

METABOLISME DES LIPIDES

PLAN

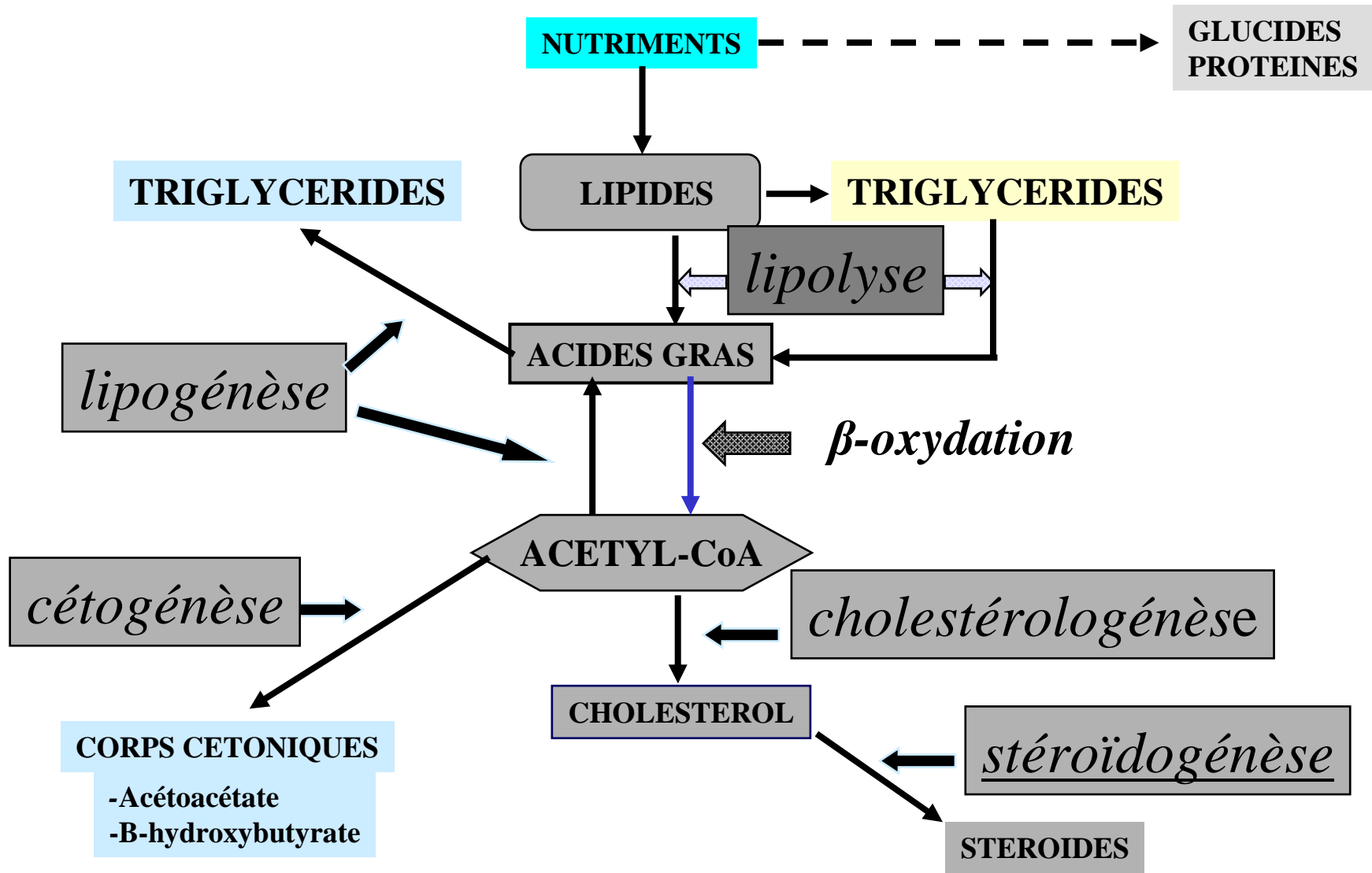
- -I- ASPECT GENERAL
- -II-DIGESTION-ABSORPTION
- -III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES
- -IV-METABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -A-CATABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -B- CETOGENESE
 - -C- ANABOLISME DES ACIDES GRAS
- -V- METABOLISME DES LIPIDES COMPLEXES
- -VI- METABOLISME DU CHOLESTEROL
- -VII- METABOLISME DES LIPOPROTEINES

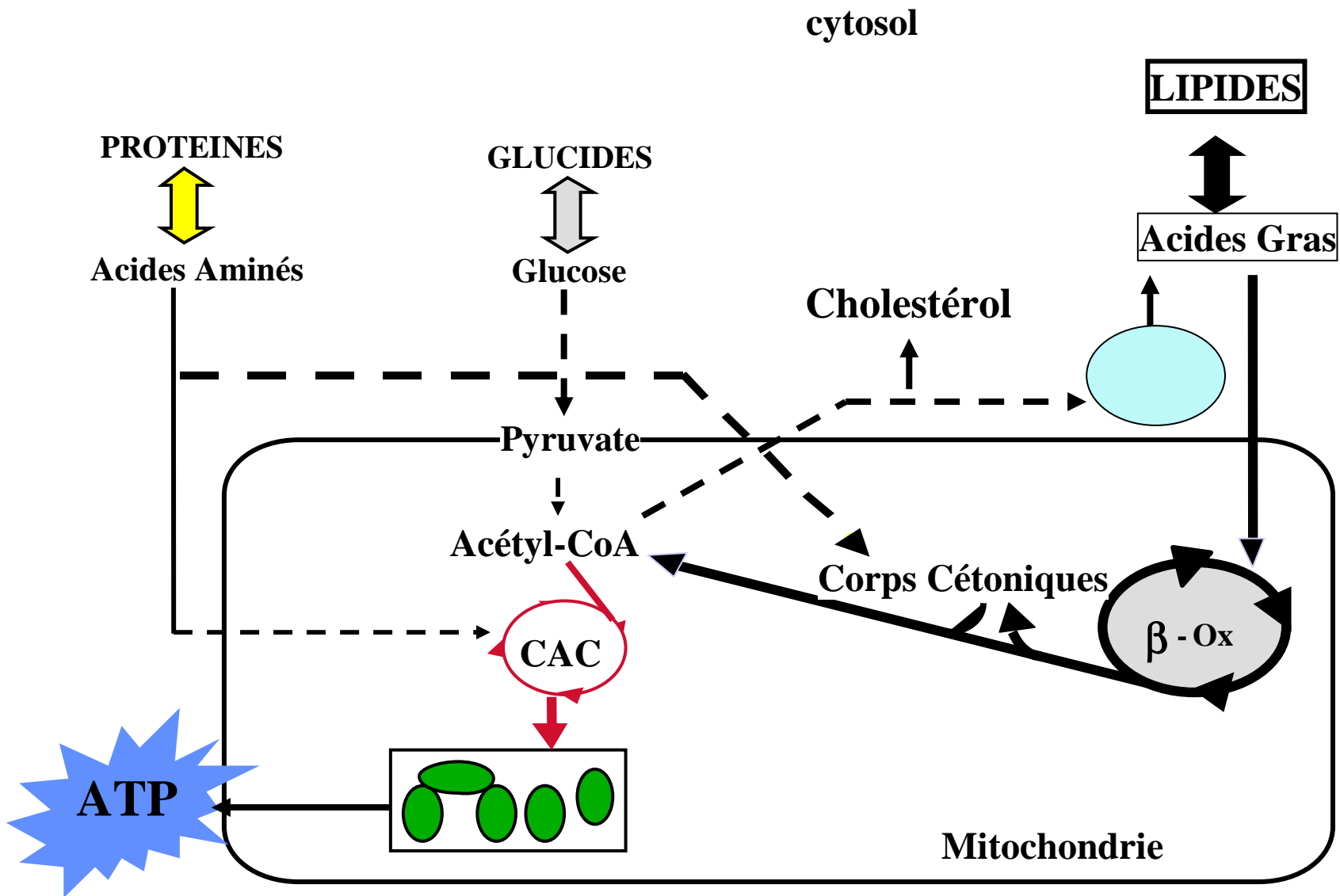
-I- Aspect général

3 ASPECTS

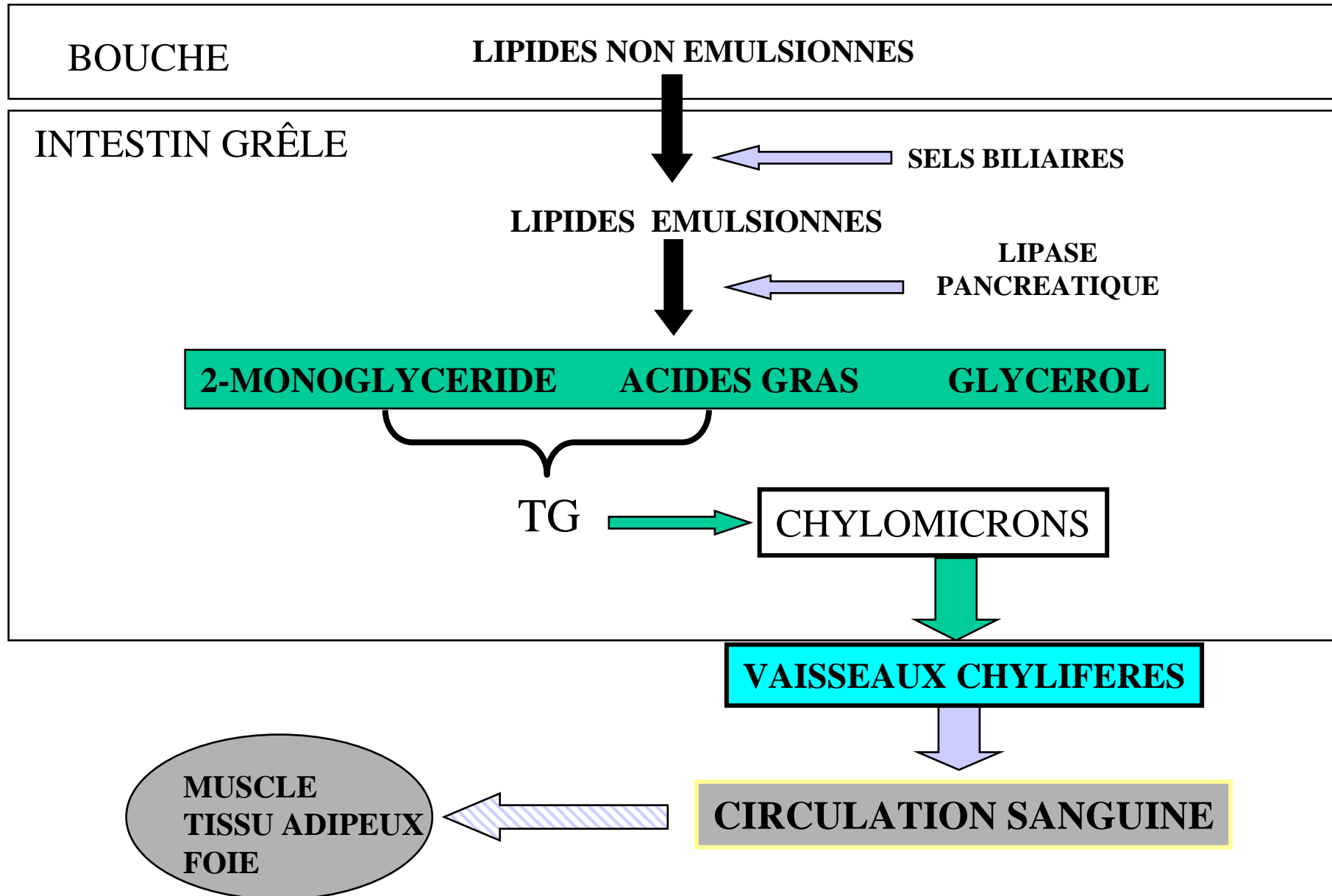
- **Métabolisme des lipides à visée énergétique**
 - **Triglycérides, acides gras, corps cétoniques.**
- **Métabolisme des lipides à visée structurale**
 - **Cholestérol et lipides complexes**
- **Métabolisme des lipoprotéines plasmatiques**

METABOLISME DES LIPIDES

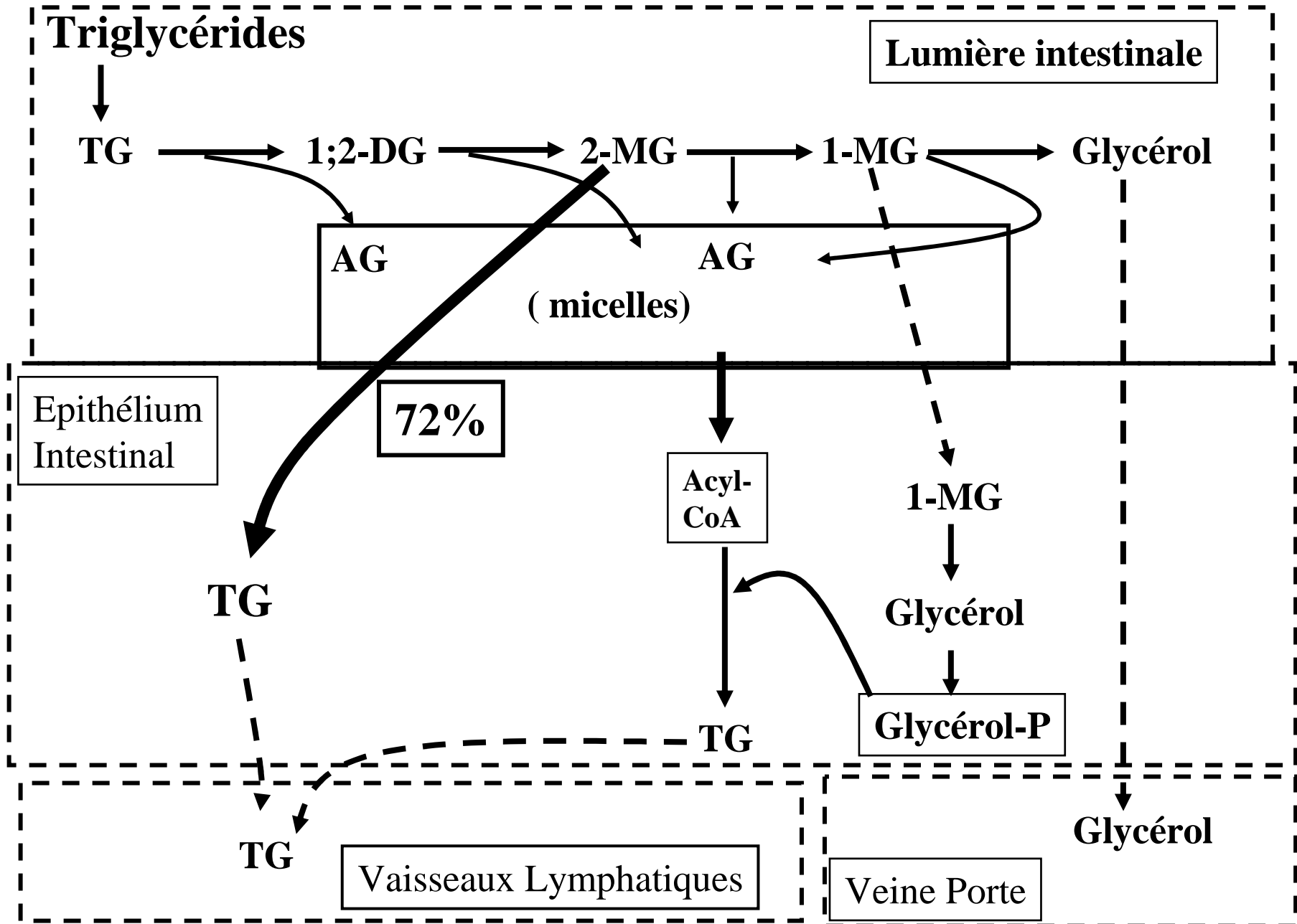




LIPIDES: DIGESTION ET ABSORPTION



DIGESTION ET ABSORPTION DES LIPIDES



-I- Aspect général

-A- Les trois composants

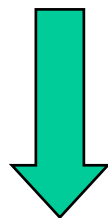
-B- Stockage et transport

-C- Métabolisme oxydatif des lipides

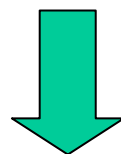
-D- Flux des lipides dans l'organisme

-A- Les trois composants

APPORT NUTRITIONNEL
LIPIDIQUE

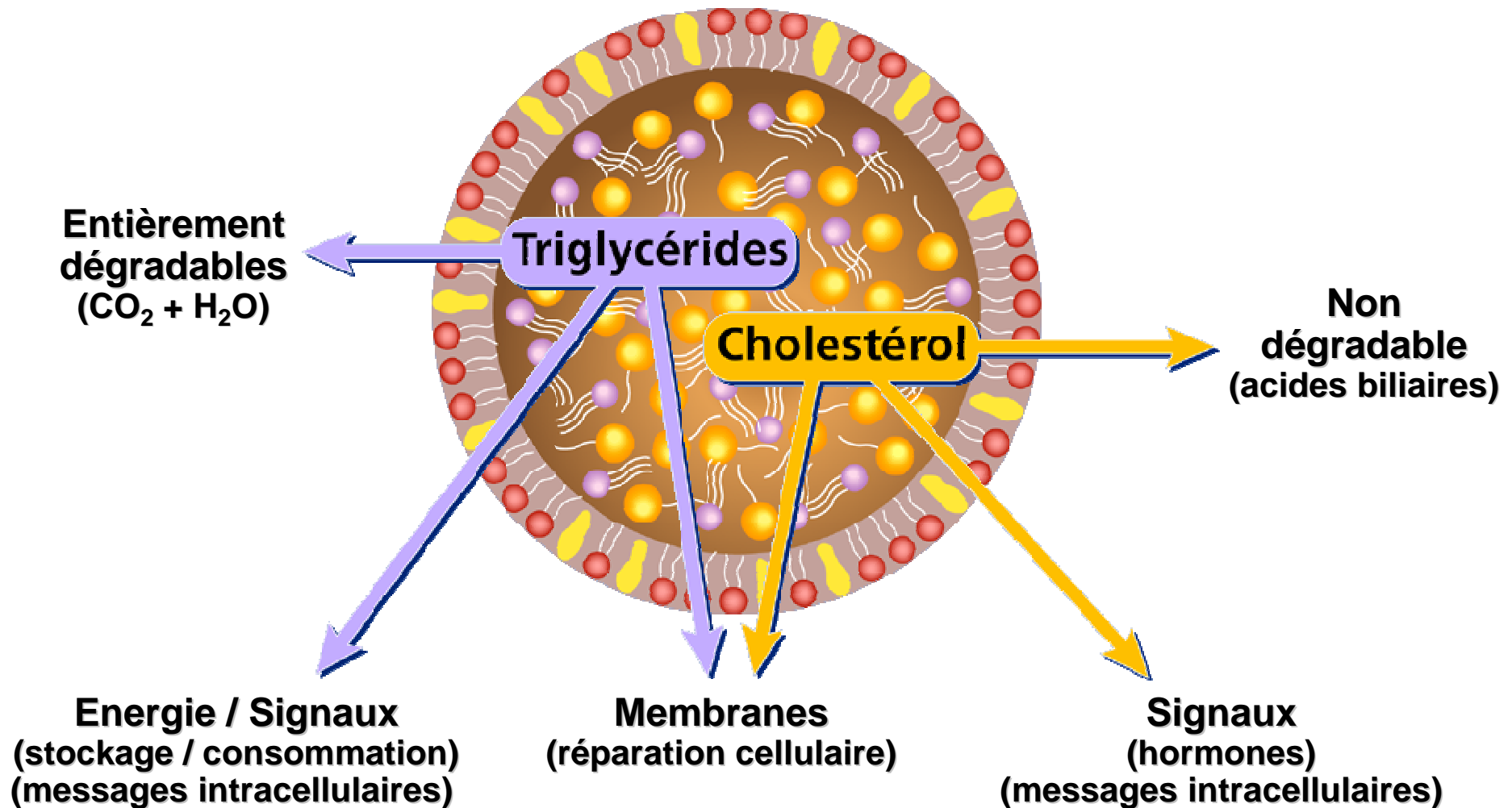


- **1) TRIGLYCERIDES**
- 2) PHOSPHOLIPIDES
- 3) CHOLESTEROL



CHYLOMICRONS

Transport des Lipides



-B- Stockage et transport

L'hydrophobie des lipides impose des contraintes à leur mise en réserve et à leur utilisation

Stockage

- Tissu adipeux et adipocytes
- Dépôt à partir de l'intestin (alimentation) et du foie (lipogénèse)
- Mobilisation vers les tissus
- Transport plasmatique

Transport plasmatique

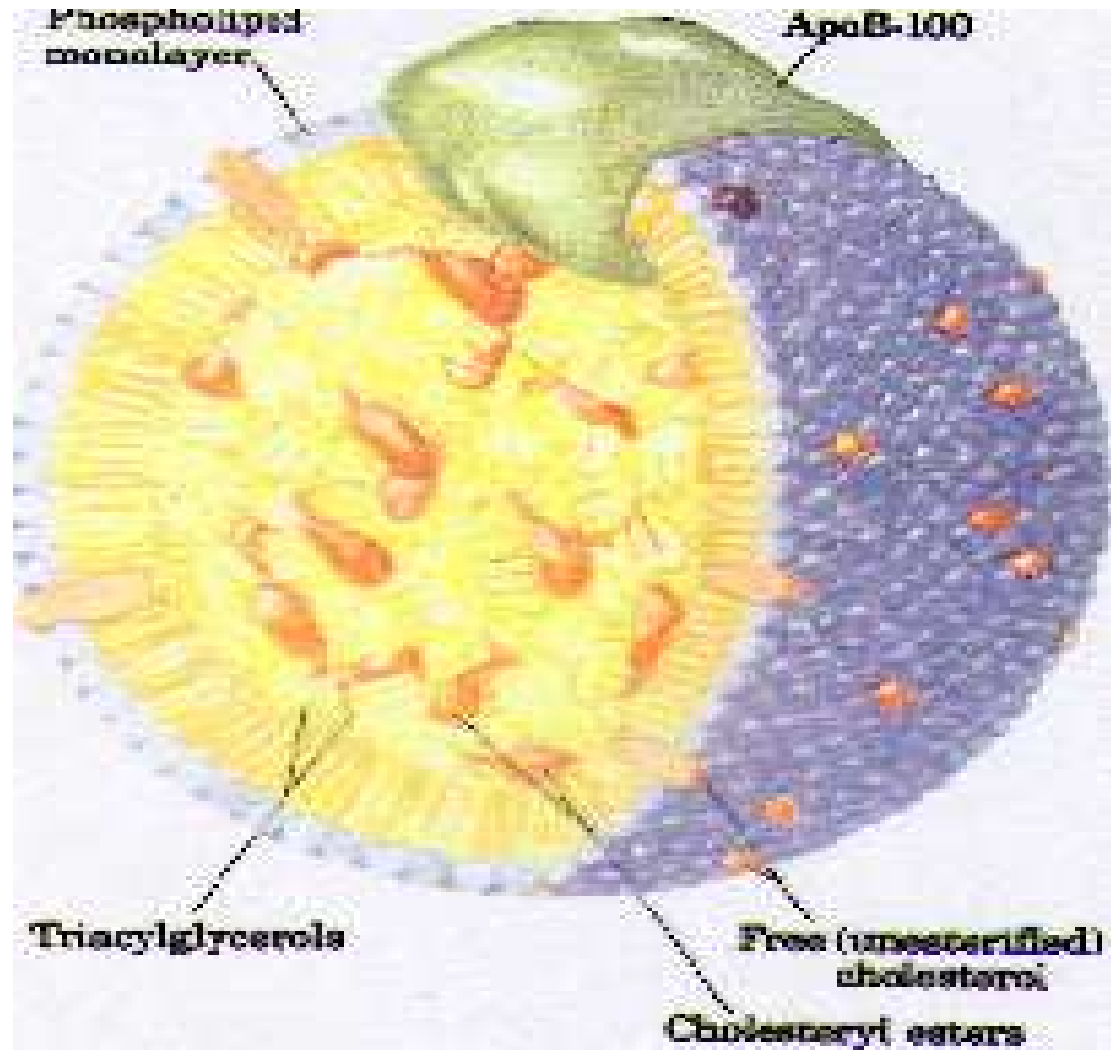
Il y a 3 formes de transport plasmatique des lipides

- **Lipoprotéines plasmatiques**
- **Acides Gras Non Estérifiés (AGNE)**
- **Corps cétoniques**

Lipoprotéines plasmatiques

- Principale forme de transport plasmatique des lipides: **Les lipoprotéines (apoprotéines+lipides) PL**
- C'est la seule forme pour le transport du cholestérol et dérivés, des TG, des PL, des vitamines liposolubles.
- Deux classes de lipoprotéines :
 - Riches en **triglycérides** alimentaires (chylomicrons) ou endogènes (Very Low Density Lipoproteins: **VLDL**)
 - Riche en **cholestérol** (High Density Lipoproteins: **HDL** et Low Density Lipoproteins: **LDL**)

Lipoprotéine LDL



Acides gras

- AGNE transportés dans le sang par l'albumine.
- Taux très bas ($<0,57$ mM) et ne s'élève pas plus de 10 fois - Renouvellement rapide (< 2 min).
- Un taux trop élevé fait courir le risque de mort subite.
- Le taux des AGNE dans le sang est en proportion inverse de celui du glucose (cycle de Randle).

