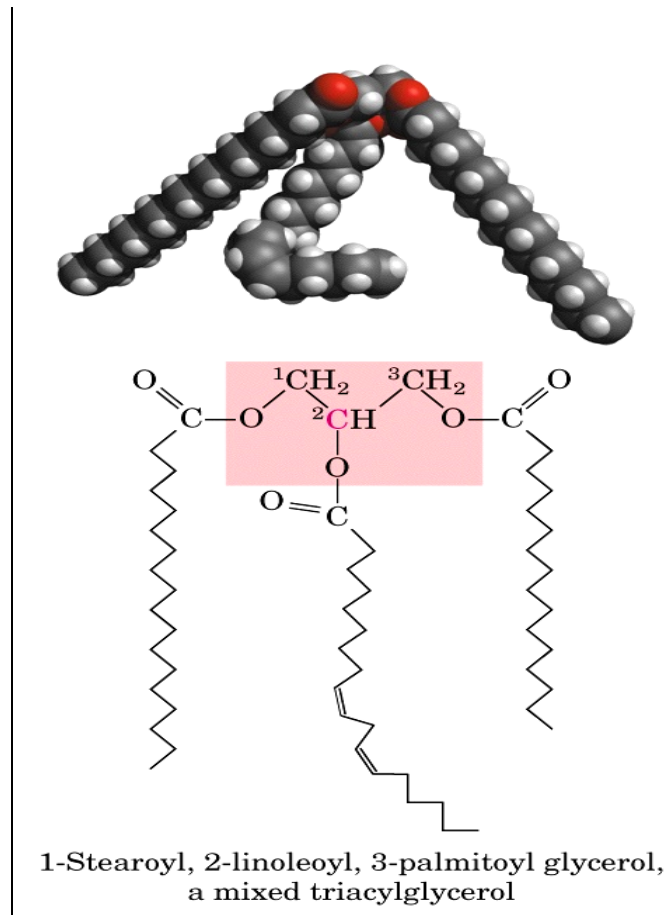


# Métabolisme lipidique

Pierre Maechler

## Métabolisme des triglycérides



## **3. Métabolisme des triglycerides (2h)**

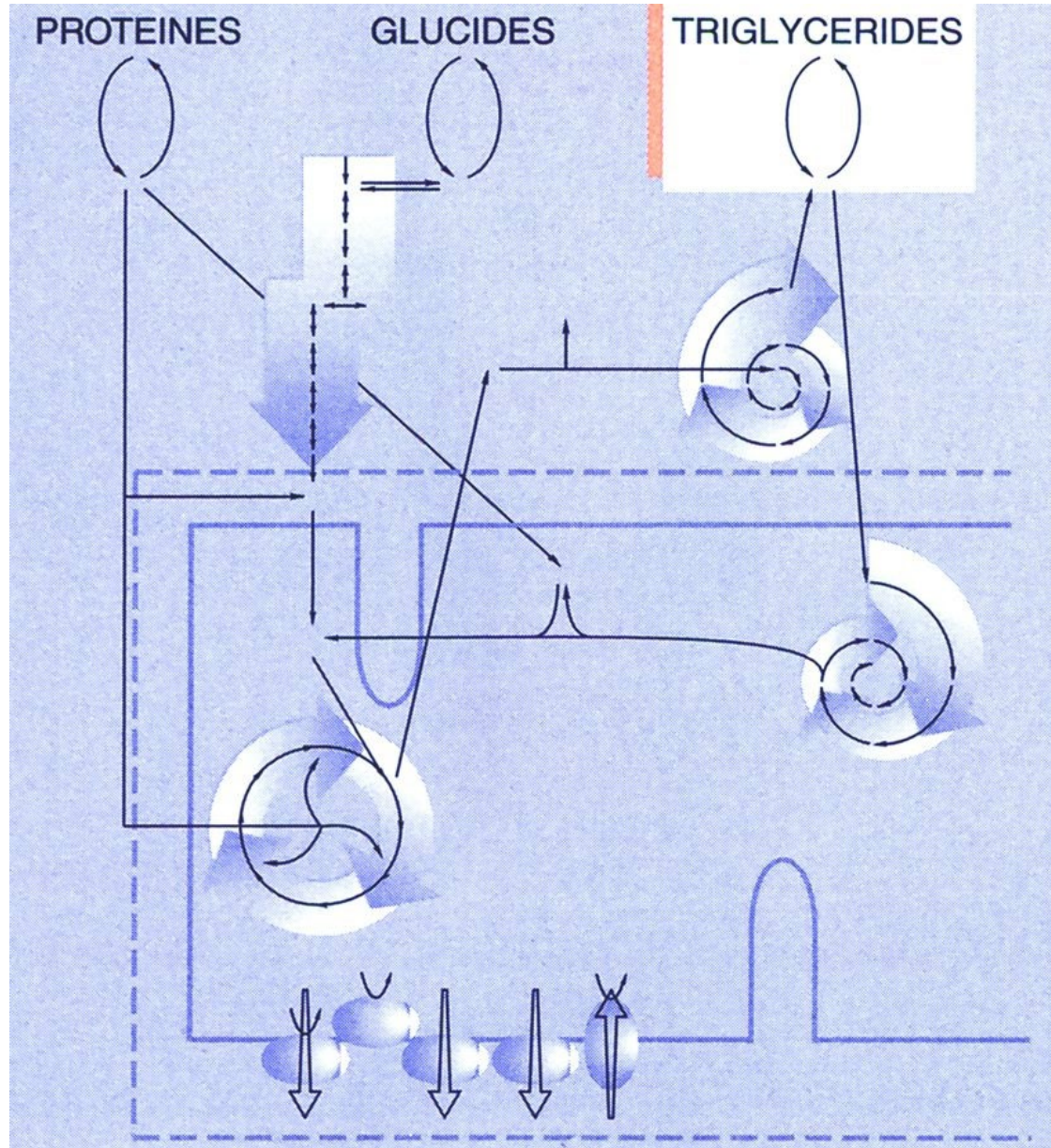
### ***Catabolisme, synthèse et régulation tissulaire***

Moussard 2<sup>ème</sup> édition: p. 175-181, 3<sup>ème</sup> édition: p. 183-189

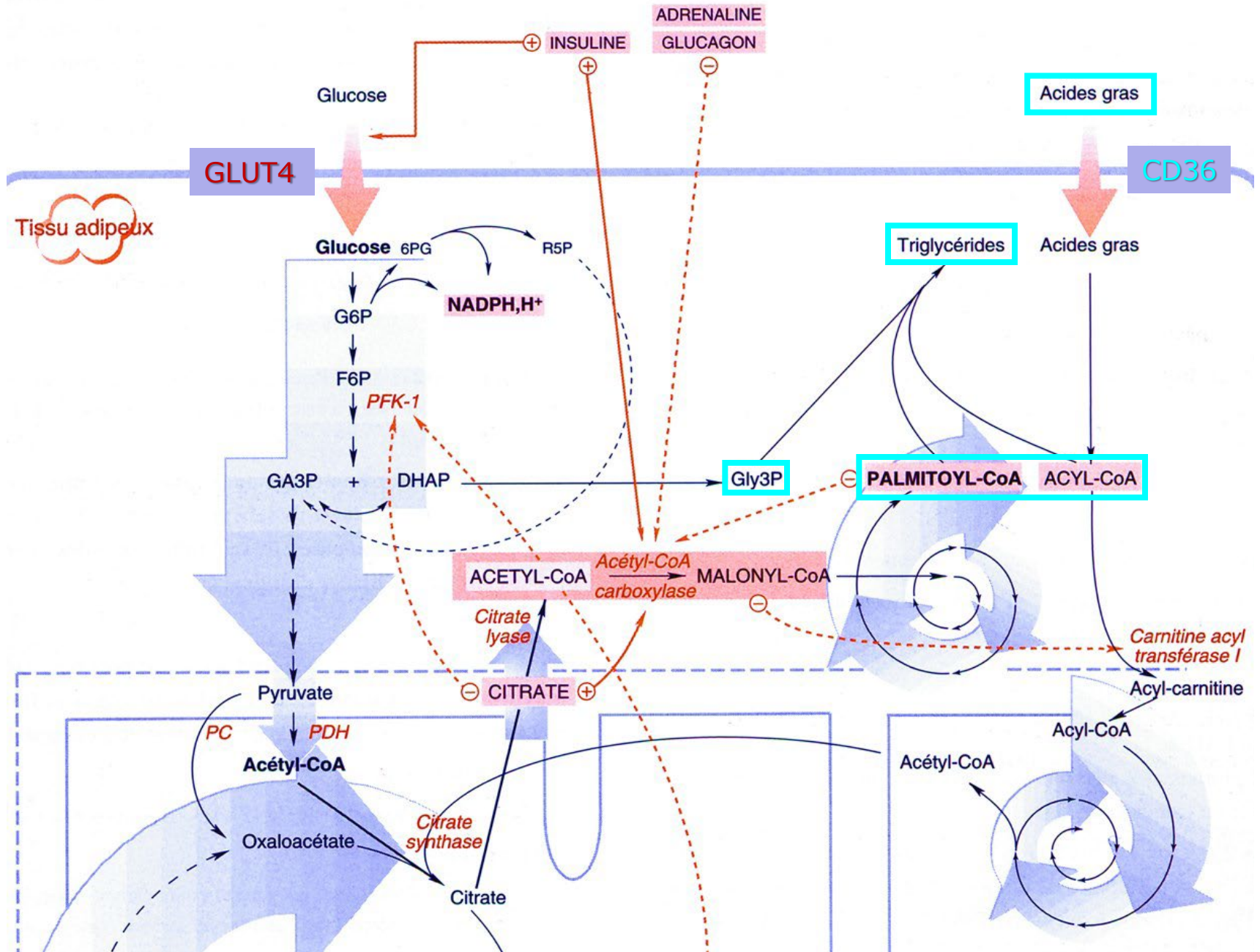
Document annexe (fructose et lipides hépatiques)

- Introduction (où et quand)
- Synthèse (acyl-CoA, glycérol-3P)
- Catabolisme (acides gras, glycérol, lipases)
- L'intestin (lieu de production des TG exogènes)
- Les muscles et myocarde (lieu de consommation des acides gras)
- Le foie (lieu de production des TG endogènes)
- Le tissu adipeux (lieu de stockage des acides gras sous forme de TG)
- Fructose et lipides hépatiques

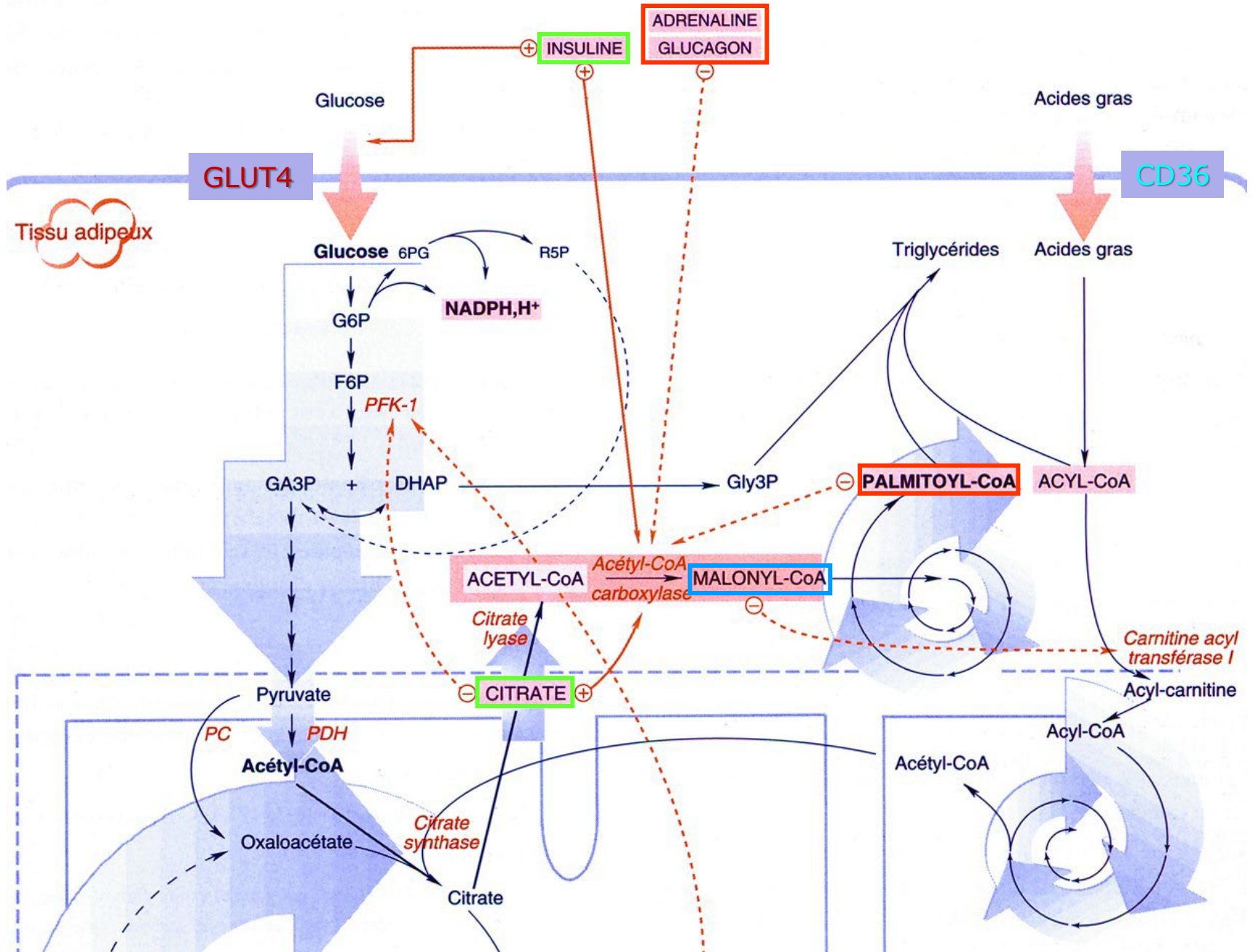
# Métabolisme des triglycérides



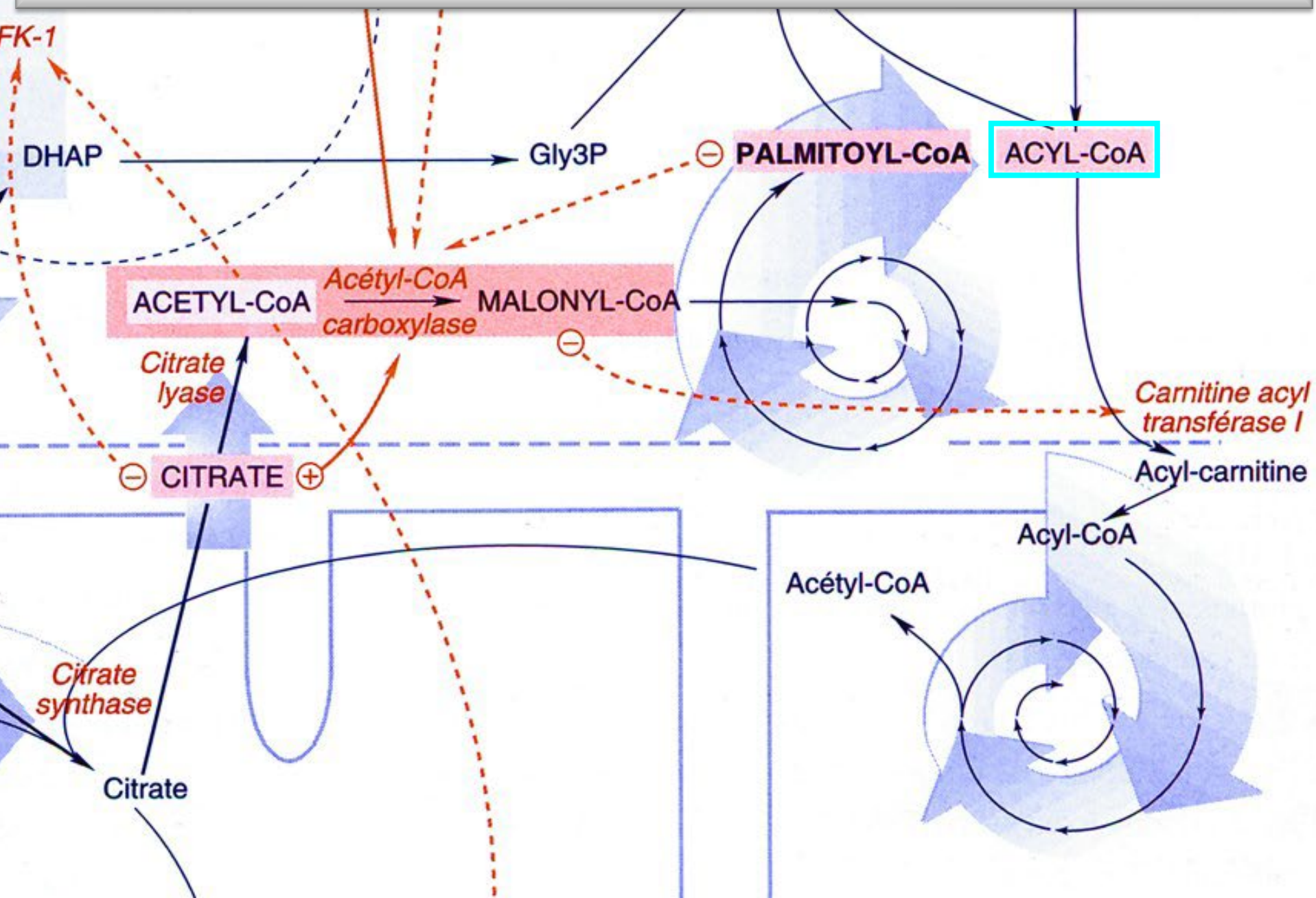
# Métabolisme des acides gras (tissu adipeux): régulation



