

Anabolisme des acides gras (spirale de Lynen) du glycérol et des triglycérides

Anabolisme des acides gras

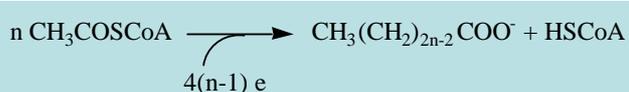
- Les acides gras ne sont pas stockés libres dans l'organisme.
- Ils sont mis en réserve comme source d'énergie sous forme de triglycérides (1)
- Ils sont de plus les précurseurs des phospholipides constitutifs des membranes.
- La synthèse des acides gras saturés s'effectue à partir d'acétylCoA provenant de la dégradation du glucose (2).
- Celle des acides gras insaturés s'effectue par oxydation des acides gras saturés.
- La synthèse des acides gras s'effectue essentiellement dans le cytosol (3).
Cependant la fin de la synthèse des acides gras en C18 ou plus s'effectue dans le réticulum endoplasmique.

Commentaires

- (1) Les triglycérides sont d'une part stockés dans quelques organes tels que le foie, d'autre part dans des tissus spécialisés dits lipidiques.
- (2) Ceci explique que les acides gras ont toujours un nombre pair de carbone. Cependant chez certains ruminants, la synthèse peut utiliser un propionylCoA (C3) en plus des acétylCoA. Ils contiennent des acides gras à nombre impair de carbone.
- (3) Cette voie de synthèse est donc différente de celle de dégradation.

Synthèse des acides gras saturés

- Bilan en substrat :



L'anabolisme est en spirale (spirale anabolique de Lynen).

- Chaque tour allonge de deux carbones la longueur de l'acide gras en construction qui reste condensé sur l'enzyme.
- La synthèse ne fait intervenir que deux enzymes : la malonyl-CoA synthétase (ou acétyl-CoA carboxylase) et l'acide gras synthétase.



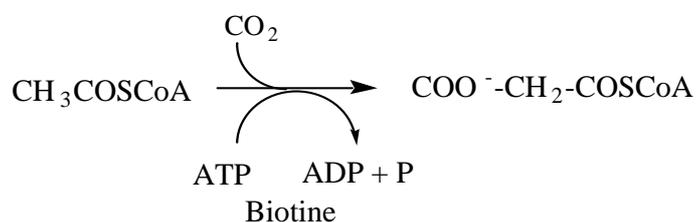
- (Les coenzymes intervenant ne sont pas indiqués)

NB : La synthèse implique donc en tout $2(n-1)$ réductions, $n-1$ synthèses de squelettes et n hydrolyses.

- Chaque tour implique deux réductions, une synthèse de squelette, et une hydrolyse.
- Au dernier tour une hydrolyse supplémentaire libère l'acide gras.

L'acétylCoA carboxylase (ACC)

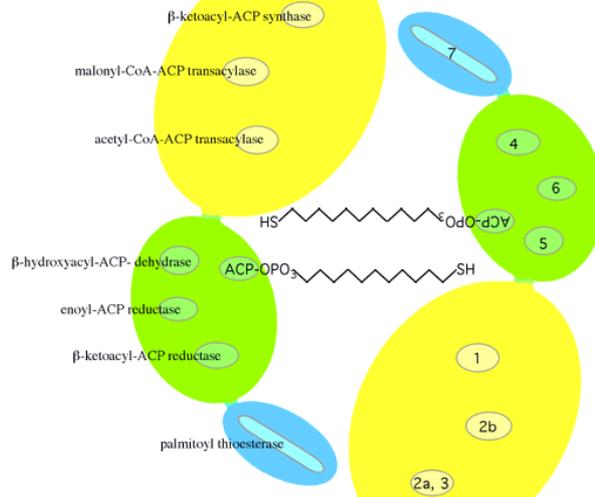
- L'acétylCoA carboxylase transforme l'acétylCoA en MalonylCoA.
- Elle a un mécanisme comparable à celui de la pyruvate carboxylase.



