

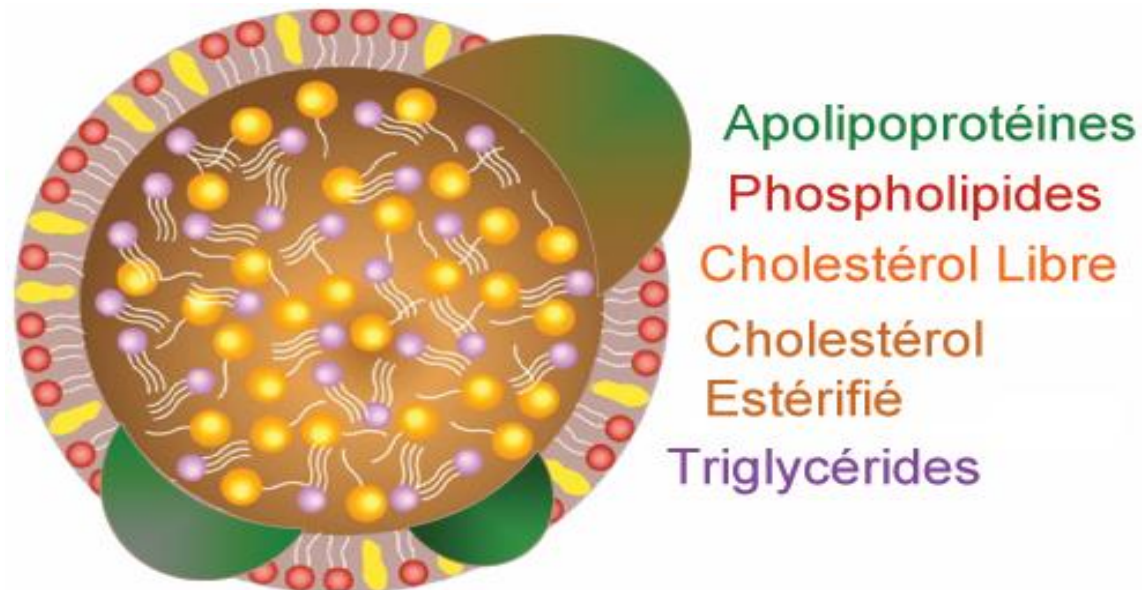


# Métabolisme des lipoprotéines

Pr Nachi.M  
Année universitaire 2019-2020

# Introduction

- Les lipides sont insolubles en milieu aqueux.
- Dans le sang: transportés sous forme d'une association moléculaire lipoprotéique soluble : **Lipoprotéines**
  - (triglycérides, cholestérol, Phospholipides + protéines).
  - **NB :Acides gras libres transportés par l'albumine**



# Lipoprotéines

## Edifices Moléculaires Complexes

### Cœur/Noyau

lipides apolaires de part leur composition en cholestérol estérifié et triglycérides.

**Cholestérol Estérifié**

**Triglycérides**

**Hydrophobe**

### Surface

**Apolipoprotéines**

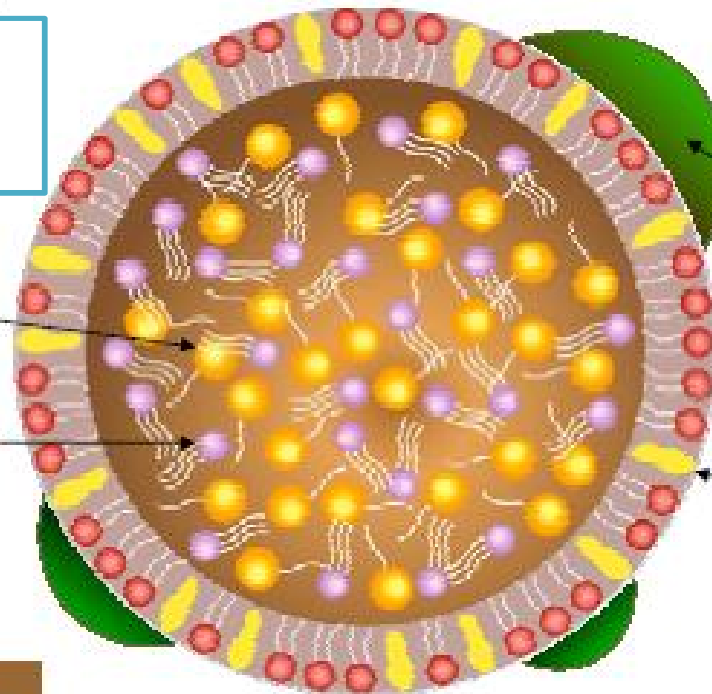
« assurent la solubilité, la stabilité de la M moléc et en contrôlent le métabolisme », de phospholipides et de cholestérol libre.

**Phospholipides**

**Cholestérol Libre**

**Amphiphile**

(hydrophile et hydrophobe à la fois)



# CLASSIFICATION :

- L'hétérogénéité des Lipoprotéines définit plusieurs critères utilisés pour les classer selon leur propriétés physico-chimiques : mobilité électrophorétique, masse moléculaire, taille et densité.

