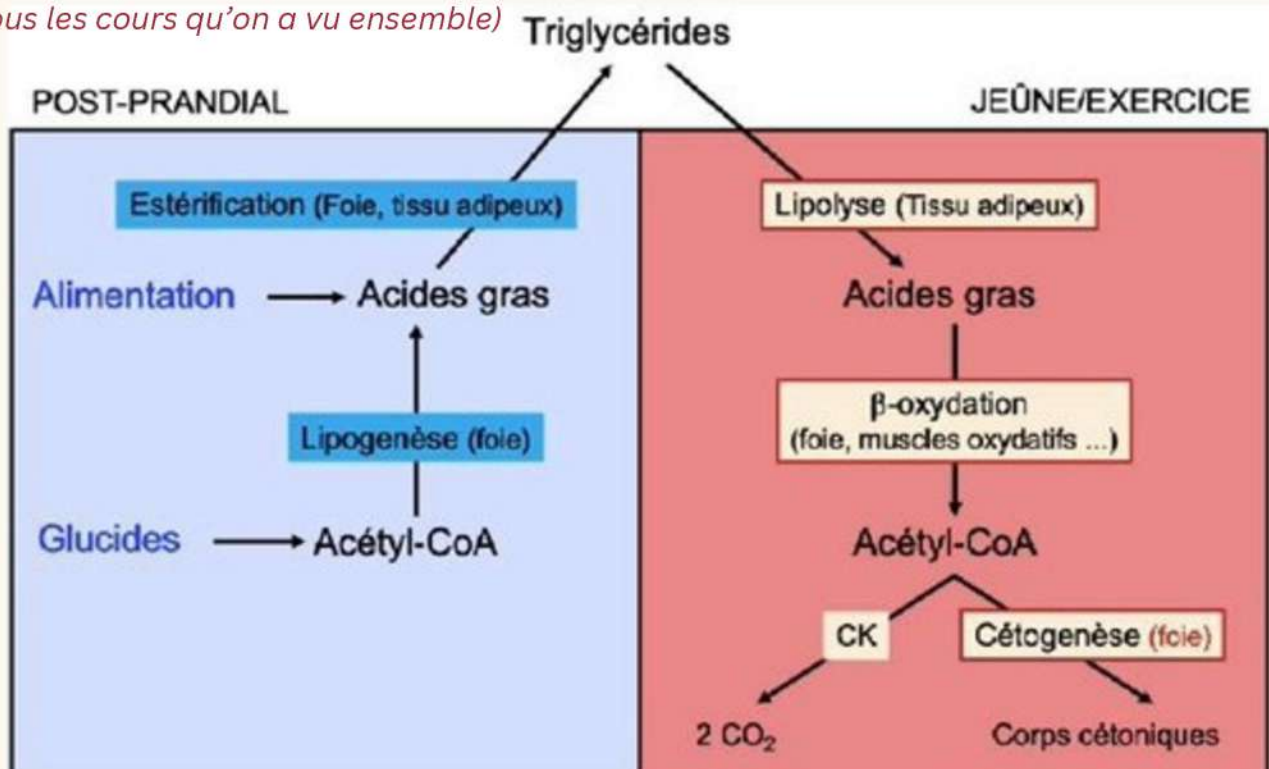
IV) Régulation de la lipogénèse

- A) AcétylCoA carbocylase
- B) AGS

Dernier cours de métabo lipidique, le plus intéressant je pense. Pour ce cours, il faut que vous connaissiez vos voies lipidiques pour COMPRENDRE. Vraiment c'est trop agréable pq il n'y a pas grand chose à "apprendre par cœur bêtement" et surtout faites des liens entre la régulation et la voie métabolique



Schémas recap du métabolisme lipidique (je reviens pas dessus c'est tous les cours qu'on a vu ensemble)