Corps cétoniques

- Dérivés de la combustion incomplète des acides gras dans le foie qui est seul à en libérer.
- Forme hydrosoluble de lipides.
- Leur taux peut augmenter bien plus que celui des AGNE (plus 30 de fois).
- Ils ont un caractère acide (acido-cétose).

Transport plasmatique

La **concentration** plasmatique des lipides peut varier en fonction des conditions nutritionnelles

- les **chylomicrons** et **VLDL** sont abondants après les **repas**
- les **AGNE** et les **corps cétoniques** sont présents **entre les repas** et durant le **jeûne**
- les **HDL** et les **LDL** **ne varient pas**

-I- Aspect général

-A- Les 3 composants

-B- Stockage et transport

-C- Métabolisme oxydatif des lipides

-D- Flux des lipides dans l'organisme

-C- Métabolisme oxydatif des lipides

Les acides gras et corps cétoniques sont des substrats énergétiques d'importance majeure

- Oxydation strictement **aérobie** et **mitochondriale**, donnant environ 9 kcal.g^{-1} .
- Il s'agit de combustibles de **second rang**, dont la combustion **épargne** celle **du glucose** dans les cellules qui les utilisent.
- Synthèse et dégradation sont **adaptatifs**.

-I- Aspect général

-A- Les 3 composants

-B- Stockage et transport

-C- Métabolisme oxydatif des lipides

-D- Flux des lipides dans l'organisme

-D- Flux des lipides dans l'organisme

Les organes

1°) Le foie

- . Il est le siège de la **néolipogénèse** et de la **synthèse des VLDL**.
- Durant le **jeûne** s'y déroule la **cétogénèse**.
- Il synthétise le **cholestérol** et les **apolipoprotéines**.
- Métabolisme spécial **peroxysomal**.

Les organes

2°) Intestin

- Participation active (resynthèse de lipides et de chylomicrons)
- Absorption par voie surtout lymphatique.

3°) Tissu adipeux

- Participation active
- Hydrolyse les LP et synthétise et stocke les TG après les repas.
- Hydrolyse les TG et libère les AGNE durant le jeûne.

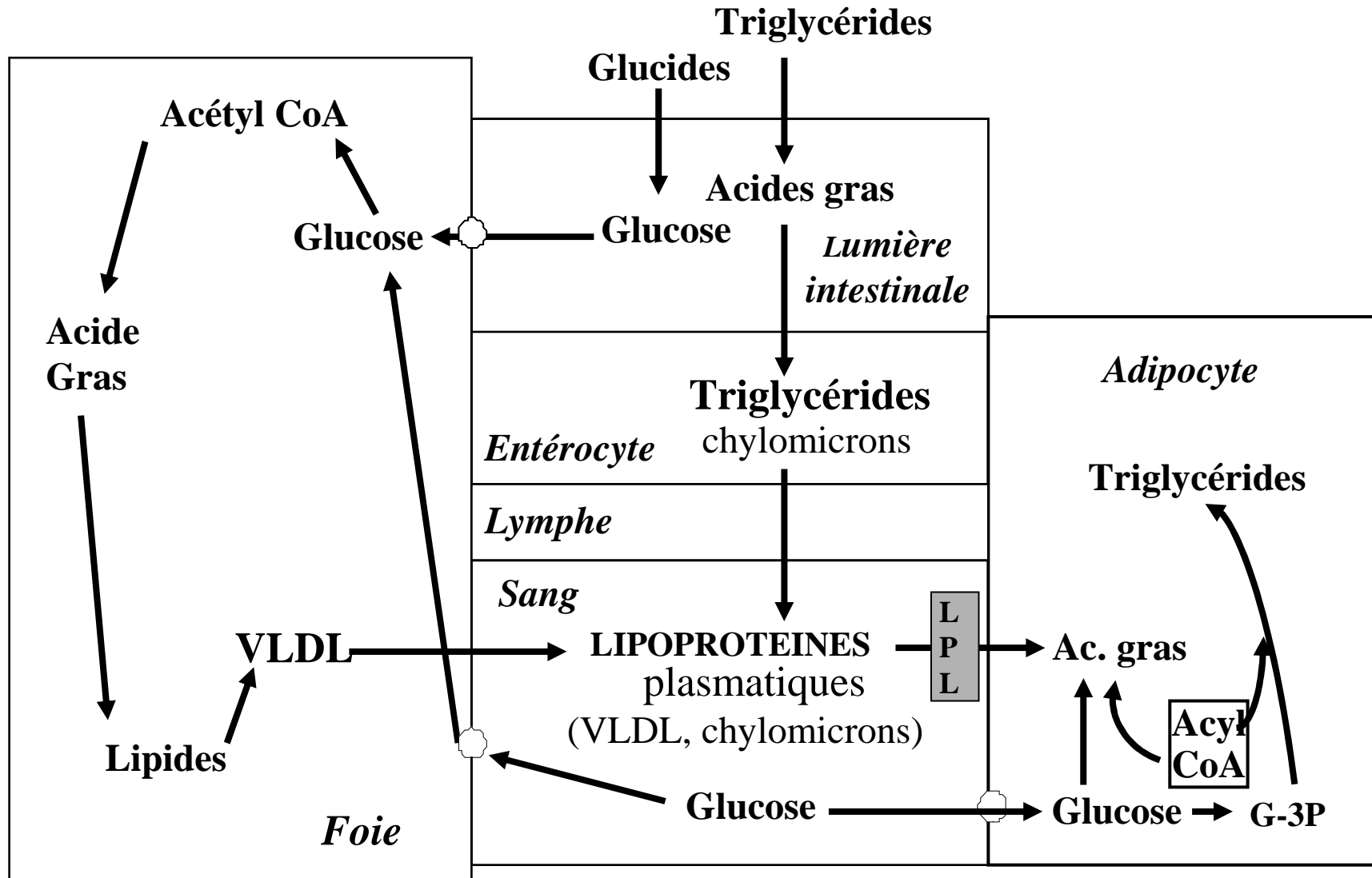
Les organes

Les tissus sont inégaux dans leur capacité à oxyder les lipides.

- Certains les dégradent activement (myocarde, muscle squelettique, cortex rénale).
- Ceux qui sont le siège de fermentation lactique les oxydent peu ou pas (hématie, médullaire rénale, fibres musculaires blanches, iris, etc.).
- **Le cerveau n'oxyde pas les acides gras, mais utilise les corps cétoniques.**

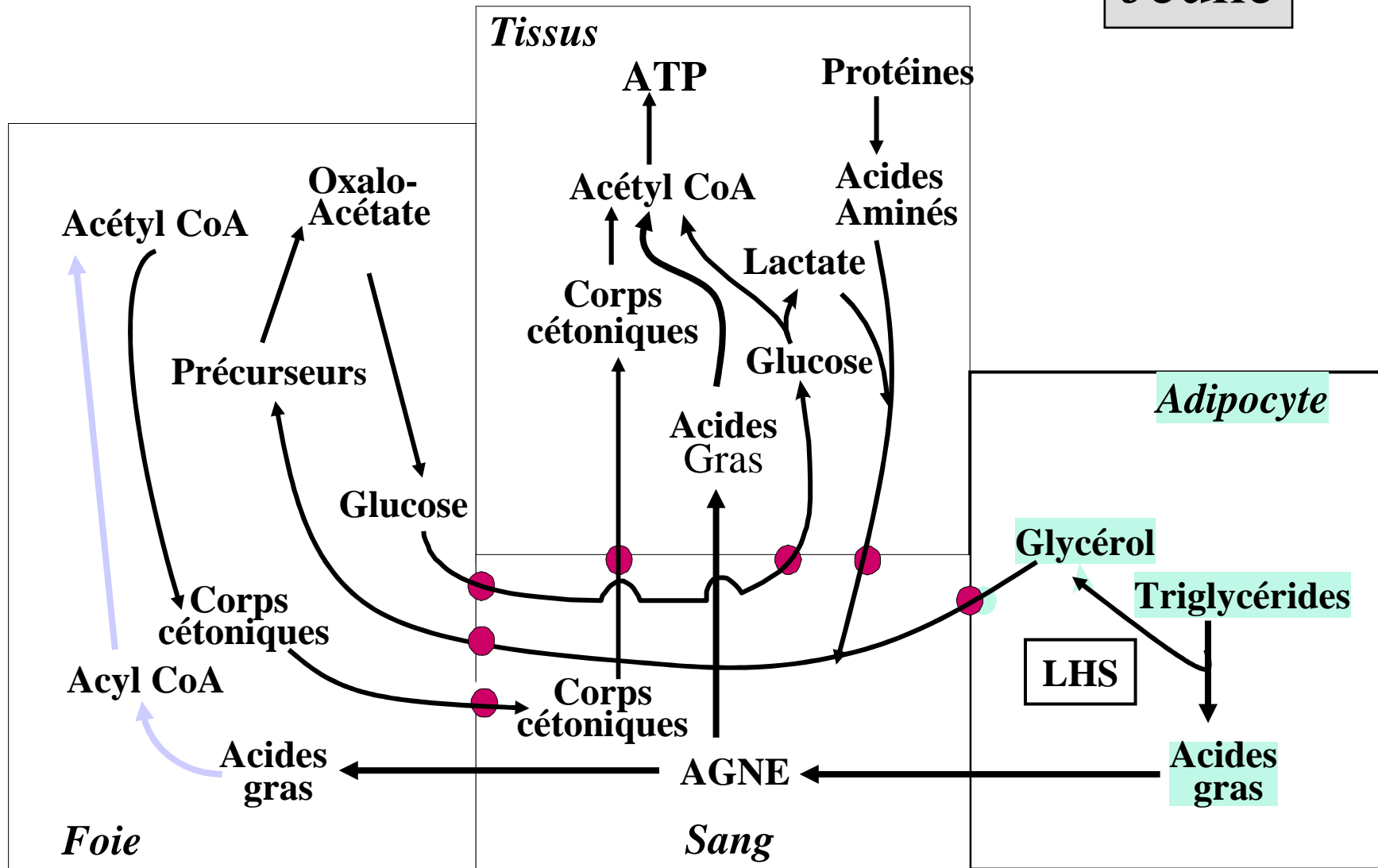
Les 2 flux

Post-prandial



Les 2 flux

Jeûne



LHS - AGNE et corps cétoniques - Glucagon ; Adrénaline

PLAN

- -I- ASPECT GENERAL
- -II-DIGESTION-ABSORPTION
- -III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES
- -IV-METABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -A-CATABOLISME DES ACIDES GRAS- CETOGENESE
 - -B- ANABOLISME DES ACIDES GRAS
- -V- METABOLISME DES LIPIDES COMPLEXES
- -VI- METABOLISME DU CHOLESTEROL
- -VII- METABOLISME DES LIPOPROTEINES

-II-DIGESTION-ABSORPTION

-A- DIGESTION

- 3 classes de lipides alimentaires
 - Triglycérides (TG) - 150 à 200 g
 - Phospholipides (PL) - 4 à 8 g
 - Cholestérol - 2 g
- Le foie synthétise tous les acides gras à l'exception des acides linoléique et linoléique
- La moitié de PL et cholestérol d'origine endogène

-A- DIGESTION

- **Etape gastrique**

- Peu importante (lipase linguale)

- **Etape pancréatique - Essentielle**

- Fine émulsion (sels biliaires).
- **Lipase pancréatique - Collipase - Ca^{++}**
- **Phospholipase A_2**
- Cholestérol estérase

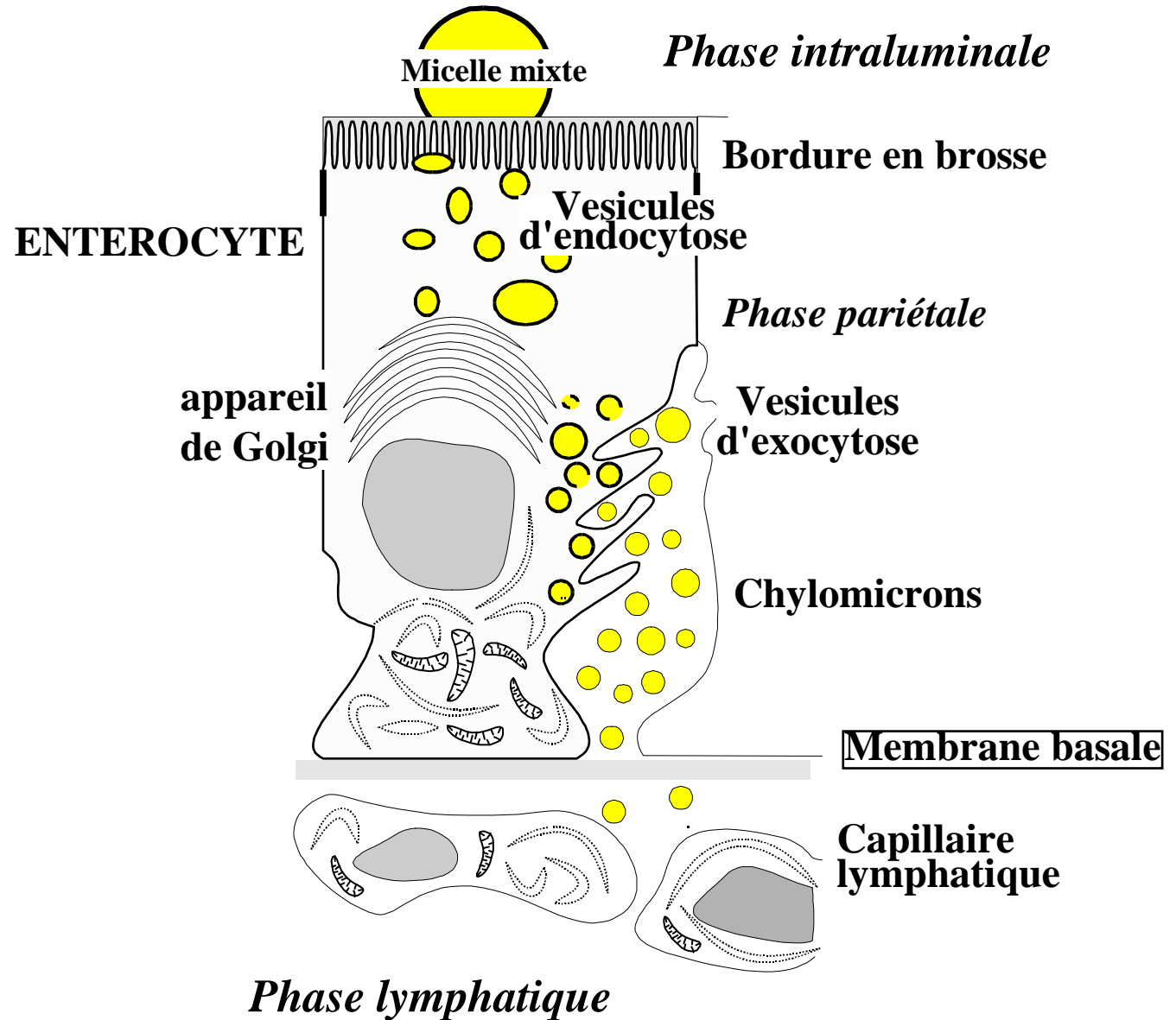
-B- ABSORPTION INTESTINALE

3 étapes :

- **Intra-luminale** (micelles mixtes)
- **Intra-pariétale**
 - Resynthèse des TG et PL - Synthèse des apo-LP
 - Incorporation de TG, PL et cholestérol dans les chylomicrons
 - Flux polaire - Endocytose par la bordure en brosse - Synthèse dans le Golgi - Exocytose par la membrane baso-latérale.
- **Lymphatique** - Chylomicrons **➡** **Voie porte**

-B- ABSORPTION INTESTINALE

- Schéma de Sjöstrand (1963)



PASSAGE TRANSMEMBRANAIRE

- Par simple diffusion pour le **cholestérol non estérifié** - Discuté pour les **acides gras**
- Transport passif facilité pour les alcools aminés, les acides biliaires et les **corps cétoniques**.
- Endocytose médiée par les récepteurs pour le **cholestérol estérifié** des HDL et LDL
- Transporteurs intra-cellulaires variés .

PLAN

- -I- ASPECT GENERAL
- -II-DIGESTION-ABSORPTION
- -III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES
- -IV-METABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -A-CATABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -B- CETOGENESE
 - -C- ANABOLISME DES ACIDES GRAS
- -V- METABOLISME DES LIPIDES COMPLEXES
- -VI- METABOLISME DU CHOLESTEROL
- -VII- METABOLISME DES LIPOPROTEINES

-III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

-A- LE TISSU ADIPEUX

-B- - BIOSYNTHÈSE

-C- - DÉGRADATION

-A- LE TISSU ADIPEUX

- **Graisse brune**
 - Thermogénèse
 - Adrénaline
 - Combustion des acides gras
- **Graisse blanche**
 - Réserve énergétique
 - Isolation thermique
 - Emballage (vésicules) et lubrification

-A- LE TISSU ADIPEUX

Communique activement avec l'organisme

- Richement vascularisé
- Nombreux récepteurs d'hormones
 - Glucagon, adrénaline, insuline
- Emet des **facteurs protéiques** renseignant sur l'état des réserves lipidiques
 - Leptine, TNF α , adiposine

-A- LE TISSU ADIPEUX

Métaboliquement très actif

- Hydrolyse intra-vasculaire des TG des lipoprotéines.
- Synthèse modérée des acides gras
- Synthèse et stockage des triglycérides
- Glycolyse - Voie des pentoses
- Lipolyse et libération des AGNE

-A- LE TISSU ADIPEUX

Répartition et rôles différents chez la femme

- Peau et ceinture pelvienne
- Couverture énergétique de la gestation
- Maigreur et infécondité
 - < de 15% du poids maigre
 - Influence néfaste du sport excessif
 - Anorexie mentale

-A- LE TISSU ADIPEUX

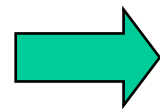
Obésité

- **Index de masse corporelle** ($\text{poids}/(\text{taille}_m)^2$)
 - Obésité dès que BMI >30
- Influence néfaste de la **graisse abdominale**
 - TNF α , insulino-résistance et diabète de type II
- Influence néfaste de **l'obésité infantile**
 - Différenciation des adipocytes
 - Proliférateurs peroxysomiaux - PPARs

Facteurs de l'obésité

Etat d'origine plurifactorielle


- **Régime inadapté** en quantité et qualité
- **Manque d'exercice et sédentarité**



Métabolisme adaptatif des lipides

- **Prédisposition génétique**
 - 5 gènes détectés chez la souris
 - 3 facteurs chez l'homme (leptine et son récepteur, PPAR γ)

Régulateurs de la faim

- **Centre nerveux de la faim** (sensible au glucose)
 - Stimule la sécrétion de **cortisol**
- **Sérotonine**  satiété
- **Leptine**
 - Réduit la faim
 - Stimule le besoin d'exercices
 - Agit en partie par l'intermédiaire du **neuropeptide Y**
 - Sécrété après les repas et lors de l'insulino-sécrétion

-III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

-A- LE TISSU ADIPEUX

-B- BIOSYNTHÈSE

-C- DÉGRADATION

-B- BIOSYNTHÈSE

Quatre tissus actifs

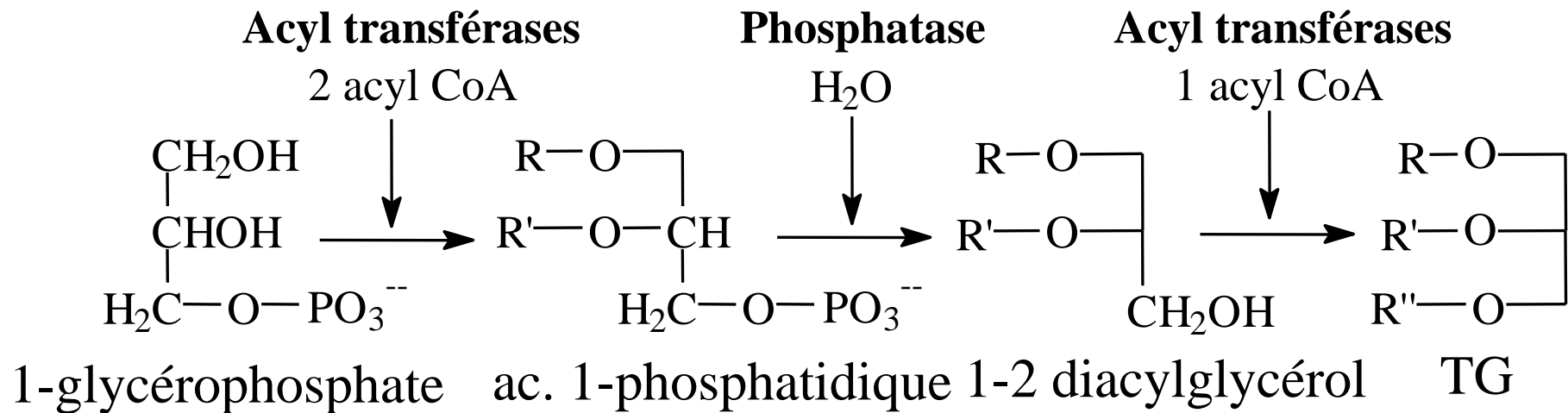
- **Foie**
 - Neolipogénèse à partir du glucose - VLDL
- **Intestin**
 - TG alimentaires et chylomicrons
- **Tissu adipeux**
- **Glande mammaire en lactation**
 - TG particuliers - Glucose et corps cétoniques

-B- BIOSYNTHÈSE

1) 4 étapes

- A partir du 1-glycérophosphate
 - Issu du PDHA ou du glycérol préformé
- Synthèse de l'**acide 1-phosphatidique (PA)**
 - Deux transferts d'acides gras (acyl CoA transférases)
- Hydrolyse du phosphate
 - Libération par une phosphatase du 1-2 DAG
- Synthèse du triglycéride
 - Par une troisième acyl CoA transférase

-B- BIOSYNTÈSE



- Les acyl CoA acyltransférasés sont induites par l'insuline

-B- BIOSYNTHÈSE

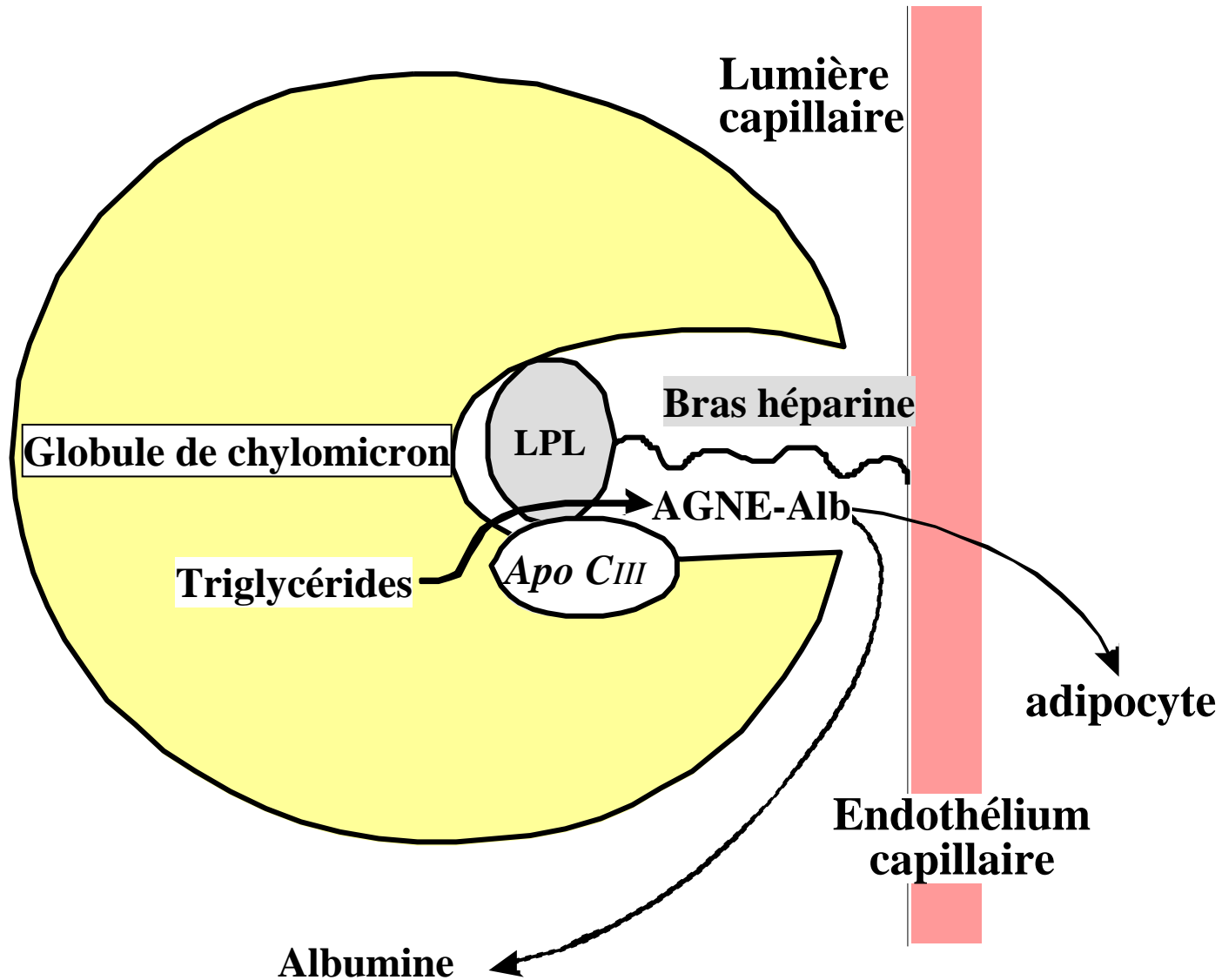
2) Dans le tissu adipeux

- Les acides gras proviennent
 - Surtout de **l'hydrolyse des TG des chylomicrons et des VLDL**
 - Eventuellement d'une synthèse sur place
 - Le glycéro-3-phosphate vient du PDHA (glycolyse)
- Libération des AG des triglycérides des lipoprotéines par la **lipoprotéine lipase (LPL)**
 - Les AG pénètrent dans les adipocytes
 - Ou restent dans le plasma sous forme d'AGNE

Lipoprotéine lipase

- Post Heparine Lipase Activity (PHLA)
- Enzyme attachée à l'endothélium des capillaires par un bras d'héparine.
- Creuse des trous et détache des lipoparticules
- Activée par l'Apo C_{III} et l'insuline.

