

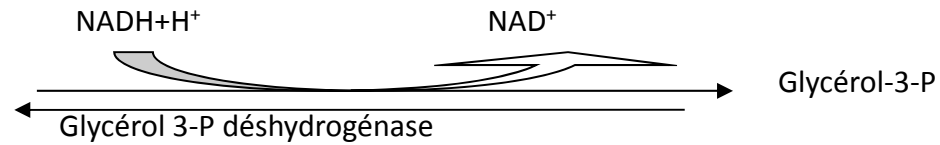
Le métabolisme du glycérol

Les sources de glycérol dans le corps sont les suivants:

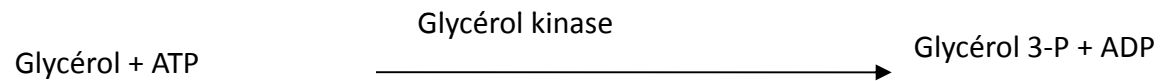
- le catabolisme de triacylglycerols : acides gras + glycérol
Phosphatase
- glycérol 3-phosphate \longrightarrow glycérol + Pi
- le catabolisme du glucose \longrightarrow dihydroxyacétone phosphate
- Comme tout précurseur d'une voie métabolique, le glycérol est d'abord converti en la forme active métaboliquement, glycérol 3-phosphate. Ceci peut être réalisé de plusieurs façons:
 - **dans le tissu adipeux la glycérol kinase ne fonctionne pas**, alors la seule source de glycérol 3-P reste le dihydroxyacétone phosphate. C'est ce qui explique la **dépendance du tissu adipeux du métabolisme du glucose et de l'action d'insuline**.
- Sous forme active de glycérol 3-P, le glycérol est utilisé dans la:
 - **synthèse des lipides** (triglycérides, les phospholipides, etc),
 - gluconéogenèse
 - glycolyse.

a) dans le tissu adipeux

Dihydroxy acétone phosphate



b) dans le foie et l'intestine



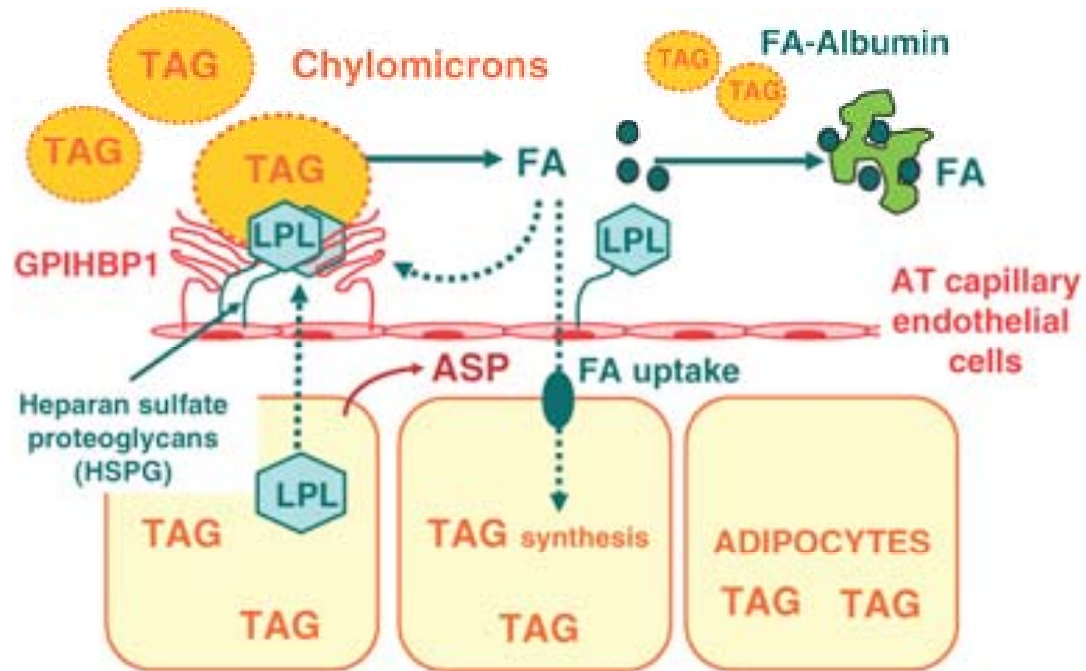
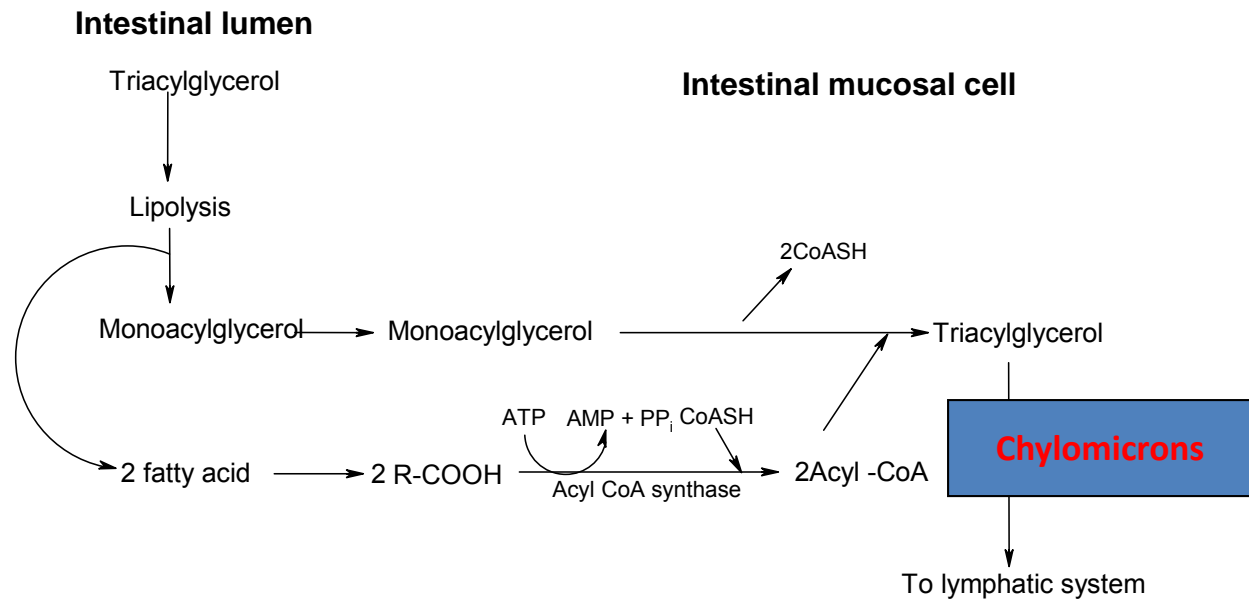
c) dans les cellules du paroi intestinale 2-monoacylglycérol est le correspondant de la forme active du glycérol

