



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE D'EL-OUED
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

THEME

Le tissu adipeux et la régulation du métabolisme des lipides chez l'homme

Présenté par : BOUSBAI Hafidha
DEBBACHI Zohra
GHODBANE Oum El khir
KHETTA Fahima

Promoteur : Mr. BELMESSAOUD Rachid.

Année universitaire 2012/2013

Remerciement

Je tiens à remercier vivement tous ceux qui nous ont aidé à élaborer ce modeste mémoire, et en particulier :

Notre promoteur Mr Belmessaoud Rachid qui ne cessait de nous guider. Nos enseignants de Biochimie.

Mr Derouiche Samir qui nous a aidé durant la période d'élaboration de ce modeste travail,

Mme. Kahili Iman

Toute les étudiants de faculté de science biologie et et les promotion biochimie la vie 2013 surtout profès.

C'est avec beaucoup de reconnaissances que je souhaite remercier coordination de thèse étudiante AL-moumayazoune, Université de Mohamed khaider Beskra. La bibliothèque de faculté de biologie et elsalam.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à mon père et ma mère

" Yamna "

(رحمها الله)

*sans oublier ma deuxième maman **Zina** qui avec elle jour sensible que je perde le première autre fois a mon père **Abd El-razzak** qui me aide beaucoup malgré toute chose.*

Abstraitement et concrètement mes frère Abd el-Ali Abd el-Aziz Abd el-Gafour Abd El-Jalil et les enfants Abd el-Baki Abd el-samie et les filles : Fatima , Bouthina, que Dieu la guérie toutes mes camarades : Asma , Anisa, Amira , Merim, Hadda , Sara , Bouchra , Halima , Oum Kaltoum ,Rawia, Chamia, Samiha, Isamhan, Salima, Ratiba, Ibtisam, les collègues Zahra,Fahima,Oum Elkhir. Mon collègue Abd ELkader Khetta. A toutes la famille BOUSBAI , BELHADJ , DOUDI, TAABLI.

Hafidha

Dédicace

*Premièrement et avant tout je merci "ALLAH" qui
grâce à "vos soi gentil" je mène à achever mes
études et suis dé jour la débout à mes pieds.
Deuxièmement, je dédie ce simple mémoire à mes
chères parents ,et mes frères Ammar ,Bochra,
Khaira, Salim, El-aid, et Omrani et à mes petites
nièces Omima et Aya ,Fars ,Haithme et mes toutes
Oncles et Tentes , tous qui perteuse le nom
Debbachi et Zagait .et mes camarades Hadda,
Asma, Sara, Meriem ,Abla, Samra, Fatima
N, Fatima K, Wafa , Hadjer, Naima
Oumsàad, Ryhana, Rachida, Soumia, Malika,
surtout à Hafida, Fahima, Oum elkhir, tous qui me
aide moi : Nouar, Walid, Kalthom, Taib , Abd
elhalime, Amira , et Ibtisam .
et spécial rémircement: Halima B.*

Zohra

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à la source de la
tendre et l'espoir mon chère parent. Qui me fournit
Tout les soutient morale et materiale durant ma
scolarité.....*

et à les mon chères frères: Abd El kader. Ibrahim .

*Mokhtar . Mohamed Ali . Sadak . et ma chères
sœurs : Fatima . Hayate . Hada . khadija . Naziha.*

*Zineb . Fatiha et Mouna .et les enfans de la
maisons moussa; Ismail ;Issa ;et Hamoud et*

Yassine; Mahdi; Farah et Abd alatif.

et a tout mes amis et tout qui connaît et aime moi.

surtout mon voisines de la mémoire :Hafida ;

Fahima et Zahra.

Oum Elkhir

Dédicace

*Je dédie ce simple mémoire à mes chère parent,
Dieu les vigilances ces ,
à qui divisé avec moi les mon à vie
et les bonnes moments
mes frères et sœurs aussi mes Oncles
et Tantes à mon grand père étendue ses vie ,
mon amour: Redouan. Et tous qui me aide
moi: Kadour et Athman et Ayman et Nasser,
toute mes amis ,
encore mes collègues qui m'accompagner dans
mon étude universitaire, surtout: Zahra, Hafidha
et Oum El khir ,Ibtisam.*

Fahima

Sommaire

Introduction générale	
CHAPITRE I : Le tissu adipeux.....	3
I. Définition du Tissu Adipeux.....	4
I.1. Tissus adipeux blancs.....	4
I.1.1. Activité métabolique des tissus adipeux blancs.....	6
I.2. Tissus adipeux bruns.....	6
I.3. Rôles du tissu adipeux	7
I.3.1 Transport des triglycérides	7
I.3.2. Glande endocrine	8
I.3.2.1. L'adiponectine	9
I.3.2.2. La leptine	10
I.3.2.3. Le Tumor Necrosis Factor- α	10
I.3.2.4. L'Interleukine-6	10
I.3.2.5. Plasminogen Activator-1 et Monocyt Chemotactic Protein-1.....	11
I.3.3. Homéostasie glycidique	11
II. Composition cellulaire du Tissu Adipeux	12
II.1. L'adipocyte.....	12
II.2. Les cellules de la Fraction Stroma Vasculaire.....	12
III. Fonction sécrétoire du Tissu adipeux	15
III.1. Quelles sécrétions pour quelles fonctions physiologique ?	16
III.1.1. La fonction immuno-inflammatoire	16
III.1.2. Fonction métabolique	19
III.1.3. La fonction de la Matrice Extra Cellulaire.....	23
III.2. L'adipocyte : différents modes des sécrétion	25
III.2.1. Les voies convontionnelles de sécrétion	25
III.2.2 La sécrétion de type non-convontionnelle	27
III.2.3. Exemples de trois adiponectines	27
CHAPITRE II : Régulation du métabolisme des lipides	29
II. Métabolisme des acides gras dans les Tissus adipeux blanc et brun.....	30
II.1. Dans le tissu adipeux blanc	30
II.1.1. La synthèse triglycérides	30
II.1.1.1. Les différentes origines des acides gras	31
II.1.1.2. Les différentes origine du Glycérol-3-Phosphate.....	34
II.1.1.3. La réaction d'estérification	35
II.1.2. La lipolyse	36

II.1.2.1. Voie régulation de la lipolyse	36
II.1.2.2. Les acteurs de l'hydrolyse des triglycérides	38
II.1.2.3. Différences régionales dans la mobilisation des lipides.....	41
II.1.2.4. Devenir et utilisation des produits de la lipolyse	43
II.2. Dans le Tissue adipeux brun	44
Conclusion générale	48
Résumé	49
Références bibliographiques.....	50
Résumé et mots clés	

Listes des figures

Numéro	Titre	Pages
Figure 01	Impact de l'accumulation du Tissu Adipeux blanc viscéral et de la sécrétion	9
Figure 02	Composition cellulaire du Tissu Adipeux	14
Figure 03	Sécrétion du Tissu Adipeux	16
Figure 04	Différents modes de sécrétion	26
Figure 05	Synthèse des triglycerides	31
Figure 06	Synthèse des acides gras à partir de glycérol: la lipogenèse de novo au niveau du tissus adipeux	34
Figure 07	Origine du glycérol-3-phosphate	35
Figure 08	Voies de régulation de la lipolyse dans l'adipocyte blanc humain	40
Figure 09	Schéma du métabolisme oxydatif mitochondrial au niveau de l'adipocyte brun	45
Figure 10	Activation adrénergique des adipocytes bruns	46

Listes des tableaux

Noméro	Titre	Pages
Tableau 01	Différences entre les réponses lipolytiques et antilipolytiques des TAV et TASC.	42

LISTE D'ABRIAVEMENT

ACC	: L'acétyl-CoA carboxylase
Adipo Q	: Adiponectine
ADP	: Adénosine Diphosphate
AG	: Acide Gras
AMP	: Adénosine Monophosphate
AMPc	: Adénosine Monophosphate cyclique
AP	: Acide phosphatidique
ARNm	: Acide Ribonucléique Messenger
ATGL	: Adipose Triglycéride Lipase
ATP	: Adénosine Triphosphate
C-C L2	: C-C ligand 2
CETP	: Cholestérol Ester Transport Protéine
CR2	: Chemokin Récepteur 2
CRP	: C-Réactive Protéine
DAG	: Diacylglycerol
DG	: Diglycéride
FABP4	: fatty acid binding protein-4
FATP	: Fatty Acid Translocase Pretein
FIZZ	: Found In Inflammatory Zone
FSV	: Fraction Stroma Vasculaire
G MP	: Guanine MonoPhosphate cyclique
G3-P	: Glycérol-3-Phosphate
GLUT4	: Glucose Transporter-4
Gs	: Protein G Stimulatric
HDL	: High Density Lipoprotein
HMW	: Hight Molecular Weight

IDL	: Intermediate-Density Lipoprotein
IL-6	: Interleukine -6
IMC	: Matrice Inter Cellulaire
JAK	: Janus Kinase
JNK	: Jun N-terminal Kinase
KD	: Kilo Dalton
LDL	: Low Density Lipoprotein
LHS	: Lipase Hormono Sensible
LMW	: Low Molecular Weight
LPA	: Lysophosphatidic Acid
LPL	: Lipoprotéine Lipase
M1	: Première Population
M2	: Deuxième Population
MCP-1	: Monocyte Chemotactic Protein-1
MEC	: Matrice Extra Cellulaire
MG	: Monoglyceride
MMPs	: Matrix Metallo –Protéinases
NP Y	: Neuropeptide Y
Ob	: Gène Obèse
PAI-1	: Plasminogen Activator-1
PBEF	: Pre-B cell colony-Enhancing Factor
PDH	: Pyruvate Dehydrogenase
PKA	: Protéine Kinase A
PKG	: Protéine Kinase G
PPAR γ	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor- γ
RE	: Réticulum Endoplasmique
SNC	: Système Nerveux Central

SOCS-3	: Suppressor Of Cytokine Signaling
SOS	: Suppressor Of cytokine Signaling
SSAO	: Semicarbazide Sensitive Amine Oxydase
STAT	: Signal Transducer and Activator of Transcription
TA	: Tissu Adipeux
TAB	: Tissues Adipeux Blanc
TASC	: Tissus Adipeux Sous-cutanés
TAV	: Tissu Adipeux Viscéraux
TG	: Triglyceride
TGF-B	: Transforming Growth Factor-B
TIMP	:tissue inhibitors metalle protéinase
TLR4	: Toll Like Receptor 4
TNF α	: Tumor Necrosis Factor α
TZD	: Thiazolidine –Diones
TZD	: Thiazolidine –Diones
UCP 1	: Uncoupling Pretein
UCP-1	: Uncoupling Protein-1
VLDL	: Very Low Density Lipoproteins

Introduction générale

L'alimentation apporte les nutriments indispensables à la vie. La fonction nutritionnelle est assurée par des nutriments. Les apports énergétiques correspondent à l'ensemble de l'énergie apportée sous forme de boisson ou de nourriture et qui peut être métabolisée par l'organisme. L'énergie des aliments est fournie par les glucides, les protides, les lipides et autres. Durant le métabolisme des nutriments des opérations de dégradation et de synthèse s'opèrent concernant le métabolisme des lipides, il aura lieu dans le tissu adipeux humain qui est l'organe de stockage d'énergie le plus important de l'organisme. Constitué de triacylglycérols mobilisés par la lipolyse et qui représentent un apport énergétique pour les autres organes, le tissu adipeux libère des substrats captés par le foie pour la néoglucogenèse (glycérol), et pour la synthèse des lipoprotéines (acides gras libres). La libération adipocytaire de glycérol et d'acides gras est principalement dépendante de la lipase hormono-sensible dont l'activité est contrôlée principalement par l'insuline et la noradrénaline.

C'est dans ce volet que s'inscrit notre thème de recherche autour de la relation tissu adipeux et métabolisme lipidique d'où certaines questions de recherche se posent :

- Quels éléments structurels spécifiques du tissu adipeux pourraient jouer un rôle dans cette relation ?
- De point de vue fonctionnel, quelles fonctions, le tissu adipeux pourrait-il assumer ?
- Quelles sécrétions entrent en jeu lors du métabolisme des lipides dans le tissu adipeux ?

Afin de répondre sur ces questionnements de recherche, on a présenté le tissu adipeux, sa composition et ses fonctions dans un premier chapitre. La relation tissu adipeux et métabolisme des lipides sera détaillée dans un second chapitre. La conclusion générale récapitule l'essentiel de notre thème de recherche.

Chapitre I

LE TISSU ADIPEUX

Chapitre I :Tissu Adipeux

I. Définition du Tissu Adipeux

Le tissu adipeux est, surtout depuis les années 1960, mal perçu dans notre société puisqu'il est inconciliable avec l'image de minceur véhiculée. Par contre, ce tissu possède des fonctions précises nécessaires à notre survie telles que l'emmagasinement des acides gras et la régulation de la glycémie en état postprandial et de jeûne. En revanche, il est manifeste que l'accumulation de ce tissu est reliée au développement des pathologies graves de plus en plus préoccupantes, notamment au syndrome métabolique, au diabète de type II et aux maladies cardiovasculaires (**Lamontagene V., 2009**). Le tissu adipeux est composé de plusieurs types cellulaires (**Jacqueline C., 2006**), notamment d'adipocytes, de pré-adipocytes, de fibroblastes, de macrophages, de cellules immunitaires et de cellules progénitrices stromales. Les principales fonctions du tissu adipeux sont d'emmagasiner les acides gras et d'agir en tant que glande endocrine afin de maintenir l'homéostasie glucidique et lipidique (**Lamontagene V., 2009**). Il existe principalement 2 types de tissus adipeux distribués à différents sites du corps humain : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun (**Barros S., 2007**). La distribution anatomique, l'accumulation et la composition cellulaire des tissus graisseux ont un impact important sur le niveau de risque de développement du syndrome métabolique et de pathologies telles que la résistance à l'insuline, la dyslipidémie, le diabète de type II et l'athérosclérose (**Lamontagene V., 2009**).

I.1. Tissus Adipeux blancs

Il existe différents types de tissus adipeux blancs localisés à différents endroits du corps humain. Le tissu blanc sous-cutané, davantage présent chez la femme, est principalement localisé au niveau des hanches et dans les régions fémorale et glutéale. Chez l'homme, il se retrouve principalement au niveau des épaules et de la nuque. L'accumulation de ce tissu n'est cependant pas corrélée à des dérégulations métaboliques.

Le tissu adipeux blanc sous-cutané joue également un rôle de soutien et de protection au niveau des orbites, de la région de la plante des pieds ainsi que dans les paumes des mains. Le second type de tissu adipeux blanc, le tissu viscéral, est deux fois plus abondant chez l'homme, représentant de 10 à 20% du tissu adipeux corporel total, comparativement à 5 à 10% chez la femme . Par contre, ce pourcentage tend à augmenter chez les femmes post-ménopausées .

Le tissu adipeux blanc viscéral se retrouve au niveau des régions viscérales de l'abdomen telles le mésentère, les épiploons ainsi que dans les régions rétropéritonéales. Contrairement au tissu adipeux sous-cutané, l'accumulation de tissu adipeux viscéral est fortement corrélée avec le développement des pathologies métaboliques telles que le syndrome métabolique, le diabète de type II ainsi qu'aux maladies cardiovasculaires. Les tissus adipeux blancs sous-cutané et viscéral sont constitués principalement de cellules adipocytaires dont le cytoplasme est rempli par une unique et volumineuse vacuole de lipides ayant pour fonction d'emmagasiner les acides gras. Les adipocytes sont séparés entre eux par une fine membrane de tissu conjonctif contenant des fibroblastes, des globules blancs ainsi que des fibrilles de collagène. Entre les adipocytes se retrouvent également un grand nombre de capillaires sanguins, des fibres de réticuline ainsi que des fibres noradrénergiques du système nerveux sympathique (Lamontagne V., 2009). Deux processus principaux régulent la fonction d'emmagasinement des acides gras dans les adipocytes du tissu adipeux blanc, soit la lipogenèse soit la lipolyse (Large V. et al., 2004). La lipogenèse est le processus de synthèse des triglycérides formés à partir de glucides, de protéines et de lipides alimentaires. Elle s'effectue principalement au niveau des adipocytes du tissu adipeux, mais peut également s'effectuer dans le foie et dans le muscle. La lipogenèse est régulée par des facteurs hormonaux et nutritionnels, tels que l'insuline et la quantité de carbohydrates disponibles. Le processus de dégradation des molécules de triglycérides stockées dans les adipocytes en acides gras libres et en glycérol se nomme la lipolyse. Cette réaction est assurée par les lipases contenues dans les adipocytes telle que la lipase hormono-sensible. Les acides gras sont ensuite exportés dans la circulation vers les muscles, le foie ou le pancréas où ils subissent la β -oxydation au niveau des mitochondries afin d'assurer la production d'ATP. Le taux de lipolyse est dépendant de l'activité des lipases ainsi que de l'équilibre entre l'efficacité lipidique et les régulateurs anti-lipolytiques. L'insuline est un important modulateur de la lipolyse et de la lipogenèse au niveau de l'adipocyte, mais elle régule également certaines fonctions des cellules de type précurseur des adipocytes, les pré-adipocytes. En liant son récepteur à la surface du pré-adipocyte, l'insuline stimule sa différenciation en adipocytes. Chez l'adipocyte mature, l'insuline régule l'absorption du glucose, modulant ainsi l'adipogénèse. La liaison de l'insuline à son récepteur induit une augmentation de la translocation du transporteur de glucose (GLUT4) à la membrane plasmique de l'adipocyte, augmentant ainsi l'entrée de glucose dans la cellule. Cette augmentation de glucose intracellulaire stimule la lipogenèse. De plus, l'insuline accroît le stockage des acides gras en augmentant le taux de synthèse de triacylglycérol à partir des acides gras non-estérifiés. L'insuline inhibe également la lipolyse en diminuant le taux d'AMPc.

