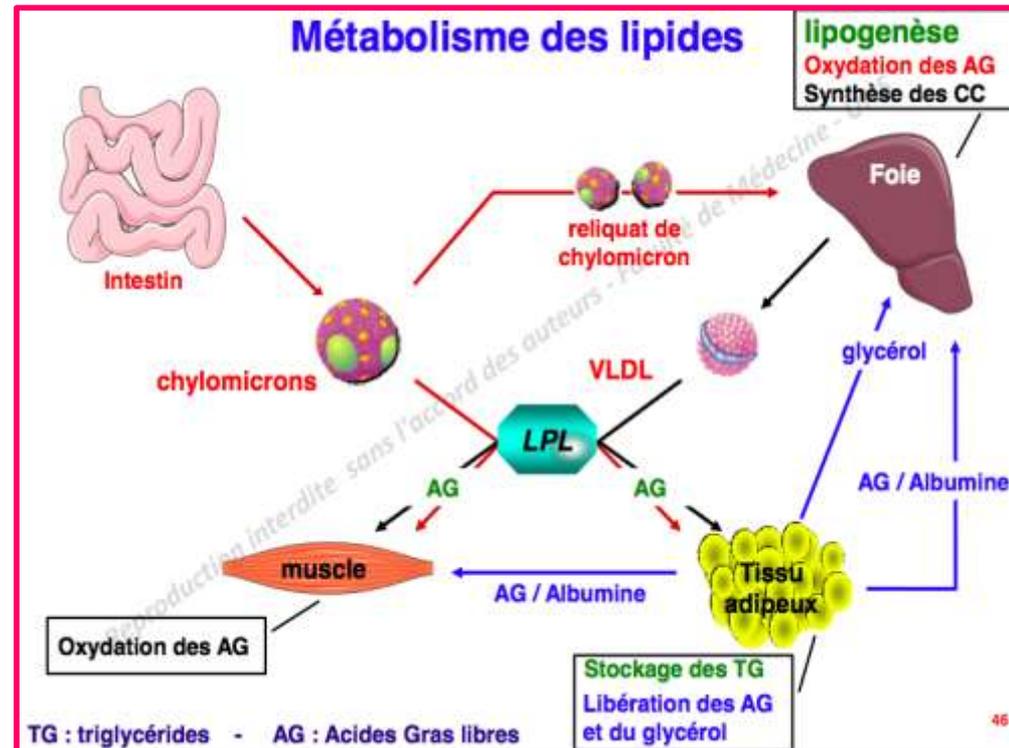


MODULE: BIOCHIMIE

Chapitre 2: Les lipides

B- Métabolisme des lipides

- 1- Métabolisme des acides gras
- 2- Métabolisme des triglycérides
- 3- Métabolisme des phospholipides
- 4- Métabolisme du cholestérol
- 5- Métabolisme des corps cétoniques
- 6- Métabolisme des lipoprotéines.



Dr Daroui-Mokaddem H.

1- Métabolisme des acides gras

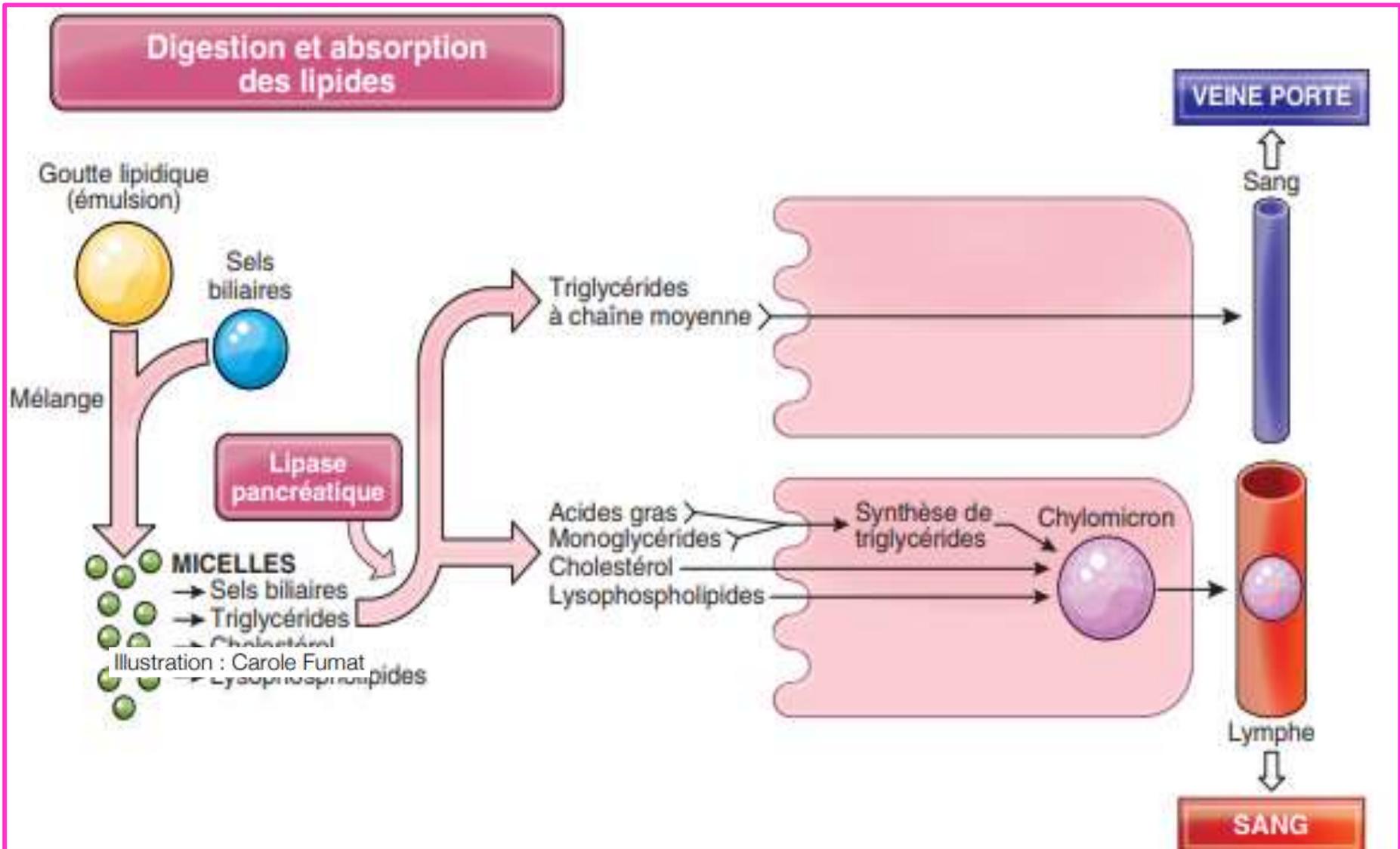
Digestion et absorption des lipides

- Les lipides exogènes (alimentaires) et les sels biliaires se mélangent pour former des **micelles**. Les **lipases pancréatiques** hydrolysent les molécules lipidiques contenues dans les micelles. Les produits de dégradation des lipides surtout acides gras, monoglycéride et cholestérol traversent la membrane apicale des entérocytes par diffusion par l'intermédiaire de protéines de transport.
- Dans **le cytosol entérocytaire**, les lipides sont dirigés vers le réticulum endoplasmique pour une reconstitution de triglycérides, de phospholipides et d'esters de cholestérol. Ces lipides sont ensuite enveloppées par des **lipoprotéines**, les **chylomicrons** (protéines + lipides) qui quittent l'entérocyte au pôle basal par exocytose.

Digestion et absorption des lipides (Suite)

- Les **chylomicrons** sont responsables du transport de lipides depuis l'intestin grêle vers le foie, mais en raison de leur **taille**, ils ne peuvent pas rejoindre les capillaires sanguins, ils passent alors par la **voie lymphatique** et regagnent la circulation sanguine via le canal thoracique.
- Seuls les **triglycérides à chaînes moyennes** sont absorbés intacts et gagnent directement le système sanguin porte.
- **40%** des lipides alimentaires sont utilisés dans la production d'énergie, les autres sont impliqués dans l'anabolisme de différentes substances importantes pour l'organisme ou stockés au niveau du tissu adipeux.

Digestion et absorption des lipides



Généralités sur le métabolisme des acides gras

- Le métabolisme des acides gras comprend:
 - Leurs **catabolisme** (ou **β -oxydation**) en acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA).
 - Leurs **synthèse** à partir d'acétyl-CoA.
- Chez l'Homme, la majorité des acides gras sont **exogènes**: L'apport alimentaire couvre largement les besoins de l'organisme.
- La plus part des tissus, surtout le **foie** et le **tissu adipeux** sont capables de synthétiser les acides gras endogènes à partir d'acétyl-CoA.
- Tous les tissus, à l'exception des tissus **gluco-dépendants** peuvent cataboliser les acides gras.

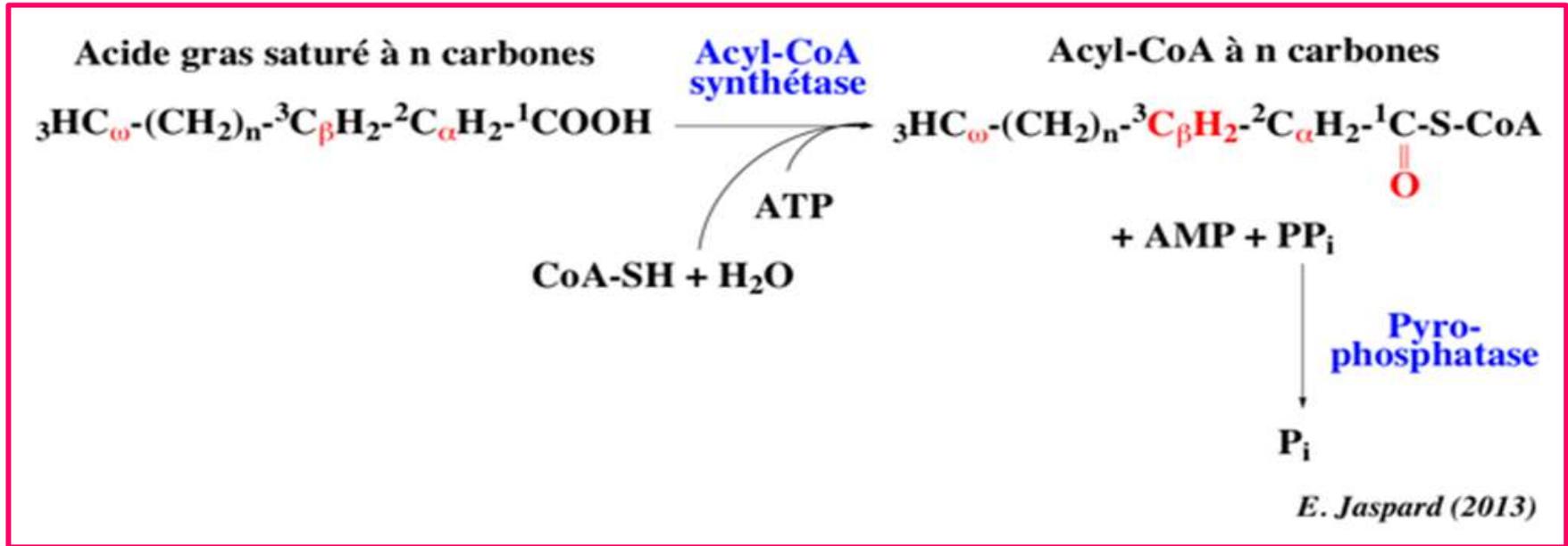
β -Oxydation des acides gras

(Hélice de Lynen)

- C'est la voie du catabolisme **oxydatif aérobie** des acides gras en acétyl-CoA.
- Elle a lieu dans la **matrice de la mitochondrie** où les **enzymes** de cette voie sont à proximité de la chaîne respiratoire.
- **Les acides gras captés par les cellules proviennent de:**
 - L'hydrolyse des triglycérides constitutifs des **lipoprotéines** par la **lipoprotéine lipase** plasmaticque.
 - L'hydrolyse des triglycérides du **tissu adipeux** par la **triglycéride lipase**.
- L'hépatocyte capte également des acides gras à courte chaîne en provenance, par le sang portal de l'hydrolyse intestinale des **triglycérides alimentaires**.

Activation des acides gras en acyl-CoA

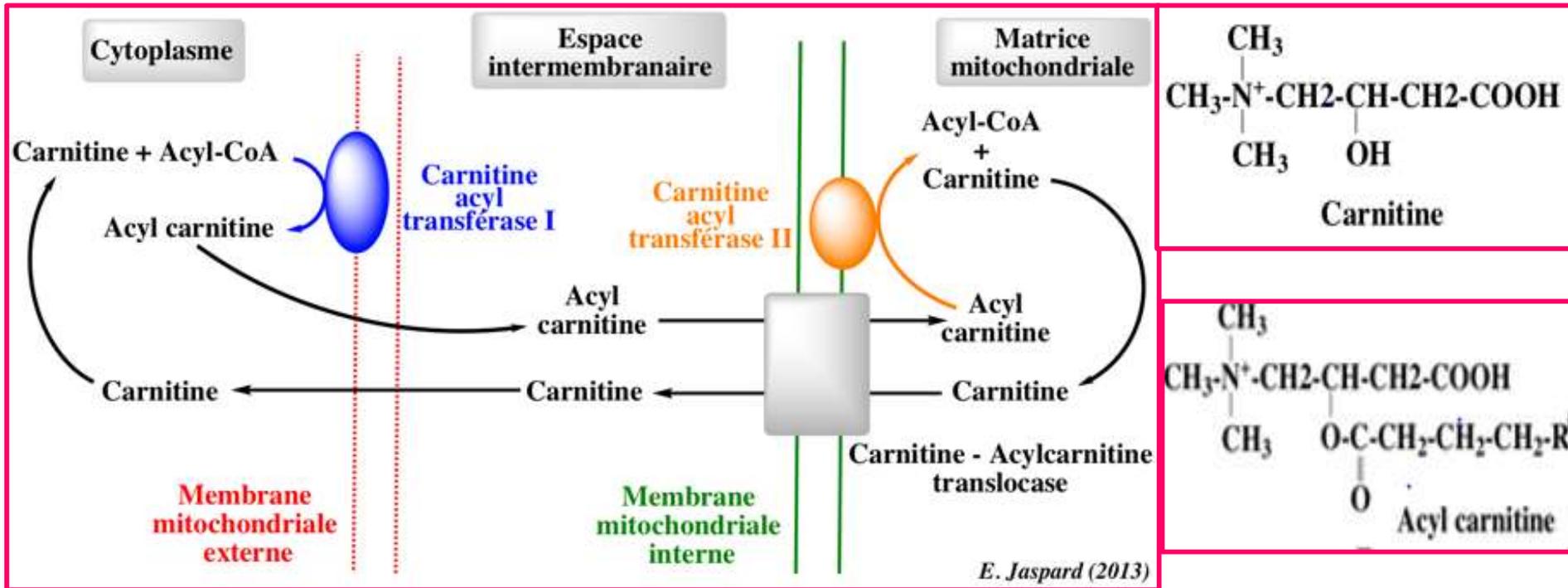
- Cette réaction a lieu dans le cytosol



- L'hydrolyse du **PPi** par la **pyrophosphatase** favorise énergétiquement la synthèse de l'**acyl-CoA** et rend la réaction **irréversible** (fortement **exergonique**).
- La réaction est catalysée par une **thiokinase** (**Acyl CoA synthétase**).

Passage des acyl-CoA à travers la navette carnitine

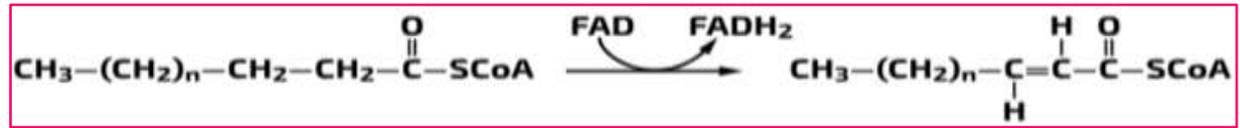
- La **membrane interne mitochondriale** est imperméable aux acyl-CoA à longue chaîne carbonée.
- Les espèces à chaîne courte (< **12 carbones**) traversent la membrane interne sous forme d'acides gras libres et sont activées en **acyl-CoA** directement dans la matrice.



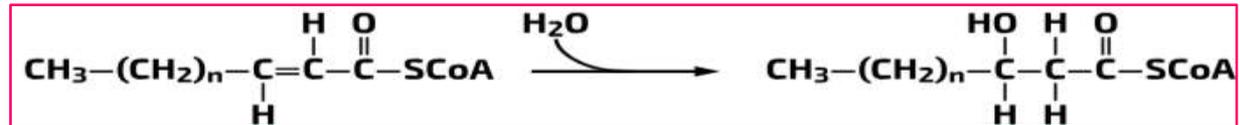
RQ: la **carnitine** est synthétisée dans le **foie** à partir de la **lysine**.

Les réactions d'un cycle de Lypen des acides gras saturés (Prix Nobel en 1964)

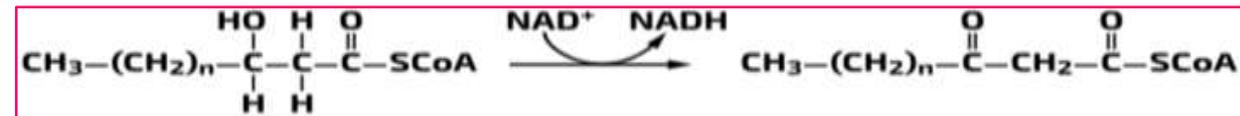
1. Réaction d'oxydo-réduction à FAD: conversion de l'acyl-CoA en trans δ^2 -enoyl-CoA par l'acyl-CoA déshydrogénase (enzyme stéréospécifique).



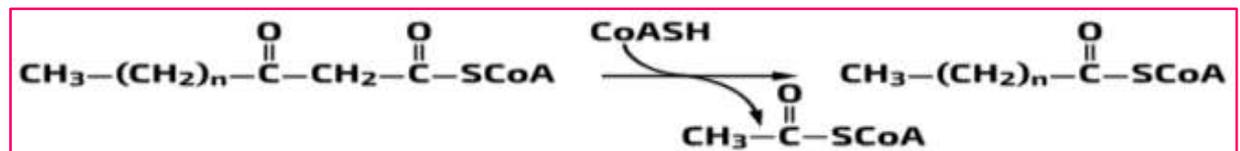
2. Réaction d'addition (hydratation) : formation du L- β -hydroxyacyl-CoA par l'enoyl-CoA hydratase (enzyme stéréospécifique).



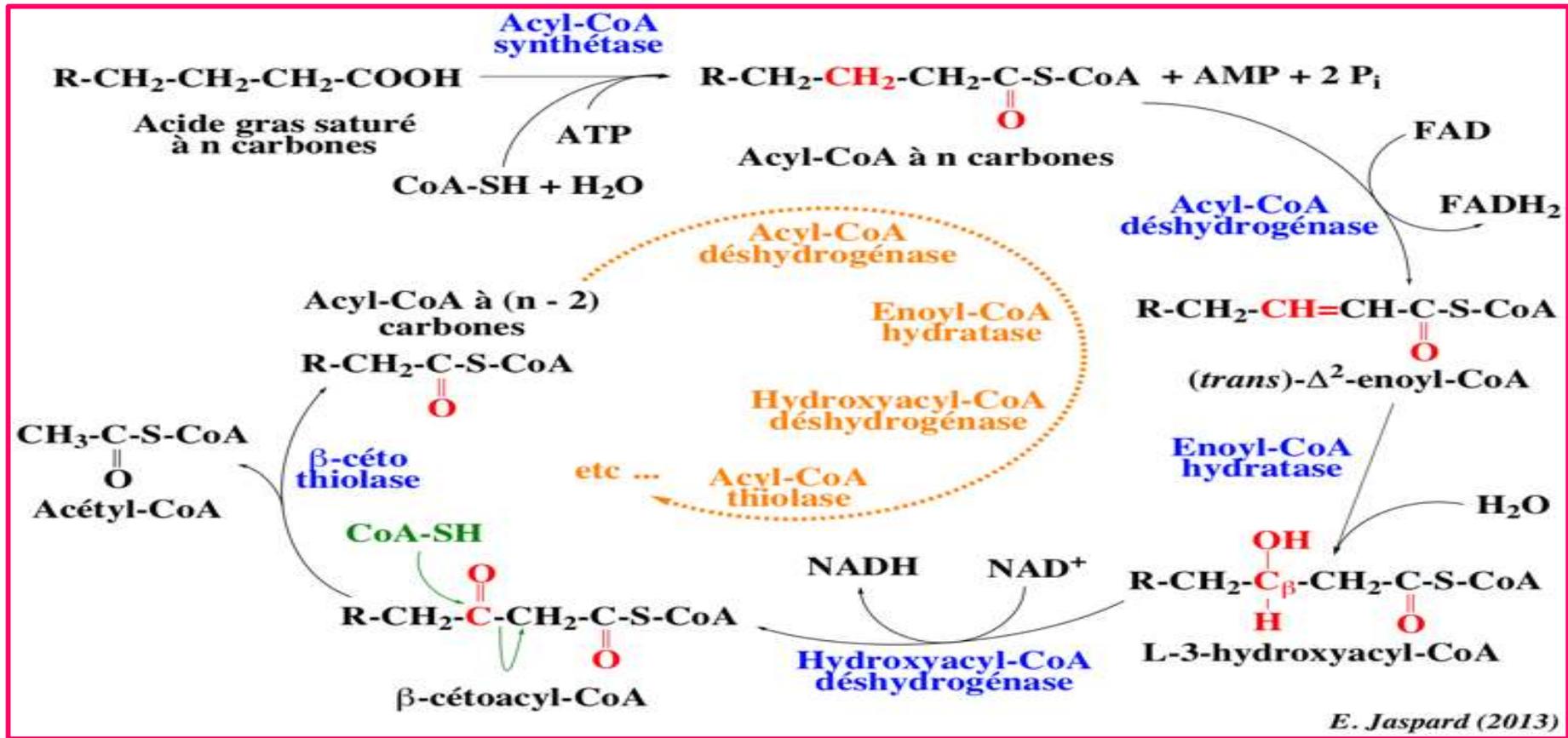
3. Réaction d'oxydo-réduction à NAD⁺ : synthèse du β -cétoacyl-CoA par la β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase.



4. Réaction de thiolase, analogue à la réaction d'hydrolyse : libération d'acétyl-CoA et d'acyl-CoA raccourci de deux carbonnes par la β -céto-thiolase.



Les réactions d'un cycle de Lyden des acides gras saturés



➤ L'acyl-CoA à (n-2) carbones devient le nouveau substrat et repart pour un autre cycle de 4 réactions.

➤ Lorsque l'acyl-CoA ne porte que 4C (**butyryl-CoA** final) il est converti en 2 acétyl-CoA.

Bilan énergétique de la β -oxydation des acides gras saturés

Equation pour un tour:



β -oxydation de l'acide palmitique: C16: 0



n= 16 C

$[(n/2) - 1]$ tours d'hélice de Lynen = 7 tours

$[(n/2) - 1]$ NADH = 7 NADH, 7H⁺

$[(n/2) - 1]$ FADH₂ = 7 FADH₂

$(n/2)$ Acétyl CoA = 8 Acétyl CoA

Ch. respiratoire

Cycle de Krebs (12 ATP/ Cycle)

L'équivalence en ATP :

8 acétyl-CoA x 12 ATP \longrightarrow 96 ATP

7 FADH₂ x 2ATP \longrightarrow 14 ATP

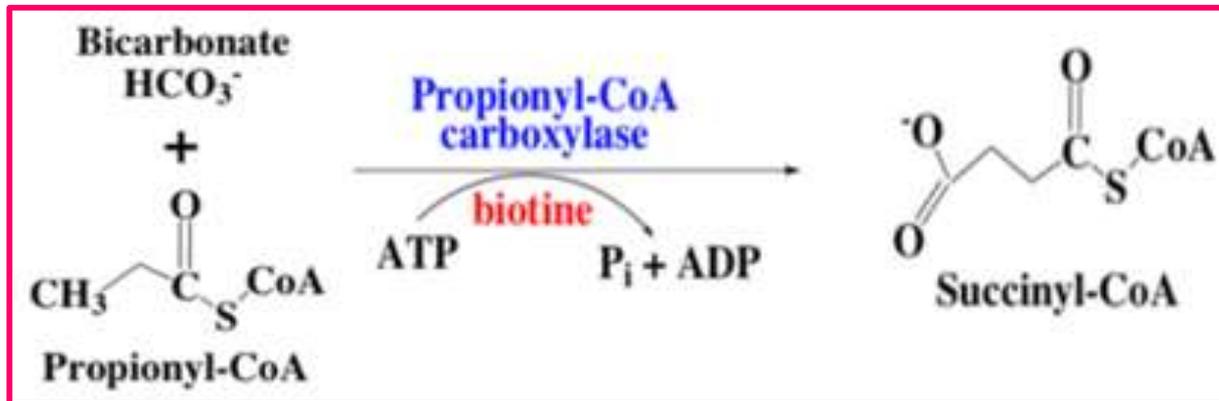
7 NADH, 7H⁺ x 3ATP \longrightarrow 21 ATP

131 ATP - 2 ATP = 129 ATP/ palmitate oxydé

L'activation de l'acide palmitique en palmityl-CoA nécessitant 2 ATP .

