

LIPOGENESE

Code couleur : réaction dans un fond rose : dans la mitochondrie

Fond vert : dans le cytoplasme

On va voir ici le devenir des nutriments **glucidiques** avec la mise en réserve du glucose par la voie de la **lipogenèse**.

Lors d'un apport alimentaire, on consomme des **glucides**, des **lipides** et des **protéines** qui sont là pour couvrir les **besoins énergétiques** de l'organisme.

Si on a un apport en sucre qui est **supérieur** aux besoins énergétiques, il va devoir être **stocké**.

Premièrement, on fait la **glycogénogenèse** donc on transforme le **glucose** en **glycogène**. Cette **réserve** est **limitée**, elle va arriver à **saturation**.

La **lipogenèse** prend le relai sur la glycogénogenèse, surtout lors d'un **très fort apport en glucose**. Cette fois-ci le glucose n'est pas transformé en glycogène mais en **acides gras** qui seront stockés dans des **triglycérides**, le tout mis en réserve dans le **tissu adipeux**. Ainsi, on va constituer une **réserve énergétique importante**. Cette réserve est **beaucoup moins limitée en quantité**.

I. Définitions +++

La **lipogenèse** correspond à la **biosynthèse d'acides gras**.

Elle va avoir lieu principalement au niveau du **foie** et de la **glande mammaire** pendant la **période de lactation** et plus faiblement au niveau du **tissu adipeux**.

Cette voie a lieu au niveau du cytoplasme. ++

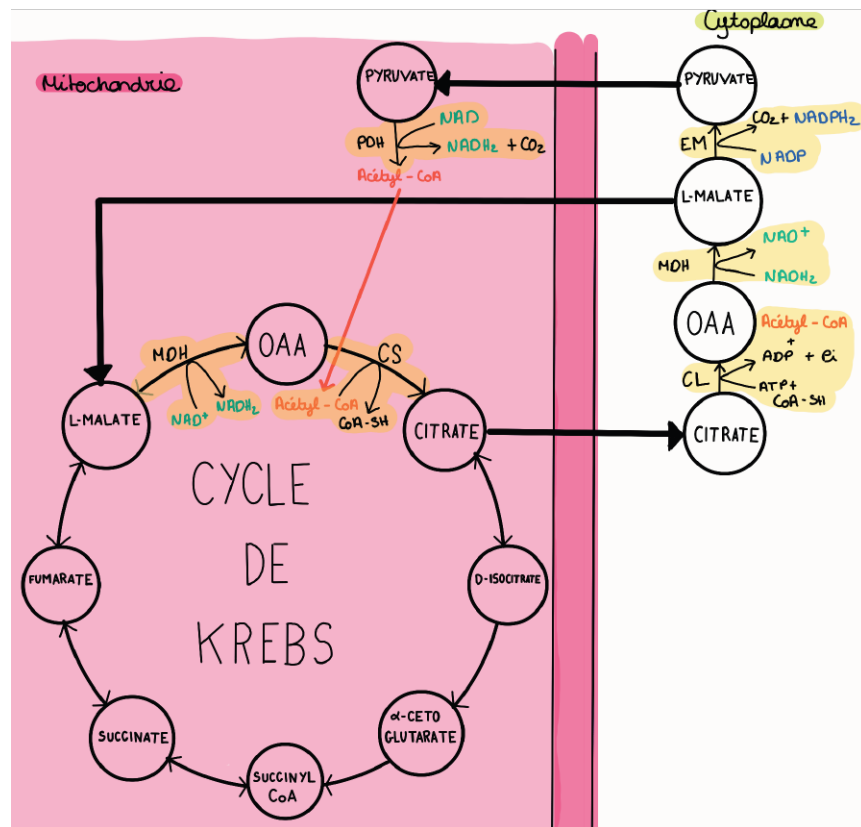
Les acides gras sont des molécules qui ne sont **pas hydratées**, contrairement aux glucides de réserve, donc ils vont constituer un espace de **stockage** qui va être **minime** dans le tissu.

