

LIPOPROTÉINES

Lipoprotéines : Hétéroprotéines : protéines + lipides/molécules de nature lipidique

- lipoprotéines à liaison covalente = intra c (membranaires)

→ Protéines liées à un AG : ancrage cytosolique

Protéines Myristoylée (C14:0)

Protéines (S) Palmitoylée (C16:0) → se fixe par son groupement carboxylique sur fonction thiol d'une Cys intra chaîne

→ Protéines liées à une structure prénylée (formée d'unité isoprénique), ancrage cytosoliques

Si structure prénylée = SU à 2 unités isopréniques (2x C5) : radical Géranyl → Protéine Géranylée

Si 3x C5 : radical Farnésyl → Protéine Farnésylée

→ Protéines à ancre GPI (GlycosylPhosphatidylinositol) : ancrées dans le feuillet externe de la MP)

- lipoprotéines circulantes : pas de liaison covalente

I. Structure générale

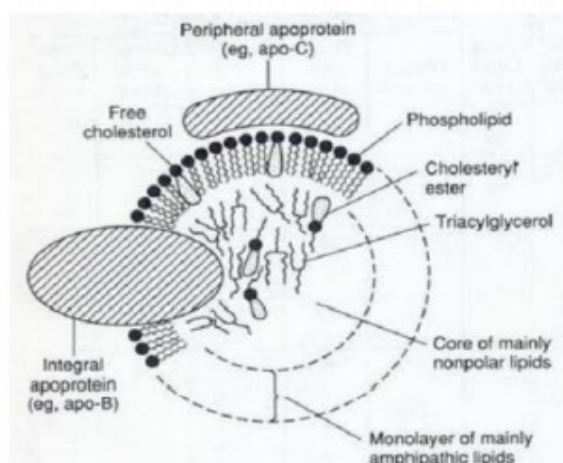
Très gros édifice globulaire qui assemble lipides et protéines de façon **non-covalente**.

NB : ApoLipoProtéine = ApoProtéine : partie protéique de la lipoprotéine

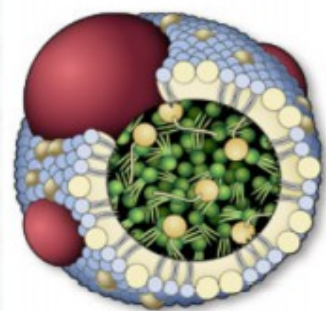
2 parties :

- enveloppe : lipides amphiphiles
→ GlycéroPL
→ Shingolipides + glycosphingoLipides
→ cholestérol libre
- cœur / noyau : lipides les + hydrophobes
→ Glycérides (TG ++)
→ Esters de Cholestérol = cholestéryl-Ester

Assemblage non-covalent de :
- lipides et protéines (apolipoprotéines)



- enveloppe
- « core »
- souvent sphérique
- de 5 à 500 nm



3

Apoprotéines : majoritairement sphériques, 1nm à 1000 nm (=1microm)

- en périph : exposition des AA hydrophiles ou chargés vers l'eau
- partie intégrante de la structure = intégrale = intrinsèque
Exposition des AA neutres ou hydrophobes vers l'intérieur

II. Caractéristiques structurales

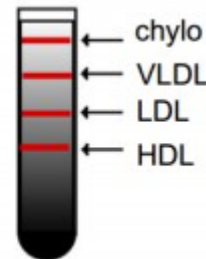
2 techniques pour caractériser les lipoprotéines :

- **ultracentrifugation (séquentielle avant, de densité ajd)** : gras moins dense que l'eau → les + hydrophobes flottent

Isolement par :

- ultracentrifugation de flottation:

- chylomicrons $d \sim 0,95$
- VLDL (Very Low Density) $d < 1,006$
- LDL (Low Density) $d < 1,063$
- HDL (High Density) $d < 1,21$



NB : pour différencier les VLDL/LDL/HDL : on fait varier la densité du plasma avec des sels (Kbr)

ex : Les LDL flottent si on ajuste la densité du plasma à 1,006

- **électrophorèse** : déplacement de particules lourdes soumises à un champ électrique

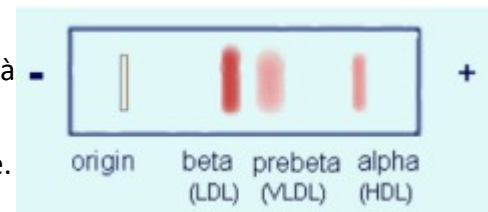
Les Chylomicrons ne migrent pas et restent au niveau de l'origine.

A l'origine, technique utilisée pour la migration des protéines

plasmatiques : Alb, alpha globuline, Bêta globuline, gamma globulines

Avant : Migration sur Acétate de cellulose : Bêta LDL → pré bêta VLDL → alpha HDL

Ajd : Migration sur un autre support : pré Bêta VLDL → Bêta LDL → Alpha HDL



En réalité, il existe un **continuum** des lipoprotéines.

(CE : Ester de Cholestérol = Cholestérol Estérifié)

→ Les + denses sont les + petites = celles qui migrent le + en électrophorèse

→ + une lipoprotéine est riche en graisse – elle sera dense

→ partie protéique : Apo : lipoprotéine qui migrent en Alpha : Apo A, en Bêta : Apo B, ..

!! Dans les LDL : Qu'il y a une seule molécule d'Apo B100 par LDL !!

	chylo	VLDL	IDL	LDL	HDL
densité	< 0,95	0,95-1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,063-1,21
migration	non	pré-β		β	α
diamètre	1000	50-100	30	20	10
Lip./Prot.	98:2	90:10	80:20	75:25	50:50
lipides	TAG	TAG, CE	TAG, CE	CE, PL	PL, CE
apo	B48, A	B100, C, E	B100, C, E	B100	A
origine	intestin	foie	VLDL	IDL	sang

+ Lipoprotéine (a): LDL liée à une protéine (~plasminogène)

Editing → modif post transcriptionnelle qui consiste à modifier la seq du transcrit

ex : Il n'existe qu'un seul gène codant pour l'Apo B, qui, dans de nb tissus et notamment dans le foie, conduit à un transcrit dans les hépatocytes : Apo B 100 qui comprend 100% des AA présents sur la seq à traduire → 100% de la protéine est traduite (tous les exons de l'ARNm sont traduits).

Mais dans la muqueuse intestinale, lorsque ce gène est transcrit il subit l'Editing : une base est modifiée et fait apparaître un codon stop sur l'ARNm à à peu près mi longueur du transcrit → protéine tronquée qui ne comprend que 48% des AA pré-dits par la seq ordinaire. : **Apo B48**

→ D'où vient les classes de lipoprotéines ?