La β -oxydation des acides gras à nombre impair de carbones

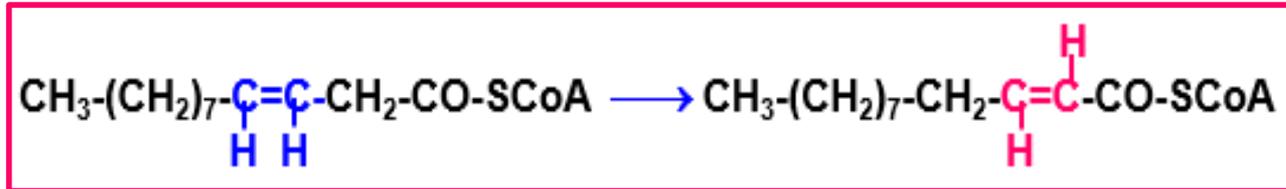
- Ils se dégradent de la même manière que les acides gras à nombre pair de carbones sauf que la **thiolyse** de l'**acyl-CoA** préterminal libère un acétyl-CoA + un **propionyl-CoA** (3 C).
- Le **propionyl-CoA** est converti en **succinyl-CoA** un intermédiaire du cycle de Krebs.



(Cette conversion est la somme de 3 réactions)

La β -oxydation des acides gras insaturés

- La dégradation par exemple de l'acide oléique en **C18: 1 Δ^9** avec une double liaison **cis** entre les carbones **9** et **10**: Après 3 tours, 3 acétyl-CoA se libèrent.
- L'**acyl-CoA** restant à **12 carbones** a une double liaison cis entre **C3** et **C4**. Une **isomérase** transforme la liaison **cis** en **trans** et la déplace entre **C2** et **C3**, ce qui permet à la β -oxydation de se poursuivre normalement (mais pas d'oxydo-réduction à FAD).



- La β -oxydation de l'acide oléique en 8 tours produit:
 - **9 acétyl-CoA**
 - **7 FADH₂**
 - **8 NADH, 8H⁺**

Régulation de la β -oxydation

➤ La vitesse de la **β -oxydation** est déterminée par la disponibilité en substrats.

➤ Le **NADH** inhibe la **3-hydroxyacylCoA déshydrogénase**.

➤ L'**acétyl-CoA** inhibe la **thiolase**.

Donc les deux enzymes de la β -oxydation sont fortement inhibées quand la charge énergétique est élevée.

➤ Le **malonyl CoA** (produit de carboxylation de l'acétyl-CoA, utilisé dans la biosynthèse des acides gras), sa concentration élevée dans le cytosol inhibe l'**acyl-carnitine transférase 1 (ACT1)**.

Biosynthèse des acides gras

➤ La synthèse des acides gras est entièrement **cytosolique**; le niveau de synthèse est maximal quand les **glucides sont abondants** et que la concentration des **acides gras** est **faible**.

➤ **Cette synthèse nécessite:**

ATP: source d'énergie

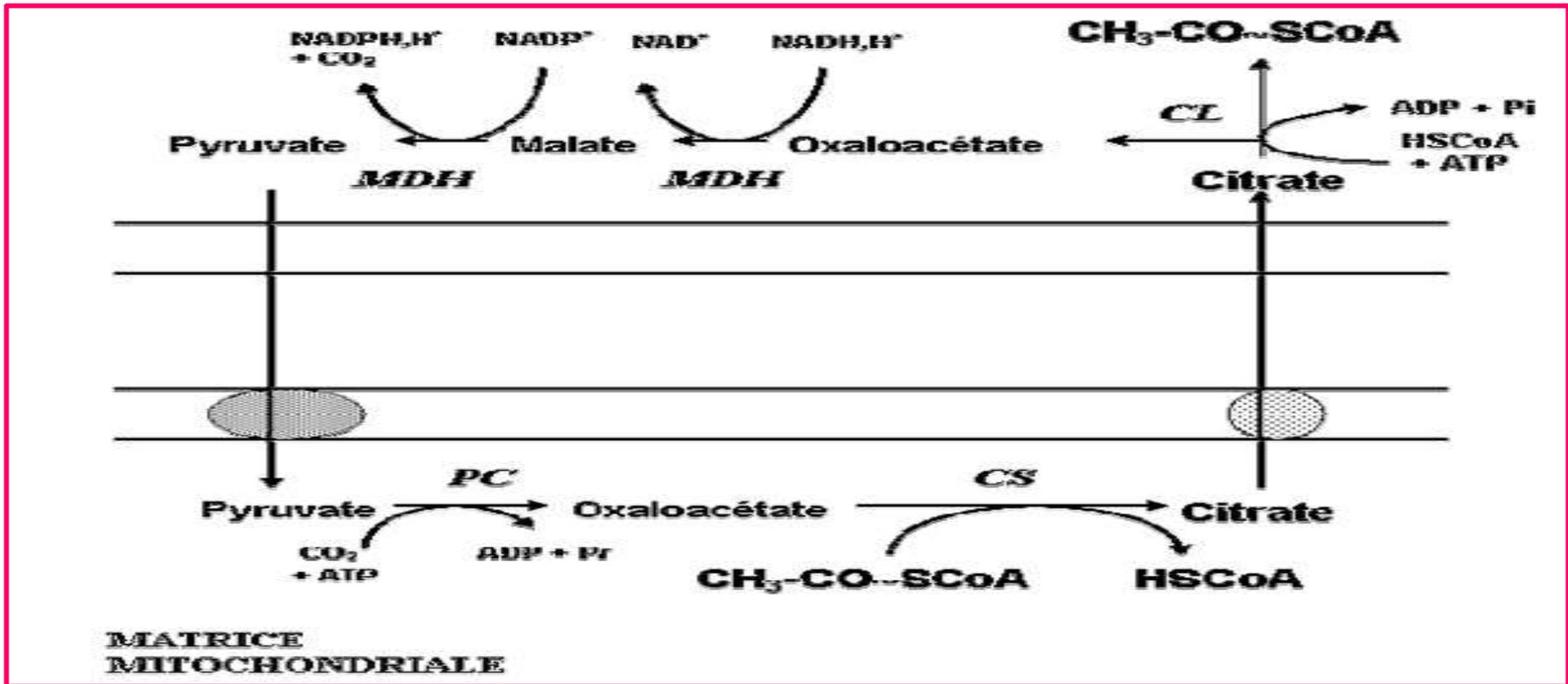
NADPH,H⁺ : Pouvoir réducteur, provenant de la **navette citrate-pyruvate** et essentiellement de la **voie des pentoses phosphates**.

Acétyl-CoA: Précurseur, qui provient de:

- la β -oxydation des acides gras
- l'oxydation du pyruvate (mitochondriale)
- la dégradation oxydative des acides aminés.

Transfert du radical acétyle par navette citrate-pyruvate

- L'acétyl-CoA doit être transporté de la **matrice mitochondriale** dans le **cytosol** par la **navette citrate-pyruvate** avec consommation de deux liaisons phosphates riches en énergie.

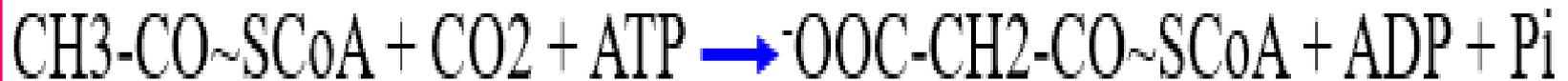


Étapes de la biosynthèse

Synthèse cytosolique (voie de Wakil)

1/ Activation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA:

L'activation nécessite: l'ATP, le bicarbonate comme source de CO₂ et l'acétyl-CoA carboxylase avec biotine comme cofacteur.



Cette réaction est endergonique, irréversible et limitante (régulée).

2/ Transfert des groupements acétyle et malonyle sur HSACP:

➤ Dans **le cytosol**, les **acétyle-CoA** et les **malonyl-CoA** impliqués dans la synthèse du **palmitate** sont fixés sur **HSACP** (protéines appelées protéines de transport d'acyle «acyl carrier protein» ACP).



Acétyltransférase



Malonyltransférase

3/ Etapes enzymatiques de la synthèse du palmitate 16 C:

➤ Synthèse à partir de:

• **8 acétyle-CoA**

• **4 réactions** qui se répètent cycliquement catalysées par l'**Acide Gras Synthase (AGS)**: Complexe multienzymatique formé de: [acetyl transférase, malonyl transférase, enzyme de condensation, β -cétoacyl réductase, β -hydroxyacyl déshydratase, enoyl réductase et thioestérase].

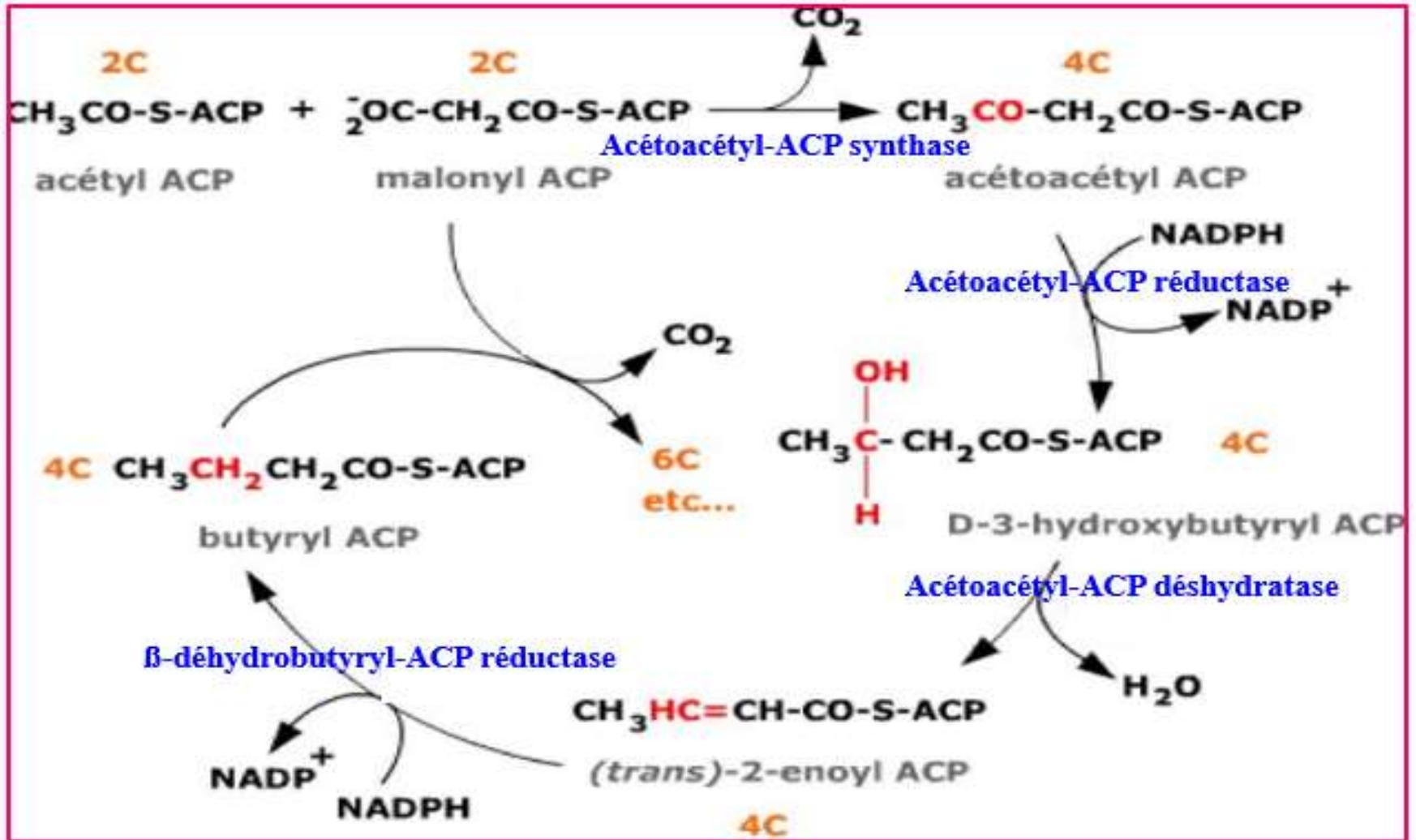
RQ: La séquence de 4 réactions: **condensation, réduction, déshydratation et réduction**, constitue un tour:

4 réactions = 1 cycle = 1 tour d'hélice de Wakil

➤ Pour le **1^{er} tour**, l'acide gras que nous venons de synthétiser est à **4 C (butyryl-ACP)**.

➤ Pendant le **second tour**, le butyryl-ACP devient le substrat et qui augmente de 2 C apportés par le malonyl-ACP.

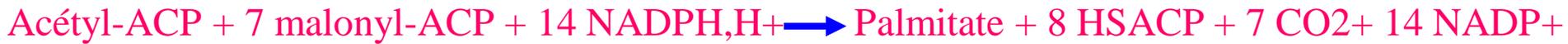
Cycle ou tour d'hélice de Wakil



- Ce processus va se poursuivre jusqu'au niveau du **palmitoyl-ACP** (16 C) qui est le **terme de la synthèse des acides gras dans le cytosol**.
- Le palmitoyl-ACP est transformé en **palmitoyl-CoA** par une **thioestérase**.

Bilan métabolique de la synthèse du palmitate C16:0

➤ La synthèse du palmitate nécessite 7 tours. La réaction globale est la suivante :



➤ Bilan avec l'acétyl-CoA comme unique précurseur. On obtient la séquence suivante:



➤ Lorsqu'on additionne les 4 réactions ci-dessus on obtient :

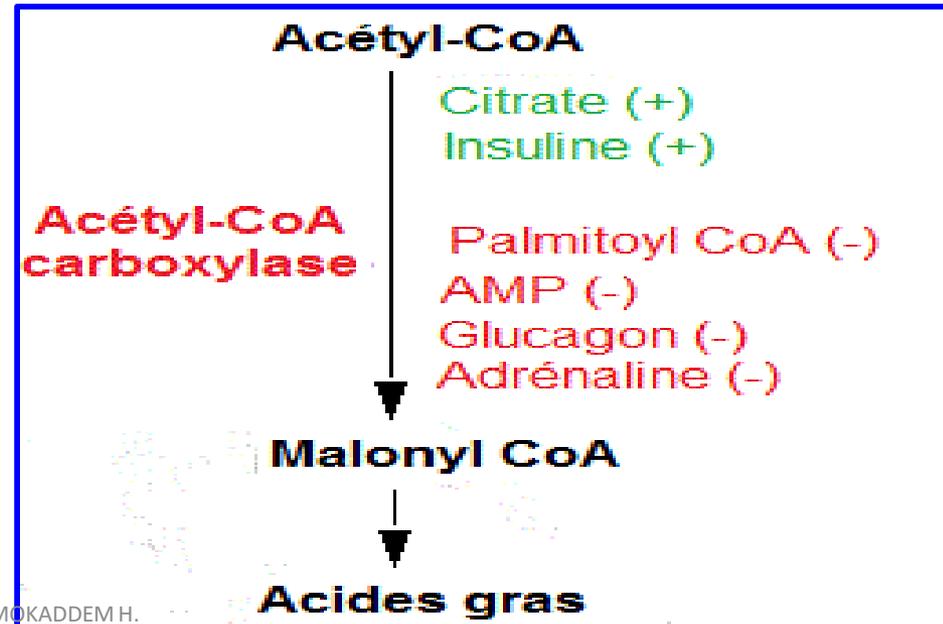


Synthèse des autres acides gras > 16 C et désaturés

- Le palmityl-CoA est le précurseur des acides gras à chaîne plus longue et insaturée. L'élongation et la désaturation impliquent des enzymes (**élongases** et **désaturases**) situées dans la membrane du **réticulum endoplasmique**.
- Le **malonyl-CoA** est le donneur de fragments **dicarbonés** qui s'ajoutent séquentiellement à l'extrémité carboxyle du palmityl-CoA.
- Notant que les mammifères ont perdu les enzymes qui introduisent les **doubles liaisons** au delà de Δ^9 et ainsi le linoléate, le linoléate et l'arachidonate deviennent essentiels et doivent être apportés par l'alimentation.

Régulation de la synthèse des acides gras

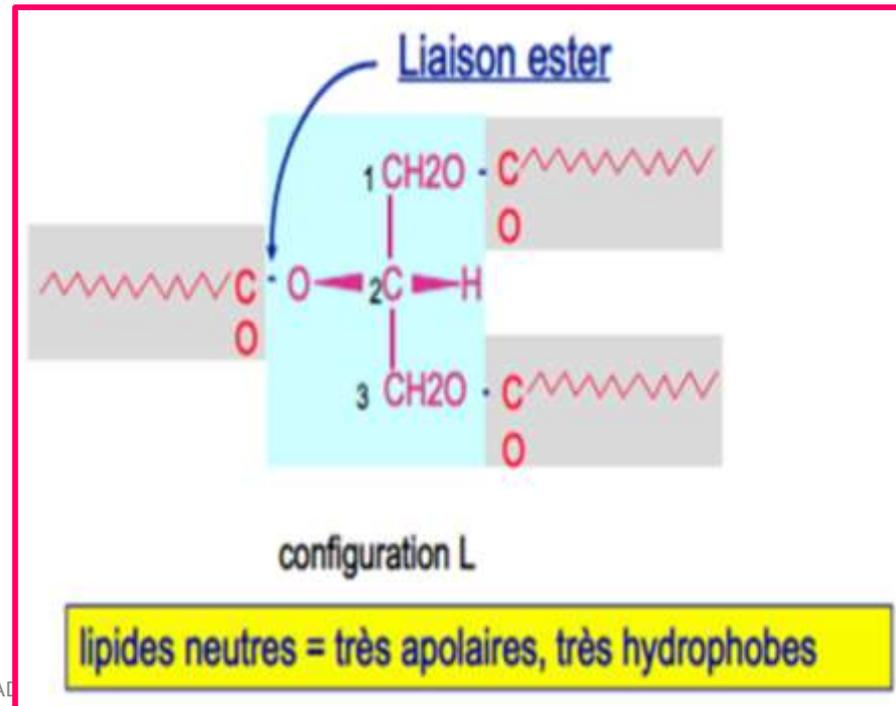
- La synthèse des acides gras et la β -oxydation sont **2 voies antagonistes**
- La **synthèse** des acides gras est **active** lorsque les **glucides** et l'**ATP** sont abondants et lorsque les **acides gras** sont **rares**
- L'**acétyl-CoA carboxylase** est l'enzyme clé pour contrôler la voie (contrôle allostérique et hormonal).



2- Métabolisme des triglycérides

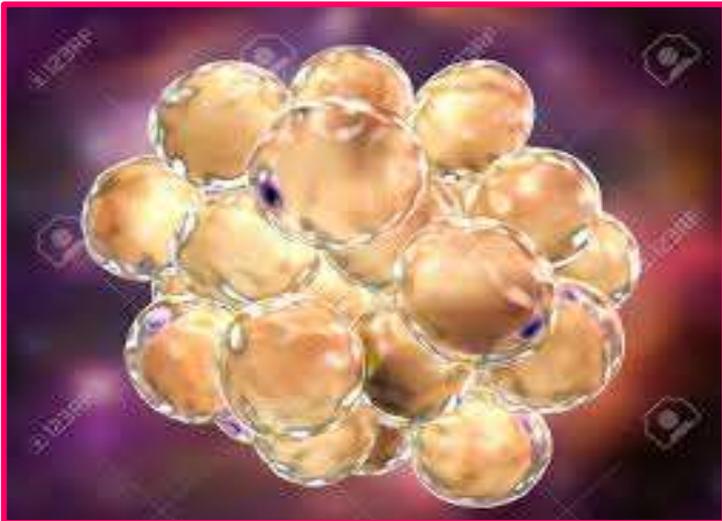
Introduction

- Les triglycérides (**TG**) ou triacyl-glycérols sont des esters d'**acides gras** et de **glycérol**.
- Les TG sont endogènes ou apportés par l'alimentation (**90%** des graisses alimentaires).
- Vu l'hydrophobicité des acides gras et des TG, ils sont incorporés dans des **lipoprotéines**.
- Ils constituent le **stock** d'acides gras: substrats énergétiques préférentiels des muscles, du myocarde et du foie.
- Le tissu adipeux joue aussi un rôle de **protection** (Reins) et **isolation thermique** (graisses).

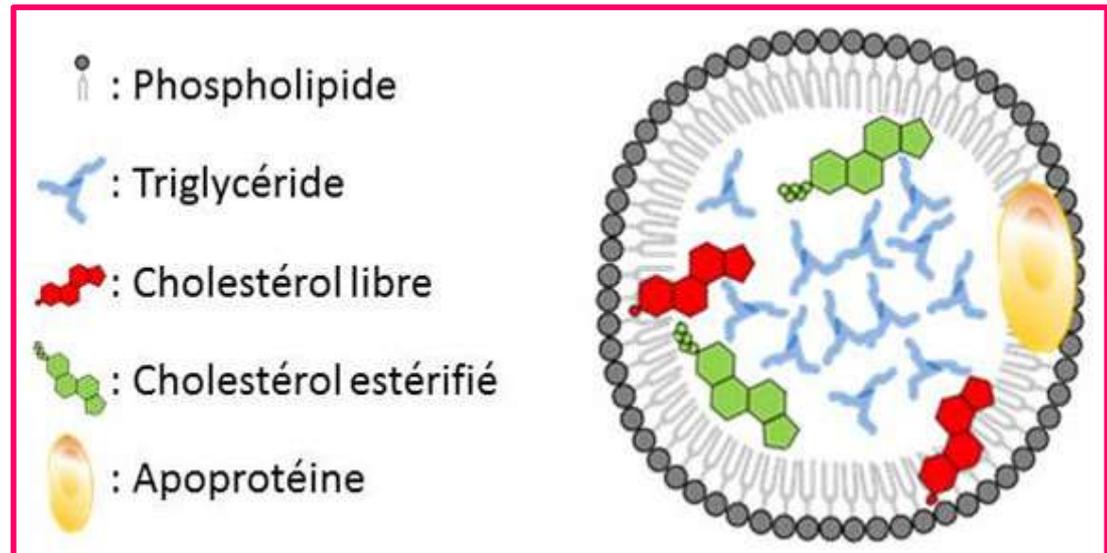


Sites de stockage des TG

- Au niveau du tissu adipeux, les TG sont stockés sous forme de gouttelettes lipidiques.
- Le centre d'une gouttelette lipidique est formé de TG et d'esters de cholestérol; les phospholipides se localisent à la périphérie.
- Une gouttelette lipidique n'est pas un globule inerte mais il s'agit d'un tissu métaboliquement très actif, richement vascularisé, communique activement avec l'organisme et comporte de nombreux récepteurs d'hormones (insuline, glucagon et adrénaline).



²⁷Gouttelettes lipidiques



Métabolisme des TG

➤ Le métabolisme des TG comprend:

- leur biosynthèse (lipogenèse)
- leur dégradation (lipolyse).

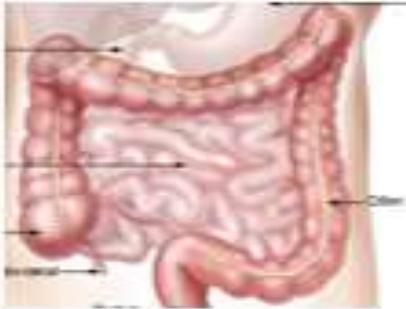
➤ Le métabolisme des TG dépend de:

- **L'état nutritionnel**: En période postprandiale, la lipogenèse est active dans le tissu adipeux.

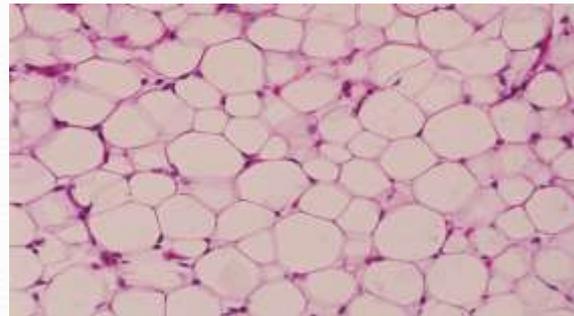
En période de jeune, la lipolyse approvisionne les tissus consommateurs.

- **L'état énergétique**: Au cours d'un exercice physique, la lipolyse est très active (demande accrue des tissus consommateurs).