I.1.1. Activité métabolique des Tissus Adipeux blancs

Les adipocytes constituant les tissus adipeux blancs sous-cutané et viscéral possèdent des activités cellulaires différentes, leur conférant ainsi des actions systémiques distinctes. En effet, les adipocytes du tissu adipeux blanc viscéral possèdent une activité lipolytique basale plus élevée que ceux du tissu sous-cutané. Leur capacité adipogénique de stockage est également plus importante, conduisant à une plus grande accumulation des acides gras. Le niveau d'expression plus élevé de l'ARNm de GLUT4 ainsi que des protéines de la voie de signalisation de l'insuline au niveau du tissu adipeux blanc viscéral pourrait expliquer, en partie, cette plus grande accumulation des acides gras. De plus, les acides gras libérés des tissus adipeux blancs viscéral et sous-cutané empruntent des voies de sécrétions distinctes, ce qui leur confère des actions dissemblables. Les acides gras libérés du tissu adipeux blanc viscéral se rendent directement au foie par la veine porte, augmentant ainsi la synthèse de lipoprotéines de très faible densité VLDL, pouvant causer de l'hyperlipidémie. Cette augmentation des acides gras au niveau du foie peut provoquer le développement de l'intolérance au glucose et de la résistance à l'insuline. Par contre, les acides gras libérés du tissu adipeux sous-cutané n'agissent pas sur le foie mais seulement au niveau des muscles squelettiques y induisant de l'intolérance au glucose et de la résistance à l'insuline lors d'accumulations importantes des acides gras (**Lamontagene V., 2009**). De plus, la relâche de médiateurs inflammatoires par le tissu adipeux blanc viscéral tels que l'IL-6, la leptine et le TNF- α (**Samara A., 2008**), confère à ce tissu adipeux une action systémique inflammatoire importante par rapport au tissu blanc sous-cutané (**Lamontagene V., 2009**).

I.2. Tissu adipeux bruns

Les tissus adipeux bruns sont surtout présents chez les mammifères qui hibernent (**Gentil C**). Cependant, du tissu adipeux brun existe chez le nouveau-né dans la région supra-claviculaire et au niveau du dos. Il entoure également les reins et le coeur, ainsi que les gros vaisseaux tel que l'aorte. Le tissu adipeux brun disparaît presque totalement au cours de l'enfance et est pratiquement inexistant chez l'adulte, bien que cette affirmation soit encore aujourd'hui discutée. En effet, une certaine quantité de tissu adipeux brun pourrait subsister à l'âge adulte dans des régions bien précises du corps humain, dont la région supra-claviculaire ainsi que celle du cou. De plus, certains individus pourraient également avoir du tissu adipeux brun le long de la moelle épinière, soit de chaque côté des vertèbres, de chaque côté de l'aorte ainsi qu'au niveau des reins (**Jager J., 2009**). Le tissu adipeux brun est composé principalement d'adipocytes multiloculaires, d'un noyau central et de plusieurs mitochondries.

Les nombreuses mitochondries, contenant plusieurs molécules de cytochromes, ainsi que la présence du pigment lipochrome sont la cause de la couleur brune caractéristique de ce tissu.

La principale fonction de ce tissu adipeux est d'assurer la thermogénèse. Il assume ces fonctions par les mitochondries ainsi que par la UCP-1. L'activité métabolique du tissu brun est donc principalement centrée sur l'emmagasinement de glucose lorsque le besoin de thermogénèse est présent. La littérature sur le rôle métabolique du tissu adipeux brun n'est cependant pas complète à ce jour, puisque sa présence chez l'adulte n'a été suggérée que depuis quelques années (**Lamontagne V., 2009**).

I.3. Rôles du tissu adipeux

I.3.1. Transport des triglycérides

Un rôle majeur du tissu adipeux est d'emmagasiner les acides gras afin de les relâcher pour fournir l'énergie nécessaire à la demande. Les adipocytes et les lipoprotéines assurent cette fonction. Les adipocytes stockent les acides gras sous forme de triglycérides et les lipoprotéines assurent leur transport de l'ingestion à partir de la diète jusqu'à leur oxydation au niveau des mitochondries des adipocytes, des cellules musculaires ainsi que des cellules hépatiques, étapes extrêmement bien contrôlées. La majeure partie des triglycérides emmagasinés dans le tissu adipeux provient de la diète. Lorsqu'ingérés, les acides gras transportés dans l'intestin grêle par les micelles se complexent à une molécule de glycérol et forment les triglycérides. Par leur liaison à des protéines de l'intestin grêle, les triglycérides sont convertis en lipoprotéines, les chylomicrons. Ils rejoignent ainsi la circulation sanguine et échangent des apoprotéines avec les HDL, pour devenir des chylomicrons matures. Ils rejoignent ensuite les lits capillaires du tissu adipeux ou du muscle cardiaque ou squelettique où s'effectue leur dégradation en acides gras libres par la LPL. Selon la demande énergétique, les acides gras libres seront stockés dans les adipocytes ou transformés en ATP au niveau des cellules musculaires. Les VLDL, formées dans le foie, contiennent les triglycérides endogènes. Elles transportent les triglycérides au tissu adipeux pour être emmagasinés dans les adipocytes, ou aux cellules musculaires pour la production d'ATP. La dégradation plasmatique des VLDL est similaire aux chylomicrons. Dans les lits capillaires du tissu adipeux ou du muscle cardiaque ou squelettique, la LPL dégrade les triglycérides des VLDL en acides gras libres et ces derniers sont emmagasinés dans les adipocytes ou convertis en ATP dans les cellules musculaires. Les VLDL dépourvues de triglycérides IDL, ou β -VLDL sont redirigées au foie pour leur dégradation ou transformées en LDL, par la lipase hépatique.

Les LDL transportent le cholestérol endogène ou exogène et les triglycérides, de leur lieu de sécrétion vers les tissus périphériques, pour leur incorporation. En recevant les triglycérides des VLDL au niveau de la circulation sanguine, les particules de LDL se transforment en LDL riches en triglycérides. Par le récepteur des LDL, elles sont incorporées au niveau des cellules et l'ester de cholestérol est hydrolysé afin d'être utilisé par la cellule. Par contre, les LDL peuvent être converties, par l'action de lipases hépatiques, en LDL petites et denses possédant alors des propriétés athérogéniques. Un niveau sanguin élevé de ces particules de LDL est un indicateur de maladies cardiovasculaires. Effectivement, ces LDL athérogéniques ont une plus grande capacité d'incorporation à la paroi vasculaire et sont davantage susceptibles à l'oxydation.

Les HDL, synthétisées par le foie, transportent le cholestérol et les acides gras des tissus périphériques au foie pour leur dégradation. Une protéine plasmatique, la lécithine-cholestérol-acyl-transférase, convertit le cholestérol libre en ester de cholestérol, qui est séquestré par la HDL. Le cholestérol au niveau de la HDL est par la suite dégradé selon une voie directe ou indirecte. Par la voie directe, les particules de HDL sont dirigées vers le foie pour la dégradation du cholestérol. La voie indirecte implique un échange de triglycérides et d'ester de cholestérol entre une particule de VLDL et une de HDL, enrichissant ainsi la HDL en triglycérides. La HDL est ensuite dirigée vers le foie pour la dégradation de l'ester de cholestérol par les lipases hépatiques. La particule de HDL restante est retournée dans la circulation pour la séquestration de nouvelles molécules de cholestérol. Le métabolisme des HDL contribue à diminuer la formation de l'athérosclérose en retirant les particules de cholestérol de l'espace sous-endothélial. Cette fonction confère aux HDL des caractéristiques anti-athérosclérotiques telle qu'une régulation négative des molécules d'adhésion cellulaire et des cytokines inflammatoires. Par conséquent, de faibles niveaux de HDL sont corrélés à une augmentation des risques de maladies cardiovasculaires. Par contre, la présence de certaines conditions d'inflammation systémique, telles que le syndrome métabolique ou les maladies coronariennes, peut rendre les HDL dysfonctionnelles et de nature pro-inflammatoire.

I.3.2. Glande endocrine

La régulation du métabolisme lipidique était initialement perçue comme étant la seule fonction du tissu adipeux. Par contre, son rôle au niveau d'une variété de mécanismes homéostatiques qui ont un impact sur le métabolisme entier tel que sur la réponse immunitaire, la reproduction ainsi qu'au niveau de la biologie vasculaire est maintenant bien accepté. En effet, le tissu adipeux possède des fonctions sécrétoires ayant d'importantes

répercussions au niveau de certaines complications associées à l'obésité, notamment la dyslipidémie, la résistance à l'insuline, le diabète de type II et les maladies cardiovasculaires. Les adipokines sécrétées par le tissu adipeux agissent localement et systémiquement par leurs activités paracrines et endocrines (Figure 1) (Lamontagne V., 2009) .

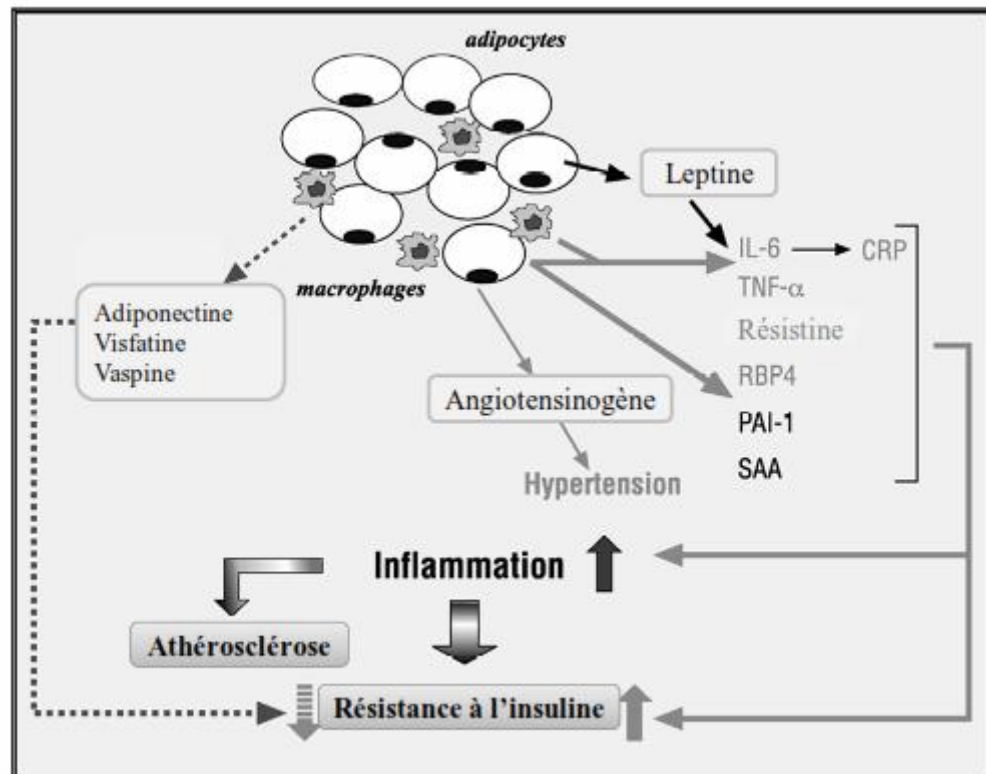


Figure 01: Impact de l'accumulation du tissu adipeux blanc viscéral et de la sécrétion d'adipokines. (Lamontagne V., 2009).

I.3.2.1. L'adiponectine

L'adiponectine est une hormone sécrétée exclusivement par les adipocytes (Smallwood S., 2007). En plus d'augmenter la sensibilité à l'insuline, l'adiponectine a des effets positifs sur le métabolisme lipidique ainsi que sur l'athérosclérose. Cette hormone est également impliquée lors de la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes matures. En effet, le taux d'adiponectine augmente dans les pré-adipocytes lorsque leur différenciation en adipocytes est induite. Également, lorsque soumis à un milieu adipogénique, des pré-adipocytes transfectés avec un l'anti-virus exprimant l'adiponectine se différencient plus rapidement en adipocyte que les cellules transfectés avec un l'anti-virus contrôle. De plus, l'expression de gènes liés à la différenciation en adipocyte tel que le PPAR γ , est prolongée dans les cellules sur exprimant l'adiponectine (Lamontagne V., 2009).

I.3.2.2. La leptine

L'identification du gène obèse (ob) a permis la découverte de la leptine.

Lorsque ce gène est muté chez la souris, cette dernière démontre de l'obésité chronique et développe un diabète de type II. Le même résultat a été observé chez des humains ayant une mutation au niveau de ce gène (**Dumas J P., 2004**). L'équipe du Dr Zhang a ensuite identifié la protéine encodée par ce gène : la leptine. La leptine est une hormone sécrétée par les adipocytes. Par son action de suppresseur d'appétit, elle régule la masse du tissu adipeux. Sa sécrétion envoie un signal à l'hypothalamus afin de diminuer l'appétit et augmenter les dépenses énergétiques, notamment la thermogenèse. De plus, par ses effets sur les pré-adipocytes, la leptine réduit l'adipogénèse. Elle diminue la viabilité des précurseurs et abaisse également l'accumulation de lipides ainsi que l'activité de la déshydrogénase glycérol 3-phosphate au niveau des adipocytes.

I.3.2.3. Le TNF- α

Le TNF- α , d'abord décrit comme un médiateur pro-apoptotique dans les cellules tumorales, est maintenant connu comme une cytokine pro-inflammatoire. Il est sécrété entre autres par les macrophages, les lymphocytes ainsi que les cellules de la fraction vasculaire du tissu adipeux. Le taux de TNF- α est fortement corrélé avec l'obésité et une augmentation de TNF- α est mesurée dans le tissu adipeux de modèles murins obèses et résistant à l'insuline. De plus, le TNF- α inhibe l'adipogénèse en prévenant l'induction du facteur de transcription PPAR γ ainsi qu'en inhibant la diminution de médiateurs anti-adipogéniques tels que GATA2 et GATA3. La voie de signalisation du TGF- β , contrôle également l'activation et l'oligomérisation des protéines Smad (ex: Smad2, Smad3, Smad6) avec la protéine Smad4, qui sont alors dirigées vers le noyau afin de réguler la transcription de différents gènes, tels que ceux impliqués dans l'adipogénèse comme PPAR γ 2 (**Lamontagne V., 2009**).

I.3.2.4. L'IL-6

L'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire sécrétée entre autres par les hépatocytes, les adipocytes et les macrophages (**Jager J., 2009**), agit au niveau de l'inflammation et régule la fonction des cellules T et des cellules B. L'IL-6 sécrétée au niveau du tissu adipeux aurait des effets paracrines sur les cellules de type précurseur des adipocytes. En effet, la stimulation à l'IL-6 de tissus adipeux ex vivo diminue l'expression de certains marqueurs de l'adipogénèse tels que la protéine liant les acides gras FABP4, ou aP2, PPAR γ 2 et l'adiponectine, suggérant ainsi un rôle inhibiteur de l'IL-6 sur la différenciation adipocytaire des pré-adipocytes. De

plus, la sécrétion d'IL-6 est corrélée à l'augmentation de l'indice de masse corporelle et au développement du diabète de type II .

I.3.2.5. PAI-1 et MCP-1

Sécrété entre autres par les hépatocytes, les adipocytes et les macrophages, **PAI-1**, est un inhibiteur de la cascade fibrinolytique, favorisant ainsi la formation de microthrombus et de plaques d'athérosclérose. PAI-1 module également l'activité des adipocytes au niveau du tissu adipeux. L'absence de PAI-1 stimule la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes et augmente l'emmagasinement de glucose via l'augmentation de l'expression protéique de GLUT4. De plus, la présence de PAI-1 module l'inflammation du tissu adipeux en augmentant le recrutement des macrophages dans le tissu. Un taux élevé de PAI-I est positivement corrélé avec la masse du tissu adipeux et serait un facteur de prédiction du développement du diabète de type II et des risques cardiovasculaires. **L' MCP-1**, est une chimiokine qui recrute les monocytes au site d'inflammation et elle est exprimée et sécrétée dans le tissu adipeux. L'expression de MCP-1 est augmentée dans les modèles d'obésité et inhibe la différenciation en adipocytes en diminuant l'expression de gènes adipogéniques. La MCP-1, en attirant les macrophages, contribue à l'inflammation du tissu adipeux associée à l'obésité.

I.3.3. Homéostasie glucidique

Le tissu adipeux joue également un rôle très important dans l'homéostasie du glucose. L'homéostasie glucidique est extrêmement bien régulée et fait appel à plusieurs organes afin d'assurer son contrôle. En situation de glucose sanguin élevé, les cellules- β des îlots de Langerhans du pancréas réagissent en sécrétant de l'insuline. L'insuline se lie alors à son récepteur présent au niveau des cellules musculaires et adipeuses afin d'augmenter l'entrée de glucose dans la cellule via la translocation de GLUT4 à la membrane plasmique. L'insuline agit également sur les hépatocytes afin de diminuer la synthèse et la sécrétion de glucose endogène et d'augmenter l'incorporation du glucose dans le foie, ayant comme résultat de diminuer le glucose sanguin. En période de jeûne, les bas niveaux de glucose sanguin stimulent la sécrétion de glucagon et inhibe celle de l'insuline, provoquant ainsi la production de glucose endogène par le foie. Des niveaux élevés d'adrénaline et de corticostéroïdes assurent également la production de glucose. En agissant sur le foie et les muscles, les acides gras sécrétés par le tissu adipeux jouent un rôle important au niveau de l'homéostasie glucidique. En effet, ils induisent le même effet que le glucagon, c'est-à-dire qu'ils stimulent la production de glucose hépatique, possiblement en augmentant l'activité des enzymes

responsables de la gluconéogenèse et de la relâche du glucose par le foie. De plus, il a été démontré que l'inhibition de la lipolyse au niveau des adipocytes, diminuant ainsi le taux d'acides gras libres sanguins, supprime la production de glucose hépatique (**Lamontagene V., 2009**).

II. Composition cellulaire du Tissu adipeux

Le TA présente une grande hétérogénéité cellulaire. Les cellules du TA blanc peuvent être séparées (après digestion à la collagénase et centrifugation) en deux grandes populations: les adipocytes matures et l'FSV. Les deux fractions sont séparées par flottaison, grâce à la différence de densité entre les adipocytes et les autres types cellulaires. Les adipocytes gorgés de lipides remontent à la surface à l'inverse des autres types cellulaires qui sédimentent (**Pradere J Ph., 2007**).

