

## Chapitre II : Métabolisme des Lipides

### **I- Métabolisme des acides gras saturés et insaturés**

A-Catabolisme des acides Gras

B- Biosynthèse des acides gras

### **II-Métabolisme des lipides complexes**

A-Catabolisme des lipides complexes

B- Biosynthèse des lipides complexes

# I-Métabolisme des acides gras saturés et insaturés

## A- Catabolisme des acides Gras saturés

### 1-Introduction

Les acides gras sont des agents énergétiques très importants sur le plan quantitatif car ils sont réduits et anhydres et sont oxydés dans de très nombreux tissus (tissu adipeux, foie, poumon, rein, cœur, ...). Leur oxydation a lieu dans la mitochondrie sous le contrôle d'enzymes à NAD<sup>+</sup> ou FAD et génère de l'ATP.

Dans les tissus, les acides gras sont estérifiés et forment des glycérides.

La  $\beta$  oxydation ou hélice de Lynen est la voie de dégradation oxydative intra-mitochondriale des acides gras en Acétyl CoA.

L'origine des acides gras catabolisés est double :

- ✓ Hydrolyse des triglycérides constitutifs des lipoprotéines.
- ✓ Hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux.

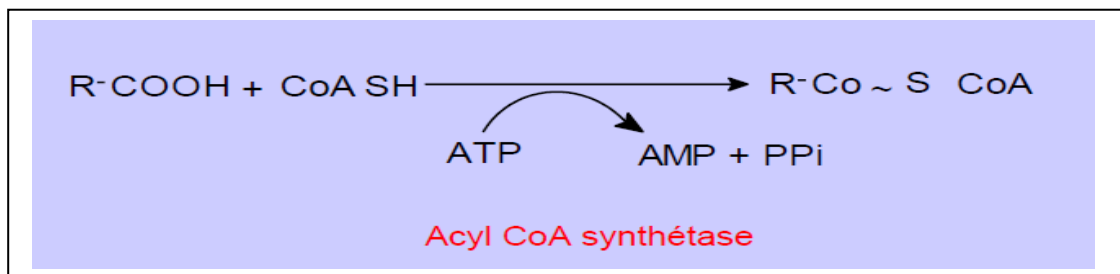
Les acides gras n'entrent en métabolisme qu'une fois activés en acyl CoA dans le cytosol.

### 2- Activation des acides gras

Les acides gras sont activés en acyl CoA par diverse acyl CoA synthétases variant selon la longueur de la chaîne. Cette réaction se situe au niveau cytosolique.

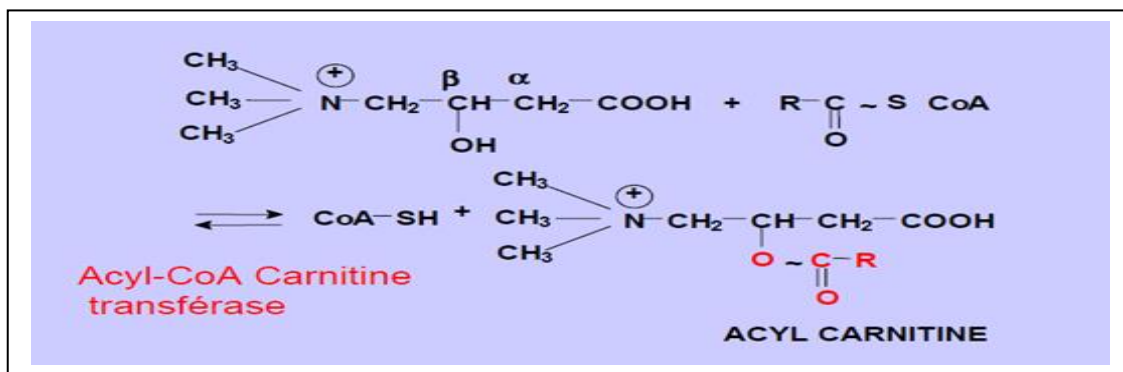
#### 2-1 Etapes de l'activation des acides gras (3 étapes)

##### Etape 1 : Activation de l'acide gras par la coenzyme A

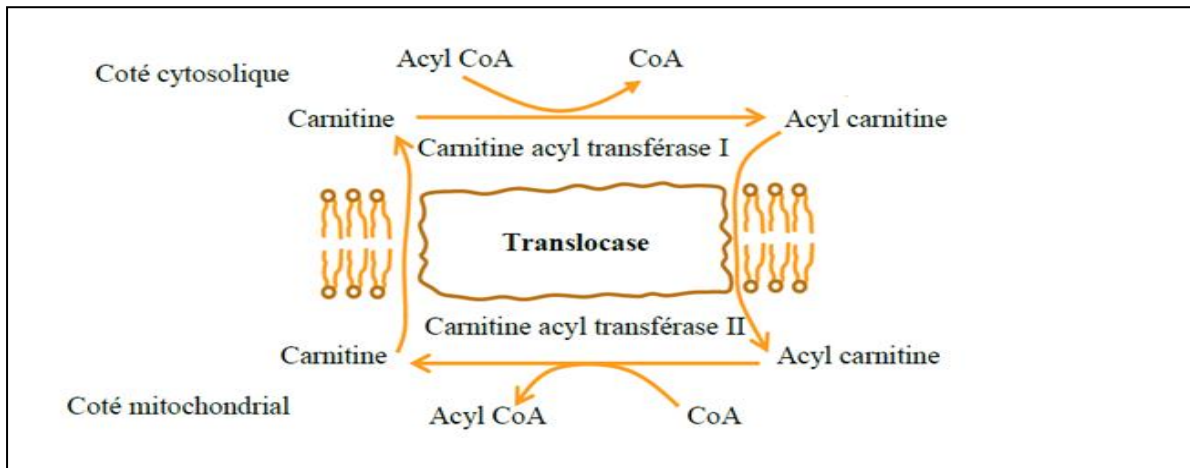


##### Etape 2 : Pénétration de l'acyl CoA dans la mitochondrie

Les acyls CoA ne traversent pratiquement pas la membrane mitochondriale interne, ceci est favorisé par la présence de la carnitine .



## Etape 1+ Etape 2



## Etape 3 : Transfert sur la Coenzyme intra-mitochondriale

- Traversée de la membrane grâce à une **Carnitine-Acyl Translocase**  
 - à l'intérieur de la mitochondrie :

$$\text{ACYL CARNITINE} + \text{CoA-SH} \rightleftharpoons \text{ACYL-CoA} + \text{CARNITINE}$$

**Carnitine acides gras transférase intramitochondriale**

## 3- Oxydation des acides gras saturés à nombre pair d'atomes de carbone

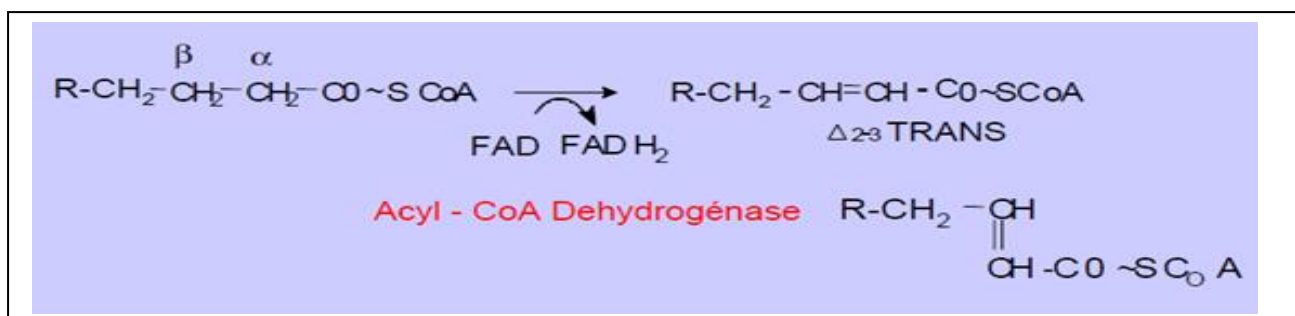
### 3-1 – Les réactions d'oxydation (β oxydation de KNOOP)

Elle s'effectue sur le carbone β ou carbone 3 de l'acide gras. Un acyl CoA saturé est dégradé à l'intérieur de la mitochondrie selon **un cycle de 4 réactions**.

#### Réaction 1 : Déshydrogénation en α, β :

C'est une déshydrogénation entre le carbone α et β et libérant le **trans Δ<sup>2</sup> enoyl CoA**. Produit une molécule de FADH<sub>2</sub>

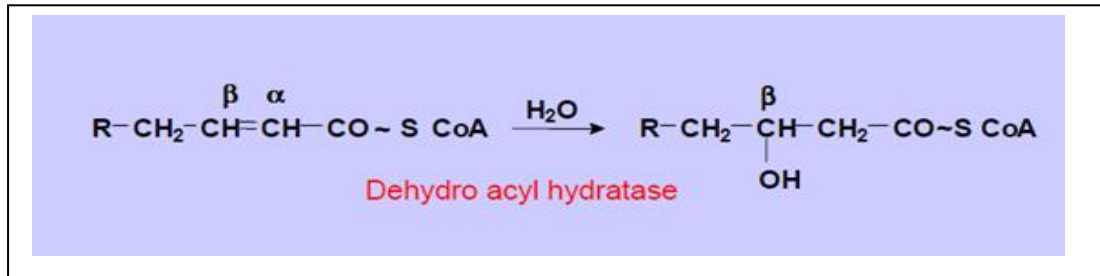
- ✓ Enzyme : acyl CoA déshydrogénase
- ✓ Réaction irréversible



### Réaction 2 : Hydratation de la double liaison

Pour former le **stéréo isomère L β hydroxyacyl CoA**.

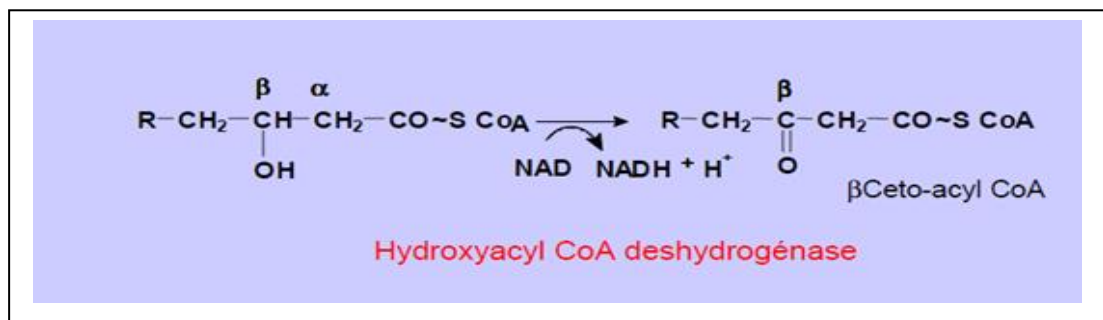
✓ Enzyme : énoyl CoA Hydratase.



### Réaction 3 : Déshydrogénation de L hydroxyacyl CoA :

Pour former le **céto acyl CoA**.

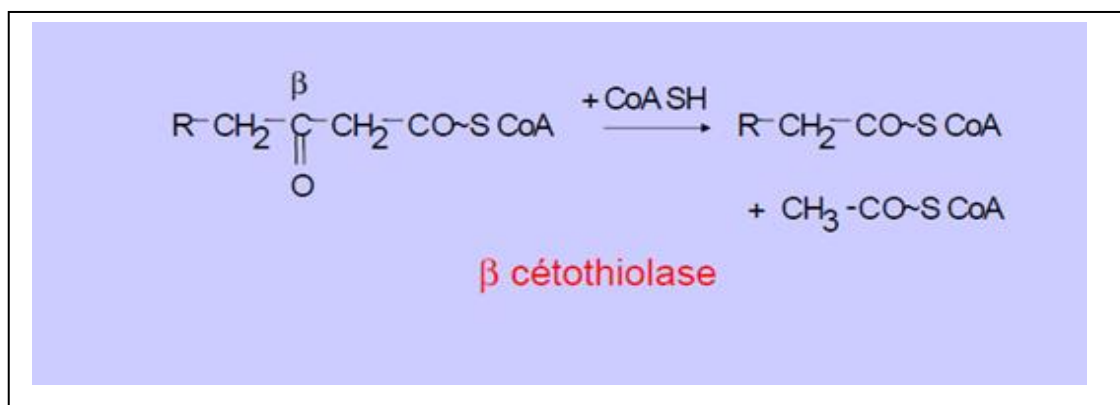
✓ Enzyme : hydroxyacyl CoA déshydrogénase



### Réaction 4 : Clivage du β céto acyl CoA :

Le clivage entre C<sub>α</sub> et C<sub>β</sub> du céto acyl CoA donne une molécule d'**acétyl CoA** et un **Acyl CoA raccourcis de 2 atomes de carbone**.

✓ Enzyme : β cétothiolase



✓ Le cycle se répète **n fois** décrivant ainsi l'**hélice de Lynen**, libérant à chaque fois **un acétyl CoA et un acyl CoA raccourcis de 2 carbones** jusqu'à épuisement de la chaîne carbonée.

✓ A la fin du premier tour le bilan métabolique est le suivant :



#### 4- Oxydation des acides gras saturés à nombre impair d'atomes de carbone

Pour les acides gras à nombre impair d'atomes de carbone le mécanisme général de la dégradation est le même mais l'acyl CoA préterminal (C5) conduira par clivage à une molécule d'acétyl CoA et une molécule de propionyl CoA.

L'acyl CoA préterminal en C5 conduira par scission à :

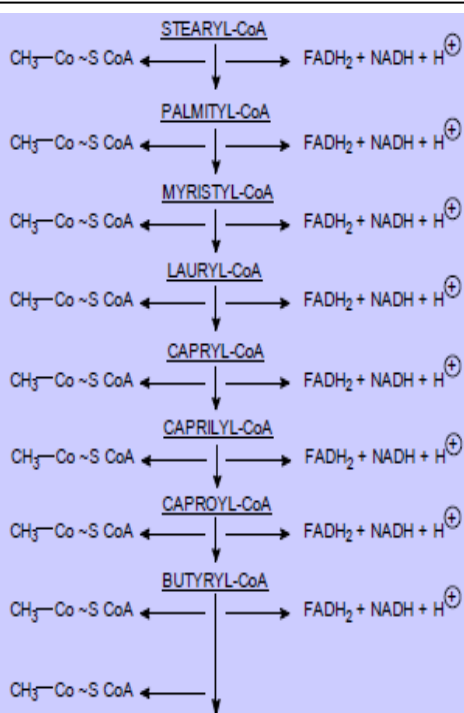
- un  $\text{CH}_3 - \text{CO} \sim \text{S CoA}$
- un  $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CO} \sim \text{S CoA}$  (propionyl CoA)

La destinée métabolique du propionyl CoA est la transformation en succinyl CoA.

