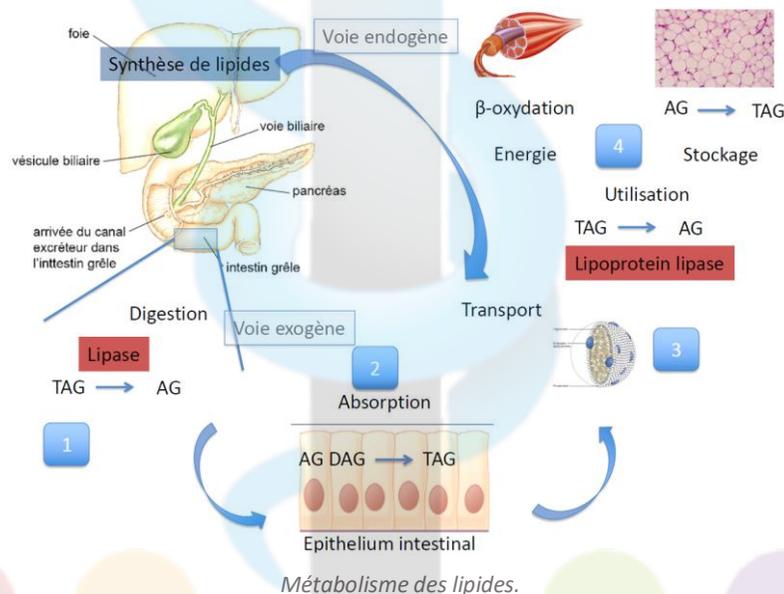


Résumé – Lipides, métabolisme et rôles biologiques

I. Métabolisme et transport des lipides

Utilisation des lipides par les cellules :

- **Stockage** dans les adipocytes (réserve d'énergie, essentiellement les TAG) ;
- Dégradation des acides gras permet de **produire de l'énergie** ;
- Production des **molécules informationnelles** à partir de lipides complexes (icosanoïdes et seconds messagers, hormones stéroïdes).



A. Digestion des lipides provenant de la voie exogène

Lipides alimentaires : **90 % sont des TAG** (principale forme de stockage des organismes dans les tissus adipeux).

Problème :

- Lipides : **molécules insolubles dans l'eau** ;
- Lipases (hydrolysent les lipides) : **solubles dans l'eau** :
 - sous classe d'estérase ;
 - enzymes digestives sécrétées par l'**estomac**, le **pancréas** et l'**intestin** ;
 - site actif inaccessible en milieu aqueux ;
 - **rôle essentiel de l'émulsion** : Augmentation de la surface de contact entre les enzymes et les lipides ;
- **Les lipides alimentaires vont être émulsionnés dans l'intestin grâce aux acides biliaires** (produits de l'oxydation du cholestérol).
 - forces hydrophobes générées par les TAG modifient la structure 3D de la protéine → libération du site actif → digestion des TAG ;
 - **lipase + colipase** : TAG > DAG + MAG, puis DAG > MAG.

Au niveau du site actif :

Les lipases gastriques et pancréatiques hydrolysent les TAG en position 1 et 3.

Les lipases intestinales hydrolysent les TAG en position 2.

Cholestérol :

- Apports exogènes recommandés de cholestérol : 300mg/j ;
- Synthèse de novo de cholestérol (foie) : 800 mg/j → avec un régime alimentaire normal, on aura à peu près 1 g de cholestérol qui sera apporté au niveau de l'organisme ;

- Absorption : apport alimentaire quotidien sous forme d'**esters de cholestérol** → hydrolyse nécessaire via **cholestérol estérase** (enzyme pancréatique, activée par sels biliaires).

Les esters de cholestérol doivent être hydrolysés car seul le cholestérol libre est absorbé.

B. Transport et absorption des lipides

1. Absorption des lipides

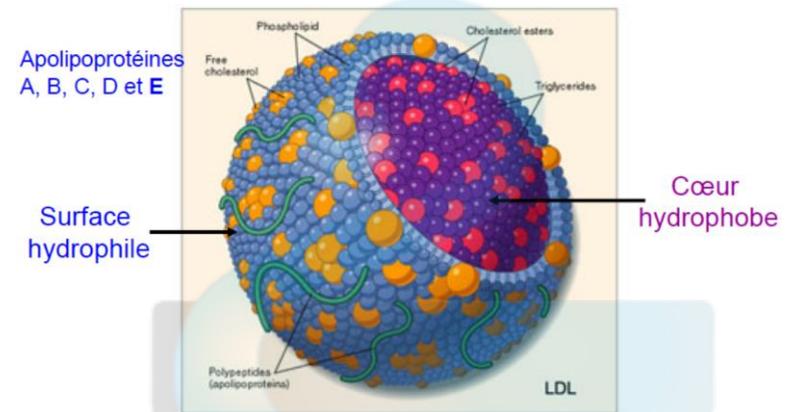
Action des sels biliaires → émulsion → action des **lipases** → glycérol, cholestérol et des **AG**.

Lieu d'absorption : **entérocytes**.

2. Moyen de transport des lipides dans l'organisme : les lipoprotéines

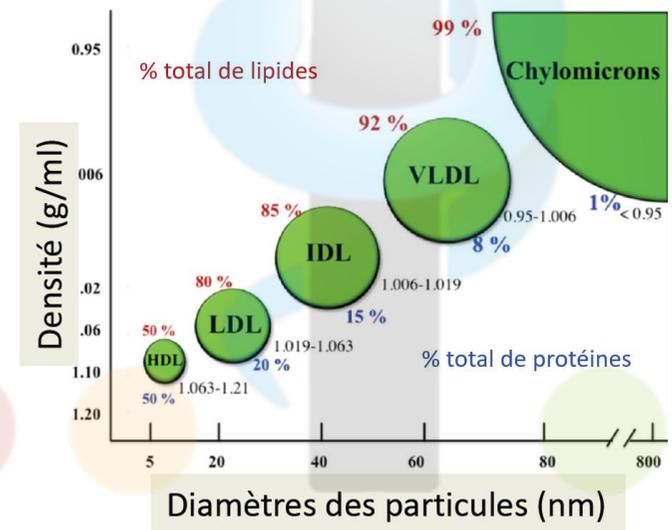
Lipoprotéines : structures qui vont empaqueter les lipides :

- **Cœur hydrophobe** (qu'on appelle le « core ») : composition variée → TAG + esters de cholestérol + cholestérol ;
- **Surface hydrophile** : protéines + **phospholipides** (tête polaire en contact du milieu aqueux dans la circulation dans le plasma). Dans la membrane formée par les phospholipides, on trouve les **apolipoprotéines** (A, B, C, D et E) dont la répartition dépend des lipoprotéines.



