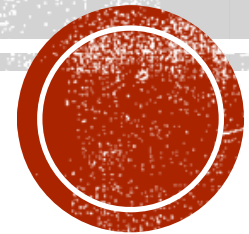


# **LIPIDES ET LIPOPROTÉINES PLASMATIQUES**

**USTTB- Bamako, Mali**  
**Année universitaire 2019-2020**

**Biochimie clinique**



**Pr WELE Mamadou**  
**Dr BISSAN A.T**

# OBJECTIFS DU COURS

- Enumérer les différentes lipoprotéines
- Enoncer la classification des lipoprotéines
- Décrire le métabolisme des lipoprotéines

# PLAN

- I. Définition et Rôle biologique des lipides**
- II. les Apolipoprotéines**
- III. Structure des lipoprotéines**
- IV. Métabolisme des lipoprotéines**

# PLAN

## **I. Définition et Rôle biologique des lipides**

II. les Apolipoprotéines

III. Structure des lipoprotéines

IV. Métabolisme des lipoprotéines

Les lipides sont des composants essentiels de l'organisme :

- Fonctions structurales → membrane des cellules et organites : **phospholipides et cholestérol**
- Signalisation cellulaire → **médiateurs lipidiques**,
- Stockage de l'énergie → **triglycérides**
- Synthèse de nombreuses molécules → hormones stéroïdiennes (**cholestérol**).

- **Les lipides sont des molécules hydrophobes, insolubles dans les fluides biologiques aqueux.** Ces molécules organiques sont insolubles dans l'eau et solubles dans les solvants organiques apolaires comme benzène, chloroforme, éther, ...
- Ils doivent donc s'organiser au sein de complexes plurimoléculaires, appelées **lipoprotéines**, pour être transportés dans l'organisme.

# PLAN

I. Définition et Rôle biologique des lipides

**II. Les Apolipoprotéines**

III. Structure des lipoprotéines

IV. Métabolisme des lipoprotéines

- Composante protéique des lipoprotéines qui assure leur stabilité et qui contrôle leur métabolisme intravasculaire.
- **10 apolipoprotéines principales**
- Nomenclature alphabétique

## **Principales fonctions:**

- **Structure** des lipoprotéines
- **Activation enzymes** : **LPL** (Lipoprotéine Lipase) et **LCAT** (Lécithine Cholestérol Acyl Transférase)
- **Reconnaissance des lipoprotéines par les récepteurs cellulaires** : E, B/E et A1
- **Libération** efficace des lipides aux tissus utilisateurs



# Les principales Apolipoprotéines

<b>Apoprotéines</b>	<b>Lieu de synthèse</b>	<b>Fonctions</b>	<b>Association aux lipoprotéines</b>
<b>A-I</b>	Foie, intestin	Activateur LCAT, efflux cholestérol	HDL, chylomicrons
<b>A-II</b>	Foie, intestin	Transport	HDL, chylomicrons
<b>A-IV</b>	Intestin	Efflux de cholestérol	HDL, chylomicrons
<b>B-100</b>	Foie	Sécrétion des VLDL, ligand du récepteur LDL	VLDL, IDL, LDL
<b>B-48</b>	Intestin	Sécrétion des chylomicrons	Chylomicrons
<b>CI</b>	Foie	Activateur de la LCAT	HDL, VLDL, chylomicrons
<b>CII</b>	Foie	Activateur de la LPL	HDL, VLDL, chylomicrons
<b>CIII</b>	Foie	Inhibiteur LPL	HDL, VLDL, chylomicrons
<b>D</b>	Foie	Transport du cholestérol	HDL, chylomicrons
<b>E</b>	Foie, intestin, macrophages.	Ligand du récepteur LDL et du récepteur des chylomicrons résiduels	IDL, chylomicrons, VLDL, HDL

