

METABOLISME DES LIPOPROTEINES

PLAN DU COURS

INTRODUCTION

CLASSIFICATION DES LIPOPROTEINES

ORIGINE DES LIPIDES PLASMATIQUES

METABOLISME DES LIPOPROTEINES

- 1- METABOLISME DES CHYLOMICRONS
- 2- METABOLISME DES VLDL
- 3- METABOLISME DES LDL
- 4- METABOLISME DES HDL

I- Introduction

Les lipides constituent un groupe hétérogène de molécules organiques, caractérisées principalement par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organiques. Les lipides alimentaires produits par le foie et le tissu adipeux doivent être véhiculés entre les différents tissus pour leur utilisation tissulaire. Leur transport dans un environnement aqueux comme le plasma sanguin est problématique ! Les lipides plasmatiques insolubles en milieu aqueux circulent dans le plasma liés à des protéines spécifiques, les apolipoprotéines et forment des complexes macromoléculaires : les lipoprotéines (Figure 1). Les lipoprotéines subissent un remaniement métabolique constant (échange de matériaux lipidiques et protéiques, action d'enzymes), si bien que leurs propriétés sont assez variables avec différentes combinaisons de lipides : triglycérides, phospholipides, cholestérol libre ou estérifié.

Triglycérides

Ils sont constitués par une molécule de glycérol estérifiée par trois acides gras à longue chaîne. Ils sont présents dans l'alimentation et peuvent être synthétisés par le foie et le tissu adipeux pour constituer des réserves énergétiques.

Cholestérol

Il est le précurseur des hormones stéroïdiennes, des acides biliaires et de la vitamine D. Il est présent dans l'alimentation et peut être synthétisé par le foie. Il est excrété dans la bile en l'état ou après transformation en acides biliaires.

L'importance du métabolisme lipoprotéique est liée à la fréquence des hyperlipoprotéimies et leur retentissement sur la paroi artérielle. En effet des concentrations plasmatiques élevées en lipides particulièrement en cholestérol sont impliquées dans la pathogénèse de l'**athérosclérose**, le processus responsable de la plupart des maladies cardiovasculaires (maladies coronariennes, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques).

Les lipoprotéines sont des édifices macromoléculaires
Elles possèdent :

Un NOYAU HYDROPHOBE : lipides apolaires de par leur composition en cholestérol estérifié et triglycérides ;

Une COUCHE PERIPHERIQUE AMPHIPATHIQUE (=hydrophile et hydrophobe à la fois) : constituée d'apolipoprotéines, de phospholipides et de cholestérol libre.

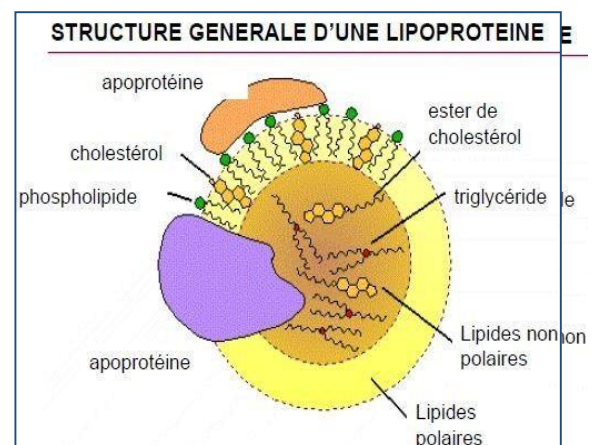


Figure 1 : Composition en lipides des lipoprotéines

II- Lipoprotéines

Les lipoprotéines sont classées en fonction de leur densité selon leur comportement en ultracentrifugation en cinq groupes. Ce sont des moins denses aux plus denses. Les lipoprotéines sont également classées en fonction de leurs charges électriques par mobilité électrophorétique, de leur quantité en lipides et en protéines spécifiques constitutifs.

II.1. Classification

II.1.1. Selon leur densité (en fonction de la taille)

- 1- Les chylomicrons
- 2- Les VLDL (Very low density lipoproteins)
- 3- Les IDL (Intermediate density lipoproteins) riches en cholestérol, triglycérides et Apo E. $1,006 < d < 1,019$
- 4- Les LDL (Low density lipoproteins)
- 5- Les HDL (High density lipoproteins)

II.1.2. Selon leur mobilité électrophorétique

Par ordre de mobilité décroissante, sont retrouvés

1. Les α -lipoprotéines (HDL),
2. Les pré β -lipoprotéines (VLDL),
3. Les β -lipoprotéines (LDL)
4. Les chylomicrons qui, normalement, restent au niveau du dépôt.

