

L2

Date : Jeudi 26/01/12

Professeur : Mengual

Nombre de pages : 7



UE NUTRITION

Ronéo n° : 9

Intitulé du cours : Biochimie – Métabolisme du cholestérol

Lipides complexes – Présentation lipoprotéines

Chef Ronéo : Poiré Emeline

Binôme : Alex et Martin

**Corporation des
Carabins Niçois**

UFR Médecine
28, av. de Valombrese
06107 Nice Cedex 2
www.carabinsnicois.com
vproneo@gmail.com



BNP PARIBAS

Ce cours a été assez comique à transmettre pour la corpo, entre les facteurs intrinsèques au prof (le Pr. Mengual est leeeennnt) et les problèmes techniques. Le diaporama est trouvable dans les archives PCEM2 du forum, mais sans grand intérêt, je vous remets ici les parties importantes. Raaaaymond a passé environ 1 heure sur les 8 premières diapos, environ 20 min sur les 16 dernières... Après avoir parlé de changements d'emploi du temps qui auront déjà eu lieu à la parution de cette ronéo, il entame son cours :

Le prof parlera aujourd'hui du cholestérol, des acides biliaires et fera une brève présentation, sans rentrer dans le détail, des lipoprotéines, qui seront revue l'an prochain plus en détail.

Plan du cours :

Introduction sur le cholestérol
Structure du Cholestérol
Synthèse du Cholestérol
Dégradation du Cholestérol
Acides & Sels biliaires
Lipoprotéines
Rôles physiologiques du cholestérol

Introduction

Le cholestérol a un rôle clé dans l'organisme, tout autant dans ***l'architecture tissulaire*** et cellulaire que dans la ***physiologie*** du corps humain. C'est un stéroïde alcool (d'où le suffixe stér-ol) qu'on retrouve chez les tissus animaux.

Son rôle structural est de participer à la ***fluidité des membranes***. En effet, en s'y insérant, il va réguler la répartition des protéines membranaires (ex : canaux ioniques) au sein de la bicouche lipidique. En fonction de sa concentration membranaire, il va fluidifier ou rigidifier la membrane. Plus la concentration est importante et plus la membrane est fluide.

Le cholestérol est à la base de la ***synthèse des acides biliaires***, des hormones stéroïdiennes et de la vitamine D, d'où son rôle physiologique essentiel. Le cholestérol a donc un rôle central dans le corps humain. Les variations dans ses apports exogène et dans sa synthèse endogène feront varier son homéostasie, et causeront les problèmes que l'ont connaît déjà au niveau cardiovasculaire, à savoir l'athérome, par accumulation dans les tissus concernés.

Le cholestérol n'est pas dégradé comme d'autres molécules en CO₂/H₂O, comme pourraient l'être le glucose ou les acides gras. Il sera en effet éliminé au travers des acides et sels biliaires, par la digestion. Une partie de ces acides biliaires sera cependant réabsorbée le long du tube digestif, faisant ce qu'on appelle le ***cycle entéro-hépatique*** et permettant alors un recyclage de ces acides et donc du cholestérol, maintenant un pool constant.

A. Sources du cholestérol :

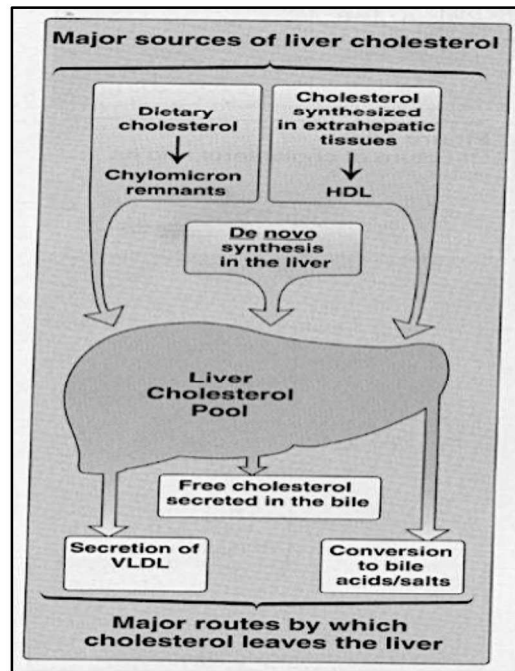
Il y a premièrement une ***origine alimentaire*** évidente du cholestérol. Il est amené depuis le tube digestif par des structures micellaires appelées ***chylomicrons***.

