

# Le métabolisme du cholestérol et athérogenèse



Faculté



de Médecine  
Lyon Est



# PLAN

---

- Introduction
- Biosynthèse du cholestérol
- Mécanismes de régulation
- Transformation du cholestérol en sels biliaires
- Pathologie : l'athérosclérose

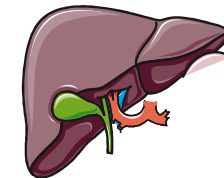
# Introduction

- Appartient au groupe des lipides
- Cholestérol vient du grec kholè = bile et stereos = solide  
découvert sous forme solide dans les calculs biliaires en 1758
- sous forme de stérides (cholestérol estérifié) dans la plupart des tissus des vertébrés: foie ++, le cerveau ,la moelle épinière
- Rôles essentiels
  - Structure des membranes cellulaires (tissu nerveux, myéline)
  - Précurseur de composés biologiques
    - Hormones stéroïdes
    - Vitamine D
    - Sels biliaires
    -
- Implication en pathologie: calculs biliaires, xanthome, athérosclérose



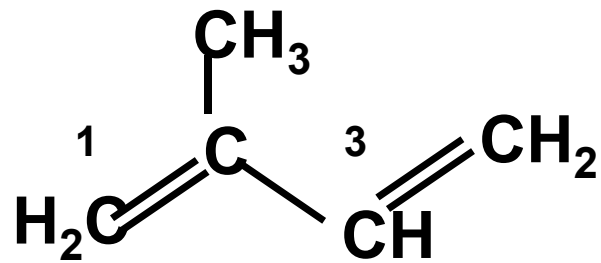
# Introduction

- Besoins : 1 – 1,5 g / jour
- Cholesterol Total sg : 1.6 à 2.4 g/L ( 4 à 6 mmol/L)
- 2 sources :
  - **Endogène- 800mg** par synthèse cellulaire : **foie** (4/5), intestin, surrénales, gonades, peau (1/5) et recyclage cholestérol biliaire
  - **Alimentaire – exogène (300 à 500 mg/jour)**
    - Absorption variable , moyenne de 50 %
- Deux voies d'élimination
  - Selles
  - Sels biliaires

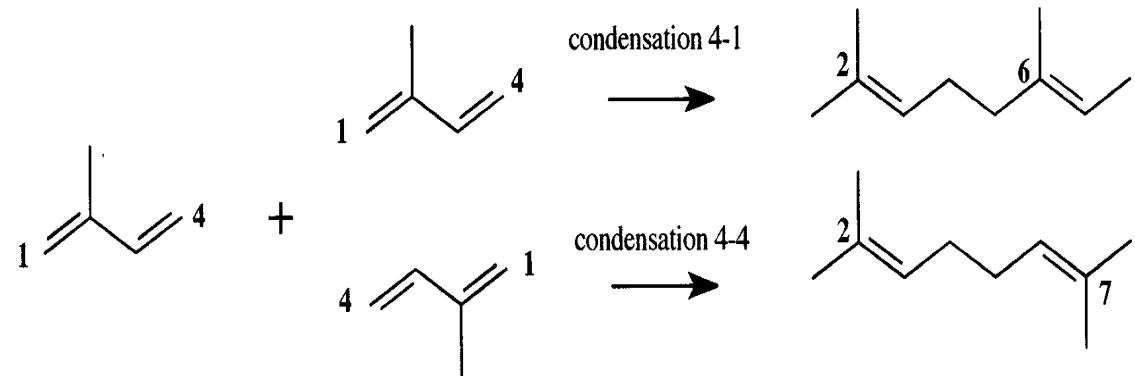


# Biosynthèse du cholestérol

- Endogène par synthèse cellulaire : foie +++ et muqueuse intestinale
- Lieu synthèse : cytosol , RE
- Lipides polyisopréniques - Familles des stérols et stéroïdes
- Précurseurs des isoprènes est l'**acétyl-CoA**

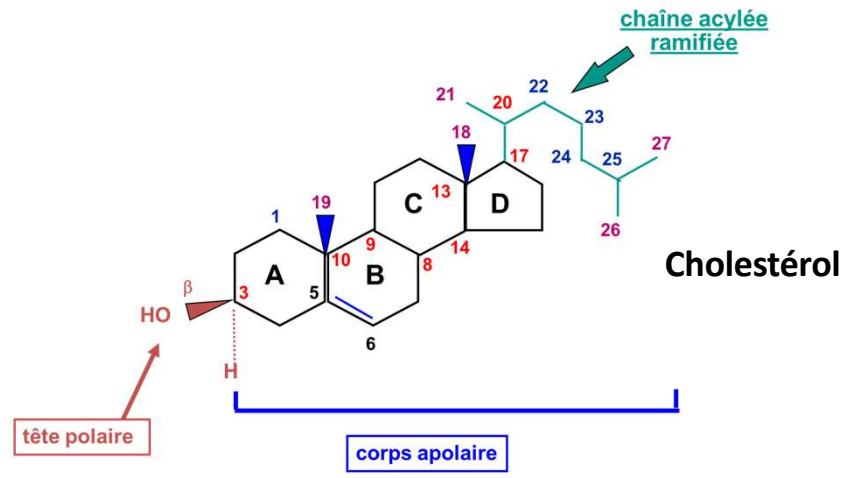
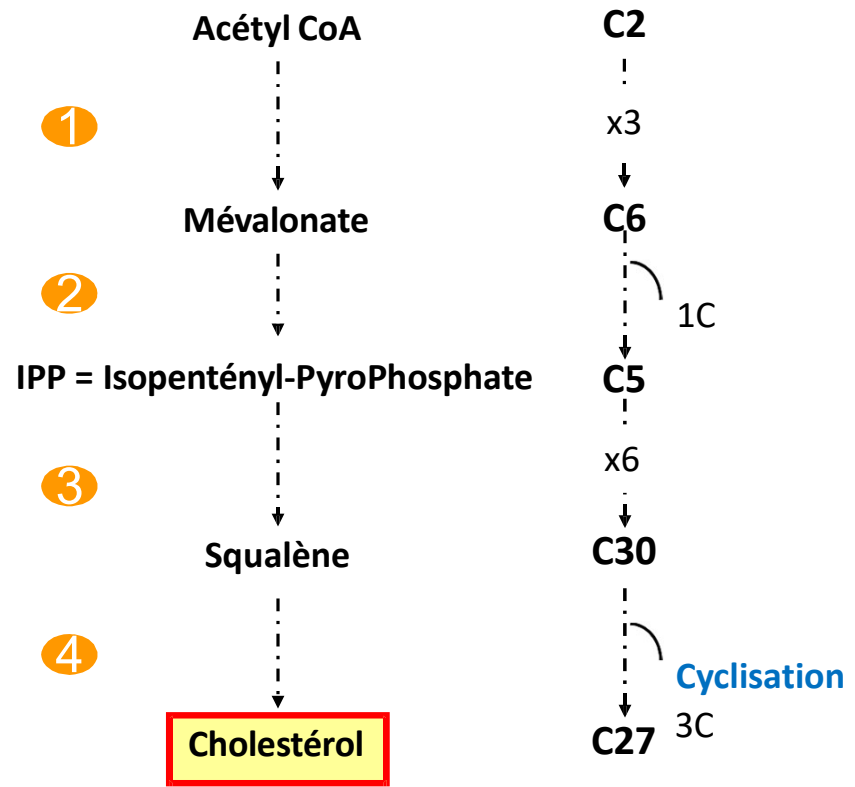


