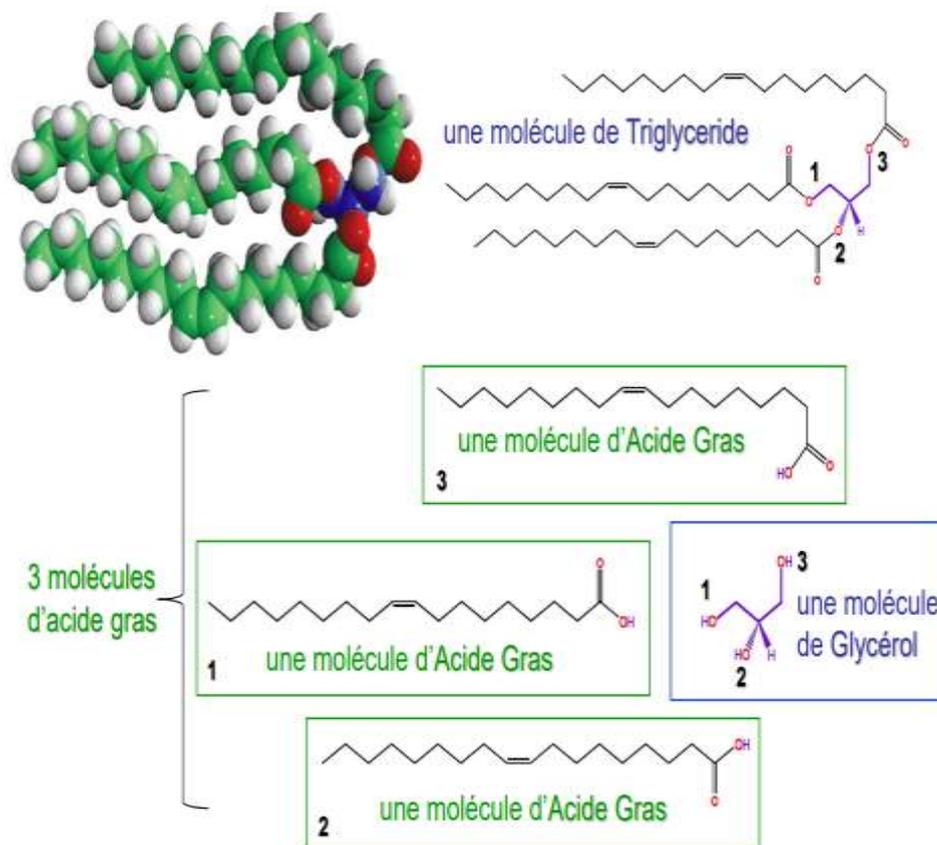


## 1. Métabolisme des triglycérides

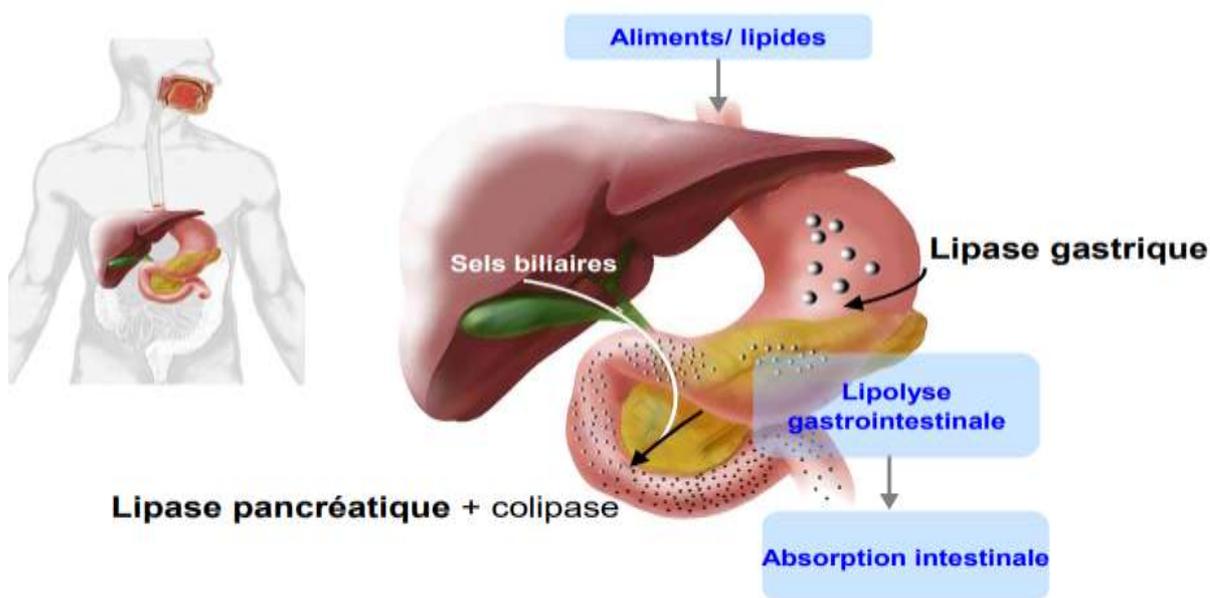
Le métabolisme des lipides chez l'homme commence par le processus de digestion des lipides alimentaires. Approximativement 100 des calories ingérées proviennent des lipides; ceci correspond principalement à la digestion des triacylglycérols, molécules composées d'une molécule de glycérol estérifiée par trois molécules d'acides gras. Le reste de l'apport lipidique est constitué de cholestérol, de phospholipides et de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). Le problème spécifique lié à la nature de ces molécules est leur caractère hydrophobe.

