

Les lipoprotéines

Introduction: les lipides constituent une famille hétérogène de molécules hydrophobes, insolubles dans les milieux biologiques aqueux.

Ils sont véhiculés à travers les divers compartiments extracellulaires de l'organisme au sein d'édifices macromoléculaires complexes : les lipoprotéines.

A- la structure des lipoprotéines:

I-Structure et composition des lipoprotéines:

Les lipoprotéines sont des macromolécules hétérogènes, composées de:

- Lipides
- Protéines spécifiques qu'on appelle les APOLIPOPROTEINES

Les lipoprotéines sont des particules globulaires de type micellaire, formées:

- D'un CŒUR ou noyau constitué de Tg, d'esters de cholestérol et de vitamines liposolubles → **LIPIDES LES PLUS HYDROPHOBES**
- D'une ENVELOPPE d'environ 2nm, constituée d'une monocouche de phospholipides, de cholestérol libre → **LIPIDES LES PLUS HYDROPHILES** et d'APOLIPOPROTEINE

Lipoprotéines

Edifices Moléculaires Complexes

Cœur/Noyau

Surface

Cholestérol
Estérifié

Triglycérides

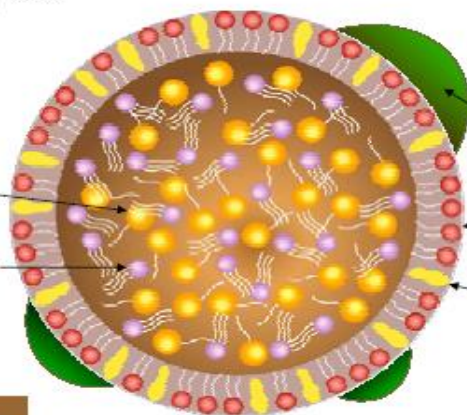
Apolipoprotéines

Phospholipides

Cholestérol Libre

Hydrophobe

Amphiphile



II- la classification des lipoprotéines:

4 GRANDES CLASSES DE LIPOPROTÉINES

- ✓ Selon la densité
- ✓ Selon la mobilité électrophorétique

a-Selon leur densité :

1-Les chylomicrons, d'origine intestinale

2-Les lipoprotéines de très faible densité VLDL(very low density lipoprotein), d'origine hépatique

3-Les lipoprotéines de faible densité LDL(low density lipoprotein), issues du métabolisme des VLDL

4-Les lipoprotéines de haute densité HDL(high density lipoprotein), d'origine hépatique et intestinale

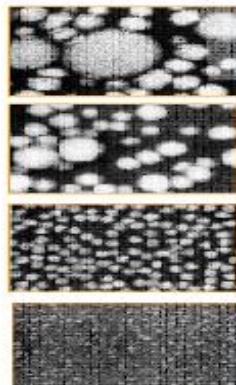
Remarque :La relation entre la taille des lipoprotéines et leurs densités:

Chylomicrons

VLDL =
Very Low Density Lipoproteins

LDL =
Low Density Lipoproteins

HDL =
High Density Lipoprotein



200 → 100 nm

70 → 30 nm

25 → 20 nm

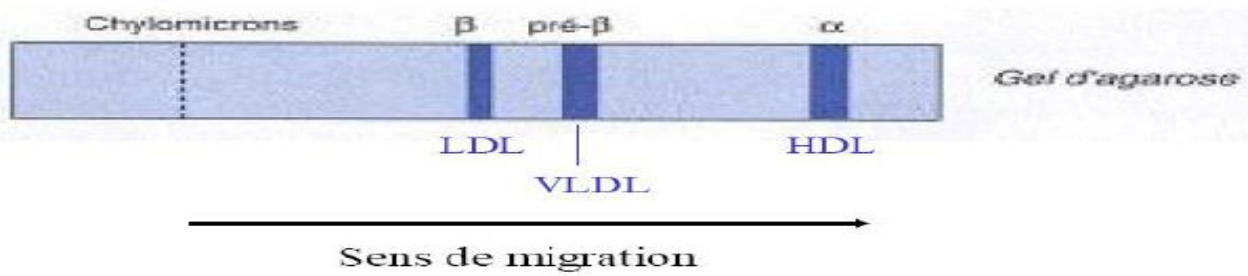
11 → 8 nm

2-selon leur migration électrophorétique:

