

III.2. Régulation du métabolisme des lipides

III.2.1. L'absorption et le transport des lipides

Lorsque les triglycérides sont ingérés, ils sont digérés en acides gras et en monoglycérides. Les acides gras à chaîne courte diffusent dans les cellules épithéliales des villosités intestinales, puis dans les capillaires sanguins. Les acides gras à chaîne longue et les monoglycérides sont transportés dans les micelles jusqu'aux cellules épithéliales des villosités afin d'y entrer. Une fois à l'intérieur, ils sont digérés davantage ; ils sont dégradés en glycérol et en acides gras avant d'être recombinaés et de former des triglycérides. Ils quittent les cellules intestinales sous forme de chylomicrons et pénètrent dans la lymphe par les chylifères des villosités. Enfin, les chylomicrons atteignent le sang par le canal thoracique. Les hépatocytes retirent par la suite les résidus chylomicrons du sang (Tortora & Grabowski, 1994).

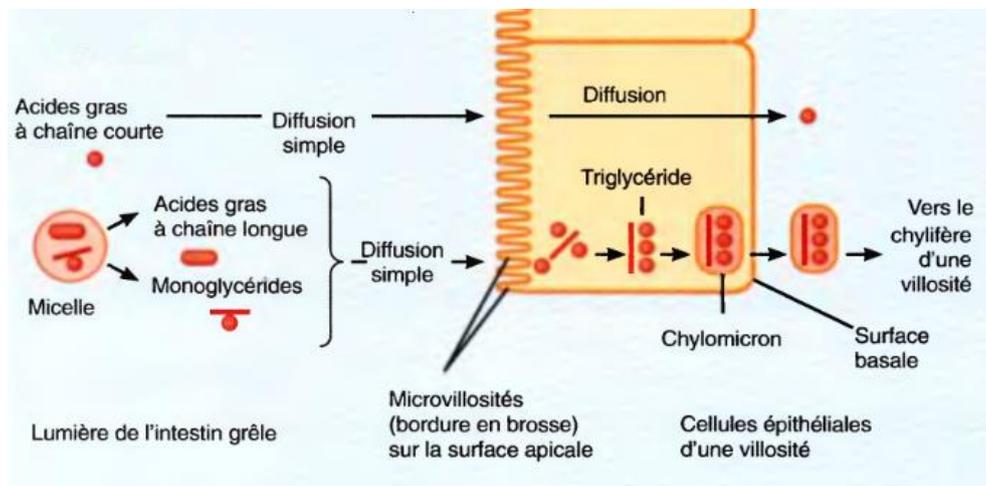


Figure 27 : Absorption des lipides dans l'intestin grêle (Tortora & Grabowski, 1994).

III.2.2. Vue d'ensemble le métabolisme des lipides

a)- Métabolisme des triglycérides en période postprandiale

✓ **Production de l'ATP** : Tout comme les glucides, les lipides peuvent être oxydés afin de produire de l'ATP.

✓ **Le stockage** : Après un copieux repas, le tissu adipeux ainsi que le foie stockent l'énergie excédentaire sous forme de triglycérides, c'est la «**lipogenèse**». L'adipocyte est capable d'accumuler des quantités incroyablement élevées de triglycérides (Greenberg *et al.*, 1993). A part la captation d'acides gras circulants, une deuxième source d'acide gras est possible : la lipogenèse de novo. La lipogenèse de novo est la synthèse de nouvelles molécules d'acides gras à partir de substrats non lipidiques, glucides et protéines. En effet les glucides et

les protéines en sur plus dans l'alimentation connaissent tous le même sort : ils sont convertis en triglycérides. De nombreux acides aminés peuvent être convertis en acétyl-coenzyme A, qui peut ensuite être transformé en triglycéride. Les étapes de la conversion du glucose en lipides comprennent la formation de glycéraldéhyde 3-phosphate, qui peut être converti en glycérol et d'acétyl-CoA qui peut être transformé en acides gras. Le glycérol et les acides gras qui en résultent peuvent subir des réactions anaboliques et se transformer en triglycérides. Les triglycérides peuvent être acheminés du foie où elles sont synthétisées vers le tissu adipeux par les VLDL (Very Low density Lipoprotein).

b)- Métabolisme des lipides en période jeûne :

✓ **La lipolyse :** Les triglycérides stockés dans le tissu adipeux constituent 98 % de toutes les réserves d'énergie. Ils sont hydrolysés lorsque les besoins énergétiques de l'organisme ne sont pas satisfaits par l'alimentation. Avant que les triglycérides puissent être métabolisés et devenir une source d'énergie, ils doivent être scindés en glycérol et en acides gras, un processus appelé « *lipolyse* ».

