

Université de MOSTAGANEM

Faculté de médecine

Département de médecine

Biochimie métabolique

Métabolisme du cholestérol  
*Destinée métabolique*

*Plan du cours*

Introduction

- I. Destinées du cholestérol
- II. Catabolisme intestinal
- III. Catabolisme hépatique
- IV. Biosynthèse des hormones stéroïdes
- V. Biosynthèse de la vitamine D

*Introduction*

Considéré comme stérol caractéristique des Mammifères, est un lipide essentiel à l'intégrité et au fonctionnement de l'organisme, un élément clef de la structure des membranes cellulaires, et le précurseur des hormones stéroïdiennes, de la vitamine D et des acides biliaires.

La concentration plasmatique du cholestérol est maintenue constante grâce à l'équilibre entre les processus de synthèse et de transport du cholestérol vers le plasma et ceux de stockage et d'élimination après sa transformation. Le foie joue un rôle déterminant dans cette homéostasie.

## I. Destinées du cholestérol:

### Destinées métaboliques:

**Sels biliaires:** synthétisés au niveau du foie, stockés et concentrés dans la vésicules biliaires puis libérés dans l'intestin grêle (rôle dans la digestion des lipides)

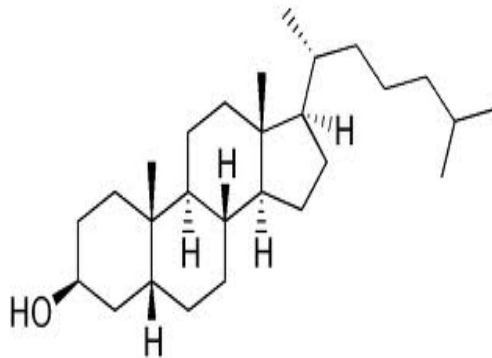
**Hormones stéroïdes:** glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes, androgène...etc

**Vitamine D:** équilibre phosphocalcique

## II. Catabolisme intestinal

Une partie du cholestérol est éliminée dans l'intestin, elle est quantitativement assez faible et s'oriente selon deux voies:

- Résorption directe par les cellules de la muqueuse intestinale
- Transformation en **coprostérol** sous l'action des bactéries de la flore intestinales, ce produit sera par la suite éliminé.



**Coprostérol**

## III. Catabolisme hépatique

Destinée métabolique la plus importante, elle conduit à la transformation du cholestérol en sels biliaires

### A. Synthèse des sels biliaires:

#### Définition :

Les sels biliaires sont des dérivés polaires du cholestérol

Stéroïdes à 24 atomes de C

Principaux constituants de la bile

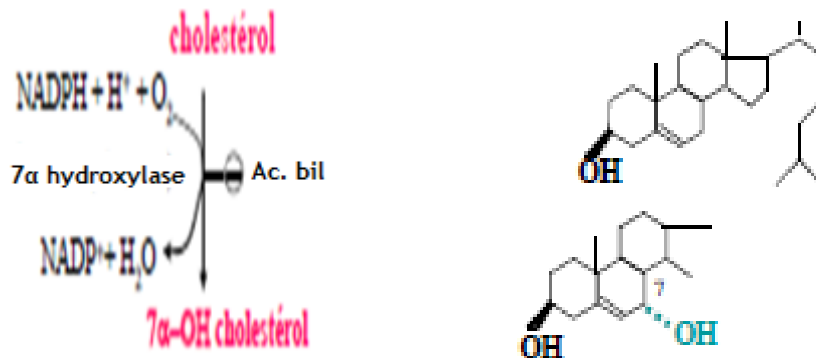
Détergents très efficaces (contiennent des région polaires et d'autre apolaires), ils permettent la solubilisations des lipides apportés par l'alimentation

