

# 10 Structure et catabolisme des Lipoprotéines

## Deux sources principales de lipides pour l'organisme :

- ⇒ Exogènes : via l'intestin
- ⇒ Endogènes : via le foie

Les lipides circulent dans le sang en association avec des protéines appelées Apolipoprotéines sous forme de complexes macromoléculaire solubles en milieux aqueux ( alors que les lipides sont hydrophobes ).

## Les lipoprotéines ont une structure sphérique avec :

### Un noyau riche en lipides et très hydrophobe :

- ⇒ Triglycérides TG
- ⇒ Cholestérol estérifié CE

### Une enveloppe avec :

- ⇒ Des phospholipides choliniques PL
- ⇒ Du cholestérol non estérifié C
- ⇒ Et des Apolipoprotéines Apo

### Des enzymes nécessaires à leur fonctionnement

Les lipoprotéines peuvent jouer le rôle de transporteurs : albumine, glucolipides, médicaments etc...

## 1 Composants des lipoprotéines

### 1.1 Les lipides :

Deux lieux de synthèses : foie ou intestins ( à partir des apports alimentaires ).

Lipides servent de précurseurs dans la biosynthèse de lipides membranaires, d'hormones stéroïdiennes ou comme source d'énergie.

**Note :** les acides gras AG ( acides carboxyliques aliphatiques ) vont permettre de former les esters de cholestérol, les triglycérides et les phospholipides.

#### 1.1.1 Cholestérol :

Il intervient dans la structure des membranes cellulaires et sert de précurseur à la biosynthèse des hormones stéroïdes.

**Note :** toutes les cellules de l'organisme peuvent synthétiser du cholestérol.

### **Le cholestérol plasmatique provient :**

- ⇒ De la synthèse plasmatique essentiellement : 0,7 à 0,9 g/l
- ⇒ De l'apport alimentaire : 0,1 à 1 g/l ( selon l'alimentation )

### **Enzymes clés du cholestérol :**

- ⇒ HMGCoA Réductase : permet la synthèse du cholestérol ( qui la « rétroinhibe » )
- ⇒ LCAT : permet l'estérification du cholestérol dans le plasma
- ⇒ ACAT : permet l'estérification du cholestérol dans les cellules.

Le catabolisme du cholestérol se fait uniquement dans l'hépatocyte.

### **1.1.2 Les triglycérides**

Ils sont formés par l'estérification d'une molécule de glycérol associée à 3 AG.

- ⇒ C'est la forme de transport et de stockage des AG ( = source importante d'énergie )

### **Ils sont synthétisés dans 3 lieux différents :**

- ⇒ L'entérocyte : dans la lumière intestinale, les TG vont être hydrolysés par la lipase pancréatique.
- ⇒ L'hépatocyte : utilisation des AG provenant de la synthèse hépatique pour former des TG.
- ⇒ L'adipocyte : AG provenant de l'hydrolyse des TG plasmatiques sont réestérifiés avec le glycérol dans l'adipocyte.

### **1.1.3 Les phospholipides**

- Leur synthèse est hépatique.
- Se sont des constituants importants des membranes.
- Ils comprennent les phospholipides choliniques et les sphingomyélines.

## **1.2 Les apolipoprotéines**

Elles jouent un rôle dans la structure et le métabolisme des lipoprotéines ( biosynthèse, sécrétion, maturation, catabolisme etc... ).

Leur synthèse a lieu dans le foie et l'intestin.

Il existe 9+1 Apolipoprotéines :

- AI, AII ? AIV, B, CI, CII, CIII, D et E et l'apolipoprotéine a ( apo (a) ).

### **1.2.1 Apolipoprotéine AI :**

C'est l'apolipoprotéine majeure des HDL ( 70% ).

Gène situé sur le chromosome 11 avec les gènes de AIV, et CIII.

- ⇒ L'augmentation de l'apo AI est corrélée à une diminution du risque d'athérosclérose.
- ⇒ Rôle : retour du cholestérol des tissus vers le foie.

### 1.2.2 Apolipoprotéine AII :

C'est la deuxième apolipoprotéine majeure des HDL ( 20% ).

⇒ Rôle mal connu ( antagoniste de l'Apo AI )

### 1.2.3 Apolipoprotéine AIV :

Synthèse dans l'intestin.

Retrouvée dans les HDL et les lipoPN riches en TG

⇒ Rôle important dans le métabolisme des lipoprotéines.

