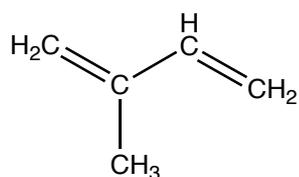
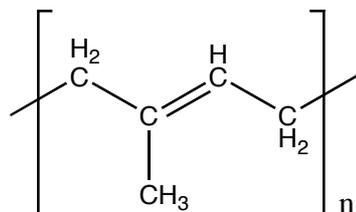


MÉTABOLISME DU CHOLESTÉROL

L'isoprène (de formule brute C_5H_8) est un synonyme commun du composé chimique 2-méthylbuta-1,3-diène.



Les lipides isopréniques ou isoprénoïdes sont des polymères d'unités isopréniques.



Les lipides isopréniques comprennent :

- les terpènes qui sont des substances généralement odorantes et caractérisées par la répétition d'un motif isoprénique possédant un nombre de carbones multiples de 5.

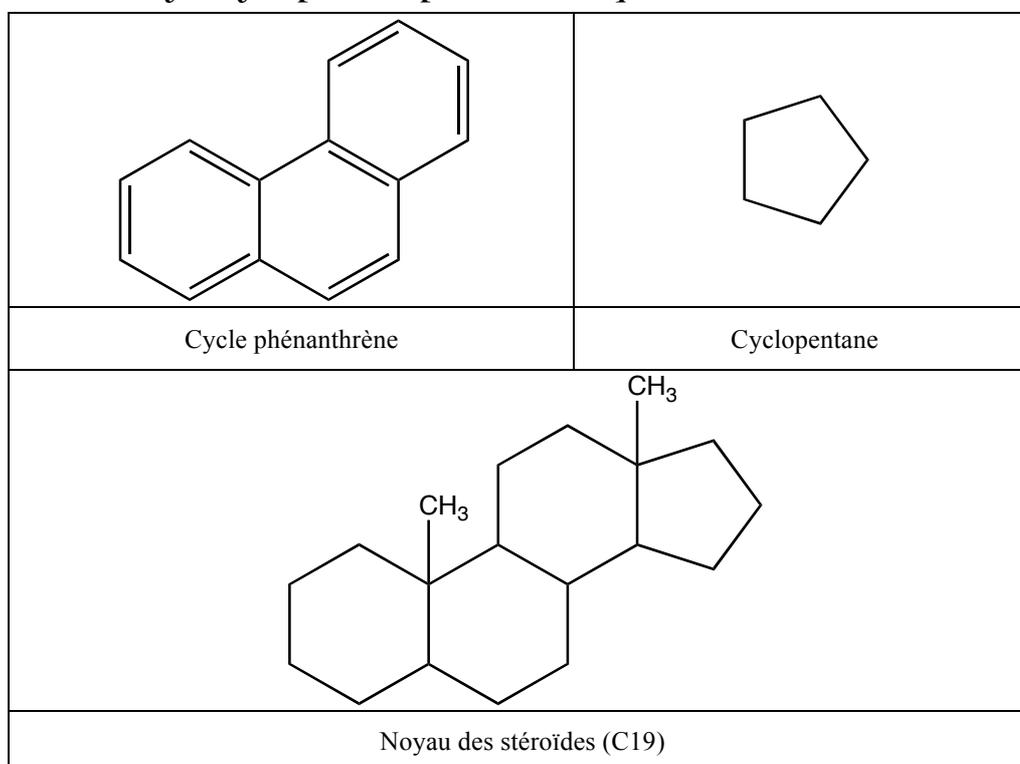
Les vitamines liposolubles A, E et K sont des dérivés terpéniques.

- les stéroïdes qui comprennent les stérols et leurs dérivés :

