

Chapitre VI : Métabolisme du cholestérol

1. Généralité

Le cholestérol est un des lipides les plus intéressants dans la nature. Contrairement aux autres lipides, il est retrouvé à de fortes concentrations dans les membranes des cellules des mammifères. Il n'est donc pas surprenant que le cholestérol joue des rôles aussi importants que divers, qui vont de la structuration et du maintien des membranes, à la synthèse d'hormones stéroïdes ou de vitamines.

2. Structure

Le cholestérol est formé d'un noyau tétracyclique stérol, composé de quatre cycles carbonés notés A, B, C ou D (Figure 01. A.), d'une chaîne iso-octyl en position 17 et d'une fonction alcool (Figure 01. B.). C'est une molécule hydrophobe, à l'exception de son groupement hydroxyle sur le carbone 3, qui constitue la tête polaire et donc la partie hydrophile de la molécule, ce qui lui donne son caractère amphiphile.

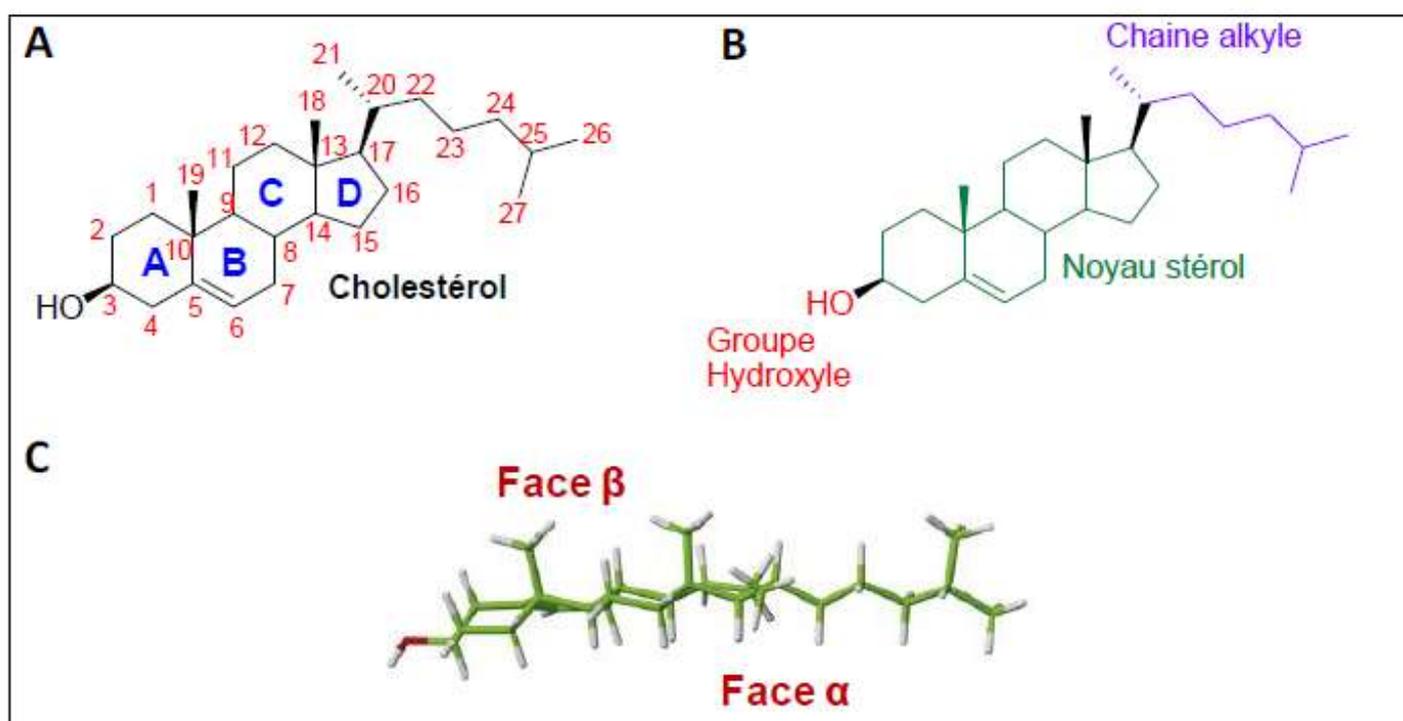


Figure 01 : Structure du cholestérol. A. Numérotation des atomes de carbone et des cycles. B. Éléments structuraux composant le cholestérol. C. Structure tridimensionnelle du cholestérol, avec la face α et la face β qui comporte tous les groupements de la molécule.

