







UTL34



UTL34



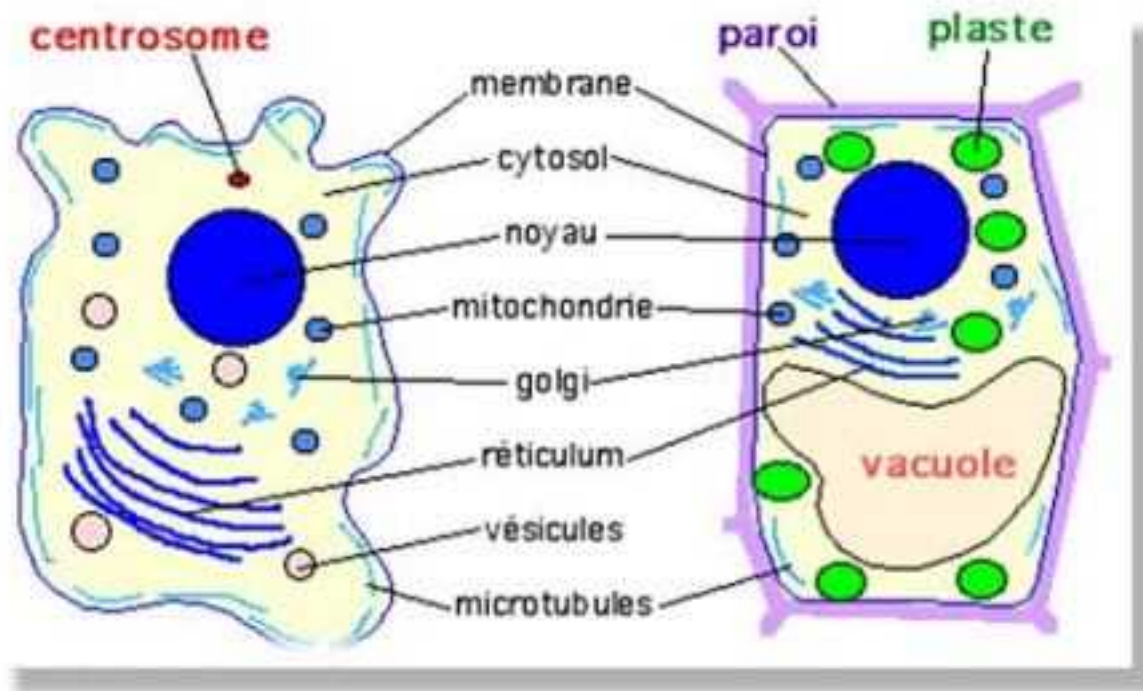
?



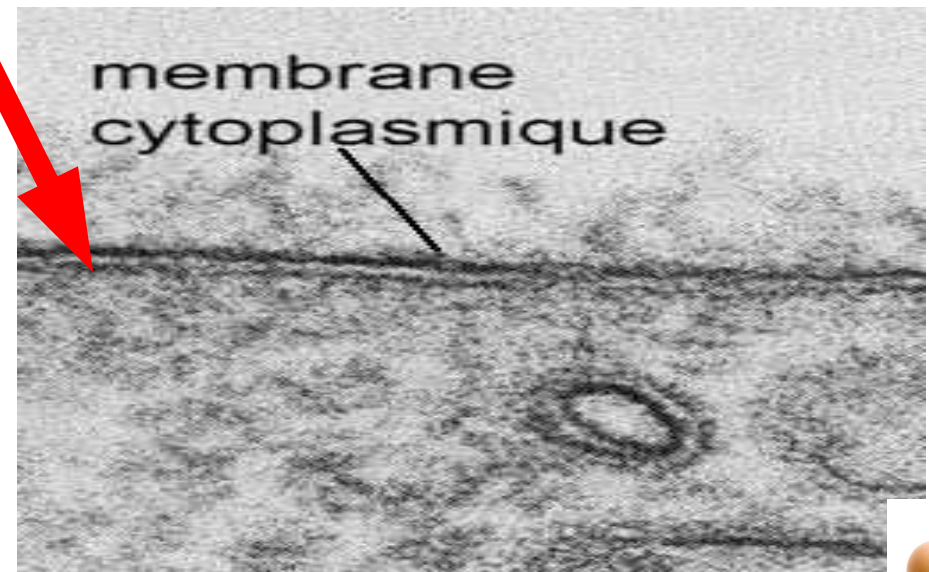
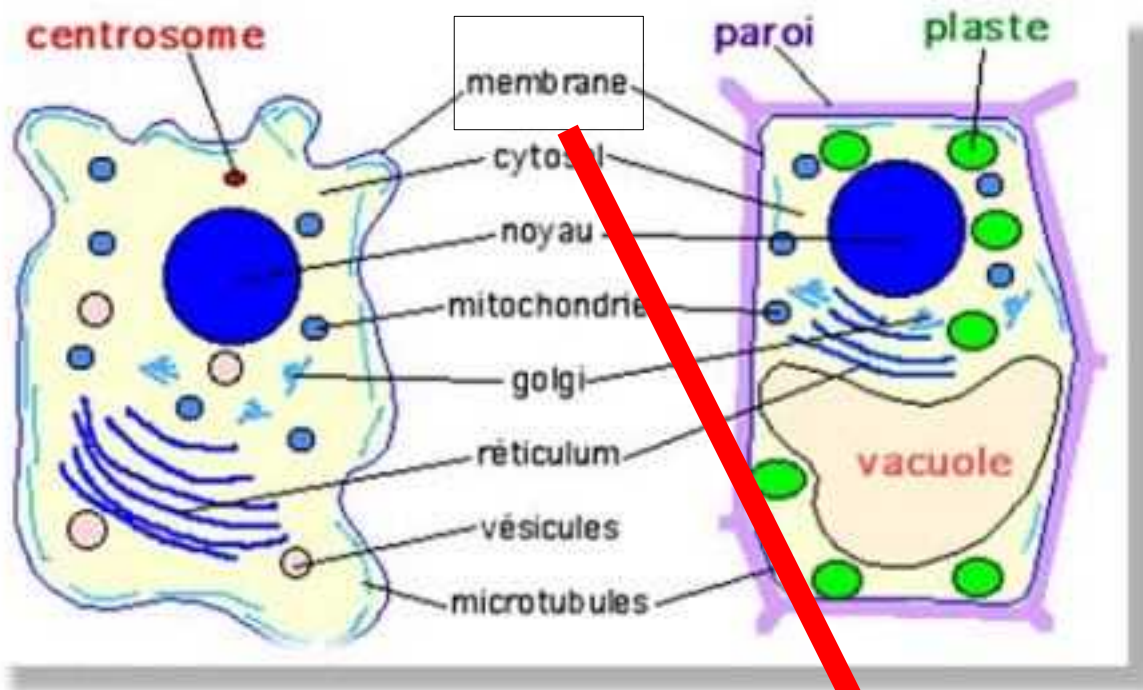


