

Métabolisme du cholestérol

I/Introduction

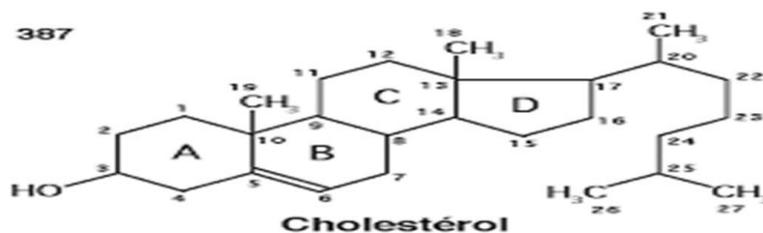
1) Structure et propriétés du cholestérol

Le cholestérol est un lipide neutre appartenant à la famille des stérols, au même titre que les hormones stéroïdes.

Cette classe de molécule a la particularité d'avoir, de base, un noyau stérol.

Ce noyau à 17 carbones est constitué de 4 cycles accolés :

- A + B + C constituent le cycle phénanthrène
- D est un cyclopentane



Il existe sous deux formes dans la cellule :

☀ **Forme libre :**

Sa nature **amphipathique** fait qu'il a tendance à se mettre dans les bicouches phospholipidiques avec son extrémité OH vers l'extérieur et sa partie hydrophobe à l'intérieur de la membrane.

C'est grâce au cholestérol que les **membranes** sont rendues **fluides**. Si elles étaient constituées uniquement de phospholipides, elles seraient très rigides.

☀ **Forme estérifiée:** Il acquiert alors une nature très hydrophobe.

✚ Le cholestérol peut être estérifié par un acide gras à longue chaîne, constituant ainsi **une forme de stockage**.

✚ Il s'agit d'une forme anhydre que l'on retrouve dans des vacuoles lipidiques, impliquées notamment **dans le transport du cholestérol**.

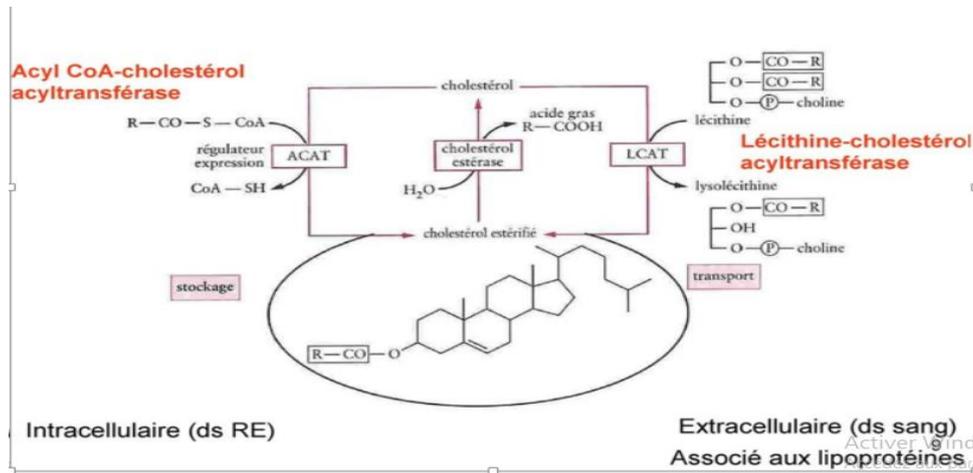
✚ L'estérification du cholestérol est sous la dépendance de deux enzymes localisées à deux endroits différents :

-Dans le réticulum endoplasmique, on trouve **la ACAT (Acyl CoA-cholestérol acyltransférase)** qui, comme son nom l'indique, transfère un acyl-CoA sur le cholestérol.

Elle permet donc l'estérification du cholestérol en prenant un acide gras sous forme active → Le cholestérol est alors **stocké**.

- Dans le sang, on trouve la **LCAT (Lécithine-cholestérol acyltransférase)** qui transfère un acyl de la Lécithine sur le cholestérol.

