

COURS DE BIOCHIMIE

Dr. LAHOUEL Z

zakia.lahouel@univ-usto.dz

8. Métabolisme des lipides 8.1.
Catabolisme des acides gras (β-oxydation) 8.2.
Catabolisme des stérols 8.3.
Biosynthèse des acides gras et des triglycérides 8.4.
Biosynthèse des stérols
8.5. Régulation

Chapitre 8 : Métabolisme des lipides

I. Catabolisme des acides gras (β -oxydation)

1. La β -oxydation (acides gras saturés)

a. Définition

La **β -oxydation** est la voie métabolique qui permet la **dégradation des acides gras** en unités d'**acétyl-CoA**.

Ces unités alimentent ensuite le **cycle de Krebs** et la **chaîne respiratoire**, produisant de l'ATP. Le terme « β -oxydation » vient du fait que l'**oxydation a lieu sur le carbone β** (le 3^e carbone de l'acide gras).

b. Localisation

- **Mitochondries** (principal site)
 - Foie, muscles, cœur, reins
- **Peroxyxsomes**
 - Pour la dégradation des acides gras très longs (\geq C22), qui seront ensuite transférés vers les mitochondries
- Activation dans le **cytosol**, puis transport VIA la **navette carnitine**.

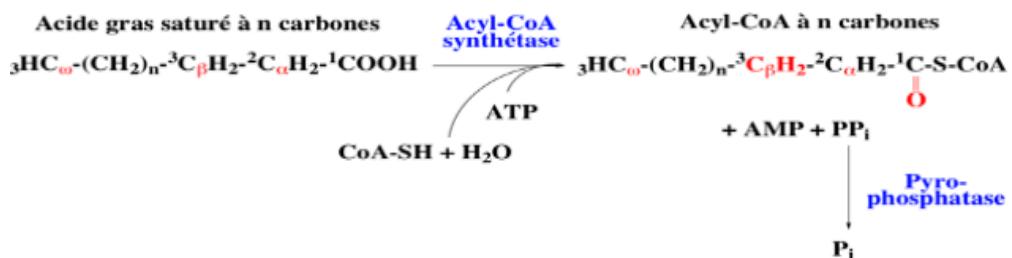
c. Étapes détaillées de la β -oxydation

Étape 0 : Activation de l'acide gras (dans le cytosol)

L'acide gras + CoA + ATP \rightarrow acyl-CoA

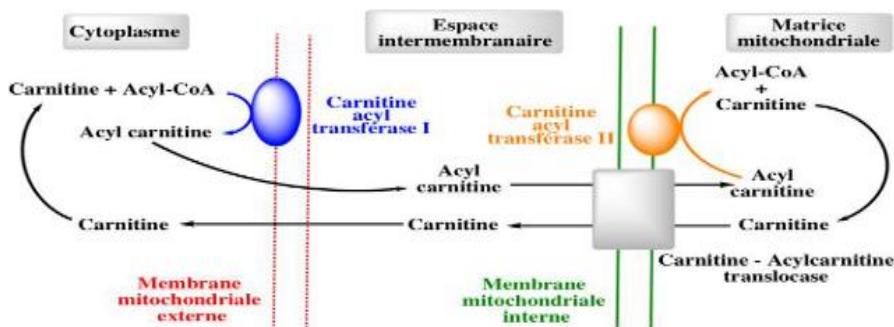
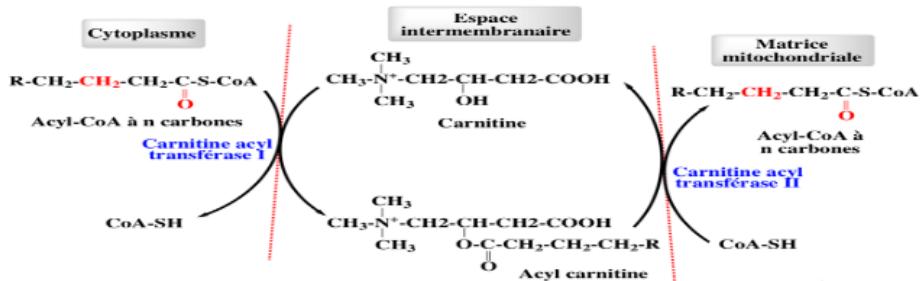
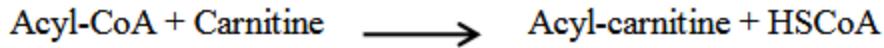
Enzyme : **acyl-CoA synthétase**

\rightarrow Coût énergétique : **2 ATP équivalents**.



Étape 1 : Transport mitochondrial (navette carnitine)

1. L'acyl-CoA se lie à la carnitine \rightarrow **acyl-carnitine** (via CPT-I).
2. Passage dans la mitochondrie.
3. Régénération de l'acyl-CoA mitochondrial (via CPT-II).



Étape 2 : Cycle de β -oxydation (répétitif)

Chaque « tour » retire **2 carbones** sous forme d'**acétyl-CoA**.

