



#### 4. Transport des vitamines liposolubles A, D, E, K lors de l'absorption intestinale.

#### I-2-SITES DE STOCKAGE DES TG :

Le tissu adipeux est le site majeur de stockage des TG sous forme de gouttelettes lipidiques constituées par :

- Un cœur fait d'esters de stérols et de TG ;
- Une monocouche de phospholipides PL en périphérie ;
- Des protéines dites périlipines A recouvrant la surface limitant l'accès à la gouttelette (voir Fig.5).

Il s'agit d'un tissu métaboliquement très actif (synthèse modérée des AG, synthèse et stockage des TG, glycolyse et voie des pentoses phosphate, lipolyse et libération des AG non estérifiés).

Le tissu adipeux communique activement avec l'organisme : il est richement vascularisé et comporte de nombreux récepteurs d'hormones (insuline, glucagon et adrénaline).

Par ailleurs, les TG sont également retrouvés en faibles concentrations dans le muscle, le pancréas et le foie. Ils sont présents aussi dans le plasma sous forme de lipoprotéines.

#### I-3- CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES D'ACTIVATION DU MÉTABOLISME DES TG :

Biosynthèse et dégradation des TG coexistent, la direction du métabolisme vers l'une ou l'autre dépend :

- De l'état nutritionnel : en postprandial la synthèse l'emporte tandis qu'à jeun c'est la dégradation qui l'emporte ;
- De l'état énergétique : au cours de l'exercice musculaire la lipolyse doit faire face à la demande énergétique accrue des tissus consommateurs.

## II-VOIES DU MÉTABOLISME DES TG :

### II-1-VUE D'ENSEMBLE :

- 2 flux essentiels de TG : un flux à jeun et un flux en postprandial ;
- 3 principaux organes impliqués : intestin, foie et tissu adipeux ;

- ▶ Biosynthèse des TG en trois étapes, avec des particularités métaboliques en fonction du tissu ;
- ▶ Transport plasmatique des TG dans les lipoprotéines ;
- ▶ Hydrolyse extracellulaire et intracellulaire des TG ;
- ▶ Existence d'une balance lipogénèse / lipolyse, sous contrôle hormonal complexe.

## II-2-BIOSYNTHÈSE DES TG :

Il s'agit de la voie métabolique par laquelle les AG sont estérifiés pour former les TAG. Dans la plupart des tissus (dont le foie et le tissu adipeux), elle utilise deux précurseurs : le **glycérol-3-phosphate** et l'**acyl CoA**.

Les AG activés en acyls CoA ont une double origine ; endogène (lipogénèse) et exogènes (alimentaire).

### II-2-1-Étapes :

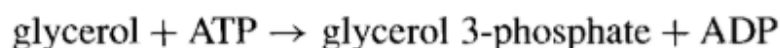
Elle a lieu en 3 grandes étapes (Fig.2) :

- Formation du glycérol-3-phosphate ;
- Formation de l'acide phosphatidique ;
- Formation de TAG.

#### II-2-1-1-Formation du glycérol-3-phosphate :

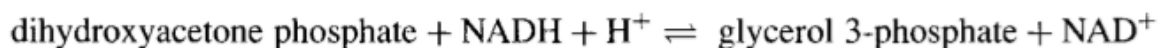
Deux sources possibles :

1. La réaction catalysée par la **glycérol kinase** exprimée principalement dans le **foie** selon le schéma réactionnel suivant :



En postprandial, le glycérol provient majoritairement de l'hydrolyse des TG dans les lipoprotéines par la lipoprotéine lipase (LPL).

2. La réaction catalysée par la **glycérol 3-phosphate déshydrogénase** exprimée dans les **autres tissus** selon le schéma réactionnel suivant :

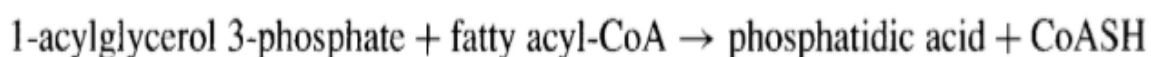
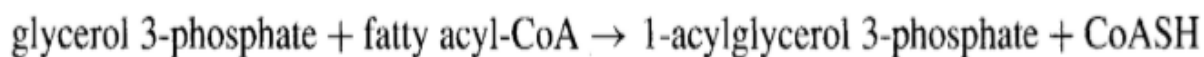


La dihydroxyacétone phosphate (DHAP) provient majoritairement de la voie de la glycolyse.

