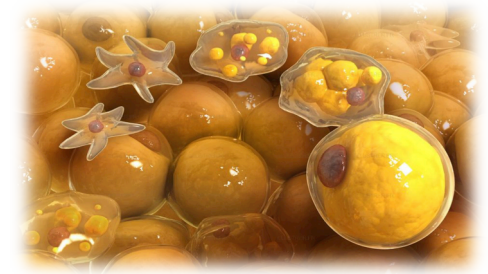




# Métabolisme du Tissu Adipeux

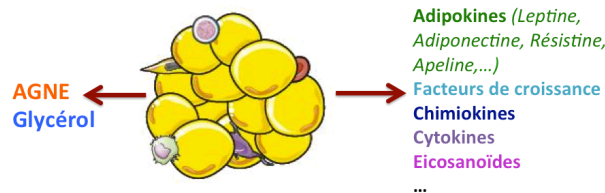


## I/ Introduction

Le **Tissu Adipeux (TA)** est un tissu conjonctif spécialisé dans le **stockage des lipides** sous forme de **triglycérides** et d'**esters de cholestérol**. C'est le **plus grand réservoir d'énergie de l'organisme**.

Il est constitué de plusieurs types cellulaires en communication étroite : des **adipocytes** et leurs **précurseurs** (qui stockent ou libèrent des acides gras en fonction des conditions métaboliques) mais aussi **macrophages résidents** et des **cellules endothéliales** (vaisseaux).

En plus de sa fonction de stockage, le TA se comporte comme une **glande endocrine** : les adipocytes et les macrophages sécrètent des hormones nommées **adipokines** (leptine, adiponectine, résistine, apeline,...) impliquées dans la **régulation du métabolisme** et de la **prise alimentaire**, ainsi que diverses **cytokines** (TNF $\alpha$ , IL, IFN,...), **chimiokines**, **prostaglandines**, **facteurs de croissance** et **hormones estrogènes** (par aromatisation des androgènes).



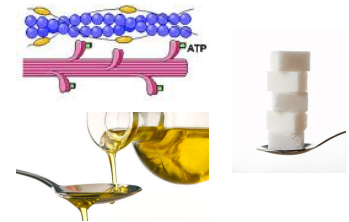
## 1) Réserves Energétiques

**Triglycérides** : 15 kg (environ 20% du poids total des individus). C'est la plus grande réserve énergétique de l'organisme.

→ **Stockage et libération d'AG selon les conditions métaboliques**

## 2) Substrats Energétiques

- **Acides Gras** : substrat principal
- **Glucose** : en condition d'hyperglycémie
- **Corps Cétoniques** : condition de jeûne avancé
- **Acides Aminés** : marginal...



## 3) Voies Métaboliques

	OUI	NON
Glycogénogénèse		X
Glycogénolyse		X
Glycolyse	X	
Néoglucogénèse		X
Voie des Pentoses Phosphates	X	
Biosynthèse des AG	X	
Biosynthèse des TAG	X	
$\beta$ -Oxydation	X	
Lipolyse	X	
Cétogénèse		X
Cétolyse	X	
Protéolyse/Protéosynthèse	X	
Dégradation/Biosynthèse d'AA	X	
Cycle de l'Urée		X
Cycle du Citrate	X	
CRM+ATP Synthase	X	

