Les lipoprotéines

1-Définition :

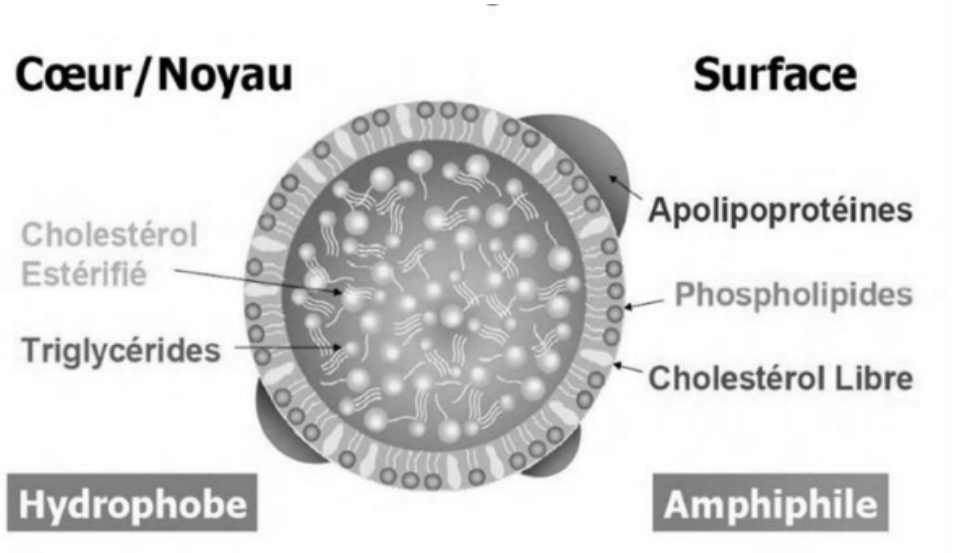
Les lipoprotéines sont des macromolécules sphériques de taille et composition variables dans laquelle on distingue une partie centrale plus ou moins volumineuse, entourée d'une couche périphérique. Le noyau central comprend les lipides apolaires, strictement insolubles dans l'eau : triglycérides et cholestérol estérifié. La couche périphérique est constituée par les lipides polaires assemblés en une monocouche de phospholipides dans laquelle s'insèrent des molécules de cholestérol non estérifié et par les apolipoprotéines liées de façon non covalente aux lipides assurent la stabilité de la macromolécule et en contrôlent le devenir métabolique.

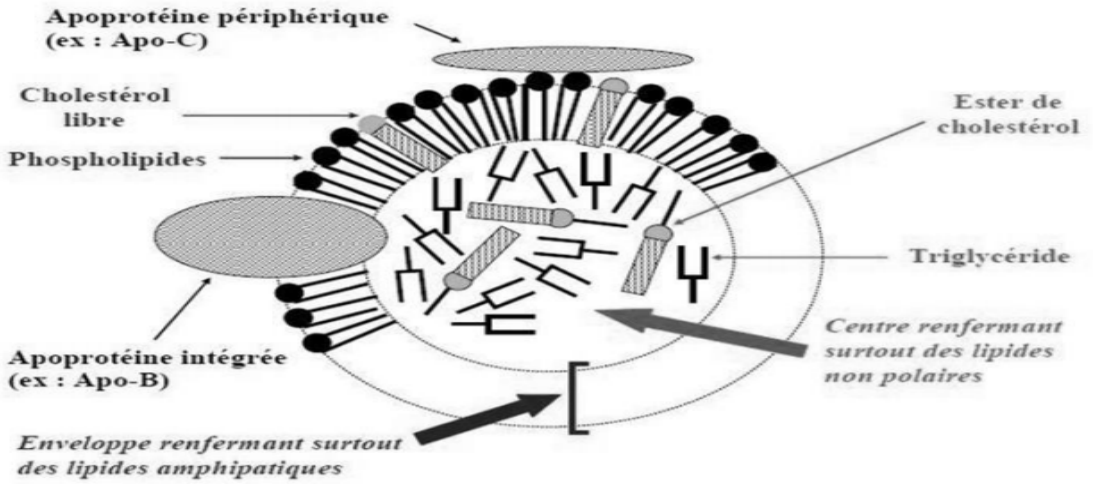
2-Structure :

- Les lipoprotéines sont des molécules sphériques réparties en deux couches :

une enveloppe : constituée de protéines et de lipides amphiphiles (polaires) : phospholipides et de cholestérol libre.

