

COURS DE METABOLISME

Chapitre 12

Pr C. ZINSOU

BIOSYNTHESE DES LIPIDES (LIPOGENESE)

1 - INTRODUCTION

2 - TRANSFERT DU RADICAL ACÉTYLE DE LA MITOCHONDRIE DANS LE CYTOSOL

3 - BIOSYNTHESE DE L'ACIDE PALMITIQUE

3.1 – MOLECULES IMPLIQUEES DANS LA SYNTHÈSE DU PALMITATE

3.1.1 – HSACP (Acyl Carrier Protein)

3.1.2 - Formation du malonyl-CoA

3.1.3 - Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP

3.2 - ETAPES ENZYMATIQUES DE LA SYNTHÈSE DU PALMITATE

3.2.1 -Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP

3.2.2 - Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β -hydroxybutyryl-ACP

3.2.3 - Déshydratation du β -hydroxyacyl-ACP

3.2.4 - Réduction de la double liaison par NADPH,H⁺

3.2.5 - Bilan

4 - BIOSYNTHESE DES TRIGLYCERIDES

4.1 - ORIGINE DU GLYCEROL

4.2 - SYNTHÈSE DES TRIGLYCERIDES

4.2.1 – Formation de l'acide phosphatidique

4.2.2 - Formation du diacylglycérol ou diglycérade

4.2.3 - Formation du triacylglycérol ou triglycérade

5 - SYNTHÈSE DES PHOSPHOLIPIDES

5.1 - PHOSPHORYLATION DE LA CHOLINE

5.2 - TRANSFERT DE LA CHOLINE SUR LE CTP

5.3 - SYNTHÈSE DE LA PHOSPHATIDYLCHOLINE

6 - REGULATION DE LA SYNTHESE DES ACIDES GRAS ET DES TRIGLYCERIDES

7 - REGULATION DU METABOLISME DES LIPIDES

7.1 - REGULATION ALLOSTERIQUE

7.2 - REGULATION HORMONALE

NB : Les illustrations et figures sont contenues dans le document de travail

1 - INTRODUCTION

La biosynthèse des acides gras et des lipides répond à deux impératifs dans la cellule :

- fourniture des acides gras nécessaires à la synthèse des lipides de structure ;
- mise en réserve de l'énergie. Lorsque les aliments sont trop riches et excèdent les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans les tissus adipeux.

La synthèse des acides gras est entièrement cytosolique alors que leur dégradation par β -oxydation est intramitochondriale. Toute biosynthèse comme la synthèse des lipides nécessite :

- Ø de l'énergie apportée par l'ATP
- Ø du pouvoir réducteur, fourni sous forme de NADPH, H⁺ provenant essentiellement du fonctionnement de la voie des pentoses phosphates
- Ø des précurseurs, le seul précurseur de la synthèse des acides gras est l'acétyl-CoA.

L'acétyl-CoA provient de :

- la β -oxydation des acides gras (intramitochondriale),
- de l'oxydation du pyruvate (mitochondriale),
- de la dégradation oxydative des acides aminés dits cétogènes.

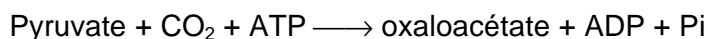
L'acétyl-CoA, quelle que soit son origine, est formé dans la mitochondrie. Pour servir de précurseur dans le cytosol à la synthèse des acides gras, il doit être transporté de la matrice mitochondriale dans le cytosol. Seul le radical acétyle est transporté à travers la membrane interne par le système citrate.

2 - TRANSFERT DU RADICAL ACÉTYLE DE LA MITOCHONDRIE DANS LE CYTOSOL

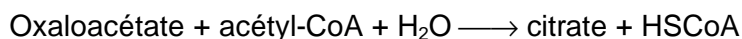
Il se déroule en deux phases (voir figure 1) :

Phase mitochondriale

- Ø Le pyruvate importé du cytosol est carboxylé par la pyruvate carboxylase avec formation de l'oxaloacétate.



- Ø L'oxaloacétate se condense à l'acétyl-CoA pour former du citrate (première réaction du cycle de Krebs catalysée par la *citrate synthase*).



