

Bêta-oxydation des acides gras

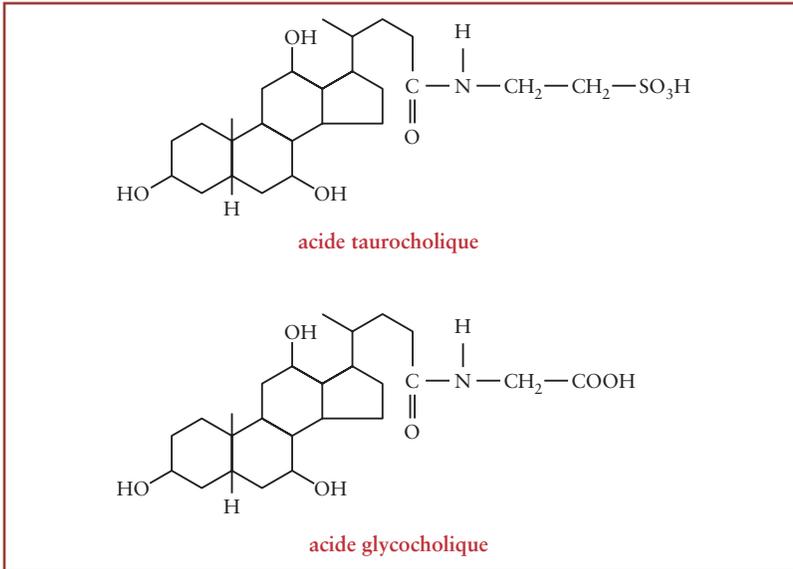


Figure 12.2 Structure d'un sel biliaire formé par conjugaison entre un acide biliaire (ici l'acide cholique) soit avec la taurine (acide taurocholique), soit avec le glycolle (acide glycocholique).

La stéathorée

Il convient de noter l'importance de la sécrétion biliaire en pathologie : toute cause entraînant une diminution importante, voire un arrêt du flux biliaire, va avoir un retentissement majeur sur la dégradation et donc l'absorption des lipides alimentaires. Ne pouvant être absorbés car non dégradés, du fait d'une mauvaise émulsification ou d'une absence d'émulsification, les lipides se retrouveront dans les selles : c'est la *stéathorée*. Outre le fait que l'apport lipidique alimentaire ne sera pas assuré, on notera que les vitamines liposolubles (ADEK) ne le seront pas non plus, puisque normalement co-absorbées avec les graisses alimentaires. Une malabsorption prolongée des lipides peut donc entraîner des troubles liés à la carence en vitamines liposolubles.

12-2 Les lipoprotéines : transporteurs des lipides extracellulaires

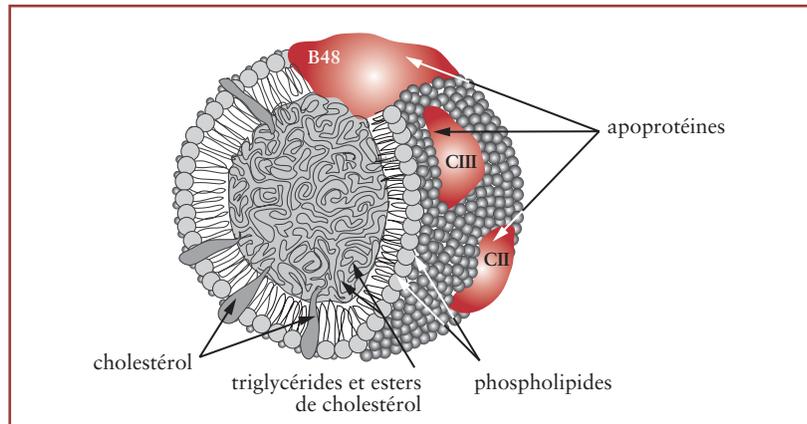
Les produits de la dégradation intestinale des lipides (acides gras, monoglycérides, lysophospholipides, cholestérol, etc.) sont absorbés par les entérocytes. L'entérocyte va remanier ce matériel brut, notamment en resynthétisant des lipides complexes (triglycérides, phospholipides, etc.) à partir de ces « briques » moléculaires absorbées. Cette resynthèse nécessite tout d'abord une activation des acides gras sous forme d'acyl-coenzyme A. À noter que les vitamines liposolubles (soit les vitamines A, D, E et K) sont co-absorbées avec les produits de digestion des lipides alimentaires.

