



LIPOGENESE

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

I) Introduction

Suite à un apport en **glucides** supérieur aux besoins énergétiques de l'organisme, ils vont devoir être stockés :

- Tout d'abord sous forme de **glycogène** (**réserve limitée**), essentiellement dans le foie et les muscles squelettiques, via la **GLYCOGÉNOGÈNE**
- Puis sous forme de graisses, surtout de **triglycérides** (**réserve moins limitée**), principalement dans le tissu adipeux, via la **LIPOGÈNE**

Le tissu adipeux (TA) est plus extensible, et permet donc de stocker un maximum d'apports glucidiques d'origine alimentaire en lipides *Dans ce cours, on va vraiment voir comment les glucides que l'on a mangés "en trop" sont stockés sous forme de lipides*

Le tissu adipeux constitue ainsi un **réserve énergétique importante**

La masse grasseuse représente en moyenne **20%** du poids corporel. Pour un poids corporel de **80kg** cela fait **16kg** de lipides que l'on peut **stocker dans le TA**. Pour la même quantité d'énergie apportée par les 16kg lipides, il faudrait un poids corporel de **110kg** si tout était stocké uniquement sous forme de **glycogène** !

La lipogénèse permet in fine est la biosynthèse d'acides gras (AG) *Donc lipogénèse = fabrication des AG*, elle se produit principalement dans le **cytoplasme** des cellules 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**

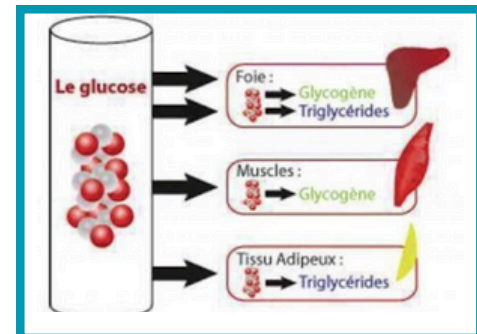
Alors, pas de confusion :

Lipogénèse -> foie et glande mammaire (+faiblement dans le TA)

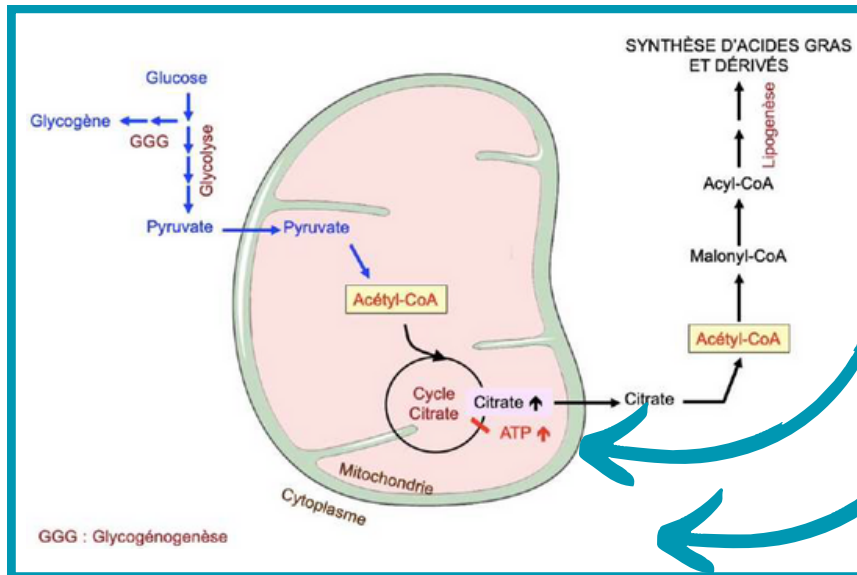
Stockage -> TA

Sur ce schéma, vous avez les différents organes dans lesquels sont stockés les glucides et lipides