De nombreuses cellules du corps convertissent facilement le glycérol en glycéraldéhyde 3-phosphate, un des composés également formé durant la glycolyse. Si la réserve d'ATP est importante dans une cellule, le glycéraldéhyde 3-phosphate est transformé en glucose. Ce processus constitue un exemple de néoglucogenèse. Toutefois, si une cellule a besoin de produire plus d'ATP, le glycéraldéhyde 3-phosphate entre dans la séquence catabolique qui aboutit à la formation d'acide pyruvique pour entrer dans le cycle de Krebs.

Les acides gras sont catabolisés dans la matrice des mitochondries. La première étape du catabolisme des acides gras comprend une série de réactions appelée β -oxydation qui conduit à la formation de l'acétyl-CoA. Dans la deuxième étape du catabolisme d'un acide gras, l'acétyl-CoA entre dans le cycle de Krebs.

✓ **La céto-genèse :** Durant le catabolisme normal des acides gras, les cellules hépatiques peuvent prendre deux molécules d'acétyl-CoA à la fois et les condenser afin de former une substance appelée acide acétoacétique. Une partie de l'acide **acétoacétique** est convertie en **acide β -hydroxybutyrique et en acétone**. Ces trois substances constituent les corps cétoniques, et leur formation est appelée « *céto-genèse* ». Les corps cétoniques quittent les cellules hépatiques et pénètrent dans la circulation sanguine. Le muscle cardiaque et le cortex (partie externe) des reins et les cellules cérébrales utilisent l'acide acétoacétique et forment deux molécules d'acétyl-coenzyme A (Figure 28).

Durant les périodes de β -oxydation excessives, de grandes quantités de corps cétoniques sont produites. Cela peut se produire durant une période de jeûne, à cause de la rareté des glucides disponibles pour le catabolisme mais aussi après un repas riche en lipide (Tortora & Grabowski, 1994).

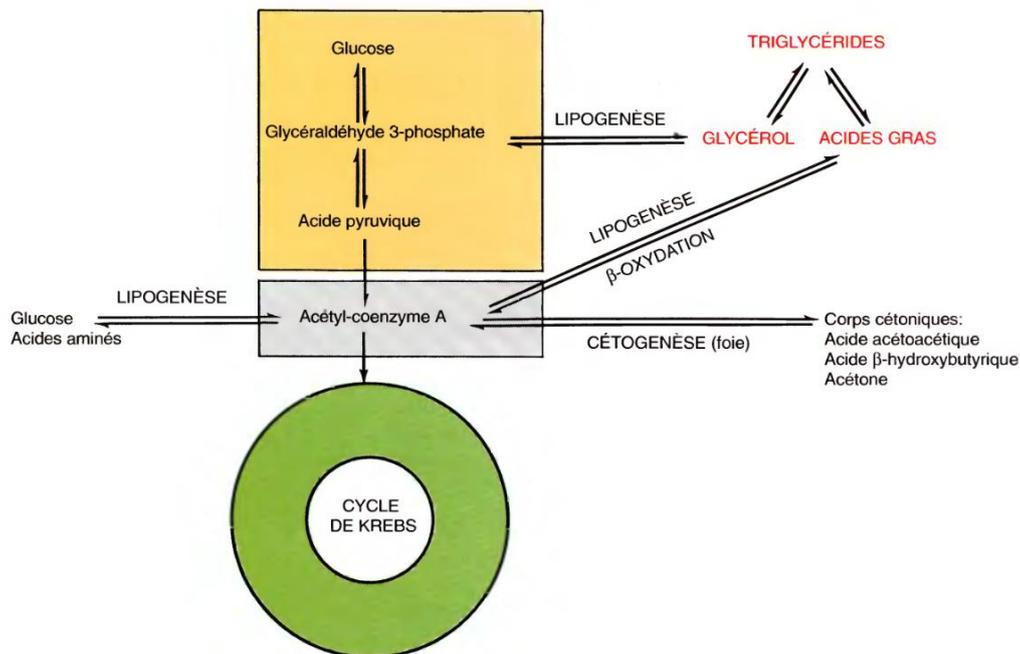


Figure 28 : Métabolisme des lipides (Tortora & Grabowski ,1994).