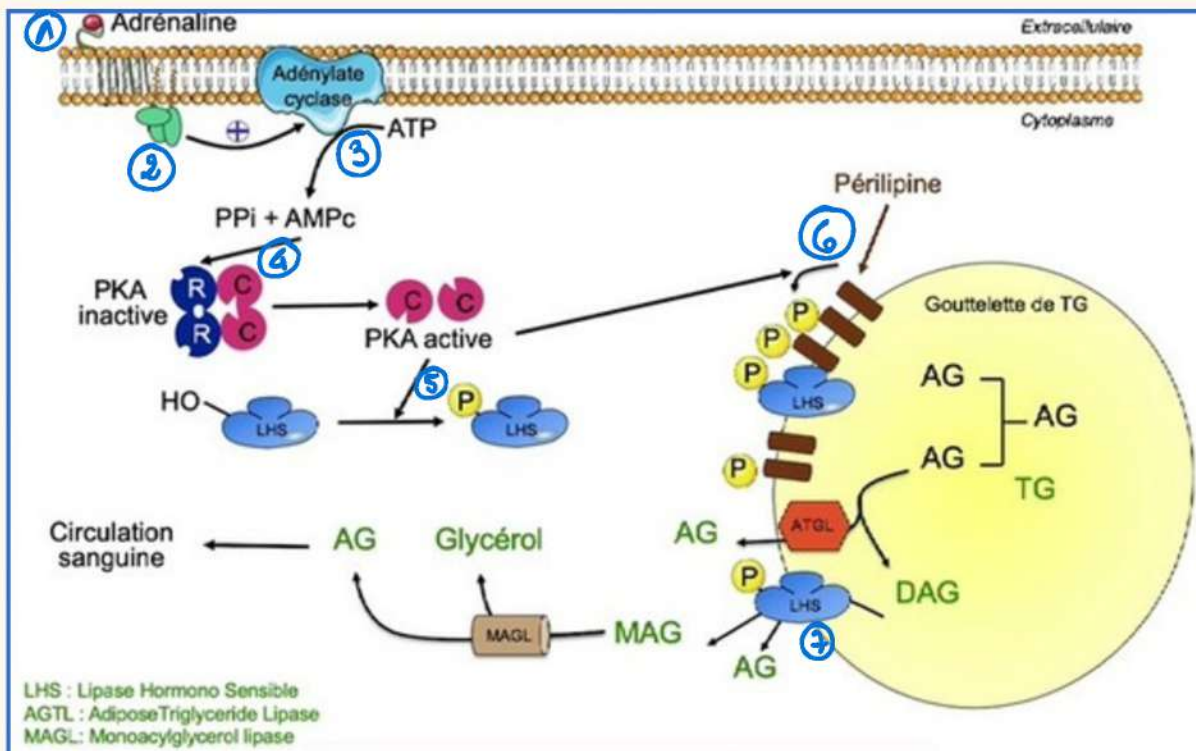
On ne peut **pas** avoir synthèse **ET** dégradation en même temps (*sur le schéma suivez les flèches inverses : soit on monte soit on descend...*). Don pour donner le sens, on a besoin de **mécanismes de régulation**. C'est ce qu'on va voir dans cette dernière fiche. Comment est-ce qu'on donne l'information 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 adrénergique**.

Les **hormones adrénergiques** permettent **d'accélérer** la vitesse d'hydrolyse des TG (d'un facteur de plus de 50).



1- L'**adrénaline** active la **protéine G**.

2- La **protéine G** active l'**adénylate cyclase**.

3- 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. Ça serait plus juste de dire que l'adénylate cyclase catalyse une réaction qui produit de l'AMPc

4- L'**AMPc** se fixe sur la **PKA inactive** (=protéine kinase A) pour l'activer.

La PKA est une kinase et le rôle de toute les kinases c'est de transférer un groupement phosphate donc cccc :

5- La **PKA** phosphoryle la **lipase hormonosensible (LHS)** et les **périlipines**

6- Changement de conformation : quand les périlipines vont être **phosphorylées**, elles vont se pousser pour laisser de la place pour la **LHS active**.

7- Régulation covalente de la LHS

Sa régulation est donc induite par la phosphorylation. Rappelez vous que la LHS est l'enzyme la plus importante de la lipolyse, elle permet de dégrader le DAG en AG + MAG. 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. Pourquoi est-ce qu'on voudrait activer la lipolyse lorsqu'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 entreront dans le cycle de Krebs pour au final produire de l'énergie (ATP).

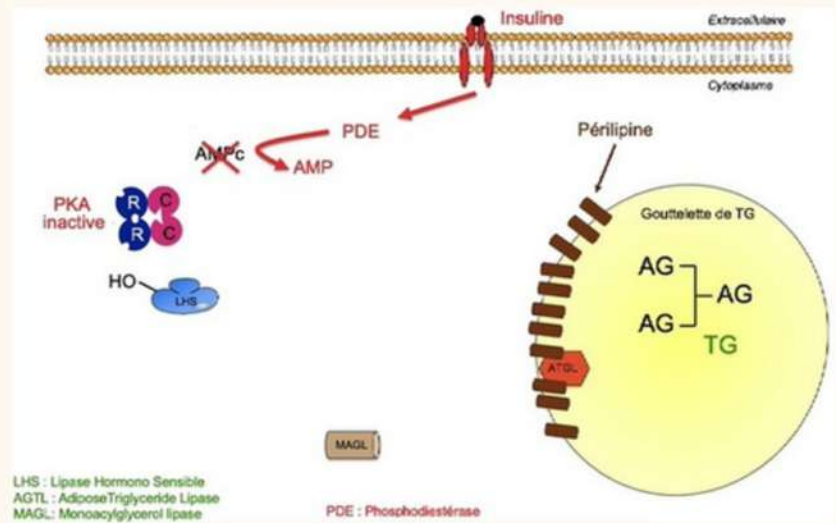
B) Inhibition de la lipolyse

La lipolyse est inhibée par un signal **insulinique**.

L'**insuline** est une hormone qui est libérée quand on veut **faire des réserves** donc après un repas. Alors qu'à l'inverse, l'**adrénaline**, comme on vient de le voir, est libérée quand on a **besoin d'énergie**.

Mais lorsqu'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.