##### Incorporation dans le cycle de Krebs



#### 5- Bilan Energétique : ex : dégradation de l'acide stéarique en C18.



Cette dégradation aboutit à la formation de :

- 9 Acétyl CoA
- 8  $\text{FADH}_2$
- 8  $\text{NADH} + \text{H}^+$

Or la réoxydation dans la chaîne respiratoire de :

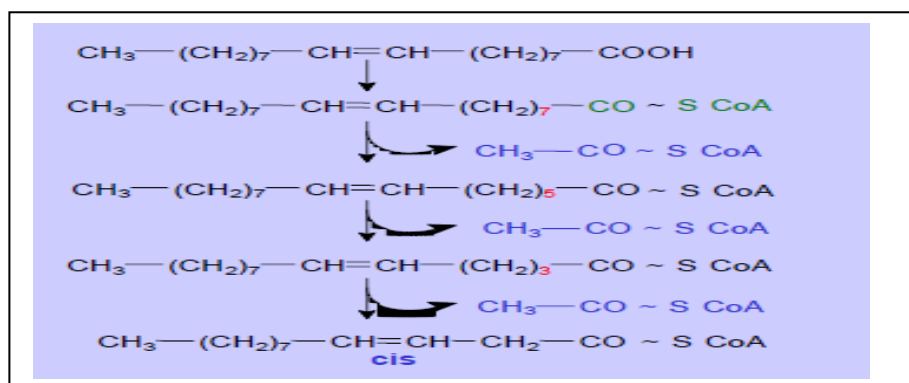
- 1  $\text{FADH}_2$       2 ATP X 8 = 16
- 1  $\text{NADH} + \text{H}^+$       3 ATP X 8 = 24
- Soit au total **40 ATP**

Catabolisme d'1 acétate actif dans le cycle de Krebs équivaut à la biosynthèse de 12 ATP ( X 9 = **108 ATP**)

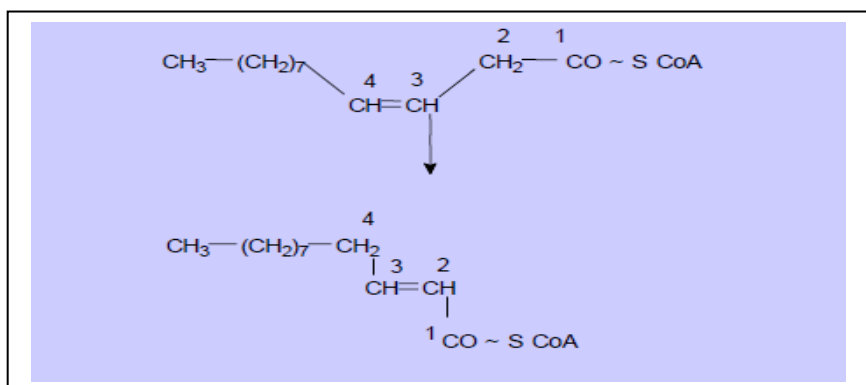
Soit au total **148 ATP - 1ATP (activation acide gras) = 147 ATP**

## 6- Oxydation des acides gras non saturés

### 6-1 Elimination de 3 acétyl CoA par action successive de 3 tours de spire de l'hélice de Lynen



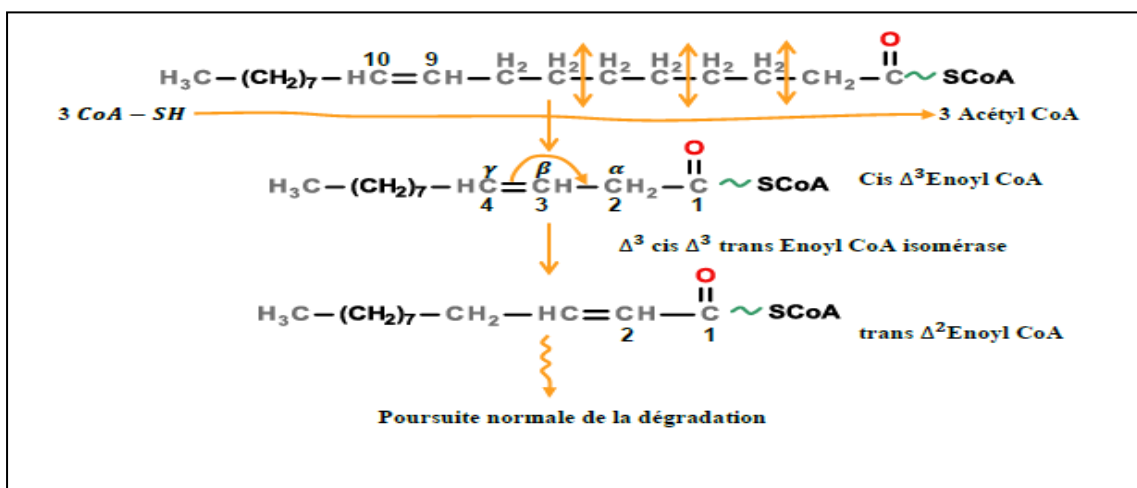
### 6-2 Action de la $\Delta^{3-4}$ cis $\rightarrow \Delta^{2-3}$ Trans de Hydro Acyl CoA Isomérase



### 6-3 Reprise normale du processus de $\beta$ oxydation :

- ✓ hydroxylation de la double liaison,
- ✓ déshydrogénation,
- ✓ coupure thiolitique,
- ✓ et démarrage d'un nouveau tour de l'hélice de Lynen

Ex : acides gras mono insaturés, le plus répandus des acides gras mono insaturés est l'acide oléique **C<sub>18</sub> 1  $\Delta^9$**



## 7- Régulation de la $\beta$ oxydation des acides gras

Dans le foie les acyl CoA formés ont 2 voies dans le cytosol :

- 1) La  $\beta$  oxydation par les enzymes mitochondriales.
  - 2) La transformation en triglycérides et phospholipides par des enzymes cytosoliques
- ✓ Le processus en 3 étapes par lequel les groupements acyles sont transportés à l'intérieur de la mitochondrie est l'étape limitante pour l'oxydation des acides gras. En effet l'oxydation des acides gras **est activée** dès leur entrée dans la mitochondrie par **le taux faible du malonyl CoA** qui n'inhibe plus la carnitine acyl transférase I ;
  - ✓ L'oxydation est activée lors du jeûne et le diabète sucré ;
  - ✓ En fin quand le rapport  $\text{NADH,H}^+/\text{NAD}^+$  est élevé la  $\beta$  hydroxyacyl CoA déshydrogénase est inhibé ;
  - ✓ La concentration élevée de l'acétyl CoA inhibe la  $\beta$  ceto thiolase.

## B-Biosynthèse des acides gras saturés

Chez l'homme la majorité des acides gras est exogène, l'apport alimentaire couvre largement les besoins, néanmoins la plupart des tissus (le foie, glandes mammaires, tissu adipeux) sont capables de synthétiser les acides gras à partir de l'acétyl CoA

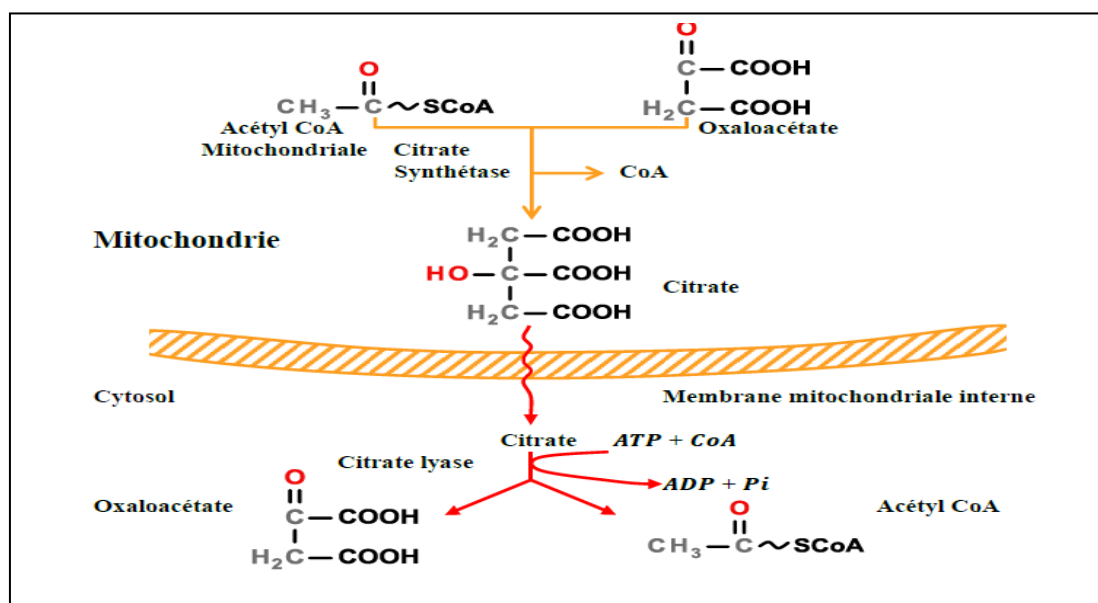
La biosynthèse des acides gras endogènes relève de 2 mécanismes différents :

- ✓ La biosynthèse intra-mitochondriale
- ✓ La biosynthèse extra-mitochondriale

### 1- La biosynthèse extra-mitochondriale

#### 1-1 Etape préliminaire

L'acétyl CoA ne peut traverser la membrane mitochondriale interne donc, il est transporté grâce à la navette du citrate.

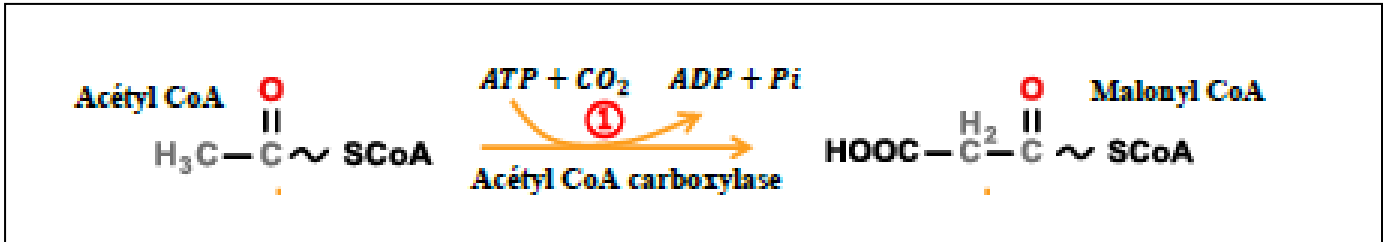


## 1-2 Les réactions de biosynthèse des acides gras (8 réactions)

### Réaction 1 : Carboxylation de l'acétyl CoA en malonyl CoA

L'atome de carbone  $\text{CO}_2$  se fixe sur l'atome de carbone méthylique de l'acétyle, consomme une molécule d'ATP

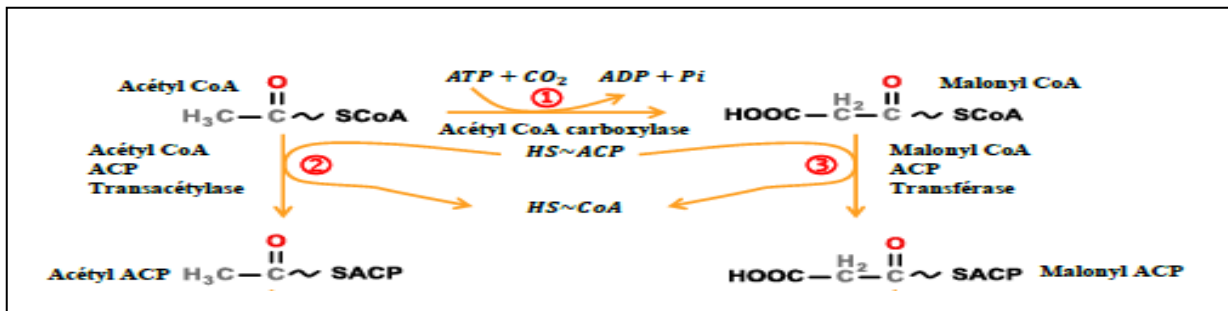
- ✓ Réaction irréversible donc limitant.
- ✓ Etape majeure de la régulation de la synthèse de l'acide gras
- ✓ Enzyme : acétyl CoA carboxylase à **coenzyme biotine** ou l'effecteur allostérique positif est **le citrate**



### Réaction 2 : Le transfert d'un résidu acétyle sur la protéine porteuse d'acyl ACP

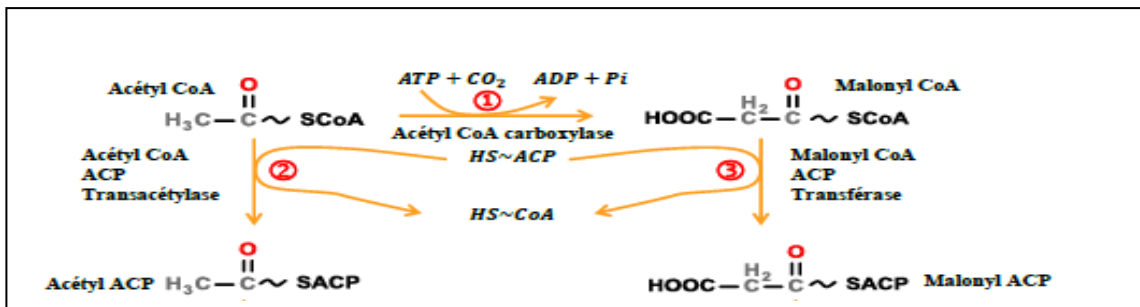
A partir de ce moment toutes les réactions sont catalysées par un complexe multienzymatique **acide gras synthétase** formé de 7 sous unités enzymatiques.

