

# **METABOLISME DU CHOLESTEROL**

*Dr Omar DAHMANI*

## **PLAN**

### **INTRODUCTION**

### **SOURCE ET ANABOLISEME DE CHOL.**

**I- Etape 1**

**II- Etape 2**

**III- Etape 3**

**IV- Etape 4**

**V- Etape 5**

### **REGULATION DE SYNTHESE DE CHOL.**

### **TRANSPORT DE CHOL ENTRE LES TISSUS**

### **CATAOLISME DE CHOL**

### **ASPECTS CLINIQUES**

### **CONCLUSION**

# METABOLISME DU CHOLESTEROL

*Dr Omar DAHMANI*

## INTRODUCTION :

- Le cholestérol est présent dans les tissus et dans les lipoprotéines plasmatiques sous forme de cholestérol libre ou d'ester de cholestérol, ce cholestérol est le précurseur de ts les autres stéroïdes de l'organisme : corticostéroïdes, hormones sexuelles, acides biliaires et vitamine D.

- Le cholestérol est un lipide amphiphile, c'est un constituant structural essentiel des membranes et de la couche externe des lipoprotéines plasmatiques.

- L'ester du cholestérol est la forme sous laquelle, le cholestérol est emmagasiné dans la plupart des tissus. Les LDL servent d'intermédiaire dans l'incorporation du cholestérol et des esters de chol dans plusieurs tissus. Le chol libre est enlevé des tissus par les HDL et transporté au foie pour être converti en acides biliaires.

## SOURCE ET ANABOLISEME DE CHOLESTEROL:

- La moitié du chol de l'organisme est obtenue par la synthèse endogène (500mg/j).

- Le reste est fourni par la ration alimentaire moyenne.

- Le foie synthétise 10% du chol total, l'intestin 15% et la peau synthétise une grande proportion du reste.

- Presque ts les tissus contenant des cellules nucléées peuvent synthétiser le chol. Cette synthèse se fait dans la fraction microsomique et dans le cytosol de la cellule.

- L'acétyl CoA est la source de ts les atomes de carbone du chol.

- On subdivise le processus de synthèse en 5 étapes :

### I- Etape 1 : synthèse de mévalonate :

L'acétyl CoA forme le HMG CoA ( $\beta$  hydroxy  $\beta$  méthylglutaryl CoA) et le mévalonate :

- 3 molécules d'acétyl CoA forment le mévalonate par une réaction importante, catalysée par HMG- CoA réductase : c'est la réaction limitante dans la voie de synthèse de cholestérol (car c'est l'étape clé de la biosynthèse de chol, en effet elle règle la vitesse de biosynthèse, l'HMG étant régulé par la teneur cellulaire en O<sub>2</sub>).

### II- Etape 2 : conversion de mévalonate en 2 isoprènes activés :

- Le mévalonate forme, par 3 phosphorylations successives, des unités isopréniques actives qui vont être convertis en isopentényl pyrophosphate.

### III- Etape 3 : condensation de 6 isoprènes activés :

- Six unités isopréniques forment le squalène : il y a condensation de 3 molécules d'isopentényl pyrophosphate avec formation de farnésyl pyrophosphate qui se condense avec une autre molécule farnésyl, suivie d'une réduction pour donner le squalène.

### IV- Etape 4 : cyclisation de squalène :

- Le squalène est transformé en squalène 2-3 époxyde par squalène époxydase, et vient alors la cyclisation qui est catalysée par oxydo squalène lanostérol cyclase.

### V- Etape 5 : transformation de lanostérol en cholestérol :

- Le lanostérol est transformé en chol, cette étape a lieu dans les membranes du réticulum endoplasmique et entraîne des changements dans le noyau stéroïde et dans la chaîne latérale, en passant par les intermédiaires suivants : méthyl lanostérol, zymostérol, desmostérol. Ces derniers st rattachés à une

protéine transporteuse spéciale : la protéine de transport de squalène et des stérols qui lie les stérols et d'autres lipides insolubles, leur permettant ainsi de réagir dans la phase aqueuse de la cellule.

- En plus, c'est sous forme de complexe protéine-cholesterol, que le chol serait converti en hormones stéroïdes et en acides biliaires et qu'il participerait à la formation des membranes et des lipoprotéines.

N.B : on peut ajouter une 6<sup>ème</sup> étape : la biosynthèse de calciférol.

## **REGULATION DE LA SYNTHÈSE DU CHOLESTEROL :**

- Un contrôle de la synthèse du chol s'exerce au début de cette voie métabolique à l'étape de la HMG-CoA réductase. Ainsi, on a une diminution de cette enzyme au cours du jeûne par conséquent une diminution de la synthèse du chol.

- Un mécanisme rétroactif permet l'inhibition de l'HMG-CoA réductase hépatique par le chol. Le cholestérol des LDL inhibe également la synthèse du chol au moyen des récepteurs des LDL.

- La synthèse du chol et l'activité de la réductase subissent une variation diurne.

- L'administration d'insuline ou des hormones thyroïdiennes augmente l'activité de HMG-CoA réductase, tandis que le glucagon ou les glucocorticoïdes la diminuent.

- Des études ont montrés que la synthèse hépatique du cholestérol diminue quand la ration alimentaire augmente.