Les ***tissus extra-hépatiques*** peuvent également synthétiser le cholestérol, qui circulera dans le corps via des lipoprotéines ***HDL*** (High density prot.).

Le foie a également la capacité de synthétiser le cholestérol et de le sécréter au travers des **VLDL**. On a donc une constitution d'un pool de cholestérol hépatique

Ce pool de cholestérol hépatique aura plusieurs voies possibles :

- une **excrétion** systémique via les VLDL vers les tissus périph.
- une **conversion** sous forme de sels/acides biliaires
- une **sécrétion de cholestérol libre** dans la bile. Ce cholestérol libre pourra alors se regrouper pour former des cristaux de cholestérols, cristaux qui s'ils deviennent trop gros peuvent former des lithiases biliaires, et ainsi des troubles de la circulation biliaire.



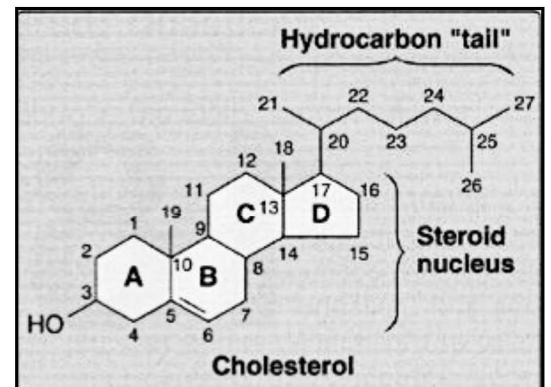
B. Structure de la molécule de cholestérol :

(Rappel de l'an dernier, mais à savoir par coeur)

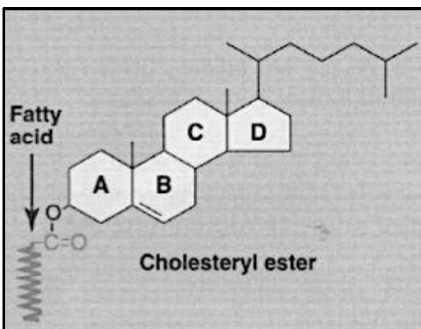
Le cholestérol a un noyau central, dit majeur, de 4 cycles, avec une double liaison en C5-C6, et tous les autres carbones sont saturés. Il y a en tout 27 carbones.

Une seule zone est hydrophile : le **groupement hydroxyle** (-OH). C'est pour cela qu'on appelle cette molécule un stérol, on a un noyau stéroïde associé à un groupement alcool.

Par ailleurs, il faut savoir que certains stérols végétaux (β sitostérol) peuvent intervenir dans la synthèse du cholestérol : si on veut réduire l'apport de cholestérol, on utilise dans un régime ces stérols.

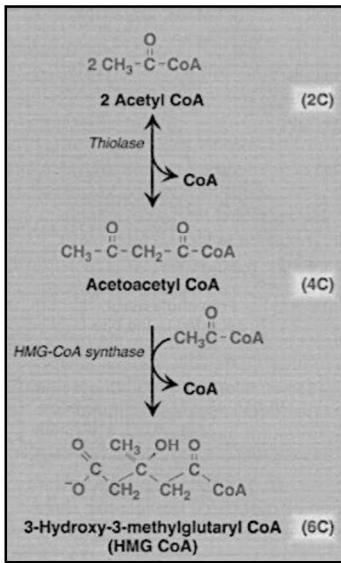


(NDLR : sur internet j'ai trouvé que ces stérols végétaux inhibent l'absorption du cholestérol, mais je vous ai mis la version Mengual pour le partiel ;)



La forme la plus courante au sein de l'organisme pour le cholestérol est la **forme estérifiée** : le cholestérol réagit en effet avec les AG et notamment leurs fonctions OH pour former un **cholesteryl ester**. Cette fixation à un acide gras permet notamment le transport de cet AG avec le cholestérol dans une lipoprotéine, vers un autre tissu.

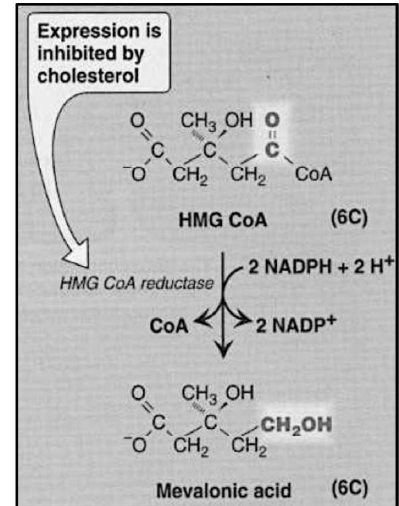
C. Synthèse du cholestérol :



Elle se fait essentiellement dans le reticulum endoplasmique de la cellule.