L'entérocyte doit, dans un second temps, envoyer les lipides complexes ainsi resynthétisés en circulation dans les fluides biologiques, pour qu'ils puissent atteindre les tissus utilisateurs. Ceci suppose de les véhiculer au sein du milieu intérieur (aqueux) de l'organisme : dans la lymphe tout d'abord (de l'intestin au foie), puis dans la circulation sanguine (du foie aux différents tissus). Les lipides étant bien entendu insolubles en milieu aqueux, il faudra mettre en œuvre un moyen de transport spécifique. Ce sera le rôle des *lipoprotéines*.

Une lipoprotéine est un édifice moléculaire formé par l'assemblage non covalent d'une ou plusieurs protéines, dites « apolipoprotéines », et de lipides. Schématiquement, une lipoprotéine est formée d'une partie périphérique (enveloppe ou « coquille ») constituée d'une monocouche de lipides (phospholipides, cholestérol) et d'apolipoprotéines qui exposent leur partie la plus polaire vers l'extérieur (milieu aqueux) et leur partie apolaire (acides gras des phospholipides, noyau hydrophobe du cholestérol) vers l'intérieur (cœur ou « noyau »), formé de lipides très hydrophobes (triglycérides, esters de cholestérol).

Les apolipoprotéines sont amphiphiles. Disposées à la périphérie, elles exposent vers l'extérieur (milieu aqueux) des résidus hydrophiles, alors que des domaines apolaires sont au contact du noyau. On réalise ainsi un assemblage qui, en isolant les lipides les plus hydrophobes du milieu aqueux, permet le transport de ces derniers dans les liquides biologiques.

Figure 12.3
Représentation
schématique
d'une lipoprotéine :
chylomicron.



Les techniques d'ultracentrifugation ont permis à J. W. Gofman, vers 1950, de séparer plusieurs classes de lipoprotéines qui diffèrent selon leur densité. Elles ont été ainsi dénommées :

- VLDL (*very low density lipoprotein*) ou lipoprotéines de très basse densité ;
- IDL (*intermediate density lipoprotein*) ou lipoprotéines de densité intermédiaire ;
- LDL (*low density lipoprotein*) ou lipoprotéines de basse densité ;
- HDL (*high density lipoprotein*) ou lipoprotéines de haute densité ;

Bêta-oxydation des acides gras

Les chylomicrons tirent leur nom du « chyle », nom donné au système circulatoire lymphatique intestinal, où ils ont été isolés pour la première fois.

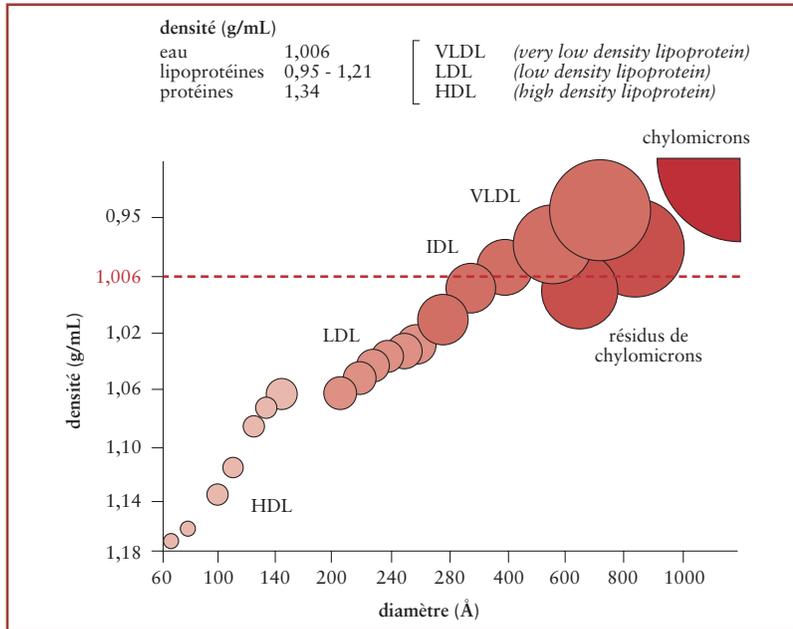


Figure 12.4 Relation entre taille et densité des lipoprotéines. Plus elles contiennent de lipides, plus elles sont volumineuses et peu denses par rapport à l'eau. À l'inverse, plus elles sont enrichies en protéines et appauvries en lipides, plus faible sera leur taille et plus forte sera leur densité par rapport à l'eau.

