



## RONEO N°17 : CORPS CÉTONIQUES & CHOLESTÉROL



**Date et heure : 11/09 (distanciel)**

**Professeur : C. HINAULT**

**Nombre de pages : 10**

**Ronéiste : Bryan MAZZARESE**

**Corporation des Carabins Niçois**

UFR Médecine  
28, av. de Valombrose  
06107 Nice Cedex 2

[http://carabinsnicois.fr/  
roneo.c2n@gmail.com](http://carabinsnicois.fr/roneo.c2n@gmail.com)

## SOMMAIRE

### I – INTRODUCTION

### II – CORPS CÉTONIQUES

- A. La céto-genèse
- B. La céto-lyse
- C. Récap

### III – CHOLESTÉROL

- A. La synthèse du cholestérol
- B. La stéroïdogénèse

### IV – QCM



**La médicale**  
assure les professionnels de santé



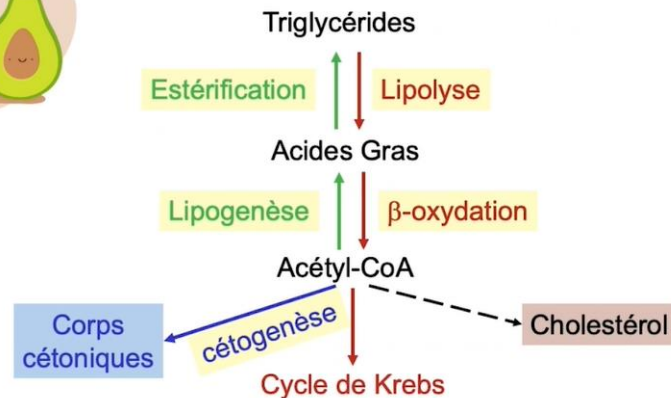
Re ! (oui c'est encore moi, Bryan, le meilleur des anciens tuteurs de bioch) Bref, aujourd'hui dernier cours sur l'utilisation des nutriments mises en réserve : Corps cétoniques et Cholestérol (vraiment chill comme cours promis), qui fait suite à la  $\beta$ -oxydation [italique = mes remarques perso]  
Enjoy !!!

## I) Introduction

La synthèse des **corps cétoniques** et du **cholestérol**, se fait à **partir d'acétyl-CoA** provenant de la dégradation des réserves lipidiques (triglycérides, stockés essentiellement au niveau du tissu adipeux+++)

Il y aura donc **lipolyse** pour dégrader ces triglycérides, libérant des acides gras dans la circulation sanguine, acheminés ensuite aux tissus d'intérêt, où ils subiront la  **$\beta$ -oxydation** pour libérer de l'acétyl-CoA qui pourra être utilisé par le cycle de Krebs pour **produire de l'énergie**

Mais dans certaines situations, cet acétyl-CoA peut être utilisé pour **synthétiser des corps cétoniques** (cétogénèse), ou encore des **molécules de cholestérol**



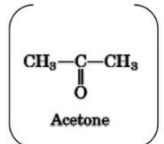
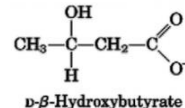
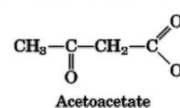
Jusque là rien de nouveau, tout cela a déjà été dit dans le cours sur la lipolyse & la  $\beta$ -oxydation  
Je vous remets ce schéma+++ sur le métabolisme lipidique

## II) Corps cétoniques

➤ Les corps cétoniques c'est Quoi ? 💡

Ce sont des dérivés lipidiques, tel que l'**acétoacétate**, le **D- $\beta$ -hydroxybutyrate** et l'**acétone**

Les cellules peuvent les utiliser, **SAUF L'ACÉTONE+++++**  
(hyper important ça, hyper facile de vous piéger dessus)



➤ Pourquoi produire des corps cétoniques ? 🤔

Les corps cétoniques sont produits pour avoir un **apport énergétique complémentaire à l'apport en glucose** (quand cela est nécessaire) afin de préserver la néoglucogénèse :

- Diminution des besoins de l'organisme en glucose
- Diminution du catabolisme des protéines utilisées comme substrat de la néoglucogénèse

Rappel : néoglucogénèse =  
synthèse de novo de glucose

➤ Où sont métabolisés les corps cétoniques ? 📍

- Cétogénèse : ils sont produits au niveau du **foie**, dans les **mitochondries**
- Cétolyse : ils sont utilisés partout (surtout le cerveau, les muscles, les reins et les intestins), **SAUF AU NIVEAU DU FOIE+++++** (pareil, piège QCM hyper courant)

➤ Quand sont produits les corps cétoniques ?



