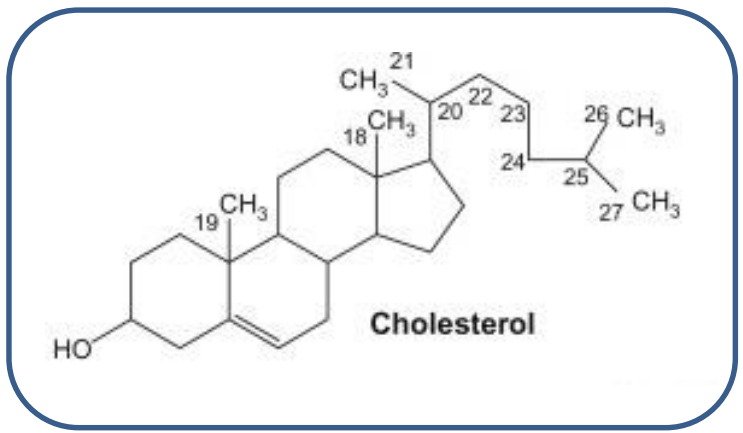




Le métabolisme du cholestérol

Dr. Florence Roucher-Boulez



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

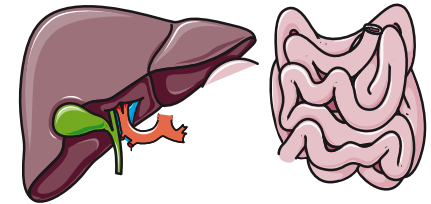
I. Introduction

- **Appartient au groupe des lipides**
- **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** par synthèse cellulaire : foie +++ 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

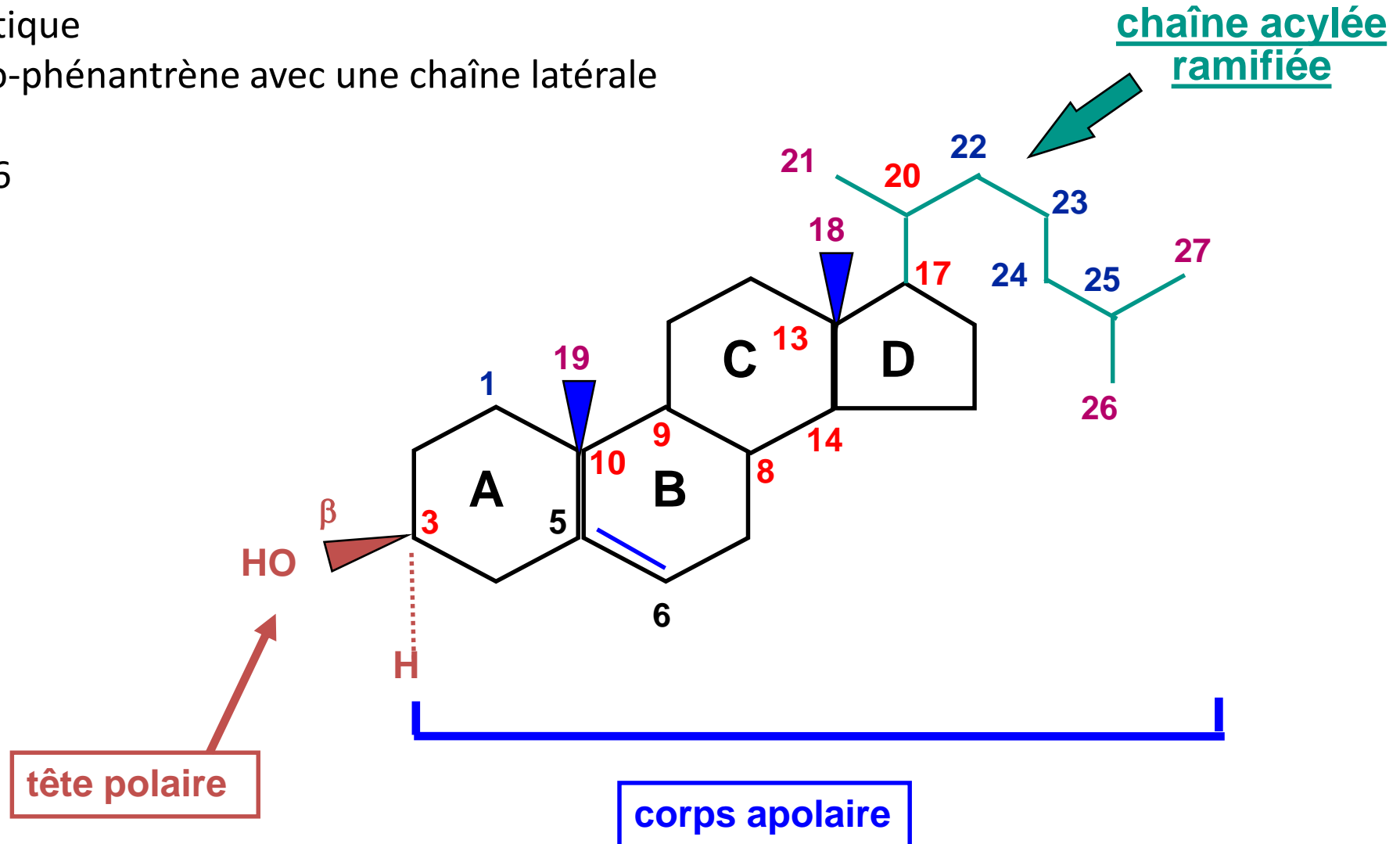
27C

Molécule amphiphatique

noyau cyclo-pentano-phénantrène avec une chaîne latérale

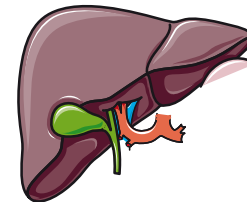
Fonction OH en 3

Double liaison en 5-6

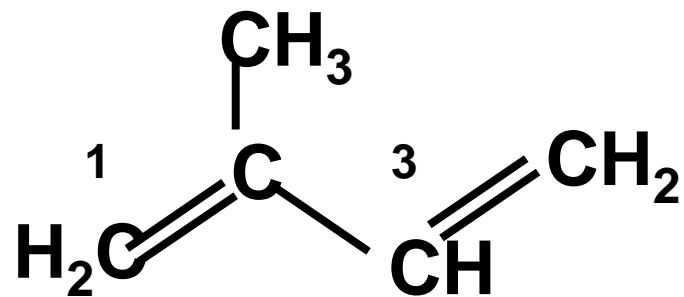


III. Biosynthèse du cholestérol

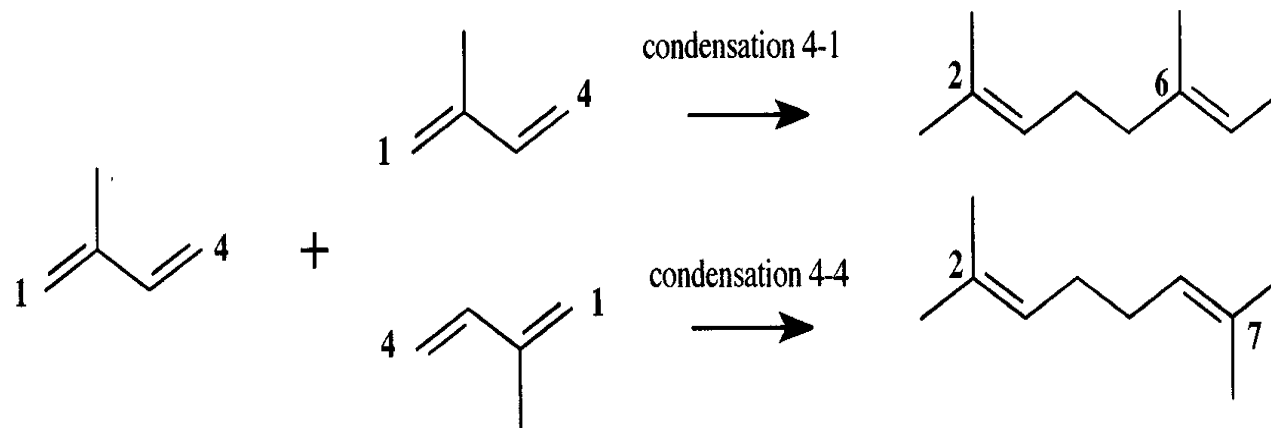
- Endogène par synthèse cellulaire : foie +++ et muqueuse intestinale
- Lieu synthèse : cytosol (et RE)
- Lipides polyisopréniques - Familles des stérols et stéroïdes



