

**Patrick
Lustenberger
Jean André**



Figure 19.1
*Repas, cholestérol
et graisses saturées :
une question d'équilibre!*
© Omniscience.

Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes

Principale cause de mortalité dans les sociétés occidentales, les maladies cardiovasculaires constituent le problème de santé publique numéro un. Parmi les coupables, l'excès de graisses alimentaires, et plus particulièrement de cholestérol. Substance lipidique du monde animal, le cholestérol est important et utile, d'un point de vue métabolique notamment, en tant que pré-curseur de nombreux autres composés.

19-1 Les rôles biologiques et les besoins en cholestérol

Le cholestérol est une molécule biologique qui joue un rôle primordial en tant que constituant des membranes cellulaires, et en tant que précurseur des hormones stéroïdes et des acides biliaires.

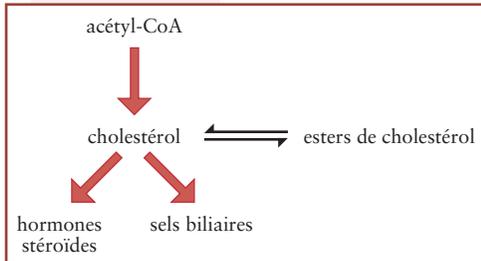


Figure 19.2
Relations métaboliques
du cholestérol.

Les voies métaboliques du cholestérol sont :

- la synthèse du cholestérol à partir de l'acétyl-coenzyme A ;
- la transformation en sels biliaires ;
- les réactions d'estérification et d'hydrolyse des esters pour son transport ou son stockage ;
- la synthèse des hormones stéroïdes.

Le cholestérol, qu'il soit exogène (provenant de l'alimentation) ou endogène (issu de la biosynthèse *de novo*), est transporté dans l'organisme par les

lipoprotéines plasmatiques.

Sa synthèse et son utilisation doivent être étroitement régulées, afin d'éviter une accumulation et des dépôts dans l'organisme.

19-1-1 Les rôles biologiques du cholestérol

Le cholestérol est un constituant indispensable de nos cellules. Il assure un double rôle :

— *comme élément structural* : le cholestérol est l'un des constituants lipidiques des membranes cellulaires ; de nature amphiphile, il s'intercale entre les phospholipides dans la bicouche lipidique, la tête polaire (groupement OH en C3) orientée vers le milieu externe aqueux, et la partie non polaire plongée dans la membrane ;

— *comme précurseur de composés biologiques* : toutes les molécules de notre organisme comportant le noyau cyclopentanoperhydrophénantrénique sont synthétisées à partir du cholestérol ; c'est le cas des acides biliaires, des hormones stéroïdes et du calcitriol.

Enfin, c'est également un constituant de la bile.

19-1-2 Besoins et apports en cholestérol de l'organisme

Les besoins sont de l'ordre 1,2 à 1,5 g par jour, provenant de :

— la *synthèse endogène*, normalement suffisante pour couvrir les besoins de l'organisme ; s'y ajoute le recyclage du cholestérol biliaire ; cet apport endogène couvre environ les 4/5 de nos besoins ;

— l'*apport exogène par l'alimentation* : selon le régime, il est de l'ordre de 0,5 à 2 g par jour ; le rendement d'absorption intestinale du cholestérol est limité, de l'ordre de 50 % ;

alors que celui des autres lipides est de l'ordre de 95 % ; libéré de sa forme estérifiée par une estérase pancréatique, il est capté par les entérocytes sous

Cholestérol alimentaire

La part du cholestérol exogène dans les apports quotidiens demeure largement inférieure à la synthèse endogène. En fonction des besoins, il est raisonnable de ne pas dépasser 300 mg d'apport alimentaire de cholestérol par jour.

Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes

forme libre, et est estérifié dans les cellules, avant son transport dans l'organisme.

19-1-3 Les organes concernés

Le métabolisme du cholestérol se déroule dans tous les tissus, mais l'intestin et le foie sont plus particulièrement concernés.

Tableau 19.1
Rôle des organes dans le métabolisme du cholestérol.

