



**HAL**  
open science

# Métabolisme des lipides, Lipogenèse et régulation

Christian Diot

► **To cite this version:**

Christian Diot. Métabolisme des lipides, Lipogenèse et régulation. École d'ingénieur. France. 2008.  
hal-04081224

**HAL Id: hal-04081224**

**<https://hal.science/hal-04081224>**

Submitted on 5 May 2023

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Métabolisme des lipides, Lipogenèse et régulation

**Christian Diot**



# Métabolisme des lipides, Lipogenèse et régulation

- Lipides
- Métabolisme lipidique
- Lipogenèse
- Régulations de la lipogenèse
  - . enzymatiques
  - . expression gènes de la lipogenèse
  - . facteurs de différenciation lipogénique

# Lipides

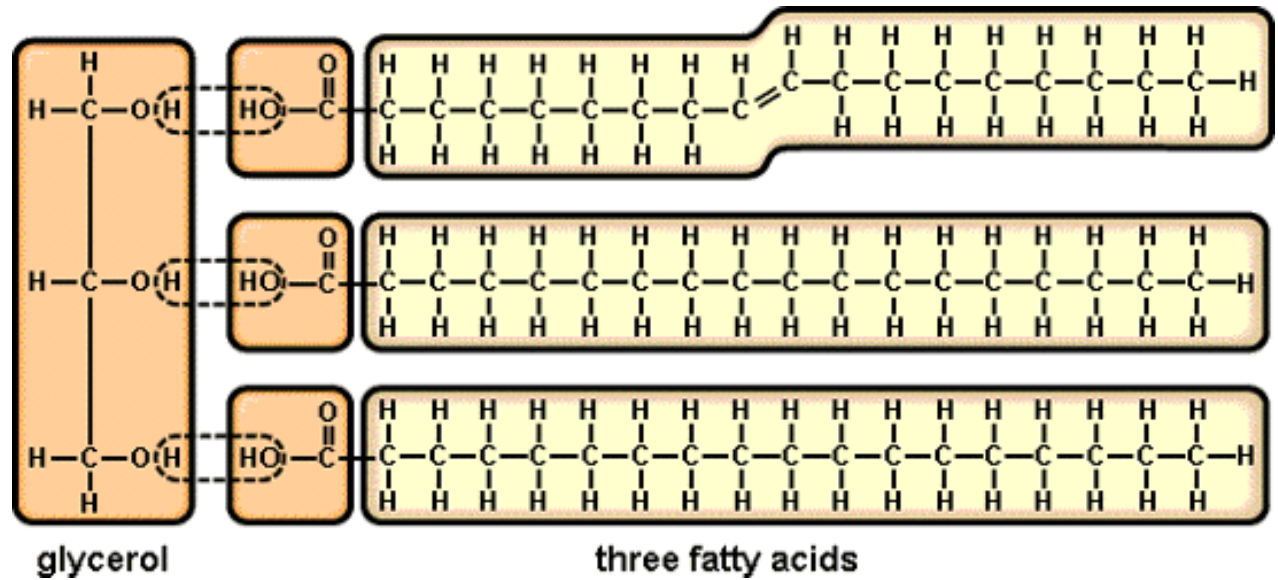
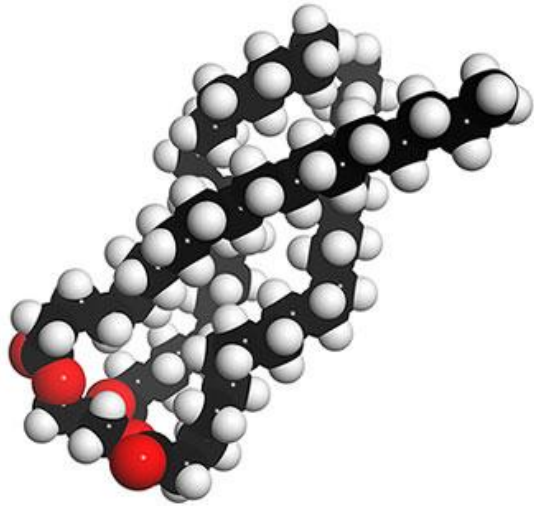
## Fonctions

- structure : PL et glycolipides membranaires
- médiateurs : hormones (stéroïdes, eicosanoïdes)  
messagers intracellulaires
- Energie : Triacylglycérol

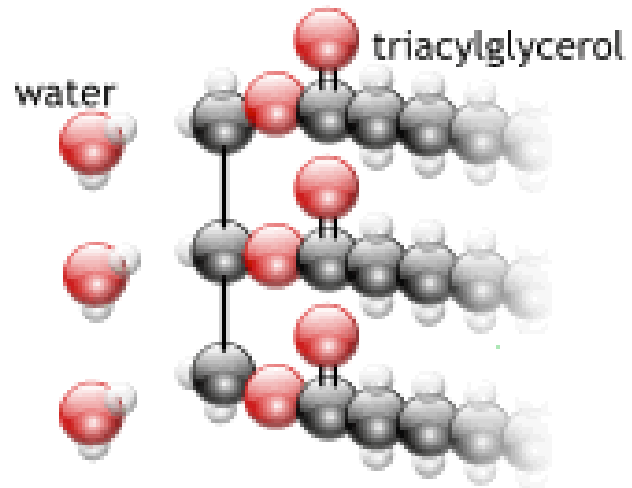
## Origine : endogène (ou exogène)

- Tissu Adipeux (porc, rat)
- Foie (homme, oiseaux)
- Glande mammaire (mammifères)
- Glande uropygiale (oiseaux), follicule pileux (mammifères)

# Lipides

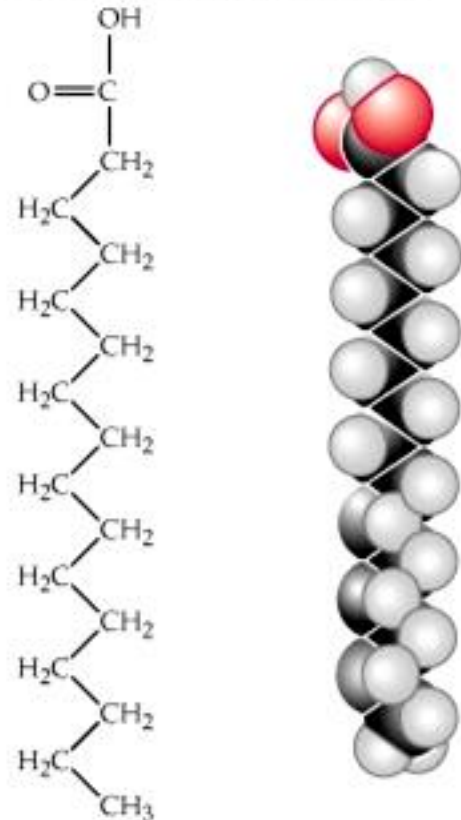


- **Glycerol-acyltransferase**
- **Monacylglycerol-acyltransferase**
- **Diacylglycerol-acyltransferase**



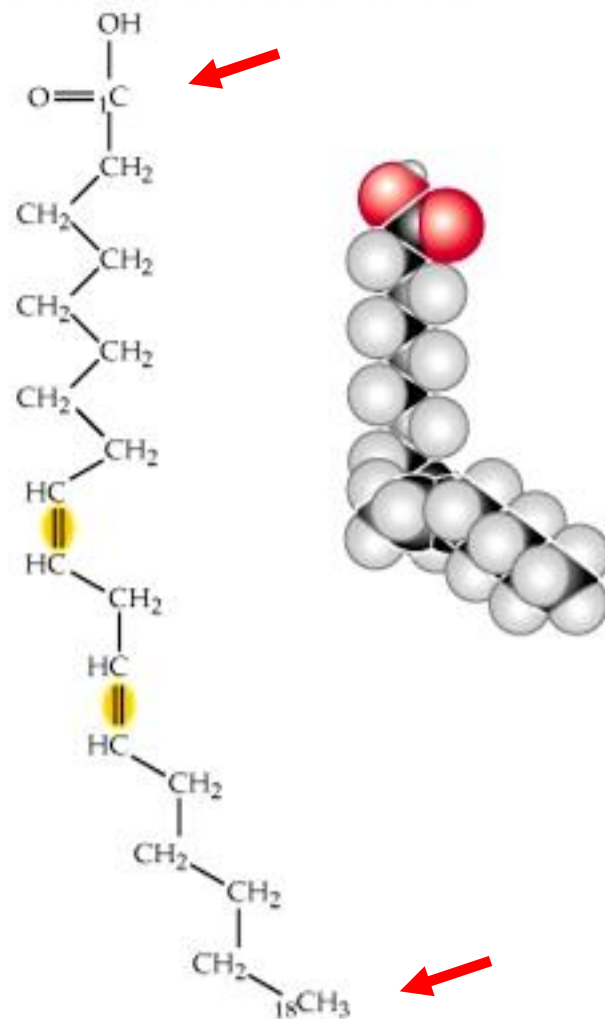
# Lipides

(a) Saturated fatty acid



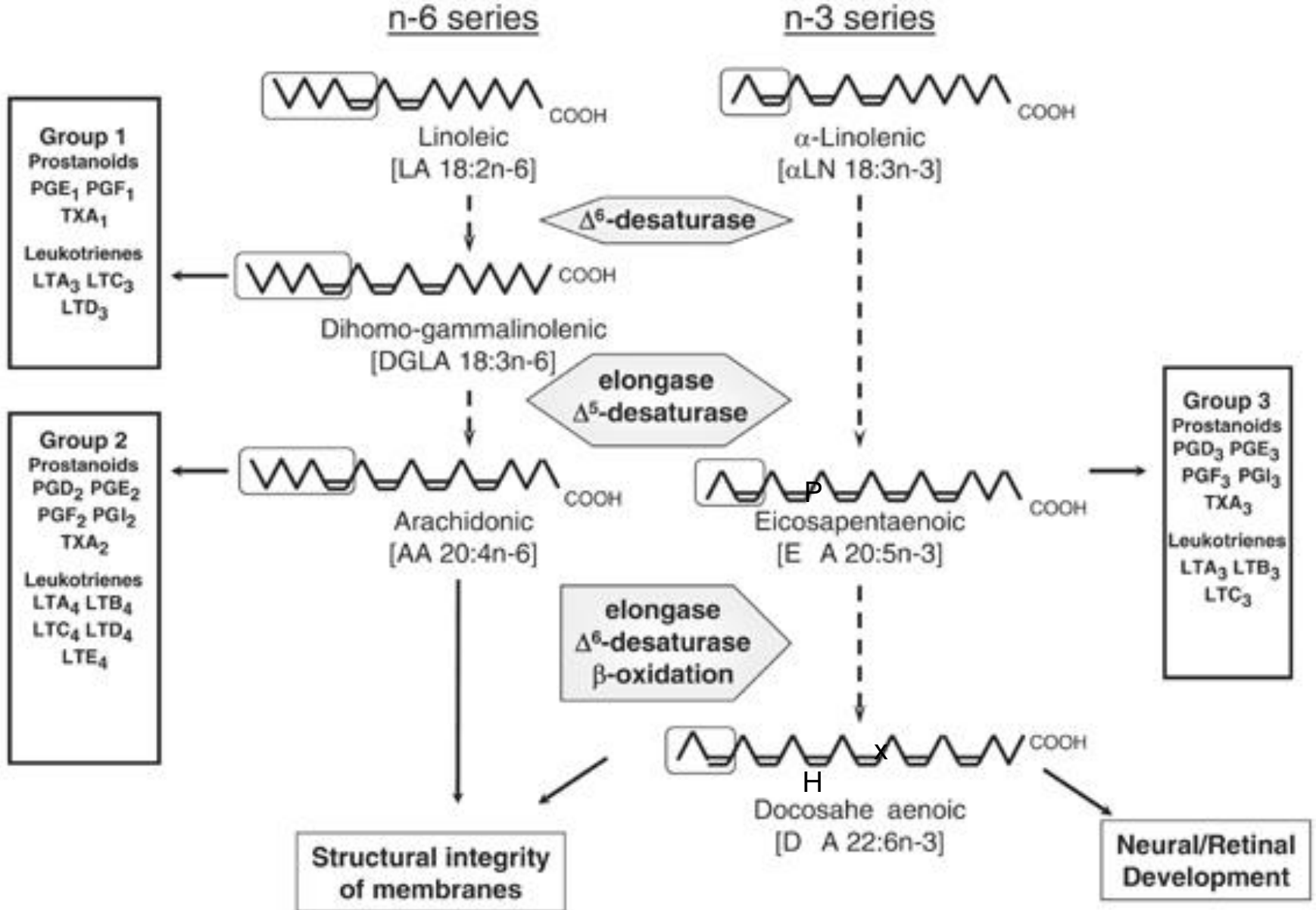
Palmitic acid

(b) Unsaturated fatty acid



Linoleic acid

# Lipides



# Lipides

## Fonctions

-> **Energie = Triacylglycérol -> acides gras**

- **TG = forme de stockage hautement concentrée de l'Energie métabolique**
- **AG entièrement oxydé ~ 9 kcal/g**  
glucides, protéines ~ 4 kcal/g
- **Réserves/homme de 70 kg :**
  - 100 000 kcal/TG**
  - 25 000 kcal/protéines**
  - 600 kcal/glycogène**
  - 40 kcal/glucose**

**TG ~ 10% du poids**

**(glycogène -> +55 kg)**



# Métabolisme lipidique

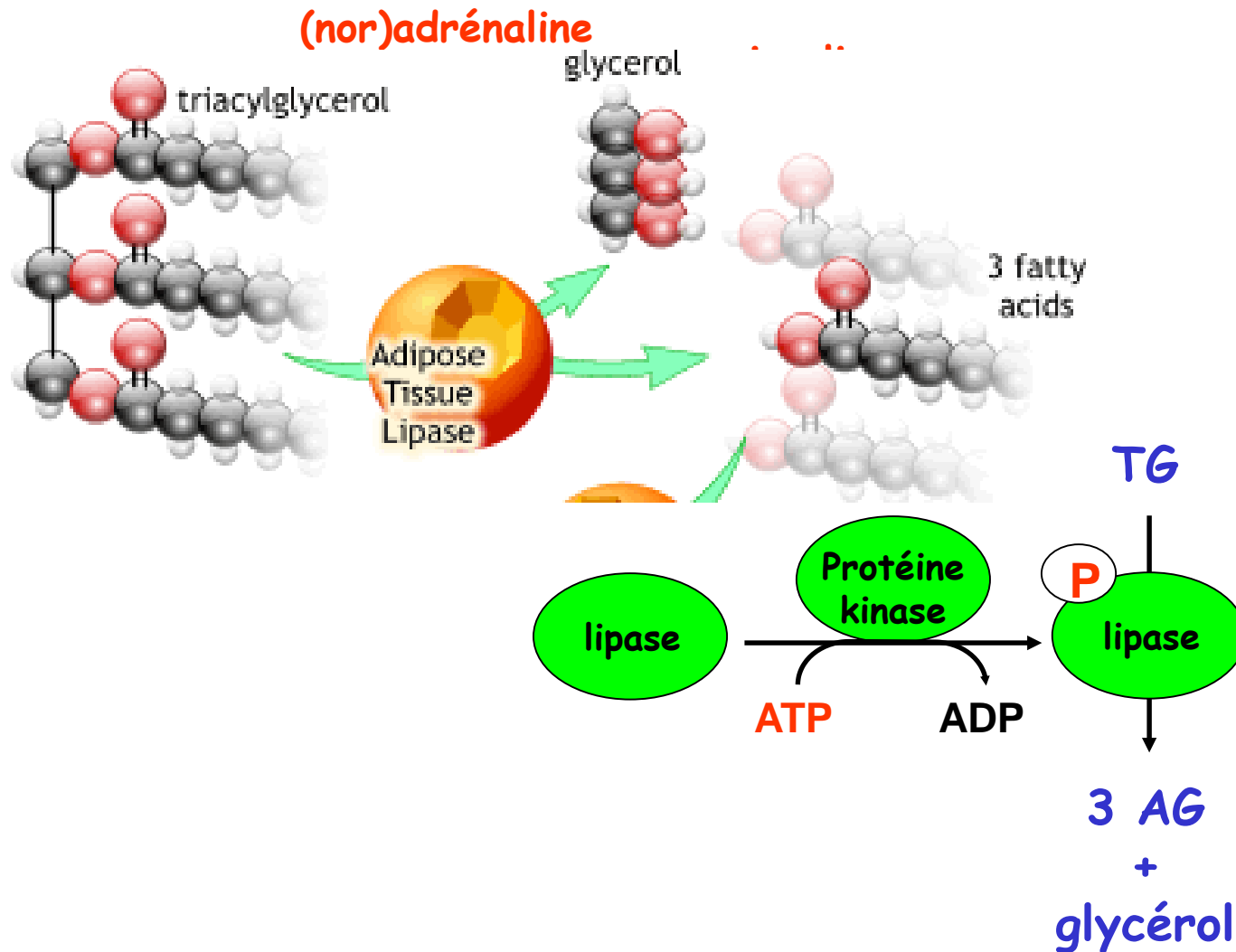
## Catabolisme des lipides de réserve

1. Lipolyse des triacylglycérols
2. Activation des AG
3.  $\beta$ -oxydation mitochondriale des AG
4. Bilan
5.  $\beta$ -oxydation peroxysomale

