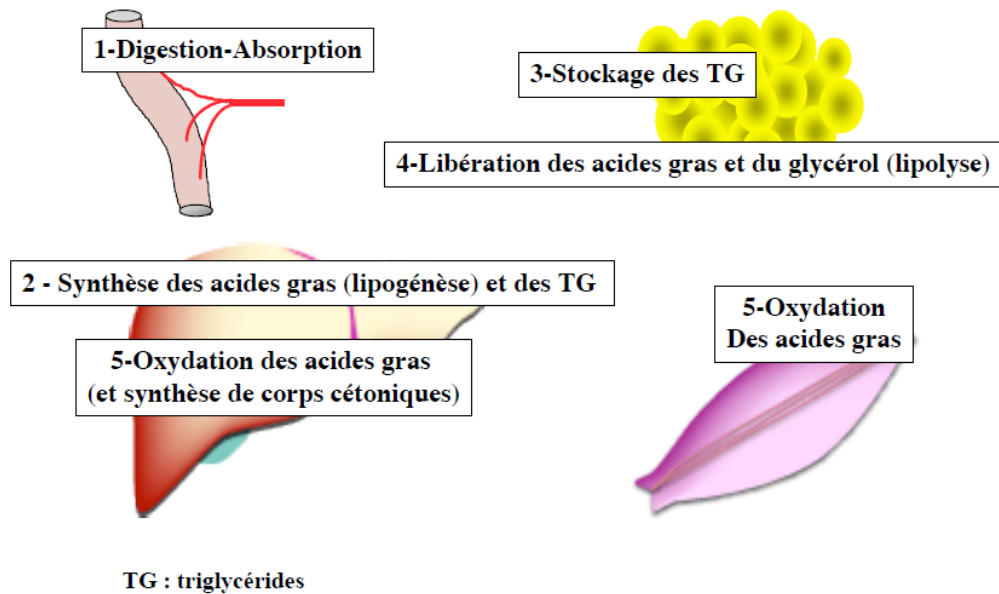
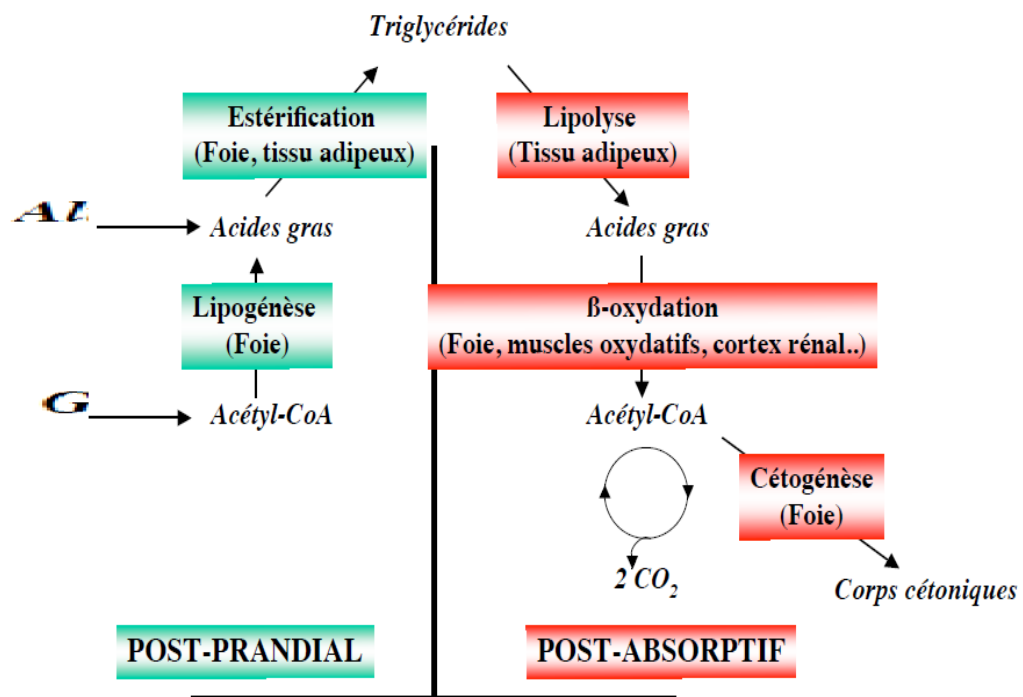


