

1. Introduction

- Le cholestérol a un double rôle :

- **Structural**

Il est au coté des phospholipides, l'un des constituants lipidiques (10 % du poids sec) des membranes cellulaires chez les animaux et, dans une moindre mesure, de la membrane des organites. Sa molécule est **amphiphile** : elle présente une tête polaire, donc hydrophile, le groupement hydroxyle en C-3, et une queue non polaire, donc hydrophobe, **le noyau stéroïde** prolongé de la chaîne latérale en C-17. Elle s'intercale entre les molécules des phospholipides dans la bicouche lipidique, la tête tournée vers la phase aqueuse externe, la queue non polaire prolongeant dans la membrane.

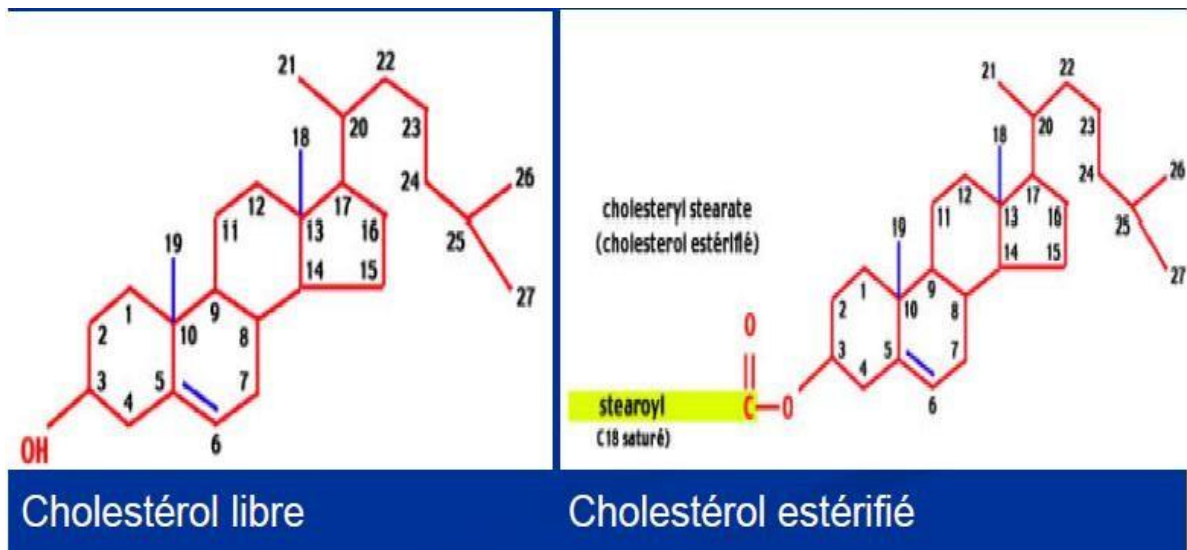


Figure1 : Structure de cholestérol.

- **Métabolique**

Le cholestérol est le précurseur de la synthèse :

- des acides biliaires, dans le foie, indispensables à la digestion des lipides.
 - des hormones stéroïdes, dans les organes stéroïdogènes (corticosurrénales, gonades et placenta).
 - de la vitamine D, dans la peau.
- Les besoins de l'organisme en cholestérol (1.2g/24h) sont couverts :
 - par l'alimentation.
 - et surtout par **la synthèse endogène** (1g) qui a lieu dans **le foie** (les 4/5) et dans **l'intestin** (le 1/5) et un peu dans la peau.

2. Métabolisme du cholestérol

Le métabolisme du cholestérol a lieu dans l'intestin, le foie, les tissus périphériques et les lipoprotéines (Tableau 1). Il comprend :

- Sa synthèse à partir de l'acétyl-coenzyme A.
- Sa transformation en acides biliaires.
- Les réactions d'estérification et d'hydrolyse des esters : les esters de cholestérol sont la forme de stockage et, pour une grande part (les 4/5), de transport du cholestérol .

