

véhicule des vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K) et source d'acides gras polyinsaturés essentiels (anciennement vitamine F).

● Le transport plasmatique

L'**hydrophobicité** des acides gras et des triglycérides est à cet égard un inconvénient : comment ces molécules apolaires peuvent-elles circuler dans le milieu polaire sanguin ?

- De faibles quantités d'acides gras sont solubilisées par liaison à l'albumine sérique.
- **La quasi totalité des acides gras sont, sous forme de triglycérides, incorporés dans des structures macromoléculaires hydrosolubles, les lipoprotéines.**

Mais ni les triglycérides, ni les lipoprotéines ne peuvent franchir la barrière membranaire des cellules qui stockent ou consomment les acides gras : ces derniers doivent être préalablement libérés des triglycérides incorporés dans les lipoprotéines vectrices.

● Le stockage intracellulaire

Les **triglycérides** constituent le **stock d'acides gras le plus important de l'organisme**, localisé essentiellement dans le **tissu adipeux** (plus de 10 % environ du poids corporel, soit, chez un homme de 70 kg, 8 kg de triglycérides se décomposant en 1 kg de glycérol et 7 kg d'acides gras). Ces réserves permettent à l'Homme de survivre sans manger (mais pas sans boire !) pendant 2 ou 3 mois.

Des triglycérides musculaires constituent une petite réserve énergétique, quantitativement voisine de celle du glycogène (15 g par kg de muscle, soit $70 \text{ kg} \times 40 \% \times 15 \text{ g} = 450 \text{ g}$) ; elle peut être accrue de 2 à 3 fois par l'entraînement musculaire.

Les triglycérides sont également stockés dans les graines de nombreux Végétaux, fournissant énergie et précurseurs de synthèse lors de la germination.

Ces acides gras, une fois libérés dans le sang capillaire, sont les substrats énergétiques préférentiels des muscles, du myocarde et du foie (d'autres organes les consomment, à un moindre degré : le cortex rénal, les testicules...). De plus, ils fournissent les unités acétyles nécessaires à de nombreuses synthèses qui ont lieu dans le foie.

Pourquoi les acides gras, sous forme de triglycérides, sont-ils la forme privilégiée de réserve énergétique ?

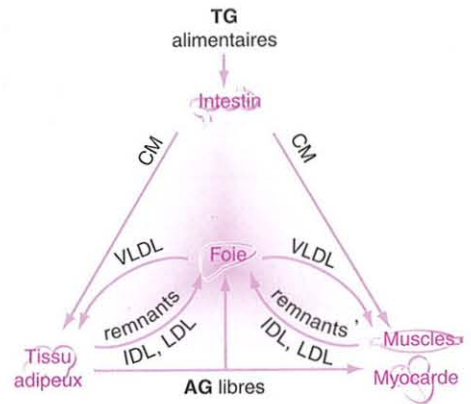
- + D'une part parce qu'ils sont plus **réduits** que les glucides : le rendement énergétique de l'oxydation complète (en CO_2 et H_2O) de 1 g de lipides est plus de 2 fois supérieur à celui de 1 g de glucides (9 kcal *versus* 4 kcal) ;
- + d'autre part parce qu'ils sont **anhydres**. Les glucides sont hydrophiles, donc hydratés : 1 g de glycogène retient 2 g d'eau. Les lipides

sont hydrophobes, donc anhydres. Ainsi 1 g de lipides anhydres équivaut énergétiquement à 6 g de glycogène hydraté. Les 7 kg d'acides gras stockés sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux d'un homme de 70 kg équivalent énergétiquement à 42 kg (6 x 7) de glycogène (hydraté). Si ce stock énergétique était sous forme glucidique, le poids corporel de l'homme serait augmenté de 35 kg (42 - 7), soit de 50 %.

Pourquoi les acides gras sont-ils stockés sous forme de triglycérides ?