- 1) À la suite d'un apport alimentaire, les glucides vont être digérés puis absorbés dans notre système digestif sous forme de glucose. Ce glucose sera relargué dans la circulation sanguine puis être capté par les cellules et rentrer dans celle-ci par un transporteur (GLUT).
- 2) Ce glucose qui a été capté dans une cellule 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) En premier lieu, ce G6-P va réaliser la Glycogénogenèse (GGG) afin de reproduire les stocks de glycogène dans les cellules.
- 4) Lorsque les réserves de glycogènes ont été complétées, le G6-P va s'engager dans la voie de la glycolyse pour se diriger vers la seconde mise en réserve.
- 5) Le glucose rentre dans la glycolyse et produit du pyruvate. Le 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 aura plus besoin de produire les molécules d'ATP. En conséquence, on a un signal qui dit d'arrêter le cycle de Krebs. Et la cellule va utiliser cet **Acétyl-CoA** pour produire des acides gras par la voie de la lipogenèse. Donc le point de départ de la Lipogenèse c'est la molécule **d'acétyl-CoA** qui depuis la mitochondrie, va devoir se retrouver du côté cytoplasmique et entrer dans la voie de la lipogenèse.

Cette **biosynthèse des acides gras saturés** est en trois étapes :

1ère étape : Transport de l'acétyl-CoA de la mitochondrie vers le cytosol via le transporteur du Citrate	2ème étape : Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA. Enzyme : Acétyl-CoA carboxylase (Coenzyme : Biotine)	3ème étape : Biosynthèse des Acides gras. Enzyme : L'Acide gras Synthase (Complexe multienzymatique)
--	---	--

II. Origine mitochondriale de l'Acétyl CoA cytosolique



Au départ, notre **Acétyl-CoA** est produit au niveau de la **mitochondrie** à partir d'un **pyruvate** (réaction catalysée par la **Pyruvate Déshydrogénase PDH**). Donc on l'a vu en métabolisme glucidique, on a un apport en glucide, il rentre dans la cellule et puis s'engage dans la **glycolyse** qui produit un **pyruvate** qui se transforme en **Acétyl CoA**.

En situation **post prandiale**, on a un fort apport en ATP qui va donner un signal négatif au niveau du **cycle de Krebs** pour bloquer de manière **allostérique** l'**isocitrate DH** qui catalyse une réaction irréversible (passage de l'**isocitrate** vers l'**alpha-cétoglutarate**) et bloquer l'engagement vers le cycle du citrate qui fait qu'on va avoir une accumulation de **citrate**. Ici comme le passage du **citrate** à l'**isocitrate** est une étape réversible,

l'**isocitrate** produit peut revenir en arrière sous forme de **citrate** (qui nous sera utile pour la **lipogenèse**)

L'augmentation de concentration de **citrate** au niveau **mitochondrial** fait passer ce **citrate** du côté **cytoplasmique** et restitue les molécules **d'Acétyl CoA**.

Le CoA n'est **pas capable** de passer **directement** la membrane mitochondriale puisqu'elle est **imperméable au CoA-SH**. Le transporteur qui va devoir être utilisé est donc le **Citrate** +++

Le passage de l'**Acétyl CoA** de la **mitochondrie** au **cytoplasme** :

- Du côté **mitochondrial**, la condensation d'un **Acétyl CoA** et d'un **oxaloacétate** via la **citrate synthase** donne du **citrate** et du **CoA-SH**
- Le **citrate** passe dans le **cytoplasme** par un transporteur spécifique.
- Du côté **cytoplasmique**, le **citrate** grâce à la **citrate lyase**, va restituer l'**Acétyl CoA** et de l'**oxaloacétate** (**OAA**). On consomme un ATP et un **CoA-SH**
- La molécule d'**oxaloacétate cytoplasmique** va être transformée en **malate** (via la **Malate déshydrogénase**). On utilise comme coenzyme de **NADH2**
- Du côté **cytoplasmique**, le **malate** va pouvoir être transformé en molécule de **pyruvate** catalysé par l'**enzyme Malique**. Cette réaction va produire une molécule de **NADPH + H⁺** qui est un cofacteur essentiel pour les prochaines étapes de la **lipogenèse**. On libère un **CO2**.
- Ensuite, la molécule de **pyruvate cytoplasmique** va pouvoir, via un transporteur, rentrer dans la **mitochondrie** et re former de l'**acétyl-CoA** catalysé par la **Pyruvate Déshydrogénase (PDH)**. On a un coenzyme **NADH2**. On libère **CO2**.
- Le **malate cytoplasmique** va pouvoir rentrer également au sein de la **mitochondrie** et reformer de l'**oxaloacétate** via la **malate déshydrogénase mitochondriale**. On a comme coenzyme le **NADH2**. On a donc un équilibre

Les **molécules de NADPH** ont **plusieurs origines** :

