

# METABOLISME DU CHOLESTEROL

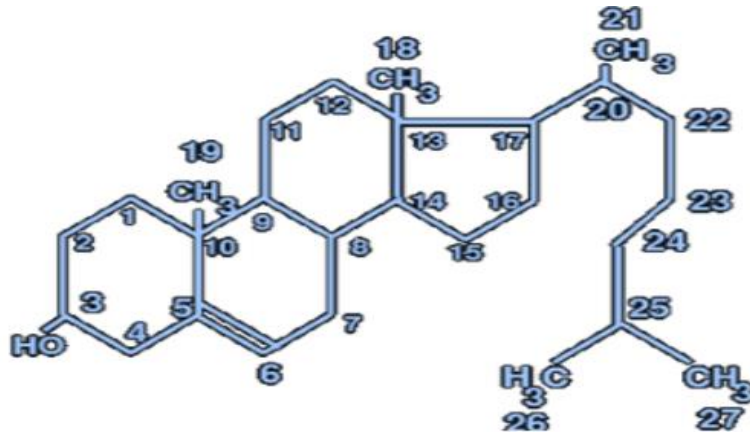
## INTRODUCTION

Le cholestérol est un lipide de la famille des **stérols** qui joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques,

Le cholestérol tire son nom du grec ancien chole- (bile) et de stéréos (solide), car il fut découvert sous forme solide dans les calculs biliaires .

Le noyau fondamental des stérols = noyau **cyclopentanoperhydrophénantrène** formé de:

4 cycles dont un pentagonal, désignés par les lettres A, B, C et D et d'une chaîne latérale portant des ramifications.



## I. Définition et importance biologique :

- **Cholestérol**: stérol des animaux supérieurs ; **Ergostérol**: stérol des végétaux. Il est important quantitativement
- Il existe à l'état naturel, sous forme libre (1/3) ou estérifiée par un AG (2/3), dans le sang et la plupart des tissus.

Il est synthétisé dans de nombreux tissus **à partir d'acétyl-CoA** et éliminé dans la bile sous **forme de cholestérol ou de sels biliaires**.

### Il a plusieurs fonctions ou rôles :

\***Structural** : constituant des membranes car présent dans la bicouche lipidique

\***Métabolique** : précurseur des **hormones stéroïdes, de la vitamine D, des acides biliaires**

### Il peut former des dépôts pathologiques:

- \*à l'intérieur des parois des artères (**athérosclérose**)
- \*à l'intérieur du canal cholédoque (**calculs biliaires**).

## II. Origine du cholestérol :

- **40%** : apporté par l'alimentation. Il existe dans les aliments d'origine animale comme le jaune d'œuf, la viande, le foie et la cervelle (+++).

**60 %**: synthèse de novo à partir de l'acétyl Co-A

Les besoins de l'organisme en cholestérol (1,2-1,5g/24h) sont couverts par l'alimentation et surtout par la synthèse endogène (4/5)

### III. Lieu de synthèse :

se déroule dans tous les tissus, mais **le foie et l'intestin** sont plus particulièrement concernés. La synthèse se fait essentiellement dans la fraction microsomiale (réticulum endoplasmique) et dans le cytosol de la cellule.