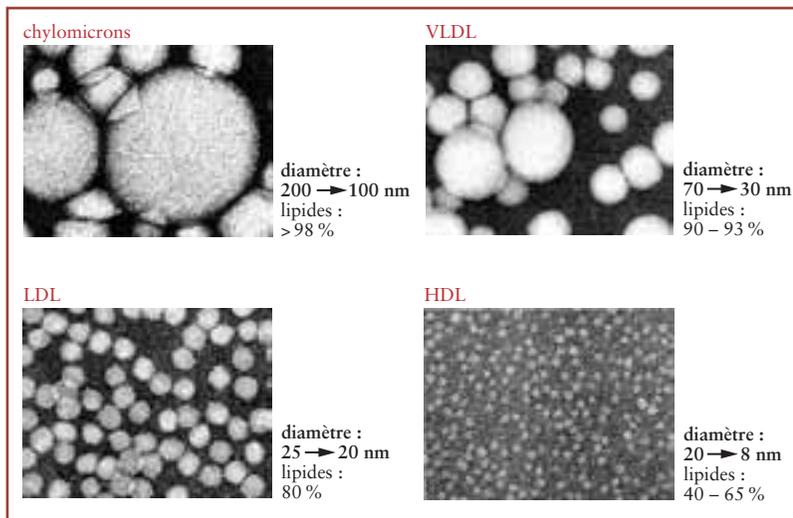


Figure 12.5 Aspect en microscopie électronique et tailles approximatives des différents types de lipoprotéines.

Il existe une relation inverse entre la densité des lipoprotéines et leur taille : les moins denses (chylomicrons, VLDL) sont aussi les plus volumineuses. Ce sont également les plus riches en lipides.

Les valeurs du tableau 12.1 confirment que ce sont bien évidemment les chylomicrons et les VLDL, les particules les plus volumineuses et les moins denses, qui sont les plus riches en triglycérides. Les LDL sont proportionnellement les plus riches en cholestérol.

	TG (en %)	PL (en %)	C (en %)	EC (en %)	Prot (en %)	
Chylomicrons	90	6	1	3	1-2	
VLDL	60	18	7	15	7-10	
IDL	35	25	10	30	10-15	
LDL	10	30	10	50	20	
HDL	HDL ₂	14	46	8	32	35
	HDL ₃	10	55	7	28	55

Tableau 12.1 Composition des différentes classes de lipoprotéines en lipides : triglycérides (TG), phospholipides (PL), cholestérol (C) et esters de cholestérol (EC), exprimées en pourcentage des lipides totaux, et en protéines (Prot), exprimée en pourcentage de la masse totale.

On pourrait, de façon très schématique, dire que les chylomicrons sont les transporteurs des lipides alimentaires de l'intestin (entérocytes) vers le foie, que les VLDL, d'origine hépatique, remettent en circulation les lipides (et là encore, surtout les triglycérides, qui représentent l'essentiel du contenu des VLDL) vers les tissus, et enfin que les LDL sont le principal transporteur du cholestérol vers les tissus. Cette vision demeure caricaturale, car les lipoprotéines, non seulement se convertissent en classes dérivées au fur et à mesure de leur circulation et de leur transformation dans les fluides biologiques (VLDL → IDL → LDL), mais, de plus, elles subissent des remaniements qualitatifs (échanges de lipides et d'apolipoprotéines). Ceci est particulièrement important, dans la mesure où les apolipoprotéines ne sont pas seulement des éléments structuraux des lipoprotéines, mais elles contribuent aussi de façon particulière au métabolisme des lipoprotéines.

Apolipoprotéines	Localisation	Principaux rôles connus
AI	HDL, chylomicrons	structural (HDL) et activateur enzymatique (enzyme LCAT)
AII	HDL, chylomicrons	structural (HDL)
B48	chylomicrons, remnants	structural (chylomicrons)
B100	LDL, VLDL, IDL	structural (LDL), et ligand du récepteur des LDL
CI	VLDL, chylomicrons, HDL	activation de la LCAT
CII	VLDL, chylomicrons, HDL	activation de la LPL
CIII	VLDL, chylomicrons, HDL	inhiberait la LPL
E	chylomicrons, remnants, VLDL, HDL	ligand des récepteurs des LDL et des récepteurs hépatiques des remnants de chylomicrons

Tableau 12.2 Principales apolipoprotéines de fonction connue.

Bêta-oxydation des acides gras

Les diverses classes d'apolipoprotéines diffèrent par leur structure et leurs propriétés. Les apolipoprotéines A, C et E sont échangeables, alors que l'apoB48 et l'apoB100 ne le sont pas. Ces dernières constituent l'armature fixe des lipoprotéines de grande taille (chylomicrons, VLDL, IDL et LDL). Les apolipoprotéines ont aussi des fonctions spécifiques qui participent au remodelage et au devenir des lipoprotéines, comme par exemple :

- l'activation de la lipoprotéine lipase par l'apoCII;
- la reconnaissance des apolipoprotéines par des récepteurs membranaires (par exemple, la reconnaissance des LDL par un récepteur à haute affinité pour l'apoB100 des LDL).