Étape 2.1 – Oxydation

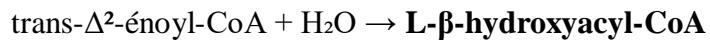


Enzyme : **acyl-CoA déshydrogénase**

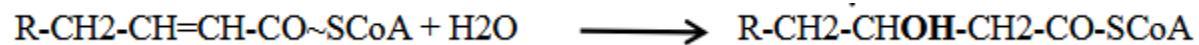
Production : **1 FADH**₂



Étape 2.2 – Hydratation



Enzyme : **énaryl-CoA hydratase**



Étape 2.3 – Deuxième oxydation



Enzyme : **β-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase**

Production : 1 NADH + H⁺



Étape 2.4 Clivage de l'acide gras (Thiolyse)

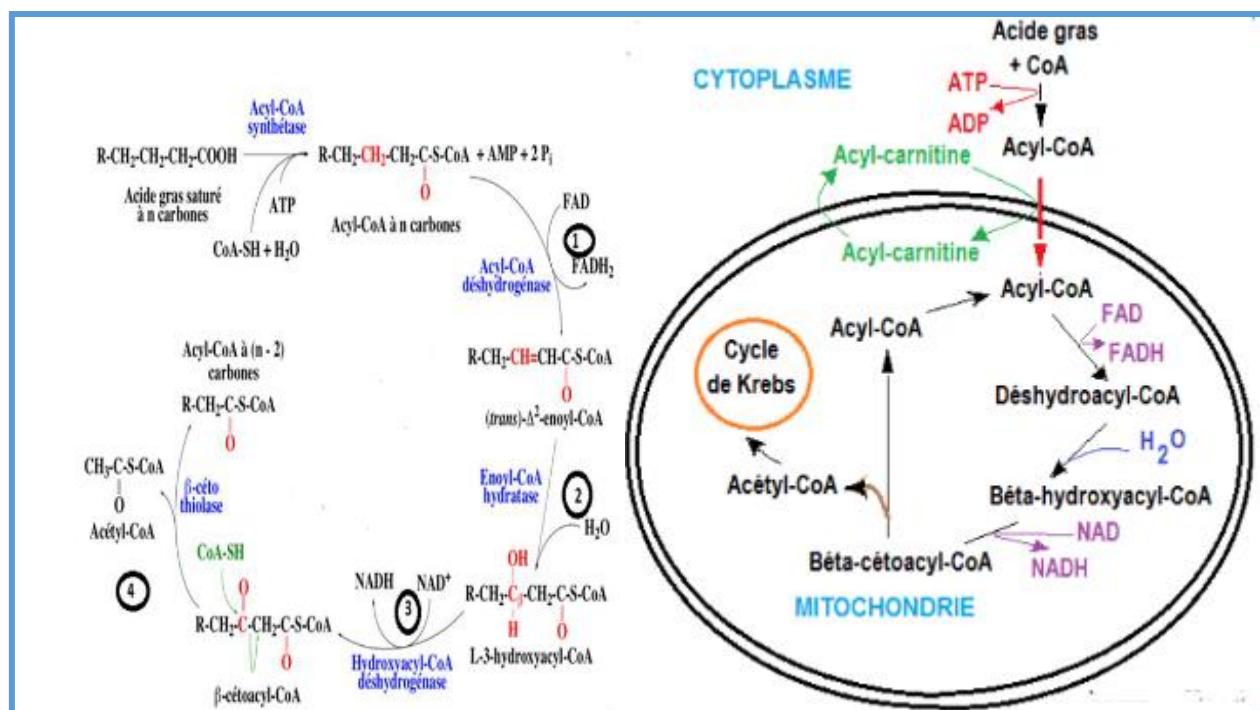


→ **acétyl-CoA + acyl-CoA raccourci de 2 carbones**

Enzyme : **β-cétothiolase**



Le cycle recommence jusqu'à dégradation complète de l'acide gras.



d. Rendement énergétique (exemple : acide palmitique C16:0)

Pour chaque cycle de β-oxydation :

- 1 FADH₂ → 1,5 ATP
 - 1 NADH → 2,5 ATP
- **Total par cycle = 4 ATP**

Dégradation du palmitate (C16)

- 7 cycles de β -oxydation
 - 7 FADH₂ = 10,5 ATP
 - 7 NADH = 17,5 ATP
 - 8 acétyl-CoA (car C16 → 8×C2)
- Chaque acétyl-CoA → cycle de Krebs
 - 10 ATP × 8 = **80 ATP**

Total brut : 108 ATP

Coût d'activation : -2 ATP

► **Rendement final : 106 ATP par molécule de palmitate**

2. La β -oxydation (acides gras insaturés)

Les acides gras insaturés contiennent **une ou plusieurs doubles liaisons cis** qui **bloque** la β -oxydation classique, car :

- l'enzyme **acyl-CoA déshydrogénase** ne peut pas agir si la double liaison n'est pas en position trans- Δ^2 ,
- l'enoyl-CoA hydratase ne peut pas hydrater une double liaison **cis**,
- plusieurs doubles liaisons successives nécessitent une étape de **réduction**.