Structure d'une lipoprotéine : core de lipides hydrophobes entourés d'une couche de lipides plus polaires et de protéines.

⚠ Ne pas confondre lipoprotéine (= tout le complexe) et apolipoprotéine (= les protéines qui servent à la structure de ce complexe).



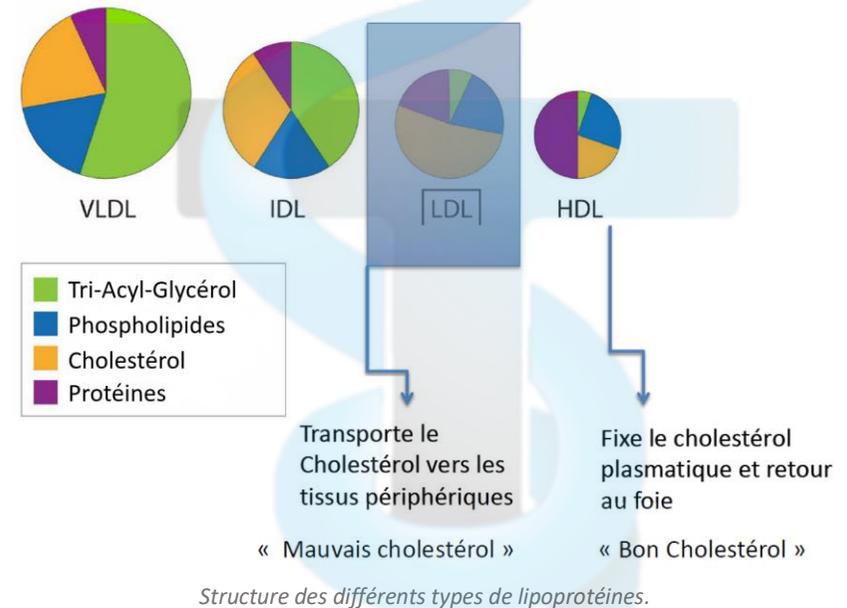
Les différents types de lipoprotéines.

On a :

- **Chylomicrons :**
 - formés au niveau des **entérocytes** pour incorporer les lipides dans la circulation ;
 - **drainés par les lymphatiques ;**
 - les plus grandes des lipoprotéines donc les moins denses. 99 % de lipides contre 1 % de protéines ;
 - permettent l'apport de **lipides alimentaires** (exogènes) aux tissus par la circulation ;
 - composés de **90 % de TAG alimentaires ;**
- **VLDL** (*Very Low Density Lipoprotein*) :
 - transportent des **TAG** et des **cholestérols** synthétisés par le foie (endogènes) vers les autres tissus ;
 - **TAG endogènes 60 % ;**
- **IDL** (*Intermediary Density lipoprotein*) :
 - revenants au foie ;
 - les VLDL remnants ;
- **LDL** (*Low Density Lipoprotein*) :
 - transportent le cholestérol vers les tissus périphériques ;
 - régulent aussi la synthèse de novo de cholestérol ;
 - transportent les **esters de cholestérol endogènes ;**
 - dérivent des IDL ;
 - c'est ce qu'on appelle dans le dosage sanguin le « **mauvais cholestérol** » ;
- **HDL** (*High Density Lipoprotein*) :
 - densité de 1,1 (le plus dense) avec **50 % de protéines et 50 % de lipides ;**
 - ramènent au foie les **ester de cholestérol endogène ;**
 - capable de détoxifier, de récupérer le cholestérol et de le ramener au foie pour qu'il soit dégradé, ils correspondent au « **bon cholestérol** ».

NDLR – Petit moyen mnémotechnique : HDL = « bon cholestérol » car H=Happy → on est happy quand on a du bon cholestérol.

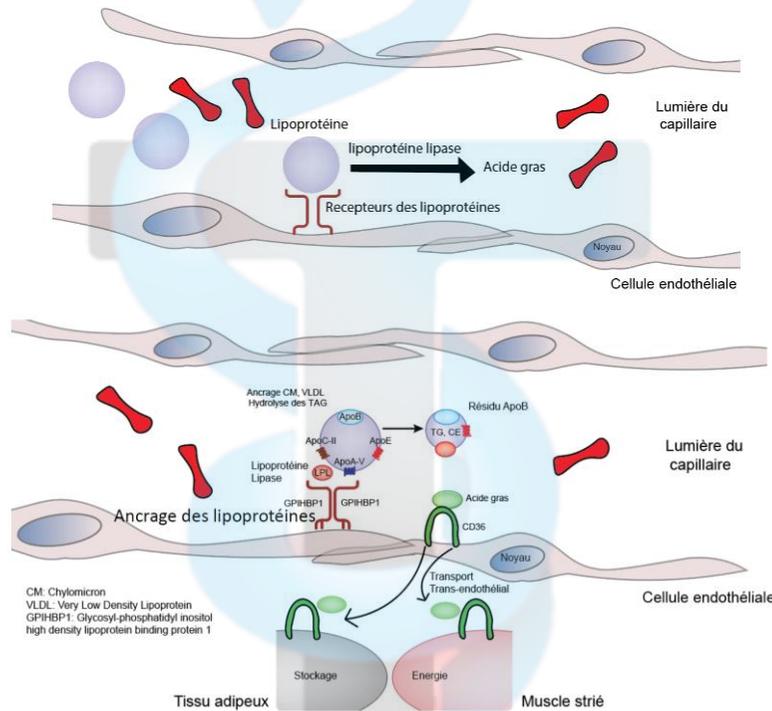
Structures similaires avec un cœur très hydrophobe, des phospholipides, et des protéines associées.



Les chylomicrons sont d'origine alimentaire (voie exogène) et sont formés dans les entérocytes.
Les VLDL sont synthétisés par le foie (voie endogène) par les hépatocytes.
Chylomicrons (entérocyte): circulation lymphatique puis circulation sanguine.
VLDL (hépatocyte): circulation sanguine directement (capillaires des sinusoides hépatiques).

C. Récupération des lipides

- Par des **récepteurs membranaires** ou des **protéines** permettant l'ancrage des lipoprotéines ;



Récupération des lipides au niveau endothélial.

Après ancrage : **activation de la lipoprotéine lipase (LPL)** → au fur et à mesure de l'action de la LPL, les lipoprotéines vont se « vider » des TAG.

Puis : **transport trans-endothéliale de ces AG :**

- AG acheminés vers les lieux de stockage ou les lieux d'utilisation.

