

METABOLISME DU LIPIDES

Université de Batna 2
Faculté de médecine
Département de médecine

METABOLISME DES LIPIDES

LE CHOLESTEROL

Dr : T. ZAITER

2017-2018

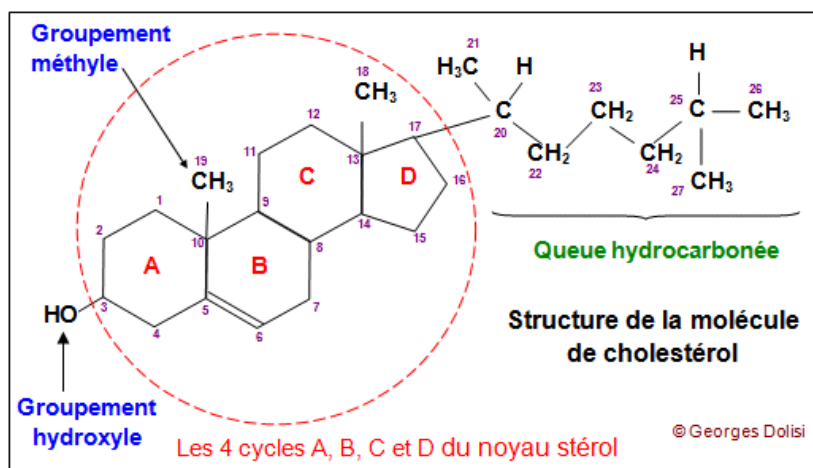
Introduction

Le cholestérol est un lipide dont la structure est très différente de celles des lipides. Le cholestérol est un stéroïde construit à partir de l'union de 4 cycles hydrocarbonés.

Il est présent dans les tissus et dans les lipoprotéines.

Le cholestérol est une molécule aux multiples facettes, remplissant des fonctions essentielles pour l'organisme et impliquée dans diverses maladies.

1- Structure



- ✓ Le cholestérol est un composé polycyclique à 27 atomes de carbone avec une fonction alcool.(en C3).
- ✓ C'est un lipide neutre de la famille des stérols.
- ✓ Dérivé cyclopentanoperhydrophénantrénique.
- ✓ Comprend 4 cycles carbonés A, B, C, D avec 8 carbones asymétriques(3,8,9,10,13,14,17,20) $\Rightarrow 2^8$ soit 256 stéréoisomères dont un seul existe : **3B cholestérol lévogyre**.

Deux formes :

- Libre : amphipatique
- Estérifié en C3 : hydrophobe.

2- Rôles biologiques

Le cholestérol est un lipide indispensable, il a plusieurs rôles :

METABOLISME DU LIPIDES

❖ Rôle Structural :

Constituants lipidiques des membranes cellulaires .
Elle s'intercale entre les molécules de phospholipides dans les bicouche lipidique.
De part sa structure tétracyclique rigide, le cholestérol dans une biomembrane en réduit la fluidité.

❖ Rôle Métabolique :

Le cholestérol est le précurseur de la synthèse :

- 1) Des acides biliaires, dans le foie, indispensables à la digestion des lipides
- 2) Des hormones stéroïdes
- 3) De la vitamine D

❖ Rôle physiopathologique :

Le cholestérol est un facteur de risque cardio-vasculaire, participe à la genèse de l'athérosclérose.

3- Métabolisme du cholestérol (voir cours lipoprotéines)

Foie	récupération du cholestérol provenant de l'intestin et des tissus périphériques synthèse endogène
Intestin	absorption du cholestérol alimentaire et biliaire (cycle entérohépatique) synthèse endogène transmission vers le foie
Tissus périphériques	récupération du cholestérol des lipoprotéines utilisation pour synthétiser les composés biologiques de structure stéroïde renvoi vers le foie du cholestérol en excès