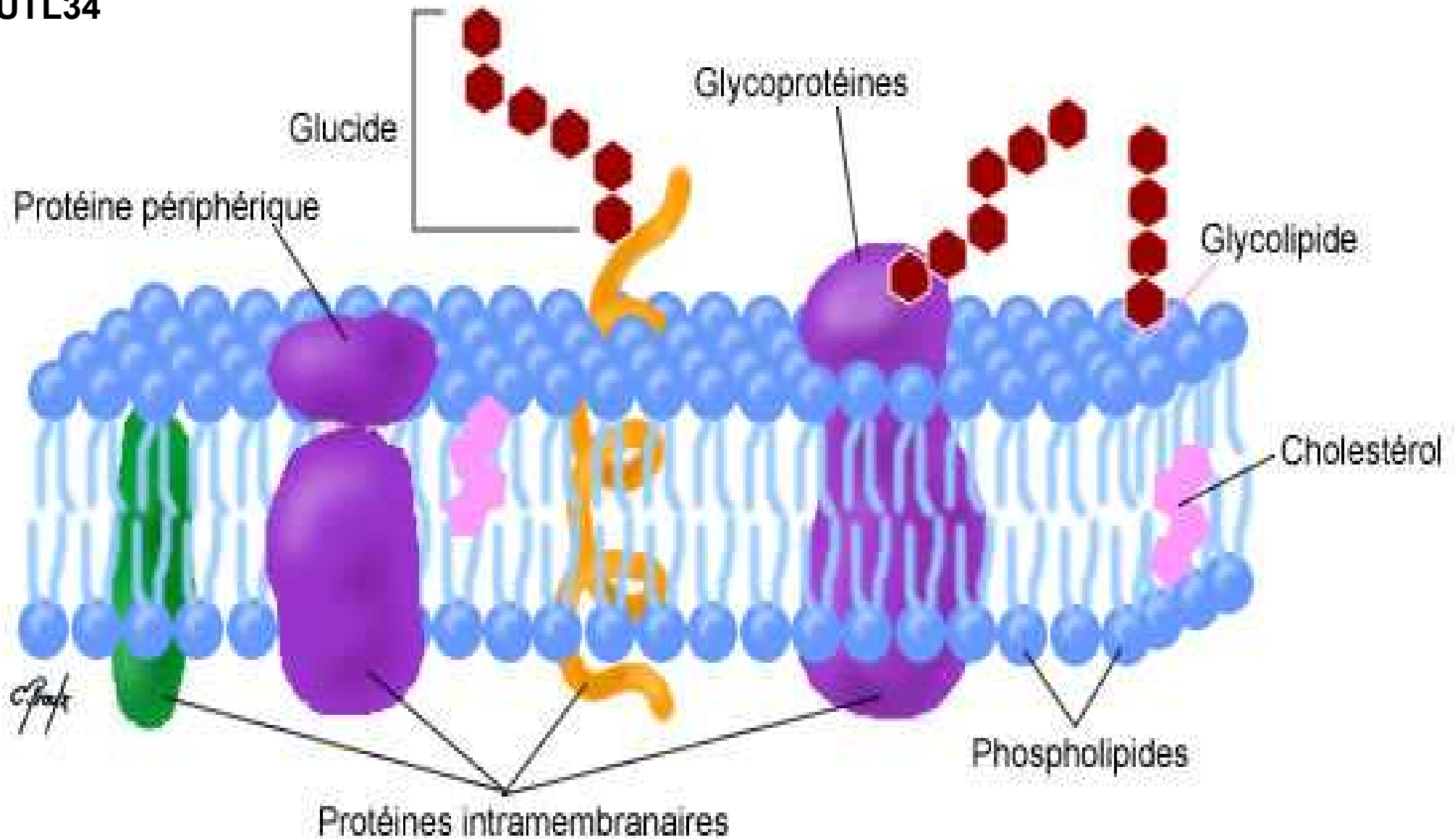
Le cholestérol





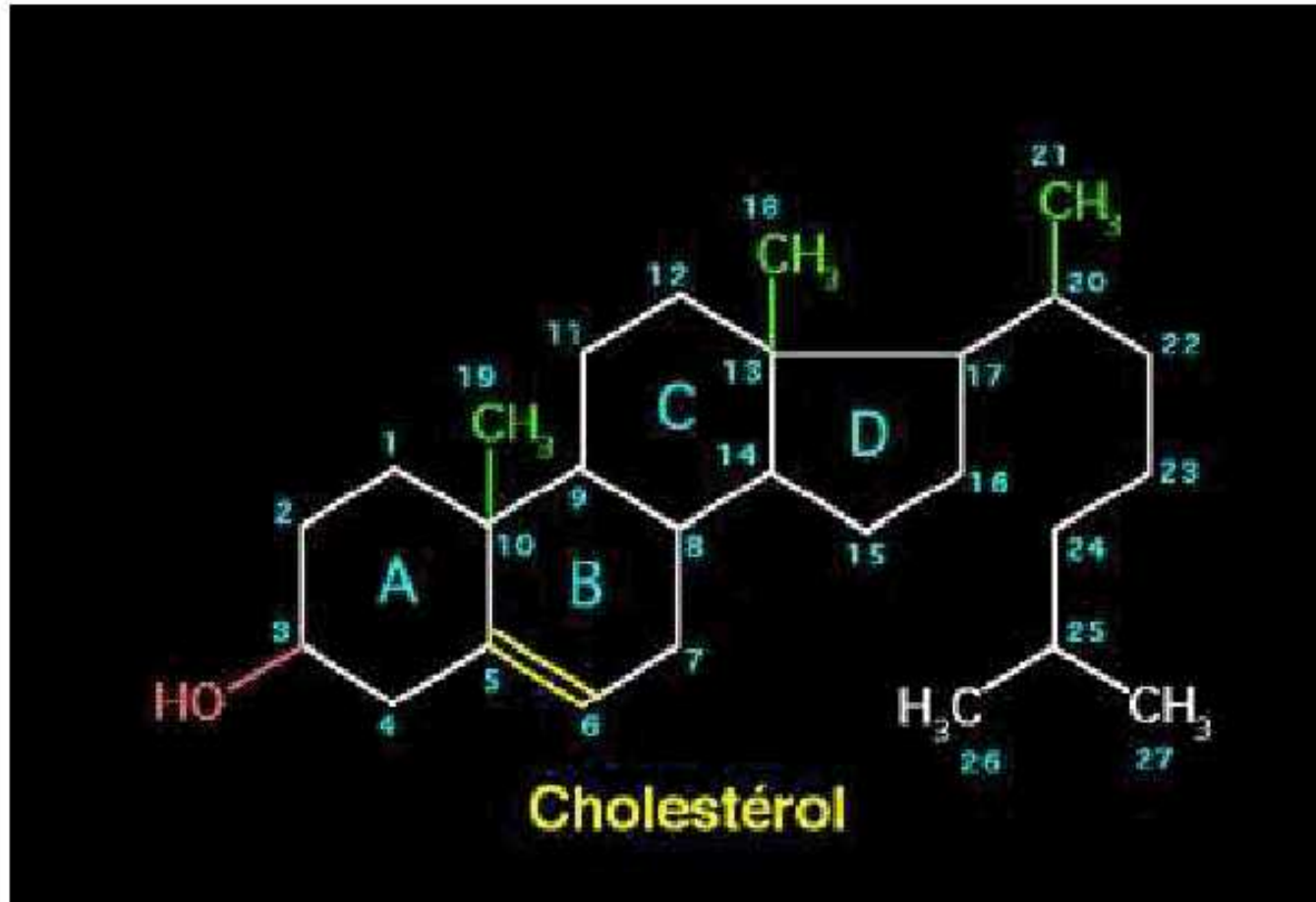
UTL34





Structure de la membrane cellulaire(d'après micros électronique)