II.1.3. Selon les principales classes de lipides portées par les lipoprotéines

1. **Chylomicrons**: Triglycérides exogènes (en périodes postprandiales)
2. **VLDL**: Triglycérides Endogènes
3. **LDL**: Cholestérol (vers les cellules)
4. **HDL**: Phospholipides + cholestérol (vers le foie)

II.2 Apolipoprotéines

Les apolipoprotéines parties intelligentes des Lp elles présentent deux rôles:

- **Structural**: Cohésion et solubilité des lipides plasmatiques
- **Métabolique**: Signaux d'adressage envoyant certaines Lp vers certains tissus
Régulation de certaines enzymes du métabolisme des lipoprotéines

Tableau 1 : Caractéristique des lipoprotéines

	chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Diamètre	10 ² -10 ³	30-70	15-25	6-15
Densité	<0,94	0,94 <d <1,006	1,006 <d1<,063	1,063 <d <1,27
Mobilité électrophorétique	DEPOT	PRE β	α	β
Lipides	98% TG=87% CH=3%	90% TG=60% CH=17%	78% TG= 10% CH=45%	48% TG=6% CH=17%
Proteines	2%	10%	22%	52%
Apolipoproteines	AIV, B48 , C	B100, C	B100	AI, AII, C

Tableau 2 : Rôles des apolipoprotéines des lipoprotéines

apoproteines	lieu de synthèse	% et présence dans	rôles
A I	Intestin, foie	60- HDL 12 -chylomicron	activateur de la LCAT
A II	intestin, foie	25 -HDL	structure
A IV	intestin	4 -chylomicron	empaquetage des TGexogène
B 48	intestin	28 -chylomicron	empaquetage des TGexogènes
B100	foie	35 –VLDL 98 -LDL	Sécrétion de VLDL liaison aux récepteurs a LDL
C	foie	50 –chylomicron 50 –VLDL 2 –LDL 10 –HDL	CI= Inhibiteur de la CETP activateur de la LCAT CII= activateur de la LPL CIII= inhibiteur de la LPL
E	Intestin, foie Macrophage cerveau	2 –chylomicron 15 –VLDL 5 -HDL	reconnaissance des récepteurs B100/E et LRP

II.3. Fonctions des lipoprotéines :

CM : transport de lipides exogènes surtout des TG , VLDL : transport des lipides endogènes , LDL : transport et dépôt de cholestérol , HDL : transport réverse du cholestérol.

■ La lipoprotéine (a) ou Lp(a)

La lipoprotéine (a) ou Lp(a) est une lipoprotéine atypique de fonction inconnue. Elle est plus grosse et plus dense que les LDL, comprend une molécule d'apo(a) pour chaque molécule d'apo B100. Son apo B100 est lié par un pont disulfure à une molécule d'apo (a) . L'apo (a) présente une forte homologie avec le plasminogène. Aucun rôle physiologique n'a été attribué à la Lp (a) mais des concentrations élevées de Lp(a)semble être **un risque athérogène et thrombotique qui sont sont à l'origine de risque cardiovasculaire .**

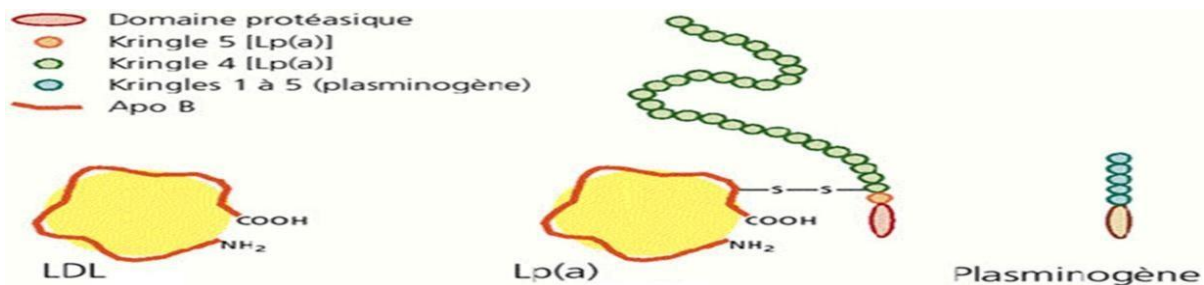


Figure 2 : Structure de la lipoprotéine (a) ou Lp (a)

II.4. Origine des lipides des lipoprotéines

Les lipoprotéines sont synthétisées avec des lipides d'origine exogène ou endogène.

II.4.1. Apports lipidiques endogènes

La synthèse endogène des triglycérides est effectuée dans le foie à partir du glucose et des acides gras libres (mis en réserve), libérée par l'adipocyte puis transportés par la sérumalbumine (acides gras apolaires) jusqu'au foie. Le cholestérol peut être synthétisé à partir de l'acétyl CoA.

II.4.2. Apports lipidiques exogènes

Les lipides alimentaires sont d'origine végétale et animale. Ils sont hydrolysés dans le duodénum par les enzymes pancréatiques : lipase, phospholipase, cholestérol estérase. L'hydrolyse des lipides nécessite une émulsification en gouttelettes grâce aux **sels biliaires** qui sont indispensables à l'action de la **lipase pancréatique** ainsi qu'un cofacteur protéique, **la colipase** (effet protecteur de l'activité enzymatique des lipases pancréatiques contre les acides gras produits lors des réactions métaboliques). Les produits de la digestion des lipides sont des monoglycérides, des acides gras, du cholestérol et des lysophospholipides. Ces nutriments sont associés aux sels biliaires sous forme de micelles qui permettent leur absorption par la bordure « en brosse » des anthérocytes. Dans les anthérocytes les lipides sont synthétisés à nouveau.

