

Chapitre II : Rappel sur le cholestérol

II.1 - Définition et historique:

Le cholestérol est un lipide de la famille des stérols qui joue un rôle central dans de nombreux processus biochimiques. Le cholestérol tire son nom du grec ancien chole (bile) et stercos (solide), car il fut découvert sous forme solide dans les calculs biliaires en 1769 par François poulletier de la Salle. Mais c'est qu'en 1815 que le chimiste français Eugène Chevreul lui donna le nom de cholestérol.

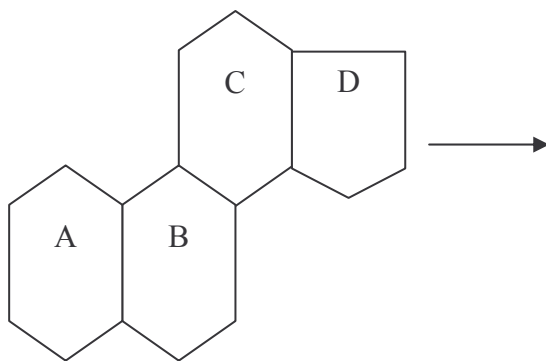
L'étude de cette molécule a souvent été récompensée par des prix Nobel:

- en 1964, Kourad Bloch et feodar lynyen reçurent le prix Nobel de médecine pour leur découverte concernant le mécanisme de régulation des métabolismes du cholestérol et des acides gras.
- en 1965, Robert Brurus Wood Wende reçut le prix Nobel de la synthèse organique. Il a été le premier à réaliser la synthèse chimique du cholestérol et de la cortisone en 1951.
- en 1985 Michaels Brown et Joseph L. Goldstein reçurent le prix Nobel de médecine pour leur découverte portant sur la régulation du métabolisme du cholestérol.

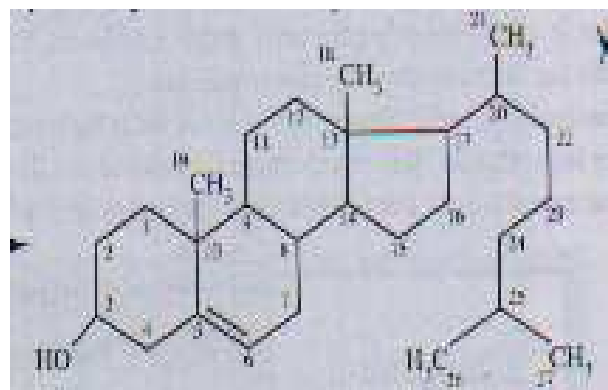
Le mot cholestérol désigne une molécule et ne doit pas être confondu avec les termes de bon et mauvais cholestérol faisant référence aux HDL et LDL. Les transporteurs du cholestérol dans le sang. (www.cholestérol-wikipédia.ht).

II.2 - Structure du cholestérol:

Le cholestérol est un monoalcool secondaire, polycyclique et insaturé de formule $C_{27}H_{45}OH$. Il dérive du stérane par substitution de groupement méthyles (en 10 et 13), d'un hydroxyle en 3, d'une chaîne latérale à huit atomes de carbone en 17 et par la présence d'une double liaison dans le cycle B en 5-6 qui est notée $\Delta 5$ (Audigie et zonszain, 1991).



Noyau stérane en projection plane



cholestérol en projection plane

II.3 - L'origine de cholestérol:

Le cholestérol est un lipide d'origine animale. tous les lipides fournis par les produits animaux contiennent, du cholestérol, souvent associé à des acides gras saturés. le jaune d'œuf, les abats, les huiles de foie de poissons, et les viandes grasses en sont particulièrement riches.

Les aliments doivent être surveillés en cas de désordre, du métabolisme lipidique. L'apport quotidien du cholestérol est de l'ordre de 600 mg.

Les stérols végétaux n'ont pas d'effet sur l'élévation du cholestérol plasmatique. Ils seraient des protecteurs car ils freinent l'absorption de cholestérol. (www.cholestérol-wikipédia.ht).

II.4 -Propriétés physicochimiques de cholestérol:

A- Propriétés physiques:

Le cholestérol se présente comme un solide blanc, d'aspect brillant, bien cristallisé.