- Le **chyle** (lymphe grasseuse produite par les **entérocytes** du plateau strié de l'intestin) qui draine l'**intestin** après les repas produit les **chylomicrons**
- Les **VLDL** sont produites par l'**hépatocyte** (logique qu'elle contienne Apo B100)
- **IDL** et **LDL** sont formés dans le **sang circulant** à partir des **VLDL**
- **HDL** sont en permanence dans le **sang circulant** et leurs constituants proviennent des autres lipoprotéines (échanges).
- La **Lipoprotéine a** ou **LPa** est une lipoprotéine particulière qui ressemble à une **LDL** mais dont la partie protéique (Apo B) est liée à une autre protéine qui présente une similitude aux **plasminogènes** (protéine qui intervient dans la destruction des caillots).
+ la concentration en **LPa** est élevée dans le **sang circulant** + le risque de MCV est important ! (Marqueur prédictif des complications cardio-vasculaires)

→ Rôle des lipoprotéines: moyen de transporter des lipides dans les liquides biologiques (eau) et ainsi les délivrer à des tissus/cellules grâce à des **enzymes** qui permettent de délivrer leur contenu.

Enzymes :

- **Lipoprotéine Lipase LPL : sécrétée** par muscles striés, tissu adipeux
Se fixe à la surface des endothéliums vasculaires
Activée par l'**ApoProtéine C II**
S'attaque aux TG : **TG → 3 AG + 1 glycérol**
- **Triglycéride Lipase Hépatique** : au niveau du **foie**
- **Lécithine : Cholestérol Acyl Transferase LCAT** : La lécithine (PhosphatidylCholine) transfère un AG sur le Cholestérol → Ester de cholestérol + LysoPhosphatidylCholine
Activée par l'**ApoProtéine A I**
- **Cholestéryl Ester Transfer Protein CETP** : Catalyse des échanges entre lipoprotéines



CHYLOMICRONS :

Fonction : amener les lipides d'origine alimentaire (TG) aux tissus

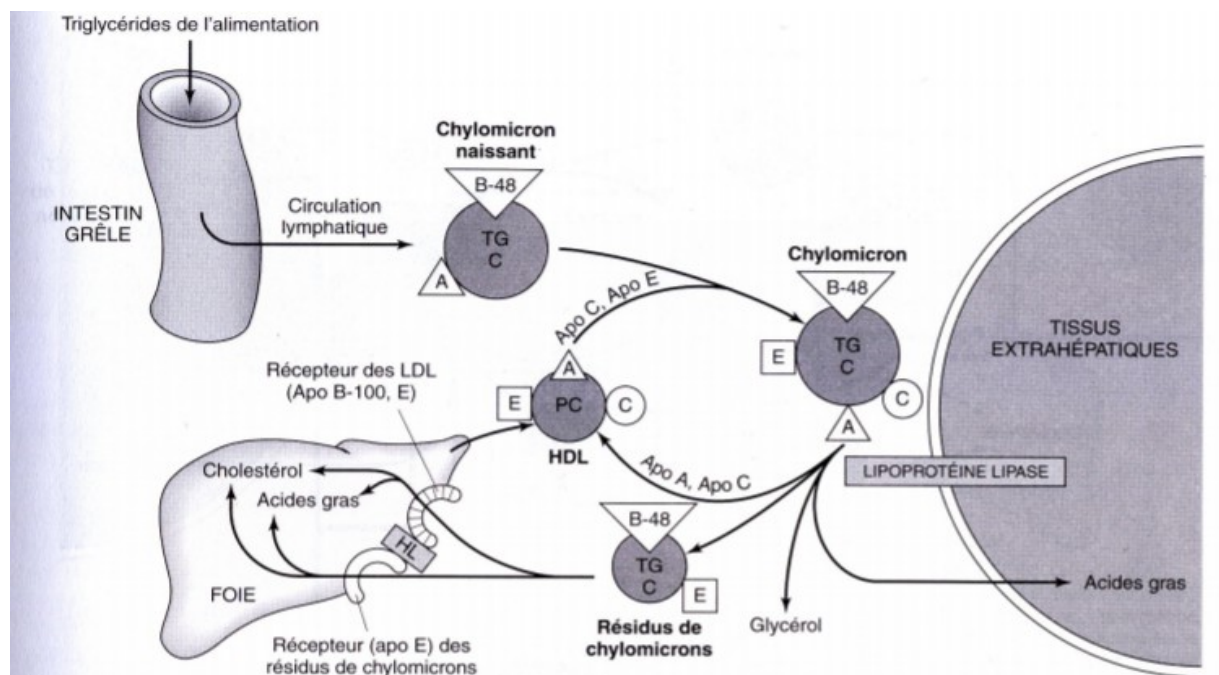


Figure 25.3 Devenir métabolique des chylomicrons. (A, apolipoprotéine A ; B-48, apolipoprotéine B-48 ; C, apolipoprotéine C ; E, apolipoprotéine E ; HDL, lipoprotéine de haute densité ; TG, triacylglycérol ; C, cholestérol et ester de cholestérol ; P, phospholipide ; HL, lipase hépatique, LRP, protéine apparentée au récepteur des LDL). Seuls les lipides prédominants sont indiqués.

Les lipides sont hydrolysés par la lipase pancréatique ++

Ils sont ensuite absorbés par l'**entérocyte** puis remaniés sous forme de **chylomicrons** (avec **Apo B48**) pour être envoyés dans la **circulation lymphatique** (pôle baso-latéral de l'entérocyte) jusqu'au canal thoracique qui se jette dans la **circulation sanguine** au niveau de la **Veine Cave Sup.**

Des **Apo C** (notamment **Apo C II** activatrice des **LPL**) et **Apo E** sont transférés des HDL (déjà présents dans le sang) aux chylomicrons.

Le **Chylomicrons** arrive au contact de la **LipoProtéine Lipase LPL** à la surface des endothélium, activée par Apo C II, la LPL s'attaque aux TG : $TG \rightarrow 3 AG + 1 \text{ glycérol}$

Ces AG seront aussitôt captés par les tissus (muscles squelettiques, adipocytes, ..)

Les **Chylomicrons** ont donc une **durée de vie courte**, leur métabolisme est **rapide** et s'effectue **30min – 1 h après les repas**.

