

Régulation du métabolisme des lipides

I/ Régulation du métabolisme des acides gras

La voie de la biosynthèse des acides gras et celle de la dégradation sont différentes, elles nécessitent une régulation indépendante de deux processus.

1. Régulation de la biosynthèse des acides gras

La voie de la biosynthèse des acides gras est dépendante des autres métabolismes surtout celui des glucides grâce à deux métabolites et un coenzyme :

- Acétyl CoA.
- Oxaloacétate ;
- NADPH+H⁺.

* L'acétyl CoA intra-mitochondrial provient essentiellement du catabolisme des glucides. La glycolyse aboutit au pyruvate qui est transformé en acétyl-CoA dans la mitochondrie. La sortie de l'acétyl-CoA se fait de manière indirecte par l'intermédiaire du citrate qui utilise le transporteur des tricarboxylates. (le citrate est le transporteur de l'Acétyl-CoA). Dans le cytoplasme, l'acétyl-CoA est reformé par la réaction catalysée par la citrate lyase.

* L'oxalo-acétate est obtenu à la suite d'une réaction de carboxylation du pyruvate. Cette molécule est essentielle à la formation du citrate permettant le passage de l'acétyl CoA de la mitochondrie dans le cytoplasme.

* Le NADPH+H⁺ est obtenu par oxydation du glucose par le cycle des pentoses phosphates.

Les mécanismes qui permettent de contrôler les activités catalytiques des enzymes régulatrices : disponibilité des substrats, interactions allostériques et modifications covalentes (phosphorylation/déphosphorylation) sont des régulations à court terme qui demandent un temps de réponse d'une minute au moins.

Un autre mécanisme permet de contrôler l'activité d'enzymes régulatrices d'une voie : modification de la quantité d'enzymes disponibles par modification de synthèse et de dégradation de ces enzymes. Ce mécanisme demande des heures ou des jours et il est appelé régulation à long terme.

La biosynthèse des acides gras est, en partie, contrôlée par des régulations à court terme.

La synthèse des acides gras est initiée lorsque les glucides, les lipides et les protéines sont abondants tandis que les molécules d'acides gras sont rares. 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 (ACC) à biotine, qui par une réaction de carboxylation à partir de l'acétyl CoA donne du malonyl CoA.

Le coenzyme est la biotine, qui est liée à l'enzyme, grâce à la fourniture énergétique de l'ATP : carboxylation de la biotine et ensuite transfert sur l'acétyl-CoA pour donner le malonyl CoA. C'est l'étape d'engagement et de régulation de la synthèse des acides gras.

L'enzyme clé de la régulation de la biosynthèse des acides gras est l'acétyl CoA carboxylase, cette dernière est soumise à deux types de régulation :

- régulation non hormonale ;
- et, régulation hormonale.

1.1. Régulation non hormonale

1.1.1. Régulation par allostérie

Le citrate active l'enzyme alors que le palmitoyl CoA l'inhibe :

- Si la concentration en citrate dans la mitochondrie est élevée, le citrate quitte la mitochondrie vers le cytosol où il constitue un signal allostérique indiquant que la voie de cycle de Krebs est riche en molécules d'acétyl CoA et l'excès doit être utilisé dans la biosynthèse des acides gras et stocké sous forme de tri-acyl glycérols dans le tissu adipeux. Le citrate se lie ainsi au site allostérique de l'ACC et provoque une augmentation de la vitesse de la conversion de l'acétyl CoA en malonyl CoA.
- Si la concentration en citrate est faible, dans ce cas, le citrate ne quitte pas la mitochondrie pas et se transforme en isocitrate, puis en α cétooglutarate sous l'action de l'isocitrate déshydrogénase à NAD⁺. Cette dernière est une enzyme allostérique, régulé par l'ATP et l'AMP. Le taux en citrate mitochondrial dépend du rapport ATP/AMP.

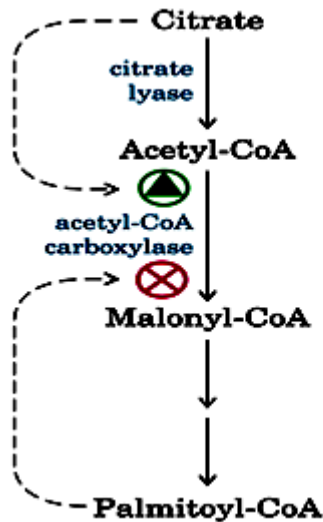
* Lorsque les taux en ATP augmentent et en AMP diminuent, l'isocitrate déshydrogénase est inactive et l'isocitrate ne se transforme pas en α cétooglutarate, ce qui entraîne une augmentation de la concentration en citrate. Il y a activation de l'acétyl CoA carboxylase et favorise ainsi la biosynthèse des acides gras.