Un lipide stéroïde

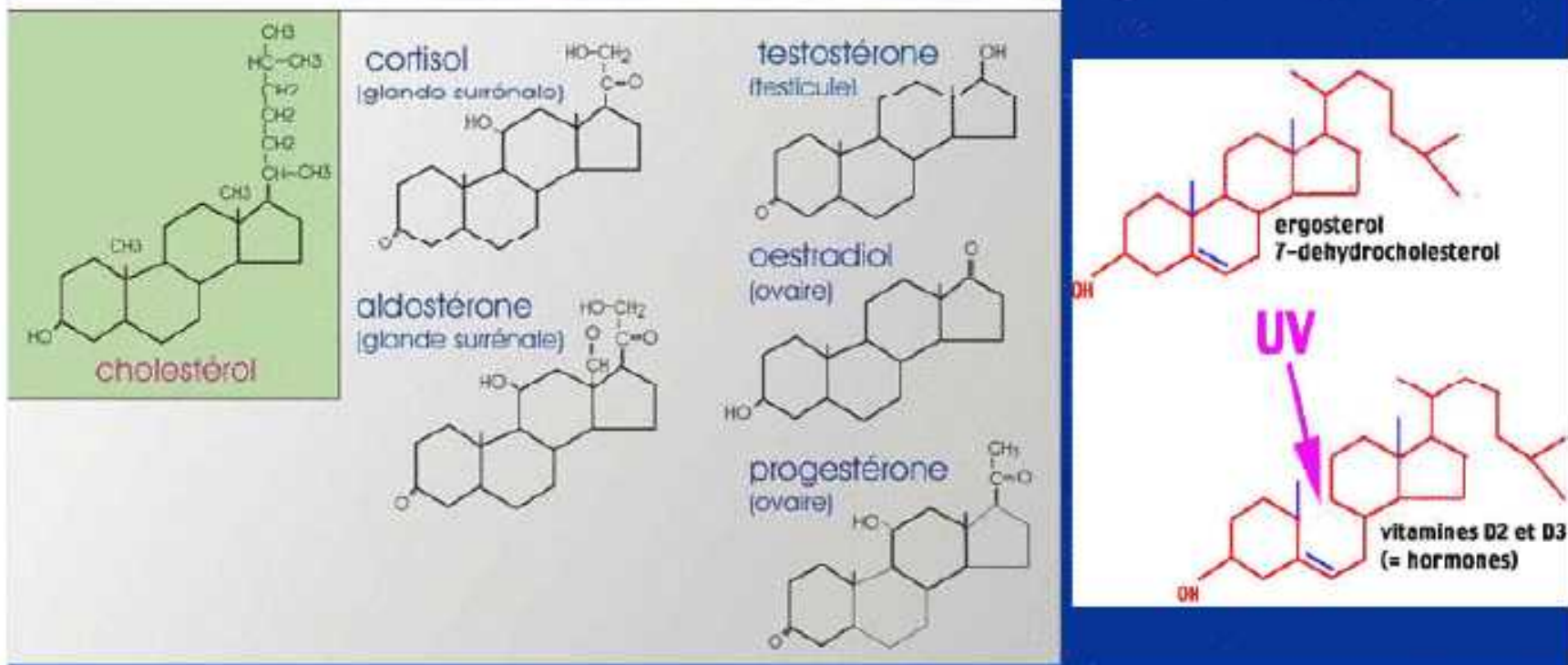


METABOLISME DU CHOLESTEROL

Introduction

Précurseur de tous les autres stéroïdes de l'organisme

cholestérol, précurseur dans la synthèse des hormones stéroïdes



UTL34

Dans le corps humain, le cholestérol a deux origines :

- 70% proviennent du foie
- 30% de l'alimentation.

L'unité internationale de mesure du cholestérol total est la millimole par litre ou mmol/L.

Les taux normaux du cholestérol total (CT) **cholestérolémie** sont :

- Avant 30 ans : 1,50 à 2,0 g/L (4 à 5,2 mmol/L)
- Après 30 ans : 2 à 2,5 g/L (5,2 à 6,4 mmol/L)



D'où vient le cholestérol?

Nous n'avons pas besoin de manger du cholestérol puisque notre organisme peut en produire autant qu'il en a besoin.

Toutes nos cellules en fabriquent mais l'usine principale de synthèse du cholestérol est notre foie.

L'apport extérieur (alimentaire) du cholestérol correspond habituellement à un quart de cholestérol. Mais nos habitudes alimentaires nous font consommer trop de **triglycérides d'origine animale - visibles (sauces, beurre, produits laitiers, fritures, ...)** ou **cachés (charcuterie, fromages, pizzas, chips, ...)** - qui favorisent la fabrication du cholestérol par notre foie.

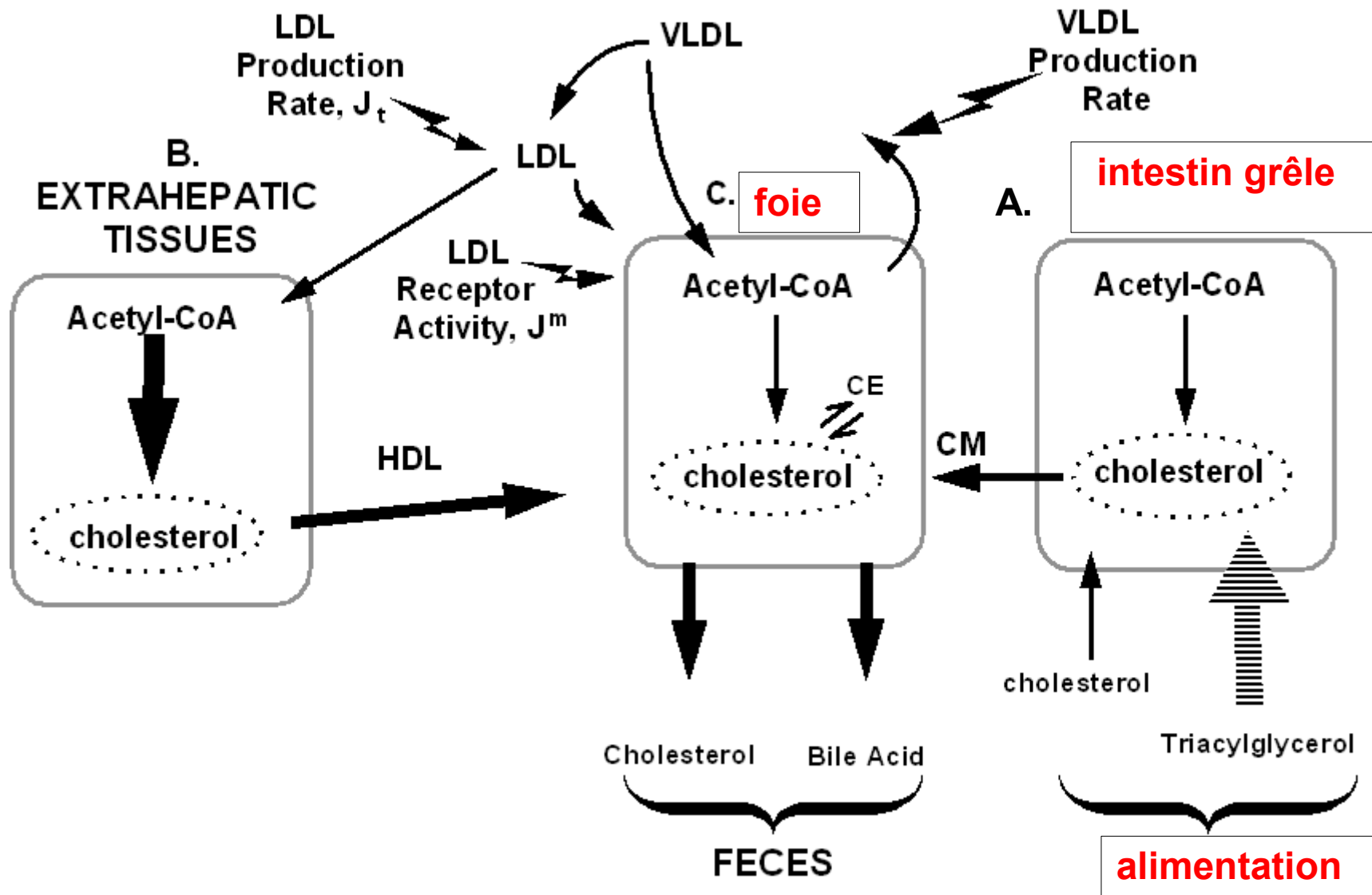
Ainsi le cholestérol exogène (alimentaire) exerce une mauvaise influence sur le cholestérol endogène (intérieur).