- + D'une part parce que les triglycérides sont des graisses neutres (le caractère acide des acides gras est masqué) ;
- + d'autre part parce que, et cela de façon générale, une molécule de haut intérêt biologique doit être stockée sous une forme différente : le contrôle du passage de l'une à l'autre par des voies distinctes permet l'adaptation de l'offre en cette molécule à la demande de l'organisme.

15.3 OÙ et AVEC QUOI ?



Le **métabolisme** des triglycérides a lieu principalement dans l'**intestin**, le **tissu adipeux**, les **muscles** et **myocarde**, et le **foie** :

- Dans l'**intestin** : les acides gras d'origine alimentaire (issus de l'hydrolyse des triglycérides, des phospholipides et des esters de cholestérol) sont incorporés sous forme de triglycérides dans les chylomicrons à destination du lieu de stockage, le tissu adipeux, et des lieux de consommation, les muscles et le myocarde.
- Dans le **tissu adipeux** :
 - + sont stockés sous forme de triglycérides (lipogenèse) les acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons intestinaux et des VLDL hépatiques.
 - + et sont redistribués, à destination des muscles et du myocarde, les acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides adipocytaires (lipolyse).

- Dans les **muscles et le myocarde** : les acides gras sont consommés comme substrats énergétiques ou stockés sous forme de triglycérides.

Dans la glande mammaire en cours de lactation, les acides gras sont exportés sous forme de triglycérides dans le lait.

- Dans le **foie** : les acides gras non utilisés ou provenant du catabolisme des lipoprotéines résiduelles des chylomicrons (les remnants) et des VLDL (les IDL et les LDL) sont remis en circulation sous forme de triglycérides incorporés dans les VLDL à destination du tissu adipeux, des muscles et du myocarde.

15.4 QUAND ?

La direction du métabolisme des triglycérides vers la synthèse ou le catabolisme dépend :

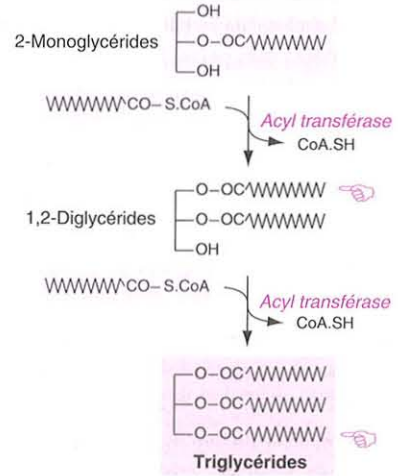
- de l'**état nutritionnel** : par exemple, en période **post-prandiale**, la synthèse l'emporte, qui permet la **lipogénèse** dans le tissu adipeux, tandis qu'en période de **jeûne**, la **lipolyse** approvisionne en acides gras les tissus consommateurs ;
- de l'**état énergétique** : par exemple, au cours de l'**exercice musculaire**, la **lipolyse** fait face à la demande énergétique accrue des tissus consommateurs.

La balance lipogénèse-lipolyse est sous contrôle hormonal complexe (Cf. Plaque 15-2).

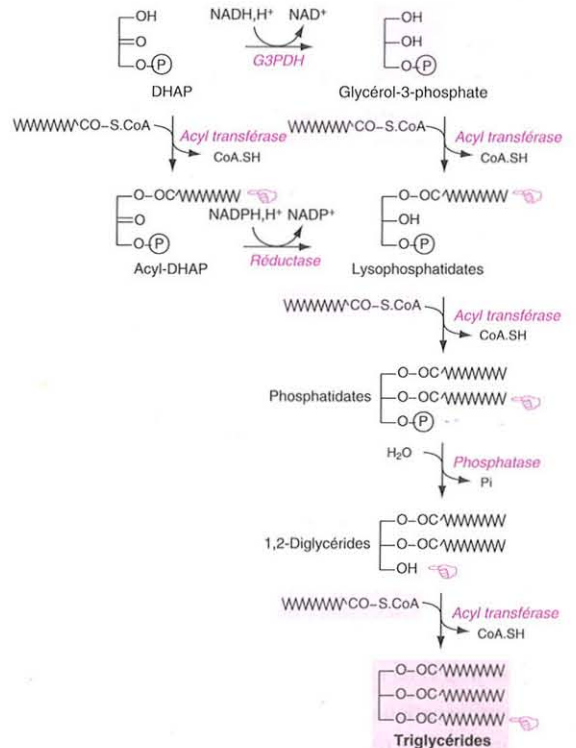
15.5 COMMENT ?

