

## Chapitre 6: Régulation hormonale du métabolisme lipidique

### Les lipides

- Les lipides couvrent **70%** des besoins énergétiques de l'organisme
- Ils ont deux origines:
  - ✓ **Exogène**: alimentation (animale et végétale)
  - ✓ **Endogène**: les glucides forment des lipides neutres ou triglycérides qui seront stockés dans le tissu adipeux (excès d'énergie)

## Fonctions des lipides

### Rôle énergétique

- Fournit l'énergie à l'organisme (catabolisme) en périodes de déficit
- Stockage de l'énergie (biosynthèse) en période d'excès d'énergie

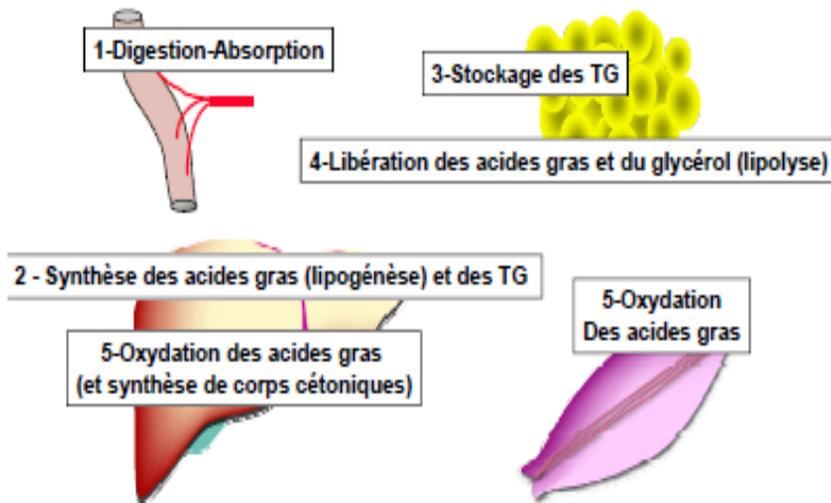
### Rôle structural

- Membranes cellulaires (phospholipides et cholestérol)
- Fluidité membranaires (taux de cholestérol)

### Rôle fonctionnel

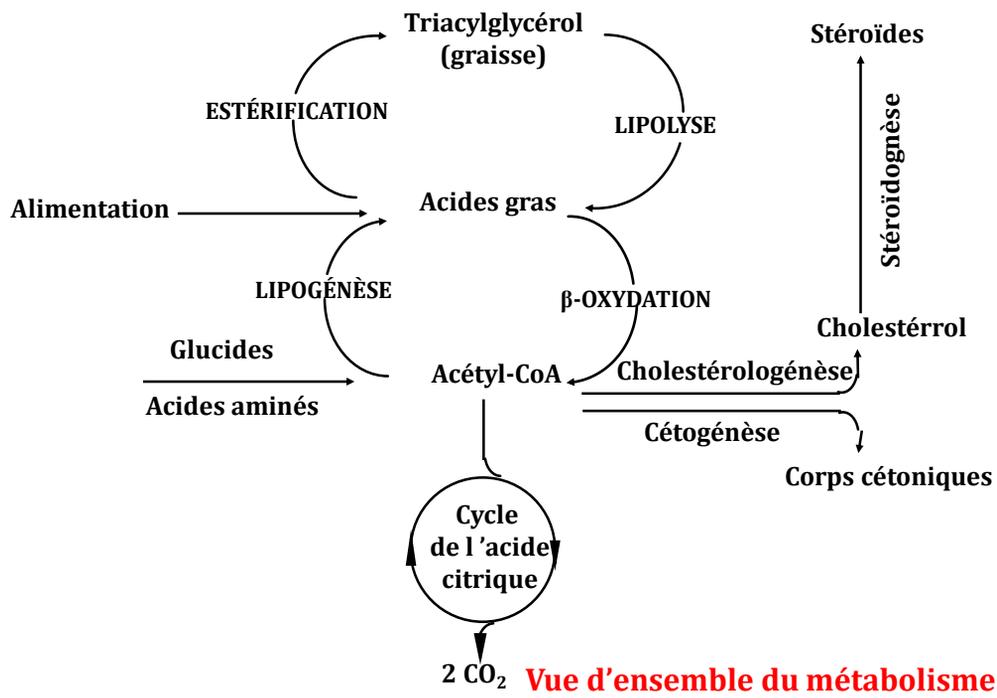
- Hormones et médiateurs
- Coenzymes
- Transporteurs d'électrons

## Métabolisme des lipides



TG : triglycérides

38

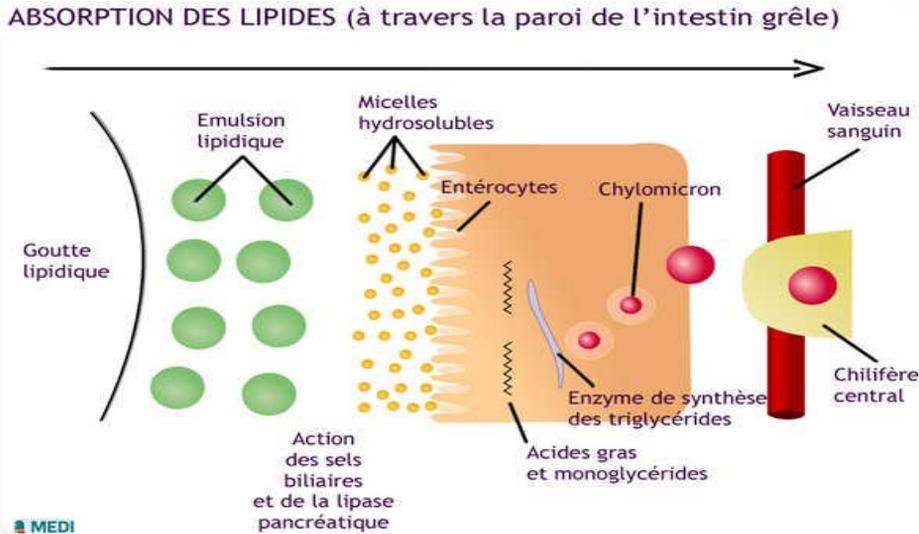


## Métabolisme des lipides

- Digestion, absorption et transport
- Lipolyse
- Oxydation des acides gras
- Cétogénèse
- Lipogénèse