**II-2-1-2-Formation de l'acide phosphatidique (1,2 diacyl glycérol-3-phosphate) :**

La formation de l'acide phosphatidique se fait par transfert de deux molécules d'AG de leurs acyls CoA aux deux fonctions hydroxyles libres (-OH) du glycérol-3-phosphate (Fig.2).

Les deux réactions de transfert sont catalysées par la **glycérol 3-phosphate acyltransférase** et la **1-acylglycérol-3-phosphate acyltransférase** respectivement :



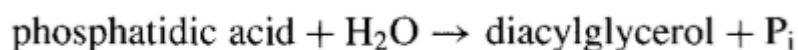
L'intermédiaire métabolique 1-acylglycérol-3-phosphate est appelé communément acide lysophosphatidique.

**II-2-1-3-Formation du TAG à partir de l'acide phosphatidique :**

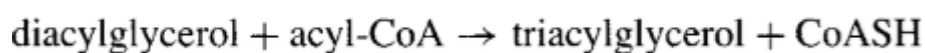
Elle a lieu en deux temps (Fig.3) :

- Hydrolyse de l'acide phosphatidique par l'**acide phosphatidique phosphatase** pour générer le 1,2-diacylglycérol selon le schéma réactionnel :

- 



- Transfert de la 3<sup>ème</sup> molécule d'AG de son acyl CoA à la 3<sup>ème</sup> fonction -OH libre par la **diacylglycérol acyltransférase** pour générer le TAG selon le schéma réactionnel :



N.B : la voie de biosynthèse des phospholipides utilise aussi l'acide phosphatidique pour générer le 1,2-diacylglycérol.