► **Donc des enzymes supplémentaires sont nécessaires.**

1. Cas des acides gras mono-insaturés (ex : acide oléique C18:1 Δ^9)

A. Début : β -oxydation classique

La β -oxydation se déroule normalement **jusqu'à atteindre la double liaison**.

Lorsque la double liaison arrive en **position 3 (C3-C4)**, on obtient :

➤ **cis- Δ^3 -énoyl-CoA**

Problème :

- La double liaison est **cis**,
- Elle est en Δ^3 , non utilisable par l'hydratase.

B. Intervention de l'isomérase (Enoyl-CoA isomerase)

cis- Δ^3 -énoyl-CoA → trans- Δ^2 -énoyl-CoA

- ✓ Cette forme **trans- Δ^2** est le substrat normal de l'enoyl-CoA hydratase.
- ✓ La β -oxydation peut reprendre normalement.

Conséquence énergétique :

Cette étape **remplace la première oxydation FAD-dépendante**, donc :

Pas de FADH₂ produit pour ce cycle → **-1,5 ATP**

2. Cas des acides gras poly-insaturés

(ex : acide linoléique C18:2 $\Delta^9,12$)

Lorsque plusieurs doubles liaisons existent, des problèmes supplémentaires apparaissent.

Après quelques cycles normaux :

A. Première double liaison → isomérase (comme les mono-insaturés)

cis- Δ^3 → trans- Δ^2 → reprise de la β -oxydation.

B. Deuxième double liaison → intervention de la réductase

On arrive à une molécule :

2,4-dienoyl-CoA (trans- Δ^2 , cis- Δ^4)
→ NON utilisable par l'hydratase

Enzyme : 2,4-dienoyl-CoA réductase

Elle réduit les deux doubles liaisons → nécessite **NADPH**.

2,4-dienoyl-CoA → **trans- Δ^3 -énoyl-CoA**

C. Intervention finale de l'isomérase

trans- Δ^3 → trans- Δ^2 (grâce à l'isomérase)

Puis la β -oxydation reprend normalement.

Les enzymes supplémentaires:

Problème	Enzyme	Rôle
Double liaison cis en Δ^3	Enoyl-CoA isomerase	Convertit en trans- Δ^2
Deux doubles liaisons successives	2,4-Dienoyl-CoA reductase	Réduit pour former Δ^3

Problème	Enzyme	Rôle
Double liaison cis en Δ^3 restante	Enoyl-CoA isomérase	Transforme $\Delta^3 \rightarrow \Delta^2$

Bilan énergétique

✓ Mono-insaturé :

→ perte d'**un FADH₂** pour chaque double liaison → **-1,5 ATP** par double liaison.

✓ Poly-insaturé :

- perte de FADH₂
- consommation de NADPH pour la réductase
- rendement encore plus faible.

Les acides gras insaturés produisent **moins d'énergie** que les saturés.

II. Catabolisme des stérols

a. Définition

Le **catabolisme des stérols** correspond à l'ensemble des réactions permettant la **dégradation des stérols**, dont le principal est le **cholestérol**, en produits hydrosolubles éliminables.

- Chez l'être humain, **le cholestérol n'est pas totalement oxydé en CO₂ + H₂O**.
- **Le seul véritable catabolisme du cholestérol est sa transformation en acides biliaires.**

Ainsi, **la dégradation du cholestérol = synthèse des acides biliaires.**

b. Localisation

Le catabolisme des stérols se déroule principalement :

- **Foie (hépatocytes)** → lieu principal
- **Péroxysomes** (certaines réactions intermédiaires)
- **Réticulum endoplasmique (REL)**
- **Mitochondrie** (réaction d'hydroxylation initiale)

➡ **Le foie est l'organe central dans le catabolisme des stérols.**

c. Étapes du catabolisme du cholestérol (synthèse des acides biliaires)

Il existe deux voies principales :

✓ Voie classique (majoritaire) – ~90 %

- Démarre dans la **mitochondrie**
- Médiée par l'enzyme **cholestérol-7 α -hydroxylase (CYP7A1)**
- Produit les acides biliaires primaires : **acide cholique et acide chénodésoxycholique**

Étapes :

1. Hydroxylation en C7 (étape limitante)

Cholestérol

→ **7 α -hydroxycholestérol**

Enzyme : **CYP7A1** (cytochrome P450)

Régulation principale : feedback négatif par les acides biliaires.

2. Oxydation de la chaîne latérale

7 α -hydroxycholestérol

→ **7 α -hydroxy-4-cholestén-3-one**

3. Modification du noyau stéroïde

Hydroxylations supplémentaires en C12 ou non

→ Formation soit :

- **acide cholique** (3 OH)
- **acide chénodésoxycholique** (2 OH)

4. Raccourcissement de la chaîne latérale

Dans le **péroxysome** :

→ β -oxydation de la chaîne latérale (similaire aux AG mais plus courte)

→ Formation des acides biliaires à 24 carbones.