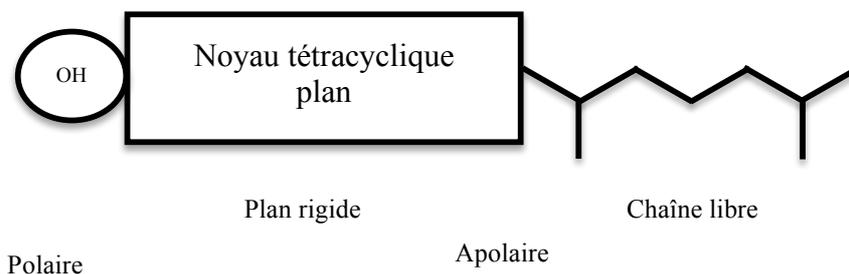
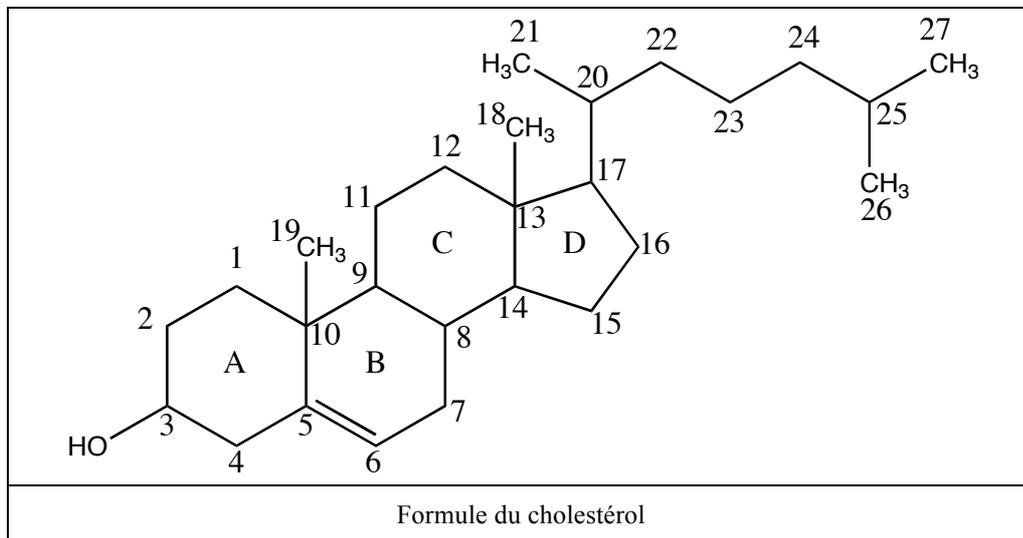
- les sels biliaires
- les hormones stéroïdiennes
- la vitamine D

1. Présentation du cholestérol

1.1. Molécule à noyau cyclopentano-phénanthrénique



Formule brute : $C_{27}H_{45}OH$



1.2. Propriétés physico-chimiques

- Point de fusion : 149°C (solide en cristaux à température ambiante)
- Pouvoir rotatoire : - 40° (présence de 8 carbones asymétriques)

1.3. Rôles biologiques du cholestérol

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

- rôle 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
- rôle de précurseur de composés biologiques : acides et sels biliaires, hormones stéroïdiennes et vitamines D (calcitriol).

1.4. Besoins et apports en cholestérol dans l'organisme¹

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.

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

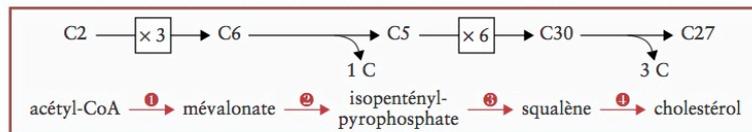
dement d'absorption intestinale du cholestérol est limité, de l'ordre de 50 %, alors que celui des autres lipides est de l'ordre de 95 %; libéré de sa forme estérifiée par une estérase pancréatique, il est capté par les entérocytes sous forme libre, et est estérifié dans les cellules, avant son transport dans l'organisme.

¹ <http://www.omniscience.fr/files/2007/02/09/itm0096> Extrait 2 - Le métabolisme du cholestérol.pdf

2. Synthèse du cholestérol

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 ❶);

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

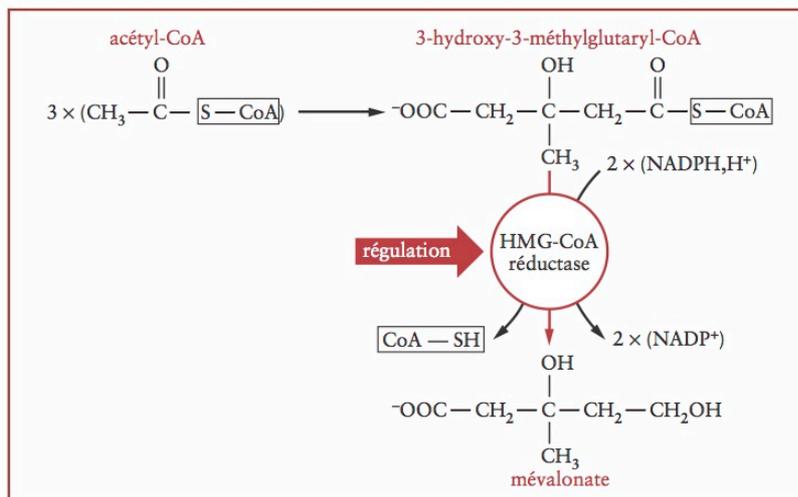
— polymérisation de six isoprènes actifs pour former le squalène, isoprénoïde en C30 (notée ❸);