En générale: **Selon 2 critères :**

- **La densité.**
- **La mobilité électrophorétique.**

# 1- Classification selon la densité : en fonction de la taille

Les chylomicrons

200 → 100 nm

VLDL : Very Low Density Proteins 70 → 30 nm

Lipoprotéines de très basse densité

IDL : Intermediate Density Proteins

Lipoprotéines de densité intermédiaire

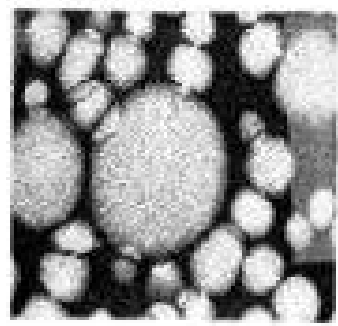
LDL : Low Density Proteins 25 → 20 nm

Lipoprotéines de basse densité

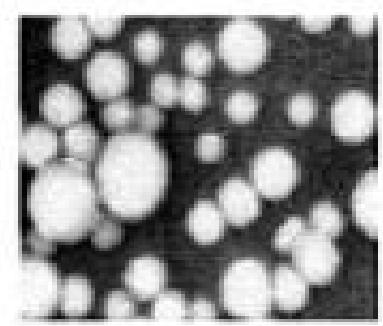
HDL : High Density Proteins 11 → 8 nm

Lipoprotéines de haute densité

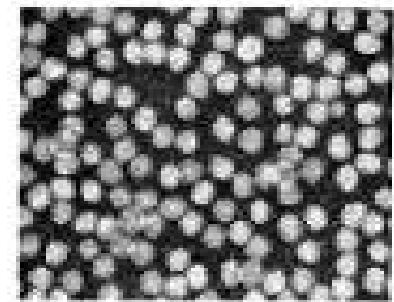
Chylomicrons



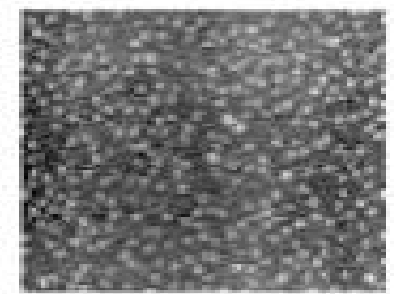
VLDL



LDL



HDL



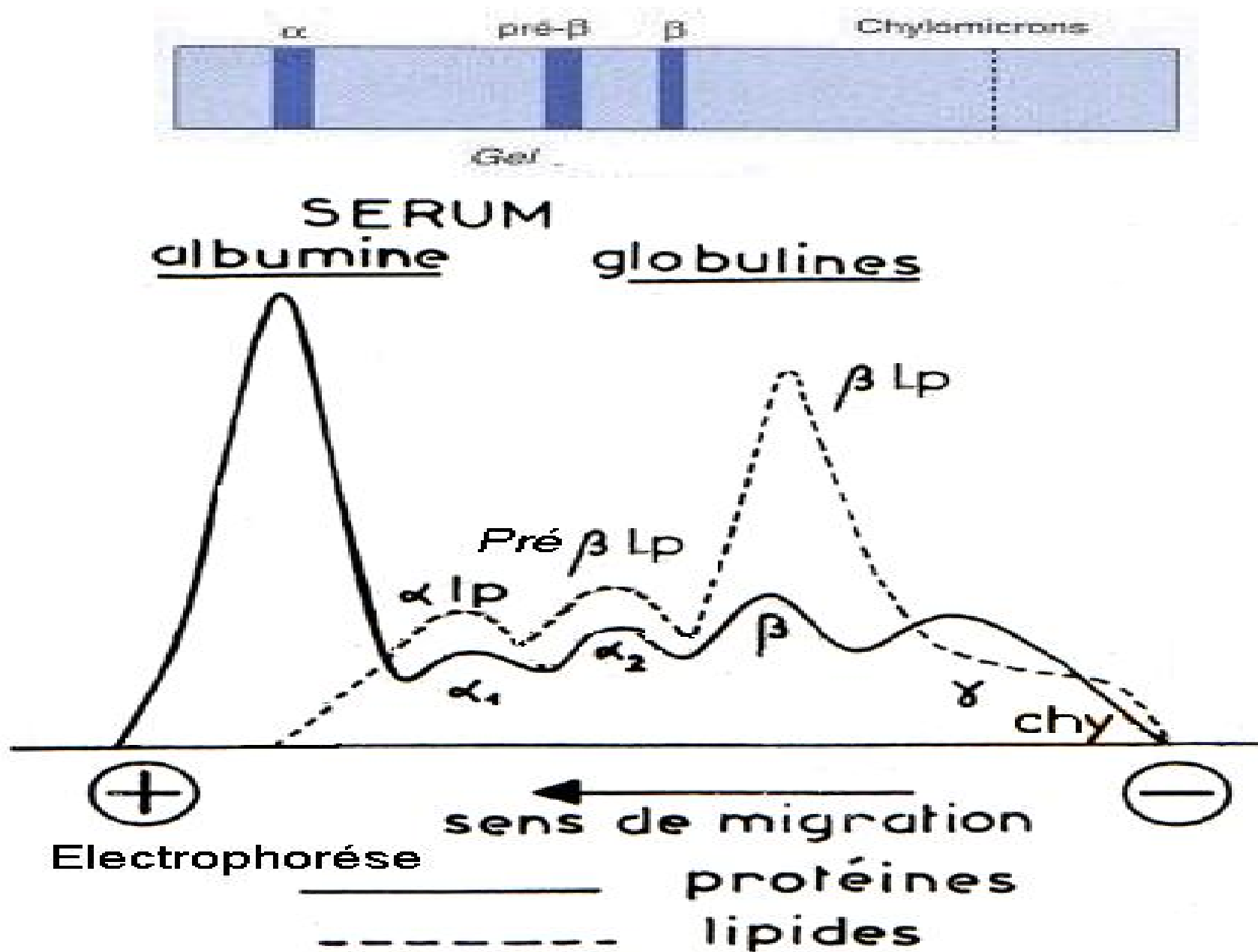
## 2- Selon leur mobilité électrophorétique

Par ordre de mobilité décroissante, sont retrouvés

- Les  $\alpha$ -lipoprotéines (HDL),
- Les pré  $\beta$ -lipoprotéines (VLDL),
- Les  $\beta$ -lipoprotéines (LDL)
- Les chylomicrons qui, normalement, restent au niveau du dépôt.

NB : les chylomicrons ne sont pas retrouvés dans un sérum à jeun leur présence signe une pathologie .

## 2- Selon leur mobilité électrophorétique :



### 3- Classification selon les Principales classes de lipides portées par les lipoprotéines

- **Chylomicrons**: Triglycérides exogènes (en périodes post prandiales)
- **VLDL**: Triglycérides Endogènes
- **LDL**: Cholestérol ( vers les cellules )
- **HDL**: Phospholipides + cholestérol( vers le foie )



# CARACTERISTIQUES DES LIPOPROTEINES

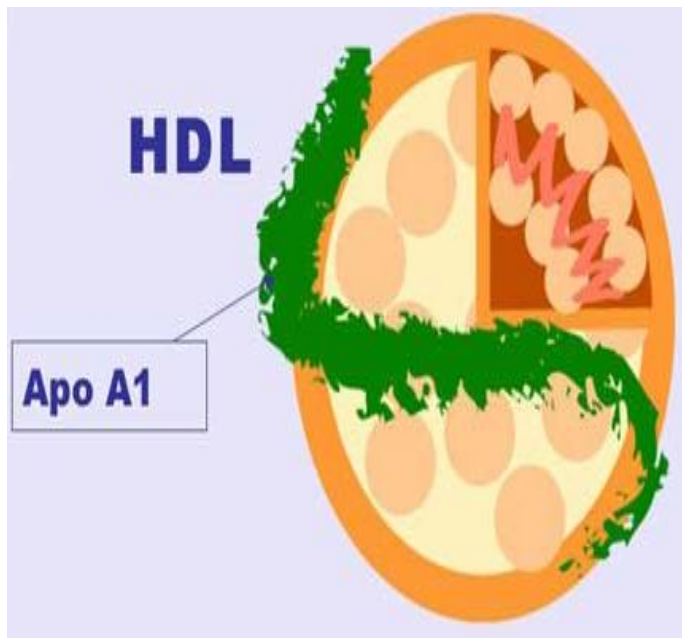
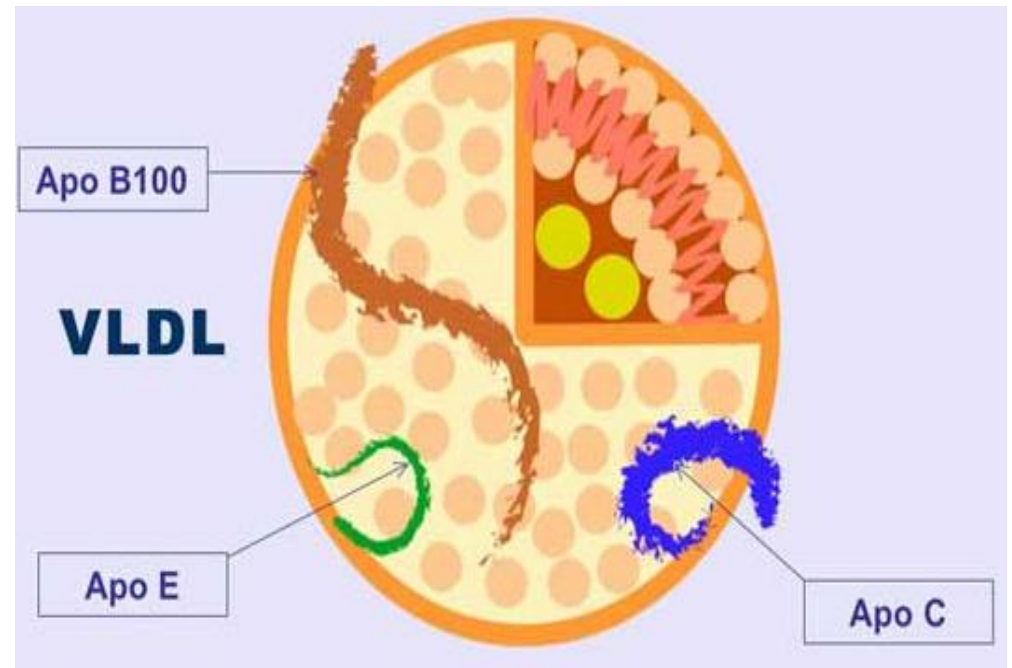
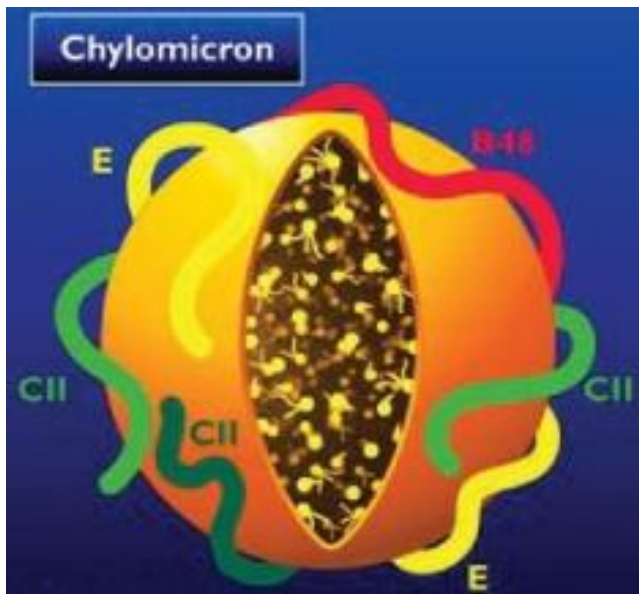
	chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Diamètre	$10^2-10^3$	30-70	15-25	6-15
Densité	$< 0,94$	$0,94 < d < 1,006$	$1,006 < d < 1,063$	$1,063 < d < 1,27$
Mobilité électrophorétique	DEPOT	PRE $\beta$	$\beta$	$\alpha$
Lipides	98% TG=87% CH=3%	90% TG=60% CH=17%	78% TG=10% CH=45%	48% TG=6% CH=17%
Proteines	2%	10%	22%	52%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

# Les apolipoprotéines

- La partie protéique des lipoprotéines est appelée **apolipoprotéine**.
- **Un rôle structural** : elles assurent la cohésion du complexe lipidique et sa solubilisation lors du transport des sites de synthèse vers les sites d'utilisation;
- **Un rôle métabolique** :
  - Dans la reconnaissance des lipoprotéines par les sites récepteurs
  - Dans l'activation ou inhibition d'enzymes impliquées dans le métabolisme des lipoprotéines.