### Étape 1: hydroxylation

Hydroxylation en 7  $\alpha$  du cholestérol

Catalysée par la 7  $\alpha$  hydroxylase à coenzyme NADPH

Réaction limitante: étape clé de la régulation de la synthèse

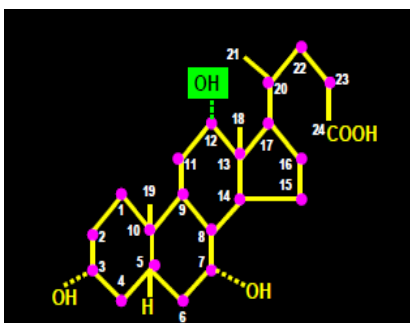


### Étape 2: formation d'acides biliaires primaire

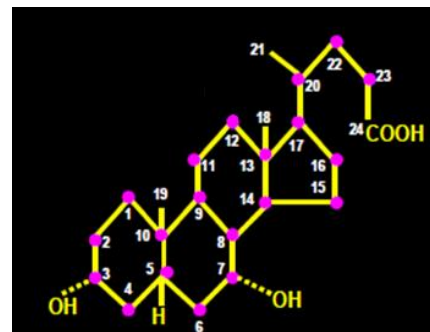
La biosynthèse des acides biliaires se subdivise en 2 sous voies:

- L'une conduit à l'acide cholique (2/3)
- L'autre à l'acide chénodésoxycholique (1/3)

Les deux sont synthétisés sous forme activée par le CoA



Acide cholique



Acide chénodésoxycholique

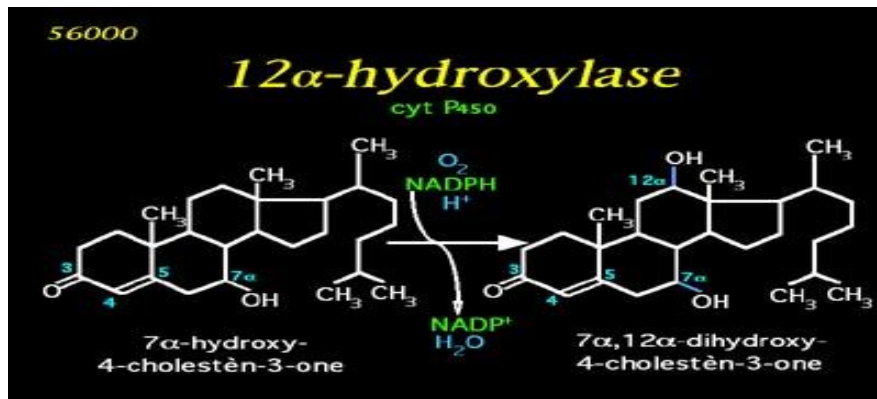
La 12 $\alpha$ -hydroxylase catalyse l'étape d'engagement de la synthèse de l'acide cholique.

Elle intervient après la 7 $\alpha$ -hydroxylase

Toutes les autres enzymes de la voie des acides biliaires sont les mêmes pour l'acide cholique ou pour l'acide chénodésoxycholique :

