

Les oxystérols

Docteur Maâmar Soudi

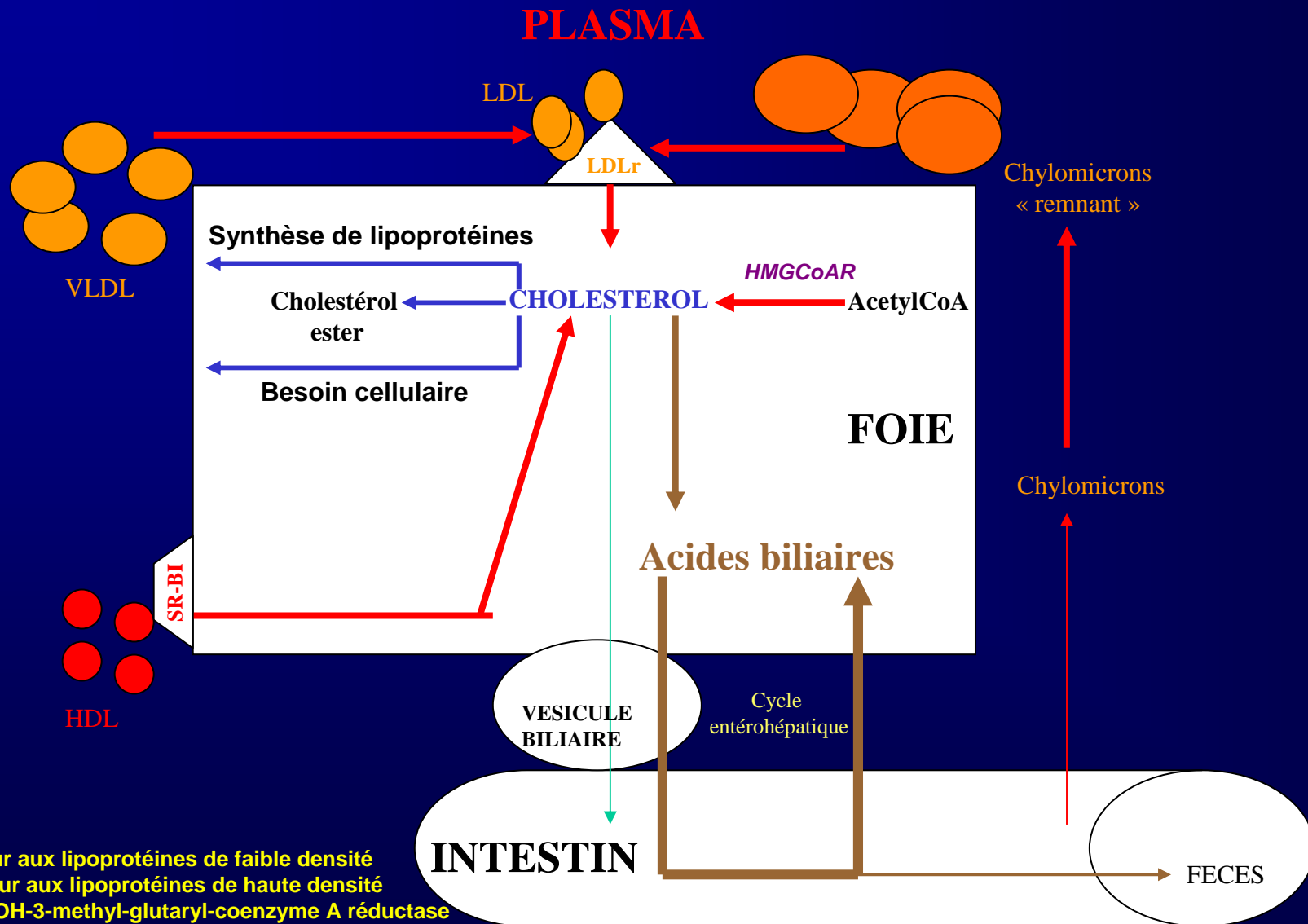
*Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, IRSN-SARAM, BP N°17,
92262 Fontenay-Aux-Roses Cedex, France
Maamar.soudi@irsn.fr*

PLAN

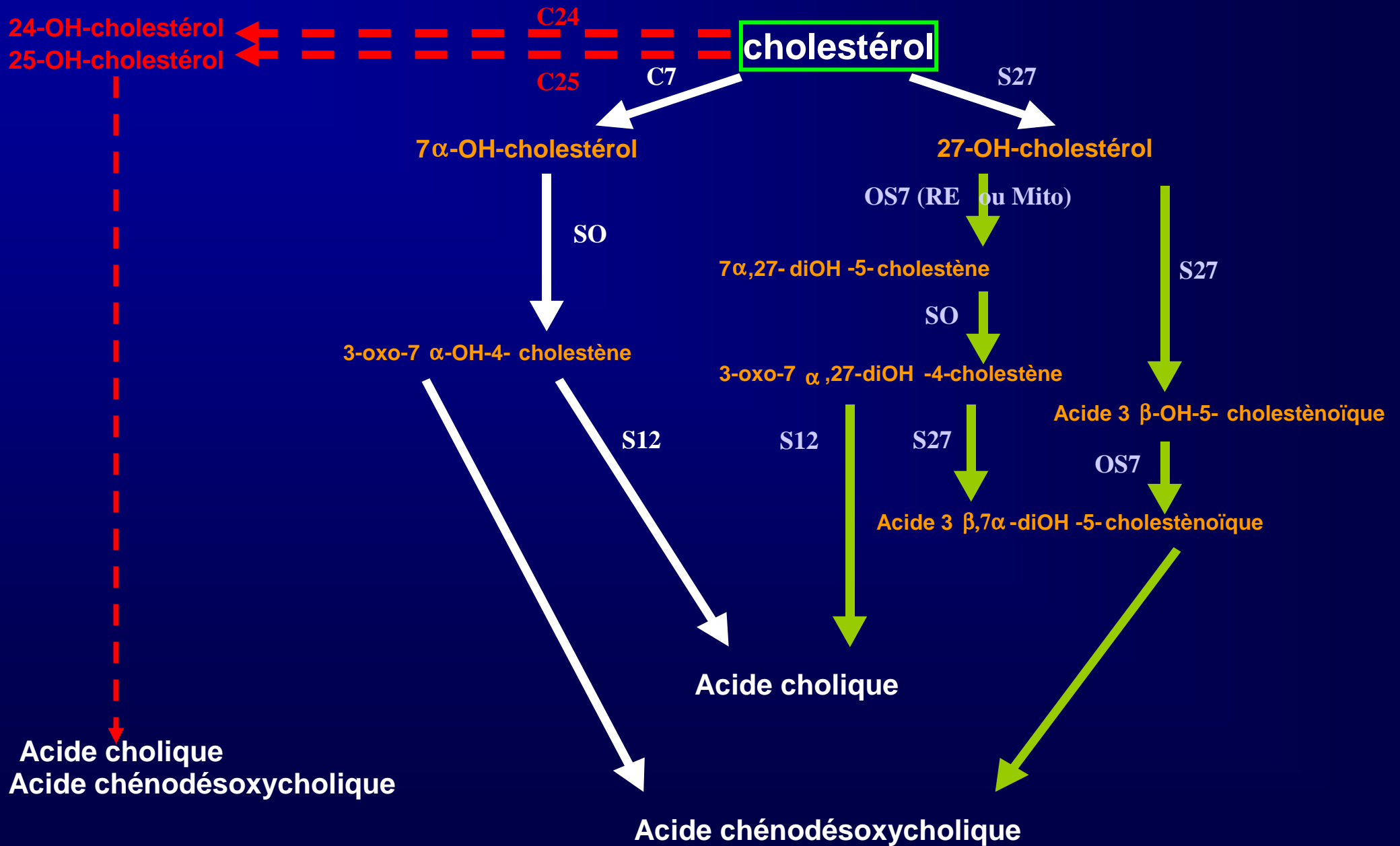
I- Introduction générale sur le métabolisme des oxystérols.

