

**Métabolisme des lipides**  
**– UE :VI–**  
**biosynthèse et catabolisme des AG**

**Annexe sur moodle pour les diapos**

<b>Semaine</b> : n°7 (du 19/10/15 au 23/10/15) <b>Date</b> : 20/10/2015	<b>Heure</b> : de 8h à 9h	<b>Professeur</b> : Pr. Brousseau
<b>Binôme</b> : n°24		<b>Correcteur</b> : 23
<b>Remarques du professeur</b> (Diapos disponibles, Exercices sur le campus, Conseils, parties importantes à retenir, etc.) <ul style="list-style-type: none"><li>• Mettez les informations</li><li>• Sous forme</li><li>• De liste</li></ul>		

**PLAN DU COURS**

**PLAN DU COURS**

**II.4) Biosynthèse de l'acide palmitique**

**A) Bilan de la biosynthèse**

**II.5) Biosynthèse des AG insaturés et désaturation des AG**

**A) Les AG insaturés**

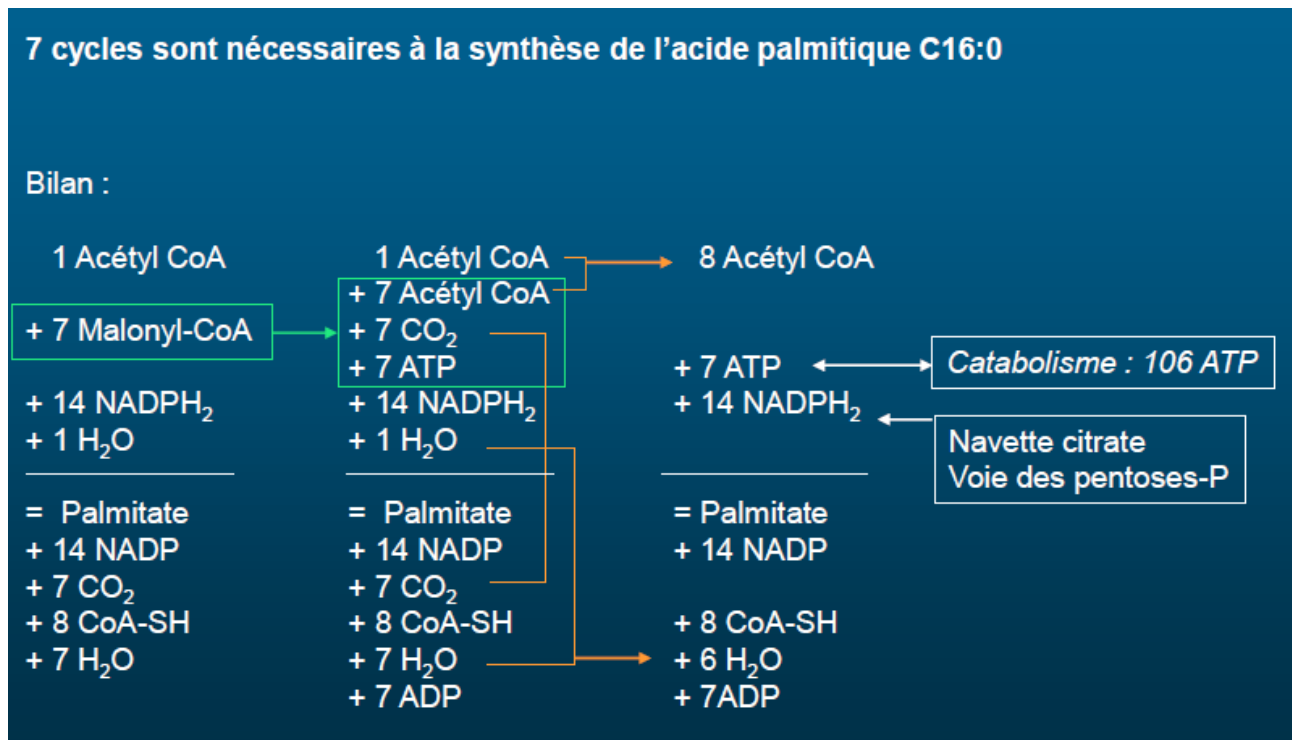
**B) Comment les AG sont synthétisés**

**II.6) Régulations coordonnées du métabolisme et du catabolisme**

**A) Régulation de la lypolyse**

**B) Régulation du métabolisme et du catabolisme dans les tissus périphériques**

## II.4) Biosynthèse de l'acide palmitique



### A) Bilan de la biosynthèse

Bilan de la biosynthèse : **7 cycles de réactions** nécessaires à la formation de l'acide palmitique

