

# Introduction au Métabolisme Lipidique

---

## 1. Généralités

Les lipides sont des molécules :

- ❖ Hydrophobes : cela implique des systèmes de transport, d'absorption et de stockage particuliers
- ❖ Très énergétiques : ce sont les principales molécules énergétiques
- ❖ Qui seront dégradés par oxydation et rapidement

L'hydrophobicité des lipides permet aussi leur rôle **structural** dans leur organisation membranaire (micelle, bi-couche).

Leur métabolisme sera uniquement **en aérobie** et leur catabolisme aura lieu dans la mitochondrie (donc jamais au niveau des érythrocytes).

Pourquoi stocker sous forme de lipide ?

- ❖ Les lipides sont des molécules hydrophobes qui disposent donc d'un espace de stockage réduit dans les tissus vu qu'ils ne sont pas hydratés.
- ❖ Ce sont des molécules hautement oxydables prenant peu de places dans les cellules (pas de groupement volumineux, etc)
- ❖ Le poids moyen d'un individu est environ 80kg avec 16 kg de graisses. Si on voulait stocker la même quantité d'énergie sous forme de glycogène par exemple, le poids corporel moyen serait de 110kg.

*Les différents types de lipides :*

---

### I. Les Tryglycérides

Les Triglycérides correspondent à l'estérification de 3 AG sur un glycérol et représentent 30 à 60% des réserves énergétiques. Ce sont la principale forme de stockage d'énergie de l'organisme et leur propre stockage se fait dans le tissu adipeux (dans les gouttelettes lipidiques).

Leur synthèse/dégradation se fait sous contrôle hormonal de l'Insuline/Adrénaline :

- *L'insuline* qui va favoriser la lipogenèse afin de stocker les lipides
- *L'adrénaline* qui va favoriser la lipolyse

---

## II. Les AGNE

Les acides gras libres ou Acide Gras Non Estérifiés (AGNE), ne peuvent pas circuler librement dans le sang, ils doivent être liés à l'**albumine** qui peut transporter jusque 10 AG. La concentration des AGNE est donc très basse et n'augmente que très faiblement. On note une augmentation de cette concentration des AGNE lors d'une prise alimentaire ou chez les personnes en surpoids.

---

## III. Les Corps Cétoniques

Ils représentent la forme **hydrosoluble** des lipides, ils n'ont donc pas besoin de transporteurs sanguins et peuvent traverser la BHE. En situation normale, ces petites molécules sont quasi **absentes**, mais lors d'un jeûne prolongé, leur concentration peut être multipliée jusque x30.

Ils possèdent cependant un caractère **acide** s'ils s'accumulent et peuvent engendrer des coma acido-cétoniques.

*Selon la période, on ne retrouve pas les mêmes types de lipides dans le sang :*

- ❖ En Post Prandial : Chylomicrons, VLDL
- ❖ En période de jeûne et entre les repas : AGNE, CC

	Glucose	AG	CC
<b>Cerveau</b>	+		+
<b>Globule rouge</b>	+		
<b>Foie</b>		++	
<b>Muscle cardiaque</b>	+	++	+
<b>Muscle squelettique</b>	+	++	+

Les AG ne peuvent pas être utilisés par le **cerveau** à cause de la barrière hémato-encéphalique. Celui-ci utilise en revanche des CC et du Glucose

Le **foie** ne consomme pas de CC mais consomme des AG pour réaliser la NKG

Les **globules rouges** ne consomment pas d'AG car leur catabolisme se déroule dans la mitochondrie

