

## Anabolisme des acides gras

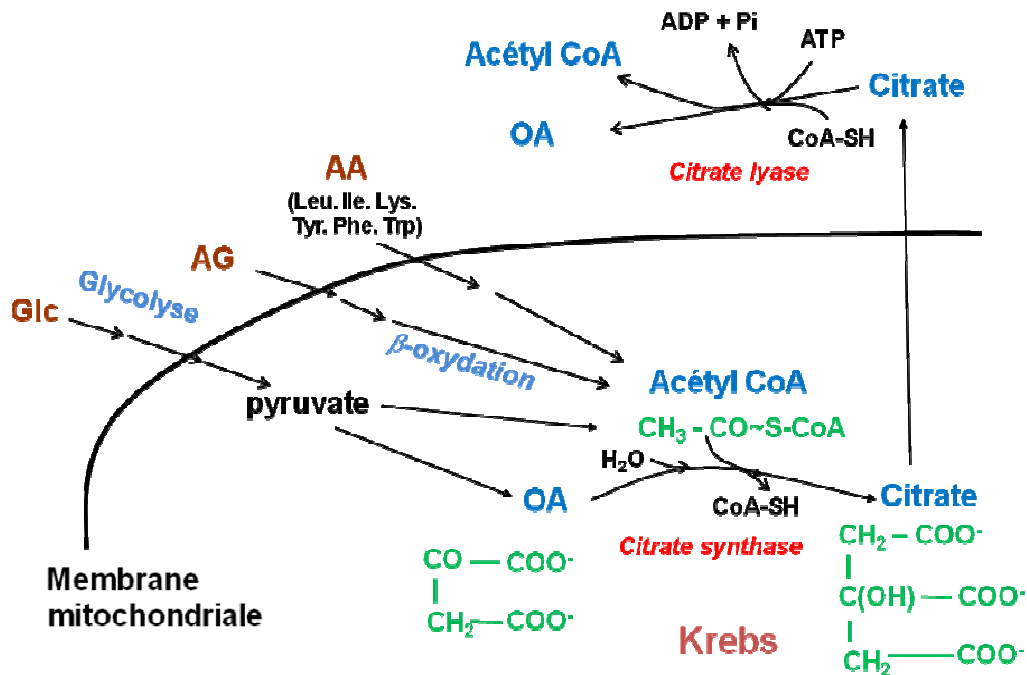
La lipogénèse est la biosynthèse des acides gras (foie, tissu adipeux, glande mammaire) et ± leur stockage sous forme de glycérides dans le tissu adipeux.

Bien que partant de l'acétyl CoA, la synthèse des acides gras n'est pas simplement l'inverse de l'oxydation :

- elle a lieu dans le cytosol (≠ mitochondrie)
- elle se fait avec un complexe multienzymatique, l'acide gras synthétase (≠ enzymes séparées)
- elle utilise du NADPH comme enzyme (≠ NAD<sup>+</sup> et FAD)
- elle requiert HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, biotine et ATP (≠ producteur d'ATP).

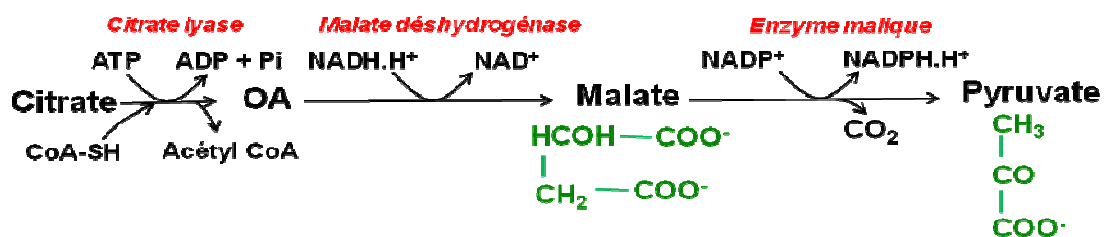
### I. Les précurseurs

#### A. L'acétyl CoA « sort » de la mitochondrie « sous forme » de citrate

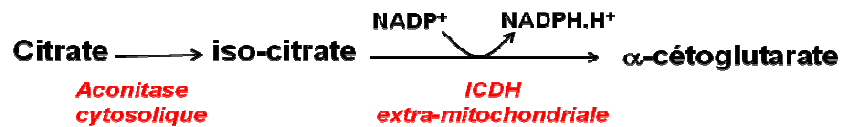


#### B. Le NADPH, H<sup>+</sup> est produit dans le cytoplasme

- par la partie oxydative de la voie des pentoses phosphates (+++)
- par l'action de l'enzyme malique