Organes impliqués dans le métabolisme des TG



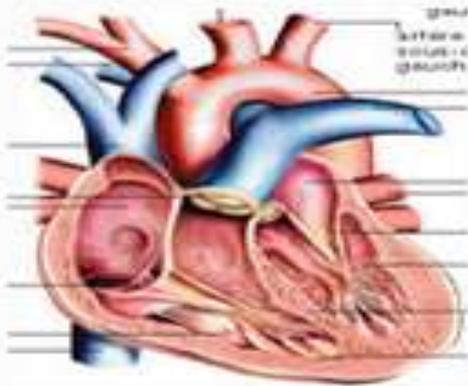
Intestin



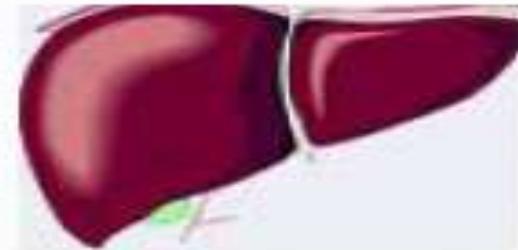
Tissu adipeux



Muscles



Myocarde

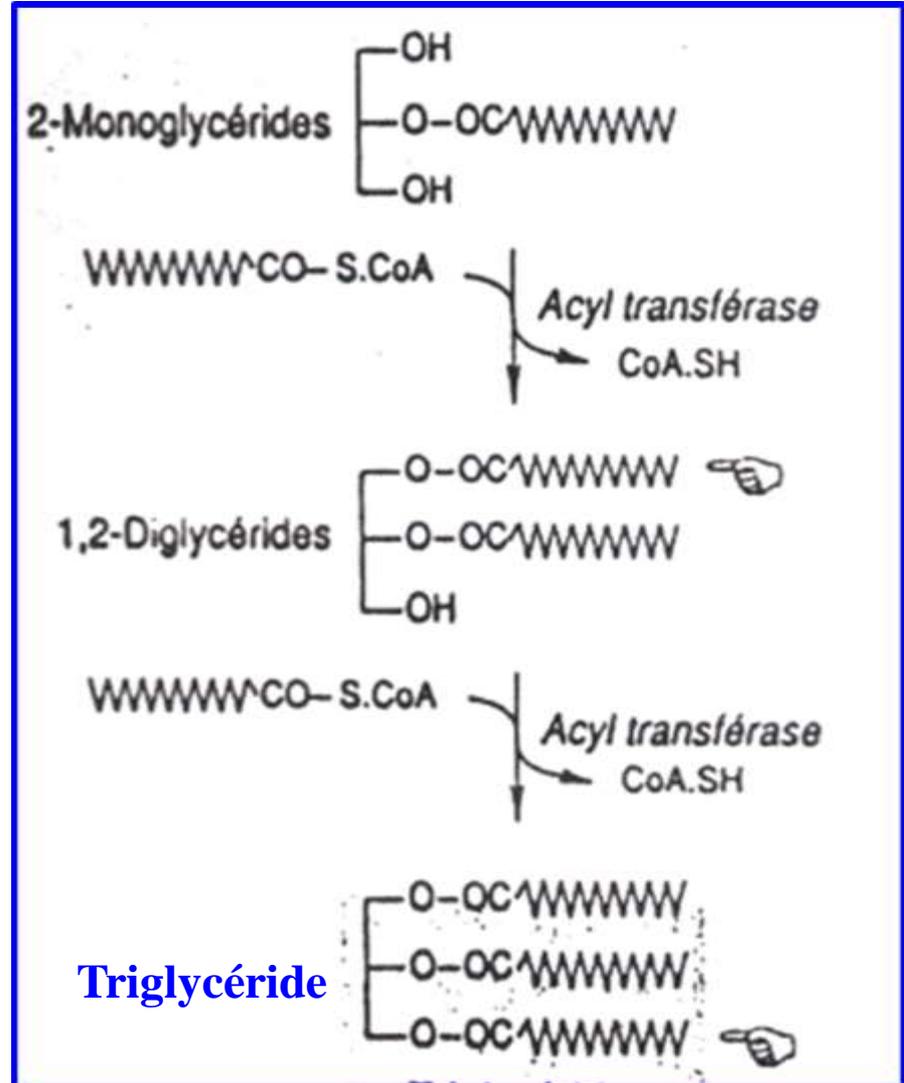
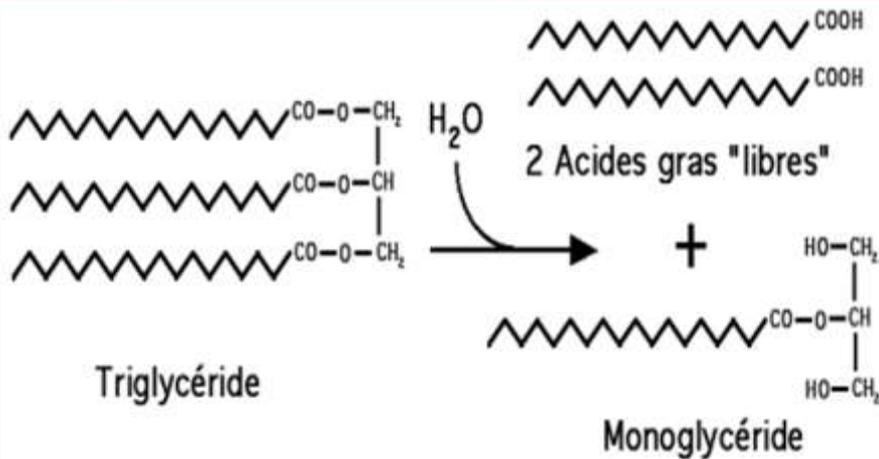


Foie

Biosynthèse des TG (lipogenèse)

Dans l'entérocyte:

La synthèse des TG utilise le **2-monoglycéride** issus de l'hydrolyse partielle des TG alimentaires.

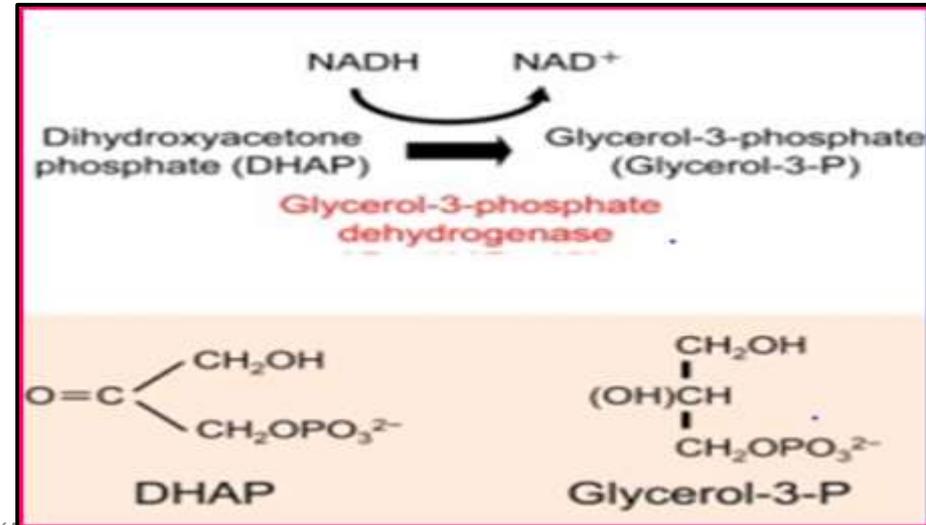
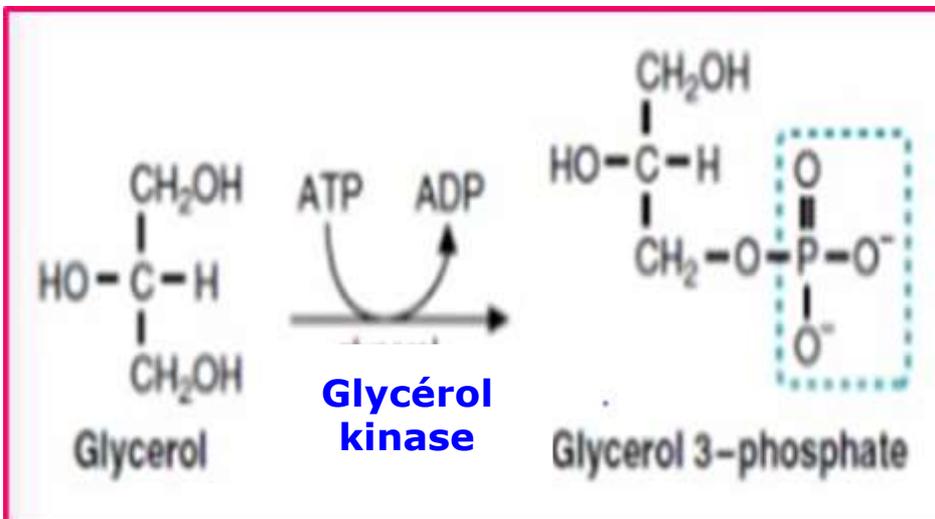


Biosynthèse des TG (suite)

Dans le tissu adipeux, les muscles, le myocarde et le foie:

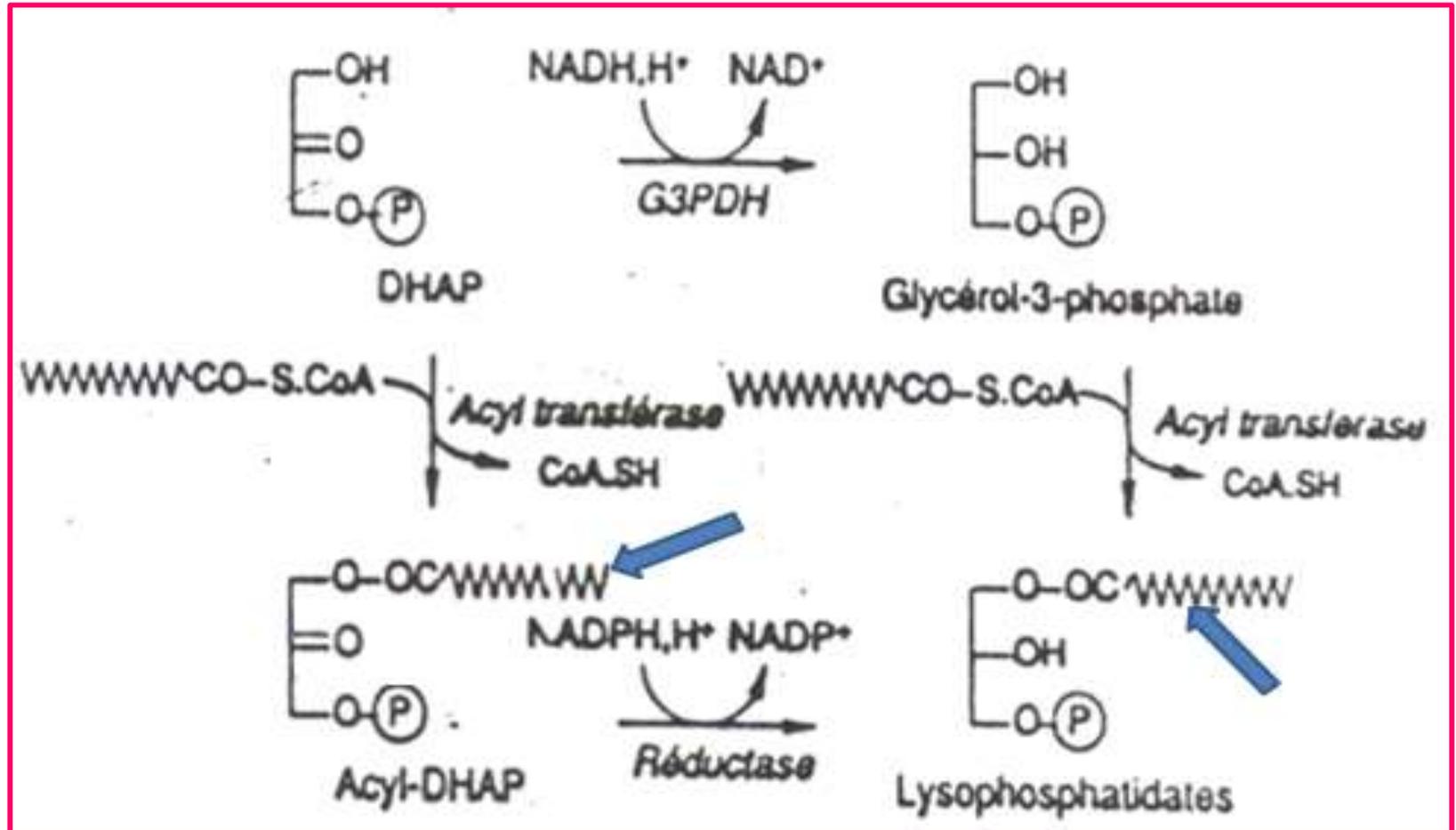
La synthèse des TG utilise le **glycérol-3-phosphate** issu de la:

- Phosphorylation du glycérol.
et/ou
- Réduction du dihydroxyacétone-phosphate (DHAP).



Biosynthèse des triglycérides (suite)

A partir du glycérol-3-phosphate



Biosynthèse des triglycérides (suite)

A partir du glycérol-3-phosphate

1- Formation de l'acide phosphatidique.

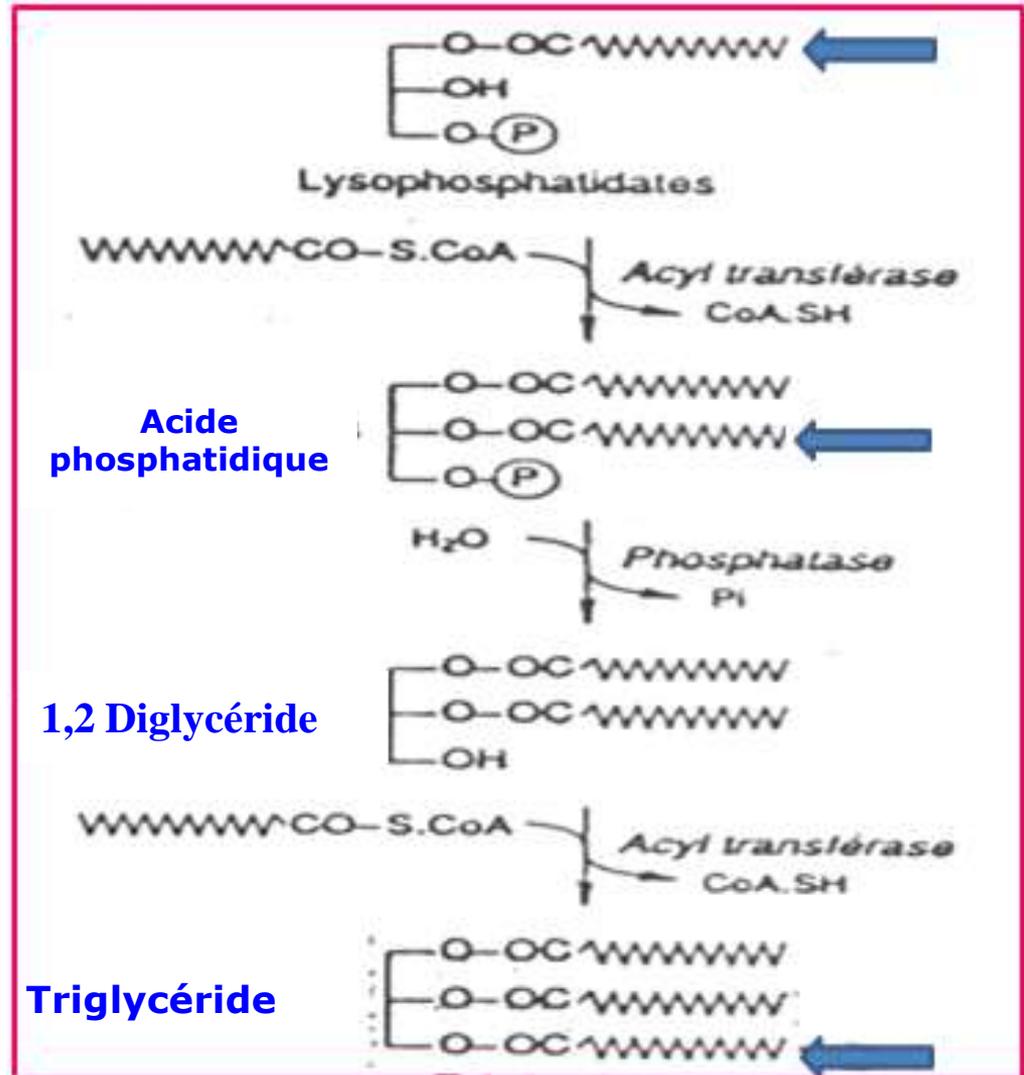
2- Déphosphorylation de l'acide phosphatidique en diglycéride.

3- Estérification de la dernière fonction alcool du glycérol.

ENZYME:

Triglycéride synthase:

(Acyl transférase + Phosphatase)



Transport plasmatique des TG

- Les TG sont transportés dans les lipoprotéines facilitant l'échange tissus-sang de TG :
- Chylomicrons (CM) pour les TG d'origine exogène.
- VLDL pour les TG d'origine endogène.

Catabolisme des triglycérides (**Lipolyse**)

➤ Trois enzymes différentes :

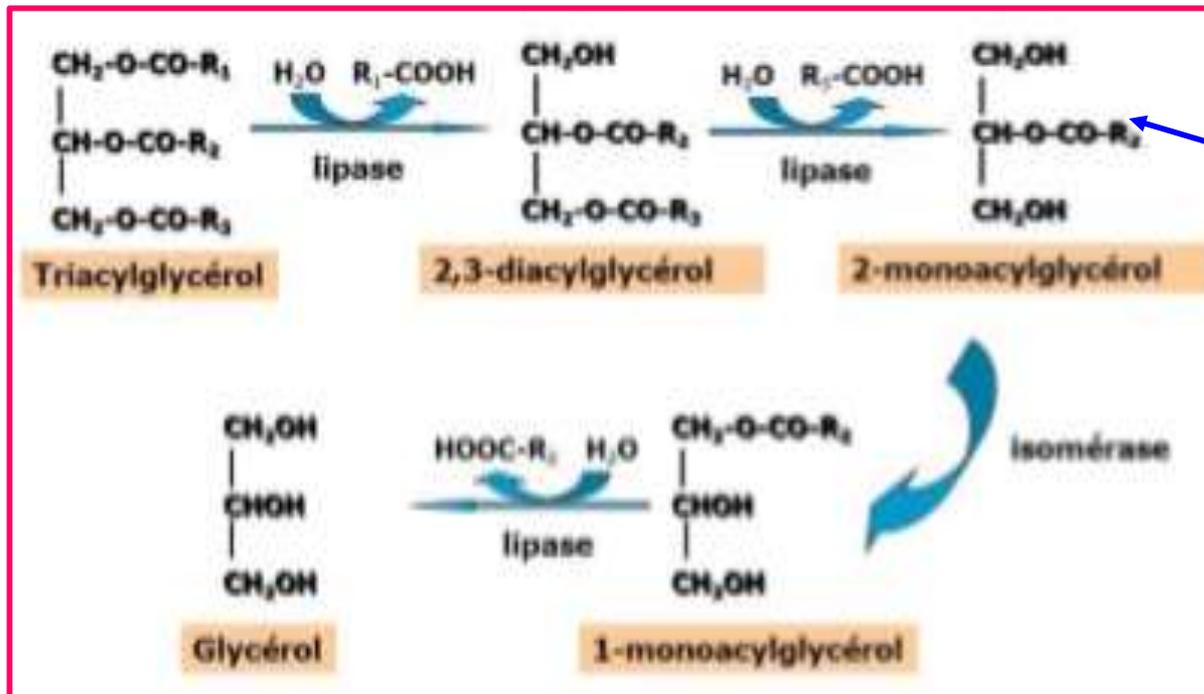
- **Lipases pancréatiques**
- **Lipoprotéines lipases**
- **Lipase hormono-sensible LHS.**

- **Mêmes substrats et produits**
- **N'ont pas les mêmes localisations**
- **N'ont pas les mêmes spécificités.**

Catabolisme des TG alimentaires

➤ Par les lipases pancréatiques:

- L'hydrolyse des TG alimentaires conduit à une coupure en C1 et C3.
- Cette chaîne de réaction se produit dans l'intestin et permet l'assimilation des graisses (nécessité d'une émulsion de micelle, rôle prépondérant des acides biliaires).



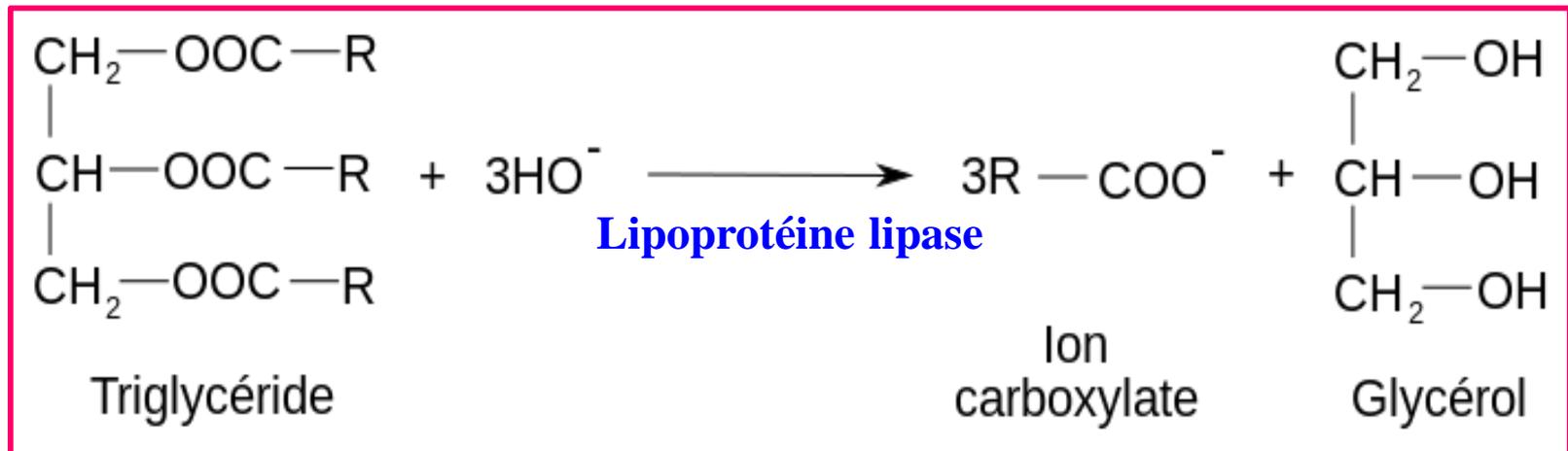
Hydrolyse incomplète:

75% des TG sont absorbés sous formes de **2-monoglycérides**.

Catabolisme des TG des lipoprotéines

➤ Par les lipoprotéines lipases:

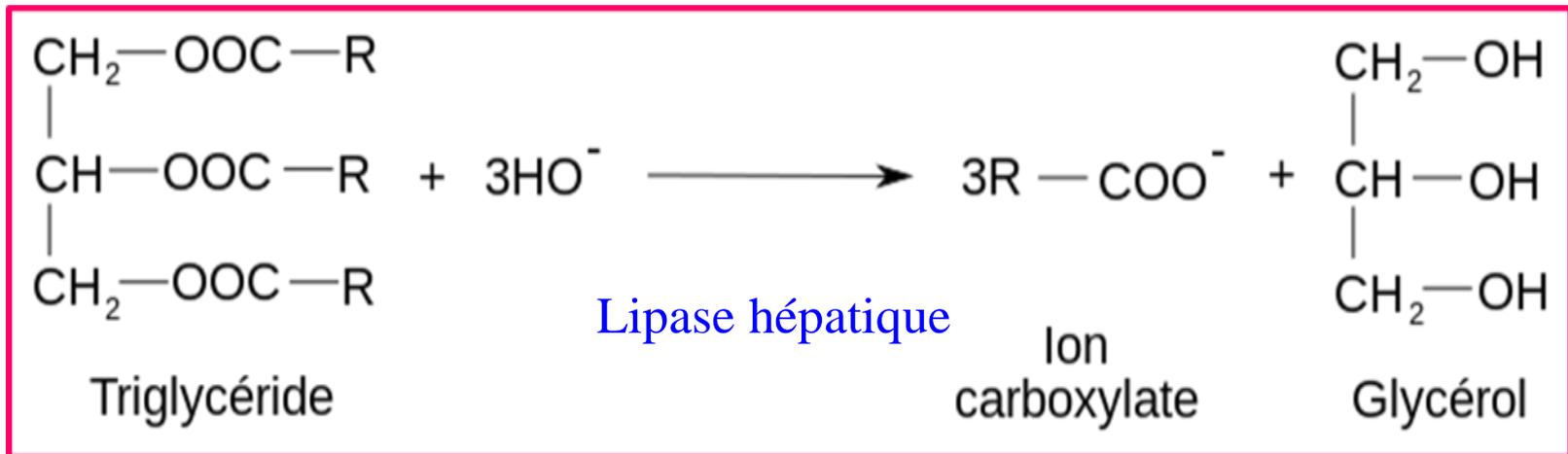
- Les TG des lipoprotéines, chylomicrons (CM) et VLDL sont hydrolysés par les **lipoprotéines lipases** qui sont synthétisées par l'adipocyte et le myocyte.
- Ces enzymes sont ancrées dans les cellules de l'endothélium.
- L'hydrolyse est complète.



Catabolisme des TG des lipoprotéines

➤ Par la lipase hépatique:

- Cette enzyme hydrolyse les TG des lipoprotéines IDL et HDL.
- L'hydrolyse est complète.