- ✓ Les intermédiaires sont liés par covalence à l'un des 2 groupements thiol (S) du complexe (SH) de l'ACP et de la  $\beta$  céto acyl ACP synthétase (CS).
- ✓ Le transfert du groupement acétyl sur le SH de la CS se fait grâce à une acétyl CoA ACP transacétylase



### Réaction 3 : Transfert d'un résidu malonyl sur l'ACP :

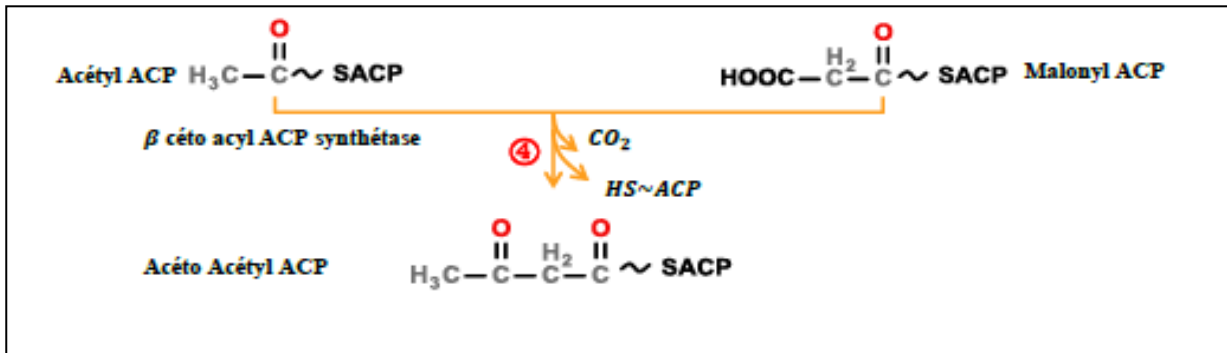
Le groupement malonyl est transféré sur le SH de l'ACP par une malonyl CoA ACP transférase





#### Réaction 4 : Formation d'acéto acétyl ACP :

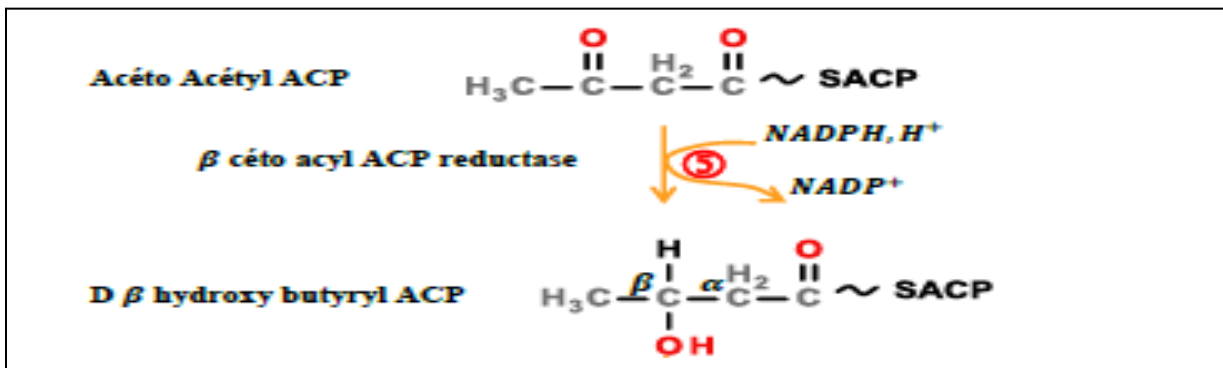
- ✓ C'est la condensation des groupements acétyl et malonyl en groupement acétoacétyl lié au SH de l'ACP.
- ✓ Il y'a libération d'une molécule de CO<sub>2</sub>.
- ✓ Enzyme :  $\beta$  céto acyl ACP synthétase



#### Réaction 5 : Le passage au D $\beta$ hydroxybutyryl ACP

L'acétoacétyl ACP formé subit une réduction pour former le D  $\beta$  hydroxybutyryl ACP.

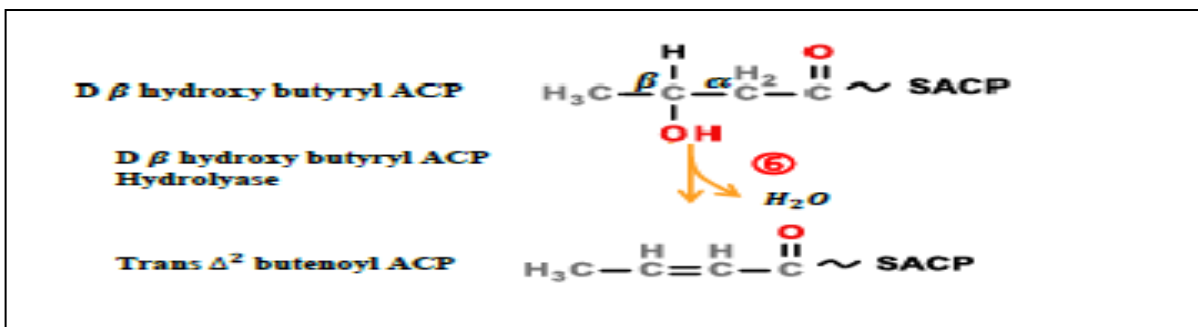
Enzyme :  $\beta$  céto acyl ACP réductase (CR)



#### Réaction 6 : Formation du trans $\Delta^2$ butenoyl ACP

Une molécule d'eau est retirée pour former le trans  $\Delta^2$  butenoyl ACP.

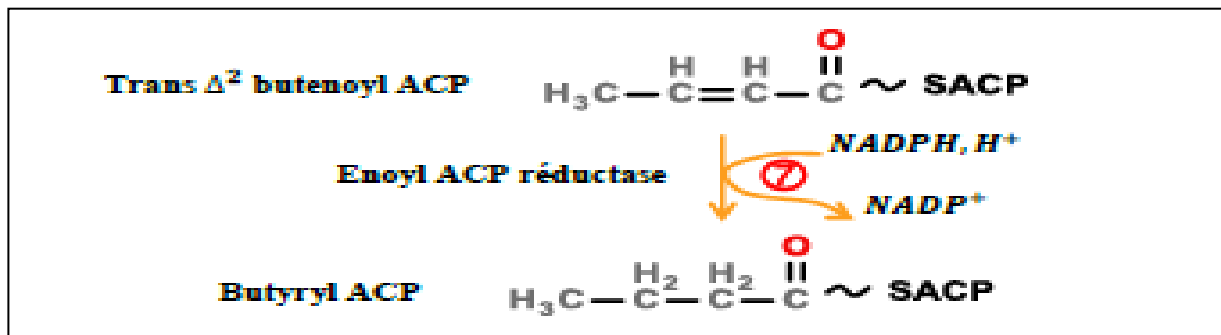
- ✓ Enzyme : D  $\beta$  hydroxy butyryl ACP hydrolyase (HD).



### Réaction 7 : Passage au butyryl ACP

C'est la réduction de la double liaison pour former le butyryl ACP.

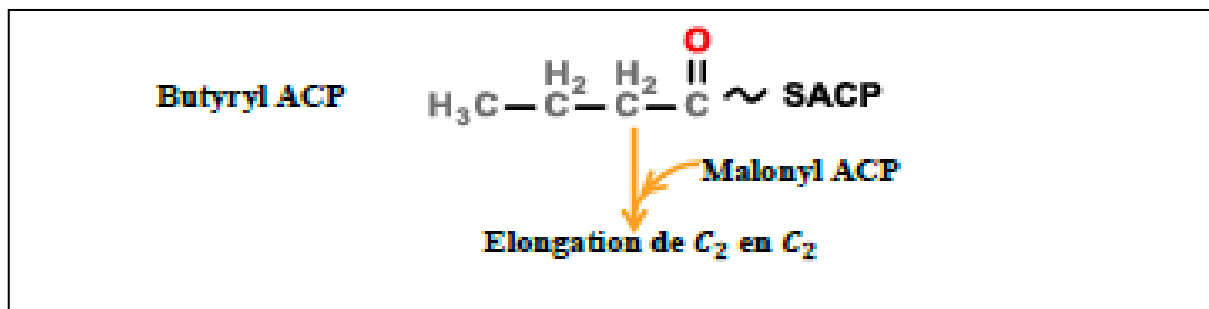
Enzyme : énoyl ACP réductase (ER)



### Réaction 8 : Etape d'élongation de la chaîne acyle

A la fin du premier passage à travers le complexe de l'acide gras synthétase est formé un acyl à 4 atomes de carbone lié au SH de l'ACP, ensuite le groupement butyryle est transféré du groupement de l'ACP au SH de la CS au même temps que le groupement malonyle est transféré au SH de l'ACP, puis le groupement acyle est allongé de 2 atomes de carbone et ceci autant de fois qu'il est nécessaire.

- Le composé le plus souvent synthétisé est le palmityl ACP (16C)



### 1-3 Bilan général :

L'ensemble de la réaction de synthèse de l'acide palmitique à partir de l'acétyl CoA peut être séparé en 2 parties :

- Tout d'abord il y'a la formation de 7 malonyl CoA :  
 $7 \text{ acétyl CoA} + 7 \text{ ATP} + 7 \text{ CO}_2 \rightarrow 7 \text{ malonyl CoA} + 7 \text{ ADP} + 7 \text{ Pi}$
- Puis 7 cycles de condensation et de réduction  
 $\text{Acétyl CoA} + 7 \text{ malonyl CoA} + 14 \text{ NADPH}_2 \rightarrow \text{Palmityl CoA} + 14 \text{ NADP}^+ + 7 \text{ CO}_2 + 7 \text{ H}_2\text{O} + 7 \text{ CoA}$   
Ou  $\rightarrow \text{Palmitate} + 14 \text{ NADP}^+ + 7 \text{ CO}_2 + 6 \text{ H}_2\text{O} + 8 \text{ CoA}$

## 2-La biosynthèse intra-mitochondriale

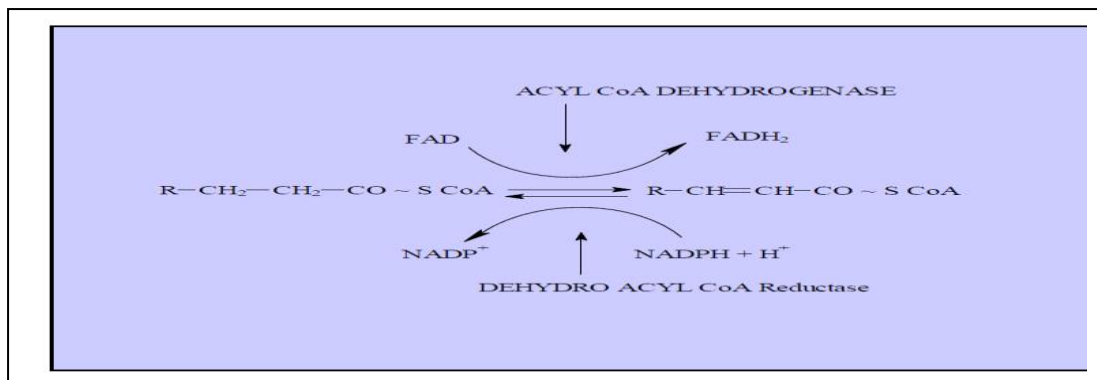
### 2-1 Biosynthèse mitochondriale par élongation

Fonctionnement à l'envers de l'hélice de Lynen

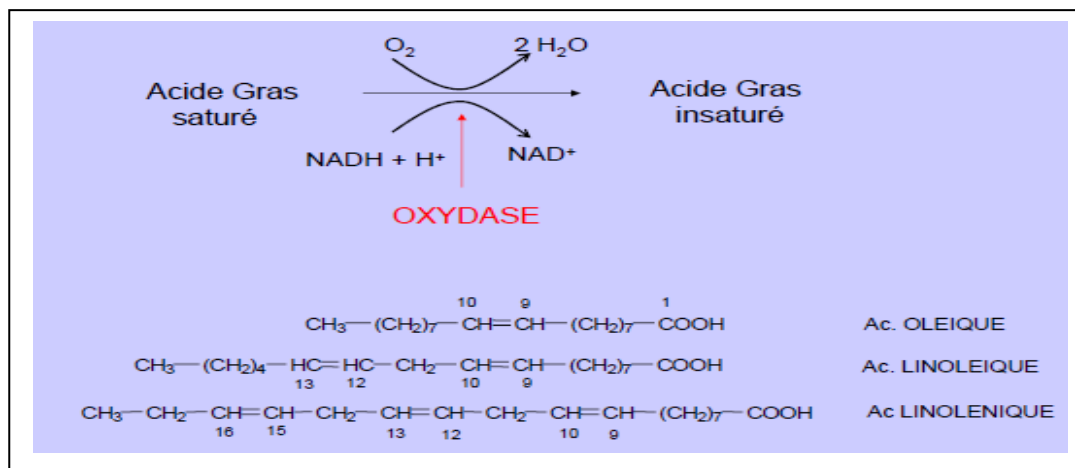
- L'activité de l'acide gras synthétase conduit à des acides gras en C16  
- Cet acide palmitique sert de substrat pour la synthèse d'acides gras à plus longue chaîne encore appelée synthèse mitochondriale.