2-méthyl-1,3 butadiène

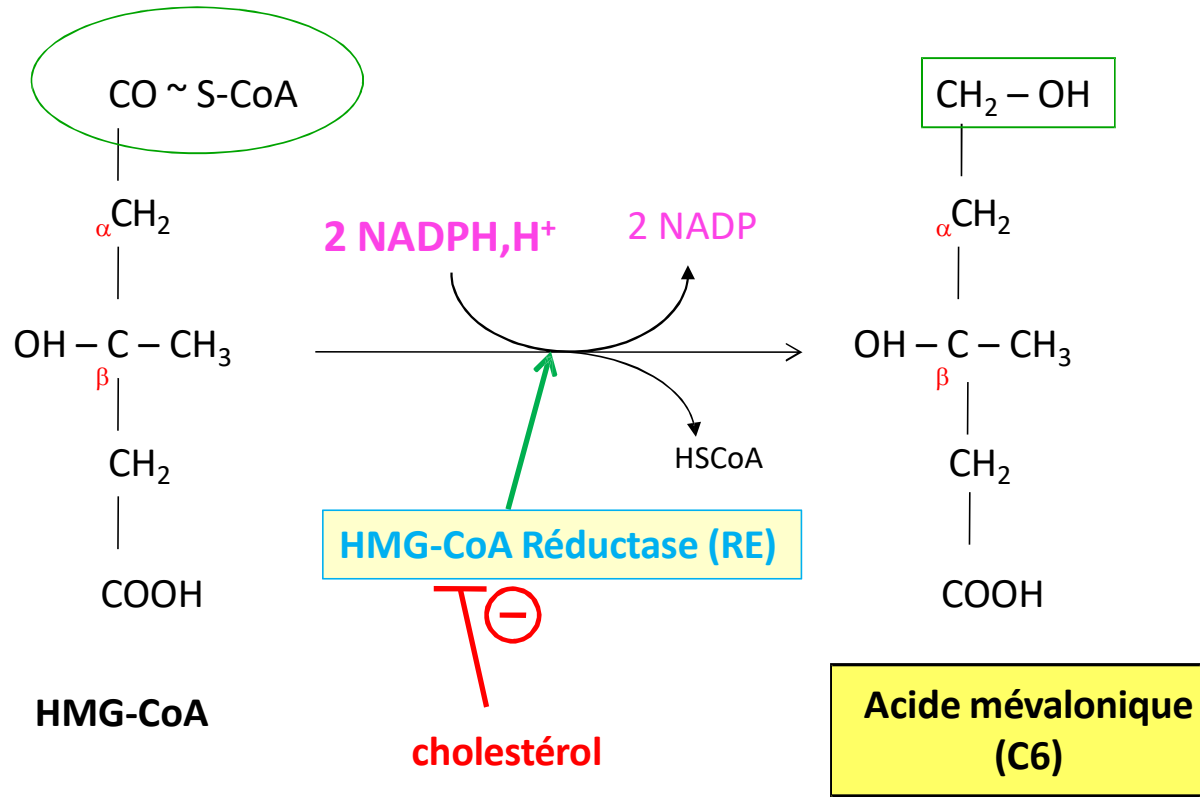


Unité isoprénique : 5 atomes de C, 2 dl (diénique), 1 CH<sub>3</sub>

# 4 grandes étapes



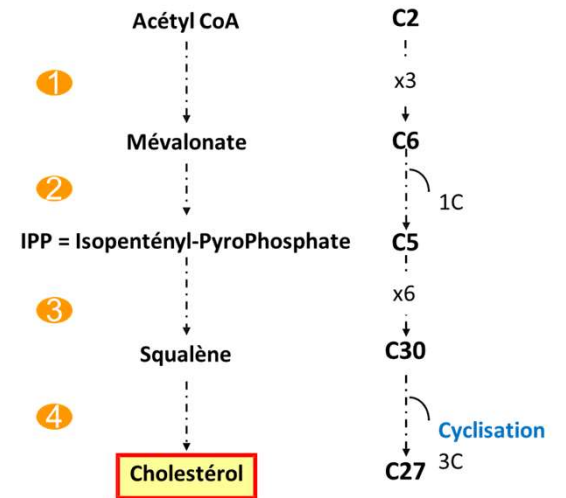
# Etape 1: formation du mévalonate



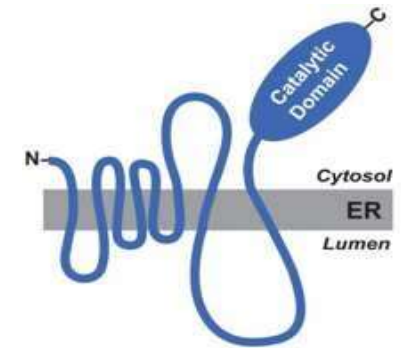
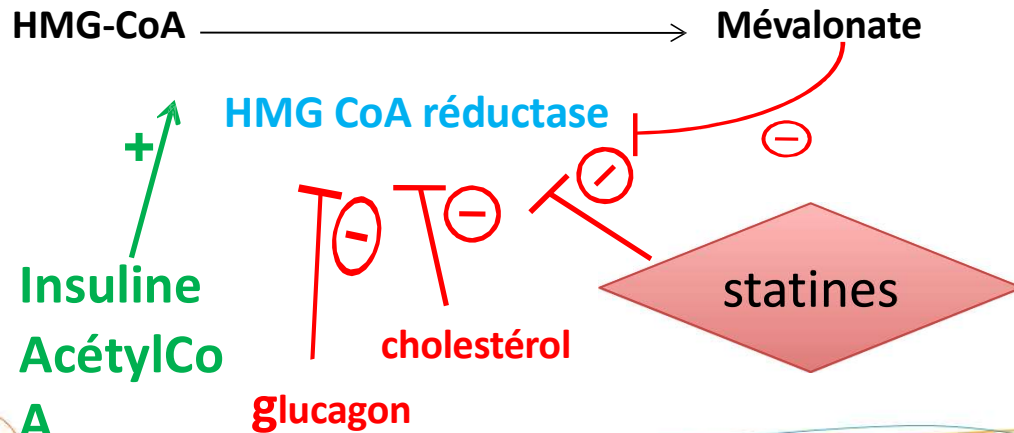
**étape-clé** de la formation du cholestérol

# Régulation de la biosynthèse du cholestérol

- But : ne produire que le complément nécessaire au cholestérol exogène
- Régulation de l'**HMG CoA Réductase**
- Régulation à court terme et à long terme