- Ø Le citrate est transporté grâce à la citrate translocase à travers la membrane mitochondriale interne.

Phase cytosolique

.Sous l'action d'une citrate synthase ATP-dépendante et en présence de HSCoA le citrate est clivé en acétyl-CoA et en oxaloacétate qui régénère le pyruvate. La séquence des réactions est la suivante :

- Ø $\text{citrate} + \text{HSCoA} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Oxaloacétate} + \text{Acétyl-CoA} + \text{ADP} + \text{Pi}$ (***citrate synthase***)

- ∅ Oxaloacétate + NADH,H⁺ → malate + NAD⁺ (**malate DH à NAD⁺**)
- ∅ Malate + NADP⁺ → Pyruvate + CO₂ + NADPH,H⁺ (**malate DH à NADP⁺**)

La régénération du pyruvate permet la formation de NADPH,H⁺ qui pourra aussi être utilisé comme pouvoir réducteur dans les réactions catalysées par les réductases. Le transport du radical acétyle de la matrice vers le cytosol consomme deux liaisons phosphates riches en énergie.

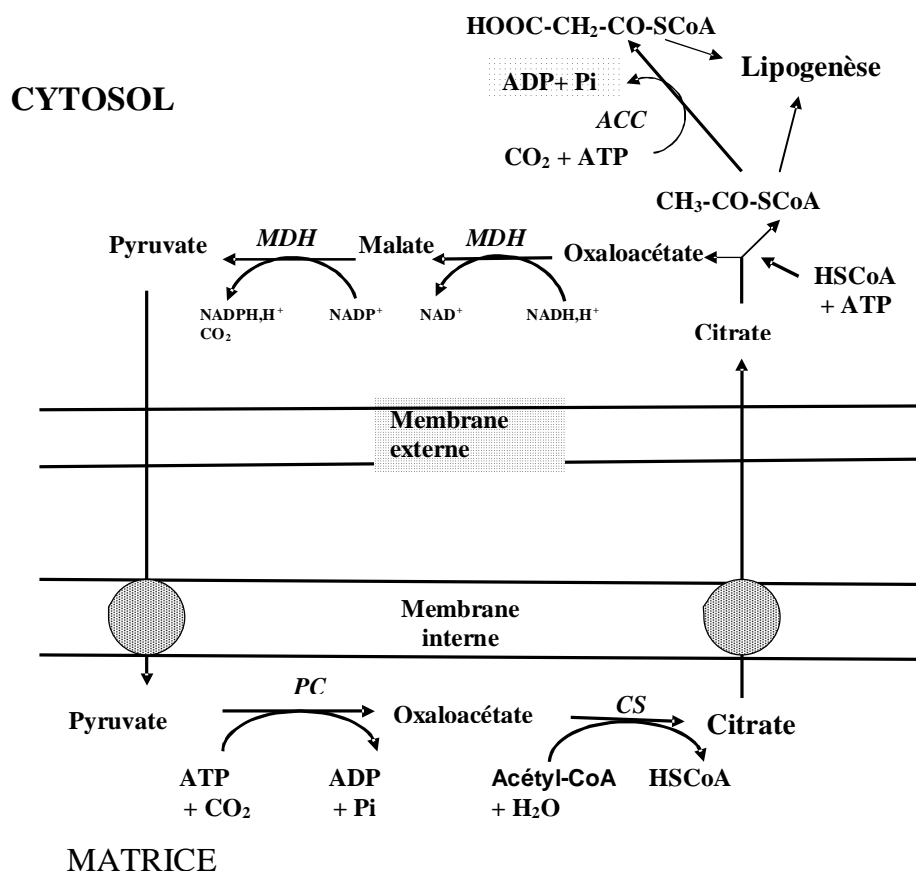


Figure 1 : Transport du radical Acétyle de la matrice dans le cytosol par le citrate.
ACC = Acétyl-CoA Carboxylase, **CS** = Citrate synthase, **MDH** = Malate déshydrogénase, **PC** = Pyruvate carboxylase.