De la réaction catalysée par l'**enzyme Malique ++**

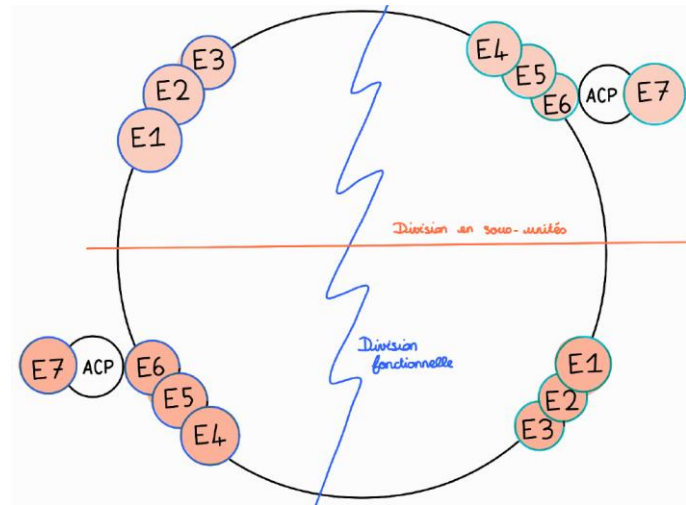
De la production lors de la **voie des Pentoses phosphates (VPP) +++**

III. Carboxylation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA

Avant de pouvoir engager la **lipogenèse**, il faut produire la molécule de **malonyl-CoA** qui va donner ses deux unités carbonées afin de synthétiser les acides gras. On consomme un ATP et un CO₂. L'enzyme est **l'Acétyl CoA carboxylase (ACC)** avec la **biotine** comme coenzyme

Particularités de la réaction :

- Le CO₂ provient du pool de bicarbonates.
- C'est une réaction irréversible qui constitue une **étape limitante** pour entrer dans la biosynthèse des AG
- C'est une carboxylation donc une addition d'un CO₂ sur le groupement CH₃ (méthyl) de **l'Acétyl CoA**
- **L'Acétyl CoA carboxylase** possède **différentes isoformes** en fonction de la localisation tissulaire donc au niveau du **foie** et au niveau du **muscle**.



Chaque sous-unité porte **ses propres activités enzymatiques**. Pour fonctionner, on va avoir une **деми-sous unité** qui va fonctionner avec **l'autre demi sous unité**. C'est un fonctionnement dit « **tête bêche** ».

Les différentes grandes étapes de **L'AGS** :

- La **1ère sous unité** est catalysée par les 3 premières activités 1, 2 et 3.
- La **2ème sous unité** est catalysée par les activités suivantes 4, 5 et 6.
- La **libération de l'acide gras** formé, est catalysée par la **thioestérase** qui ne fonctionne qu'à la fin par l'activité 7.

Majoritairement, **l'AGS** synthétise du **palmitate (16 carbonés)** ++.

La dernière activité est **séparée** des 6 autres qui vont fonctionner entre-elles pour **allonger la chaîne des acides** gras alors que la 7^{ème} est à la fin uniquement pour la libération.

Le basculement d'une partie à une autre va se faire **grâce à l'ACP** au centre qui joue un rôle très important. Il est considéré comme un **bras mécanique** qui **donne** les groupements **acyl** aux **différentes enzymes de l'AGS**. Cependant, il ne peut porter **qu'un seul substrat** sur son « bras mécanique ».

A chaque cycle de la **lipogenèse**, on ajoute **2 carbonés** afin d'arriver à notre **acide gras** +++

IV. L'acide gras synthase

Chez les mammifères, **l'acides gras synthase** est un **complexe multienzymatique**, une protéine multifonctionnelle où chaque monomère comprend **7 activités séparées** : 6 + 1 activités enzymatique distinctes.

En plus des activités enzymatiques, il y a une partie qui s'appelle ACP : Acyl Carrier Protein : c'est une **phosphopantéthine** liée par **liaison ester-phosphate** à une Sérine de la protéine.

On a donc une première sous-unité constituée de cet ACP avec ces **différentes activités enzymatiques**.

La structure de cette **AGS** est beaucoup plus compliquée, elle est composée de **2 sous unités** qui sont face à face qui possèdent chacune :

- Les **6 activités enzymatiques**
- La **7ème** (la thioestérase)
- La **molécule d'ACP**

La division des **sous unités** est **différente** de la **division fonctionnelle** +++

On va détailler maintenant les différentes étapes :

Etape d'initiation : **L'Acétyl CoA** est carboxylé en **malonyl CoA** par **l'Acétyl CoA carboxylase (ACC)**.