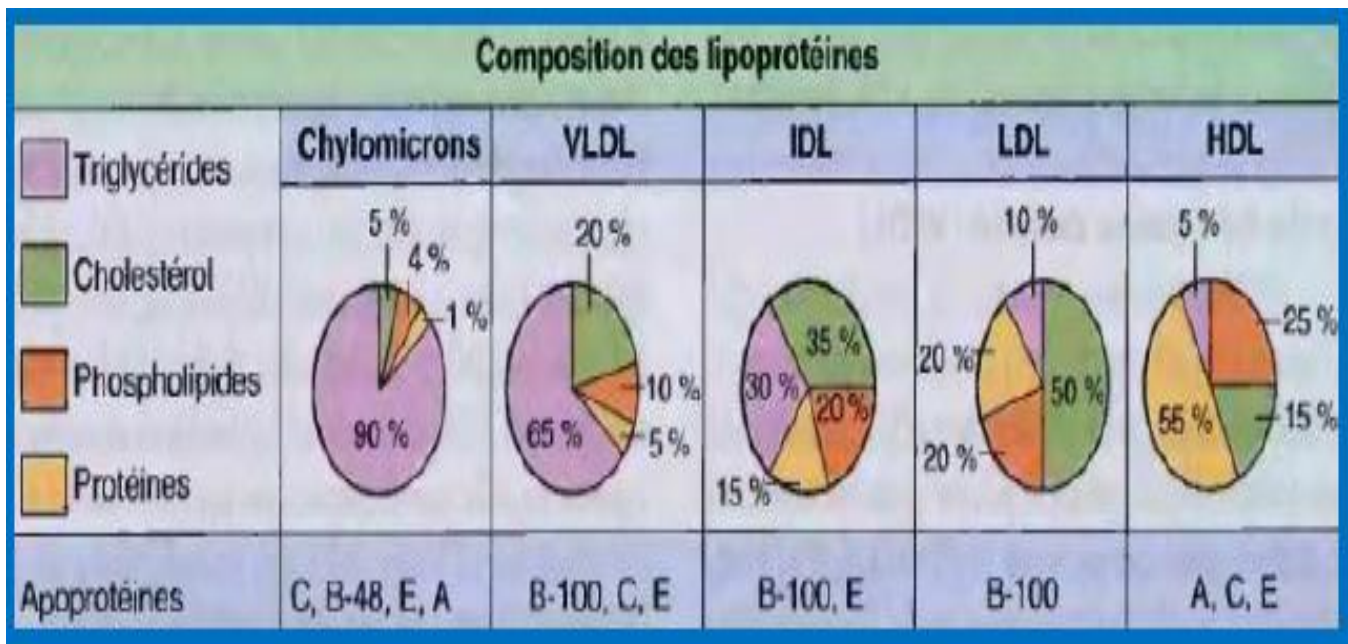
t

Les lipoprotéines sont très hétérogènes quant à leur composition relative en lipides et en protéines, ce qui signifie qu'elles sont de charges électriques variables permettant leur séparation sur gel d'agarose. On obtient ainsi 4 bandes distinctes, chacune correspondant à une classe de lipoprotéine.

- ☐ α -lipoprotéines → HDL
- ☐ pré- β lipoprotéines → VLDL
- ☐ β lipoprotéines → LDL
- ☐ Les chylomicrons : au point de dépôt, ils ne sont pas retrouvés chez le sujet sain à jeun.



III-La composition des différentes lipoprotéines:



Principales classes de lipides portées par les lipoprotéines :

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

IV-Etude des apolipoprotéines:

- Il existe cinq classes majeures A, B, C, D, E avec des sous classes :
 AI, AII, AIV ;
 B100, B48 ;
 CI, CII, CIII ;
 E2, E3, E4.

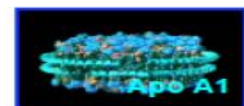
Les Apolipoprotéines

▪ Les Petites Apolipoprotéines :

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

PM < 100 kD

Echangeables

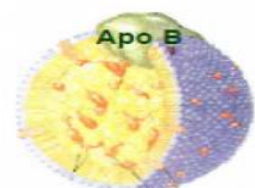


Apo A1 dans une HDL

▪ L'Apolipoprotéine B

PM > 500kD

Non Echangeable



Apo B dans une LDL

Rôles des apolipoprotéines:

Une double fonction:

- Structurale :
elles assurent la cohésion du complexe lipidique , sa solubilisation et son transport des sites de synthèse vers les sites d'utilisation ;
- Métabolique :
 - La reconnaissance des lipoprotéines par les récepteurs cellulaire (récepteur E, b /E et A) =Ligands ;
 - Activation ou inhibition d'enzymes du métabolisme des lipoprotéines.

Apoprotéines	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 -a un rôle essentiel dans la clairance des chylomicrons et des VLDL

L'apolipoprotéine B₄₈ : la principale apolipoprotéine des chylomicrons.

L'apolipoprotéine B₁₀₀ : la principale apolipoprotéine des VLDL et de LDL, elle fait partie intégrante de la lipoprotéine, sécrétée par l'hépatocyte.

Les apolipoprotéines A-I et A-II : sont les principales apolipoprotéines des HDL.

l'apolipoprotéine E et les Apo C : sont transférables entre différentes lipoprotéines. Elles sont sécrétées par le foie et l'intestin sous forme libre.