3 - BIOSYNTHESE DE L'ACIDE PALMITIQUE

La synthèse des acides gras s'arrête dans le cytosol au niveau de l'acide palmitique. Elle nécessite la formation du malonyl-CoA, donneur des deux carbones au cours de l'élongation de la chaîne et la fixation des radicaux acyle intermédiaires à un transporteur, appelé HSACP, (Acyl carrier Protein), qui joue un rôle analogue à celui du coenzyme A fixé aux radicaux acyle pendant la β -oxydation des acides gras.

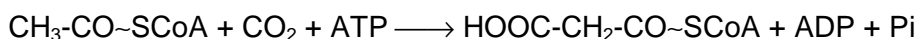
3.1 – MOLECULES IMPLIQUEES DANS LA SYNTHÈSE DU PALMITATE

3.1.1 – ACP-SH (Acyl Carrier Protein)

Elle est formée d'une protéine reliée à son groupement prosthétique par un résidu séryle. Comme le coenzyme A elle porte le même acide phosphopantothéique terminal constitué de l'acide pantothénique et de thioéthanolamine. Par sa fonction thiol HSACP se lie au radical acyle par une liaison thioester riche en énergie (R-CO~SACP).

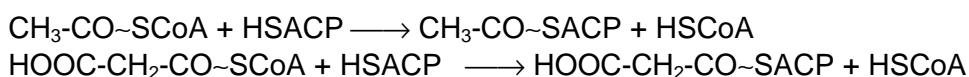
3.1.2 - Formation du malonyl-CoA

Le malonyl-CoA est formé par carboxylation de l'acétyl-CoA. La réaction est catalysée par *l'acétyl-CoA carboxylase* avec consommation d'une liaison phosphate riche en énergie. Le coenzyme est la biotine.



3.1.3 - Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP

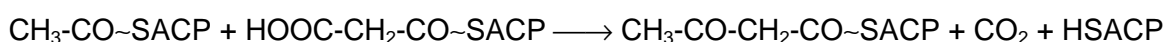
Les métabolites intermédiaires impliqués dans la synthèse du palmitate sont fixés sur HSACP dans le cytosol. Leur transfert sur ce transporteur est catalysé par une acyltransférase : *acétyltransférase* et *malonyltransférase*. Les réactions sont les suivantes :



3.2 - ETAPES ENZYMATIQUES DE LA SYNTHÈSE DU PALMITATE

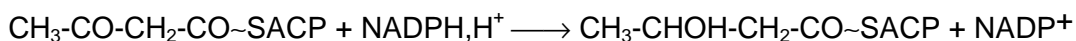
3.2.1 - Condensation de l'acétyl-ACP et du malonyl-ACP

Cette réaction est catalysée par l'*acétoacétyl-ACP synthase* (acyl malonyl enzyme condensante) qui est une enzyme condensant ces deux molécules. Le substrat accepteur est l'acétyl-ACP alors que le substrat donneur de radical est le malonyl-ACP. Ce dernier sera le donneur chaque fois qu'il y aura élongation de la chaîne. La réaction catalysée est :



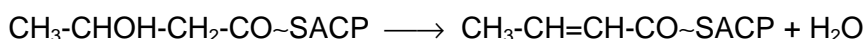
3.2.2 - Réduction de l'acétoacétyl-ACP en β -hydroxybutyryl-ACP

Cette réduction se fait en présence de NADPH, H⁺ comme donneur d'électrons et de protons. Elle est catalysée par l'*acétoacétyl-ACP réductase* (β cétoacyl-ACP réductase)



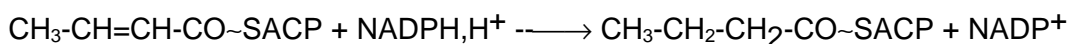
3.2.3 - Déshydratation du β -hydroxyacyl-ACP

L'enzyme responsable est la *β -hydroxyacyl-ACP déshydratase* avec formation d'une double liaison. On obtient un 2-énoyl-ACP



3.2.4 - Réduction de la double liaison par NADPH, H⁺

Contrairement à tout ce que nous avons vu jusqu'ici la réduction de la double liaison se fera en présence de NADPH, H⁺ qui fournira les électrons nécessaires.