# Métabolisme lipidique

## Catabolisme

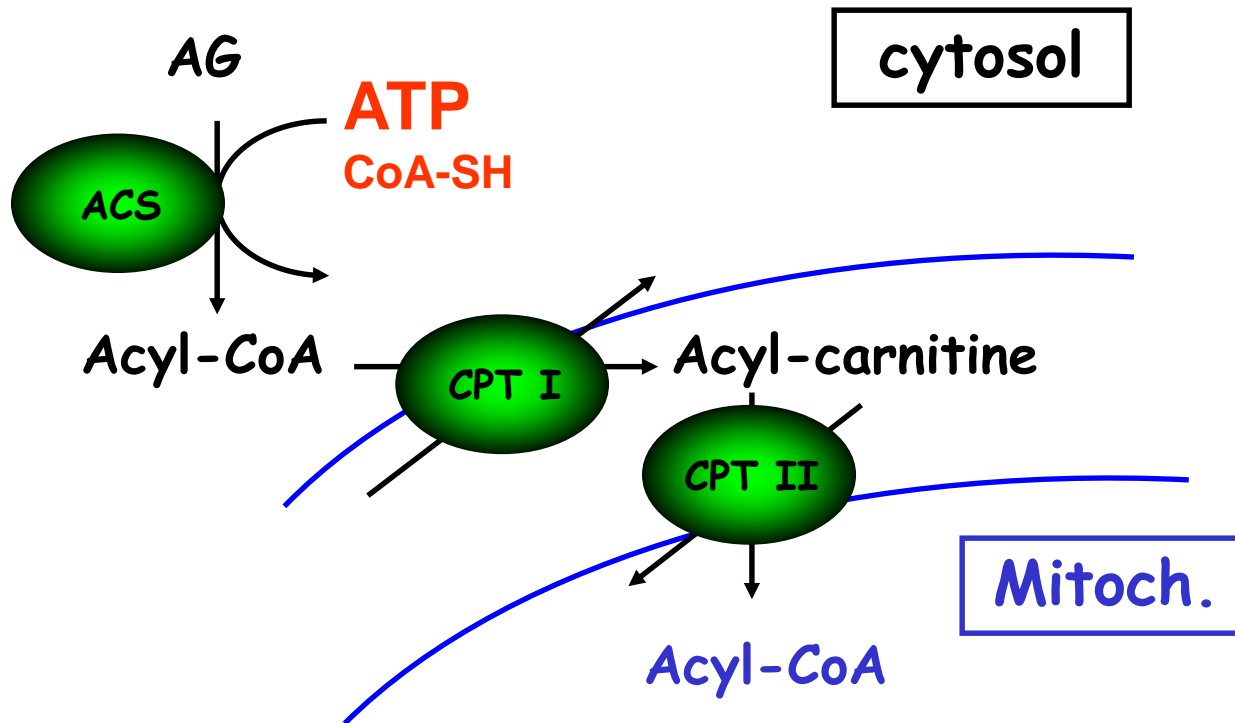
### 1. Lipolyse des triacylglycérols



# Métabolisme lipidique

## Catabolisme

### 2. Activation des AG



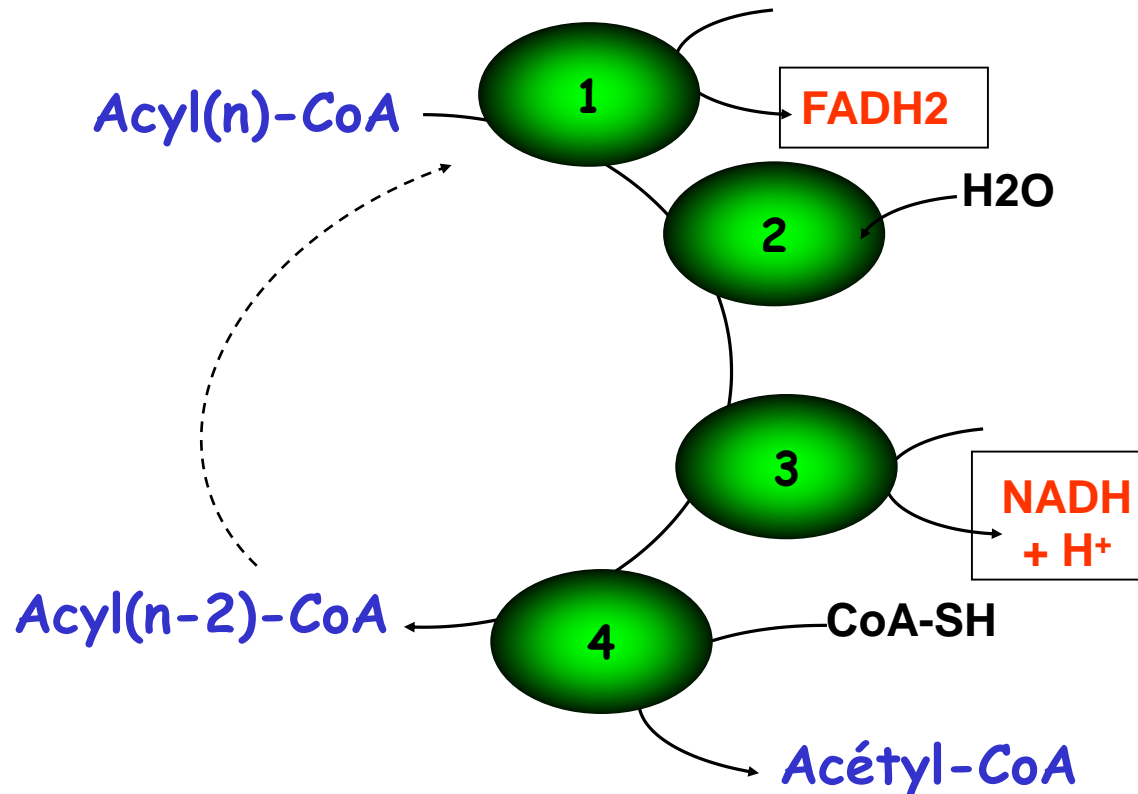
ACS : Acyl-CoA synthase

CPT : Carnitine palmitoyl transférase

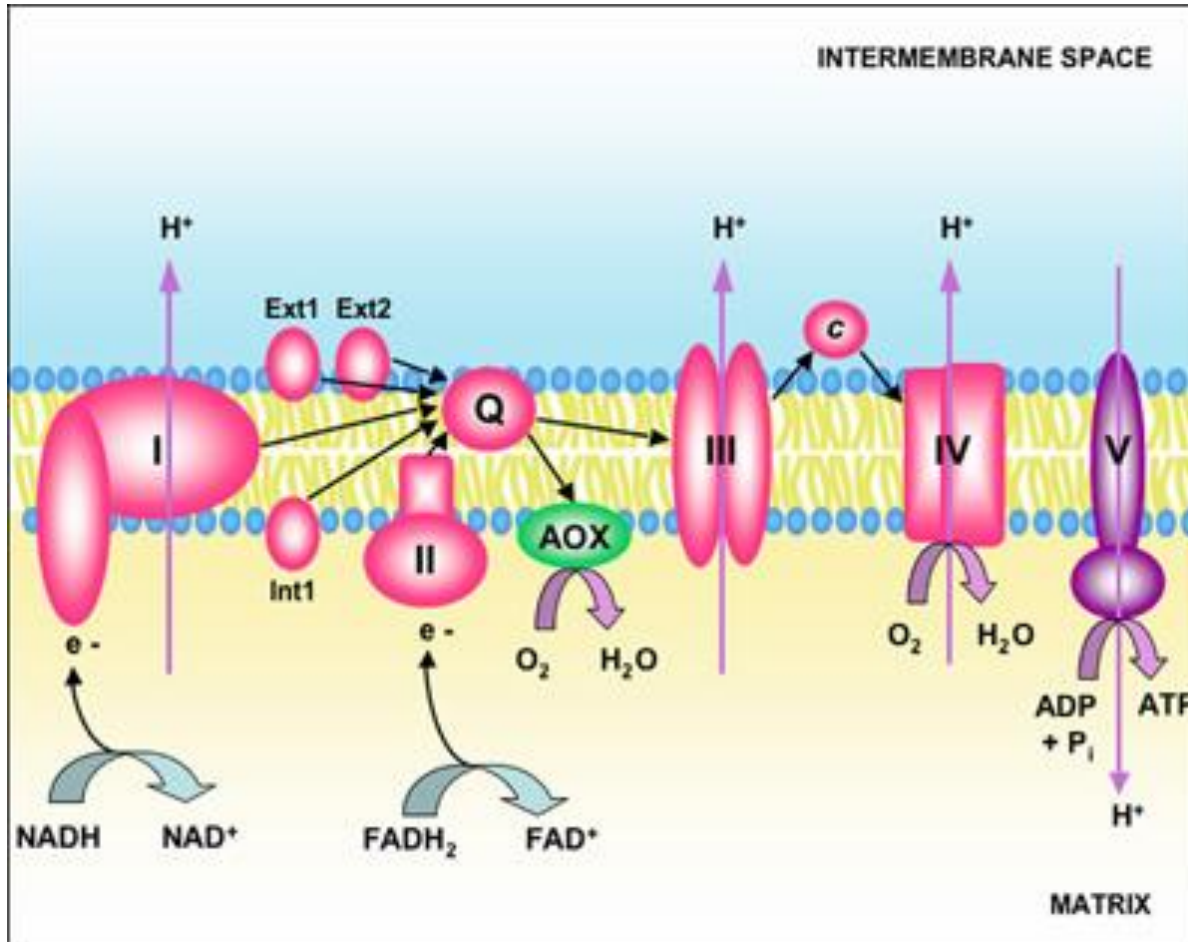
# Métabolisme lipidique

## Catabolisme des AG

### 3. $\beta$ -oxydation mitochondriale



- 1 : Acyl-CoA déshydrogénase
- 2 : énoyl-CoA hydratase
- 3 : L- $\beta$ -hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase
- 4 :  $\beta$ -céto-thiolase





# Métabolisme lipidique

## Catabolisme des AG

### 4. Bilan $\beta$ -oxydation mitoch.

Palmitate (C16)

$$= (8 \times 12) + (7 \times 5) - 1$$

$$= 130 \text{ ATP}/16\text{C} \quad \rightarrow 1\text{C} \sim 8 \text{ ATP}$$

Stearate (C18)

$$= (9 \times 12) + (8 \times 5) - 1$$

$$= 147 \text{ ATP}/18\text{C} \quad \rightarrow 1\text{C} \sim 8 \text{ ATP}$$

$$1\text{TG} = 3\text{AG}$$

Glucose (C6)

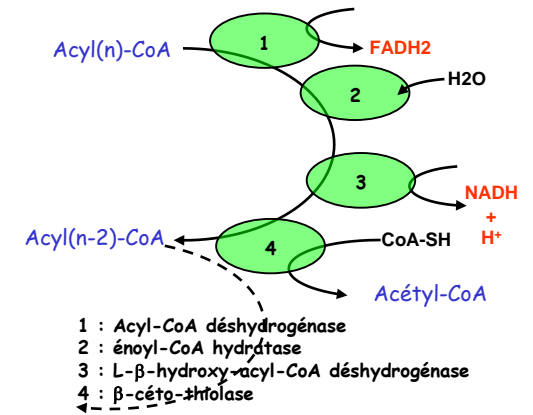
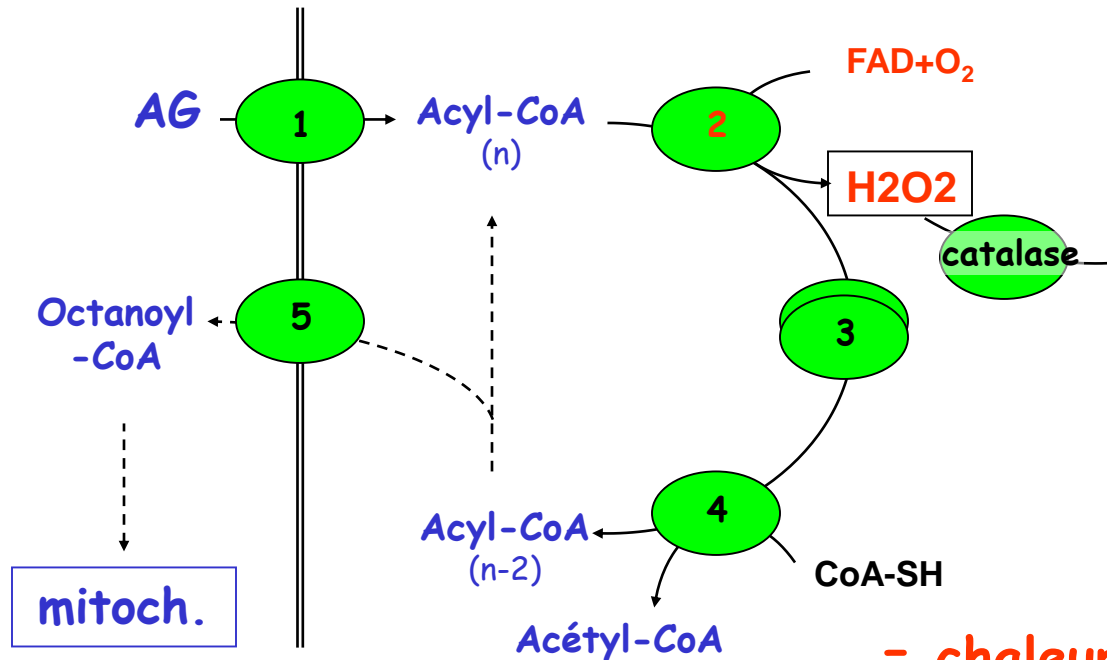
$$= 38 \text{ ATP}/6\text{C}$$

$$\rightarrow 1\text{C} \sim 6 \text{ ATP}$$

# Métabolisme lipidique

## Catabolisme des AG

### 5. $\beta$ -oxydation peroxysomale



- 1 : Acyl-CoA déshydrogénase
- 2 : énoyl-CoA hydratase
- 3 : L- $\beta$ -hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase
- 4 :  $\beta$ -céto-thiolase

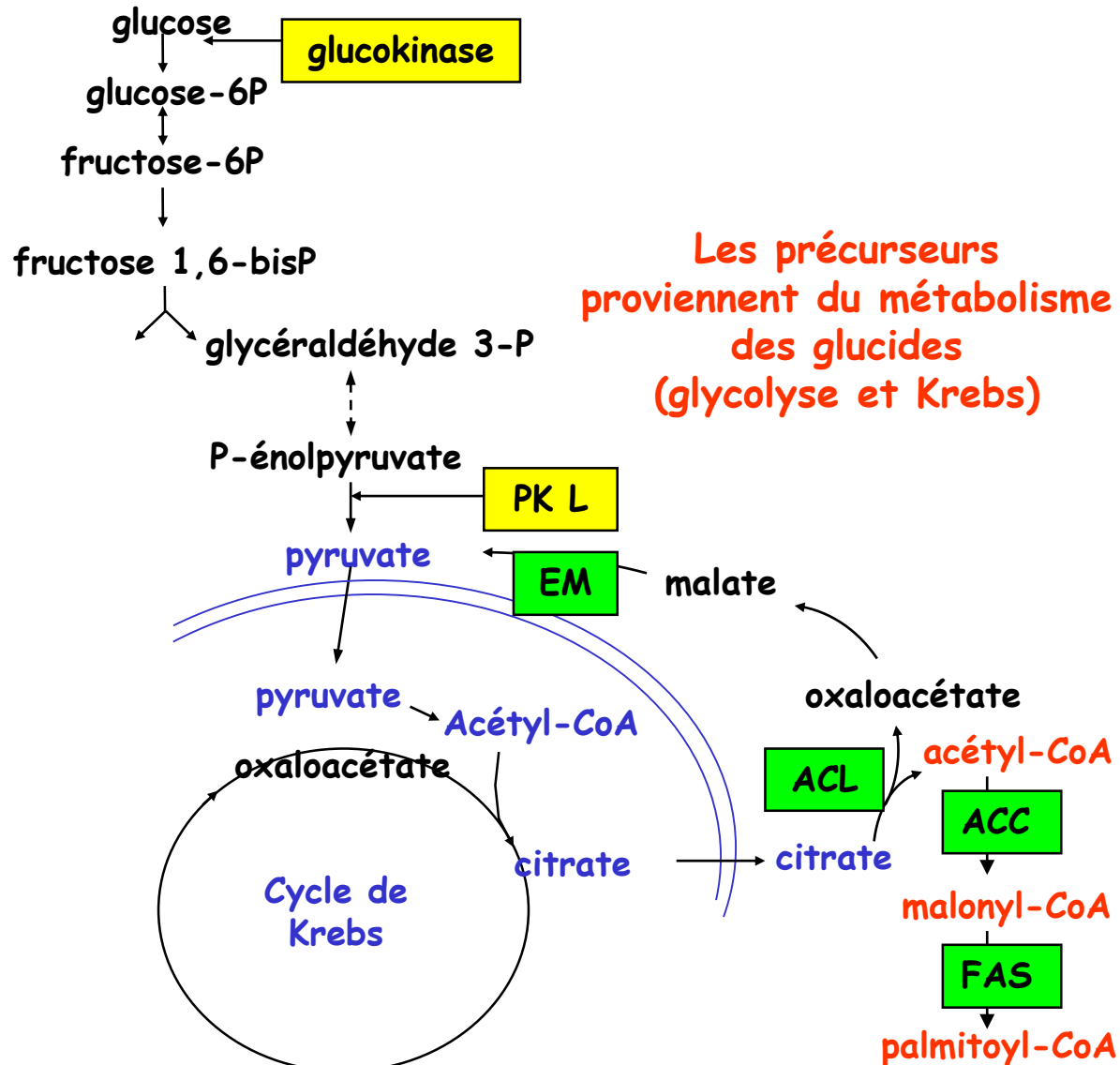
= chaleur (brûlage)

- 1: acyl-CoA synthase
- 2: acyl-CoA oxydase
- 3: enoyl-CoA hydratase/hydroxyacyl déshydrogénase
- 4: 3-cétoacyl-CoA thiolase
- 5: carnitine octanoyl transférase