Rappel

- (1) C'est un complexe à bras tournant.

L'acide gras synthétase (AGS)



- L'ACP des mammifères est constituée de deux sous-unités de masse molaire 230000 g/mol portant chacune tous les sites actifs. Elle synthétise simultanément deux molécules d'acide gras.

L'acide gras synthétase

Le bras tournant :

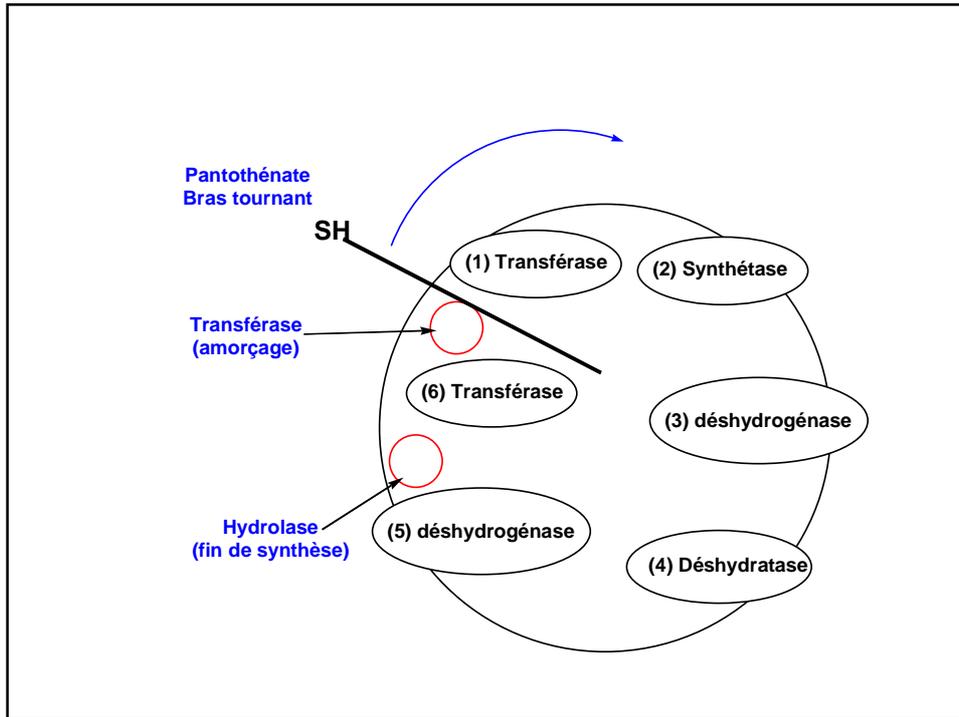


- Le bras est constitué par une molécule de panthétéïne qui forme une chaîne de 11 atomes de carbone et d'azote. Elle est condensée sur une **phosphosérine** appartenant à l'acide gras synthétase formant ainsi le **panthénate** (-PantSH).

- Elle porte à son extrémité une fonction **thiol**.

Commentaires

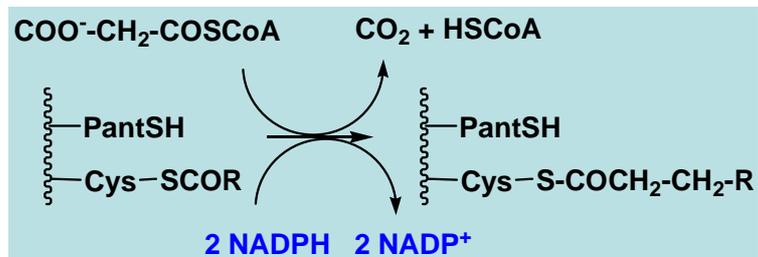
- La panthétéïne est également constitutive du HSCoA.
- Dans ce coenzyme, elle est condensée sur une adénosine monophosphate au lieu d'un reste sérine.



