

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 β -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 α) sur les carbones 7 ou 12. La transformation de la fonction alcool 3β du cholestérol en 3α se fait par oxydation de l'alcool en cétone puis réduction en une nouvelle fonction alcool (voir fig. 12).

3. — Formation des autres stéroïdes

Comme le montre le schéma de la figure 12, le cholestérol est le point de départ pour la synthèse de divers stéroïdes :

— *la progestérone*, sécrétée au niveau du corps jaune, du placenta et de la cortico-surrénale, et qui agit essentiellement au niveau de l'utérus pour permettre la nidation et la gestation;

— *l'aldostérone*, hormone cortico-surrénalienne, qui permet la réabsorption du sodium (et secondairement du chlore et de l'eau) au niveau du rein, d'où le nom de *minéralocorticoïde*;

— *le cortisol et la cortisone*, hormones corticosurréaliennes parfois appelées *glucocorticoïdes*, car elles stimulent le catabolisme protéique et la néoglucogénèse au niveau du foie (elles sont donc hyperglycémiantes). Elles agissent aussi sur les tissus conjonctifs et lymphoïdes en diminuant la perméabilité membranaire et en s'opposant aux processus inflammatoires (d'où leur emploi en thérapeutique). La synthèse du cortisol (et par suite de la cortisone) est stimulée par l'hormone corticotrope de l'anté-hypophyse ou ACTH (Adreno Cortico Tropic Hormone);

— *la testostérone*, sécrétée essentiellement au niveau des testicules, qui est responsable de divers caractères sexuels du mâle;

— *les hormones œstrogènes* (œstradiol et œstrone), responsables de divers caractères sexuels de la femelle, synthétisées essentiellement au niveau de l'ovaire et du placenta, et caractérisées — du point de vue structural — par un noyau phénolique.

Comme on peut le constater, on passe relativement facilement (en peu d'étapes) de la progestérone à d'autres hormones ayant des propriétés physiologiques très différentes; en d'autres termes, à de petites modifications de structure correspondent de grandes différences de l'activité biologique dans cette famille des hormones stéroïdes.

Nous avons mentionné que la synthèse du cortisol et de la cortisone par les surrénales est sous l'influence de l'ACTH, une hormone de l'anté-hypophyse; mais il faut signaler que les ovaires et les testicules ont leurs activités sécrétrices également contrôlées par des *hormones anté-hypophysaires* appelées *gonadotropines*, telles que la FSH (Follicule Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone) par exemple. D'ailleurs l'anté-hypophyse sécrète encore d'autres *stimulines*, telles que l'hormone de croissance ou *hormone somatotrope*, et l'*hormone thyrotrope* (TSH) qui stimule la synthèse des hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde.

Les chimistes classent parfois les hormones stéroïdes en fonction du nombre d'atomes de carbone que comportent leurs molécules et on peut ainsi distinguer :

- des hormones en C₁₈ (œstradiol, œstrone);
- des hormones en C₁₉ (testostérone);
- des hormones en C₂₁ (progestérone et la plupart des hormones sécrétées par la partie corticale des capsules surrénales, aussi bien les minéralocorticoïdes comme l'aldostérone, que les glucocorticoïdes comme le cortisol et la cortisone).