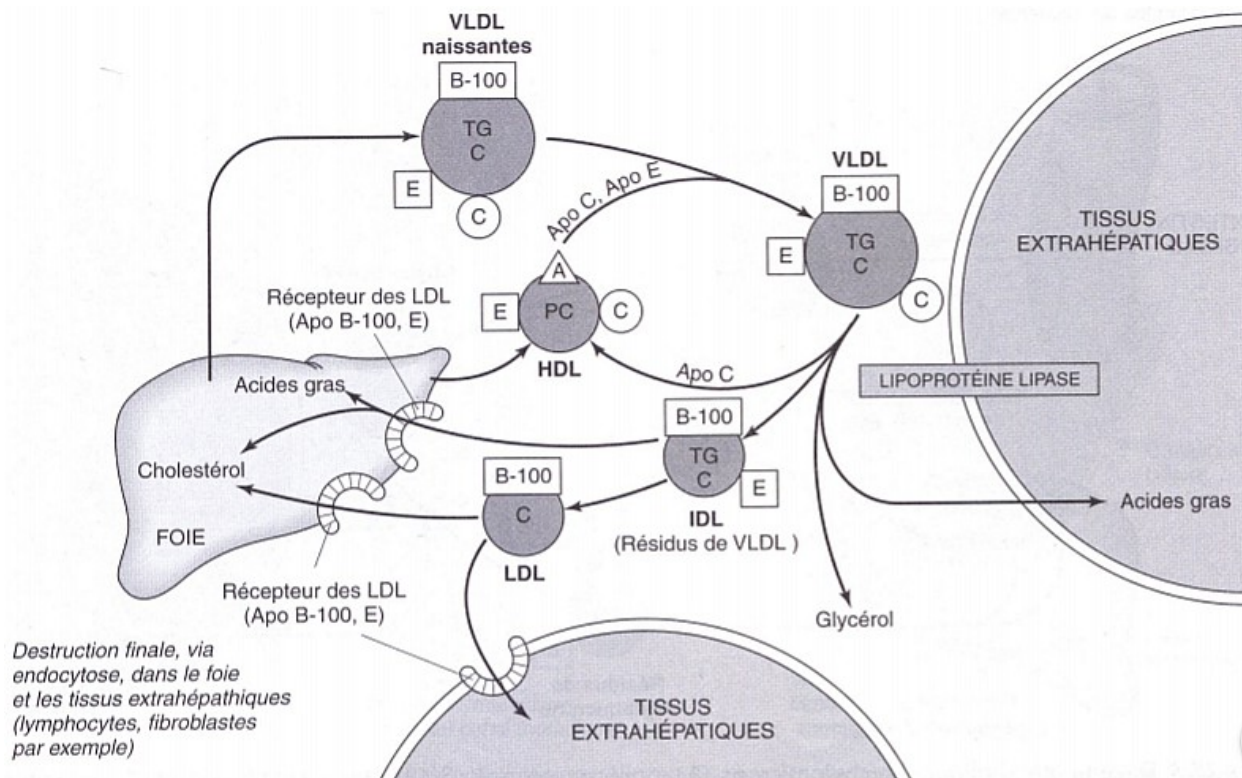
Mécaniquement, en perdant des TG, les **Chylomicrons rétrécissent** de taille et doivent donc se **débarrasser** de certains de leurs **constituants** : Perte/Restitution **Apo A** et **C** + **PL** aux **HDL**

Ce qu'il reste des chylomicrons : **Résidus de Chylomicrons = Remnants**, contiennent TG + esters de chol + Apo B48 + Apo E

Ils seront épurés après avoir été captés par le **foie** (ils ne sont pas reconnus par le récepteurs des LDL car ne contiennent pas de l'Apo B 100, mais par la Protéine Apparentée aux Récepteurs des LDL **LRP**).

VLDL :

Fonction : amener les lipides synthétisés par le foie (TG, CE) aux tissus (entre les repas)



Entre les repas, le foie assure le relais dans la fourniture vers les tissus d'une source lipidique (TG, CE). Le foie va donc, dans l'hépatocyte, assembler les lipides qu'il a reçu en **VLDL** (avec **Apo B100 + ApoE + ApoC**). Ces **VLDL** naissantes seront envoyés dans la **circulation sanguine**.

Ces VLDL vont récupérer de l'**Apo C II** et de l'**Apo E** des **HDL** (déjà présents dans le sang circulant) pour devenir des **VLDL matures**.

La **LPL** est activée par **Apo C II** : dégradation des TG en 3 Ag (vont vers les tissus) + 1 glycérol. Les **VLDL** se transforment, encore une fois à cause des contraintes stériques : elles doivent se débarrasser de TG et de l'**Apo C** qui retourne vers les **HDL**, et devient ainsi un **Remnant de VLDL = IDL**.

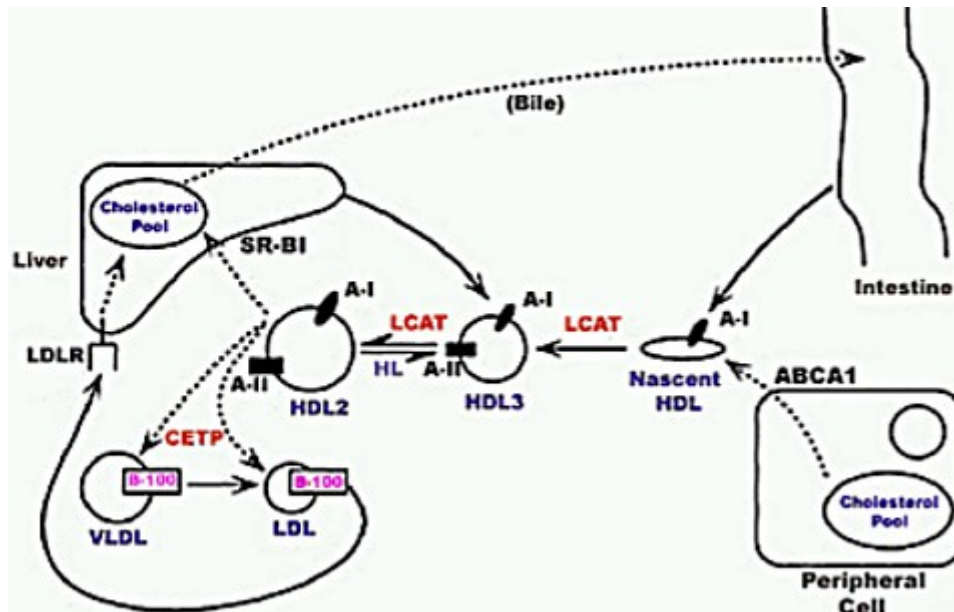
Le métabolisme est + **lent** que pour les chylomicrons.

Les **IDL** circulent dans le sang circulant :

- une partie va être captée par les **hépatocytes** sur le **Récepteur des LDL** qui reconnaît **Apo B100** et **Apo E**
- une partie sera **métabolisée en LDL** qui ne porte que de l'**Apo B100** et contenant bcp d'**Ester de Cholestérol**, cette particule sera captée par **quasi tous les tissus** (foie et autres) grâce au **Recepteur des LDL**.

HDL :

Fonctions : Ramener le cholestérol tissulaire au foie pour l'éliminer + fournir Apo C et Apo E aux chylomicrons et VLDL



Le métabolisme des **HDL se déroule dans le plasma.**

Les **ApoProtéines (A++)** des **HDL** proviennent des **Chylomicrons** et des **VLDL**.

Les **HDL naissants** sont de tous petits, denses, non-globulaires (forme discoïdale) car à ce stade, ces particules sont très riches en **PhosphoLipides** qui s'organisent en bicouche lipidique en solution aqueuse (+qlqs ApoLipoProt).