**II- Exemple: Effet in vivo des oxystérols (27-OH et 25-OH-cholestérol)
Sur le métabolisme du cholestérol et des acides biliaires**

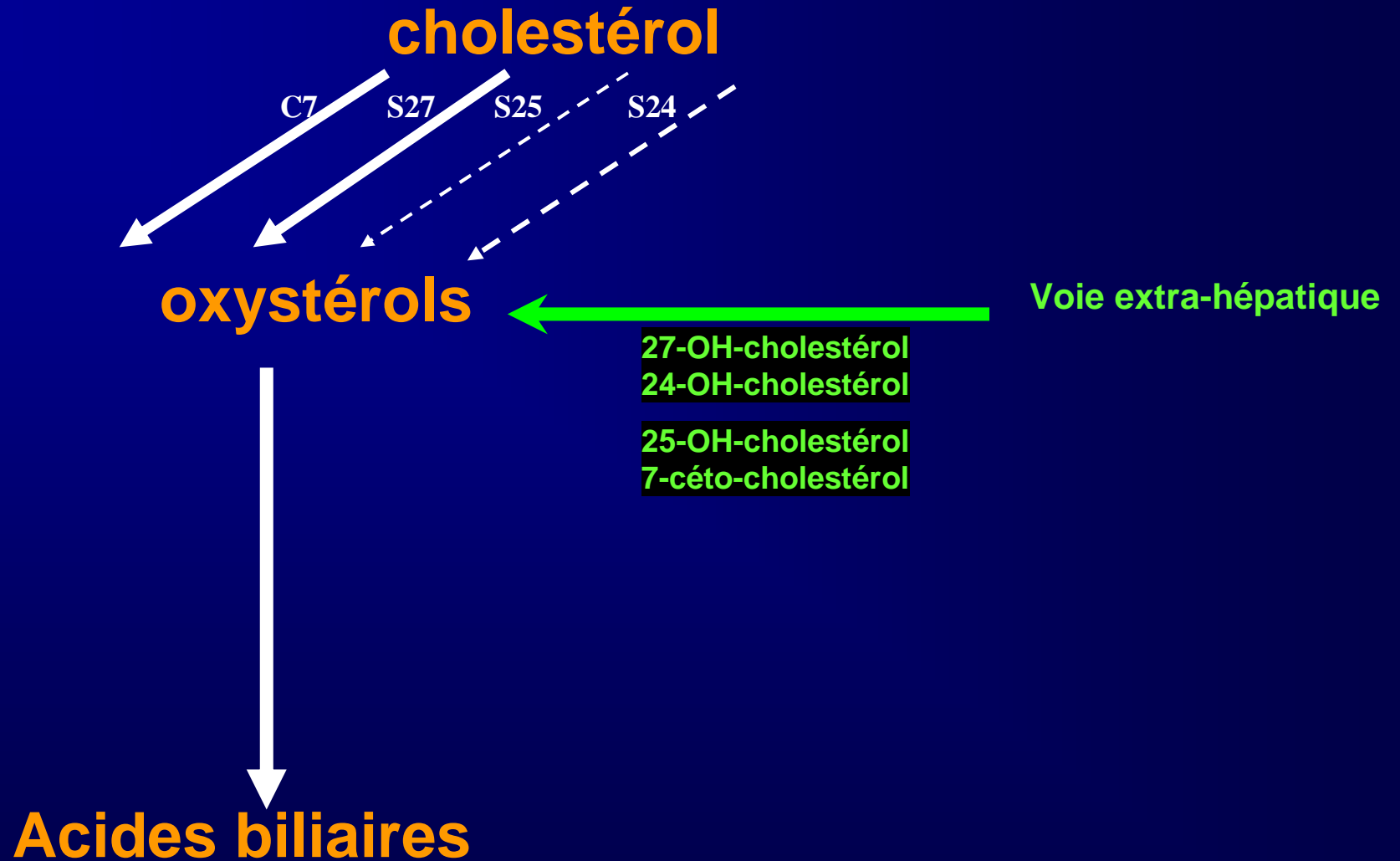
Le métabolisme hépatique du cholestérol



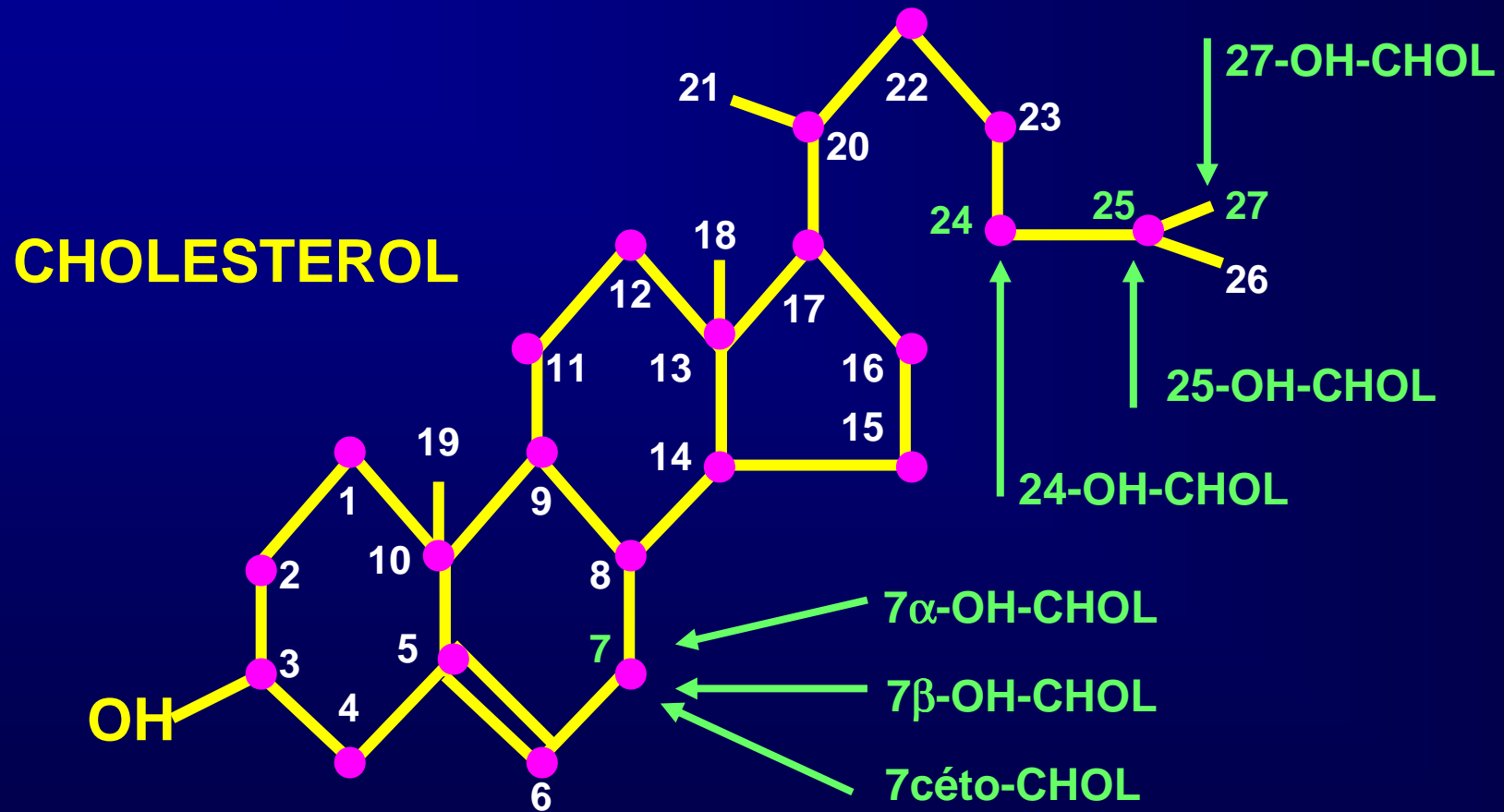
Oxystérols hépatiques : intermédiaires de la biosynthèse des acides biliaires