- un cœur (hydrophobe) : constituée de lipides apolaires : triglycérides et esters de cholestérol.





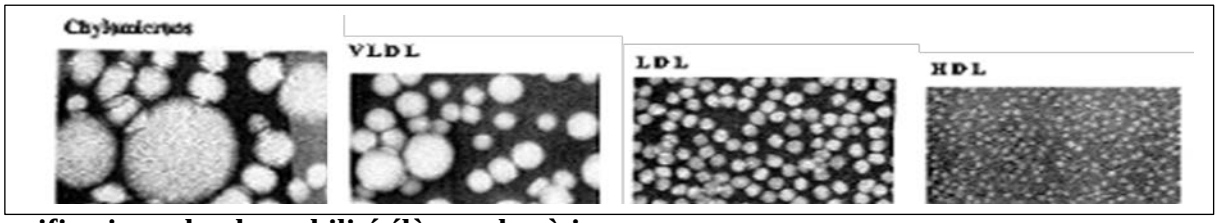
Structure générale des lipoprotéines

a-Classification selon la densité :

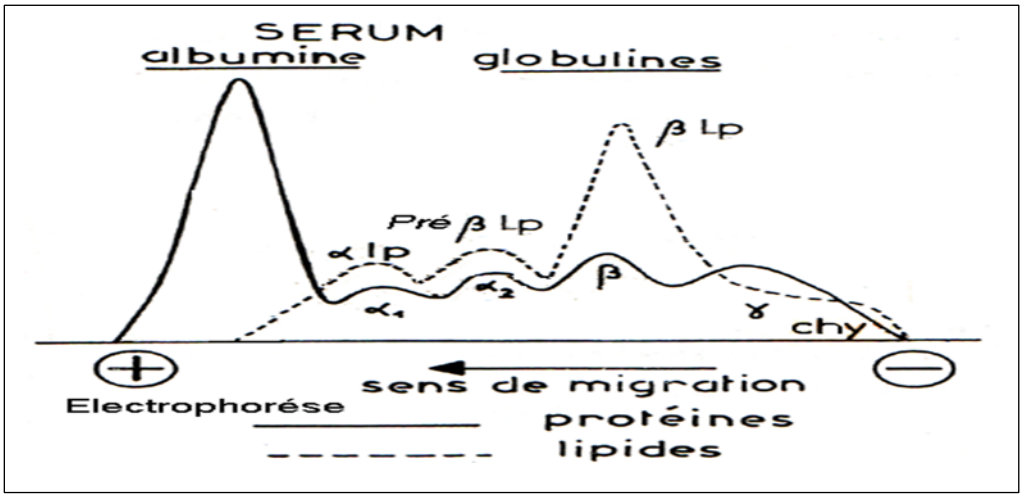
Les lipoprotéines contenues dans un sérum peuvent être séparées selon leur densité par centrifugation. Elles peuvent ensuite être classées de la moins dense à la plus dense :

- chylomicrons ;
- lipoprotéines de très basse densité (VLDL) ;
- lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) ;
- lipoprotéines de basse densité (LDL) ;
- lipoprotéines de haute densité (HDL).