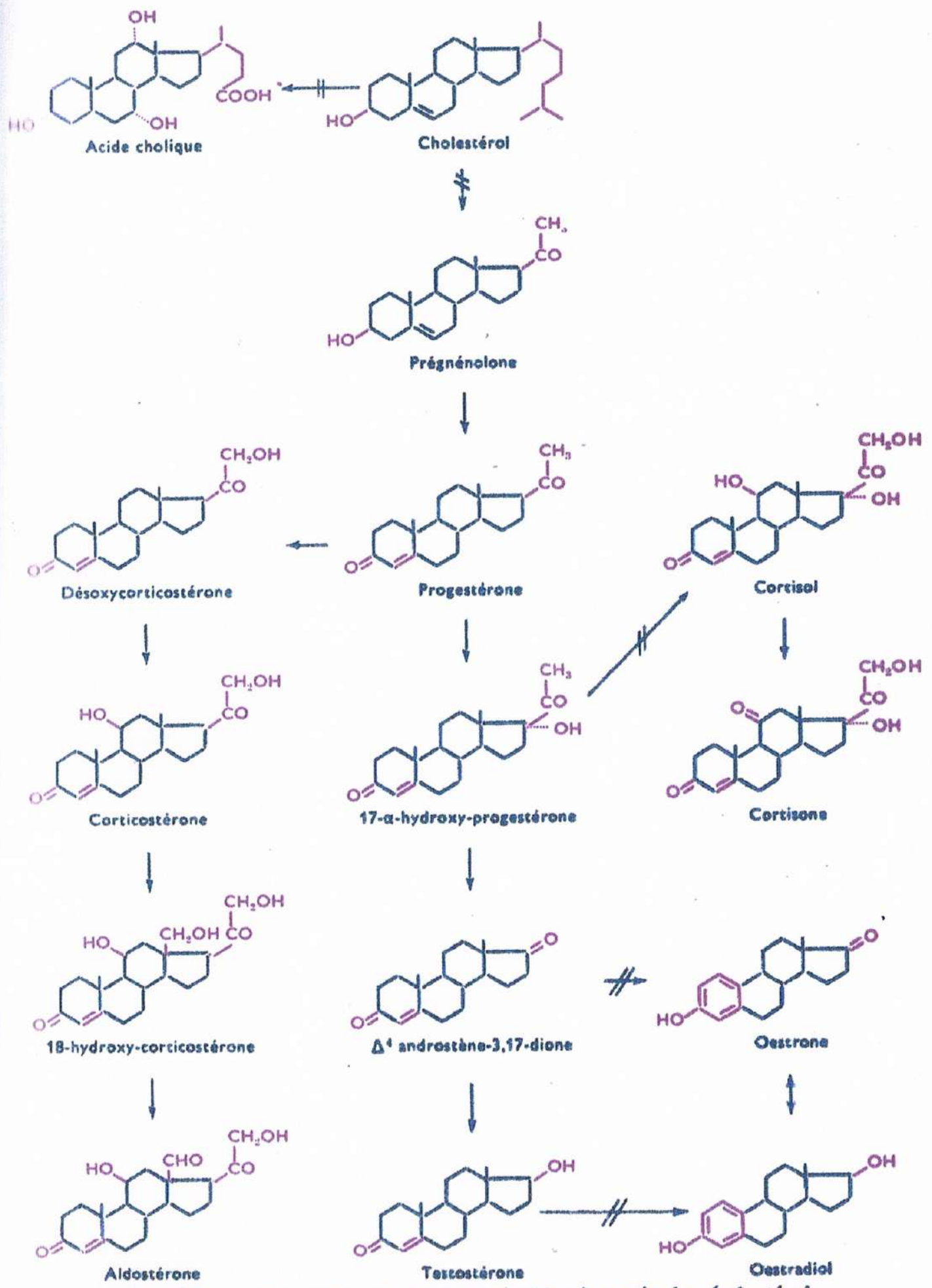
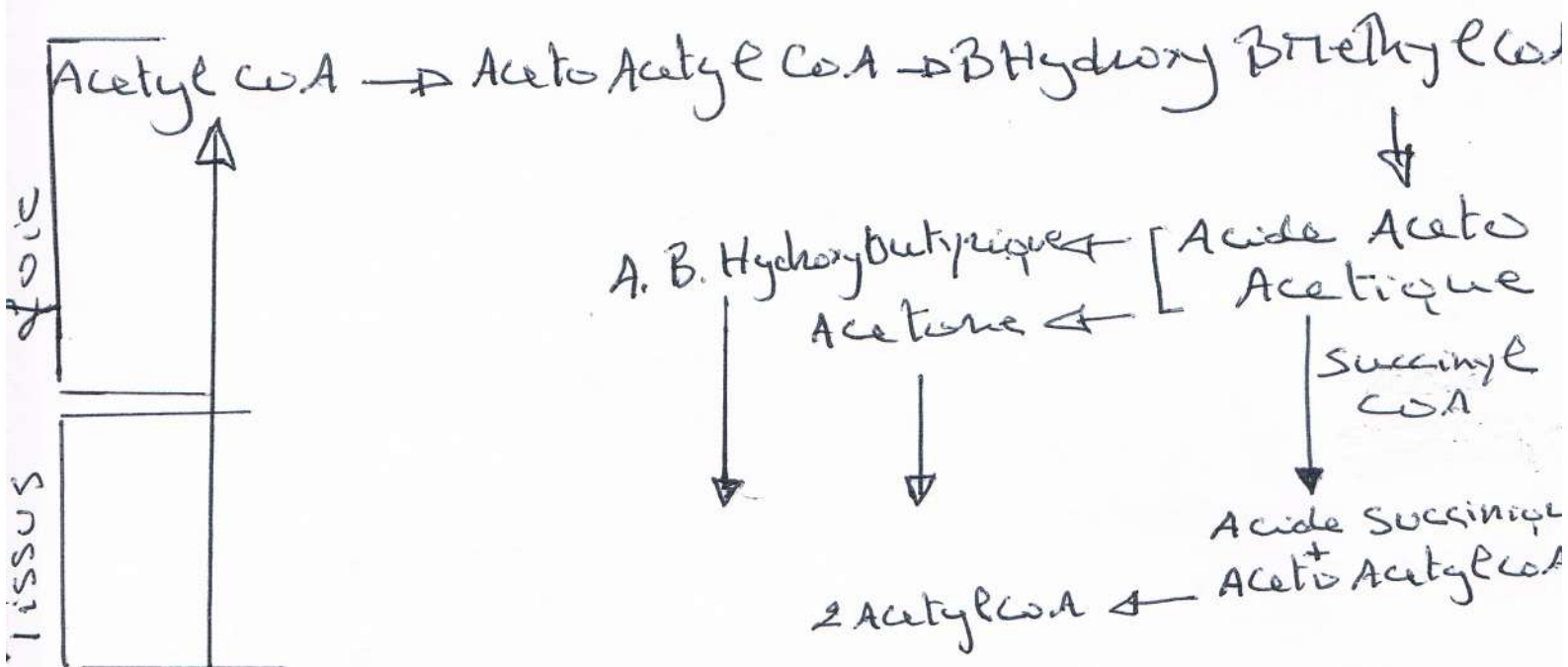


