

## MÉTABOLISME DES LIPIDES

à l'intervention de la lipoprotéine-lipase qui catalyse l'hydrolyse des triglycérides présents dans la lipoprotéine, avec libération d'acides gras qui pourront alors être métabolisés dans les cellules ainsi que nous allons le voir maintenant.

### MÉTABOLISME DES ACIDES GRAS

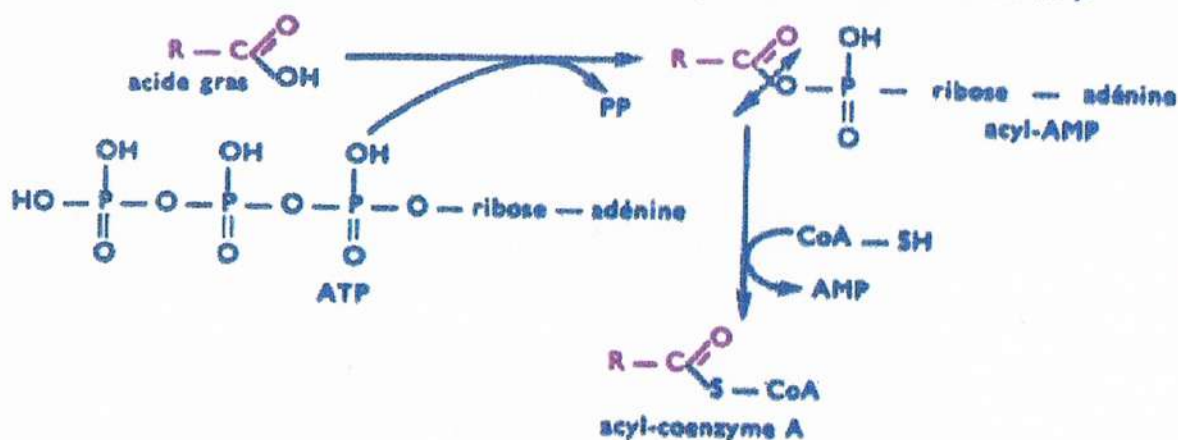
#### I. — OXYDATION DES ACIDES GRAS

##### 1. — Oxydation des acides gras linéaires saturés à nombre pair d'atomes de carbone

###### A. — Activation des acides gras

Avant de pouvoir être oxydés, les acides gras doivent être *activés*. Cette activation requiert de l'énergie (fournie par l'ATP) et a lieu en 2 étapes,

Dans un premier temps, l'ATP réagit sur l'acide gras pour former un anhydride mixte (avec libération de pyrophosphate). Cette étape est très semblable à la réaction d'activation des aminoacides que nous verrons au chapitre de la biosynthèse des protéines. Puis, dans un deuxième temps, l'acyl-AMP formé réagit avec le co-enzyme A-SH pour donner un thio-ester, l'*acyl-coenzyme A* (avec libération d'AMP).



— Activation des acides gras sous l'influence de l'acyl-coenzyme A-synthétase.

###### B. — Réactions de la $\beta$ -oxydation

L'acyl-coenzyme A ainsi formé peut alors s'engager dans la voie de la  $\beta$ -oxydation qui comporte les réactions suivantes (fi 1) :

— déshydrogénation sous l'action d'une *acyl-coA-déshydrogénase*, enzyme à FAD, avec création d'une double liaison  $\alpha$ - $\beta$  en configuration « *trans* » ;

— hydratation de cette double liaison, catalysée par l'*énoyl-coA hydratase (crotonase)*, avec formation d'un dérivé  $\beta$ -hydroxylé de configuration L ;

— déshydrogénation par la *L- $\beta$ -hydroxyacyl-coA-déshydrogénase*, enzyme à  $NAD^+$ , avec formation d'un dérivé  $\beta$ -cétonique ;

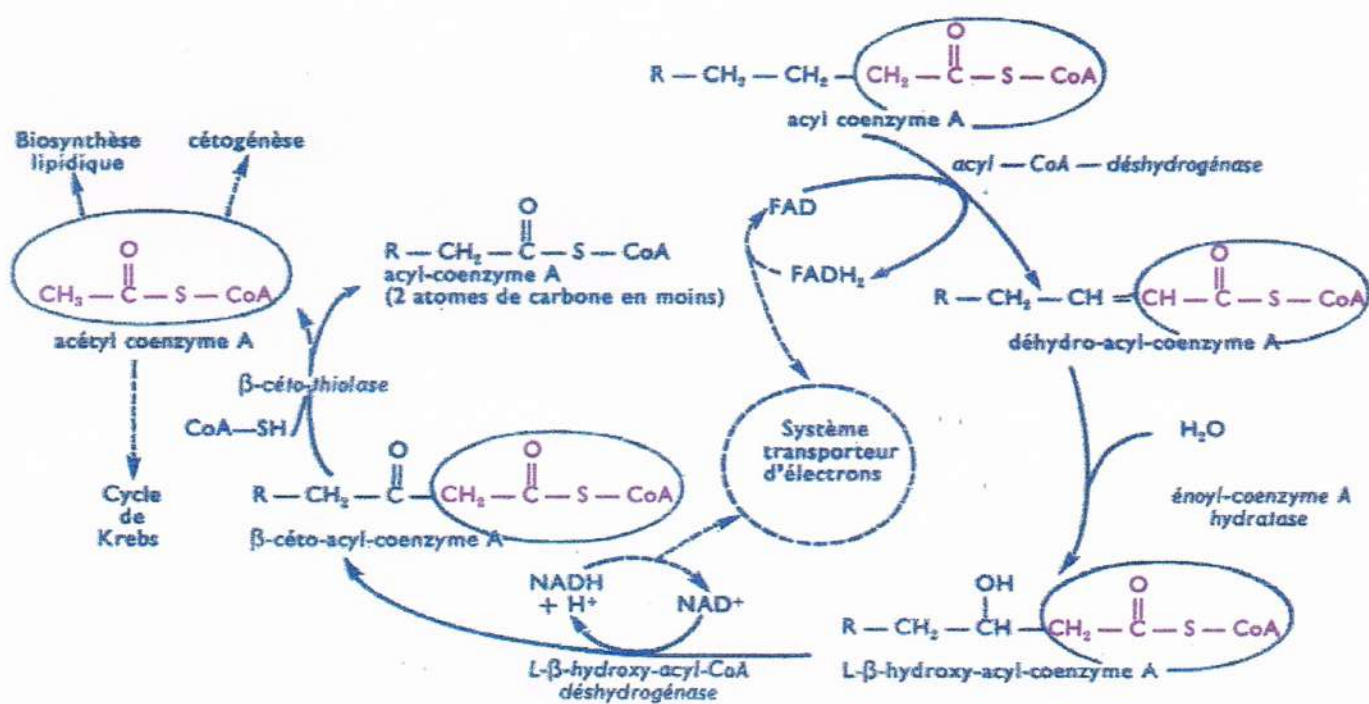


FIG. 1. — Les 4 réactions constituant un tour de spire de la  $\beta$ -oxydation des acides gras.



— par intervention d'une molécule de coenzyme A, détachement d'un fragment dicarboné sous forme d'acétyl-coA, catalysé par la  **$\beta$ -cétotliolase**. C'est la thiolyse ou « scission thioclastique ». Il reste un acyl-coA ayant 2 atomes de carbone de moins que l'acyl-coA (ou l'acide gras) de départ. Cet ensemble de 4 réactions peut être résumé de la façon suivante :



Puis l'acyl-coA formé (ayant 2 atomes de carbone de moins que l'acide gras de départ) subira à son tour la même série de 4 réactions pour donner un acétyl-coA et un nouvel acyl-coA (ayant 4 atomes de carbone de moins que l'acide gras de départ) et ainsi de suite. On peut représenter la  $\beta$ -oxydation, comme l'a proposé Lynen, par une hélice dont chaque spire correspond à un raccourcissement de l'acide gras de 2 atomes de carbone (libérés sous forme d'acétyl-coA et à un départ de 4 H (fig. 2).

La  $\beta$ -oxydation des acides gras est un processus *intra-mitochondrial*. Les molécules d'acétyl-coA formées vont soit être utilisées dans des processus anaboliques (biosynthèse des acides gras et des lipides isopréniques), soit servir à la cétogenèse, soit être complètement oxydées par le cycle de Krebs. Les deux premières possibilités seront étudiées un peu plus loin dans ce chapitre; quant aux réactions du cycle de Krebs, nous les avons vues au chapitre précédent.

A côté de cette  $\beta$ -oxydation, il existe une seconde voie : la  **$\beta$ -oxydation peroxysomale** qui se déroule dans les peroxysomes. Les réactions sont identiques à celle de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale. Seul le premier enzyme est différent. Il transfère directement les 2 H enlevés à l'acyl-coenzyme A lors de la création de la double liaison, sur le cytochrome  $a_3$ , avec formation d' $\text{H}_2\text{O}_2$ . Chez les végétaux, la  $\beta$ -oxydation peroxysomale est le processus de catabolisme des acides gras le plus important. Ce système existe aussi dans certains tissus des mammifères comme le foie ou le rein.