Ces cristaux fondent à 146°C en donnant un liquide trouble qui s'éclaircit vers 180°C.

Le cholestérol est insoluble dans l'eau (molécule apolaire), peu soluble dans l'éthanol froid, mais soluble dans l'éthanol chaud ainsi que dans les solvants des lipides.

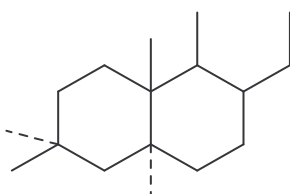
B- Propriétés chimiques:

Le cholestérol est facilement estérifiable. les esters acétique et benzoïque sont préparés pour l'identification les stérols. les esters d' acides gras naturels (palmitique et oléique surtout), ou stérides, rel'une des formes du cholestérol dans les tissus; l'autre forme correspond au cholestérol libre.

Dans le sang; les deux tiers du cholestérol total sont sous forme estérifiée, un tiers seulement est libre; mais dans les deux cas le cholestérol est véhiculé à l' état de combinaisons lipoprotéiques.

L' hydrogénation en présence de noir de platine, sature la double liaison du cholestérol et aboutit à un alcool secondaire saturé: le dihydrocholestérol ou cholestanol.

La réduction de la fonction alcool par hydrogénation transforme le cholestanol en un carbure saturé le cholestane. (Audigie et zonszain, 1991).



Chestanol

Cholestane

II.5 -La synthèse du cholestérol:

Le cholestérol est synthétisé dans le foie et dans la muqueuse intestinale à partir de l'acétyl-CoA au cours d'un processus à plusieurs étapes (Wilcox, 2002).

La première étape de la synthèse de cholestérol est la formation d'un isopentényl pyrophosphate (figure 04). Un acétyl-CoA et un acétoacétyl-CoA se combinent pour former un 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA (HMG-CoA). Ce processus met en place dans le foie, où le HMG-CoA situé dans la mitochondrie est utilisé pour former des corps cétoniques, tandis que celui contenu dans le cytosol est utilisé pour la synthèse de cholestérol. Le HMG-CoA est réduit ensuite en mévalonate par la HMG-CoA réductase. Ceci est l'étape engagée dans la biosynthèse du cholestérol et est le point de contrôle clé.

Le mévalonate est converti en 3 isopentényl pyrophosphate par trois réactions consécutives impliquant chacune de l'ATP, du CO₂ étant libéré dans la dernière réaction.

Les unités isoprène C₅ contenues dans l'isopentényl pyrophosphate sont ensuite condensées pour former le composé squalène C₃₀. L'isopentényl pyrophosphate est d'abord isomérisé en diméthylallyl pyrophosphate qui réagit avec une autre molécule d'isopentényl pyrophosphate pour former le composé géranyl pyrophosphate C₁₀. Une autre molécule d'isopentényl pyrophosphate qui réagit alors avec le géranyl pyrophosphate pour former le composé farnésyl pyrophosphate C₁₅. Après, deux molécules de farnésyl pyrophosphate se condensent pour former le squalène.

Le squalène est ensuite converti en squalène époxyde par une réaction utilisant de l'O₂ et de NADPH. Le squalène époxyde se cyclise pour former du lanostérol et finalement, le cholestérol est formé à partir du lanostérol par l'élimination de trois groupements méthyle, la réduction de la double liaison par NADPH et la migration de l'autre double liaison (Hames et al, 2000).