Il y a une relation entre la taille, la densité et la composition des lipoprotéines. Plus une lipoprotéine est petite plus sa densité est haute, plus elle contient de protéines et mois elle contient de lipides.



b-Classification selon la mobilité élèctrophorètique :



c- Caractéristiques des lipoprotéines :

	chylomicrons	VLDL	LDL	HDL
Diamétre	10^2-10^3	30-70	15-25	6-15
Densité	< 0,94	0,94 < d <1,006	1,006 < d< 1,063	1,063 < d < 1,27
Mobilité électrophorétique	DEPOT	PREβ	β	α

3-Les différentes classes de lipoprotéines : Les lipoprotéines forment un ensemble de macromolécules de taille et de composition variables. Elles sont constituées de protéines (les apolipoprotéines) et de lipides (cholestérol, phospholipides et triglycérides). Elles ont été initialement isolées en fonction de leur densité : chylomicrons, VLDL, LDL, HDL ou de leur mobilité électrophorétique Chylomicrons (dépôt) VLDL (pré β-lipoproteines , LDL (β -lipoproteines), HDL (α –lipoproteines) (alpha préß et ß). Les lipides étant moins denses que l'eau ; lorsque leur proportion augmente dans la lipoprotéine la densité de cette dernière diminue.

On distingue les lipoprotéines suivantes :

	TG	**Cholestérol**	**phospholipide**	**protéine**	**apoprotéine**	**Lien**	**rôle**
Chylomicron + remnants	87 % AL	3%	8%	2%	AI, AIV B48, CII, E	Intestin	Transport de TG et cholestérol vers le foie
VLDL (*Very Low Density Lipoproteins*)	49%	25%	13%	13%	B100, CI, CII, CIV,E	Foie	Transport de TG et cholestérol vers les tissus
IDL (*IntermediateDensityLipoprotein)*	30%	35%	15%	20%	B100,E	A partir des VLDL	Départ des TG
LDL (*LowDensityLipoproteins*)	13%	44%	18%	25%	B100	A partir des IDL	Fournissent du cholestérol aux tissus
HDL (*High DensityLipoproteins*)	3%	30% estérifié	27%	40%	AI, C,E	Dans le sang	Draine le cholestérol des tissus vers le foie

4- Les apolipoprotéines : sont caractérisées par la présence de protéines spécifiques de poids moléculaire variable à leur surface appelées les apolipoprotéines. Elles ont une double fonction de structure et de régulation métabolique : elles assurent la cohésion du complexe lipidique et sa solubilisation ; elles agissent comme cofacteur et/ou activateur de nombreuses enzymes plasmatiques et elles servent de ligands pour les interactions avec les protéoglycans et des récepteurs cellulaires des lipoprotéines.

5- Le métabolisme des lipoproteines nécessite ;

1-5- Les enzymes : trois enzymes jouent un rôle central dans le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques: la lipoprotéine lipase, la lipase hépatique et la lécithine-cholestérol-acyl-transférase.

a) La lipoprotéine lipase est synthétisée dans de nombreux tissus mais plus particulièrement dans le tissu adipeux et les muscles striés.

b) La structure de la lipase hépatique a une structure proche de celle de la lipoprotéine lipase. Elle est synthétisée par le foie et reste localisée dans cet organe à la surface des cellules endothéliales des capillaires.

c) La Lécithine-Cholestérol-Acyl-Transférase (LCAT) est synthétisée par le foie.

2-5- Les protéines de transfert : Dans le compartiment sanguin, les lipides des lipoprotéines sont échangés entre les différentes lipoprotéines.
Des protéines de transfert assurent ces échanges :

