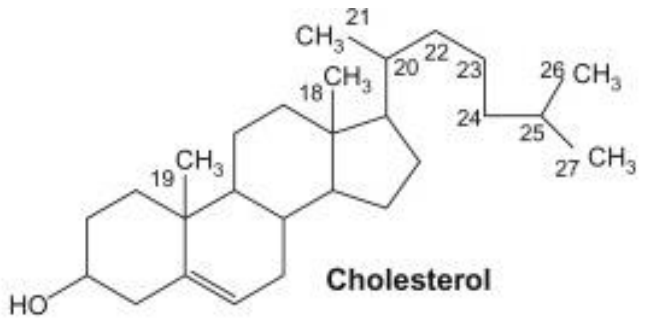
Le métabolisme du cholestérol

Dr. Florence Roucher-Boulez



Plan et objectifs

I. Introduction
II. Structure du cholestérol
III. Biosynthèse du cholestérol
IV. Régulation de cette biosynthèse
V. Devenir du cholestérol

I. Introduction

- **Appartient au groupe des lipides**

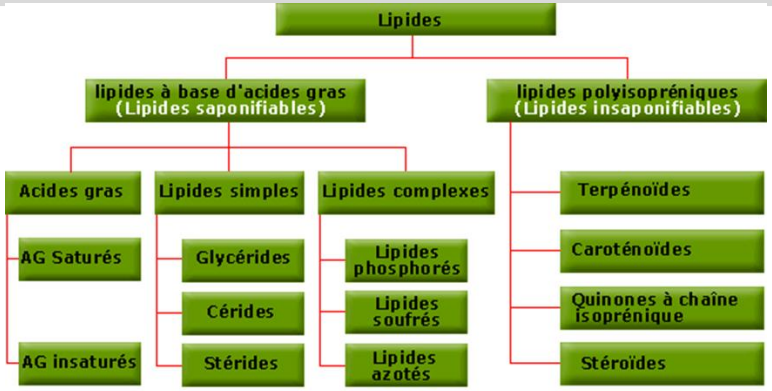


Figure 1 : Classification des lipides

- **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

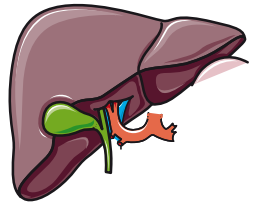


I. Introduction

- **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 %

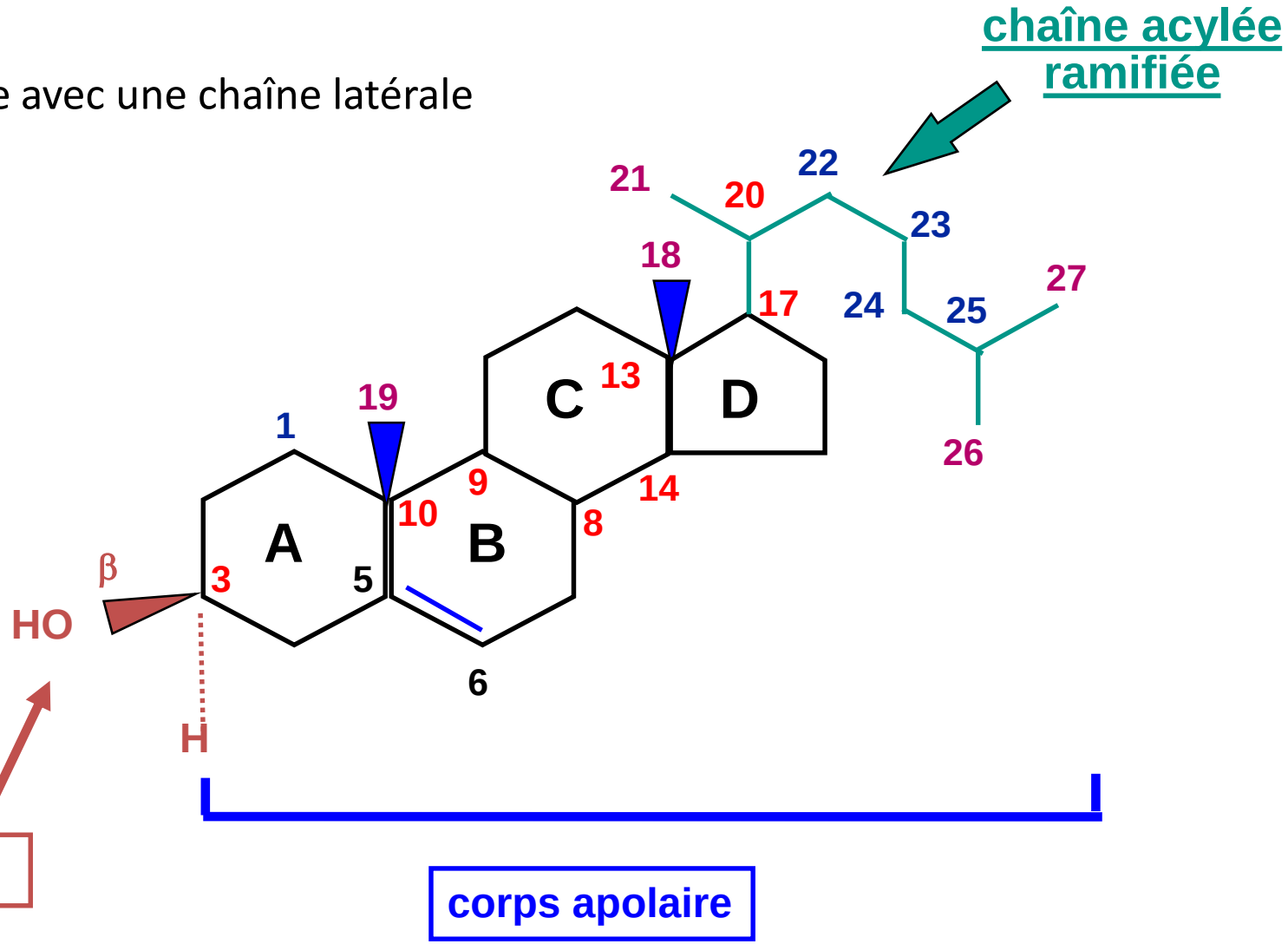




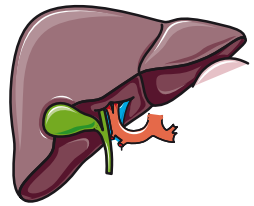
- **Deux voies d'élimination**
  - Selles
  - Sels biliaires

II. Structure du cholestérol

27 Carbones
Molécule amphipathique
noyau cyclo-pentano-phénantrène avec une chaîne latérale
Fonction OH en 3
Double liaison en 5-6



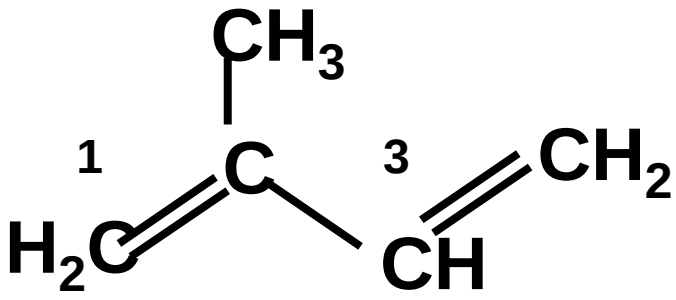
III. Biosynthèse du cholestérol



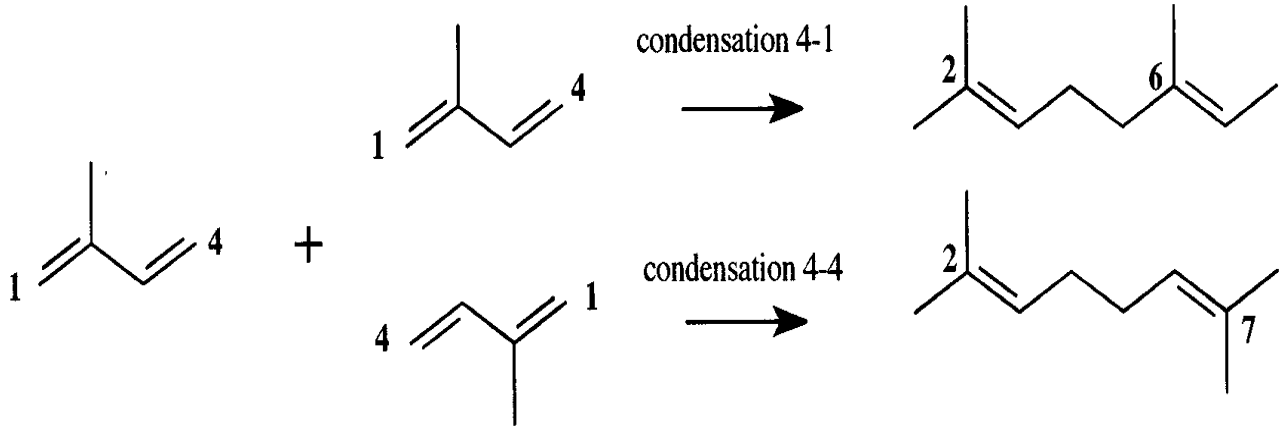


- **Endogène par synthèse cellulaire : foie +++ et muqueuse intestinale**
- **Lieu synthèse : cytosol , RE**
- **Lipides polyisopréniques - Famille des stérols et stéroïdes**