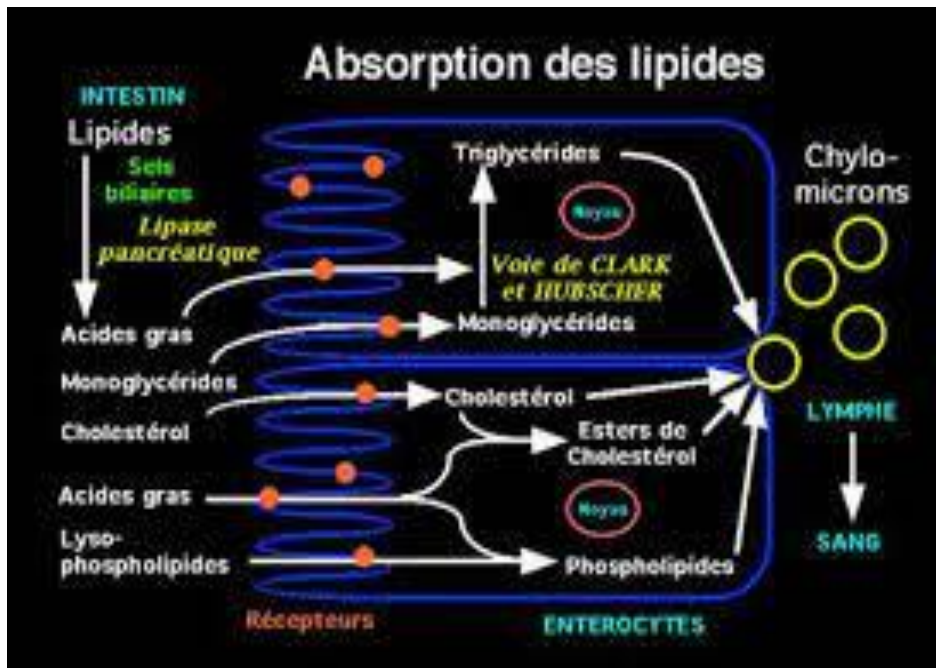


Figure 3 : Absorption des lipides

II.5. Métabolisme des lipoprotéines

Le métabolisme des Lp nécessite des enzymes des protéines de transfert et des récepteurs

II.5.1. Enzymes :

➤ Lipoprotéine lipase (LPL)

- Enzyme plasmatique spécifique qui hydrolyse les TG des CM et VLDL
- L'enzyme est **activé** par l'**Apo CII**
- L'**Apo CIII** agit comme inhibiteur
- Synthétisée par le muscle et le tissu adipeux, elle se fixe sur l'endothélium des capillaires qui irriguent ces tissus.
- **les AG libérés par la LPL sont captés par les tissus utilisateurs**

➤ Lipase hépatique ou triglycéride hépatique (TGL)

- Même structure que la lipoprotéine lipase.
- Synthétisée par le foie
- Localisée à la surface des cellules endothéliales des capillaires hépatiques.
- lipase hydrolyse les triglycérides des lipoprotéines IDL
- Hydrolyse les HDL2 en HDL3

➤ Lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT)

- Synthétisés par le foie
- Dans le compartiment sanguin, elle s'associe aux HDL où elle catalyse l'estérification du cholestérol libre, capté à la surface des cellules, avec les acides gras de la phosphatidyl choline (lécithine).

- Le cholestérol ester formé au cours de cette réaction est incorporé dans le cœur de la lipoprotéine
- Les apolipoprotéines A-I, A-IV et CI activent cette réaction.

