

Métabolisme des lipides

Les lipides sont essentiels au **métabolisme énergétique**. Ils remplissent en outre des fonctions particulières, par exemple comme composants membranaires ou comme vitamines.

I-Dégradation des acides gras

(β -oxydation)

Les acides gras sont des agents énergétiques très importants sur le plan quantitatif car ils sont oxydés dans de très nombreux tissus (tissu adipeux, foie, poumon, rein, cœur, ...).

I-1- β -oxydation des acides gras saturés, a longue chaine et a nombre pair de C :

I-1-1- Activation des acides gras:

Le catabolisme des acides gras débute dans le cytoplasme. Les acides gras peu réactifs y sont activés en **acyl-CoA**. Sous l'action d'une **thiokinase (Acyl-CoA synthétase)**, un acide gras commence par réagir avec l'ATP en libérant du pyrophosphate pour donner un **acyladénylate**, qui est un anhydride d'acide réactif, constitué d'acide phosphorique et de l'acide gras de départ. Le pyrophosphate ainsi libéré est immédiatement hydrolysé par une pyrophosphatase, de façon à ce que la réaction globale soit irréversible et que l'équilibre soit totalement déplacé dans le sens de formation de l'acyladénylate. Au cours de l'étape suivante, l'acyladénylate réagit avec le CoA pour former un **acyl-CoA** (le CoA se fixe par une liaison thioester sur le carboxyle de l'acide gras pour former). Sous cette forme l'acide gras peut entrer dans d'autres voies métaboliques.

Cette étape est la seule qui requiert de l'énergie. L'ATP est alors transformée en AMP avec production de PPi puis de deux Pi, l'équivalent de 2 molécules d'ATP est hydrolysé.

L'activation est effectuée dans la membrane mitochondriale externe, la dégradation (oxydation) dans la matrice mitochondriale.

I-1-2- Transport des AG dans la matrice mitochondriale :

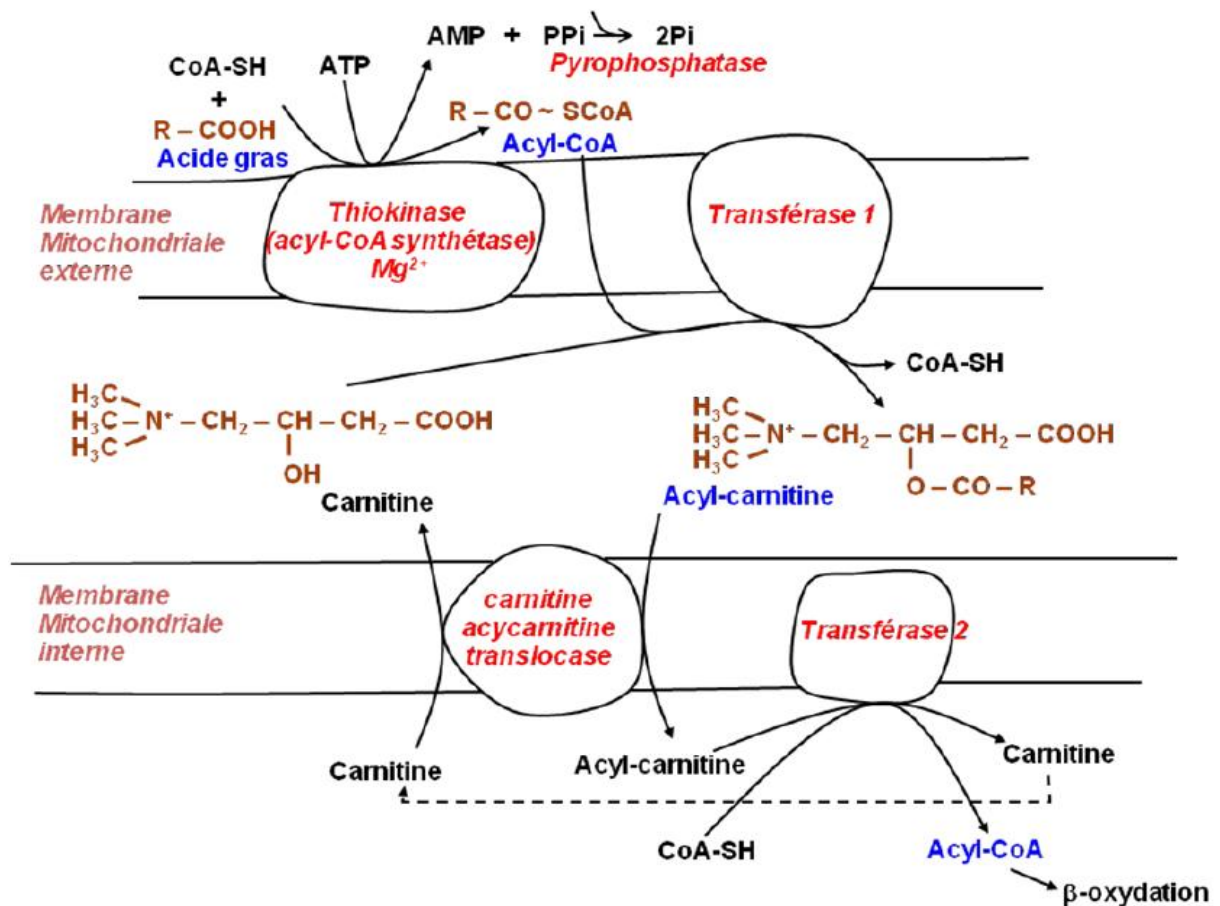
Les acides gras activés doivent encore traverser la membrane mitochondriale interne. Pour cela le radical acyle est transitoirement transféré sur la **L-carnitine**.

La carnitine est un acide alcool azote largement distribué synthétisé à partir de la lysine et de la méthionine.

Dans l'espace intermembranaire, une première transférase catalyse le transfert de l'acyl sur la carnitine pour former l'acylcarnitine.

Puis une translocase de la membrane interne de la mitochondrie transporte l'acylcarnitine dans la mitochondrie.

Puis dans la mitochondrie, l'acylCoA est reformé à partir de l'acylcarnitine par l'action d'une deuxième transférase.



I-1-3-Etapes du catabolisme des AG :

La β -oxydation est la réaction centrale du catabolisme des acides gras. Certains organes, comme par exemple, le foie et le cœur, couvrent plus de 50% de leurs besoins énergétiques grâce à l'oxydation des acides gras. Le nom de β -oxydation s'explique par le fait que la réaction débute au niveau du deuxième atome de carbone en commençant à compter à partir du groupement carboxyle. Cet atome est appelé C- β (il s'agit en fait du troisième carbone de la chaîne).

Un acyl-CoA saturé est dégradé par une séquence récurrente de 4 réactions:

- 1) déshydrogénation I par le FAD
- 2) Hydratation (addition)
- 3) déshydrogénation II par le NAD^+
- 4) Thiolyse par le CoA

Résultat pour chaque cycle :

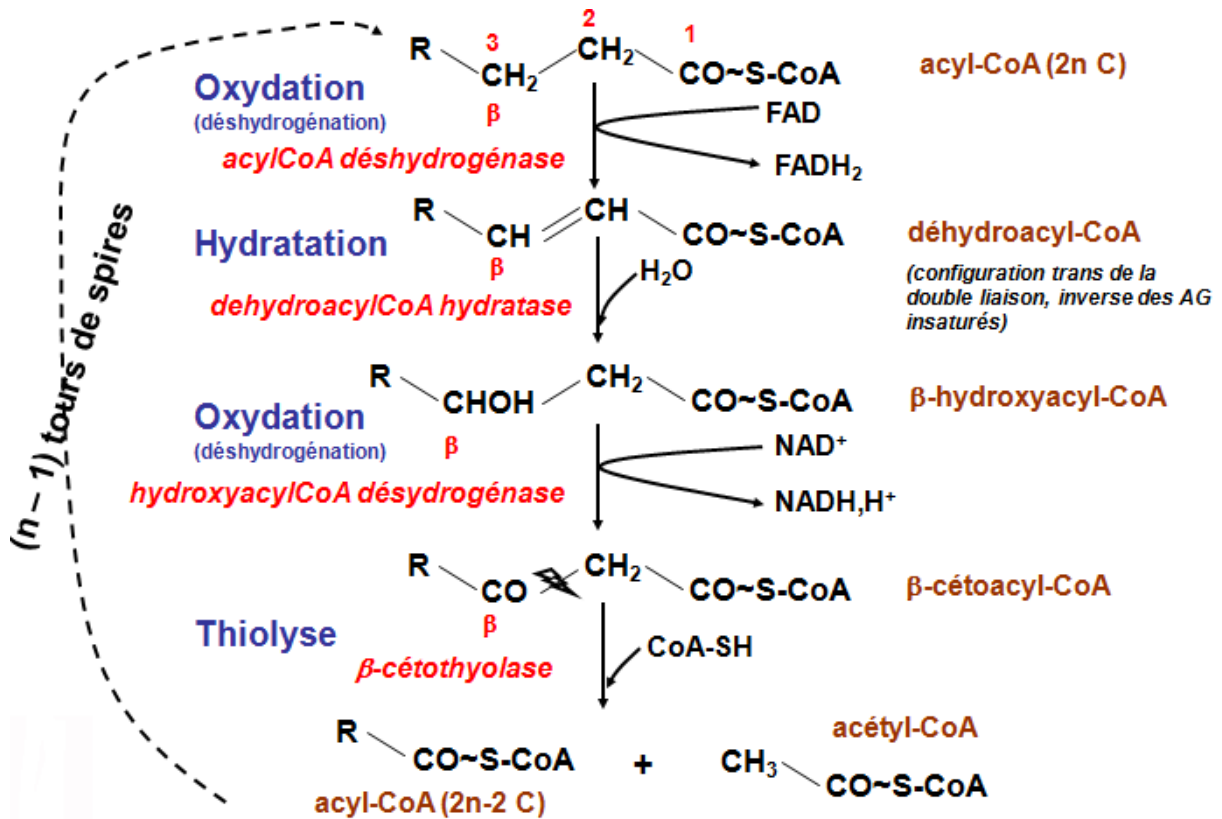
- Formation d'un acyl-CoA plus court de 2 carbones.
- Formation du FADH_2 , NADH et acétyl-CoA

• Dans le détail, les étapes de la β -oxydation se déroulent comme suit :

1. Il y a conversion de l'acyl-CoA en *trans*- Δ^2 -énoyl-CoA par déshydrogénation. Les deux atomes d'hydrogène sont transférés sur le FAD de l'**acyl-CoA déshydrogénase**, puis transmis à la flavoprotéine ETF (*Electron Transfer Flavoprotein*). L'ETF est associée à la chaîne respiratoire et y transmet directement ses électrons à l'ubiquinone.
2. A la formation de la double liaison *trans* fait suite une addition stéréospécifique d'eau. Il en résulte du **β -hydroxyacyl-CoA**.
3. La deuxième déshydrogénation élimine les deux atomes d'hydrogènes issus de la molécule d'eau précédente. Au total, un atome d'oxygène reste en place et du **β -**

cétoacyl-CoA est formé. L'énergie libérée est employée pour réduire un NAD^+ qui entre ensuite dans la chaîne respiratoire pour produire de l'énergie.

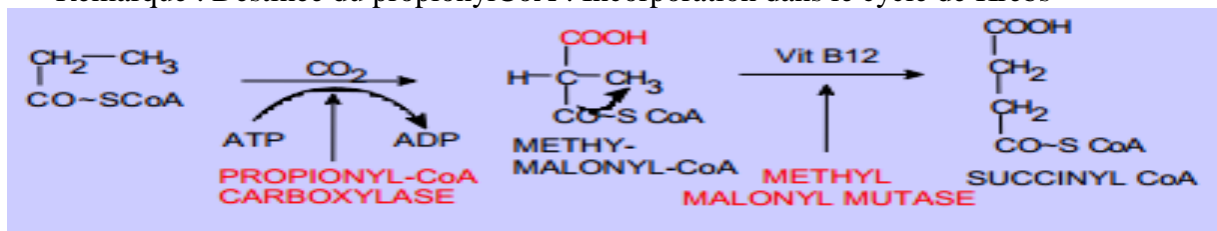
- Il y a ensuite la libération d'un fragment en C2 (acétyl-CoA). L'atome de soufre du groupement thiol d'une molécule de CoA attaque le carbone de la fonction cétone en β et provoque la libération du **groupement acétyl** (thiolyse).