Etape 1 : **Liaison**. On charge les activités enzymatiques les unes après les autres avec le **bras ACP**. Le but va être de former un acide gras à partir de **d'acétyl-CoA** par ajout de **2C à chaque tour** à partir de **Malonyl-CoA**.

L'Acétyl CoA va dans un premier temps être chargé sur le **bras ACP** de **l'AGS** grâce à l'activité enzymatique de l'enzyme 2 (E2) : **Acétyl-CoA-ACP Transacylase**. On obtient **l'Acétyl ACP** sur **l'acide gras synthase**.

Pour le **Malonyl CoA**, c'est la même chose, il pourra être chargé sur le **bras ACP** cette fois-ci par l'activité enzymatique de l'enzyme 3 (E3) : **Malonyl-CoA-ACP Transacylase**. On obtient le **Malonyl ACP** sur l'acide gras synthase.

Attention, le bras ACP ne peut transporter **qu'1 molécule à la fois** et va devoir libérer son bras de **l'Acétyl** pour pouvoir capter le **malonyl-CoA ++**

Etape 2 : **Condensation**. **L'Acétyl** va dans un premier temps être chargé sur l'enzyme 1 (E1). Puis, le **bras ACP** qui vient d'être libéré de **l'acétyl** va prendre le **malonyl**. L'enzyme 1 (E1) : **Beta- cétoacyl-ACP synthase**, finit la réaction en condensant le **malonyl** avec le groupement **acétyl** pour former : **Beta-cétobutyryl-ACP**.

On vient de faire fonctionner les 3 premières activités enzymatiques qui sont sur une demi-sous-unité. On bascule ici sur la 2^{ème} sous-unité

Etape 3 : **Réduction**. Le **bras ACP** qui porte le **béta cétobutyryl** l'apporte à l'enzyme 4 (E4) : **béta cétoacyl-ACP réductase**. Cette réaction est une réduction et E4 utilise un coenzyme : Le **NADPH2** (C'est pour cela qu'on dit que la synthèse d'acides gras nécessite la présence d'un pool de **NADPH2**). On obtient après réduction du : **D-3-Hydroxybutyryl-ACP**.

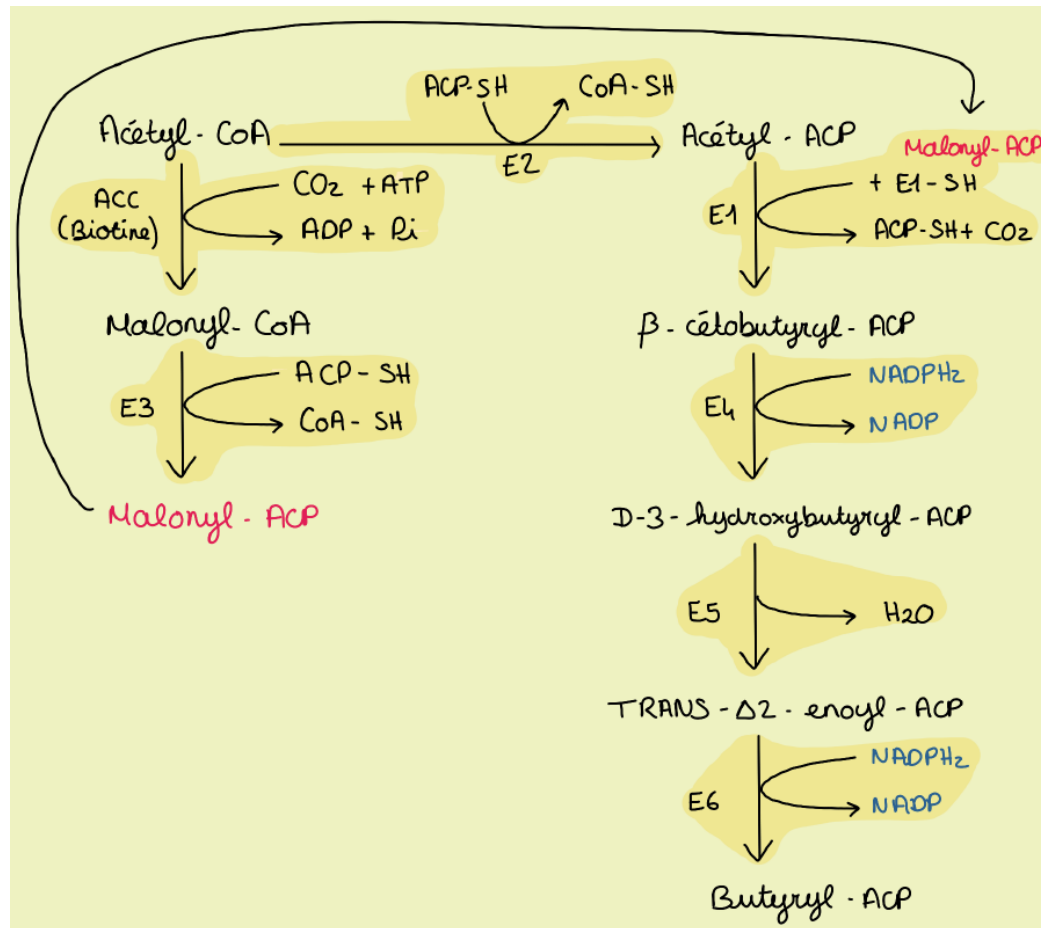
Etape 4 : **Déshydratation**. Ici aussi, on continue le processus avec toujours le **bras ACP** qui apporte le **D-3-Hydroxybutyryl** au niveau de l'enzyme 5 (E5) : **B-hydroxyacyl-ACP déshydratase**. Cette réaction est une déshydratation, on libère une molécule d'eau et on va former une **double liaison**. On produit un **Trans- delta 2-enoyl-ACP**

