

Université de MOSTAGANEM

Faculté de médecine

Module de biochimie

Métabolisme des lipoprotéines

Plan du cours:

Introduction

- I. Définition des lipoprotéines
- II. Structure des lipoprotéines
- III. Classification des lipoprotéines
- IV. Métabolisme des lipoprotéines
 - Voie exogène
 - Voie endogène
 - Métabolisme des HDL

Introduction:

Les lipides constituent un groupe hétérogène de molécules organiques, caractérisées principalement par leur insolubilité dans l'eau et leur solubilité dans les solvants organique

Les lipides alimentaires ainsi que ce produit par le foie et le tissu adipeux doivent être véhiculés entre les différents tissus pour leur utilisation

Leurs transport dans un environnement aqueux comme le plasma sanguin est problématique! Ils sont alors associés à des protéines pour former les **lipoprotéines** miscibles dans l'eau

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 vitD.

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.

I. Définition:

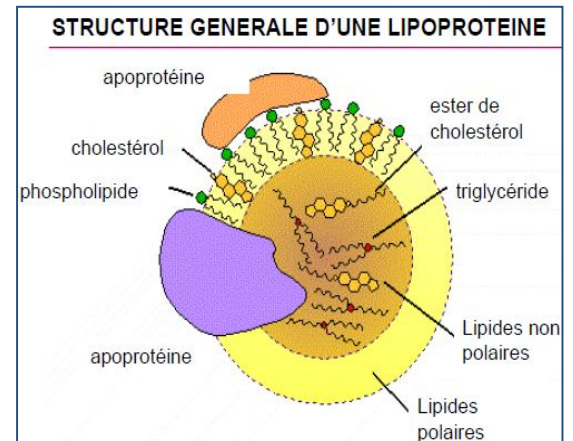
Agrégats moléculaires de protéines de transport particulières = apolipoprotéines avec différentes combinaisons de lipides: TG, phospholipides, cholestérol libre ou estérifié.

II. Structure des lipoprotéines:

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.



III. Classification:

Sur la base de caractéristiques:

- Physique:
 - Densité
 - Mobilité électrophorétique
- Chimique:
 - Quantité et nature des lipides et protéines constitutifs

Densité hydratée:

Par ultracentrifugation on obtient 5 classes de lipoprotéines

Chylomicron: $d < 0,95$

VLDL (very low density lipoprotein) $0,95 < d < 1,006$

IDL (intermediary density lipoprotein) $1,006 < d < 1,019$

LDL (low density lipoprotein) $1,019 < d < 1,063$

HDL (high density lipoprotein) $1,063 < d < 1,21$

L'ultracentrifugation est la méthode de référence pour la séparation mais elle est longue et onéreuse, c'est pour cela qu'on préfère l'électrophorèse



Il existe une relation inverse entre la taille et la densité

Électrophorèse:

Les lipides apolaires ainsi que les apoprotéines confèrent aux lipoprotéines une charge électrique permettant leur séparation.

Les supports utilisés pour la séparation sont le gel d'agarose et le polyacrilamide.

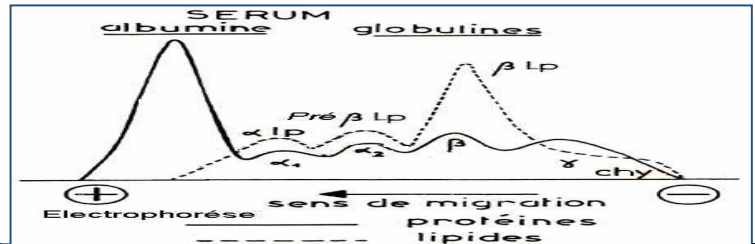
Par analogie aux protéines plasmatiques on distingue:

Chylomicron au point de dépôt

Pré β lipoprotéines VLDL

β Lipoprotéine LDL

α Lipoprotéine HDL



Caractéristiques chimiques:

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 certains enzymes du métabolisme

