

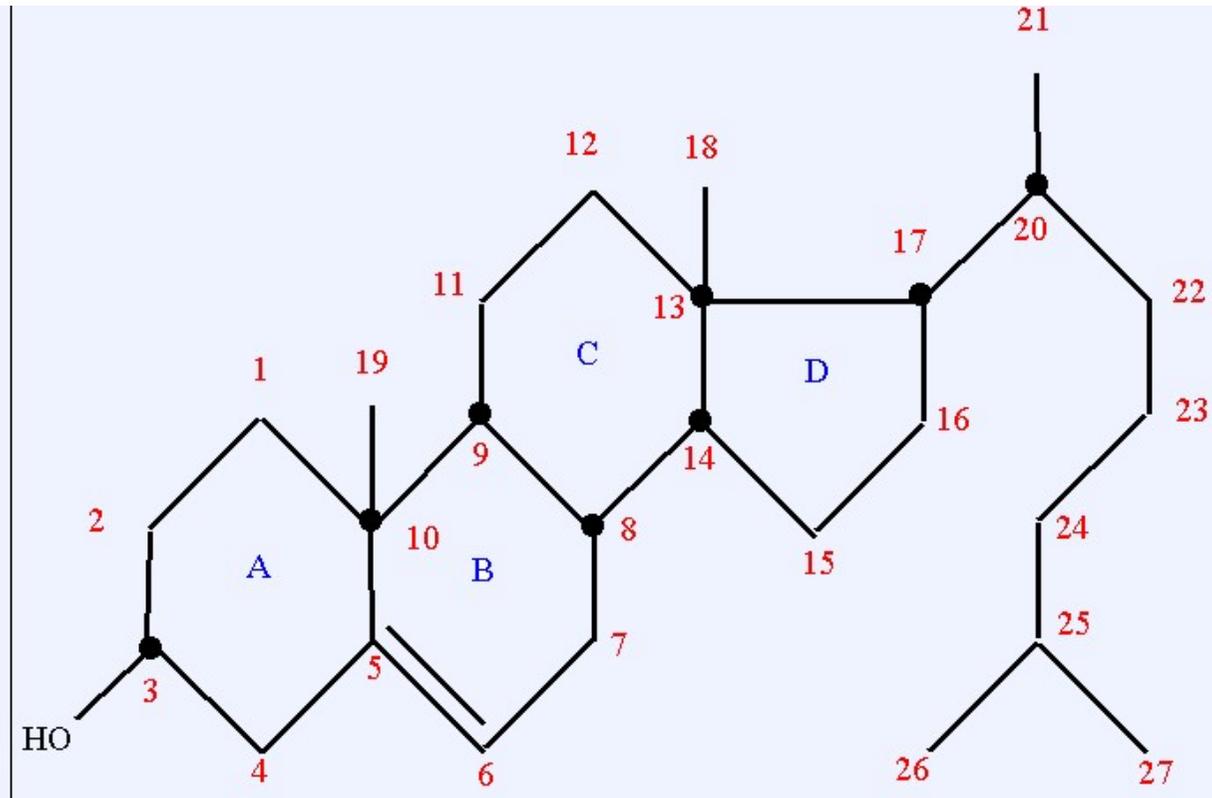
*Lien we transfer pour télécharger le pdf :*  
<https://we.tl/t-wRhkPD3sSM>

## METABOLISME DES LIPOPROTEINES

Pr Natalie FOURNIER

# **ASPECTS STRUCTURAUX**

# Cholestérol non estérifié (CNE) = cholestérol « libre » (CL)

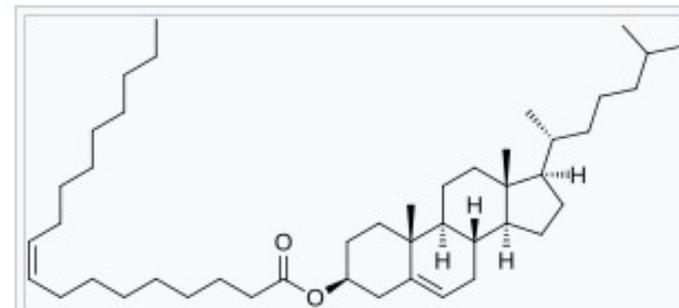


Molécule **amphiphile** :

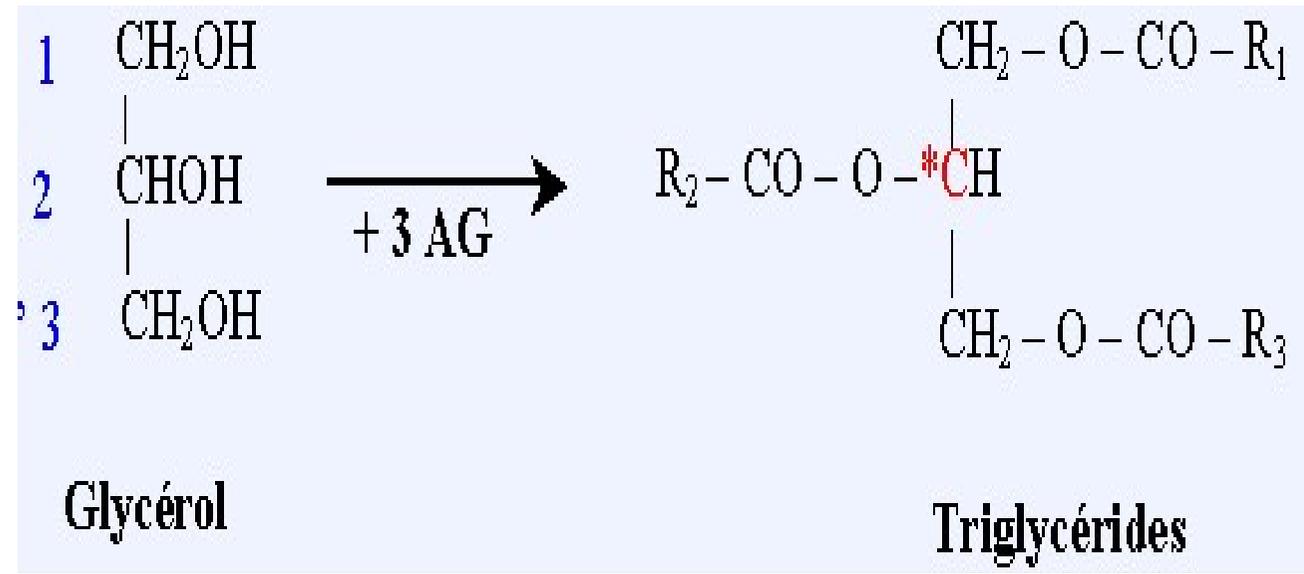
- tête polaire (**hydrophile**) : groupement OH en C3

- extrémité non polaire (**hydrophobe**) : noyau stéroïde + chaîne latérale en C17

Esters de cholestérol : **hydrophobes**

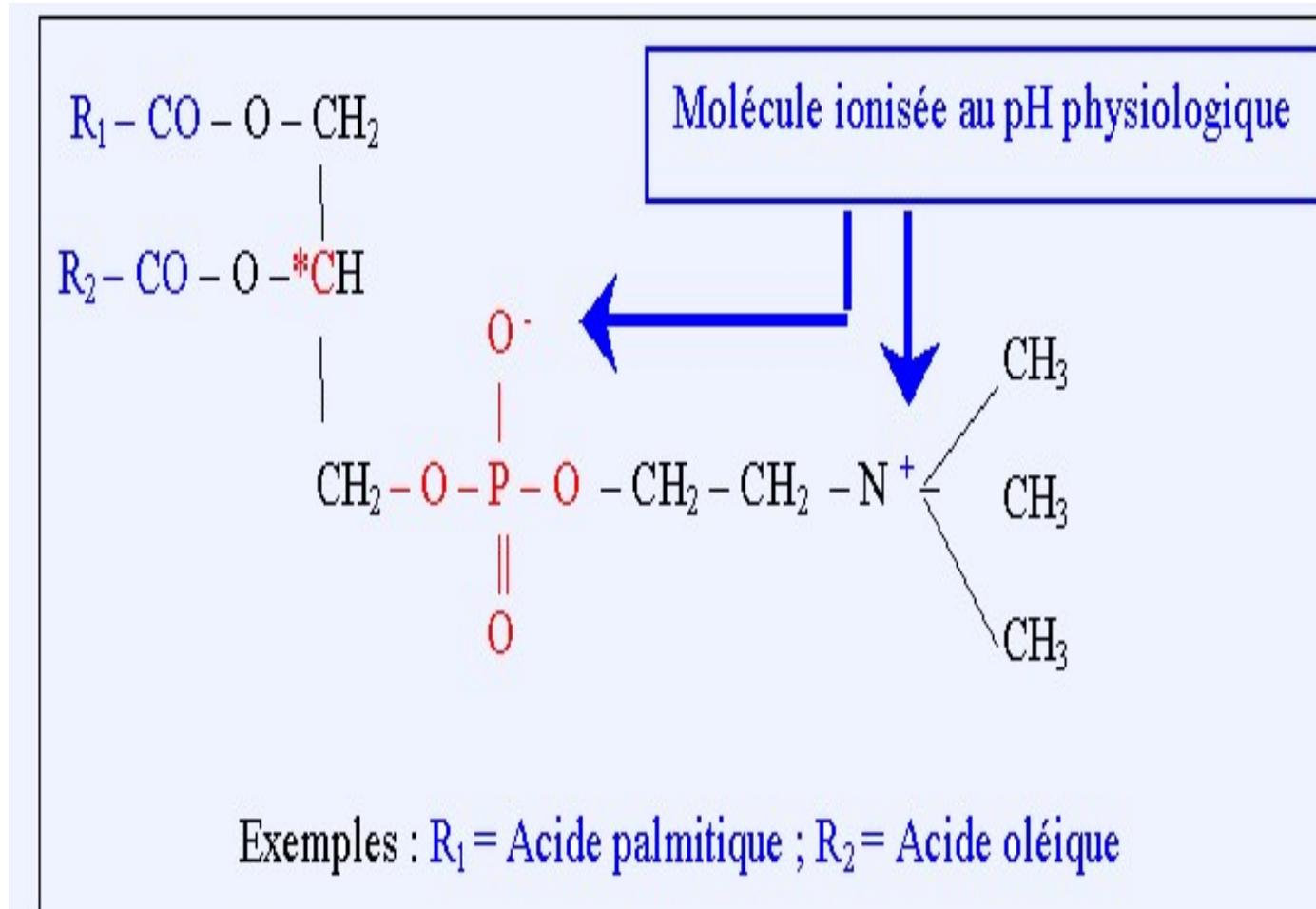


## Triglycérides (TG) : triacylglycérols (TAG)



**TG = esters d'AG et d'un trialcool qui est le glycérol**  
**Molécules neutres, très hydrophobes**

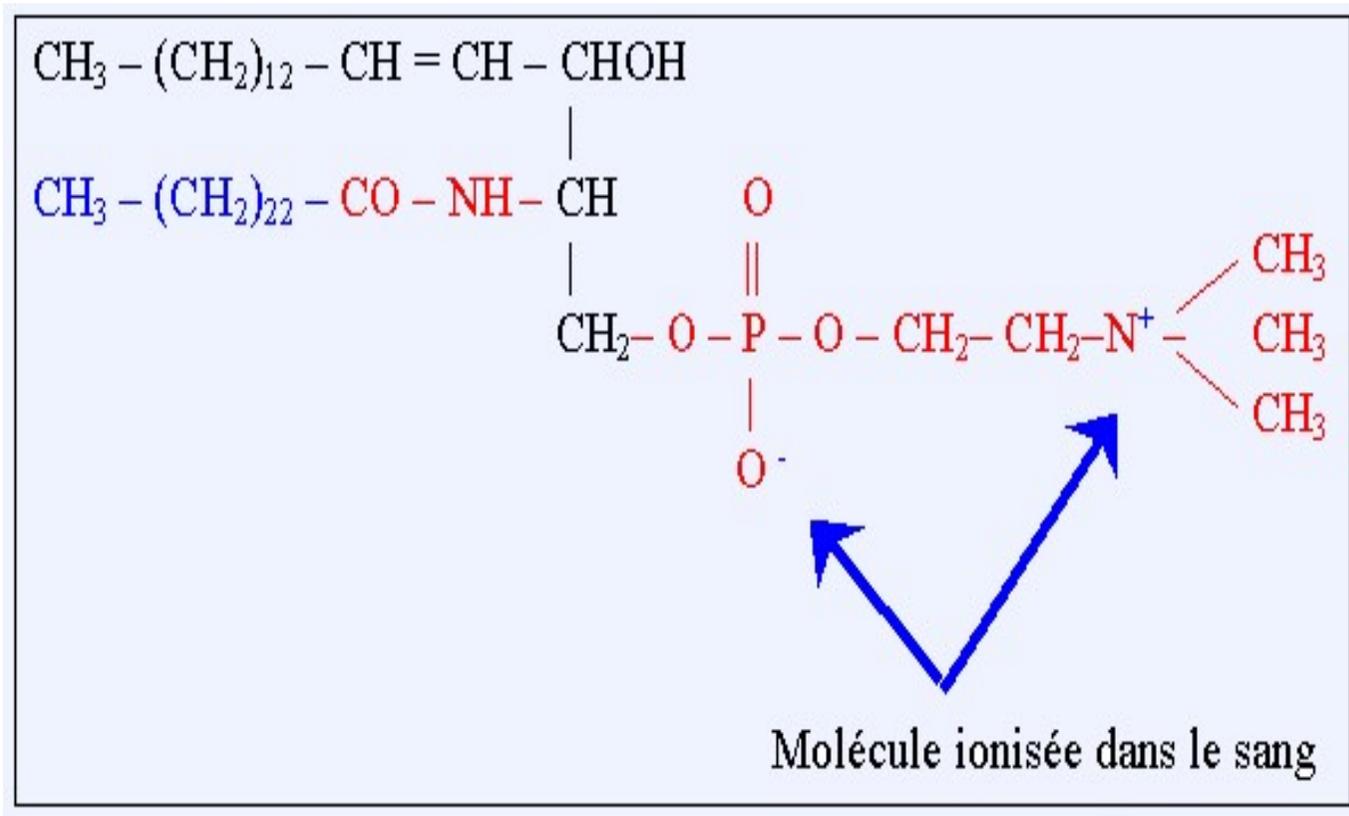
# Phospholipides (PL) (1) : ex des lécithines = phosphatidylcholines (PC)



Molécule **amphiphile** :

- tête polaire (**hydrophile**) = groupement phosphoalcool
- double queue non polaire (**hydrophobe**) = les 2 groupements acyles

## Phospholipides (PL) (2) : sphingomyéline (SM)



Molécule **amphiphile**

## Pourquoi ces lipides sont-ils importants ?

Rôles nombreux et variés mais **4 rôles fondamentaux** :

❑ **Structure** : PL, Cholestérol (CL) = composants essentiels des membranes cellulaires

❑ **Energie** : TG → AG →  $\beta$  oxydation = énergie



❑ **Signalisation cellulaire** : précurseurs de messagers

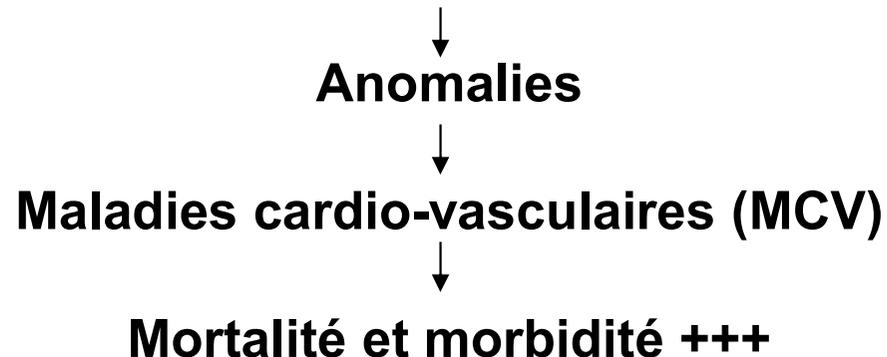
❑ **Métabolisme** : cholestérol précurseur :

- des hormones stéroïdes (CS, gonades...)
- de la vitamine D (peau)
- des acides biliaires (foie)

**TG, EC, CL, PL : hydrophobes**  
**Sang = milieu aqueux**  
**Comment ces lipides peuvent-ils circuler ?**

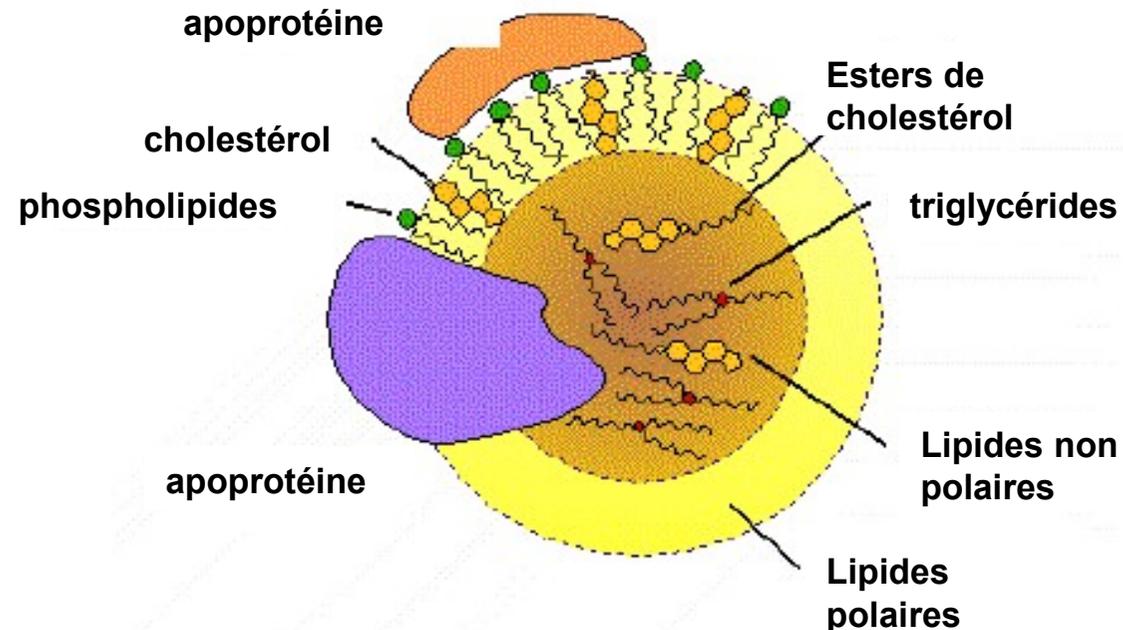
Ils sont associés à des protéines : **LIPOPROTEINES (LP)**

**Structure et métabolisme des LP : fondamentaux à connaître**



# I- STRUCTURE DES LP : structure générale identique

## STRUCTURE GENERALE D'UNE LIPOPROTEINE



**Cœur ou noyau** : lipides les + hydrophobes = **TG** et **EC**

**Couche périphérique** : lipides amphiphiles = **PL** et **CL** + **protéines** = apoprotéines (ou apolipoprotéines)

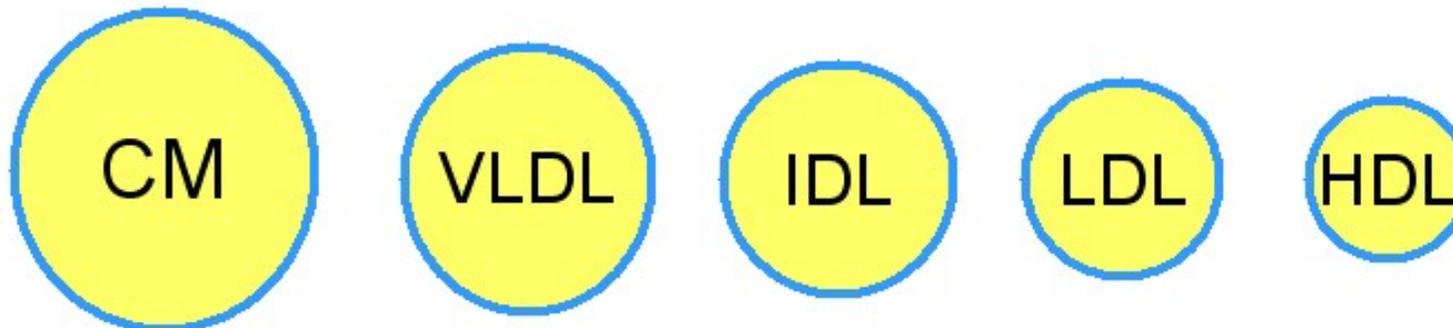
La composition des LP **n'est pas fixe** car remaniements constants fonction :

- des apports nutritionnels et
- du métabolisme des LP : échanges entre LP et entre LP et tissus

## II- CLASSIFICATION DES LP : densité, taille, charge

### 1- En fonction de la densité : ultracentrifugation (UCG)

Densité : g/mL (kg/L)