# Synthèse des acides gras (tissu adipeux): régulation



# Métabolisme des acides gras (tissu adipeux): régulation

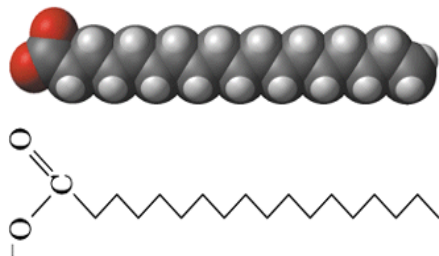


# Régulation mitochondriale de la $\beta$ -oxydation

**Acide gras (acyl-CoA)**  
importé dans la mitochondrie



**Mitochondrie**



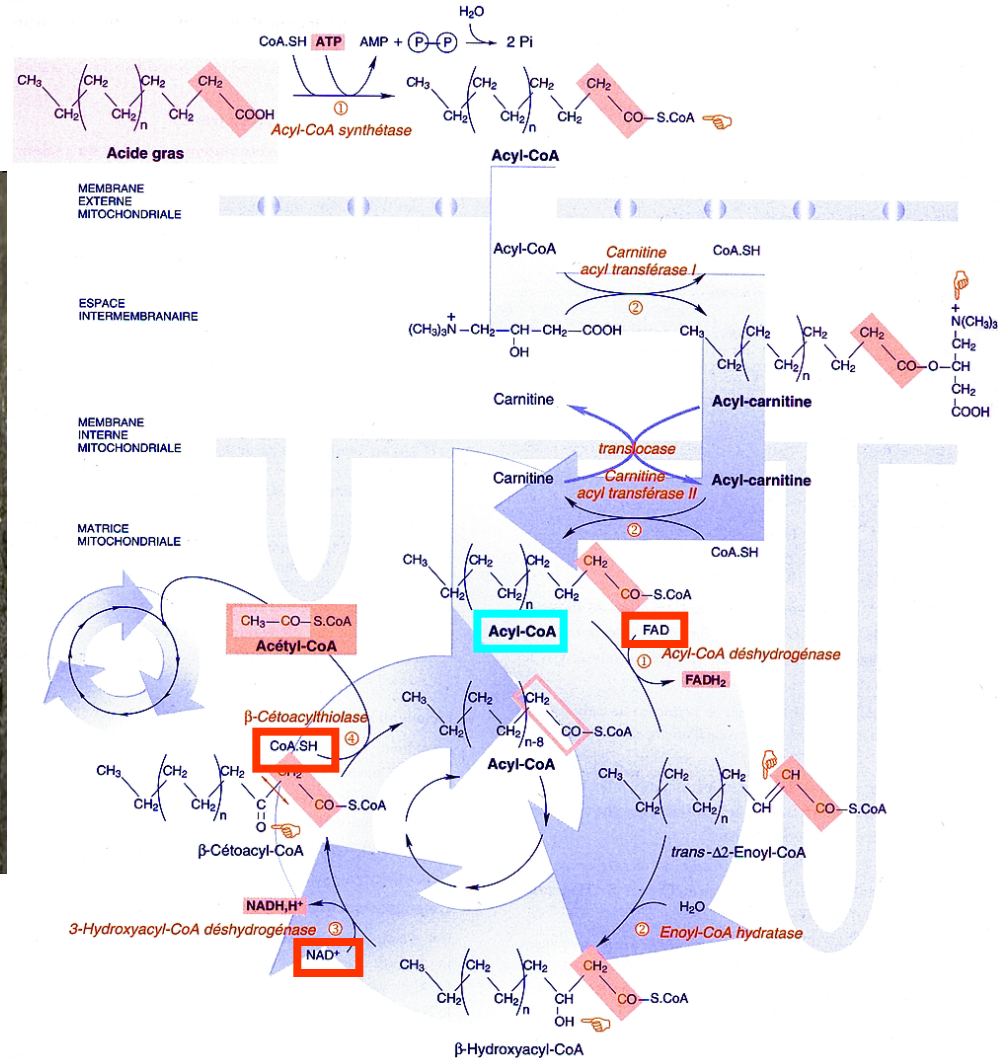


# Régulation mitochondriale de la $\beta$ -oxydation

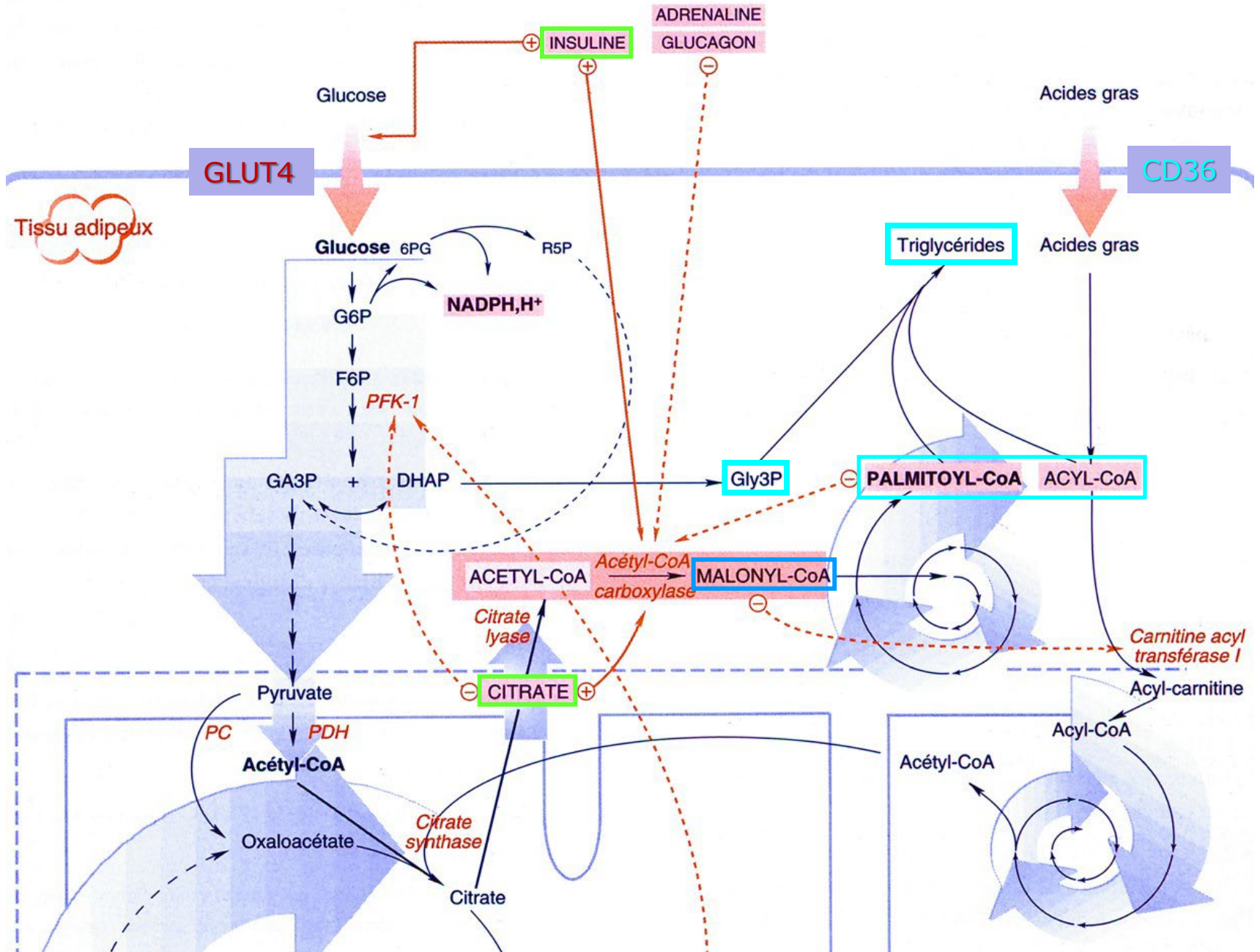
Mitochondrie dés-énergisée:

**(NAD<sup>+</sup>, FAD, CoA.SH)**

$\beta$ -oxydation alimente le cycle de l'acide citrique



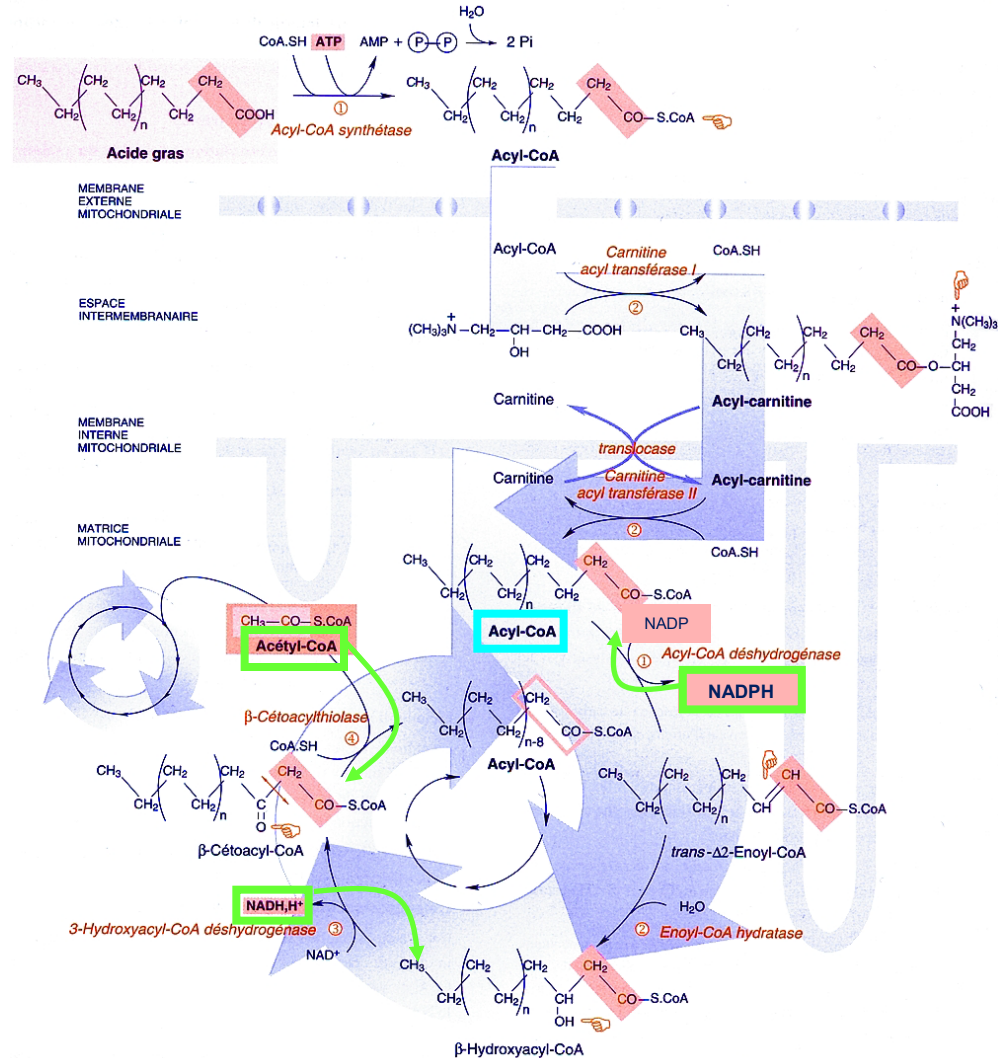
# Métabolisme des acides gras: anabolisme





# Régulation mitochondriale de la $\beta$ -oxydation

Mitochondrie énergisée:  
(**NADH, NADPH, acétyl-CoA**)  
élongation de l'acide gras



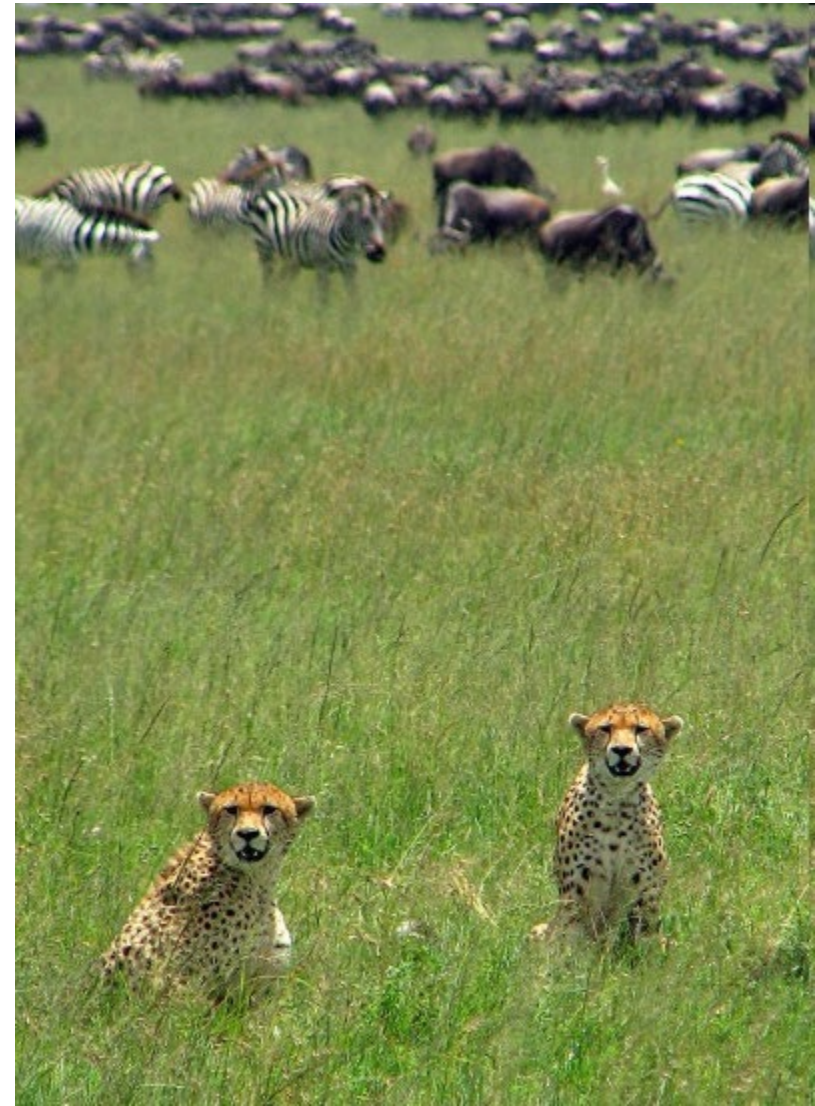
# Régulation mitochondriale de la $\beta$ -oxydation

Mitochondrie dés-énergisée:  
**(NAD<sup>+</sup>, FAD, CoA.SH)**

$\beta$ -oxydation alimente le cycle de l'acide citrique



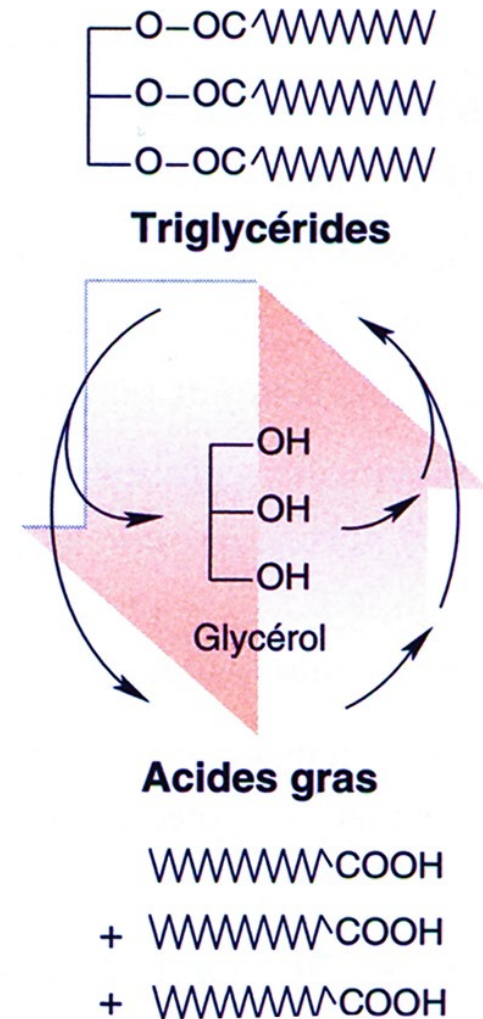
Mitochondrie énergisée:  
**(NADH, NADPH, acétyl-CoA)**  
élongation de l'acide gras



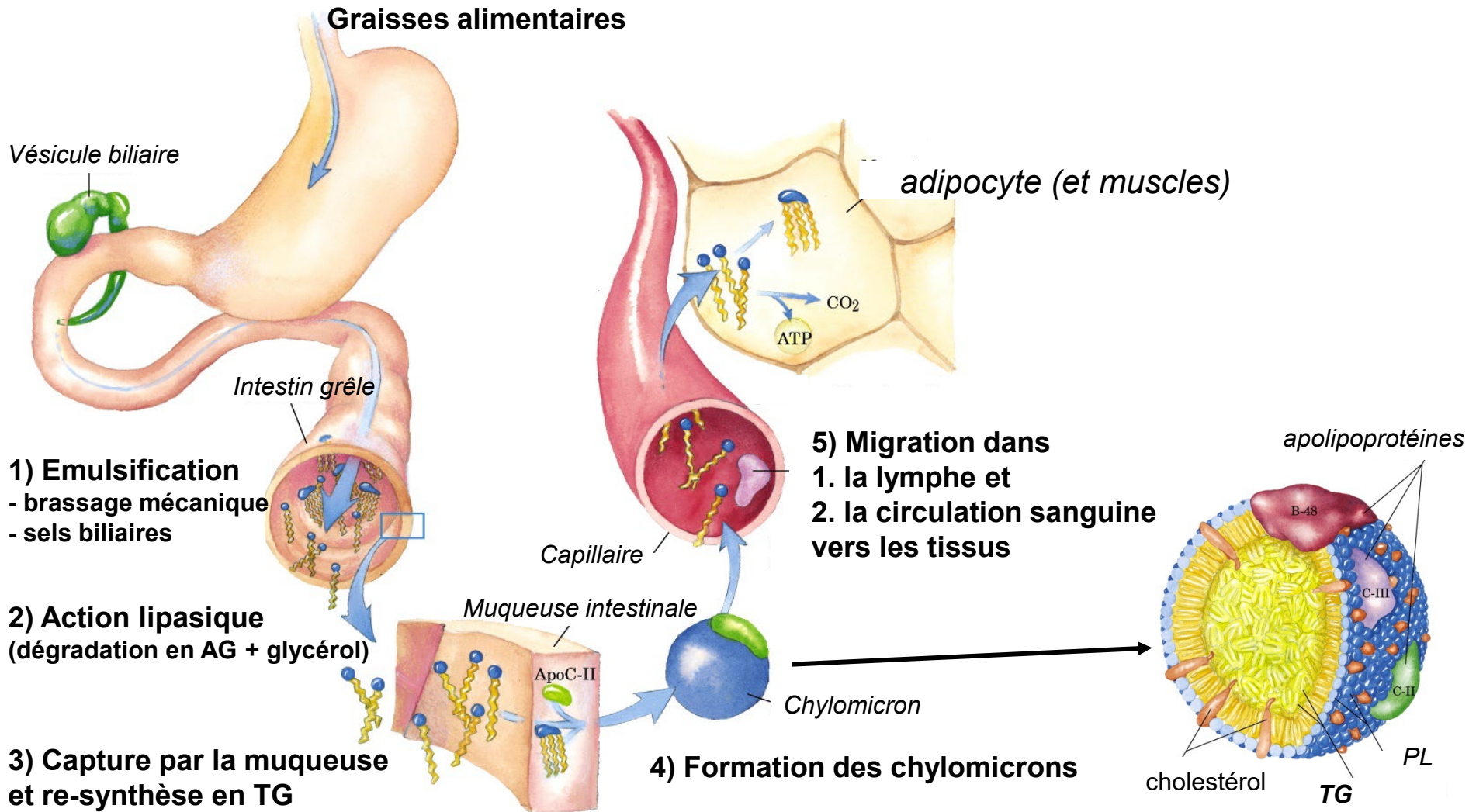


# Métabolisme des triglycérides (TG)

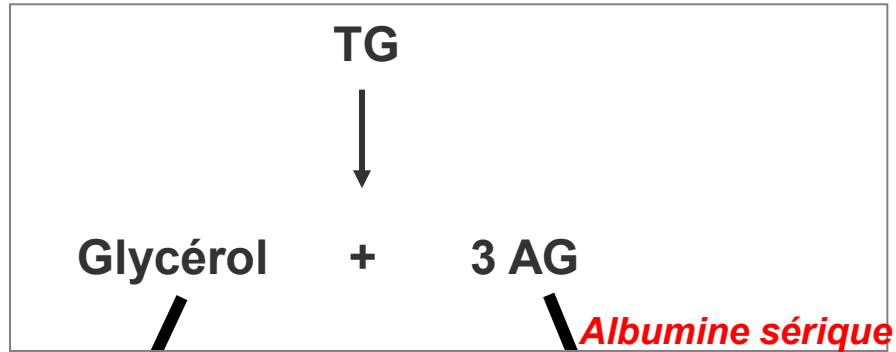
- Synthèse (anabolisme):  
acide gras + glycérol-P
- Dégradation (catabolisme):  
acide gras + glycérol