✓ Les systèmes enzymatiques sont les mêmes que pour la  $\beta$  oxydation, sauf un :

- L'acyl CoA deshydrogénase est peu active en sens inverse (première réaction de la  $\beta$  oxydation)
- autre enzyme : **Dehydro Acyl CoA réductase**



## C-Biosynthèse des acides gras insaturés



## II- Métabolisme des lipides complexes

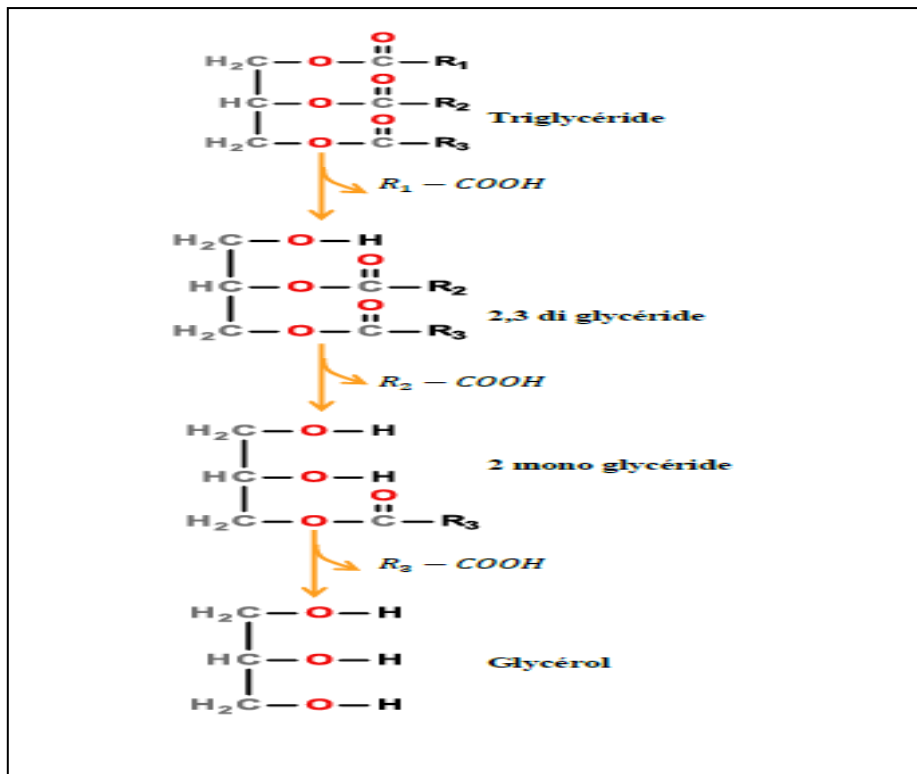
### A-Catabolisme des lipides complexes

#### 1-Triglycérides

##### 1-1 Introduction

Les triglycérides sont les esters d'acide gras et de glycérol localisé essentiellement dans les tissus adipeux. Il existe une différence essentielle, entre le **catabolisme des triglycérides d'origine alimentaire au niveau intestinal** et le **catabolisme de ces mêmes molécules au niveau tissulaire** (hépatocytaire et adipocytaire).

## 1-2 Catabolisme intestinal des triglycérides d'origine alimentaire



- C'est une réaction d'hydrolyse enzymatique dû à la **lipase pancréatique**
- Les 2 premières réactions sont rapides et complète ; tandis que la 3ème réaction est lente et incomplète. Au total les triglycérides alimentaires sont catabolisés en glycérol, AG, (2-mono glycéride).

## 1-3 Catabolisme tissulaire des triglycérides :

Il existe au niveau de nombreux tissus (tissu adipeux, foie, myocarde, muscle squelettique, glande mammaire) un système enzymatique complexe : **lipoprotéine lipase** ou facteur clarifiant car il fait disparaître la turbidité du plasma sanguin dû à la présence des chylomicrons d'origine alimentaire.

- L'enzyme hydrolyse les triglycérides lorsque ceux-ci sont intégrés dans **les structures lipoprotéiques** mais non sous la forme de **triglycérides libres**, ces acides gras libérés sont captés par les cellules des tissus cibles.

- Il existe au niveau du foie et surtout au niveau du tissu adipeux **une triglycéride lipase cellulaire**. **Le mécanisme d'action est le même que celui décrit pour la lipase pancréatique.**

Le point différentiel est que cette enzyme est soumise à une régulation par l'AMPc d'où son nom de **lipase hormonosensible**.

## 1-4 Régulation de la lipolyse

La lipogénèse et la lipolyse coexiste au ralenti, c'est le jeu de l'offre et de la demande qui décide de la vitesse de l'une ou de l'autre voie.

**Le glucagon et l'adrénaline favorisent l'activation de la triglycéride lipase ils sont dits lipolytiques.**

## 2- Glycérophospholipides

### 2-1 Introduction

Les glycérophospholipides représentent avec les sphingolipides l'essentielle des lipides complexes dans la structure générale des glycérolipides.

Les différentes classes se distinguent en fonction de la nature de l'alcool uni à l'acide phosphatidique

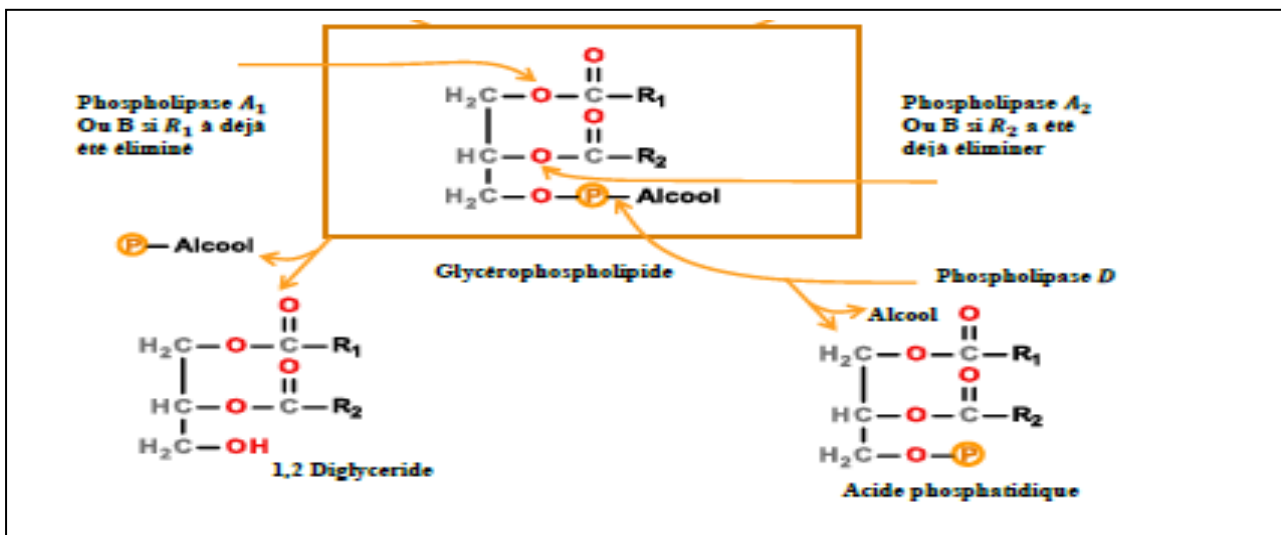
Le catabolisme est le résultat de l'action des **phospholipases** présente pratiquement dans tous les tissus (foie, pancréas, intestin, rate, cerveau, hématies ...)

### 2-2 Les réactions du catabolisme des Glycérophospholipides

Il existe 4 phospholipases principales qui se distinguent en fonction de la liaison chimique rompu.

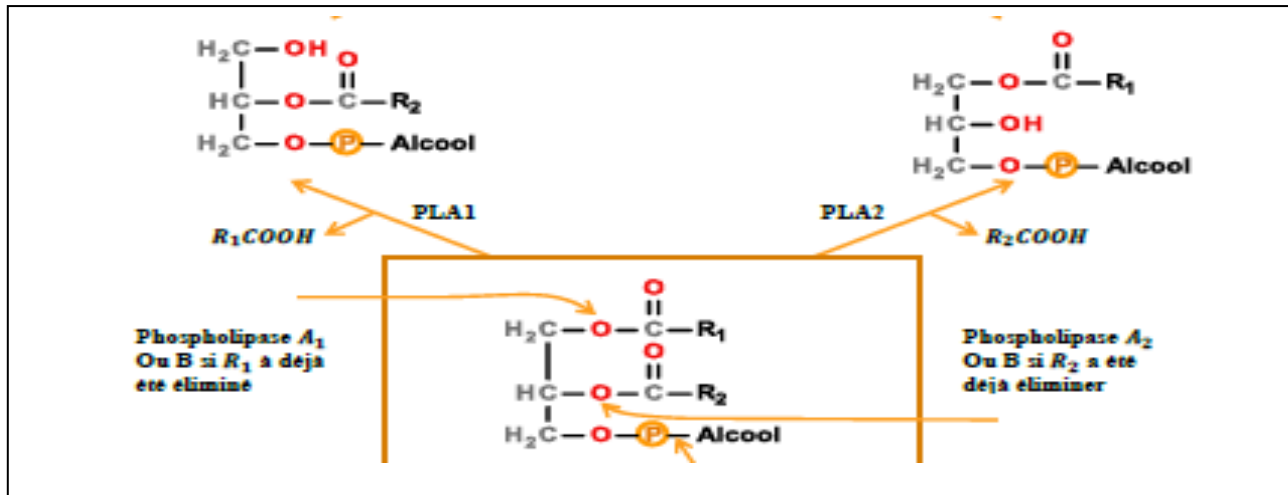
1- **Phospholipase C** : Hydrolyse la liaison ester en position 3, libérant le phospho alcool et 1, 2 diglycérade

2- **Phospholipase D** : Hydrolyse la liaison ester en position 4, libérant de l'alcool et l'acide phosphatidique

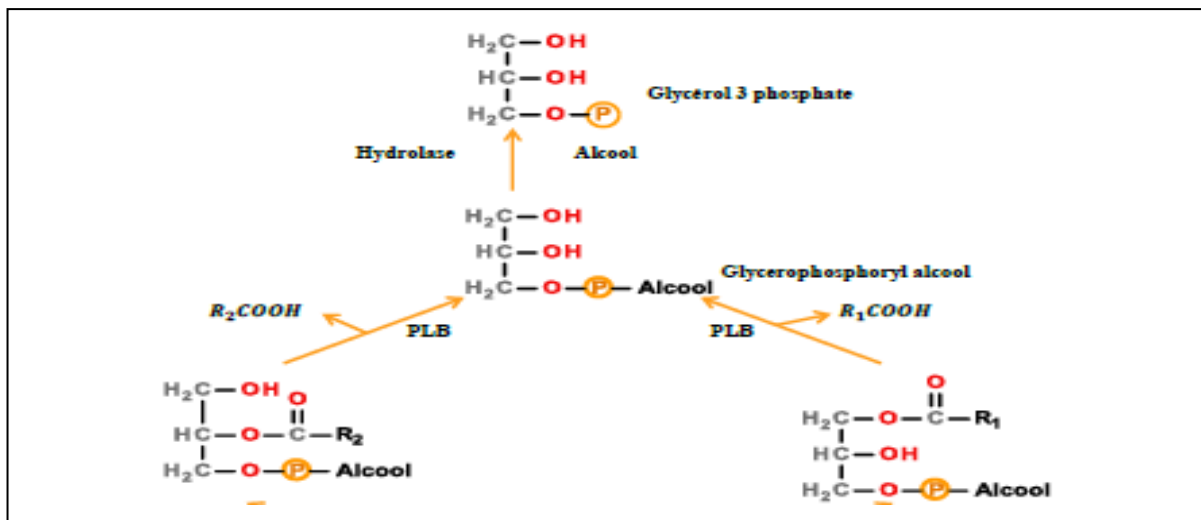


**3-Phospholipase A** : Libère un groupement acyle à partir de phosphatidyl alcool pour donner naissance à la lysophosphatidyl alcool, on connaît 2 variétés :

- ✓ Phospholipase A<sub>1</sub> : extraite du cerveau, hydrolyse la liaison en position 1
- ✓ Phospholipase A<sub>2</sub> : extraite du pancréas, hydrolyse la liaison en position 2



**4-Phospholipase B :** Hydrolyse la liaison ester restante du lysophosphatidyl alcool libérant le 2ème acide gras restant et un glycérophosphoryl alcool.



## B-La synthèse des lipides complexes

### 1- La synthèse des glycérophospholipides

#### 1-1 Introduction

Dans les cellules des eucaryotes, la synthèse des phospholipides s'effectue au niveau du réticulum endoplasmique lisse.

Les substrats de la synthèse sont le 1,2 di glycéride et un alcool.

2 voies de synthèse sont possibles :

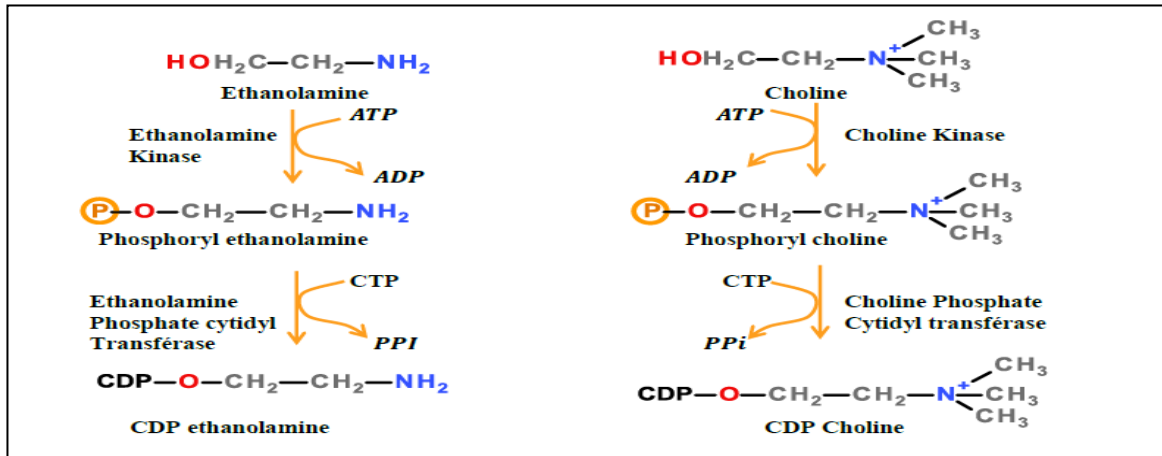
**a- La voie du CDP-Alcool :** par activation de l'alcool qui conduit au phosphatidyl serine, lécithine, céphaline

**b- La voie du CDP-diacylglycérol** par activation de 1,2 diglycéride qui conduit au phosphatidyl énositol, phosphatidyl serine, cardiolipine (phosphatidyl glycérol)