Pour les 16 atomes de carbones de l'acide palmitique : on a :

- **1 molécule d'acétyl-CoA** qui va arriver pour donner 2 atomes de carbone
- **7 molécules de malonyl Co-A** (= version carboxylée de l'acétyl CoA) qui vont donner 14 atomes de carbones

**14 NADPH<sub>2</sub>** : apportent les électrons nécessaires à **2 réactions de réduction** : une réduction de la double liaison en liaison simple (la double liaison étant apparue après une réaction de déshydratation) et une réduction de fonction cétone en alcool à chaque cycle.

**1 molécule d'eau** permet de libérer l'acide palmitique du complexe d'AG synthétase à la fin de la biosynthèse = petite réaction d'hydrolyse ; on peut aussi faire cette réaction par une molécule de coenzyme A.

Produit :

- **1 molécule d'acide palmitique**
- **14 NAD** (c'est à dire les 14 NADPH<sub>2</sub> dépourvus de leurs électrons et de leurs protons)
- **7 CO<sub>2</sub>** venant de la condensation des malonyl-COA, qui s'accompagne d'une réaction de décarboxylation ce qui permet de repasser de 3 atomes de C à 2 C
- **8 CoA libérés** venant 1 de l'acétyl CoA et 7 du malonyl et 7 molécules d'H<sub>2</sub>O (puisque à chaque cycle, on a une réaction de déshydratation qui permet de créer la double liaison)

Production des malonyl-CoA : Les **7 malonyl-CoA sont synthétisés par carboxylation d'acétyl-CoA** donc on aura 7 molécules d'Acétyl-Coa , 7 ATP et 7 CO<sub>2</sub> consommés pour la production des 7 malonyl-CoA.

Ces 7 ATP ressortent de la réaction sous forme de 7 ADP

7 malonyl CoA et 1 acétyl CoA vont donner 8 Acétyl CoA sauf que le malonyl-CoA venant aussi de l'acétyl-CoA, on aura donc **l'acétyl-CoA : unique précurseur de l'acide palmitique.**

Bilan final :

8 acétyl CoA + 7 ATP et 14 NADPH<sub>2</sub> permettent de fabriquer un acide palmitique + 14 NADP + 8 molécules de CoA-SH + 6 H<sub>2</sub>O + 7 ADP

6 H<sub>2</sub>O : 7 H<sub>2</sub>O libérés par la réaction de déshydratation et 1 H<sub>2</sub>O consommé pour libérer l'acide palmitique.

Le bilan est neutre au niveau du CO<sub>2</sub> (7 CO<sub>2</sub> consommés pour la production de 7 malonyl CoA mais dès la réaction de condensation, ils seront libérés).

Les **électrons viennent de la navette à l'acide citrique et de la voie des pentoses phosphate**

Pour fabriquer 1 molécule d'acide palmitique , on consomme 7 ATP. Cette acide palmitique sera stocké dans le tissu adipeux. On va faire une β oxydation de l'acide palmitique lorsque cela nécessaire pour récupérer 106 ATP.

C'est intéressant métaboliquement : bon rapport entre ATP consommé à la base et ATP produit : 1 molécule d'acide palmitique qui coûte 7 ATP pour le stocker en produira ensuite 106 !