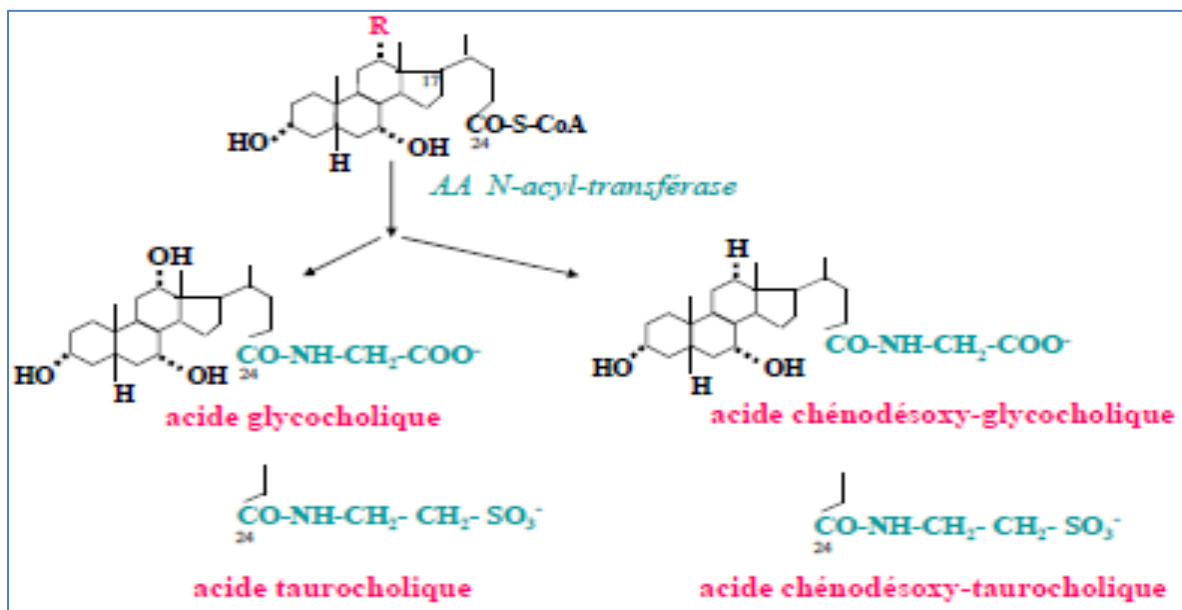
- Saturation de la double liaison entre C5 et C6
- Raccourcissement de la chaîne latérale de 3 atomes de carbone avec création d'une fonction carboxyl en C 24

- Le cholyl CoA est différent du chénodésoxycholyl CoA par la présence d'un hydroxyl en C 12 : 12 hydroxylase



### Étape 3 : Conjugaison

Par création d'une liaison amide entre le COOH en 24 et le NH<sub>2</sub> d'un AA: la glycine ou la taurine



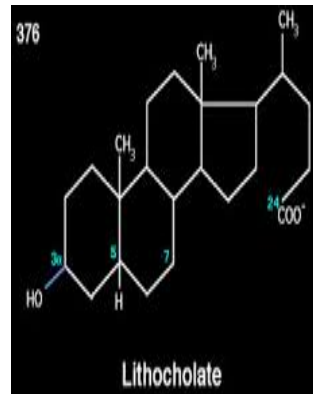
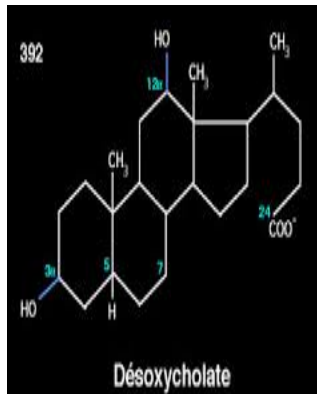
La conjugaison est obligatoire et totale

Ces dérivés sont excrétés dans la bile par transport actif

La bile contenant du Na<sup>+</sup> et du K<sup>+</sup>, son pH étant alcalin, les dérivés conjugués sont sous formes de sel ==> sels biliaires