- Précurseurs des isoprènes est l'acétyl-CoA

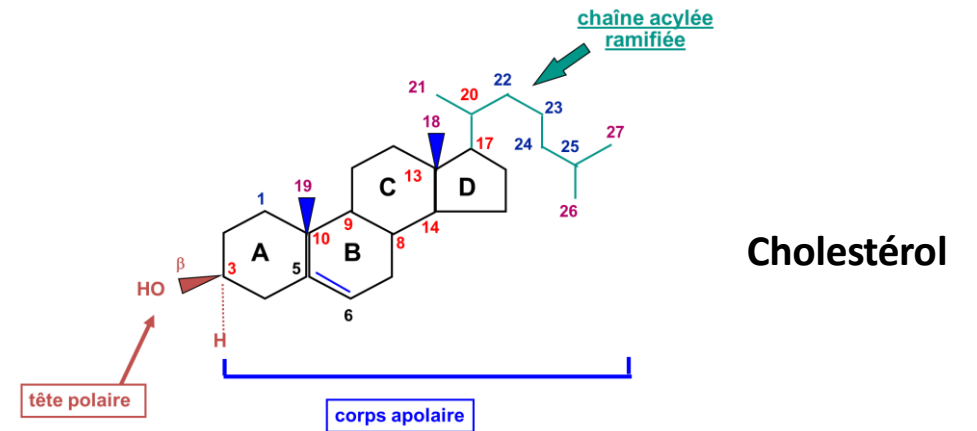
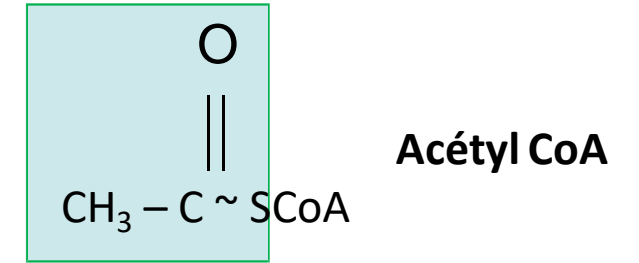
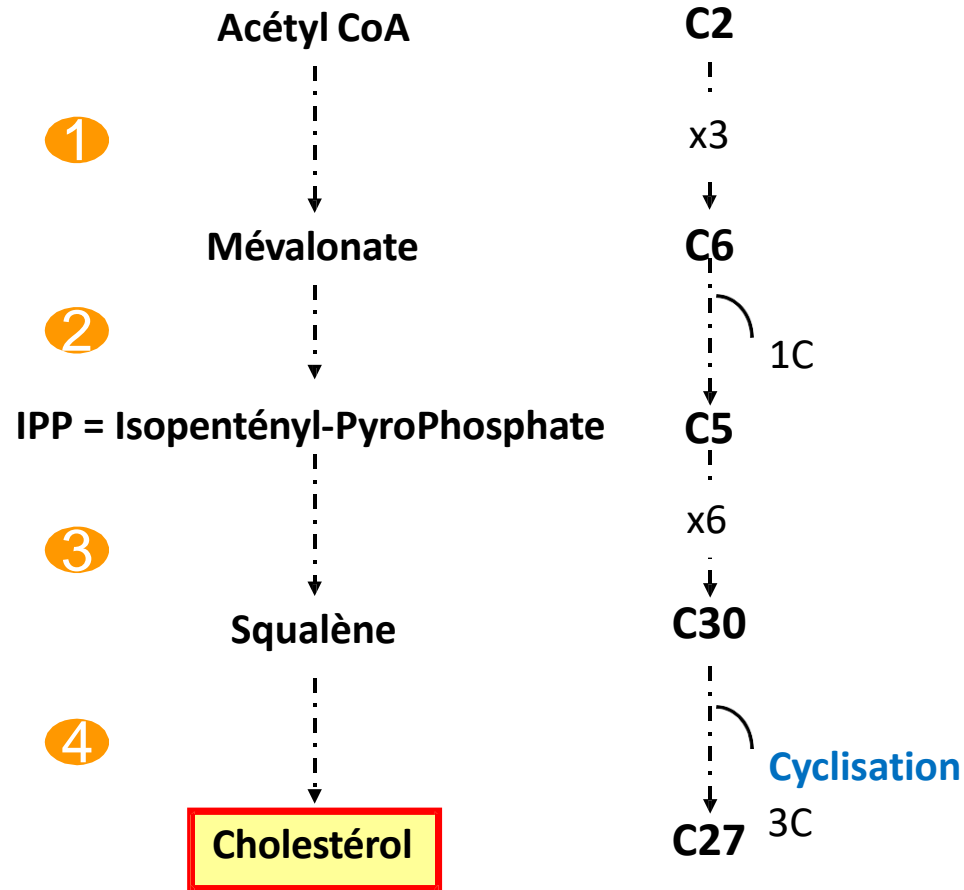


2-méthyl-1,3 butadiène



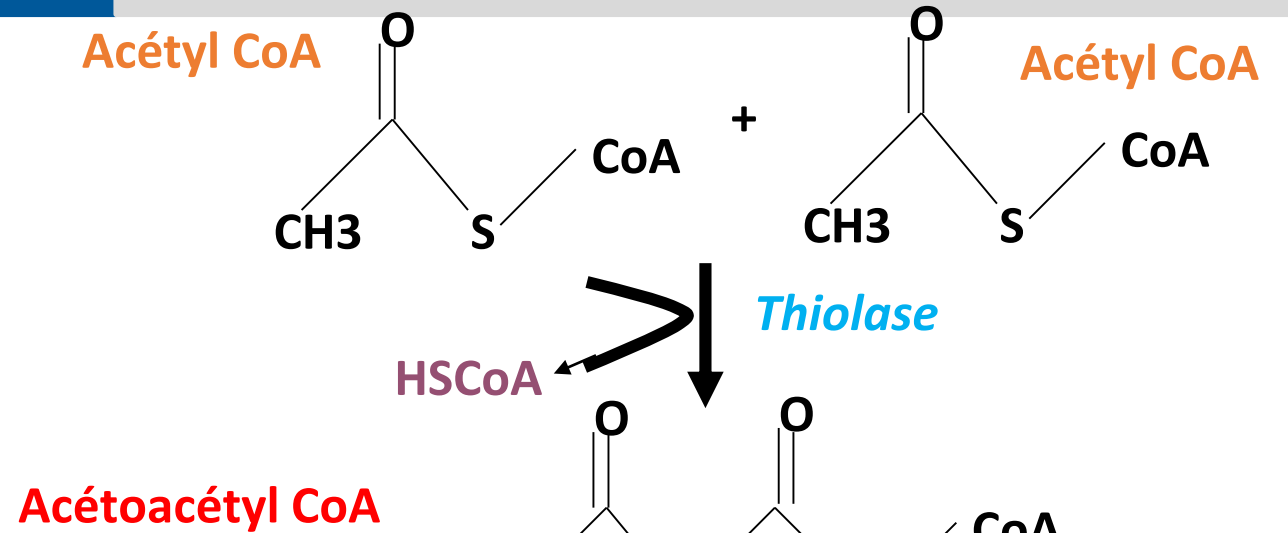
Unité isoprénique : 5 atomes de C, 2 dl (diénique), 1 CH₃