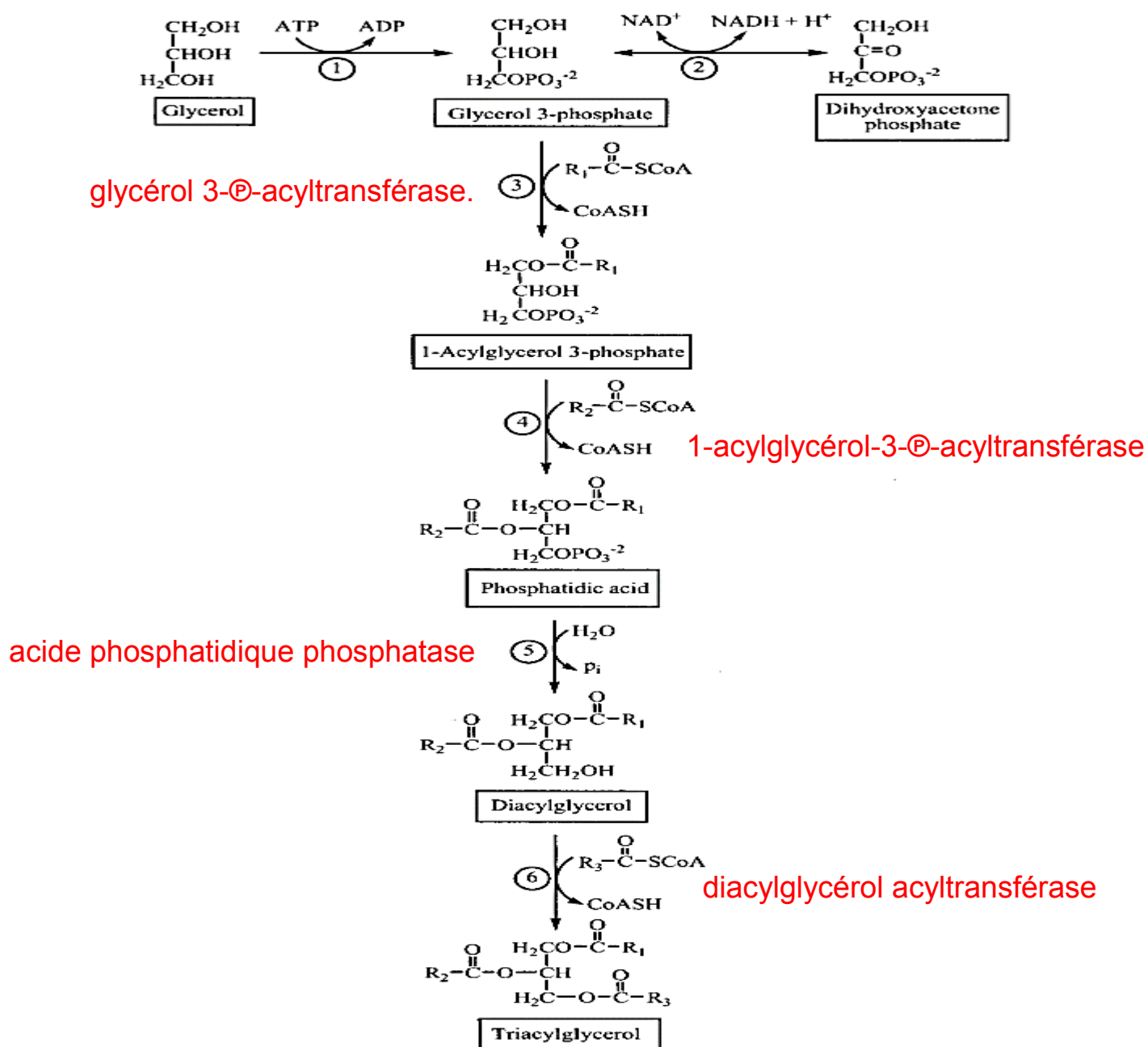
**II-3-TRANSPORT PLASMATIQUE DES TG :**

Les TG sont transportés dans les lipoprotéines facilitant l'échange tissus-sang de TG : Chylomicrons (CM) pour les TG d'origine exogène et les VLDL pour les TG d'origine endogène (Voir cours Lipoprotéines : Métabolisme normal et pathologique).

## II-4-HYDROLYSE DES TG (LIPOLYSE) :

Elle est extracellulaire et intracellulaire :

- Hydrolyse de la liaison ester glycérol-AG libérant les AG constitutifs des TAG ;
- Les enzymes impliquées sont des estérases dites lipases ;
- Il existe plusieurs lipases ayant des fonctions distinctes.



**Figure 2 :** Biosynthèse des TG ou TAG.

1 : glycérol kinase ; 2 : glycérol-3-  $\text{P}$  déshydrogénase ; 3 : glycérol-3- $\text{P}$  acyltransférase ;  
 4 : 1-acylglycérol-3-  $\text{P}$  acyltransférase ; 5 : Acide phosphatidique  $\text{P}$  ; 6 : diacylglycérol acyltransférase.

**II-4-1-Hydrolyse extracellulaire :**

Elle implique 3 lipases : lipoprotéine lipase **LPL**, lipase hépatique **LH** et lipase endothéliale **LE**.

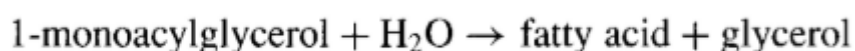
**II-4-1-1-LPL :**

Enzyme majeure d'hydrolyse des TG dans le sang, elle est synthétisée essentiellement dans l'adipocyte, le myocarde et la glande mammaire en lactation. Elle est ensuite transportée jusqu'au revêtement endothélial capillaire auquel elle reste attachée par un bras d'héparine (d'où son nom post heparin lipase activity PHLA). Elle requiert un activateur protéique (un cofacteur), l'apo CII (Voir cours Lipoprotéines : Métabolisme normal et pathologique).

La LPL plasmatique hydrolyse les liaisons esters en position 1 et 3 des TAG dans les CM, les VLDL et les IDL selon le schéma réactionnel suivant :



Une partie des 2-monoacyl glycérol formé est internalisée par les cellules vasculaires, le reste s'isomérise spontanément en 1-monoacyl glycérol puis est hydrolysé par la LPL selon le schéma réactionnel suivant :



La LPL est active aussi bien au cours du jeûne qu'en postprandial :

- À l'état de jeûne elle permet la mobilisation des AGL à partir des TG dans les VLDL pour assurer une couverture énergétique au myocarde et muscle squelettique ;
- En postprandial elle permet la libération d'AGL à partir des TG des CM et des VLDL en vue du stockage dans le tissu adipeux.

**II-4-1-2-Lipase hépatique LH :**

Elle est synthétisée par l'hépatocyte et est reliée à la surface des capillaires hépatique par un bras de sulfate d'héparine également.

La LH hydrolyse les TAG des lipoprotéines HDL.