Lipoprotéine lipase



-B- BIOSYNTHÈSE

3) Dans le foie

- Dans la zone **centro-lobulaire**
- **Neolipogénèse** sous l'influence de l'**insuline**
- **Glycérol kinase**
- Synthèse des **VLDL** dans le **Golgi**

-III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

-A- LE TISSU ADIPEUX

-B- BIOSYNTHESE

-C- DÉGRADATION

-C- DÉGRADATION

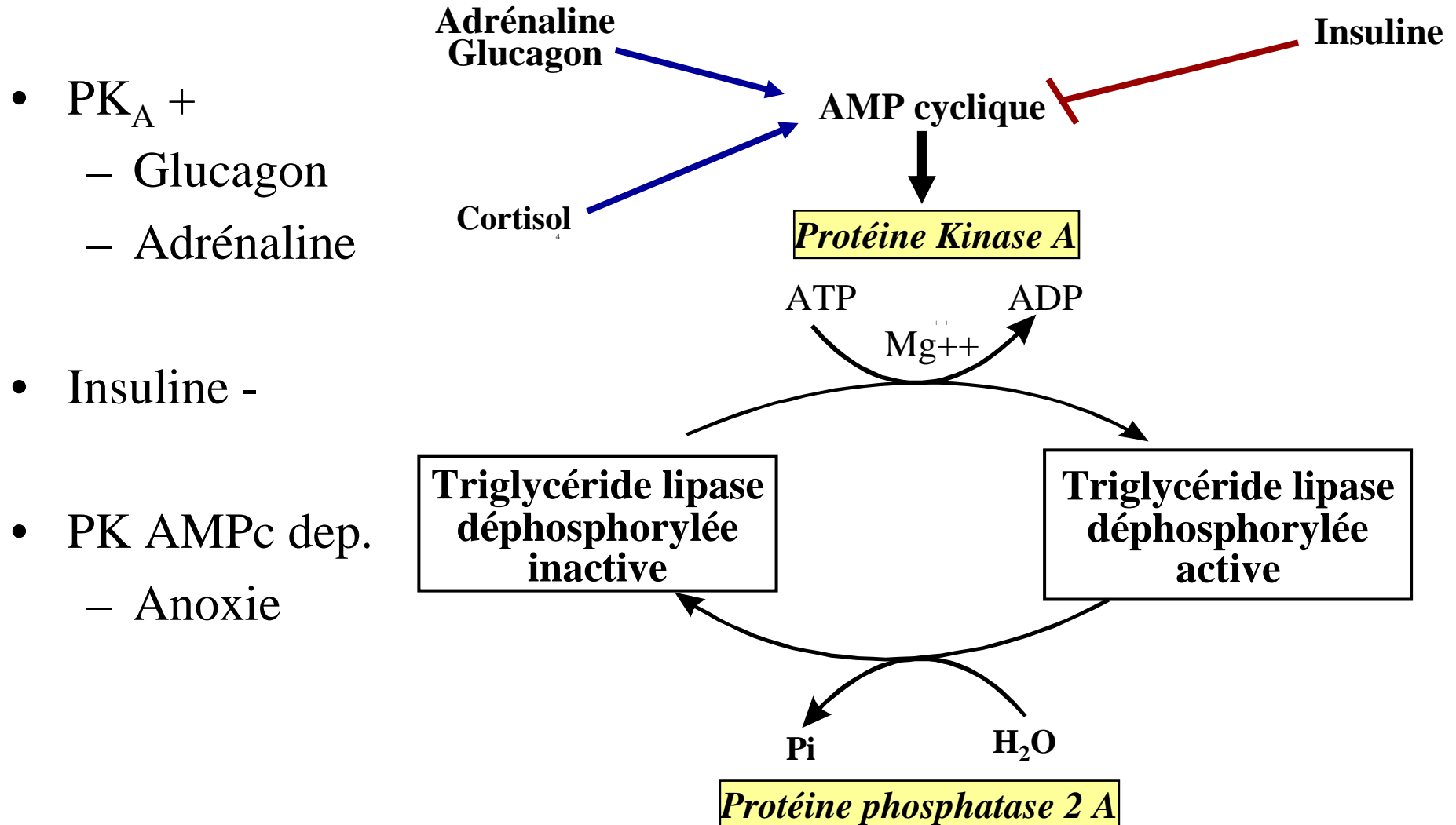
- Il y a 3 lipases principales dans l'organisme
 - **Lipase pancréatique**
 - **Lipase hormono-sensible du tissu adipeux**
 - **Lipoprotéine lipase**
- Toutes ont un même type d'action
 - Hydrolysent les acides gras en position 1 et 3
 - Laissent un 2 monoglycérides
 - Il existe des monoglycérides lipases

Lipase hormono-sensible

- Enzyme responsable de la libération des AGNE par le tissu adipeux (**lipolyse**).
- C'est une **réaction génératrice de flux**
 - Pour l'oxydation des acides gras par les tissus
 - Pour la cétogénèse dans le foie
- Active durant le **jeûne (glucagon)** et inactive après les repas (**insuline**).
- Activée par le **stress (adrénaline)** et **l'anoxie**.

Lipase hormono-sensible

Activée par phosphorylation AMPc dépendante



PLAN

- -I- ASPECT GENERAL
- -II-DIGESTION-ABSORPTION
- -III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES
- -IV-METABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -A-CATABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -B- CETOGENESE
 - -C- ANABOLISME DES ACIDES GRAS
- -V- METABOLISME DES LIPIDES COMPLEXES
- -VI- METABOLISME DU CHOLESTEROL
- -VII- METABOLISME DES LIPOPROTEINES

-IV-METABOLISME DES ACIDES GRAS

- **-A- CATABOLISME DES ACIDES GRAS**
- **-B- CETOGENESE**
- **-C- ANABOLISME DES ACIDES GRAS**

-A- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

1) VUE D'ENSEMBLE

2) ETAPES

3) RÉGULATION

-A- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

1) VUE D'ENSEMBLE

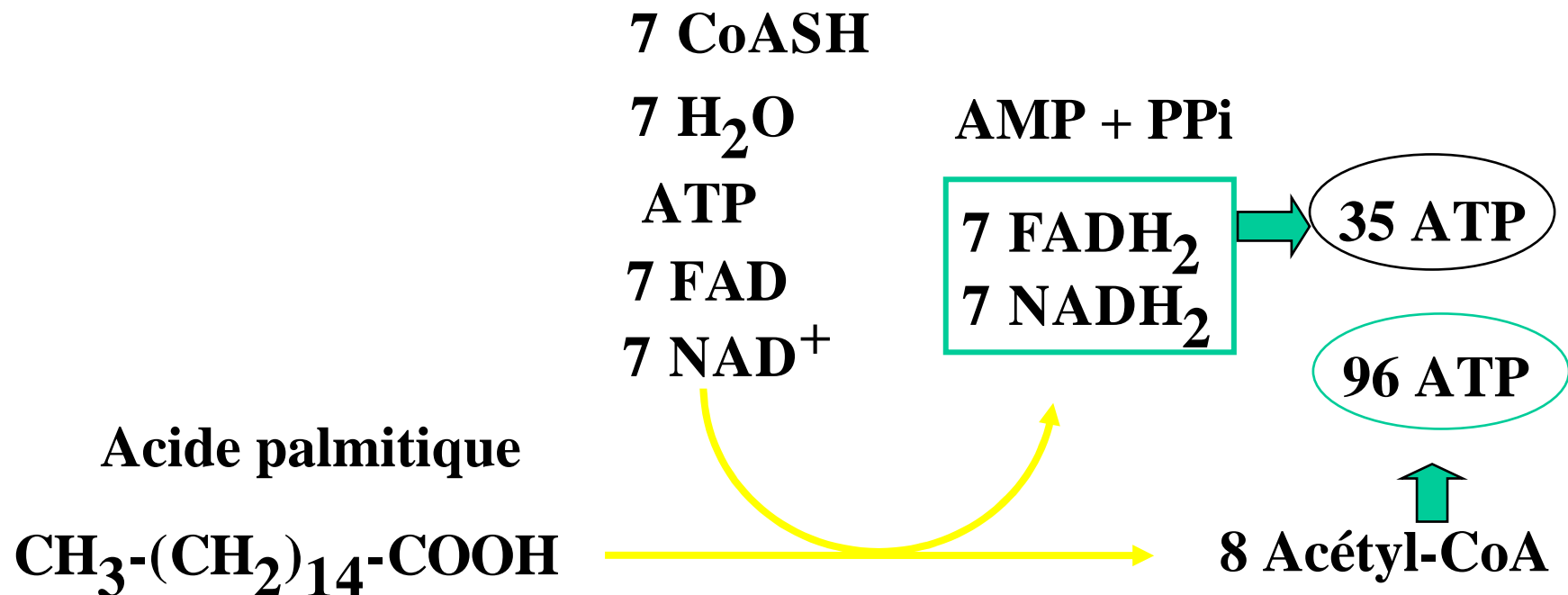
Caractères généraux

- intervient après la **lipolyse** qui est la réaction génératrice de flux.
- Pendant le jeûne, l'effort musculaire et la lutte contre le froid.
- La voie principale en est la **β oxydation mitochondriale**.

- Dans les **tissus utilisant l'oxygène**, il assure une couverture énergétique.
- Il ne se déroule pas dans le **cerveau**, **l'hématie** et les tissus qui fermentent le glucose.
- Dans le **foie**, il est **incomplet** et se déroule dans la zone péri-portale, et est suivi de **cétogénèse**.
- Il est régulée à **court terme** par la **lipolyse adipocytaire (flux)**, à **long terme** par des **mécanismes adaptatifs**.

-A- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

Equation réactionnelle



- Palmitate + $23 \frac{1}{2} \text{ O}_2 \longrightarrow 16 \text{ CO}_2 + 16 \text{ H}_2\text{O}$
- 130 ATP soit 40% de rendement théorique

-A- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

1) VUE D'ENSEMBLE

2) ETAPES

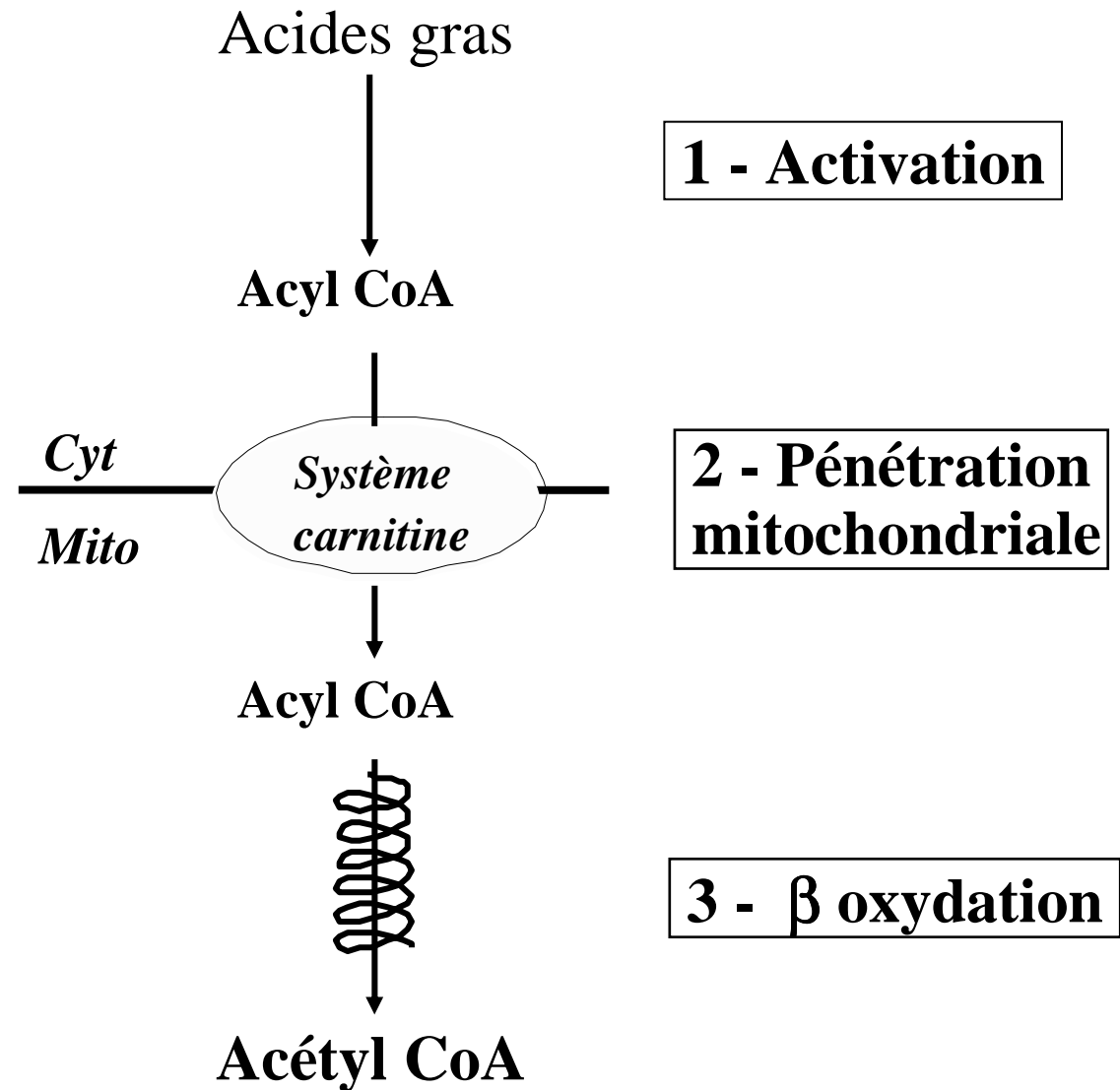
3) RÉGULATION

-A- CATABOLISME DES ACIDES GRAS

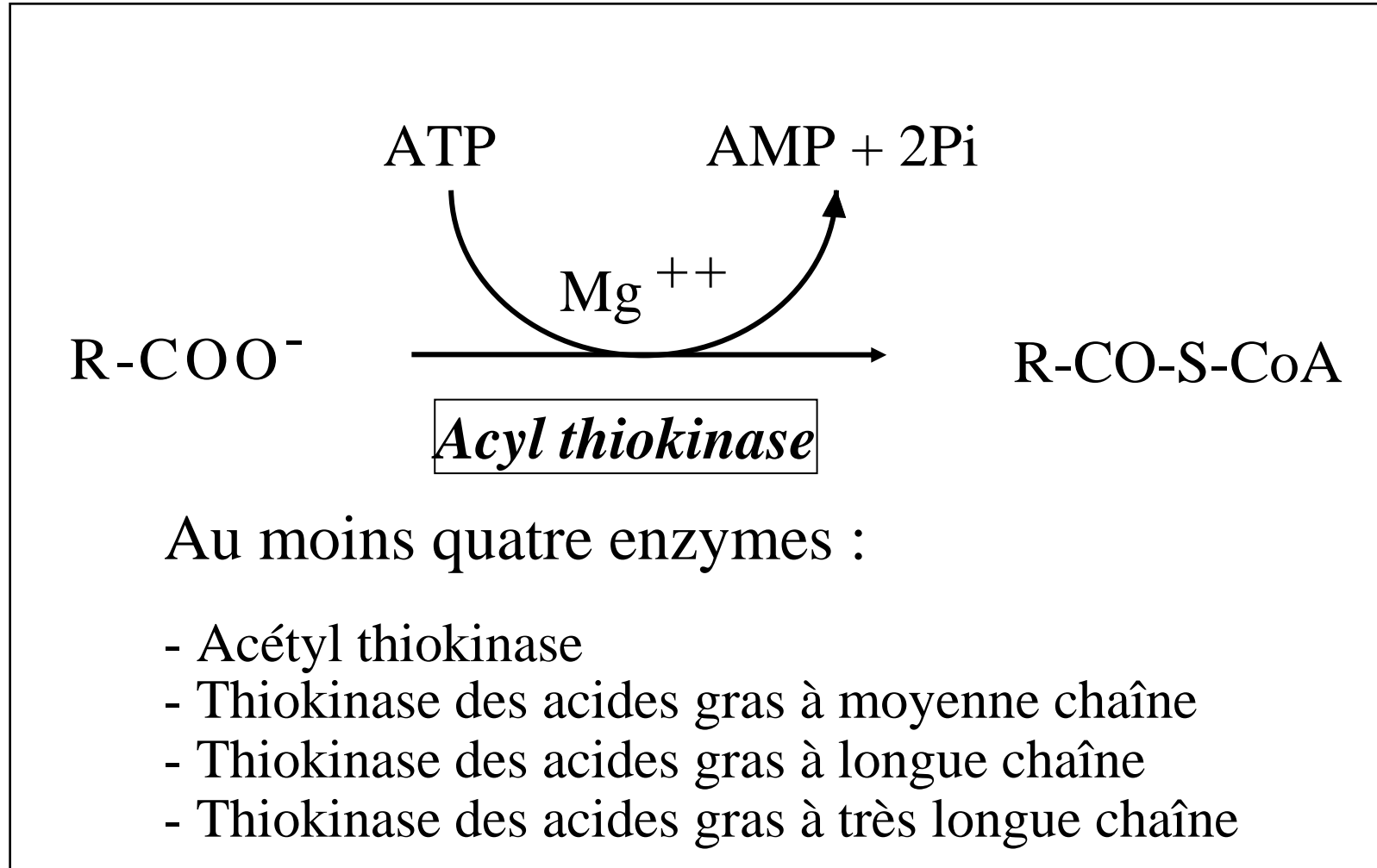
2) ETAPES

3 stades successifs

- a) Acylation du CoA
- b) Passage dans la mitochondrie
- c) β oxydation



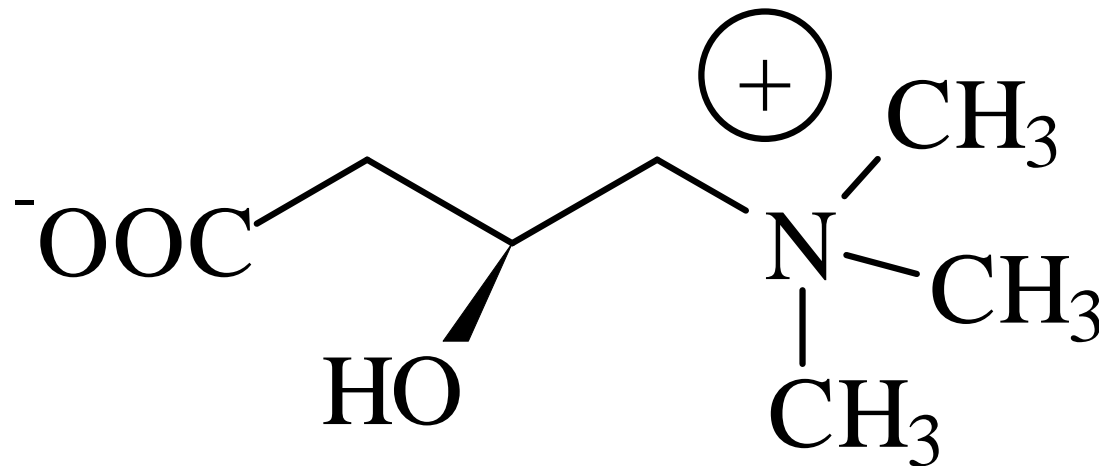
a) Acylation du CoA



- Cytoplasmique et membrane mitochondriale externe

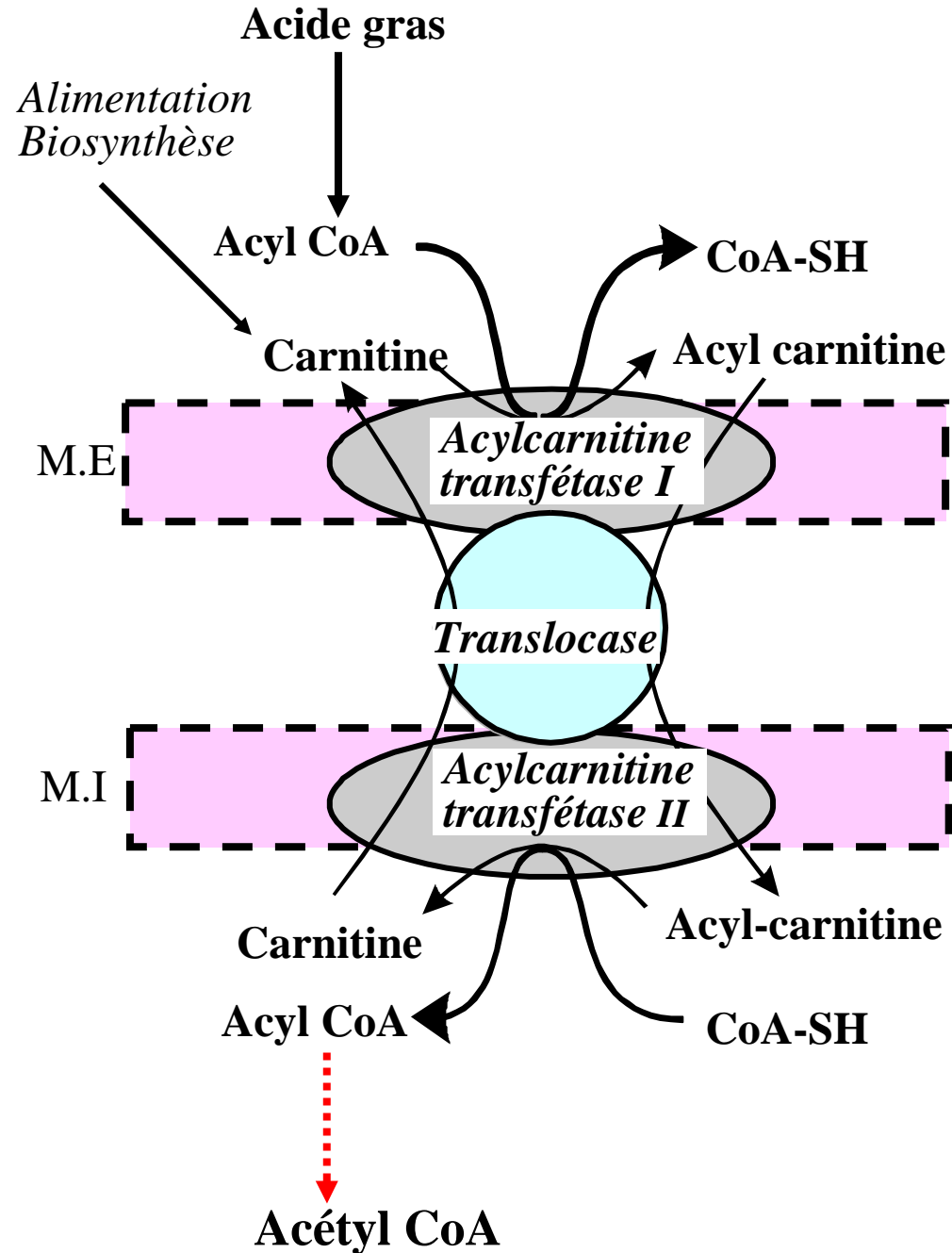
b) Passage dans la mitochondrie

- Les acides gras pénètrent sous forme **d'acyl carnitine**
- **L carnitine** ou 2 hydroxy 4 amino butyrobétaine