* Inversement, si les taux d'ATP diminuent et ceux d'AMP augmentent, l'isocitrate déshydrogénase est active, le citrate ne peut pas quitter la mitochondrie car il est transformé en α cétooglutarate et s'oxyde

complètement en CO_2 , H_2O et formation des molécules d'ATP, donc la dégradation est activée et la biosynthèse est inhibée.

Il y a d'autres métabolites qui participent dans la régulation allostérique de l'acétyl CoA carboxylase :

- Les acyls CoA à longue chaîne inhibent l'ACC ainsi le complexe enzymatique acide gras synthase.
- Le F1,6 di P et le $\text{NADH}+\text{H}^+$ peuvent lever l'inhibition exercée par le malonyl CoA.



1.1.2. Régulation par modifications covalentes

L'acétyl CoA carboxylase est également contrôlée par des réactions de phosphorylation et de déphosphorylation. Cette enzyme est inactive par phosphorylation et elle est active par déphosphorylation.

La protéine kinase AMP dépendante (AMP K) semble être un régulateur important du métabolisme des acides gras. Cette protéine est activée par l'AMP et inhibée par l'ATP :

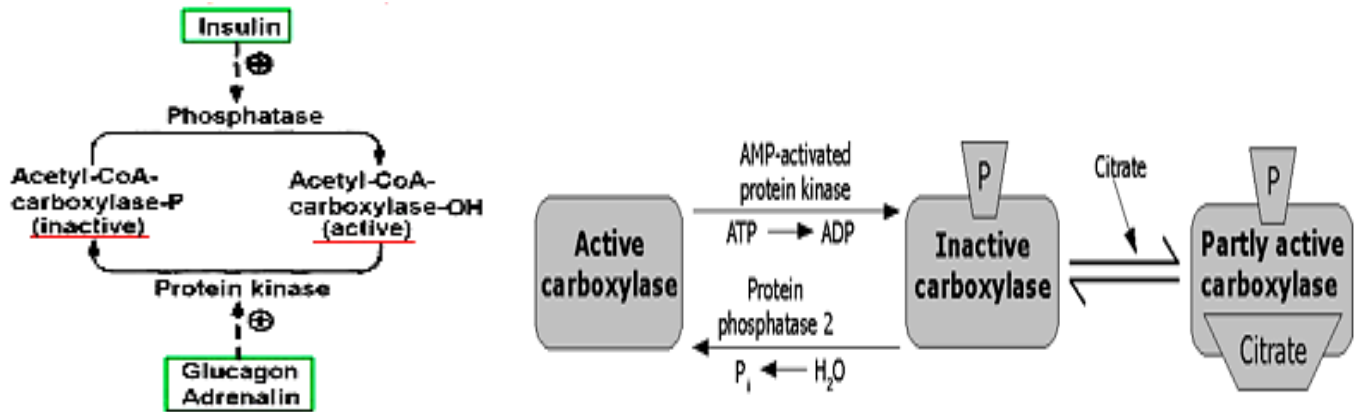
- lorsque les niveaux en ATP sont élevés, traduisant l'état d'un organisme bien nourri et au repos, cette kinase est donc inhibée ce qui conduit à la déphosphorylation de l'ACC. Cette dernière est donc active et stimule la biosynthèse du malonyl CoA dans le tissu adipeux et l'inhibition de leur oxydation dans le tissu musculaire.

- Lorsque l'activité physique augmente avec chute de la concentration en ATP et élévation du taux de l'AMP, l'AMPK est stimulée à phosphoryler l'ACC. La diminution en malonyl CoA qui en résulte, diminue la biosynthèse des acides gras dans le tissu adipeux, tandis que leur oxydation augmente dans le muscle pour fournir l'ATP nécessaire à la poursuite de l'activité physique.