### C. — Bilan énergétique de la $\beta$ -oxydation des acides gras

Chaque tour de spire de l'hélice de la  $\beta$ -oxydation livre  $\text{FADH}_2$  et  $\text{NADH} + \text{H}^+$  dont la réoxydation, grâce au système transporteur d'électrons, permet la formation respectivement de 2 et de 3 molécules d'ATP, soit un total de 5 ATP par tour de spire (ou par maillon de 2 carbones détaché de la molécule d'acide gras). L'acétyl-coA est ensuite oxydé par le cycle de Krebs avec formation

de 12 ATP. **L'oxydation complète d'un maillon à 2 atomes de carbone fournit donc 17 ATP** Si nous reprenons l'exemple de l'acide stéarique (fig. 2) qui a 18 atomes de C, on voit que son oxydation complète permettra la formation de  $(8 \times 5) + (9 \times 12)$  soit 148 ATP, et après avoir retranché l'ATP nécessaire à l'activation préalable de l'acide gras, il apparaît **un gain de 147 ATP**



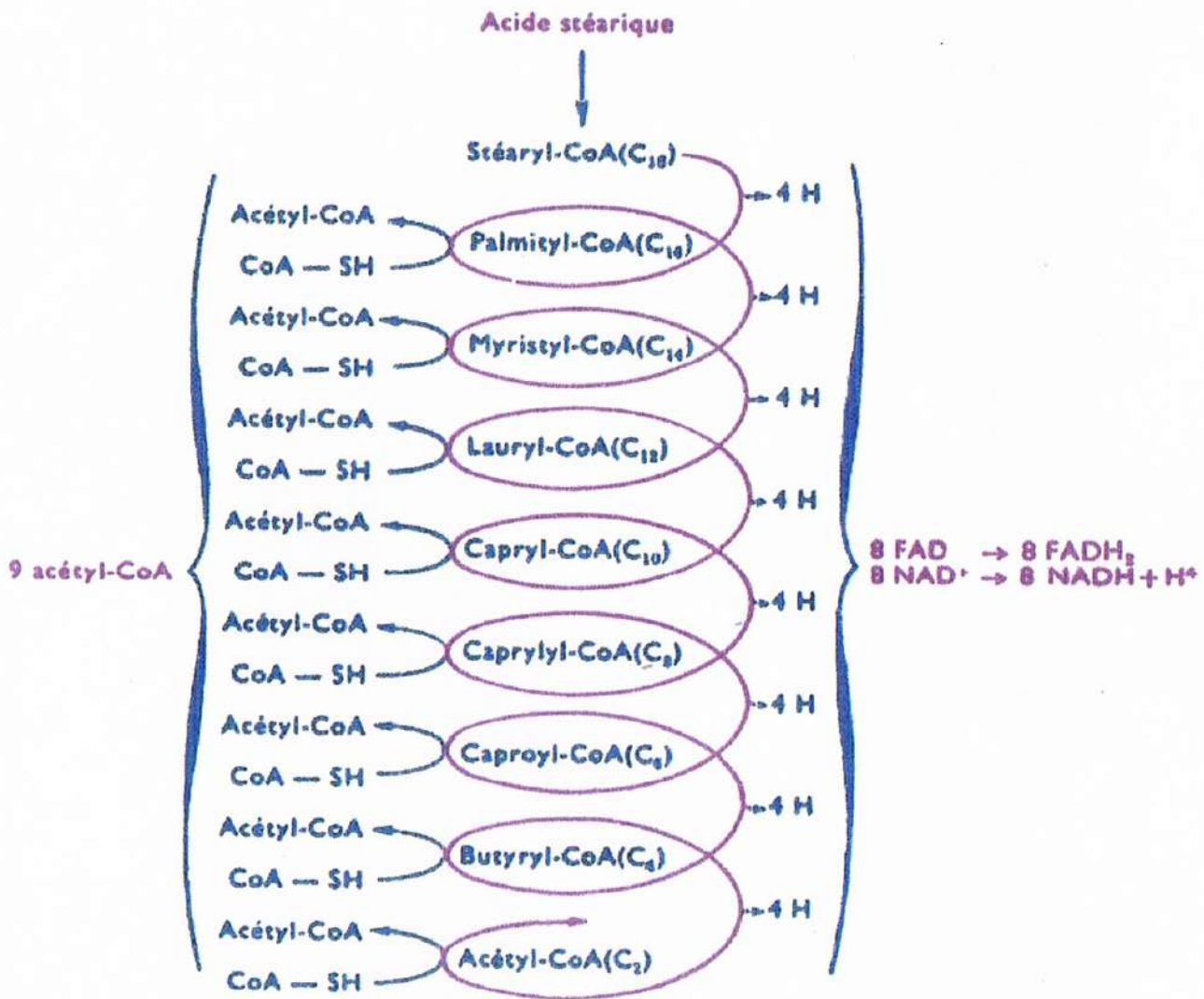


FIG. 2. —  $\beta$ -oxydation de l'acide stéarique (hélice de Lynen).

*Le rendement énergétique par atome de carbone est donc de l'ordre de 8 ATP (147-18) pour l'oxydation des acides gras et de 6 (38/6) pour l'oxydation du glucose*

En outre, les triglycérides comportent bien plus d'atomes de carbone par unité de poids que les polysides, de sorte qu'ils permettent de constituer des réserves énergétiques plus importantes pour un poids bien plus faible.

Pour terminer signalons que les enzymes impliqués dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras sont localisés essentiellement dans les mitochondries, tout comme les enzymes responsables du transport des électrons et de la phosphorylation oxydative. On peut donc faire la même remarque qu'à propos du cycle de Krebs (qui est également un processus intra-mitochondrial) : il semble qu'il y ait au niveau des mitochondries une concentration des systèmes enzymatiques permettant d'une part l'oxydation des substances de réserve énergétique et d'autre part la formation d'ATP, ce qui doit renforcer l'efficacité de ces transferts d'énergie.

La localisation intramitochondriale de la  $\beta$ -oxydation a cependant comme effet que l'acétyl-coenzyme A, qui doit servir à la synthèse des acides gras ou des stérols, doit sortir de la mitochondrie. Il sort sous



forme de *citrate*, formé par réaction de l'acétyl-coenzyme A avec l'oxalacétate. Dans le cytoplasme, l'acide citrique est clivé par l'ATP-citrate lyase qui, en présence d'une molécule de coenzyme A et d'ATP, redonne à partir du citrate une molécule d'acétyl-coenzyme A et une d'oxalacétate (l'ATP étant hydrolysé en ADP + P<sub>i</sub>).

## 2. — Oxydation des acides gras saturés à nombre impair d'atomes de carbone

Ils subissent également la β-oxydation, mais l'acyl-coenzyme A à 5 atomes de carbone, obtenu au terme de l'avant-dernier tour de l'hélice (au lieu du butyryl-coA, voir fig. 2), est scindé en acétyl-coenzyme A + propionyl-coenzyme A. Ce dernier subit une carboxylation (en présence de la propionyl-coA-carboxylase, de biotine et d'ATP), puis une isomérisation (en présence de la méthyl malonyl-coA mutase qui a un co-enzyme du type cobamide, dérivé de la vitamine B<sub>12</sub>), ce qui donne le succinyl-coenzyme A qui est un intermédiaire du cycle de Krebs (fig. 3).

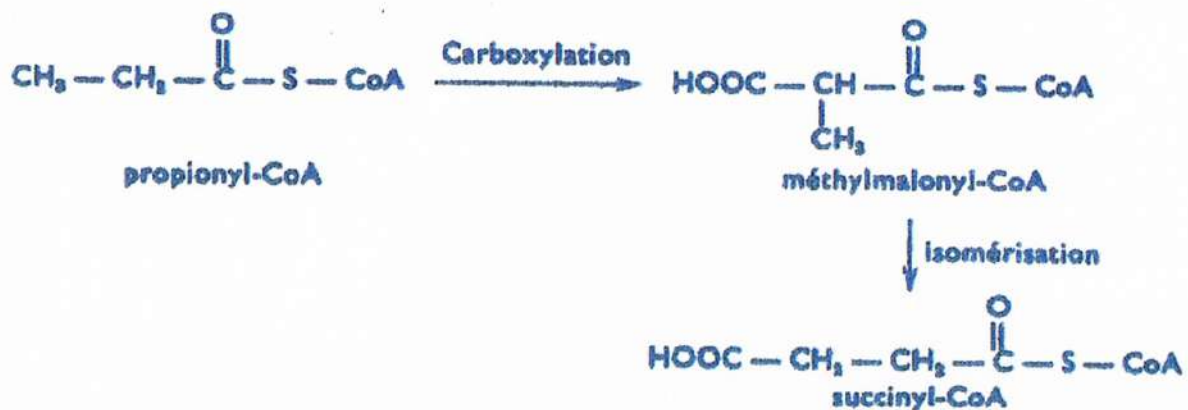


FIG. 3. — Transformation du propionyl-coenzyme A en succinyl-coenzyme A.

## 3. — Oxydation des acides gras désaturés

L'*acide oléique*, qui est l'acide gras désaturé le plus fréquemment présent dans les lipides, est tout d'abord activé sous forme d'oleyl-coA. Puis l'oleyl-coA  $\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CO} - \text{S} - \text{coA}$  peut commencer à subir la β-oxydation; après 3 tours de spire on obtient 3 acétyl-coA et un acyl-coA ayant une double liaison β-γ en configuration « *cis* ».

