

SÉANCE DE RÉVISION BIOCHIMIQUE

Présentée par la Team

A_{ri}

T_{homas}

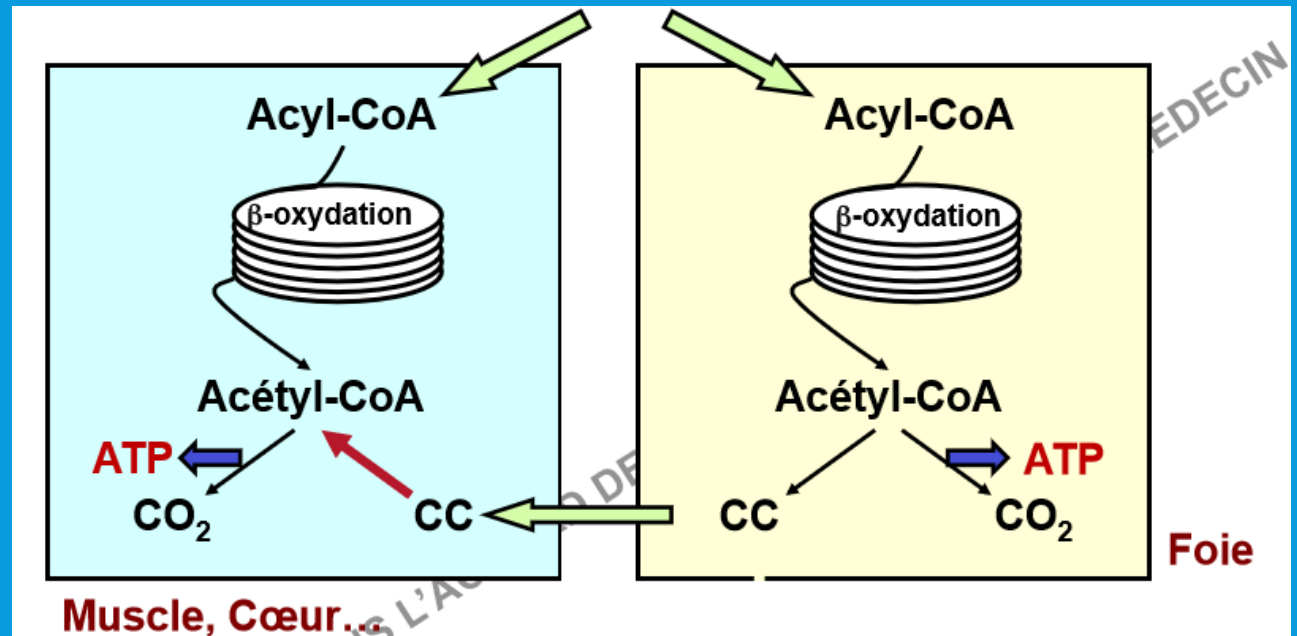
P_{auline}

MÉTABOLISME LIPIDIQUE

- B-oxydation
- W-oxydation
- Régulation du catabolisme
- Biosynthèse des AG et des TG
- Régulation de la biosynthèse

LE CATABOLISME DES AG

- Voie **mitochondriale**
- Voie **aérobie**
- Elle n'a pas lieu au niveau des GR (pas de mitochondrie) et du cerveau (BHE)
- En **Post-Absorbif** ou en période de **jeûne**

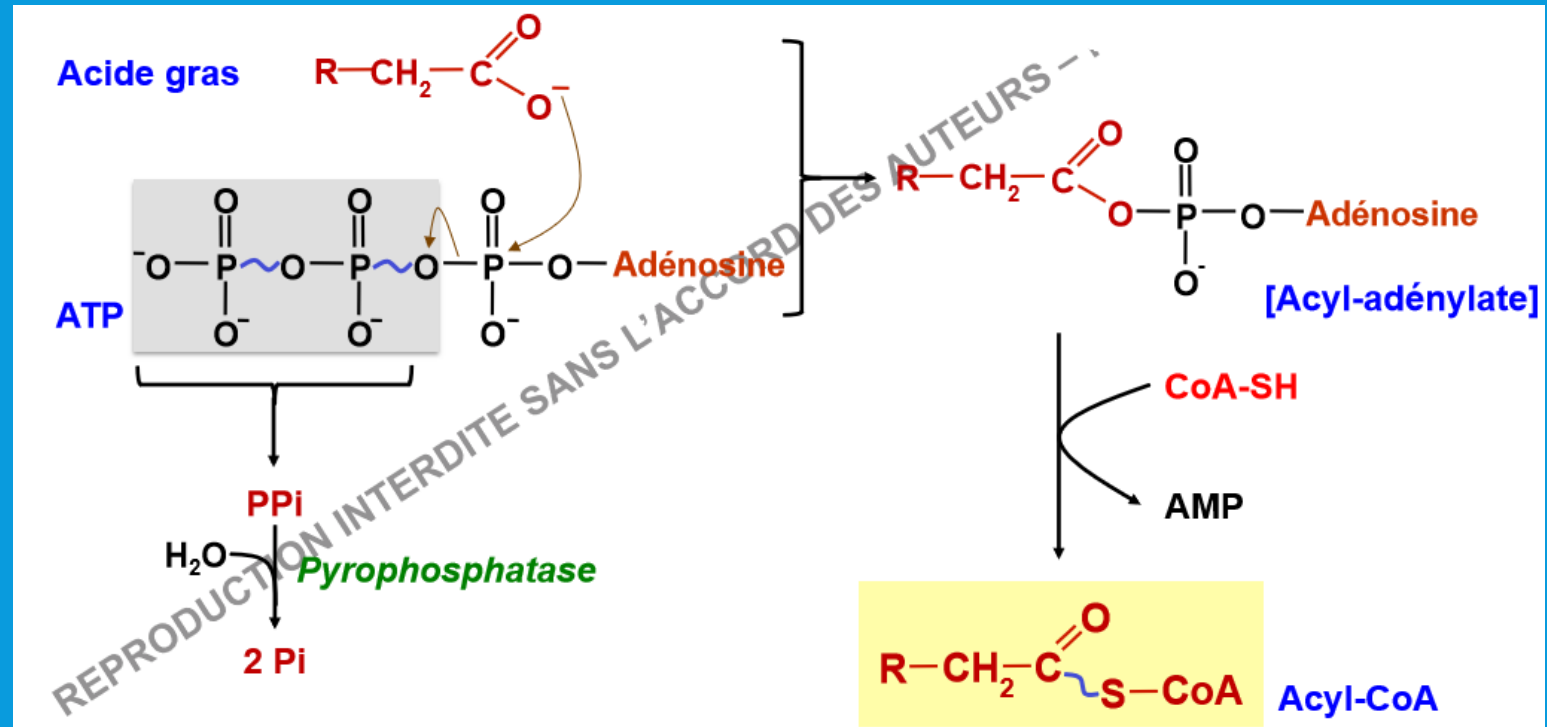


COMMENT LES AG ENTRENT-ILS DANS LA CELLULE?

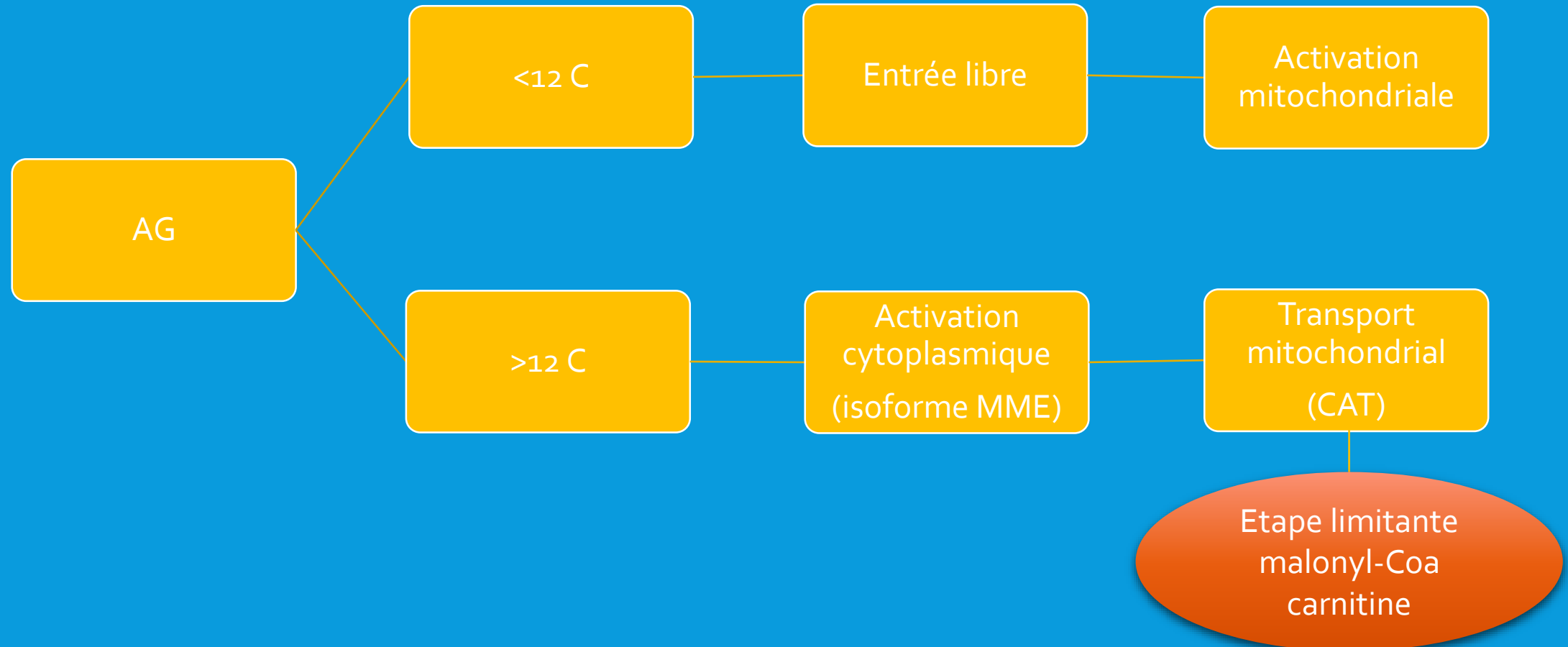
- Les AGNE peuvent diffuser **librement** et entrer dans la cellule
- Les AGNE peuvent aussi utiliser des **transporteurs** (FAT ou CD 36)
- Les AG doivent ensuite être activés grâce à en Acyl-CoA grâce à l'Acyl-CoA synthétase ou **thiokinase** pour s'engager vers différentes voies métaboliques
- Les AG peuvent aussi se fixer sur une **protéine de transport** (FABP)

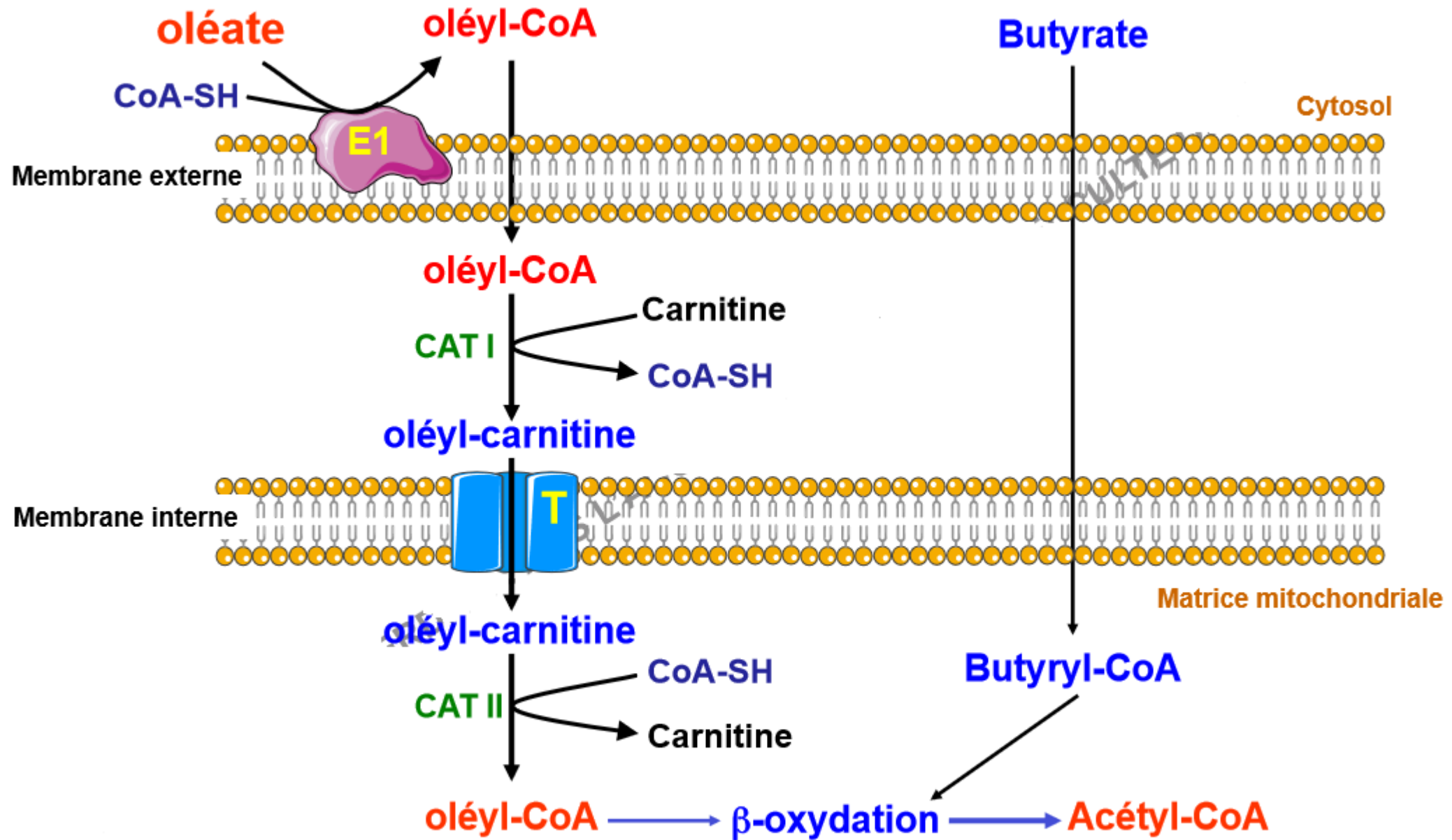
ACTIVATION DES AG

- 1. Attaque du groupement carboxylique de l'AG par l'ATP
- 2. Formation d'un Acyl-adénylate
- 3. Le CoA-SH cette nouvelle fonction et libère un AMP
- 4. Obtention d'un Acyl-CoA
- La thiokinase présente plusieurs isoformes selon la taille de l'AG et peut être localisée sur le **RE** (synthèse des triglycérides) ou au niveau **mitochondrial**



