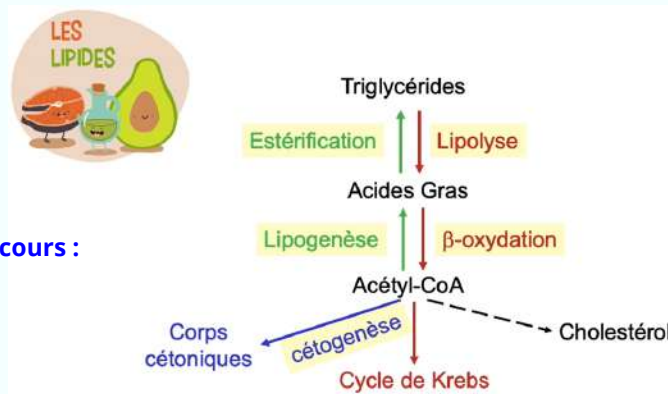


Corps cétoniques et cholestérol

Je vous remets ce schéma, important à comprendre pour ce cours :



Les corps cétoniques

Introduction

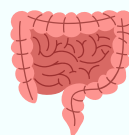


L'**acétone** n'est pas un substrat énergétique



Les **corps cétoniques** peuvent servir d'apport énergétique complémentaire au glucose, parmi lesquelles on retrouve notamment l'**acétoacétate**, le **D- β -hydroxybutyrate** et l'**acétone**

Tous les tissus peuvent utiliser les corps cétoniques (c'est la cétolyse), principalement le **cerveau**, les **muscles**, les **reins** et les **intestins**, SAUF LE FOIE +++



Ils sont produits par la **cétogénèse** (dont l'énergie provient des lipides, protection de la NGG) dans les **mitochondries**, au niveau du **foie** :



- En temps normal, la cétogénèse est faible
- Lors d'une activité lipolytique importante, la cétogénèse est importante
 - Un **jeûne prolongé**
 - Un **diabète non-contrôlé**



Quelques caractéristiques des corps cétoniques :

- Ce sont des composés hydrosolubles qui peuvent être oxydés, (c'est la *cétolyse*)
→ Ils représentent la forme de transport soluble dans l'eau d'unités acétyles
- Ils **passent la barrière hémato-encéphalique**, à l'inverse des AGNE (d'où l'importance pour le cerveau en situation de jeûne)
- Ils permettent de **diminuer les besoins en glucose** et de **diminuer le catabolisme protéique** (impliqué dans les substrats de la néoglucogenèse)
- L'acétoacétate et le D-β-hydroxybutyrate peuvent **diffuser hors des mitochondries hépatiques** pour rejoindre la circulation sanguine

Les AGNE sont dégradés par le cycle des citrates s'il y a présence de carbohydrates pour la production d'oxaloacétate

Petite explication pour la situation de jeûne : on a plus d'énergie, donc lipolyse, donc β-oxydation donc cycle de Krebs pour avoir de l'énergie (cf. le schéma en 1ère page)

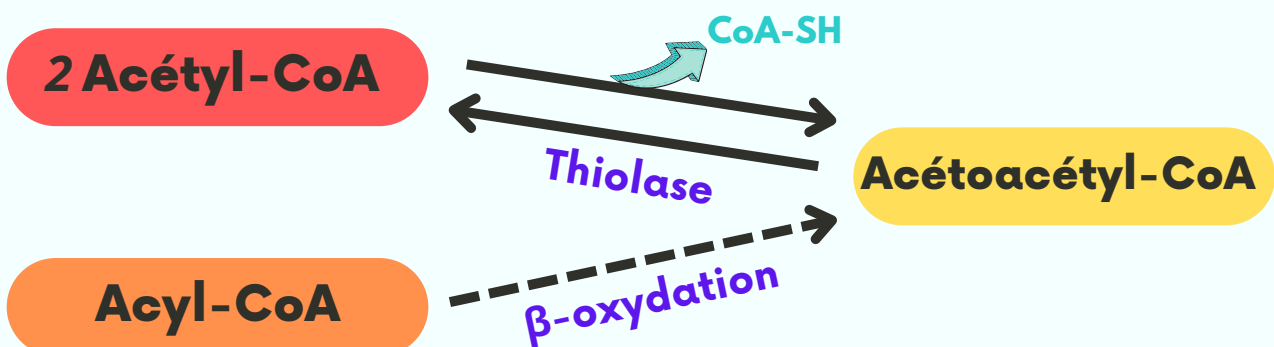
Mais quand ce jeûne se prolonge, on aura trop d'acétyl-CoA pour ce pauvre cycle de Krebs qui arrive plus à gérer, c'est alors qu'on se dirige vers la cétogenèse (et l'oxaloacétate ira vers la voie de la néoglucogenèse)