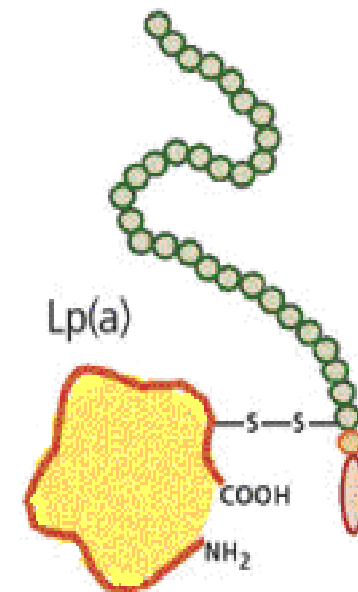
Il existe 10 classes d'apoprotéines en plus d'une apo a

<u>apoprotéines</u>	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 TG exogène
B 48	intestin	28 -chylomicron	empaquetage des TG exogènes
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



## Lipoprotéine particulière **Lp(a)**

- LDL circulantes + apoprotéine (a)  
(apoprotéine (a) synthétisée par le Foie  
liée par un pont disulfure à l'apo B100 )
- Rôle physiologique inconnu.
- Très athérogène et thrombogène



# Les acteurs du métabolisme des lipoprotéines

1. Les apolipoprotéine
2. Les enzymes lipolytiques
3. Les protéines de transfert
4. Les récepteurs cellulaires

Agissent de concert afin de permettre le transport et la distribution des lipides

# Les apoprotéines

## Les Petites Apolipoprotéines :

**A (A1), C (C2,C3), E**

**PM < 100 kD**

**Echangeables**

## L'Apolipoprotéine B

**PM > 500kD**

**Non Echangeable**

# Les Enzymes lipolytiques

Trois enzymes jouent un rôle central dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques:

1. La lipoprotéine lipase,
2. La lipase hépatique,
3. La lécithine-cholestérol-acyl-transférase.

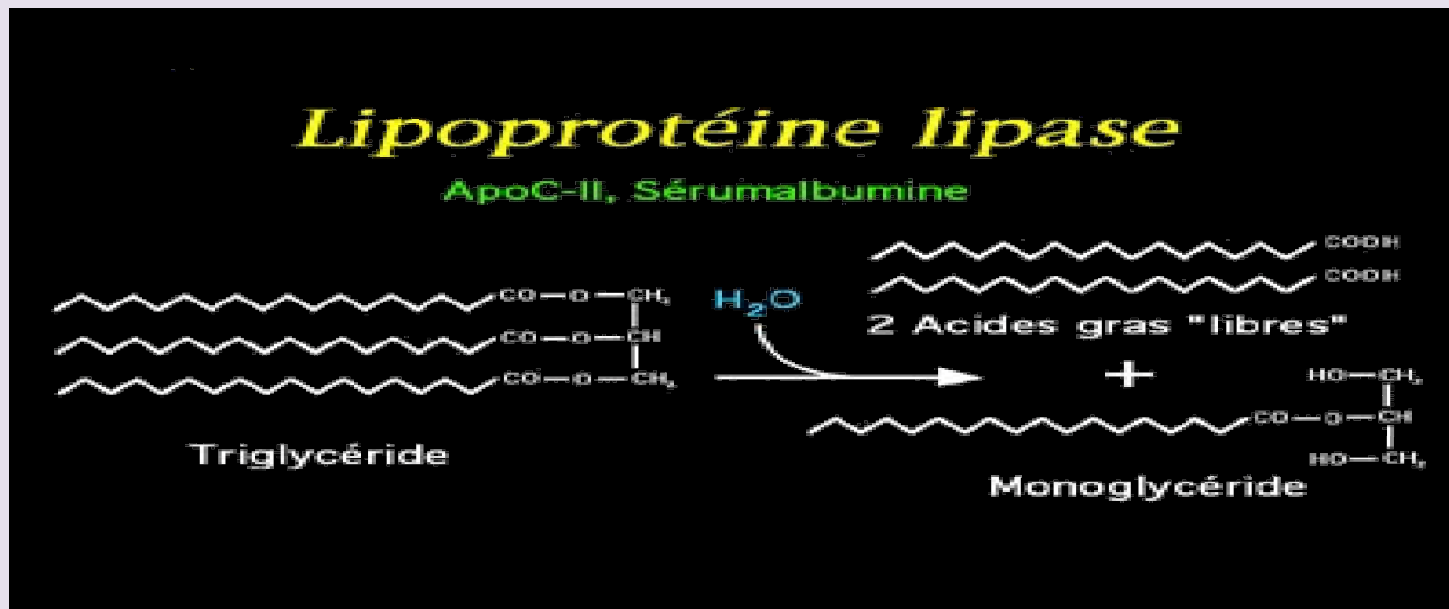


# La lipoprotéine lipase (LPL)

- Elle catalyse l'hydrolyse des TG situés dans les chylomicrons et les VLDL.
- L'apolipoprotéine C-II est un cofacteur activateur de LPL.

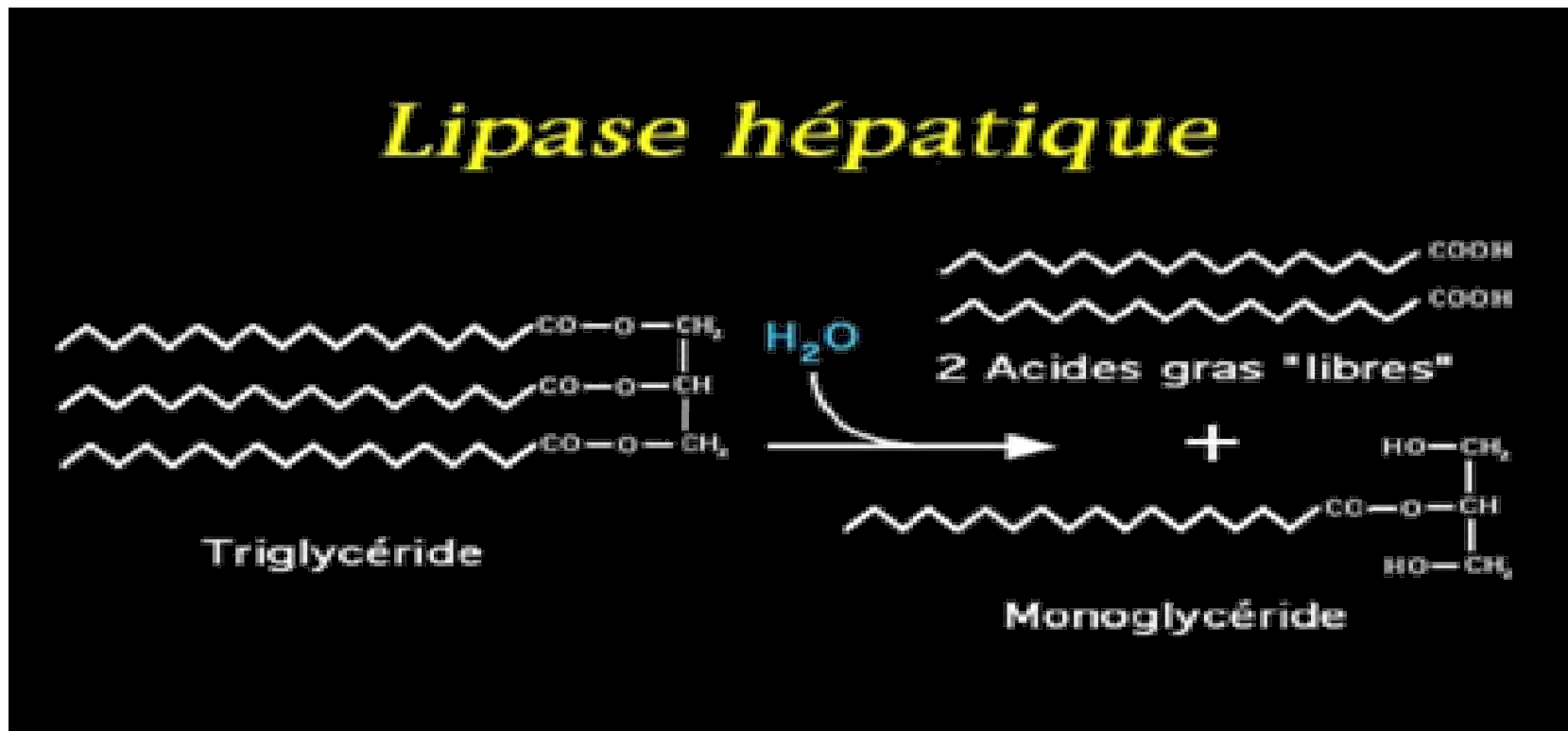
CIII agit comme inhibiteur.

