

# CORPS CETONIQUES

Code couleur : réaction dans un fond rose : dans la mitochondrie

Fond vert : dans le cytoplasme

La **cétogenèse** correspond à la **synthèse de corps cétoniques**, la **cétolyse** correspond à leur **dégradation**.

Quand on a besoin de **mobiliser les réserves lipidiques**, on fait une **lipolyse**, donc on **dégrade les triglycérides** et on libère les acides gras dans la circulation sanguine qui seront acheminés au tissu d'intérêt. Ils seront utilisés par la **béta oxydation** qui permettra de libérer de **l'Acétyl CoA** qui peut être utilisée :

- Par le **cycle de Krebs** pour produire de l'énergie
- Par la **cétogenèse**
- Pour la **synthèse de molécules de cholestérol**.

## I. Corps cétoniques

Les molécules de **corps cétoniques** sont :

- **L'acétoacétate**
- **Le D-β-hydroxybutyrate**
- **L'acétone**

Les cellules sont capables d'utiliser uniquement **l'acétoacétate** et le **D-β-hydroxybutyrate**.

Les **corps cétoniques** sont des **dérivés lipidiques** qui sont produits lorsqu'on a besoin d'avoir un apport **énergétique complémentaire** à **l'apport glucidique**. Ce sont des composés **hydrosolubles**, qui peuvent être **oxydés**.

La **cétogenèse** a lieu au niveau du **foie** et au niveau des **mitochondries**. Les corps cétoniques **ne seront jamais consommés par les cellules hépatiques**.

On produit des **corps cétoniques** en période de **jeune prolongé** ou de **diabète non contrôlé**.

En situation <b>normale</b>	La <b>cétogenèse</b> a un <b>niveau très faible</b> . Les AGNE sont dégradés par le <b>cycle du citrate</b> (=cycle de Krebs = CK).
Quand on <b>s'éloigne des repas</b>	On a les acides gras qui se transforment en <b>Acétyl CoA</b> qui eux-mêmes se transforment en <b>corps cétoniques</b> .
Lors d'un <b>jeune prolongé</b>	On va produire ces <b>corps cétoniques</b> en quantité pour soulager la <b>néoglucogenèse</b> donc on va être dans une situation <b>d'activité lipolytiques très importante</b> .
Avec un <b>diabète non contrôlé</b>	On va aussi avoir le <b>pyruvate</b> qui se transforme en <b>oxaloacétate</b> qui est utilisé par la <b>néoglucogenèse</b> .
	On libère donc des <b>corps cétoniques</b> qui seront utilisés principalement par ces tissus qui ont besoin d'apports énergétiques comme le <b>cerveau</b> , le <b>muscle</b> , le <b>rein</b> ou les <b>intestins</b> mais jamais le foie.

A l'inverse des acide gras non estérifiés, les **corps cétoniques** passent la **barrière hémato-encéphalique** et de ce fait, en situation de jeûne, ils peuvent être utilisés comme **substrat énergétique** par le **cerveau**.

**L'acétoacétate** et le **β-Hydroxybutyrate** diffusent hors des **mitochondries hépatiques** et passent dans le **sang** pour rejoindre les tissus cibles. Ils **circulent librement** dans la **circulation sanguine** bien que ce soient des dérivés lipidiques puisque ce sont des composés **hydrosolubles**. Les corps cétoniques **sont une forme de transport soluble dans l'eau** d'unités **acétyles**.

Les **corps cétoniques** sont une **source énergétique importante** pour les **muscles cardiaques** et **squelettiques** et aussi pour le **cortex rénal** en plus du **cerveau**.

## A) La cétogenèse

Le glucose entre dans la cellule, il est **transformé en pyruvate** qui en passant dans la **mitochondrie** sera utilisé pour faire le **cycle de Krebs**.

Quand on est en **situation de jeûne**, c'est qu'on a besoin d'avoir un apport en glucose donc on a une **lipolyse** importante et par conséquent un fort apport en acides gras ce qui stimule fortement la **béta oxydation**.

Ensuite, cette **béta oxydation** va libérer énormément **d'Acétyl CoA**. On va alors dépasser les capacités du **cycle de Krebs** et celui-ci va être bloqué.

On a **l'oxaloacétate** qui va s'engager dans la synthèse de molécules de pyruvate et les molécules **d'Acétyl CoA** vont être transformées en molécules d'**acétoacétyl CoA** pour la synthèse des **corps cétoniques**.