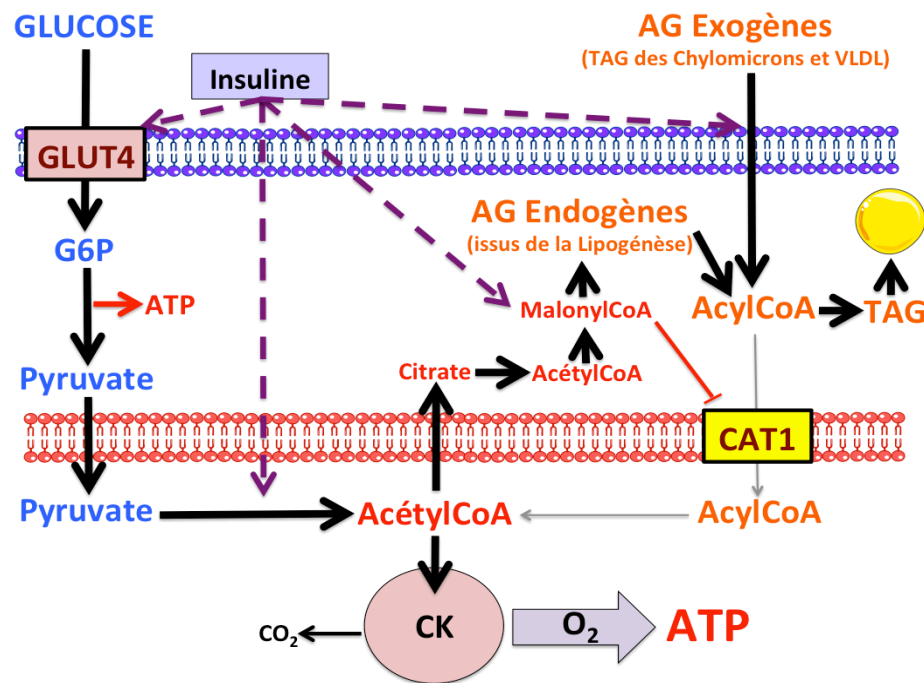
# II/ Le TA en situation

## 1) Phase Post Prandiale (PP)

Le métabolisme du TA en phase PP est essentiellement tourné vers l'anabolisme. Les AG exogènes (alimentaires) et endogènes (issus de la lipogénèse), provenant des chylomicrons et des VLDL sont stockés sous forme de TAG dans la gouttelette lipidique des adipocytes. Le TA participe aussi à la neutralisation de l'hyperglycémie post prandiale en captant le glucose sanguin afin de l'oxyder ou de le transformer en lipides.

Hyperglycémie Post Prandiale → Sécrétion d'Insuline (Pancréas)

Substrat Préféréntiel → Glucose afin de rétablir la normoglycémie



## a) Métabolisme Glucidique



Effets de l'Insuline	Mécanisme
↗ Entrée de Glucose dans les adipocytes	Expression des Transporteurs GLUT4 à la membrane plasmiques des adipocytes
Activation Glycolyse	↗ de l'afflux de Glucose dans les cellules (GLUT4)
↗ Transformation du Pyruvate en AcétylCoA + sa dégradation dans le Cycle du Citrate	Déphosphorylation/Activation de la Pyruvate Déshydrogénase (PDH) par la PDH Phosphatase
Activation Voie des Pentoses-P	Induction génique de la G6P DH

Dans les adipocytes en Phase PP :

1. Entrée de Glucose dans les adipocytes via GLUT4
2. Glycolyse : dégradation du Glucose en Pyruvate
3. Catabolisme mitochondrial du Pyruvate → ATP : Cycle du Citrate → CRM → ATP Synthase
4. Rétablissement de la normoglycémie grâce à la prise en charge du Glucose dans les muscles et le Tissu Adipeux

La Glycolyse fournit un métabolite essentiel pour la biosynthèse des TAG et des glycérophospholipides : le DHAP

Sous l'action de la Glycérol 3-P DH → formation de Glycérol 3-P

Cas de l'excès de Glucose :

En cas de fort excès de Glucose, la Glycolyse est intense et le Cycle du Citrate est saturé : le fort rapport ATP/ADP est responsable de l'inhibition de l'Isocitrate DH → Sortie de Citrate dans le cytosol → Utilisation du Citrate pour la biosynthèse d'AG/Cholestérol





**b) Métabolisme Lipidique**

Effets de l'Insuline	Mécanisme
↗ <b>Dégradation des TAG des Chylomicrons et VLDL</b>	Induction génique de la <b>Lipoprotéine Lipase (LPL)</b>
↗ <b>Biosynthèse de AG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En amont : Stimulation de la <b>Glycolyse</b>, de la <b>PDH</b>, de l'<b>export du Citrate</b> vers le Cytosol</li> <li>• Activation de la <b>Citrate Lyase</b></li> <li>• Induction Génique + Déphosphorylation/Activation <b>AcétylCoA Carboxylase (ACC)</b></li> <li>• Induction Génique de l'<b>Acide Gras Synthase</b></li> </ul>
↗ <b>Biosynthèse des TAG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Synthèse de <b>Glycérol3P</b> (à partir du <b>DHAP</b> fournit par la <b>Glycolyse</b>)</li> <li>• Activation des <b>Acyl Transférases</b></li> </ul>
↘ <b>Dégradation des TAG</b>	Activation de <b>PP1</b> → Déphosphorylation de la <b>Lipase Hormono Sensible (LHS) / TAG lipase</b> et des <b>périlipines</b>

**Inhibition du catabolisme lipidique**

1. La **Glycolyse** alimente le **Cycle du Citrate** → **Haut potentiel énergétique des adipocytes** → **Inhibition de l'Iso-Citrate DH**
2. Une partie du **Citrate Mitochondrial** quitte le **Cycle du Citrate** et migre vers le **Cytosol**
3. **Citrate** → **AcétylCoA** → **MalonylCoA** (CL + ACC)
4. **Inhibition de CAT1** par le **MalonylCoA**  
 → **Inhibition de la β-Oxydation adipocytaire**

