

CORPS CÉTONIQUES ET CHOLESTÉROL

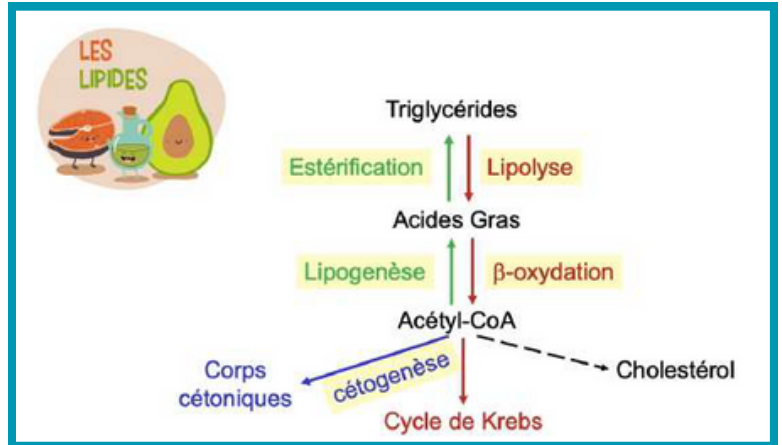
Voici notre avant-dernier cours de métabolisme lipidique, c'est un cours qui n'est pas compliqué, vous avez fait le plus dur

I) Corps cétoniques

- A) Introduction
- B) Cétogenèse
- C) Cétolyse

II) Cholestérol

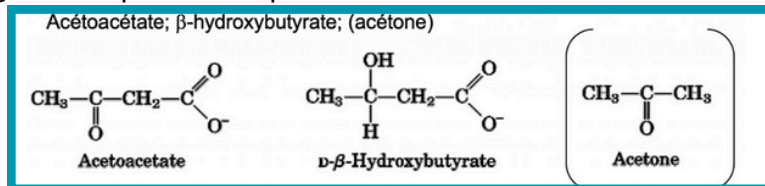
- A) Synthèse du cholestérol
- B) Stéroïdogénèse



I) Corps cétoniques

A) Introduction

Les corps cétoniques sont des dérivés lipidiques, qui peuvent servir d'apport énergétique complémentaire au glucose, parmi lesquels on retrouve notamment l'acétoacétate, le D-β-hydroxybutyrate



⚠ Et l'acétone qui est aussi un corps cétonique (CC) mais **n'est pas un substrat énergétique** (inutilisable par les tissus) ⚠

Tous les tissus peuvent utiliser les corps cétoniques (c'est la **cétolyse**), principalement le cerveau, les muscles (cardiaque et squelettiques), les reins (cortex rénal plus précisément) et les intestins, **SAUF LE FOIE**

Les CC sont produits par la **cétogenèse** (dont l'énergie provient des lipides, le but est de soulager la NGG) dans les **mitochondries**, au niveau du **foie**

On récapitul' : La **cétogenèse** (=synthèse des CC) c'est dans le foie, mais la **cétolyse** (=dégradation des CC) c'est jamais dans le foie

En temps normal, la cétogenèse est faible

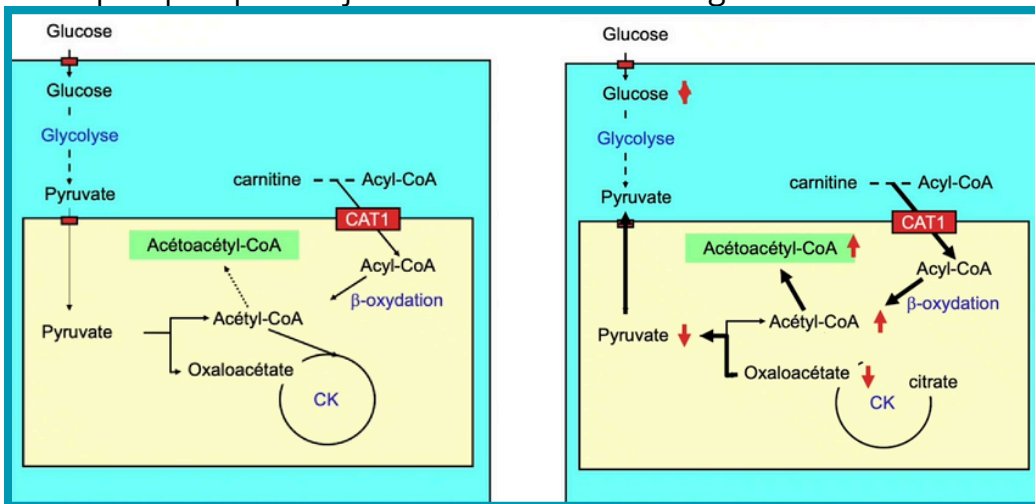
Mais lors d'une activité lipolytique importante, la cétogenèse est importante comme lors d'un :