# PLAN

I. Définition et Rôle biologique des lipides

II. les Apolipoprotéines

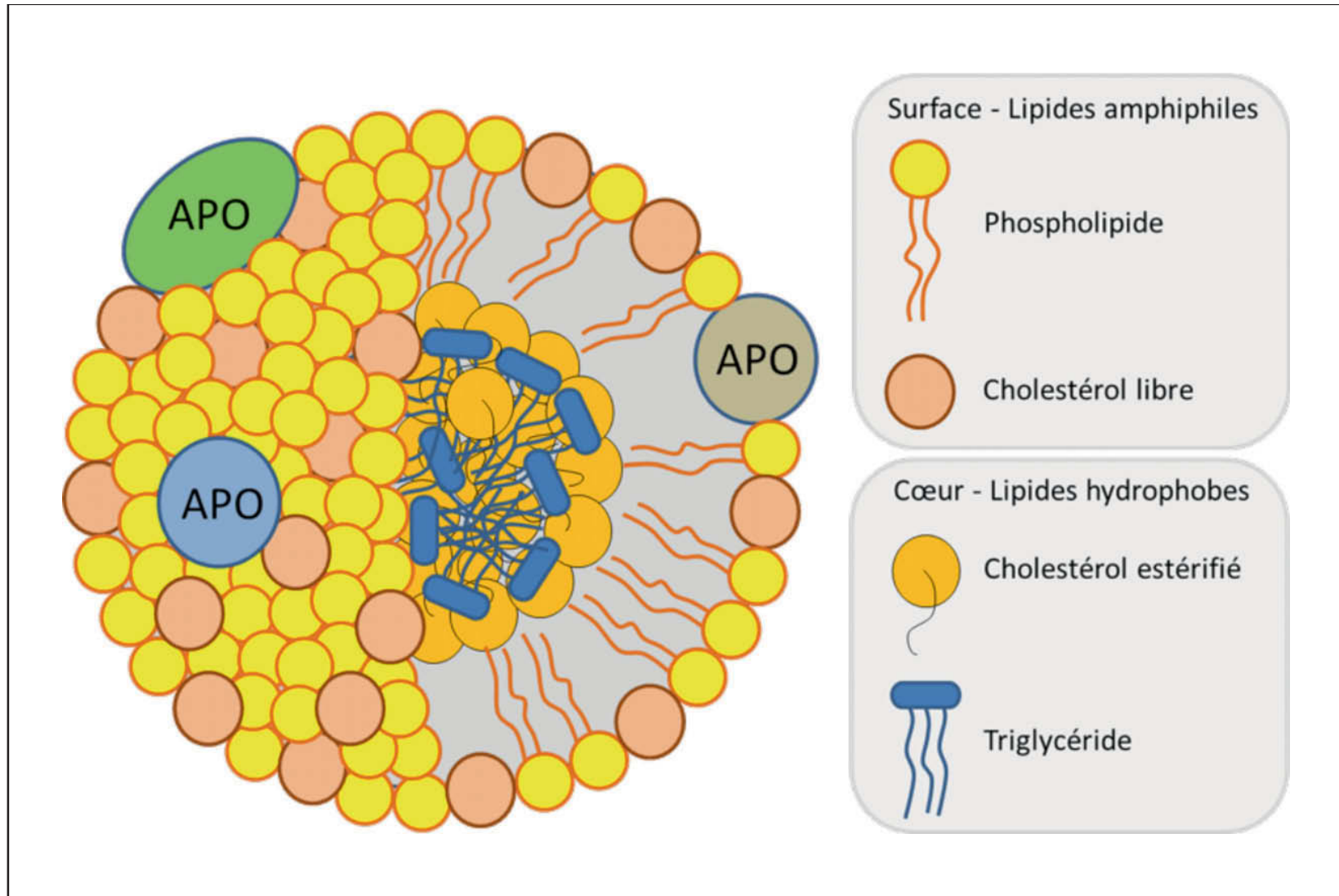
**III. Structure des lipoprotéines**

IV. Métabolisme des lipoprotéines

# 1. Organisation des lipoprotéines

- De par leur caractère amphiphile, les lipides s'organisent en fonction de leurs groupes hydrophiles et hydrophobes pour former des structures capables d'être transportées dans le compartiment plasmatique aqueux
- **Les lipides** se complexent avec des protéines spécifiques, appelées **apolipoprotéines** → des **complexes lipides-protéines, les lipoprotéines**, organisés en fonction de l'hydrophobicité des lipides.  
→ Ces complexes prennent la **forme de sphères**

# 1. Organisation des lipoprotéines



APO : apolipoprotéine.

# 1. Organisation des lipoprotéines

## ■ Surface :

- les têtes polaires de la monocouche de phospholipides : choline des phosphatidylcholines + cholestérol sous sa forme libre (non estérifiée)

## ■ Coeur hydrophobe :

- les triglycérides, le cholestérol estérifié et les deux queues des phospholipides (chaînes aliphatiques de deux AG) sont orientés à l'intérieur de la particule

- **Les apolipoprotéines** sont enchâssées à la surface des particules et assurent le maintien de la structure des lipoprotéines

## 2. Classification des Lipoprotéines : caractéristiques physico-chimiques

Lipoprotéine	Taille (nm)	Densité (g/mL)	Mobilité électrophorétique	Composition (% masse)	Principales apolipoprotéines
				TG/CE/CL/PL/Prot	(apo)
Chylomicrons	75-1 200	0,93	Aucune	90/2/1/5/2	B48, E, C
VLDL	30-80	0,93-1,006	préβ	54/13/7/16/10	B100, E, C
IDL	27-50	1,006-1,019	préβ	20/34/9/20/17	B100, E
LDL	18-27	1,019-1,063	β	4/41/11/21/23	B100
HDL	7-12	1,063-1,21	α	4/14/4/27/49	A-I, A-II
préβHDL	< 7	1,21-1,25	préβ	nd/ nd/4/10/86	A-I
Lp(a)	25	1,040-1,115			B100, (a)

VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; IDL : lipoprotéines de densité intermédiaire ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité ; Lp(a) : lipoprotéine (a) ; TG : triglycérides ; CE : cholestérol estérifié ; CL : cholestérol libre ; PL : phospholipides ; Prot : protéine. En rouge, l'espèce majoritaire. Nd : non détectable.

## 2. Classification des Lipoprotéines

- Population hétérogène de particules différentes par leur composition en lipides et en protéines
  - différence de taille, de charge électrique et de densité
  - séparation par différentes techniques

Les techniques les plus courantes sont :