## Étape limitante

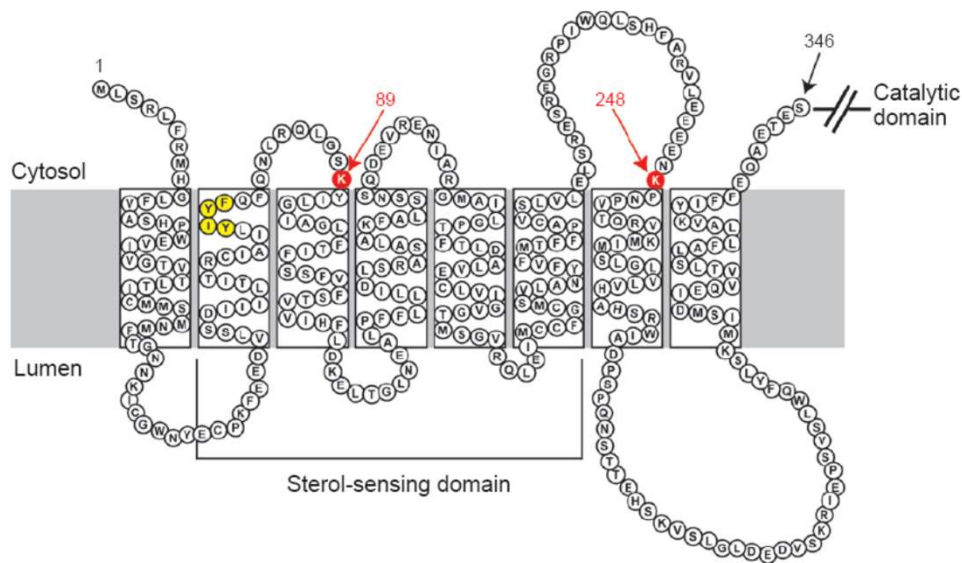


gp de la membrane du RE



# Régulation de l'HMG CoA Réductase

## ■ 1. Dégradation



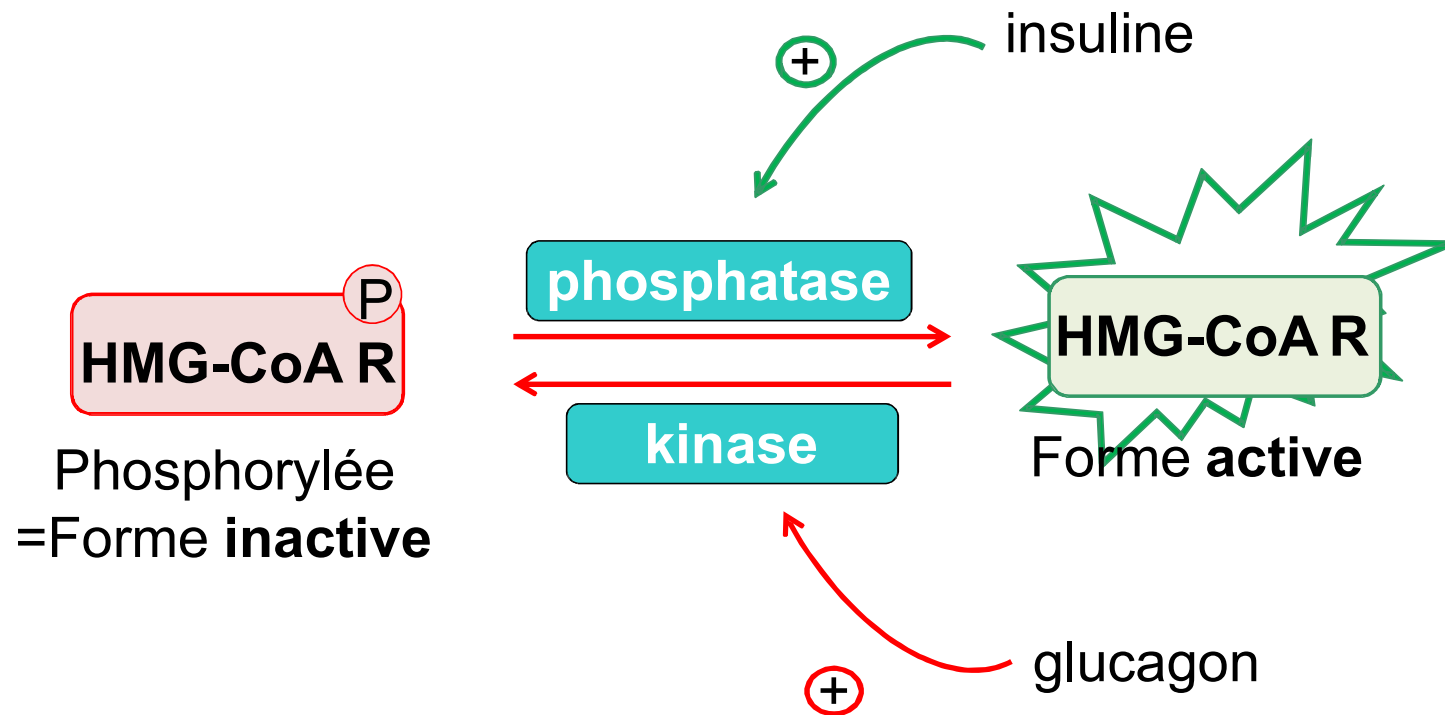
**Dégradation de l'enzyme** médiée par cholestérol, acides biliaires, mévalonate  
hélices 2 à 6 sensibles aux stérols

- Stérols augmentent Ubiquitylation
  - ☞ en dirigeant HMGCR dans protéasome
  - ☞ moduler le flux de mévalonate

AA Rouge sterol regulating

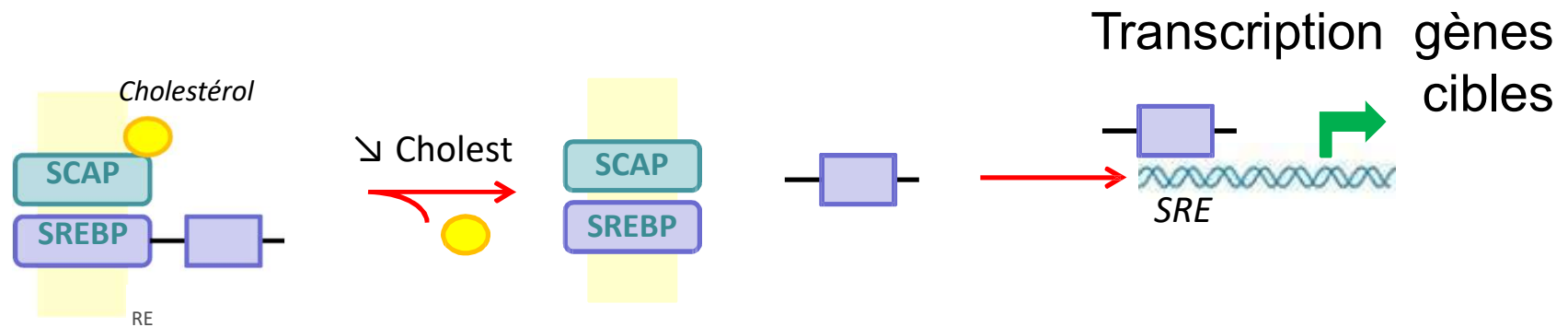
# Régulation de l'HMG CoA Réductase

## 2. Cycle de phosphorylation – déphosphorylation



### ■ 3. Régulation génique à long terme

Mécanisme de régulation **transcriptionnelle** : par le niveau de cholestérol intra-cellulaire



Sterol Response Element Binding Protein

SCAP : SREBP Cleavage activating protein

la ∇ du cholestérol **intra-cellulaire** entraîne :

