

Introduction au métabolisme lipidique

I) Généralités

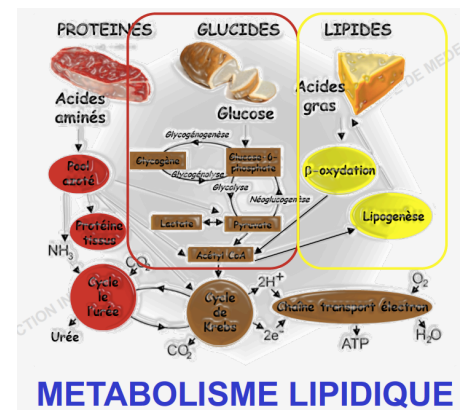
♥ Les lipides sont des molécules :

- **hautement énergétiques** → leur dégradation apporte 9 Kcal/g ou 37 KJ/g
- **hydrophobes** donc **constituent la membrane cellulaire** et ne **circulent pas librement dans la circulation sanguine (= nécessitent un système de transport)**.

♥ Ces lipides sont toujours **compartmentalisés** dans la membrane plasmique, stockés sous forme de **gouttelettes lipidiques** ou empaquetés avec des protéines dans la circulation sanguine.

♥ Le **métabolisme lipidique nécessite un fonctionnement aérobie dans la mitochondrie**

NB : Ils ne sont donc pas utilisables par les GR et le muscle lors d'une situation d'exercice intense.



Pourquoi stocker sous forme de lipides?

- ♥ L'énergie des lipides provient de la **chaîne aliphatique**, cet apport d'énergie sera donc différent en fonction de cette chaîne (qu'elle soit paire/impair, saturée/insaturée).
- ♥ Étant donné que les AG sont hydrophobes (donc non hydratés) elles disposent d'un **espace de stockage réduit** dans les tissus.
- Ils représentent **le plus de poids et le plus d'énergie** par rapport aux sucres des protéines
 - ✓ Le poids corporel moyen est d'environ 80kg et la **masse grasseuse représente 20%** de ce poids soit **16 kg**
 - ✓ Si cette quantité d'énergie était stockée uniquement sous la forme de glycogène hydraté le poids corporel serait de 110 kg

A) Les différents substrats lipidiques

Les triglycérides	♥ Correspondent à l'estérification de 3 AG sur un glycérol représentent 30 à 60% des réserves énergétiques (forme principale de stockage de l'énergie) ♥ Le tissu adipeux en est le lieu de stockage principal. ♥ Leur synthèse/ dégradation est sous contrôle hormonal : - l'insuline favorise la lipogenèse = stockage après synthèse de lipides - l'adrénaline stimule la lipolyse
Le cholestérol	♥ Utilisés pour la synthèse des membranes, des hormones stéroïdiennes, permet la production de phospholipides

Les phospholipides	♥ Constituants des membranes
Les AG libres ou non estérifiés (AGNE)	♥ Ne peuvent pas circuler librement dans le sang, ils doivent être liés à l'albumine qui peut transporter jusque 10 AG. ♥ Leur concentration est très basse et n'augmente que faiblement. On note une augmentation de cette concentration lors d'une prise alimentaire ou chez les personnes en surpoids.
Les corps cétoniques	♥ Forme hydrosoluble des lipides, donc n'ont pas besoin de transporteurs, ils circulent librement. ♥ En situation normale ils sont quasi absent mais lors d'un jeûne prolongé leur taux pourra être multiplié jusque 30x (ils seront produits par le foie) ♥ De par leur caractère acide, s'ils s'accumulent trop cela peut mener à des comas acido-cétoniques.

♥ La concentration de lipides plasmatiques varie en fonction de l'environnement nutritionnel :

- **AGNE** et les **CC** sont présents **entre les repas** : en post absorptif et lors du jeûne
- **Chylomicron**, **VLDL** abondants **après les repas** : post-prandial

B) Les substrats utilisés par les organes

	Glucose	AG	CC
Cerveau	+		+
Globule rouge	+		
Foie		++	
Muscle cardiaque	+	++	+
Muscle squelettique	+	++	+

♥ Le **cerveau** consomme : **glucose** et **CC**
 Il n'est PAS capable de consommer des AG à cause de la BHE

♥ Les **GR** consomment **exclusivement du glucose**.
 Ils ne peuvent PAS consommer d'AG car ils n'ont PAS de mitochondries

♥ Le **foie** consomme **exclusivement des AG**

♥ Les **muscles** cardiaques et squelettiques consomment au **repos les AG** et lors d'un **exercice le glucose et les CC** (pas d'AG car pas d'O₂)

C) Phases du métabolisme lipidique

♥ Ce métabolisme est directement lié au glucidique.

♥ Lorsque celui-ci est **défaillant**, lorsque le taux de glucose est trop bas, cela entraîne des **effets néfastes** (ex : afin de faire la NGG on va venir utiliser l'énergie de l'oxydation des AG)

♥ De même, le **glucose formé sous la forme de glycogène peut être stocké sous la forme de TG**.