Le **muscle** utilise des AG au repos et du Glucose+CC à l'effort

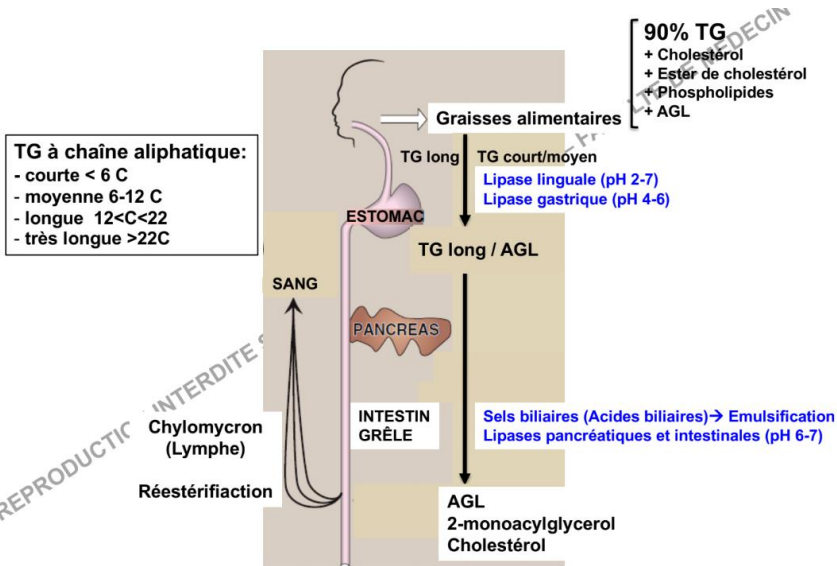
## 2. Phases du Métabolisme Lipidique

- ❖ En **hyperglycémie** : La sécrétion d'Insuline va :
  - stimuler la lipogenèse à partir de glucose en activant la glycolyse
  - inhiber la lipolyse intracellulaire et la céto-genèse.
- ❖ En **hypoglycémie** : La sécrétion d'Adrénaline va stimuler la lipolyse et la céto-genèse

### 3. Digestion et Absorption des Lipides

#### A. Digestion des Lipides

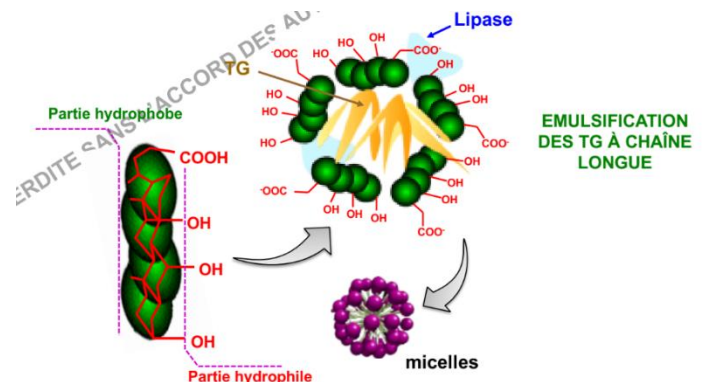
La digestion des lipides va dépendre de la longueur de la chaîne aliphatique des triglycérides :



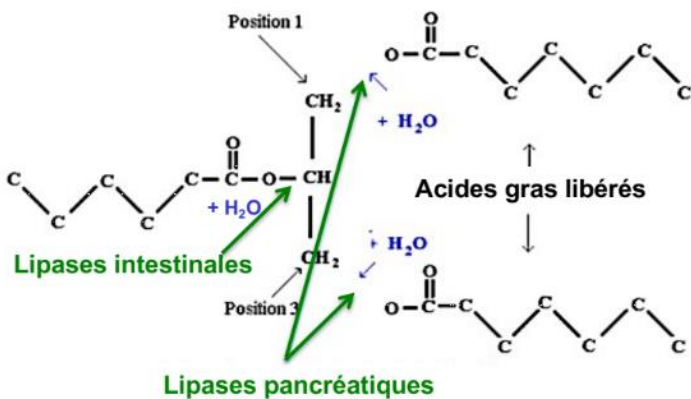
Les Triglycérides (TG) courts/moyens vont directement être absorbés au niveau de l'estomac via les lipases linguales/gastrique.

Les TG à chaîne longue vont être absorbés au niveau de l'intestin grâce aux sels biliaires, lipases pancréatiques et intestinales.

Les sels biliaires sont produits au niveau du foie et sécrétés par la bile. Ces sels biliaires sont des composés amphipatiques qui vont permettre la formation de micelles mixtes et la fixation des lipases en agissant comme des détergents (par emulsion).



L'action des lipases sur les TG à chaînes longues :



1) La lipase pancréatique libère d'abord un 2-MonoAcyl Glycérol + 2 AG en hydrolysant les liaisons en C1 et C3