## II. 5) Biosynthèse des Acides Gras insaturés et désaturation des acides gras

### A) Acides Gras insaturés

Ils présentent des doubles liaisons en nombre variable (poly-insaturés, mono-insaturés)

**Les doubles liaisons ne sont pas conjuguées (il existe un carbone non saturé entre les 2), la configuration est cis autour de la double liaison**

Il existe **2 façon de nommer la numération des doubles liaisons** :



Selon un chimiste : le carbone 1 est celui portant la **fonction carboxylique** et ensuite les doubles liaisons sont désignés à partir du C1 (dans le même sens) donc ici **acide linoléique** (C:18) on a Δ<sub>9, 12</sub> (9,12).

Selon un biochimiste : On ne se préoccupe pas de la fonction carboxylique et on part du **carbone  $\omega(n)$**  du bout de la chaîne. Les doubles liaisons seront désignées à partir de ce carbone (n-1), (n-2)... et au lieu de prendre le premier atome rencontré par la double liaison, on va prendre le 2ème : ici C18, n-6 et n-9 ( $\omega$  6 ou  $\omega$  9)



### Nouvelle nomenclature des biochimistes :

Intérêt de la nouvelle nomenclature : on désigne les Acides Gras insaturés selon le nombre d'atome de carbones n-oméga ce qui permet de faire un classement pertinent pour les comparer.

On peut regrouper les Acides Gras insaturés en 4 familles : - oléique (la 1ère dl en position (n-9)) ( $\omega$  9) , palmitoléique ( $\omega$  7) , linoléique ( $\omega$  6) , linoléinique ( $\omega$  3)

C18 : 1 (n-9)	Série oléique
C24 : 1 (n-9)	(n-9)
C16 : 1 (n-7)	Série palmitoléique
C18 : 1 (n-7)	(n-7)
C18 : 2 (n-6)	Série linoléique
C18 : 3 (n-6)	(n-6) / $\omega$ 6
C20 : 4 (n-6)	
C18 : 3 (n-3)	Série linoléinique
C22 : 6 (n-3)	(n-3) / $\omega$ 3

Ces 4 groupes sont le résultat de leur biosynthèse.

### **B) Comment sont synthétisés les Acides Gras insaturés ?**

Les **précurseurs des Acides Gras insaturés** sont les **Acides Gras saturés correspondants** : on introduit les doubles liaisons après la formation de l' Acides Gras saturé.

On utilise des désaturases , **chaque désaturase est spécifique d'une position** pour introduire une double liaison (elle introduit les doubles liaisons toujours à la même position). Il n'existe que 4 désaturases chez l'Homme.

Elles interviennent dans une **séquence ordonnée**

Pour l'acide palmitique C16 ( précurseurs saturés ) :

- On introduit la première double liaison par l'action de la première désaturase : la  **$\Delta$  9 désaturase** Elle introduit une double liaison en  $\Delta$  9 (entre C9 et C10) par réaction d'oxydation d'une liaison simple en liaison double → acide gras insaturés , création de l'acide palmitoléique en  $\Delta$  9