ACTIVATION DES AG



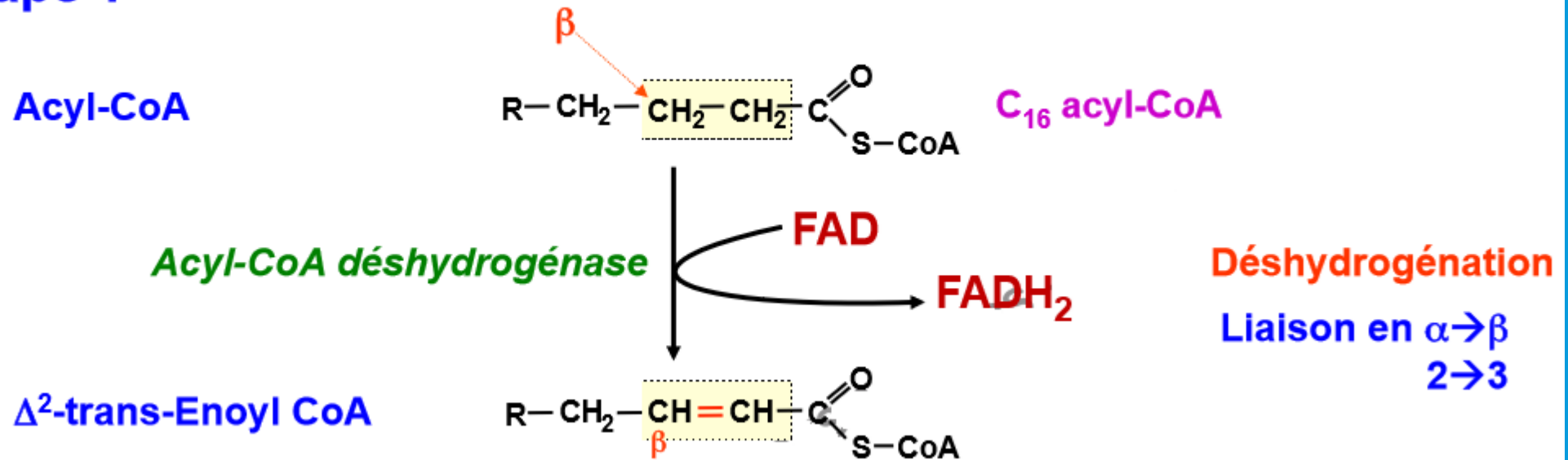


B-OXYDATION DES AG

- La β -oxydation correspond à la dégradation des AG en 4 étapes successives et répétées.
- A chaque cycle de β -oxydation production d'un Acétyl-CoA.
- Les 3 premières réactions consistent en **déshydrogénation, hydratation, déshydrogénation** permettant de créer un groupement acyl sur le carbone β .
- La 4ème permet la cassure de la molécule d'Acyl-CoA au niveau du carbonyle et la libération d'un Acétyl-CoA ainsi que d'un Acyl-CoA réduit de 2C.

1/ FORMATION D'UNE DOUBLE LIAISON TRANS PAR DÉSHYDROGÉNATION

Etape 1

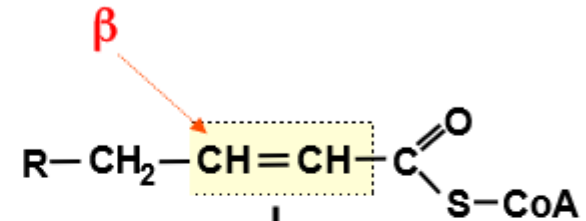


- Différentes isoformes spécifiques de la longueur de la chaîne pour l'Acyl-CoA DH
- Elle est ancrée au niveau de la membrane interne mitochondriale

2/ FORMATION D'UN HYDROXYLE PAR HYDRATATION

Etape 2

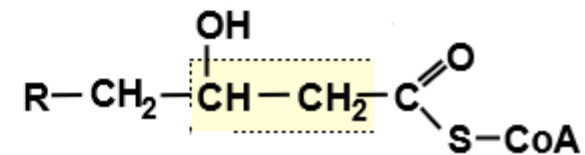
Δ^2 -trans-Enoyl-CoA



Enoyl-CoA hydratase

H_2O

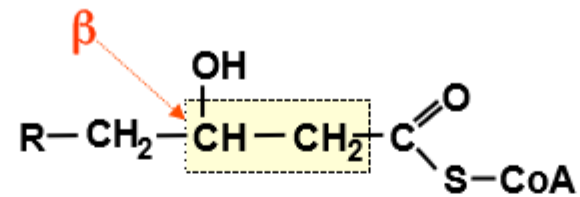
β -L-Hydroxyacyl-CoA



3/ FORMATION D'UNE FONCTION CÉTONE PAR DÉSHYDROGÉNATION

Etape 3

L- β -Hydroxyacyl-CoA



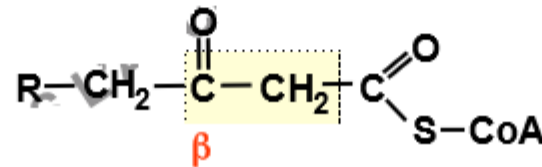
β -Hydroxyacyl-CoA déshydrogénase

NAD^+

Déshydrogénation

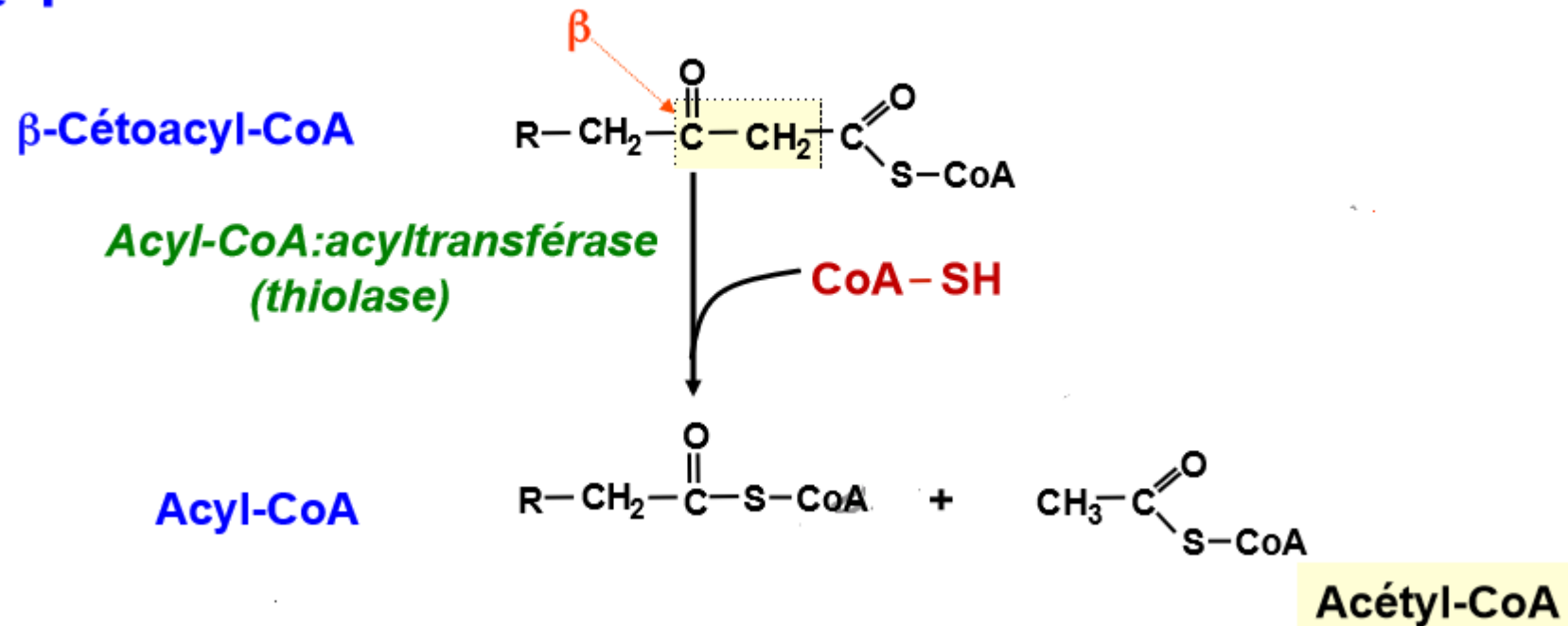
$\text{NADH} + \text{H}^+$

β -Cétoacyl-CoA

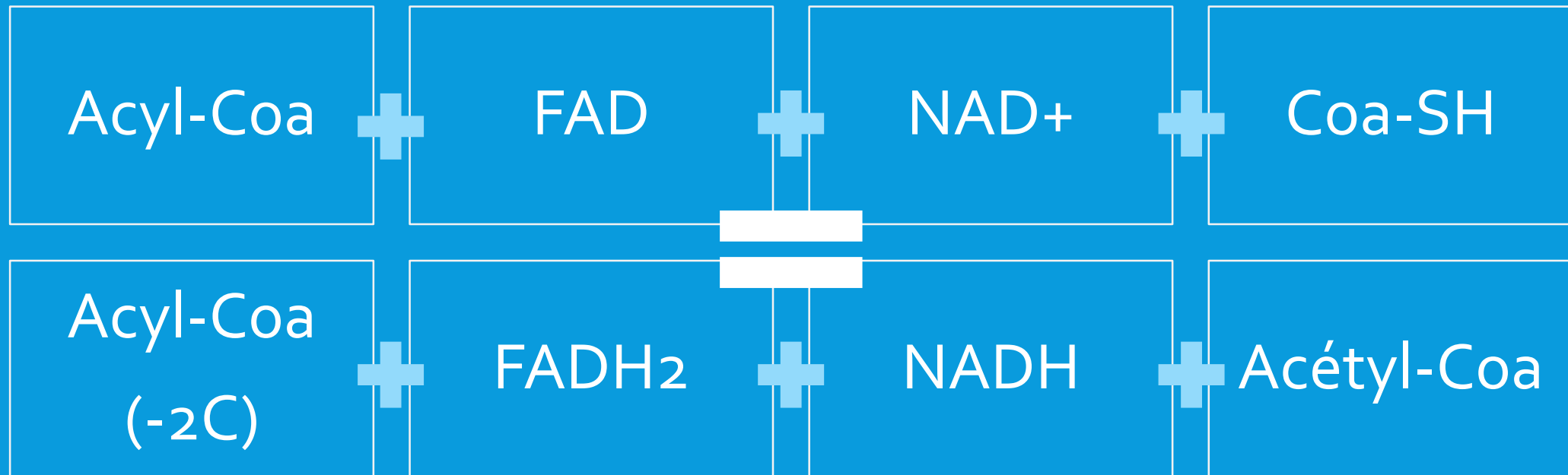


4/ CLIVAGE THIOLYTIQUE

Etape 4



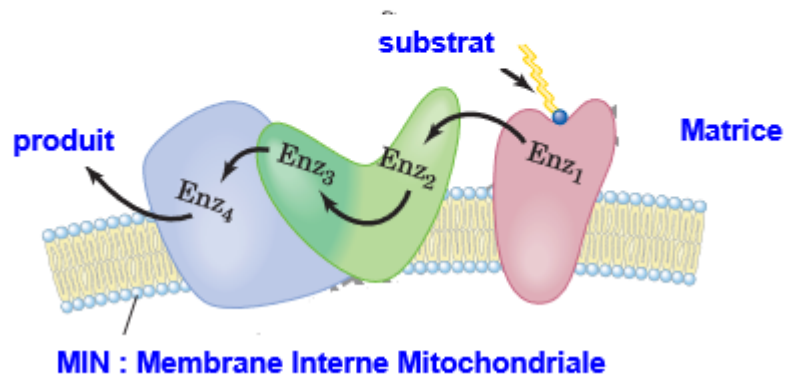
BILAN DE LA VOIE



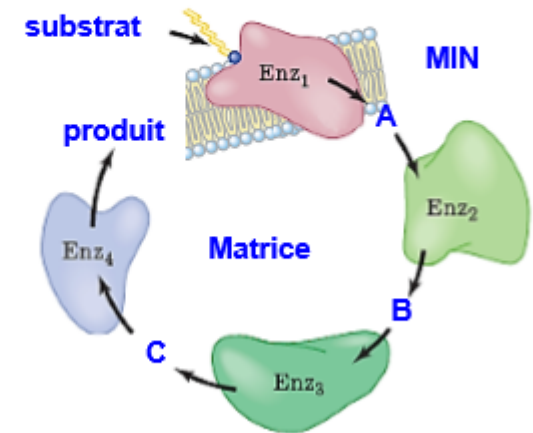
COMPLEXE ENZYMATIQUE

- En fonction de la longueur des chaînes des AG, on aura pour les 3 autres enzymes :

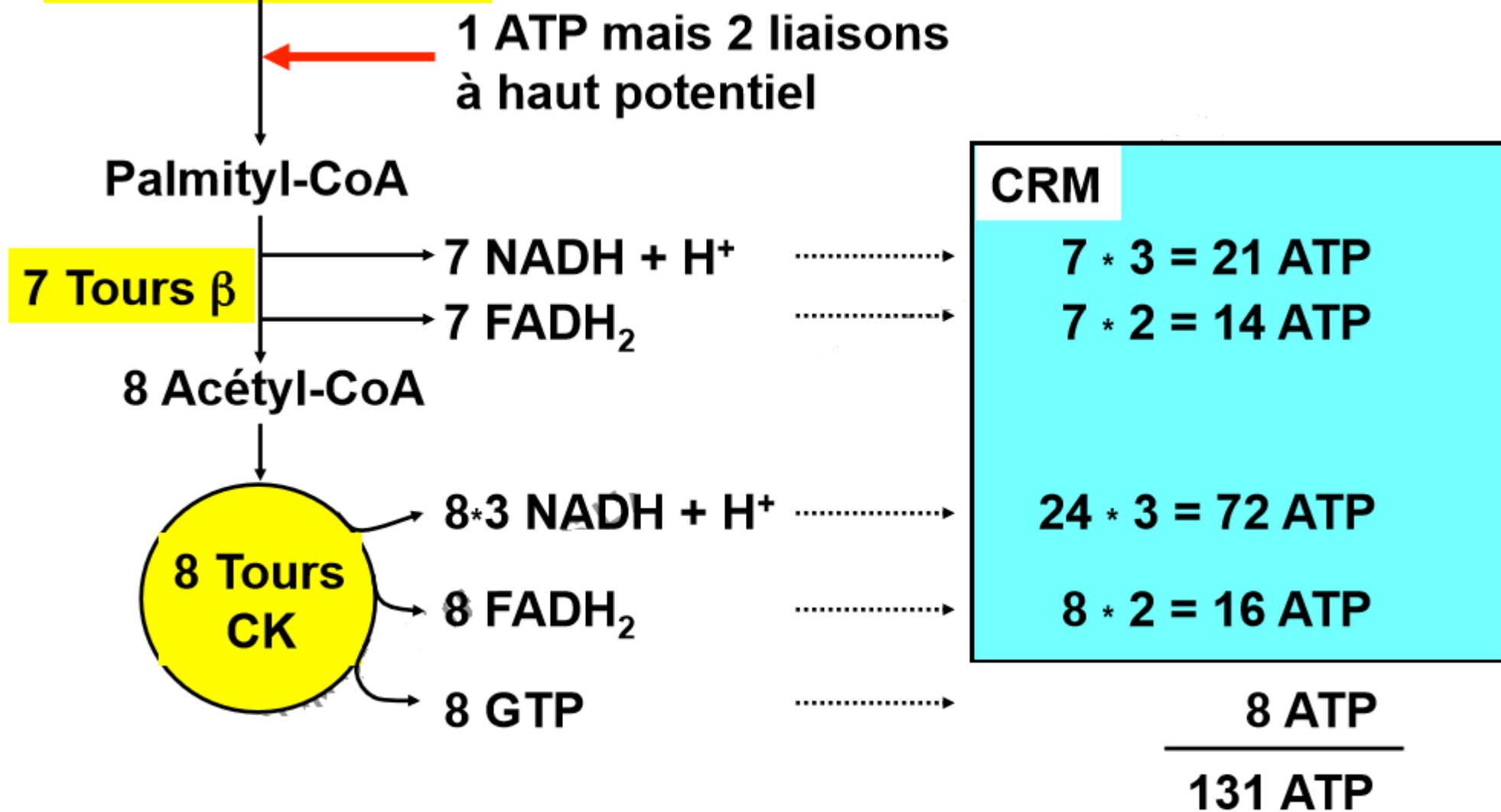
Complexe **multienzymatique membranaire** pour les acyl-CoA à longue et très longue chaîne (**>12C**) = complexe protéique trifonctionnel (TFP)