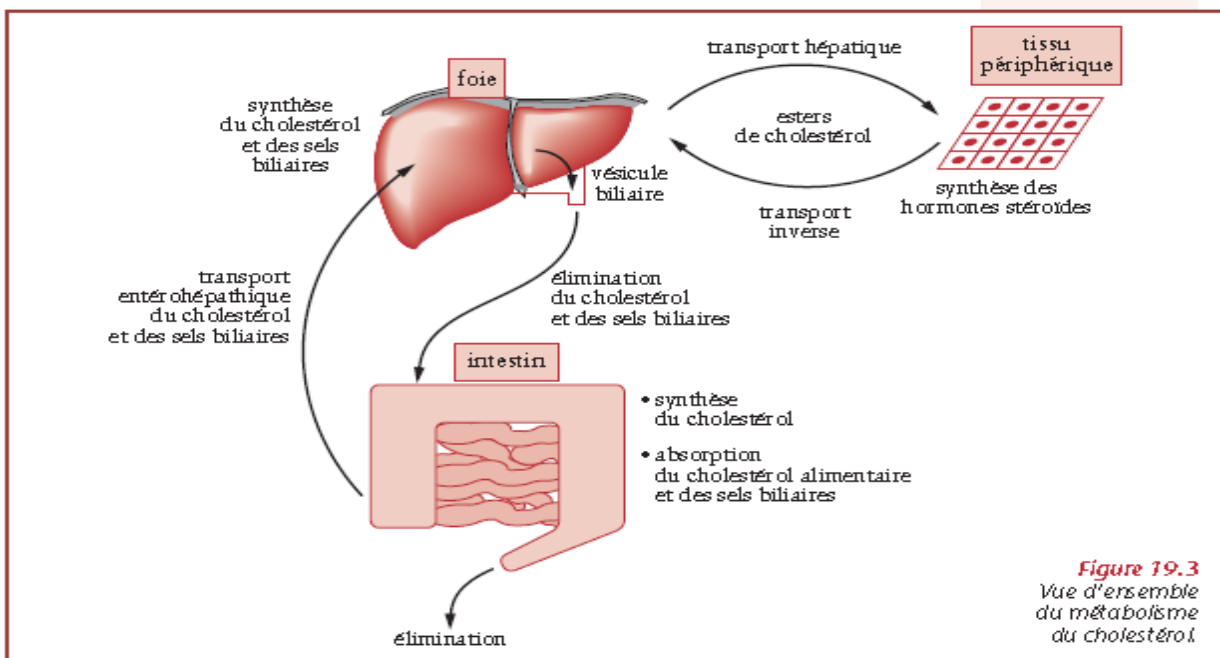


Figure 19.3
Vue d'ensemble
du métabolisme
du cholestérol.

METABOLISME DU LIPIDES

La biosynthèse du cholestérol :

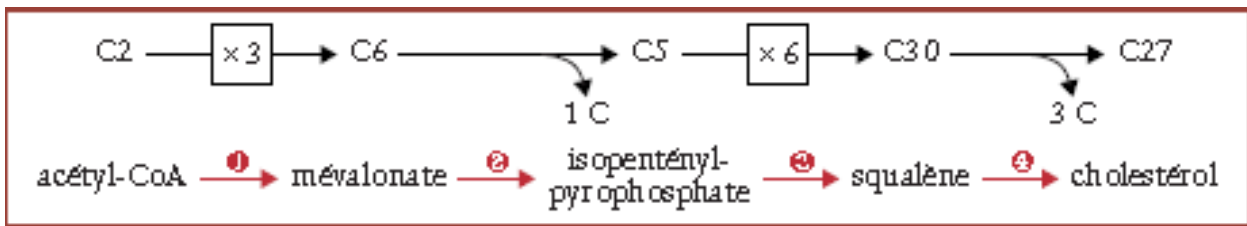
Les substrats de la synthèse :

L'acétyl-CoA : il est issu de la B-oxydation des acides gras.

Le NADPH,H⁺ : nécessaire aux réaction de réduction et à la réaction d'hydroxylation(en présence d'oxygène), il est produit principalement par la voie des pentoses phosphate.

L'ATP : nécessaire à la réaction d'activation du mévalonate en isoprène, il est produit principalement par le catabolisme oxydatif des acides gras.