- Jeûne prolongé
- Diabète non-contrôlé (de type 1)

Quelques caractéristiques des CC :

- Ce sont des composés **hydrosolubles** (même si ce sont des dérivés lipidiques !) 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 seront utilisés comme substrats énergétiques par le cerveau en remplacement du glucose. Les CC jouent un rôle majeur dans l'adaptation au jeûne de longue durée, ça permet d'économiser du glucose

- Ils permettent de **diminuer les besoins en glucose** et de **diminuer le catabolisme protéique** (impliqué dans les substrats de la néoglucogénèse) *en fait, certains AA peuvent être précurseurs de la NGG. Donc on peut détruire des protéines pour récupérer les AA qui nous intéressent pour faire la NGG. Mais comme on ne veut quand même pas détruire trop de protéines, la synthèse et la dégradation des CC est une bonne alternative pour produire de l'énergie sans détruire toutes nos protéines !*
- L'acétoacétate et le D-β-hydroxybutyrate peuvent diffuser hors des mitochondries hépatiques pour rejoindre la circulation sanguine



Conditions normales : glucose transformé en pyruvate qui entre dans le cycle ce Krebs

Jeûne de longue durée ou DT1(diabète type 1) : forte lipolyse et b-oxydation qui libère beaucoup d'acétyl-CoA. On dépasse les capacités du cycle de Krebs donc il va être bloqué. L'oxaloacétate va plutôt s'engager dans la synthèse de pyruvate (->NGG) et les molécules d'acétyl-CoA vont être transformées en acétoacétyl-CoA pour faire la cétogénèse

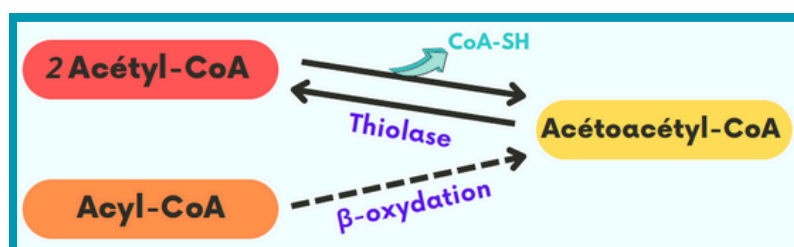
*Situation de jeûne : on n'a plus d'énergie, donc lipolyse, donc β-oxydation donc cycle de Krebs pour avoir à nouveau de l'énergie
 Mais quand ce jeûne se prolonge, on aura trop d'acétyl-CoA pour ce pauvre cycle de Krebs qui n'arrive plus à gérer, c'est alors qu'on se dirige vers la cétogénèse (et l'oxaloacétate ira vers la voie de la néoglucogénèse)*

B) Cétogénèse

1. Formation de l'acétoacétyl-CoA

Deux moyens de formation :

- La **thiolase** condense **2 acétyl-CoA** pour former un **acétoacétyl-CoA**, dans une réaction réversible (*vous voyez que c'est une double flèche*) en relarguant le coenzyme A
- L'acétoacétyl-CoA peut également être produit par la β-oxydation