Enzymes solubles dans la matrice pour les acyl-CoA à courte et moyenne chaîne (**<12C**)



PALMITATE (16 C)



Rendement 131 – 2 = **129 liaisons à haut potentiel énergétique**

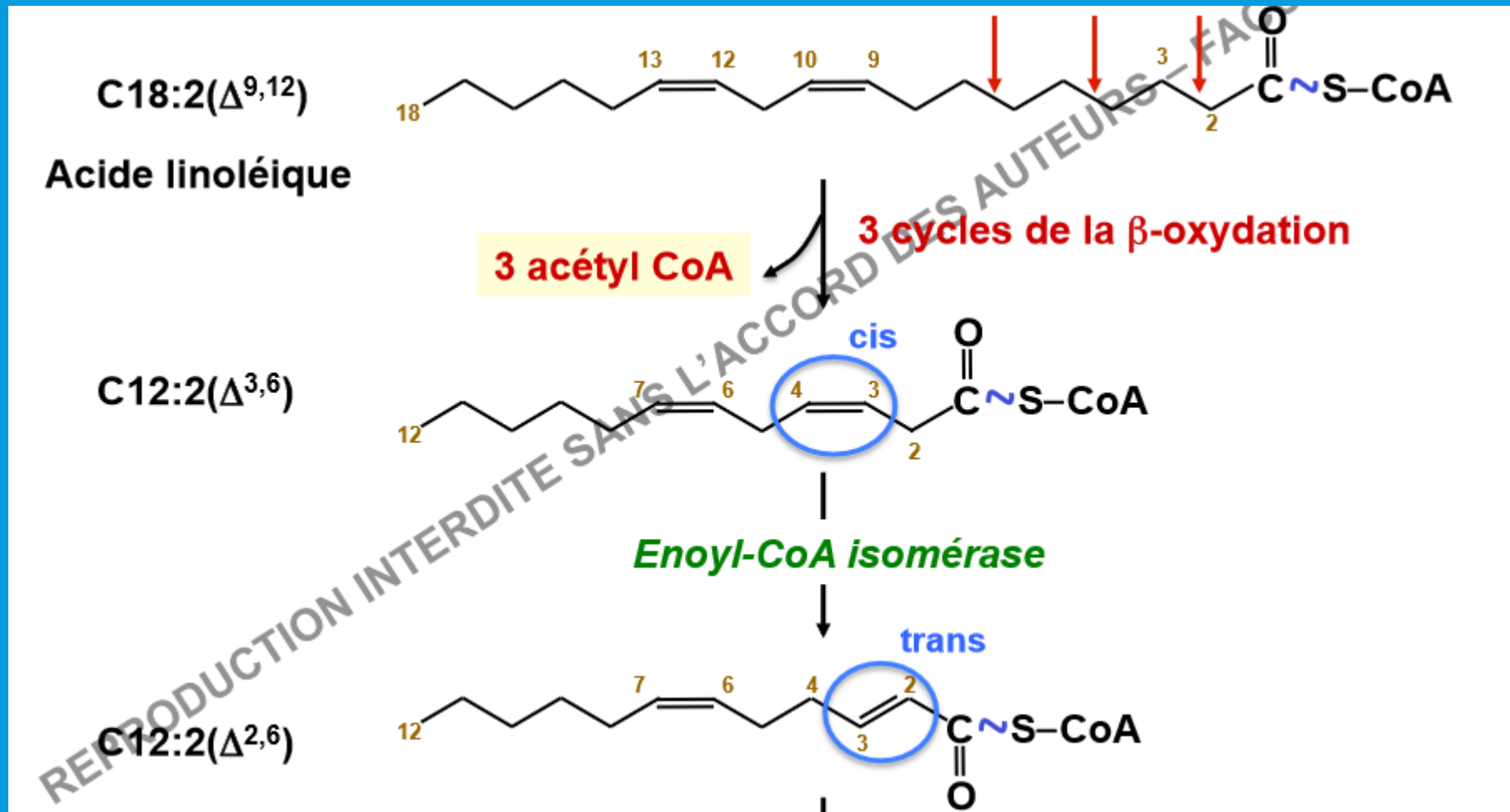
B-OXYDATION DES AG IMPAIRS

- La β -oxydation classique se fera jusqu'à ce qu'on ait une molécule avec seulement **3 carbones restant** : le propionyl-CoA (précurseurs de la néoglucogénèse)
- On transforme ensuite ce propionyl en succinyl
- 1^{ère} étape : Carboxylation du propionyl-CoA
- 2^{ème} étape : Epimérisation du D-méthylmalonyl-CoA en L-méthylmalonyl-CoA
- 3^{ème} étape : transformation en succinyl-CoA

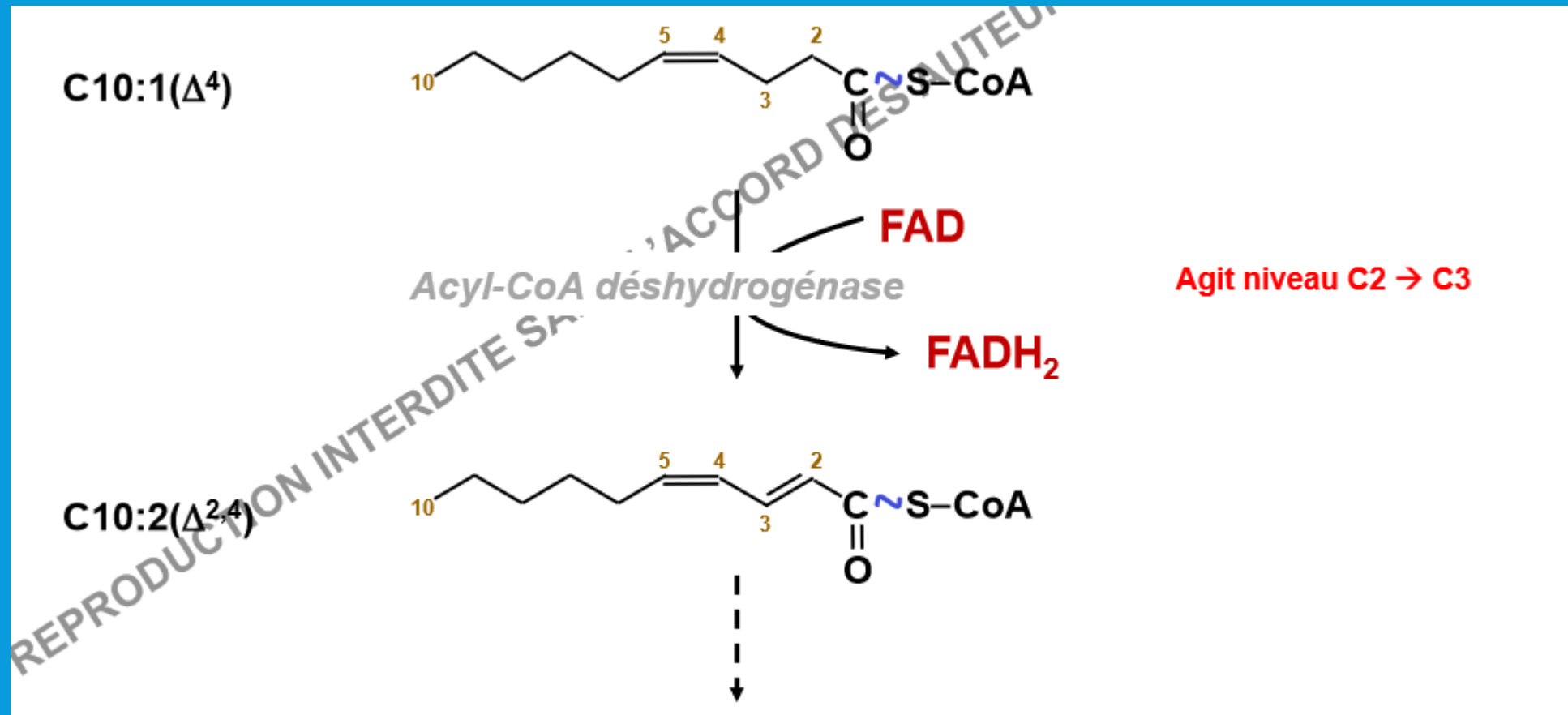
B-OXYDATION DES AG INSATURÉS

- Double liaison de l'AG en configuration **CIS** alors que les enzymes de la β -oxydation ne prennent en charge que des doubles liaisons **TRANS**
 - intervention **l'enoyl-CoA isomérase**
- Les AG **polyinsaturés** (plusieurs doubles liaisons) nécessitent l'intervention d'une **réductase**.
- Rendement énergétique **plus faible**