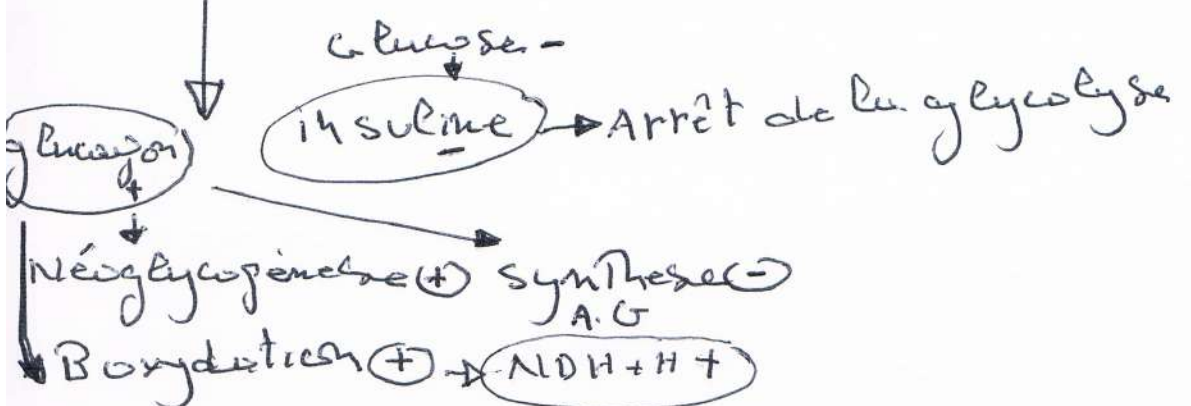
FIG. 12 — Formation de divers stéroïdes à partir du cholestérol.
(Schéma simplifié où tous les intermédiaires ne sont pas représentés.)

La cétogenèse

(13)



foie
tissus



et donc l'acetyl coA va prendre la destination de la cétogenèse

Les vitamines D se forment par l'ouverture du cycle B sous l'effet des ultraviolets soit à partir de l'ergostérol (vitamine D₂), soit à partir du 7-déhydro-cholestérol (ce qui donne la vitamine D₃).