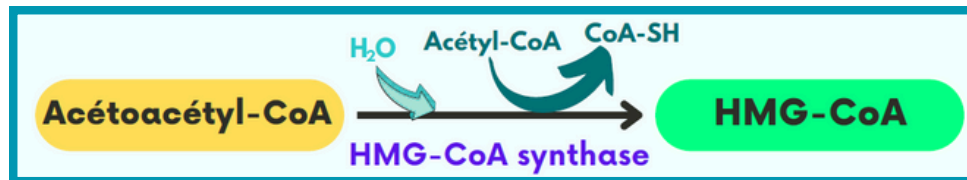


2. Formation de l'HMG-CoA

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** logique, on a dit juste avant que la cétogenèse se faisait uniquement dans le foie

L'HMG-CoA permet également la synthèse de cholestérol *ça on le revoit juste après*

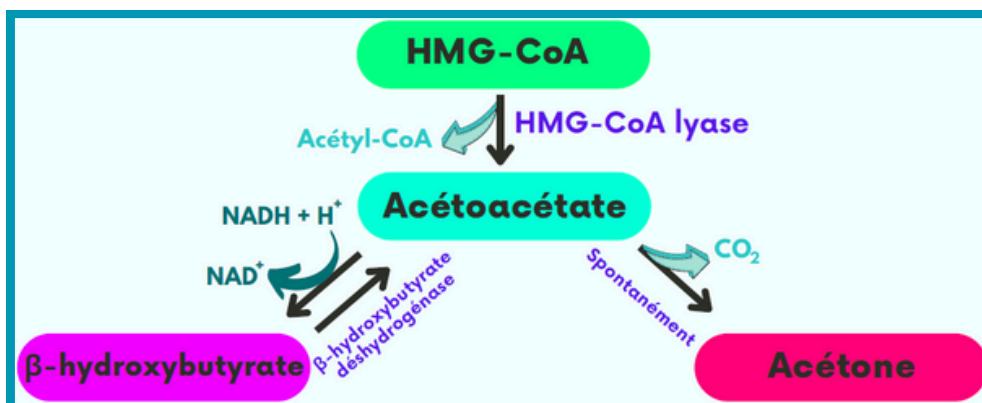


Et puis si tu t'ennuie, tu peux apprendre le nom complet de l'HMG-CoA : le β-hydroxy-β-méthyl-glutaryl-CoA (ça sert à rien hein, ça tombera jamais à l'exam)

3. Formation des corps cétoniques

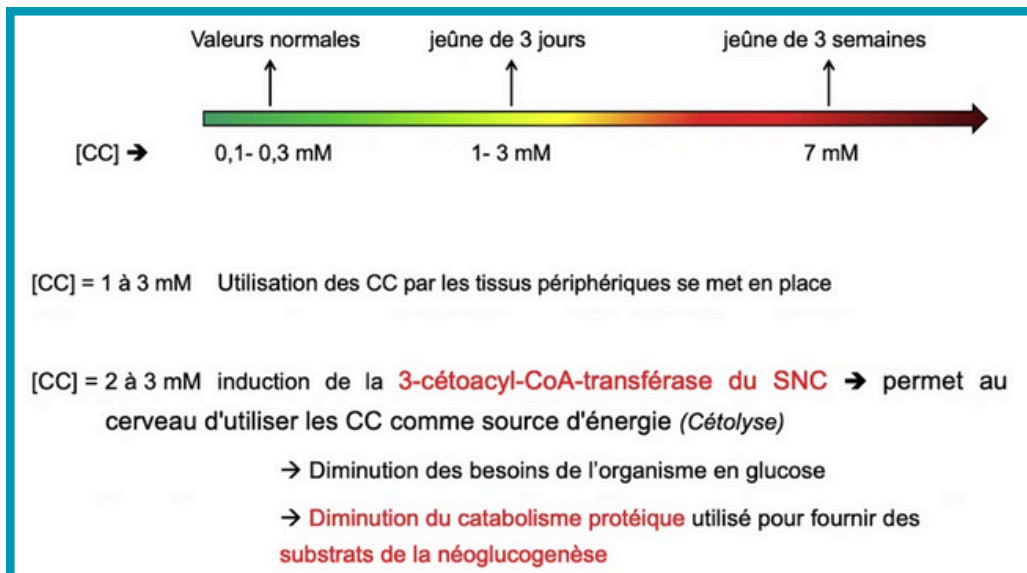
L'**HMG-CoA lyase** casse l'**HMG-CoA** en **acétoacétate** en relarguant un acétyl-CoA (réutilisé pour former un autre corps cétonique) alors 2 options lui sont offertes :