2) La lipase intestinale libère ensuite 1 AG et un Glycérol

## B. Absorption des lipides alimentaires dans l'intestin grêle

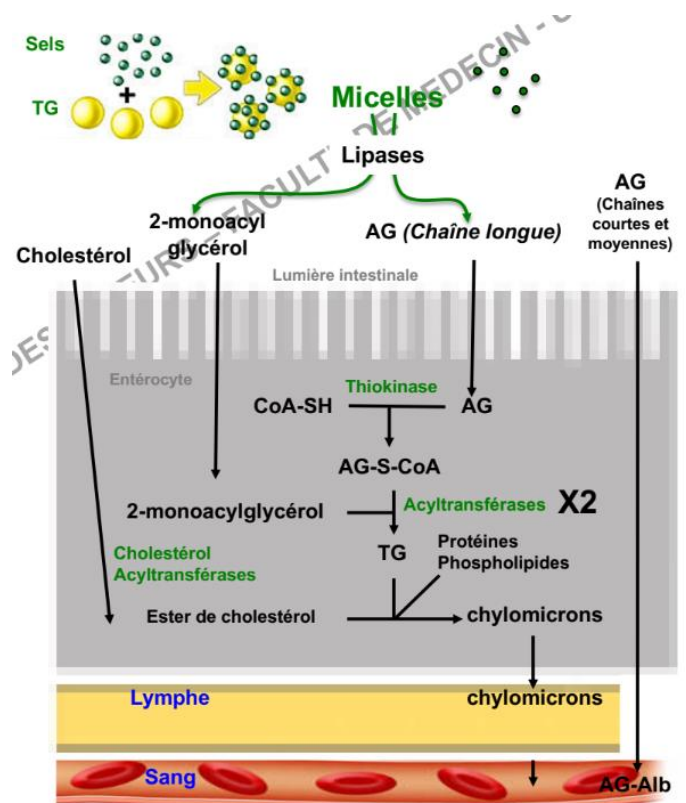
Suite à l'action des lipases, ces produits de l'hydrolyse vont être absorbés par l'intestin :

- ❖ Glycérol
- ❖ 2 MAG
- ❖ AGL
- ❖ Cholestérol

Les AG à courtes/moyennes chaînes vont pouvoir traverser l'entérocyte, passer directement dans le sang afin de se lier à l'albumine.

Les AG à chaîne longues vont être :

1. Activés par la **Thiokinase** en Acyl-CoA
2. Refixés sur un MAG afin de reformer un TG. Les TG alimentaires sont donc dégradés par les lipases et reformés dans l'intestin après l'absorption.
3. Ces TG vont ensuite être stockés avec du cholestérol, des phospholipides pour former des **chylomicrons** (lipoprotéines).
4. Les chylomicrons seront ensuite exocytés dans la lymphe avant de passer dans le sang.



*Impact de la prise alimentaire de lipides sur les prélèvements biologiques :*

- ❖ En **absence** de lipides, l'échantillon sera translucide
- ❖ En **présence** de lipides, l'échantillon sera plus trouble / latescent

*Malabsorption des lipides :*

Il s'agit d'un problème au niveau de la digestion et/ou de l'absorption des lipides ce qui entraîne leur accumulation dans les fèces donnant ce qu'on appelle une **stéatorrhée**. Cette maladie peut être due à une insuffisance pancréatique ou biliaire, ou encore liée à une diminution de la surface d'absorption (observée dans le cas de maladie cœliaque).

Une des solutions est de favoriser l'absorption de TG/AG à chaînes courte/moyenne.

## 4. Transport des lipides dans le sang :

Les lipides ont 3 origines : - alimentation

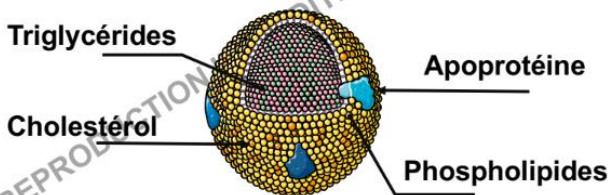
- synthèse endogène
- stockage dans le tissu adipeux

Quelque soit l'une de ces 3 origines les lipides devront être transportés dans le sang.

Les AG seront transportés par l'**albumine** (pouvant lier jusque 10 AG).

Les différents autres lipides seront transportés par diverses **lipoprotéines**

### Lipoprotéines



Les lipoprotéines sont des structures ayant un cœur **hydrophobe** composé de TG et cholestérol, et une surface composée de protéines et phospholipides.

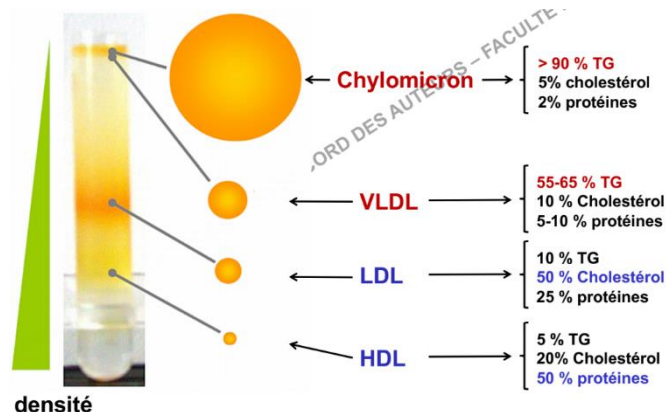
Comme les lipides sont moins denses que les protéines, la densité de ces lipoprotéines dépend du rapport lipides/protéines.

