

## Centre universitaire Mila

### Voies métaboliques et régulation

# Métabolisme des acides gras

## Biosynthèse des AG

### PLAN:

- I. Introduction
- II. Définition
- III. Eléments nécessaire à la lipogenèse
- IV. Etapes de la lipogenèse
- V. Régulation de la biosynthèse des AG

### I. Introduction:

Les acides gras ont un triple rôle:

- **Structural:** phospholipides et glycolipides des membranes
- **Fonctionnel:** DAG messenger cellulaire
- **Energétique:** en aérobose sont source d'énergie pour de nombreux tissus (sauf les gluco-dépendants) surtout en période inter-prandiale.

Chez l'homme la majorité des acides gras sont exogènes, néanmoins la plupart des tissus sont capable de synthèse de novo à partir de l'acétyl CoA.



Wakil a été le premier à démontrer en 1975 que la synthèse des AG se déroule dans le cytosol (extra-mitochondriale)

## II. Définition:

La lipogenèse est l'ensemble des réactions enzymatiques se déroulant principalement dans le cytosol, conduisant à partir de l'acétyl CoA à la synthèse d'AG.

Trois mécanismes distincts se complètent:

- Synthèse cytosolique ou voie de Wakil: de l'acétyl CoA au palmitate C16
- Synthèse mitochondriale ou voie de Lynen: de C16 à C24
- Élongation et désaturation microsomale (RE)

## III. Éléments nécessaire à la lipogenèse:

Comme toutes les synthèses, celle des AG est endergonique et réductrice.

Elle nécessite les 3 éléments suivants:

- ATP: source d'énergie
- Acétyl-CoA: précurseur
- NADPH,H: réducteur (source de proton)

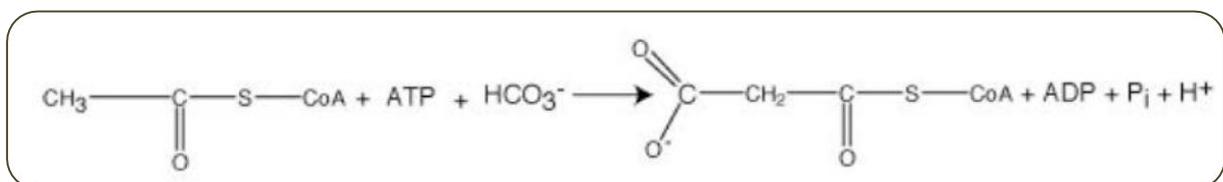
## IV. Étapes de la biosynthèse:

### A. Synthèse cytosolique voie de WAKIL:

#### 1. Activation de l'acétyl-CoA:

Catalysée par l'Acétyl-CoA Carboxylase (ACC)

Nécessite la biotine comme cofacteur, l'ATP comme source d'énergie, et le bicarbonate comme source de CO<sub>2</sub>



- Réaction endergonique
- Étape irréversible
- Étape limitante (régulation)

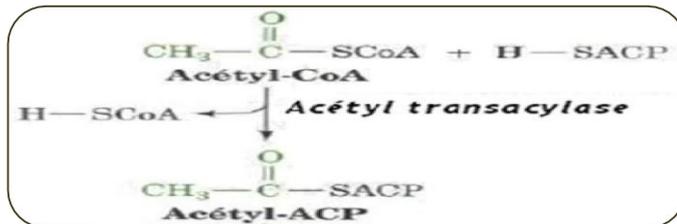
## 2. Formation du palmitate C16 :

-Par une séquence récurrente de 4 réactions (condensation, réduction, déshydratation et réduction) le palmitate est synthétisé à partir de 8 acétyl-CoA.

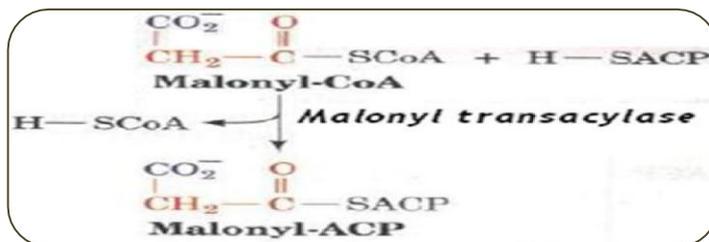
-Toutes ces réactions sont catalysées par l'AG synthase AGS.