Comment ? L'insuline active des PhosphoDiEstérases (PDE) qui transforment l'AMPC en AMP. La conséquence c'est que cela va inactiver la PKA. *Pas d'AMPC = PKA reste inactive.*



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

En faite si on bloque le haut de notre cascade moléculaire (que j'ai détaillé à la p2), ça bloque tout ce qu'il y a en dessous. Je le voyais comme des dominos : si ça couille chez un, tout ceux après ne peuvent pas tomber. C'est le meme principe !!!

Tut'recap :

La **lipolyse** est sous **régulation hormonale** au niveau de sa principale enzyme : la **LHS**

- **Besoin de faire des stocks** : sécrétion d'insuline => **LHS déphosphorylée = INactive**
- **Besoin d'énergie** : sécrétion d'adrénaline => **LHS phosphorylée = active**

II) Régulation de la bêta-oxydation

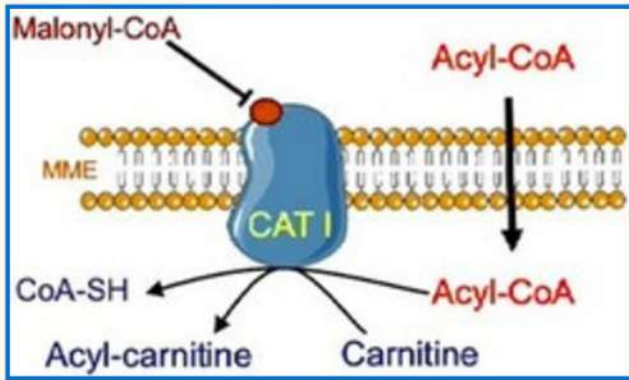
La **vitesse de la bêta-oxydation** est déterminée par l'**entrée des acyl-CoA dans la mitochondrie**. +++

=> La β -oxydation n'a pas de régulation particulière des enzymes, en revanche il y a une **régulation du flux entrant d'AG** (*ou plutôt d'acyl-CoA étant sonné qu'ils sont activés*) dans la mitochondrie via **CAT1**.

Attention, cette régulation ne concerne que les AG à chaîne longue puisque ceux à chaîne courte n'utilisent pas de transporteur. Cela a peu d'impact puisque la grande majorité des AG qui participent à la β -oxydation sont à chaîne longue).

Régulation indirecte par le malonyl-CoA de manière allostérique qui inhibe l'entrée des AG dans la mitochondrie.

Logique : on dit que le malonyl-CoA agit de manière allostérique : il va "s'auto-réguler". Comment ? Le malonyl CoA est produit lors de la lipogénèse (par l'ACC). Donc quand sa concentration augmente, ça veut dire que j'ai un excès d'énergie (glucose \rightarrow acétyl-CoA \rightarrow malonyl-CoA) : je veux la STOCKER => lipogénèse. Je ne veux pas faire de dégradation donc en même temps d'activer la lipogénèse, je veux stopper la bêta-oxydation. Regarder le schéma page suivante :



Comment le malonyl-CoA empêche la b-ox ?

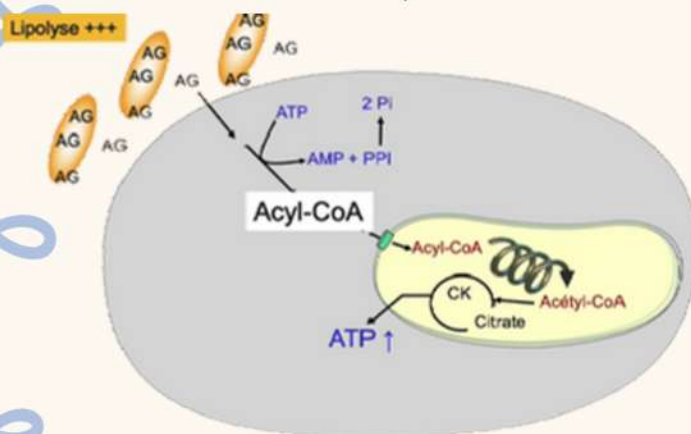
En empêchant les AG d'entrer dans la mitochondrie => en inhibant le transporteur (CAT1). Si les AG (à chaîne longue) ne peuvent plus entrer dans la mitochondrie = arrêt de la bêtà-oxydation (puisque c'est dans la mitochondrie qu'a lieu la bêtà-ox).

Sur le schéma vous voyez bien que lorsqu'on a une forte production de malonyl-CoA, celui-ci inhibe CAT1.

Situation de carence

Besoin d'énergie => **lipolyse** (dégrade les TG en AG).