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



- Leur **oxydation va générer plus d'énergie**, et ce grâce à leur chaîne aliphatique (=succession de groupements CH réduits) *On verra ça dans un autre cours*
- Leur **espace de stockage est minime** car les **AG ne sont pas hydratés** (contrairement aux glucides) = stockage en plus grande quantité



Là on va voir rapidement comment on obtient l'acétyl-CoA, molécule à la base de la lipogenèse

Petite précision : observez bien ce qui est représenté sur les schémas, ici, le machin rose est l'intérieur d'une mitochondrie, ce qui est autour est le cytoplasme

1) À la suite d'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 puis va être capté par les cellules et rentrer dans celle-ci par un transporteur spécifique (**GLUT**). *Que des rappels d'intro métabo*

2) Ce glucose qui a été capté dans une cellule 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 reproduire les stocks de glycogène dans les cellules (première mise en réserve du glucose qu'on a vu plus haut).

4) Lorsque les réserves de glycogène (qui sont très limitées) ont été complétées, le G6-P va s'engager dans la voie de la **glycolyse** (*Mais ici le but ne sera pas de créer de l'énergie*) 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. *Vous n'avez pas encore vu le cycle de Krebs mais ne vous inquiétez pas ici on ne va pas le détailler*

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. Conséquence : On aura un signal qui va dire **d'arrêter** le cycle de Krebs (vu qu'on n'a plus besoin de produire des ATP) (*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 **lipogenèse**. *on y arrive* 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 pour faire la **lipogenèse**.

3 étapes pour la lipogenèse (=biosynthèse des AG) :

- **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**) *on la déjà vu dans le cours enzymo*. Etape clé/limitante
- **3 : Biosynthèse des AG**. Répétition de la condensation d'unités comportant **deux** carbones dérivés du **Malonyl-CoA** sur la chaîne Acyl. Enzyme : **L'Acide gras Synthase** (Complexe multienzymatique)

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

L'acétyl-CoA est produit dans la mitochondrie à partir du pyruvate, par action de la pyruvate déshydrogénase (PDH) :



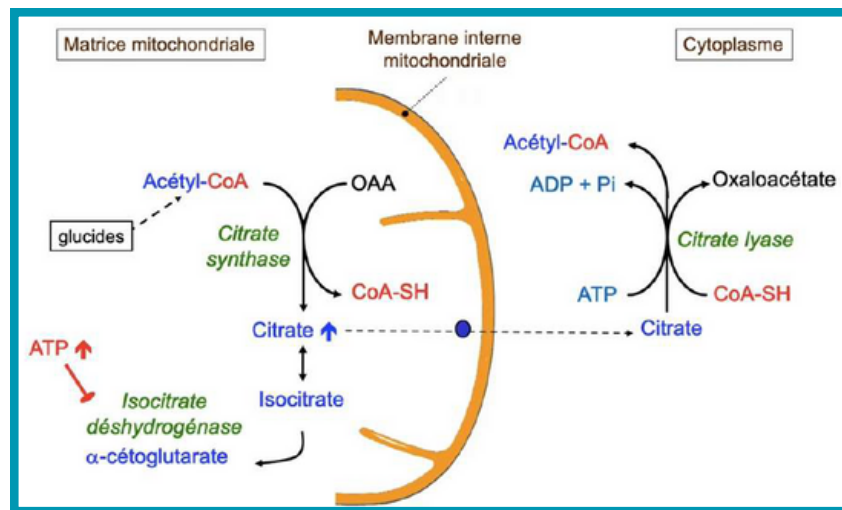
En fait, il y a un cours entier sur cette transformation du pyruvate en acétyl-CoA

Maintenant, regardez le schéma en dessous et lisez en même temps le texte

L'ATP bloque de manière allostérique l'isocitrate déshydrogénase, **bloquant** ainsi l'engagement dans le **cycle de Krebs**, et entraînant une **accumulation de citrate**. Vous n'avez pas encore vu le cycle de Krebs, mais dans ce cours on vous demandera de savoir uniquement les 3 premières molécules (citrate => isocitrate => alpha-cétoglutarate)