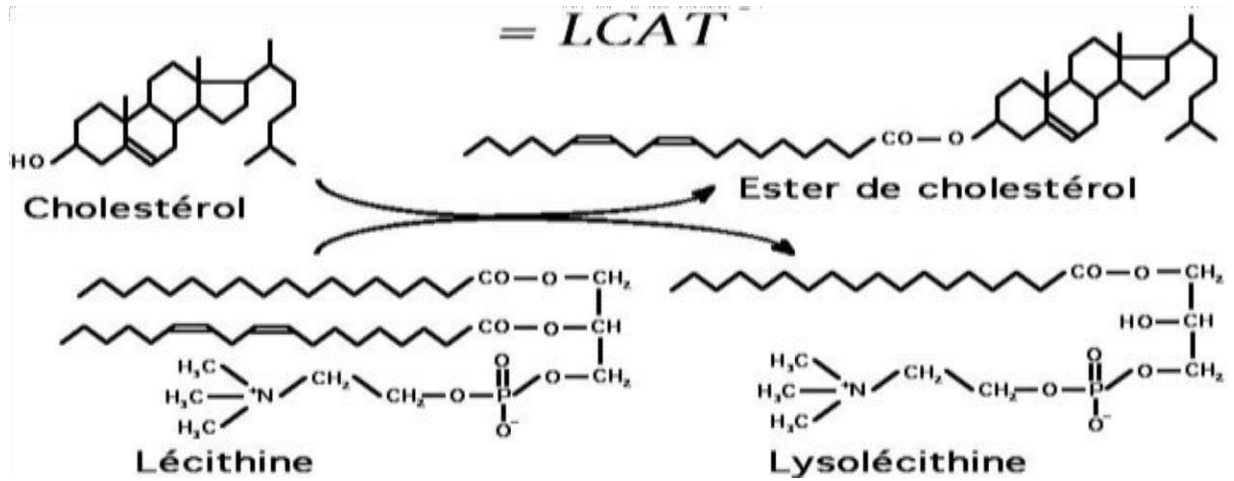


Figure 4 : Lécithine Cholestérol Acyl Transférase

II.5.2. Protéines de transfert

Dans le compartiment sanguin, les lipides des lipoprotéines sont échangés entre les différentes lipoprotéines. Des protéines de transfert assurent ces échanges.

➤ CETP (Cholesterol Ester-Transfer Protein)

- Synthèse principalement hépatique mais également dans l'intestin, le tissu adipeux et les surrénales
- Catalyse le transfert réciproque des molécules des triglycérides des chylomicrons ou des VLDL vers HDL et Les esters de cholestérol sont transférés des HDL vers les VLDL dans le sens inverse

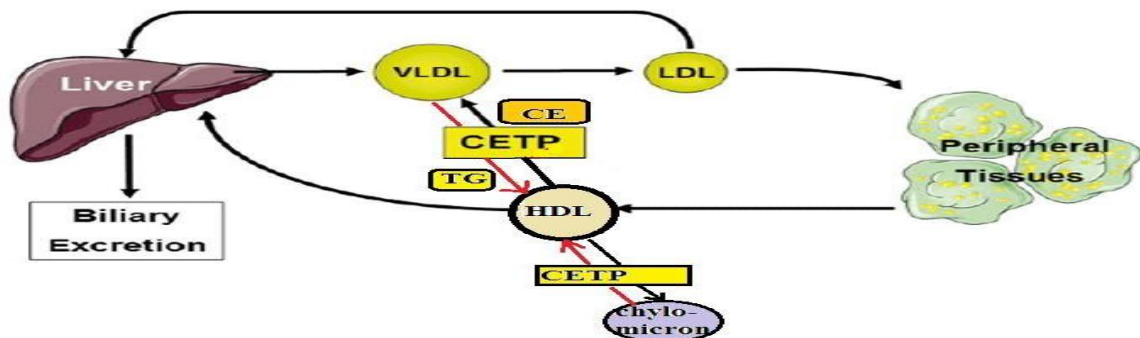


Figure 5 : CETP (Cholesterol Ester-Transfer Protein)

II.5.3. Récepteurs:

➤ Récepteur LDL (B/E)

- Synthétisé dans la cellule, migre au niveau membranaire dans des zones spécialisées appelées “ puits recouverts Le LDL-récepteur (ou récepteur B/E) reconnaît l’apo B100 et l’apo E des LDL et IDL. L’apo B48 des chylomicrons n’est pas reconnu par ce récepteur. L’interaction du récepteur avec un lipoprotéine stimule l’internalisation du complexe ainsi formé.
- Les lipoprotéines captées par le récepteur sont dégradées et leurs différents composants sont recyclés.
- **Régulé par le cholestérol intra cellulaire**

➤ Récepteur éboueur (scavenger):

- Exprimé par les **macrophages**
- Capte les **LDL oxydés**
- Ces récepteurs présentent la particularité, contrairement aux LDL- récepteurs, de ne pas être régulés par le contenu intracellulaire de cholestérol.
- Ils sont ainsi toujours présents et fonctionnels à la surface des cellules, ce qui peut conduire à un excès d’accumulation lipidique à l’origine des cellules spumeuses, point de départ de l’**athérosclérose**

➤ LRP (LDL-Receptor Related Protein)

- Les lipoprotéines résultant du catabolisme des chylomicrons et des VLDL par la lipoprotéine lipase “ **remnants** ” sont rapidement captées par le foie par l’intermédiaire de l’apo E et de ces récepteurs cellulaires spécifiques.
- Reconnaît l’**Apo E des chylomicrons** mais pas l’Apo B100 des VLDL
- Capte les résidus des chylomicrons et des VLDL

➤ Récepteur ABC-A1 (ATP Binding Cassette)

- Transporteur transmembranaire dépendant de l’ATP.
- **Permet aux HDL naissantes de capter le cholestérol libre des cellules** (assure son export de la cellule aux HDL). **Comme un aspirateur qui attire le cholestérol** présent à l’intérieur de la cellule vers la membranecellulaire où il peut être pris en charge par les **HDL natives**