En fonction de la densité, on aura 5 types de lipoprotéines :

#### Chylomicrons

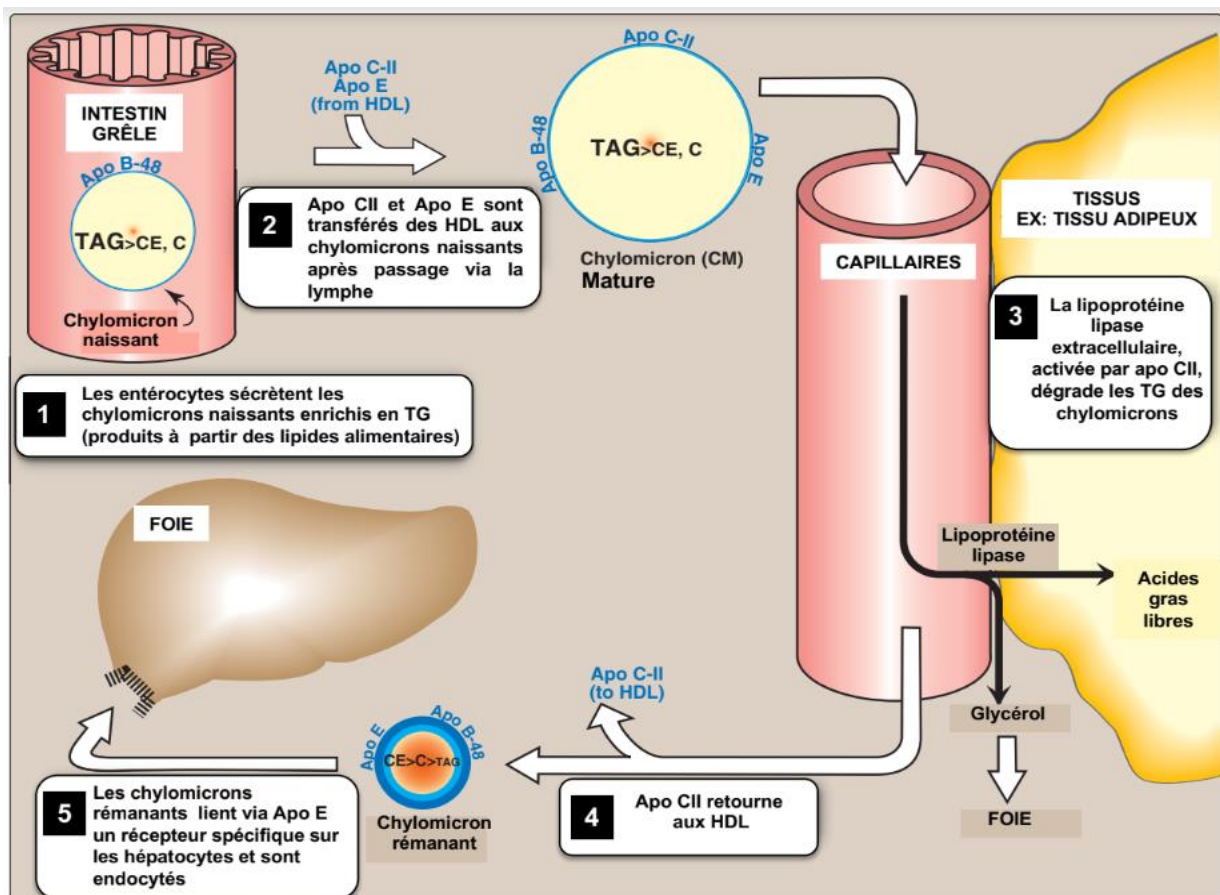
Très faible densité (90% de lipides), sert uniquement au transport de lipides alimentaires, synthétisés dans l'intestin

<b>VLDL</b>	Synthétisés dans le foie, faible densité, transport des TG endogènes vers les tissus périphériques
<b>IDL</b>	Densité intermédiaire
<b>LDL</b>	Faible densité, chargé en cholestérol estérifié
<b>HDL</b>	Haute densité, rapport protéine/lipide élevé