**CM (chylomicrons) : < 0,95**

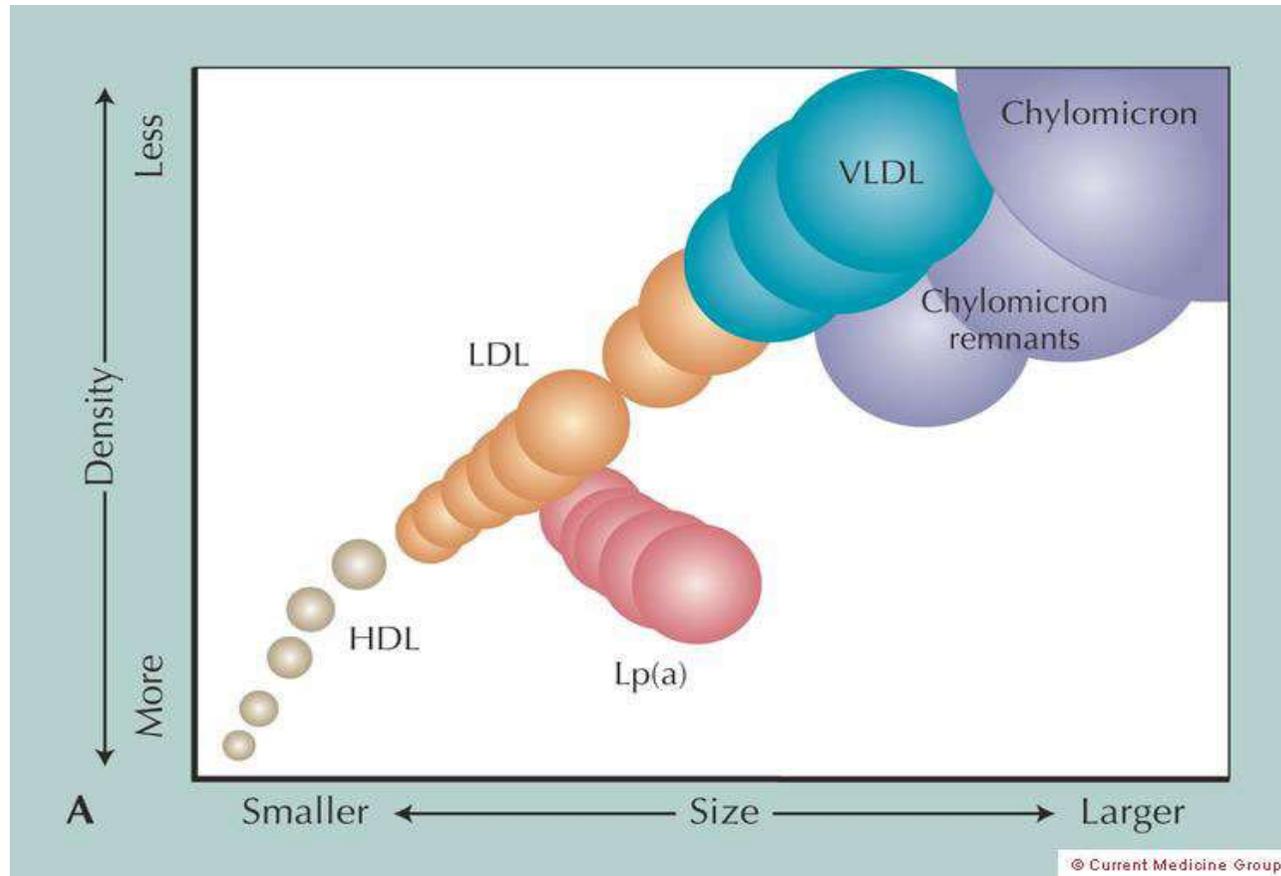
**VLDL (Very Low Density Lipoprotein) : 0,95 – 1,006**

**IDL (Intermediate Density Lipoprotein) : 1,006 – 1,019**

**LDL (Low Density Lipoprotein) : 1,019 – 1,063**

**HDL (High Density Lipoprotein) : 1,063 – 1,21**

## 2- En fonction de la taille : relation inverse entre la densité et la taille



Les LP les **moins** denses sont les **plus** grosses

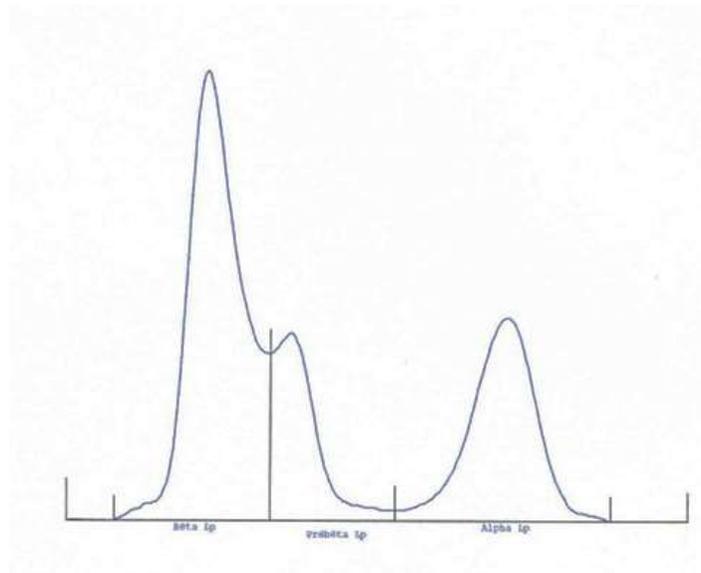
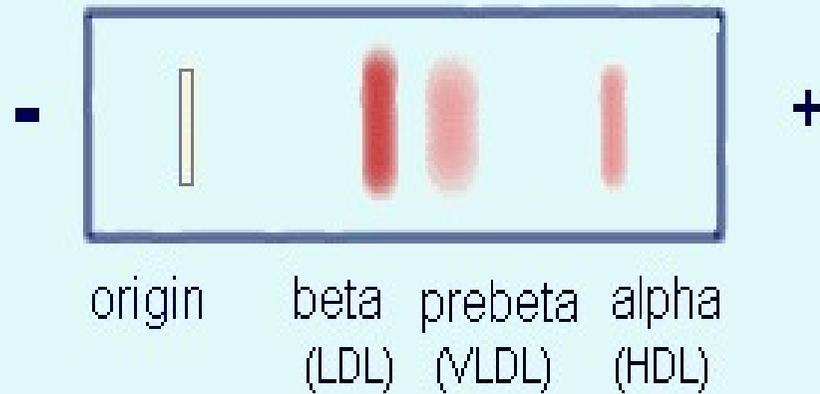
Idem avec la teneur en lipides :

- + les LP sont riches en lipides,
- + elles sont grosses,
- + elles flottent...

(Taille = diamètre en nm)

### 3- En fonction de la charge : électrophorèse en gel d'agarose

#### Electrophoretic Pattern of Serum Lipoproteins



### III- COMPOSITION DES LP (cf Annexe 1)

#### 1- Contenu en lipides

Caractéristiques principales à retenir :

LP riches en **TG** (LRT) : CM et VLDL

LP riches en **cholestérol** et **EC** : IDL, LDL, Lp(a)

LP riches en **PL** et **protéines** : HDL

**EC** : AG majoritaire : acide linoléique

**PL** :  $\simeq$  70 % : **lécithines (=PC)** et 10-20 % : **sphingomyéline (SM)**

## 2- Contenu en apoprotéines (apo) :

### Trois grands rôles :

- ❑ Rôle **structural** : hélices  $\alpha$  amphiphiles  $\Rightarrow$  interaction avec les lipides de la LP et le milieu aqueux  $\Rightarrow$  détermine et stabilise la structure de la LP (ex : apo B100, B48, AI...)
  
- ❑ Rôle de **cofacteur et/ou de modulateur** de réactions enzymatiques :
  - \* apo AI : cofacteur de la LCAT
  - \* apo CII : activateur de la LPL
  - \* apo CIII : « inhibiteur » de la LPL
  
- ❑ Rôle de **ligand**  $\Rightarrow$  interaction spécifique de la LP avec des récepteurs :
  - \* apo B100 et LDL-R
  - \* apo E et LDL-R et LRP
  - \* apo AI et ABCA1

**Remaniements permanents = échanges d'apoprotéine entre LP SAUF apo B100 et apo B48 (fortement insolubles dans l'eau)**

**Sites majeurs de synthèse : foie et intestin**

**Distribution dans les LP :**

- \* **Apo B48** : uniquement CM
- \* **VLDL** : apo B100 > apo C > apo E
- \* **LDL** : presque 100 % d'apo B100
- \* **HDL** : apo AI +++, apo AII. **Jamais** d'apo B. Portent et échangent apo C, E, AIV.

**Une même apo peut se retrouver dans plusieurs classes de LP (ex : apo C et E)**

### 3- Caractéristiques des apo les plus importantes :

3-1) Les apoB : au nombre de 2

**Apo B100** : 550 000 Da (4536 aa)

**Apo B48** : 264 000 Da (2152 aa). MM = **48%** de l'apo B100.

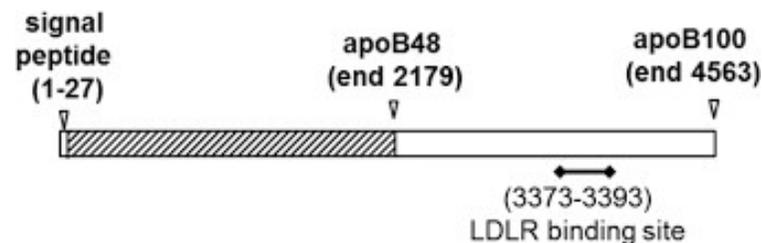
Gène unique (chromosome 2) codant 2 isoformes :

\* **Foie** : apo B100 + lipides  $\Rightarrow$  VLDL

\* **Intestin** : apo B48 + lipides  $\Rightarrow$  CM

**Apo B48** : modification post-transcriptionnelle :

codon CAA  $\rightarrow$  codon UAA (stop)  $\Rightarrow$  protéine + petite : l'apo B48 est **dépourvue** du domaine d'interaction avec le LDL-R



## Fonctions des apo B :

- \* Assemblage et synthèse des VLDL (apo B100) et des CM (apo B48)

- \* Maintien de la **structure** des LP qui les portent :

  - \* CM (apo B48)

  - \* VLDL, IDL, LDL (apo B100)

- \* Apo B100 : **ligand** du LDL-R

Ces 2 apo sont **non échangeables**

### 3-2) Les apo A : AI, AII, AIV, AV

#### Lieux de synthèse (Homme) :

- \* AI, AV : uniquement le foie
- \* AIV : intestin
- \* AI : foie et intestin

#### Localisation lipoprotéique :

- \* AI : apo **majoritaire** des HDL (puis AII)
- \* AI et AIV : en faible quantité sur les CM
- \* Il existe des formes « libres » (faiblement lipidées) d'apo AI circulantes = pré- $\beta$  HDL

#### Fonctions :

- \* apo AI et AII : **structure** des HDL
- \* apo AI : **cofacteur** indispensable de la LCAT
- \* apo AI : rôle ++ dans l'efflux du cholestérol cellulaire : interaction avec des **récepteurs/transporteurs** membranaires
- \* apo échangeables

### 3-3) Les apo C : CII, CIII

Petites molécules de faible MM

Lieu de synthèse : foie

Localisation lipoprotéique : HDL, VLDL, CM circulants

Fonctions :

- \* Rôle ++ dans le métabolisme des LRT
- \* Apo CII : **cofacteur** indispensable pour l'activité de la LPL
- \* Apo CIII : **inhibe** (réduit) l'activité de la LPL

### 3-4) Les apo E :

**3 isoformes** : E2, E3, E4  $\Rightarrow$  6 phénotypes. Le + fréquent : E3/E3.

**Lieux de synthèse** : foie +++, macrophages, SNC...

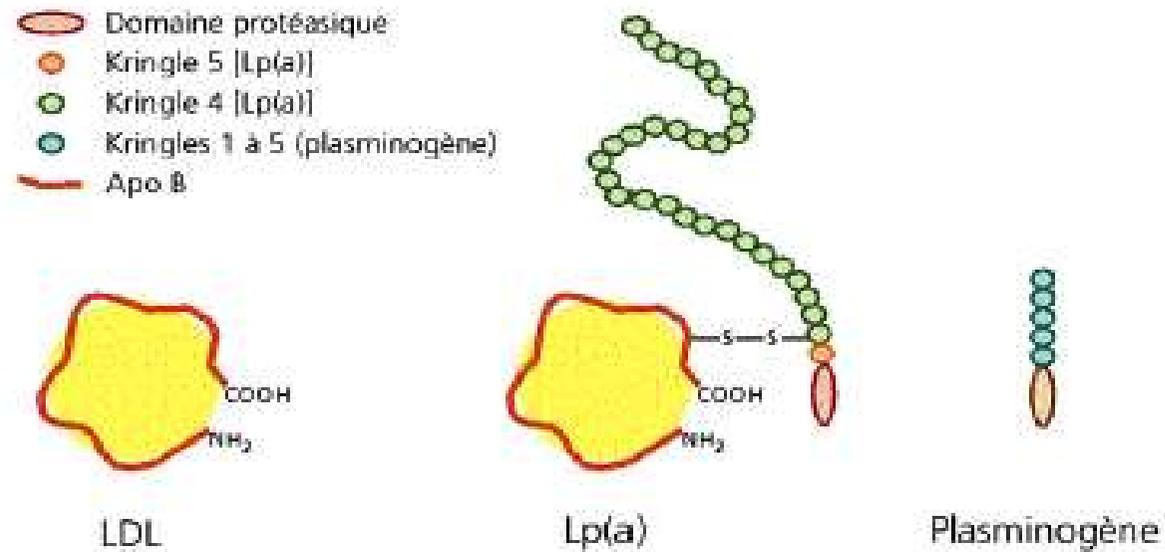
**Localisation lipoprotéique** : HDL, VLDL, CM circulants

**Fonctions** :

\* Rôle essentiel comme **ligands** : LDL-R, LRP. Affinité : E4 > E3 > E2

\* Apo échangeables

### 3-5) Apo(a) → Lp(a) :



**Lieu de synthèse : foie**

**Différences importantes de structure et de concentrations plasmatiques entre individus : origine génétique**

**↑ [Lp(a)] reliée à une ↑ du risque de MCV**

## METABOLISME DES LP

**La voie exogène des lipides : synthèse et catabolisme des CM**

**OU**

**Devenir des lipides de l'alimentation : voie entérohépatique**

**La voie endogène des lipides :**

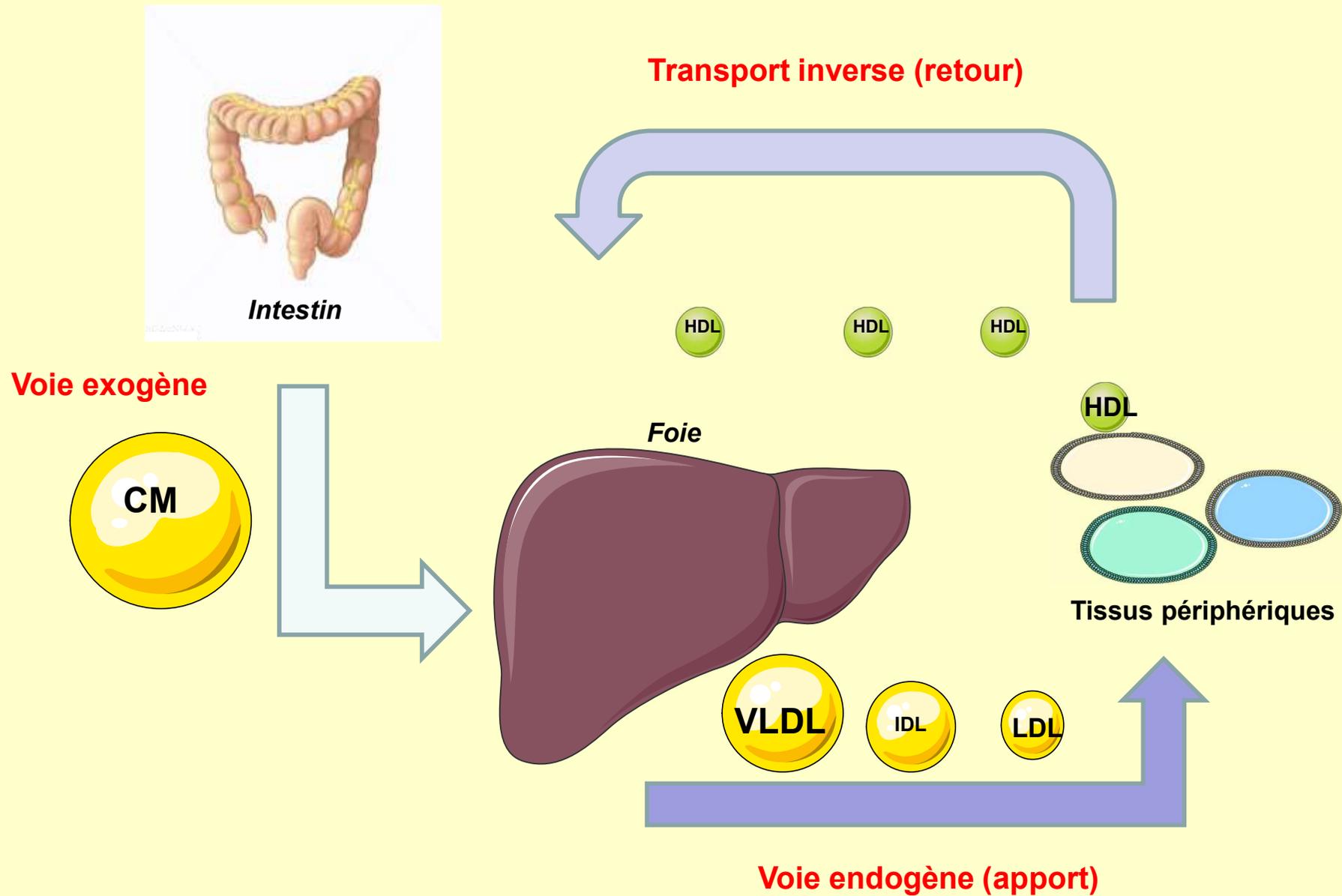
**- Synthèse et catabolisme des VLDL : des VLDL aux LDL**

**OU**

**Transport des lipides du foie vers les tissus périphériques**

**- Métabolisme des HDL = Retour des tissus périphériques vers le foie**

# Vue d'ensemble du métabolisme des LP



**LA VOIE EXOGENE DES LIPIDES**  
**SYNTHESE ET CATABOLISME DES CM**

## 1- Synthèse des CM : intestin (entérocytes)

### Apports alimentaires quotidiens en lipides :

- \* 0,5 à 1 g de cholestérol (CNE et EC)
- \* 100 à 120 g de TG
- \*  $\pm$  2 g de PL
- \* vitamines liposolubles

### Digestion (cf Annexe 2) :

→ **Dans la lumière intestinale** (duodénum) : action des sécrétions biliaires et pancréatiques

- **Sels biliaires** : émulsification des lipides  $\Rightarrow$  action + efficace des enzymes pancréatiques

- **Enzymes pancréatiques** : hydrolysent les lipides « complexes » en lipides « simples » qui pourront être absorbés

## Action des enzymes pancréatiques :

TG + **lipase** → 2 AG + 2-MAG + glycérol

EC + **EC hydrolase** → AG + cholestérol

PL + **PLA2** → AG + lysoPL

**Produits d'hydrolyse + sels biliaires ⇒ micelles ⇒ absorption par l'entérocyte**

**Plus de 90 % des TG et ± 50 % du cholestérol sont ainsi absorbés**

**Le glycérol et les AG à chaînes courtes (< 10 C) gagnent directement le sang par la veine porte**

→ Dans l'entérocyte : synthèse des CM (cf Annexe 2)

Synthèse des TG : 2-MG → DG → TG

Reconstitution des PL : à partir du glycérol 3P (origine : glycolyse)  
G3P → ac.phosphatidique (AP) → DG + CDP-choline

Estérification du cholestérol : **ACAT**  
(*AcylcoenzymeA Cholestérol Acyl Transférase*)

RE lisse : assemblage apo B48 + lipides (rôle MTP : cf + loin)

CM formés → lymphe → sang veineux : lactescence post-prandiale

**CM natif** : TG +++ (90% de leur masse), apo B48 (petites quantités d'apo AI et AIV)

## 2- Catabolisme des CM :

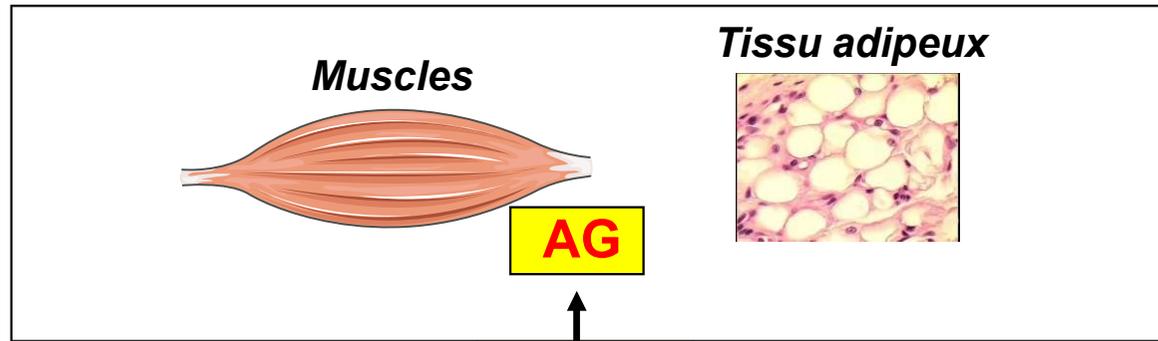
CM = lipides **exogènes** = alimentation

Formés de 90% de **TG** après un repas = période post-prandiale

- **Première modification** d'un CM natif :

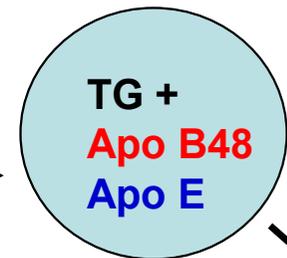
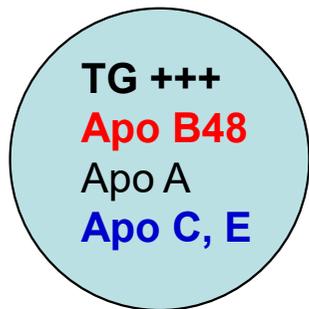
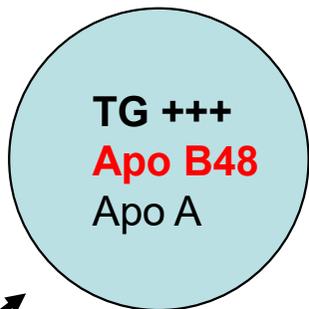
- acquisition d'**apo C** et d'**apo E** au contact des HDL circulantes
- obtention d'un **CM « mature » circulant**
- $\frac{1}{2}$  vie **courte** : **5 – 20 minutes**

# Catabolisme des chylomicrons



**CM natif**

**Remnant de CM**



Apo C,E  
(HDL)

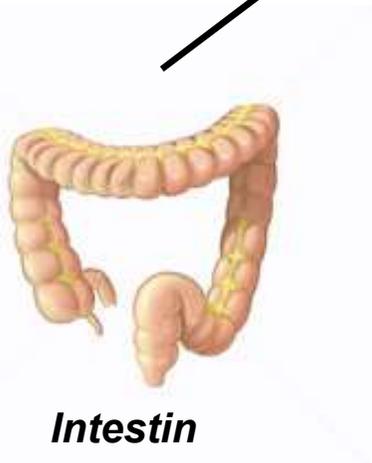
Apo A,C  
CL, PL

PLTP

HDL

LRP

Foie



Intestin

CM = chylomicrons, PL : phospholipides, CL : cholestérol libre, PLTP : *phospholipid transfer protein*  
 TG : triglycérides, AG : acides gras, LPL : lipoprotéine lipase

## 2-1) Première phase du catabolisme des CM : hydrolyse de leurs TG

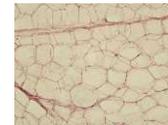
### Pourquoi ?