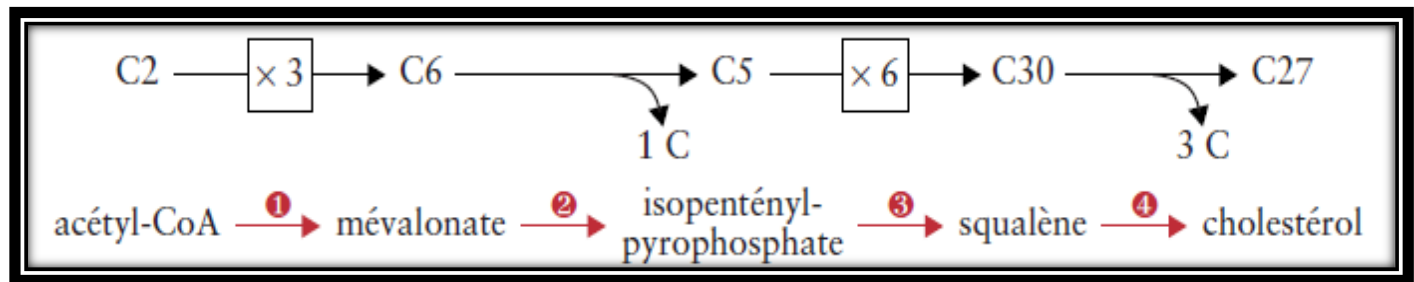
### IV. Les éléments nécessaires à la synthèse du cholestérol:

\***L'acétyl-CoA**: il est issu de la  $\beta$ -oxydation des AG

\***Le NADPH, H<sup>+</sup>**: nécessaire aux réactions de réduction, et à la réaction d'hydroxylation (en présence d'oxygène). Il est produit principalement par la voie des pentoses phosphates

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

### V. Schéma général



La synthèse du cholestérol peut être divisée en 4 grandes étapes :

\***La synthèse de mévalonate** : C6 à partir de 3 acétylCoA

\***Transformation du mévalonate en isoprènes actifs**, l'isopentényl pyrophosphate en C5.

\***Formation de squalène** : Polymérisation de 6 isoprènes actifs pour former le squalène, isoprénoïde en C30.

\***Transformation en cholestérol** : cyclisation du squalène et transformation en cholestérol par clivage de 3 atomes de carbone.

Les étapes initiales se déroulent dans le cytoplasme puis, ensuite, dans le réticulum endoplasmique lisse

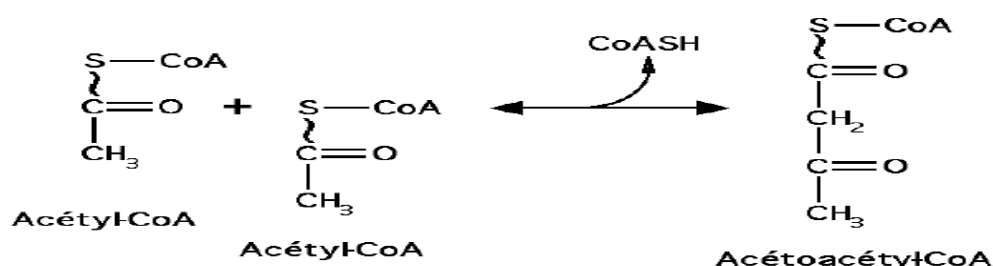
### VI. Biosynthèse du cholestérol :

#### VI.I. Formation du mévalonate ;

**La 1<sup>ère</sup> réaction** : Condensation de deux molécules acétyl-CoA pour former l'acétoacétyl-CoA,

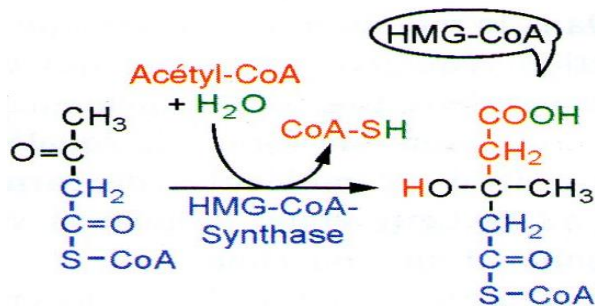
- L'énergie libérée par l'hydrolyse de la liaison thioester de l'un des acétyl-CoA est utilisée à la création de la liaison entre le C carboxylique de l'acétyl-CoA et le C méthylique de l'autre.

#### ***$\beta$ -céto thiolase***



**La 2<sup>ème</sup> réaction** :

Condensation d'une 3<sup>ème</sup> molécule acétyl-CoA avec l'acétoacétyl-CoA pour former le 3-hydroxy-3-méthyl glutaryl-CoA (HMG-CoA).