# Origine exogène des triglycérides (TG)



# Origine endogène des triglycérides (TG)

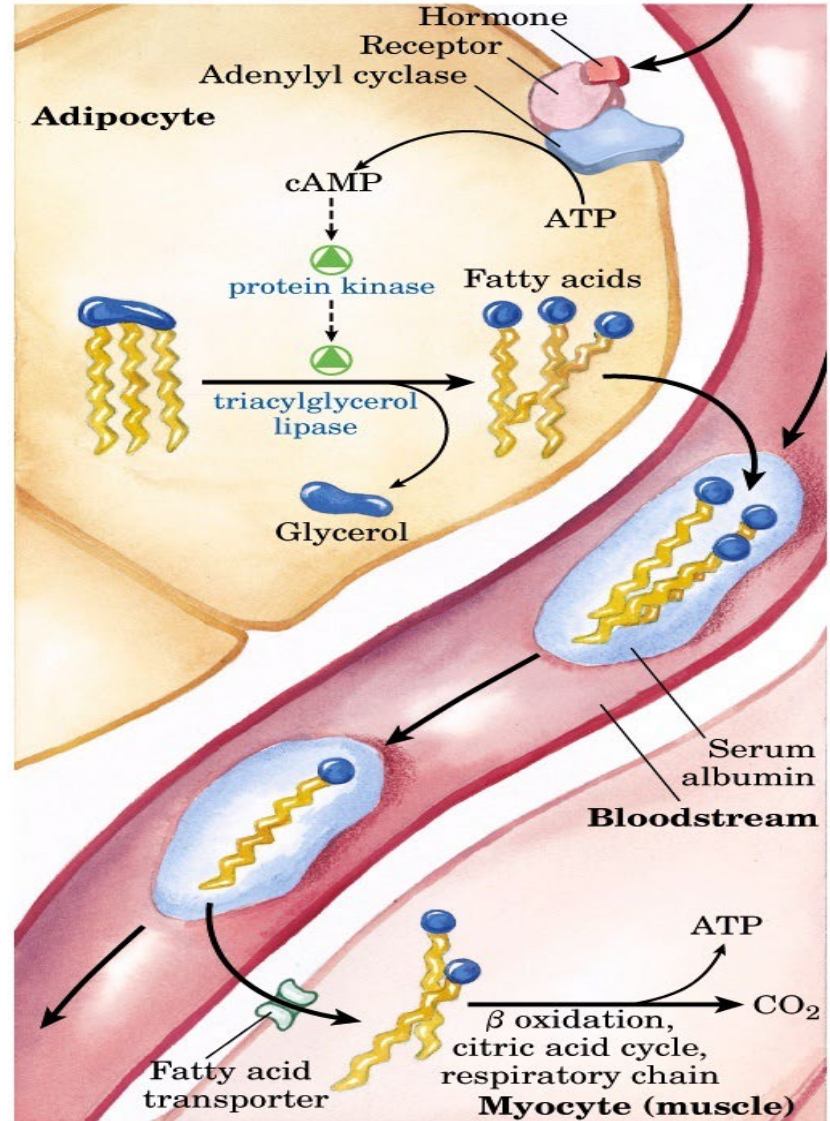
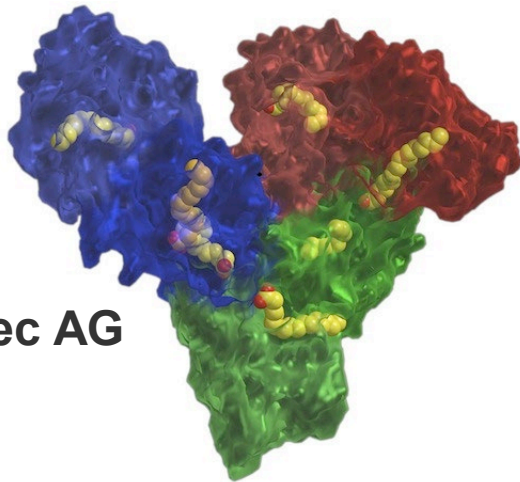


*Circulation sanguine*

**Foie (Rein):**  
néoglucogénèse

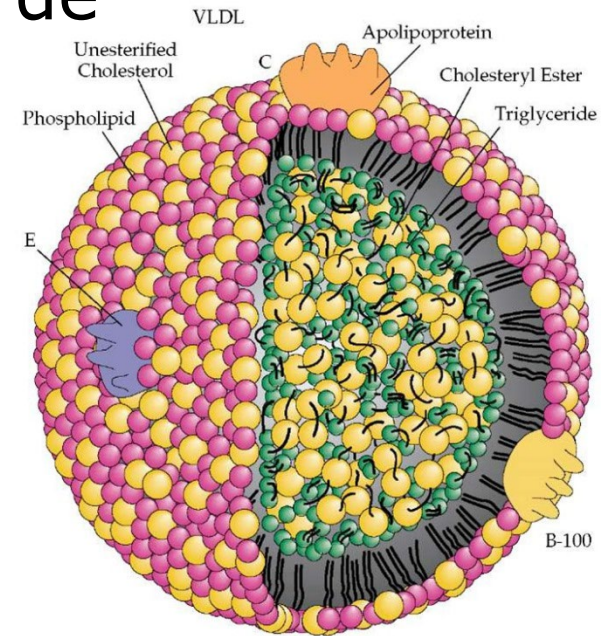
**Tissus périphériques :**  
catabolisme

Albumine avec AG



# Métabolisme des triglycérides (TG)

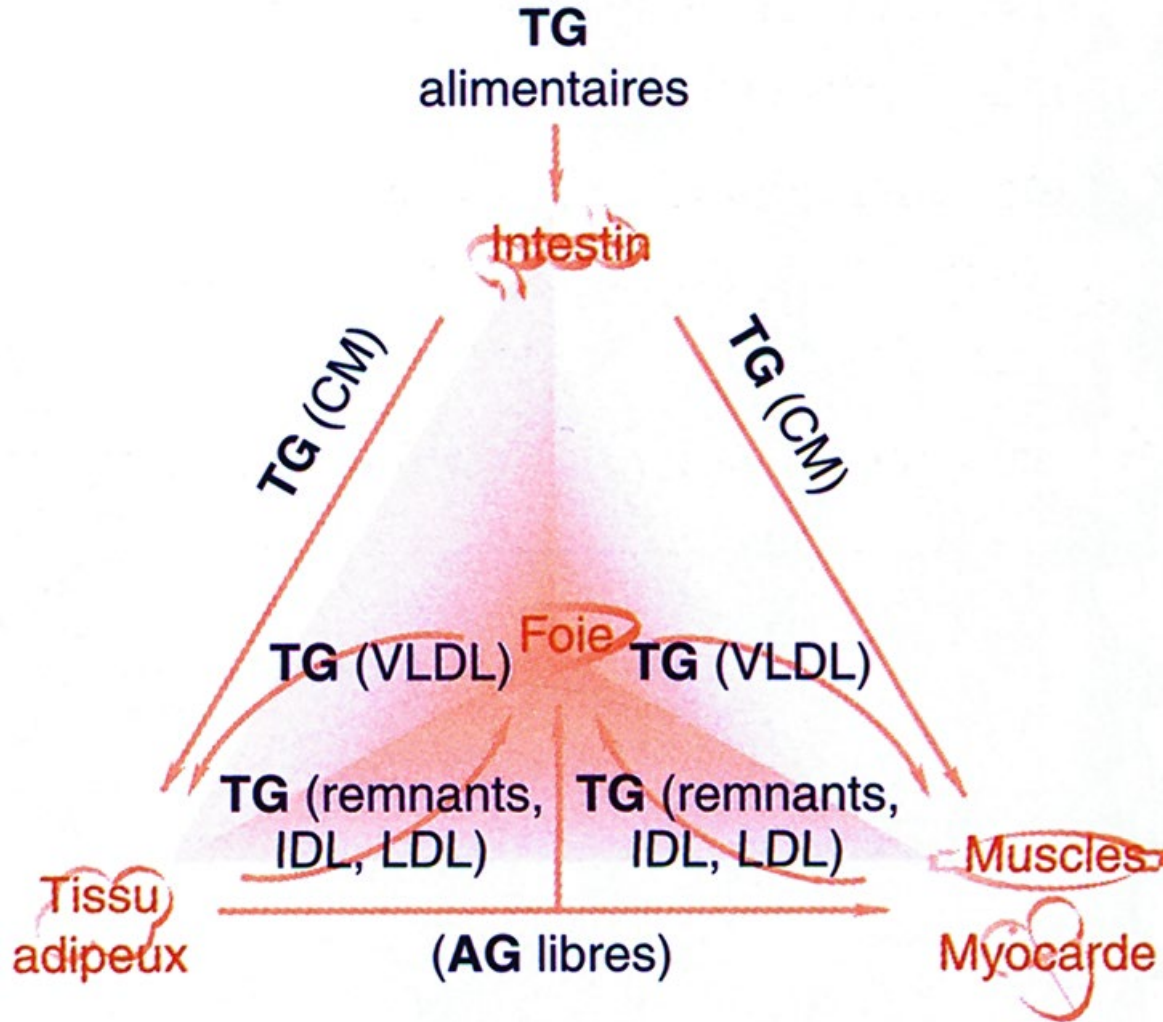
- Triglycérides: forme neutre de **stockage** des acides gras (surtout dans le tissu adipeux)
- Apport **alimentaire**: TG = 90% des graisses alimentaires (50-100g/jour)
- **Transport** plasmatique des TG: empaquetés dans des structures hydrosolubles de lipides+protéine = lipoprotéine



## Principaux tissus métabolisant les TG

- **Intestin:** digestion, absorption, distribution
- **Tissu adipeux:** stockage, redistribution
- **Muscles:** consommation, stockage (limité).
- **Foie:** collecte, synthèse, distribution

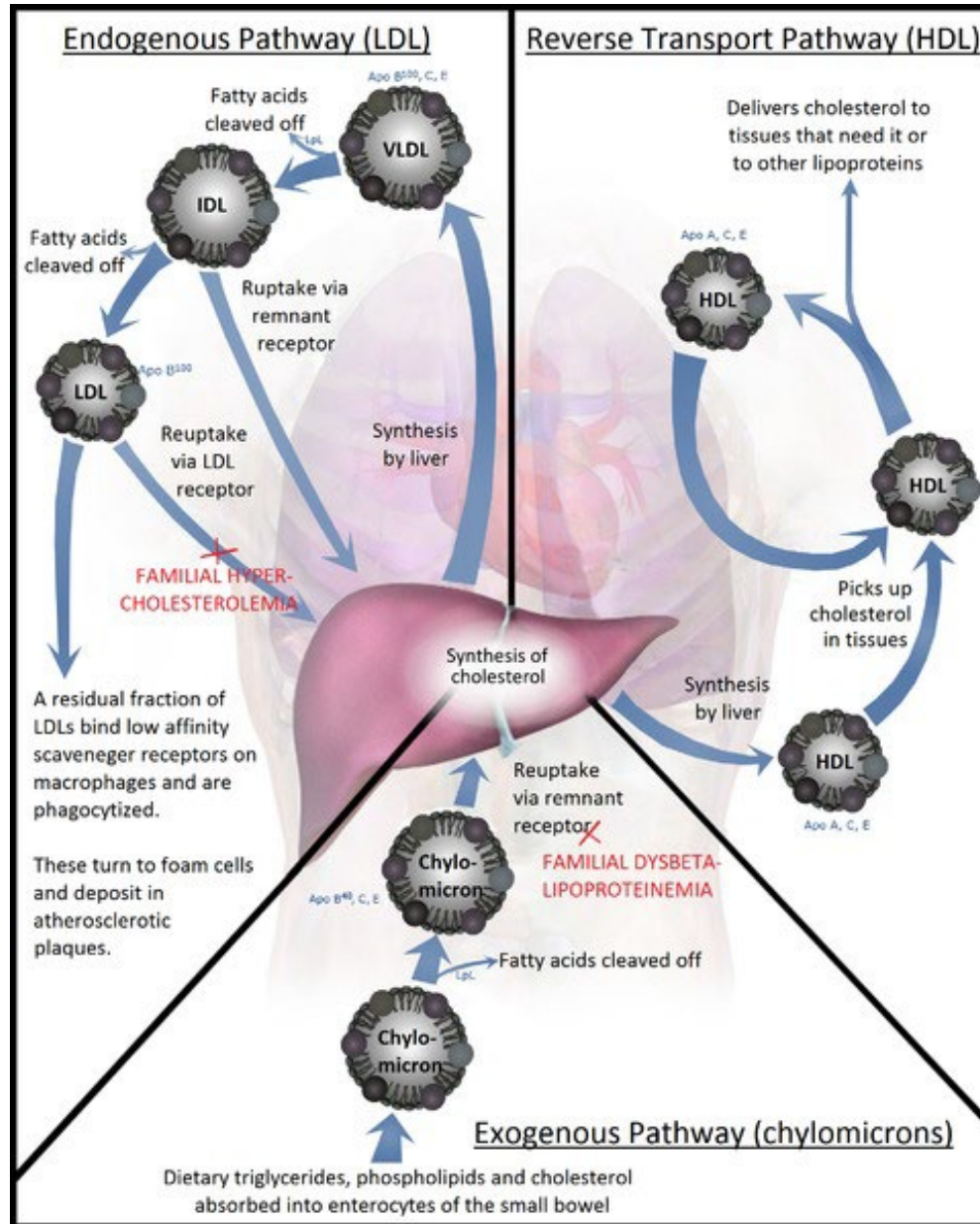
# Métabolisme des triglycérides



# Lipoprotéines hépatiques

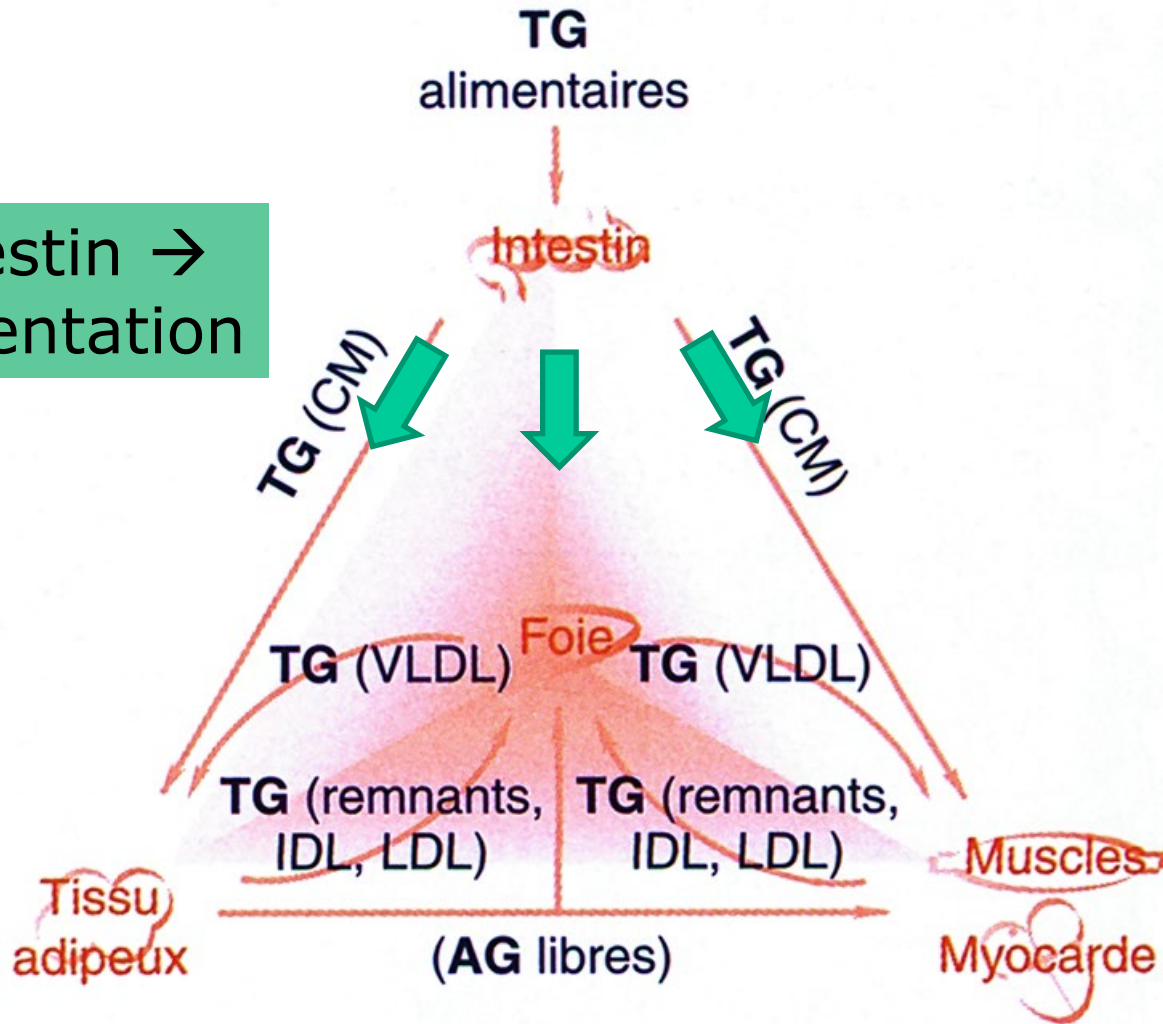
- Les **VLDL**→**IDL**→**LDL** sont produites par le foie et ont pour vocation de distribuer les lipides en périphérie (surtout triglycérides et cholestérol).
- Les **HDL** sont aussi produites par le foie mais le quitte « à vide », donc en haute densité (HDL), et sont chargées de collecter le cholestérol en périphérie pour le conduire au foie (qui seul peut transformer le cholestérol en acides biliaires en assurant ainsi l'élimination partielle).
- Dans les deux cas (VLDL-IDL-LDL & HDL), ces lipoprotéines sont *in fine* collectées par le foie grâce à des récepteurs spécifiques à leurs parties protéiques.

