**Métabolisme des lipides**

Les lipides constituent une grande famille de molécules hydrophobes, insolubles dans les milieux biologiques aqueux. Apportés par l’alimentation, ils ont un rôle primordial au sein de l’organisme. Ils peuvent avoir :

- Un rôle énergétique puisqu’ils sont les nutriments les plus riches en énergie : 1 gramme de lipides produit 9 kcal.

- Un rôle de constitution : les lipides complexes (phospholipides, lécithines, sphingomyélines) sont les constituants essentiels des membranes biologiques. Par leur imperméabilité, ils permettent de délimiter les différents compartiments des cellules.

- Un rôle de précurseur : certains lipides sont les précurseurs métaboliques des prostaglandines, acides gras cycliques à caractère hormonal. - d’autres rôles tels que l’implication dans les voies de signalisation et dans l’induction de transcription pour certains récepteurs nucléaires.

**II. Les principales fractions lipidiques circulantes**

- le cholestérol (utilise par les cellules pour la production et le maintien des membranes cellulaires et la fabrication de différentes substances endogènes, tels que les hormones stéroïdiennes et les acides biliaires).

- les triglycerides (utilises par la cellule pour la production d’énergie et le stockage de composés énergétiques).

- les phospholipides (constituants membranaires).

- les acides gras libres.

Les lipides, (composes hydrophobes) ne peuvent circuler a l'état libre dans le plasma (milieu hydrophile). Ils sont donc transportes d’un tissu a l’autre par les lipoprotéines (LP).

1. **Métabolisme des lipoprotéines**

**III.1. Lipoprotéines**

Les lipoprotéines sont des particules globulaires de haute masse moléculaire, présentant :

- une couche externe hydrophile formée d’une monocouche de phospholipides et de cholestérol libre.

- un cœur hydrophobe forme de lipides apolaires (triglycérides et esters du cholestérol) et d’apoprotéines.



**III.2. Classification des lipoprotéines**

La densité et la migration électrophorétique des lipoprotéines sont variables selon leur composition en lipides et apoprotéines. On distingue 5 principaux types de lipoprotéines.

**1.** Les chylomicrons, responsables du transport des lipides alimentaires des intestins aux tissus, contiennent 90% de triglycerides d'origine exogène et présentent notamment à leur surface l’apoprotéine B48, E et CII.

**2.** Les VLDL (very low density lipoproteins, ou lipoprotéines de très faible densité) fabriquées et secrétées par le foie, transportent 60% de triglycerides d'origine endogène, et le cholestérol provenant au foie par l’alimentation et par la synthèse endogène hépatique par l’enzyme HMG CoA réductase.

Elles sont caractérisées par la présence d'une apoprotéine B100 et d'une apoprotéine CII.

Elles participent à la voie endogène des lipoprotéines, du foie vers les tissus périphériques.

**3.** Les IDL (intermediary density lipoproteins ou lipoprotéines de densité intermédiaire) sont issues de l’hydrolyse des VLDL par les lipases.

**4.** Les LDL (low density lipoproteins ou lipoprotéines de densité faible) sont issues des VLDL et IDL appauvris en triglycérides et donc riches en cholestérol.

Les LDL sont hétérogènes dans la distribution de leur taille, de leur densité et de certaines de leurs propriétés. Même si toutes les LDL sont athérogènes, les LDL petites et denses sont considérées comme étant la sous-population la plus athérogène.

**5.** Les HDL (high density lipoproteins ou lipoprotéines de densité élevée) captent le cholestérol au niveau de la paroi artérielle et le ramènent au foie pour la synthèse des acides biliaires.

Les particules HDL en circulation peuvent être divisées en trois catégories selon leur densité : les HDL naissantes, les HDL2 et les HDL3. Les HDL naissantes sont secrétées par le foie et l’intestin. Les HDL2 et les HDL3 dérivent de la maturation des HDL naissantes.



**III.3.** **Apoprotéines**

En plus de leur rôle de structure, elles servent a la reconnaissance des lipoprotéines par des récepteurs situes au niveau de la membrane cellulaire des hépatocytes et des cellules périphériques et confèrent aux lipoprotéines leur capacité de réguler les enzymes du métabolisme lipidique.