### La 3<sup>ème</sup> réaction :

2 réductions successives du groupement thioester du HMG-CoA qui est transformé en mévalonate

La réduction concerne le carbone lié au CoA qui passe par un intermédiaire d'aldéhyde

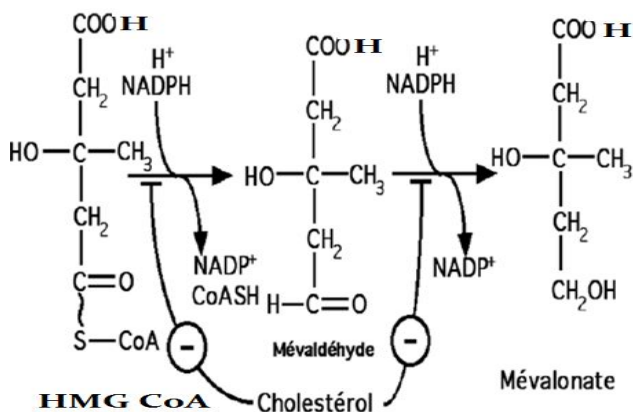
Le coenzyme A est libéré.

Dans un deuxième temps, l'enzyme réduit encore la fonction aldéhyde en alcool primaire

Consomme 2 molécules NADPH, H<sup>+</sup>.

**Limitante:** étape majeure de la régulation de la synthèse du cholestérol.

### HMG-CoA réductase



## VI.II. Formation d'isoprènes activés :

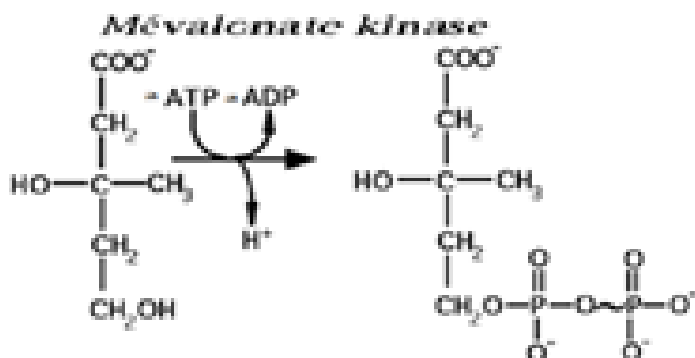
### La 4<sup>ème</sup> réaction :

2 phosphorylations successives du mévalonate pour former le 5-pyrophosphomévalonate

Une première phosphorylation crée un ester phosphorique sur la fonction alcool primaire du mévalonate

Ensuite une réaction de transfert de phosphate et d'énergie associe un deuxième phosphate au premier par une liaison riche en énergie

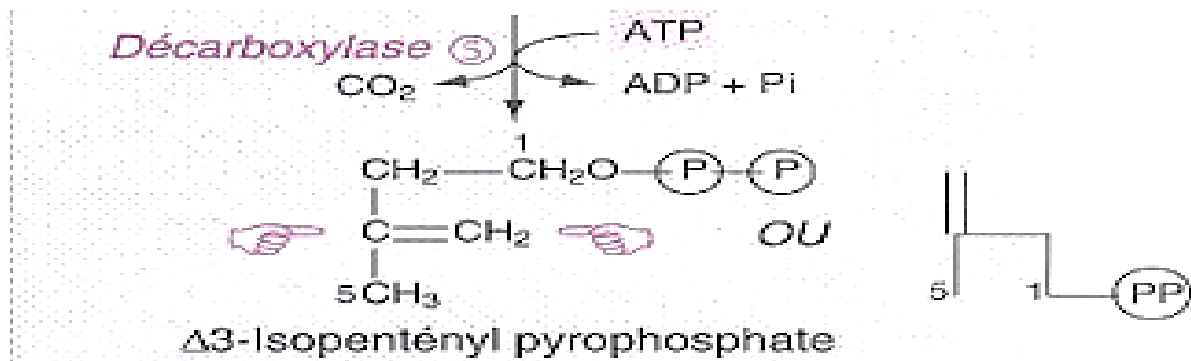
Consomme 2 d'ATP.