III.2.3. Vue d'ensemble sur la régulation hormonale du métabolisme lipidique

La régulation du métabolisme lipidique dans le tissu adipeux est contrôlée à 3 niveaux : la captation des acides gras, la lipogénèse, et la lipolyse. Chacun de ces processus est contrôlé par des stimuli extérieurs (hormones).

a)- En période postprandiale : En postprandiale, le niveau de glucose circulant est élevé, l'insuline est libérée dans la circulation sanguine. L'insuline stimule l'entrée du glucose dans les cellules adipeuses, inhibe la lipolyse et stimule la lipogénèse. Le glucose entré dans les cellules adipeuses va servir à une lipogénèse de novo.

b)-En période jeûne : Si le glucose est rare, plusieurs hormones incitent les adipocytes à dégrader les triglycérides afin de libérer les acides gras (lipolyse). Les hormones qui favorisent la dégradation des triglycérides comprennent le glucagon, l'adrénaline, la noradrénaline, les hormones thyroïdiennes, ACTH, MSH et à un moindre degré l'hormone de croissance (GH).

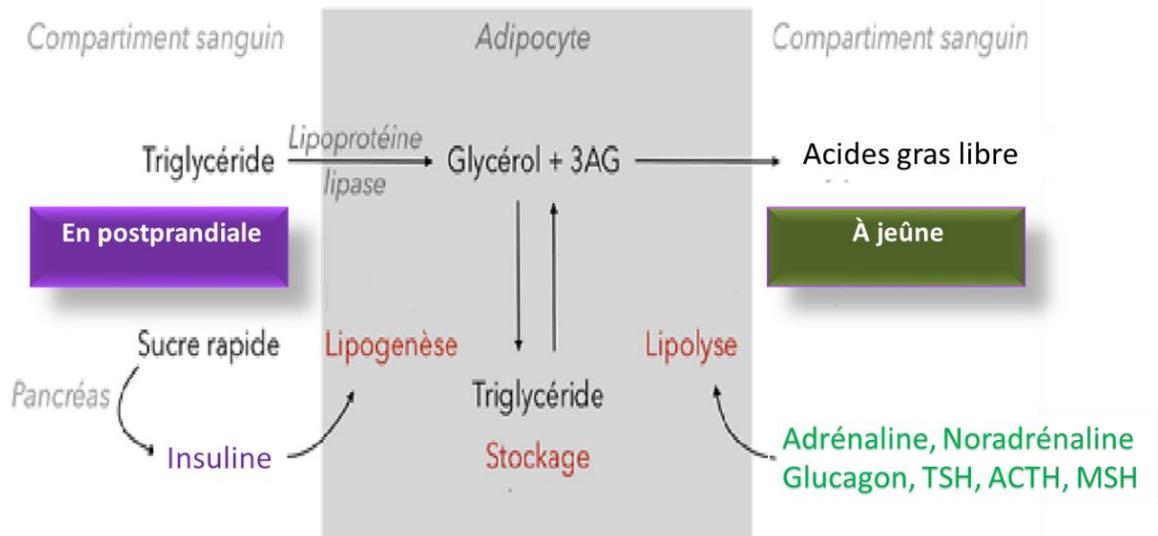


Figure 29 : Contrôle hormonale du métabolisme lipidique.

III.2.4. Différents paliers de contrôle du métabolisme des lipides

Les hépatocytes et les adipocytes échangent les substrats issus du métabolisme des lipides en fonction de l'état nutritionnel. Cet échange permet de réguler le métabolisme lipidique (lipolyse et la lipogenèse) en fonction des besoins en énergie.

a)- Mobilité des acides gras entre le foie et le tissu adipeux

La plupart des acides gras utilisés pour la synthèse de triglycérides dans le tissu adipeux provient des lipides plasmatiques circulants. Ces acides gras circulants sont estérifiés en triglycérides et incorporés dans des lipoprotéines, principalement des VLDL en état post-absorptif et des chylomicrons en état postprandial. Ces lipoprotéines doivent tout d'abord être hydrolysées par la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme liée aux capillaires du tissu adipeux (Mead *et al.*, 2002), afin de libérer leurs acides gras. L'expression et l'activité de la LPL sont augmentées dans le tissu adipeux à l'état nourri (Braun & Severson, 1992). Les acides gras seront estérifiés dans le tissu adipeux en triglycérides pour le stockage.