Rôle physiologique

Le cholestérol est un composant crucial de la membrane lipidique. Il joue un rôle très important dans l'organisation, la dynamique et le fonctionnement des membranes.

- **Il permet de moduler la physico-chimie des membranes cellulaires.** En effet, il interagit avec les phospholipides et les sphingolipides qui forment la membrane plasmique et influence leurs propriétés. Il se place entre les lipides, avec la tête polaire au niveau de la phase aqueuse, et le corps rigide de la molécule aligné avec les chaînes d'acides gras des phospholipides. Le cholestérol tend à augmenter la rigidité des membranes et donc permet de les ordonner.

- **Le cholestérol est le précurseur de la synthèse des acides biliaires,** dans le foie, indispensables à la digestion des lipides.

- De plus, **le cholestérol est un précurseur des hormones stéroïdiennes** telles que les glucocorticoïdes (cortisol, corticostérone) et les minéralocorticoïdes (aldostérone) produits dans les glandes surrénales ; les oestrogènes (oestradiol), les progestagènes (progestérone) et les androgènes (testostérone) dans les gonades.

- **Le cholestérol est le précurseur de la synthèse de la vitamine D,** dans la peau.

3. Les différentes sources du cholestérol

Le cholestérol présent dans l'organisme provient de deux sources distinctes : de l'alimentation qui constitue la source exogène et de la biosynthèse endogène du cholestérol, majoritairement dans le foie et l'intestin.

4. Besoins journalière

Les besoins de l'organisme en cholestérol (1.2g/24h) sont couverts soit :

- **Par l'alimentation** (apport exogène) = (0.2g/24h)
- **Par la synthèse endogène** = (1 g/24h) qui a lieu dans le foie (les 4/5) et dans l'intestin (le 1/5) et un peu dans la peau.

5. Métabolisme du cholestérol

5.1. Biosynthèse du cholestérol

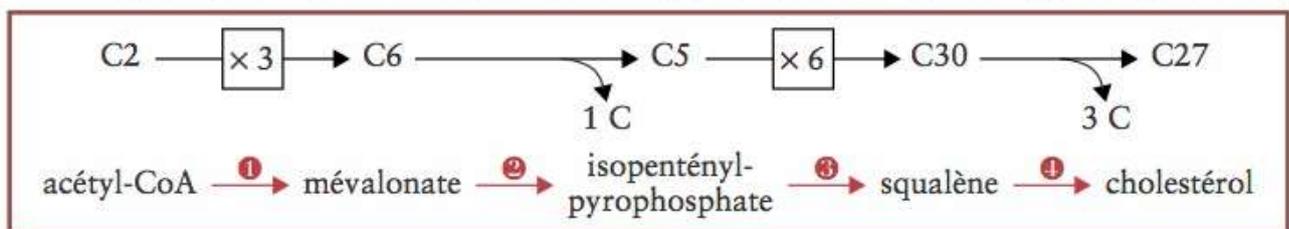
Les substrats de la synthèse sont :

- l'acetyl-coenzyme A (b-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.

La synthèse du cholestérol se déroule à partir du maillon dicarboné apporté par l'acétyl-coenzyme A, dans le 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-coenzymes A (notée ①);

— transformation du mévalonate en isoprène actif, l'isopentényl pyrophosphate en C5 (notée ②);