4 grandes étapes

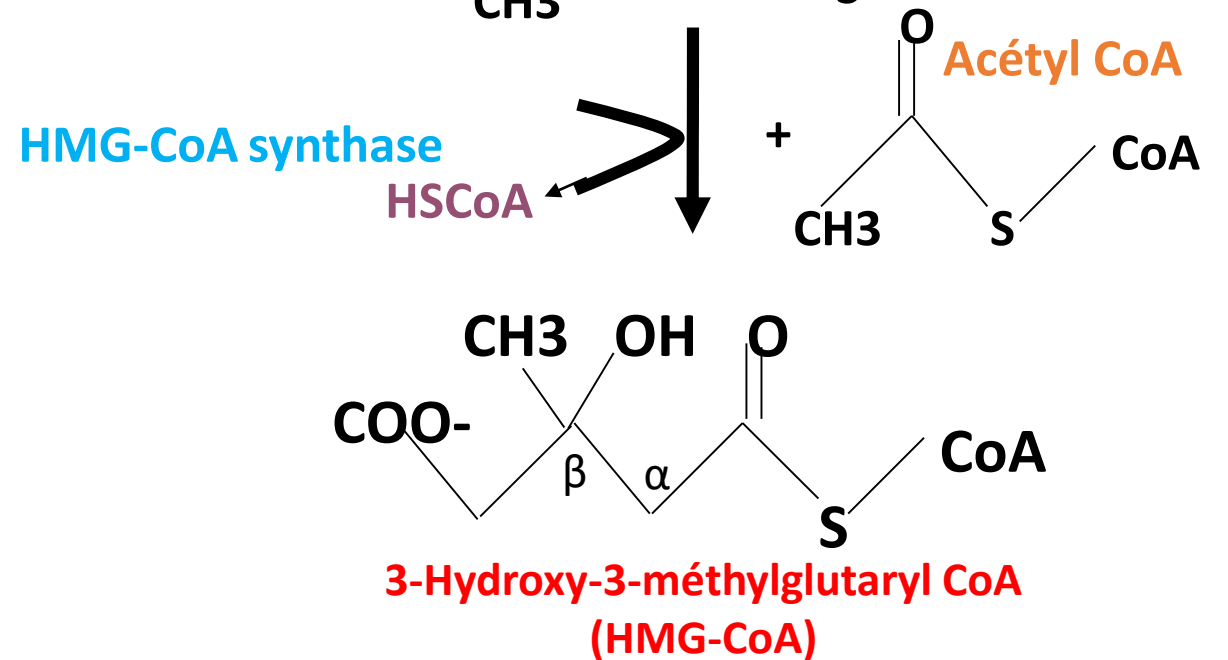


Etape 1: formation du mévalonate

1 Condensation de 2 molécules d'acétyl-CoA

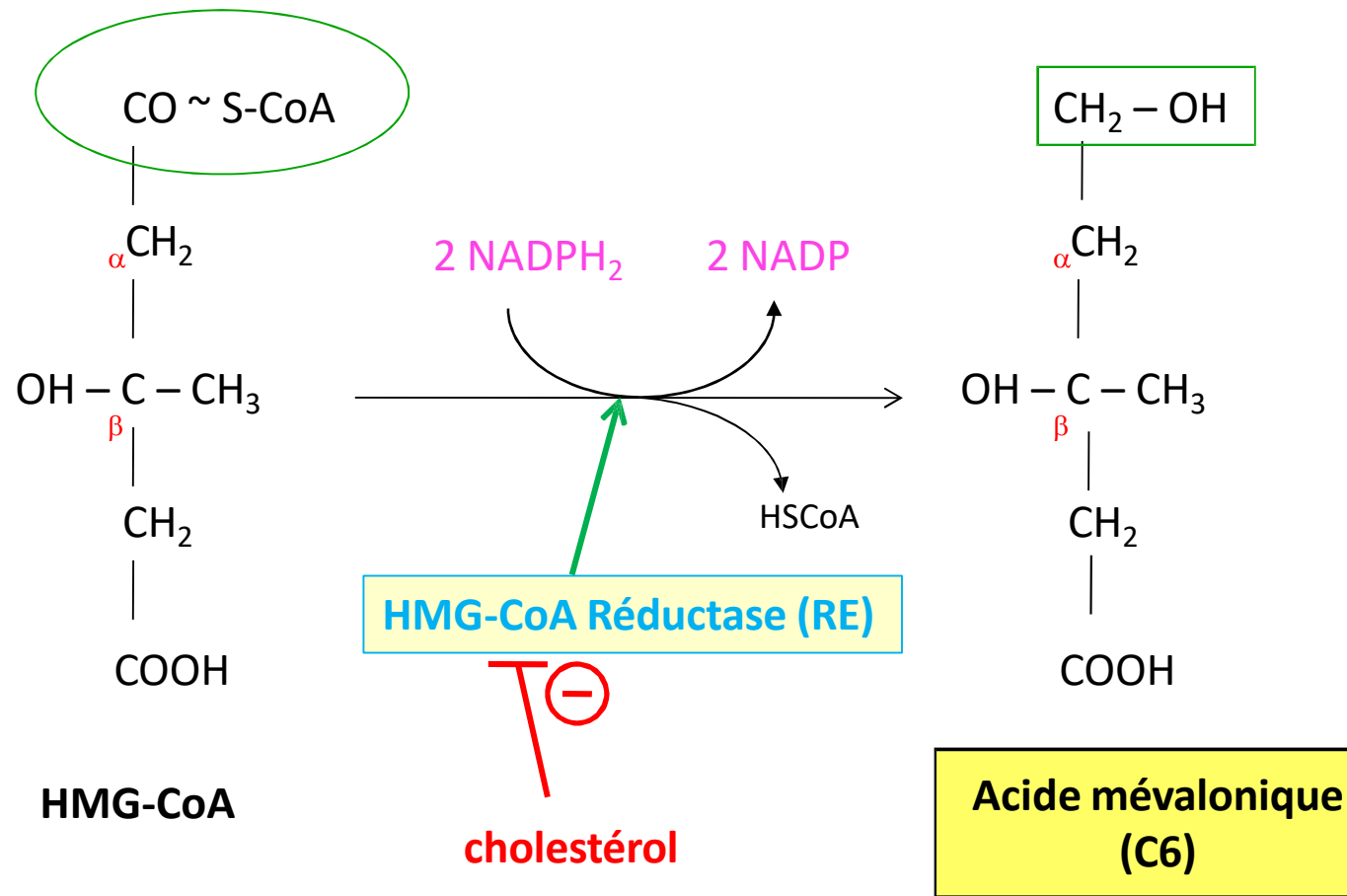


2 Condensation d'une 3^{ème} molécule d'acétyl-CoA



-> β hydroxy – β méthyl – glutaryl - CoA

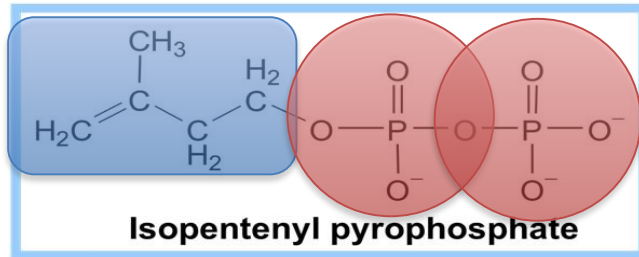
Etape 1: formation du mévalonate



étape-clé de la formation du cholestérol

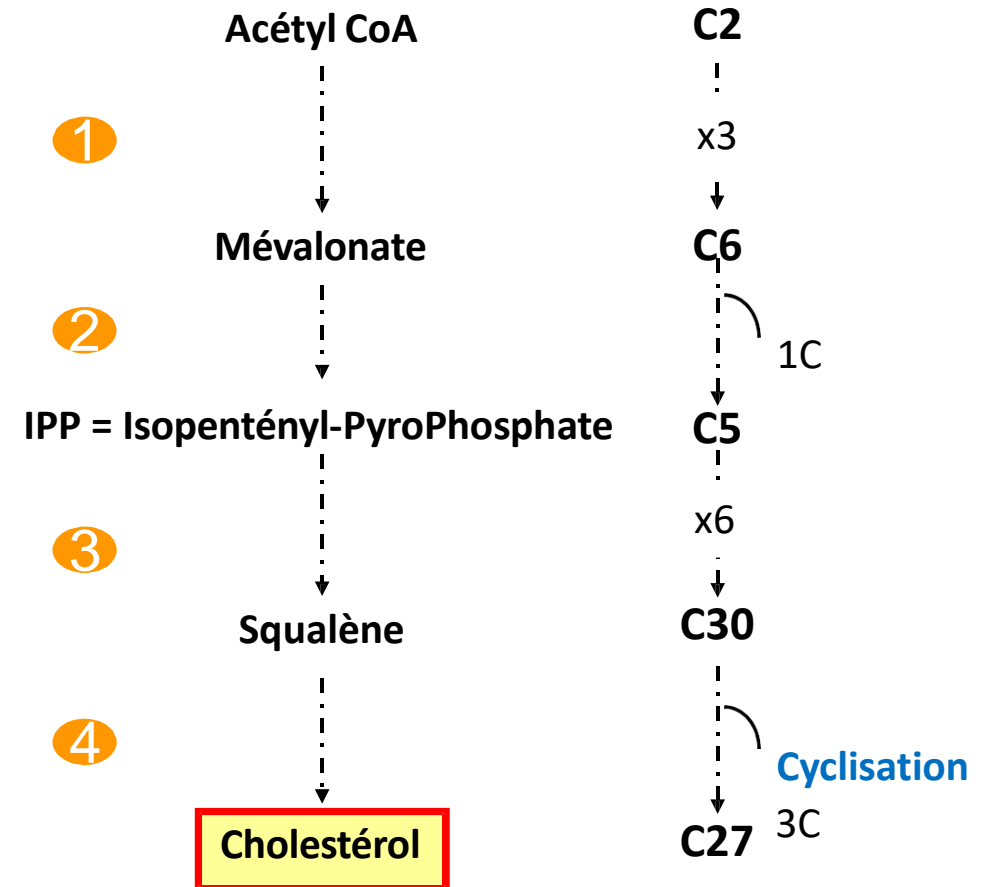
4 grandes étapes

2. Formation d'isoprène activé

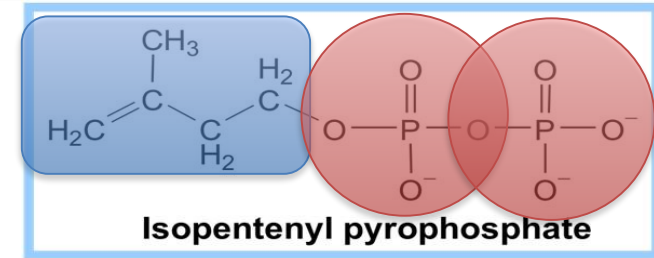
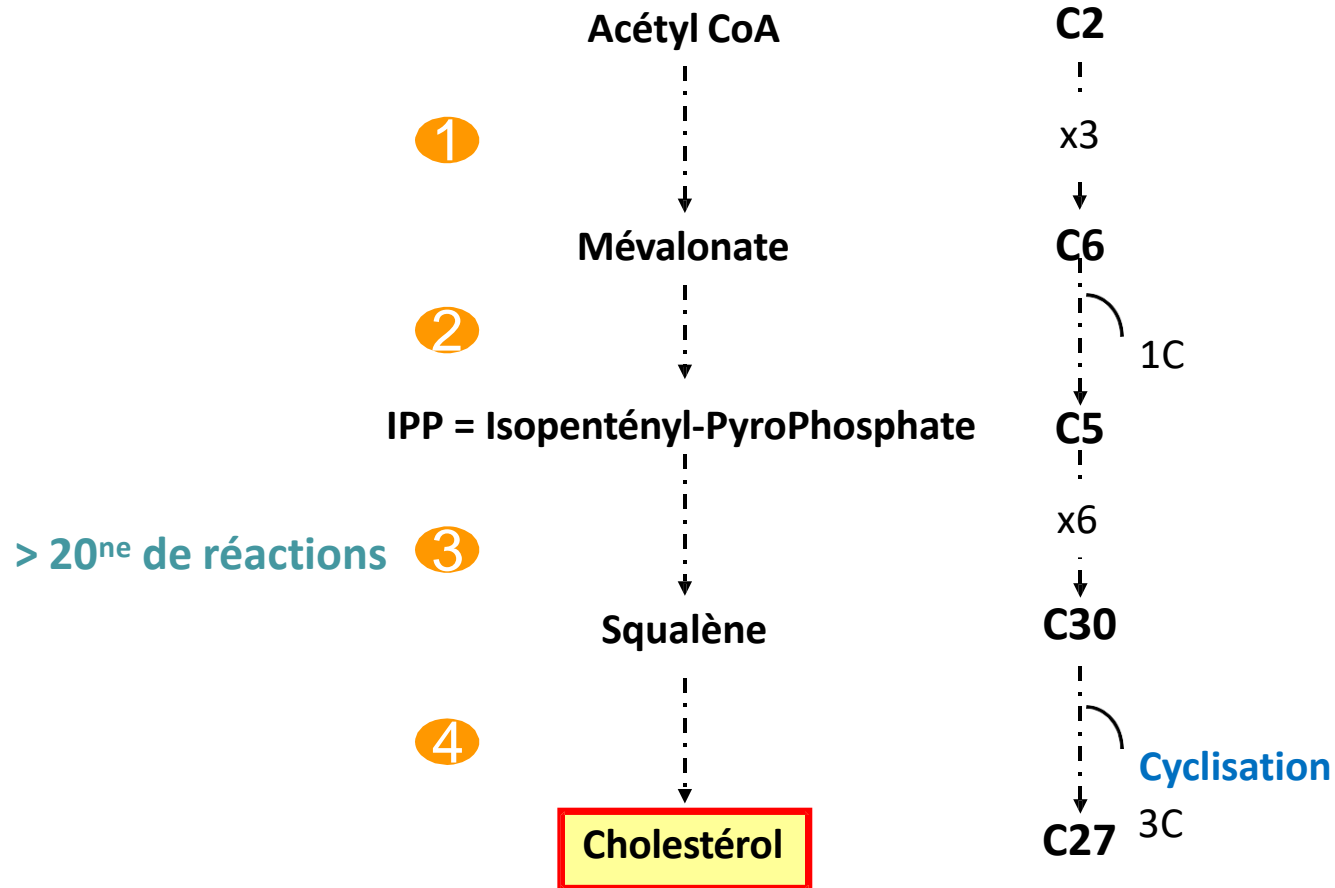