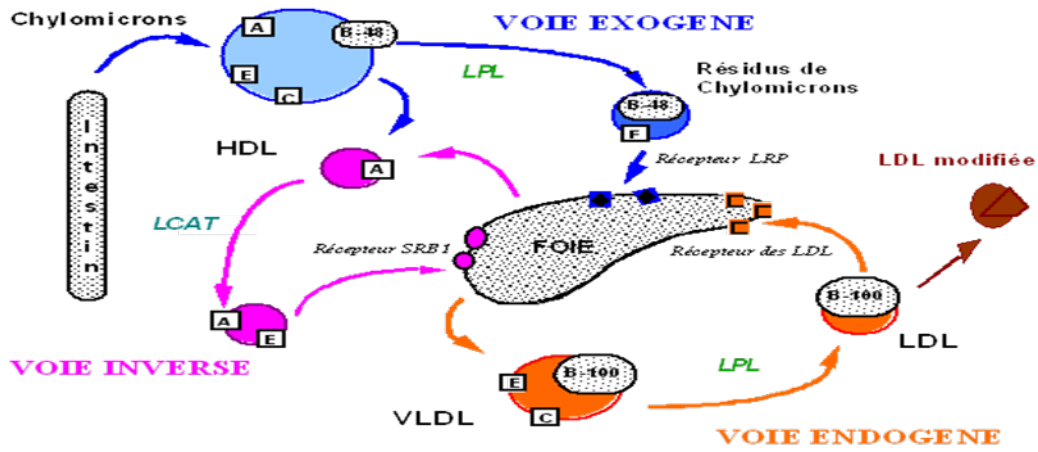
- La CETP (Cholesterol Ester-Transfer Protein) catalyse le transfert réciproque des molécules des triglycérides et d'esters de cholestérol entre les HDL et les chylomicrons ou les VLDL.
- La PLTP (Phophoslipid Transfer Protein) assure le transfert rapide et spécifique des phospholipides entre les lipoprotéines.

3-5- Les récepteurs : Plusieurs récepteurs membranaires interviennent dans le métabolisme des lipoprotéines :

- **Le LDL-récepteur (ou récepteur B/E)** est synthétisé dans la cellule et après une glycosylation.
- **Les récepteurs " poubelles " ou récepteurs " scavenger " de classe A** sont essentiellement présents sur les macrophages.
- **Les lipoprotéines résultant** du catabolisme des chylomicrons et des VLDL par la lipoprotéine lipase (" remnants") sont rapidement captées par le foie par l'intermédiaire de l'apo E et de récepteurs cellulaires spécifiques.
- **Un récepteur permet aux HDL** naissantes de capter le cholestérol libre des cellules des parois artérielles et des macrophages.
- **Le récepteur " scavenger " de classe B et de type 1 (SR-B1)** récepteur intervient dans le métabolisme des HDL .

7- Métabolisme des lipoprotéines : Le cholestérol a deux origines chez l'homme : une origine exogène (alimentation) et une origine endogène (biosynthèse).

- Métabolisme des lipoprotéines transportant les lipides alimentaires
- Métabolisme des lipoprotéines contenant l'apo B100
- Métabolisme des lipoprotéines impliquées dans l'épuration du cholestérol des tissus périphériques.



8-Rôle des lipoproteines :

- rôle structurel du maintien du complexe macromoléculaire pour le transport des sites de synthèse vers les sites d'utilisation (assemblage et sécrétion des LP) et permettent aussi de transporter certaines vitamines et hormones.
- rôle d'activateur ou d'inhibiteur d'enzymes impliqués dans le métabolisme des LP.
- rôle de reconnaissance des LP par les cellules (ligand de liaison cellulaire).

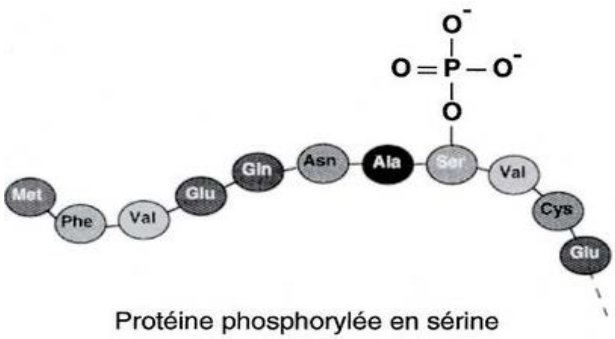
PHOSPHOPROTEINES

1-Définition :

Protéines complexes (hétéroprotéines) renfermant du phosphore sous forme d'acide phosphorique, que l'on trouve dans les œufs et dans le lait (caséine).