• En **état normal**, la **cétogenèse est faible**

Les acides gras sont dégradés par le cycle des citrates s'il y a présence de carbohydrates pour la production d'oxaloacétate (*pas de panique, vous comprendrez mieux avec le cours sur le cycle de Krebs*)

• Lors d'une **activité lipolytique importante** (jeûne prolongé, diabète non contrôlé), la **cétogenèse est importante** :

- Le pyruvate est transformé en oxaloacétate, et utilisé par la **néoglucogenèse**
- Les acides gras sont dégradés en acétyl-CoA, et utilisés par la **cétogenèse**

*Explication fait maison pour la situation de jeûne : on a plus d'énergie, donc lipolyse pour mobiliser les réserves lipidiques, pour qu'elles rentrent dans la  $\beta$ -oxydation, afin d'être dégradés en acétyl-CoA, qui va intégrer le cycle de Krebs pour produire de l'énergie (ATP) → cf. schéma de la page précédente*

*Mais quand ce jeûne se prolonge, on aura trop d'acétyl-CoA pour ce pauvre cycle de Krebs qui arrive plus à gérer, ils vont alors commencer à s'orienter vers la **cétogenèse** (et l'oxaloacétate ira vers la voie de la **néoglucogenèse**)*

Quelques caractéristiques sur les 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 des unités acétyles
- Ils **passent la barrière hémato-encéphalique+++** (BHE), à l'**inverse des acides gras+++** (d'où leur importance pour le cerveau en situation de jeûne, qui les utilise comme substrat énergétique préférentiel, en remplacement de glucose)
- L'**acétoacétate** et le **D- $\beta$ -hydroxybutyrate** peuvent diffuser hors des mitochondries hépatiques pour rejoindre la circulation sanguine, où ils y **circulent librement**
- Ils jouent un rôle majeur dans les adaptations au jeûne de longue durée (*#répétition+++*)
- Ils représentent une source importante d'énergie pour les muscles cardiaques et squelettiques, le cortex rénal et le cerveau+++ (*#répétition+++*)

*Encéphalique = cerveau (en anatomie vous apprendrez que pas exactement, mais en bioch on s'en fout)*

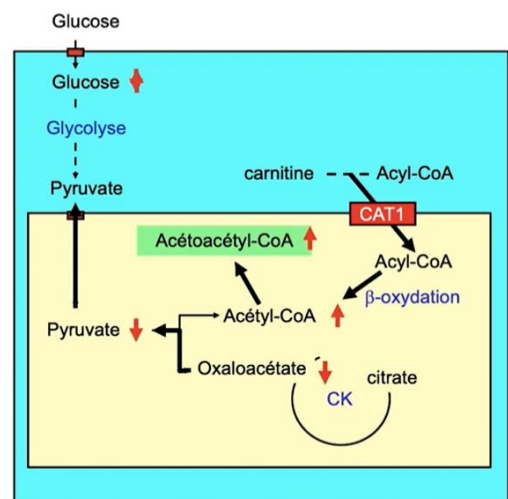
## A) La cétogenèse

La cétogenèse est présente lors de l'augmentation de la lipolyse (jeûne prolongé ou diabète de type 1)

En situation de **jeûne**, on a **besoin d'un apport en glucose** :

- ⇒ Lipolyse importante = fort apport en acides gras = stimulation importante de la  $\beta$ -oxydation
- ⇒ Libération importante d'acétyl-CoA
- ⇒ **Dépassement des capacités du cycle de Krebs** :
  - L'oxaloacétate va s'engager dans la synthèse de pyruvate (néoglucogenèse)
  - L'**acétyl-CoA** sera transformé en **acétoacyl-CoA** (cétogenèse)