METABOLISME LIPIDIQUE

I - Vue d'ensemble du métabolisme lipidique

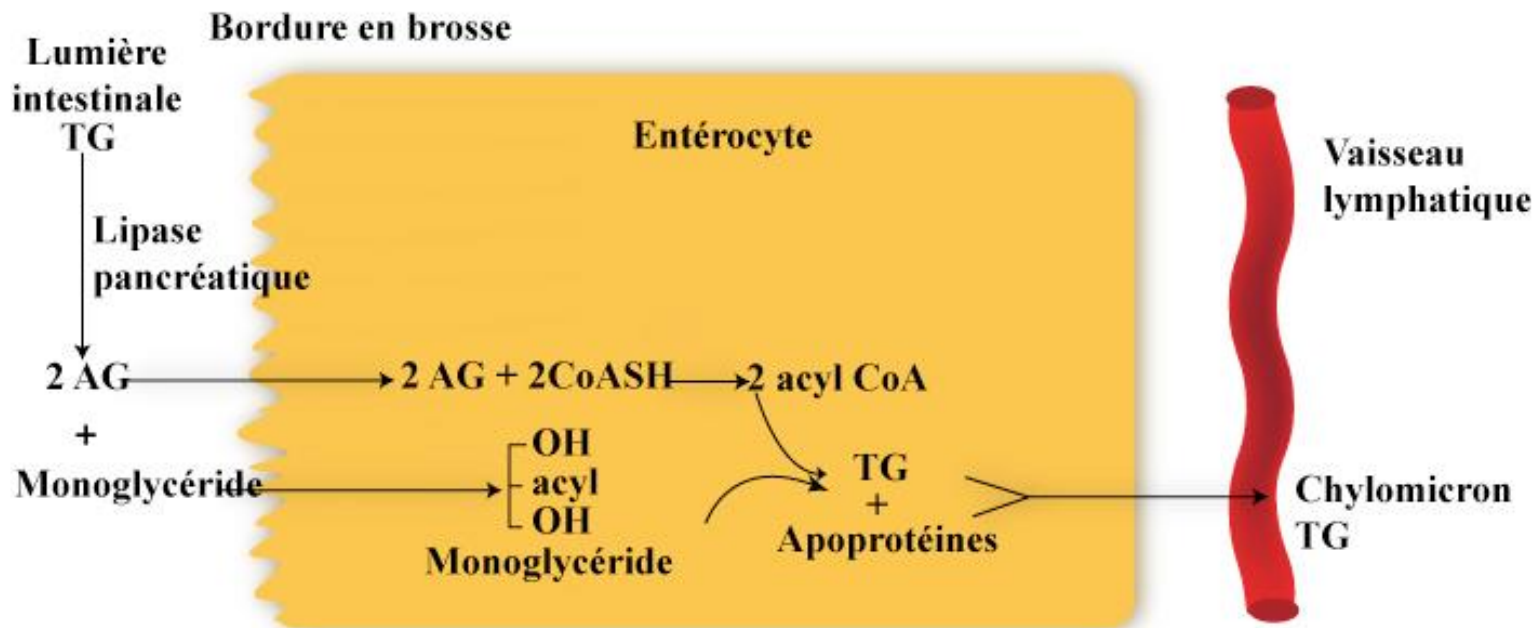


Les principales voies du métabolisme lipidique



Apport de lipides aux tissus après les repas : alimentation

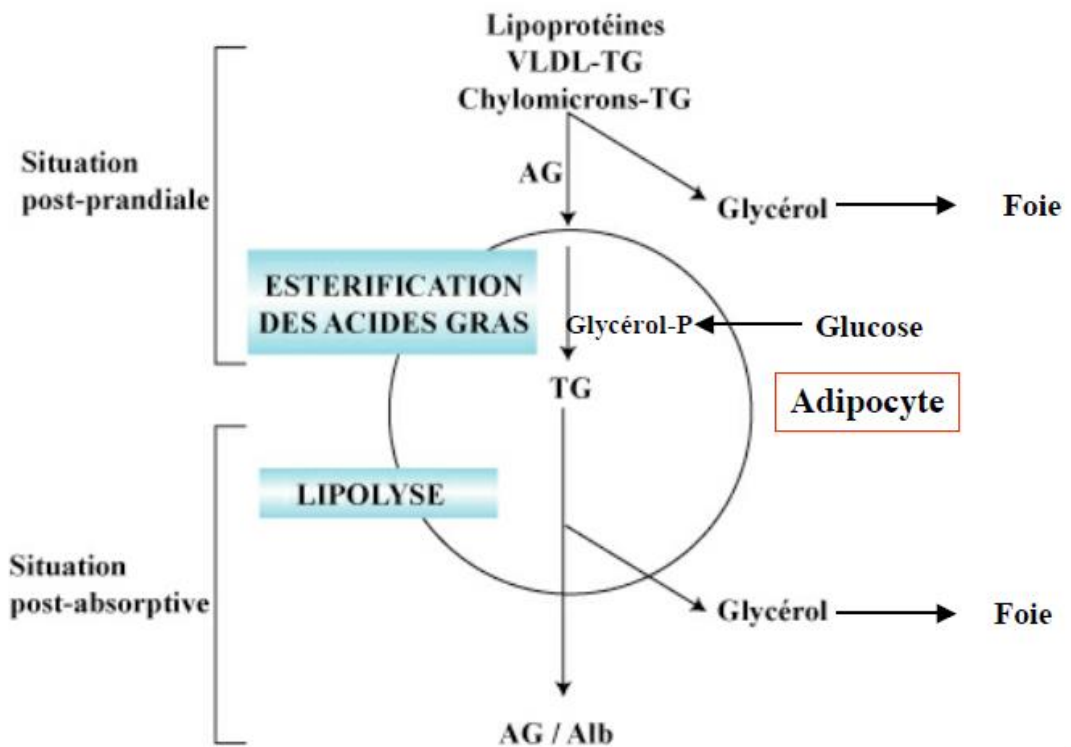
1. Triglycérides alimentaires



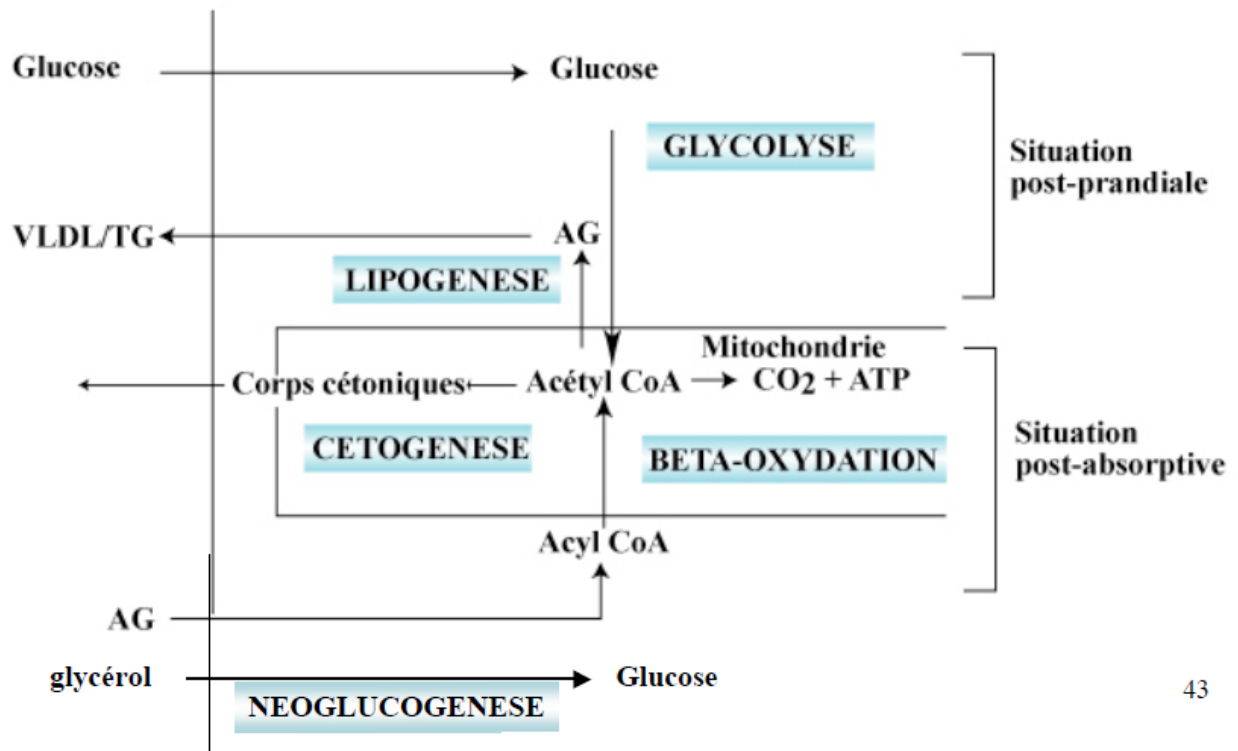
- Lipogénèse hépatique : aboutit à la synthèse de triglycérides
- Exportés dans la circulation générale sous forme de VLDL

Les chylomicrons et les VLDL sont des lipoprotéines. Les lipoprotéines sont des complexes circulants de protéines et de lipides. Elles sont constituées d'une monocouche externe de phospholipides contenant du cholestérol et de protéines appelées apolipoprotéines; la partie centrale contient des triglycérides et des esters de cholestérol.