Les **HDL naissants** vont arriver au contact des tissus périphériques (au niveau des **micro-domaines riches en cholestérol**) et progressivement vont se charger en **Cholestérol** grâce à la protéine **ABCA1** (ATP Binding Cassette : transporte l'ATP et s'en sert pour transférer des molécules, qui va permettre au cholestérol libre (non-estérifié) de basculer des micro-domaines de la MP vers les HDL)

La **LCAT** (activée par l'**Apo A I**) va ensuite permettre d'**estérifier le cholestérol** : lécithine (PC) + cholestérol libre → LysoPhosphatidylCholine + CholestérylEster

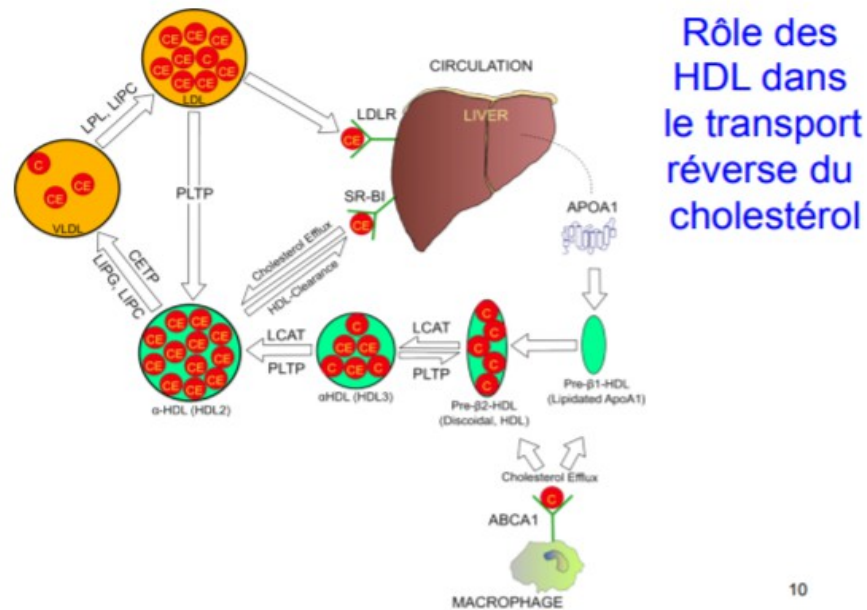
→ **HDL mature globulaire** (qui grossit car s'enrichit en stérols)

Ensuite, les **HDL matures** échangent des lipides avec les **lipoprotéines riches en TG** (Remnants de VLDL ++) grâce à la **CETP** (cède une partie des Esters de Cholestérol transportés par les HDL et récupère une partie des TG)

Ces **HDL matures** viennent au contact des **hépatocytes** via le Récepteur **SRB1** + action de la **Triglycéride Lipase Hépatique** pour délivrer leur contenu : **internalisation sélective des Esters de Cholestérols.**

Ainsi le HDL a perdu en volume et recommence le circuit pour aller se charger en Cholestérol.

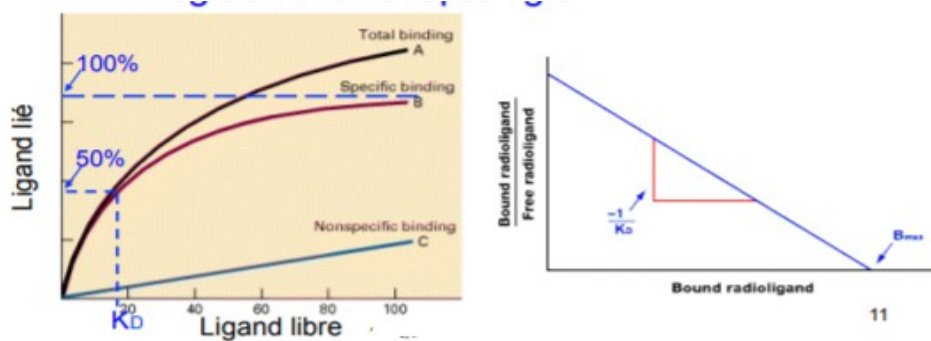
Patho : Maladie de Tangier : défaut d'expression d'ABCA1 : pas de transfert de cholestérol libre de la MP aux HDL → pas d'HDL matures



10

III. Captation des lipoprotéines

Captation des LDL par les cellules :



11

- Une partie se fait de façon Récepteur Indépendante (courbe C)
- Une partie se fait de façon Récepteur dépendante : Récepteurs aux LDL (Courbe B)

(B : partie ligand/récepteur spécifique = A – C)

Kd → Cste de dissociation : concentration de ligand qui permet d'obtenir la moitié de la liaison spécifique totale . + Kd est petit + l'affinité est forte

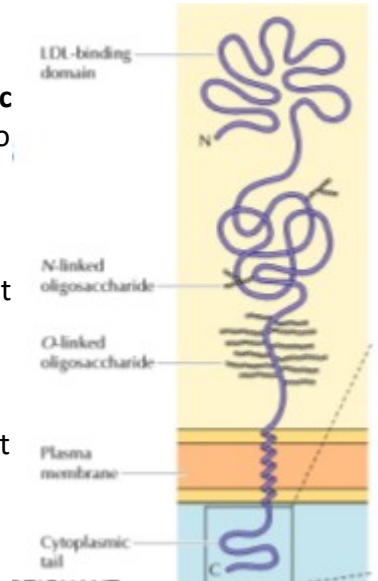
Scatchard : représentation de la liaison du ligand lié en fonction du rapport ligand lié/libre

Pente = $-1 / K_d$

Bmax → capacité de liaison totale : nb max théorique de récepteur pour le ligand utilisé

Récepteur des LDL = Récepteur **ApoB / Apo E** :

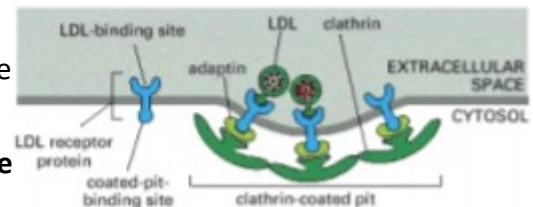
- protéine capable de lier 2 ligands : **Apo B100** et **Apo E**
- **TM**, petit domaine **C-term cytoplasmique** + très grand domaine **extrac N-term** (avec domaine de reconnaissance et liaison du ligand Apo B100 ou Apo E)
- N-term glycosylée
- liaison **NRJ indep** ! : on peut le mesurer quand les cellules sont incapables de produire de l'NRJ (ex : à 4°C)
- saturable
- Excès de ligand froid : on ne voit plus la liaison spécifique (on ne voit que la non spé)
- Internalisation/captation/endocytose : **NRJ dep** (donc il faut que la cellule puisse produire de l'NRJ)



-1- LDL se lie sur ses récepteurs **via Apo B100**

-2- Concentration des récepteurs dans certaines régions de la membrane : **puits recouverts de clathrine**

-3- invagination de la membrane : formation de la **vésicule** tapissée de clathrine