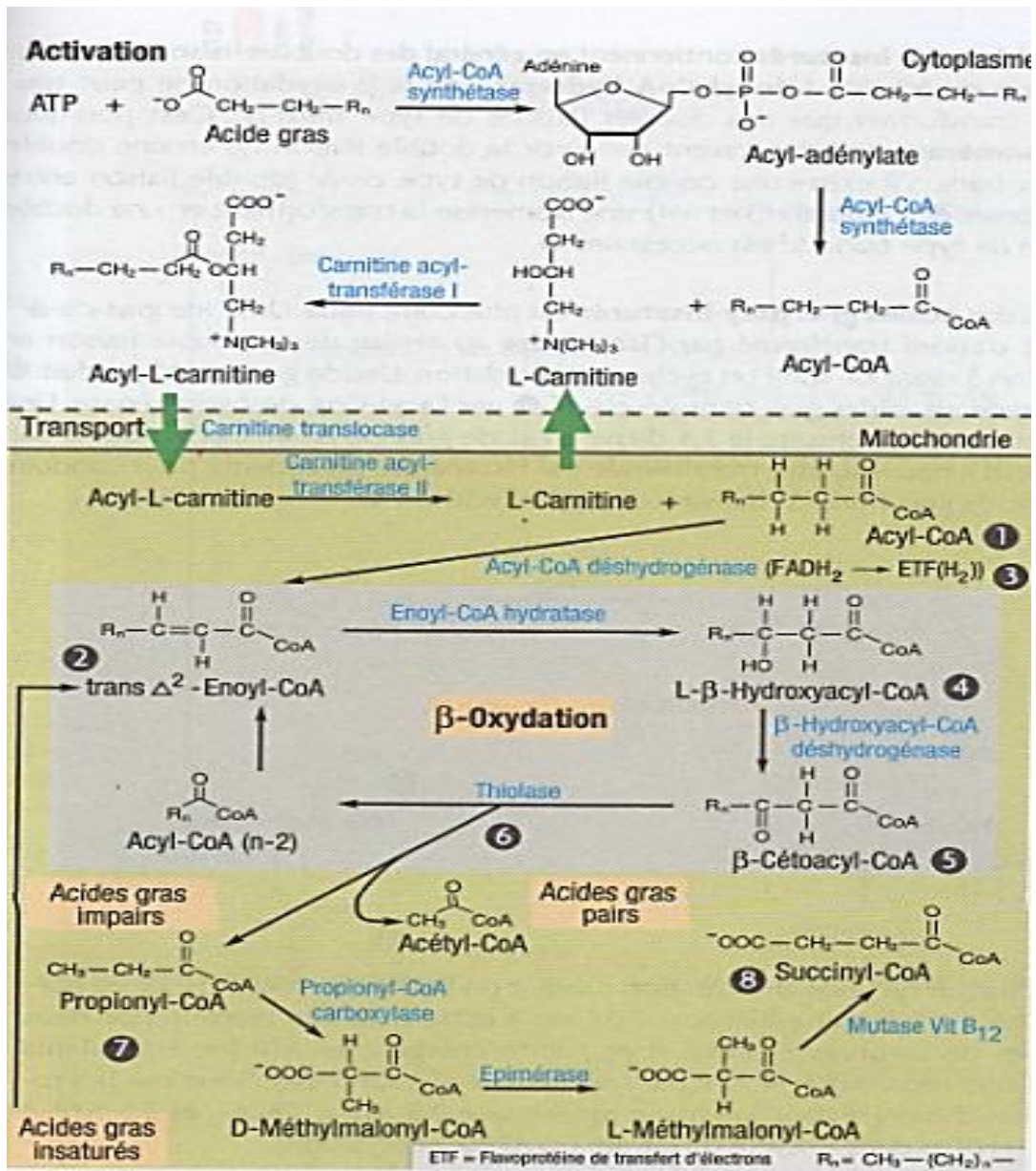


Alors que l'oxydation des acides gras saturés à nombre paire d'atomes de carbone se déroule sans problème, **les acides gras saturés à nombre impair d'atomes de carbone** et les acides gras insaturés nécessitent des enzymes supplémentaires. Les acides gras à chaîne carbonée impaire ne sont certes pas synthétisés par le corps humain, mais sont toutefois présents dans l'alimentation et doivent donc être transformés.

Dans le cas de ces acides gras, il subsiste après le dernier cycle de la β -oxydation non pas de l'**acétyl-CoA** (composé en C2), mais du **propionyl-CoA** (composé en C3), le propionyl-CoA subit trois réactions supplémentaires pour donner finalement du **succinyl-CoA** qui peut entrer dans le cycle de Krebs.

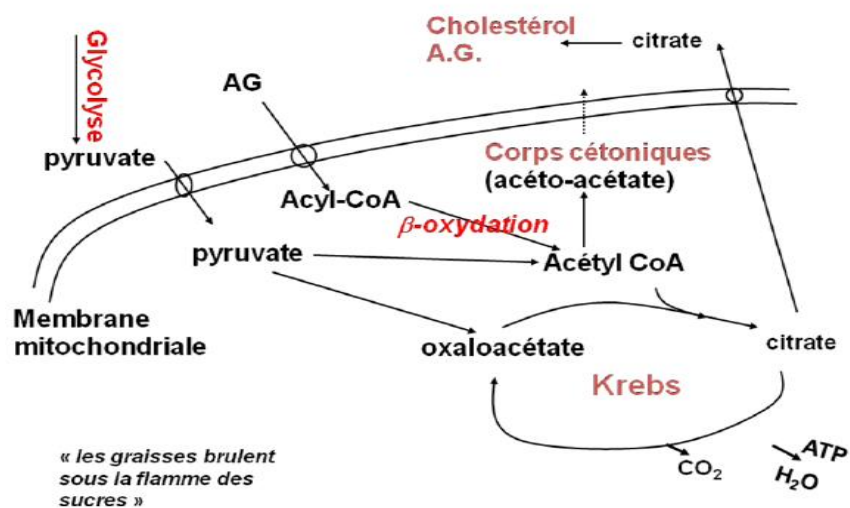
- L'acylCoA préterminal en C5 conduira par scission à :
- un $\text{CH}_3-\text{CO}\sim\text{S}\text{CoA}$
- un $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CO}\sim\text{S}\text{CoA}$ (propionyl CoA)
- Remarque : Destinée du propionylCoA : Incorporation dans le cycle de Krebs

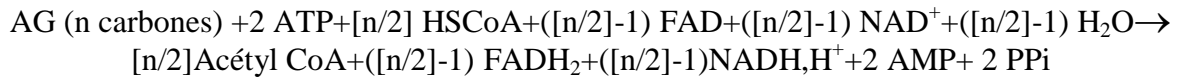




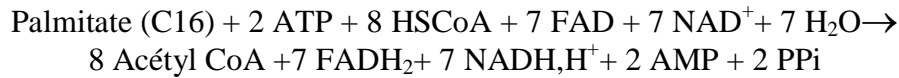
Devenir de l'acétylCoA, bilan énergétique

1. L'acétylCoA peut s'orienter vers l'oxydation, la cétogenèse ou la lipogenèse :





Exemple:



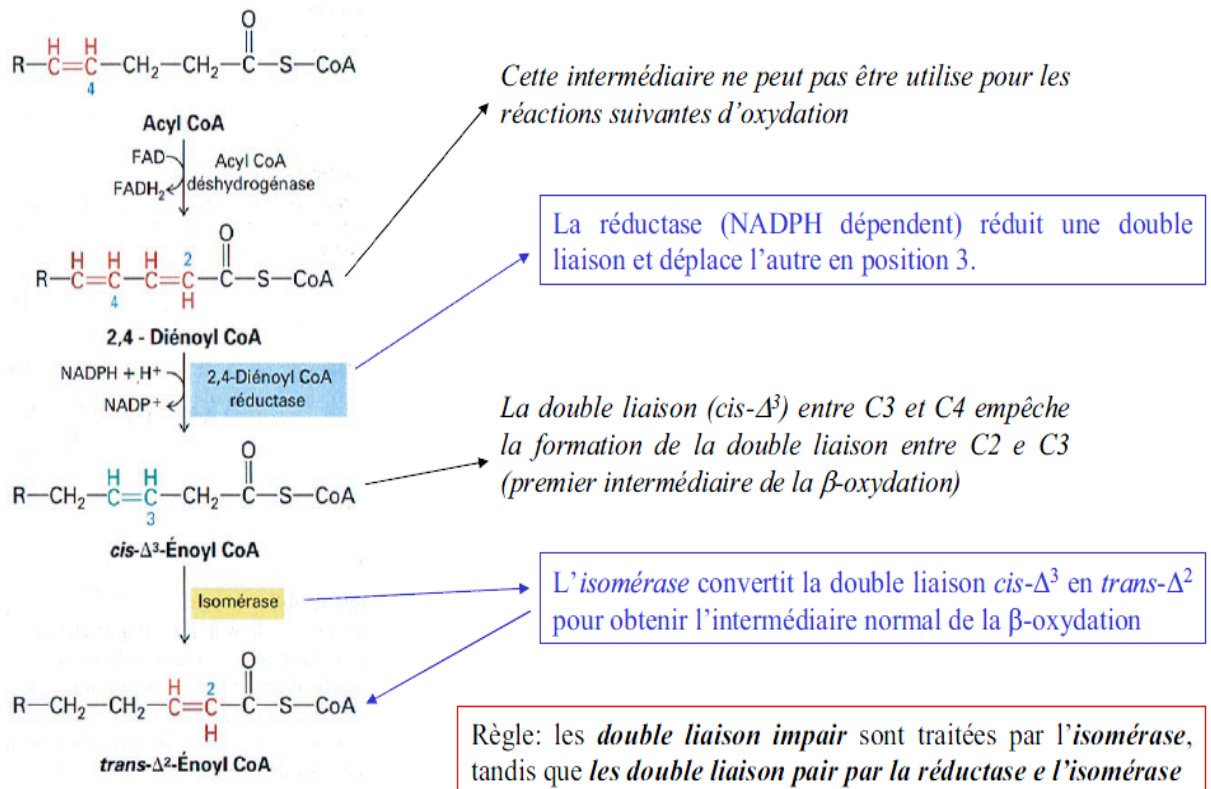
I-2-β-oxydation des acides gras insaturés

Les acides gras insaturés contiennent des doubles liaisons de configuration *cis* (*cis-Δⁿ*).

Les acylCoA sont dégradés par les enzymes « habituelles » de la β-oxydation jusqu'à l'approche de la double liaison. Là, il y a 2 possibilités.

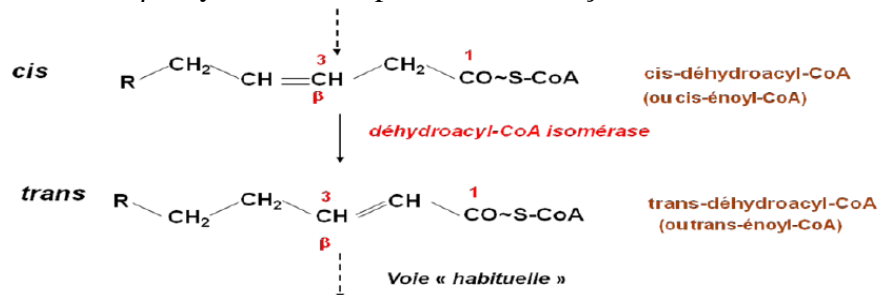
1. Cas d'une double liaison numérotée paire

Pour la dégradation des acides gras insaturés (avec des doubles liaisons), deux enzymes supplémentaires sont nécessaires: une réductase et une isomérase.

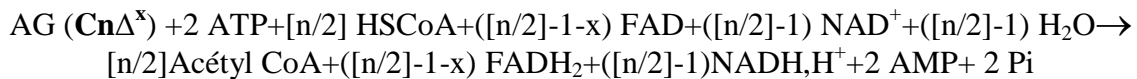


2. Cas d'une double liaison numérotée impaire

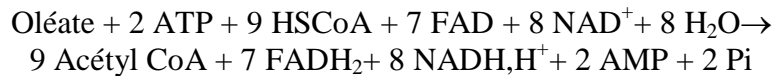
Une isomérase déplace la double liaison et en même temps transforme l'isomérisie *cis* en *trans*, ce qui permet à la β-oxydation de se poursuivre de façon habituelle.



Bilan chimique de dégradation d'un acide gras insaturé possédant x doubles liaisons (C_nΔ^x)



Exemple



Régulation de la β-oxydation :

La régulation de la β-oxydation, comme celle de la lipolyse, est influencée par la **glycémie**. Il y a ainsi soit production d'énergie, soit synthèse de triglycérides. En outre, le transport vers la mitochondrie est régulé. Dès que la biosynthèse des acides gras est à l'œuvre, la carnitine-acyl transférase I est inhibée par le malonyl-CoA, grâce à quoi aucun autre substrat ne parvient à la β-oxydation.

II-Synthèse des acides gras

Selon l'approvisionnement énergétique de l'organisme il y a soit production d'ATP à partir d'acétyl-CoA, soit **synthèse des acides gras**. La plupart des tissus peuvent synthétiser des acides gras, mais la plus grande partie est cependant produite par le foie. Le principal produit de cette biosynthèse cytosolique est l'**acide palmitique**, acide gras saturé à 16 atomes de carbone (C16 :0), sous forme de palmitate. L'**acide stéarique** (C18 :0), l'acide gras suivant en taille, est produit également, mais en plus petite quantité.

Les acides gras sont fixés sur le glycérol avant d'être libérés dans la circulation sanguine au sein de **lipoprotéines**. Ils sont stockés avec les acides gras de l'alimentation dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides. L'homme ne peut synthétiser que deux acides gras mono-insaturés : l'**acide palmitoléique** (acide *cis*-9-hexadécénoïque) et l'**acide oléique** (acide *cis*-9-octadécénoïque), car les doubles liaisons entre atomes de carbone ne peuvent être introduites qu'en deçà d'une longueur de chaîne de neuf atomes de carbone. Ceci explique pourquoi les acides gras polyinsaturés, comme l'**acide linoléique** et l'**acide linolénique**, sont **essentiels** et servent de point de départ à d'autres synthèses.

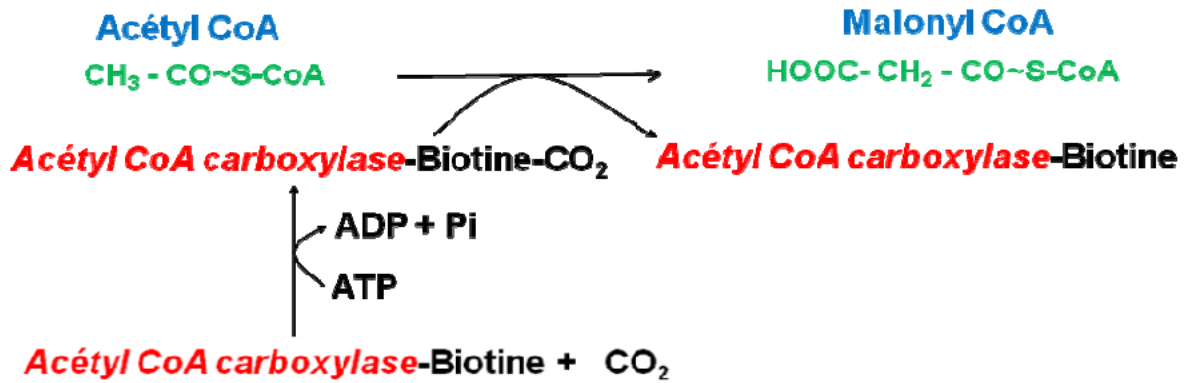
La synthèse des acides gras est faite de 3 phases à partir de l'acétyl-CoA:

- 1) Activation
- 2) Élongation
- 3) Terminaison

Phase 1: Activation

L'acétyl-CoA est activé avant la synthèse proprement dite d'acides gras. Cette réaction est dans le même temps la réaction-clé de toute la chaîne de réactions. L'enzyme **acétyl-CoA carboxylase** transfère une molécule de CO₂ sur l'atome de carbone β de l'acétyl-CoA. Il en résulte du malonyl-CoA qui sert de donneur d'unités en C2. La **carboxybiotine** agit à cette occasion en tant que donneur de CO₂, comme dans les réactions catalysées par la pyruvate carboxylase et la propionyl-CoA carboxylase.