Pathologie – *dyslipidémie, associées à une dérégulation du transport ou du métabolisme des lipoprotéines.*

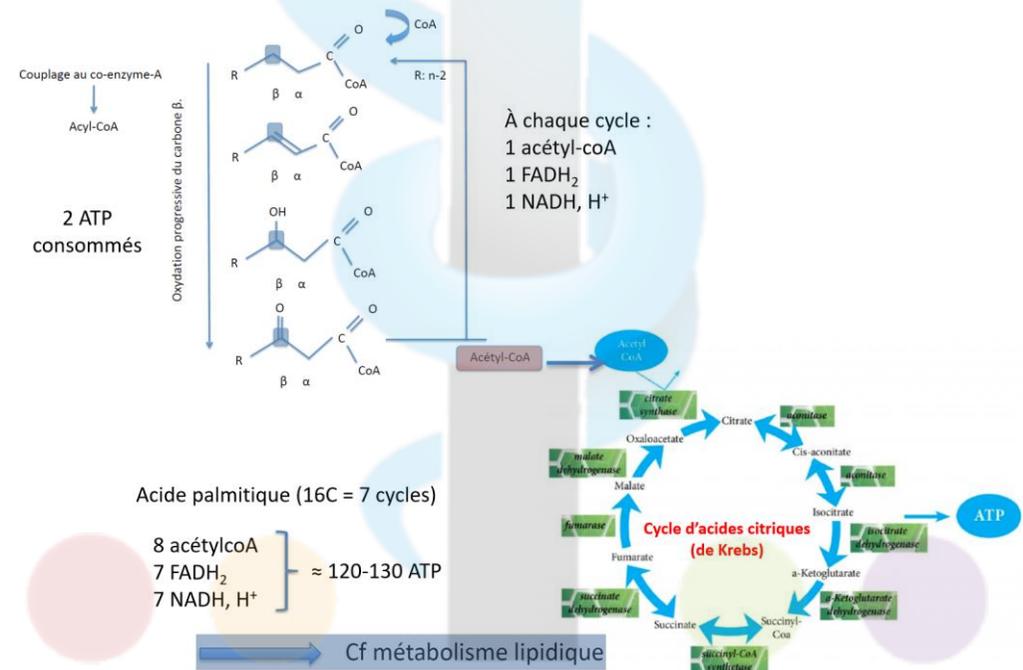
II. Rôle biologique des lipides

A. Métabolisme cellulaire des lipides : la β -oxydation

Oxydation progressive du carbone β des acides gras. (Pour votre information : Alcane > alcène > alcool > cétone) pour créer de l'énergie sous forme d'équivalents réduits : du FADH_2 et du NADH, H^+ .

2 intérêts :

- Production de molécules réduites,
- Production d'Acétyl-CoA qui va rejoindre le métabolisme intermédiaire.



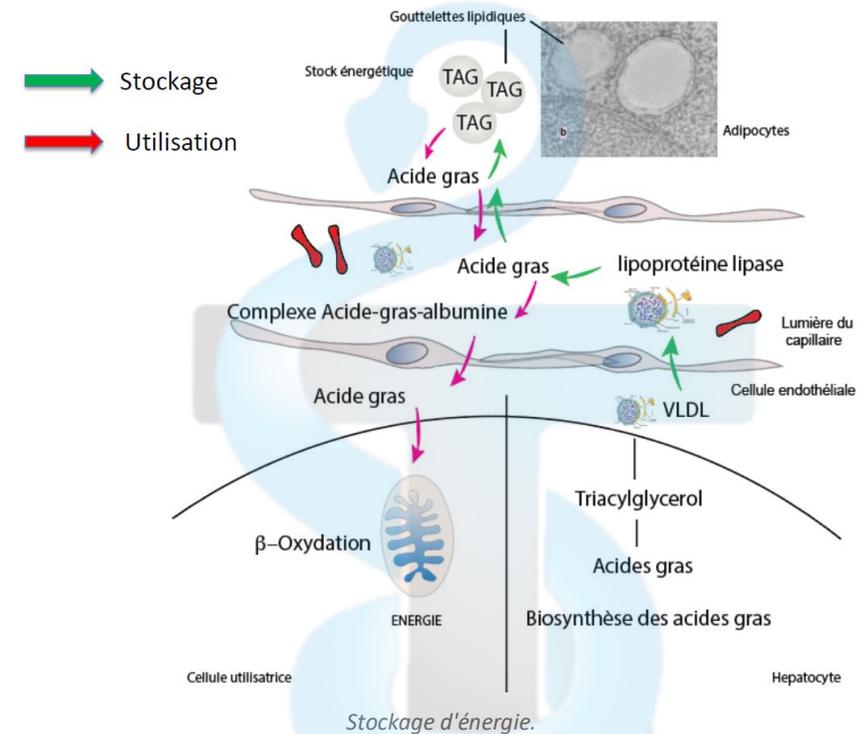
La β -oxydation.

B. Stockage d'énergie dans le tissu adipeux (++)

- Rendement énergétique des AG **9 kcal/g** ;
- Les lipides sont la forme majoritaire de stockage d'énergie ;
- Si besoin énergétique : oxydation ;
- Dans le **foie**, les **muscles** et les **tissus adipeux bruns** (et **non** dans le tissu adipeux blanc).

	Tissus adipeux blancs	Tissus adipeux bruns
Chez l'Homme	95 % des TA	Rare Plus présent chez les mammifères hibernants
β -oxydation ?	NON	OUI
Fonction	Stockage uniquement	Stockage et d'utilisation actif pour générer de la chaleur et de l'énergie
Structure	Grosse et unique vacuole de lipides qui sert seulement de stockage.	Nombreuses mitochondries au sein desquelles se déroule la β -oxydation ; Nombreuses vacuoles de lipides.

- Niveau énergétique OK : Les **lipoprotéines lipases** \rightarrow hydrolysent les TAG des lipoprotéines \rightarrow libération d'AG qui vont entrer dans les adipocytes pour être **stockés** ;
- Niveau énergétique bas et besoin énergétique : Les adipocytes relarguent des AG \rightarrow retransportés au niveau du foie, des muscles ou des organes effectuant la β -oxydation.



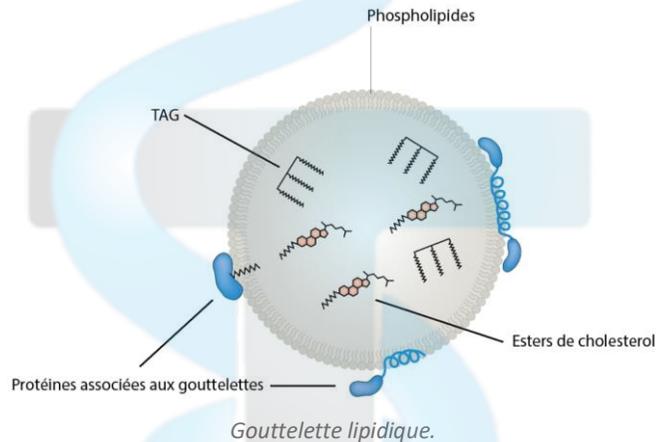
Le foie peut, en cas de besoin, synthétiser de façon endogène des TAG qui seront transportés par des VLDL pour être stockés.