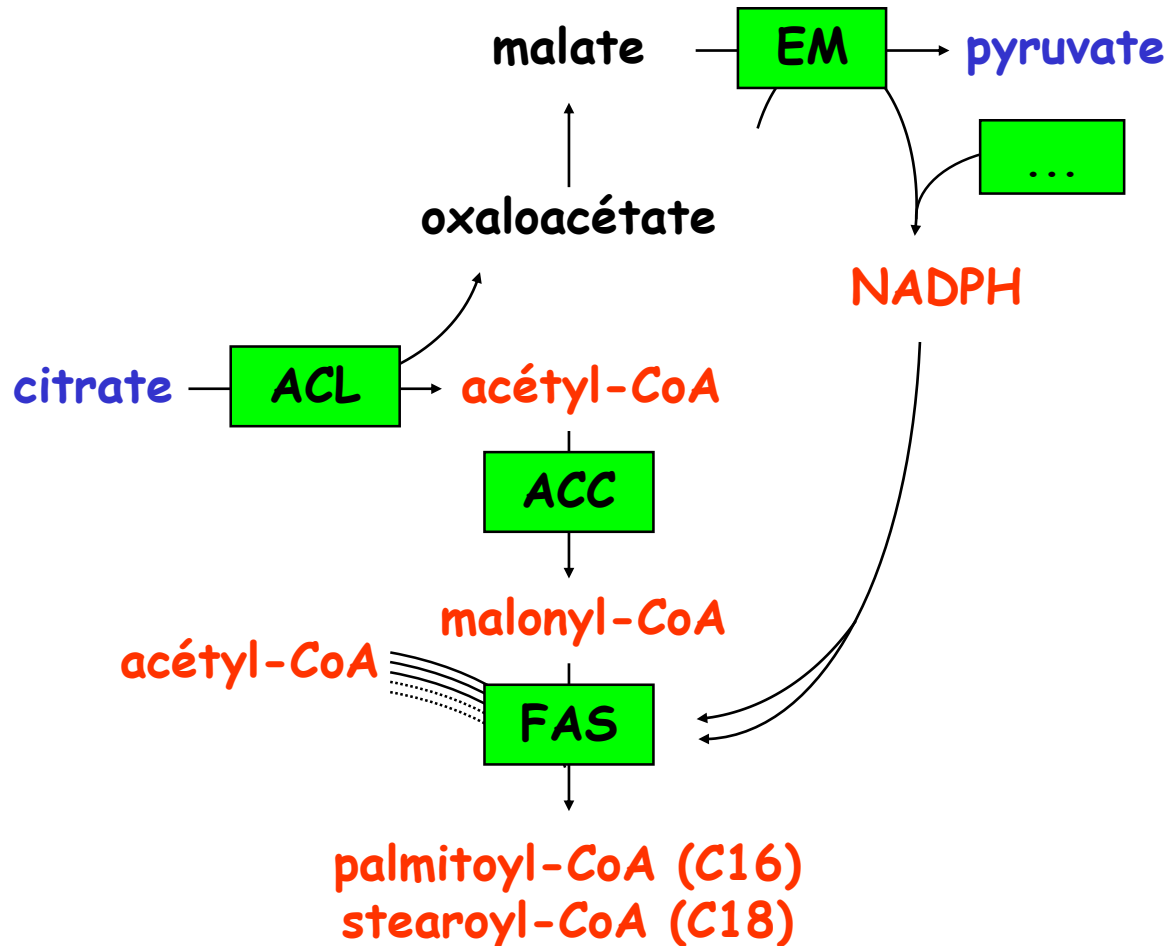
# Lipogenèse

## 1 : Schéma d'ensemble



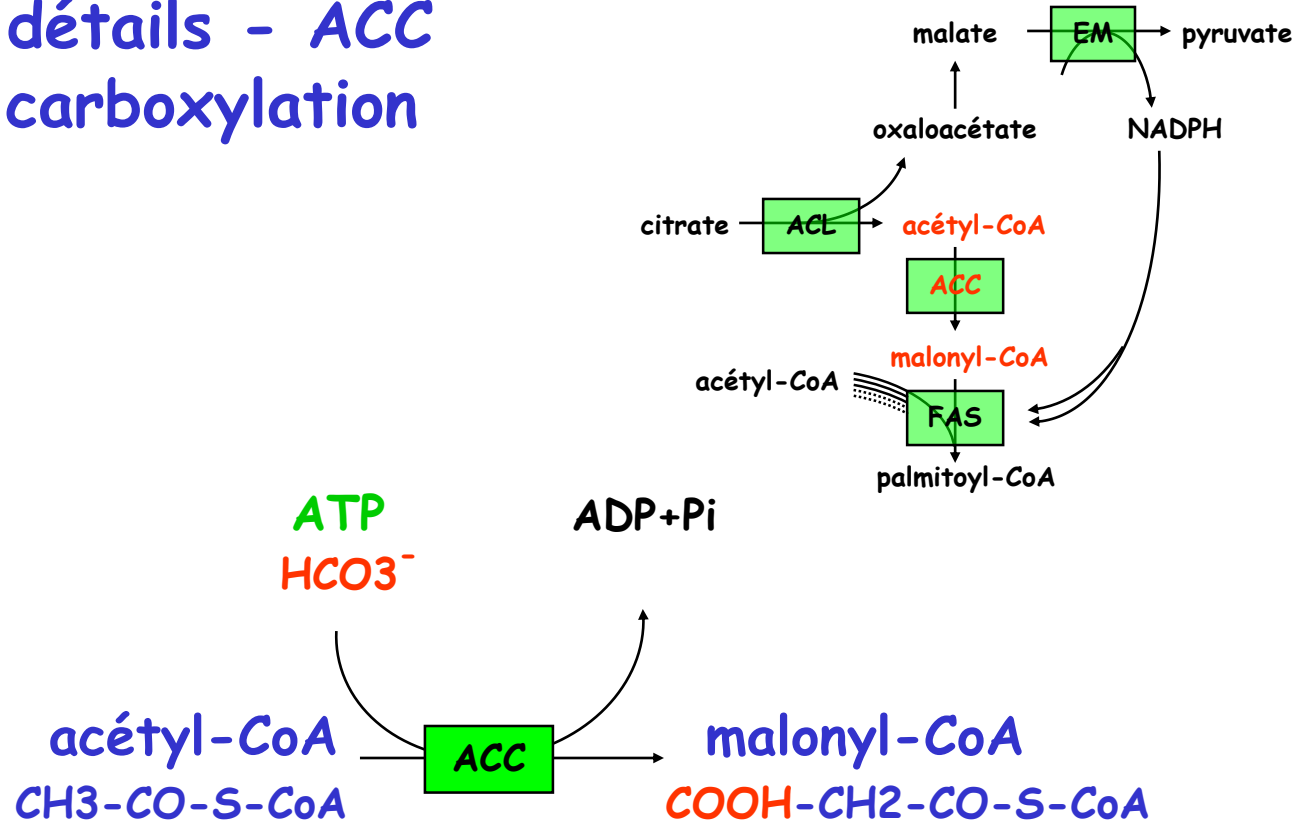
# Lipogenèse

## 2 : lipogénèse proprement dite



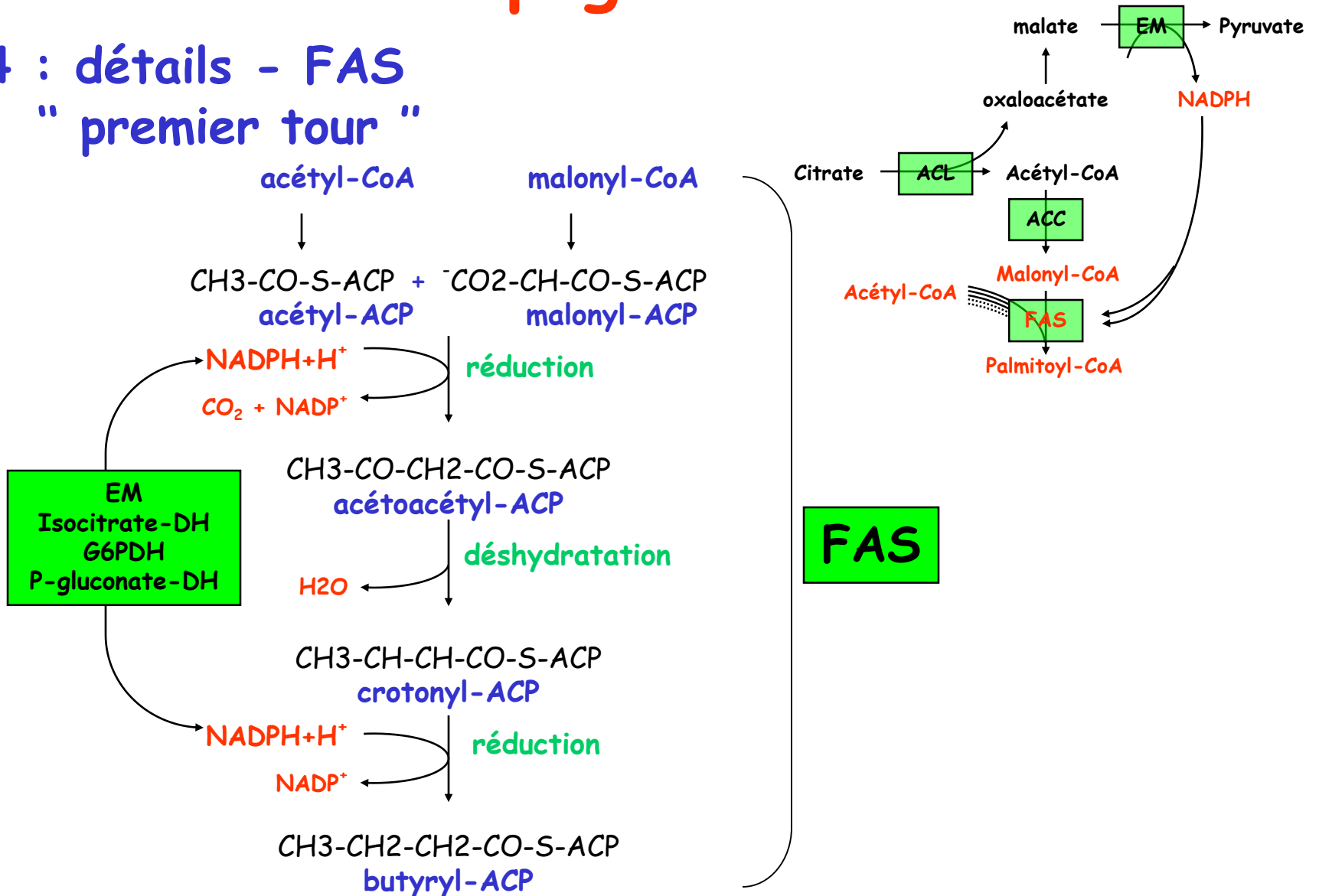
# Lipogenèse

## 3 : détails - ACC carboxylation



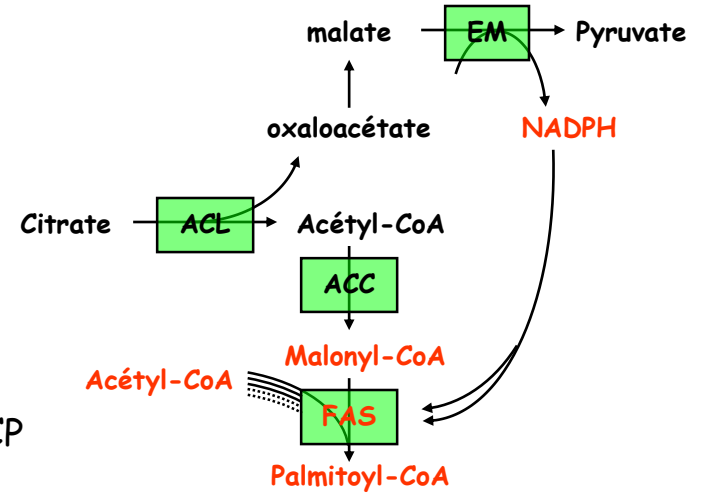
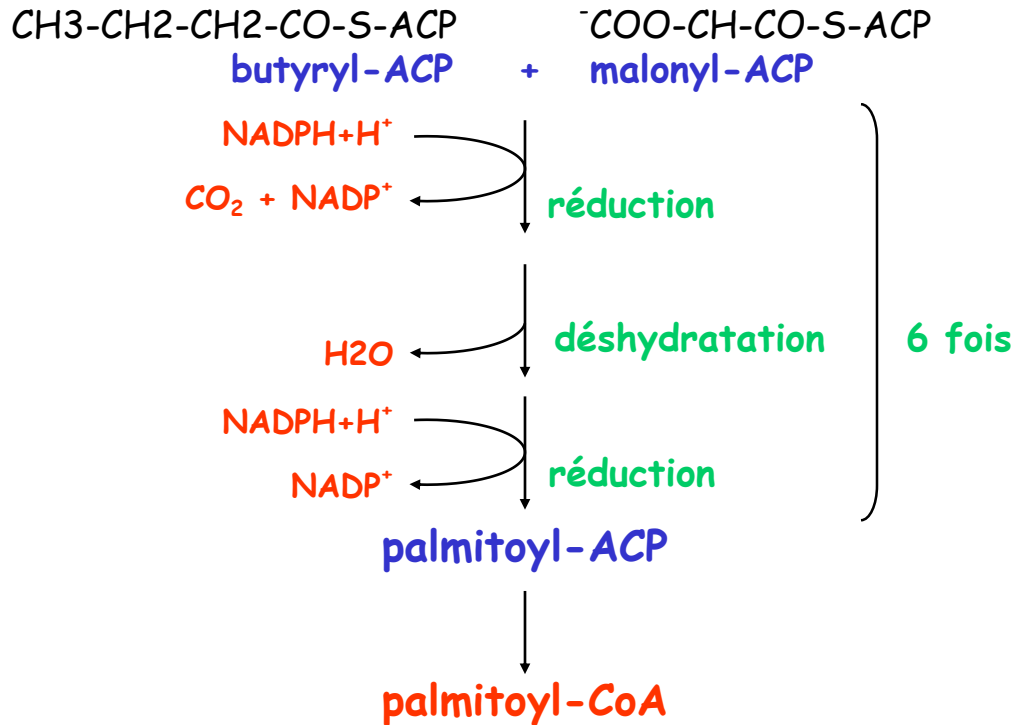
# Lipogenèse

## 4 : détails - FAS " premier tour "



# Lipogenèse

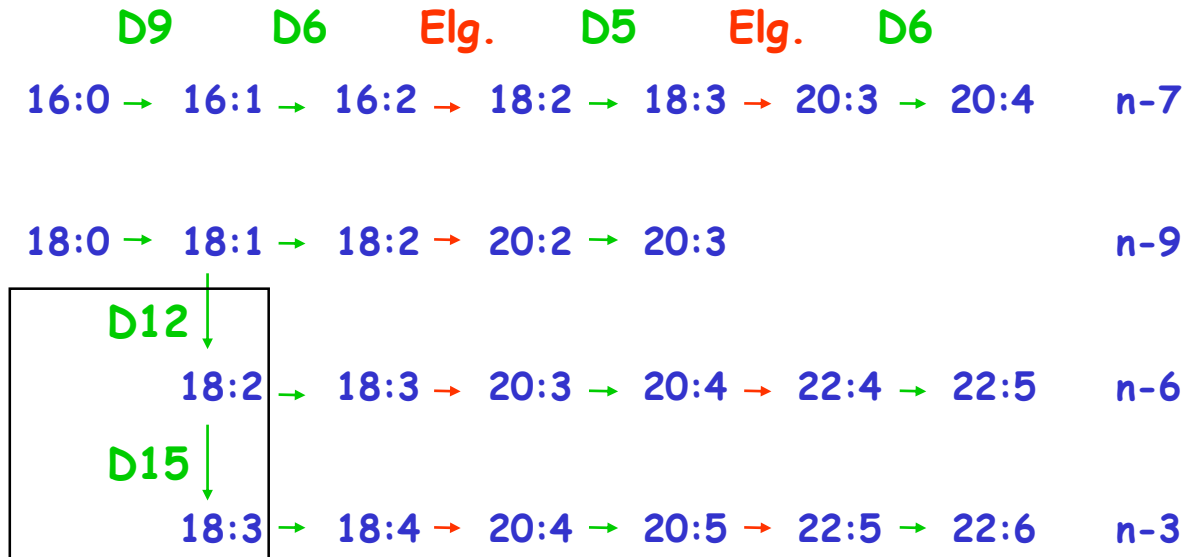
## 5 : détails - FAS tours suivants



# Lipogenèse

## 6 : désaturations et élongations

-> acides gras (poly)insaturés

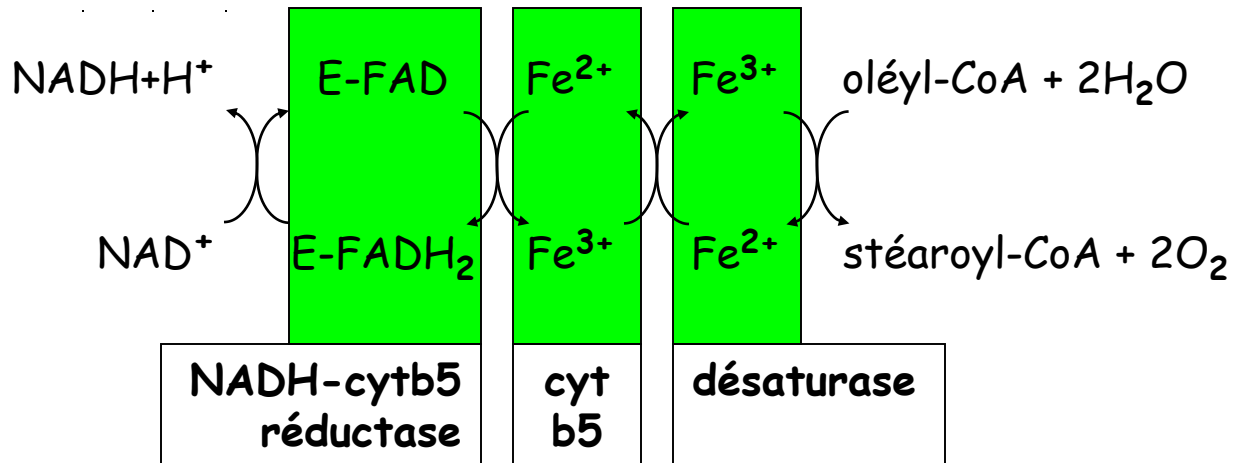


# Lipogenèse

7 :  $\Delta^9$  désaturation ( $\omega 9$ , n-9),  
stéaroyl-CoA désaturase

palmitate  $\rightarrow$  palmitoléate  
C16:0  $\rightarrow$  C16:1

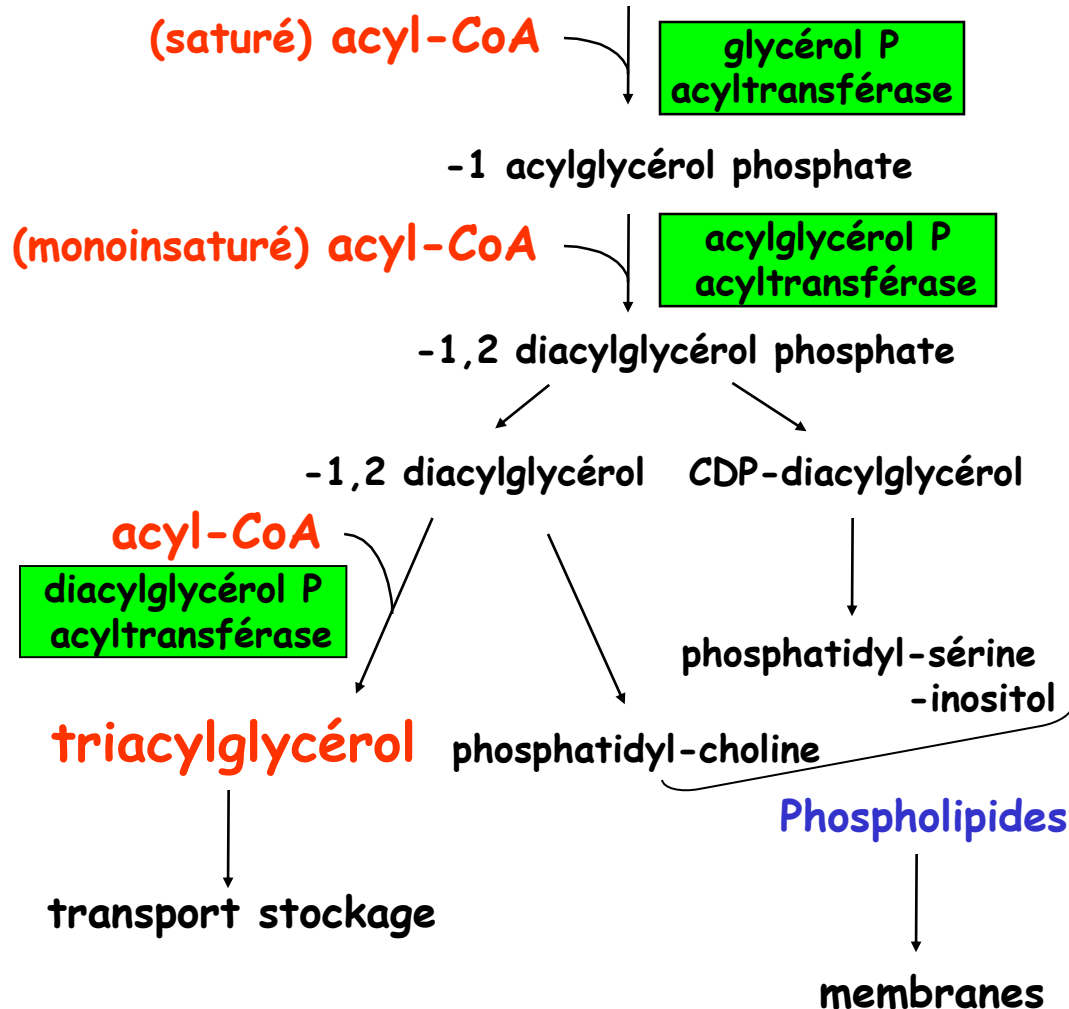
stéarate  $\rightarrow$  oléate  
C18:0  $\rightarrow$  C18:1



# Lipogenèse

## 8 : synthèse des triacylglycérols (TG)

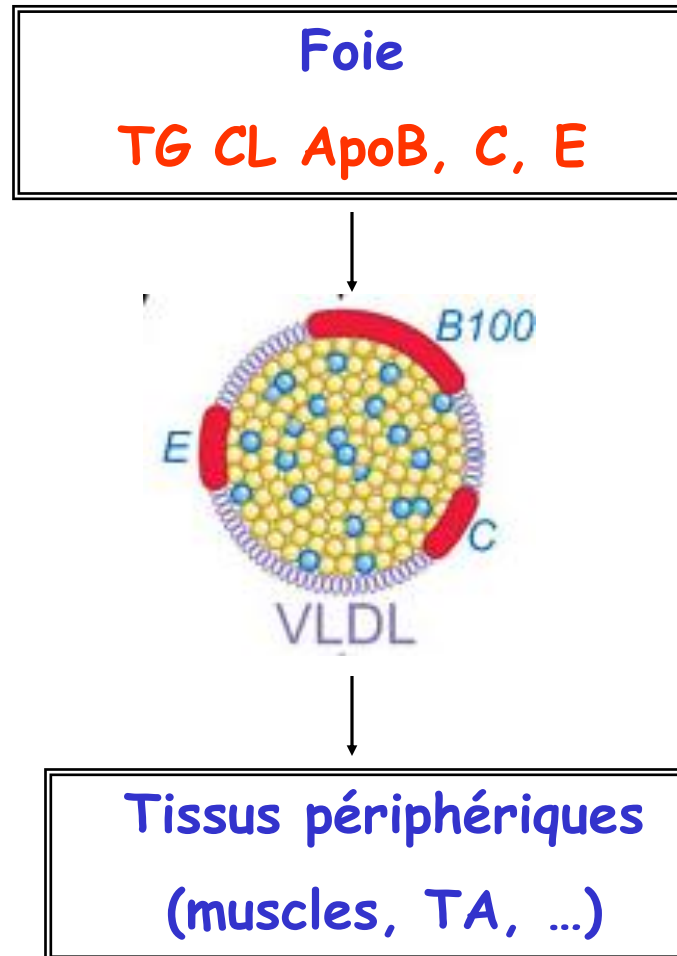
Glycérol 3P

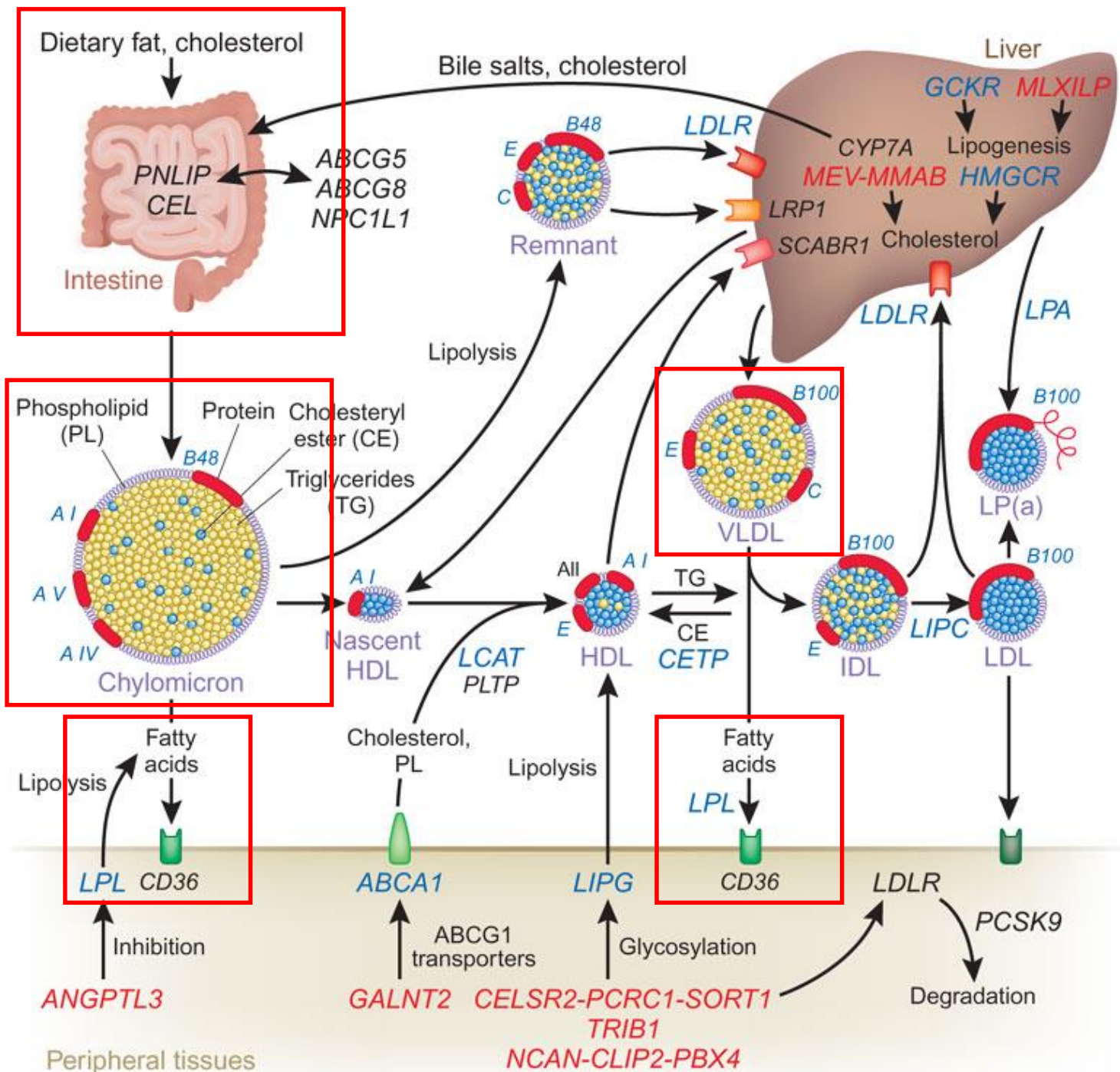




# Lipogenèse

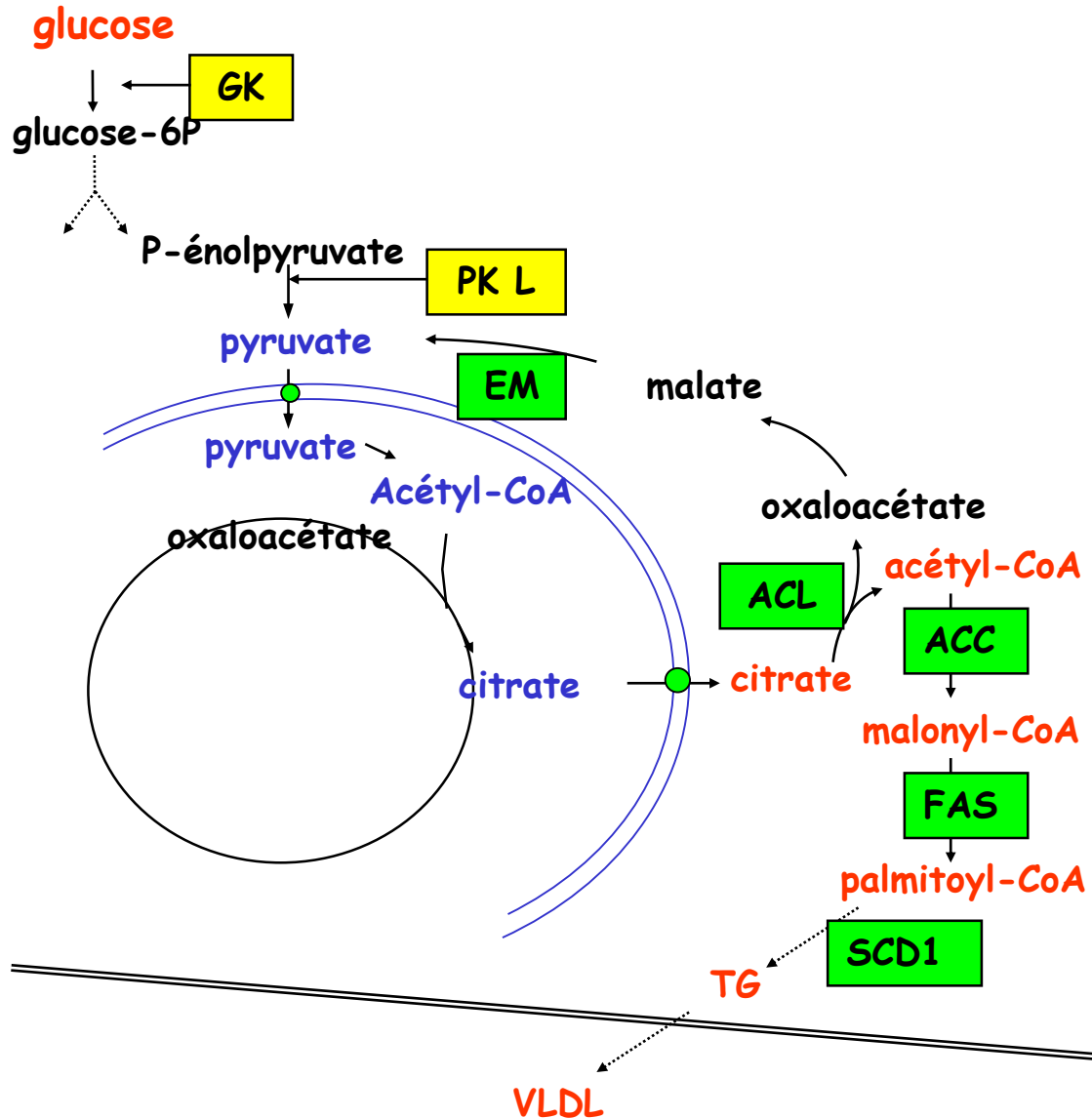
9 : sécrétion et stockage des TG  
(VLDL, tissu adipeux)