Pourquoi l'ATP bloque le cycle de Krebs ? C'est un rétro contrôle négatif : le cycle de Krebs permet de produire de l'ATP et lorsqu'il y a beaucoup d'ATP (on veut arrêter d'en produire) l'ATP bloque le cycle de Krebs

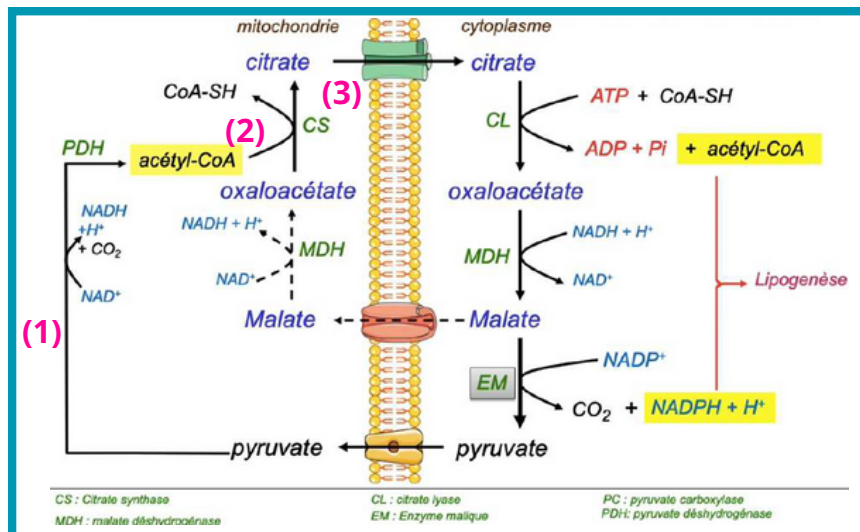
Notre citrate s'accumule donc et passe ainsi du côté cytoplasmique et permet restituer les molécules d'acétyl-CoA



Le citrate est utilisé comme transporteur car le coenzyme A (CoA) n'est pas capable de passer directement la membrane mitochondriale puisqu'elle est imperméable au CoA

En fait, depuis le début, on voulait faire passer l'acétyl-CoA (qui provient de la dégradation des glucides) depuis la mitochondrie vers le cytosol. Mais on a besoin d'un transporteur : le citrate (remarquez que l'acétyl-CoA ne va pas traverser la membrane de la mitochondrie de lui même)

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



Courage pour ce schéma, le texte de la page d'après reedit exactement la même chose que le schéma

Côté mitochondrial : *On part du pyruvate qui est le produit final de la glycolyse*

- Le **pyruvate** forme l'**acétyl-CoA** par la **pyruvate déshydrogénase (PDH)** *déjà vu juste avant*, via l'utilisation d'un NAD⁺ comme coenzyme qui est **réduit** en NADH + H *Donc oxydation du pyruvate*, de plus on a une **décarboxylation** (libération de CO₂). (1)
- Condensation d'un **acétyl-CoA** et d'un **oxaloacétate** via la **citrate synthase (CS)** donne du **citrate** et une **coenzyme A** (CoA-SH) (2)
- Le citrate passe dans le cytoplasme par un transporteur spécifique (3)

Côté cytoplasmique :

- Le **citrate** restitue l'**acétyl-CoA** et l'**oxaloacétate** grâce à la **citrate lyase (CL)** via la consommation d'une CoA-SH *que l'on remet sur l'acétyl* 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⁺

Alors je sais que ça paraît super dur comme ça mais en fait si vous regardez bien :

- Chaque enzyme possède le nom de sa réaction*
- C'est la même chose des deux côtés, juste inversé*
- Pour la plupart ce sont des molécules que vous connaissez déjà*