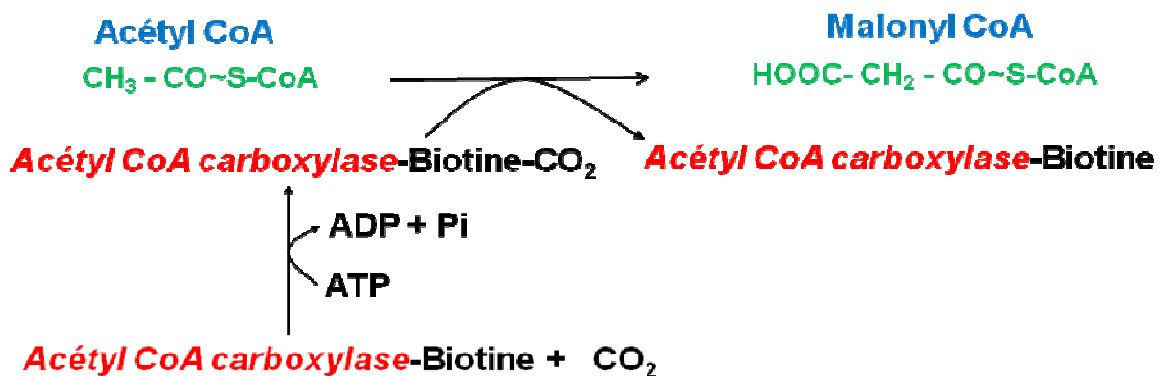
- par l'action de l'isocitrate déshydrogénase extra-mitochondriale (NADP<sup>+</sup> comme cofacteur, ≠ de NAD<sup>+</sup> dans la mitochondrie)



## II. Les étapes de la lipogénèse

### A. La production de malonyl CoA est l'étape initiale et limitante de la synthèse des acides gras

Cette étape nécessite du bicarbonate (CO<sub>2</sub>), de la biotine et de l'ATP (ceci ressemble à la pyruvate carboxylase de la néoglycogénèse).



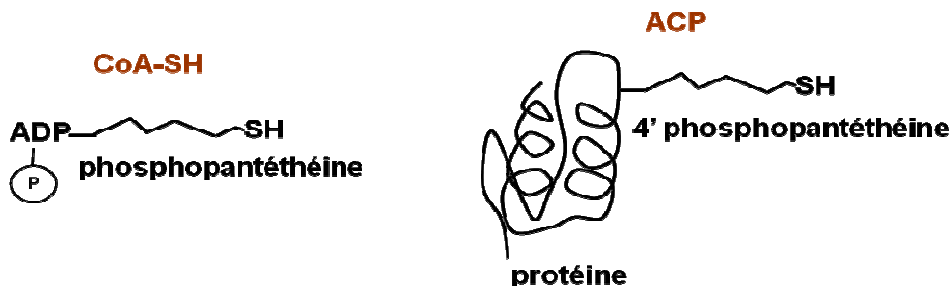
L'acétyl CoA carboxylase est une enzyme allostérique qui se polymérise dans sa forme active (plusieurs sous-unités avec chacune un site de fixation pour la biotine).