# Régulations

## 1 : Schéma d'ensemble



# Régulations

## 1 : Généralités types de régulateurs

- alimentation

inhibiteurs : - jeûne  
- AG (polyinsaturés)  
- protéines

activateurs : glucose (sucres)

- hormones :

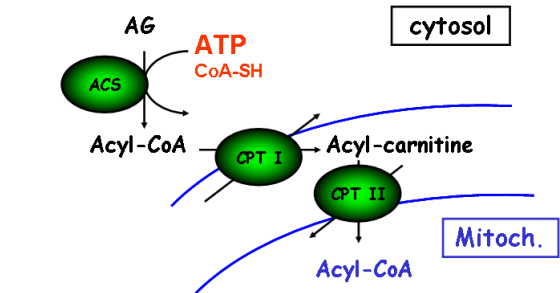
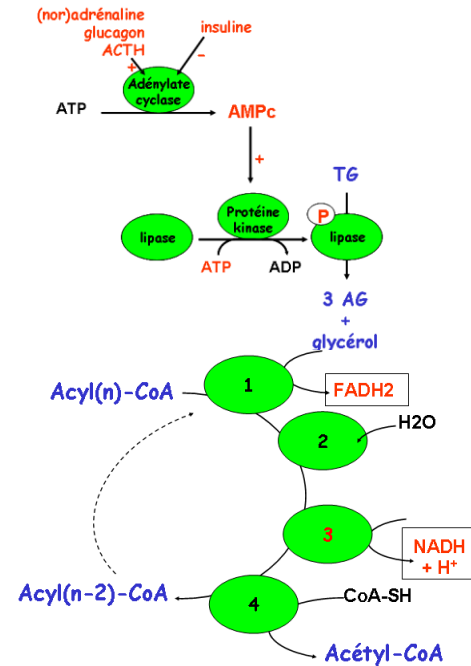
inhibitrices : glucagon, (nor)adrénaline

activatrices : insuline  
(T3, oestrogènes, glucocort.)

# Régulations

## 2 : Généralités interconnexion des métabolismes

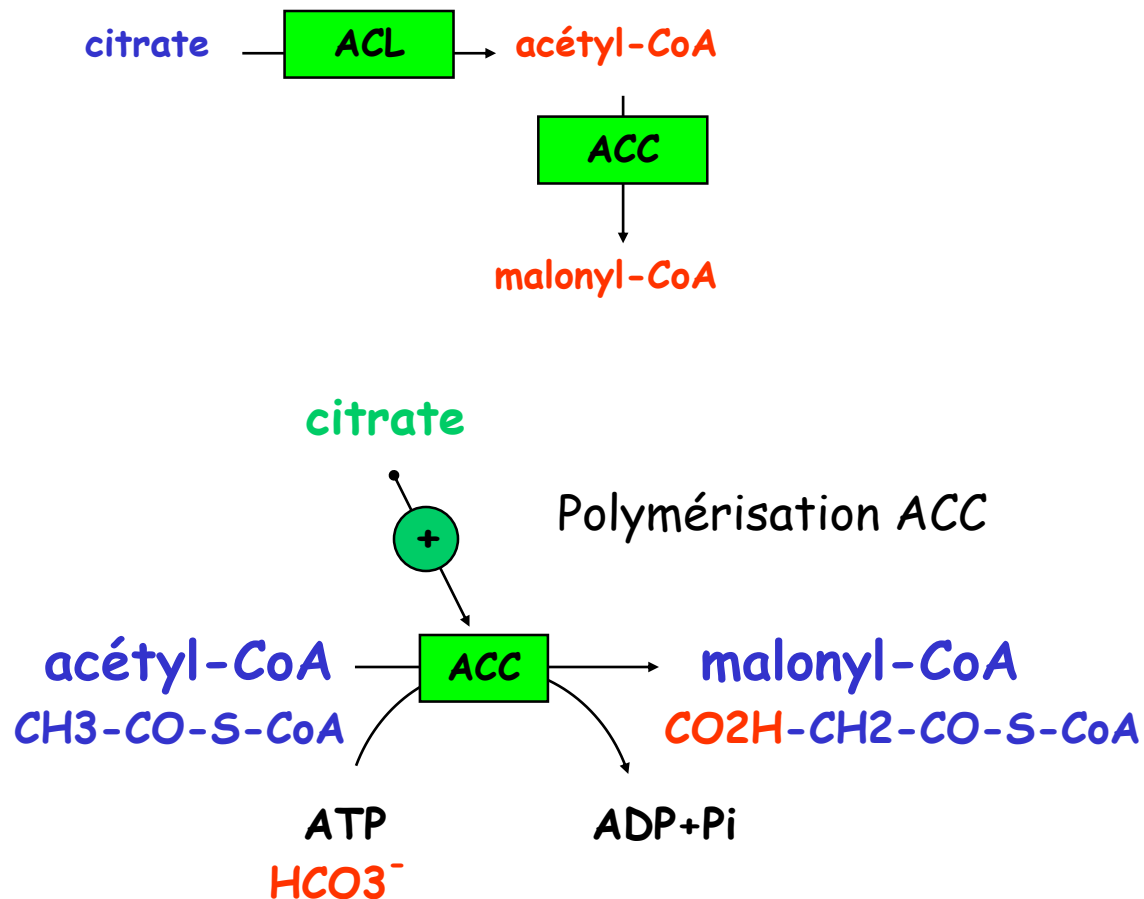
- jeûne => lipolyse
  - > adrénaline, glucagon -> +/lipase
  - > libération AG
  - =>  $\beta$ -oxydation
  - > NADH -> -/3-hydroxyacyl-CoA DH
- réalimentation = lipogénèse #  $\beta$ -oxydation
  - glucose -> acétyl-CoA -> -/thiolase
  - > citrate -> +/ACC
  - ACC -> malonyl-CoA -> -/CPT I
  - palmitoyl-CoA -> -/translocase du citrate
  - > -/G6PDH (-/NADPH)



**ACC est l'enzyme clé des régulations à court terme de la lipogénèse**

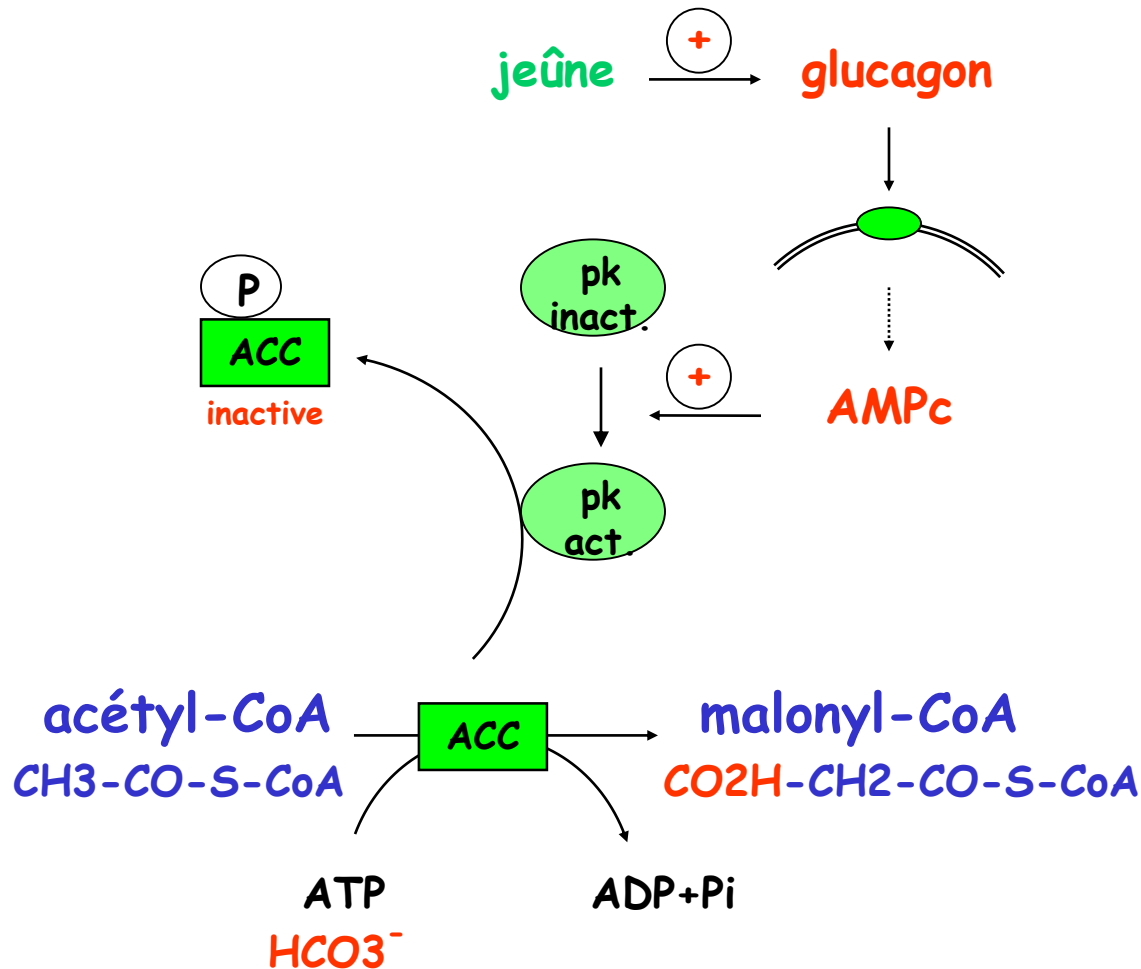
# Régulations

## 3 : régulation à court terme de l'ACC = régul. allostérique



# Régulations

## 4 : régulations à court terme de l'ACC = phosphorylation



# Régulations

## 5 : régulations à long terme

= modulation de l'expression des gènes de la lipogenèse

activation ou inhibition de la transcription



modification de la concentration en ARNm



modification de la concentration d'enzyme  
(et de l'activité enzymatique)



# Régulations

## 5 : régulations à long terme

= modulation de l'expression des gènes de la lipogenèse

activation ou inhibition de la transcription

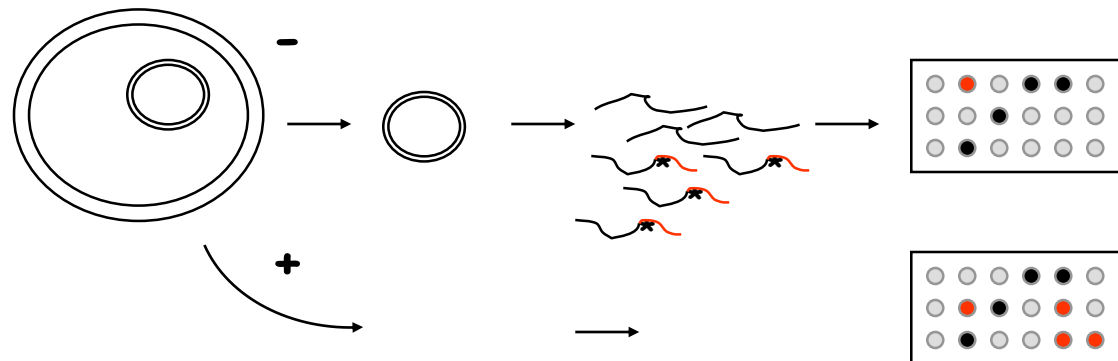
-> Transcription *in vitro* (run-on)

cellules ou tissus traités avec et sans effecteur

extraction des noyaux (ARN "bloqués" en synthèse)

transcription *in vitro* (run on) + rUTP\*

hybridation des ARN\* synthétisés



## Hormonal Regulation of Stearoyl Coenzyme-A Desaturase 1 Activity and Gene Expression in Primary Cultures of Chicken Hepatocytes

Pascal Lefevre,\* Christian Diot,\* Philippe Legrand,† and Madeleine Douaire\*.<sup>1</sup>

*\*Laboratoire Associé INRA-ENSA de Génétique Animale and †Laboratoire Associé INRA-ENSA de Biochimie, 65 rue de Saint Briec, 35042 Rennes cedex, France*

### **Transcription « hépatique » du gène SCD1 chez le poulet**

- **Insuline active**
- **Glucagon inhibe**

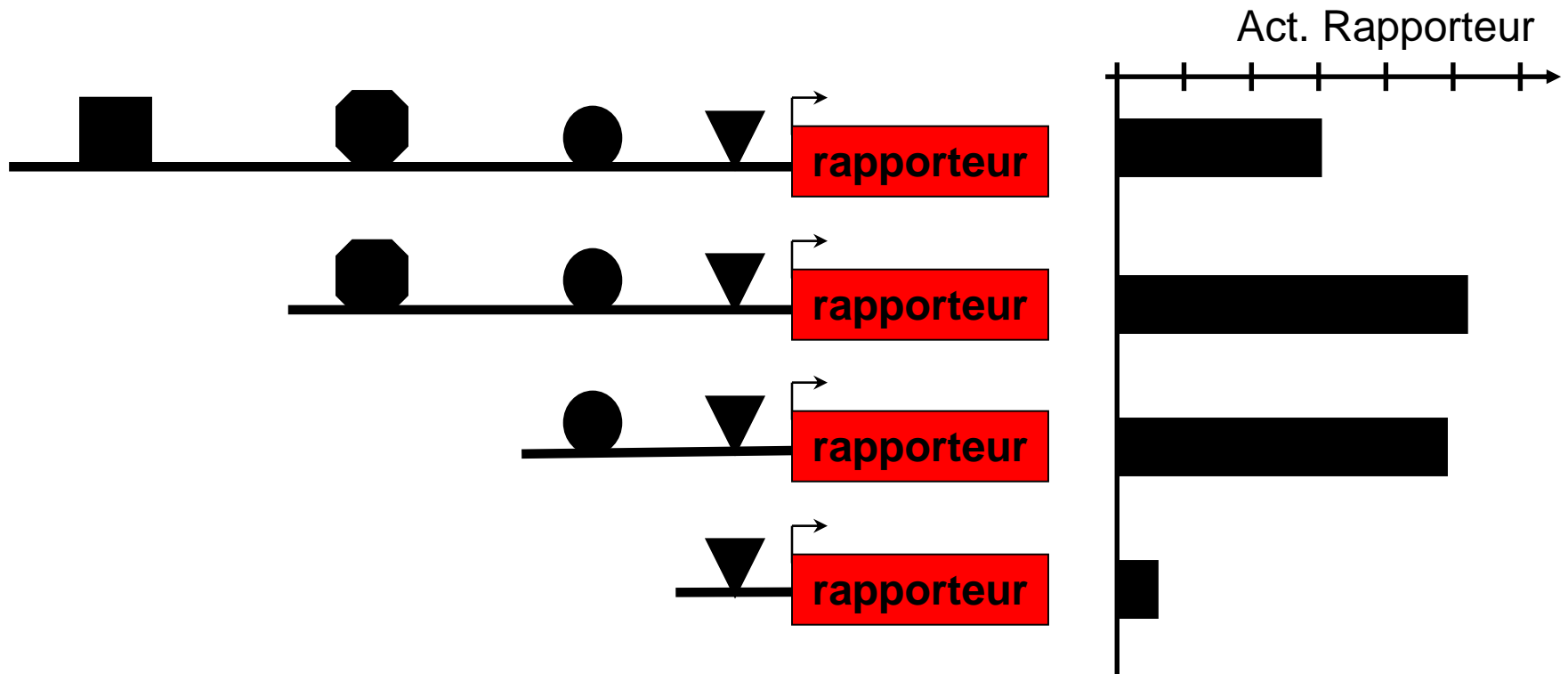
# Régulations

## 5 : régulations à long terme

= modulation de l'expression des gènes de la lipogenèse

### caractérisation des promoteurs

- transfection transitoire, promoteurs délétés



# Régulations

- Travaux LXR

Biochemical and Biophysical Research Communications **280**, 25–31 (2001)

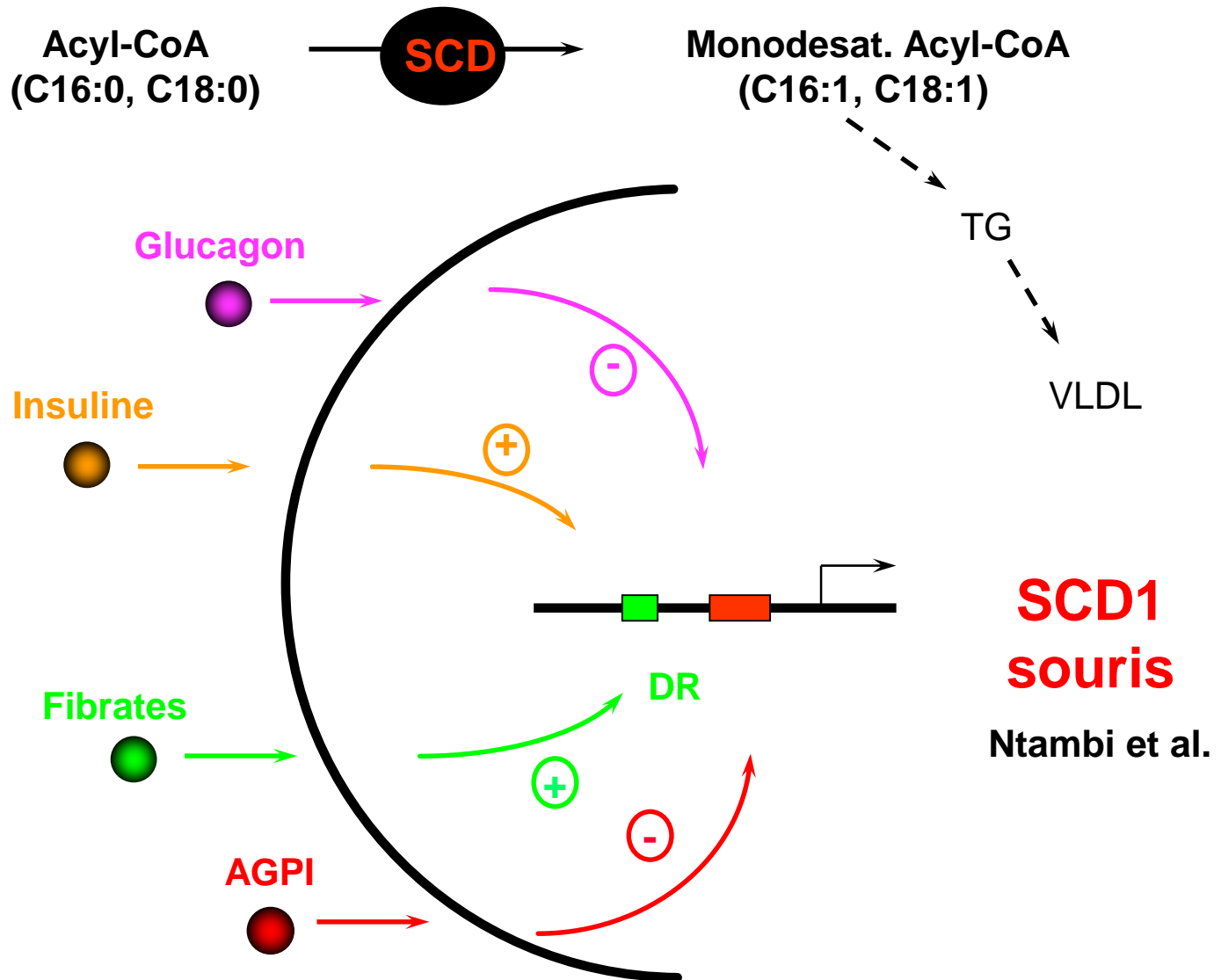
doi:10.1006/bbrc.2000.4070, available online at <http://www.idealibrary.com> on **IDEAL**<sup>®</sup>