Les principales apoprotéines sont :

• **Apo A-I** : principalement présente dans les HDL, corrélée positivement avec le cholestérol HDL2, véritable fraction antiathérogène. Elle active la LCAT (lécithine-cholestérol-acyltransférase). Elle joue un role fondamental dans le transport inverse du cholesterol.

• **Apo B100** : présente surtout dans les LDL, mais aussi les VLDL et les IDL. Elle est corrélée positivement avec le LDL-cholestérol, c'est-a-dire la fraction athérogène.

• **Apo B48** : entre dans la structure des chylomicrons.

• **Apo CII** : cofacteur d'activation de la lipoprotéine-lipase, présente dans les VLDL et les chylomicrons.

• **Apo E** : intervient dans la captation des remnants de chylomicrons et de VLDL au niveau du foie.

**III.4.** **Métabolisme et devenir des lipoprotéines**

Le métabolisme des lipoprotéines est complexe et fait intervenir de nombreux récepteurs et enzymes. Il peut être divise schématiquement en trois voies :

- la voie exogène (de l’intestin vers les tissus périphériques).

- la voie endogène (du foie vers les tissus périphériques).

- et le transport inverse du cholestérol (des tissus vers le foie).

Pendant leur voyage dans la circulation, les lipoprotéines subissent des modifications complexes qui affectent leur composition, leur structure et leur fonction. Arrivées à destination, les lipoprotéines sont captées par des récepteurs spécifiques ou non spécifiques, afin de délivrer leur contenu aux cellules.

1. **La voie des lipides exogènes**

Le transport des lipides exogènes aux tissus est assure par les chylomicrons**.** Aprés un repas**,** les lipides alimentaires sont hydrolyses dans l’intestin transformes en micelles par les acides biliaires (rôle des lipases salivaire, gastrique et pancreatique) puis absorbes par les cellules épithéliales intestinales ou ils seront réestérifiés et assembles a l’aide de l’apo B-48pour former des chylomicrons.

Les chylomicrons sont secrètes dans la lymphe puis dans la circulation sanguine. Au niveau des capillaires des muscles et du tissu adipeux, les triglycérides contenus dans les chylomicrons sont hydrolyses en acides gras libres par la lipoprotéine lipase (LPL), ancrée dans l’endothélium capillaire, activée par l’apo CII, pour stockage ou production d’énergie. Puisque seuls les triglycérides ont été hydrolyses, le résidu (remnant) sera enrichi en esters du cholestérol et en Apo E. Les remnants de chylomicrons sont captés au niveau du foie via le récepteur LDL, pour y livrer le cholestérol alimentaire. Apres dégradation, une partie du cholestérol est éliminé dans la bile, le reste sert à la voie endogène.



**voie des lipides endogènes voie des lipides exogènes**

1. **La voie des lipides endogènes**

En période interprandiale, les besoins en triglycérides des tissus périphériques sont assures par les triglycérides endogènes synthétisés ou transitant par le foie, qui sont achemines dans la circulation par les VLDL.

Comme les chylomicrons, les VLDL sont hydrolysées dans les capillaires par la LPL, qui les appauvrit en triglycérides pour en faire des remnants de VLDL ou IDL. Les acides gras libérés serviront de source d’énergie.

La majorité des IDL va subir dans la circulation l’hydrolyse de leurs triglycérides par l’action de la lipase hépatique (LH) et s’enrichir en esters de cholestérol grâce a la CETP pour être transformée dans le plasma en LDL. En cours de route, les apoprotéines des VLDL sont perdues et il ne reste qu’une seule molécule d’apo B-100, nécessaire au maintien de l’intégrité des LDL.

La lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) agit sur les LDL pour estérifier le cholestérol qu’elles contiennent.

**La lipogenèse** est tributaire des substrats amenés par la triglycéride lipase hépatique (acides gras) et par les substrats glucidiques ; Le triglycéride lipase hépatique est hormonosensible : elle est freinée par l’insuline et stimulée par les hormones thyroïdiennes, la GH et le cortisol.