A partir d'une molécule d'**acetylCoA**. (donc 2 carbones, activés par le CoA) qui se double de proche en proche, on passe ainsi à une molécule à 4C, par l'action d'une Thiolase. L'HMG-CoA synthase va permettre ensuite d'arriver à un maillon métabolique existant dans le cytosol et surtout dans le reticulum endoplasmique : **l'hydroxyméthylglutarylCoA, ou HMG-CoA. (6C)**

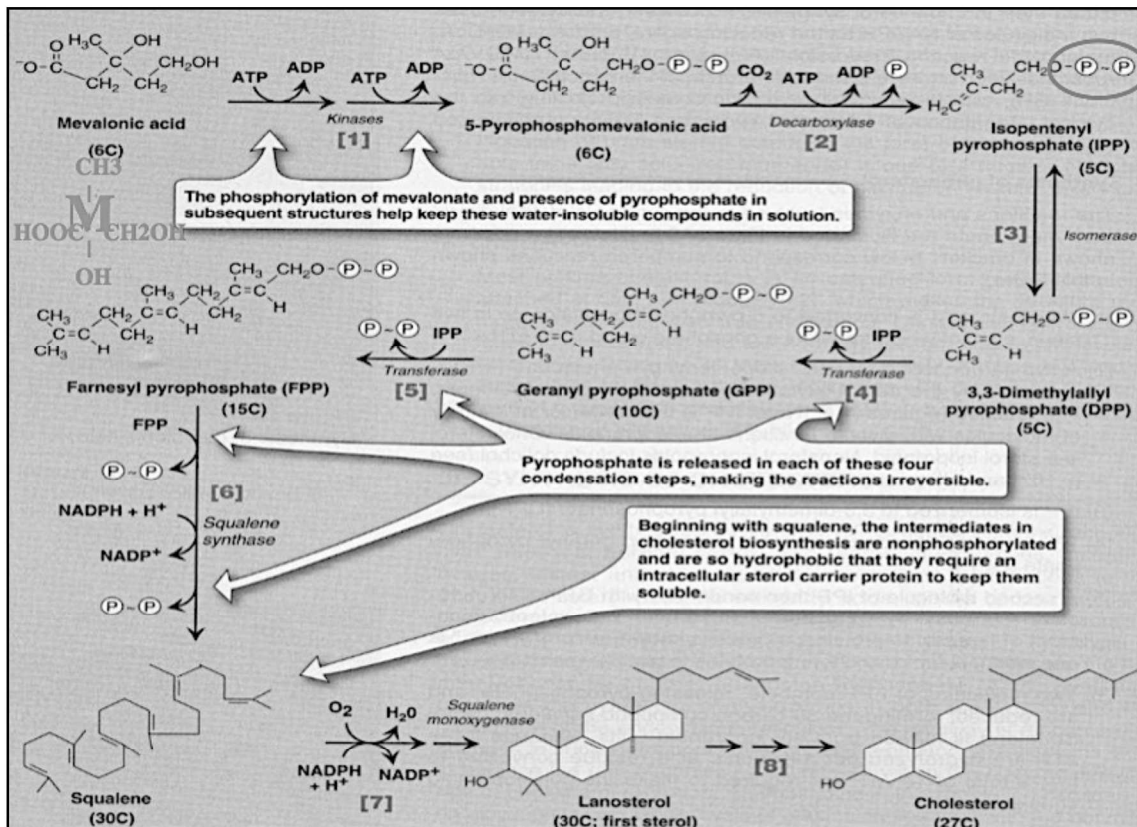
Cet HMG CoA va ensuite être réduit par l'**HMG reductase** avec le coenzyme NADPH, et on aura alors une perte du coenzyme A. La molécule résultant de la transformation s'appelle l'acide mévalonique.



Ce carrefour est très important car l'HMG reductase sera **retroinhibée** par le produit final de la chaîne métabolique, à savoir le cholestérol. De plus, cette HMG reductase sera un des principaux points de régulation, et c'est également sur cette enzyme qu'agissent les statines.

Remarque : l'HMG reductase est une protéine transmembranaire dont l'activité sera sur le versant luminal du RE.