## Effects of Polyunsaturated Fatty Acids and Clofibrate on Chicken Stearoyl-CoA Desaturase 1 Gene Expression

Pascal Lefevre, Eddy Tripon, Céline Plumelet, Madeleine Douaire, and Christian Diot<sup>1</sup>

*Unité Mixte de Recherche INRA-ENSA de Génétique Animale, 65 rue de Saint-Brieuc, 35042 Rennes cedex, France*

# Régulations métaboliques de l'expression de SCD1



# Régulations métaboliques de l'expression de SCD1

Cellules : LMH, lignée hépatome poulet Leghorn mâle

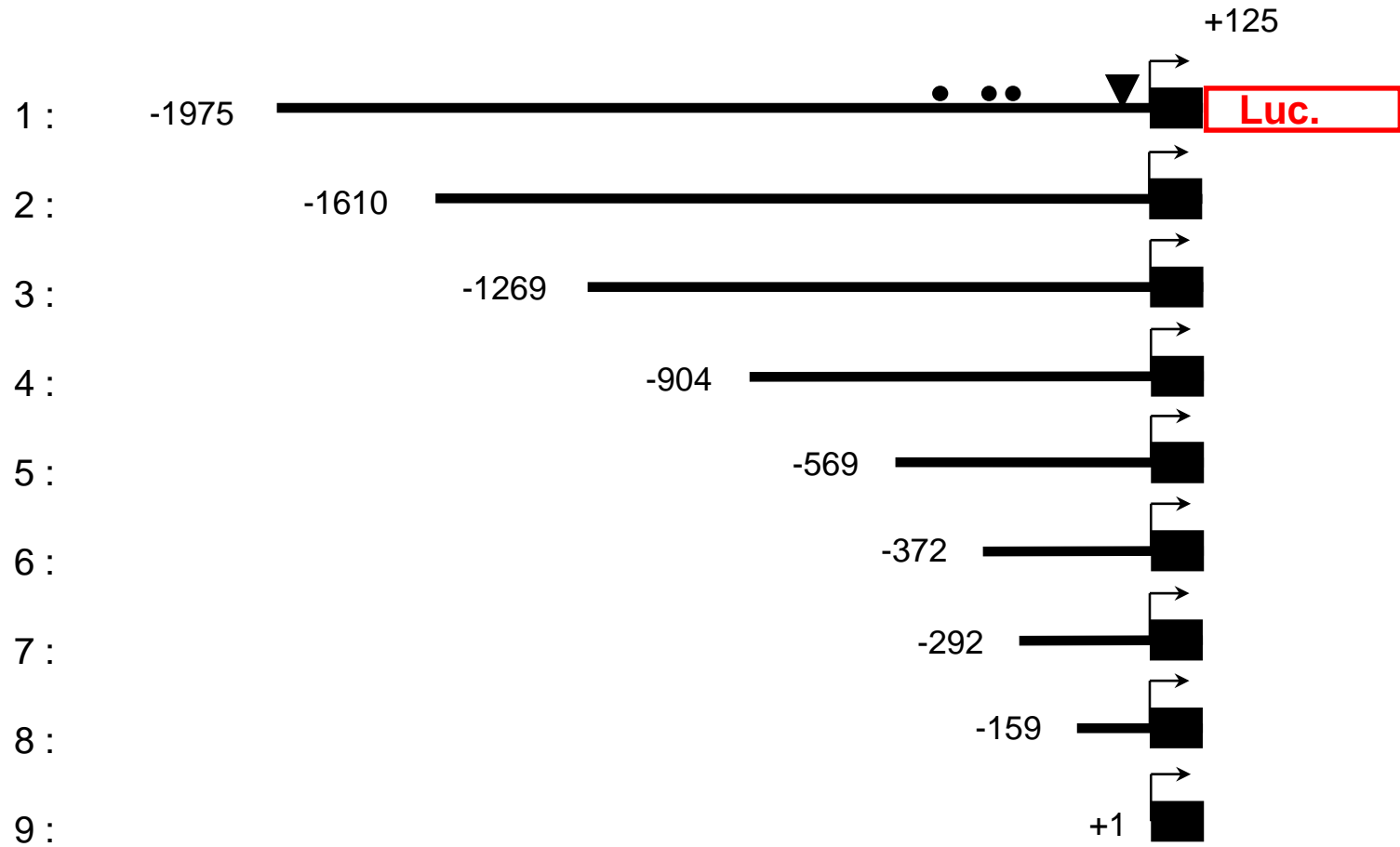
Transfection transitoire par électroporation

Plasmides :

- . Promoteur SCD1 poulet, délétions 5'
- . Luciferase

Effecteurs : Insuline, Glucagon, AGPI, fibrates

# Plasmides, délétions du promoteur SCD1

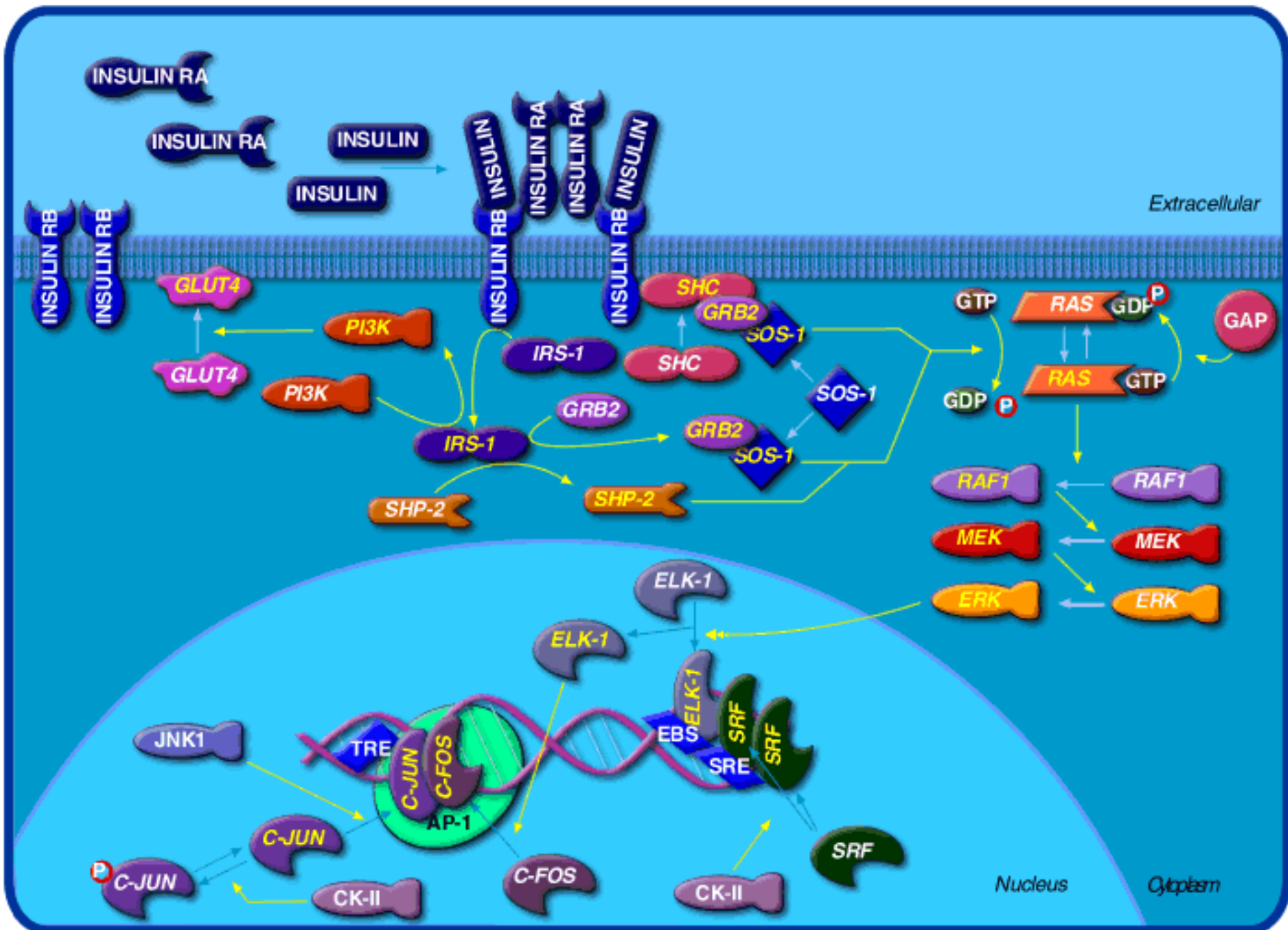


# Régulation de l'expression de SCD1

Effecteurs, -372/+125

<b>Effecteurs conc.</b>	<b>Insuline 1 <math>\mu</math>M</b>	<b>Arach. 100 <math>\mu</math>M</b>	<b>ETYA 25 <math>\mu</math>M</b>	<b>Clofibrate 1 mM</b>
<b>Effets (Traité/témoin)</b>	<b>3 - 4</b>	<b>0,3 - 0,6</b>	<b>0,25 - 0,5</b>	<b>1</b>

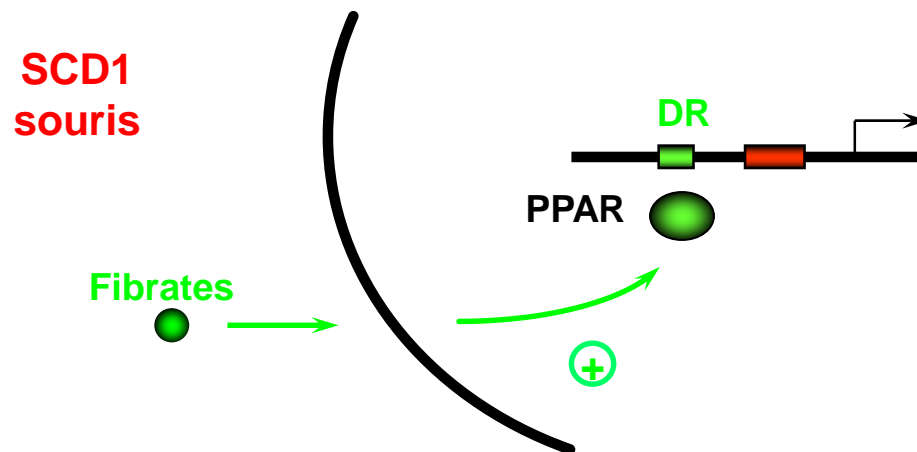




# Régulation de l'expression de SCD1

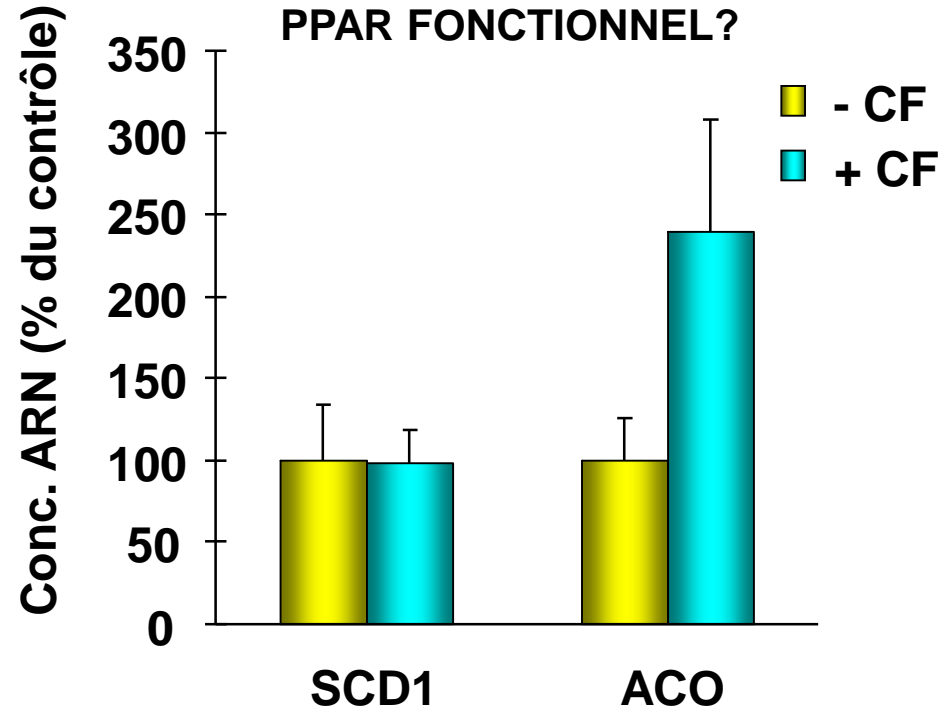
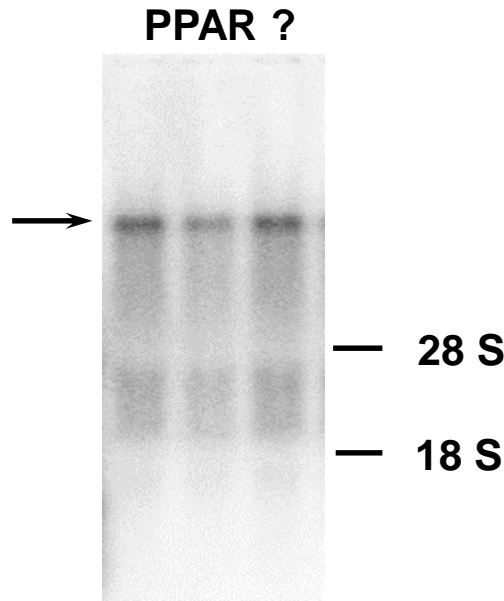
Effecteurs, -372/+125

Effecteurs conc.	Insuline 1 $\mu$ M	Arach. 100 $\mu$ M	ETYA 25 $\mu$ M	Clofibrate 1 mM
Effets (Traité/témoin)	3 - 4	0,3 - 0,6	0,25 - 0,5	<b>1</b>



# Régulation de l'expression de SCD1

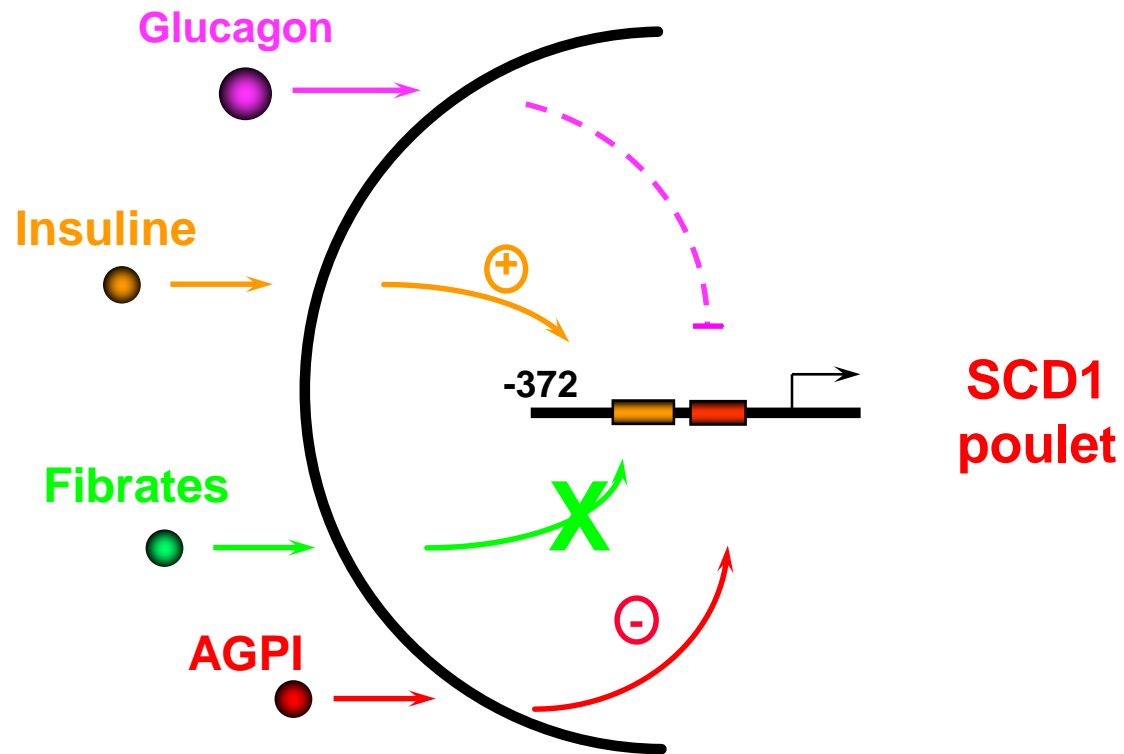
Clofibrate



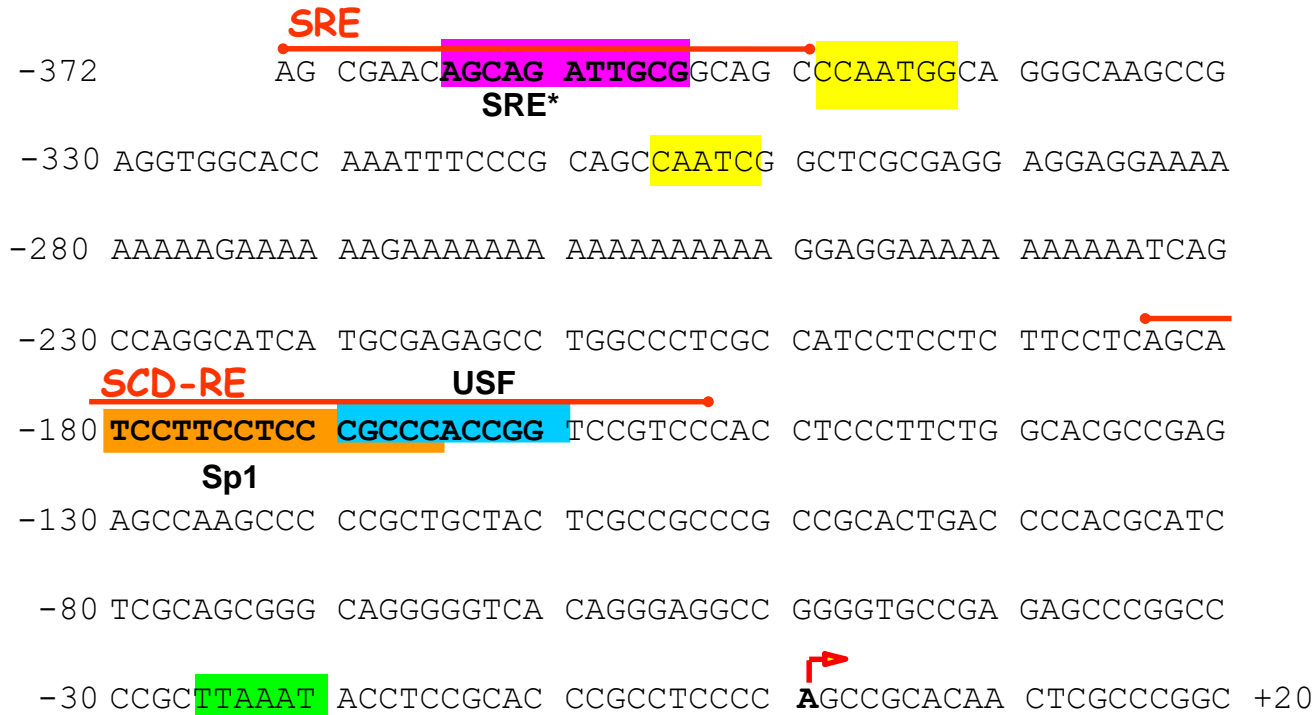
➤ PPAR est exprimé, mais pas impliqué

# Régulation de l'expression de SCD1

## Conclusion



# Régulation de l'expression de SCD1



- SCD1 and 2 (Ntambi et al.) / SRE \*
- ACL (Fukuda et al., 1997) / USF-Sp1

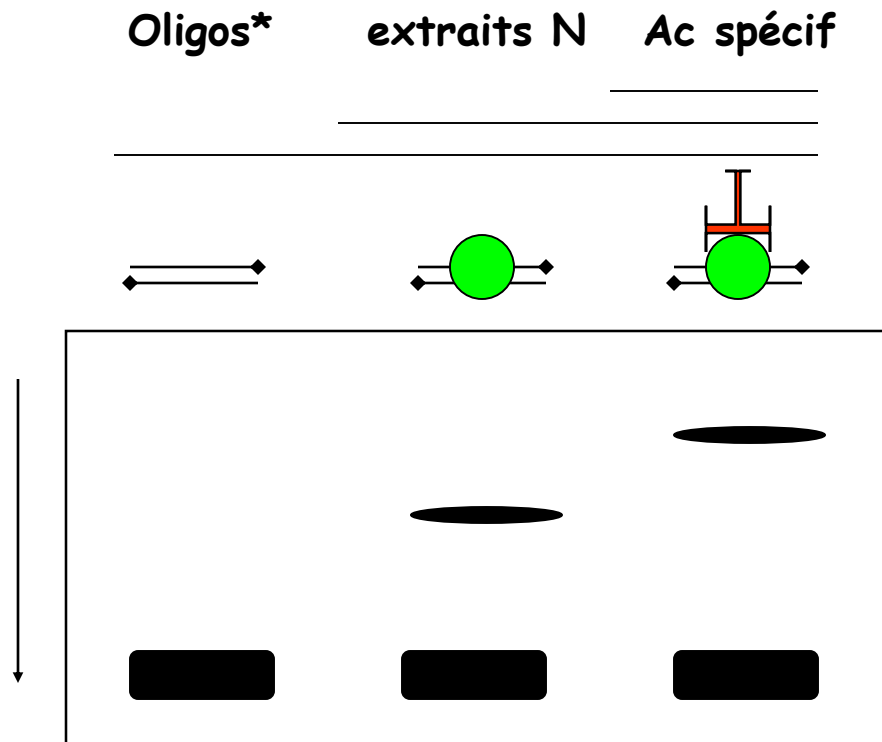
# Régulations

## 5 : régulations à long terme

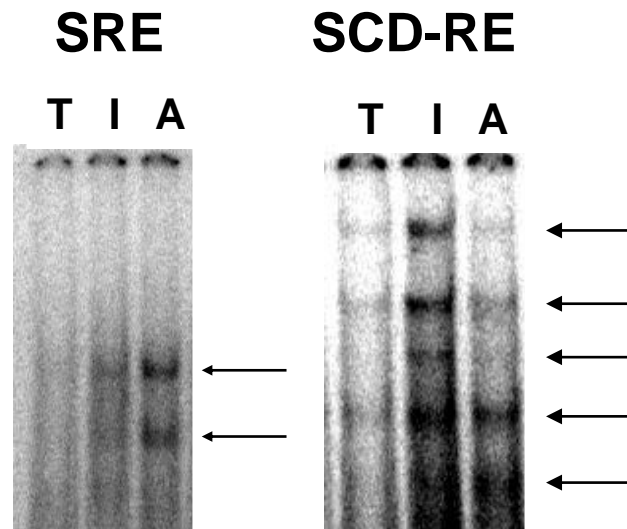
= modulation de l'expression des gènes de la lipogénèse, ...