Objectif : donner des **AG** aux tissus

• **Muscles** : énergie



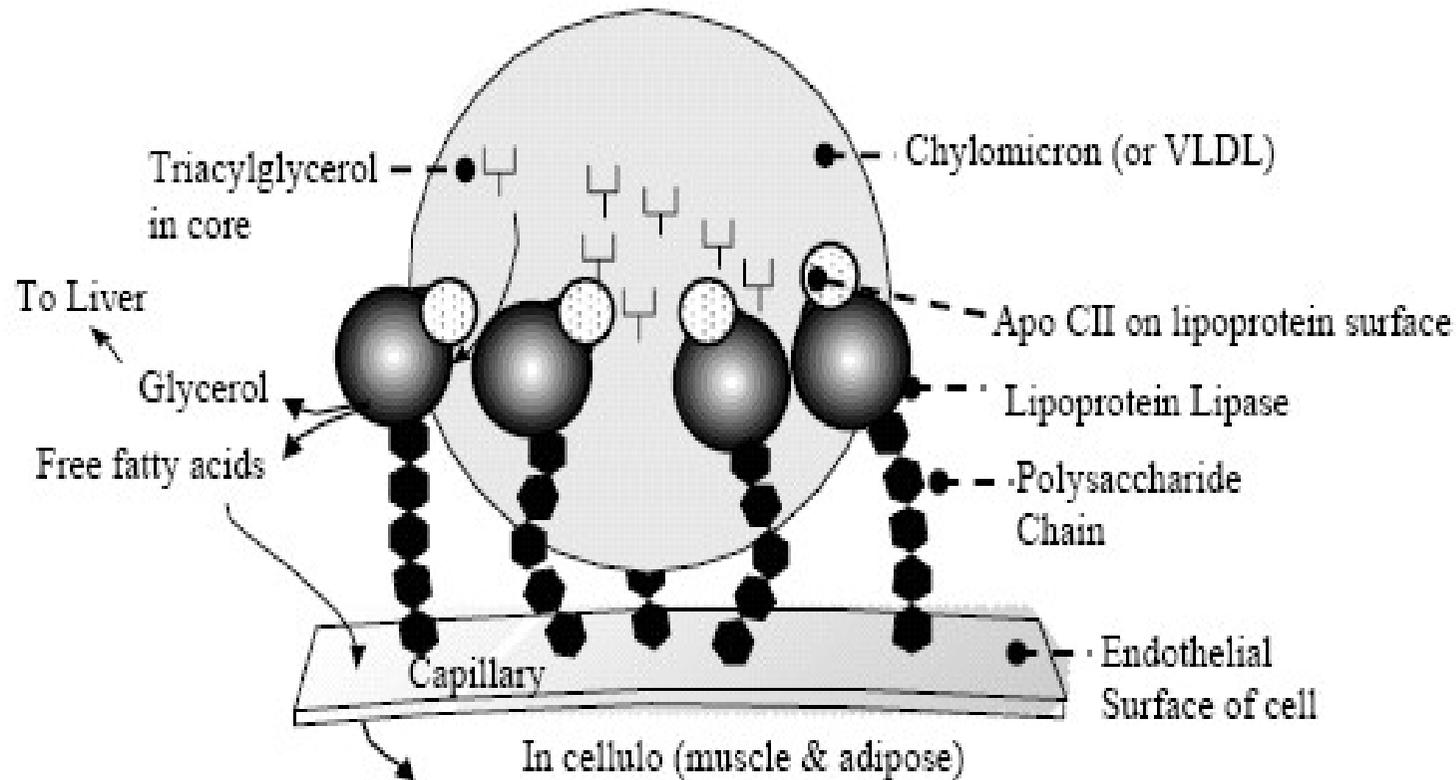
• **Tissu adipeux** : stockage sous forme de TG  
(peut redonner des AG à l'organisme en cas de besoin)



### Comment ?

L'hydrolyse est effectuée par la **LPL** : **LipoProtéine Lipase**

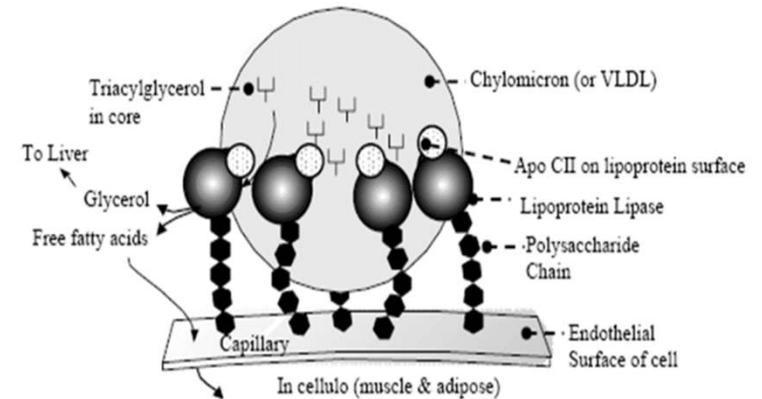
## Qu'est-ce que la LPL ?



**Lieux de synthèse :** tissus utilisateurs d'**AG** : muscles squelettiques, cœur, tissu adipeux, glandes mammaires

## Localisation :

- Transportée jusqu'à l'endothélium des capillaires sanguins qui irriguent ces tissus
- Exprimée à la surface des cellules endothéliales de ces capillaires : fixée par des glycosaminoglycannes (GAG) → la LPL est en contact direct avec le milieu circulant
- Activée par l'insuline



## Mécanisme d'action :

- Active sous forme **dimérique**
- Cofacteur **indispensable** : **apo CII**
- Clive les liaisons esters des TG des LRT = **CM et VLDL**
- ⇒ libération d'AG qui pénètrent dans les tissus sous-jacents (les AG non captés sont pris en charge par l'albumine circulante)
- facilite la liaison des *remnants* de LRT aux récepteurs (voir + loin)

## Finalité :

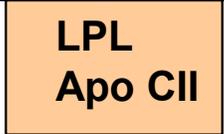
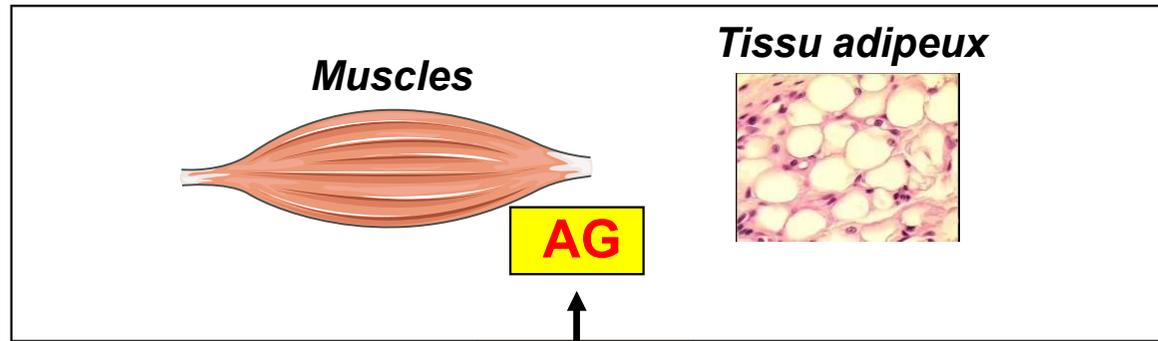
- Catabolisme des LRT
- Ici : en post-prandial, elle permet à l'organisme d'utiliser les AG apportés par l'alimentation (= TG des CM)

## Quelles sont les conséquences de l'action de la LPL sur la structure des CM ?

- Hydrolyse des TG  $\Rightarrow$  déplétion du volume central du CM (les TG sont au cœur de la LP)
- Déformation importante du CM : **libération** dans la circulation de **constituants de surface** : PL, CL, apo A et C  $\rightarrow$  pool des HDL discoïdales (pré-  $\beta$  HDL, cf + loin : HDL et PLTP)

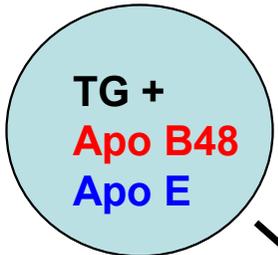
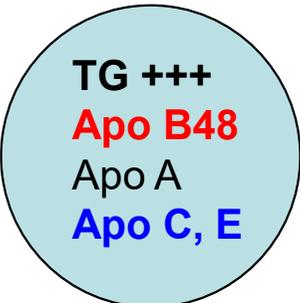
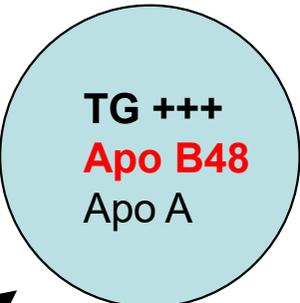


# Catabolisme des chylomicrons



**CM natif**

**Remnant de CM**



Apo C,E  
(HDL)

Apo A,C  
CL, PL

PLTP

HDL

LRP

Foie



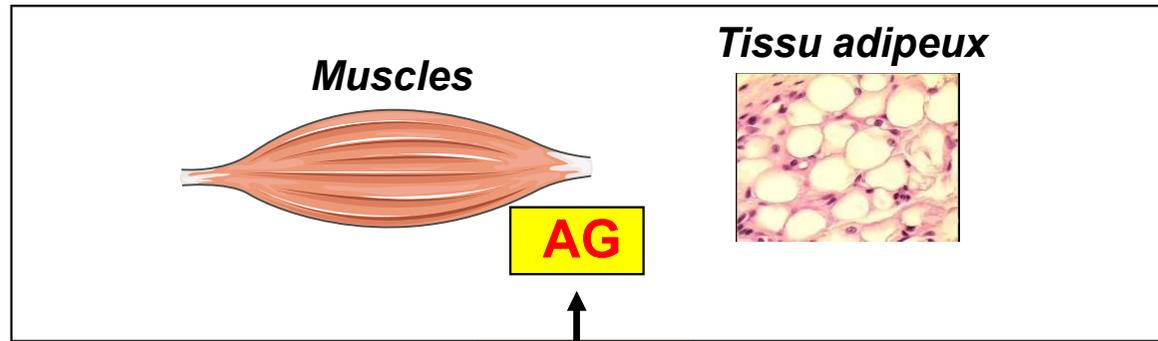
Intestin

CM = chylomicrons, PL : phospholipides, CL : cholestérol libre, PLTP : phospholipid transfer protein  
 TG : triglycérides, AG : acides gras, LPL : lipoprotéine lipase

## Que reste-t-il au total à la fin de cette première phase ?

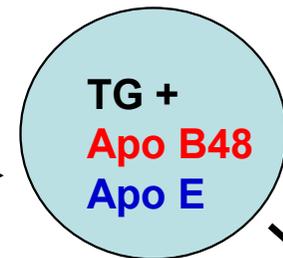
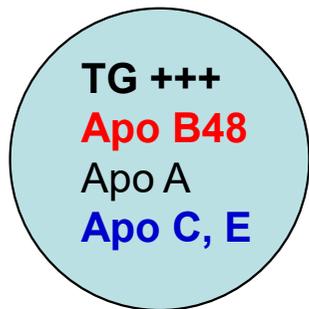
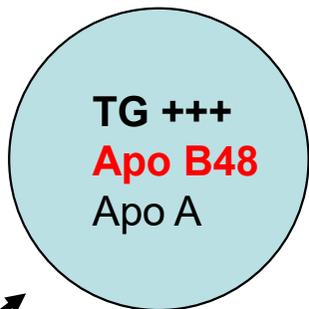
- Des particules appauvries en TG dites « résiduelles » : *remnants* de CM (CMr)
- Ces CMr portent toujours l'apo B48 et ont de l'apo E (venant des HDL)
- Ils ont pu s'enrichir en EC (action de la CETP : voir + loin)
- Après avoir quitté la surface des cellules endothéliales, ils peuvent porter à leur surface de la LPL (« arrachée » à ces cellules)

# Catabolisme des chylomicrons



**CM natif**

**Remnant de CM**



Apo C,E  
(HDL)

Apo A,C  
CL, PL

PLTP

HDL

LRP

Foie



**Intestin**

CM = chylomicrons, PL : phospholipides, CL : cholestérol libre, PLTP : *phospholipid transfer protein*  
 TG : triglycérides, AG : acides gras, LPL : lipoprotéine lipase

## 2-2) Seconde phase du catabolisme des CM :

### Elimination de la circulation des CMr et leur dégradation

2 acteurs essentiels :

- l'**apo E** portée par les CMr
- **le foie** : organe qui capte les CMr et les dégrade

Comment ?

Grâce à un récepteur exprimé par le foie dont l'**apo E** est le **ligand** :  
il s'agit du **LRP** (**LDL receptor-Related Protein**)

# Qu'est-ce que le LRP ?

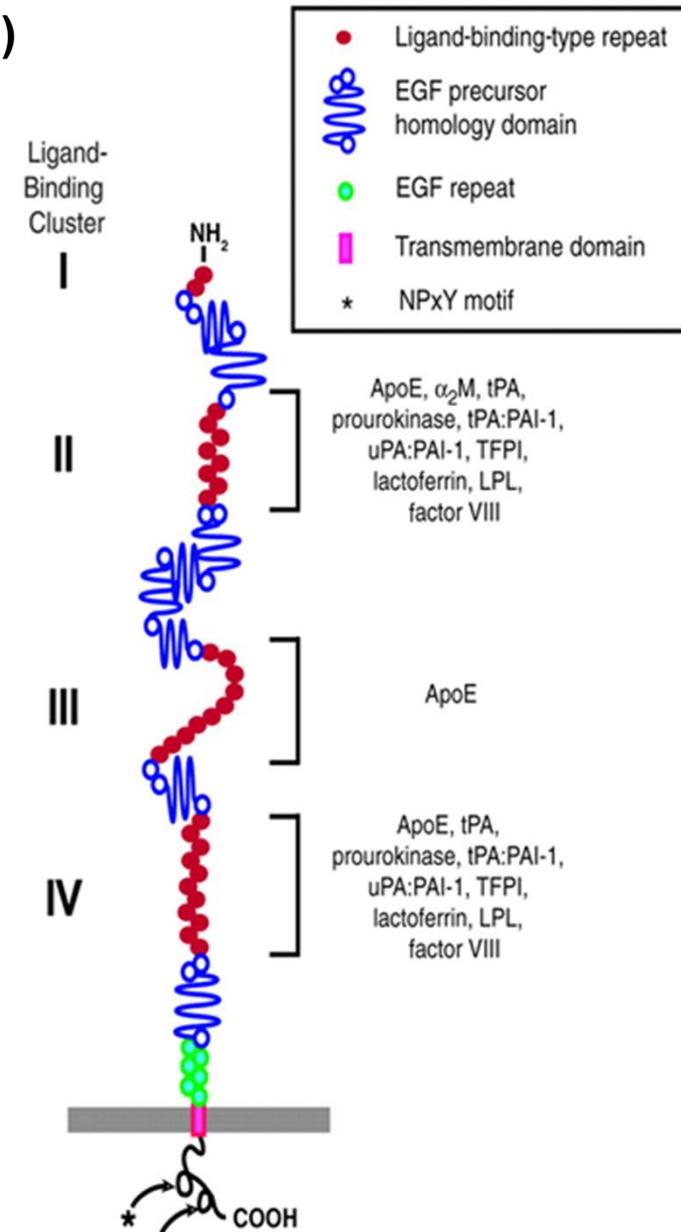
## Synthèse et localisation : foie (espace de Disse)

### Ligands :

- Apo E (3 zones de fixation)
- LPL portée par les LP

### Rôles :

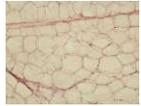
- Permet de capter les CMr (aussi les VLDLr, cf + loin)
- Multifonctionnel : + de 30 ligands identifiés



Herz, J. et al. J. Clin. Invest. 2001;108:779-784

La captation **hépatique** des CMr met fin à la voie du métabolisme des lipides **exogènes**

Nous avons bien compris (???) que le rôle des CM était :

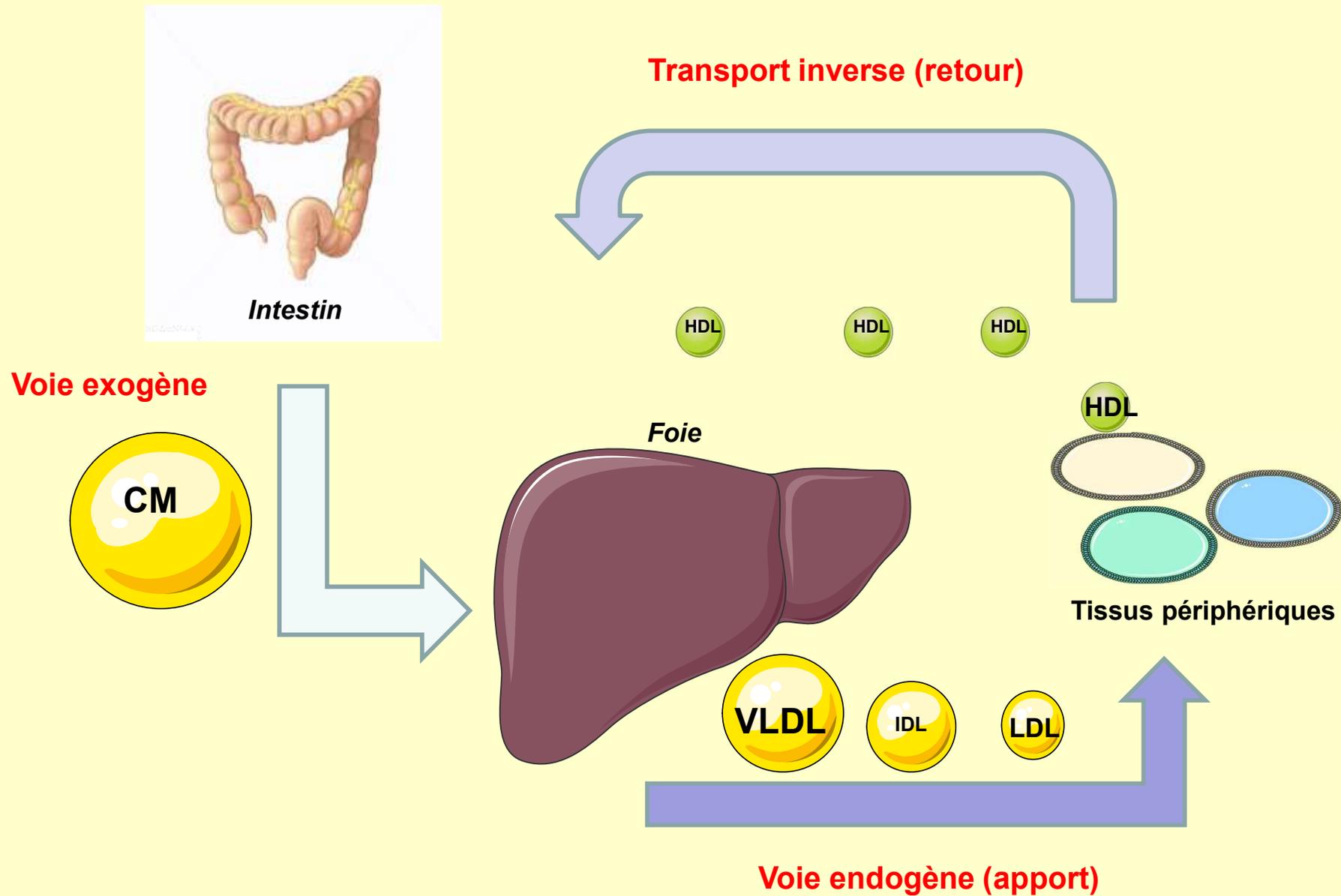
- d'utiliser les **TG** alimentaires pour donner des **AG** (action de la LPL) aux tissus utilisateurs à des fins **énergétiques** ou de **stockage**  
- d'apporter jusqu'au foie **les lipides** de l'**alimentation** (cholestérol, PL, le « reste » des TG)