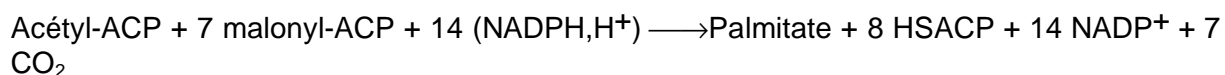


La séquence des 4 dernières réactions que nous venons de voir : condensation, réduction, déshydratation et réduction, constitue un tour. L'acide gras que nous venons de synthétiser a 4 carbones. Il deviendra le substrat accepteur de radical et sa chaîne aliphatique sera augmentée de 2 carbones apportés par le malonyl-ACP pendant le second tour. Ce processus va se poursuivre jusqu'au niveau du palmitoyl-ACP qui est le terme de la synthèse des acides gras dans le cytosol.

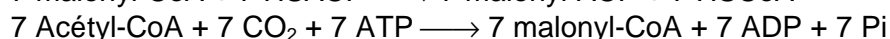
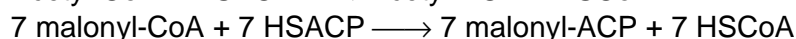
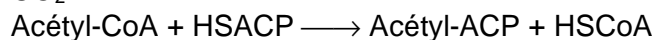
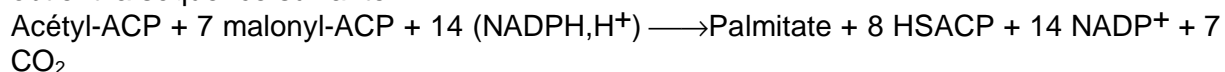
Pour les acides gras à chaîne plus longue l'élongation se poursuit dans la mitochondrie et les microsomes, ce qui suppose le transport du radical palmit(o)yle dans la mitochondrie à travers la membrane interne par la navette acyl-carnitine. Mais dans la mitochondrie le donneur du groupement acétyle est alors l'acétyl-CoA

3.2.5 - Bilan

La synthèse de l'acide palmitique est accomplie après 7 tours (ce qui représente (n-1) tours pour un acide gras à 2n carbones. La réaction globale est la suivante :



Etablissons maintenant ce bilan avec l'acétyl-CoA comme unique précurseur. On obtient la séquence suivante



Lorsqu'on additionne les 4 réactions ci-dessus on obtient :

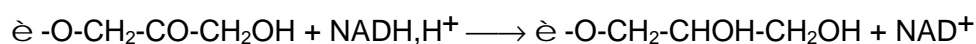


4 - BIOSYNTHESE DES TRIGLYCERIDES

Elle a lieu dans le réticulum endoplasmique. Les triglycérides sont intensément fabriqués dans le foie et dans les cellules adipeuses (adipocytes) et intestinales. Chez les végétaux supérieurs et les animaux, les lipides ont deux précurseurs ; le L-glycérol et l'acétyl-CoA.

4.1 - ORIGINE DU GLYCEROL

Le L-glycérol provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse. La réaction est catalysée par la **3-phosphoglycérol déshydrogénase**.

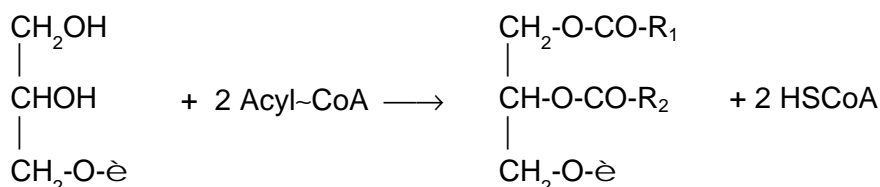


4.2 - SYNTHÈSE DES TRIGLYCERIDES

La synthèse comporte trois étapes : formation de l'acide phosphatidique, déphosphorylation de ce dernier en diglycéride et estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

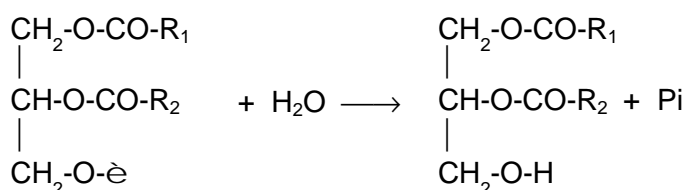
4.2.1 - Formation de l'acide phosphatidique

Deux acyl-CoA réagissent sur le glycérol 3-è pour donner l'acide phosphatidique. Les fonctions alcool primaire et secondaire du glycérol-è sont estérifiées grâce à l'action de l'**acyl transférase**.