## a-La voie du CDP-Alcool

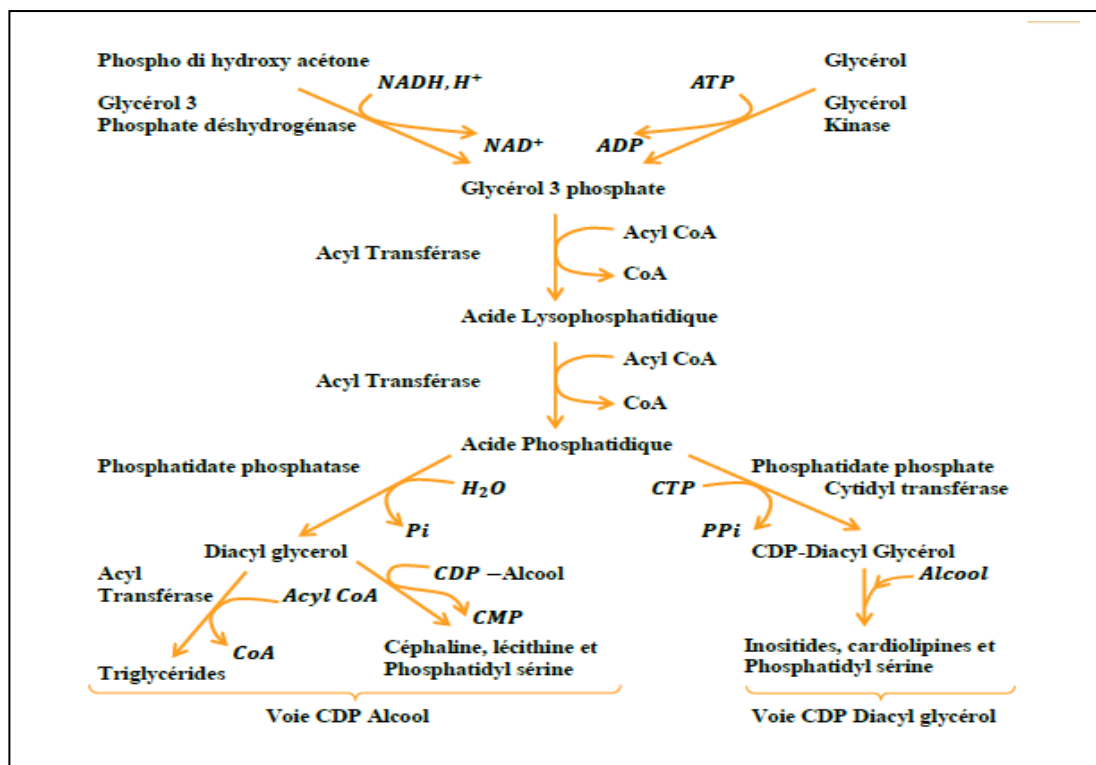
### 1) Biosynthèse du CDP choline et CDP éthanolamine :

La première étape de la biosynthèse des phospholipides est le passage de la choline et de l'éthanolamine sous une forme coenzymatique activée, c'est alors cytidine di phosphate (CDP) .



### 2) Biosynthèse des acides phosphatidiques :

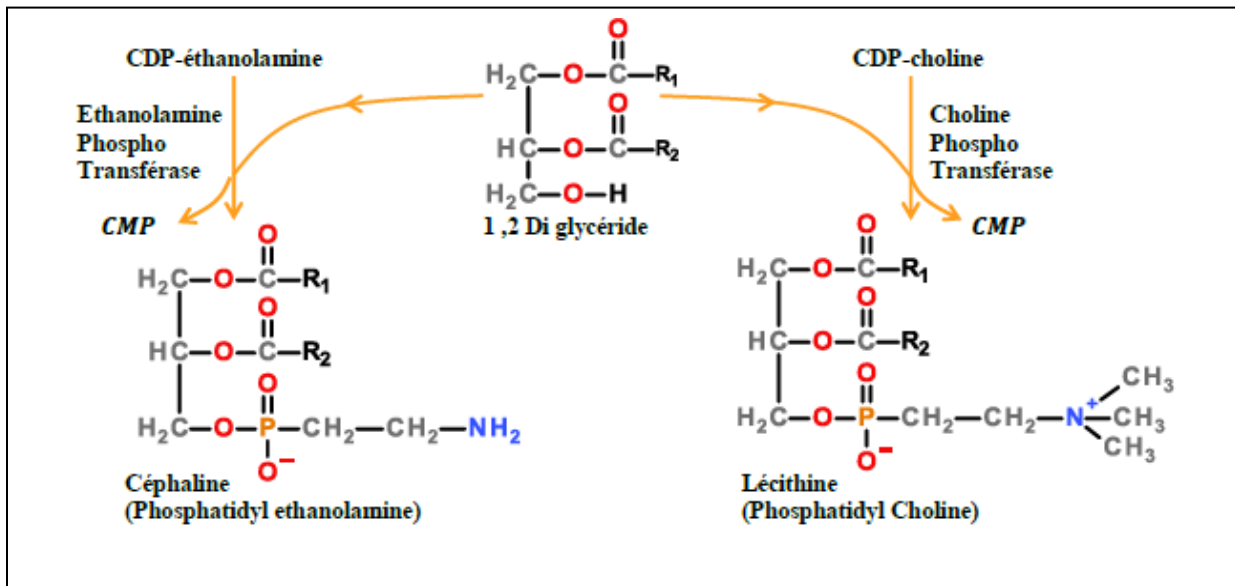
Le phosphatidate est le carrefour de la synthèse des triglycérides et des glycérophospholipides, il est issu principalement d'une double acylation du glycérol 3 phosphate provenant soit du glycérol dans le foie soit du di hydroxy acétone 3 phosphate.



### 3) Biosynthèse des céphalines et lécithines :

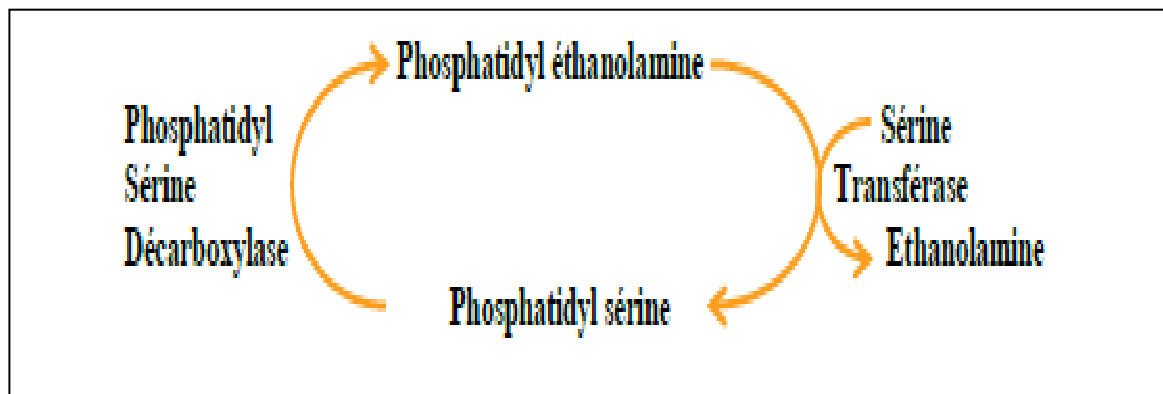
- ✓ La di phosphorylation des acides phosphatidique est dû à la phosphatidate phosphatase formant le 1,2di glycéride, précurseur de lécithine, céphaline, phosphatidyl sérine, triglycérides.
- ✓ Dans le foie le phosphatidyl choline est synthétisé par tri méthylation du groupement aminé du phosphatidyl éthanolamine

✓ Le S- adénosine méthionine étant le donneur du groupement méthyle.



### 3) Biosynthèse du phosphatidyl sérine :

La phosphatidyl sérine est synthétisée par une réaction d'échange de l'éthanolamine (phosphatidyl éthanolamine) contre la sérine, catalysée par une transférase spécifique, à l'inverse la phsophatidyl sérine peut donner naissance à la phosphatidyl éthanolamine par décarboxylation.



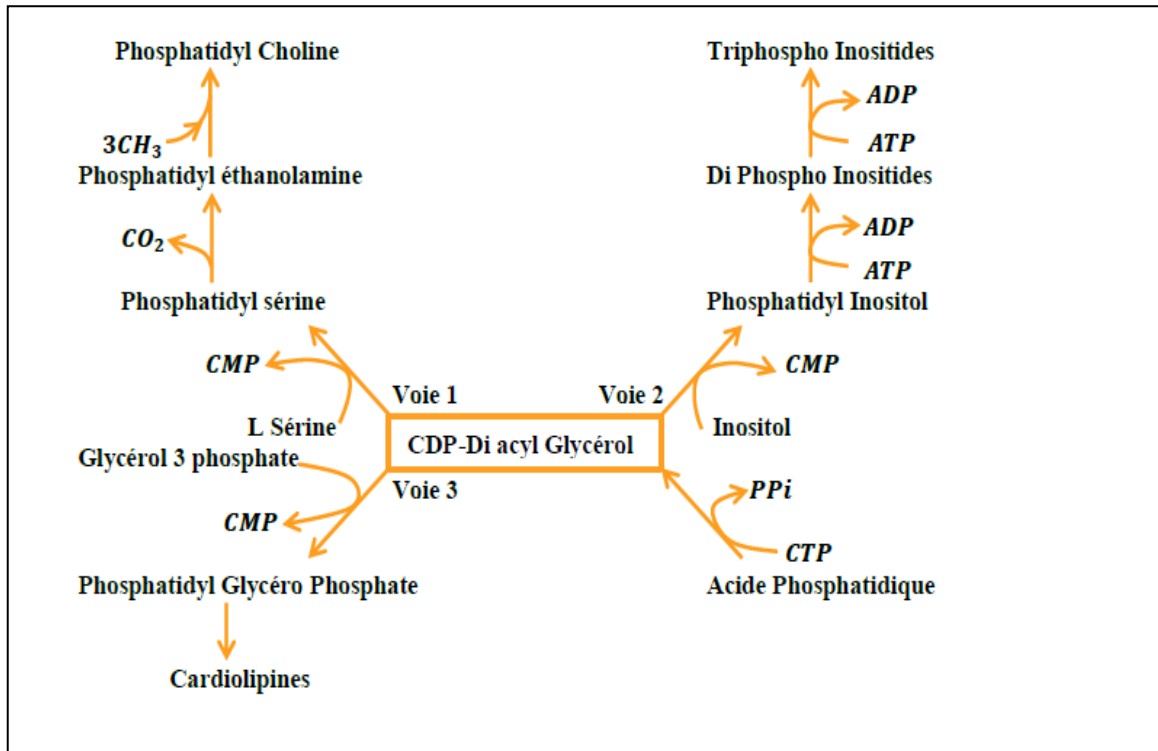
### b) La voie du CDP diacylglycérol :

#### 1) Biosynthèse de CDP diacylglycérol :

L'acide phosphatidique peut se combiner avec le CTP pour donner naissance au CDP en présence du phosphatidate phosphate cytidine transférase.

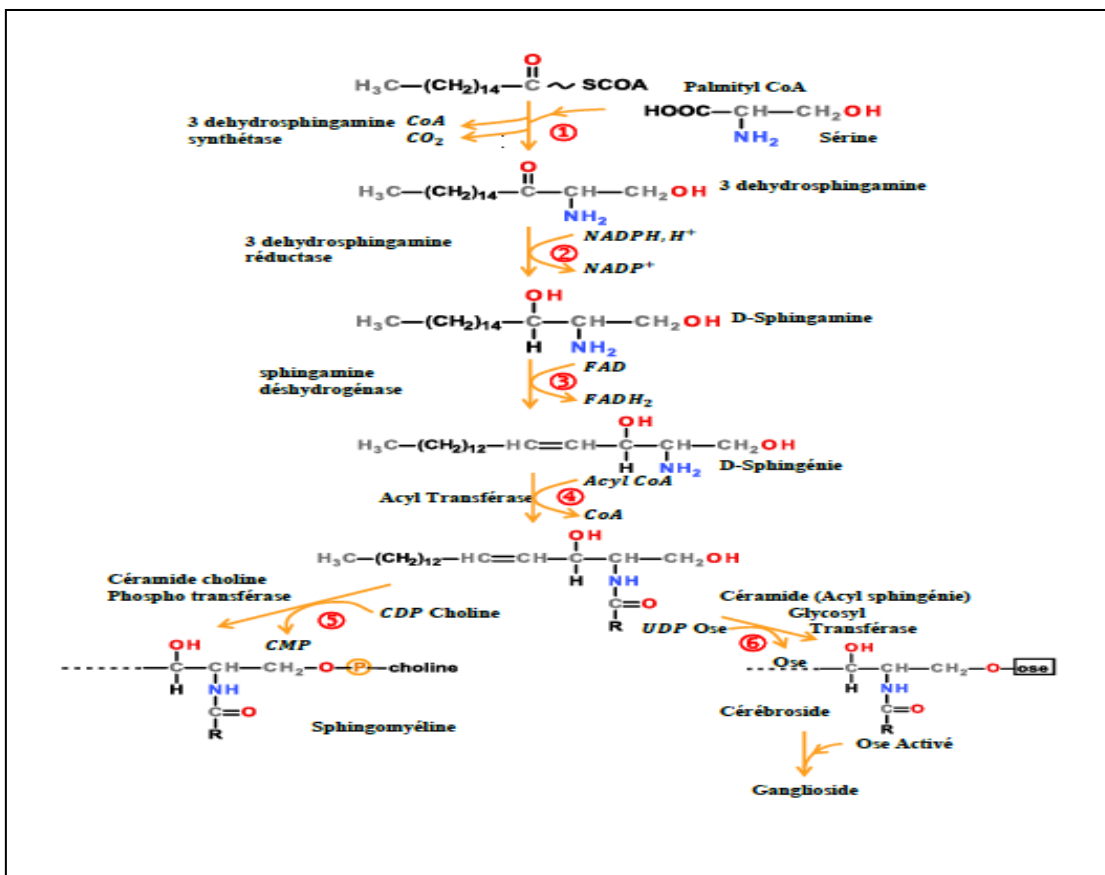


## 2) Biosynthèse des glycérophospholipides :



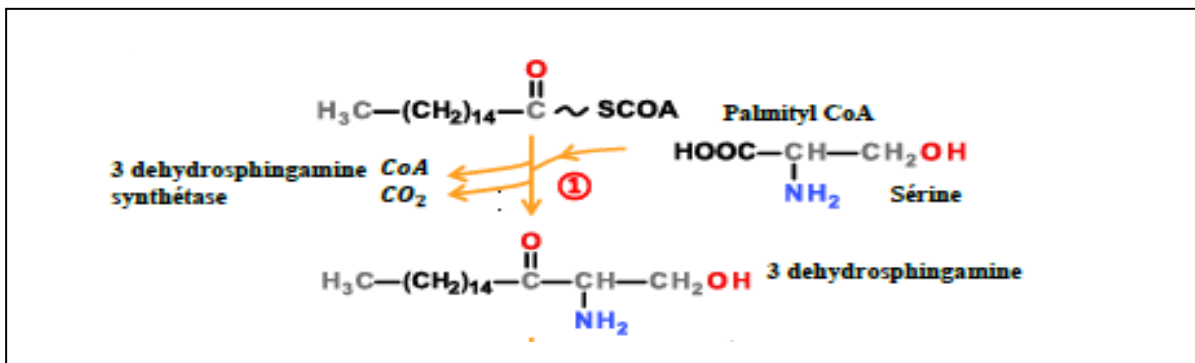
## 2- La synthèse des sphingolipides (6 réactions)

Tous les sphingolipides proviennent des céramides « acides sphingosines » issu lui-même de palmityl CoA et un acide aminé hydroxylé qui est la sérine.