IV. — CÉTOGÉNÈSE

Chez les vertébrés, l'acétyl-coenzyme A provenant de la β-oxydation peut sortir de la mitochondrie sous forme de citrate. Cependant une notable part de cet acétyl-coA sert à la synthèse des *corps cétoniques* *acide acétoacétique*, *acide β-hydroxybutyrique* et *acétone*. Ce processus, appelé *cétogénèse*, se déroule dans la mitochondrie. Les premières étapes sont similaires à celles de la synthèse du cholestérol (fig. 13). Le β-hydroxy-β-méthyl-glutaryl-coenzyme A formé est scindé en acétyl-coenzyme A et acide acétoacétique libre.

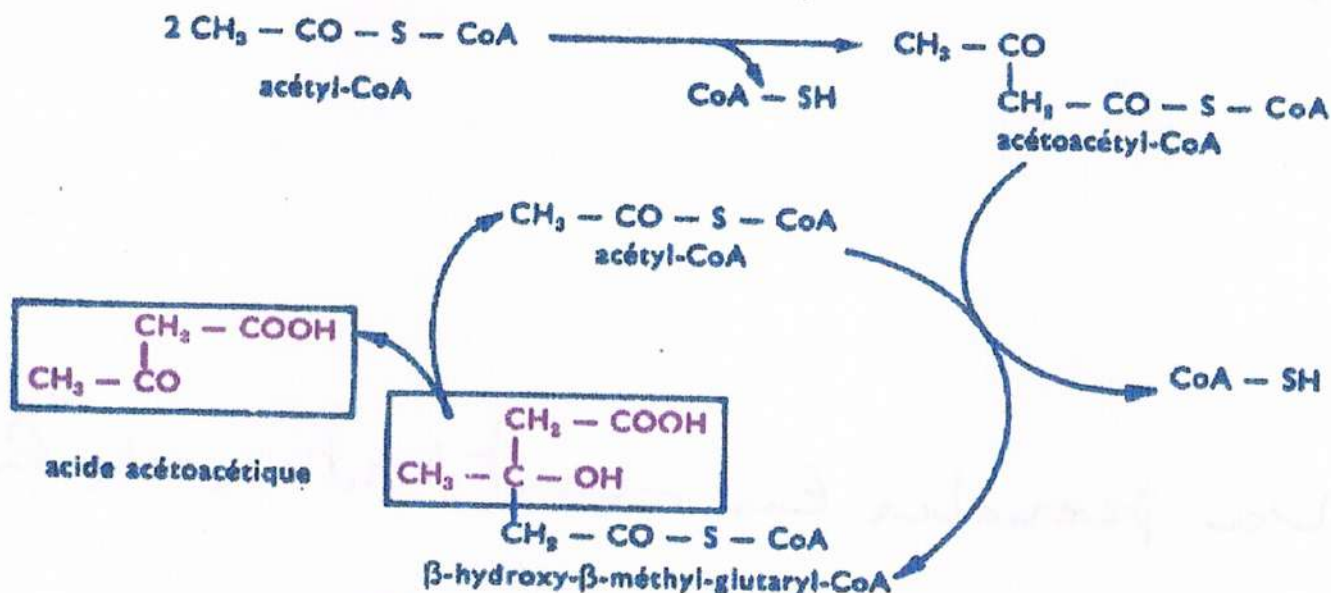


FIG. 13 — Formation de l'acide acétoacétique par le cycle de l'hydroxyméthyl-glutaryl-coenzyme A.

L'acide acétoacétique pourra

— soit être spontanément décarboxylé en *acétone* :



— soit être réduit en *acide β-hydroxybutyrique* :



L'acide acétoacétique et l'acide β-hydroxybutyrique, qui sont produits en quantités importantes, sont utilisés comme source d'énergie par divers tissus comme le muscle, le rein, le cerveau. En effet, les corps cétoniques

diffusent librement à travers les membranes cellulaires. De plus, ces tissus, contrairement au foie, sont capables de réactiver cet acide grâce à la réaction :



Ce dernier pourra être scindé par thiolyse en deux molécules d'acétyl-coA qui entreront dans le cycle de Krebs (voir fig. 1). La cétogénèse est un processus physiologique très important. Elle est exclusivement hépatique. La **régulation de la cétogénèse** est essentiellement dépendante de la concentration en 2 hormones : l'**insuline** et le **glucagon**. Une diminution de la concentration du glucose sanguin entraîne, chez les mammifères, une diminution de la concentration en insuline et une augmentation de celle du glucagon. Le changement de concentration de ces hormones a comme principales conséquences au niveau hépatique : un arrêt de la glycolyse (processus très mineur dans le foie), une augmentation de la néoglucogénèse, une inhibition de la synthèse des acides gras au niveau de l'acétyl-coA carboxylase.