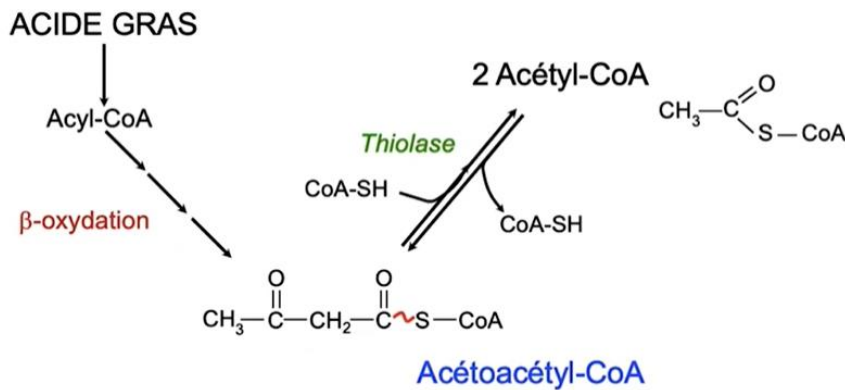
(*#répétition+++*)



## 1) Formation de l'acétoacétyl-CoA

L'**acétoacétyl-CoA** peut se former de 2 manières différentes :

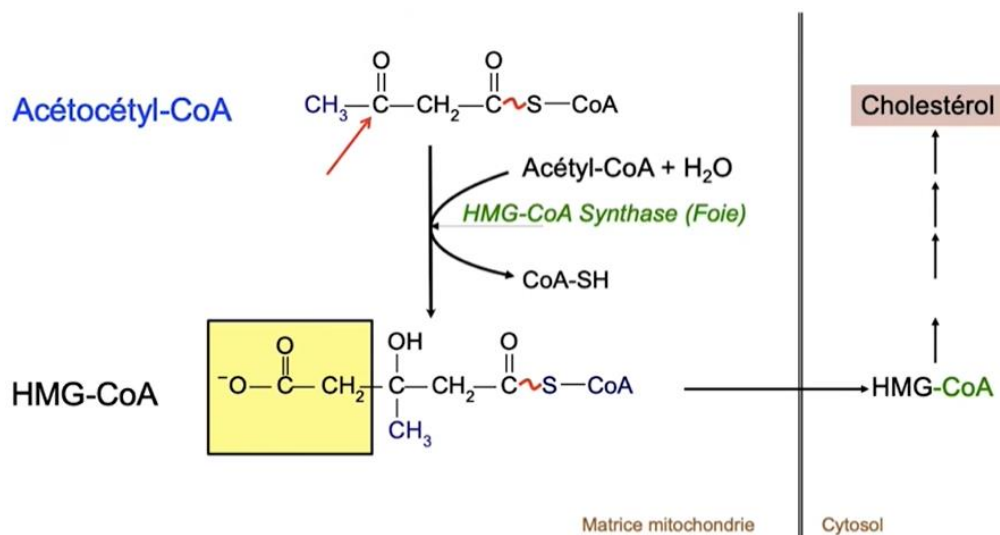
- Soit par **condensation de 2 acyl-CoA**, dans une réaction réversible (reverse) catalysée par la **thiolase** (relarguant alors une coenzyme A)
- Soit **directement par la β-oxydation** (avant de libérer l'acétyl-CoA par la thiolase)



Oui la prof parlait d'acétoacyl-CoA juste avant, c'est parce que « acyl » c'est le terme générique pour parler de n'importe quel acide gras, du coup on peut le remplacer par « acétyl », comme ici pour la 1<sup>ère</sup> étape de la cétogenèse (donc l'acétoacétyl-CoA est un acétoacyl-CoA) Je détail mieux l'explication dans la ronéo sur la lipogenèse !

