

Faculté de médecine

Laboratoire de biochimie

METABOLISME DU CHOLESTEROL

Plan

I- Introduction

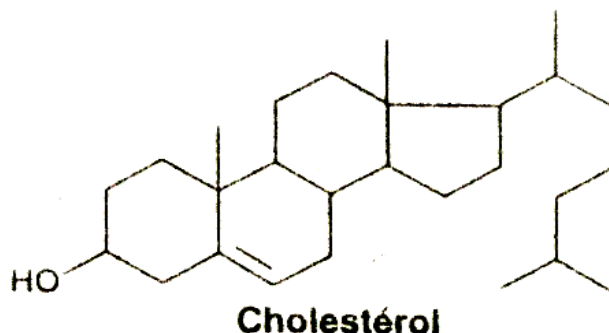
II- Métabolisme du cholestérol

A- Synthèse du cholestérol

B- Transformation du cholestérol en acides biliaires

III- Réactions d'estérification et d'hydrolyse des esters

I- Introduction



- Le cholestérol a un double rôle :
 - *structural* :
Il est au coté des phospholipides, l'un des constituants lipidiques (10 % du poids sec) des membranes cellulaires chez les animaux et, dans une moindre mesure, de la membrane des organites. Sa molécule est amphiphile : elle présente une tête polaire, donc hydrophile, le groupement hydroxyle en C-3, et une queue non polaire, donc hydrophobe, le noyau stéroïde prolongé de la chaîne latérale en C-17. Elle s'intercale entre les molécules des phospholipides dans la bicouche lipidique, la tête tournée vers la phase aqueuse externe, la queue non polaire prolongeant dans la membrane.
 - *métabolique* :
Le cholestérol est le précurseur de la synthèse :
 - des acides biliaires, dans le foie, indispensables à la digestion des lipides.
 - des hormones stéroïdes, dans les organes stéroïdogènes (corticosurrénale, gonades et placenta).
 - De la vitamine D, dans la peau.

- Les besoins de l'organisme en cholestérol (1.2g/24h) sont couverts :
 - Par l'alimentation.
 - Et surtout par la synthèse endogène (1g) qui a lieu dans le foie (les 4/5) et dans l'intestin (le 1/5) et un peu dans la peau.

II- Métabolisme du cholestérol

Le métabolisme du cholestérol comprend :

- Sa synthèse à partir du coenzyme A.
- Sa transformation en acides biliaires.
- Les réactions d'estérification et d'hydrolyse des esters : les esters de cholestérol sont la forme de stockage et, pour une grande part (les 4/5), de transport du cholestérol.

A- La synthèse du cholestérol

- Les substrats de la synthèse sont :
 - l'acétyl-coenzyme A (β -oxydation des acides gras).
 - NADPH, H⁺ (voie des pentose phosphate).
 - ATP : (catabolisme oxydatif des acides gras)
- Au cours d'une suite de réactions longue et complexe, le cholestérol en C27 est constitué à partir des unités en C2 de l'acétyl-coenzyme A.

Quatre étapes sont nécessaires (voir planche) :

- 1- Condensation de 3 acétyl -coenzyme A en mévalonate : $3 \times C_2 \rightarrow 1C_6$.
- 2- Activation du mévalonate en isoprènes : $1C_6 \rightarrow 1C_5 (+1C)$.
- 3- Condensation de 6 isoprènes en squalène : $6 \times C_5 \rightarrow 1C_{30}$.
- 4- Cyclisation du squalène en lanostérol puis transformation du lanostérol en cholestérol : $1C_{30} \rightarrow 1C_{27} (+3C)$.

Le cholestérol est ensuite transporté vers les autres organes sous forme de lipoprotéines. Il entre dans les cellules par fixation des lipoprotéines sur un récepteur spécifique.

- La synthèse d'une molécule de cholestérol consomme 18 molécules d'acétyl-coenzyme A, 18 molécules d'ATP et 14 molécule de NADPH ,H+.

