

Corps cétoniques et cholestérol

Voici notre avant-dernier cours de métabolisme lipidique. Ce n'est pas un cours difficile, vous avez déjà fait le plus dur.

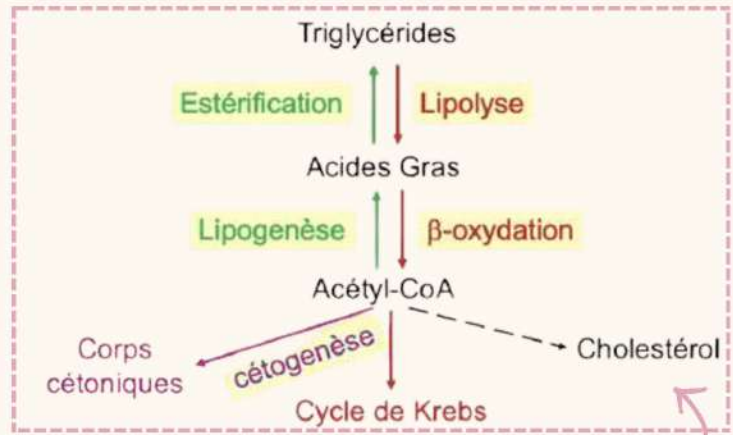
Sommaire

I) Corps cétoniques

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

II) Cholestérol

- A) Synthèse du cholestérol
- B) Stéroïdogénèse



Ce schéma il est top, il dégrossi bien le cours vraiment comprenez le et je trouve que tout devient plus simple et clair (si question i'm here)

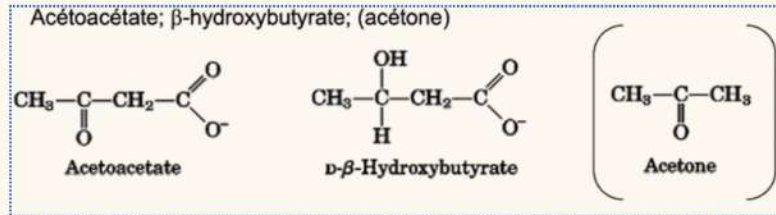
I) Corps cétoniques

A) Introduction

⚡ C'est quoi ? Les **corps cétoniques** (CC) sont des **dérivés lipidiques**, qui peuvent servir d'**apport énergétique** (complémentaire au glucose).

Nous retrouvons **plusieurs** corps cétoniques :

- l'**acétoacétate**
- **D-β-hydroxybutyrate**
- l'**acétone** mais ⚠ il n'est pas un substrat énergétique (=inutilisable par les tissus)



(Presque) tous les tissus peuvent utiliser les corps cétoniques lors de la **cétolyse** (en gros on découpe nos corps cétoniques pour les utiliser afin de nous fournir de l'énergie). Lesquels ? principalement le **cerveau**, les **muscles** (cardiaque et squelettiques), les **reins** et les **intestins**, **MAIS PAS LE FOIE**. (qcm type : "le tissu hépatique réalise la cétolyse" → FAUX)

⚡ Comment et où sont-ils fabriqués ? Les corps cétoniques sont fabriqués par le foie quand il y a beaucoup de lipides à utiliser comme source d'énergie (ex : lors d'un jeûne ou un DBT1). Cette production se fait par la **cétogenèse** dans les **mitochondries du foie**. Le but est de fournir une **source d'énergie alternative** (aux muscles, cerveau...) pour économiser le glucose et donc soulager la néoglucogénèse (qui est coûteuse).

Ne tombez pas dans ce piège !! : La **cétogenèse** (=synthèse des CC) c'est dans le **foie**, mais la **cétolyse** (=dégradation des CC) c'est **jamais dans le foie**.