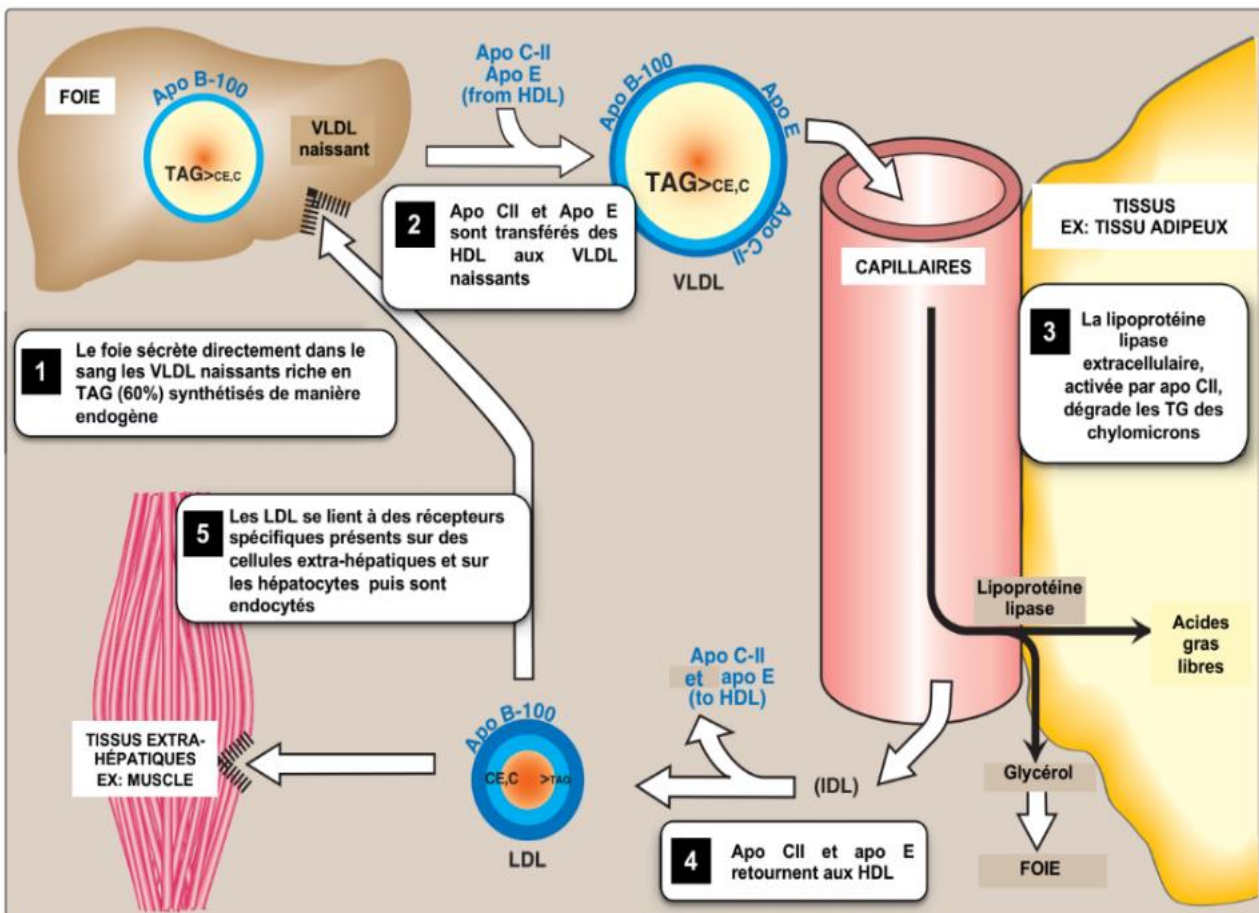
## Métabolisme des chylomicrons :

1. Le chylomicron **naissant** dans l'entérocyte sera sécrété dans le système lymphatique pour ensuite rejoindre le système sanguin. Il aura à ce moment-là une apoprotéine : l'**ApoB48**.
2. Une fois dans la circulation, il rencontre une autre lipoprotéine, le **HDL**, qui va lui céder deux autres apoprotéines afin qu'il devienne mature : l'**Apo CII** et l'**Apo E**.
3. Dans les capillaires, le chylomicron va être pris en charge par la **Lipoprotéine Lipase** (LPL), activée par Apo CII, qui va dégrader les TG endogènes et libérer des AG. Les AG vont rentrer dans l'adipocyte et le Glycérol retourne au niveau du foie pour permettre la biosynthèse des TG.
4. Le chylomicron rend ensuite ApoC2 aux HDL et devient un chylomicron **rémanent**.
5. ApoE sera ensuite reconnue par un récepteur au niveau du foie et endocyté par celui-ci.