-Les groupements acyles sont combinés à des protéines appelées *protéines de transport d'acyle* «*acyl carrier protein*» **ACP**.

Formation de l'acétyl-ACP par l'Acétyl transférase

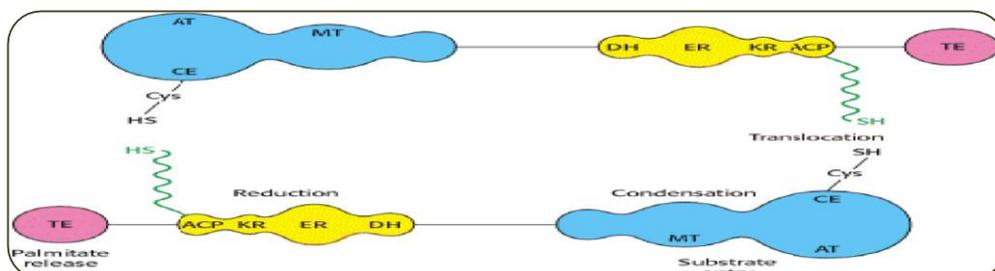


Formation de malonyl-ACP, catalysée par la malonyl transacylase



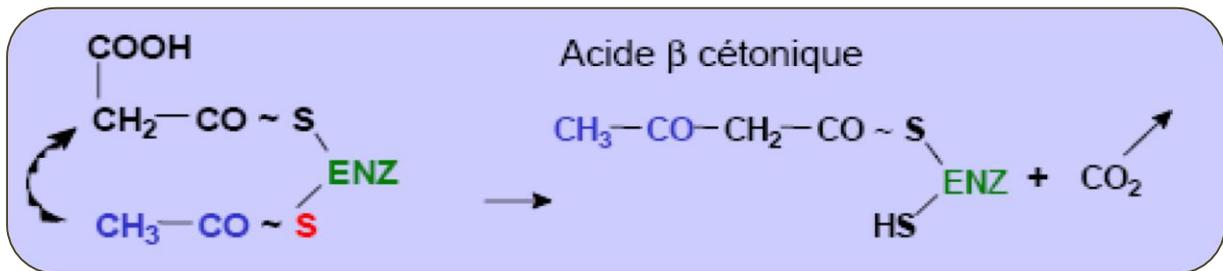
Chez les eucaryotes: complexe multienzymatique incluant l'ACP, sous la forme de dimère associés tête-bêche.

- chaque monomère a 7 activités enzymatiques différentes
- Une unité ACP
- groupement thiol réactif d'une cystéine