### 1.2.4 Apolipoprotéine B :

C'est une glycoprotéine produite exclusivement dans le foie.

Constituant majeur des LDL, elle est associée à un risque d'athérosclérose élevé.

⇒ Rôle : nécessaire dans la sécrétion dans le plasma des lipoprotéines riches en TG d'origine intestinale et hépatique.

### 1.2.5 Apolipoprotéine C :

L'apo CII est indispensable à l'activité de la LPL qui hydrolyse les TG pour permettre l'utilisation des AG par les tissus.

L'apo CIII joue un rôle d'antagoniste de l'Apo CII.

Les gènes des apo CI, l'apo CII et l'apo E sont situés sur le chromosome 19.

### 1.2.6 L'apolipoprotéine E :

Rôle : reconnaissance des lipoprotéines par les cellules.

Via les LRP ( récepteurs des chylomicrons ) et les Rc des LDL ( qui reconnaissent l'apo E et B ).

### 1.2.7 L'apolipoprotéine a :

C'est une glycoprotéine qui peut être libre dans le plasma ou associée à l'Apo B dans les lipoprotéines a.

Sa concentration plasmatique est inversement proportionnelle à sa taille.

- ⇒ Sa structure est similaire à celle du plasminogène ce qui lui permettrait d'avoir une action antifibrinolytique et d'intervenir dans les thromboses.
- ⇒ Une concentration élevée de Lp(a) est associée à un risque élevé d'athérosclérose.

### Rôle des Apolipoprotéines :

- ⇒ Rôle de structure et de cohésion des complexes lipides-protéines et de leur solubilisation en milieux aqueux.
- ⇒ Rôle d'activation de certaines enzymes : LCAT ( via Apo AI ), LPL qui hydrolyse les TG des lipoPN( via Apo CII ), L'apo CIII a un rôle inhibiteur de la LPL.
- ⇒ Rôle qui permet la reconnaissance des lipoprotéines par les cellules.

## 2 Classification des lipoprotéines

### 2.1 En fonction de la densité :

#### 2.1.1 Les chylomicrons :

Très grosses particules de faible densité, d'origine intestinale, ils sont très riches en TG et apparaissent après un repas riche en graisses.

- Contiennent des Apo B48+, AI, AIV, CI, CII et CIII.

#### 2.1.2 VLDL, lipoprotéines de très basse densité :

VL pour very low.

Abondantes dans la circulation après un repas, leur production est essentiellement hépatique.

Elles permettent la sécrétion des lipides endogènes synthétisés à partir de l'AcetylCoA.

- Contiennent : Apo B100, Apo E, CI, CII , CIII

#### 2.1.3 LDL :

Plus leur densité augmente plus elles sont riches en cholestérol.

- Contiennent : Apo B100, Apo E, CI, CII , CIII

Autres molécule : les IDL qui sont une sous fraction des LDL, elles sont normalement absente du sujet normal a jeun.

#### 2.1.4 HDL :

Riches en cholestérol et en phospholipides

Elles sont le lieu d'estérification du cholestérol plasmatique.

- Contienntent surtout de l'apo AI et AII

#### 2.1.5 la Lp(a) :

Contient essentiellement de l'apo(a) et de l'apoB

## 2.2 Classification en fonction de leur taille :

Chylomicrons > LDL > HDL

## 2.3 Classification selon la mobilité électrophorétique :

Les lipoprotéines sont chargées négativement et peuvent être classées de façon similaires aux protéines sériques :

- ⇒  $\alpha$ -lipoprotéines = HDL
- ⇒  $\beta$ -lipoprotéines = LDL
- ⇒ Pré $\beta$ -lipoprotéines = VLDL
- ⇒ Les chylomicrons ne sont pas chargés et ne migrent donc pas.

# Le métabolisme des Lipoprotéines

## Les chylomicrons :

Commence par l'émulsion des lipides alimentaires dans l'intestin et l'estomac.

- Augmente leur réactivité vis à vis de la lipase pancréatique.
- **On a ensuite :**
  - ⇒ Hydrolyse des liaisons esters des TG par la lipase pancréatique.
  - ⇒ Hydrolyse des phospholipides par les phospholipases A1 et A2.
  - ⇒ Hydrolyse des esters de cholestérols par la cholestérol estérase.

**Les AG et les 2-monoglycérides sont captés par les entérocytes pour former les chylomicrons.**

- ⇒ Qui seront stabilisés par l'apo B48 et les phospholipides.