De l'acide mévalonique jusqu'au cholestérol :



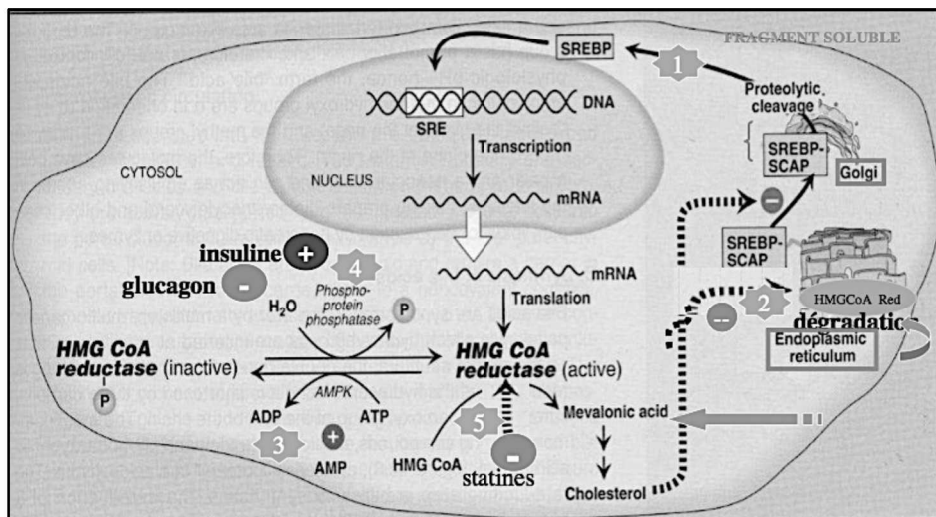
La diapo n'est pas à savoir par cœur, mais elle est à bien comprendre. Je vous la remets donc avec les commentaires du professeur sur les parties numérotées de la diapo ;)

- (1) L'énergie nécessaire aux différentes réactions en aval provient de la rupture d'une liaison ATP (utilisation d'1 ATP) et d'une phosphorylation (utilisation d'un 2nd ATP)
- (2) Réaction de Décarboxylation, on arrive à un hydrocarbure à 5C
- (3) Isomérisation
- (4) 2 molécules s'associent à l'aide d'une transférase pour former une molécule à 10C
- (5) --> (8) on a petit à petit une cyclisation jusqu'à arriver à une molécule de cholestérol à 27C. Il aura fallu en tout 43 étapes pour synthétiser cette molécule de cholestérol, à partir d'un acetylCoA. (le prof détaille pas davantage les dernières réactions !)

Le corps humain est donc prodigieux car ces réactions sont difficiles à réaliser pour des chimistes même dans des conditions optimales...

Pour la petite histoire, on a marqué un acetylCoA de façon radioactive, sur ses atomes hydrogène et sur ses carbones. Le marquage isotopique a ainsi permis de déterminer qui devenait quoi dans cette synthèse du cholestérol.

D. Régulation de la synthèse du cholestérol



- ➔ Une première voie de régulation sera la rétro-inhibition de l'HMGcoA Reductase par une concentration élevée de cholestérol. Ce processus s'explique notamment par l'existence de protéines appelées insig (*insig protein*), qui en présence d'une concentration élevée de cholestérol, va entraîner l'ubiquitylation de l'HMGCoA, entraînant alors sa dégradation dans le protéasome de la cellule.
- ➔ On aura également une régulation au niveau de la **transcription génétique**, par une molécule nommée SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein), située dans le RE. Cette protéine en étant activée, va augmenter l'activité du gène de l'HMG CoA reductase, et donc augmenter sa concentration intracellulaire

Comment cela fonctionne t'il ?

La protéine SREBP est initialement associée dans le RE à une protéine SCAP (SREBP cleavage associated protein). En cas de faible concentration de cholestérol, SCAP va activer SREBP en la clivant, et cette dernière joindra alors le Golgi pour finalement agir à la manière d'un facteur de transcription, en activant la transcription du gène de l'HMGCoA reductase.

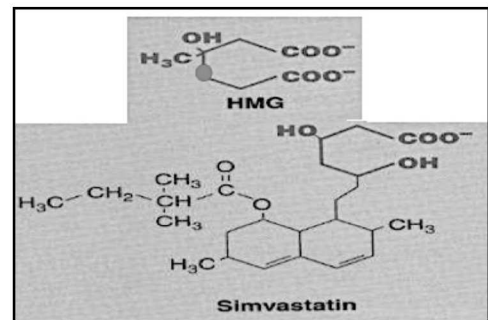
En cas de forte concentration en cholestérol, le système SREBP/SCAP est inhibé, et la protéine SREBP est dégradée dans le RE.