# Lipoprotéines hépatiques



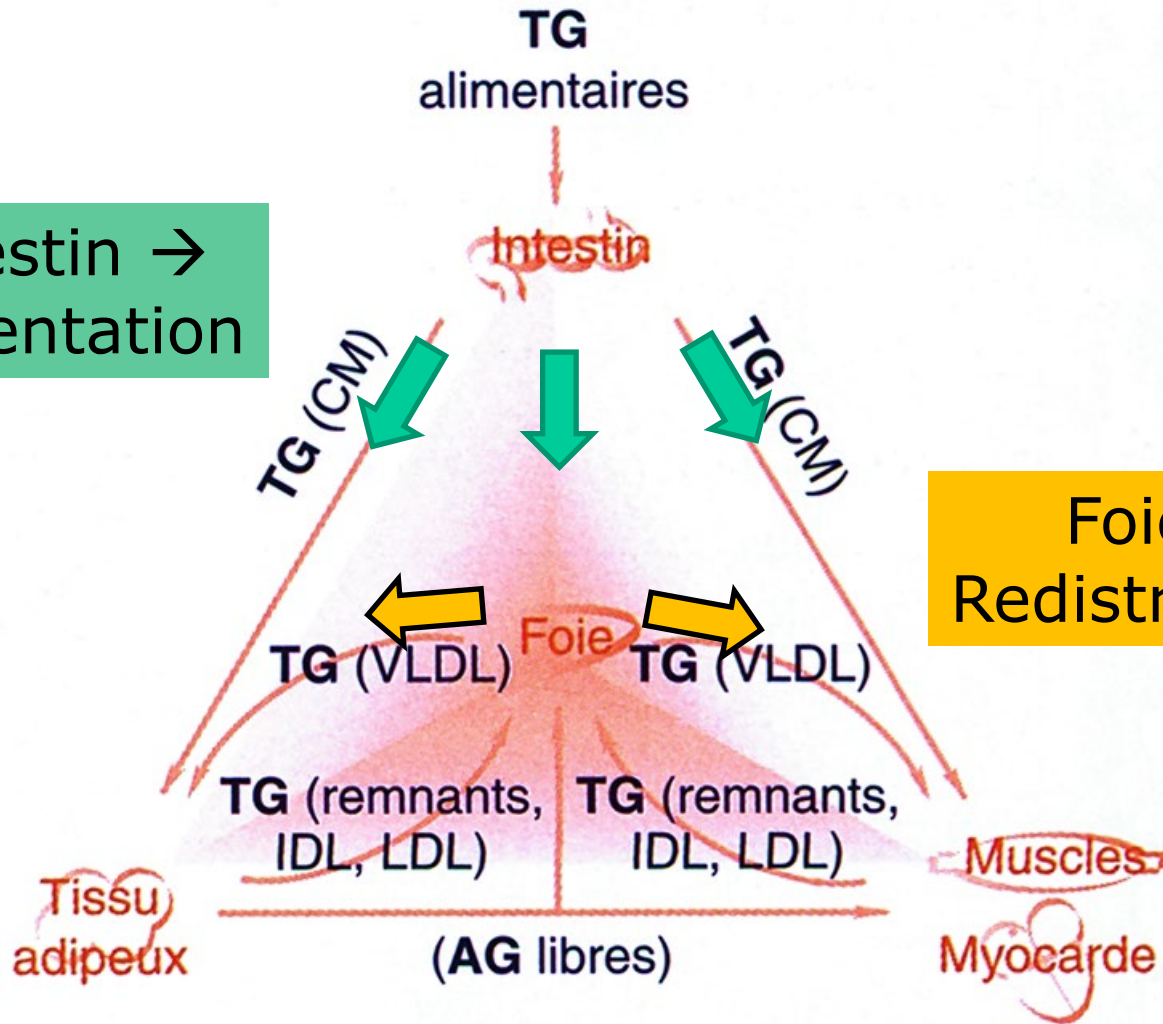
# Métabolisme des triglycérides

Intestin →  
Alimentation



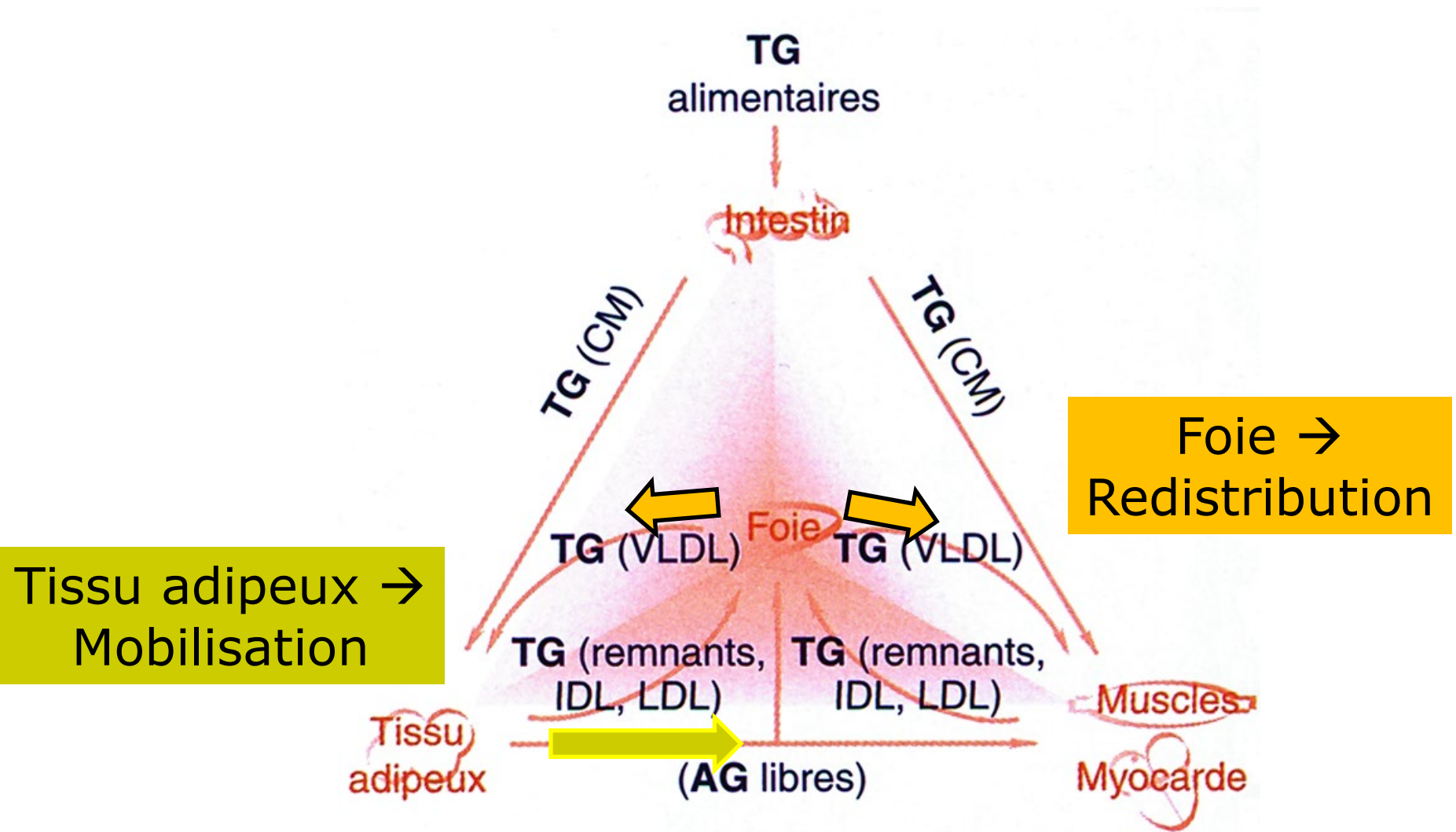
# Métabolisme des triglycérides

Intestin →  
Alimentation



Foie →  
Redistribution

# Métabolisme des triglycérides



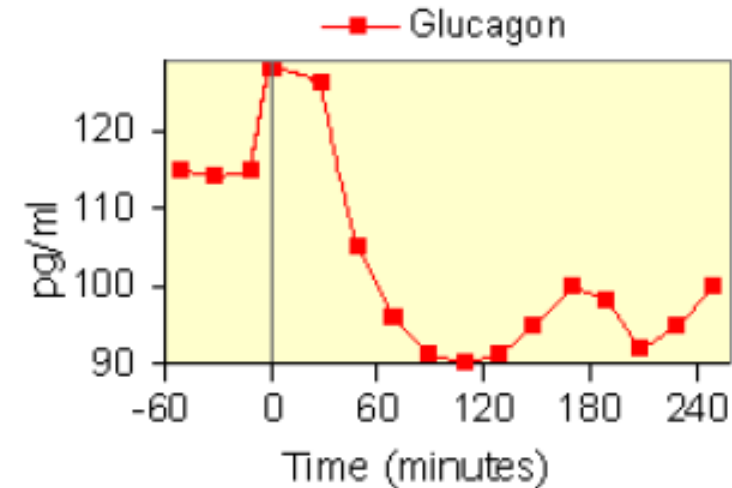
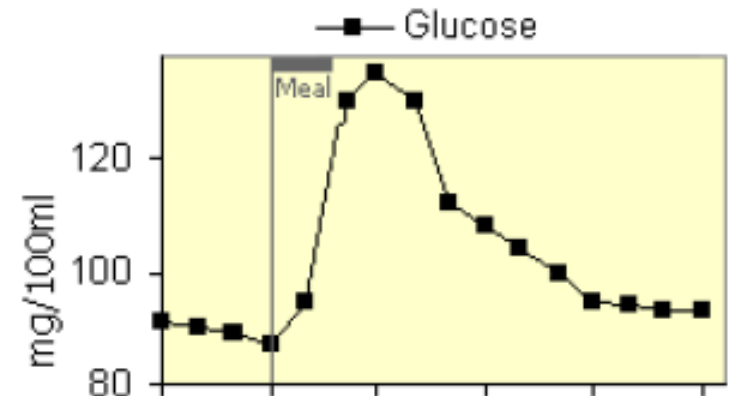
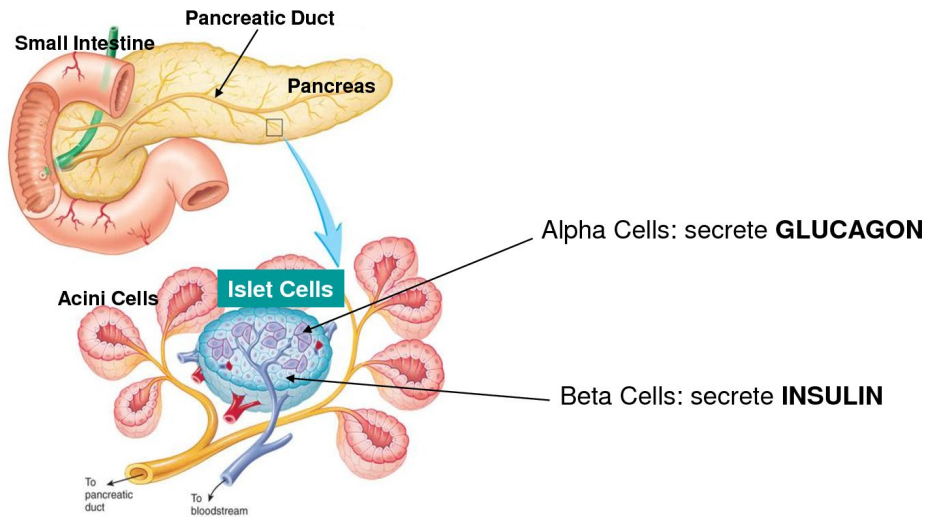
# Synthèse ou dégradation des triglycérides?

- **Post-prandial** (après un repas): synthèse, lipogenèse, stockage dans les adipocytes. Stimulé par **l'insuline**.
- **Jeûne**: lipolyse, dégradation, distribution aux tissus consommateurs. Stimulé par le **glucagon**.
- **Exercice musculaire**: l'état énergétique entraîne une lipolyse. Stimulé par **l'adrénaline**.

# Concentrations sanguines des hormones pancréatiques à l'état post-prandial:

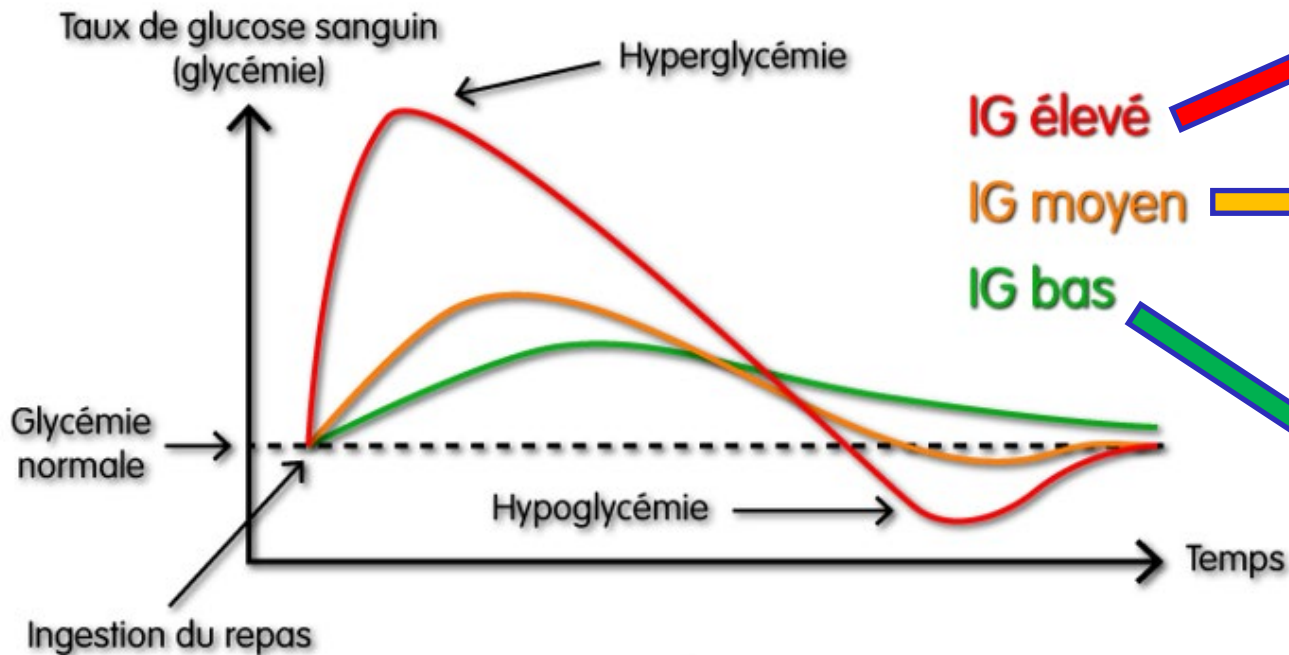
dépend de la charge et de la  
vitesse avec laquelle les glucides  
sont digérés et passent dans le  
sang (= indice glycémique)

Insulin & Glucagon are synthesized in pancreatic islet cells



# Indice glycémique (IG) et stimulation de la synthèse de lipides par l'insuline

*Exemple d'une banane verte à mûre:*



IG élevé

IG moyen

IG bas



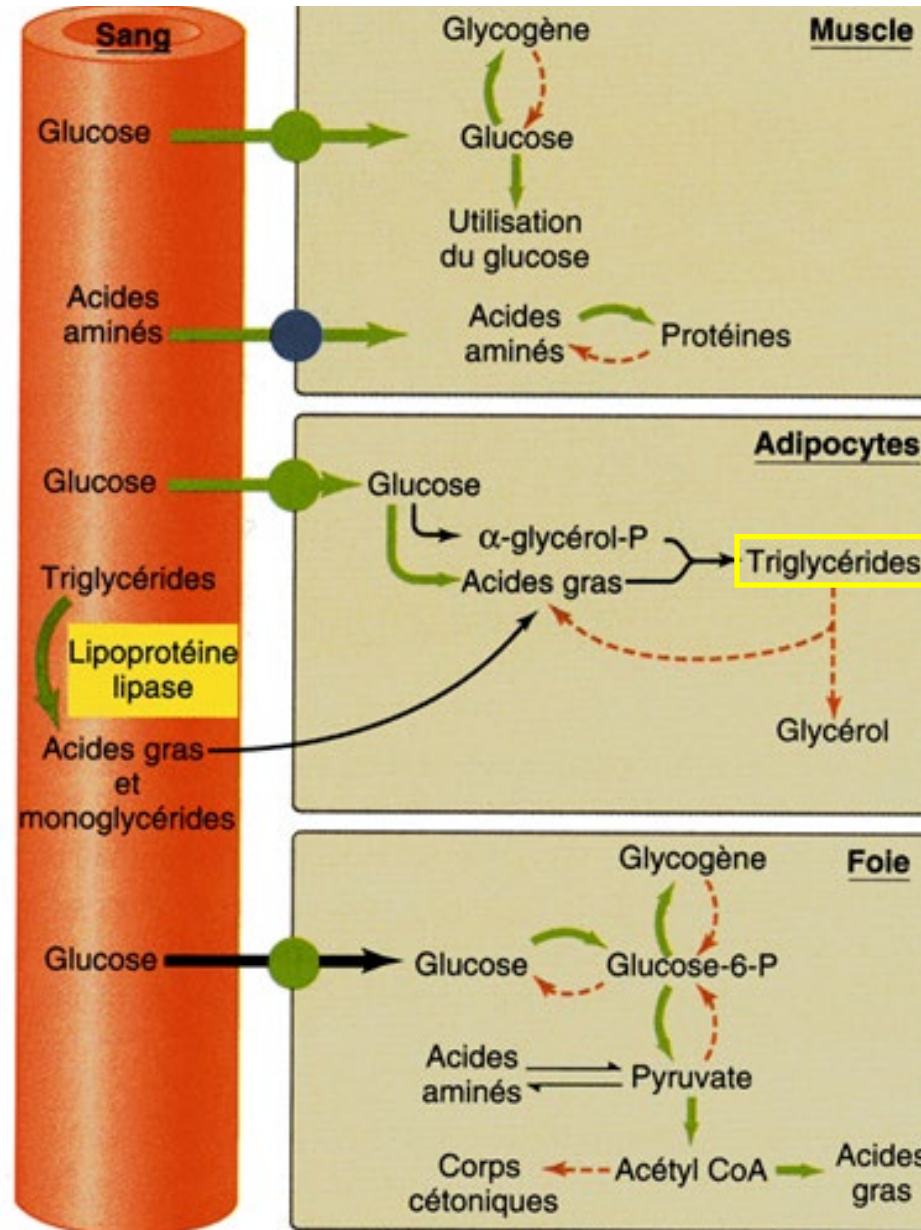
IG élevé → forte sécrétion d'insuline → stimulation de la synthèse de lipides