Une réaction d'isomérisation permet la migration de cette double liaison et la formation du dérivé ayant la double liaison α-β en configuration « *trans* »



la β-oxydation peut alors se poursuivre de manière classique.

Ce schéma de dégradation est valable pour tous les acides gras désaturés, quelle que soit la place des doubles liaisons.

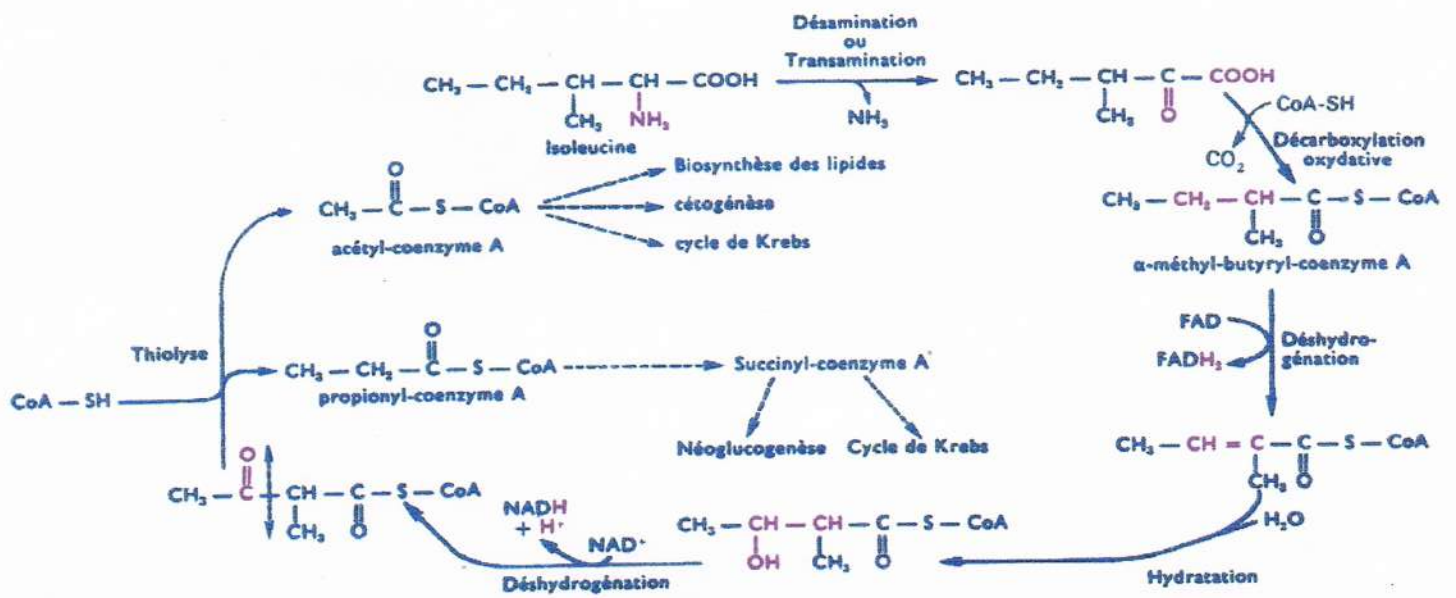


FIG. 4. — Oxydation d'un acide gras ramifié. Exemple de l'α-méthyl-butryl-coenzyme A.



#### 4. — Oxydation des acides gras ramifiés

Nous prendrons comme exemple l' $\alpha$ -méthyl-butyryl-coenzyme A, formé à partir de l'isoleucine (aminoacide glucoformateur et cétoformateur) par désamination ou transamination (réactions que nous étudierons à propos du métabolisme des aminoacides), puis décarboxylation oxydative.

Comme on peut le voir sur la figure 14, la présence du groupement méthyle n'empêche pas le déroulement des réactions habituelles de la  $\beta$ -oxydation, et l'on observe la formation successivement du dérivé  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé, du dérivé  $\beta$ -hydroxylé et du dérivé  $\beta$ -cétonique. La thiololyse donne finalement :

— l'acétyl-coA qui pourra être utilisé pour la synthèse de divers lipides ou pour la cétogénèse (d'où le caractère cétoformateur de l'isoleucine);

— le propionyl-coA qui sera converti, comme nous venons de le voir ci-dessus (fig. 13), en succinyl-coA, un intermédiaire du cycle de Krebs qui sera (dans le cadre du cycle) transformé en acide oxalo-acétique. Celui-ci pourra être converti en acide phospho-énol-pyruvique puis en glucose par les réactions de la néoglucogénèse ce qui explique le caractère glucoformateur de l'isoleucine.

## II. — BIOSYNTHÈSE DES ACIDES GRAS

### 1. — Synthèse des acides gras saturés

Il faut préciser d'emblée que la biosynthèse des acides gras n'a pas lieu en général par les réactions — en sens inverse — de la  $\beta$ -oxydation. Certes les réactions de la  $\beta$ -oxydation sont réversibles chez les mammifères, à l'exception de celle catalysée par l'acyl-coA-déshydrogénase, mais on connaît une déhydroacyl-coenzyme A-réductase, enzyme à NADPH, capable de permettre la réduction sur la double liaison; cependant il semble que ce mode de formation des acides gras soit d'importance relativement limitée. La voie inverse de la  $\beta$ -oxydation a cependant un grand intérêt physiologique. Elle permet en effet l'allongement des acides gras à chaîne moyenne pré-existants, conduisant à l'acide stéarique (C18), l'un des principaux acides gras saturés des tissus, et aux acides gras à longue chaîne (C20 à C26). Ce système est mitochondrial. Toutefois, chez certains organismes les acides gras à courte chaîne peuvent être synthétisés par les réactions — en sens inverse — de la  $\beta$ -oxydation.

La voie majeure de biosynthèse des acides gras est, chez les mammifères, un processus extramitochondrial (cytosolique et/ou microsomal). Pour fabriquer des acides gras à partir du précurseur qui est l'acétyl-coA, les cellules doivent pouvoir *réduire les fonctions cétoniques* : ceci sera fait grâce au NADPH; elles doivent aussi être capables de *former des liaisons C-C* pour condenser les radicaux acétyle : quoique le groupement méthyle de l'acétyl-coA soit capable de se fixer

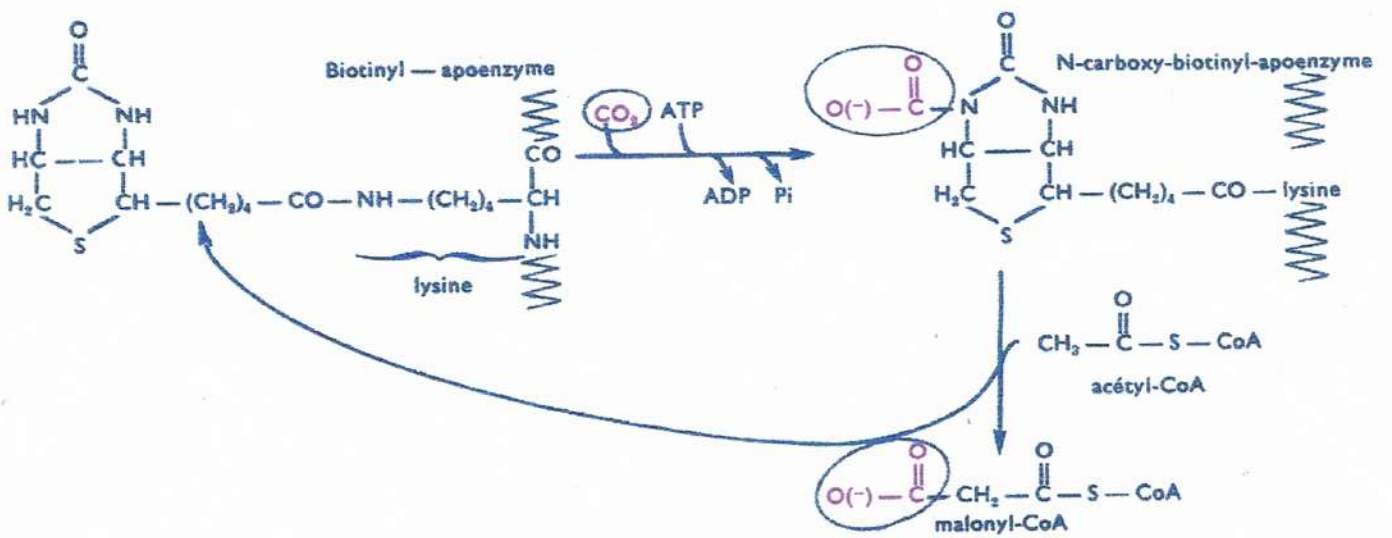


FIG. . 5. — Carboxylation de l'acétyl-coenzyme A en malonyl-coenzyme A.



sur un carbonyle (voir par exemple la fixation de l'acétyl-coA sur l'acétoacétyl-coA à la figure 13 ou sur l'oxaloacétate pour l'entrée dans le cycle de Krebs à la figure 14), ce n'est pas cette réaction qui est utilisée pour l'obtention des chaînes d'acides gras, et les cellules utilisent un intermédiaire plus réactif, le malonyl-coA.