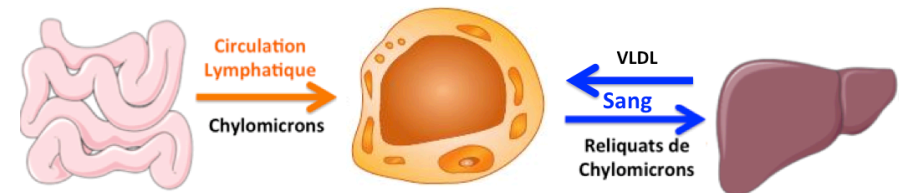
**Dans le TA en phase PP :**

Les **TAG** des **chylomicrons** (produits par l'intestin et composés d'AG exogènes) et des **VLDL** (produits par le foie et composés d'AG endogènes surtout) peuvent être hydrolysés en **AG** + **Glycérol**, par les **Lipoprotéines Lipases (LPL)** au niveau des capillaires du TA...

1) **Hyperglycémie** → **Insulinémie** ↗ : **Inhibition de la β-Oxydation** → **faible dégradation des AG** provenant de la **dégradation des TAG** issus des **Chylomicrons** et des **VLDL** → **Synthèse de TAG et de lipides complexes**

2) **Retour à la Normoglycémie** → **Insulinémie** ↘ : **Levée de l'inhibition de la β-oxydation** → **dégradation des AG** issus des **Chylomicrons** et des **VLDL**

→ **Décalage** entre l'utilisation du **Glucose** et des **AG** en phase PP



**Biosynthèse de TAG dans le TA :**

1. **Hydrolyse des TAG des chylomicrons/VLDL** en **AG** + **Glycérol** par les **LPL**
2. **Entrée d'AG** dans les cellules musculaires grâce à **FAT/CD36** ou par **diffusion simple**
3. **Activation en AcylCoA** par les **AcylCoA Synthases** dans le **cytosol**
4. **Synthèse de TAG** à partir de **Glycérol 3-P** issu de la **Glycolyse** + d'**AcylCoA**

**Biosynthèse d'AG à partir de Glucose :**

C'est une voie mineure dans le TA...

Lorsque le **Glucose** est en fort excès → **Glycolyse +++** → **Pyruvate**  
 → **AcétylCoA** → **Citrate** → **Sortie dans le cytosol** → **AG**

Les **AG** sont stockés sous forme de **TAG** dans la **gouttelette lipidique**.

**c) Métabolisme Protidique**



Captation d'**AA alimentaires** → **Protéosynthèse**

**2) Phase Post Absorptive (PA) et Jeûne**

*En phase post absorptive, l'organisme vit sur ses réserves. Les tissus gluco-dépendants (cerveau, érythrocytes, médulla rénale,...) utilisent le **glucose** produit par le foie et les reins (via la glycogénolyse et la néoglucogénèse), alors que les autres organes se tournent vers le **catabolisme des AG** pour produire leur énergie. Le **TA** a alors pour rôle de **libérer des AG** dans le sang afin d'approvisionner l'organisme entier.*

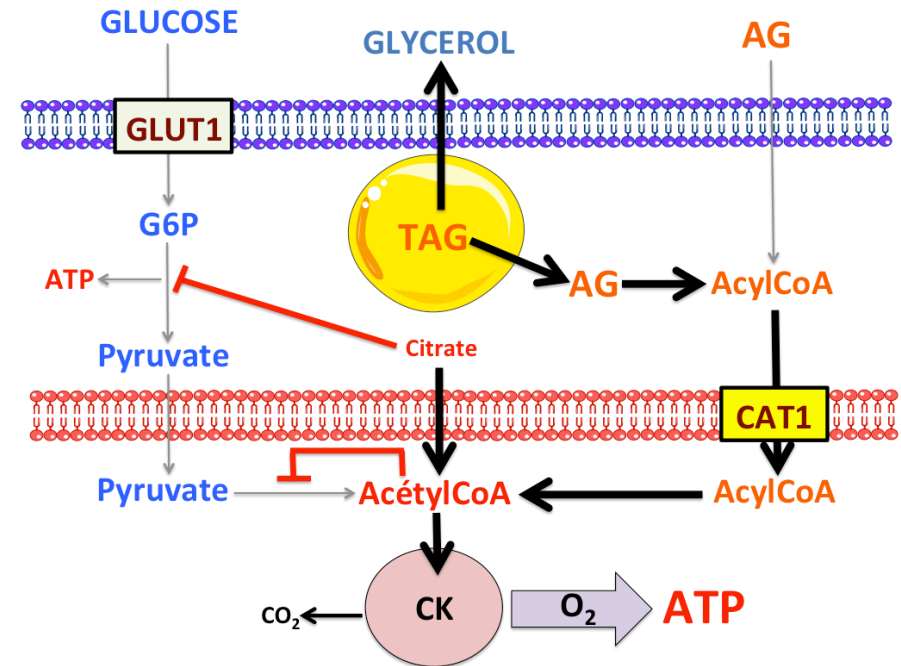
**Risque d'Hypoglycémie** → **Sécrétion de Glucagon** (Pancréas)