### 1.1. Digestion des lipides

La digestion des triacylglycérols est un processus d'hydrolyse de la liaison ester liant les groupements hydroxyyles du glycérol à des acides gras (Figure 1). Cette hydrolyse est catalysée par des enzymes appelés « lipases ». Il s'agit principalement de la lipase gastrique et de la lipase pancréatique (Figure 2).



**Figure 1** : Structure moléculaire de triglycérides



**Figure 1** : Digestion des lipides par des lipases gastriques et lipases pancréatiques.

- **Action de lipase gastrique**

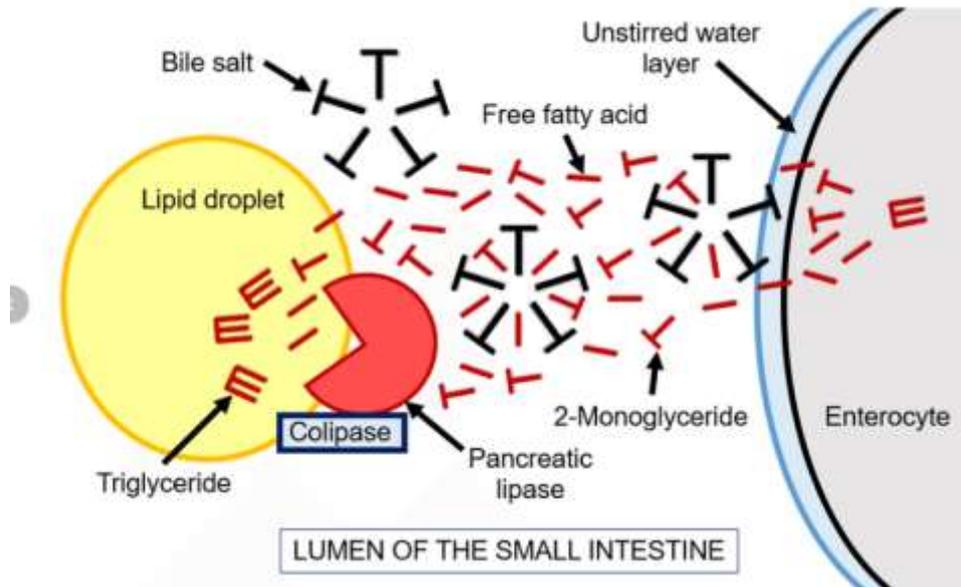
La lipase gastrique ne peut hydrolyser qu'une seule liaison ester qui est située en position externe sur la molécule de glycérol à cause le caractère hydrophobe des triacylglycérols, de plus, elle n'est active que sur des triacylglycérols renfermant des acides gras à chaîne courte ou à chaîne moyenne (c'est-à-dire les triacylglycérols les moins hydrophobes). Les produits d'hydrolyse de cette lipase sont ainsi des diacyl- glycérols et des acides gras à chaîne courte ou à chaîne moyenne; ces acides gras, relativement hydrophiles, sont absorbés par les cellules de la paroi de l'estomac et rejoignent la veine porte. Les diacylglycérols et les triacylglycérols renfermant des acides gras à chaîne longue passent dans le duodénum où ils sont les substrats de la lipase pancréatique.