- La synthèse du cholestérol se déroule à partir du maillon dicarboné apporté par l'acétyl coenzyme A, dans les cytoplasme et dans les microsomes.
- La suite des nombreuses réactions peut être divisée en quatre parties :



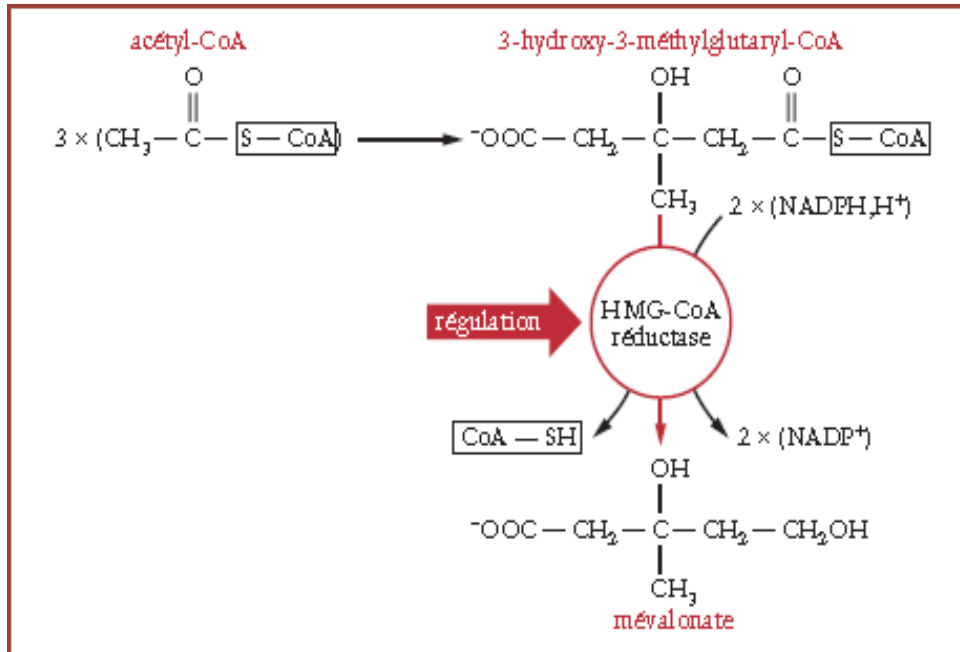
- ◆ Synthèse du mévalonate en C6 à partir de trois acétyl-coA.
- ◆ Transformation du mévalonate en isoprène actif, l'isopentényl pyrophosphate en C5.
- ◆ Polymérisation de six isoprènes actifs pour former le squalène, isoprénoïde en C30.
- ◆ Cyclisation du squalène et transformation en cholestérol par clivage de trois atomes de carbone.

Les étapes initiales se déroulent dans le cytoplasme puis, ensuite dans le réticulum endoplasmique lisse de la cellule.

a) Condensation de 3 acétyl-CoA en mévalonate :

- Condensation de 2 molécules d'acétyl-CoA pour former l'acétoacétyl-CoA.
 - ◆ Enzyme : B-cétothiolase cytosolique.
- Puis réaction de condensation d'une 3ème molécule d'acétyl-CoA et de l'acétoacétyl-CoA pour former le B-hydroxy-Bméthylglutaryl-CoA(HMG-CoA)
 - ◆ Enzyme :B-hydroxy-B-méthylglutaryl-synthase(HMG-CoA synthase)
- Puis 2 réductions successives du groupement thioester de l'HMG-CoA qui est transformé en mévalonate
 - ◆ Consomme 2molécules de NADPH,H.