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

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

2.1. Différentes étapes

2.1.1. 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.

Figure 1 : formation du mévalonate

2.1.2. Formation des unités d'isoprène actif

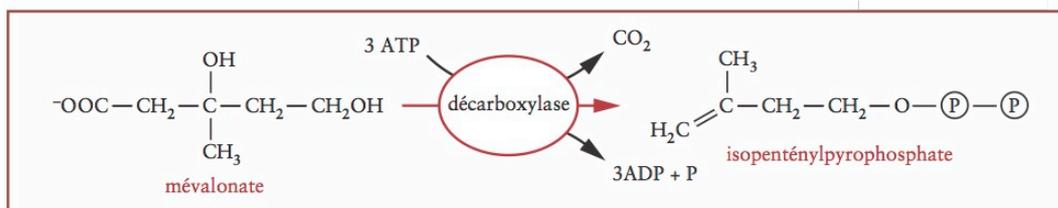


Figure 2 : formation de l'isopentényl-pyrophosphate

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.

2.1.3. Formation du squalène

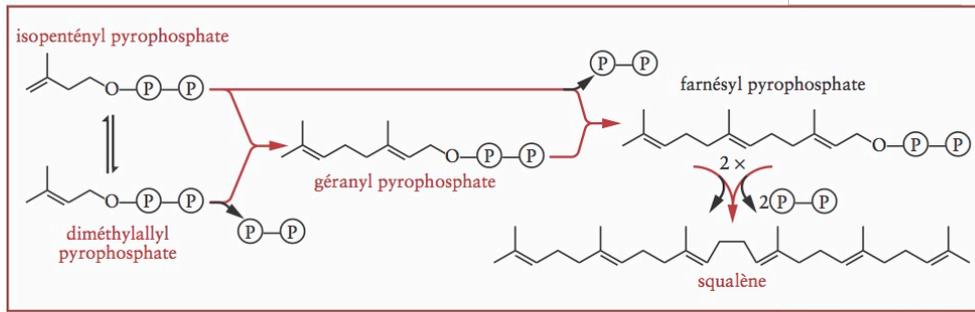


Figure 3 : formation du squalène

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).

2.1.4. 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.