Insuline : favorise le stockage sous forme de TAG dans les adipocytes en augmentant la synthèse et l'activité de la lipoprotéine lipase. Elle favorise aussi la biosynthèse des AG, des TAG et la formation de VLDL dans le foie.

Glucagon : favorise l'hydrolyse des TAG pour former des AG et rendre disponible les AG pour l'utiliser dans des organes qui en ont besoin. Il inhibe la biosynthèse d'AG au niveau du foie. Le glucagon et l'adrénaline augmentent la lipolyse.

C. Régulation de la lipolyse

Au niveau de l'adipocyte : stockage des lipides sous forme de grosses gouttelettes (TAG et esters de cholestérol +++) associées à des protéines (vont jouer un rôle régulateur (recrutement de lipases par exemple).



En absence de demande énergétique : pas de lipase au niveau des gouttelettes.

En cas de demande énergétique : nécessite la mobilisation des lipides. L'activation hormonale engendre le recrutement des enzymes de la lipolyse au niveau des gouttelettes, afin de récupérer les acides gras pour les acheminer vers les sites d'énergie réalisant la β -oxydation.

Exemple – Lipases hormono-sensibles/dépendantes : lipases répondant à des stimulations hormonales (ex : adrénaline).

En cas de réponse à l'adrénaline : recrutement des lipases au niveau des gouttelettes lipidiques.

Régulation de la localisation cellulaire des enzymes : recrutement et activation au niveau de la gouttelette lipidique de différents types de lipases.

D. Membranes cellulaires

1. Composition

Propriétés physico chimiques déterminantes dans l'assemblage des organites.

- Bicouches lipidiques : **phospholipides** (amphiphile : tête polaire + queue hydrophobe) +++ ;
- Glycérophospholipides à connaître :
 - phosphatidylcholine (PC) ;
 - phosphatidyléthanolamine (PE) ;
 - phosphatidylinositol (PI) ;
 - phosphatidylsérines (PS) ;
- Sphingolipides (**sphingomyéline**) et **cholestérol** ;
- Protéines (interagissent avec la structure lipidique).

Épaisseur mb: 5-6 **nm**.

2. Rôles

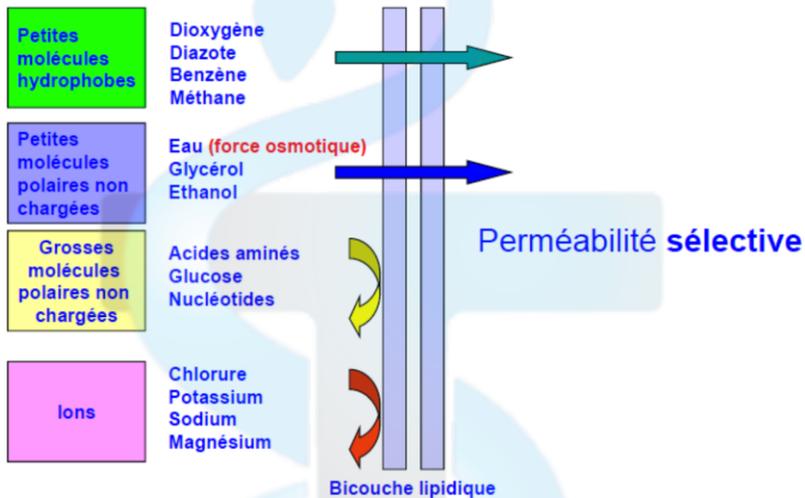
- **Rôle structural / limitation :**
 - barrière hydrophobe entre la cellule et son environnement ;
 - donne identité à la cellule (environnement aqueux entouré par une bicouche lipidique) ;
 - chaque membrane biologique : composition et des caractéristiques différentes → **permet la compartimentation et la spécialisation** dans la cellule eucaryote ;
- **Rôle d'échanges** de nutriments et d'information.

Hétérogénéité +++ :

- Hétérogénéité de membrane entre cellules ;
- Hétérogénéité au sein d'un double feuillet ;
- Hétérogénéité spatiale au sein d'une même membrane ;
- Hétérogénéité entre les organites d'une même cellule.

3. Perméabilité sélective

Différence de composition entre la cellule et son environnement.

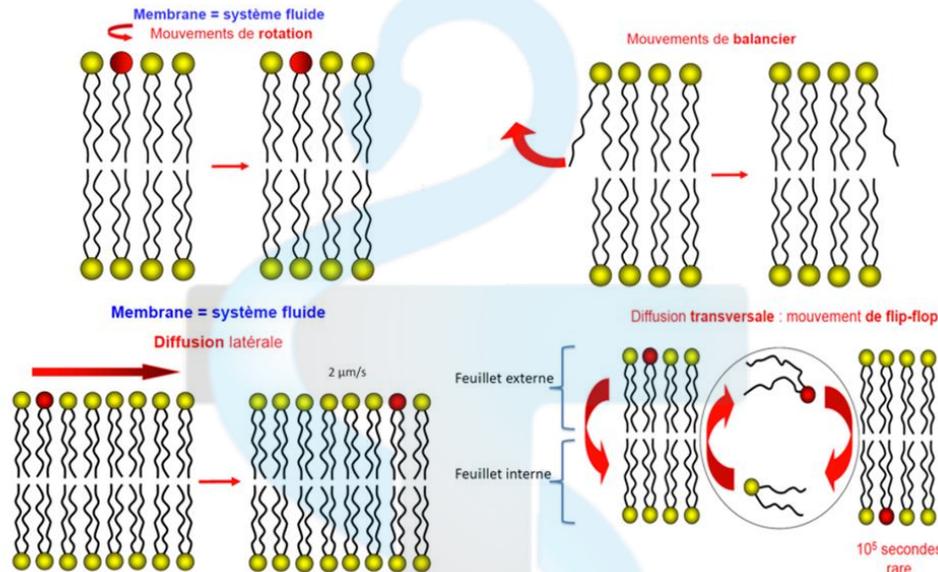


Perméabilité sélective de la bicouche lipidique.

4. Mobilité : conséquence de la composition lipidique

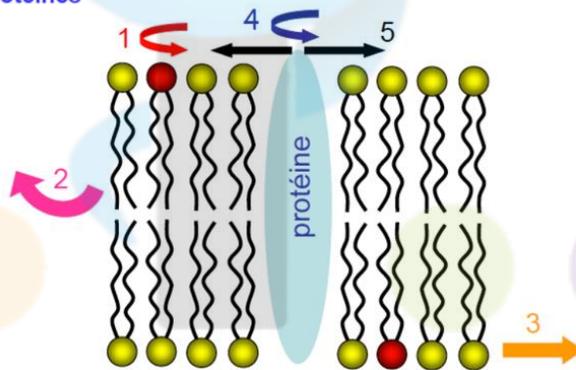
Les bicouches sont des **systèmes fluides constamment en remaniement** (mouvement brownien + diffusion modifiée par interactions différentielles entre les phospholipides).