  - **Précurseurs des isoprènes est l'acétyl-CoA**

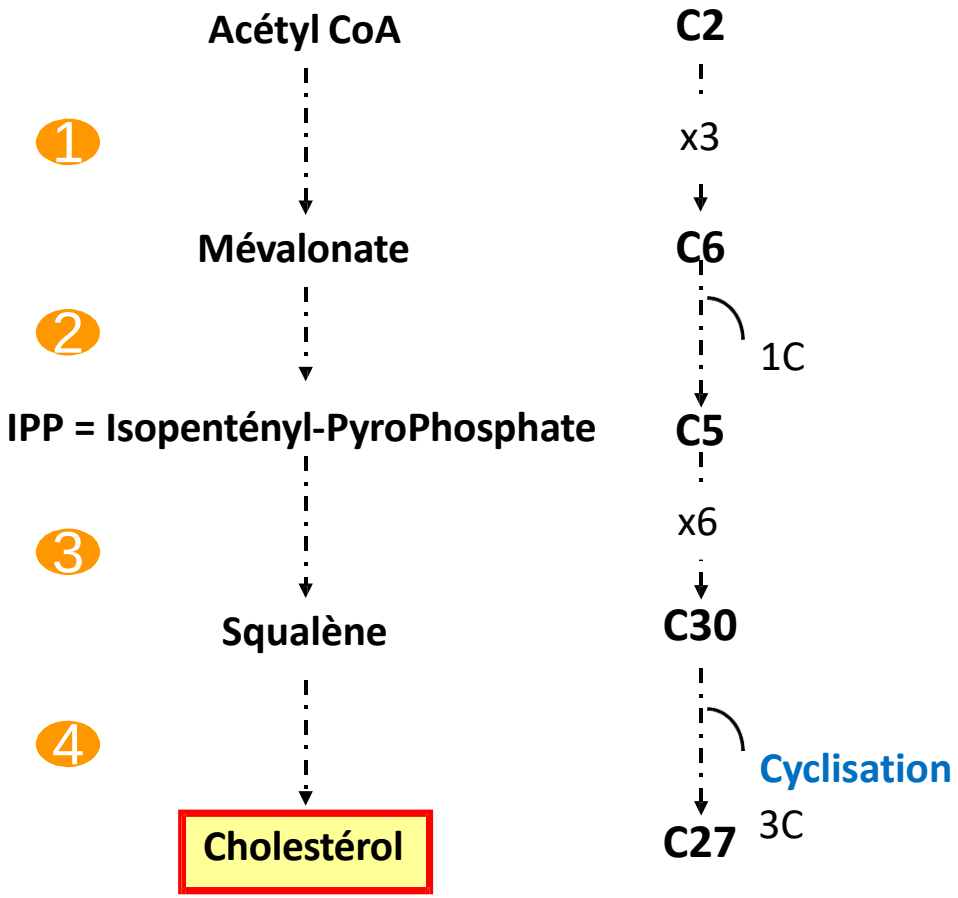


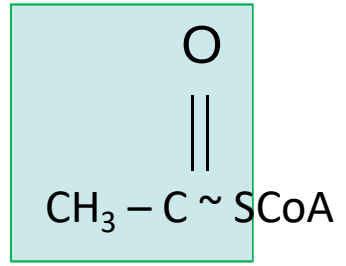
2-méthyl-1,3 butadiène



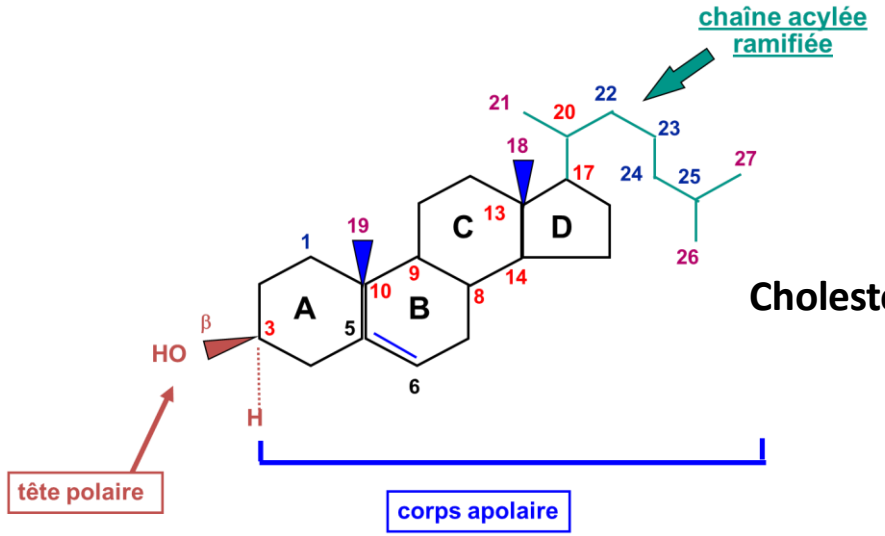
Unité isoprénique : 5 atomes de C, 2 dl (diénique), 1 CH_3

4 grandes étapes





Acétyl CoA



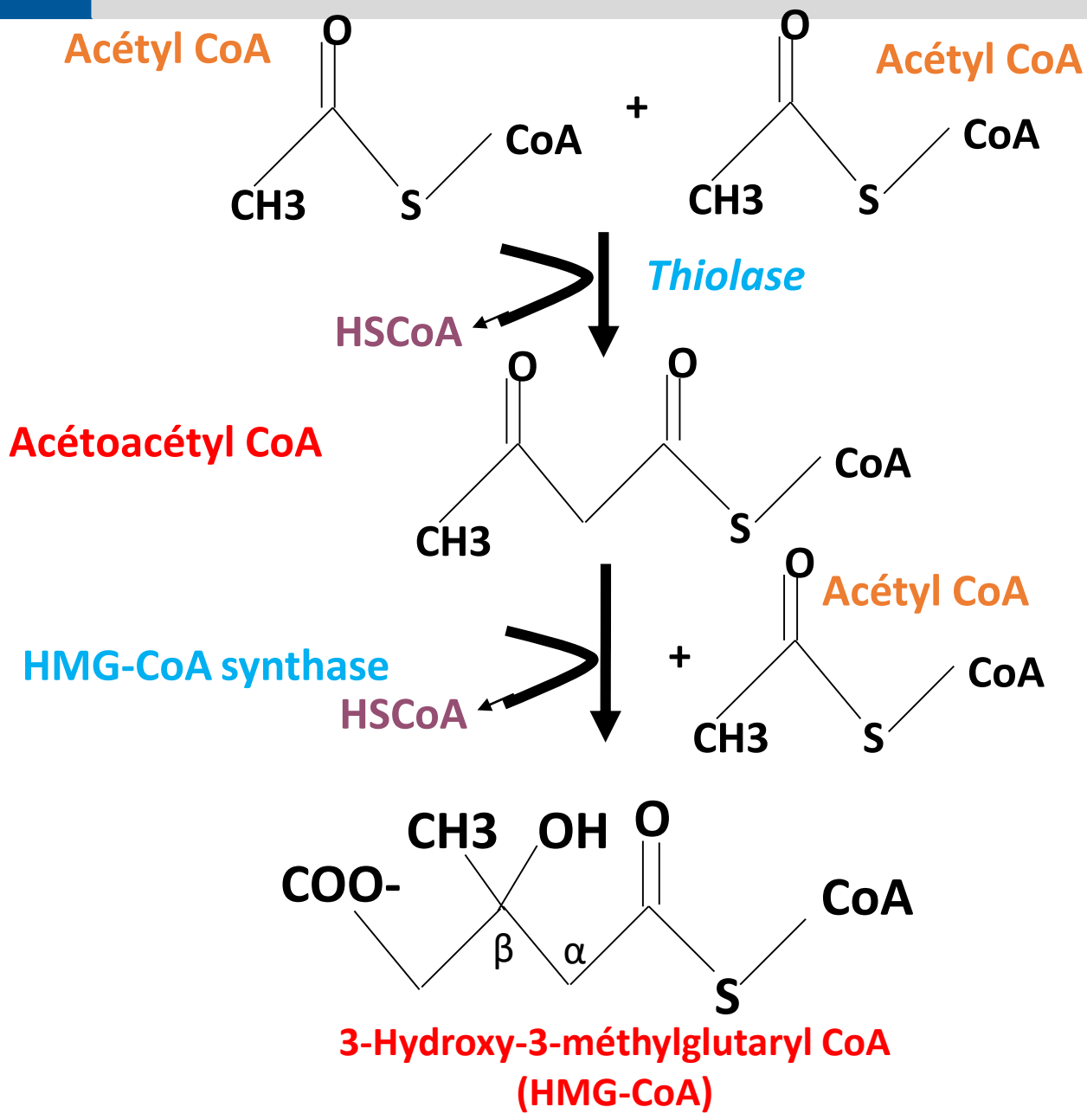
Cholestérol

Etape 1: formation du mévalonate

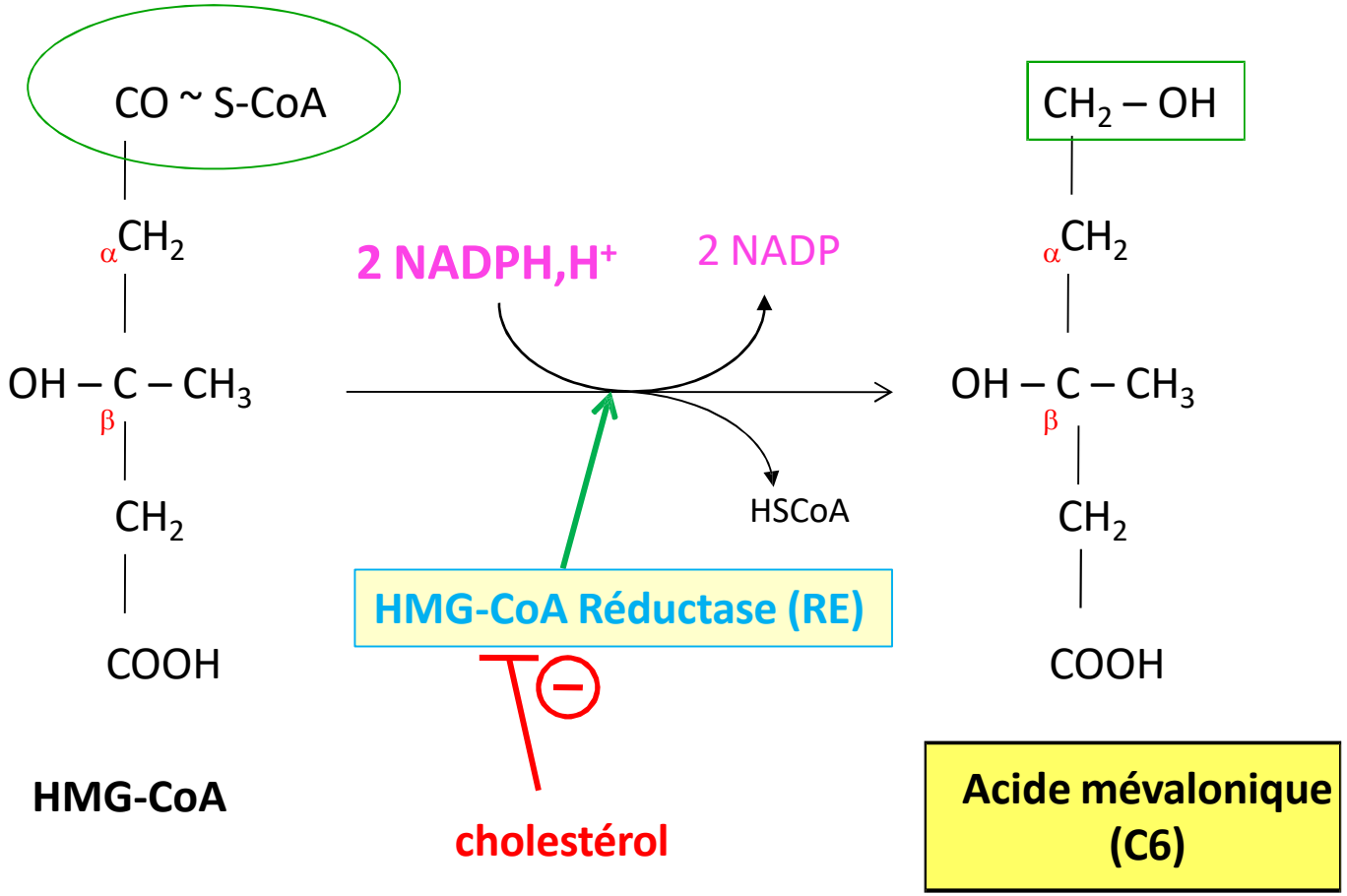
1 Condensation de 2 molécules d'acétyl-CoA