♥ **L'objectif dans tous les cas est de maintenir une concentration physiologique en glucose (1g/L)**

♥ **L'objectif du métabolisme lipidique** est donc de maintenir un **apport de glucose suffisant** aux tissus dépendants de ce sucre, soit le cerveau et les GR ainsi :

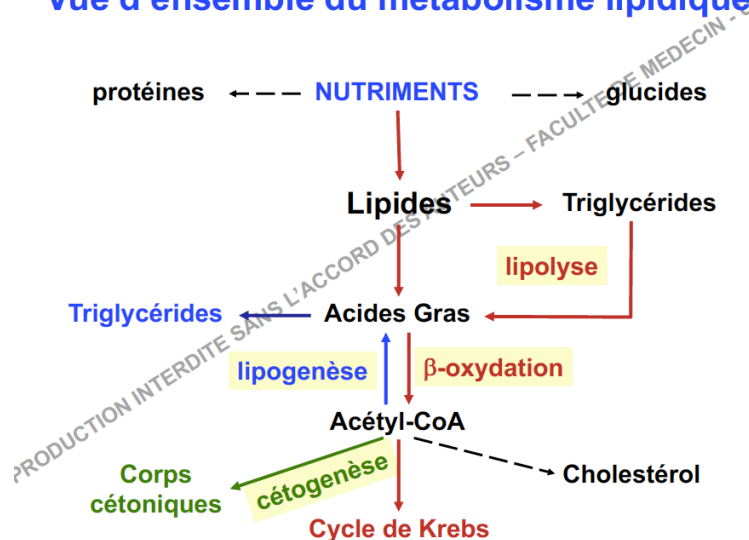
♦ **En situation d'hyperglycémie** : l'organisme va sécréter de **l'insuline** car on a un excès de nutriments et on veut éliminer au maximum le sucre dans le sang.

- On **stimule** la **synthèse d'AG** à partir de glucose, et on active aussi la **glycolyse**.
- On **bloque** la **dégradation des TG** présent dans le TA, et **inhibe** la **cétogenèse**

♦ **En situation d'hypoglycémie** : l'organisme va sécréter du **glucagon** et de **l'adrénaline** pour puiser dans ses réserves et continuer à bien fonctionner, donc à aller chercher de l'énergie.

- On stimule la **dégradation des TG = lipolyse** (relargue du glycérol + AG) et puis on entraîne la **Cétogenèse**.

Vue d'ensemble du métabolisme lipidique



♥ Si besoin, les **TG** seront utilisés dans la **B-ox** pour donner de l'**acétyl-CoA** et produire de l'énergie dans le **cycle de Krebs**.

→ **L'acétyl-CoA** est un **carrefour métabolique** qui peut :

- s'engager dans le **cycle de Krebs** pour produire de l'énergie
- faire de la **cétogénèse**
- s'engager dans la **voie du cholestérol**

♥ On va avoir une **balance** entre **B-ox** et **lipogénèse**.

II) Digestion des lipides

♥ Les graisses alimentaires sont composées à **90% de TG**.

♥ Après un bol alimentaire, on va **absorber les lipides** qui ne vont **pas pouvoir être utilisés tels-quels**.
↳ Il va falloir au préalable les **dégrader en mono-entités** que sont les **AG**.

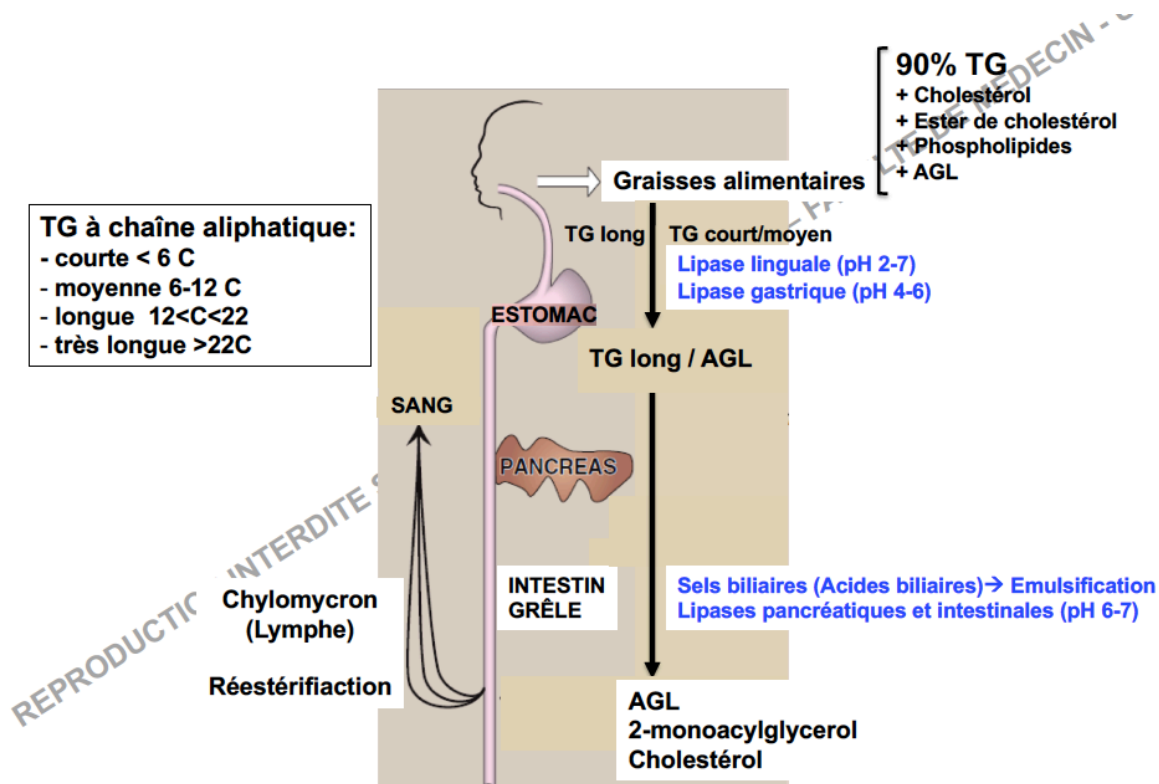
♥ On aura une **digestion différente en fonction des TG à chaîne courtes, moyennes ou longues**