### B. La synthèse se fait grâce à un complexe multienzymatique dimérique : l'acide gras syn(thé)tase (AGS) qui produit de l'acide palmitique

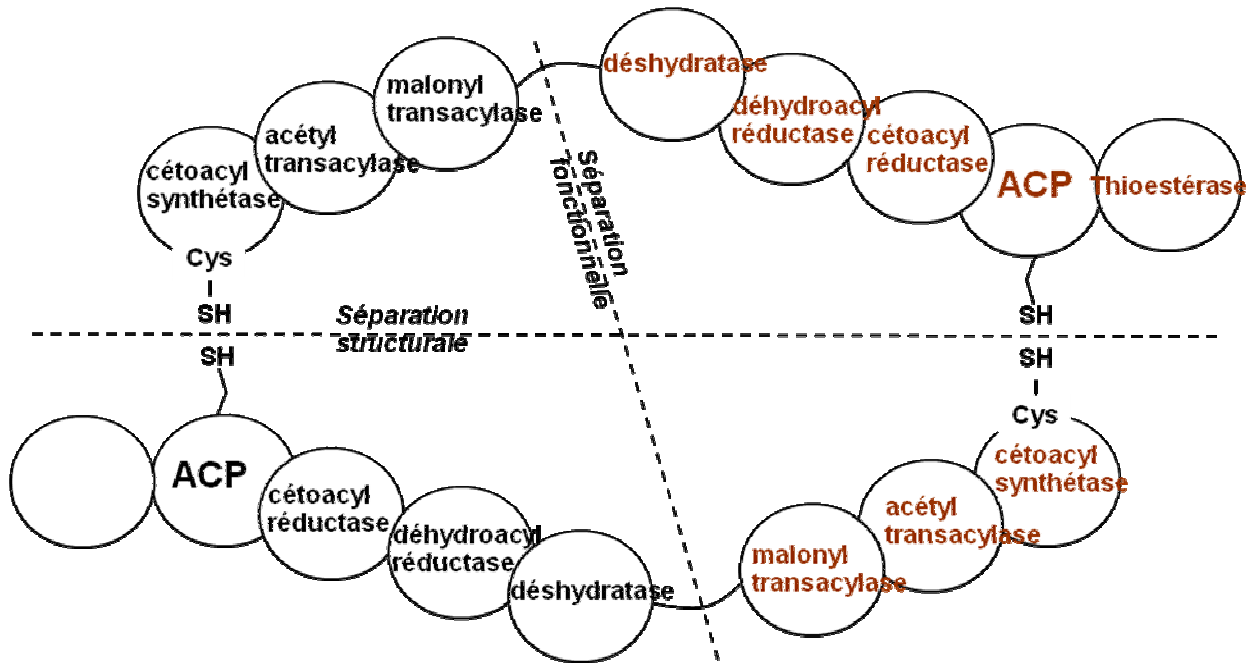
Ce dimère ne peut être subdivisé en constituants élémentaires sans perdre son activité (≠ E.coli).

On a donc un seul ensemble fonctionnel (plus grande efficacité), codé par un gène unique (synthèse coordonnée).

Chaque monomère de l'AGS est associé à une protéine de transport d'acyles (ACP, acyl carrier protein) qui est un « macro CoA ».



Les 2 monomères sont disposés « tête-bêche » pour former le dimère qui est seul fonctionnel (2 x 7 activités enzymatiques).



2 palmityls sont produits simultanément (un de chaque côté).

### C. Etapes de la synthèse de l'acide palmitique

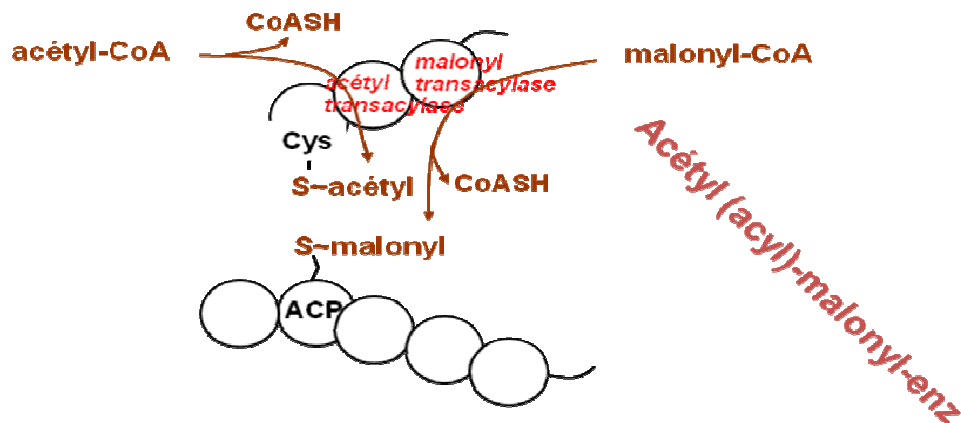
#### 1. Formation de l'acétyl(acyl)-malonyl-enzyme

Une molécule amorce d'acétyl CoA se combine avec le -SH de la cystéine d'un monomère, réaction catalysée par l'activité acétyl transacylase.