Métabolisme des triglycérides

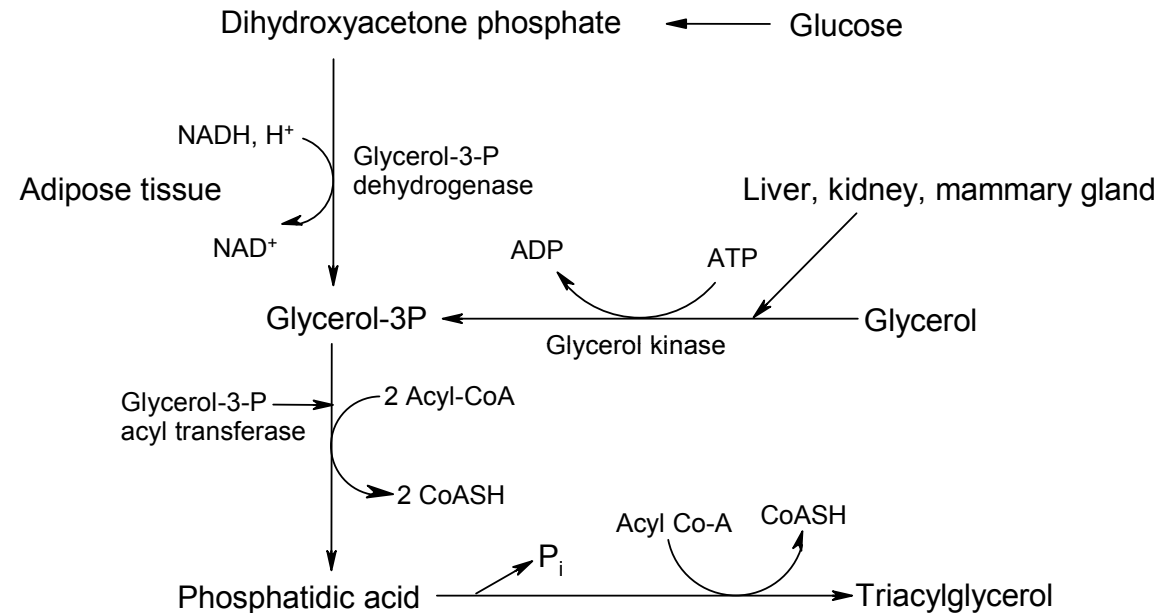
- Les triglycérides sont:
 - **1. Circulantes:**
 - exogènes (transportés par les chylomicrons)
 - endogènes (synthétisés dans le foie et transportés par la fraction lipoprotéique VLDL ou pre- β -lipoprotéine)
 - **2. Tissulaires**
- Le métabolisme des triglycérides a lieu principalement dans **le tissu adipeux, le foie et l'intestin**

Le métabolisme des triglycérides exogènes

- L'enzyme **lipoprotéine lipase (LPL)** agit dans le **tissu adipeux**, les **muscles squelettiques**, le **myocarde**, les **poumons**, les **reins**, l'**aorte**, **mais pas dans le foie et le cerveau**.
- Sous l'action de la LPL sont hydrolysés 90% de triglycérides des chylomicrons. Le K_M de la LPL du tissu adipeux est 10 fois plus élevé que dans le myocarde.
- Donc, **après le déjeuner**, à un titre élevé de triglycérides dans le sang, les triglycérides sont utilisés par le **tissu adipeux**.
- Au cours de **la famine**, les triglycérides plasmatiques, à des concentrations beaucoup plus réduits, peuvent être utilisés **que par le myocarde et les muscles squelettiques**.
- Les acides gras libérés par LPL entrent dans le tissu où sont transportés par le sang vers d'autres tissus liés à l'albumine.



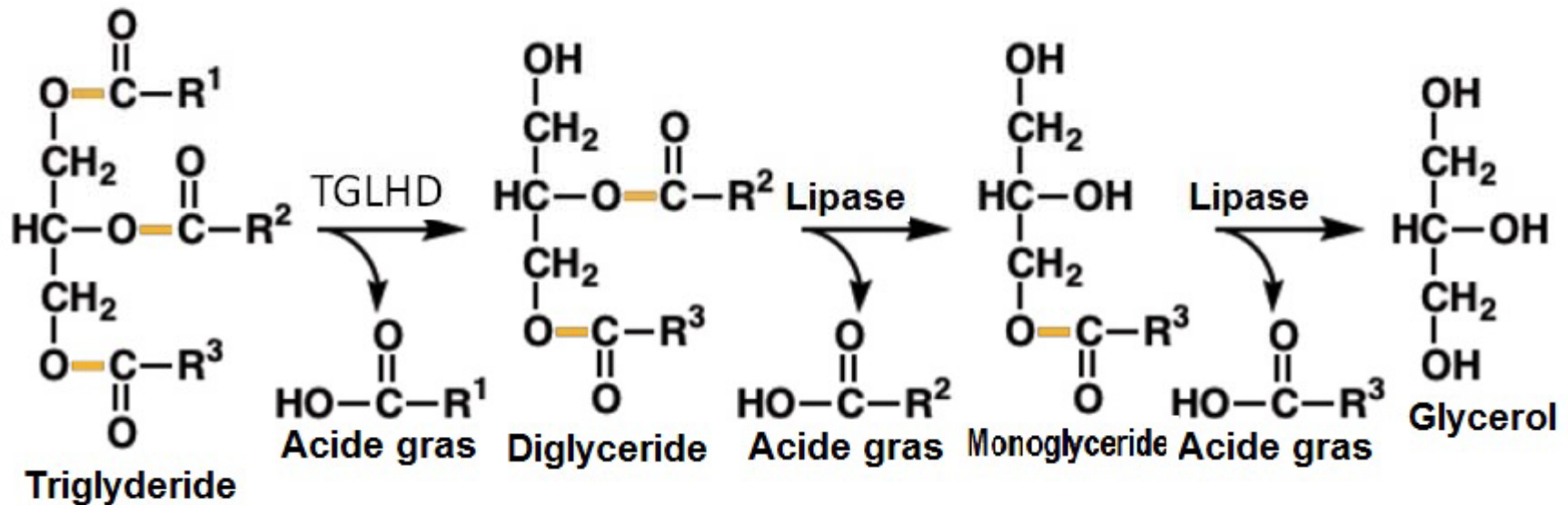
Le métabolisme des triglycérides du tissu adipeux



- Les TG synthétisés sont stockés dans les adipocytes, sous la forme de gouttelettes de graisse.
- L'étape qui contrôle cette voie métabolique est la formation de glycérol 3-phosphate à partir de dihydroxyacétone phosphate.
- Parce que le dihydroxyacétone phosphate est un intermédiaire de la glycolyse, voie métabolique contrôlée par l'insuline, en ce mode l'insuline va contrôler aussi la synthèse des triglycérides dans le tissu adipeux.