En période de jeûne les triglycérides stockés dans les cellules adipeuses seront hydrolysés par une lipase hormono-sensible donnant des acides gras libre qui vont être absorbés par les cellules hépatiques.

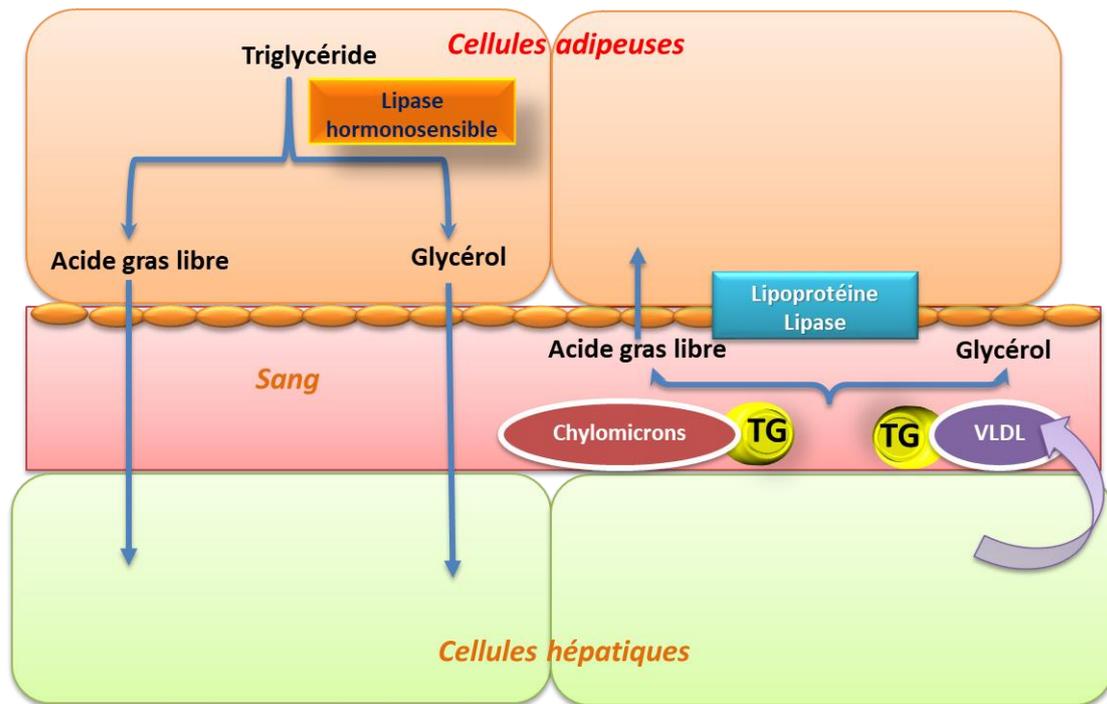


Figure 30 : Mobilité des acides gras entre le foie et le tissu adipeux (adapté à partir de Robert *et al.*, 2003).

b)- Régulation de la synthèse des acides gras

✓ Régulation allostérique

- L'acétyl-CoA carboxylase est une enzyme allostérique activée par le citrate dont la concentration augmente lors d'un bon état de nutrition.
- L'acétyl-CoA carboxylase est inhibée par les molécules d'acyl-CoA à longue chaîne, ce qui constitue un exemple de rétro-inhibition métabolique. Ainsi lorsque l'acyl-CoA s'accumule il va y avoir automatiquement réduction de la synthèse de nouveaux acides gras.
- L'acyl-CoA entraîne aussi l'inhibition allostérique de la pyruvate déshydrogénase (Robert-Murray *et al.* ; 2003).

✓ Régulation hormonale

L'insuline stimule la lipogénèse au moyen de plusieurs mécanismes :

- Elle augmente le transport du glucose dans les cellules du tissu adipeux par les GLUT4 et donc accroît la disponibilité à la fois de la pyruvate pour la synthèse des acides gras et du glycérol-3-phosphate pour l'estérification des acides gras en triglycérides.
- L'insuline transforme la forme inactive de la pyruvate déshydrogénase en sa forme active du foie et du tissu adipeux sous l'action d'une phosphatase.