Il y a formation d'un enzyme-acétyl, enzyme-S~CO-CH<sub>3</sub>.

Le malonyl CoA se combine avec le SH de l'ACP de l'autre monomère, réaction catalysée par l'activité malonyl transacylase.

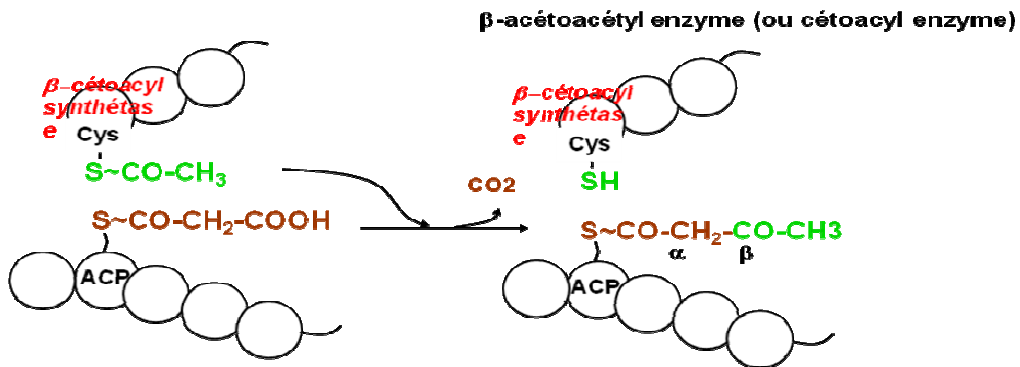
Il y a formation d'un enzyme-malonyl, enzyme-S~CO-CH<sub>2</sub>-COOH.



## 2. Condensation de l'acétyle et du malonyle

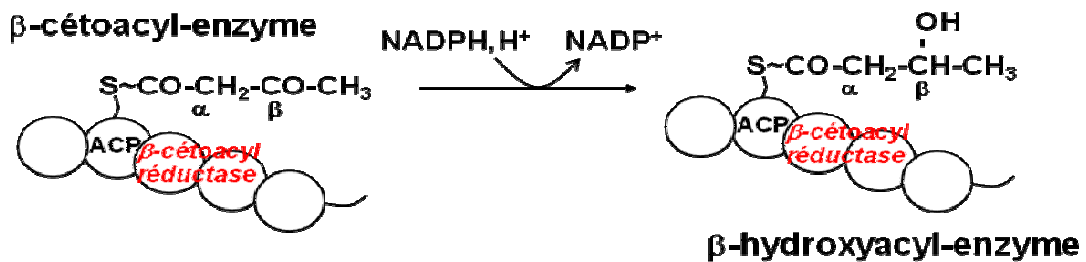
L'acétyle et le malonyle se condensent avec départ de  $\text{CO}_2$ , celui-ci n'a été fixé que pour activer la réaction.

Cette réaction est catalysée par la  $\beta$ -cétosynthétase (qui porte le résidu de cystéine).

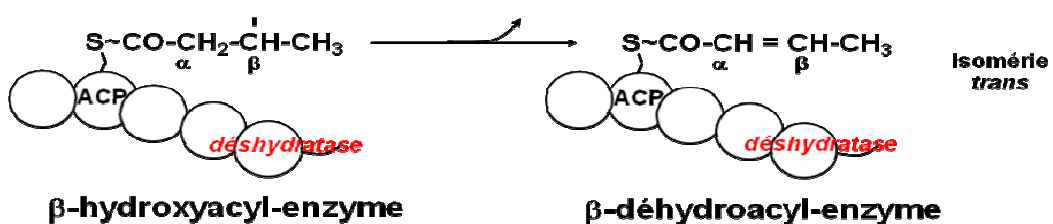


## 3. Réduction de la fonction cétonique en hydroxyle

Elle est catalysée par la  $\beta$ -cétosynthétase qui consomme du  $\text{NADPH}$ ,  $\text{H}^+$ .