- 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. L'équilibre de cette réaction **dépend du ratio NAD/NADH + H** (*Si on a beaucoup de NAD on va faire la réaction dans l'autre sens*)
- Ou alors il est décarboxylé (relargage d'un CO₂) en **acétone** de façon **spontanée** (*pas d'enzyme*), 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 évacué par respiration, ce qui donne une haleine avec une odeur de pomme = élément diagnostique du diabétique



Au cours de la cétogenèse, on observe une augmentation de la concentration en CC dans le sang *bien sûr vous n'avez pas à apprendre les concentrations*

Il faut seulement comprendre qu'en **situation normale** : peu de CC.

Pendant une période **jeûne prolongé**, la forte cétogenèse stimule l'expression de la **3-cétoacyl-CoA transférase** au niveau du système nerveux central. Cela permettra au cerveau d'utiliser ces CC comme source d'énergie (cétolyse)

C) Cétolyse

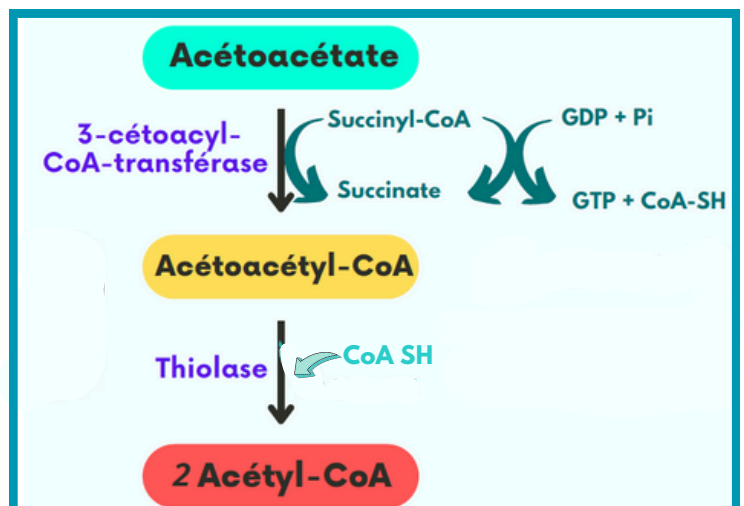
Si c'est du β-hydroxybutyrate qui arrive dans la cellule, la β-hydroxybutyrate déshydrogénase va le transformer en acétoacétate.

