

Fiche UE8 Cours n°6
Lipoprotéines, cholestérol et dyslipidémies

Cholestérol	
Lipide neutre/stérol = noyau stéroïde(17 Carbones, 4 cycles : phénanthrène, cyclopentane) 2 formes : libre (amphiphatique) ou estérifiée (hydrophobe, forme de stockage)	
<u>Rôles</u> :	-structural dans la membrane cellulaire et dans la couche externe des lipoprotéines plasmatiques -précurseur des hormones stéroïdes, des acides biliaires et de la vitamine D - athérosclérose(provoquant AVC, Infarctus du myocarde, Artérite des membres inférieurs) -formation des calculs biliaires
<u>Estérification</u> :	-Acyl CoA cholestérol acyltransférase(ACAT) en intracellulaire(dans le RE) -Lécithine cholestérol acyltransférase(LCAT) en extracellulaire(dans le sang) -Cholestérol estérase permet le retour à la forme libre
<u>Biosynthèse</u> :	<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>-Toute cellule nucléée, mais surtout hépatique(80%) et intestinale</p> <p>-discontinue, régulée par l'apport alimentaire</p> <p>-complexe</p> <p>-couteuse</p> <p>-la synthèse du Mévalonate est catalysée par la HMG-CoA réductase</p> </div> <div style="flex: 1; text-align: center;"> <p>Acétyl-CoA (C2) (issus des glucides et ac gras)</p> <p>1^{ère} étape ↓ Condensation de 3 unités acétyles</p> <p>Mévalonate (C6)</p> <p>2^{ème} étape ↓ Décarboxylation</p> <p>Isoprènes activés (C5) → Briques de l'édifice</p> <p>3^{ème} étape ↓ Addition de 6 unités isopréniques</p> <p>Squalène (C30)</p> <p>4^{ème} étape ↓ Cyclisation + déméthylation (O₂)</p> <p>Cholestérol (C27)</p> </div> </div>
<u>Régulation</u> :	<p>HMG-CoA réductase : -Réduit le 3-Hydroxy-3-Méthyl Glutaryl-CoA en Mévalonate</p> <p>-Inhibée par le Mévalonate et le Cholestérol</p> <p>-Glucagon active une kinase qui phosphoryle HMG-CoA réductase (<u>inactivation</u>)</p> <p>-Insuline active une phosphatase qui déphosphoryle HMG-CoA réductase (<u>activation</u>)</p> <p>Cholestérol : -Inhibe la transcription de HMG-CoA réductase et du récepteur aux LDL</p> <p>-Active la transcription d'ACAT</p>
<u>Elimination</u> :	-Pas de dégradation, excrétion par la bile (sous forme de coprostérol et de sels biliaires)
<u>Recyclage</u> :	-Réabsorption intestinale du cholestérol biliaire, puis recyclage hépatique