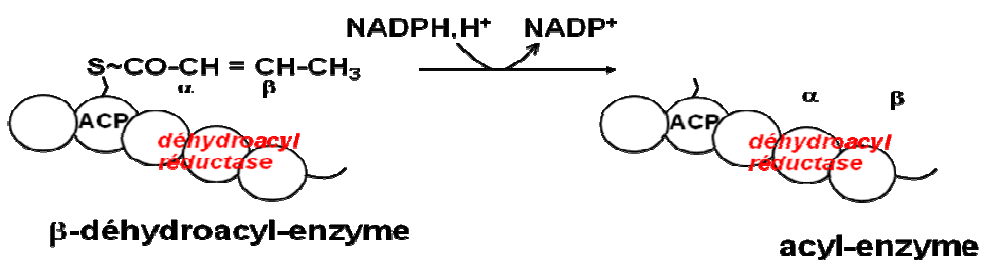


## 4. Déshydratation

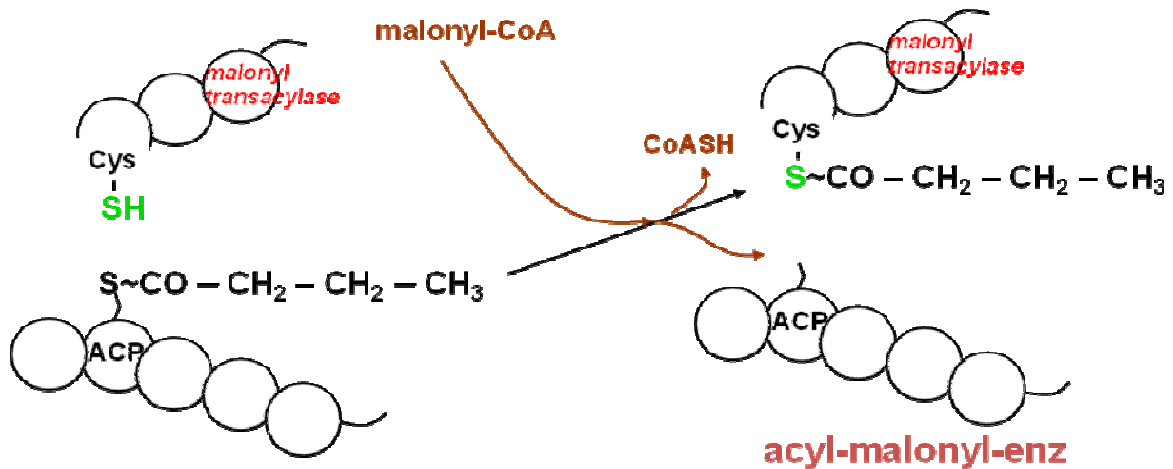


## 5. Saturation de la double liaison

La  $\beta$ -déhydroacyl réductase, enzyme à  $\text{NADP}^+$ , réduit la double liaison.



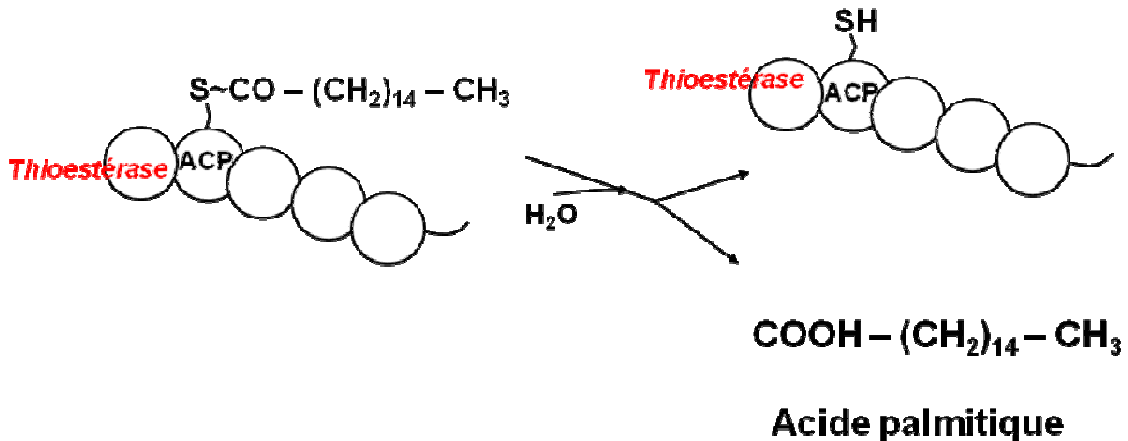
6. Une nouvelle molécule de malonyl CoA se combine avec le SH de la 4'-phosphopantéthéine de l'ACP déplaçant le résidu acyl saturé sur le SH de la cystéine