Etape 1 : formation de **l'acétoacétyl CoA** à partir :

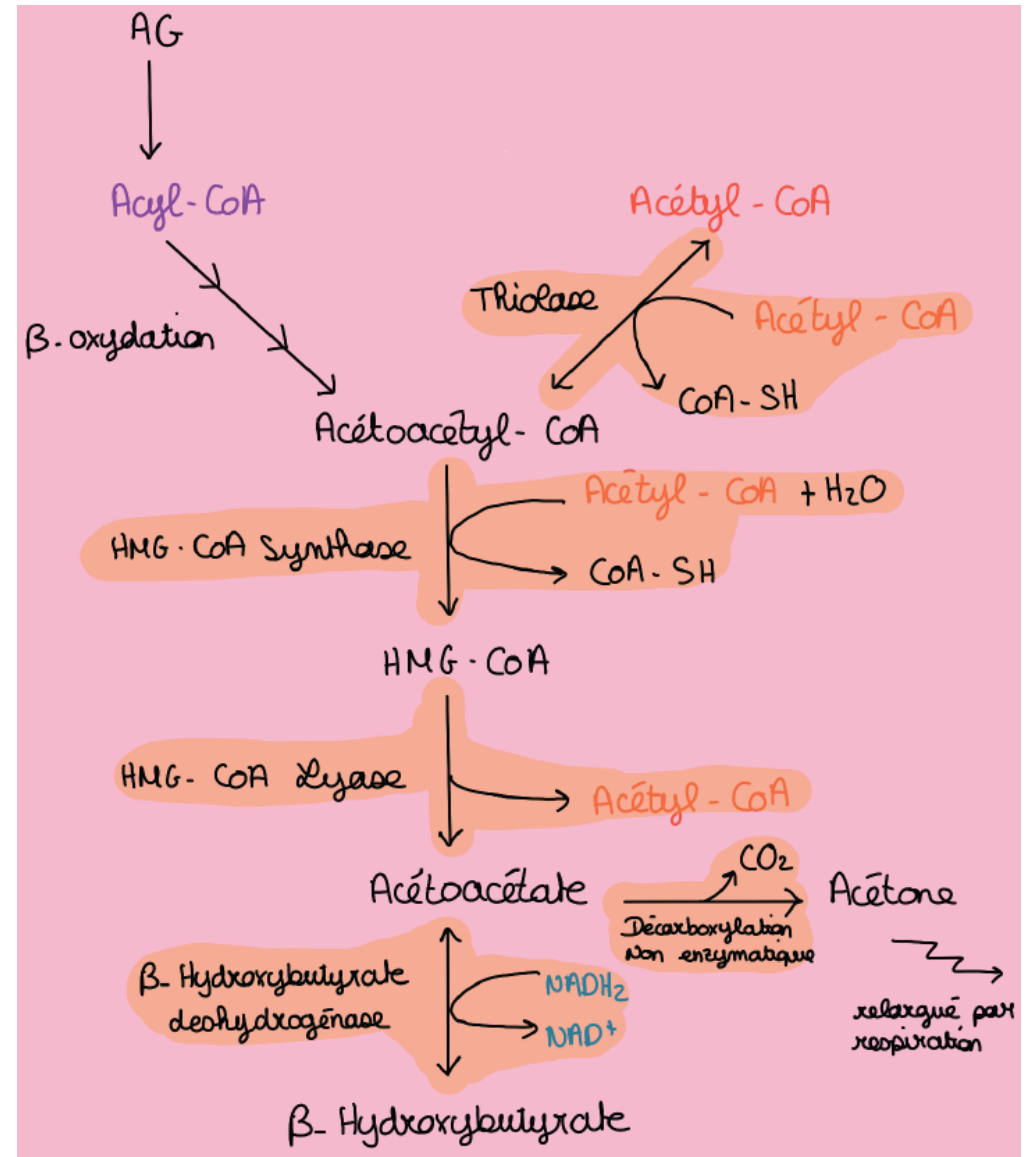
- Des **Acyl CoA** de la béta oxydation avant de libérer **l'Acétyl CoA** par la **thiolase**
- De 2 molécules **d'Acétyl CoA** et de la **Thiolase**

Etape 2 : formation de **l'HMG-CoA** ou **β-Hydroxy-β-méthyl-glutaryl-CoA** à partir de **l'acétoacétyl CoA**, catalysée par **l'HMG-CoA synthase**. Elle va consommer une autre molécule **d'Acétyl CoA**, une molécule d'eau et libérer un **CoA-SH**.

Etape 3 : formation de **2 corps cétoniques** par **l'HMG-CoA lyase**. Elle libère une molécule **d'acétoacétate** qui subit une **décarboxylation non enzymatique** donc **spontanée** et ça forme **l'acétone** qui est relargué au niveau des **poumons** par la respiration pour être éliminé.

En situation de **diabète**, on a une **augmentation** de la production de **corps cétoniques** (dont **l'acétone**) et donc ça entraîne une odeur qui sent la cétone, c'est une **odeur de pomme** caractéristique chez les patients avec un **diabète non contrôlé**.