II.1. L'adipocyte

Représente le type cellulaire majoritaire. La plasticité du TA provient de la grande capacité de stockage des adipocytes qui peuvent stocker l'énergie sous forme de TG dans une vacuole lipidique unique pouvant représenter 95% du volume cytoplasmique (**Dhaluin Ph**). Ainsi, l'adipocyte gorgé des lipides, peut voir son diamètre atteindre 100 µm ou plus. Dans ce cas, il s'agit d'hypertrophie adipocytaire. L'augmentation de la masse du TA peut également résulter d'une augmentation du nombre d'adipocyte (hyperplasie) résultant de la différenciation des pré-adipocytes.

II.2. Les cellules de la Fraction Stroma Vasculaire

Un nombre croissant de cellules est décrit comme faisant partie de la FSV, et cinq groupes cellulaires sont identifiés :

- Le pré-adipocyte

est un type cellulaire relativement immature qui peut se différencier en adipocyte. Il ne semble pas posséder de marqueurs antigéniques spécifiques , mais appartiennent à une population cellulaire différente des cellules progénitrices . Dans certaines conditions, le pré-adipocyte pourrait également se différencier en macrophage (**Pradere J Ph., 2007**).

- Les cellules endothéliales

Le TA possède un réseau de capillaires équivalent à celui du muscle squelettique . Les cellules endothéliales participent à la néovascularisation du TA et permettent ainsi son

développement. Ces cellules sont caractérisées par des marqueurs CD34+/CD31+ et le nombre de ces cellules augmente avec la prise de poids (**Duffant C., 2009**).

- Les cellules d'origine hématopoïétique

Caractérisées par l'expression du marqueur CD45, deux populations cellulaires sont distinguables : les lymphocytes et les macrophages. Les lymphocytes présents dans le TA sont de la famille des NK (**Drey C**), NKT, $T\gamma\delta$ (la proportion des populations varie selon le type de dépôt adipeux). Le rôle des lymphocytes du TA n'est pas connu et est en cours de caractérisation. Les macrophages présents dans le TA ne sont pas clairement caractérisés. Leur proportion et leur phénotype varient lors de la mise en place de l'obésité. Chez l'homme, l'infiltrat macrophagique est corrélé positivement avec l'IMC mais leur rôle au sein du TA est sujet à controverse. Chez la souris, deux populations de macrophages semblent co-exister dans le TA au cours du développement de l'obésité. Une première population appelée M1 présentant un phénotype « pro-inflammatoire » et une deuxième population M2 présentant un phénotype « anti-inflammatoire ». Les M1 pourraient jouer un rôle dans la mise en place de la résistance à l'insuline associée à l'obésité via la sécrétion de certaines cytokines inflammatoires.

A contrario les M2 joueraient un rôle bénéfique et permettraient, via le récepteur nucléaire PPAR γ , de maintenir la sensibilité à l'insuline du TA. Le mécanisme expliquant la transition entre les populations M2 et M1 reste à déterminer, un travail récent montre que chez la souris la mise en régime gras pourrait favoriser l'expansion de la population M1. Le rôle des macrophages infiltrés dans le TA est encore flou. De nombreuses études restent à être menées chez l'homme et le rongeur, pour comprendre notamment la dynamique entre les populations M1 et M2 et in fine déterminer si l'infiltrat macrophagique a des conséquences délétères ou non sur la physiologie du TA.

- Les cellules progénitrices

Encore appelées cellules souches du TA ont un phénotype qui n'est pas clairement établi. Ces cellules peuvent être à l'origine de différents lignages cellulaires. Une fois isolées et mises en culture in vitro, elles peuvent s'orienter soit vers un phénotype adipocytaire, soit vers un phénotype endothélial en fonction du milieu de culture. In vivo, lorsque ces cellules sont injectées dans une zone tissulaire ischémie, elles permettent une revascularisation importante du tissu. Ces cellules progénitrices sont en cours de caractérisation, et ont un potentiel thérapeutique prometteur (**Pradere J Ph., 2007**).

-Les cellules nerveuses

Le TA est principalement innervé par des fibres sympathiques. Les fibres noradrénergiques sont étroitement associées au réseau vasculaire et aux adipocytes. Le neurotransmetteur impliqué dans les messages nerveux du TA est la noradrénaline, qui se lie aux différents sous-types de récepteurs adrénergiques (récepteurs β_1, β_2 , et α_2 adrénergiques) régulant, en autres, la lipolyse. Ces fibres nerveuses semblent aussi pouvoir moduler les processus de prolifération et de différenciation des pré-adipocytes et ainsi réguler l'évolution de la masse grasse (Drey C).

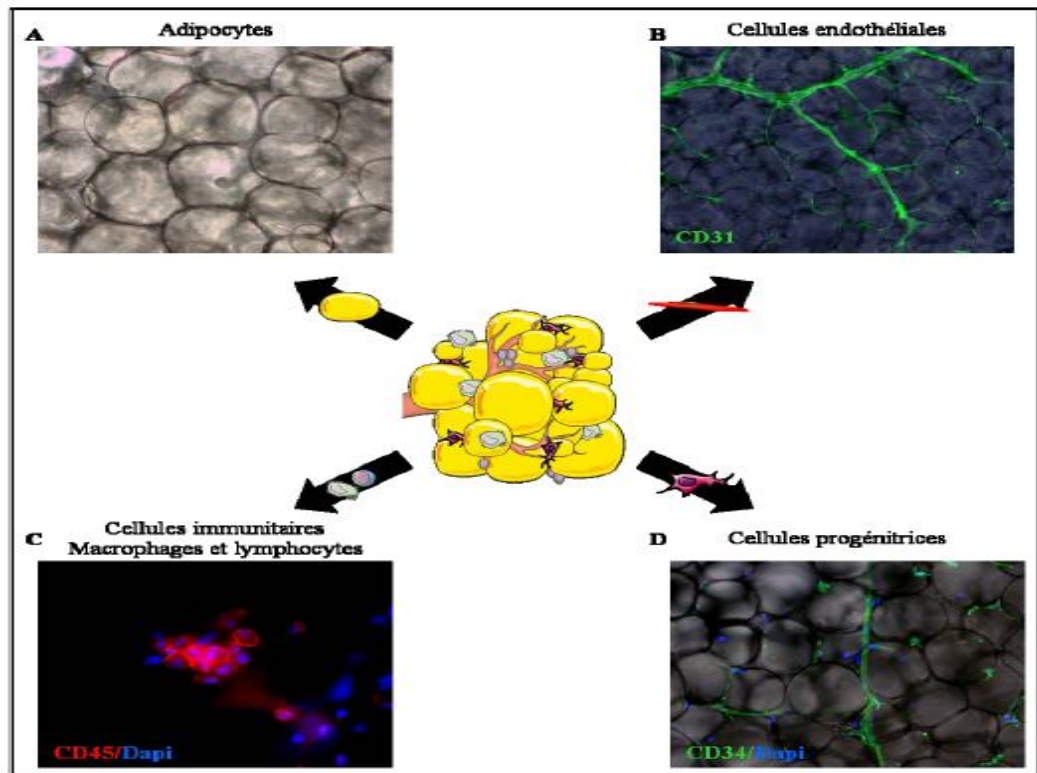


Figure 02 : Composition cellulaire du tissu Adipeux (Maumus M., 2009).

III. Fonction sécrétoire du tissu adipeux

Il est maintenant admis que le TA joue un rôle important dans la régulation de nombreux processus physiopathologiques via son activité sécrétoire. La capacité sécrétoire et le profil des sécrétions de l'adipocyte varient au cours de la différenciation adipocytaire et avec l'inflammation du TA associée à l'obésité (**Bairras C., 2005**). Le profil de sécrétion du pré-adipocyte est différent de celui de l'adipocyte mature, et au cours de l'adipogénèse de nombreuses protéines voient leur sécrétion augmenter ou diminuer. De nombreuses sécrétions ont été caractérisées, et sont regroupées sous le terme d'adipokines ou adipocytokines. Ce terme d'adipokines est utilisé pour décrire des protéines (cytokines) ou des lipides qui sont synthétisés et sécrétés par le TA. Certaines adipokines ne sont pas exclusivement produites par le TA.

Ces cinq dernières années, des approches à large spectre (de type protéomique) ont été menées afin de mieux caractériser le « secretome » du TA (**Pradere J Ph., 2007**) Par exemple, 259 protéines sont sécrétées par le TA humain, plus particulièrement par des explants de TA viscéral. Ces sécrétions sont classées en cinq catégories : signalisation, homéostasie de matrice extracellulaire, fonction immunitaire, fonction de dégradation et autres (**Djaouti L., 2010**) Parmi ce nombre considérable de sécrétions, la part revenant aux sécrétions de l'adipocyte semble faible. En effet, une étude récente a pu identifier 80 protéines sécrétées par l'adipocyte isolé de rat . Ces deux études suggèrent que seul 1/3 des sécrétions d'adipokines serait imputables à l' adipocyte. Différentes études montrent en effet que la FSV, plus particulièrement les macrophages qui sont en nombre important dans le TA des sujets obèses, est responsable de la majorité des sécrétions du TA. A ce jour, seules deux protéines sont connues pour n'être sécrétées que par l'adipocyte : la leptine et l'adiponectine. Par abus de langage, le mot «adipokine» reste largement utilisé pour désigner les sécrétions du TA quelque en soit leur origine cellulaire (**Pradere J Ph., 2007**).

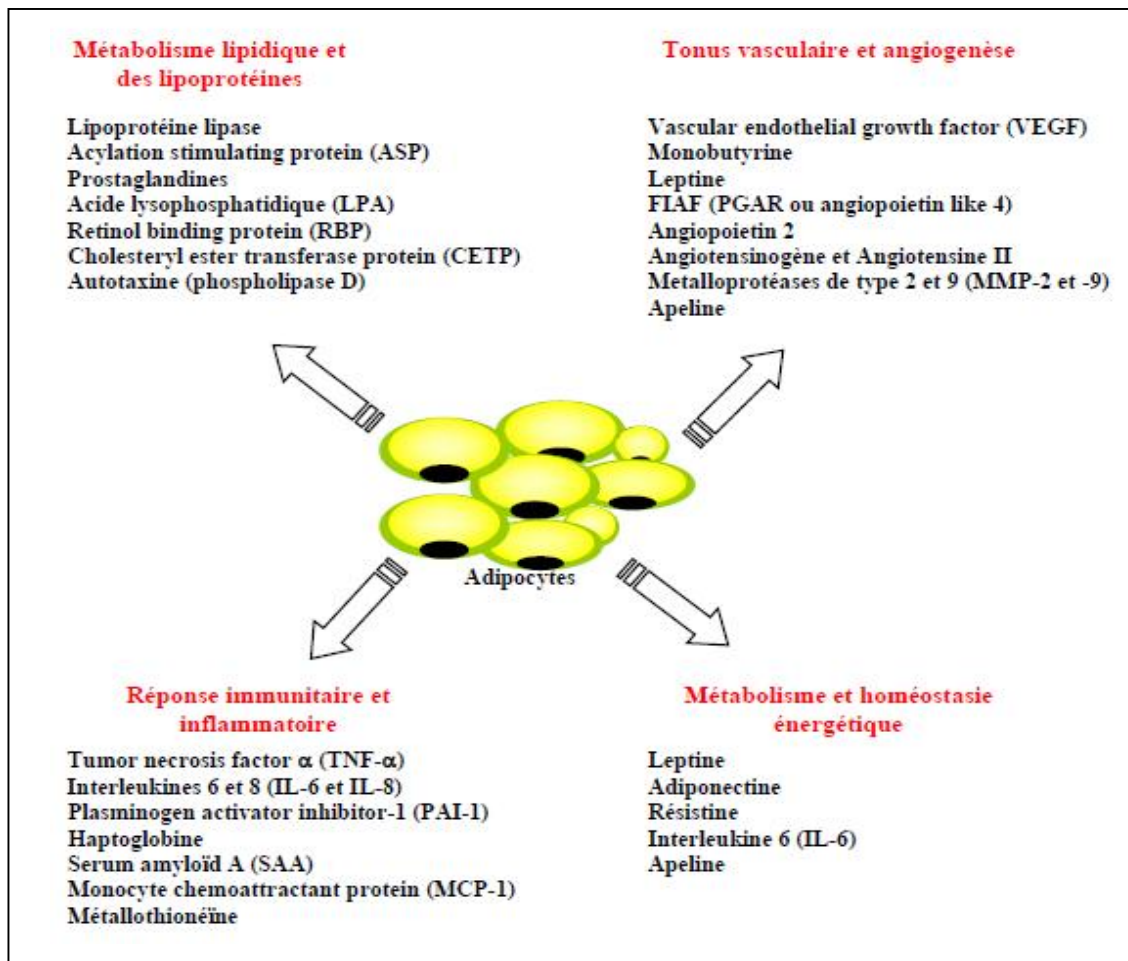


Figure 03: Sécrétion du Tissu Adipeux (Barros S., 2007).

III.1. Quelles sécrétions pour quelles fonctions physiologiques ?

Comme évoqué ci-dessus, le TA est doué d'une activité sécrétoire importante, mais près de 30 ans furent nécessaires pour que cette fonction endocrine soit reconnue. La découverte de la première sécrétion adipocytaire remonte à 1964 avec la découverte par Martin Rodbell de l'LPL. Puis en 1985, le groupe de Bruce Spiegelman a montré que le TA était la source principale d'adipsine. Mais « la prise de conscience » n'a eu vraiment lieu qu'en 1994 avec la découverte de la leptine par le groupe de Jeffrey Friedman. Au vu de la grande quantité d'adipokines produites (protéines, peptides ou lipides) un large spectre de fonctions physiologiques est concerné par l'ensemble de ces sécrétions. Nous allons donc décrire les adipokines dont les fonctions sont à ce jour les mieux décrites dans la littérature.

III.1.1. La fonction immuno-inflammatoire

De nombreux travaux décrivent l'activation des voies pro inflammatoires au sein du TA lors de la mise en place de l'obésité. Mais la contribution relative du TA dans les taux circulants des cytokines, n'est pas encore déterminée. Le TA des individus obèses est le siège

d'un important infiltrat macrophagique. La quantité des macrophages infiltrés est corrélée positivement à l'IMC. Ces macrophages semblent être à l'origine de sécrétions dites inflammatoires (le TNF α par exemple) et à l'installation d'un état inflammatoire de « bas niveau ». Les macrophages infiltrés et activés, en présence des autres cellules de la FSV et des adipocytes vont générer un cercle vicieux comprenant le recrutement de nouveaux macrophages et les productions de cytokines pro inflammatoires. En aval, ces sécrétions vont moduler le métabolisme du TA lui-même mais aussi les fonctions inflammatoires et immunitaires.

- TNF α

Le TNF α est une protéine trimère de 51 kDa, composé de 3 sous unités de 17kDa. Il est produit par le TA et son expression augmente avec l'IMC et diminue avec la perte poids ou l'amélioration la résistance à l'insuline . Le TNF α a été la première production adipocytaire pressentie comme lien entre obésité, inflammation et insulino-résistance. Des nombreuses études ont démontré in vitro et in vivo que le TNF α altère la signalisation à l'insuline. L'injection d'anticorps anti-TNF- α à des animaux obèses et diabétiques améliore la sensibilité à l'insuline. De plus l'invalidation du TNF α chez la souris protège de l'insulino-résistance induite par l'obésité. Les cellules responsables de l'expression du TNF α au sein du TA reste controversée. Certaines études montrent une production de TNF α quasi exclusive par la FSV et des autres travaux plus anciens montrent une expression principalement adipocytaire. Une des réponses à cette controverse pourrait être technique. En effet pour séparer la FSV des adipocytes, une digestion du tissu à la collagénase est nécessaire. Cette digestion est un facteur d'agression fort pour les cellules qui pourraient induire les voies d'inflammation aiguës, de type TNF α . De ce fait l'expression du TNF α dans l'une ou l'autre des fractions pourrait être en partie artéfactuelle.

- MCP-1

MCP1 fait partie de la famille des MCP, dont la fonction consiste principalement à recruter les cellules de l'immunité innée sur les sites inflammatoires. MCP1 est une chimiokine au motif C-C, d'où son autre appellation CCL2. Son expression est étroitement corrélée avec l'IMC chez l'Homme. Les effets cellulaires de MCP1 passent par l'intermédiaire du récepteur CCR2. L'expression de MCP1 dans le TA est imputable aux cellules de la FSV. MCP1 pourrait être à l'origine du recrutement de macrophage au cours de la mise en place de l'obésité et du diabète de type II.

Une succession d'articles a confirmé cette hypothèse. Chez les souris, l'inactivation pour le récepteur CCR2 ou le traitement avec un antagoniste de CCR2 diminue significativement l'infiltration macrophagique induite par un régime gras. Dans ces deux approches, l'homéostasie glucidique et la sensibilité à l'insuline sont améliorées. La surexpression de MCP1 dans le TA entraîne le recrutement important de macrophages ainsi que le développement d'une obésité massive associée au diabète. Mais le choix de surexprimer MCP1 dans le TA en utilisant le promoteur aP2 (promoteur induisant une expression spécifique dans le TA) semble être un biais de l'étude. En effet avec le promoteur aP2, la surexpression ne se fait que dans les adipocytes, or MCP1 n'est pas produit par les adipocytes. Ce résultat est d'autant plus sujet à caution que l'inactivation de MCP1 chez la souris, n'affecte pas le recrutement des macrophages lors de la mise en régime gras. L'ensemble des résultats suggère que CCR2 semble être le récepteur impliqué principalement dans le recrutement des macrophages dans le TA. Mais bien qu'étant le ligand du récepteur CCR2, MCP-1 ne semble pas être la chémokine responsable de l'attraction des macrophages au cours de la prise de poids (**Pradere J Ph., 2007**).