Les AG sont activés, rentrent dans la mitochondrie par CAT, font la b-ox pour donner de l'acétyl-CoA (entre dans le CDK => ATP)



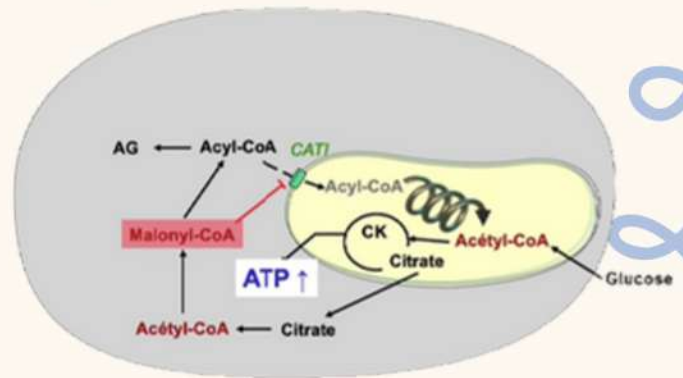
VS

Situation post-prandiale

Excès de glucides, besoin de stocker => **lipogenèse**

La lipogenèse produit du malonyl-CoA qui va bloquer CAT et donc bloquer la bêtà-oxydation

Régulation allostérique de CAT1 : Rôle régulateur du Malonyl-CoA



Tut'recap :

La **β-oxydation** est régulée via l'**entrée des AG** dans la mitochondrie, contrôlée par **CAT1**, elle-même freinée par le **malonyl-CoA** :

- Besoin de stocker (= post-prandial) : production **importante** de malonyl-CoA → **CAT1 inhibée** → **INactivation** de la β-oxydation
- Besoin d'énergie (= jeûne, effort) : **faible** production de malonyl-CoA → **CAT1 active** → **Activation** de la β-oxydation

Okayyyy, on est a peu près à la moitié de cette fiche (vous avez vu c'est cool non ?)

Une pause s'impose : on reprend les bonnes habitudes... et ça faisait longtemps... Alors j'ai demandé à ChatGPT un fun fact, je vous laisse avec ce qu'ils m'a répondu :

🥑 Le fun fact sur l'avocat :

Le mot "avocat" vient de la langue nahuatl, parlée par les Aztèques (au Mexique).

En nahuatl, "āhuacatl" veut dire avocat (le fruit)...

Mais aussi "testicule", à cause de sa forme (et parce qu'ils pendent souvent par deux sur l'arbre 😊).

Donc pour les Aztèques, manger un avocat, c'était un peu... croquer la virilité sacrée 🤪

Vous faites ce que vous voulez de cette info... Merci ChatGPT...

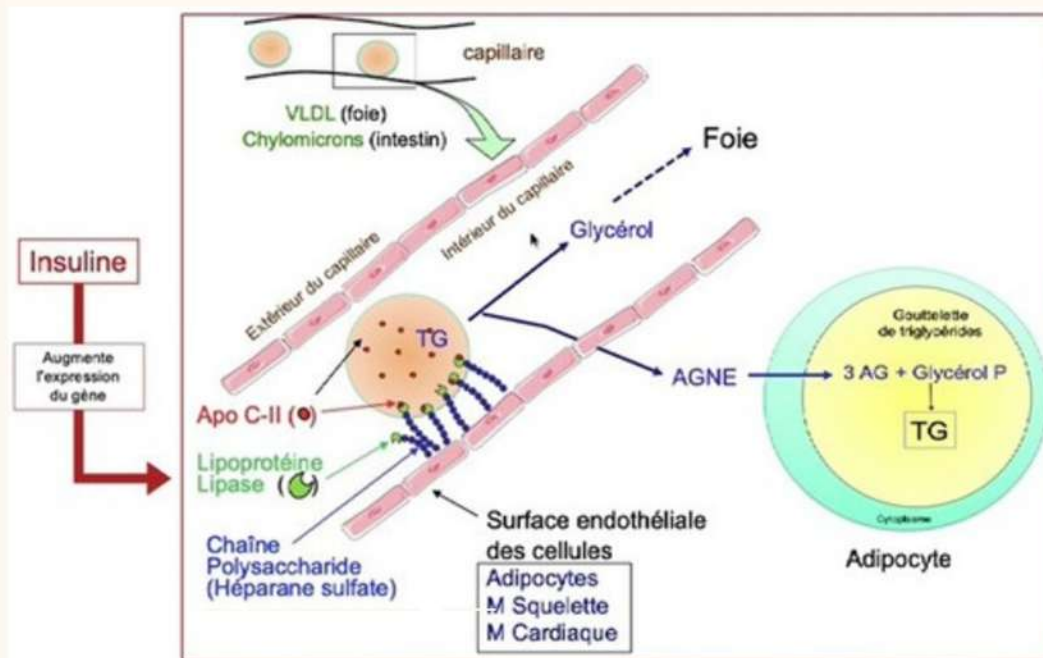
III) Régulation de l'estérification des AG en TG

L'estérification des AG en TG correspond à la synthèse des TG à partir des AG et du glycérol. Ce processus est **régulé**, notamment au niveau de la libération des AG par la lipoprotéine lipase (LPL), une enzyme qui hydrolyse les TG contenus dans les lipoprotéines circulantes.

L'insuline stimule l'expression du gène codant pour la LPL, favorisant ainsi l'hydrolyse des TG et la disponibilité des AG pour les tissus périphériques.

Les AG ainsi libérés sont :

- stockés sous forme de TG dans le tissu adipeux,
- ou utilisés comme source d'énergie par le muscle en activité.