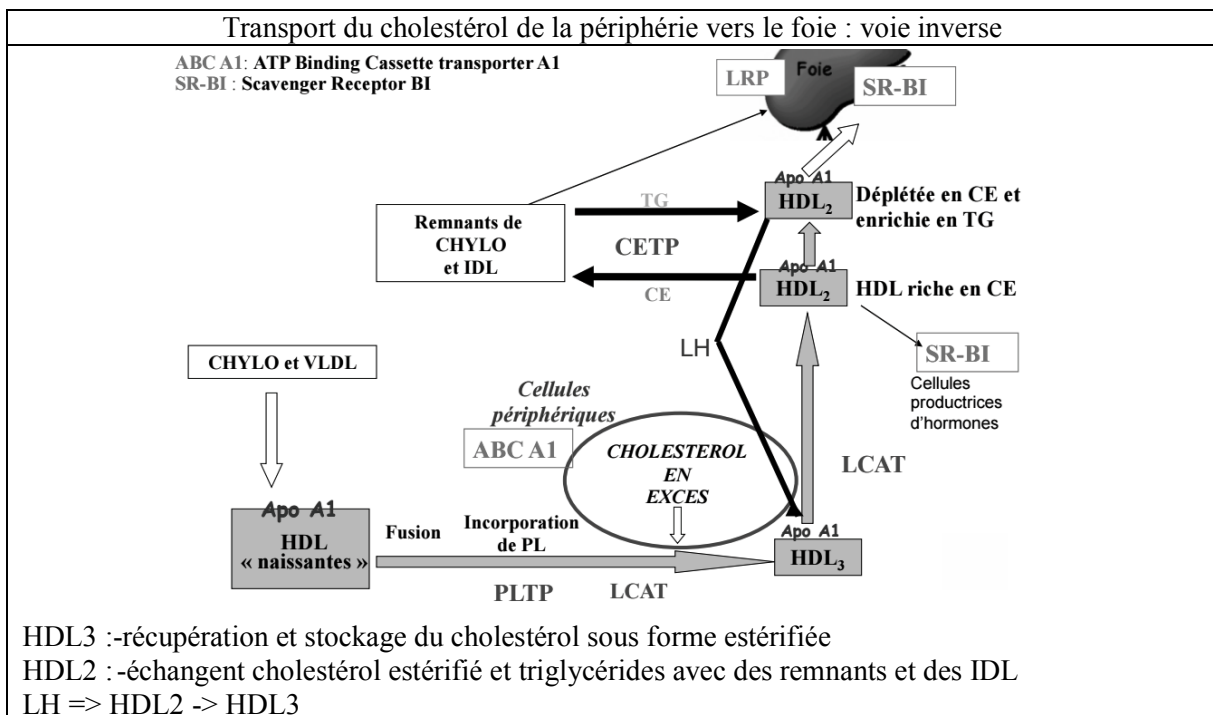
Lipoprotéines	
<u>Structure</u> :	-composées de lipides et d'apoprotéines -Cœur hydrophobe : contient Triglycérides(TG) et Cholestérol estérifié(CE) -Coquille : monocouche de lipides et d'apoprotéines ->Apoprotéines intégrées (Apo-B) ou périphériques (Apo-A, C, E)
Chylomicrons :	- Principalement constitués de Triglycérides(lipoprotéine la plus riche en TG) -Synthétisées par l'intestin -Apoprotéines A1, B48, C2, E
VLDL :	- Transportent Triglycérides et Cholestérol -Synthétisées par le foie -Apoprotéines B100, C2, E
IDL :	- 50% TG, 50% cholestérol