B- Le métabolisme des lipoprotéines:

- **Les enzymes participant au métabolisme des lipoprotéines:**

1- la lipoprotéine lipase :

La lipoprotéine lipase est abondante dans le tissu adipeux et les muscles striés. Localisée à la surface des cellules endothéliales, sa principale fonction est d'hydrolyser des **triglycérides des VLDL et des chylomicrons** pour former des résidus de chylomicrons pauvres en triglycérides. Les acides gras libérés sont captés pour être métabolisés ou stockés.

L'apolipoprotéine C2 est un cofacteur nécessaire à cette réaction. Inversement, l'apolipoprotéine C3 serait un inhibiteur de la lipoprotéine lipase.

2- la lipase hépatique LH

- La lipase hépatique a une structure semblable à la lipoprotéine lipase. Elle est synthétisée par le foie dans les capillaires hépatiques où elle exerce son action. La lipase hépatique assure l'hydrolyse des **IDL en LDL et celles HDL₂ en HDL₃** et/ou pré- β 1 de taille plus réduite.

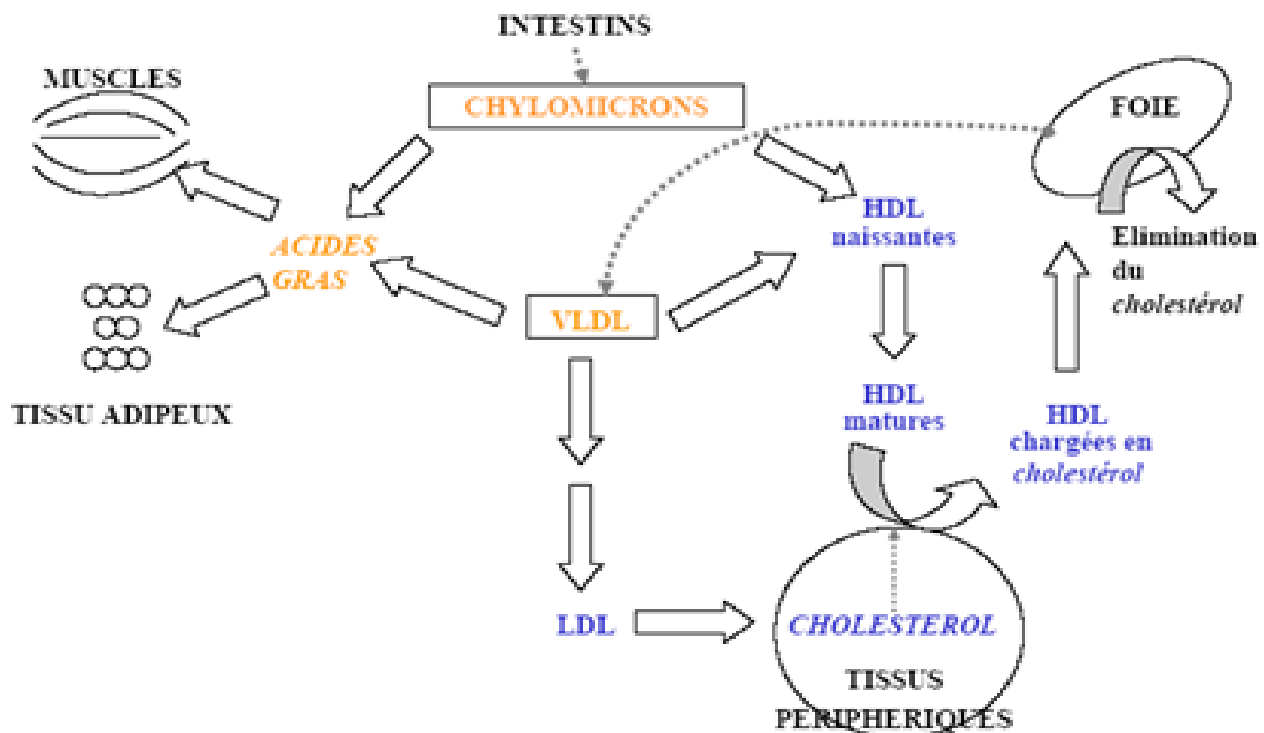
3-la lécithine-cholestérol-acyl-transférase LCAT

La Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase (LCAT) est associée aux HDL. La LCAT estérifie le cholestérol libre des HDL (provenant des tissus périphériques) avec un acide gras de la lécithine. Les apolipoprotéines A1, A4 et C1 activent cette réaction. L'ester de cholestérol formé est incorporé dans le corps de l'HDL contribuant ainsi à son expansion.