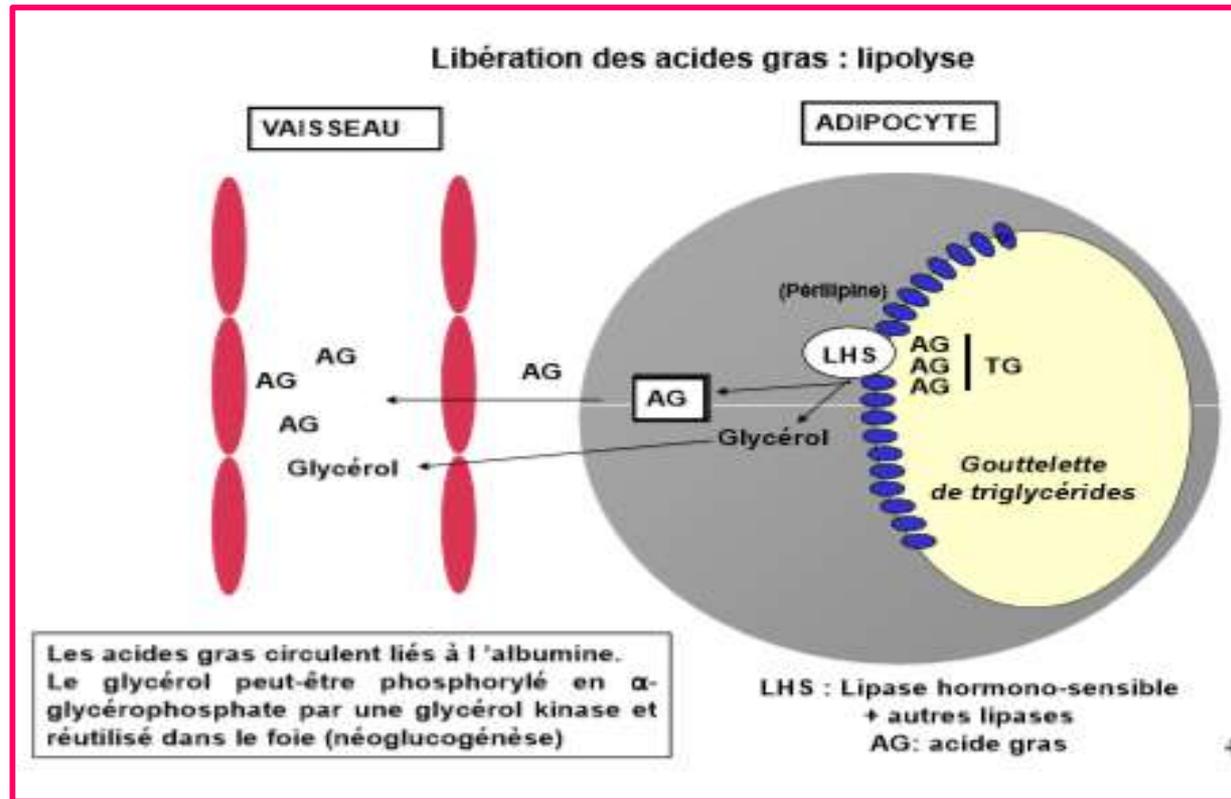
Catabolisme des TG du tissu adipeux

➤ La lipase hormono-sensible LHS:

- L'hydrolyse des TG est effectuée dans le **tissu adipeux** par la **lipase hormono-sensible LHS** (régulée par les hormones) + autres lipases.
- L'hydrolyse est complète.

➤ L'absence de **glycérol kinase** interdit la phosphorylation du glycérol, donc la resynthèse immédiate de TG.

➤ Les AG issus de la lipolyse se lient à l'**albumine** plasmatique et sont mis à la disposition des muscles et du myocarde.

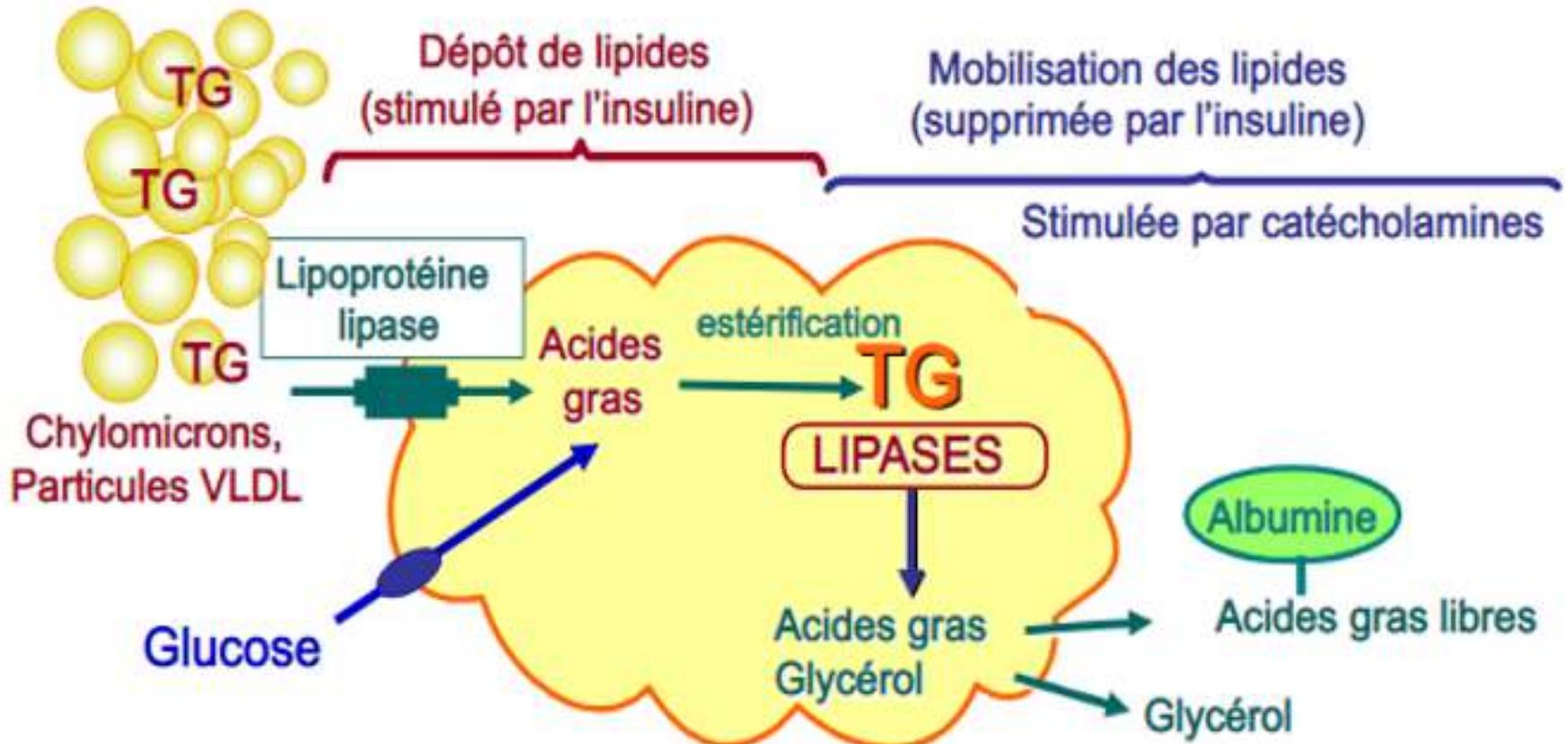


RQ: La lipolyse participe à la **thermogenèse**, grâce à l'énergie libérée sous forme de chaleur lors de l'hydrolyse des liaisons esters des TG.

Régulation du métabolisme des TG

- Existence d'une balance (**lipogénèse / lipolyse**) sous contrôle hormonal complexe.
- La **LHS** est une **enzyme clé**, limitante dans la régulation du métabolisme des TG.
- La **LHS Phosphorylée active** est sous contrôle du **glucagon** et d'**adrénaline**.
- La **LHS déphosphorylée inactive** est sous contrôle d'**insuline**.
- Les **hormones thyroïdiennes** et les **glucocorticoïdes** sont lipolytiques en induisant la biosynthèse de la **LHS**.

Voies de stockage et de mobilisation des lipides dans le tissu adipeux humain



LPL: Lipoprotéine lipase; HSL, lipase hormono-sensible; TG, triacylglycerol (triglycerides)

3- Métabolisme des phospholipides

Introduction

- Les phospholipides sont des esters d'acides gras et **d'alcool (1)**, ce dernier fixe un 2^{eme} **alcool (2)**, Par un groupement phosphoryle, d'où leur appellation lipides complexes.
- Les glycérophospholipides et les sphingolipides sont amphipatiques, destinés pour plusieurs rôles, structural, fonctionnel, métabolique, transmission nerveuse.....etc.

RQ: Les phospholipides n'ont pas de rôle énergétique

Glycérophospholipides

- Acide phosphatidique
- Phosphatidyl ethanolamine
- Phosphatidyl-sérine
- Phosphatidyl-choline
- Phosphatidyl-inositol
- Phosphatidyl-glycérol
- Diphosphatidyl-glycérol (cardiolipides)
- Plasmalogène.

Sphingolipides

- Céramides
- Sphingomyélines
- Glycolipides:
 - Cérébrosides
 - Gangliosides
 - Sulfatides

Synthèse des glycérophospholipides

Deux voies de synthèse sont possibles

CDP-DG

Cytidine diphosphate -Diglycéride

Activation du **1,2-Diglycéride** conduit au glycérophospholipides **non azotés**:

- Phosphatidyl-inositol
- Phosphatidyl-glycérol
- Cariolipine.

CDP-Alcool

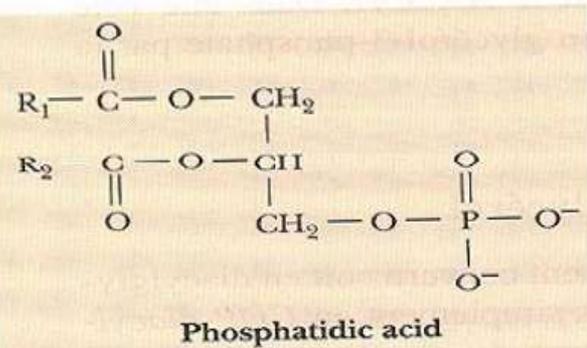
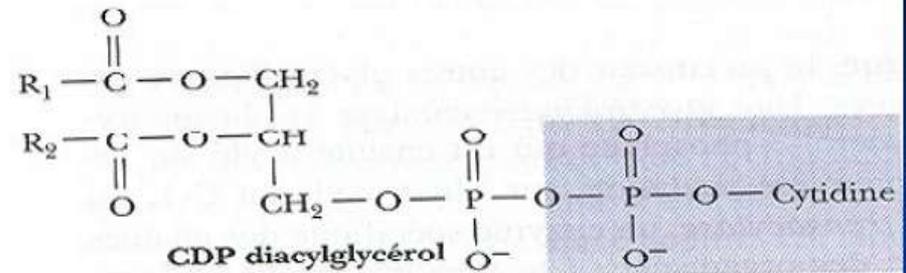
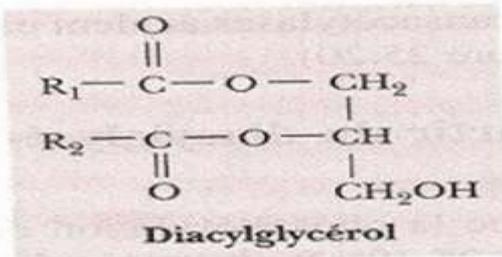
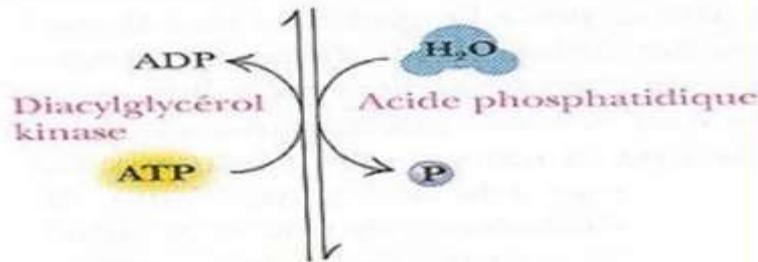
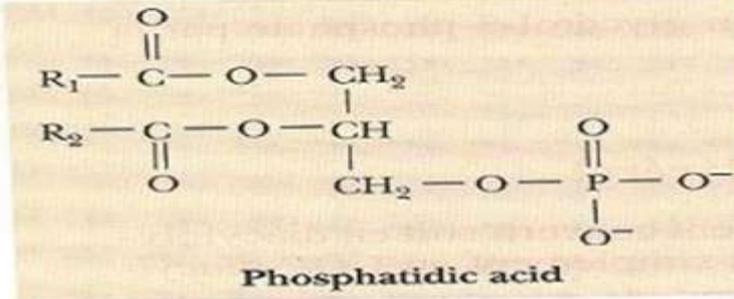
Cytidine diphosphate –Alcool

Activation de l'**alcool 2** conduit aux glycérophospholipides **azotés**:

- Phosphatidyl-sérine
- Phosphatidyl-éthanolamine
- Phosphatiyl-choline.

Synthèse des glycérophospholipides

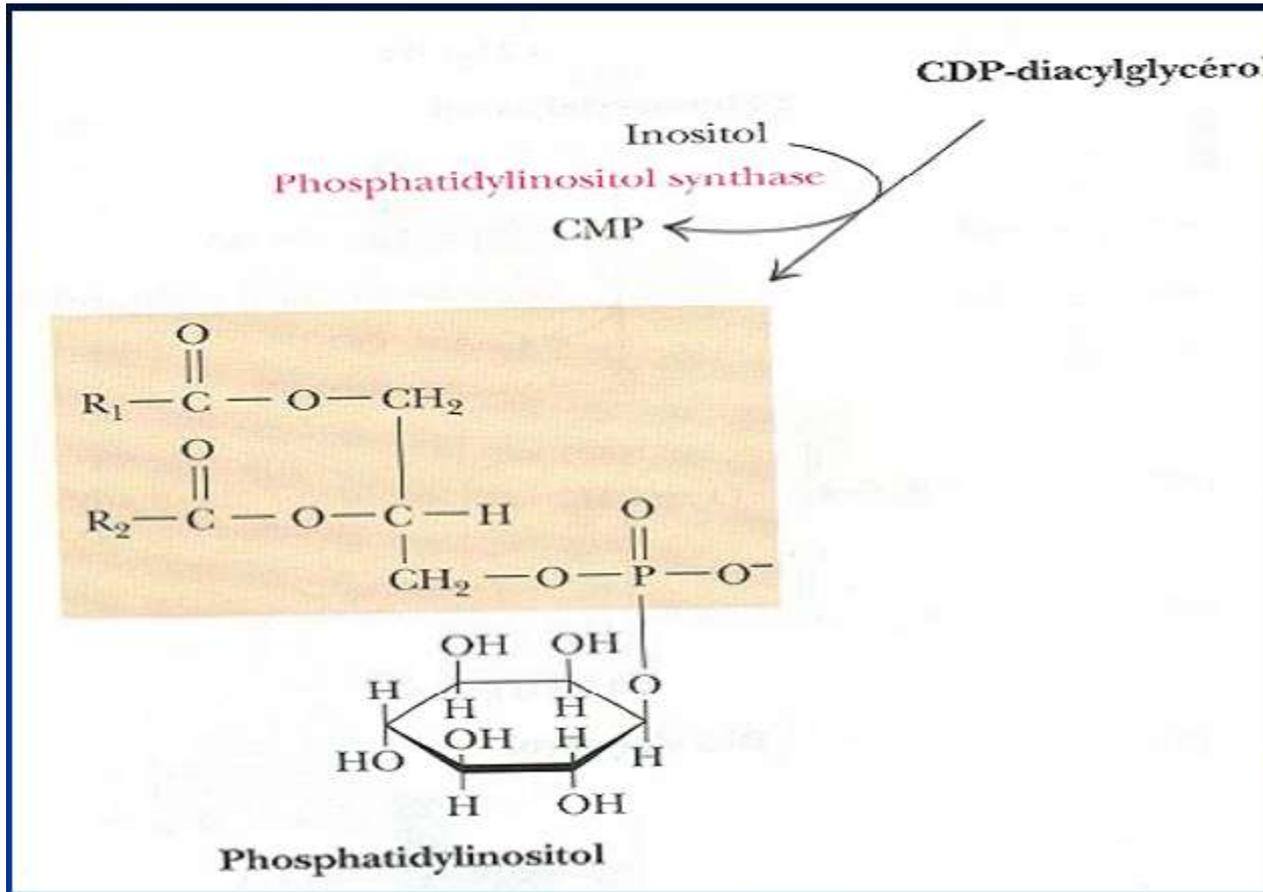
A partir de CDP-DG



Synthèse des glycérophospholipides

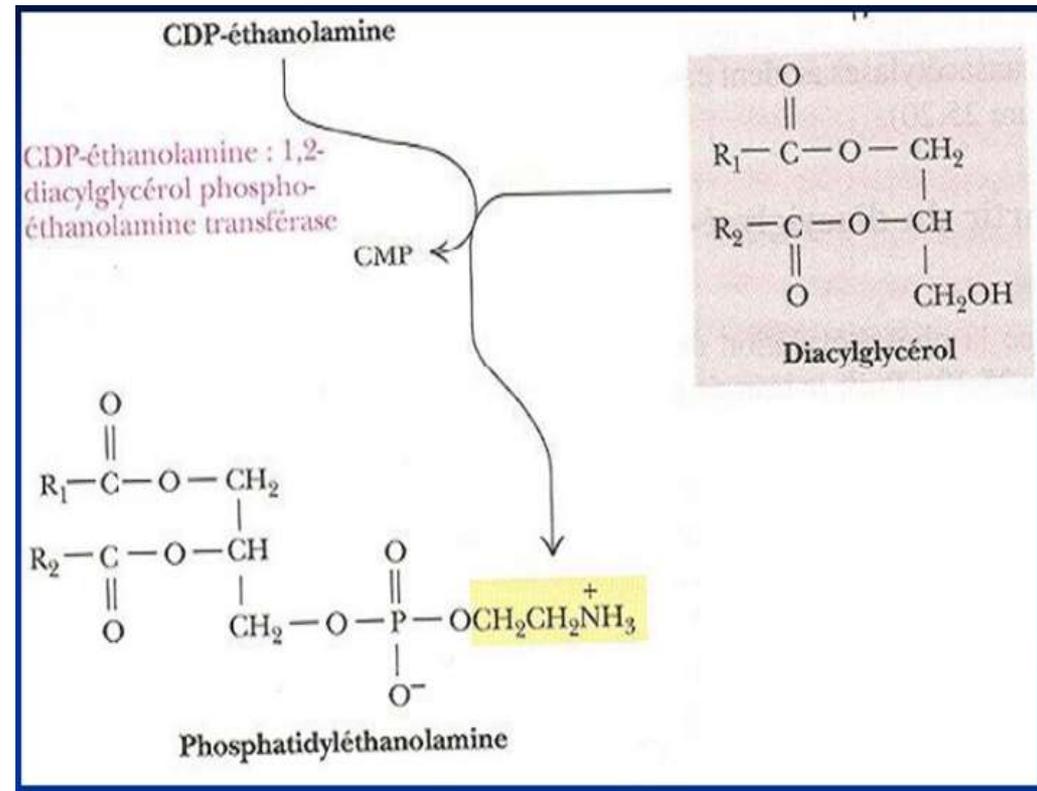
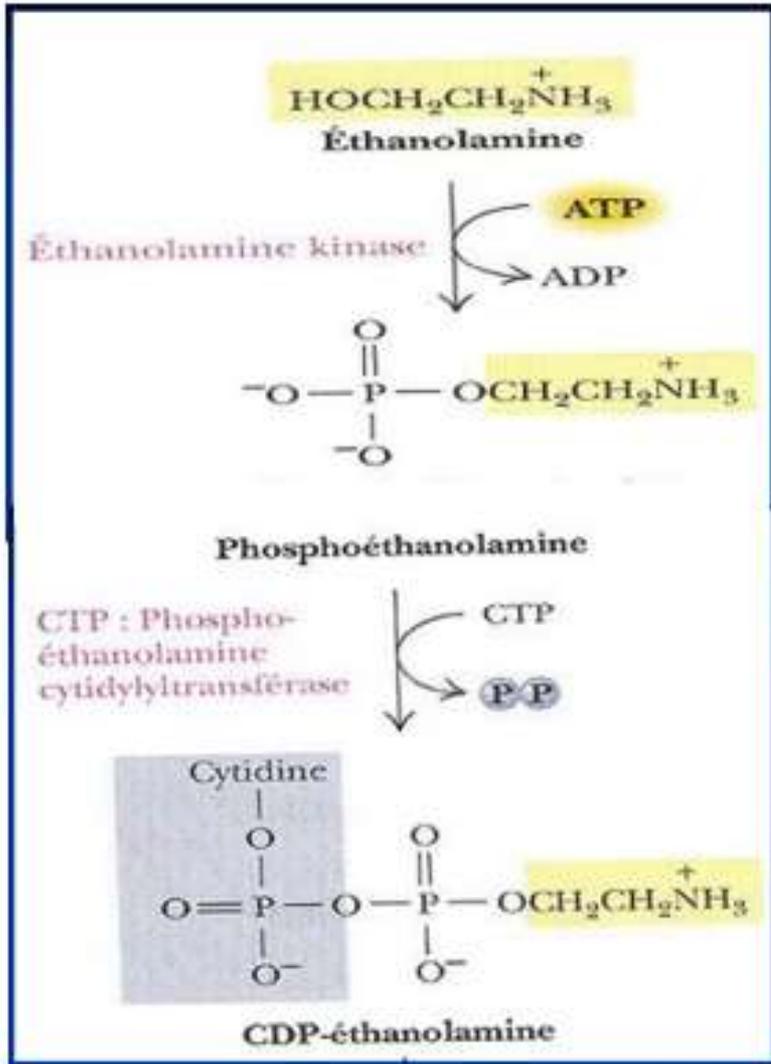
Exp: Phosphatidyl-inositol

A partir de CDP-DG



Synthèse des glycérophospholipides

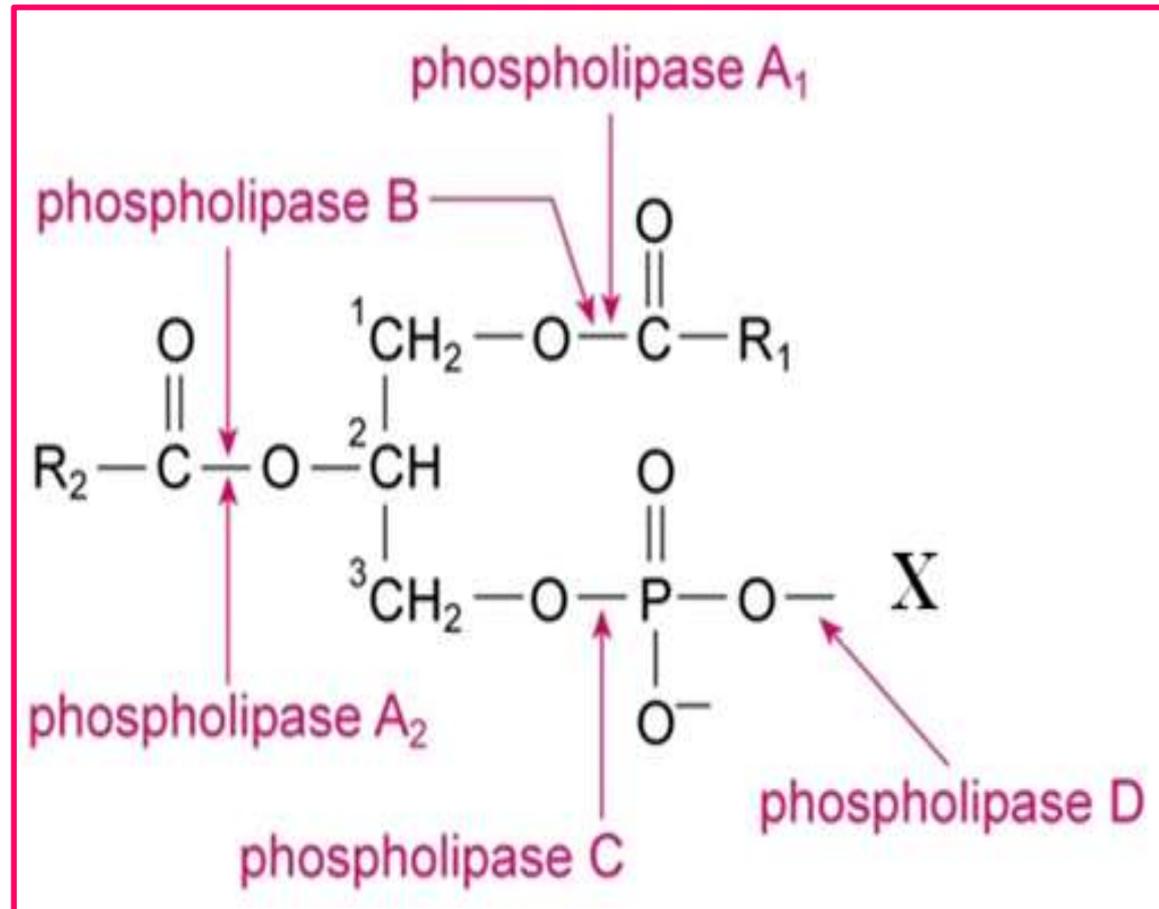
A partir de CDP-Alcool



Catabolisme des glycérophospholipides

➤ **Phospholipases** sécrétés par le pancréas, glandes à venin des serpents et abeilles. L'action est **extracellulaires**.