- **Création de domaines** en fonction des interactions différentielles des composants, qui auront tendance à se rassembler entre molécules de même nature.



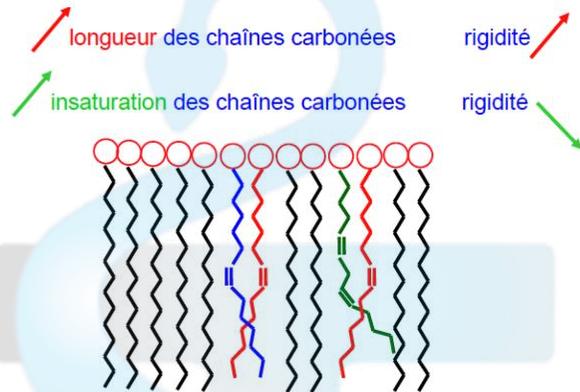
- 1 - rotation des lipides
- 2 - mouvement de balancier
- 3 - diffusion latérale des lipides
- 4 - rotation des protéines
- 5 - diffusion latérale des protéines

Mouvements lipides/protéines



Récapitulatif des mouvements des lipides dans une membrane.

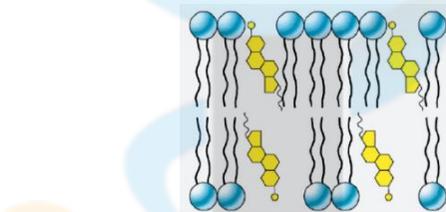
5. Régulation de la fluidité membranaire



Influence de la chaîne carbonée sur la rigidité membranaire.

Les insaturations en **cis** induisent une modification de la rigidité plus importante que les insaturations en **trans**.

Composition en acides gras, Taux de cholestérol :



Influence de composition en AG sur la rigidité membranaire.

6. Température de transition de phase

- Deux phases possibles pour les lipides : **gel** (« gel-like ») ou **liquide/fluide** (quand température ↑) ;

- Ces phases vont conditionner la fluidité des membranes.

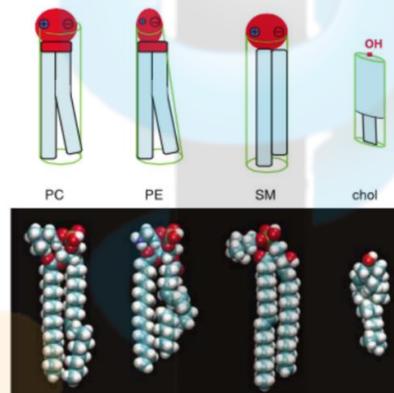
La **température de transition de phase** est la température à laquelle on passe d'un **état à un autre**. C'est l'équivalent de la température de fusion des lipides (mais ici on s'intéresse à une membrane).

T° ↑ avec nombre de carbones.
T° ↓ ++ avec nombre d'insaturations.

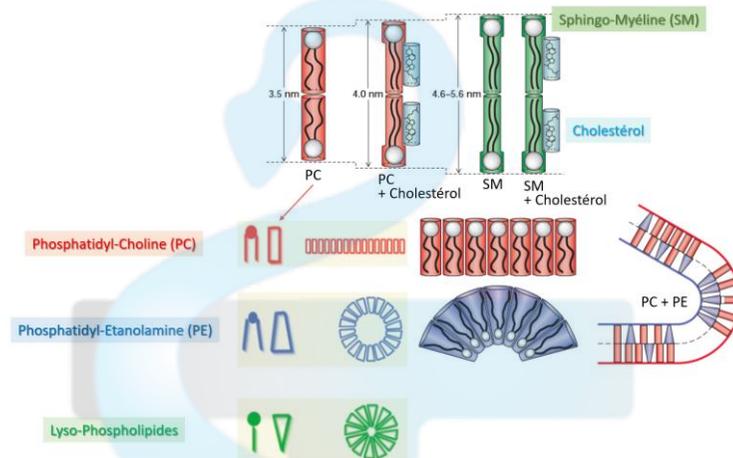
- Dépend de la composition membranaire : présence de cholestérol, nature des phospholipides, longueur des chaînes carbonées ;
- À 37 °C : **fluide**.

Les insaturations vont avoir un impact très important sur la fluidité des membranes biologiques.

7. Forme



Différentes formes des phospholipides membranaires.



Forme des bicouches en fonction de leur composition.

- La membrane est ainsi modifiée pour pouvoir réaliser ses fonctions.

Exemple – Phosphatidyléthanolamines (PE) +++ sur la couche interne des membranes / phosphatidylcholines +++ sur la couche externe (entraînant une courbure) dans les zones d'exocytose ou d'endocytose.

L'organisation spontanée des lipides forme des micro-domaines différents dans la membrane.

Se regroupent ensemble :

- Les sphingomyélines et le cholestérol (structure proche du gel) ;
- les phosphatidylcholines ont une structure plus proche du liquide, « liquid-like ».

Organisation régulée de manière active dans la nature pour permettre une coexistence de domaines fluides et moins fluides.

8. Le modèle de la mosaïque fluide

Les bicouches suivent le **modèle de la mosaïque fluide** (Singer et Nicholson, 1972).

Présence de microdomaines (fluides ou rafts) avec caractéristiques différents qui coexistent en terme structural et fonctionnel :

- Domaines fluides** : à phospholipides (ex : PC) : + étroits que les rafts ;
- Rafts (radeaux lipidiques)** : cholestérol, SM, des glycosphingolipides et des protéines :
 - moins fluides,
 - plus dense ;
 - possibilités quand même d'échanger avec d'autres domaines ;
 - enrichis en protéines impliquées dans les phénomènes d'exocytose ;
 - composent 20 à 30 % des membranes biologiques ;
 - importants dans la signalisation cellulaire (récepteurs +++);
 - variables selon les propriétés des différentes cellules.