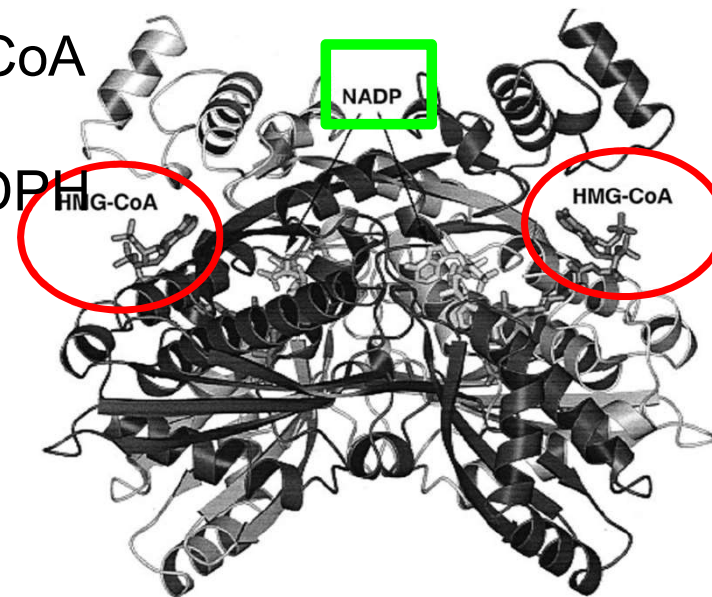
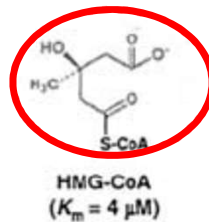
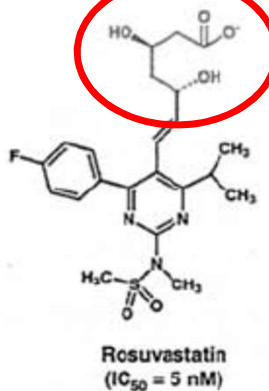
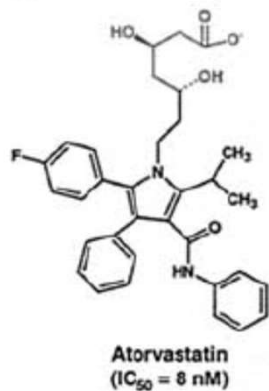
- ↗ Rc LDL
- ↗ HMG CoA synthase
- ↗ **HMG CoA Réductase**
- ↗ Farnésyl-PP synthase
- ∇ ACAT (Acyl-CoA-cholestérol Acyl Transférerase )

# Régulation de l'HMG CoA Réductase

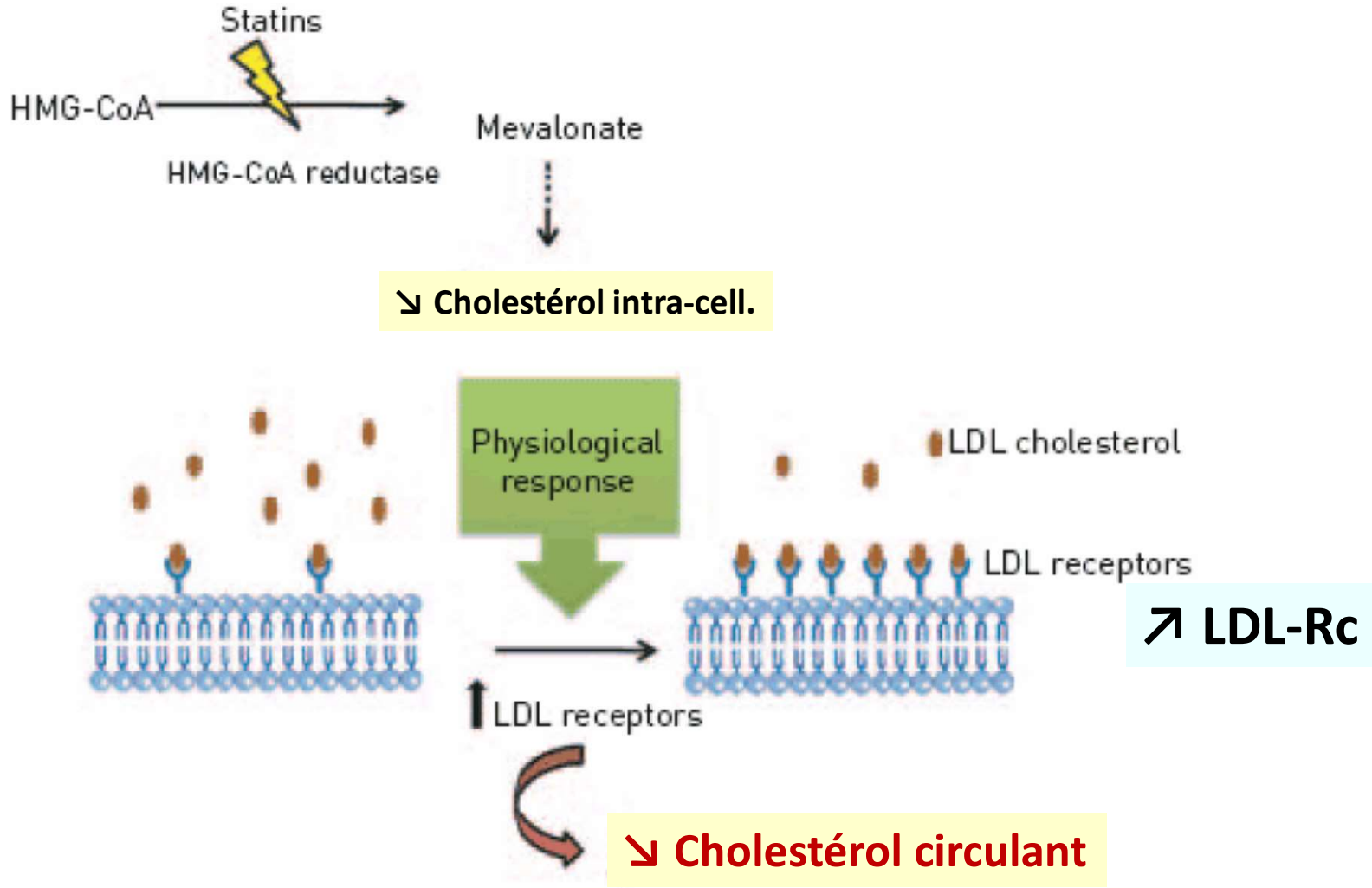
- **Cible Médicaments anti-cholestérol (statines)**

Analogues structuraux  
par **Inhibition compétitive** de HMG CoA  
Réductase

Mais pas d'inhibition de la liaison NADPH



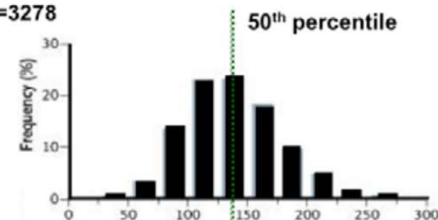
# Statines : effet sur le LDL-Rc



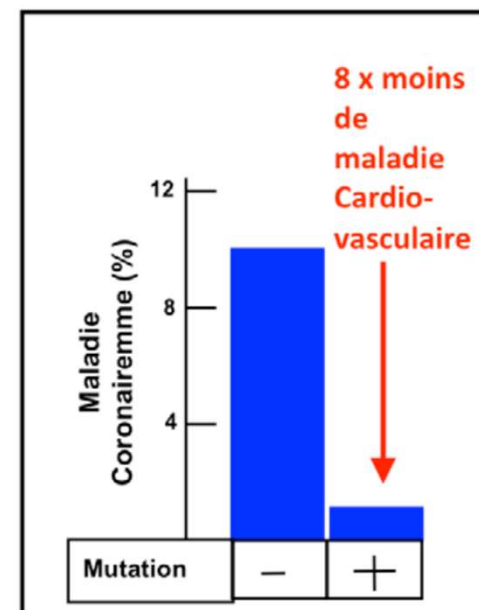
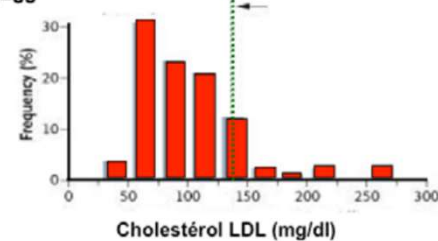
## PCSK9 et dégradation du LDL-Rc

- Proconvertase subtilin/kexin type-9
- Soluble, endoprotéase
- **Hypercholestérolémies familiales liées à des mutations activatrices de PCSK9**
- Mutation inactivatrice de PCSK9 :  
 ↘ LDL de 40% et ↘ risque CV