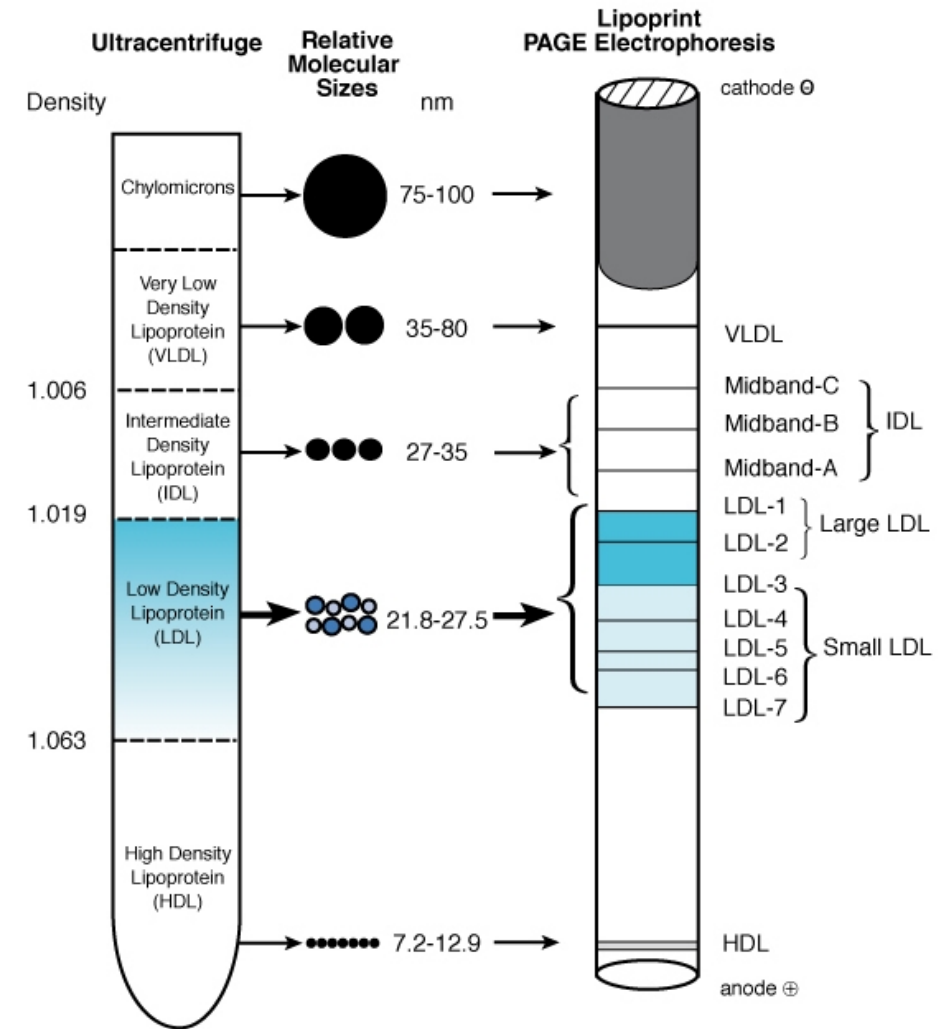
- **l'ultracentrifugation** = méthode de référence → spectre complet
- **l'électrophorèse sur gel d'agarose,**
- **la chromatographie en phase liquide**

# 2. Classification des Lipoprotéines

## a) Ultracentrifugation

On obtient Par ordre :

- **Chylomicrons**
- **VLDL**
- **IDL**
- **LDL**
- **HDL**
- Chaque séparation demande plusieurs heures, incompatible avec la réalisation d'un grand nombre de dosages.
- Isolement difficile à obtenir en cas de dyslipémie, en raison de la présence de lipoprotéines de densité très voisine (Lp(a), IDL).





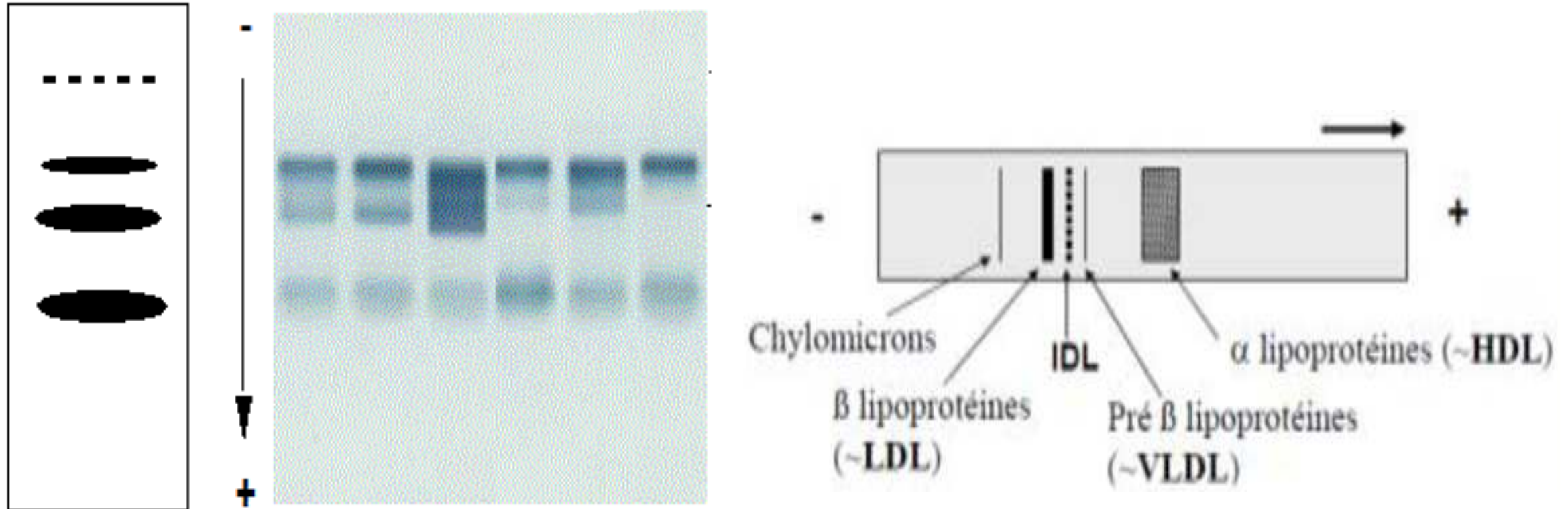
## 2. Classification des Lipoprotéines

### b) Electrophorèse en gel d'agarose

- Méthode la plus simple et rapide à mettre en œuvre,
- Permet de séparer les lipoprotéines en fonction de leur taille et de leur charge électrique → d'identifier dans l'ordre de mobilité décroissant :
  - **les  $\alpha$ -lipoprotéines (HDL)**
  - **les pré $\beta$ -lipoprotéines (VLDL)**
  - **les  $\beta$ -lipoprotéines (LDL)**
  - **PréHDL** (précurseurs des particules HDL) migrent également en position pré $\beta$  et portent de fait le nom de pré $\beta$ HDL.
  - Les chylomicrons ne migrent pas sur gel d'agarose