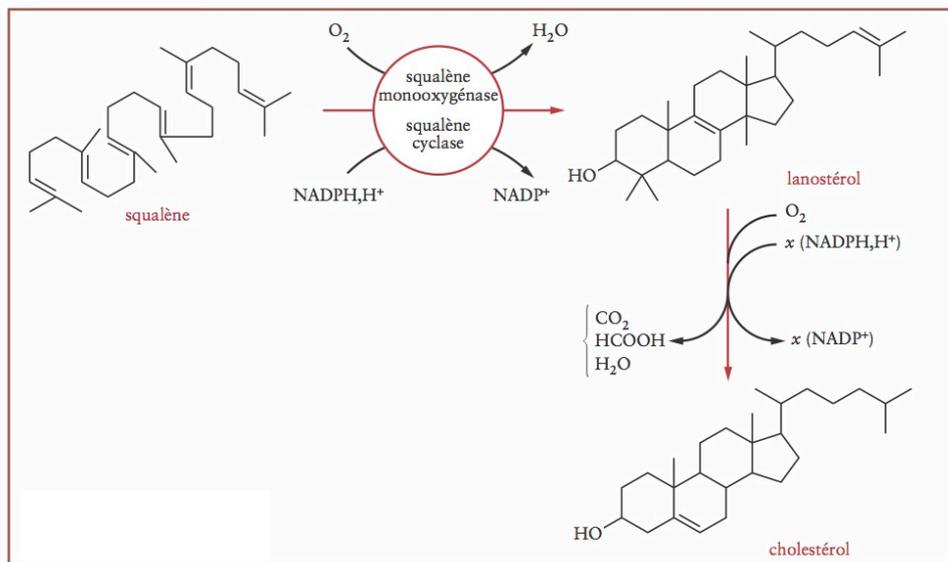


Figure 4 : formation du cholestérol

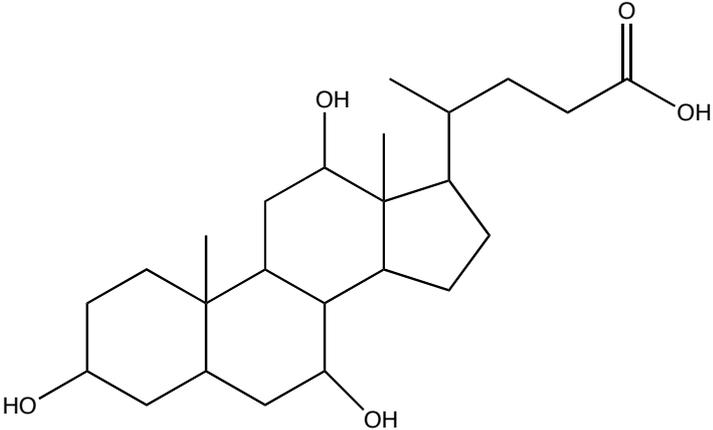
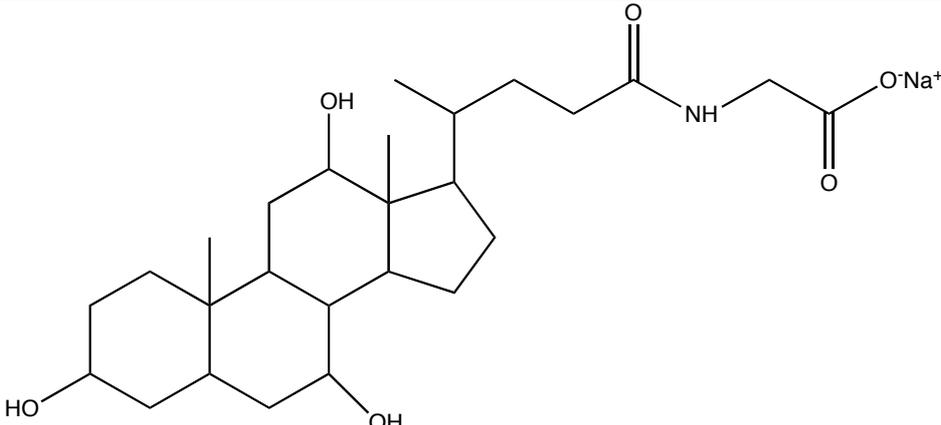
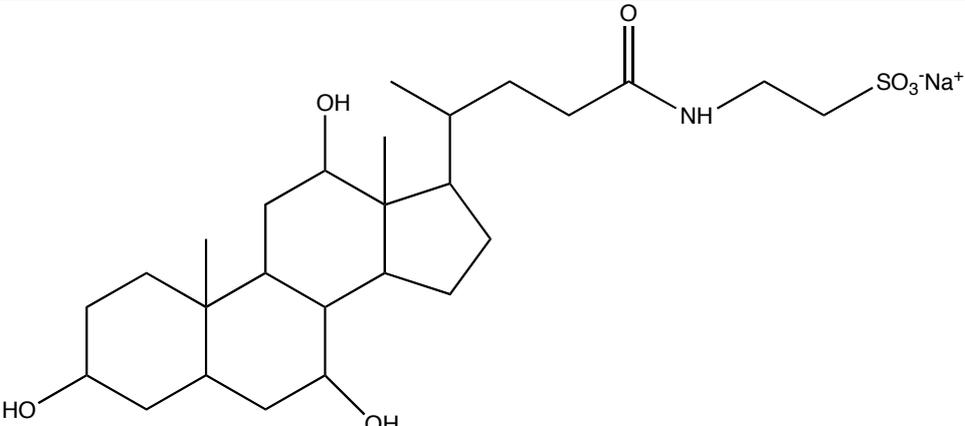
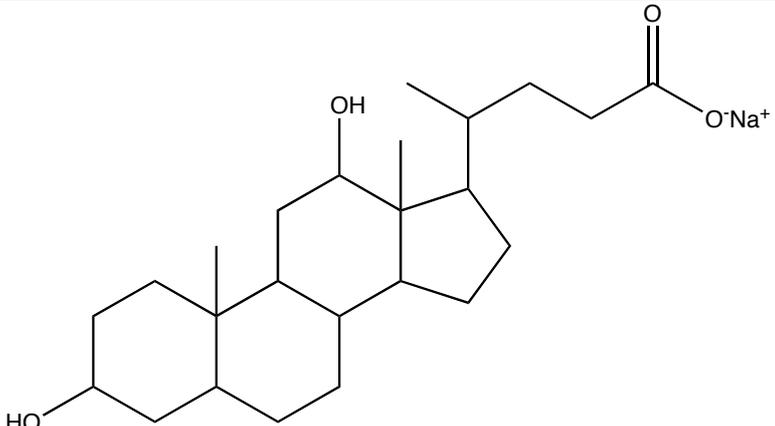
3. Les dérivés du cholestérol