-L'insuline active l'acétyl-COA carboxylase, cette activation implique la déphosphorylation de cette enzyme par une phosphatase.

-L'insuline abaisse le taux de l'AMPc ceci engendre une baisse de la lipolyse dans le tissu adipeux.

-La synthèse de triglycérides nécessite du Glycérol-3-phosphate. Le Glycérol-3-phosphate peut être produit à partir de glucose, par les premières étapes de la glycolyse (Reshef *et al.*, 2003).

Le glucagon exerce l'effet inverse de l'insuline.

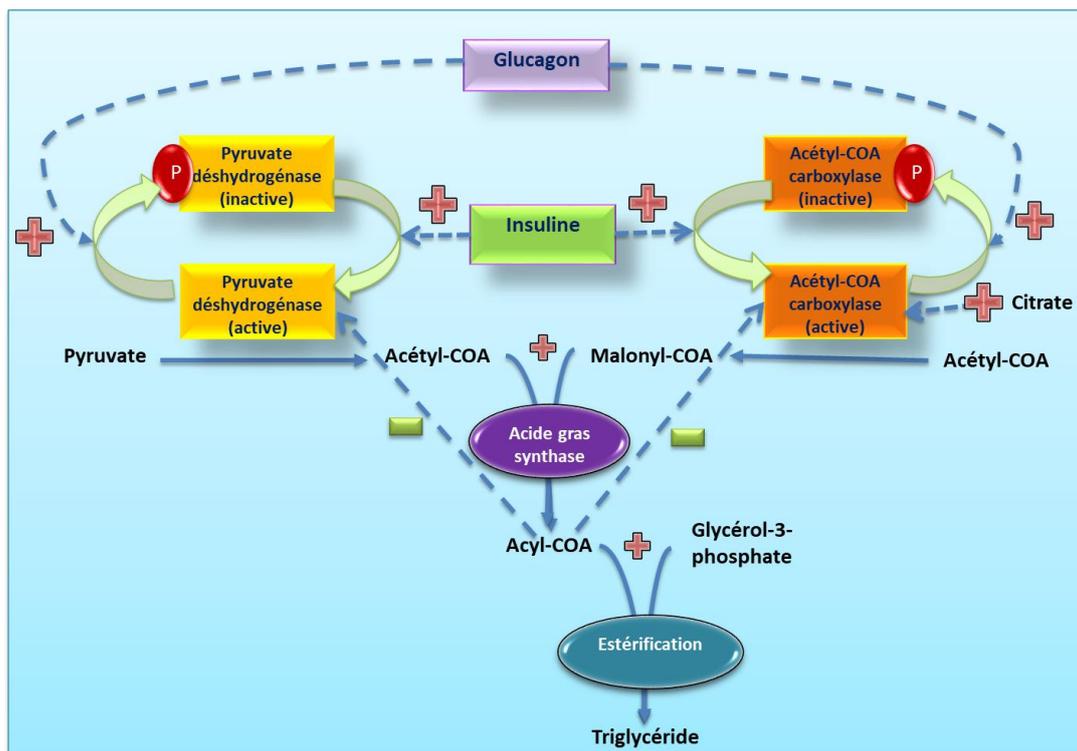


Figure 31 : Régulation allostérique et hormonale de la synthèse des acides gras (adapté à partir de Robert *et al.*, 2003).

c)- Contrôle coordonné de la lipolyse/lipogenèse

La modification covalente de la lipase hormono-sensible (LHS) par phosphorylation/déphosphorylation permet son activation et sa désactivation et par conséquent le passage de la lipolyse vers la lipogenèse.

Adrénaline, la noradrénaline, le glucagon, la TSH, l'adrénocorticotrophine (ACTH), l' α et β mélanostimuline (MSH) et les hormones de croissance (GH) activent l'adénylate cyclase. L'élévation de l'adénylate cyclase transforme l'ATP en AMPc. L'AMPc stimule une protéine kinase dépendante de l'AMPc transformant ainsi la lipase β -hormono-sensible inactive en

lipase α -hormono-sensible ceci est en faveur d'une activation de la lipolyse. Les glucocorticoïdes facilitent la lipolyse via la synthèse de nouvelle protéine lipase. Dans le foie ce processus conduit à la formation de corps cétoniques.