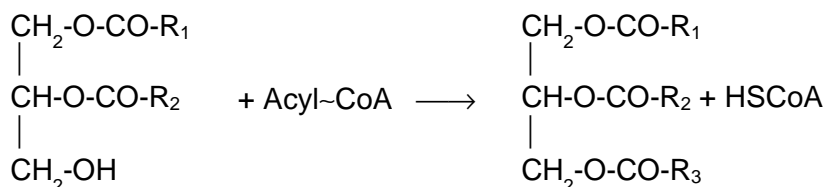
4.2.2 - Formation du diacylglycérol ou diglycéride

C'est le résultat du départ du groupement phosphate de l'acide phosphatidique. La réaction est catalysée par une hydrolase appelée **phosphatidate phosphatase**.



4.2.3 - Formation du triacylglycérol ou triglycéride

Le diacylglycérol réagit avec un acyl-CoA pour donner le triglycéride. Tous les acides gras peuvent être différents. Une acyl-CoA transférase intervient.



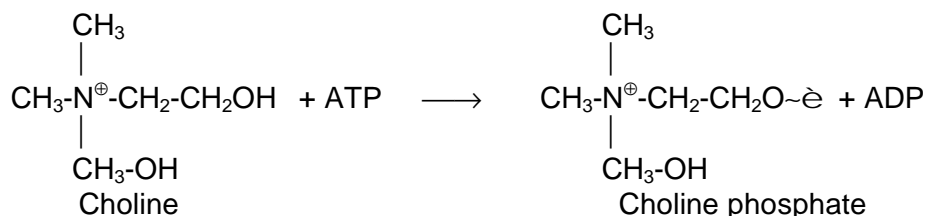
Les triacylglycérols sont libérés dans le cytosol sous forme de gouttelettes lipidiques ou dans la lumière du réticulum endoplasmique. Dans les adipocytes, ces gouttelettes fusionnent et migrent vers les grands globules lipidiques centraux. Dans les cellules hépatiques et intestinales, les triacylglycérols sont enveloppés d'une couche de protéines donnant des lipoprotéines (Chylomicrons et VLDL).

5 - SYNTHÈSE DES PHOSPHOLIPIDES

La synthèse des triglycérides et celle des phospholipides utilisent les mêmes étapes enzymatiques jusqu'au niveau du diacylglycérol. En ce qui concerne les phospholipides des réactions spécifiques permettent de fixer l'alcool (choline, éthanolamine, inositol, etc.) qui va déterminer la nature du phospholipide (figure 2). Nous prendrons en guise d'exemple la synthèse de la phosphatidylcholine, un des phospholipides essentiels des membranes et des lipoprotéines. Elle est synthétisée à partir du diacylglycérol et de la choline dans le réticulum endoplasmique.

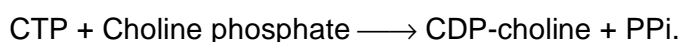
5.1 - PHOSPHORYLATION DE LA CHOLINE

La réaction est catalysée par la **choline kinase**



5.2 - TRANSFERT DE LA CHOLINE SUR LE CTP

La réaction est catalysée par la CTP choline cytidylyl transférase)



5.3 - SYNTHÈSE DE LA PHOSPHATIDYLCHOLINE

La dernière étape assure le transfert d'une phosphocholine sur le diacylglycérol. La réaction est catalysée par une **phosphocholine transférase (CDP-choline 1,2-diacylglycérol phosphocholine transférase)**

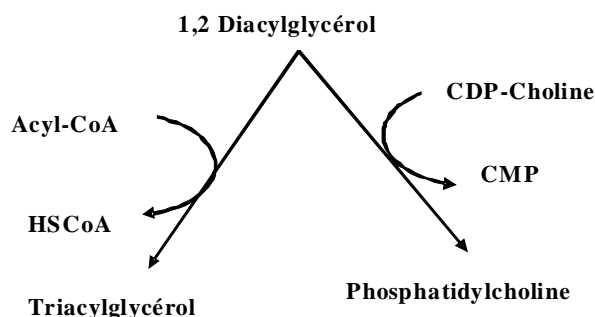
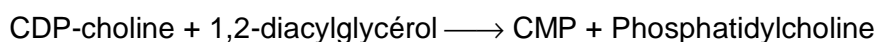


Figure 2 : Synthèse de triacylglycérol et de phospholipide à partir du diacylglycérol.