⚡ Quand fabriquons nous des CC ? 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 (DTB1)**

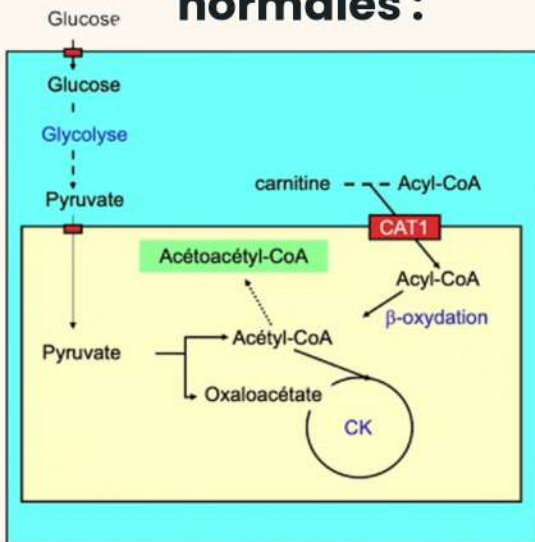
⚡ Quelques caractéristiques des CC :

- Ce sont des composés **hydrosolubles** (même si ce sont des dérivés lipidiques !) qui peuvent être **oxydés**, (lors de la cétolyse). Ils représentent la forme de transport soluble dans l'eau d'**unités acétyles**. (les corps cétoniques = une "version transportable" de l'acétyl-CoA).
- Ils **passent la barrière hémato-encéphalique**, (à l'inverse des AGNE d'où l'importance pour le cerveau qui pourra les utiliser comme substrats énergétiques 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 néoglucogenèse). *Explication : on se rappelle que certains AA peuvent être précurseurs de la NGG. Pour récupérer ces AA on peut détruire des protéines. Ainsi, 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. *Pour in fine produire notre énergie tant désirée.*

D'un point de vue métabolique, ça donne quoi ?

Conditions normales :



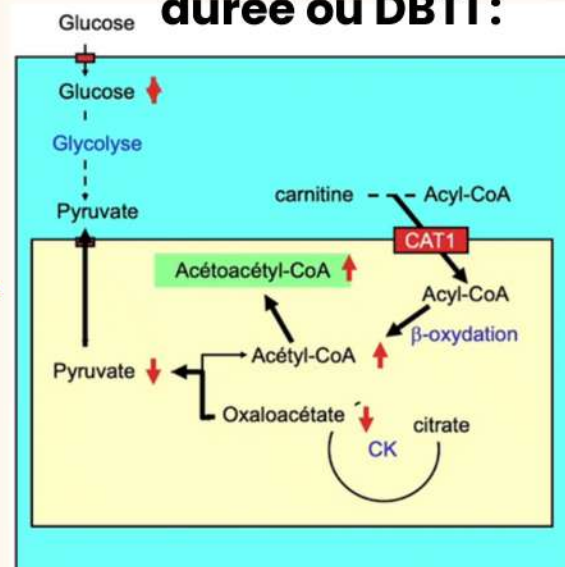
Le **glucose** est transformé en **pyruvate** qui entre dans le **cycle de Kreb** => ATP

Aidez vous des schémas du prof pour comprendre de toute façon je vais essayer de vous sortir mes schémas ou des vidéos :)

Forte lipolyse et β-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 => glucose). Les molécules **d'acétyl-CoA** vont être transformées en **acétoacétyl-CoA** pour faire la **cétogenèse**.

Situation de jeûne : on n'a plus d'énergie, donc **lipolyse** → **β-oxydation** → **cycle de Krebs** => ATP
 Si **jeûne prolongé** : on a trop **d'acétyl-CoA** → **cycle de Krebs** qui n'arrive plus à gérer, donc on se dirige vers la **cétogenèse** (et l'oxaloacétate ira vers la voie de la **néoglucogenèse**)

Jeûne de longue durée ou DBT1 :

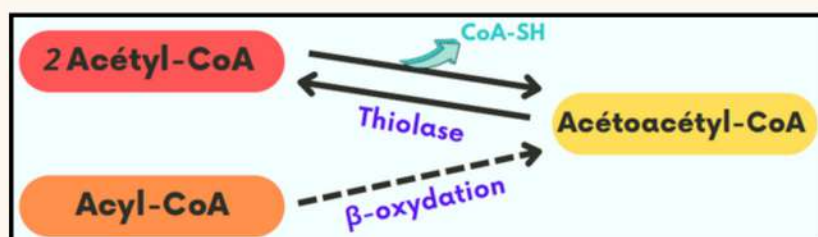


B) Cétogenèse

1. Formation de l'acétoacétyl-CoA

Deux moyens de formation :