## 2. Classification des Lipoprotéines

### b) Electrophorèse en gel d'agarose



Lipoprotéines. Electrophorèse sur gel d'agarose

## 2. Classification des Lipoprotéines

### c) Chromatographie phase liquide

- sépare les lipoprotéines suivant leur taille
- Par ordre de temps d'éluion croissant :
  - les HDL,
  - les IDL,
  - les LDL,
  - les VLDL,
  - les chylomicrons sont difficilement séparables par cette technique

# PLAN

I. Définition et Rôle biologique des lipides

II. les Apolipoprotéines

III. Structure des lipoprotéines

**IV. Métabolisme des lipoprotéines**

## ❖ Généralités

Les lipides sont transportés dans l'organisme au sein des lipoprotéines → **approvisionnement de toutes les cellules de l'organisme en cholestérol et en acides gras (AG)**

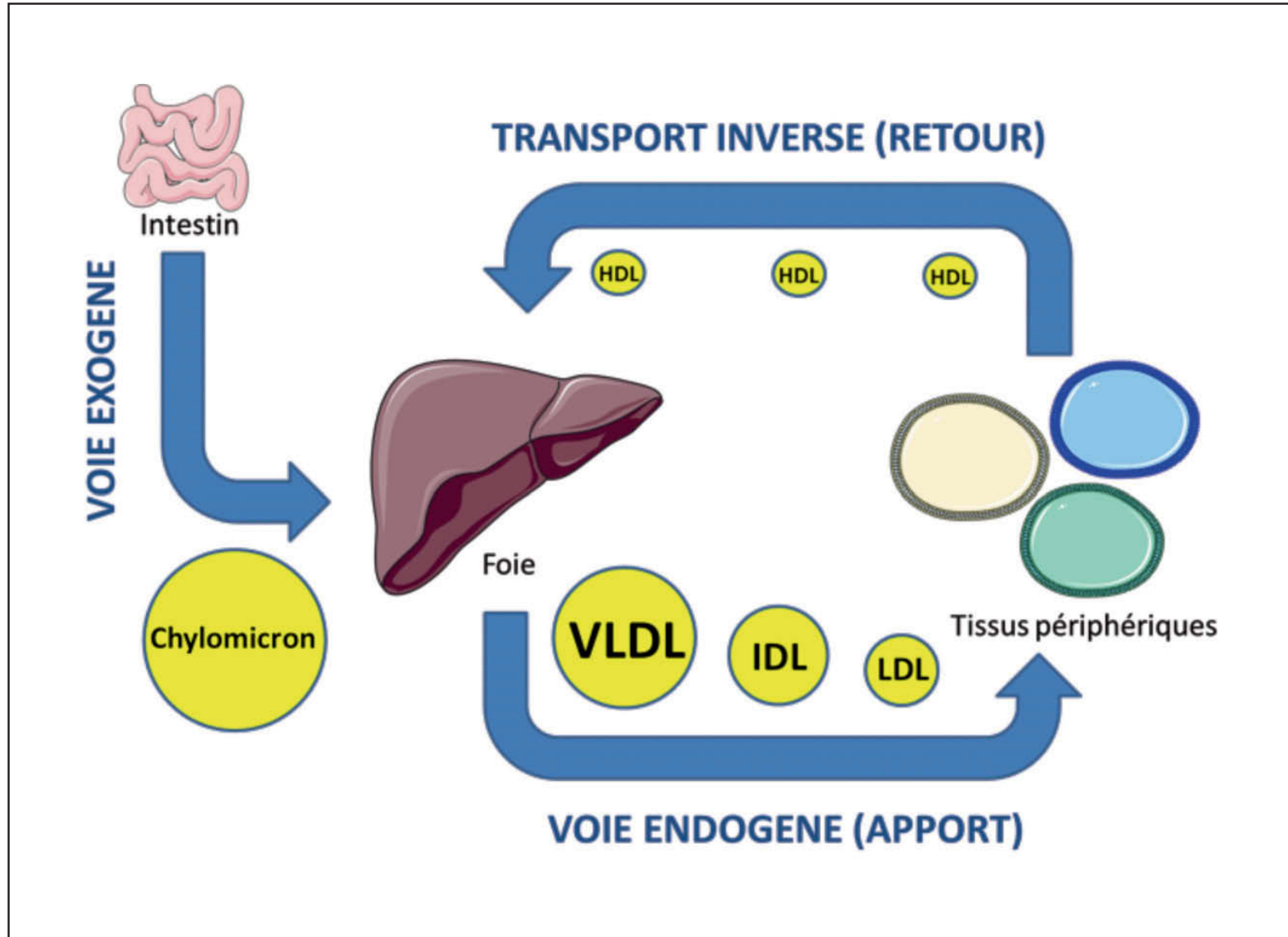
Le foie et l'intestin sont les organes principaux dans la synthèse et la sécrétion de lipoprotéines.