Protéine-OH + ATP → protéine-O-PO_3^{2-} + ADP

Les Protéines phosphatases sont des enzymes (phosphatases) qui déphosphorylent les sérines, les thréonines, ou les tyrosines des protéinesLes enzymes qui transfèrent le phosphate (à partir de l'ATP) sur la protéine (ou le lipide) sont appelées kinases, *ils* catalysent le transfert d'un groupe phosphate de l'adénosine triphosphate (ATP) sur l'hydroxyle (groupe -OH) des chaînes latérales des acides aminés ayant une fonction alcool : sérine, thréonine et tyrosine.



Protéine phosphorylée en sérine

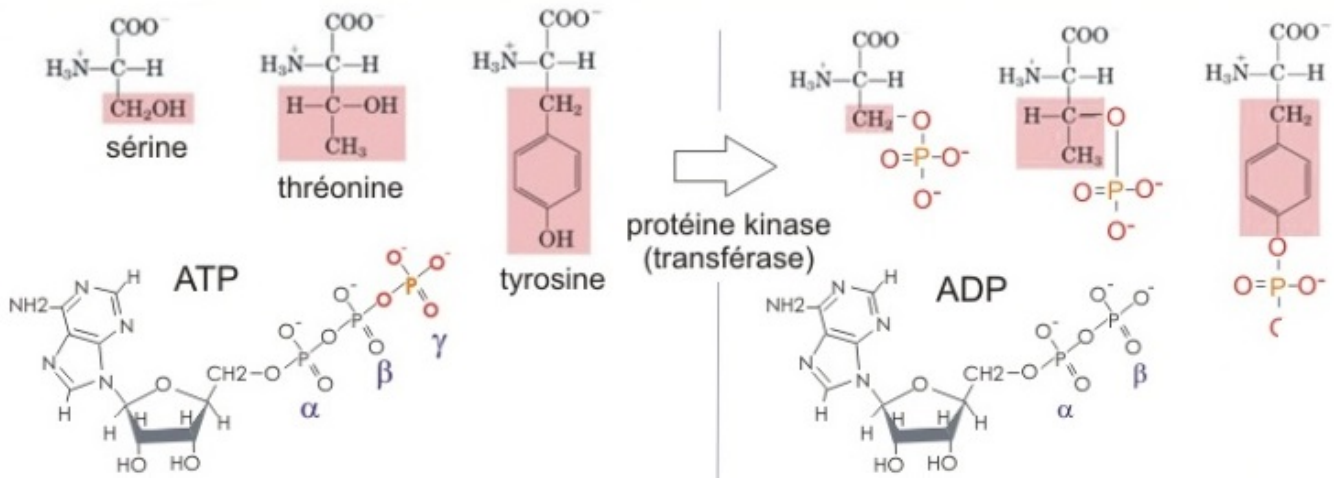
Rq : *enzymes qui enlèvent le phosphate sont appelées phosphatases* et certaines

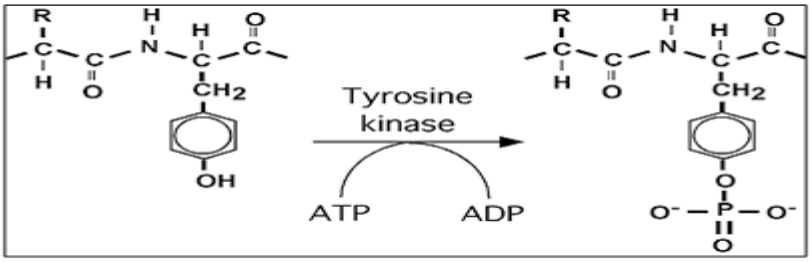
2- Classes :

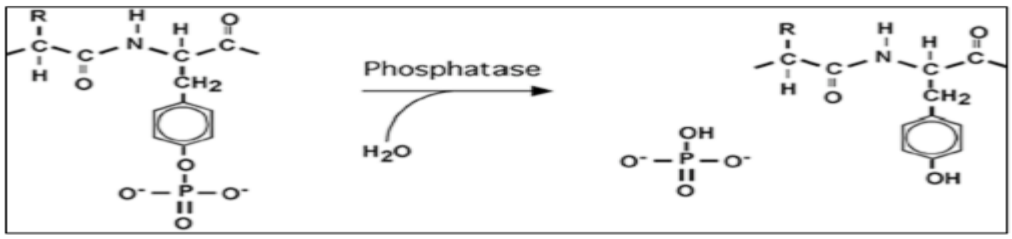
Les protéines phosphatases sont classées en 4 familles :