Cette réaction irréversible est l'étape qui engage la synthèse des acides gras. Le cofacteur de la carboxylase est la biotine.



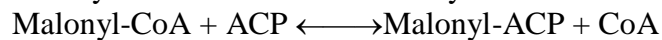
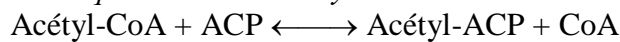
La biosynthèse proprement dite des **acides grassaturés à nombre pair d'atome de carbone** est catalysée par le complexe multi-enzymatique cytosolique de l'**acide gras synthase**. Il comprend en tout six fonctions enzymatiques différentes, qui sont réparties sur chacune des deux chaînes identiques constituant l'enzyme.

Phase 2: Élongation

La chaîne des acides gras en croissance est allongée par *addition séquentielle d'unités à 2 carbones*

Cette phase commence par la formation d'acétyl-ACP et de malonyl-ACP.

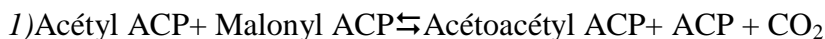
L'ACP (*acyl carrier protein*) a la fonction de transporter les unités acétyl; le groupe qui lie l'acétyl a la même structure que celui du Coenzyme A.



Elongation de la chaîne carbonée étape 2

L'acide gras est allongé par une séquence récurrente de 4 réactions:

- 1) Condensation
- 2) Réduction par le NADPH
- 3) Déshydratation
- 4) Réduction par le NADPH



Le deuxième cycle et les suivants permettent l'allongement de la chaîne par la condensation du butyryl-ACP (au lieu de l'acétyl-ACP) avec une molécule de malonyl-ACP

Phase 3: terminaison

Les réactions d'allongement sont terminées quand la chaîne est composée de 16 carbones. L'intermédiaire lié à l'enzyme est hydrolysé pour donner un acide gras C:16 (palmitate). Sporadiquement, la réaction se poursuit jusqu'à l'acide stéarique (C18 :0). Les acides gras plus longs ne sont pas synthétisés à cet endroit. Les acides gras néosynthétisés sont finalement libérés dans le cytoplasme sous forme d'acides carboxyliques libres, c'est-à-dire sans coenzyme A.

L'élongation des AG saturés se fait

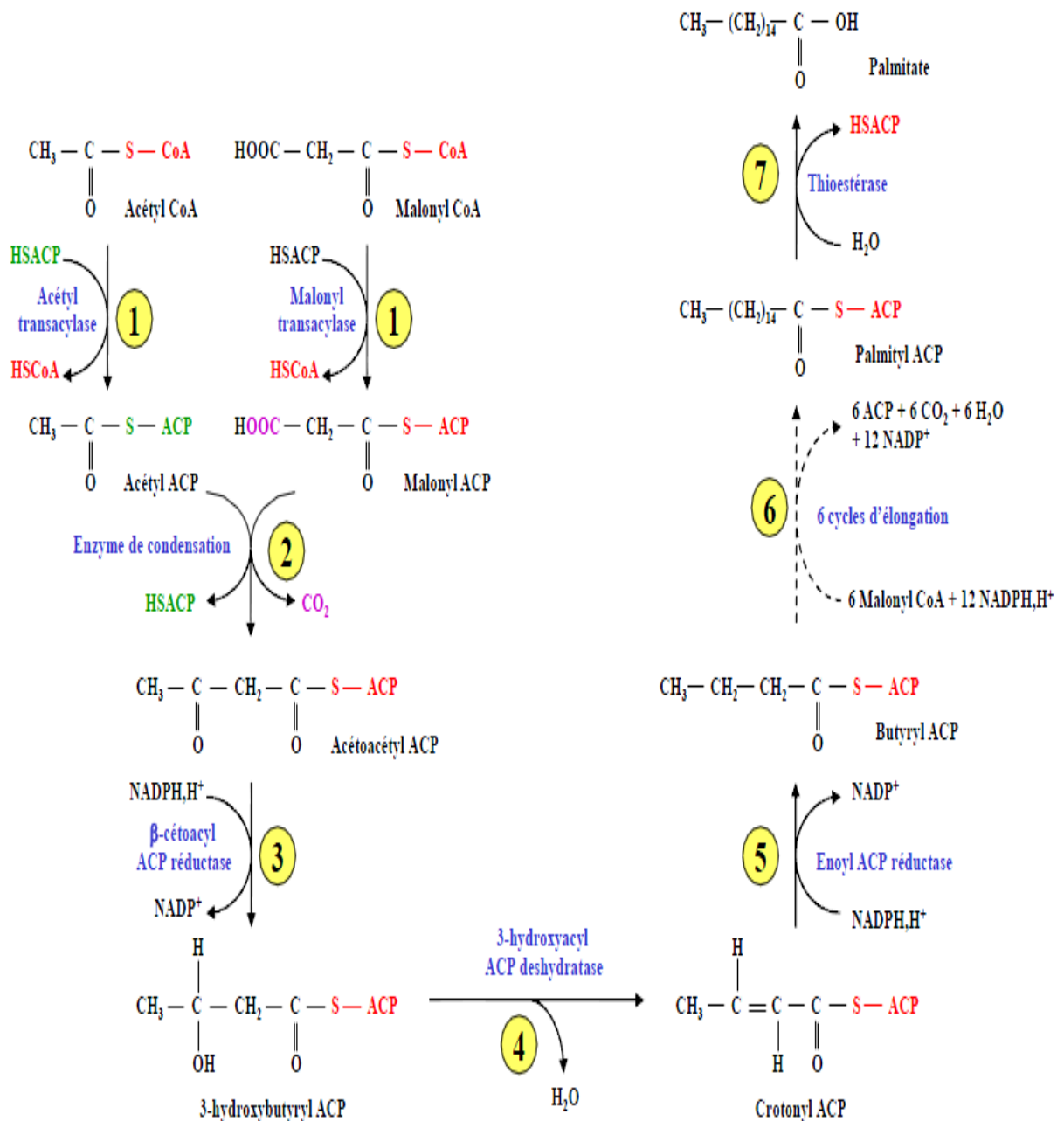
- dans le RE à partir d'1 Palmitoyl, de malonylCoA et de NADPH pour les chaînes > 16 C
- dans la mitochondrie à partir d'acétyl CoA et de NADPH ou NADH pour les chaînes < 16 C

Biosynthèse des AG insaturés:

2 familles synthétisées par l'Homme: w-7 et w-9 la désaturation par une désaturase se fait dans le RE lisse et ne concerne pas les 7 derniers C → 2 familles ne sont donc pas synthétisées par l'Homme : w-6 et w-3

Il existe dans le réticulum endoplasmique un dispositif de synthèse spécialement destiné à la synthèse d'acides gras plus longs ($n \geq 18$). Entre autre, de l'**acide arachidonique** est synthétisé par addition de **malonyl-CoA** au squelette existant de l'**acide linoléique**. Pour se faire, l'enzyme **désaturase** commence par introduire une nouvelle double liaison dans l'acide linoléique, puis il y a addition de malonyl-CoA et le radical eicosatriénoyle produit est une nouvelle fois réduit par la désaturase pour donner de l'**arachidonyl-CoA**.

Elongation de la chaîne carbonée

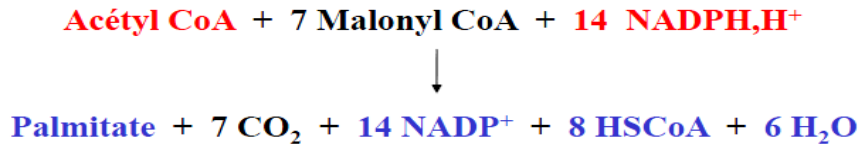


Bilan chimique de la synthèse du palmitate

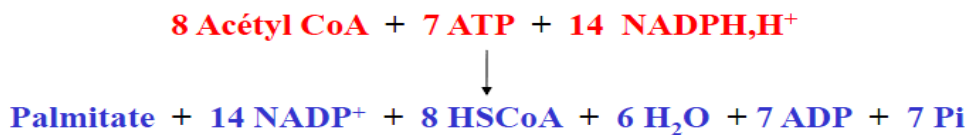
1 : Bilan de la formation malonyl CoA



2 : Bilan de l'élongation de la chaîne carbonée



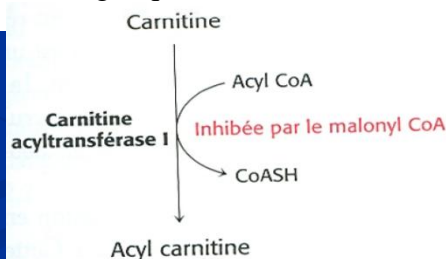
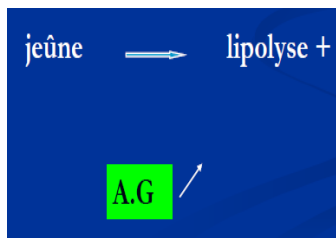
3 : Bilan de la formation du palmitate



Régulation du métabolisme des AG

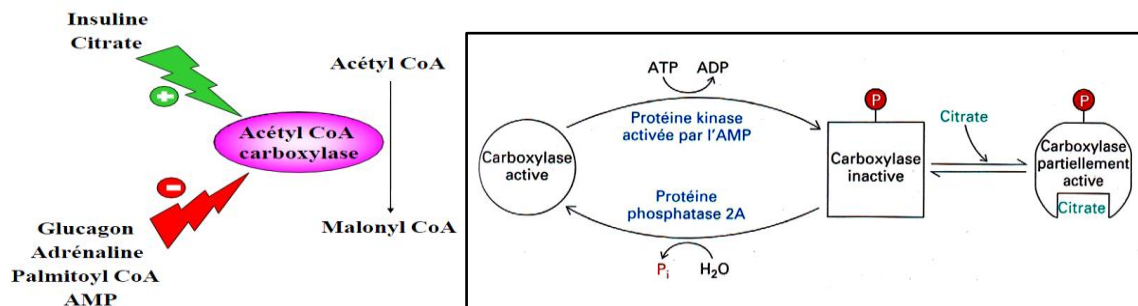
La vitesse d'oxydation est déterminée par la disponibilité en substrat

La régulation allostérique de la biosynthèse des acides gras repose sur l'effet activateur du citrate sur l'acétyl-CoA décarboxylase et sur l'inhibition de cette dernière par l'AMP produit par la cellule en cas de carence énergétique.



$\text{NADH/NAD}^+ \rightarrow$ inhibe β -OH acyl-CoA déshydrogénase

Acétyl CoA \rightarrow inhibe la thiolase



III-Triacylglycérol

III-1- Biosynthèse des Triglycérides

La biosynthèse des Triglycérides (TG), la **lipogenèse**, débute par l'activation des partenaires réactionnels que sont les acides gras et le glycérol. Les acides gras peu réactifs sont convertis en thioesters très réactifs (**acyl-CoA**). Le glycérol est activé par phosphorylation en **glycérol-3-phosphate**. Ceci se passe à partir du précurseur dihydroxyacétone phosphate, soit directement à partir du glycérol grâce à la glycérol kinase.

Deux groupements hydroxyle libres du glycérol réagissent chacun avec un acyl-CoA pour donner un **phosphatidate**. Le sel de l'acide phosphatidique constitue le point de raccordement du métabolisme des phospholipides. La synthèse finale conduisant au **triglycéride** a lieu après élimination du phosphate. Différentes voies s'y raccordent selon le compartiment cellulaire :

1. Dans les **hépatocytes**, les triglycérides sont associés en lipoprotéines VLDL (*very low density lipoprotein*) et sont distribués à la périphérie via le sang.
2. Les **adipocytes** stockent les triglycérides excédentaires comme réserve d'énergie.
3. Dans le **tissu du sein** allaitant, les cellules des glandes mammaires délivrent directement les triglycérides dans le lait maternel.