	-Dérivent du VLDL -Apoprotéines B, E																																																		
LDL :	- Constituées majoritairement de Cholestérol - Dérivent des IDL -Apoprotéines B100																																																		
HDL :	- Transportent Cholestérol, densité en apoprotéines plus élevée -Se forment à partir de l'Apo-A provenant des Chylomicrons et des VLDL -Apoprotéines A1, A2, C, D, E																																																		
Lp(a) :	-Lipoprotéine à fonction inconnue -Apo-B100 relié à Apo-(a) via un pont disulfure -Apo-(a) : forte homologie avec le plasminogène/ peut être un facteur de risque favorisant l'accident cardiovasculaire aigu																																																		
<u>Apoprotéines</u> :	-Rôles : -Structural -> cohésion et solubilité lipoprotéines -Reconnaissance de récepteurs spécifiques -Régulation de certaines enzymes Apo-B :-B100 : -synthétisé le foie/ présente sur VLDL, IDL, LDL et Lp(a) -B48 : -synthétisé par l'intestin, sous l'action de la Cytosine désaminase => Codon Stop prématuré / présente sur Chylomycons <table border="1" data-bbox="561 801 1241 1227"> <thead> <tr> <th>Apo</th> <th>MM (KDa)</th> <th>Localisation</th> <th>Rôle structural</th> <th>Liaison au récepteur</th> <th>Activateur ou Inhibiteur</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A1</td> <td>28</td> <td rowspan="3">HDL et chylomicrons</td> <td>X</td> <td rowspan="3"></td> <td rowspan="3">LCAT, CETP, PLTP</td> </tr> <tr> <td>A2</td> <td>34</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>A4</td> <td>46</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>B48</td> <td>246</td> <td>Chylomicrons</td> <td>X</td> <td rowspan="2">B/E ou LDLR</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>B100</td> <td>549</td> <td>VLDL, IDL, LDL</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>C1</td> <td>6,5</td> <td>Chylomicrons, VLDL, HDL</td> <td></td> <td rowspan="3"></td> <td>LCAT, <u>CETP</u></td> </tr> <tr> <td>C2</td> <td>8,5</td> <td>Chylomicrons, VLDL</td> <td></td> <td>LPL</td> </tr> <tr> <td>C3</td> <td>8,8</td> <td>Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL</td> <td></td> <td><u>LPL</u></td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>39</td> <td>Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot.</td> <td></td> <td>B/E ou LDLR E ou LRP</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Apo	MM (KDa)	Localisation	Rôle structural	Liaison au récepteur	Activateur ou Inhibiteur	A1	28	HDL et chylomicrons	X		LCAT, CETP, PLTP	A2	34	X	A4	46	X	B48	246	Chylomicrons	X	B/E ou LDLR		B100	549	VLDL, IDL, LDL	X	C1	6,5	Chylomicrons, VLDL, HDL			LCAT, <u>CETP</u>	C2	8,5	Chylomicrons, VLDL		LPL	C3	8,8	Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL		<u>LPL</u>	E	39	Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot.		B/E ou LDLR E ou LRP	
Apo	MM (KDa)	Localisation	Rôle structural	Liaison au récepteur	Activateur ou Inhibiteur																																														
A1	28	HDL et chylomicrons	X		LCAT, CETP, PLTP																																														
A2	34		X																																																
A4	46		X																																																
B48	246	Chylomicrons	X	B/E ou LDLR																																															
B100	549	VLDL, IDL, LDL	X																																																
C1	6,5	Chylomicrons, VLDL, HDL			LCAT, <u>CETP</u>																																														
C2	8,5	Chylomicrons, VLDL			LPL																																														
C3	8,8	Chylomicrons, VLDL, IDL, +/-LDL			<u>LPL</u>																																														
E	39	Chylomicrons, VLDL, IDL +/- autres lipoprot.		B/E ou LDLR E ou LRP																																															
<u>Récepteurs aux lipoprotéines</u> :	-3 familles -1)LDLR(ou B/E)/ ubiquitaire(foie+++)/ lie Apo-B(LDL), Apo-E(IDL) -2)LRP(ou E)/ ubiquitaire(foie+++)/ lie Apo-E, LH et Lipoprotéine Lipase(LPL) -3)Récepteurs des LDL modifiés(ou éboueurs ou Scavenger R)/ Surface des macrophages/ Forte affinité pour LDL modifiées -> SR-BI/ foie et tissus stéroïdogènes non placentaires/ Lie Apo-A1/ pas d'internalisation																																																		
<u>Enzymes</u> :	-Lipoprotéine Lipase(LPL) : paroi vasculaire -Lipase Hépatique(LH) -Lecithine-cholestérol acyltransférase(LCAT) : surface des HDL																																																		
<u>Protéines de transfert</u> :	- Cholesterol Ester Transfer Protein(CETP) - Phospho Lipid Transfer Protein(PLTP)																																																		

Transport des lipides alimentaires vers les tissus: voie exogène	
Les lipides sont hydrophobes => besoin de lipoprotéines pour leur transport dans l'organisme	
<u>Absorption</u> :	- au niveau des entérocytes, assemblage des lipoprotéines, puis sécrétion de Chylomicrons
<u>Distribution</u> :	-La LPL de la paroi vasculaire, après activation par l'Apo-C2, hydrolyse les triglycérides en acides gras et en glycérol => distribution -Le Chylomicron, en distribuant des TG, devient un remnant, qui interagira avec les récepteurs LRP du foie (via ses Apo-E)

	-Le Chylomicron se sépare d'Apo-A1 dans la circulation => formation d'HDL « naissantes »
--	--