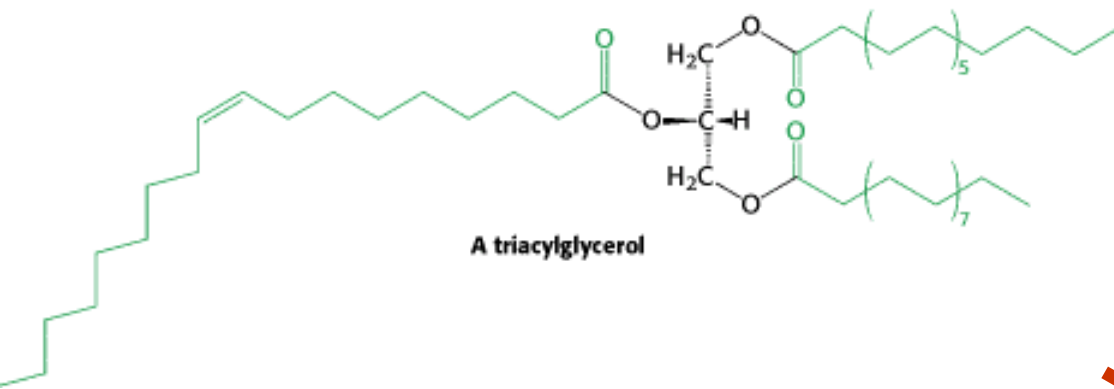
# Voies stimulées par l'insuline versus le glucagon

Glycogénèse

Lipogénèse

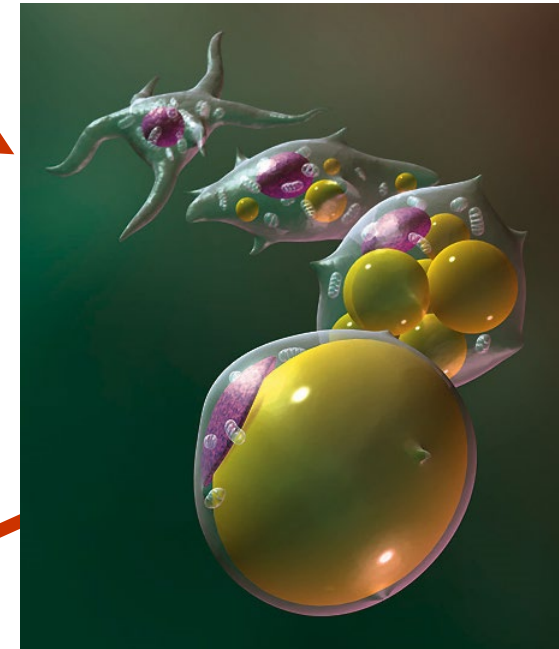
Glycogénèse





**Glycérol saturé en acides gras = triglycéride**

**Stockage des acides gras sous forme de graisse neutre: triglycérides**



**Adipocyte saturé de dépôts en triglycérides**

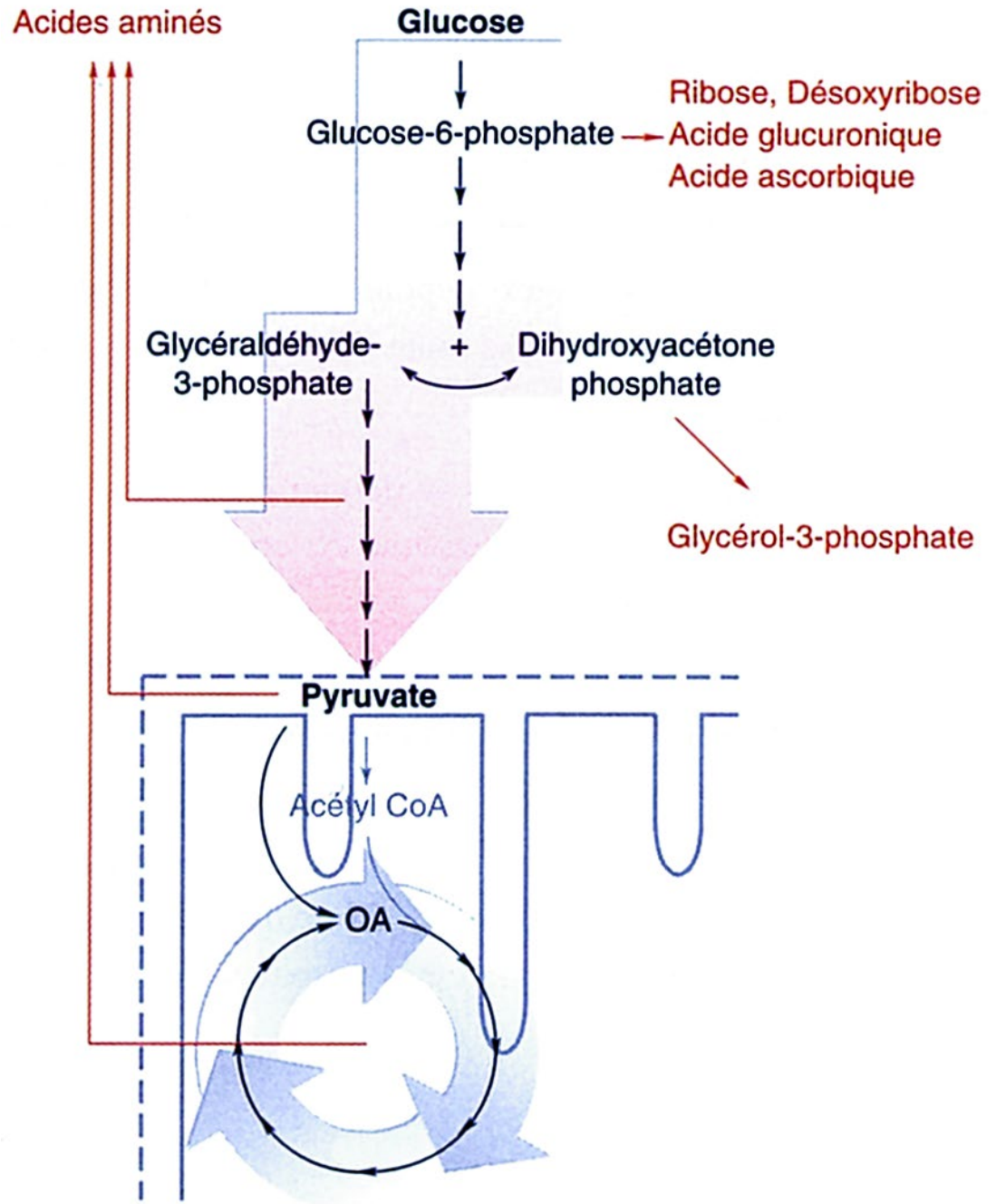


**Rat saturé en adipocytes**

# Synthèse des triglycérides

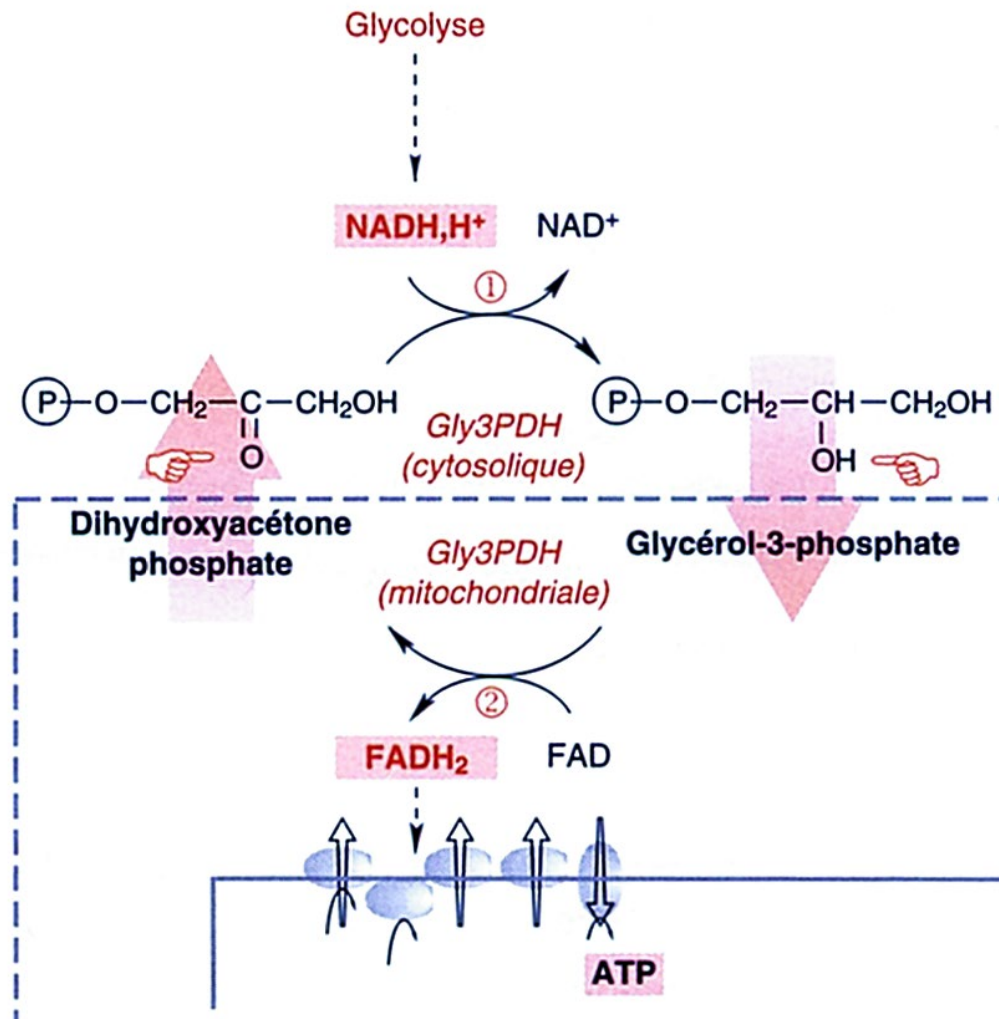
- Les **substrats** (acides gras + glycérol) doivent être sous forme activée.
- **Acides gras**: activés en acyl-CoA
- **Glycérol**: activé en glycérol-3-phosphate (en 2-monoglycéride dans les cellules de l'intestin)

# La glycolyse fournit des précurseurs de molécules complexes



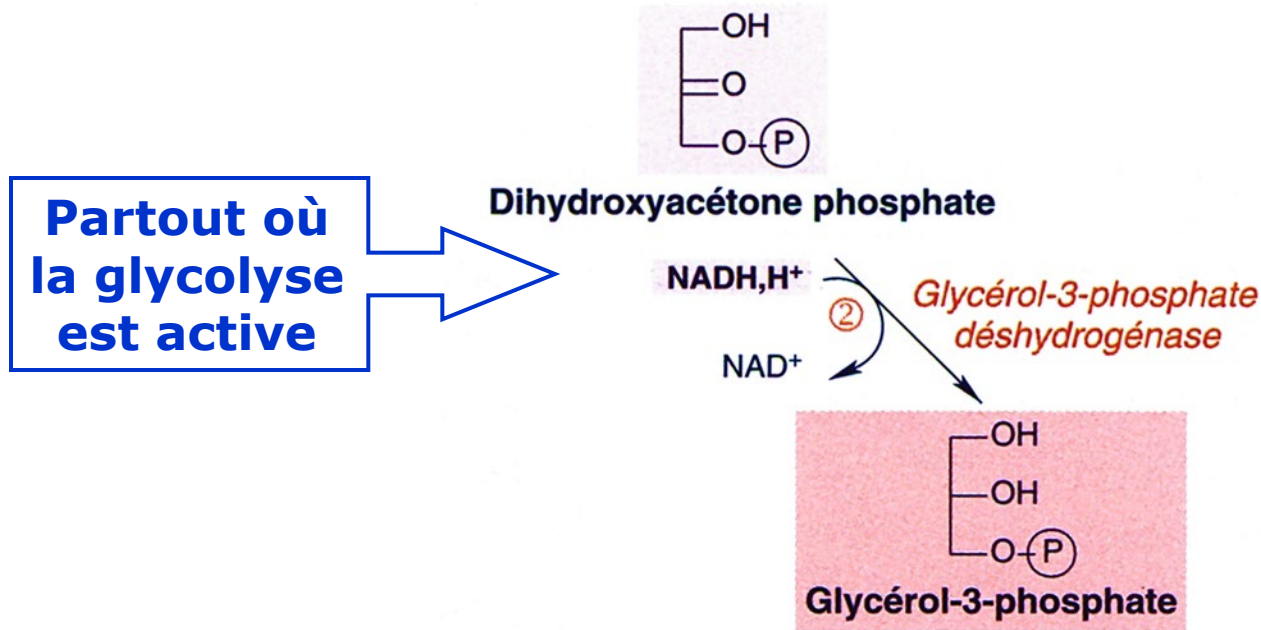
# Réoxydation du NADH en NAD<sup>+</sup> par les navettes