- **Action de lipase pancréatique**

Un environnement particulier doit être créé pour que les di- et les triacylglycérols renfermant des acides gras à chaîne longue puissent être les substrats de la lipase pancréatique (molécule hydrophile): il s'agit de la création de micelles formées par la présence de sels biliaires qui contiennent une surface hydrophile orientée vers le milieu extérieur et une surface hydrophobe orientée vers l'intérieur. Leur surface hydrophile permet l'ancrage des molécules de lipase associées à des molécules de colipase, leur surface hydrophobe étant en contact direct avec les triacylglycérols (Figure). De la même façon, les acides gras ne circulent pas libres dans

la circulation sanguine. Ils sont liés à l'albumine qui joue un rôle important lors de la mobilisation des réserves lipidiques.

Contrairement à la lipase, la colipase est sécrétée par le pancréas sous forme de procolipase qui est hydrolysée dans le tube digestif par la trypsine, conduisant à la libération de colipase et d'entérostatine, peptide de cinq acides aminés correspondant à la partie N-terminale de la molécule. La colipase a un double rôle: augmenter l'affinité des sels biliaires pour la lipase et lever leur effet inhibiteur sur l'activité lipasique.



**Figure 3** : Action de lipase pancréatique.

La lipase pancréatique hydrolyse spécifiquement les liaisons esters situées en position externe (positions 1 et 3 sur la molécule de glycérol); son action libère une molécule de 2-monoacylglycérol et deux molécules d'acides gras (Figure). Des triacylglycérols sont absorbés par l'entérocyte sous forme de 2-monoacylglycérol.

### 1.2. Entrée des éléments d'hydrolyse dans les entérocytes

Les acides gras sont contenus au sein des micelles créées par les sels biliaires ; les micelles amènent les acides gras au contact de la bordure en brosse des cellules épithéliales. Il est largement admis que ces molécules hydrophobes peuvent traverser la membrane de l'entérocyte par un simple phénomène de diffusion (ce phénomène semble général pour l'ensemble des cellules de l'organisme). Le glycérol est une molécule hydrophile.

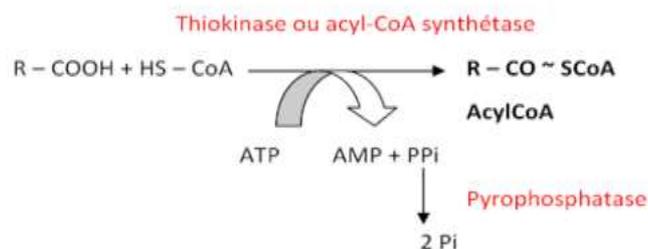
### 1.3.Synthèse des triglycérides

Les entérocytes resynthétisent des triacylglycérols et les exportent sous forme de chylomicrons. Ces chylomicrons sont libérés dans le système lymphatique et rejoignent la circulation générale niveau de la veine sous clavière gauche via le canal thoracique. Un chylomicron est une lipoprotéine renfermant 50 à 95 de triacylglycérols.

Les triacylglycérols sont synthétisés dans l'entérocyte à partir d'acides gras et de 2-monoacylglycérol. Qu'il s'agisse des acides gras ou du glycérol, ces molécules doivent être activées sous forme d'ester avant de pouvoir être métabolisées: les acides gras sont estérifiés par le coenzyme A, et le glycérol par un mécanisme de phosphorylation. l'étape de phosphorylation du glycérol est évitée à partir des 2-monoacylglycérols; de plus, une molécule d'acide gras est déjà fixée sur la molécule. De ce fait, la synthèse des triacylglycérols à partir de 2-monoacylglycérols permet une économie d'énergie.

#### 1.3.1. Les acides gras sont estérifiés sous forme d'acyl-CoA

Les acides gras sont estérifiés sous forme de dérivés du coenzyme A, étape catalysée par une acyl-CoA synthétase ou thiokinase. Cette réaction conduit à la formation d'un dérivé thioester et nécessite de l'ATP avec consommation de deux liaisons riches en énergie: il y a donc libération d'acyl CoA et de pyrophosphate (Figure 4): cette réaction est associée au clivage enzymatique du pyrophosphate en orthophosphate par une réaction catalysée par la pyrophosphatase.