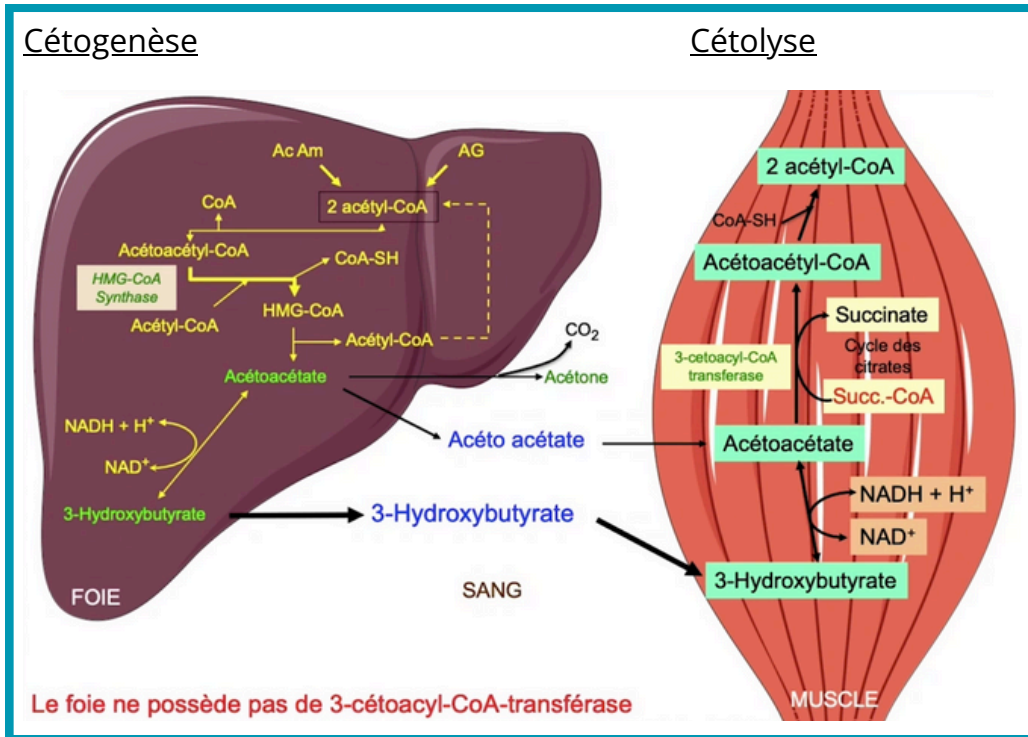
L'**acétoacétate** sera transformé en **acétoacétyl-CoA** par la **3-cétoacyl-CoA-transférase**. *pas d'inquiétude, il y aura à la fin du cours un schéma bilan*

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 un CoA. *C'est une étape du cycle de Krebs ça !!! La transformation du succinyl-CoA en succinate est catalysée par une enzyme du cycle de Krebs (succinyl-CoA synthase)*

La **thiolase** clive l'**acétoacétyl-CoA** en **2 acétyl-CoA**, tout en incorporant un CoA

⚠ La **3-cétoacyl-CoA-transférase** est **absente du foie** et oui, on l'a dit : *le foie ne fait pas la cétolyse bien qu'il fasse la cétogenèse*





Gros conseil : les schémas ne sont pas là pour faire beau, ils sont vraiment utiles !

Forcéz-vous à essayer de comprendre et de suivre chaque réaction

II) Cholestérol

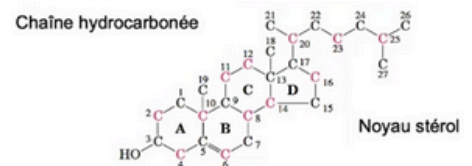
Le cholestérol est un **alcool stéroïde** de **27 carbones**, impliqué dans de nombreuses fonctions :

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

déjà vu dans le cours structu lipidique

Une petite fraction du cholestérol synthétisé est incorporée 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 *et oui ça on l'a déjà vu dans le cours sur le transport des lipides*



L'approvisionnement en cholestérol provient notamment de **l'alimentation** mais aussi :

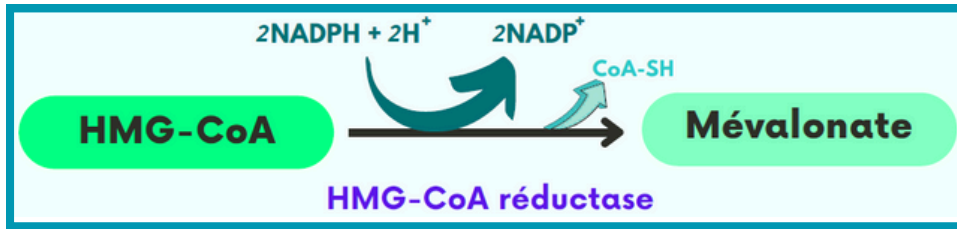
Rôle central du foie dont les sources de cholestérol sont :

- chylomicrons rémanents
- cholestérol provenant des tissus extra-hépatiques (HDL)
- mais aussi de novo : synthèse hépatique, dans le **cytosol** (cholestérol + dérivés) : *c'est ce qu'on va voir maintenant*