Métabolisme lipidique dans l'adipocyte



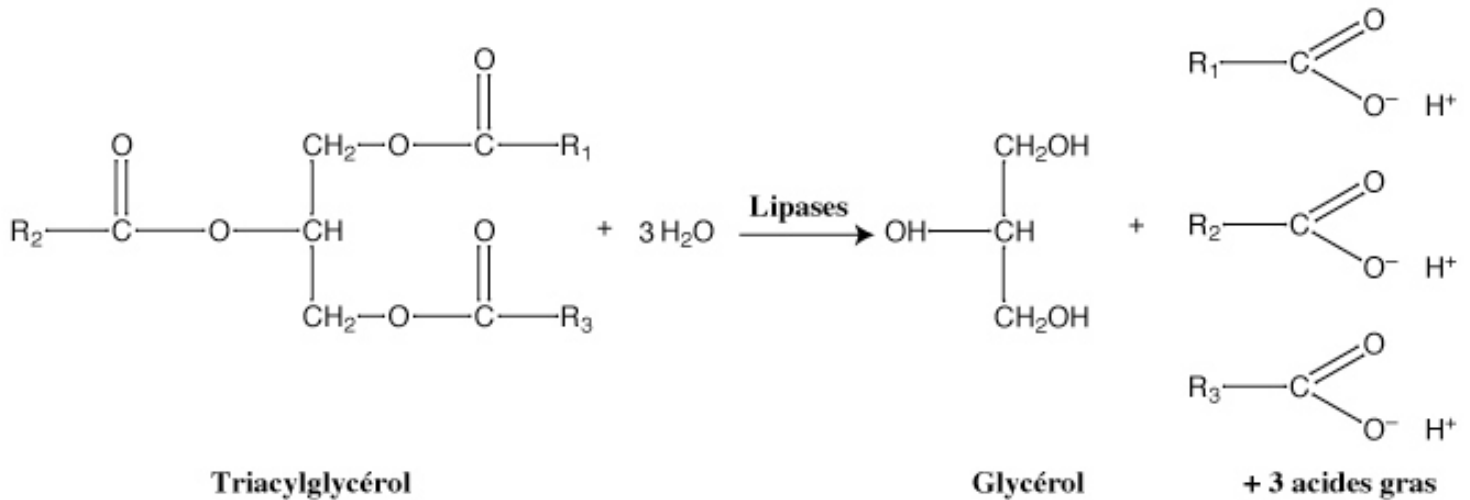
Métabolisme lipidique dans le foie



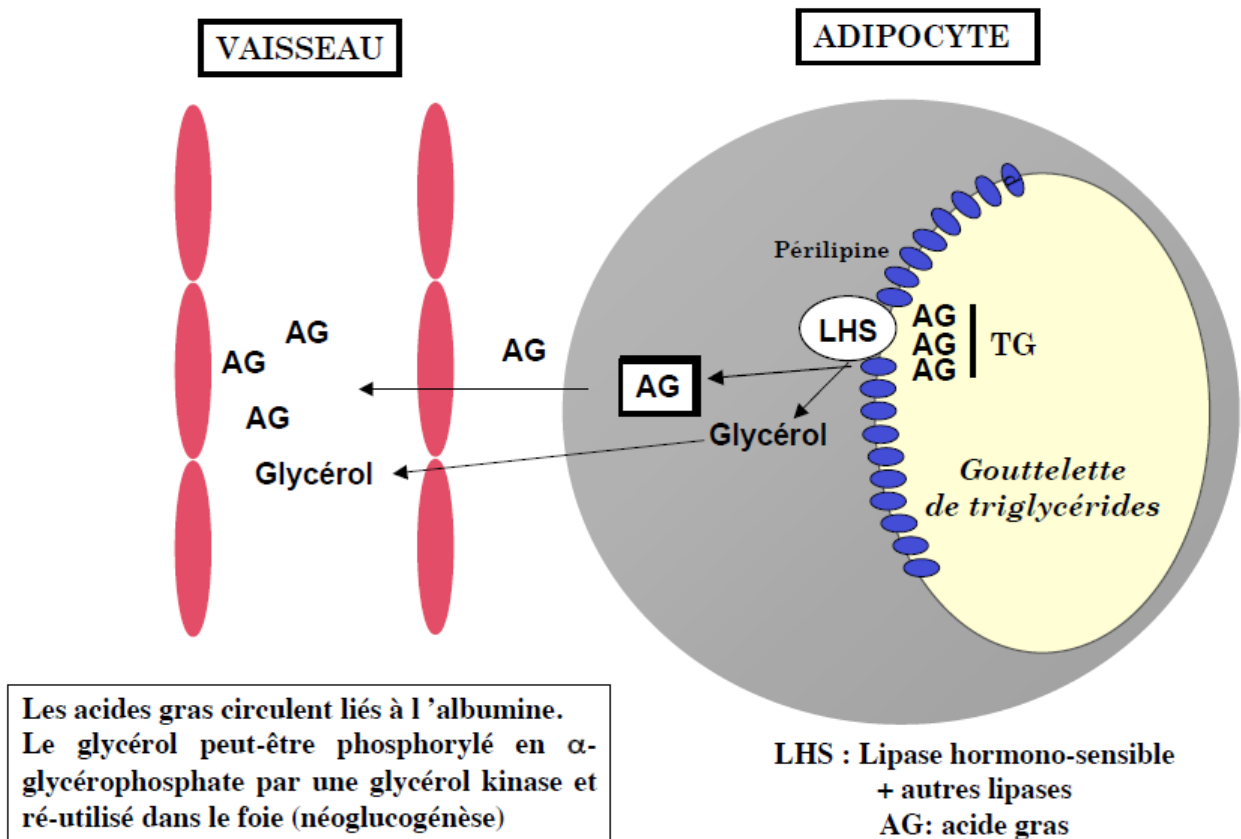
Catabolisme des lipides

1- Lipolyse et régulation

- La principale forme de réserve énergétique de l'homme est représentée par les triglycérides stockés dans le tissu adipeux.
- L'hydrolyse des triglycérides est effectuée dans le tissu adipeux par la lipase hormono-sensible, LHS (régulée par les hormones) + autres lipases.

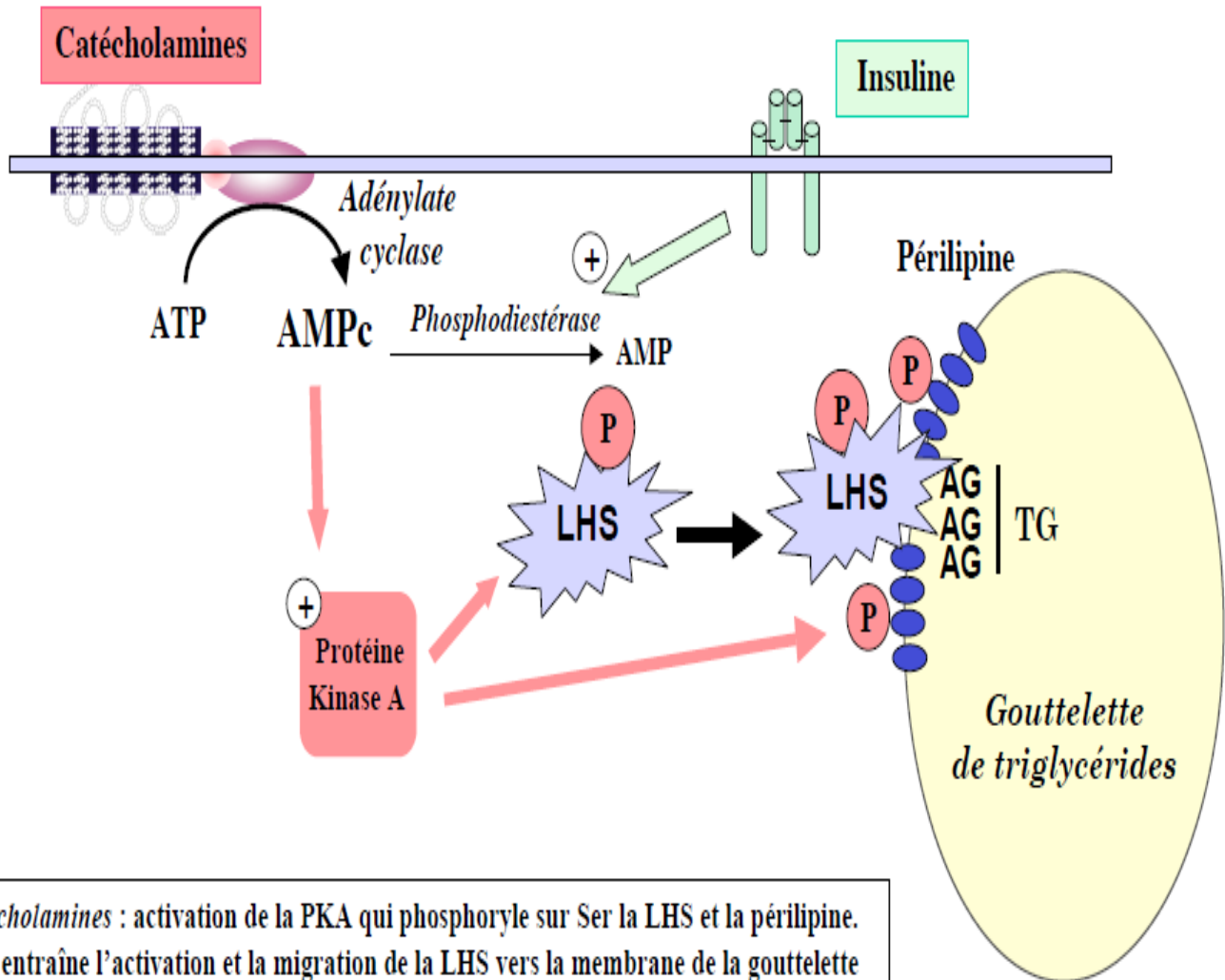


Libération des acides gras : lipolyse



Régulation de la lipolyse

En situation post-absorptive, on observe une chute de l'insulinémie et une augmentation des concentrations locales de catécholamines (adrénaline, noradrénaline) dans le tissu adipeux.