## ❖ Généralités

Le métabolisme des lipoprotéines engagent 3 voies principales :

- **Voie entéro-hépatique ou exogène:** transport des lipides exogènes de l'intestin vers le foie
- **Voie d'apport ou endogène:** transport centrifuge des lipides du foie vers les tissus périphériques
- **Voie de retour ou transport inverse :** transport du cholestérol des tissus périphériques vers le foie, permettant son excrétion biliaire

# ❖ Généralités



VLDL : lipoprotéines de très basse densité ; IDL : lipoprotéines de densité intermédiaire ; LDL : lipoprotéines de basse densité ; HDL : lipoprotéines de haute densité.

# 1. Voie exogène ou Métabolisme entéro-hépatique des lipoprotéines

= absorption des lipides alimentaires par l'intestin, leur sécrétion sous forme de **chylomicrons**, et la prise en charge de leurs résidus par le foie, ainsi que par certains tissus périphériques.



# 1. Voie exogène ou Métabolisme entéro-hépatique des lipoprotéines

## → Métabolisme des Chylomicrons

- Après ingestion d'un repas les lipides sont **digérés par des sels biliaires, enzymes pancréatiques (lipases, phospholipases cholestérol estérases)** → micelles riches en TG, AG, et cholestérol.
- Les AG libres et le cholestérol alimentaires sont absorbés au niveau intestinal par des récepteurs spécifiques → **réticulum endoplasmique (RE) → synthèse des chylomicrons**
- RE : les AG libres provenant de l'alimentation, ainsi que ceux issus de la lipogenèse *de novo* → synthèse de TG sous l'action d'enzymes spécialisées. Les TG et le cholestérol estérifié ainsi formés sont transférés sur l'apoB48 pendant son incorporation au RE

# 1. Voie exogène ou Métabolisme entéro-hépatique des lipoprotéines

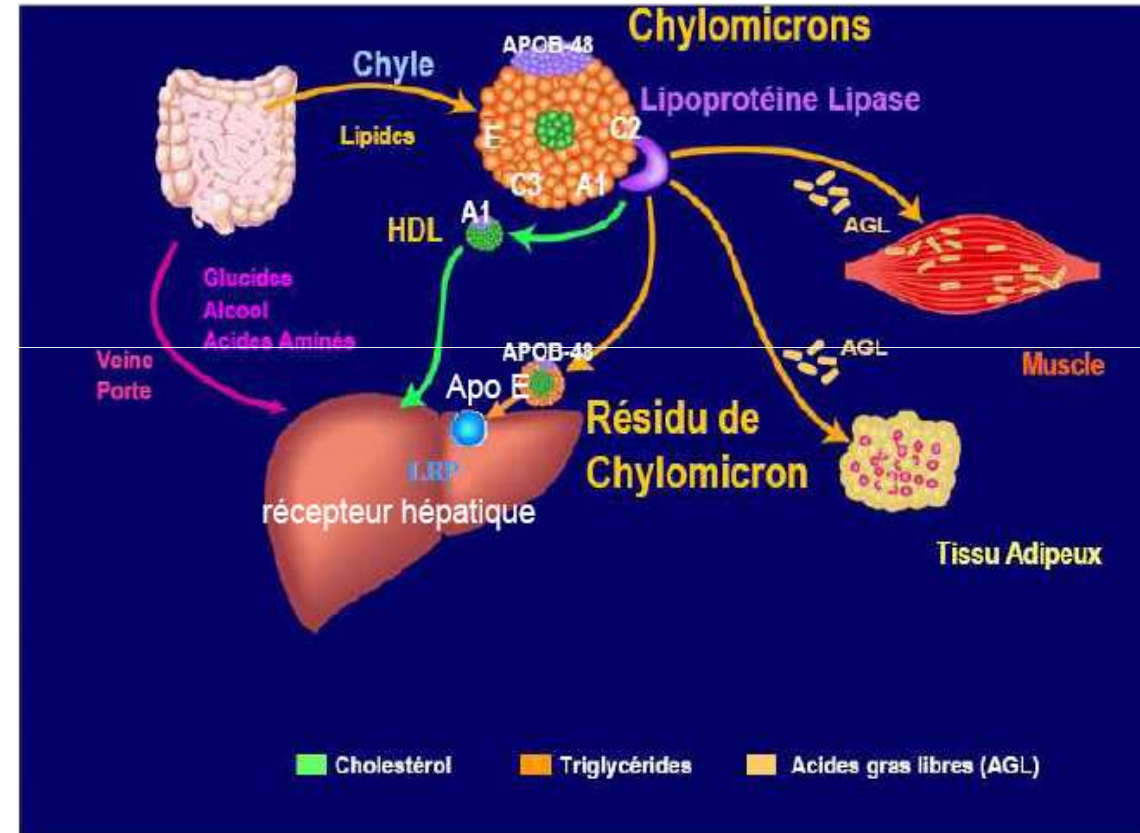
- La lipoprotéine native ainsi formée **fusionne avec des vésicules lipidiques contenant des TG et du CE**, pour former une lipoprotéine mature qui va être sécrétée dans le cytosol.
- Les chylomicrons ainsi formés → **lymphe au niveau des vaisseaux chylifères**. C'est au cours de ce transit vésiculaire que les **chylomicrons acquièrent d'autres apolipoprotéines, telles que l'apoA-I et l'apoA-IV** → circulation générale
- Au niveau des tissus (tissu adipeux, les muscles squelettiques et le cœur), les chylomicrons se lient aux protéoglycanes sur lesquelles est fixée la LPL → **les TG → AG → Energie ( $\beta$ -oxydation)**

# 1. Voie exogène ou Métabolisme entéro-hépatique des lipoprotéines

Les résidus de chylomicrons = «*remnants*» acquièrent l'apoE ← HDL et rejoignent le foie