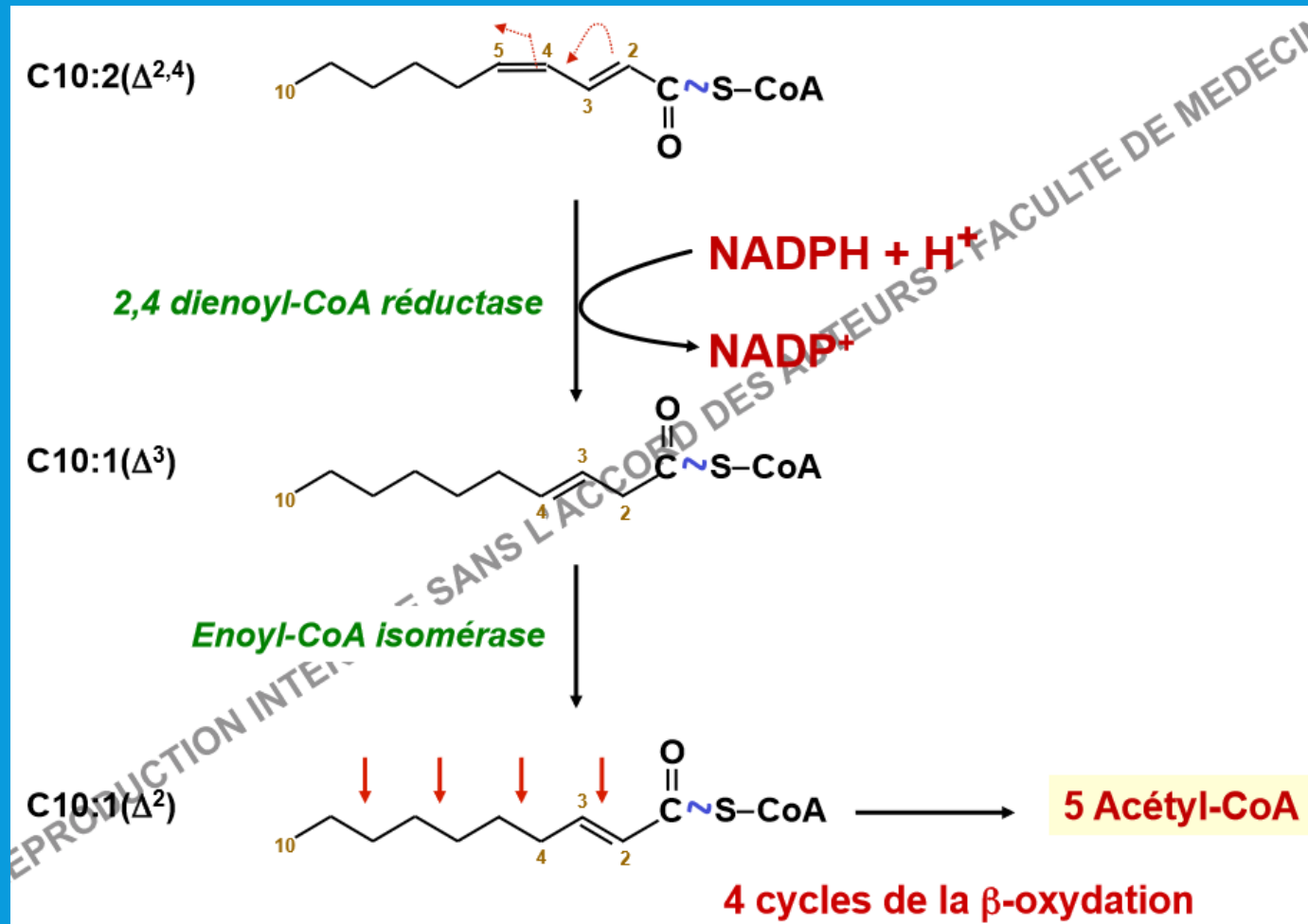
B-OXYDATION DES AG INSATURÉS



B-OXYDATION DES AG INATURÉS

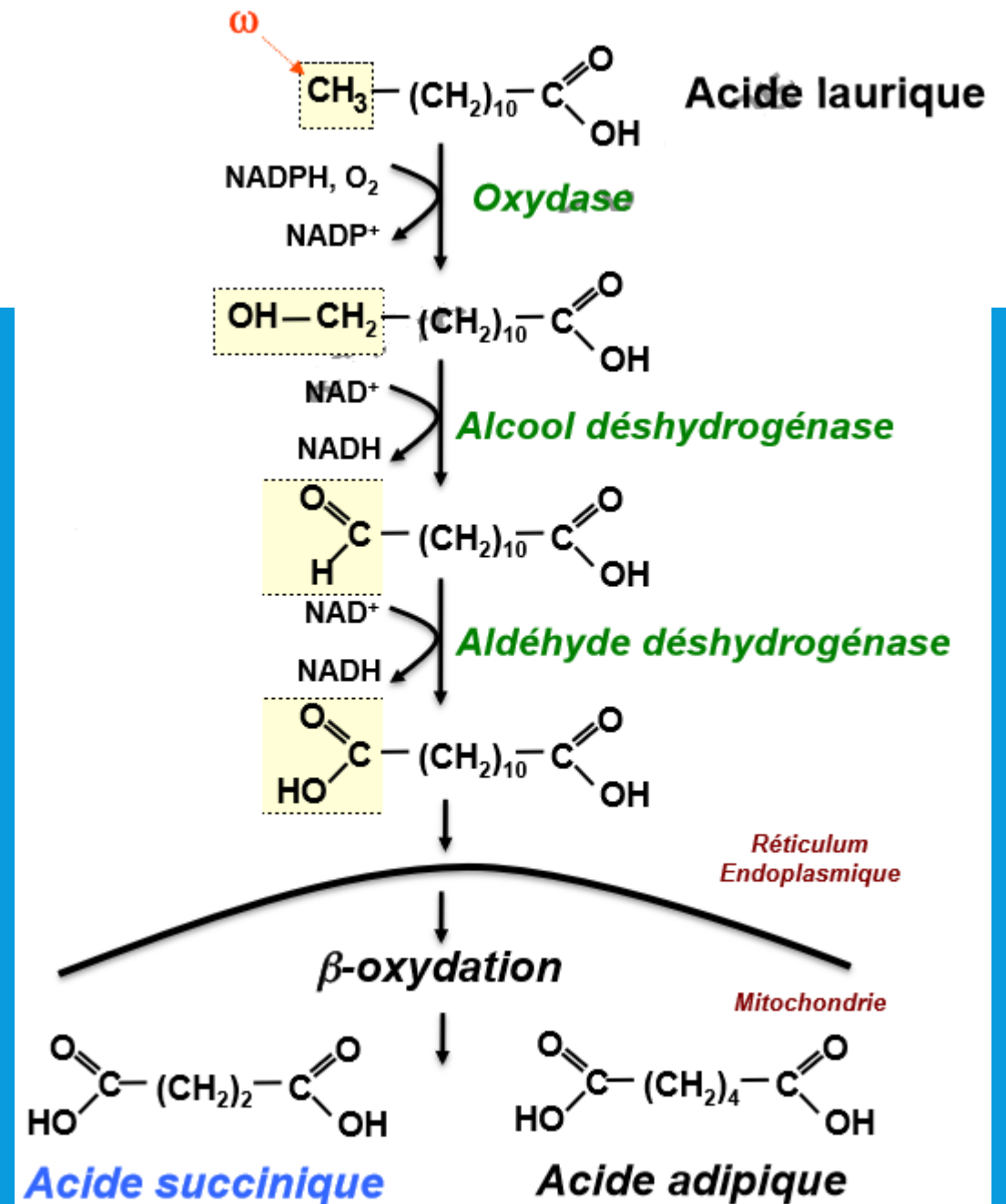


B-OXYDATION DES AG INSATURÉS



Ω -OXYDATION

- Voie présente dans l'organisme à l'état normal au niveau du **foie** et du **rein** qui pourra prendre en importance si défaillance de la B-oxydation
 - commence au niveau du RE et concerne les AG à **chaîne moyenne (10 à 12C)**
 - Oxydation du côté oméga (terminal)**
 - Hydroxylation carbone terminal
 - Oxydation l'alcool en aldéhyde
 - Oxydation de l'aldéhyde en carboxyle
- Puis, **retour vers la B-Ox mitochondriale**



RÉGULATION DU CATABOLISME

- Adipocytes : **Vitesse d'hydrolyse des TG**
 - accélérée par la fixation d'adrénaline par phosphorylation de la Lipase hormono-sensible et des périlipines
 - Bloquée par l'insuline qui veut au contraire stocker ces AG
- Foie : **Vitesse d'entrée des AG dans la mitochondrie**
 - Le malonyl-CoA produit lors de la biosynthèse des AG va inhiber CAT et réduire la vitesse d'entrée des AG dans la mitochondrie
- Jeûne : Augmentation de la libération des AG par sécrétion d'adrénaline
- Après un repas riche en graisse et sucre : inhibition des TG Lipases / synthèse d'AG

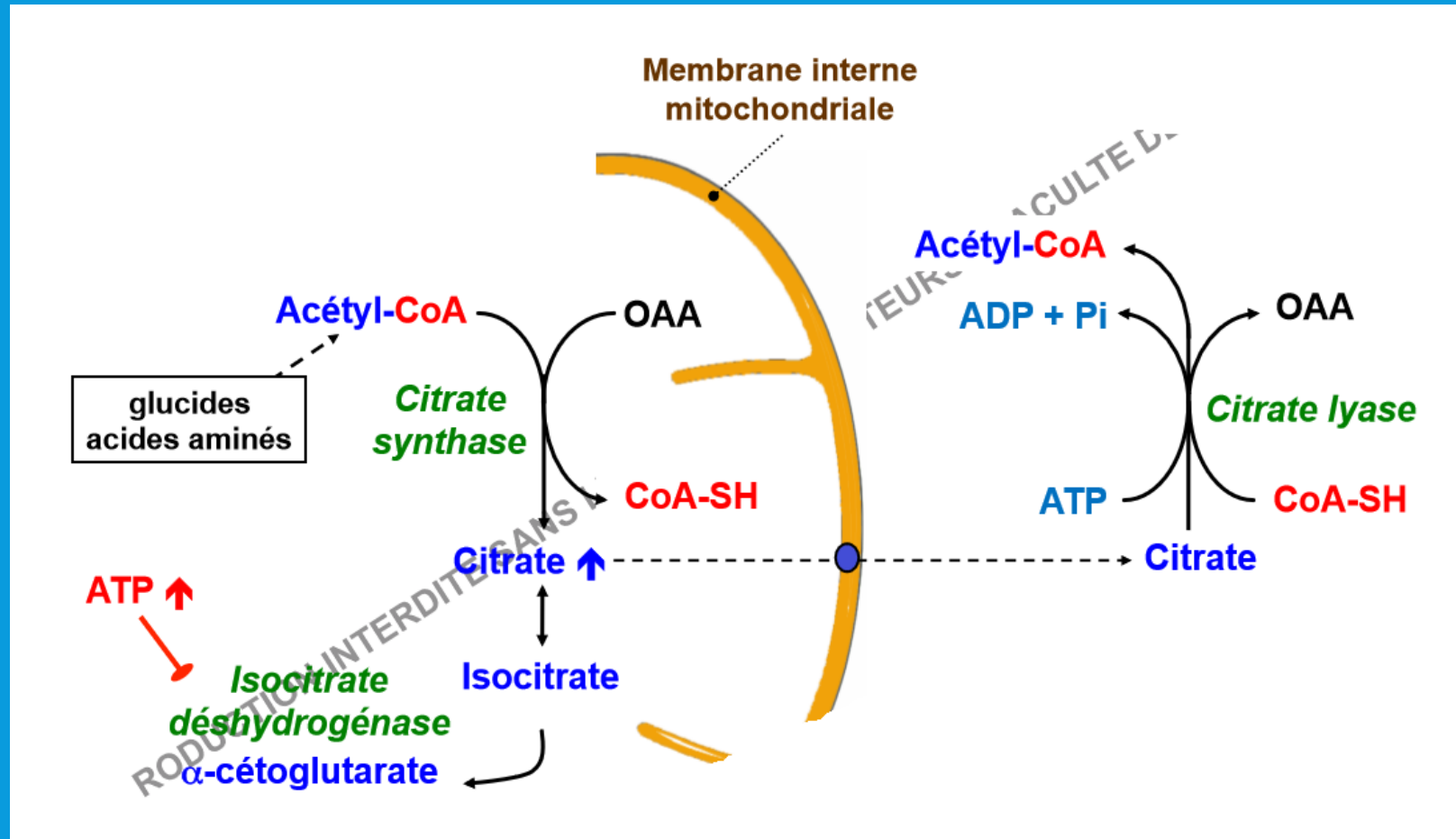
BIOSYNTHÈSE DES AG

- Voie **cytoplasmique**
- Voie anabolique
- Surtout au niveau du **foie et de la glanda mammaire**
- **Post-Prandial**

- Les trois étapes de la biosynthèse des AG saturés:
 - 1) Transport de l'Acétyl-CoA de la mitochondrie vers le cytosol (via le citrate)
 - 2) Carboxylation de l' Acétyl-CoA en malonyl-CoA
 - 3) Biosynthèse des AG

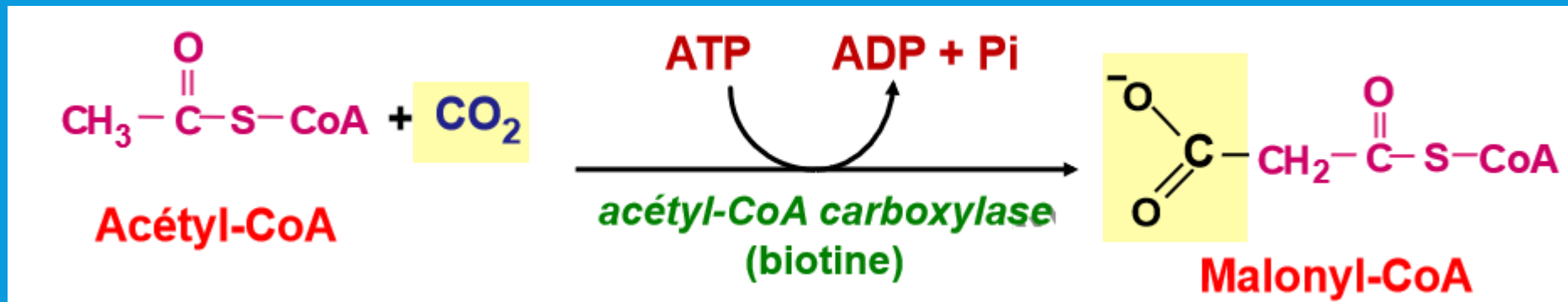
TRANSPORT DE L'ACÉTYL-COA

- Membrane interne imperméable au coenzyme A
- Utilisation du citrate qui peut rejoindre le cytosol
- Formation mitochondriale du citrate par la citrate synthase (CK)
- Formation cytoplasmique d'acétyl-CoA par la citrate lyase (consommation d'un ATP)



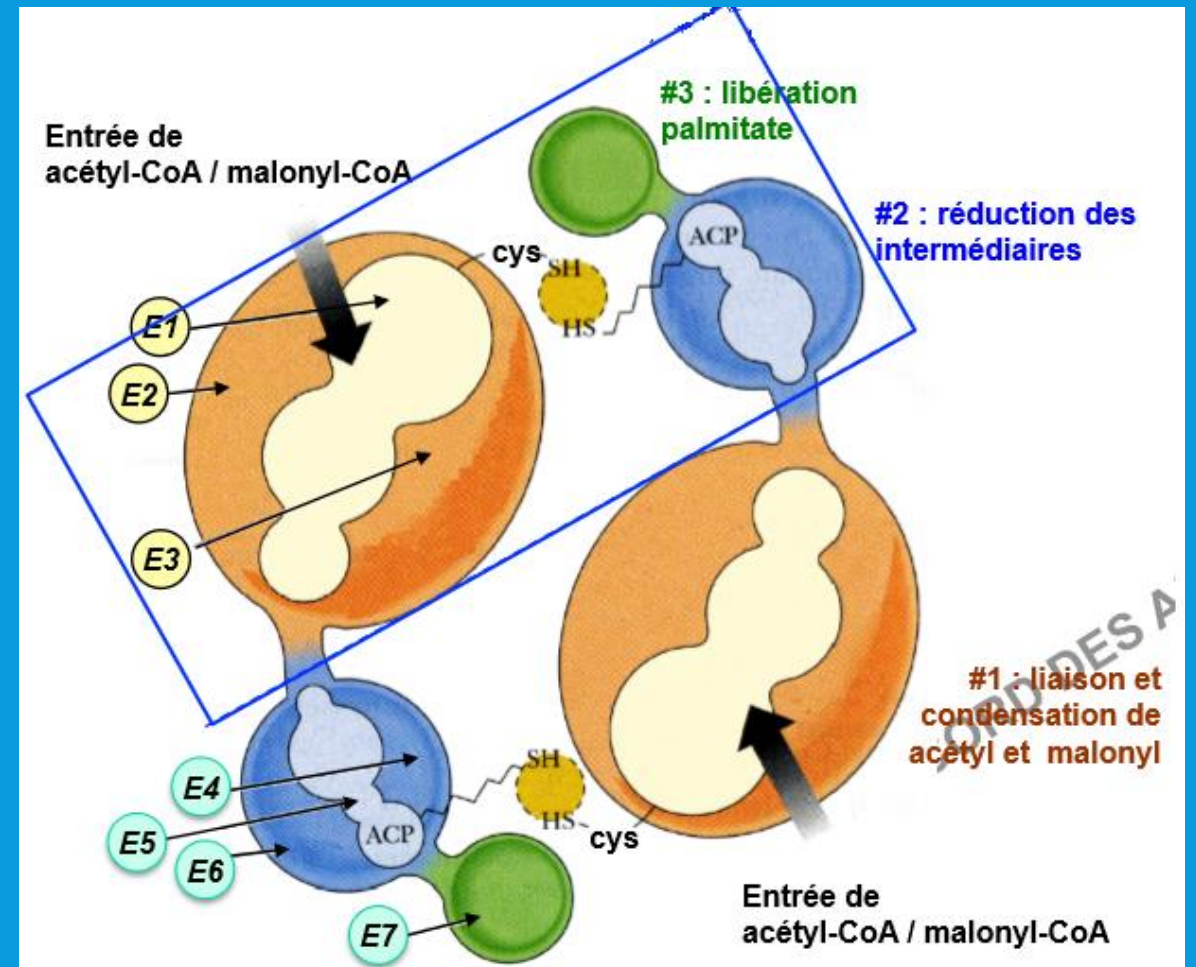
CARBOXYLATION DE L'ACÉTYL-COA

- Carboxylation en malonyl-CoA par l'Acétyl-CoA carboxylase
- **Réaction irréversible** consommation d'un ATP
- Formation d'un intermédiaire **carboxybiotine-enzyme**