La synthèse du *malonyl-coenzyme A* consiste en la fixation d'une molécule de  $\text{CO}_2$  sur une molécule d'acétyl-coA, catalysée par l'*acétyl-coA-carboxylase* enzyme à biotine, en présence d'ATP, selon le mécanisme réactionnel décrit sur la figure 5. C'est là un exemple de fixation de  $\text{CO}_2$  réalisable par les êtres vivants (nous avons vu un autre exemple à propos de la transformation de l'acide pyruvique en acide oxalo-acétique par la pyruvate-carboxylase).

*Chez les mammifères et eucaryotes* les acétyl-coA et malonyl-coA (ce dernier étant synthétisé par l'acétyl-coA carboxylase) réagissent directement avec l'*acyl-synthétase*. Cet enzyme est un complexe multienzymatique de M.M. =  $2,3 \times 10^6$  qui possède des sites « de fixation » terminés par un groupe  $-\text{SH}$  : un radical cystéine ou un radical phosphopantéthéine. Il y a donc transfert des radicaux acétyle et malonyle d'un groupe  $-\text{SH}$  (celui terminant le coenzyme A) directement sur un autre (celui de la synthétase). La première condensation pourra avoir lieu selon la figure 7. Il faut noter que cette condensation s'accompagne d'une décarboxylation affectant le  $\text{CO}_2$  préalablement fixé par l'action de l'acétyl-coA-carboxylase, lequel n'est donc pas incorporé dans les acides gras.

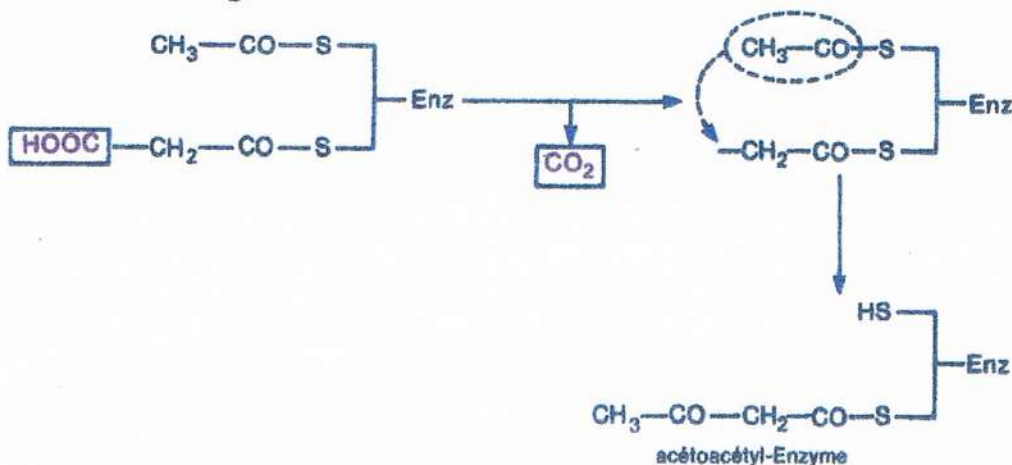


FIG. 7. — Première condensation de la biosynthèse d'un acide gras.

Puis on a les réactions suivantes, représentées sur la figure 8 :

- une réduction de l'acétoacétyl-Enz. en D- $\beta$ -hydroxybutyryl-Enz.,
- une déshydratation du D- $\beta$ -hydroxybutyryl-Enz. en crotonyl-Enz., dérivé  $\alpha$ - $\beta$ -insaturé en configuration *trans*, catalysée par l'énoyl-hydratase,
- une réduction de crotonyl-Enz. en butyryl-Enz.

Cette suite de réactions fait évidemment penser à celles qui constituent un tour de spire de la  $\beta$ -oxydation, en sens inverse. Mais il faut noter 3 différences importantes :

- les intermédiaires sont ici liés à l'enzyme directement (et non au coenzyme A),
- le coenzyme des réactions de réduction est le NADPH (et non le  $\text{FADH}_2$  ou le NADH),
- le composé  $\beta$ -hydroxylé a une configuration D (et non pas L).

Le butyryl-Enz. ainsi formé réagit avec une nouvelle molécule de malonyl-coA (laquelle est transférée sur l'un des SH de l'enzyme) suivant un processus similaire à celui décrit fig. 7. Après un nouveau tour de spire, on aura une chaîne d'acide gras allongée de deux atomes de carbone (on aura donc une chaîne en  $\text{C}_6$ ) et ainsi de suite. Lorsque l'acide gras formé a une certaine longueur, il est libéré du complexe polyenzymatique par l'intervention d'une déacylase, présente dans le



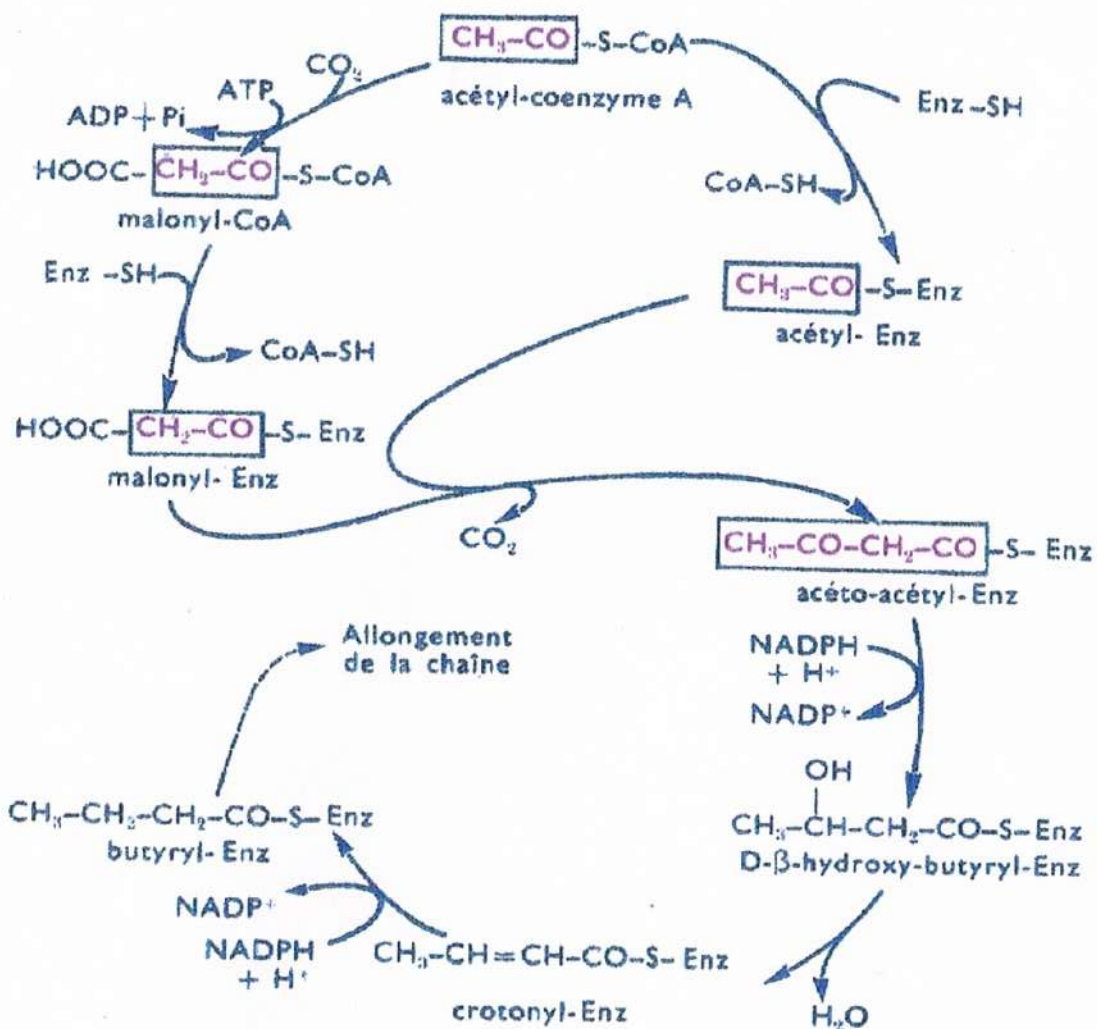


FIG. 18. — Biosynthèse des acides gras : les étapes permettant le premier tour de spire, c'est-à-dire l'obtention d'une chaîne à 4 atomes de carbone.

complexe de l'acyl-synthétase. Le principal acide gras formé généralement est l'acide palmitique (C<sub>16</sub>). Les acides gras synthétisés peuvent, soit servir à la synthèse des glycérides ou des autres lipides, soit être transportés dans les mitochondries pour y être ou allongés ou catabolisés. Ce transport se fait sous forme d'un ester entre la fonction alcool de la *carnitine* :  $\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{N}\equiv(\text{CH}_3)_3$  et l'acide gras, appelé *acylcarnitine*

Les végétaux possèdent un double système. Le système cytosolique utilise l'acétyl-coenzyme A. Le système localisé dans le chloroplaste utilise l'acétyl-ACP. Les réactions de la biosynthèse sont similaires à celles décrites ci-dessus. Il y a formation d'acide palmitique *et* d'acide stéarique. Ce dernier est allongé (probablement au niveau du réticulum endoplasmique) par un système nécessitant du malonyl coA.