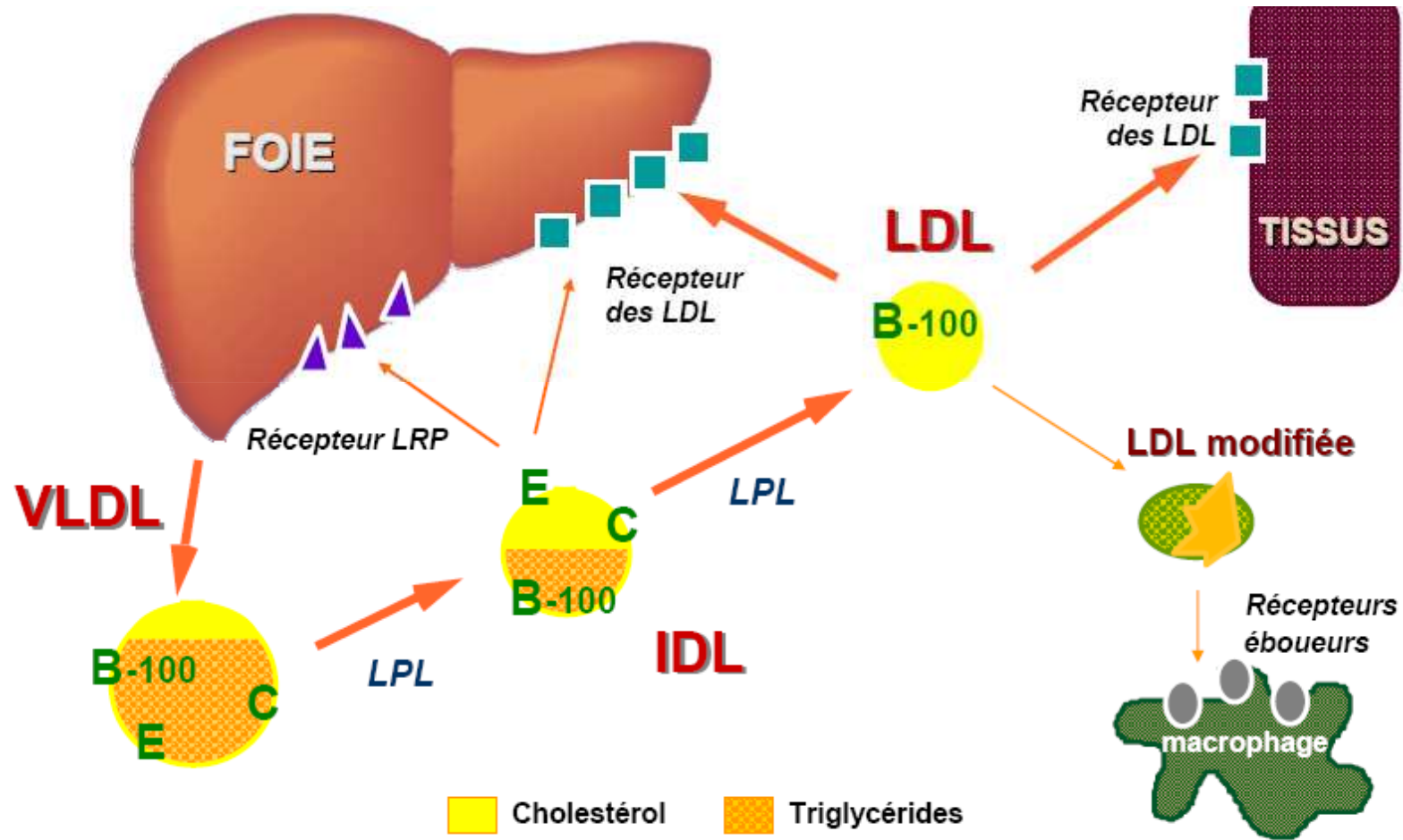
- l'apoB48 se fixe aux protéoglycanes → séquestration des remnants de chylomicrons et leur hydrolyse par la lipase hépatique
- Les lipides libérés (Chol et AGL) → VLDL ou éliminés par la voie des acides biliaires.

- **Le métabolisme entéro-hépatique des chylomicrons en période post-prandiale est un processus physiologique < 12 h.**