III-2- Dégradation des triglycérides :

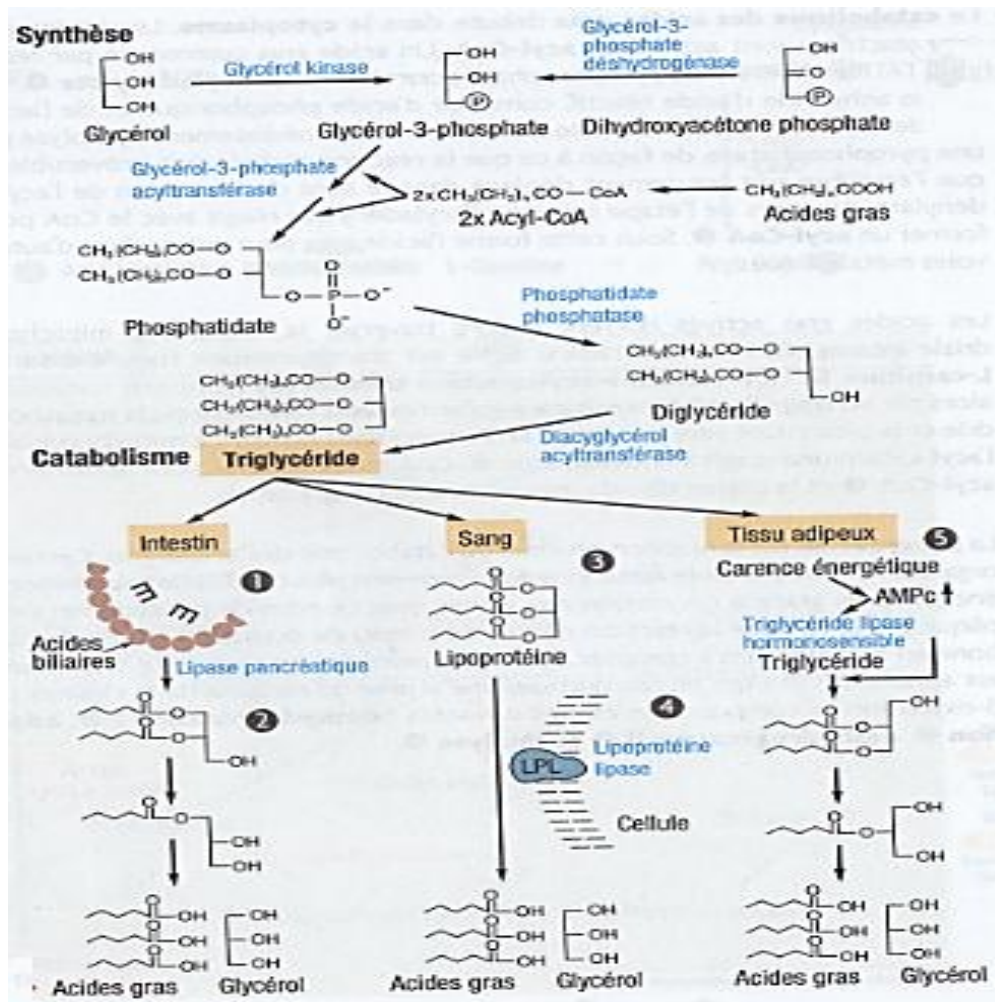
La dégradation des triglycérides, la **lipolyse**, se répartit dans différentes zones : **intestin, sang, tissu adipeux**. Chacun dispose dans ce but de ses propres enzymes de digestion des graisses, appelées **lipases**. Un problème général résulte de la solubilité réduite des lipides dans un environnement aqueux. De ce fait, les lipides doivent parvenir en solution sous n'importe quelle forme avant qu'une dégradation enzymatique soit possible.

- Dans l'intestin, les TG de l'alimentation sont surtout émulsifiés par les **acides biliaires**(1). La **lipase pancréatique** peut ensuite commencer leur dégradation en découpant progressivement les TG en leurs éléments constitutifs (2). Des micelles sont formées à partir des produits de clivage pour leur absorption définitive par les **entérocytes**. Ces micelles traversent librement les membranes et parviennent dans le cytoplasme des entérocytes.
- Afin que les TG puissent se solubiliser dans le **sang** et parvenir ce faisant à atteindre leurs cellules cibles, des **protéines de transport** sont nécessaires (3). A l'intérieur de ces lipoprotéines, les TG sont transportés jusqu'à leur destination, par exemple les adipocytes. La fonction de la **lipoprotéine lipase** (LPL) est alors de découper en leurs différents constituants (4) les TG inclus dans les lipoprotéines. Ils peuvent de cette façon parvenir à la membrane plasmique sous forme de composés solubles et ainsi pénétrer dans la cellule.
- Le **tissu adipeux** est le lieu de stockage de combustible du métabolisme énergétique (5). Il sert à compenser les variations de la glycémie. L'hydrolyse des TG fournit des **AG** et du **glycérol**. Les premiers servent de substrats à la **β -oxydation**, le dernier peut être transformé dans le foie en glycérol-3-phosphate et entrer dans la **gluconéogenèse** ou la **glycolyse**.

III-3- Régulation :

L'activité des lipases dans le tissu adipeux est régulée hormonalement. Le **glucagon** et l'**adrénaline** activent la **TG-lipase** hormonosensible (HSL : *Hormone Sensitive Lipase*) via un taux élevé d'AMPc (signal de faim) et inhibent dans le même temps l'**acétyl-CoA carboxylase** et donc la **biosynthèse des AG**. L'**insuline** agit par activation de l'acétyl-CoA carboxylase en diminuant le taux d'AMPc et peut ainsi activer la synthèse de TG à partir d'hydrate de carbone.

La régulation de la lipolyse et la lipogenèse dépend d'ailleurs de la glycémie. Pour des valeurs élevées, les adipocytes pratiquent une glycolyse intense et la lipogenèse prédomine. Si cependant une glycémie basse prévaut, c'est la lipolyse qui s'impose.



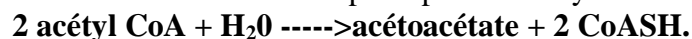
IV-Les corps cétoniques

Pendant une période de jeûne, la β -oxydation s'intensifie dans les mitochondries des hépatocytes.

Une grande partie de l'acétyl CoA produit par la dégradation des acides gras et du glucose est oxydée dans le cycle de Krebs. Cependant, une fraction de cet acétyl CoA est transformée au niveau des cellules hépatiques en corps cétoniques (acétoacétate, D- β -hydroxybutyrate et acétone). L'acétone, formée en plus petite quantité est exhalée. L'acétoacétate et le D- β -hydroxybutyrate sont transportés par le sang vers les tissus extrahépatiques (muscle squelettique, muscle cardiaque, cortex rénal) où ils sont oxydés dans le cycle de Krebs pour fournir une grande partie de l'énergie. Le cerveau, qui utilise normalement le glucose comme source d'énergie, va se servir des corps cétoniques en cas de carence en glucose (par exemple lors d'un jeûne prolongé).

1/La cétogénèse

La synthèse des corps cétoniques (ou cétogénèse) a lieu dans la matrice mitochondriale hépatique. L'acétoacétate est formé en trois étapes à partir d'acétyl CoA avec le bilan suivant :



La réduction de l'acétoacétate donne du D- β -hydroxybutyrate. De plus, l'acétoacétate, qui est un β -cétoacide subit une décarboxylation lente et spontanée en acétone.

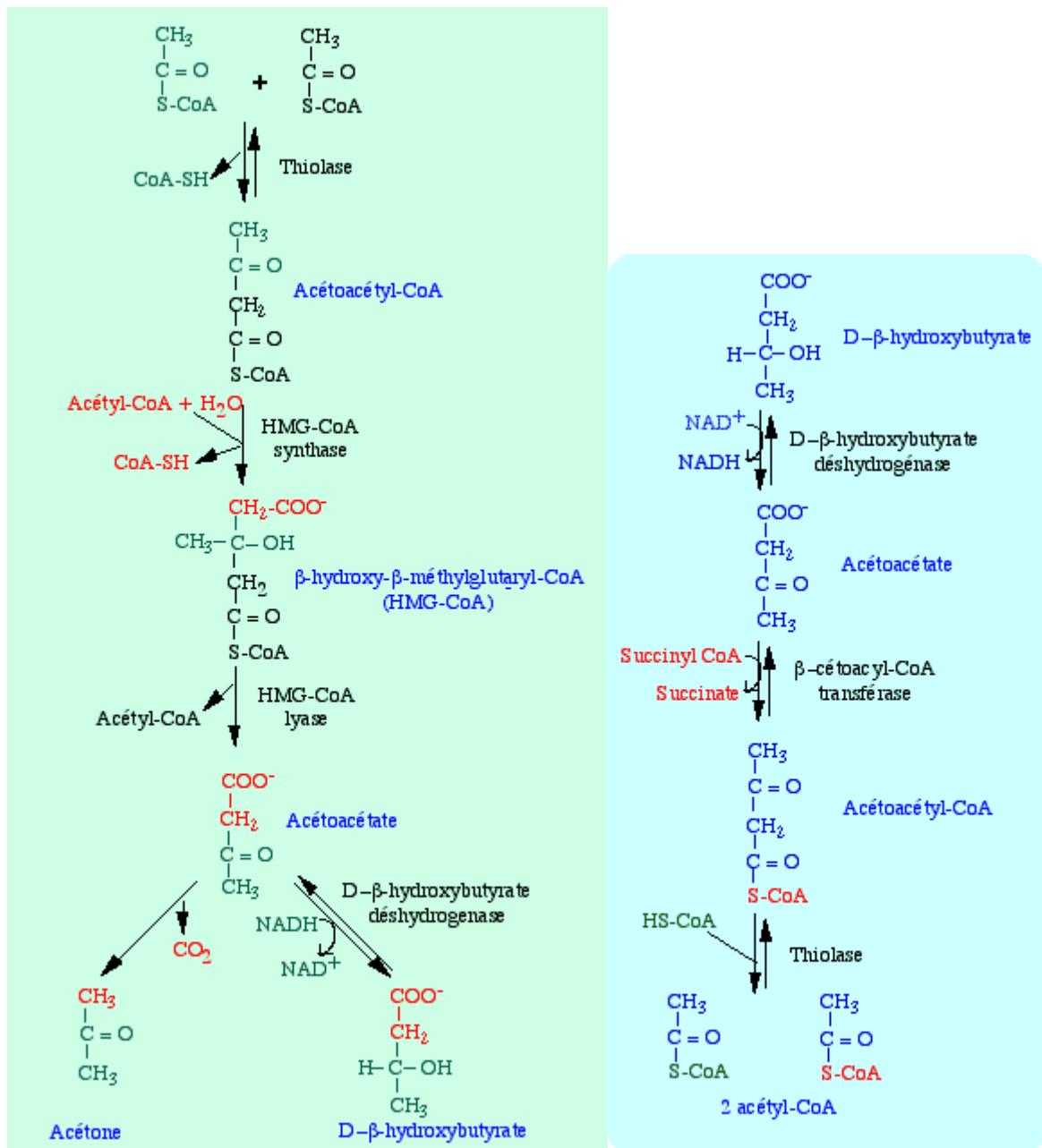
L'acétoacétate et le D-β-hydroxybutyrate passent dans la circulation sanguine, constituant ainsi une forme d'unités acétyl facilement transportable.

2/Utilisation des corps cétoniques comme source d'énergie

Dans les tissus extrahépatiques, ces corps cétoniques sont reconvertis en acétyl CoA.

L'acétyl CoA peut alors entrer dans le cycle de Krebs, l'acétoacétate et le D-β-hydroxybutyrate sont donc une source d'énergie dans de nombreux tissus en particulier lorsque le taux de glucose sanguin diminue.

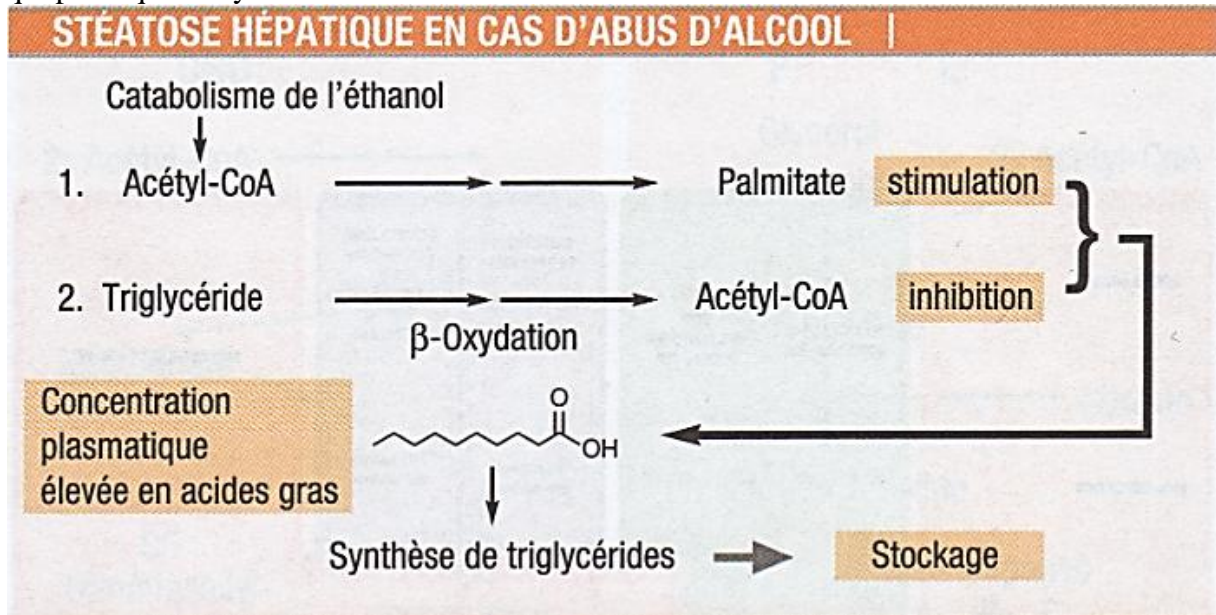
En revanche, un excès de formation d'acétone dans le sang peut entraîner une diminution du pH sanguin (acidose) qui, si elle persiste, conduit à un coma mortel.



Clinique

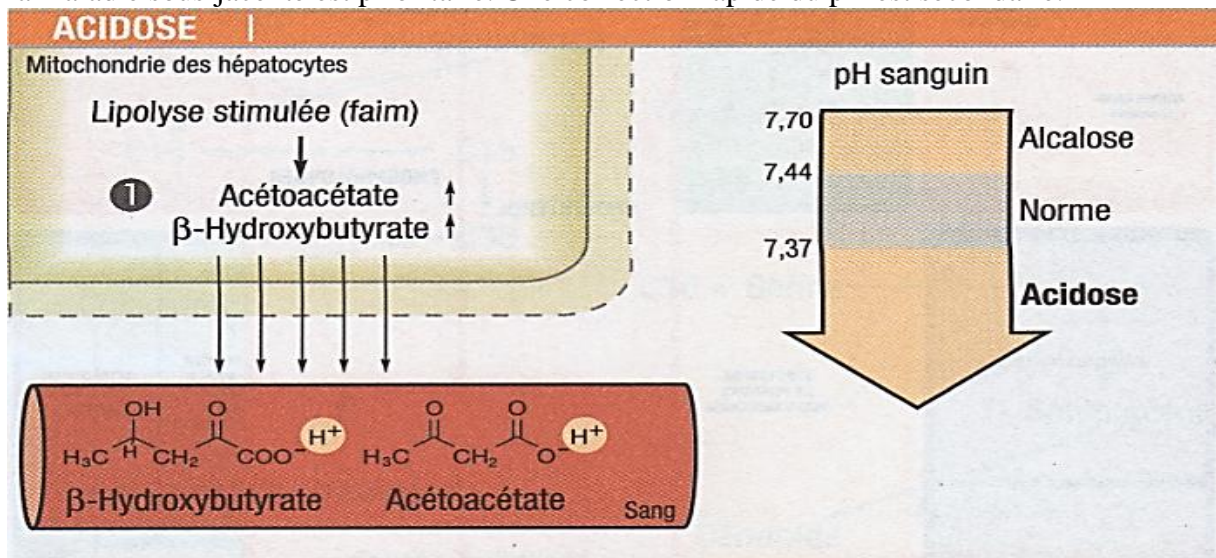
Stéatose hépatique :

L'accumulation pathologique de TG conduit à une stéatose hépatique (foie gras). Si elle n'est pas traitée, la fonction hépatique est affectée, ce qui peut conduire à une cirrhose. La cause la plus fréquente d'une stéatose hépatique est l'abus d'alcool. L'effet exact de l'éthanol n'est pas encore connu, mais l'**éthanol** stimule la biosynthèse des AG et inhibe simultanément la β -oxydation. Il en résulte un taux plasmatique plus élevé en acides gras libres (non estérifiés). Les TG sont produits à partir de ceux-ci dans le foie et s'y accumulent, ce qui provoque ce syndrome.