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

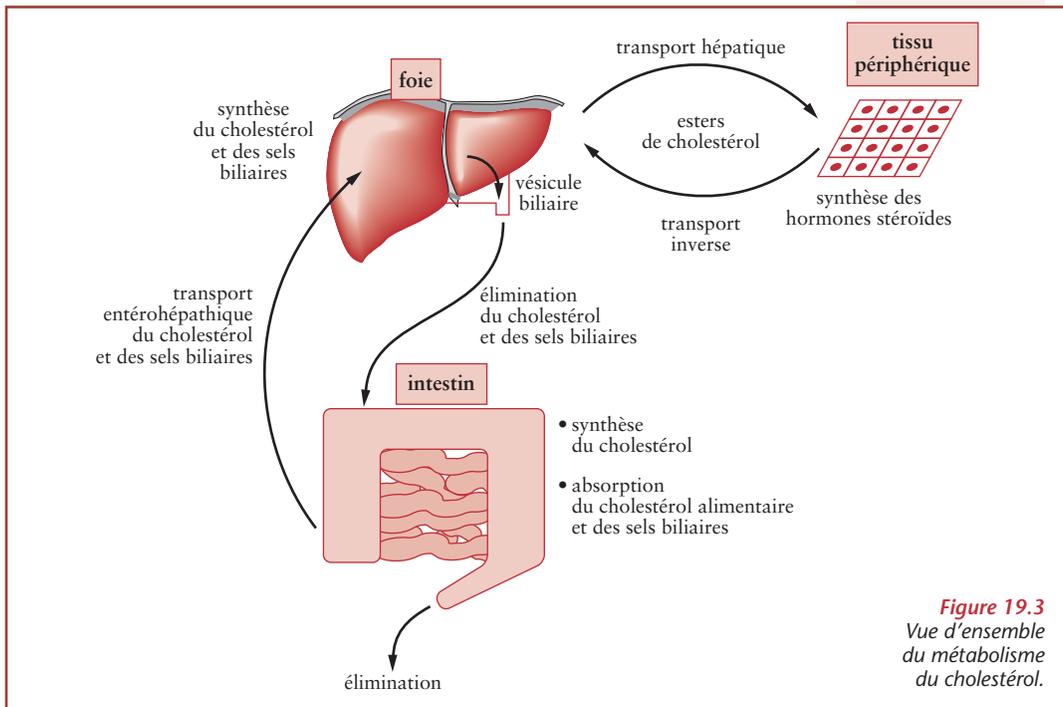


Figure 19.3
Vue d'ensemble du métabolisme du cholestérol.

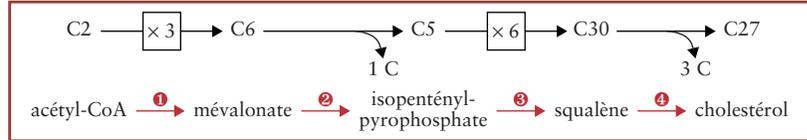
19-1-4 L'élimination du cholestérol

À l'état normal, il existe un équilibre entre les apports (endogène et exogène) et l'élimination du cholestérol. Si notre organisme est capable de construire le noyau stérane, en revanche il est incapable d'en assurer la dégradation. D'autre part, s'agissant d'une molécule peu soluble, la seule voie d'élimination envisageable est la voie intestinale. Le cholestérol est éliminé par les voies biliaires vers l'intestin, directement ou sous forme d'acides biliaires.

19-2 La synthèse du cholestérol

La synthèse du cholestérol se déroule à partir du maillon dicarbone 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);

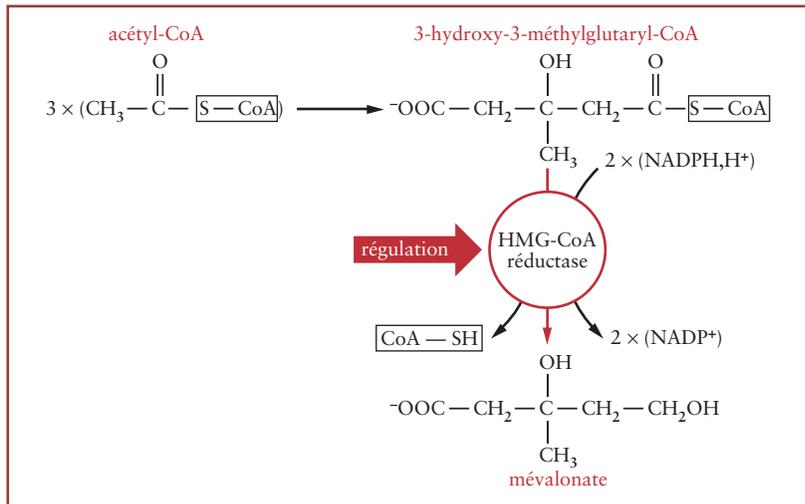
— cyclisation du squalène et transformation en cholestérol par clivage de trois atomes de carbone (notée ④).