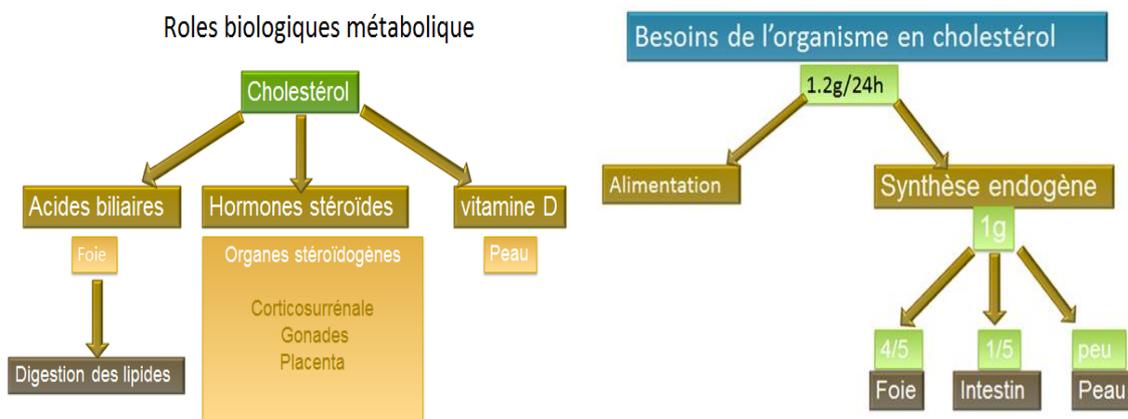
La LCAT intervient en extracellulaire, au niveau des lipoprotéines.



2) Rôles biologiques essentiels

Il possède deux rôles essentiels :

- **Structural** : À la fois des membranes cellulaires mais aussi de la couche externe des lipoprotéines plasmatiques (qui permettent le transport des lipides dans le plasma).
- **Métabolique** : Précurseur des autres stéroïdes de l'organisme (hormones stéroïdes, vitamine D, acides biliaires). C'est donc un carrefour de synthèse crucial.



3) Source et Devenir du Cholestérol

a) Le Cholestérol de notre organisme a deux origines :

1. Exogène (environ un tiers) : origine alimentaire animale

Le Cholestérol alimentaire est absorbé par les entérocytes, intègre dans les Chylomicrons, et transporte jusqu'au **Foie** via le système porte.

2. Endogène (environ deux tiers) : Biosynthèse dans toutes les cellules de l'organisme mais surtout :

Foie, Intestin, Peau et Autres : Glandes Surrénales, Testicules/Ovaires....

Le Cholestérol synthétisés par les tissus extra-hépatiques peut être transporté vers le Foie via les HDL.

b) Devenirs du Cholestérol

1-Transport vers les tissus Extra-Hépatiques via les LDL/VLDL

2-Sécrétion directe dans la Bile (possible formation de cristaux → risque de lithiase)

3-Conversion en Acide Biliaire.

=> Le Foie est l'organe central du métabolisme du Cholestérol

Vue d'ensemble du métabolisme du cholestérol

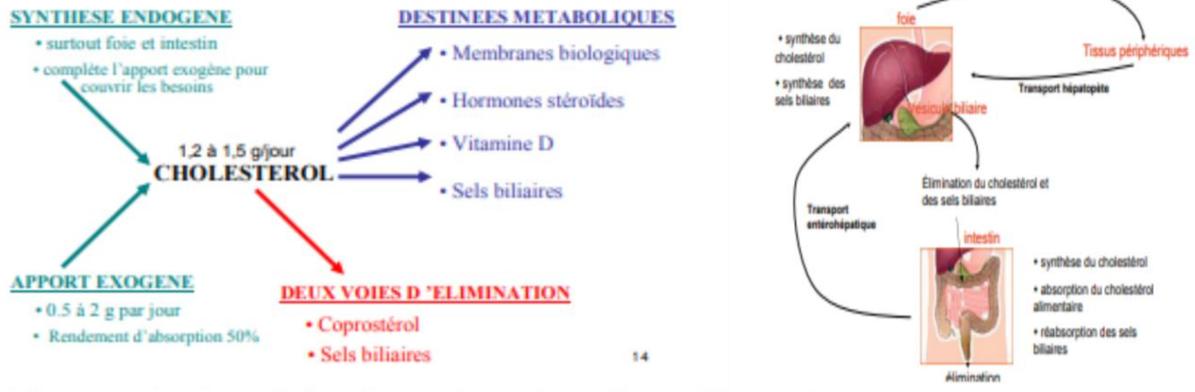
1) Biosynthèse

Si toutes les cellules sont équipées enzymatiquement pour synthétiser le cholestérol, cette synthèse très coûteuse en énergie se fait principalement au niveau hépatique (4/5 du cholestérol produit de façon endogène) et intestinal. Elle est excessivement régulée, en particulier par l'apport alimentaire.