## 2. Voie endogène = Synthèse hépatique des lipoprotéines

→ **VLDL, IDL et LDL**



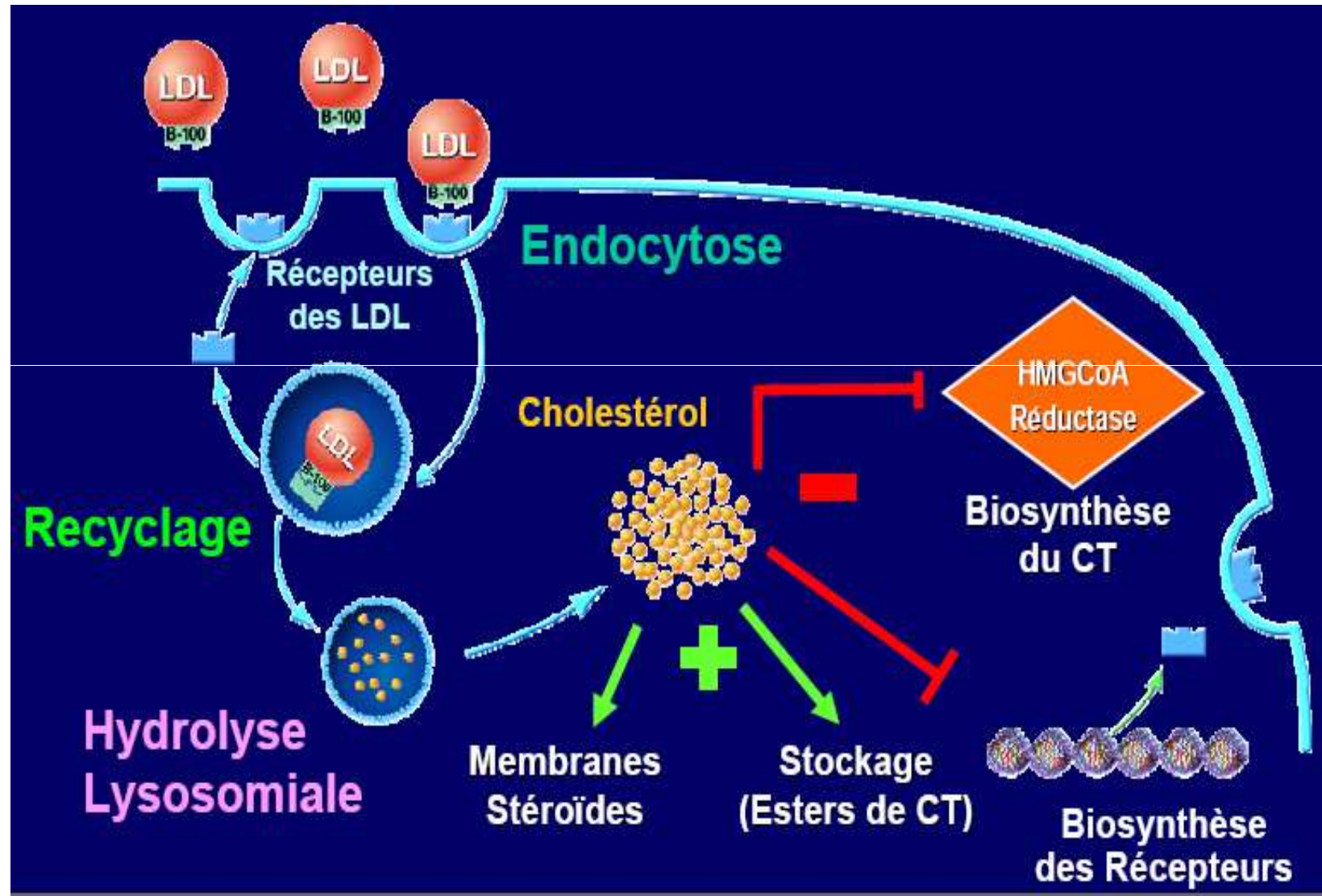
## 2. Voie endogène = Synthèse hépatique des lipoprotéines

### → VLDL, IDL et LDL

- VLDL synthétisés dans le foie
- Constitué majoritairement de TG endogène du foie
- Maturation des VLDL (→ RE) : TG et CE et contiennent l'apoB100, des apoCs et de l'apoE
- Dans la circulation, les VLDL s'enrichissent en apoCs et apoE en provenance des HDL
- **VLDL → apport TG endogène et cholestérol endogène aux tissus périphériques**
- Remodelage VLDL par lipases:
  - Déplétion en TG
  - Formation IDL et LDL

## 2. Voie endogène = Synthèse hépatique des lipoprotéines

### Devenir du LDL



## 2. Voie endogène = Synthèse hépatique des lipoprotéines

- LDL reconnus niveau récepteurs cellulaires LDLR (ApoB/E)
- Endocytose et catabolisme:
  - Récepteurs protéiques recyclés
  - Libération cholestérol libre et acides gras
- Cholestérol:
  - Synthèse Hormones stéroïdiennes
  - Constituant membranes cellulaires
  - Stockage excès: cholestérol estérifié
  - **Action régulatrice:** inhibition synthèse endogène → diminution des LDL-R
- **Temps de résidence prolongé du LDL dans plasma:**
  - Intervention récepteurs éboueurs
  - Accumulation des lipides dans paroi vasculaire: athérosclérose ++

### 3. Voie de retour au foie = Transport inverse du Cholestérol

- Les tissus extra-hépatiques n'étant pas capables de dégrader le cholestérol intracellulaire en excès, un **mécanisme de retour du cholestérol au foie existe afin de limiter son accumulation**
- Ce mécanisme fait intervenir les **HDL qui sont les accepteurs de cholestérol préférentiels dans l'organisme**
- La biogenèse des HDL s'effectue majoritairement dans le foie (foie- intestin) ← catabolisme des CM et VLDL