- > 20^{ne} de réactions

3 ATP

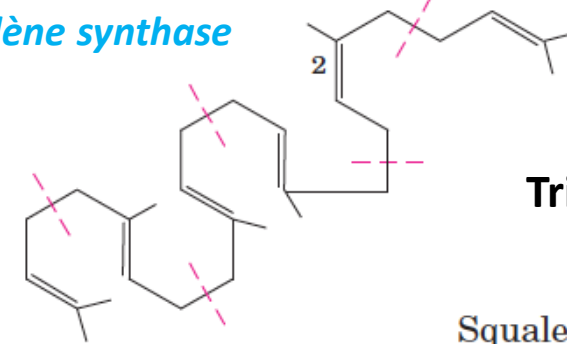


4 grandes étapes

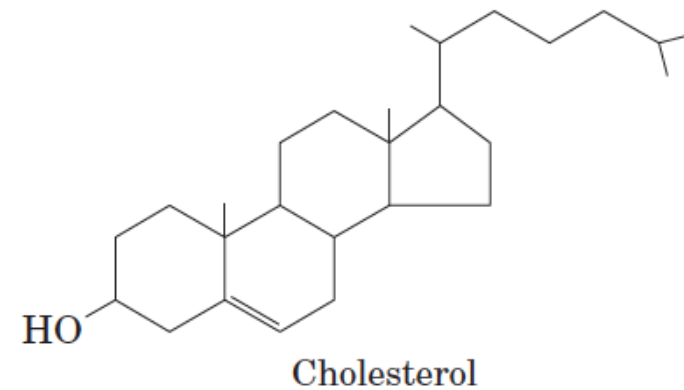


3 Condensation de 6 isoprènes activés $NADPH_2$

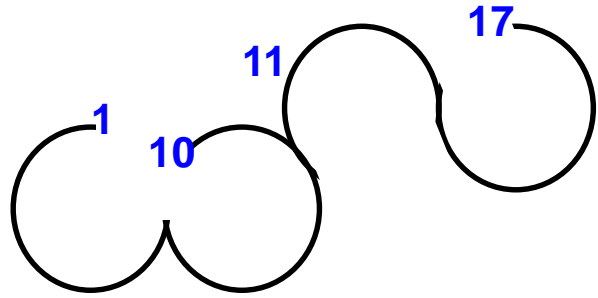
Squalène synthase



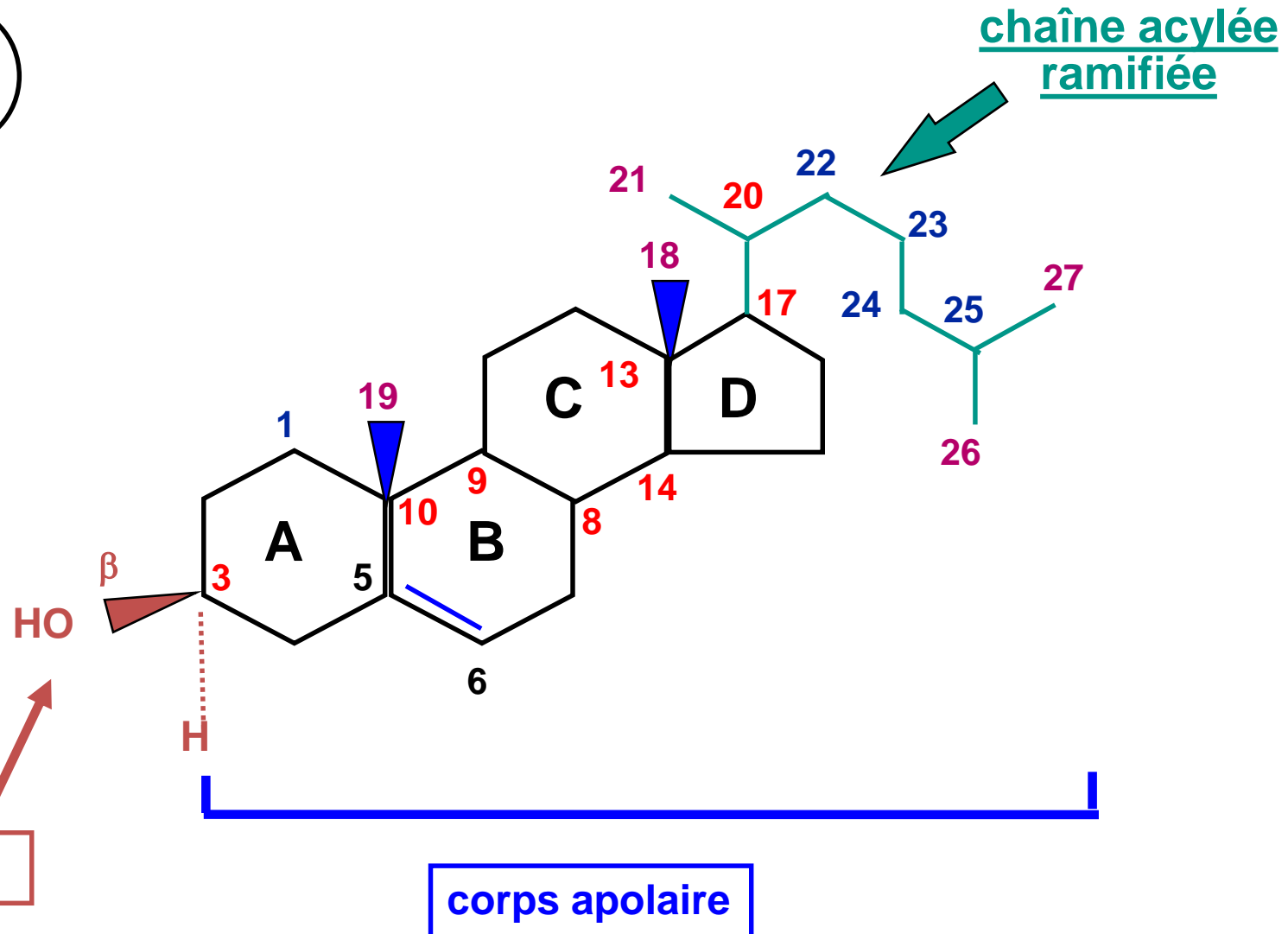
Cyclisation **4** $NADPH_2$



Le cholestérol

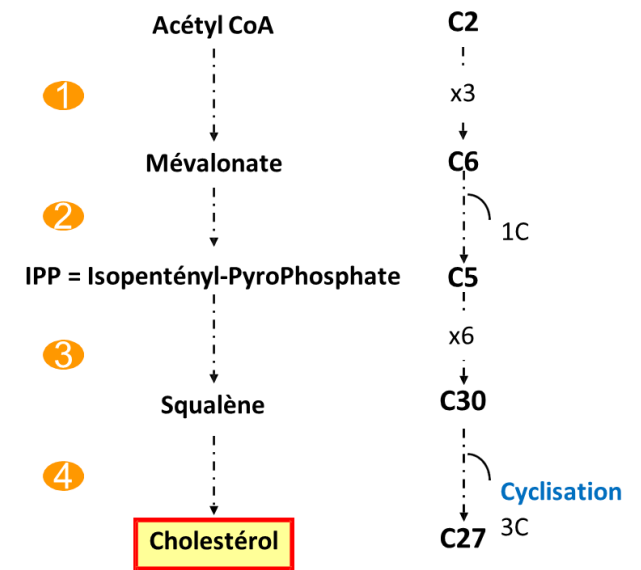


18,19... : CH₃

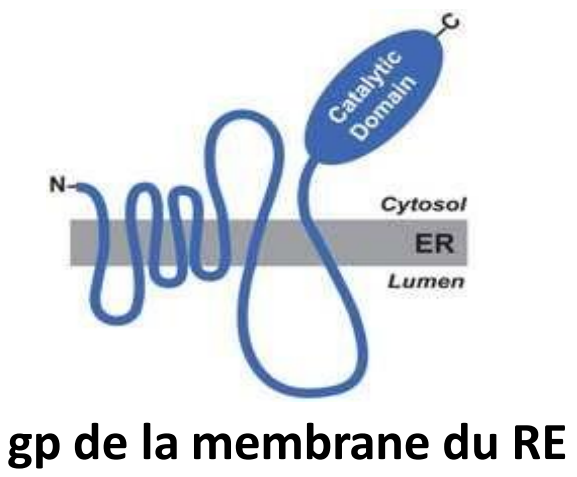