2 Condensation d'une 3ème molécule d'acétyl-CoA

-> β hydroxy – βméthyl – glutaryl - CoA



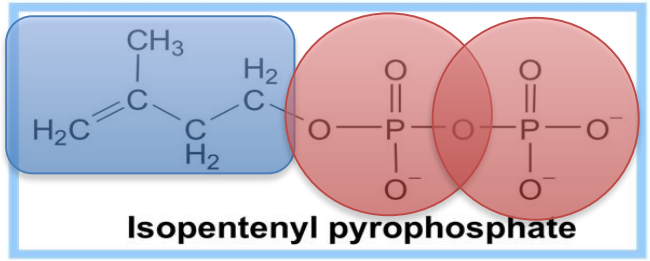
Etape 1: formation du mévalonate



étape-clé de la formation du cholestérol

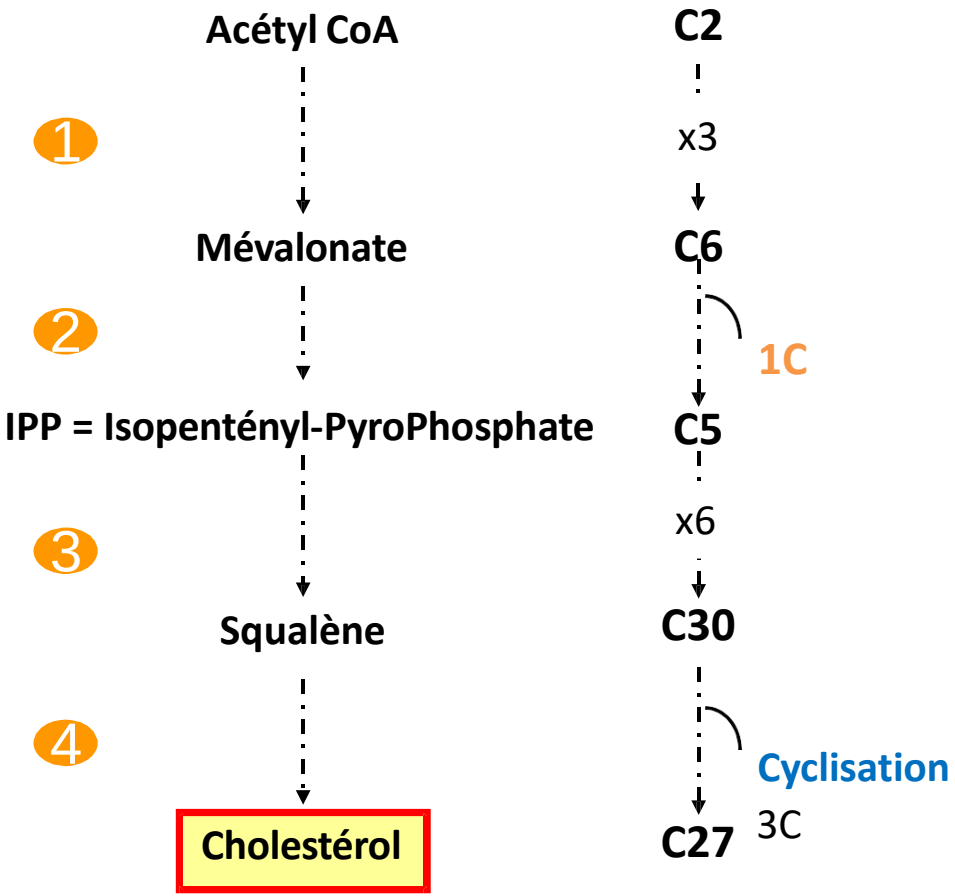
4 grandes étapes

2. Formation d'isoprène activé

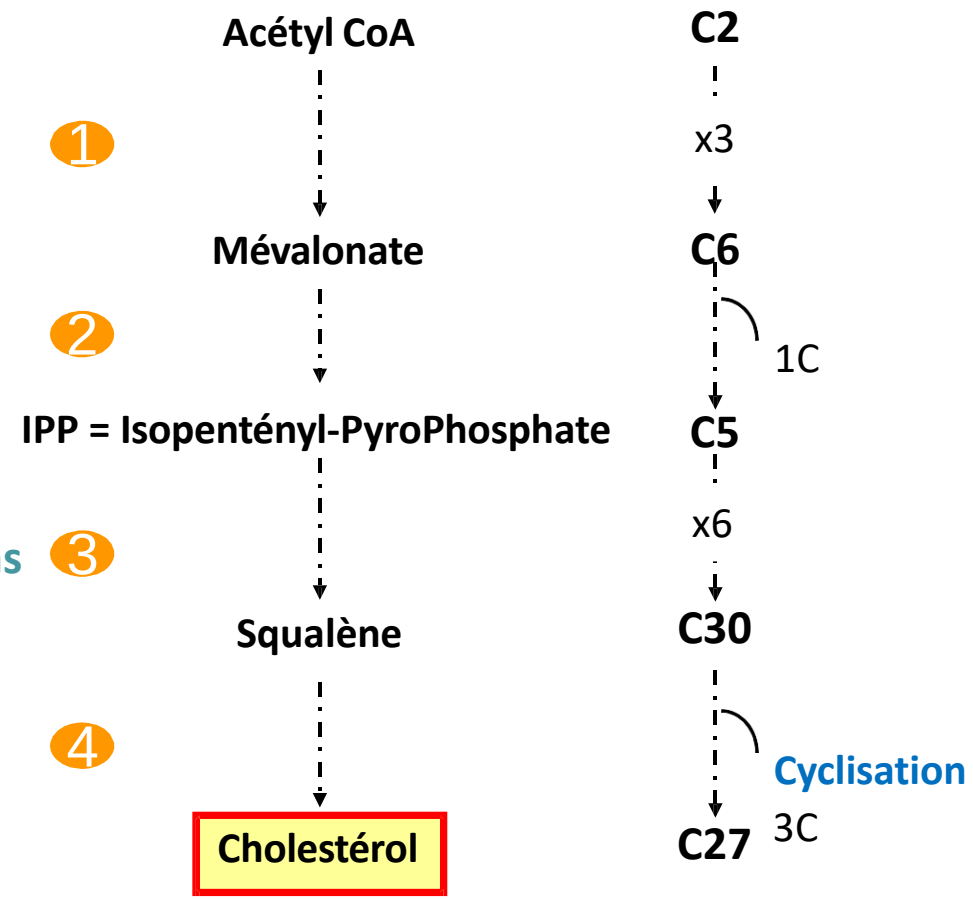


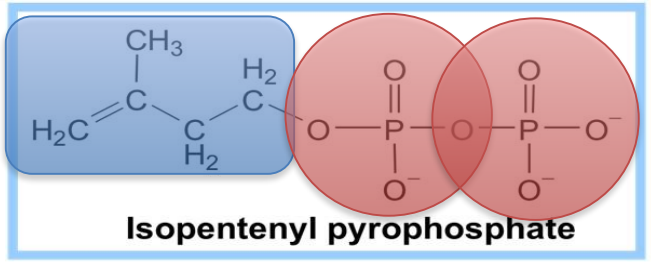
- > 20ne de réactions

3 ATP



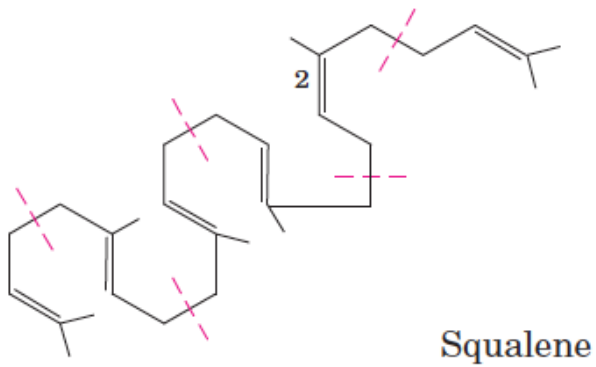
4 grandes étapes





3 **Condensation de 6 isoprènes activés** $NADPH_2$

5C*2= 10C Geranyl pyrophosphate + 5C = 15C Farnesyl-PP *2 = 30C squalène



4 grandes étapes

Acétyl CoA — C2

1 ↓ x3

Mévalonate — C6

2 ↓ 1C

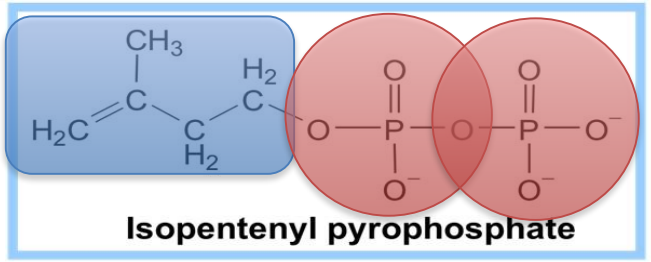
IPP = Isopentényl-PyroPhosphate — C5

> 20ne de réactions — 3 ↓ x6

Squalène — C30

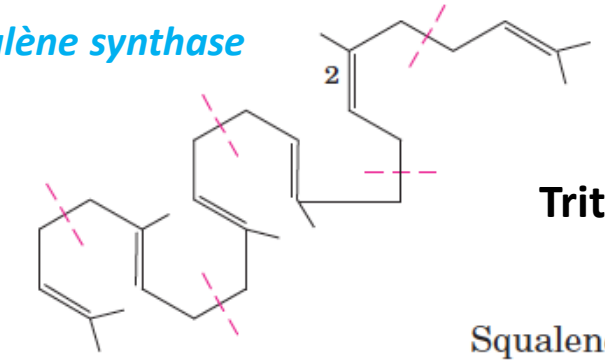
4 ↓ Cyclisation 3C

Cholestérol — C27



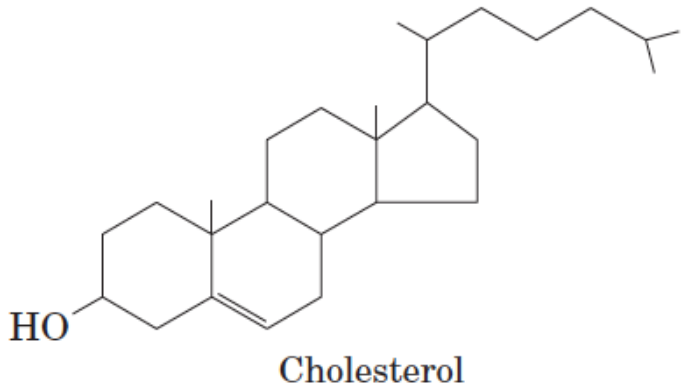
3 Condensation de 6 isoprènes activés $NADPH_2$