Individus sans mutation du PCSK9  
N=3278



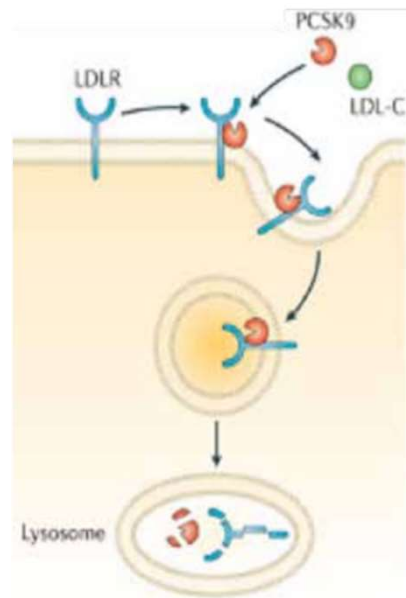
Mutants « PCSK9 »  
N=85



# PCSK9 et dégradation du LDL-Rc

- Synthèse foie++ et sécrétion

**PCSK9** : se lie au LDL-Rc et favorise sa dégradation lysosomale



Empêche le recyclage du LDL-Rc à la surface (car reste fixé)  
→ Moins de LDL-Rc à la surface : donc **moins d'épuration des LDL**

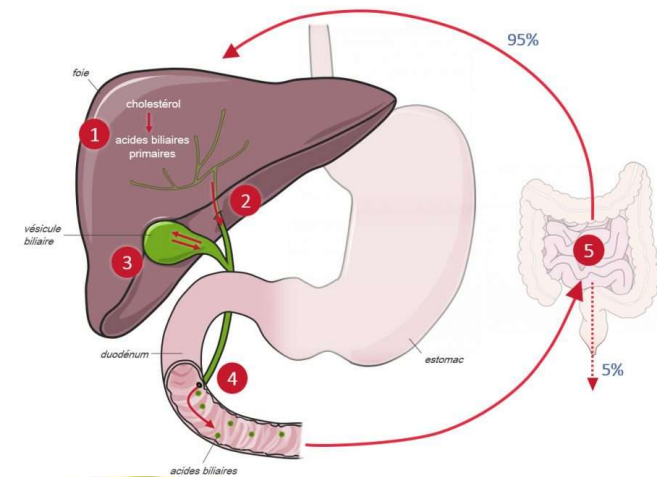
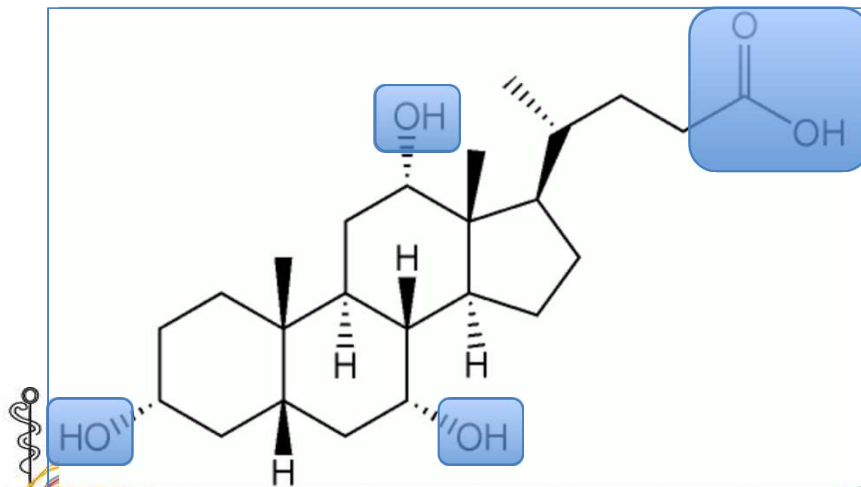
**PCSK9 se lie à l'apoB100 des LDL** (pas des VLDL) : gêne l'épuration par le LDL-Rc



- Régulation transcriptionnelle par SREBP : co-régulation avec LDL-Rc (contrebalance l'effet des statines)
- Thérapeutique : Dvpt d'AcS monoclonaux dirigés contre **PCSK9** (sur le site de liaison au LDL-Rc et ApoB100)

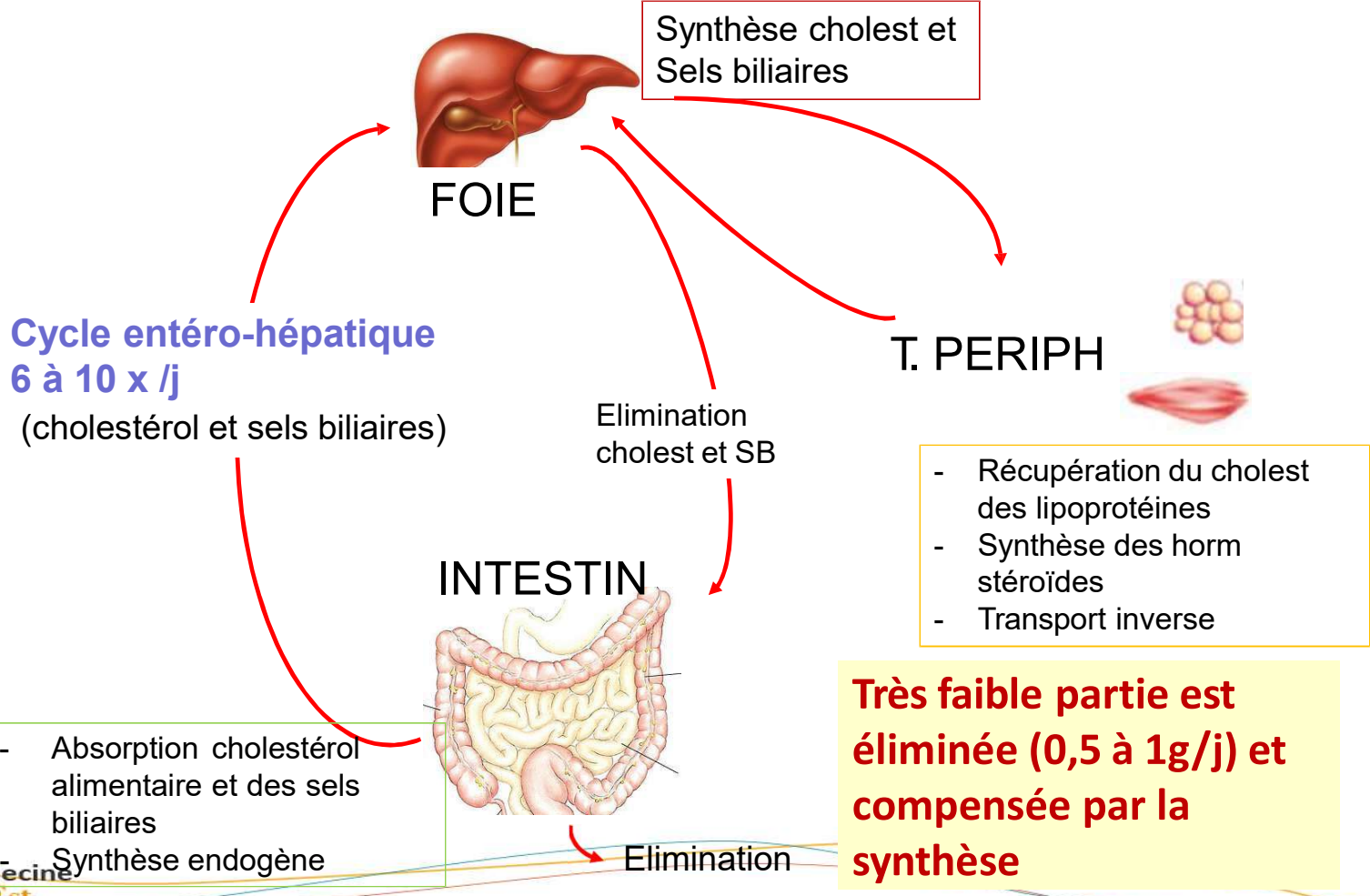
# Devenir en sels biliaires

- Voie métabolique exclusivement hépatique
- Indispensables à la digestion et l'absorption des lipides et vit liposolubles
- Action émulsifiante
- Présents dans la bile
- Cycle entéro-hépatique (6 à 10x/jour) : une très faible partie est éliminée (0,5 à 1g/jour) et compensée par la synthèse