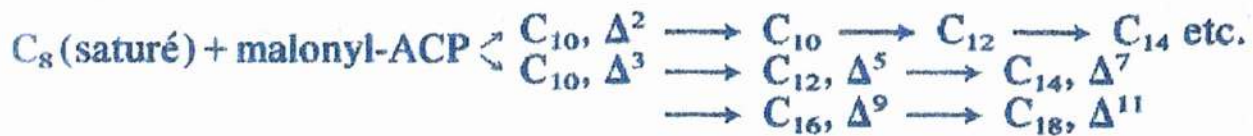
## 2. — Synthèse des acides gras désaturés

### A. — Acides gras monodésaturés

Il existe 2 systèmes, l'un anaérobie présent chez certaines bactéries (*E. coli*), l'autre aérobie présent dans toutes les autres cellules.



La synthèse anaérobie est effectuée par le complexe enzymatique synthétisant les acides gras saturés avec la variante suivante : le  $\beta$ -hydroxyacyl-ACP à 10 atomes de carbone sera déshydraté (voir fig. 3) pour donner simultanément un  $\alpha,\beta$ -déhydroacyl-ACP ( $C_{10}, \Delta^2$ ) et un  $\beta,\gamma$ -déhydroacyl-ACP ( $C_{10}, \Delta^3$ ). Seul le premier sera réduit par le  $NADPH + H^+$ , le second conserve sa double liaison et sera à nouveau allongé de manière classique. On obtiendra donc successivement :



Le système aérobie permet la désaturation des acides gras à longue chaîne. En général, il y a introduction d'une double liaison entre les carbones 9 et 10 des acides palmitique et stéarique fournissant les acides palmitoléique ( $C_{16}, \Delta^9$ ) et oléique ( $C_{18}, \Delta^9$ ). L'une des caractéristiques de l'enzyme de désaturation est qu'il nécessite à la fois de l'oxygène moléculaire et un coenzyme réduit ( $NADPH + H^+$ ).

### B. — Acides gras polydésaturés

En ce qui concerne les acides gras polydésaturés, seuls les microorganismes non bactériens et les végétaux sont capables d'effectuer la synthèse de l'acide linoléique ( $C_{18}, \Delta^{9,12}$ ) et de l'acide  $\alpha$ -linoléique ( $C_{18}, \Delta^{9,12,15}$ ) par désaturation de l'acide oléique. La synthèse des acides oléique et linoléique se fait au niveau du réticulum endoplasmique, alors que celle de l'acide linoléique est chloroplastique et serait liée à la synthèse chlorophyllienne. Les acides linoléique et linoléique, qui ne sont pas synthétisés par plusieurs groupes d'animaux (nombreux insectes, mammifères...) sont appelés *acides gras essentiels*. Les animaux, contrairement aux végétaux, peuvent introduire de nouvelles doubles liaisons dans ces deux acides gras essentiels pour donner les acides gras polydésaturés comme l'acide arachidonique ( $C_{20}, \Delta^{5,8,11,14}$ ) ou l'acide docosahexaénoïque ( $C_{22}, \Delta^{4,7,10,13,16,19}$ ). Cette biosynthèse est microsomale. Elle se fait par une suite de réactions où alternent les désaturations et des allongements [ex. :  $18 : 2$  (9, 12)  $\longrightarrow$   $18 : 3$  (6, 9, 12)  $\longrightarrow$   $20 : 3$  (8, 11, 14)  $\longrightarrow$   $20 : 4$  (5, 8, 11, 14)  $\longrightarrow$   $22 : 5$  (7, 10, 13, 16)  $\longrightarrow$   $22 : 6$  (4, 7, 10, 13, 16)]. Les enzymes de désaturation nécessitent à la fois l'oxygène moléculaire et un coenzyme réduit ( $NADPH$ ). L'allongement se fait par la voie faisant intervenir le malonyl-coenzyme A.

## 3. — Régulation de la synthèse des acides gras

Le fait que la voie de biosynthèse des acides gras soit différente de la voie de l'oxydation permet — comme dans le cas de la biosynthèse et de la dégradation du glycogène ou dans le cas de la glycolyse et de la néoglucogénèse — une régulation indépendante des 2 processus. Nous n'étudierons pas ces mécanismes de régulation, mais on peut mentionner certains facteurs importants. La biosynthèse des acides gras requiert du



**NADPH**, qui est fourni essentiellement par l'oxydation du glucose dans le cycle des pentoses-phosphates. Elle nécessite aussi de l'énergie et il faudra donc qu'il y ait de l'**ATP**, fourni par l'oxydation des glucides (ou, chez les plantes, par la photosynthèse); si la concentration en ATP baisse (et que donc la concentration en ADP augmente), on observe un ralentissement de la biosynthèse, mais au contraire une stimulation de la  $\beta$ -oxydation, ce qui entraînera une remontée de la concentration en ATP.

La réaction catalysée par l'**acétyl-coA-carboxylase** est l'étape limitante de la biosynthèse des acides gras. Cet enzyme est activé par l'acide citrique ou l'insuline, mais inhibé par le glucagon ou par les acides gras, que ceux-ci soient les produits terminaux de l'acylsynthétase (mécanisme de rétroinhibition) ou qu'ils soient d'origine exogène, par exemple nutritionnelle. Une accumulation d'acides gras peut aussi être la conséquence d'un défaut d'**acide L- $\alpha$ -glycérophosphorique** — qui comme nous allons le voir au prochain paragraphe (fig. 10) — est le composé sur lequel se fixent les acyl-coA dans la biosynthèse des glycérides et des glycérophospholides; or ce composé est formé à partir des triosesphosphates

Il est important de noter que les 3 facteurs que nous venons de mentionner (NADPH, ATP, acide L- $\alpha$ -glycérophosphorique) sont en grande partie fournis par le métabolisme glucidique, ce qui souligne les relations étroites qui existent entre glucides et lipides au niveau du métabolisme et de la régulation (sans oublier le lien important que constitue l'acétyl-coA).

## MÉTABOLISME DES AUTRES COMPOSÉS LIPIDIQUES

### I. — MÉTABOLISME DES GLYCÉROLIPIDES

#### 1. — Synthèse et dégradation des glycérophospholipides

Le précurseur commun de tous les phosphatides est l'**acide phosphatidique**. Il existe deux voies pour effectuer la biosynthèse de ce lipide. Dans la première, le glycéraldéhyde-3-phosphate, qui est l'un des intermédiaires de la glycolyse, est d'abord réduit en présence de NADH, en acide L- $\alpha$ -glycérophosphorique. (Une kinase spécifique permet aussi, en présence d'ATP, de phosphoryler le glycérol libre.) L'acide glycérophosphorique va réagir successivement avec deux molécules d'acyl-coenzyme A, en présence d'une acyl-transférase, pour donner l'**acide phosphatidique** (fig. 10). La deuxième voie part du dihydroxy-acétone-phosphate qui réagit avec un acyl-coenzyme A donnant l'**acyl-dihydroxy-acétone-phosphate**. La fonction cétonique est alors réduite en présence de NADPH et le composé obtenu conduira, après fixation d'une deuxième molécule d'acyl-coenzyme A, à l'acide phosphatidique (fig. 10). Cette deuxième voie permet la fixation



spécifique sur le glycérophosphate d'acides gras saturés en position 1 et désaturés en position 2.

La biosynthèse des phosphatides non azotés (phosphatidyl-glycérol, phosphatidyl-inositol, cardiolipide) s'effectue à partir de l'acide phosphatidique. Celui-ci fournit d'abord après réaction avec le cytidine-triphosphate ou CTP (<sup>1</sup>) le CDP-diglycérade (que l'on peut aussi écrire CMP-P-diglycérade). Après transfert de la fraction « P-diglycérade » sur l'inositol, on obtient le *phosphatidyl-inositol* (fig. 10). Par une réaction similaire, on obtient le *phosphatidyl-glycérol*, précurseur du cardiolipide.

La biosynthèse des phosphatides azotés (*phosphatidyl-choline*, *phosphatidyl-éthanolamine*, *phosphatidyl-sérine*) débute par une hydrolyse de l'acide phosphatidique sous l'influence d'une phosphatase spécifique (fig. 10). Le diglycérade ainsi obtenu va alors réagir avec un dérivé de la choline (ou de l'éthanolamine) formé de la manière suivante : la choline (ou l'éthanolamine) est d'abord phosphorylée par l'ATP sous l'influence d'une kinase spécifique. Puis la phosphoryl-choline (ou la phosphoryl-éthanolamine) ainsi formée réagit avec le CTP (fig. 9)