Squalène synthase

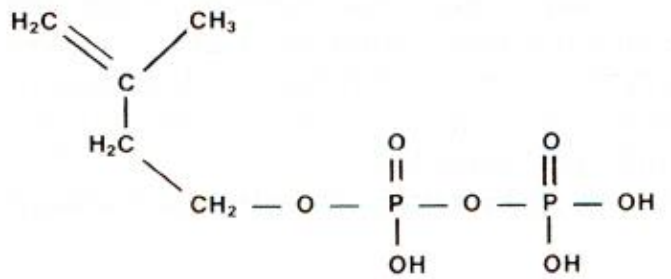


Triterpène=squalène

Cyclisation 4 $NADPH_2$



Terpènes



Isoprène actif C5

Géranyl-pyrophosphate C10

monoterpènes

Farnésyl-pyrophosphate C15

sesquiterpènes

Vit E

Géranyl-géranyl-Pyrophosphate C20

diterpènes

Vit A

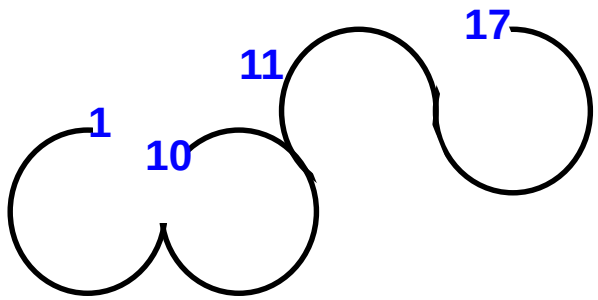
Squalène C30

triterpènes

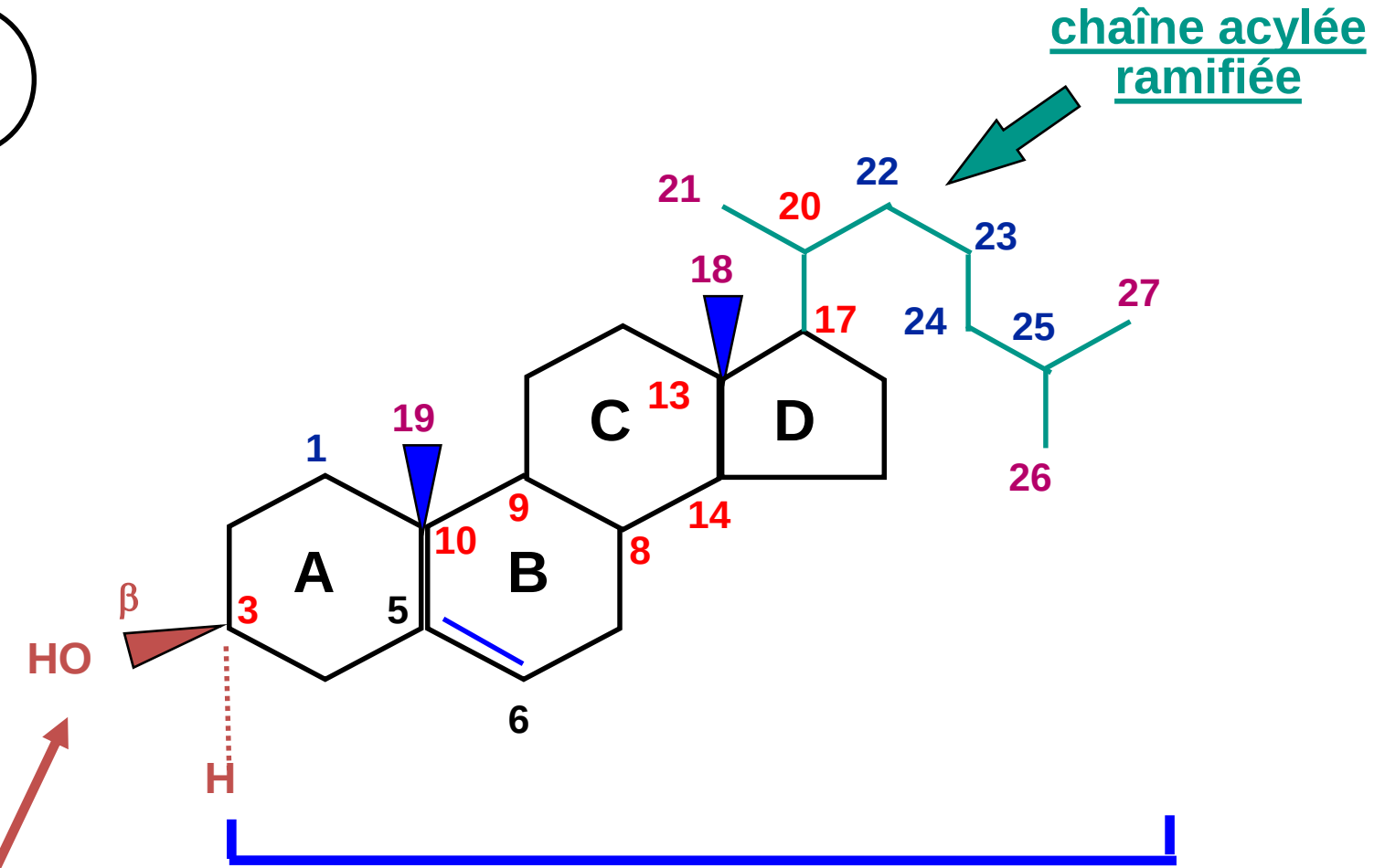
Vit D, K

Hormones stéroïdes et dérivés

Le cholestérol

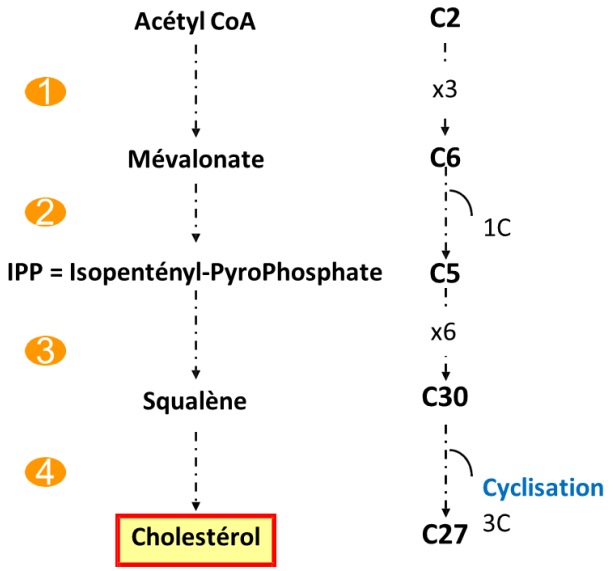


18,19... : CH_3

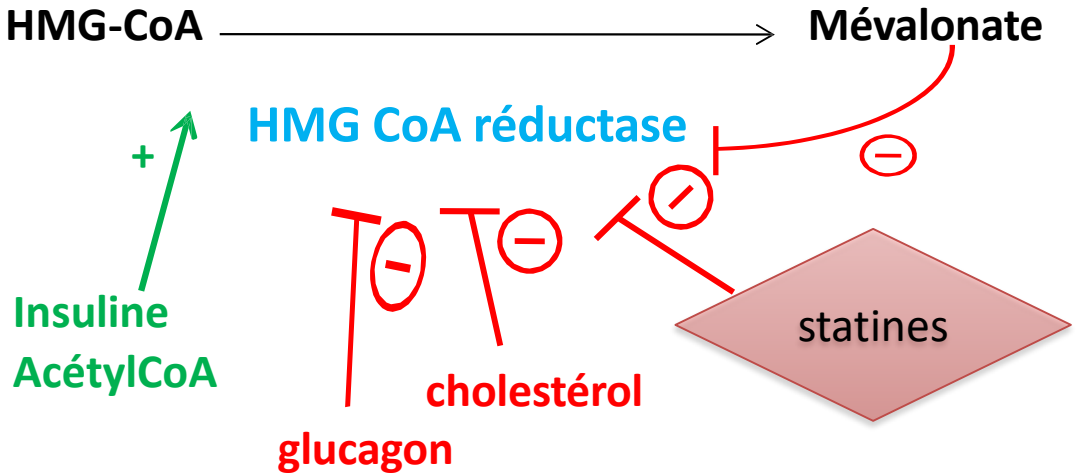


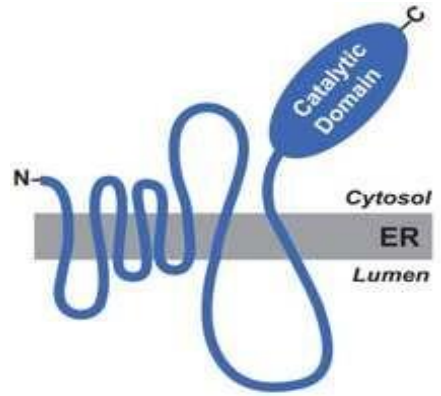
IV. Régulation de la biosynthèse du cholesterol