Ce même changement hormonal provoque au niveau du tissu adipeux une hydrolyse des triglycérides par action sur la lipase hormono-dépendante. Les acides gras ainsi libérés seront transportés vers le foie. L'inhibition de l'acétyl-coA carboxylase entraîne une diminution de la concentration en malonyl-coenzyme A. Ce dernier composé est un répresseur de l'acylcarnitine synthétase enzyme qui sera donc activé. La pénétration des acides gras dans la mitochondrie sera favorisée et ceux-ci seront catabolisés par oxydation. Celle-ci va provoquer une augmentation du rapport NADH/NAD ce qui aura comme conséquence une réduction de l'oxaloacétate (provenant essentiellement de l'aspartate par transamination) en malate, qui peut sortir de la mitochondrie (et participera à la néoglucogénèse). Cette réduction de l'oxaloacétate va empêcher l'acétyl-coenzyme A provenant de la β -oxydation d'être transformé en citrate. La seule destinée possible de celui-ci sera donc la synthèse des corps cétoniques qui sortiront librement de l'hépatocyte pour être captés par les autres tissus capables de les utiliser.

V. — MÉTABOLISME DES SPHINGOLIPIDES

La sphingosine résulte de la condensation du palmityl-coenzyme A avec la sérine. L'étape suivante consiste en la fixation d'un acide gras ce qui donne un céramide. Ce céramide peut réagir soit avec la CDP-choline pour former une sphingomyéline, soit avec l'UDP-galactose pour donner un cérébroside, soit avec d'autres UDP-oses pour fournir les autres sphingoglycolipides (les oses sont transférés l'un après l'autre, chacun par un enzyme spécifique). L'acide sialique des gangliosides est transféré par réaction d'un glycolipide avec le CMP-acide sialique

(CMP-NeuAc). Ces réactions sont schématisées à la figure 14. Le catabolisme de ces composés a lieu par des réactions en sens inverse, catalysées par des hydrolases spécifiques à chaque étape.