A) Synthèse du cholestérol

Condensation de 3 acétyl-CoA dans la mitochondrie du foie par des enzymes **thiolase**, **synthase**, **réductase** (*mêmes étapes que la céto-genèse*). On obtient de l'HMG-CoA, il passera dans le cytosol (*c'est pas exactement pareil que cytoplasme mais je ne pense pas que la prof fasse de piège là-dessus. Selon moi, si c'est écrit que la formation du noyau stéroïde du cholestérol a lieu dans le cytoplasme, c'est juste*)

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 CoA



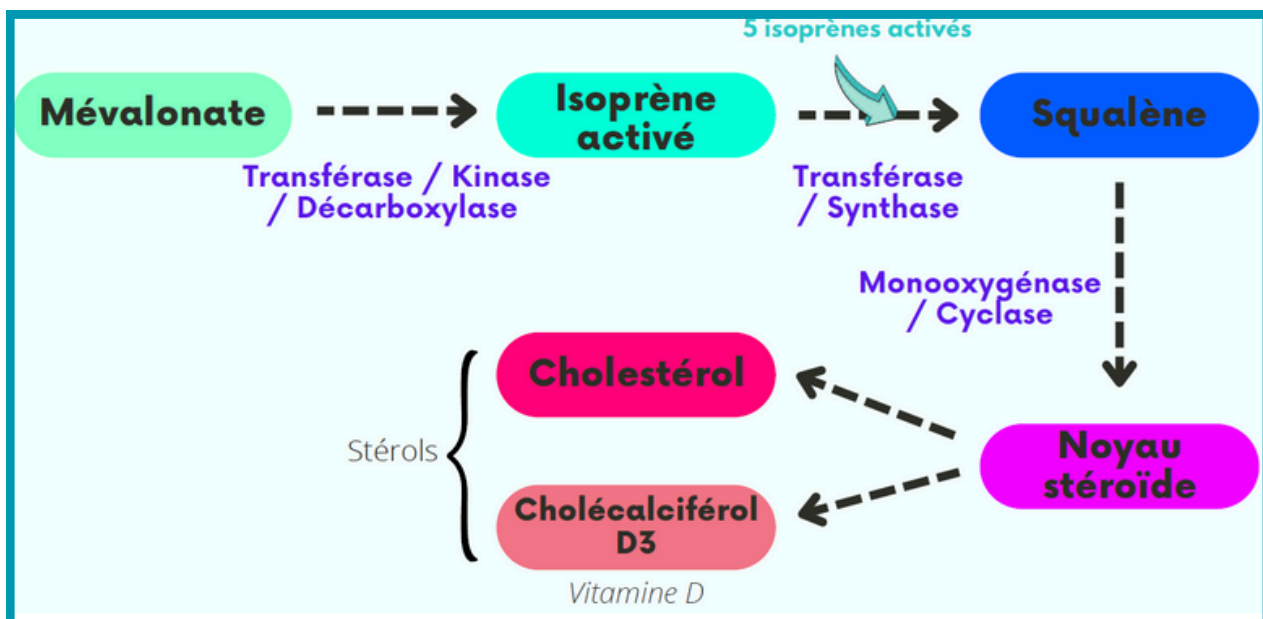
Le NADPH provient de la voie des pentoses phosphate *comme d'hab*

Le **mévalonate** est converti en **unité isoprène activé** dans des réactions catalysées par **transférase, kinase** et **décarboxylase**