La synthèse des triglycérides

- Les **substrats** de la synthèse des triglycérides sont les **acides gras** et le **glycérol**, l'un et l'autre devant être préalablement activés.
- Les acides gras sont activés en **acyl-CoA** par l'**acyl-CoA synthétase** (Cf. Plaque 13-1).
- Le glycérol, en tant qu'accepteur de groupements acyles, est activé en **2-monoglycéride** ou en **glycérol-3-phosphate**.
 - Le **2-monoglycéride**, dans l'**entérocyte** : l'**acyl-CoA synthétase** précédente et 2 **acyl transférase**s forment un complexe multienzymatique, la **triglycéride synthase**. Les 2-monoglycérides sont issus de l'hydrolyse partielle des triglycérides alimentaires dans la lumière intestinale.



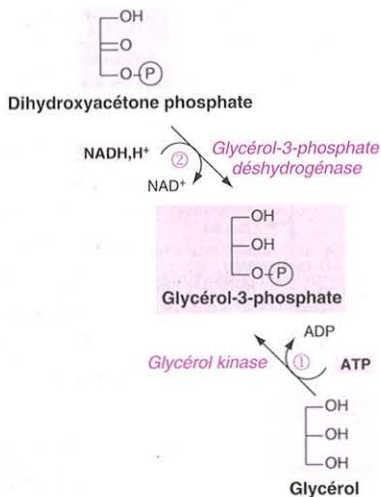
- Le **glycérol-3-phosphate**, dans le **tissu adipeux**, les **muscles**, le **myocarde** et le **foie** : 3 **acyl transférase**s et la **phosphatase** forment la **triglycéride synthase**, complexe multienzymatique lié à la membrane du réticulum endoplasmique lisse.



- + Une voie alternative mène du dihydroxyacétone phosphate au lysophosphatidate en passant par l'acyl-dihydroxyacétone phosphate : dans ce cas, le transfert de groupement acyle précède la réduction.
- + Le phosphatidate est au carrefour de la synthèse des triglycérides et de celle des **glycérophospholipides** (Cf. Chapitre 16).

• Le **glycérol-3-phosphate** accepteur de groupements acyles a 2 origines possibles :

- la réaction ① de **phosphorylation du glycérol**, en présence d'ATP, grâce à la *glycérol kinase*, enzyme essentiellement hépatique ;
- la réaction ② de **réduction du dihydroxyacétone phosphate**, en présence de NADH, H^+ , grâce à la *glycérol-3-phosphate dés-hydrogénase*.



Le **glycérol** est, dans le **foie**, d'origine :

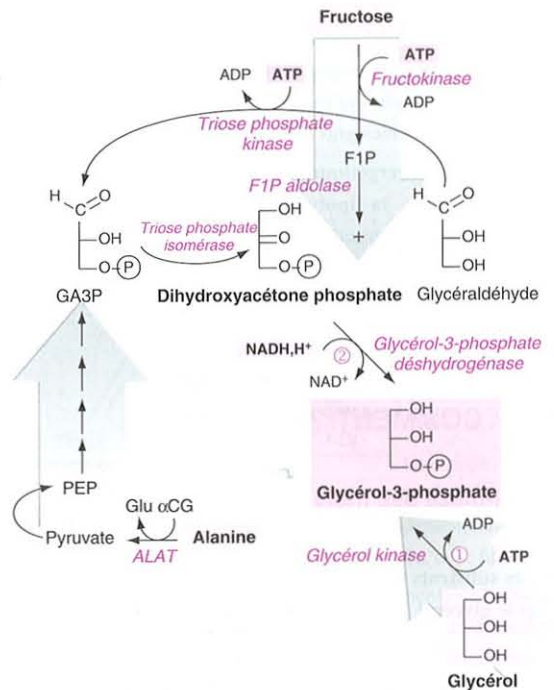
- **extrahépatique** : produit de l'hydrolyse des triglycérides dans la lumière intestinale, dans le tissu adipeux (lipolyse), au sein des chylomicrons et des VLDL au niveau du tissu adipeux, des muscles et du myocarde ;
- **intra-hépatique** : produit de l'hydrolyse des triglycérides des lipoprotéines résiduelles (remnants, IDL, LDL).