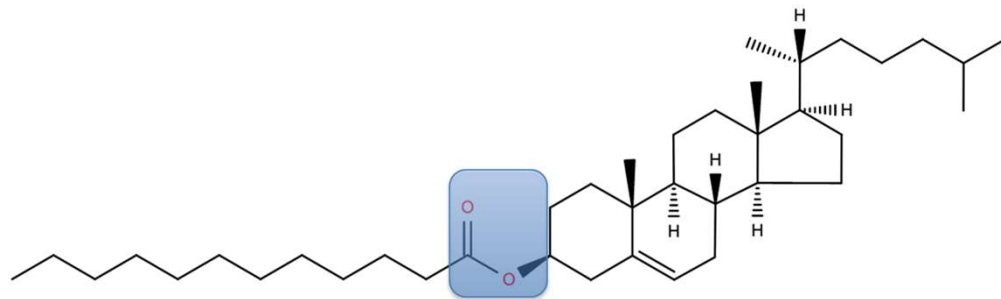


# Schéma général

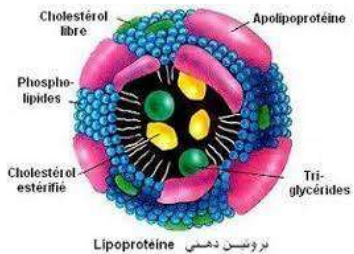


# Cholestérol et athérogenèse

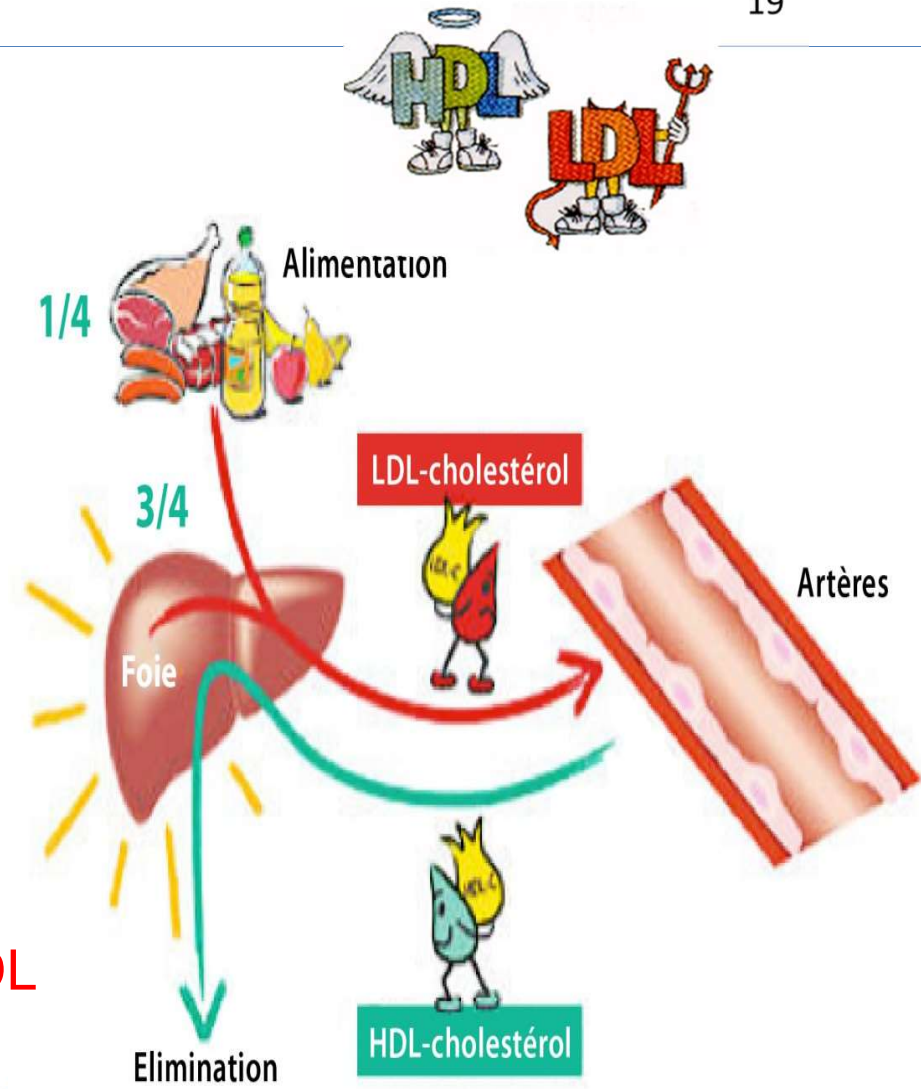
Liaison ester entre l'alcool du cholestérol et le carboxylate d'un acide gras



Transport du cholestérol dans les lipoprotéines



70% du cholestérol circulant : **LDL**



**Cholestérol = indispensable mais aussi toxique**

**Prévenir effets toxiques IC :**

⇒ Estérification

⇒ Arrêt entrée par voie Rc LDL

⇒ Transport inverse voie HDL ... acides biliaires

*Mais... 90% réabsorption intestinale*

**Paroi des grosses artères = cible de l'agression par les LDL transportant cholestérol**

# Athérosclérose

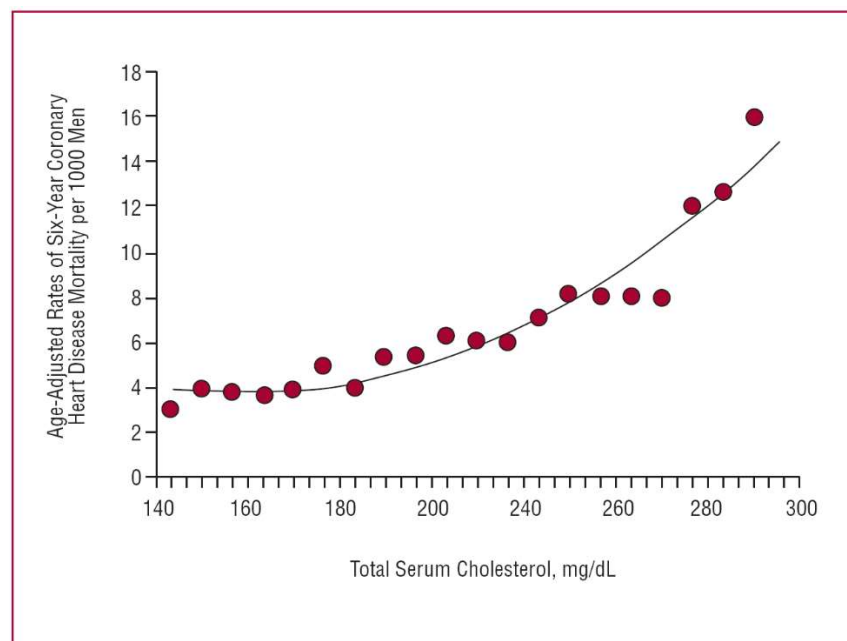
**Complications** : maladie coronaire, AVC ischémique, artériopathie oblitérante MI **pb de santé publique**