- Les AG libérés par la LPL sont captés par les tissus utilisateurs.



# La lipase hépatique

Dans le foie une autre lipase hydrolyse les glycérides des lipoprotéines IDL et HDL.



# La Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase (LCAT)

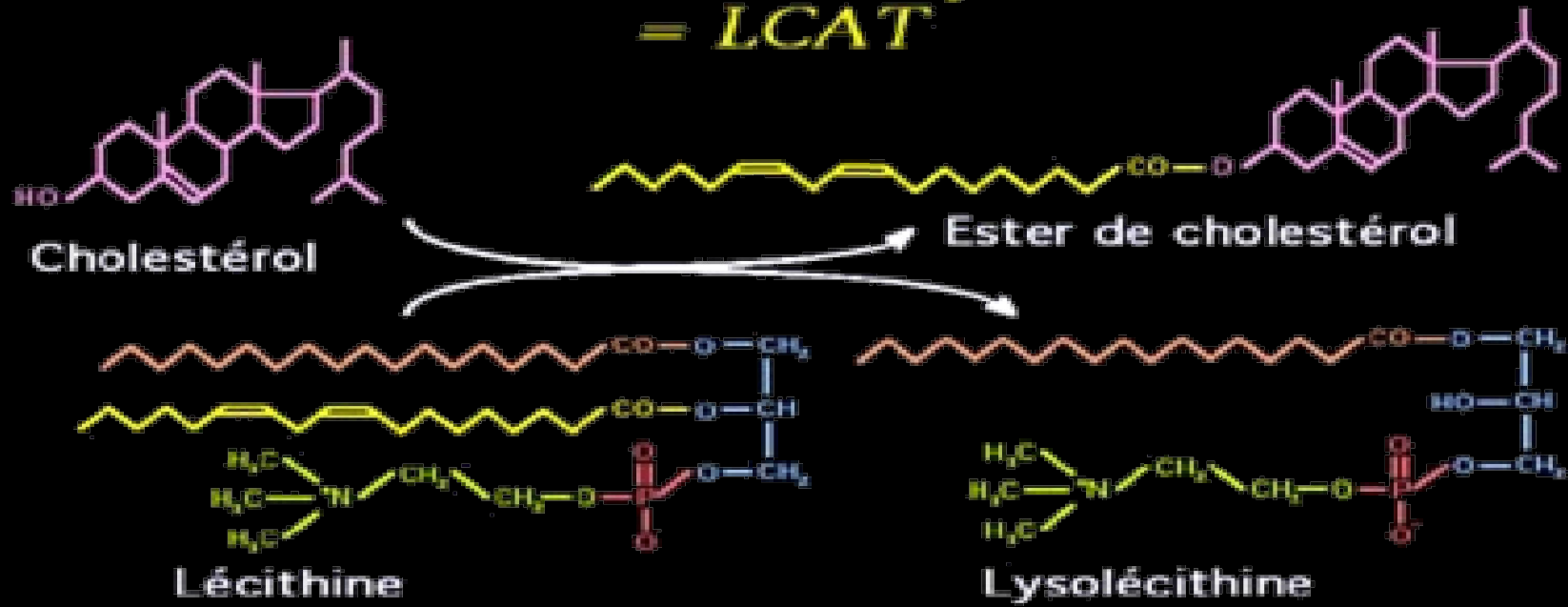
Synthétisée par le foie.

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.

# Lécithine Cholestérol Acyl Transférase = LCAT



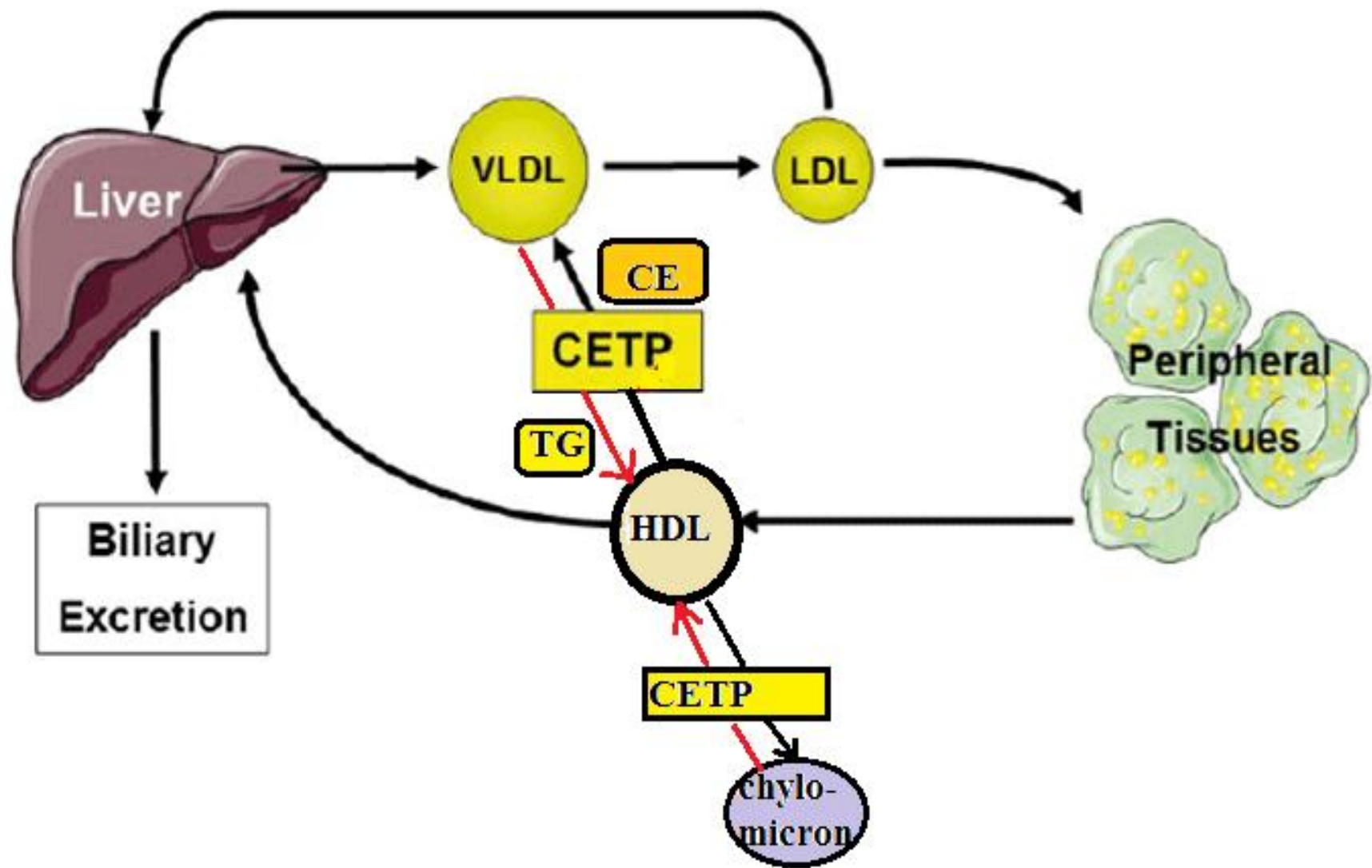
# Les protéines de transfert

Dans le compartiment sanguin, les lipides des lipoprotéines sont échangés entre les différentes lipoprotéines.

Des protéines de transfert assurent ces échanges.

# La 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.



## La PLTP (Phospholipid Transfer Protein)

- Assure le transfert rapide et spécifique des phospholipides entre les lipoprotéines.



# La MTP (Microsomial Triglyceride Transfert Protein)

- Contrairement à la CETP et à la PLTP présentes dans le compartiment sanguin, elle est intracellulaire.
- Elle assure, dans les tissus de synthèse des lipoprotéines (foie et intestin) la formation intracellulaire des lipoprotéines riches en triglycérides « VLDL et chylomicrons »

# Les récepteurs cellulaires

- Des récepteurs cellulaires permettant le captage des lipoprotéines ont été mis en évidence.

## Le récepteur des LDL (récepteur de l'apo 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 B et l'apo E des LDL et IDL. L'apo B48 n'est pas reconnue 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.

# Le 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.
- **Le LRP reconnaît l’apo E mais pas l’apo B100.**

## Les récepteurs "poubelle" ou Récepteurs "scavenger"

- De classe A sont essentiellement présents sur les macrophages.
- Il en existe différents types qui peuvent capter les LDL essentiellement lorsqu'elles sont modifiées par des phénomènes d'oxydation.