LA VOIE **ENDOGENE** DU METABOLISME DES LP

I- METABOLISME DES **LP** à **APO B100**

VLDL → IDL → LDL

# Vue d'ensemble du métabolisme des LP



## SYNTHESE ET CATABOLISME DES VLDL

**VLDL** : *very low density lipoprotein*

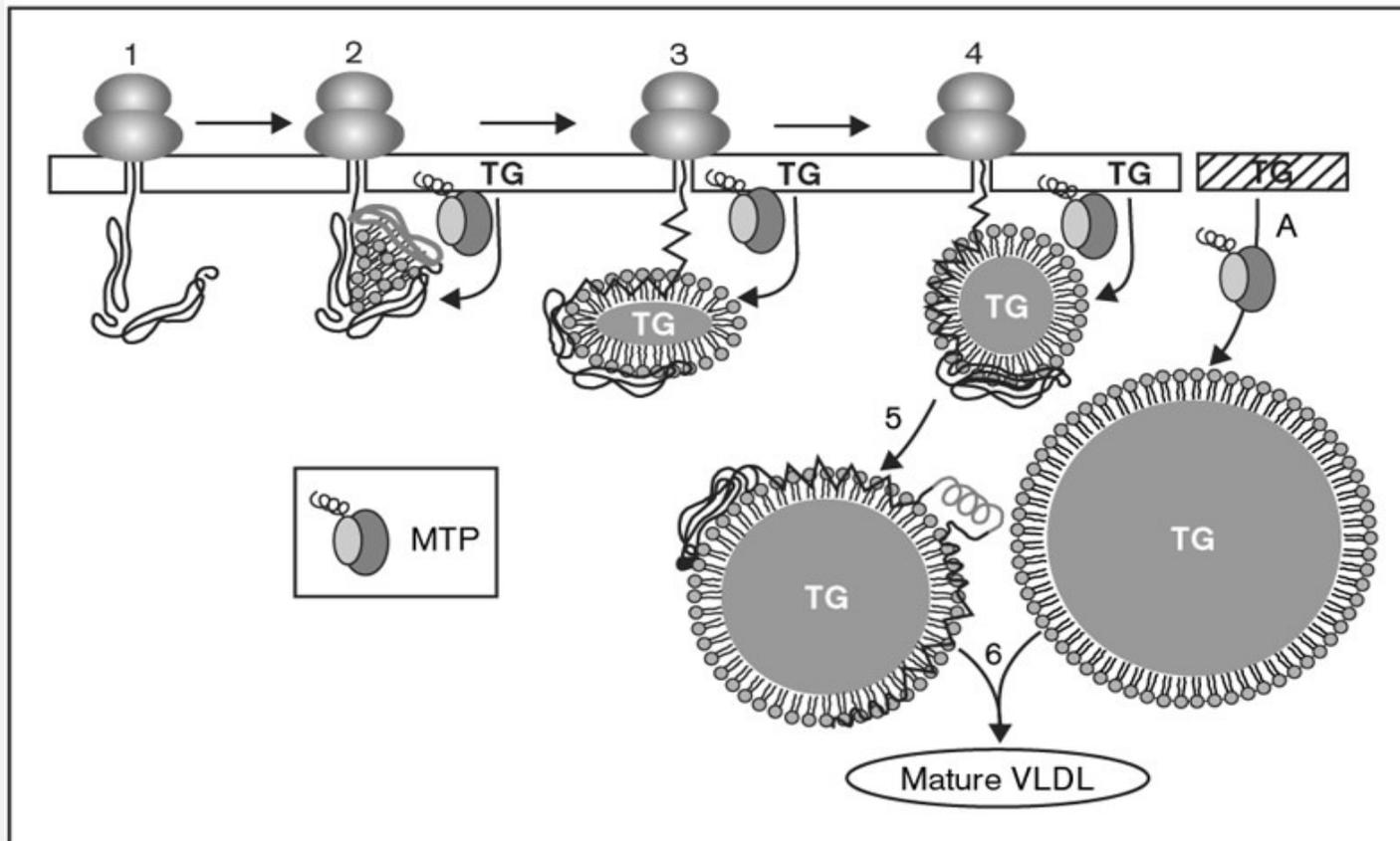
Ce sont des LP riches en TG : **LRT**

2 fonctions fondamentales :

- En dehors des périodes des repas, elles transportent les **TG** synthétisés **par le foie vers les tissus utilisateurs**
- Elles apportent le **cholestérol** aux cellules après avoir été converties en **LDL**

## 1- Synthèse hépatique des VLDL :

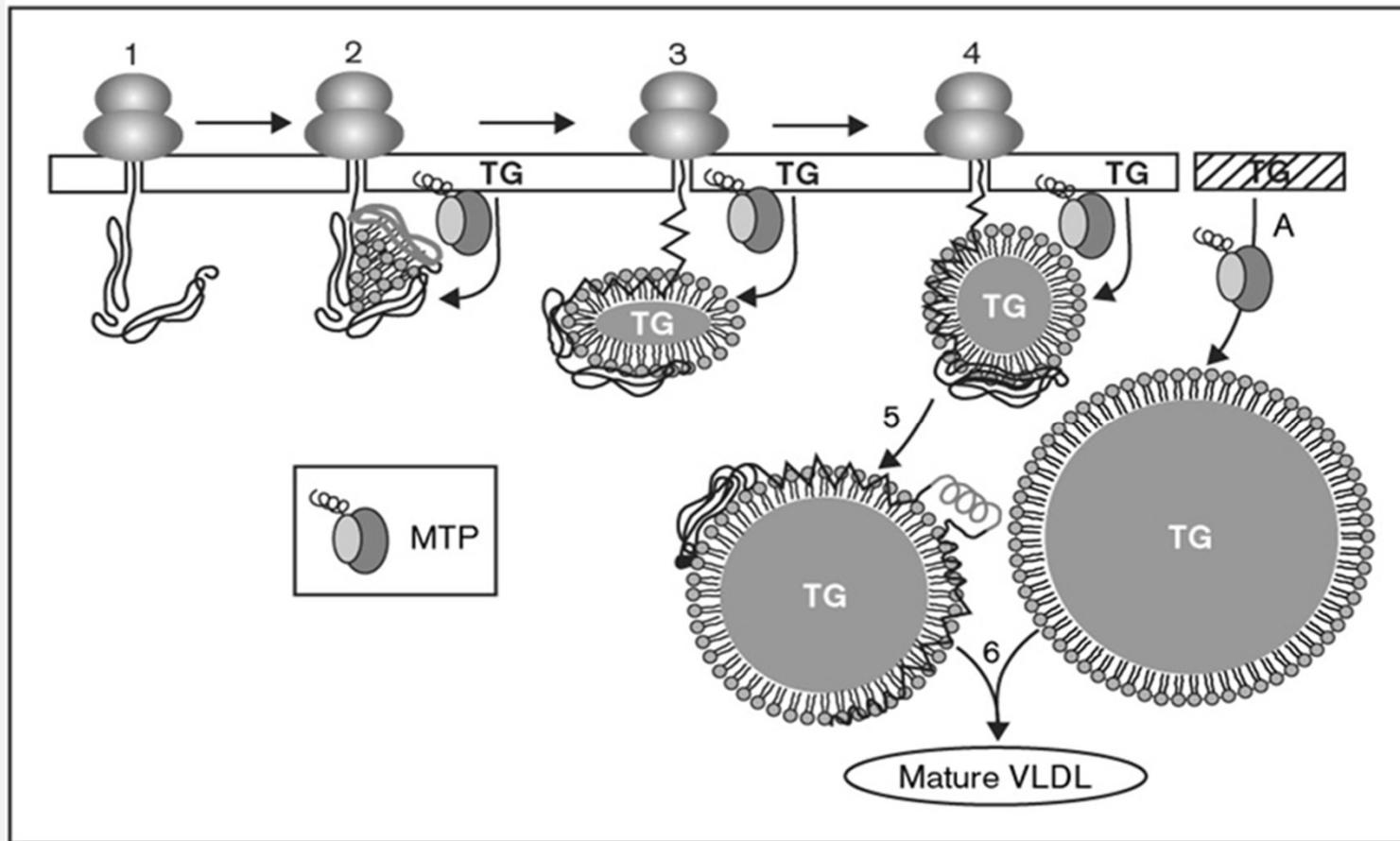
Réticulum endoplasmique :



**MTP** : Microsomal TG Transfer Protein

1 sous-unité MTP (97 kDa) qui assure l'activité de transfert des lipides sur l'apo B100

1 sous-unité PDI (*Protein Disulfide Isomerase*) (55 kDa) qui maintient la sous-unité MTP dans le RE



**Etapes 1 et 2 : 28 premiers aa de l'apo B100 synthésés → action de la MTP ⇒ apport de lipides**

**Etape 3 : addition de lipides tout au long de la traduction de l'apo B100 (TG ++ et autres lipides)**

**Etape 4 : formation d'une particule sphérique**

**Etape 5 : libération du ribosome d'un précurseur**

**Etape 6 : fusion du précurseur avec des gouttelettes de TG. Sécrétion dans le sang des VLDL**

Au total, les VLDL sont :

- très riches en **TG** (45% de leur masse) (mais + denses que les CM)
- apo majoritaire : **apo B100**
- petites quantités d'apo C et E

Ce sont les transporteurs des lipides **endogènes** :  $\frac{1}{2}$  vie  $\approx$  4 h

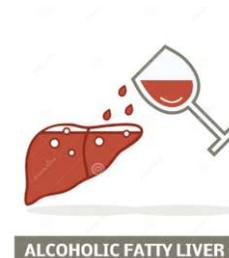
La **synthèse** des VLDL est **augmentée** en cas de :

- **régime hyperglucidique** prolongé : le glucose favorise la synthèse des AG et la formation de glycérol-3P  $\Rightarrow$  TG



- **alcoolisme chronique** :

$\text{NADH} + \text{H}^+ \Rightarrow$  favorise la synthèse des AG donc des TG



## 2- Catabolisme des VLDL :

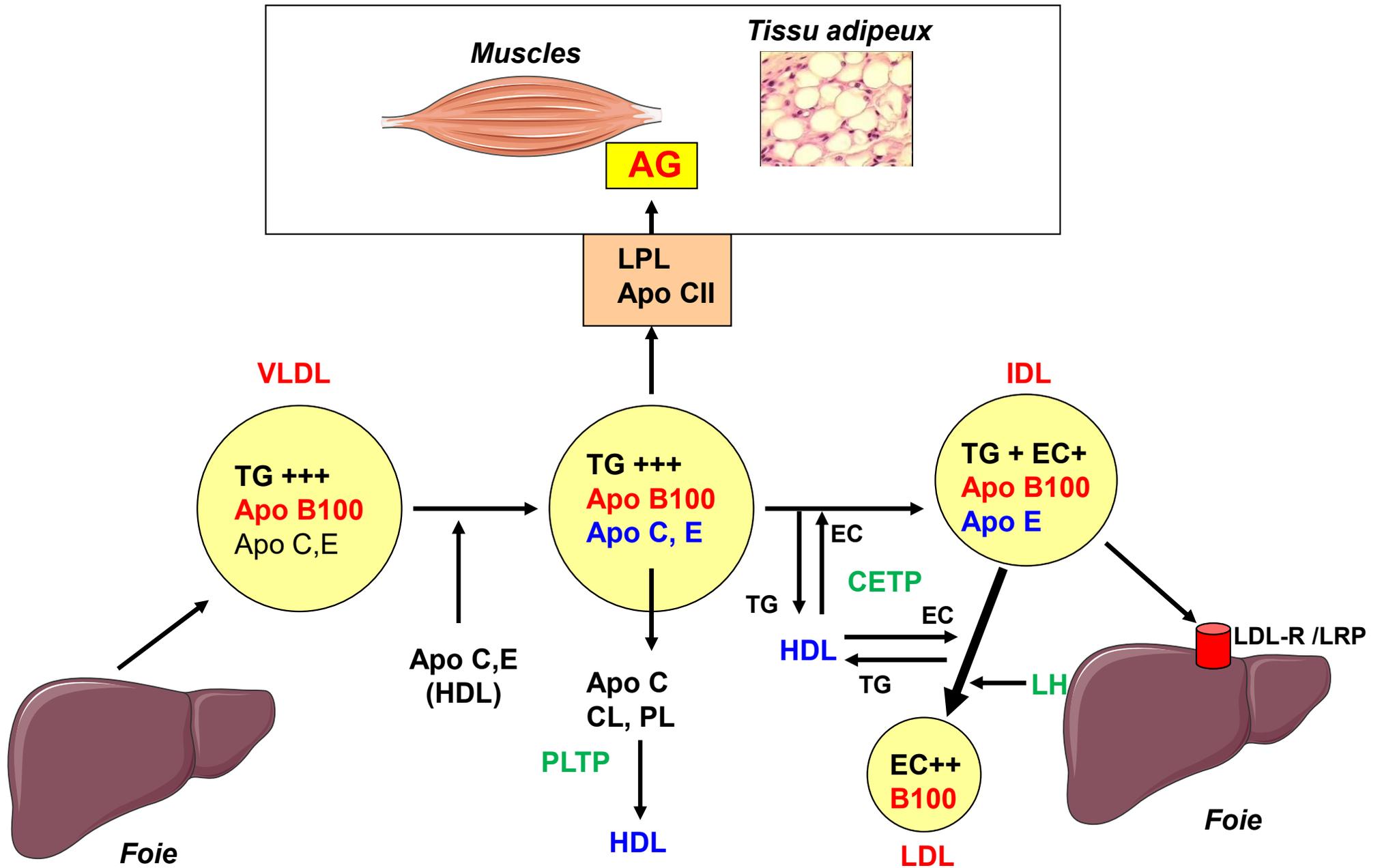
- Il a lieu dans la **circulation**
- **Finalité** : distribuer les AG des TG et le cholestérol endogènes aux tissus
- VLDL → IDL → LDL = LP à **apo B100**
- LDL = terme ultime du catabolisme des VLDL
  
- Schématiquement (en g) : TG / CT

VLDL = 5 / 1
IDL = 1 / 1
LDL = 1 / 5



Comment passe-t-on d'une grosse LP riche en TG (VLDL) à une petite LP pauvre en TG et riche en EC (LDL) ?

# Catabolisme des VLDL



PL : phospholipides, CL : cholestérol libre, PLTP : *phospholipid transfer protein*, EC : esters de cholestérol  
 TG : triglycérides, AG : acides gras, LPL : lipoprotéine lipase, CETP : *cholesterol ester transfer protein*

## 2-1) Première étape : hydrolyse des TG

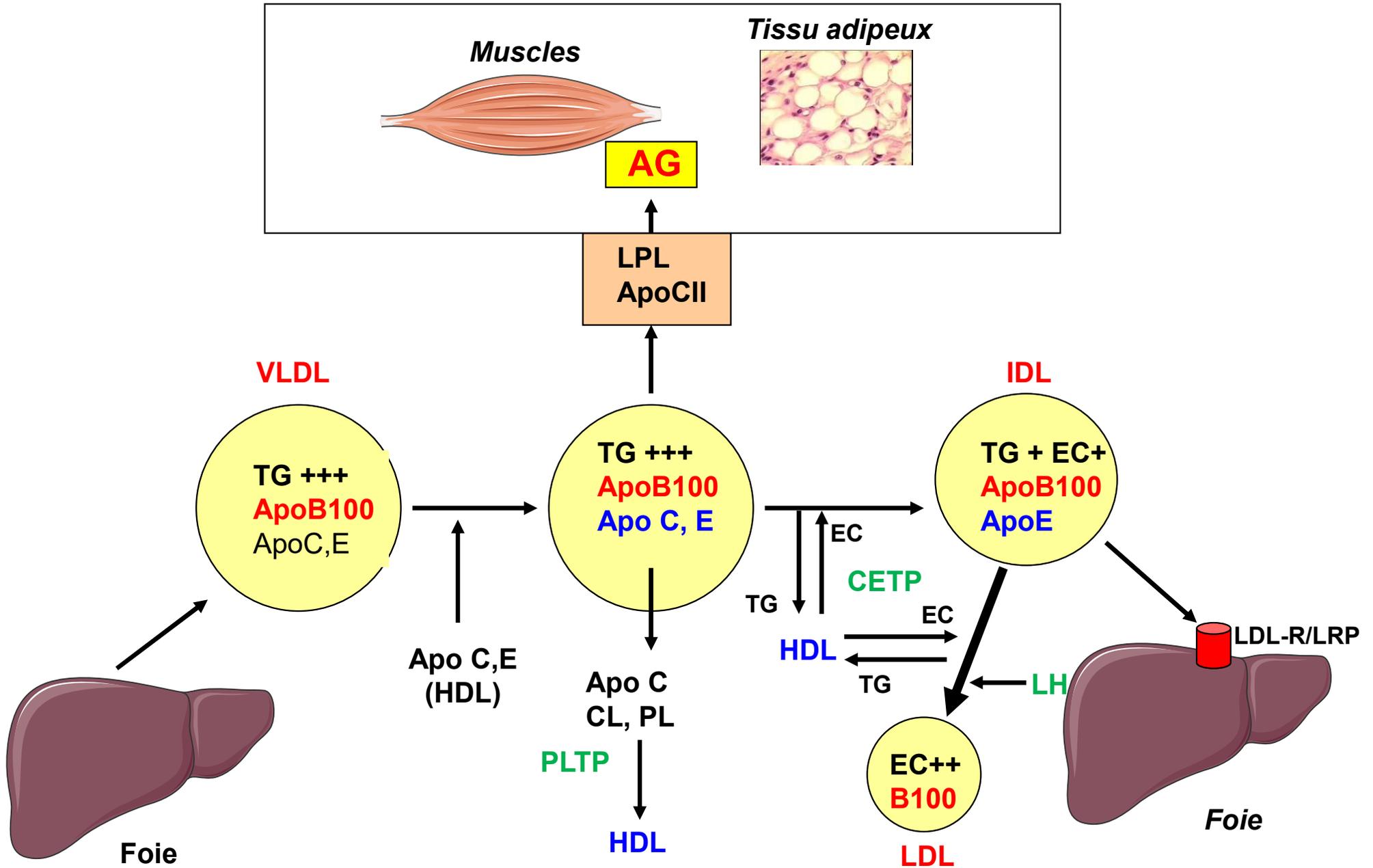
Etape identique à celle vue pour les CM

- Enrichissement des VLDL en apo C et E cédées par les HDL
- Action de la LPL
- Obtention d'une particule + petite car perte de TG : remnant de VLDL  $\approx$  IDL

## 2-2) En parallèle : enrichissement en EC

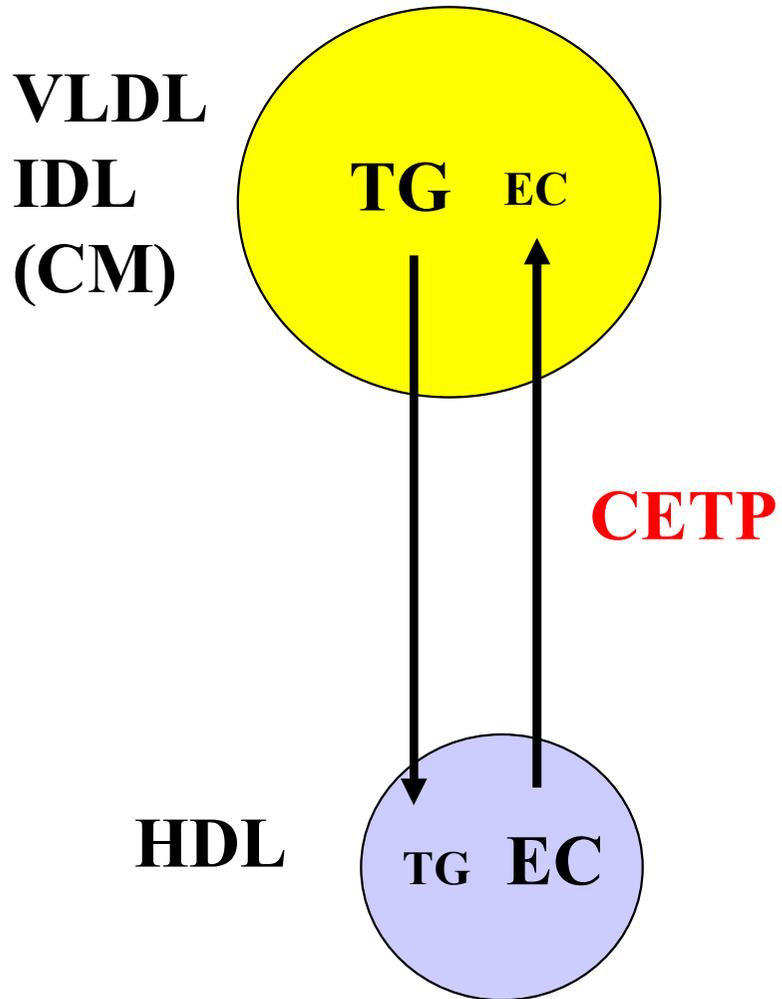
- Les VLDL et IDL échangent des lipides avec les HDL grâce à une protéine de transport : la CETP (Cholesterol Ester Transfer Protein)
- Les VLDL et/ou les IDL cèdent 1 molécule de TG aux HDL contre 1 molécule d'EC
- Les IDL s'enrichissent en EC  $\Rightarrow$  TG / CT = 1 / 1

# Catabolisme des VLDL



PL : phospholipides, CL : cholestérol libre, PLTP : *phospholipid transfer protein*, EC : esters de cholestérol  
 TG : triglycérides, AG : acides gras, LPL : lipoprotéine lipase, CETP : *cholesterol ester transfer protein*