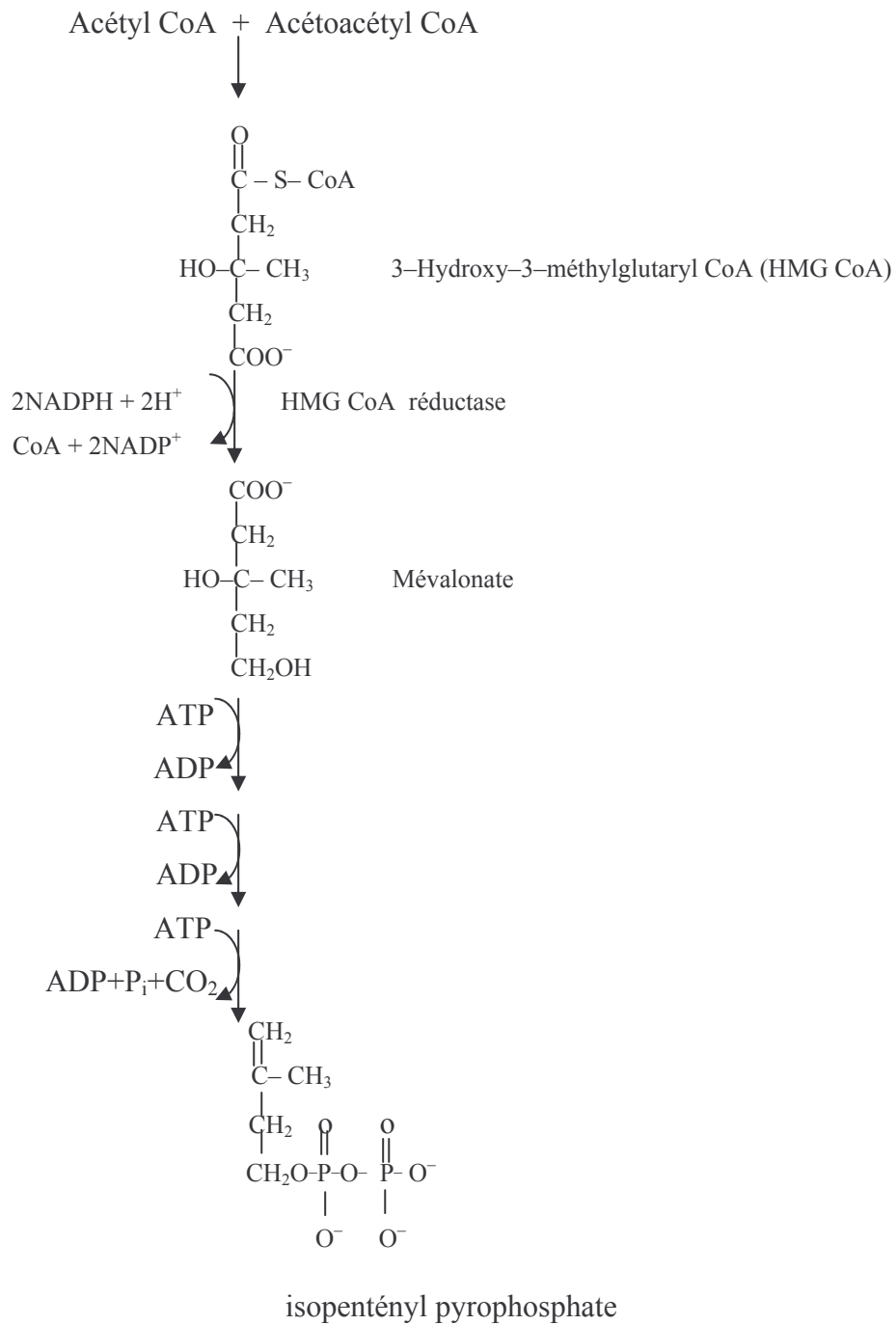


Figure 04: Synthèse d'un isopentényl pyrophosphate.