### caractérisation des promoteurs

- retards sur gel



# Régulation de l'expression de SCD1



➤ Profils complexes, difficiles à interpréter

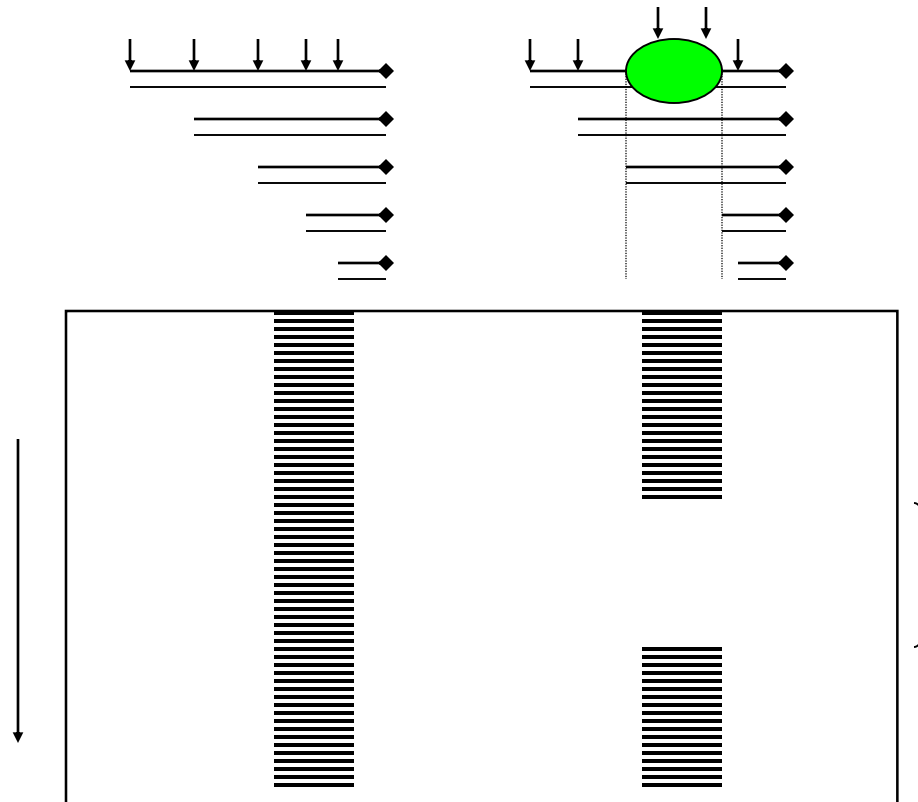
# Régulations

## 5 : régulations à long terme

= modulation de l'expression des gènes de la lipogénèse, ...

### caractérisation des promoteurs

- empreintes à la DNase (footprint) hydrolyse ménagée





# Régulations

## 5 : régulations à long terme

= modulation de l'expression des gènes de la lipogénèse, ...

Les gènes de la lipogénèse (ACL, ACC, FAS, SCD1, EM, ...) et/ou associés (PK-L, S14, ...) sont régulés de manière coordonnée.

insuline glucose, (T3, ...) : +

glucagon, AGPI (PUFA) : -

# Régulations

## 6 : La voie SREBP (bHLHLZ)



Coactivateur

1a Protein

1c Protein

2 Protein

Act

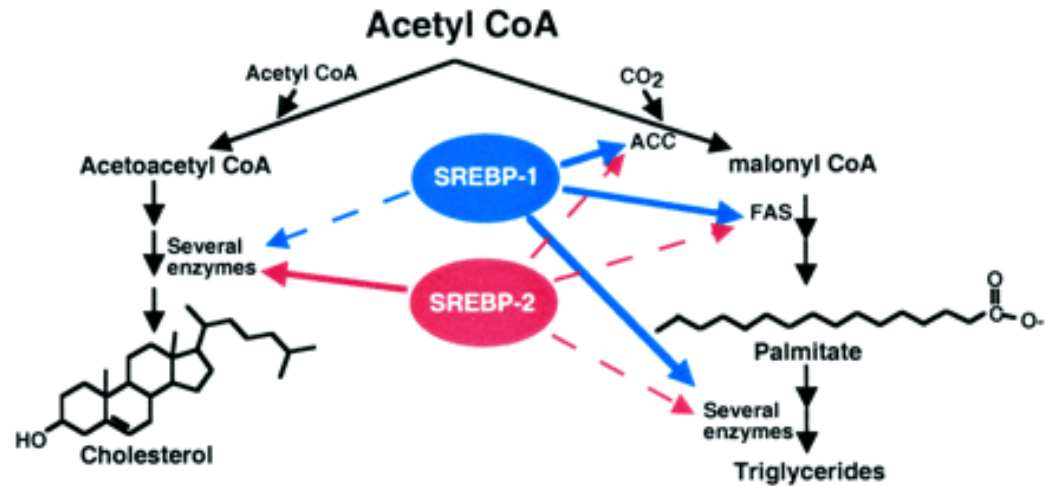
Cc foie

+++

1

+

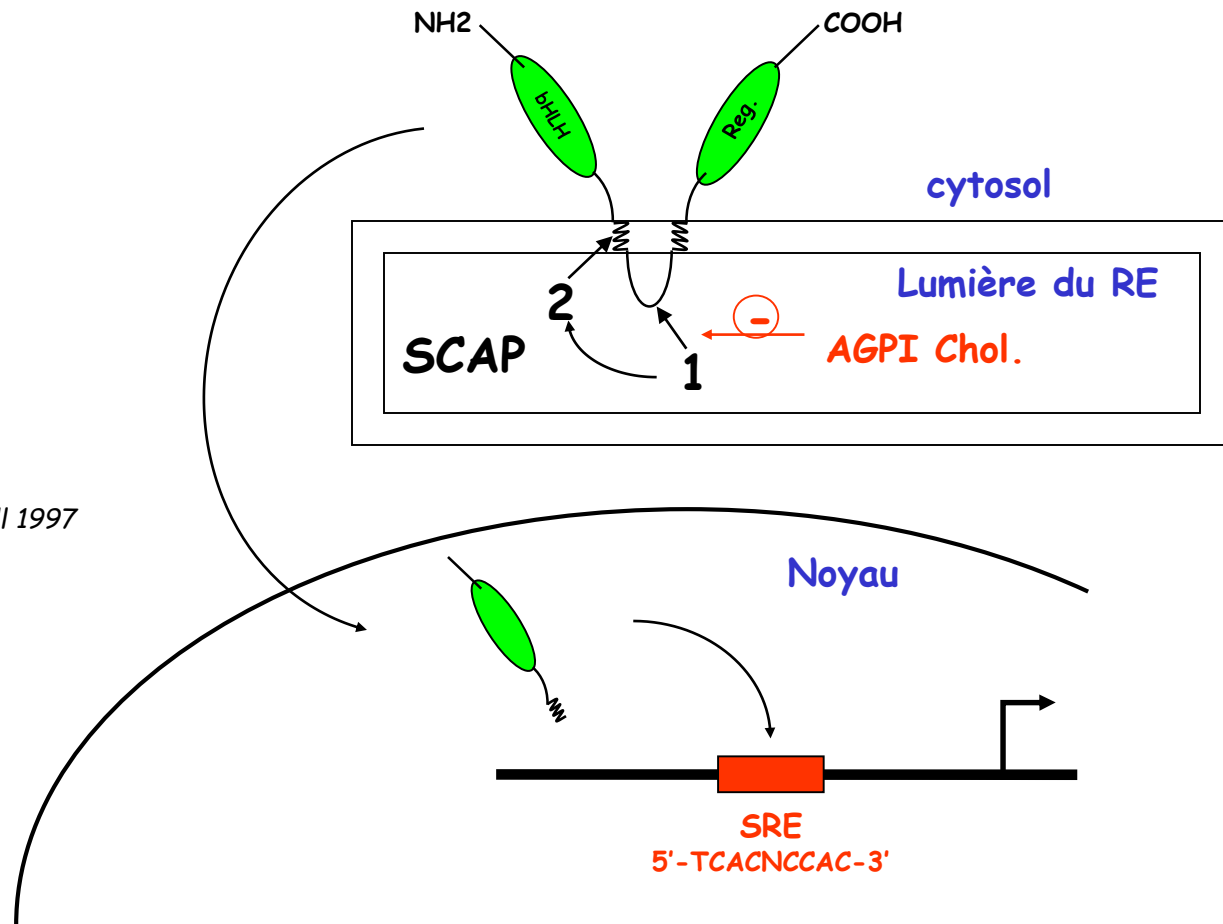
9



# Régulations

## 6 : La voie SREBP1

Les AGPI diminuent  
la 1/2 vie des ARNm SREBP1c  
la libération de la forme mature (clivage)

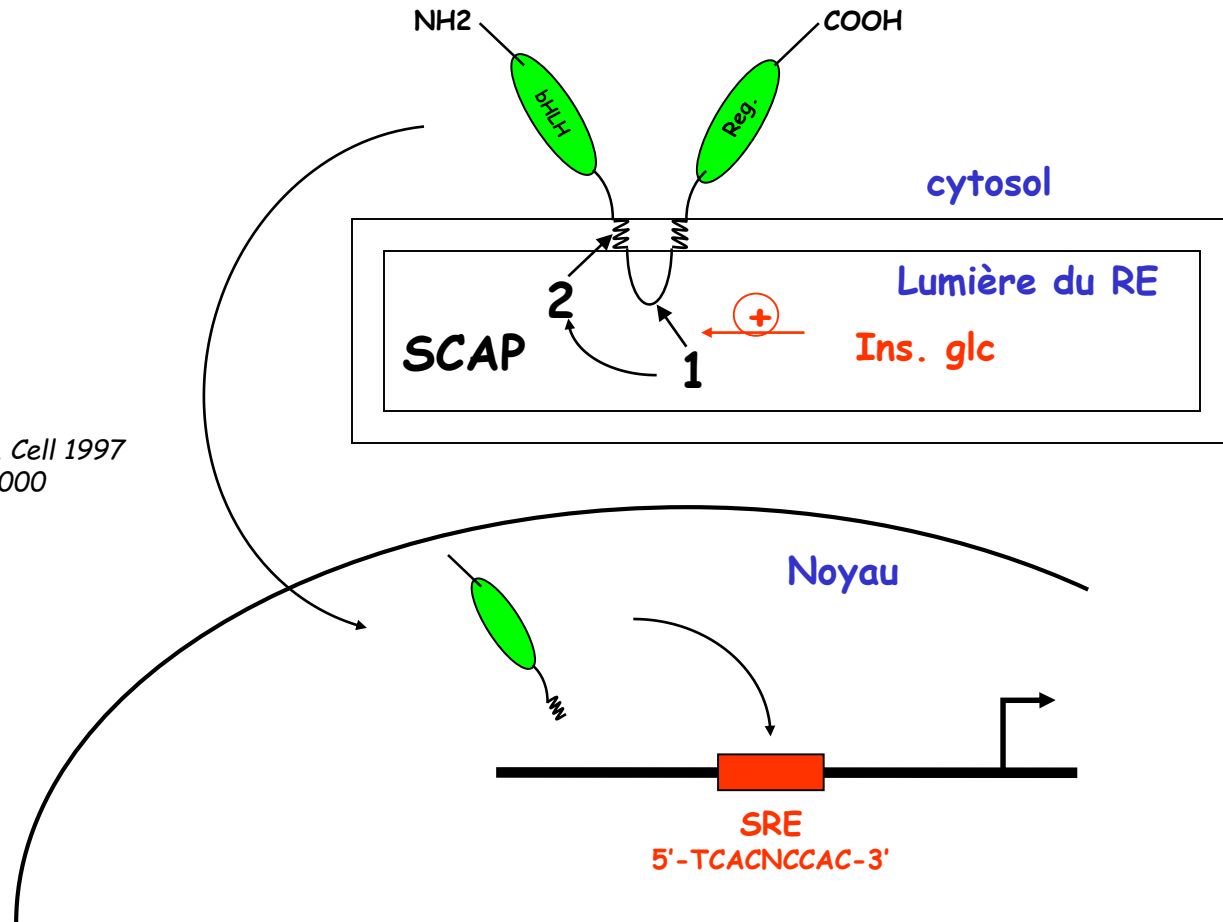


D'après Brown and Goldstein, Cell 1997  
Osborne J Biol Chem 2000

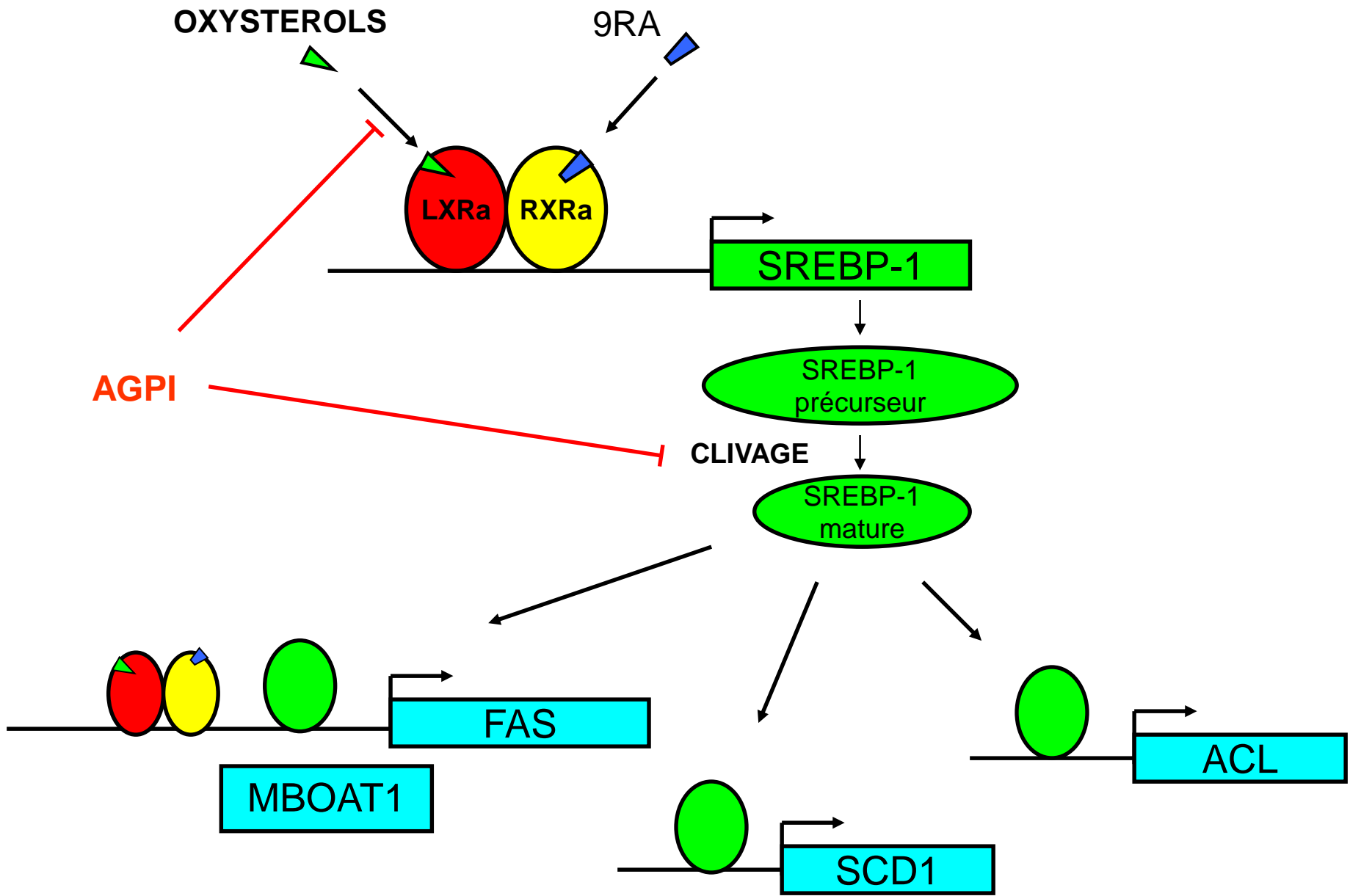
# Régulations

## 6 : La voie SREBP1

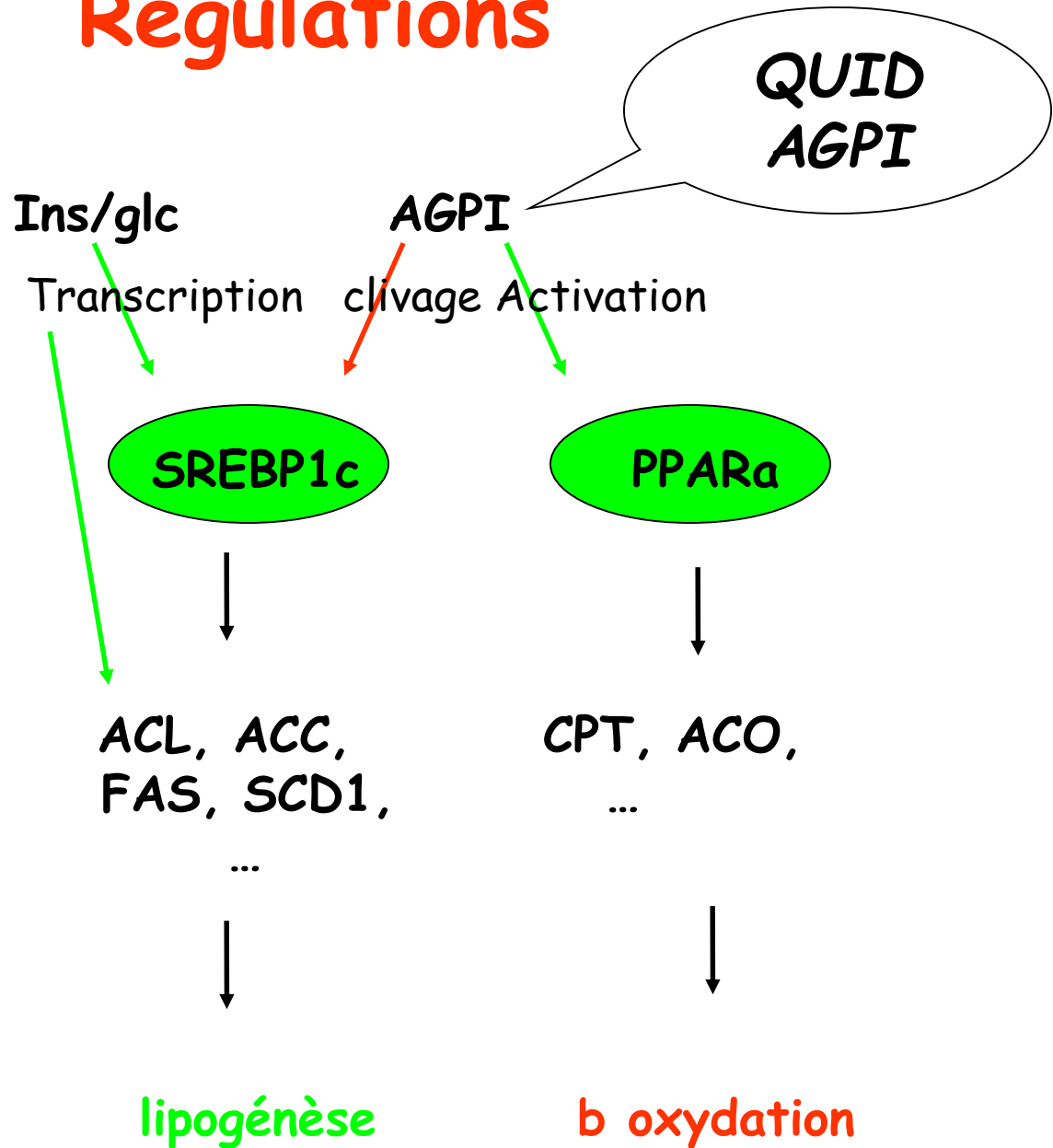
Insuline et/ou glucose induisent  
la transcription de SREBP1c  
(la libération de la forme mature)