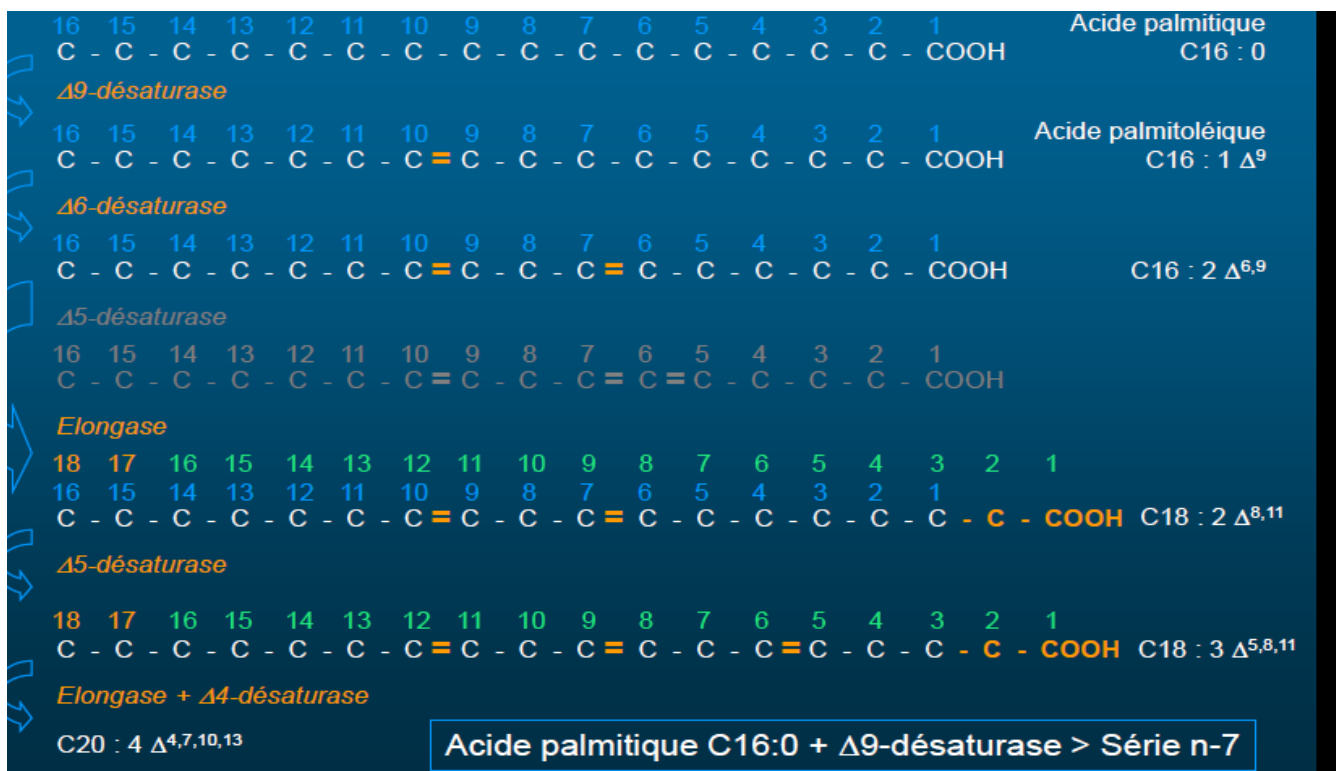
- La **Δ 6 désaturase** crée une double liaison entre le carbone 6 et le carbone 7
- Ensuite on a la **Δ 5 désaturase** qui introduit une double liaison entre carbone 5 et 6 ( **Attention :** problème car on aurait un carbone avec 2 doubles liaisons or les doubles liaisons sont non conjuguées chez les insaturés)

La **Δ 5 ne peut pas intervenir directement après la Δ 6**, on va devoir allonger l' Acide Gras en passant de C16 à C18.

Une enzyme intervient : l'**élongase**. La chaîne carbonée du coté carboxylique s'allonge et donc la numérotation des atomes de carbone change . On obtient donc un nouveau carbone 5 et la delta 5 désaturase peut créer sa double liaison entre C5 et C6 → AG reste insaturé

- La dernière désaturase est la **Δ4 désaturase** : le problème est le même qu'avec la Δ 5 désaturase donc on allonge a nouveau à C20 avec l'**élongase** et création d'une nouvelle double liaison entre le carbone 4 et 5.

**On a donc dans l'ordre Δ désaturase 9, Δ 6 désaturase, élongase, Δ 5 désaturase puis élongase et enfin Δ 4 désaturase.**



On crée les doubles liaisons vers la fonction carboxylique ( vers la droite ), la première double liaison est donc bien celle créée par la première désaturase (Δ9) (ici en -7 donc on retrouve bien la chaîne carbonée ω7).

On obtient la série n-7 (ou ω7)

**Problème des séries n-3 et n-6**

Pour entrer dans la séries n- 3 il faudrait une **Δ15 désaturase** et pour n-6 il faudrait une **Δ12 désaturase** mais elles se sont pas synthétisables chez l'homme. On ne peut donc pas créer le n-3 et le n-6 : ils sont apportés par l'alimentation : **acide linoléique et acide linolénique** ( ces AG sont essentielles pour pouvoir introduire d'autres doubles liaisons et reconstituer tous le stock d'AG insaturés.)

