

Chapitre 1 Métabolisme des lipoprotéines et des lipides

Les lipoprotéines sont les particules qui transportent les lipides dans le sang. Le cœur des lipoprotéines est composé de TG et d'ester de cholestérol et est enveloppé d'une membrane comprenant des phospholipides, du cholestérol et des apolipoprotéines (apo). Les apo constituent les éléments structuraux essentiels des lipoprotéines. Elles jouent un rôle central dans l'assemblage des lipoprotéines en plus de déterminer leur avenir métabolique en interagissant avec une multitude de protéines circulantes et membranaires.

1.1 Lipoprotéines avec apolipoprotéine B

1.1.1 Chylomicrons et leurs résidus

1.1.1.1 Structure et fonctions

Les chylomicrons sont sécrétés par l'intestin et transportent les lipides absorbés par les entérocytes provenant de l'alimentation et de la bile (TG, phospholipides, cholestérol, vitamines liposolubles).⁴⁰ Les chylomicrons sont des LRT (80-95% de leur contenu sont des TG) avec un large diamètre et une faible densité. Leur contenu en cholestérol est faible (2% à 7%) relativement à la quantité totale de lipides qu'ils transportent. Par contre, compte-tenu de leur grande taille, la quantité absolue de cholestérol transportée par un chylomicron peut être jusqu'à 40 fois plus élevée que dans une lipoprotéine de faible densité (LDL) riche en cholestérol.⁴¹

L'intégrité structurelle des chylomicrons est assurée par l'apo B-48. Cette apo demeure sur le chylomicron de sa synthèse à son élimination. Chaque chylomicron ne possède qu'une seule copie de l'apo B-48. L'apo B-48 est une forme tronquée de l'apo B-100 synthétisée au foie. Dans les entérocytes humains, le gène *ApoB* est édité par l'APOBEC-1, ce qui génère un codon-stop à environ 48% de la longueur de l'apo B-100.⁴² Cette particularité de l'apo B-48 a un impact important sur son métabolisme en circulation, puisque c'est par l'extrémité C-terminale, absente dans l'apo B-48, que se lie l'apo B-100 au R-LDL avant d'être éliminée de la circulation.⁴²

1.1.1.2 Métabolisme

Dans la lumière du duodénum et du jéjunum proximal, les TG alimentaires sont hydrolysés en monoglycérides et en acides gras par les lipases de la bile.⁴⁰ Ces lipides sont émulsifiés en micelles lipidiques par les sels biliaires et sont absorbés au niveau de la bordure en brosse des entérocytes jéjunaux. Les acides gras alimentaires à longue chaîne sont absorbés principalement par diffusion facilitée par le récepteur CD-36 (*cluster of differentiation-36*) et la FATP-4 (*fatty acid transport protein-4*), tous deux présents sur la membrane apicale des entérocytes (**Figure 1-1**). Des acides

gras peuvent aussi être synthétisés de façon endogène à partir du glucose et du fructose absorbé suite à la digestion des glucides alimentaires grâce à la lipogenèse de novo.⁴³⁻⁴⁵ À l'intérieur des entérocytes, les acides gras peuvent être oxydés, utilisés pour la synthèse d'esters de cholestérol ou de phospholipides ou utilisés pour la synthèse de TG avant d'être incorporés dans les chylomicrons ou entreposés dans les gouttelettes lipidiques cytoplasmiques.⁴⁶ Les acides gras destinés à être incorporés dans un chylomicron sont transportés vers le réticulum endoplasmique par les transporteurs FATP-4 et FABP-2 (*fatty acid-binding protein 2*), où ils sont utilisés pour la synthèse de TGs sous l'action séquentielle des MGAT (*mannosyl (α -1,6-)-glycoprotein β -1,2-N-Acetylglucosaminyltransferases*) 1 et 2 et des DGAT (*diglyceride acyltransferases*) 1 et 2.^{47, 48} L'homéostasie intracellulaire des acides gras et des TG est contrôlée par le facteur de transcription SREBP1c (*sterol-regulatory element-binding protein 1c*).^{49, 50}