Dans le foie, le glycérol ne peut provenir du glucose : le glucose est substrat de la glycogénogenèse, substrat de la voie des pentoses

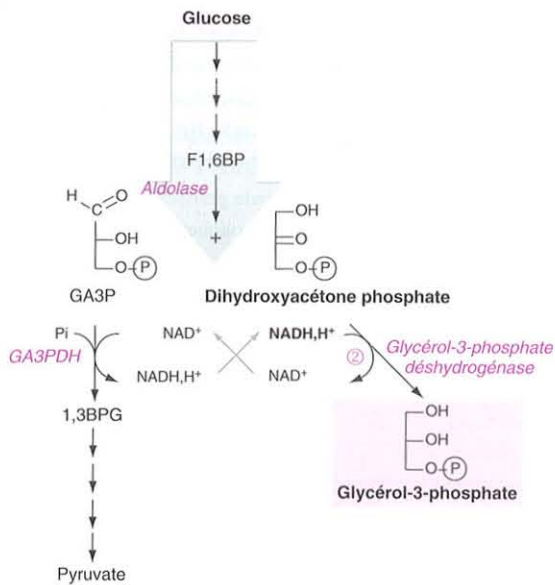
phosphate ou passe dans le sang circulant, mais s'engage peu dans la glycolyse. Par ailleurs, le glycérol est substrat de la néoglucogenèse (Cf. Planche 9-3).

Le **dihydroxyacétone phosphate**, dans le **foie**, provient :

- du **fructose**, en période post-prandiale. En présence d'ATP, le fructose est phosphorylé, grâce à la *fructokinase*, en fructose-1-phosphate. Ce dernier est scindé par la *fructose-1-phosphate aldolase* en dihydroxyacétone phosphate et glycéraldéhyde. Le glycéraldéhyde est phosphorylé par la *triose phosphate kinase* en glycéraldéhyde-3-phosphate, isomérisé par la *triose phosphate isomérase* en dihydroxyacétone phosphate ;
- de l'**alanine**, substrat de la néoglucogenèse.

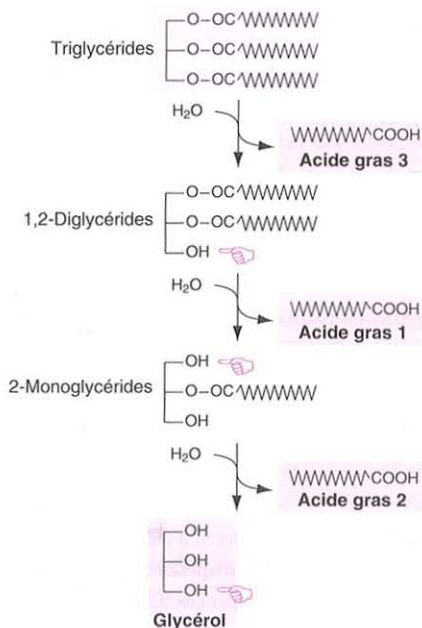


Le **dihydroxyacétone phosphate**, dans le **tissu adipeux**, les **muscles** et le **myocarde**, provient de la **glycolyse**. La réaction de réduction du dihydroxyacétone phosphate en glycérol-3-phosphate est couplée à la réaction d'oxydation du glycéraldéhyde-3-phosphate en 1,3-bisphosphoglycérate (6^{ème} réaction de la glycolyse), cette dernière produisant le NADH, H^+ nécessaire à la première.