**Figure 4:** Acides gras sont estérifiés sous forme d'acyl-CoA.

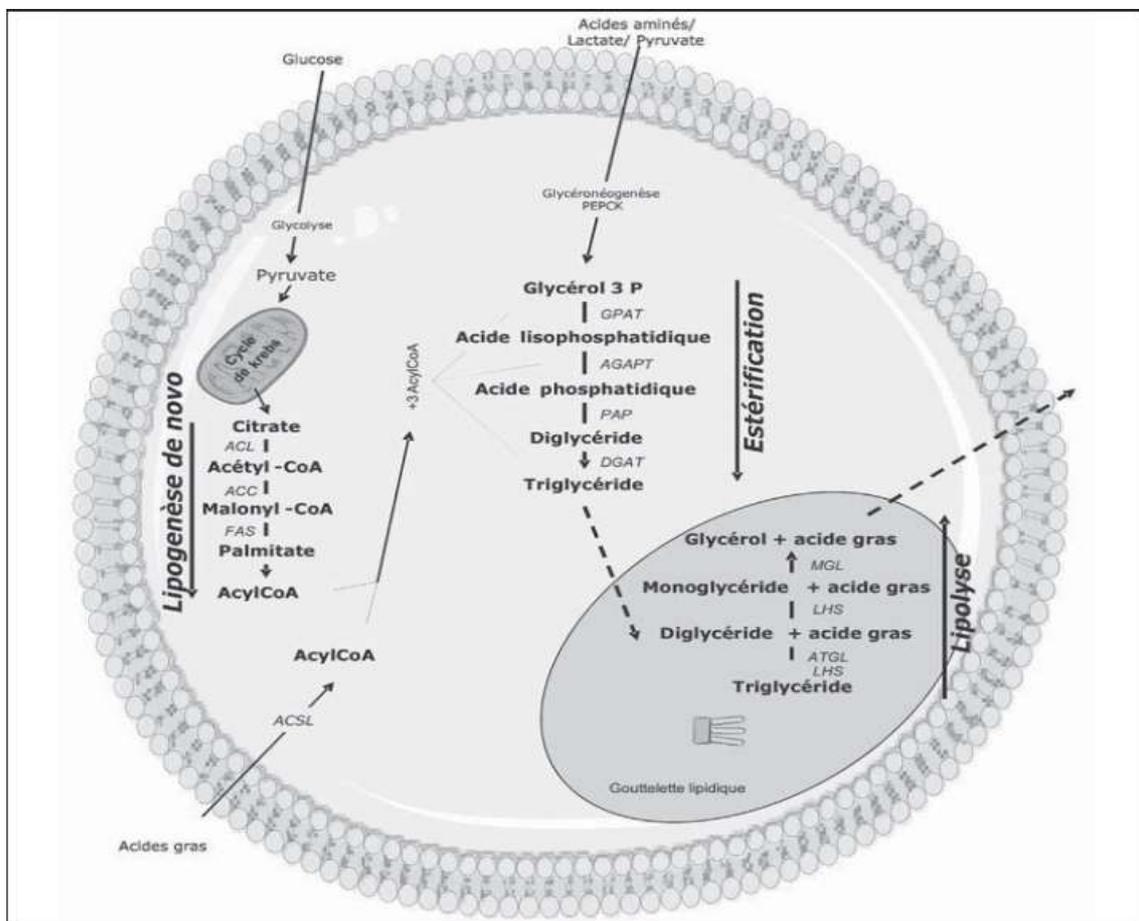
Cette réaction d'estérification a lieu principalement dans le réticulum endoplasmique: l'acide gras qui pénètre dans la cellule est pris en charge au niveau de la face interne de la membrane plasmique par une protéine de transport (FABP) et est amené au niveau du réticulum endoplasmique où il est substrat de l'acyl-CoA synthétase des acides gras à longue chaîne.

## 1.3.2. Le glycérol est phosphorylé en glycérol-3-phosphate

La molécule de glycérol est phosphorylée en glycérol-3-phosphate par une réaction catalysée par une glycérol kinase; cette réaction nécessite de l'ATP avec consommation d'une liaison riche en énergie. Cet enzyme est très actif dans l'entérocyte et dans l'hépatocyte, et très faiblement actif dans les cellules adipeuses ou musculaires.

## 1.3.3. Synthèse de triacylglycérols à partir de glycérol

Cette synthèse a lieu, tout comme l'estérification des acides gras, dans le réticulum endoplasmique. Deux molécules d'acides gras sont fixées sur la molécule de glycérol-3-phosphate, conduisant à la production d'un acide phosphatidique (Figure 5).



**Figure 5** : Voies de synthèse et de dégradation des triglycérides au sein de l'adipocyte. ACC : Acétyl-CoA carboxylase, ACL : ATP citrate lyase, ACSL : Acyl CoA synthétase long chain, AGAPT : acylglycérolphosphate acyl transférase, ATGL : Adipose Triglyceride lipase, DGAT : Diacyl glycérol acyl transférase, FAS : Fatty acide synthase, LHS : Lipase hormono-sensible, MGL : Monoglyceride lipase, PAP : acide phosphatidique phosphatase, PEPCK : phosphoenolpyruvate carboxykinase.

