

BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS (AG) et DES TRYGLYCERIDES (TG)

I. BIOSYNTHESE DES AG SATURES

A) GENERALITES

- Les lipides constituent une **réserve énergétique importante** : leur utilisation est très facile. Ils vont être transformés par cette voie de la lipogenèse.

a) Où a lieu la synthèse des AG ?

- La lipogenèse a lieu principalement au niveau du **FOIE** (=site majeur) ; mais également au niveau de la glande mammaire, pour la lactation, et plus faiblement au niveau du TA.
- On transforme et stocke le glucose (préalablement stocké sous forme de glycogène) sous forme de **TG**.
- On fait la **synthèse** au niveau du **foie**.
- On **stocke** au niveau du **tissu adipeux (TA)**.
- La biosynthèse des AG se fait au niveau du **CYTOPLASME** de la cellule. Le but est de produire une chaîne aliphatique en ajoutant des unités de carbone.

b) Comparaison biosynthèse / β -oxydation

On peut établir une **comparaison** entre les mécanismes de la **biosynthèse** et ceux de la **β -oxydation** :

Biosynthèse et catabolisme des acides gras empruntent deux voies métaboliques distinctes

	Catabolisme	Biosynthèse
Localisation	Mitochondrie	Cytoplasme
Accepteurs d'acyl	CoA-SH	ACP-SH (acyl carrier protein)
Coenzymes	NAD ⁺ / FAD	NADPH + H ⁺
Enzymes	Plusieurs protéines (solubles, membranaire et complexe membranaire)	Complexe multienzymatique (1 seule protéine mais plusieurs activités) Acide gras synthase

- Lors du catabolisme :

On **dégrade** les AG en retirant **2 unités carbone** à chaque fois. On va avoir différentes enzymes (complexe enzymatique, enzyme soluble...) en fonction de la longueur des AG (long>12C / court et moyen) pour dégrader ces AG (à voir cours β -ox).

- Lors de la lipogenèse :

Acide gras synthase (AGS) (= Fatty acid synthase (FAS) en anglais) : On a **UNE SEULE** enzyme qui porte les différentes activités pour la synthèse des AG. L'AGS va aussi porter **l'accepteur d'Acyl**, c'est-à-dire **l'ACP-SH**.

ATTENTION, ces 2 systèmes sont complètement différents : pour la biosynthèse, on **ajoute** à chaque fois 2C / pour la β -ox, on en **enlève** 2.

c) Déroulement de la voie

Il y a **3 étapes** pour la synthèse des AG :

- Cette étape est consommatrice **d'ATP**.
- Enzyme : **Acétyl-CoA carboxylase**.
- Le **CO₂** provient de la transformation des **bicarbonates** à l'intérieur du cytoplasme.
- Réaction **irréversible** → **point de régulation important**
- Étape **limitante** pour initier la synthèse des AG.
- On fait une **carboxylation** → on a besoin de la biotine → intermédiaire **carboxybiotine-enzyme** qui se

forme → permet de fixer le CO₂, puis de le transférer sur l'Acétyl-CoA

→ L'ACC a différentes isoformes :

- Au niveau du **foie** : **ACC 1** puis on continue avec les étapes de la lipogenèse

- Au niveau du **muscle** : **ACC 2**. Dans le muscle, l'ACC n'est pas là pour effectuer la lipogenèse. L'enzyme va permettre de **RÉGULER la β-ox**. La β-ox est régulée à la fois par la captation des AG dans la mitochondrie et par le malonyl-CoA. Donc l'ACC musculaire produira du **malonyl-CoA** dans le but de **réguler** la β-ox musculaire.

D) Étapes de la biosynthèse

La **carboxylation de l'Acétyl-CoA** en **malonyl-CoA** fournit les molécules nécessaires à la biosynthèse des AG. En effet, la synthèse des AG consiste à ajouter à chaque fois un **malonyl-CoA**.

→ On synthétise les AG en ajoutant à chaque fois sur l'Acétyl-CoA produit des molécules de **malonyl-CoA**.

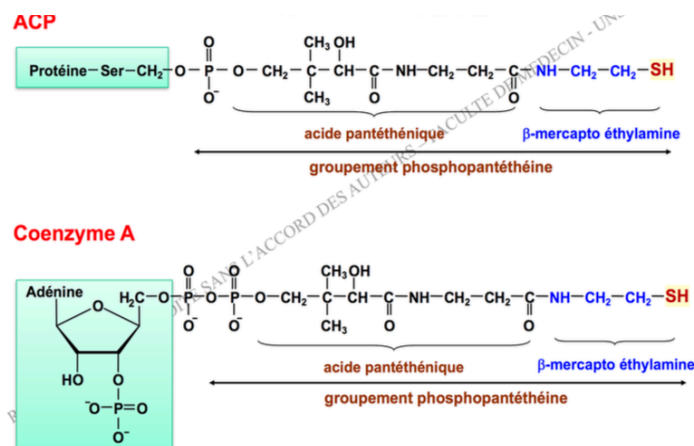
a) L'ACP-SH

→ L'ACP-SH est similaire au CoA.

→ Son **groupement phosphopantéthéine** lui permet de transporter les groupements **acyls**.

→ Le **groupement thiol (SH)** du **β-mercapto éthylamine** permet de transférer et de lier le groupement **acétyl** d'une enzyme à une autre.

→ On retrouve la même chose sur le CoA : la différence est que le CoA est rattaché à une **adénosine**, alors que l'ACP est relié à une **protéine par sa sérine (Ser)**.



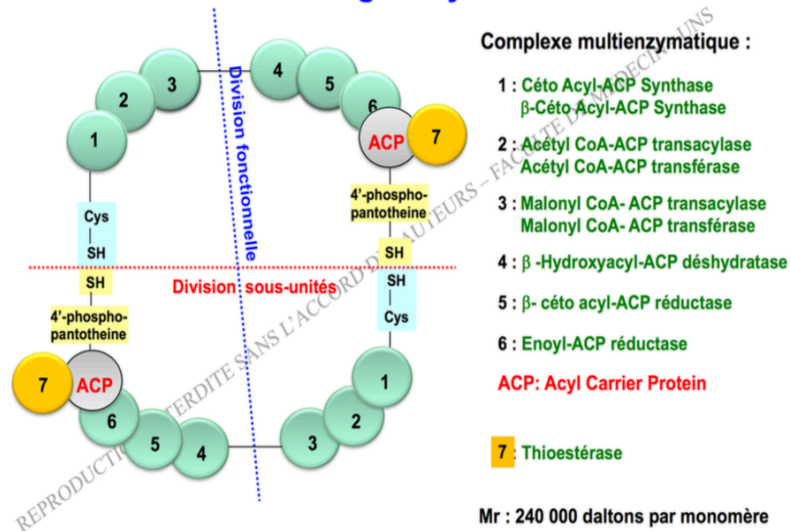
b) L'AGS

→ Chez les mammifères, c'est un complexe **multienzymatique**, comportant **toutes** les activités enzymatiques.

→ L'AGS va aussi porter le **groupement ACP**, qui permet de **transporter** les groupements **acyls**.

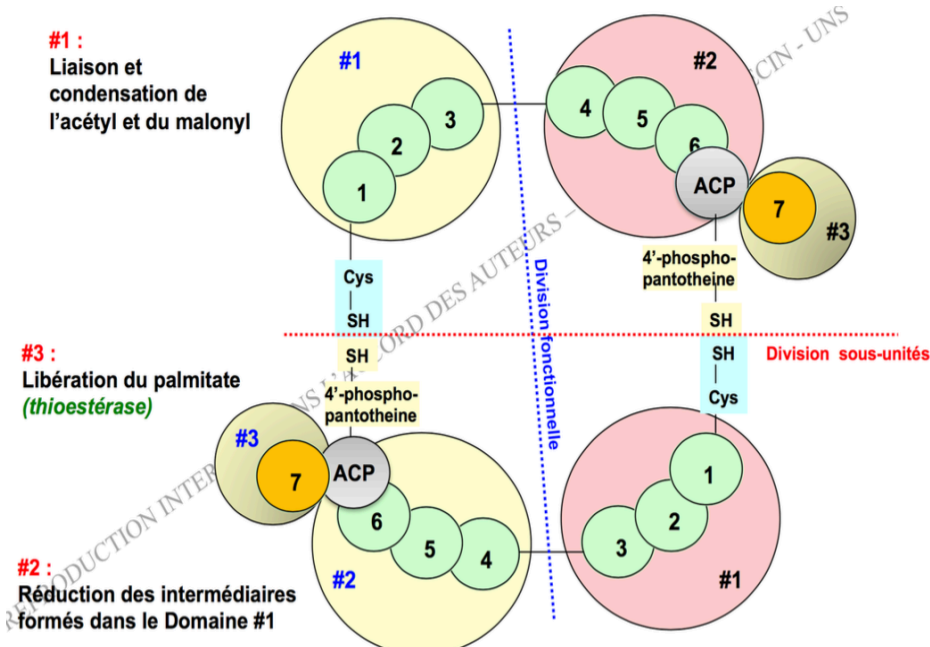
→ On va avoir **7** activités enzymatiques : **6** d'entre elles fonctionnent **ensemble** jusqu'à la dernière étape, où cette fois, la 7^{ème} enzyme viendra cliver seul l'AG produit.