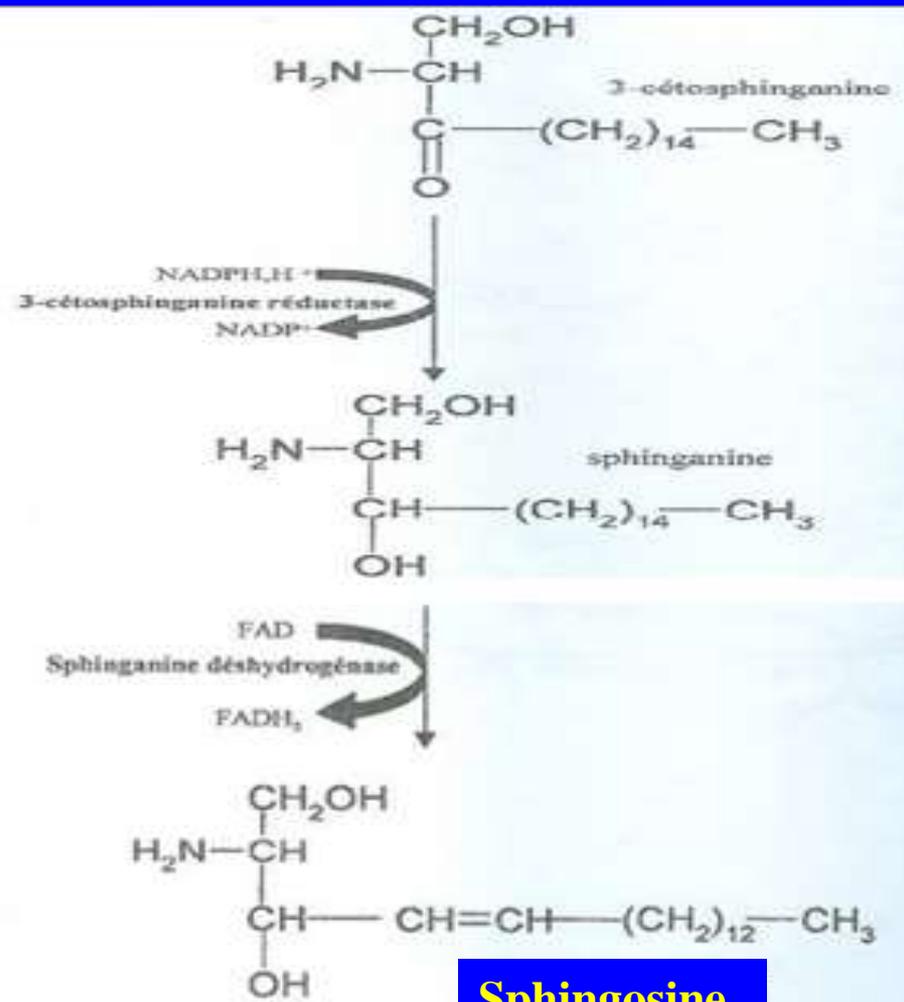
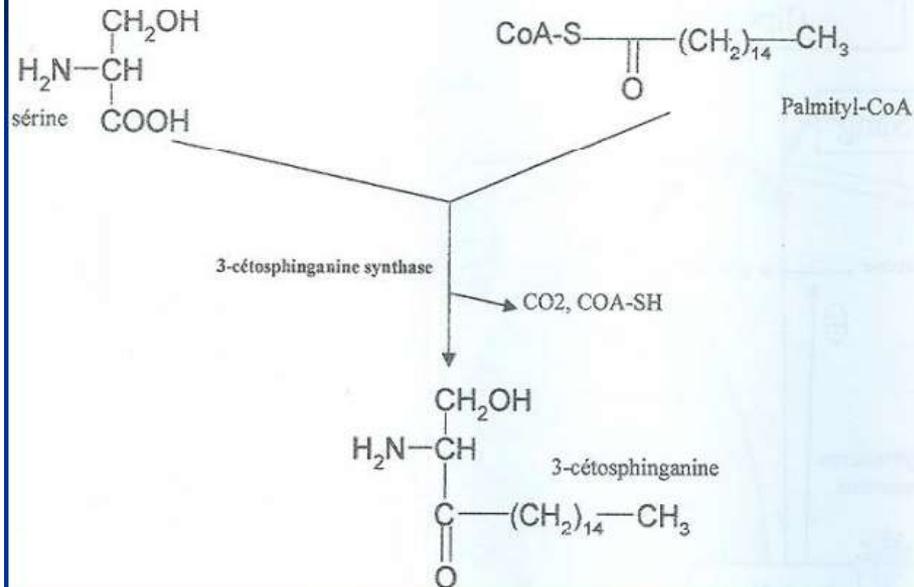
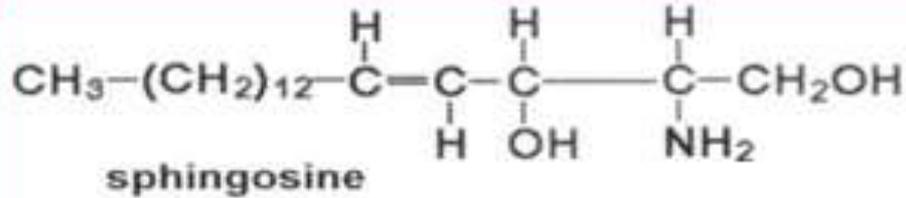
➤ **Phospholipases cellulaires** dont l'action est membranaire et qui peuvent être impliquées dans la formation de molécules de signalisation.



Biosynthèse des sphingolipides

Biosynthèse de la sphingosine

Aminoalcool en C18, 1 double liaison trans (d18:1⁴)
Synthèse à partir du palmitoyl-CoA + sérine



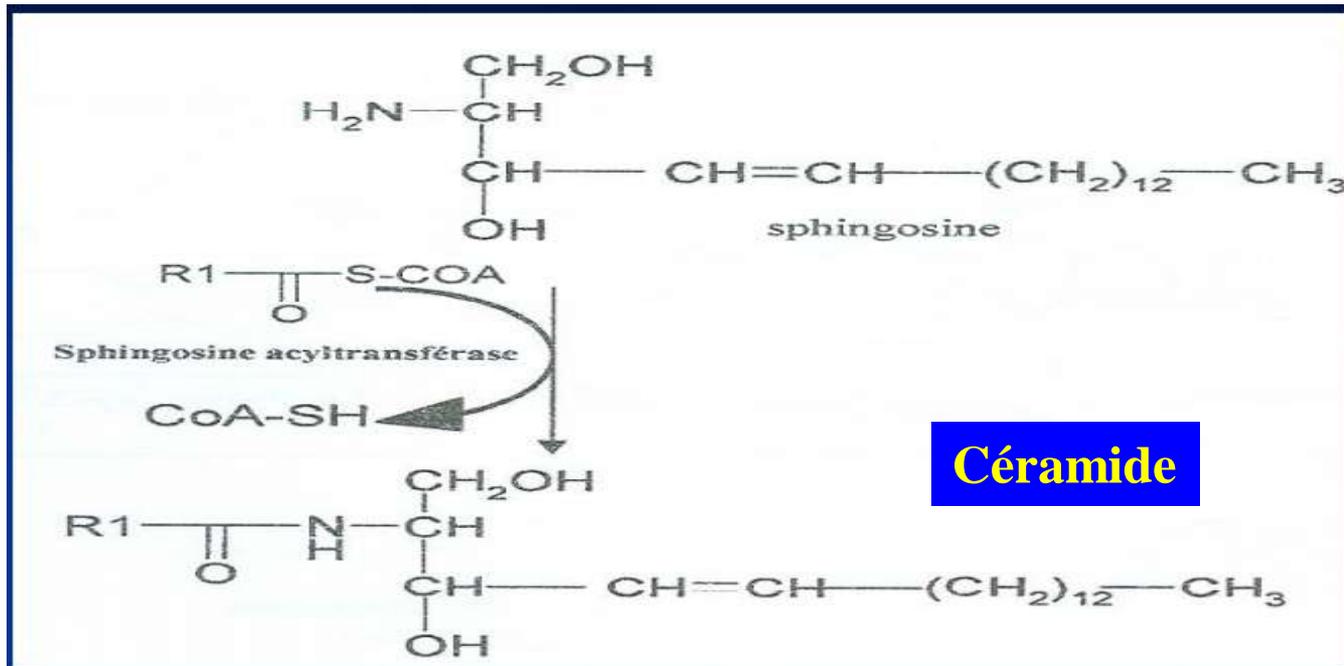
Sphingosine

Biosynthèse des sphingolipides

Biosynthèse d'1 céramide

Sphingosine + Acide gras

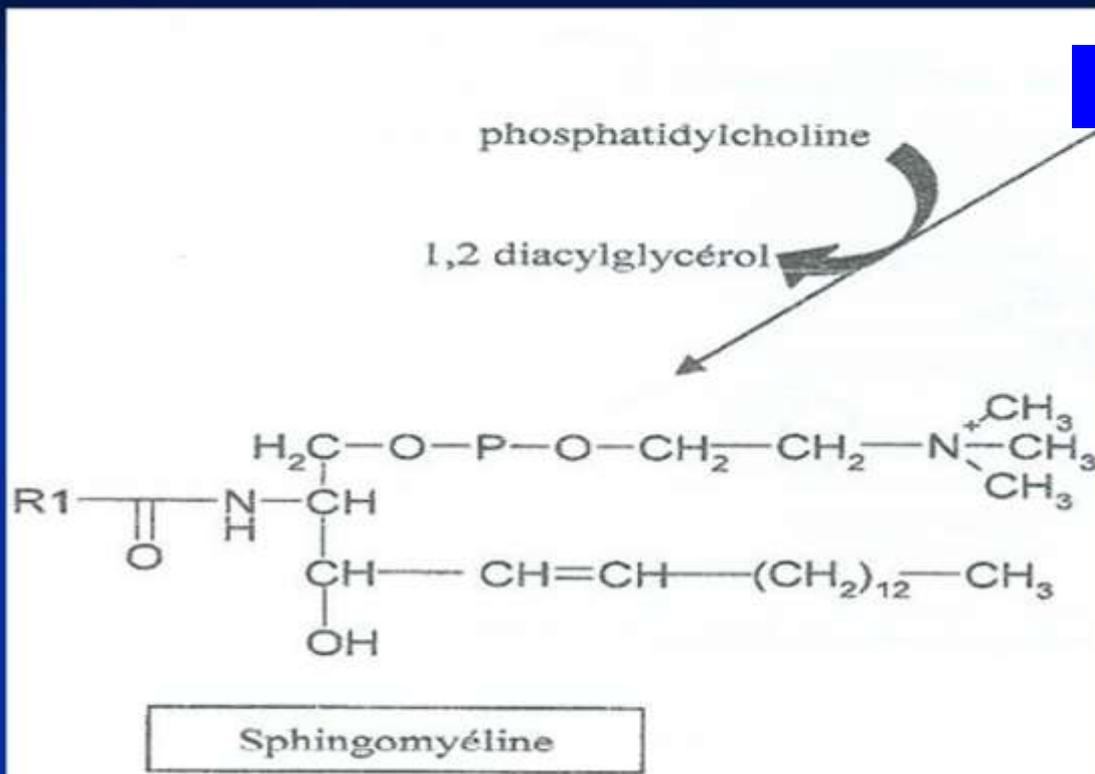
Formés par une liaison amide entre un amino-alcool (sphingosine ou sphinganine) et un acide gras



Biosynthèse des sphingolipides

Biosynthèse de sphingomyéline

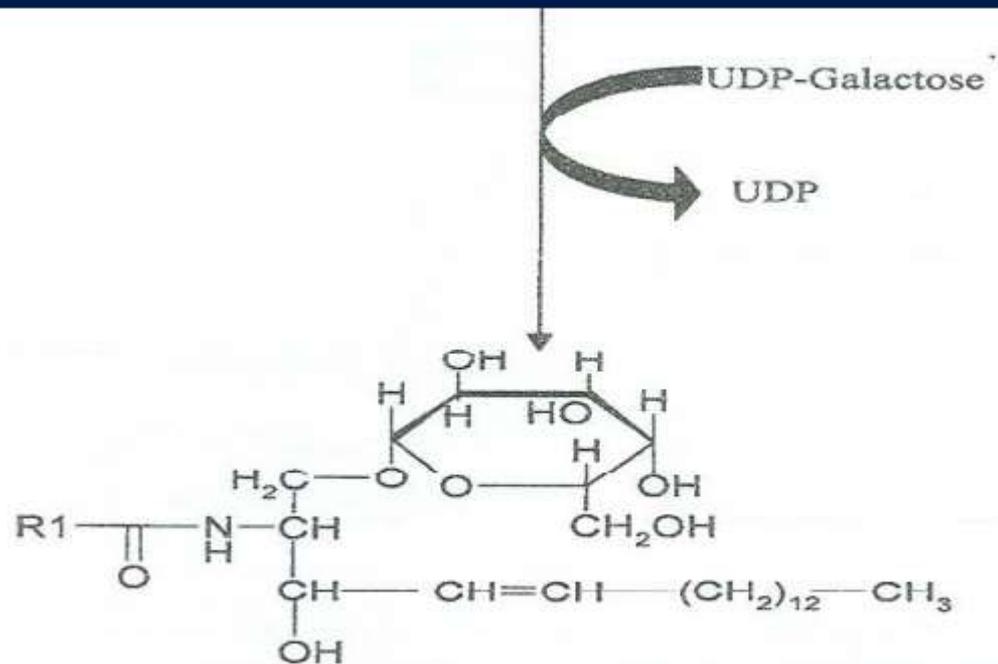
Céramide



Biosynthèse des sphingolipides

Biosynthèse d'1 cérébroside

Céramide



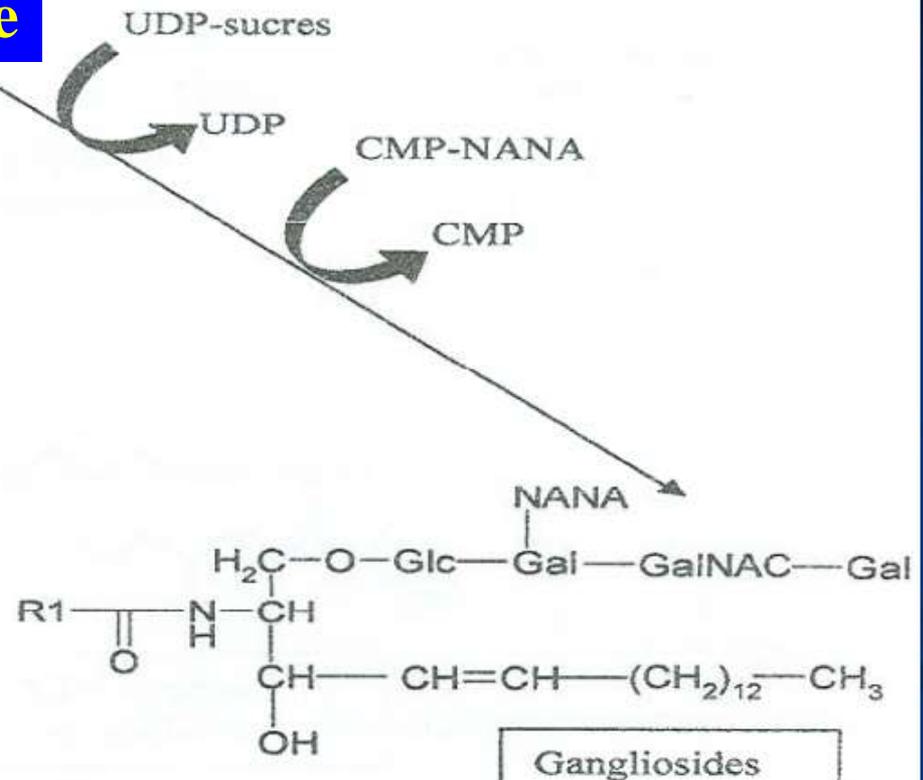
Cérébroside
(Galactosylcéramide)

Biosynthèse des sphingolipides

Biosynthèse d'1 ganglioside

Les gangliosides sont surtout présents dans le système nerveux central

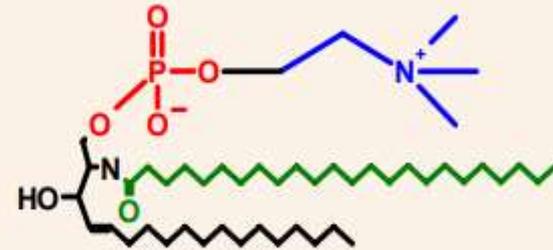
Céramide



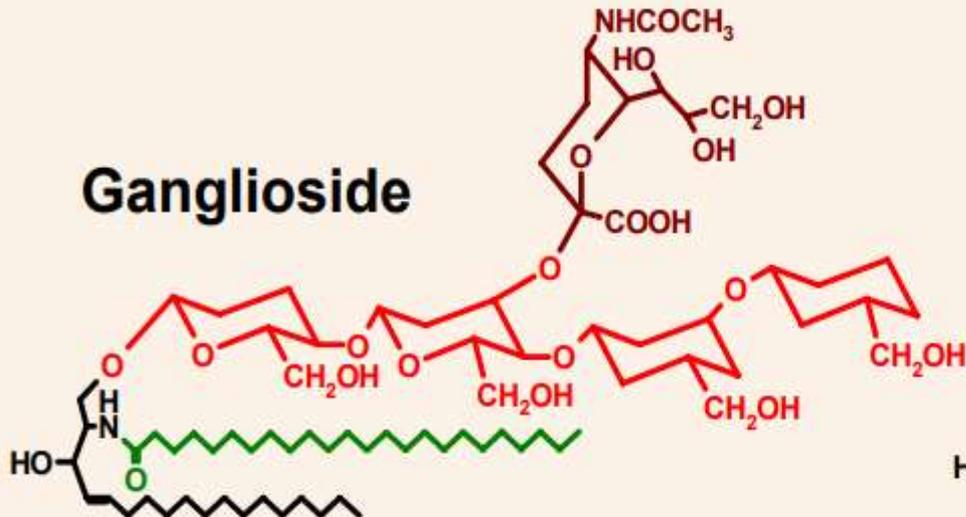
Biosynthèse des sphingolipides



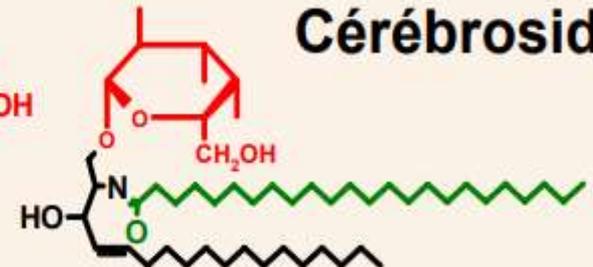
Céramide



Sphingomyéline



Ganglioside



Cérébroside

Catabolisme des sphingolipides

Sphingolipides

foie, poumon , rate

Enzymes lysosomiales spécifiques

Galactosidases,
sialidases,
glucosidases,
sphingomyelinase,
céramidase,
aryl-sulfatase.

Catabolisme

La maladie de Gaucher
La maladie de Farber
La maladie de Tay Sachs.

4- Métabolisme du cholestérol

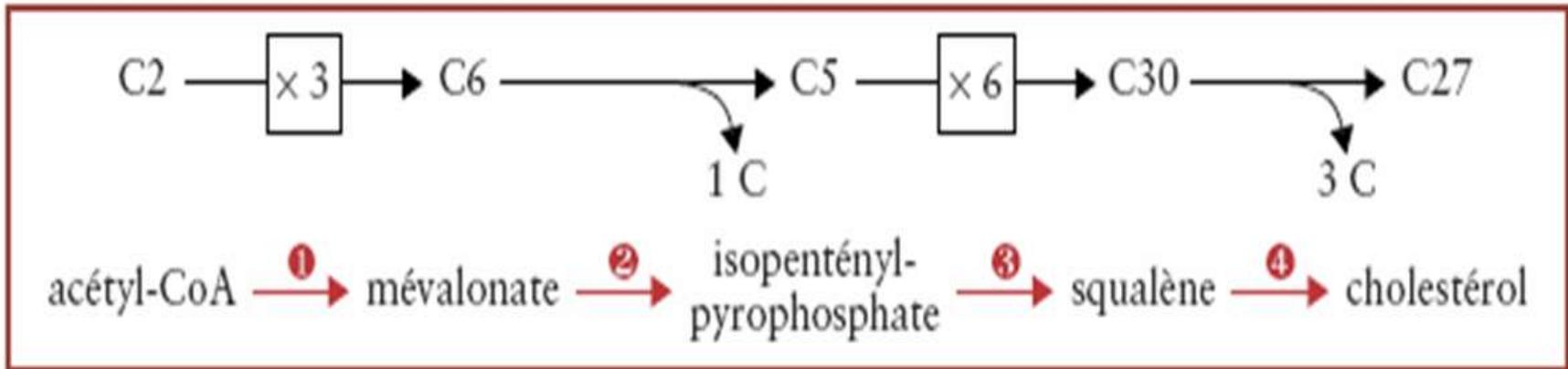
Introduction

- Le cholestérol est un composé polycyclique qui dérive d'un noyau stérane. Il possède **27 C** avec une fonction alcool.
- Il est exogène ou endogène, synthétisé par le foie.
- Il existe sous forme libre ou estérifiée.
- Constituant essentiel des membranes et de lipoprotéines plasmatiques
- Précurseur de acides biliaires, hormones stéroïdiennes et la vitamine D
- C'est un composé majeur des calculs biliaires
- Il intervient dans le genèse de l'athérosclérose.

Biosynthèse du cholestérol

➤ Les étapes de la synthèse:

- Condensation de **3 acétyl-CoA** en **mévalonate**
- Activation du **mévalonate** en **isoprènes**
- Condensation de **6 isoprènes** en **squalène**
- Cyclisation du **squalène** en **lanostérol** puis en **cholestérol**.



➤ A partir du lanostérol, il faut une vingtaine de réactions. Le cholestérol est ensuite transporté vers les autres organes sous forme de lipoprotéines.

➤ La synthèse d'une molécule de cholestérol est énergétiquement coûteuse (consomme **18** molécules d'**ATP** et **16** molécules de **NAPH,H+**).

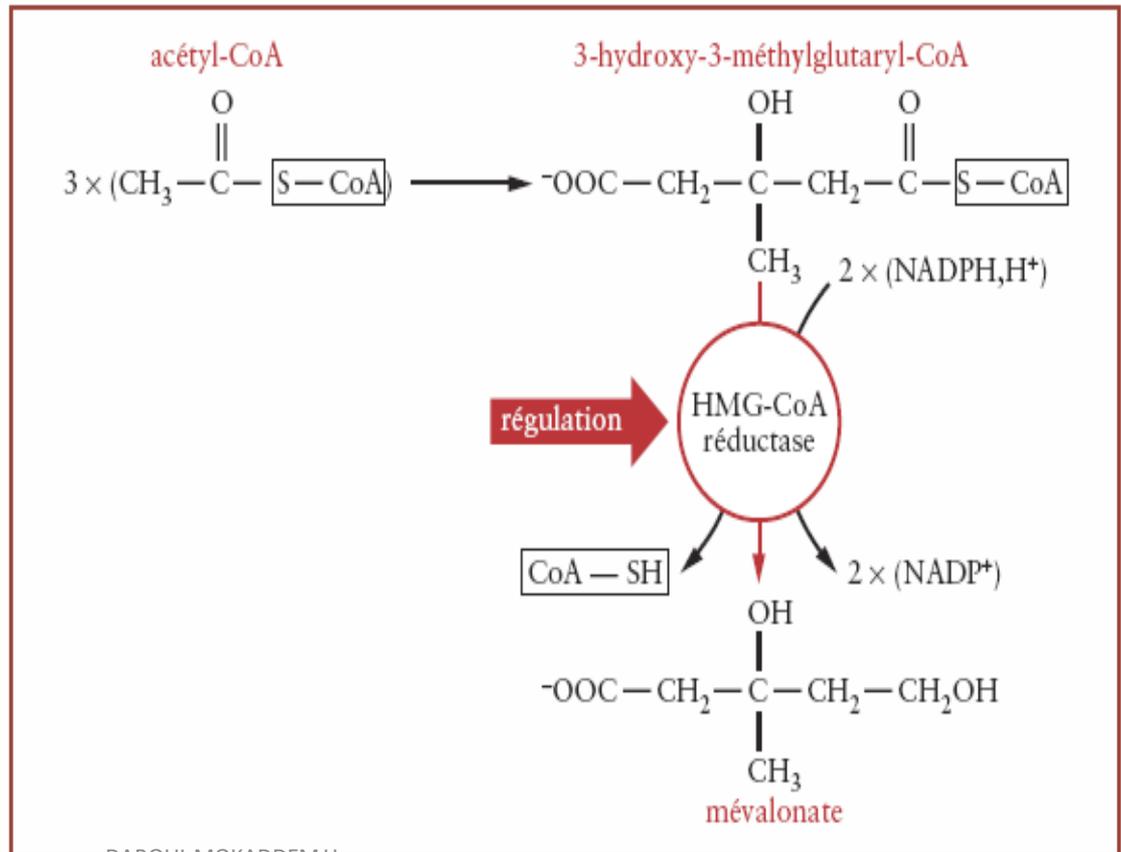
Régulation de la biosynthèse

➤ Est à un seul niveau de la synthèse, sur l'activité de la **HMG-CoA réductase** qui catalyse la formation du mévalonate à partir d'AcétylCoA.

➤ C'est la réaction la plus importante, c'est l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol.

➤ La régulation est à:

- court terme.
- long terme.