Etape 5 : **Réduction**. Le bras ACP qui porte le **Trans- delta 2-enoyl** l'apporte à l'enzyme 6 (E6) : **Enoyl-ACP réductase**. C'est une réaction de réduction et E6 utilise un coenzyme : Le **NADPH2**. On obtient après réduction du : **Butyryl-ACP**

On a fait un 1er cycle. On a fait fonctionner toutes les **activités enzymatiques à la suite**, donc les 6, et ce grâce au bras ACP qui à chaque fois amène l'élément pour que les réactions puissent se faire. A la fin du premier cycle on obtient un **Butyryl-ACP**.

Pour avoir par la suite des acides gras avec des chaînes plus importantes, on part du **Butyryl-ACP** et des cycles vont **s'enchaîner** avec toujours le **fonctionnement coordonné** de ces **2 sous-unités** et toutes les activités enzymatiques correspondantes pour augmenter la taille de l'acide gras. Le maximum que l'on puisse produire est le **palmitate-ACP** à **16 carbones**.

Dernière étape : Une fois formé, on va **hydrolyser** ce **palmitate-ACP** grâce à l'enzyme E7 : **La thioestérase**. On forme notre **palmitate** final.



V. Résumé de la Lipogenèse +++

La **Biosynthèse** des **Acides gras** par l'**Acides gras synthase** :

- Nécessite de **l'ATP** pour activer chaque **chaînon di-carboné** en **malonyl-CoA** (**étape limitante**)
- S'effectue par addition successive de **chaînon di-carbonés** (de **malonyl-CoA**)
- Utilise du **NADPH + H⁺** comme agent réducteur qui provient :
 - Essentiellement de la **voie des Pentose Phosphates** (**2 NADPH** généré par glucose)
 - En moindre quantité dans la réaction **Malate** \rightarrow **Pyruvate** catalysée par l'**enzyme malique** (**1 NADPH** généré par **malate** oxydé en **pyruvate**)
- Ne permet pas la synthèse d'acide gras supérieur à **16 carbones**.
 - Fournit du **palmitate** à 90% ou plus rarement des acides gras inférieur à 16 Carbones

Les étapes suivantes à l'acides gras synthase :

- **L'élongation**, **saturation** des acides gras et **biosynthèse des triglycérides**

En résumé : Apport glucide \rightarrow glucose bloqué dans la cellule sous forme de G6-P \rightarrow première mise en réservoir sous forme de glycogène (GGG) \rightarrow ensuite glycolyse \rightarrow **pyruvate** rentre dans la mitochondrie \rightarrow **pyruvate** donne **l'acétyl-CoA** (via la PDH) \rightarrow engagement dans le cycle de Krebs \rightarrow Condition post prandial = Forte concentration en ATP \rightarrow inhibition du cycle de Krebs \rightarrow accumulation du **citrate** qui va aller dans le cytoplasme \rightarrow formation **acétyl-CoA** cytoplasmique \rightarrow transformation en **malonyl** par l'ACC \rightarrow Puis l'AGS se charge du reste pour produire un **palmitate** à **16 C**.