Oxystérols extra-hépatiques : intermédiaires de la biosynthèse des acides biliaires



Les oxystérols : produits d'hydroxylation ou d'oxydation du cholestérol



ORIGINE EXTRA – HEPATIQUE DES OXYSTEROLS

Exogène

alimentaire : 7ceto-cholestérol, 7 β -OH-cholestérol, 25-OH-cholestérol

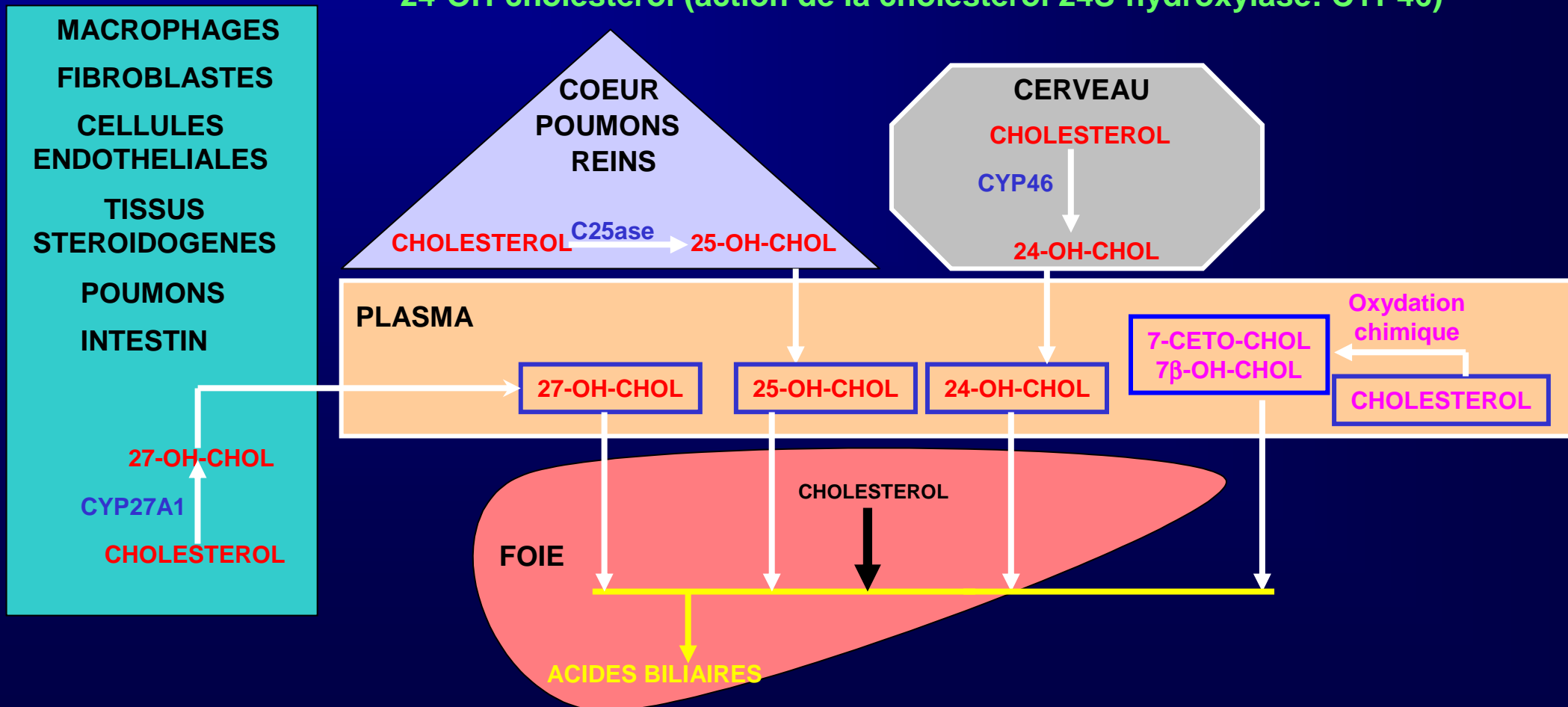
Endogène

chimique : 7ceto-cholestérol, 7 β -OH-cholestérol

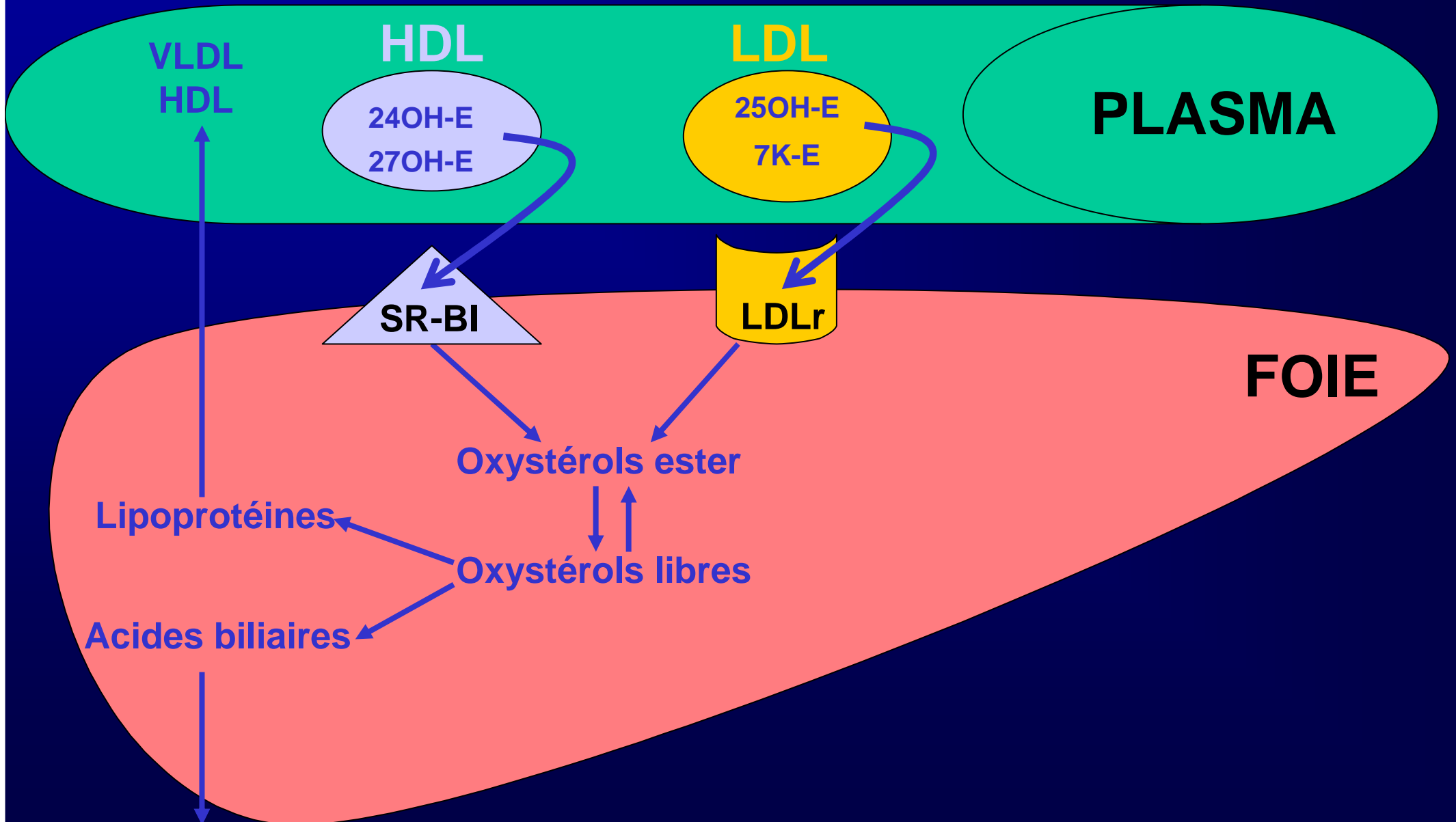
enzymatique : 27-OH-cholestérol (action de la stérol 27-hydroxylase :CYP27A1)

25-OH-cholestérol (action de la cholestérol 25-hydroxylase: C25ase)

24-OH-cholestérol (action de la cholestérol 24S-hydroxylase: CYP46)