**Après sécrétion dans le liquide interstitiel les chylomicrons gagnent la circulation plasmatique.**

- ⇒ On a échange d'Apo C et E ( des HDL ) contre les Apo AI et AIV ( des chylomicrons ).

La LPL va reconnaître les chylomicrons via l'Apo CII et va hydrolyser les TG.

La LPL est synthétisée par les adipocytes et les myocytes.

## **Les AG et le glycérol libérés :**

- ⇒ Seront utilisés par les cellules musculaire via la  $\beta$ -oxydation
- ⇒ Ou stockés sous forme de TG dans le tissu adipeux.

La lipolyse intravasculaire des TG s'accompagne d'une forte réduction de la taille des chylomicrons.

On a aussi échange entre d'esters de cholestérols ( de la part des HDL ) par des TG ( de la part des chylomicrons ).

Les chylomicrons sont donc enrichis en esters de cholestérol qui se dirigeront vers l'hépatocyte pour y être dégradé.

### Les VLDL :

Ils sont synthétisés par l'hépatocyte permettant ainsi la sécrétion de TG endogènes.

En absence d'insuline ( lors des périodes de jeun ) l'activation de la triglycéride lipase du tissu adipeux provoque un afflux d'acides gras vers le foie pour la synthèse des VLDL.

Leurs métabolisme sera plus lent que celui des chylomicrons (  $t_{1/2} = 4h$  contre 30 min ). Leur catabolisme sera, comme pour les chylomicrons effectué par la LPL via l'Apo CII.

- ⇒ Les AG sont délivrés aux tissus et les Apo C et les phospholipides sont transférés aux HDL.
- ⇒ On a aussi échange d'esters ( de la part des HDL ) par des TG ( de la part des VLDL ).

Les particules résiduelles ou IDL seront transformées en LDL.

### Les LDL :

Ils sont un produit du catabolisme vasculaire des VLDL hépatiques.

Se sont des lipoprotéines plus petites et plus riches en esters de cholestérol et pauvre en ApoE.

Les LDL ont une demie de vie de plusieurs jours ( elle est due à leur faible contenu en ApoE et à la moindre affinité des Rc LDL pour l'Apo B que pour l'Apo E ).

Les LDL vont être internalisés par endocytose dans les cellules et dégradés dans les lysosomes où les esters de cholestérols seront hydrolysés.

- ⇒ Le cholestérol se forme donc dans les cellules et va servir à l'architecture des membranes et dans certaines cellules à la synthèse des hormones stéroïdes et des selles biliaires.
- ⇒ Il ne peut être stocké et lorsque sa concentration dépasse un certain seuil sa biosynthèse sera inhibée par rétrocontrôle négatif. ( inhibition de l'HMG CoA réductase et des Rc LPL ).

**Note :** la biosynthèse des Rc LDL est aussi stimulé par par la thyroxine et les œstrogène.

### Les Rc LDL ont un rôle très important :

- ⇒ Ils servent à l'apport de cholestérol aux cellules extrahépatiques
- ⇒ Mais aussi au catabolisme des lipoPN par le foie

L'absence ou le déficit de Rc LDL conduit à une accumulation des LDL caractéristique de l'hypercholestérolémie familiale.

### Oxydation des LDL et catabolisme par les « Scavenger Rc » :

Dans la circulation plasmatique ou dans la paroi artérielle les LDL sont susceptibles de subir un grand nombre de modifications perturbant leur liaison avec les Rc LDL.

Des cellules comme les macrophages peuvent capter ces LDL modifiés mais elle n'ont pas de système de régulation, le cholestérol va donc s'accumuler dans ses cellules qui vont devenir des cellules spumeuses caractéristiques des plaques d'athérome.

## Les HDL :

Elles sont la plaque tournante des échanges de lipides entre les lipoprotéines et les cellules.

Elle sont synthétisées dans le foie et sont d'excellent acceptateurs du cholestérol cellulaire. Elles peuvent aussi provenir de la circulation par remodelage d'autres lipoPN.

Les HDL vont capter le cholestérol cellulaire et plasmatique et vont se diriger dans les hépatocytes où elles seront hydrolysées par la lipase hépatique avec les phospholipides et les TG.

La durée de vie des HDL est estimée à 4-6 jours.

Le seul lieu de catabolisme du cholestérol est le foie où il est transformé en acides et en sels biliaires.

Le cholestérol est ramené par les chylomicrons mais aussi par les HDL au niveau du foie.