L'acide gras synthétase (suite)

Au début et à la fin d'un tour de la spirale, l'acide gras en construction est condensé sur une cystéine présente au premier site actif de l'AGS.

A chaque tour de la spirale, 2 atomes de carbone provenant du malonyl-CoA servent à allonger la chaîne d'acide gras tandis que un CO_2 est libéré :



Plusieurs étapes réactionnelles...

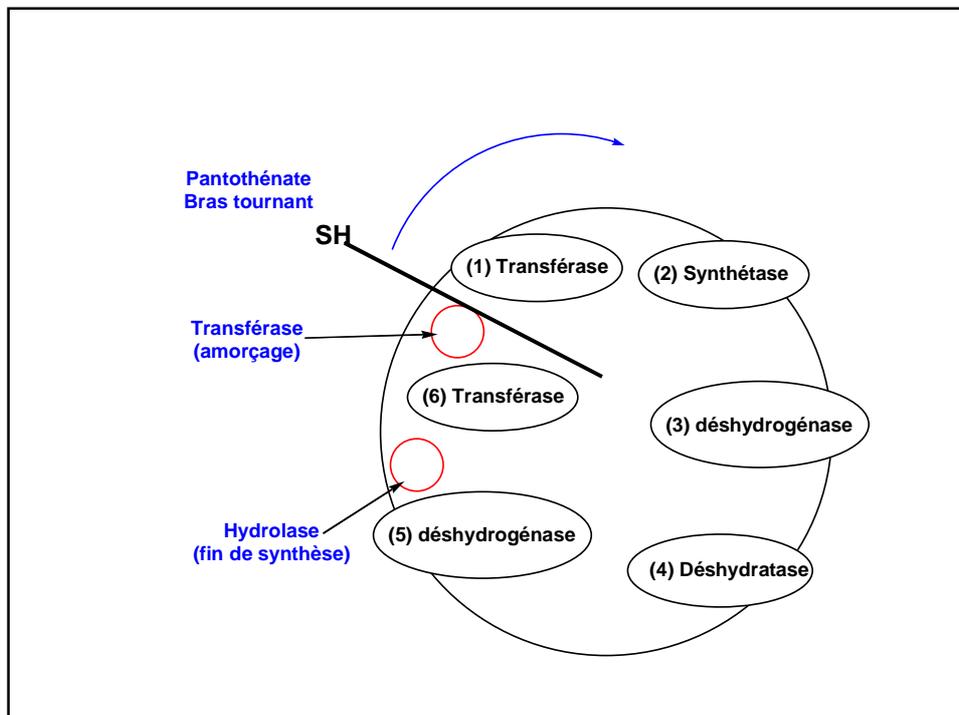
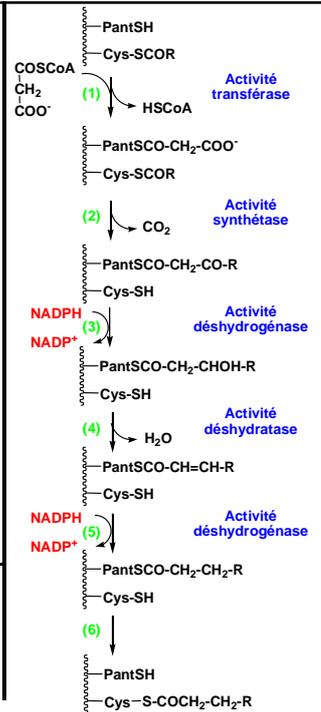
Détail des réactions

- L'ACP comporte **plusieurs sites actifs** correspondant chacun à une activité différente.
- Le bras tournant oscille pour amener l'acide gras en construction d'un site à l'autre.