- **Réaction 1**

Une première molécule d'acide gras est fixée sur la fonction alcool primaire de la molécule de glycérol-3-phosphate (position 1) par une réaction catalysée par la glycérol-3-phosphate acyltransférase: il y a formation d'un acide lysophosphatidique et libération d'une molécule de coenzyme A.

- **Réaction 2**

Ensuite, une deuxième molécule d'acide gras est fixée sur la fonction alcool secondaire de la molécule de glycérol-3-phosphate (position 2) par une réaction catalysée par un autre enzyme, la 1-acyl-glycérol-3-phosphate acyltransférase: il y a formation d'une molécule d'acide phosphatidique et libération d'une molécule de coenzyme A.

- **Réaction 3**

Pour transformer la molécule d'acide phosphatidique en triacylglycérol, le groupement phosphate en position 3 doit être enlevé et remplacé par une molécule d'acide gras nécessitant deux étapes. Tout d'abord, une phosphatase, la phosphatidate phosphohydrolase, conduit à la formation d'un 1,2-diacylglycérol avec libération d'une molécule de phosphate inorganique; une troisième molécule d'acide gras est ensuite fixée sur la fonction alcool primaire libre du 1,2-diacylglycérol par une réaction catalysée par la diacylglycérol acyltransférase. La synthèse de triacylglycérol est effectuée de la même manière par la cellule hépatique et par la cellule adipeuse. Les triacylglycérols synthétisés au niveau du foie et exportés sous forme de VLDL sont stockés dans le tissu adipeux.

### 1.3.4 Synthèse de triacylglycérols à partir de 2-monoacylglycérols

Cette synthèse ne fait pas intervenir d'étape de phosphorylation. La fixation d'une deuxième molécule d'acide gras se fait directement sur le 2-monoacylglycérol. Cette réaction est catalysée par une monoacylglycérol acyltransférase (enzyme spécifique de la cellule intestinale) en présence d'un acyl-CoA, conduisant à la formation d'un 1,2-diacylglycérol avec libération d'une molécule de coenzyme A. La dernière étape est identique à celle de la synthèse des triacylglycérols à partir de glycérol: fixation d'une troisième molécule d'acide gras en position 3 sur la molécule de diacylglycérol, réaction catalysée par la diacylglycérol acyltransférase.

L'encapsulation des triglycérides sous forme de chylomicrons fait intervenir les différentes molécules entrant dans la composition des chylomicrons : des molécules lipidiques

(triacylglycérols, phospholipides, cholestérol et esters de cholestérol) et des molécules protéiques (apolipoprotéines B-48 et C-2 en particulier).

Après synthèse des triacylglycérols, l'assemblage du chylomicron est effectué au niveau de l'appareil de Golgi avec, en particulier, l'intégration de l'apo B-48 qui est synthétisée par l'entérocyte. Le chylomicron est ensuite libéré dans les canaux lymphatiques.

### 1.4.Régulation de la synthèse des triglycérides

Les voies de synthèse des triglycérides sont soumises à un contrôle nutritionnel mais également pluri-hormonal. Selon les protéines impliquées dans ces voies, la régulation se fait à différents niveaux transcriptionnels ou traductionnels. L'insuline et le glucose induisent les enzymes de la lipogenèse et de la réestérification des acides gras, alors que le glucagon et les acides gras polyinsaturés les inhibent. La mise en réserve des acides gras sous forme de triacylglycérols s'effectue au décours d'un repas. La régulation du métabolisme des triacylglycérols est donc sous la dépendance principale de l'insuline; en effet, il y a très peu de récepteurs du glucagon au niveau de la cellule adipeuse chez l'homme.

Les précurseurs des triacylglycérols dans cette cellule étant le glucose et les acides gras, l'insuline agit en favorisant l'entrée de glucose, d'une part, et l'hydrolyse des triacylglycérols contenus dans les chylomicrons, d'autre part. Suite à sa liaison à son récepteur spécifique, l'insuline augmente le nombre de transporteurs GLUT4 au niveau de la membrane plasmique via la translocation de molécules de transporteur stockées dans des vésicules. Du fait des propriétés de l'hexokinase, tout le glucose qui pénètre dans la cellule est phosphorylé en glucose-6-phosphate pour y être transformé en glycérol-3-phosphate; parallèlement, l'insuline favorise l'apport en acides gras en activant la synthèse de la lipoprotéine lipase (Figure 6).