## Qu'est-ce que la CETP ?



**Lieu de synthèse :** foie +++

**Localisation :** circule dans le sang liée aux **HDL**

**Mécanisme d'action :** échange équimolaire réciproque d'EC et de TG entre HDL et VLDL, IDL (et CM)

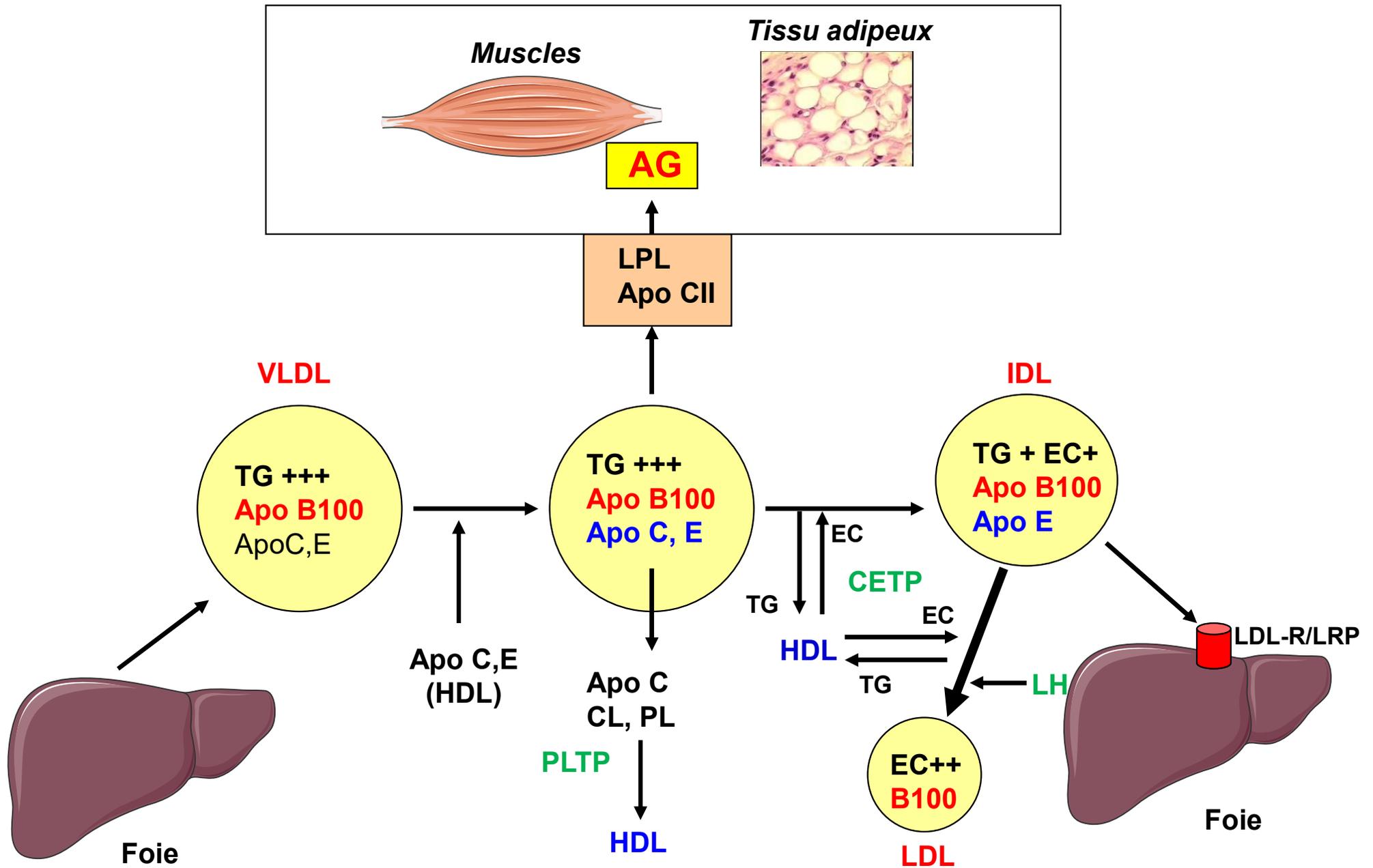
**Finalité :**

- Enrichir les LP à apo B en EC
- Permettre le retour des EC au foie

## 2-3) Destinées des IDL :

- Une partie est **captée par le foie** par le LDL-R (ligand : apo B100) ou par le LRP (ligand apo E)
- L'autre partie (**majoritaire**) continue de subir l'action de la CETP + celle de la **LH (Lipase Hépatique)** encore appelée TGLH (TG Lipase Hépatique)  
→ **hydrolyse des TG et des PL**
- Conséquence : enrichissement en EC et appauvrissement des IDL en TG
- Résultat : obtention d'une **LDL** = TG / CT = 1 / 5

# Catabolisme des VLDL

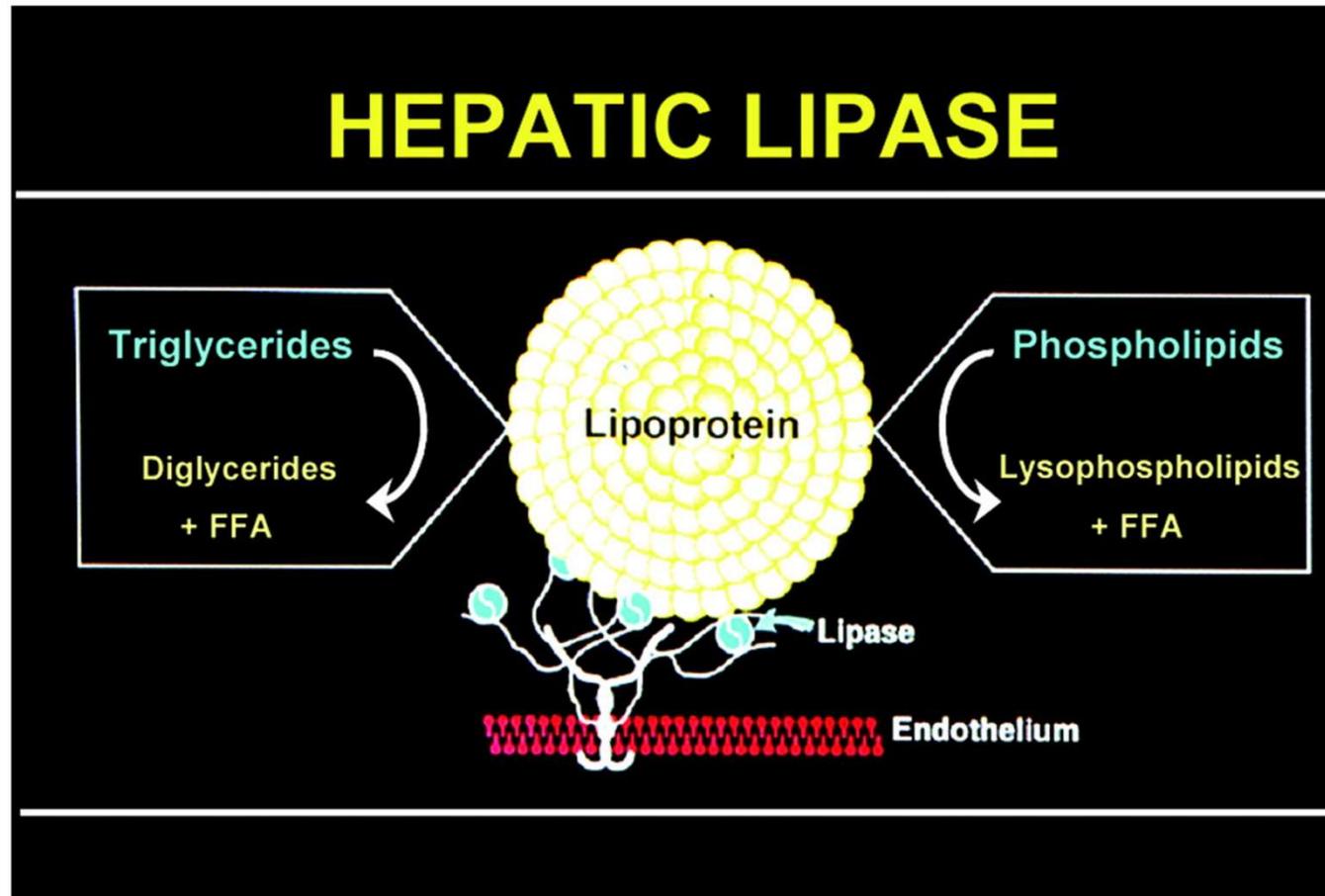


PL : phospholipides, CL : cholestérol libre, PLTP : *phospholipid transfer protein*, EC : esters de cholestérol  
 TG : triglycérides, AG : acides gras, LPL : lipoprotéine lipase, CETP : *cholesterol ester transfer protein*

## Qu'est-ce que la lipase hépatique ?



Une super lipase par rapport à la LPL !



[Santamarina-Fojo S. ATVB 2004, 24 : 1750]

**Lieu de synthèse :** exclusivement le **foie**

**Localisation :** à la surface des cellules endothéliales (liée par des GAG) des vaisseaux hépatiques

**Mécanisme d'action :**

- Active sous forme de **monomère**
- Ne nécessite **pas** de cofacteur
- Hydrolyse TG + PL
- Exerce son action sur des petites LP : **IDL** et **HDL** (voir + loin)

### 3- Devenir des LDL :

- Terme catabolique des VLDL
- Riches en cholestérol (**EC +++**) (40% de leur masse)
- 1 apo : apo B100
- $\frac{1}{2}$  vie  $\approx$  **3 jours**

Rôle primordial en transportant le **cholestérol** pour le donner aux tissus :

→ Au **foie** : seul organe capable de l'**éliminer** (tel quel ou sous forme d'acides biliaires → bile)

→ Aux **tissus périphériques** :

- tissus stéroïdogènes : **hormones +++**
- ensemble des cellules : **membranes +++**

## Comment les LDL donnent-elles leur cholestérol aux cellules ?

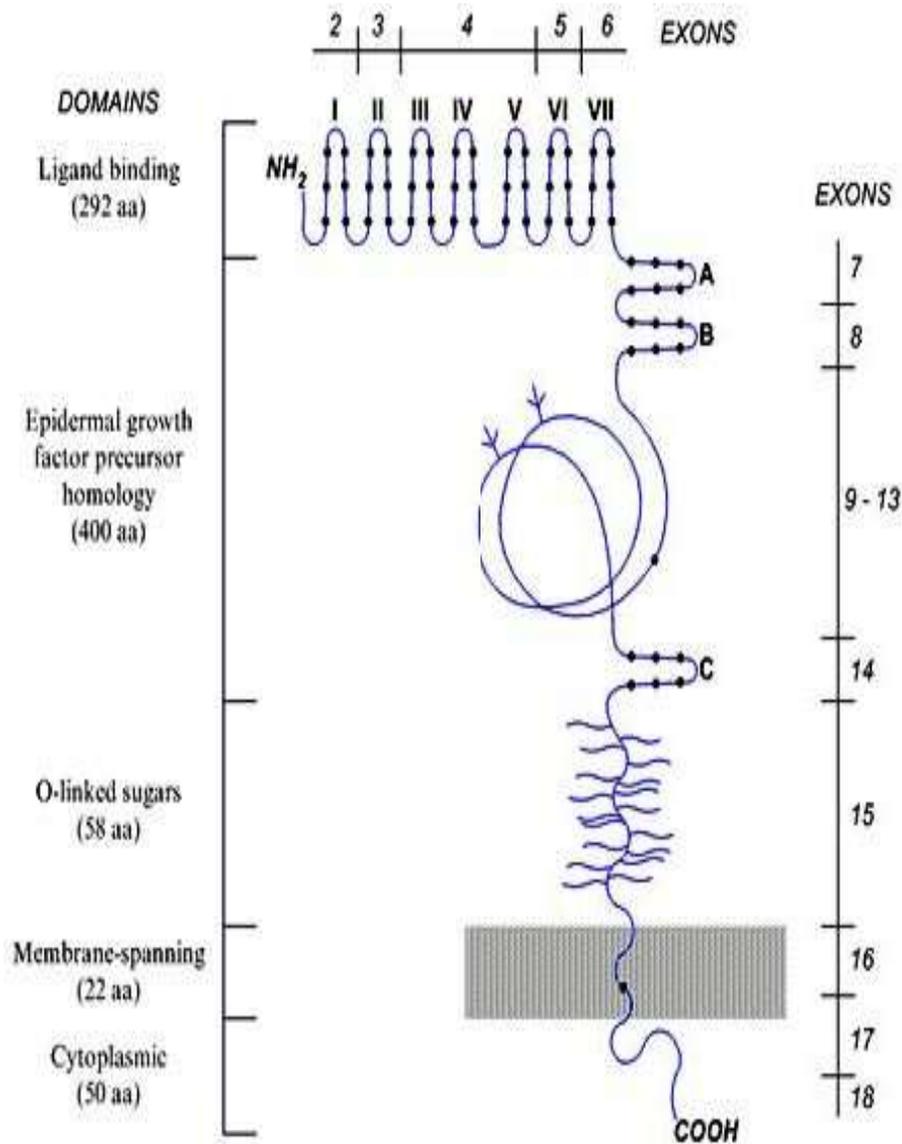
Grâce à un récepteur : le **récepteur aux LDL (LDL-R)** ou **récepteur apo B/E** car il reconnaît comme ligands les **apo B100** et les **apoE**

LDL- R : rôle-clé dans l'homéostasie du cholestérol cellulaire et le métabolisme des LP (Prix Nobel 1985 : Brown et Goldstein)

### 3-1) Synthèse et localisation du LDL-R :

- La **majorité des cellules** exprime ce récepteur quand elles ont **besoin de cholestérol**
- Du fait de sa masse, le **foie** est l'organe le + riche quantitativement en LDL-R
- Gène sur chromosome 19. Synthèse d'un précurseur dans le RE, maturation dans le Golgi.
- Insertion dans la membrane dans des zones spécifiques invaginées : puits tapissés (**coated pits**) de **clathrine**

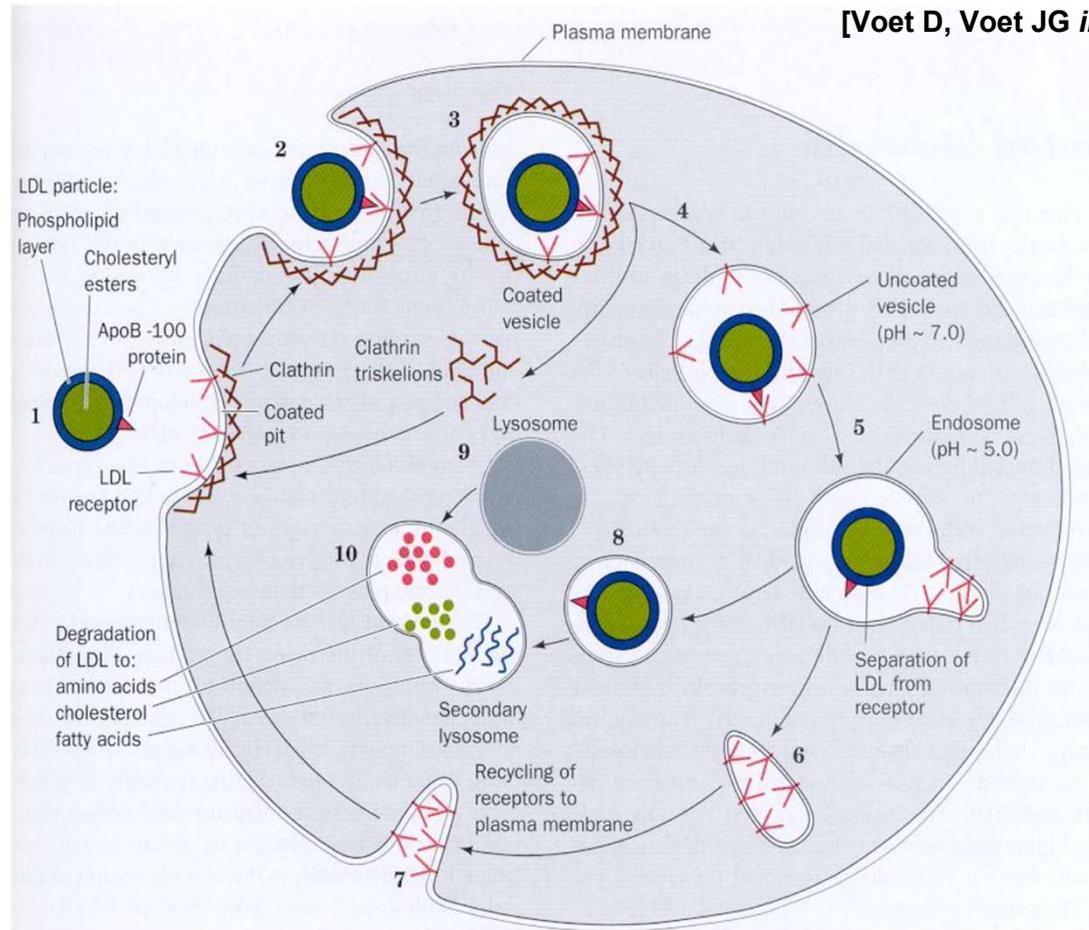
## 3-2) Structure du LDL-R et liaison récepteur-ligand :



- Liaison de haute affinité dépendante du **Ca**
- 7 séquences homologues riches en **Cys** ⇒ charges négatives permettant :
- La liaison de nature ionique avec les résidus **Lys et Arg** des apo B100 et E
- LP reconnues : **LDL, IDL, Lp(a)** (affinité moindre)
- VLDL : la configuration de l'apo B100 **ne permet pas** sa liaison au LDL-R
- Domaine cytoplasmique : permet l'interaction avec les puits recouverts de clathrine

### 3-3) Endocytose et catabolisme cellulaire des LDL :

[Voet D, Voet JG in Biochimie, De Boeck Univ. Ed. 1998]



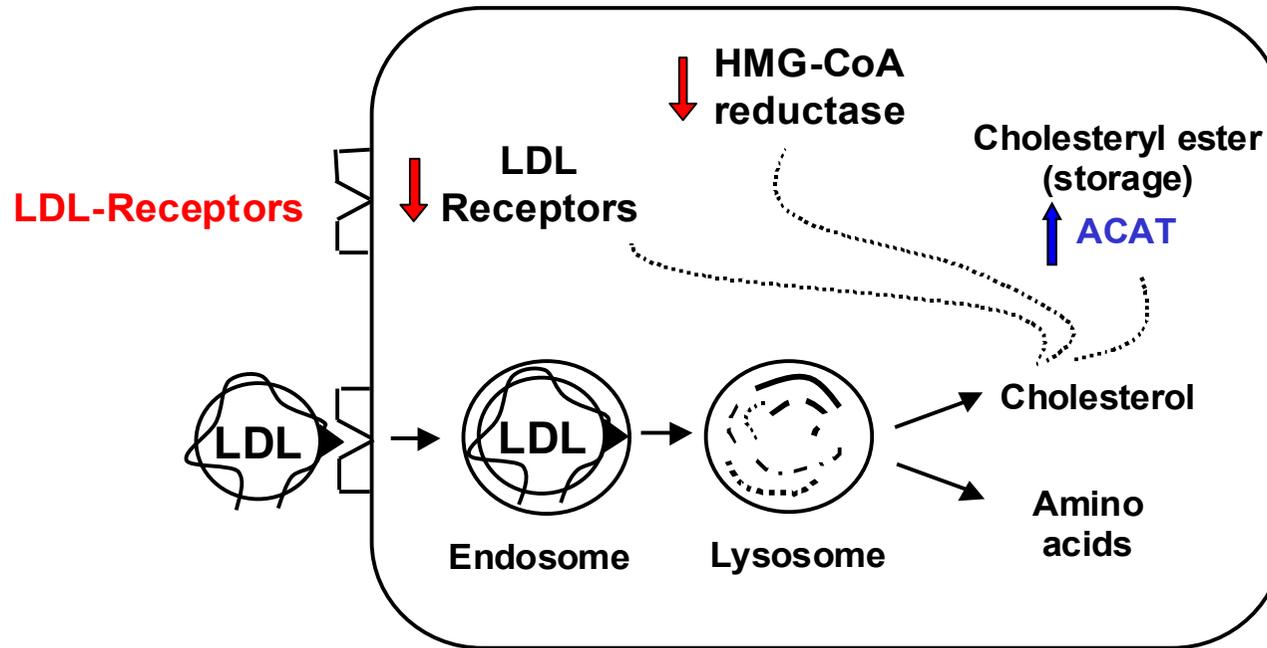
1 → 4 : fixation des LDL sur le LDL-R. Formation de vésicules tapissées qui perdent la clathrine

5 : fusion avec **endosomes**. pH **acide** ⇒ dissociation de la LP d'avec le LDL-R

5 → 7 : formation d'une structure tubulaire annexe contenant les LDL-R : séparation, **recyclage** des LDL-R à la membrane. Temps AR : 10 min.

8 → 10 : fusion avec **lysosome** → lysosome secondaire : dégradation de l'apo B100 en **aa**, libération de **cholestérol** et d'**AG** qui sont utilisés. Le cholestérol non utilisé est conservé sous forme d'**EC** par action de l'**ACAT**.