- IL-6

IL-6 est une cytokine multi fonctionnelle de 21 à 28 kDa. Elle est produite par un très grand nombre de types cellulaires comme les cellules endothéliales ou les macrophages (**Younsi M., 2002**). L'IL-6 est également produite par le TA, mais il semble cependant que sa production soit majoritairement dépendante des cellules de la FSV. Néanmoins la contribution du TA aux taux plasmatiques d'IL-6 semble être conséquente. En effet, des expériences de différences artérioveineuses montrent que près de 30% de l'IL-6 plasmatique serait imputable au TA. Les taux plasmatiques d'IL-6 sont étroitement corrélés avec l'IMC et inversement reliés à la sensibilité à l'insuline. In vitro, l'IL-6 induit la résistance à l'insuline sur des hépatocytes, ceci via la protéine SOCS-3 qui inhibe l'autophosphorylation du récepteur à l'insuline. Mais ce concept est mis à mal par l'inactivation génique de l'IL-6 chez la souris qui donne un phénotype obèse associé à une intolérance au glucose. De plus l'injection centrale d'IL-6 entraîne l'augmentation de la dépense énergétique et la diminution des dépôts adipeux. L'ensemble de ces observations suggère que l'IL-6 peut agir au niveau central ou périphérique pour moduler la prise de poids et/ou la sensibilité à l'insuline.

Il est important de préciser que les facteurs évoqués précédemment appartiennent à la sphère immuno-inflammatoire. Or seul un facteur sur les trois cités, joue un rôle avéré sur les cellules de l'inflammation (MCP-1 et son impact sur les macrophages). Pour l'heure, les deux

autres ont un impact plutôt métabolique, principalement sur la sensibilité à l'insuline. Mais il n'est pas exclu que par ailleurs ces molécules puissent contribuer à la mise en place de processus physiopathologiques associé à l'obésité (diabète de type II) par leur propriété immuno-modulatrice (**Pradere J Ph., 2007**).

III.1.2 La fonction métabolique

Une très grande partie des sécrétions du TA régule le métabolisme du TA lui-même mais aussi de nombreux autres tissus. Ces sécrétions peuvent avoir un impact central (leptine) mais aussi périphérique sur le foie ou les muscles squelettiques (adiponectine, acides gras ou visfatine). Les fonctions métaboliques ciblées sont principalement la régulation de la prise alimentaire, la sensibilité à l'insuline ou l'oxydation des acides gras (**Pradere J Ph., 2007**).

- Leptine

La leptine est une protéine de 16 kDa dont le gène a été cloné en 1994(**Valet Ph., 2009**). Elle est exprimée par le TA, l'adipocyte restant la source principale (**Gerald S., 2005**). L'expression de la leptine augmente chez l'homme et les animaux obèses de même que les taux plasmatiques qui sont corrélés avec la masse adipeuse chez la souris ou chez l'homme. La découverte de la leptine et de ses récepteurs s'est faite avec la mise en évidence chez la souris de deux mutations « spontanées » conduisant à une obésité qui ressemble aux symptômes de l'obésité morbide chez l'Homme. La première mutation a été localisée sur un gène baptisé par la suite ob (pour obèse) qui code pour la leptine. La deuxième a été identifiée sur le gène baptisé db (pour diabète) qui code pour les récepteurs de la leptine. La perfusion de leptine recombinante à des souris ob/ob réduit la prise alimentaire, le poids corporel et le poids des dépôts adipeux. Ce résultat apportant la preuve que l'absence de leptine est responsable du phénotype obèse des souris ob via notamment la régulation de la prise alimentaire. Cependant l'administration de leptine induit une perte de poids plus importante qu'une restriction calorique, suggérant une action de la leptine sur la régulation des dépenses énergétiques. La leptine augmente le métabolisme de base, stimule la production de T3, augmente la production de protéines découplantes mitochondriale (UCP1, 2 et 3). La leptine sensibilise les tissus périphériques à l'insuline. En effet elle active l'oxydation des acides gras, diminue la production hépatique de glucose et réduit l'accumulation ectopique de lipides. Cet effet passe par l'activation directe de l'AMP-kinase des muscles squelettiques et indirecte de l'hypothalamus. Au cours la mise en place de l'obésité, un processus de résistance à la leptine se développe, entraînant notamment la perte des effets sensibilisateurs à l'insuline. Ce processus est un des éléments contribuant à la mise en place du diabète de type II. À ce jour,

les mécanismes de cette résistance à l'insuline sont flous voire controversés. Très récemment il a été envisagé que l'interaction de la protéine de l'inflammation CRP avec la leptine entraîne la perte de ses fonctions physiologiques (**Pradere J Ph., 2007**).

- Adiponectine

L'hormone adiponectine a été identifiée par différents groupes à la recherche de gènes augmentés spécifiquement au cours de la différenciation adipocytaire et porte différents noms: apM1, GBP28, AdipoQ ou ACRP30 (**Chabrolle Ch., 2008**). L'adiponectine circulante peut exister sous forme de trimères, d'hexamères ou de multimères comprenant 12 à 18 sous unités. Elle se lie à deux sous-classes de récepteurs couplés aux protéines G, nommés adipoR1 et adipoR2 (**Brichard S M., 2003**). L'adiponectine est exclusivement exprimée par le TA et l'adipocyte en particulier, et circule à un niveau très élevé dans le sang des primates et des rongeurs.

Contrairement aux autres adipokines, l'adiponectine diminue fortement au cours de la mise en place de l'obésité et de la résistance à l'insuline que ce soit chez le rongeur ou chez l'homme. De même une perte de poids induit une augmentation de l'adiponectinémie comme un traitement TZD in vitro ou in vivo.

L'invalidation du gène adiponectine a permis de mieux comprendre le rôle biologique joué par cette hormone. Elle induit une diminution de la glycémie, la concentration plasmatique d'acides gras ou de triglycérides dans différents modèles de souris obèses et/ou diabétiques. Les effets sur la glycémie s'expliquent principalement en deux points : la stimulation du transport de glucose adipocytaire et l'inhibition de la production hépatique de glucose. Les effets sur le profil des lipides plasmatiques s'expliquent par la stimulation de l'oxydation des acides gras au niveau musculaire via l'activation de l'AMP-kinase.

- Resistine

La Resistine a été identifiée (technique de banque soustractive) comme un facteur réprimé par les TZD et augmenté lors de la différenciation adipocytaire. C'est un polypeptide de type cystein-rich de 12kDa qui appartient à la famille des protéines FIZZ. Chez la souris mise en régime gras ou génétiquement obèse (souris ob/ob), la resistine est exprimée quasi exclusivement par l'adipocyte et détectée au niveau plasmatique. L'administration de resistine recombinante chez le rongeur induit une résistance à l'insuline systémique tandis que l'administration d'anticorps anti-resistine induit l'effet opposé. In vitro, la diminution de la réponse à l'insuline induite par la resistine passerait par les protéines de type SOCS.

Cependant une grande incertitude demeure sur la pertinence physiologique de la resistine chez l'Homme. En effet, les ARNm ne sont pas détectables dans le TA de sujets de poids normal mais seulement dans le TA d'individus obèses. Aucune corrélation avec l'IMC ou la résistance à l'insuline n'est décrite. Les macrophages seraient la source prédominante de la resistine circulante. Par conséquent la détection de la resistine dans le TA de patients obèses est probablement due à l'infiltration macrophagique. Enfin la controverse est aussi alimentée par le fait que les effets de type diabétogène chez la souris ne sont pas retrouvés chez l'homme. Au vu de tout ce débat, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'implication de la resistine murine dans les processus de résistance à l'insuline et l'importance physiologique de la resistine humaine (**Mazzucotelli A., 2007**).

- Visfatine

La visfatine n'a été caractérisée que très récemment par une approche visant à étudier différenciellement les gènes exprimés par le TA viscéral entre une situation contrôle et obèse. Cette protéine se nomme aussi PBEF et est connue pour réguler la prolifération des lymphocytes B. Ce facteur peut être synthétisé par la moelle osseuse, le foie ou les muscles squelettiques et aussi le TA viscéral, d'où il tire son nom (Viscéral fat). L'expression tissulaire de la visfatine comme ses taux plasmatiques sont augmentés avec l'obésité associée à une résistance à l'insuline. La visfatine est caractérisée par des effets insulino-mimétiques marqués. C'est un puissant agent adipogénique via la stimulation du transport de glucose et de la lipogenèse in vitro. En effet elle induit une augmentation du transport de glucose in vitro sur les pré-adipocytes 3T3L1 ou les myocytes L6. L'administration de visfatine à des souris diabétiques induit une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Cette thèse est confirmée par la présence d'une hyperglycémie « basale » chez les animaux hétérozygotes pour l'inactivation de la visfatine. Tout cela serait expliqué par le fait que la visfatine peut se lier sur les récepteurs à l'insuline, avec une affinité similaire à l'insuline (le site de liaison est différent) . Malgré ces évidences expérimentales, la question de la pertinence physiologique de la visfatine se pose. En effet, ces résultats chez la souris ne sont pas confirmés par d'autres modèles animaux. Les doutes subsistent aussi sur ses effets insulino-mimétiques. En effet, la visfatine n'est régulée ni par le jeûne ni par la prise alimentaire et sa concentration plasmatique à l'état basal ne représente que 3 à 10% de la concentration de l'insuline. Enfin chez l'homme, les taux de visfatine ne sont pas corrélés avec la quantité de TA viscéral et aucune différence d'expression n'est décrite entre les dépôts adipeux sous-cutanés et viscéral .

La visfatine semble être une adipokine dont le rôle n'est pas encore précisé (facteur pro-adipogénique et/ou insulino-mimétique), de nombreuses études restent à mener afin de déterminer si l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez le rongeur est pertinente.

- Apeline

L'apeline est un pré-pro-peptide de 77 acides aminés dont la sécrétion par le TA a été mise en évidence très récemment. Ce pré-pro-peptide subit plusieurs clivages séquentiels qui conduisent à la production de différentes formes d'apeline biologiquement actives (36, 17 et 13 acides aminés) dont les formes plasmatiques majoritaires sont la 13 et la 17. Son expression adipocytaire peut être induite par l'insuline, le TNF α et les glucocorticoïdes. Elle génère la plupart de ses effets cellulaires par l'intermédiaire d'un récepteur couplé aux protéines G, le récepteur APJ. Ses effets biologiques décrits, touchent principalement la sphère cardio-vasculaire. En effet, l'apeline est un modulateur de la fréquence cardiaque (inotrope positif) et de la pression artérielle (effet hypotenseur) . Elle est aussi décrite comme un facteur pro-angiogénique. L'invalidation génique de l'apeline vient d'être publiée et montre que ce peptide serait important dans la régulation de la contractilité cardiaque notamment. Au niveau du tissu adipeux, l'apeline est exprimée dans la fraction adipocytaire comme dans la FSV. Son expression tissulaire comme ses taux plasmatiques augmentent avec l'obésité, l'IMC et l'hyperinsulinémie . Très récemment notre équipe a décrit les propriétés hypoglycémiantes de l'apeline via une stimulation du transport de glucose dans le muscle et le TA. L'apeline pourrait donc être un candidat intéressant pour le traitement des diabètes.

- Acides gras

Les facteurs sécrétés par le TA sont principalement de nature protéique, mais des molécules de type lipidiques peuvent aussi être sécrétées. Les AG sont les molécules quantitativement les plus produites par l'adipocyte. C'est surtout lors de la lipolyse que les AG sont libérées dans la circulation générale. Ils sont alors utilisés comme substrat énergétique par les organes périphériques et notamment les muscles. Les AG peuvent participer de façon auto/paracrine au développement du TA en induisant la différenciation adipocytaire. L'excès d'AG plasmatiques est souvent associé à la résistance à l'insuline. Les AG pourraient notamment induire cette résistance par l'activation du récepteur TLR4 et/ou l'hyper-activation de JNK. D'autres facteurs de type lipidique sont aussi produits par le TA, comme les eicosanoïdes (métabolite de l'acide arachidonique) connus notamment pour leurs propriétés pro-adipogéniques .

La monobutyryne ou 1-butyryl-glycérol est un lipide libéré par les adipocytes 3T3F442A. Les taux de monobutyryne augmentent de 200 fois avec la différenciation adipocytaire. Ce facteur lipidique génère des effets pro-angiogéniques et favorise la migration des cellules endothéliales.

III.1.3 La fonction de la MEC

Comme tous les tissus de l'organisme, le TA est composé de protéines composant la MEC. Les principales protéines de cette MEC sont fibreuses (le collagène ou l'élastine), ou des glycoprotéines (fibronectine ou laminine). Lors du processus de différenciation adipocytaire, le pré-adipocyte subit des modifications morphologiques importantes qui s'accompagnent d'un remodelage de la MEC. Ce processus biologique est la résultante entre une activité de synthèse et une activité de dégradation de la MEC qui sont très finement régulées. Nous allons décrire les principales protéines sécrétées par le TA impliquées dans l'homéostasie de la MEC.

- Les Collagènes

Le collagène VI est une des fibres de collagène sécrétée par le TA et l'adipocyte en particulier. Il est composé de trois chaînes, $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$ qui, une fois complexées, composent la forme mature du collagène VI. Le TA est le tissu qui produit le plus de collagène VI. D'autres types de collagène sont sécrétés par l'adipocyte : les collagènes I, III, IV, V et VIII. Le collagène VI permet le développement du microenvironnement tissulaire en jouant le rôle de support cellulaire et en séquestrant des facteurs de croissance ou de cytokines à la surface des cellules. L'expression du collagène VI est décrite pour augmenter dans le microenvironnement tumoral (cancer du côlon) et serait associée à une chimiorésistance dans le cancer ovarien. De plus, le collagène VI produit par l'adipocyte serait responsable du développement précoce des tumeurs mammaires.

- MMPs

Les MMPs sont des protéases capables de dégrader la plupart des protéines de la MEC. La super famille des MMPs appartient aux protéinases dépendantes du Zinc. Au sein du TA, les MMPs sont faiblement exprimées à l'état basal, mais sont très rapidement induites pendant le développement de l'obésité. De nombreuses isoformes sont exprimées :

MMPs 2, 3, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19 et 24. L'utilisation d'inhibiteurs des MMPs inhibe la différenciation adipocytaire (in vitro).

Chez la souris, une injection quotidienne pendant 12 semaines, d'un inhibiteur chimique des MMPs, induit une forte diminution des dépôts adipeux . L'activité des MMPs semble donc cruciale pour le développement du TA. L'activité des MMPs est principalement régulée par des inhibiteurs endogènes, l'TIMPs . Le rôle des TIMPs semble complexe à définir puisque le TIMP-1 augmente avec la différenciation adipocytaire et TIMP-3 et 4 diminuent. Les TIMPs pourraient aussi jouer un rôle dans l'adipogénèse indépendamment de leur activité inhibitrice des MMPs.

- PAI-1

PAI-1 est une protéine de 379 acides aminés appartenant à la famille des Ser-pin. C'est la protéine inhibitrice majeure du système fibrinolytique. PAI-1 régule la formation de la fibrine (élément important de la coagulation sanguine) . Dans des conditions basales, les taux de PAI-1 sont bas, mais augmentent très rapidement dans certaines situations pathologiques. L'origine tissulaire de PAI-1 n'est pas encore bien définie, son ARNm est détecté dans de nombreux tissus comme le foie, rein ou poumon. Des taux plasmatiques élevés de PAI-1 sont détectés chez des patients obèses et/ou diabétiques. Une perte de poids entraîne une diminution importante des taux plasmatiques de PAI-1, suggérant que le TA contribue grandement aux taux de PAI-1 circulants. L'expression de PAI-1 au sein du TA a été montrée sur des lignées adiaphorétiques en culture et le TA issu du rongeur.

Son expression est augmentée dans le TA des souris obèses et diabétiques (ob/ob). L'expression de PAI-1 n'est pas restreinte aux seuls adipocytes puisque les cellules de la FSV l'expriment dans des proportions importantes. PAI-1 semble contribuer au développement de l'obésité et des pathologies associées par plusieurs biais. L'invalidation de PAI-1^{-/-} chez la souris mise en régime gras empêche la prise de poids et la résistance à l'insuline (résultat identique avec l'inhibition pharmacologique). La protection vis-à-vis de l'obésité chez les souris PAI-1 passerait par un moindre recrutement des cellules endothéliales et des macrophages. L'effet délétère de PAI-1 sur la sensibilité à l'insuline passerait par l'inhibition d'une protéase (la furine) impliquée dans la maturation du récepteur à l'insuline, ce qui expliquerait la meilleure sensibilité à l'insuline des souris PAI-1^{-/-} .

- TGF β

Le TGF β est une cytokine de 25 kDa qui agit sous forme d'homodimère. Ce complexe nécessite une maturation protéolytique pour être sous sa forme active, et se lier à ses récepteurs. Cette cytokine est principalement connue pour générer de puissants effets immuno-modulateur et fibrosant (rein, foie ou poumon). En effet, via ses récepteurs, le TGF β induit une cascade d'activation incluant les protéines Smad (smad 2/3 et 4) qui vont entraîner la transcription de protéines de la MEC. Le TGF β est sécrété par le TA, l'adipocyte comme la FSV contribuent à part égale à cette sécrétion. Le TGF β plasmatique augmente avec l'IMC. In vitro, le TGF β est un inhibiteur puissant de la différenciation adipocytaire. Sa surexpression dans le TA entraîne une lipo-atrophie de 60% et un développement très important de la MEC. Ces résultats suggèrent que le TGF β joue un rôle important dans le remodelage matriciel du TA (Mazzucotelli A., 2007).

III.2. L'adipocyte : Différents modes de sécrétion

Au vu du nombre de protéines, qu'il synthétise et sécrète, l'adipocyte peut être considéré comme une cellule « sécrétrice » au même titre que les cellules des acini pancréatiques, d'une cellule neuroendocrine ou cellules chromaffines de la médullosurrénale. Mais pour l'heure les mécanismes de sécrétions de l'adipocyte ne sont pas encore décrits. Il est fort possible, que ces mécanismes soient classiques et superposables à ceux déjà décrits dans d'autres cellules « sécrétrices ». Mais compte tenu de la grande hétérogénéité des adipokines, et de leur fonction parfois antagonistes (adiponectine/resistine qui ont des effets opposés sur le transport de glucose), nous pouvons imaginer que des mécanismes très fins contrôlent le contenu des vésicules d'exocytose et régulent le trafic vésiculaire. L'exocytose n'est pas le seul mécanisme de sécrétion par l'adipocyte. Une voie minoritaire est aussi décrite, appelée « le shedding ». Ce processus concerne les protéines ancrées à la membrane plasmique et rendues solubles après clivage protéolytique, c'est le cas de l'amine oxydase SSAO qui est libérée dans le milieu extracellulaire suite au clivage par une métallo-protéase.