La cétogenèse

1. Formation de l'acétoacétyl-CoA

Deux moyens de formation :

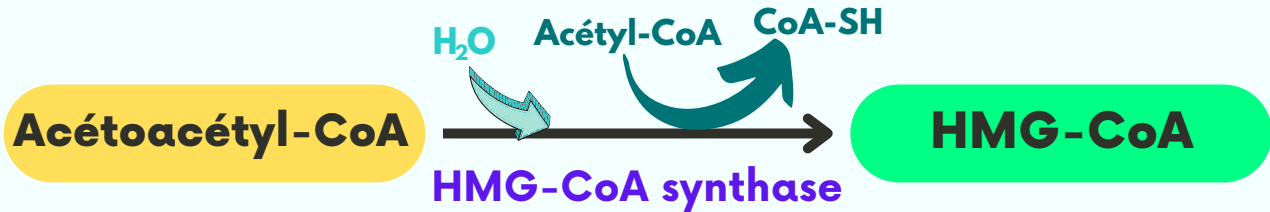
- La **thiolase** condense **2 acyl-CoA** pour former un **acétoacétyl-CoA**, dans une réaction réversible en relarguant, la **coenzyme A**
- L'**acétoacétyl-CoA** peut également être produit par la **β-oxydation** (avant le dernier tour)



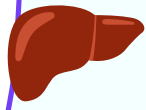
2. Formation de l'HMG-CoA

Enzyme avec un nom plus simple = tu meurs

- L'**HMG-CoA synthase** transforme l'acétoacétyl-CoA en **HMG-CoA** en le condensant avec un **acétyl-CoA** supplémentaire et une **molécule d'eau**, relarguant ainsi une **coenzyme A**



- L'**HMG-CoA synthase** est une enzyme **uniquement hépatique**
- L'**HMG-CoA** permet également la **synthèse de cholestérol**