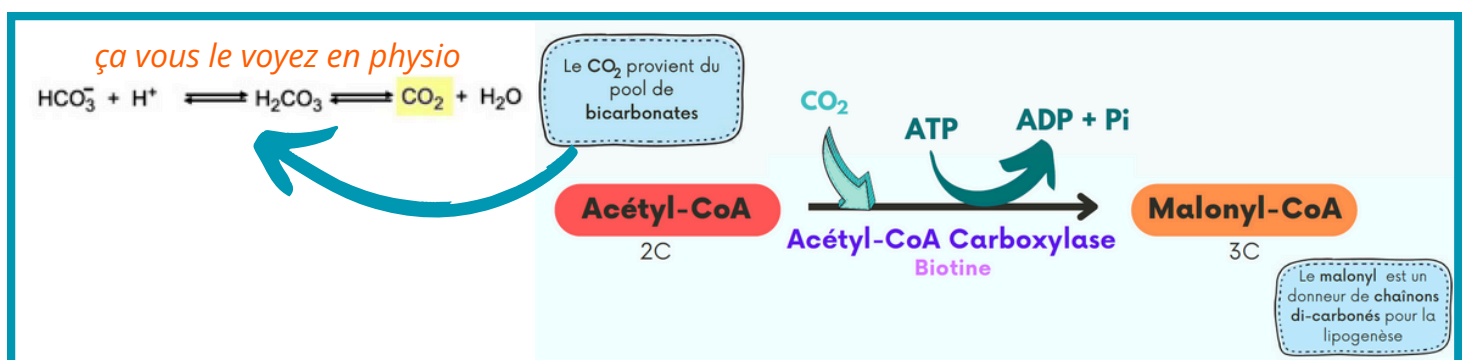
Je vous conseille d'essayer de comprendre chacune des réactions, ça sera plus simple pour s'en souvenir. Si vous avez des questions go forum !!



Le NADPH + H provient majoritairement de la Voie des Pentoses Phosphates

Mais comme dit juste avant, le NADPH + H provient aussi de la réaction catalysée par l'enzyme malique, mais minoritairement

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



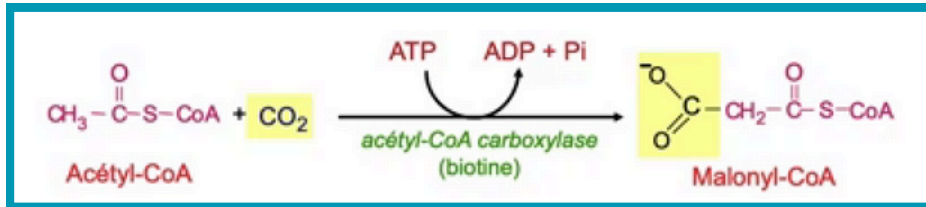


Schéma de la prof, si vous aimez bien voir à quoi ressemblent les molécules

Etape **irréversible** (consomme de l'ATP) qui est une **étape limitante** de la lipogenèse