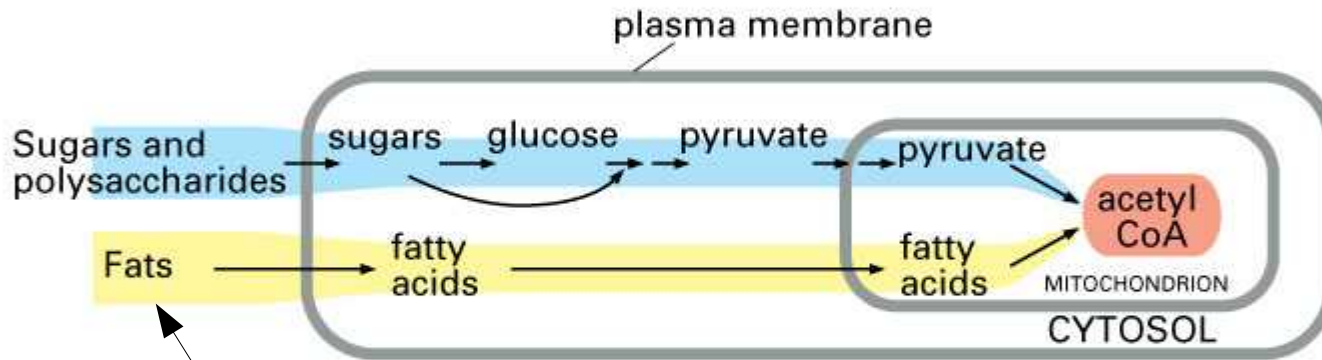


UTL34

Aliment	Teneur en cholestérol (mg/100 g)	Aliment	Teneur en cholestérol (mg/100 g)
cervelle de veau	2200	ris de veau	225
jaune d'œuf	1 560	crème	124
rognons de mouton ou de veau	380	poulet	90 à 100
rognons de porc	365	fromage	50 à 100
foie de porc	340	veau	84
foie de veau	314	merlan	77
foie de bœuf	265	bœuf	67
beurre	260	poisson	60 à 70
12 huitres	220	1 kg moules	510







triglycérides

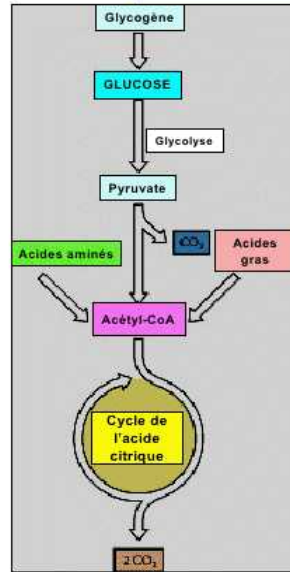
Figure 13-10 Essential Cell Biology, 2/e. (© 2004 Garland Science)



Acides gras saturés



Cycle de Krebs ou de l'acide citrique

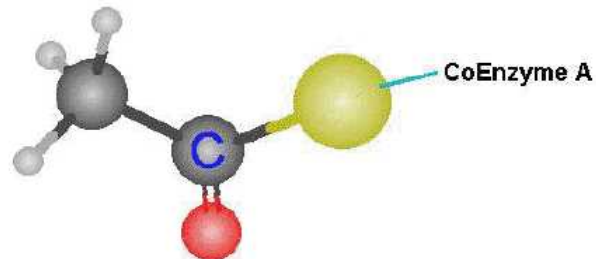
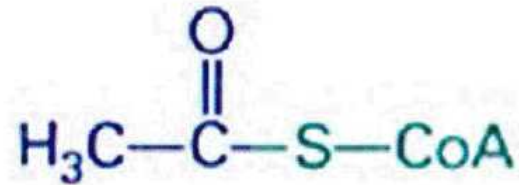


Le cycle de Krebs est la voie terminale d'oxydation du glucose et d'autres molécules énergétiques (acides aminés, acides gras)

L'Acétyl-CoA est l'intermédiaire commun de dégradation de glucides, acides aminés et acides gras et la molécule qui entre dans le cycle