Acidose :

L'acidose désigne une diminution du pH sanguin artériel ($\text{pH} < 7,37$). Elle peut être provoquée par augmentation de la libération dans le sang d'**acétoacétate** et de **β -hydroxybutyrate**. En raison de son origine, cette forme d'acidose métabolique est qualifiée d'**acidocétose**. Une des causes possibles en est le diabète sucré. Une carence en insuline déclenche une production massive de corps cétoniques par intensification de la lipolyse et augmentation de la concentration en AG libres. D'un point de vue thérapeutique, le traitement de la maladie sous-jacente est prioritaire. Une correction rapide du pH est secondaire.



Métabolisme Du Cholestérol

La cellule animale ne peut pas se passer de cholestérol, constituant de la membrane plasmique et composant de base des acides biliaires et des hormones stéroïdes.

- Le cholestérol est présent dans les tissus et dans les lipoprotéines plasmatiques sous forme de cholestérol libre ou d'ester de cholestérol, ce cholestérol est le précurseur de tous les autres stéroïdes de l'organisme : corticostéroïdes, hormones sexuelles, acides biliaires et vitamine D.

- Le cholestérol est un lipide amphiphile, c'est un constituant structural essentiel des membranes et de la couche externe des lipoprotéines plasmatiques.

- L'ester du cholestérol est la forme sous laquelle, le cholestérol est emmagasiné dans la plupart des tissus. Les LDL servent d'intermédiaire dans l'incorporation du cholestérol et des esters de cholestérol dans plusieurs tissus. Le cholestérol libre est enlevé des tissus par les HDL et transporté au foie pour être converti en acides biliaires.

I-Source et anabolisme de cholestérol:

- La moitié du cholestérol de l'organisme est obtenue par la synthèse endogène (500mg/j).

- Le reste est fourni par la ration alimentaire moyenne.

- Le foie synthétise 10% du cholestérol total, l'intestin 15% et la peau synthétise une grande proportion du reste.

- Presque tous les tissus contenant des cellules nucléées peuvent synthétiser le cholestérol. Cette synthèse se fait dans la fraction microsomique et dans le cytosol de la cellule.

- L'acétyl-CoA est la source de tous les atomes de carbone du cholestérol.

La synthèse se répartit entre cytoplasme et le réticulum endoplasmique. La rétrosynthèse du squelette carboné polycyclique du cholestérol révèle que son origine peut être complètement attribuée à des unités acétyl-CoA (fragments en C₂). Le noyau caractéristique du stérol, issu de la condensation de quatre **cycloalcanes**, constitue la base de synthèse des stéroïdes. En principe toutes les cellules sont capables de synthétiser du cholestérol. Toutefois, la synthèse est significative dans les cellules du foie et de l'intestin.

- On subdivise le processus de synthèse en 5 étapes :

I- Etape 1 : synthèse de mévalonate :

L'acétyl-CoA forme le HMG-CoA (β -hydroxy- β -méthylglutarylCoA) et le mévalonate :

- Tout comme la synthèse des corps cétoniques dans la mitochondrie, la synthèse du cholestérol débute également dans le cytosol par condensation en acétoacétyl-CoA de deux molécules d'acétyl-CoA. Le HMG-CoA se forme après addition d'un autre acétyl-CoA. Cette réaction est catalysée par la **HMG-CoA synthétase** cytosolique. L'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol a lieu au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique lisse, 3 molécules d'acétyl-CoA forment le mévalonate par une réaction importante, catalysée par HMG-CoA réductase sur la face cytosolique de la membrane (c'est l'étape clé de la biosynthèse de cholestérol, en effet elle règle la vitesse de biosynthèse, l'HMG étant régulé par la teneur cellulaire en O₂).

II- Etape 2 : conversion de mévalonate en 2 isoprènes actives :

- Le mévalonate formé, par 3 phosphorylations successives, des unités isopréniques actives qui vont être convertis en isopentényl pyrophosphate.

III- Etape 3 : condensation de 6 isoprènes actives :

- Six unités isopréniques forment le squalène : il y a condensation de 3 molécules d'isopenténylpyrophosphate avec formation de farnésyl pyrophosphate. A ce stade le lieu de synthèse change et les étapes ultérieures se déroulent dans le réticulum endoplasmique lisse (RE). Le farnésyl pyrophosphate se condense avec une autre molécule farnésyl, suivie d'une réduction pour donner le squalène qui se forme dans le RE.

IV- Etape 4 : cyclisation de squalène :

- Le squalène est transformé en squalène 2-3 époxyde par squalèneépoxydase, et vient alors la cyclisation qui est catalysée par oxydosqualène lanostérolcyclase.

V- Etape 5 : transformation de lanostérol en cholestérol :

- Le lanostérol est transformé en cholestérol, cette étape a lieu dans les membranes du réticulum endoplasmique et entraîne des changements dans le noyau stéroïde et dans la chaîne latérale, en passant par les intermédiaires suivants : méthyl lanostérol, zymostérol, desmostérol. Ces derniers sont rattachés à une protéine transporteuse spéciale : la protéine de transport de squalène et des stérols qui lie les stérols et d'autres lipides insolubles, leur permettant ainsi de réagir dans la phase aqueuse de la cellule.

- En plus, c'est sous forme de complexe protéine- cholestérol -stérol, que le cholestérol serait converti en hormones stéroïdes et en acides biliaires et qu'il participerait à la formation des membranes et des lipoprotéines.

Régulation de la synthèse du cholestérol :

- Un contrôle de la synthèse du cholestérol s'exerce au début de cette voie métabolique à l'étape de la HMG-CoA réductase. Ainsi, on a une diminution de cette enzyme au cours du jeûne par conséquent une diminution de la synthèse du cholestérol.

- Un mécanisme rétroactif permet l'inhibition de l'HMG-CoA réductase hépatique par le cholestérol. Le cholestérol des LDL inhibe également la synthèse du cholestérol au moyen des récepteurs des LDL.

- L'administration d'insuline ou des hormones thyroïdiennes augmente l'activité de HMG-CoA réductase, tandis que le glucagon ou les glucocorticoïdes la diminue.

- Des études ont montré que la synthèse hépatique du cholestérol diminue quand la ration alimentaire augmente.

- Au niveau tissulaire, certains processus contrôleraient l'équilibre du cholestérol dans les cellules.

Transport du cholestérol entre les tissus:

- Le cholestérol sanguin est estérifié dans une large mesure et transporté dans le plasma sous forme de lipoprotéines.

- La concentration plasmatique totale du cholestérol est de 5,2 mmol/l à peu près chez l'Homme, il est variable d'un sujet à l'autre.

- Le cholestérol estérifié de la ration alimentaire est hydrolysé en cholestérol libre qui se mêle au cholestérol libre alimentaire et au cholestérol biliaire, avant l'absorption intestinale en compagnie d'autres lipides.

- Ce cholestérol se mélange au cholestérol synthétisé dans l'intestin (=endogène) et le tout sera incorporé dans des chylomicrons (lipoprotéines).

- 80 à 90% du cholestérol absorbé est estérifié avec les A.G dans la muqueuse intestinale.

- Les chylomicrons réagissent avec lipoprotéine lipase (LPL) de l'endothélium des capillaires (perte de triglycérides TG) pour former les résidus des chylomicrons (ou chylomicrons résiduels qui sont riches en cholestérol estérifié), ces derniers vont être captés par le foie et réagir avec les récepteurs de l'ApoE et être hydrolysés en cholestérol libre.

- Les VLDL, formées dans le foie, transportent le cholestérol dans le plasma et vont subir l'action de la LPL pour former les IDL (ou les résidus de VLDL qui sont riches en cholestérol estérifié), ces derniers sont captés par le foie ou transformés en LDL qui à leur tour s'attachent à leurs récepteurs (les récepteurs de LDL) dans le foie et les tissus extra hépatiques.

NB : Les LDL comportent seulement du cholestérol estérifié (pas de TG)

- Dans le transport inverse du cholestérol, les HDL s'attachent aux récepteurs de l'ApoA1, provoquant le transfert du cholestérol vers la membrane cellulaire, ou il est capté par les HDL.

- Un gradient de concentration est assuré par l'activité de la LCAT (=ACAT), laquelle permet l'estérification du cholestérol et son dépôt au cœur des HDL, ce cholestérol ainsi

estérifié dans les HDL s'incorpore dans le foie soit directement soit après transfert aux VLDL, aux IDL ou aux LDL par la protéine de transfert du cholestérol estérifié (CETP).

NB : Les taux élevés de cholestérol présent sous forme de VLDL, d'IDL, ou de LDL, sont associés à l'athérosclérose, tandis que le taux élevé de HDL a un effet protecteur.

Excrétion du cholestérol:

- L'organisme élimine environ 1g de cholestérol/j dont la moitié est excrétée dans les fèces après conversion en acides biliaires (surtout l'acide cholique), alors que le reste est excrété sous forme de stéroïdes neutres.

La plus grande partie de cholestérol sécrété dans la bile est réabsorbée.

- Le coprostérol est le principal stérol des fèces, formé à partir du cholestérol par les bactéries intestinales.

- Une grande proportion des sels biliaires excrétés sont réabsorbés dans la circulation porte, pris par le foie et ré-excrétés dans la bile c'est ce qu'on appelle : la circulation entéro-hépatique ; les sels biliaires non réabsorbés sont excrétés dans les fèces ; les sels biliaires sont l'objet de changements apportés par les bactéries intestinales pour former des acides biliaires secondaires.

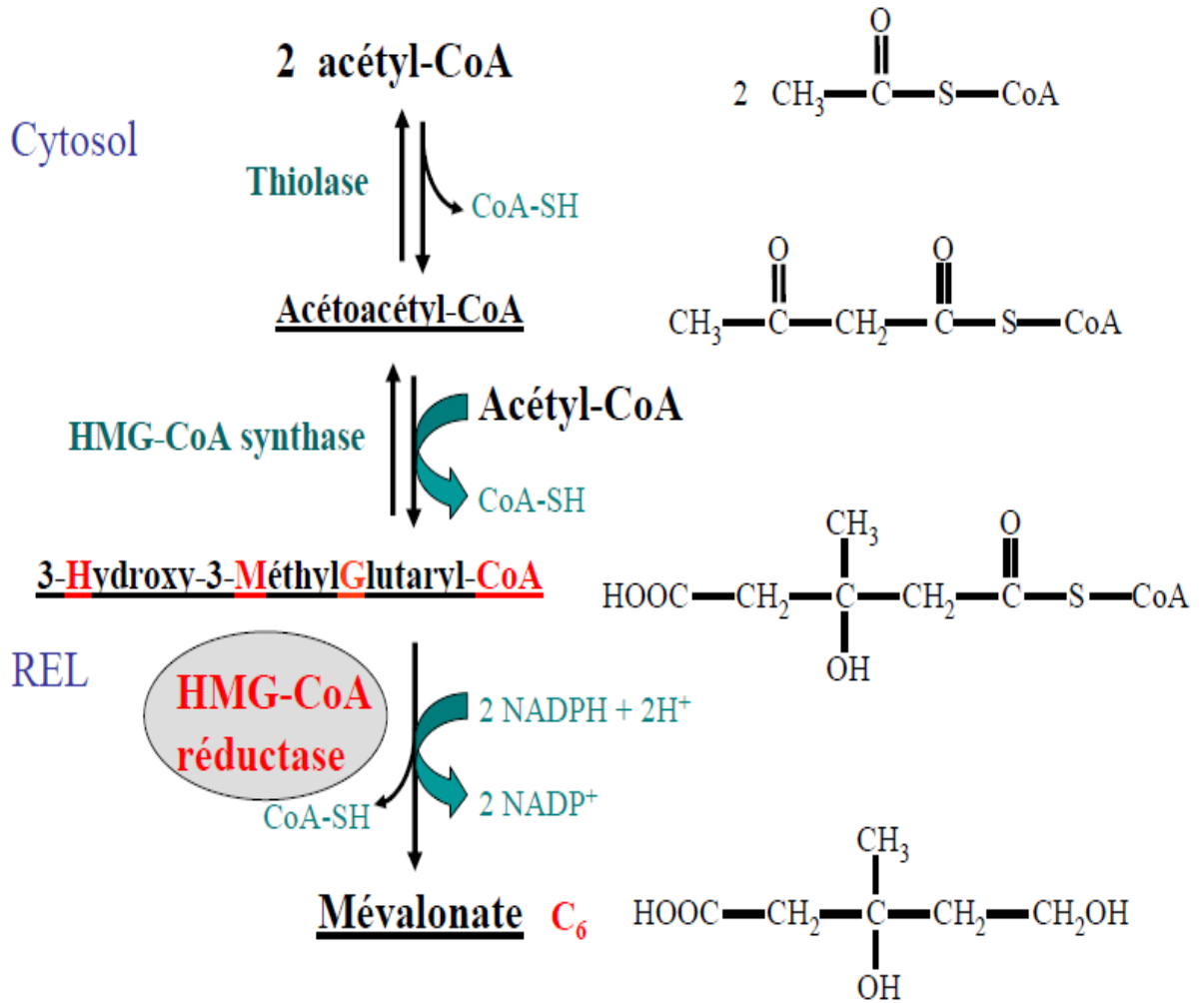
Aspects cliniques:

- Le cholestérol agit, comme intermédiaire, dans la genèse de l'athérosclérose d'artères vitales, ce qui entraîne les AVC, la maladie coronaire, et les maladies vasculaires périphériques.