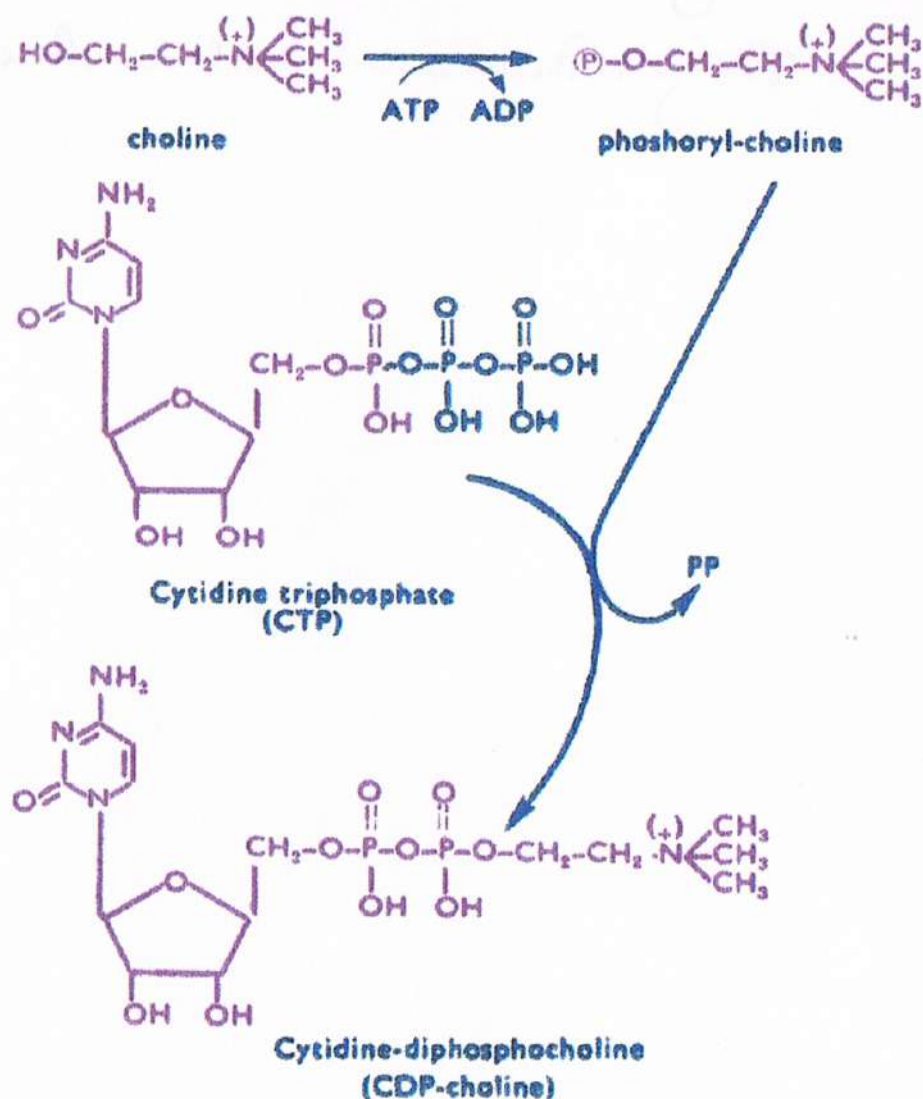


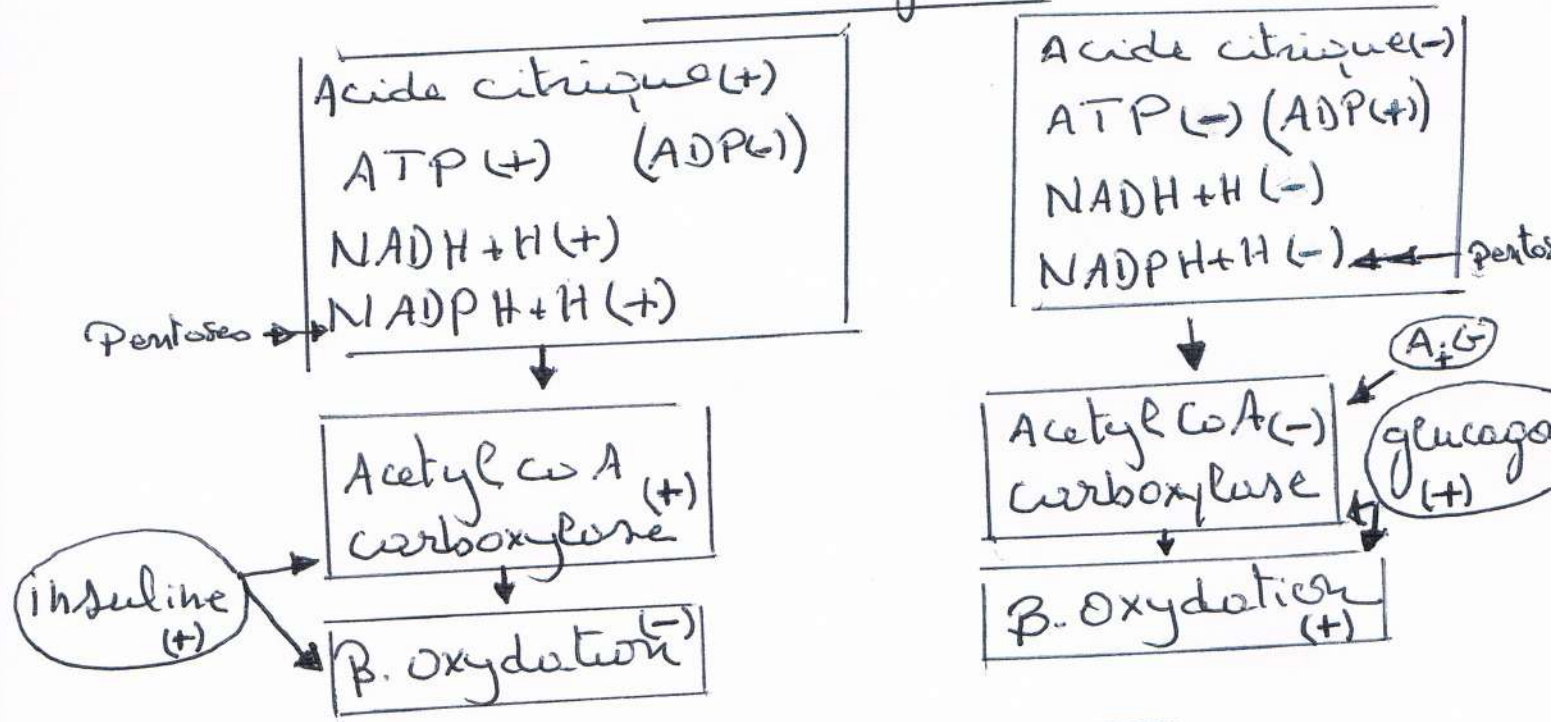
FIG. 9. — Formation de la CDP-choline.

(<sup>1</sup>) On trouvera les structures des nucléotides cytidyliques et notamment celle du CTP au chapitre des acides nucléiques

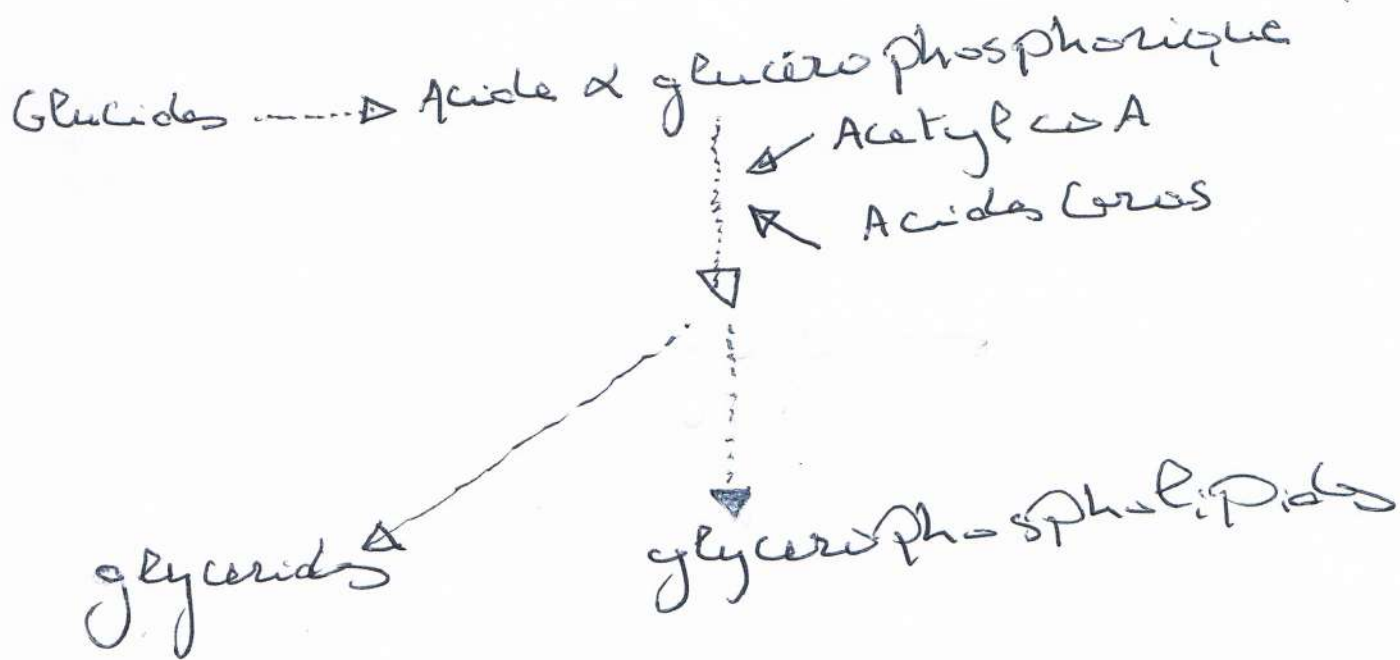


- Régulation de la Synthèse des Acides gras

(8)