6 - REGULATION DE LA SYNTHESE DES ACIDES GRAS ET DES TRIGLYCERIDES

L'excès en apport d'énergie (sous forme de glucides, de lipides et de protéines) déclenche la mise en réserve de l'énergie orchestrée par l'insuline. Les capacités de stockage des glucides au niveau du foie et des muscles sont limitées. Les acides aminés excédentaires, issus d'une alimentation trop riche en protéines, conduisent à la formation de glucose ou d'acides gras. En définitive, le surplus, acides aminés, glucides ou lipides, est converti en acides gras *via* l'acétyl-CoA.

L'enzyme-clé de la synthèse des acides gras est l'**acétyl-CoA carboxylase**, à biotine, qui catalyse la formation du malonyl-CoA. Elle est stimulée par déphosphorylation catalysée par la **protéine phosphatase** activée par l'insuline et inhibée par phosphorylation par la **protéine kinase A** sous l'action de l'adrénaline et du glucagon.

Une seconde enzyme, mitochondriale, la **pyruvate carboxylase**, activée par l'accumulation de l'acétyl-CoA, intervient pour fournir l'oxaloacétate nécessaire à la formation du citrate, qui assure le transport des radicaux acétyles de la matrice mitochondriale vers le cytosol. Le citrate, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur positif, permet la structuration des oligomères inactifs d'**acétyl-CoA carboxylase** en polymères actifs (régulation allostérique). En revanche, le palmitoyl-CoA, à concentration élevée dans le cytosol, devient un effecteur négatif qui dépolymérise l'**acétyl-CoA carboxylase** et la rend inactive.

7 - REGULATION DU METABOLISME DES LIPIDES

La libération des acides gras par le tissu adipeux est contrôlée

- par la vitesse de l'hydrolyse des triacylglycérol et celle de leur utilisation par les tissus périphériques
- et par celle de l'estérification du glycérol 3- ϵ par les acyl-CoA

7.1 - REGULATION ALLOSTERIQUE

Dans le foie la β -oxydation et la réestérification des acyl-CoA sont possibles. La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par la vitesse de transport du radical acyle à travers la membrane mitochondriale interne (figure 3).