NOM	TISSU	DISTRIBUTION	FONCTION
apo B100	foie	VLDL, IDL, LDL	Structurale : synthèse et sécrétion des VLDL ; ligand du récepteur LDLR
apo B48	intestin	chylomicrons	Structurale ; synthèse et sécrétion des chylomicrons ; ligand du récepteur B48R
apo A1	foie, intestin	chylo, HDL	Structurale; activateur physiologique de la LCAT; efflux de cholestérol
apo AII	foie (intestin)	HDL	Structurale ; activateur/inhibiteur de la HL; efflux de cholestérol
apo AIV	foie, intestin	chylo, HDL	Transport reverse du cholestérol ; activateur de la LCAT ; métabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides
apo CI	foie (intestin)	chylo, VLDL, HDL	Inhibiteur physiologique de la CETP ; activateur de la LCAT ; inhibiteur de la liaison aux LDLR, LRP et VLDLR
apo CII	foie (intestin)	chylo, VLDL, HDL	Activateur physiologique de la LPL
apo CIII	foie (intestin)	Chylo, VLDL, HDL	Inhibiteur physiologique de la LPL ; inhibiteur de la captation hépatique des lipoprotéines riches en TG
apo E	foie, macrophage, cerveau	chylo, VLDL, IDL, HDL	Ligand des récepteurs LDLR et LRP

Fonctions des lipoprotéines :

CM : transport de lipides exogènes surtout des TG

VLDL : transport des lipides endogènes

LDL : transport et dépôt de cholestérol

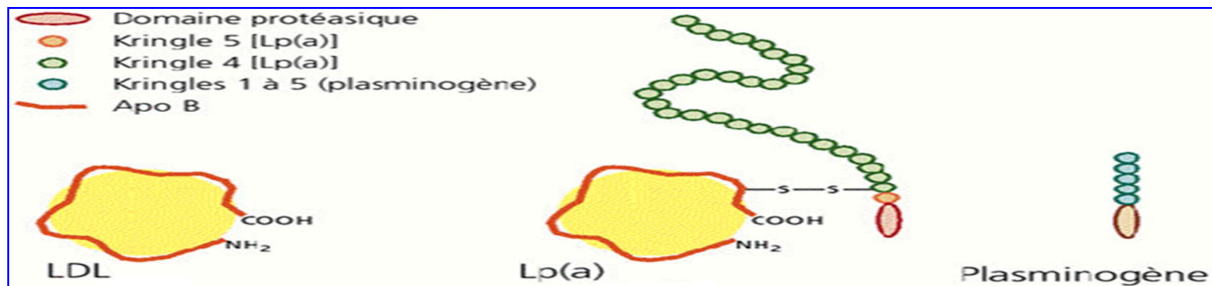
HDL : transport réverse du cholestérol.

Rq : Lp(a)

Lipoprotéine protéine anormal:

- . Sa mobilité électrophorétique est proche des VLDL
- . Sa densité est proche des HDL
- . Sa composition est proche de celle des LDL
- . 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
- . Son domaine protéasique est dépourvue d'activité

Aucun rôle physiologique n'a été attribué à la Lp (a) mais des concentrations élevées sont associées à un risque athérogène et thrombotique.



IV. Métabolisme des lipoprotéines:

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

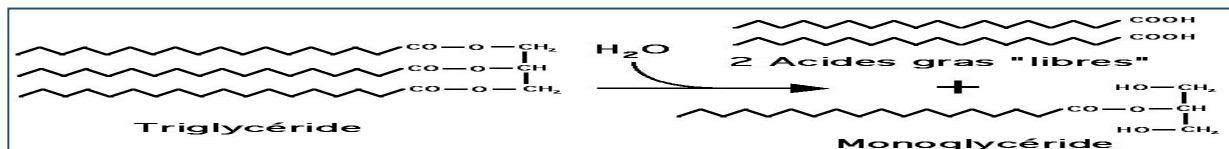
1. Les enzymes :

Lipoprotéine lipase :

-Enzyme plasmatique spécifique qui hydrolyse les TG des CM et VLDL

-L'enzyme est activé par l'Apo CII

-Synthétisée par le muscle et le tissu adipeux, elle se fixe sur l'endothélium des capillaires qui irriguent ces tissus



Lipase hépatique:

Même structure que la lipoprotéine lipase.