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

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

IV) Biosynthèse des acides gras

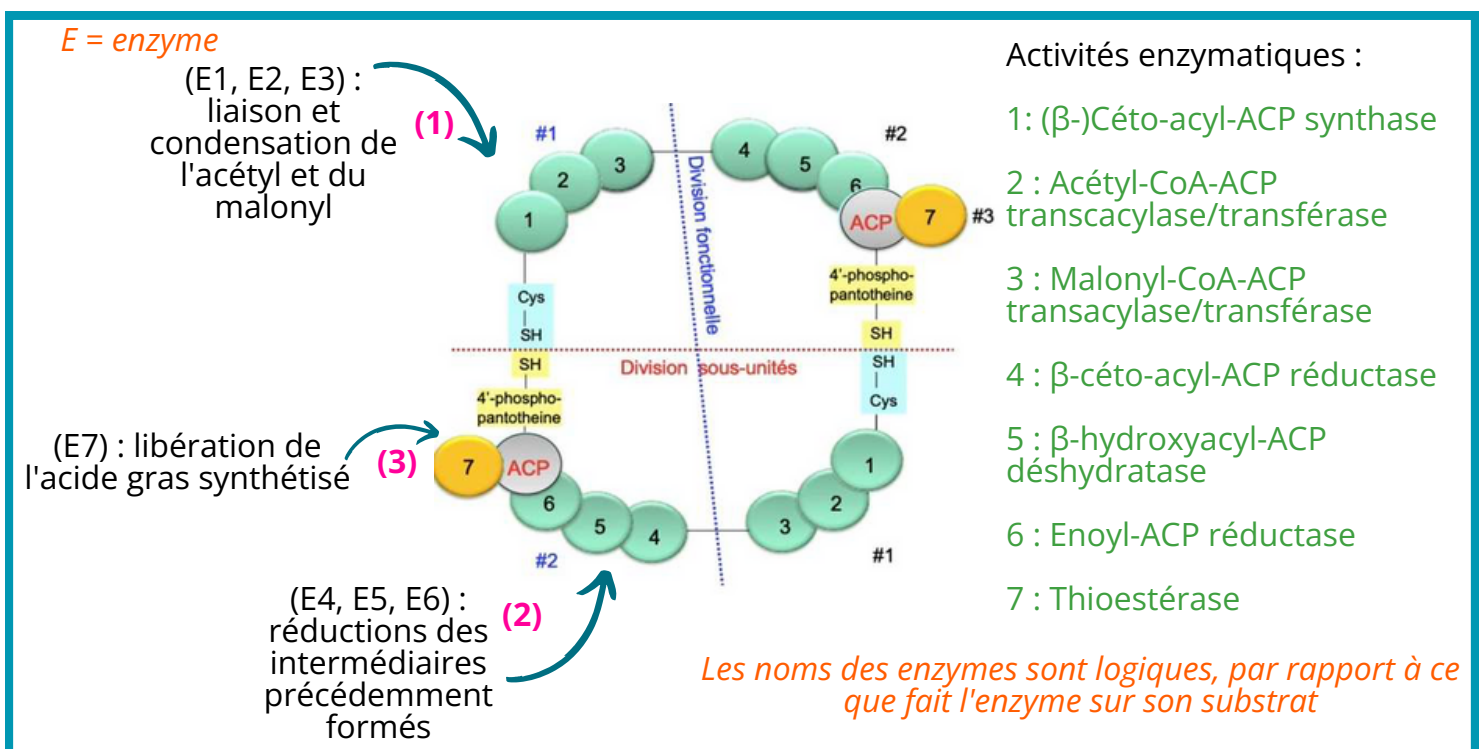
Acide gras synthase

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

- **6 activités enzymatiques** (en vert) + **1 distincte** (en jaune) = la **thioestérase** Et là on ne confonds surtout avec thiolase ou thiokinase.
- L'**ACP** (acyl carrier protein) = **phosphopantéthéine** liée par liaison **ester-phosphate** à une sérine de la protéine

Mais le fonctionnement de cette enzyme **ne se fait pas par sous unité entière**, mais par **demi sous unité**. Voilà pourquoi sur le schéma vous voyez une division fonctionnelle

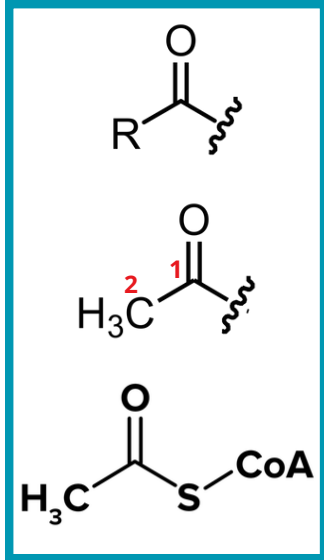
Division en sous-unités différente de la division fonctionnelle = fonctionnement "tête-bêche"
Une demi sous unité va fonctionner avec l'autre demi sous unité



(1) et (2) permettent l'allongement de la chaîne d'acides gras

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**, mais il ne peut porter qu'**UN SEUL SUBSTRAT À LA FOIS**

[Instant bonus] 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 !