En condition post prandiale :

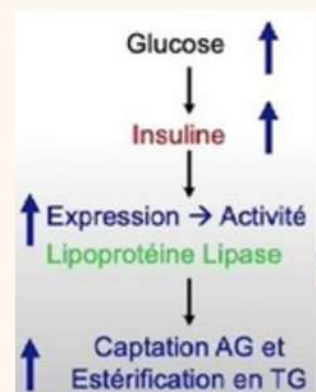
augmentation de la concentration de **glucose**

→ **augmentation** de la concentration en **insuline** dans le sang

→ **augmentation** de l'expression de la **LPL**

=> La LPL hydrolyse les TG des lipoprotéines (comme les chylomicrons) ce qui libère des AG.

Ces AG pénètrent dans les adipocytes, où ils sont estérifiés avec du glycérol-3-phosphate pour former des triglycérides, permettant ainsi leur stockage.



Tut'recap :

L'estérification des AG en TG dans le tissu adipeux dépend de l'activité de la LPL, contrôlée par l'insuline :

- Post-prandial (= stockage) : **augmentation de glucose** → **augmentation insuline** → **augmente expression LPL** → **libération d'AG** → **entrée dans l'adipocyte** → **ESTÉRIFICATION en TG**
- Jeûne / effort (= énergie) : **peu de glucose** → **basse activité de la LPL** → **moins d'AG libérés pour stockage** → **AG utilisés directement par le muscle**

IV) Régulation de la lipogenèse

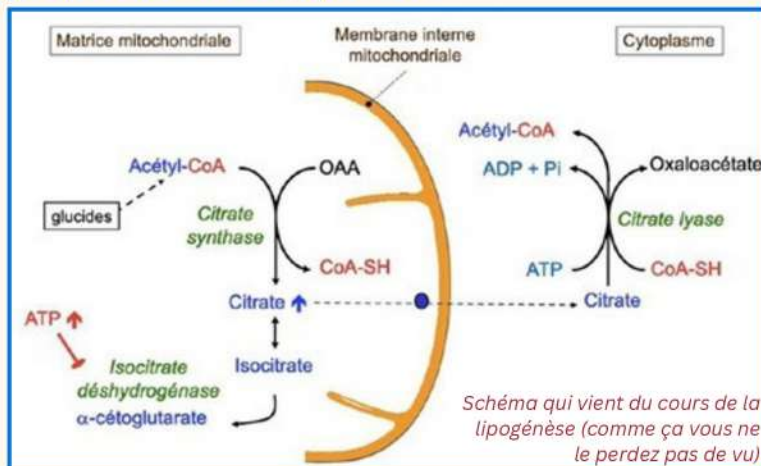
La lipogenèse est contrôlée à **différents niveaux** et dépend du niveau énergétique. La lipogenèse se fait **en situation post-prandiale**

L'insuline :

- Favorise la **translocation du transporteur GLUT 4** dans les adipocytes = favorise **l'entrée du glucose**
- Stimule la **glycolyse** = produit du DHAP = produit du **glycérol-3P** = favorise l'estérification des TG
- Stimule la **PDH** = production d'**acétyl-CoA** (dans la mitochondrie)

Petit recap pour être sûr que vous avez compris :

En situation post prandiale (=après un repas) on veut stocker l'excédent de glucose. L'insuline permet de faire entrer le glucose dans les adipocytes où ils feront la glycolyse jusqu'à obtenir du pyruvate.



Le pyruvate est transformé en acétyl-CoA par la PDH (stimulée par l'insuline). 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 lipogenèse).

A) Acétyl-CoA carboxylase (ACC)

L'acétyl-CoA carboxylase (ACC) est une enzyme clé : elle catalyse la conversion de l'acétyl-CoA → malonyl-CoA ⇒ 1ère étape de lipogénèse.

Son activité est finement régulée selon les besoins énergétiques de la cellule, et cette régulation se fait à 3 niveaux différents : 1) à long terme (transcription des gènes), 2) court terme (covalence ⇒ phosphorylation) et 3) allostérique. On va détailler tous ça :

① Régulation à long terme du gène codant pour l'ACC :

↑ Augmentée par :

- un régime **riche en glucides**
- **insuline**

↓ Diminuée par :

- un jeûne
- **glucagon**
- par un régime **riche en graisses**

② Régulation covalence ⇒ à court terme de l'ACC :

- **Insuline**
Déphosphoryle l'ACC = **actif**
- **Glucagon/Adrénaline**
phosphoryle l'ACC = **Inactif**

③ Régulation allostérique :

- Le **citrate** régule l'ACC positivement -> forme **active**
- Le **palmitoyl-CoA** régule négativement -> forme **InActive**