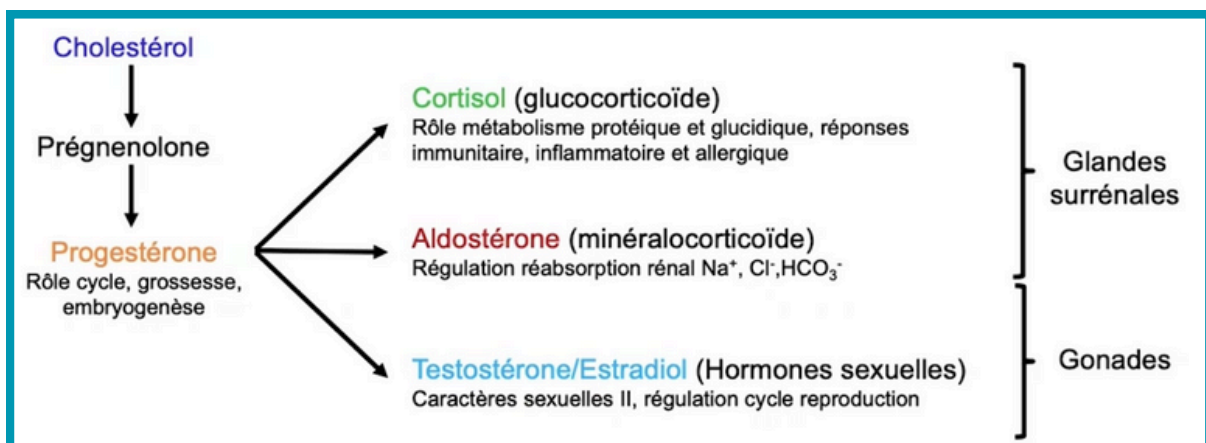
6 unités isopréniques activés vont former un **squalène** dans des réactions catalysées par **transférase** et **synthase**

Conversion du squalène en **4 anneaux** formant le **noyau stéroïde** (stérol) dans des réactions catalysées par **monooxygénase** et **cyclase**

Il pourra ensuite donner du **cholestérol** mais aussi du **cholécalficérol D3 (vitamine D)**



B) Stéroïdogénèse = synthèse des **hormones stéroïdiennes** (*d'ailleurs stérol ou stéro ça veut dire que la molécule est un alcool à plusieurs cycles*)



Cétolyse

(tous les tissus sauf le foie)

Cétogénèse

(mitochondries du foie)

Synthèse du cholestérol

(cytosol du foie)