• Acide gras synthase



L'AGS est composée de **2 unités** :

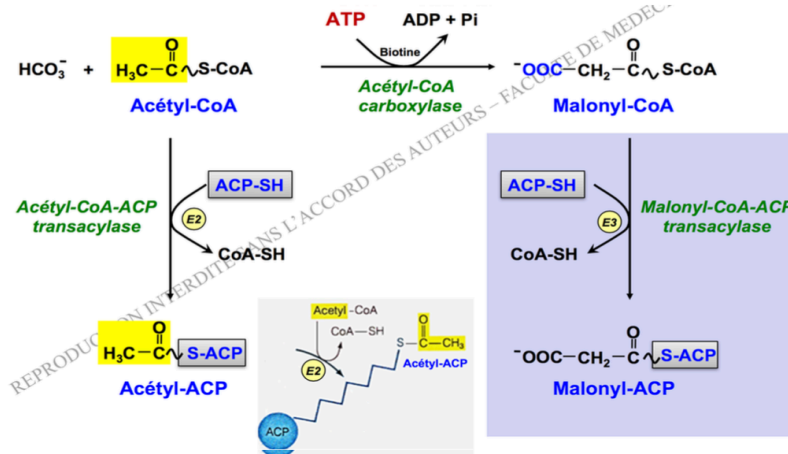
- 2 sous unités **identiques**, avec les **activités enzymatiques représentées de 1 à 7 et le groupement ACP**.
- Ces sous unités sont organisées **tête-bêche**, elles vont fonctionner **ensemble** pour synthétiser des AG.
- Il va cependant y avoir une **division fonctionnelle** → une **moitié** de **sous unité** travaille avec l'autre moitié de la sous unité **OPPOSÉE**
- La **division en sous unités** est différente de la division fonctionnelle. (Regardez sur la diapo comment est divisée l'enzyme). On bascule **d'une 1/2 sous unité** à l'autre pour rajouter à chaque fois **un malonyl-CoA** à la molécule produite.
- À la fin, on libère l'AG produit.



Le groupement ACP :

Il faut visualiser le **groupement ACP** comme un **bras**, qui donne les molécules d'une enzyme à une autre. L'ACP peut « porter » seulement **UN SEUL** groupement **acyl** à chaque fois, il ne peut pas en porter plusieurs. Il va donc prendre **un** groupement acyl, le transférer, et **uniquement une fois le transfert effectué**, il pourra en prendre un autre. L'ACP fonctionne vraiment comme un bras mécanique.

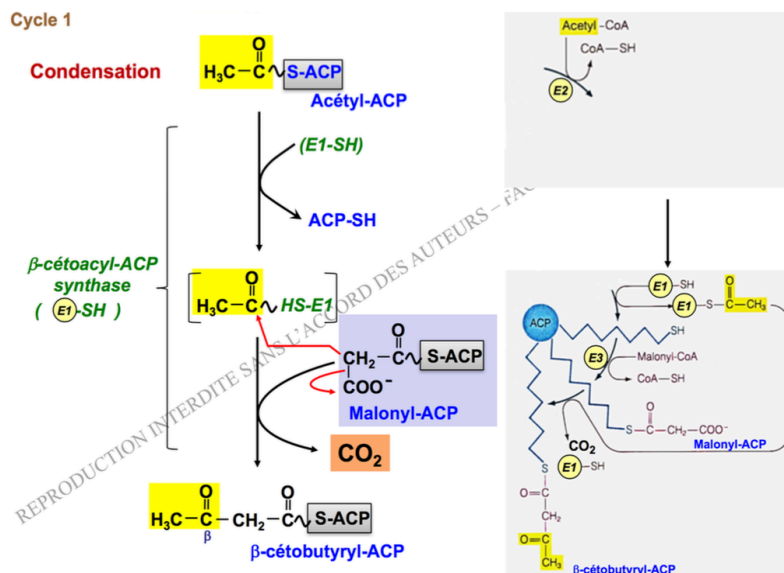
c) Réactions avec l'ACP-SH



- Départ de la biosynthèse → condensation entre **l'Acétyl-CoA** et le **malonyl-CoA** (produit par l'ACC).
- Dans un premier temps, l'Acétyl-CoA est chargé sur l'ACP de l'AGS, par l'enzyme 2 (**Acétyl-CoA – ACP transacylase**). Le bras ACP se charge avec l'acétyl → on obtient **l'acétyl-ACP**.
- ATTENTION : C'est la première étape, mais c'est l'enzyme 2 qui est utilisée (l'enzyme 1 n'intervient qu'en 3^{ème} position).**
- On va avoir **l'enzyme 3** qui fera la même chose avec le **malonyl-CoA** → chargement du malonyl sur le bras ACP pour obtenir le **malonyl-ACP**.
- ATTENTION : Les actions des enzymes 2 et 3 n'ont pas lieu en même temps : d'abord prise en charge de l'acétyl puis du malonyl.**

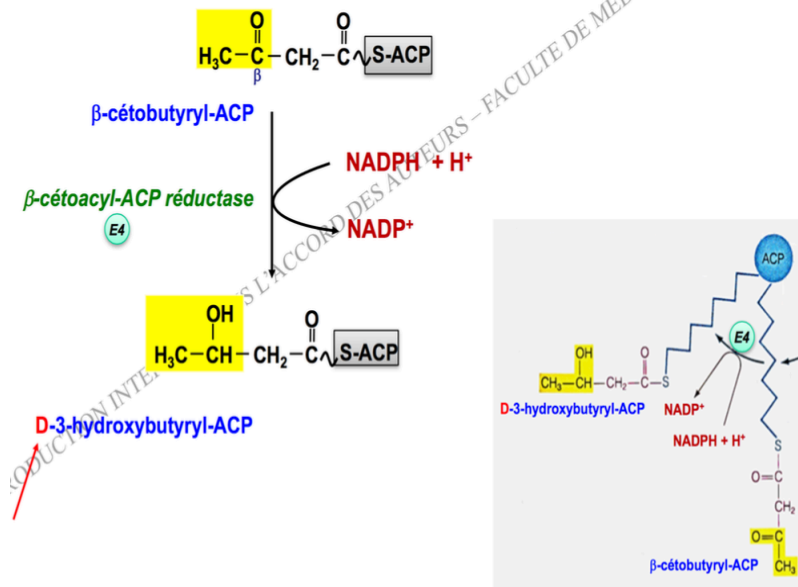
d) Condensation

- Après le chargement de l'acétyl sur l'ACP (E2), on va avoir une intervention de **l'enzyme 1** qui va **libérer** le groupement ACP et se **charger** avec le groupement **acétyl**.
- L'ACP est **libre**, permettant à la réaction catalysée par l'E3 de se dérouler (càd chargement du malonyl sur l'ACP). On transfère ensuite le malonyl sur l'acétyl → obtention du **β-cétoacyl-ACP**.
- On a une réaction en chaîne, avec une action concertée **des E1, E2 et E3** sur la **première 1/2 sous unité**.
- On bascule sur la **deuxième 1/2 sous unité** → réaction de réduction.



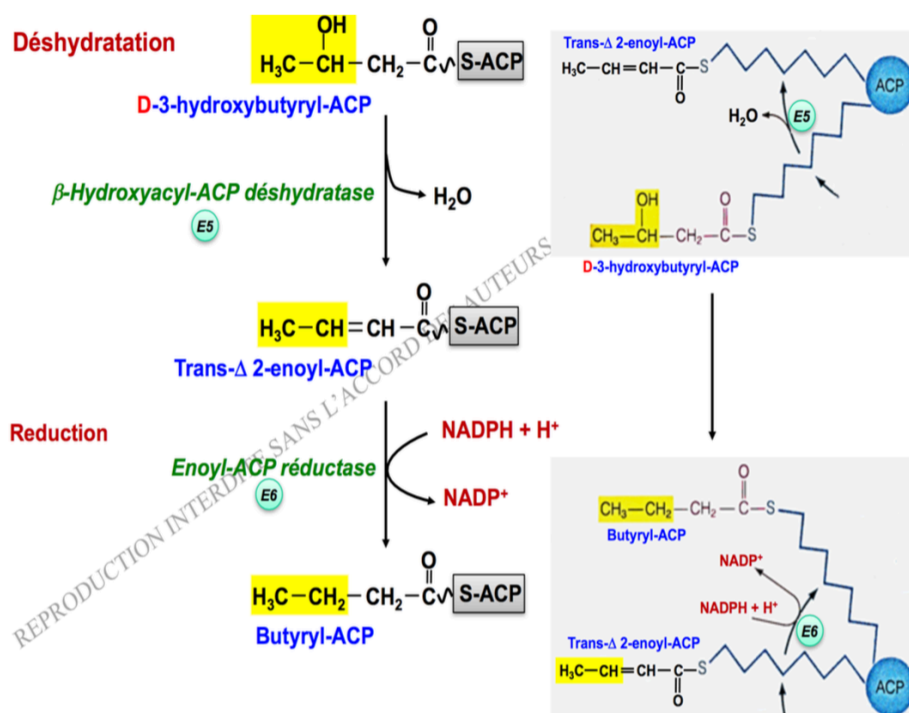
e) Réduction

- **E4 : β -cétoacyl-ACP-réductase**
- On consomme un **NADPH + H⁺** et on libère un **NADP⁺**
- On obtient le **D-3-hydroxybutyryl-ACP**.
- ATTENTION : La forme **L-3-hydroxybutyryl-CoA** est retrouvée dans la **β -ox**.