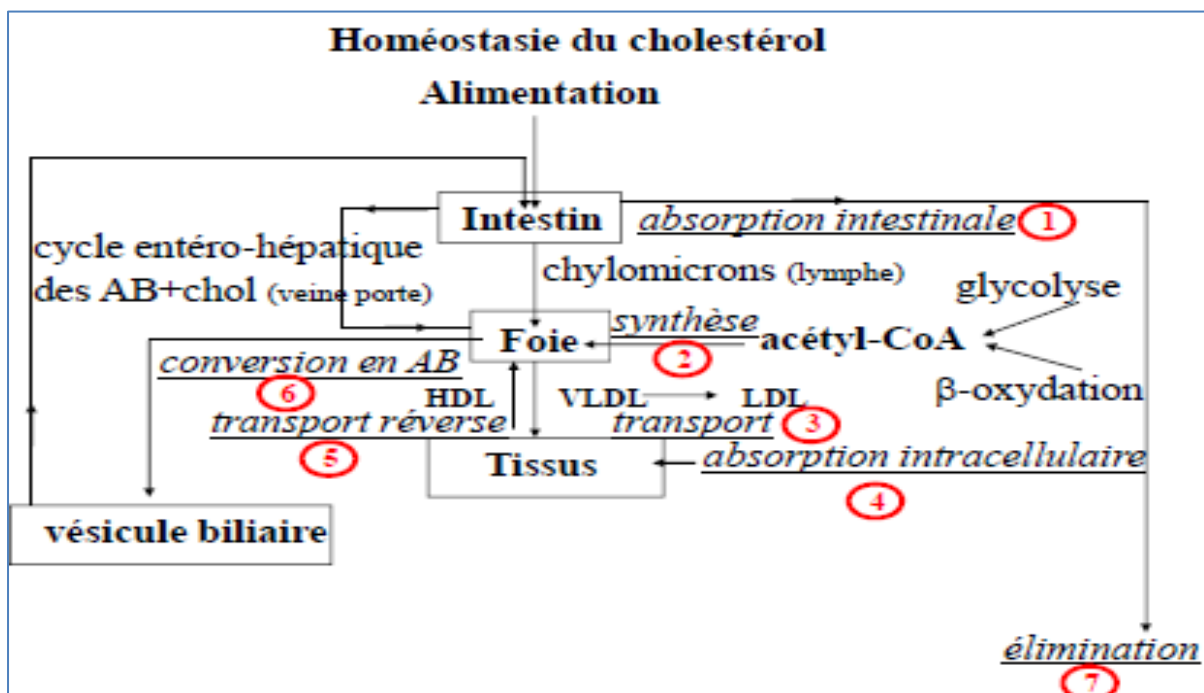
**Étape 4: acides biliaires secondaires**

- Acide désoxycholique à partir de l'acide cholique
- Acide lithocolique à partir de l'acide chénodésoxycholique



Par 7 α déhydroxylation et de déconjugaison des acides biliaires primaires Réactions catalysées par les enzymes de la flore intestinale.

90% des acides biliaires laire et llaire subissent un cycle entérohépatique : De l'intestin ils retournent au foie par la circulation portale, puis sont de nouveau excrétés dans la bile vers l'intestin  
Les 10% restant sont éliminés dans le selles (acides lithocolique +++)