Pour les TG courts et moyens :

- ♥ Vont commencer à être digérés par les **lipases linguales** (au niveau de la bouche) et **gastriques**
- ♥ **Libération d'AG libres** qui se retrouveront **directement dans la circulation sanguine**
- ♥ **Passant seuls à travers la mb entérocytaire** pour être transportés par l'albumine.

Pour les TG à chaîne longue :

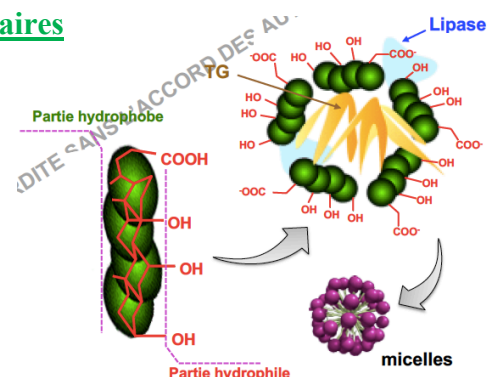
- ♥ Action des **lipases pancréatiques** et **intestinales**, au niveau de l'intestin grêle
- ♥ Les **sels biliaires** (acides biliaires) vont **aider les lipases intestinales** en fonctionnant comme des **détergents** : permettent une **émulsification des TG** et **libération d'AG**



⇒ Pour les TG courts/moyens, les lipases linguales et gastriques vont suffire à libérer les AG. Pour les **TG longs des acides biliaires sont sollicités**

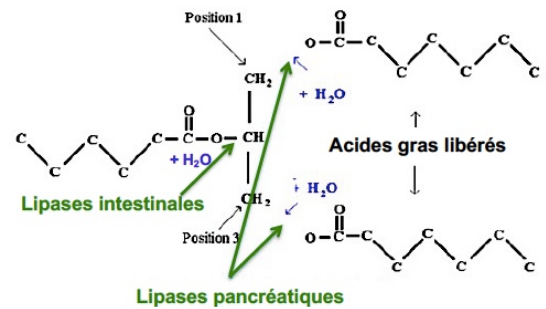
Point définition : Les sels biliaires

- ♥ Composés **amphiphiles** (partie hydrophile + hydrophobe)
- ♥ Synthétisés au niveau du foie et relargués au niveau du duodénum.
- ♥ Agissent comme des **détergents biologiques** (émulsifiants) permettant la formation des **micelles mixtes**, en **entourant les TG alimentaire afin de libérer des AG**.



L'action des lipases sur les TG à chaîne longue :

- 1) **Lipases pancréatiques** : hydrolyse les liaisons esters en **C1** et **C3**
→ libère 2 AG et un monoacylglycérol en C2
- 2) **Lipases intestins** → hydrolyse le **monoacylglycérol** en **C2** → libère 1 AG + 1 glycérol



III) Absorption des lipides dans l'intestin grêle

♥ Pour les TG à chaîne courte : ils **passent directement** dans le sang par diffusion et sont transportés par **l'albumine**

♥ Pour les TG à chaîne longue :

1) Les produits résultant des actions hydrolytiques des lipases pancréatiques et intestinale vont être **absorbés par la paroi intestinale** :

- 2-monoacylglycérols
- acides gras libres
- glycérol
- cholestérol

2) Ces produits d'hydrolyse **diffusent au travers de la membrane apicale des entérocytes**