### La 5<sup>ème</sup> réaction :

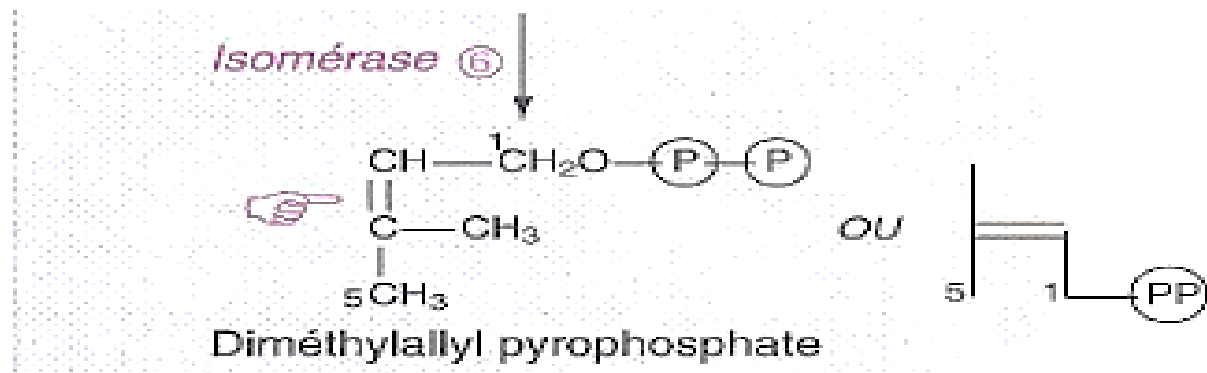
Le mévalonate 5-pyrophosphate est phosphorylé transitoirement en 3-phospho-5pyrophosphomévalonate, composé restant lié à l'enzyme.

Cet intermédiaire est décarboxylé pour former l'isopentényl pyrophosphate, qui présente une double liaison. L'isopentényl pyrophosphate IPPP est l'isoprène activée qui constitue l'élément de base de l'ensemble des isoprénoides.



#### La 6<sup>ème</sup> réaction :

L'isopentényl pyrophosphate qui est la forme active l'isoprène est isomérisé par déplacement de la double liaison en diméthylallyl pyrophosphate (DMPP) sous l'influence de l'isopentényl-isomérase



#### La 7<sup>ème</sup> réaction :

Ces isoprènes activés peuvent s'écrire de façon simplifiée sous la forme d'une chaise: la double liaison est alors soit en position «dossier» pour l'IPPP, soit en position «siège» pour le DMPP

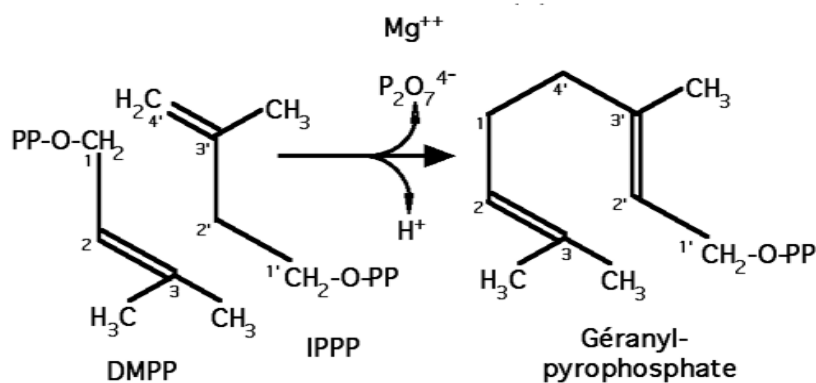
### VI.III. Formation de squalène :

#### La 8<sup>ème</sup> réaction :

La polymérisation des radicaux isoprènes commence par l'addition d'un DMPP sur la liaison éthylénique d'un IPPP.