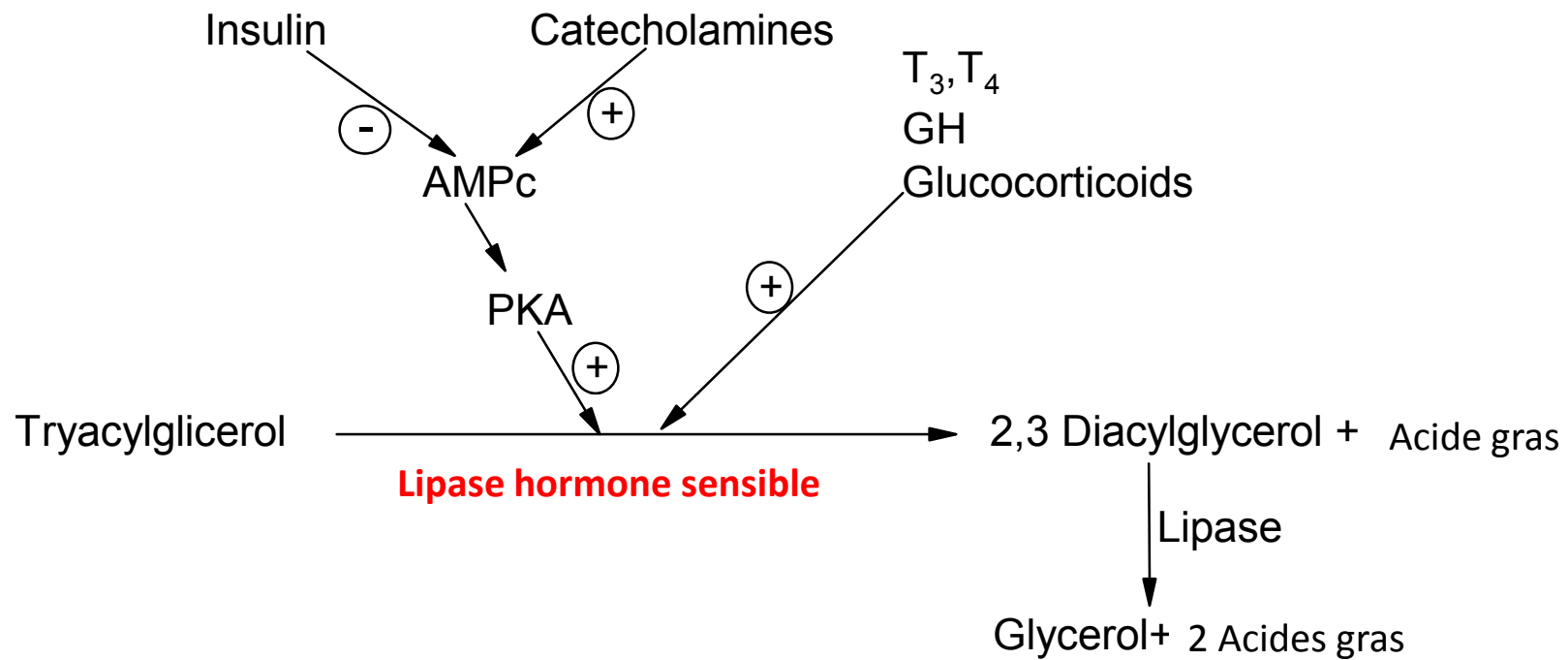
Le catabolisme des triglycérides (lipolyse)

- Les TG tissulaires sont hydrolysés par des lipases cellulaires.
- La lipase du tissu adipeux, nommé **triglycéride-lipase-hormone-dépendante** (TGLHD) mobilise les réserves énergétiques de l'organisme. – **étape limitative de la hydrolyse de TG**
- Cette enzyme **est active seulement par l'action des hormones adrénaline et glucagon** (aussi H. thyroïdiens, TSH, H. de croissance, ACTH, glucocorticoïdes, vasopresine)
- est **inhibées par insuline, prostaglandine, acide nicotinique.**



- Les acides gras et le glycérol passent dans le plasma, les acides gras se lient à **l'albumine**, en constituant la fraction des **acides gras libres** (AGL hydrophobes) – valeurs normales 5-20 mg%.
- La valeur d'AGL est minimale après le repas, mais elle augmente ensuite, dans **le jeûne, pour atteindre des valeurs cinq fois plus élevées**.
- **AGL formés représentent l'énergie alternatives des tissus** (à l'exception des tissus glucose-dépendantes), lorsque la concentration de glucose est diminué au cours du jeûne.
- **⇒ le glucose se conserve en restant disponible au cerveau et érythrocytes**, tandis que pour les muscles, myocarde, les reins les acides gras libres seront le substrat énergétique préféré et alternatif.
- **Dans ces tissus, après l'activation et le transport dans les mitochondries, les AGL seront soumis à la β -oxydation à des fins énergétiques.**

- **Le tissu adipeux est considéré comme le tissu principal de l'action d'insuline**, ce qui représente pratiquement le cadre de son action (le tissu adipeux possède des récepteurs très peu pour le glucagon).
- L'insuline stimule la formation des précurseurs de la lipogenèse par:
 - **Stimulation de la lipoprotéine lipase** qui hydrolyse les triglycérides dans les chylomicrons avec la formation d'acides gras qui entrent dans les adipocytes.
 - **Stimulation de l'entrée du glucose dans les tissus**, suivie par **la glycolyse** qui forme le dihydroxyacétone phosphate qui est réduit à glycérol 3-phosphate.
 - Stimulation de l'enzyme clé de la synthèse des triglycérides, **le glycérol 3-phosphate acyltransférase** et
 - inhibe l'enzyme clé de l'hydrolyse, la triglycérides lipase hormone sensible.
- La lipolyse dans le tissu adipeux, réfléchi par l'hydrolyse des triglycérides, commence au moment où le niveau d'insuline diminue pendant inanition, lorsque la glycérol 3-phosphate acyl transférase n'est plus active et la lipase hormone sensible est désinhibée par phosphorylation.
- En outre, en stress, les effets sont aggravés par l'action des catécholamines.