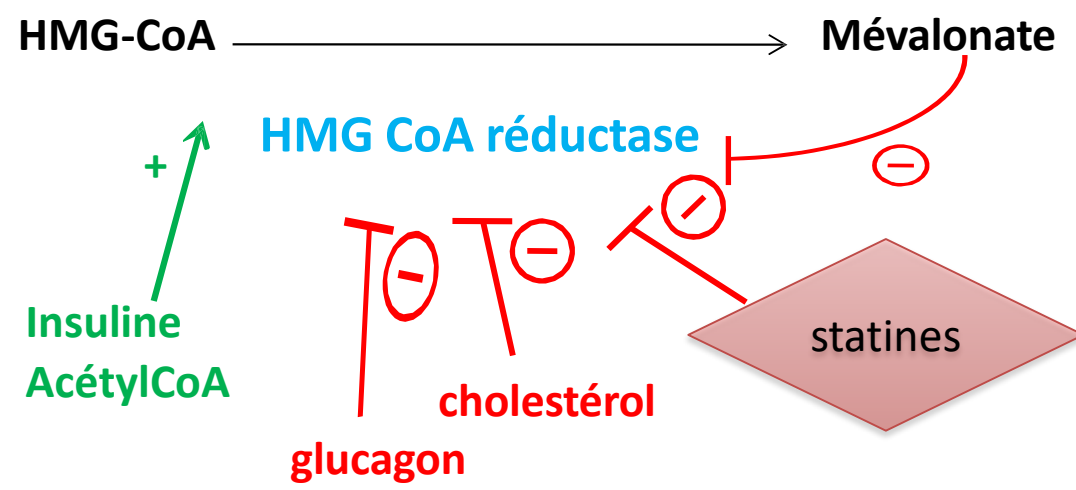


IV. Régulation de la biosynthèse du cholestérol

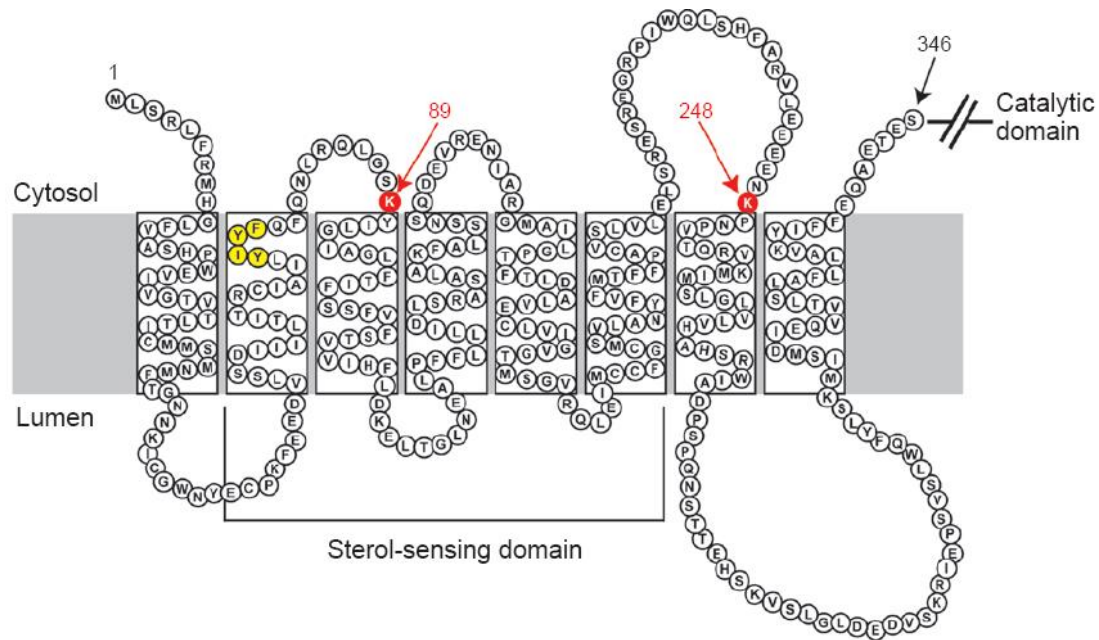
- But : ne produire que le complément nécessaire au cholestérol exogène
- Régulation de l'HMG CoA Réductase
- Régulation à court terme et à long terme



Étape limitante



1. Dégradation

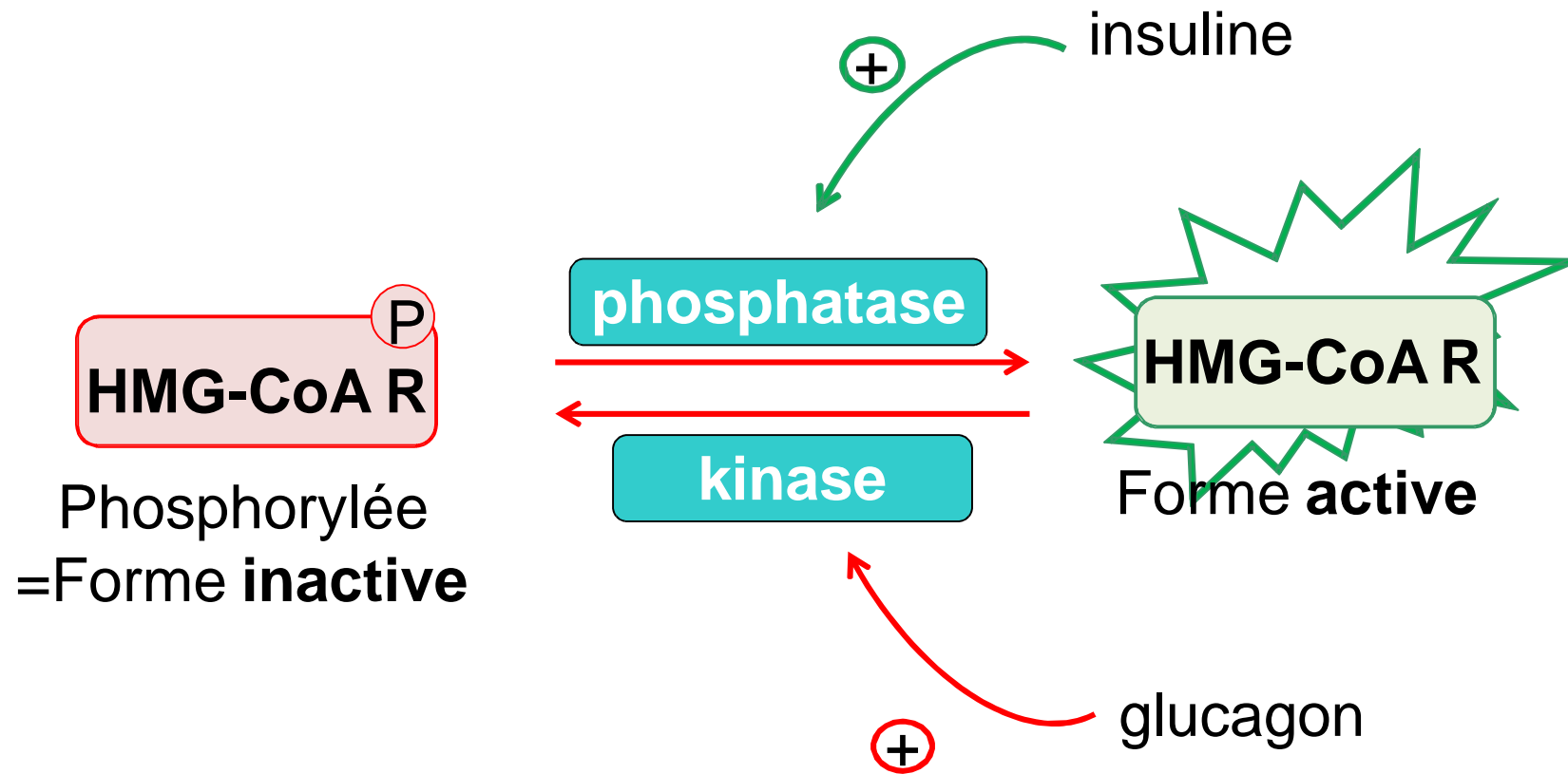


Dégradation de l'enzyme médiée par cholestérol, acides biliaires, mévalonate
hélices 2 à 6 sensibles aux stérols