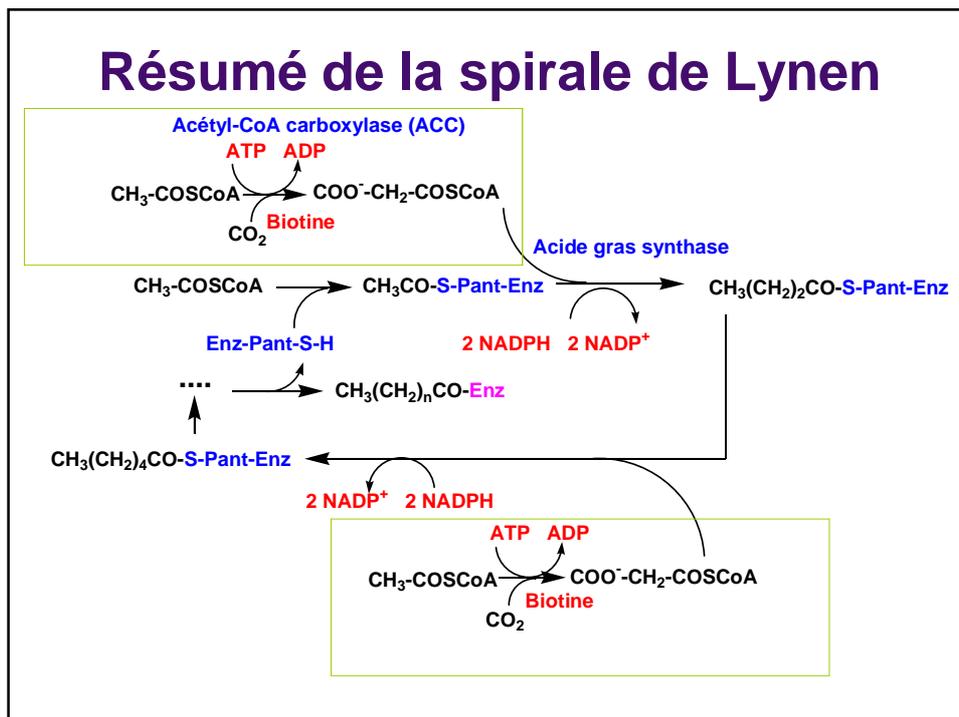
- 1. Activité transférase :**
Simple transfert du groupe malonyl $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{COO}^-$.
- 2. Activité synthétase :** Réaction couplée
Synthèse, rupture de squelette, hydrolyse.
- 3. Activité déshydrogénase (NADP dépendante).**
Réduction de la cétone en alcool.
- 4. Activité déshydratase.**
Formation d'un alcène.
- 5. Activité déshydrogénase (NADP dépendante)**
Réduction de l'alcène en alcane.
NB : Un FADH_2 réduit l'alcène et est régénéré par un NADPH.
- 6. Activité transférase :**
Simple transfert du groupe de l'acide gras du thiol du pant vers celui de la cystéine.

Autres sites : Deux autres activités interviennent :

- l'une amorce la synthèse en transférant le groupe acétyl (CH_3CO) de l'acétyl-CoA vers PantSH.
- L'autre assure en fin de synthèse l'hydrolyse de l'acide gras.