- Soit par la **thiolase** qui 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**



- Soit par **l'acétoacétyl-CoA** qui peut également être produit par la **β-oxydation** (Acyl = famille (R-C=O). Acétyl = un membre particulier de cette famille (CH₃-C=O). C'est logique parce que l'acyl est réduit par la β-oxydation et qu'à la fin il ne reste plus que le plus petit c'est à dire l'Acétyl)

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.



Pour les plus curieux, voici le nom complet de l'HMG-CoA : le β -hydroxy- β -methyl-glutaryl-CoA (rassurez vous, ça tombera jamais à l'exam)

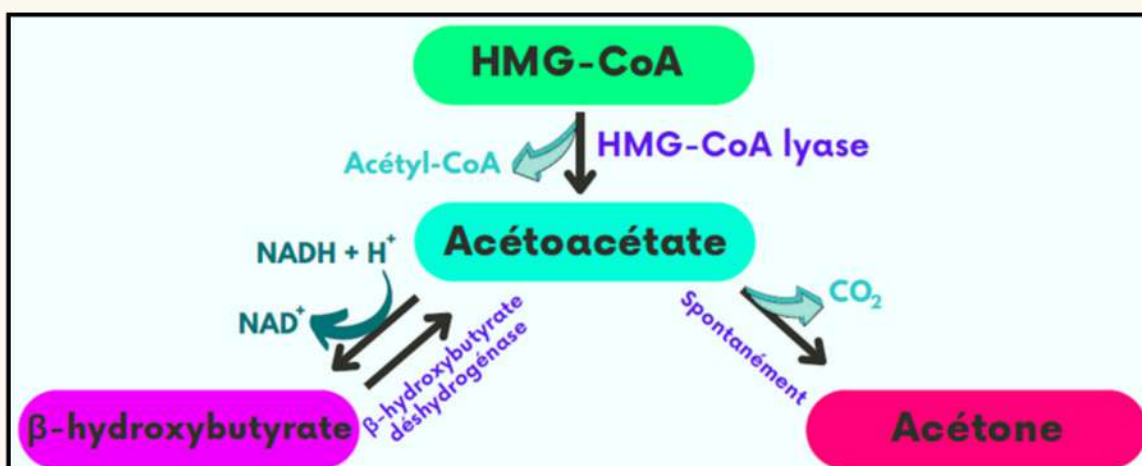
L'HMG-CoA synthase est une enzyme **uniquement** hépatique !! ATTENTION à ça, ça tombe mais c'est logique, on a dit juste avant que la cétogenèse se faisait uniquement dans le foie. L'HMG-CoA permet aussi la synthèse de **cholestérol** ça on le revoit juste après.

3. Formation des corps cétoniques

Dans un premier temps l'HMG-CoA lyase casse l'HMG-CoA en acétoacétate en relarguant un acétyl-CoA (réutilisé

pour former un autre corps cétonique). Ensuite, 2 options lui sont offertes :