Etape 4 : formation du **dernier corps cétoniques** par **l'acétoacétate** qui sera transformé en **3-hydroxybutyrate** (ou **β-hydroxybutyrate**) par la **béta hydroxybutyrate déshydrogénase**. On utilise le couple **NADH+H+** et **NAD+**, l'équilibre est réversible et va dépendre du ratio **NAD+/NADH2**.



Au cours de la **cétogenèse** on va avoir une **augmentation** de la concentration des **corps cétoniques** dans la **circulation sanguine**.

En **condition normale**, on n'a pas de production de **corps cétoniques**, donc on a peu de **corps cétoniques** qui sont présents.

En condition de **carence**, de **jeûne** (de 3 jours), l'utilisation des **corps cétoniques** par les tissus périphériques se met en place.

En condition de **jeûne prolongé** (de 3 semaines), on a besoin de synthétiser ces corps cétoniques pour soulager la **néoglucogenèse** et pour donner des **besoins énergétiques suffisants**. Dans cette situation, on a une **forte cétogenèse** ce qui stimule l'expression de la **3-cétoacyl-CoA-transférase** du **SNC** ce qui permet au cerveau d'utiliser les **corps cétoniques** comme source d'énergie (**cétolyse**). En conséquence, on aura une diminution des besoins de l'organisme en glucose et une diminution du **catabolisme protéique** utilisé pour fournir des substrats de la **néoglucogenèse**.

## B) La cétolyse

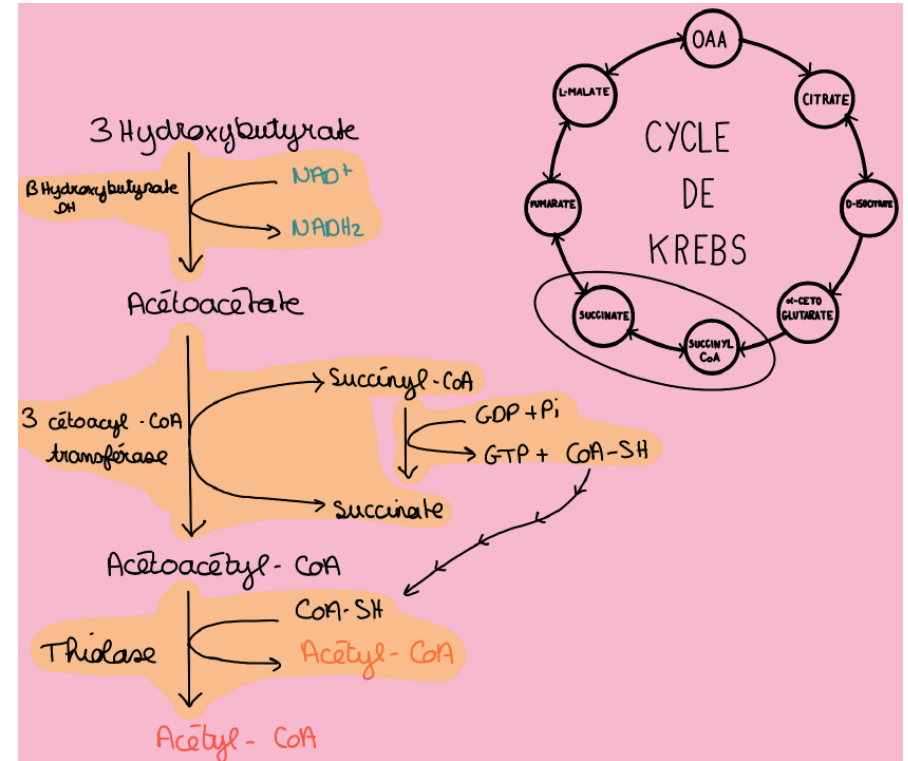
Lorsqu'on va utiliser ces **corps cétoniques**, on va faire la **cétolyse**. On va donc consommer du **3 hydroxybutyrate** ou de **l'acétoacétate**.

Etape 1 : Au niveau du muscle, on part de notre **3-Hydroxybutyrate** et on utilise la **β-Hydroxybutyrate déshydrogénase** pour produire de **l'acétoacétate** en consommant du **NAD<sup>+</sup>**.

Etape 2 : Pour utiliser **l'acétoacétate**, on utilise la **3-cétoacyl-CoA transférase** (**PAS au niveau du foie**) et on produit de **l'acétoacétyl-CoA**. C'est couplé avec l'ajout d'un **Succinyl-CoA** qui permet de donner du **CoA** à l'acétoacétate et on libère du succinate.

Etape 3 : **L'acétoacétyl-CoA** est fusionné avec un **CoA-SH** qui provient de la réaction précédente et se catalysant en 2 acétyl-CoA grâce à la **Thiolase**.