CT : corrélation positive et exponentielle avec le risque coronaire

Phénomène inflammatoire artériel initié et entretenu par **l'excès de C-LDL**

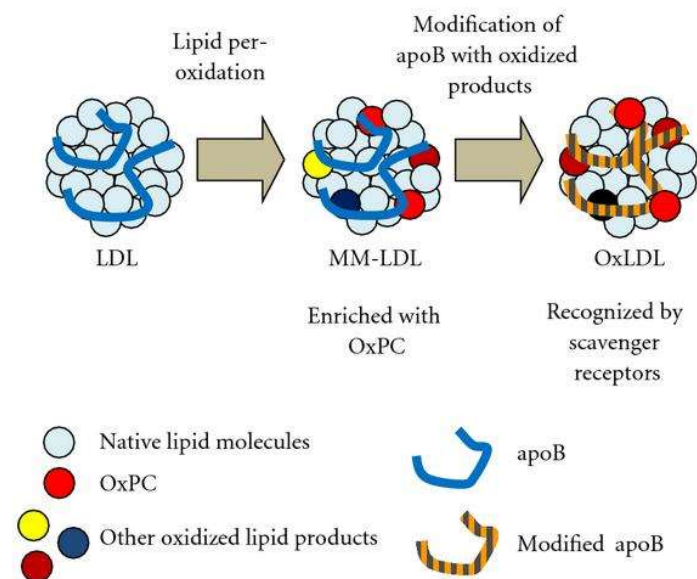
**C-LDL** : fraction **la plus athérogène** du cholestérol

**2/3** du cholestérol transporté par LDL

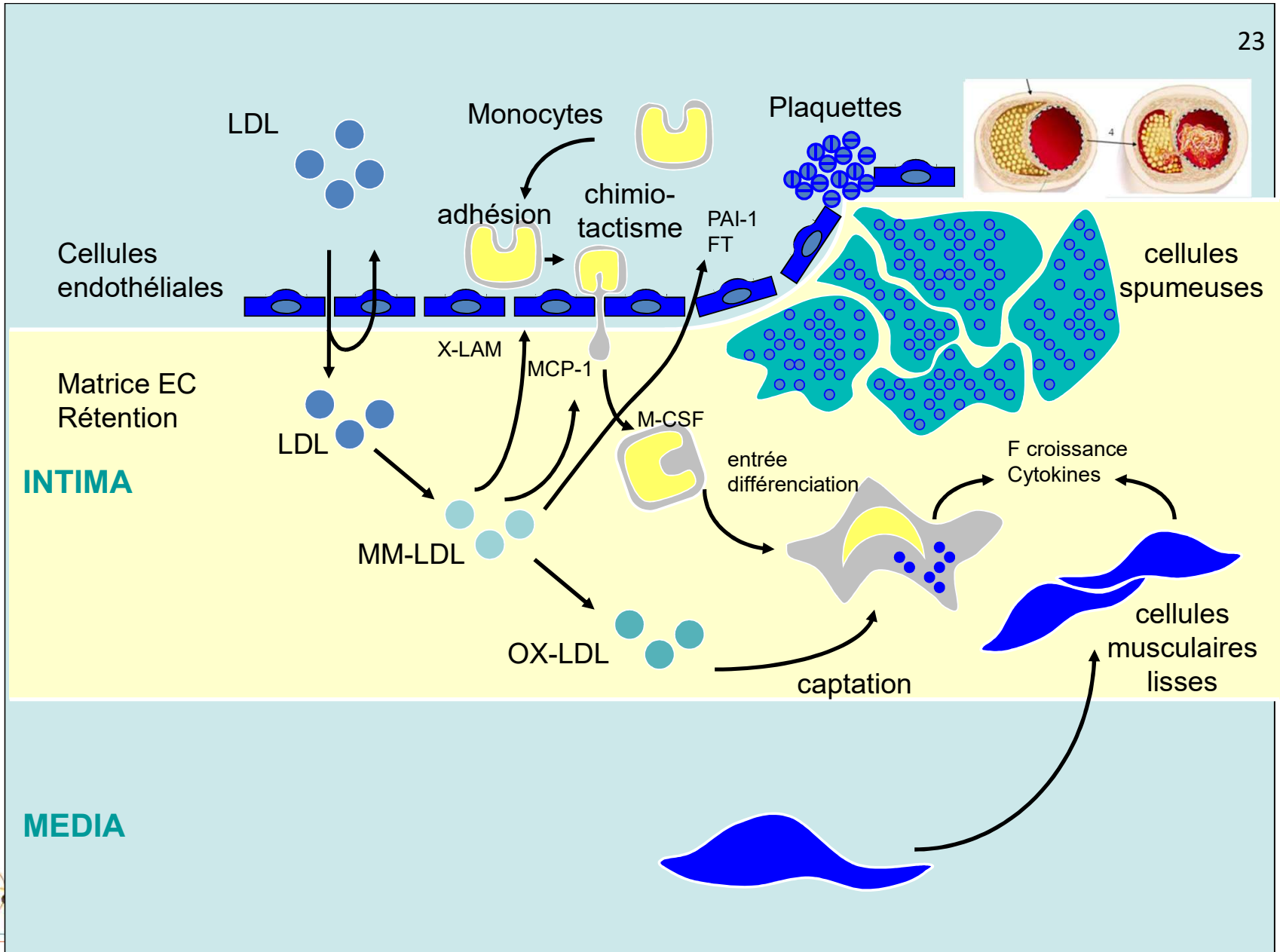


# Oxydation des LDL et athérogenèse

- Les LDL natives ne sont pas directement athérogènes
- **L'oxydation des LDL : étape obligatoire**
- Site : **intima** artérielle