Systeme carnitine

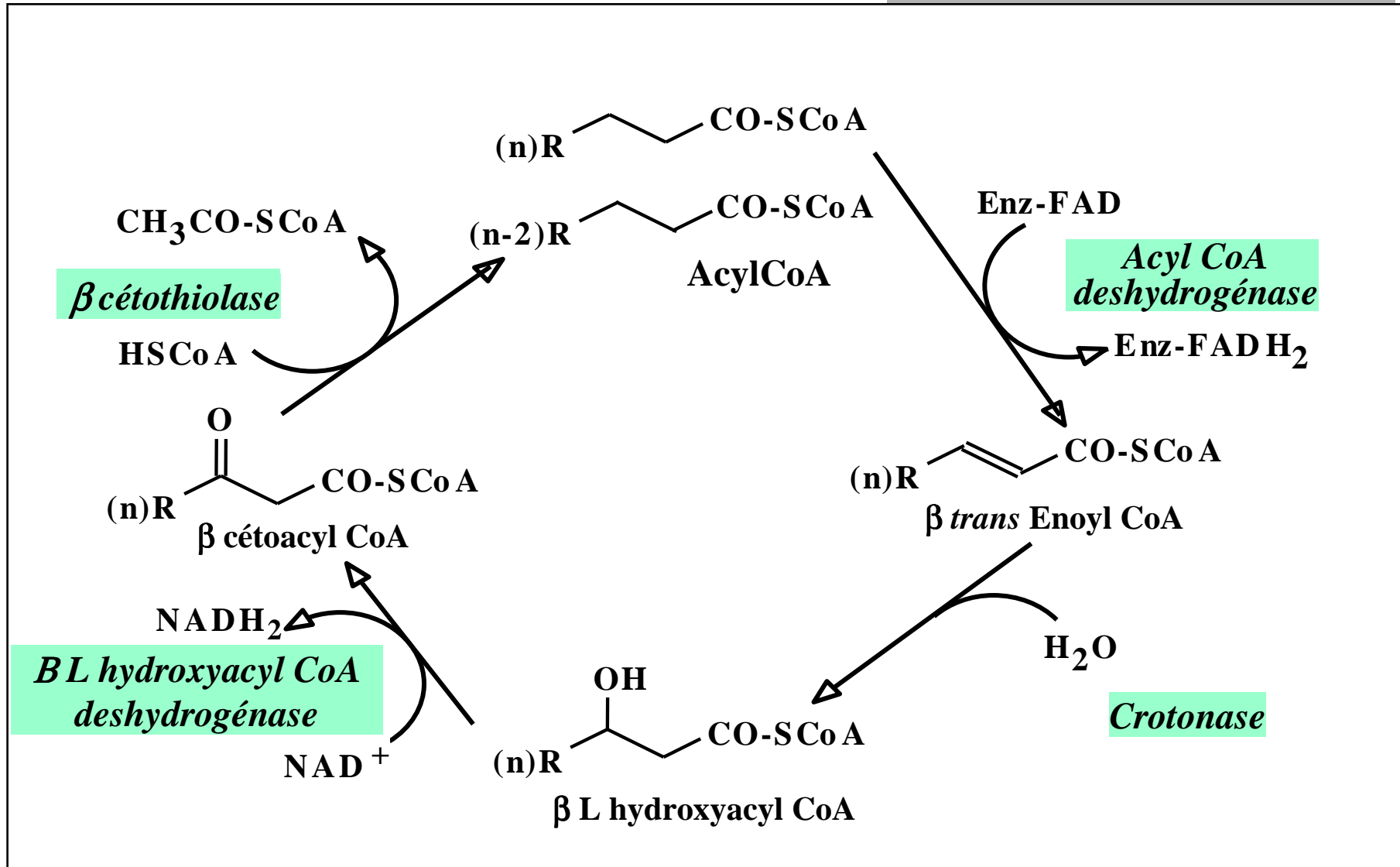
- 2 enzymes
 - **Acyl carnitine transférase I et II**
- 1 translocase
- Le foie et le muscle ont des **isoenzymes** différentes
- ACT_I inhibé dans le **foie** par le **malonyl CoA**



c) β oxydation

Acides gras saturés

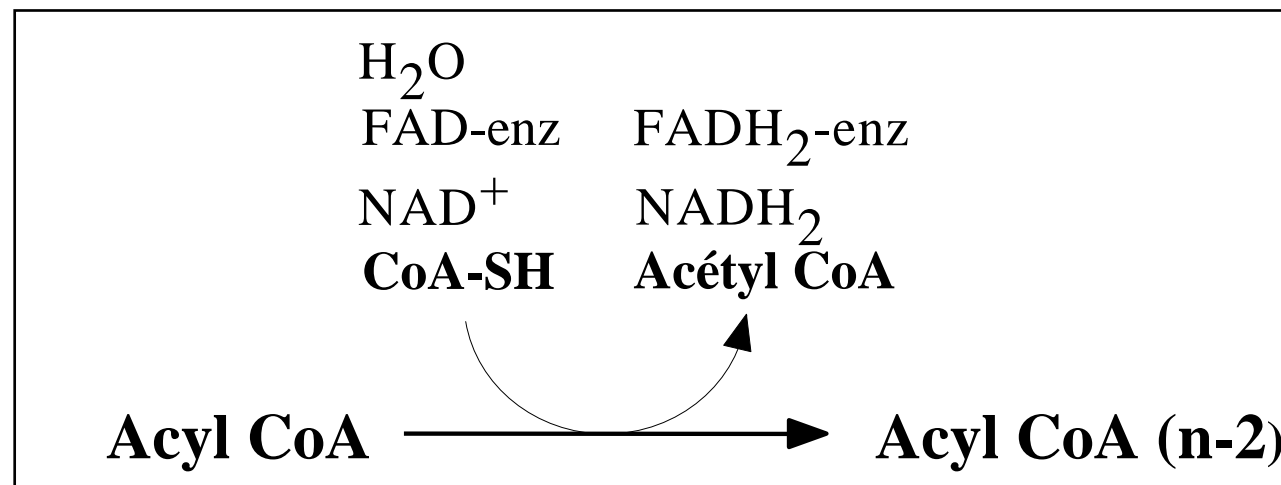
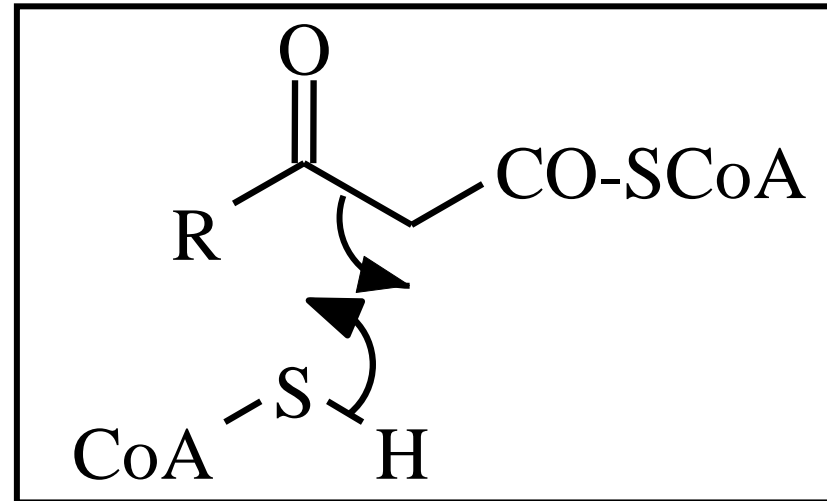
4 réactions répétitives



C - β oxydation

Une thiolyse détache
l'acétyl CoA

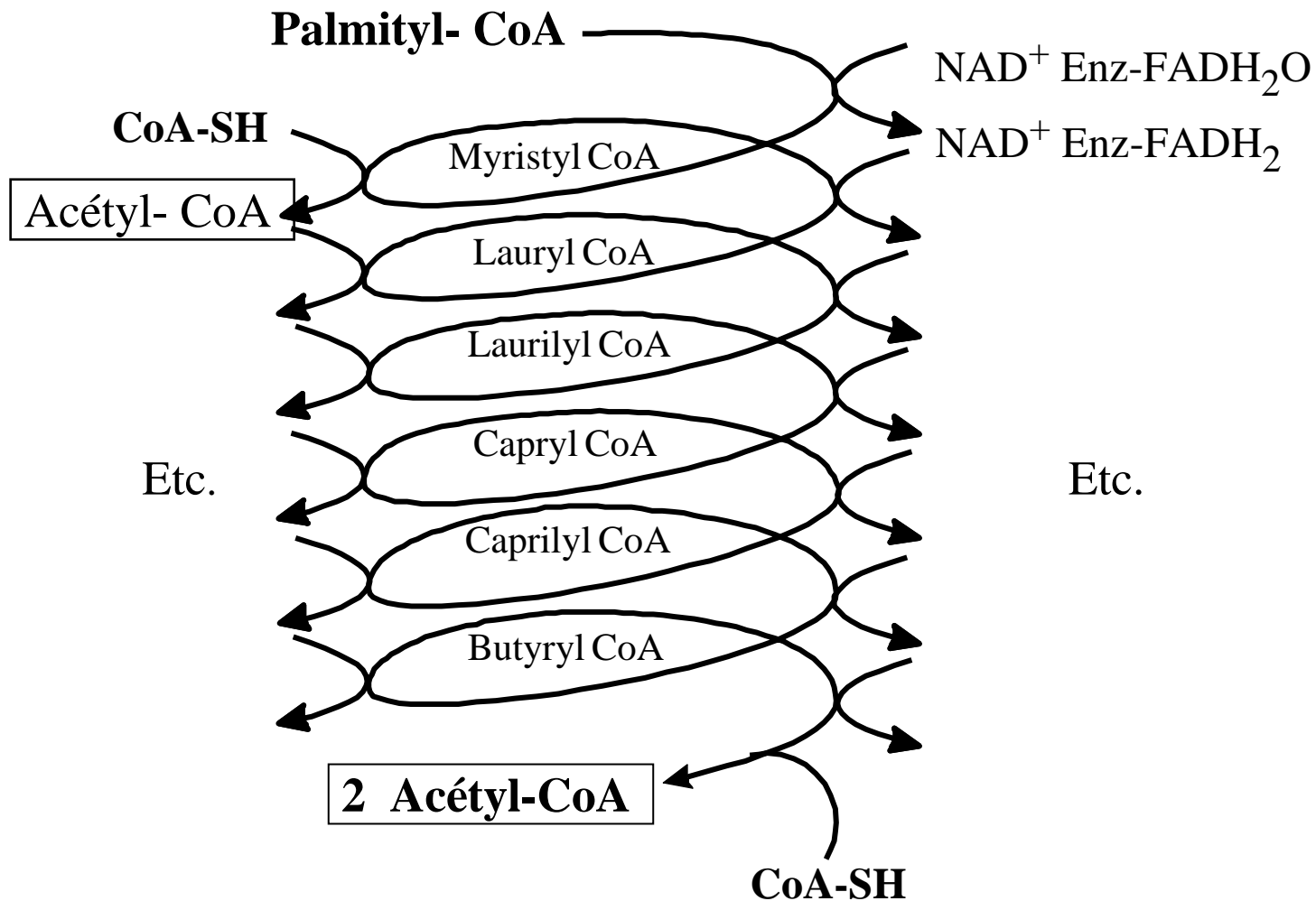
La réaction est typique
d'une réaction biologique



C - β oxydation

Hélice de Lynen

Le cycle des 4 réaction se répète jusqu'à oxydation complète.



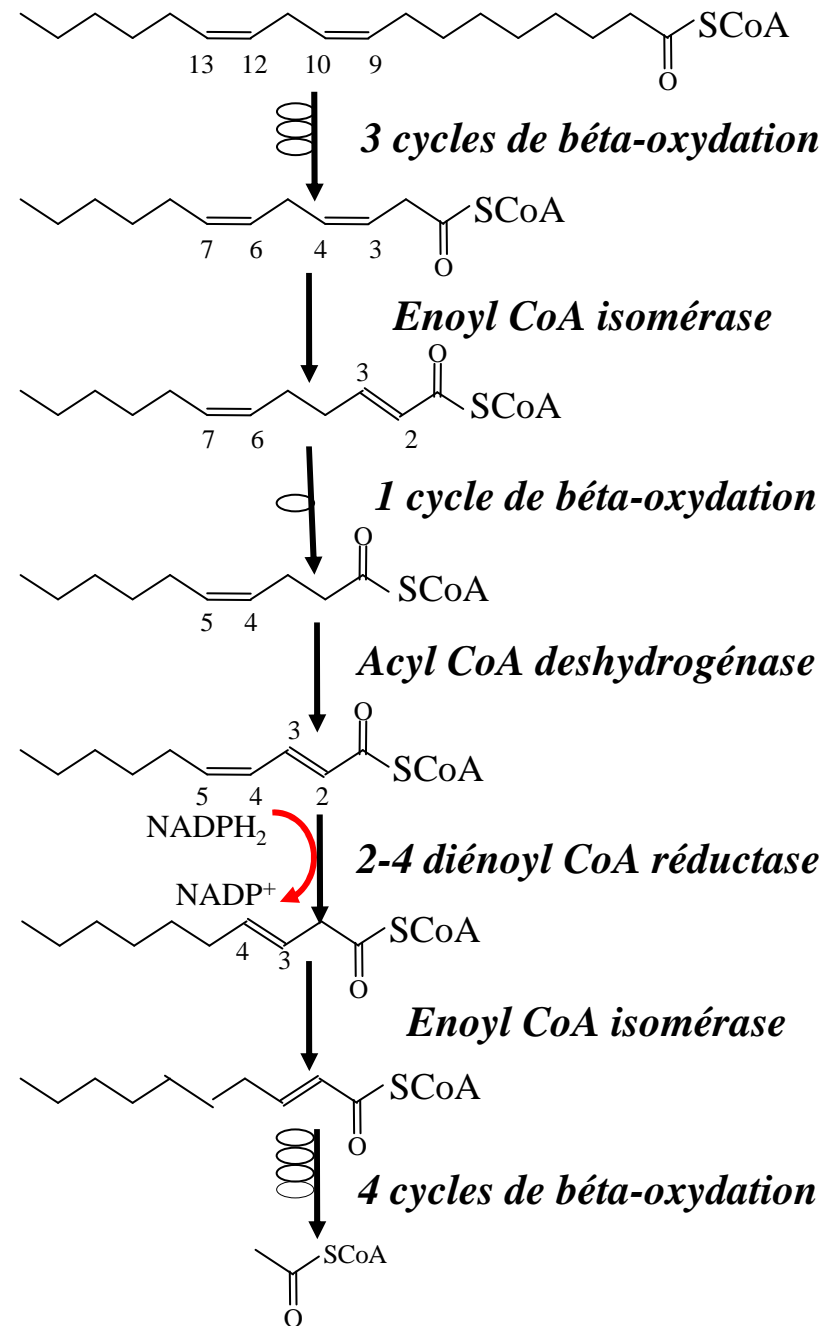
2°) Acides gras insaturés

2 enzymes supplémentaires

Une énoyl isomérase met la = en bonne configuration.

Une diénoyl réductase à NADPH₂ traite un couple de = en position malonique

Cela ralentit la β oxydation.



3°) Aspects enzymatiques

a - Acyl CoA deshydrogénases

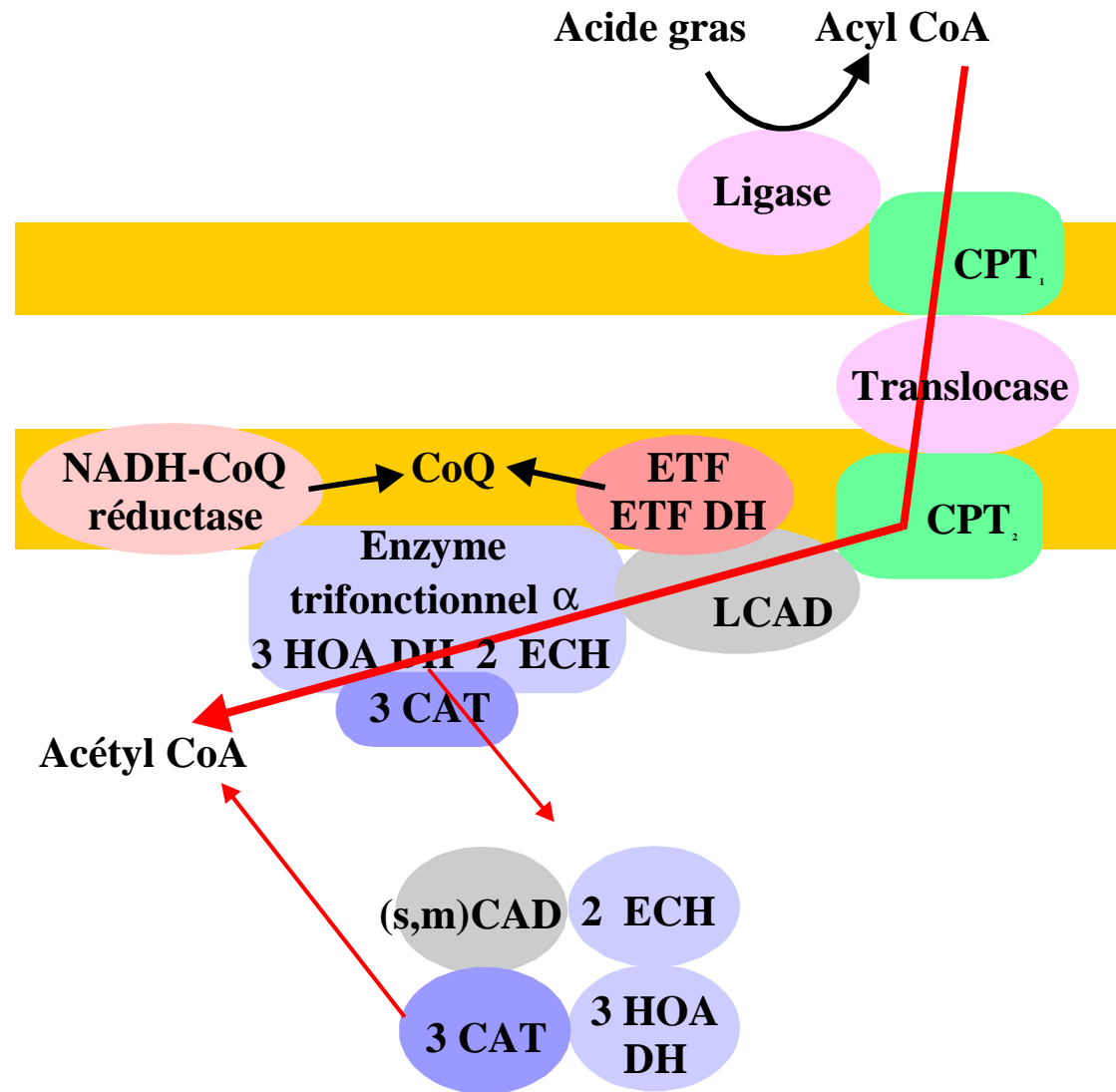
- Famille de flavoprotéines
 - 4 pour les acyl CoA **SCAD, MCAD, LCAD, VLCAD**
 - 5 pour des métabolites d'acides aminés
- Toutes fonctionnent avec le système **ETF/ETF deshydrogénases** (Electron Transfert Flavoprotéin)
- Déficiets congénitaux (**MCAD**, système ETF)

3°) Aspects enzymatiques

b - Autres enzymes

- 2 énoyl hydratases
- 2 β céthiolase
- **Enzyme trifonctionnel**
 - 3 dernières activités
 - AG à longue chaîne
 - Crêtes mitochondriales

3°) Aspects enzymatiques



Organisation supramoléculaire en « tunnel non étanche »

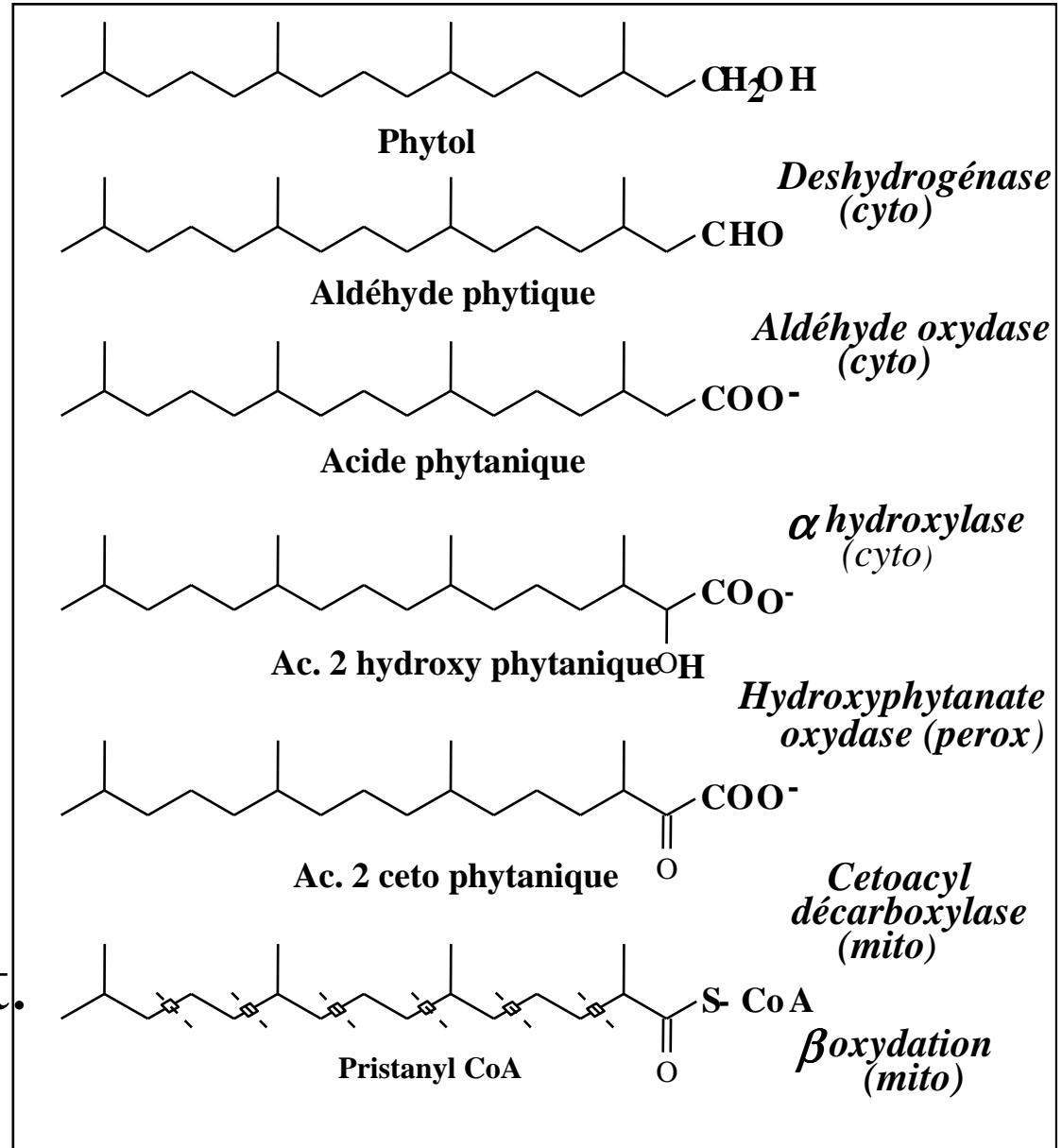
D - Oxydations spéciales des acides gras

1°) Voie peroxysomiale

- **Hépatique**
- Incomplète (C8)
- **Acyl CoA oxydase** ($\text{FADH}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2$)
- Enzyme trifonctionnel (2 ECH, 3 HO ACD, diénoyl réductase) et 3 CATs
- **Excès des AG, AG exotiques (acides biliaires).**

2°) Oxydation des isoprénoïdes

- Partage entre les organelles.
- Enlèvement du C₁
 - α hydroxylase
 - oxydoréductase
 - DO du 2 oxoacyl CoA
- Puis β oxydation avec départ de C₂ et C₃ alternativement.



3°) ω oxydation

- Microsomiale
- Alcanes, acides gras à courte chaîne
- Suppléance de la voie principale

CATABOLISME DES ACIDES GRAS



I - VUE D'ENSEMBLE

II - ETAPES

III - RÉGULATION

III - RÉGULATION

A - Mécanismes

- Loi d'action de masse
 - Lipolyse
 - Adrérenaline, glucagon, anoxie  activent
 - Insuline  inhibe
 - β oxydation acyls CoA dans la mitochondrie.
- Inhibition de ACT_I par le malonyl CoA
 - Foie - Néolipogénèse (insuline + ; glucagon -)
 - Tissus - Besoins d'ATP

B - Mise en jeu de la régulation

1°) Foie : **conditions nutritionnelles**

- **Repas**

- Rapport insuline/glucagon élevé - Lipolyse inhibée
- Néolipogénèse - Malonyl CoA élevé
- Inhibition de l'oxydation mitochondriale

- **Jeûne**

- Rapport insuline/glucagon bas - Lipolyse active
- Pas de néolipogénèse - Malonyl CoA bas
- Oxydation mitochondriale des acides gras - Cétogénèse.

B - Mise en jeu de la régulation

2°) Tissus : **besoins énergétiques**

- **ATP bas**
 - Effort musculaire, lutte contre le froid, anoxie
 - Adrénaline - Lipolyse
 - Acétyl CoA bas - Malonyl CoA bas
 - Oxydation mitochondriale des acides gras
- **ATP élevé**
 - Sujet au repos, bien oxygéné et au chaud
 - Peu de lipolyse - Acétyl et malonyl CoA élevés
 - Pas d'oxydation mitochondriale

C - Régulation à long terme

- **Foie**

- Régime hypercalorique - Insulinémie élevée chroniquement - Taux d'ACT_I bas.

- **Tissus**

- Prédispositions génétiques (déficit en ACT1)
- Régime alimentaire
- Activité physique
- Lutte contre le froid
- Anoxie

METABOLISME DES ACIDES GRAS

- **CATABOLISME DES ACIDES GRAS**
- **CETOGENESE**
- **ANABOLISME DES ACIDES GRAS**

CETOGENESE

I - VUE D'ENSEMBLE

II - ETAPES

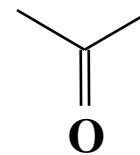
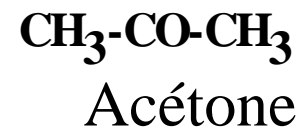
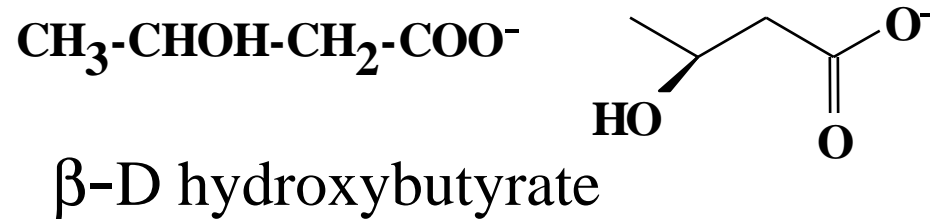
III - RÉGULATION

IV - ACIDOCETOSES

I - VUE D'ENSEMBLE

Corps cétoniques

- Cétonémie
- Cétosurie
- Acidocétose
- « Odeur acétonique de l'haleine »



Corps cétoniques

- Synthèse dans le **foie** à partir d'acétyl CoA issus de **l'oxydation incomplète des acides gras**.
- **Processus physiologique** offrant aux tissus un dérivé hydrosoluble d'acides gras (**cerveau**).
- Intervient majoritairement entre les repas et durant le **jeûne** (rapport insuline/glucagon bas).
- S'exagère dans le **diabète** insulino-dépendant.