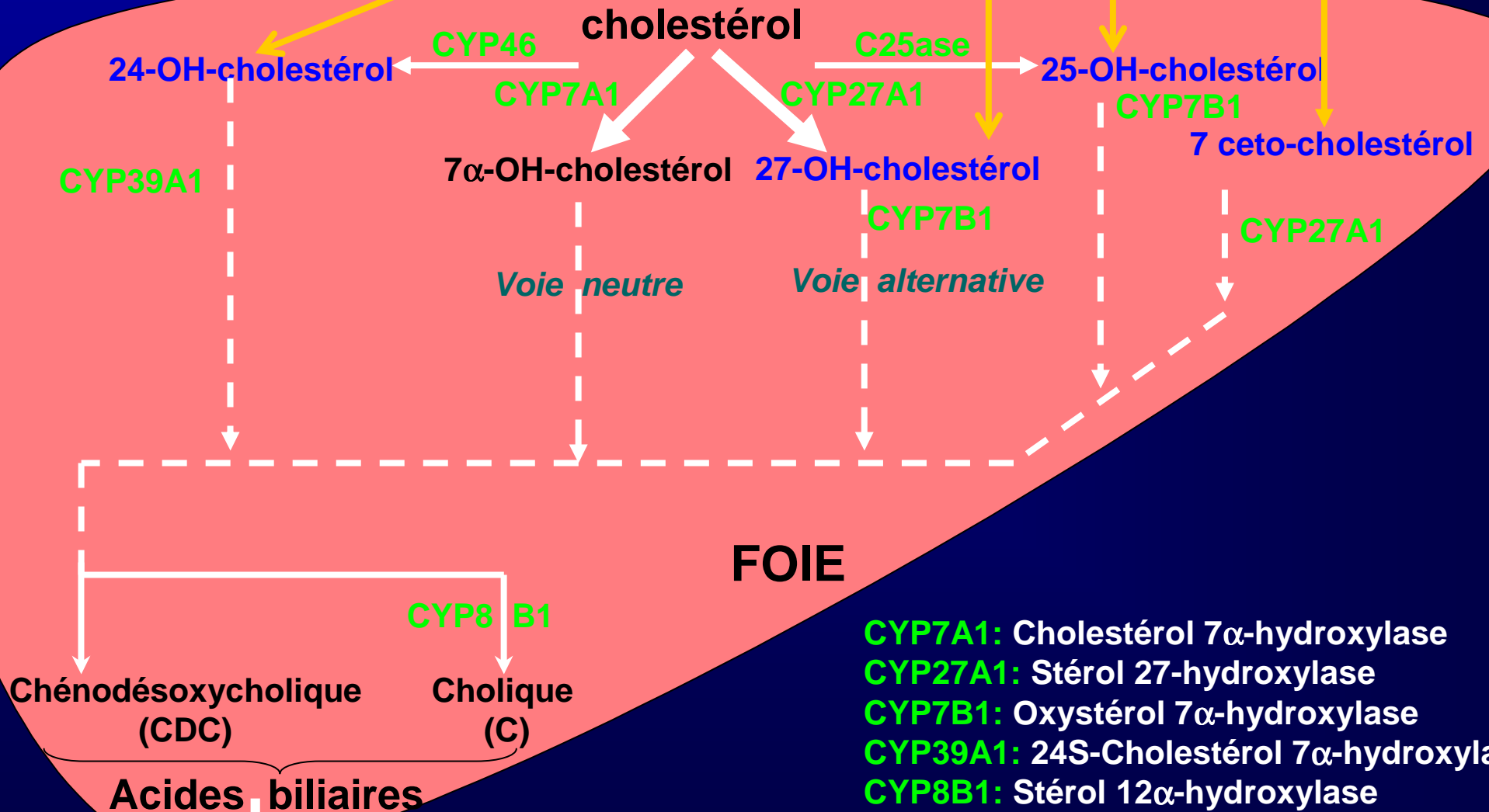


OXYSTEROLS PLASMATIQUES



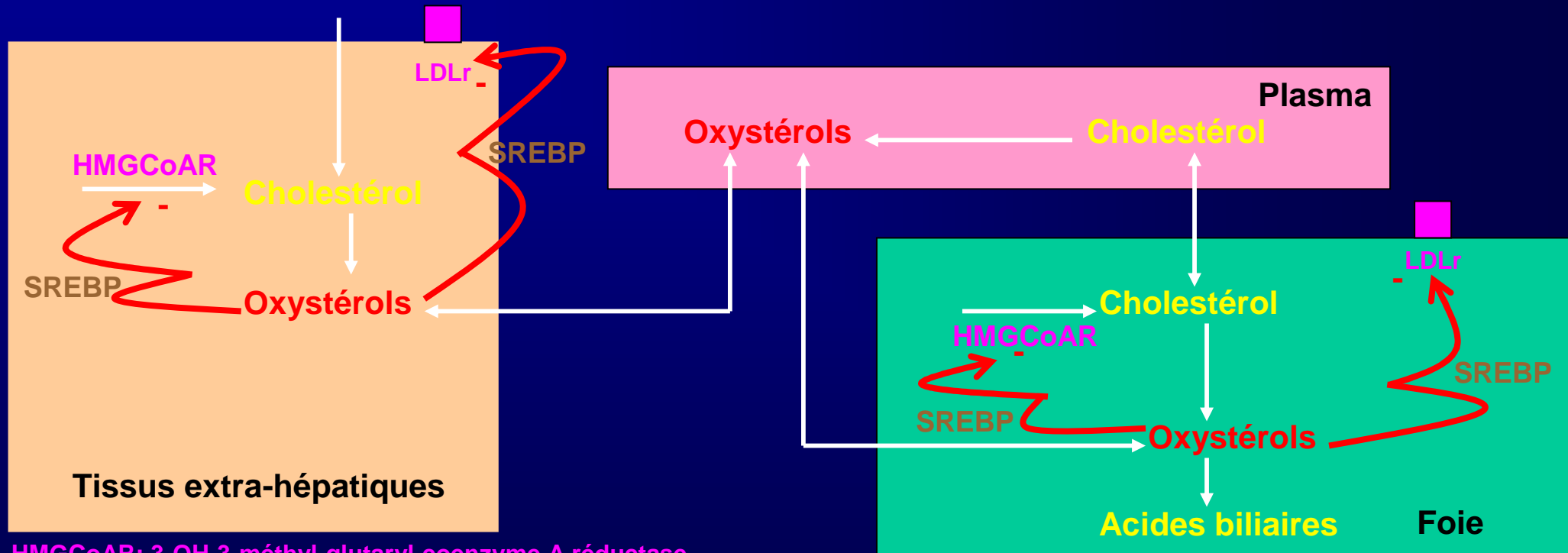
METABOLISME HEPATIQUE DES OXYSTEROLS

Origine extra-hépatique



- CYP7A1:** Cholestérol 7 α -hydroxylase
- CYP27A1:** Stérol 27-hydroxylase
- CYP7B1:** Oxystérol 7 α -hydroxylase
- CYP39A1:** 24S-Cholestérol 7 α -hydroxylase