À la membrane apicale des entérocytes se trouvent aussi les transporteurs NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1*), ABCG5 (*ATP-binding cassette G5*) et ABCG8. Ces trois transporteurs sont spécifiques au cholestérol. NPC1L1 est responsable de l'absorption intestinale du cholestérol,⁵¹ alors que les ABCG5/8 sont responsables de son efflux vers la lumière intestinale.⁴⁰ Les entérocytes ont deux autres sources de cholestérol : la synthèse endogène par l'HMG-CoAR (*hydroxymethylglutaryl-COA reductase*) et la captation de lipoprotéines circulantes riches en cholestérol par le R-LDL. Le cholestérol intra-entérocytaire est transporté au réticulum endoplasmique, où il est estérifié par l'ACAT-2 (*acetyl-coa acetyl-transferase 2*).⁵² Cette protéine, bien que principalement impliquée dans l'estérification du cholestérol, joue aussi un rôle indirect important dans l'absorption du cholestérol par les entérocytes.⁵² Une fois estérifié, le cholestérol est intégré dans un chylomicron naissant ou sécrété avec une apo A-I dans une lipoprotéine de haute densité (HDL) naissante. L'homéostasie intracellulaire du cholestérol est contrôlée par le facteur de transcription SREBP2 qui induit la transcription des gènes des protéines ci-haut.^{49, 50}

L'assemblage des chylomicrons est orchestré par la MTP (*microsomal triglyceride transfer protein*).⁵² Cette protéine catalyse l'enrichissement de l'apo B-48 en TG et cholestérol dans le réticulum endoplasmique. La lipoprotéine naissante est ensuite acheminée à l'appareil de Golgi par le transporteur SAR1B (*SAR1 gene homolog B*), où l'enrichissement lipidique se complète. Le chylomicron est enfin sécrété dans le système lymphatique par exocytose au niveau de la membrane basolatérale et rejoint la circulation sanguine rapidement après.⁴⁰

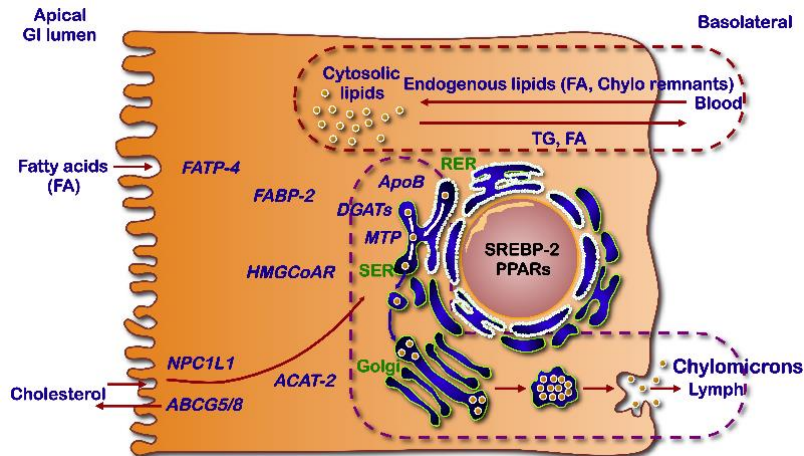


Figure 1-1 Représentation schématique du métabolisme intestinal des lipides.

Une fois en circulation, les chylomicrons acquièrent des apo C-II, C-III et E en interagissant avec les HDL. Au niveau de la paroi endothéliale des vaisseaux irrigant les muscles, le tissu adipeux et le cœur, les TG des chylomicrons sont hydrolysés par la LPL (*lipoprotein lipase*).⁵² Le ratio C-II/C-III des chylomicrons est déterminant dans l'action de la LPL à cette étape.⁵² L'apo C-II est un cofacteur de la LPL, alors que l'apo C-III réduit son activité. L'hydrolyse des TG transportés par les chylomicrons libère des acides gras libres (AGL) qui sont captés par les différents tissus. Suite à l'hydrolyse des TG par la LPL, le résidu de chylomicron est une lipoprotéine plus petite, plus dense et relativement plus riche en cholestérol.⁵² Les résidus de chylomicrons sont éliminés de la circulation en étant captés au foie par le R-LDL ou par le récepteur apparenté au R-LDL (LRP1) grâce à l'apo E.^{53, 54} Les chylomicrons peuvent aussi être éliminés de la circulation en se liant à la lipase hépatique, indépendamment de leur apo E.⁵⁵