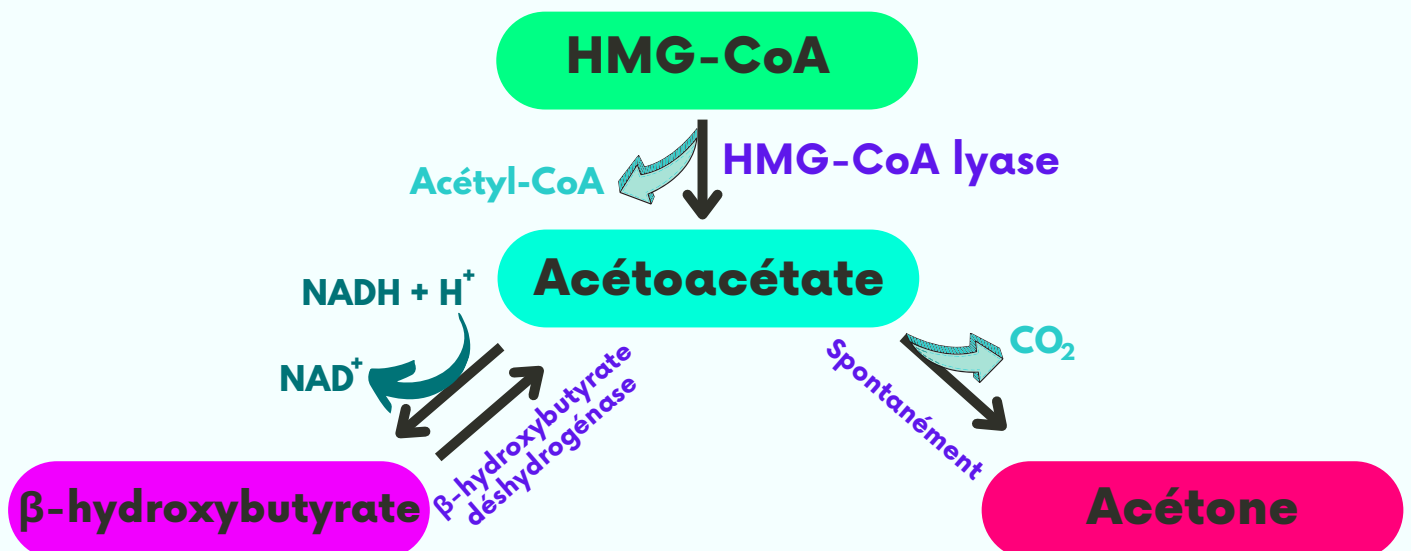


Le nom complet de l'HMG-CoA est le β -hydroxy- β -methyl-glutaryl-CoA

3. Formation des corps cétoniques

- L'**HMG-CoA lyase** casse l'HMG-CoA en **acétoacétate** en relarguant un **acétyl-CoA** (réutilisé pour former un autre corps cétonique) alors 2 options lui sont offertes :
 - La **β -hydroxybutyrate déshydrogénase** réduit l'acétoacétate en **β -hydroxybutyrate** (3-hydroxybutyrate) dans une réaction réversible, qui est couplé à l'oxydation d'un **$NADH + H^+$ en NAD^+**
 - Ou alors il est décarboxylé (relargage d'un **CO_2**) en **acétone** de façon spontané, puis il est relargué par respiration

Dans la mesure où la première réaction est réversible, l'acétoacétate peut très bien être réduit en β -hydroxybutyrate, avant d'être réoxydé en acétoacétate pour être décarboxylé en acétone





En cas d'**accumulation de corps cétoniques** (diabète non contrôlé ou oubli de traitement) on a une lipolyse importante qui entraîne une **production importante d'acétone** qui est évacuée par respiration, ce qui donne une **haleine avec une odeur de pomme** = élément diagnostic