Les 2 étapes précédentes se répètent alors 6 fois (à chaque fois, ajout de 2 carbones) jusqu'à l'obtention d'un palmityl (16C), soit 7 cycles au total.

7. Libération de l'acide palmitique (16C) du complexe enzymatique grâce à la thioestérase avec consommation d'H<sub>2</sub>O

(étape 7 à place de l'étape 6 au dernier tour de spirale)



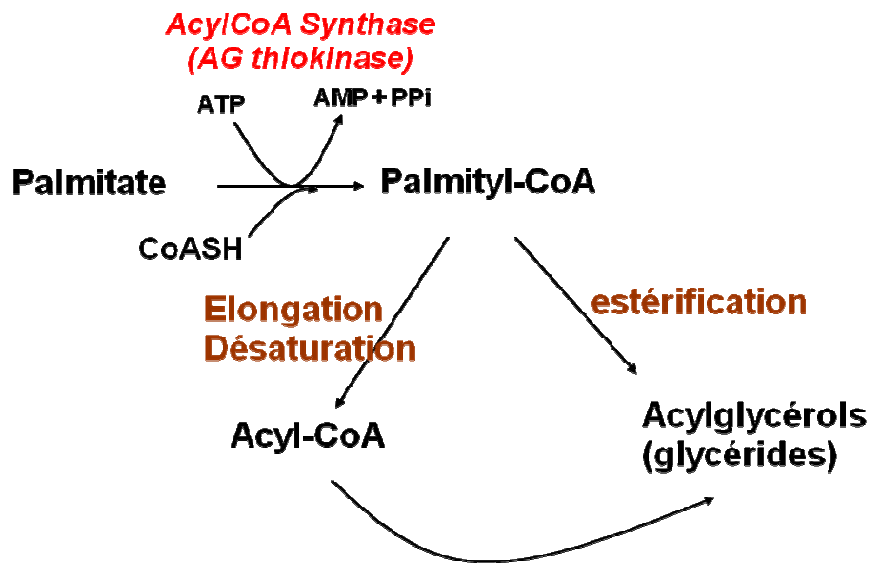
équation globale de la synthèse :



III. Devenir du palmitate

Le palmitate libre (forme majoritaire des acides gras synthétisés) est activé sous forme d'acyl CoA avant d'être dirigé vers une voie métabolique.

L'élongation se fait surtout sur la face cytosolique du RE (microsome), utilisant le malonyl CoA comme donneur d'acétyl et le NADPH, H<sup>+</sup> comme réducteur.



**IV. La régulation se fait sur l'étape initiale de la biosynthèse avec l'acétyl CoA carboxylase**



**A. Régulation allostérique à court terme avec des effecteurs métaboliques**

Le citrate est activateur (indicateur d'apport abondant d'acétyl CoA).

Les acyl CoA à longues chaînes sont inhibiteurs (rétroinhibition par un produit final de la biosynthèse).

La régulation allostérique se fait par polymérisation (forme active) ou dépolymérisation (forme inactive) de l'acétyl CoA carboxylase.

**B. Régulation hormonale, globale, à long terme**

L'insuline augmente la transcription de l'enzyme et induit une déphosphorylation (via une protéine phosphatase qui l'active).

Le glucagon et l'adrénaline inhibent l'enzyme (en induisant une phosphorylation inactivatrice via la Protein Kinase A).