Le métabolisme des triglycérides dans le foie

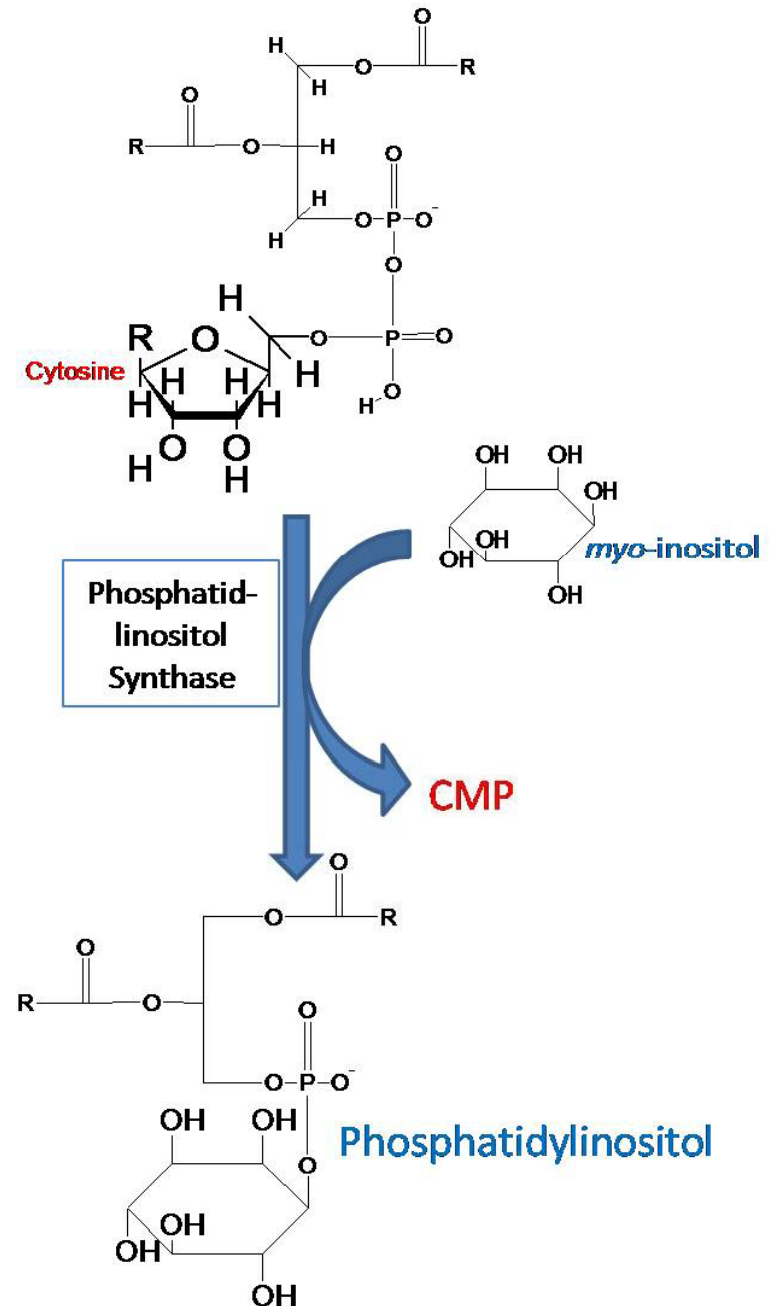
La synthèse des triglycérides

- Le précurseur de la synthèse des triglycérides dans le foie est l'excès de AGL plasmatique qui, en atteignant le tissu hépatique, peut subir deux types de transformations:
 - La synthèse des triglycérides circulants endogène
 - La cétogénèse
- Les acides gras activés et le glycérol réagiront pour former des triglycérides, quantité comprise entre 25-50 grammes par jour.
- Contrairement au tissu adipeux, le glycérol-phosphate provient non seulement à partir de dihydroxyacétone phosphate, mais aussi de la phosphorylation du glycérol.

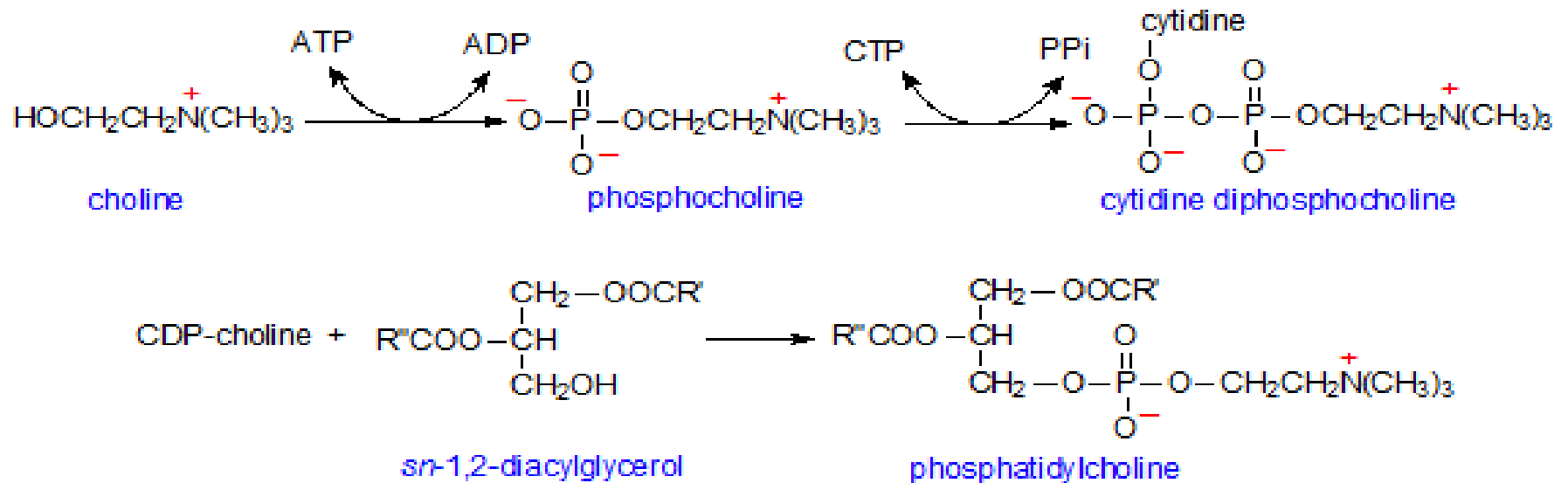
- En parallèle, le foie synthétise encore:
 - glycérophospholipides,
 - cholestérol,
 - esters de cholestérol et
 - protéines.
- Si on a suffisamment de ces composés, il y a la formation d'un complexe de lipoprotéines nommé VLDL, semblable à des chylomicrons, mais qui diffèrent essentiellement par le type et la concentration des apolipoprotéines (apo B100 majoritaire et, dans des quantités abaissées, apo C et apo E).
- VLDL a $\rho = 0,97$ gramme/cm³ et une composition comprenant 7% protéine et le reste de lipides - 57% triglycéride (TG), 20% phospholipides (PL), 15% cholestérol estérifié et 8% cholestérol libre.
- Les particules VLDL sont sécrétées par exocytose en dehors des hépatocytes et, après ça, elles circulent dans le plasma ; leur durée de vie est de 15-60 minutes.
- Le métabolisme des triglycérides de VLDL se produit dans les capillaires du tissu sous l'action de la lipoprotéine lipase de l'endothélium capillaire, semblable au catabolisme des chylomicrons.