**II-4-1-3-Lipase endothéliale LE :**

Elle est synthétisée par différents types cellulaires dont les cellules endothéliales auxquelles elle est reliée aussi par un bras d'héparine et elle hydrolyse les TAG des lipoprotéines HDL.

## **II-4-2-Hydrolyse intracellulaire :**

Elle a lieu dans le tissu adipeux, le muscle squelettique et cardiaque et les tissus stéroïdogènes. Elle implique les lipases adipocytaires, les lipases musculaires et la lipase acide lysosomale.

### **II-4-2-1-Lipases adipocytaires :**

Parmi les lipases adipocytaires, la lipase hormonosensible a été longtemps considérée comme l'enzyme clé de la lipolyse adipocytaire (réaction génératrice de flux d'AG libres AGL), mais récemment, il a été admis que ce serait une enzyme appelée **Desnutrine** ou **Adipose Triglycerid lipase ATGL** qui catalyserait cette première étape de l'hydrolyse des TAG.

Ainsi, l'hypothèse actuelle sur la cascade lipolytique dans l'adipocyte comprend 3 lipases agissant séquentiellement : Desnutrine, LHS et monoglyceride lipase (Fig. 3).

### **II-4-2-2-Lipases musculaires :**

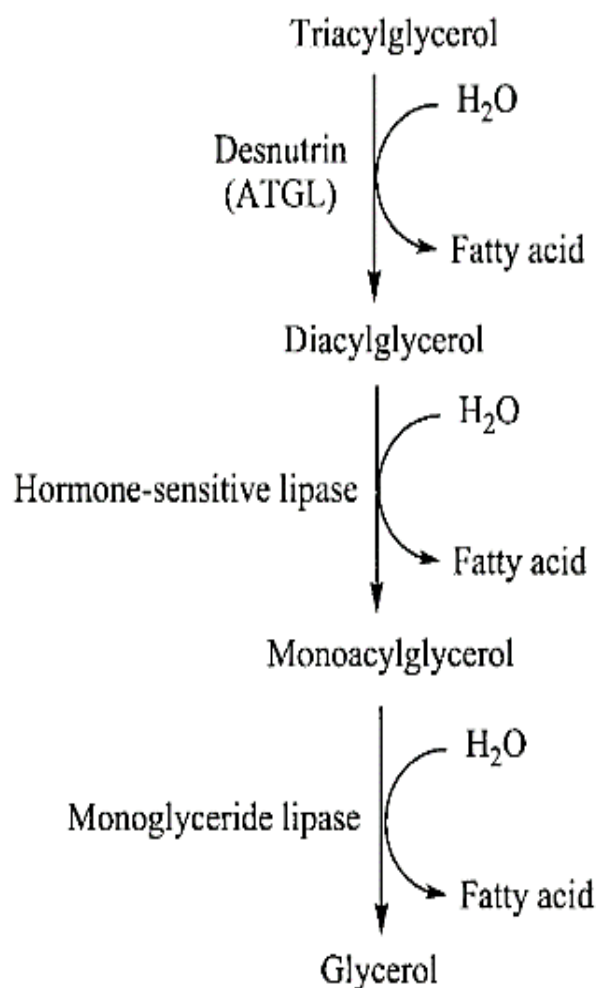
LHS et ATGL sont également présentes dans les muscles ayant une forte capacité d'oxydation (myocarde et muscles striés chez les sportifs de haut niveau).

Les isoenzymes musculaires agissent sur les faibles réserves de TG du muscle pour libérer des AGL destinés à la  $\beta$ -oxydation permettant la production d'énergie durant le travail musculaire.

### **II-4-2-3-Lipase acide lysosomale :**

Lipase ayant un pH optimal près de 5 et catalysant l'hydrolyse des TG et des esters de cholestérol des LDL transportés dans le lysosome après endocytose médiée par le récepteur.

Ces TAG sont hydrolysés en deux AGL et un monoacylglycérol, produits quittant le lysosome à destination du cytosol pour servir à la production d'énergie ou à la synthèse des phospholipides membranaires.



**Figure 3** : Mobilisation des AGL dans l'adipocyte.

### III-RÉGULATION DU MÉTABOLISME DES TG :

La régulation du métabolisme des TG comprend trois aspects : la régulation de la biosynthèse, la régulation de la lipolyse adipocytaire et la régulation de l'activité de la LPL.

L'insuline étant par ailleurs le plus important régulateur du métabolisme des TG.