- Relation entre Glucides et Lipides





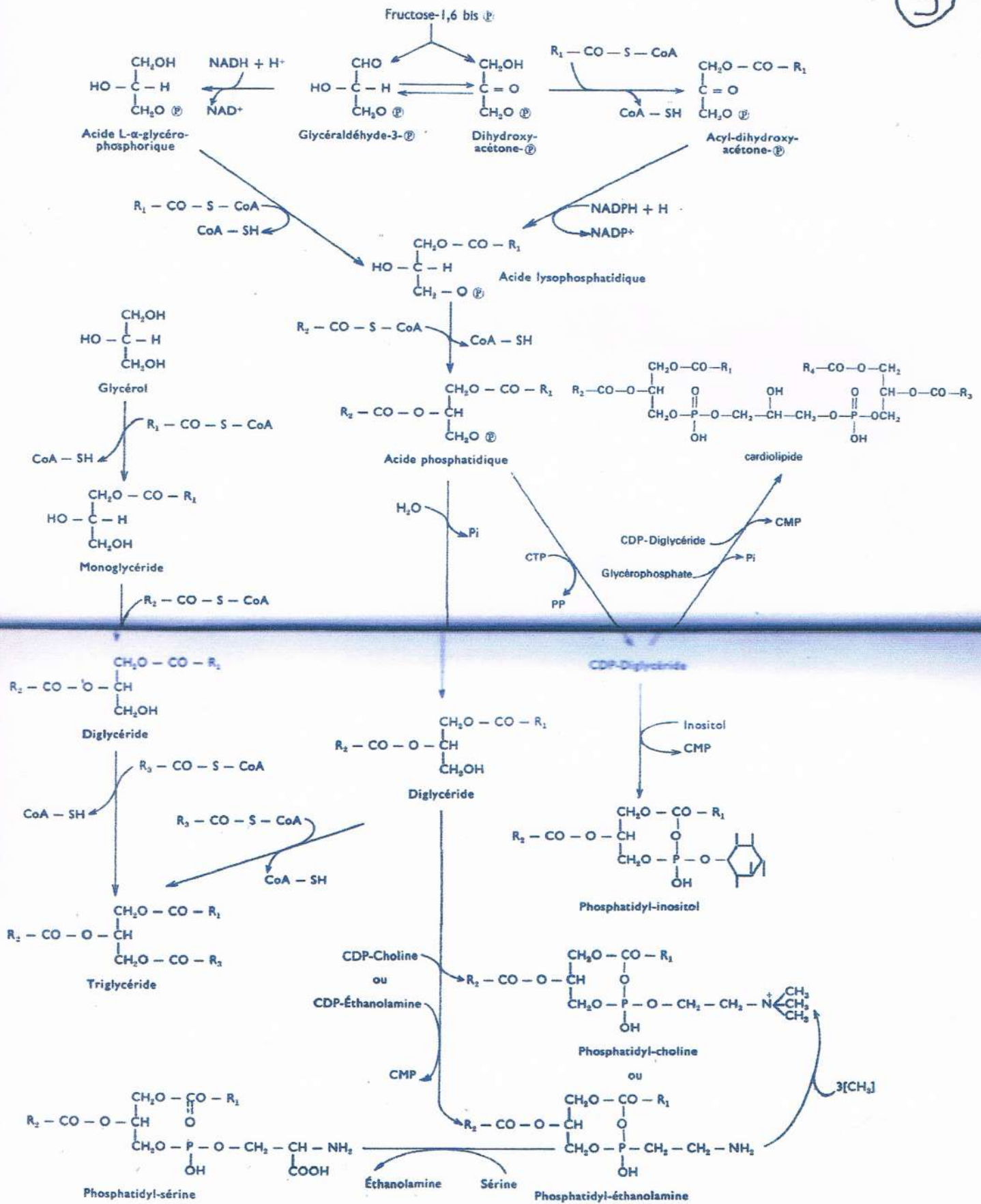


FIG. 10 — Biosynthèse des glycérines et des glycérophospholipides.



pour donner la *cytidine-diphospho-choline* (ou la *cytidine-diphospho-éthanolamine*) que l'on appelle *CDP-choline* (ou *CDP-éthanolamine*). Si l'on écrit des composés sous la forme *CMP-P-choline* (ou *CMP-P-éthanolamine*), on comprend mieux ce qui se passe lors de la réaction avec le diglycéride dans la formation des phosphatidyl-cholines et phosphatidyl-éthanolamines.

La dernière étape (fig. 10) consiste en effet en un transfert, à partir du *CMP-P-choline* (ou du *CMP-P-éthanolamine*), de la phosphoryl-choline (ou de la phosphoryl-éthanolamine) sur le diglycéride, formant ainsi la phosphatidyl-choline (ou la phosphatidyl-éthanolamine). La phosphatidyl-sérine est par contre synthétisée à partir de la phosphatidyl-éthanolamine par un échange des deux bases. Il existe enfin une voie qui permet de passer de la phosphatidyl-éthanolamine à la phosphatidyl-choline par fixation sur la fonction amine de la phosphatidyl-éthanolamine de 3 groupes méthyle provenant de la S-adénosyl-méthionine (fig. 10).

Une carence en choline ou en méthionine (qui ne sont pas synthétisées par les cellules de mammifères) entraînera une nette diminution de la synthèse de phosphatidylcholine dans le foie. Il s'ensuit que les diglycérides utilisés pour la synthèse de ce phosphatide sont alors transformés en triglycérides qui s'accumulent (stéatose hépatique).

Les *phosphatidylinositol* et *cardiolipide* (phosphatide très abondant chez les procaryotes) sont formés à partir de *CDP diglycérides* (fig. 10). Chez les bactéries, la phosphatidylsérine est exclusivement synthétisée par la réaction  $\text{CDP-diglycéride} + \text{sérine} \rightarrow \text{CMP} + \text{phosphatidylsérine}$ . Cette dernière est décarboxylée en phosphatidyléthanolamine. La très grande majorité des procaryotes ne peuvent pas synthétiser la phosphatidylcholine.

Le catabolisme des phosphatides est effectué par le système des phospholipases-phosphoestérases décrit précédemment. A côté des enzymes lysosomiaux impliqués dans la dégradation des phosphatides, existent des phospholipases  $A_1$  et  $A_2$  localisées dans les autres fractions membranaires de la cellule. Ces derniers enzymes permettent de changer la nature des acides gras des phosphatides.

## 2. — Synthèse et dégradation des glycérides

Les diglycérides provenant de la déphosphorylation de l'acide phosphatidique (pool différent de celui servant à la synthèse des phosphatides) peuvent aussi être acylés par une troisième molécule d'acyl-coenzyme A, conduisant ainsi aux *triglycérides* (fig. 10). Ces derniers sont également formés par réaction successive de monoglycérides (ou peut-être de glycérol libre) avec des acyl-coenzyme A, fournissant des di- et triglycérides. Cette voie est connue chez les insectes, les végétaux et les vertébrés. Chez les mammifères, elle est très secondaire, sauf dans la muqueuse intestinale où elle contribue à la synthèse de triglycérides à partir des produits de digestion des glycérides alimentaires.



Les glycérides sont dégradés par les lipases (voir p. 277). L'activité de certaines lipases tissulaires, en particulier dans le cas du tissu adipeux, est très sensible à l'action d'hormones comme l'insuline (inhibiteur), le glucagon ou l'adrénaline (activateurs), qui règlent ainsi la dégradation des glycérides stockés dans ces tissus.

## II. — RÔLE DES PHOSPHOLIPIDES

### 1. — Rôle au niveau des membranes

Les membranes biologiques sont essentiellement constituées par des protéines et des lipides. Dans ce dernier groupe de constituants ce sont les **phosphatides** et le **cholestérol** qui sont les éléments quantitativement dominants.

L'état physique des phosphatides varie avec la température. Entre l'état liquide vrai et l'état solide, ces lipides passent par des états dans lesquels ils ont une consistance plus ou moins fluide. On aura ainsi successivement, en chauffant certains phosphatides : état (phase) « solide » → état « gel » → état « cristal liquide » → état « liquide ». Le passage d'un état à l'autre est dénommé : **transition de phase**. De nombreux facteurs influent sur la température à laquelle a lieu la transition d'une phase à l'autre : nature de la partie polaire du phosphatide, teneur en eau, présence ou non d'ions, etc.

Cependant, l'un des facteurs qui semble prédominant est la nature des acides gras présents dans la molécule. Quoiqu'il n'y ait pas de corrélation étroite entre les températures de transition et les points de fusion des acides gras, l'on comprendra cependant qu'un phosphatide ayant deux acides stéariques, ait des températures de transition bien supérieures au même phosphatide qui aurait 2 acides arachidoniques (voir p. 279). Dans la presque totalité des membranes biologiques étudiées, l'arrangement des acides gras dans les phosphatides (présence d'un acide gras saturé et d'un acide gras désaturé) est tel que ceux-ci sont, aux températures « biologiques » (entre 20 et 40°), dans un état gel ou un état « cristal liquide » (état fluide) donc dans un état plus ou moins fluide. Il semblerait, du moins chez les mammifères, que les phosphatides qui ont une composition particulière en acides gras pourraient avoir un rôle particulier (comme par exemple certaines molécules de phosphatidylcholine du poumon qui ont leurs deux acides gras saturés et qui ont un rôle de lipides tensioactifs). Le cholestérol joue le rôle d'un « tampon ». Il « stabilise » les membranes biologiques dans un état fluide. Il agit en fluidisant les structures trop rigides (par ex. la myéline qui « cristalliserait » en l'absence de cholestérol) ou en rigidifiant des structures trop fluides.