III.2.1. Les voies conventionnelles de sécrétion

La sécrétion conventionnelle est la voie d'exocytose la plus fréquemment empruntée. La protéine destinée à être sécrétée contient un peptide signal qui entraîne sa translocation dans le RE. Dans la lumière du RE, la protéine subit alors des modifications post-traductionnelles (de type glycosylation), puis transite jusqu'à l'appareil de Golgi où sa maturation se termine. À ce stade-là, deux modes de sécrétion sont alors possibles:

- La sécrétion constitutive

La sécrétion constitutive est un processus présent dans quasiment tous les types cellulaires. Les protéines présentes dans l'appareil de Golgi sont sécrétées dans le milieu extracellulaire via des vésicules membranaires d'exocytose. Une grande partie des protéines solubles est sécrétée continuellement à un taux qualifié de basal.

- La sécrétion régulée

La sécrétion régulée (ou stimulée) est un mode de sécrétion ne se produisant que dans des cellules très spécialisées. Lorsque les protéines maturées se trouvent dans le réseau trans-golgien, elles sont stockées dans une structure vésiculaire proche de la membrane plasmique. C'est une stimulation extracellulaire (hormonale par exemple) qui entraîne la fusion de la vésicule avec la membrane plasmique suivie d'une libération du contenu de cette vésicule dans le milieu extracellulaire (**Pradere J Ph., 2007**).

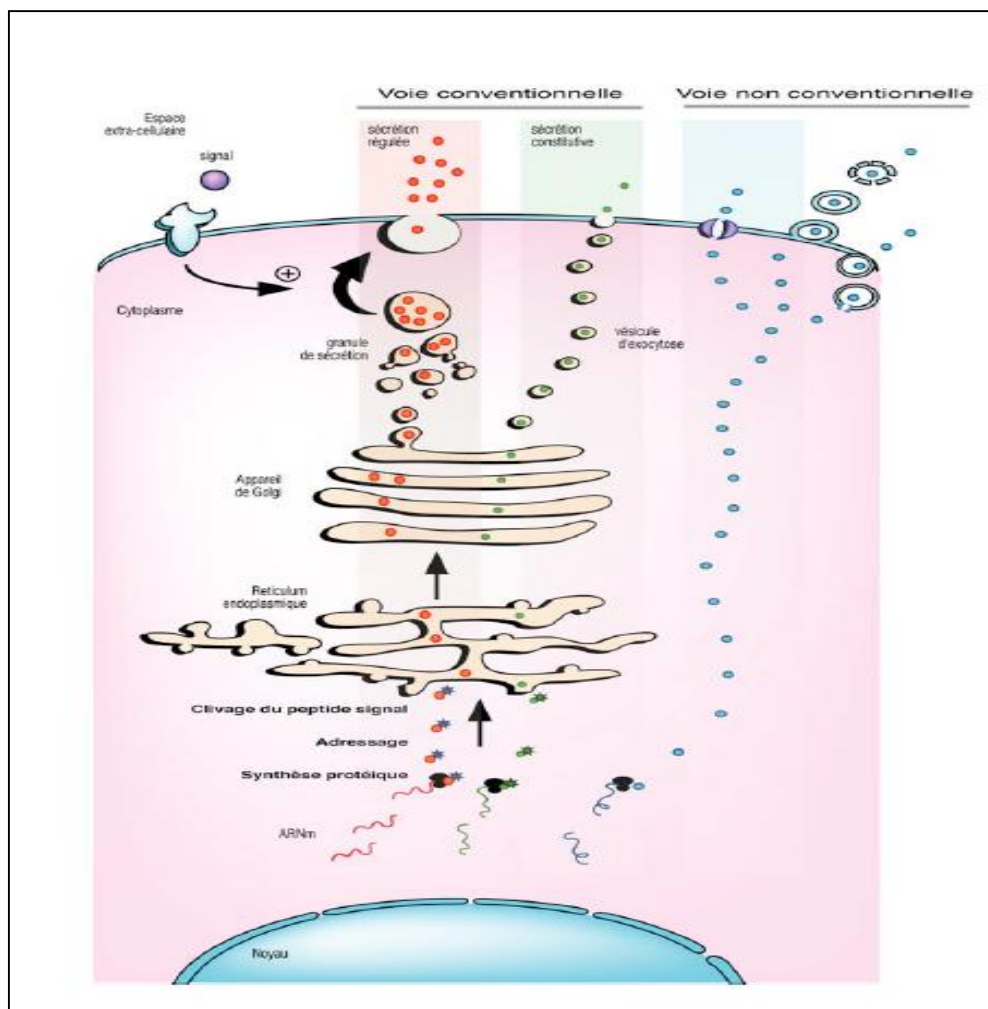


Figure 04: Différents modes de sécrétion (**Pradere J Ph., 2007**).

III.2.2. La Sécrétion de type non conventionnelle

Un groupe hétérogène et minoritaire de protéines extracellulaires notamment le FGF-2 n'utilise pas le mode de sécrétion dépendant du peptide signal. Les mécanismes moléculaires de ce type d'exocytose restent encore flous. Deux mécanismes sont envisagés. En l'absence de peptide signal la traduction de ces protéines se déroule dans le cytoplasme. Ces protéines emprunteraient un transporteur membranaire (canal) de type ABC transporter et rejoindraient le compartiment extracellulaire. Alternativement, la protéine à proximité de la membrane plasmique est enveloppée dans une microvésicule qui est ensuite clivée et son contenu libéré dans le milieu extracellulaire. Ce mode de sécrétion est très peu connu, il semblerait que ce soit un motif structural en 3D qui permettrait aux protéines d'être orientées vers ce type de sécrétion.

III.2.3. Exemples de trois adipokines

Quels sont les modes de sécrétion utilisés par l'adipocyte ? Très peu de données sont disponibles. L'étude du mode d'exocytose de l'adipocyte a été très étudié par le passé autour de la translocation du transporteur de Glucose Glut-4. Mais ce transporteur étant membranaire, l'extrapolation à des facteurs solubles semble être audacieuse. Parallèlement la sécrétion de trois adipokines a été étudiée, la leptine, la visfatine et surtout l'adiponectine.

- La leptine

La leptine co-localise en immunofluorescence avec des marqueurs du RE et l'appareil de Golgi. Observation confirmée par un traitement avec la Bréfeldine A (inhibiteur du transit des vésicules de l'appareil de Golgi) qui induit une accumulation dans le RE et une perte de sa sécrétion. De plus la sécrétion de la leptine est bloquée à 20°C, une température qui empêche la sortie des protéines de l'appareil de Golgi. L'ensemble de ces résultats suggère que la leptine suit un mode conventionnel de sécrétion de type constitutif. De même que pour le transporteur de glucose Glut-4, l'insuline induit une sécrétion significative de la leptine. Cette induction de sécrétion par l'insuline est aussi décrite lorsque les adipocytes sont prétraités avec le CHX (inhibiteur de la traduction) . Ceci montre la présence d'un « pool stock » de leptine capable d'être libéré en cas de stimulation extracellulaire. La Leptine pourrait donc suivre un mode conventionnel de sécrétion constitutive et régulé.

- L'adiponectine

Comme pour la leptine de nombreuses études décrivent les effets biologiques de l'adiponectine, mais très peu de données sont disponibles sur les processus de sécrétion. L'adiponectine possède un peptide signal, elle est retrouvée dans le RE et suit donc un mode de sécrétion de type conventionnel. C'est une protéine qui circule sous plusieurs formes (**Pradere J Ph.,2007**). Elle peut s'associer en trimères, en hexamères LMW ou complexes oligomériques appelés HMW (**Zarrouki B.,2007**). La formation de ces complexes est régulée notamment par des modifications post-traductionnelles de type glycosylation, hydroxylation ou pont di-sulfure. Chaque isoforme (complexation irréversible) exerce des fonctions métaboliques distinctes. La sécrétion de l'adiponectine (sous ses différentes formes) doit être finement contrôlée. Elle n'est pas régulée par une stimulation extracellulaire puisque le traitement CHX inhibe complètement la sécrétion d'adiponectine, infirmant ainsi les hypothèses d'un « pool » préexistant (comme dans le cas de la leptine) . Le contrôle de la sécrétion semble se faire à un autre niveau. En effet, il semblerait que les monomères soient complexés puis séquestrés dans le RE par des protéines chaperonnes (ERp44 et Ero1-L α). La sécrétion des complexes dépend alors des interactions avec les chaperonnes qui dépendent du statut red-ox de la cellule.

- La Visfatine

C'est une adipokine qui a été très récemment décrite pour ses effets insulino-mimétiques (**Thierry M., 2007**). Elle a la particularité d'être sécrétée sans posséder de peptide signal. En effet in vitro, sur le modèle adipocyte 3T3L1, la sécrétion de la visfatine n'est pas inhibée par la bréfeldine A ; elle n'est détectée que dans le cytoplasme. Enfin la translocation de la protéine dans le milieu extracellulaire se fait indépendamment des adiposomes. La visfatine est donc sécrétée sous un mode non conventionnel.

Ces trois exemples nous montrent que tous les modes de sécrétions sont présents dans l'adipocyte. Il est trop tôt encore pour donner un sens physiologique à ces modes de sécrétion. Cependant le trafic vésiculaire de l'adipocyte semble complexe puisqu'il a été décrit que la leptine et l'adiponectine ne sont jamais retrouvées dans les mêmes vésicules de sécrétion. La biologie cellulaire de l'adipocyte est encore mal comprise, et de nombreuses études sont encore nécessaires pour comprendre quel peut être l'intérêt pour une adipokine donnée d'emprunter un mode de sécrétion en particulier (**Pradere J Ph., 2007**).

Chapitre II

Régulation du métabolisme des lipides

Chapitre II :Régulation du métabolisme des lipides

II. Métabolisme des acides gras dans les tissus adipeux blancs et bruns.

Le métabolisme lipidique représente un ensemble de processus anaboliques et cataboliques visant à la production de divers composés, tels que les phospholipides (principaux constituants des membranes cellulaires), certaines hormones (hormones stéroïdiennes), ainsi que la production et le stockage d'énergie sous forme de triacylglycérol. Les graisses (triacylglycérols) constituent les plus importantes réserves d'énergie chez les animaux et constituent des formes de stockage d'énergie hautement concentrée. Elles sont en particulier mises en réserve dans les cellules du tissu adipeux, les adipocytes, où elles subissent un cycle permanent de synthèse et de dégradation.

La synthèse de novo des triacylglycérols aussi appelée lipogenèse, peut être définie comme l'ensemble des activités cellulaires visant à la formation des acides gras à partir de divers précurseurs tels que les acides gras eux-mêmes, les sucres, les protéines et leurs mises en réserve sous forme de triacylglycérol (**Radenne A., 2008**).

II.1. Dans le Tissu adipeux blanc

II.1.1. La synthèse des triglycérides

La synthèse des triglycérides par l'adipocyte nécessite obligatoirement des acides gras et du G3-P (**Sellero S., 2010**). Les acides gras ont deux origines possible : soit ils proviennent de la circulation sanguine, soit ils sont directement synthétisés au niveau de l'adipocyte à partir des hydrates de carbone, c'est ce que l'on appelle la lipogenèse de novo. Quant au G3-P, nous verrons qu'il peut être produit par différentes voies : la glycolyse, la glycéronéogenèse ou simplement par la phosphorylation du glycérol par la glycérol kinase. Une fois, ces précurseurs présents dans l'adipocyte s'en suit une réaction d'estérification durant laquelle trois molécules d'acides gras se greffent sur un squelette de glycérol (**Mazzucotelli A., 2007**).

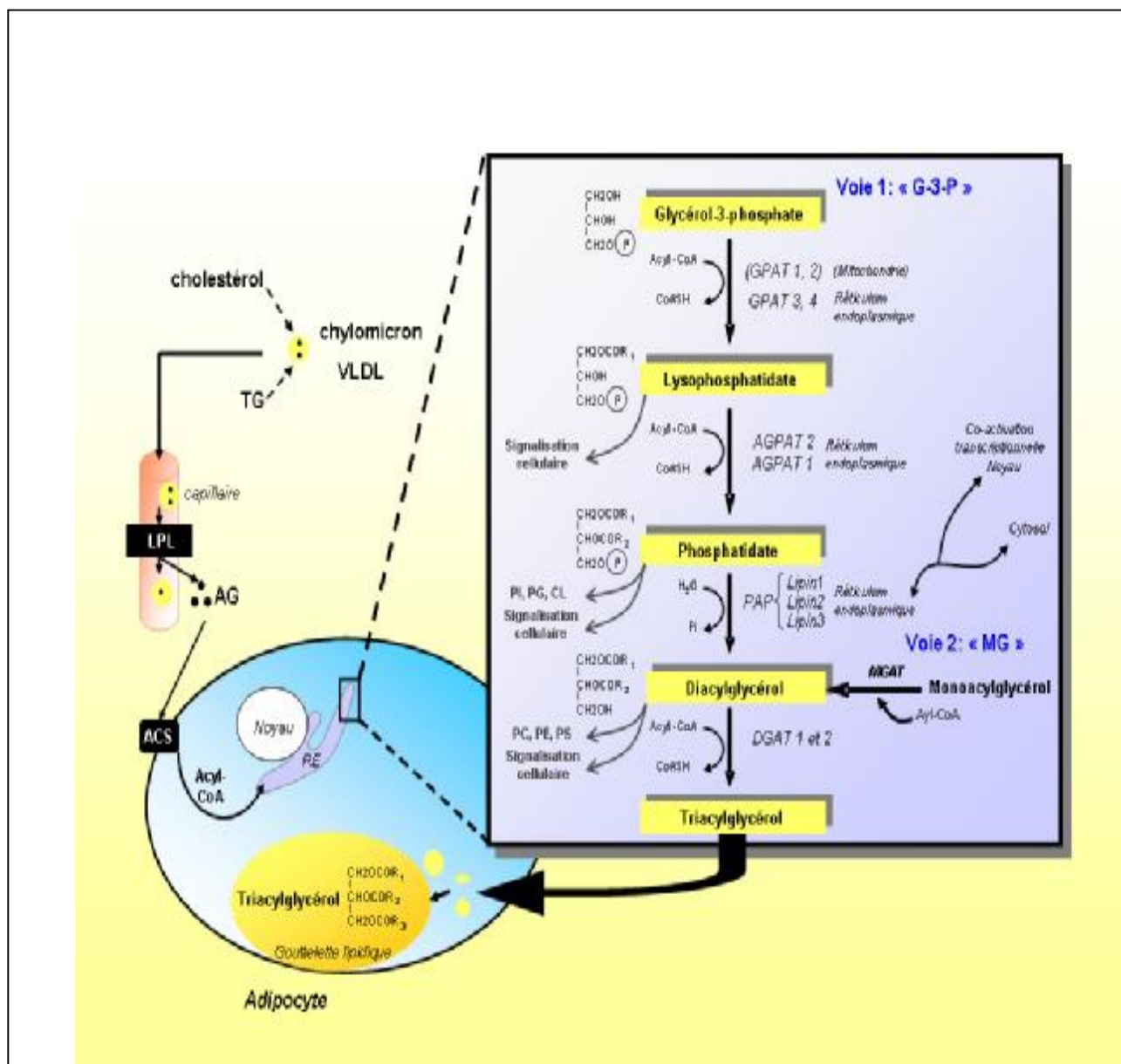


Figure 05 : Synthèse des triglycérides (Girousse A., 2010).

II.1.1.1. Les différentes origines des acides gras :

- **Les acides gras issus de l'alimentation** proviennent majoritairement des triglycérides. La digestion de ces triglycérides est sous la dépendance des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Cette réaction entraîne la libération de molécules d'acides gras et des monoglycérides qui sous l'action des sels biliaires sont regroupées sous forme de micelles. Ces micelles cheminent jusqu'aux microvillosités des cellules épithéliales intestinales ou elles sont absorbées. Les acides gras à courte chaîne quant à eux parviennent à entrer directement dans les capillaires sanguins. Une fois dans les cellules, les acides gras issus des micelles sont activés par la thiokinase (Acyl-CoA synthase) pour former des acyl-CoA. Deux molécules d'acyl-CoA et une molécule de mono-glycérides sont recombinaées en

Chapitre II: Régulation du métabolisme des lipides

triglycérides par les enzymes du réticulum endoplasmique. Ces triglycérides sont alors empaquetés dans des chylomicrons et rejoignent la circulation sanguine après avoir traversés la lymphe.

Les acides gras issus de la circulation sanguine peuvent également avoir une autre origine que celles des lipides alimentaires. Ils peuvent en effet provenir des composés carbohydrates apportés par l'alimentation et transformés en acides gras au niveau du foie. Ce mécanisme de synthèse des acides gras à partir de source glucidique porte le nom de lipogenèse de novo.

Nous verrons que ce phénomène peut également avoir lieu dans l'adipocyte mais dans des proportions nettement moins importantes. La lipogenèse hépatique permet la production d'environ 1g de lipide par jour alors que 80g sont apportés par l'alimentation. Les acides gras produits par le foie s'associent avec le glycérol pour former des triglycérides qui sont libérés à partir du foie dans les vaisseaux sanguins sous la forme de lipoprotéine de type VLDL. Que ce soit au niveau des anthérocytes pour la formation des chylomicrons ou au niveau des hépatocytes pour la formation des VLDL, la protéine de transfert de triglycéride microsomiale joue un rôle essentiel.

La majorité des acides gras utilisés par les adipocytes pour la synthèse des triglycérides proviennent de la circulation sanguine. Ces acides gras peuvent être sous forme d'acides gras non estérifiés qui sont liés à l'albumine ou sous forme de triglycérides incorporés dans les lipoprotéines de type chylomicrons ou VLDL. Les triglycérides présents dans ces lipoprotéines sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase en glycérol et acides gras. La majorité du glycérol libéré est métabolisée par le foie alors qu'une proportion variable des acides gras est captée par les adipocytes. La LPL est une glycoprotéine localisée à la surface des cellules endothéliales capillaires. Cette enzyme est synthétisée très précocement dans l'adipocyte immature mais son activation ne se fait que plus tardivement. L'expression et l'activité de la LPL augmentent à l'état nourri et particulièrement lors d'un régime riche en hydrate de carbone. La capture des acides gras semble également dépendre du nombre de récepteurs aux VLDL, puisque des souris déficientes pour ce récepteur présentent une diminution de la masse grasse et sont résistantes à l'obésité induit par un régime gras. La fonction de ces récepteurs seraient de maintenir les particules de VLDL à proximité de la LPL. Les acides gras ainsi que les monoglycérides pénètrent dans les cellules adipeuses soit par une simple diffusion ou par des transporteurs tels que la protéine CD36, la protéine translocase des acides

gras FATP , ou par la protéine de liaison des acides gras présente dans la membrane plasmique FABPm.

