

# 12. Métabolisme des acides gras, des triglycérides, du cholestérol, des lipoprotéines.

## Régulation de la biosynthèse du cholestérol

### Le cholestérol a plusieurs fonctions :

- ⇒ Précurseur des acides biliaires
- ⇒ Précurseur des hormones stéroïdes
- ⇒ Précurseur de la vitamine D3
- ⇒ Participe à la structure des membranes cellulaires.

### Il est d'origine :

- Exogène : 100 à 500 mg par jours.
- Endogène : 700 à 900 mg par jours ( à partir de l'acétate ).

Environ 70% du cholestérol circule lié aux LDL.

La cholestérolémie dépend de la concentration plasmatique en LDL.

L'enzyme clé de la synthèse du cholestérol est l'HMG CoA réductase.

## 1 Synthèse du Cholestérol

Elle peut avoir lieu dans toutes les cellules de l'organisme mais seul l'intestin et le foie contribuent de façon importante au cholestérol circulant.

La synthèse du cholestérol est cytoplasmique.

Tous les carbones du cholestérol proviennent de l'acétate qui provient lui même de l'acétyl CoA du métabolisme glucidique.

## 2 Métabolisme du cholestérol

Le foie est le lieu exclusif de transformation du cholestérol en acides biliaires.

Le foie est aussi un lieu important de synthèse de cholestérol.

L'intestin lui représente le lieu d'absorption du cholestérol alimentaire ou biliaire.

Au niveau hépatique : en période post-prandiale le cholestérol est incorporé aux VLDL.

Les VLDL sont sécrétées dans la circulation où elles subissent une dégradation rapide par les lipoprotéines lipases activées par les Apo CII présentes à la surface des VLDL.

- ⇒ Les VLDL auxquels ont été enlevés une partie de leur TG deviennent des IDL.

### **Les LDL seront métabolisés de deux façons :**

- Une partie sera dégradée par le foie
- Une partie est transformée dans la circulation par la lipase hépatique en LDL.

Les LDL seront reconnus par l'ensemble des cellules de l'organisme via leur Apo B-100. Ils vont apporter le cholestérol aux cellules.

**Au niveau intestinal :** le cholestérol alimentaire ou biliaire est absorbé par les entérocytes qui vont l'incorporer aux chylomicrons.

- ⇒ Ceux-ci via la lymphe se retrouvent dans la circulation subissent l'action de la LPL libèrent leur TG
- ⇒ et deviennent des HDL ou des chylomicrons résiduels.

### **Au niveau hépatique 2 :**

Les chylomicrons résiduels riches en cholestérol arrivent au foie (reconnus via leur Apo-E).

- ⇒ C'est la voie d'arrivée au foie de cholestérol majoritaire.
- ⇒ Le foie récupère aussi le cholestérol exécessif des tissus périphériques (via les HDL).

Le cholestérol sera alors soit remis en circulation soit excrété dans la bile directement ou après transformation en acides biliaires.

## **3 Régulation de la biosynthèse du cholestérol :**

L'HMG CoA réductase (hydroxyméthyl-glutaryl-CoA réductase) est l'enzyme qui régule la synthèse de cholestérol. Elle subit un rétrocontrôle négatif de la part du cholestérol.

### **3.1 A court terme dans le foie :**

L'HMG CoA réductase est inactive à l'état phosphorylé elle est activée par déphosphorylation sous l'action d'une réductase-phosphatase.

### **Ce système est sensible au glucagon et à l'insuline :**

- ⇒ Le glucagon va diminuer l'activité de l'HMG-CoA réductase et donc la synthèse de cholestérol.
- ⇒ L'insuline va au contraire favoriser la synthèse de cholestérol.

### **3.2 A long terme dans les tissus périphériques :**

Elle est due au rétrocontrôle négatif exercé par le cholestérol qui peut presque totalement inhiber l'HMG-CoA réductase en ne laissant qu'une faible activité pour la synthèse des dérivés isoprénoides qui sont indispensables au cycle cellulaire.

**Note :** une augmentation du cholestérol entraîne une diminution des R<sub>c</sub> LDL et donc une augmentation du temps de séjours de ceux ci dans la circulation et la formation de plaques d'athérome.

## Métabolisme des AG et des TG

La régulation de synthèse et de dégradation des AG et des TG est modulée par l'état nutritionnel et hormonal du sujet.

La lipogénèse sert à la synthèse de novo des AG et à leur captation par les adipocytes. On a aussi estérification du glycérol et mise en réserve sous forme de TG.

La lipolyse correspond à l'hydrolyse des liaisons entre le glycérol et les AG. Ainsi qu'à la libération et à l'oxydation des AG dans les différents tissus.

### 2 Acides gras sont des essentiels :

- L'acide linoléique
- L'acide linoléique

### 1 Origine des acides gras circulants :

La majorité des apports est exogène.

- ⇒ Mais de nombreuses cellules peuvent synthétiser des AG endogènes.
- ⇒ Les principales cellules qui synthétisent des AG sont les hépatocytes et les adipocytes.

Normalement le niveau de synthèse endogène est bas sauf en cas de régime hyperglucidique.

Durant le jeun l'exercice ou le stress : les TG de réserve du tissu adipeux sont hydrolysés. Les AG libérés dans le plasma se lient à l'albumine et vont être délivrés aux différents tissus.