## 2) Formation de l'HMG-CoA

L'acétoacétyl-CoA est transformé en **HMG-CoA** par condensation avec un autre **acétyl-CoA** ainsi qu'une **molécule d'eau** ( $\text{H}_2\text{O}$ ), dans une réaction catalysée par l'**HMG-CoA synthase** (relarguant alors une coenzyme A) (plus simple comme nom d'enzyme tu meurs)



- L'**HMG-CoA synthase** est une enzyme **uniquement hépatique**+++ (logique, on a dit que la cétogenèse ne se produisait que dans le foie)
- L'**HMG-CoA** permet également la **synthèse de cholestérol** (il passe alors côté cytoplasmique, on le verra après)

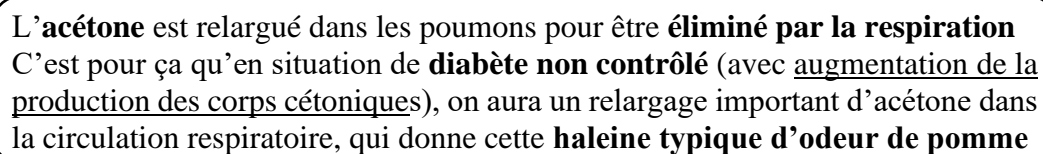
Le nom complet de l'HMG-CoA est le β-hydroxy-β-méthyl-glutaryl-CoA

*Désolé cette page est chargée, mais pas de panique ça reste chill !*

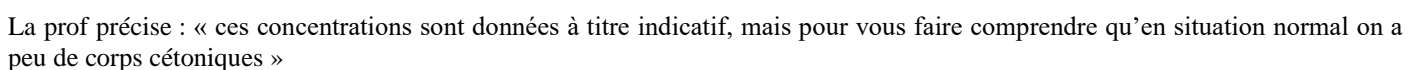
*Rappel : une oxydation est toujours couplée à une réduction*

➤ Soit il est réduit en  **$\beta$ -hydroxybutyrate** (= **3-hydroxybutyrate** (corps cétonique)), dans une réaction réversible couplée à l'**oxydation d'un  $\text{NADH} + \text{H}^+$  en  $\text{NAD}^+$** , et catalysée par la  **$\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase** (nom logique : car elle catalyse l'oxydation (=déshydrogénation) du  $\beta$ -hydroxybutyrate (en acétoacétate))

- Soit il est décarboxylé (**relargage d'un CO<sub>2</sub>**) en **acétone** (corps cétonique) de façon **spontanée** (non enzymatique)



Ils permettent donc de soulager la néoglucogenèse et de donner des besoins énergétiques suffisant (#répétition+++)

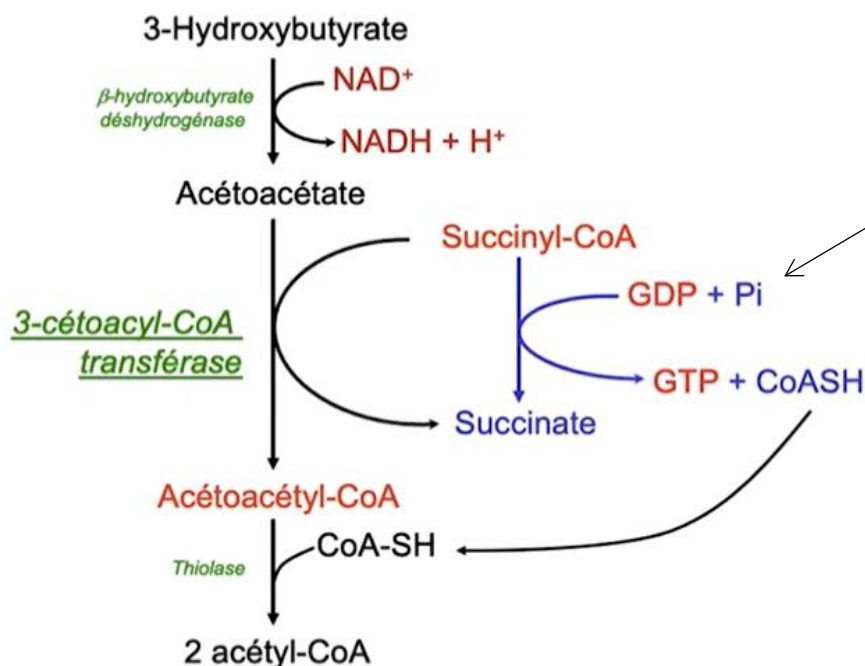




## B) La cétolyse

Une **certaine concentration en corps cétoniques**, stimule l'expression de la **3-cétoacyl-CoA-transférase** (2-3 mM d'après la diapo), au niveau du **système nerveux central** (SNC, qui comprends le cerveau), qui lui permettra d'utiliser ces corps cétoniques comme source d'énergie → c'est la **cétolyse**