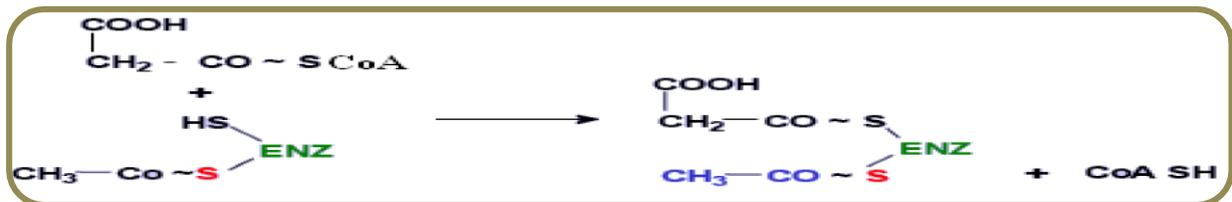


### Réaction 1 : Condensation

1/ Transfert du groupement acétyl de l'ACP vers le SH réactif de la cystéine de



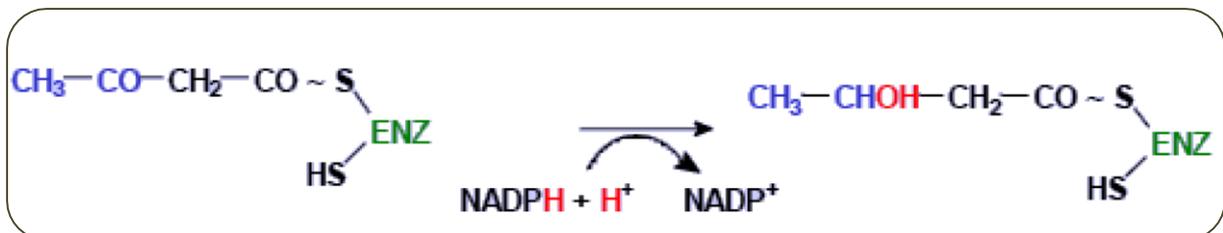
l'enzyme de condensation



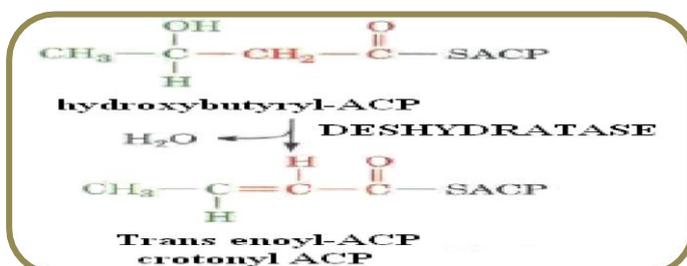
2/ Condensation de l'acétyl et du malonyl en acétoacétyl lié au SH de l'ACP

- Décarboxylation concomitante
- Réaction irréversible catalysé par la β cétoacyl synthase

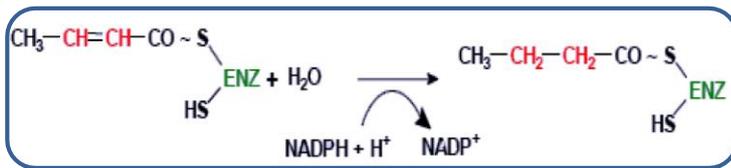
### Réaction 2 : Réduction



### Réaction 3 : Déshydratation



### Réaction 4 : Réduction



À la fin du premier tour, est formé un acyle à 4 atomes de carbones (butyryle) lié au SH de l'ACP.

Le bilan du premier tour:



**LES TOURS SUIVANTS:**

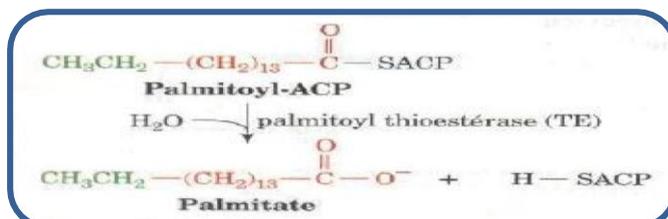
Transfert de l'acyle du SH de l'ACP vers le SH de la cystéine, en même temps qu'un groupement malonyle est transféré sur le SH de l'ACP.



On répétant 7 fois le cycle condensation, réduction, déshydratation, réduction (addition de 2C à chaque cycle) on aboutit au palmitate 16C

**Libération du palmitate:**

La liaison thioester du palmitoyl-ACP est hydrolysée par la thioestérase; L'enzyme est ainsi disponible pour une nouvelle synthèse.



### 3. Bilan de la synthèse du palmitate:

1er tour: 1Acétyle-CoA + 1malonyle-CoA + 1ATP + 2NADPH, H

2ème tour: 1malonyle-CoA + 1ATP + 2NADPH, H

.  
.
   
.