1.2. Régulation hormonale

L'acétyl CoA carboxylase est également soumise à une régulation hormonale :

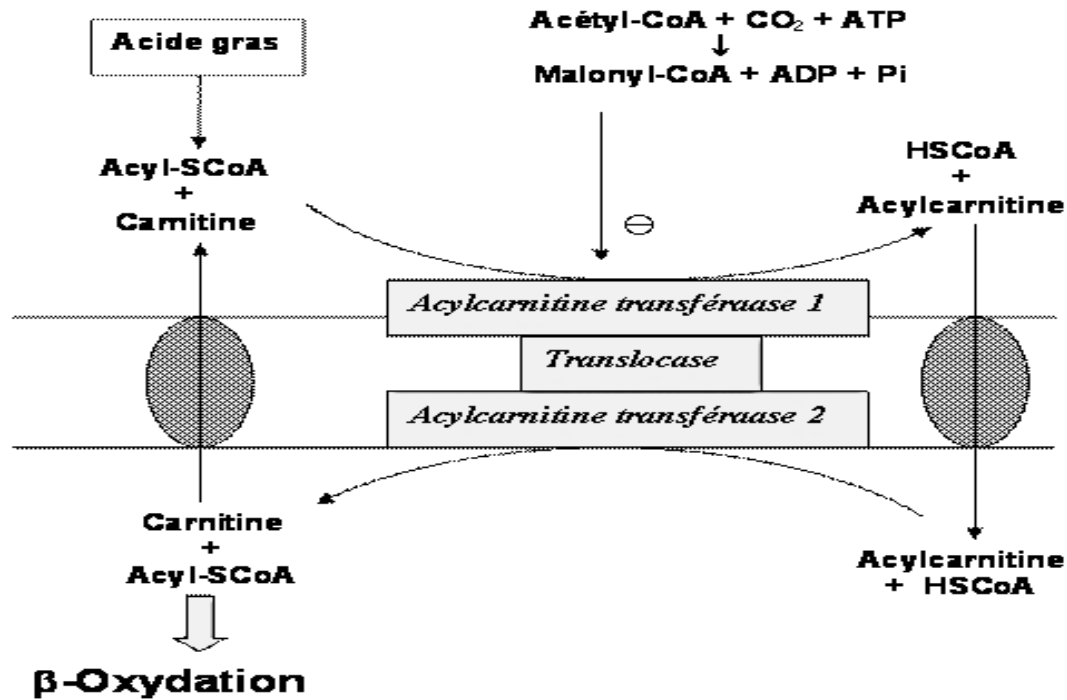
- Le glucagon et l'adrénaline inhibent la synthèse des acides gras par inhibition de la protéine phosphatase 2A.
- L'insuline stimule la biosynthèse des acides gras par activation de la protéine phosphatase 2A. En cas d'excès de glucides, l'insuline stimule également la pyruvate déshydrogénase.



2. Régulation de la dégradation des acides gras

Elle se fait par une régulation allostérique, le malonyl-CoA contrôle l'entrée des acides gras à longue chaîne dans la matrice mitochondriale. La vitesse de l'oxydation des acides gras est déterminée par le taux d'entrée des acyl-CoA dans la matrice mitochondriale par l'intermédiaire de l'activité de l'acyl-carnitine transférase1. Cette dernière est une enzyme allostérique, elle régule l'entrée des groupements acyls à l'intérieur de la mitochondrie, elle est modulée par le taux du malonyl CoA cytosolique :

- Lorsque la concentration en malonyl CoA augmente et s'accumule dans le cytoplasme, le malonyl CoA devient un effecteur négatif de l'acyl-carnitine transférase1, il y a donc stimulation de la biosynthèse et inhibition de la dégradation des acides gras.
- En revanche, en cas de jeûne, la concentration en acides gras libres augmente, il y a augmentation du taux en acyl CoA, ce qui entraîne l'inhibition de l'Acétyl CoA carboxylase et la diminution de la concentration en malonyl CoA. Il y a activation de l'acyl-carnitine transférase1 permettant à une plus grande quantité d'acyl CoA d'être dégradée par la β dégradation.