f) Déshydratation / Réduction

- On a une **déshydratation** (libération d'une molécule d'eau) par **E5 (β -hydroxyacyl-ACP-déshydratase)**.
- Il y a formation d'une double liaison en **TRANS** pour former le **Trans- Δ 2 enoyl-ACP**.
- On va ensuite avoir une **réduction**, avec **E6 (Enoyl-ACP réductase)**. On consomme un **NADPH + H⁺** et on obtient le **butyryl-ACP** après réduction de la double liaison.



E) Vue d'ensemble de la voie

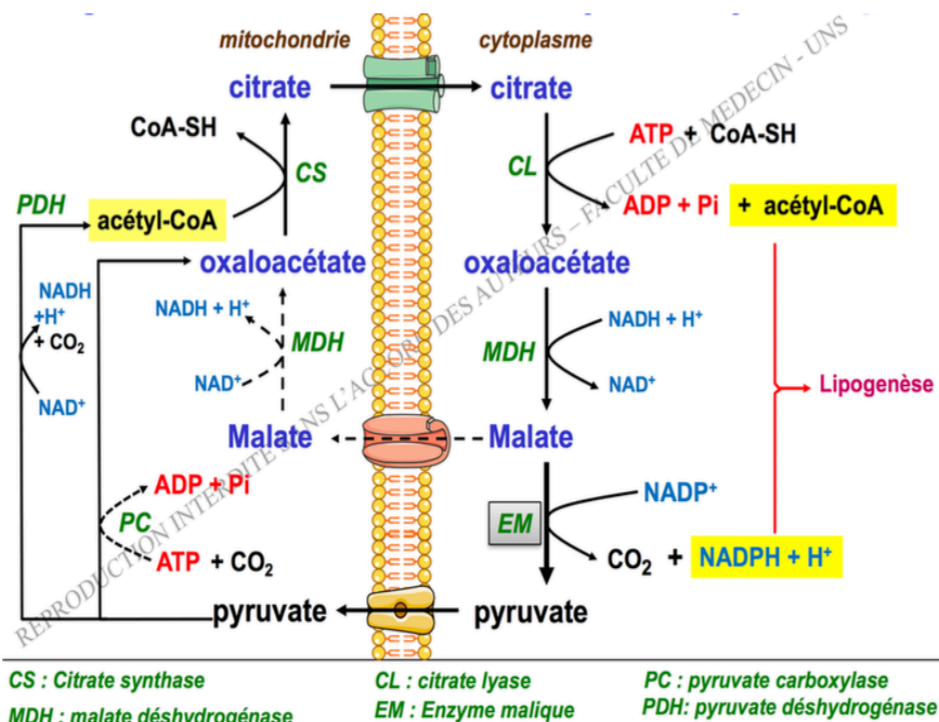
- À ce stade, on a fait un premier « tour », on a **ajouté 2C** sur la molécule de départ.
- Le **butyryl-ACP** va repartir sur l'activité **E1**, pour pouvoir se faire ajouter un **groupe malonyl**.
- On continue ainsi jusqu'à avoir un **AG à 16C**, qui est le **maximum** que peut produire l'**AGS**.
- L'**AGS** permet d'obtenir un **palmityl-ACP**.
- Grâce à la **dernière** activité enzymatique = la **thioestérase**, on **libère** un **palmitate** et on **libère** également le **bras ACP**. Le bras d'ACP étant **libre**, on peut **resynthétiser** un AG.

PETIT RECAP :

- On a un enchaînement des réactions et l'**action concertée** des **deux 1/2 sous unités** de l'**AGS**.
- C'est très important de retenir qu'on a **une seule** protéine avec **plusieurs** activités, qui fonctionnent sous forme de **1/2 sous unités** entre elles.
- Les **6** activités enzymatiques agissent dans la **formation de l'AG**, et la **7^{ème}** permet de **libérer l'AG** produit qui aura au **maximum 16C** (le **palmitate** donc).
- La chaîne **acyl** s'agrandie à **chaque « tour »** de **2C** provenant du **malonyl activé**, avec la **perte d'un CO₂** à chaque étape.

L'**AGS** peut également synthétiser des AG **plus petit** que le **palmitate**, qui subiront ensuite une **élongation** selon un processus **différent**.

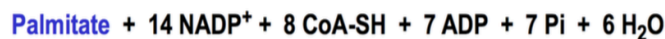
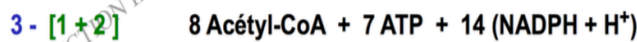
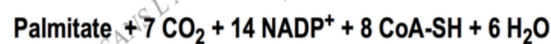
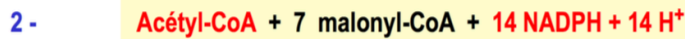
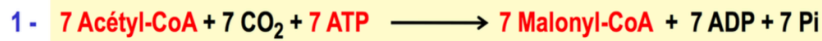
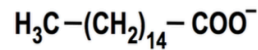
PETIT POINT SUR LE CYCLE CITRATE → OAA → MALATE → PYRUVATE :



- La **biosynthèse** des AG nécessite de l'**ATP**.
- Globalement : **synthèse** de molécule = **besoin d'énergie** / le **catabolisme** = **libération d'énergie**.
- Cette voie nécessite la présence de **NADPH** dans la cellule, sans quoi l'enzyme ne peut pas fonctionner. La **NADPH** provient **essentiellement** de la **voie des pentoses phosphates**. Il peut aussi provenir d'une réaction catalysée par l'**enzyme malique** : **malate** → **pyruvate**.

- L'AGS produit des AG à **16C ou < à 16C**. Cependant, certains AG **plus longs** vont être importants au niveau de l'organisme, notamment au niveau du cerveau. On a besoin d'**allonger** le **palmitate** pour obtenir ces AG d'intérêt. On peut aussi avoir besoin d'ajouter des doubles liaisons.

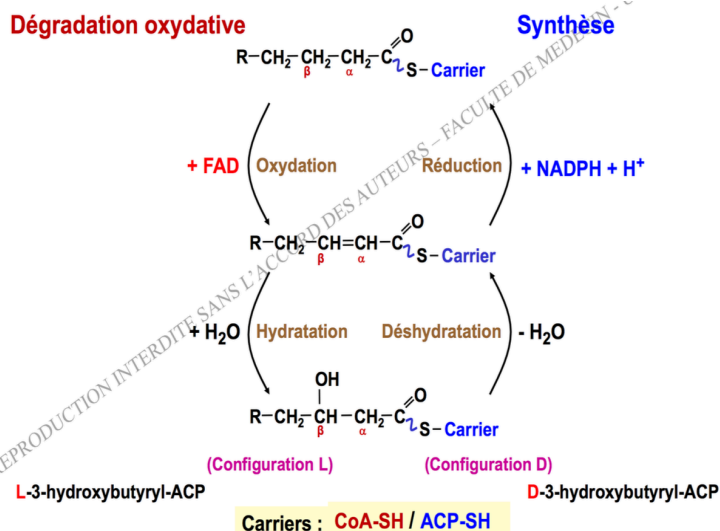
Il y a plusieurs mécanismes qui vont permettre de travailler sur cet acide palmitique, produit grâce à l'AGS.



- Le **CO2** qu'on utilise pour **carboxyler l'acétyl-CoA** sera libéré par la réaction catalysée par **E1**.

Catabolisme VS anabolisme des AG :

- Coenzymes différents → **CoA-SH** pour la β-ox et **ACP-SH** pour la biosynthèse.
- Enzymes **multiples** (β-ox) vs **complexe** enzymatique fait d'une protéine (biosynthèse).
- **FAD** (β-ox) vs **NADPH** (biosynthèse).
- Isomère **L** du 3- hydroxybutyryl (β- ox) vs Isomère **D** du 3-hydroxybutyryl (biosynthèse).
- Localisation cellulaire **différente**.
- Réactions « **parallèles** » : hydratation vs déshydratation, oxydation vs réduction.



II. Élongation des AG saturés

A) Généralités

Pour l'élongation on utilise **2** autres **compartiment** cellulaire → le **réticulum endoplasmique (lisse) = REL** ou la **mitochondrie**. Ils seront **complémentaires** pour allonger les AG.