Tableau 1 : Localisation tissulaire du métabolisme de cholestérol

Foie	recupération 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	recupération du cholestérol des lipoprotéines
	utilisation pour synthétiser les composés biologiques de structure stéroïde
	renvoi vers le foie du cholestérol en excès

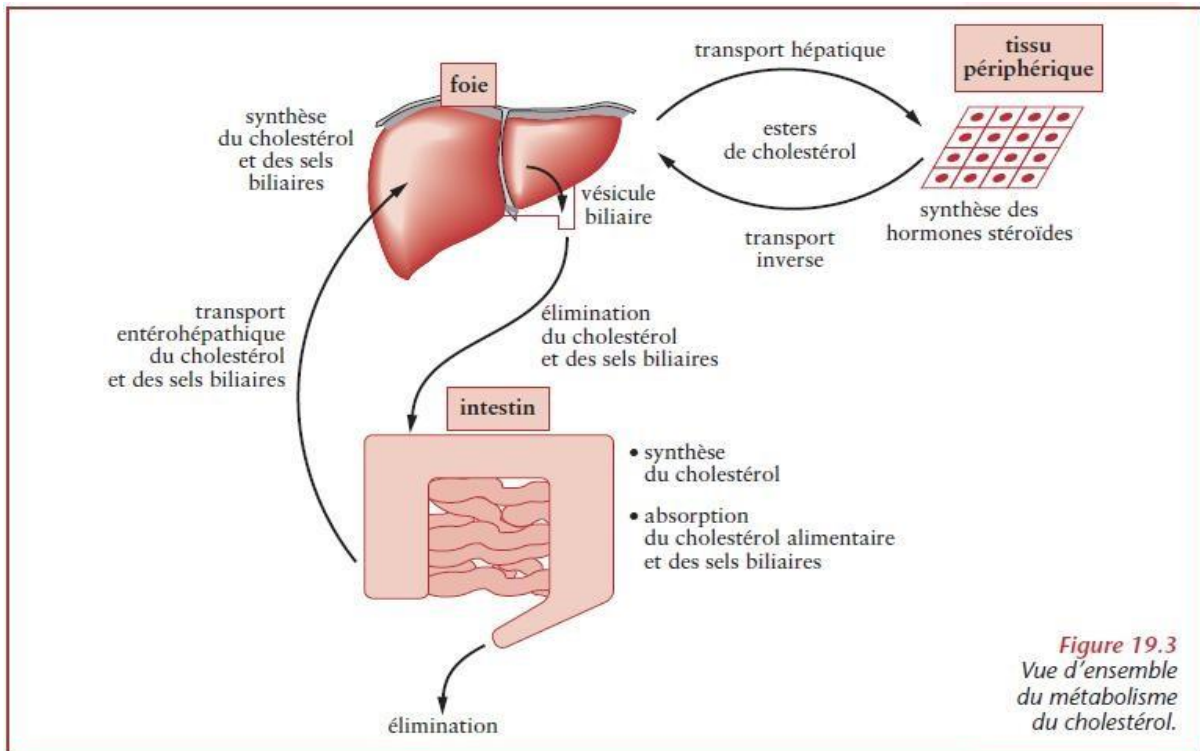


Figure 2 : Vue d'ensemble du métabolisme du cholestérol

2.1. Synthèse du cholestérol

La synthèse du cholestérol débute dans le cytoplasme et se poursuit dans le réticulum endoplasmique et le peroxysoxe, Elle se déroule en 4 étapes:

1. **Formation du mévalonate (à partir l'acétyl-CoA) :** Synthèse du mévalonate en C6 à partir de 3 acétyl CoA sous l'action de l'HMG CoA synthétase et HMG CoA réductase sous l'action de l'HMG CoA synthétase et HMG CoA réductase.
2. **Formation de l'isoprène activé :** Le mévalonate est phosphorylé et decarboxylé en isopentényl pyrophosphate élément de base de synthèse des lipides à base d'isoprène.
3. **Condensation en squalène :** Condensation d'unités isopentényl pp et son isomère diméthylallyl pp en élément à 10c pour former le squalène.
4. **Condensation en cholestérol :** Le squalène polyisoprénoïde linéaire est cyclisé en présence d'oxygène et NADPH, H en cholestérol.
5. 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.

