

Faculté de médecine

Laboratoire de biochimie

METABOLISME DES LIPOPROTEINES

S.A HAMMA

PLAN DU COURS

- I- INTRODUCTION
- II- CLASSIFICATION DES LIPOPROTEINES
- III- ORIGINE DES LIPIDES PLASMATIQUES
- IV- METABOLISME DES LIPOPROTEINES
 - 1- METABOLISME DES CHYLOMICRONS
 - 2- METABOLISME DES VLDL
 - 3- METABOLISME DES LDL
 - 4- METABOLISME DES HDL

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I- INTRODUCTION

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.

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).

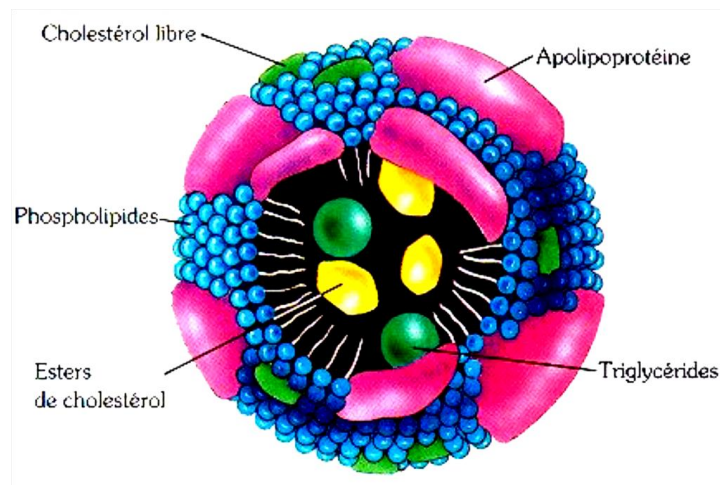


Figure 1 Composition en lipides des lipoprotéines

II- CLASSIFICATION DES LIPOPROTEINES

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 :

- 1- Les chylomicrons constitués à 90% des triglycérides d'origine alimentaire, d'apoprotéines B48 (spécifique de cette catégorie), E, A, CI, CII et CIII.
- 2- Les VLDL (Very low density lipoproteins) constitués à 60% des triglycérides d'origine endogène, d'apoprotéines B100, E, CI, CII et CIII.
- 3- Les IDL (Intermediate density lipoproteins) riches en cholestérol, triglycérides et Apo E.
- 4- Les LDL (Low density lipoproteins) constitués à 45% de cholestérol, d'apoprotéines B100 essentiellement CI, CII, CIII et E. Trois sous classes peuvent être individualisées dans un ordre croissant de densité : LDL-1, LDL-2 et LDL-3.
- 5- Les HDL (High density lipoproteins) sont composés pour moitié des protéines dont les apolipoprotéines A1 et AII essentiellement. Elles peuvent être séparées selon leur densité en HDL2 et HDL3.

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. Une concentration élevée de Lp(a) semble être un facteur indépendant de risque cardiovasculaire.

	Protéines	TG	Chol	PL
Chylomicrons	1%	85%	7%	7%
β Lp: LDL	25%	10%	45%	20%
pré β Lp: VLDL	10%	60%	20%	10%
α Lp: HDL	50%	10%	20%	20%

Figure 2 Composition en lipides des lipoprotéines

III- ORIGINE DES LIPIDES DES LIPOPROTEINES

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

1- Apports lipidiques endogènes

La synthèse endogène des triglycérides est effectuée dans le foie à partir du glucose et des acides gras libres libérée par l'adipocyte puis transportés par la sérumalbumine jusqu'au foie. Le cholestérol peut être synthétisé à partir de l'acétylCoA.

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.

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.

IV- METABOLISME DES LIPOPROTEINES

1- Métabolisme des chylomicrons

- Les chylomicrons (*Figure 3*) 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 remnants qui en sont issus) 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 plasmatique, activée par l'apo C-II :