Les AG sont soit métabolisés ( au niveau du foie ++ ) ou sont remis en réserve.

## 2 Biosynthèse des Triglycérides

Elle se fait surtout dans les adipocytes ( un peu dans les hépatocytes et les entérocytes ).

Cette synthèse requiert une source de glycérol 3 phosphate issu de la glycolyse.

## 3 Catabolisme des triglycérides

2 types de catabolismes :

- ⇒ Pour les TG alimentaires : au niveau intestinal.
- ⇒ Pour les TG endogènes : au niveau sanguin, hépatique et adipocytaire.

### **3.1 Catabolisme intestinal des TG d'origine alimentaire**

Il s'effectue au niveau de l'intestin grêle. Il met en jeu la lipase pancréatique.

Le substrat de cette enzyme étant insoluble en milieu aqueux il se présente sous forme de micelles grâce aux acides biliaires.

Les différents produits de la dégradation intestinale des triglycérides vont être absorbés par la muqueuse intestinale :

- ⇒ Le glycérol et les AG à courte chaîne se dirigent vers le foie ( veine porte ).
- ⇒ Les mono, di-glycérides et AG à longue chaîne sont utilisés au niveau des entérocytes pour reformer des TG qui rejoindront la circulation sanguine via la lymphe sous forme de chylomicrons.

### **3.2 Catabolisme tissulaire :**

L'hydrolyse des TG peut intervenir au niveau extra et intracellulaire :

- ⇒ Via la lipoprotéine lipase LPL qui hydrolyse les TG des chylomicrons et des VLDL au niveau de l'endothélium vasculaire.
- ⇒ Via la lipase hormonosensible au niveau intracellulaire.

#### **3.2.1 Lipoprotéine lipase :**

La LPL est synthétisée dans de nombreuses cellules mais surtout dans les adipocytes et les cellules musculaires. Après sa synthèse elle est transportée via les capillaires sanguins jusqu'aux cellules endothéliales où elle se fixe ( via Apo CII ).

Elle va permettre d'extraire les TG des VLDL et de chylomicrons. Pour donner des AG aux tissus.

Ces AG seront soit utilisés ( oxydés ) soit mis en réserve sous forme de TG.

#### **Elle est régulée par plusieurs mécanismes :**

- ⇒ L'Apo CII a un rôle activateur.
- ⇒ Les AG ont un effet inhibiteur ( par rétro-contrôle )
- ⇒ Etat nutritionnel : post prandial : activation préférentielle de la LPL adipocytaire, à jeun activation préférentielle de la LPL cardiaque.

#### **3.2.2 Lipase hormonosensible :**

C'est une triglycérides lipase cellulaire qui hydrolyse les TG :

- ⇒ Au niveau des hépatocytes qui ont été amenés par les lipoprotéines résiduelles des chylomicrons et des VLDL. Elle intervient après la lipoprotéine lipase.
- ⇒ Au niveau des adipocytes : pour permettre l'utilisation des TG mis en réserve.
- ⇒ On a libération d'AG et de glycérol.

## 4 Catabolisme des AG : la $\beta$ -oxydation :

L'oxydation des AG ( lipolyse ) permet la production d'ATP.

Plusieurs voie métaboliques sont disponibles : la  $\beta$ -oxydation, le cycle de Krebs et la chaine respiratoire mitochondriale.

La  $\beta$ -oxydation s'effectue pour 90% au niveau mitochondrial ( autre lieu = peroxysomal ). Elle se passe majoritairement dans le foie où les AG proviennent essentiellement de l'hydrolyse adipocytaire des TG.

Les AG fournissent 40% des besoins énergétiques d'un sujet normal.

On a tout d'abord activation des AG via l'acyl-CoA synthétase pour former de l'Acyl-CoA

Les Acyl CoA à long chaine seront dégradés par les peroxysomes tandis que les Acyl CoA à chaine courte seront dégradés pas les mitochondries.

## 5 Biosynthèse des AG :

Elle se fait majoritairement dans le foie, le tissu adipeux et les intestins.

Elle se fait soit par allongement d'une chaine d'AG ou par synthèse de novo ( foie ++ ).

Les AG sont synthétisés à partir de l'acétyl-CoA. Celui-ci est composé de deux atomes de carbones et les AG sont une condensation de plusieurs acétyl-CoA.

Ce précurseur provient surtout du pyruvate issu du métabolisme glucidique via la pyruvate déshydrogénase.

**Note :** l'acetyl-CoA synthétase est active sous forme déphosphorylée.

- ⇒ Le glucagon va stimuler la phosphorylation et donc l'inactivation de l'enzyme.
- ⇒ L'insuline au contraire va stimuler la déphosphorylation de celle-ci.

### Note acides gras insaturés :

Les acides gras polyinsaturés AGPI contribuent à la constitution des glycérophospholipides de la bicouche lipidique des membranes.

Ils peuvent être libérés de ces phospholipides par des phospholipases ( A2 ++ ).

Cette activité des phospholipases est régulée par le  $Ca^{2+}$  ( activateur ) et les lipocortines ( inhibitrices ).

Les glucocorticoides vont avoir un effet anti-inflammatoire par stimulation de la synthèse de lipocortine qui va inhiber la libération d'AGPI.

L'acide arachidonique ne pourra donc plus participer à la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes qui sont synthétisées via les cyclo-oxygénases et les lipo-oxygénases.