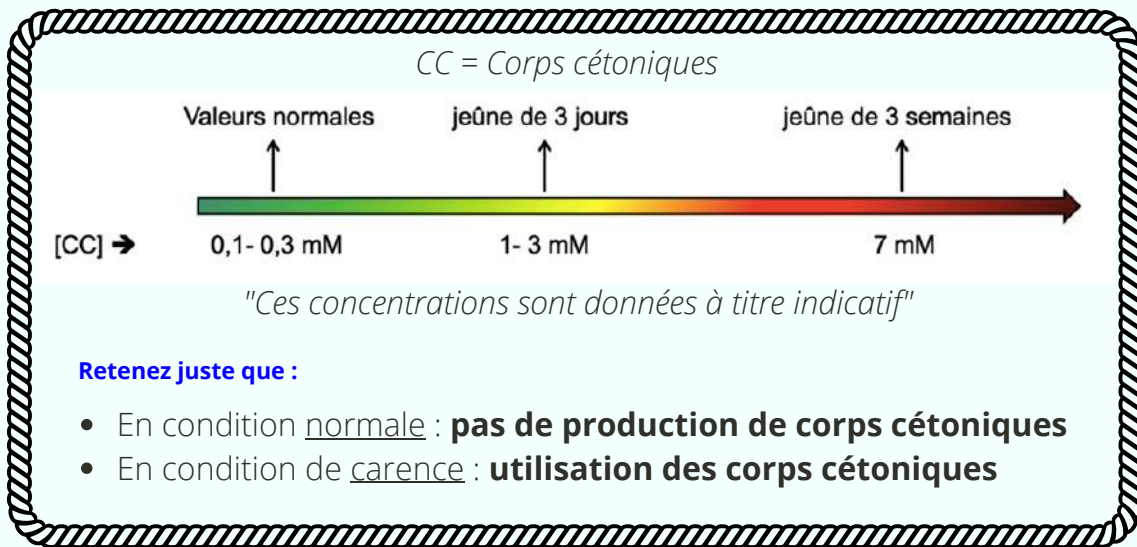
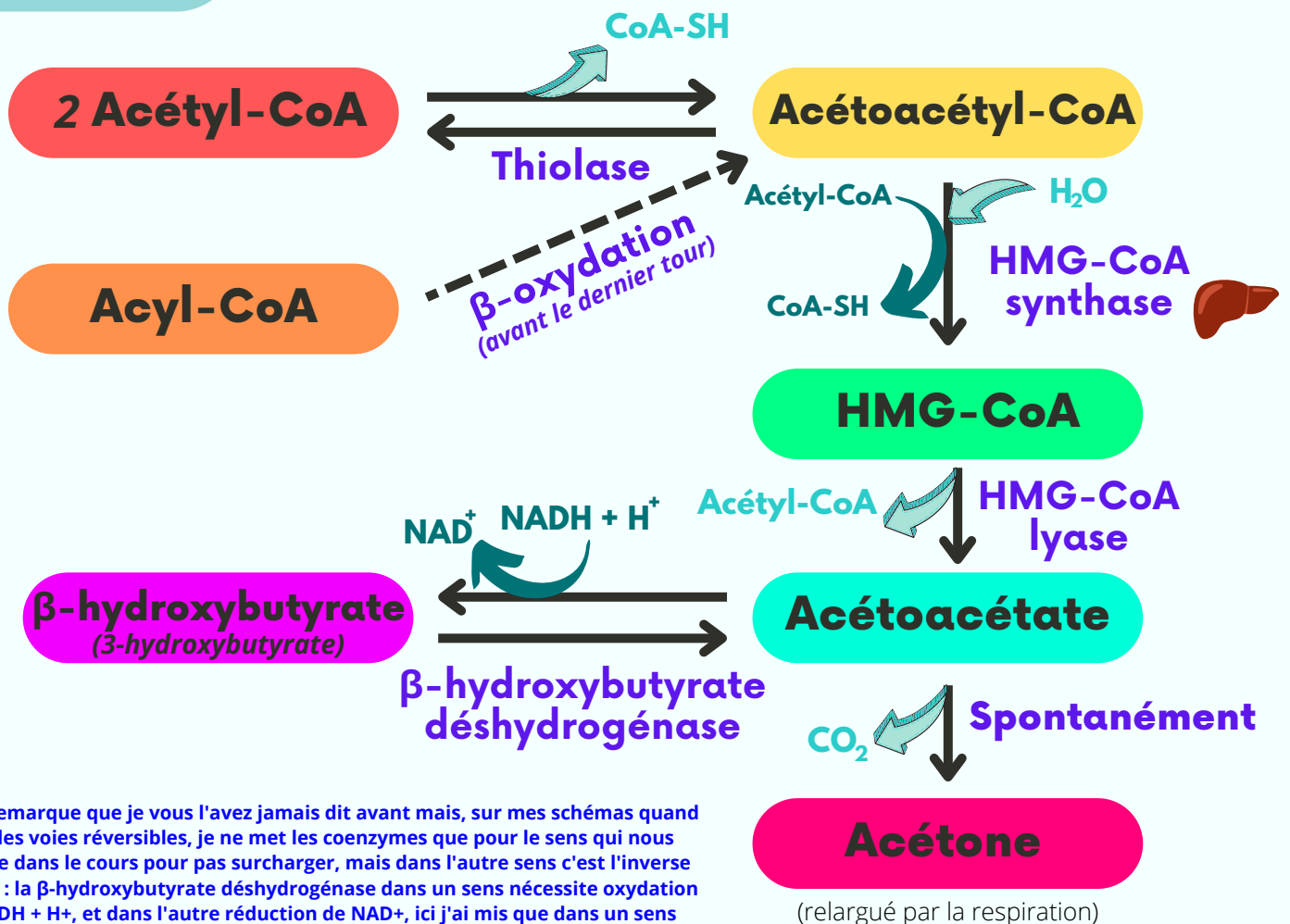