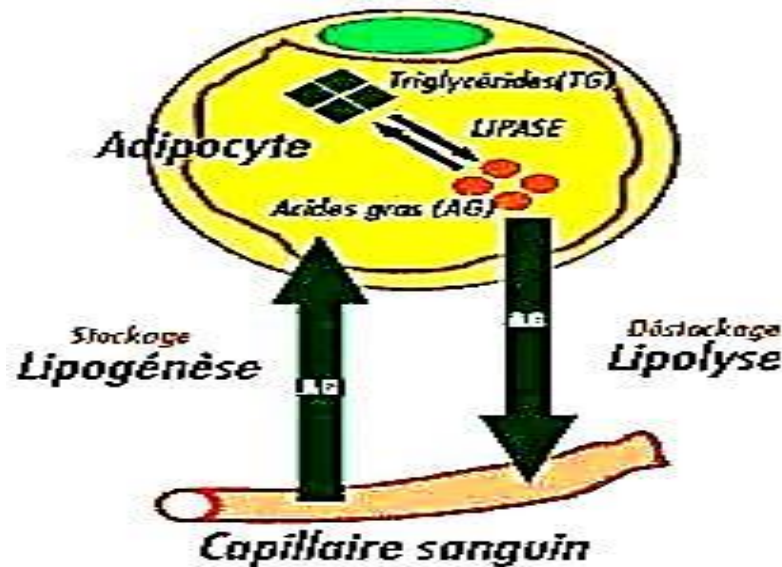
II/ Régulation du métabolisme des TGs

1/ Introduction

Le tissu adipeux est la principale réserve des triacylglycérols de l'organisme. Les dépôts de ces derniers dans le tissu sont constamment l'objet d'une lipolyse et d'une lipogénèse (ré-estérification). Ce sont deux processus métaboliques entièrement différents impliquant des substrats et des enzymes différents. Il y a de nombreux facteurs nutritionnels et hormonaux qui régulent le métabolisme du tissu lipidique agissent soit sur la lipolyse ou sur l'estérification.

Dans le tissu adipeux, la biosynthèse des triglycérides se fait à partir des acyl CoA et de glycérol 3P, ce dernier est obtenu par une réaction de phosphorylation du glycérol par la glycérol kinase. Comme la glycérol kinase a une activité faible dans le tissu adipeux, le glycérol ne peut pas être utilisé dans l'estérification de l'acyl CoA, le tissu adipeux est dépendant de la glycolyse et a besoin d'un apport de glucose afin de pouvoir procurer le glycérol 3P.

Par contre, les triacylglycérols sont hydrolysés en acides gras et en glycérol en présence d'une lipase hormono-sensible. Le glycérol n'étant pas utilisé facilement par le tissu adipeux, il diffuse dans le plasma où il est utilisé par certains tissus comme le foie et le rein, qui eux possèdent une glycérol kinase active. Le tissu adipeux peut retransformer les acides gras provenant de la lipolyse en acyl CoA grâce à l'acyl CoA synthétase, la ré-estérification de ces derniers par la glycérol3P. Il existe donc à l'intérieur de ce tissu.



Mécanismes de la lipolyse et de la lipogénèse

2/ Régulation du métabolisme des lipides

La régulation hormonale de la lipolyse dépend de deux types d'hormones qui sont les suivants :

- un grand nombre d'hormones favorisent la lipolyse en accélérant la libération des acides gras du tissu adipeux. Elles sont classées en deux catégories :

* **Les hormones à action rapide** (la réponse est de quelques minutes) sont les suivantes : l'adrénaline, le glucagon, la noradrénaline, la mélanostimuline, l'hormone thyroïdienne, l'hormone de croissance et la vasopressine, leur action favorise la lipolyse en stimulant la lipase hormono-sensible qui passe de la forme inactive à la forme active.

* **Les hormones à action lente** (réponse en quelques heures) sont les suivantes : les glucocorticoïdes et les hormones thyroïdiennes, ces dernières n'augmentent pas directement par elles-mêmes la lipolyse mais facilitent l'action de certains facteurs lipolytiques d'origine endocrinienne :

- Les hormones thyroïdiennes augmentent la capacité des adipocytes à augmenter le taux en AMPc.
- Les glucocorticoïdes inhibent le transport du glucose dans la cellule adipeuse et réduisent ainsi la ré-estérification des acides gras en triacylglycérols.

- L'insuline inhibe la libération des acides gras du tissu adipeux en entraînant une diminution de la quantité des acides gras libres plasmatiques circulants. Elle stimule la lipogénèse et augmente l'oxydation du glucose en CO₂ par la voie des pentoses phosphates et en acétyl CoA et en glycérol par la glycolyse.

Une des actions principales de l'insuline dans le tissu adipeux est d'inhiber l'activité de la lipase hormono-sensible et réduit ainsi non seulement la libération des acides gras mais aussi celle du glycérol. Elle facilite la pénétration du glucose par les cellules adipeuses.