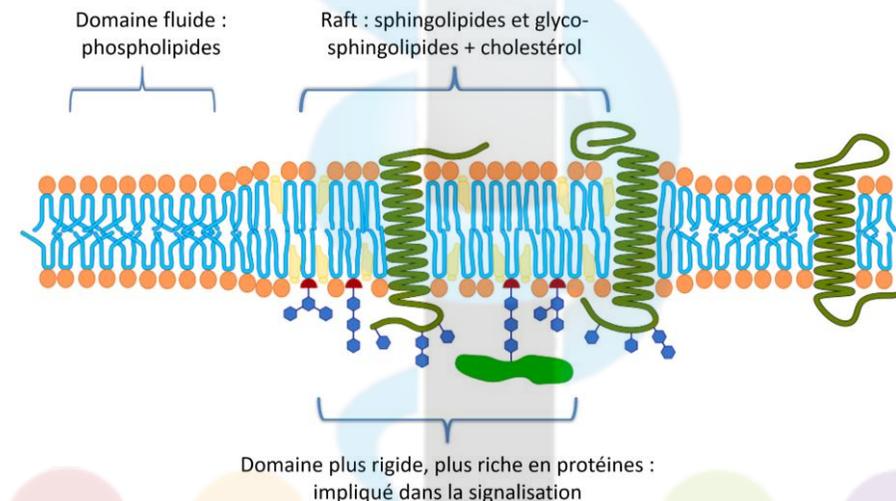


Schéma représentant les microdomaines différents le long d'une membrane.

Les microdomaines de la mosaïque fluide coexistent, malgré leurs différences structurales et fonctionnelles.

9. Interactions protéines-lipides

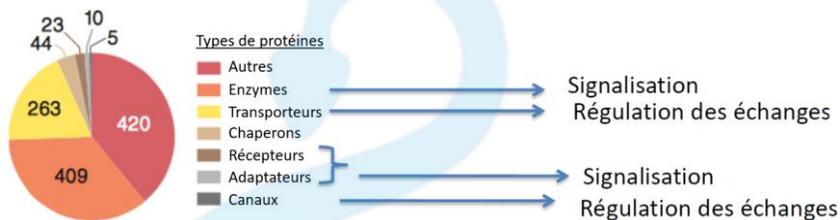
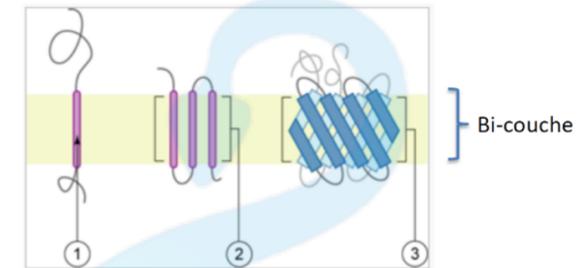


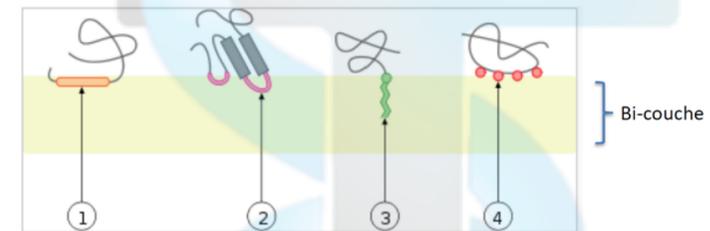
Diagramme des protéines associées aux membranes en fonction de leur rôle.

Les protéines interagissent avec les membres de 2 façons différentes :

- Les **protéines intégrales** : la traversent entièrement (cf. cours sur les protéines du Pr. Lopez) :
 - incorporées dans la membrane ;
 - permettent des interactions stables avec l'environnement hydrophobe de la bicouche ;
 - ex : **hélices α** , **feuillet β** ;
 - possèdent un domaine extracellulaire, un domaine intracellulaire, et un ou plusieurs domaines transmembranaires ;
- Les **protéines périphériques** : ne la traversent pas :
 - associées à un feuillet de la bicouche ;
 - interaction étroite avec la membrane via domaines interagissant avec la membrane hydrophobe / ancrage covalent à un domaine lipidique par modification ;
 - ex : N-myristoylation, N-acétylation, N-palmitoylation, prénylation, etc. ;
- Ces modifications permettent le recrutement et la localisation spécifique des protéines sur la membrane.



- 1: Hélice- α
- 2: Multiple Hélice- α
- 3: feuillet- β



1,2,4 : Structure tridimensionnelle hydrophobe des protéines

3: Ancrage via une liaison covalente avec un lipide

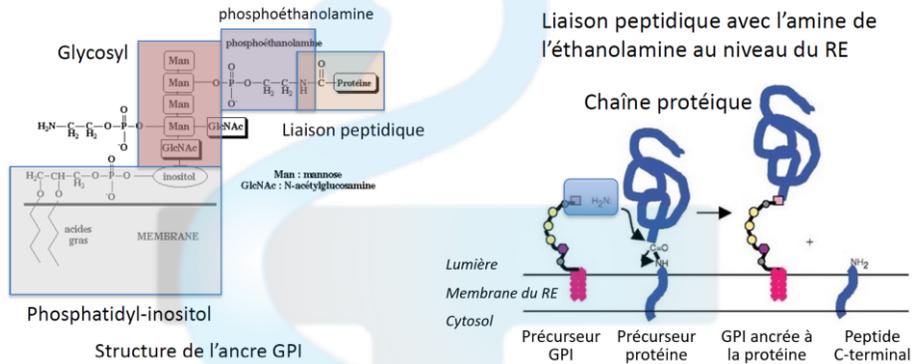
Protéines intégrales intégrées dans la membrane (en haut) et protéines périphériques à la membrane (en bas).

10. Mode d'ancrage des protéines : Glycosylphosphatidylinositol (GPI)

NDLR – Cette partie est aussi vue en UE5 Biologie Cellulaire.

- Permet d'ancrer une protéine sur un phosphatidylinositol (PI) ;
- Glycosyl relié à une protéine via un phosphoéthanolamine (PE) ;
- GPI directement associée aux protéines en cours de synthèse au niveau du RE ;

- Protéines ensuite adressées par le trafic intracellulaire à la membrane plasmique. → pourront restées fixées à la membrane via l'ancre GPI.



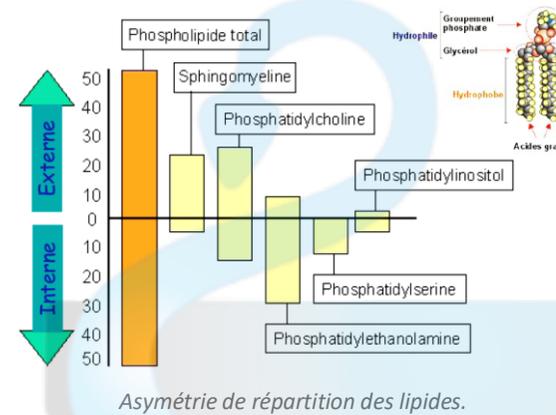
Ancrage membranaire.