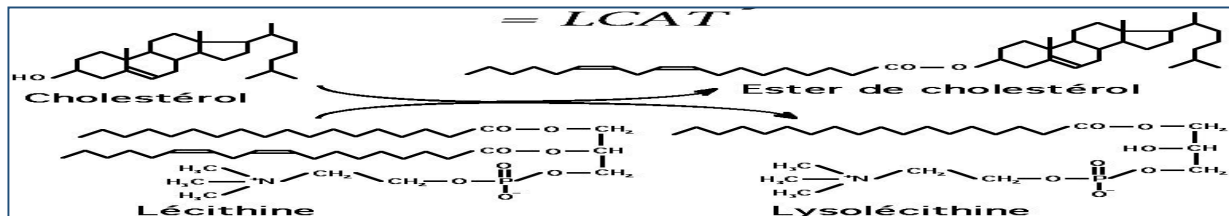
- Synthétisée par le foie
- Localisée à la surface des cellules endothéliales des capillaires hépatiques.

- Hydrolyse les HDL2 en HDL3.

Lécithine cholestérol acyl transférase:

Estérifie le cholestérol capté par les HDL → passe dans le cœur de la Lp

Activée par l'apo AI



2. Les protéines de transfert:

Echangent les lipides entre les différentes lipoprotéines dans le compartiment sanguin

CETP	HDL	transfert des esters de cholestérol, des triglycérides et des phospholipides
PLTP	HDL	transfert de phospholipides, lipopolysaccharides, diacylglycérides, cholestérol libre, α-tocophérol

3. Les récepteurs:

Récepteur LDL (B/E):

- Reconnaît l'Apo B100 et l'Apo E mais pas B48
- Régulé par le cholestérol intra cellulaire

Récepteur éboueur (scavenger):

- Exprimé par les macrophages
- Capte les LDL oxydés
- Athérosclérose!!!!

Le LRP (LDL-Receptor Related Protein)

- Reconnaît l'Apo E mais pas l'Apo B100
- Capte les résidus des chylomicrons et des VLDL

Le 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 membrane cellulaire où il peut être pris en charge par les HDL natives.

4. Absorption digestive des lipides:

Dans l'intestin les lipides sont hydrolysés par des enzymes pancréatiques donnant

principalement des mono glycérides et des Ag libres qui vont être absorbé par la bordure en brosse.

Dans l'entérocyte ces lipides sont synthétisé de nouveaux et s'associent à l'apo B48 et apoA1 pour former les chylomicrons.

Ces derniers quittent l'intestin par les vaisseaux chylifères (lymphatiques) et gagnent, via le canal thoracique, la circulation générale.

A. Métabolisme des chylomicrons (Voie exogène ou entéro-hépatique):

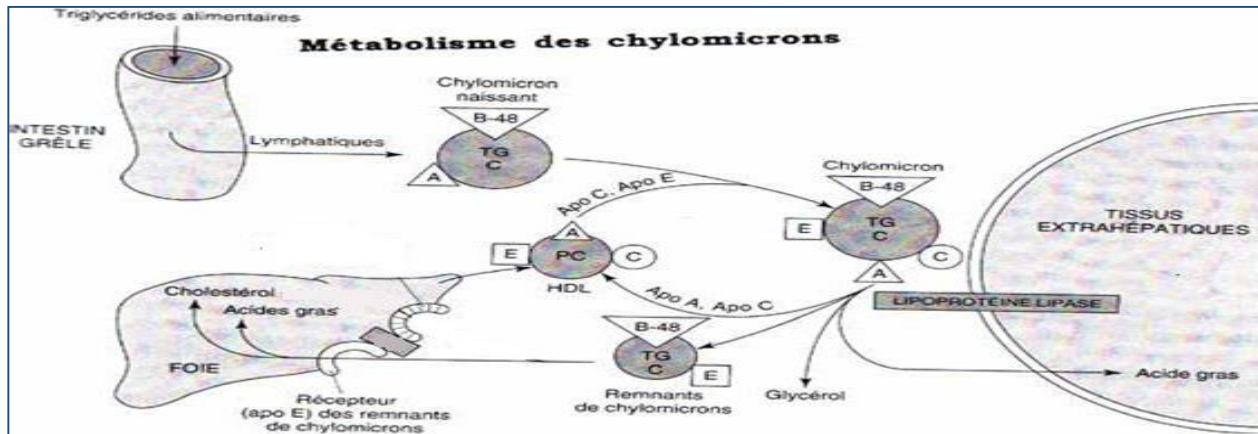
Formés dans l'entérocyte: par des TG, des PL, du CE liés aux apo B 48, AI.