## Métabolisme des VLDL/LDL :

1. Les VLDL vont naître dans le foie et transportent des TG **endogènes**. Leur Apoprotéine spécifique est **ApoB100**. Ils rejoignent directement le sang sans passer par le système lymphatique.
2. Les VLDL deviennent mature grâce à ApoCII et ApoE cédés par les HDL.
3. ApoCII va activer la LPL qui, au voisinage du Tissu Adipeux (TA), va hydrolyser les TG. Les AG iront au TA et le Glycérol au foie.
4. La libération des TG transforme les VLDL en **IDL**. Les IDL vont rendre Apo CII **et** Apo E aux HDL et se transformer en **LDL**.
5. Les LDL vont ensuite se lier à un récepteur spécifique de tissus extra-hépatiques ou hépatiques, et être endocytés.



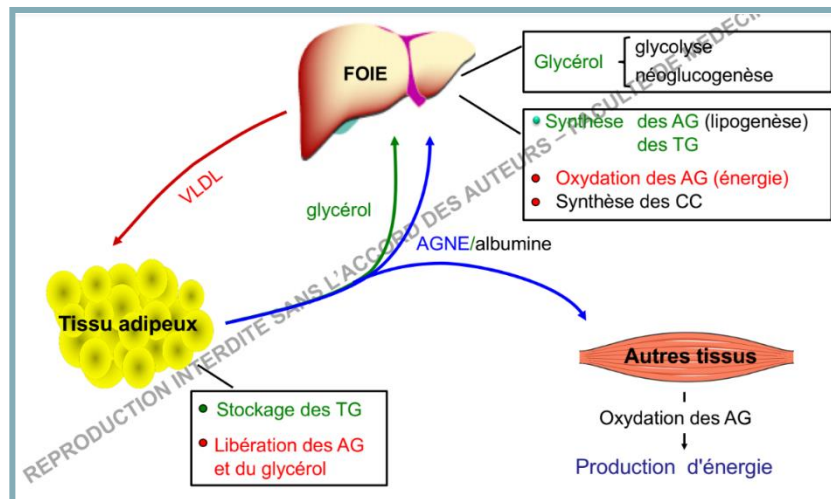
Les LDL et HDL sont composés essentiellement de *cholestérol* qui sera consommé par les tissus périphériques. Les LDL sont considérés comme le **mauvais** cholestérol contrairement aux HDL (qui apportent les apoprotéines aux lipoprotéines), leur accumulation sera pathologique et à l'origine des plaques d'athérome.

## Bilan Lipidique sanguin :

Le dépistage d'une **dislipidémie** repose sur le prélèvement de sérum à jeun de cholestérol et de TG. En bilan plus poussé on peut rechercher le cholestérol HDL ou LDL.

On peut également faire un *Lipoprotéinogramme* qui correspond à une électrophorèse des lipoprotéines.

Si 12h après un repas, on a des chylomicrons dans le sang, c'est pathologique.



## Hydrolyse extracellulaire des TG :

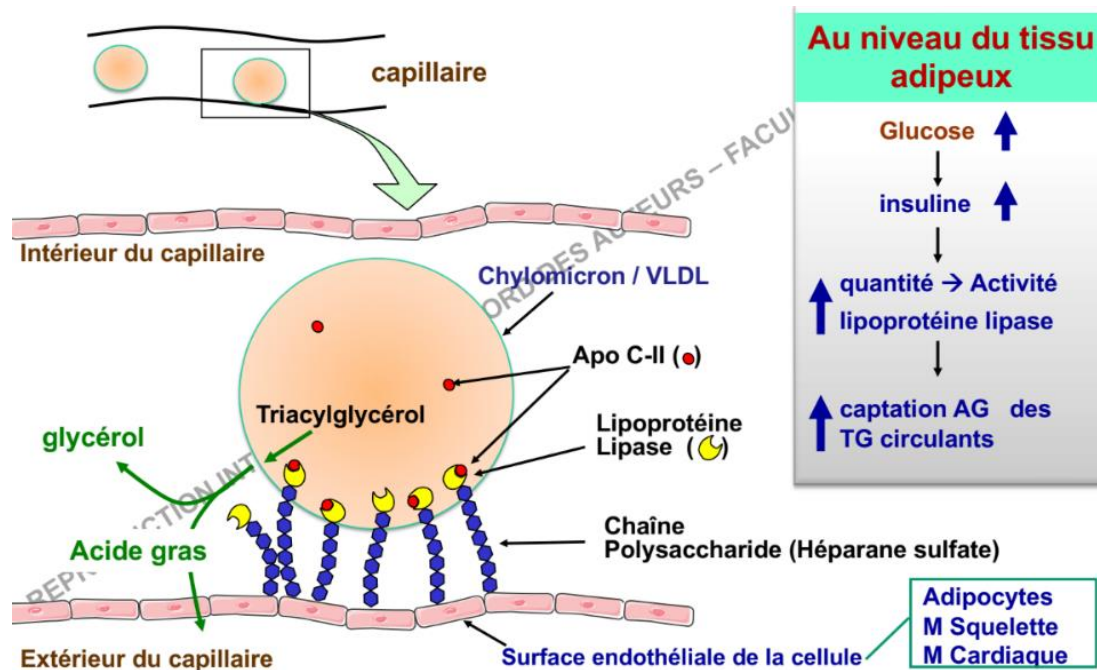
En post prandial :