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

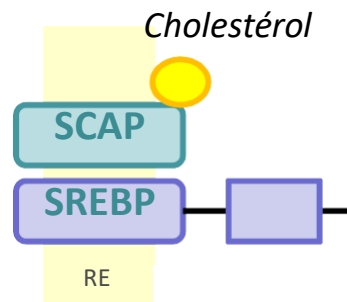
AA Rouge sterol regulating

- 2. Cycle de phosphorylation – déphosphorylation

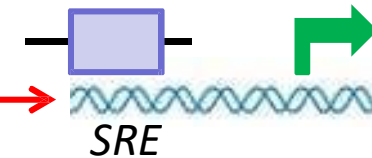


• 3. Régulation génique à long terme

Mécanisme de régulation **transcriptionnelle** : par le niveau de cholestérol intracellulaire



Transcription gènes cibles

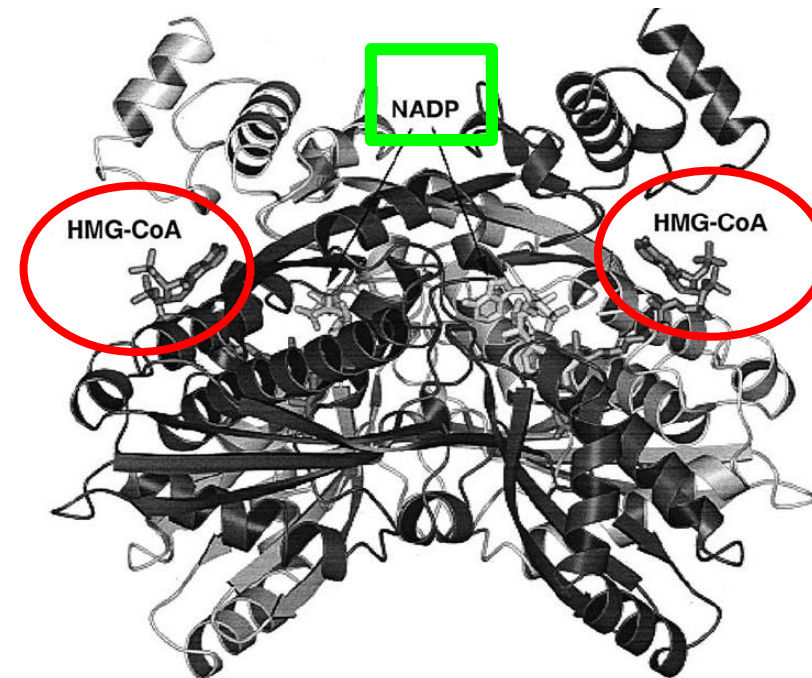
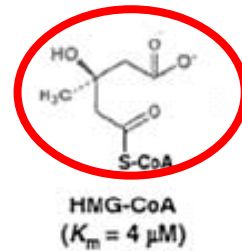
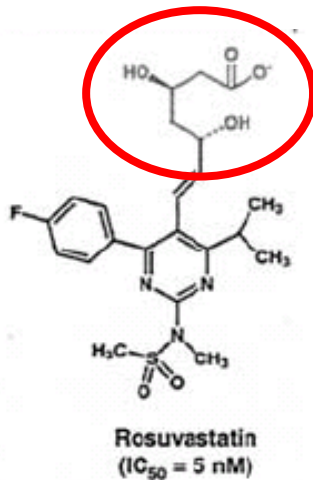
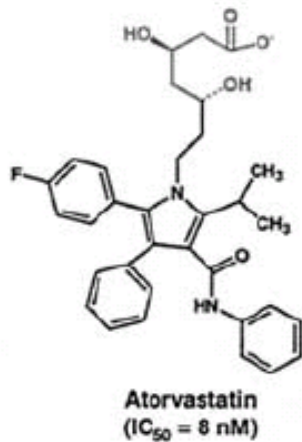


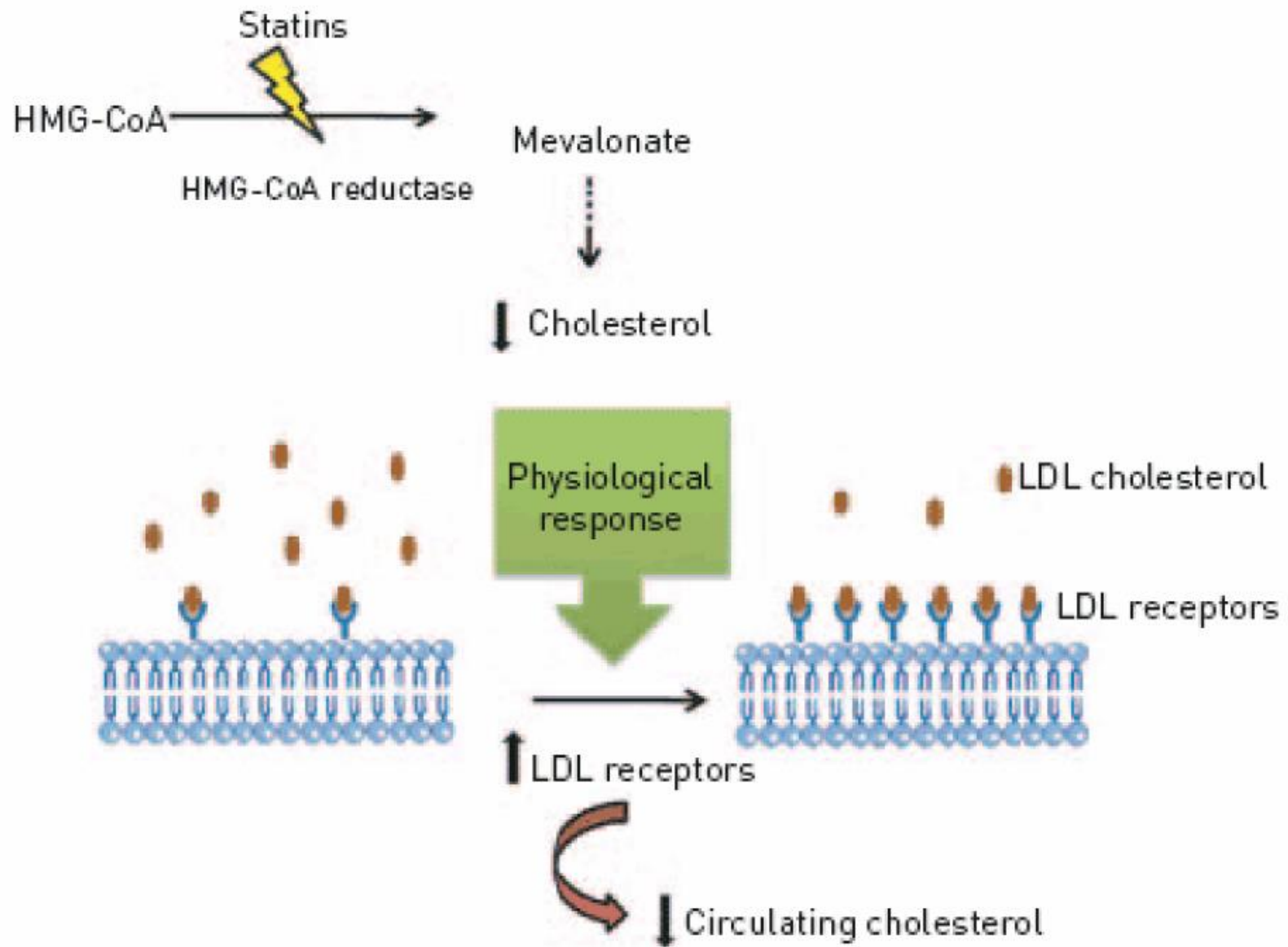
Sterol Response Element Binding Protein

SCAP : SREBP Cleavage activating protein

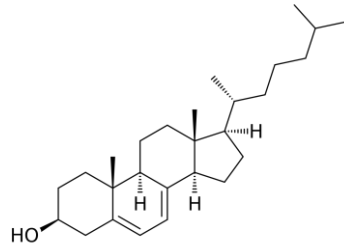
- **Cible Médicaments anti-cholestérol (statines)**