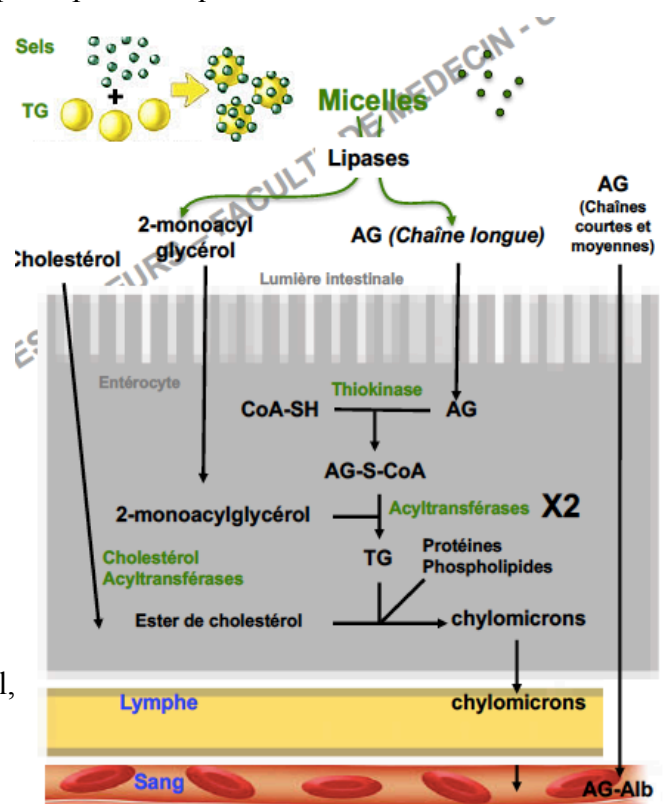
3) Dans les **entérocytes**, ils sont **re-estérifiés en TG** :

→ Les AG sont **activés par la thiokinase** en utilisant le **CoA-SH**

→ Par l'action successive de l'**acyl-transférase**, vont être **compactés avec du monoacyl-glycérol** et former des **TG**

4) Les **TG** seront **empaquetés** dans une structure **lipoprotéique** appelée **chylomicron** (ester de cholestérol, phospholipides et protéine).

5) Les **chylomicrons** vont passer dans un premier temps par la **lymphe** puis arriver dans la **circulation sanguine**



Impact de la prise alimentaire sur les prélèvements biologiques

Il y a une **différence des prélèvements sanguins** lorsque l'on est **à jeun ou non**. Un **bol alimentaire** riche en lipide **change l'opalescence** du prélèvement, il est :

- **limpide à jeun** et en **bonne santé**
- **lactescent** (opaque) **après un repas**

→ D'où l'importance d'être à jeun lors de prises de sang.

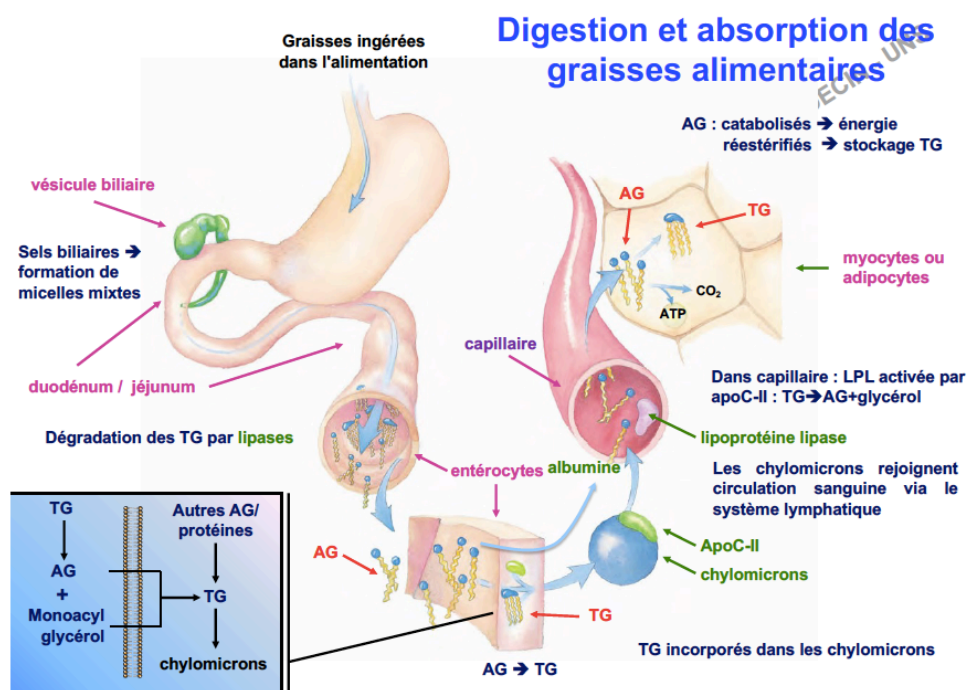
Malabsorption des lipides

♥ On peut avoir des **problèmes** au niveau de la **digestion et/ou de l'absorption des lipides** entraînant une **accumulation des TG à chaînes longues** dans les **fèces** = **Stéatorrhée**.

♥ Cela peut aussi se produire lors d'une **insuffisance pancréatique ou biliaire**, ou encore liée à une **diminution de la surface d'absorption** → observé dans le cas de **maladie cœliaque**.