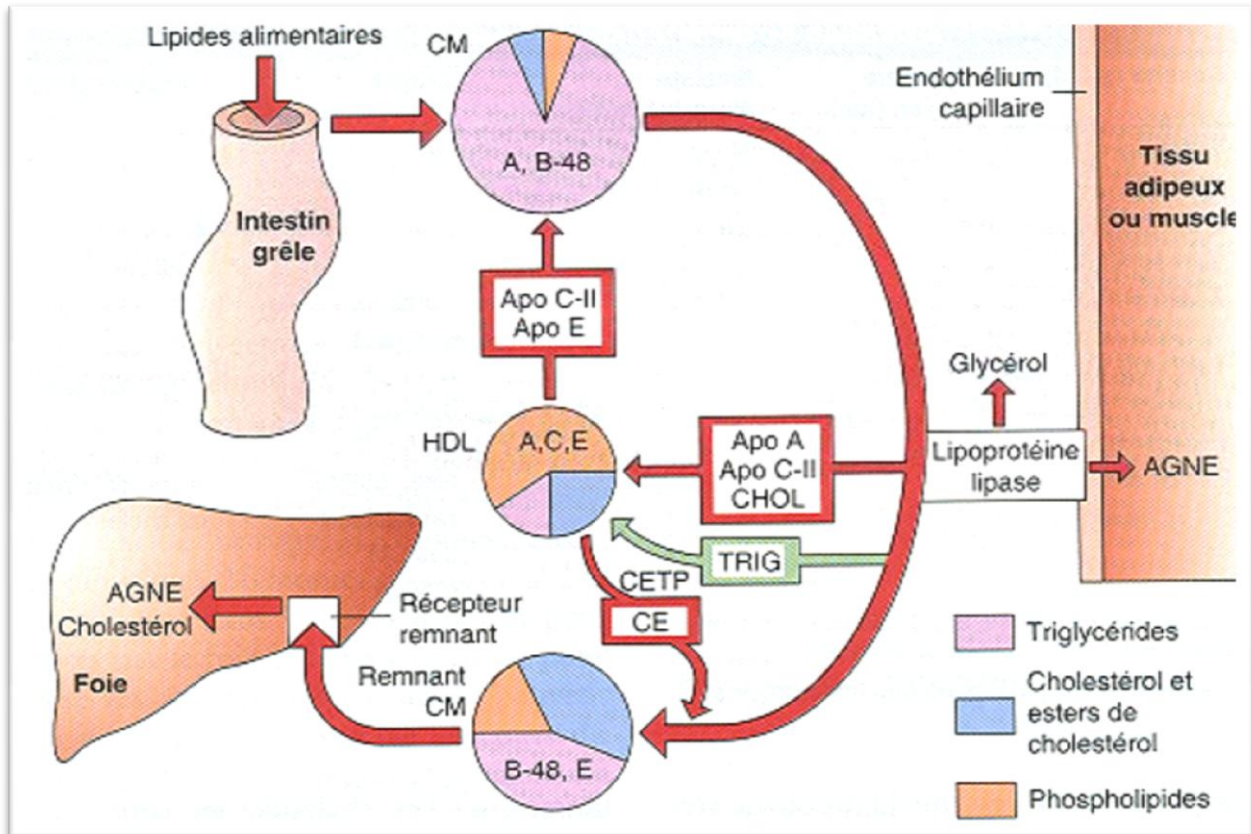
- En glycérol, qui gagne le foie où il sera phosphorylé en glycérol-3 phosphate (accepteur de groupements acyles ou substrat de la néoglucogénèse).
- Et en acides gras qui sont soit captés par les cellules (utilisés comme source d'énergie ou, après réestérification en triglycérides, comme réserve énergétique), 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 grâce à la CETP (cholestérol ester transfer protein), ils s'enrichissent de façon absolue, en esters de cholestérol et s'appauvrissent en triglycérides.
 - Et des apolipoprotéines, ils restituent l'apo C et donnent l'apo A (l'apo A-I active la LCAT au sein des HDL).
- 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 cellulaire, les acides gras sont réestérifiés en triglycérides 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).