-4- Vésicule fusionne avec les **endosomes précoces** (perte du manteau de clathrine)

-5- Acidification des endosomes grâce aux pompes à protons, → endosome tardif

+ découplage récepteurs/ligand : le récepteur sera recyclé à la MP et le ligand reste

-6- Endosomes fusionnent avec les lysosomes acides ++

Lysosomes avec hydrolases et notamment la **lipase acide** (peu spé) qui va hydrolyser les **esters de cholestérols + TG → Cholestérol libre + AG**

AG : les AG diffuseront dans le cytoplasme

Cholestérol libre : sort du lysosome (on ne sait pas comment il sort), se dirige vers :

→ membranes cellulaires

→ transformé en molécule utile à la cellule (ex : hépatocyte → ac biliaire, cortico surrénale → hormone stéroïde)

→ stockage sous forme d'**Ester de Cholestérol** par la **Transférase ACAT** (Acyl Coa Cholestérol Acyl Tranférase)

Pourra être déstocké par une **Cholesteryl Ester Hydrolase** ou **Cholestéryl Esterase**

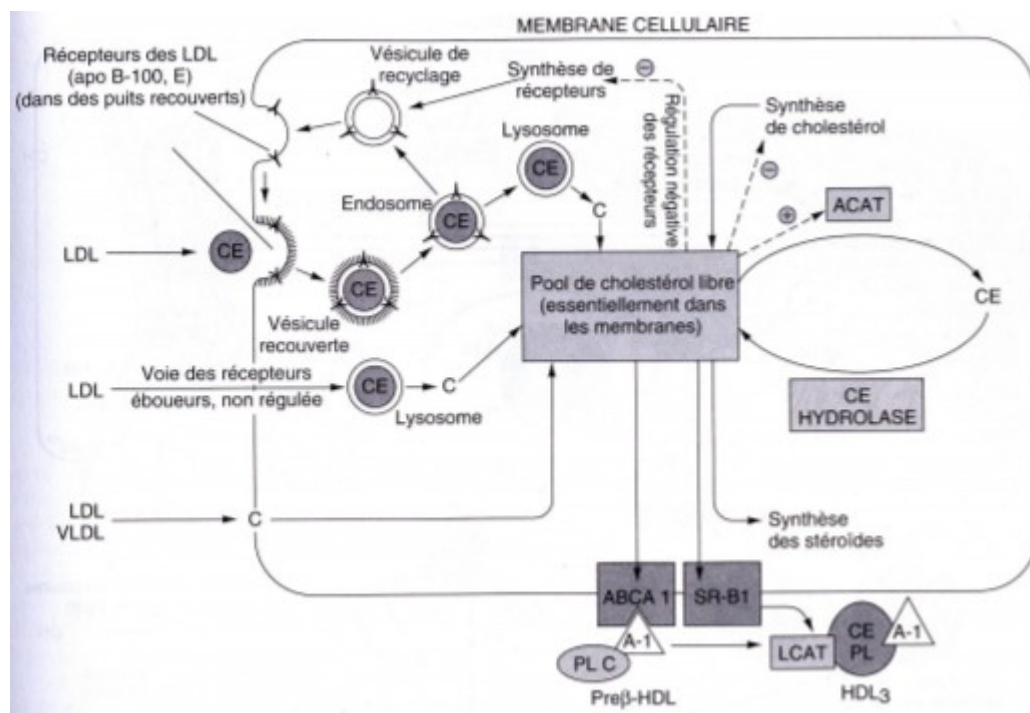
Il y a 3 types de réponse cellulaire à l'entrée du LDL dans la cellule :

- stockage si pas besoin de cholestérol : estérification par ACAT
(augmentation de la transcription et traduction de ACAT)
- freine entrée de LDL : diminue la biosynthèse des récepteurs de LDL
- freine sa propre biosynthèse de cholestérol **endogène** grâce à la **HMG Coa Reductase**

Récepteur LRP (apparenté aux LDL) pour l'ApoB48 et ApoE des Chylomicrons

Récepteur SRB1 (Scavenger Receptor) des HDL : ce sont des récepteurs « éboueurs »

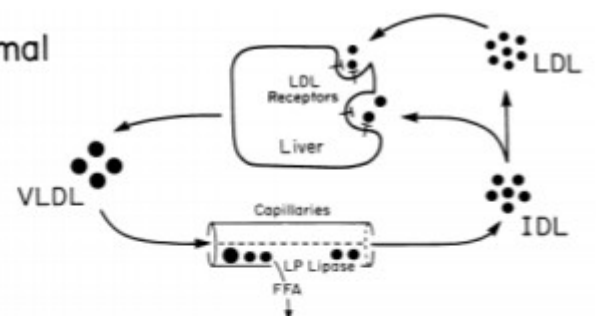
Il existe d'autres récepteurs Scavenger qui peuvent spécifiquement lier des lipoprotéines **modifiées** (oxydées +++), la plupart lient des particules LDL non-natives oxydées qui ne peuvent plus être reconnues par le Récepteurs des LDL



IV. Patho des LDL : hypercholestérolémie familiale

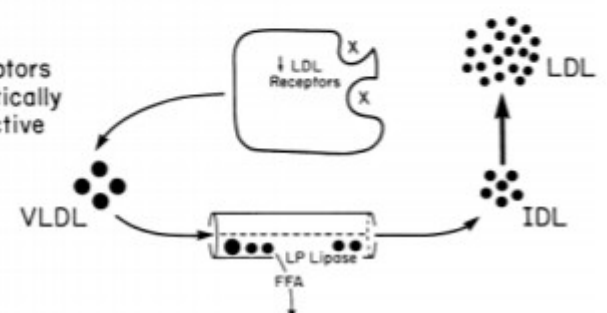
Patho CV + athérosclérose précoce liés à un taux de cholestérol anormalement élevé → maladie génétique d'**hypercholestérolémie familiale (FH)** transmis selon un mode **autosomique dominant**