## II. 6) Régulations coordonnées du métabolisme et du catabolisme

### A) Régulation de la lipolyse ( catabolisme des AG )

On ne va pas au même moment consommer des Acides Gras et les synthétiser : les Acides Gras sont un substrat énergétique mais ne sont pas les plus importants (le principal substrat est le glucose) donc le **catabolisme ou la synthèse des AG dépend de l'apport en glucose.**

On utilise les Acides Gras et on effectue la Beta-oxydation lorsque les besoins énergétiques sont importants et les apports en glucoses sont faibles.

Si les apports en glucose sont élevés, l'excès de glucose sera réorienté vers la biosynthèse des AG qu'on stockera dans le tissu adipeux.

Si les apports en glucose sont importants : pas de  $\beta$ -oxydation → **régulation coordonnées de la biosynthèse et du catabolisme** (on ne fait pas les deux en même temps).

Il y a donc une nécessité de trouver des signaux indiquant le niveau de glucose : **signaux hormonaux.**

Il existe 2 hormones indicatrices : **l'insuline et le glucagon.** En effet, une grande partie de la régulation du métabolisme et du catabolisme est assurée par le **statut glycémique.**

Quand les apports en glucoses sont faibles, le glucagon devient dominant: celui-ci dirige ainsi la réaction vers la  $\beta$ -oxydation (c'est donc un activateur du catabolisme des Acides Gras).

Quand les apports en glucose sont importants, la glycémie est élevée, et l'insuline va activer la biosynthèse des Acides Gras .

### 1ère situation : lorsque les apports glycémiques sont faibles

Il y aura dans cette situation une nécessité faire de la B-oxydation : Il va falloir aller chercher les Acides Gras dans les adipocytes (la 1ère cible du glucagon est donc l'adipocyte) et donc hydrolyser les **triglycérides** par la **lipase hormono sensible** .Le glucagon agit sur cette enzyme.

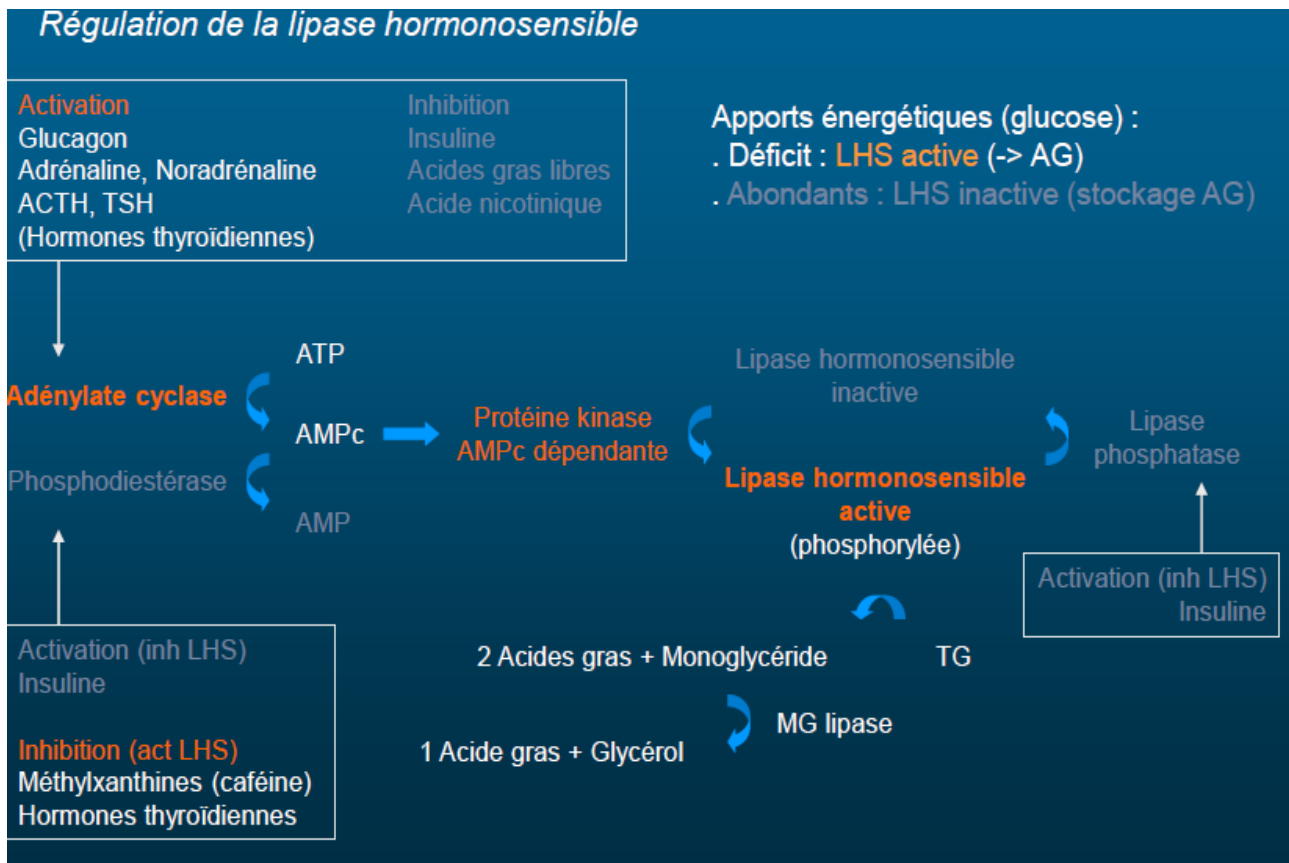
La **lipase hormono-sensible** possède 2 formes : active et inactive. Elle s'active ou s'inactive grâce à une réaction de phosphorylation.