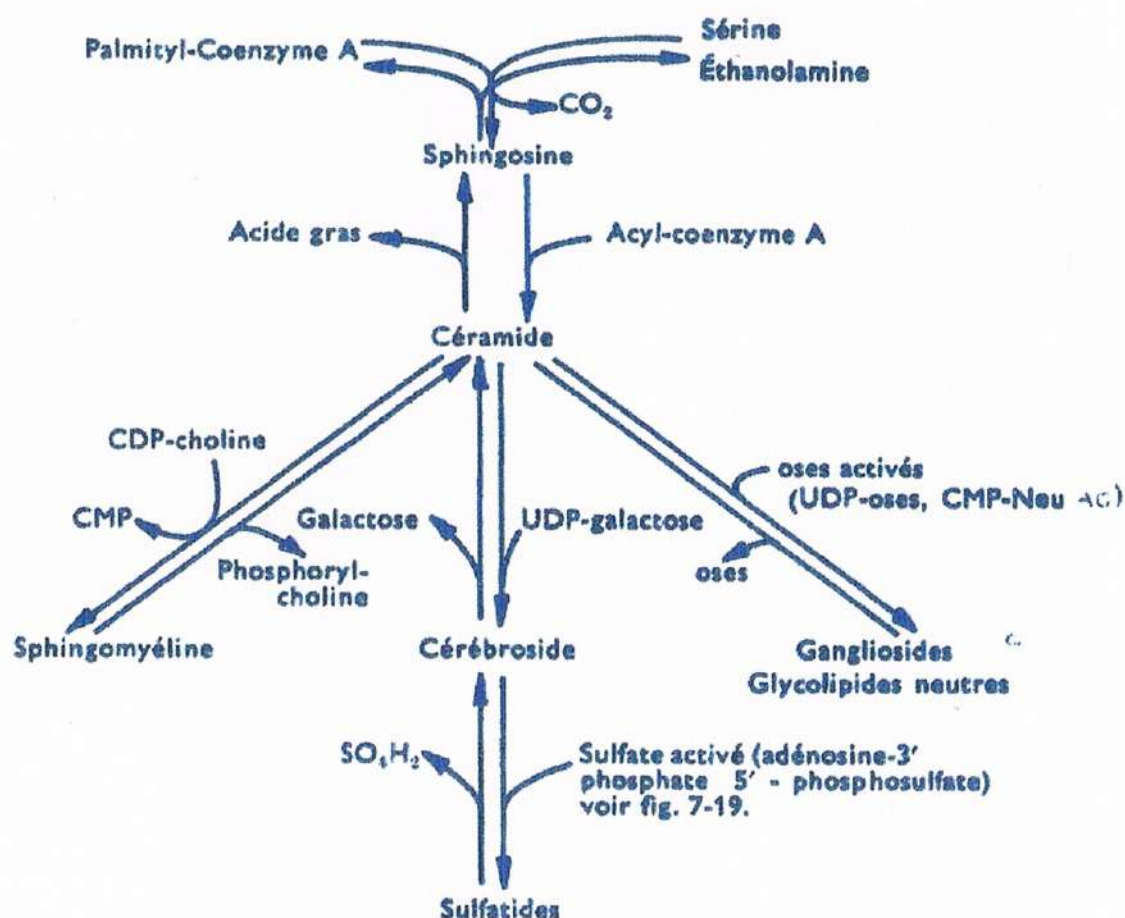


FIG. 14 — Biosynthèse et catabolisme des sphingolipides.

VI. — RÔLE DES GLYCOLIPIDES

Les sphingoglycolipides sont localisés essentiellement dans la membrane plasmique cellulaire. De nombreux glycolipides et gangliosides ont, du moins chez les mammifères, des propriétés antigéniques. L'hexaglycosylceramide est, par exemple, un déterminant du groupe sanguin B. Certains gangliosides sont des récepteurs cellulaires pour des toxines bactériennes (comme le récepteur de la toxine cholérique). D'autres gangliosides modulent l'accessibilité de récepteurs, comme celui de l'hormone thyroïdienne (TSH), ou la sécrétion de facteurs de croissance (lymphokines) par les lymphocytes.

VII. — INTERRELATIONS ENTRE LES MÉTABOLISMES GLUCIDIQUE ET LIPIDIQUE

1. — Transformation des glucides en lipides

Chez la plupart des animaux et chez l'homme, lorsqu'il y a excès de glucides dans l'alimentation, l'oxydation d'une partie du glucose permet le maintien de concentrations relativement élevées en ATP, NADH et NADPH, ce qui va favoriser :

— la *synthèse du glycogène* à partir du glucose, qui nécessite de l'UTP, donc de l'ATP

— la réduction du dihydroxyacétone-phosphate en *acide L- α -glycérophosphorique*, qui nécessite du NADH

— la condensation des molécules d'acétyl-coenzyme A pour la *biosynthèse des acides gras et du cholestérol*, nécessitant de l'ATP et du NADPH (voir fig. 8 et 11).

Lorsque les capacités maximales de stockage du glycogène sont atteintes, ce sont surtout les deux dernières voies qui sont favorisées, conduisant ainsi à la synthèse des lipides et surtout de triglycérides qui constituent, comme nous l'avons vu, une réserve énergétique extrêmement commode.

2. — Transformation des lipides en glucides

Chez l'animal la conversion des lipides en glucides n'a pas lieu, du moins pas dans des proportions importantes. En effet, la décarboxylation oxydative de l'acide pyruvique en acétyl-coenzyme A n'est pas réversible. Certes, les atomes de carbone de l'acétyl-coenzyme A (provenant par exemple de l'oxydation des acides gras) peuvent, après être entrés dans le cycle de Krebs, se retrouver dans l'acide oxaloacétique, puis dans l'acide phospho-énol-pyruvique et être incorporés dans le glucose grâce à la néoglucogenèse (fig. 4-24 et 4-25), mais un simple coup d'œil au schéma *Cycle de Krebs* montrera que cette incorporation n'a lieu qu'après un tour de cycle complet (comportant 2 décarboxylations) et qu'on ne peut donc pas parler de synthèse nette de glucose.

Chez les plantes par contre, cette conversion a lieu, notamment dans les graines riches en lipides, lesquels peuvent être rapidement transformés en glucides lors de la germination; elle a également lieu chez certains microorganismes. La réaction-clef de cette transformation est la condensation de l'acétyl-coenzyme A sur l'acide glyoxylique, catalysée par l'*acide malique synthétase*