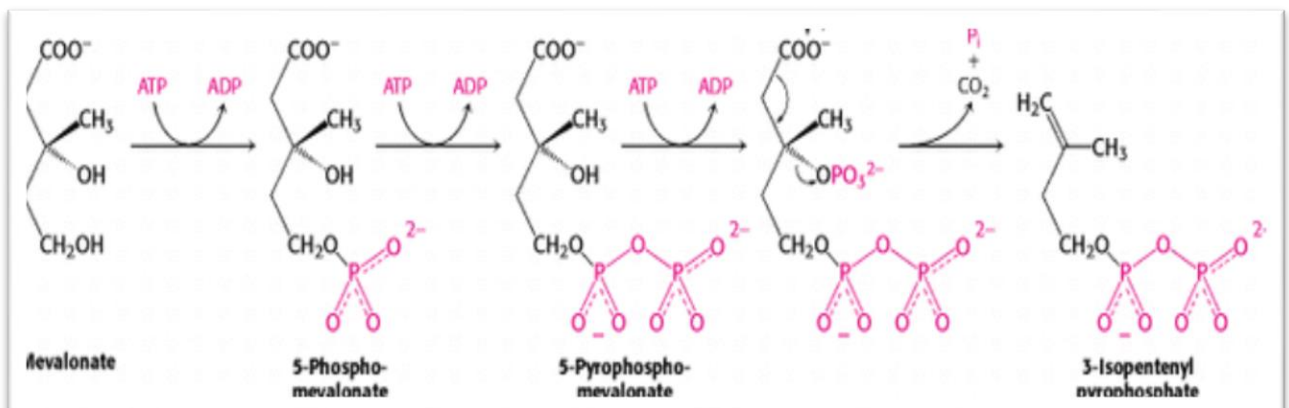
METABOLISME DU LIPIDES



- ◆ Limitante :étape majeure de régulation de la synthèse du cholestérol.
- ◆ Enzyme : B-hydroxy-B-méthylglutaryl-CoA-réductase(HMG-CoA réductase) à coenzyme NADPH,H, protéine membranaire du réticulum endoplasmique lisse dont le site actif fait face au cytosol.

b) Activation du mévalonate en isoprènes :

- 2 phosphorylations successive en C3 du mévalonate pour former le 5-pyrophosphomévalonate.
 - ◆ Consomme 2 molécules d'ATP.
 - ◆ Enzyme : mévalonate-5-phosphotransférase et phosphomévalonate kinase.
- Création d'une double liaison entre C3 et C4,par départ du groupement carboxyle et hydroxyle en C3 :=> le ≡3-isopentényl pyrophosphate (≡3-IPPP) est le premier isoprène activé.
 - ◆ Enzyme : pyrophosphomévalonate décarboxylase.

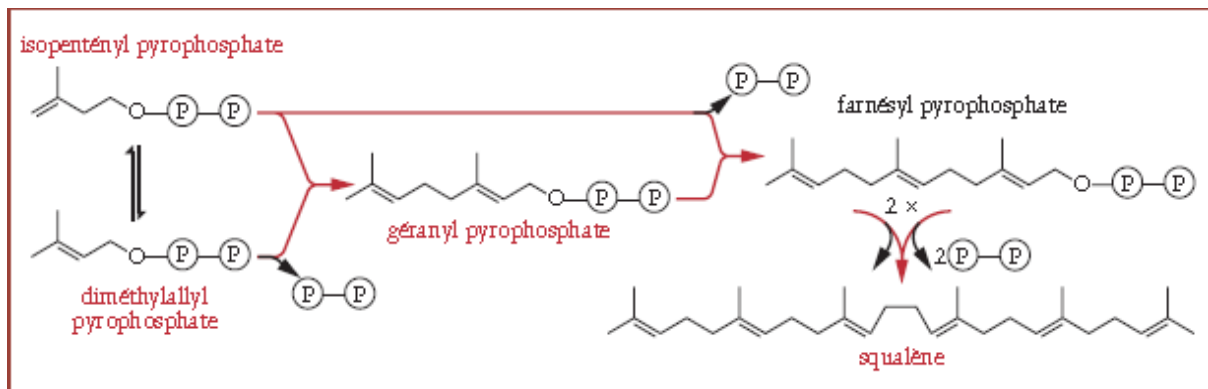


METABOLISME DU LIPIDES

- Isomérisation du \cong 3-IPPP en le deuxième isoprène activé, le diméthylallylpyrophosphate(DMAPP).
 - ◆ Enzyme : isopentényl pyrophosphate isomérase.
- Condensation d'un DMAPP et d'un \cong 3-IPPP pour former le géranyl pyrophosphate.
 - ◆ Enzyme : prényl transférase.
- Condensation du géranyl pyrophosphate et d'un deuxième \cong 3-IPPP pour former le farnésylpyrophosphate.
 - ◆ Enzyme :prényl transférase.

c) Condensation de 6 isoprènes activés en squalène :