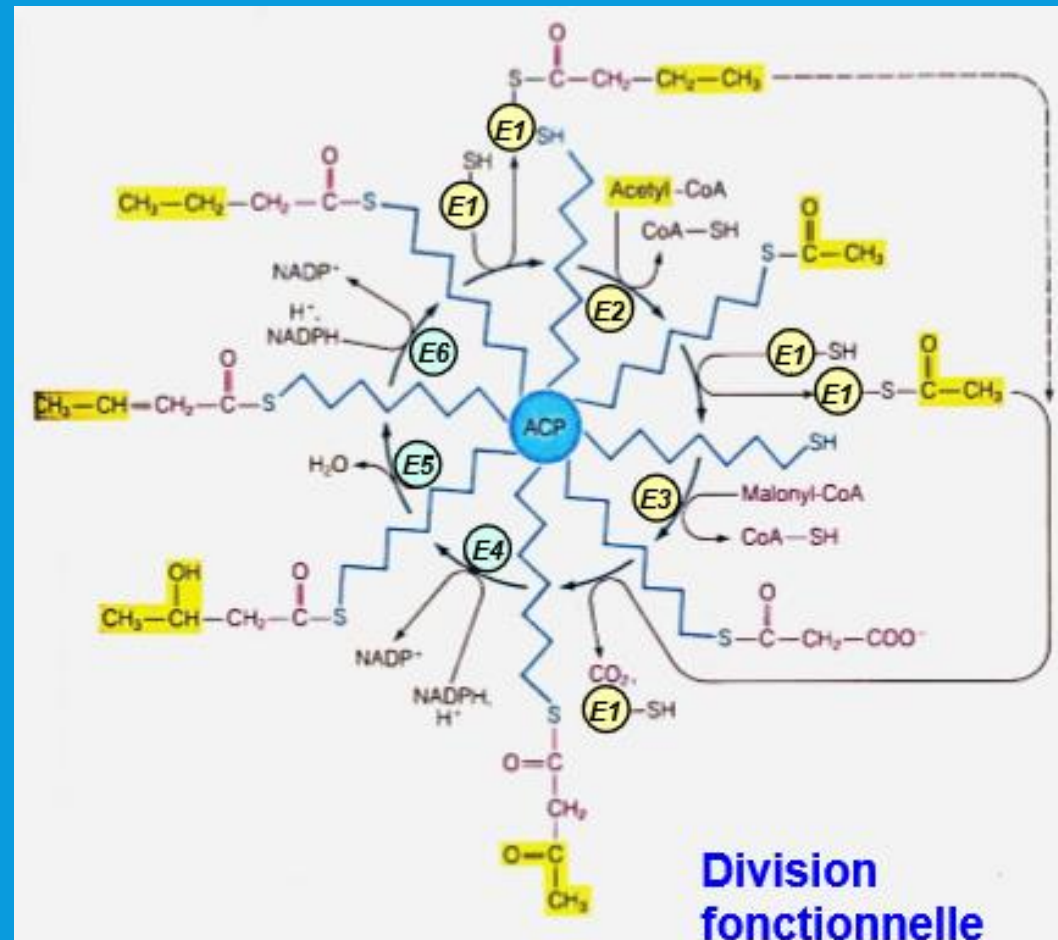


ACIDE GRAS SYNTHASE

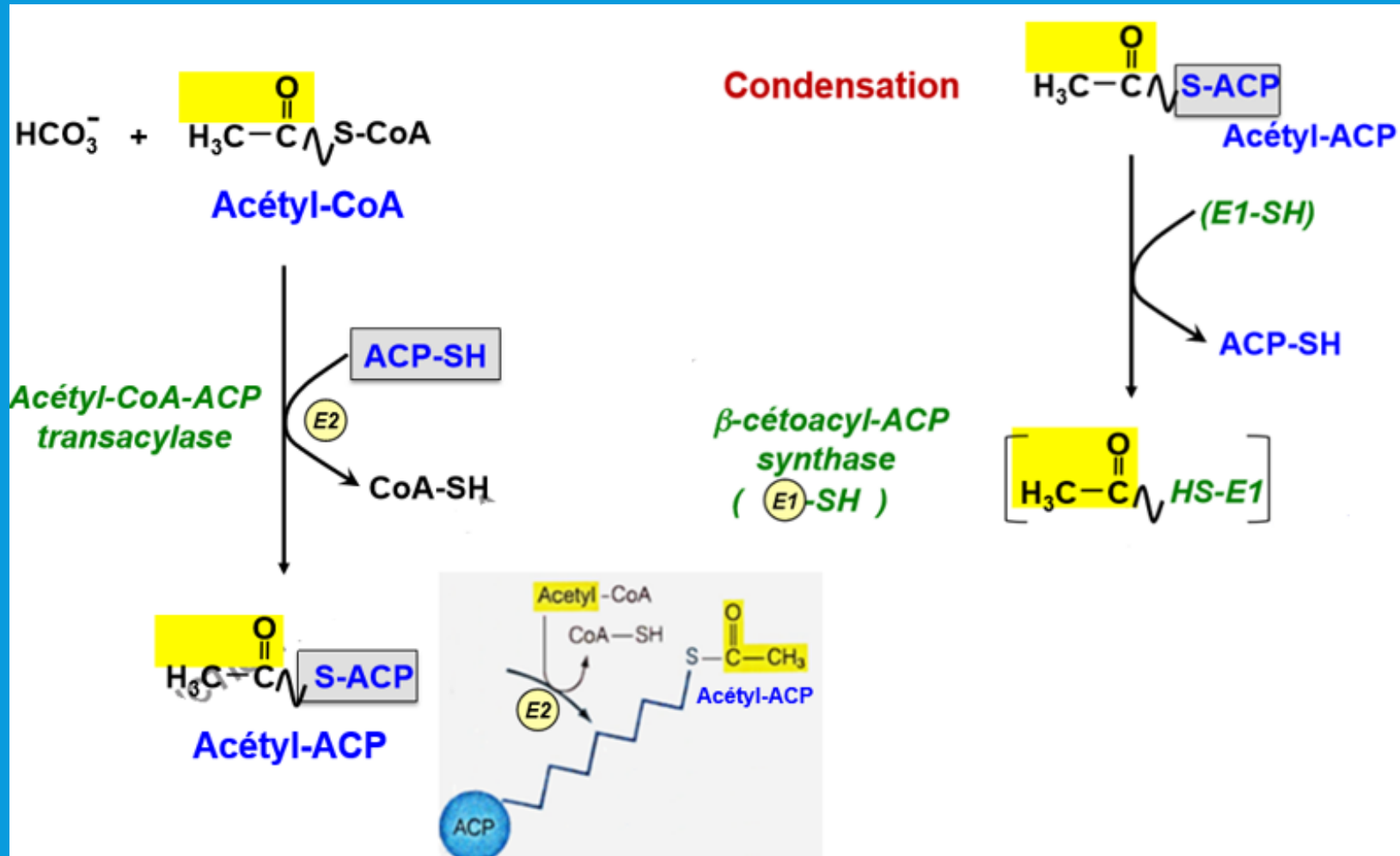
- **complexe multienzymatique** qui va comporter (6+1) activités enzymatiques
- ACP structure analogue au Coa mais fixé à la protéine
- **L'AGS ne permet pas la synthèse d'AG de plus de 16C.**



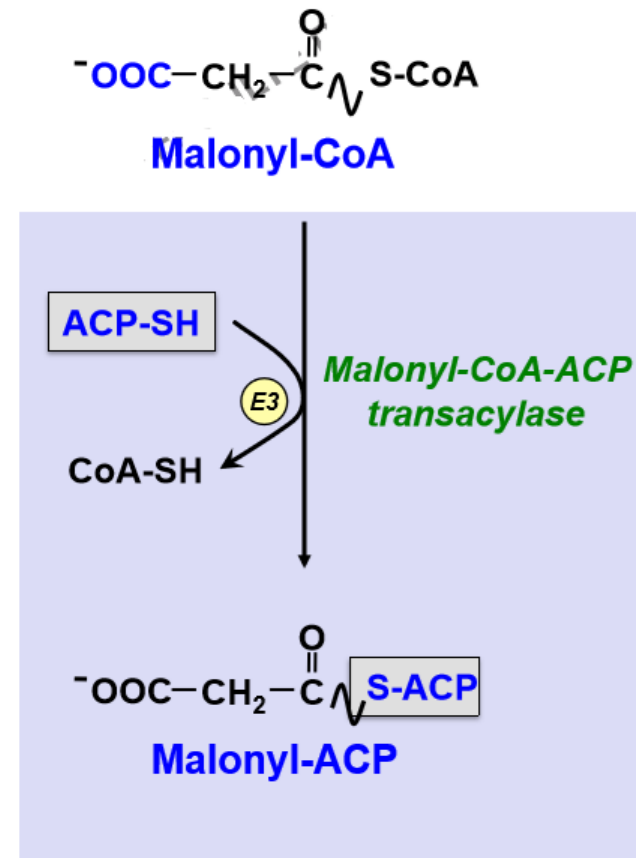
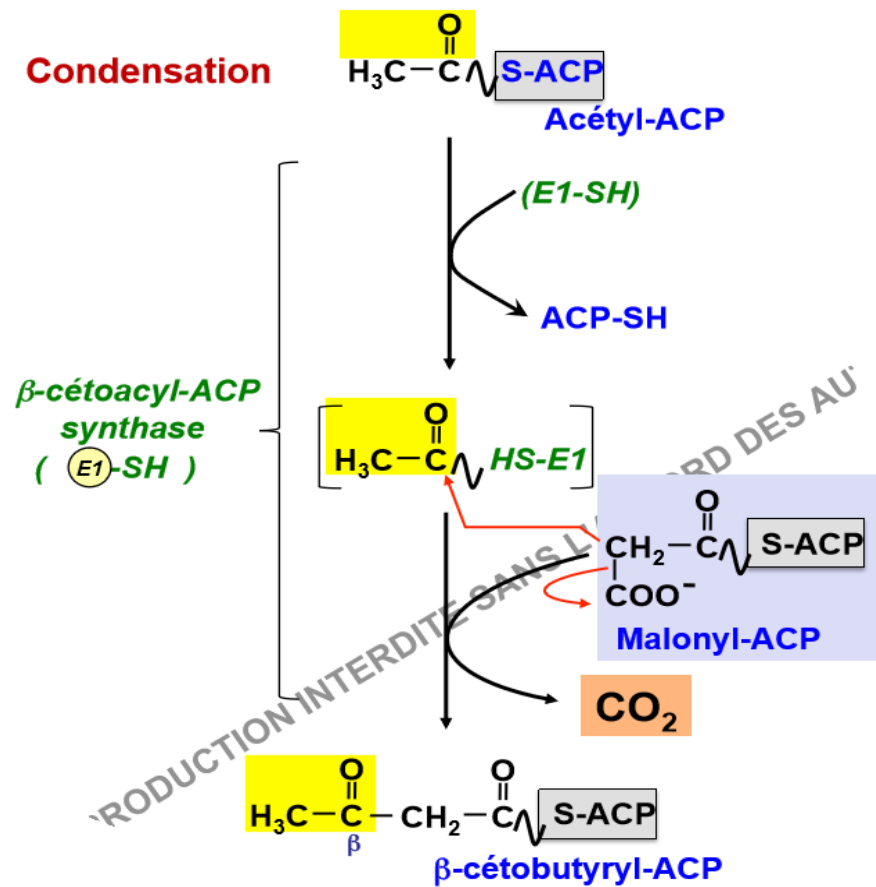
BIOSYNTHESE DES ACIDES GRAS



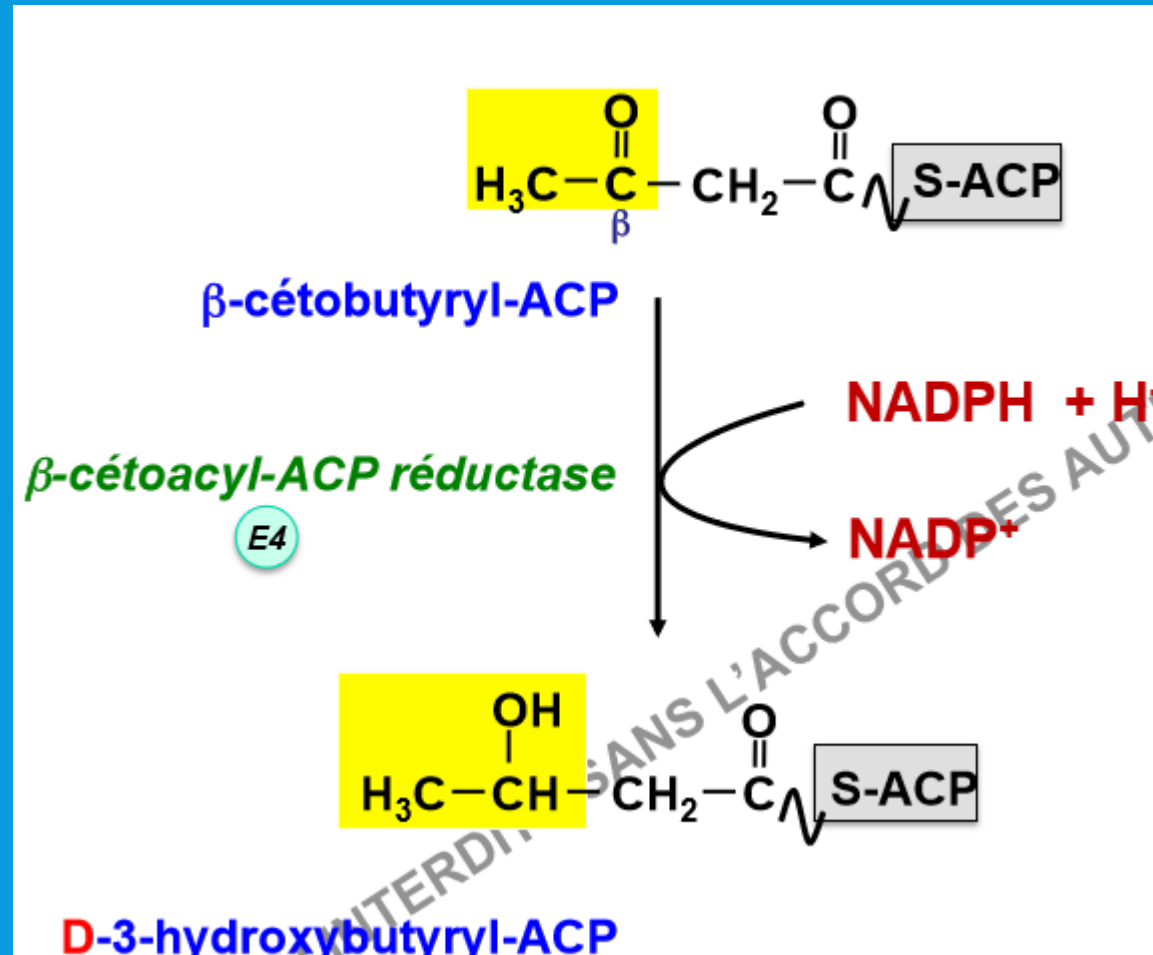
CONDENSATION



CONDENSATION

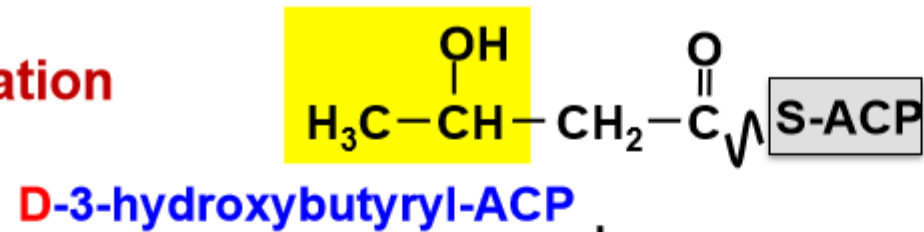


RÉDUCTION



DESHYDRATATION

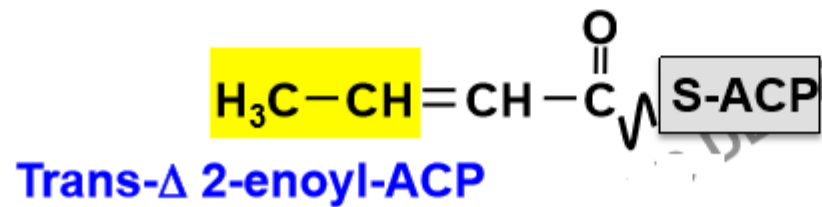
Déshydratation



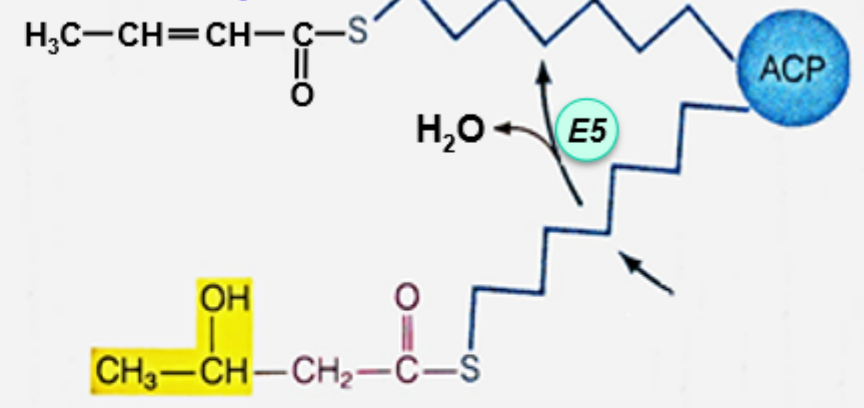
β-Hydroxyacyl-ACP déshydratase

(E5)