- Si c'est du  **$\beta$ -hydroxybutyrate** qui arrive dans la cellule, il doit au préalable être oxydé en **acétoacétate**, dans une réaction réversible couplée à la **réduction d'un  $\text{NAD}^+$  en  $\text{NADH} + \text{H}^+$** , et catalysée par la  **$\beta$ -hydroxybutyrate déshydrogénase** (#répétition+++)
- L'acétoacétate est transformé en **acétoacétyl-CoA**, dans une réaction catalysée par la **3-céto-acyl-transférase**  
 Cette réaction est couplée à la transformation du **succinyl-CoA en succinate**, elle-même couplée à la synthèse d'un **GTP à partir d'un ADP et d'un  $\text{P}_i$** , libérant également une **coenzyme A**
- L'acétoacétyl-CoA est clivé en **2 acétyl-CoA**, dans une réaction catalysée par la **thiolase** (avec incorporation d'une **coenzyme A**, qui peut provenir de la réaction précédente)



C'est une étape du cycle de Krebs ça !!!  
 Explication : la transformation du succinyl-CoA en succinate est catalysée par une enzyme du cycle de Krebs (la succinyl-CoA synthase), puis la CoA-SH relarguée peut rejoindre un acétyl dans la cétolyse

- La **3-cétoacyl-CoA-transférase** est une enzyme **ABSENTE du foie**+++  
 (logique, on a dit que la cétolyse se produisait partout sauf dans le foie)

Ici aussi : mon schéma récap sur le forum !

## C) Récap (#répétition+++)

En situation de jeûne prolongé on a :