Régulation de la cétogénèse

- **Production hépatique**
 - 3 niveaux de régulation : **lipolyse**, **entrée** des AG dans la mitochondrie, **synthèse** des CC
 - Rôle des hormones (**insuline** , **glucagon**)
- **Oxydation périphérique**
 - Loi d'action de masse, adaptation
- **Mise en jeu**
 - Inhibée chez le sujet bien nourri -
 - Active pendant le jeûne, surtout court, et l'exercice

CETOGENESE

I - VUE D'ENSEMBLE

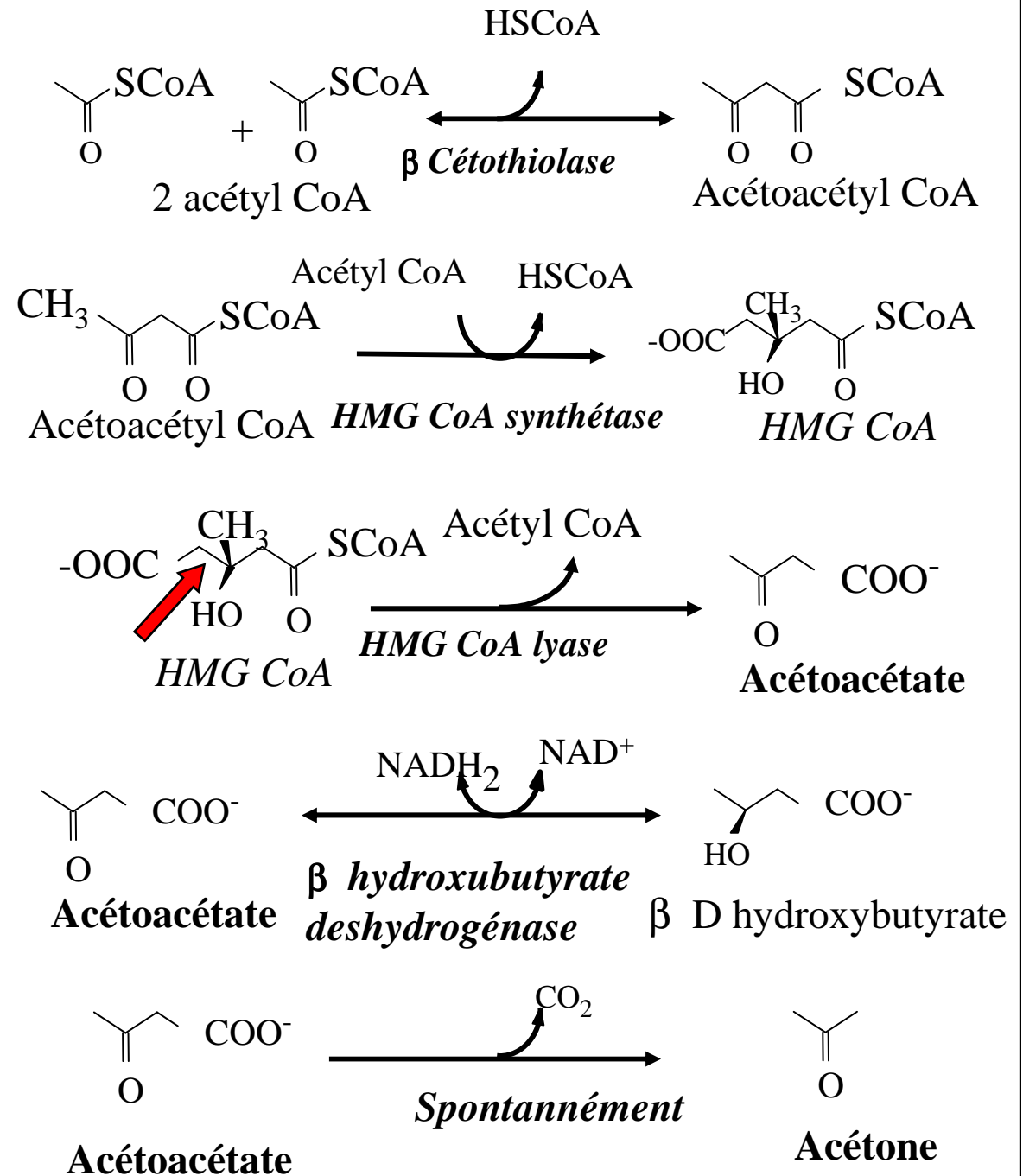
II - ETAPES

III - RÉGULATION

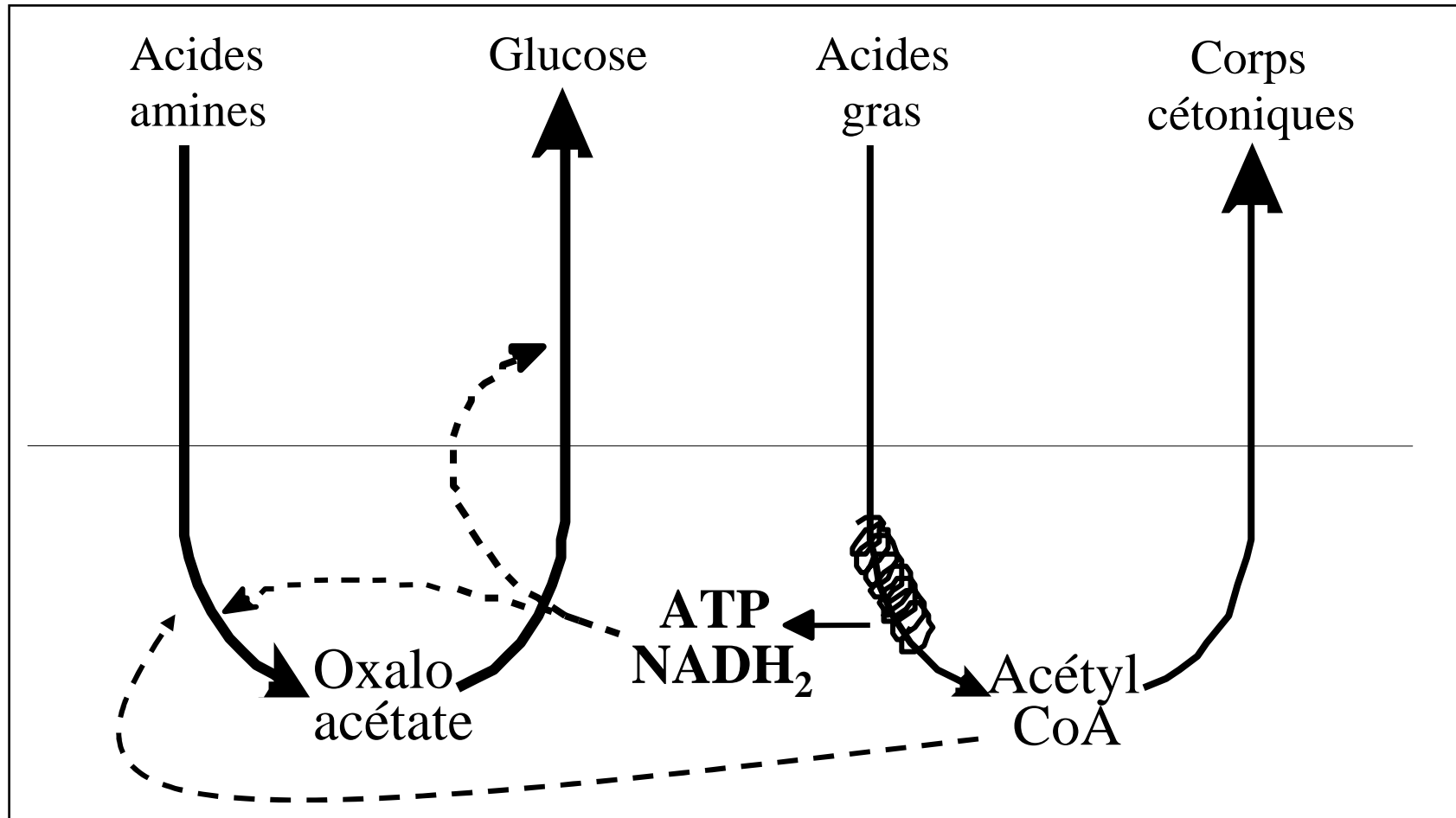
IV - ACIDOCETOSES

II - ETAPES

A - Biosynthèse



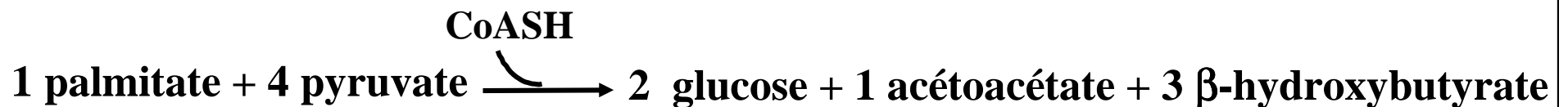
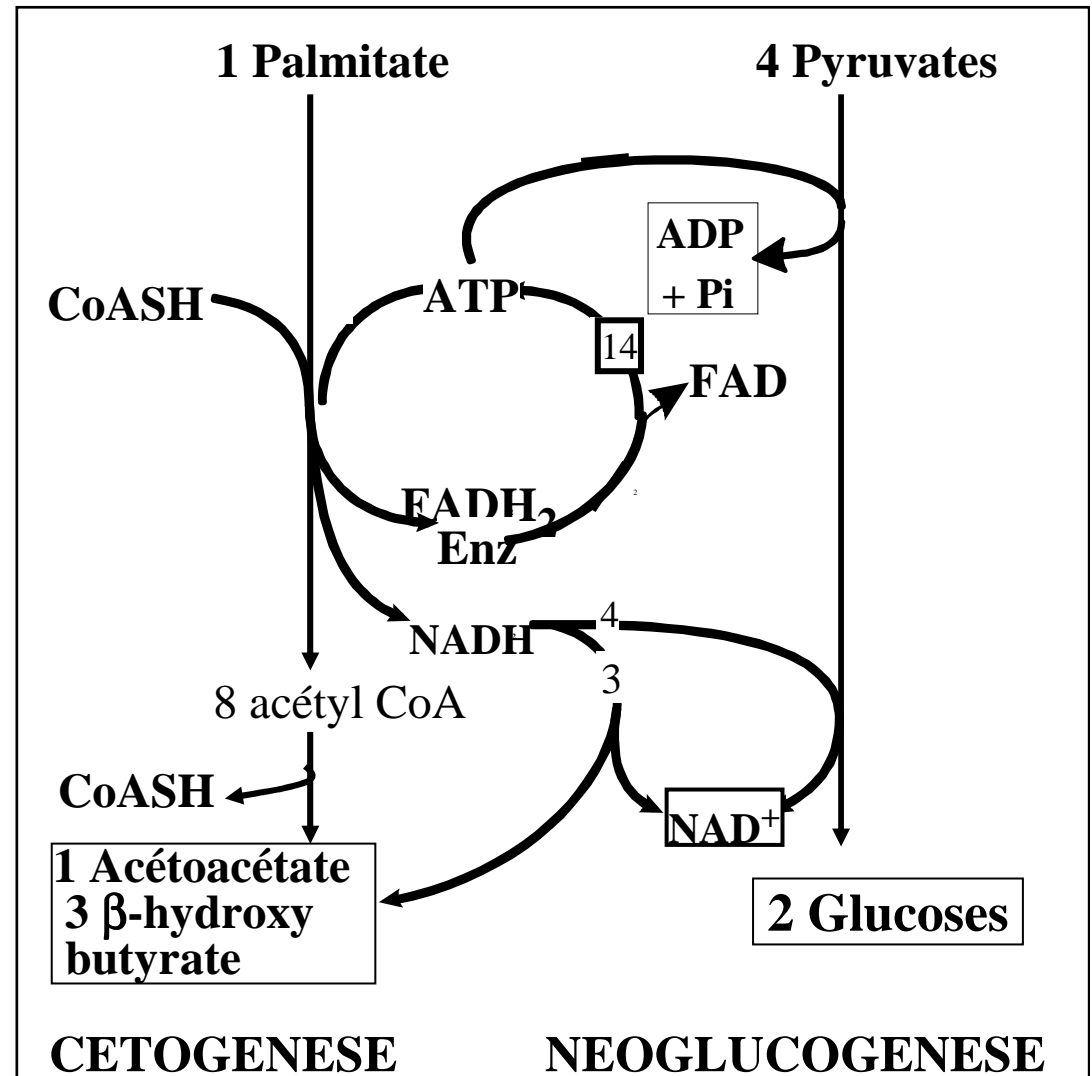
B - Relation entre cétogénèse et néoglucogénèse



2 courants de C qui ne se mélangent pas

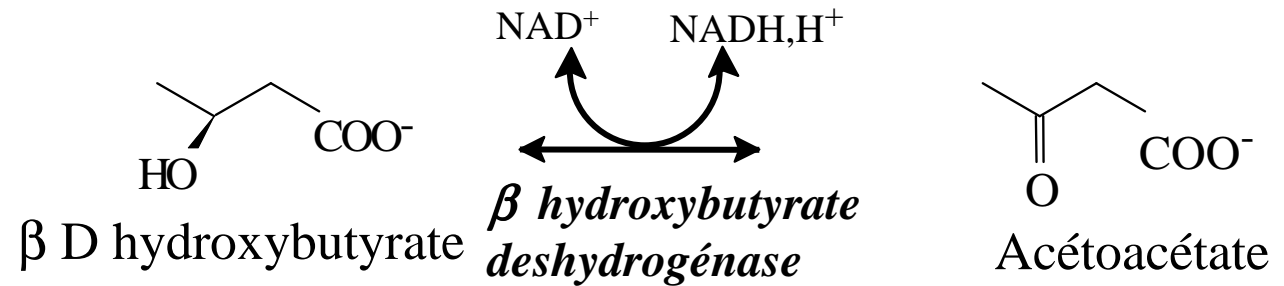
B - Relation entre cétogénèse et néoglucogénèse

- Mais 2 courants qui se complètent
- La cétogénèse fournit à la NGG :
 - l'ATP
 - les NADH_2
 - l'acétyl CoA activateur
- Equilibre parfait

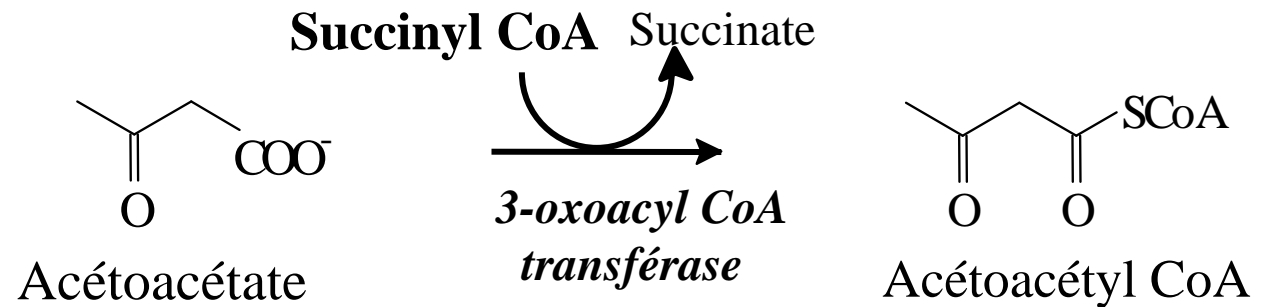


C - Dégradation des corps cétoniques

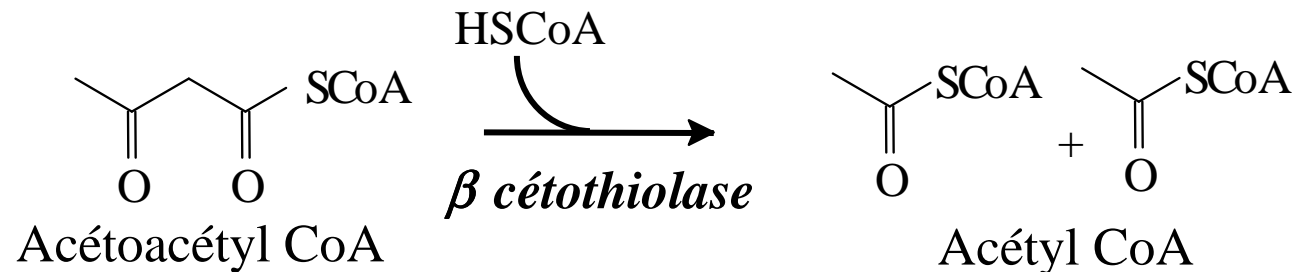
- **Mitochondrie**



- **Succinyl CoA**



- **β c\u00e9thiolase**
«musculaire»



- **23 \u00e0 26 ATP**

Rôle des corps cétoniques

- **Energétique** (épargne du glucose)
 - Utilisés par les **tissus oxydant les acides gras**
 - Mais aussi par le **cerveau**
- **Précurseurs anaboliques**
 - Lipides du cerveau chez le nouveau né
 - Glande mammaire en lactation
- **Signal métabolique**
 - Freine **lipolyse, protéolyse et oxydation du glucose**
 - Déclenche **l'insulino-sécrétion**

CETOGENESE

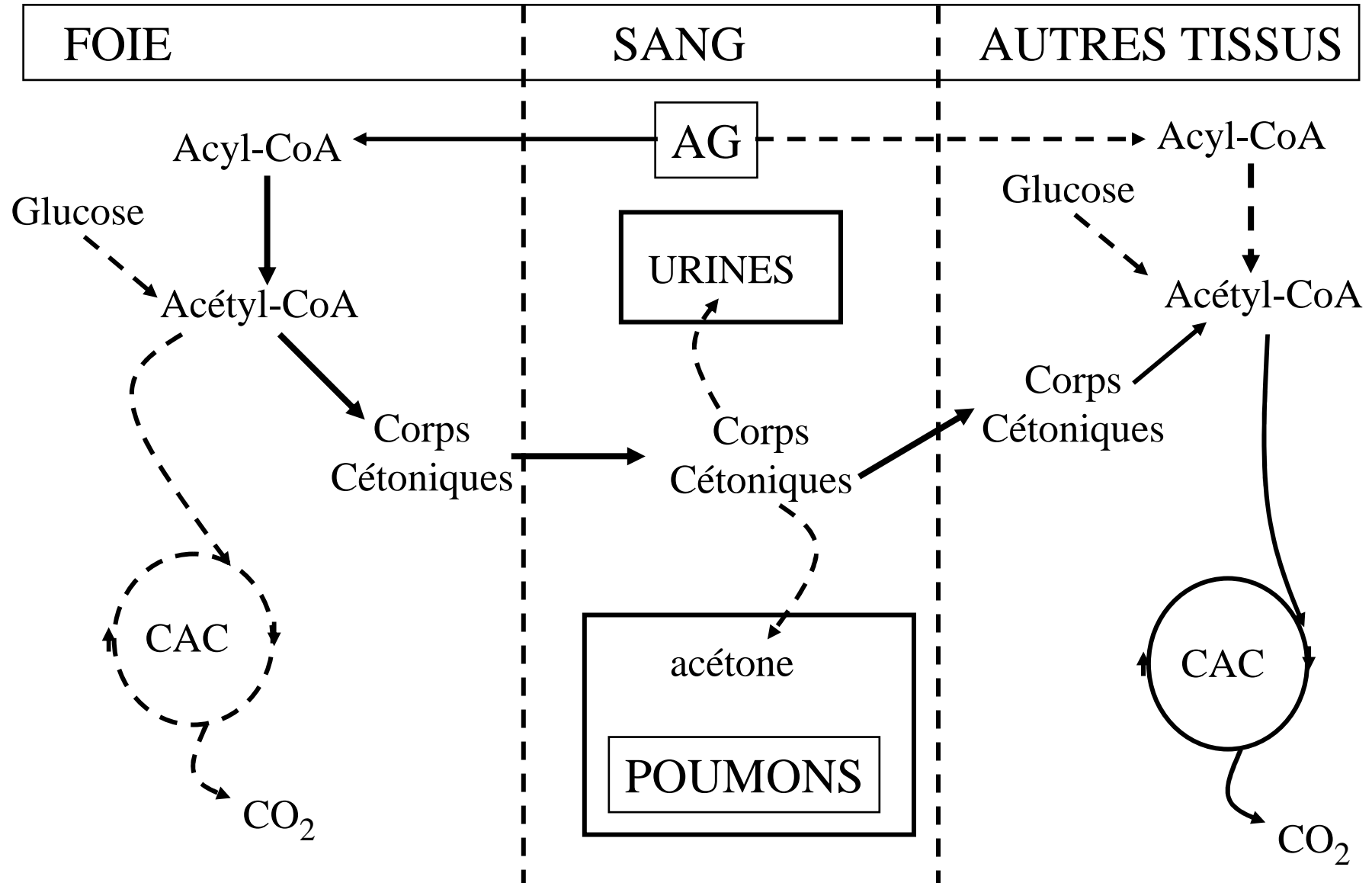
I - VUE D'ENSEMBLE

II - ETAPES

III - RÉGULATION

IV - ACIDOCETOSES

LES CORPS CETONIQUES DANS L'ORGANISME



III - RÉGULATION

A - Régulation de la production hépatique

Elle se fait à 3 niveaux

- **Lipolyse dans le tissu adipeux**
 - Les acides gras sont le moteur de la cétogénèse
- **Entrée des AG dans les mitochondries de foie**
 - Inhibition de l'AcylCarnitineTransférase I par le malonyl CoA
- **β oxydation**
 - L'acétyl CoA inhibe la β céthiolase
 - Oxaloacétate en compétition entre NGG et CAC

Mise en jeu de la régulation hépatique

- **Repas**

- Insulinémie élevée - Lipolyse inhibée
- Néolipogénèse - Malonyl CoA élevé
- Pas de β oxydation ni de cétogénèse

- **Jeûne**

- Glucagonémie élevée - Lipolyse active
- Néolipogénèse inhibée - Malonyl CoA bas
- β oxydation et NGG - CAC inhibé - Cétogénèse

- **Effort musculaire** - Adrénaline - Cétogénèse

B - Régulation de l'oxydation périphérique

- **Loi d'action de masse** à court terme
 - La disponibilité sanguine règle l'utilisation
 - Myocarde, rein, muscle et même cerveau
 - Quand les besoins cessent, insulino-sécrétion
- A long terme, **adaptation**
 - Surtout muscles squelettiques
 - Augmentation des taux enzymatiques par l'exercice

CETOGENESE

I - VUE D'ENSEMBLE

II - ETAPES

III - RÉGULATION

IV - ACIDOCETOSES

IV - ACIDOCETOSSES

Odeur acétonique de l'haleine, cétonémie, cétosurie

- **Acidocétose des diabètes déséquilibrés**
 - Diabète de type I - Coma diabétique
 - Deshydratation extracellulaire
 - Hyperglycémie, glycosurie
 - Acidose (bicarbonates sanguins bas)
- **Vomissements avec cétose**
 - Souvent simples chez l'enfant (jeûne glucidique)
 - Rares et graves des enzymopathies congénitales

METABOLISME DES ACIDES GRAS

- CATABOLISME DES ACIDES GRAS
- CETOGENESE
- ANABOLISME DES ACIDES GRAS

ANABOLISME DES ACIDES GRAS

I - VUE D'ENSEMBLE

II - ETAPES

III - RÉGULATION

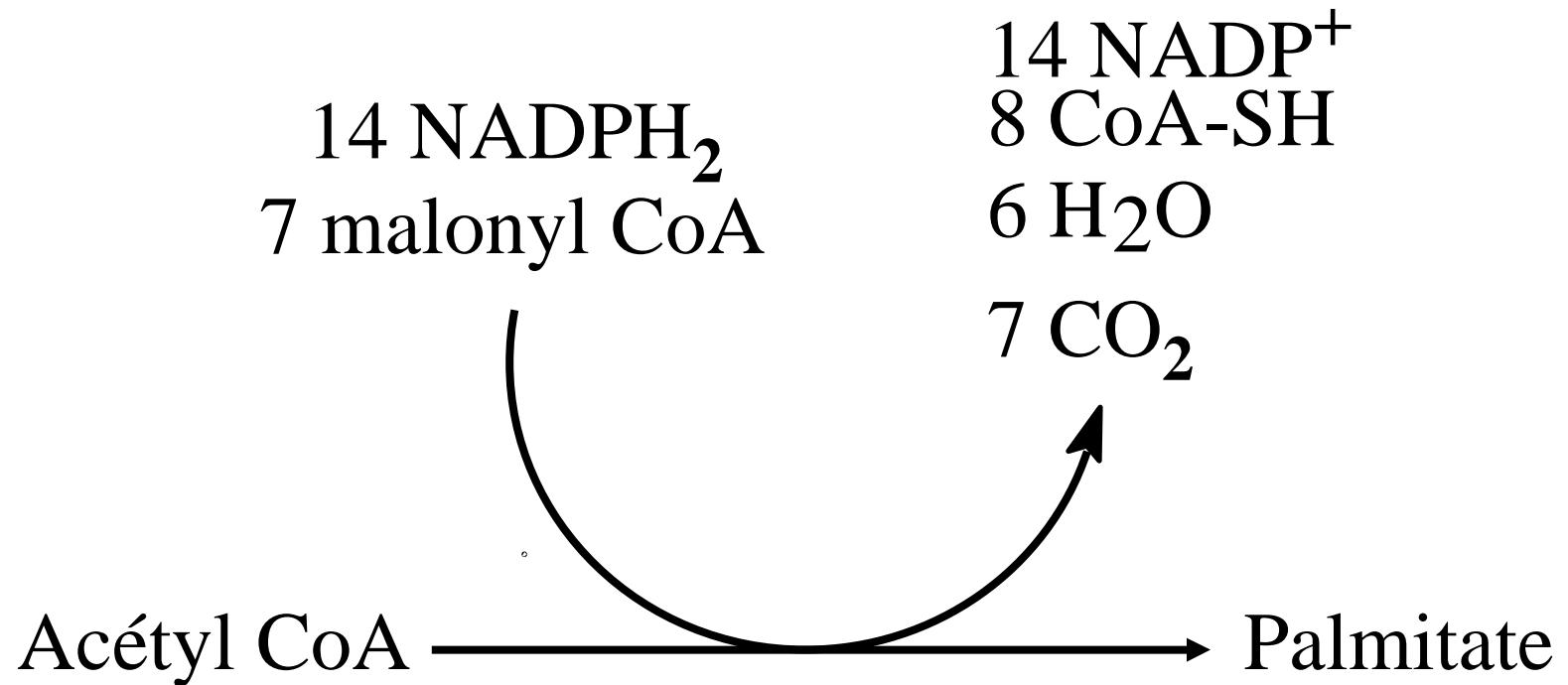
I - CARACTERES GENERAUX

- Suivi de la synthèse des triglycérides (origine endogènes) - Mise en réserve énergétique principale - Adaptation évolutive - Obésité
- 95% de la synthèse s'effectue dans 3 tissus
 - Essentiellement le **foie** (néolipogénèse - VLDL)
 - Tissu adipeux (<20%) - Glande mammaire
- Peut être réalisée à minima dans tous les tissus pour la construction des biomembranes.