- les phospho-protéines phosphatases (PPP) : enzymes spécifiques des Ser/Thr phosphorylées
- les protéines phosphatases magnésium-dépendantes (PPM) : enzymes spécifiques des Ser/Thr phosphorylées
- Les phosphatases à aspartate : enzymes spécifiques des Ser/Thr phosphorylées.
- les protéines tyrosine phosphatases : elles peuvent déphosphoryler les 3 résidus phosphorylés Exemple : les MAP kinase phosphatases.

3-Structure des phosphoprotéines :







4-Rôle des PHOSPHOPROTEINES :

Les rôles sont multiples :

- mise en réserve du phosphate car on connaissait un phosphoprotéine du lait : caséine dont on admettait a priori.
- nutritif par ce que l'apport de phosphate en même temps que de résidus d'acides aminés qu'elle réalise dans l'alimentation est excellent pour la croissance.
- phosphoprotéine d'os, dont le radical phosphate fixe des atomes de calcium : c'est un facteur actif dans la minéralisation du squelette.

Chromoprotéine

Une chromoprotéine désigne une hétéroprotéine dont le groupement prothétique lui confère une couleur donnée, par exemples : l'hémoglobine et myoglobine.

'HEMOGLOBINE'

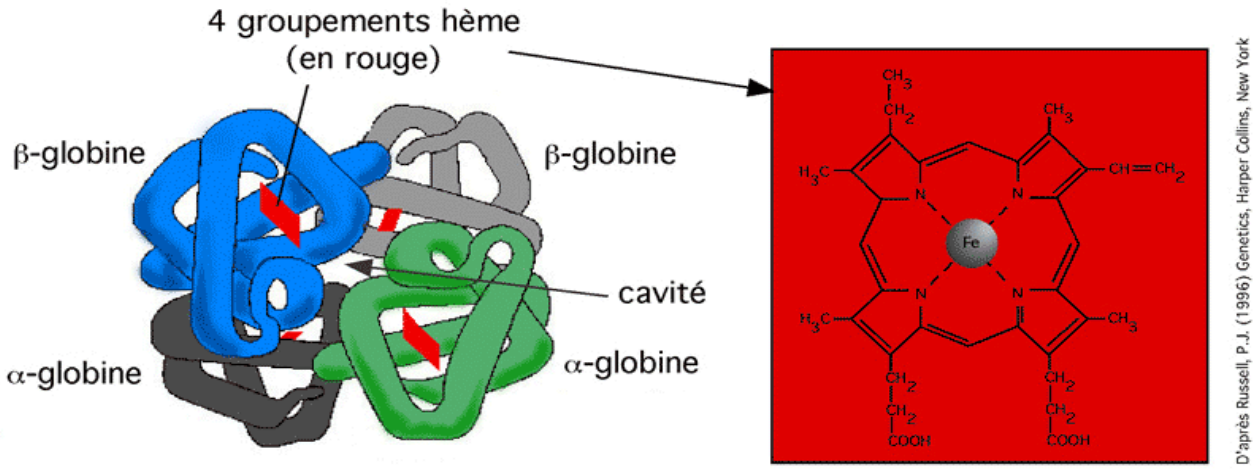
1-Définition :

L'hémoglobine est une chromoprotéine dont la principale fonction est le transport du dioxygène dans l'organisme humain et chez les autres vertébrés. Elle est constitué d'une partie protéique « la globine », et d'une partie non protéique « l'hème ». On la symbolise par « Hb ».

2-Structure

L'Hb est formée de quatre chaînes polypeptidiques, formant une structure appelée tétramère. Chaque chaîne d'Hb est elle-même constituée d'une partie protéique, la globine, et d'une partie non protéique, l'hème, qui renferme un atome de fer ferreux (Fe^{2+}).