- 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**

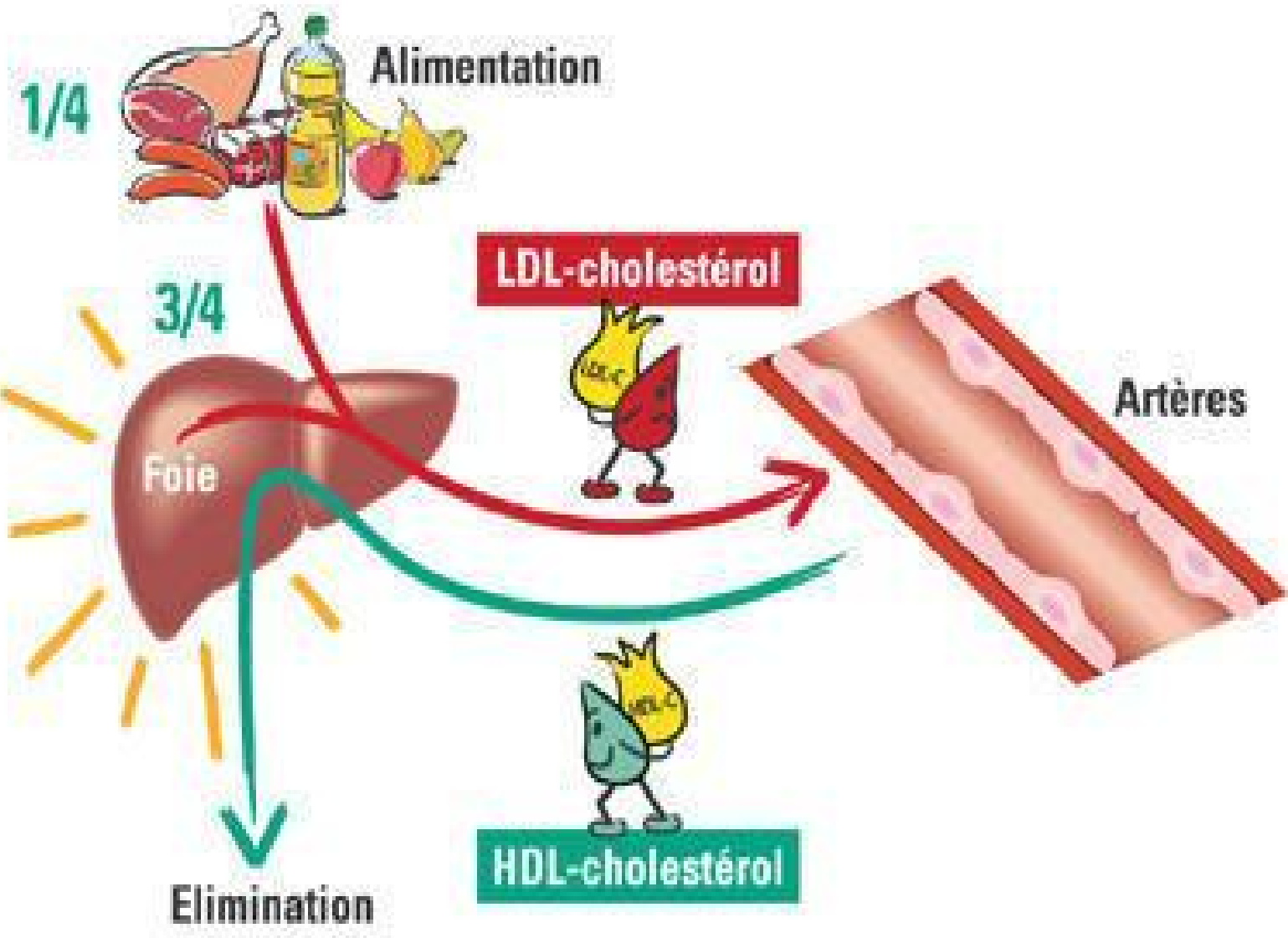
## Le récepteur " scavenger " de classe B et de type 1 (SR-B1)

- 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 circulation.

## Le récepteur ABC-A1

- Récepteur permettant aux HDL naissantes de capter le cholestérol libre des cellules des parois artérielles et des macrophages. Il s'agit d'un transporteur transmembranaire dépendant de l'ATP.





# Le métabolisme des lipoprotéines

# 1- Métabolisme des chylomicrons

- ***Formés dans l'entérocyte :***

Formés par des triglycérides apportés par l'alimentation , des phospholipides, du cholestérol estérifiée liés aux **apo B 48, AI, AIV**

**Apo B48 : constitutive , spécifique**

**Apo AI: activateur de LCAT**

- ***Quittent l'intestin*** et gagnent la circulation générale

- ***dans le sang:*** ils reçoivent des **apo C** et **apo E** provenant des HDL.

**APO C** : pour activer et inhiber la lipoprotéine lipase

**APO E** : pour être recaptés par les récepteurs LRP au niveau du foie

- ***Arrivés aux tissus périphériques*** Subissent l'action de la lipoprotéine lipase au niveau des muscles , tissus adipeux

Perdent leur AG

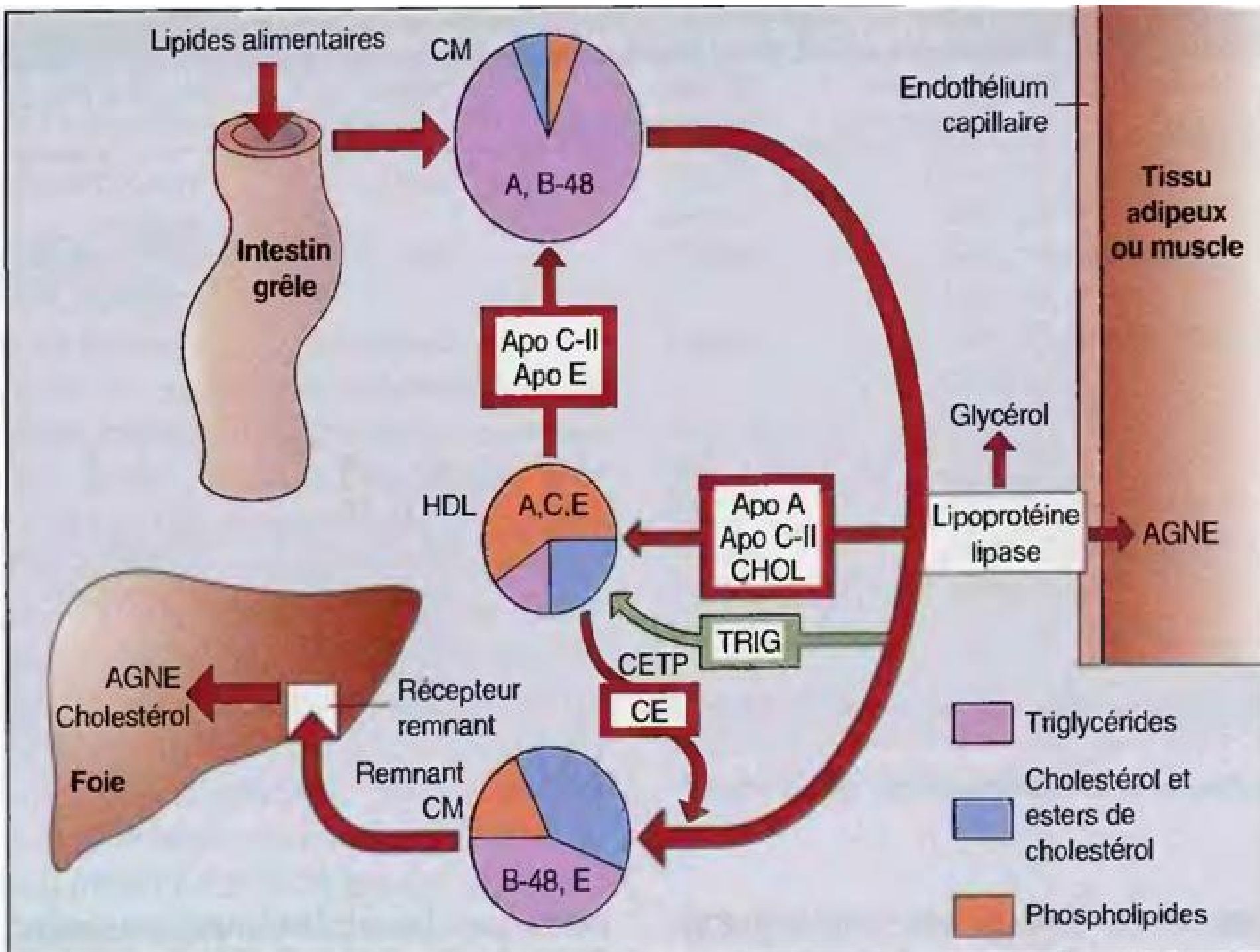
Perdent les apo C

Se transforment en **Remnants** ou restes de chylomicrons

- Les remnants échangent **les TG** avec les HDL contre le **Cholestérol estérifié** grâce à la **CETP**
  
- *au niveau du foie :*

Les remnants seront captés par les **LRP** du foie ou **recepturs B/E**

**Rôle des chylomicrons** = transporteurs de TG exogènes



## 2- : Métabolisme des VLDL/LDL

### *Sont formés dans le foie*

Constitués de lipides (TG synthétisés dans le foie et ceux qui sont récupérés et de Cholestérol), d'une Apo **B 100** et des **Apo E**.