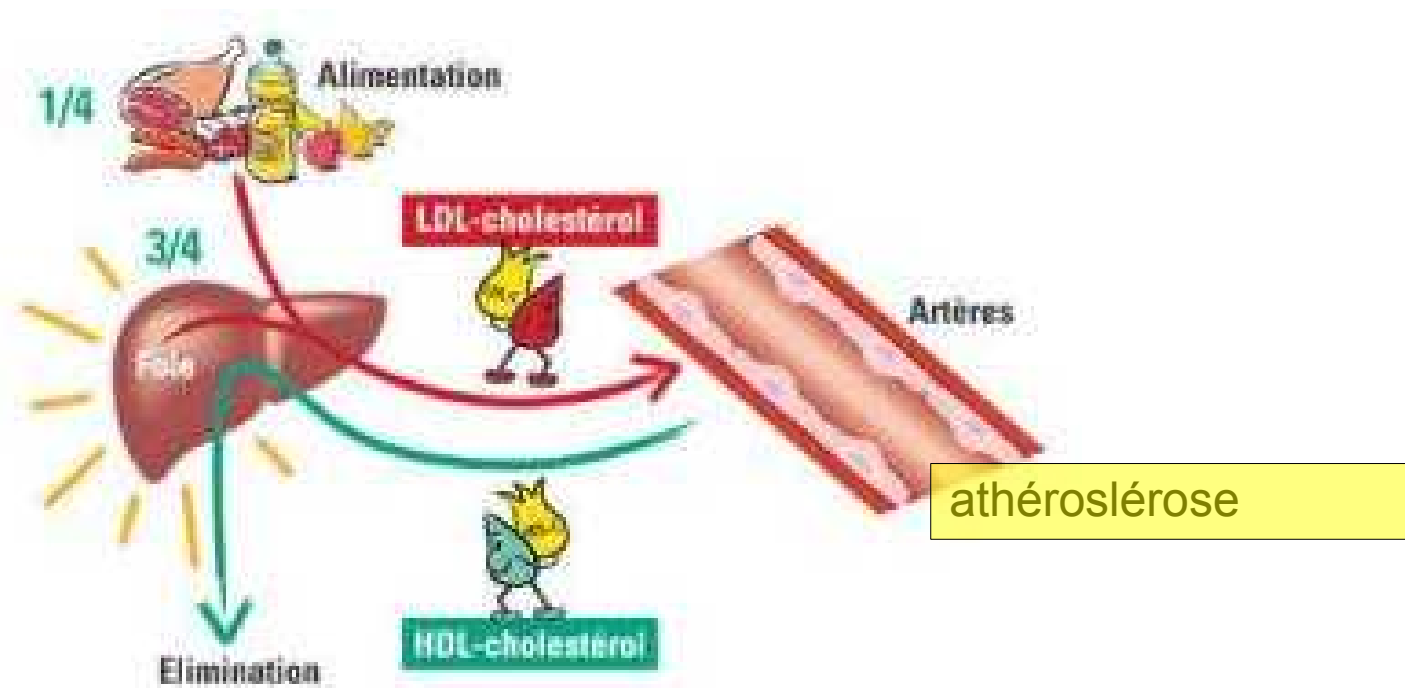
1

Acétyl-CoA



2





En l'absence de facteur de risque, le LDL doit être inférieur à 2.2 g/l,

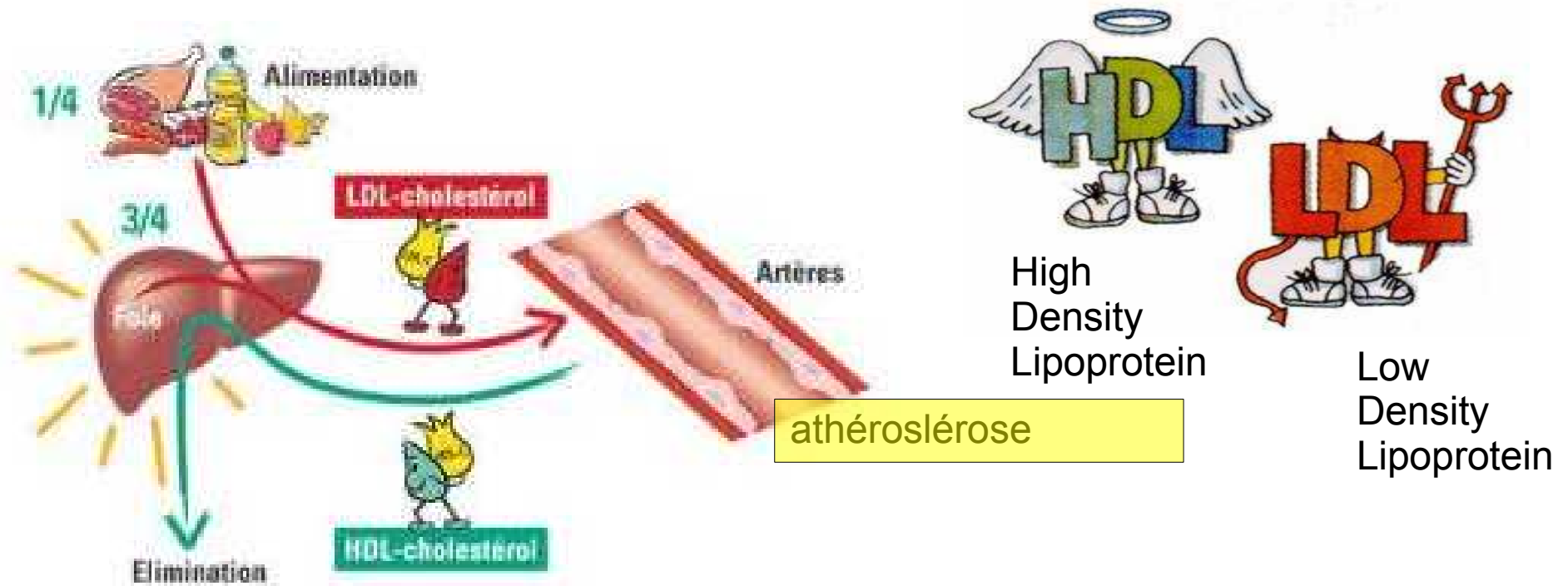
Avec un facteur de risque, le LDL doit être inférieur à 1,9 g/L,

Avec deux facteurs de risque le LDL doit être inférieur à 1,6 g/L,

Avec trois facteurs de risque le LDL doit être inférieur à 1,3 g/L,

Pour un patient à haut risque (antécédent d'infarctus, diabète de type 2 avec deux facteurs de risque), le LDL doit être inférieur à 1 g/L.





En l'absence de facteur de risque, le LDL doit être inférieur à 2.2 g/l, Avec un facteur de risque, le LDL doit être inférieur à 1,9 g/L, Avec deux facteurs de risque le LDL doit être inférieur à 1,6 g/L, Avec trois facteurs de risque le LDL doit être inférieur à 1,3 g/L, Pour un patient à haut risque (antécédent d'infarctus, diabète de type 2 avec deux facteurs de risque), le LDL doit être inférieur à 1 g/L.