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

19-2-1 Les différentes étapes

a) La formation du mévalonate

Figure 19.4 Étape 1 : formation du 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.

b) La formation des unités d'isoprène actif

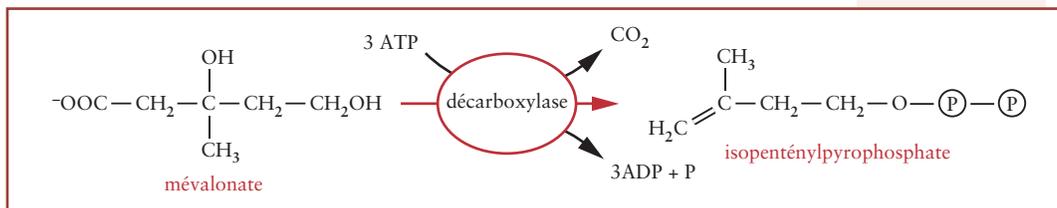


Figure 19.5 Étape 2 : formation de l'isopentényl-pyrophosphate.

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.

c) La formation du squalène

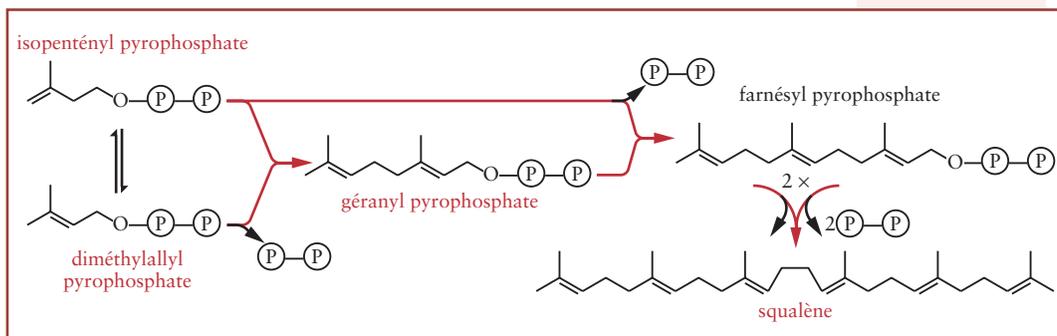


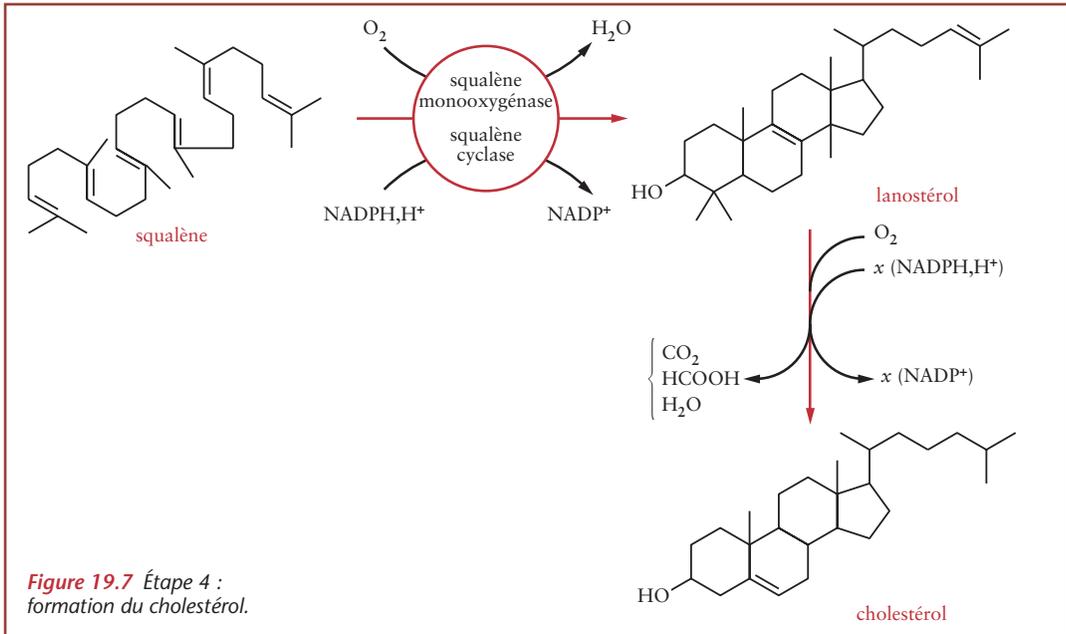
Figure 19.6 Étape 3 : formation du squalène.

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).

d) La formation du cholestérol

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.