H₂O

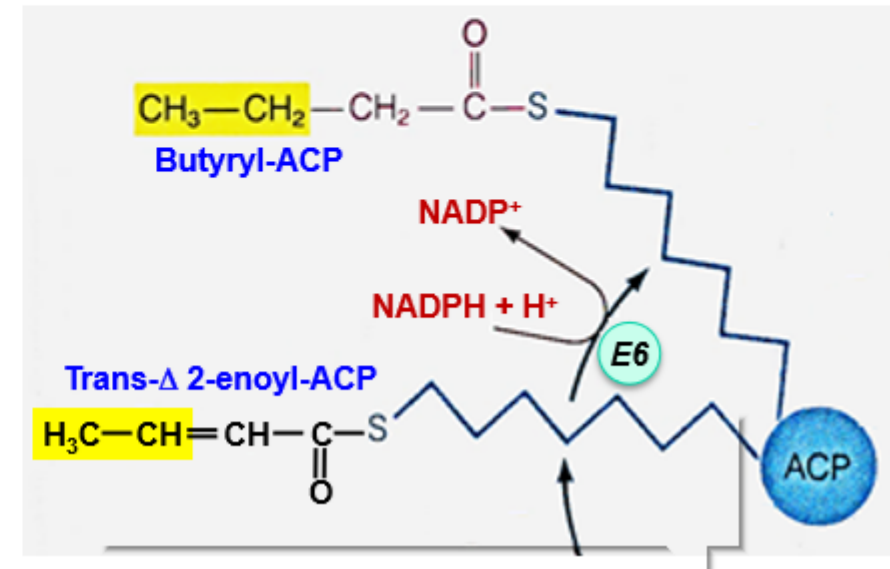
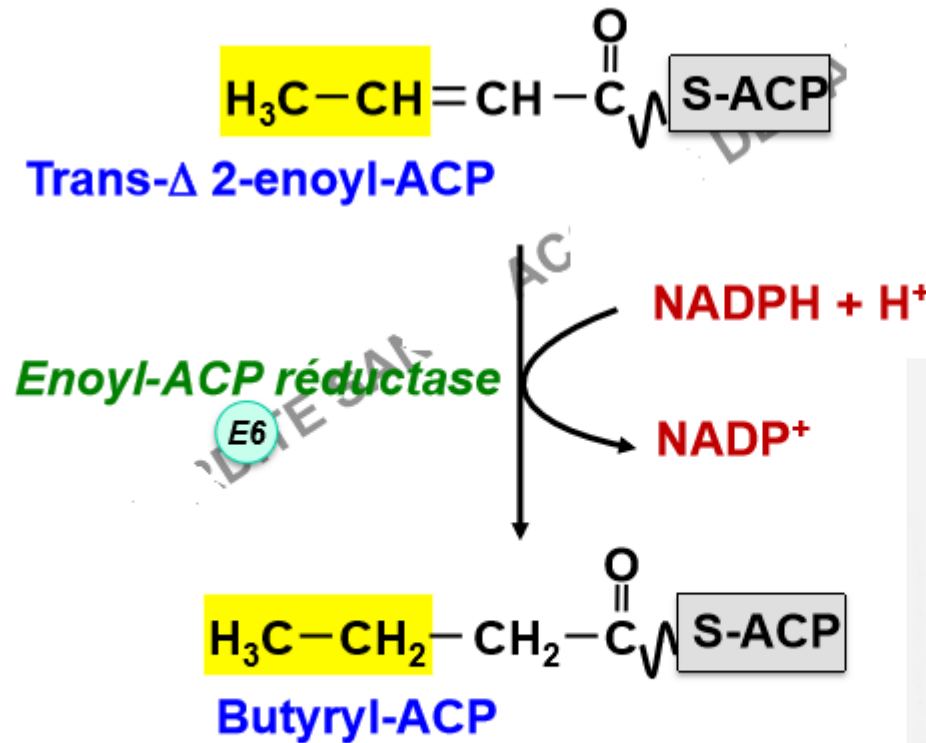


Trans-Δ²-enoyl-ACP



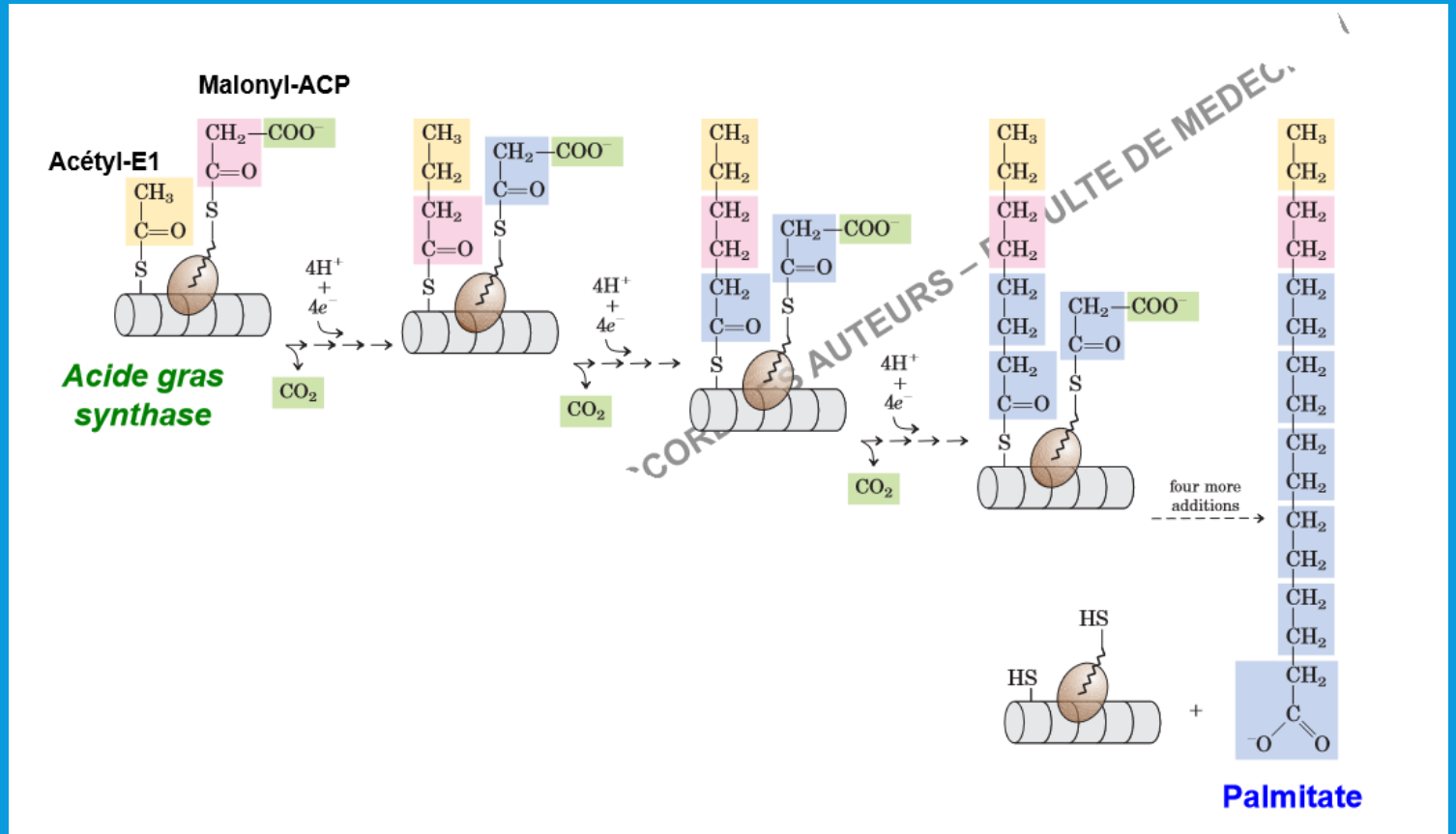
RÉDUCTION

Reduction

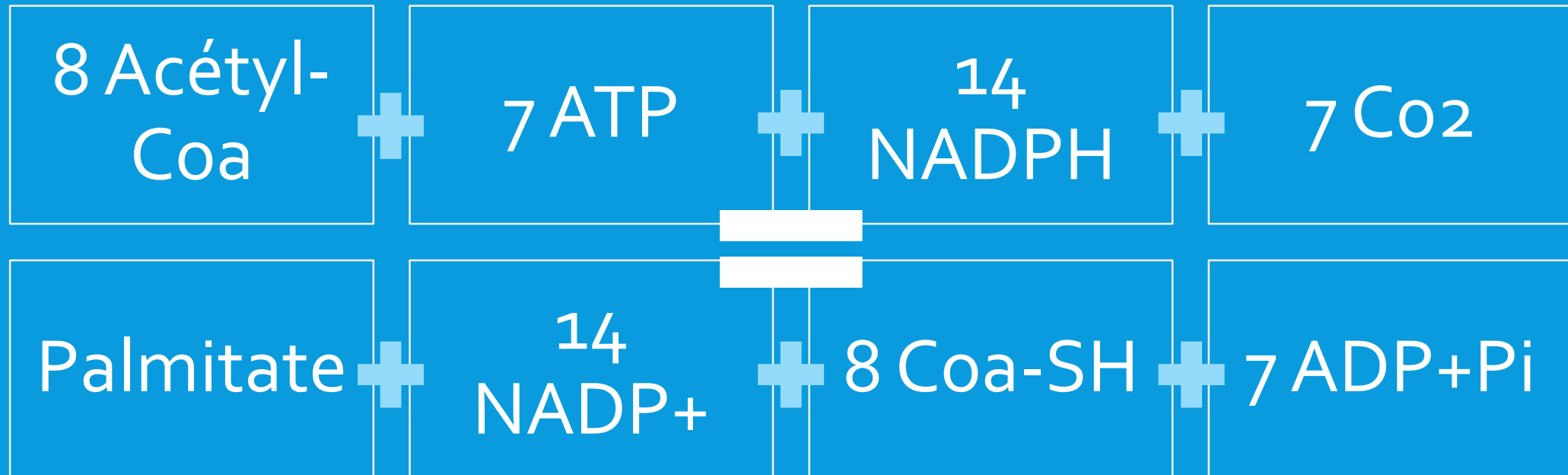


EN RÉSUMÉ

- S'effectue par addition de **chaînes di-carbonés**
- Nécessite de l'ATP pour activer chaque chaînon di-carboné en malonyl-CoA
- Utilise du **NADPH + H⁺** comme agent réducteur
- Fournit du palmitate (C₁₆) ou plus rarement des AG dont la chaîne est inférieure à 16 carbones



BILAN DE LA SYNTHÈSE DU PALMITATE

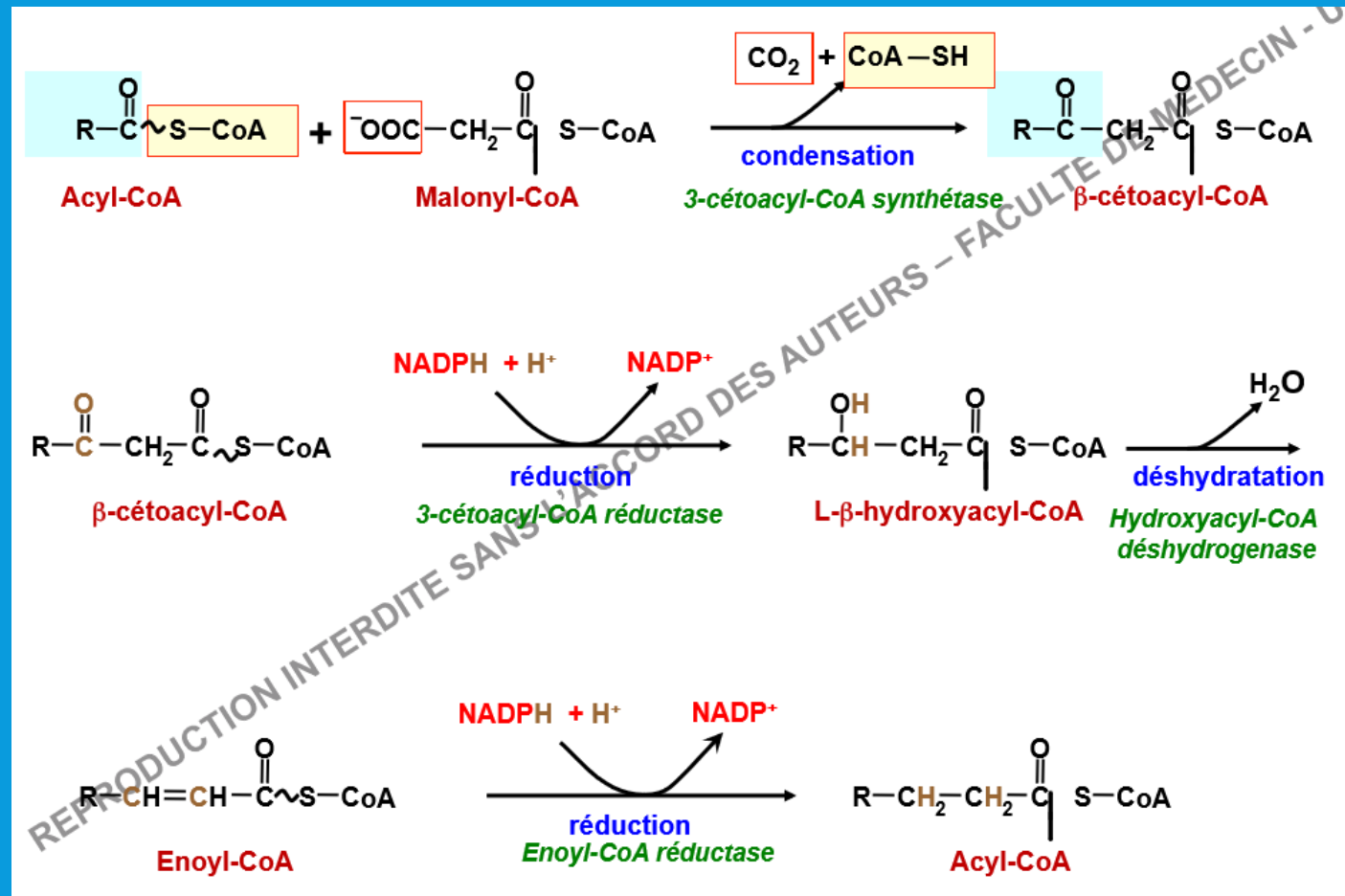


ELONGATION DES ACIDES GRAS

- L'élongation peut être:
 - **mitochondriale**
 - Utilisation d'Acétyl-CoA, de NADH, NADPH
 - AG < C₁₆
 - **cytoplasmique (RE)**
 - Utilisation de NADPH, de malonyl-CoA et de palmitoyl-CoA
 - Dans la plupart des tissus, élongation jusqu'au stéarate
 - Au niveau du cerveau: synthèse d'acides gras ≤ C₂₄