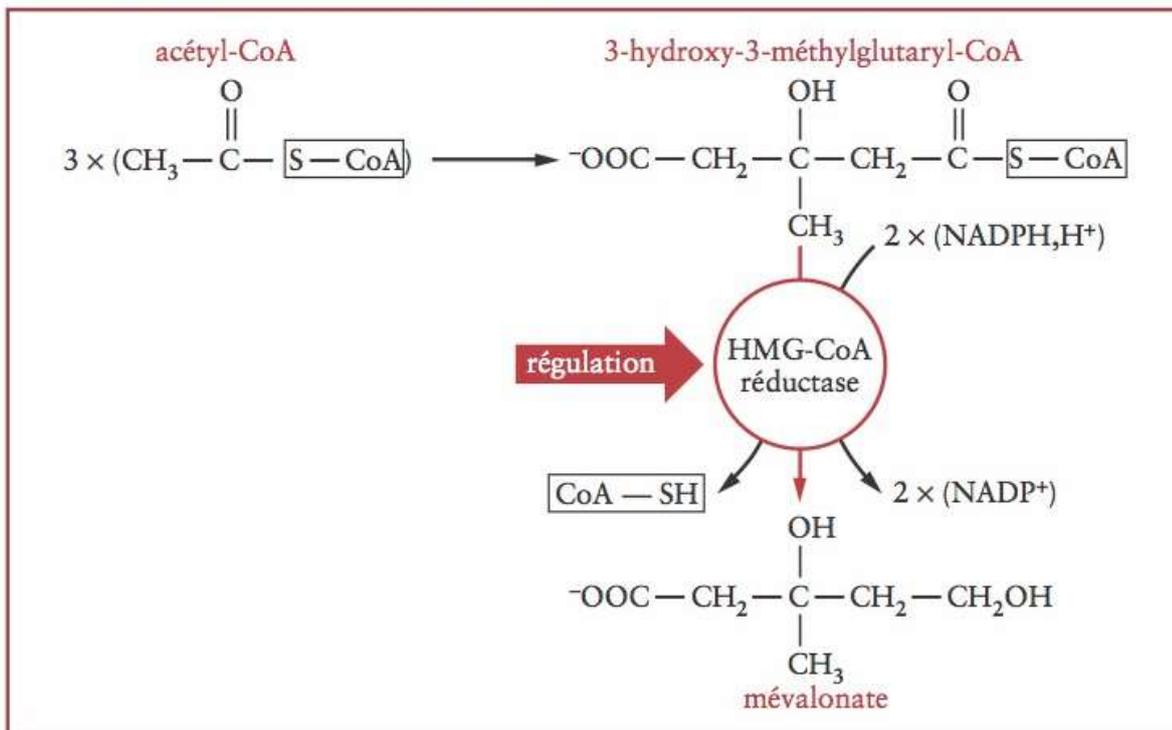
— polymérisation de six isoprènes actifs pour former le squalène, isoprénoïde en C30 (notée ③);

— cyclisation du squalène et transformation en cholestérol par clivage de trois atomes de carbone (notée ④).

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

Figure 02 : Biosynthèse du cholestérol.

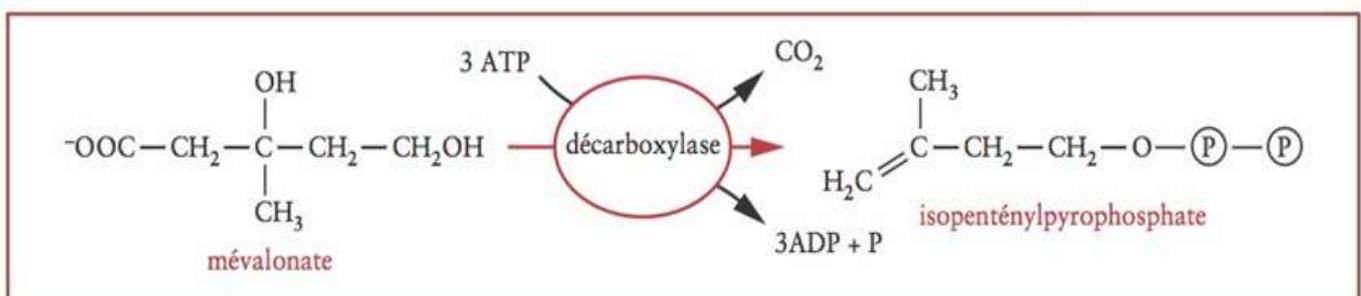
1- Condensation de 3 acétylcoenzymes A en mévalonate



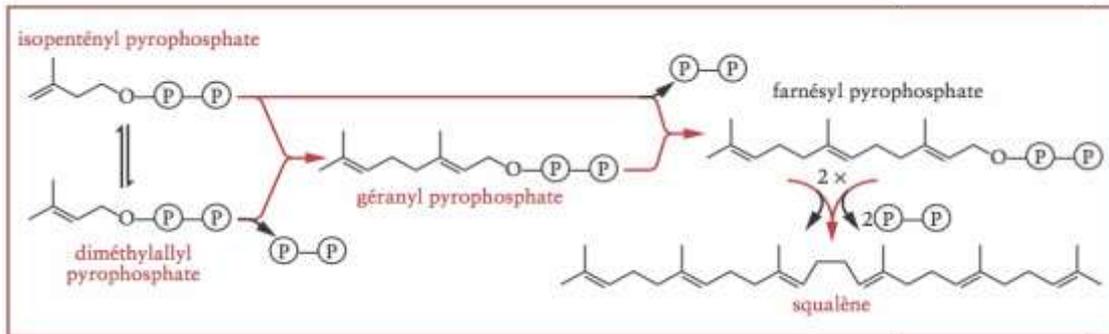
La dernière réaction de cette étape est la plus importante. Elle correspond à l'hydrolyse du 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (3-HMG-CoA) et, simultanément, à sa réduction en présence de NADPH, H⁺. Cette étape est l'étape limitante de la biosynthèse du cholestérol.