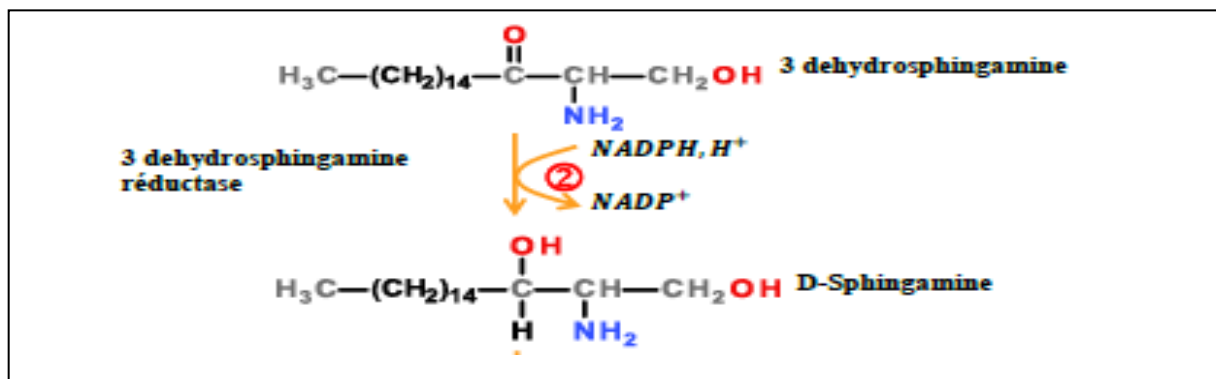


**Réaction 1 :** C'est une condensation du palmityl CoA avec la serine pour former le 3 dihydrosphingamine avec libération de CoA et CO<sub>2</sub>

**Enzyme :** 3 dihydro sphingamine synthétase

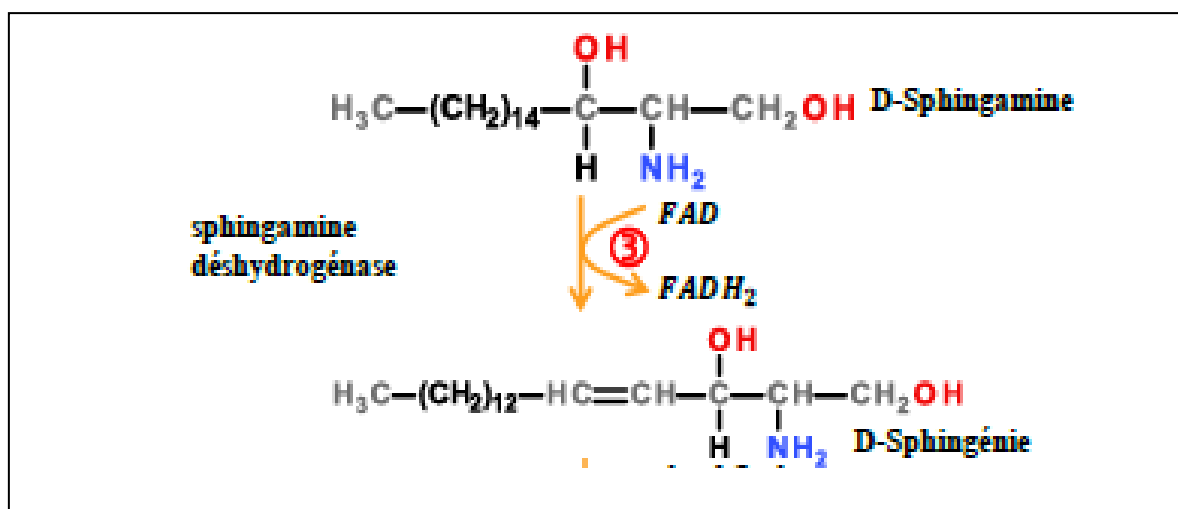


**Réaction 2 :** C'est une réduction en présence de NADPH<sub>2</sub> qui conduit au D- sphingamine en présence de « 3- di hydro sphingosine réductase »

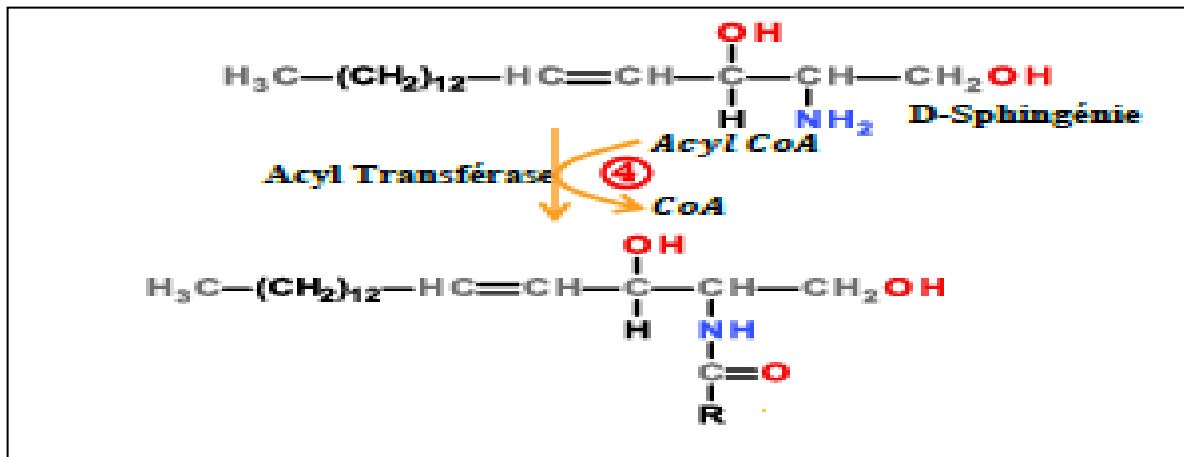


**Réaction 3 :** C'est une déshydrogénation en présence de FAD , on obtient le D-sphingénine

**Enzyme :** sphingamine déshydrogénase



**Réaction 4 :** C'est une N-acylation puisque la liaison amide s'établit entre le carboxyle terminal de l'acyle et la fonction amine primaire de la sphingosine. On obtient une céramide

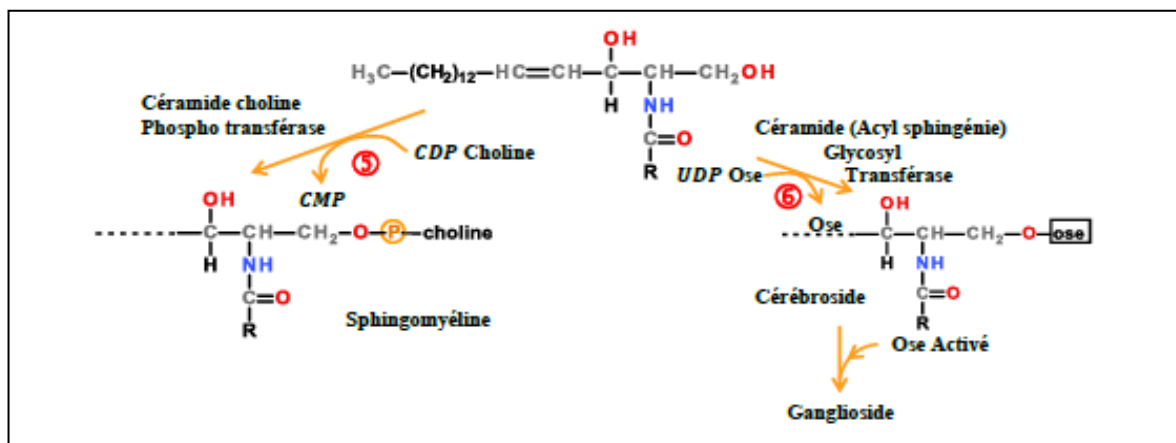


**Réaction 5 :** C'est une estérification de la céramide en sphingomyéline

Le CDP choline étant le donneur de phosphocholine

**Réaction 6 :** C'est une réaction de glycosylation de la céramide par un ose activé pour former le cérébroside, l'addition successive d'autres glucides (l'acide sialique) conduits au ganglioside

**Enzyme :** glycosyle transférase



### III- Métabolisme du Cholestérol

#### A- Catabolisme du Cholestérol

##### 1) Introduction :

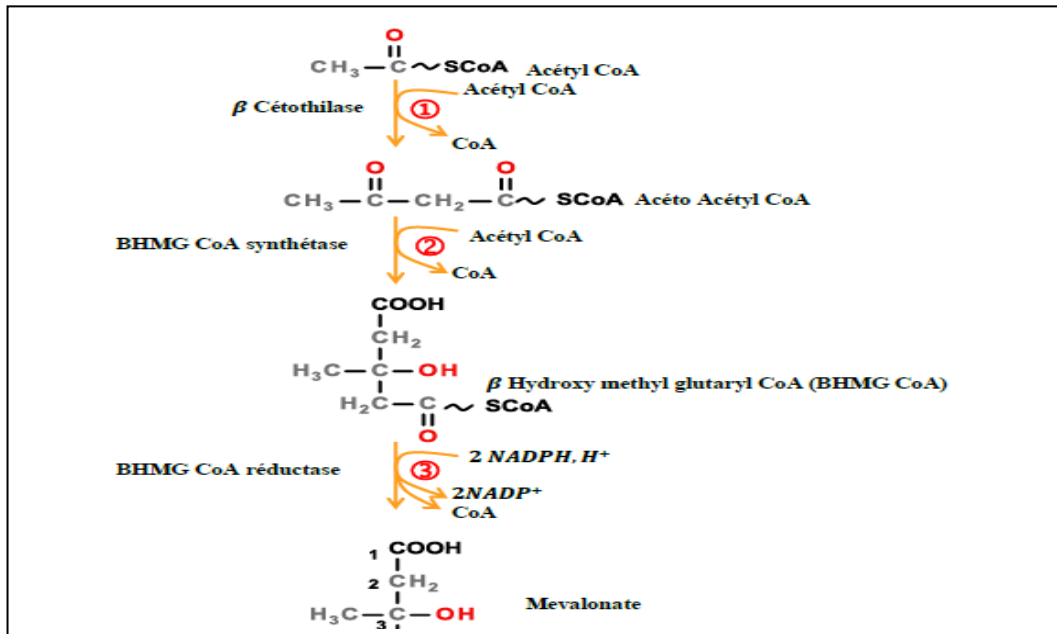
Le cholestérol ne peut pas être oxydé en acétyl CoA comme les acides gras, il est éliminé par les voies biliaires vers l'intestin soit directement soit après sa transformation en acides biliaires dans le foie.

##### 2) Catabolisme intestinal du cholestérol :

- ✓ Le cholestérol est éliminé directement dans l'intestin.
- ✓ Une partie est réabsorbée par le cycle entérohépatique tandis que l'autre partie est réduite par les bactéries en coprostanol éliminé dans les sels .

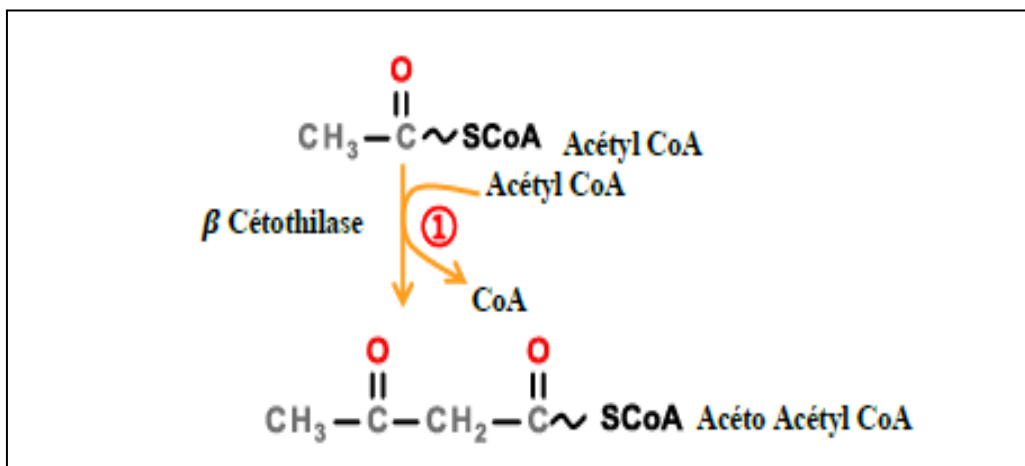
## B-Biosynthèse du Cholestérol (11 réactions)

### 1) Passage de l'acétyl CoA au mévalonate (3 Réactions)



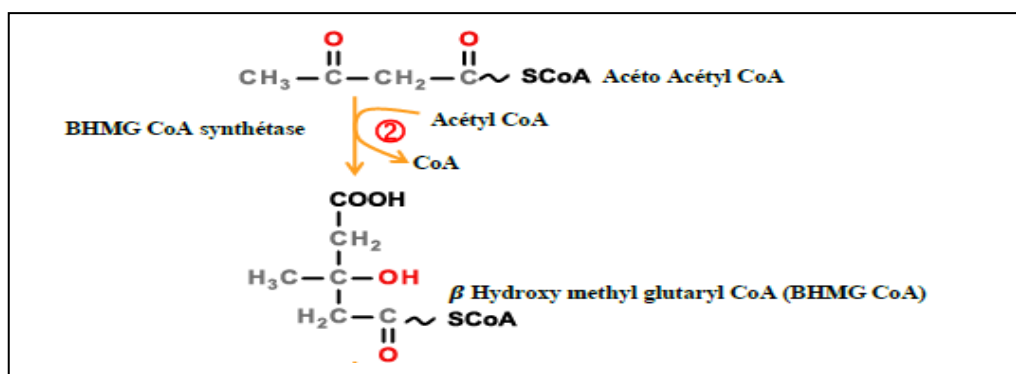
**Réaction 1 :** Condensation de 2 molécules d'acétyl CoA pour former l'acéto acétyl CoA avec libération de CoA