Le catabolisme des triglycérides

- Les **produits** du catabolisme des triglycérides sont des **acides gras** et le **glycérol**.



- Trois enzymes différents** ont ces mêmes substrat et produits mais n'ont pas les mêmes localisations ni les mêmes spécificités.

- La **lipase pancréatique** hydrolyse les triglycérides alimentaires dans la lumière intestinale.

La **lipase** est activée par une colipase et des ions calcium.

Les 2 premières réactions sont rapides et complètes, tandis que la troisième est lente et incomplète : une partie seulement (le 1/5 environ) des 2-monoglycérides est hydrolysée en acides gras et glycérol. Au total, les triglycérides alimentaires sont catabolisés en **acides gras**, **2-monoglycérides** (qui seront, dans l'entérocyte, les substrats d'une néosynthèse de triglycérides) et **glycérol**.

Comment la **lipase**, molécule hydrophile, peut-elle agir sur le triglycéride, molécule hydrophobe ? Grâce aux sels biliaires et aux phospholipides de la bile, molécules amphiphiles et véritables détergents biologiques qui émulsionnent les lipides, les dispersant sous forme de micelles.

- La **lipoprotéine lipase extracellulaire** hydrolyse les triglycérides circulants des chylomicrons et des VLDL en **acides gras** et **glycérol**. Cet enzyme est présent à la **surface de l'endothélium capillaire**, surtout au niveau du tissu adipeux, des muscles et du myocarde (et du tissu mammaire en cours de lactation). Les acides gras libérés sont captés par les cellules des tissus cibles.

- La **triglycéride lipase cellulaire** (assistée d'une **diglycéride lipase** et d'une **monoglycéride lipase**) hydrolyse :

- les triglycérides qui sont apportés au **foie** par les lipoprotéines résiduelles du catabolisme adipeux et musculaire des chylomicrons (remnants) et des VLDL (IDL et LDL) (elle intervient donc après la **lipoprotéine lipase** dont elle parachève l'action) ;
- les triglycérides stockés dans le **tissu adipeux**, les **muscles** et le **myocarde**.

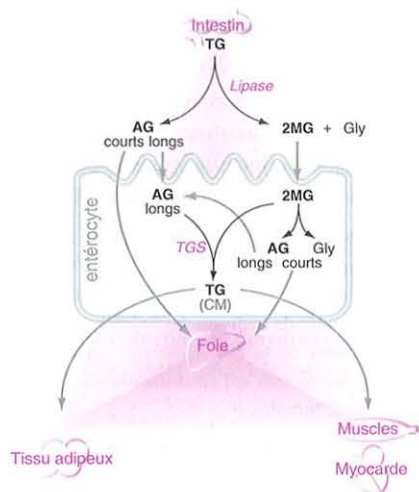
La **triglycéride lipase** cellulaire, qui catalyse la réaction limitante du catabolisme des triglycérides, est **hormonosensible** : son activité est soumise à un contrôle hormonal complexe.

Planche 15-1. Métabolisme tissulaire des triglycérides

Planche 15-2. La régulation du métabolisme des triglycérides : exemple du tissu adipeux

Planche 15-1. Métabolisme tissulaire des triglycérides

L'intestin, lieu de production des triglycérides exogènes



Dans la lumière intestinale, l'hydrolyse des triglycérides alimentaires par la *lipase* pancréatique produit des acides gras (AG), des 2-mono-glycérides (2MG) et un peu de glycérol.

- Les **acides gras à courte chaîne** (moins de 12 C), relativement hydrosolubles, passent dans le sang portal et gagnent le foie.
- Les **acides gras à longue chaîne** (plus de 12 C) et les **2-mono-glycérides** sont absorbés par les entérocytes. Une partie des 2-mono-glycérides est hydrolysée par une *lipase* cellulaire. Les 2-mono-glycérides restant, en tant qu'accepteurs de groupements acyles, et les acides gras à longue chaîne produits par les hydrolyses luminale et cellulaire sont les substrats de la **néo-synthèse** de triglycérides sous l'action de la *triglycéride synthase* (TGS). Ces triglycérides, dits exogènes parce que leurs acides gras sont d'origine alimentaire, sont incorporés dans les **chylomicrons** (CM) qui vont les acheminer, *via* la lymphe puis le sang, vers le tissu adipeux, lieu de stockage et vers les muscles et le myocarde, principaux lieux de consommation des acides gras.