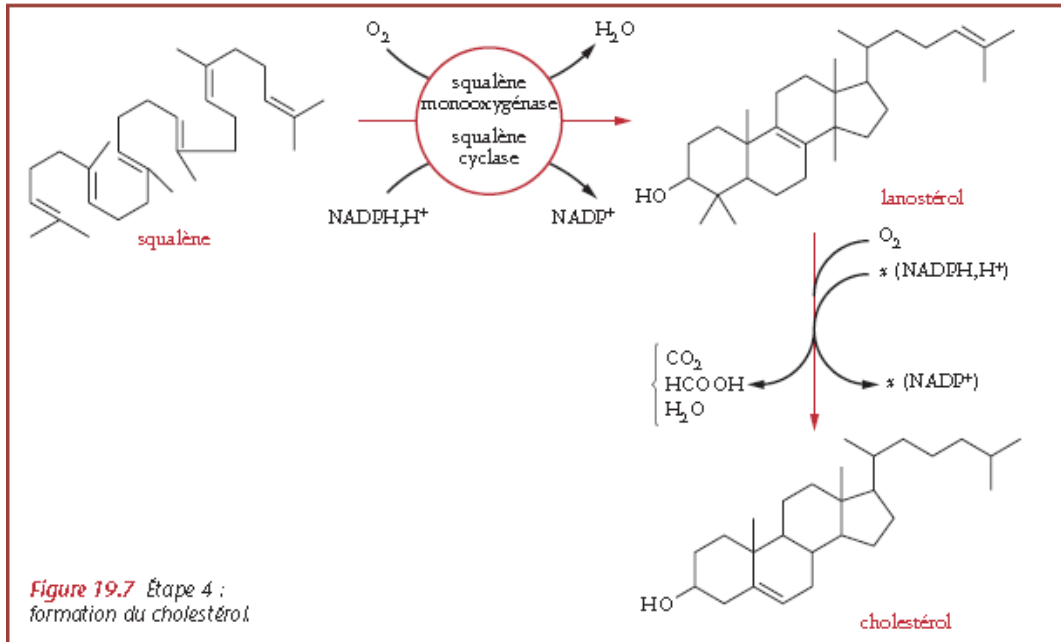
- Condensation de 2 farnésyl pyrophosphate pour former le squalène.
 - ◆ Enzyme :squalène synthèse.



d) Cyclisation du squalène en lanostérol puis transformation du lanostérol en cholestérol :

- Cyclisation du squalène en lanostérol :
- Transformation du lanostérol en cholestérol :
 - ◆ Elimination de 3 groupements méthyles (sur C4 et C14).
 - ◆ Réduction de la double liaison entre C24 et C25.
 - ◆ Déplacement de la double liaison 8,9 en 5,6.

METABOLISME DU LIPIDES



Transport du cholestérol :

Son transport est assuré par quatre types de lipoprotéines :

- Les lipoprotéines à basse densité (ou LDL : Low Density Lipoprotein)
- Les lipoprotéines à haute densité (ou HDL : High Density Lipoprotein)
- Les chylomicrons
- Les lipoprotéines à très basse densité (ou VLDL : Very Low Density lipoprotein).

Métabolisme proprement dit :

Le métabolisme du cholestérol a lieu dans l'intestin, le foie, les tissus périphériques et les lipoprotéines. (Voir cours du métabolisme des lipoprotéines)

Le bilan de la synthèse :

La synthèse d'une molécule de cholestérol consomme 18 molécules d'acétyl-CoA, 18 molécules d'ATP et 13 molécules de NADPH,H.

4- La régulation de la synthèse du cholestérol :

La synthèse du cholestérol est énergétiquement coûteuse, il est donc nécessaire qu'elle soit régulée afin de ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine alimentaire.