Schéma récap



La cétolyse

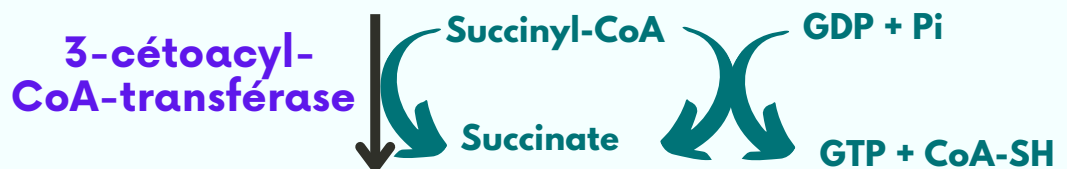
Une certaine concentration en corps cétoniques induisent l'action de la **3-cétoacyl-CoA-transférase** du **SNC** (système nerveux central) permettant la **cétolyse**

- La **3-cétoacyl-CoA-transférase** produit de l'**acétoacétyl-CoA**, à partir d'**acétoacétate**

Cette réaction est couplée à la transformation du **succinyl-CoA** en **succinate**, cette réaction est elle-même couplée à la synthèse d'un **GTP** à partir d'un **GDP + Pi**, libérant également une **coenzyme A**

- La **thiolase** clive l'acétoacétyl-CoA en **2 acétyl-CoA**, tout en incorporant une **coenzyme A**

Acétoacétate



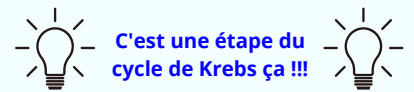
La **3-cétoacyl-CoA-transférase** est absente du foie



Acétoacétyl-CoA

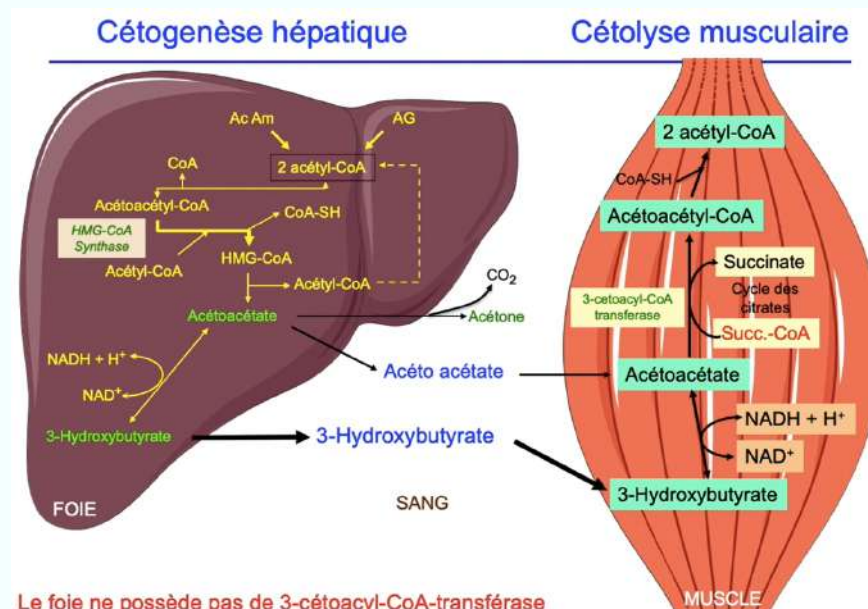


2 Acétyl-CoA



Explication : la transformation du succinyl-CoA en succinate est catalysée par une enzyme du cycle de Krebs (succinyl-CoA synthase), puis la CoA-SH relarguée va soit rejoindre l'acétoacétyl, soit un acétyl, dans la cétolyse