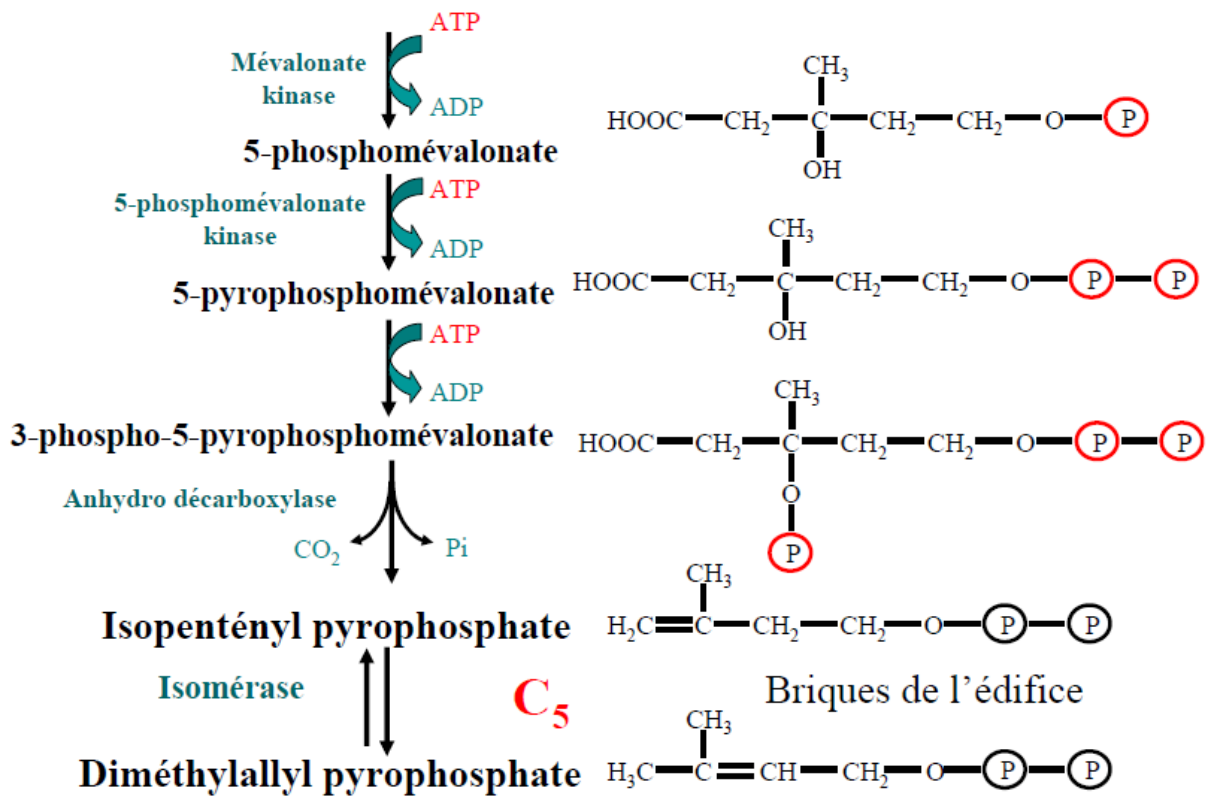
- L'athérosclérose coronarienne est associée à un rapport élevé dans le cholestérol des LDL et des HDL plasmatiques.

- Le cholestérol est un constituant majeur des calculs biliaires.

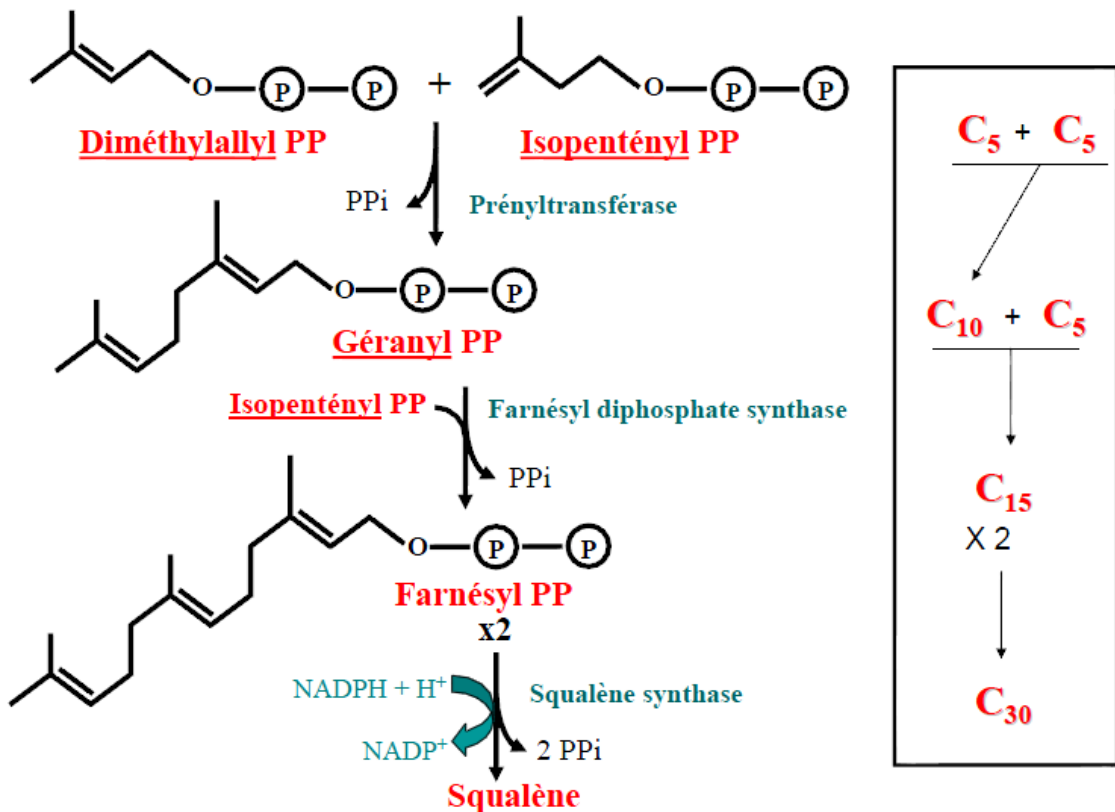
Synthèse du mévalonate à partir de l'acétyl-CoA



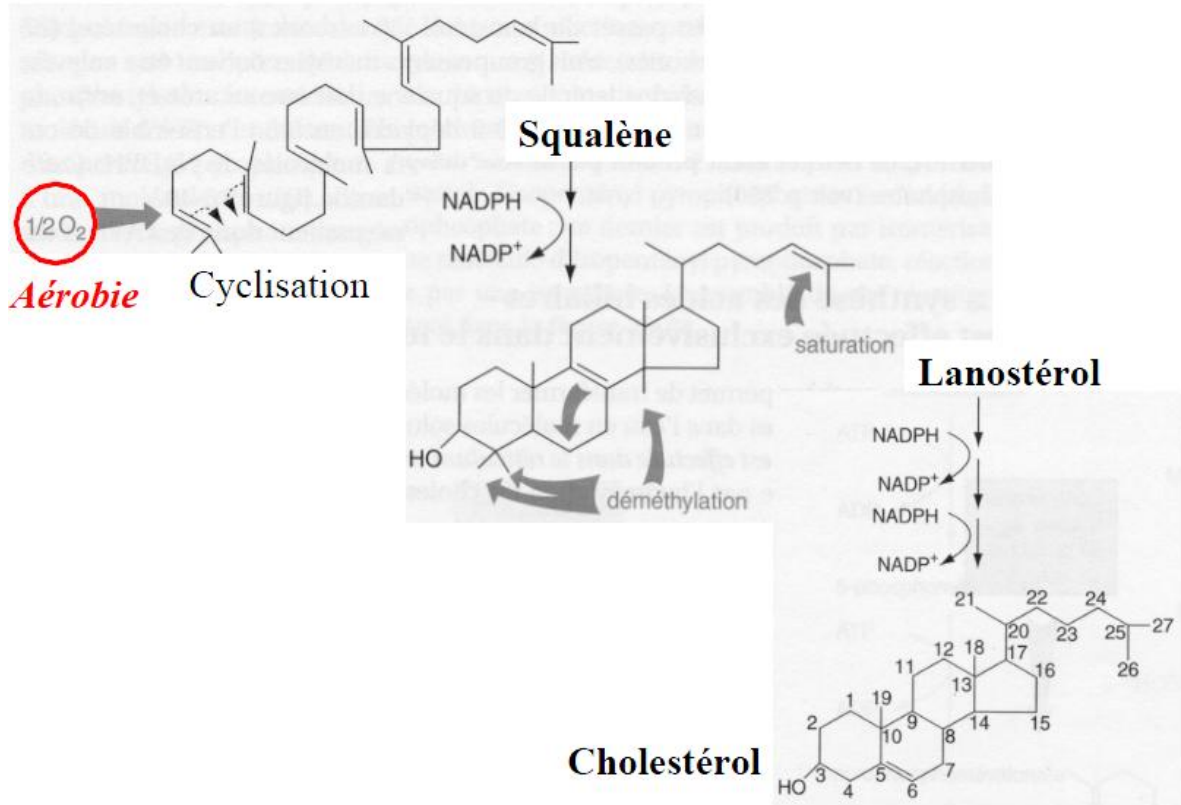
Conversion du mévalonate en 2 unités isopréniques activés



Condensation de 6 unités isoprènes activés → le squalène

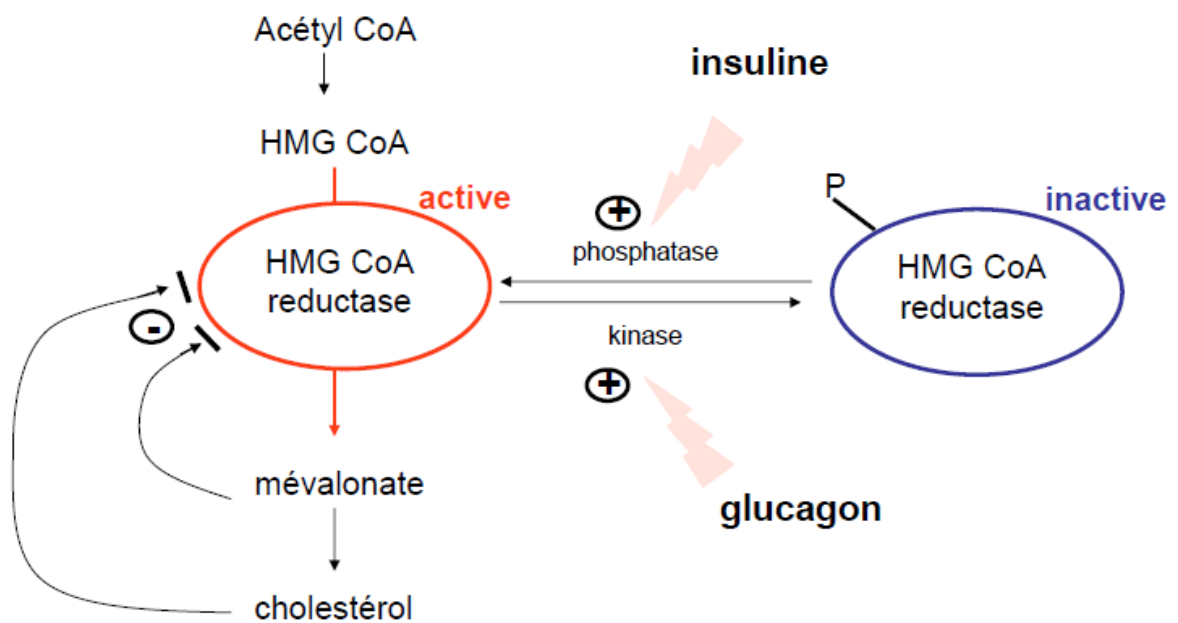


Conversion du squalène en cholestérol



Régulation de la biosynthèse

la régulation à court terme dans le foie



Les stéroïdes :

Ils sont synthétisés à partir du cholestérol dans les corticosurrénales et les gonades. Ils se répartissent en quatre classes de composés : les **androgènes** (testostérone), les **œstrogènes** (œstradiol), les **glucocorticoïdes** (cortisol). Les hormones stéroïdes sont facilement différenciées des acides biliaires sur la base du noyau stérol. L'agencement relatif des substituants en C4/C5 est toujours en **configuration cis** dans les **acides biliaires** et toujours en **configuration trans** dans les **hormones stéroïdes**.