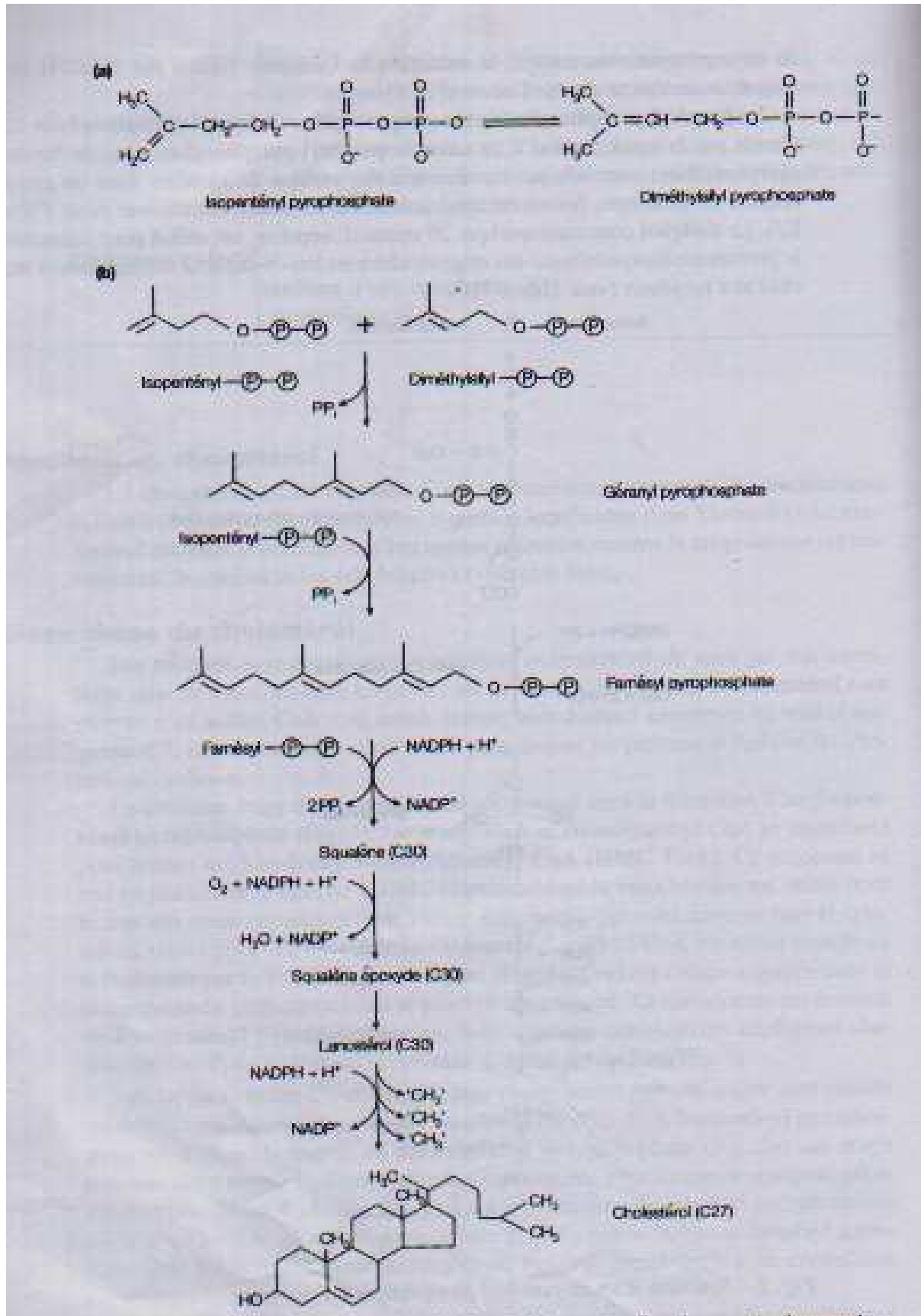


Figure 05: Synthèse du squalène et du cholestérol.

II.6-Régulation de la biosynthèse du cholestérol:

Le cholestérol peut être obtenu soit à partir de l'alimentation soit par la synthèse endogène principalement dans le foie. Le cholestérol est transporté dans l'organisme dans des particules de lipoprotéines. La vitesse de synthèse du cholestérol est dépendante du taux cellulaire du cholestérol. Des taux élevés de cholestérol et de ses métabolites contrôlent une biosynthèse du cholestérol par:

- Rétro - inhibition de l'activité de la HMG CoA réductase l'enzyme catalysant l'étape engagée de la biosynthèse du cholestérol.
- Diminution de la quantité de HMG CoA réductase par réduction de la synthèse et de la traduction de son ARN_m.
- Diminution de la quantité de HMG CoA réductase par augmentation de sa vitesse de dégradation (Hames et al, 2000).

II.7- Le rôles biologiques de cholestérols:

C'est un composant majeur des membranes cellulaires, qui contribue à leur stabilité et au maintien de leurs structures en s'intercalant entre les phospholipides.