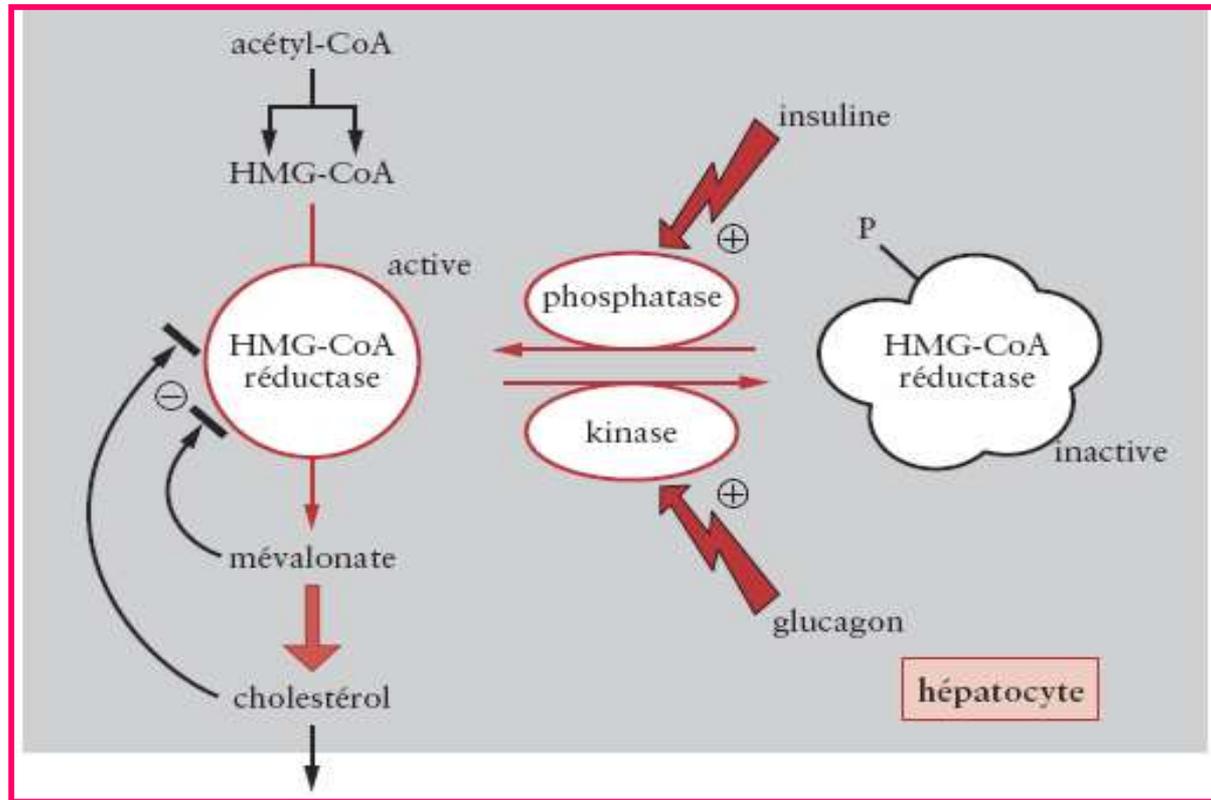


Régulation à court terme au niveau du foie

➤ Régulation allostérique:

L'**HMG-CoA réductase** est inhibée par:

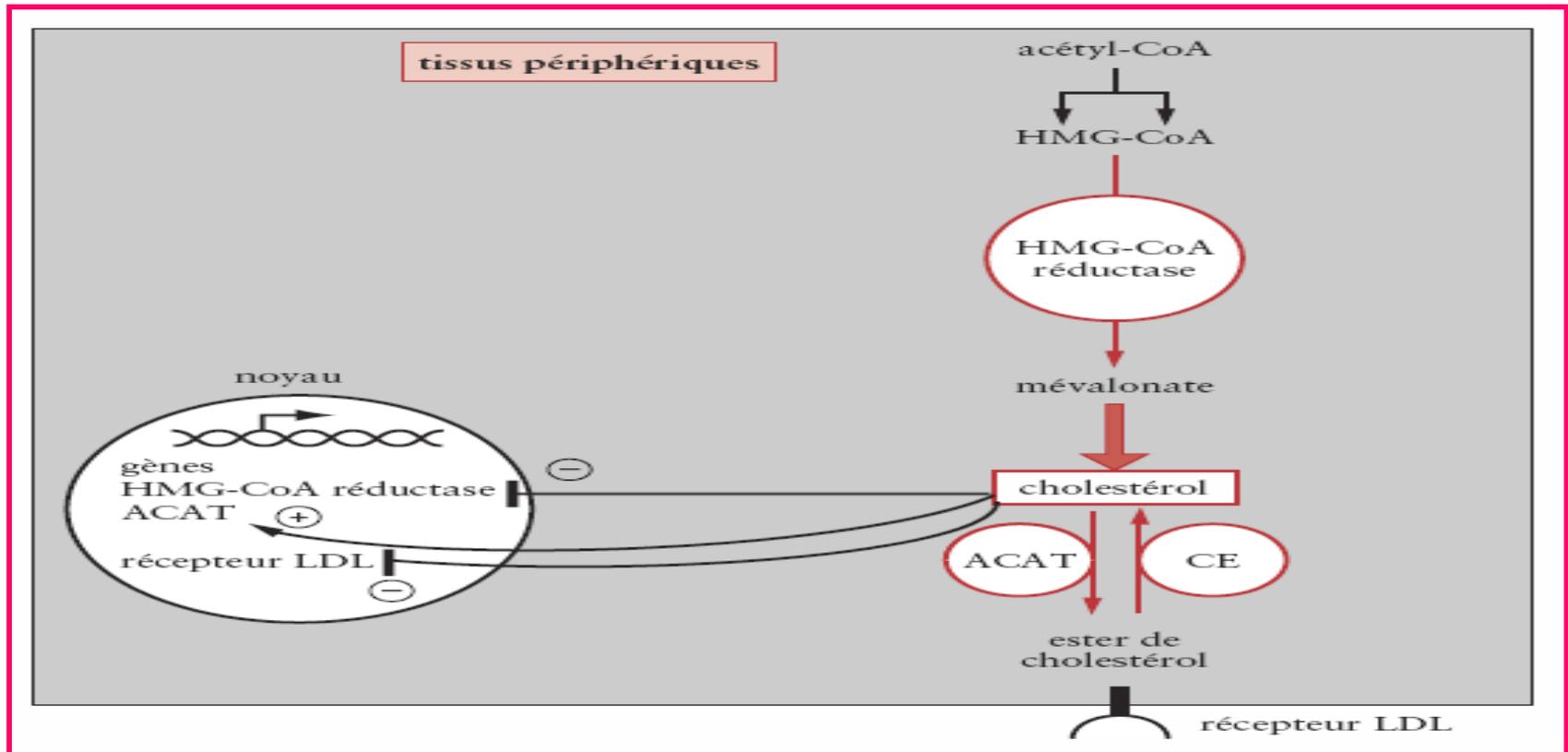
- Son produit direct, le **mévalonate**.
- Son produit final, le **cholestérol**.



➤ Régulation hormonale: L'**HMG-CoA réductase** existe sous 2 formes:

- Une forme **phosphorylée inactive**: La **kinase** est activée par le **glucagon**.
 - Une forme **déphosphorylée active**: La **phosphatase** est activée par l'**insuline**.
- l'**insuline** stimule donc la synthèse du cholestérol et, à l'opposé, le **glucagon** l'inhibe.

Régulation à long terme au niveau périphérique



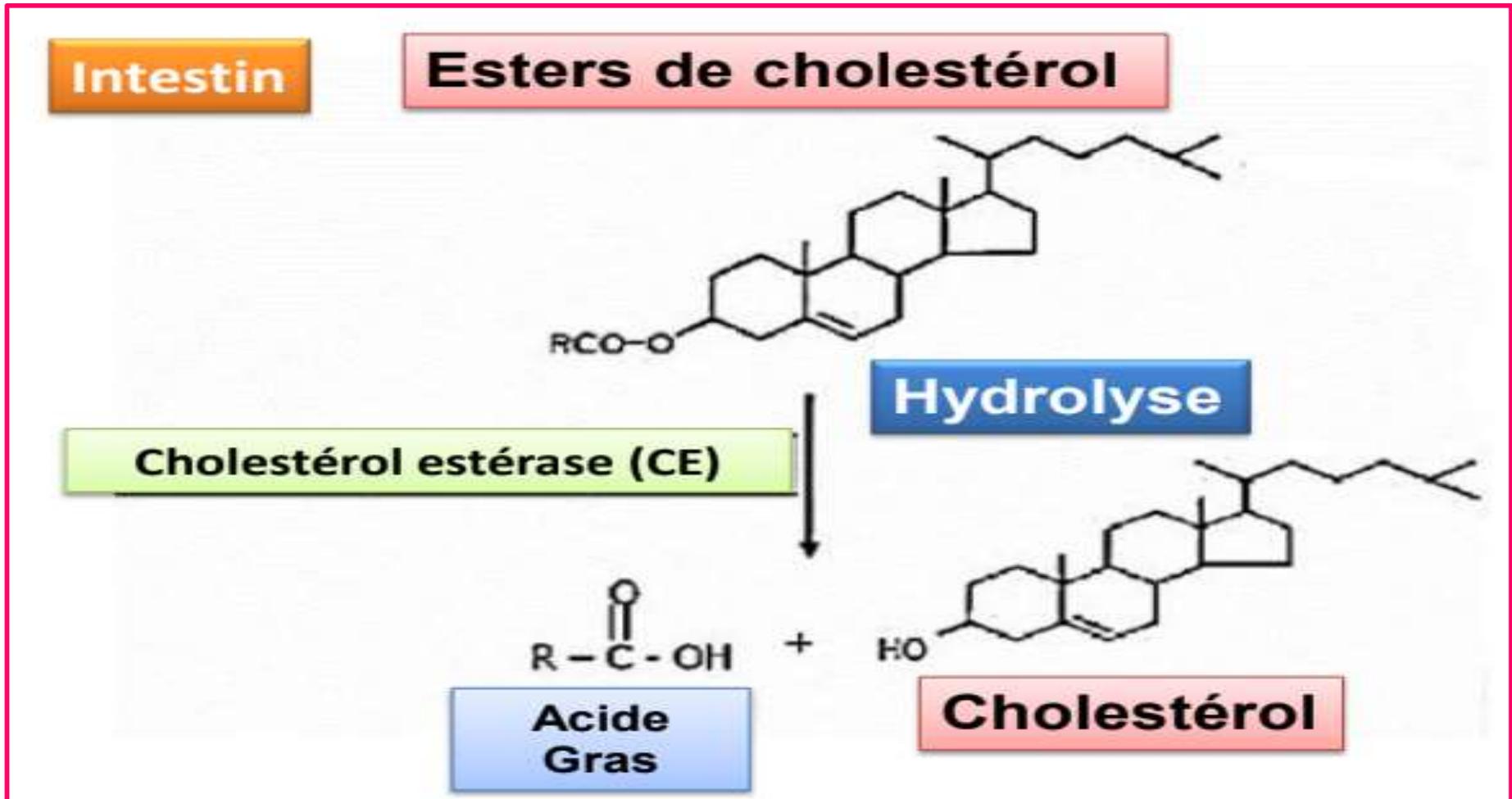
➤ Il s'agit d'une régulation **transcriptionnelle**, l'**augmentation du cholestérol intracellulaire** entraîne:

- une diminution de l'expression de l'**HMG-CoA réductase**.
- une diminution de l'expression des récepteurs aux LDL.
- une augmentation de l'expression de l'**acyl-CoA-cholestérol acyl-transférase**.

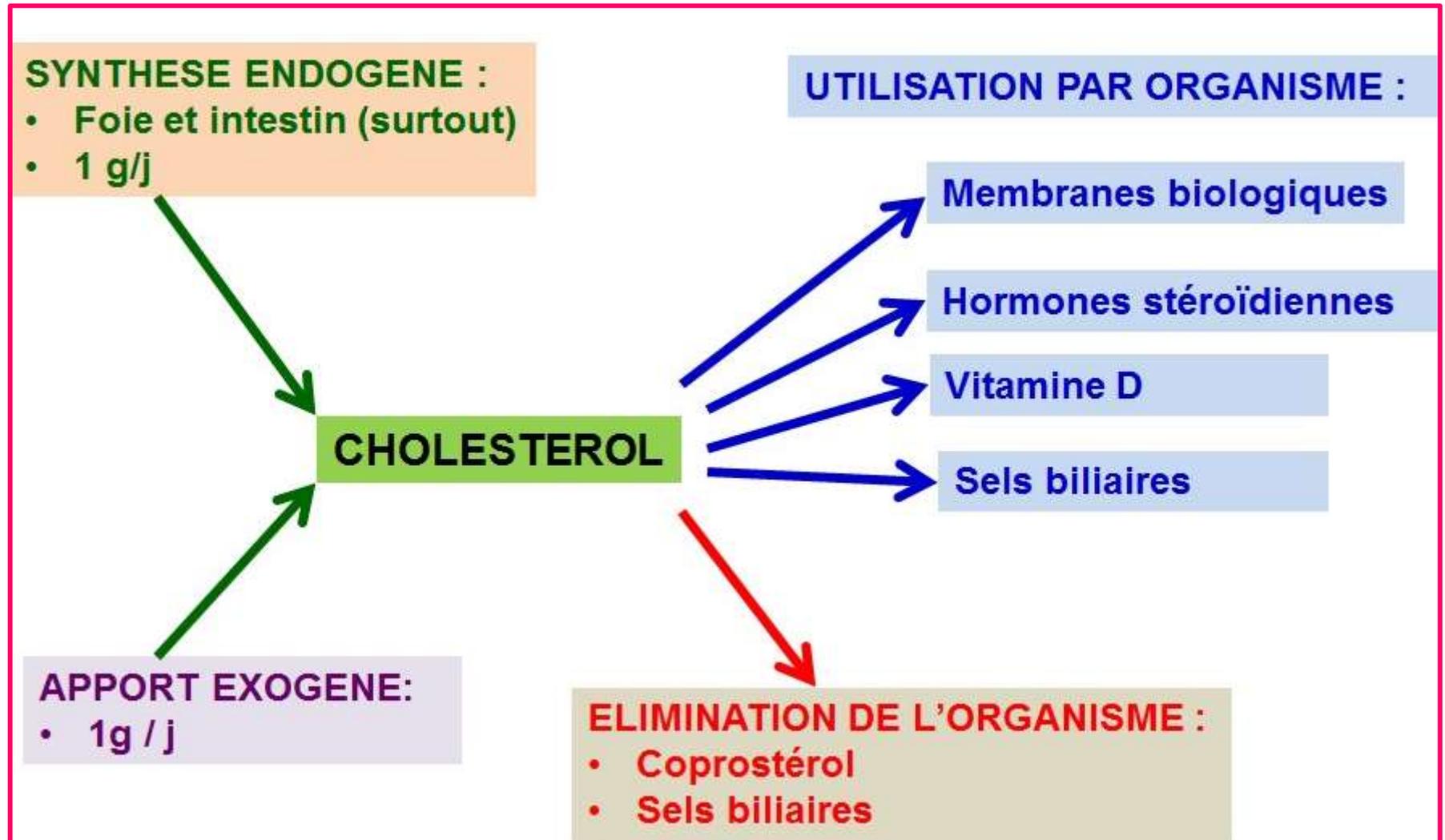
➤ Il y a donc une diminution de la **synthèse** et une diminution de la capture.

Dégradation du cholestérol

Hydrolyse du cholestérol



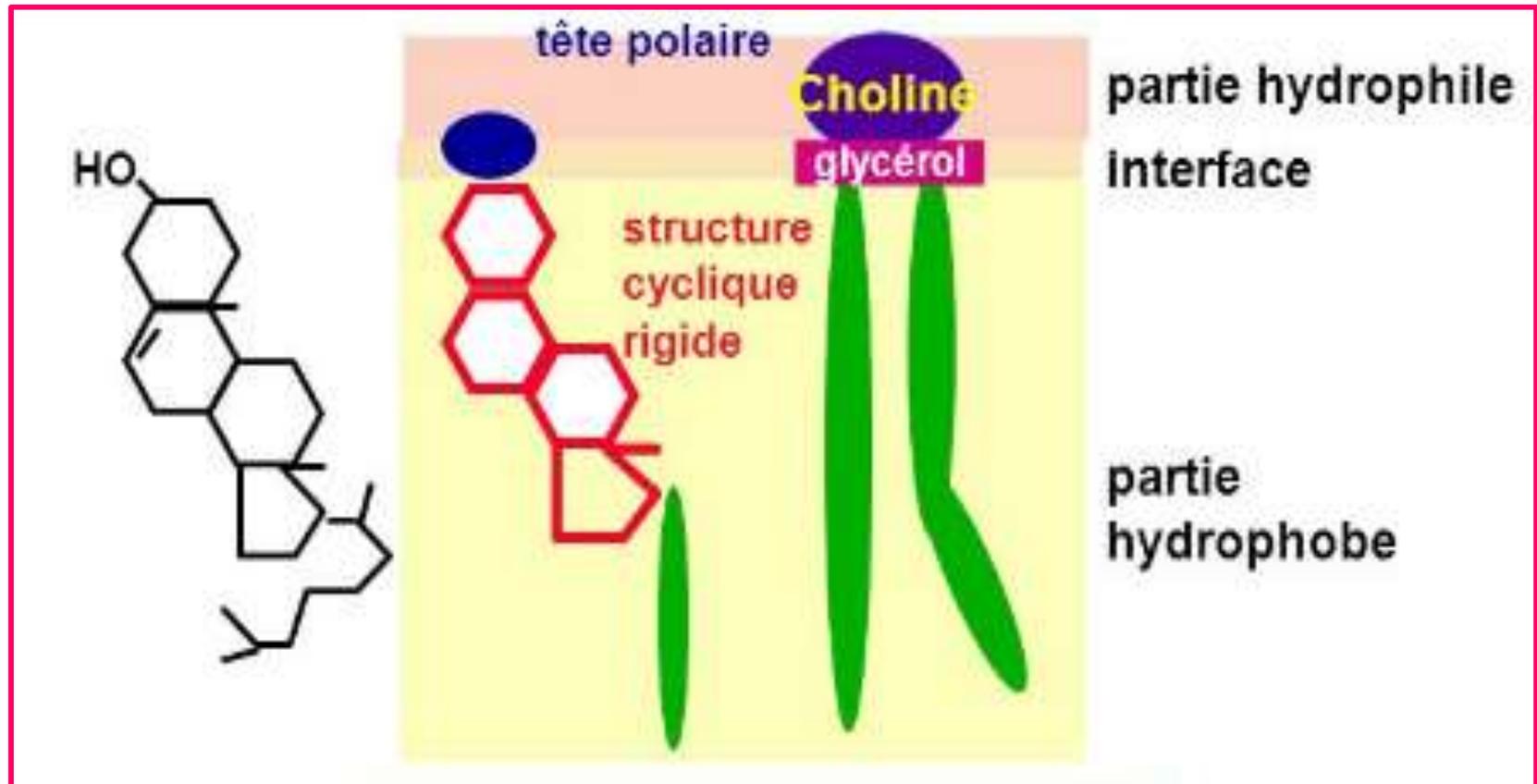
Devenir du cholestérol



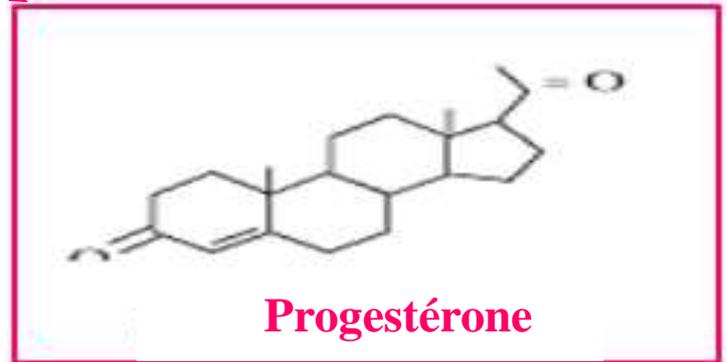
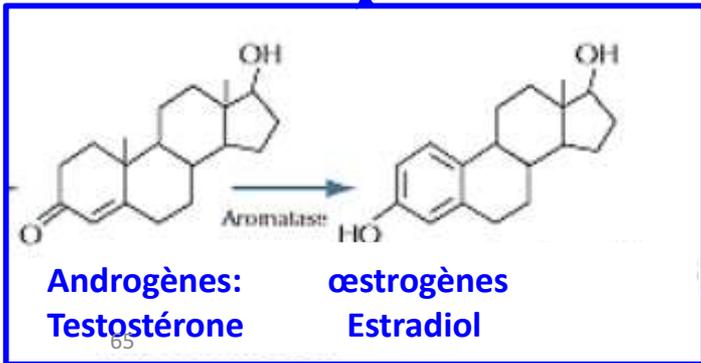
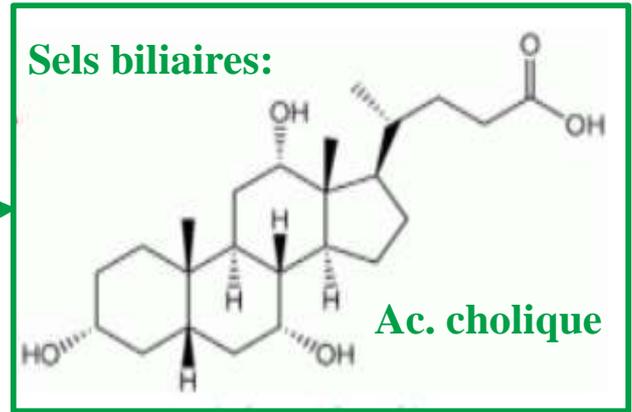
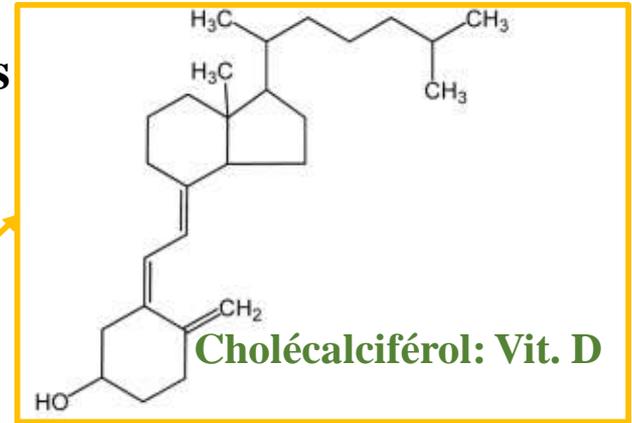
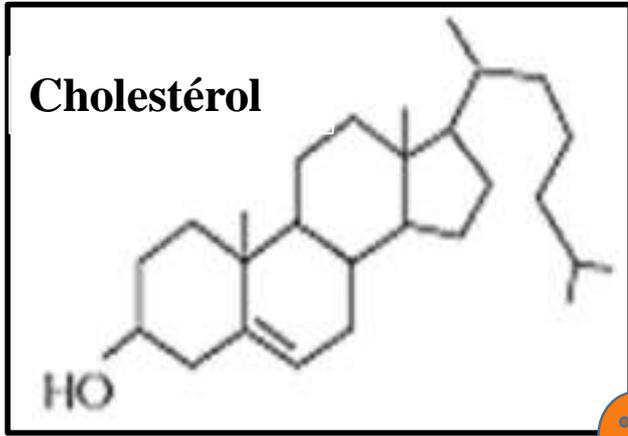
Devenir du cholestérol

Au niveau des membranes cellulaires:

Le cholestérol joue un rôle dans la fluidité membranaire



Le cholestérol est un précurseur de certains dérivés biologiquement très actifs:



5- Métabolisme des corps cétoniques

Introduction

➤ Les **corps cétoniques** sont des métabolites **physiologiques** synthétisés par **le foie** à partir d'**acétyl-CoA** excédentaires (**cétogenèse**). Ils sont au nombre de trois:

Acétoacétate
D-β-hydroxybutyrate
Acétone

- Ils sont exportés aux tissus **extra-hépatiques**, qui les dégradent en **acétyl-CoA** (**cétolyse**).
- L'acétone non utilisé par nos cellules est éliminé par les poumons.
- La kétogenèse et la kétolyse sont **mitochondriales**.

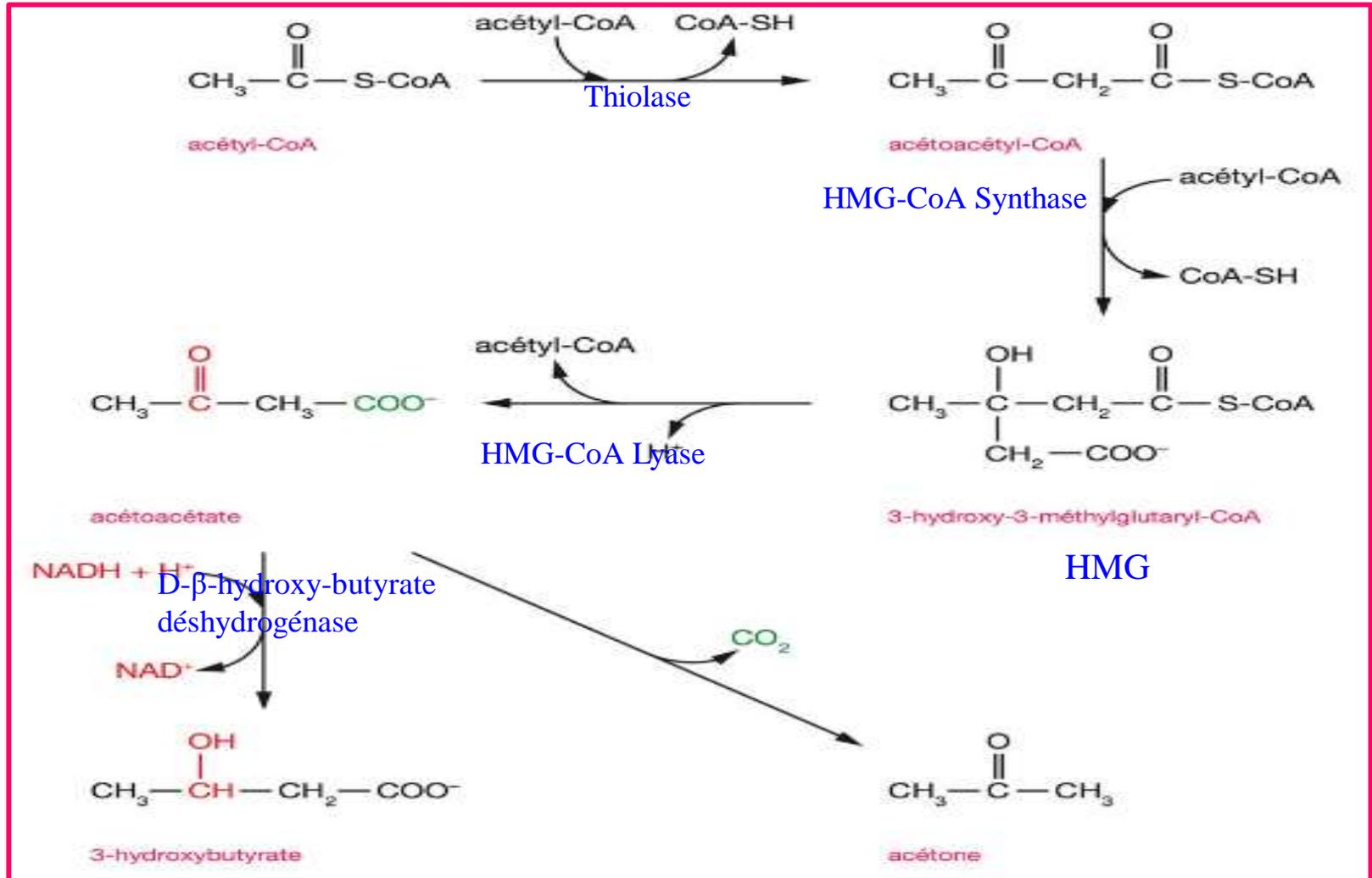
Rôles biologiques

- Dans les conditions normales, les **corps cétoniques** sont synthétisés en faible quantité.
- En période de **jeûne** ou du **diabète**, leur synthèse est **activée**, ils sont transportés par le sang, du **foie** vers les organes périphériques : muscle squelettique, muscle cardiaque et cortex rénal où ils sont **oxydés** dans le **cycle de Krebs** pour fournir une grande partie de **l'énergie**.
- Le **cerveau**, qui utilise normalement le **glucose** comme source d'énergie, va se servir des **corps cétoniques** en cas de carence en glucose (un **jeûne prolongé**).
- Lors d'un déficit insulinaire (diabète), leur **hyperproduction** conduit à **l'acidocétose**.