## Navette glycérophosphate



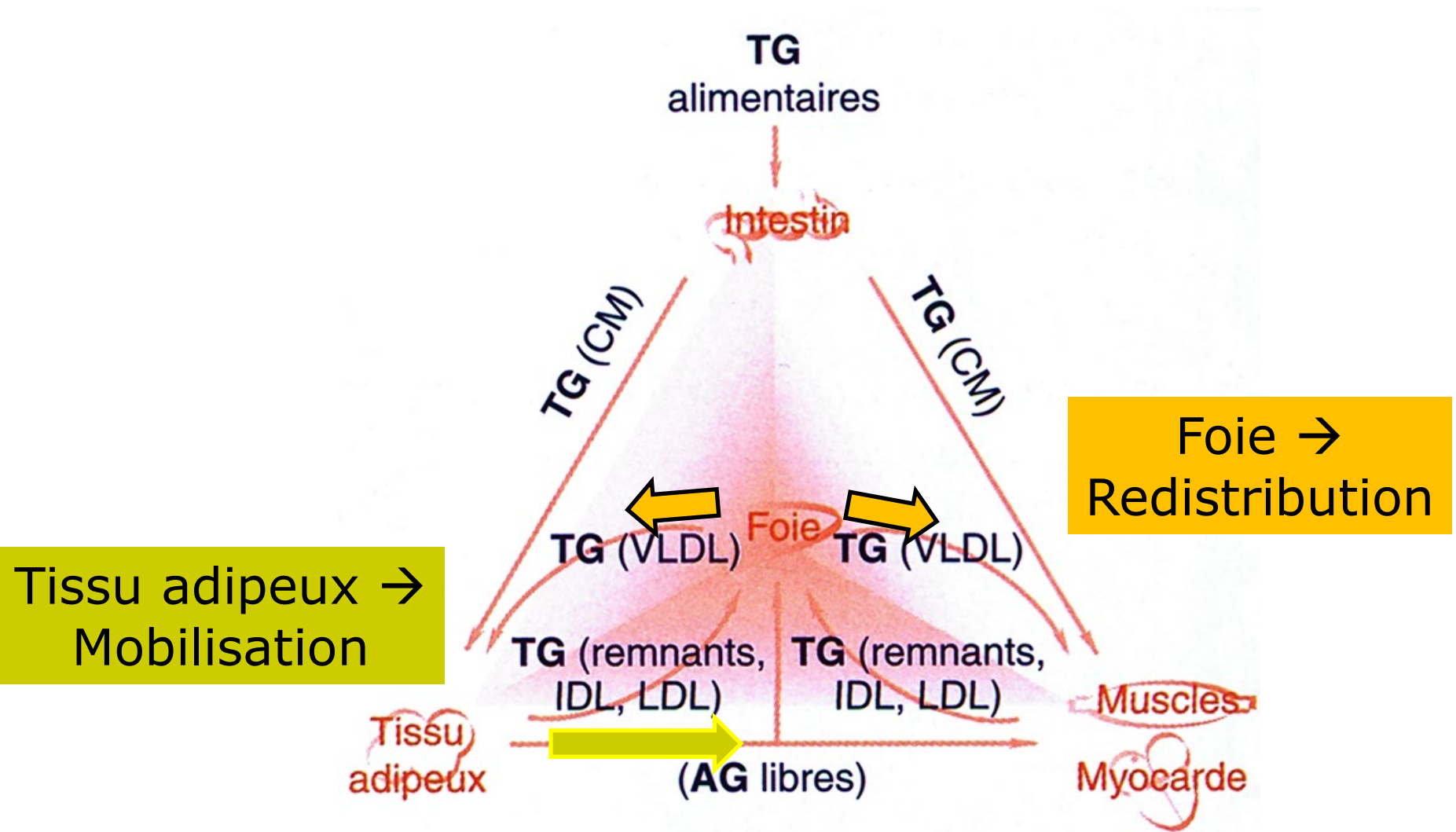
# Synthèse des triglycérides

**Glycérol:** activé en glycérol-3-phosphate



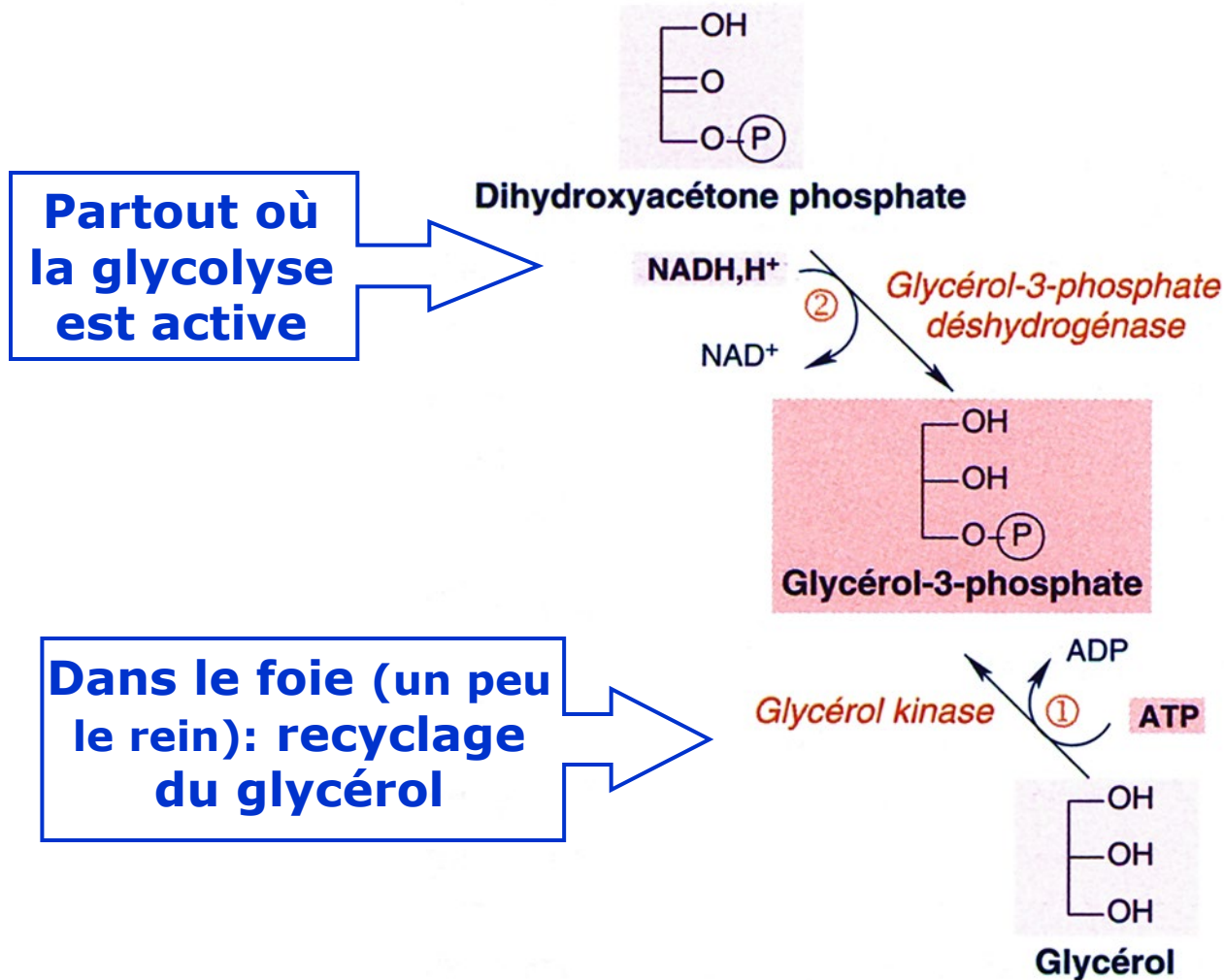
Problème: si la glycémie est trop basse pour assurer une glycolyse active, comment fait le foie pour produire des TG destinés à être redistribués aux autres tissus?

# Métabolisme des triglycérides



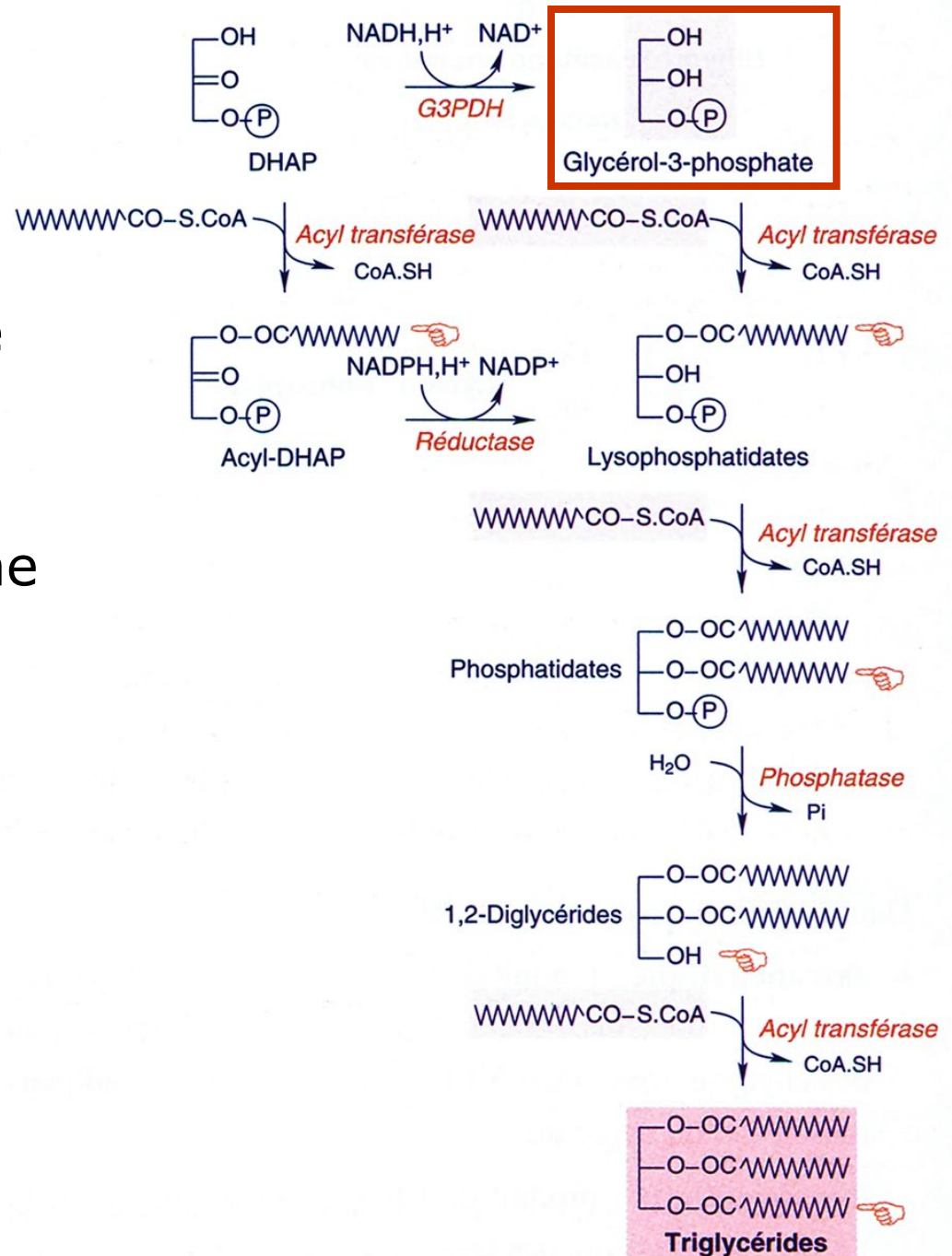
# Synthèse des triglycérides

**Glycérol:** activé en glycérol-3-phosphate



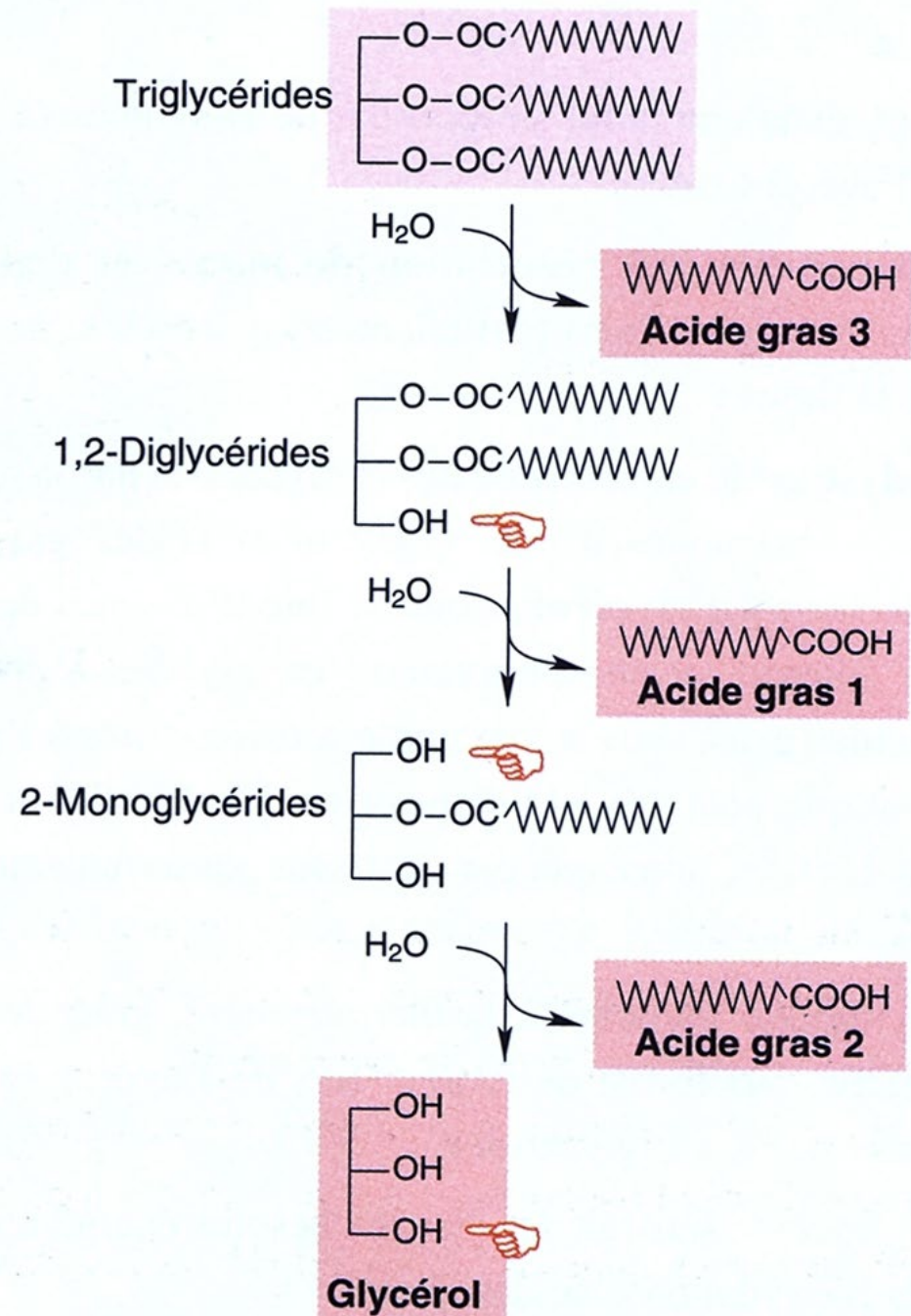
# Synthèse des triglycérides

Les acides gras sous forme activée d'acyl-CoA sont ajoutés au « squelette » glycérol-3-phosphate par une série d'*acyl-transférases* (dont l'ensemble est parfois dénommé *TG synthase*)



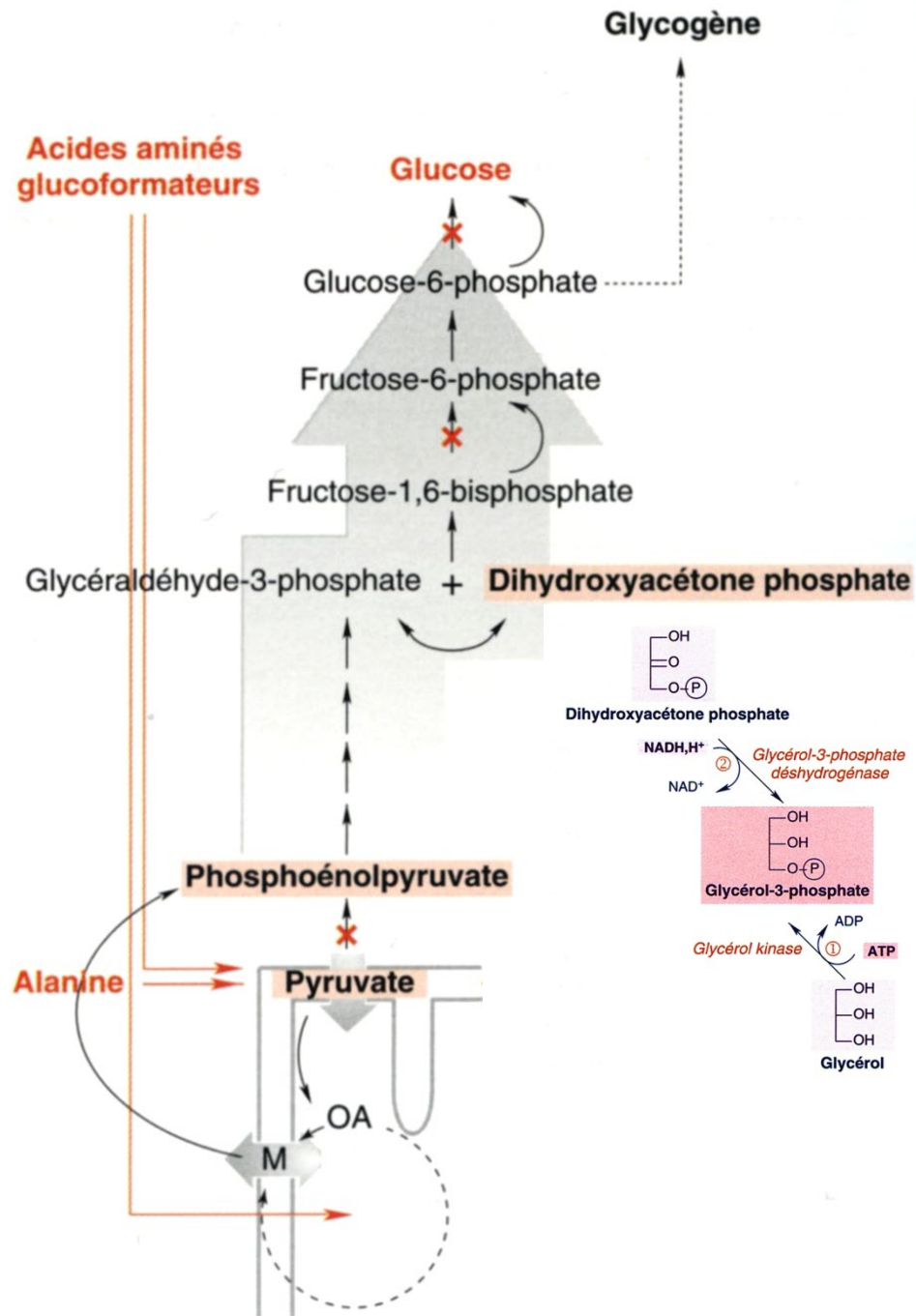
# Catabolisme d'un triglycéride

- Produit 3 acides gras + 1 glycérol
- Catalysé par une lipase (hydrolyse de la liaison ester)



# Devenir du glycérol

- Diffusion libre (molécule amphiphile)
- Captation par le foie
- Phosphorylation par la glycérol kinase
- Soit formation de triglycérides
- Soit utilisation pour la néoglucogénèse



# Catabolisme des triglycérides

## Trois classes de lipases « tissu-spécifiques »

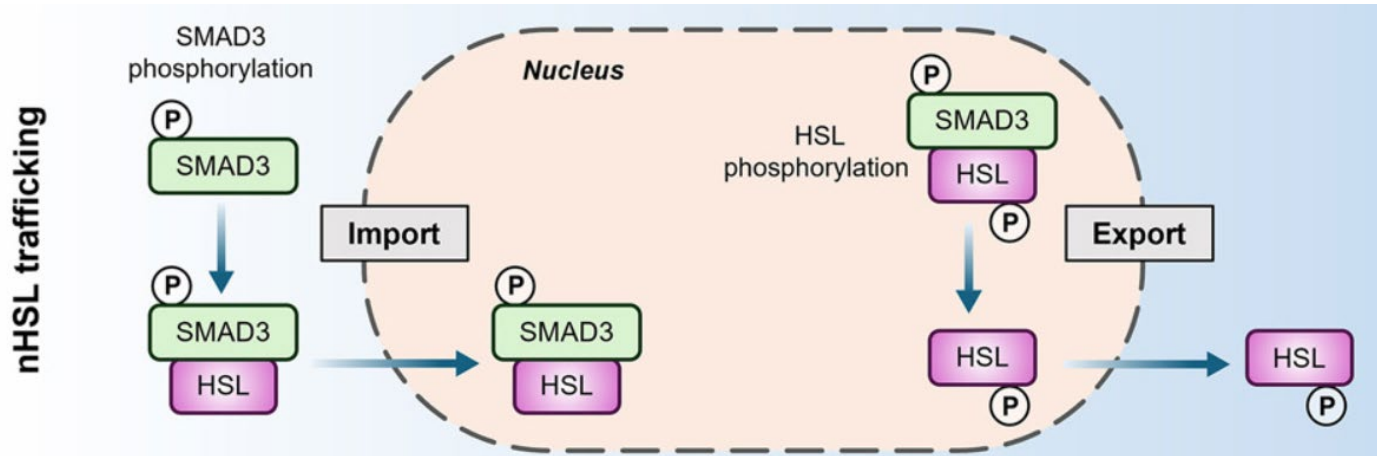
- **Lipase pancréatique**: agit dans la lumière intestinale (digestion)
- **Lipoprotéine lipase**: agit dans la circulation sanguine en libérant les acides gras transportés sous forme de triglycérides par les lipoprotéines
- **Triglycéride lipase (cellulaire)**: implique plusieurs lipases, dont une lipase hormono-sensible dans les adipocytes [*Adipocyte TriGlyceride Lipase (ATGL, ubiquitaire), Hormone-Sensitive Lipase (HSL, adipocytes), MonoGlyceride Lipase (MGL, ubiquitaire)*].



**Triglycéride lipase (cellulaire)** implique plusieurs lipases.

L'énigme de la lipase hormono-sensible dans les adipocytes:

- ❖ Véritablement régulée par des hormones (glucagon) ?
- ❖ Paradoxe, son absence induit une lipodystrophie, soit adipocytes vidés de graisses (mais foie stéatosique).
- ❖ Localisation alternée cytosol ⇔ noyau ?