La balance lipogénèse / lipolyse étant quant à elle régie par les conditions nutritionnelles et les besoins métaboliques.



### III-1-RÉGULATION DE LA BIOSYNTÈSE :

L'insuline stimule la biosynthèse des TG par (Fig.4) :

- La déphosphorylation et l'activation de l'acétyl CoA carboxylase ACC enzyme clé de la néolipogénèse,
- Stimulation de la glycolyse augmentant le flux d'acétyl CoA substrat de la néolipogénèse ;
- Induction de l'expression des enzymes lipogéniques.

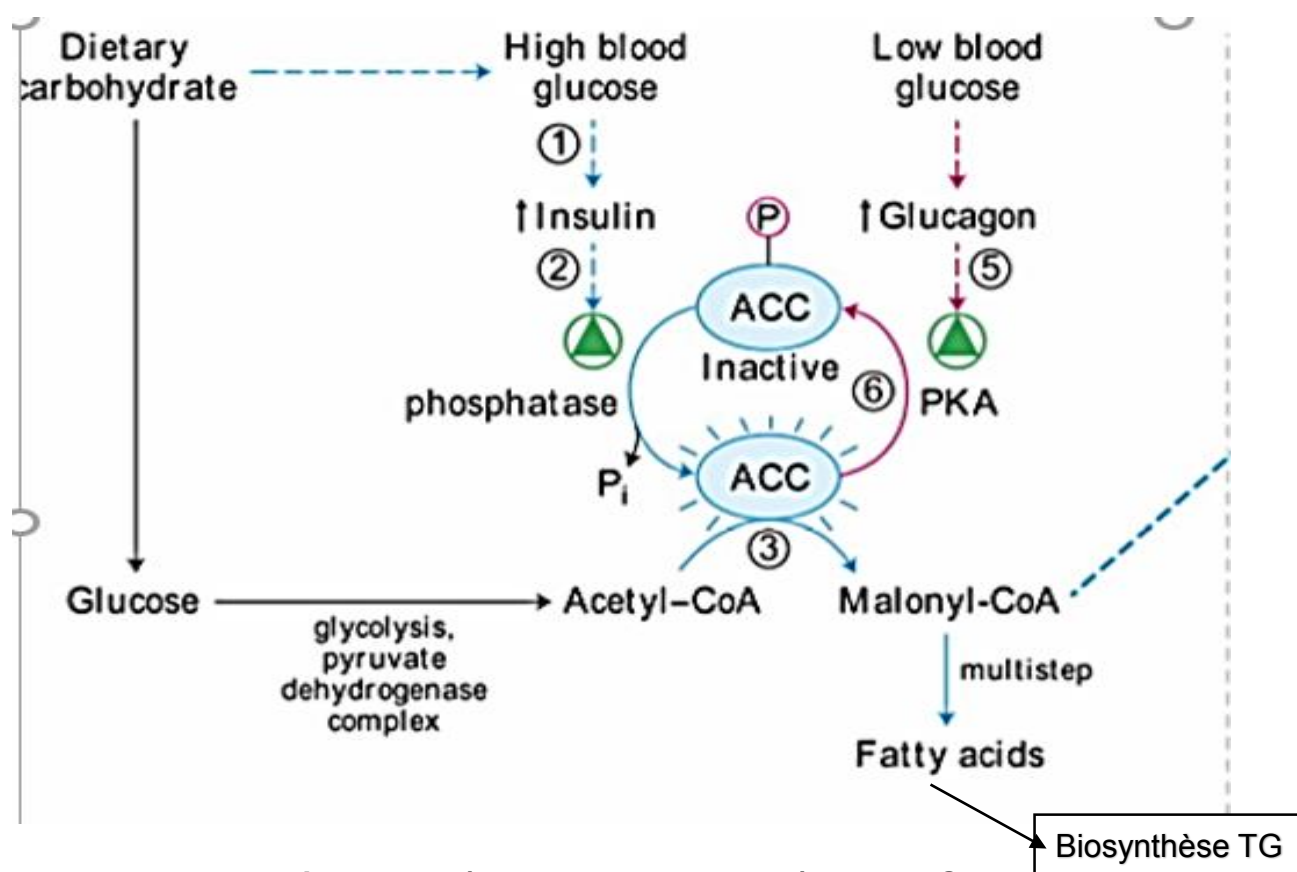


Figure 4 : Régulation de la biosynthèse des TG.