- 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

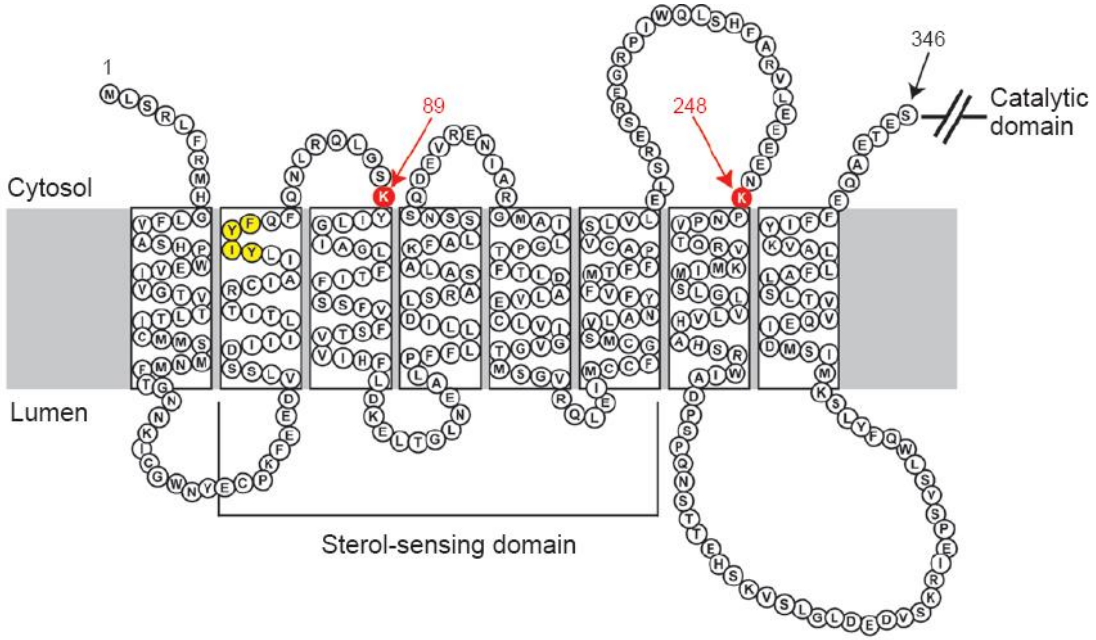




gp de la membrane du RE

Régulation de l'HMG CoA Réductase

1. Dégradation



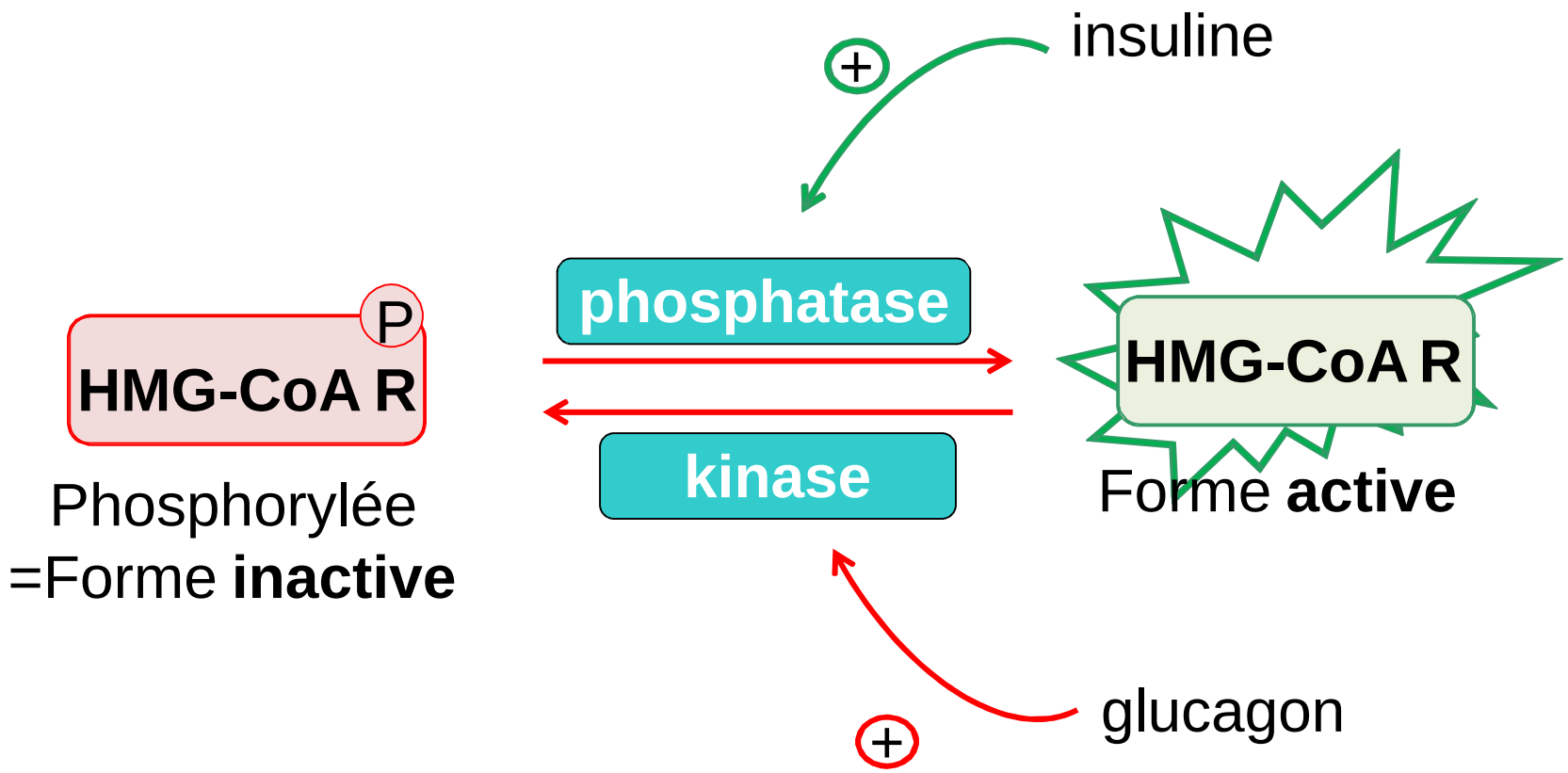
Dégradation de l'enzyme médiée par cholestérol, acides biliaires, mévalonate hélices 2 à 6 sensibles aux stérols

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

AA Rouge sterol regulating

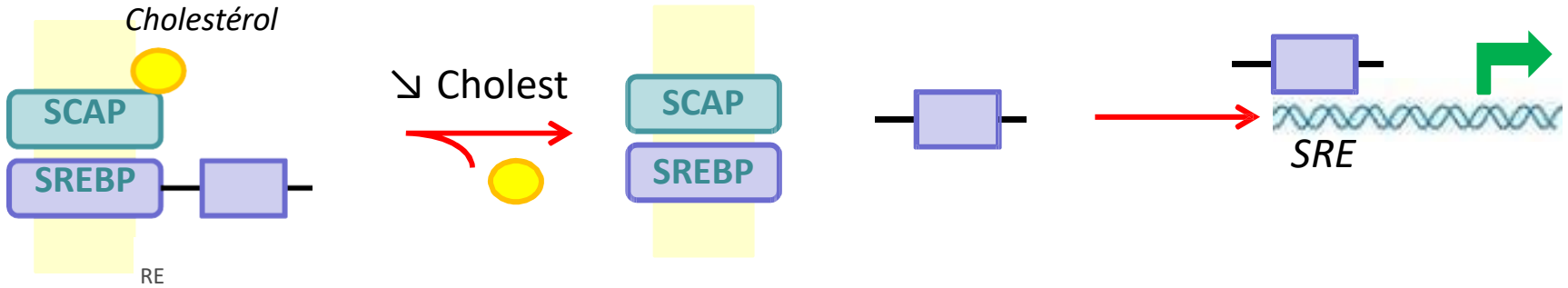
Régulation de l'HMG CoA Réductase

- **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

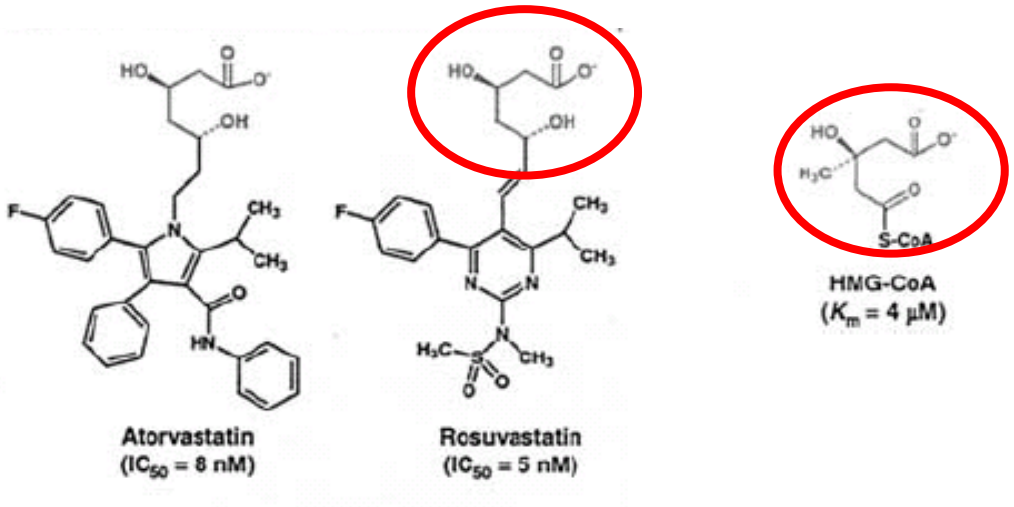
la ↘ du cholestérol **intra-cellulaire** entraîne :