11. Hétérogénéité des membranes au sein d'un double feuillet (retour)

Sur le feuillet externe on va vouloir retrouver les, tandis que sur le côté interne on cherchera plutôt à Ceci permet :

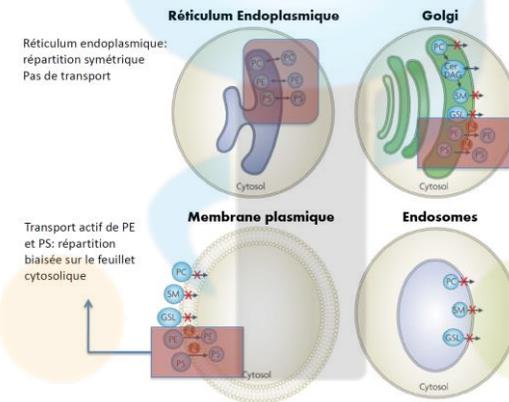
- Sur le feuillet externe** : enrichissement en sphingomyélines (SM) et phosphatidylcholines (PC) :
 - protéines associées : récepteurs de tout ce qui interagit avec le microenvironnement ;
- Sur le feuillet interne** : enrichissement en phosphatidyléthanolamines (PE), phosphatidylsérine (PS) et phosphatidylinositol (PI) :
 - protéines associées : plutôt protéines de la signalisation (RAS...).

⚠ 50% de phospholipides quel que soit le feuillet, mais répartition des lipides différente !



- Hétérogénéité créée et maintenue par l'existence de transporteurs.

Seuls les PE et les PS sont transportés de manière active du golgi au cytosol, c'est pourquoi ils sont enrichis sur le feuillet interne, tandis que les SM et les PC sont transportés passivement au niveau de la bicouche lipidique, ce qui crée une disparité.



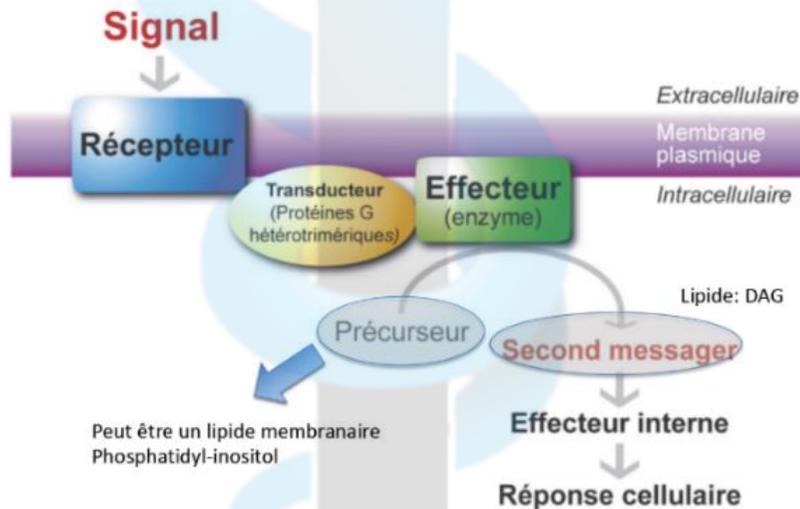
Répartition des lipides selon les organites cellulaires.

- Hétérogénéité dans la composition des membranes des différents organites cellulaires et des différentes cellules → liée à la fonction des organites.

E. Les lipides dans la signalisation cellulaire

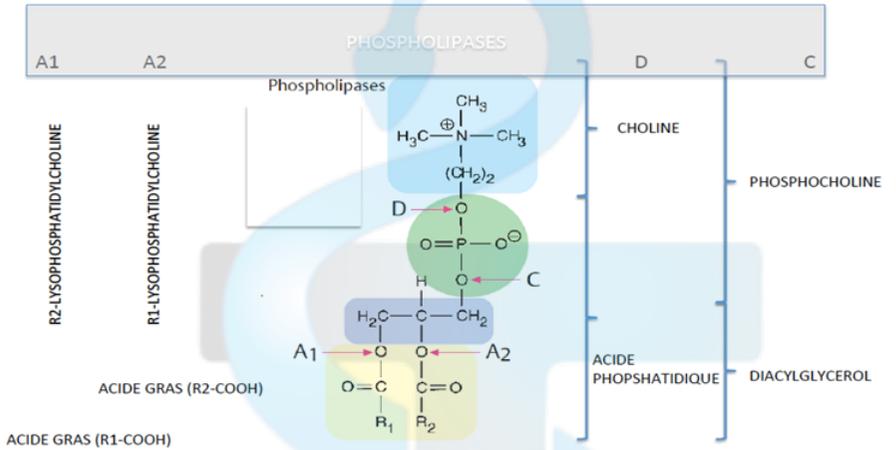
- Lipides hormonaux : stéroïdes ;
- Lipides de structure : peuvent également générer des **lipides de signalisation** :
 - très souvent utilisés comme seconds messagers.

1. Mécanisme



Mécanisme de signalisation cellulaire via les lipides.

2. Phospholipases

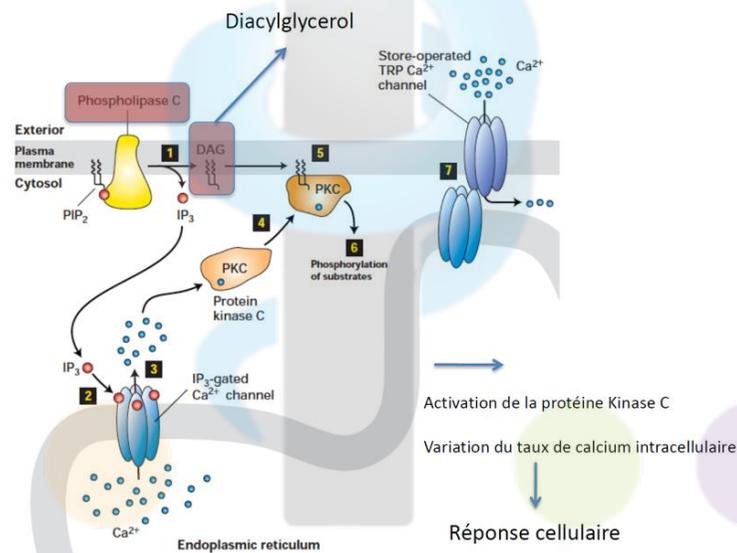
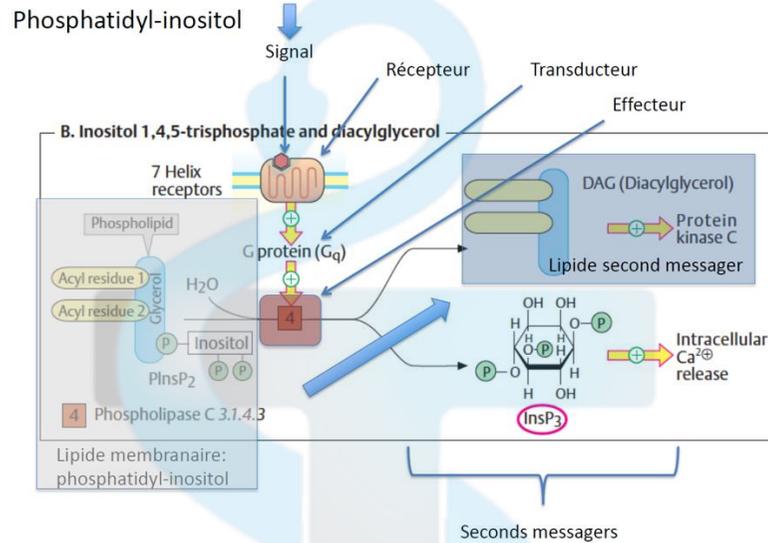


Action des différentes phospholipases (schéma repris de l'année 2019-2020 non présent sur votre diapo mais mis pour votre compréhension).