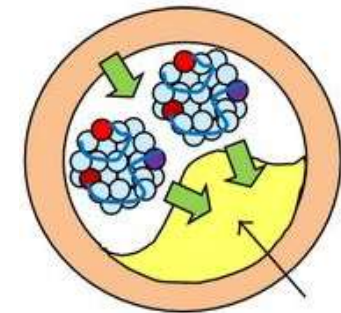


**perte affinité pour le LDL-Rc**

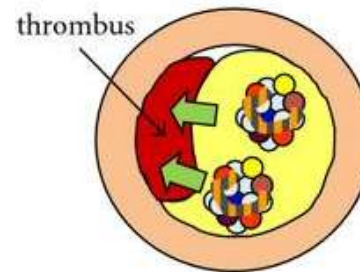


# OX-LDL : effets pro-athérogènes

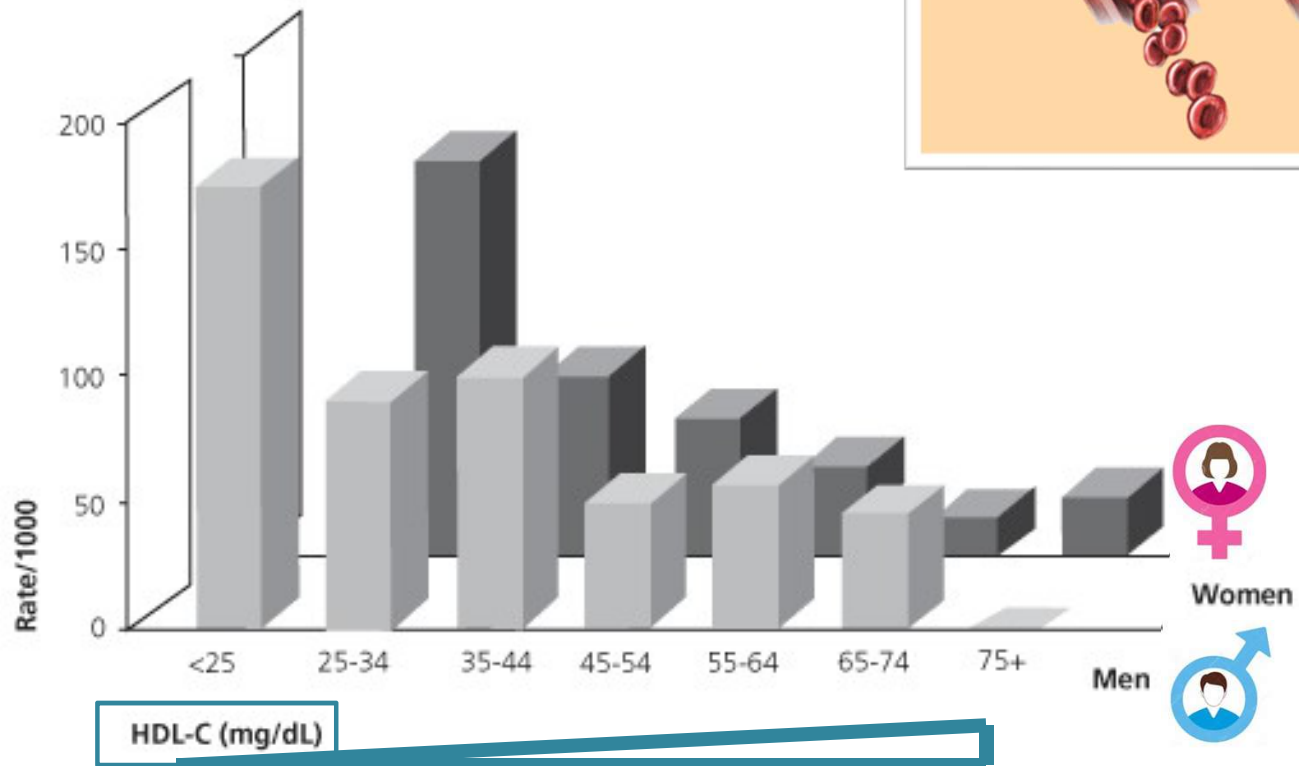
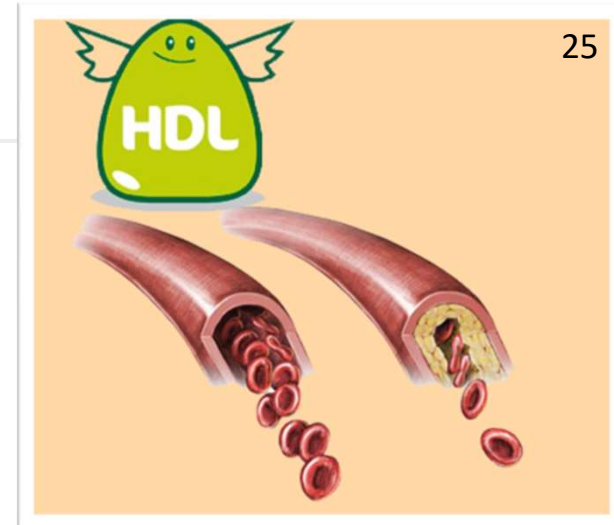
- 1) **Cytotoxicité directe** sur les cellules Endoth
- 2) Modulation de la **synthèse de multiples Ck et FC pro-athérogènes**
- 3) Induction de la formation de **cellules spumeuses**
- 4) effet **pro-thrombotique** par stimulation de la synthèse endothéliale de facteurs thrombotiques



Atherome



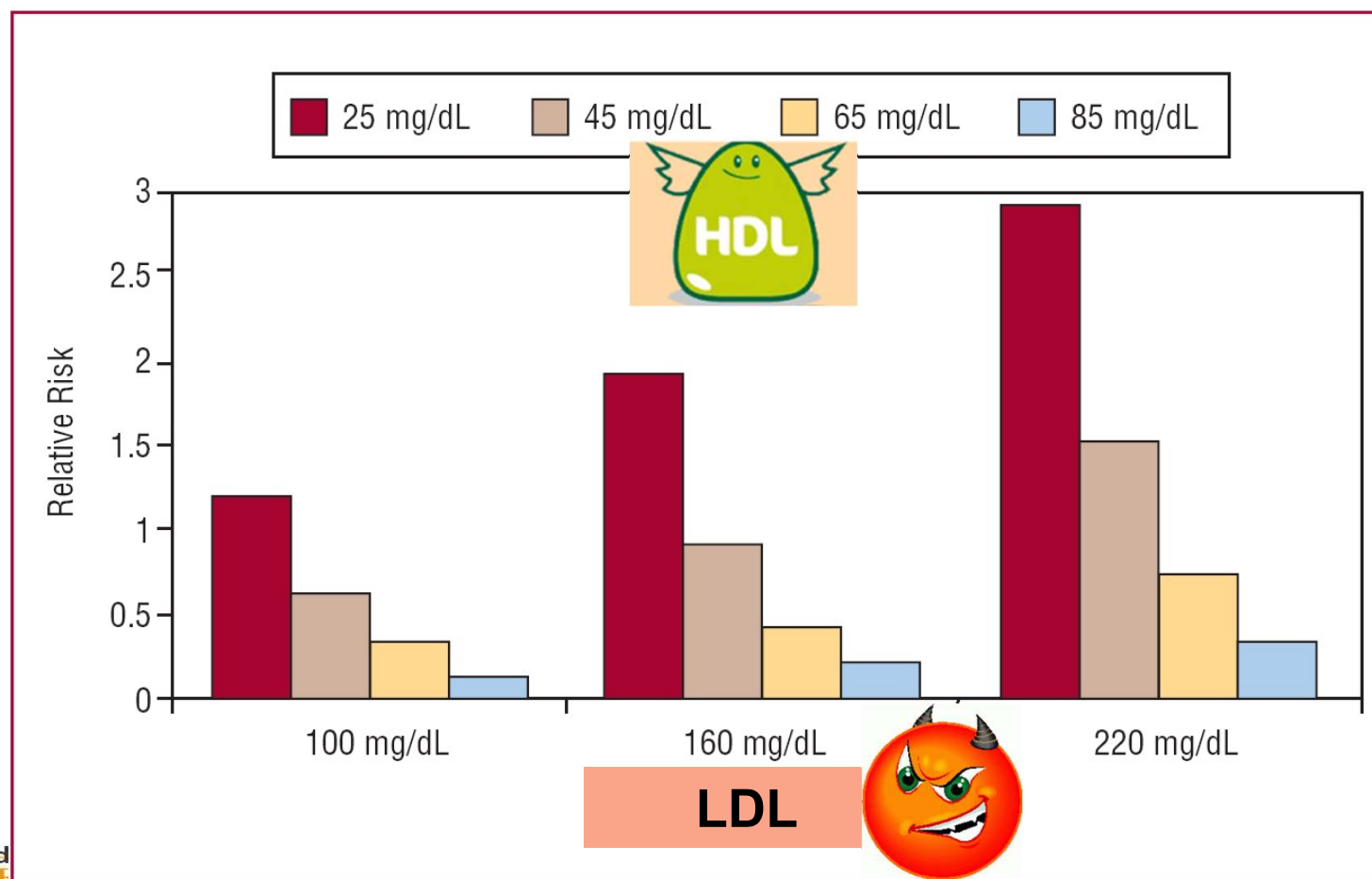
# C-HDL et maladie coronaire





## Risque de maladie coronaire

- pour une concentration donnée de C-LDL
- en fonction du C-HDL



# Actions anti-athérogènes des HDL