Remarque : le prof ne le dit pas, mais une protéine S1 joue le rôle d'intermédiaire entre SCAP et SREBP ☺

* coupure générale d'électricité *

→ Influence hormonale : il faut savoir que l'HMGCoA reductase existe sous une forme phosphorylée, inactive, et une forme déphosphorylée, active. On a donc une action de plusieurs hormones sur cette reductase, avec pour intermédiaire des protéines kinases et des phosphatases. Sous l'action du glucagon, une kinase sera en effet activée et ira phosphoryler et donc inactiver l'HMGCoA reductase. L'insuline, comme la thyroxine (hormone thyroïdienne) stimule quant à elle une phosphatase, et rend l'HMG CoA reductase active.

→ Enfin, le dernier niveau de régulation de la reductase se fera par le biais des statines en pharmacologie. Les statines sont des analogues structuraux de l'HMG CoA, substrat de la reductase, et vont donc exercer une inhibition compétitive sur les sites de liaison de celle-ci.



E. Dégradation du cholestérol

Comme on l'a dit, le cholestérol n'est pas dégradé en CO₂ et H₂O comme d'autres macromolécules, mais il est surtout éliminé sous forme d'acides et de sels biliaires.

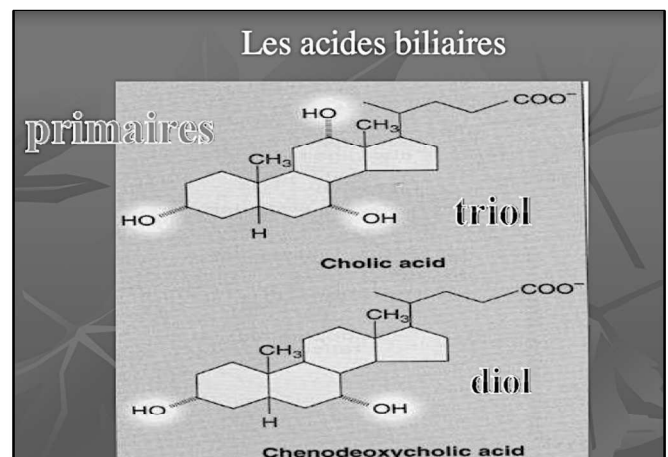
Ces dérivés sont excrétés dans le tube digestif et sont à leur tour soit métabolisés par des bactéries du TD, ou vont être récupérés dans le cycle enterohépatique, et ainsi être recyclés.

Quelle est la structure des acides biliaires ?

Acides biliaires primaires :

On a une conservation globale de la chaîne carbonée et de la fonction hydroxyle, mais on observe une réduction de la chaîne latérale, où apparaît une fonction acide.

On observe également une rupture de la double liaison en C5. S'ajoutent également une ou deux fonctions alcool, donnant un diol ou un triol.



La propriété de ces acides est de solubiliser les graisses, en jouant un rôle de détergent, leur rôle est donc essentiel dans la digestion. Leur pKa est de 6, et leur action le long du tube digestif sera modulée par les variations de pH.

Exemple :

Synthèse de l'acide cholique : on a une double hydroxylation et une réduction de la chaîne latérale, catalysés par la cholestérol-7 α -hydroxylase. Cette enzyme est rétroinhibée par les sels choliques lorsqu'ils sont en excès.

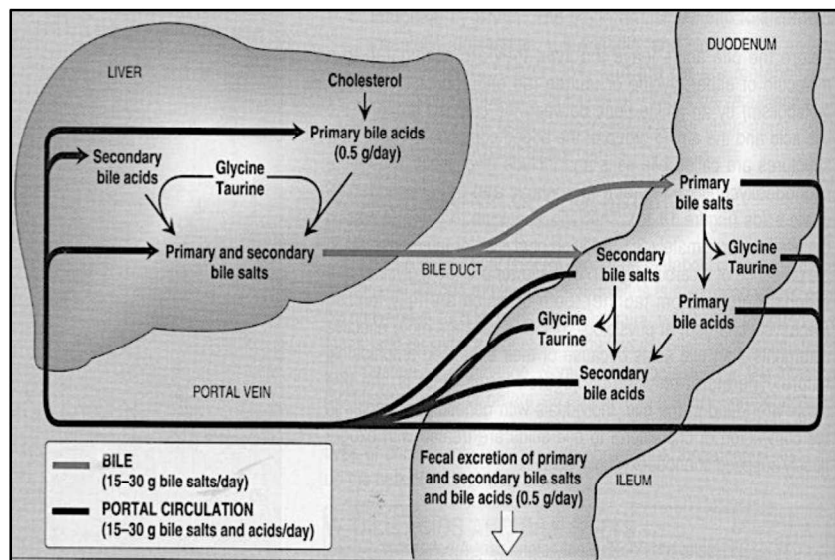
Les acides biliaires peuvent être conjugués : c'est le fruit de l'addition d'un Acide Aminé à sa chaîne latérale : généralement la glycine ou la taurine.