Le métabolisme des glycérophospholipides

- Cette classe de lipides partage une **molécule commune de glycérol 3-phosphate**, estérifiée en positions 1 et 2 avec des résidus d'acides gras.
- Leur synthèse peut commencer soit à partir de **diacylglycérol 3-phosphate** ou de l'acide phosphatidique.
- La synthèse a lieu dans les microsomes (ester-phospholipides), les peroxysomes (éther-phospholipides) ou dans la matrice mitochondriale (cardiolipines).



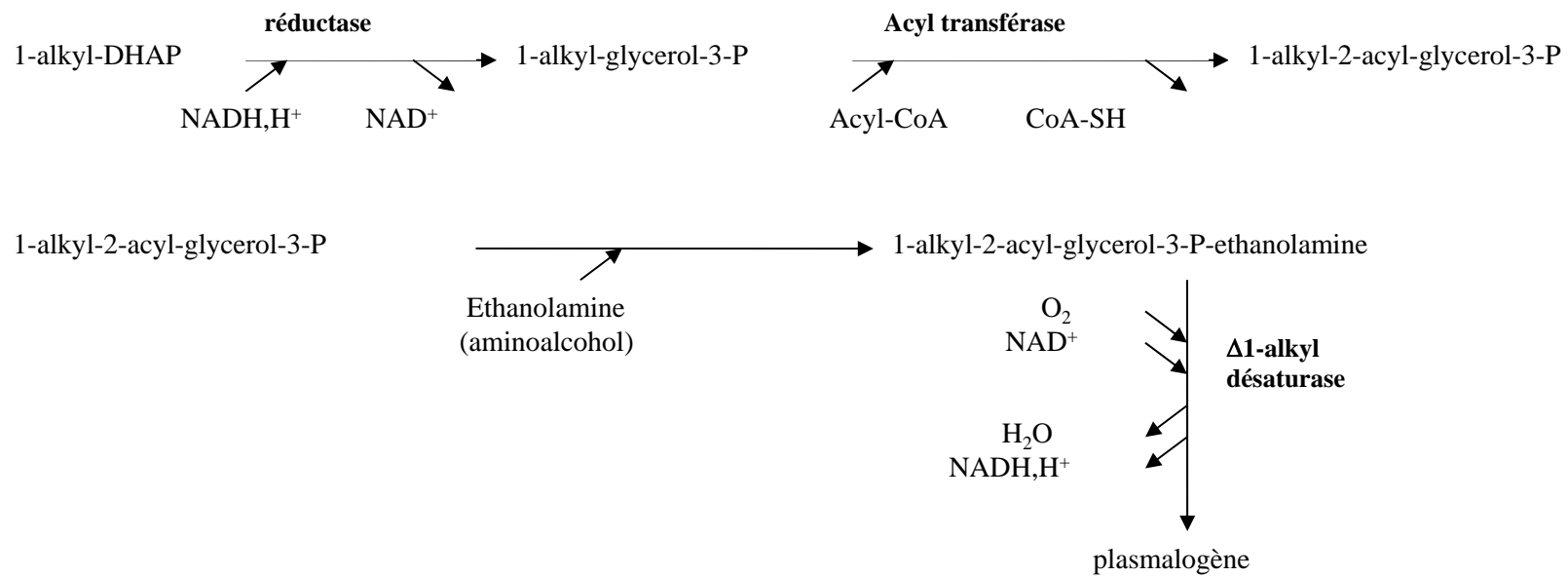
Synthèse de phosphatidylcholine (lécithine)



Synthèse de plasmalogènes

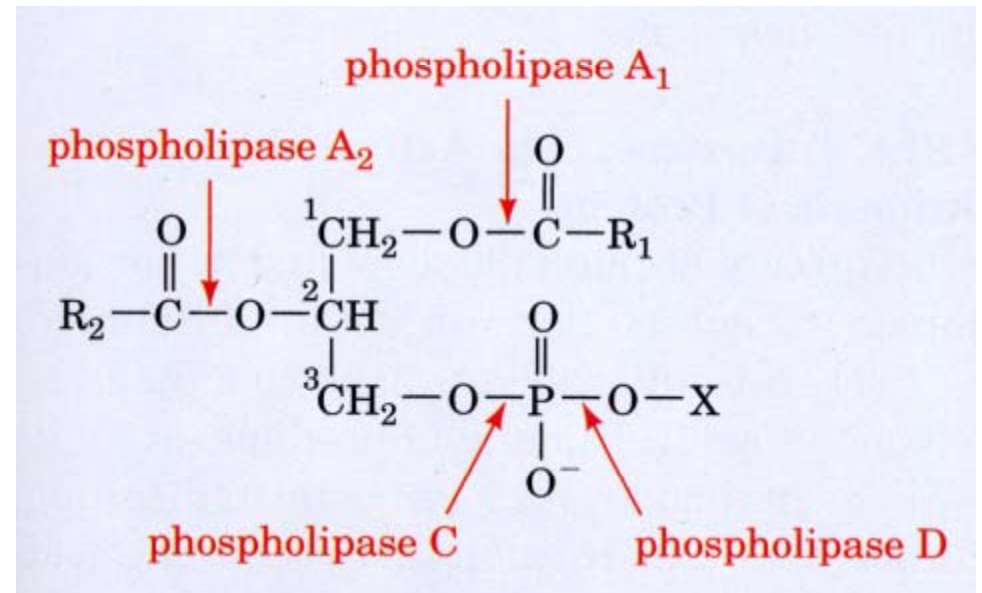


DHAP = dihydroxyacétone phosphate

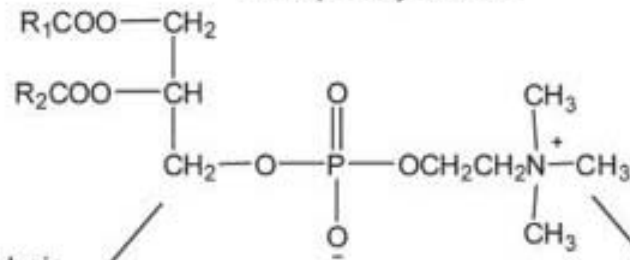


Le catabolisme des glycérophospholipides

- se produit sous l'action des phospholipases qui hydrolysent les liens d'ester.
- L'action a lieu progressivement, en présence successive des lipases A1, A2, C et D.