Le chylomicron arrive à proximité du Tissu Adipeux dans les capillaires sanguins. La **LipoProtéine Lipase** (LPL) reconnaît Apo CII et hydrolyse les TG qui ne peuvent pas passer la membrane plasmique.

Cette LPL va être activée par l'insuline qui va **stimuler sa synthèse**. L'insuline augmente donc sa **quantité**, ce n'est pas une phosphorylation.

De ce fait, on dit que l'insuline va activer la lipolyse **EXTRAcellulaire**, c'est-à-dire en dehors de l'adipocyte, dans le capillaire (**X** : A ne surtout pas confondre avec la lipolyse).

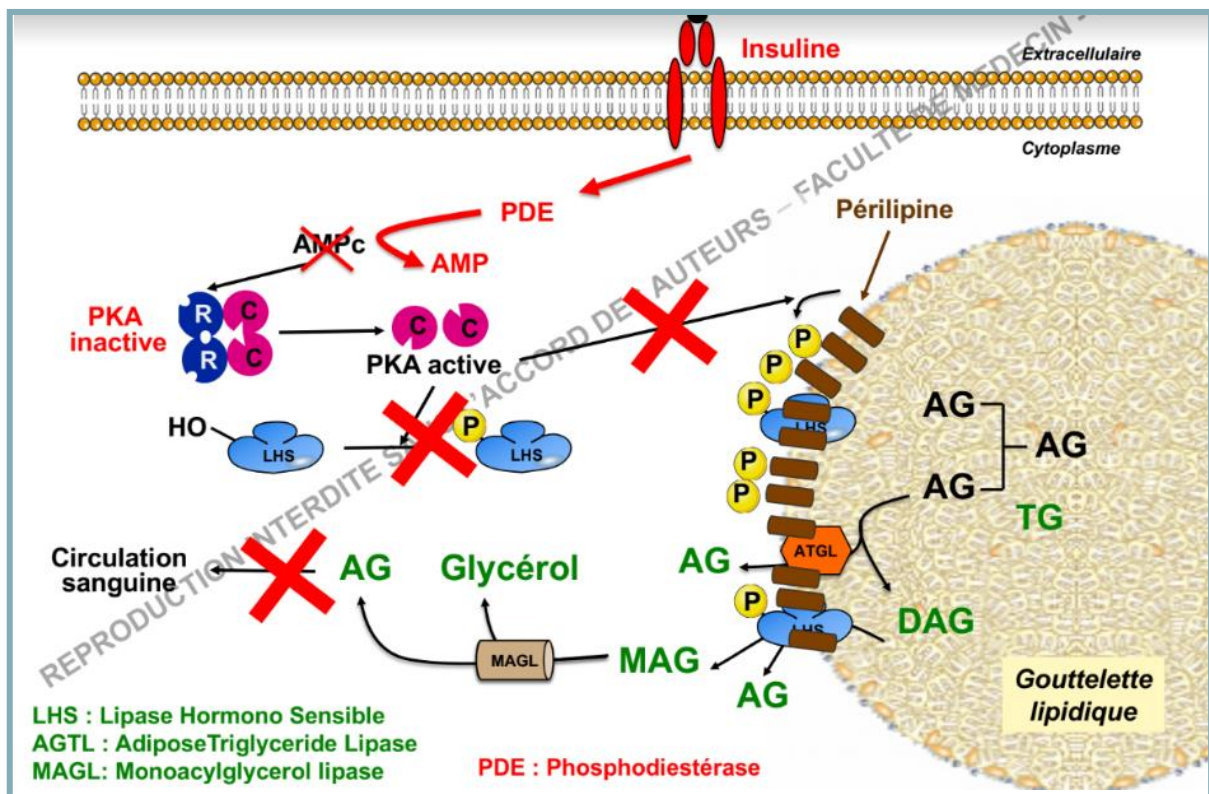
Les AG du TG hydrolysé rentrent donc dans la cellule avec une visée de stockage en post-prandial.



On dit que l'insuline active la lipolyse extracellulaire mais elle **inhibe** la lipolyse **INTRAcellulaire** car :

Elle active la **Phosphodiesterase** qui décyclise l'AMPc, la PKA ne sera donc pas activée et ne pourra pas phosphoryler la **Lipase Hormono Sensible (LHS)** et les **périllipines**.