→ On favorisera l'absorption de TG/AG à chaînes courtes, moyennes (produits laitiers) puisqu'ils sont plus facilement absorbés

SCHÉMA RECAP :



IV) Transport des lipides dans le sang

♥ On va avoir 3 sources différentes pour les lipides :

- Le régime **alimentaire**
- La **synthèse** dans le foie → **Lipogenèse**
- Le **stockage** dans le tissu adipeux → **Lipolyse**

♥ Quelles que soient leurs origines, les lipides **doivent être transportés** dans le sang car hydrophobe :

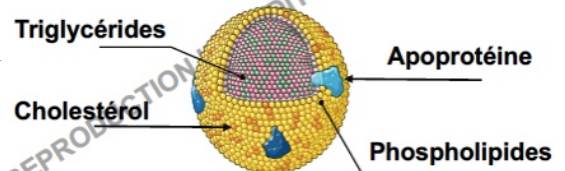
- Les **AG** libérés vont **s'associer à l'albumine** (peut lier jusqu'à 10 molécules d'AG)
- Les **autres lipides** sont transportés par des **Lipoprotéines** de divers types :
 - TG exogènes : Chylomicrons
 - TG endogènes : VLDL

A) Les Lipoprotéines

Point définition : les lipoprotéines

♥ **Seules formes de transport** du cholestérol et de ses dérivés, des TG, des phospholipides et des vitamines liposolubles. Sa structure est composée de :

- Un **Cœur hydrophobe** constitué de : **TG et Cholestérol**
- **A la Surface** : des **Apoprotéines et des phospholipides**



♥ Les lipides sont moins denses que les protéines

→ la **densité** des lipoprotéines dépend du **rapport lipide/ protéines** les composants.

♥ En fonction de leur **densité** et de leur **composition**, on aura 5 classes de lipoprotéines :

Chylomicron	Synthétisés dans intestin - très grande taille, faible densité due au rapport lipides (> 90%) / protéines ; Impliqués dans le transport des TG exogènes (provenant alimentation)
VLDL	Lipoprotéines synthétisées dans le foie - faible densité (~60% TG / ~10% protéines) - Impliquées dans le transport des TG endogènes (provenant du foie)
IDL	Lipoprotéines de densité intermédiaire
LDL	Lipoprotéines de faible densité fortement chargées en cholestérol estérifié
HDL	Lipoprotéines de haute densité due au rapport protéines / lipides élevé

♥ Après un repas :

- 1) Le **chylomicron** arrive par le biais de la **circulation sanguine** aux abords des **tissus périphériques**.
- 2) Il rencontre la **LPL**, présente à la **surface des capillaires sanguins** et **libère ses AG**.
→ On parle alors de **chylomicron rémanent** (= reliquat), il finit sa vie au niveau du **foie**.

♥ En cas d'hypoglycémie :

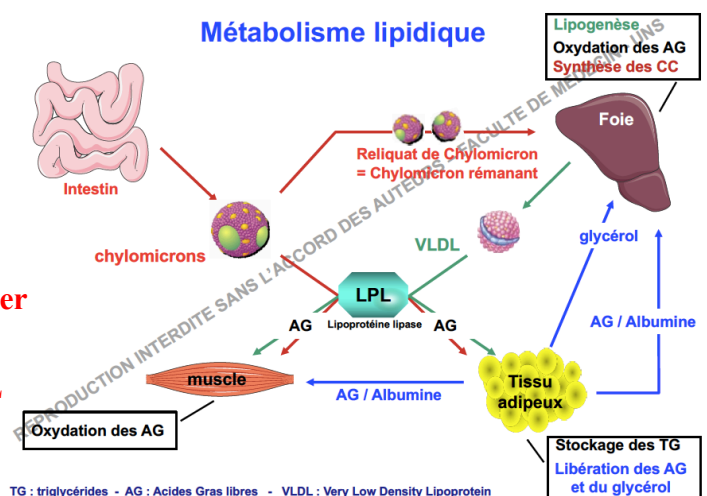
Au niveau du **foie** on peut avoir la **lipogenèse**.

- 1) Le **transport** entre le foie et le tissu cible se fait par les **VLDL**, qui au **contact de la LPL** vont **libérer les AG**.
- 2) Une fois libérés des TG on va les appeler les **IDL** puis des **LDL**.