### III-2-RÉGULATION DE LA LIPOLYSE ADIPOCYTAIRE :

La mobilisation des AGL à partir du tissu adipeux est étroitement régulée (Fig.5) par le glucagon et l'adrénaline, le signal étant une baisse de la glycémie. La liaison du glucagon et de l'adrénaline à leurs récepteurs membranaires induit :

- La phosphorylation et activation de la LHS
- Phosphorylation des périlipines A permettant le transfert de la LHS du cytosol vers la surface de la gouttelette lipidique ;

- Hydrolyse des TAG et libération des AGL par la desnutrine (ou ATGL activée quant à elle par le cortisol) et la LHS ;
- Libération des AGL du tissu adipeux et leur transport plasmatique par l'albumine jusqu'aux tissus consommateurs.

Par ailleurs, l'insuline inhibe la desnutrine et la LHS freinant le flux des AGL à partir du tissu adipeux.

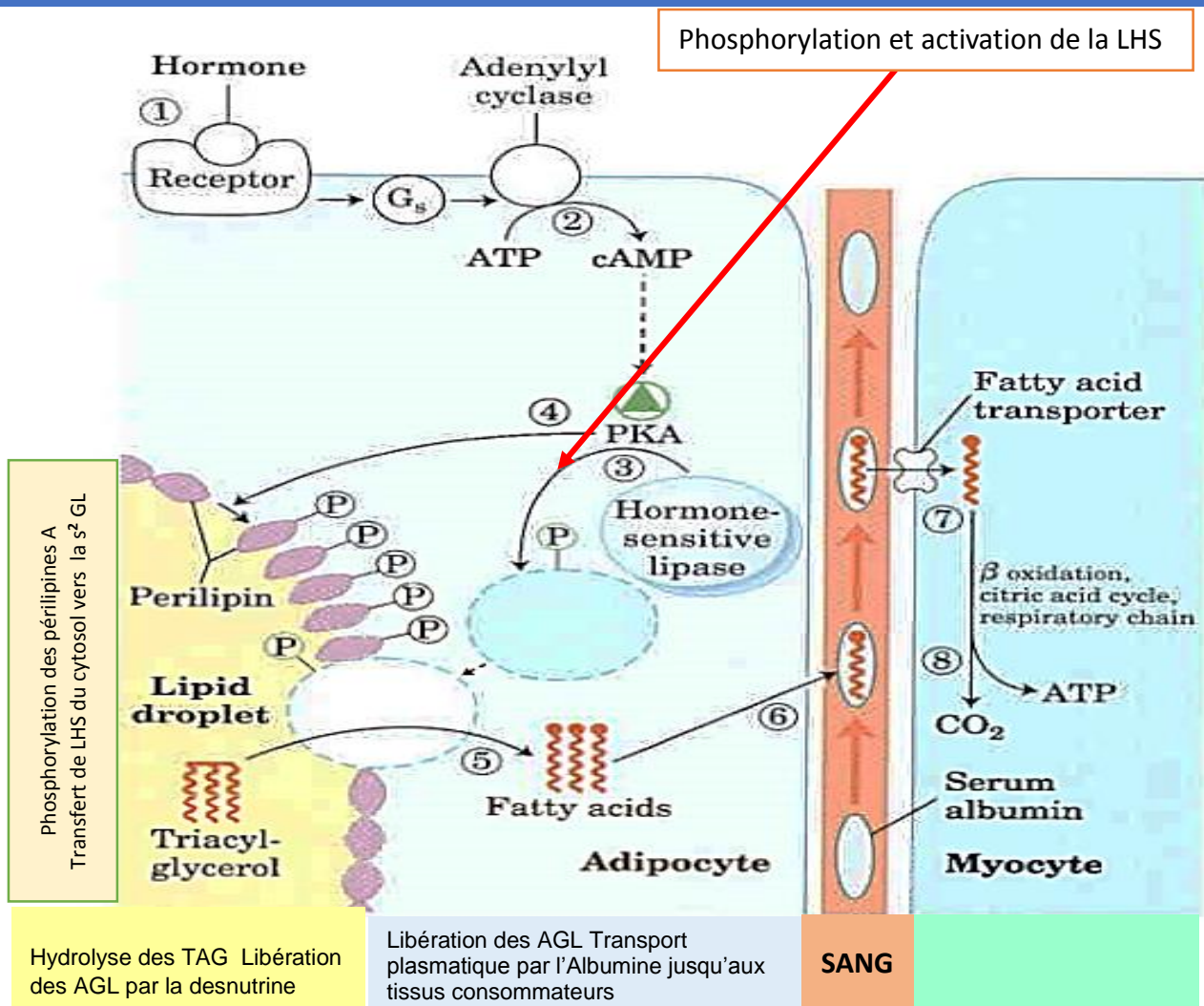
### **III-3-Régulation de l'activité de la LPL :**