- CYP8B1:** Stérol 12 α -hydroxylase
- CYP46:** Cholestérol 24S-hydroxylase
- C25ase:** Cholestérol 25-hydroxylase

LES OXYSTEROLS REGULENT LE METABOLISME DU CHOLESTEROL



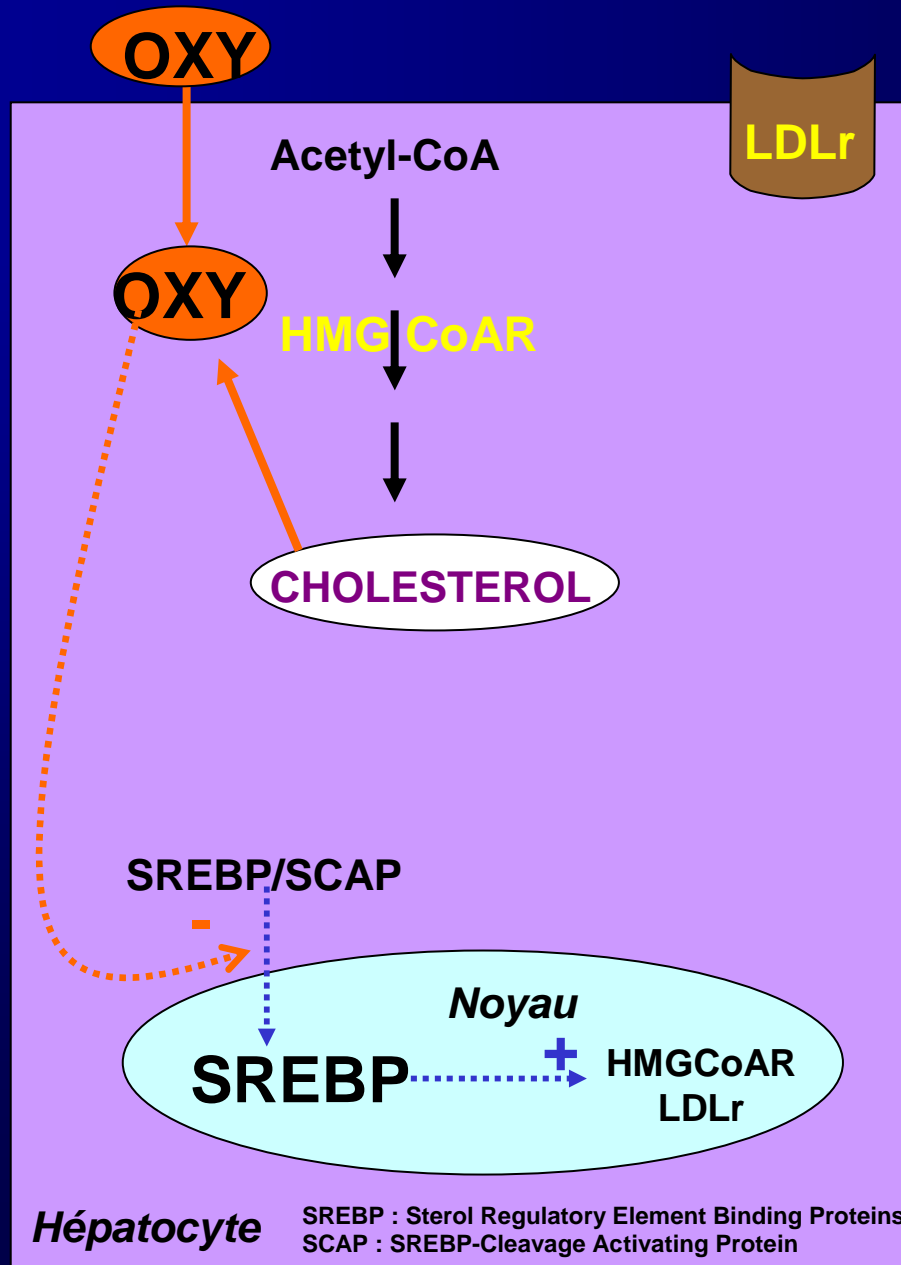
HMGC_oAR: 3-OH-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A réductase