## Métabolisme des lipides

### Digestion, absorption et transport

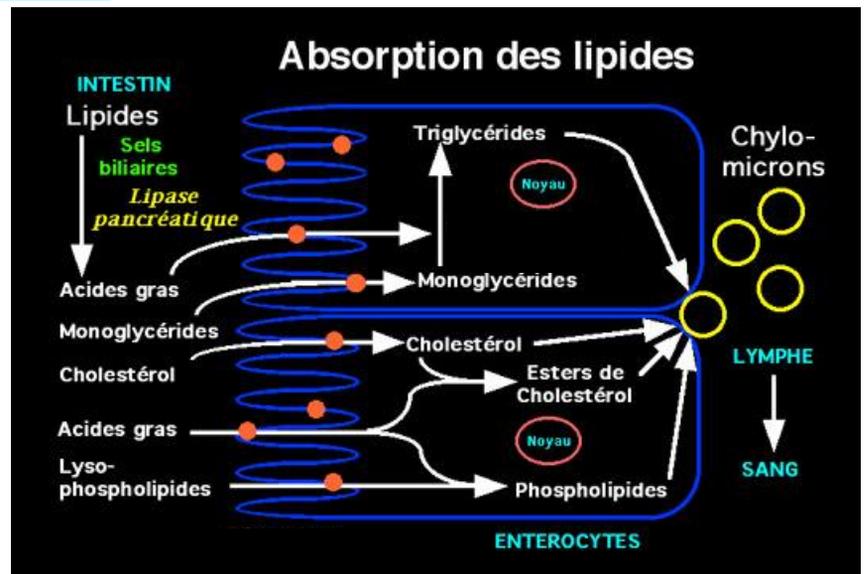


## Métabolisme des lipides

### Digestion, absorption et transport

#### Les lipides alimentaires

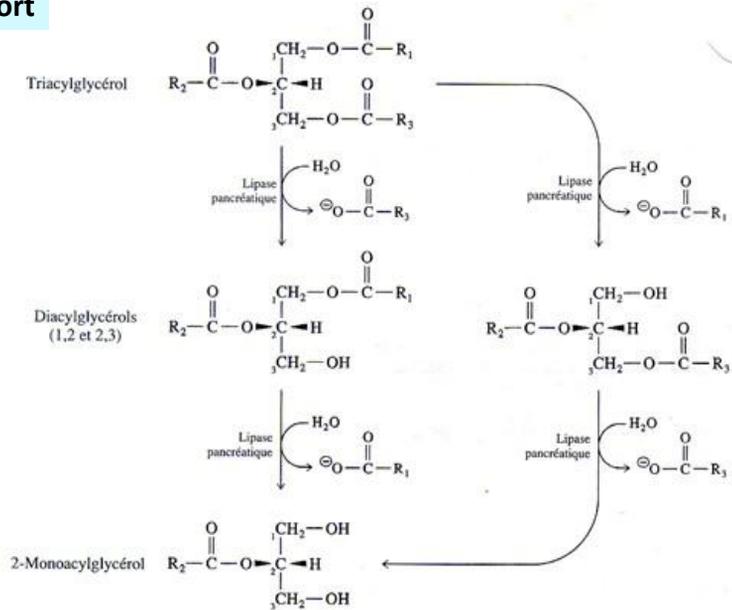
- ✓ Triacylglycérols
- ✓ Phospholipides
- ✓ Cholestérol
- **Émulsification par les sels biliaires** (accessibilité à la lipase pancréatique)
- **Dégradation par la lipase pancréatique**



## Métabolisme des lipides

### Digestion, absorption et transport

#### Dégradation de lipides alimentaires par la lipase pancréatique

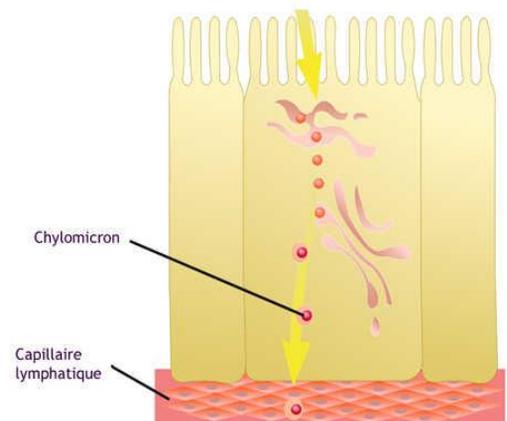


## Métabolisme des lipides

### Digestion, absorption et transport

- Les chylomicrons sont des lipoprotéines qui se forment en période de digestion
- Responsables du transport sanguin des lipides de l'intestin grêle vers les tissus périphériques

#### CHYLOMICRON

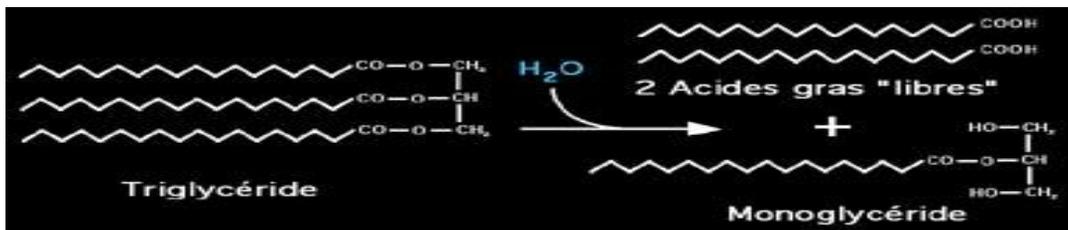


## Métabolisme des lipides

### Digestion, absorption et transport

#### Devenir des chylomicrons

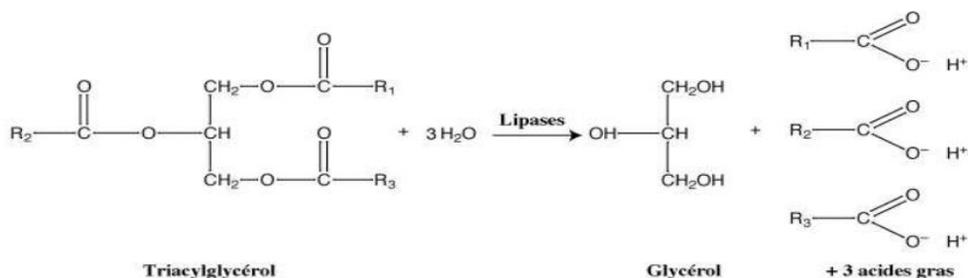
- ✓ Les triglycérides des chylomicrons sont hydrolysés en glycérol et acides gras libres sous l'action de la lipoprotéine lipase (enzyme de l'endothélium des capillaires sanguins du tissu adipeux, des muscles et du foie = organes utilisant les AG comme substrats)
- ✓ Les acides gras libres entrent dans les cellules
- ✓ Les chylomicrons résiduels sont dégradés dans le foie (lysosomes)



## Métabolisme des lipides

### Lipolyse

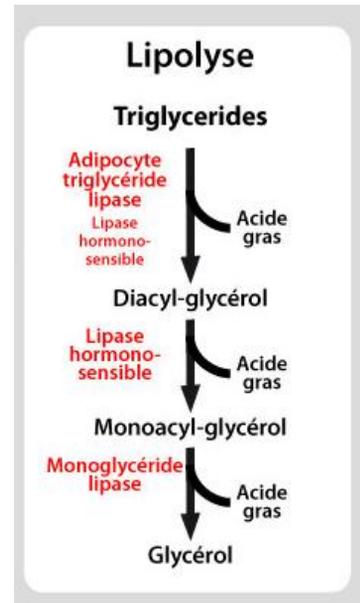
- Est la dégradation des triglycérides du tissu adipeux
- A lieu dans le cytosol de l'adipocyte
- Libère des acides gras libres non estérifiés (AGLNE) et du glycérol



## Métabolisme des lipides

### Lipolyse

- Se fait sous l'action des lipases (3 types: *triglycéride lipase* ou *triacylglycérol lipase*, *diacylglycérol lipase* et *monoacylglycérol lipase*)
- **La triglycéride lipase** est hormonosensible (soumise à régulation)
- Les *di- et monoglycéride lipases* ne sont pas sujettes à régulation



## Métabolisme des lipides

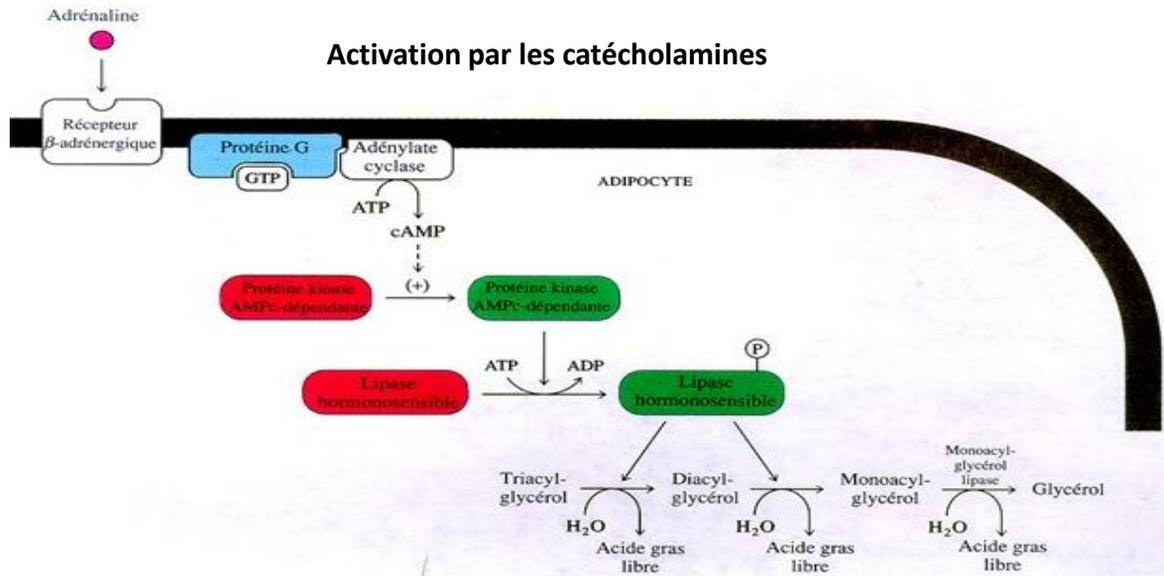
### Régulation de la lipolyse

#### La lipolyse a lieu en situation post absorptive

- Chute de l'insulinémie
- Augmentation de la concentration des catécholamines
- Activation de la lipolyse (activation de la lipase hormono-sensible du tissu adipeux)