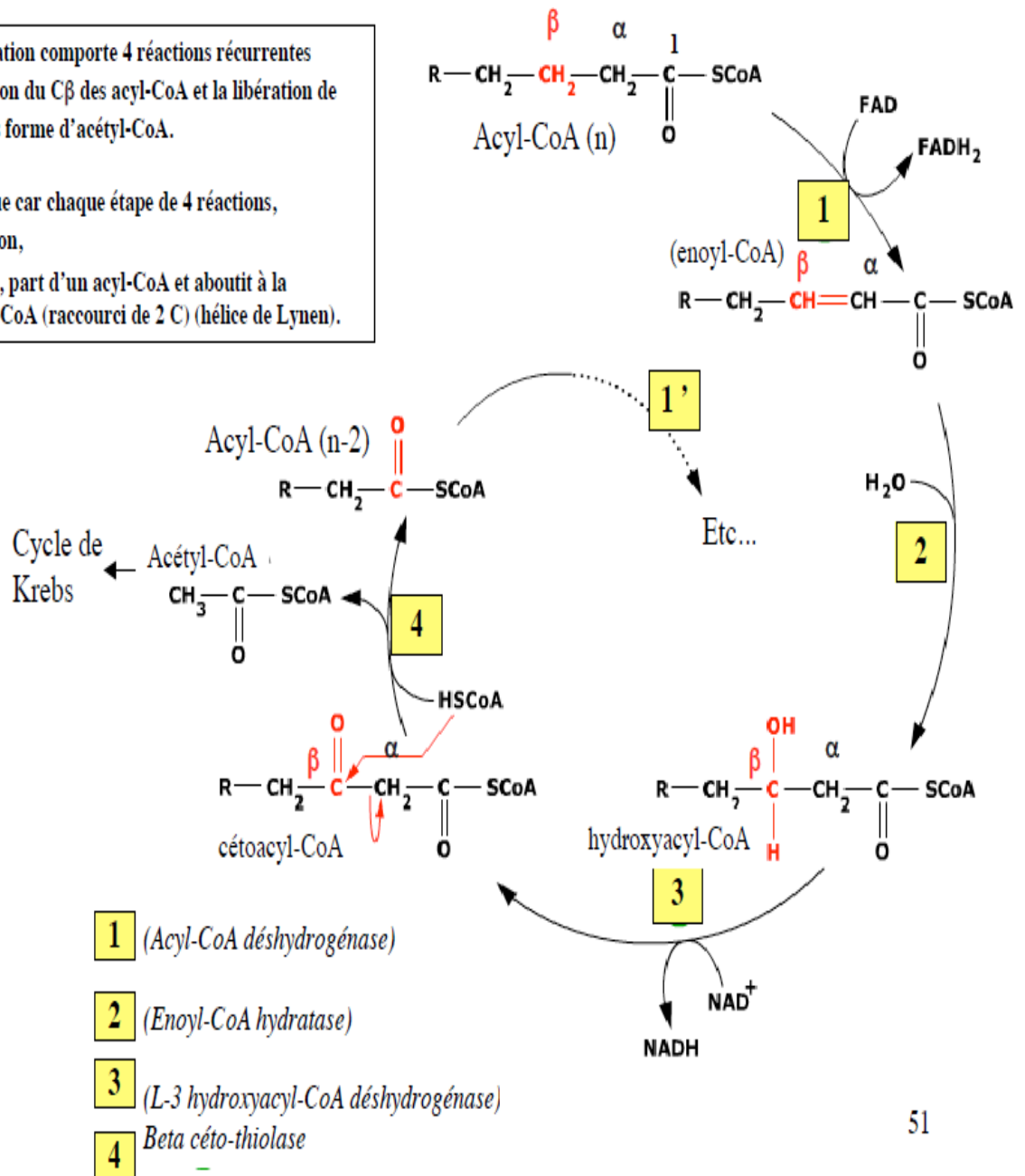


Catécholamines : activation de la PKA qui phosphoryle sur Ser la LHS et la périlipine. Ceci entraîne l'activation et la migration de la LHS vers la membrane de la gouttelette
Insuline : inactivation de la PKA par dégradation de l'AMPc

La β -oxydation

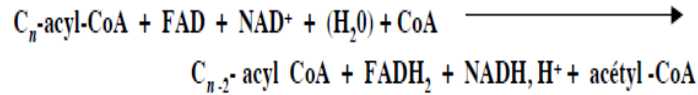
La voie de la β oxydation comporte 4 réactions récurrentes permettant l'oxydation du C β des acyl-CoA et la libération de fragments à 2 C sous forme d'acétyl-CoA.

Cette voie est cyclique car chaque étape de 4 réactions, oxydation, hydratation, oxydation et thiolyse, part d'un acyl-CoA et aboutit à la formation d'un acyl-CoA (raccourci de 2 C) (hélice de Lynen).

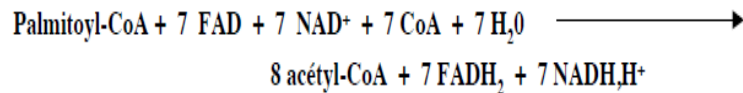


3 - Rendement énergétique de l'oxydation d'un acide gras saturé.

- Un tour d'hélice qui raccourcit de 2C



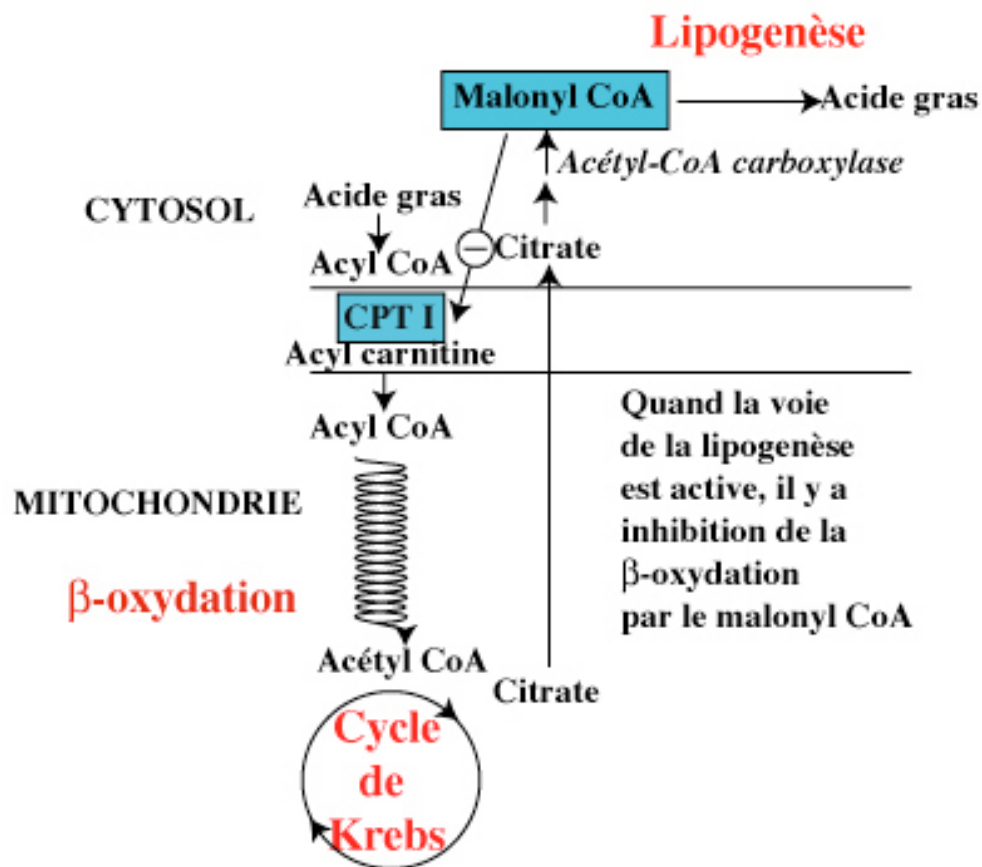
- Exemple du palmitoyl CoA (acyl CoA en C 16) = 7 cycles de réactions



- Chaque NADH, H⁺ oxydé dans la chaîne respiratoire permet la formation de 3 liaisons riches en énergie d'ATP.
- Chaque FADH₂ 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

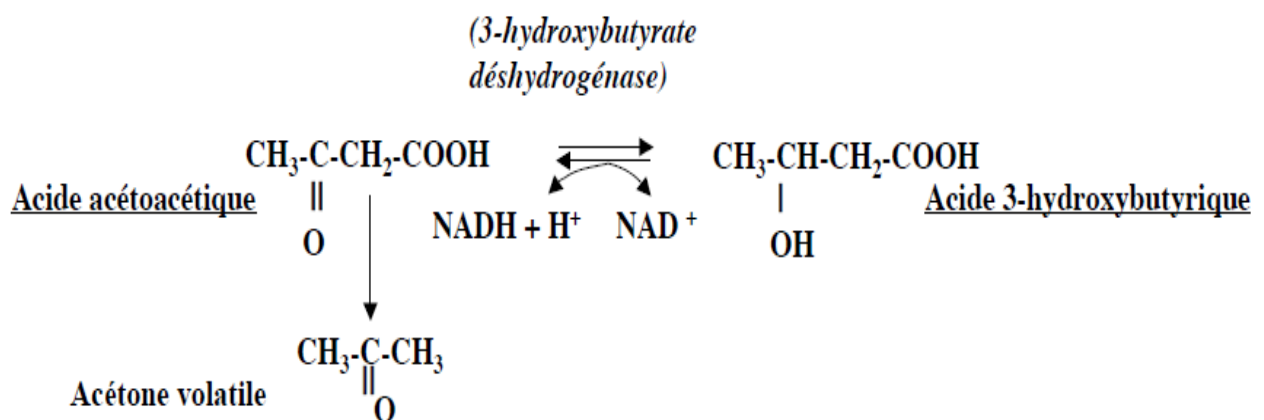
Régulation de la beta-oxydation

Inhibition de la CPTI (carnitine palmitoyl transférase (CPTI)) par le malonyl-CoA, empêche l'entrée des acides gras et la β-oxydation



Synthèse des corps cétoniques : La céto-genèse hépatique

Dans le foie, l'acétyl-CoA formé par la dégradation des acides gras peut entrer dans une voie métabolique appelée « Céto-genèse » et qui produit de l'acide acétoacétique et de l'acide 3-hydroxybutyrique.