L'insuline agit également en activant l'enzyme clef de la synthèse des triacylglycérols, la glycérol-3-phosphate acyl- transférase. De plus, l'insuline inactive l'enzyme clef de la destruction de ces molécules, la lipase hormono-sensible. en effet, l'insuline active la phosphodiesterase permettant la dégradation de l'AMPc avec, pour conséquence, une diminution de l'activité protéine-kinase A qui est responsable de la phosphorylation et, par conséquent, de l'activation de la lipase hormono-sensible (régulation de la dégradation des triacylglycérols). Enfin, la phosphatase qui déphosphoryle et inactive cet enzyme serait également activée sous l'influence de l'insuline. L'ensemble des mécanismes mis en jeu est résumé dans la Figure 6.

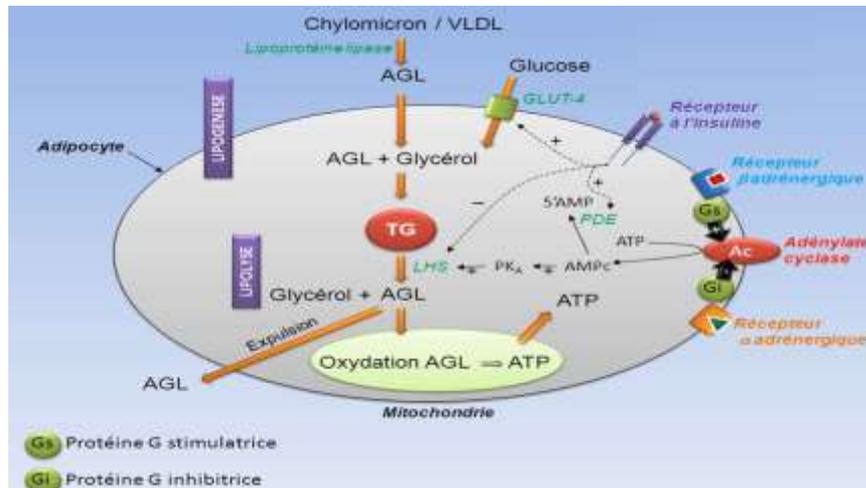


Figure 6 : Régulation de la lipogénèse

## 1.5. Lipolyse

Le catabolisme intravasculaire des TG fait intervenir différentes enzymes, principalement des lipases.

### 1.5.1. Libération des AG à partir des chylomicrons et des VLDL (lipoprotéine lipase)

La libération des acides gras nécessite l'hydrolyse des liaisons ester les liant aux groupements hydroxyles du glycérol. Cette hydrolyse est catalysée par une lipase spécifique: *la lipoprotéine lipase* (LPL). Il s'agit d'une glycoprotéine synthétisée par les cellules parenchymateuses des tissus extra-hépatiques, en particulier les cellules adipeuses et musculaires et sécrétée dans l'environnement immédiat de cette cellule. Sa chaîne polysaccharidique permet son ancrage sur la membrane des cellules endothéliales des capillaires, et sa partie protéique est en contact direct avec les chylomicrons ou les VLDL au niveau de l'apo C-2 en particulier; l'apo C-2 est un activateur de la lipase (Figure 7).

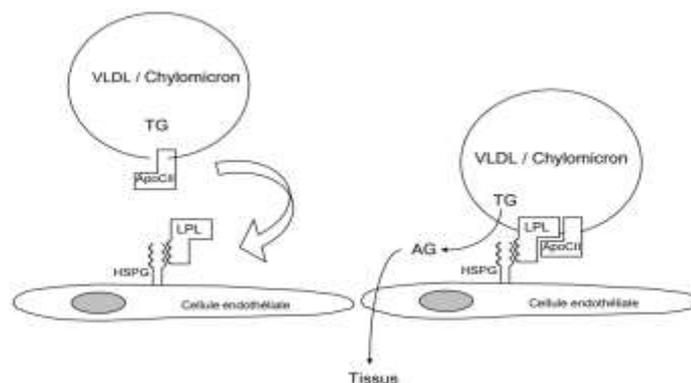


Figure 7 : Mécanisme d'action de lipase pancréatique

Pour une molécule de triacylgcérol, trois molécules d'acides gras sont ainsi libérées dans l'environnement immédiat de l'adipocyte où elles pénètrent par diffusion. Sous l'action de la lipoprotéine lipase, les chylomicrons et les VLDL perdent 90% de leur contenu en triacylgcérols; après transfert de leur apo C aux HDL, ils conduisent à la formation de résidus de chylomicrons, d'une part, et de résidus de VLDL ou IDL, d'autre part. Ces résidus sont transportés par la circulation sanguine jusqu'au foie pour y être métabolisés (Figure 8).