Transport des lipides du foie vers les tissus extra hépatiques : voie endogène	
Synthèse constitutive et continue d'Apo-B dans les cellules hépatiques. => Si liaison à des Triglycérides et/ou du Cholestérol estérifié : Formation et Sécrétion de VLDL => Sinon dégradation d'Apo-B par de protéasome	
<u>Distribution :</u>	-VLDL : -distribuent des TG via la LPL => devient un IDL -cèdent du cholestérol, des phospholipides(PL) et des Apo-C, E => HDL naissantes -IDL continuent à distribuer des TG(sous l'action de LH) => retour au foie via le récepteur LRP ou devient une LDL -LDL distribuent le cholestérol aux cellules via le récepteur LDLR ou peut retourner au foie via ce même récepteur -Liaison de LDL modifiées aux Scavenger R => formation de stries lipidiques dans les artères



Pathologies du métabolisme des lipoprotéines : dyslipidémies primaires :

Hypercholestérolémie et Hypertriglycéridémie = facteurs de risque de mortalité cardiovasculaire	
<u>Diagnostic :</u>	-interrogatoire : recherche d'antécédents familiaux -examen clinique : recherche de signes de dépôt extravasculaire de cholestérol ->Xanthomes(cutanés, tendineux), Xanthélasma, arc cornéen -Bilan lipidique de « base »(EAL) : - à jeun depuis 12-14h -aspect sérum(opalescent/lactescent) -dosage TG, cholestérol total, HDL -calcul LDL(si TG<4mmol/L, sinon dosage direct ou dosage Apo-B

	-Formule de Friedwald : LDL = Chol total – HDL – (TG/2,2) en mmol/L -Méthode historique : fractionnement lipoprotéines (ultracentrifugation puis migration électrophorétique en agarose)
<u>Hyperlipoprotéinémie type IIa</u> :	- Hypercholestérolémie pure/augmentation LDL/sérum clair /athérogène -> Hypercholestérolémie monogénique familiale(++) -> Hypercholestérolémie primaire d'origine familiale possible probable ou certaine (+++) -> Hypercholestérolémie commune polygénique(++++) <u>Hypercholestérolémie monogénique familiale</u> :- causes possibles : ->déficit en récepteur des LDL ->déficit de l'Apo-B100
<u>Hypertriglycéridémie familiale</u> :	-augmentation Triglycérides plasmatiques -autosomique dominante -surproduction hépatique de VLDL
<u>Déficiences en LPL ou apo-C2</u> :	-augmentation Triglycérides plasmatiques -autosomique dominante -risque de pancréatite aiguë
<u>Hyperlipoprotéinémie type III</u> :	-augmentation Triglycérides plasmatiques et cholestérol (hyperlipidémie mixte) -anomalies génétiques en Apo-E -accumulation d'IDL
<u>Athérosclérose</u> :	-processus naturel de réponse à une agression (physique, chimique, biologique) chronique de la paroi artérielle -microlésion => besoin de lipides pour réparer -accumulation LDL modifiées => attirent macrophages => deviennent cellules spumeuses=> fragilisation endothélium => formation de thrombus

Traitement	
<u>Statines</u> :	-Hypocholestérolémiant: inhibiteur de l'HMG-CoA réductase -> diminution synthèse hépatique cholestérol ->augmentation expression LDLR => diminution LDL/VLDL et baisse cholestérolémie
<u>Fibrates</u> :	-Hypotriglycéridémiant et hypocholestérolémiant -> activent PPAR α -> augmentation expression LPL et diminution Apo-C3 -> augmentation expression Apo-A1, A2 => diminution TG plasmatiques et augmentation HDL
<u>Résines séquestrantes</u> :	-résines anioniques non absorbées -Hypocholestérolémiant
<u>Huiles de poisson</u> :	-acides gras oméga 3 -Hypotriglycéridémiant
<u>Antioxydants</u> :	(vitamine E) : inhibent l'oxydation des LDL ?
<u>Mise en route</u> :	- après 2 bilans lipidiques, à distance d'épisode aigu avec persistance des anomalies malgré consignes diététiques -choix d'un hypolipidémiant selon études de prévention, niveau de risque de l'individu et cibles lipidiques fixées (statines/fibrates/résines séquestrantes)
<u>Surveillance</u> :	-bilan lipidique tous les 3 mois jusqu'à objectif, puis 1 à 2 fois par an -dosage transaminases et créatine phosphokinase(CPK), tous les 3 mois pendant 1 an, puis 1 fois par an