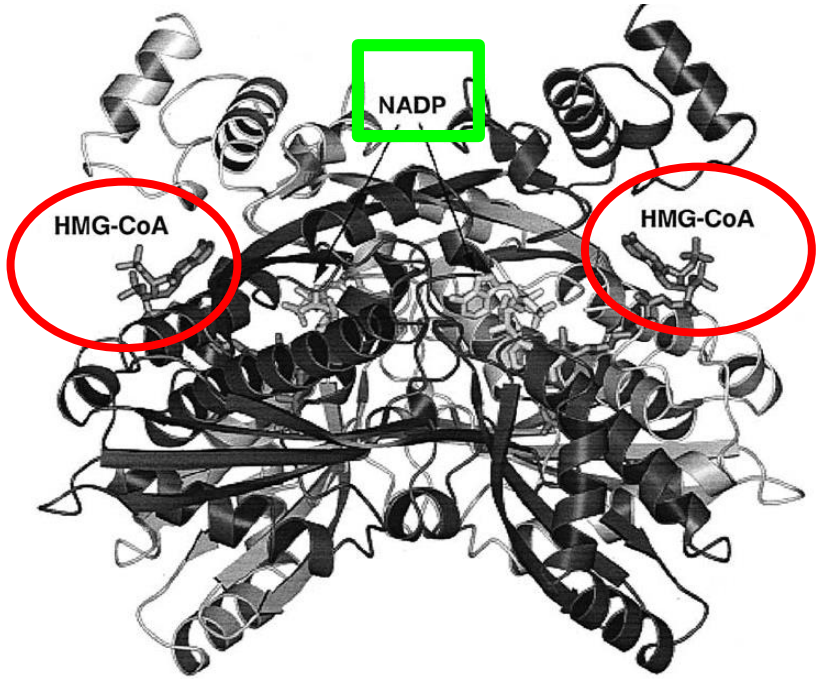
- ↗ Rc LDL
- ↗ HMG CoA synthase
- ↗ **HMG CoA Réductase**
- ↗ Farnésyl-PP synthase

Régulation de l'HMG CoA Réductase

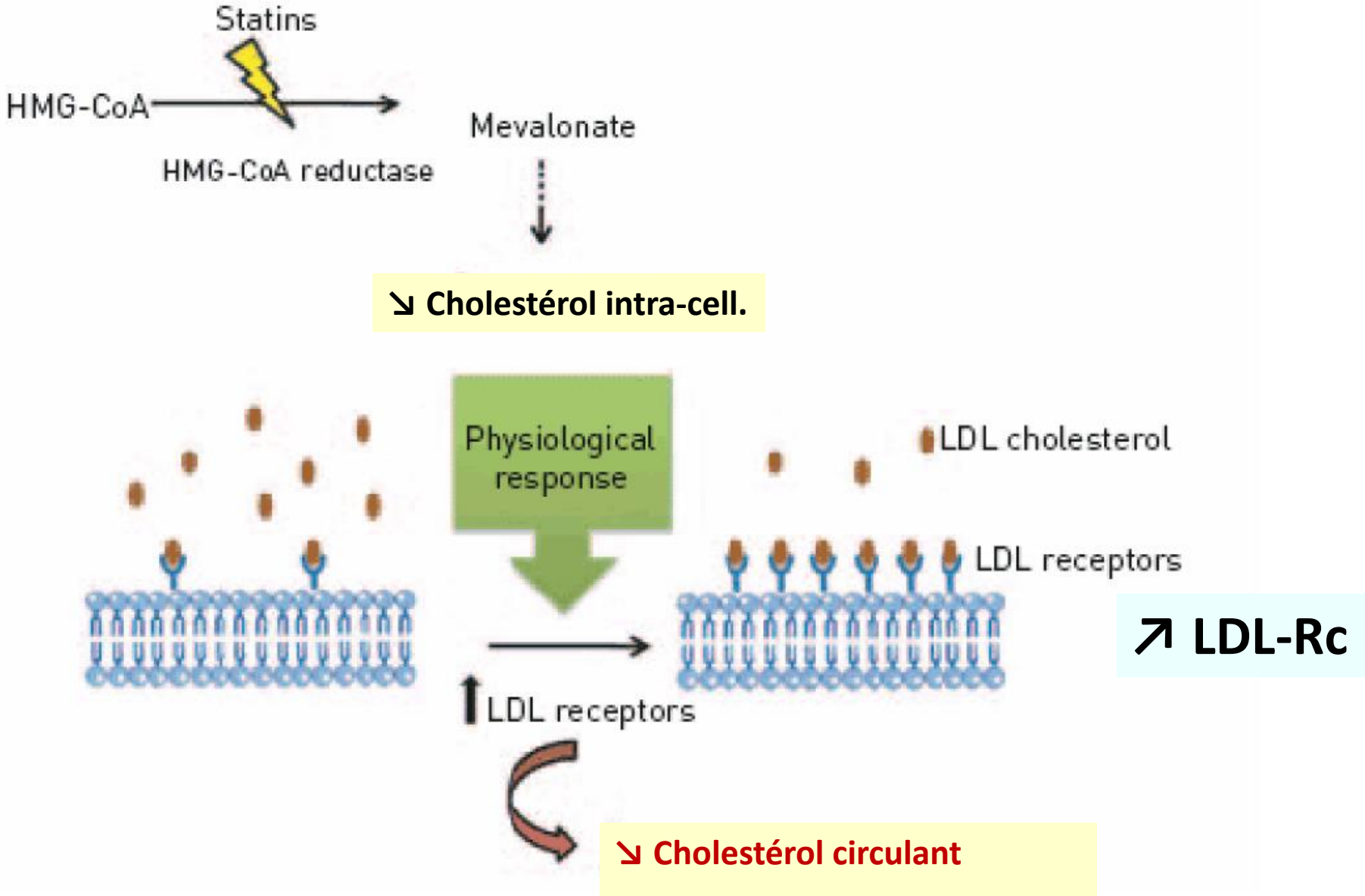
- **Cible Médicaments anti-cholestérol (statines)**

Analogues structuraux
par **Inhibition compétitive** de HMG CoA Réductase
Mais pas d'inhibition de la liaison NADPH

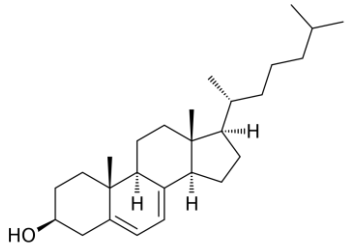




Statines : effet sur le LDL-Rc



V. Devenir du cholestérol



7-déhydrocholestérol

7-déhydrocholestérol réductase

Vitamine D

Cholestérol

Membranes biologiques

Sels biliaires

Esters de cholestérol

Hormones stéroïdes

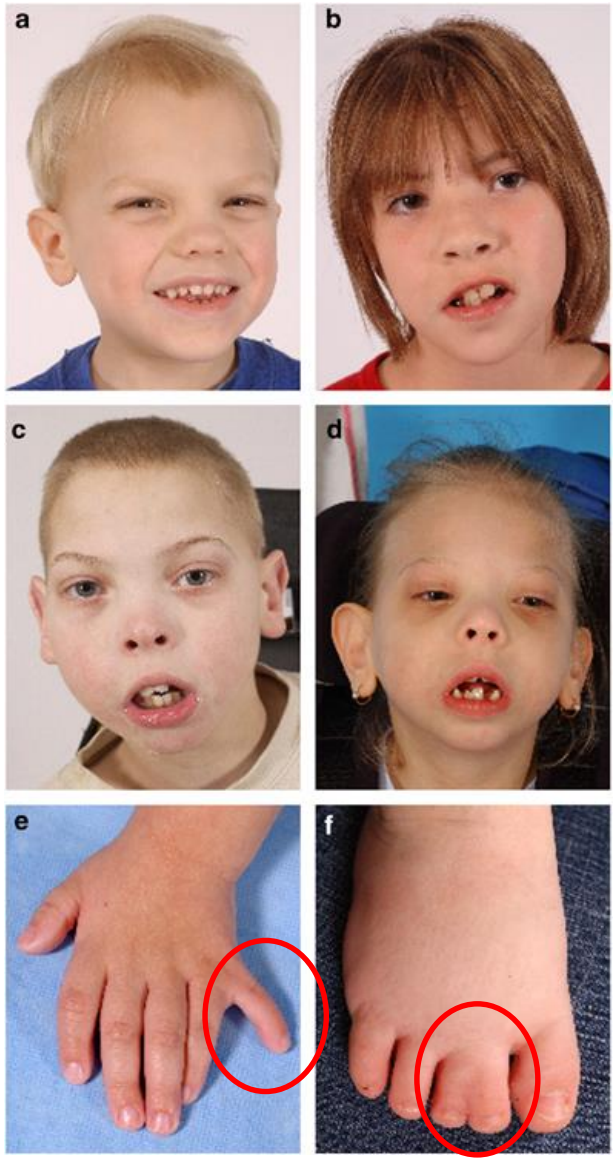
Le syndrome de Smith-Lemli-Opitz

- **Déficit en 7-déhydrocholestérol réductase**
- **7DHC plasmatiques ou tissulaires élevés**
- **1/20 000-1/40 000 Nné. Europe centrale et en Europe du Nord**
- **Transmission autosomique récessive**
- **Caractérisé par des anomalies congénitales multiples,**
  - **retard de croissance et un déficit intellectuel**
  - **troubles comportementaux + syndrome malformatif**

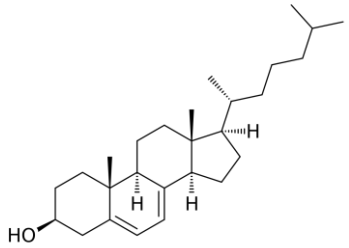
Anomalies cérébrales , une ptose palpébrale, une racine du nez courte et élargie, des narines antéversées (90%), et des anomalies craniofaciales courantes. Occasionnellement/ cataracte, strabisme et un nystagmus, fente labio-palatine (1/3 des patients), une photosensibilité, une rhizomélie, une polydactylie postaxiale et un pouce court...

Garçons, des anomalies génitales (micropenis, hypospade) observées dans 70% des cas.

Anomalies cardiovasculaires, anomalies gastro-intestinales.