La **cellule hépatocytaire** synthétise ces **corps cétoniques** mais comme le foie **ne possède pas** la **3-cétoacyl-CoA transférase** elle ne peut pas les utiliser. On les libère dans la **circulation sanguine** pour les autres tissus.



### Cétogenèse hépatique :

Quand on veut produire des **corps cétoniques**, on est en **jeûne prolongé** ou en **diabète** donc on a **dégradation des protéines actives** qui permettent de **libérer des acides aminés précurseurs** de la **néoglucogenèse** pour certains et **précurseurs** des **corps cétoniques** pour d'autres.

### Etapes de la cétogenèse

On a un équilibre qui va se faire en fonction de la disponibilité du **NAD<sup>+</sup>/NADH<sub>2</sub>** entre **l'acétoacétate** et le **3-hydroxybutyrate**. Tous 2 sont synthétisés au niveau de la mitochondrie des cellules des **hépatocytes** et vont être **transférées dans la circulation sanguine** pour être utilisées par les cellules.

Quand les **corps cétoniques** sont **consommés** par les cellules on parle de cétolyse. Par exemple, le **muscle** peut les utiliser car il possède la **3-cétoacyl-CoA transférase**.

## II. Cholestérol

En ce qui concerne la **synthèse du cholestérol**, il va aussi être **synthétisé** dans la continuité de la voie des corps cétoniques. Le **cholestérol** c'est un **alcool stéroïde** qui possède **27 carbones** qui forment la chaîne **hydrocarbonée** et dont les cycles A, B, C et D forment le **noyau stérol**.

On a besoin de **synthétiser le cholestérol** car il va jouer un rôle clé pour de nombreux tissus :

- C'est un composant structurel des **membranes cellulaires**
- Il est **précurseur des acides biliaires** qui permettront de dégrader les **triglycérides alimentaires** à chaîne **longues** et **très longues** qui sont majoritaires dans notre alimentation
- Il est **précurseur des hormones stéroïdiennes**

Les **sources majeures du cholestérol** :

- De **l'alimentation**, le cholestérol est transporté depuis **l'intestin** par les **chylomicrons rémanents** pour revenir au niveau du **foie**
- De **tissus extra hépatiques** par l'intermédiaire des **lipoprotéines HDL**
- De la **création de novo** de **cholestérol** au niveau **hépatique**

Tout ça donne le **pool de cholestérol** qui pourra être utilisé à différentes fins.

## III. La synthèse du cholestérol

En fait, la **synthèse** de **cholestérol** nécessite **des enzymes dans le cytosol** et dans le **réticulum endoplasmique** mais pas dans la mitochondrie.

Le **cholestérol est synthétisé** à partir de la condensation de **3 acétyl-CoA** qui donne un **HMG-CoA** qui lui-même donne **Mévalonate**.

Les premières étapes sont communes à celle de la **cétogenèse** :

- Formation d'un **acétoacétyl-CoA** (**thiolase**)
- Formation de **l'HMG CoA** (**HMG-CoA synthase**)

Concernant **l'HMG-CoA synthase** et la **thiolase**, il en existe **deux isoformes** dans le **foie** :

- Un au niveau **mitochondrial** impliquée dans la **cétogenèse**
- Un **cytosolique** impliquée dans la **synthèse de cholestérol**.

**L'HMG-CoA** est donc synthétisé dans la **mitochondrie** pour la **cétogenèse** et dans le **cytosol** pour le **cholestérol**.

La réaction catalysée par **l'HMG-CoA réductase** est **l'étape limitante ++**. Elle consomme **2 molécules** de **NADPH2** pour pouvoir fonctionner qui proviennent de la **voie des pentoses phosphates (VPP)**.

En somme, on a :

- 1) **Condensation** de 3 acétyl-CoA en 2 étapes et réduction de l'HMG-CoA en **Mévalonate** (Thiolase/synthase/réductase)
- 2) **Conversion** du Mévalonate en **unité isoprène activée** (transférase/kinase/décarboxylase)
- 3) **Condensation** de 6 unités isopréniques activées pour former un **squalène** (transférases / synthase)
- 4) **Conversion** du squalène en quatre anneaux formant le **noyau stéroïde** (monooxygénase/ cyclase). Cette formation des stérols, pour former le cholestérol, pourra aussi former la vitamine D (Cholécalciférol D3)

Une petite fraction du **cholestérol** synthétisé est incorporée dans les **membranes des hépatocytes**, mais la majeure partie est exportée en :

- **Cholestérol biliaire** : la **formation des acides biliaires** va participer à la **digestion**
- **Ester de cholestérol** : forme de **stockage** dans le foie ou **transportés** vers les autres tissus via les **lipoprotéines** puisqu'ils vont être **associés** aux **triglycérides** pour former ces **lipoprotéines** qui seront acheminées dans la **circulation sanguine** pour être **utilisées** dans d'autres **cellules**.