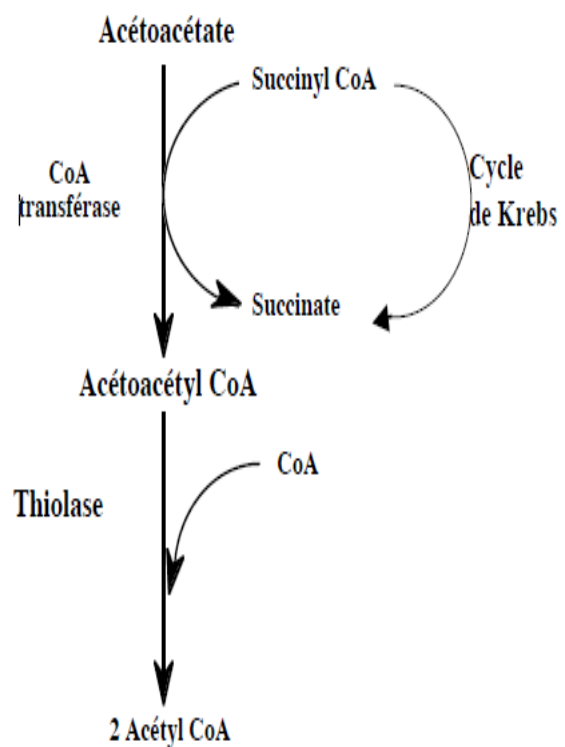


Les corps cétoniques

- Les corps cétoniques sont des composés hydrosolubles qui peuvent être oxydés. Contrairement aux acides gras, ils peuvent passer la barrière hémato-encéphalique et être utilisés comme substrat énergétique par le cerveau en remplacement du glucose en situation de jeûne.
- Ils jouent un rôle majeur dans les adaptations au jeûne long et dans certaines périodes comme la période périnatale.
- Le produit de décarboxylation non-enzymatique de l'acide acétoacétique est l'acétone dont on peut détecter la présence dans l'haleine en tant qu'indice d'une concentration élevée de corps cétoniques dans le sang (cétose).

Utilisation des corps cétoniques.

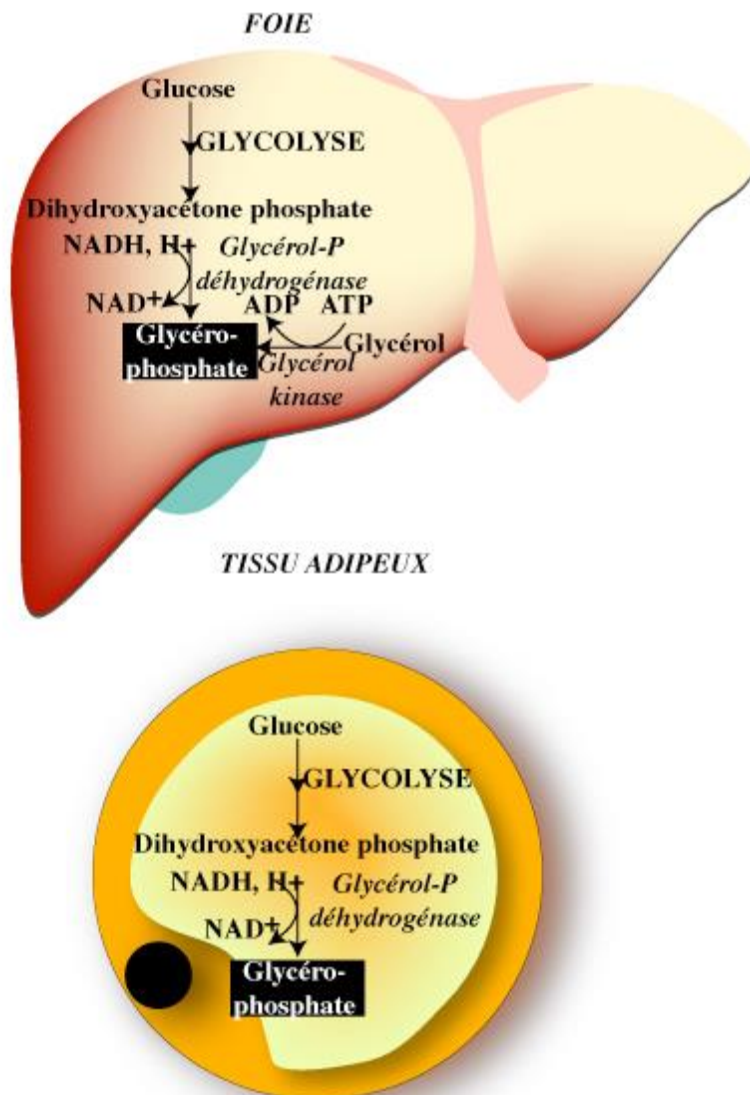
- L'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate diffusent hors des mitochondries hépatiques et passent dans le sang.
- Forme de transport des unités acétyl solubles dans l'eau.
- Sources énergétiques importantes pour les muscles cardiaque et squelettiques et le cortex rénal.
- Utilisation possible par le cerveau



- Le foie ne possède pas de CoA-transférase

Synthèse du glycéro-phosphate

- Synthèse à partir du glucose dans le foie et le tissu adipeux
- Synthèse à partir du glycérol dans le foie.
- L'origine du glycérol circulant peut être la lipolyse à l'état post-absorptif ou l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines à l'état post-prandial.



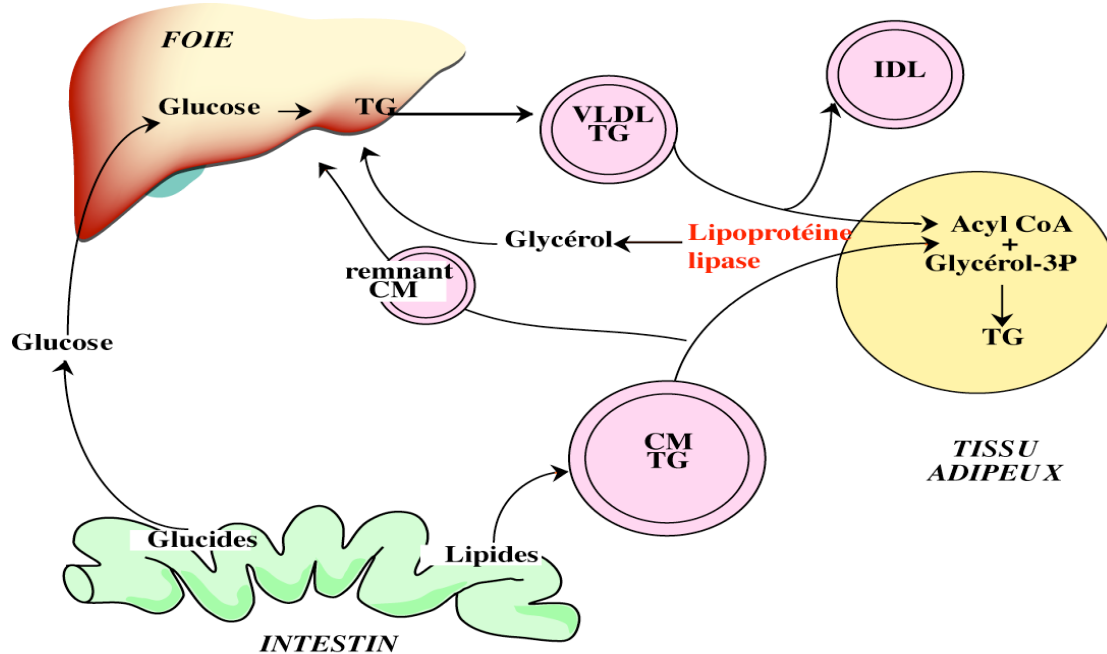
Synthèse des triglycérides

- 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.
- Conversion de l'acide gras libre en acylCoA par l'acyl CoA synthétase.
- Synthèse d'un triglycéride à partir de 3 acyl-CoA et d'un glycérol-P