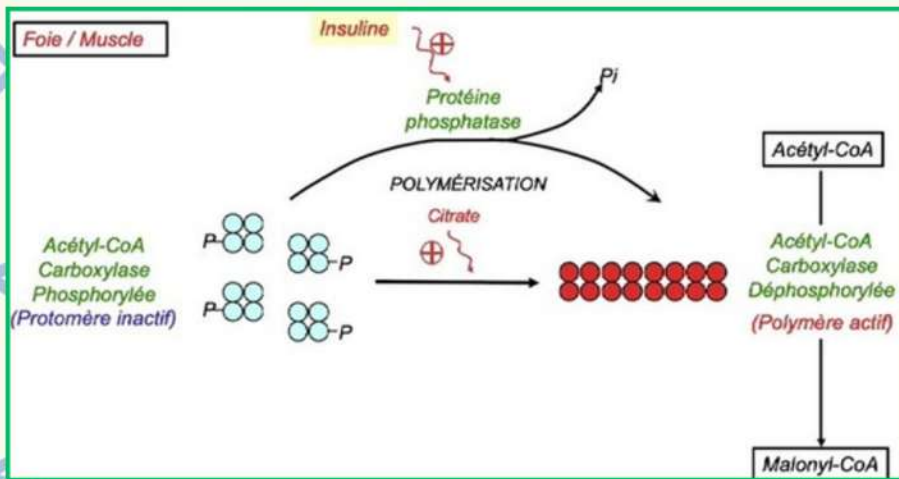
C'est logique : lors de la synthèse des acides gras (lipogénèse), l'AGS produit principalement du palmitate. Une fois la quantité de palmitate suffisante, un rétrocontrôle négatif s'exerce par le **palmitoyl-CoA** sur l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) => arrêt de la lipogénèse.

À l'inverse, une forte concentration de **citrate** stimule l'activité de l'ACC, car cela indique une augmentation de l'activité du CDK donc une volonté de poursuivre la lipogénèse. Le citrate a donc un effet positif sur la lipogénèse.

Là je vais me répéter : on va interpréter les schémas ensemble pour être sûr que vous avez bien tout compris !!

Activation de l'ACC : Régulation allostérique + covalente (via l'insuline)

- On part de la gauche : Forme **phosphorylée** : le protomère marqué par un P (phosphate) = ACC inactive



- Flèche = **POLYMÉRISATION** :
- 1) **Insuline** → stimule une **protéine phosphatase** qui enlève les groupements phosphate (P) = **déphosphorylation**
- 2) **Citrate** (vient du CDK) → active allostériquement en favorisant l'assemblage de plusieurs ACC en polymère

- À droite : Forme déphosphorylée de l'ACC
- Forme polymérisée = enzyme active
- Produit final : Malonyl-CoA à partir d'acétyl-CoA

Inhibition de l'ACC : Régulation allostérique + covalente (via glucagon/adrenaline)

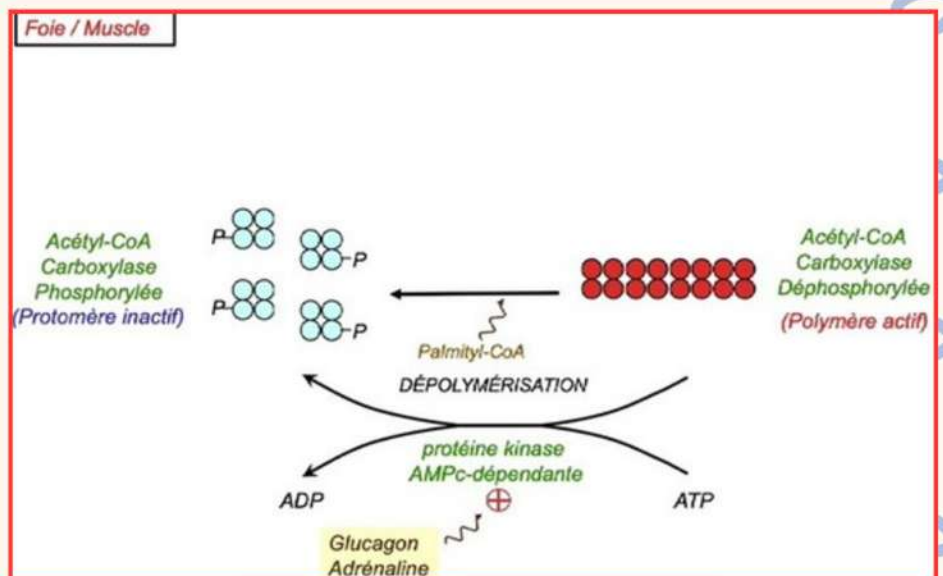
- À droite : **ACC déphosphorylée et polymérisée** = forme active

- Flèche = **DÉPOLYMÉRISATION**

- 1) **Palmitoyl-CoA** (produit final des AG) → inhibe allostériquement en provoquant la dépolymérisation = forme inactive
- 2) Le glucagon ou l'adrénaline active **AMPC-dépendant kinase (PKA)** qui phosphoryle ACC donc la rend inactive

- À gauche : ACC phosphorylée (inactive) = retour au protomère inactif

ça y'est on a fait une boucle là j'espère que c'est plus clair



B) Acide gras synthase (AGS)

La **régulation** de l'expression du gène codant pour l'**AGS** suit la même logique que pour l'**ACC**

(logique, les deux enzymes sont en faveur de la lipogénèse).

À la différence de l'ACC, l'AGS **n'a pas** de régulation par **phosphorylation ou covalence** mais a une **régulation transcriptionnelle**. Néanmoins, elle aura en commun avec l'ACC, la **régulation hormonale** et celle liée à l'**alimentation**.