Schéma récap de la prof :



Le cholestérol

Le **cholestérol** est un alcool stéroïde de 27 carbones, impliqué dans de nombreuses fonctions :

- La composition structurelle des **membranes cellulaires**
- Le précurseur des **acides biliaires**
- Le précurseur des **hormones stéroïdiennes**

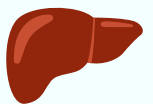
Une petite fraction du cholestérol synthétisé est incorporé dans les membranes des hépatocytes, mais la **majeure partie est exportée** :

- Sous forme de **cholestérol biliaire** (dans les acides biliaires) pour la **digestion des triglycérides à chaîne longue et très longue**
- Sous forme d'**ester de cholestérol**, pour le **stockage hépatique** ou le **transport** vers les autres tissus via les lipoprotéines

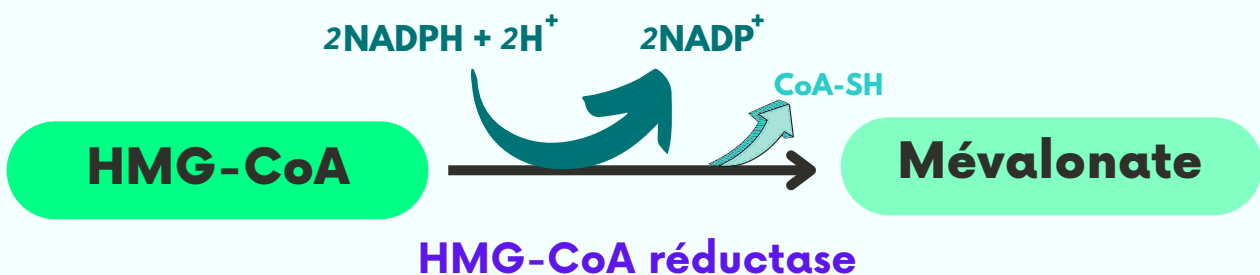
La synthèse du cholestérol

Le HMG-CoA provient de la condensation de 3 acétyl-CoA dans la cétogenèse (mitochondrial)

L'approvisionnement en cholestérol, et ses dérivés, proviennent de l'alimentation, mais aussi de la synthèse hépatique, dans le **cytoplasme** :

