

***Question 1 : Vous décrirez les mécanismes cellulaires permettant aux acides gras contenus dans les lipoprotéines (chylomicrons et VLDL), d'être stockés dans les adipocytes en période postprandiale. Vous préciserez la ou les hormones impliquées. Vous pouvez vous aider d'un schéma.***

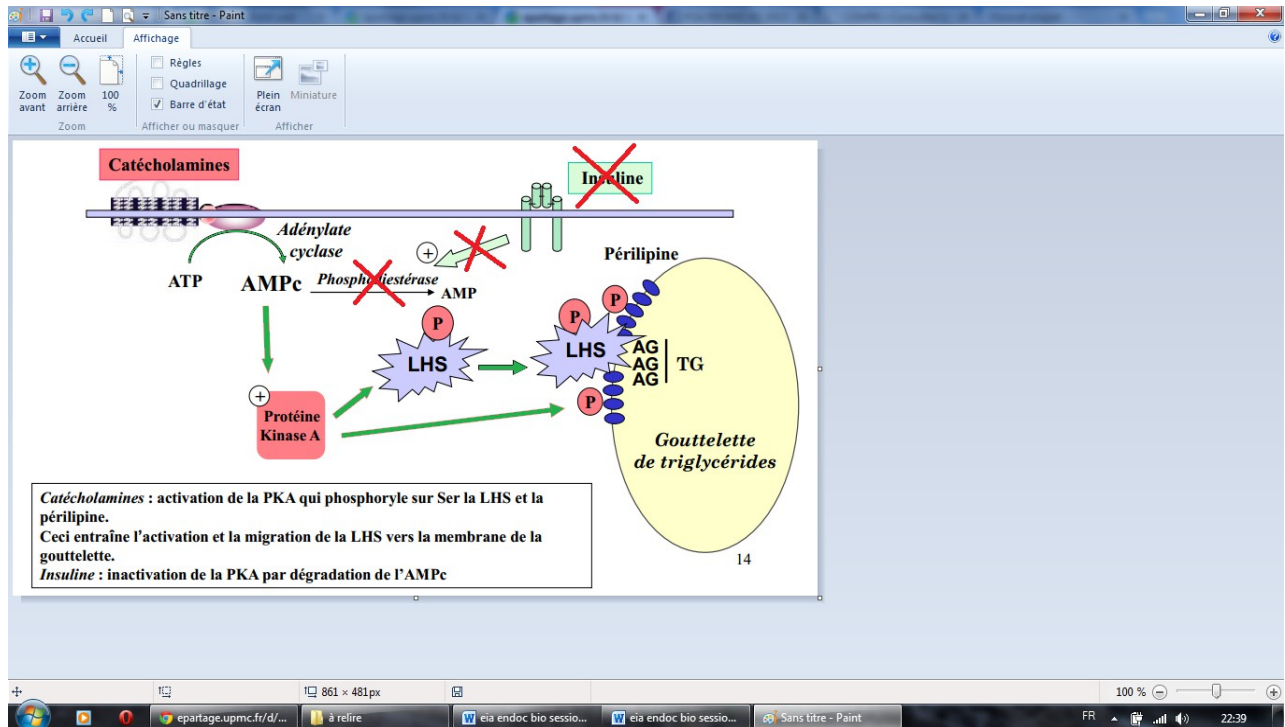
Les acides gras stockés dans les adipocytes en période post prandiale peuvent provenir des lipides circulants véhiculés dans le plasma par les lipoprotéines : *chylomicrons* en provenance de l'intestin, *VLDL* en provenance du foie.

Le stockage des AGs nécessite plusieurs étapes :

- 1) hydrolyse des TG en glycérol et AGs par la LPL, enzyme synthétisée par l'adipocyte et transférée sur la membrane adipocytaire. La LPL est libérée et rejoint la surface des cellules endothéliales des capillaires où elle se fixe à des structures de type héparine sulfate. L'**insuline** stimule la synthèse et l'exportation de la LPL mais contrôle également positivement l'entrée de glucose dans l'adipocyte où celui-ci pourra être transformé en alpha-glycérophosphate nécessaire à la fabrication de TG. (Les **catécholamines** s'opposent aux effets de l'insuline sur la LPL)
- 2) captation des AGs par l'adipocyte : entrent par l'intermédiaire d'une protéine membranaire relayée par des transporteurs intracellulaire.
- 3) activation des AGs sous forme d'Acyl-CoA par une acyl-CoA synthétase.
- 4) estérification en TG avec accrétion dans la gouttelette lipidique : les AGs activés sont condensés par estérification en dérivés CoA sur un radical alpha-glycérophosphate (qui provient généralement de la glycolyse).

Les lipoprotéines restent dans le compartiment vasculaire car ce sont de grosses molécules. Le glycérol est métabolisé dans le foie.

**Question 2 :** Vous décrirez les mécanismes cellulaires permettant d'expliquer pourquoi chez un patient diabétique de type 1 dont les cellules bêta pancréatiques ne sécrètent plus d'insuline, on observe une augmentation des concentrations circulantes d'acides gras. Vous pouvez vous aider d'un schéma.



La lipolyse mobilise 3 lipases qui agissent successivement : l'ATGL, la LHS et une monoglycéride lipase. Il en résulte la libération de 3 AG et d'un glycérol à partir d'un TG. La clé de la régulation de la lipolyse adipocytaire repose sur une activation rapide de la **LHS** par phosphorylation, effectuée par la protéine kinase AMPc-dépendante. Le niveau d'activité de la LHS est essentiellement conditionné par la concentration intracellulaire d'AMPc.

La production d'AMPc fait intervenir un système de transduction du signal hormonal avec 3 composantes :

Un récepteur à 7 domaines transmembranaires, des protéines G et l'adénylate cyclase qui, elle, permet la production d'AMPc.

Les agents qui **stimulent** la lipolyse dans l'adipocyte chez l'Homme sont principalement les **catécholamines** (adrénaline, noradrénaline). L'**inhibiteur** physiologique majeur est l'**insuline** dont l'effet antilipolytique se manifeste à de faibles concentrations et semble impliquer la dégradation de l'AMPc intracellulaire par des phosphodiéstérases insulino-sensibles et une phosphatase déphosphorylant et donc inactivant la LHS. De plus, l'insuline stimule la ré-estérification des AGs libérés par la LHS, limitant ainsi l'intensité de la lipolyse.

Ainsi, comme chez le sujet diabétique de type 1, l'insuline n'est plus sécrétée, la lipolyse ne peut plus être limitée (inhibée) induisant alors une augmentation des concentrations

circulantes d'AG.