## Métabolisme des lipides

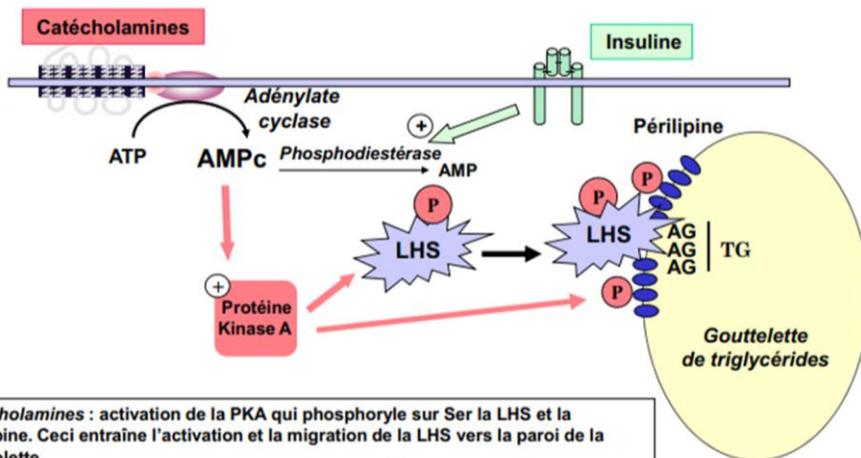
### Régulation de la lipolyse



## Métabolisme des lipides

### Régulation de la lipolyse

#### Inhibition par l'insuline

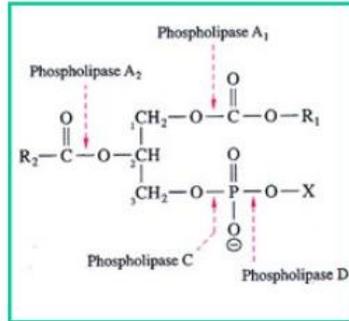


**Catécholamines** : activation de la PKA qui phosphoryle sur Ser la LHS et la périlipine. Ceci entraîne l'activation et la migration de la LHS vers la paroi de la gouttelette

**Insuline** : inactivation de la PKA par dégradation de l'AMPc

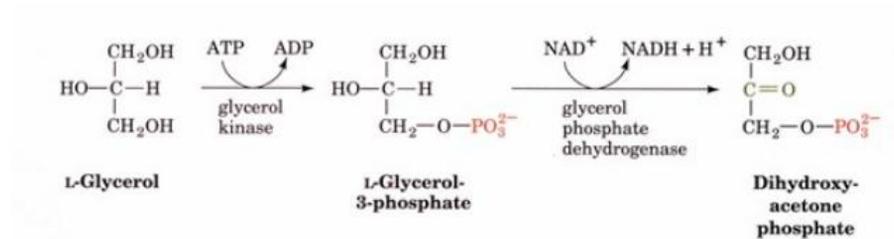
## Métabolisme des lipides

### Lipolyse



Destinés du  
glycérol

Le glycérol est transporté vers le foie : substrat  
de la **néoglucogénèse**



## Métabolisme des lipides

### Lipolyse

Destinés des  
AGLNE:  
Production de  
l'énergie

Transportés par l'albumine vers:

- Tissus consommateurs d'acides gras (muscle squelettique, cœur et foie): **β-oxydation**
- Foie: **Cétogénèse** (synthèse des corps cétoniques pour les organes gluco-dépendants)

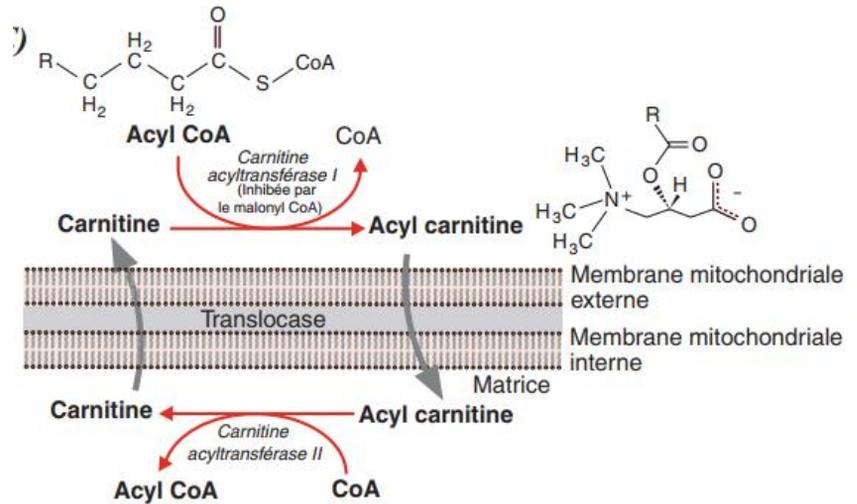


## Métabolisme des lipides

### La $\beta$ -oxydation

#### 2. Transfert dans la matrice mitochondriale

Enzymes impliquées: CAT I, CAT II et une translocase

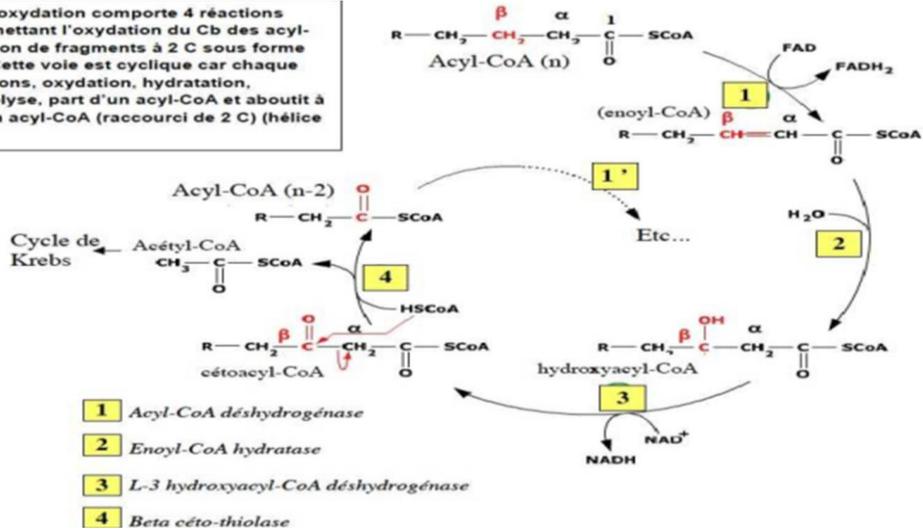


## Métabolisme des lipides

### La $\beta$ -oxydation

#### 3. Voie de la $\beta$ -oxydation (hélice de Lypen)

- La voie de la  $\beta$  oxydation comporte 4 réactions récurrentes permettant l'oxydation du C $\beta$  des acyl-CoA et la libération de fragments à 2 C sous forme d'acétyl-CoA. - Cette voie est cyclique car chaque étape de 4 réactions, oxydation, hydratation, oxydation et thiolase, part d'un acyl-CoA et aboutit à la formation d'un acyl-CoA (raccourci de 2 C) (hélice de Lypen).