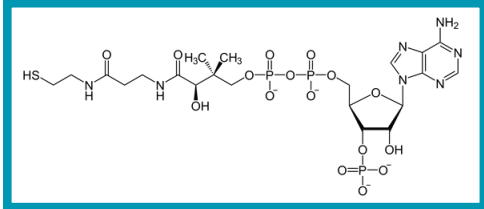


Voilà la formule d'un **acyl**, avec R un radical quelconque (chaîne aliphatique de longueur variable le plus souvent), et les vagues étant autre chose

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

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

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



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

*Allez, on reprend le cours, on va détailler toutes les réactions, vous avez à la fin de la fiche un schéma indispensable pour apprendre selon moi, il récapitule toutes les réactions de la lipogenèse. Fait par la tutrice de l'année dernière. Je vous conseille **fortement** de le redessiner pour l'apprendre, et ça vous permettra de suivre le texte en regardant votre schéma en même temps*

Et n'oubliez pas que E1, E2, E3, E4, E5, E6 et E7 font partie de l'AGS

1) Liaison

L'**acétyl-CoA** est chargé sur l'ACP via l'**E2**

Le **malonyl-CoA** (issu de la **carboxylation** précédente) est chargé sur l'ACP via l'**E3**

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-butryl-ACP** via l'**E1** *Ici E1 n'est pas la première enzyme qui intervient attention !*

Donc là on a fait fonctionner les 3 enzymes de la **première sous unité**. Le **β-céto-butryl** est donc amené par ACP sur la **deuxième sous unité** *On suit la **division fonctionnelle***

3) Réduction

Le **β -céto-butyril** est réduit en **Δ -3-Hydroxybuturyl** via l'**E4** et grâce au coenzyme **NADPH + H** qui est *donc oxydé* en **NADP+** *Là c'est extrêmement important de retenir qu'on utilise du NADPH (qui provient majoritairement de la voie des pentoses phosphate, et minoritairement de la transformation du malate en pyruvate par l'enzyme malique*

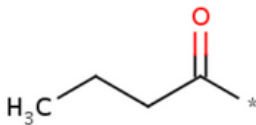
4) Déshydratation

Le **Δ -3-Hydroxybutyryl-ACP** est déshydraté en **Δ -trans-2-enoyl-ACP** via l'**E5** (formation d'une double liaison en **trans**)

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+** *encore*

Le butyryl :