**HDL = bon
cholestérol**

Chol total/ Chol-Hdl= 4,5

BILAN LIPIDIQUE

CHOLESTÉROL TOTAL... 1,45 g/l
4,26 mmol/l

Cholestérol H.D.L... 0,3 g/l

Cholestérol L.D.L... 0,84 g/l

Rapport Cholestérol / H.D.L... 2,26

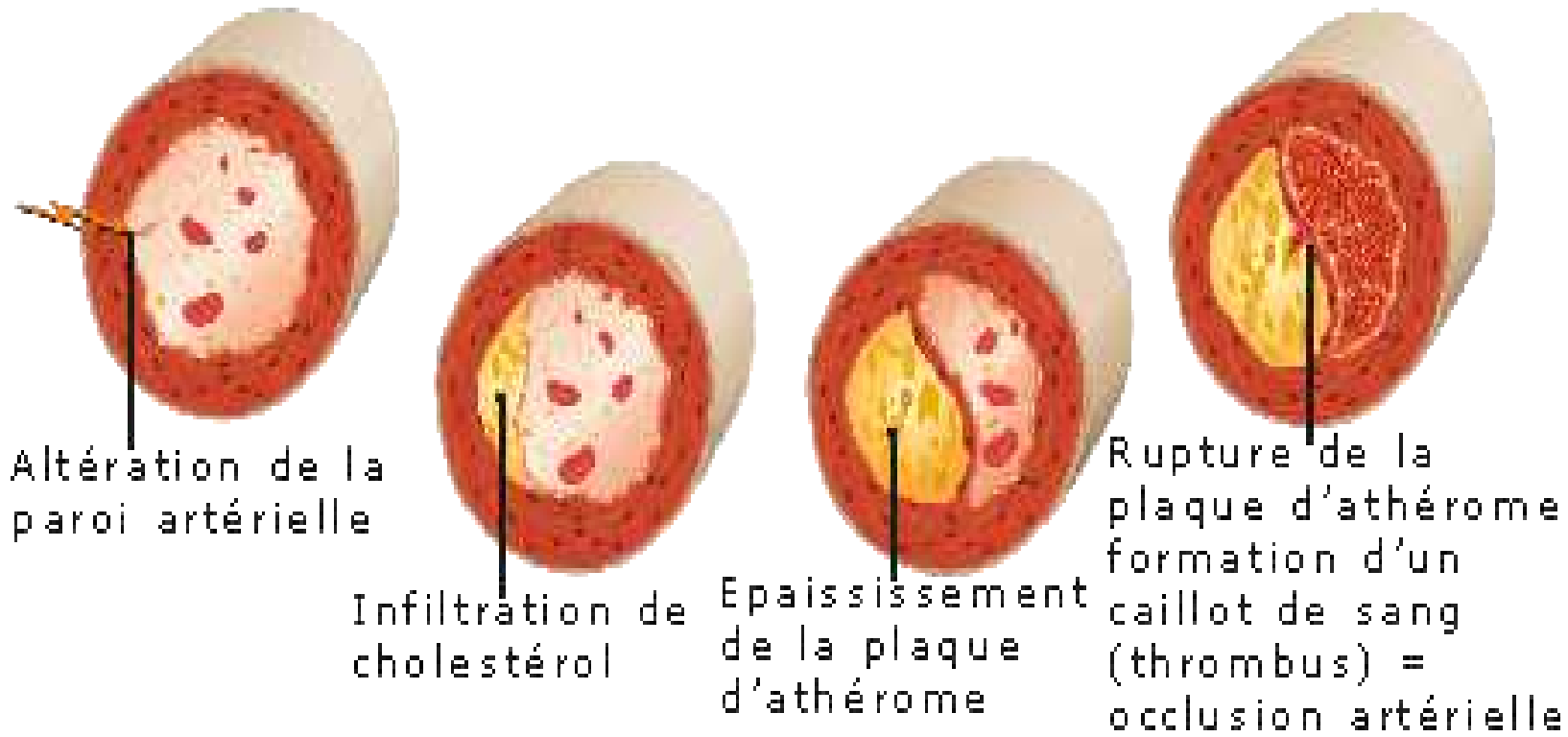
TRIGLYCÉRIDES... 0,38 g/l
0,43 mmol/l

ASPECT DU SÉRUM... Limpide

**LDL = mauvais
cholestérol**

**Si sérum non limpide = trop
de tryglicérides (graisses)
dans le sang**





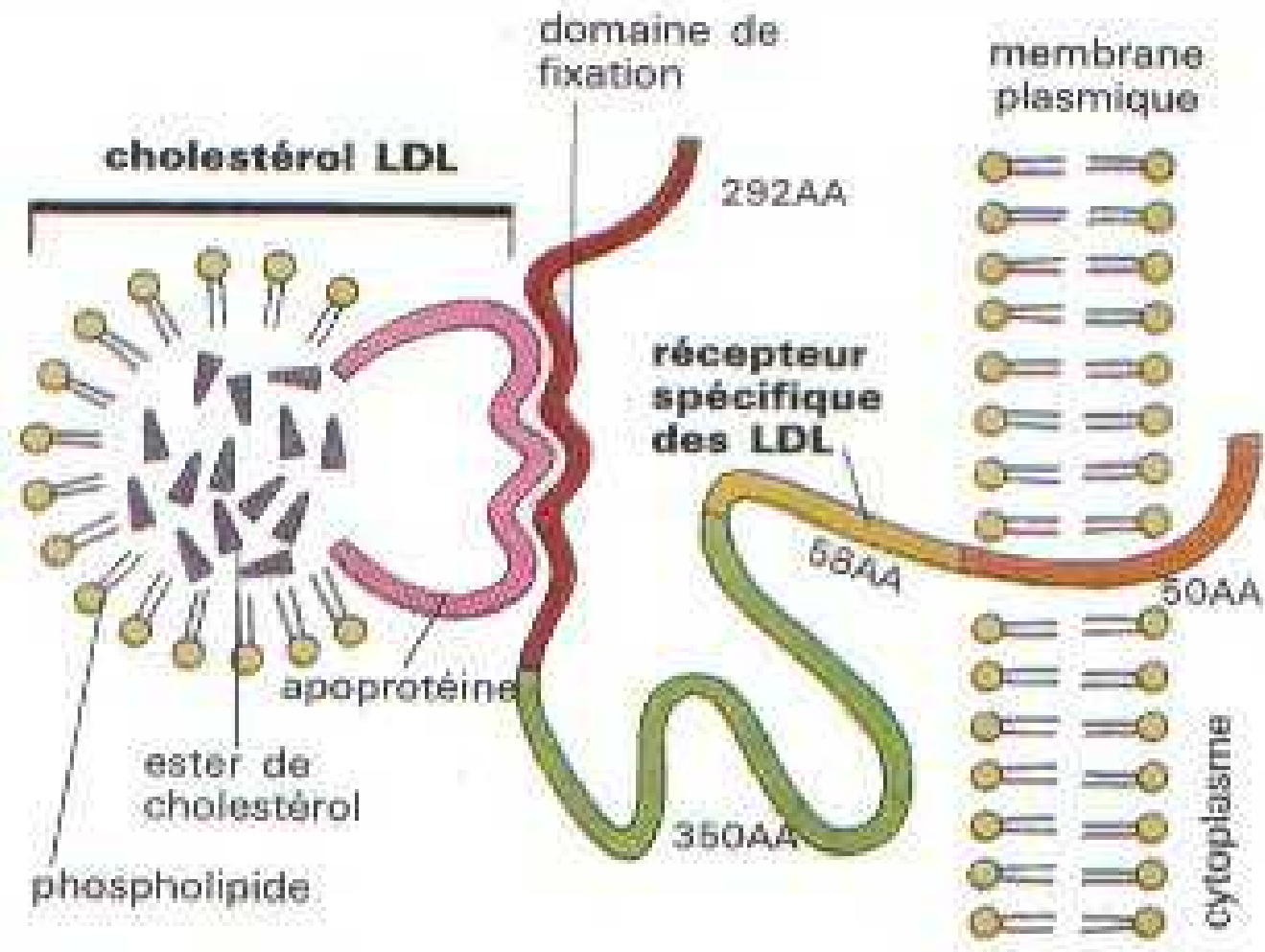
L'hypercholestérolémie familiale est une maladie héréditaire où les personnes atteintes présentent un des deux phénotypes suivants:

les unes (fréquence 1 sur 500 environ dans la population) ont dès leur enfance, sans que leur régime alimentaire soit en cause, un taux de cholestérol sanguin supérieur à la normale, environ le double. A partir de l'âge de 20 ans, elles présentent des dépôts de cholestérol au niveau des tendons; ces dépôts ont aussi lieu au niveau des artères et sont à l'origine d'accidents cardio-vasculaires à partir de 40 ans Désignons par HFA ce phénotype.