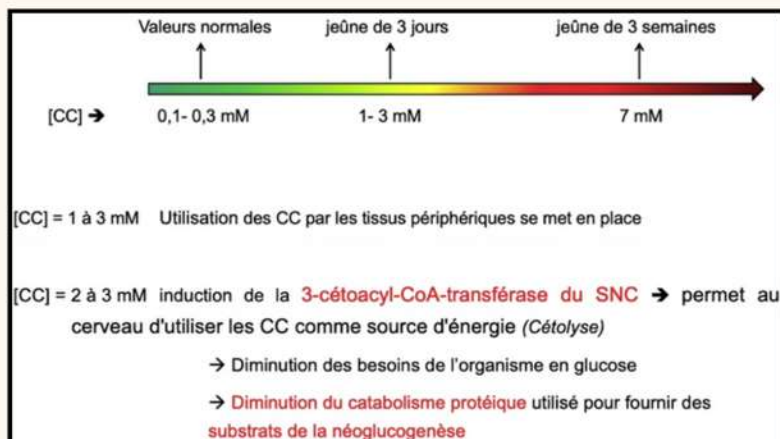
- La β -hydroxybutyrate déshydrogénase réduit l'acétoacétate en β -hydroxybutyrate (on l'appelle aussi 3-hydroxybutyrate) dans une réaction réversible, qui est couplé à l'oxydation d'un $NADH + H$ en NAD . L'équilibre de cette réaction dépend du ratio $NAD/NADH + H$ (Si on a beaucoup de NAD on va faire la réaction dans l'autre sens).
- Ou alors il est décarboxylé (=relargage d'un CO_2) en acétone de façon spontanée (PAS d'enzyme), puis il est relargué par respiration. (on élimine le CO_2 en expirant)



NB : Vous avez remarquez que la première réaction (celle de gauche) est réversible. Ainsi, 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 (lors d'un diabète non contrôlé ou d'un oubli de traitement) on a une lipolyse importante (la répétition est la clé de la réussite 🙌). Donc, cela entraîne une production importante d'acétone qui est évacué par respiration (avec le CO_2), ce qui donne une haleine avec une odeur de pomme. Cette odeur est donc un élément diagnostique du diabétique.

Concentration des corps cétoniques en fonction de la situation :



Au cours de la **cétogenèse**, on observe une **augmentation de la concentration** des corps cétoniques dans le sang (CC sur le schéma du prof) *rassurez vous on ne demande pas de retenir les valeurs.*

Il faut seulement comprendre :

- qu'en situation normale : peu de CC.
- lors d'un 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*). *On a vu dans leur caractéristique qu'ils pouvaient franchir la barrière hémato-céphalique (pas comme les AGNE) donc quand le cerveau a besoin d'énergie en urgence alors on forme des CC (=cétgénèse) et on les casse pour les utiliser (=cétolyse)*

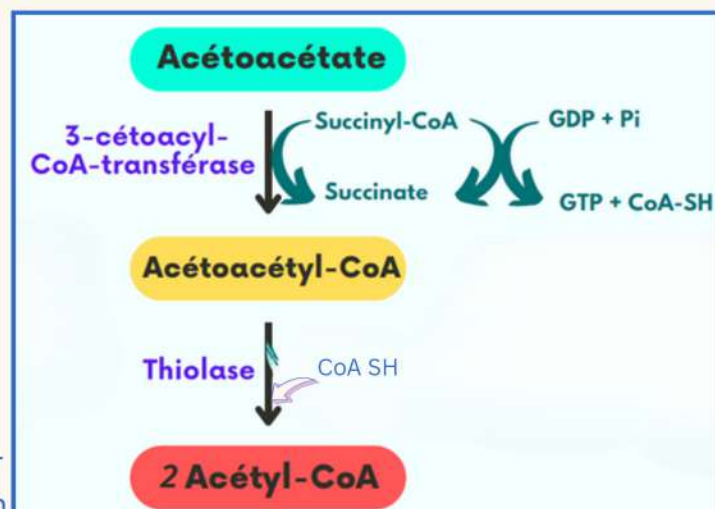
C) Cétolyse

Lorsque le β -hydroxybutyrate 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. *Suivez sur le schéma en dessous ;)* (NB : c'est une étape du cycle de Krebs). Ainsi, la transformation du succinyl-CoA en succinate est catalysée par une enzyme du cycle de Krebs (*succinyl-CoA synthase*)