V. Devenir du cholestérol



7-déhydrocholestérol

7-déhydrocholestérol réductase

Vitamine D

Cholestérol

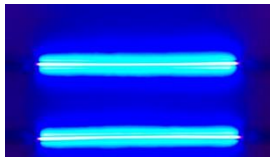
Membranes biologiques

Sels biliaires

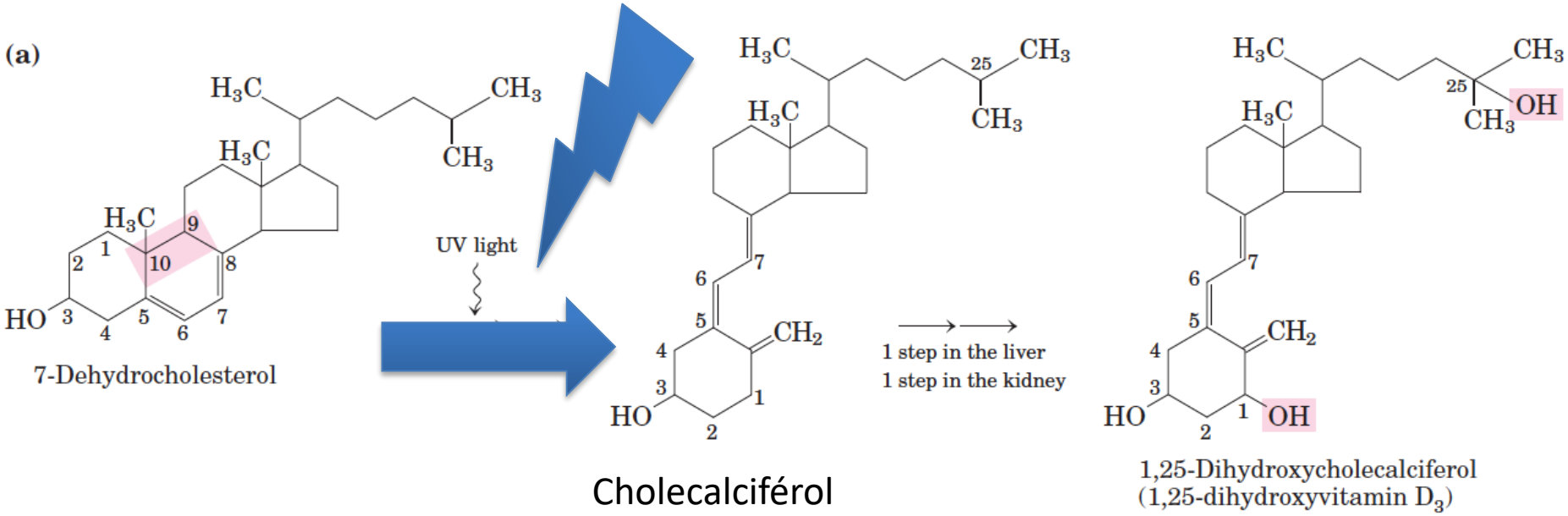
Esters de cholestérol

Hormones stéroïdes

1. Synthèse de la vitamine D



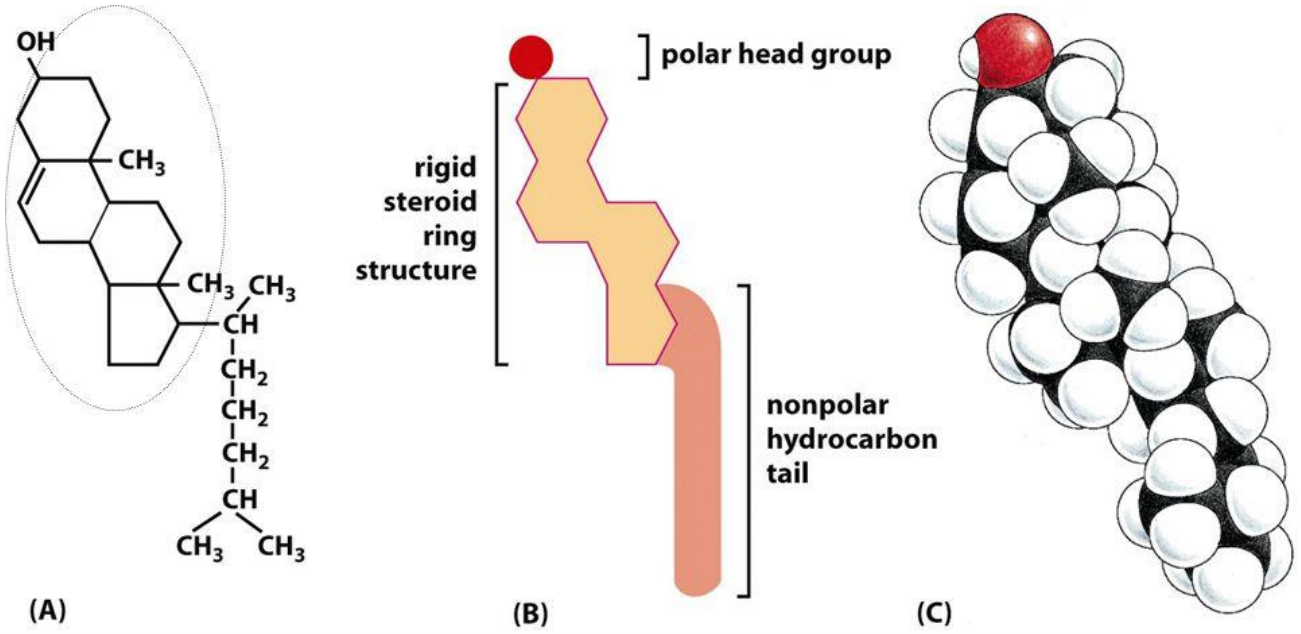
UV

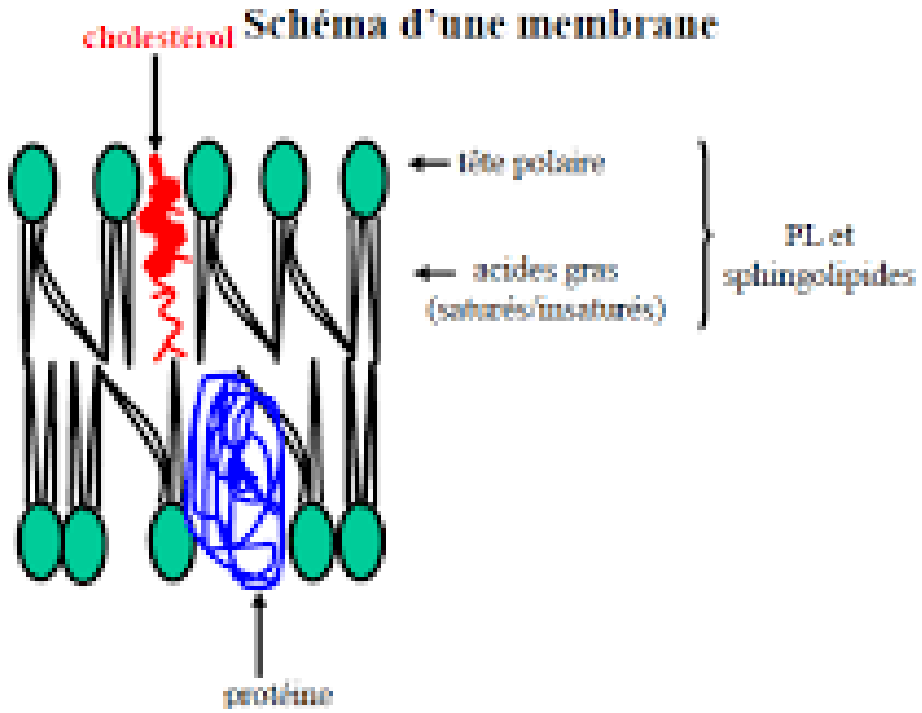


→ Vitamine liposoluble impliquée dans la minéralisation osseuse

2. Devenir dans les membranes

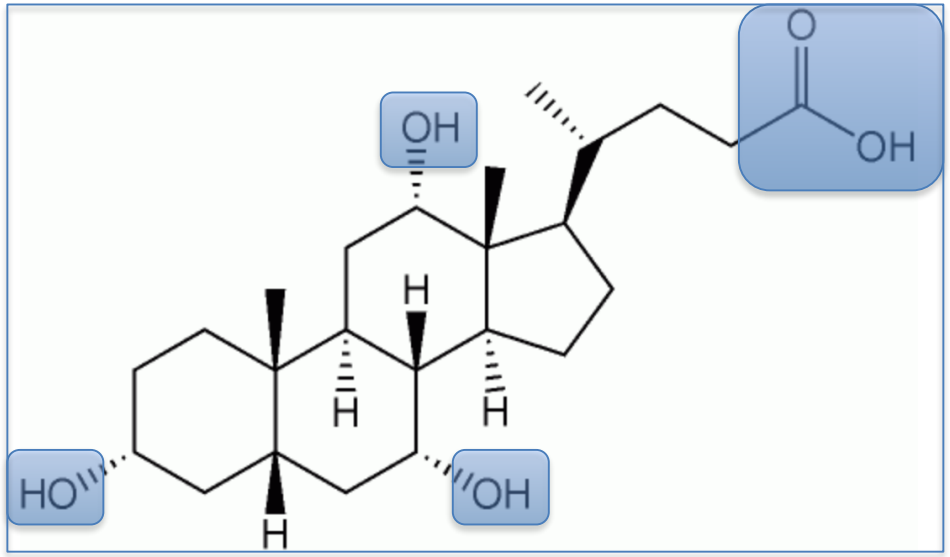
- Rôle dans la fluidité de la membrane
- Raft lipidique





3. Les 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



Acide Cholique

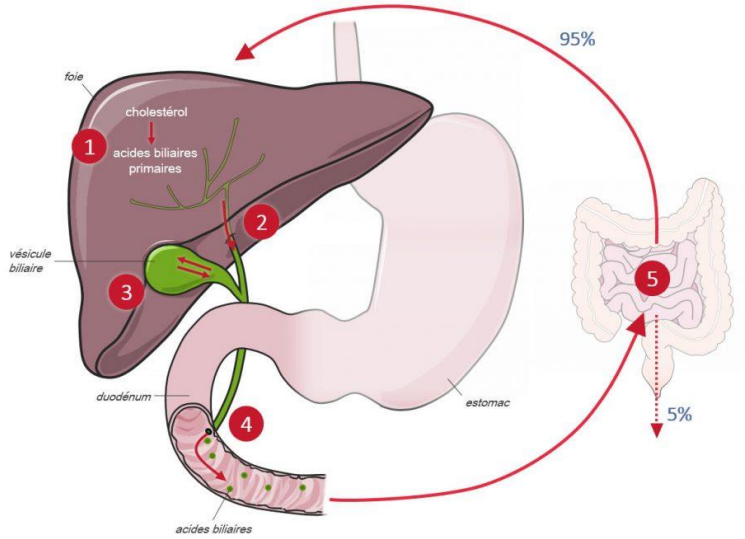
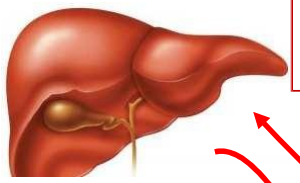