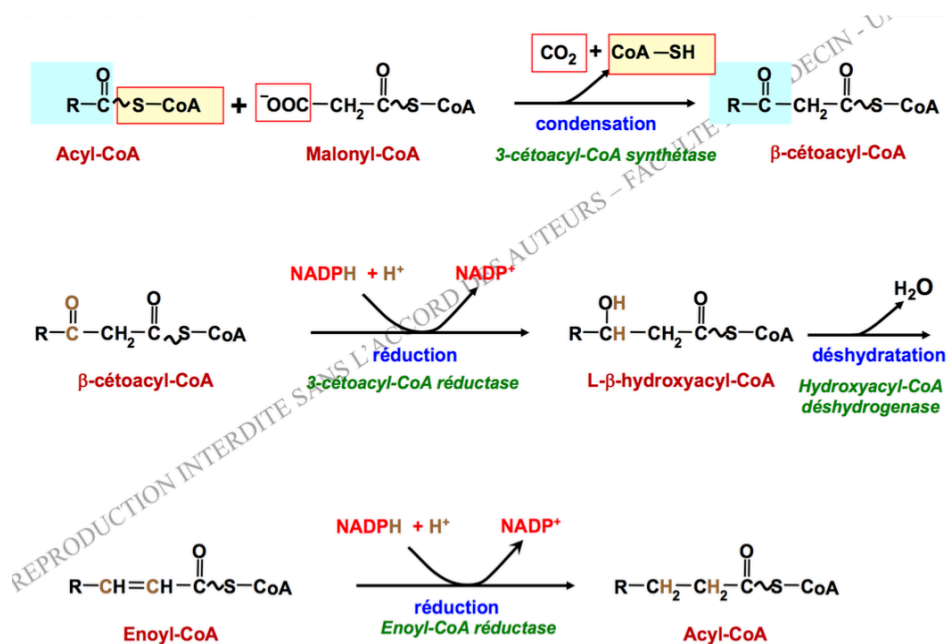
- L'élongation a lieu dans la mitochondrie pour les **AG < 16C**.
- **L'AGS** peut synthétiser des **AG < 16C**, ils seront à ce moment-là **allongés** dans la mitochondrie.
On va utiliser des mécanismes de la β -ox pour transférer les groupements acétyls.

L'élongation des AG se fait **majoritairement** au niveau du RE : on aura du **malonyl-CoA** (pas malonyl-ACP) qui s'ajoutera sur du **palmityl-CoA**. On pourra ainsi obtenir les **AG < 24C** nécessaires au **cerveau**.

a) Au niveau du RE

On utilise des enzymes individuelles pour ajouter les **2C** à l'**Acyl-CoA** produit au préalable par l'**AGS** dans le **cytoplasme**.

Réaction d'élongation : On a une action successive de **4** enzymes **indépendantes**.



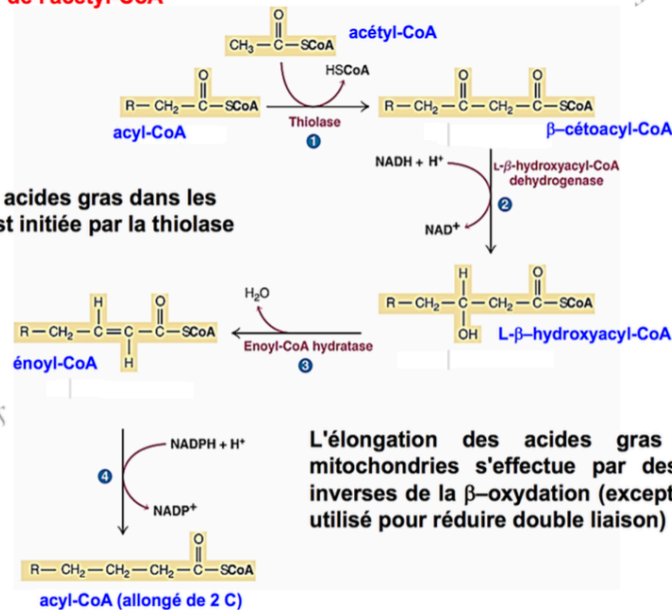
b) Au niveau de la mitochondrie

Concerne des AG **plus petits**.

Réaction d'élongation : L'élongation va cette fois se faire par ajout d'**acétyl-CoA** et **non** de **malonyl-CoA**. On utilise les actions **reverses de la β -ox**, mais **pas** le **même** cofacteur. Ici, on utilise du **NADH** et du **NADP**.

L'élongation des acides gras dans les mitochondries s'effectue par addition d'unités acétyls à partir de l'acétyl-CoA

L'élongation des acides gras dans les mitochondries est initiée par la thiolase



L'élongation des acides gras dans les mitochondries s'effectue par des réactions inverses de la β -oxydation (exception NADPH utilisé pour réduire double liaison)

III. Biosynthèse des AG insaturés

A) Rappel

Les AG **indispensables** sont ceux qu'on ne peut **pas** produire, ils devront être **apportés par l'alimentation**.

Les acides gras polyinsaturés (AGPI)

Famille d'AGPI \rightarrow ensemble des AGPI dont la **première double liaison**, comptée à partir du CH_3 terminal (nomenclature ω), est **située en position identique** chez l'homme : 2 principales familles d'AGPI : ω_3 et ω_6

Exemples de deux membres de la famille des ω_6

Acide linoléique $\text{C}18:2(\Delta^{9,12})$, $\omega_6 \rightarrow$ Acide gras **indispensable**

Acide arachidonique $\text{C}20:4(\Delta^{6,8,11,14})$, $\omega_6 \rightarrow$ Acide gras **non indispensable** car généré dans notre organisme à partir de l'acide linoléique

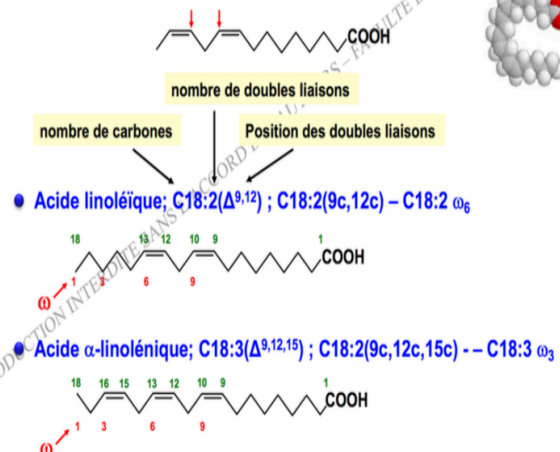
Exemples de deux membres de la famille des ω_3

Acide α -linoléique $\text{C}18:3(\Delta^{9,12,15})$, $\omega_3 \rightarrow$ Acide gras **indispensable**

Acide Eicosapentaénoïque (EPA) $\text{C}20:5(\Delta^{5,8,11,14,17})$, $\omega_3 \rightarrow$ Acide gras **non indispensable**

Les mammifères ont perdu au cours de l'évolution les enzymes responsables des désaturations (introduction de doubles liaisons) au delà du C9 (numérotation en partant du COOH)

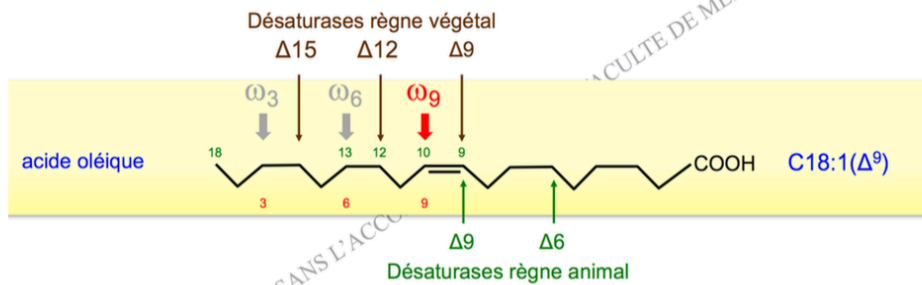
Chez les mammifères, les doubles liaisons sont **TOUJOURS** en position "malonique" \rightarrow il y a **toujours trois carbones** entre 2 doubles liaisons et de stéréoisomérisation **cis**



- \rightarrow L'enzyme importante dans l'ajout d'une **double liaison** est la **désaturase**.
- \rightarrow Les **désaturases** du règne **animal** peuvent ajouter des **doubles liaisons** au niveau **des C6 et 9** en partant du **COOH**, mais pas au-delà, nous sommes **dépourvus** des **désaturases $\Delta 12$ et $\Delta 15$** . Pour produire un AG **insaturé**, on peut avoir recours au **désaturases $\Delta 6$ et $\Delta 9$** .
- \rightarrow L'action de la désaturase a lieu au niveau du **RE (lisse)**.