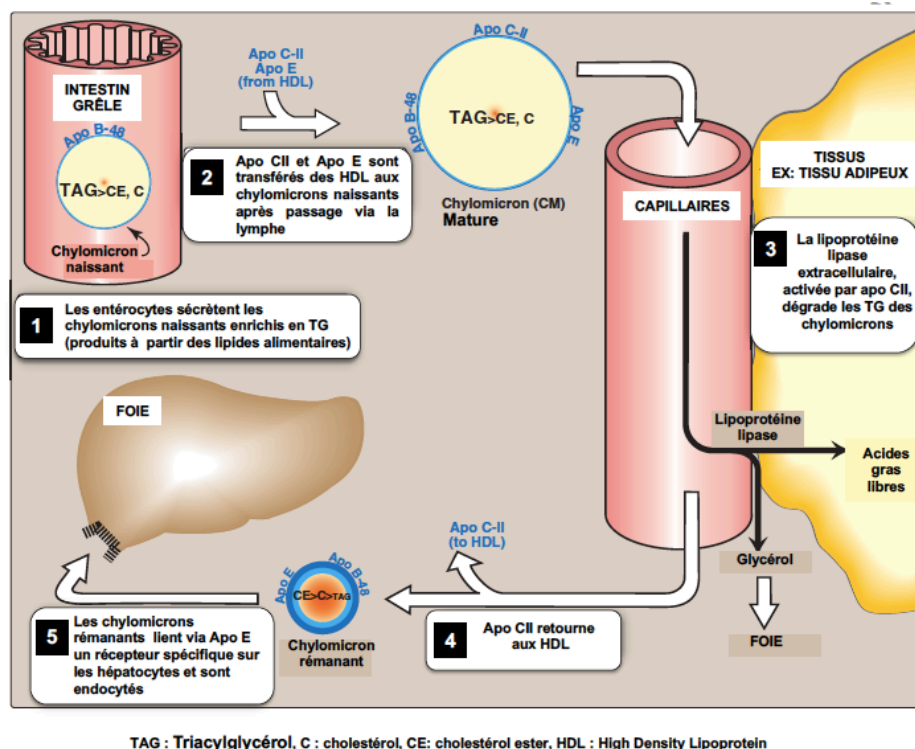
Lorsqu'on a besoin de **consommer les TG** :

lipolyse qui libère des **AG** transportés par **l'albumine**

+ libération de **glycérol** pouvant être **précurseur** de la **NGG** dans le foie.

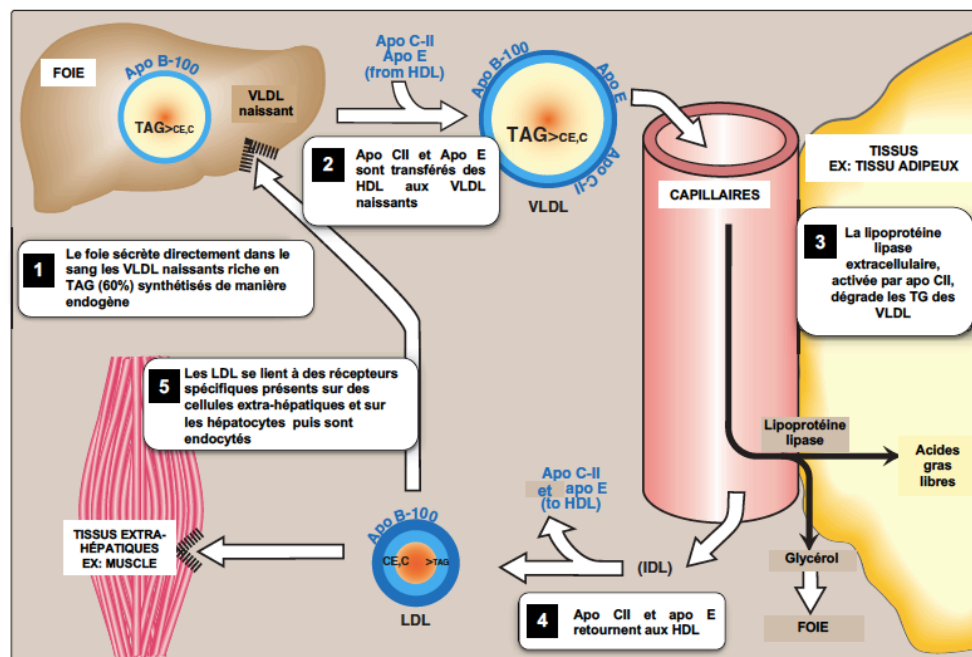


B) Le métabolisme des chylomicrons



- 1) Lorsque le chylomicron est synthétisé au niveau de la cellule entérocytaire, il va se retrouver dans la **circulation lymphatique**.
 → À ce moment-là il n'est **pas encore mature**. On parle de chylomicron **naissant**.
 → Il dispose à sa surface uniquement de **Apo B-48** qui est **spécifique du chylomicron**.
- 2) Lors de son arrivée dans la circulation sanguine, il va avoir à sa surface **Apo-C-II et Apo E** qui lui seront **donné par les lipoprotéines HDL**.
 → On parle alors de chylomicron **mature**.
- 3) Le chylomicron mature se retrouve au niveau de la circulation périphérique.
 ➤ On va avoir la **LPL** qui **hydrolyse les TG** : les **AG libérés vont être stockés au niveau du TA**, et le **glycérol va être relargué au niveau du foie**.
 ➤ Ce chylomicron s'est déversé de ces TG mais il reste encore des composants au sein de cette lipoprotéine.
- 4) Lorsqu'il va avoir quitter les tissus périphériques il va **redonner sa partie Apo C-II** à la molécule **HDL** qui lui a donné au départ, donc on parle de **chylomicron rémanent**.
 → En revanche il va **garder son Apo E** : elle va permettre à ce chylomicron d'être **capté par la cellule hépatocytaire** pour achever son métabolisme.