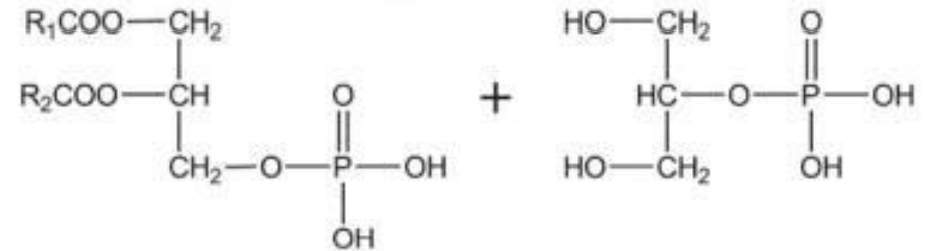
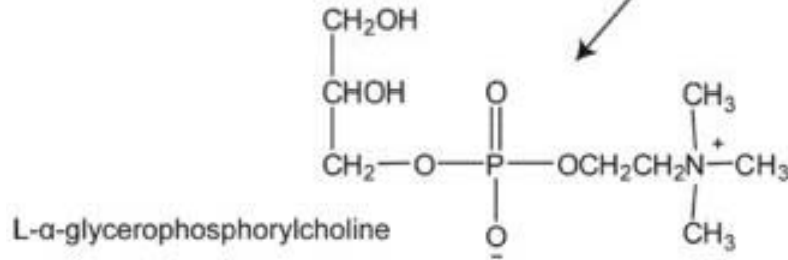


Phosphatidylcholine



hydrolysis

hydrolysis

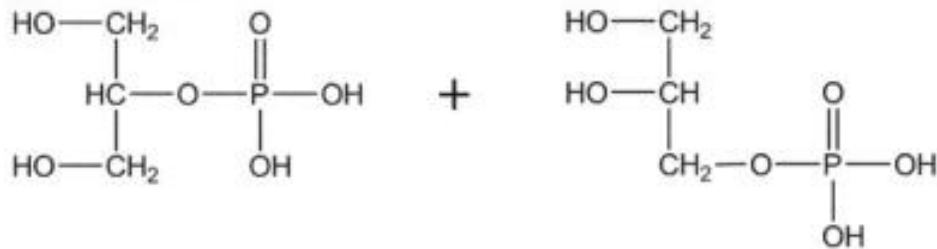


Phosphatidic acid

β-glycerophosphate

Proposed reaction from Turner et al. (2003b)

isomerization via
cyclic intermediate
and hydrolysis



β-glycerophosphate

α-glycerophosphate

Proposed reaction from this study

Le rôle des phospholipides

- **dans la synthèse des lipoprotéines plasmatiques**, ou ils sont la connexion entre le noyau hydrophobe consistant en triglycérides et cholestérol estérifié et la zone de l'extérieur de la particule lipoprotéine, composée de protéine. VLDL éliminent les triglycérides formés dans le foie, prévenant l'infiltration de la graisse dans le foie. Les facteurs qui contribuent à la formation des phospholipides hépatiques (**méthionine, vitamine B12, acide folique**) auront ainsi une **action lipotrope**.
- sont les **composants des membranes cellulaires**, ou ils ont un **rôle structurel ou fonctionnel**. Par exemple, la membrane érythrocytaire contient jusqu'à 50% de phospholipides.
- **Dipalmitoyllécithine a un rôle de substance tensioactif dans le film de liquide de la surface d'alvéoles pulmonaires**, réduisant ainsi la tension superficielle de la couche aqueuse de la surface des poumons. Les poumons peuvent faire maintenant, seul, l'extension complète.
- dans la **solubilisation du cholestérol dans la bile**, lieu où la phosphatidylcholine **empêche la lithiase biliaire**.
- **transmission des signaux** dans les voies de signalisation intracellulaire. **Le facteur de l'agrégation plaquettaire (FAP)**, un phospholipide de type plasmalogène, est un **médiateur important de l'hypersensibilité, des réactions aiguës inflammatoires et du choc anaphylactique**. Il est synthétisé et libéré par les cellules polymorphonucléées, réalisant **l'agrégation plaquettaire et le chimiotactisme des polymorphonucléées**.