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

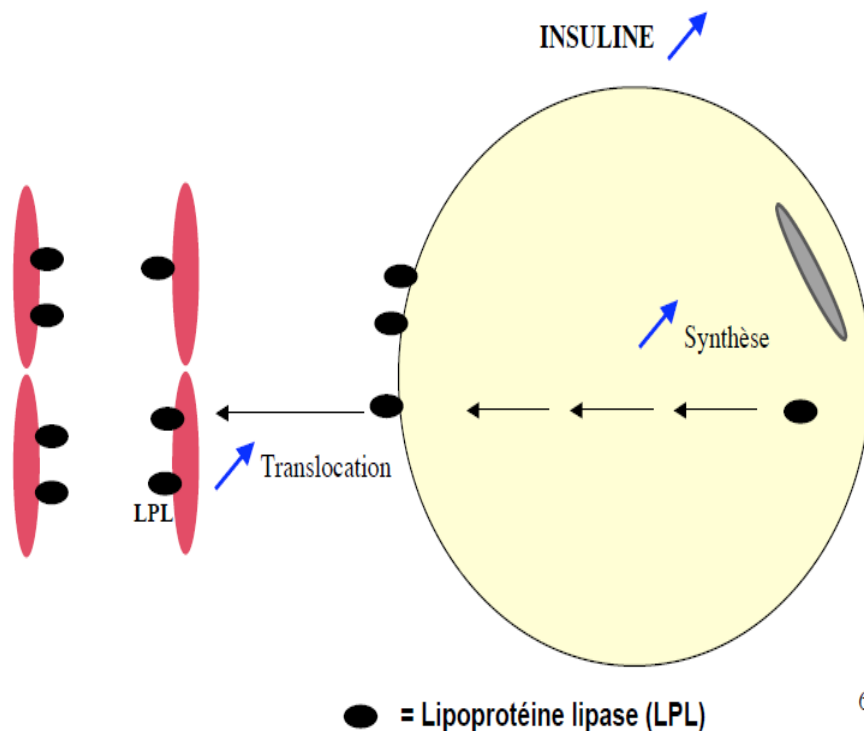
CM : chylomicrons : TG + apoprotéines

VLDL : TG + apoprotéines

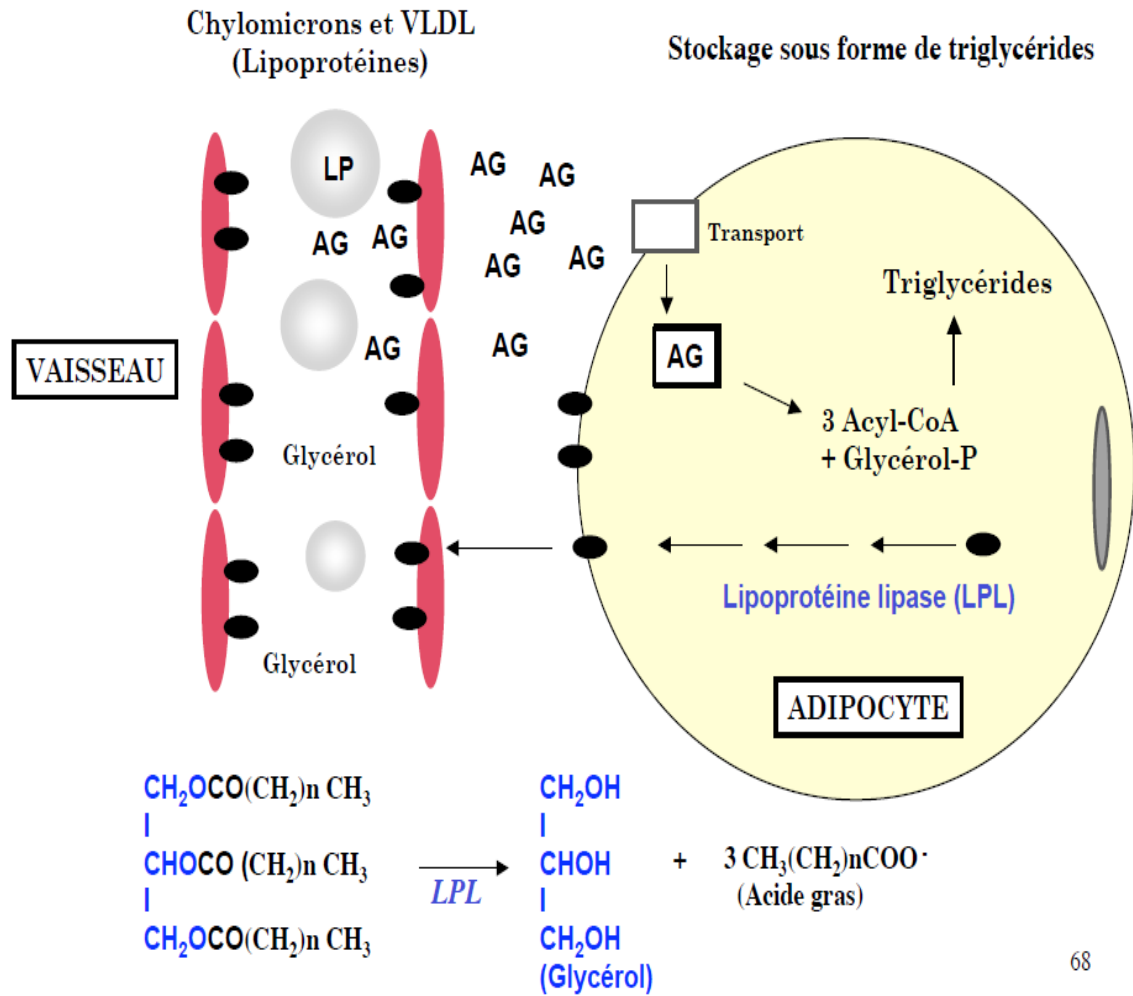


REGULATION DU STOCKAGE DANS L'ADIPOCYTE

Lors d'un repas mixte (glucides + lipides), il y a formation de chylomicrons et élévation de la glycémie et de l'insulinémie. L'insuline stimule la synthèse et la translocation de la lipoprotéine lipase sur la paroi vasculaire.