**Enzyme :**  $\beta$  céto thiolase



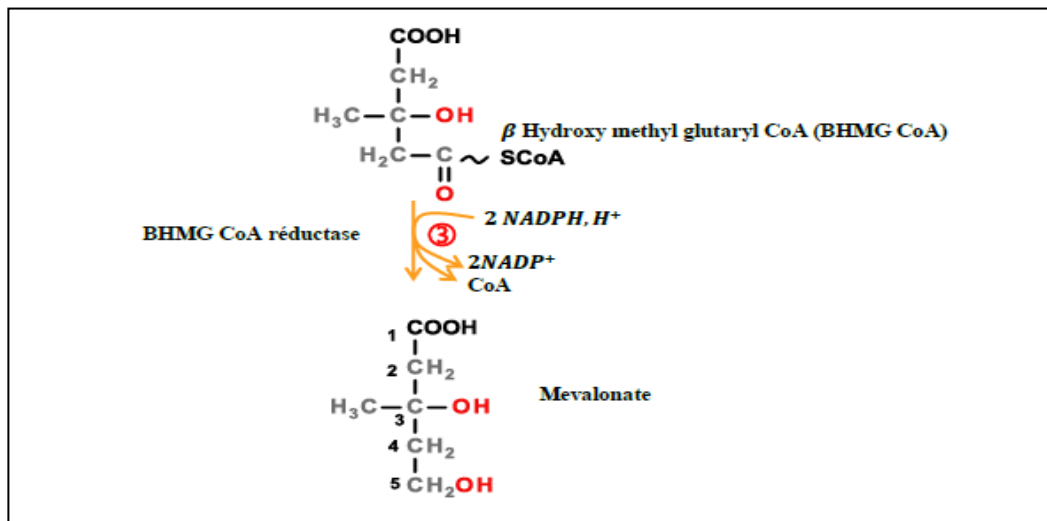
**Réaction 2 :** Condensation d'une 3ème molécule d'acétyl CoA pour former le  $\beta$  HMG CoA

**Enzyme :**  $\beta$  HMG CoA synthétase

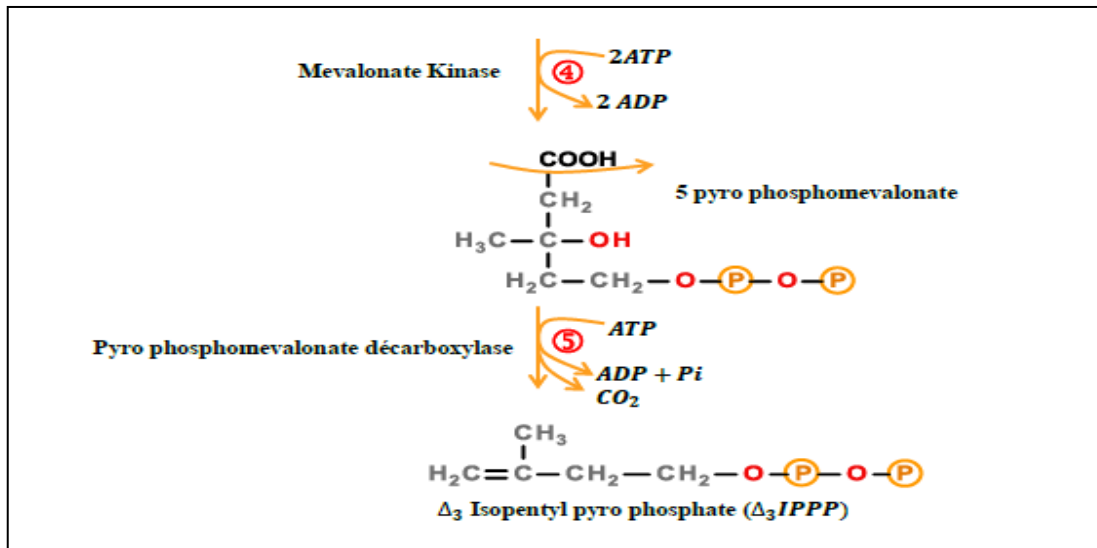


**Réaction 3 :** Il s'agit de 2 réactions successives en présence de NADPH2 conduisant au mévalonate c'est une réaction limitante, elle intervient dans la régulation de la biosynthèse du cholestérol

**Enzyme :**  $\beta$  HMG CoA réductase



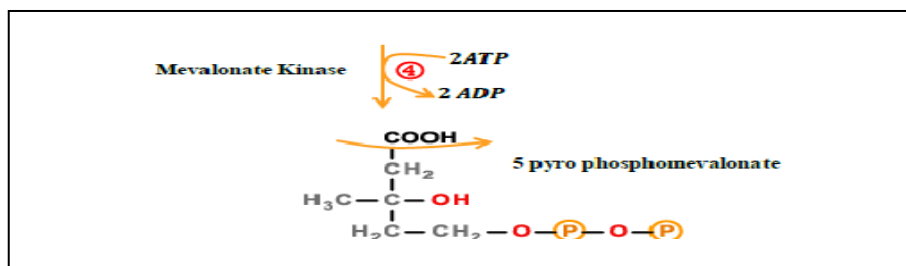
## 2) Passage du mévalonate au $\Delta^3$ isopentyl pyro phosphate ( $\Delta^3$ IPPP) : 2 réactions



## Réaction 4 :

Il s'agit de 2 phosphorylations successives du mevalonate pour former le 5 pyro phospho mevalonate

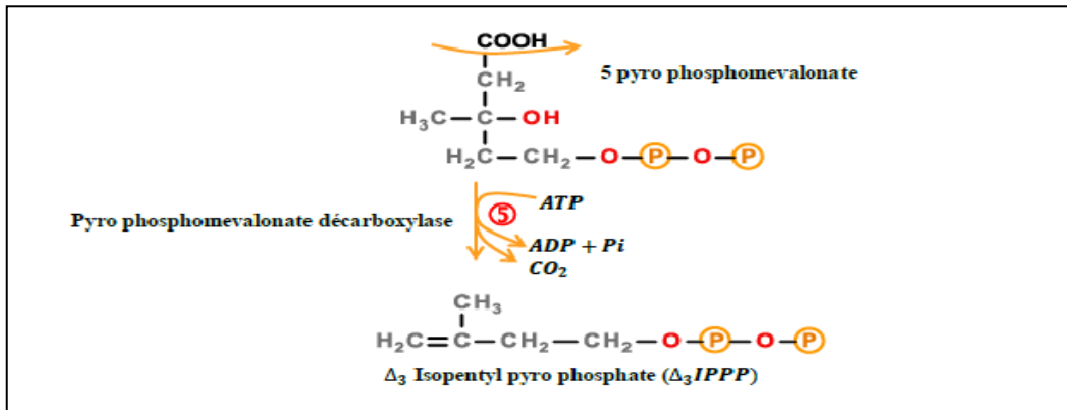
**Enzyme :** mévalonate kinase



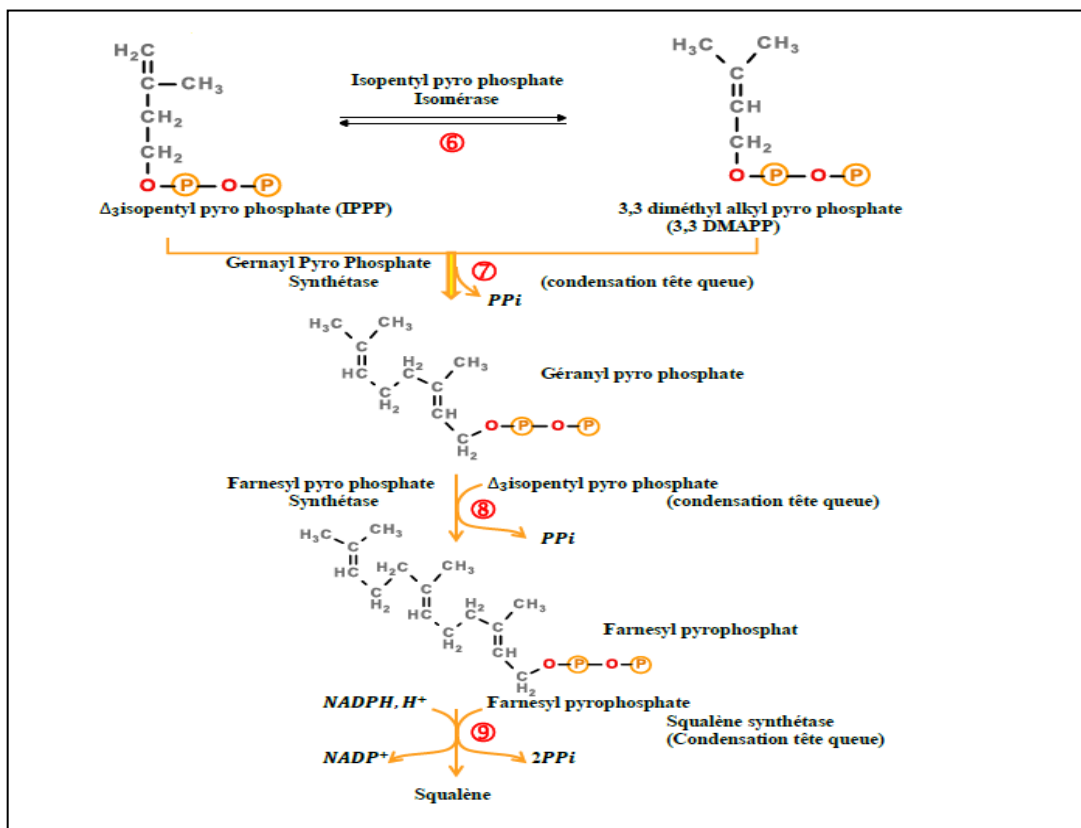
## Réaction 5 :

Création d'une double liaison entre le C3 et le C4 avec départ du groupement carboxylique et d'un groupement hydroxylique pour former le  $\Delta^3$  IPPP

Enzyme : *pyrophospho mévalonate décarboxylase*



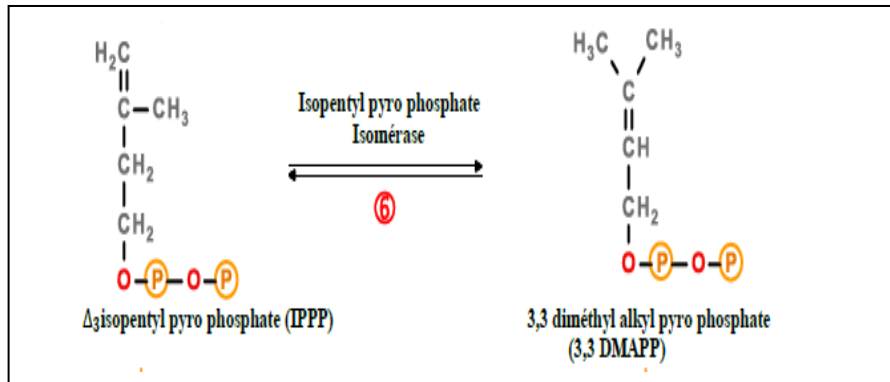
## 3) Isomérisation et condensation de l'iso pentyl pyrophosphate :



**Réaction 6 :** Isomérisation du  $\Delta^3$  isopentyl pyro phosphate.

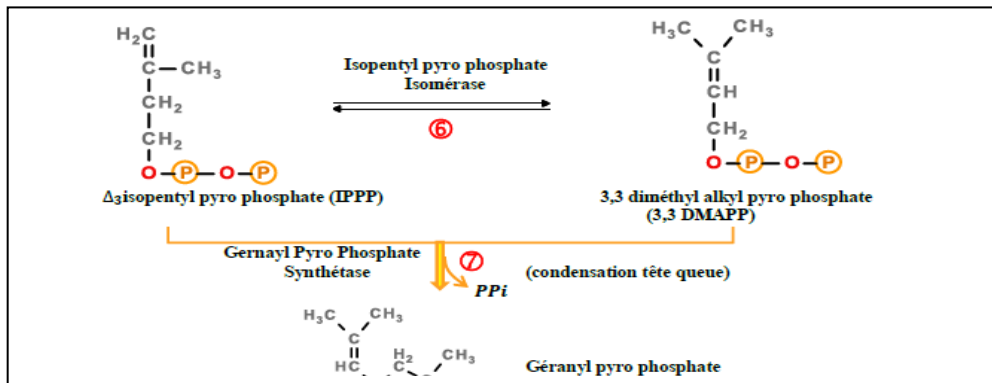
La double liaison passe de C3 à C2

**Enzyme :** *isopentyl pyro phosphate isomérase*



**Réaction 7 :** Condensation de  $\Delta^3$ IPP avec 3,3 diméthyl alkyl pyro phosphate (3,3 DMAPP) pour former le géranyl pyrophosphate avec libération de  $\text{PPi}$