A - Particularités des mécanismes de biosynthèse

- 1 - **Cytoplasme** - Sortie de la mitochondrie
- 2 - **Malonyl CoA** - Acétyl CoA carboxylase
- 3 - Acide gras synthase multifonctionnelle
- 4 - **Acyl Carrier Protein** - Phosphopantéthéine
- 5 - **NADPH₂**
- 6 - **Palmitate et stéarate** - Diversification

B - Equation réactionnelle globale



C - Caractères de la régulation

- **Mécanismes**

- Acétyl CoA carboxylase (allostérique)
- Insuline (+) et glucagon (-)

- **Mise en jeu**

- Active après le repas, régime riche en sucres rapides, régime pauvre en lipides.
- Inactive pendant le jeûne et l'anoxie

ANABOLISME DES ACIDES GRAS

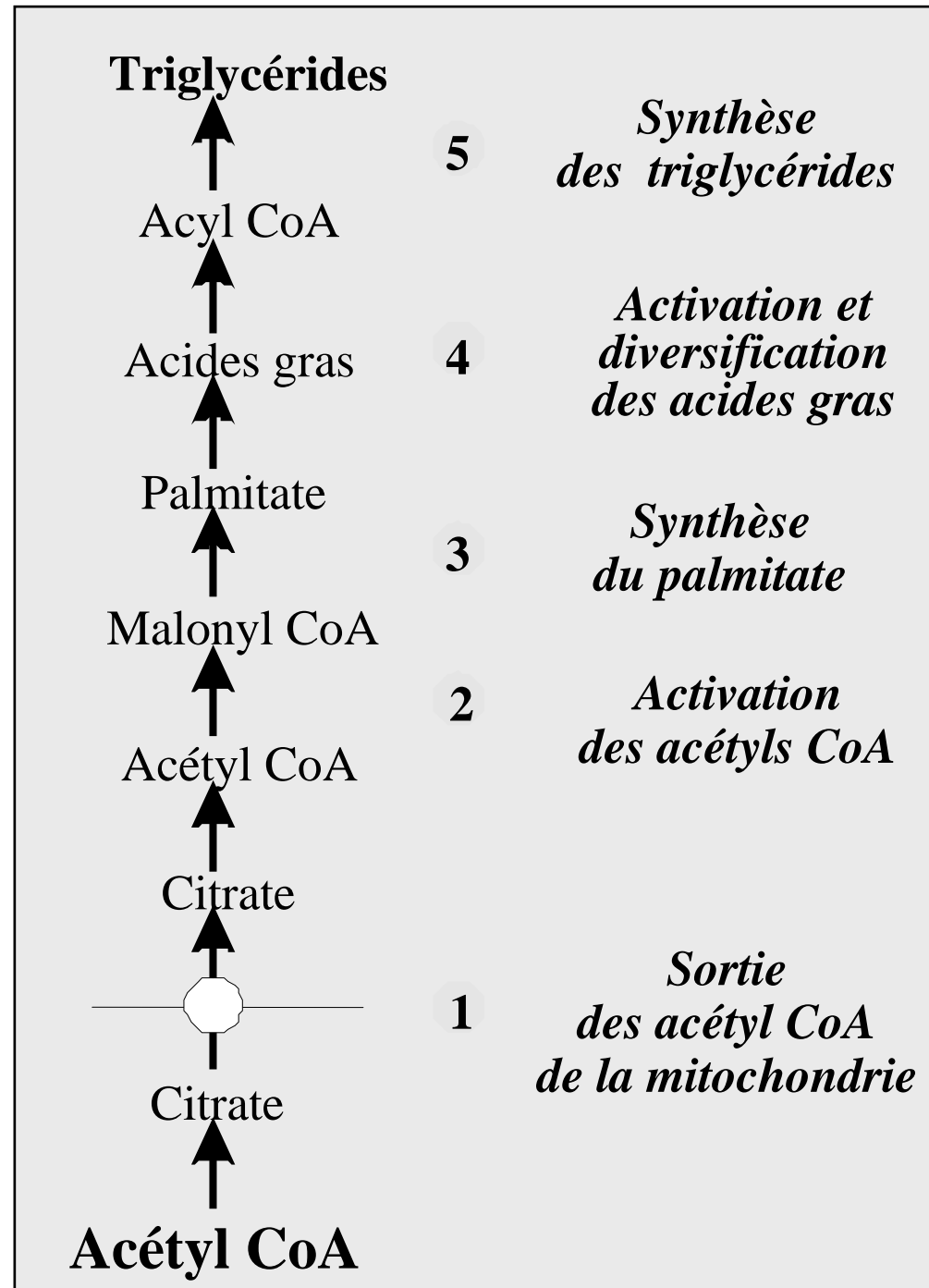
I - VUE D'ENSEMBLE

II - ETAPES

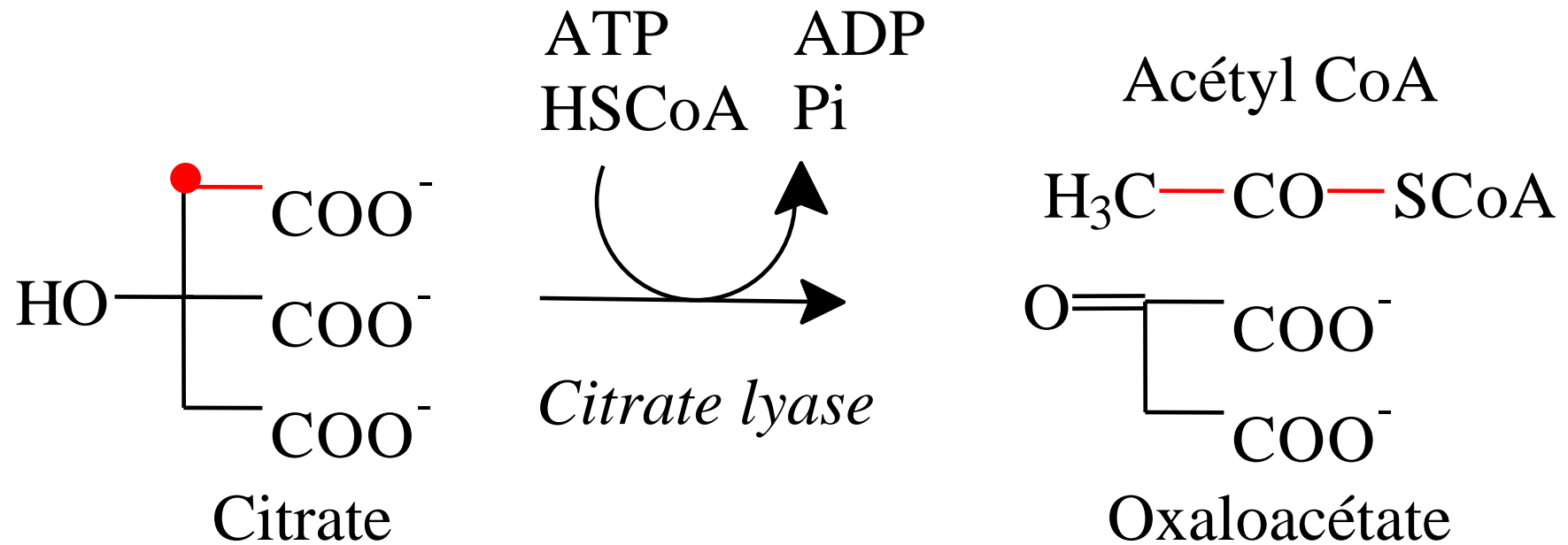
III - RÉGULATION

II - ETAPES

- 5 étapes
- La 2ème est l'étape limitante
- Ensuite diversification
 - allongement
 - désaturation
- Puis synthèse de TG et de VLDL



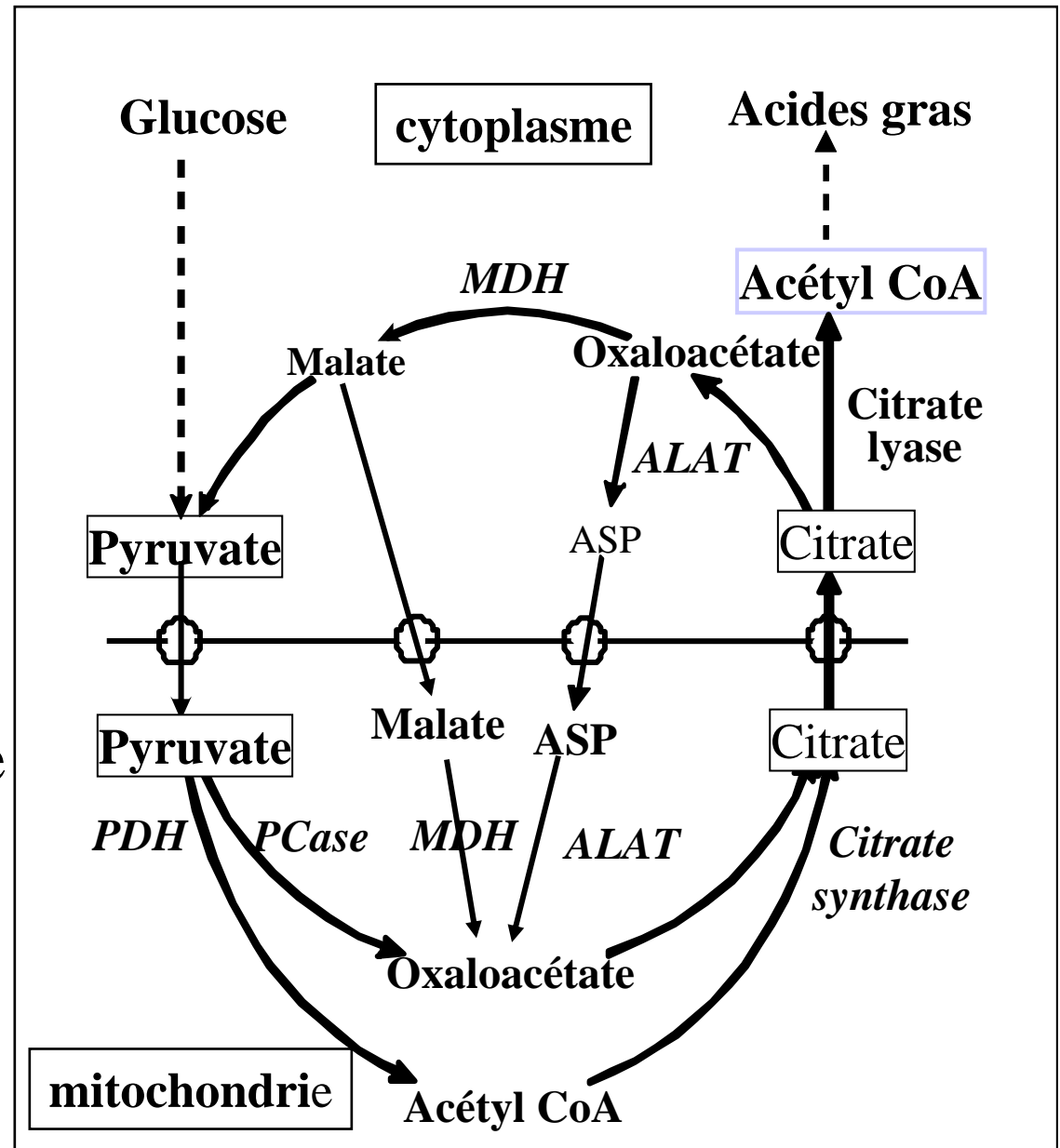
A - Sortie des acétyls CoA de la mitochondrie



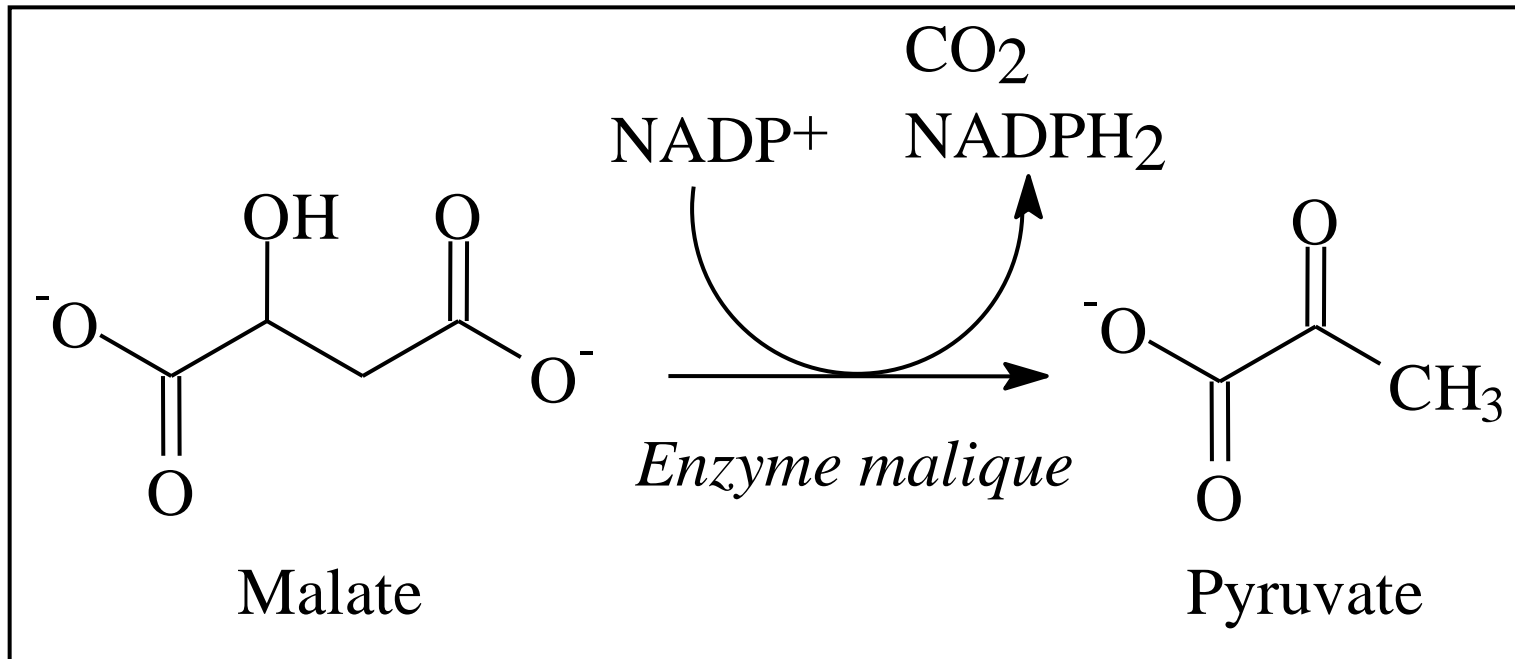
- Elle se fait sous forme de citrate
- Action de la citrate lyase

Circuit transmitochondrial

- Navette citrate-pyruvate
 - Double circuit (acétyl CoA, oxaloacétate)
 - Donne 1 ATP
 - Enzyme malique (NADPH₂)
- Alternatives

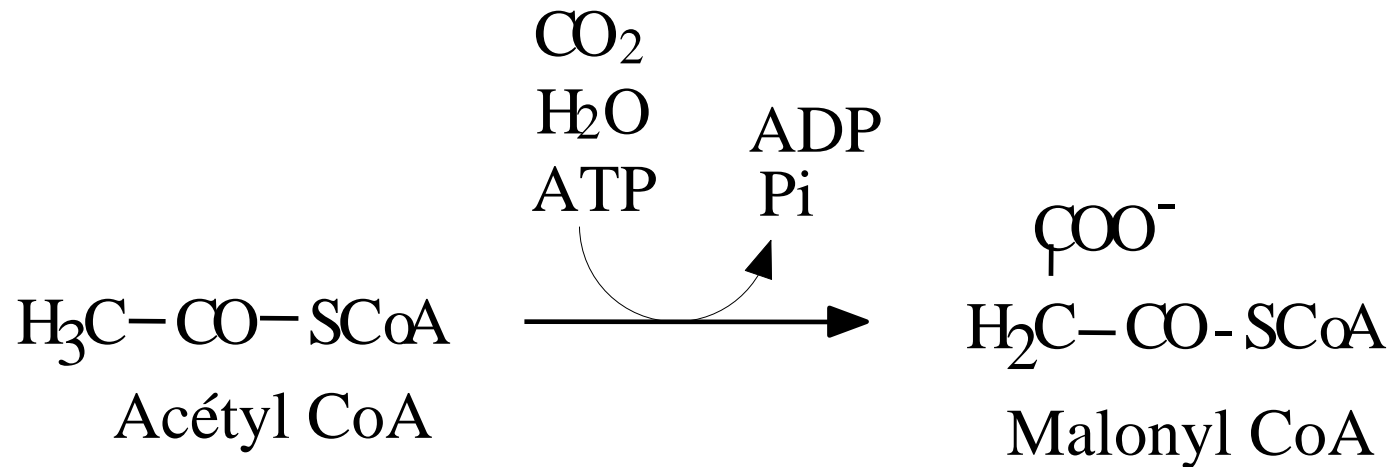


Enzyme malique



- Décarboxylation oxydative d'un acide β cétonique
- Transforme un NADP^+ en NADPH, H^+

B - Activation des acétyls CoA



Acétyl CoA Carboxylase
(*biotine*)

- Carboxylation biotine-dépendante
- 2 isoenzymes, ACC₁ (adipocyte), ACC₂ (muscle), les 2 dans le foie.

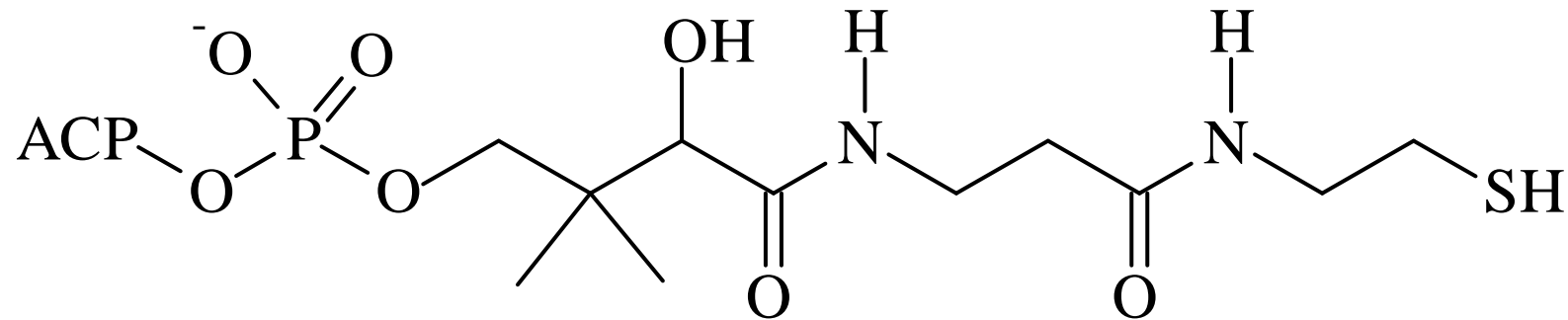
C - Acide gras synthétase

1°) Mécanisme

- Comparable à celui de la synthèse protéique (**3 stades**, initiation, élongation et terminaison).
- **Enzyme multifonctionnelle** portant 7 activités.
- Au cours de l'élongation, la chaîne grasse en voie de formation est transférée à chaque tour entre 2 groupements thiols (**translocation**)
 - SH central (ACP)
 - SH périphérique (porté par l'activité II).

a - Acyl Carrier Protein (ACP)

Phosphopantéthéine



- Bras transporteur amenant de site à site la chaîne grasse en voie de formation.

b - Initiation

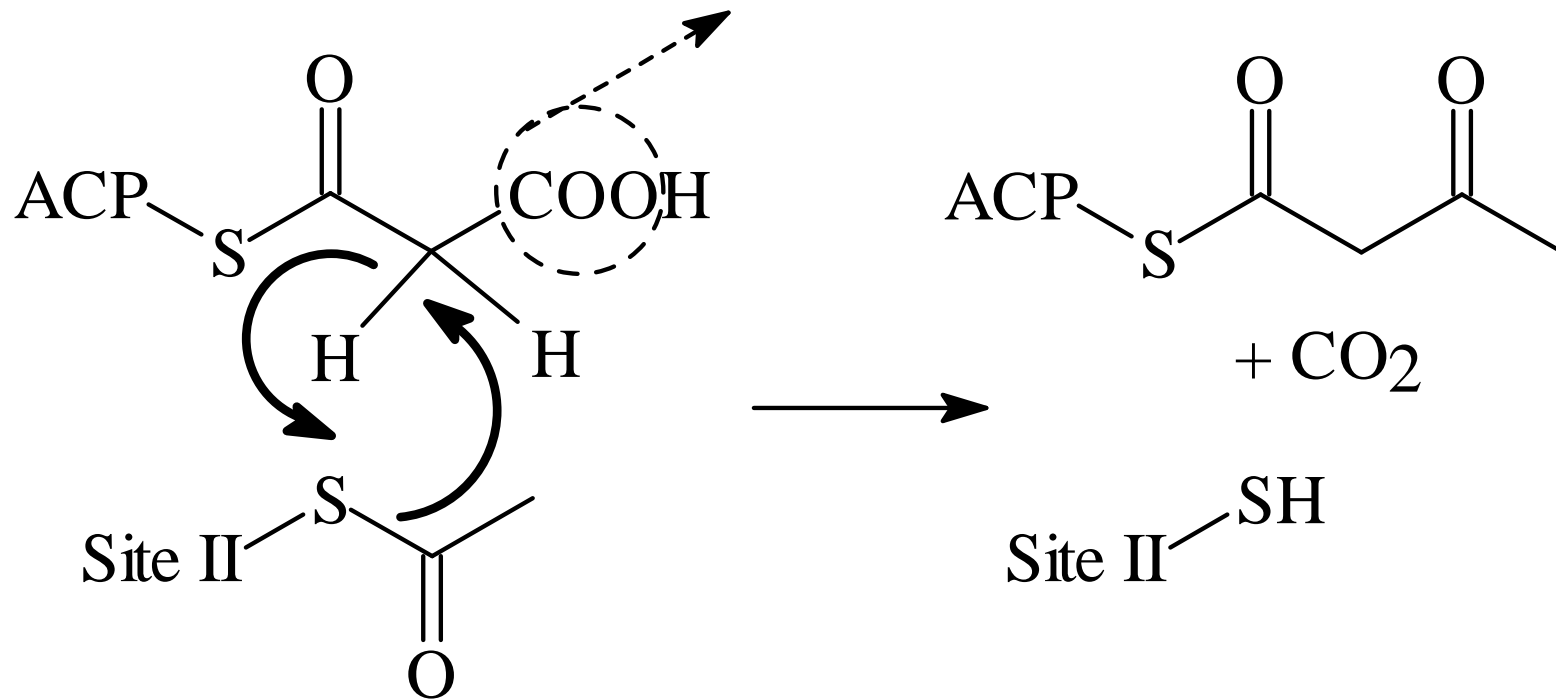
- Transfert d'une amorce d'acétyl CoA sur le SH périphérique
- Acétyl/acyl transférase (activité VI)

c - Elongation

Chaque tour d'élongation comporte 3 stades

- **Transfert**
 - Apport d'un malonyl CoA sur l'ACP
 - Malonyl transférase (activité I)
- **Condensation/réduction**
 - Condensation malonyl/acétyl CoA (activité II)
 - Processus inverses de β oxydation (activités III à V)
- **Translocation**
 - La chaîne grasse passe de SHc au SHp (activité VI)