**Substrat Préférentiel** → **Acides Gras**

**Action du Glucaqon sur le TA**

La **Glucagon** favorise la **dégradation des TAG en AG** dans les **adipocytes** (lipolyse adipocytaire) mais son action isolée est **très modeste...**

Le **Glucagon** joue un **rôle significatif** lorsqu'il est couplé à l'action des **catécholamines (adrénaline, noradrénaline)**, des **glucocorticoïdes (cortisol)** et de l'**hormone de croissance (GH)**



**a) Métabolisme Glucidique**



Très faible pénétration du **Glucose sanguin** dans les **adipocytes** (via les **transporteurs GLUT1 ubiquistes**) et très faible dégradation

**Inhibition du catabolisme glucidique**

1. ↘ **glycémie et insulinémie** : moins de Glucose disponible
2. **Haut niveau énergétique des adipocytes** grâce à la dégradation des AG en quantités importantes :
  - Accumulation d'**AcétylCoA** (mitochondrie) → **Inhibition PDH**
  - Accumulation de **Citrate** (cytosol) → **Inhibition PFK1**

**b) Métabolisme Lipidique**



En condition PA et de jeûne, la sécrétion d'Insuline chute  
 → Levée de l'inhibition de la lipolyse par déphosphorylation de LHS/TAG Lipase et des périlipines

L'hypoglycémie (=stress) déclenche la sécrétion de catécholamines (adrénaline+++)  
 par la médullo-surrénale. Ce sont les hormones les plus influentes sur le TA.

Effets de l'Adrénaline	Mécanisme
↘ Biosynthèse des TAG	Inhibition des Acyl Transférases
↗ Dégradation des TAG	Phosphorylation de la LHS/TAG Lipase et des périlipines
↘ Lipogénèse	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phosphorylation/Inhibition de l'AcétylCoA Carboxylase (ACC)</li> <li>Régulation transcriptionnelle de l'ACC et de l'Acide Gras Synthase : ↘ transcription de leur gène</li> </ul>
↗ β-Oxydation	Stimulation de la Lipolyse

Le Glucagon, la GH, T3 et le Cortisol stimule aussi la lipolyse.

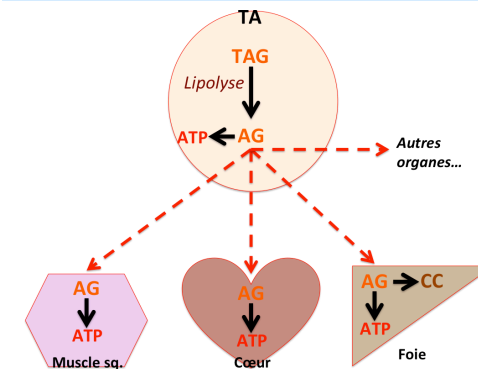
**Dans le TA en phase PP :**

1. **Fixation de l'adrénaline (+ Glucagon)** à son récepteur membranaire → **Activation de l'Adénylate Cyclase** → **AMPc** → **Activation de PKA**
2. **Phosphorylation de la LHS/TAG Lipase et des périlipines**
3. Les **périlipines phosphorylées** autorisent l'accès de la LHS/TAG Lipase à la gouttelette lipidique
4. **Hydrolyse des TAG en 3 AG + Glycérol**
5. **Libération dans le sang / oxydation dans le TA**

**Les AG :**

- sont dégradés dans le TA via la **β-oxydation** → **AcylCoA** → **ATP** via la **CK/CRM/ATP Synthase**
- sont libérés dans le sang → liaison à l'**albumine** → **transport vers les différents tissus** (muscles, cœur, foie,...) → utilisation en tant que **substrats énergétiques**

Le **Glycérol** est libéré dans le sang et est capté par le **Foie** qui l'utilise comme **substrat de la Néoglucogénèse**.



La lipolyse s'intensifie tout à long de la période PA et de jeûne. En période de jeûne, l'intense lipolyse apporte une grande quantité d'AG au Foie qui les convertit en **Corps Cétoniques**.

En condition de jeûne prolongé, le TA peut utiliser les CC et les AA comme **substrats énergétiques**.

**3) Comportement du TA lors d'un effort physique**

Dès le début d'un effort physique, les **catécholamines** (adrénaline, noradrénaline) et le **cortisol** sont sécrétés → ↗ **Lipolyse** → ↗ **[AG] sanguins** → **Captation des AG** par les cellules musculaires (FAT/CD36) → **Dégradation** → **production d'ATP**

La lipolyse s'intensifie lorsque l'effort est de longue durée.