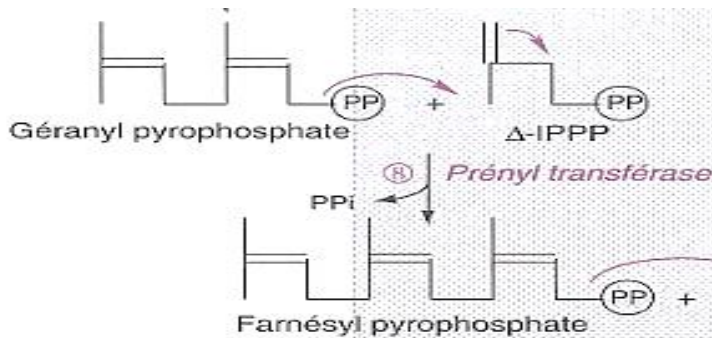
Cette réaction est catalysée par la géranyl-pyrophosphate synthétase

#### Géranyl-pyrophosphate synthase



### La 9<sup>ème</sup> réaction :

La farnésyl-pyrophosphate synthétase continue de polymériser les isoprènes actifs en additionnant le géranyl-pyrophosphate sur une autre molécule d'IPPP, ce qui produit le farnésyl-pyrophosphate (15 Carbones)



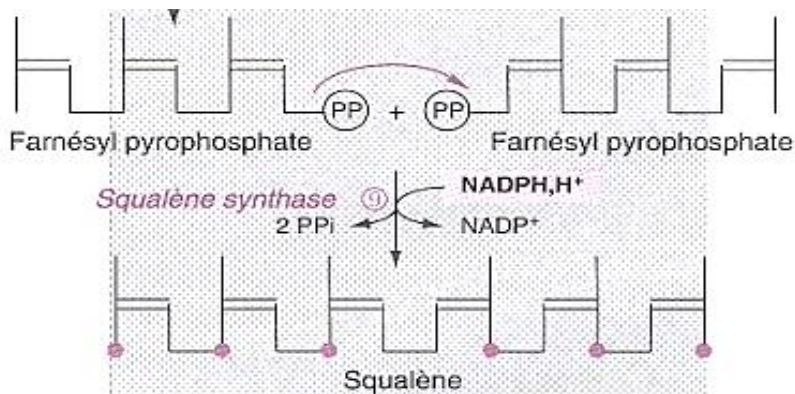
### La 10<sup>ème</sup> réaction

Deux farnésyl pyrophosphates (2 fois 15 Carbones) vont se condenser bout à bout par leurs carbones porteurs des pyrophosphates, avec élimination de ces derniers.

Cette condensation est assurée par la squalène synthétase dont le coenzyme est le NADPH.

Le composé formé est le squalène (30C)

Cette réaction et celle qui suivent ont lieu dans la lumière du réticulum endoplasmique lisse.



## VI.IV. Cyclisation du squalène et transformation en cholestérol

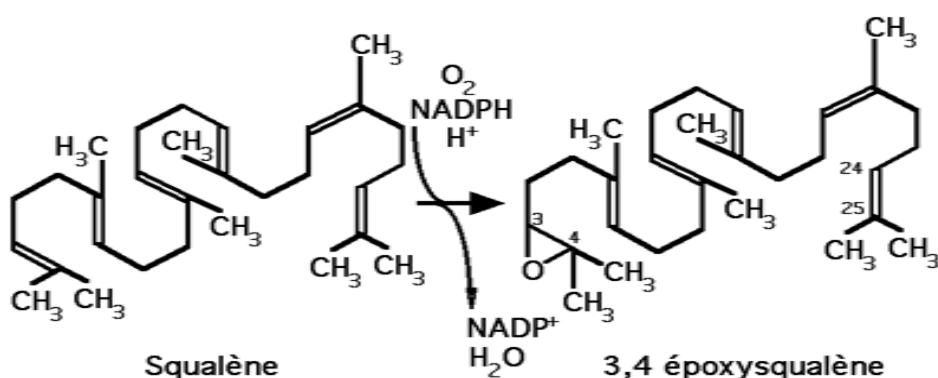
### La 11<sup>ème</sup> réaction

La squalène époxydase catalyse alors une réaction d'oxydation de la molécule pour former la fonction alcool caractéristique des stérols.