### 3. Voie de retour au foie = Transport inverse du Cholestérol

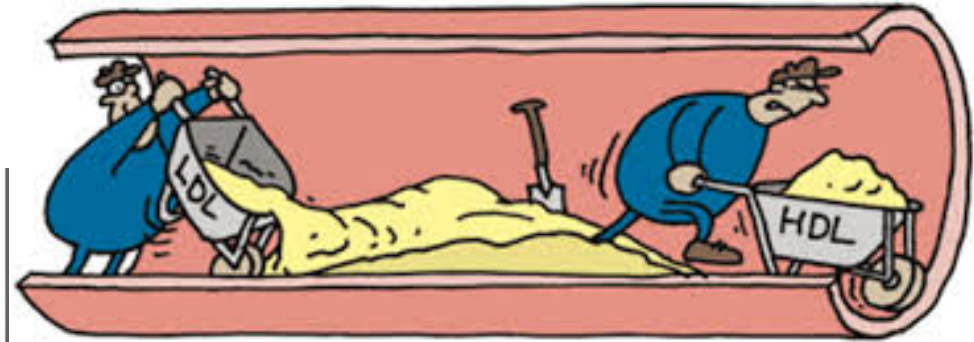
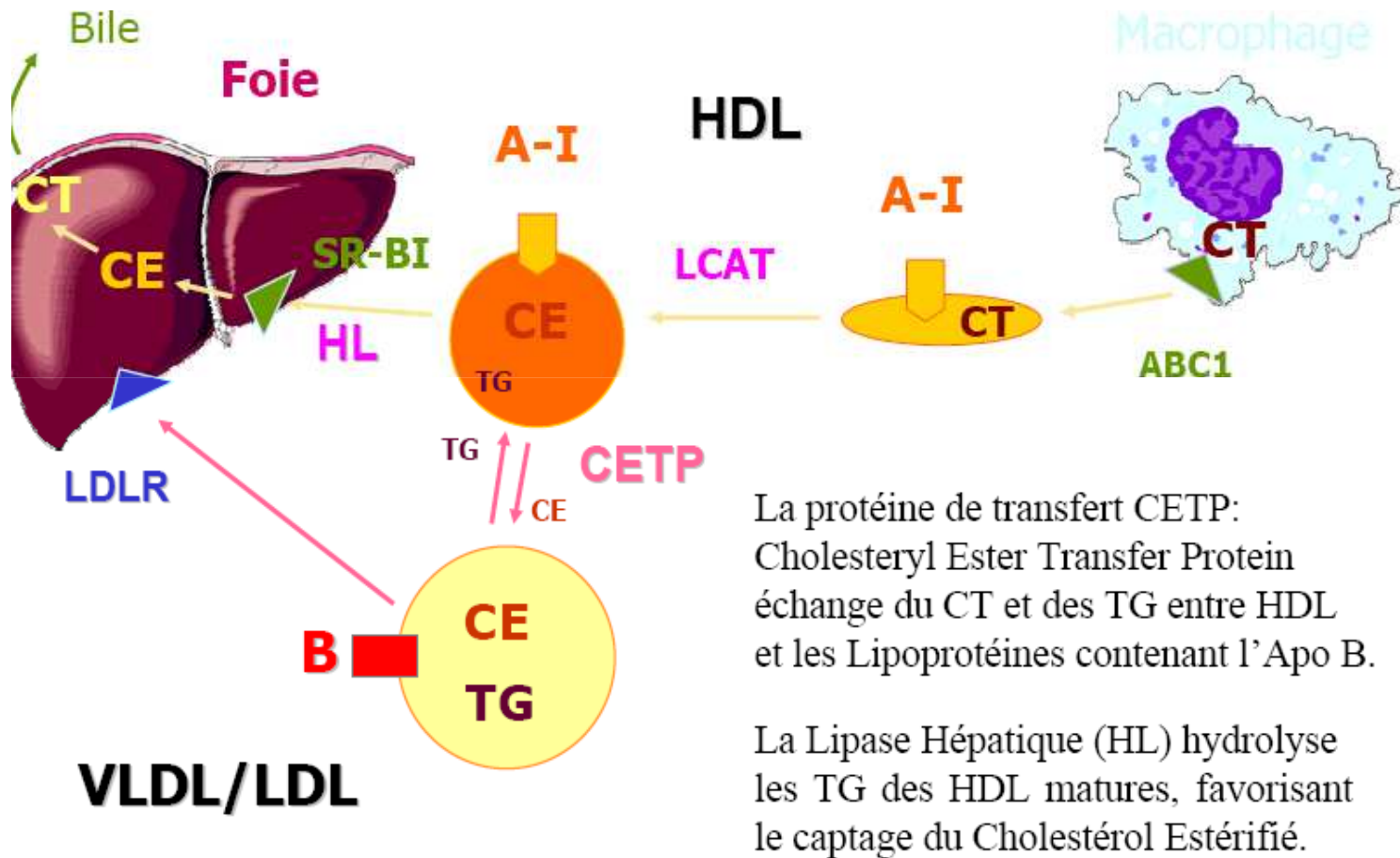
- L'hydrolyse des chylomicrons par la LPL entraîne la libération de l'apoA-I de leur surface et la formation d'HDL naissantes sous l'action de la **protéine de transfert de phospholipides (PLTP)**.
- Les HDL naissantes et matures assurent la sortie de cholestérol cellulaire en interagissant avec des transporteurs et récepteurs membranaires, principalement les **transporteurs ABCA1 et ABCG1**, ainsi que le **récepteur scavenger de classe B membre 1 (SR-BI)**, lesquels sont exprimés dans de nombreux tissus.
- **Transporteurs ABC-A1**: Transfert et efflux du cholestérol non estérifié de la membrane plasmique des cellules périphériques vers HDL naissantes
- Précurseur HDL est HDL-naissante (forme discoïde) : PL, Cholestérol, Apo E, Apo A

### 3. Voie de retour au foie = Transport inverse du Cholestérol

- **Enzyme plasmatique : LCAT** (*Lécithine cholestérol acyltransférase*)
  - Estérification Cholestérol (CE)
  - Migration CE vers cœur hydrophobe des HDL → forme sphérique
- HDL-naissantes capte dans la circulation : Apo-C et A des autres lipoprotéines → consolide la forme sphérique
  - Formation HDL matures
- Cholestérol HDL ramené au niveau du foie:
  - Soit directement : récepteur SR-BI
  - Soit indirectement : transfert sur VLDL, action de la CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein)
- CETP : échange du CE des HDL avec les TG des CM et VLDL

### 3. Voie de retour au foie = Transport inverse du Cholestérol

## Voie « reverse » : HDL



Estérification du CL change la densité du HDL → conversion HDL3 en HDL2  
HDL2 riche en TG est reconvertie en HDL3 sous l'action *lipase hépatique*  
HDL2 échange avec particules (CM, VLDL, IDL) du CE contre TG grâce au CEPT  
Foie capte les particules riche en cholestérol → bile, acide biliaire

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**