Biosynthèse des stéroïdes :

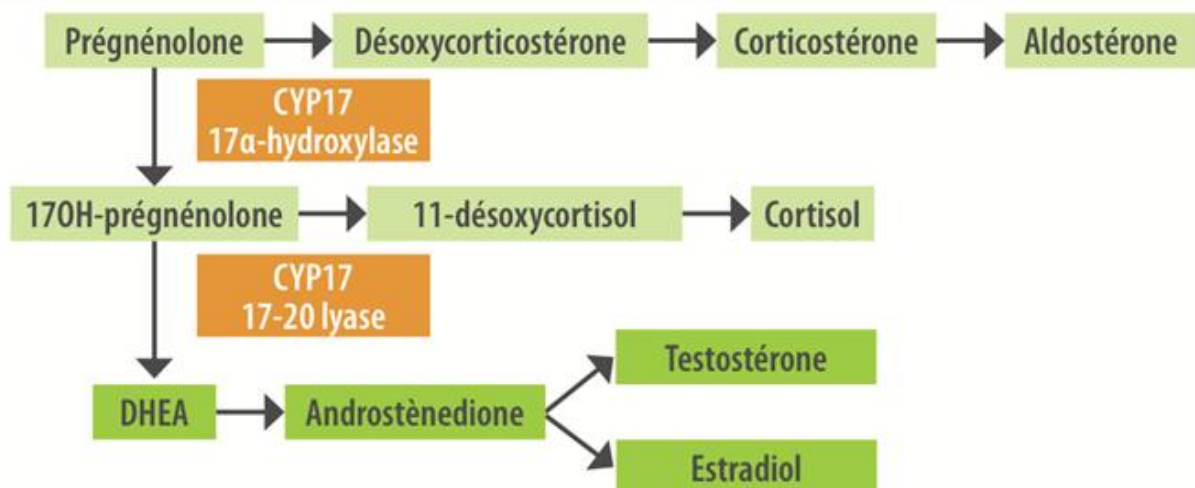
Les stéroïdes sont synthétisés essentiellement dans les glandes endocrines (surrénales et gonades) à partir du cholestérol.

Il provient :

- des **lipoprotéines circulantes** contenant le cholestérol (HDL, LDL) et qui en se liant à leur récepteur membranaire entrent dans la cellule par le processus d'endocytose.
- des **esters de cholestérol** qui sont contenus dans les gouttelettes lipidiques intracellulaires.
- de la **synthèse endogène** dans le réticulum endoplasmique. Cette voie de synthèse débute par une condensation de l'acétyl-CoA avec l'acétoacétyl-CoA.

Dans la cellule, il existe deux types de transports :

- **Vésiculaire** : le cholestérol est présent dans les membranes des vésicules intracellulaires qui s'échangent entre compartiments, ce qui permet son incorporation dans leur membrane.
- **Transport non vésiculaire** : il est assuré par la protéine **StAR** (Steroidogenic Acute Regulatoryprotein). C'est la protéine de transport qui stimule la conversion du cholestérol en stéroïdes. Elle possède une cavité hydrophobe qui lie le cholestérol pour le transporter dans la phase aqueuse cytosolique.



Transport du cholestérol dans la mitochondrie et synthèse des stéroïdes

- transport

Le **cholestérol** qui entre dans la mitochondrie peut potentiellement provenir des trois sources précédemment citées bien que l'on ignore leur importance relative.

C'est la StAR qui permet le transport du cholestérol de la **membrane externe** vers la **membrane interne**.

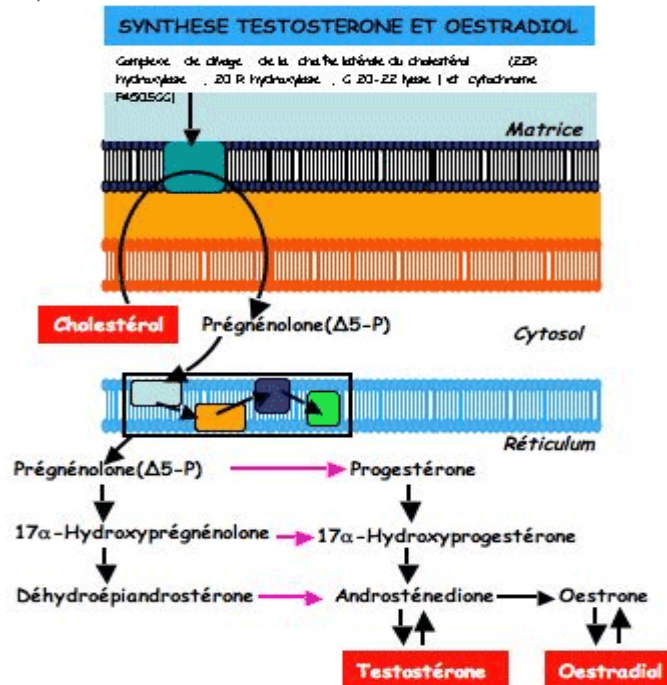
- synthèse de stéroïdes

* exemple des hormones dans la cellule de Leydig (cellules interstitielles, contrôlent le développement et le maintien des caractères sexuels primaires et secondaires) : **testostérone** et **œstradiol**

Les étapes successives de la synthèse des stéroïdes font intervenir plusieurs enzymes et l'ordre des conversions peut varier selon les organes et les espèces.

- les deux premières étapes ont lieu dans la **mitochondrie** et elles permettent la conversion du cholestérol en **prégnénolone**. L'ensemble des réactions est assuré par un complexe de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (22R hydroxylase, 20R hydroxylase, C20-22 lyase) et par le cytochrome P450_{scc}/Cyp11A1 (présent uniquement dans les cellules produisant des hormones stéroïdes). Ces enzymes sont situées dans la **membrane interne**.

- les autres étapes ont lieu dans la membrane du **réticulum endoplasmique**. Les stéroïdes étant des molécules lipophiles, ils traversent librement les couches bilipidiques des membranes des organites. La **prégnénolone** quitte la membrane interne de la mitochondrie et diffuse dans la membrane du réticulum où elle sera **convertie**, après une succession de réactions enzymatiques, en **testostérone** et **œstradiol**.



* **exemple de la biosynthèse des hormones du cortex surrénalien** : cortisol, corticostérone (chez les rongeurs) et aldostérone.

La biosynthèse fait intervenir des enzymes tantôt **mitochondriales** tantôt du **réticulum endoplasmique**, ce qui implique un va-et-vient entre ces deux organites.

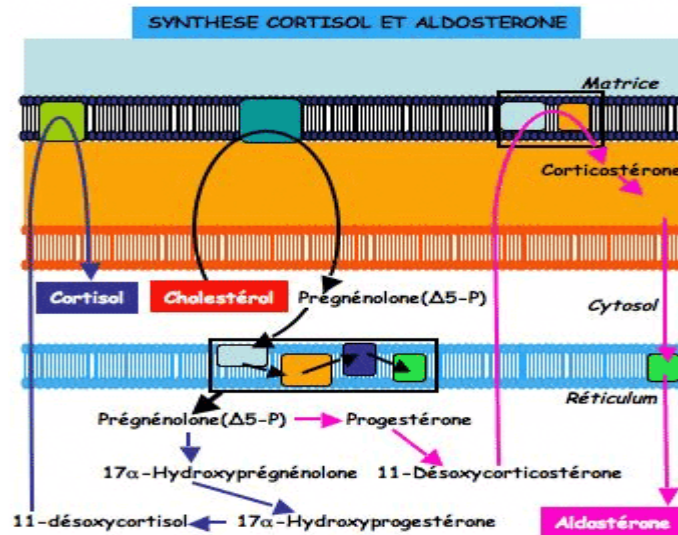
La première étape a lieu dans la **membrane interne de la mitochondrie**. Elle consiste en une conversion du cholestérol en prégnénolone. Ce stéroïde quitte la mitochondrie et diffuse dans la membrane du réticulum où deux voies enzymatiques distinctes permettront la formation de cortisol et d'aldostérone.

Voie de synthèse du cortisol

Après une succession de réactions enzymatiques la prégnénolone est convertie en **11désoxycortisol**. Ce dernier est dirigé vers la membrane interne de la mitochondrie pour être converti en **cortisol**.

Voie de synthèse de l'aldostérone

La **prégnénolone** est convertie en **11 désoxycorticostérone**. Ce dernier est dirigé vers la **membrane interne de la mitochondrie** pour être converti en **corticostérone** (rongeurs) et **18hydroxycorticostérone**. Ce stéroïde est dirigé vers le réticulum où il est converti en **aldostérone**.



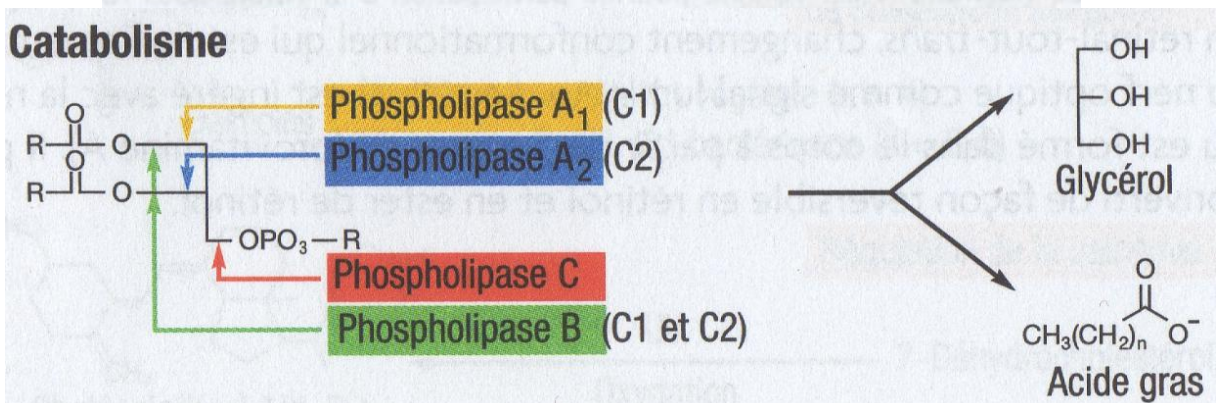
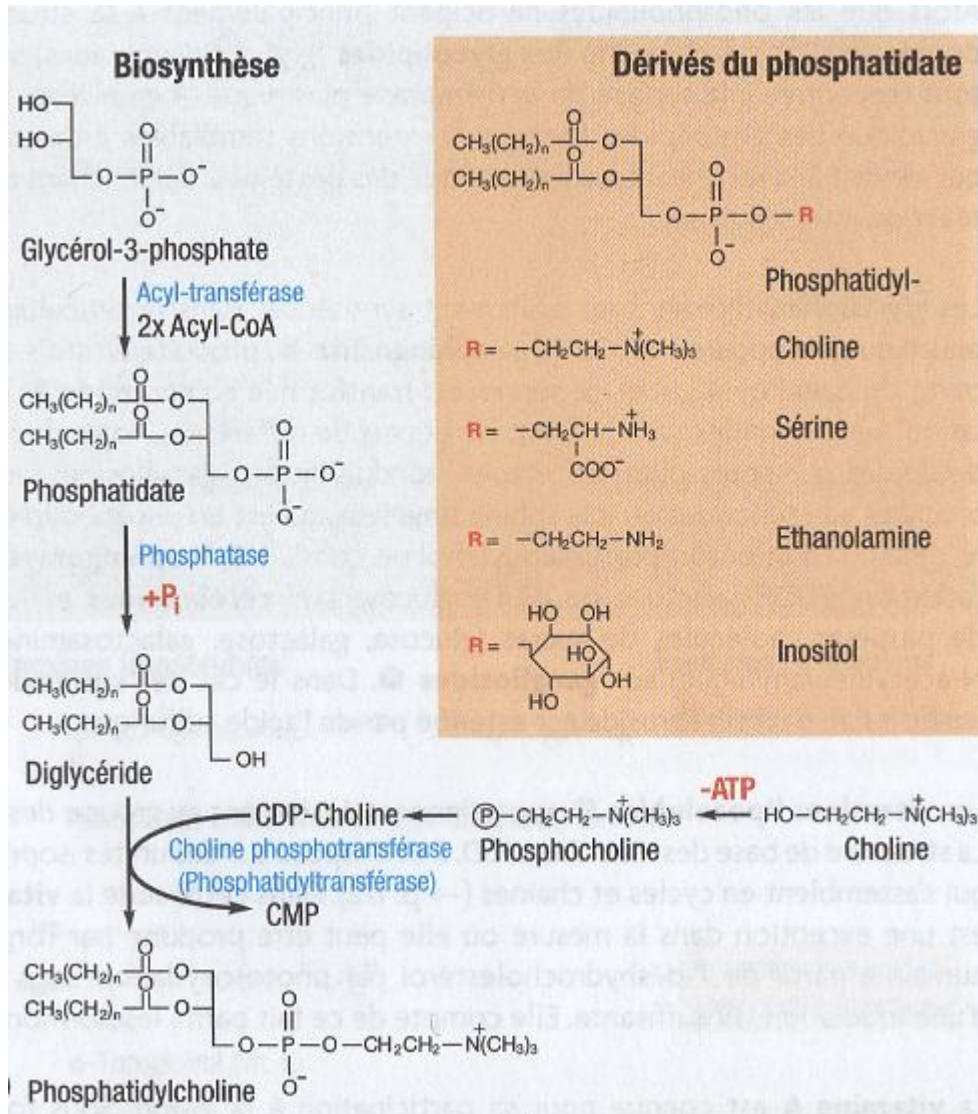
Biosynthèse et catabolisme des phospholipides

Outre le cholestérol, les composants fondamentaux des membranes biologiques sont les **phospholipides**. Leur synthèse n'est de ce fait pas limitée à un type cellulaire précis, mais a lieu dans le réticulum endoplasmique (RE) et dans l'appareil de Golgi de toutes les cellules. Les phospholipides sont impliqués dans la conversion des signaux externes en réponses cellulaires (**transduction du signal**) et servent d'**agents émulsifiants** dans la bile.

Quatre des phospholipides les plus importants comportent un squelette phosphatidyle et estérifiés avec la **choline** (lécithine), l'**éthanolamine** (phosphatidyl-éthanolamine), la **sérine** (phosphatidyl-sérine) ou l'**inositol** (phosphatidyl-inositol).

Comme la synthèse des triglycérides, la synthèse des dérivés de phosphatidyle est initiée sur la face cytoplasmique du RE par réaction du **glycérol-3-phosphate** (provenant de la dihydroxyacétone/glyceraldéhyde-3-phosphate de la glycolyse) avec l'**acyl-CoA** pour former du **phosphatidate**. Le phosphatidate s'enchaîne dans la membrane du RE et y est modifié. La **phosphatidylcholine** (lécithine) est formée à partir du phosphatidate par déphosphorylation et addition d'un résidu choline activé (**CDP-choline**). La lécithine représente la plus grande part des phospholipides membranaires.