Cette réaction porte sur la liaison éthylénique entre les carbones 3 et 4 du squalène.

tandis que l'autre oxygène formera un molécule d'eau avec les deux hydrogènes apportés par le NADPH, H<sup>+</sup>.

### *Squalène époxydase*





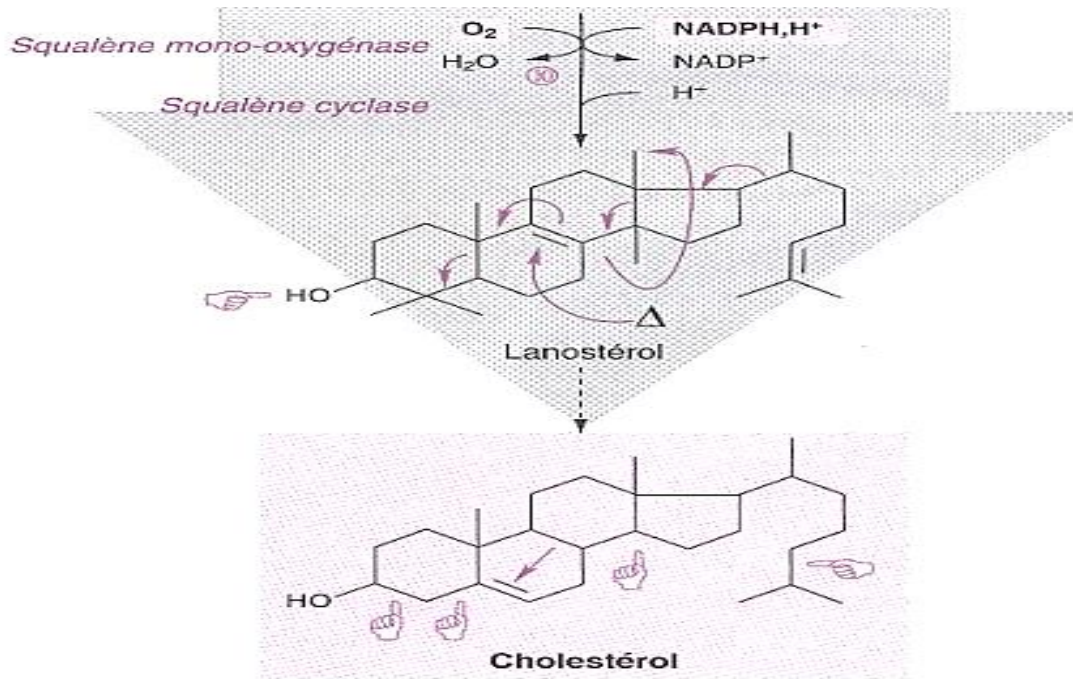
## Formation de cholestérol

Après une succession de réaction on a formation de cholestérol après :

Elimination de 3 groupements méthyles.

Réduction de la double liaison entre C24etC25.

Déplacement de la double liaison 8,9 en 5,6.