CM : Chylomicrons

CE : Esters de cholestérol

CETP : Cholestérol ester transfer protein

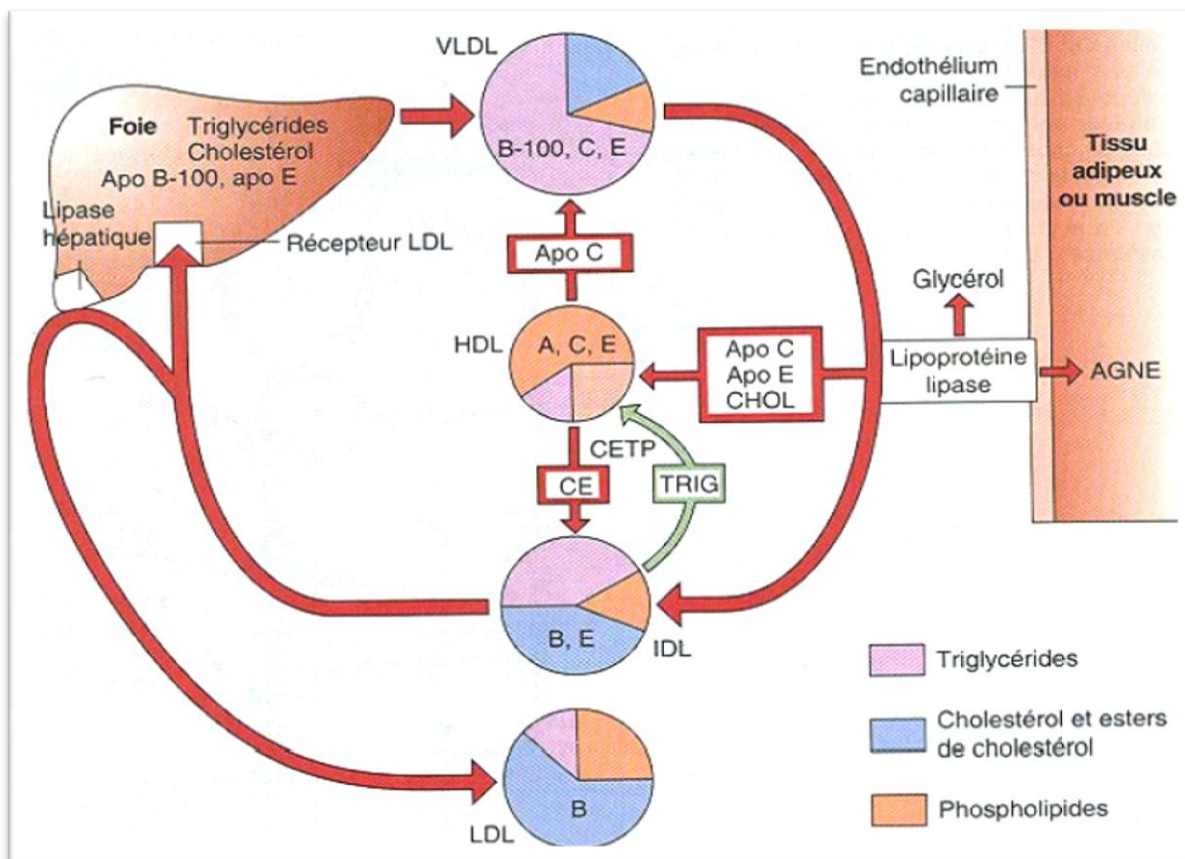
AGNE : Acides gras non estérifiés

Figure 3 Métabolisme des chylomicrons

2 - Métabolisme des VLDL

- La synthèse des VLDL (Figure 4) 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 d'abord en apo E (ligand du récepteur hépatique des LDL qui en sont issus) et en apo C-II (nécessaire à l'activité de la lipoprotéine lipase LPL) en provenance des HDL.
- 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 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 cholestérol.

- Les IDL échangent avec les HDL :
 - Des lipides grâce à la CETP, ils s'enrichissent de façon absolue, en esters de cholestérol et s'appauvrissent en triglycérides.
 - Et des apolipoprotéines, ils restituent l'apo C et donnent l'apo A.
 - 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 lipase hépatique (LH ou triglycéride lipase hépatique) dont la structure est homologue de celle des LPL mais qui est exclusivement synthétisée par les cellules hépatiques. La LH permet la transformation des IDL en LDL.
- 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.



CE : Esters de cholestérol
 CETP : Cholestérol ester transfér protein
 AGNE : Acides gras non estérifiés

Figure 4 Métabolisme des VLDL

3- Métabolisme des LDL

- Les LDL sont les principaux transporteurs de cholestérol, principalement sous sa forme estérifiée du foie vers les cellules périphériques. Leur reconnaissance par leurs apo B100 se fait au niveau des récepteurs LDL. Cette captation bien que principalement hépatique, a lieu aussi dans toutes les cellules de l'organisme (*Figure 5*).
- La reconnaissance est suivie par l'internalisation et la dégradation lysosomale, avec libération de cholestérol libre.
- Les récepteurs LDL sont saturables et soumis à un contrôle négatif sous l'effet de l'augmentation du cholestérol intracellulaire.
- Lorsque les LDL sont oxydées au cours de leur transport plasmatique, elles ne peuvent plus être reconnues par les récepteurs 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.