Sont libérés dans les vaisseaux capillaires.

#### ▪ *Dans la circulation sanguine*

Reçoivent des **apo C** provenant des HDL.

Subissent l'action de la lipoprotéine lipase au niveau des tissus périphériques consommateurs .

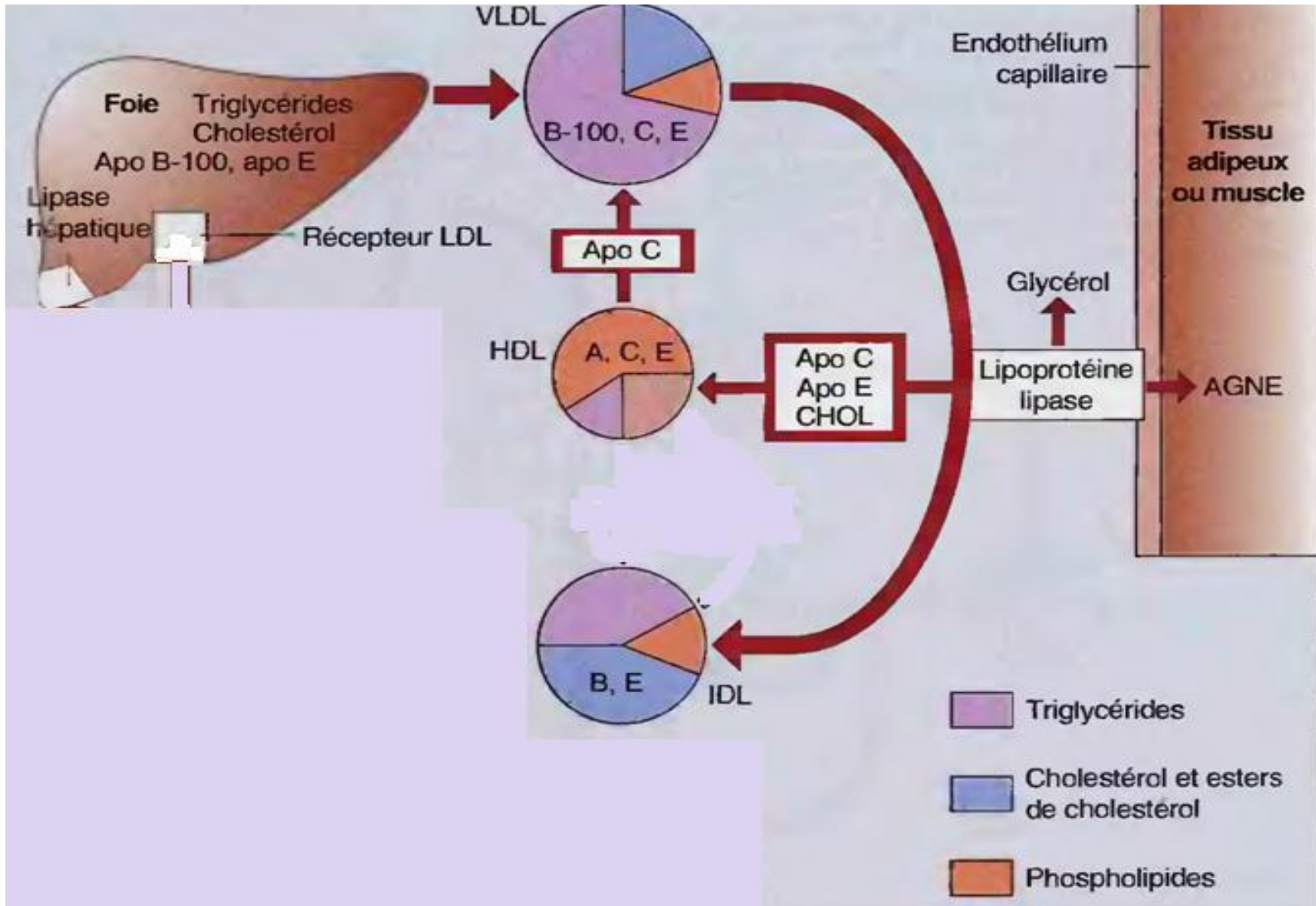
Perdent leur AG

Perdent les apo C

Se transforment en **IDL** « lipoprotéine de densité intermédiaire »

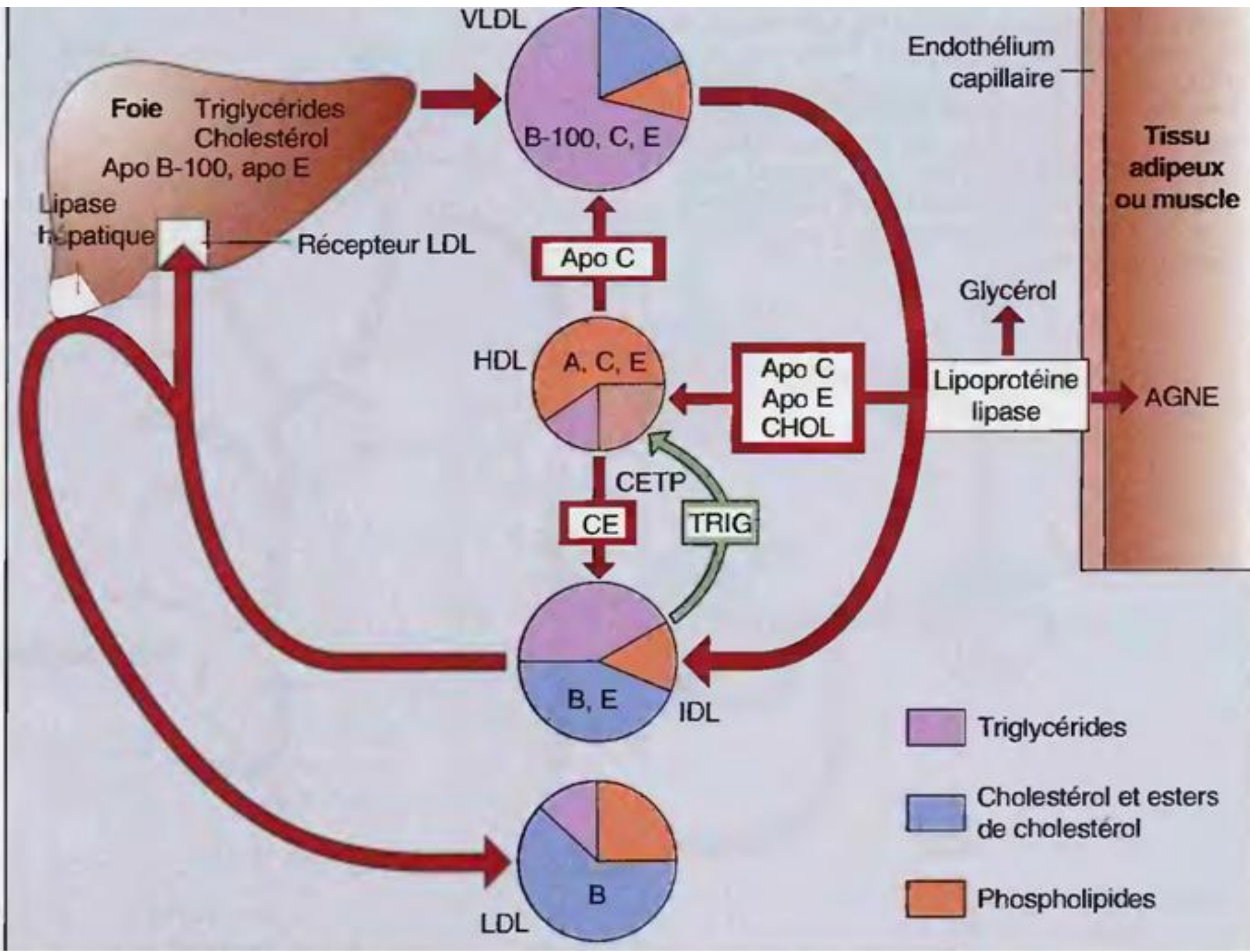
**Rôle des VLDL = transporteurs de TG endogènes**





## *Le devenir des IDL*

- Une partie des IDL va se fixer au LDL-récepteur hépatique (B/E) : elles sont recaptées et épurées par le foie.
- Une partie s'enrichit en CE en échange des triglycérides avec les HDL , perd l'Apo E et se transforme **en LDL. Lipoprotéine de basse densité**



## 3- le métabolisme des LDL

Les LDL prennent naissance dans les vaisseaux sanguin à partir des VLDL via les IDL par perte des Apo E et C et par enrichissement en CE à partir des HDL