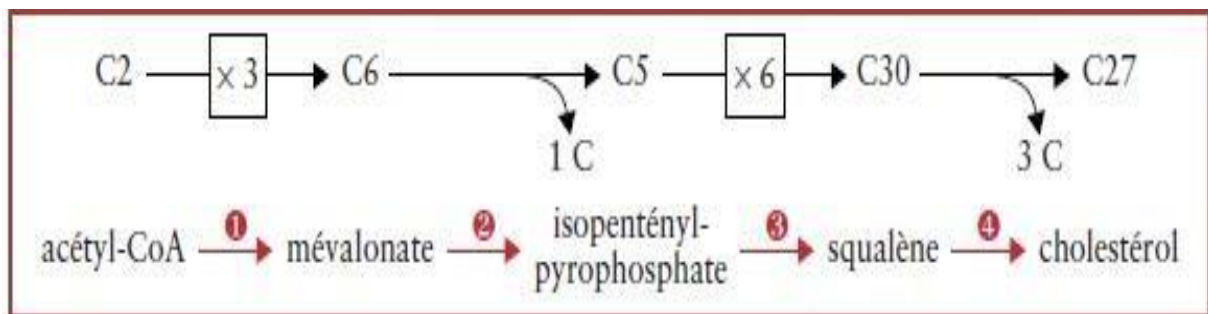


Figure 3 : Synthèse du cholestérol

2.2. Bilan énergétique

La synthèse d'une molécule de cholestérol consomme 18 acétyl CoA et 18ATP et 14 molécules de NADPH, H⁺.

3. Régulation

À court terme, dans le foie :

- La synthèse du cholestérol est en 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 par phosphorylation**, 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. (Figure 5 et 6)

- l'HMG COA réductase est inhibée par le cholestérol lui-même et par ses substrats «mevalonate » (La régulation par le substrat) (Figure 6)

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. (Figure 4)

Remarque : Une protéine de découverte récente, la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (**PCSK9**) régule le recyclage des récepteurs LDL en favorisant leur dégradation.

4. Devenir du cholestérol

Au niveau des tissus

- Le cholestérol circulant transporté par les LDL est capté par les tissus grâce au récepteur LDL.
- Le cholestérol libre est incorporé aux membranes.
- Le cholestérol est utilisé dans la synthèse des stéroïdes et des acides biliaires .Le cholestérol non utilisé est estérifié et stocké sous forme de esterde cholestérol par la cholestérol estérase.
- Une autre partie est estérifiée par la LCAT et incorporé aux HDL (voie d'épuration).

Au niveau du foie et des voies biliaires

- Dans les conditions normales il existe un équilibre entre l'apport alimentaire, la synthèse endogène et l'élimination du cholestérol
- Le cholestérol ne pouvant être dégradé , il est éliminé par les voies biliaires vers l'intestin soit directement soit après transformation en acides biliaires dans le foie.
- Les acides biliaires représentent une forme d'élimination du cholestérol et émulsifient les lipides alimentaires dans l'intestin, permettant leur digestion.
- Le cholestérol éliminé au niveau de l'intestin sous forme d'acides biliaires est en partie réabsorbé par le cycle entero-hépatique et en partie transformé sous l'action des bactéries intestinales en coprostanol éliminé dans les selles.
- 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 coprosterol (réduction de la double liaison (C5-C6) éliminé dans les fèces.