2) Elimination

Parallèlement, l'élimination permet d'atteindre un juste équilibre quantitatif. L'organisme ne sachant **pas dégrader** les noyaux stéroïdes, ils sont recyclés par le foie.

Il s'en suit d'une élimination sous forme modifiée dans les acides biliaires, ou bien sous forme de cholestérol réduit (coprostérol) par voie fécale

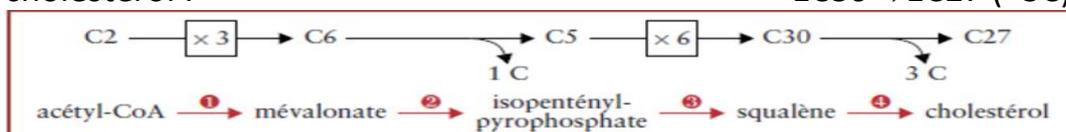


- Les lipides sont absorbés dans le tube digestif puis apportés au niveau du foie pour une redistribution aux tissus périphériques (= **transport hépatofuge**).
- Si l'apport exogène est insuffisant, le foie va synthétiser lui-même du cholestérol.
- Si les tissus périphériques en ont assez, le cholestérol revient au foie où il sera éliminé dans le tube digestif.
- Pour éviter une synthèse coûteuse, l'intestin est capable de réabsorber le cholestérol à partir des sels biliaires.

II/ Biosynthèse du cholestérol

On peut diviser la biosynthèse du Cholestérol en 4 étapes :

- 1- Condensation de 3 acétyl -coenzyme A en mévalonate $3 \times C2 \rightarrow 1C6$
- 2- Activation du mévalonate en isoprènes $1C6 \rightarrow 1C5 (+1C)$
- 3- Condensation de 6 isoprènes en squalène $6 \times C5 \rightarrow 1C30$
- 4- Cyclisation du squalène en lanostérol puis transformation du lanostérol en cholestérol : $1C30 \rightarrow 1C27 (+3C)$



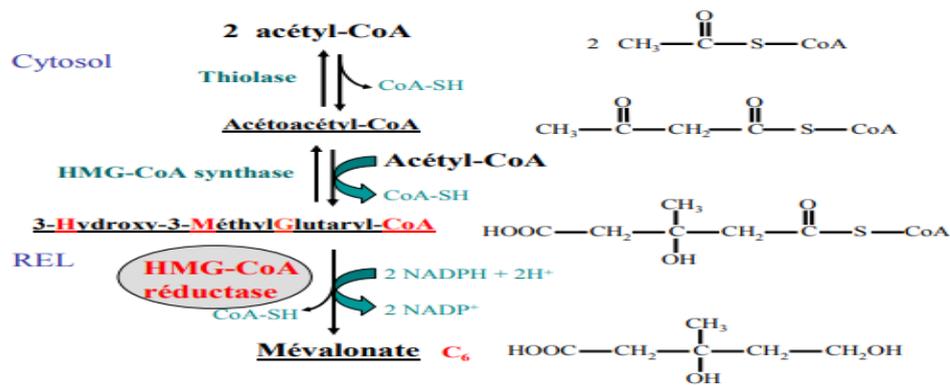
1) L'acétate précurseur unique

L'acétate est le précurseur de la synthèse du cholestérol. On le retrouve sous forme activée : l'**acétyl CoA**.