Dans la circulation générale, ils reçoivent l'Apo CII et l'Apo E provenant des HDL.

Sous l'action de la lipoprotéine lipase (activée par apoCII) ils s'appauvrissent en TG.

L'apo C est restitué aux HDL et une CETP transfère du cholestérol.

La structure résiduelle est dite remnant, elle est captée par les récepteurs LRP du foie.



B. Métabolisme des LDL (voie endogène) :

Sont formés dans le foie par des TG du Chol, de l'Apo B 100 et Apo E.

Au cours de leurs transports (circulation générale) ils reçoivent l'apo CII des HDL

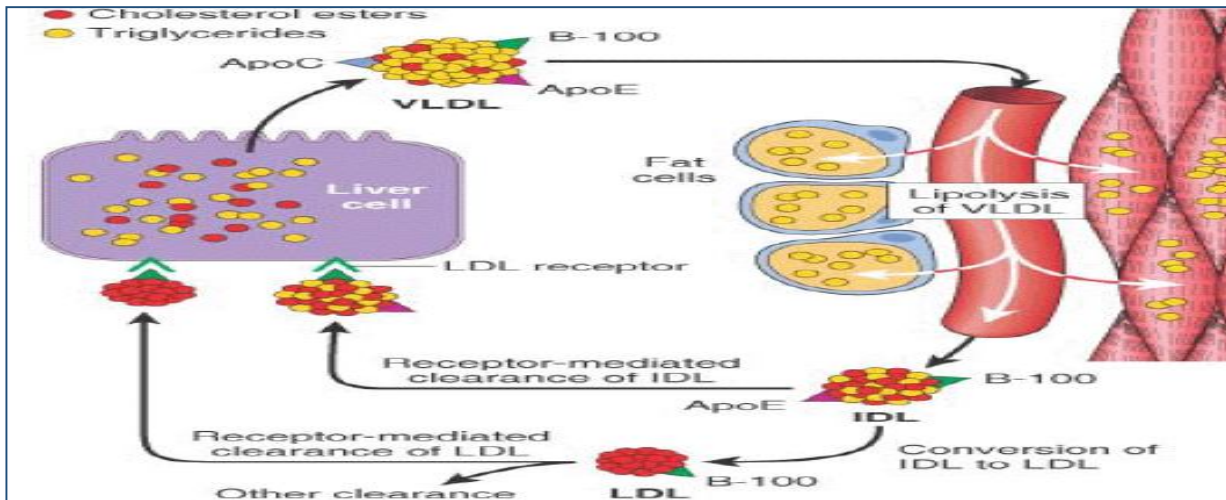
Subissent eux aussi l'action de la lipoprotéine lipase (hydrolyse les TG) et leurs apo CII et E sont restituées aux HDL.

La CETP leur transfère du cholestérol et cède des TG aux HDL

Les remnants des VLDL sont des IDL

Une partie d'entre eux est épurée par le foie grâce au LDL récepteur

L'autre partie subit l'action de la LH, ainsi appauvrit en TG mais riche en cholestérol, elle se transforme en LDL.