Le R-LDL et le LRP1 sont des protéines transmembranaires responsables de l'endocytose des lipoprotéines. Le R-LDL se lie à l'apo B-100 ou l'apo E des lipoprotéines, alors que le LRP1 se lie seulement à l'apo E.⁵⁶ L'endocytose s'exécute en quatre étapes, soit 1) la captation de la lipoprotéine, 2) l'internalisation du complexe récepteur-lipoprotéine, 3) l'hydrolyse de la lipoprotéine et 4) le recyclage du récepteur à la surface membranaire de la cellule. Le taux de recyclage de ces récepteurs peut être diminué par la PCSK9. Principalement exprimée au foie, l'intestin et aux reins, PCSK9 promeut la dégradation intracellulaire de ces récepteurs lipoprotéiques.^{17-19, 57}

L'hydrolyse des TG transportés par les chylomicrons et la formation du résidu est un processus qui se fait normalement très rapidement suivant l'arrivée de ces particules en circulation (~5 minutes).⁵⁸ Le temps de résidence total normal en circulation d'une lipoprotéine contenant l'apo B-48 est ~5 heures.⁵⁹

La concentration de TG après un repas normal s'élève d'environ 0,3 mmol/L et atteint son pic 3 à 4 heures après l'ingestion du repas. Environ 80% de l'augmentation des concentrations plasmatiques

de TG résulte de l'arrivée en circulation des chylomicrons.^{60, 61} Dans les 10 à 30 premières minutes suivant le repas, les entérocytes sécrètent les lipides stockés dans l'entérocyte suite à l'ingestion du repas précédent.⁴⁶

1.1.2 Lipoprotéines hépatiques de très faible densité et leurs résidus

1.1.2.1 Structure et fonctions

Les lipoprotéines hépatiques de très faible densité (VLDL, *very-low-density lipoproteins*) sont des LRT (composés de 55% à 80% de TG) sécrétées par le foie. Elles transportent vers les tissus périphériques les lipides accumulés au foie provenant de l'hydrolyse du tissu adipeux, des résidus de chylomicrons captés par le foie ou résultant de la biosynthèse de novo en période post-absorptive.⁴⁰ La quantité de TG transportés par une VLDL au moment de sa sécrétion est 10 à 100 fois inférieure à celle d'un chylomicron. L'intégrité structurelle des VLDL est assurée par l'apo B-100.

1.1.2.2 Métabolisme

La présence de substrats lipidiques dans les hépatocytes stimule la synthèse des VLDL.⁴⁰ Les mécanismes de synthèse et de sécrétion des VLDL sont très similaires à ceux des chylomicrons. Cependant, la sécrétion de VLDL est beaucoup plus importante que la sécrétion de chylomicrons. En état postprandial, environ 80% des particules sécrétées sont d'origine hépatique.⁶¹

En circulation, le métabolisme des VLDL partage aussi beaucoup de similarités avec celui des chylomicrons. D'abord, les VLDL acquièrent des apo C-II, C-III et E et leur TG sont hydrolysés par la LPL. L'hydrolyse des TG des VLDL par la LPL se fait toutefois en compétition avec ceux des chylomicrons. L'hydrolyse des TG des VLDL diminue la grosseur de la lipoprotéine et augmente sa densité et son contenu relatif en cholestérol. Les IDL (*intermediate density lipoprotein*) résultent de cette hydrolyse. Une importante proportion de VLDL est éliminée de la circulation par la liaison entre l'apo E ou l'apo B-100 qu'elles contiennent et les récepteurs hépatiques.⁶² Le temps de résidence en circulation des VLDL est d'environ 15 minutes.