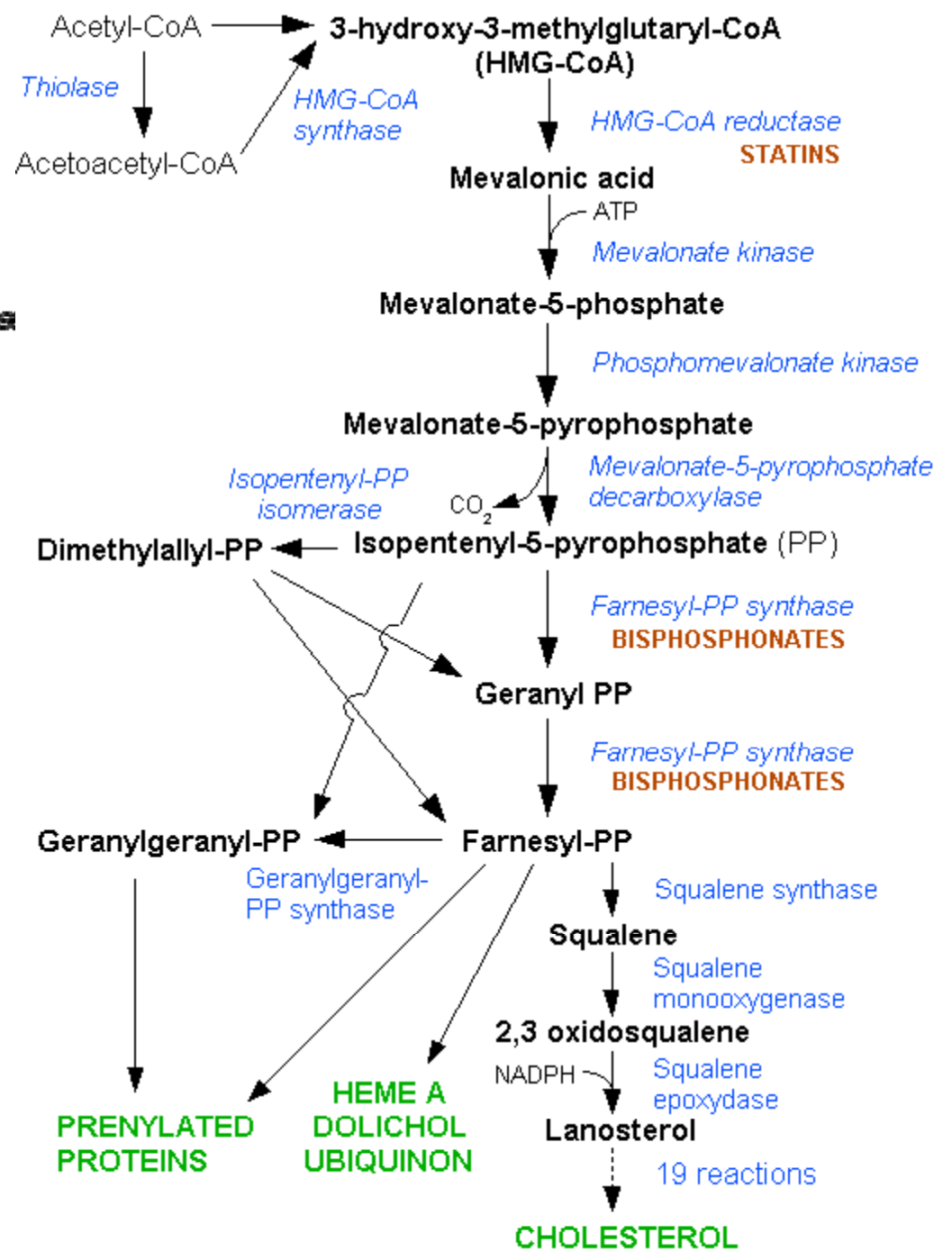
Métabolisme du cholestérol

- Le cholestérol, $C_{27}H_{45}-OH$, est une molécule lipidique, particulièrement importante dans le corps humain.
- Il est un **composant essentiel des membranes cellulaires, des lipoprotéines plasmatiques, est le précurseur des hormones stéroïdes, des acides biliaires et de la vitamine D.**
- Le corps humain contient environ 140 grammes de cholestérol, essentiellement libres (non estérifié), situés dans les membranes cellulaires, en particulier dans le tissu nerveux.
- La forme estérifiée se trouve dans le cortex surrénalien et les lipoprotéines plasmatiques.
- Le cholestérol provient des aliments (environ la moitié du nécessaire) et de la synthèse endogène (dans le foie et l'intestin).
- **Du cholestérol synthétisé dans le foie, la plupart est exportée sous trois formes: cholestérol biliaire, les acides biliaires et le cholestérol circulant dans les lipoprotéines.**

- Le cholestérol alimentaire provient des aliments riches en cholestérol comme le jaune d'œuf, le foie, le cerveau, au total, tous les jours, le cholestérol alimentaire qui atteint l'intestin est d'environ 1 gramme.
- Le cholestérol alimentaire, essentiellement **sous forme estérifiée, est hydrolysé par la cholestérol estérase pancréatique**, puis il passe dans les entérocytes, où, sous l'action de l'enzyme **acyl-CoA colesteryltransférase (ACAT)** est à nouveau estérifié et inclus dans la fraction lipoprotéique de **chylomicrons**.
- Après l'hydrolyse des triglycérides au niveau endothélial, les **chylomicrons résiduelle, riche en cholestérol, sont piégés par le foie**.
- Dans le foie, une partie du cholestérol, libre et estérifié, est incluse dans la **fraction lipoprotéique VLDL**, qui transfère les lipides de synthèse hépatique vers le reste des tissus.
- Après le transfert des triglycérides au niveau endothélial, VLDL résiduel revient dans le foie, est chargé de cholestérol, en se transformant en fraction **LDL, qui est le principal distributeur de cholestérol au niveau tissulaire**.
- **L'excès de cholestérol à partir du tissu est collecté et renvoyé dans le foie d'un autre type de lipoprotéines, HDL.**

La synthèse du cholestérol

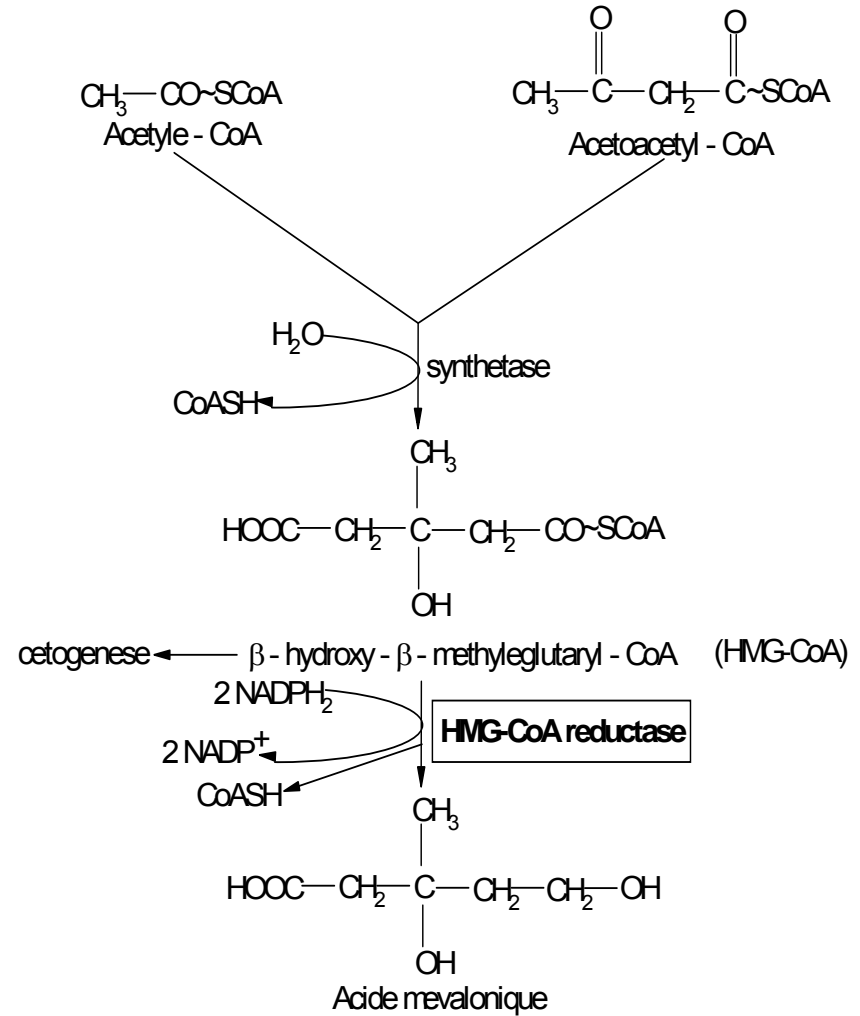
- dépend de l'apport et l'absorption du cholestérol d'apport alimentaire, existant une relation inverse entre les deux processus.
- Ainsi, la biosynthèse **dans le foie est inhibée par des concentrations élevées de chylomicrons résiduels**, tandis que la biosynthèse intestinale est inhibée par les sels biliaires.
- La biosynthèse se produit dans toutes les cellules nucléées, mais **principalement dans le foie** (plus de 50%), **l'intestin** (environ 15%), et le reste dans la **peau et les tissus endocriniens: le cortex surrénalien, les organes sexuels, le corps jaune**.
- Au niveau cellulaire le processus se produit dans les **microsomes et dans le cytoplasme** et comprend les étapes consistant à:



La biosynthèse a les étapes suivantes:

- I. 3 acétyl-CoA —→ acide mevalonique (6 atomes de carbone)**
- II. Acide mevalonique —→ isoprene actif (5 atomes de carbone)**
- III. 6 isoprenes actifs —→ squalene (30 atomes de carbone)**
- IV. squalene —→ zymosterol (27 atomes de carbone)**
- V. zymosterol —→ cholesterol (27 atomes de carbone)**