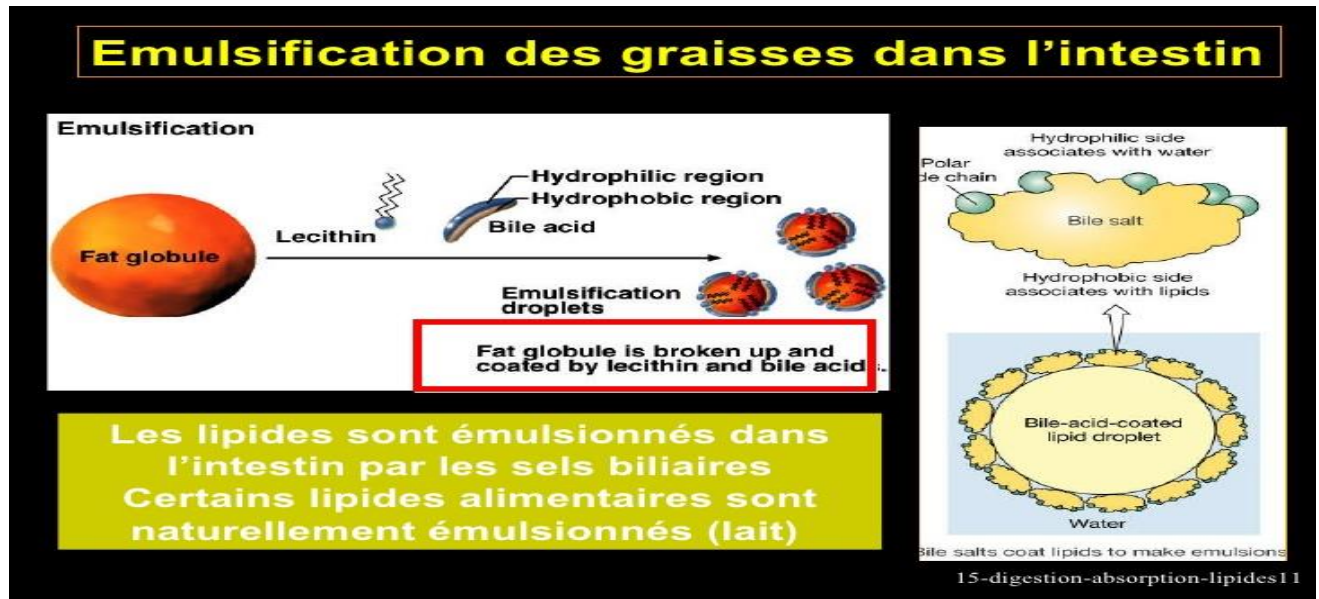


## B/ Fonctions des sels biliaires :

### 1. Digestion des lipides:

Lié à leurs propriétés détergentes qui favorisent l'émulsification des graisses (dispersion des lipides dans l'eau) ==> micelles avec noyau hydrophobe et surface hydrophile

La formation de micelles permet l'action de la lipase pancréatique et l'absorption des lipides



### 2. Excrétion du cholestérol:

La synthèse d'AB est une voie permettant d'éliminer 50% du cholestérol ingéré quotidiennement

### 3. Rôle métabolique:

Récemment, est apparu un rôle de molécules de signalisation

## C/ Régulation de la synthèse des AB

Étape clé de la synthèse des AB : 7 $\alpha$  hydroxylase,

Étape clé de la synthèse du cholestérol : HMG CoA réductase,

Les 2 enzymes sont régulées en parallèle:

- 7 $\alpha$  hydroxylase phosphorylé est active,
- HMG CoA réductase phosphorylé est inactive

Le cycle entéro hépatique est également un élément régulateur important:  
 7 α hydroxylase est activée par le cholestérol alimentaire, et inhibée par les sels biliaires

Interruption du CEH ==> ↓sels biliaire ==> levée de l'inhibition sur la 7α hydroxylase ==>↑ catabolisme du cholestérol (résine)

## IV. Synthèse des hormones stéroïdes

Le cholestérol est le précurseur de 5 classes d'hormones stéroïdiennes:

- Progestagène: progestérone
- Androgène: testostérone, DHEA, 4 androstenédione
- Œstrogène: oestrone, oestradiol, Œstriol
- Glucocorticoïdes: cortisol
- Minéralocorticoïdes: aldostérone

### Étape initiale:

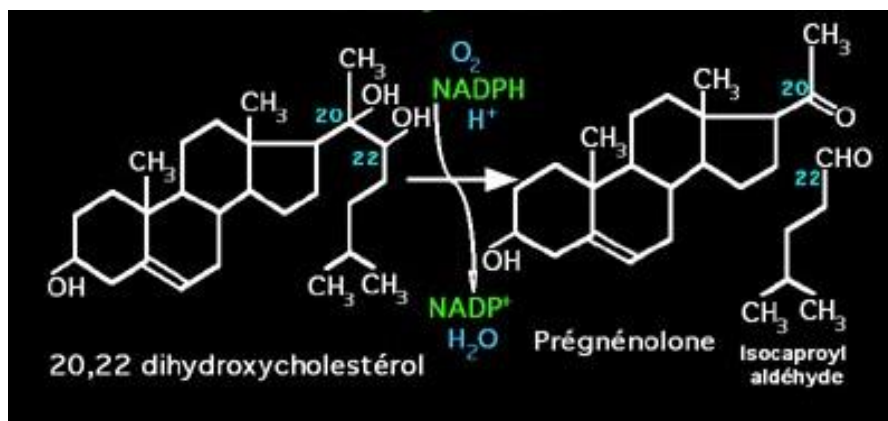
Cholestérol → prégnénolone

- Deux hydroxylations successives en **20 et 22**



- Coupure de la chaîne latérale du cholestérol au-delà des C20 et 21  
 20,22 diOH cholestérol desmolase