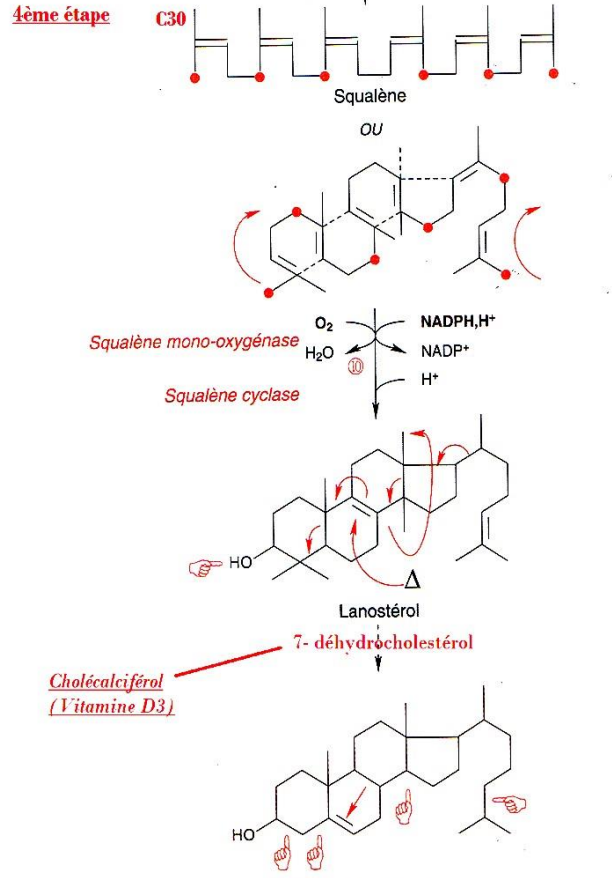
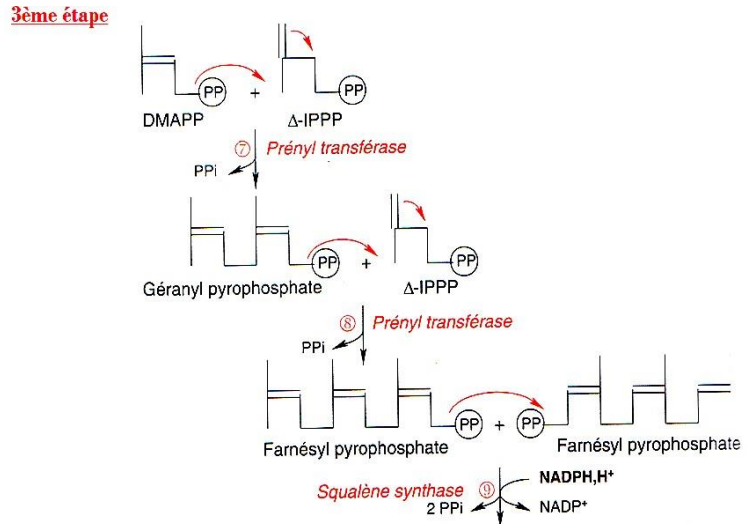
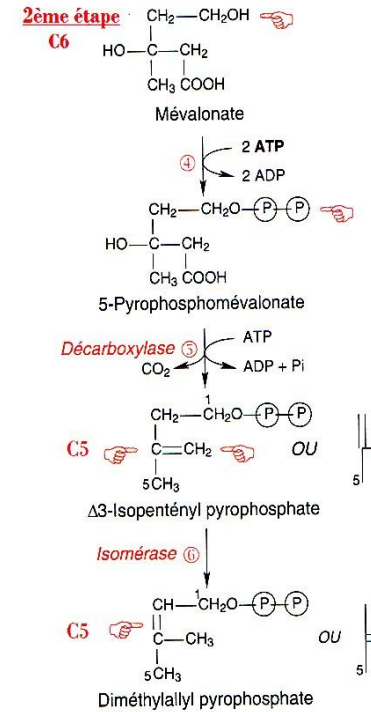
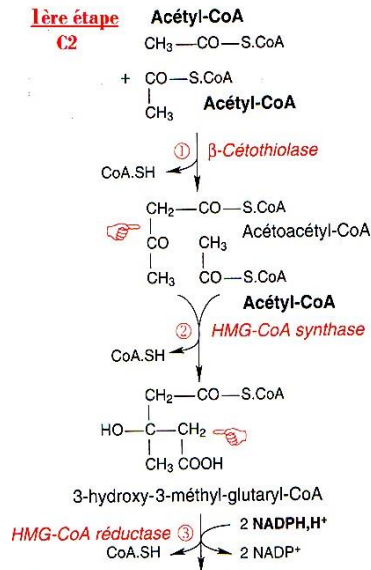