Condensation avec décarboxylation



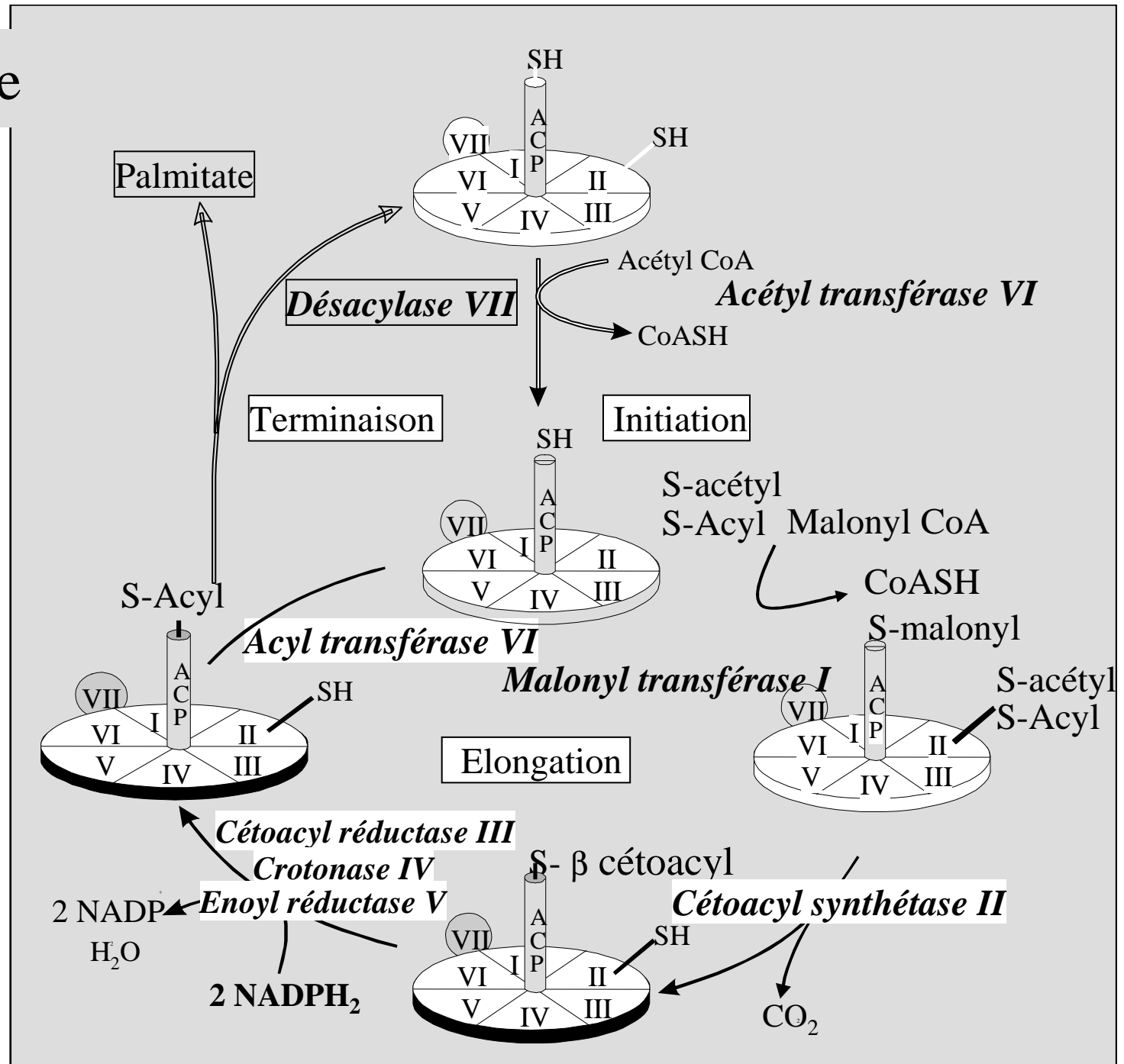
- Le carboxyle ne s'incorpore pas
- Il n'a servi qu'à activer le radical acétyl

d - Terminaison

- Une désacylase ou thioestérase (activité VII) libère l'acides gras.
- Selon la thioestérase, 3 isoenzymes :
 - Foie, tissu adipeux (16 ou 18 C)
 - Cerveau (24 C)
 - Glande mammaire en lactation (4 à 8 C)

2°) L'enzyme

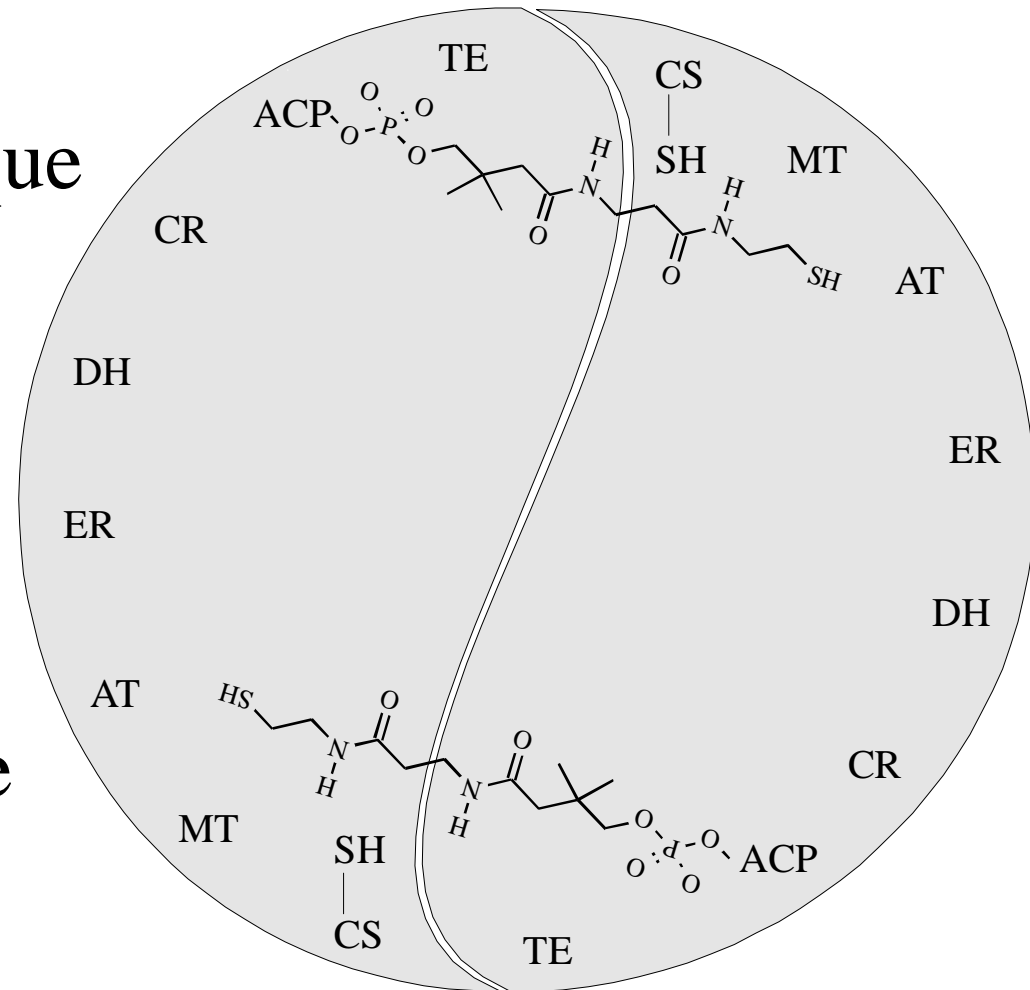
- 7 activités :
- 2 transférases
- 4 synthases
- 1 désacylase



2°) L'enzyme

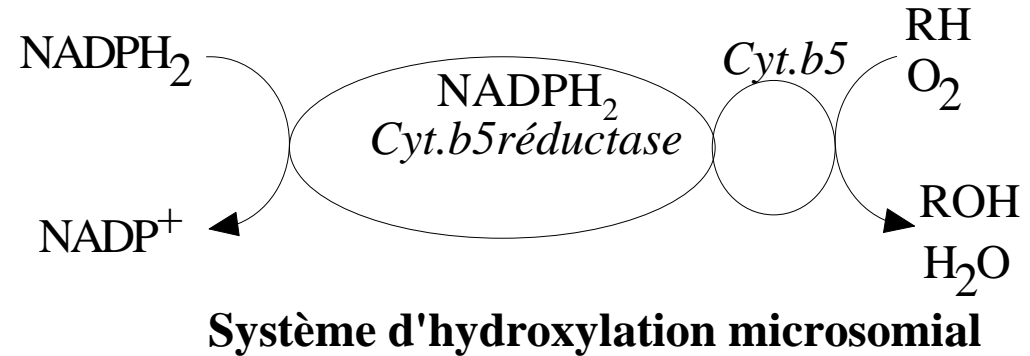
La protéine enzymatique

- Dimères de symétrie rotationnelle
- 2 sous-unités par monomère :
 - FAS 1 (ACP, synthase, réductase 1, thioestérase)
 - FAS 2 (deshydratase, réductase 2, 2 transacylases)

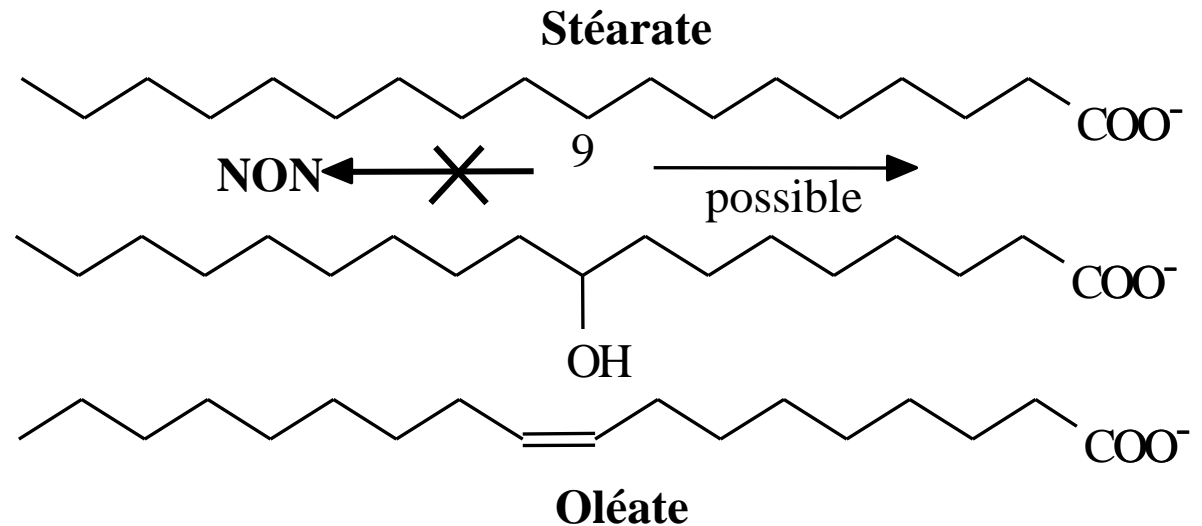


D - Diversification

- Dans le RE
- Allongement
 - Malonyl CoA
 - NADPH₂



- Désaturation
 - Cyt. B₅
 - En amont de C₉
 - Jamais en aval



* AG indispensables (n-3 et n-6)

ANABOLISME DES ACIDES GRAS

I - VUE D'ENSEMBLE

II - ETAPES

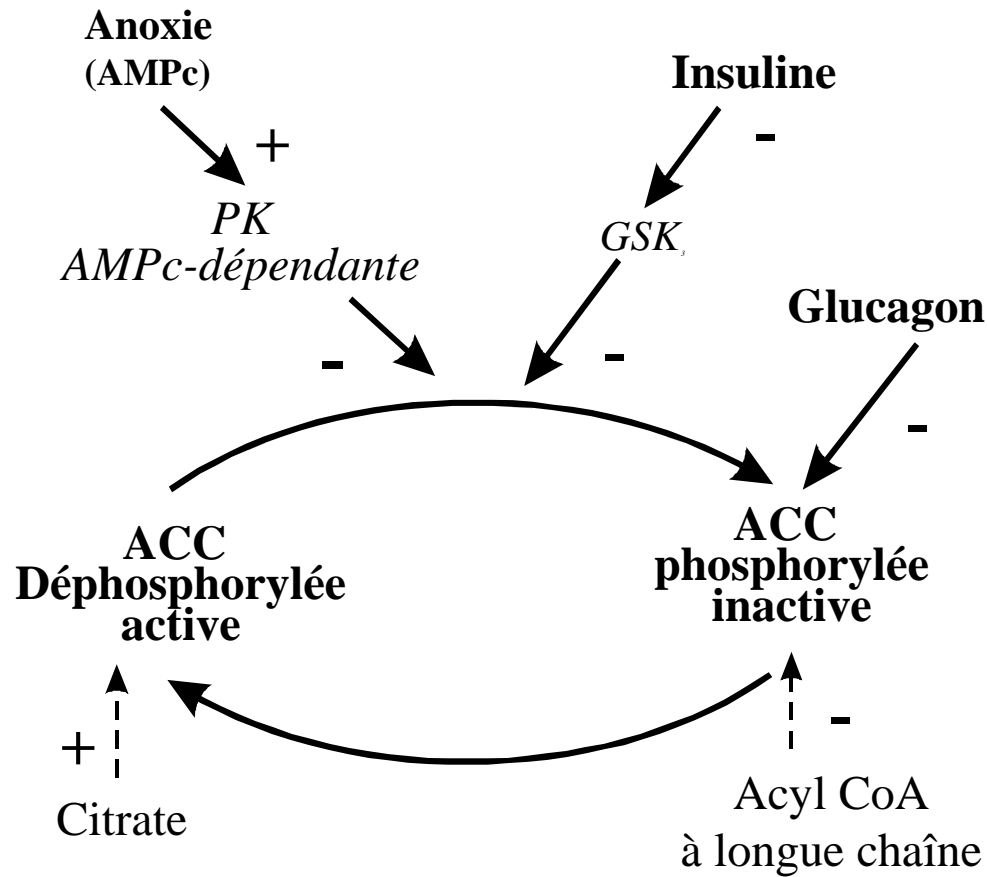
III - RÉGULATION

III - RÉGULATION

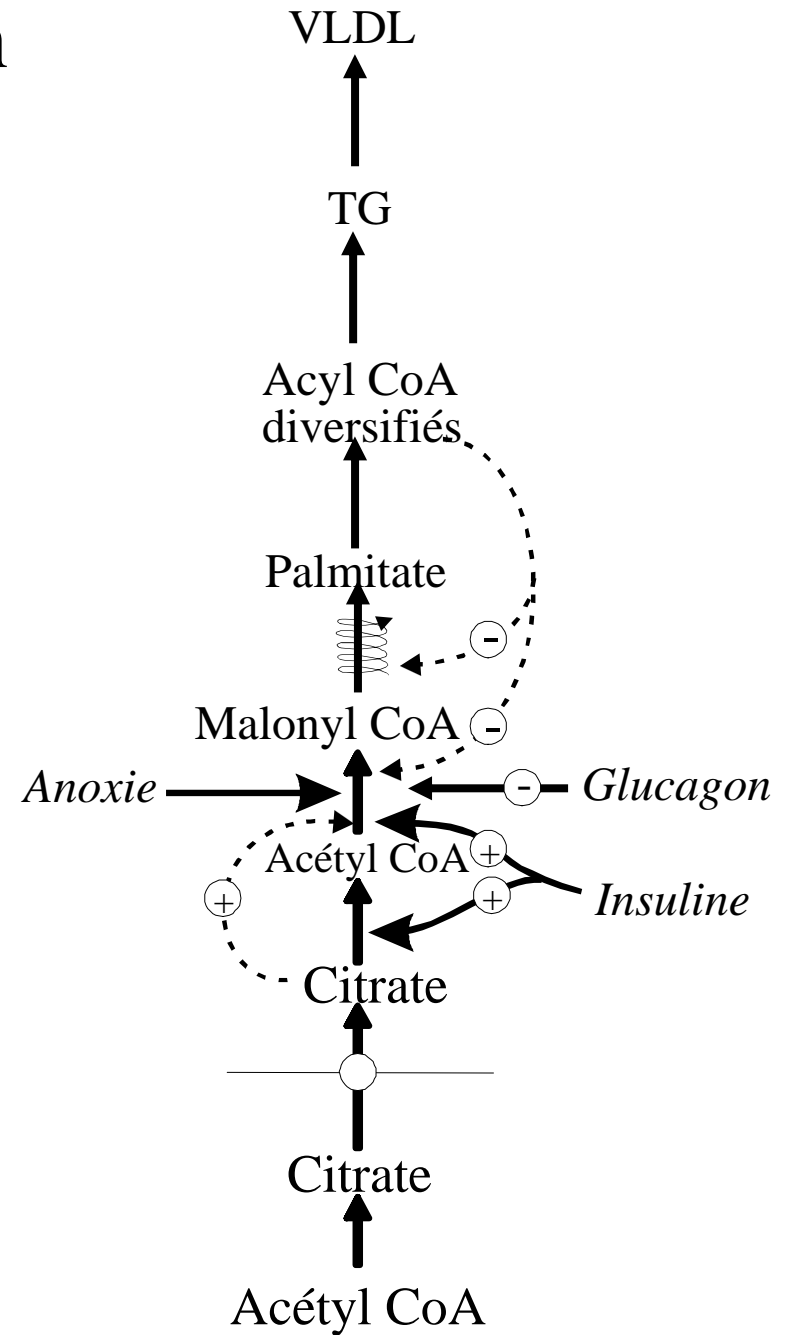
A - A court terme

- Citrate lyase
 - Inactivée par phosphorylation (PK_A , GSK_3)
 - Activée par déphosphorylation (PP_{2A})
- **Acétyl CoA Carboxylase - C'est la principale**
 - ACC_1 , citrate +, acyls CoA à longue chaîne -
 - Inactive déphosphorylée (PK_A , système AMPK/AMPKK), active déphosphorylée (PP_{2C} Mg^{++} dép.)
- **Insuline** active CL et ACC_1 , **glucagon** et anoxie inactivent ACC_1

Mécanismes de régulation



- Repas - Insuline - ACC₁ active
Néolipogénèse
- Jeûne - Glucagon - ACC₁ inactive



B - A long terme

- **Induction** des enzymes (CL, ACC₁, AGS) par régime **riche en glucides**, surtout rapides (**insuline**) et pauvre en lipides.
- **Répression** par régime **pauvre en glucides** (**glucagon**) et riche en lipides.

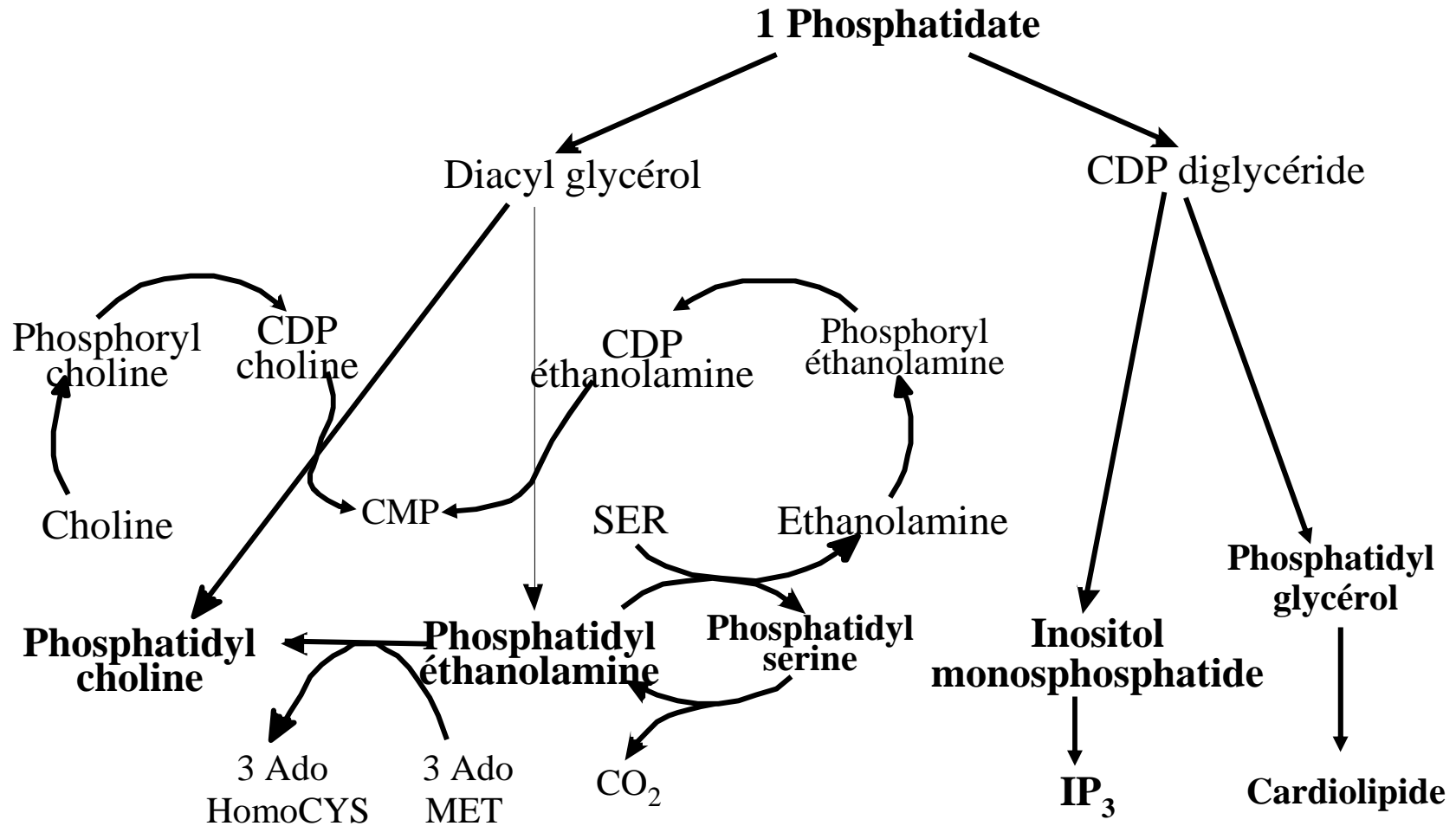
PLAN

- -I- ASPECT GENERAL
- -II-DIGESTION-ABSORPTION
- -III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES
- -IV-METABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -A-CATABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -B- CETOGENESE
 - -C- ANABOLISME DES ACIDES GRAS
- -V- METABOLISME DES LIPIDES COMPLEXES
- -VI- METABOLISME DU CHOLESTEROL
- -VII- METABOLISME DES LIPOPROTEINES