- Les acides gras produits par la lipogenèse de novo

Au niveau de l'adipocyte peuvent également constituer un apport de substrats pour la synthèse des triglycérides. Cependant, même si cette voie est clairement établie chez le rongeur, son rôle semble mineur au niveau de l'adipocyte humain. Pourtant les adipocytes humains possèdent les enzymes clés impliqués dans la biosynthèse des acides gras à savoir l'acide gras synthase (FAS) et l'ACC.

La première étape de cette réaction se fait par l'entrée du glucose dans les cellules adipeuses via le transporteur GLUT4. L'entrée du glucose représente une des étapes limitantes de cette voie. Le glucose est ensuite transformé en pyruvate grâce à la glycolyse. Le pyruvate traverse librement la membrane mitochondriale.

Une fois dans la matrice mitochondriale, le pyruvate est transformé en acétyl-CoA par la PDH. L'acétyl-CoA est alors exporté de la mitochondrie vers le cytoplasme par un système de transfert (citrate), où il est carboxylé par ACC en malonyl-CoA. Ce dernier est polymérisé jusqu'à la formation de l'acyl-CoA par l'enzyme synthase des acides gras . La lipogenèse de novo est contrôlée par les catécholamines et l'insuline. Les catécholamines en augmentant les niveaux intracellulaires d'AMPc activent la PKA qui inhibe la lipogenèse par une phosphorylation de l'ACC. Quant à l'insuline, elle favorise la relocalisation des transporteurs GLUT4 initialement localisés dans le cytoplasme vers la membrane plasmique et contrecarre les effets des catécholamines par l'augmentation des taux d'AMPc. L'ensemble de ces données est résumé dans la (figure 06). Une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse de novo a été observée au niveau du tissu adipeux de sujets ayant suivi un régime riche en hydrate de carbone. La lipogenèse de novo est plus importante au niveau du foie qu'au niveau du tissu adipeux si on l'exprime par gramme de tissu, mais si l'on considère que le foie pèse 1,5kg et le tissu adipeux 10 à 15kg, la production d'acide gras journalière est identique à savoir 2g par jour pour chaque tissu. Il semble exister des différences régionales d'activité de la lipogenèse de novo. Une étude a montré que la conversion du glucose en lipide était réduite dans les adipocytes omentaux (**Mazzucotelli A., 2007**).

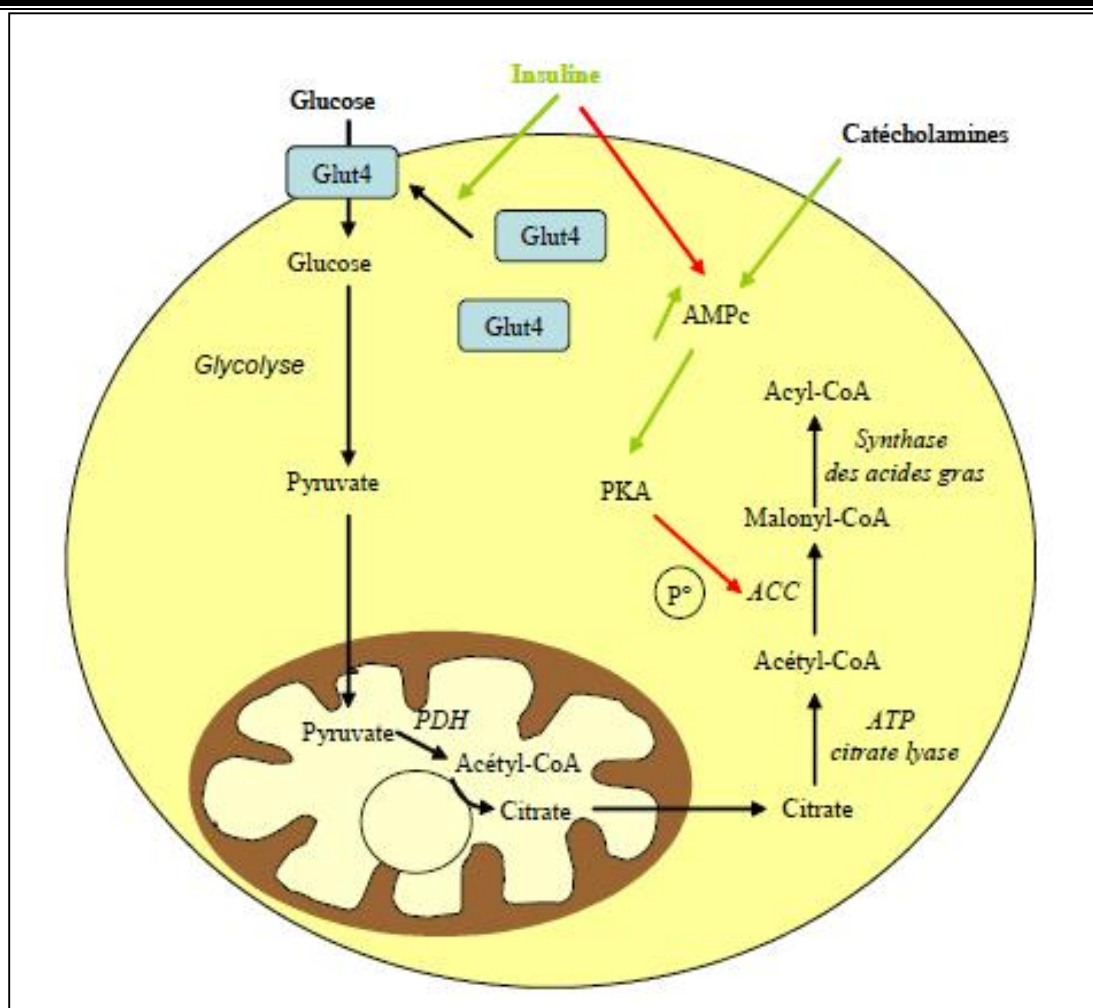


Figure 06 : Synthèse des acides gras à partir de glycérone : la lipogenèse de novo au niveau du tissu adipeux. Les flèches vertes indiquent une régulation positive et les flèches rouges indiquent une régulation négative (Mazzucotelli A., 2007).

II.1.1.2. Les différentes origines du G3P

Le G-3P peut s'obtenir par simple phosphorylation du glycérone par la glycérone kinase, mais cette enzyme est très faiblement exprimée dans l'adipocyte blanc. Il peut également être obtenu par la glycolyse à partir du glucose. L'entrée du glucose dans la cellule est contrôlée par l'insuline qui est responsable de la translocation des transporteurs de glucose GLUT4 du pool intracellulaire vers la membrane. Une fois dans la cellule, le glucose subit diverses phosphorylations et clivages jusqu'à la production de PDHA et de phospho-glycéronealdéhyde. Le PDHA est ensuite transformé en G-3P par la glycérone-3- phosphate déshydrogénase. Il y a 35 ans, Hanson, Reshelf et ses collaborateurs démontrent une synthèse de novo de G-3P à partir de pyruvate, lactate et acides aminés : la glycéroneogénèse. Cette voie est sous la dépendance de la PEPCKc. Les différentes voies de production de G-3P sont représentées dans la (figure

07). La proportion de G-3P produite par la glycolyse ou la néoglycogénèse varie donc avec l'état nutritionnel (nourri ou jeun) (Mazzucotelli A., 2007).

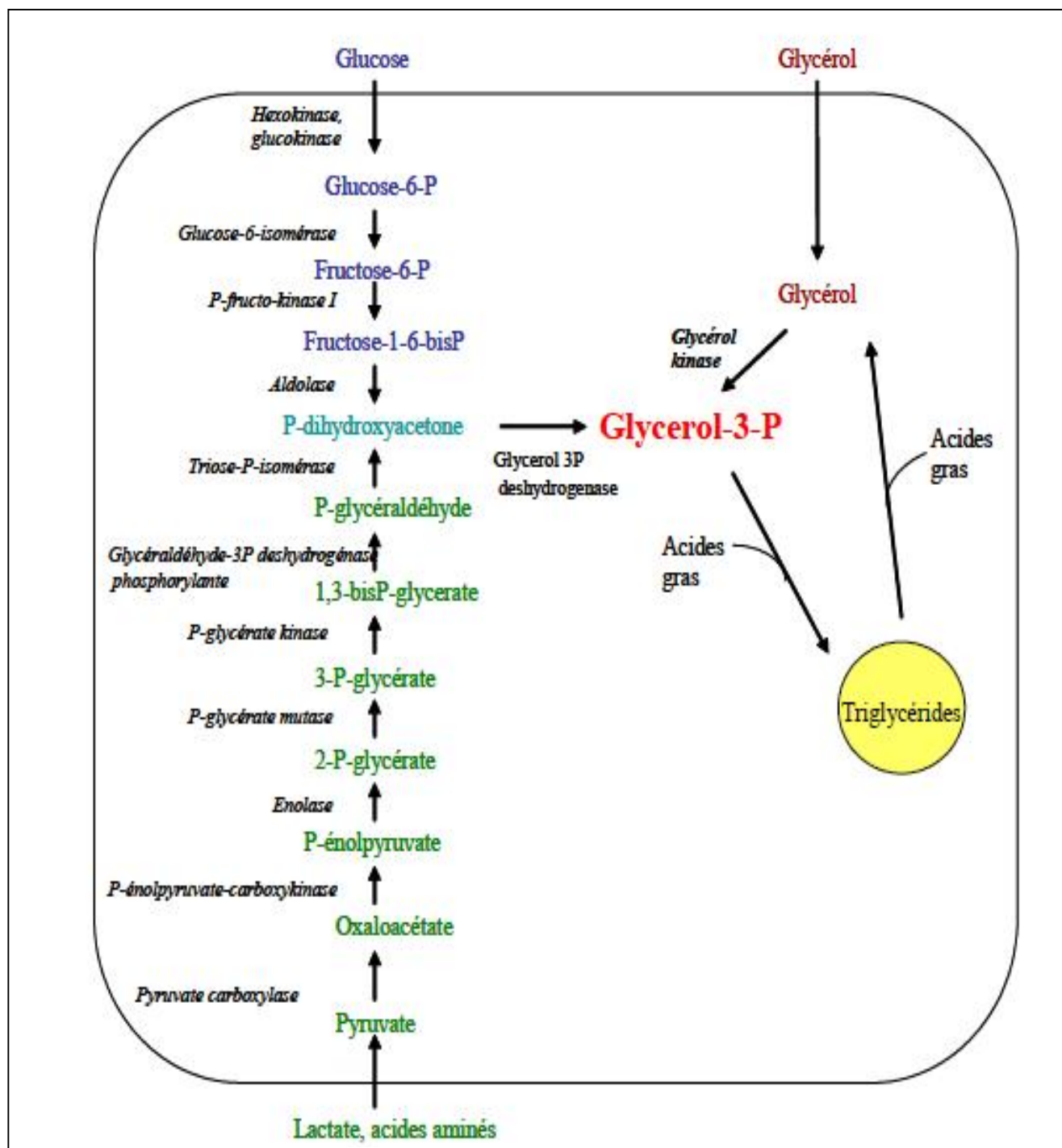


Figure 07 : Origine du glycérol-3-phosphate. Le glycérol-3-phosphate peut être issu de trois voies différentes: la voie impliquant la glycérol kinase (marron), la voie impliquant la glycolyse (bleu) ou la voie impliquant la glycéronéogénèse (vert) (Mazzucotelli A., 2007).

II.1.1.3. La réaction d'estérification

L'acétylation du G-3P aboutit à la formation d'acide LPA. Cette réaction est catalysée par la GPAT. La GPAT possède la plus faible activité spécifique de toutes les enzymes impliquées dans la voie de ré-estérification des acides gras à partir de G-3P, de ce fait elle constitue l'étape limitante de cette voie. Cette enzyme est localisée dans les microsomes et les mitochondries. Cependant, il semble que ce soit la GPAT microsomiale qui soit responsable majoritairement de l'activité GPAT. L'acide lysophosphatidique formé est acétylé de nouveau par l'AGPT pour donner l'AP. Son activité est ici encore localisée au niveau des microsomes et des mitochondries mais également au niveau de la membrane plasmique. L'acide phosphatidique formé par l'AGPT peut alors avoir deux devenir. Il peut être converti en CDP diacylglycérol qui servira de point de départ à la synthèse de phosphatidylinositol, de phosphatidylglycérol ou de cardiolipine, mais également, par déphosphorylation, il sert de précurseur à la synthèse de DAG par l'PAP. Le DAG sert de substrat à la DGAT autre enzyme clé de cette voie permettant la formation des triglycérides. C'est également grâce à ce précurseur que pourront être formés les phospholipides : phosphatidylsérine, phosphatidylcholine et phosphatidyléthanolamine (**Mazzucotelli A., 2007**).

II.1.2. La lipolyse

La lipolyse consiste en l'hydrolyse des triglycérides qui aboutit à la libération d'une molécule de glycérol et de trois molécules d'acides gras (**Younsi M., 2002**). Des travaux réalisés ces dernières années ont permis de mettre en évidence un système beaucoup plus complexe que celui imaginé jusqu'à présent avec l'implication des peptides natriurétiques dans le contrôle hormonal de la lipolyse chez l'homme et la découverte d'une nouvelle lipase des triglycérides l'ATGL .

II.1.2.1. Les voies de régulation de la lipolyse

- **Les voies classiques de régulation de la lipolyse** englobent les voies contrôlées par les catécholamines et l'insuline. Le neurotransmetteur, la noradrénaline et l'hormone, l'adrénaline, contrôlent la lipolyse via les récepteurs lipolytiques $\beta 1$ et 2-adrénergiques et le récepteur antilipolytique $\alpha 2$ -adrénergique (Fig.08). Ces deux récepteurs sont couplés respectivement à des protéines G de type Gs ou Gi et contrôlent ainsi les taux intracellulaires de l'AMPC via l'adénylyl cyclase . Ces variations d'AMPC contrôlent l'activité LHS via la PKA. Dans les cellules adipeuses humaines, les récepteurs $\beta 1$ et 2-adrénergiques ont été montrés comme stimulant la lipolyse in vitro et in vivo. Un troisième sous-type de récepteur

β -adrénergique, le récepteur $\beta 3$ - adrénergique, est lipolytique et très abondant dans l'adipocyte de rongeurs mais faiblement exprimé dans l'adipocyte humain. Le traitement de rongeurs par un agoniste sélectif des récepteurs β -adrénergiques induit une réponse lipolytique importante et exerce un effet anti-obésité et anti-diabétique. A l'inverse chez l'Homme, l'agoniste $\beta 3$ -adrénergique a montré peu d'effet. Une étude récente sur des souris déficientes pour les trois récepteurs met en évidence une réponse aux catécholamines résiduelle démontrant la présence d'un autre récepteur couplé aux protéines Gs présentant une faible affinité pour la noradrénaline. La nature et le rôle physiologique de ce nouveau récepteur restent à être déterminés. Les catécholamines peuvent également exercer un effet antilipolytique via les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques. Ces récepteurs sont prédominants par rapport aux récepteurs β -adrénergiques dans le tissu adipeux sous-cutané humain. L'adrénaline et la noradrénaline présentent une affinité plus forte pour le récepteur $\alpha 2$ -adrénergique suggérant le rôle du récepteur $\alpha 2$ - adrénergique dans le contrôle de la lipolyse chez l'Homme. Une étude sur des sujets non obèses confirme que l'adrénaline contrôle la lipolyse dans le tissu adipeux blanc humain sous-cutané via l'activation de récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques.

La principale hormone à effet antilipolytique est l'insuline. Elle intervient dans la diminution des taux intracellulaires d'AMPc via la PDE-3B. Les événements responsables de l'effet antilipolytique de l'insuline sont clairement identifiés. Ils impliquent des récepteurs à activité tyrosine kinase et leurs protéines associées IRS-1 et IRS2, qui une fois stimulées activent la PI3K, la protéine kinase B/Akt et la PDE-3B qui assure la dégradation de l'AMPc (Fig. 08). Cette diminution du niveau d'AMPc entraîne une inactivation de la PKA et en conséquence une diminution de la phosphorylation de la LHS. Cette voie exerce des effets inhibiteurs puissants sur la lipolyse adrénergique.

- **Une nouvelle voie de régulation de la lipolyse** a été mise en évidence ces dernières années; il s'agit de la voie des peptides natriurétiques. L'activité physique représente la situation physiologique qui requière une activation de la lipolyse pour la fourniture de substrats énergétiques. Durant un exercice, on observe une libération de noradrénaline et d'adrénaline par le système nerveux orthosympathique et la médullosurrénale respectivement.

La sécrétion d'insuline quant à elle est inhibée. Selon la durée et l'intensité de l'exercice, le coeur peut libérer des peptides natriurétiques ANP et BNP. Ces peptides sont connus pour leurs effets sur les systèmes cardiovasculaire et rénal. Des études in vitro et in vivo ont montré qu'ils étaient doués de propriétés lipolytiques sur l'adipocyte blanc humain. Cette nouvelle voie n'est fonctionnelle que dans les adipocytes de l'Homme et des primates. Les peptides

natriurétiques agissent via les récepteurs membranaires NPR-A (Fig. 08) qui après liaison avec leur ligand induisent une augmentation intracellulaire de GMP cyclique. Il s'en suit une activation de la PKG responsable de la phosphorylation et de l'activation de la LHS. Afin de tester l'implication des peptides natriurétiques dans le contrôle physiologique de la mobilisation des lipides au cours de l'exercice, des études de microdialyse au niveau du tissu adipeux sous cutané ont été réalisées sur des sujets soumis à l'exercice. Comme attendu, l'exercice entraîne une augmentation de la libération de glycérol extracellulaire reflétant une forte mobilisation des lipides. Cette libération de glycérol extracellulaire est seulement partiellement supprimée par une administration locale d'antagoniste des récepteurs β -adrénergiques.