5. Conjugaison

Dans le **REL** :

Les acides biliaires primaires sont **conjugués** à :

- **Glycine**
- **Taurine**

→ Acides biliaires conjugués (glycocholate, taurocholate)

6. Sécrétion dans la bile

Les acides biliaires conjugués sont transportés vers :

- **Canalicules biliaires**
- **Vésicule biliaire**

Excrétés dans l'intestin.

✓ **Voie alternative (mitochondriale) – ~10 %**

Démarre avec l'enzyme **CYP27A1**, produisant :

- **27-hydroxycholestérol**
- Autres dérivés hydroxylés utilisés ensuite par la voie classique.

d. Bilan énergétique

Contrairement aux acides gras, **les stérols ne sont pas oxydés pour produire de l'ATP**.

- **Ils ne subissent pas une oxydation complète**
- **Le rendement énergétique est donc faible**

Ce qui consomme de l'énergie :

- Les réactions d'hydroxylation (CYP450) nécessitent **NADPH**
 - La β -oxydation de la chaîne latérale consomme aussi de l'énergie
 - La conjugaison nécessite **CoA, ATP, glycine/taurine**
- ➡ **Au total : le catabolisme des stérols est un processus consommateur d'énergie, et non producteur.**
- ➡ **Il n'y a pas de production directe d'ATP.**

III. Lipolyse

a. Définition

La **lipolyse** est le **processus catabolique par lequel les triglycérides stockés dans les adipocytes sont dégradés en acides gras libres (AGL) et en glycérol**.

Les **adipocytes** sont les cellules du **tissu adipeux** (graisse).

Elles servent à :

- ✓ stocker l'énergie (sous forme de triglycérides)
- ✓ libérer des acides gras en cas de besoin
- ✓ produire des hormones (leptine, adiponectine...)
- ✓ isoler et protéger le corps

- Objectif : **mobiliser les réserves énergétiques** lorsque l'organisme en a besoin (jeûne, exercice, stress).
- Les acides gras libérés seront utilisés pour la **β-oxydation** afin de produire de l'ATP.
- Le glycérol peut être utilisé pour la **néoglucogenèse** dans le foie.

b. Localisation

- **Tissu adipeux (adipocytes)** : principal site.
- **L'activation hormonale** (adrénaline, glucagon) déclenche la lipolyse.
- Les acides gras sont ensuite **libérés dans la circulation sanguine** liés à l'albumine pour être transportés vers d'autres tissus (muscle, foie, cœur).

c. Étapes enzymatiques de la lipolyse

La dégradation des triglycérides se fait en **3 étapes principales**, catalysées par des lipases spécifiques :

Étape	Enzyme	Réaction	Produit
1	ATGL (adipose triglyceride lipase)	Triglycéride → diglycéride + acide gras	1 acide gras libéré
2	HSL (hormone-sensitive lipase)	Diglycéride → monoglycéride + acide gras	1 acide gras libéré
3	MGL (monoacylglycerol lipase)	Monoglycéride → glycérol + acide gras	1 acide gras libéré + glycérol

d. Transport et utilisation des acides gras

- Les **acides gras libres (AGL)** sont transportés dans le sang par **albumine**.
- Dans les cellules cibles (muscle, foie) :
 1. **Activation en acyl-CoA**
 2. **Transport dans la mitochondrie via la carnitine**
 3. **β-oxydation** → production d'ATP
- Le **glycérol** est phosphorylé dans le foie → **glycérol-3-phosphate** → néoglucogenèse ou glycolyse.

e. Bilan énergétique

La lipolyse **en elle-même ne produit pas directement d'ATP**.

- Elle fournit les **substrats (acides gras et glycérol)** pour la production d'énergie.
- La **vraie production d'énergie** se fait lors de la **β-oxydation des acides gras** et de l'oxydation du glycérol dans le foie.

Exemple :

- 1 triglycéride → 3 acides gras + 1 glycérol
- Ensuite :
 - Chaque acide gras → β -oxydation → beaucoup d'ATP (selon la longueur de la chaîne)
 - Glycérol → glycolyse ou néoglucogenèse → 18 ATP potentiels

IV. Biosynthèse des acides gras '**Lipogenèse**' (FAS = Fatty Acid Synthase)

La lipogenèse regroupe l'ensemble des processus permettant à la cellule de synthétiser et d'allonger les acides gras, ainsi que de les modifier pour former des molécules adaptées aux besoins physiologiques.

Elle se déroule principalement dans le foie, le tissu adipeux et, dans certains cas, les glandes mammaires en lactation.

La lipogenèse comprend trois grandes étapes complémentaires :

1. Voie de Wakil: de l'acétyle CoA au palmitate C16
2. voie de Lynen : Élongation des acides gras (mitochondriale & microsomale)
3. Désaturation des acides gras (microsomale)

1. Voie de Wakil: de l'acétyle CoA au palmitate C16

a. Définition

La biosynthèse des acides gras est le processus anabolique permettant de former des acides gras à longue chaîne **à partir d'acétyl-CoA**, principalement **le palmitate (C16)**.