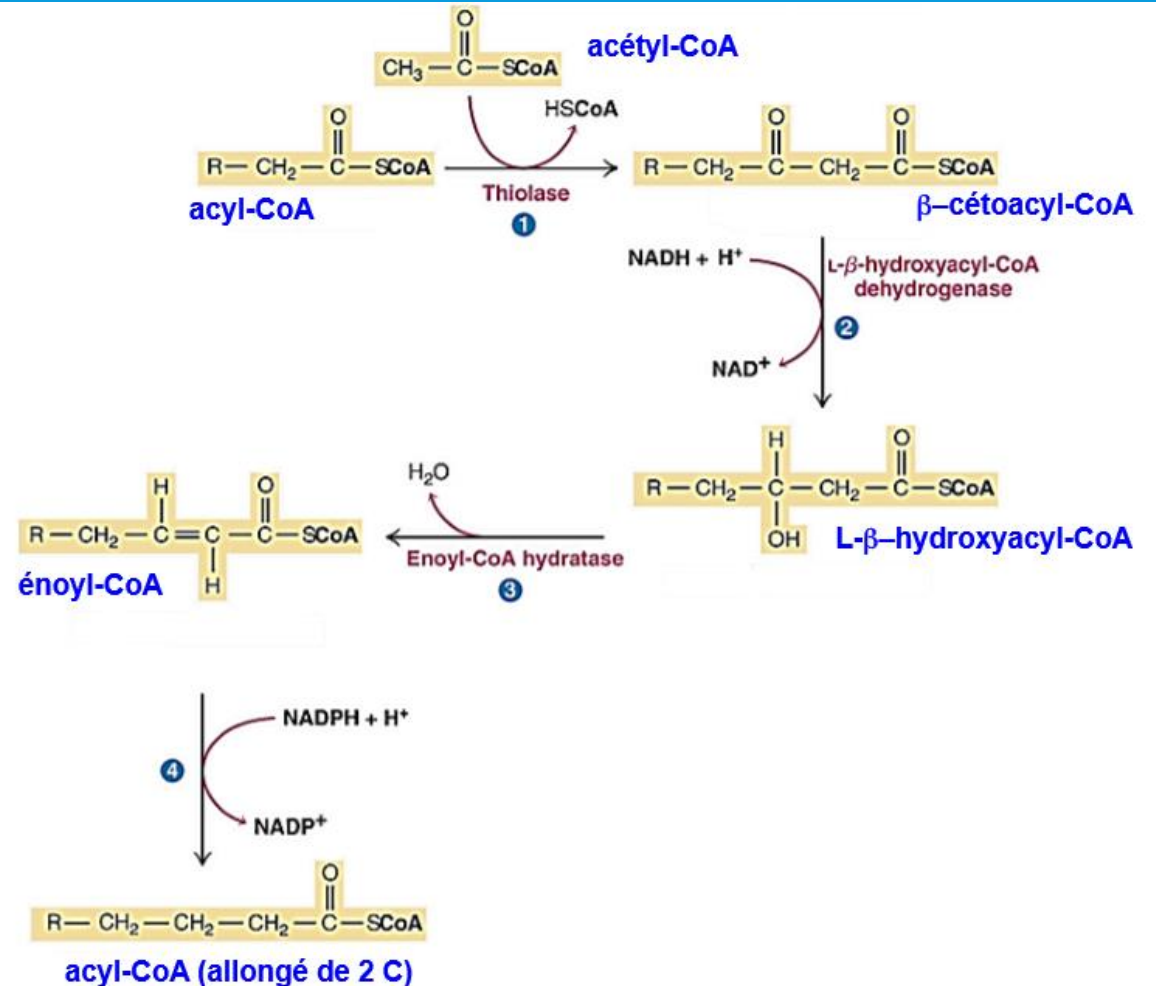
ELONGATION AU NIVEAU DU RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE

- 1) Condensation de l'acyl-CoA avec un malonyl-CoA
- 2) Réduction avec un NADPH + H⁺
- 3) Déshydratation
- 4) Réduction de la double liaison (ici aussi avec un NADPH + H⁺)



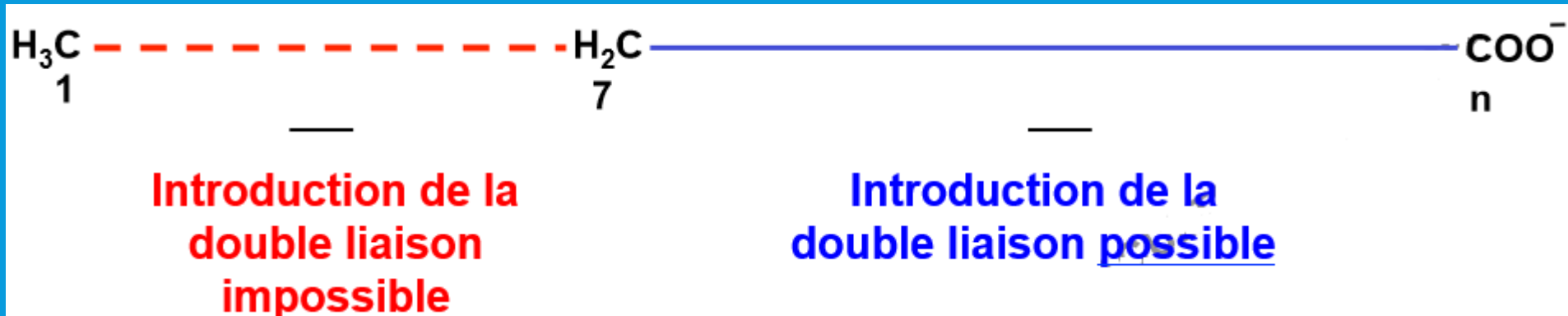
ELONGATION AU NIVEAU DE LA MITOCHONDRIE

- L'élongation des acides gras s'effectue 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**



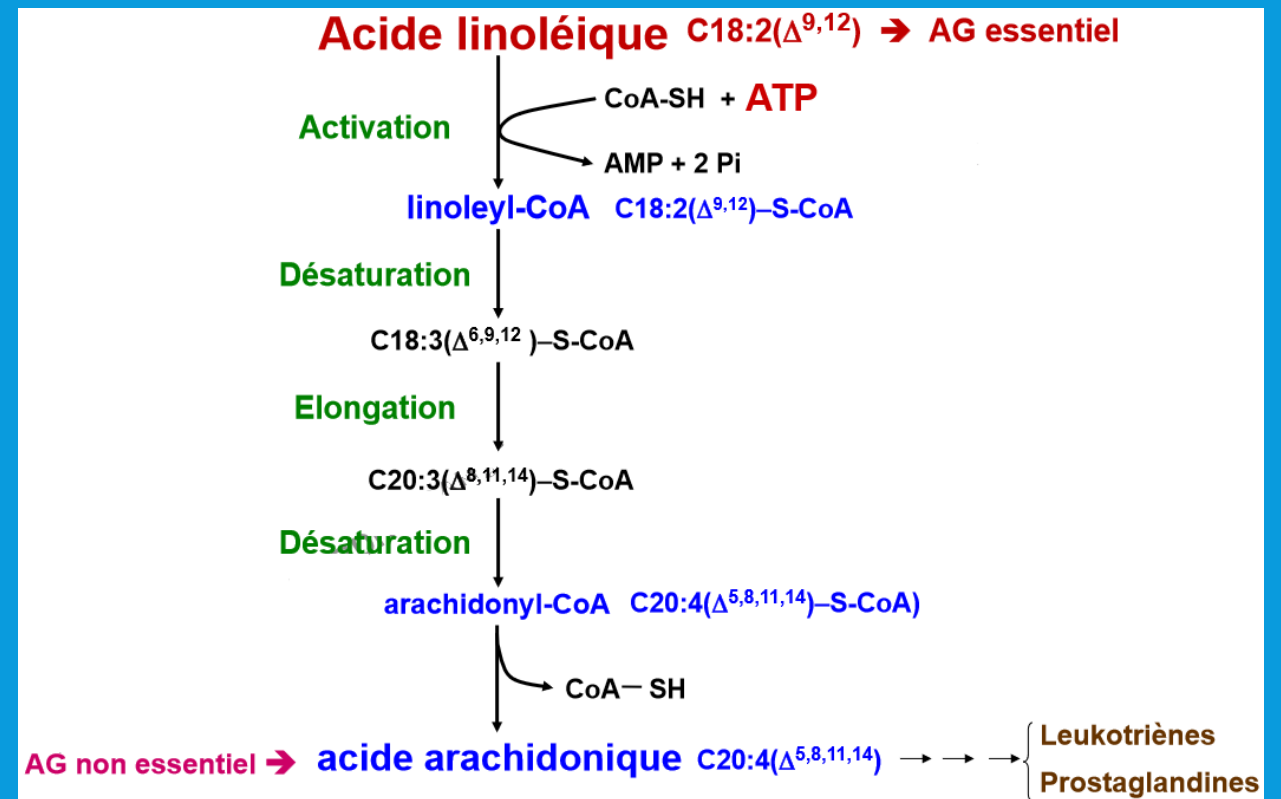
SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS INSATURÉS

- Chez les mammifères, les doubles liaisons sont toujours en **position malonique**
- Les mammifères ont perdu au cours de l'évolution les enzymes responsables des désaturations (cad l'introduction de doubles liaisons) au delà de C₉.
- On va être capables d'ajouter des doubles liaisons du **côté carboxyle** (-COOH)
- Les désaturases localisées dans le **RE lisse** permettent l'introduction de doubles liaisons en **cis**



SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS INSATURÉS

- activé en Acyl-CoA grâce au CoA-SH.
- 1) Activation en **linoléyl CoA** avec consommation d'une molécule d'ATP
- 2) Désaturation : on passe de C18:2 à C18 :3
- 3) Elongation : on passe à C20
- 4) Désaturation : on passe à C20 :4

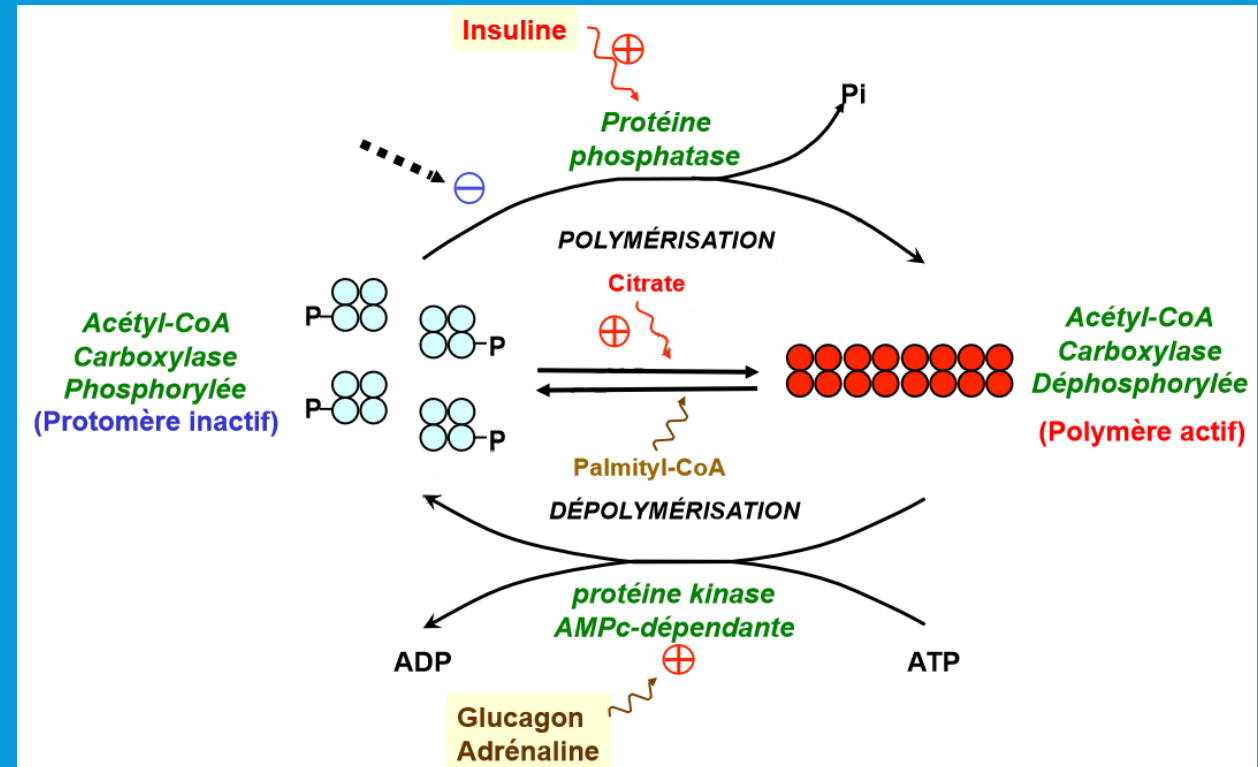


RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS

- En amont de la synthèse des AG
 - **INSULINE**
 - Stimulation de la pyruvate déshydrogénase → augmentation de l'Acétyl-CoA mitochondrial
 - Stimulation de la citrate lyase → transformation du **citrate cytosolique en Acétyl-CoA**
- Au niveau de la synthèse des AG
 - Acétyl-CoA carboxylase : **régulée à long terme** par expression génique
 - Insuline et régime pauvre en graisse : augmente la synthèse d'acétyl-CoA carboxylase
 - Glucagon, régime riche en graisse et jeûne: diminue la synthèse d'acétyl-CoA carboxylase