L'activité de la LPL est régie par l'insuline :

- En postprandial : déphosphorylation et activation de l'isoenzyme adipocytaire et inactivation de l'isoenzyme musculaire
- Lors du jeûne : phosphorylation et inactivation de l'isoenzyme adipocytaire et activation de l'isoenzyme musculaire.

Par ailleurs, les deux isoenzymes de la LPL, adipocytaire et musculaire, présentent des propriétés cinétiques différentes : l'isoenzyme musculaire a une plus forte affinité ( $K_m$  faible) pour les TG que l'isoenzyme adipocytaire. Il en découle que :

- L'isoenzyme musculaire est saturée lors du jeûne lorsque le taux de TG dans les lipoprotéines est faible ;
- L'isoenzyme adipocytaire n'est saturée qu'en postprandial lorsque les lipoprotéines sont enrichies en TG.

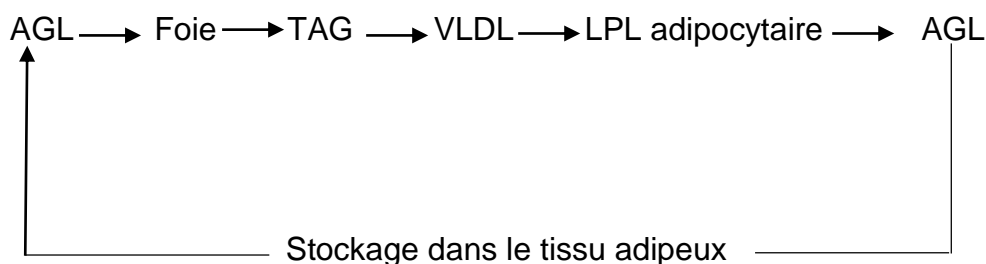


**Figure 5 :** Régulation de la mobilisation des AGL à partir du tissu adipeux

### III-4-BALANCE LIPOGENÈSE-LIPOLYSE :

Approximativement 75% des AG libérés lors de la lipolyse seront réestérifiés en TAG (recyclage des TG) :

- Une partie est recyclé au niveau même du tissu adipeux, avant la libération dans le courant sanguin ;
- L'autre partie est recyclé via un "cycle systémique" entre le tissu adipeux et le foie :



Le flux à travers ce cycle systémique des TAG est ralenti lorsque d'autres substrats énergétiques sont disponibles en postprandial. Inversement lors du jeûne, la libération d'AGL à partir du tissu adipeux est accélérée.

La fonction de cet apparent cycle futile des TG s'étendant entre deux organes métaboliquement très actifs serait de représenter une réserve d'énergie dans le courant sanguin durant le jeûne plus rapidement mobilisable que les TG stockés dans le tissu adipeux pour les tissus consommateurs.

#### **IV-PATHOLOGIES IMPLIQUANT LE MÉTABOLISME DES TG :**

Hypertriglycémie, syndrome métabolique et diabète type 2 (Voir cours Lipoprotéines : Métabolisme normal et pathologique).

#### **V-CONCLUSION :**

Dans le métabolisme des TG, biosynthèse et dégradation coexistent.

Le niveau d'AGL dans le sang reflète non seulement la vitesse de libération à partir du tissu adipeux mais également la balance lipogénèse-lipolyse.

L'insuline est le plus important régulateur de ce métabolisme.

**Pr Alloui AS**

**Laboratoire Central de Biochimie, CHUC**

**Janvier 2017**

#### **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

**[1]** Nelson D.L, Cox M.M. LEHNINGER PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY 2008 ; 21 :820-824.

**[2]** Rosenthal M.D, Glew R.H. MEDICAL BIOCHEMISTRY : HUMAN METABOLISM IN HEALTH AND DISEASE 2009 ; 12 :177-190.

**[3]** Moussard C. Biochimie structurale et métabolique COURS 2006 ;15 :183-191.