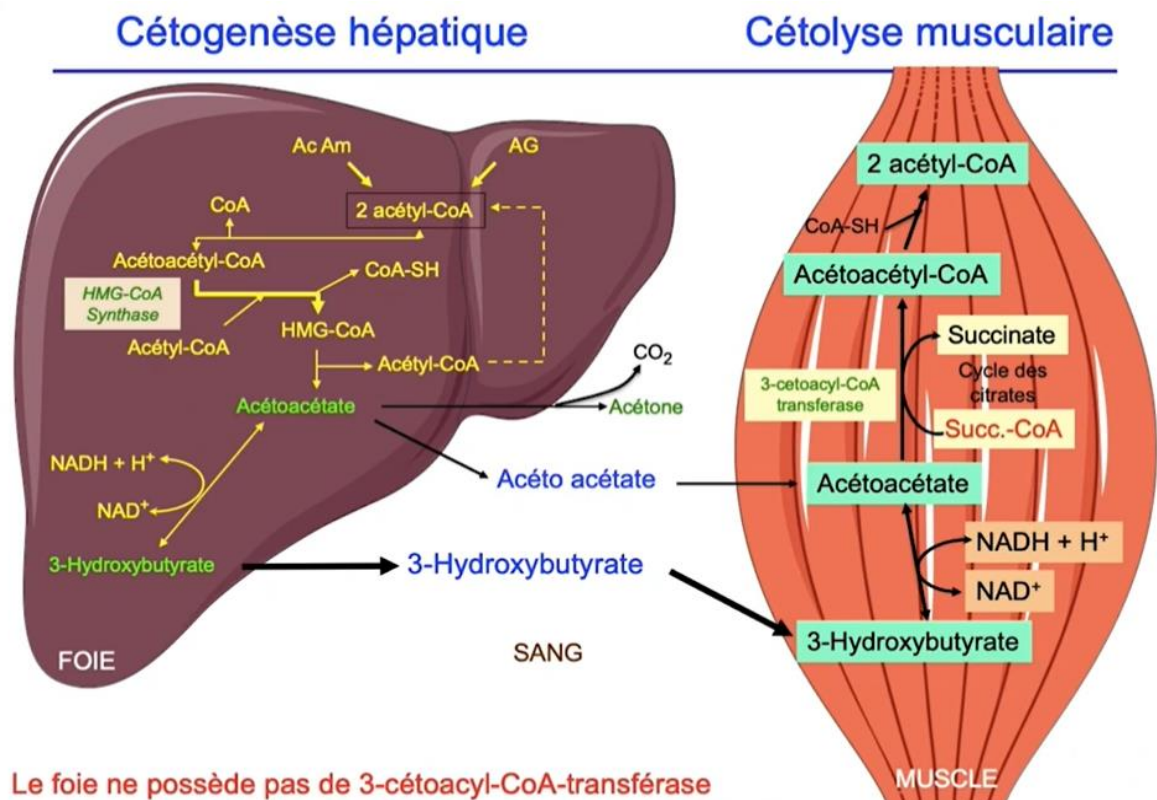
### ⇒ Cétogenèse hépatique

- A partir des molécules d'acétyl-CoA, provenant de la dégradation d'acides gras, mais également de la transformation d'acides aminés cétogènes (#*catabolisme\_des\_acides\_aminés*)
- Il faut 2 molécules d'acétyl-CoA, pour être transformées en acétoacétyl-CoA (libérant un CoA-SH), l'HMG-CoA synthase, synthétise ensuite de l'HMG-CoA en consommant une autre molécule d'acétyl-CoA
- Il y a donc besoin de 3 molécules d'acétyl-CoA, mais à la prochaine étape, l'HMG-CoA est transformée en acétoacétate, libérant une molécule d'acétyl-CoA, réutilisable
- L'acétoacétate donne de l'acétone par décarboxylation spontanée, qui est éliminée au niveau des poumons
- De plus, il y a un équilibre fonction de la disponibilité du ratio  $\text{NAD}^+/\text{NADH}+\text{H}^+$ , entre l'acétoacétate et le 3-hydroxybutyrate
- Produits dans les mitochondries hépatiques, ils sont ensuite libérés dans la circulation sanguine, pour être utilisés par les cellules = la cétolyse

### ⇒ Cétolyse musculaire

- Le muscle exprime la 3-cétoacyl-CoA transférase, permettant de transformer l'acétoacétate en acétoacétyl-CoA
- Ensuite, l'acétoacétyl-CoA, en utilisant un CoA-SH, va donner 2 molécules d'acétyl-CoA, qui au niveau mitochondrial pourront être utilisés pour fournir de l'énergie au muscle (*via le cycle de Krebs*)

La cellule hépatocytaire va donc synthétiser ces corps cétoniques, mais comme elle ne possède pas la 3-cétoacyl-CoA-transférase, elle ne peut pas les utiliser, elle va alors les libérer dans la circulation sanguine pour les autres tissus

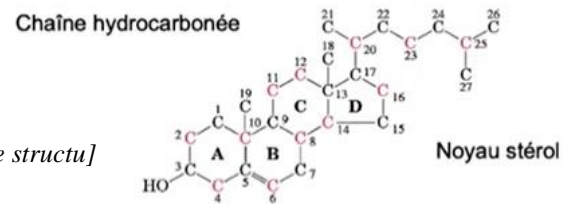


### III) Cholestérol

➤ Le cholestérol c'est Quoi ? 💡

C'est un **alcool stéroïde à 27 carbones**

Chaîne hydrocarbonée + noyau stérol (A, B, C et D) [cf. les cours de structu]



➤ Pourquoi produire du cholestérol ? 🤔

Parce qu'il est impliqué dans de nombreuses fonctions :

- Dans la composition structurelle des **membranes cellulaires**
- Comme précurseur des **acides biliaires**
- Comme précurseur des **hormones stéroïdiennes**

➤ Quand est intégré le cholestérol ? 🕒

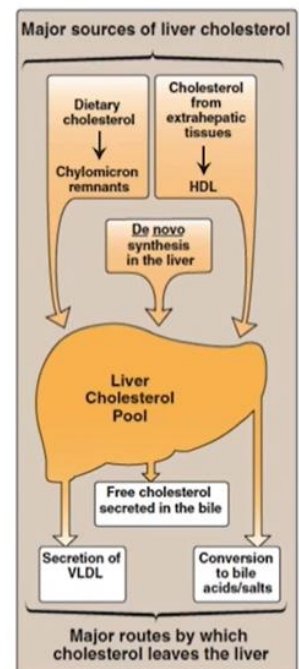
Quand il y a un approvisionnement provenant de l'**apport alimentaire**, pour jouer un rôle central au niveau foie (synthèse du cholestérol et de ses dérivés)

➤ D'Où vient le cholestérol ?