- Production de lipides seconds messagers à partir des lipides structuraux ;
- Lipides obtenus : **source d'énergie**.

3. Phosphatidylinositol-bisphosphate

PIP2 → DAG + IP3 après action d'une **phospholipase C**.



Transmission du signal par la phospholipase C.

Synthèse de PIP₂ : les phosphatidylinositol-3- kinase (PI3K) et -4-kinase sur carbone 3 et 4 :

- Codées par le gène le plus muté dans les cancers du sein ;
- Ces phosphorylations peuvent être enlevées par une phosphatase PTEN qui est également très perdue dans de nombreux autres cancers.

4. Hydrolyse des sphingolipides

Sphingosine : précurseur de sphingosine-1-phosphate → S1P sur ses récepteurs → cascade de signalisation modifiant les voies de **prolifération** et de **survie de la cellule**.

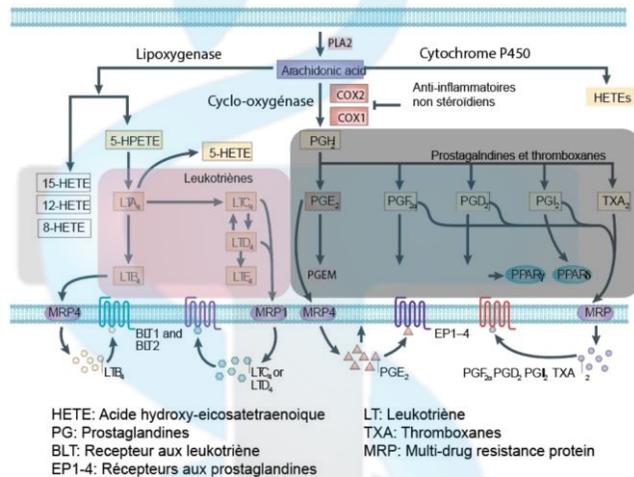
Céramide : normalement en concentration très **faible** dans les membranes biologiques :

- STRESS : ↑ [céramides] → modification comportement d'enzymes (**activation des sphingomyélinases** → obtention de céramide à partir de sphingomyéline) ;
- Rôle de second messenger : **régule différentes voies de signalisation de prolifération et de dégradation cellulaire** :
 - voie des céramides dérégulée ++ dans cancer ;
- Caractéristique : faible groupement polaire, température de fusion ↑ → tendance à :
 - défaire les interactions entre les phospholipides ;
 - interagir avec le cholestérol ;
 - déplacer les interactions cholestérol-phospholipides ;
- Par rapport à la S1P : modification biophysique qui change la **structure** de la membrane.

5. Acide arachidonique et eicosanoïdes

- Dérivés de l'acide arachidonique ;
- Médiateurs de l'inflammation ;
- Action par interaction avec des récepteurs spécifiques couplés aux petites protéines G ;

- Produits par leucocytes activés qui possèdent les différentes enzymes nécessaires ;
- Effet paracrine et autocrine par excrétion.



HETE: Acide hydroxy-eicosatétraénoïque
 PG: Prostaglandines
 BLT: Récepteur aux leucotriène
 EP1-4: Récepteurs aux prostaglandines

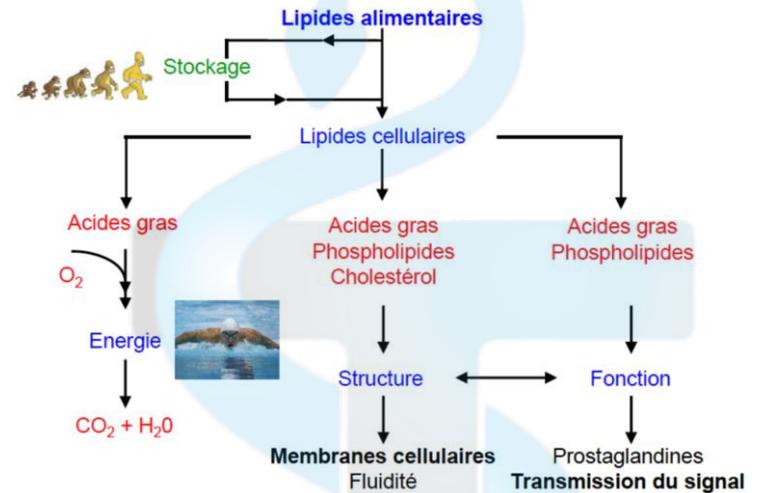
LT: Leucotriène
 TXA: Thromboxanes
 MRP: Multi-drug resistance protein

Voies de signalisation de l'acide arachidonique.

Organes	Effets	Eicosanoïdes
Vaisseaux	Vasoconstriction (hypertension)	PGF ₂ , TXA ₂ , LTC ₄ , LTD ₄
	Vasodilatation (Hypotension)	PGI ₂ (le plus actif), PGE ₂ , PGD ₂
Plaquettes	Anti-agrégant	PGE, PGI ₂
	Pro-agrégant	TXA ₂
Bronches	Bronchoconstriction	PGF ₂ , TXA ₂ , LTC ₄ , LTD ₄
	Bronchodilatation	PGE, PGI ₂
Intestin	Nausées, diarrhées	PGE, PGF
	Motilité	PGE ₂ , PGF ₂
Estomac	Inhibition de la sécrétion gastrique	PGE, PGI ₂
	Motilité	PGE ₂ , PGF ₂
Utérus	Contraction	PGE ₂ , PGF ₂ , TXA ₂
Rein	Augmentation de la filtration rénale par augmentation du débit sanguin.	PGH ₂ , PGE ₁ , PGI ₂
Hypothalamus et Hypophyse	Augmentation hypothalamique et hypophysaire (ACTH, GHRH)	PGE ₁ , PGE ₂

Effets pléiotropiques et systémiques dépendant du contexte.

III. Bilan



Les lipides alimentaires vont servir pour le stockage et à la production des lipides cellulaires.