 C'est un processus **cytosolique**, consommateur d'énergie (ATP) et de **NADPH**.

b. Localisation

- **Cytosol des cellules du foie (principal)**
- **Tissu adipeux**
- **Glande mammaire en lactation**

Le NADPH provient principalement de :

- **La voie des pentoses phosphate**
- **La navette malique (malate → pyruvate)** : Comment arrive-t-il dans le cytosol pour la navette malique ?

Voici le chemin détaillé :

Étape 1 : Le citrate sort de la mitochondrie

Lorsqu'il y a beaucoup d'énergie, le cycle de Krebs est saturé → le citrate s'accumule → il sort vers le cytosol.

Étape 2 : Citrate → Oxaloacétate (OAA) + acétyl-CoA

Dans le cytosol :

ATP-citrate lyase coupe le citrate en :

- **Acétyl-CoA** (utilisé pour la lipogenèse)
- **Oxaloacétate (OAA)**

Étape 3 : OAA → Malate

Dans le cytosol :

Malate déshydrogénase cytosolique transforme :



Donc le malate :

vient de l'oxaloacétate cytosolique
lui-même provenant du citrate qui sort de la mitochondrie

4. Et ensuite ?

Le malate peut suivre deux voies :

(1) Retourner dans la mitochondrie

via la navette malate-aspartate

(2) Être transformé en pyruvate dans la navette malique



(enzyme : **malic enzyme**)

→ ceci produit le NADPH nécessaire à la lipogenèse.

c. Étapes de la biosynthèse des acides gras

A. Production du substrat : l'acétyl-CoA cytosolique

L'acétyl-CoA mitochondrial ne traverse pas la membrane.

Il sort sous forme de **citrate** → Converti ensuite en acétyl-CoA cytosolique par l'**ATP-citrate lyase**.

B. Étape LIMITANTE : Carboxylation de l'acétyl-CoA

Acétyl-CoA → Malonyl-CoA

Enzyme : Acétyl-CoA carboxylase (ACC)

Cofacteur : Biotine

Consomme : ATP

➤ Étape la plus régulée de la synthèse.

C. Complexe synthase des acides gras (FAS)

La FAS ajoute successivement des unités C2 provenant du malonyl-CoA.

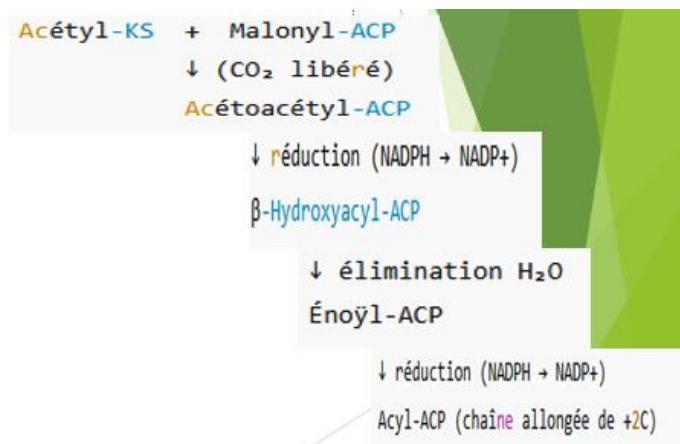
Le FAS assure l'allongement de la chaîne acide gras à partir de :

- acétyl-CoA (amorçage)
- malonyl-CoA (fournit les unités C₂)

Chaque cycle comprend 4 réactions :

1. Condensation (acétyl + malonyl), amorçage
2. Réduction (NADPH)
3. Déshydratation
4. Réduction finale (NADPH)

⊕ Après 7 cycles → palmitate (C16).



d. Bilan énergétique

Pour synthétiser 1 palmitate :

- 8 acétyl-CoA
- 7 ATP (pour former les 7 malonyl-CoA)

- **14 NADPH**

2. Élongation mitochondriale (voie de Lynen)

- **Localisation** : mitochondrie.
- **Rôle** : allonger les acides gras 2 carbones par 2 sur la chaîne (ex : C16 → C18 → C20 ... jusqu'à C24 selon l'espèce/tissu).
- **Substrat initial** : acyl-CoA (ex. palmitoyl-CoA provenant de la FAS puis importé).
- **Cofacteurs** : NADH ou NADPH selon l'étape (varie selon l'organisme/tissu).
- **Système** : mécanisme cyclique qui rappelle la β -oxydation « à l'inverse » mais catalysé par des enzymes mitochondrielles d'élongation.
- **Importance** : contribue à former des acides gras de **18–24 C** pour les phospholipides mitochondriaux, cardiolipine, etc.
- **Remarque historique** : le terme « voie de Lynen » vient des travaux de Hans Lynen qui ont montré qu'il existe une élongation mitochondriale distincte du système microsomal.