Précurseurs de biosynthèse

- Lorsque le taux de **glucose sanguin diminue**, il conduit à:
 - Une diminution d'oxaloacétate
 - Une augmentation d'acétyl-CoA produit par la dégradation des acides gras et des acides aminés.
- L'acétyl-CoA en surplus se dirige vers la formation des **corps cétoniques**: petites molécules **hydrosolubles** qui n'ont pas besoin d'être transportées sous forme de lipoprotéines.
- Dans les **tissus périphériques**, les **corps cétoniques** se dégradent et libèrent des acétyl-CoA, ils constituent ainsi une **forme de transport** facile de l'acétyl-CoA.

Cétogenèse hépatique



Cétogenèse hépatique (Suite)

- La première réaction est la **réaction inverse** de la dernière réaction de la **β -oxydation**.
- L'**HMG** est aussi le **précurseur** de la synthèse du **cholestérol**.
- L'**acétoacétate** et le **β -D-hydroxybutyrate** produits passent dans le sang et diffusent dans les tissus extra-hépatiques.
- Le **β -D-hydroxybutyrate** est le principal corps cétonique du sang.
- L'**acétoacétate**, peut subir une décarboxylation lente et spontanée en **acétone** (décarboxylation **non enzymatique**). L'acétone est **éliminé** par les **poumons**.

RQ: Un excès de formation d'**acétone** dans le sang peut entraîner une diminution du pH sanguin (**acidose**) et une haleine à odeur d'acétone.

Régulation de la céto-genèse

➤ La céto-genèse dépend de la disponibilité mitochondriale d'**acétyl-CoA** et d'**oxaloacétate**:

- Le défaut d'**insuline** et l'augmentation de la sécrétion du **glucagon** active la **lipolyse** dans le tissu adipeux, les **acides gras libres** sont β -oxydés en acétyl-CoA; ce dernier est produit aussi par les acides aminés céto-formateurs.
- Le taux d'**oxaloacétate** issu du pyruvate d'origine glucidique **diminue**, ce qui freine l'entrée de l'acétyl CoA dans le cycle de Krebs **→ Accumulation d'acétyl-CoA**, ce qui conduit à une **activation** de la formation des **corps cétoniques**.

Régulation de la cétogénèse (Suite)

- L'oxaloacétate issu des substrats non glucidiques (lactate, glycérol, propionate et ac. aminés glucoformateurs) est entièrement dirigé vers la néoglucogénèse pour former le glucose aux organes gluco-dépendants.

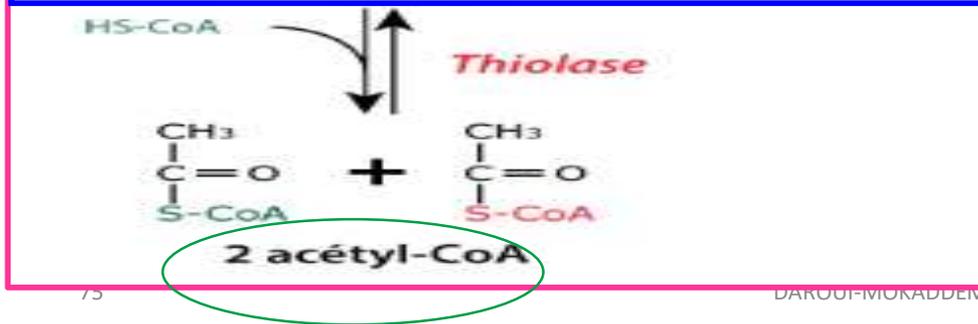
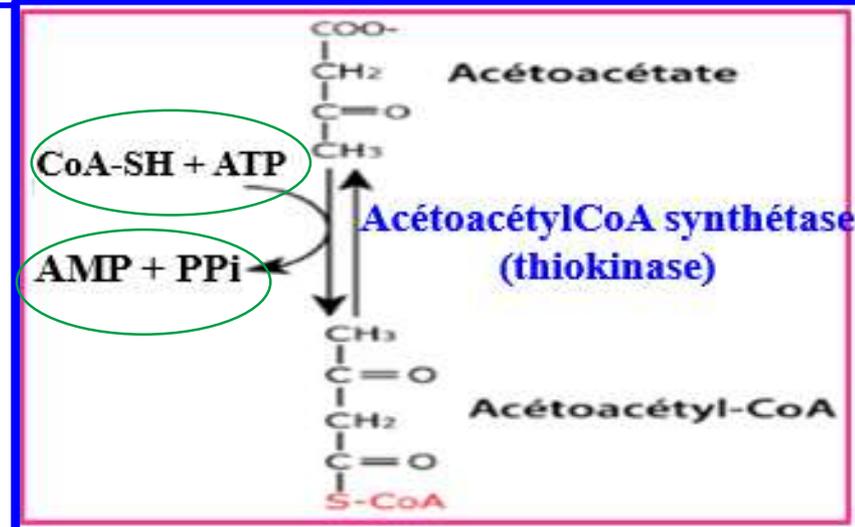
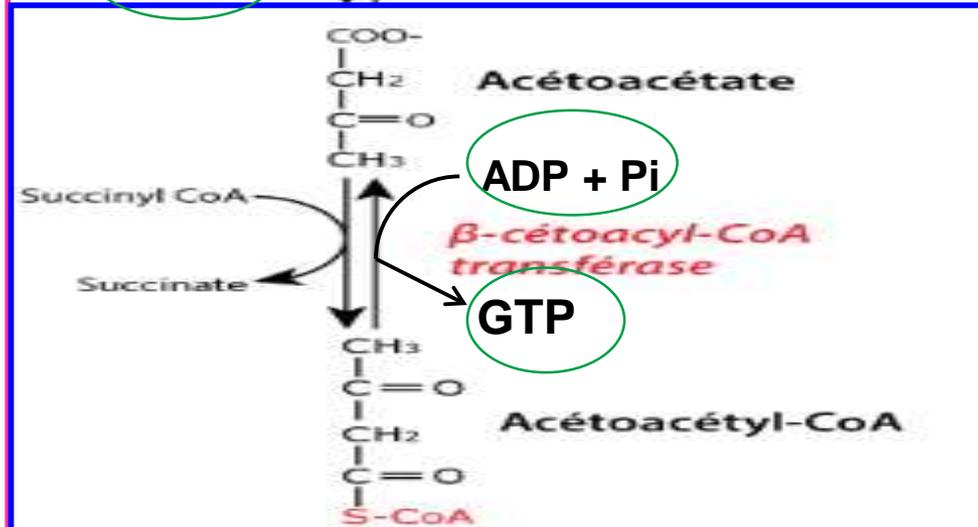
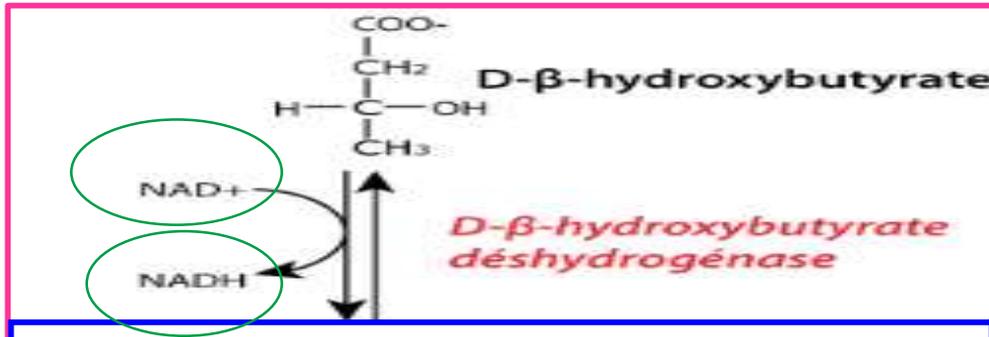
La cétogénèse nécessite donc une β -oxydation continue et une néoglucogénèse active.

RQ: Lors d'un **jeûne prolongé**, la survie est possible grâce aux corps cétoniques pendant plusieurs semaines, mais l'inconvénient: les reins ne peuvent pas éliminer complètement les corps cétoniques qui sont acides \longrightarrow **Acidose métabolique** qui, si elle persiste, conduit à un **coma mortel**.

Cétolyse

- Elle se déroule dans les **mitochondries** des **tissus extra-hépatiques**.
- C'est une **voie de dégradation** des corps cétoniques en acétyl-CoA.
- Les acétyl-CoA produits rejoignent le cycle de Krebs pour s'oxyder et fournir de l'énergie en particulier lorsque le taux de **glucose sanguin diminue**. Ils prennent donc le relais du **glucose** dans les conditions de jeûne ou de diabète.

Etapes de la cétolyse (suite)



Etapes de la cétolyse (suite)

- Le **NADH, H⁺** rejoint la chaîne respiratoire mitochondriale permettant la formation d'**ATP**.
- L'étape 2 d'activation de l'acétoacétate en acétoacétate-CoA utilise deux réactions:
 - l'une catalysée par la **succinyl CoA transférase (thiophorase)**, qui court-circuite la **5^{ème}** réaction du cycle de Krebs et qui coûte à la cellule **1 GTP** normalement produit par la réaction.
 - L'autre catalysée par **l'acétoacétyl-CoA synthétase (thiokinase)** consomme l'équivalent de **deux** molécules d'**ATP**.
 - Au niveau des tissus extra-hépatiques, les **deux acétyls-CoA** issus de la thiolyse rejoignent le cycle de Krebs pour produire de l'énergie.

RQ: **Succinyl-transférase** et **acétoacétyl-CoA synthétase** sont absentes au niveau des **hépatocytes**, d'où l'incapacité du **foie** à oxyder les corps cétoniques.

Bilan énergétique

- L'oxydation de l'**acétoacétate** produit **22** à **23** molécules d'ATP.
- L'oxydation du **β -hydroxybutyrate** est plus énergétique et produit **25** à **26** molécules d'ATP.

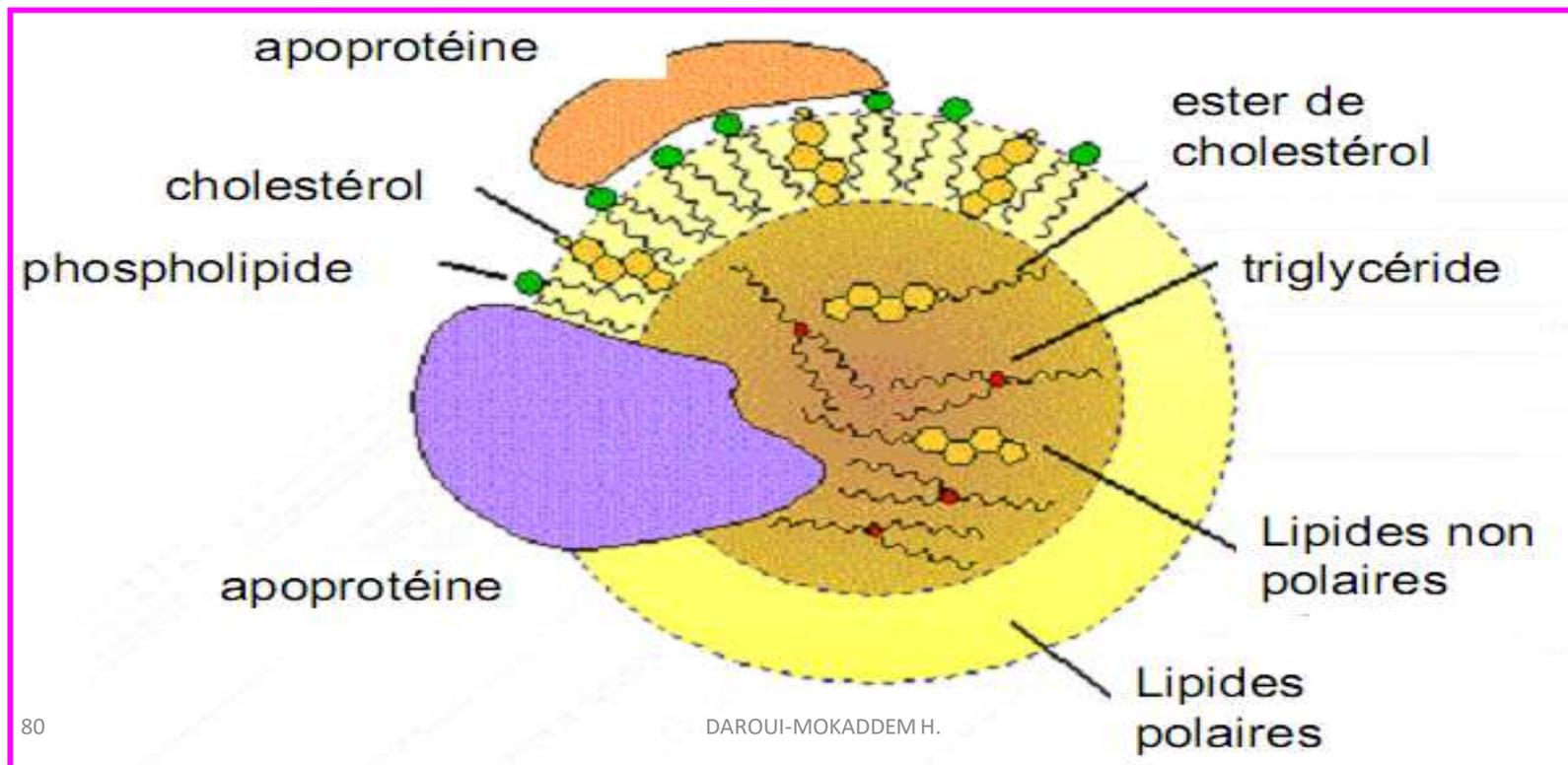
6- Métabolisme des lipoprotéines

Introduction

- Les lipides sont **insolubles** dans l'eau, pour être transportés ils doivent se complexer à des protéines spécifiques appelées **apolipoprotéines**, l'ensemble forme des **lipoprotéines**: particules complexes qui ont la forme d'une sphère permettant la « solubilité » des lipides.
- Les lipoprotéines sont dans un état dynamique permanent alliant synthèse, dégradation et retrait du plasma.
- On distingue 5 types de lipoprotéines :
Les chylomicrons (**CM**), **VLDL**, **IDL**, **LDL** et **HDL**.

Structure générale d'une lipoprotéine

- La sphère de lipoprotéine présente une certaine organisation :
 - En surface, on trouve les protéines hydrophiles, les phospholipides et le cholestérol non estérifié.
 - A l'intérieur de la sphère, on trouve du cholestérol estérifié (**CE**) et des triglycérides (**TG**).



Classification des lipoprotéines

➤ Elles ont été initialement isolées en fonction de leur densité :
Les lipides étant moins denses que l'eau; lorsque leur proportion augmente dans la lipoprotéine la densité de cette dernière diminue:

- Densité : **CM** < **VLDL** < **IDL** < **LDL** < **HDL**
- Diamètre : **HDL** < **LDL** < **IDL** < **VLDL** < **CM**
- Poids moléculaire : **CM** < **VLDL** < **IDL** < **LDL** < **HDL**.

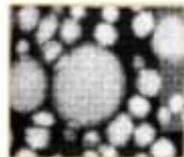
Chylomicrons
sont les plus grands
et les moins denses.

VLDL =
Very Low Density Lipoproteins
Lipoprotéines de très
faible densité

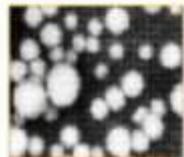
LDL =
Low Density Lipoproteins
Lipoprotéines de
faible densité

HDL =
High Density Lipoprotein

Lipoprotéines de haute densité



200 → 100 nm



70 → 30 nm

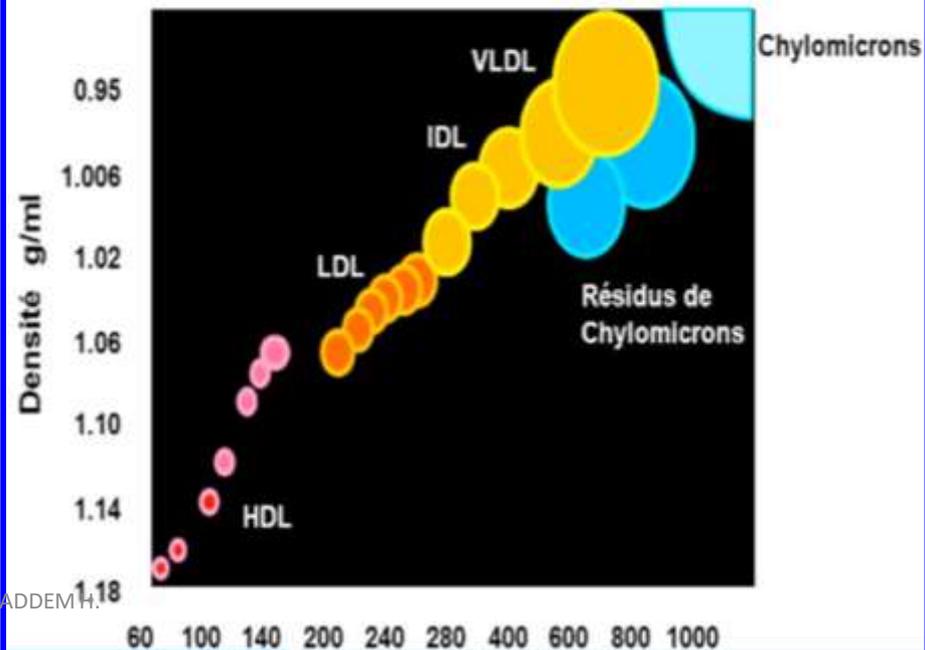


25 → 20 nm



11 → 8 nm

Relation entre Taille et Densité



Composition des lipoprotéines plasmatiques humaines

	CHYLOMICRON	VLDL	LDL	Lp(a)	HDL
	%				
apolipoprotéines	1	8	21	36	50
triglycérides	88	54	11	9	4
cholestérol	1	8	15	12	7
esters de					
cholestérol	3	15	31	25	13
phospholipides	7	16	22	18	26

➤ Les **TG** sont transportés principalement par les **CM** et les **VLDL**. Le cholestérol et les phospholipides sont prépondérants dans les **LDL** et les **HDL**.

➤ La **Lp(a)** représente une classe particulière composée d'une molécule de LDL complexée par un pont disulfure à l'Apo(a).

Apolipoprotéines humaines

Apo A-I	HDL2, HDL3, chylomicron	activation LCAT rôle structural
Apo B-100	VLDL, IDL, LDL	liaison au récepteur B/E rôle structural
Apo B-48	chylomicron	rôle structural
Apo C-II	chylomicron VLDL, IDL, HDL	co-facteur de la lipoprotéine lipase (LPL)
Apo E	chylomicron, VLDL HDL riche en apo E	liaison au récepteur E

- Elles ont une double fonction de **structure** et de **régulation** métabolique :
- Elles assurent la **cohésion** du complexe lipidique et sa **solubilisation**.
 - Elles agissent comme **cofacteur** et/ou **activateur** de nombreuses enzymes plasmatiques.
 - Elles servent de **ligands** pour les interactions avec les protéoglycanes endothéliaux et des récepteurs cellulaires des lipoprotéines.

Enzymes lipolytiques

- **Lipoprotéine lipase (LPL)** : Elle catalyse l'hydrolyse des **TG** des **CM** et des **VLDL**, les acides gras (**AG**) libérés sont captés par les tissus utilisateurs:
 - L'Apo. **C-II** est un cofacteur **activateur** de **LPL**.
 - L'Apo. **C-III** agit comme **inhibiteur** de **LPL**.
- **Lipase hépatique (LH)** : Au niveau du foie, elle hydrolyse les **TG** des lipoprotéines **IDL** et **HDL**.
- **Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase (LCAT)** : Catalyse l'estérification du cholestérol libre par un acide gras qui dérive d'une lécithine. Le cholestérol estérifié est capté par les **HDL** et s'incorpore dans le cœur de la lipoprotéine.
- **Cholesterol Ester-Transfer Protein (CETP)** : Catalyse le transfert **réciroque** des **TG** de (**CM** ou **VLDL**) contre les **CE** des **HDL**.

Fonctions essentielles des lipoprotéines

- Elles fonctionnent de manière à maintenir les lipides solubles dans le plasma.
- Elles représentent un moyen de libération efficace des lipides aux tissus utilisateurs: **Transport des lipides dans les milieux extracellulaires.**

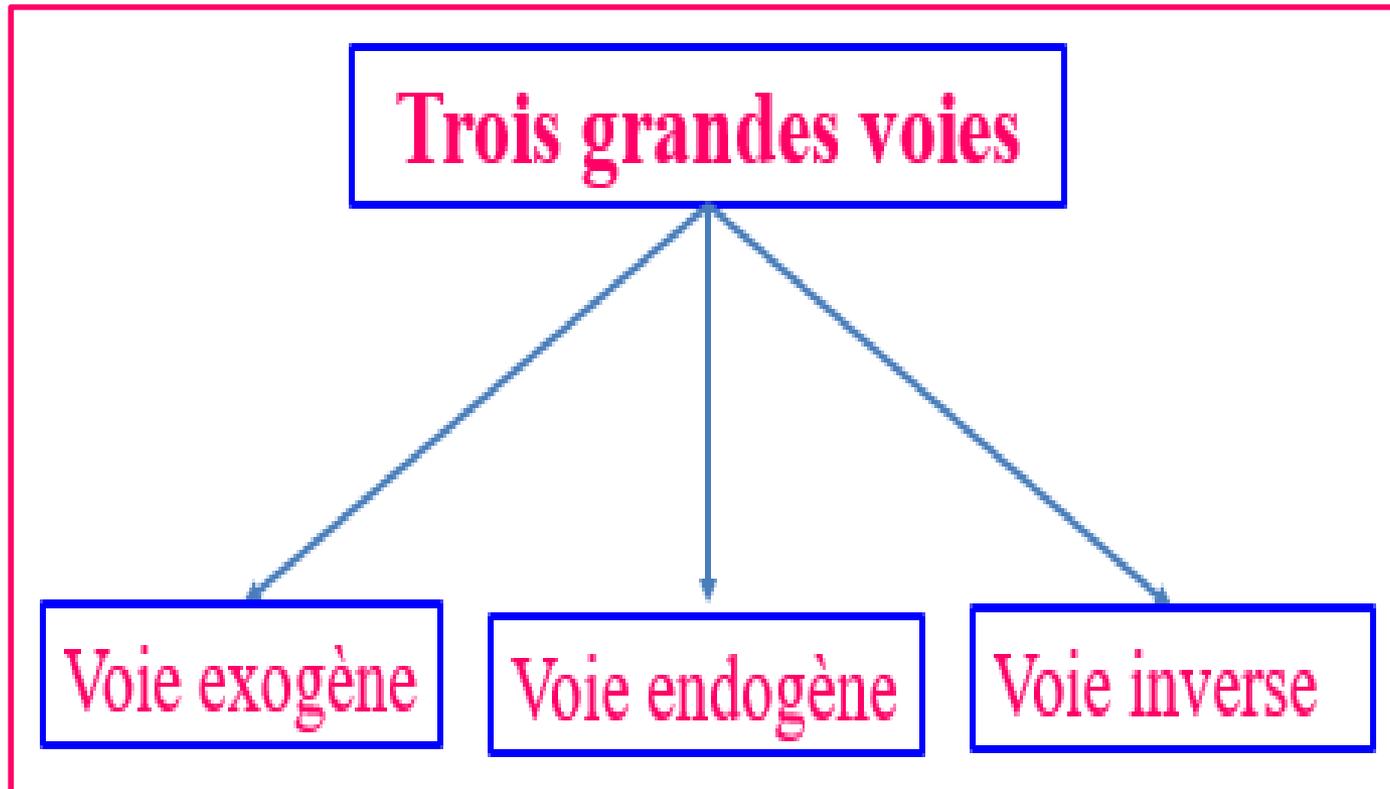
CHYLOMICRONS Fournir les lipides alimentaires aux tissus (TG)	VLDL, IDL et LDL Fournir les lipides synthétisés par le foie (TG, Ch) aux tissus	HDL Ramener le cholestérol tissulaire au foie Fournir les apo-C et E aux VLDL et chylomicrons
--	--	--

Devenir des lipides transportés:

- Les lipides transportés sont indispensables à la vie cellulaire.
- Ils peuvent être toxiques et doivent être éliminés.

Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des lipoprotéines est adapté aux besoins en lipides de l'organisme.

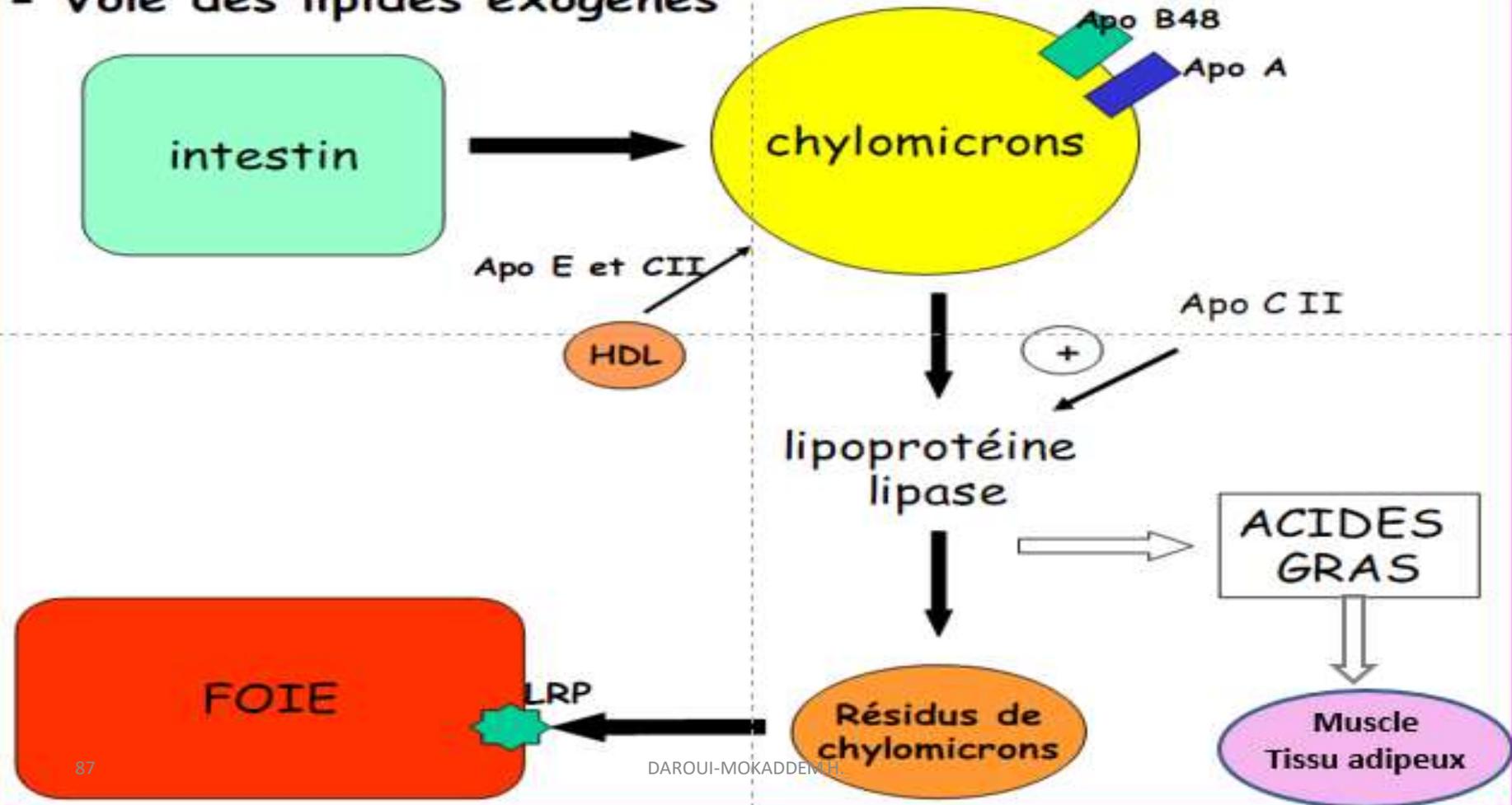


Métabolisme des lipoprotéines

La voie exogène:

La distribution des lipides d'origine intestinale.

- Voie des lipides exogènes



Métabolisme des lipoprotéines

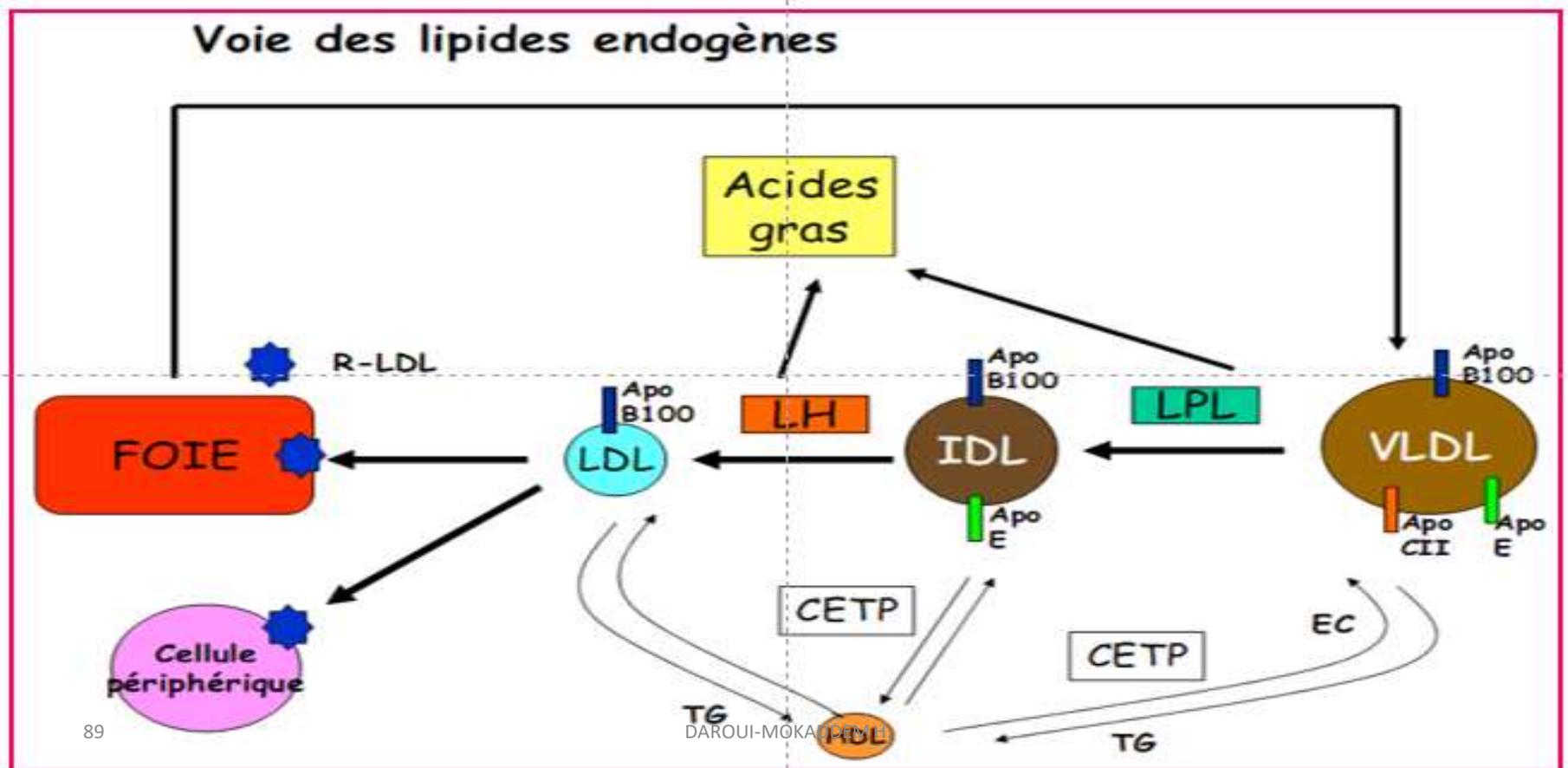
La voie exogène

- Les **CM**, formés dans les cellules de l'intestin à partir des lipides alimentaires sont très riches en **TG** et liés aux **Apo B 48**, **AI** et **AIV**. Les **TG** représentent une source d'**AG**.
- Les **CM** gagnent la lymphe puis la circulation plasmatique et reçoivent des **Apo C** et **Apo E** provenant des **HDL** contre les **Apo A**.
- Sous l'action de la **LPL**, les **CM** libèrent leur **AG**; ils perdent aussi les **Apo C** et se transforment en **Remnants** ou **restes de CM**. Les **AG** libres sont utilisés par les tissus périphériques (muscles et tissus adipeux). Les **remnants** échangent les **TG** avec les **HDL** contre le **CE** grâce à la **CETP**.
- Une partie des **remnants** sera captée par le foie (endocytose médiée par des récepteurs B/E).

Métabolisme des lipoprotéines

La voie endogène

La distribution des lipides synthétisés ou recyclés par le foie:
VLDL, IDL et LDL



Métabolisme des lipoprotéines

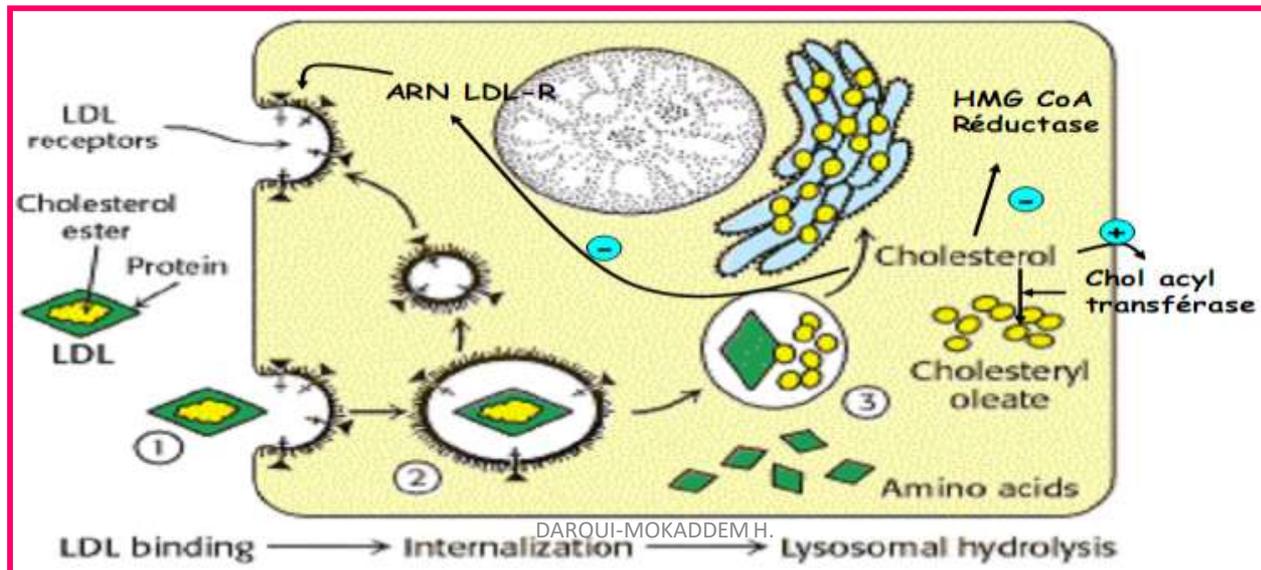
La voie endogène:

- **VLDL, IDL et LDL**: Fournir des lipides à l'organisme en dehors des périodes alimentaires: **Transport des lipides endogènes**.
- Les **VLDL** liés aux **Apo B100** et **Apo E**, reçoivent des **Apo C** provenant des HDL; sous l'action de la **LPL**, ils perdent leur **AG**, ils perdent aussi les **Apo C** et se transforment en **IDL**.
- Les **IDL** sont captées par le foie. Elles peuvent aussi s'enrichir en **CE** contre des **TG** des HDL, perdent l'**Apo E** et se transforment en **LDL**.
- **LDL**: Fournir du cholestérol aux tissus qui ne peuvent en synthétiser suffisamment pour leurs besoins.

Métabolisme des lipoprotéines

La voie endogène:

- Les **LDL** se fixent sur les récepteurs membranaires des tissus et sont internalisées par endocytose: L'**Apo B100** est dégradée en acides aminés qui seront recyclés dans la cellule.
- Le **cholestérol** libéré dans le cytoplasme servira pour des fonctions cellulaires: Intégration dans la membrane plasmique, régule l'HMG CoA réductase, synthèse des hormones stéroïdes etc....



Métabolisme des lipoprotéines

La voie inverse

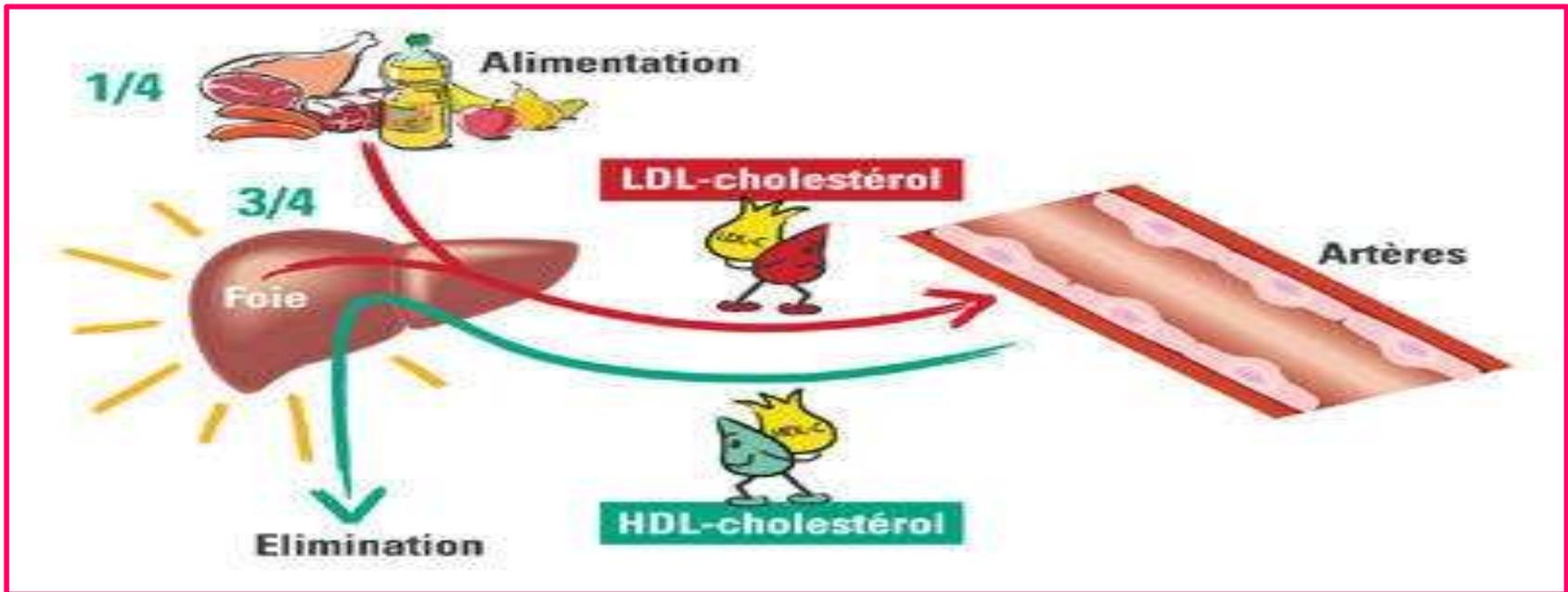
- Les **HDL natives** sont synthétisées dans le **foie** et l'**intestin** sous une forme discoïde. Une fois secrétées dans la circulation sanguine, elles seront liées aux **Apo AI** et **Apo AII**.
- Les **HDL natives** captent le **cholestérol** des tissus périphériques, l'estérifient par une **LCAT** activée et se transforment en **HDL3** qui sont **plus denses**.
- Les **HDL3** reçoivent des **Apo C, E**, s'enrichissent en **TG** et perdent du **CE** en échange avec les autres lipoprotéines sous l'action de la **CETP**. Les **HDL3** se transforment ainsi en **HDL 2 (Diamètre : HDL 2 > HDL 3)**.
- Les **HDL 2** rejoignent le **foie** qui les recycle ou les vide de leur **CE**; le cholestérol est converti en **acides biliaires** ou resté tel quel et **éliminé** dans la **bile**.
- Une partie des **HDL 2** est captée par les tissus stéroïdogéniques.

Métabolisme des lipoprotéines

La voie inverse

Le rôle complexe des HDL:

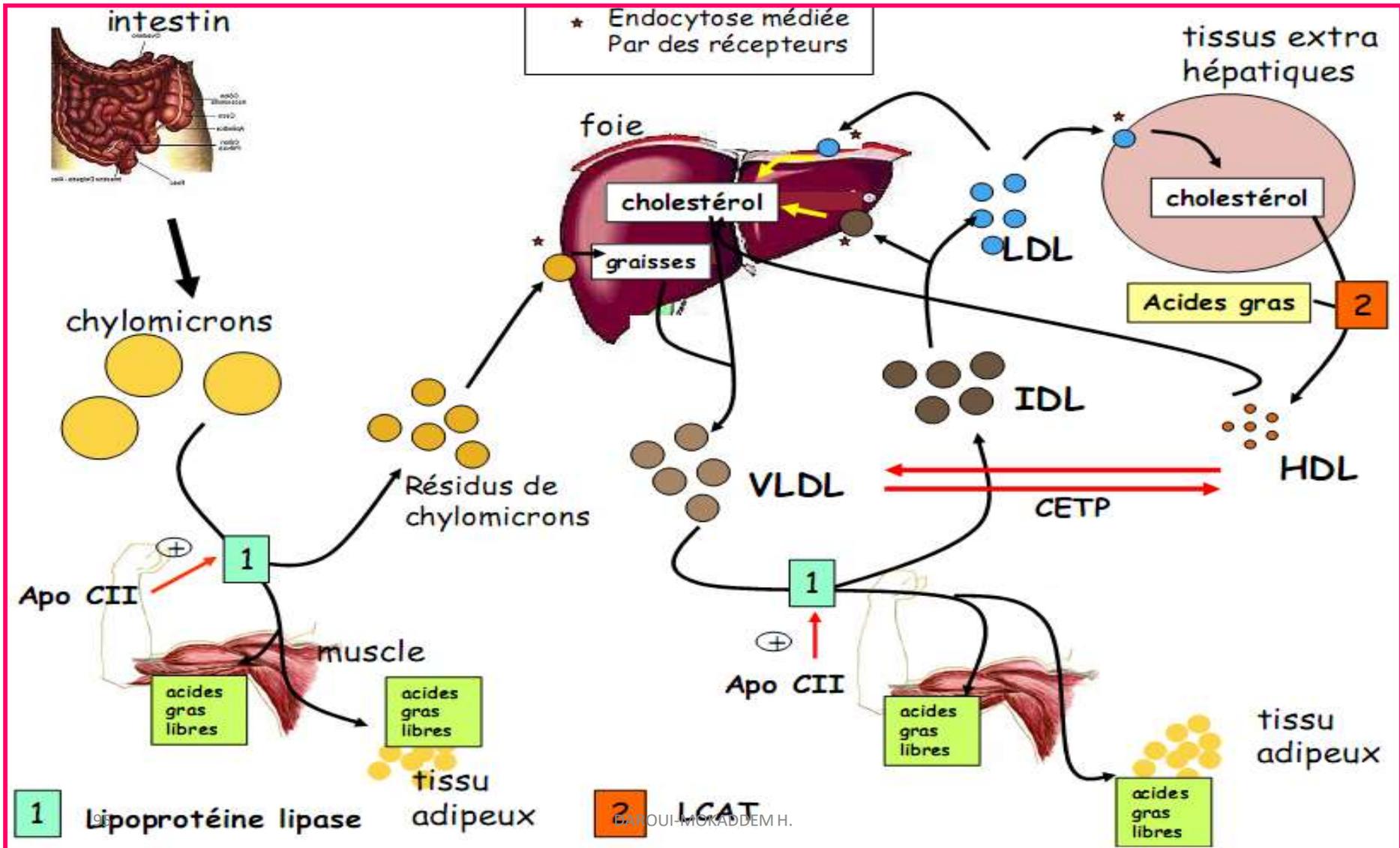
- Fournir des apoprotéines aux autres lipoprotéines.
- Echanger des lipides avec les autres lipoprotéines.
- Ramener le **cholestérol** tissulaire au foie.



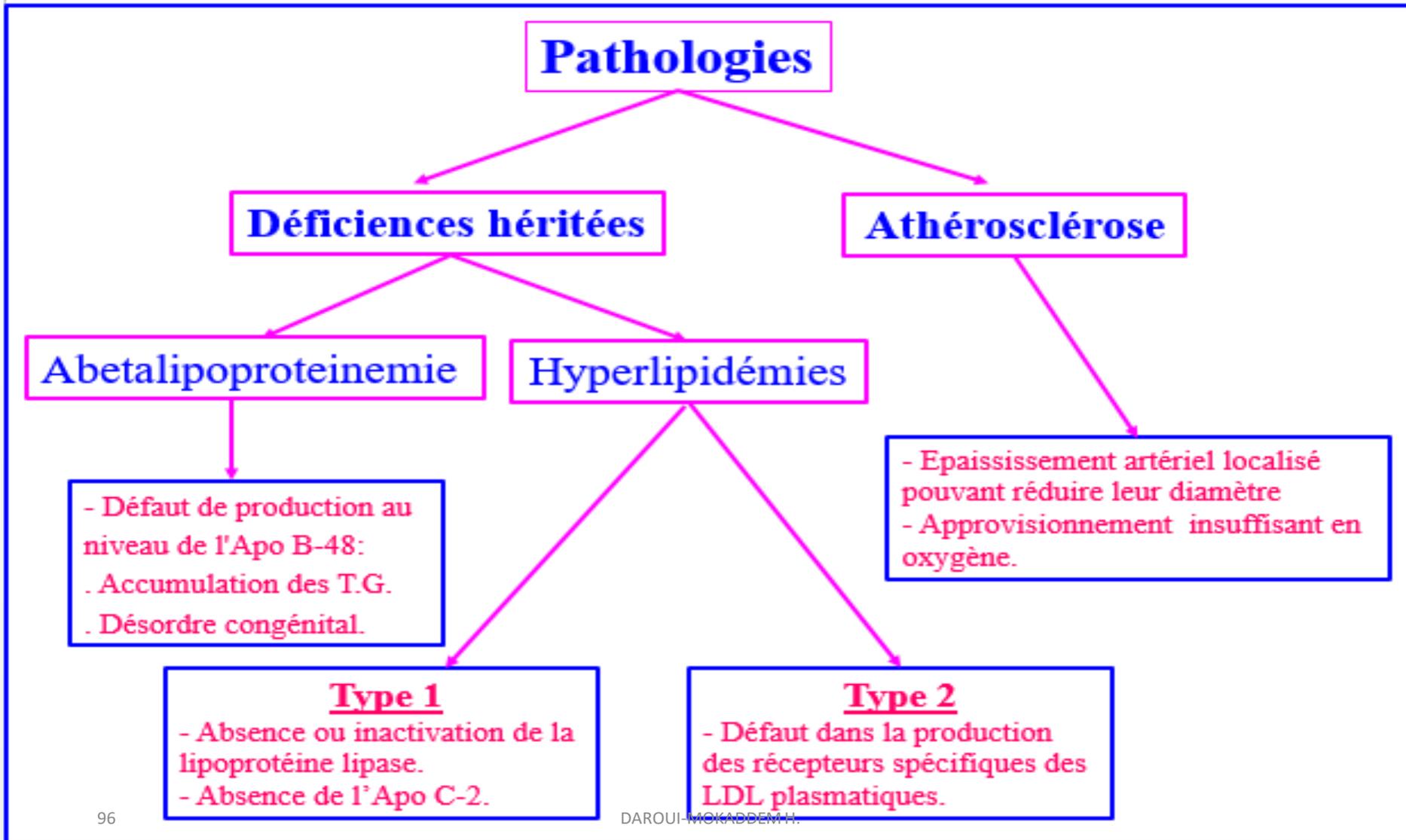
Le retour du cholestérol vers le foie qui l'évacue par voie biliaire.

Métabolisme des lipoprotéines

Trois grandes voies



Pathologies liées au métabolisme des lipoprotéines



Les différentes étapes de l'athérosclérose

- Démarre par une modification de l'Apo B des LDL.
- Reconnaissance des LDL modifiés par les macrophages, suivie par un phénomène d'endocytose et relargage des facteurs de croissance qui favorisent la prolifération des cellules du muscle lisse. Le cholestérol ainsi piégé échappe à la régulation.
- Les macrophages fortement chargés, deviennent fibreux, se calcifient et participent à la formation de plaques d'athérosclérose, qui rétrécissent le diamètre des artères.