Dans chaque tétramère d'Hb, on trouve deux chaînes *alpha* et deux chaînes *bêta*. Les chaînes *alpha* sont composées de 141 acides aminés et les chaînes *bêta* en contiennent 146.



3-Les différentes hémoglobines :

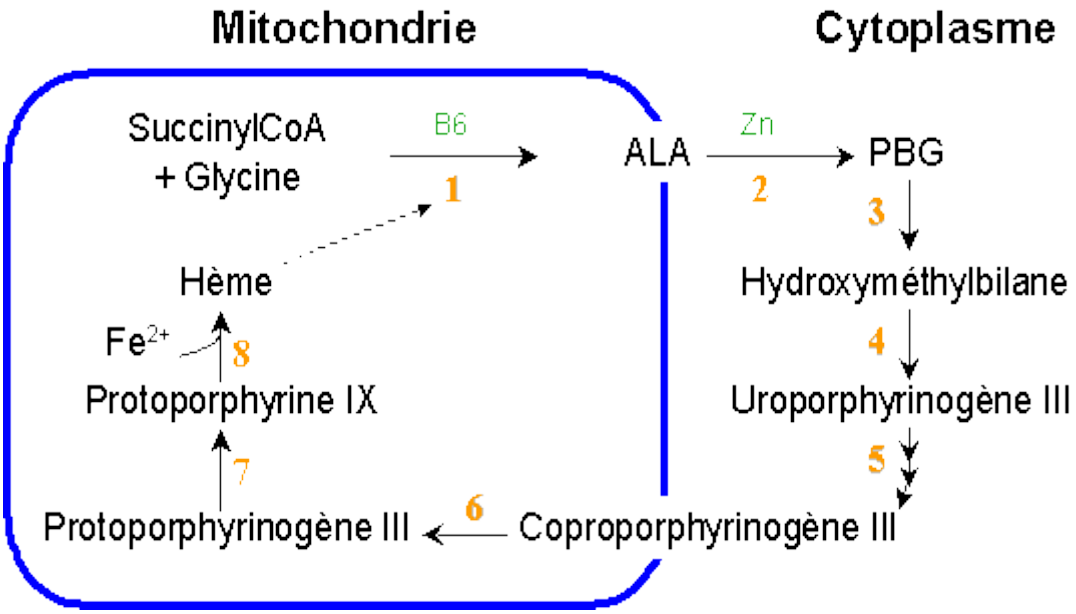
- Hb A1 : 2 chainesα et 2 chainesβ = représente 98% de l'Hb de l'adulte.
- HbA2 : 2 chaines α *et* 2 chainesδ = représente 2à3%.
- Hb F : 2 chaines αet 2 chainesγ = représente 60à80% à la naissance et disparait au cours de la 1ere année.

4-Biosynthèse de l'hémoglobine :

4.1- Synthèse de l'hème :

- ***La 1ere étape*** : intra-mitochondriale ; réaction entre la **glycine** et le **succinyl coenzyme A**, qui aboutit à la production d'**acide delta aminolevulinique**(ALA). Cette réaction nécessite la présence *d'ALA synthétase*.
- ***La 2eme étape*** : extra-mitochondriale (dans le cytoplasme); 2 molécules d'acide delta aminolevulinique se condensent avec perte de deux molécules H2O pour donner un composé à noyau pyrrolique: le **porphobilinogéne**(PBG). Cette réaction catalysée par *l'ALA deshydrase*.

- ***La 3eme étape*** : 4 molécules de PBG s'unissent pour donner l'**uroporphyrinogéne** (UPG) qui sera décarboxylé en **copro-porphyrinogéne** (CPG).
- ***La 4eme étape*** : Le CPG décarboxylé et oxydé fournit le proto-**porphyrinogéne III** qui sera deshydrogéné en **protoporphyrine III**.
- ***Dans les mitochondries***, cette protoporphyrine III fixeun atome de fer ferreux au centre de son noyau tétrapyrolique pour aboutir à **l'hème** ; réaction catalysé par *l'hème synthétase* (H-Sy).