2. Activation du mévalonate en isoprènes

Le mévalonate est phosphorylé en présence d'ATP, aboutissant au 3-phospho-5-pyrophosphomévalonate. Une décarboxylation, associée au départ à un phosphate, amène à l'isopentényl-pyrophosphate. Ce dernier composé à 5 carbones est l'élément de base de synthèse de tous les lipides de type isoprénoïde de notre organisme.



3. Condensation de 6 isoprènes en squalène



La condensation des unités d'isoprène actif fait intervenir l'isopentényl pyrophosphate et son isomère le diméthylallyl pyrophosphate. Il y a trois étapes :

- condensation d'un isopentényl pyrophosphate et d'un diméthylallyl pyrophosphate pour former un géranyl pyrophosphate (C10);
- fixation d'un isopentényl pyrophosphate sur le géranyl pyrophosphate pour former du farnésyl pyrophosphate (C15);
- dimérisation tête-bêche du farnésyl pyrophosphate qui aboutit au squalène (C30).

4. Condensation de 6 isoprènes en squalène

Le squalène, polyisoprénoïde linéaire, est cyclisé en présence d'oxygène et de NADPH, H^+ par une oxygénase et une cyclase pour donner le lanostérol. À partir de ce composé stéroïde en C30, il faut encore une vingtaine de réactions pour supprimer trois groupements méthyles, introduire un groupement hydroxyle et réarranger des doubles liaisons. Une partie de ces réactions est catalysée par les cytochromes P450.

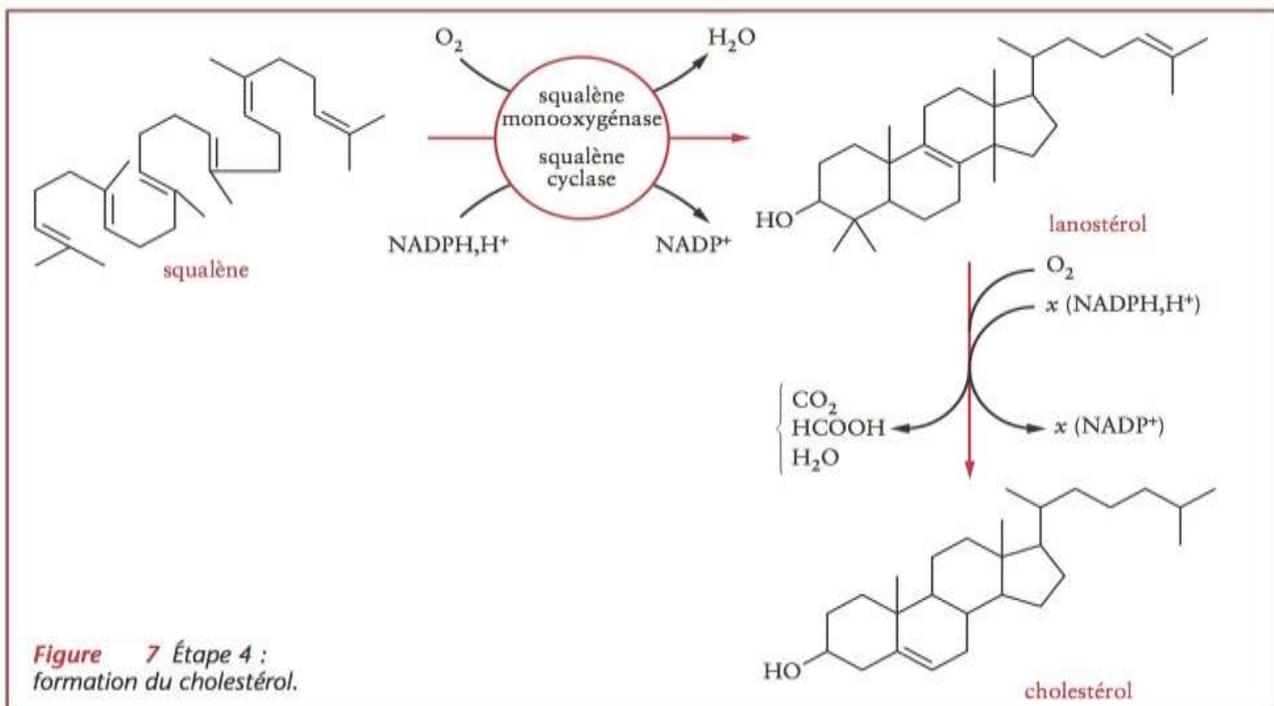


Figure 7 Étape 4 : formation du cholestérol.