Figure 4 : Synthèse du cholestérol

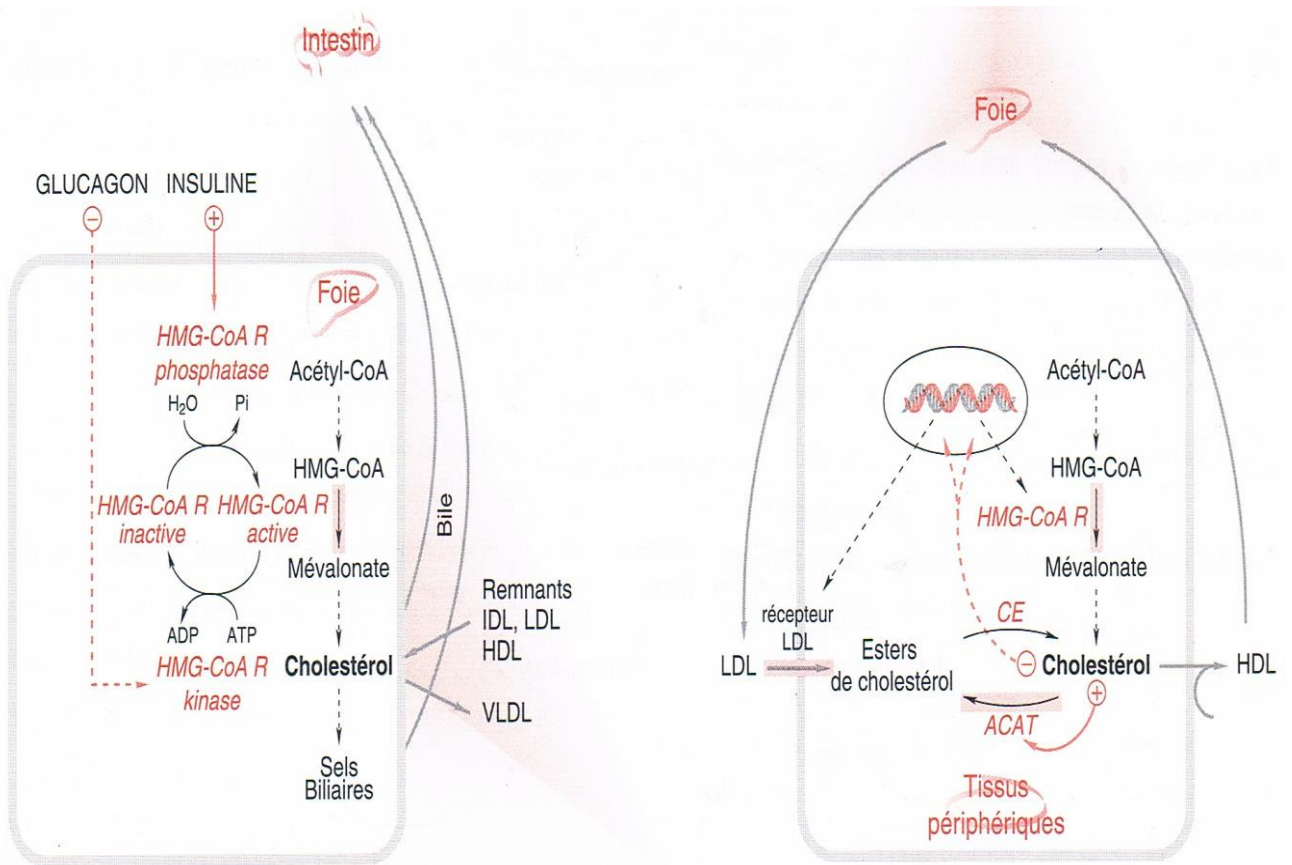


Figure 5 : Régulation du cholestérol au niveau de foie et tissus périphériques.