## Métabolisme des lipides

### La $\beta$ -oxydation

#### 4. Rendement de la $\beta$ -oxydation

- Un tour d'hélice qui raccourcit de 2C  

$$C_n\text{-acyl-CoA} + \text{FAD} + \text{NAD}^+ + (\text{H}_2\text{O}) + \text{CoA} \longrightarrow C_{n-2}\text{-acyl CoA} + \text{FADH}_2 + \text{NADH, H}^+ + \text{acétyl-CoA}$$
- Exemple du palmitoyl CoA (acyl CoA en C 16) = 7 cycles de réactions  

$$\text{Palmitoyl-CoA} + 7 \text{ FAD} + 7 \text{ NAD}^+ + 7 \text{ CoA} + 7 \text{ H}_2\text{O} \longrightarrow 8 \text{ acétyl-CoA} + 7 \text{ FADH}_2 + 7 \text{ NADH, H}^+$$
- Chaque NADH, H<sup>+</sup> oxydé dans la chaîne respiratoire permet la formation de 3 liaisons riches en énergie d'ATP.
- Chaque FADH<sub>2</sub> de 2 liaisons d'ATP.
- Chaque acétyl-CoA oxydé par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire fournit 12 liaisons d'ATP.
- Le bilan de l'oxydation du palmitoyl-CoA est donc de :  

$$7 \times 3 + 7 \times 2 + 8 \times 12 = 131 \text{ ATP}$$
- Le bilan de l'oxydation du palmitate est de  $131 - 2 = 129$  liaisons d'ATP

## Métabolisme des lipides

### La $\beta$ -oxydation

#### 4. Rendement de la $\beta$ -oxydation

Le bilan de l'oxydation du stéaryl-CoA (18 carbones) est de :

$$8 \times 3 + 8 \times 2 + 9 \times 12 = 148 \text{ ATP}$$

Le bilan de l'oxydation du stéarate est de  $148 - 2 = 146 \text{ ATP}$

Comparaison avec l'oxydation de 3 molécules de glucose (18 Carbones):

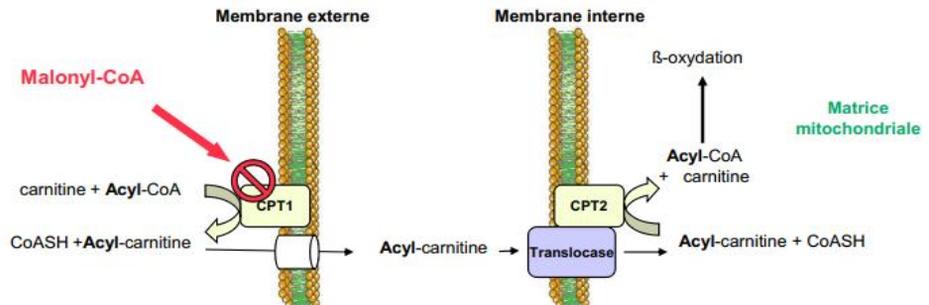
$$38 \times 3 = 114 \text{ ATP}$$

## Métabolisme des lipides

### La $\beta$ -oxydation

#### 5. Régulation allostérique

Le malonyl-CoA est un intermédiaire de la synthèse des acides gras (lipogénèse), une voie métabolique active lorsque l'apport de glucose est élevé. Il est synthétisé par l'acétyl-CoA carboxylase.



*Le malonyl CoA inhibe la CAT I, donc l'entrée des acides gras et donc la  $\beta$ -oxydation*

## Métabolisme des lipides

### La cétogénèse

- La cétogénèse est un processus qui se déroule dans la mitochondrie des hépatocytes (non utilisés par les foie)
- L'acétyl-CoA formé par la dégradation des acides gras est un substrat de la cétogénèse : biosynthèse des corps cétonique
- Les corps cétoniques sont des composés hydrosolubles rapidement mobilisables (oxydés)
- Utilisés comme substrats énergétiques en remplacement du glucose (organes gluco-dépendants) en situation de jeûne et de diabète

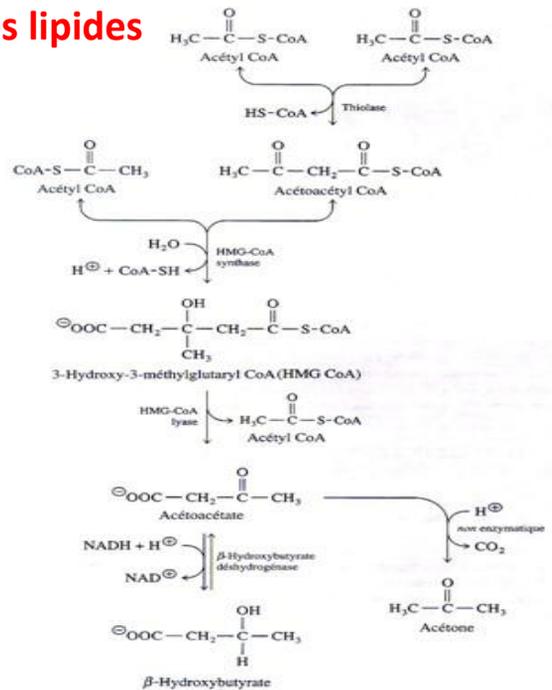
## Métabolisme des lipides

### La cétogénèse

Les corps cétoniques sont:

- ✓ Acétoacétate
- ✓  $\beta$ -hydroxybutyrate
- ✓ Acétone

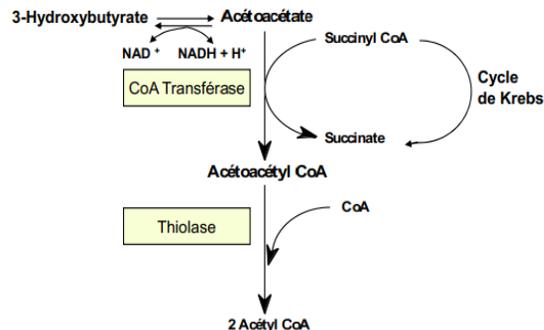
- L'acétoacétate est formé en trois étapes à partir d'acétyl CoA (précurseur) avec le bilan suivant :  
 $2 \text{ acétyl CoA} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{acétoacétate} + 2 \text{ CoASH}$
- La réduction de l'acétoacétate donne du  $\beta$ -hydroxybutyrate
- L'acétoacétate subit une décarboxylation lente et spontanée (non enzymatique) en acétone



## Métabolisme des lipides

### La cétogénèse

#### Utilisation des corps cétoniques



Organes gluco-dépendants: Cerveau surtout, muscle oxydatif, cortex rénal

#### Remarque

- Le produit de décarboxylation non-enzymatique de l'acétoacétate est l'acétone (volatil) dont on peut détecter la présence dans l'haleine (indice d'une concentration élevée de corps cétoniques dans le sang)
- En revanche, un excès de formation d'acétone dans le sang peut entraîner une diminution du pH sanguin (acidose) qui, si elle persiste, conduit à un coma mortel

## Métabolisme des lipides

### Lipogenèse

La biosynthèse des acides gras et des lipides répond à deux impératifs dans la cellule:

- Fourniture des acides gras nécessaires à la synthèse des lipides de structure ;
- Mise en réserve de l'énergie

Lorsque les aliments sont trop riches et excèdent les besoins de l'organisme, les lipides sont stockés dans le tissu adipeux

## Métabolisme des lipides

### Lipogenèse (synthèse des acides gras)

La majorité des AG sont **exogènes**

La synthèse des acides gras est entièrement cytosolique

La synthèse **endogène** des AG nécessite :

- de l'énergie apportée par l'ATP
- du pouvoir réducteur, fourni sous forme de NADPH,H+ (provenant essentiellement de la voie des pentoses phosphates)
- des précurseurs: le précurseur de la lipogenèse est l'acétyl-CoA

## Métabolisme des lipides

### Lipogenèse (synthèse des acides gras)

L'acétyl-CoA provient de :

- la  $\beta$ -oxydation des acides gras
- de l'oxydation du pyruvate
- de la dégradation oxydative des acides aminés cétogènes

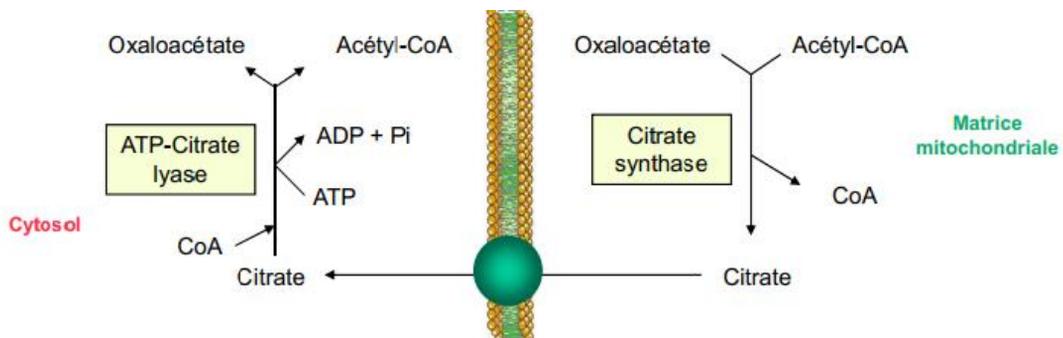
Lieu:

- Foie (principalement)
- Glande mammaire en lactation
- Adipocytes (à moindre degré)

## Métabolisme des lipides

### Lipogenèse (synthèse des acides gras)

#### Transport du radical Acétyl vers le cytosol



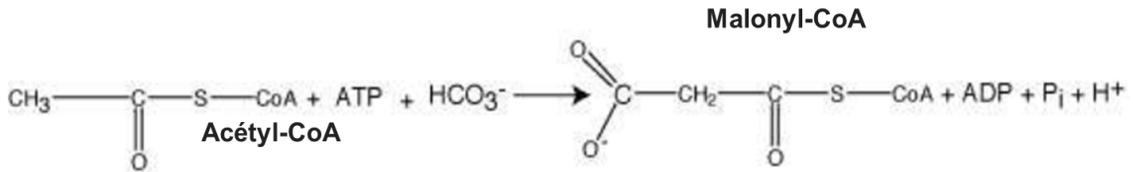
Seul le radical acétyl est transporté à travers la membrane interne par le système citrate

## Métabolisme des lipides

### Lipogenèse (synthèse des acides gras)

#### Formation du malonyl-CoA

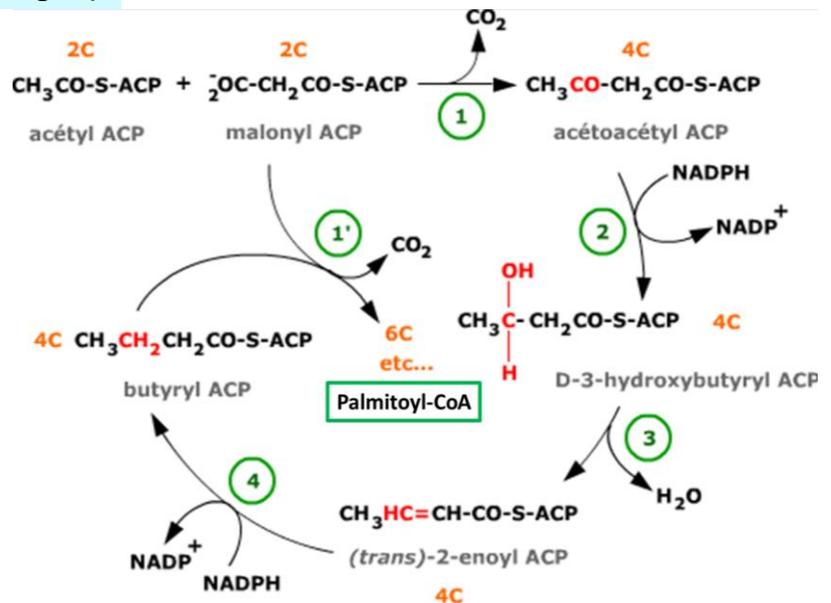
Acétyl-CoA carboxylase : enzyme à biotine



## Métabolisme des lipides

### Lipogenèse (synthèse des acides gras)

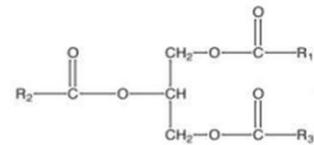
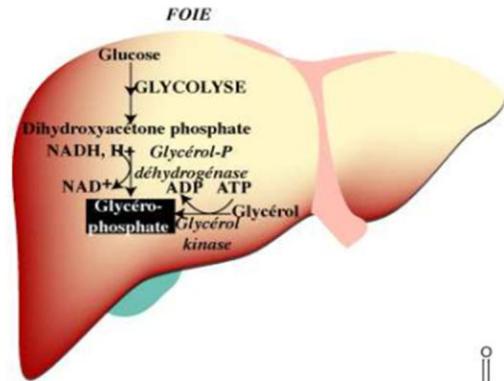
#### Formation des acides gras



## Synthèse des triglycérides

### Synthèse du glycéro-phosphate

- Synthèse à partir du glucose dans le foie et le tissu adipeux
- Synthèse à partir du glycérol dans le foie.

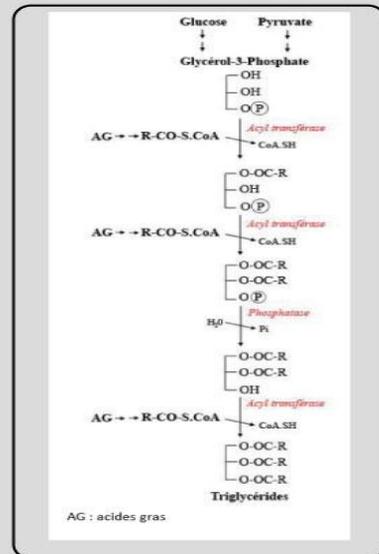
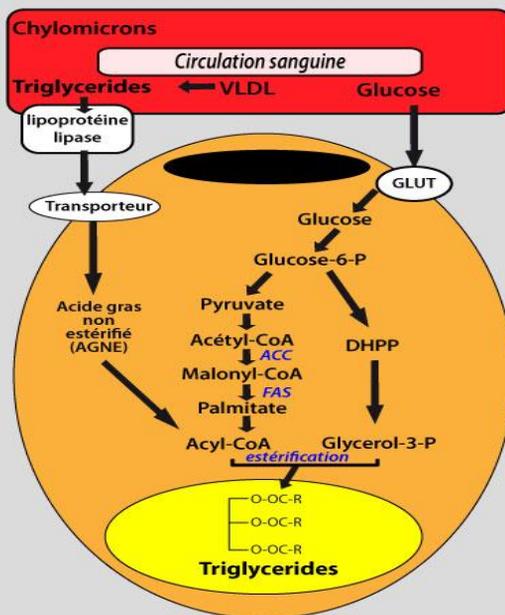


Triglycéride

### Synthèse des triglycérides

- Conversion de l'acide gras libre en acyl-CoA par l'acyl-CoA synthétase.
- Synthèse d'un triglycéride à partir de 3 acyl-CoA et d'un glycérol-P
- Dans le foie : les triglycérides synthétisés sont exportés vers le tissu adipeux par les VLDL.
- Dans le tissu adipeux : les triglycérides sont stockés dans la cellule.

## Lipogénèse et synthèse des triglycérides dans l'adipocyte (état post-prandial)

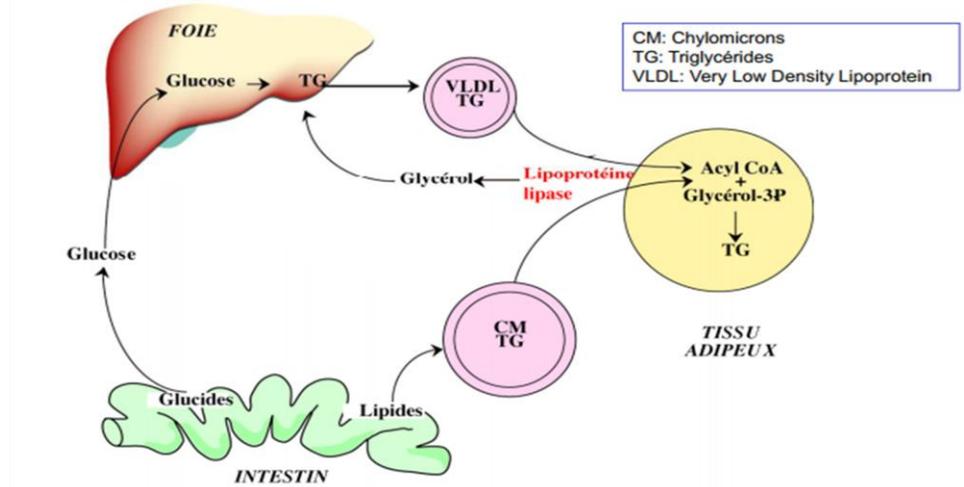


VLDL : very low density lipoprotein  
 ACC : acetyl Coenzyme A carboxylase  
 FAS : fatty acid synthase  
 DHPP : dihydroxyacétone phosphate