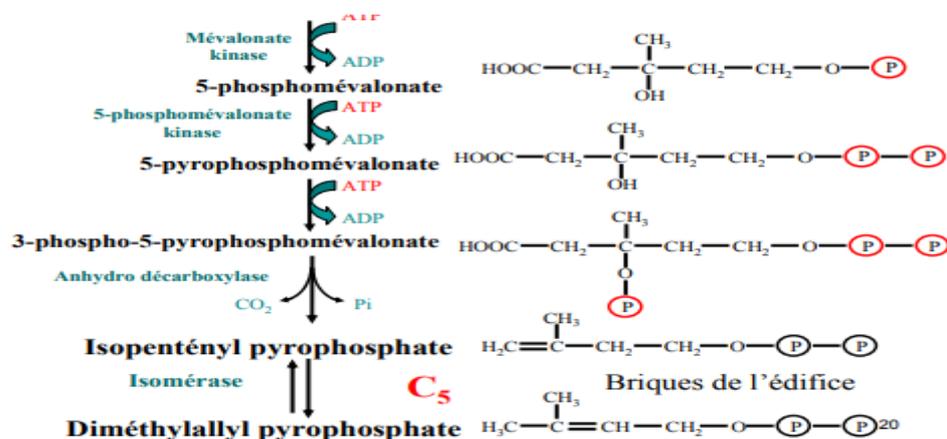
2) Différentes étapes

- **Synthèse du mévalonate à partir de l'acétyl-CoA** : Condensation de 3 acétyl-CoA (C2) pour donner le Mévalonate (C6)

- Dans le cytosol de la cellule, **deux acétyl-CoA** vont donner un **acétoacétyl-CoA**.
- Le troisième acétyl-CoA va être ajouté pour former le **3-Hydroxy-3-MéthylGlutaryl-CoA**.
- Dans le REL, l'HMG-CoA réductase transforme l'**HMG-CoA** en **Mévalonate**. L'HMG-CoA réductase **est l'enzyme clé de la régulation** de la biosynthèse du cholestérol.



- **Conversion du mévalonate en 2 unités isopréniques activées :**
Décarboxylation du Mévalonate pour former les isoprènes activés (C5).
 - Triple phosphorylation du mévalonate pour donner le 3-phospho-5-Pyrophospho mévalonate
 - Décarboxylation du 3-P-5-PP mévalonate pour donner l'isopentényl PP
 - Isomérisation en diméthylallyl pyrophosphate
 On peut souligner la **position intelligente de l'HMG-CoA réductase** qui agit avant la consommation



- **Condensation de 6 unités isoprènes activées pour donner le squalène :**

Addition de 6 unités isopréniques entre elles pour former le squalène (C30).

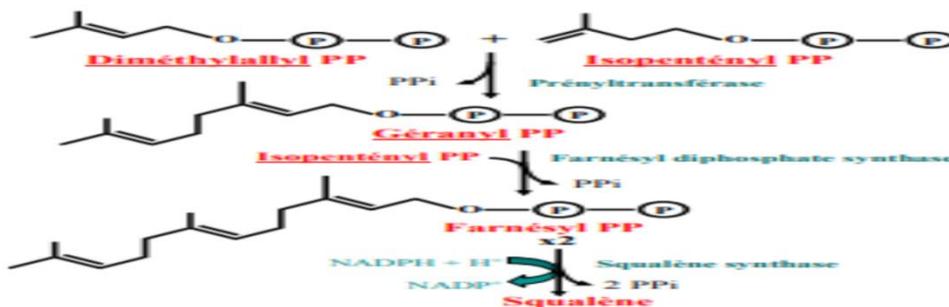
- L'**isopentényl PP** et le **diméthylallyl PP** se condensent pour former le **géranyl PP**

- Le **géranyl PP** va se condenser avec l'**isopentényl PP** pour donner le **farnésyl PP**.

-2 **farnésyl PP** vont donner le **squalène**.

• **Conversion du squalène en cholestérol :**

Le **squalène**, molécule linéaire, va être cyclisé pour donner le **lanostérol**, puis enfin le cholestérol : par élimination de 3 groupements méthyles
réduction de la double liaison .



3) Bilan énergétique

La synthèse du cholestérol est très consommatrice :

- **Acétyl-CoA** = 18 unités par molécules de cholestérol.

- **NADPH, H⁺** :13 molécules provient de la voie des pentoses phosphate, de la navette citrate-malate pyruvate

- **ATP** : 18 ATP provient du cycle de Krebs et de la chaîne respiratoire.

Cette biosynthèse ne doit donc être faite qu'à bon escient.

4) Régulation de la biosynthèse

• **Régulation à court terme dans le foie :**

L'HMG-CoA réductase subit deux types de régulation :

- Par le substrat : inhibition par le mévalonate et le cholestérol

- Enzymatique : Activée sous forme déphosphorylée.