Acides biliaires secondaires :

Ils peuvent être obtenus dans le foie ou dans le tube digestif, par remaniement bactérien : on a alors une déshydroxylation sur le C7 (facteur retrouvé constamment).

Cycle entero hépatique :

Les acides biliaires primaires et secondaires se retrouvent dans l'intestin et seront modifiés en tout ou partie, certains seront donc expulsés du corps suite à la digestion, puis déféqués, tandis que d'autres seront réabsorbés et recyclés au niveau du foie. Les acides biliaires primaires peuvent être conjugués dans l'intestin avec des acides aminés, ou convertis en acides biliaires secondaires.



A partir de là, le professeur se rend compte qu'il ne lui reste que très peu de temps pour finir et montre ses diapos en précisant à chaque fois que tout sera revu en détail lors de notre L3. Il nous montre des photos de lithiases biliaires dans une vésicule, et introduit sa partie sur les lipoprotéines.

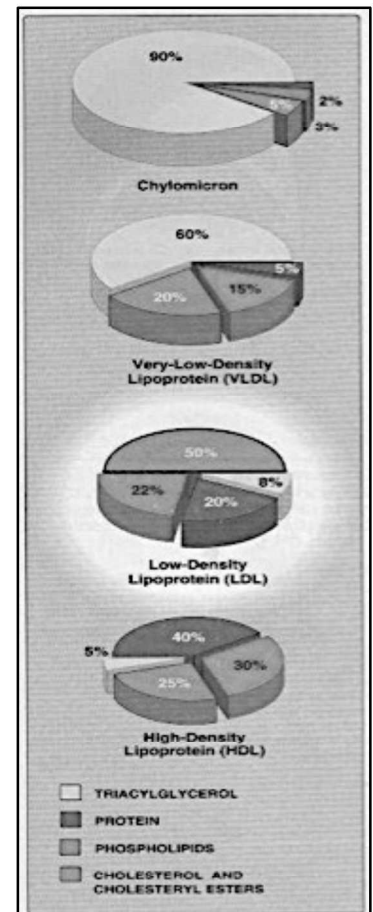
F. Description des lipoprotéines :

On les distingue en fonction de leur densité en protéines. Leur rôle est de transporter des molécules pour la plupart hydrophobe. Le cholestérol y est en concentration variable, associé à d'autres acides gras, tout ceci variant selon les lipoprotéines considérées. On peut observer des échanges entre le cholestérol estérifié entre les différentes lipoprotéines. On décrit les VLDL, les LDL, les chylomicrons et les HDL.

Dans le plasma, certaines enzymes récupèrent les AG liés au cholestérol estérifié, comme la lécithine-acyl-transferase (LCT). Ceci permet d'échanger les acides gras entre deux lipoprotéines.

Le prof passe la diapo de la synthèse des lipoprotéines, « qu'on reverra l'an prochain »

Le prof revient sur le cholestérol, et explique que celui-ci est un précurseur essentiel des **hormones stéroïdiennes**, comme la progestérone, l'œstrogène (qui possède l'originalité d'avoir un cycle benzène dans sa structure), l'aldostérone, la testostérone...



Le prof montre ensuite une diapo sur la production des stéroïdes, et des pathologies associées, mais ne la lit même pas.

Il rappelle sur sa diapo suivante le mode de signalisation d'une hormone stéroïdienne : sa liaison à un récepteur intracellulaire permet la formation d'un complexe qui fera office de facteur de transcription au niveau nucléaire.

Il s'arrête sans faire la synthèse de son diaporama, car il est en retard par rapport au cours suivant. Je vous laisse donc ici en vous souhaitant bon courage pour l'UE Nutrition 😊