### 3-4) Régulation de l'homéostasie du cholestérol cellulaire :



**Objectif** : éviter la surcharge en cholestérol

Quand la **concentration IC de cholestérol** (oxystérols) **↑** : **3** verrous

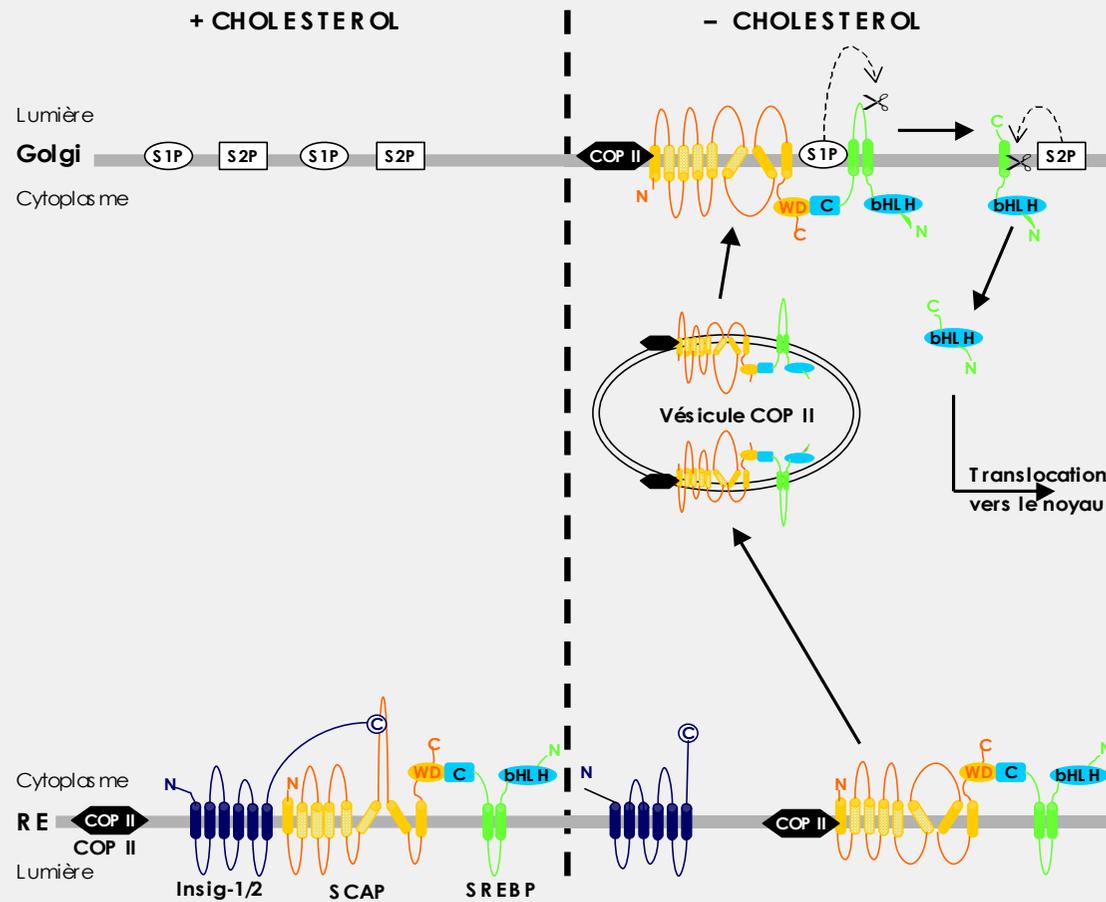
- **↓** de la synthèse du cholestérol : **HMGCoA réductase** (arrêt de la transcription du gène)
- **↓** de la synthèse des **LDL-R** (arrêt de la transcription du gène)
- **↑** de **l'activité de l'ACAT** (allostérie)

**ACAT = AcylCoA Cholestérol Acyl Transférase**

## Quel est le mécanisme de cette régulation ?

- **SREBP** : *Sterol Responsive Element Binding Protein*
- Facteurs de transcription → noyau → modulation de l'expression des gènes ayant une séquence SRE dans leur promoteur
- SREBP : localisés dans la membrane du RE associés à la **SCAP** qui possède des domaines sensibles à la concentration intracellulaire des stérois

**SCAP** : *SREBP Cleavage Activating Protein*



- **Contenu en cholestérol suffisant** : la SCAP a une configuration qui la lie à INSIG ⇒ **maintien** de SREBP **dans la membrane du RE**
- **Contenu en cholestérol insuffisant** → changement de conformation de la SCAP ⇒ libération de sa liaison à INSIG ⇒ SCAP+SREBP migre dans le **Golgi** → **2 protéolyse** : libération de la **partie N-terminale de SREBP** → **noyau** → **stimulation** de l'expression des gènes codant **LDL-R** et **HMGCoA réductase**.

INSIG : *Insulin induced gene*; S1P, S2P : site 1 (2) protease.

### 3-5) Notions de pathologie :

Toute **anomalie** touchant le LDL-R (génétique ou « environnementale »)  
⇒ altération du catabolisme des LDL

**Conséquence** : séjour plasmatique + long ⇒ ↑ du **C-LDL** circulant  
(C-LDL : cholestérol-LDL)

En quoi une ↑ du C-LDL est-elle dangereuse ?

LDL = LP de petite taille → infiltrent la **paroi des artères** → subissent des **modifications structurales** (**oxydation** : LDLox) : elles ne sont alors **plus reconnues** par le LDL-R mais par des récepteurs **non régulables** appelés **récepteurs « scavengers »**

## Que sont les récepteurs *scavengers* (éboueurs) ?

Il en existe **plusieurs classes**. On peut retenir : classe A : SR-AI et SR-AII ; classe B : CD36.

**Localisation** : **macrophages** (CML : cellules musculaires lisses)

**Ligands** : **LDL modifiées** notamment **oxydées**

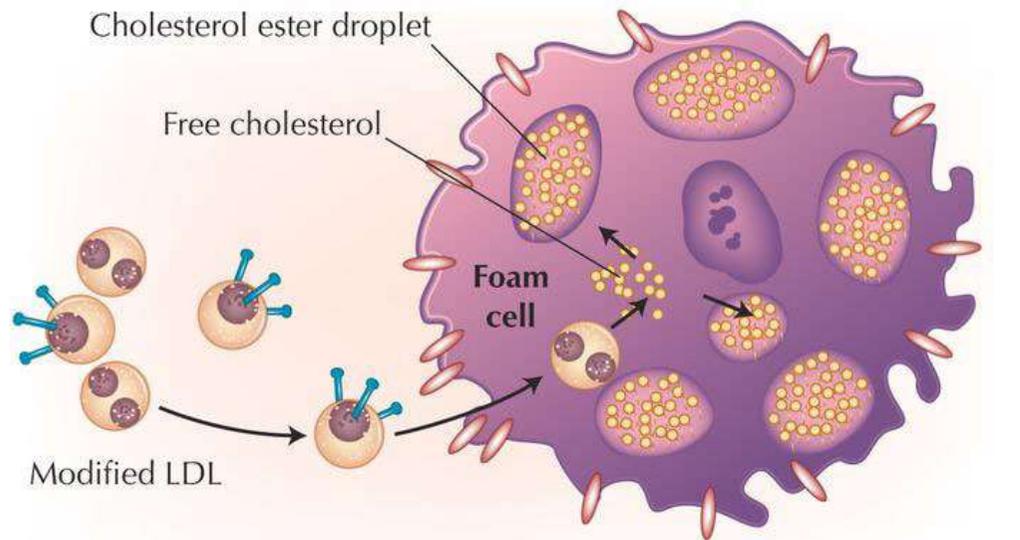
**ATTENTION** : pas de rétrocontrôle par le contenu en cholestérol

**Conséquence** : les macrophages se gorgent de cholestérol = **cellules spumeuses** (foam cells)

→ formation de **plaques d'athérosclérose**

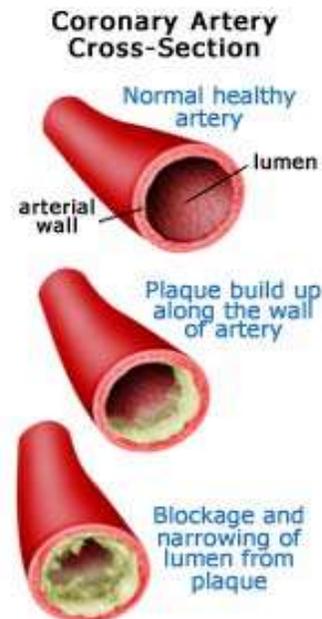
Les LDL peuvent donc être potentiellement **athérogènes**

Voilà pourquoi le C-LDL est considéré comme le « mauvais cholestérol » !



© Current Medicine Group

[Univadis]



# Utilisation des connaissances sur la régulation du métabolisme cellulaire du cholestérol à des fins thérapeutiques : l'exemple des **statines**

## Molécules traitant l'augmentation du C-LDL

**Inhibiteurs** de l'HMGCoA réductase  $\Rightarrow$   $\downarrow$  de la synthèse du cholestérol.



La cellule manque de cholestérol  $\Rightarrow$  mise en jeu des **SREBP**



Stimulation du gène codant le LDL-R  $\Rightarrow$   $\uparrow$  de la synthèse des LDL-R



$\uparrow$  de la capture des LDL circulantes (rôle du **foie** +++)

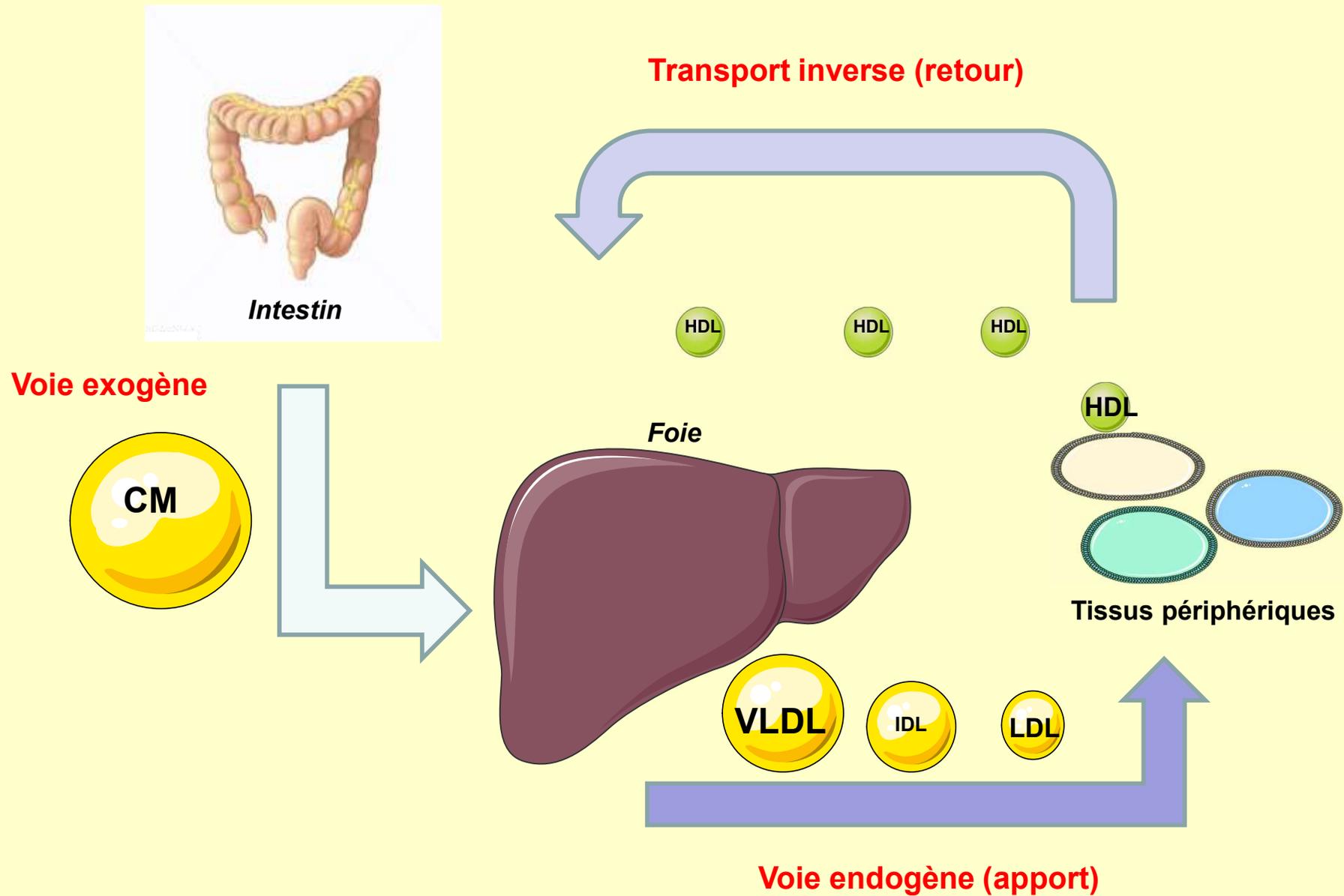


$\downarrow$  du C-LDL

LA VOIE **ENDOGENE** DU METABOLISME DES LP

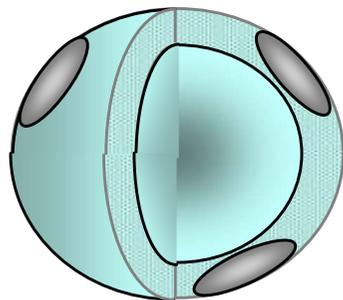
II- METABOLISME DES **HDL**

# Vue d'ensemble du métabolisme des LP

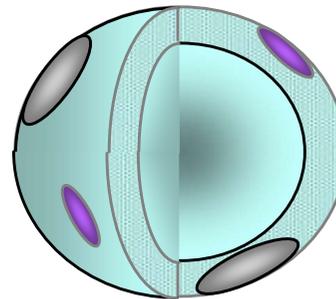


## 1- Rappels sur la structure et la composition :

- Ce sont les LP **les + petites et les + denses**
- **≈ 50% de protéines et 50% de lipides** (PL et EC : ++, TG)
- Apo majoritaires : **apo AI** et **apo AII**.
- Portent d'autres apo aux rôles métaboliques ++ : **apo C** et **apo E**
- Portent des protéines aux rôles métaboliques +++ : **LCAT, PLTP, CETP**



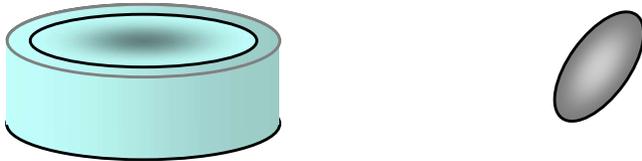
AI-HDL



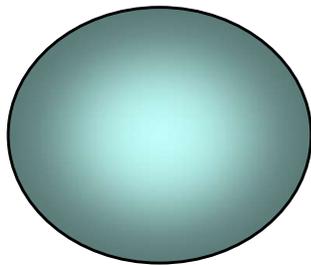
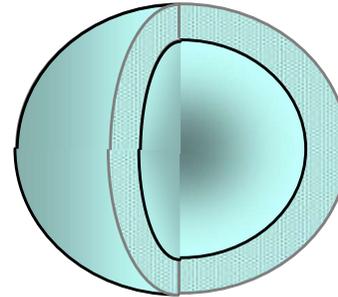
AI/AII-HDL

Ce sont des LP **hétérogènes** : forme, taille, composition, charge

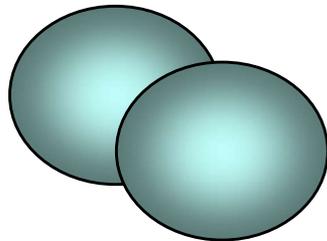
HDL **discoïdales** = pauvres en lipides = **pré- $\beta$  HDL**



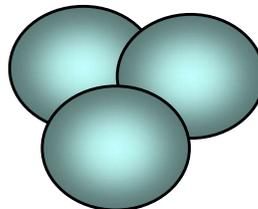
HDL **sphériques** =  $\alpha$  HDL



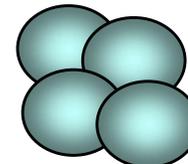
HDL2b



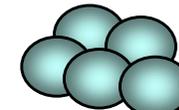
HDL2a



HDL3a

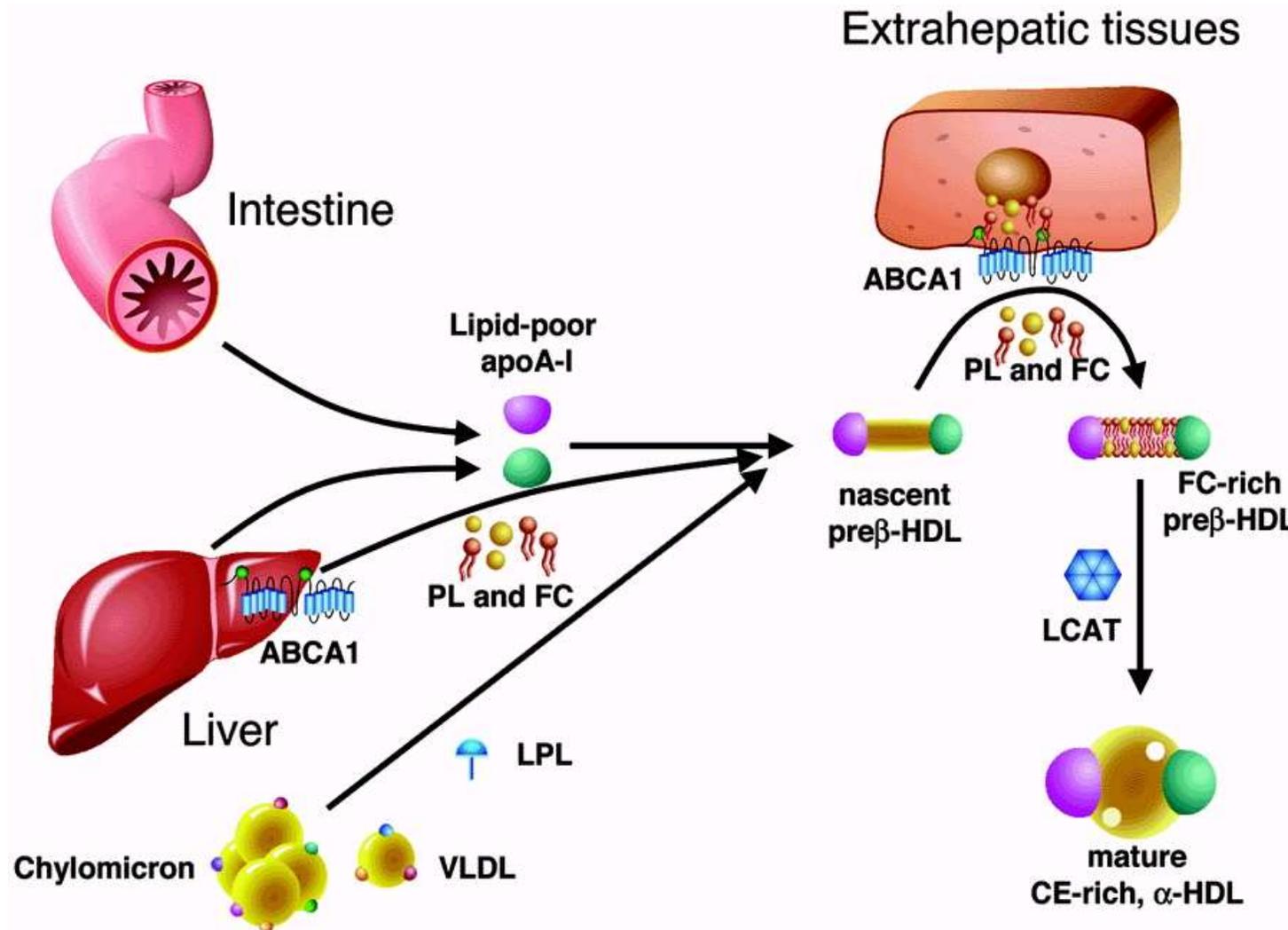


HDL3b



HDL3c

## 2- Origine des HDL discoïdales : pré-β HDL



**Double origine :** **tissulaire** (foie et intestin) et **plasmatique** : lors du catabolisme des LRT (LPL) et lors du métabolisme des HDL (voir + loin)

NB : FC = *free cholesterol* = cholestérol « libre » = non estérifié. CE = *cholesterol esters*

### 3- Transport inverse du cholestérol (TIC)

**Définition** : voie métabolique qui permet la **sortie** (=efflux) du **cholestérol en excès** des cellules périphériques pour le rapporter au **foie** qui l'élimine ou le recycle

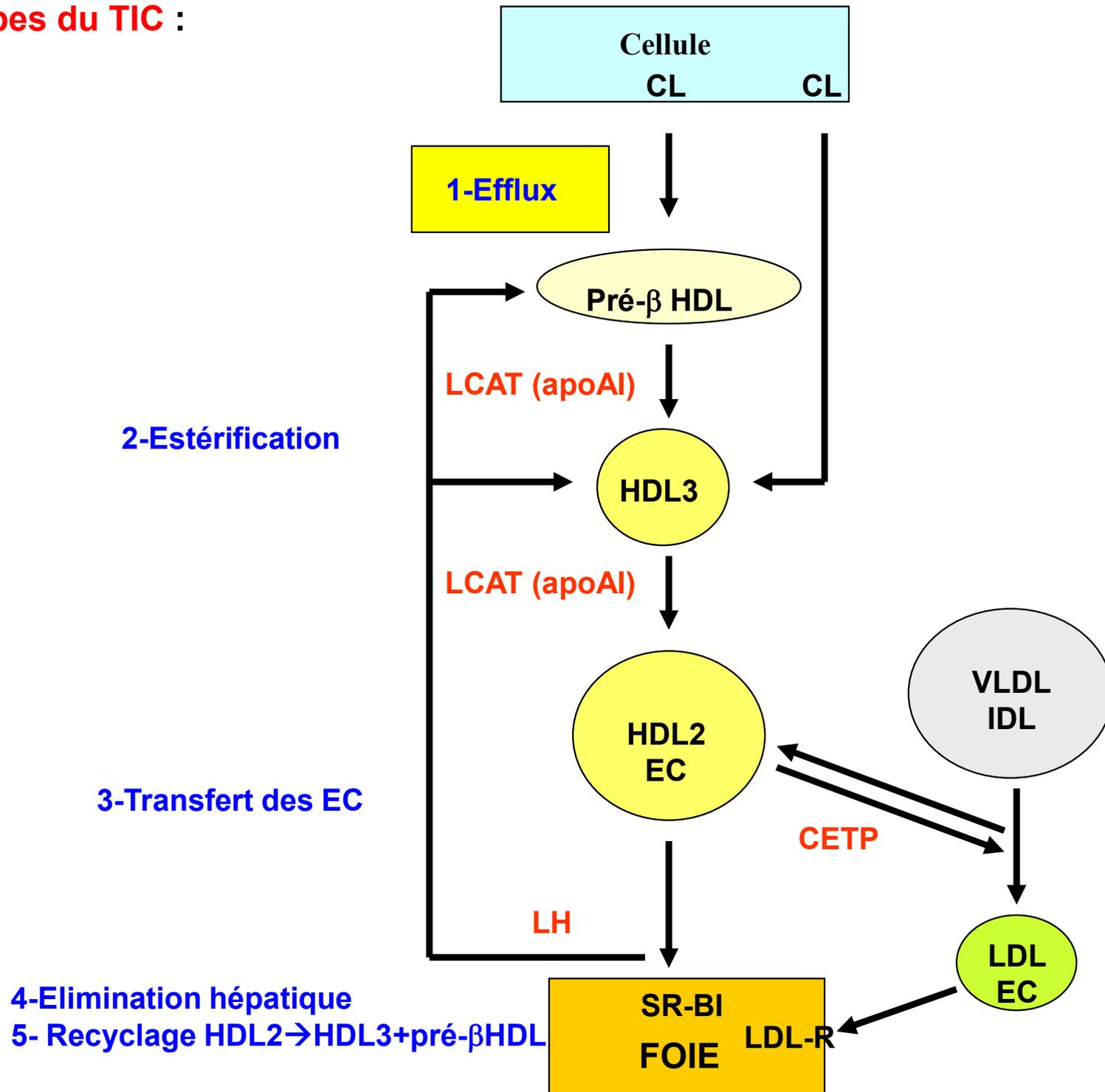
C'est la **seule** voie d'élimination du cholestérol cellulaire