4.2- <u>Synthèse de la globine :</u>

La globine est une chaine polypeptidique synthétisée sur le modèle commun de la synthèse protéique.

1-Structure primaire, 2- Structure secondaire, 3-Structure tertiaire, 4-Structure quaternaire

5- Fonction de l'hémoglobine :

1) L'hemoglobine est un bon transporteur de dioxygène, l'hémoglobine se trouve dans les globules rouges, cette protéine essentielle transporte l'oxygène (O_2) des poumons vers les tissus et facilite le retour du dioxyde de carbone (CO2) des tissus vers les poumons.

2) l'Hb fixe directement l'O2 qui s'y trouve.

3) L'Hb désoxygénée peut fixer plus de CO_2 que l'Hb oxygénée. Ce phénomène, connu sous le nom d'effet Haldane présente un certain intérêt physiologique puisque l'Hb ayant déchargé une partie de son O2 au niveau des tissus pourra fixer plus de CO_2. Ce CO_2 sera par contre libéré plus facilement au niveau des échangeurs respiratoires, l'Hb se chargeant en O2.

'MYOGLOBINE'

1-**Définition :**

La myoglobine est une métalloprotéine formée d'une chaîne de globine et d'une partie héminique. Elle est présente dans le cytoplasme des cellules des muscles squelettiques et du myocarde. Elle assure une fonction de transfert et de stockage de l'oxygène dans ces tissus.

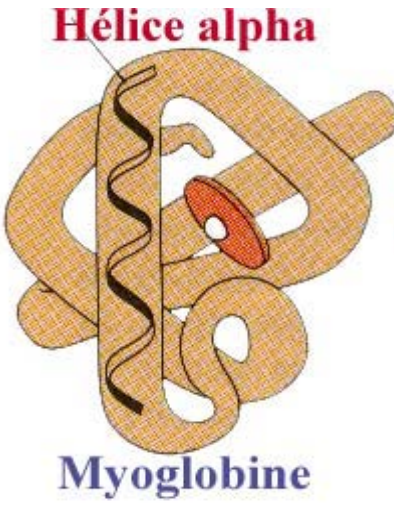
2- Physiopathologie :

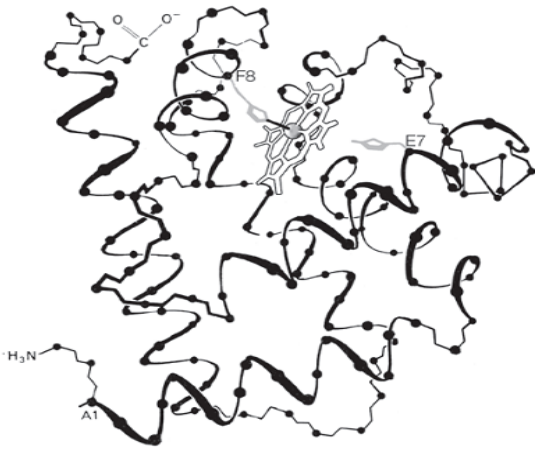
Toute lyse des cellules des muscles cardiaque ou squelettiques entraîne une libération de myoglobine dans la circulation sanguine.

3-Structure :

La myoglobine est une protéine globulaire (une globine) constituée de huit tronçons d'hélice αet associée à un hème, groupement prosthétique formé d'un noyau tétrapyrolique à cœur occupé par un atome de fer, constituée d'une seule sous-unité.

La structure primaire de la myoglobine comprend une seule chaîne polypeptidique qui compte 154 résidus. Sa structure secondaire comprend huit hélices α, lesquelles regroupent les trois quarts des résidus d'acides aminés de la protéine. Sa structure tertiaire est celle d'une globine utilisant l'hème *b* comme groupe prosthétique.





4-Rôle :

La myoglobine est une protéine jouant un rôle important dans le transport de l'oxygène au niveau des muscles et le stockage de dioxygène dans une cellule potentiellement forte consommatrice.