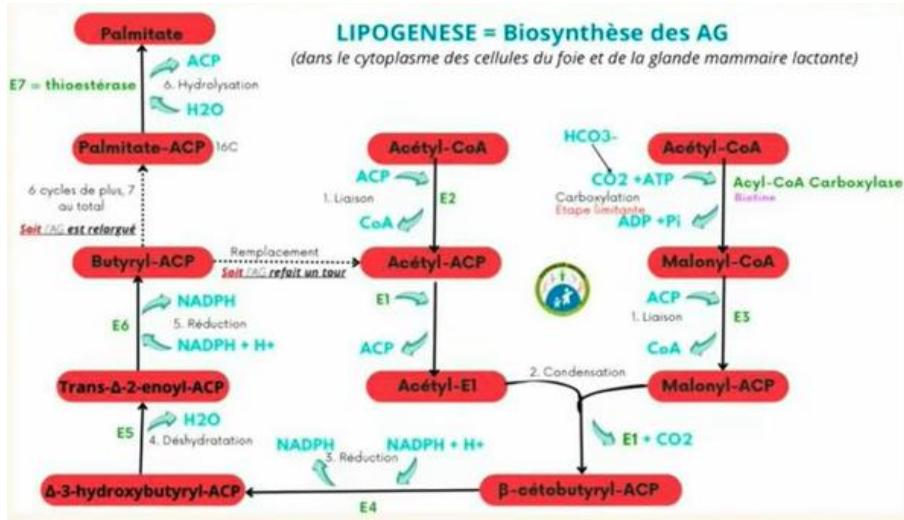
A. Élongation microsomale (ELOVL enzymes)

- **Localisation** : réticulum endoplasmique (membrane).
- **Enzymes clés** : **ELOVL (Elongation of Very Long chain fatty acids)** — famille d'enzymes (ELOVL1–7 chez l'homme) qui catalysent la condensation initiale.
- **Réactions générales (cycle d'élongation)** :
 1. **Condensation** : acyl-CoA + malonyl-CoA → 3-keto-acyl-CoA (ELOVL)
 2. **Réduction** : 3-keto-acyl-CoA + NADPH → 3-hydroxy-acyl-CoA
 3. **Déshydratation** → trans- Δ^2 -énoyl-CoA
 4. **Réduction finale** → acyl-CoA allongé de 2 C
- **Cofacteurs** : malonyl-CoA (donneur de C2), NADPH.
- **Résultat** : production de chaînes **C18–C26+** (VLCFA) selon les isoformes ELOVL exprimées.
- **Rôle physiologique** : synthèse des phospholipides membranaires, sphingolipides, céramides, sphingomyéline, etc.

3. Désaturation microsomale (désoxygénases / desaturases)

- **Localisation** : face cytosolique du RE.
- **Enzymes clés** :
 - **Stearoyl-CoA desaturase (SCD1)** — introduit une double liaison $\Delta 9$ (ex : stearoyl-CoA C18:0 → oléoyl-CoA C18:1 $\Delta 9$).
 - **$\Delta 6$ -, $\Delta 5$ -, $\Delta 4$ - desaturases** (FADS2, FADS1, etc.) — permettent d'introduire des doubles liaisons à d'autres positions (importantes pour les PUFA).

- **Mécanisme** : requièrent **O₂**, **cytochrome b5** et **cytochrome b5 reductase** (NADH ou NADPH comme source d'électrons).
- **Limitation humaine importante** : les mammifères **ne peuvent pas introduire** de double liaisons au-delà du carbone Δ9 en partant du groupement carboxyle (i.e. elles manquent de Δ12 et Δ15 desaturases). D'où la nécessité des acides gras essentiels (linoléate, α-linoléate) apportés par l'alimentation.



V. Biosynthèse des triglycérides (TG)

a. Localisation

La synthèse se déroule **dans le cytosol** des cellules (principalement dans le foie et le tissu adipeux).

b. Étapes principales

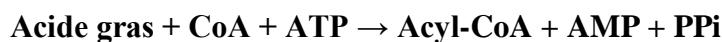
A. Activation des acides gras

□ Les acides gras libres ne peuvent pas être directement utilisés pour former des TG, Ils doivent être activés pour devenir **Acyl-CoA**, une forme réactive.

Acide gras → Acyl-CoA

Enzyme : **Acyl-CoA synthétase**

Consomme : **2 ATP équivalents**



B. Voie du glycérol-3-phosphate

Le glycérol-3-phosphate provient :

- de la **glycolyse** (DHAP (**dihydroxyacétone phosphate**) → glycérol-3-P)
- ou du **glycérol** (dans le foie uniquement)

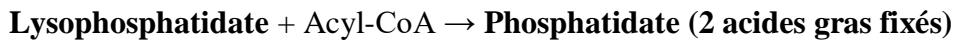
C. Ésterification séquentielle

C'est la **construction de la molécule TG** en 4 étapes :

1. **Formation de lysophosphatidate** (Enzyme : Glycérol-3-phosphate acyltransférase (GPAT))