## Transport des triglycérides

### Transport des triglycérides dans la circulation : rôle des lipoprotéines, chylomicrons et VLDL

CM : chylomicrons : TG + apoprotéines  
VLDL : TG + apoprotéines



## Métabolisme des lipides

### Lipogenèse

#### Régulation allostérique

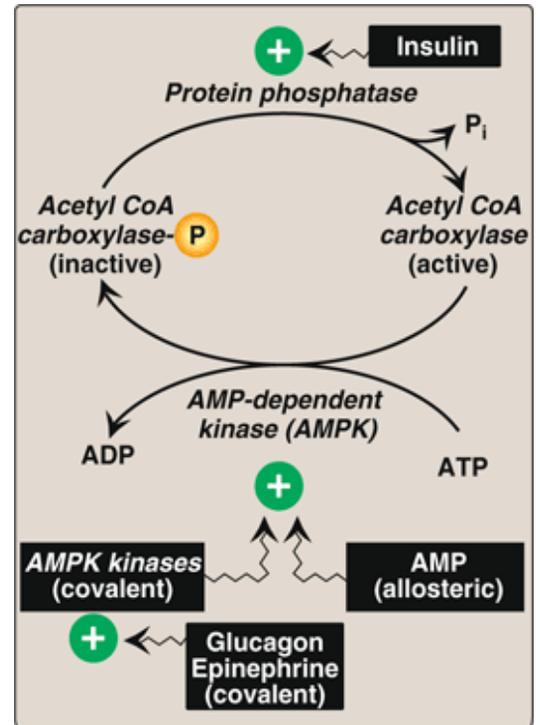
- **Le citrate**, lorsqu'il s'accumule dans le cytosol, devient un effecteur allostérique **positif** (activateur) de l'acétyl-CoA carboxylase
- **Le palmitoyl-CoA** (produit de la lipogenèse), à concentration élevée dans le cytosol, devient un **inhibiteur allostérique** de l'acétyl-CoA carboxylase
- **L'AMP** est un **inhibiteur allostérique** de l'enzyme

## Lipogenèse

### Régulation hormonale (foie surtout)

L'excès en apport d'énergie: (en état post prandiale sous forme de glucides, de lipides et de protéines) déclenche la mise en réserve de l'énergie orchestrée par l'**insuline**, le surplus, acides aminés, glucides ou lipides, est converti en acides gras via l'acétyl-CoA

L'enzyme-clé de la synthèse des acides gras l'acétyl-CoA carboxylase est stimulée par déphosphorylation catalysée par la protéine phosphatase activée par l'insuline et inhibée par phosphorylation par la protéine kinase A sous l'action de l'adrénaline et le glucagon



## Métabolisme des lipides

### Régulation hormonale

Le glucagon stimule l'oxydation des acides gras hépatiques et active la formation des corps cétoniques à partir des acétyl-CoA produits. Ses effets sur l'activation de la LHS et la mobilisation des triacylglycérols des adipocytes est faible (chez l'homme)

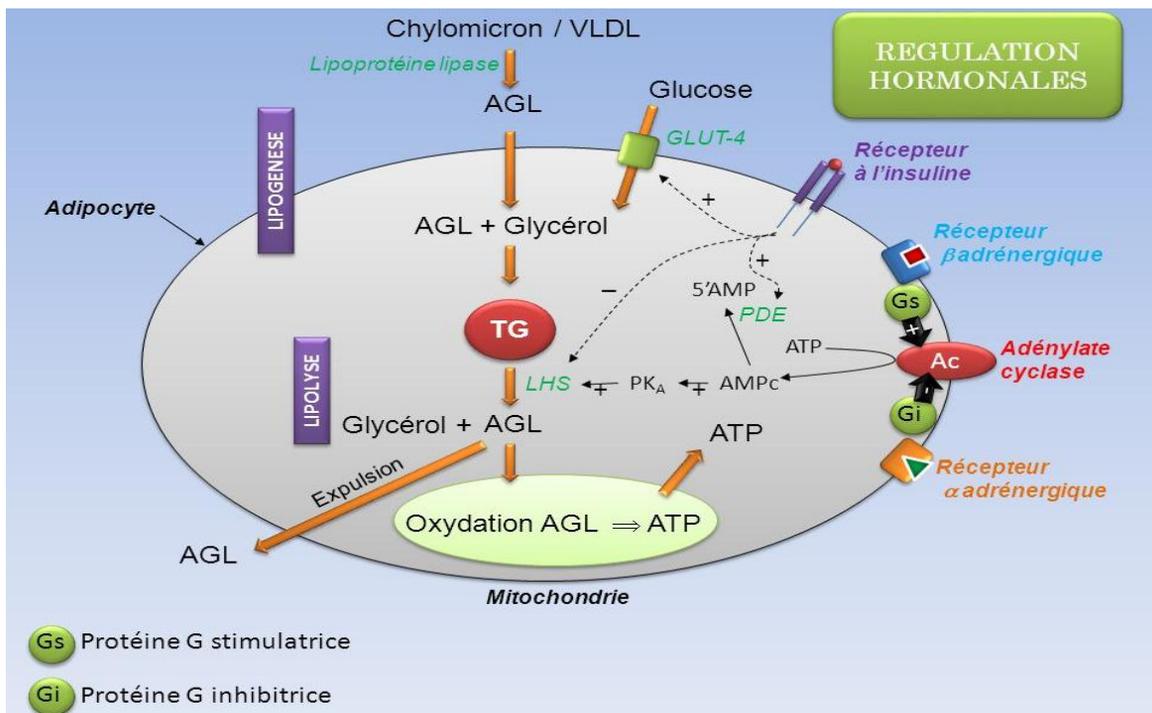
## Métabolisme des lipides

### Régulation hormonale

#### L'hormone de croissance

- Stimule la lipolyse, et favorise la bêta oxydation des acides gras (pour la synthèse d'ATP), économisant donc le glucose intracellulaire
- Stimule la cétonègne
- La GH n'est pas une "hormone de l'urgence", son effet lipolytique prend souvent le relai des catécholamines, notamment dans le timing post-entraînement

La testostérone agit plus particulièrement au niveau des adipocytes, où elle induit un effet lipolytique et inhibe la synthèse des triglycérides



### Dans l'adypocyte

**En état post prandiale;** la fixation de l'insuline sur son récepteur va d'une part, inhiber la lipase hormonosensible (LHS) ce qui bloque la lipolyse, et d'autre part, activer la phosphodiésterase (PDE) qui hydrolyse l'AMPc en AMP ce qui entraîne l'inactivation de la PKA (AMPc dépendante) entraînant l'inactivation (la non phosphorylation) de la LHS. D'autre part, elle stimule la lipogénèse en stimulant l'entrée et l'utilisation de glucose

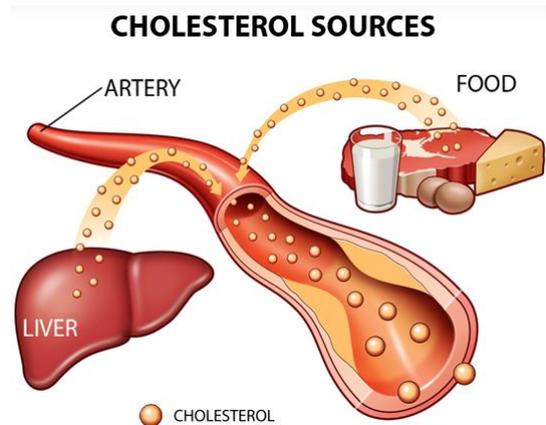
**En état post absorptif:** la fixation de l'adrénaline sur son récepteur entraîne une cascade d'activation de la PKA qui active par phosphorylation la LHS (activation de la lipolyse), et l'inactivation de la protéine phosphatase (responsable de l'activation de l'Acétyl-CoA carboxylase= enzyme clé de la lipogénèse)