C) Le métabolisme des VLDL et LDL



TAG : Triacylglycérol, C : cholestérol, CE : cholestérol ester, HDL : High Density Lipoprotein

Les TG endogènes sont transportés à l'aide des VLDL.

- 1) On retrouve sur les VLDL l'**Apo-B-100** qui est **spécifique** à ces derniers. On parlera de **VLDL naissants**.
- 2) Ils vont maturer avec **Apo-C-II** et **Apo-E**, il sera à ce moment-là **mature**.
- 3) Il pourra aller **donner ces AG aux tissus périphériques**.
→ À ce moment-là, la molécule qui va en ressortir va être **IDL**.
- 4) **L'IDL** va **redonner son APO-C-II et APO-E à HDL**. On va obtenir un **LDL**.

À savoir : Le **LDL** gardera toujours son **Apo-B-100** qui lui permettra de se **faire reconnaître par les tissus périphériques et par le tissu hépatique**. Il pourra **apporter une bonne partie de cholestérol**.

- Les **chylomicrons** = essentiellement faits de TG, donc libérés d'eux, il ne reste plus grand-chose.
- Tandis que pour les LDL, il y a **moins de TG**, + **de cholestérol** et surtout + **de protéines** donc ils vont pouvoir **donner du cholestérol aux autres tissus**.

Point patho :

- ♥ Ces LDL participent à la formation des **plaques d'athéromes** = **plaques grasses** qui s'accumulent au niveau des vaisseaux sanguins et entraînent de **l'athérosclérose**.
→ Si cette plaque se détache cela peut donner des **infarctus du myocarde** (si le caillot → cœur) ou **des AVC** (si le caillot → cerveau).
- C'est pour cela qu'on dit que le **LDL est du mauvais cholestérol** (car + 50% de cholestérol)
- ♥ Les **HDL** apportent les apoprotéines (Apo C-II et Apo E) aux autres lipoprotéines. Ils sont **riches en protéines** (+++) = participent aux différents métabolismes lipoprotéiques.
→ C'est pour cela qu'on dit que le **HDL est du bon cholestérol**.

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**.

V) Hydrolyse EXTRAcellulaire des TG**Point définition : La Lipoprotéine lipase (LPL)**

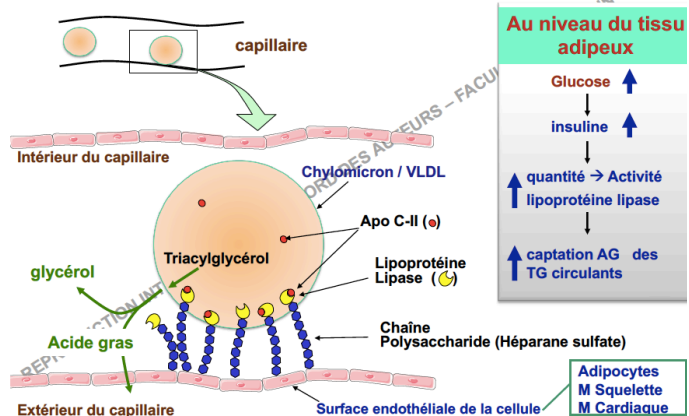
♥ La **LPL** est constituée d'une **chaîne de polysaccharides (héparane sulfate)** et est présente sur la **membrane des capillaires**++

♥ Elle va pouvoir **agir sur les TG** transportés par les **chylomicrons** et les **VLDL**.

♥ Elle **s'active en reconnaissant Apo-C-II** sur la lipoprotéine. Elle va alors **hydrolyser les TG** et **libérer des AG et le glycérol**.

= **Lipolyse EXTRA-cellulaire** (⚠ À ne pas confondre avec la lipolyse **INTRA-cellulaire**)

⇒ Donc pour fonctionner la LPL a besoin d'Apo-C-II

**♦ En situation post-prandiale :**

On va avoir une régulation de la lipolyse EXTRA-cellulaire par l'insuline :

♥ Elle va **augmenter la quantité = l'expression de la LPL++** et donc **augmenter la captation des AG** au niveau du TA. (en effet si on a de l'insuline c'est que l'on a eu un apport en glucose qui, au niveau du foie, a fait la lipogenèse)

♥ L'insuline va donc **réguler positivement le stockage de cette graisse**.

♥ Au niveau du TA on aura **re-estérification des AG** sous forme de TG dans la **gouttelette lipidique**.