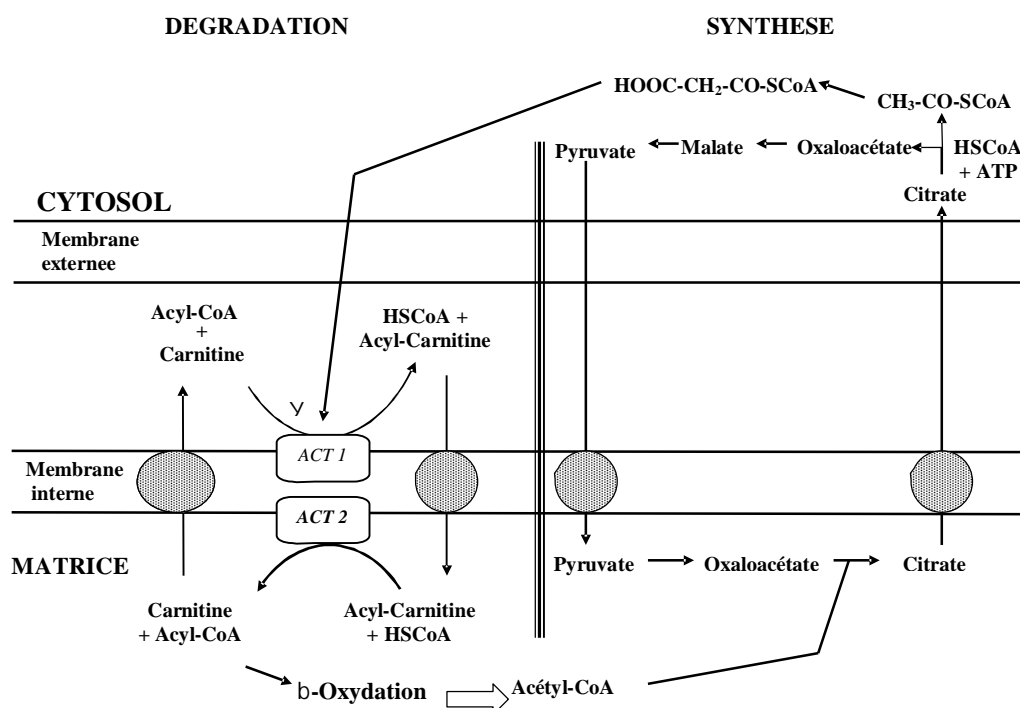


Figure 3 : Régulation allostérique du métabolisme des acides gras. L'accumulation du malonyl-CoA dans le cytosol stimule la synthèse des acides gras et inhibe la dégradation en inactivant l'acyl-carnitine transférase 1 (ACT1).

Elle peut être modulée par le taux de malonyl-CoA cytosolique. Le malonyl-CoA, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur négatif de l'**acyl-carnitine transférase 1 (ACT1)**. Ce faisant, il inhibe l'approvisionnement de la voie de β -oxydation en acyl-CoA et stimule la biosynthèse des acides gras. Nous assistons ici encore à une régulation coordonnée allostérique de la lipolyse et de la lipogénèse.

7.2 - REGULATION HORMONALE

La vitesse de l'hydrolyse des triglycérides est accélérée par des hormones (adrénaline, noradrénaline, glucagon, cortisol etc.) qui activent la triglycéride lipase par phosphorylation catalysée par la **protéine kinase A**. La libération des acides gras dans le sang, transportés par l'albumine, constitue un signal pour leur utilisation par les tissus périphériques tels que le cœur, le muscle squelettique et le foie. En même temps la protéine kinase A phosphoryle et inactive l'acétyl-CoA carboxylase.

L'insuline, par l'intermédiaire de l'activation d'une protéine phosphatase, a des effets antagonistes par rapport aux hormones précédemment citées. L'enzyme, en retirant les groupements phosphates, inhibe la triglycéride lipase (effet antilipolytique) alors qu'elle restitue à l'acétyl-CoA carboxylase son activité (stimulation de la lipogénèse).

On constate que, par l'intermédiaire de la protéine kinase A et de la protéine phosphatase, les deux groupes d'hormones assurent une régulation coordonnée de la lipolyse et de la lipogénèse

L'insuline favorise aussi l'entrée du glucose dans le tissu adipeux, active la glycolyse qui fournit le pyruvate qui sera converti en acétyl-CoA pour la synthèse des acides gras et le glycérol 3-è nécessaire à la formation des triglycérides. En cas d'excès de glucides, l'hormone stimule, à la fois, la pyruvate déshydrogénase et l'acétyl-CoA carboxylase.

En cas de jeûne, la libération des acides gras par le tissu adipeux s'accroît et la cétogénèse s'accélère. Après un jeûne de 3 semaines, le taux sanguin en corps cétoniques est de 8 mmol.l^{-1} . Le cerveau s'adapte à l'utilisation des corps cétoniques et 70 % de ses besoins énergétiques sont couverts par les corps cétoniques.

Le diabète sucré sévère est provoqué par une insuffisance de la sécrétion ou d'action de l'insuline. Il provoque une mauvaise utilisation du glucose. Les personnes malades ne peuvent pas synthétiser des acides gras et des triacylglycérols à partir des glucides ou des acides aminés. La vitesse d'oxydation des acides gras et des acides aminés est accrue ainsi que la formation des corps cétoniques. Ces malades perdent donc du poids.

L'insuline stimule aussi la synthèse du cholestérol. Elle active les protéines phosphatases aussi bien dans le foie que dans les adipocytes. Dans ces conditions la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl-CoA (HMG CoA) réductase, activée par déphosphorylation, prédomine dans les cellules hépatiques et oriente la synthèse vers le cholestérol alors que la lipase est inhibée dans les adipocytes.