## Métabolisme du cholestérol **Métabolisme des lipides**

### Rôle

- **Elément structural** : Il est l'un des constituants des membranes lipidiques
- **Précurseurs de composés biologiques** :  
**Précurseur de la synthèse des Acides Biliaires**  
: rôle dans l'émulsification des lipides alimentaires
- **Précurseurs des Hormones Stéroïdiennes** :  
hormones sexuelles et corticostéroïdes
- **Précurseur de la Vitamine D3**  
(Cholécalférol)

### Source



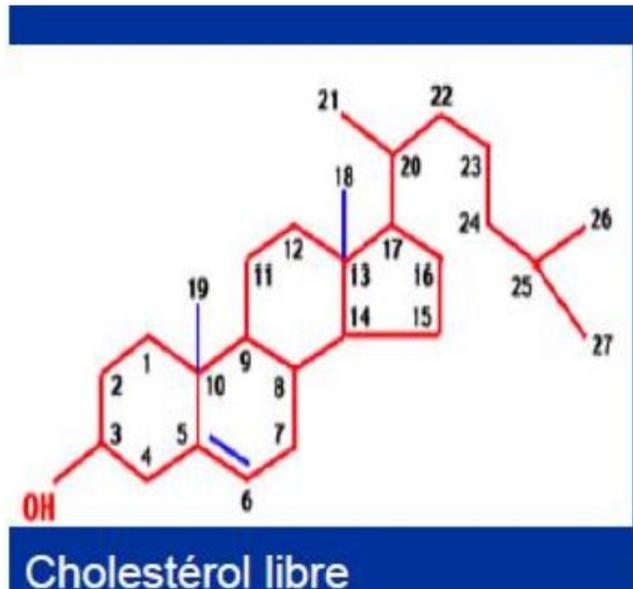
- **1/3** ; apporté par l'alimentation
- **2/3** ; synthèse de novo

## Métabolisme du cholestérol

### Métabolisme des lipides

#### Structure

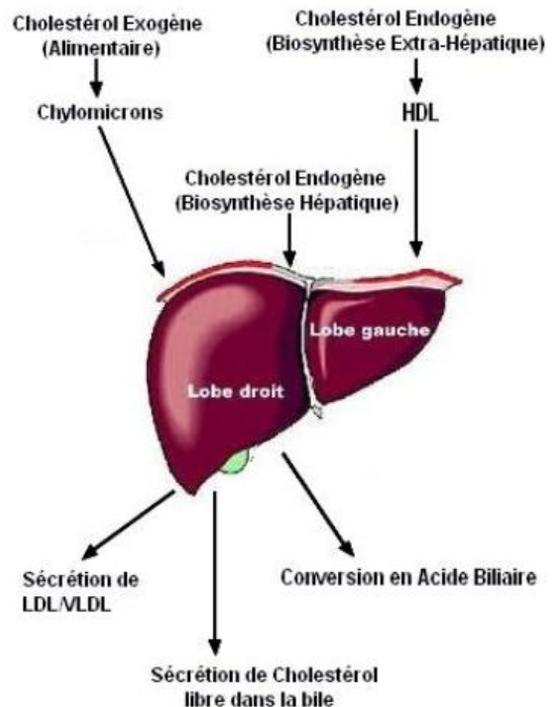
- Quatre cycles carbonés notés A,B,C et D (27 carbones).
- Possède 8 carbones asymétriques (3, 8, 9, 10, 13, 14, 17 et 20)
- Possède un groupe hydroxyle -OH sur le carbone 3 (C3) qui constitue la tête polaire (partie hydrophile)



## Métabolisme du cholestérol

### Source et Devenir du Cholestérol

Le Foie est l'organe central du métabolisme du Cholestérol



## Métabolisme du cholestérol **Métabolisme des lipides**

### Biosynthèse

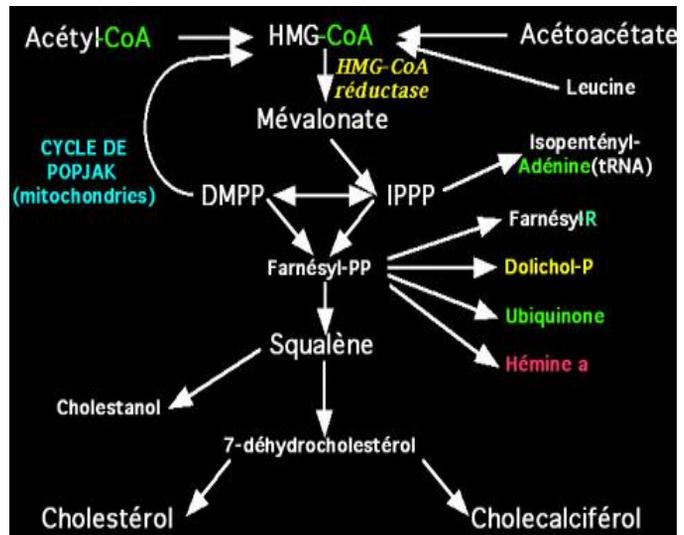
**Synthèse:** Cytosol, REL (foie surtout)

**Précurseur:** Acétyl-CoA

### Étapes

1. Synthèse de l'acide Mévalonique
2. Synthèse d'Isopentényl-Pyrophosphate (IPP)
3. Synthèse du Squalène à partir de l'IPP
4. Synthèse du Cholestérol à partir du Squalène

**Enzyme clé** la **HMGCoA Réductase**



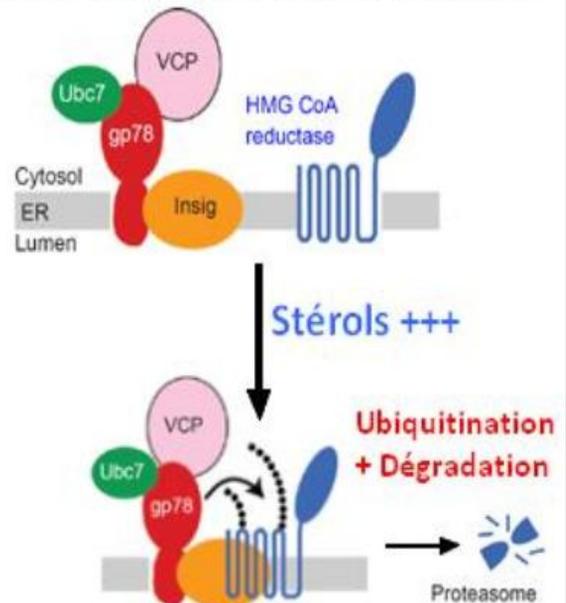
### Régulation à court terme (foie)

## Rétro-inhibition

L'enzyme **HMGCoA Réductase** est rétro-inhibée par le produit final de la voie : le **Cholestérol**.

**Mécanisme :** Quand **[Cholestérol] ↑**, la **HMGCoA Réductase** se lie à une **protéine Insig** située dans la membrane du REL. Des enzymes sont alors recrutées et catalysent l'**Ubiquitination** de la Réductase, ce qui conduit à sa **dégradation dans le protéasome**.

L'enzyme est aussi inhibée par les oxystérols et par son produit direct : le Mévalonate.



## Régulation à court terme (foie)

## Régulation Hormonale

La **HMGCoA Réductase** existe sous deux formes :

- Phosphorylée = Inactive
- Déphosphorylée = Active

- La **phosphorylation** = désactivation de la **HMGCoA Réductase** est assurée par une **AMP Kinase**. L'activité de l'AMPK Kinase  $\nearrow$  quand  $[AMP] \nearrow$ , c'est-à-dire si le niveau énergétique de la cellule  $\searrow$  (elle est alors phosphorylée par LKB1 ou LKB2)