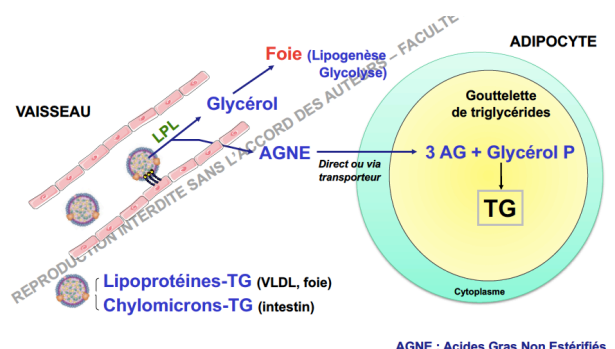
VI) Lipolyse INTRAcellulaire = Sortie des TG/ AG**♦ En situation de carence : on veut libérer des AG**

♥ La **LHS** = Lipase hormono-sensible **hydrolyse les TG** en **AG + glycérol-P**

♥ Les **AGNE** provenant de la lipolyse diffusent librement à travers la membrane des adipocytes pour rejoindre la circulation sanguine mais ils circulent liés à l'albumine.

♥ Le **glycérol** retourne vers le **Foie** pour y être métabolisé.

⚠ Les **AGNE** ne sont pas utilisés par : le cerveau (BHE), ni les GR (dépourvus des mitochondries)



VII) Régulation du métabolisme lipidique

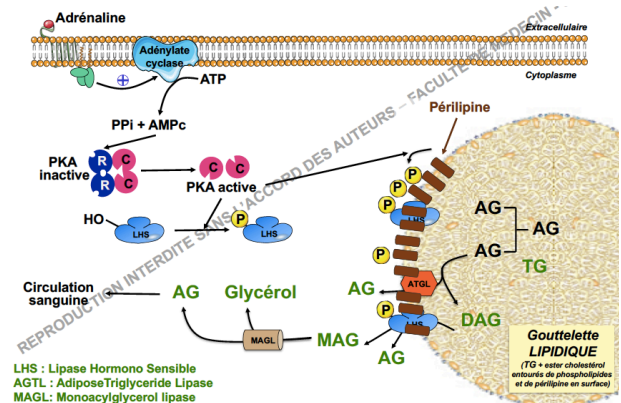
A) En période de carence

♥ Avant de commencer, il faut savoir que **à la surface de la gouttelette lipidique se trouve la périlipine**. Celle-ci va **rendre inaccessible les TG à la LHS** qui ne pourra donc pas les dégrader.

♥ On veut utiliser les TG : il va falloir que ces périlipines laissent l'accès à la LHS.

♥ Le **mécanisme de régulation** va être hormonal et le signal est celui donné par **l'adrénaline**.++

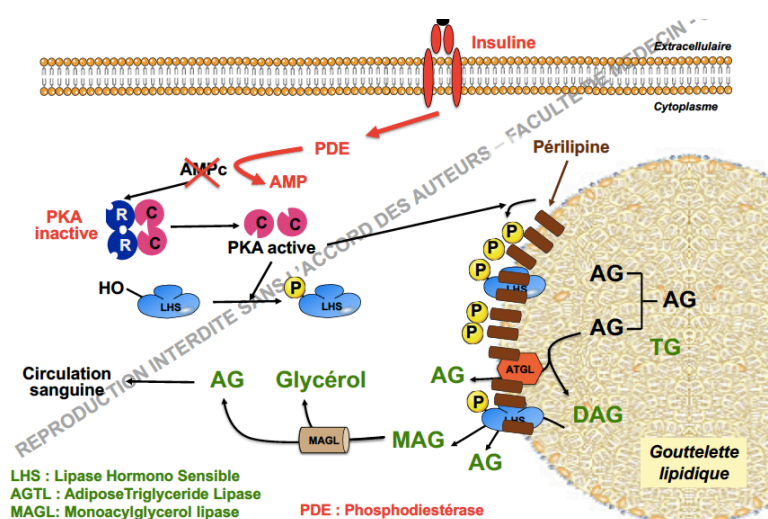
- 1) L'adrénaline va permettre de **produire de l'AMPC**.
- 2) L'augmentation de l'AMPC **active la PKA** qui va **phosphoryler la LHS et les périlipines**.
- 3) La **LHS** est **activée** et les **périlipines** changent de conformation **laissent l'accès aux TG libre**.



♥ Récemment deux autres lipases ont été identifiées : la **ATGL** et la **MAGL** (présente dans le cytoplasme).
→ Ces trois enzymes **participent à la dégradation des TG et libèrent des AG et des monoacylglycérols**.

A) En période d'apport alimentaire

♥ On va **bloquer la voie de dégradation des TG**. Cette **inhibition** de la voie se fait grâce à **l'insuline ++** :



♥ L'insuline va **stimuler** les **phosphodiesterases** qui transforment l'AMPc en AMP donc :

- 1) **Diminution** la concentration en **AMPc** intracellulaire donc diminution voir **arrêt** de l'activité de la **PKA**.
- 2) La **PKA** ne phosphorylera donc **plus** les **pérlipines** ni la **LHS**.
- 3) On n'aura **plus possibilité de dégradation des TG**

En revanche on **pourra stocker plus de TG** car **l'insuline** favorise la voie de **stockage**.

⇒ **DONC le couple insuline/adrénaline va jouer un rôle très important dans le métabolisme lipidique.**