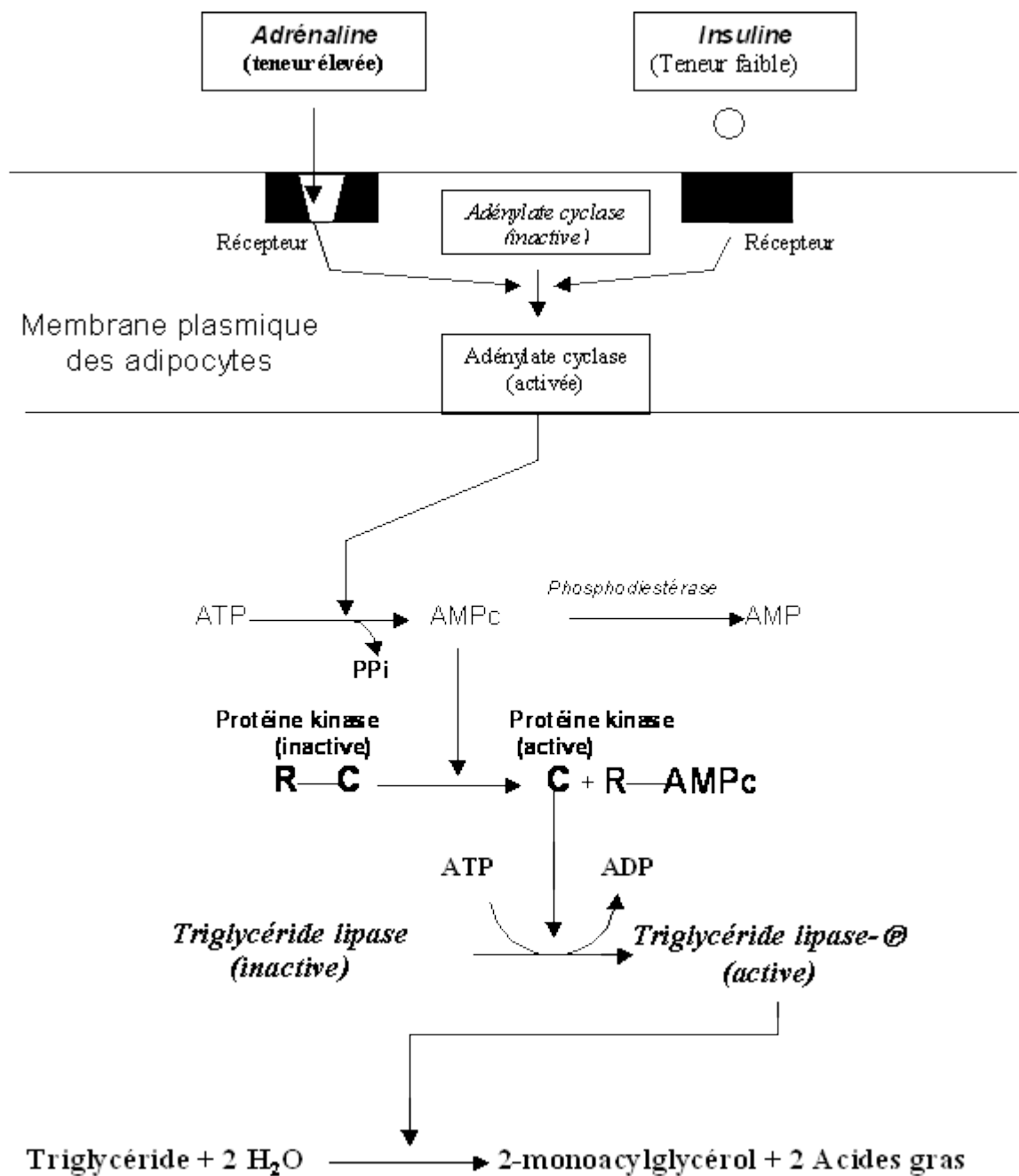
3. Mécanisme de la régulation de l'hormone sensible triacylglycérol = lipase hormono-sensible = triglycéride lipase

Il est dû à une régulation par une phosphorylation et déphosphorylation en réponse à des taux contrôlés par des hormones du second messenger AMPc intracellulaire :

- des hormones comme le glucagon, l'adrénaline, la noradrénaline se lient à des protéines réceptrices sur la surface cellulaire et augmentent les taux d'AMPc à la suite de l'activation de l'adénylate cyclase qui catalyse la transformation de l'ATP en AMPc. L'AMPc active allostériquement la protéine kinase AMPc dépendante = PKA qui catalyse la réaction de phosphorylation de la triglycéride lipase passant de la forme inactive à la forme active et entraîne la dégradation des triglycérides dans le tissu adipeux et la libération des acides gras dans la circulation sanguine, transportés par l'albumine et ceci constitue un signal pour leur utilisation par les tissus périphériques tels que le foie, le cœur et le muscle squelettique. En même temps la protéine kinase A phosphoryle et inactive l'acétyl-CoA carboxylase.
- L'insuline, par l'intermédiaire de l'activation de la protéine phosphatase, a des effets antagonistes par rapport aux hormones précédemment citées. Elle stimule la phosphodiesterase laquelle inactive la lipase hormono-sensible par une réaction de déphosphorylation (effet antilipolytique) et 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.



Mobilisation des triglycérides des adipocytes sous l'action des hormones. L'adrénaline est la principale hormone.