• **Régulation**

→ À court terme, dans le foie :

La synthèse du cholestérol est fonction de la vitesse de la réaction limitante catalysée par l'HMG-COA réductase dont l'activité est soumise à un contrôle par modification covalente , cet enzyme coexistant sous 2 formes interconvertibles :

- la forme non phosphorylée, active ;
- et la forme phosphorylée, inactive.

La phosphorylation (inactivation) est catalysée par l'HMG-COA réductase kinase qui est activée par le glucagon.

La déphosphorylation (activation) est catalysée par une phosphatase qui est activée par l'insuline.

→ À long terme, dans les tissus périphériques :

L'augmentation du cholestérol cellulaire apporté (par les LDL) entraîne une diminution des taux de synthèse :

- de l'HMG-COA réductase, ce qui ralentit la synthèse du cholestérol.
- des récepteurs LDL, ce qui ralentit la capture du cholestérol à partir du sang.
- Une augmentation du taux de synthèse de l'ACAT qui accélère l'estérification du cholestérol en vue de son stockage.

B- Transformation du cholestérol en acides biliaires

• Dans le foie, une partie (50%) du cholestérol est catabolisée en acides biliaires éliminés par la bile dans l'intestin (0.6g/24h) (voir planche). Ces acides biliaires :

- représentent une forme d'élimination du cholestérol.
- au coté des phospholipides, solubilisent le cholestérol dans la bile.
- émulsifient les lipides alimentaires dans l'intestin, permettant leur digestion.

• Les acides biliaires (primaires ou secondaires) subissent un recyclage entéro-hépatique.

• Les acides biliaires conjugués sont excrétés par transport actif dans la bile dont le PH alcalin les transforme en « sels biliaires ».

• Une partie du cholestérol éliminée par la bile dans l'intestin est réduite par une enzyme bactérienne en coprostérol (réduction de la double liaison (C5-C6) éliminé dans les fèces.

C- Réactions d'estérifications et d'hydrolyse des esters

1- Réactions d'hydrolyse

• La lipase pancréatique non spécifique hydrolyse dans la lumière intestinale les esters du cholestérol alimentaires en cholestérol et acides gras.

• La cholestérol estérase (CE) cellulaire hydrolyse les esters du cholestérol apporté au foie par les remnants, IDL et HDL et au tissus extrahépatique par les LDL.

2-Réactions d'estérification du cholestérol

- L'acétyl-coenzyme A cholestérol acyl transférase (ACAT) transfère le groupement acyle de l'acétyl coenzyme A sur le groupement hydroxyle du cholestérol :
 - dans l'intestin ; cet enzyme cellulaire réestérifie le cholestérol avant son incorporation dans les chylomicrons.
 - dans les tissus périphériques, elle assure le stockage du cholestérol sous forme d'esters.
 - dans le foie , son activité est faible : le cholestérol est en majorité incorporé sous forme non estérifiée dans les VLDL , il est ensuite estérifié par la LCAT plasmatique .
- La lécithine cholestérol acyl transférase (LCAT) transfère le groupement acyle en position 2 de la lécithine (phosphatidylcholine) sur le groupement hydroxyle en C-3 du cholestérol, cette enzyme est :
 - plasmatique : elle estérifie le cholestérol au sein des VLDL.
 - et constitutif des HDL au sein desquels elle estérifie le cholestérol capté au niveau des tissus périphériques.

Références bibliographiques

- | | |
|--|--|
| (1)- Ch.Moussard, La Biochimie : Biochimie structurale et métabolique. Paris, De Boeck Université, 2000,284pages | (3)- R.K.Murray,D.K.Granner,P.A.Mayes, V.W.Rodwel.Biochimie de HARPER, De Boeck Université, 2003,933pages. |
| (2)- L.Stryer et al ; Biochimie, 5 ^e édition. 2003 | (4)- J.Borg,A.Reeber, Biochimie métabolique Paris, Ellipses,2004,240 pages |