➤ Récepteur “ scavenger ” de classe Bet de type 1 (SR-B1)

- Ce récepteur intervient dans le métabolisme des HDL
- Il contrôle l’épuration élective des HDL au niveau hépatique par transfert
- des esters de cholestérol L’HDL dépourvue d’ester de cholestérol est remise en ci

II.5.4. Métabolisme des chylomicrons

- Les chylomicrons se forment à partir des lipides alimentaires (principalement les triglycérides mais aussi le cholestérol) dans l'anthérocyte. Ils passent dans le chyle (la lymphe) avant de gagner la circulation sanguine au niveau du canal thoracique.
 - Les chylomicrons s'enrichissent d'abord en apo E (ligand du récepteur hépatique des chylomicron remnants LRP LDL Receptor related protein) et en apo C-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) en provenance des HDL (réservoir d'apo C).
 - Ils adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux. Leur triglycérides sont hydrolysés par la LPL, activée par l'apo C-II :
 - En glycérol, qui gagne le foie où il sera phosphorylé en glycérol-3 phosphate (accepteur de groupements acyles ou substrat de la néoglucogénèse).
 - Et en acides gras qui sont soit captés par les cellules (utilisés comme source d'énergie ou, après réestérification en triglycérides, comme réserve énergétique), soit liés à l'albumine et transportés vers le foie.
 - Les chylomicrons sont alors devenus des remnants, particules résiduelles appauvries en triglycérides et enrichies de façon relative en cholestérol.
 - Les remnants échangent avec les HDL :
 - Des lipides, les chylomicrons remnants s'enrichissent de façon absolue, en esters de cholestérol grâce à la CETP (cholestérol ester transfer protein) de HDL et s'appauvrissent en triglycérides en le cédant aux HDL.
 - Et des apolipoprotéines, les HDL restituent l'apo C et les remnants donnent l'apo AI aux HDL (l'apo A-I active la LCAT au sein des HDL . Le LCAT estratifié le cholestérol en ester de cholestérol).
 - Les remnants sont captés dans le foie par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques se liant à l'apo E (récepteurs LRP : LDL related receptor protein).
 - L'hydrolyse des triglycérides est achevée par la triglycéride lipase (TGL) cellulaire, les acides gras non estérifiés sont réestérifiés en triglycérides endogènes qui sont incorporés dans les VLDL.
 - Le cholestérol libéré est soit éliminé tel quel par la bile dans l'intestin, soit transformé en acides biliaires, soit incorporé dans les VLDL.
- Les chylomicrons transportent aussi les vitamines liposolubles au foie.
- A l'état physiologique, on ne détecte pas de chylomicrons dans le plasma des sujets à jeun (après 12 heures de jeûne)

II.5.5. Métabolisme des VLDL

- La synthèse des VLDL est réalisée de façon continue par les cellules hépatiques permettant la sécrétion permanente des triglycérides de synthèse endogène (synthèse de novo ou par réestérification des acides gras libres). Naturellement cette synthèse augmente considérablement après les repas.
- La dégradation plasmatique des VLDL est identique à celle des chylomicrons.
- Elles s'enrichissent au niveau de la circulation générale d'abord en apo C-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase LPL) en provenance des HDL (échange).
- Les VLDL adhèrent à l'endothélium des capillaires dans les muscles, le myocarde et le tissu adipeux.
- Leurs triglycérides sont hydrolysés par la LPL plasmatique, activée par l'apo C-II en glycérol qui gagne le foie et en acides gras qui sont captés par les cellules.
- La LCAT plasmatique estérifie le cholestérol capté par HDL en ester de cholestérol.
- Les restes de VLDL, lipoprotéines plus denses, les IDL, sont des particules résiduelles appauvries en triglycérides et enrichies de façon relative en ester de cholestérol.
- Les IDL échangent avec les HDL :
 - Des lipides grâce à la CETP, les IDL s'enrichissent de façon absolue, en esters de cholestérol et s'appauvrissent en triglycérides en les cédant aux HDL.
 - Et des apolipoprotéines, les HDL restituent l'apo C en provenance des IDL
- Deux voies métaboliques peuvent transformer les IDL : la voie des récepteurs et la lipase hépatique.
 - Une grande quantité des IDL formées est internalisée et dégradée dans le foie via les récepteurs B/E (récepteur LDL) assurant la reconnaissance des apo E et apo B-100.
 - Une quantité plus faible de particules IDL est dégradée dans la circulation par la triglycéride lipase TGL entransformation des IDL en LDL (perte de Apo E). Ainsi appauvrit en TG mais riche en cholestérol, A l'état physiologique, il n'ya très peu d'IDL dans la circulation en raison de leur captation rapide ou de leur conversion en LDL.