3.1. Les acides et les sels biliaires²

3.1.1. Origine et structure

Les sels biliaires sont des molécules à structure stéroïdienne synthétisées par les hépatocytes à partir du cholestérol sous l'action d'une enzyme : la cholestérol 7α -hydrolase.

² http://fr.wikipedia.org/wiki/Sels_biliaires

	$\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—COOH}$	Glycine
	$\text{NH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—SO}_3\text{—H}$	Taurine
Formule de l'acide cholique	Acide aminé (glycine) ou dérivé d'acide aminé (taurine)	
		
Glycocholate de sodium		
		
Taurocholate de sodium		
		
Désoxycholate de sodium		

3.1.2. Rôles biologiques

a. Élimination du cholestérol

La synthèse des sels biliaires est une grande consommatrice de cholestérol. Environ 90 % de ceux-ci sont réabsorbés (par un transport actif dans l'iléon, troisième et dernière portion de l'intestin grêle) et recyclés. Il s'agit de la circulation entéro-hépatique.

b. Propriétés tensioactives et aide à la digestion des lipides

Les sels biliaires sont sécrétés par le foie dans la bile et stockés dans la vésicule biliaire. Ils permettent la fragmentation des globules de lipides alimentaires en microgouttelettes. Cette émulsion stabilisée en surface par les sels biliaires facilite alors la digestion des lipides par la lipase pancréatique.

c. Propriétés inhibitrices

Les sels biliaires ont un effet antiseptique voire antibiotique. Ils inhibent la prolifération des bactéries de la flore intestinale dans la partie haute de l'appareil digestif.

Certaines entérobactéries pathogènes (*Salmonella*, *Shigella*) ont développé des résistances aux sels biliaires (voir application en microbiologie : les sels biliaires sont des inhibiteurs des bactéries Gram + présents, par exemple, dans les géloses SS, Hektoen, DCL, le bouillon lactose bilié au vert brillant BLBVB).

3.2. Les hormones stéroïdiennes

3.2.1. Origine et structure

Les hormones stéroïdiennes sont des molécules informatives sécrétées dans le sang dérivant du cholestérol. On distingue cinq catégories selon le type de récepteurs intracellulaires (hormones liposolubles) :

- les glucocorticoïdes (ex : cortisone, cortisol produits au niveau des corticosurrénales).
- les minéralocorticoïdes (ex : aldostérone produite au niveau des corticosurrénales).
- les androgènes (ex : testostérone produite au niveau des testicules)
- les œstrogènes (ex : œstradiol produit au niveau des ovaires)
- les progestagènes (ex : progestérone produite au niveau des ovaires)

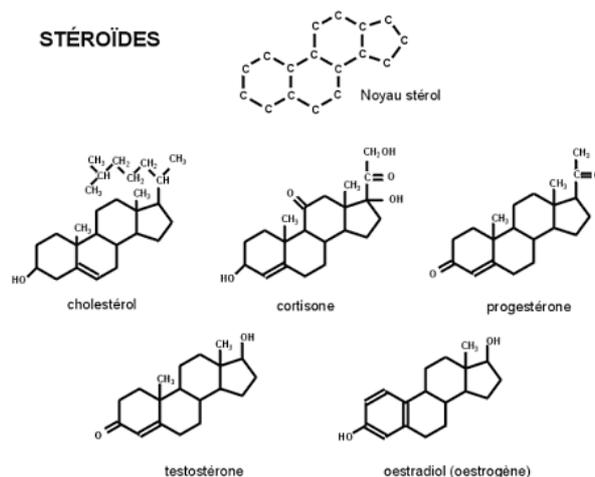


Figure 5 : structure des quelques hormones stéroïdiennes

Figure tirée de :

http://www.cegep-ste-foy.qc.ca/profs/gbourbonnais/pascal/fya/chimcell/notesmolecules/lipides_3.htm