AGPI indispensables / non indispensables

A partir de l'acide oléique (C18:1, ω 9), pour obtenir les séries ω 3 et ω 6, il faut désaturer vers le CH₃ terminal



Les mammifères ont perdu au cours de l'évolution les enzymes responsables des désaturations au-delà de C9 (numérotation en partant du COOH) dans une chaîne d'AG



Les AGPI des séries ω 3 et ω 6 ne peuvent être apportés que par l'alimentation →
AGPI INDISPENSABLES :

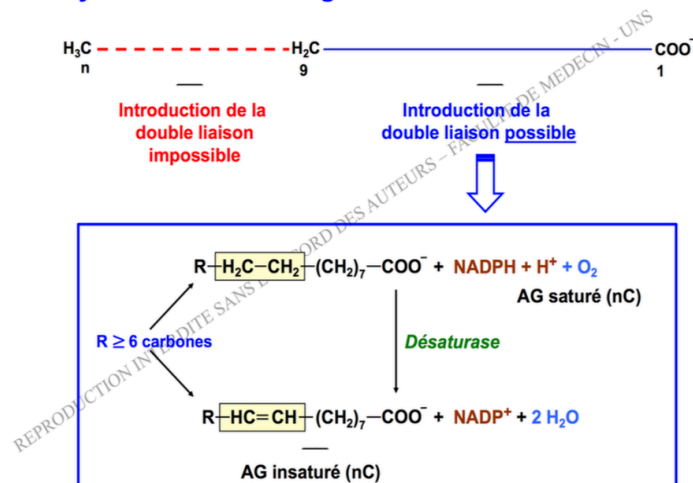
- Ac linoléique (C18:2, ω 6)
- Ac linolénique (C18:3, ω 3)

B) Réaction

Pour que la réaction ait lieu, on a besoin :

- D'oxygène
- De NADPH + H⁺ → en effet, l'acyl-CoA désaturase est couplée à une CytB réductase.
- De Cytochrome B5

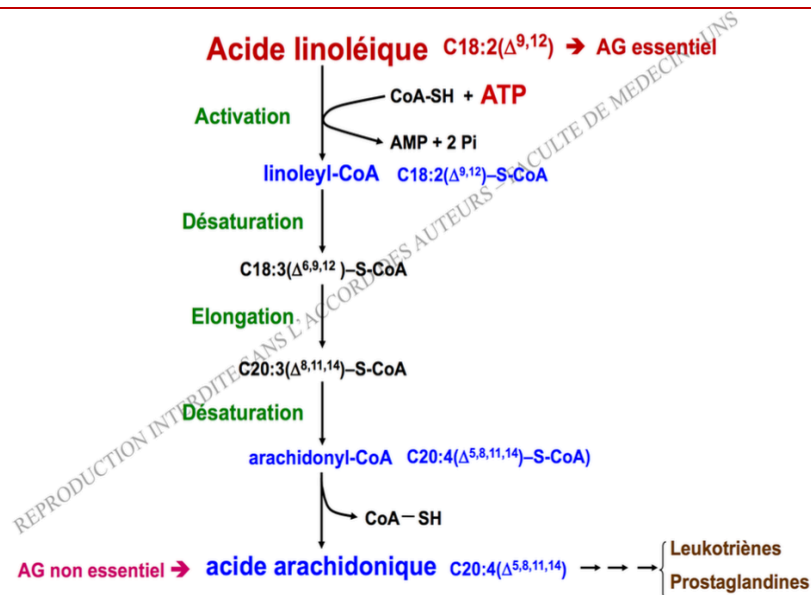
Biosynthèse des acides gras INSATURÉS chez l'homme



IV. Élongation des AG insaturés

L'acide arachidonique est important : il permet de produire des **leucotriènes et des prostaglandines**, importantes pour l'organisme.

On aura des petites différences au niveau de l'élongation, pour ajouter les doubles liaisons. C'est à mettre en parallèle avec la **consommation** d'AG **insaturés** : on avait besoin d'**isomérase et de réductase**, ici on aura besoin de **désaturase** pour ajouter des doubles liaisons lors de la **synthèse**.



V. Régulation

A) ACC

a) Régulation insuline/glucagon

On aura une régulation en **amont**, car la régulation est couplée au **métabolisme glucidique** → régulation par **l'insuline et par le glucagon**.

- Suite à un bol alimentaire (consommation de glucides) :
 - Sécrétion **d'insuline**
 - **Captation** du glucose dans les cellules des différents tissus
 - **Stimulation** de la glycolyse et de la **pyruvate déshydrogénase** (vous le verrez avec Chinetti)
 - **Augmentation** de la concentration **d'Acétyl-CoA**
 - **Stimulation** de la **Citrate Lyase** qui **favorise** la production **d'Acétyl-CoA** au niveau du cytoplasme
- Le niveau énergétique est élevé → L'inhibition de **l'isocitrate déshydrogénase** entraîne une **accumulation** de **citrate** dans la **mitochondrie**, favorisant sa sortie vers le **cytosol**. Le **citrate** donnera de **l'Acétyl-CoA**, la **citrate lyase** est **augmentée** par **l'insuline**. On a un équilibre qui se fait pour le passage de **l'Acétyl-CoA** vers le cytoplasme.

b) Régulation à long terme

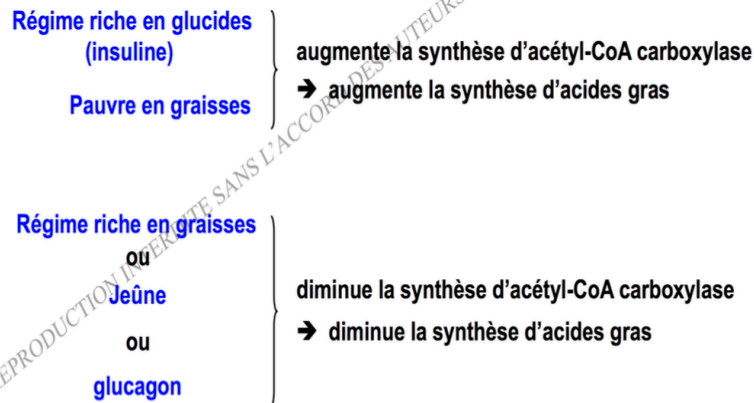
On va aussi avoir une régulation à **plus long terme**, c'est la régulation des gènes **codant pour les enzymes clés de la lipogénèse**.

On va avoir une régulation de **l'ACC** :

- En présence **d'insuline** (régime riche en glucide) / pauvre en graisse → on augmente sa synthèse → augmentation de la **synthèse** d'AG.
- **Glucagon / Jeûne** / Régime riche en graisse → on diminue sa synthèse → **diminution** de la synthèse d'AG

Acétyl-CoA carboxylase

Régulation à long terme



Le **glucagon** agit au niveau du **foie**, où la lipogenèse se déroule en **majorité**. La lipogenèse sera sensible au **ratio insuline/glucagon**.

Suite à un apport alimentaire → insuline → on **favorise** l'expression du **gène de l'ACC**. En période éloignée d'un repas → augmentation de la concentration de glucagon → on **inhibe** l'expression du gène de l'ACC, donc la lipogenèse.

c) Régulation covalente à court terme

C'est une régulation à **court terme** (même si ces notions de régulation dans le temps sont un peu particulières). On va réguler **directement** l'activité de l'enzyme par **l'insuline et le glucagon**.

Acétyl-CoA carboxylase

Régulation à court terme

L'enzyme existe sous deux formes

Forme monomérique : **forme inactive** (phosphorylée)

Forme polymérique : **forme active** (déphosphorylée)

Activation / inactivation par polymérisation / dépolymérisation,
contrôlée par :

→ Effecteurs allostériques

→ Effecteurs qui induisent des changements de phosphorylation

→ Pour la forme **inactive**, on a une influence de l'**adrénaline**.

→ En effet, on a vu qu'on a un isoforme (**ACC2**) présente au niveau du **muscle**, pour la **régulation de la β -ox** par le **malonyl-CoA**. L'**adrénaline** va **phosphoryler** (pas déphospho) l'enzyme dans le cadre d'une contraction musculaire, ce qui va la rendre **inactive**. On va donc, dans ce cas, favoriser la β -ox, car on veut **produire de l'énergie**.

Acétyl-CoA carboxylase

Régulation à court terme

Régulateurs

Qui favorisent la **forme active**

Citrate

Insuline (déphosphorylation)

Qui favorisent la **forme inactive**

Palmitoyl-CoA

Glucagon / adrénaline (phosphorylation)

B) AGS

Son expression est aussi régulée par **l'insuline et le glucagon**. Les deux enzymes importantes de la régulation du métabolisme **agissent** sur les **2 enzymes clés de la lipogénèse**.