CYP7A1: cholestérol 7 α -hydroxylase

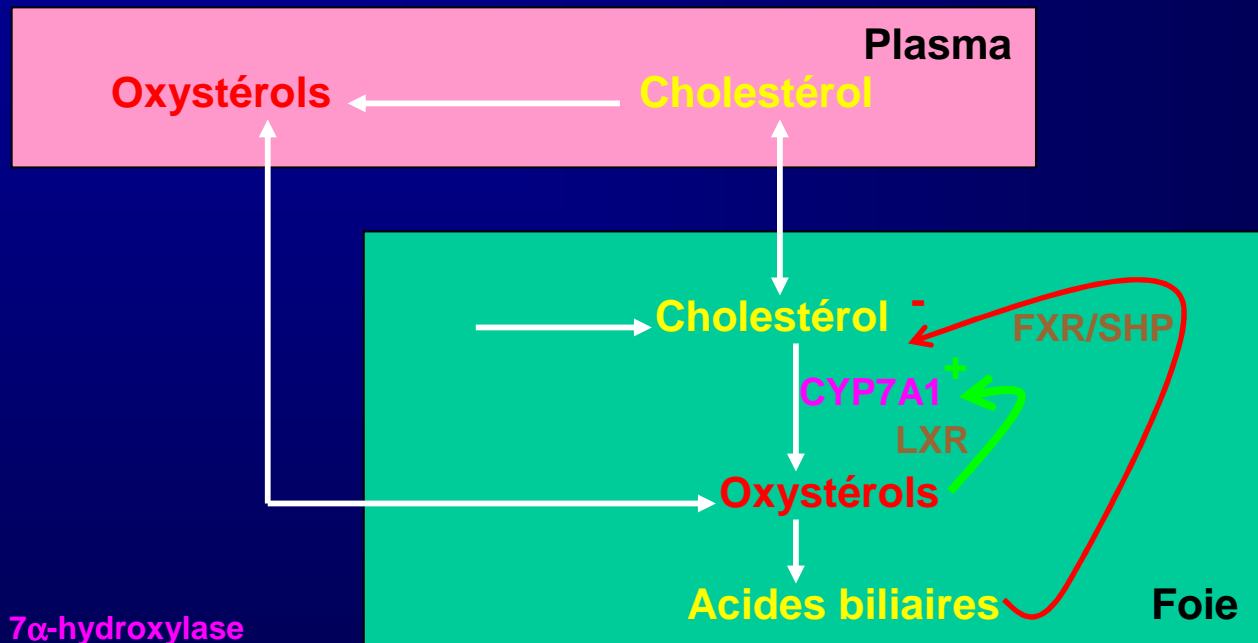
SREBP: sterol regulatory element binding protein