4- Métabolisme des HDL

- Les HDL assurent le transport reverse du cholestérol des tissus périphériques vers le foie (figure 6).
- 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), de l'apo E et de l'apo C (apo C-II en particulier). 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 des apolipoprotéines : elles donnent à ces lipoprotéines des apo C et apo E et reçoivent des apo A.
- Elles s'enrichissent en molécules de cholestérol qu'elles soustraient aux cellules périphériques et aux lipoprotéines chylomicrons et les VLDL. La Lécithine Cholestérol Acyl-Transférase (LCAT) estérifie le cholestérol qui migre au centre des HDL discoïdales les transformant en HDL3 sphériques. Les HDL3 à leur tour sont capables de capter des molécules de cholestérol membranaire et après nouvelle action de la LCAT se transforment en édifices de plus en plus riches en esters de cholestérol. Les HDL2 ainsi obtenues ont une densité plus légère et un diamètre plus grand que les HDL3.
- Les esters de cholestérol sont transférés des HDL2 aux différentes particules résiduelles, en échange de triglycérides, par action de la CETP.
- Les HDL2 enrichies en triglycérides, sont reconverties en HDL3 sous l'action hydrolysante de la triglycéride lipase hépatique, localisée au niveau de l'endothélium des capillaires hépatiques. Quelques particules HDL2 sont captées par le foie, par l'intermédiaire de récepteurs qui reconnaissent l'apo A-I présente dans la structure des HDL.
- Le cholestérol ainsi retourné au foie est éliminé dans la bile ou dégradé en acides biliaires.

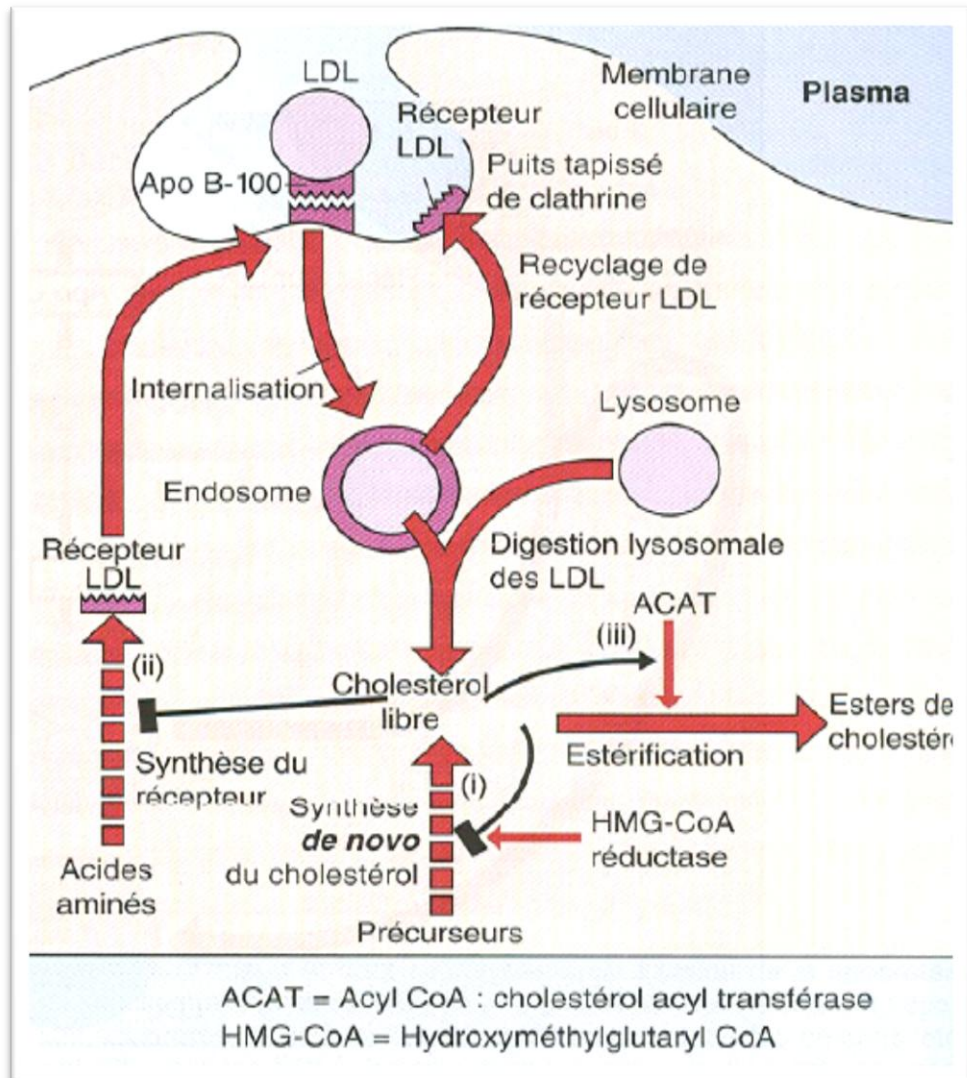


Figure 5 Métabolisme des LDL