Donne le prégnénolone et l'aldéhyde isocaproïque

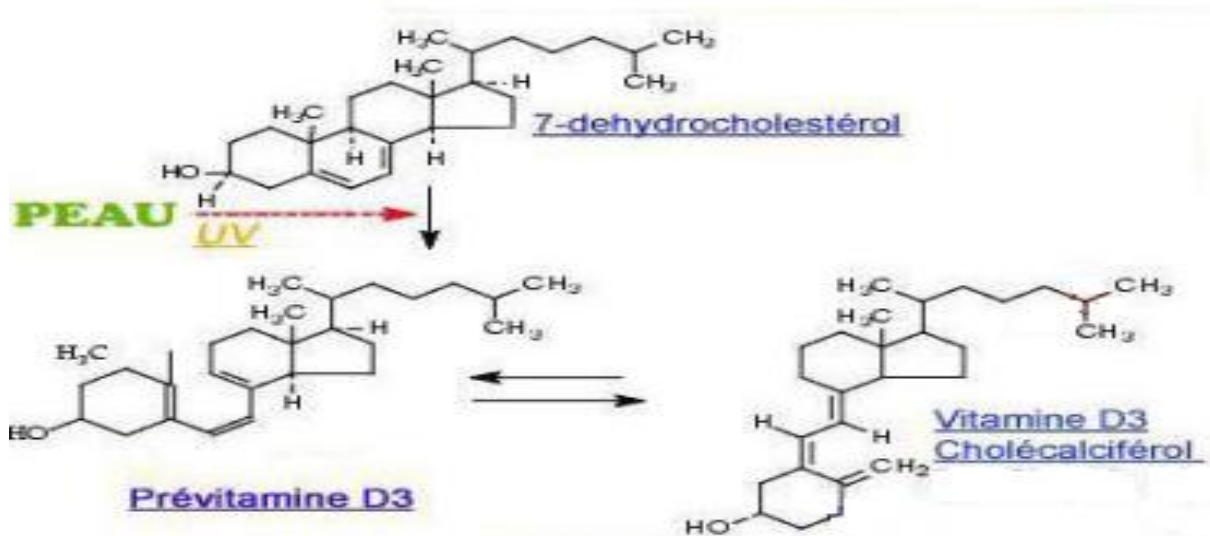


## V. Synthèse de la vitamine D

Le précurseur de la vitD3 est le 7 déhydrocholestérol:

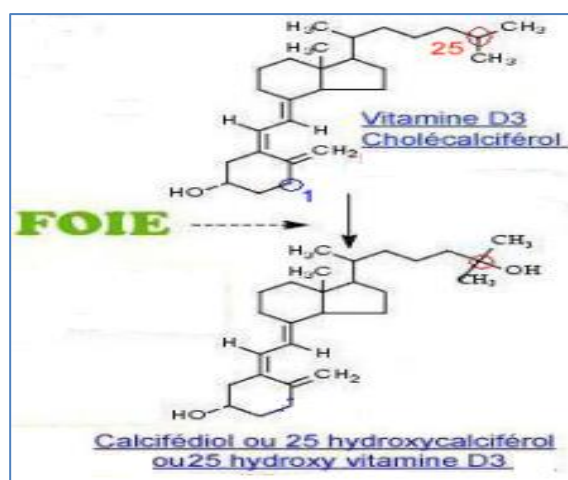
### 1/Transformation du 7 deshydrocholestérol en cholécalciférol:

Ouverture du cycle B par rupture de la liaison entre C9 et C10==> cholecalciférol  
 Dans la peau sous l'influence d'une irradiation par les rayonnements UV



### 2/ Hydroxylation en C 25:

Dans le foie sous l'action d'une calciférol 25 hydroxylase mitochondriale





### 3/ Hydroxylation en C 1:

Se déroule dans le rein sous l'action d'une 1 hydroxylase ==> 1,25 di OH cholécalciférol ou clacitriol, le plus actif sur le plan biologique, responsable de la régulation de l'équilibre phosphocalcique.