*Au niveau des tissus :*

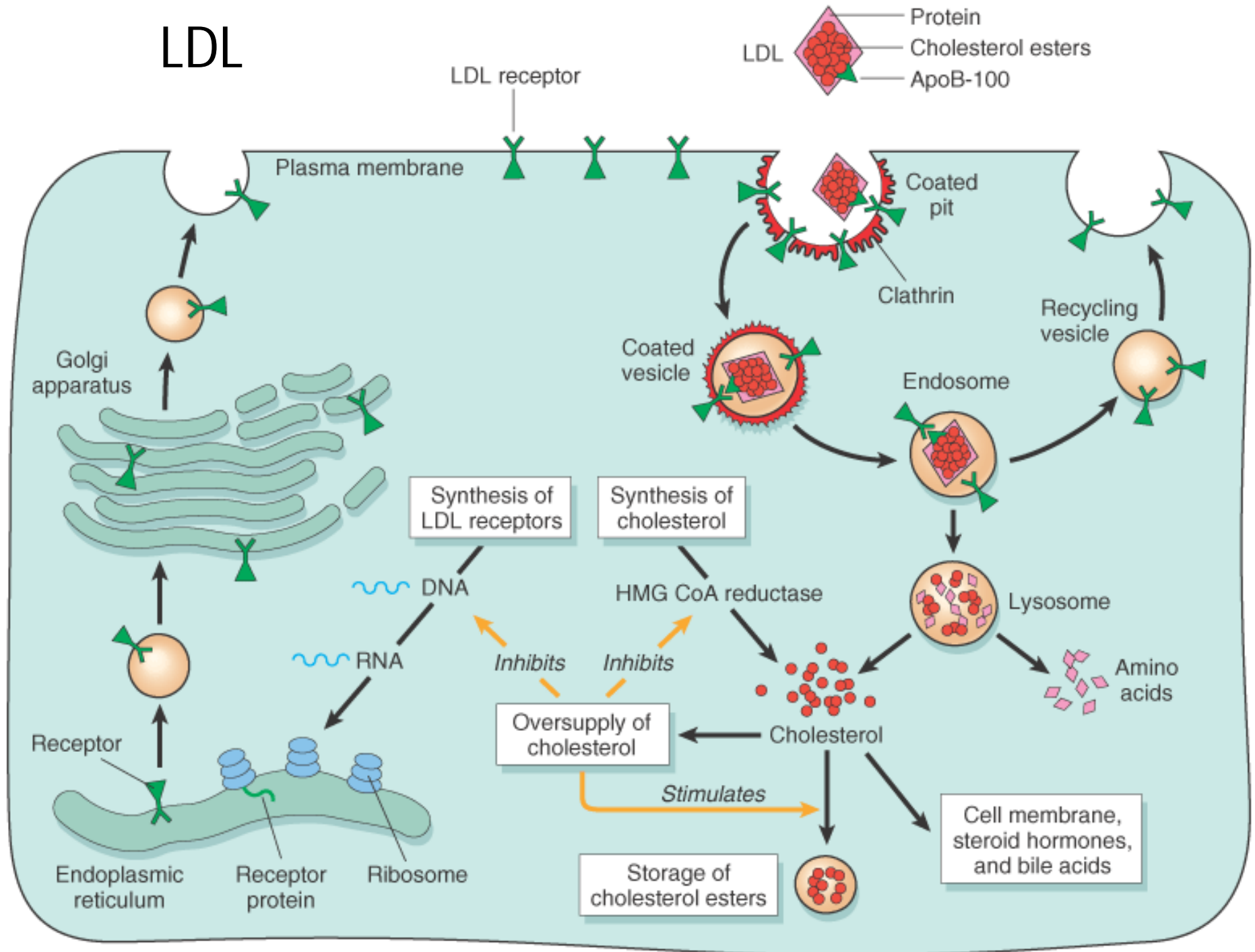
se fixent sur les LDL récepteurs membranaires, sont internalisés ( par endocytose) sous forme de complexe (Apo B100 et récepteur B/E)

L'Apo B100 et le récepteur sont dégradés en acides aminés qui seront recyclés dans la cellule.

Le cholestérol libéré dans le cytoplasme servira aux synthèses cellulaires (intégration dans la membrane plasmique, synthèse des hormones stéroïdes etc...)

**Rôle des LDL = Transport du cholestérol du foie vers les tissus périphérique.**

# LDL



## 4- Métabolisme des HDL

### *Synthétisés dans le foie et l'intestin*

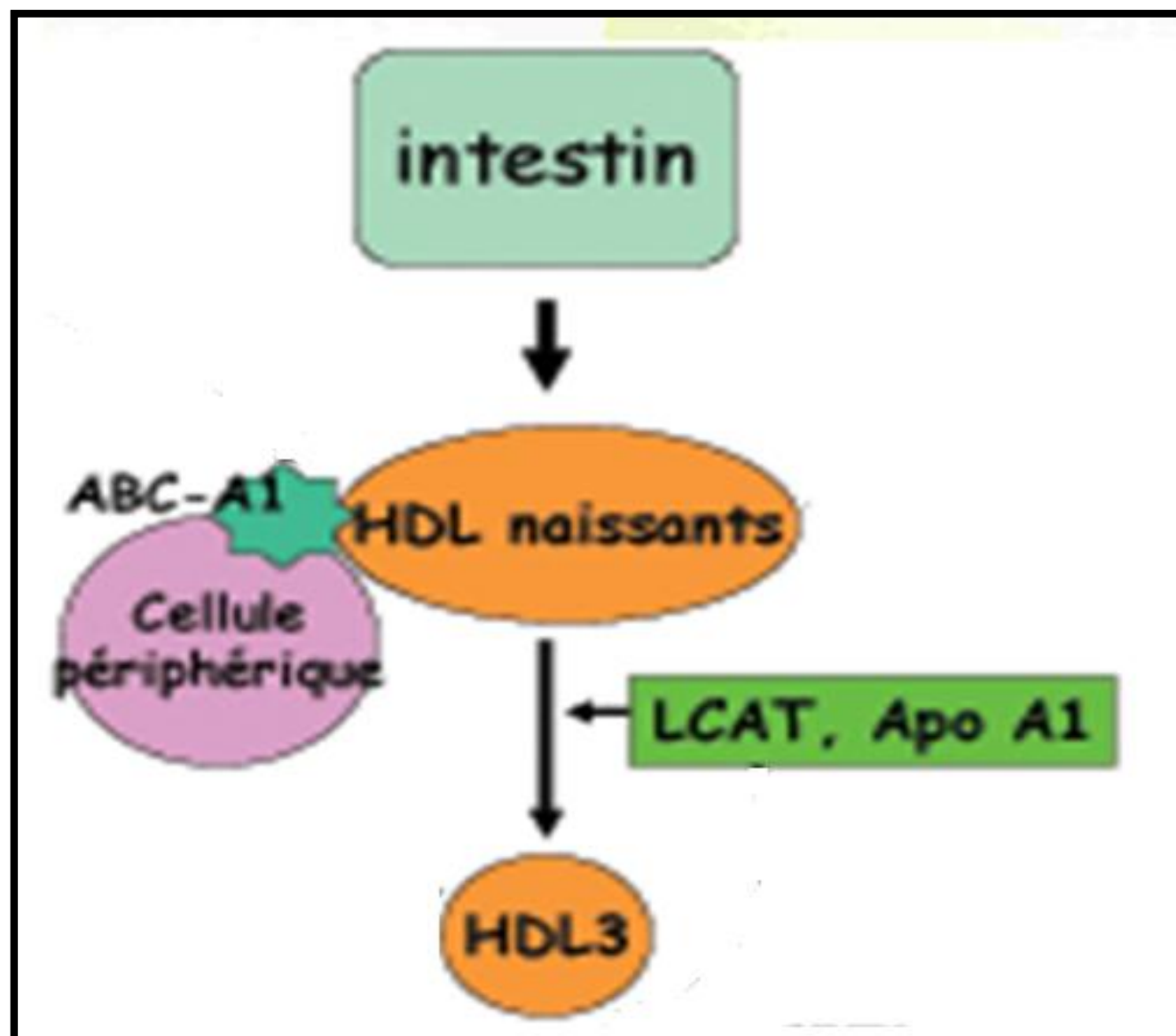
Naissent sous forme de HDL native, de forme **discoïde** qui possèdent **l'Apo AI** et **l'Apo AII** puis secrétés dans la circulation générale .