A. Normal



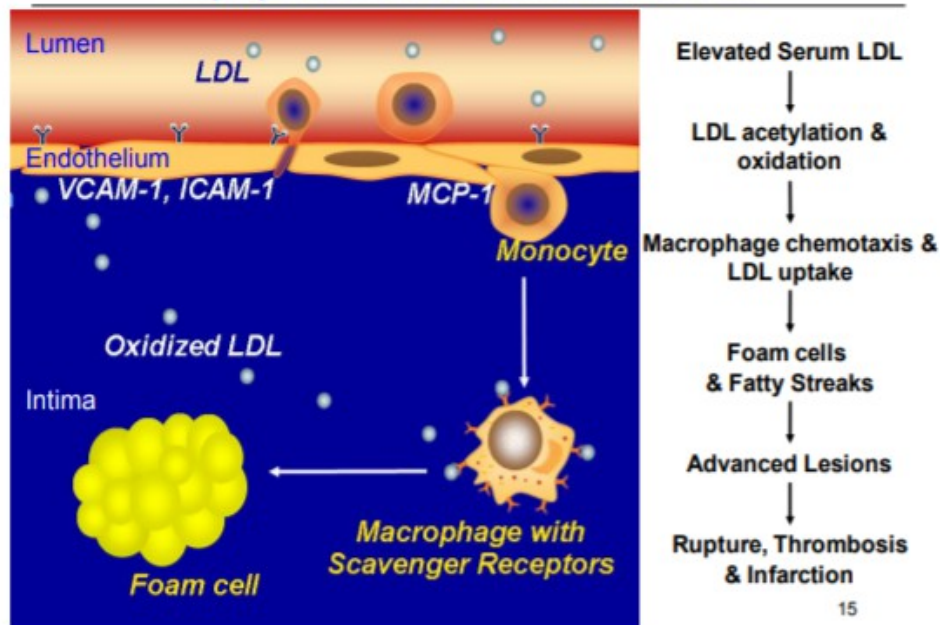
B. FH

Receptors Genetically Defective



Défaut du Récepteur des LDL (ApoB100, Apo E) → le foie continu à sécréter des VLDL qui se transforment en IDL après action de la LPL mais ne peuvent pas être captées par un mécanisme récepteur médié ! → LDL s'accumulent dans la circulation sanguine → excès de cholestérol → athérosclérose

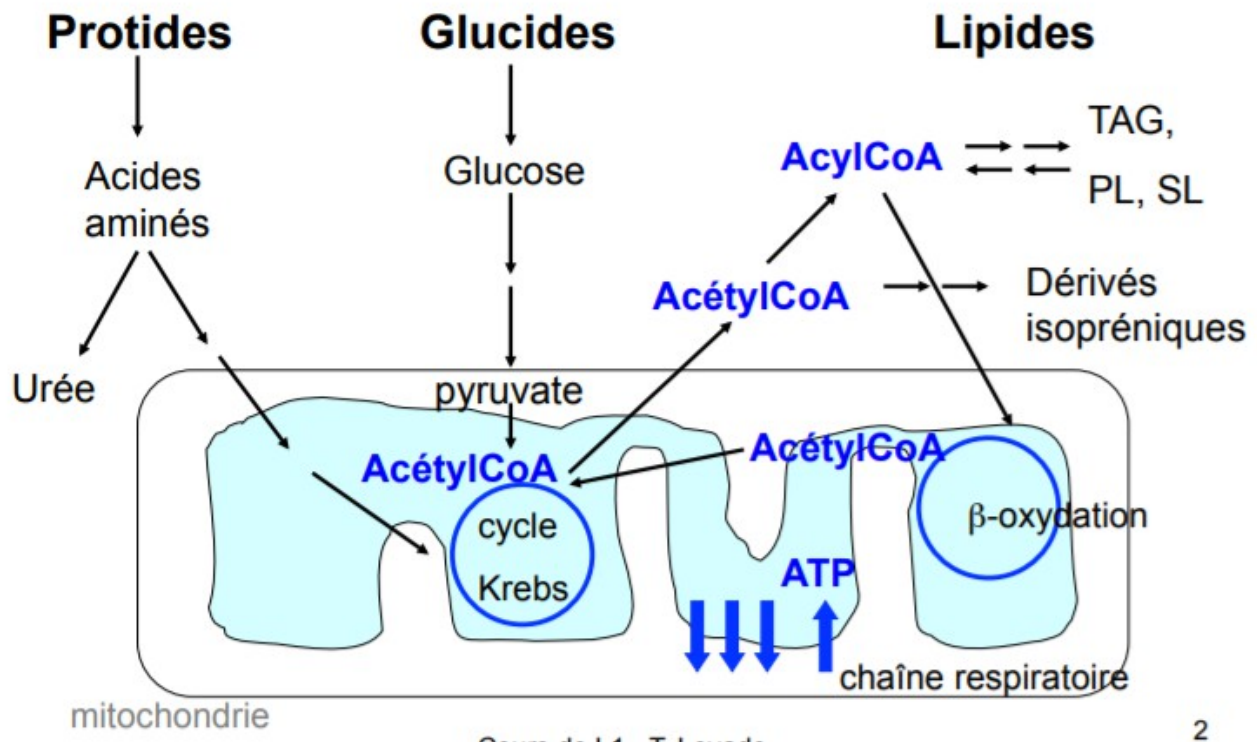
Lipoprotéines et athérosclérose



Comment un excès de LDL peut entraîner des lésions au nv des vaisseaux et notamment au nv des artères ?

- 1- LDL dans la circulation captés dans l'intima de l'artère
- 2- LDL modifiés au sein de l'intima : oxydation ++
- 3- LDL oxydés → sécrétion de facteurs chémo-attractants vis-à-vis de la population monocyttaire
- 4- Monocytes passent dans la paroi artérielle et se différencient en macrophages avec des récepteurs Scavenger (« éboueurs ») qui captent les LDL oxydés
- 5- 3 conséquences :
 - Les macrophages, une fois surchargés en LDL, prennent l'aspect de cellules spumeuses (« Foam cells ») : en excès de cholestérol
 - prolifération des cellules musculaires lisses de l'intima → diminution du calibre/de la lumière des vaisseaux → phénomènes hémodynamiques contribuant à l'obstruction des vaisseaux
 - Lésions au nv des cellules endothéliales → effets cytotoxiques → créations de brèches → activation et agrégation des plaquettes sanguines → diminution du calibre du vaisseaux → favo la présence de thrombus → thrombose
- 6- Risque majeur de rupture de la plaque d'athérosclérose → thrombose → embolie → infarctus

V. Principales voies du métabolisme des lipides



2

AcétylCoA produit dans la matrice de la mitochondrie, molécule centrale

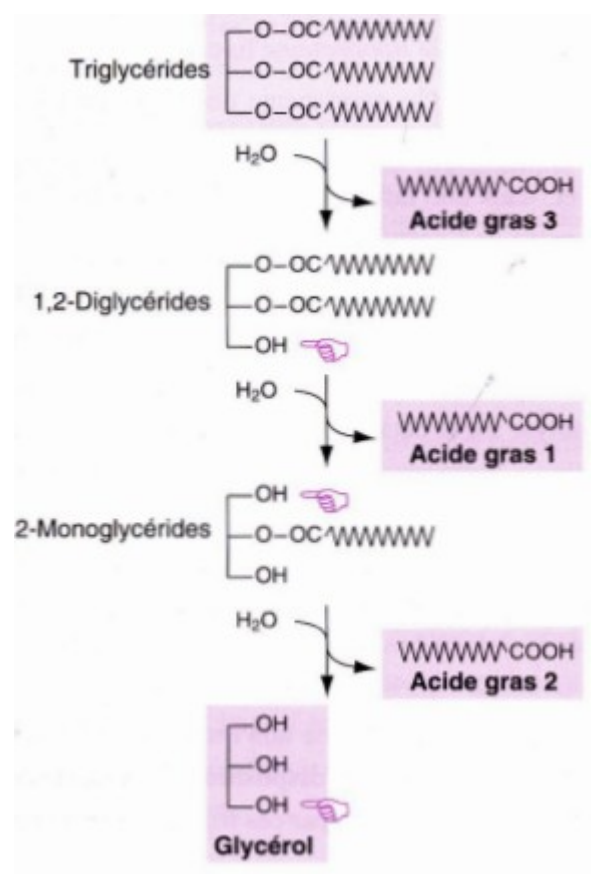
V.A. Catabolisme des TG et oxydation des AG