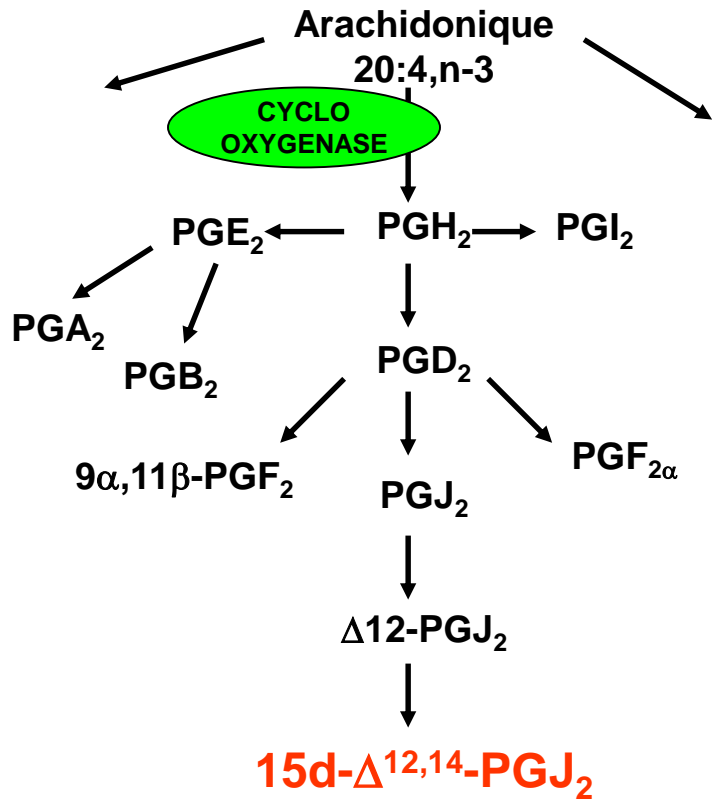
D'après Brown and Goldstein, Cell 1997  
Osborne J Biol Chem 2000



# Régulations



# Régulations

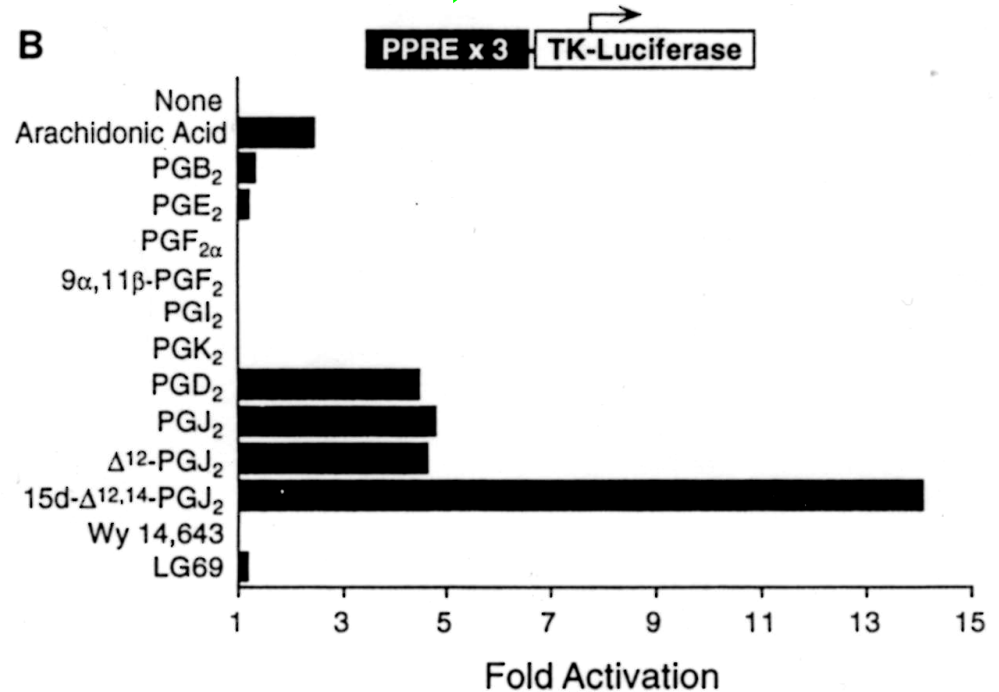


AGPI

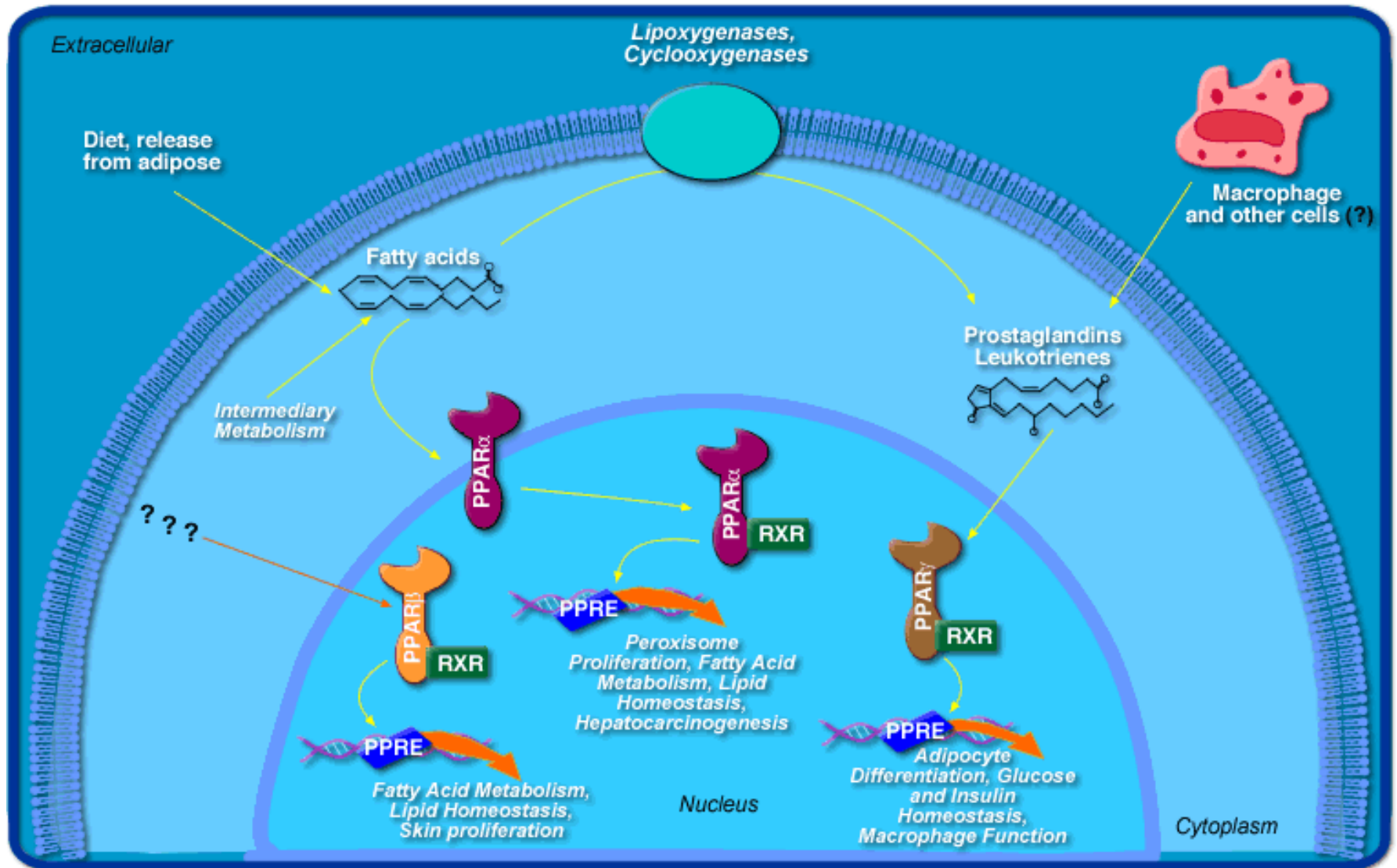
QUID  
AGPI

PPARα

B



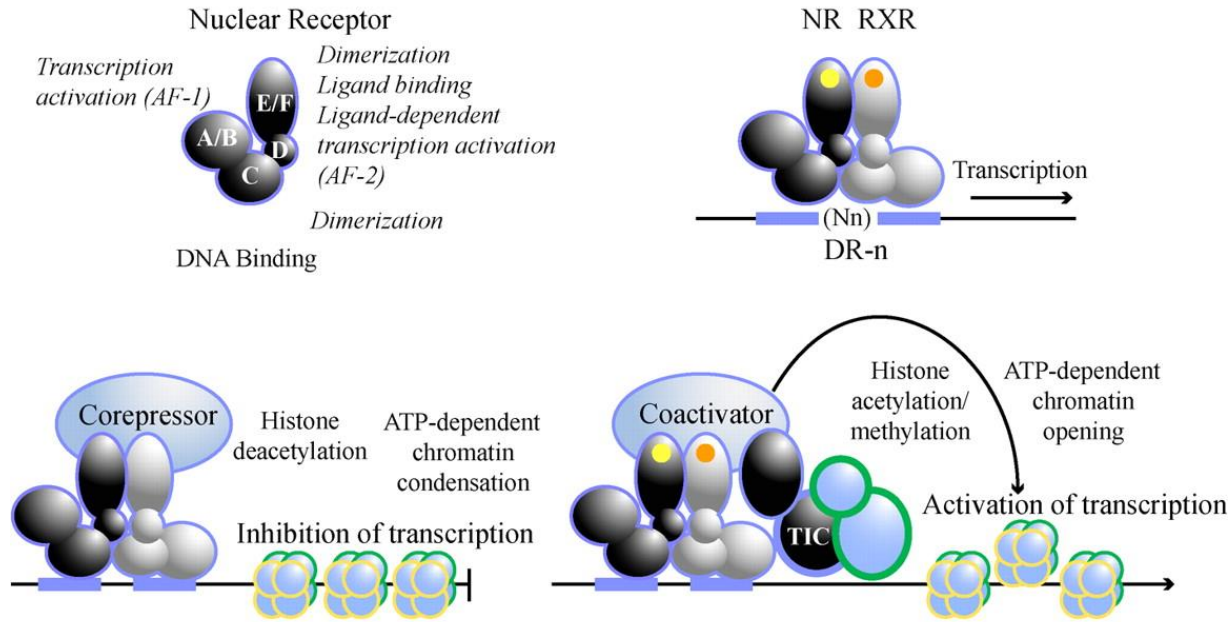
# Régulations métaboliques de l'expression de SCD1





# FIG. 1. The nuclear receptor family

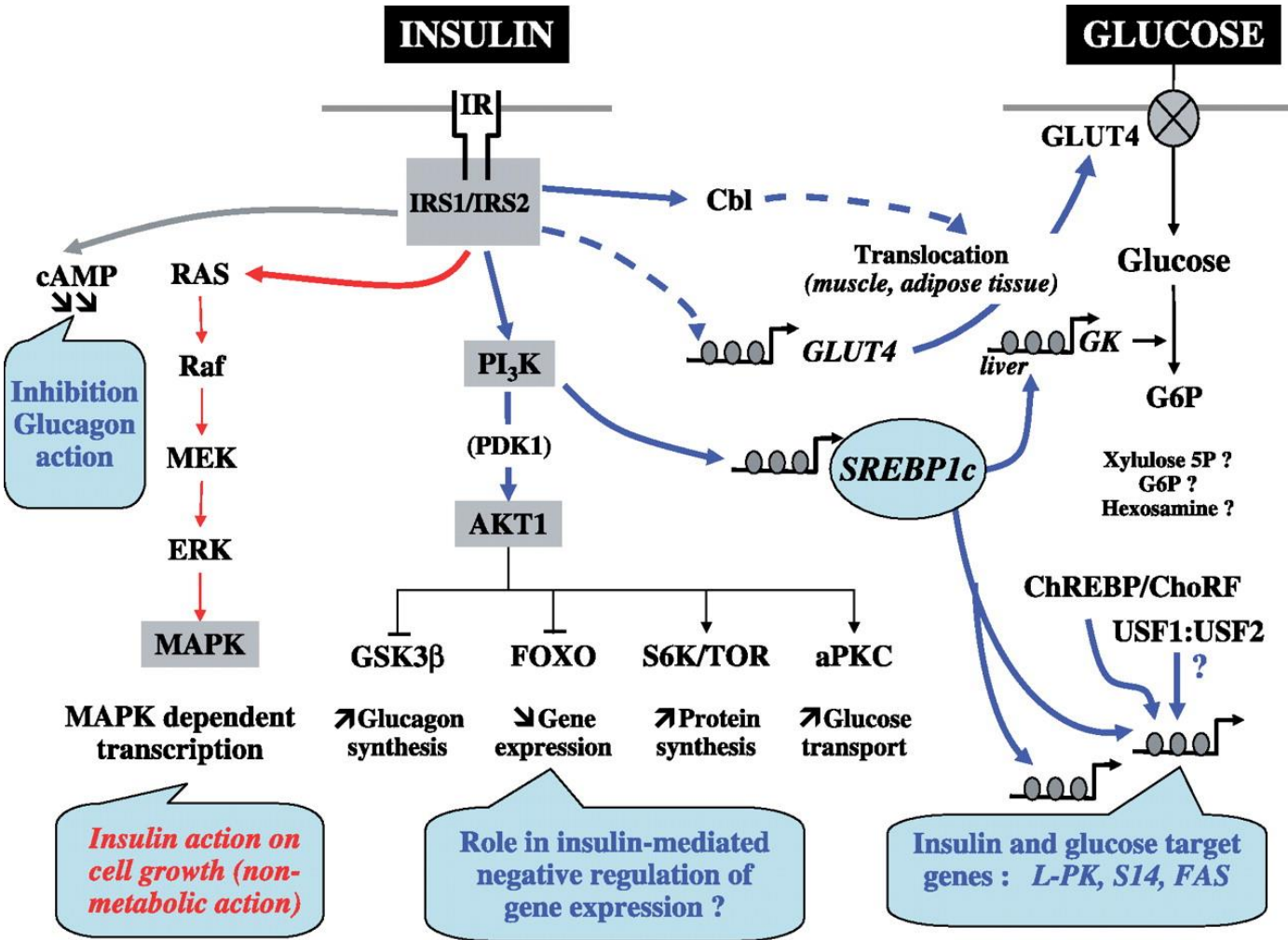
**A**



**B**

Classic Receptors	"Sensor" Receptors	Orphan Receptors
GR	PPAR $\alpha, \beta, \gamma$	ARP-1
MR	HNF-4*	COUP-TF
AR	LXR $\alpha, \beta$	EAR2
PR	FXR	SVP46
ER $\alpha, \beta$	PXR	REVERB $\alpha, \beta$
VDR	CAR	SF-1
TR $\alpha, \beta$		LRH-1
RAR $\alpha, \beta, \gamma$		NGFI-B
		NURR1
		TR2
		TR4
		RZR $\alpha, \beta$
		ERR1
		ERR2
		GCNF
		and others...
	RXR $\alpha, \beta, \gamma$	

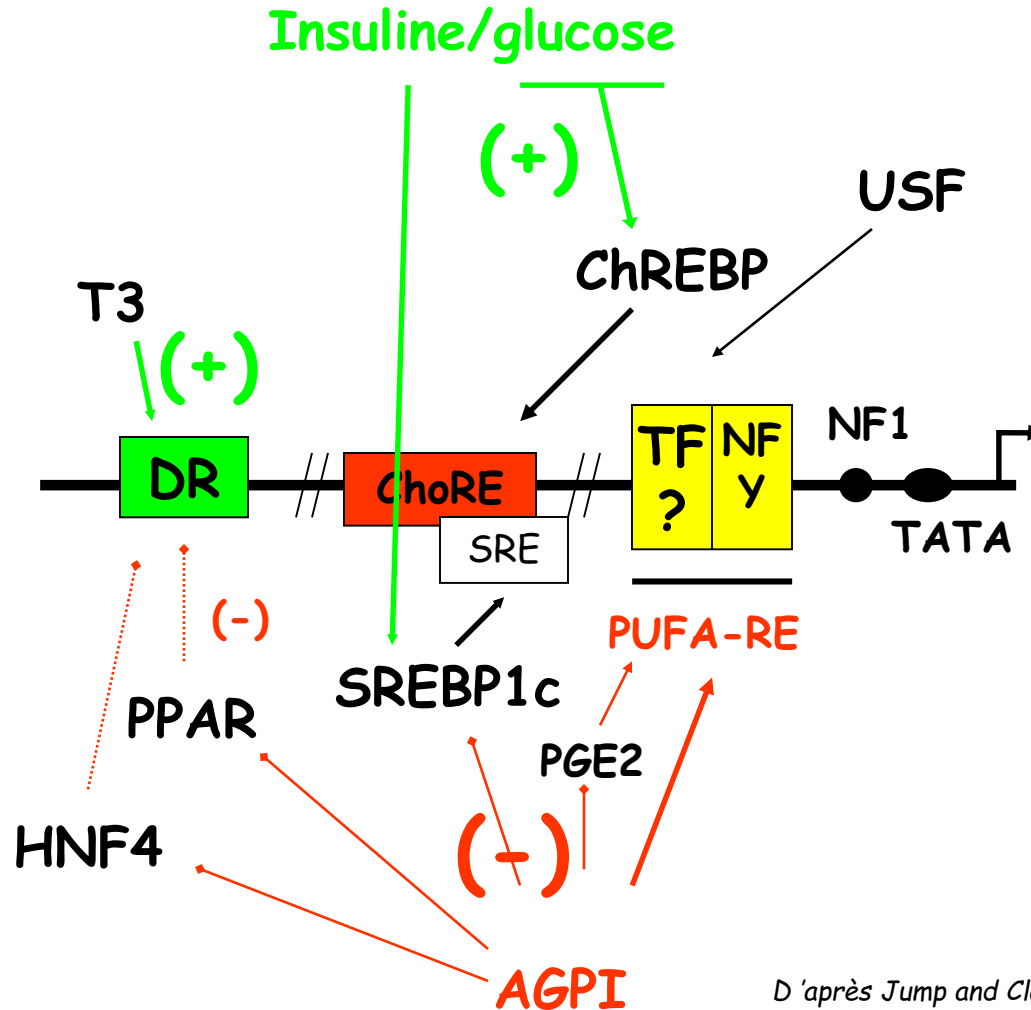
**FIG. 3. Insulin and glucose action on the regulation of gene expression**



Desvergne, B. et al. *Physiol. Rev.* 86: 465-514 2006;  
doi:10.1152/physrev.00025.2005