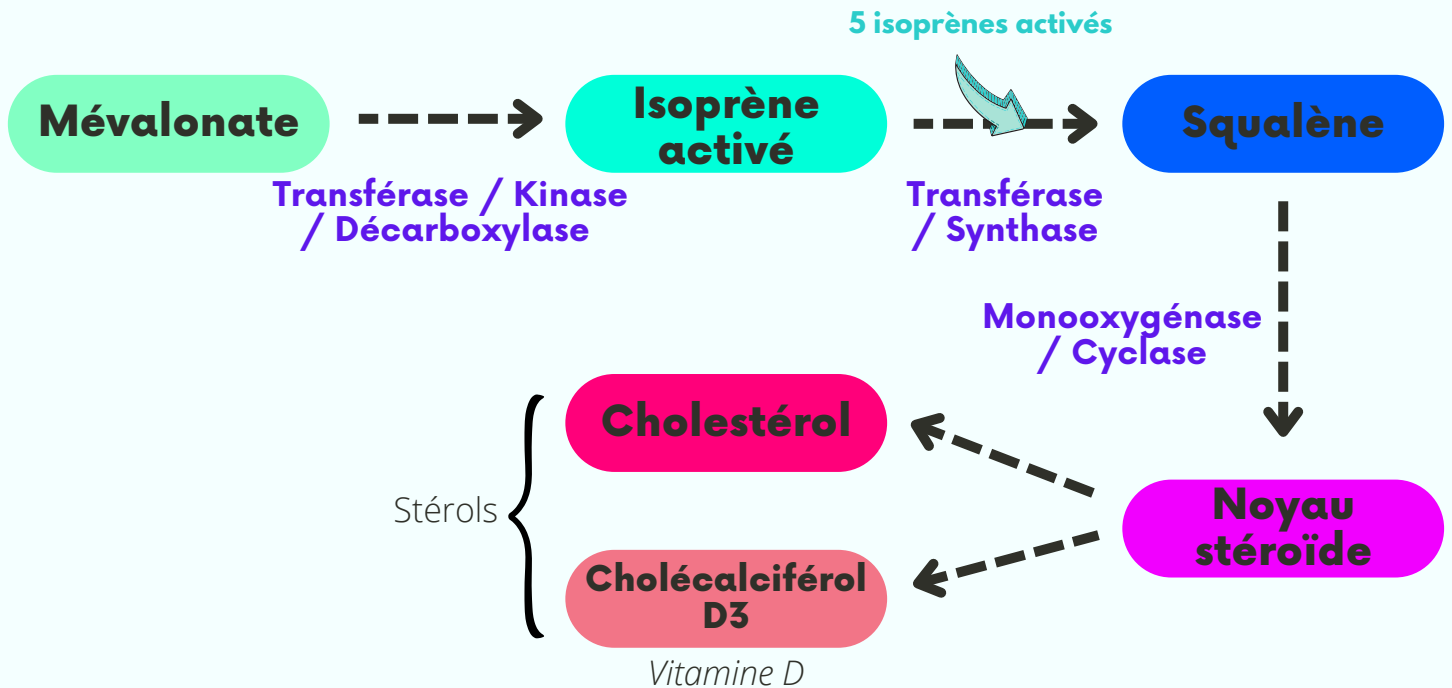


- L'**HMG-CoA réductase** catalyse la réaction de réduction de l'**HMG-CoA** en **mévalonate**, qui est une étape limitante couplée à l'oxydation de **2 NADPH + 2 H⁺** en **2 NADP⁺**, et relarguant la **coenzyme A**



Le NADPH provient de la voie des pentose phosphates
Comme d'hab

- Le mévalonate est converti en unité **isoprène activé** dans des réactions catalysées par transférase, kinase et décarboxylase
- On a **6 unités isopréniques activés** qui vont former un **squalène** dans des réactions catalysées par transférase et synthase
- Puis le squalène est convertie en **noyau stéroïde** (*stérol*) dans des réactions catalysées par monooxygénase et cyclase
- Il pourra ensuite donner du **cholestérol** mais aussi du **cholécalférol D3** (vitamine D)



La stéroïdogénèse



Instant QCM

Fait par la prof +++

QCM : Concernant la synthèse de corps cétoniques et de cholestérol, donnez les réponses exactes :

- A) La synthèse des corps cétoniques a lieu dans la mitochondrie
- B) La synthèse de cholestérol a lieu dans le cytoplasme
- C) Le cholestérol est synthétisé à partir d'acétoacétate
- D) L'acétone ne peut pas être utilisé comme substrat par le muscle ou le cerveau
- E) Le mévalonate est un intermédiaire dans la synthèse de cholestérol

Correction :

ABDE

Clap de fin pour ce tout dernier cours qui clôture le programme sur la méta lipidique pure (il restera juste un cours sur la régulation des voies principales)

C'était un tout petit cours comme vous avez pu le constater, il est vraiment tranquille

Maintenant let's go dédis !!!!!

Aujourd'hui un peu la flemme, alors juste dédi à mes 2 tuteurs préférés, gros cœur sur vous ❤️, (soyez pas jaloux les autres, jvm aussi) :

- Dédi honteuse à **Camilya** qui m'a expliqué un truc sur la cétolyse (jpp, je remets tout en question là 🤔)
- Dédi à **Axel**, mon cotut d'une heure avec qui je vous ai fait réviser la nomenclature des molécules 😊 (venez sur nos perms Discord !!!)

Ayez une Camilya et un Axel dans vos vies !!!! 🥰

P.S. Mon quotidien en ce moment... :