Cf le schéma recap de la Prof ici :

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

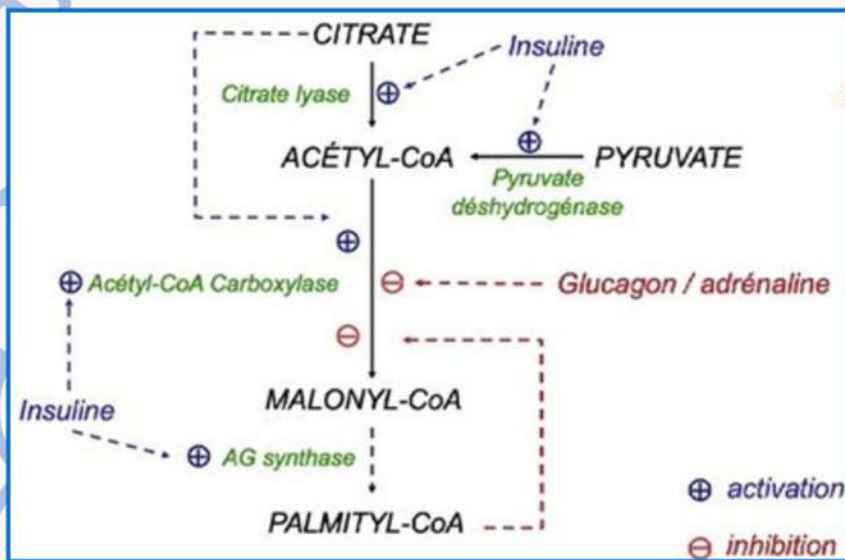
Alimentation

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

Lorsque le muscle a besoin d'énergie, par exemple lors d'une contraction musculaire, il reçoit un **signal hormonal par l'adrénaline**. Cette hormone active une cascade de signalisation qui aboutit à l'**inhibition de l'ACC** (= arrêt de la lipogénèse). Ainsi cela favorise la bêtâ-ox pour apporter de l'énergie.

Les schémas sur le diapo de la prof sont incroyables, vraiment je vous conseille de les regarder. Ils reprennent toutes les voies métaboliques avec les endroits où elles sont régulées...

Je vous en ai mis un avec mes explications sur le côté (c'est plus à comprendre qu'à apprendre)



Sur le schéma, on voit que l'acétyl-CoA est transformé en malonyl-CoA grâce à ACC. L'insuline, hormone post prandiale, active cette enzyme (vous voyez le signe +), ce qui favorise la production de malonyl-CoA. En revanche, l'adrénaline (et aussi le glucagon, dans d'autres tissus) inhibe cette enzyme (signe -), ce qui empêche la formation de malonyl-CoA.

Le malonyl-CoA, a une fonction de régulation négative sur la β -oxydation : en inhibant CAT1 (= AG pas entrer mitochondrie pour faire la β -oxydation).

Mais lors d'un effort ou en période de jeûne, l'adrénaline inhibe ACC, ce qui entraîne une baisse du malonyl-CoA. Cette baisse lève l'inhibition sur CAT1, permettant aux acyl-CoA d'entrer dans la mitochondrie. Ils peuvent alors être dégradés via la β -oxydation, fournissant ainsi de l'acétyl-CoA pour le cycle de Krebs, et donc de l'énergie (ATP), indispensable à la contraction du muscle.

Le schéma montre donc : la régulation positive par l'insuline et la régulation négative par l'adrénaline/glucagon. Il montre également les autres enzymes impliquées, comme la citrate lyase (qui génère de l'acétyl-CoA à partir du citrate) et la pyruvate déshydrogénase (qui transforme le pyruvate en acétyl-CoA). Toutes ces voies sont activées en période d'abondance énergétique, et inhibées quand le corps a besoin d'énergie, comme c'est le cas en situation de stress ou d'effort.

Résumé

La régulation hormonale du métabolisme lipidique :

	EFFET METABOLIQUE	ENZYME CIBLE
INSULINE	↑ SYNTHÈSE AG	↑ Expression et Activité ACÉTYL-CoA-CARBOXYLASE (ACC)
		↑ Expression ACIDE GRAS SYNTHASE (AGS)
	↑ 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)