Processus **anti-athérogène** : seule possibilité d'éliminer le cholestérol en excès des cellules de la paroi artérielle (cellules spumeuses)

**HDL** : mesure du C-HDL = « **bon cholestérol** » = **facteur protecteur vis-à-vis de l'athérosclérose**



**Etapes du TIC :**



### 3-1) 1<sup>ère</sup> étape : efflux du cholestérol cellulaire

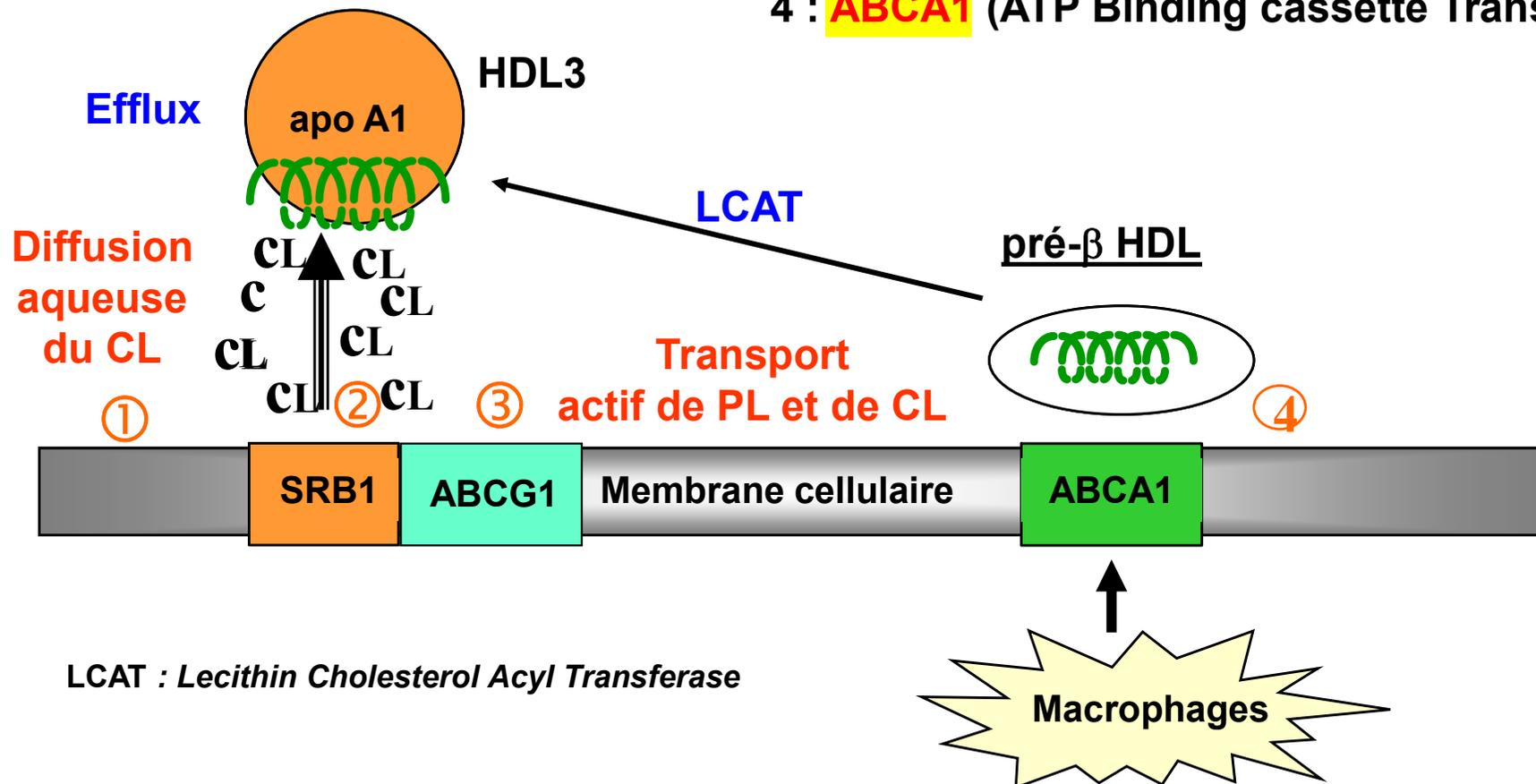
Sortie du **cholestérol libre** (non estérifié) et sa capture par des **accepteurs extracellulaires**

Au moins **2 types d'accepteurs** :

- HDL sphériques de petite taille : **HDL3**
- HDL discoïdales : **pré-β HDL**

Au moins **4 mécanismes d'efflux** :

- 1 : diffusion aqueuse : lente et peu efficace
- 2 : **SRB1** (Scavenger Receptor B1) : *in vivo* ?
- 3 : ABCG1 (ATP Binding cassette Transporter G1)
- 4 : **ABCA1** (ATP Binding cassette Transporter A1)



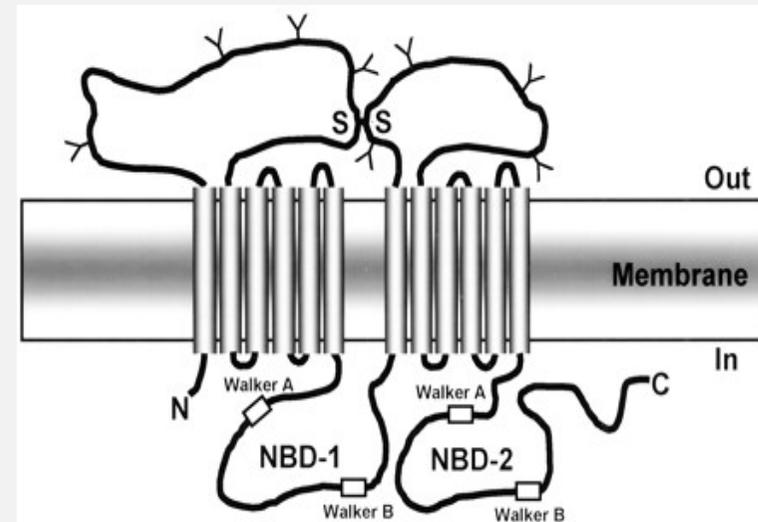
## Qu'est-ce que l'ABCA1 ?

- Transporteur qui est le moyen actuellement connu comme étant le + efficace et le + important pour l'efflux du cholestérol cellulaire
- **Localisation** : ≈ toutes les cellules et notamment les cellules de la paroi artérielle surchargées en cholestérol (**macrophages** +++)

• **Structure** : 2 moitiés reliées par des liaisons covalentes : boucles extracellulaires (**Cys-Cys**)

Chaque moitié :

- 1 domaine de liaison pour l'ATP (NBD : *Nucleotide Binding Domain*)
- 1 domaine transmembranaire à 6 hélices
- 2 motifs peptidiques (Walker A et B)



[Oram JF, Arterioscler.Thromb.Vasc.Biol.2003, 23 : 720]

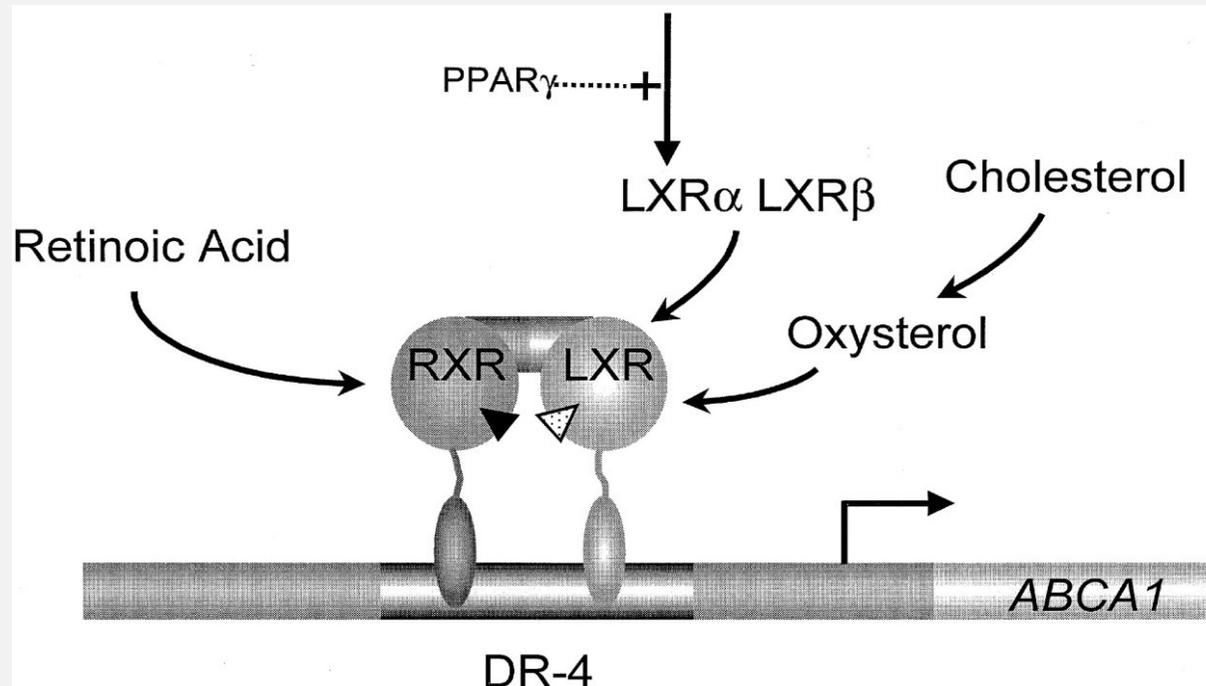
- **Mécanisme d'action** : utilise l'ATP pour transporter PL et CL de la cellule vers l'accepteur

## Régulation :

**Stimulation** de la transcription du gène de l'ABCA1 par le **cholestérol cellulaire en excès**.  
(idem pour ABCG1)

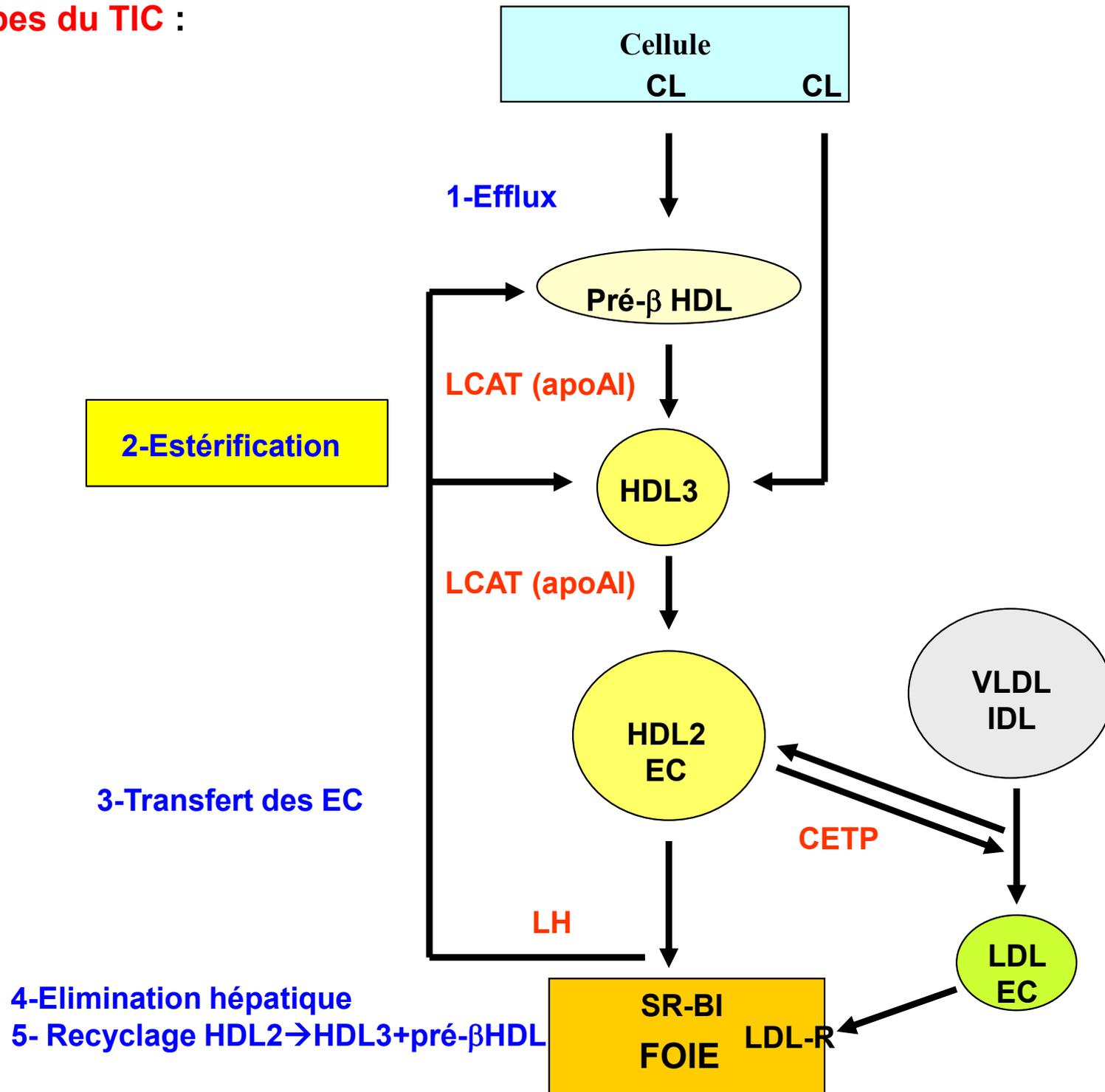
Rôle de l'hétérodimère **RXR-LXR**

**Ligands de LXR** : **oxystérols** → **27-OH cholestérol +++** dans macrophages



[Oram JF J.Lipid.Res. 2001, 42 : 1173]

**Etapes du TIC :**



### 3-2) 2<sup>ème</sup> étape : estérification du cholestérol issu des cellules

Etape-clé du TIC

Le **CL** pris par un accepteur est immédiatement **estérifié** par une enzyme : la **LCAT** (Lecithin Cholesterol Acyll Transferase)

Qu'est-ce que la LCAT ?

Lieu de synthèse : le **foie**

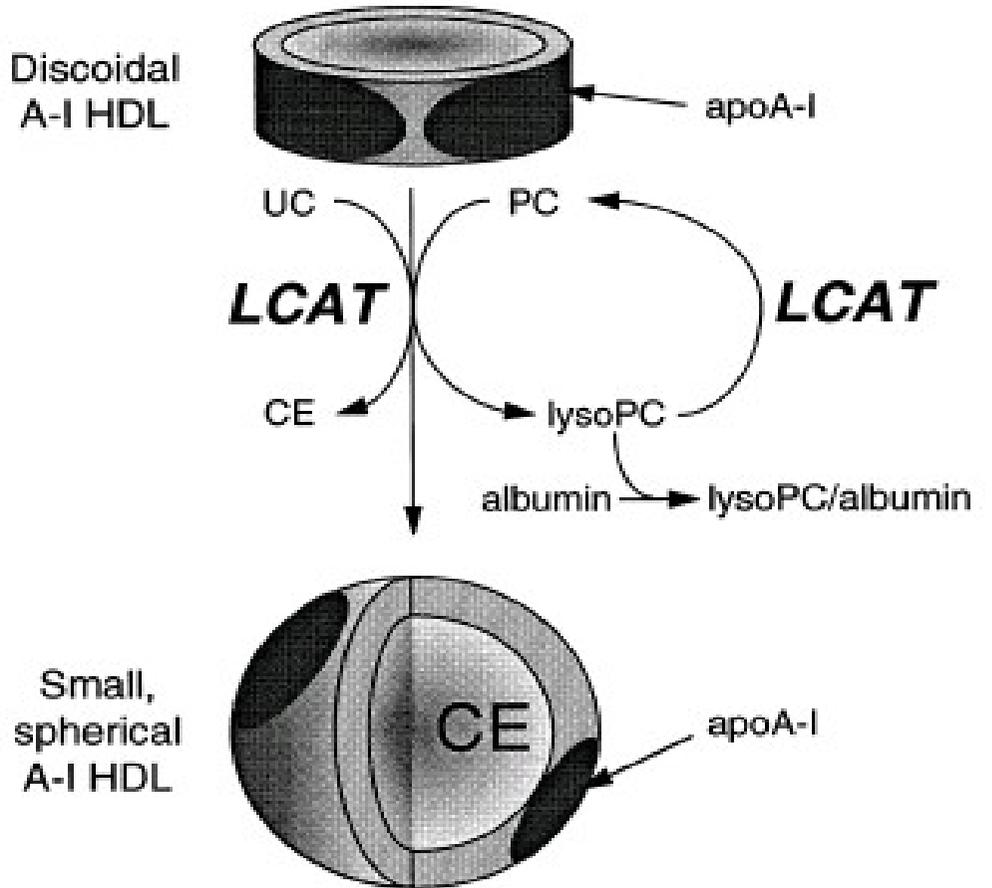
Localisation : les HDL, notamment HDL3 et pré- $\beta$  HDL

## Mécanisme d'action :

- Cofacteur indispensable : apo A-I
- Permet à la surface des HDL la réaction :



C'est la transestérification plasmatique du cholestérol



## Finalités :

- **EC** : **hydrophobes**  $\Rightarrow$  migrent au centre de la LP  $\Rightarrow$  obtention de HDL3 sphériques puis de HDL2
- Libération d'une « place » à la surface de l'accepteur  $\Rightarrow$  possibilité de capter une nouvelle molécule de CL cellulaire = « **gradient** » de CL entre cellule et accepteur

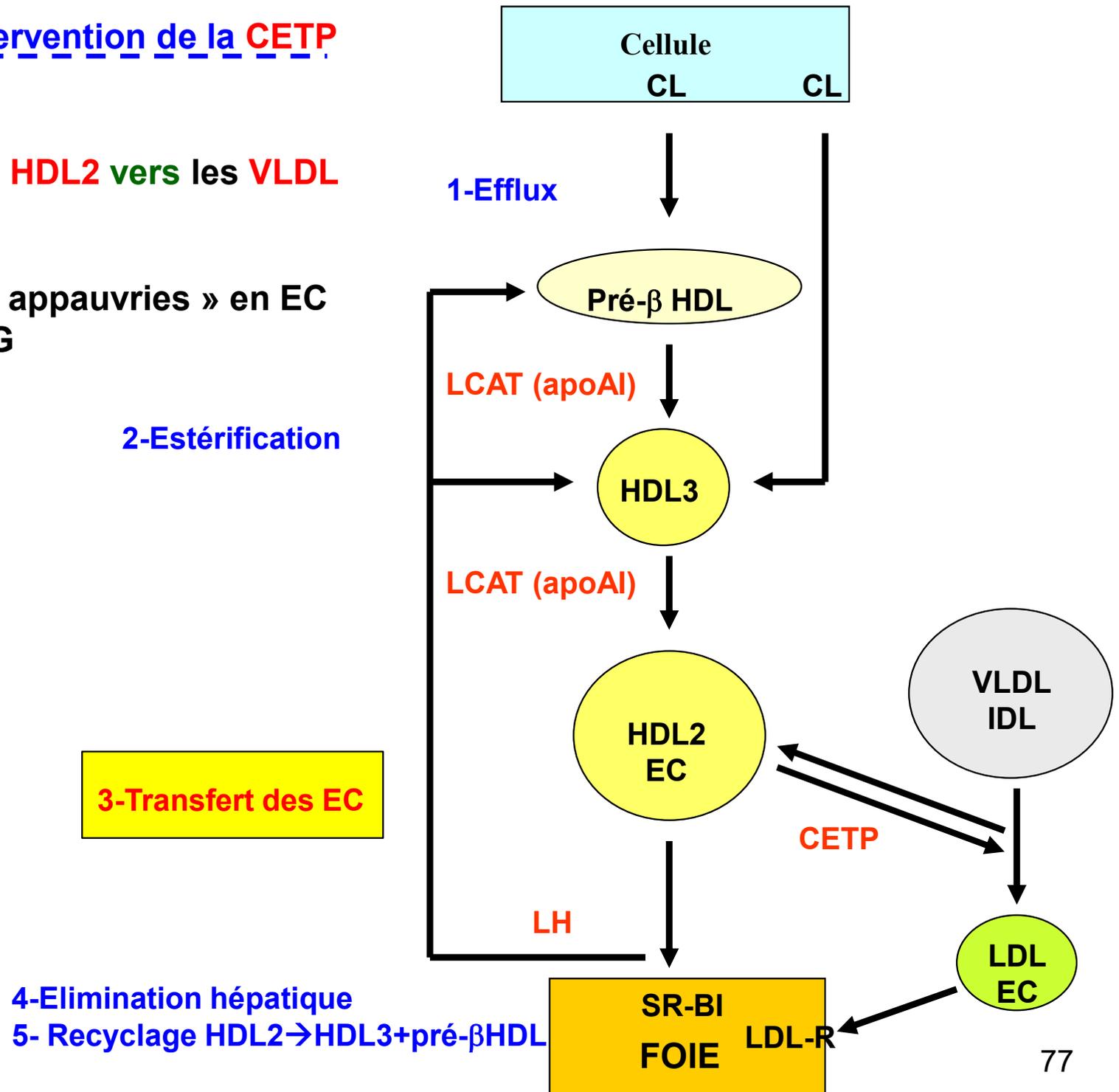
CL = CNE = cholestérol non estérifié = UC = *unesterified cholesterol*