Substrat de la β oxydation : AG qui viennent de l'hydrolyse des TG (forme d'apport, de transport, de stockage des AG à l'int des adipocytes)

TAG → 3 AG + 1 Glycérol

Lipases :

- Tube digestif : lipase pancréatique
- Sang : LPL
- Hépatocyte : TG lipase
- Adipocytes : Lipase Hormono sensible LHS



Bêta Oxydation des AG :

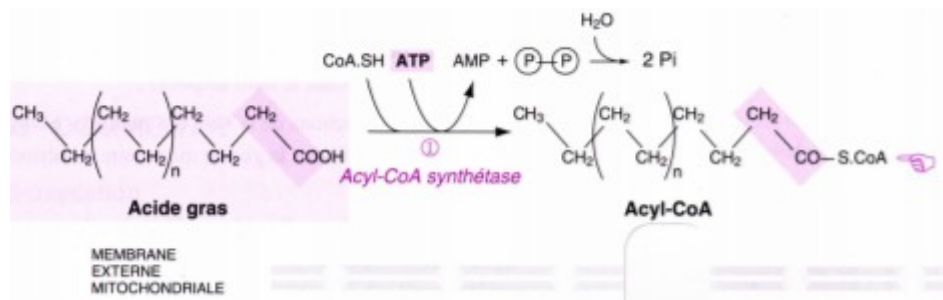
Bêta oxydation → Hélice de Lénen, oxydative, aérobie, dans la matrice des mitochondries

Oxydation de quasi tous les AG dans la mitochondrie (qlqs uns seront oxydés dans les peroxysomes)

Exemple de l'acide palmitique C16 :

-1- Activation de l'AG par l'**Acyl Coa synthétase** : $\text{AG} + \text{CoASH} + \text{ATP} \rightarrow \text{Acyl-CoA} + \text{AMP} + 2 \text{Pi}$

NB : Acyl Coa = véritable substrat de la BetaOxydation



-2- Passage de l'AcylCoa dans la mitochondrie : via

Navette de la carnitine

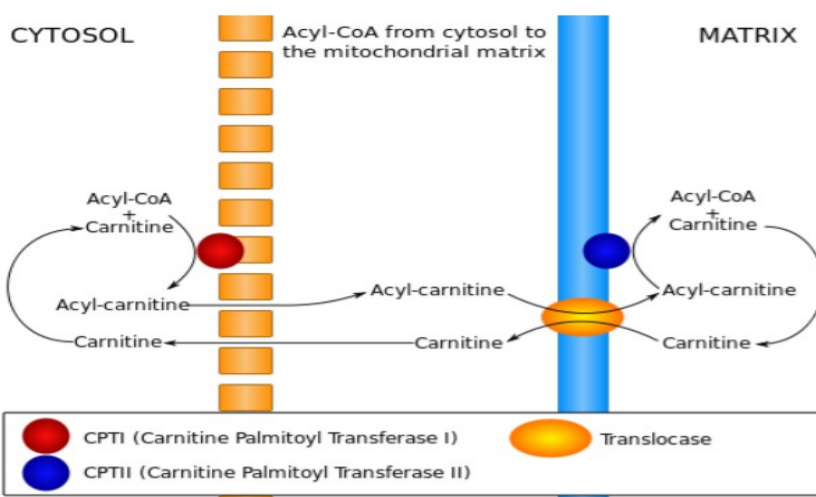
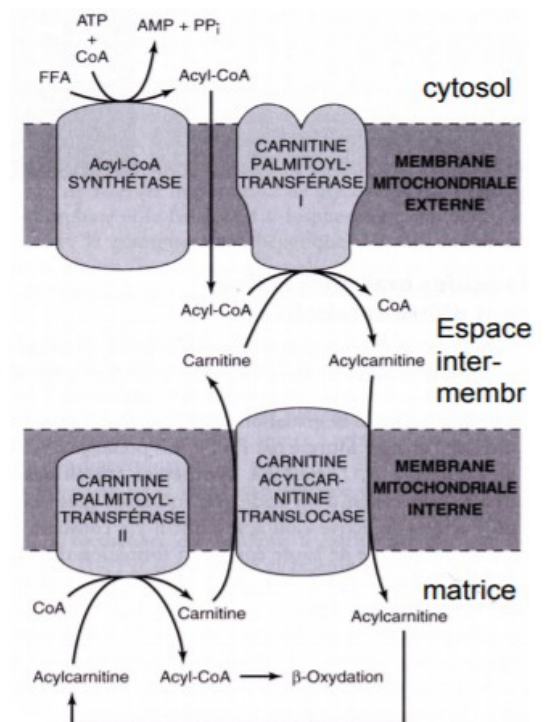
La carnitine porte une fonction alcool avec laquelle elle pourra se lier au carboxyle des AG

- Mb externe : porte Carnitine Palmitoyl Transférase 1 (CPT1) : $\text{AcylCoA} + \text{carnitine} \rightarrow \text{AcylCarnitine} + \text{CoA}$
- Mb interne : porte Carnitine AcylCarnitine Translocase :

Transloque AcylCarnitine vers la matrice mito

Transloque la Carnitine de la matrice vers l'espace intermb

Une fois dans la matrice : $\text{AcylCarnitine} + \text{CoA} + \text{Carnitine Palmitoyl Transférase CPT II} \rightarrow \text{Carnitine} + \text{AcylCoA}$



-3- Beta Oxydation dans la matrice mito :

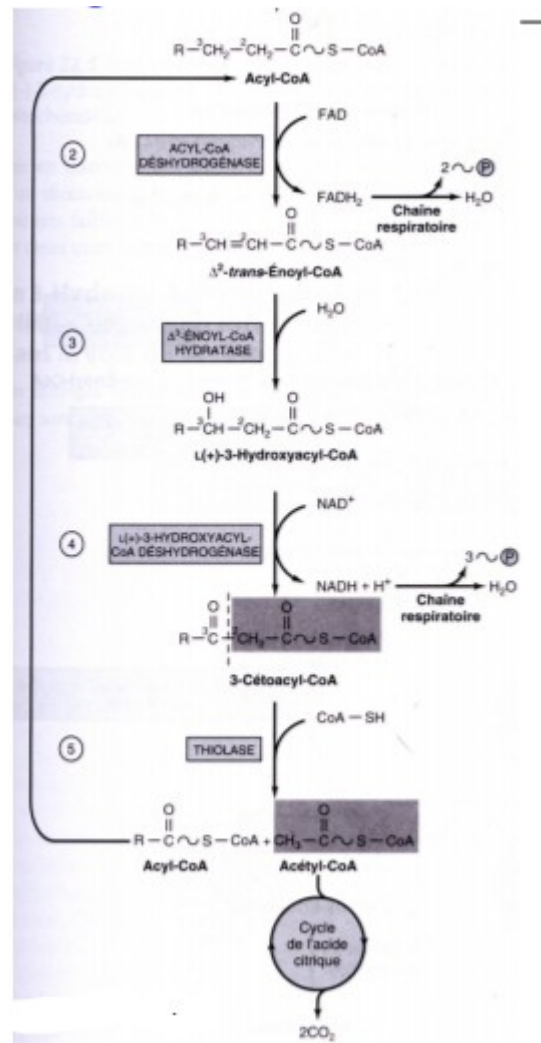
Succession de 4 réaction enzymatique :