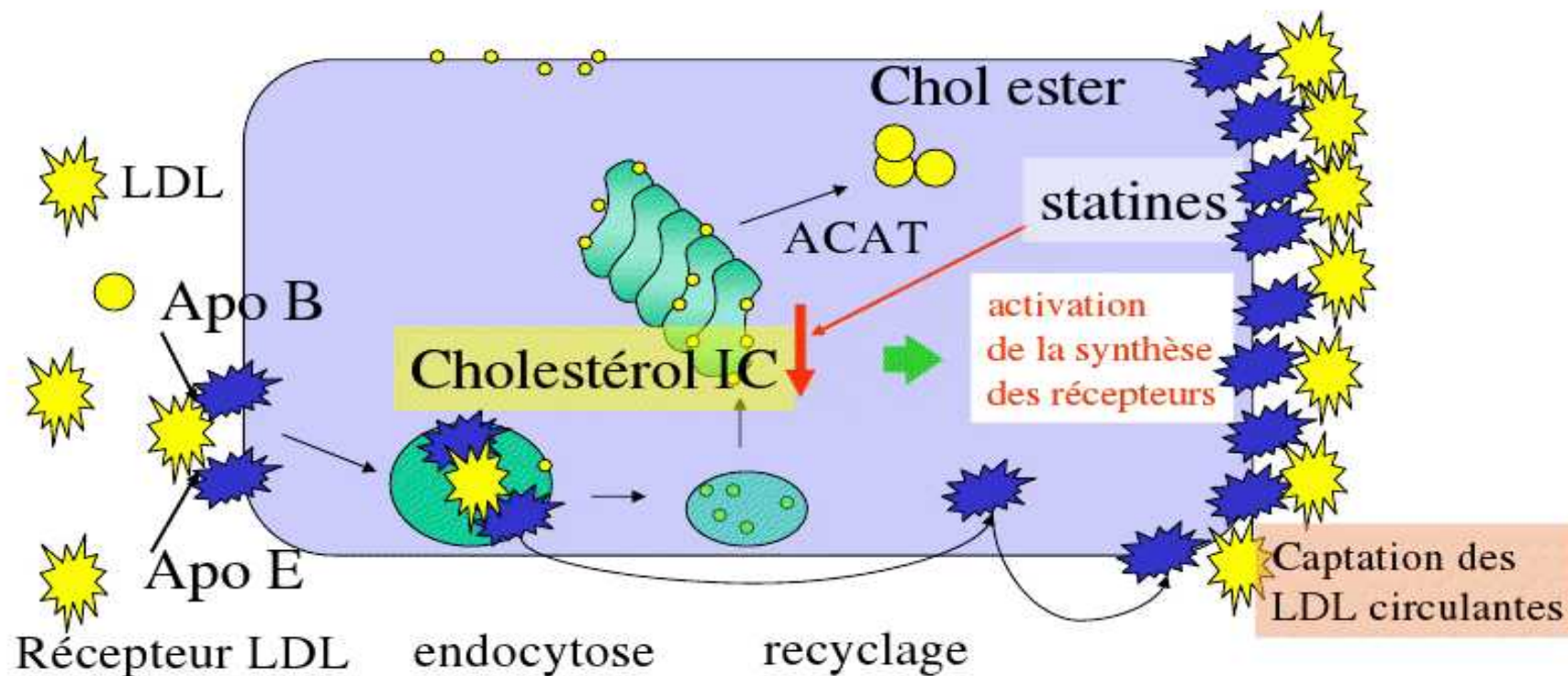
les autres (fréquence 1 sur 1 million) ont dès leur naissance une cholestérolémie très élevée, 3 à 4 fois supérieure à la normale et dès l'enfance d'importants dépôts de cholestérol au niveau des tendons, sous la peau, sont visibles. Elles sont souvent victimes dès leur jeune âge d'accidents vasculaires. Désignons par HFB ce phénotype.

La majeure partie du cholestérol plasmatique est transporté dans des particules lipoprotéiques appelées LDL. Le cholestérol se trouve au centre alors que la périphérie de la particule est constituée de protéines.





Captation du cholestérol circulant LDL/HDL



ACAT = enzyme de stockage
Apo = récepteur LDL et HDL



UTL34

Les cellules de l'organisme sont capables de synthétiser du cholestérol mais se procurent aussi une partie du cholestérol indispensable, c'est un constituant des membranes cellulaires, à partir des LDL plasmatiques. Elles fixent ces particules, les internalisent par endocytose et les dégradent, ce qui libère le cholestérol. **Cette aptitude à lier les LDL est due à la présence de récepteurs au niveau de la membrane plasmique des cellules.**

Ces récepteurs sont des molécules d'une protéine de 860 acides aminés dont la séquence est codée par un gène situé sur le chromosome 19.

En l'absence de récepteurs membranaires, les particules de LDL du plasma ne sont pas prélevées par les cellules, ce qui conduit à **élever le taux de cholestérol plasmatique.**

L'analyse génétique d'une population a révélé l'existence de trois allèles R1, R2 et R3 du gène qui code pour le récepteur aux LDL. Les individus de phénotype "absence d'hypercholestérolémie" ont le génotype R1/R1; ceux de phénotype HFA ont un des deux génotypes R1/R2 ou R1/R3. Le génotype des **personnes** de phénotype HFB est un des trois suivants: R2/R2, R3/R3 ou R2/R3.

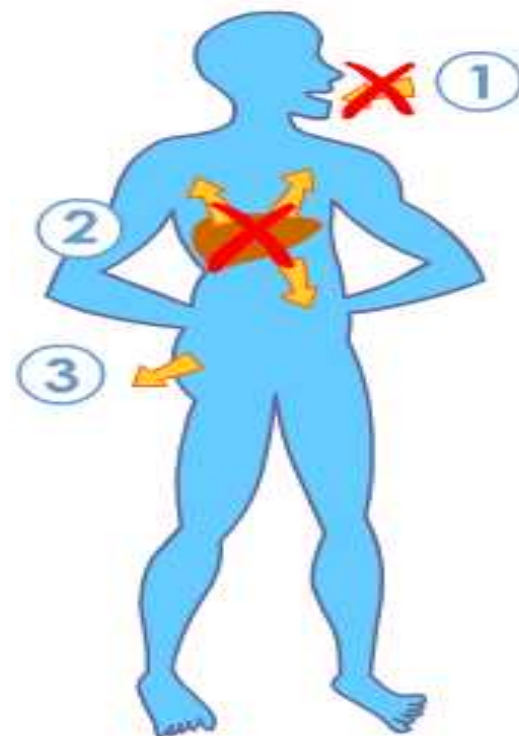
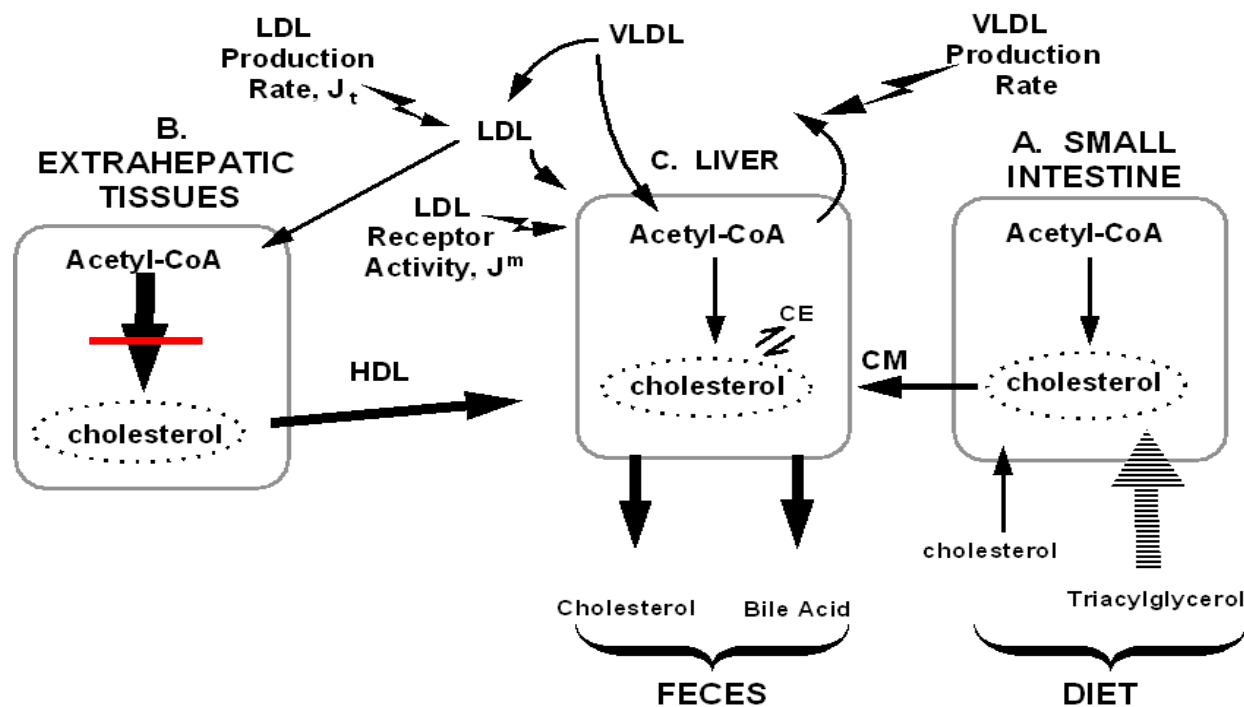
La figure ci **dessous** souligne les différences existant entre les séquences nucléotidiques des trois allèles. Seule la séquence du brin non transcrit de chaque allèle est indiquée.