Acide gras synthase

Hormones

Insuline

augmente l'expression du gène codant pour l'enzyme

→ augmente la synthèse des acides gras

Glucagon

diminue l'expression du gène codant pour l'enzyme

→ diminue la synthèse des acides gras

Alimentation

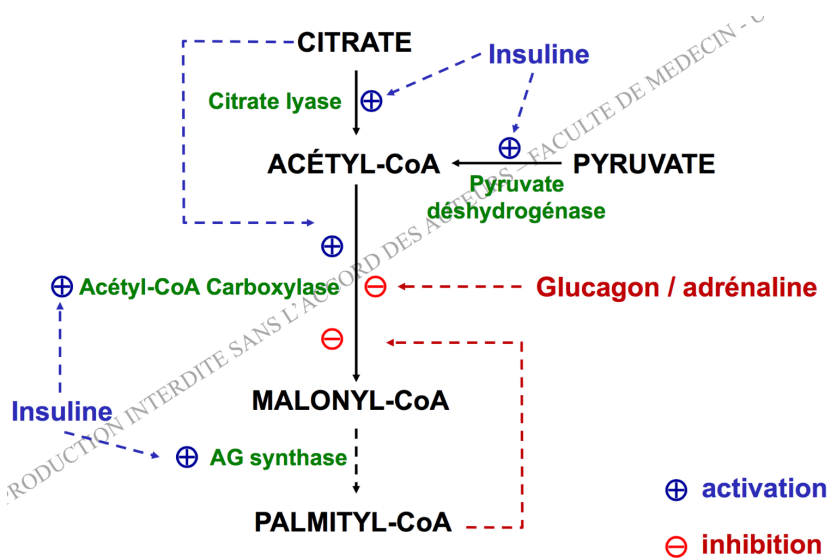
Régime riche en glucides
pauvre en graisses

Augmente la synthèse de l'enzyme

Régime riche en graisses
ou jeûne ou glucagon

Diminue la synthèse de l'enzyme

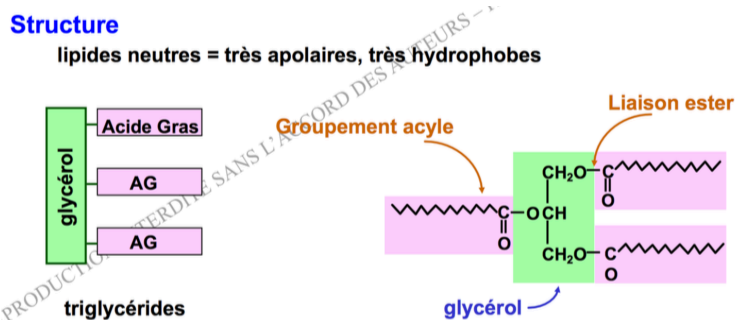
C) VUE D'ENSEMBLE



- **L'insuline** régule la lipogenèse → beaucoup de niveaux (CL, PDH, ACC, AGS).
 - Elle joue un rôle très important : elle **favorise la consommation du glucose** pour qu'il soit utilisé pour **synthétiser** des AG, et qu'ils soient ensuite **stockés** au niveau du **TA**.
 - L'insuline s'assure vraiment de la diminution de la concentration de glucose dans le sang, c'est **LA SEULE** hormone **HYPOGLYCÉMIANTE** de l'organisme. Elle a un rôle très important, elle touche **tous les points** de régulation du métabolisme, que ce soit au niveau de l'expression des gènes ou de la régulation de leur activité. Elle agit **majoritairement** en **déphosphorylant** les enzymes.
- **Le glucagon agit sur l'ACC au niveau hépatique, alors qu'au niveau musculaire on a une régulation par l'adrénaline.**

VI. Synthèse des TG

A) Généralités



- Les lipides sont **majoritairement stockés** sous forme de **TG** dans les **gouttelettes lipidiques**.
- C'est aussi sous cette forme que proviennent les lipides issus de **l'alimentation**, ; ils seront ensuite empaquetés dans les **chylomicrons** pour ensuite être **stockés**. C'est une forme importante, on va avoir une **estérification** ou une **lipolyse** si on veut les stocker ou les utiliser.

Les TG sont synthétisés au niveau du **TA** pour être **stockés**, mais ils sont **majoritairement synthétisés** au niveau du **foie** (et un peu du rein). Ils seront ensuite **emmenés** vers le **TA** pour être **stockés**.

B) Étapes de la voie

1) FORMATION GLYCEROL 3P

Formation du Glycérol-3P

Tissu adipeux

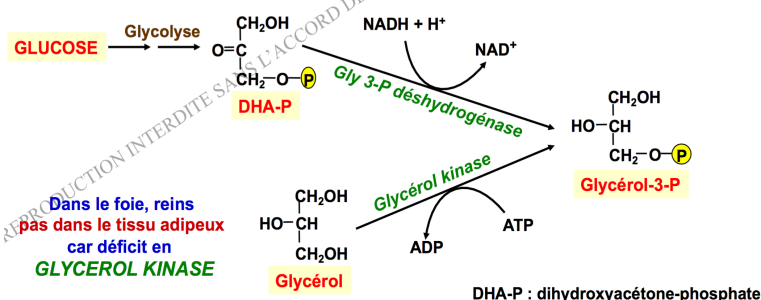
Glycérol 3-P est formé à partir du DHA-P, formé au cours de la glycolyse

DHA-P → Glycérol 3-P (*Glycérol 3-P déshydrogénase ou Gly 3-P déshydrogénase*)

Foie – Reins

Glycérol 3-P est formé à partir du DHA-P, produit au cours de la glycolyse

Glycérol 3-P est formé à partir du glycérol (*Glycérol Kinase*)



La **glycérol kinase** permet de **phosphoryler** directement le **glycérol**. Cette enzyme est présente au niveau du **foie** mais **ABSENTE** au niveau du **TA**.

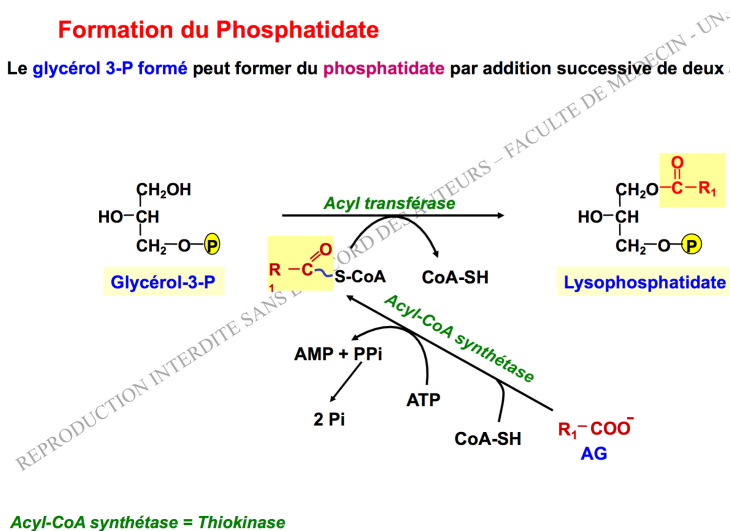
Donc, lors de la **lipolyse**, le **glycérol** libéré ne pourra **pas** être directement utilisé par le **TA** → il sera **dirigé** vers le **foie** où il sera utilisé par la **NGG**.

Après avoir obtenu le **glycérol-3-P**, il faut le **charger de 3 AG** : on va avoir une action de **différentes** enzymes. On va devoir consommer **2 CoA-SH**.

2) FORMATION DU LYSOPHOSPHATIDATE

Formation du Phosphatidate

Le **glycérol 3-P** formé peut former du **phosphatidate** par addition successive de deux acyl-CoA

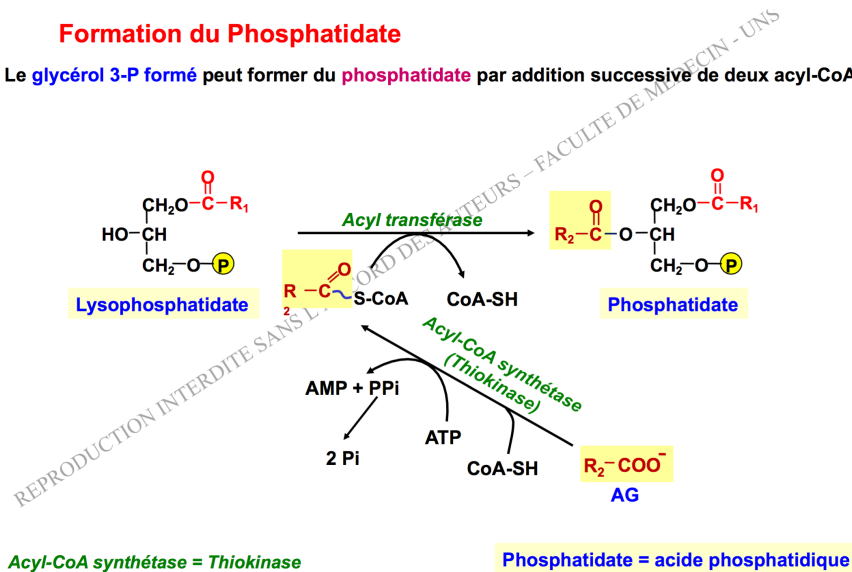


On a un **premier AG** qui va être catalysé par l'**acyl-CoA synthétase** en consommant une molécule d'**ATP**. Ce premier **Acyl-CoA** produit pourra être transféré sur le **glycérol-3-P** grâce à l'**Acyl transférase** en **position 1**.