Résumé de la spirale de Lypen



Comparaison des spirales anaboliques et cataboliques de Lypen

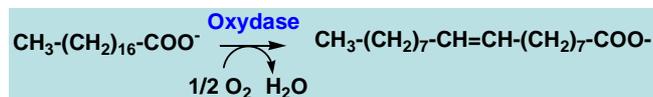
- Les bilans en substrat de la synthèse (n acétyl-CoA \rightarrow acide gras) et de la dégradation (acide gras $\rightarrow n$ acétyl-CoA) sont inverses l'un de l'autre.
- De plus, les séquences de réactions sont proches l'une de l'autre :
 - Au cours de la **synthèse**, il se forme à chaque tour un β cétoacide qui est **réduit** en acide gras
 - A chaque tour de la **dégradation**, l'acide gras est **oxydé** en β cétoacide qui, par rupture de squelette forme un acétyl-CoA
- Par contre, on observe des différences assez grandes :
 - L'anabolisme consomme un ATP par tour pour former le malonyl-CoA, alors que le catabolisme n'en consomme qu'un pour la réaction d'entrée.
 - Les réductions intervenant dans l'anabolisme consomment du NADPH alors que les oxydations intervenant dans le catabolisme s'effectuent au FAD et NAD^+
- Ces deux différences permettent aux réactions bilan de l'anabolisme et du catabolisme d'être toutes deux exergoniques
 - L'anabolisme est localisé dans le cytosol et le catabolisme essentiellement dans la mitochondrie
 - L'anabolisme fait appel à des complexes multienzymatiques et le catabolisme à des enzymes indépendantes

Synthèse des acides gras en C18 ou plus

- L'acide Gras Synthase (ACP) présente dans le cytosol ne synthétise pas d'acide gras plus long que le palmitate (C16).
- Celui-ci est libéré dans le cytosol et transporté dans le réticulum endoplasmique.
- Une isoACP présente dans ce compartiment fixe le palmitate et poursuit l'élongation.

Synthèse des acides gras insaturés

- Les acides gras insaturés sont obtenus par oxydation par l'oxygène de l'acide gras saturés.
- Par exemple, l'oléate est obtenu par oxydation du stéarate.

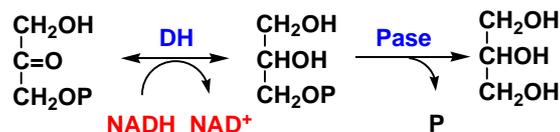


Commentaires

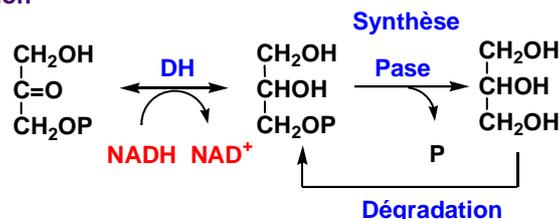
- Les oxydases sont les oxydoréductases utilisant O₂ comme oxydant.

Anabolisme du glycérol et du glycérol-P

- Le glycérol-P est synthétisé par réduction de la dihydroxyacétone-P
- Une phosphatase (Pase) libère le phosphate pour former le glycérol.

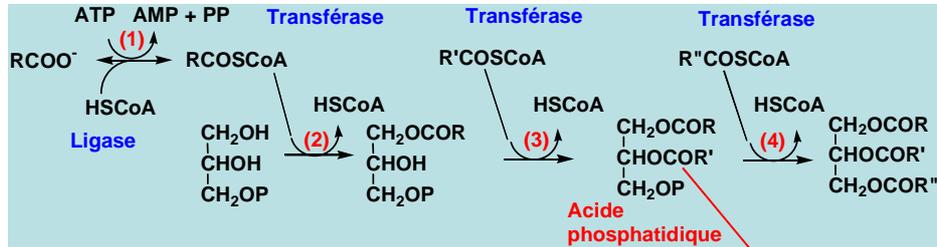


- La synthèse et la dégradation du glycérol ne diffèrent donc que par l'action d'une phosphatase dans le cas de la synthèse et d'une kinase dans le cas de la dégradation



Anabolisme des triglycérides

- Les glycérides sont synthétisés à partir de **glycérol-P** et d'acylCoA :



- **Étape 1** : Les acyl-CoA sont synthétisés à partir des acides gras libres par la même ligase que celle qui participe à l'anabolisme.
- **Étapes 2 et 3** : 2 transférases condensent l'acyl sur le glycérol-P en formant un acide phosphatidique.
- **Étapes 4** : Une troisième transférase forme le triglycéride (elle hydrolyse simultanément l'acylCoA et le groupe phosphate).

Remarque

- Les acides phosphatidiques sont aussi les précurseurs de phospholipides