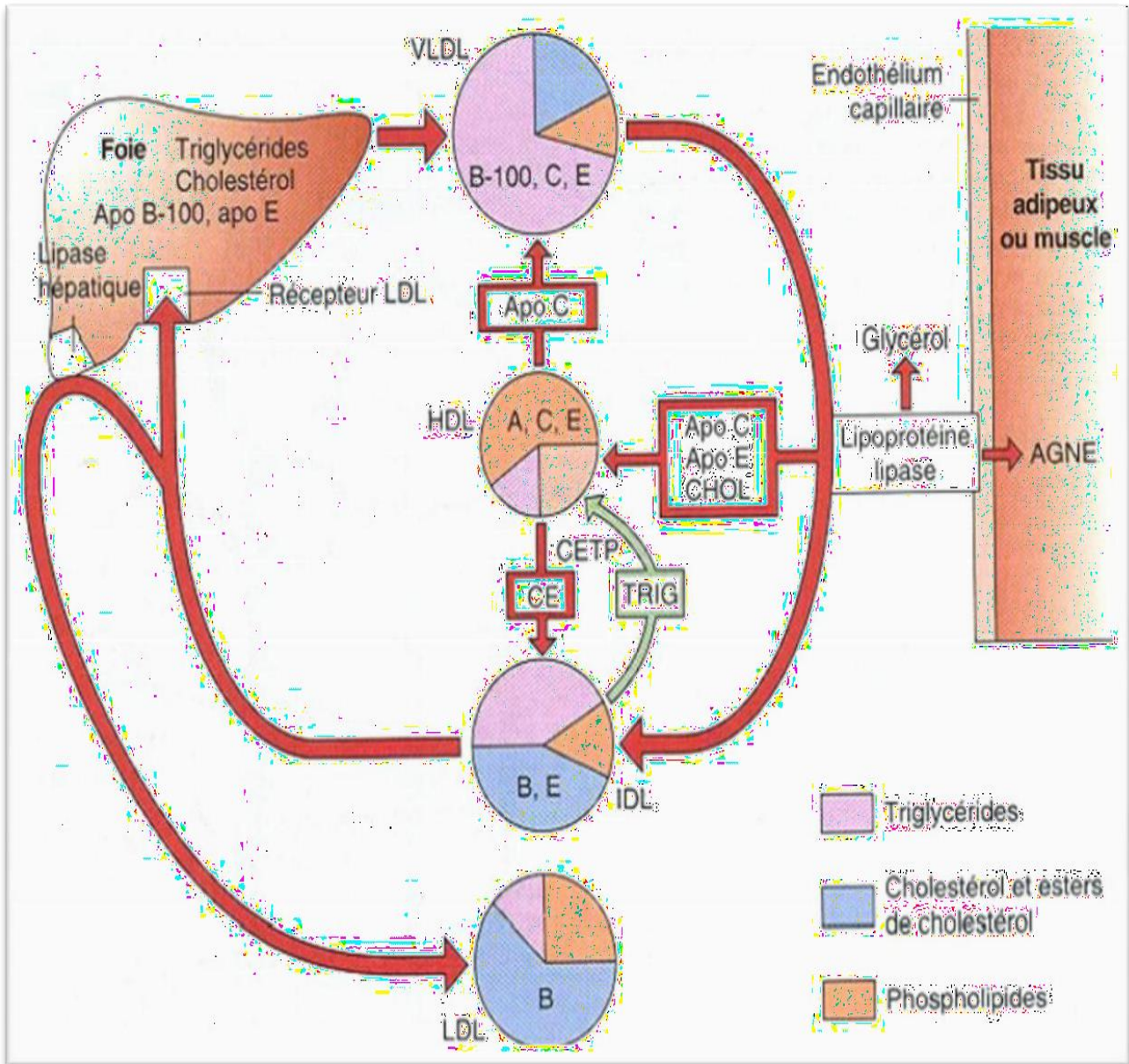


Figure 7 : Métabolisme des VLDL

CM : Chylomicrons , CE : Esters de cholestérol , CETP : Cholestérol ester transfer protein , AGNE : Acides gras non estérifiés

II.5.6. Métabolisme des LDL

- Les LDL sont les principaux transporteurs de cholestérol, principalement sous sa forme estérifiée du foie vers les cellules périphériques. Ils sont captés par les tissus par un mécanisme impliquant la reconnaissance de l'Apo B100 par le LDL récepteur. Cette captation bien que principalement hépatique, a lieu aussi dans toutes les cellules de l'organisme. Issus des VLDL via les IDL par perte des Apo E et C et enrichissement en CE des HDL.
- Une fois fixé, le complexe (LDL+ récepteur) est internalisé, les lysosomes dégradent le récepteurs et l'Apo B100 en acides aminés AA, et les CE sont hydrolysés par cholestérol estérase en cholestérol libre ce dernier servira aux synthèses cellulaires.
- -L'augmentation du cholestérol intracellulaire a un triple effet :
 - Inhibition de l'HMG CoA réductase (enzyme clé de la synthèse endogène de cholestérol).
 - Inhibition de la synthèse des LDL récepteurs qui seront exprimés au niveau membranaire
 - Activation de l'ACAT (estérification du cholestérol en vue d'une mise en réserve). Ces processus évitent la surcharge en cholestérol libre des tissus périphériques et Permettent la régulation de l'apport de cholestérol libre à ces tissus.
- Lorsque les LDL sont oxydées au cours de leur transport plasmatique, elles ne peuvent plus être reconnues par les récepteurs LDL B/E. Elles sont alors captées par des macrophages par l'intermédiaire de récepteurs *scavengers* (éboueurs). La captation des LDL oxydées par les macrophages au niveau de la paroi artérielle est un événement important dans la pathogenèse de l'athérosclérose. Quand les macrophages sont surchargés en esters de cholestérol, ils se transforment en « cellules spumeuses » constituants des plaques d'athérome.