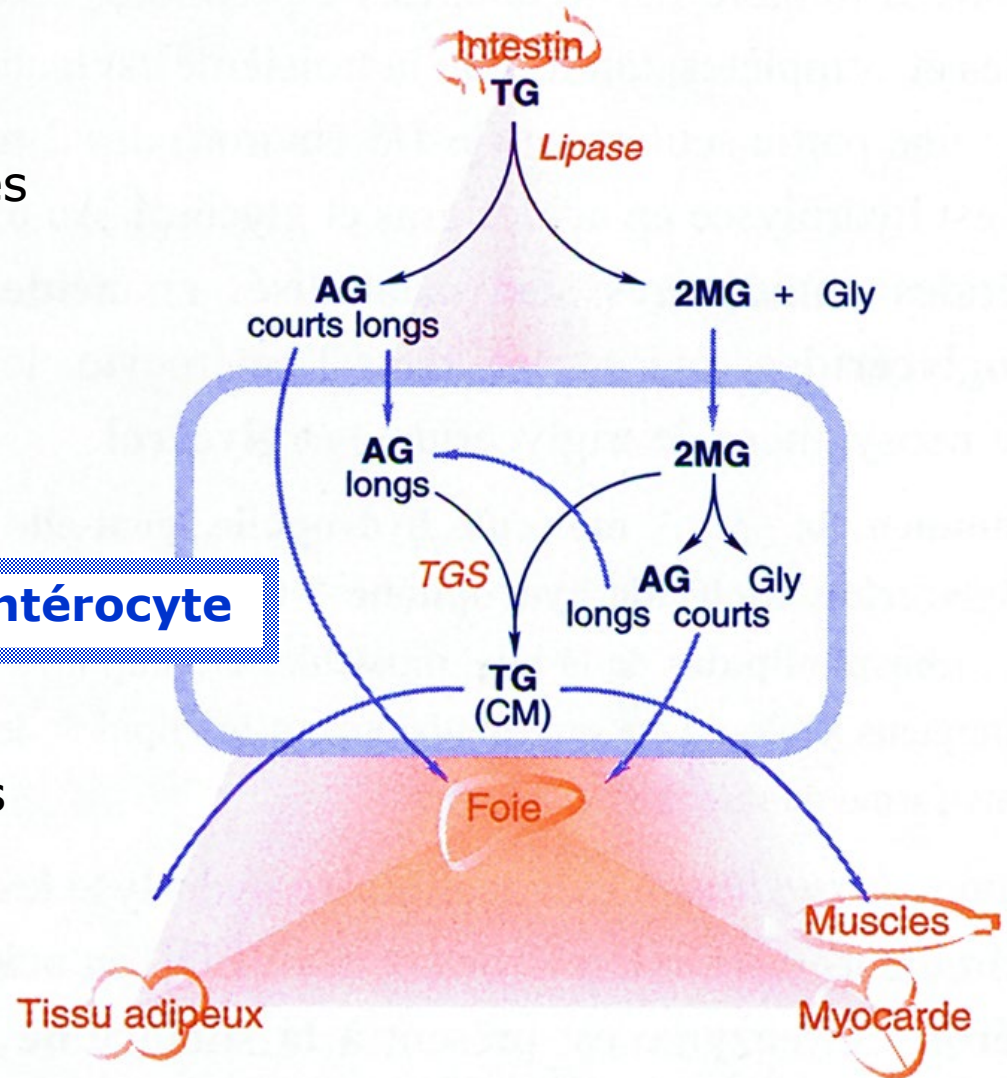


Dufau *et al.* 2025 Cell Metab.

**Hors objectifs !**

# Métabolisme des triglycérides: intestin

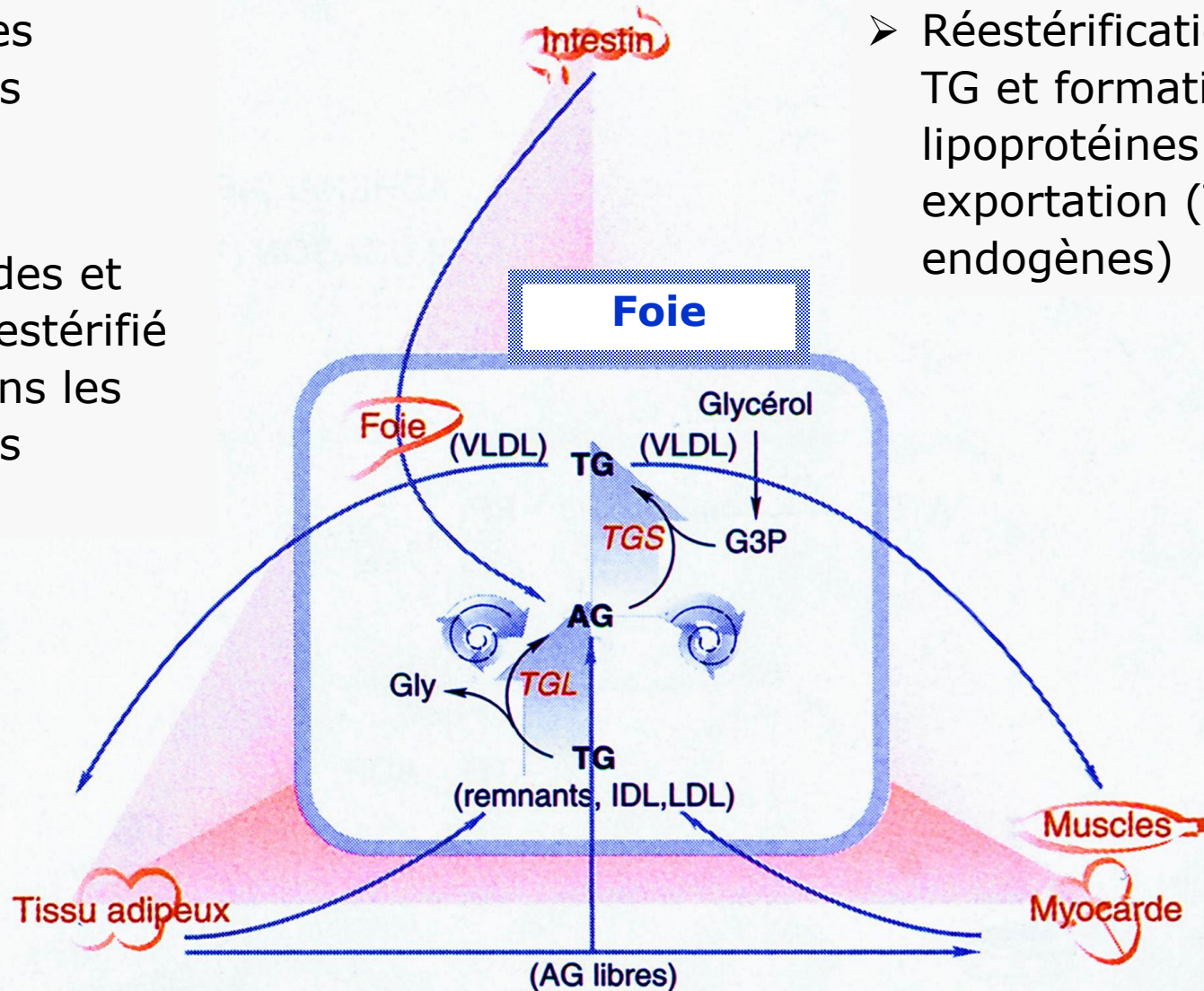
- **Lipase pancréatique:** dans la lumière intestinale hydrolyse les triglycérides alimentaires en deux acides gras libres et un 2-monoglycéride (AG + 2-MG)
- Captation des AG + 2-MG par les **cellules absorbantes** intestinale (entérocytes)
- **Entérocytes:** reformation (néosynthèse) des triglycérides
- Formation et exportation (lymphe → sang) des **chylomicrons** (CM)



## Origines des acides gras :

- Tissu adipeux
- Libérés des TG après captation des lipoprotéines résiduelles
- Libérés des phospholipides et cholestérol estérifié présents dans les lipoprotéines résiduelles

# Métabolisme des TG: le foie



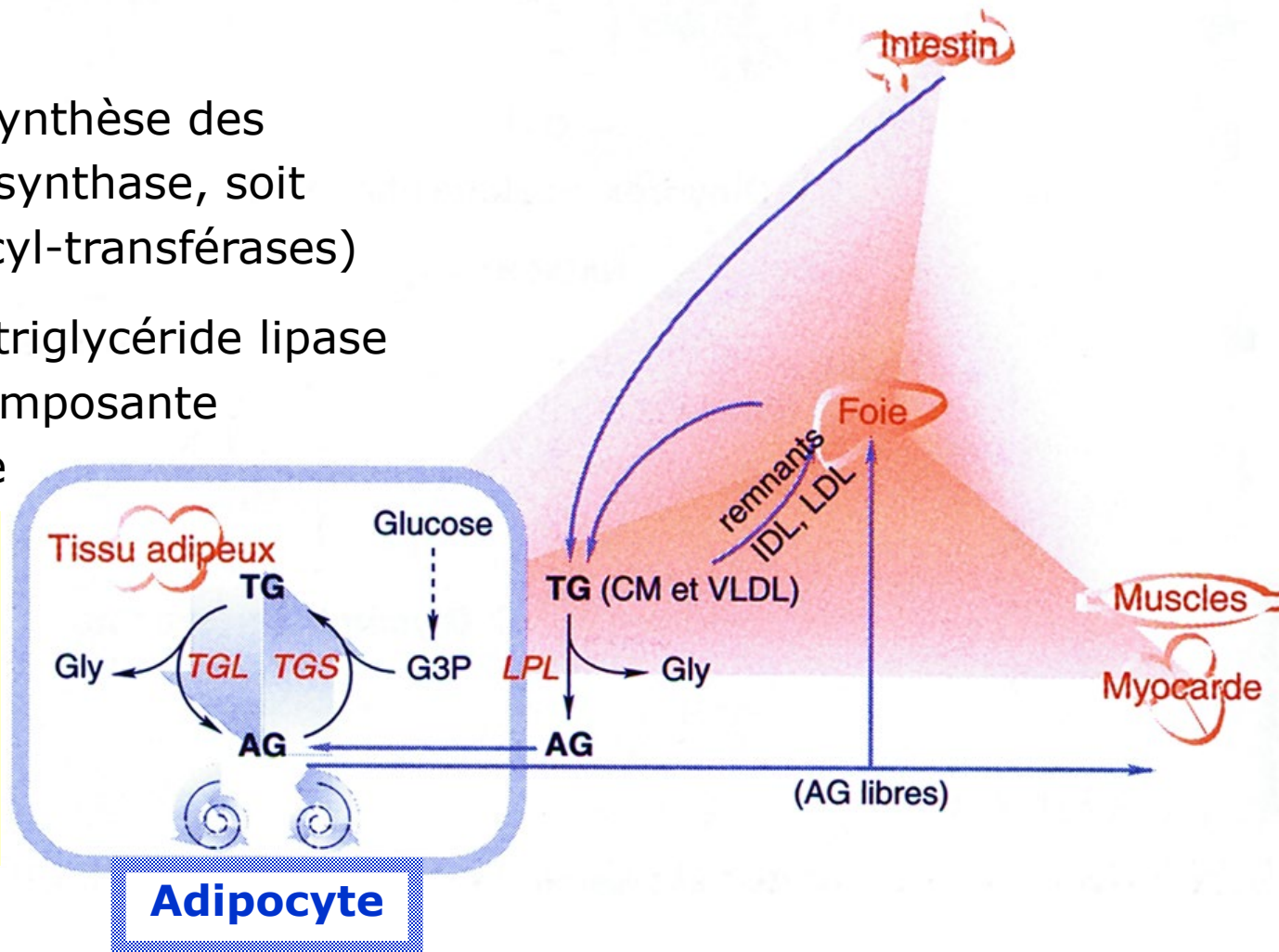
## Devenir des acides gras :

- Substrats énergétiques
- Réestérification en TG et formation de lipoprotéines pour exportation (TG endogènes)

# Métabolisme des triglycérides: adipocytes

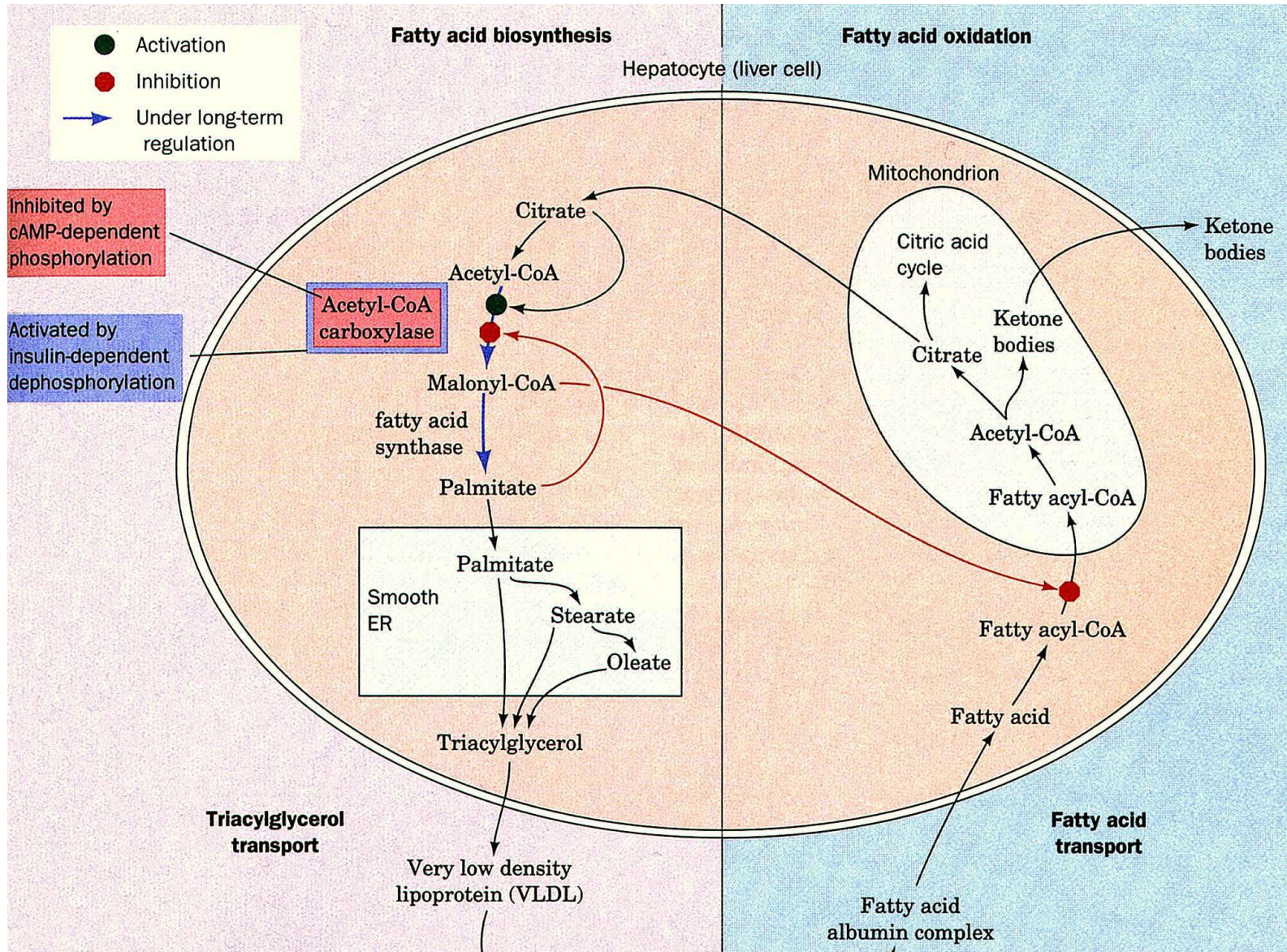
- **Lipoprotéine lipase** (LPL): permet le transfert d'acide gras depuis les lipoprotéines (CM et VLDL) du sang à l'adipocyte
- **Lipogenèse**: resynthèse des triglycérides (TG synthase, soit l'ensemble des acyl-transférases)
- **Lipolyse**: par la triglycéride lipase cellulaire et sa composante hormono-sensible

*Mais le glucagon ne permet pas de contrecarrer une action de l'insuline. Il faut donc une baisse d'insuline pour stimuler la lipolyse.*