Inactivée sous forme phosphorylée.

Les phosphatases de l'HMG-CoA réductase sont induites par l'insuline, contrairement aux kinases qui sont induites par le glucagon.

La HMGCoA Réductase existe sous deux formes :

-Phosphorylée = Inactive

-Déphosphorylée = Active

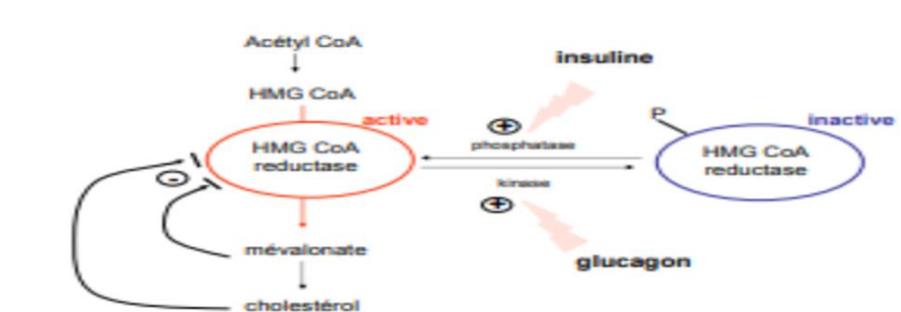
- ∞ La phosphorylation = désactivation de la HMGCoA Réductase est assurée par une AMP Kinase. L'activité de l'AMPK Kinase \nearrow quand [AMP] \nearrow , c'est-à-dire si le niveau énergétique de la cellule \searrow
- ∞ La déphosphorylation = activation de la HMGCoA Réductase est assurée par une Protéine Phosphatase.

① **Le Glucagon** (via l'AMPc et la PKA) active un inhibiteur de Phosphatase \boxtimes

Inhibition des Protéines Phosphatases \boxtimes La HMGCoA Réductase est davantage phosphorylée donc moins active \boxtimes Synthèse de Cholestérol \searrow

② **L'Insuline** (via une diminution de [AMPc]) a l'effet inverse \boxtimes Levée du frein phosphatasique \boxtimes Synthèse de Cholestérol \nearrow

③ **La Thyroxine** (Hormone Thyroïdienne T4) augmente aussi l'activité de la HMGCoA Réductase \rightarrow Synthèse de Cholestérol \nearrow



• Régulation à long terme au niveau des tissus périphériques :

L'action se fait au niveau de la transcription, sur les gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol

III/ Dégradation du Cholestérol

Le Cholestérol n'est pas dégradé en H₂O et CO₂ par le Cycle de Krebs et la CRM.

Il est majoritairement converti en Acides Biliaires dans le Foie, sécrété dans la bile puis excrété dans le Tube Digestif.

Les Acides Biliaires peuvent y être métabolisés par des bactéries.

Ils sont soit éliminés dans les fèces, soit récupérés dans le cycle entéro-hépatique et recyclés.

Dans le Tube Digestif, les Acides Biliaires ont pour rôles principaux : l'émulsification des grosses gouttelettes lipidiques en gouttelettes plus petites et la formation de micelles avec les lipides alimentaires (AG, TAG, Vitamines, Phospholipides) pour faciliter leur absorption.

- ❑ **Les acides biliaires primaires** sont synthétisés à partir du cholestérol dans le foie par un mécanisme complexe nécessitant une quinzaine d'enzymes.

- les acides biliaires primaires sont : **Acide cholique et**

Acide chenodesoxycholique.

-Les acides biliaires primaire sont peu solubles nécessitent d'être transformés en **sels biliaires** qui permettent la solubilisation et donc l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles intestinaux .

- ❑ **sels biliaires** : **acides biliaires primaires** + **acide aminé** (glycine ou taurine)« **acide glyco-cholique, taurocholique** »

❑ Une fois libérés dans l'intestin les acides biliaires primaires peuvent subir l'action des bactéries intestinales et devenir acides **biliaires secondaires**

NB : Si [**Acides Biliaires**] est trop forte → Risque de lithiase biliaire

❑ **Cycle Entéro-Hépatique**

-Une petite partie des Acides Biliaires Primaires et Secondaires de l'intestin sont expulsés hors du corps dans les selles.