La **forme active est phosphorylée** et la **forme inactive est déphosphorylée.**

Si on a un déficit en glucose, Il faut que la lipase hormono-sensible soit active et qu'elle soit donc phosphorylé. Cette phosphorylation est réalisée par une kinase (**protéine kinase AMPc dépendante**). La kinase est activé par une AMPc, il faut donc augmenter le taux d'AMPc dans la cellule. L'AMPC étant fabriqué à partir d'ATP par l '**adénylate cyclase**.

Cette phosphorylation se fait par une cascade de réaction. Cette cascade est déclenchée par le glucagon qui active l'adénylate cyclase.

Le glucagon n'est pas le seul activateur : en cas de stress l'adrénaline et la noradrénaline peuvent également activer la consommation des Acides Gras.



### 2ème situation : lorsque les apports énergétiques sont importants

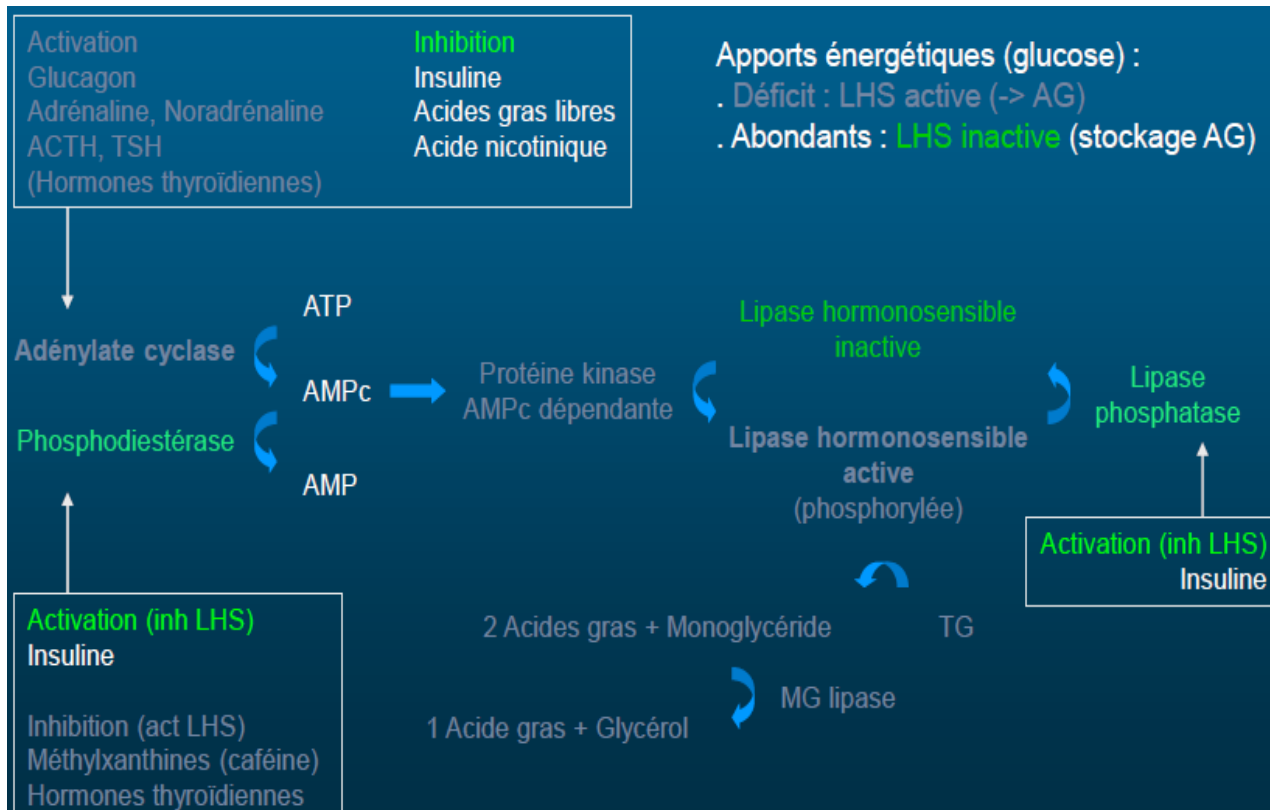
Lorsque les apports seront importants il faudra activer la biosynthèse et donc orienter les Acides Gras vers le stockage. On va devoir bloquer la lipase hormono sensible. Celle-ci est bloquée par **déphosphorylation**.

On va faire agir une **phosphatase** qui va déphosphoryler la lipase hormono-sensible.

L'**insuline**, quant à elle, déclenche une **cascade de signaux** qui va induire la **lipase phosphatase**.

De plus il faut empêcher l'action de la protéine kinase et donc diminuer la production d'AMPc (ou du moins le rendre inactif). Pour ça, il suffit de casser le cycle du groupement phosphate en clivant une liaison phosphodiester par une **phosphodiesterase** : l'AMPc va être découpé et deviendra non cyclique (AMP).