29° 360°

R1 - AGAAACGAGTTCCAGTGCCAA --- GATCCCGACACCTGCAGCCAGCTC -
R2 - AGAAACGAGTTCTAGTGCCAA --- GATCCCGACACCTGCAGCCAGCTC -
R3 - AGAAACGAGTTCCAGTGCCAA --- GATCCCGGGTGACACCTGCAGCCA —

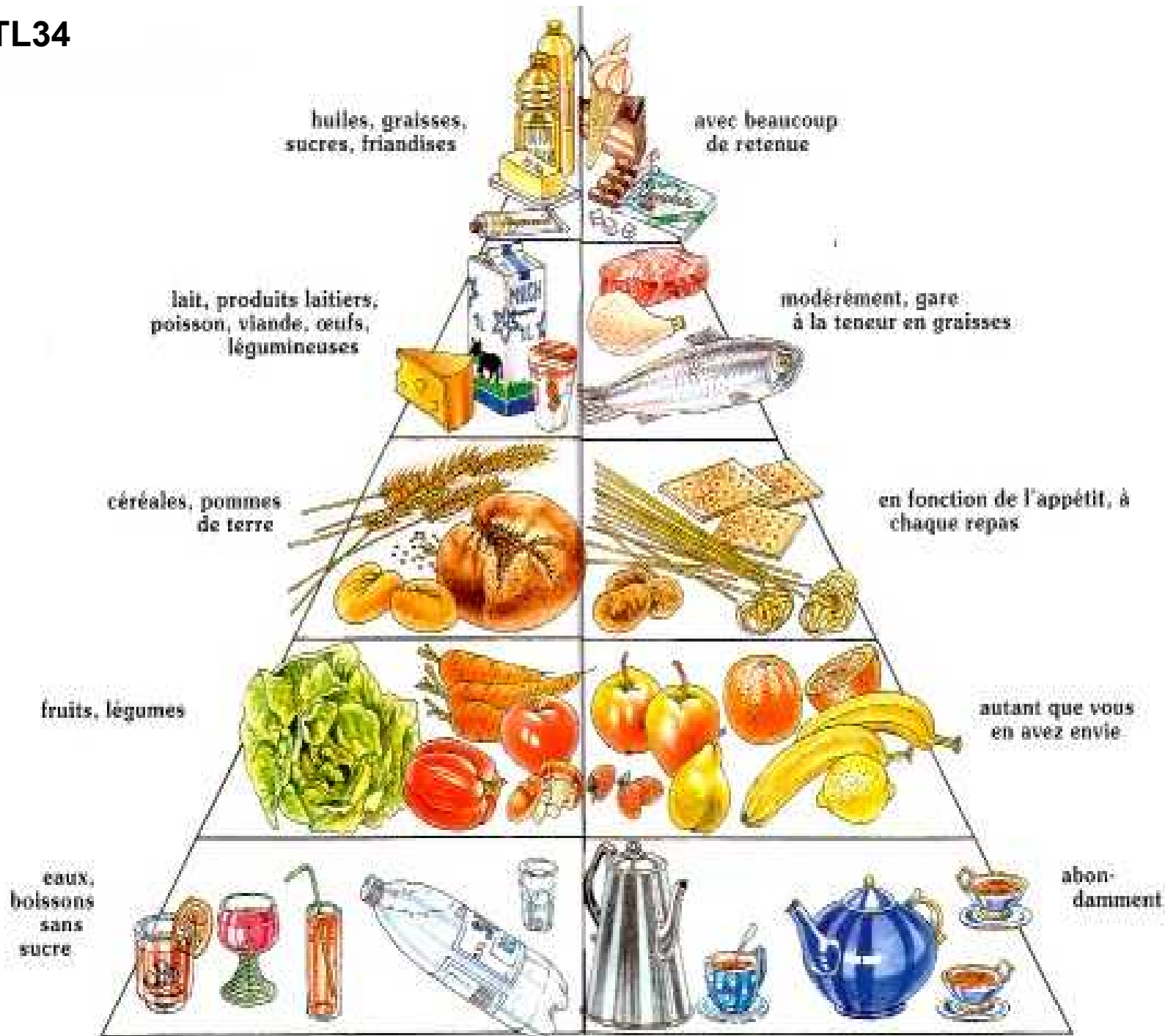


Le traitement de référence repose aujourd'hui sur les **statines**. Ces médicaments permettent de faire baisser les taux de « LDL-cholestérol » dans le sang et ainsi d'abaisser le risque de complications cardiovasculaires des malades. Chez l'enfant, le traitement est à base d'**hypolipémiants**, jusqu'à ce que son âge permette l'utilisation de statines.



Controverse importante





UTL34 Prix Nobel concernant le cholestérol

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

- en 1964, **Konrad Bloch** et **Feodor Lynen** 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 Burns Woodward** reçut le prix Nobel de chimie pour « ses exceptionnelles réalisations dans l'art de la synthèse organique ». Il a été le premier à réaliser la synthèse chimique du cholestérol et de la **cortisone** en 1951 ;
- en 1985, Michael S. Brown et Joseph L. Goldstein reçurent le prix Nobel de médecine pour « leur découverte portant sur la régulation du métabolisme du cholestérol »