3) FORMATION DU PHOSPHATIDATE

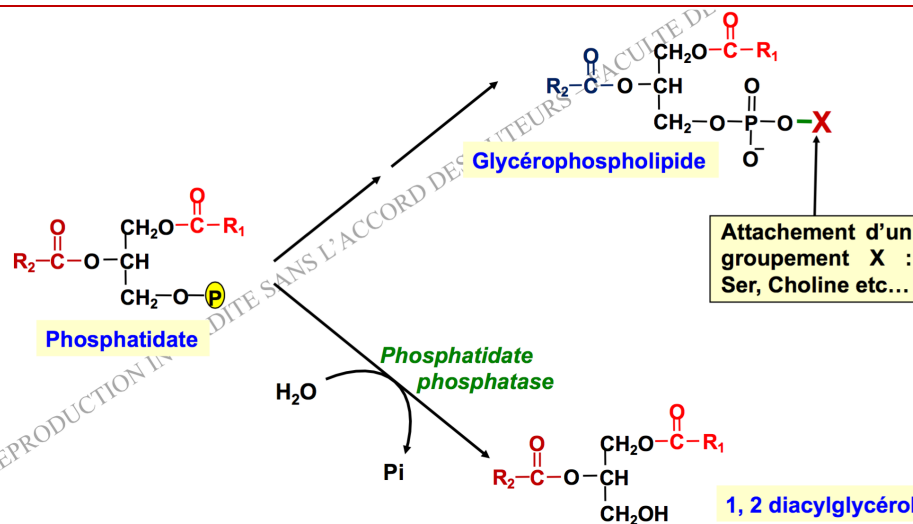
Formation du Phosphatidate

Le **glycérol 3-P** formé peut former du **phosphatidate** par addition successive de deux acyl-CoA



On va charger un **deuxième acyl-CoA** sur le **lysophosphatidate** pour former du **phosphatidate** (on suit le **même** mécanisme). Le **phosphatidate** est l'intermédiaire **commun** pour **synthétiser des glycérophospholipides ou des TG**.

4) DEUX DEVENIRS POUR LE PHOSPHATIDATE

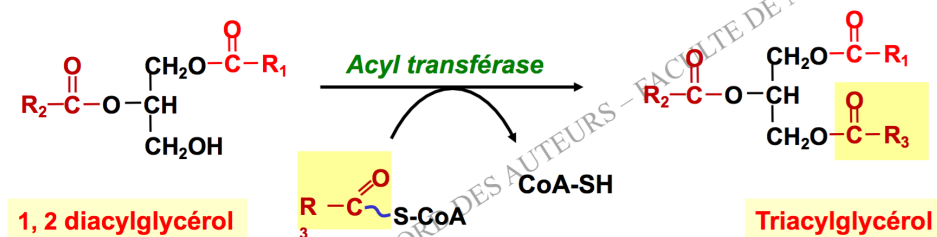


Le **1,2 diacylglycérol** est important au niveau de la cellule, c'est un **intermédiaire cellulaire**. En plus de servir à la **formation de TG**, il va véhiculer des **messages** au sein de la cellule.

Les **TG** sont formés à partir de **1,2 diacylglycérol**.

5) FORMATION DU TRIACYLGLYCEROL

Le 3^{ème} acyl est fixé sur le 1,2 diacylglycérol grâce à l'**Acyl transférase**



Le TG formé est utilisé selon le type de cellule qui l'a produit :

FOIE → le TG est incorporé dans des VLDL pour être envoyé vers d'autres tissus (TA)

TA → le TG est stocké

On a ajouté de **3 chaînes aliphatiques activées** sur du **glycérol-3-P** pour former du **triacylglycérol**.

Cette synthèse se fait **essentiellement** au niveau du **foie** après avoir consommé le glucose. Les TG vont alors être incorporés dans les **VLDL** pour aller soit vers le **TA (stockage)**, soit vers le **muscle (utilisation)**.

Au niveau du **TA**, la synthèse de TG va permettre de **stocker** les AG provenant de la circulation sanguine (AG associés à l'albumine, aux chylomicrons ou aux VLDL en provenance du foie) sous forme de **gouttelettes**. On **resynthétise** les **TG** au niveau du TA (→ ils sont apportés sous forme de TG par l'alimentation).

C) Régulation

	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 TRIACYL GLYCEROL LIPASE (HSL)
ADRENALINE	↑ HYDROLYSE TG	↑ Activité TRIACYL GLYCEROL LIPASE (HSL)
ADRENALINE GLUCAGON	↓ SYNTHÈSE AG	↓ Expression et Activité ACÉTYL-CoA-CARBOXYLASE (ACC)
GLUCAGON	↓ SYNTHÈSE AG	↓ Expression ACIDE GRAS SYNTHASE (AGS)

La régulation de tout ce métabolisme **dépend** beaucoup de la **prise alimentaire**. On a une régulation **hormonale** avec **l'insuline et le glucagon / l'adrénaline**.

a) Insuline

- Elle s'assure que le **glucose** soit **transformé en AG**, mais aussi qu'il soit **stocké** sous cette forme.
- En effet, elle **favorise** l'expression de la **LPL**, qui se trouve au niveau des **cellules endothéliales**, autour du **TA** et du **muscle**.
- La **LPL** permet **d'hydrolyser** les TG qui proviennent soit de l'alimentation (chylomicrons), soit du foie (VLDL), afin de les libérer pour qu'ils soient stockés.

Elle va **inhiber** l'activité de la **lipase hormono sensible (HSL)**, pour éviter que les TG synthétisés soient consommés.

b) Glucagon / Adrénaline

- La régulation par le glucagon et l'adrénaline suit la **logique inverse**. Le **glucagon** agit au niveau du **foie**, / **l'adrénaline** au niveau du **muscle**.
- Au niveau du **muscle**, **l'adrénaline** régule **positivement** la **HSL**, et **inhibe** **l'ACC** → **inhibition** de la production de **malonyl-CoA** pour avoir de la β -ox.

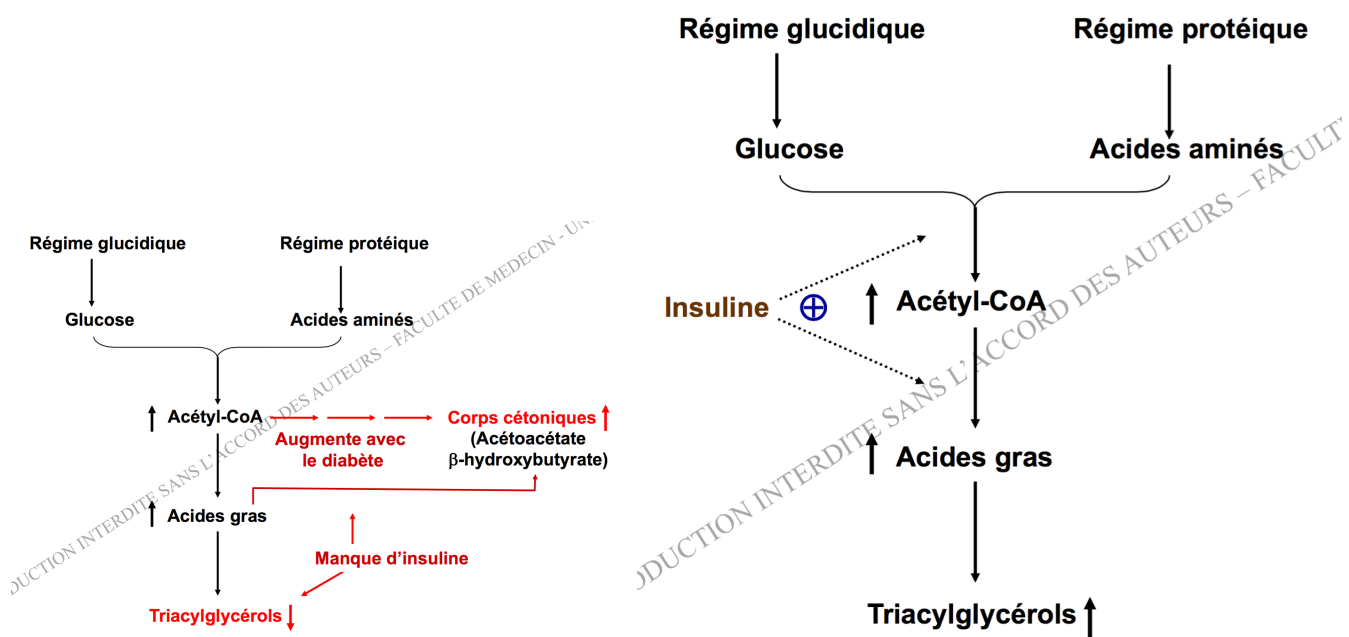
On a une régulation concertée entre les enzymes et les différents tissus.