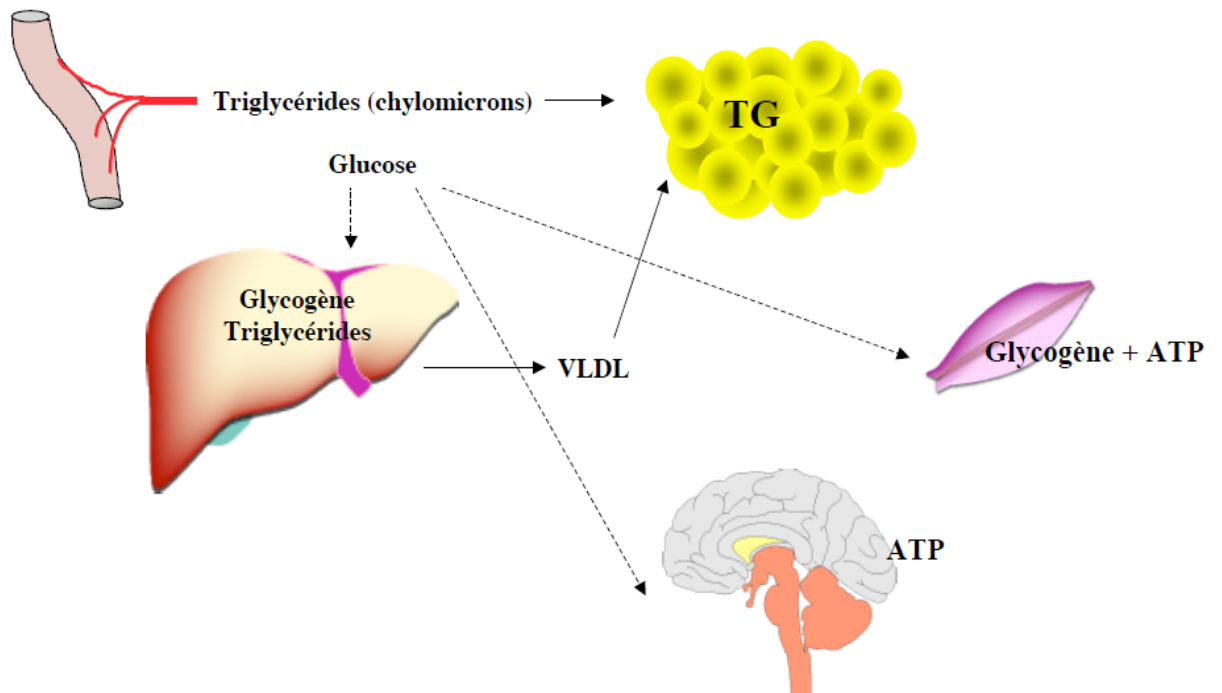


67



68

Le métabolisme lipidique à l'état post-prandial, en présence d'insuline



II - Action des hormones sur le métabolisme énergétique

INSULINE

Hormone anabolique : mise en réserve des nutriments après un repas

- sécrétée par les cellules β du pancréas endocrine
- en réponse à l'hyperglycémie
- entrée du glucose dans les cellules (muscles et tissu adipeux)
- synthèse du glycogène (foie et muscles)
- glycolyse et synthèse des acides gras (foie)
- capture des acides gras et synthèse des triglycérides (tissu adipeux)
- capture des acides aminés et synthèse protéique (foie et muscle)

GLUCAGON

Hormone catabolique : mobilise les substrats énergétiques et maintient la glycémie en dehors des repas.

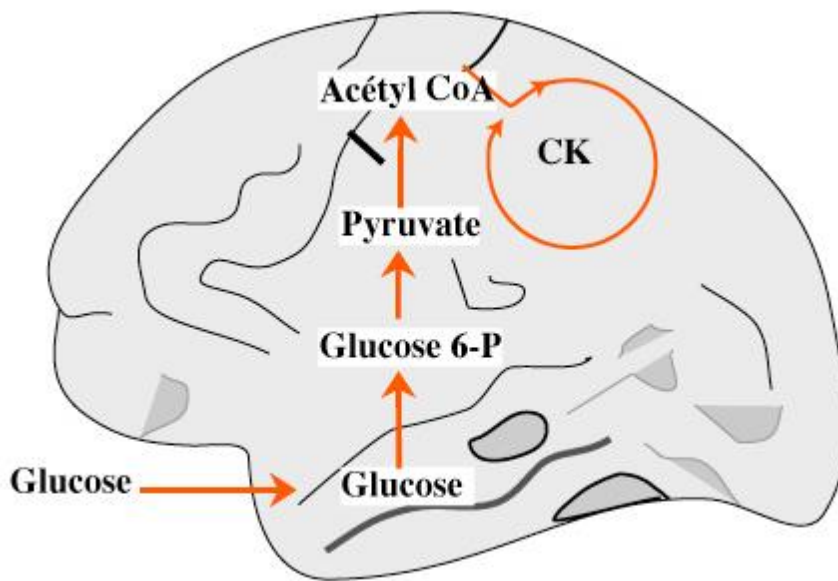
- sécrété par les cellules α du pancréas endocrine
- en réponse à une baisse de la glycémie
- action surtout sur le foie
- favorise la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatique et inhibe la glycolyse : augmente la production hépatique de glucose
- inhibe la lipogenèse

CATECHOLAMINES (Adrénaline et Noradrénaline)

Mobilisent les substrats énergétiques dans les situations de baisse de la glycémie, de stress et d'exercice musculaire.

- sécrétées par la médulo-surrénale (adrénaline) et le système sympathique (noradrénaline)
- en réponse à une baisse de la glycémie, au stress, à l'exercice musculaire
- stimulent la sécrétion de glucagon et inhibent la sécrétion d'insuline
- activent la glycogénolyse et la glycolyse surtout au niveau du muscle
- activent la glycogénolyse et la néoglucogénèse hépatiques
- stimulent la lipolyse du tissu adipeux

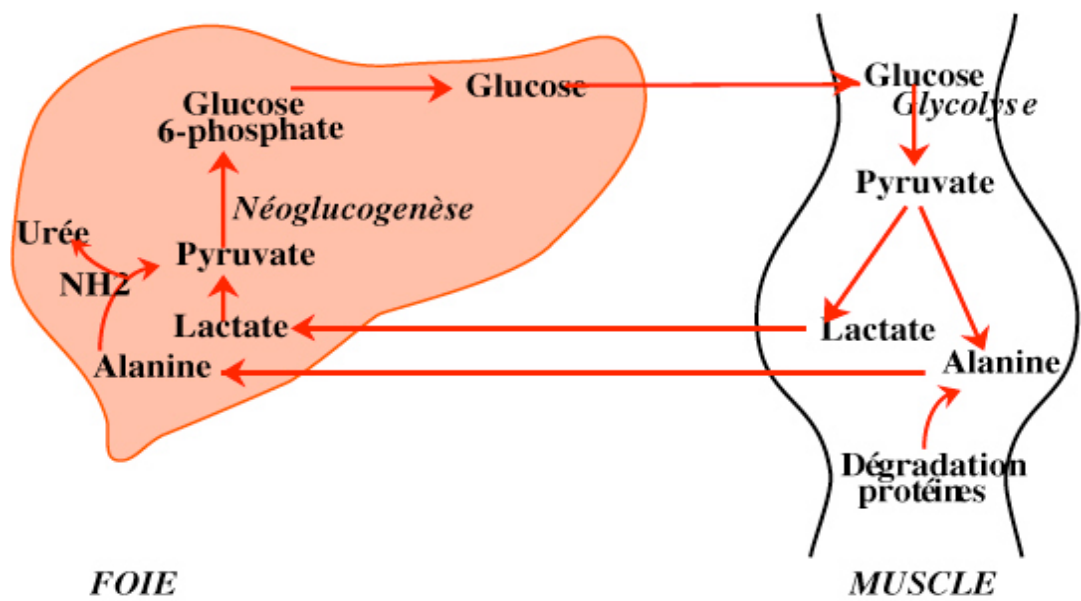
Métabolisme énergétique cérébral



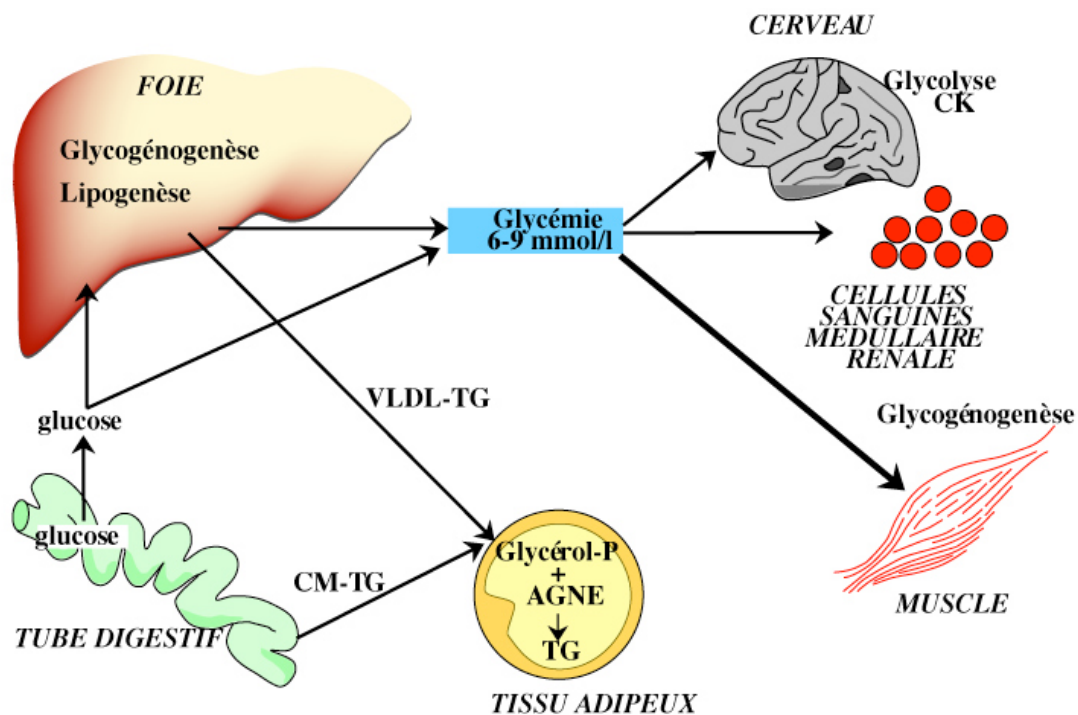
Le cerveau a comme substrat énergétique unique le glucose (il en consomme environ 120 g/jour) sauf en cas de jeûne prolongé où 2/3 de ses besoins énergétiques peuvent être couverts par les corps cétoniques

Ceci permet de diminuer les besoins en acides aminés pour la gluconéogenèse et prolonge le temps de survie au jeûne.