De plus, il existe une corrélation positive entre les taux de glycérol extracellulaire et les taux circulants de peptides natriurétiques. Les peptides natriurétiques contribuent donc à un contrôle physiologique de la mobilisation des lipides au cours de l'exercice. Cette lipolyse induite par les peptides natriurétiques est indépendante des voies adrénérergiques et de l'insuline. De ce fait, les effets lipolytiques des peptides natriurétiques ne sont pas modulables par l'hormone responsable de l'inhibition de la lipolyse lors des repas (Mazzucotelli A., 2007).

II.1.2.2. Les acteurs de l'hydrolyse des triglycérides : lipases et protéines de liaison aux lipides

La LHS est une enzyme qui peut hydrolyser les triglycérides, les diglycérides ainsi que le cholestérol. Cependant, dans l'adipocyte blanc elle a essentiellement une activité d'hydrolase des triglycérides et des diglycérides (Girousse A., 2010). La régulation de son activité se fait par des phosphorylations sur des résidus sérines via la PKA et la PKG. La LHS en condition basale (pas de stimulation lipolytique) est distribuée dans l'ensemble du cytoplasme, lorsqu'elle est sous forme active phosphorylée, elle migre du cytosol vers la surface des gouttelettes lipidiques. La LHS était considérée comme l'enzyme clé et limitante de l'induction de la lipolyse jusqu'à très récemment. La génération de souris déficientes pour cette enzyme a remis en cause ce dogme et mis en évidence un système beaucoup plus complexe que celui imaginé jusqu'alors. Ces souris présentent un poids normal et bien que la lipolyse induite par les catécholamines soit abolie, une activité lipolytique de basale résiste. De plus, une accumulation de diglycérides est observée dans le tissu adipeux des souris déficientes en LHS.

Ces résultats suggèrent alors la présence d'une autre lipase dans l'adipocyte capable d'hydrolyser la première fonction ester de la molécule de triglycérides. Il s'agit de l'ATGL,

desnutrin ou iPLA2 ζ . Il se pose alors la question de l'importance relative de ces deux enzymes au cours de la lipolyse. L'utilisation d'un inhibiteur sélectif de la LHS révèle que la lipolyse stimulée par les catécholamines et les peptides natriurétiques est due à une activation de la LHS au niveau des cellules adipeuses humaines. Dans ces conditions, l'enzyme hydrolyse les triglycérides et les diglycérides. Seule la première étape est limitante puisque la capacité d'hydrolyse des diglycérides est indépendante de l'état de phosphorylation de la LHS.

L'ATGL, quant à elle, est dépourvue d'activité d'hydrolyse des diglycérides. L'étape finale de l'hydrolyse des monoglycérides est assurée *in vivo* par une lipase des monoglycérides indépendante d'une stimulation hormonale. Une résistance à l'action lipolytique des catécholamines a été montrée *in vivo* chez des enfants et adultes obèses. Parallèlement une diminution du niveau protéique de la LHS et non de l'ATGL a été mise en évidence chez des patients obèses. Cependant, chez les sujets obèses présentant une hyperinsulinémie et une insulino-résistance, on observe des niveaux protéiques faibles à la fois de la LHS et de l'ATGL.

L'activité de ces deux lipases peut également être contrôlée par des protéines de liaison aux lipides. La protéine de transport des acides gras ALBP ou aP2 interagit avec la LHS. La liaison de l'ALBP à la partie N-terminale de la LHS permet d'éviter une accumulation locale d'acides gras issus de la lipolyse et de favoriser leur exportation vers l'extérieur de la cellule. Ceci est confirmé par l'observation d'une diminution de la lipolyse chez les souris déficientes en ALBP. La modification des gouttelettes lipidiques est un autre mécanisme de contrôle de la lipolyse. Les périlipines sont des protéines très abondantes dans l'adipocyte mature. Elles entourent les grosses gouttelettes lipidiques et empêchent ainsi l'hydrolyse des lipides en bloquant l'accès des lipases à leurs substrats. Durant la lipolyse, la phosphorylation des périlipines entraîne un remodelage de la surface de la gouttelette qui permet l'accès de la LHS. Les souris déficientes en périlipines présentent une lipolyse de base élevée et un phénotype maigre ce qui souligne l'effet protecteur de ces protéines. Des travaux très récents basés sur une approche par FRET ont permis de comprendre les mécanismes qui se mettent en place suite à la phosphorylation des périlipines et qui affectent l'activité de l'ATGL. Le facteur CGI-58 qui est un co-activateur de l'ATGL se fixe sur les périlipines lorsque la cellule est non stimulée. Suite à une stimulation lipolytique, les périlipines phosphorylées libèrent ce facteur permettant ainsi d'augmenter l'activité de l'ATGL. Ainsi, les périlipines contrôlent l'activité des deux lipases.

Chapitre II: Régulation du métabolisme des lipides

La figure 08 résume les différentes voies de régulations de la lipolyse. Le lecteur pourra lire trois récentes revues s'il désire plus d'informations sur le mode de régulation de ce phénomène (Mazzucotelli A., 2007).

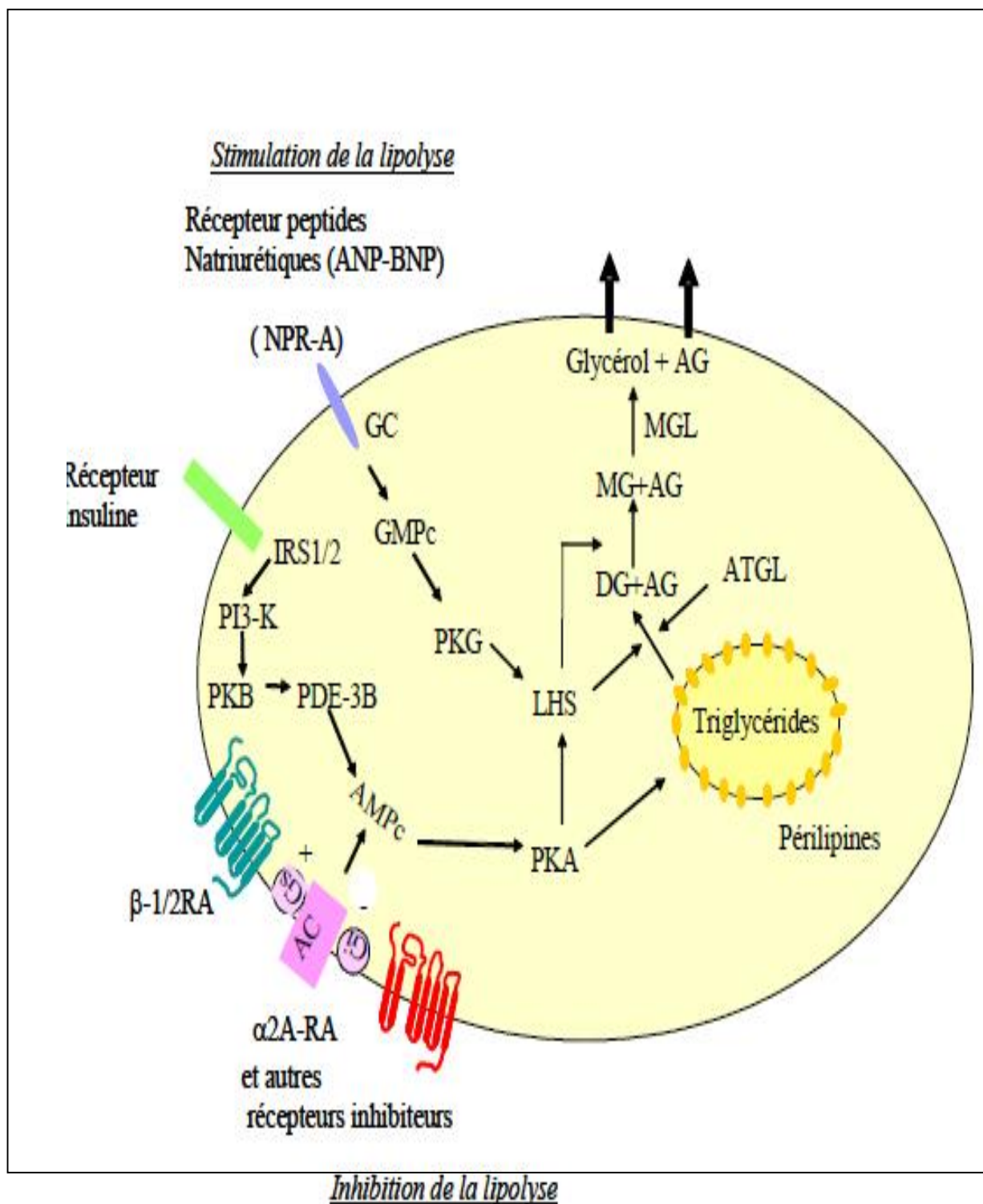


Figure 08 : Voies de régulation de la lipolyse dans l'adipocyte blanc humain (Mazzucotelli A., 2007).

II.1.2.3. Différences régionales dans la mobilisation des lipides

Le tissu adipeux viscéral semble plus néfaste que le tissu adipeux sous-cutané. En effet, selon « l'hypothèse portale », les acides gras libérés par le tissu viscéral sont directement déversés dans le foie via la veine porte. Cette accumulation d'acides gras hépatique peut être responsable d'un certain nombre d'altération métabolique telle qu'une augmentation de la production de VLDL et une diminution de la sensibilité à l'insuline. De plus, les premières études sur des adipocytes humains isolés ont mis en évidence des capacités fonctionnelles différentes entre ces deux tissus. Les cellules issues des dépôts viscéraux omentaux présentent des réponses lipolytiques aux catécholamines plus puissantes que les cellules issues du tissu adipeux sous-cutané. Ces données confirment le rôle néfaste du tissu adipeux viscéral. Les différences métaboliques entre les adipocytes sous-cutanés et viscéraux s'expliquent par des différences de sensibilité à l'insuline et aux catécholamines. Les adipocytes omentaux sont moins sensibles à l'insuline que les adipocytes sous-cutanés. Il semble que ces différences s'expliquent par des défaillances affectant la voie insulinaire. En effet, une diminution de la capacité du récepteur à l'insuline à s'autophosphoryler ainsi qu'une diminution de l'efficacité de la transduction du signal par IRS-1 et la PI3K a été observé dans les adipocytes viscéraux omentaux. De nombreuses études ont mis en évidence, que les catécholamines ont une activité lipolytique moindre sur les adipocytes sous-cutanés que sur les adipocytes viscéraux. Il semble que les différences des réponses aux catécholamines ne s'expliquent pas par des altérations dans les étapes post-réceptrices mais plutôt par des différences de niveau d'expression des récepteurs β_1 et 2 adrénergiques. Chez la femme de poids normal ou obèse, on observe une augmentation de la densité des récepteurs α_2 -adrénergiques et une baisse des récepteurs β -adrénergiques au niveau des adipocytes sous cutanés glutéaux et fémoraux. Un mécanisme similaire est observable au niveau des adipocytes sous cutanés abdominaux d'hommes obèses. A l'inverse, les adipocytes viscéraux ont plus de récepteurs α_2 -adrénergiques ce qui explique leur sensibilité aux catécholamines. Tout ceci explique pourquoi le tissu adipeux viscéral présente une activité lipolytique plus importante que le tissu adipeux sous-cutané. L'ensemble de ces données est résumé dans le Tableau 01 (**Mazzucotelli A., 2007**).

Tableau 01 : Différences entre les réponses lipolytiques et antilipolytiques des TAV et TASC (Mazzucotelli A .,2007).

Effets et facteurs	Différences régionales
Voies lipolytiques	
Lipase hormono-sensible (LHS) (niveau protéique activé)	TASC > TAV
Réponse lipolytique au peptide natriurétique atrial	TASC > TAV
Réponse lipolytique aux catecholamines	TAV > TASC
Nombre de récepteurs β_1 -/- β_2 adrénergétiques	TAV > TASC
Lipolyse induite par stimulation des récepteurs β_2 adrénergétiques	TAV > TASC
Nombre de récepteurs α_2 adrénergétiques	TASC > TAV
Antilipolyse induite par stimulation des récepteurs α_2 adrénergétiques	TASC > TAV
Protéine liant les acides gras (FABP, ALBP, aP2) ARNm et protéine	TASC > TAV
Voies antilipolytiques	
Effet antilipolytique de l'insuline	TASC > TAV
Affinité du récepteur insuline pour l'hormone ?	TAV > TASC
Récepteur insuline (délétion exon 11)	TAV > TASC
Substrat récepteur insuline (IRS- 1) protéine et expression (ARNm)	TASC > TAV
Phosphorylation du récepteur insuline induite par insuline (IR-TyrP)	TASC > TAV
Phosphorylation IRS-1 induite par insuline (IRS- 1 TyrP)	TASC > TAV
Voies de la PI3- kinase activées par l'insuline	TASC > TAV
Activé Protéine-tyrosine phosphatase β B	TAV > TASC
NB : Certaines différences mentionnées dans ce tableau peuvent être augmentées ou réduites selon le niveau d'hypertrophie des adipocytes ou l'expansion de la matière grasse. Certaines disparités liées au sexe n'ont pas été détaillées. Les références correspondantes sont incluses dans le texte.	

II.1.2.4. Devenir et utilisation des produits de la lipolyse

La lipolyse est une voie activée lors d'une demande de l'organisme en énergie. L'étape finale de la lipolyse est la libération de glycérol et d'acides gras. Les acides gras produits et libérés par les adipocytes dans la circulation se lient à l'albumine et sont distribués à des organes tels que le foie, le cœur ou les muscles squelettiques. Au niveau de ces organes se produit une oxydation des lipides permettant la synthèse d'ATP. Le foie dans certaines situations peut utiliser ces acides gras pour reformer des triglycérides mais également pour former des molécules de VLDL. Cependant, une partie des acides gras sera de nouveau stockée dans l'adipocyte ou, dans certaines situations, oxydée sur place. La ré-estérification des acides gras en triglycérides est un phénomène observé dans les adipocytes bruns et blancs. Il a été montré qu'une part importante des acides gras produits par la lipolyse (30-70%) est ré-estérifiée au sein de l'adipocyte. De ce fait, les acides gras libérés par l'adipocyte au cours de la lipolyse ne reflètent pas la véritable quantité produite.

La quantité d'acides gras libérés résulte d'un équilibre entre deux voies Opposées : la lipolyse et la ré-estérification. Des travaux récents ont montré que ces deux voies sont étroitement liées dans leur régulation. En effet, les souris déficientes en LHS présentent un phénotype surprenant puisqu'elles sont minces et ne présentent pas de diminution du taux d'acides gras libre circulants. Les auteurs se sont alors intéressés aux enzymes impliquées dans la formation de triglycérides, et ont observé une diminution de l'activité de la GPAT, AGPAT et DGAT. Il apparaît donc que la diminution de la ré-estérification des acides gras contrecarre la perte de l'activité de la LHS empêchant un stockage excessif d'acides gras au sein du tissu adipeux.

Les acides gras peuvent également être oxydés au niveau des mitochondries mais ce phénomène est principalement rencontré au niveau des adipocytes bruns qui présentent un métabolisme différent de celui des adipocytes blancs.

II.2. Dans le tissu adipeux brun

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les adipocytes bruns sont caractérisés par la présence d'un grand nombre de mitochondries dans leur cytoplasme. Le rôle principal des mitochondries est d'assurer la phosphorylation oxydative. Ce processus se met en place grâce à un ensemble de réactions qui ont lieu au niveau de la matrice mitochondriale et au niveau de la membrane interne. Lors de la phosphorylation oxydative, la synthèse de l'ATP à partir d'ADP est couplée à un flux d'électrons qui sont transférés du NADH et du FADH₂ à l'oxygène par une série de transporteurs d'électrons. Les coenzymes réduits NADH et FADH₂ sont produits lors de la bêta-oxydation et du cycle de Krebs au niveau de la matrice mitochondriale (Fig.09). Cependant, du NADH réduit peut également être produit lors de la glycolyse au niveau du cytoplasme. Les électrons issus de ces coenzymes réduits sont transportés jusqu'à l'oxygène par un ensemble de complexes protéiques localisés au niveau de la membrane interne mitochondriale : la chaîne respiratoire.

Elle est composée de quatre complexes (CI, CII, CIII, CIV) et de deux transporteurs mobiles :

Le coenzyme Q (ubiquinone) et le cytochrome c. Le flux d'électrons à travers les complexes CI, III et IV conduit à un transfert de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire. Ce flux de protons crée un gradient électrochimique de part et d'autre de la membrane interne.

Le retour des protons dans la matrice se fait grâce à un canal, appelé ATP-synthase, et fournit l'énergie nécessaire pour la synthèse d'ATP à partir d'ADP. Cependant, les adipocytes bruns possèdent une voie spécifique de retour de protons vers la matrice, voie qui court-circuite l'ATP-synthase et inhibe la production d'ATP tout en activant la respiration.

Le passage des protons de l'espace intermembranaire vers la matrice mitochondriale se fait via la UCP1. L'énergie correspondante à cette force protomotrice est alors dissipée sous forme de chaleur. C'est ce que l'on appelle la thermogénèse (Fig.09). Le contrôle de l'activité thermogénique des adipocytes bruns est sous la dépendance des récepteurs de type β 3-adrénergiques. Ces récepteurs peuvent en effet induire l'expression de la protéine UCP1 (Mazzucotelli A., 2007).