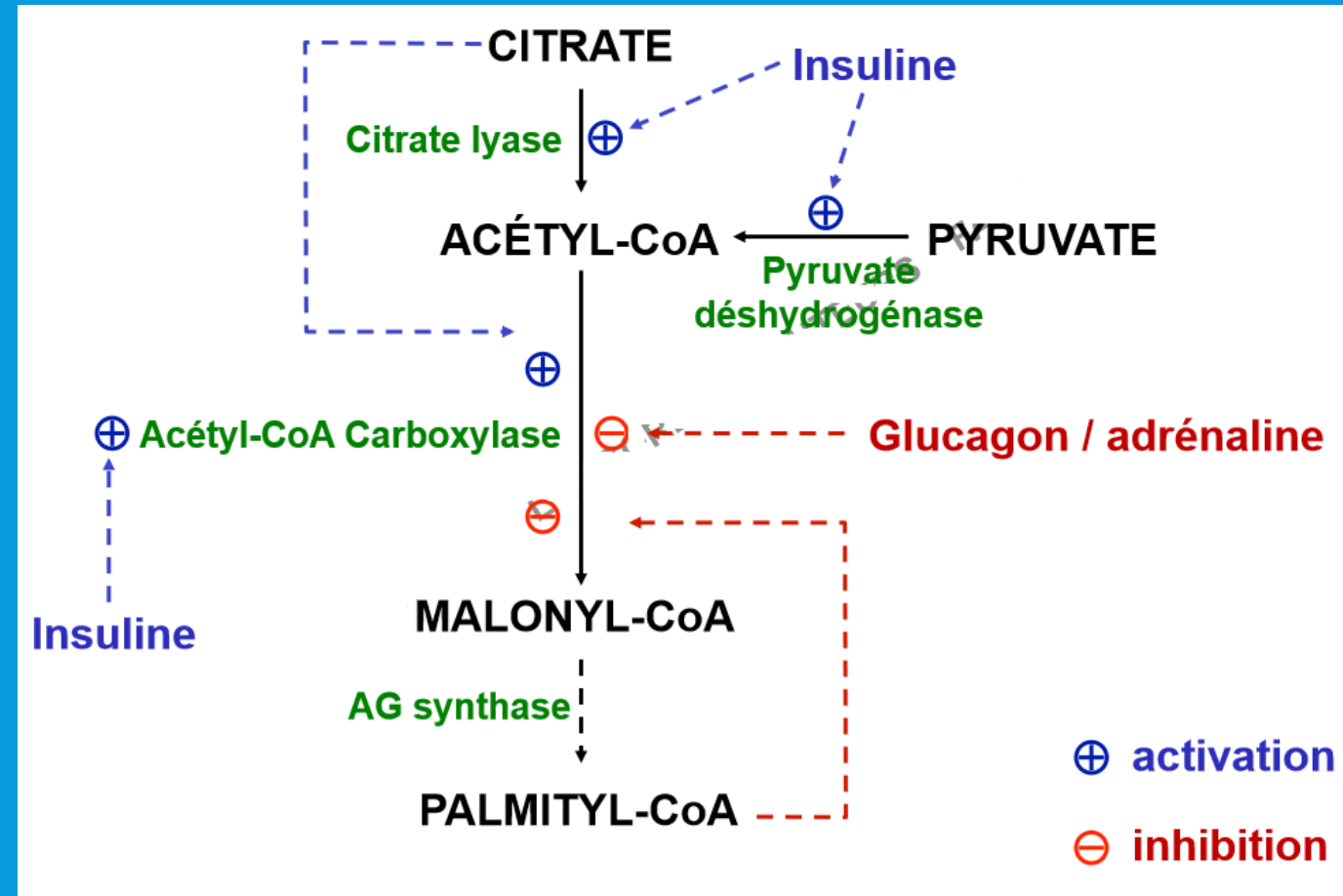
RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS

- Acétyl-CoA carboxylase : **régulation à court terme**
 - L'Acétyl-CoA carboxylase existe sous deux formes:
- **Forme monomérique** = forme inactive (phosphorylée)
 - Glucagon / adrénaline (phosphorylation)
 - Palmityl-CoA
- **Forme polymérique** = forme active (déphosphorylée)
 - Citrate
 - Insuline



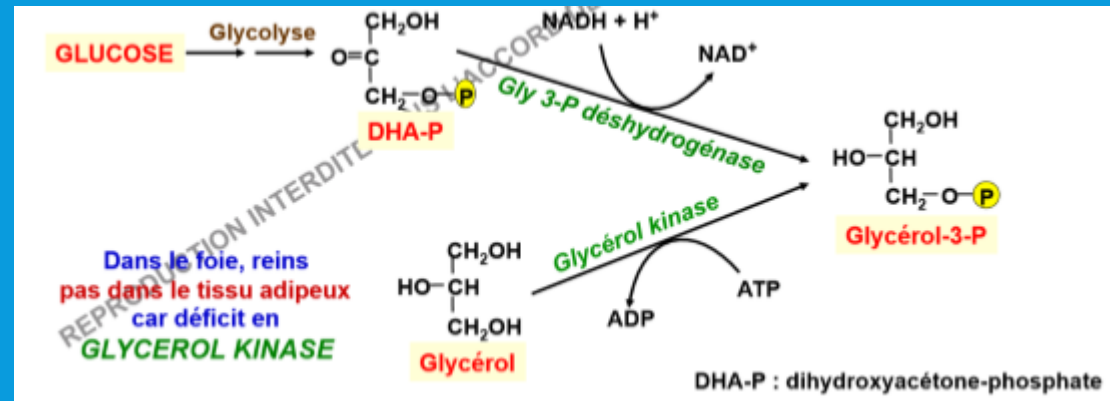
RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES GRAS

- **Acide gras synthase** : Régulation par expression génique
 - Insuline/Alimentation pauvre en graisse : **augmente** l'expression du gène codant pour l'enzyme
 - Glucagon/Alimentation riche en graisse : **diminue** l'expression du gène codant pour l'enzyme



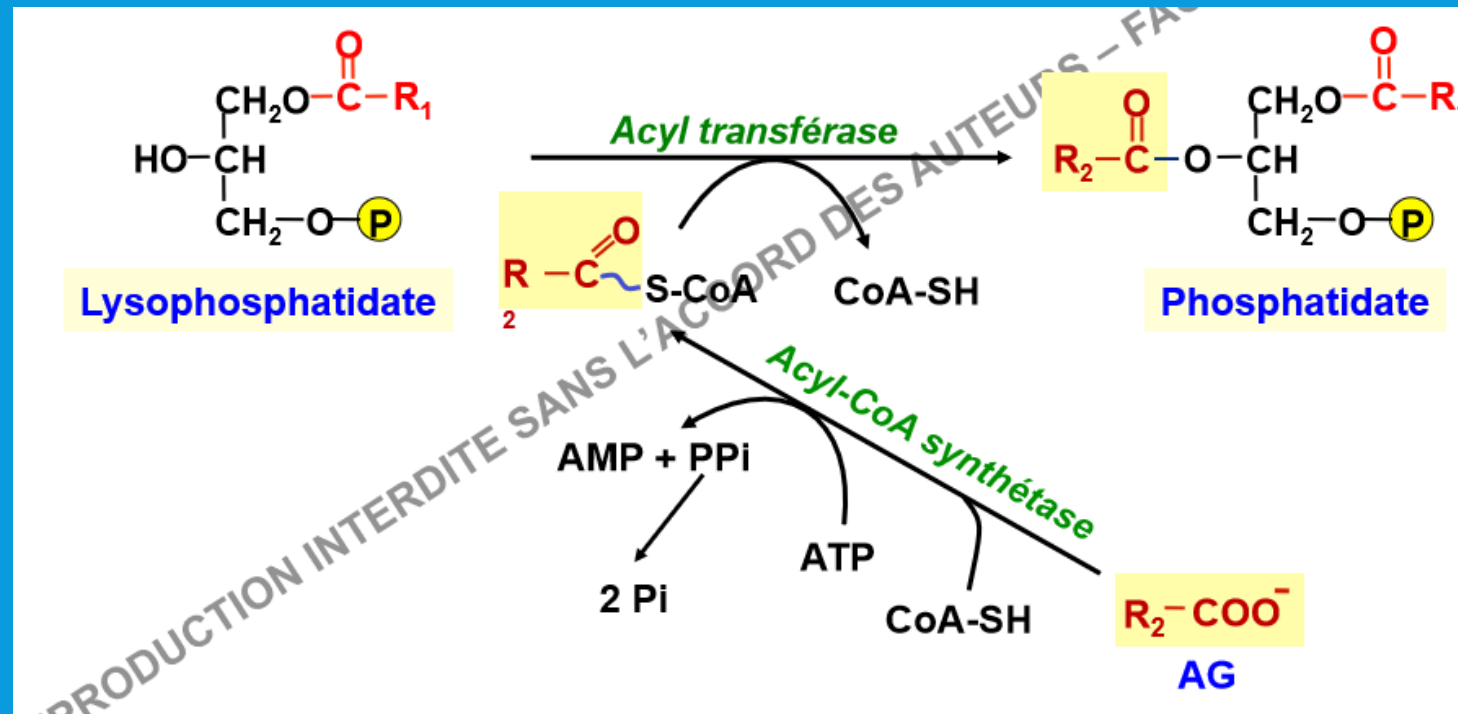
SYNTHÈSE DES TG ET DES GLYCÉROPHOSPHOLIPIDES

- Formation de **Glycérol-3P**
 - Au niveau du TA: le glycerol-3P est formé à partir du DHA-P produit au cours de la glycolyse, via la **glycerol 3P déshydrogénase** (présente au niveau du TA et du foie), avec consommation de NADH
 - Au niveau du foie et des reins: le glycerol 3-P est formé à partir du DHA-P via la **glycérol 3-P déshydrogénase**, ou à partir du glycerol via la **glycérol kinase** avec consommation d'ATP



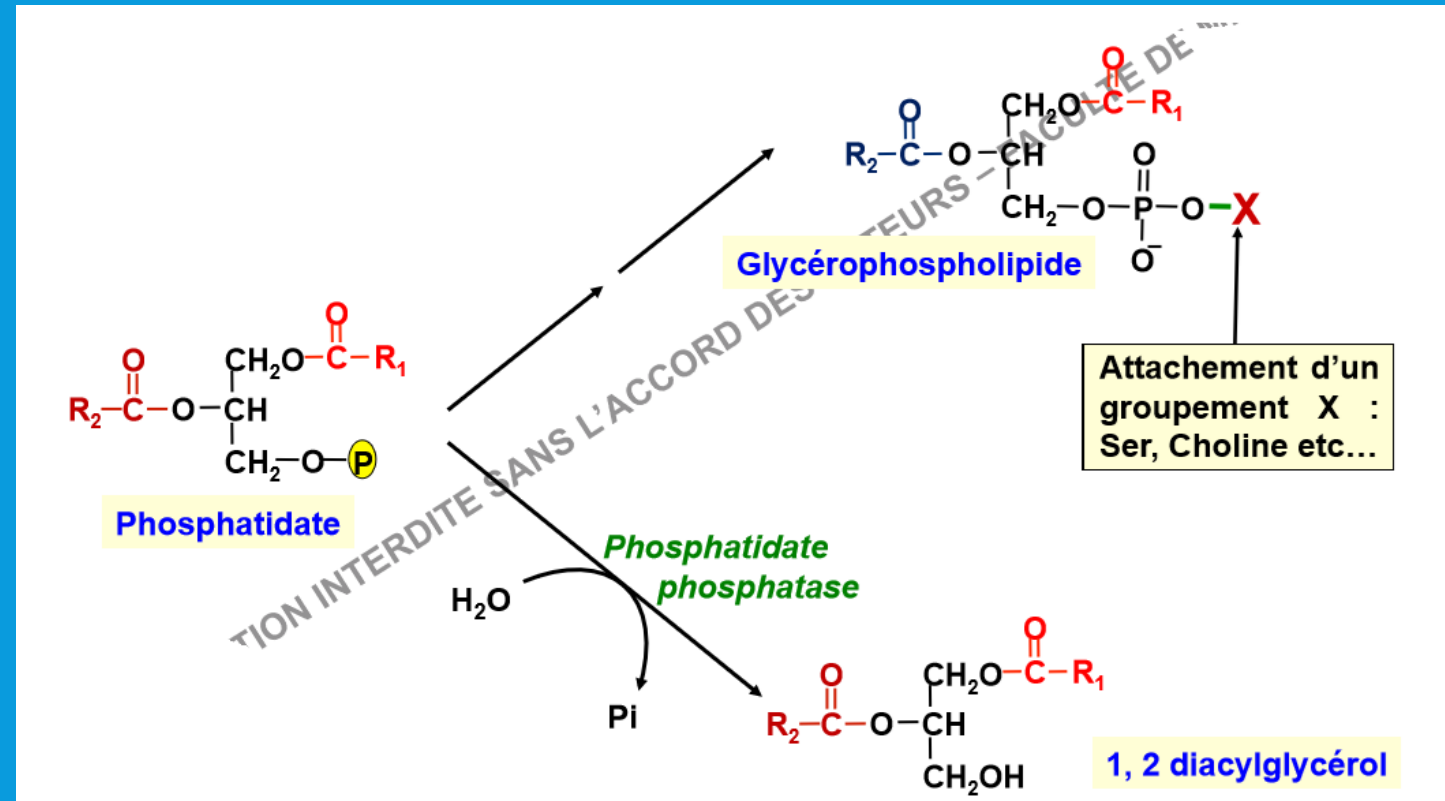
SYNTHÈSE DES TG ET DES GLYCÉROPHOSPHOLIPIDES

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



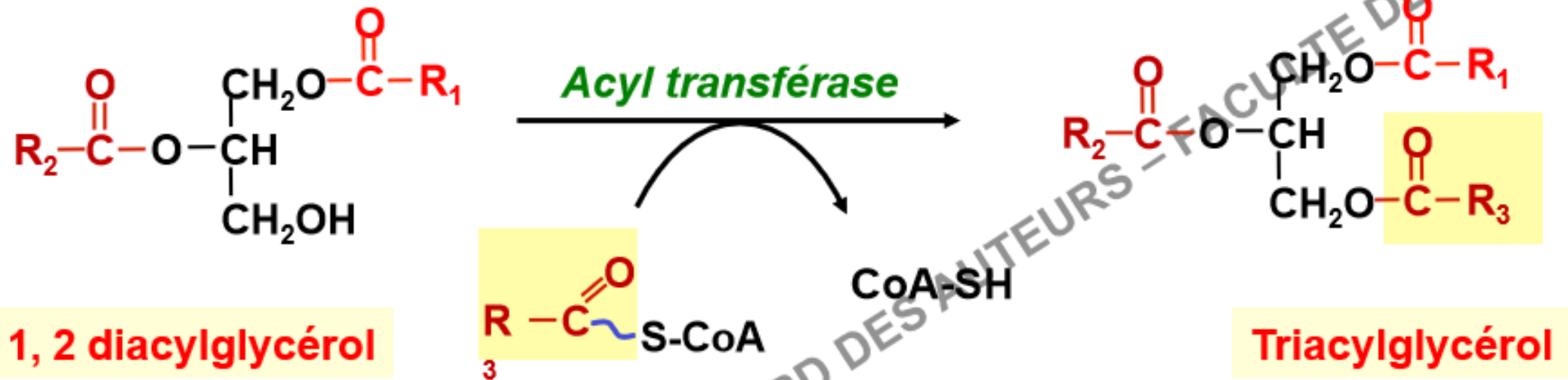
SYNTHÈSE DES TG ET DES GLYCÉROPHOSPHOLIPIDES

- Les **glycérophospholipides** se forment directement à partir du phosphatidate
- Les triglycérides nécessitent la formation de **1,2 diacylglycérol**



SYNTHÈSE DES TG ET DES GLYCÉROPHOSPHOLIPIDES

- Le 3ème acyl est fixé sur le 1,2 diacylglycérol grâce à l'Acyl transférase



RÉGULATION DE LA SYNTHÈSE ET DÉGRADATION DES TG

	EFFET METABOLIQUE	ENZYME CIBLE
INSULINE	↑ SYNTHÈSE AG	↑ Expression et Activité ACETYL-CoA-CARBOXYLASE (ACC)
		↑ Expression ACIDE GRAS SYNTHASE (AGS)
	↑ SYNTHÈSE TG	↑ Expression LIPOPROTEINE LIPASE (LPL)
	↓ HYDROLYSE TG	↓ Activité TRIACYL GLYCEROL LIPASE (HSL)
<hr/>		
ADRENALINE	↑ HYDROLYSE TG	↑ Activité TRIACYL GLYCEROL LIPASE (HSL)

MERCI POUR VOTRE ATTENTION ♥