---

7ème tour: 1malonyle-CoA + 1ATP + 2NADPH, H

Les 7 tours: 1Acétyle CoA + 7 malonyle CoA + 7 ATP + 14 NADPH, H

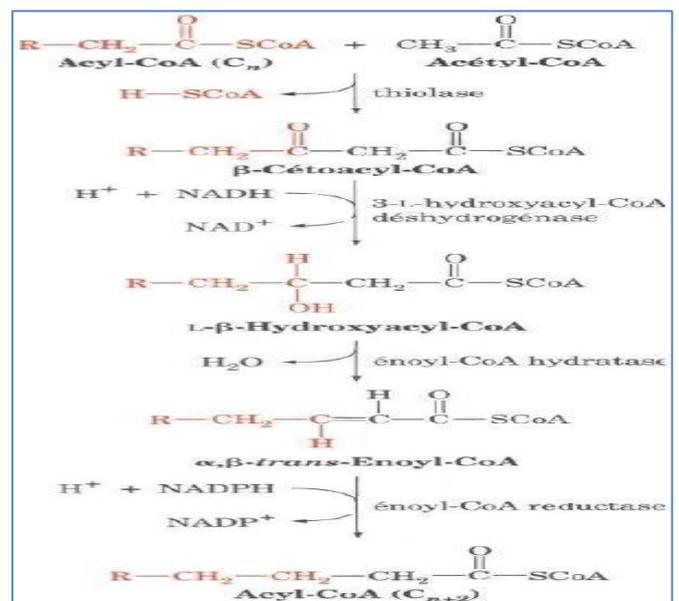
8 Acétyle CoA + 7ATP + 14NADPH, H

### B. Synthèse intra-mitochondriale (voie de Lynen):

Consiste en une transformation anabolique des AG à 16 atomes de C.

La réaction d'allongement utilise directement l'Acétyle-CoA

Il s'agit de réactions inverses de celle de la  $\beta$  oxydation.



### C. Élongation et désaturation:

Le palmitate est le précurseur d'AG à chaîne plus longue et insaturée sous l'action d'élongase et de désaturase microsomale.

L'élongation microsomale se fait par condensation de l'acyle CoA sur le malonyle CoA, suivie d'une réduction par le NADPH, H+

L'élongation se fait sous forme d'acyl-CoA et non d'acyl-ACP.

Les doubles liaisons cis sont créés par des acyl-CoA désaturases, désigné par  $\Delta^9,6,5,4$  acyl-CoA désaturase.

L'O<sub>2</sub> est indispensable, et l'introduction de la double liaison se fait après synthèse de la chaîne 18C

## V. Régulation de la biosynthèse:

La régulation de la lipogénèse est liée à celle de la  $\beta$  oxydation, la glycolyse et le cycle de Krebs.

Cette régulation est en fonction de:

- La disponibilité en substrats: ATP, Acétyl CoA et NADPH, H<sup>+</sup> □
- L'activité de l'ACC

### Contrôle covalent:

Le point de contrôle est la réaction catalysée par l'ACC. L'enzyme existe sous deux états conformationnels:

Polymère déphosphorylé (active)

Protomère phosphorylé (inactive) La phosphorylation est catalysée par :

- La phosphorylation (inactivation) de l'ACC, est assurée par la protéine kinase A elle-même activée par le glucagon (période de jeûne) et l'adrénaline (activité musculaire)
- La déphosphorylation (activation) de l'ACC est assurée par la protéine phosphatase 2A, sous contrôle de l'insuline.

### Contrôle allostérique:

Le citrate, témoin d'apport substantiel en acétyl-CoA d'origine glycolytique, est un puissant activateur de l'ACC ; il favorise la forme non phosphorylée polymérique, et accélère la synthèse d'AG. L'acyl CoA en particulier le palmitoyl-CoA inhibiteur allostérique dont l'abondance est témoin d'une lipolyse (hydrolyse des TG) ou d'un défaut d'estérification en TG ralentit la synthèse d'AG.

### En période post-prandiale:

La charge glucidique: fournit les substrats de synthèse:

- Acétyl CoA
- ATP : inhibiteur de l'isocitrate déshydrogénase      accumulation de citrate activateur de l'ACC;

- Citrate + ATP inhibiteur de la PFK1 phosphofructokinase1 G6P dévié vers la VPP;

De plus la libération d'insuline conduit à la déphosphorylation donc activation de l'ACC

L'action conjuguée du citrate et l'insuline met en marche la machinerie de la biosynthèse d'AG.

*En période de jeûne ou en cas d'activité physique intense:*

- Ni l'insuline ni le citrate ne peuvent activer l'ACC;
- Les acyl CoA produit de l'hydrolyse des TG inhibent allostériquement l'enzyme;
- Le glucagon et l'adrénaline activent la PKA et donc inactive l'ACC.

Par ailleurs la diminution du malonyle CoA accélère l'entrée des AG dans la mitochondrie pour y être oxydés.

L'action conjuguée de l'acylCoA, du glucagon/adrénaline inactive l'ACC et inhibent donc la biosynthèse des AG.