La dégradation des phospholipides est catalysée par des enzymes qui se sont spécialisées dans la coupure des trois liaisons ester. Selon le type de coupure, il convient de distinguer les **phospholipase A** et **B** qui s'attaquent aux esters d'acides gras, et la **phospholipase C** qui est responsable de la coupure de la liaison ester phosphorique.

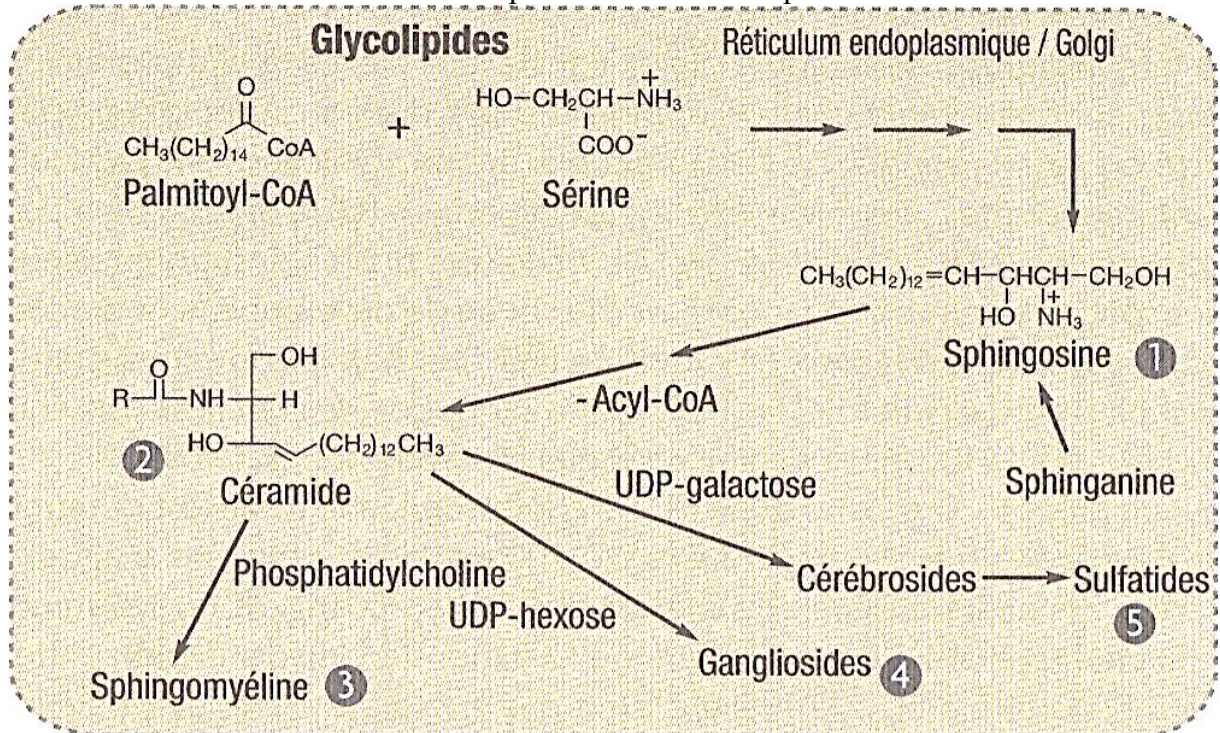


Glycolipides

Alors que les phospholipides participent principalement à la structure du double feuillet membranaire, les glycolipides (glycosphingolipides) sont surtout rencontrés à la surface de la membrane plasmique. A ce niveau, la partie glucidique des glycolipides forme des extensions semblables à des antennes qui servent à la reconnaissance spécifique des protéines, déclenchant ainsi une réaction intracellulaire.

Les glycolipides sont également synthésés dans le RE et l'appareil de Golgi. La **sphingosine**, produite en trois étapes à partir de palmitoyl-CoA et de sérine, est transformée en **céramide** par acylation. Les céramides sont le point de départ de différentes voies de

synthèse de lipides qui, après plusieurs étapes, conduisent aux gangliosides, aux cérébrosides, aux sulfatides ou à la sphingomyéline, qui est un phospholipide. Dans le détail, l'addition de phosphatidylcholine conduit à la **sphingomyéline**, l'addition d'UDP-galactose ou d'UDP-glucose aux **cérébrosides** et l'addition de plusieurs molécules de sucres (glucose, galactose, galactosamine, acide N-acétylneuraminique) aux **gangliosides**. Dans le cas des **sulfatides** le résidu sucre d'un cérébroside est estérifié par de l'acide sulfurique.



Les vitamines liposolubles

Ils appartiennent également au groupe des lipides. La structure de base des vitamines A, D, E et K repose sur des unités isopréniques qui s'assemblent en cycles et chaînes. Dans cette série la **vitamine D** est une exception dans la mesure où elle peut être produite par l'organisme humain à partir de 7-déshydrocholestérol par photo-oxydation, sous réserve d'une irradiation UV suffisante. Elle compte de ce fait parmi les hormones.

La **vitamine A** est connue pour sa participation à la vision. Sous forme de Δ^{11} -*cis*-rétinal elle réagit à la lumière incidente pour adopter une conformation en rétinol-tout-*trans*, changement conformationnel qui est finalement transmis au nerf optique comme signal lumineux. Le rétinol est ingéré avec la nourriture ou est formé dans le corps à partir de β -carotène (provitamine A). il est peut être converti de façon réversible en rétinol et en ester de rétinol.

Clinique

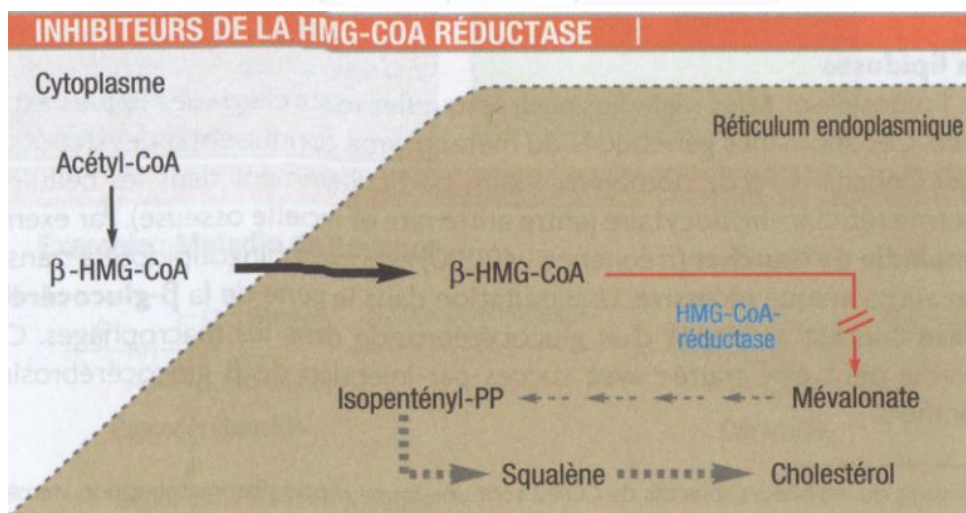
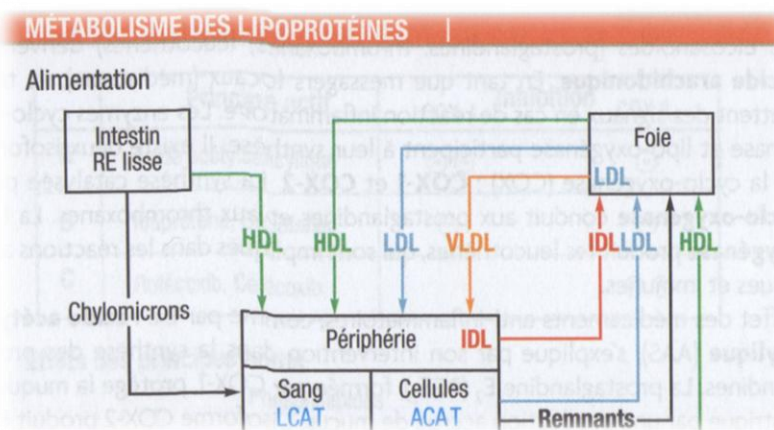
Le cholestérol : facteur de risque

Il y a hyperlipoprotéïnémie (HLP) en cas de taux élevés de lipoprotéines. Les causes sont soit génétiques (HLP primaire), soit dues au surpoids, diabète sucré ou à une pancréatite. Deux fractions lipoprotéïques sont particulièrement importantes : les « lowdensitylipoproteins » (**LDL**) et les « high densitylipoproteins » (**HDL**). D'avantage de LDL traduisent une cholestérolémie élevée. Elles sont directement en rapport avec le risque de développement précoce et accéléré d'**artériosclérose**. En raison de leur fonction dans le rétro-transport du cholestérol vers le foie, les HDL sont à l'antipode des LDL. Par conséquent, un cholestérol-HDL élevé signifie un risque réduit d'artériosclérose.

L'inhibition de la production endogène de cholestérol constitue un point de départ thérapeutique en cas d'hypercholestérolémie. L'inhibition de la **HMG-CoA réductase**

entraîne une diminution de la production de cholestérol et par conséquent une diminution de son taux dans le sang. De manière générale, une thérapie nutritionnelle peut être suivie d'un traitement pharmacologique. En dernier recours, en cas d'hypercholestérolémie aiguë, une hémodialyse est possible.

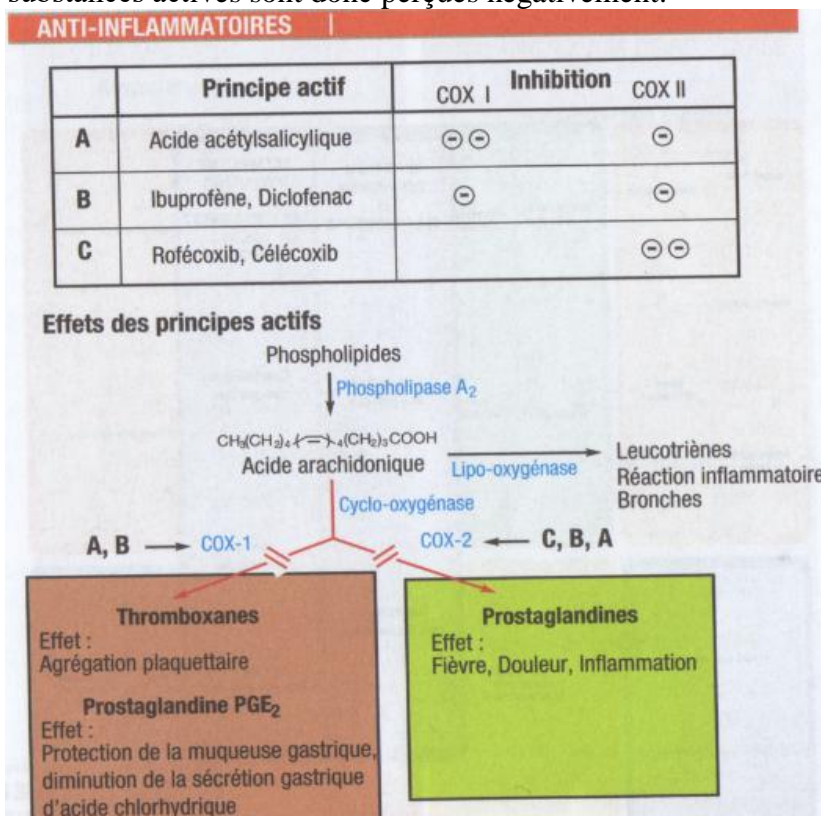
PERTURBATIONS DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE	
Maladie	Valeurs élevées en
Hypercholestérolémie	LDL
Hyperlipidémie	LDL, VLDL, IDL
Hypertriglycéridémie	VLDL, Chylomicrons



Les eicosanoïdes

Les eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes, leucotriènes) dérivent de l'**acide arachidonique**. En tant que messagers locaux (médiateurs), ils transmettent des signaux en cas de réaction inflammatoire. Les enzymes cyclo-oxygénase et lipo-oxygénase participent à leur synthèse. Il existe deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX) : **COX-1** et **COX-2**. La synthèse catalysée par la cyclo-oxygénase conduit aux prostaglandines et aux thromboxanes. La lipo-oxygénase produit les leucotriènes, qui sont impliqués dans les réactions allergiques et immunes.

L'effet des médicaments anti-inflammatoires, comme par ex. l'**acide acétylsalicylique** (AAS), s'explique par son intervention dans la synthèse des prostaglandines. La prostaglandine E₂ (PGE₂), formée par COX-1, protège la muqueuse gastrique par production accrue de mucus. L'isoforme COX-2 produit PGE₂ qui intervient dans l'inflammation et ses symptômes de douleur, de gonflement et de fièvre. Comme l'AAS bloque les deux isoformes de façon irréversible (régénération après environ une semaine), l'inhibition indésirable de COX-1 doit être acceptée pour pouvoir bénéficier de l'effet anti-inflammatoire. La protection de la muqueuse gastrique est diminuée et des ulcères gastriques peuvent apparaître comme effets secondaires. Une meilleure tolérance peut être obtenue avec les inhibiteurs sélectifs de COX-2 qui désactivent spécifiquement cette seule forme de cyclo-oxygénase. De récentes découvertes ont révélé que la prise d'inhibiteurs de COX-2 augmente la fréquence d'infarctus. Ces substances actives sont donc perçues négativement.



Les lipidoses

Les lipidoses sont des maladies pour lesquelles le stockage des lipides est perturbé. Ces anomalies génétiques du métabolisme conduisent à des dépôts lipidiques nocifs dans de nombreux tissus, particulièrement dans les cellules du système réticulo-histiocytaire (entre autre rate et moelle osseuse). Par exemple, la **maladie de Gaucher** (fréquence 1 :40000) est une sphingolipidose à transmission autosomique récessive. Une mutation dans le gène de la **β-glucocérébrosidase** conduit au dépôt d'un glucocérébroside dans les macrophages. Cette maladie peut être traitée avec succès de **β-glucocérébrosidase modifiée**.