Le **glycérol**, petite molécule hydrosoluble, passe dans le sang portal et gagne le foie, où il est soit substrat de la néoglucogénèse, soit phosphorylé en glycérol-3-phosphate accepteur de groupements acyles.

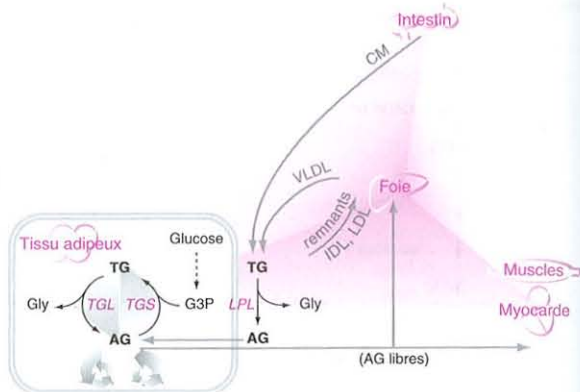
Le tissu adipeux, lieu de stockage des triglycérides et de distribution des acides gras

Dans les capillaires sanguins, l'hydrolyse des triglycérides constitutifs des **chylomicrons** et des **VLDL** par la *lipoprotéine*

lipase plasmatique produit du **glycérol**, qui rejoint le foie, et des **acides gras** qui sont absorbés par les adipocytes.

Les lipoprotéines résiduelles appauvries en triglycérides que sont les remnants, issus des chylomicrons, et les IDL et LDL, issues des VLDL, poursuivent leur catabolisme propre, en particulier hépatique.)

L'adipocyte n'est pas un "globule graisseux" inerte, mais est le siège d'une intense activité métabolique.



- La **lipogénèse** est la resynthèse de triglycérides :
 - + soit complète, grâce à la *triglycéride synthase*, à partir du **glycérol-3-phosphate** (G3P) d'origine glycolytique et des **acides gras** provenant :
 - de l'hydrolyse des triglycérides des chylomicrons et des VLDL par la *lipoprotéine lipase*,
 - de l'hydrolyse permanente des triglycérides stockés par la *triglycéride lipase* (TGL),
 - et, dans une faible proportion, de la synthèse *de novo* à partir de l'acétyl-CoA,
 - + soit partielle, par **réacylation de mono- et diglycérides** issus de triglycérides partiellement hydrolysés (non montré sur la figure).
- La **lipolyse** est le catabolisme des triglycérides par la *triglycéride lipase* hormonosensible. Glycérol et acides gras passent dans le sang. Le **glycérol** rejoint le foie.

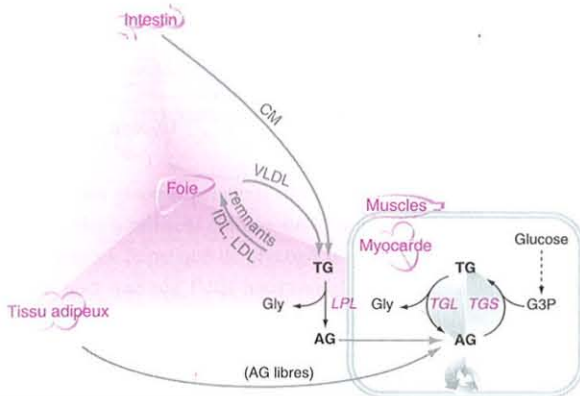
L'absence de *glycérol kinase* interdit la phosphorylation du glycérol en glycérol-3-phosphate, donc la resynthèse immédiate de triglycérides. Les acides gras issus de la lipolyse n'ont donc pas d'alternative à leur sortie des adipocytes.