LES RECEPTEURS DES LIPOPROTEINES :

<i>Les récepteurs</i>	<i>rôle</i>	<i>localisation</i>
<i>Les récepteurs des LDL (apo B/E)</i>	la captation des VLDL, IDL, LDL et remnants	Le foie
<i>Les récepteurs LRP (apo E)</i>	La captation des remnants	Le foie
<i>Les récepteurs des VLDL (apo E)</i>	La captation des VLDL, IDL et remnants	Les tissus extrahépatiques : muscle, cœur, tissu adipeux
<i>Les récepteurs éboueurs des macrophages SR-AI et AII</i>	la captation des LDL modifiées	les macrophages
<i>Les récepteurs éboueurs SR-B1</i>	la captation des HDL, LDL modifiées	le foie et les tissus stéroïdogènes

Vue d'ensemble du métabolisme des lipoprotéines



1-Métabolisme des chylomicrons :

- Formés dans l'entérocyte, en période post-prandiale, Constitués par des triglycérides, des phospholipides, du cholestérol estérifié liés aux apo B 48, AI, AIV
- Quittent l'intestin par les vaisseaux chylifères(lymphatiques) et gagnent, via le canal thoracique, la circulation générale
- Reçoivent des apo E et Apo C-II provenant des HDL.
- Subissent l'action de la lipoprotéine lipase : Perdent leur AG et les apo C
- Se transforment en Remnants (appauvries en TG) ou restes de chylomicrons, Ceux-ci seront captés par les LRP du foie ou récepteurs B/E

Rôle des chylomicrons = transporteurs de TG exogènes

2-Métabolisme des VLDL/IDL :

- Sont formés dans le foie, Constitués de lipides (TG et Cholestérol endogènes), d'une Apo B 100.
- Sont libérés dans les vaisseaux capillaires
- Reçoivent des apo E et apo C-II provenant des HDL.
- Subissent l'action de la lipoprotéine lipase : Perdent leur AG et les apo C
- Se transforment en IDL.
- Une partie des IDL est captée par le foie via les LDL-récepteur (B/E), Une partie s'enrichit en CE, perd l'Apo E et se transforme en LDL.

Rôle des VLDL = transporteurs de TG endogènes

3-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
- Les LDL ont une triple destination :
 - Pour un tiers : elles sont captées par les tissus périphériques, par endocytose, grâce à des LDL récepteurs membranaires spécifiques
 - Pour un autre tiers, elles retournent au foie ou elles sont captées par endocytose grâce à des récepteurs spécifiques
 - Pour le tiers restant, elles sont captées par les macrophages
- Le cholestérol libéré des LDL grâce à l'action d'une Cholestérol Estérase dans le cytoplasme servira aux synthèses cellulaires (intégration dans la membrane plasmique, synthèse des hormones stéroïdes etc...)
- L'excès de cholestérol est estérifié par l'ACAT (acyl-coAcholesterolacyl transférase)

Rôle des LDL = Transport du cholestérol du foie vers les tissus périphériques

❖ LDL et athérosclérose :

L'athérosclérose : est une pathologie inflammatoire chronique de l'intima des artères de gros et de moyen calibre, causée par les LDL oxydés, elle résulte d'une cascade d'interactions complexes, est une pathologie multifactorielle.

La biochimie de l'athérogénèse:

1- accumulation de LDL dans l'intima : ce flux de LDL dépend entre autre de l'augmentation du taux plasmatique des LDL et de l'augmentation de la perméabilité de l'endothélium .

2-oxydation des LDL par des radicaux libres oxygénés produits par les cellules endothéliales.

3-recrutement des monocytes- macrophages

4- captation des LDL oxydés par les macrophages et leur transformation en cellules spumeuses

5- formation d'une chape fibreuse entourant le cœur lipidique

Les complications de l'athérosclérose : le dysfonctionnement endothélial, la sténose, la thrombose

4-Métabolisme des HDL:

- Synthétisés dans le foie et l'intestin
- Naissent sous forme de HDL native, de forme discoïde qui possède l'Apo AI et l'Apo AII, apo C et apo E
- elles sont pourvues de la LCAT
- elles échangent avec les chylomicrons et les VLDL, des apoprotéines (elles donnent à ces Lipoprotéines des Apo C et Apo E et reçoivent des Apo A
- la LCAT activé par l'Apo A-I, estérifie le Cholestérol de l'enveloppe → CE à l'intérieur des HDL
- au niveau des tissus périphériques, elles captent le cholestérol extrait des membranes cellulaires (grâce au transporteur ABC-A1) qui est au fur et à mesure estérifié par la LCAT
- elles échangent avec les chylomicrons et les VLDL, des lipides, elles s'appauvrissent en CE et s'enrichissent en TG
- les esters de cholestérol sont captés par le foie et par les tissus stéroïdogènes grâce à des récepteurs spécifiques, ils sont ensuite hydrolysés et le Cholesterol libéré subit le même sort que celui des remnants et des LDL

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)