L'AMPc est dégradé par 3',5' nucléotide phospho-diesterase cyclique qui est stimulé par l'insuline, ceci va engendrer une baisse en la concentration de l'AMPc et donc une diminution de l'activation de la lipase hormono-sensible. L'insuline en stimulant la lipase phosphatase inhibe la lipase. L'inhibition de l'activité de lipase hormono-sensible réduit non seulement la libération des acides gras libres mais aussi celle du glycérol.

Suite à l'élévation importante en acides gras libres, une rétro-inhibition de l'adénylate cyclase sera exercée par les acides gras libres (Donald & Judith, 2005).

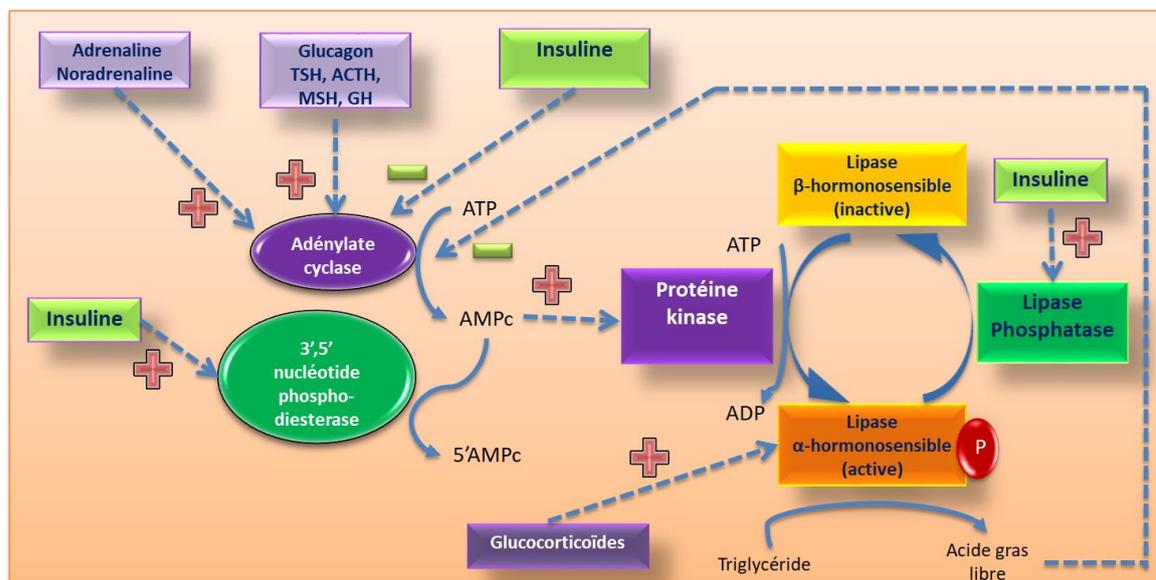


Figure 32 : Contrôle de l'activité de la lipase hormono-sensible dans le tissu adipeux (adapté à partir de Robert *et al.*, 2003).

Les effets positifs ou négatifs sont représentés par des pointillés.

d)- Régulation de la cétogenèse

✓ *Au niveau du tissu adipeux :* Dans le tissu adipeux la mobilisation des acides gras libres est stimulée par des hormones déjà suscités (Adrénaline, Noradrénaline, Glucagon...etc) par activation de la Lipase hormono-sensible. La cétose ne peut se produire que si il y'a augmentation du niveau d'acides gras libres circulants résultants de la lipolyse des triglycérides.

✓ ***Dans le foie*** : Une fois que les acides gras sont activés en acyl-COA, ils seront β -oxydés en CO₂, transformés en corps cétoniques ou estérifiés en triglycérides.

Un contrôle s'exerce sur l'entrée des acides gras dans la mitochondrie. La carnitine palmitoyl transférase I régule l'entrée des groupements acyls à longue chaîne dans la mitochondrie. L'activité de cette enzyme est normale dans un régime normale par contre elle est élevée lors du jeûne ou à l'inverse lorsque l'apport en acides gras est élevé.