L’insuline (en période post prandiale) stimule la synthèse des triglycérides au niveau du foie en incorporant les substrats amenés par les chylomicrons et le glucose. Elle stimule la lipoprotéine lipase pour incorporer les acides gras dans le tissu adipeux.

Par contre, pendant la période de jeune, le glucagon et les catécholamines favorisent la lipolyse.

Les LDL transportent 3/4 du cholestérol total circulant. La fonction des LDL est de fournir du cholestérol aux cellules extra hépatiquespar l'intermédiaire d'un récepteur LDL qui reconnait l’apo B100. Le cholestérol rentre dans la composition membranaire, sert de précurseur aux hormones stéroïdiennes et régulé la synthèse des récepteurs LDL. L’internalisation de la particule de LDL dans la cellule et la lyse lysosomiale du complexe LDL-récepteur, conduisent à l’augmentation du cholestérol intracellulaire, dont l’une des principales conséquences est l’inhibition de l'HMG CoA réductase(3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl CoA réductase), enzyme clé de la synthèse du cholestérol. Il existe ainsi une régulation de l'apport de cholestérol aux cellules par le taux intracellulaire de cholestérol libre.

La demi-vie moyenne des LDL est d’environ 2,7 jours. Ce temps peut être augmente dans le cas de pathologies diminuant la clairance des LDL, comme l’hypercholestérolémie familiale.

L’épuration des LDL est assurée par les récepteurs hépatiques de l’apoprotéine B, eux-mêmes dégradés par la proprotéine convertase subtilisine/kexine 9 ou PCSK-9, protéase clé qui permet de réguler le taux des LDL.

1. **Le transport inverse du cholestérol**

Il repose essentiellement sur les HDL.

**Les HDL natives**, de forme discoïdale, sont synthétisées par le foie et l’intestin. Les apoprotéines composant la partie protéique des HDL sont synthétisées par le foie et proviennent également de l’hydrolyse des chylomicrons et des VLDL par les lipases.

Dans la circulation, les HDL fournissent aux lipoprotéines riches en triglycérides, l’Apo CII, nécessaire a l’action de la lipoprotéine lipase et s'enrichissent en Apo AI.

**La particule HDL** reçoit du cholestérol et des esters du cholestérol provenant des tissus périphériques (dégradation des membranes cellulaires) et de l’hydrolyse des autres lipoprotéines, mais aussi via d’autres récepteurs présents notamment dans les macrophages et les tissus stéroidogéniques. Ce cholestérol est estérifié par la LCAT(lécithine cholestérol acyl transférase) et migre au centre de la particule HDL qui prend une forme sphérique. Ces petites HDL sphériques sont appelées HDL3.

Au fur et à mesure que les HDL reçoivent du cholestérol, leur taille augmente. Les esters du cholestérol peuvent par la suite être échangés contre des triglycérides entre les HDL et les lipoprotéines contenant l’apo B-100 par l’action de la Cholestérol Ester-Transfer ProteinCETP).

**Les HDL2** plus volumineuses, plus riches en triglycérides et chargées en cholestérol estérifié sont captées par le foie et les tissus stéroidogéniques pour y être métabolisées. Ces HDL2 sont physiologiquement les plus importantes car leur taux est corrélé négativement avec la morbidité et la mortalité coronarienne. Aprés avoir livre ses esters du cholestérol, la particule

HDL se retrouve à nouveau en circulation et redevient disponible pour recevoir des esters du cholestérol. La LH est capable d’hydrolyser les triglycérides contenus dans les HDL.

Dans le foie, le cholestérol sera transforme en sels biliaires ou directement excrète dans la bile, alors que dans les tissus stéroidogéniques, le cholestérol sera transforme en hormones stéroïdiennes.

**Les apo AI, AIV, CII, CIII et E** peuvent subir des échangés avec les autres classes de lipoprotéines. Si elles sont relâchées en circulation, elles peuvent servir de constituants de base pour la formation des HDL naissantes.