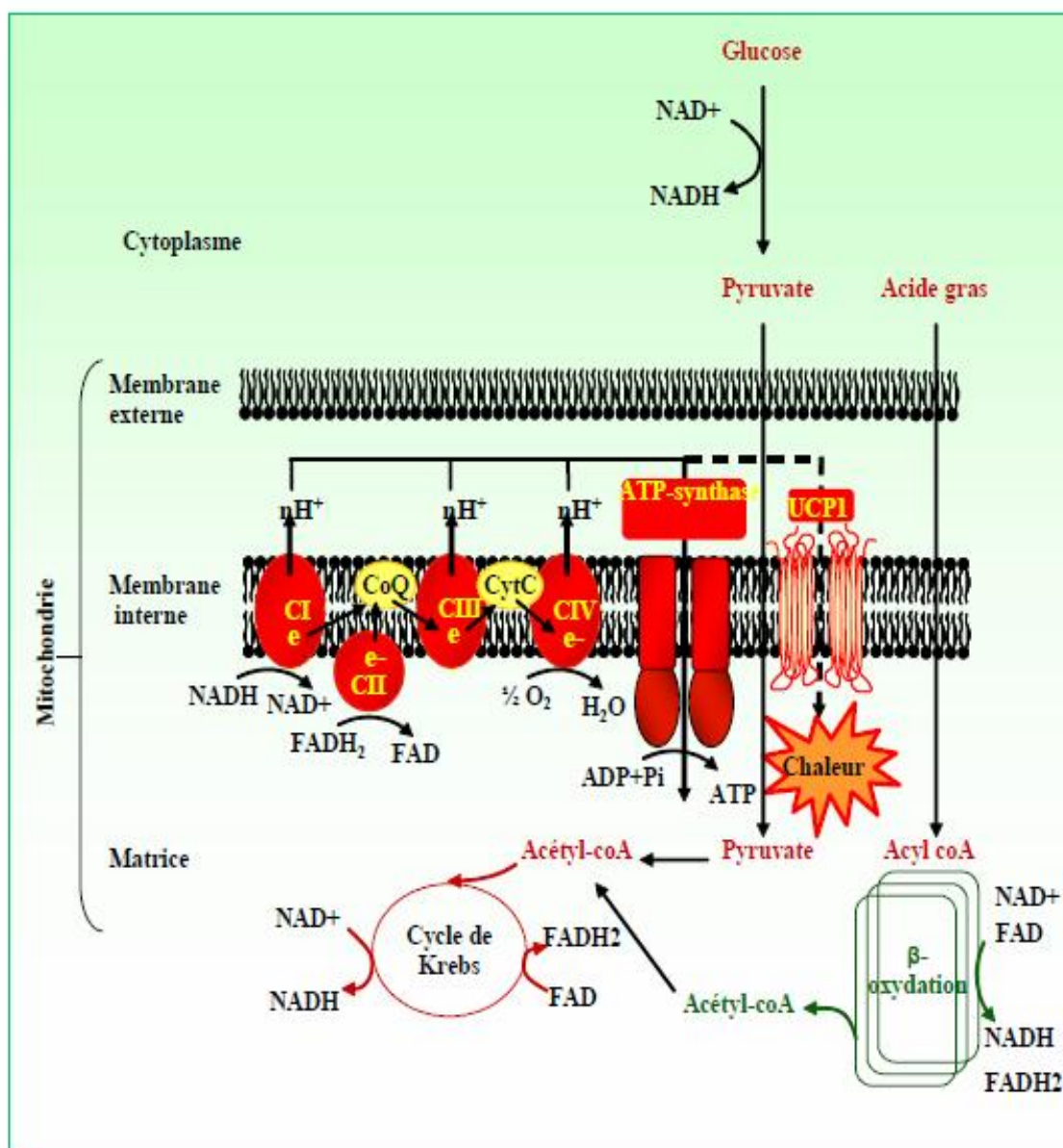


Figure 09 : Schéma du métabolisme oxydatif mitochondrial au niveau de l'adipocyte brun (Mazzucotelli A., 2007).

Contrairement à ce qui est observé dans les adipocytes blancs, l'expression et l'activité de la LPL sont augmentées dans le tissu adipeux brun suite à une stimulation adrénérergique. Cependant, ce mécanisme est assez lent puisqu'il requière la synthèse de la LPL puis sa translocation jusqu'à la surface des capillaires sanguins. La LHS est également activée et entraîne ainsi la production d'acides gras libres suite à une stimulation adrénérergique. Ces derniers en alimentant la β -oxydation et le cycle de Krebs assurent le fonctionnement de la chaîne respiratoire par la production de coenzymes réduits à savoir le $NADH$ et le $FADH_2$. En présence d'UCP1, l'oxydation des acides gras entraîne la production de chaleur au lieu de permettre une synthèse d'ATP (Fig. 09). Les acides gras libérés par la lipolyse peuvent

également être ré-estérifiés puisqu'une autre des caractéristiques des adipocytes bruns est qu'ils possèdent une importante activité glycérol kinase. Le glycérol issu de la lipolyse est phosphorylé en G-3P et peut alors servir de précurseur à la ré-estérification des acides gras. En ce qui concerne l'activité lipogénique des adipocytes bruns, elle est élevée et ne se produit que lorsque la thermogénèse n'est pas activée.

La particularité du tissu adipeux brun réside donc en partie dans l'activité de ces mitochondries. Le contrôle transformationnel des gènes impliqués dans la mitochondriogenèse et la chaîne respiratoire est sous la dépendance du co-activateur transcriptionnel PGC1- α dont l'expression est augmentée au froid ou par un stimulus β -adrénergique (Mazzucotelli A., 2007).

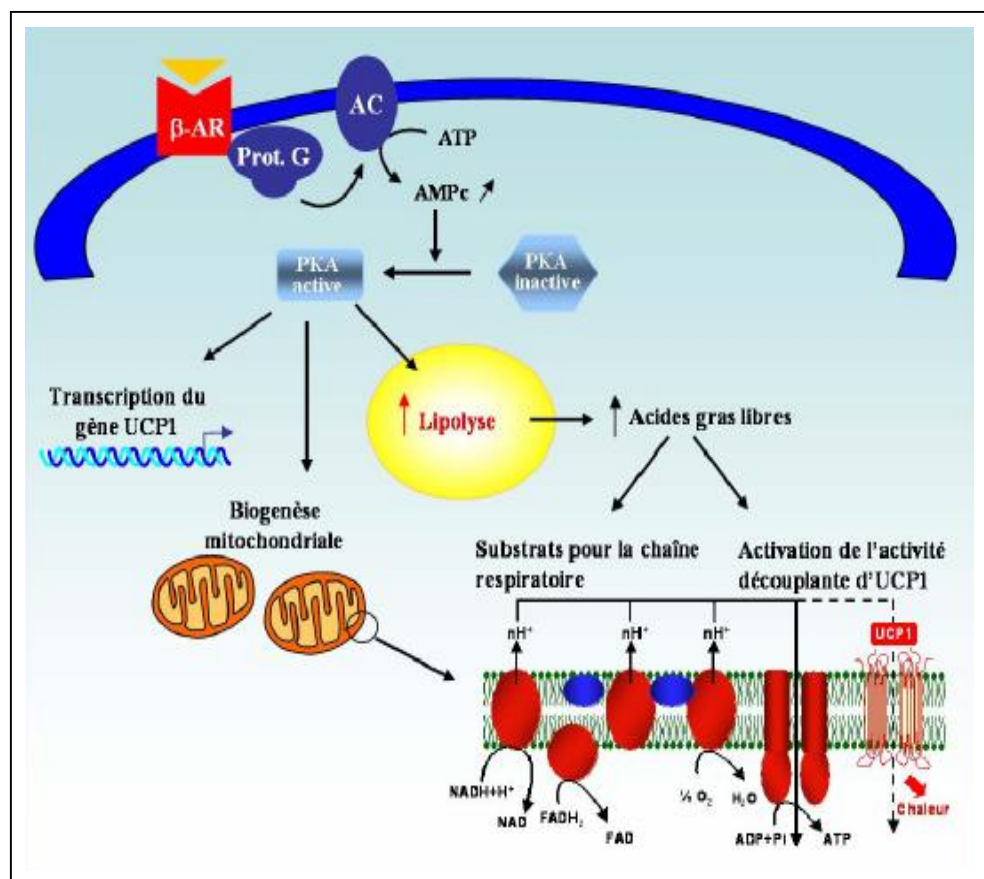


Figure 10 : Activation adrénérergique des adipocytes bruns (Mazzucotelli A., 2007) .

Conclusion générale

L'alimentation apporte les nutriments indispensables à la vie. Le tissu adipeux a pour rôle de maintenir l'équilibre de la balance énergétique même quand les apports alimentaires sont excédentaires. Les nutriments sont en partie transformés et stockés en triglycérides dans la vacuole lipidique de l'adipocyte par lipogenèse, en fonction des besoins de la cellule, l'adipocyte peut aussi reléguer les triglycérides sous forme d'Acide Gras libres par lipolyse.

Lorsque la taille maximale de l'adipocyte est atteinte et que les apports alimentaires continuent, il y a nécessité de recruter de nouvelles cellules par le phénomène d'adipogenèse.

Les Acide Gras libres vont alors être transportés jusqu'au noyau où ils peuvent se lier à des récepteurs nucléaires appelés PPARs et se fixer, sur un élément de réponse spécifique aux PPARs et permettre la régulation de gènes cibles impliqués dans le métabolisme lipidique. Mais les Acide Gras ne sont pas les seuls nutriments à avoir un impact sur le fonctionnement du tissu adipeux, la vitamine A et ses dérivés peuvent également influencer le métabolisme adipocytaire par fixation des récepteurs nucléaires, RARs et RXRs, spécifiques de son métabolite actif, l'acide rétinoïque.

Non seulement le tissu adipeux subit l'influence nutritionnelle dans lequel il évolue, mais il subit aussi un contrôle hormonal notamment par les hormones thyroïdiennes, qui par un mécanisme d'action similaire à celui des acides gras et de l'acide rétinoïque vont réguler le métabolisme adipocytaire.

Il semble que les récepteurs nucléaires soient un des éléments clés pour comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu dans le maintien de l'homéostasie et les phénomènes d'adaptation du tissu adipeux vis-à-vis de son environnement.

Résumé

Le Tissu Adipeux: est un organe important. Il possède deux types blanc et brun, Il est maintenant reconnu comme un organe endocrine , Il sécrète des hormones comme la leptine et l'adiponectine et d'autres molécules. la leptine a un rôle majeur dans le métabolisme des lipides, stockage des lipides sous forme Triglycérides (la lipogenèse: régulation positive). Inversement il peut libérer de l'énergie sous forme d'acide gras libre dans le sang dans des situations de jeûne, d'exercice physique, de stress ou d'exposition au froid (la lipolyse: régulation négative). Il existe une régulation fine de la balance énergétique, équilibre entre la prise alimentaire et la dépense énergétique. En effet, des altérations et déséquilibres de cette homéostasie entraînent le développement de pathologies graves telles que l'anorexie, l'obésité, le diabète de type II et la maladie cardiovasculaire.

Les mots clés : Tissu Adipeux, Adipocyte, Métabolisme, Régulation, Lipide, hormone .

Référence bibliographié

1. Bairras C . (2005). Rôle de la vitamine A dans le tissu adipeux en situation de surcharge pondéral d'origine alimentaire : approches expérimentale et humaine . Thèse doctorat : sciences des aliments et nutrition . Univ Bordeaux1 .
2. Barros S. (2007). Les métallo protéases matricielles 2 et 9 et la différenciation de cellules progénitrices du T A humaine . Thèse doctorat : Innovation pharmacologie. Univ Toulouse III- Paul Sabatier . 163P.
3. Brichard SM. *et al* .(2003). Adipocytocines in anorexia nervosa : a review focusing on leptin and adiponectin.Horm Metab Res . 35 :337-342.
4. Capeau J. (2010). Cours de la Biochimie PCEM1. Univ Pierre Marie Curie. 85p.
5. Chabrolle Ch. (2008). Expression, régulation et rôle du système adiponectine dans l'ovaire chez trois espèces . Thèse doctorat: Sciences de la Vie/ Reproduction Ecologie . 401p.
6. Dray C. Rôle et régulation de l' apeline au cours de la résistance a l'insuline associée à l'obésité. Thèse doctorat :Innovation pharmacologie .Univ de Toulouse III.188P.
7. Duffaut C . (2009). Les lymphocytes du tissu adipeux humain : Caractérisation . Thèse doctorat : Innovation Pharmacologique . Univ du Toulouse III. 115p.
8. Dumas J. (2004). Métabolisme énergétique mitochondrial dans des situation de perte de poids . Thèse doctorat : Biocellulaire et Moléculaire. Univ Dangers .214P.
9. Gentil C. Toxicité des médicaments anti-VIH sur le TA a l'origine des causes du syndrome mixte de lipodystrophie .Thèse doctorat: Sciences de la Vie et de la Terre. Ecole Pratique Des Hautes Etudes. 19P.
10. Gerald S. (2005). Exploration de la composition corporelle, des adipokines (leptine , adiponectine) et de la ghreline dans la spondylarthrite ankylosante étude portant sur 53 patients et 35 témoins . Thèse doctorat: Médecine . Univ de FR anche comte 123p .
11. Grousse A. (2010). Régulation de la protéine déconplante UCP3 et inhibition génique ou pharmacologie de la lipase hormone sensible .Thèse doctorat : Physiopathologie . Univ Toulouse III-Paul sabatier. 259 p.
12. Jager j. (2009). Implication de la voie de signalisation des MAP-kinase ERK dans l'inflammation du TA et l'insulin résistance lors de l'obésité . Thèse doctorat :Aspects Moléculaire et Cellulaire de la Biologie. Univ de Nice –Sophia Antipolis –UFR Sciences. 156P.
13. Lamontagne V. (2009). Altérations métaboliques et nature des acides gras: implication dans la différenciation des cellules régénératives du TA . Thèse doctorat. Univ de Montreal . 143P.

14. Large V. *et al.* (2004). Métabolism of lipids in humain white adipocyte.
15. Djaouti L. (2010). Effets de la modulation de la masse grasse sur la production d'adiponectine chez la souris: Conséquences sur le métabolisme hépatique des lipides . Thèse doctorat: Science de la Vie . Univ Bourgogne. 147 p.
16. Maumus M .(2009).Caractérisation des cellules souches progénitrices CD34+/CD31- du TA humaine et influence du microenvironnement sur leur prolifération, migration et différenciation .thèse doctorat :Pharmacologie .Univ de Toulouse .158P.
17. Mazzucotelli A. (2007). Activation du métabolisme énergétique par le co-activateur PGC-1 α et implication du récepteur nucléaire PPAR α dans l'adipocyte blanc humaine. Thèse doctorat: Innovation pharmacologie. 258p.
18. Pradere j ph. (2007). Etude de la régulation et du rôle l' autotaxine et du acide lysophosphatidique dans TA et le rein . Thèse doctorat: Innvation pharmacologie .univToulouse III Paul sabatier.136P.
19. Radenne A. (2008). Régulation de la synthèses des acides gras par l'insuline et T3: mise en évidence de l'action génomique et non génomique de la T4.Thèse doctorat: Biologie. Univ Duquébec Amontréal. 102p.
20. Samara A .(2008). Etude des adipokines en relation avec le syndrome métabolique et l'inflammation .Thèse doctorat: pharmacologie chimique .Univ Henri Poincare–Nancy I.292P.
21. Sandrine E . (2010). Conséquences moléculaires de l'exposition du T A humaine à des Xénobiotiques environnementaux . Thèse doctorat : Toxicologie Moléculaire . Univ Paris des Cartes. 246P .
22. Smallwood S. (2007). La leptine : rôle physiologie dans la fonction somatotrope transduction du signal et mécanisme de physiologie intégrative cellulaire et moléculaire . Univ Claude Bernard-Lyon I. p262 .
23. Thierry M.,(2007). Le tissu adipeux : un bout de se découvre intelligent . V.12(03). p60-65.
24. Tran Th. (2011). Adaptation pastpr andiale du métabolisme intestinal des lipides: rôle du CD36 et du PPARB . Thèse doctorale : Physiologie de la Nutrition. Univ de Bourgogne. 162P .
25. Valet Ph . (2009) . Le tissu adipeux et ses hormones . pour la science . (384) . 54P .
26. Younsi M .(2002). Augmentation de la sphingomyéline membranaire: Un nouveau marqueur du syndrome métabolique chez l'homme . Thèse doctorat : Biologie Cellulaire. Univ Henri Poicare Nancy. 312P.

27. Zarrouki B. (2007). Tissu Adipeux et inflammation: effet du stress oxydant sur le métabolisme des prostaglandines dans le adipocytes 3T3-L1. Thèse doctorat: Biochimie. Univ Devant l'institut National des Sciences Appliquées de Lyon. 143p.

Résumé

Le Tissu Adipeux: est un organe important. Il possède deux types blanc et brun, Il est maintenant reconnu comme un organe endocrine , Il sécrète des hormones comme la leptine et l'adiponectine et d'autres molécules. la leptine a un rôle majeur dans le métabolisme des lipides, stockage des lipides sous forme Triglycérides (la lipogenèse: régulation positive). Inversement il peut libérer de l'énergie sous forme d'acide gras libre dans le sang dans des situations de jeûne, d'exercice physique, de stress ou d'exposition au froid (la lipolyse: régulation négative). Il existe une régulation fine de la balance énergétique, équilibre entre la prise alimentaire et la dépense énergétique. En effet, des altérations et déséquilibres de cette homéostasie entraînent le développement de pathologies graves telles que l'anorexie, l'obésité, le diabète de type II et la maladie cardiovasculaire.

Les mots clés : Tissu Adipeux, Adipocyte, Métabolisme, Régulation, Lipide, hormone .

الملخص

النسيج الدهني عبارة عن عضو جد مهم. يملك وجهين الأبيض والأسمر. ويعتبر غدة إفرازية. يفرز هرمونات لبتين. ادبونكتين و بعض الجزيئات الأخرى اللبتين له دور سائد في الايض الخلوي للبيدات. تخزين الدهون على شكل ثلاثي الغليسريد (تركيب الدهون: تنظيم: موجب) بالمقابل يحرر حاقه على شكل حمض ذهني في الدم في حالة صوم. جهد فيزيائي. توتر أو التعرض إلى البرد.(اماهة الدهون: تنظيم سالب). ويستمر التنظيم والتوازن الطاقوي متعادل بين السعرات الغذائية و استهلاك الطاقة. ومن جانب آخر تغير أو اختلال في التوازن يؤدي إلى ظهور أمراض مزمنة مثل السمنة. السكري. تصلب الشرايين.

الكلمات المفتاحية: النسيج الدهني. الايض الخلوي. الكرية الدهنية . التنظيم . الهرمون . الدهون .