L'**insuline active** également la **phosphodiesterase** et permet aussi d'inhiber l'adénylate cyclase.



### **B) Biosynthèse et catabolisme dans les tissus périphériques**

L'apport en glucose est transformé en pyruvate qui sera à son tour transformé en acétyl CoA afin d'alimenter le cycle de Krebs.

La Béta-oxydation des Acides Gras permet de fournir de l'acétyl-CoA au cycle de Krebs.

La biosynthèse des Acides Gras se fait à partir de l'excès d'acétyl CoA, c'est à dire à partir d'un excès de citrate.

#### **Lorsque les apports en glucose sont importants :**

Il va y avoir **biosynthèse des Acides Gras** et blocage du catabolisme. L'hormone impliquée dans ce phénomène est l'insuline, elle active les composants du complexe de l'acide gras synthétase,

**L'acide gras synthétase** nécessite d'être activée et alimentée par des Acides Gras et surtout par du **malonyl-CoA**. Il faut donc activer la synthèse de malonylCoA à partir d'acétylCoA ( qui est lui même abondant grâce à ces apports important en glucose),

**La carboxylation de l'acétyl-CoA par l'acétyl-CoA carboxylase en malonyl-CoA est très importante** car on a besoin du malonyl-CoA pour faire fonctionner le complexe. Il faut donc absolument activer l'**acétyl-CoA synthétase** grâce à l'insuline.

**L'acétyl CoA est activée de manière allostérique par le citrate.**

Si il y a beaucoup de glucose, il y aura beaucoup d'acétylCoA. Une partie de cet AcétylCoA est consommée par le cycle de Krebs et ressort sous forme de citrate et permet ainsi le fonctionnement de la navette à l'acide citrique.