Les périllipines non phosphorylés permettent de protéger la gouttelette lipidique contenant les TG de la LHS.



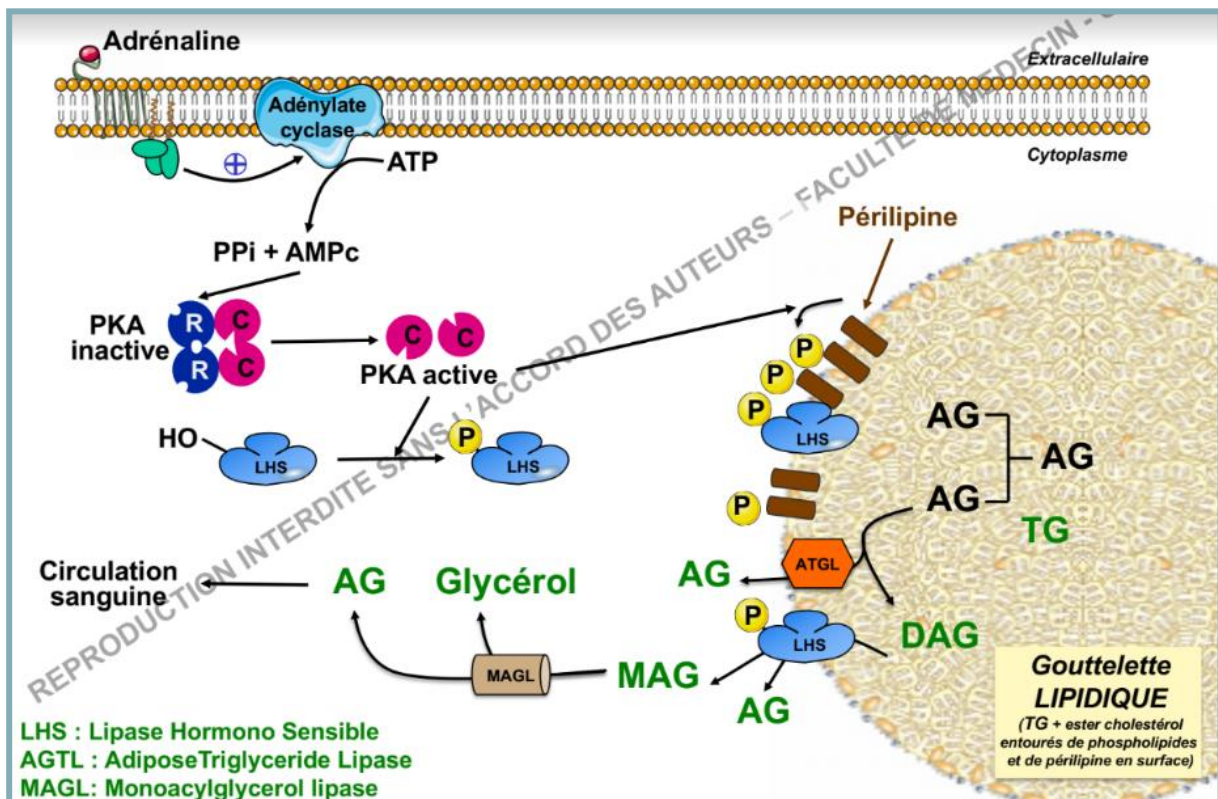
En période post-absorptive/de carence :

Lorsque l'**Adrénaline** se fixe sur son récepteur, on va avoir une activation de la PKA qui va aller phosphoryler les périllipines (ce qui va modifier leur conformation) et la LHS (qui va pouvoir se fixer sur les périllipines).

La fixation de la LHS sur les périllipines va permettre d'hydrolyser les TG des gouttelettes lipidiques :

1. Action de l'**Adipose Triglycérides Lipase** (ATGL) dans la gouttelette qui va hydrolyser le TG en **AG+DiAcyl Glycérol (DAG)**
2. Action de la LHS dans la gouttelette qui va hydrolyser le DAG en **AG+MAG**
3. Action de la **MAG Lipase** hors de la gouttelette qui va hydrolyser le MAG en **AG+Glycérol**

Les AG libérés circuleront grâce à l'albumine, et le glycérol ira faire la NGG.



RECAP DES FAMILLES :

- ❖ Insuline → Active la lipolyse EXTRAcellulaire et inhibe la lipolyse INTRAcellulaire
- ❖ Adrénaline → Active la lipolyse INTRAcellulaire