Au cours de l'alimentation du Malonyl-COA est formé grâce à l'acétyl-COA carboxylase. Le Malonyl-COA est puissant inhibiteur de la carnitine palmitoyl transférase I, dans ce cas les acides gras libres sont estérifiés en triglycérides au lieu d'entrer dans la mitochondrie.

Au moment du jeûne, la lipolyse est augmentée dans le tissu adipeux. Ceci engendre une augmentation de la concentration des acides gras dans le sang qui seront résorbés par le foie. Les acides gras vont être activés sous forme d'acyl-COA. Une concentration élevée en acyl-COA exerce une rétro-inhibition sur l'acétyl-COA carboxylase ainsi la concentration en malonyl-COA sera diminuée levant l'inhibition de la carnitine palmitoyl transférase I. Tout ceci permet le passage des acyls-COA à travers la carnitine palmitoyl transférase I suivie de la β -oxydation et la formation des corps cétoniques (Donald & Judith, 2005).

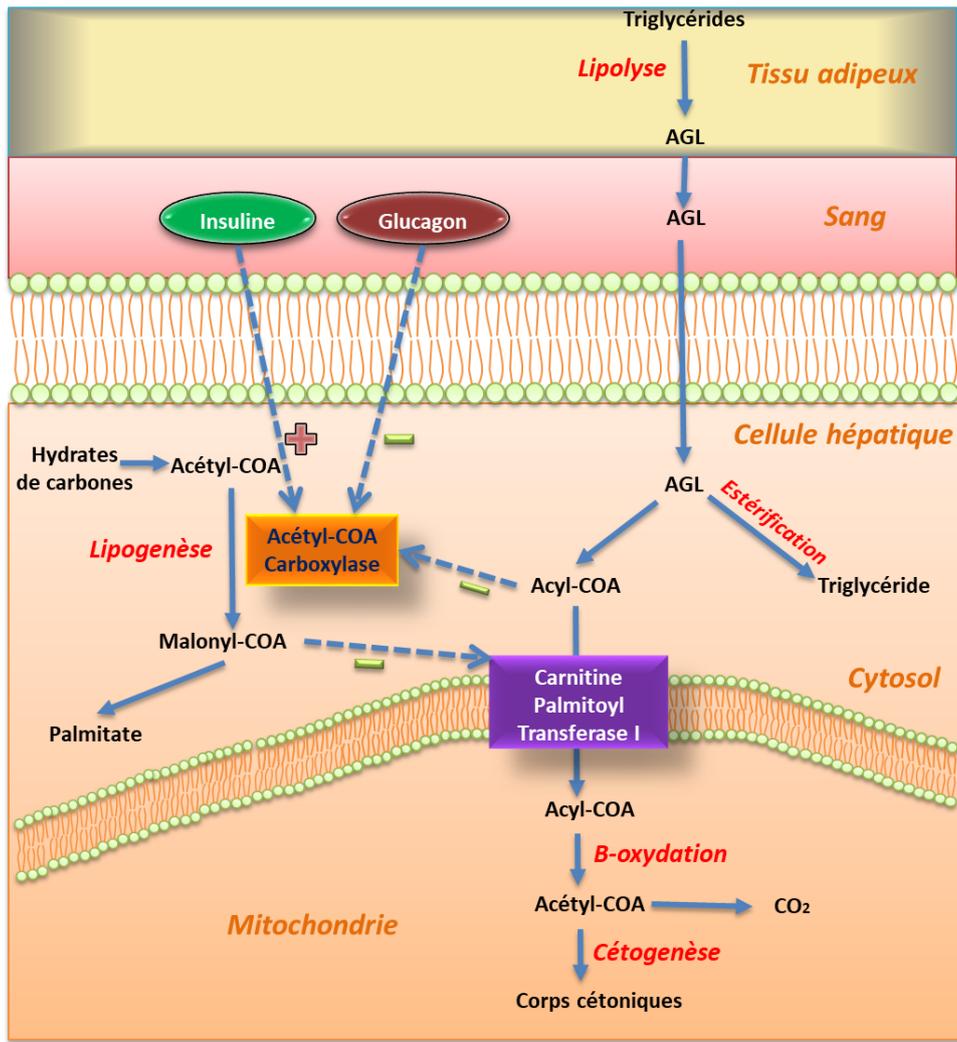


Figure 33 : Régulation de la cétogenèse (adapté à partir de Robert *et al.*, 2003).