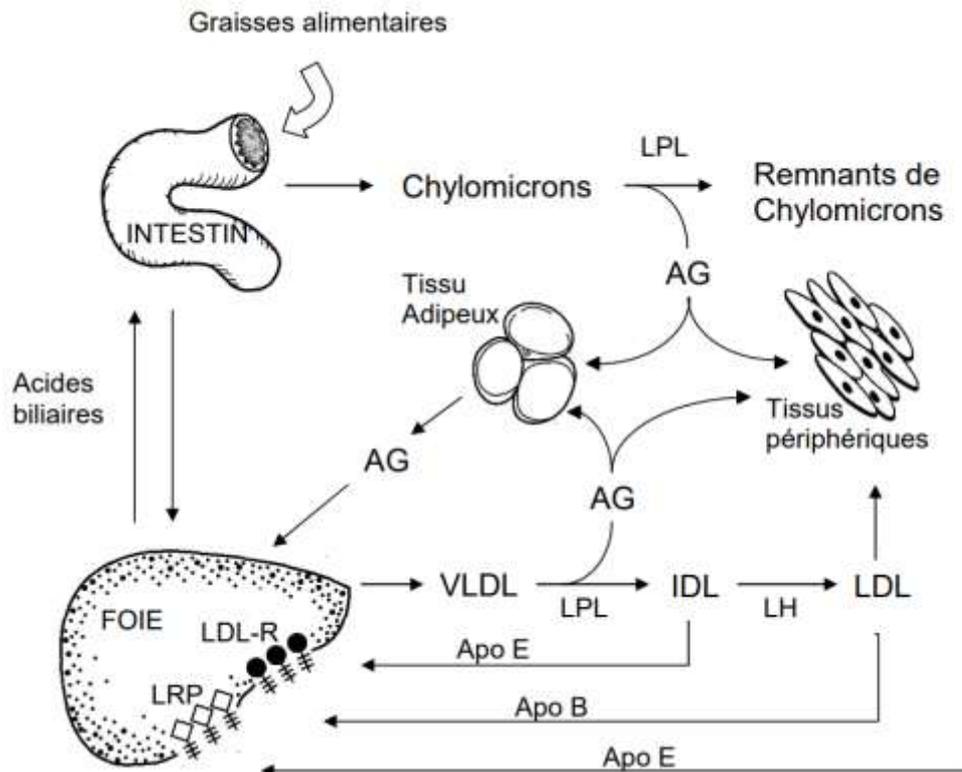
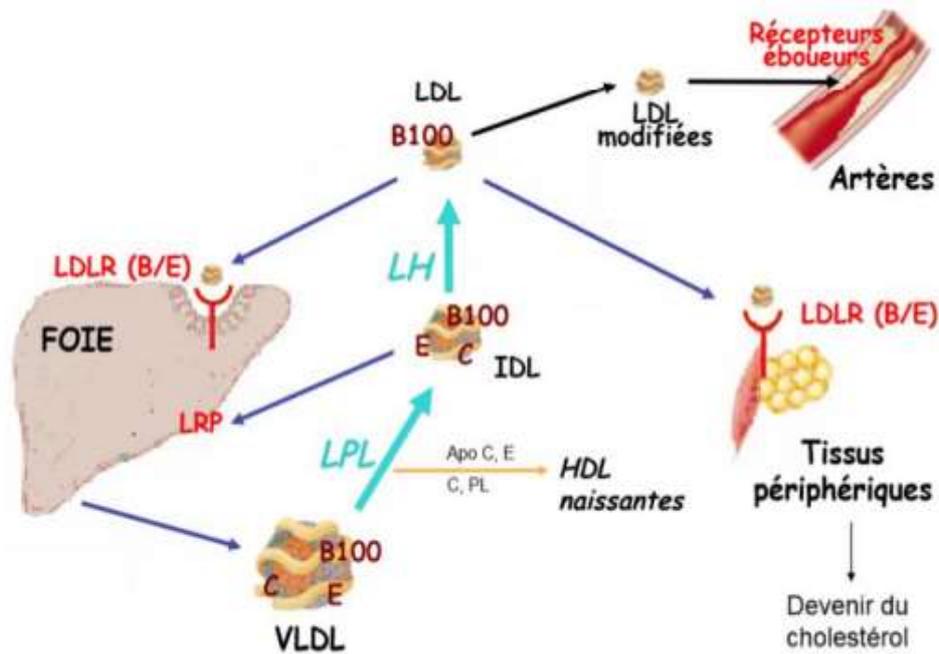


Figure 8 : Schéma du métabolisme des chylomicrons et des VLDL.