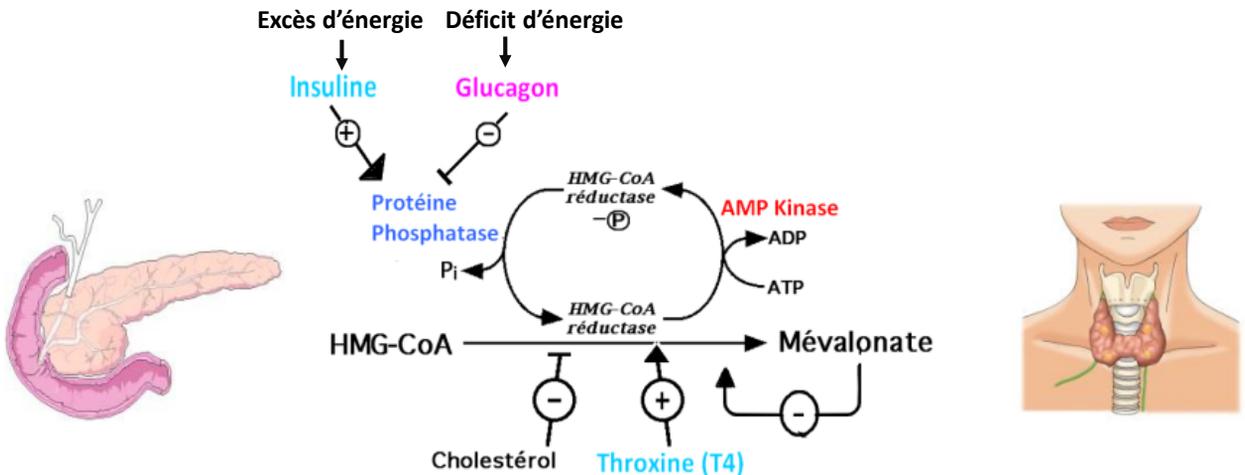
- La **déphosphorylation** = activation de la **HMGCoA Réductase** est assurée par une **Protéine Phosphatase**.

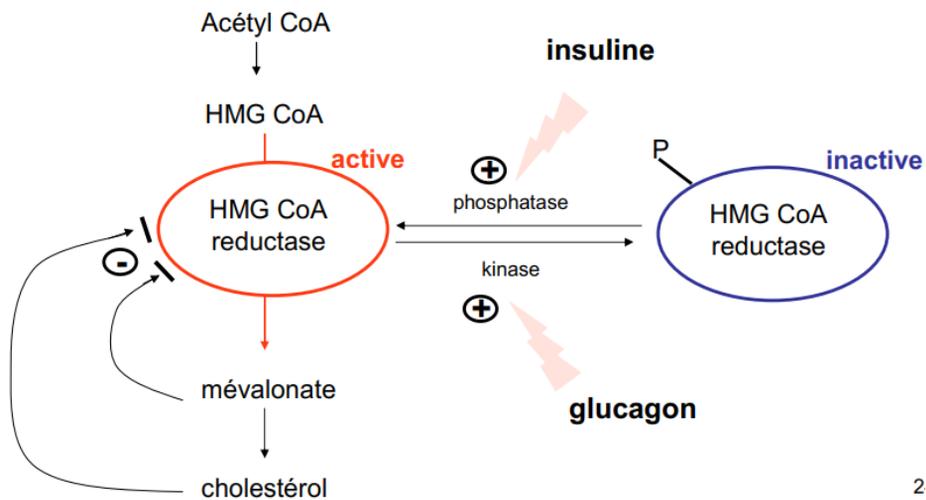
① **Le Glucagon** (via l'AMPc et la PKA) active un inhibiteur de Phosphatase  $\rightarrow$  **Inhibition des Protéines Phosphatases**  $\rightarrow$  La HMGCoA Réductase est davantage phosphorylée donc moins active  $\rightarrow$  **Synthèse de Cholestérol**  $\searrow$

② **L'Insuline** (via une diminution de  $[AMPc]$ ) a l'effet inverse  $\rightarrow$  Levée du frein phosphatasique  $\rightarrow$  **Synthèse de Cholestérol**  $\nearrow$

③ **La Thyroxine** (Hormone Thyroïdienne T4) augmente aussi l'activité de la HMGCoA Réductase  $\rightarrow$  **Synthèse de Cholestérol**  $\nearrow$

## Régulation à court terme (foie)

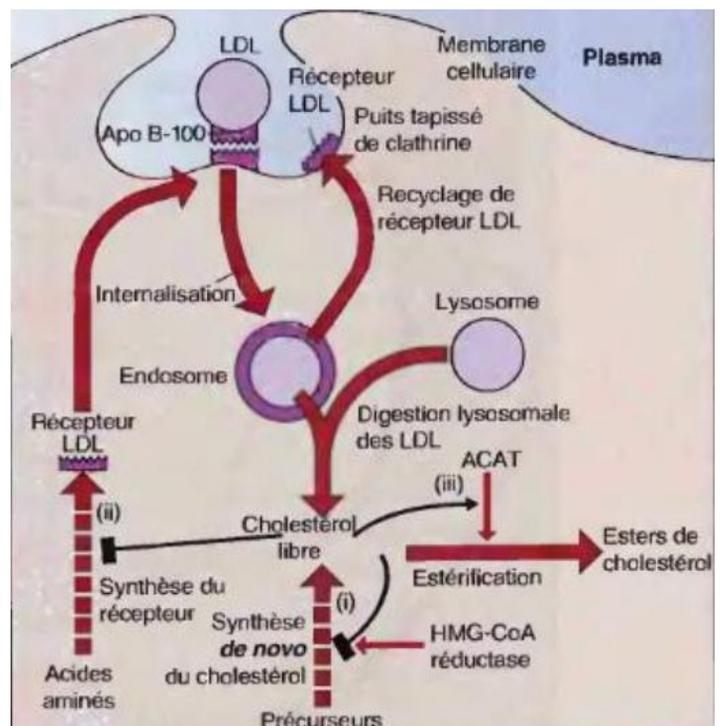




## Régulation à long terme (tissus périphérique)

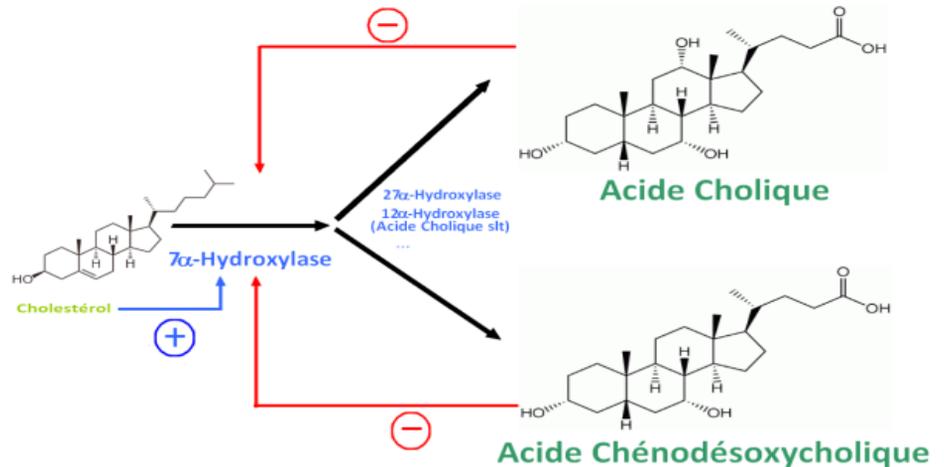
L'augmentation du taux du cholestérol cellulaire apporté par les LDL entraîne :

1. Augmentation de la synthèse de la ACAT (Acyl CoA cholestérol transférase) : accélération de l'estérification du cholestérol en vue de son stockage
2. Diminution de la synthèse : de l'HMG CoA réductase et du récepteur du LDL



## Dégradation du cholestérol

Dans le **Foie**, le **Cholestérol** est d'abord converti en **Acide Biliaire Primaire**. L'enzyme qui initie cette transformation est toujours la même : **7 $\alpha$ -Hydroxylase** → elle fixe un groupement **hydroxyle** sur **C7**.



La **7 $\alpha$ -Hydroxylase** est **activée** par le **Cholestérol** et **rétro-inhibée** par les deux acides biliaires primaires : l'**Acide Chénodésoxycholique** et l'**Acide Cholique**.

## Conjugaison des acides Biliaires Primaires

Dans le **Foie**, l'**Acide Cholique** et l'**Acide Chénodésoxycholique** sont conjugués avec la **Glycine** ou la **Taurine** au niveau de leur fonction carboxylique. On obtient les acides **Glyco/Taurochénodésoxycholique** et **Glyco/Taurocholique**.

Les Acides Biliaires Conjugués ou secondaires (les sels biliaires secondaires = bons émulsifiants) sont excrétés par les voies biliaires dans le tube digestif.

NB : Si [Acides Biliaires] est trop forte

→ Risque de lithiase biliaire