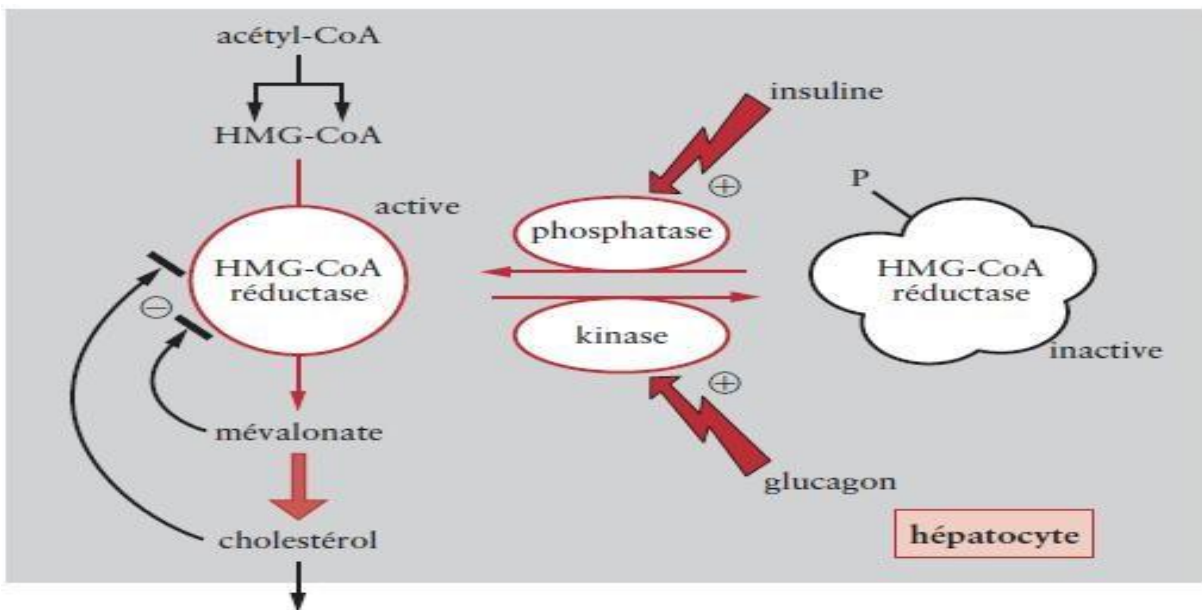


Figure 6 : Régulation par le substrat du cholestérol

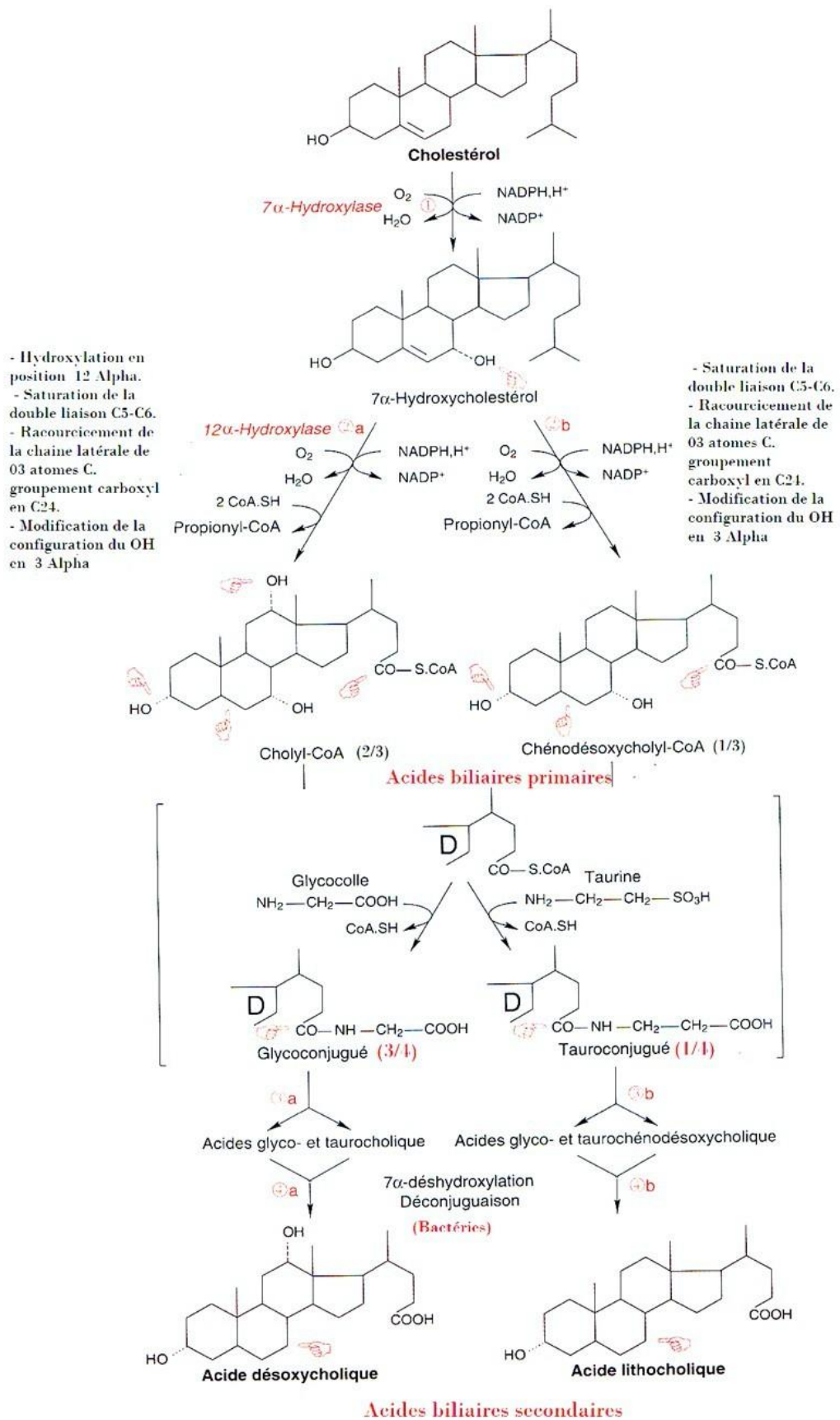


Figure 7 : Transformation du cholestérol en acides biliaires

5. 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 (Figure 6).

• Réactions d'estérification du cholestérol

- ✓ L'acétyl- coenzymeA 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 (phosphatidylcholine) 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 6).

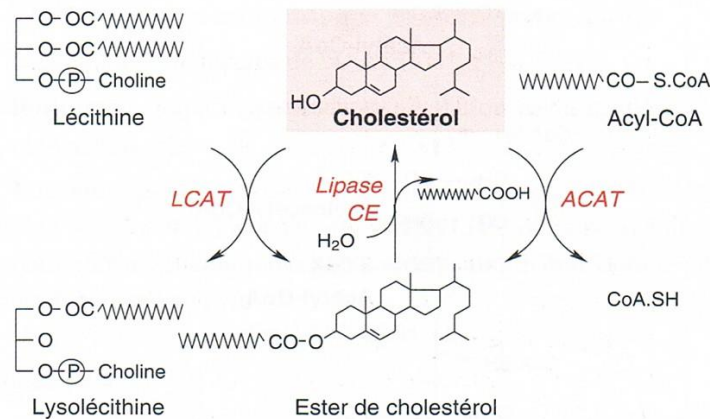


Figure 8 : Réactions d'estérifications et d'hydrolyse des esters