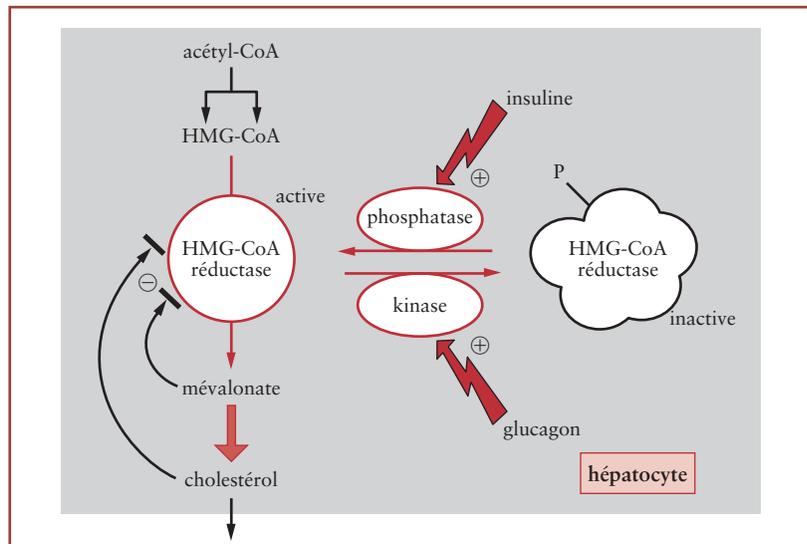


19-2-2 La régulation

La régulation de la biosynthèse du cholestérol est destinée à ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine exogène. Elle se fait à un seul niveau de la synthèse, sur l'activité de la HMG-CoA réductase, à court terme et long terme.

a) La régulation à court terme au niveau du foie

Figure 19.8
Régulation à court terme de la biosynthèse du cholestérol.



Le métabolisme du cholestérol et des stéroïdes

Cette régulation se fait en deux étapes :

- régulation allostérique : la HMG-CoA réductase est inhibée par son produit direct, le mévalonate, et par le produit final, le cholestérol ;
- régulation par interconversion.

L'activité de l'HMG-CoA réductase est soumise à un contrôle par modification covalente, elle existe sous deux formes :

- une forme phosphorylée inactive : la kinase est activée par le glucagon ;
- une forme déphosphorylée active : la phosphatase est activée par l'insuline.

L'insuline stimule donc la synthèse de cholestérol et, à l'opposé, le glucagon l'inhibe.

Traitement des hypercholestérolémies

La prise en charge des hypercholestérolémies comporte trois étapes. D'abord, doit être mis en place un régime permettant de diminuer l'apport exogène. Ensuite, peuvent être ajoutés des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est-à-dire des médicaments de la famille des statines, qui sont des inhibiteurs compétitifs. Enfin, des inhibiteurs du transport intestinal, sitostérol et ézétimibe, viendront compléter le traitement.

b) La régulation à long terme au niveau périphérique

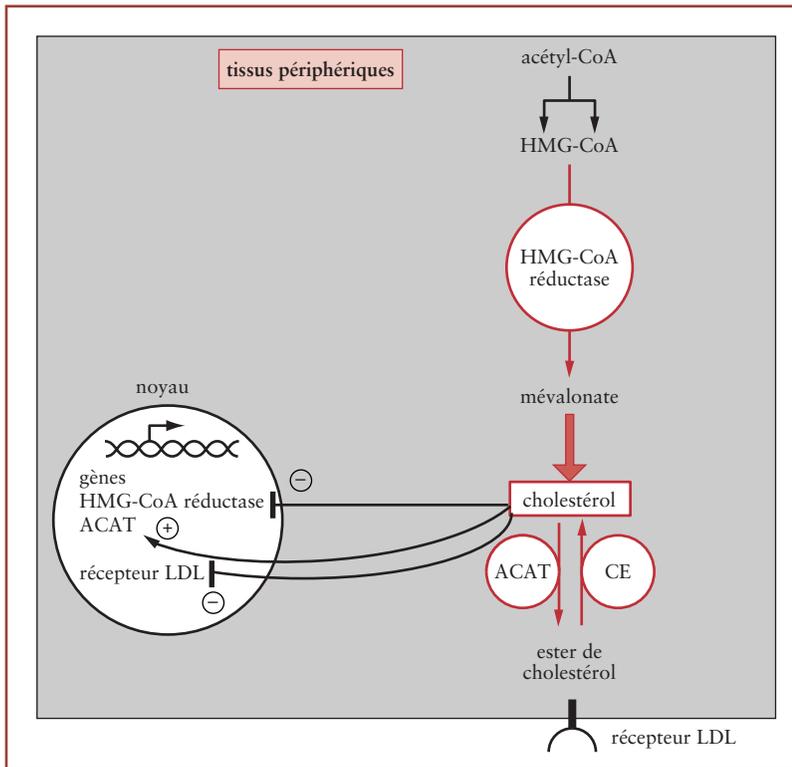


Figure 19.9
Régulation à long terme de la biosynthèse du cholestérol.

Il s'agit d'une régulation transcriptionnelle. L'augmentation du cholestérol intracellulaire entraîne une diminution de l'expression de l'HMG-CoA réductase, une diminution de l'expression des récepteurs aux LDL, et une augmentation de l'expression de l'acyl-CoA-cholestérol acyl-transférase. Il y a donc diminution de la synthèse, diminution de la capture