12-3 Le transport des lipides alimentaires vers les tissus

12-3-1 L'intestin producteur des chylomicrons

Les chylomicrons formés dans l'entérocyte, contenant environ 90 % en masse de triglycérides d'origine alimentaire, passent, *via* la lymphe, par le canal thoracique, dans la circulation générale. Au fur et à mesure de leur progression, ils vont être progressivement dégradés par un enzyme spécifique, la lipoprotéine lipase (LPL), localisée au niveau de l'endothélium vasculaire. L'apolipoprotéine CII des chylomicrons active cet enzyme. Les triglycérides transportés par les chylomicrons sont progressivement hydrolysés par la LPL, entraînant la libération d'acides gras libres (non estérifiés). Les acides gras et le glycérol libérés sont immédiatement captés par les tissus utilisateurs. Les chylomicrons appauvris en triglycérides sont devenus des résidus de chylomicrons, qui seront captés par le foie grâce à des récepteurs hépatiques qui reconnaissent l'apoE exposée à leur surface.

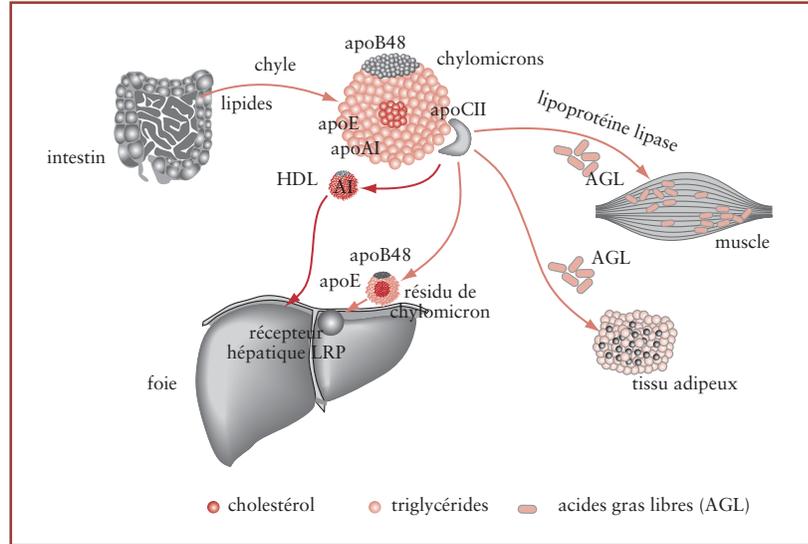
L'hyperchylomicronémie

Après un repas riche en lipides, le sang présente pendant un certain temps un aspect « laiteux » lié à la présence de grandes quantités de chylomicrons de très grande taille. Au fur et à mesure de l'hydrolyse des triglycérides par la LPL, les chylomicrons deviennent de plus en plus petits, et le sang se clarifie. La persistance anormale de l'aspect laiteux du plasma après un jeûne nocturne, traduit donc un défaut pathologique d'hydrolyse des chylomicrons : c'est l'hyperchylomicronémie familiale, qui peut être due à des mutations affectant soit la lipoprotéine lipase, soit l'apoCII.

La dégradation progressive des chylomicrons par la LPL conduisant à une réduction de la taille des lipoprotéines, un déséquilibre structural entre le noyau hydrophobe (triglycérides, esters de cholestérol) et la coque externe se crée, conduisant à une instabilité de la lipoprotéine. Ce processus est compensé par des échanges d'apolipoprotéines et de lipides entre différentes classes de lipoprotéines. Ainsi, des phospholipides,

du cholestérol non estérifié (lipides de la coque externe), et les apolipoprotéines AI, AII et CII se détachent de la surface pour former des HDL naissantes (discoïdales).

Figure 12.6
Transport des lipides alimentaires absorbés par l'intestin. LRP : LDL receptor related protein (récepteur hépatique des résidus de chylomicron, reconnaissant l'apoE).