### 1.5.2. Lipase hépatique (LH)

La lipase hépatique (LH) présente des analogies structurales et fonctionnelles avec la LPL mais est synthétisée uniquement par les hépatocytes. Elle est également liée à la surface des cellules endothéliales capillaires du foie. Elle agit essentiellement comme phospholipase, mais hydrolyse également les TG. Elle transforme les IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire), issues de l'hydrolyse des VLDL, en LDL (lipoprotéines de basse densité) Figure 9.



**Figure 9** : Action de lipase hépatique sur IDL au niveau hépatique.

### I.6. Régulation de la lipolyse

fait de la faible expression des récepteurs du glucagon dans la cellule adipeuse, la mobilisation des lipides de réserve est sous la dépendance principale de la diminution de la concentration en insuline. De plus, lors d'un stress, les effets de cette diminution sont renforcés par l'action des catécholamines. Suite à la baisse de l'insulinémie, la glycéril-3-phosphate acyltransférase, enzyme clef de la synthèse des tri-acylglycérols, est inactivée. À l'inverse, la lipase hormono-sensible, enzyme de la dégradation, est activée sous l'influence de l'adrénaline. En effet, par liaison à ses récepteurs spécifiques  $\beta$ , l'adrénaline entraîne la synthèse d'AMPC et active la protéine-kinase A; cette protéine-kinase phosphoryle la lipase hormono-sensible et, par conséquent, l'active (Figure 10). Cet effet est renforcé par la baisse de l'activité phosphodiesterase qui hydrolyse l'AMPC, suite à la diminution de l'insulinémie. Le diacylglycérol produit est alors substrat des deux autres lipases avec libération d'une molécule de glycéril et de deux autres molécules d'acides gras.

Enfin, un autre mécanisme récemment mis en évidence intervient, mécanisme qui facilite l'accès des lipases à leur substrat, les triacylglycérols. Des protéines, les périlipines principalement, sont présentes à la surface des gouttelettes lipidiques dans la cellule adipeuse et forment une barrière qui réduit l'accès des lipases à leur substrat. Sous l'influence de la protéine-kinase A, les périlipines sont phosphorylées et cet accès favorisé (Figure 10).

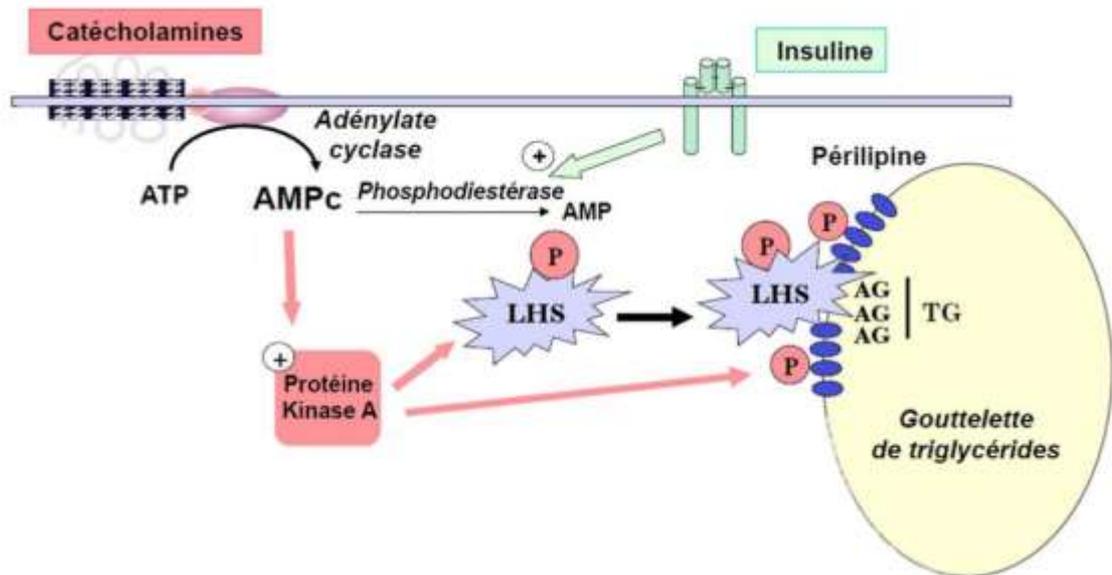


Figure 10 : Régulation de lipase hépatique.