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





V. Devenir du cholestérol



7-déhydrocholestérol

Vitamine D

Cholestérol

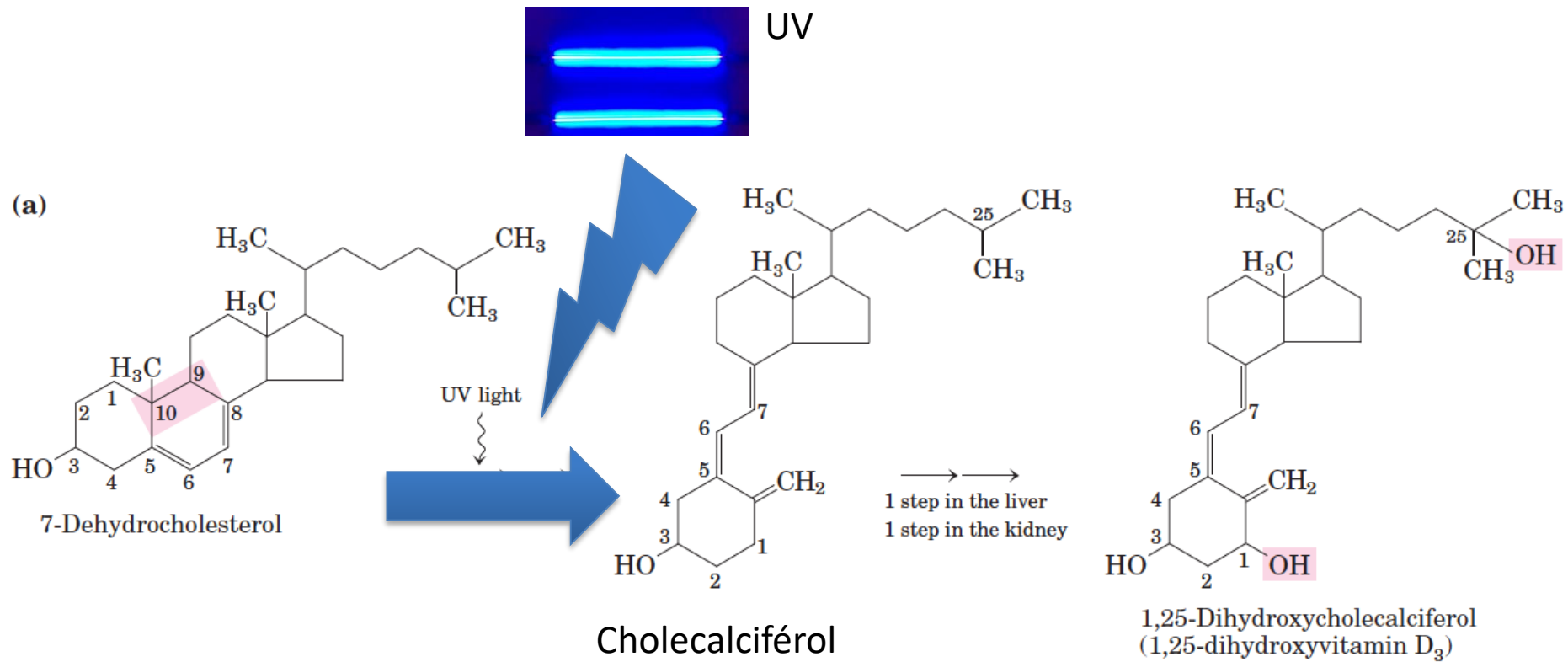
Membranes biologiques

Sels biliaires

Esters de cholestérol

Hormones stéroïdes

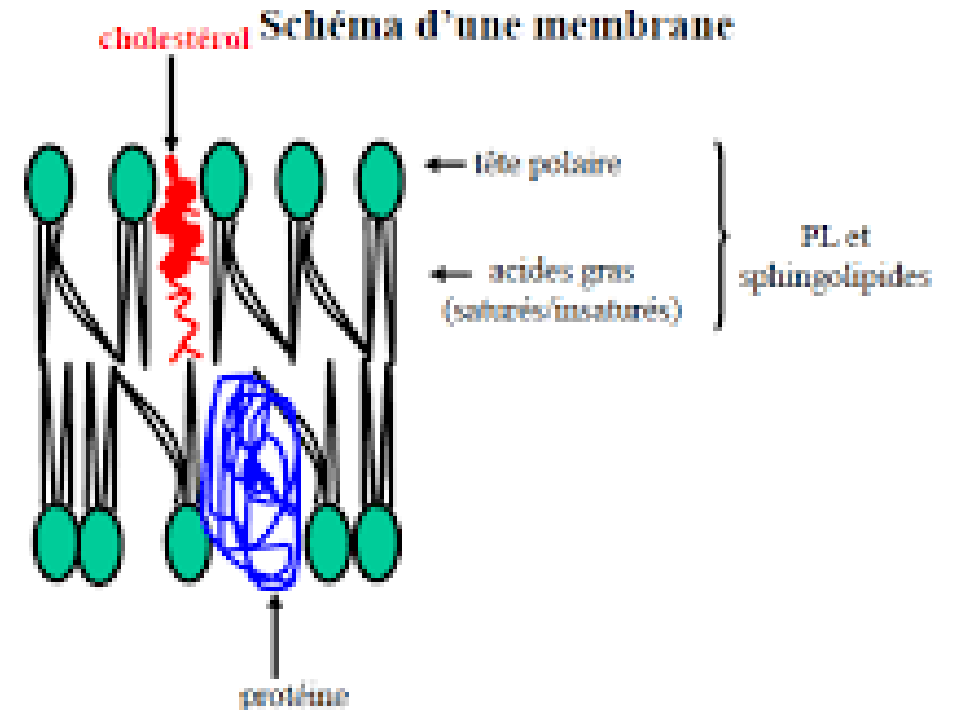
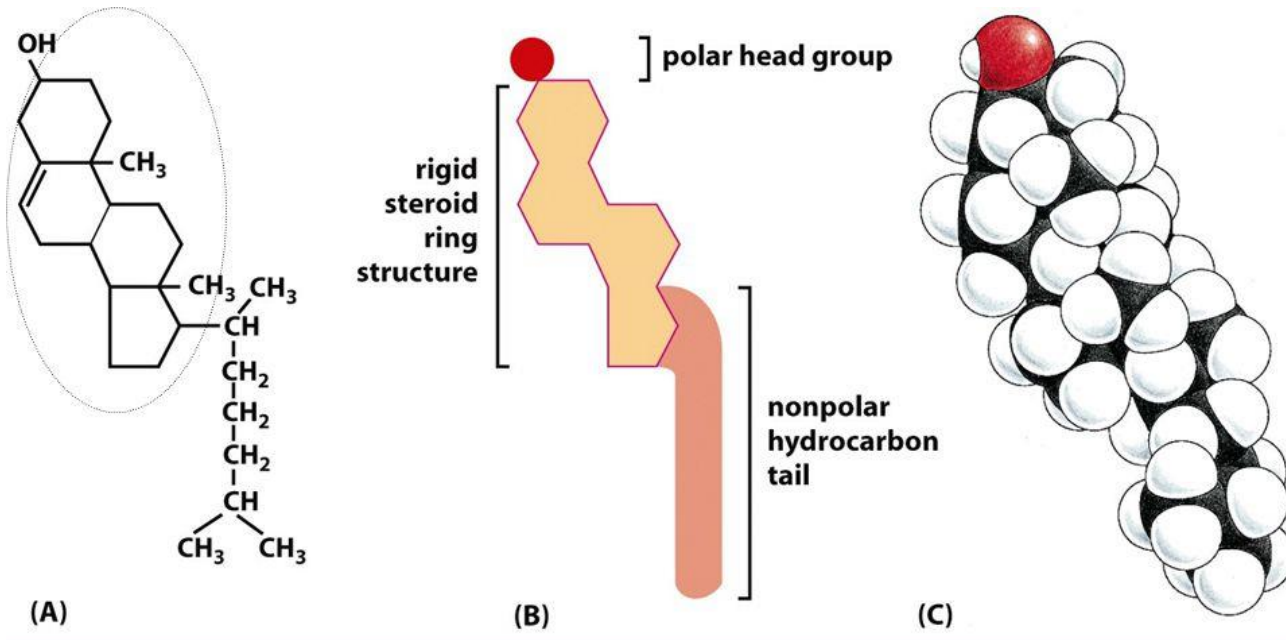
Synthèse de la vitamine D



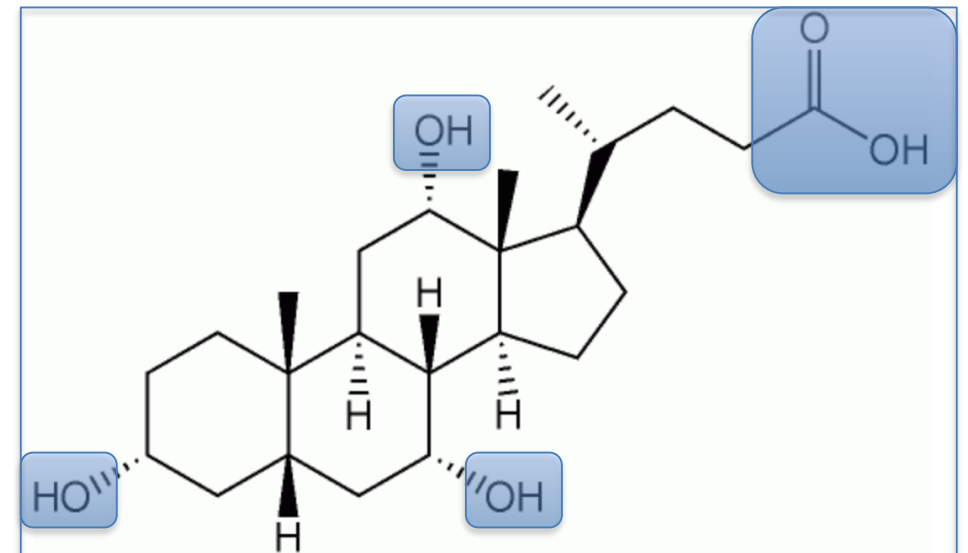
→ Vitamine liposoluble impliquée dans la minéralisation osseuse