- **Tous les atomes de carbone du cholestérol proviennent d'acétyl-CoA.**
- Les transformations de l'acétyl-CoA \rightarrow acide β -hydroxy- β -méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) sont les mêmes que celles de la **cétogenèse**
- **La synthèse d'une molécule de cholestérol est intense consommatrice d'énergie, ils sont nécessaires 16 molécules de NADPH, H^+ et 36 molécules d'ATP.**



Le catabolisme et l'élimination du cholestérol

- Dans le corps humain, **il n'y a pas une voie métabolique de dégradation du noyau stéranique**. Par conséquent, les formes sous lesquelles le cholestérol est éliminé de l'organisme sont des **dérivés du noyau stéranique**. Le cholestérol peut être excrété du corps par les moyens suivants:
- **La voie biliaire (majoritaire) :**
 - **cholestérol** biliaire → intestin → réduction au coprostanol ou coléstanol → fèces
 - **les acides biliaires** non absorbés (0,25 grammes par jour) → fèces
- cellules épithéliales intestinales → fèces
- sécrétion sébacée au niveau de téguments
- élimination urinaire des métabolites des hormones stéroïdes et de la vitamine D

Les moyens de transformation du cholestérol

1. Dans les téguments : cholestérol → cholécalciférol (vitamine D3)
2. Dans les glandes surrénales : cholestérol → hormones corticostéroïdes
3. Dans les glandes sexuelles : cholestérol → hormones sexuels stéraniques
4. Dans le foie : cholestérol → acides biliaires primaires
5. Dans le foie et l'intestin : cholestérol → lipoprotéines plasmatiques

Régulation du métabolisme du cholestérol

La régulation comporte trois niveaux principaux:

- Régulation de la synthèse du cholestérol
- Régulation de la synthèse des récepteurs des LDL
- Régulation de la synthèse hépatique des acides biliaires

1. Régulation de la synthèse du cholestérol

- **Régulation métabolique**: un rôle important est l'assurance des précurseurs pour la synthèse : **l'acétyl-CoA, l'ATP, le NADPH, H⁺**, qui indique que la synthèse du cholestérol est un component de la phase anabolique du métabolisme. En outre, l'apport en cholestérol alimentaire est un facteur d'ajustement négatif de la synthèse endogène.
- **Régulation enzymatique** est étroitement liée à la **régulation hormonale**, l'action des hormones est pratiquement la modulation du rythme d'activité enzymatique dans la synthèse du cholestérol.
 - **L'insuline, stimulateur** de la synthèse du cholestérol, stimule la dephosphorylation de l'enzyme de rythme, **HMG-réductase**, en passant l'enzyme sous forme active.
 - **Les hormones hyperglycémiques (glucagon, cortisol, l'oestrogène, la thyroxine)** stimulent la phosphorylation de l'enzyme HMG-réductase et **inhibe** ainsi la synthèse du cholestérol.
 - **Les médicaments** connus comme les **statines** (Lovastatine) sont des **inhibiteurs de la HMG-réductase** et **bloquent la synthèse cellulaire du cholestérol**, en favorisant ainsi la prise d'une quantité accrue de LDL du plasma ; l'effet est de réduire la cholestérolémie.

2. Réglage de la synthèse du récepteur des LDL

- La synthèse dépend de la **concentration intracellulaire du cholestérol qui contrôle la transcription du gène du récepteur des LDL**. De cette façon, la cellule prendra le cholestérol des particules de lipoprotéines plasmatiques LDL qu'en cas de besoin.

3. Réglage de la synthèse des acides biliaires primaires dans le foie

- **Le foie est le seul organe à éliminer le cholestérol du corps, par voie biliaire, sous forme de cholestérol et des acides biliaires.**
- La synthèse des acides biliaires est réglée par la quantité d'acides biliaires réabsorbés par l'intestin et qui retournent au foie par la circulation entéro-hépatique.
- **La diminution de leur quantité va stimuler la synthèse hépatique.**
- **Les médicaments cholestyramine, cholestipole**, etc. sont des résines qui lient les acides biliaires dans l'intestin, ce qui empêche leur réabsorption. Par conséquence, dans le foie, une nouvelle quantité de cholestérol sera transformée en acides biliaires.
- Dans la bile, le cholestérol est le composant avec **la plus faible solubilité**, ce qui entraîne des phénomènes de précipitations - **lithiase biliaire**, un processus qui affecte au cours de la vie environ 20% de la population. Les composants qui sont précipités sont le cholestérol principalement et les acides biliaires secondairement.

Utilisations du cholestérol

- composant de membranes cellulaires, les gaines de myéline.
- précurseur de la synthèse des acides biliaires, du cholécalciférol, des hormones stéroïdiques des surrénales, des gonades et du placenta.
- Le cholestérol circule dans le corps à l'intermède des lipoprotéines plasmatiques. Il est dans un état dynamique entre les lipoprotéines et les tissus, ayant toujours un transfert de cholestérol.

La pathologie du métabolisme du cholestérol

- rôle clé dans les **maladies cardio-vasculaires**. Généralement, les patients ayant des niveaux élevés de cholestérol LDL dans le sang courent un risque accru d'accident vasculaire cérébral.
- A. **L'hypercholestérolémie** est une maladie congénitale qui se manifeste par une **athérosclérose rapide**. Dans la plupart des cas, les mutations génétiques réduisent la quantité ou **la fonction des récepteurs des LDL** au niveau cellulaire. La synthèse cellulaire n'étant plus inhibée se traduira par une augmentation de la quantité de LDL dans le sang et la quantité de cholestérol dans les cellules.
- L'excédent de LDL s'accumule dans les macrophages (cellules spumeuses) au niveau sous-endothélial en produisant des distorsions qui stimulent l'agrégation plaquettaire et la croissance au niveau des cellules musculaires lisses.
- La destruction des cellules spumeuses génère l'accumulation de lipides qui stimule la **fibrose**. L'effet final est une **plaque d'athérome**, qui **rétrécit la lumière vasculaire**, avec le risque de produire de **thrombus** qui peuvent initier un état **d'infarctus**.

B. La maladie de dépôt des esters de cholestérol, due à une **carence génétique de la lipase acide lysosomale** qui hydrolyse les esters de cholestérol. La maladie commence au stade adulte et se manifeste par une **athérosclérose grave au début**.

C. Calculs biliaires

- Le cholestérol de la bile provient du foie et se trouve solubilisé sous forme de micelles contenant supplémentamment des phospholipides et de sels biliaires.
- **L'excès de cholestérol** (la bile sursaturée) a tendance à précipiter et **se cristallise** pour former des **calculs biliaires**.
- Cette tendance est **plus prononcée chez les femmes et dans l'obésité**.
- La thérapie dans ces conditions est:
- soit une **cholécystectomie** ou
- l'administration par **voie orale de sels biliaires** pour **réduire l'excrétion du cholestérol** par voie biliaire et la solubilisation des calculs biliaires.