LXR: liver X receptor

REGULATION TRANSCRIPTIONNELLE PAR LES OXYSTEROLS

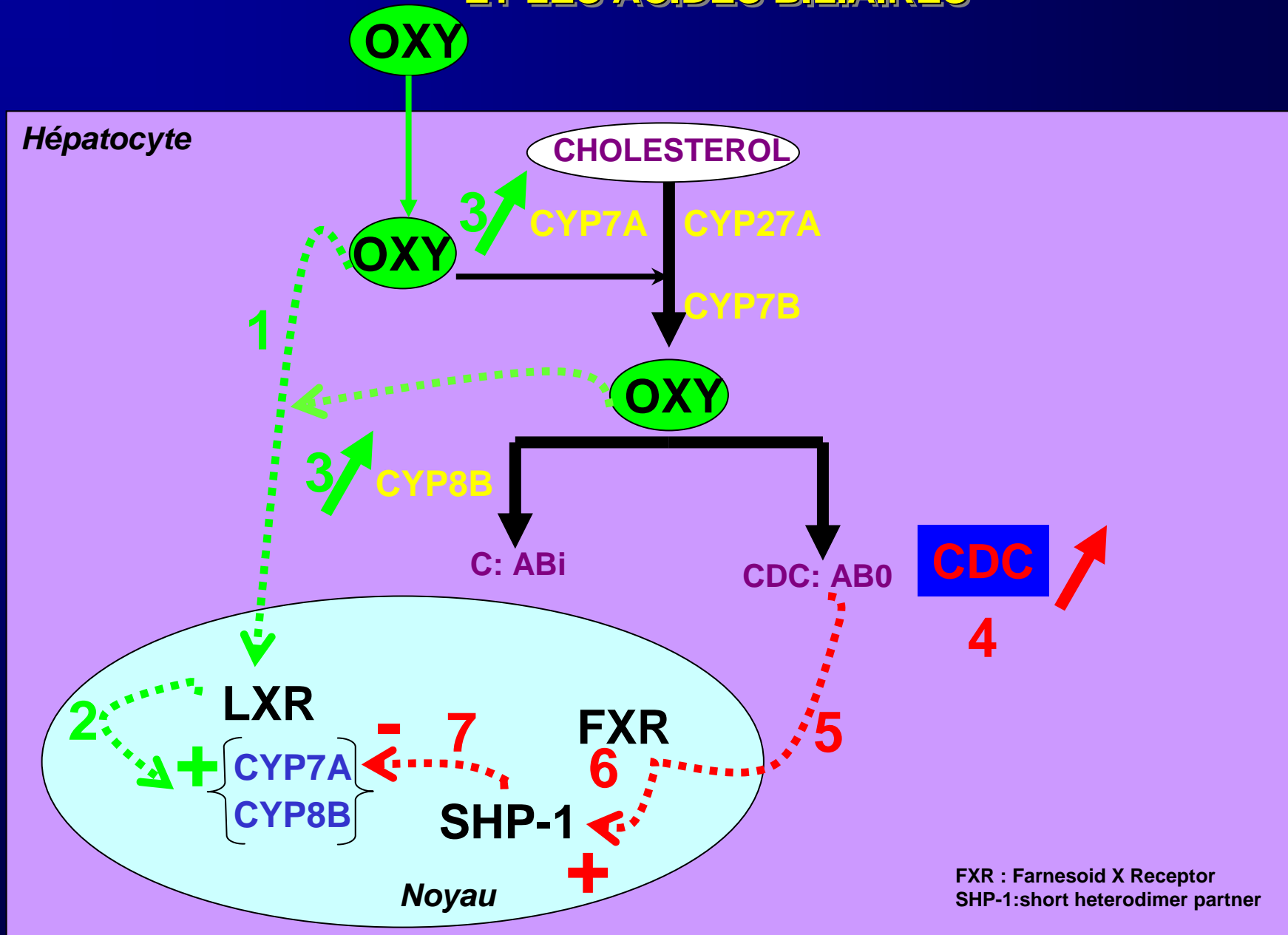


LES OXYSTÉROLS RÉGULENT LE MÉTABOLISME DES ACIDES BILIAIRES

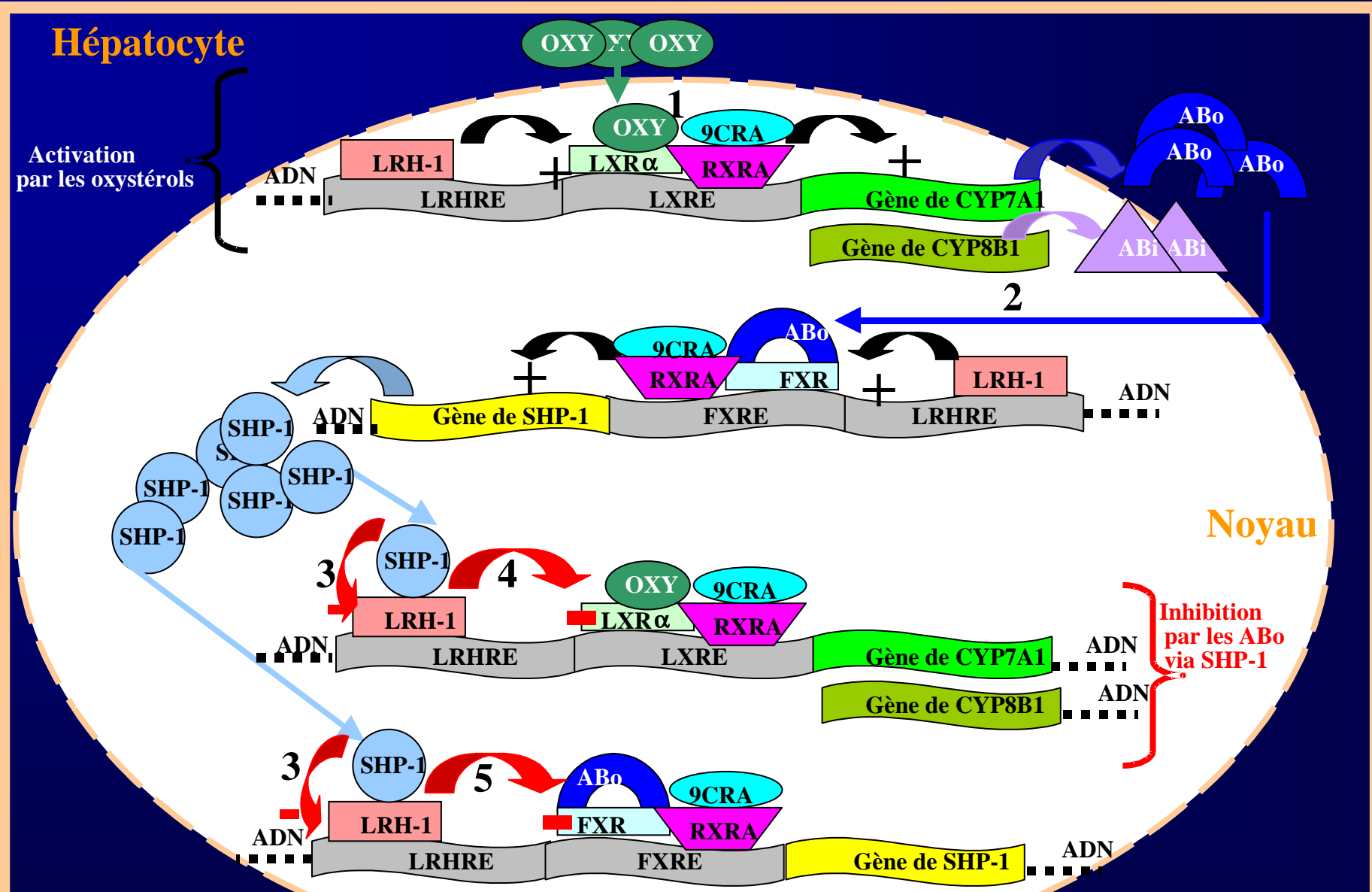


CYP7A1:cholestérol 7 α -hydroxylase
LXR:liver X receptor

REGULATION TRANSCRIPTIONNELLE PAR LES OXYSTEROLS ET LES ACIDES BILIAIRES



Régulations transcriptionnelles de la CYP7A1 et de la CYP8B1 par les oxystérols et les acides biliaires via des récepteurs nucléaires.



LRH-1(NR5A2):liver receptor homolog-1
 LXRα(NR1H3): liver X receptor
 RXRA(NR2B1) : retinoïd X receptor
 FXR(NR1H4) : farnésoid X receptor
 SHP-1(NR0B2):short heterodimer partner

OXY:oxystérols
 9CRA:9-cis rétinoïd acid
 ABo:acides biliaires hydrophobes
 ABi:acides biliaires hydrophiles

CYP7A1: cholestérol 7α-hydroxylase
 CYP8B1: stérol 12α-hydroxylase

1-Stimulation de l'expression par les oxystérols de la CYP7A1 et CYP8B1
 2-Stimulation de l'expression par les acides biliaires hydrophobes de la SHP-1
 3-Inhibition de l'effet activateur de LRH-1 par SHP-1
 4-Inhibition de l'expression de la CYP7A1 et CYP8B1
 5-Inhibition de l'expression de la SHP-1 (auto-régulation)

OXYSTEROLS, PATHOLOGIE ET TOXICITE

OXYSTEROLS BIOMARQUEURS DE CERTAINES PATHOLOGIES:

Maladies hépato-biliaire (7 α -OH-Cholestérol)

Maladies cardiovasculaires (le 7 β -OH-Cholestérol)

Maladie d'Alzheimer (le 24-OH-Cholestérol)

Le Diabète Mellitus (le 25-OH-Cholestérol et le 7 céto-cholestérol)

OXYSTEROLS IMPLIQUES DANS ATHEROSCLEROSE:

Le 7 céto-cholestérol

Le 27-OH-Cholestérol

OXYSTEROLS IMPLIQUES DANS L'APOPTOSE CELLULAIRE:

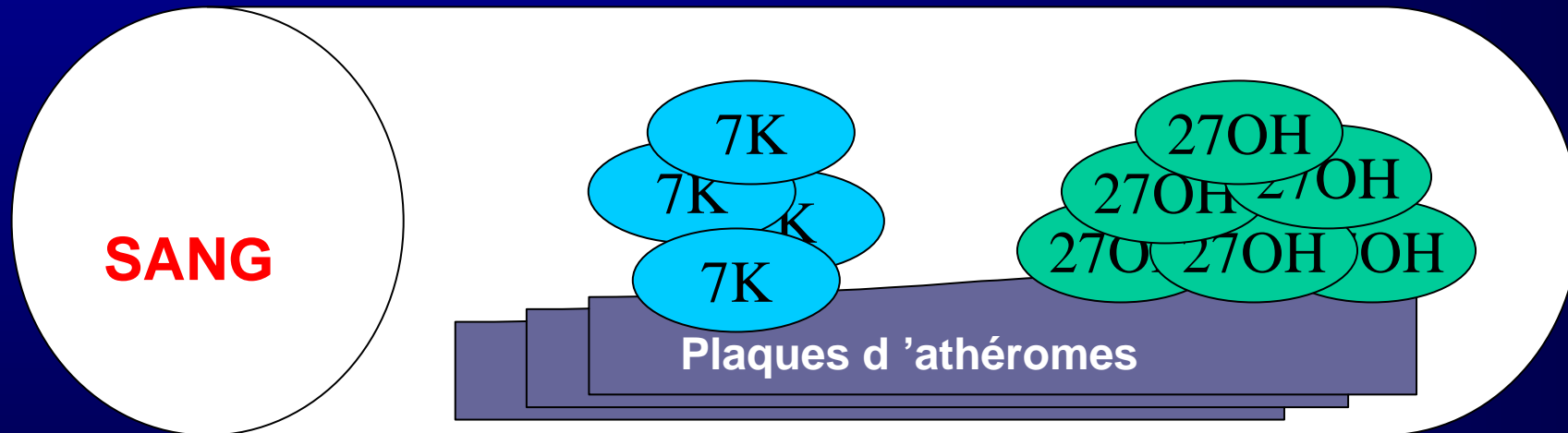
Le 7 céto-cholestérol

Le 25-OH-Cholestérol

.....→ + Apoptose

OXYSTEROLS ET ATHEROSCLEROSE

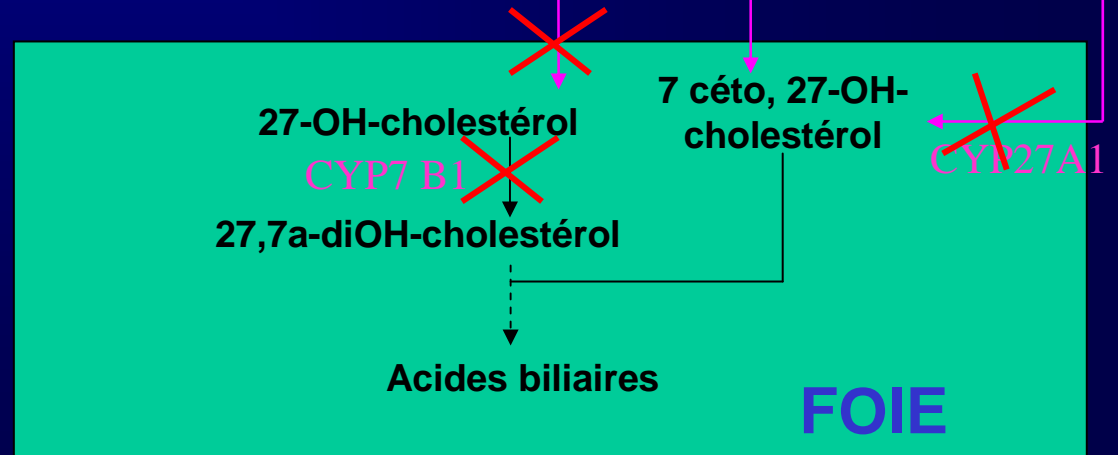
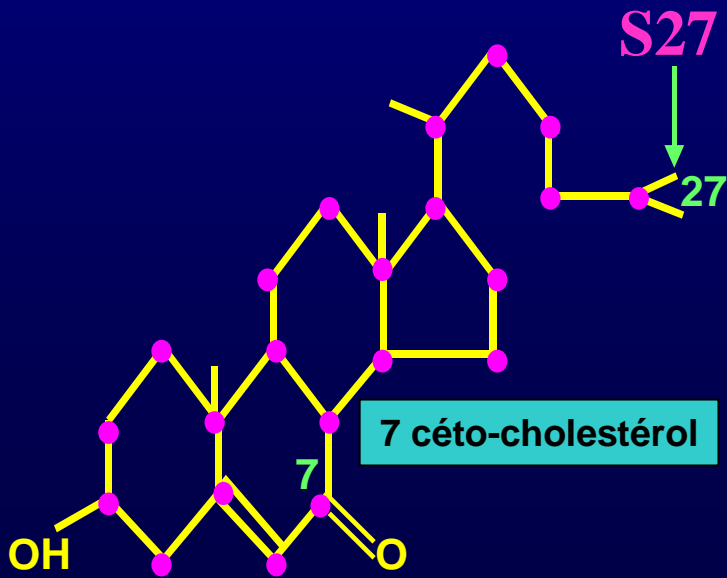
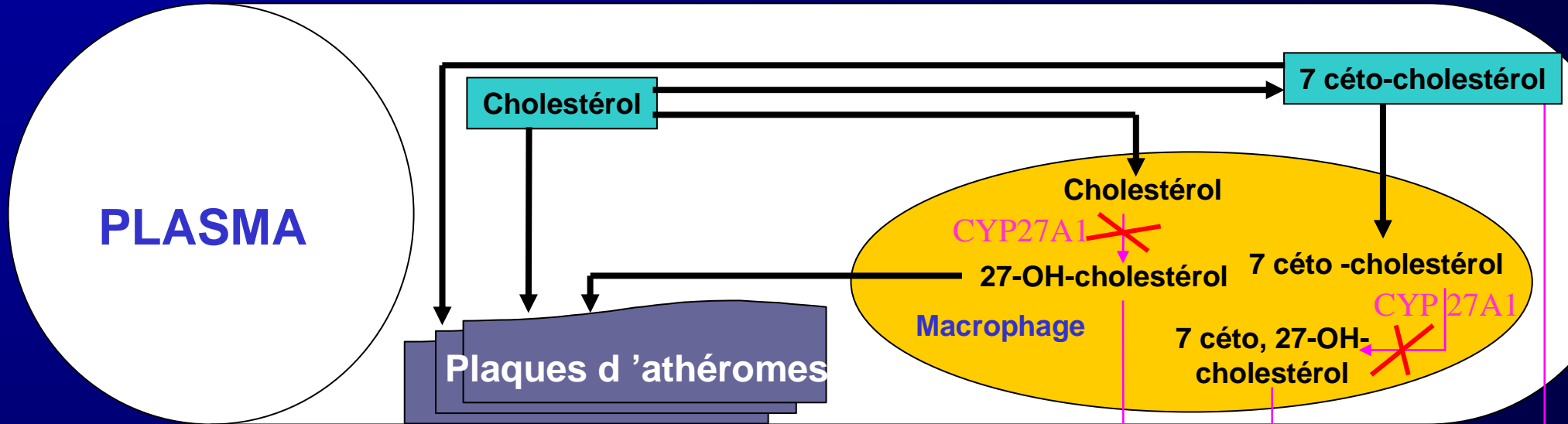
Chez l'Homme



7K= 7 céto-cholestérol

27OH= 27-OH-cholestérol

CYP27A1, CYP7B1 ET ATHEROSCLEROSE



CONCLUSIONS I

OXYSTEROLS

```
graph TD; OXYSTEROLS --> PHISIOLOGIQUE; OXYSTEROLS --> PATHOLOGIQUE; PHISIOLOGIQUE --> Marqueur_plasmatique; PATHOLOGIQUE --> Marqueur_plasmatique;
```

PHISIOLOGIQUE

Intermédiaires de biosynthèse:

- Acides biliaires
- Hormones stéroïdiennes
- Neuro-stéroïdes

Molécule signal:

- Régulation du métabolisme lipidique

PATHOLOGIQUE

Molécule participant à la genèse de l'athérosclérose

Molécule signal:

- Apoptose
- inflammation

Marqueur plasmatique

- Synthèse hépatique des acides biliaires
- Différentes pathologies