### *Au niveau des tissus périphériques*

L'interaction de l'Apo A1 des HDL natives avec la membrane cellulaire stimule l'hydrolyse du cholestérol estérifié présent dans la cellule et son export sous forme libre vers les HDL grâce au récepteur **ABC-A 1**

Le Cholestérol est estérifié par la LCAT activée par l'Apo A1 et on obtient *les HDL3*



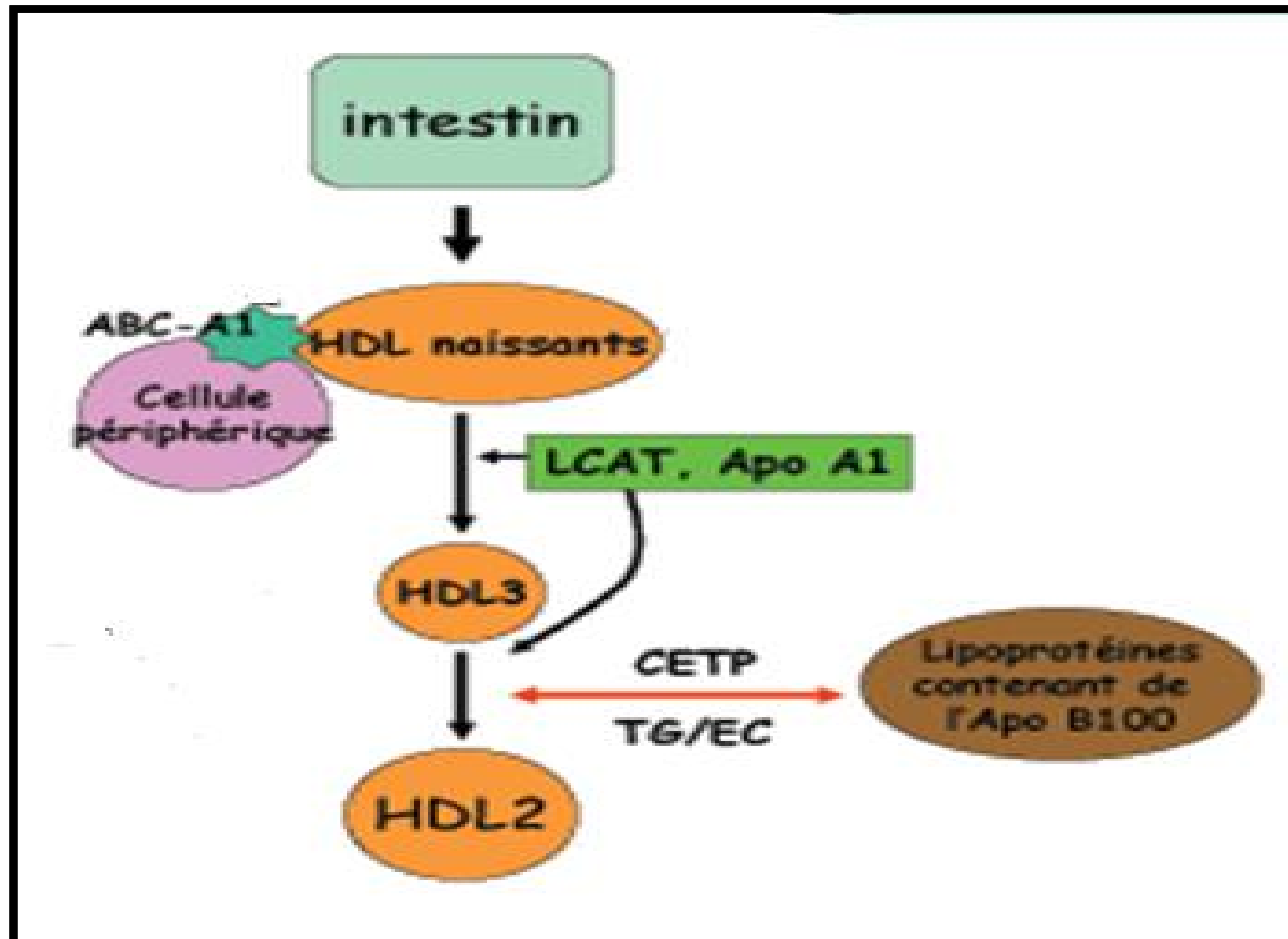


## Dans la circulation générale :

Les HDL3 sont sphériques et renferment du **CE**.

Dans la circulation, ces HDL3 reçoivent des **Apo C, E** et s'enrichissent en TG et perdent du CE en échange avec les autres lipoprotéines sous l'action de **la CETP**.

Elles se transforment ainsi en **HDL 2** (contiennent du CE et des TG).



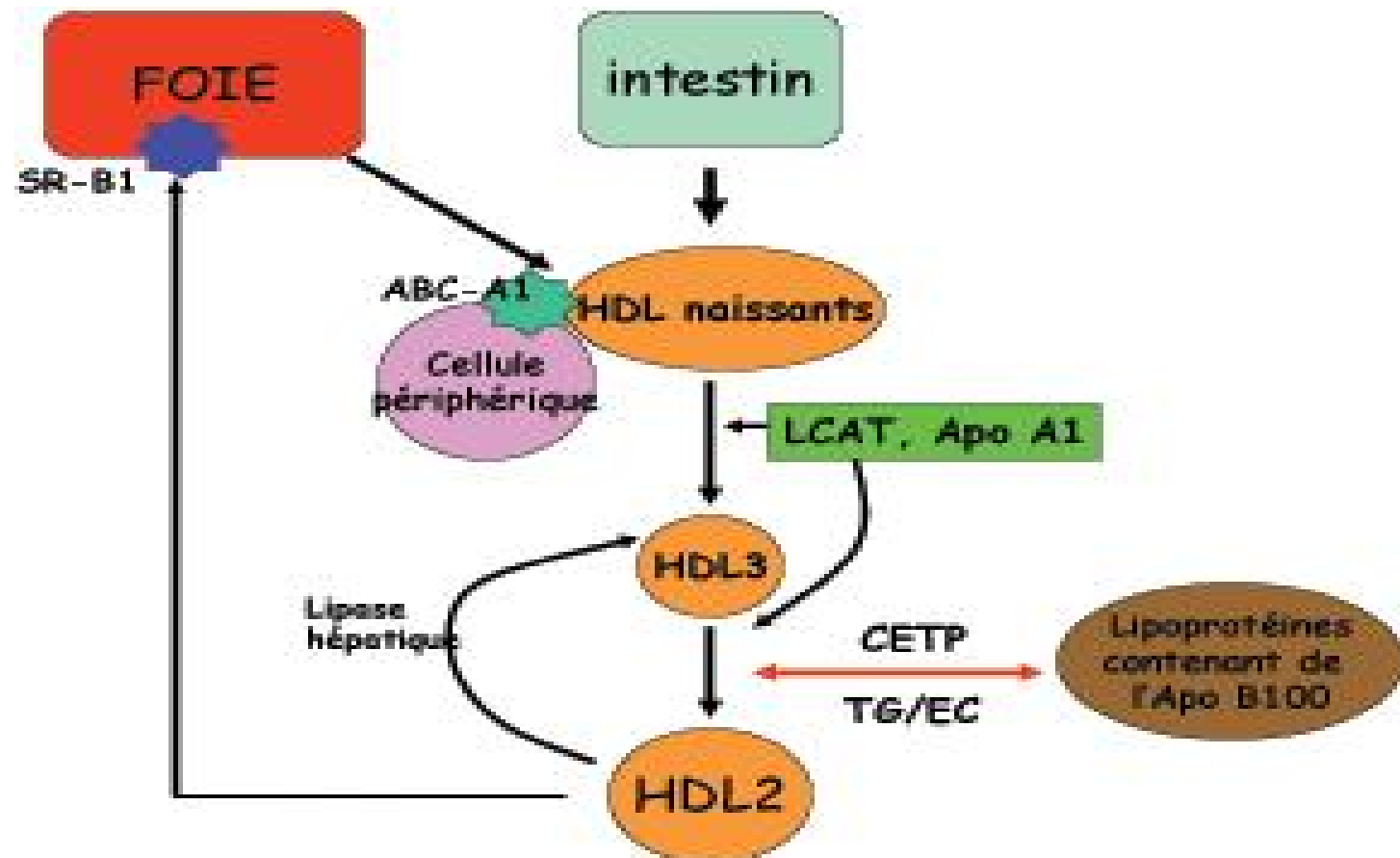
## Arrivées au niveau du foie :

- Ces HDL2 arrivent au niveau du foie et sont :

Soit recyclées en HDL 3 après hydrolyse des TG par la lipase hépatique

Soit vidé de leur CE grâce au récepteur **SRB-I. receptrer scavenger de type B .**

- Le cholestérol est converti en acides biliaries ou resté tel quel et éliminé dans la bile.



## *Rôle des HDL*

Jouent un rôle de navette entre les tissus périphériques et le foie et entre les autres lipoprotéines.

Transportent environ 25 % du cholestérol plasmatique (et des phospholipides).

Assurent le transport du cholestérol libre en excès des tissus périphériques vers le foie (transport inverse).