- Au niveau tissulaire, certains processus contrôleraient l'équilibre du cholestérol dans les cellules :

\* L'augmentation du cholestérol est causé par :

• L'incorporation des lipoprotéines renfermant le chol par les récepteurs.

• L'incorporation des lipoprotéines renfermant le chol par une voie ne faisant pas appel à des récepteurs.

récepteurs.

• L'incorporation dans les membranes cellulaires du chol libre provenant des lipoprotéines riches en cholestérol.

• La synthèse du chol.

• L'hydrolyse du chol estérifié par la cholestéryl ester hydrolase.

\* La diminution du cholestérol membranaire est assurée par :

• L'entrée du chol membranaire dans les lipoprotéines ayant un faible potentiel de chol (HDL).

• L'estérification du chol par l'ACAT.

• L'utilisation du chol pour la synthèse d'autres stéroïdes.

- L'activité du récepteur de LDL est contrôlée de la façon suivante : en présence d'un taux élevé de chol cellulaire on aura une diminution du nombre de récepteurs disponibles sur la membrane cellulaire, lorsque le chol est épuisé, on aura une augmentation du nombre de récepteurs.

## **TRANSPORT DU CHOLESTEROL ENTRE LES TISSUS:**

- Le chol sanguin est estérifié dans une large mesure et transporté dans le plasma sous forme de lipoprotéines.

- La concentration plasmatique totale du chol est de 5,2mmol/l à peu près chez l'Homme, il est variable d'un sujet à l'autre.

- Le chol estérifié de la ration alimentaire est hydrolysé en chol libre qui se mêle au chol libre alimentaire et au chol biliaire, avant l'absorption intestinale en compagnie d'autres lipides.

- Ce chol se mélange au chol synthétisé dans l'intestin (=endogène) et le tout sera incorporé dans des chylomicrons (lipoprotéines).

- 80 à 90% du chol absorbé est estérifié avec les A.G dans la muqueuse intestinale.

- Les chylomicrons réagissent avec lipoprotéine lipase (LPL) de l'endothélium des capillaires (perte de triglycérides TG) pour former les résidus des chylomicrons (ou chylomicrons résiduels qui sont riche en chol estérifié), ces derniers vont être captés par le foie et réagir avec les récepteurs de l'ApoE et être hydrolysés en chol libre.

- Les VLDL, formées dans le foie, transportent le chol dans le plasma et vont subir l'action de la LPL pour former les IDL (ou les résidus de VLDL qui sont riche en chol estérifié), ces derniers sont captés par le foie ou transformés en LDL qui à leur tour s'attachent à leur récepteurs (les récepteurs de LDL) dans le foie et les tissus extra hépatiques.

NB : Les LDL comportent seulement du chol estérifié (pas de TG)

- Dans le transport inverse du chol, les HDL s'attachent aux récepteurs de l'ApoA1, provoquant le transfert du chol vers la membrane cellulaire, où il est capté par les HDL.

- Un gradient de concentration est assuré par l'activité de la LCAT (=ACAT), laquelle permet l'estérification du chol et son dépôt au cœur des HDL, ce chol ainsi estérifié dans les HDL s'incorpore dans le foie soit directement soit après transfert aux VLDL, aux IDL ou aux LDL par la protéine de transfert du chol estérifié (CETP).

NB : Les taux élevés de chol présent sous forme de VLDL, d'IDL, ou de LDL, sont associés à l'athérosclérose, tandis que le taux élevé de HDL a un effet protecteur.

## **EXCRETION DU CHOLESTEROL:**

- L'organisme élimine environ 1g de chol/j dont la moitié est excrétée dans les fèces après conversion en acides biliaires (surtout l'acide cholique) , alors que le reste est excrété sous forme de stéroïdes neutres. La + grande partie de chol sécrété dans la bile est réabsorbée.

- Le coprostérol est le principal stérol des fèces, formé à partir du chol par les bactéries intestinales.

- Une grande proportion des sels biliaires excrétés sont réabsorbés dans la circulation porte, pris par le foie et réexcrétés dans la bile c'est ce qu'on appelle : la circulation entéro- hépatique ; les sels biliaires non réabsorbés sont excrétés dans les fèces ; les sels biliaires sont l'objet de changements apportés par les bactéries intestinales pour former des acides biliaires secondaires.

## **ASPECTS CLINIQUES:**

- Le chol agit, comme intermédiaire, dans la genèse de l'athérosclérose d'artères vitales, ce qui entraîne les AVC, la maladie coronaire, et les maladies vasculaires périphériques.

- L'athérosclérose coronarienne est associée à un rapport élevé dans le chol des LDL et des HDL plasmatiques.

- Le chol est un constituant majeur des calculs biliaires.

## **CONCLUSION :**

- Le chol est le précurseur de tous les autres stéroïdes de l'organisme : corticostéroïdes, les hormones sexuelles, les acides biliaires et vit D.

- Il a aussi un rôle fondamental dans la structure des membranes et de la couche externe des lipoprotéines.
- Sa synthèse se fait à partir de l'acétyl CoA par une voie complexe.
- Le chol à taux élevés participe dans la genèse d'athérosclérose et par conséquent de nombreuses maladies vasculaires.

\*  
\*\*