-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 molécules de NADPH, H⁺. Transformation du cholestérol

5.1.1. 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** (enzyme clé de la voie) 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.

et une augmentation du taux de synthèse de l'ACAT qui accélère l'estérification du cholestérol en vue de son stockage.

5.2. Transformation du cholestérol en acides biliaires

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

- Les acides biliaires conjugués sont excrétés par transport actif dans la bile dont le PH alcalin les transforme en « sels biliaires ». Ils sont stockés dans la vésicule biliaire.

L'ingestion d'un repas déclenche la libération de la bile de la vésicule biliaire dans la lumière intestinale, où les acides biliaires forment des micelles avec les lipides alimentaires et les vitamines liposolubles, facilitant ainsi leur absorption.

Des transporteurs spécifiques exprimés dans l'iléon distal assurent la réabsorption d'environ 95% d'acides biliaires ce qui permet de les ramener vers le foie (recyclage entéro-hépatique), tandis que les 5% restants sont excrétés dans les fèces.

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.

❖ **Les acides biliaires**

- Représentent une forme d'élimination du cholestérol.
- Au côté des phospholipides, solubilisent le cholestérol dans la bile.
- Emulsifient les lipides alimentaires dans l'intestin, permettant leur digestion.

Actuellement, les acides biliaires sont de plus en plus reconnus pour leur rôle de régulateur métabolique. Via l'activation de différentes voies de signalisation, ils participent à la régulation du métabolisme des acides biliaires, des lipides et du glucose. Deux types de récepteurs sont impliqués :

le récepteur membranaire TGR5 « Takeda G-protein coupled receptor clone 5 » et le récepteur nucléaire

2.3 Réactions d'estérifications et d'hydrolyse des esters

❖ **Réactions d'hydrolyse**

- La carboxyl ester lipase (CEL), pancréatique 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 aux tissus extrahépatiques par les LDL.

❖ **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 (phosphaatidylcholine) 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.

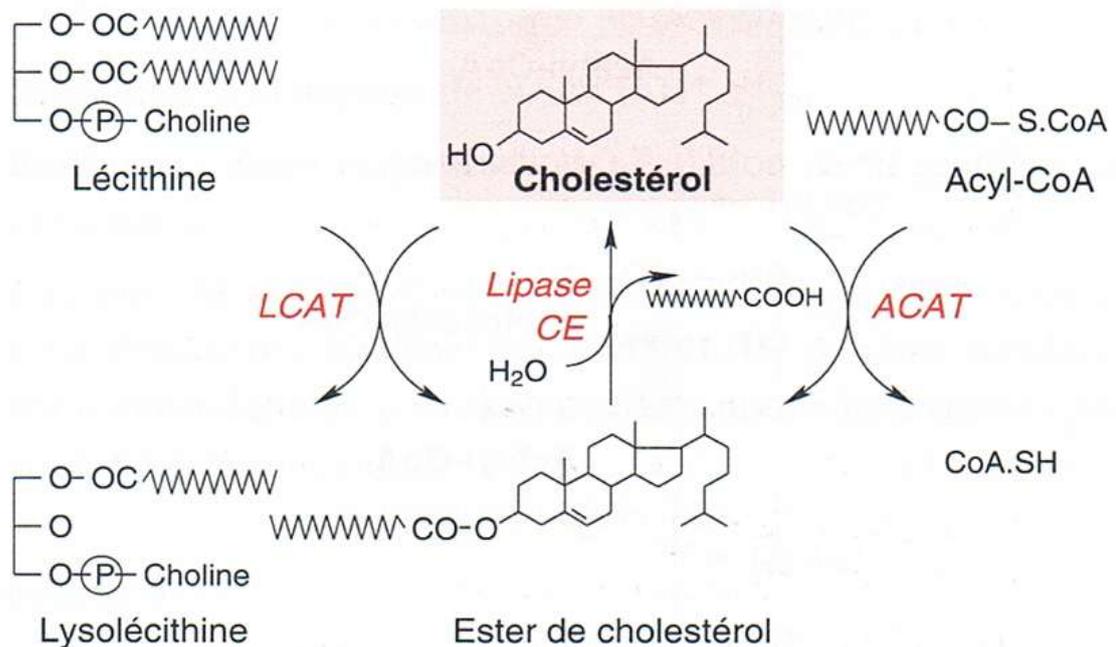


Figure 03 : Réactions d'estérifications et d'hydrolyse des esters.