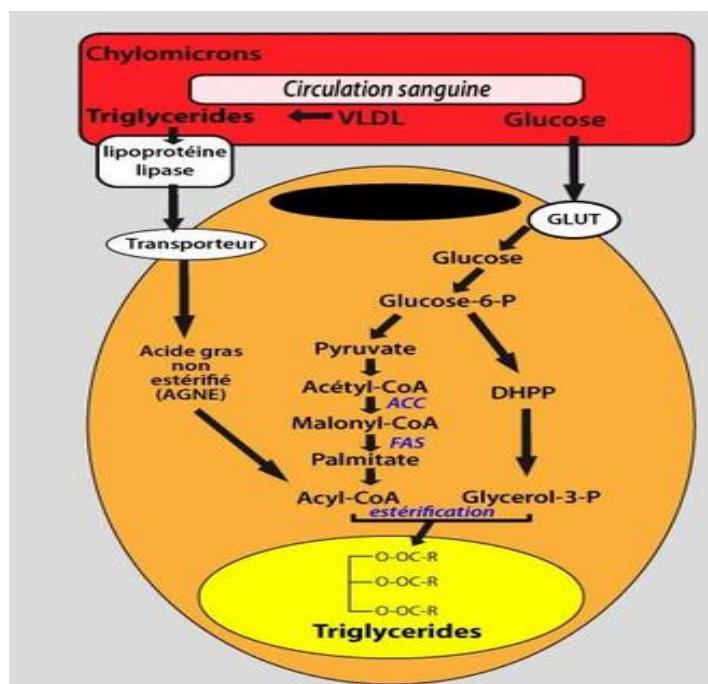
2. **Formation de phosphatidate** (Acide phosphatidique) (Enzyme : 1-acylglycerol-3-phosphate acyltransférase (AGPAT))



3. **Déphosphorylation** (Enzyme : Phosphatidate phosphatase)



4. **Formation du triglycéride** (Enzyme : Diacylglycérol acyltransférase (DGAT))



VI. Biosynthèse des stérols (Cholestérol)

Synthétiser **cholestérol (C27)** à partir d'**acétyl-CoA (C2)**.

a. Localisation

- **Cytosol et RE lisse du foie**
- Présent aussi dans l'intestin, les glandes surrénales

b. Étapes de la synthèse (4 grandes phases)

1. Formation du mévalonate

Acétyl-CoA → HMG-CoA → **Mévalonate**

Enzyme limitante : **HMG-CoA réductase**

Cible des statines.

De l'acétyl-CoA au mévalonate (phase initiale)

Localisation : cytosol / membrane du RE.

1. Condensation des C2

- 2 Acétyl-CoA → **acetoacetyl-CoA**
- Enzyme : **acetoacetyl-CoA thiolase**

2. Formation de HMG-CoA (3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA)

- Acetoacetyl-CoA + Acétyl-CoA → **HMG-CoA**
- Enzyme : **HMG-CoA synthase (cytosolique)**

3. Réduction limitante : HMG-CoA → Mévalonate

- **HMG-CoA + 2 NADPH → Mévalonate + 2 NADP⁺ + CoA**
- Enzyme clé (étape limitante) : **HMG-CoA réductase** (enzyme ancrée à la membrane du RE)
- **Point de contrôle majeur** : régulation transcriptionnelle, phosphorylation/inactivation, dégradation protéique.
- **Cible des statines** : inhibiteurs compétitifs de HMG-CoA réductase.

2. Formation des unités isoprènes (C5) (briques de base utilisées par la cellule pour fabriquer le cholestérol ex.....)

Mévalonate → IPP + DMAPP

Consomme **3 ATP**.

Du mévalonate aux unités isoprènes (activation en C5)

Localisation : cytosol.

Séquence de phosphorylations + décarboxylation (consommation d'ATP) :

1. Mévalonate → Mévalonate-5-phosphate
 - Enzyme : **mévalonate kinase**
 - Consomme 1 ATP
2. Mévalonate-5-phosphate → Mévalonate-5-pyrophosphate
 - Enzyme : **phosphomévalonate kinase**
 - Consomme 1 ATP
3. Décarboxylation / déphosphorylation
 - Mévalonate-5-pyrophosphate → **Isopentenyl-pyrophosphate (IPP, C5)** + CO₂
 - Enzyme : **mévalonate pyrophosphate décarboxylase**
 - Consomme 1 ATP (au cours du cycle global, on considère 3 ATP consommés pour convertir mévalonate → IPP)
4. Isomérisation
 - IPP ⇌ **Diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP)** (isomérase)

Bilan partiel : mévalonate → IPP/DMAPP consomme **3 ATP** (c'est pourquoi la voie est coûteuse).

3. Polymérisation en squalène (C30)

6 unités isoprènes → **Squalène**

Polymérisation en squalène (C30) via les précurseurs isoprènes (réaction chimique où des **monomères** (petites molécules) s'assemblent pour former un **polymère** (grande molécule)).

Localisation : cytosol/RE (enzymes associées à la face cytosolique du RE).