VII. Gros récap

- **L'insuline** va réguler la **synthèse des TG** au niveau de la **captation** et au niveau de la **glycolyse**.
- Quand on **manque** d'insuline, on **favorise l'accumulation des CC** car on a une **levée de l'inhibition** de la **lipolyse** → on favorise une situation d'acidose, qui peut être pathologique.

→ **Considérons les TG de novo, synthétisés/dégradés par l'organisme :**

- La **synthèse des TG** se fait en réponse à un bol **alimentaire**, surtout s'il est riche en **glucides**.
- En effet, le **glucose** est au **départ** du métabolisme des AG, essentiellement au niveau **hépatique**.
- Le fait d'avoir ce bol alimentaire avec du glucose va **induire** la sécrétion **d'insuline** (synthétisée par les cellules β du pancréas).
- Cette sécrétion d'insuline **favorise** une signalisation cellulaire.
- On va avoir une **augmentation** de la synthèse de **protéine phosphatase** et augmentation de **phosphodiesterase**.
- L'augmentation de la **phosphodiesterase** permet de **diminuer** la concentration en **AMPc** dans la cellule → **déphosphorylation** d'enzymes qui ont pu être phosphorylé par le **glucagon** ou l'**adrénaline**.



→ **Synthèse de AG : Pour la synthèse des AG, il y a deux enzymes clés :**

- **L'ACC :**
 - Elle a besoin de **biotine** comme coenzyme car elle catalyse une **carboxylation** (intermédiaire **carboxybiotine-enzyme**).
 - Elle permet de transformer l'**Acétyl-CoA** en **Malonyl-CoA**.
 - Ces deux produits seront **utilisés** par l'**AGS** (dans le foie surtout et au niveau du cytosol).
 - Grâce à cette enzyme on peut, à partir de l'**Acétyl-CoA**, **ajouter** un **malonyl-CoA** à chaque « cycle », ce qui permet d'**ajouter 2C**.
 - On reste avec un AG **pair**, jusqu'à un **maximum de 16C**.
- **L'AGS :**
 - L'**acide palmitique**, synthétisé à partir de l'**AGS** pourra être **allongé, désaturé** (ajout de double liaison).
 - Ces mécanismes sont principalement présents au niveau du **REL**.
 - Les AG synthétisés peuvent être transformés en **triacylglycérol** : on les **ajoute** sur du **glycérol-3-P** notamment grâce à l'**acyl transférase**.
 - Les TG vont être **empaquetés** avec d'autres molécules (protéines, phospholipides, cholestérol), pour donner des **VLDL**.

- Les **VLDL** sont synthétisés au niveau du **foie**, avec une **apoprotéine** bien **spécifique**.
- Le **VLDL**, naissant au niveau du foie, se retrouve ensuite dans la circulation **sanguine** : il devient **mature** en récupérant **l'Apo C II**.
- L'Apo C II est important pour la **reconnaissance** par la **LPL**, qui va permettre **l'activation** et le relargage des **TG**.
- Les TG vont **redonner** des **AG** grâce à la **LPL**.
- Les AG seront **stockés** au niveau du **TA** ou **utilisés** au niveau du **muscle**.
- Le **stockage** se fait sous forme de **TG** : on a donc une ré **estérification** des AG avec le glycérol dans les tissus d'intérêt.

→ Dégradation des TG :

- On dégrade les TG lorsqu'on est en situation de **jeûne**, ou lorsqu'on a un **régime restrictif** en calories.
- On se retrouve en situation de **carence** → il faut apporter de **l'énergie, des nutriments et du glucose** aux tissus qui en ont besoin.
- Cette situation entraîne la **sécrétion** de **glucagon** (synthétisé par les cellules α du pancréas) et **d'adrénaline**.

FOIE :

- Ceci entraîne **l'activation** de la **protéine kinase** → **protéine kinase AMPc dépendante PKA** qui répond à la signalisation intracellulaire du **glucagon** (dans le foie).
- **L'AMPc** augmente → **activation** de la **PKA**.
- La **PKA** va venir réguler par **phosphorylation** plusieurs enzymes, notamment **l'ACC**.
- Le signal du glucagon, cette inversion du ration insuline/glucagon va venir **inhiber l'expression** de **l'ACC** et **favoriser** celle de la **HSL** (donc son activité).

TA :

- Au niveau du **TA**, on a un rôle de **l'adrénaline**, qui favorise la **lipolyse**
- **Libération** de **glycérol et d'AG**, qui se retrouvent dans la circulation **sanguine**.
- Les AG sont **transportés** à ce moment-là par **l'albumine**
- On va aller jusqu'au foie/tissu d'intérêt pour **consommer** les **AG** (peuvent être consommés par le muscle).
- Au niveau du **foie**, les AG donneront du **glucose** ou seront utilisés pour apporter de l'énergie, notamment pour la **NGG**.

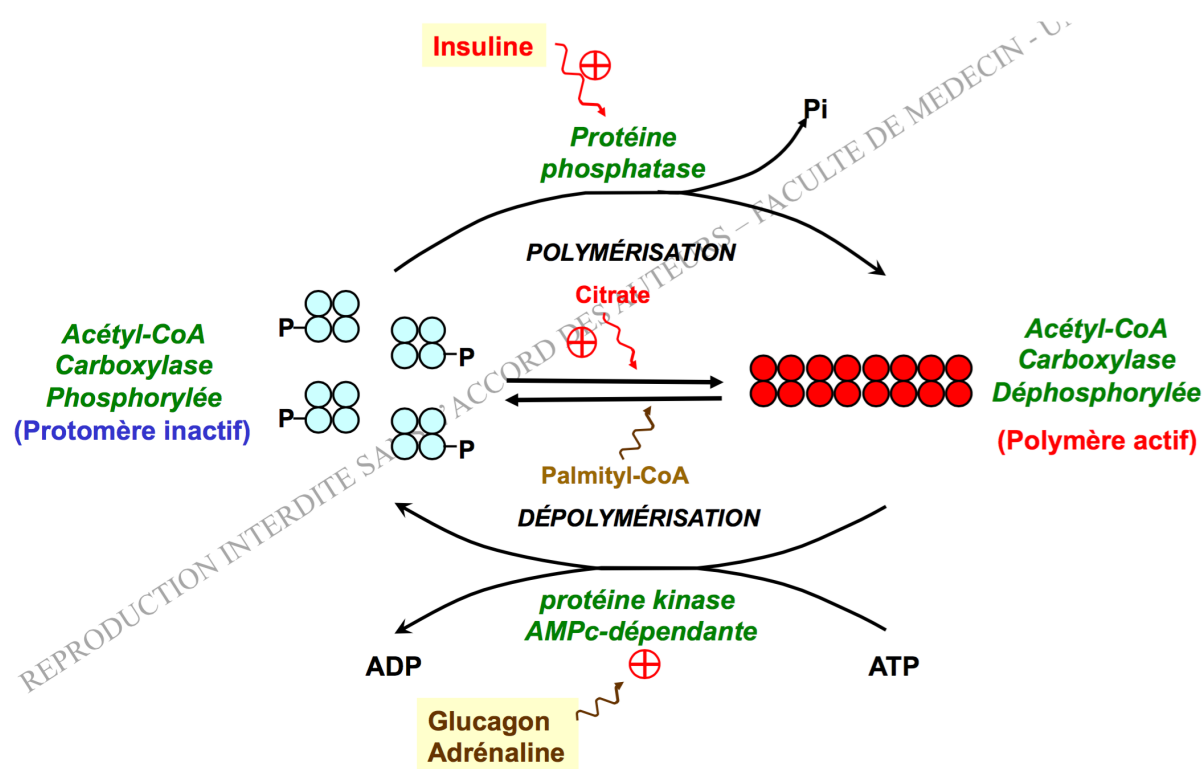
→ On utilise :

- les AG **pairs** pour apporter de **l'énergie**
- les AG **impairs** pour produire du **propionyl-CoA**, précurseur de la **NGG**.

→ Si les **acétyl-CoA** sont en **excès** :

- on **surpasse** le rendement de la β -ox
- les acétyl-CoA se dirigeront vers la **cétogenèse**.
- Cela soulage le métabolisme, les CC utilisables sont apportés aux tissus **gluco-dépendants**.

Petite diapo récap sur la régulation de l'ACC :



	ACTIVATION (POLYMERISATION)	INHIBITION (DEPOLYMERISATION)
HORMONE	Insuline qui déphosphoryle l'ACC via la PP1	Glucagon/Adrénaline qui phosphoryle via l'activation de la PKA
MOLECULE (ALLOSTERIE)	Le citrate qui favorise la polymérisation	Le palmitoyl Coa qui favorise la dépolymérisation de l'ACC. Le palmitoyl Coa sera un intermédiaire de la bêta-oxydation d'où l'inhibition de la biosynthèse.