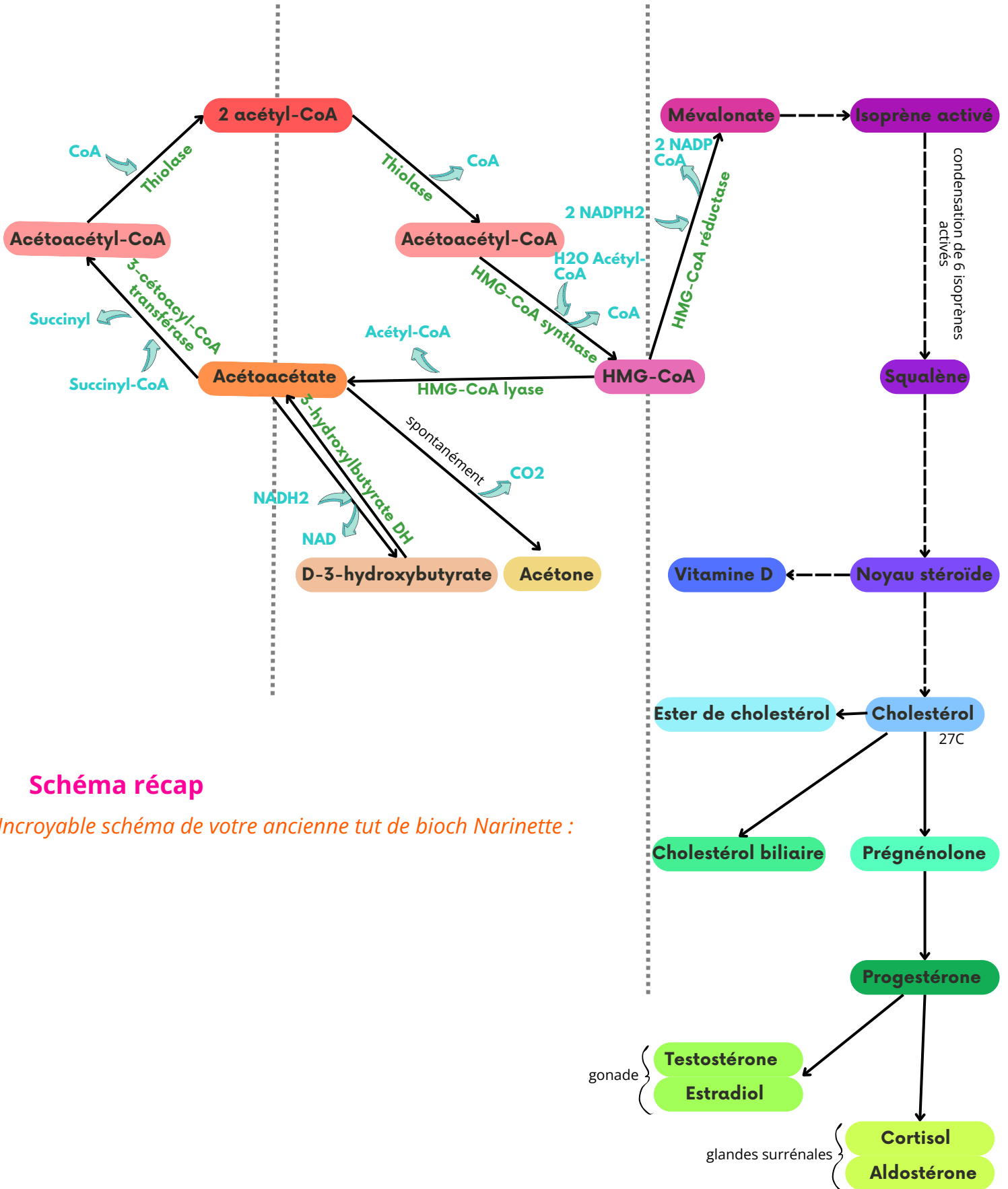


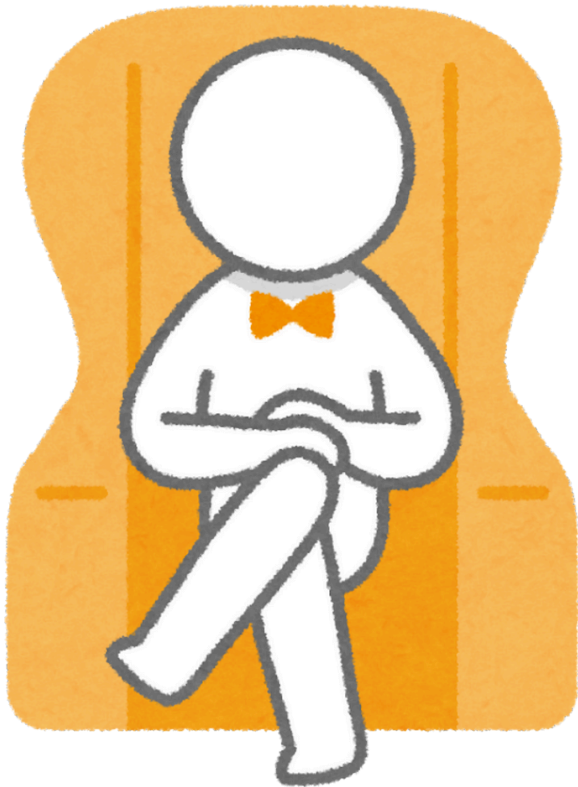
Schéma récap

Incredible schéma de votre ancienne tut de bioch Narinette :

Qcm de 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



*Et voilà, avant dernière fiche de métabo lipidique
J'espère que vous aimez un peu la bioch quand même
Ça peut paraître énorme avec un nombre de fiche
interminable, mais une fois que vous avez fait le tour on
se rend compte que tous ces cours sont liés. Les profs
n'iront pas chercher dans les petits détails, leur bute c'est
que vous ayez des connaissances de bases et une
compréhension général de comment marche le
métabolisme.
Allez bon courage ! On ne lâche rien jusqu'au bout !*

Correction : ABDE