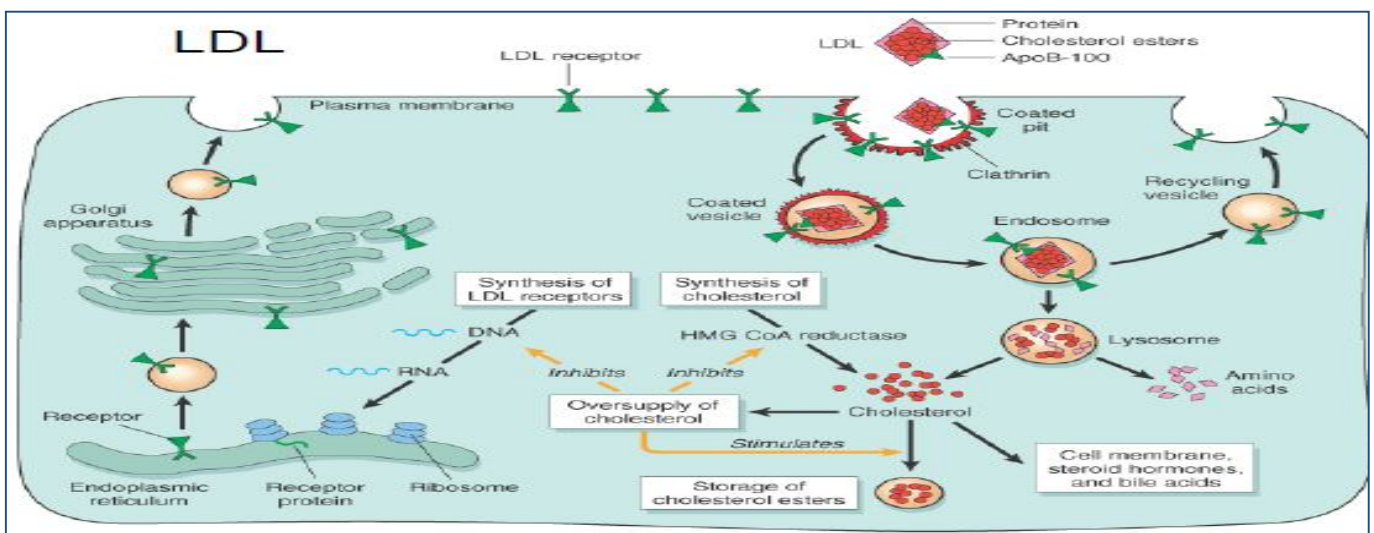
C. Métabolisme des LDL

- Issus des VLDL via les IDL par perte des Apo E et C et enrichissement en CE des HDL
- Ils sont captés par les tissus par un mécanisme impliquant la reconnaissance de l'Apo B100 par le LDL récepteur.
- Une fois fixé, le complexe (LDL+ récepteur) est internalisé
- Les lysosomes dégradent le récepteurs et l'Apo B100 en AA, et les CE sont hydrolysés 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
- 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.



D. Métabolisme des HDL : voie réverse

-Synthétisés dans le foie et l'intestin sous forme de HDL native discoïde possédant de l'Apo A1 et AII

-L'interaction de l'Apo A1 des HDL natives avec récepteur ABC-A 1 membranaire stimule export du cholestérol présent dans la cellule.

-La LCAT activée par l'Apo A1 estérifie ce cholestérol

-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.

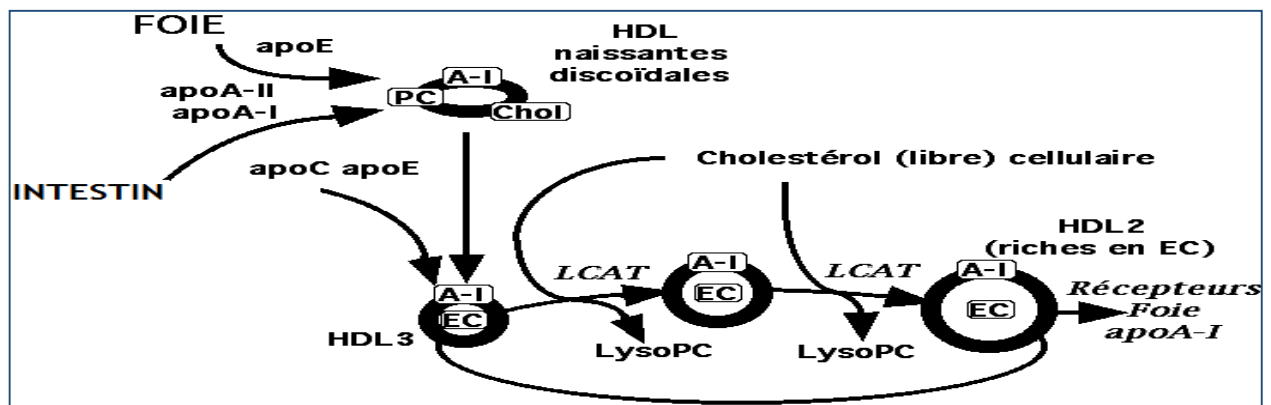
-Ils se transforment alors en **HDL 2** (contiennent du CE et des TG)

Ces HDL2 sont :

- Soit captées par le foie via des récepteurs, 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 lipase hépatique

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 (transport inverse)



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 = "antiathérogènes"