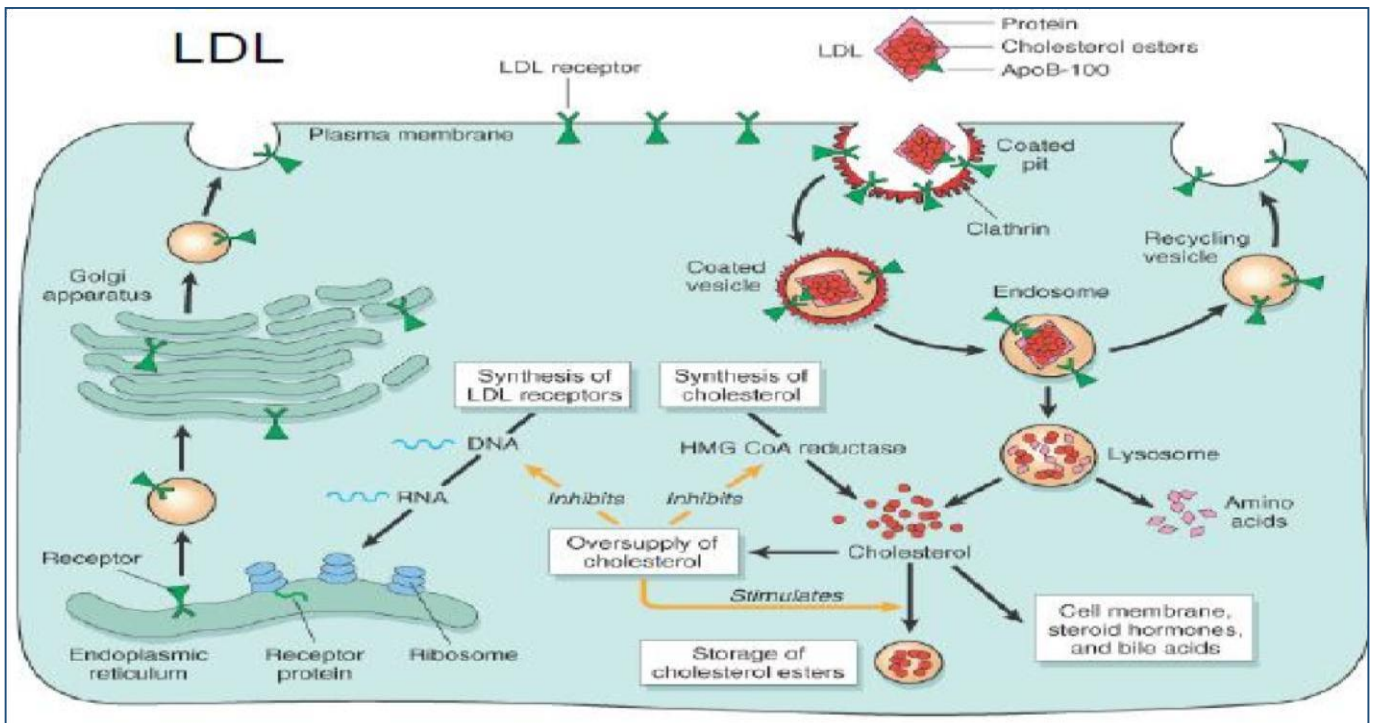
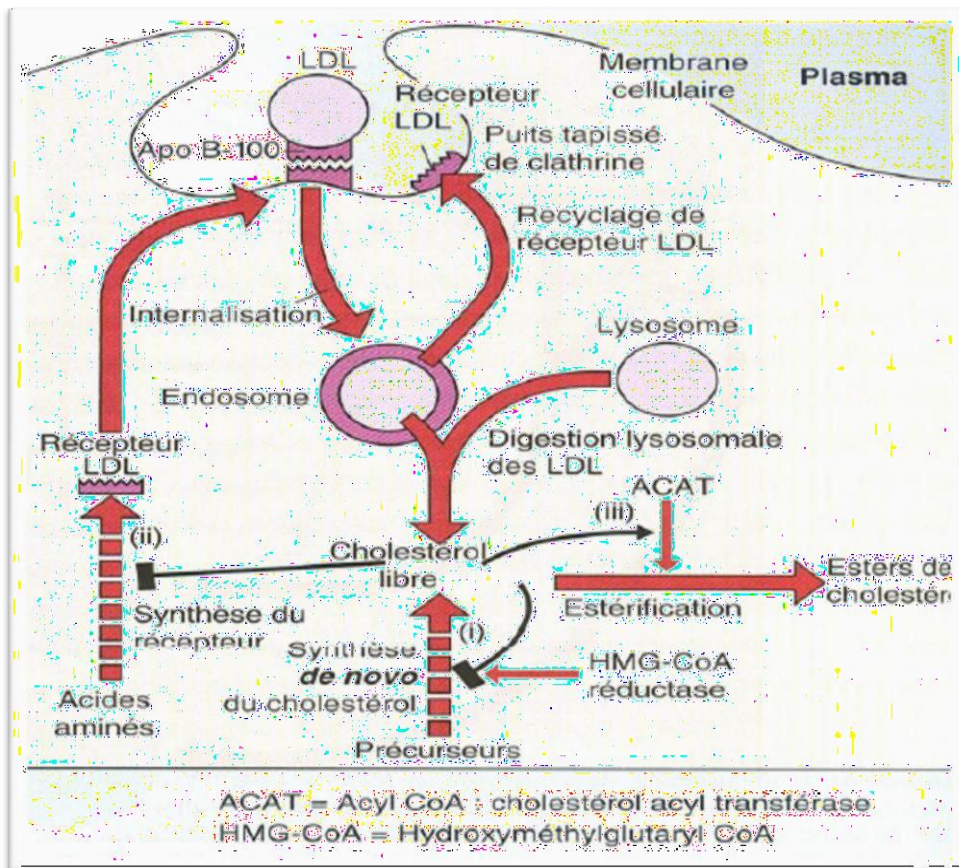