12-3-2 Du foie aux tissus extrahépatiques : métabolisme des VLDL et des LDL

Le foie remet en circulation les lipides sous la forme des VLDL, que celles-ci soient d'origine exogène ou endogène. Les VLDL, bien que beaucoup plus petites que les chylomicrons, sont également très riches en triglycérides (60-65 %). Les VLDL mises en circulation par le foie vont avoir un sort assez analogue à celui des chylomicrons, c'est-à-dire une dégradation progressive des triglycérides par la LPL, avec libération d'acides gras libres qui sont rapidement captés par les tissus utilisateurs. La lipoprotéine va diminuer de taille au fur et à mesure de l'hydrolyse des TG, donnant naissance aux IDL (lipoprotéines de densité intermédiaire). Une partie des IDL est directement captée et métabolisée par le foie *via* des récepteurs membranaires de l'apoE. Le reste est transformé en LDL, essentiellement par la lipase hépatique, mais aussi par la lipoprotéine lipase (LPL). Quant aux LDL, elles seront captées par les différents tissus, et notamment par les cellules hépatiques, grâce à la présence à la surface cellulaire du récepteur dit « apoB/E ».

Il est à noter que, comme dans le cas des chylomicrons, la diminution de taille progressive des VLDL sous l'effet de la LPL entraîne des contraintes stériques s'accompagnant du transfert d'éléments de la coque externe vers d'autres lipoprotéines : transfert de phospholipides, de cholestérol non estérifié et d'apolipoprotéines C et E vers les HDL naissantes.

Bêta-oxydation des acides gras

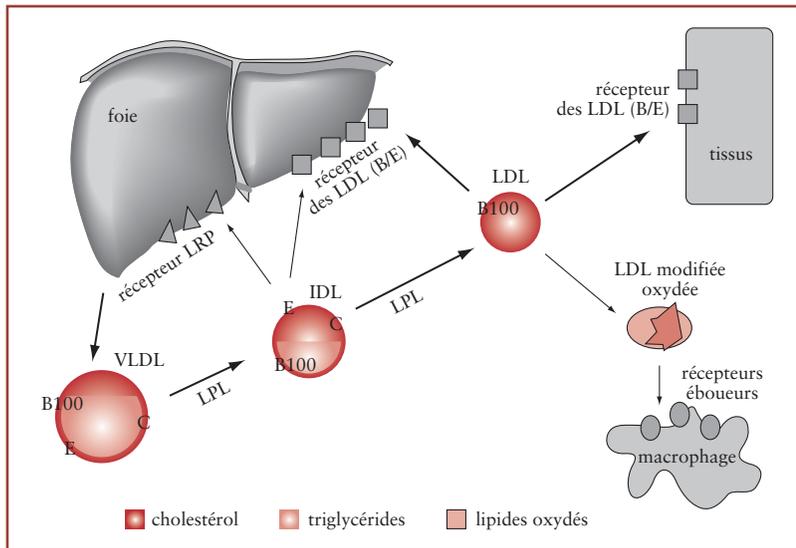


Figure 12.7 Transport des lipides du foie vers les tissus (métabolisme des VLDL).

La capture des LDL par les tissus s'effectue par un processus d'endocytose médié par les récepteurs apoB/E des tissus, récepteurs spécifiques de très haute affinité reconnaissant l'apoB100 des LDL. L'interaction entre l'apoB100 et le récepteur apoB/E est rapidement suivie de l'endocytose de vésicules encore recouvertes de clathrine, contenant les complexes LDL-récepteurs. Quant aux LDL, leurs divers constituants sont dégradés au sein des lysosomes, par des hydrolases acides : les phospholipides par des phospholipases, les triglycérides par des triglycéride lipases, les esters de cholestérol par une cholestérol estérase acide, l'apoB100 par des protéases. Le cholestérol, quant à lui, ne peut-être métabolisé, sauf au niveau de l'hépatocyte (transformation en acides biliaires), ou des cellules synthétisant des hormones stéroïdes (cellules surrénaliennes, gonade, etc.). Il servira à la formation des membranes cellulaires et, en cas d'excédent, sera restocké par les cellules sous forme d'esters de cholestérol. L'estérification intracellulaire du cholestérol est assurée par un enzyme spécifique, localisé dans le réticulum endoplasmique, l'ACAT (acyl-coenzyme A-cholestérol acyltransférase).

L'entrée cellulaire de cholestérol exogène par la voie du récepteur des LDL rétro-régule (régulation négative, ou *feed-back*) la synthèse endogène du cholestérol. L'afflux du cholestérol dans la cellule inhibe l'HMG-coenzyme A réductase. De plus, il y a répression de l'expression des récepteurs des LDL à la surface cellulaire. Ces pro-

Les statines : des médicaments qui font baisser le taux de cholestérol

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, l'enzyme-clé de la biosynthèse endogène du cholestérol. La baisse de la production cellulaire du cholestérol consécutive à l'inhibition de l'enzyme par les statines se traduit par l'activation de la synthèse du récepteur des LDL. Il s'ensuit une activation de l'endocytose des LDL, et une baisse importante du taux des LDL circulantes, principaux transporteurs du cholestérol sanguin.