-La majeure partie est réabsorbée par les entérocytes, passe dans la circulation porte et retourne au Foie.

Ces Acides Biliaires sont alors reconjugués avec la Glycine et la Taurine. Puis, de nouveau excrétés dans la bile

IV/ Stéroïdogénèse

Le Cholestérol est aussi le précurseur des hormones stéroïdiennes. :

- ❖ Prostagènes : Prénénolone, Progestérone
- ❖ Œstrogènes : Œstradiol, Estriol, Estrone
- ❖ Androgènes : Testostérone, Déhydrotestostérone (= DHT = Androstanolone), Androsténédol, Androsténédione, Androstérone, Déhydroépiandrostérone (= DHEA)
- ❖ Glucocorticoïdes : Cortisol, Cortisone

❖ Minéralocorticoïdes : Aldostérone, Corticostérone

La séquence est :

Le Cholestérol → Prégnénolone → Progestérone

La Progestérone est le précurseur du Cortisol, de l'Aldostérone et de la Testostérone.

La Testostérone est convertie en Œstradiol.

V/ Synthèse de la Vitamine D

Le Cholestérol est un précurseur de la **Vitamine D3 = Cholécalférol**.

La Vitamine D3 est synthétisée dans la peau à partir du 7-DéshydroCholestérol sous l'action des rayons UV (de la lumière du soleil).

La Vitamine D3 est aussi apporté par notre alimentation d'origine animale.

La Vitamine D2= Ergocalciférol provient de notre alimentation d'origine végétale.

Le Foie et les Reins transforment **les Vitamines D en Calcitriol** = forme activée de la Vitamine D. C'est une hormone hypercalcémiante, elle augmente aussi l'absorption intestinale et rénale de Calcium et sa fixation sur les os.

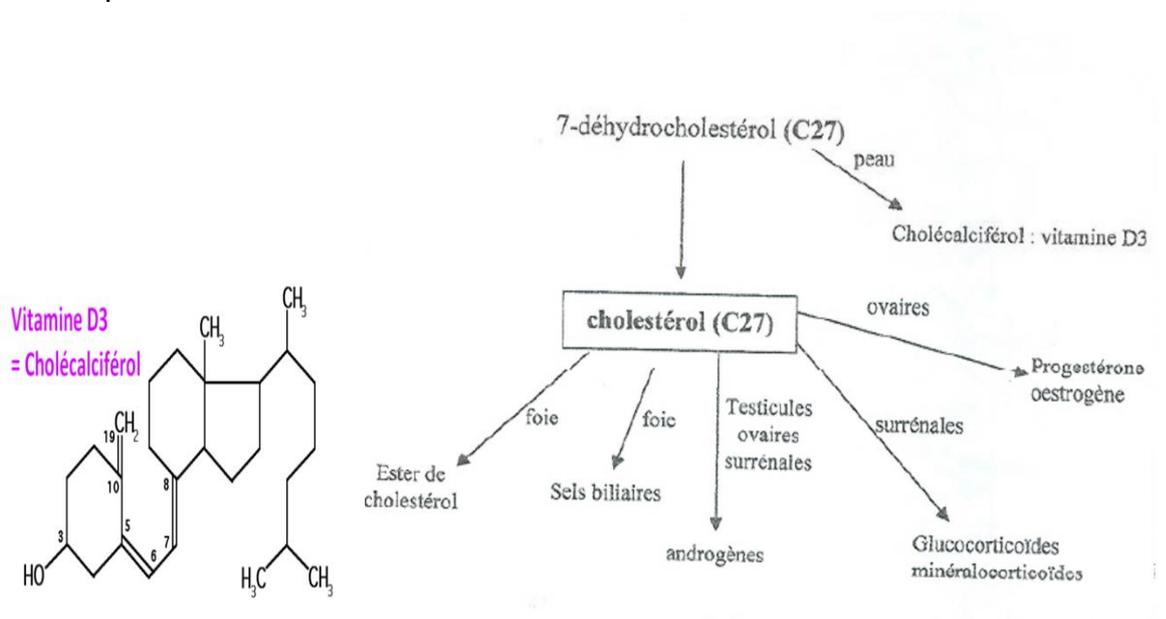


Schéma récapitulatif de la dégradation du Cholestérol