Figure 8 : Métabolisme des LDL

II.5.7. Métabolisme des HDL

- Elles sont synthétisées dans le foie et à moindre degré dans l'intestin sous forme de précurseurs « HDL naissantes » comprenant des phospholipides, du cholestérol, de l'apo A (apo A-I en particulier, activateur de LCAT), de l'apo E et de l'apo C (apo C-II en particulier, réservoir en Apo C-II). En outre, elles sont pourvues de façon constitutive de la LCAT.
- Les HDL naissantes sont de forme discoïdale; dans la circulation elles échangent avec les chylomicrons et les VLDL, elles donnent à ces lipoprotéines des apo C et apo E et reçoivent des apo A. Les HDL jouent ainsi un rôle de navette entre les tissus périphériques et le foie et entre les autres lipoprotéines. Assurent le transport du cholestérol libre en excès des tissus périphériques vers le foie .
- Elles s'enrichissent en molécules de cholestérol qu'elles soustraient aux
 - cellules périphériques -L'interaction de l'Apo A1 des HDL natives avec récepteur ABC-A 1 membranaire stimule export du cholestérol présent dans la cellule.
 - lipoprotéines chylomicrons et les VLDL.
- La Lécithine Cholestérol Acyl-Transférase (LCAT), activée par l'Apo A1, estérifie le cholestérol qui migre au centre des HDL discoïdales les transformant en HDL3 sphériques. Autrement dit, Le cholestérol estérifié est apolaire, ils migrent au centre de la Lp qui devient sphérique et on obtient les HDL3.
- Dans la circulation, ces HDL3 reçoivent des Apo C, E (CM et VLDL) et s'enrichissent en TG et perdent du CE sous l'action de la CETP. -Ils se transforment alors en HDL 2 (contiennent du CE et des TG) Les HDL2 ainsi obtenues ont une densité plus légère et un diamètre plus grand que les HDL3. Ces HDL2 sont
 - Soit captées par le foie via des récepteurs, qui reconnaissent l'apo A-I présente dans la structure des HDL. le cholestérol est alors converti en acides biliaires ou est éliminé dans la bile.
 - Soit recyclées en HDL 3 après hydrolyse des TG par la triglycéride hépatique, localisée au niveau de l'endothélium des capillaires hépatiques.

En résumé !!!

2 voies de transport des Lipides :

- La Voie exogène pour les lipides alimentaires exogènes.
- La Voie endogène pour les lipides endogènes synthétisés par le Foie

2 courants de transport du cholestérol:

- Transport du cholestérol du foie vers les tissus périphériques = assuré par les LDL (courant d'influx)
- Transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie ou transport reverse ou inverse = assuré par les HDL (courant d'efflux ou de retour) et les LDL

Tout déséquilibre entre ces deux courants, au détriment du deuxième : • s'accompagne d'une accumulation périphérique de cholestérol

- avec risque d'athérosclérose.

Les lipoprotéines sont impliqués dans le processus athéromateux, et constituent suivant le type; un facteur de risque ou une protection vis à vis de l'athérosclérose

- Le LDL-cholestérol = mauvais cholestérol = "athérogènes"

Le HDL-cholestérol = bon cholestérol = "antiathérogène"