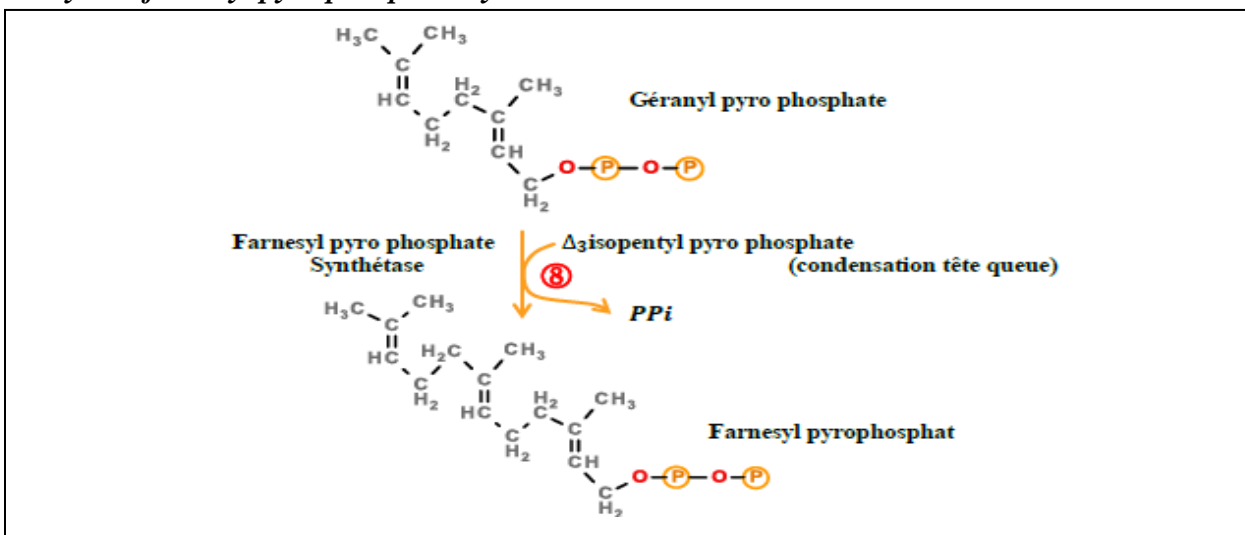
**Enzyme :** *géranyl pyrophosphate synthétase*



**4) Biosynthèse du farnesyl pyrophosphate et dimérisation en squalène (réactions 8 et 9)**

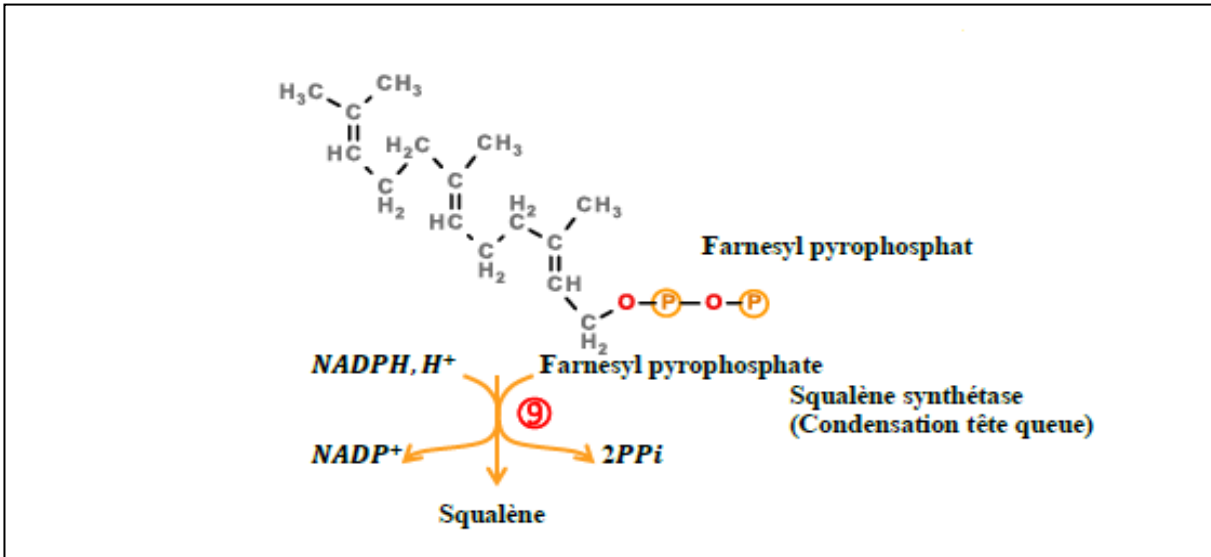
**Réaction 8 :** Condensation du géranyl pyrophosphate avec une deuxième molécule de  $\Delta^3$ IPP pour former le farnesyl pyrophosphate avec libération de  $\text{PPi}$

**Enzyme :** *farnesyl pyro phosphate synthétase*

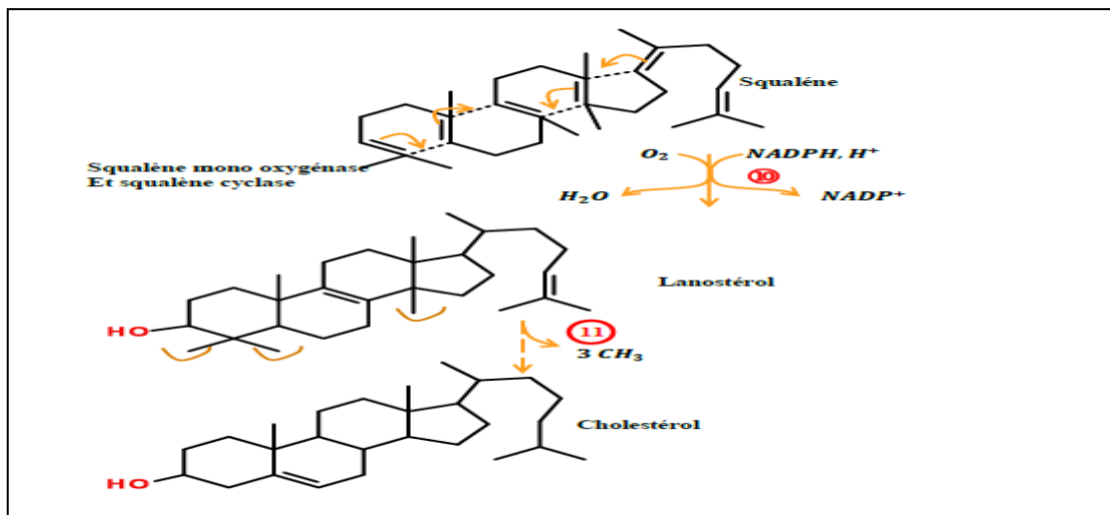


**Réaction 9 :** Condensation de 2 molécules de farnesyl pyrophosphate pour former le squalène

**Enzyme :** *squalène synthétase*

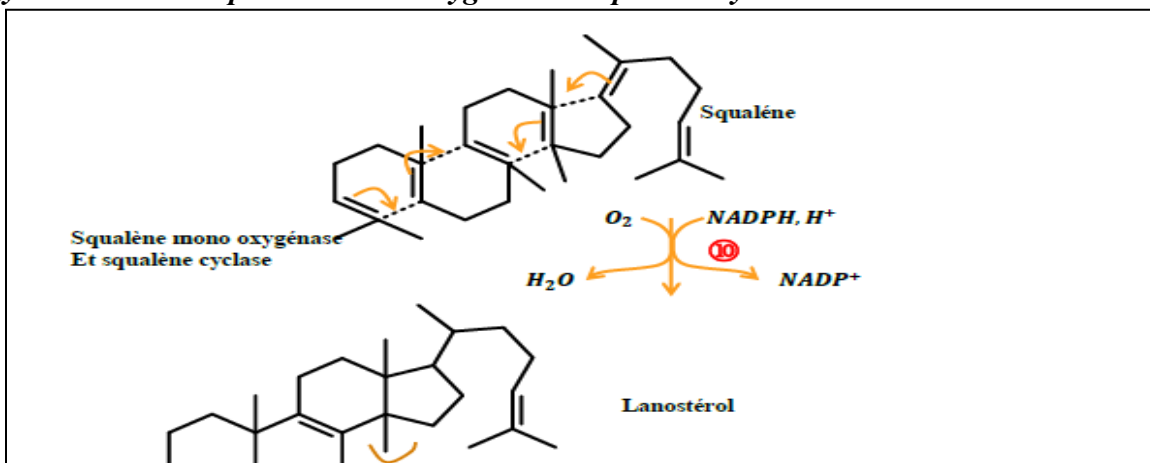


**5) Cyclisation du squalène et transformation en cholestérol (réactions 10 et 11)**



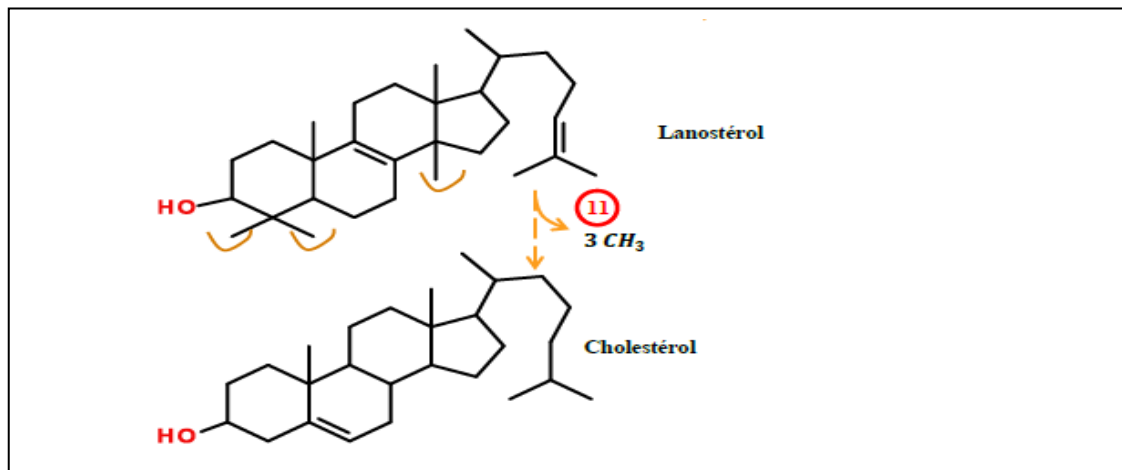
**Réaction 10 :** Cyclisation du squalène en C3 lanostérol par déplacement de 4 doubles liaisons, addition d'un groupement hydroxyle et formation d'une double liaison entre C8 et C9 et, consomme une molécule de NADPH2 .

**Enzyme :** *c'est une squalène mono oxygénase et squalène cyclase*

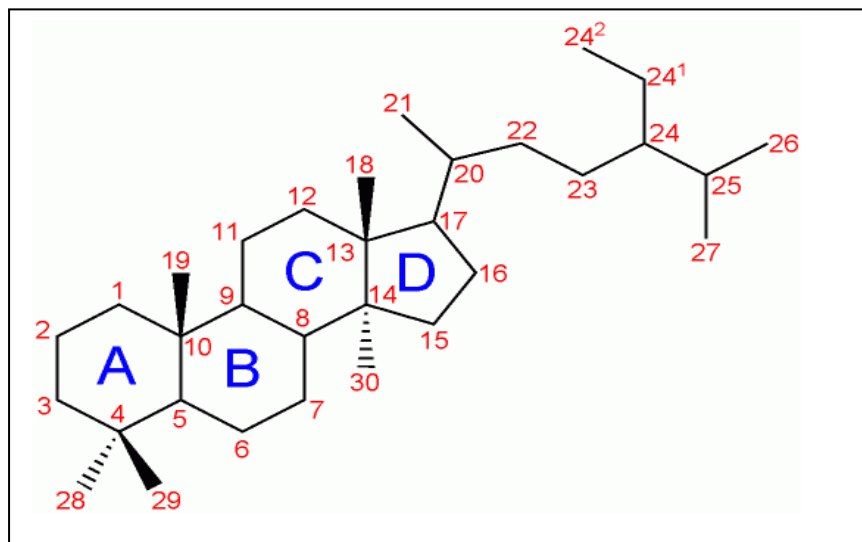




**Réaction 11 :** Transformation du lanostérol en cholestérol par élimination de 3 groupements méthyle et réduction de la double liaison entre le C24 et C25.



### Numérotation du cholestérol



### En résumé :

La synthèse d'une molécule de cholestérol consomme 18 molécules d'acétyl CoA, 18 ATP et 14 molécules de NADPH2

### C-Régulation du métabolisme du Cholestérol

La synthèse du cholestérol est énergétiquement coûteuse, elle est fonction de la vitesse de la réaction limitante catalysée par **HMG CoA réductase** dont **l'activation est régulée par l'insuline et le glucagon**.

- ✓ L'insuline active la biosynthèse,
- ✓ Le glucagon l'inhibe.

## IV- Régulation de la biosynthèse

### 1-Disponibilité en métabolites initiaux :

- **Acétyl CoA** : issu de la décarboxylation oxydative du pyruvate (d'origine glycolytique).
- **ATP**: produit par l'oxydation de l'acétyl CoA dans le cycle de Krebs.
- **NADPH<sub>2</sub>**: provient de la voie des pentoses phosphate.

L'excès en apport d'énergie (sous forme de glucides, de lipides et de protéines) déclenche la mise en réserve de l'énergie orchestrée par l'insuline. Les capacités de stockage des glucides au niveau du foie et des muscles sont limitées. Les acides aminés excédentaires, issus d'une alimentation trop riche en protéines, conduisent à la formation de glucose ou d'acides gras. En définitive, le surplus, acides aminés, glucides ou lipides, est converti **en acides gras via l'acétyl-CoA**.

### 2-Contrôle par le citrate et l'ATP :

- ✓ **Le citrate** est un effecteur allostérique positif de l'acétyl CoA carboxylase, provoquant ainsi **une forte stimulation de la lipogenèse**. Lorsque le taux d'ATP est élevé la lipogenèse est accrue.

Une seconde enzyme, mitochondriale, la **pyruvate carboxylase, activée par** l'accumulation de l'acétyl-CoA, intervient pour fournir **l'oxaloacétate nécessaire à la formation du citrate**, qui assure le transport des radicaux acétyles de la matrice mitochondriale vers le cytosol. Le citrate, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur positif, permet la structuration des oligomères inactifs **d'acétyl-CoA carboxylase** en polymères actifs (régulation allostérique). En revanche, **le palmitoyl-CoA**, à concentration élevée dans le cytosol, devient **un effecteur négatif** qui dépolymérise **l'acétyl-CoA carboxylase et la rend inactive**.

### 3-Contrôle par les hormones :

- **Insuline** : il augmente de manière très importante la biosynthèse des acides gras dans les adipocytes et les hépatocytes, l'hormone dite : post prandial.
- **Glucagon** : à un effet inverse sur la lipogenèse.

L'enzyme-clé de la synthèse des acides gras est **l'acétyl-CoA carboxylase, à biotine**, qui catalyse la formation du malonyl-CoA. Elle est stimulée par déphosphorylation catalysée par la **protéine phosphatase activée par l'insuline et inhibée par phosphorylation** par la **protéine kinase A sous l'action de l'adrénaline et du glucagon**.