Le cholestérol est également un précurseur de nombreuses molécules:

- La vitamine D₃ qui intervient dans la calcification.
- Les hormones stéroïdes surrénales: cortisol, cortisone et aldostérone.
- Les hormones stéroïdes sexuelles: progestérone, œstrogène et testostérone.
- Les sels biliaires.

Ils interviennent aussi dans le métabolisme de l'eau en réglant l'hydrophilie du cytoplasme pour lequel on observe un certain parallélisme entre sa teneur en eau et son coefficient lipocytyque ou rapport cholestérol / acides gras. (Audigié et Zonszain, 1991).

Il est présent aussi dans les lipoprotéines du sang essentiellement HDL (High density lipoprotien), LDL (Low density lipoprotien). (Figure 06)

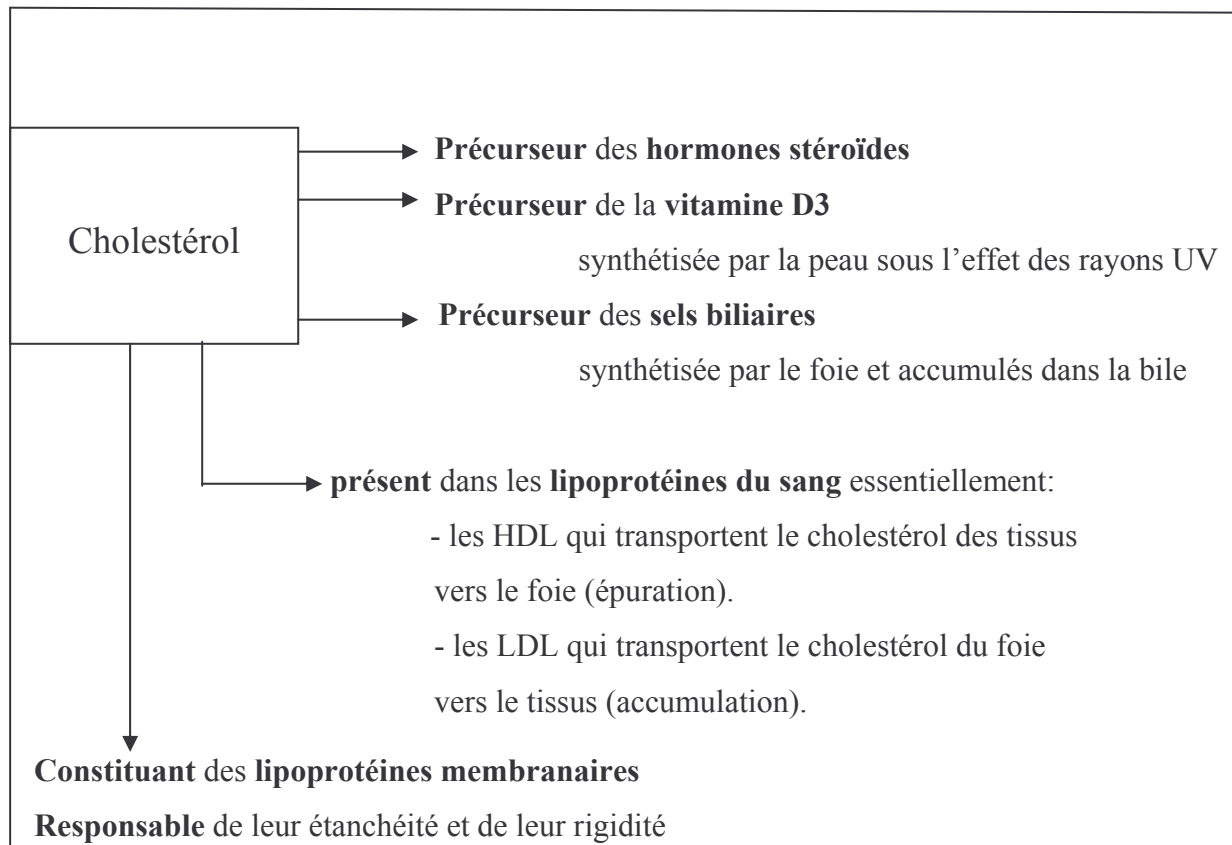


Figure 06: Les rôles biologiques de cholestérol. (Frénot et Vierling, 2001).