# Régulations

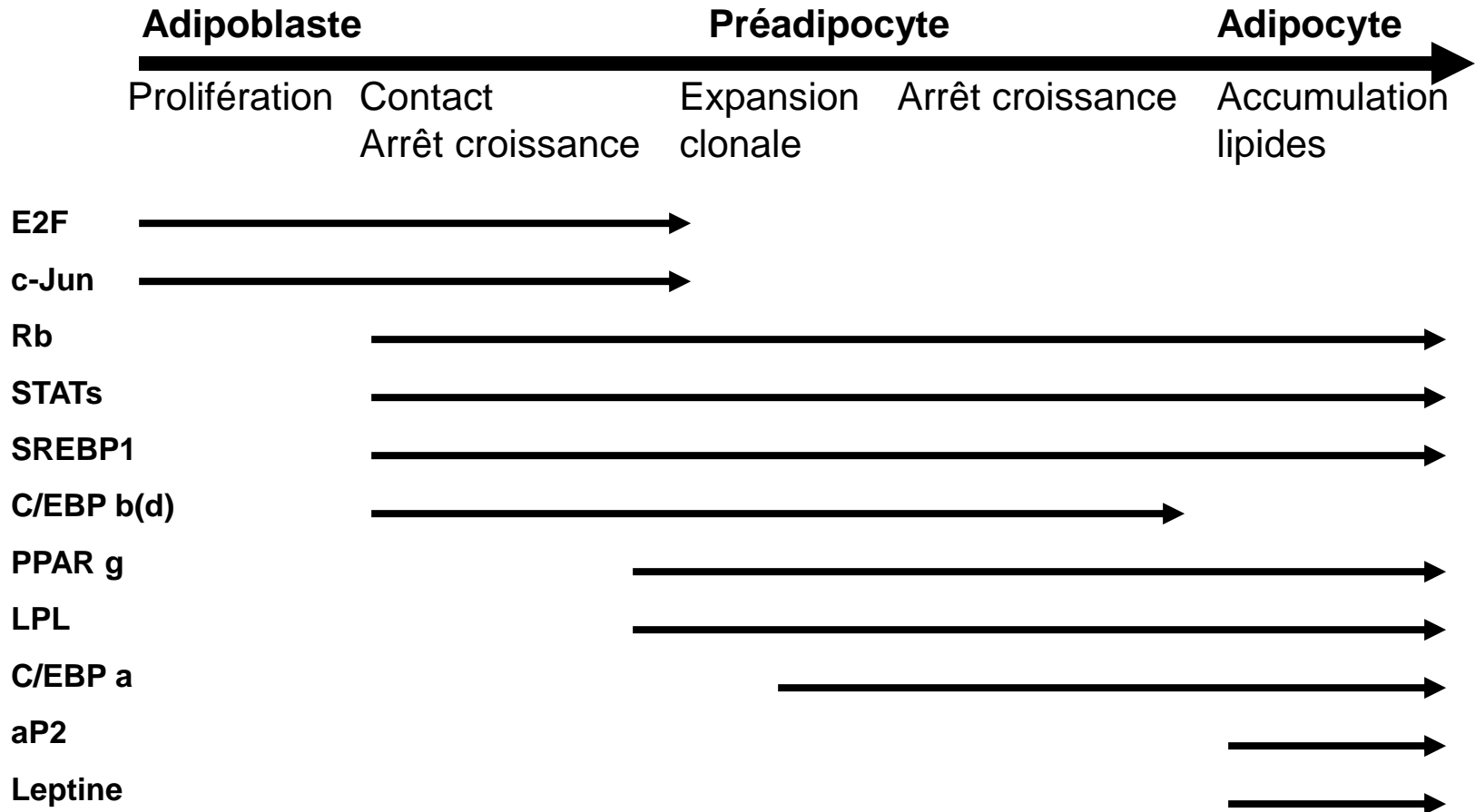
## 7 : synthèse (exemple de S14)



D'après Jump and Clarke, Annu Rev Nutr 2000  
Rufo et al., J Biol Chem 2001  
Osborne J Biol Chem 2000

# Facteurs de différenciation lipogéniques

## exemple du tissu adipeux



# Enzymes lipogéniques

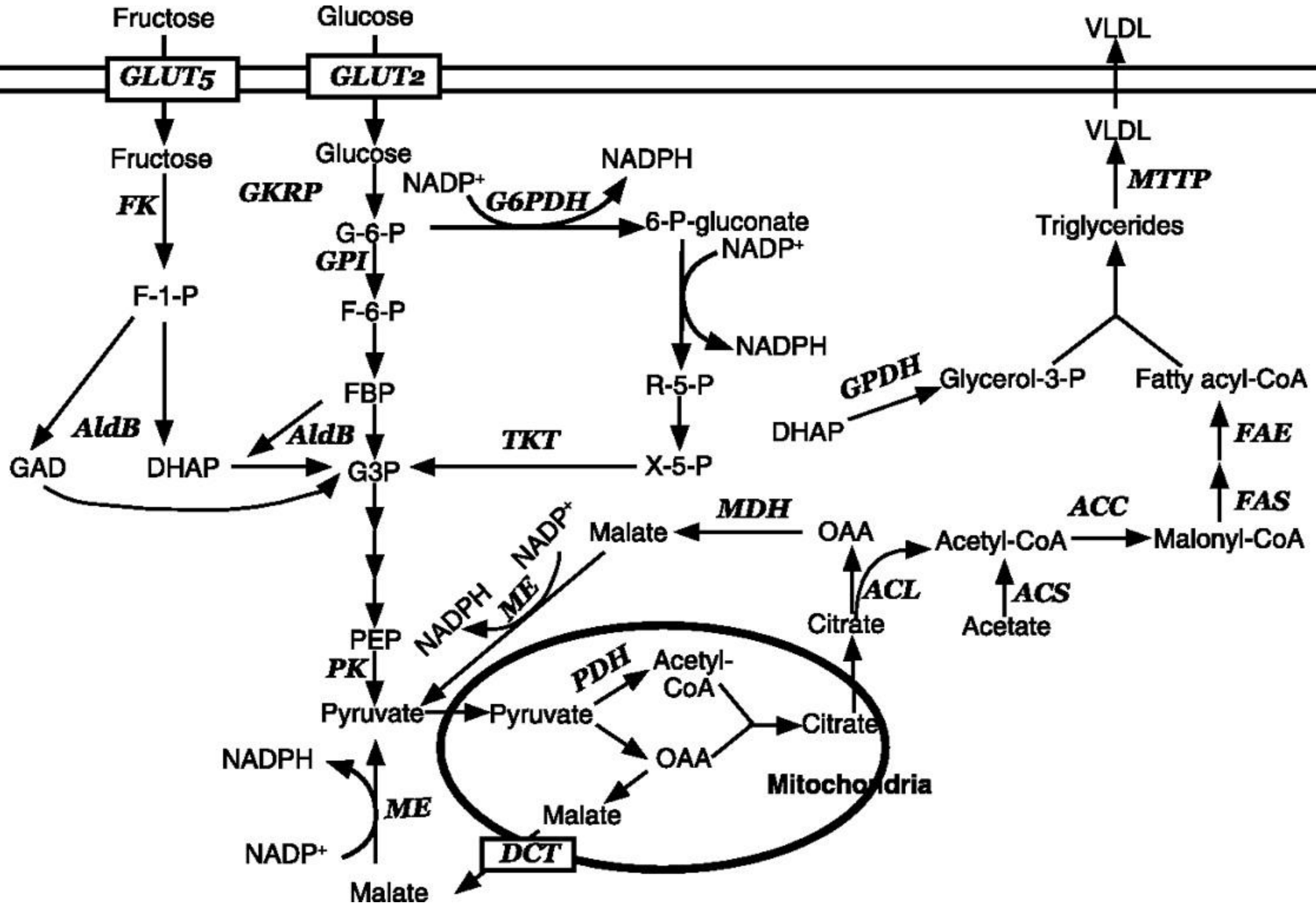
## Gènes régulateurs

extrême complexité :

- ☉ effecteurs : nombre, nature
- ☉ mécanismes et facteurs de régulation
- ☉ cibles (gènes régulés)\*
  
- ☉ effets : +/-, transcriptionnels, post, traductionnels, post (allostériques)

caractère complexe

## Genes of de novo lipogenesis are induced by glucose



## Transcriptional Regulation of Metabolism

BÉATRICE DESVERGNE, LILIANE MICHALIK, AND WALTER WAHLI

*Center for Integrative Genomics, National Centre of Competence in Research “Frontiers in Genetics,”  
University of Lausanne, Lausanne, Switzerland*

THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY VOL 281, NO. 39, pp. 28721–28730, September 29, 2006  
© 2006 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc. Printed in the U.S.A.

## ChREBP-Mlx Is the Principal Mediator of Glucose-induced Gene Expression in the Liver\*<sup>[5]</sup>

Received for publication, February 17, 2006, and in revised form, July 3, 2006. Published, JBC Papers in Press, August 2, 2006, DOI 10.1074/jbc.M601576200

Lin Ma<sup>1</sup>, Luke N. Robinson<sup>1</sup>, and Howard C. Towle<sup>2</sup>

*From the Department of Biochemistry, Molecular Biology and Biophysics, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota 55455*

J. Nutr. 135: 2503–2506, 2005.

## Fatty Acid Regulation of Hepatic Gene Transcription<sup>1,2</sup>

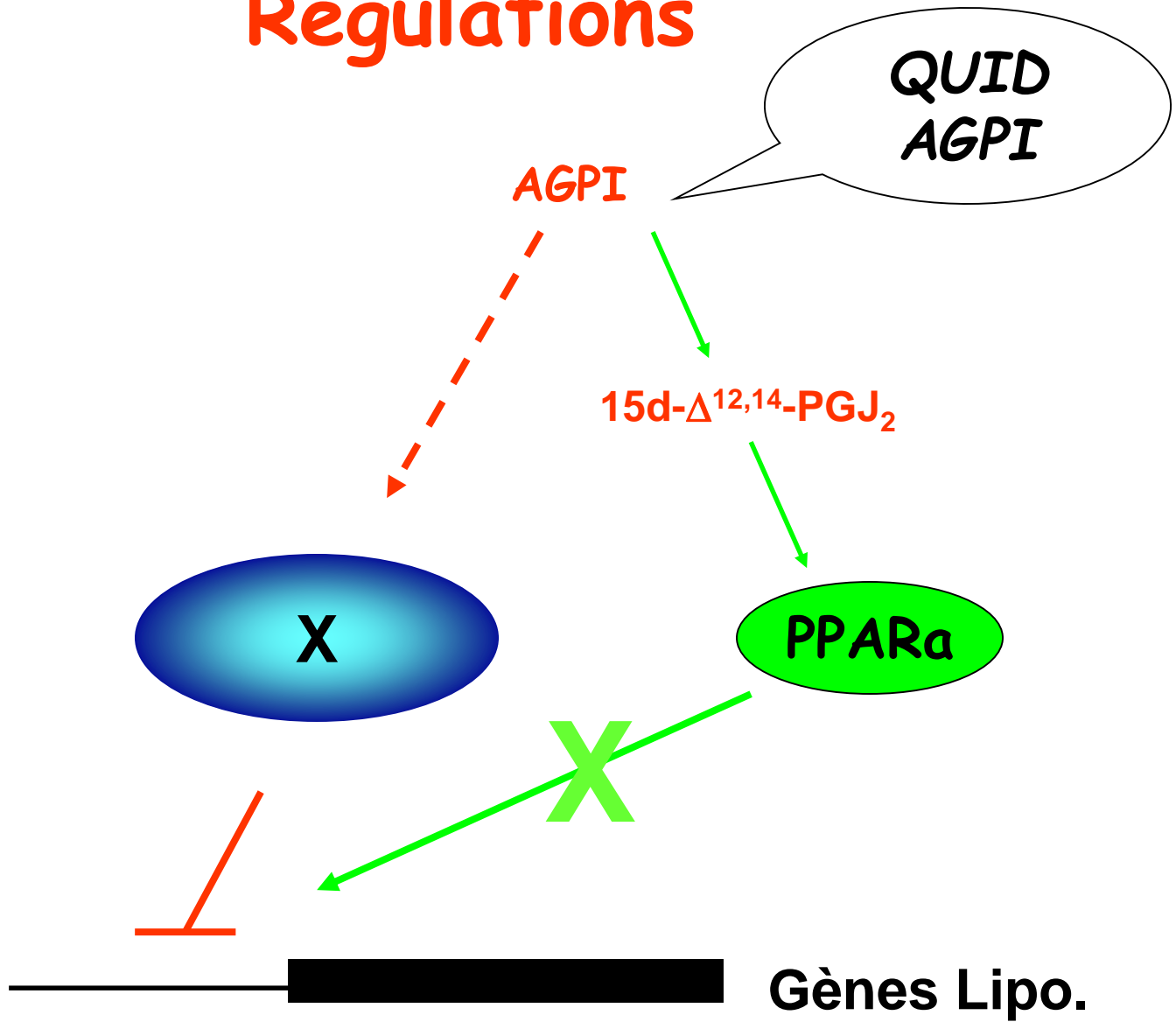
Donald B. Jump,<sup>3</sup> Daniela Botolin, Yun Wang, Jinghua Xu, Barbara Christian, and Olivier Demeure

*Departments of Physiology, Biochemistry and Molecular Biology,  
Michigan State University, East Lansing, MI 48824*





# Régulations



# Régulations

## 5 : régulations à long terme

= modulation de l'expression des gènes de la lipogenèse

### caractérisation des promoteurs

- > identification des séquences promotrices
- > analyses des séquences promotrices
  - transfections transitoires
  - retards sur gel
  - empreintes à la DNase
  - ...

exemples

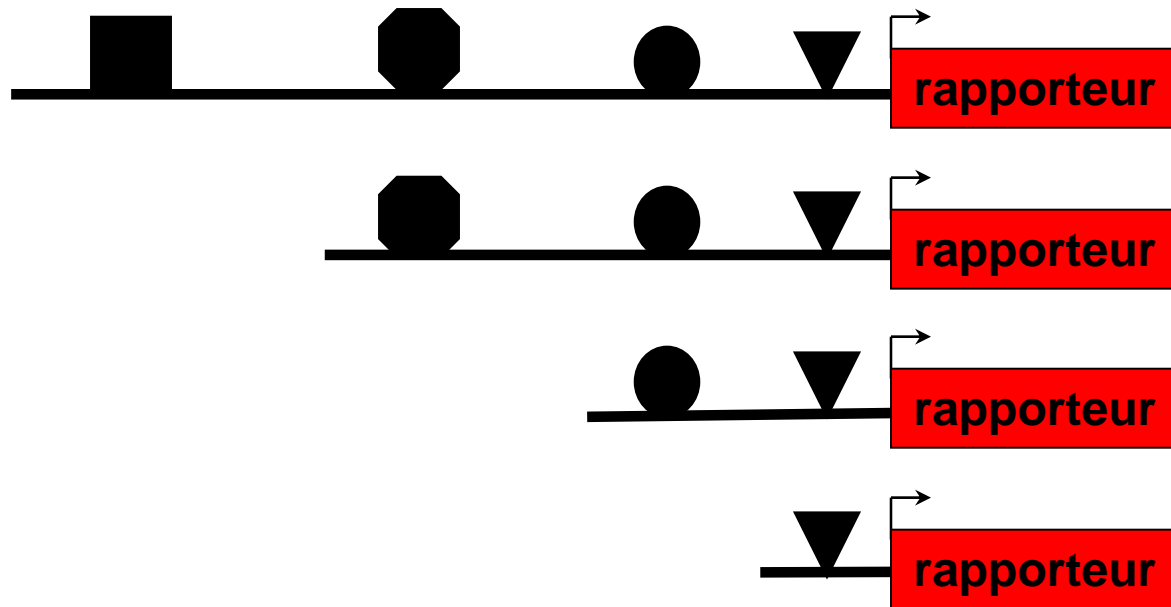
# Régulations

## 5 : régulations à long terme

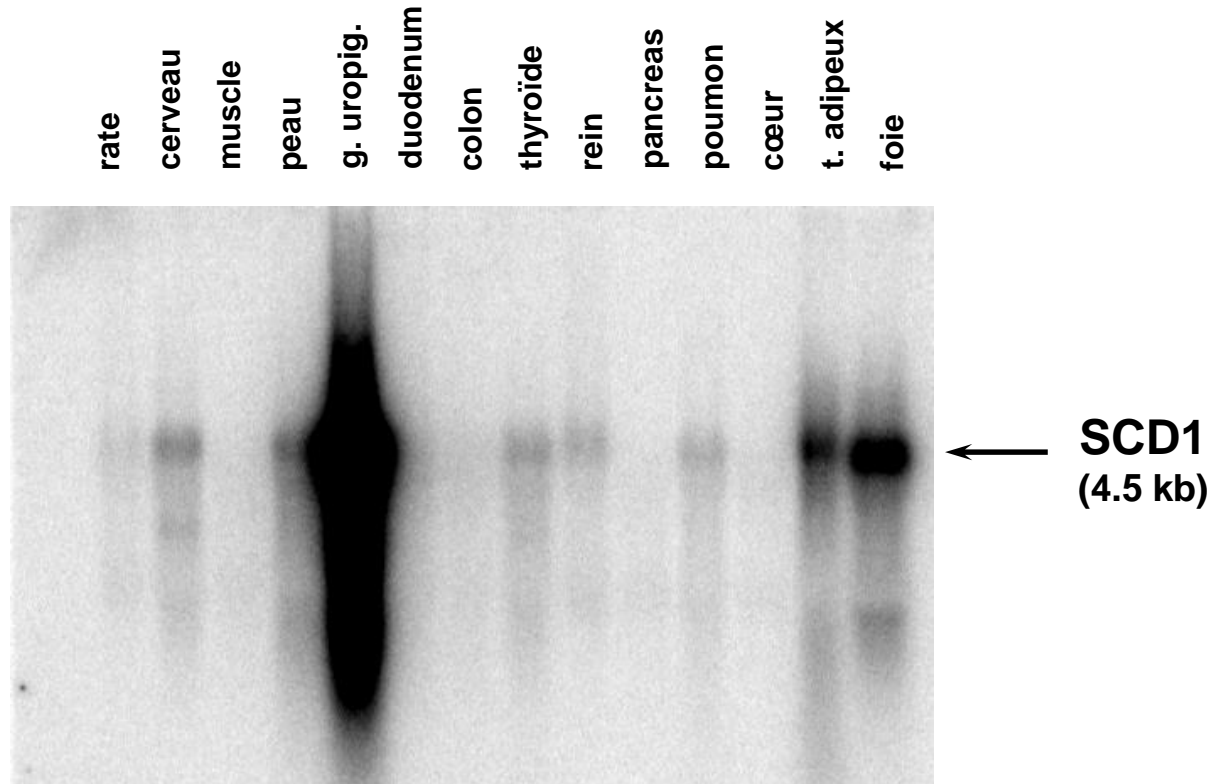
= modulation de l'expression des gènes de la lipogénèse, ...

### caractérisation des promoteurs

- transfection transitoire, promoteurs délétés



# Expression tissulaire de SCD1



# Analyse du niveau d'expression de SCD1

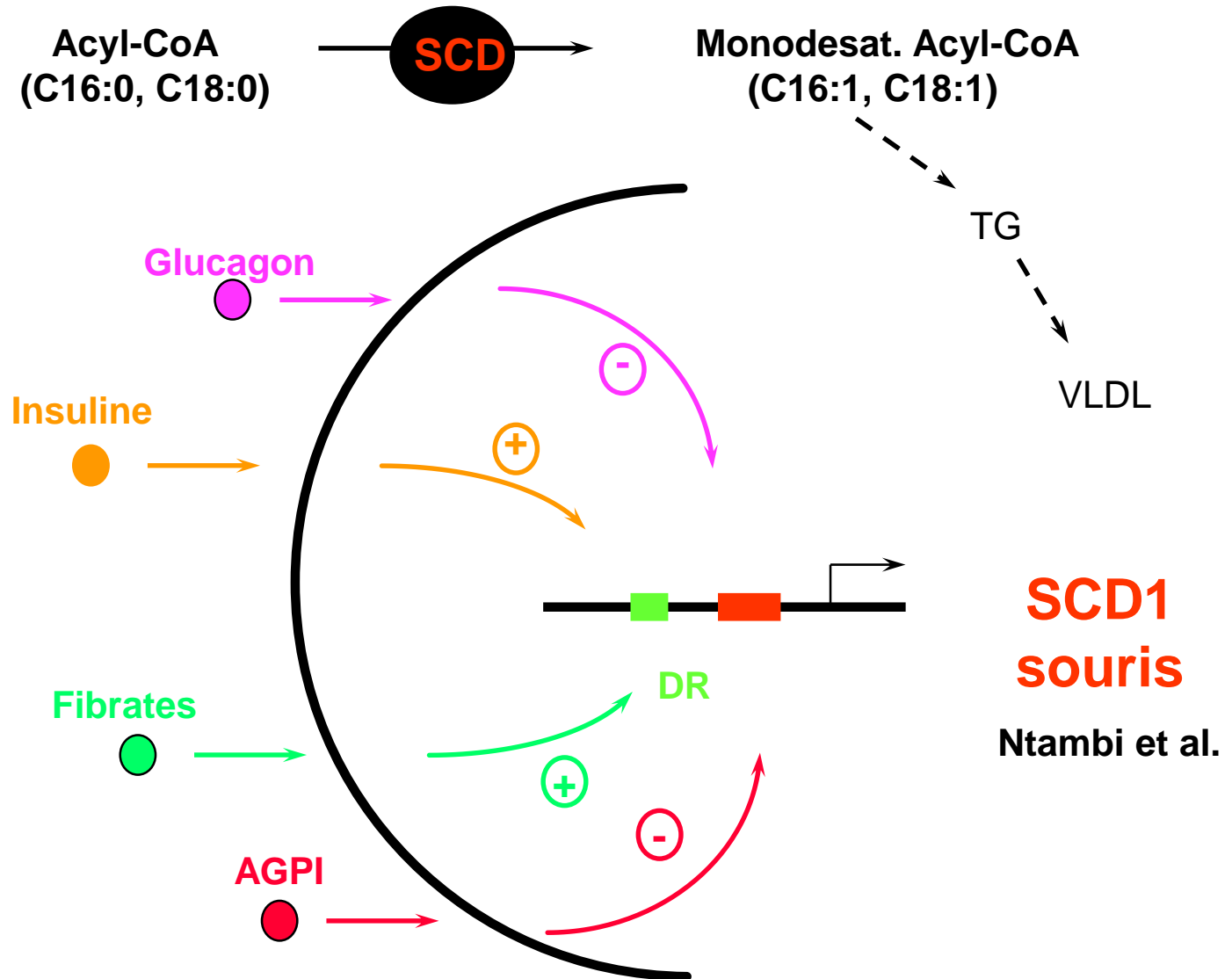
Hépatocytes de poulet en culture primaire

Analyses par Run-on

Insuline : induction transcriptionnelle

Glucagon : répression "

# Régulations métaboliques de l'expression de SCD1



# Régulations métaboliques de l'expression de SCD1

Cellules : LMH, lignée hépatome poulet Leghorn mâle

Transfection transitoire par électroporation

Plasmides :

- . Promoteur SCD1 poulet, délétions 5'
- . Luciferase

Effecteurs : Insuline, Glucagon, AGPI, fibrates