L'insuline favorise la lipogénèse et l'estérification des TG

Le glucagon et l'adrénaline inhibent la lipogénèse

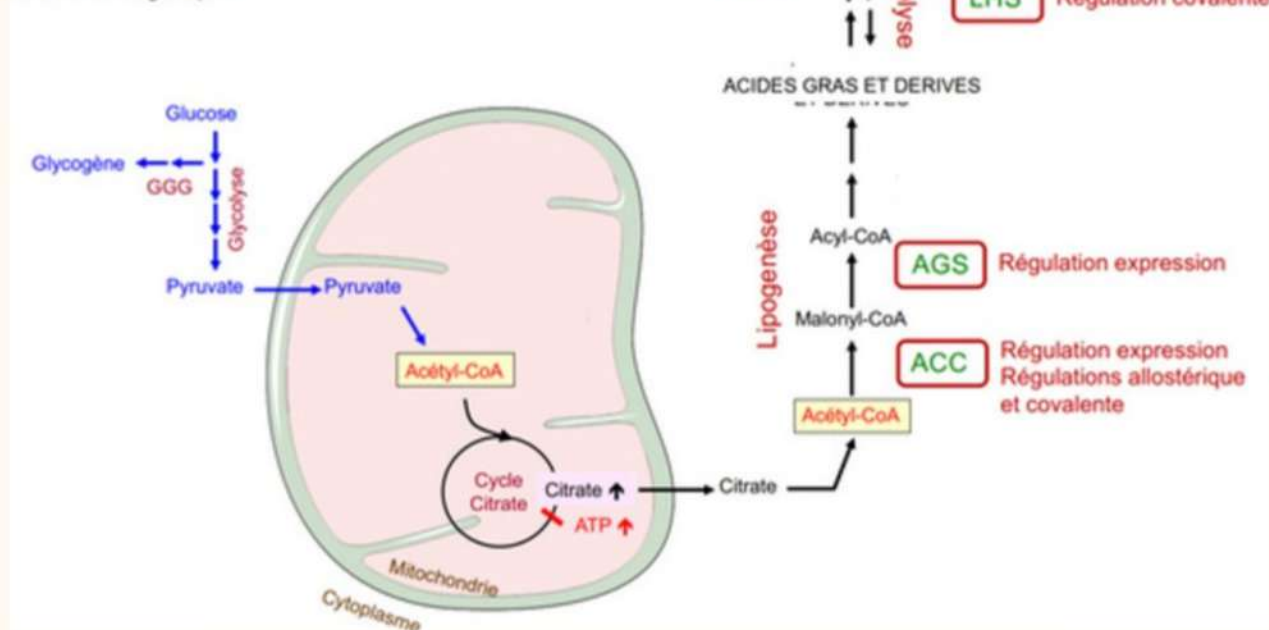
L'adrénaline favorise la bêta-ox

Petit recap des ajouts du présentiel de l'année dernière

Fiche bonus, je ne vous mets que ce qui peut vous être utile (pcq elle va peut être faire d'autres ajouts cette année). Globalement rien de nouveau, juste un big recap de tout ce qu'on a vu :)

glucose → glycogène = 1ère réserve = stockage des glucides
 glucose → TG = 2ème réserve = stockage des glucides sous forme de lipides

La synthèse des acides gras (AG) et la dégradation des TG sont contrôlées à différents niveaux et dépendent du niveau énergétique



Le schéma +++
 C'est un recap super visuel.
 Rien de nouveau, vous savez déjà tout!
 Là on fait des petits rappels :

En situation postprandiale : **lipogénèse** = stockage du glucose sous forme d'AG (=> estérifiés ensuite en TG)

2 enzymes clés : 🔑 l'ACC (acétyl-CoA carboxylase) et 🔑 l'AGS (acide gras synthase).

Réglées au niveau :

- 🔑🔑 **régulation transcriptionnelle** : l'expression du gène qui code pour l'ACC et du gène qui code pour l'AGS
- 🔑 **régulation allostérique** (uniquement pour l'ACC)
- 🔑 **régulation covalente** (uniquement pour l'ACC)

Situation de niveau énergétique faible (carence) : **lipolyse** = mobilisation des réserves de TG (—> AG)

Enzyme clé : la lipase hormono-sensible (LHS), qui va subir une **régulation covalente**

QCM 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

*Et voilà ce cours est déjà terminé. C'est vraiment de la compréhension, donc j'insiste vraiment sur ça si jamais il y a le moindre problème, la moindre incompréhension : **vous venez me voir** et je prends le temps de vous réexpliquer. C'est hyper important, vraiment la prof adoreeeee ce cours donc bosser le bien. Je trouve que c'est un peu l'aboutissement de tout ce que vous avez fait dans le métabo lipidique, c'est un peu une synthèse à tout ça et c'est hyper intéressant, j'espère que j'aurais pu vous transmettre ça au cours de cette fiche.*

Avant mes dédis voici la réponse au fun Fact, de ma dernière fiche (pas de spoil...si vous ne l'avez pas faite : aller la voir) : VRAI, il existe en effet une maladie génétique rare dans laquelle les muscles, tendons et ligaments se transforment progressivement en os : c'est la fibrodysplasie ossifiante progressive (FOP).

C'est parti pour mes dernières dédicaces... Je suis un peu émue là

- dédi à toi d'être arriver à la fin de la bioch M (j'espère que ça t'as plu). En tout cas perso, j'ai été honoré d'être votre tutrice cette année :)
- dédi à mes stars de cette année : mes fillots, mes LAS2 préférados et ma ptite sœur <3
- dédi à mes nouvelles rencontres en P2 🧑🏻🧑🏻
- antidédi aux cours de santé numérique (je suis actuellement en train de finir cette fiche pendant que Stachini débite)... Vous verrez au S2 c'est la pire matière

Correction :
QCM 1 : AD
QCM 2 : AE

Des bisouuuuus