- Déshydrogénase
- Hydratase
- Déshydrogénase
- Thiolase

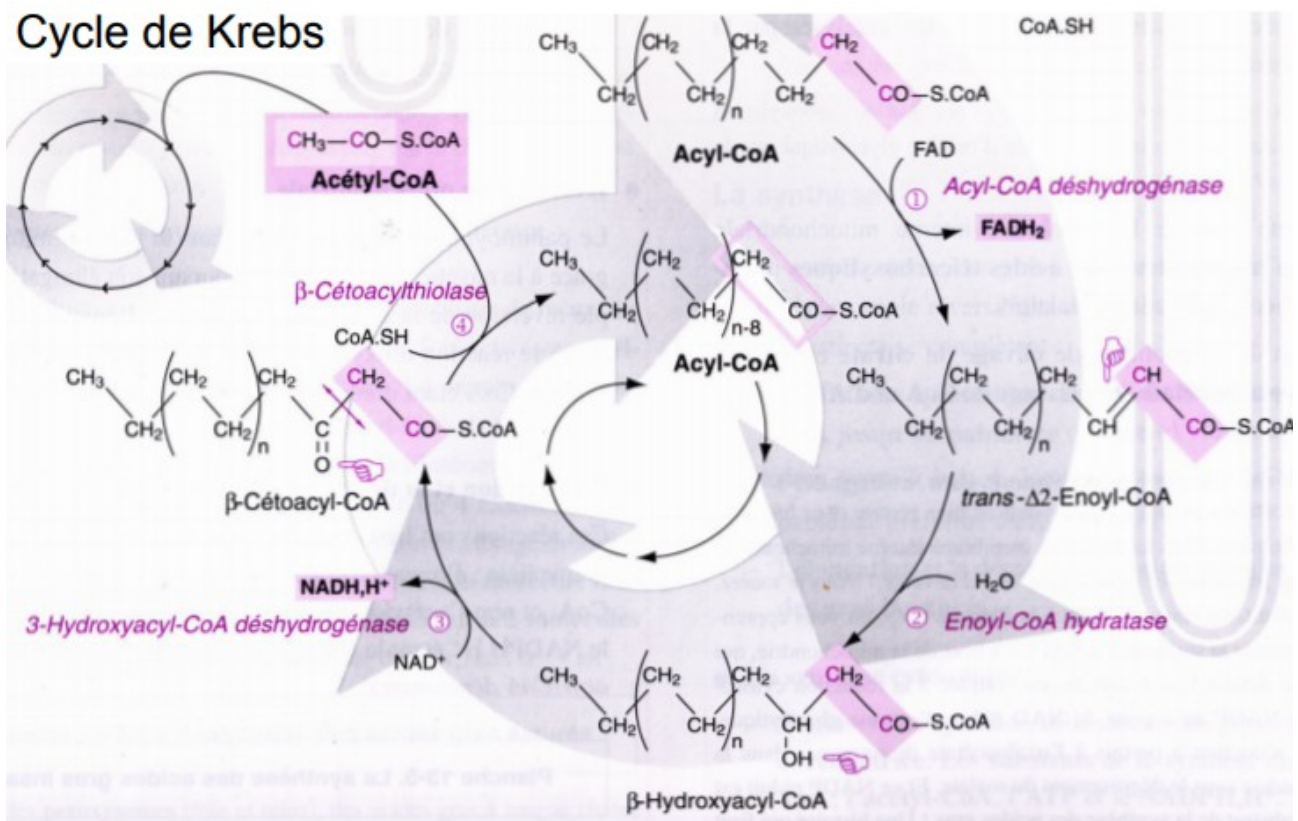
→ découpe la molécule d'**AcylCoA** (dans le sens **alpha** → **oméga**) pour générer des dérivés à 2 C : **AcétylCoA**

Nb : **FAD** : co enzyme flavinique

NAD+ : con enzyme nicotinique



Cycle de Krebs



Bilan NRJ :

7 FADH₂ : 7 x 2 ATP

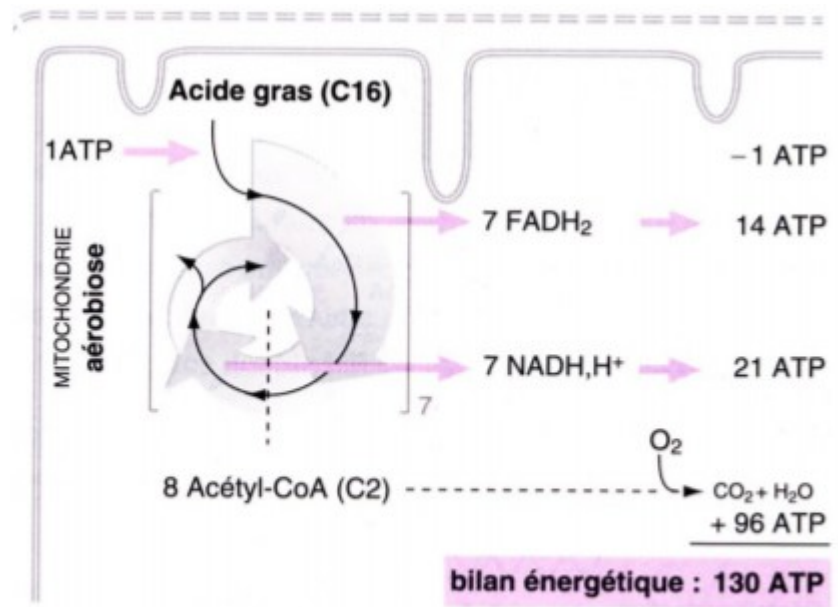
7 NADH, H⁺ : 7 x 3 ATP

8 Acétyl CoA → CK : 8 x 12 ATP

- 1 ATP pour l'activation (AG → AcylCoA)
- 1 ATP pour l'hydrolyse du Pyrophosphate

= 130 ATP

=106 pour la vision moderne



Bilan énergétique de la β-oxydation

Bcp + d'ATP produit que pour 1 molécule de glucose