METABOLISME DU LIPIDES

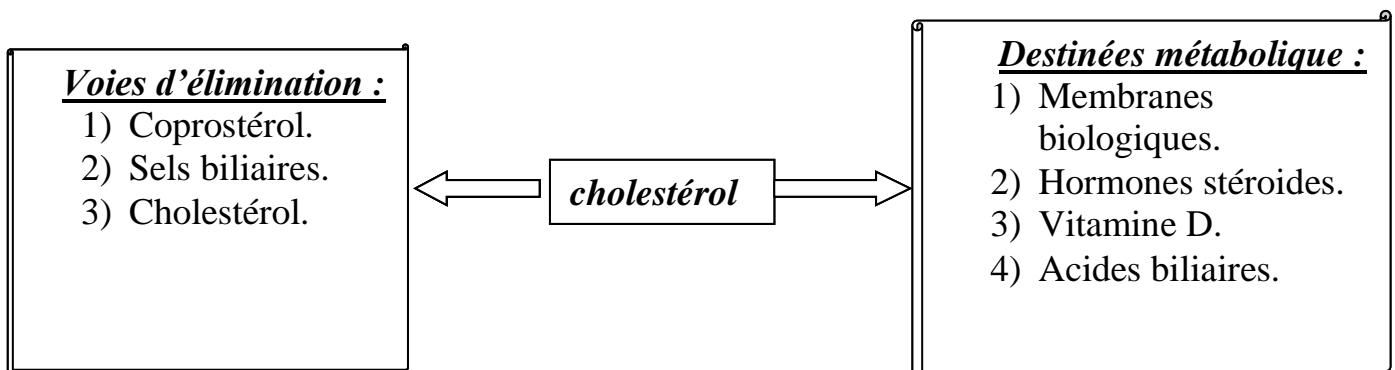
a) La régulation a court terme, dans le foie :

- 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 coexiste sous 2 formes interconvertibles :
 - ◆ La forme non phosphorylée, active.
 - ◆ La forme phosphorylée, inactive.
- ✓ La phosphorylation(inactivation) est catalysée par une HMG-CoA réductase kinase, qui est identique à la protéine kinase AMP-dépendante(AMPKA) qui agit sur l'acétyl-CoA carboxylase. Cet enzyme est activé, via la PKA, par le glucagon qui inhibe donc indirectement l'HMG-CoA réductase.
- ✓ La déphosphorylation(activation) est catalysée par une HMG-CoA réductase phosphatase(HMGCRP). Cet enzyme est activé par l'insuline qui active donc indirectement l'HMG-CoA réductase.

b) La régulation a long terme, dans les tissus périphériques :

- ✓ L'augmentation du cholestérol cellulaire(apporté par les LDL) entraîne :
 - 1) Une augmentation du taux de synthèse de l'ACAT, ce qui accélère l'estérification du cholestérol en vue de son stockage.
 - 2) 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.

5- Destinées du cholestérol :



6- Pathologies :

- Le cholestérol est l'un des facteurs les plus importants des risques cardiovasculaires, avec le tabac, l'hypertension artérielle et le diabète.
- Si l'excès de cholestérol (**hypercholestérolémie**) est dangereux pour la santé et peut entraîner de grave conséquences, un taux de cholestérol trop

faible(**hypocholestérolémie**) est tout aussi dangereux, car le cholestérol est nécessaire a la vie.

a) Hypercholestérolémie

b) Hypocholestérolémie

- le cholestérol intervenant aussi dans la fabrication de la bile,
- une carence en vitamine D
- risque de sclérose en plaque dû à des gaines de myéline en mauvais état.
- Il existe aussi des anomalies de la synthèse du cholestérol d'origine génétique due a des déficits enzymatiques :
 - Syndrome de SMITH-LEMLI-OPITZ : maladie génétique rare, autosomique récessive liée a un déficit en 7dehydrocholestérol réductase.
 - Chondrodysplasie calcifiante congénitale : maladie génétique rare, dominante liée à l'X.
 - Syndrome de child.

Le taux de cholestérol ne doit donc pas forcément être le plus bas possible, mais doit rester dans les valeurs bien définies . Pour cela, il existe des moyens alimentaires et médicamenteux.

7- Thérapeutique :

Deux types de traitement :

➤ Régimes diététiques adaptés :

- ✓ Diminution de la consommation de viande rouge, abats, fromages, œufs....
- ✓ Augmentation de la consommation de poisson, viande blanche, huiles végétales....

➤ Médicaments hypocholestérolémiantes :

- 1) Les **fibrates**
- 2) Les **statines inhibent l'HMG-CoA réductase**
- 3) Les **résines chélatrices des sels biliaires(cholestyramine)**