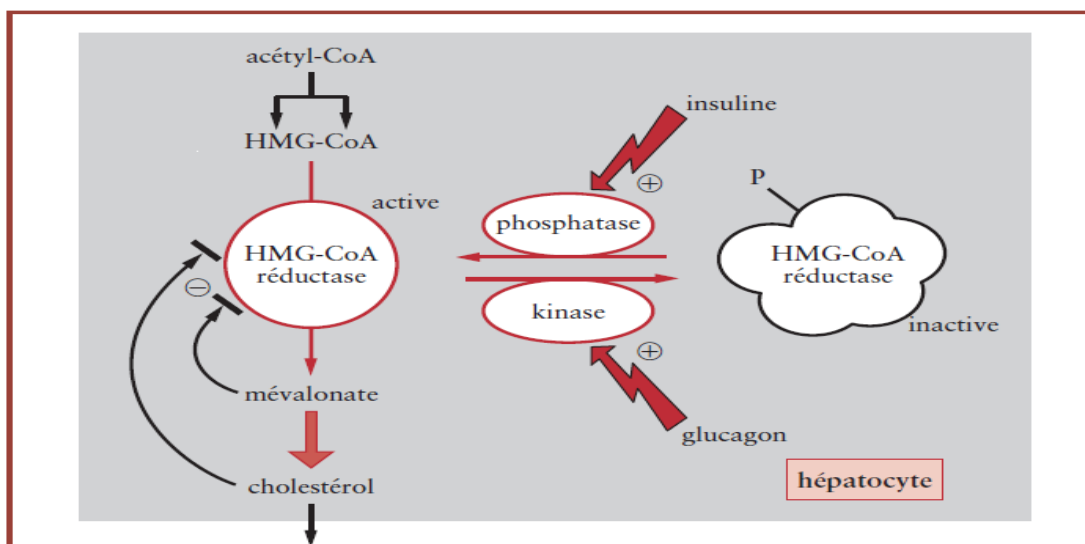
## VII. Régulation

La synthèse du cholestérol est énergétiquement très couteuse.

Il est donc nécessaire qu'elle soit régulée afin de ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine alimentaire.

Elle porte sur l'étape limitante catalysée par l'**HMG-CoA réductase**:

- Régulation allostérique: la **HMG-CoA réductase** est inhibée par son produit direct, le mévalonate, et par le produit final; le cholestérol
- Régulation par modification covatente: l'**HMG CoA réductase** existe sous deux formes
  - une forme déphosphorylée active (phosphatase→insuline).
  - une forme phosphorylée inactive (kinase→glucagon).



**NB :** parmi les hypocholestérolémiants ( médicaments prescrits en cas d'hypercholestérolémie qui est l'un des facteurs de risque de l'athérosclérose), sont classées **les statines** : qui sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

**VIII. Devenir du cholestérol :**Le cholestérol est le précurseur de nombreuses molécules :

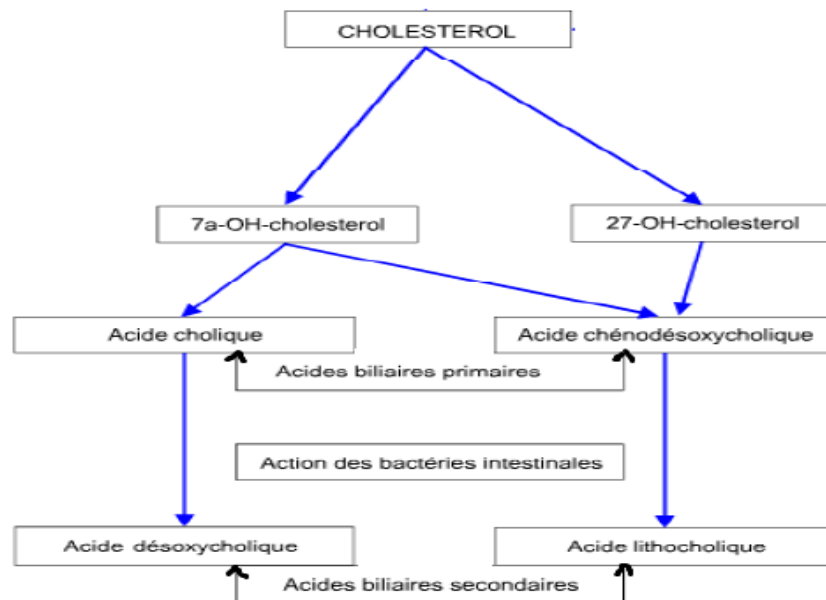
- 1- Les acides biliaires
- 2- La vitamine D
- 3- Les hormones stéroïdes