[Rye KA Atherosclerosis, 1999, 145 : 227]

### 3-3) 3<sup>ème</sup> étape : intervention de la CETP

Transfert des **EC** des **HDL2** vers les **VLDL** et **IDL** contre des **TG**

Obtention de HDL2 « appauvries » en EC et « enrichies » en TG



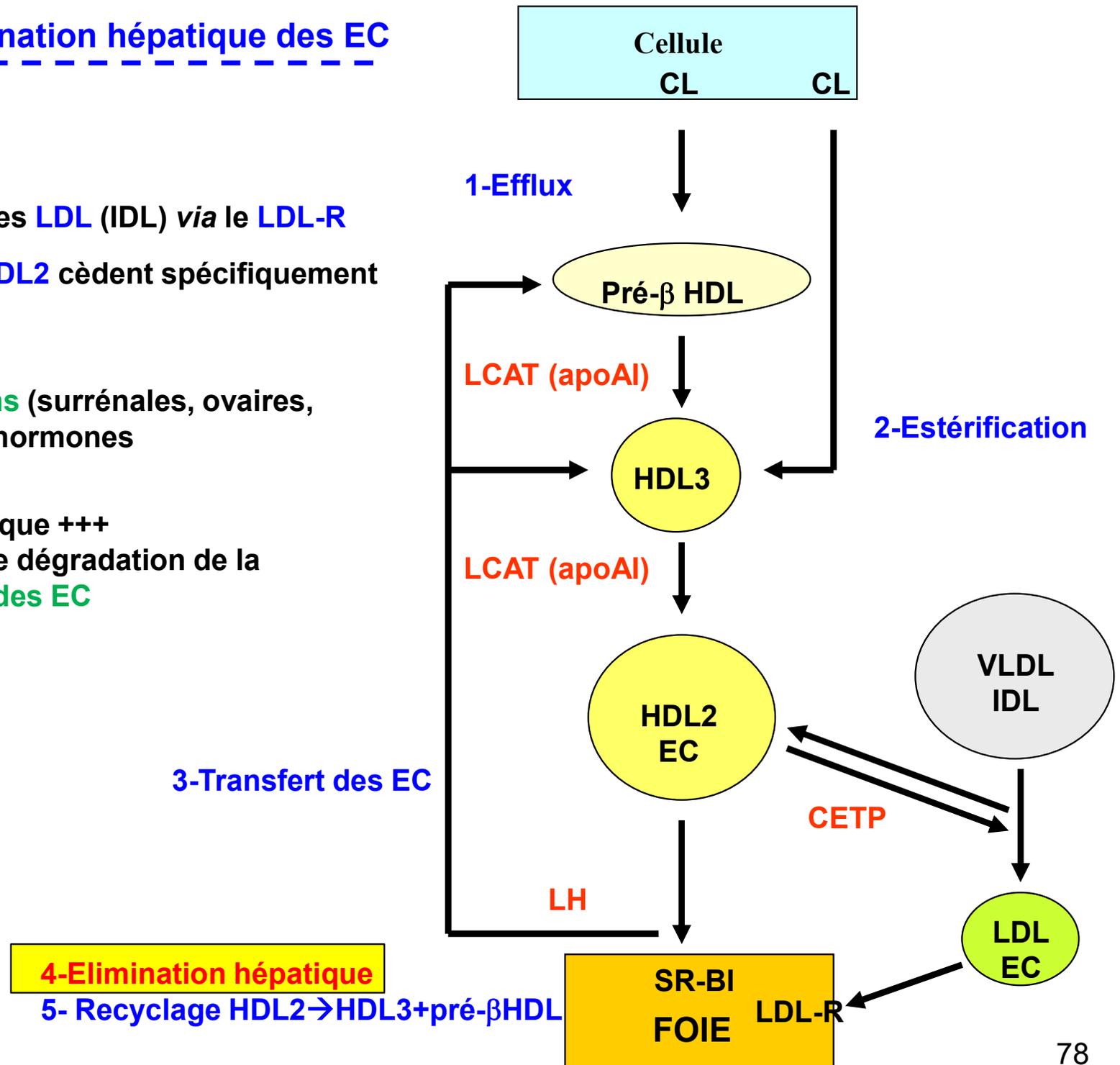
### 3-4) 4<sup>ème</sup> étape : élimination hépatique des EC

#### 2 possibilités :

- Voie « indirecte » par les LDL (IDL) via le LDL-R
  - Voie « directe » : les HDL2 cèdent spécifiquement leurs EC :
- Au foie  
→ Aux tissus stéroïdiens (surrénales, ovaires, testicules) : synthèse d'hormones

**SR-BI** : rôle physiologique +++

Pas d'endocytose ni de dégradation de la LP : capture sélective des EC

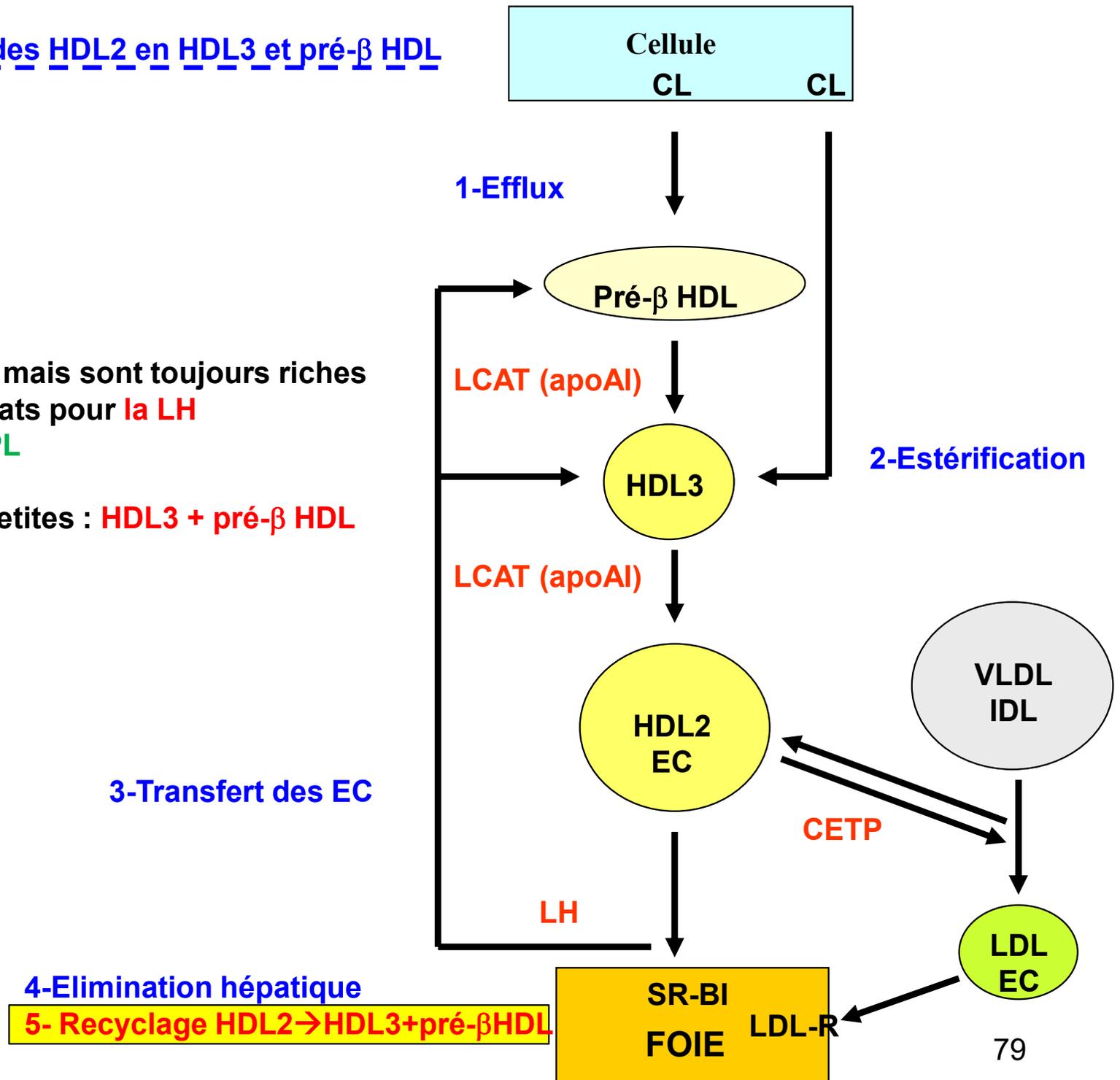


3-5) 5<sup>ème</sup> étape : recyclage des HDL2 en HDL3 et pré-β HDL

**HDL2** : ont perdu des EC mais sont toujours riches en TG : excellents substrats pour la LH  
 ⇒ hydrolyse des TG et PL

⇒ Obtention de HDL + petites : **HDL3 + pré-β HDL** (rôle de la PLTP)

La boucle est bouclée !



## Et la PLTP ?

**PLTP** = *Phospholipid Transfer Protein*

**Lieu de synthèse** : foie et tissu adipeux

**Localisation** : portée par les HDL

**Rôles** :

- Transport des lipides (PL, CL) libérés lors de l'action de **la LPL** **sur les LRT** (CM et VLDL) vers le pool des HDL
- Remodelage intravasculaire des HDL **après action de la LH**

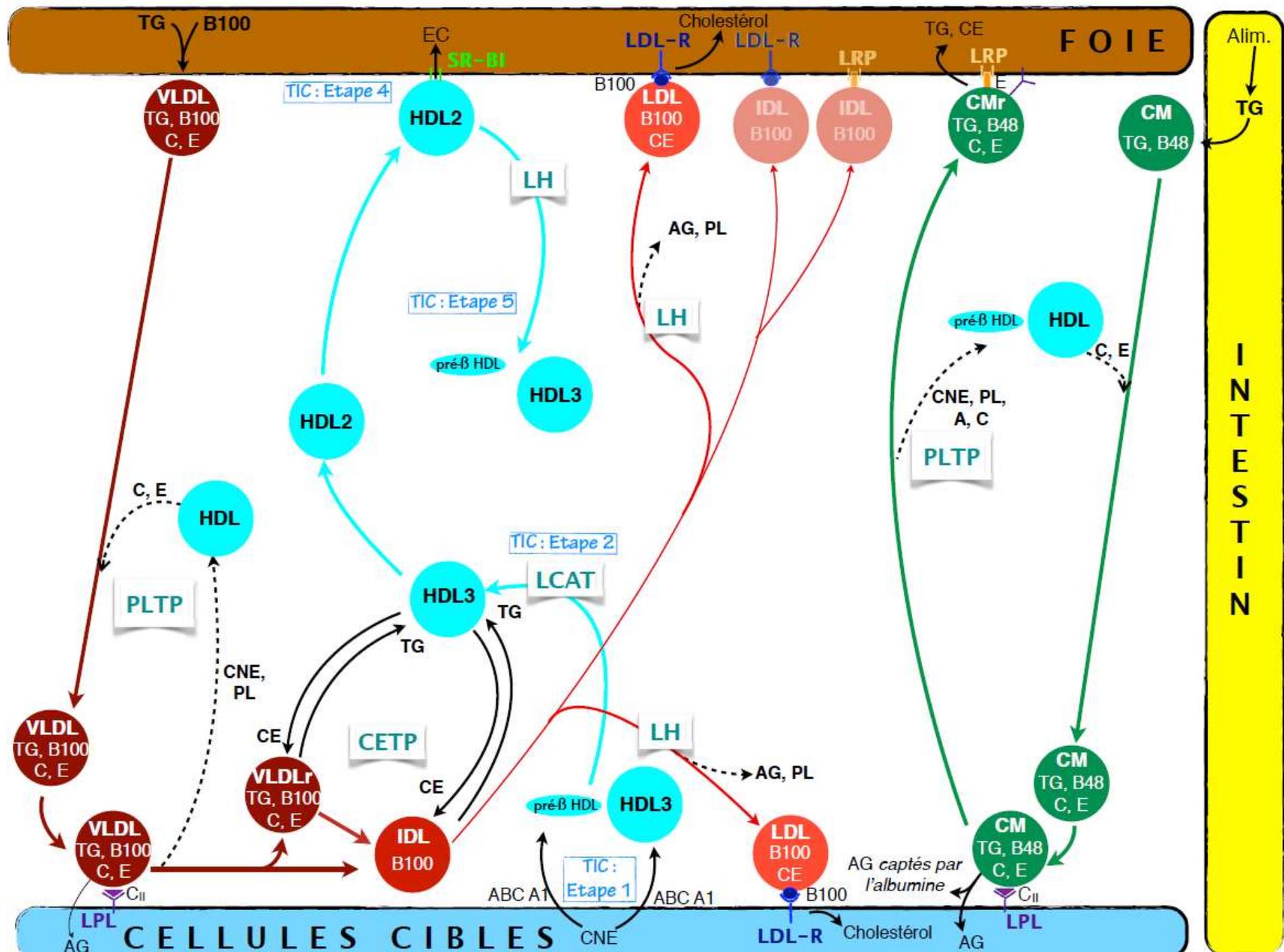


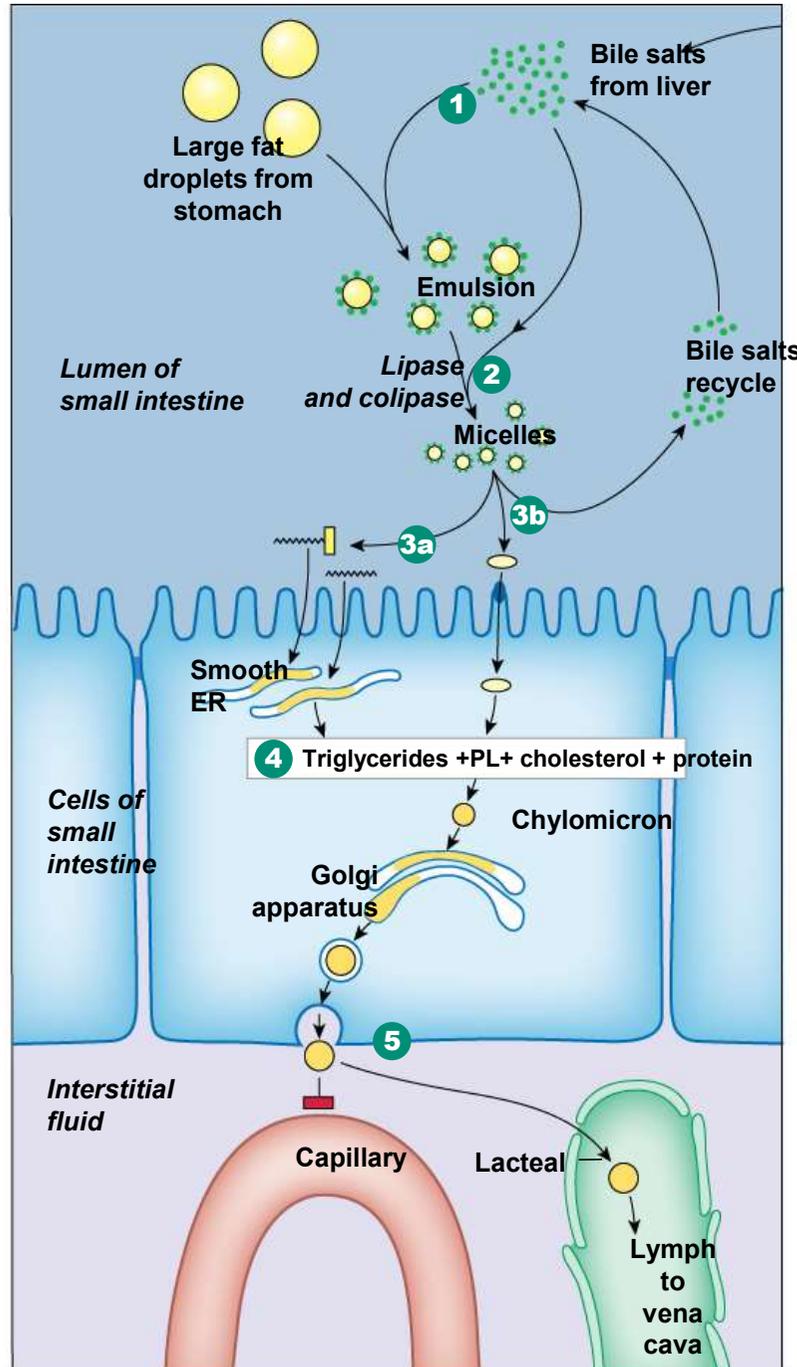
Schéma général du métabolisme des LP [d'après S. Travers-Aillard (MCU-PH, HEGP)]

**ANNEXE 1 : composition des lipoprotéines plasmatiques  
( % de la masse totale des lipoprotéines)**

Lipoprotéines	Protéines	PL	CL	EC	TG
Chylomicrons	2	5	1	2	90
VLDL	10	16	7	13	54
IDL	18	21	12	23	26
LDL	23	21	8	40	8
HDL2	42	35	5	13	5
HDL3	56	23	3	15	3

PL : phospholipides; CL : cholestérol libre; EC : esters de cholestérol; TG : triglycérides

## ANNEXE 2 : digestion des lipides et synthèse des chylomicrons



**1 : sels biliaries + lipides = émulsions**

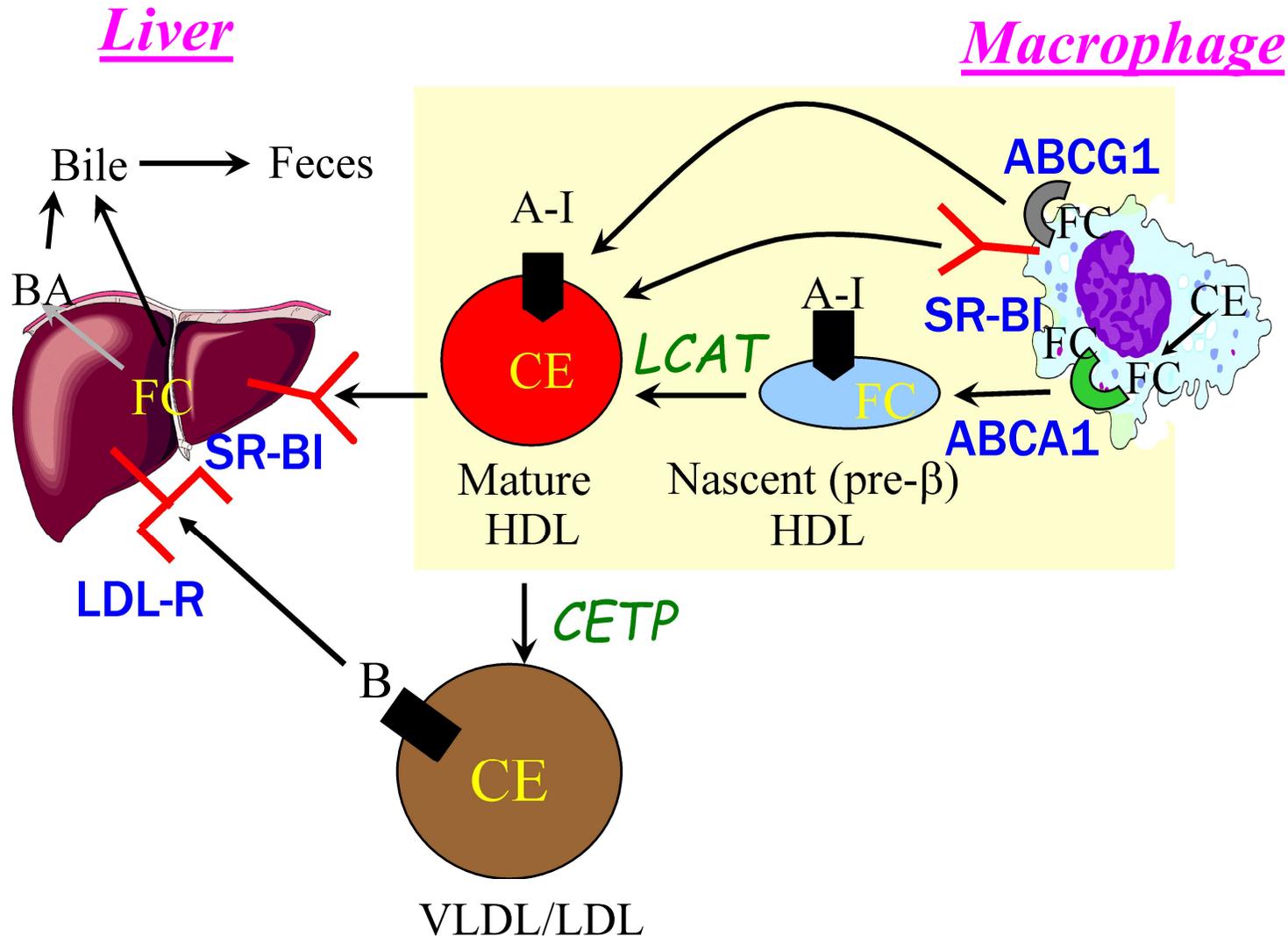
**2 : action des enzymes pancréatiques = produits d'hydrolyse + sels biliaries = micelles**

**3a, 3b : cholestérol (CL), monoacylglycérol et AG pénètrent dans l'entérocyte**

**4 : synthèse des TG, des PL, estérification du cholestérol (ACAT) + B48 : assemblage dans le RE**

**5 : sortie dans la lymphe puis le sang = lactescence**

**ANNEXE 3** : schéma général de l'efflux du cholestérol des macrophages et de son retour au foie



SR-BI : scavenger receptor B1; ABCA1, G1 : ATP Binding Cassette A1, G1; FC : free cholesterol; CE : cholesterol esters; LCAT : lecithin cholesterol acyl transferase; CETP : cholesterol ester transfer protein, LDL-R : LDL receptor; BA : biliary acids.