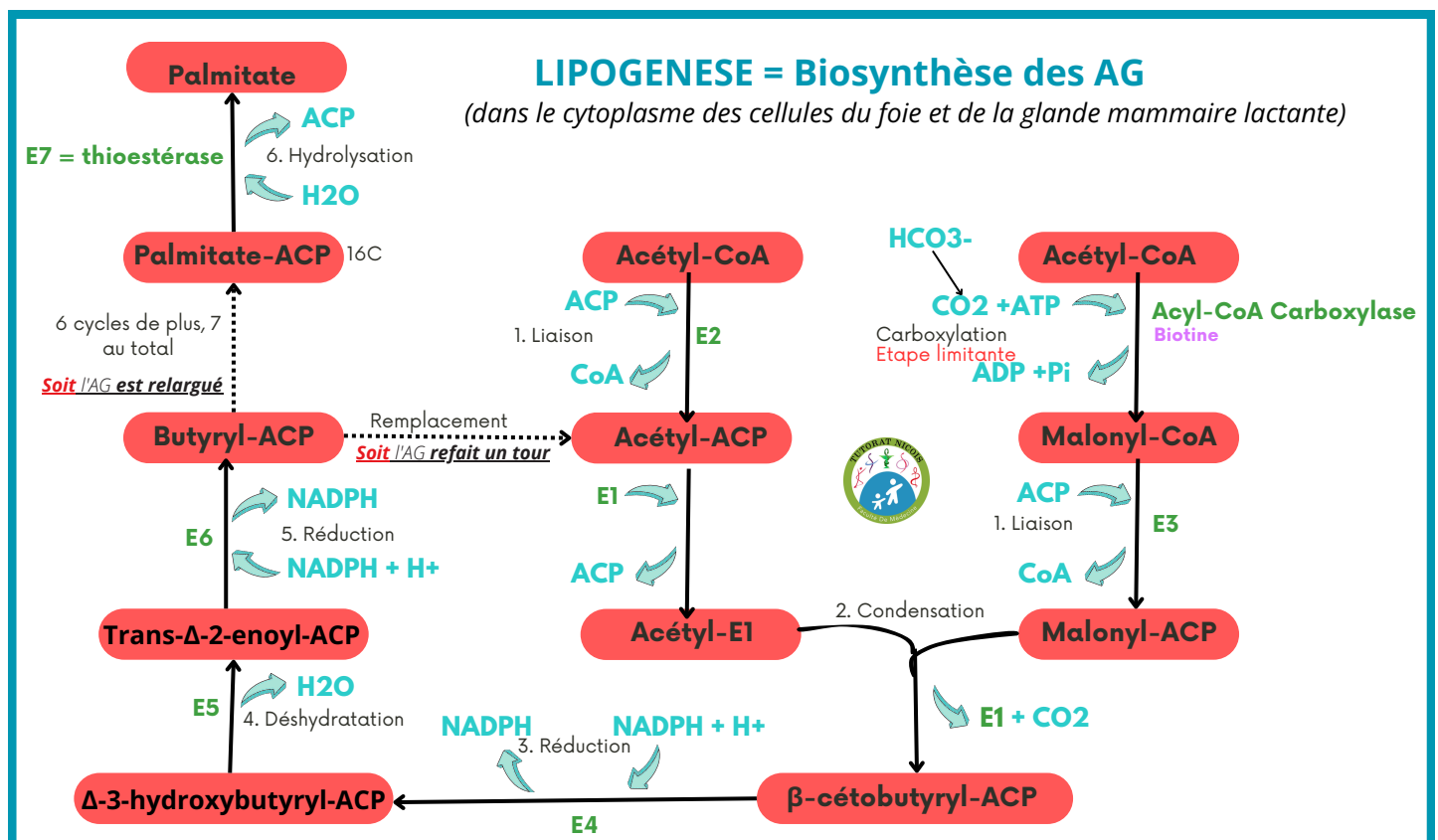
Donc là on a obtenu cette molécule qui ressemble à un AG à 4 carbones et on va refaire des tour pour le aire grossir

Ce 1er tour (comme n'importe quel tour) apporte **2 carbones** à l'acide gras. Après ça on repart à l'étape **2 : (condensation)** avec du **butyryl** à la place de l'**acétyl**, autant de fois que nécessaire, jusqu'à un maximum de 16 carbones, c'est le **palmitate / acide palmitique**, qui est l'acide gras que l'**AGS synthétise majoritairement** (à 90%)

Vous aurez bien compris que le malonyl est responsable de l'ajout de 2 carbones sur la chaîne carbonée, ça permet de l'allonger un peu plus à chaque tour

6) Hydrolysis

Le **palmitate** est hydrolysé pour être libéré de l'ACP (*et de l'AGS de façon générale*) via l'**E7**



Si vous voulez voir à quoi ressemblent toutes ces molécules si ça vous aide à retenir, allez regarder la vidéo de la prof sur Moodle

Là on a vu comment on fabriquait des AG <16C sans double liaison, et à partir de ça, on pourra fabriquer des AG plus complexes (plus longs, ou avec des doubles liaisons) ou fabriquer des triglycérides

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

Attention correction !!

QCM : BC

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