### III. — BIOSYNTHÈSE DES STÉROIDES

11

#### 1. — Biosynthèse du cholestérol

Les principales étapes de la biosynthèse du cholestérol sont schématisées sur la figure 11. La première réaction consiste en la condensation de 2 molécules d'acétyl-coA. C'est la réaction inverse de celle lors du dernier tour de spire dans la  $\beta$ -oxydation (voir fig. 1) puis sur l'acétoacétyl-coenzyme A ainsi formé vient se fixer une 3<sup>ème</sup> molécule d'acétyl-coA, ce qui donne le  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -méthylglutaryl coenzyme A (HMG coA). Cette fixation d'un acétyl-coenzyme A sur le groupement carbonyle est semblable à la réaction permettant l'entrée de l'acétyl-coenzyme A dans le cycle de Krebs par condensation sur l'acide oxaloacétique. La réduction de la fonction acide (engagée dans une liaison thioester) en alcool, catalysée par l'HMG coA réductase donne l'acide mévalonique. Il faut noter que tous les atomes de carbone du cholestérol proviennent de l'acétyl-coenzyme A.

Un groupement pyrophosphate va ensuite être fixé sur la fonction alcool primaire de l'acide mévalonique. Le mévalonyl-pyrophosphate va réagir avec une troisième molécule d'ATP; cette réaction fournit un composé instable qui se décompose spontanément en perdant la fonction alcool tertiaire et le groupement carbonyle libre. On voit apparaître un dérivé isoprénique à 5 atomes de carbone, l'isopentényl-pyrophosphate qui peut être isomérisé en diméthyl-allyl-pyrophosphate. La condensation de 2 fragments en  $C_5$  donne le géranyl-pyrophosphate ( $C_{10}$ ) et après fixation d'un troisième fragment en  $C_5$ , on obtient le farnésyl-pyrophosphate ( $C_{15}$ ). La dimérisation de ce dernier conduit au squalène ( $C_{30}$ ).



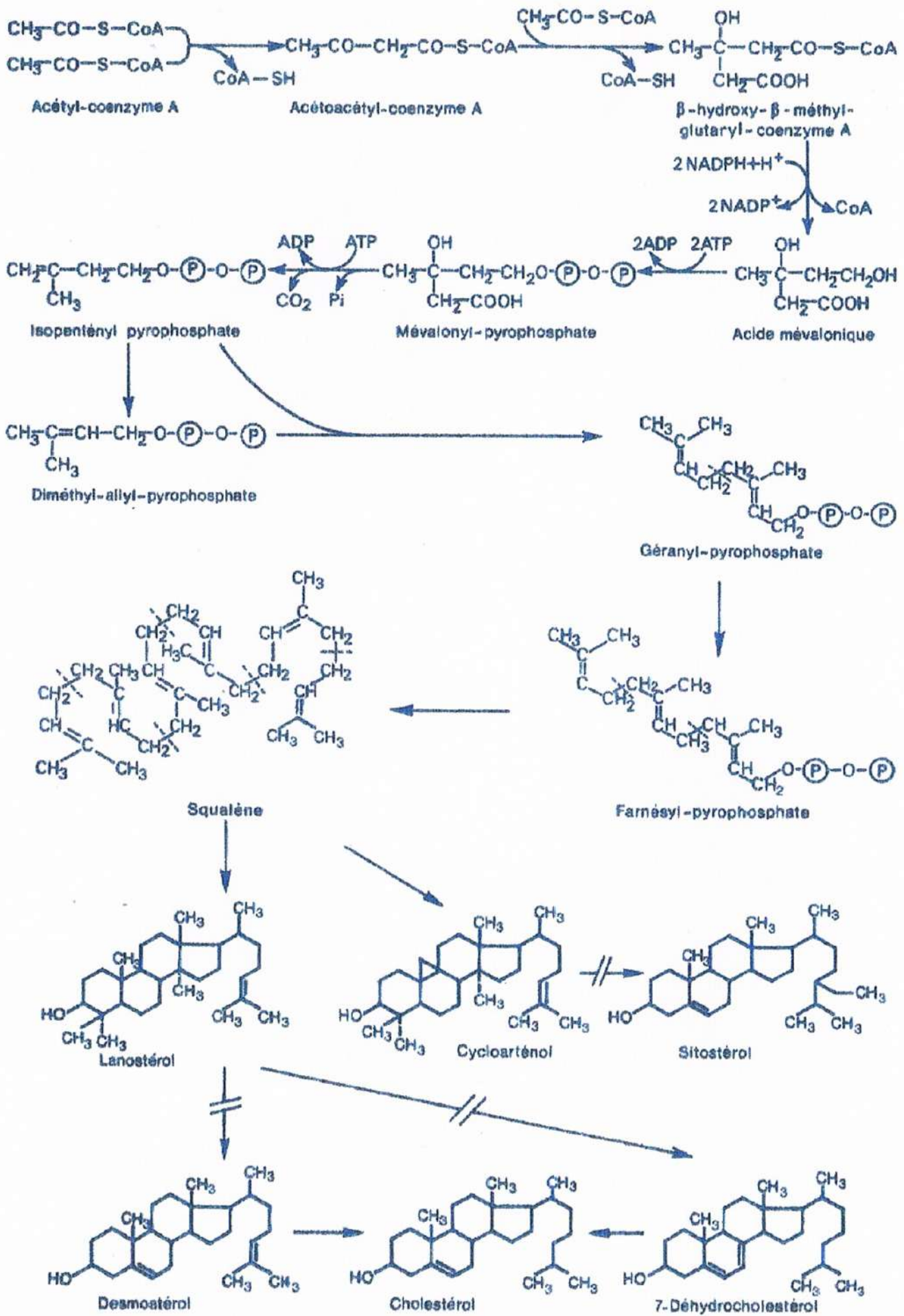


FIG. 11 — Les principales étapes de la biosynthèse du cholestérol.



Chez les vertébrés, la cyclisation du squalène se fait par une suite de réactions nécessitant l'oxygène moléculaire et un coenzyme de réduction comme le NADPH, et conduit au *lanostérol*. Le passage du lanostérol au cholestérol se fait par plusieurs voies parallèles. Les intermédiaires les plus importants sont le desmostérol et le 7-dehydrocholestérol, précurseurs immédiats du cholestérol.

Les dérivés isopréniques à 5 carbones sont les précurseurs des dolichols, de la chaîne latérale de l'ubiquinone et de la vitamine K, du groupe isopentényl de certains tRNA

La biosynthèse du cholestérol est, chez les vertébrés, microsomale. Elle est réglée par un mécanisme de **rétroinhibition** par le cholestérol (ou un métabolite) au niveau de l'**HMG coA réductase**. Le foie est l'un des sites principaux de synthèse. Le cholestérol est ensuite transporté vers les autres organes sous forme de **lipoprotéines**. Il entre dans les cellules par fixation de la lipoprotéine sur un récepteur spécifique. Dans les conditions physiologiques l'apport exogène du cholestérol hépatique aux divers tissus est suffisant pour que la synthèse endogène dans ces tissus soit inhibée.

Chez les végétaux, la cyclisation du squalène se déroule suivant un autre mécanisme et conduit à la synthèse du **cycloarténol**, précurseur des autres stérols. Une partie des stérols sont glycosylés en présence d'UDP-glucose, avant d'être incorporés dans les membranes. Chez les végétaux, il y a deux sites de synthèse. La synthèse chloroplastique conduit au squalène et permet la formation des terpènes, caroténoïdes, xanthophylles, des chaînes polyisopréniques des plastoquinones, vitamines K et E. Dans le cytosol par contre, le squalène synthétisé est cyclisé, fournissant les divers stérols végétaux. Il ne semble pas y avoir de mécanisme de rétroinhibition chez ces derniers organismes.

Les insectes sont capables de synthétiser le squalène, mais ils ne peuvent le cycliser. Ils utilisent les stérols (animaux ou végétaux) présents dans leur alimentation et sont capables de les métaboliser en cholestérol, précurseur de dérivés hormonaux comme l'ecdysone.

## 2. — Biosynthèse des acides biliaires

La transformation du cholestérol en acides biliaires se fait par deux processus distincts. Le raccourcissement de la chaîne latérale nécessite d'abord l'oxydation d'un des méthyl terminaux avec création d'un carboxyle. Un processus de  $\beta$ -oxydation des acides gras ramifiés (voir fig. 11) permet d'obtenir un dérivé à 24 carbones possédant une fonction carboxylique terminant la chaîne latérale. Parallèlement, il y a introduction d'hydroxyles (de stéréochimie  $\alpha$ ) sur les carbones 7 ou 12. La transformation de la fonction alcool  $3\beta$  du cholestérol en  $3\alpha$  se fait par oxydation de l'alcool en cétone puis réduction en une nouvelle fonction alcool (voir fig. 12).