De façon alternative, le processus d'hydrolyse des TG se poursuit sur les IDL sous l'effet de la lipase hépatique jusqu'à ce que ces lipoprotéines perdent leur apo E.⁶³ À ce moment, des LDL (*low density lipoproteins*) riches en cholestérol sont créés. Les LDL sont les lipoprotéines contenant une apo B les plus nombreuses en circulation (près de 9 lipoprotéines sur 10). Ces lipoprotéines transportent aussi la majorité du cholestérol en circulation. Les LDL sont éliminées de la circulation en liant l'extrémité C-terminale de l'apo B-100 au R-LDL. Le temps de résidence habituel en circulation d'une lipoprotéine contenant l'apo B-100 est d'environ 3 jours.

1.1.3 Lipoprotéine (a)

1.1.3.1 Structure et fonctions

La lipoprotéine (a) (Lp(a)) est une LDL à laquelle s'est également attachée l'apo (a).⁶⁴ La Lp(a) est une lipoprotéine riche en cholestérol dont l'intégrité structurelle est assurée tant par l'apo (a) que l'apo B-100. Les caractéristiques phénotypiques interindividuelles de cette lipoprotéine varient grandement, tout comme les concentrations sanguines.⁶⁵ La fonction biologique de la Lp(a) demeure incertaine. Elle jouerait possiblement un rôle dans la guérison des blessures en inhibant la fibrinolyse et en distribuant du cholestérol aux sites de blessures pour la réparation cellulaire.^{65, 66}

1.1.3.2 Métabolisme

Les concentrations sanguines de Lp(a) seraient déterminées par le taux de production hépatique d'apo (a), lui-même déterminé par le génotype du gène *LPA*.^{64, 65, 67} En circulation, l'apo (a) s'attache à la particule LDL, ce qui crée la Lp(a). Au niveau de la clairance, le R-LDL ne semble pas être un vecteur majeur.^{68, 69} Plusieurs aspects du métabolisme de la Lp(a) demeurent incertains.^{40, 64}

1.2 Lipoprotéines de haute densité

1.2.1 Structure et fonctions

Les lipoprotéines de haute densité (HDL, *high-density lipoproteins*) sont le produit de l'enrichissement en lipides des apo A-I sécrétées par le foie et l'intestin.⁴⁰ Les HDL recueillent le cholestérol excédentaire présent dans les tissus périphériques et les macrophages et le transportent vers le foie (transport inverse du cholestérol).⁴⁰ La composition, la grosseur et la densité des HDL évoluent avec leur maturation et l'interaction avec différentes protéines en circulation. L'apo A-I est la principale apo des HDL. Ces lipoprotéines ne transportent pas d'apo B.⁴⁰

1.2.2 Métabolisme

Lorsque l'apo A-I est sécrétée par le foie ou l'intestin, elle est pratiquement libre de lipides. En circulation, l'apo A-I interagit avec le transporteur ABCA1 présent sur la surface des cellules des tissus périphériques et des macrophages. Cette interaction entraîne l'efflux du cholestérol du tissu ou du macrophage vers l'apo A-I.⁷⁰ La particule alors formée est une HDL naissante. La maturation des HDL se poursuit grâce à la lécithine-cholestérol acyltransférase.⁷¹ Cette enzyme estérifie le cholestérol libre présent à la surface des HDL. Le cholestérol ainsi estérifié compose donc le noyau hydrophobe de la HDL. Cela abaisse la quantité de cholestérol libre dans la HDL et maintient la capacité de la lipoprotéine à stimuler l'efflux de cholestérol. Plus les HDL s'enrichissent en cholestérol et deviennent matures, moins elles ont la capacité à promouvoir l'efflux de cholestérol.⁷¹ En interagissant avec la CETP, les HDL matures transfèrent du cholestérol vers les lipoprotéines

contenant l'apo B en échange de TG.⁷² Le cycle du transport inverse du cholestérol se termine lorsque la HDL mature interagit avec le récepteur SRB1 (*scavenger receptor class B1*) au foie.⁷⁰ Cette interaction permet le transfert des lipides des HDL vers les hépatocytes. Le cholestérol des HDL est excrété dans la bile par les transporteurs ABCG5 et G6. L'apo A-1 regagne la circulation et le cycle d'enrichissement lipidique recommence.⁷⁰ Le temps de résidence moyen d'une HDL en circulation est de 4 à 5 jours.