**1 .Les acides biliaires :**Sont synthétisés au niveau **du foie** à partir du cholestérol, qui subit une réduction de sa double liaison, des hydroylations et un raccourcissement de la chaîne latérale. Ils sont déversés dans la bile puis dans le duodénum. Ils se trouvent dans la bile à l'état de sels. Ils émulsionnent les graisses et facilitent leur digestion par la lipase pancréatique

Le point de départ est la synthèse du 7 $\alpha$ -hydroxycholestérol qui est formé en présence d'O<sub>2</sub> de NADPH,H<sup>+</sup>

L'enzyme est la 7 $\alpha$ -hydroxylase qui est rétro-inhibé par les acides biliaires.

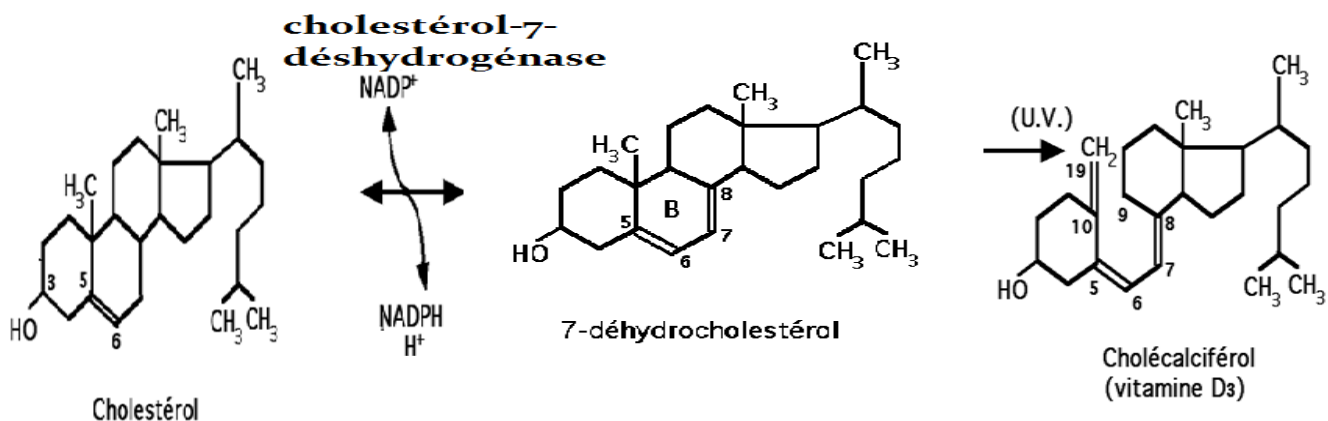
C'est une étape de régulation du catabolisme du cholestérol.



**2. La Vitamine D :** synthétisée **dans la peau** à partir du cholestérol , qui joue un rôle essentiel dans le contrôle du métabolisme du calcium et du phosphore.

Le 7-déhydrocholestérol (**provit D**) est photolysé par l'**ultraviolet** en **prévit D3**, qui spontanément s'isomérise en **vit D3**.

Le déficit en vit D chez l'enfant produit le rachitisme, et chez l'adulte l'ostéomalacie .



### 3. Hormones stéroïdes : synthétisées dans les organes stéroïdogènes ( corticosurrénales, gonades et placenta)

Le cholestérol est le précurseur des cinq classes principales d'hormones stéroïdes:

Les glucocorticoïdes, Les minéralocorticoïdes, Les androgènes, Les œstrogènes, Les progestagènes,

La première phase de la synthèse des hormones stéroïdiennes est l'élimination d'une unité en C6 de la chaîne latérale du cholestérol pour former **la prégnénolone**