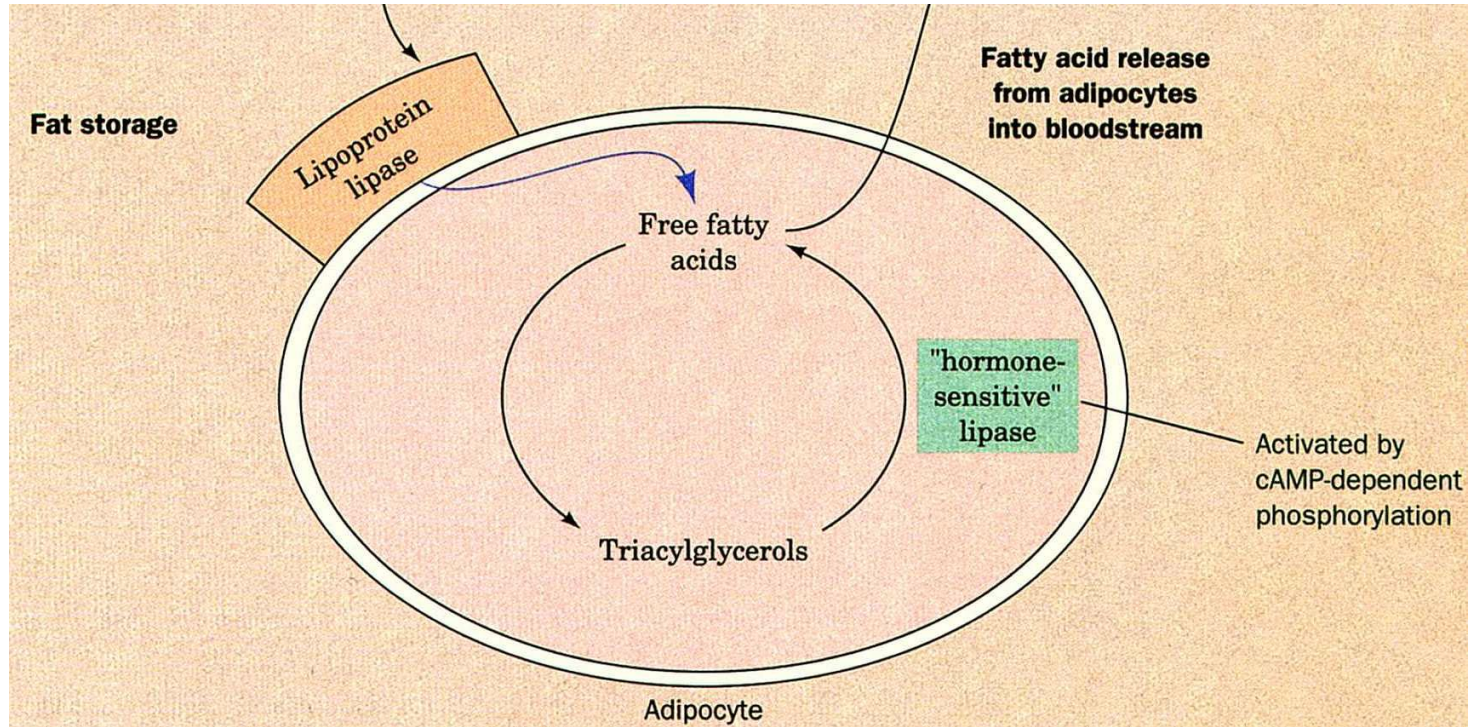




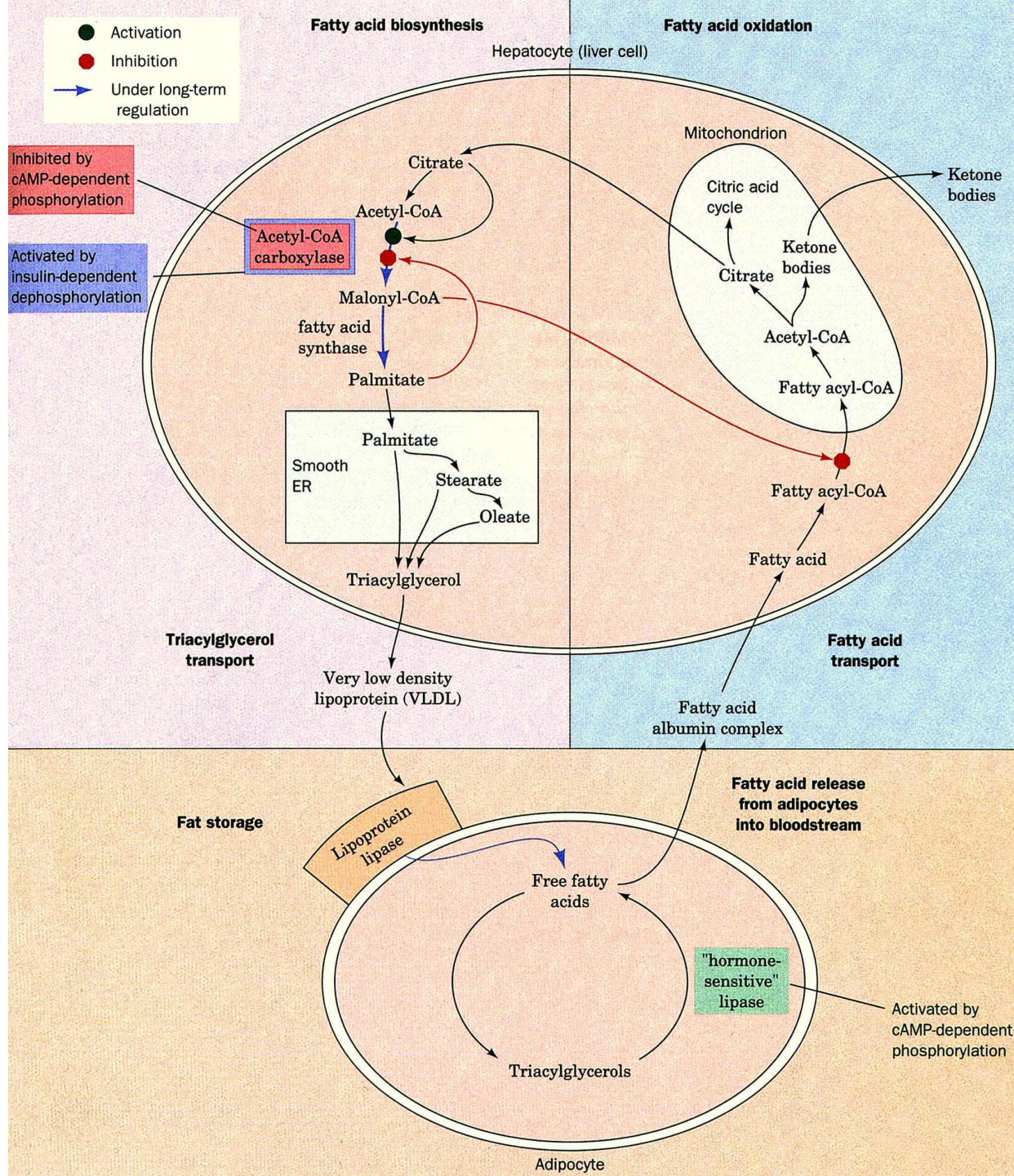
# Régulation du métabolisme lipidique: le foie



# Régulation du métabolisme lipidique: l'adipocyte



# Métabolisme lipidique: du foie à l'adipocyte et inversement



# Obésité... rien de nouveau



Syndrome **3S**  
(Sugar-Screen-Soda)  
**21<sup>ème</sup> siècle**

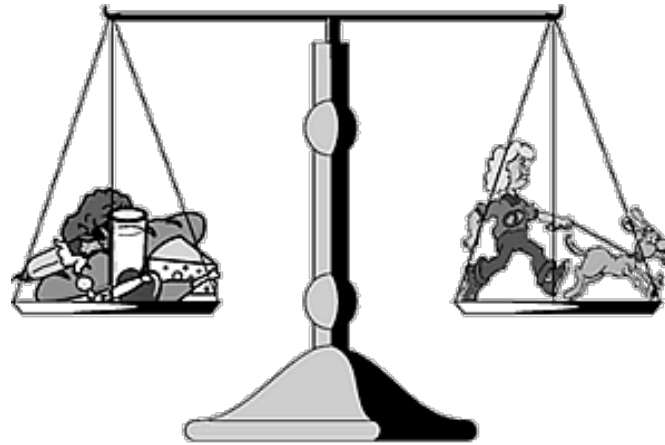


Alessandro dal Borro (par  
Andrea Sacchi), **17<sup>ème</sup> siècle**

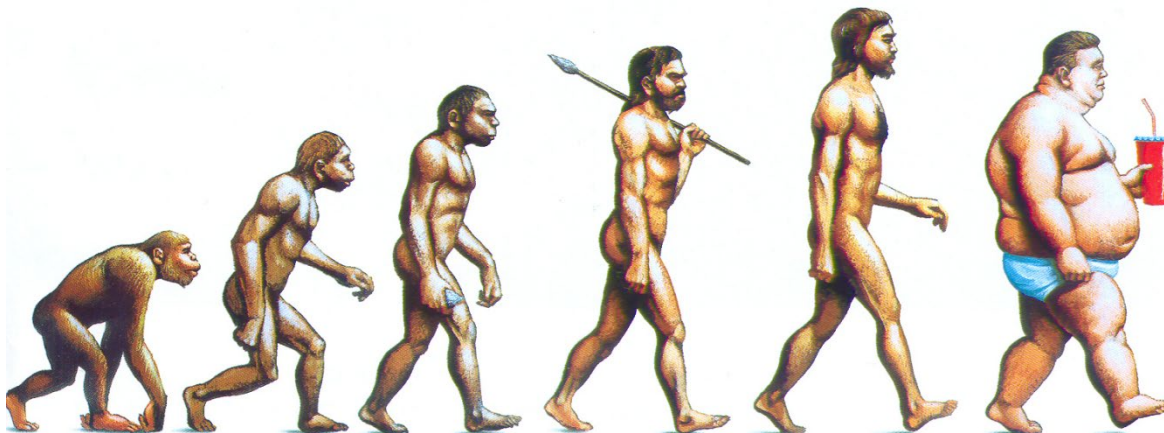


*Venus de Willendorf*  
**23'000 avant J.C.**

# Balance énergétique

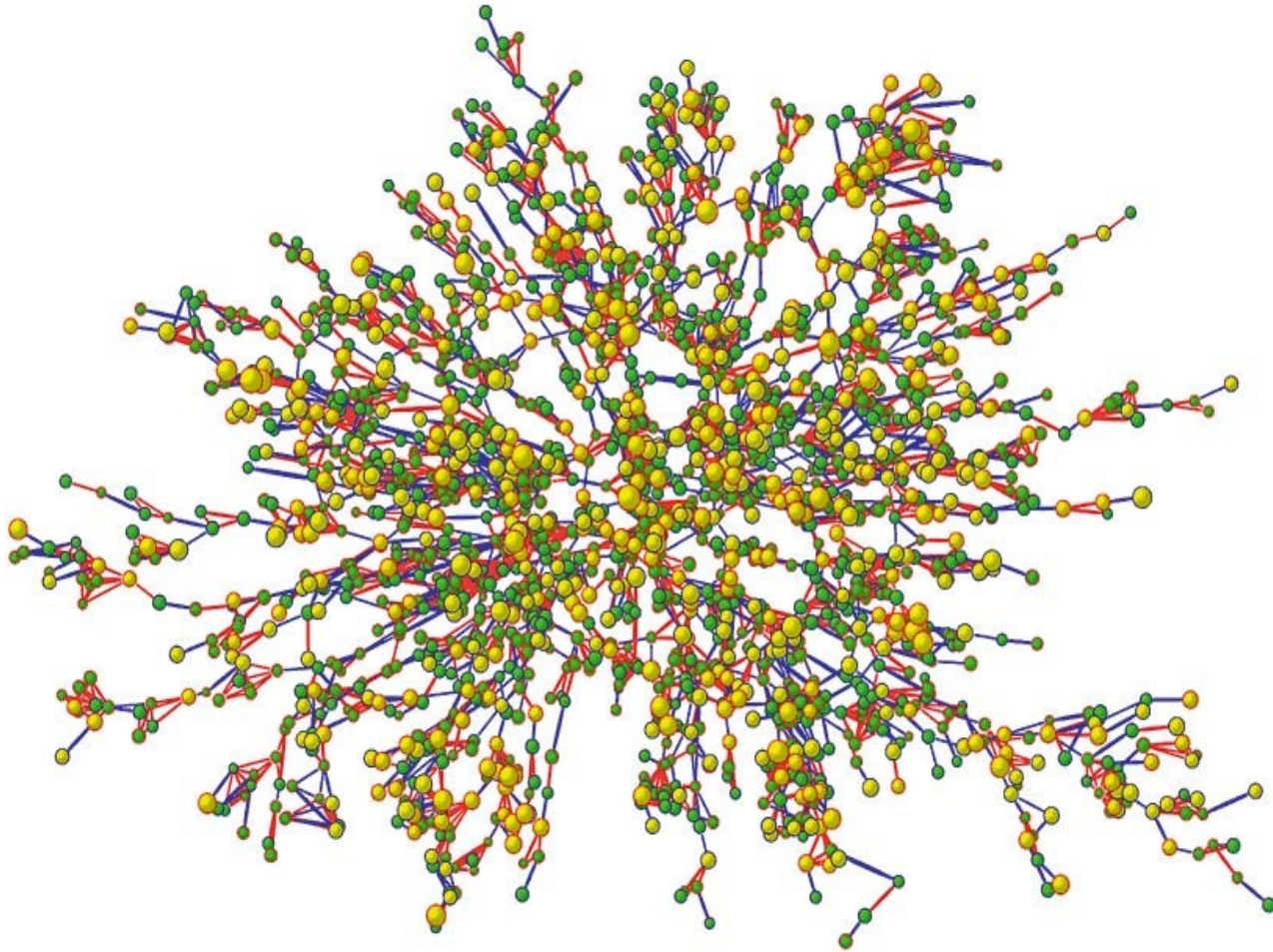


**Trop de calories ou pas assez d'exercice?  
Ou les deux? Ou un autre facteur?**



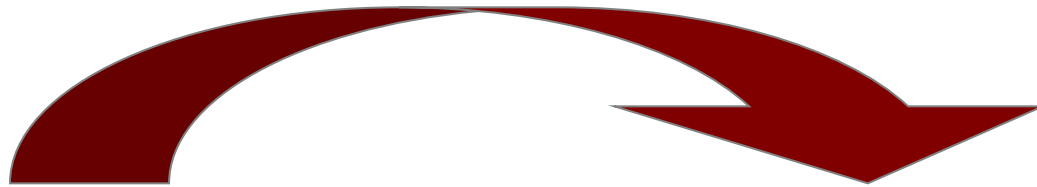
 X 365  
= 7.5kg graisse

# Contagion sociale: réseau social de l'étude Framingham Heart Study (état en 2000, 1 cercle= 1 personne, jaune BMI>30)

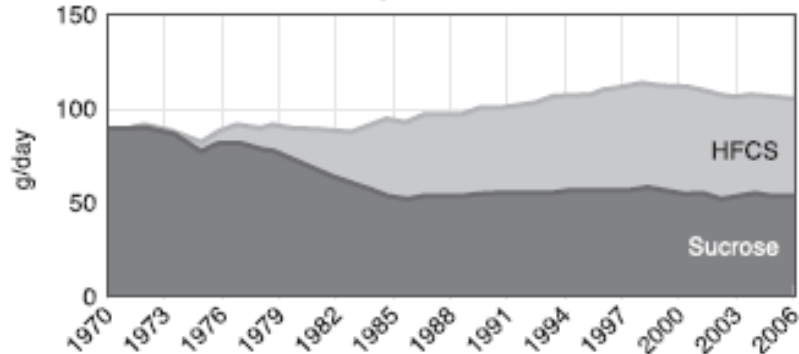


# Sucres

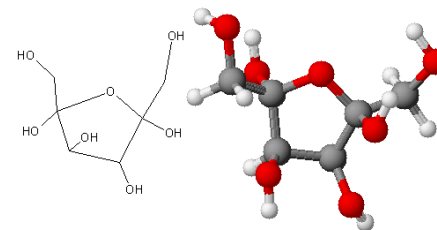
# Graisses



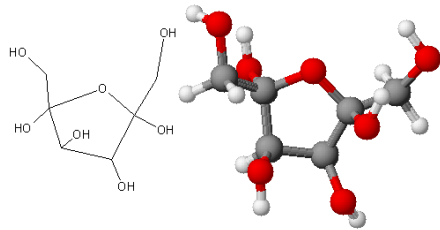
**A** Sucrose and HFCS consumption in the U.S.



## Fructose ... l'édulcorant de choix



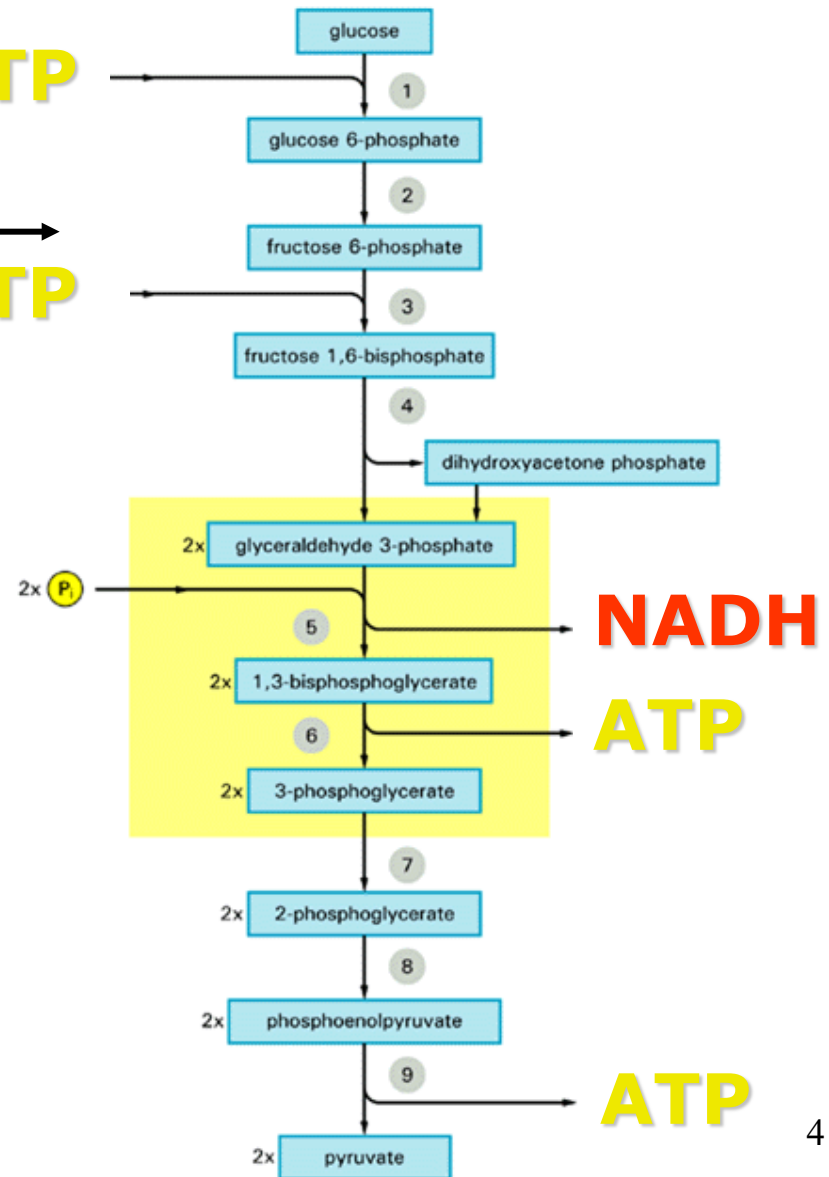
# Fructose ... comment entrer dans la glycolyse ?



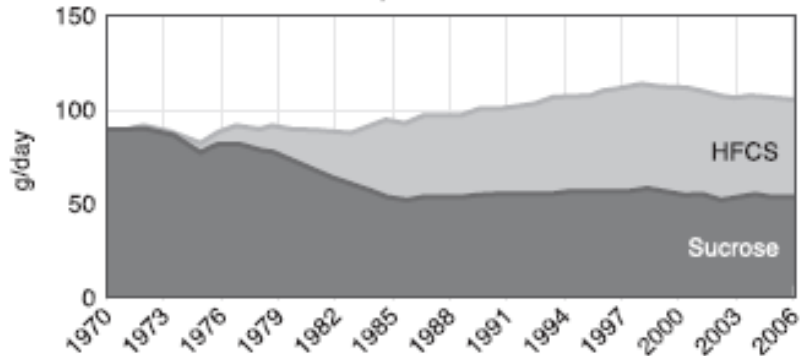
?

ATP

ATP



**A** Sucrose and HFCS consumption in the U.S.



*Physiol Rev* 90: 23–46, 2010



# Contribution du fructose dans la synthèse des lipides (sodas → obésité)

- Le fructose est **métabolisé** essentiellement par le **foie**.
- Pratiquement seul le foie exprime la **fructokinase**
- Le fructose induit la **synthèse de lipides hépatiques**
- En stimulant la lipogenèse, le fructose favorise la **stéatose hépatique** et la **résistance à l'insuline**.
- Le fructose ne stimule **pas** directement la sécrétion **d'insuline** par les cellules  $\beta$ -pancréatiques → **manque** sentiment de **satiété**
- Le fructose est massivement utilisé dans **l'industrie alimentaire** comme édulcorant (sodas, exhausteur de goût)
- Bonne corrélation entre l'apparition du fructose dans **l'alimentation industrielle** et l'augmentation de **l'obésité**