Échanges métaboliques entre le muscle et le foie. Exercice musculaire



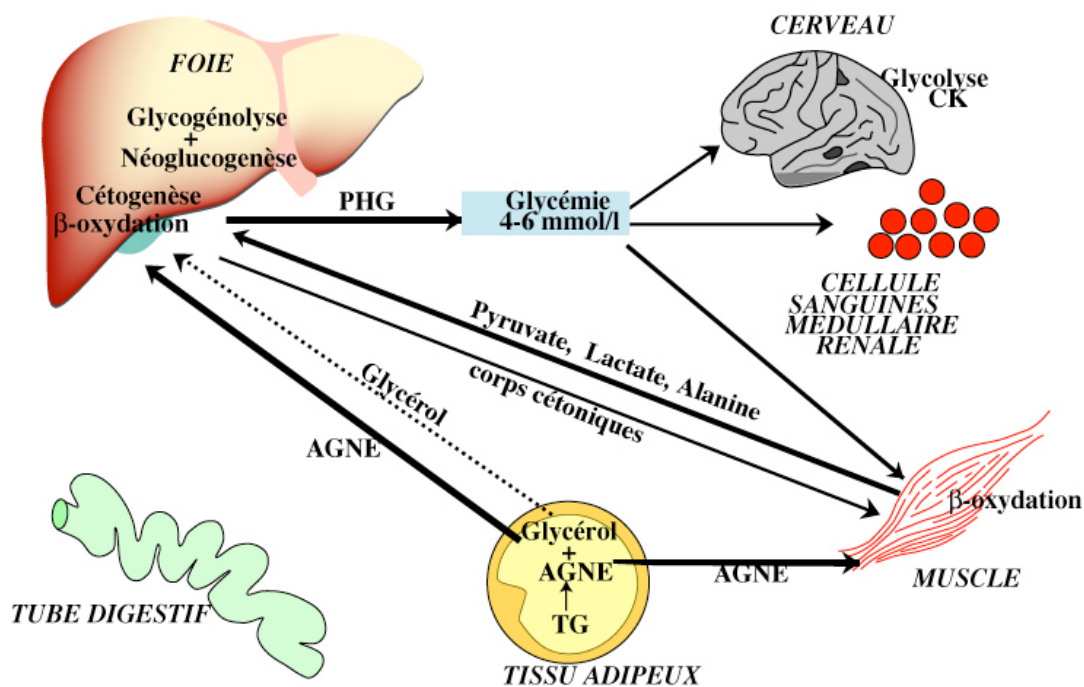
Métabolisme énergétique en période post-prandiale



Le rapport insuline/glucagon est élevé ce qui favorise le stockage du glucose dans le muscle et dans le foie et la lipogénèse.

Métabolisme énergétique à l'état post-absorptif

En situation post-absorptive (entre 4 et 12h après un repas), la PHG provient de la Glycogénolyse et de la néoglucogenèse. Le foie utilise les acides gras libres (AGL) et produit de petites quantités de corps cétoniques. Les muscles utilisent en priorité les AGL et les corps cétoniques et utilisent du glucose en cas d'exercice intense.



Métabolisme énergétique au cours du jeûne chez l'homme

- Après 24 heures de jeûne, la production hépatique de glucose provient uniquement de la gluconéogénèse.

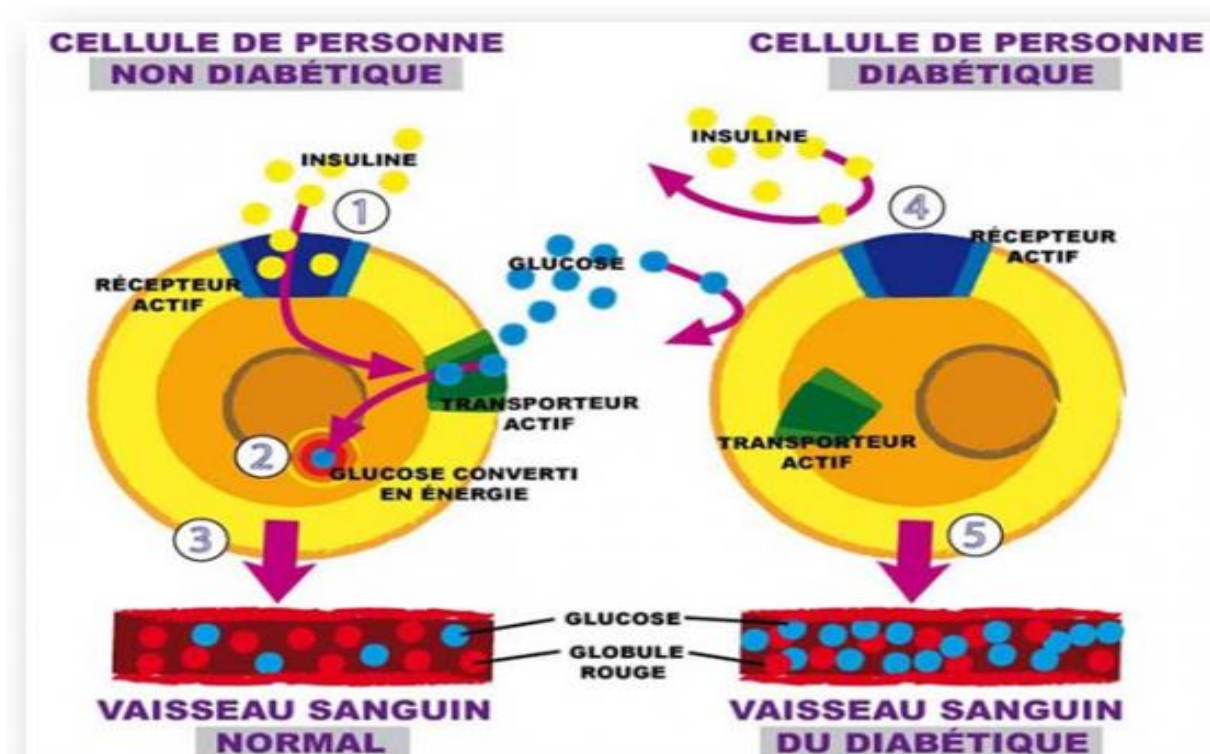
Les précurseurs principaux de glucose étant les acides aminés, il faut utiliser de grandes quantités de protéines musculaires (environ 150 g de protéines par jour) ce qui compromettrait très rapidement la survie.

On observe alors au fur et à mesure que le jeûne se prolonge une intensification des mécanismes mis en place à l'état post absorptif et dont le but est de diminuer les besoins en glucose et donc la protéolyse musculaire :

- Au bout de quelques jours de jeûne la lipolyse devient maximale. Les tissus oxydatifs peuvent utiliser en grande quantité les acides gras circulants et épargner le glucose. D'autre part le glycérol libéré par la lipolyse devient un substrat important de la gluconéogénèse.

-Le foie oxyde les acides gras libres et produit de grandes quantités de corps cétoniques (qui peuvent atteindre des concentrations sanguines de l'ordre de 6-8 mmol/l alors qu'elles sont <0,2 mmol/l chez un individu nourri). Le cerveau les utilise de façon très significative (environ 2/3 des besoins énergétiques) ce qui diminue d'autant (environ 70-80g) les besoins de production de glucose.

L'ensemble de ces adaptations permet à un individu de poids normal de survivre à environ 60 jours de jeûne total.



GLYCOGENOSES

	<u>déficit</u>	MALADIE
* Type I:	glucose-6 phosphatase	maladie de VON GIERKE
* Type II	α -(1-4) ; α -(1- 6) glucosidase	maladie de POMPE
* Type III	enzyme débranchante	maladie de FORBES ou CORI
* Type IV	enzyme branchante	maladie d 'ANDERSEN
* Type V	phosphorylase (muscle)	syndrome de Mc ARDLE
* Type V I	phosphorylase (hépatique)	maladie de HERS
* Type V II	phosphofructokinase	maladie de TARUI