METABOLISME DES LIPIDES COMPLEXES

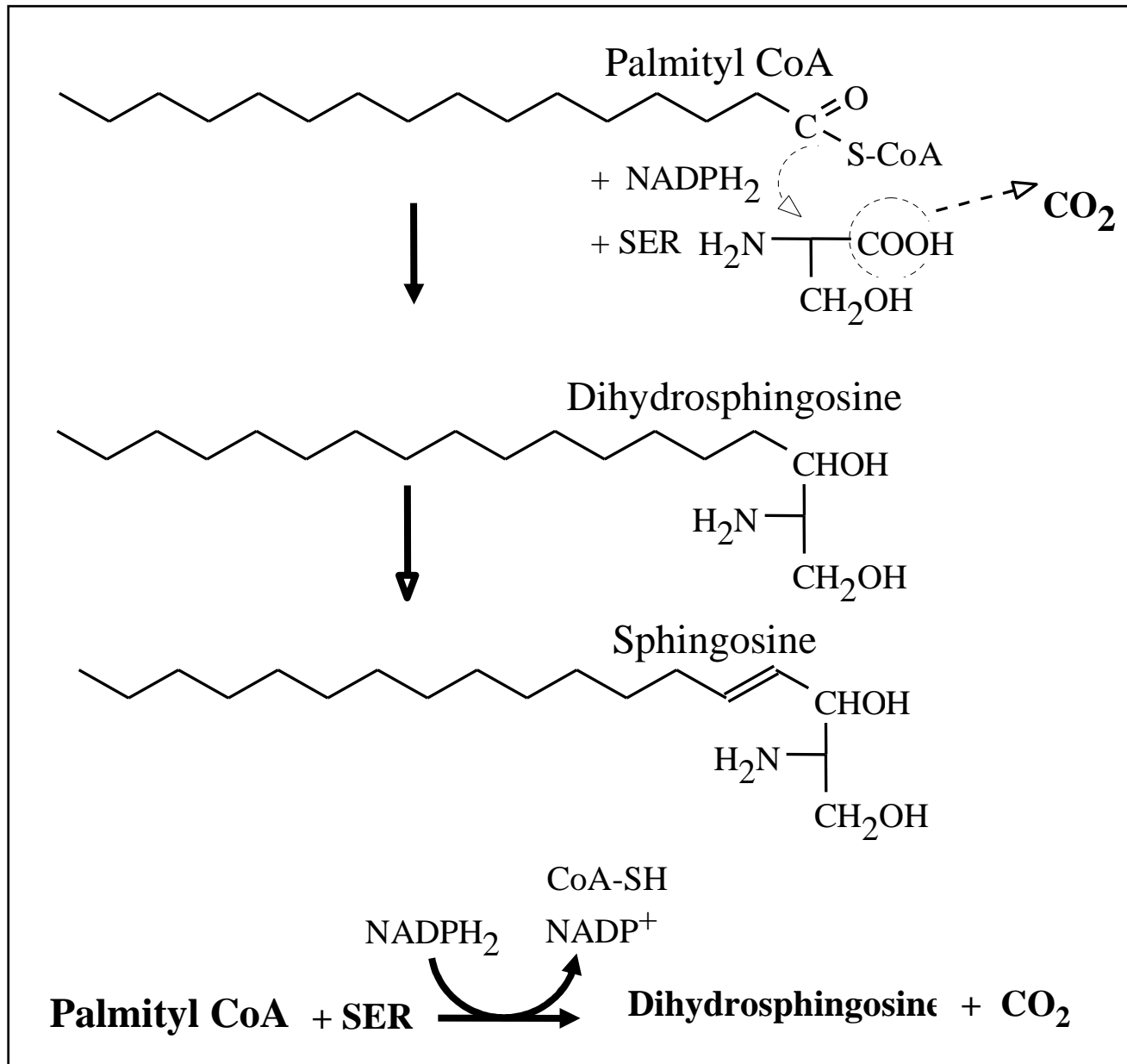
- ANABOLISME
- CATABOLISME

ANABOLISME DES LIPIDES COMPLEXES

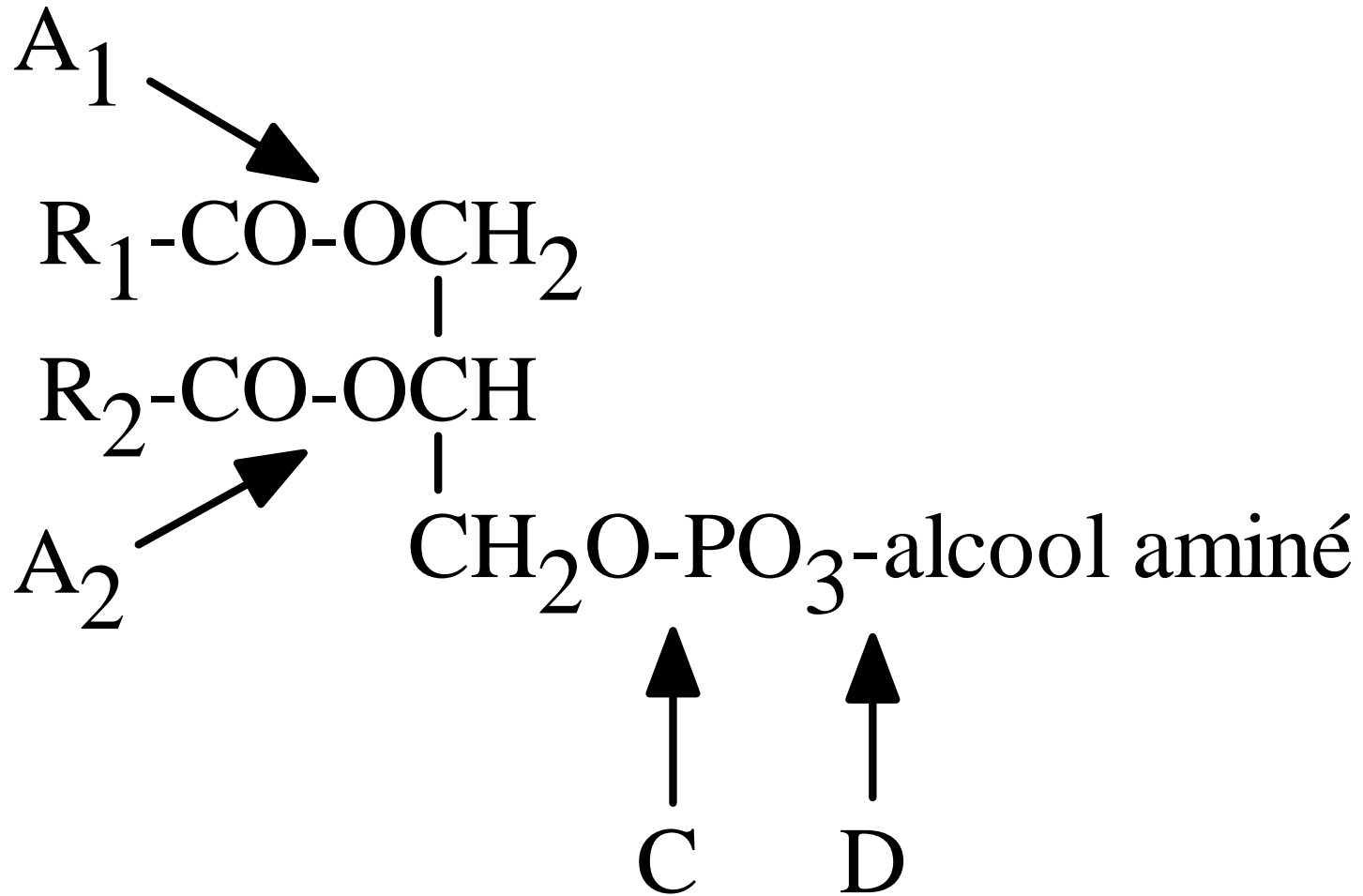


- Voie principale (de Kennedy)

Spingolipides



Catabolisme des lipides complexes



Lipoprotéines plasmatiques

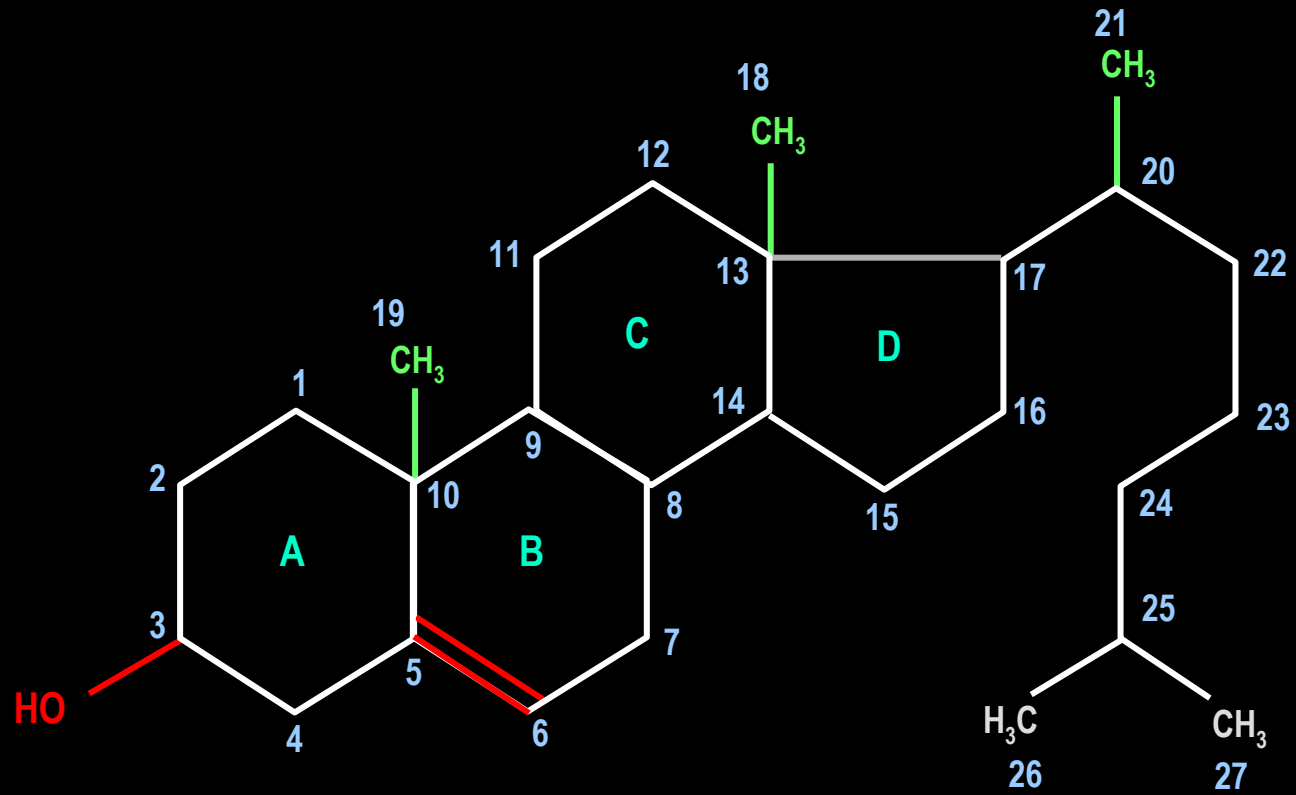
Métabolisme **complexe**

- Impliquant: lipides **énergétiques** et **structuraux**
- dans le foie , les organes et les vaisseaux.
- Voies **d'aller** et de retour **différentes**
- Ses perturbations donnent les **hyperlipidémies** dont certaines sont à la base de **l'athérôme**.

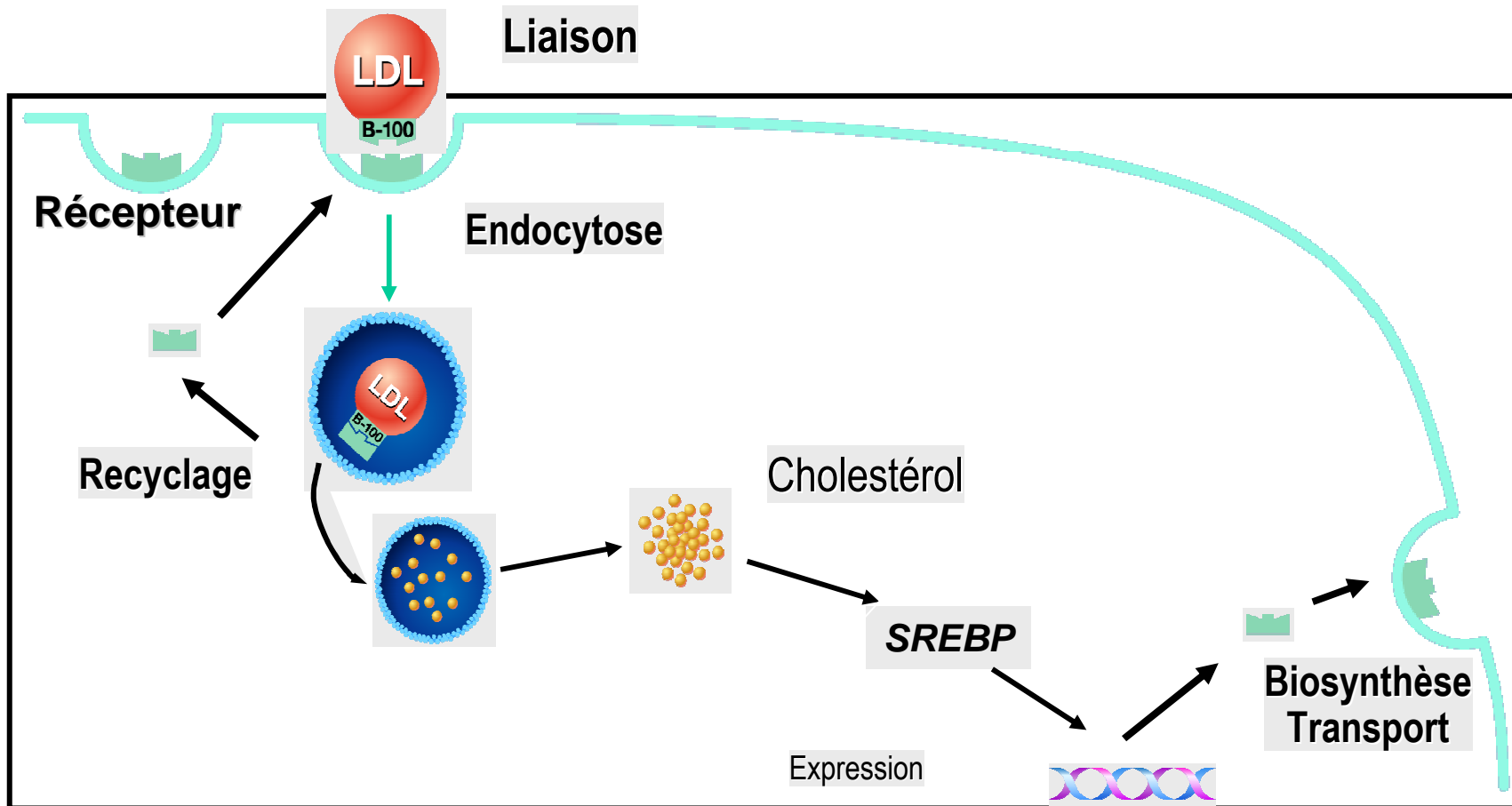
PLAN

- -I- ASPECT GENERAL
- -II-DIGESTION-ABSORPTION
- -III-METABOLISME DES TRIGLYCERIDES
- -IV-METABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -A-CATABOLISME DES ACIDES GRAS
 - -B- CETOGENESE
 - -C- ANABOLISME DES ACIDES GRAS
- -V- METABOLISME DES LIPIDES COMPLEXES
- -VI- METABOLISME DU CHOLESTEROL
- -VII- METABOLISME DES LIPOPROTEINES

Cholestérol

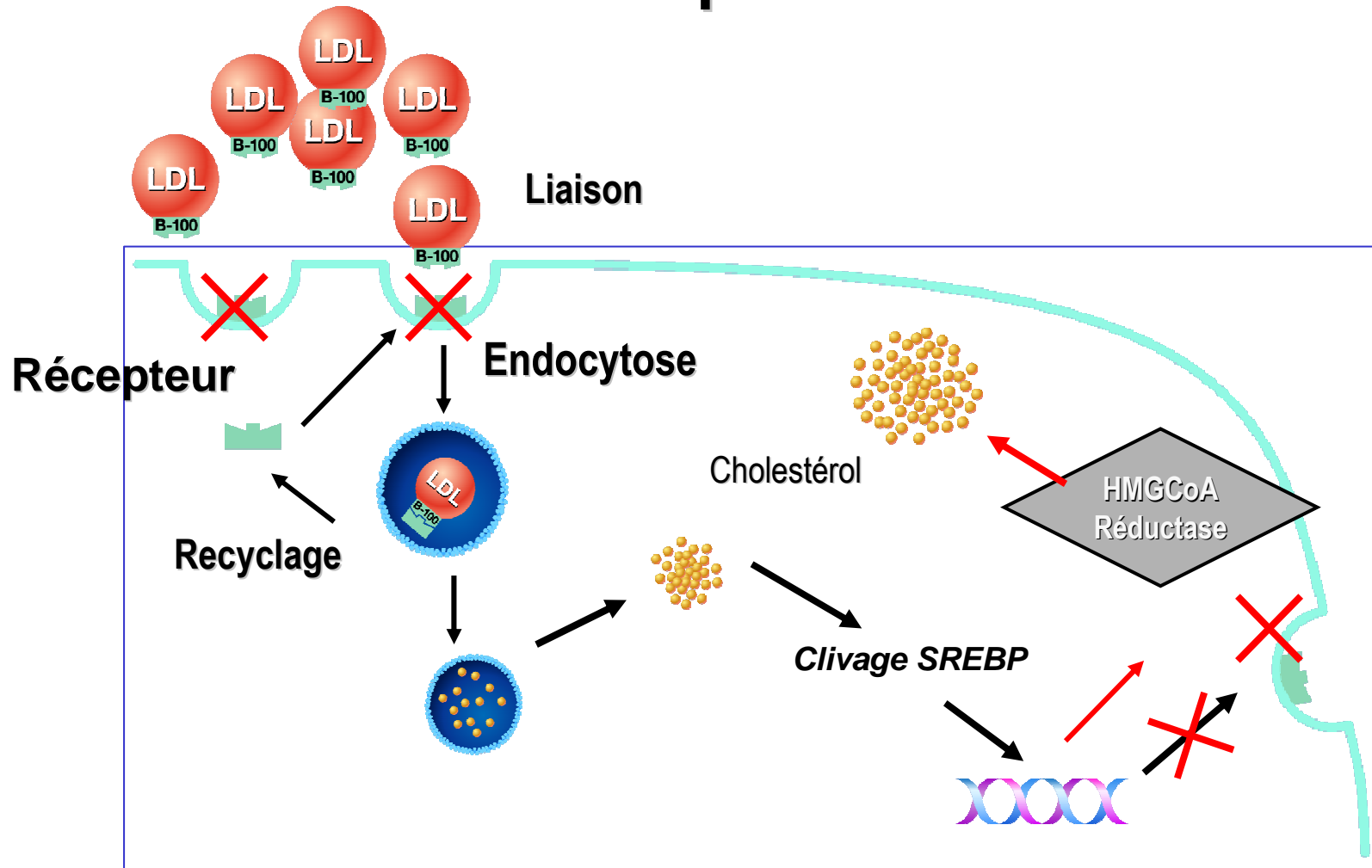


Récepteur des LDL

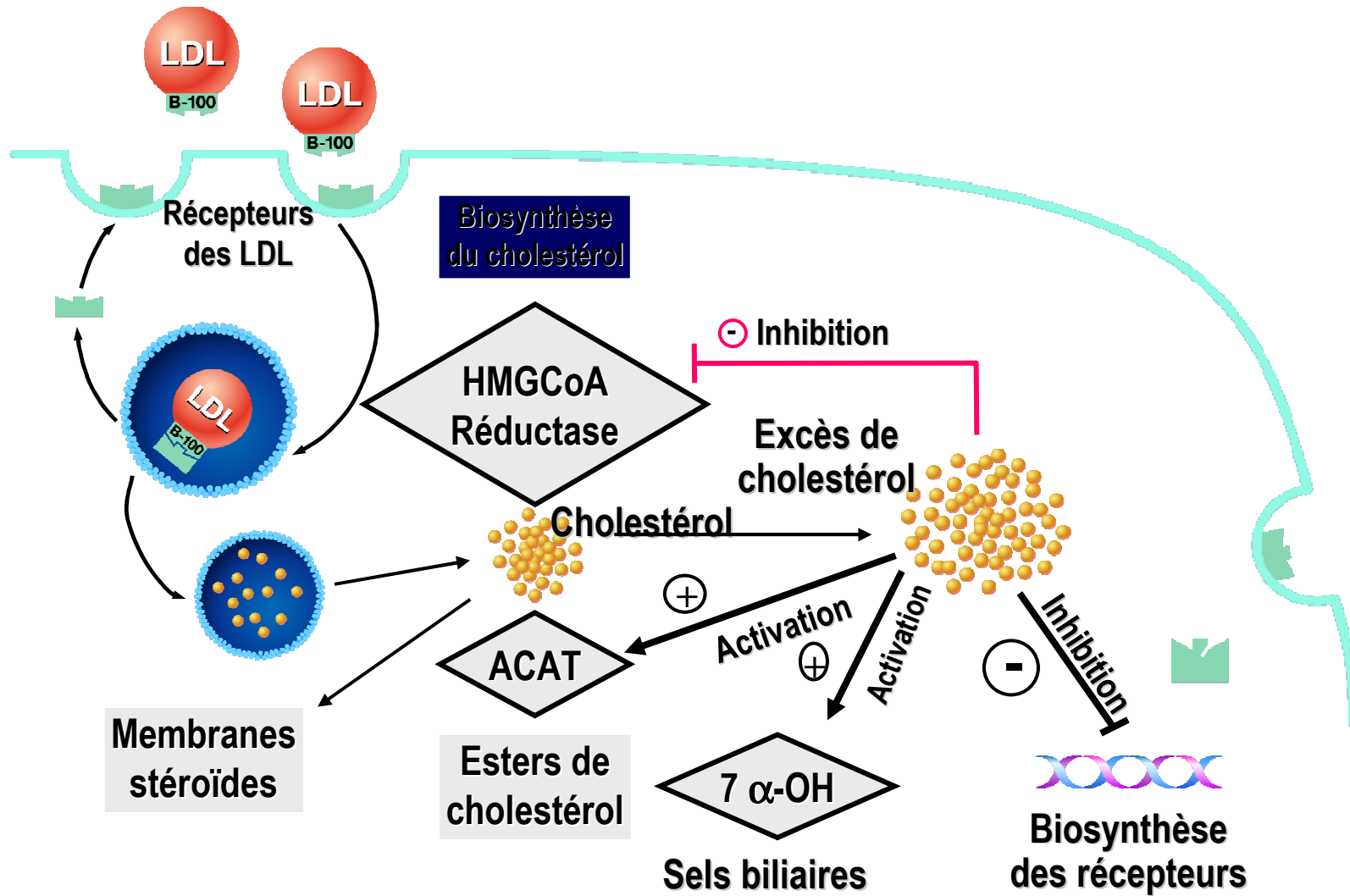


Hypercholestérolémie Familiale

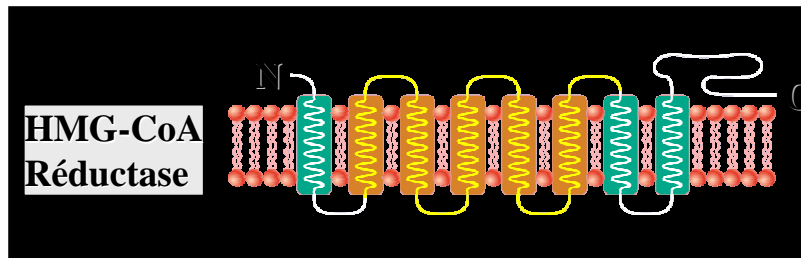
Maladie du Récepteur des LDL



Récepteur des LDL



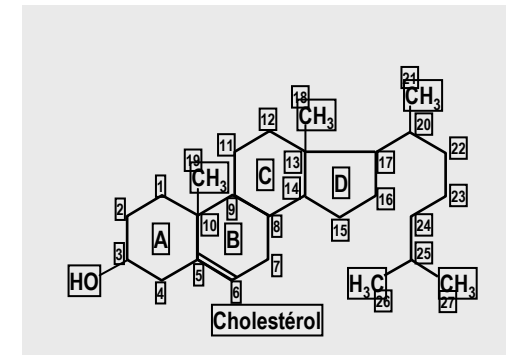
Voie du Mévalonate: Biosynthèse du Cholestérol



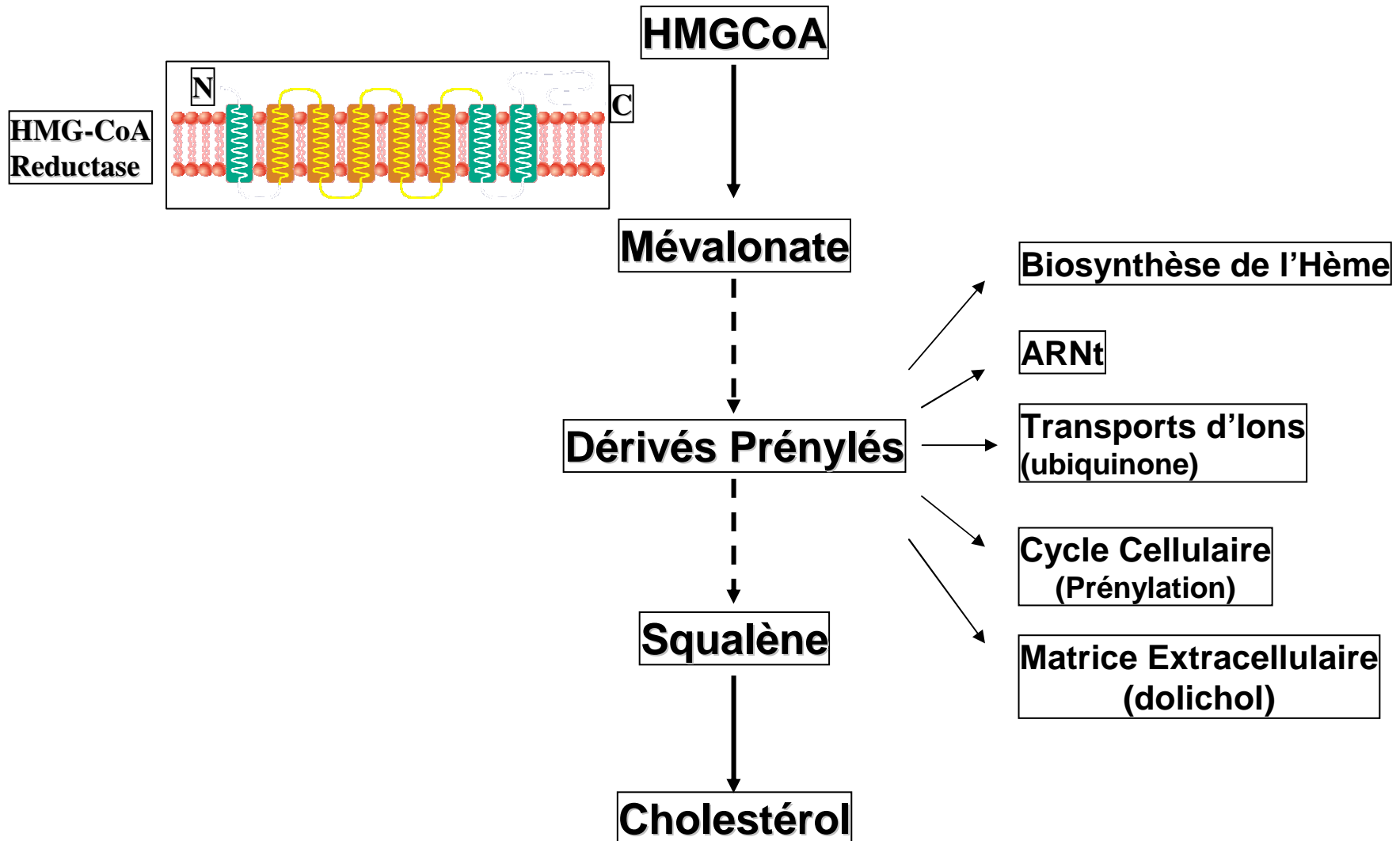
HMGCoA

Mévalonate

Cholestérol



La Voie du Mévalonate



La Voie du Mévalonate