1. Condensation C5 → C10
 - IPP + DMAPP → **Géranyl-PP (GPP, C10)**
 - Enzyme : **transférase/prényltransférase (prenyltransferase)**
2. C10 → C15
 - GPP + IPP → **Farnésyl-PP (FPP, C15)**
3. FPP : carrefour métabolique
 - FPP sert aussi à la **prénylation des protéines**, synthèse d'ubiquinone, dolichol, etc.
 - **Deux FPP** s'unissent pour donner le squalène (C30).
4. Formation du squalène (C30) (**molécule lipidique de 30 carbones (C30)** formée à partir de l'assemblage de **six unités isoprènes (C5)**.
 - 2 FPP → **Squalène**
 - Enzyme : **Squalène synthase** (réaction réductive ; consomme **NADPH**)

4. Cyclisation en lanostérol → Cholestérol (C27)

Squalène → Lanostérol → **Cholestérol**

Réactions dans le **RE**.

De squalène à lanostérol puis au cholestérol (cyclisation et modifications)

Localisation : membrane du RE.

1. **Époxydation du squalene** (est une réaction chimique qui ajoute un **atome d'oxygène** pour transformer une **double liaison** en une **époxyde** (aussi appelé *oxirane*). Un **époxyde** = **un petit cycle à 3 atomes (2 carbones + 1 oxygène)**.
 - o Squalène → 2,3-oxidosqualène (époxyde)
 - o Enzyme : **squalène mono-oxygénase / squalène époxidase**
 - o Cofacteur : **O₂** et **NADPH**
2. **Cyclisation**
 - o 2,3-oxidosqualène → **Lanostérol** (réaction très contrôlée, formation du noyau stéroïde tétracyclique)
 - o Enzyme : **lanostérol synthase (oxidosqualène cyclase)**
3. **Modifications multiples** (≈19 réactions)
 - o Lanostérol subit : démethylations (3), migrations de double liaisons, réductions, isomérisations → **Cholestérol (C27)**
 - o Enzymes : plusieurs mono-oxygénases (cytochromes P450 comme **CYP51**), réductases, décarboxylases, etc.
 - o Ces réactions consomment **NADPH** et **O₂**, et se déroulent dans le RE.

c. Bilan énergétique

Synthèse très coûteuse :

- 18 ATP
- 16 NADPH
- Plusieurs acétyl-CoA

VII. Régulation du métabolisme des lipides

Le métabolisme lipidique est finement contrôlé pour assurer l'équilibre entre **synthèse (lipogenèse)** et **dégradation (β-oxydation)**.

Cette régulation dépend de **l'hormonal, l'allostérique, l'énergie cellulaire, et la disponibilité des substrats**.

1. Régulation hormonale

a) Insuline (état nourri)

Stimule la synthèse des lipides

- ↑ Lipogenèse
- ↑ Synthèse d'acides gras et de triglycérides
- ↑ Activité de l'Acétyl-CoA carboxylase (ACC)
- ↑ Entrée du glucose dans la cellule → formation d'acétyl-CoA et NADPH

Inhibe la dégradation des lipides

- ↓ Lipolyse dans le tissu adipeux
- ↓ Transport mitochondrial des acides gras (inhibition CPT-1)

b) Glucagon etadrénaline (jeûne, stress)

Effet opposé à l'insuline.

Stimulent :

- Lipolyse (via PKA et activation de la lipase hormono-sensible)
- β -oxydation mitochondriale
- Production de corps cétoniques (foie)

Inhibent :

- ACC (Acétyl-CoA Carboxylase) \rightarrow ↓ Malonyl-CoA \rightarrow ↑ CPT-1 \rightarrow ↑ entrée des acides gras en mitochondrie
- Lipogenèse

2. Régulation allostérique

a) Malonyl-CoA (est un précurseur essentiel dans la synthèse des acides gras (lipogenèse).

- Active la lipogenèse (substrat de la FAS)
- Inhibe la β -oxydation (inhibiteur de CPT-1)

C'est un point de régulation essentiel qui empêche la synthèse et la dégradation des acides gras de se produire simultanément.

b) Citrate

- Active ACC \rightarrow stimule la synthèse des acides gras

c) Acyl-CoA longs (palmitoyl-CoA)

- Inhibent ACC \rightarrow arrêt de la lipogenèse (feedback négatif)

3. Régulation par l'état énergétique (rapport AMP/ATP)

AMPK (AMP-activated protein kinase)

Active lorsque l'énergie est basse (\uparrow AMP).

- Inhibe ACC \rightarrow ↓ malonyl-CoA \rightarrow ↑ β -oxydation
- Inhibe la lipogenèse
- Stimule la dégradation des acides gras

4. Régulation transcriptionnelle (long terme)

- **SREBP-1c** : active la transcription des gènes lipogéniques (ACC, FAS, SCD1)
→ stimulé par l'insuline
- **PPAR- α** : stimule l'expression des gènes de β -oxydation
→ activé par jeûne, acides gras, fibrates
- **ChREBP** : activé par le glucose, stimule la lipogenèse