Les sources majeures du cholestérol sont :

- L'**alimentation** (transportés de l'intestin par les chylomicrons rémanents au foie)
- Les **tissus extra-hépatiques** (transportés par les HDL au foie)
- La **synthèse de novo hépatique** (ce qu'on va voir juste après)

Tout ça donnant un **pool de cholestérol hépatique**, utilisable à différentes fins



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

- Soit sous forme de **cholestérol biliaire** (dans les acides biliaires) pour la **digestion des triglycérides à chaîne longue et très longue** (majoritaires dans notre alimentation)
- Soit sous forme d'**esters de cholestérol**, pour le **stockage hépatique** ou le **transport** vers les autres tissus via les lipoprotéines (alors associés aux triglycérides)



## A) La synthèse du cholestérol

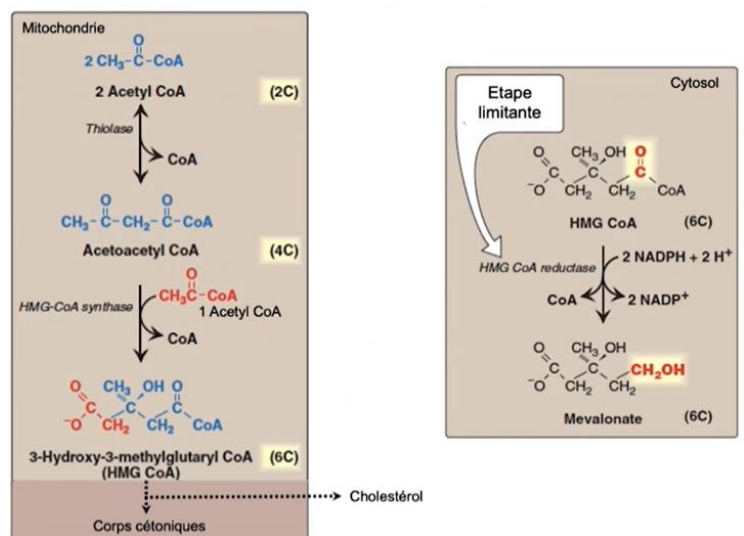
Les **premières étapes de la synthèse de cholestérol sont communes à celles de la cétogenèse** = condensation de 3 acétyl-CoA dans la mitochondrie :

- Condensation de 2 acétyl-CoA en acétoacétyl-CoA par la thiolase (*#répétition+++*)
- Condensation de l'acétoacétyl-CoA avec un autre acétyl-CoA en HMG-CoA, par l'HMG-CoA synthase (avec libération d'un CoA-SH) (*#répétition+++*)
- L'HMG-CoA peut soit continuer dans la cétogenèse, soit sortir de la mitochondrie pour servir à la synthèse de cholestérol (*#répétition+++*)

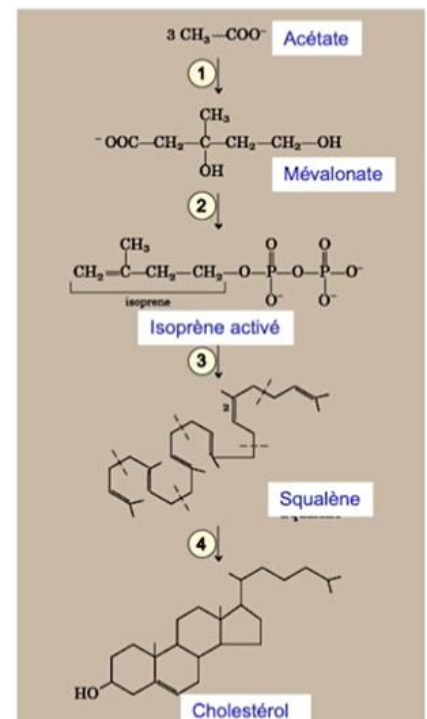
**ATTENTION !!! La mitochondrie est toujours imperméable aux coenzymes A+++**, donc, même si la prof ne le précise pas, évidemment que l'HMG-CoA ne diffuse pas à travers la membrane mitochondriale librement