Les **acides gras**, sous forme non estérifiée et liés à l'albumine plasmatique, sont **mis à la disposition des muscles et du myocarde**. L'excès, non capté par ces tissus consommateurs, gagne le foie.

Planche 15-1. Métabolisme tissulaire des triglycérides

- + La lipolyse participe à la thermogénèse, grâce à l'énergie libérée sous forme de chaleur lors de l'hydrolyse des liaisons ester des triglycérides.
- + L'adipocyte satisfait ses propres besoins énergétiques grâce à la β -oxydation d'acides gras.

Les muscles et myocarde, lieu de consommation des acides gras



La provenance des **acides gras captés** par les cellules musculaires et myocardiques est double :

- **hydrolyse des triglycérides** constitutifs des **chylomicrons** et des **VLDL** par la **lipoprotéine lipase plasmique**

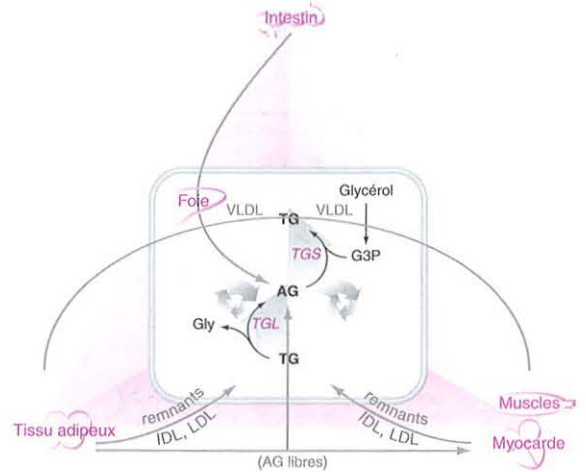
Les lipoprotéines résiduelles appauvries en triglycérides que sont les remnants, issus des chylomicrons, et les IDL et LDL, issues des VLDL, poursuivent leur catabolisme propre, en particulier hépatique.

- **acides gras libres distribués par le tissu adipeux.**

Dans la cellule, ces acides gras sont, selon les besoins :

- ou utilisés comme **substrats énergétiques**
- ou **réestérifiés en triglycérides**, grâce à la **triglycéride synthase**, avec le **glycérol-3-phosphate** d'origine glycolytique comme accepteur de groupements acyles. Ce stock est constitué en vue d'une utilisation ultérieure, sur place, grâce à la **triglycéride lipase** (stockage "privé", contrairement au stockage "public" des triglycérides du tissu adipeux dont les acides gras seront utilisés ailleurs).

Le foie, lieu de production des triglycérides endogènes



La provenance des **acides gras** dans l'hépatocyte est multiple :

- **acides gras distribués par le tissu adipeux** et non captés par les tissus consommateurs ;
- **acides gras libérés des triglycérides** par la **triglycéride lipase** cellulaire, après captation des **lipoprotéines résiduelles** (remnants, IDL, LDL) issues du catabolisme plasmatique des chylomicrons et VLDL dans le tissu adipeux, les muscles et le myocarde ;
- acides gras libérés des phospholipides et du cholestérol estérifié présents dans ces lipoprotéines résiduelles (non montré sur la figure) ;
- acides gras à courte chaîne d'origine intestinale ;
- et, dans une faible proportion, acides gras produits par la synthèse *de novo* à partir de l'acétyl-CoA.

Ces acides gras sont, selon les besoins, utilisés comme **substrats énergétiques** ou **réestérifiés en triglycérides**, grâce à la **triglycéride synthase**, avec le **glycérol-3-phosphate** produit de la phosphorylation du **glycérol** comme accepteur de groupements acyles.

Les acides gras sont éventuellement remaniés par des réactions d'elongation et/ou de désaturation avant leur incorporation dans les triglycérides.

Ces triglycérides, dits endogènes par opposition aux triglycérides exogènes intestinaux (en fait la quasi totalité des acides gras qui les constituent ont une origine alimentaire), sont incorporés dans les **VLDL** qui vont les acheminer vers le tissu adipeux, les muscles et le myocarde.