3.2.2. Rôles biologiques

a. Régulation de l'homéostasie

- Le cortisol est une hormone hyperglycémiant produite par les glandes surrénales (corticosurrénales) permettant la régulation de la glycémie.

Il a aussi une action anti-inflammatoire et immunosuppressive comme la cortisone.

- L'aldostérone est une hormone qui intervient dans la régulation de l'équilibre hydrominéral (augmentation de la volémie et de la pression artérielle).

b. Fonction de reproduction

Voir rôles de la testostérone dans la physiologie sexuelle de l'Homme.

Voir rôles des œstrogènes et de la progestérone dans la physiologie sexuelle chez la Femme.

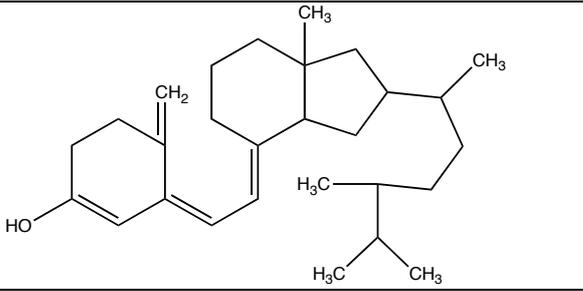
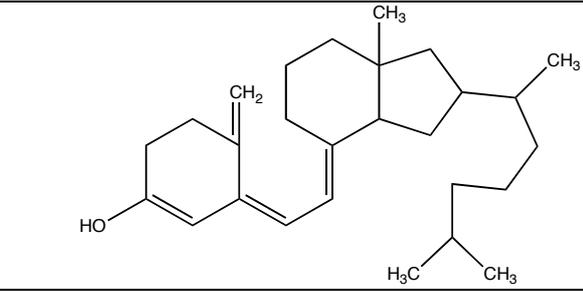
3.3. Les vitamines D³

3.3.1. Origine et structure

Les **vitamines D** (ou calciférols) sont des vitamines liposolubles dont la structure dérive du cholestérol. Une partie de la biosynthèse s'effectue dans l'organisme humain sous l'action des rayonnements UV_B de la lumière.

Elle existe sous deux formes : D₂ (*ergocalciférol*) ou D₃ (*cholécalfiérol*).

Le calcitriol est une molécule de 1,25 dihydroxycholécalfiérol (hypercalcémiant et hyperphosphorémiant).

	
Vitamine D ₂ = ergocalciférol	Vitamine D ₃ = cholécalfiérol
Origine végétale	Origine animale

3.3.2. Rôles biologiques

a. Régulation de l'équilibre phosphocalcique

La vitamine D intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, ainsi que dans leur réabsorption par les reins, sous l'influence de la parathormone (produite et sécrétée par les glandes parathyroïdiennes). C'est une véritable hormone hypercalcémiant. Ses effets sont contrebalancés par la calcitonine (hormone hypocalcémiant).

b. Aide à la fixation osseuse du calcium

Elle favorise la transformation du cartilage de conjugaison en tissu osseux.

c. Possibilité de carences

Une quantité suffisante de vitamine D est particulièrement nécessaire durant la petite enfance afin d'éviter le rachitisme (maladie de la croissance et de l'ossification chez le nourrisson et le jeune enfant). Elle est caractérisée par une insuffisance de calcification des os et des cartilages et est due à une carence en vitamine D (on parle alors d'avitaminose D).

Une quantité suffisante chez l'adulte est nécessaire afin d'éviter l'ostéomalacie (décalcification osseuse induite par un défaut de minéralisation dû à un manque d'ions calcium et phosphate) de la trame protéique du squelette. C'est en quelque sorte l'équivalent chez l'adulte du rachitisme de l'enfant.

³ http://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_D