- L'**HMG-CoA** (désormais dans le cytosol), est alors réduit en **mévalonate** dans une réaction couplée à l'**oxydation de 2 NADPH + 2H<sup>+</sup> en 2 NADP<sup>+</sup>**, et catalysée par l'**HMG-CoA réductase** (nom logique : car elle catalyse la réduction de l'HMG-CoA (en mévalonate)), et libérant également la **coenzyme A** → on parle d'**étape limitante** (car une fois entreprise, on arrivera fatalement à la synthèse de cholestérol)

Les molécules de **NADPH+H<sup>+</sup>** proviennent de la **voie des pentoses phosphates** (comme d'hab)



- Le mévalonate est converti en unité **isoprène activé**, dans des réactions catalysées par **transférase**, **kinase** et **décarboxylase**
- **6 unités** isopréniques activées se condensent pour former un **squalène**, dans des réactions catalysées par **transférase** et **synthase**
- Le squalène est converti en 4 anneaux, formant un **noyau stéroïde**, dans des réactions catalysées par **monooxygénase** et **cyclase**
- Le noyau stéroïde pourra donner un **stérol** :
- **Cholestérol**
  - ou **Cholécalciférol D3** (vitamine D)



Rdv forum pour mon propre schéma récap

## B) La stéroïdogénèse

Le **cholestérol** est important, notamment pour la **synthèse des hormones stéroïdiennes**, c'est la **stéroïdogénèse**, et elle a lieu dans différents tissus :

- Au niveau des glandes surrénales pour la synthèse de **cortisol** et d'**aldostérone**
- Au niveau gonadique pour la synthèse de **testostérone** et d'**estradiol**

*Pour une fois, je vous conseille pas forcément mon schéma récap (qui est basique) mais par contre la tutrice de cette année (Marine) en a fait un de toute beauté !!!*

Comment ça marche :

- ⇒ Le **cholestérol** est transformé en **prégnénolone**
- ⇒ La prégnénolone est transformée en **progestérone** (hormone importante dans le cycle menstruel, la grossesse et l'embryogenèse)
- ⇒ La progestérone est transformée en
  - **Cortisol (glucocorticoïde)** = rôle dans le métabolisme protéique et glucidique et dans la réponse immunitaire, inflammatoire et allergique
  - **Aldostérone (minéralocorticoïde)** = rôle dans la régulation de la réabsorption rénal du sodium ( $\text{Na}^+$ ), du chlore ( $\text{Cl}^-$ ) ou encore des bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ )
  - **Testostérone/Estradiol (hormones sexuelles)** = rôle dans le développement des caractères sexuelles secondaires et dans la régulation du cycle de la reproduction

## IV) QCM *Vous connaissez la chanson : QCM fait par la prof, donc+++++*

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 (made by Bryan) :

- A) Vrai
- B) Vrai
- C) Faux : quand on a synthétisé l'acétoacétate, on a fini la cétogenèse, c'est au stade de l'HMG-CoA qu'on peut s'orienter vers la synthèse du cholestérol
- D) Vrai : c'est+++ ++
- E) Vrai

*QCM simple et basique (comme disait l'autre...)*

*Fin de ronéo !!! (\*drop the mike\*) Je peux enfin retrouver mon collègue de neurologie (aled)  
C'était votre dernier cours sur le métabolisme lipidique (snif), mais la bonne nouvelle c'est qu'il restera encore le cours sur sa régulation !!!*

*Un cours vraiment tranquille, rien à ajouter, si ce n'est place aux dédis !!! :*

- *Dédi à la safe zone, parce qu'elle n'en aura jamais assez (désolé pas la place (et le temps) de faire au détail cette fois)*
- *Dédi aux P1 qui m'ont dit qu'ils aiment mes ronéos !!! (n'hésitez pas vous aussi à me faire un retour sur Messenger !)*

*Bisous !!!*

*La ronéo est indépendante de la faculté de médecine, et ne peut en aucun cas servir de support officiel à l'examen de LAS. Toute reproduction ou vente est interdite sans l'accord de la C2N et du professeur.*