Devenir dans les membranes

- Rôle dans la fluidité de la membrane
- Raft lipidique



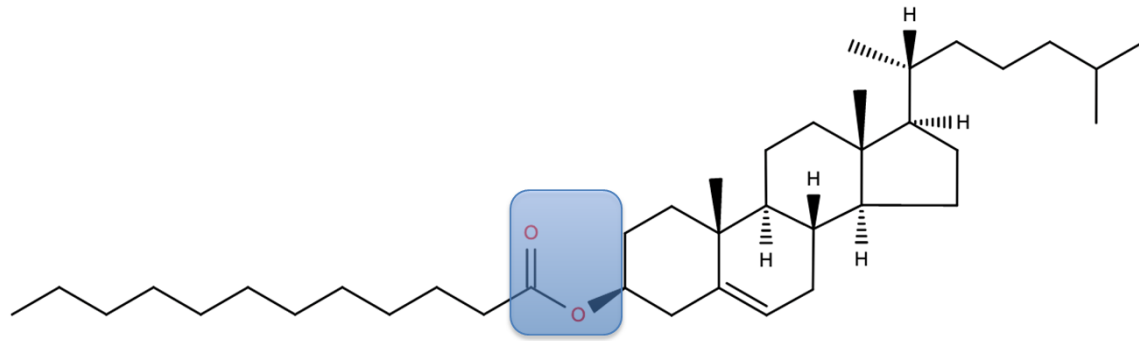
- Indispensables à la digestion et l'absorption des lipides et vit liposolubles
- Action émulsifiante
- Présents dans la bile
- Cycle entéro-hépatique (6 à 10x/jour) : une très faible partie est éliminée (0,5 à 1g/jour) et compensée par la synthèse
- Voie métabolique exclusivement hépatique



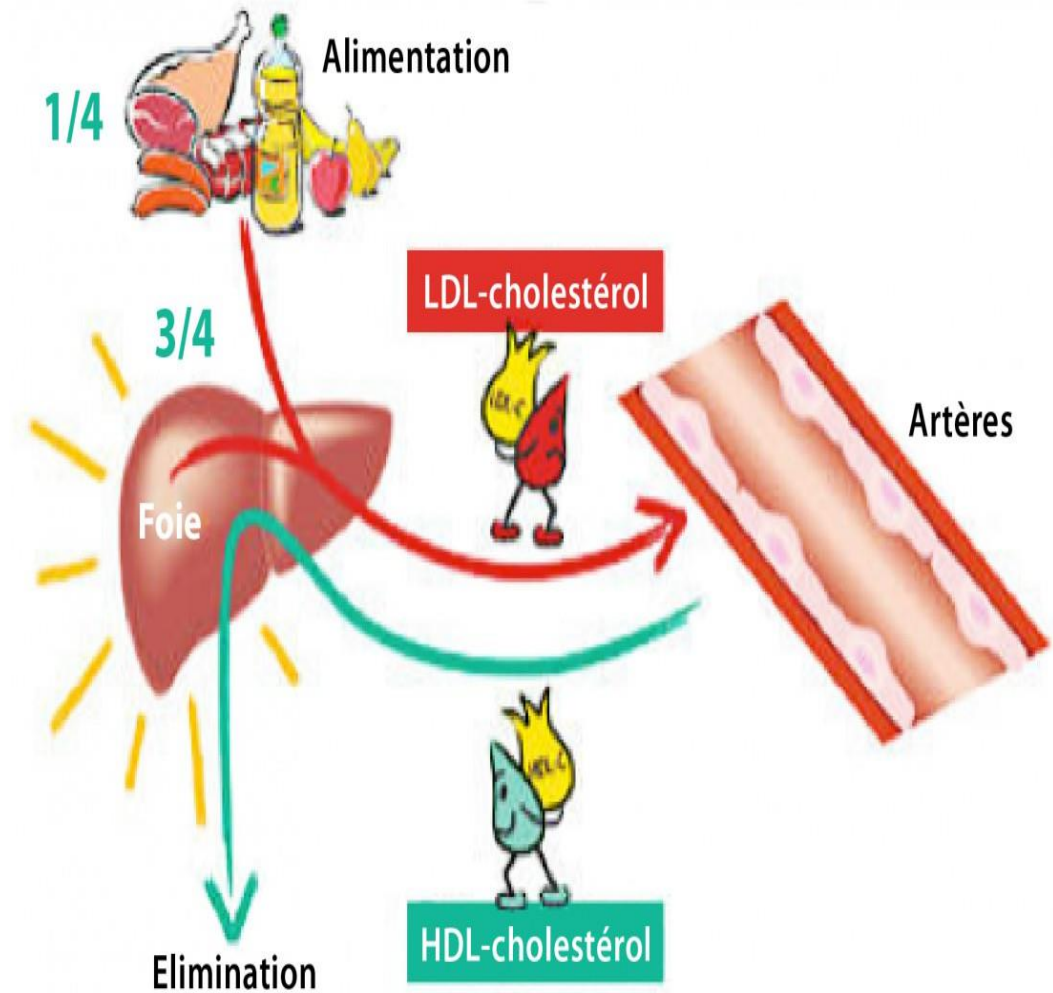
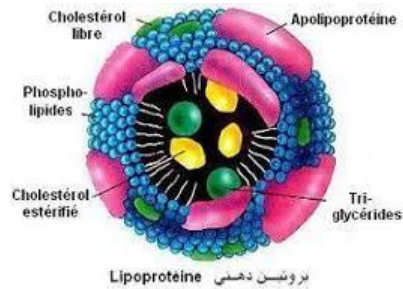
Acide Cholique

Ester de Cholestérol

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



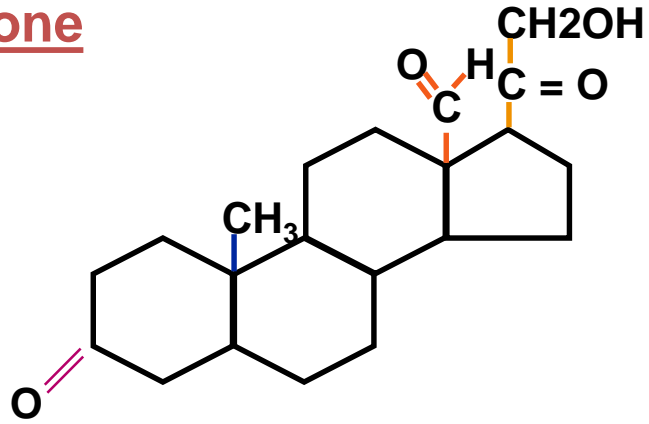
Transport du cholestérol dans les lipoprotéines (cf transport des lipides).



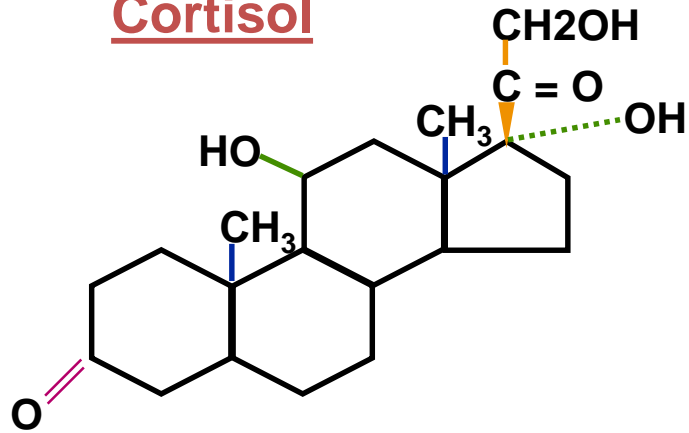
Hormones stéroïdiennes

cortico-surrénales

Aldostérone

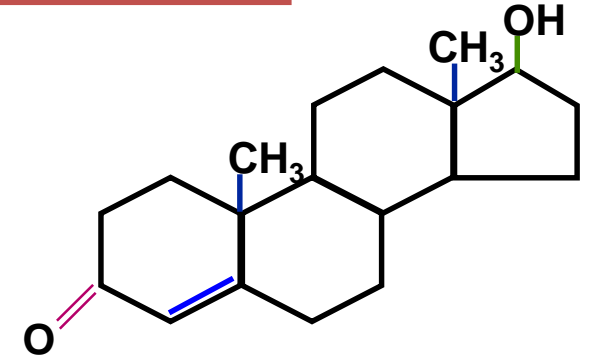


Cortisol



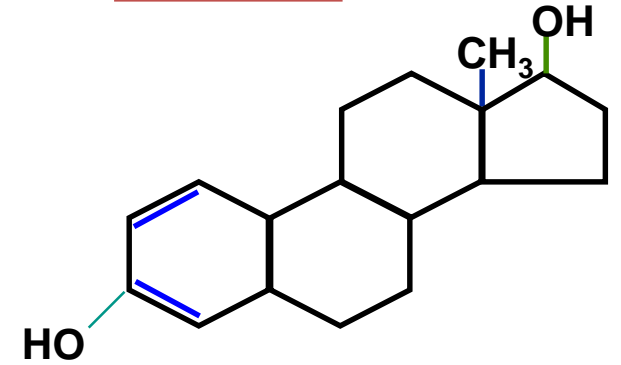
testiculaires

Testostérone



ovaires, placenta

Estradiol



- 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