Schéma général

Synthèse cholest et
Sels biliaires

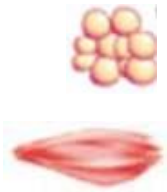


FOIE

Cycle entéro-hépatique
6 à 10 x /j
(cholestérol et sels biliaires)

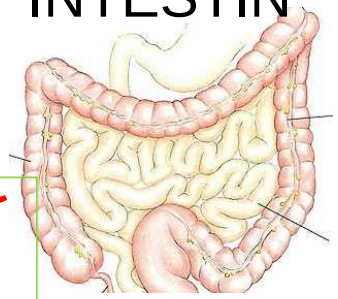
Elimination
cholest et SB

T. PERIPH



- Récupération du cholest des lipoprotéines
- Synthèse des horm stéroïdes
- Transport inverse

INTESTIN



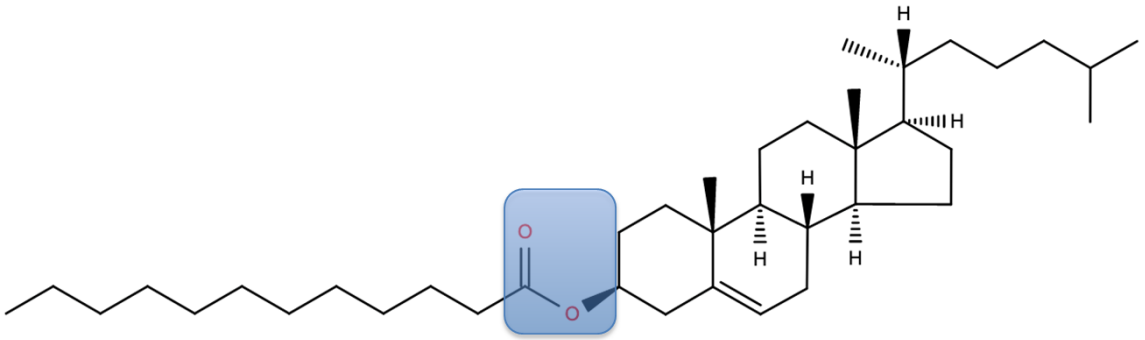
- Absorption cholestérol alimentaire et des sels biliaires
- Synthèse endogène

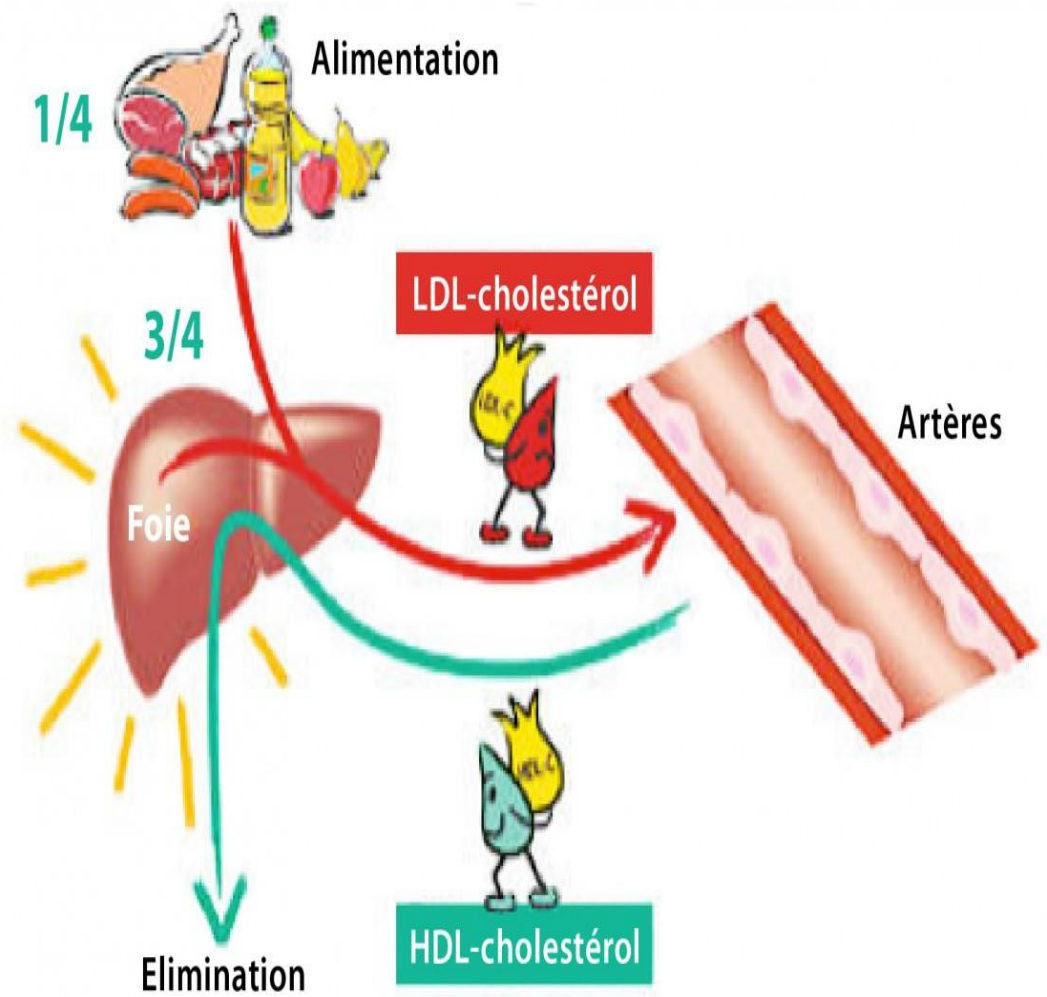
Elimination

Très faible partie est éliminée (0,5 à 1g/j) et compensée par la synthèse

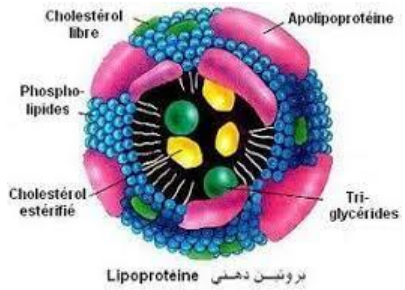
4. Ester de Cholestérol

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





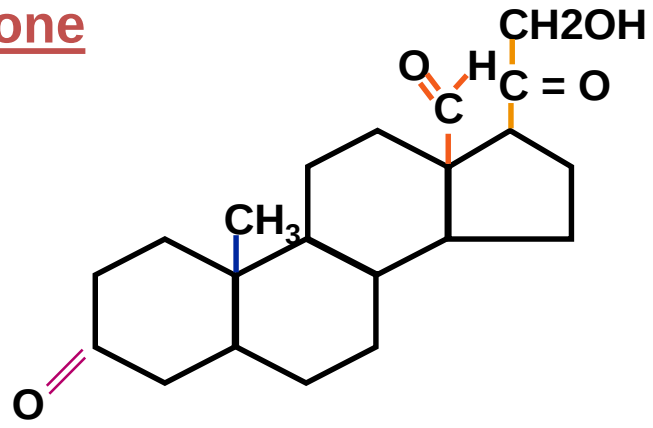
Transport du cholestérol dans les lipoprotéines (cf transport des lipides).



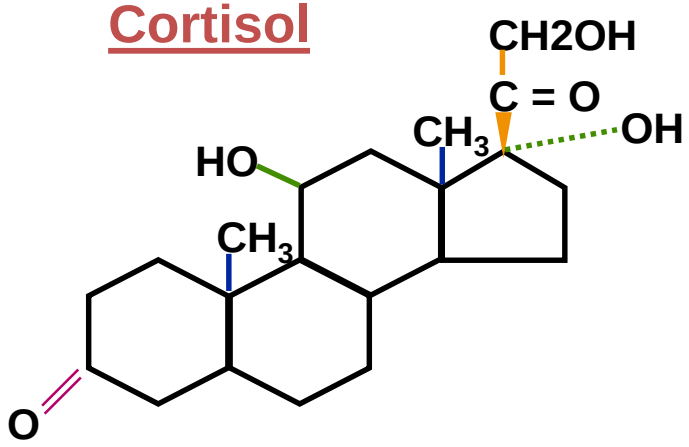
5. Hormones stéroïdiennes

cortico-surrénales

Aldostérone

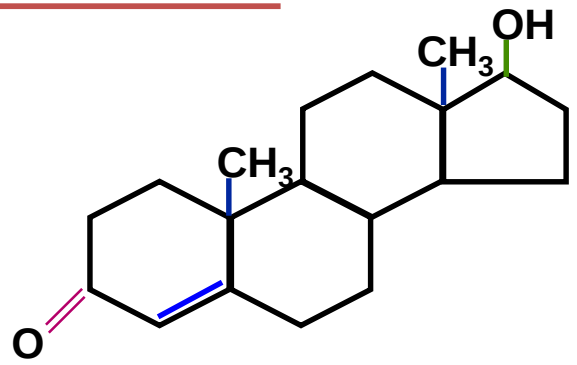


Cortisol



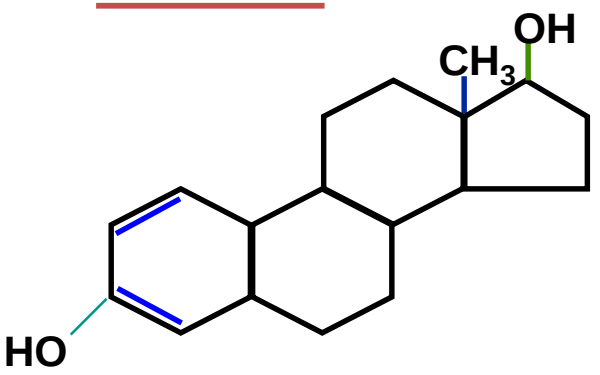
testicules

Testostérone



ovaires, placenta

Estradiol



Take Home Messages

- L'intestin et le foie sont particulièrement impliqués dans le métabolisme du cholestérol
- La biosynthèse du cholestérol implique plusieurs étapes successives depuis l'acétyl-CoA (précurseur) au cholestérol (C27), en passant par le squalène (C30)
- La régulation de la biosynthèse fait intervenir l'HMG-CoA- réductase (cible ttt)
- La transformation du cholestérol en sels biliaires est le seul moyen d'éliminer du cholestérol
- Rôle dans la structure membranaire , composant des lipoprotéines
- Précurseur de la vitamine D , des hormones stéroïdes