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



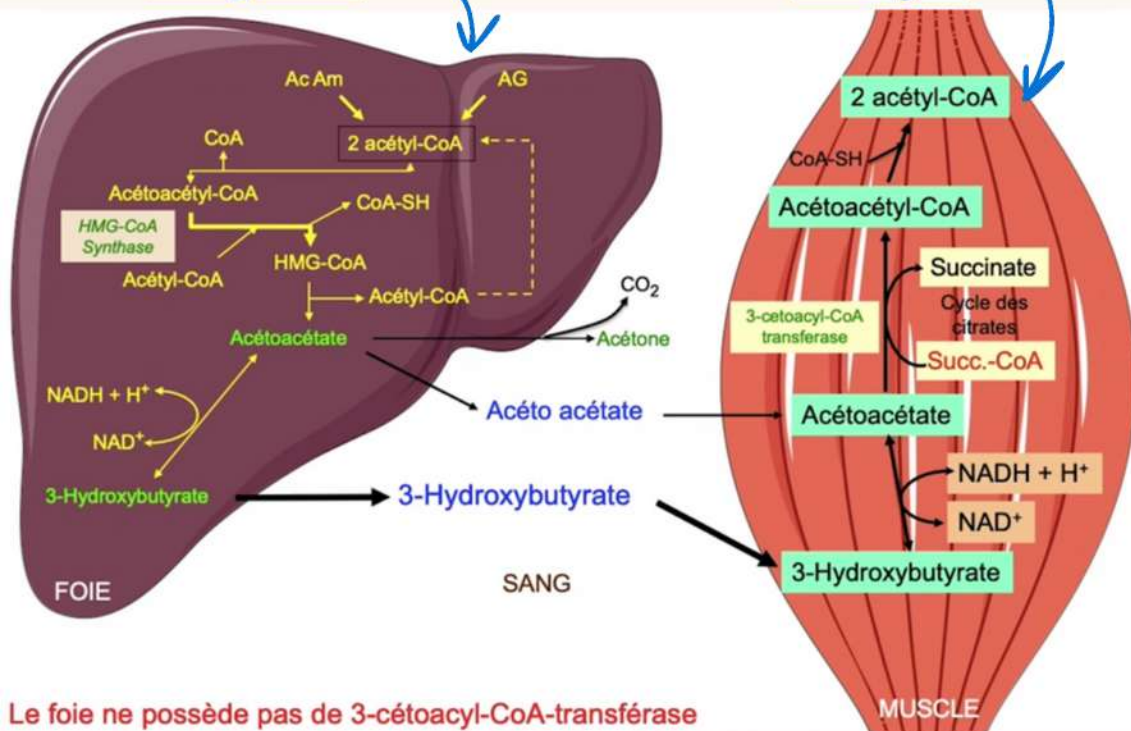
Important à retenir :

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

logique non ? on a dit que le foie ne fait PAS de cétolyse (*mais il est capable de faire la cétogenèse*)

Cétogénèse

Cétolyse



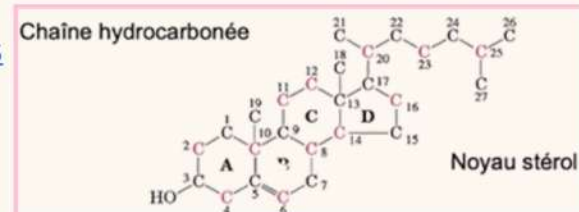
Ces deux schémas recap tout ce qu'on vient de voir. La visualisation c'est +++ Vraiment prenez le temps de comprendre et de suivre chaque réaction

Le foie ne possède pas de 3-cétoacyl-CoA-transférase

II) Cholestérol

Composition et rôle : Rappel de structu lipidique : Le cholestérol est un alcool stéroïde de **27 carbones**, impliqué dans :

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



Devenir du cholestérol synthétisé ?

Une petite partie --> dans les membranes des hépatocytes

Une majeure partie :

- Sous forme de **cholestérol biliaire** (dans les acides biliaires) pour digérer les TG à chaîne (très) longue
- Sous forme **d'ester de cholestérol**, pour le stockage hépatique ou le transport vers les autres tissus via les lipoprotéines (cf cours sur le transport des lipides)

D'où vient le cholestérol ? de l'alimentation et du foie qui joue un **rôle central**.

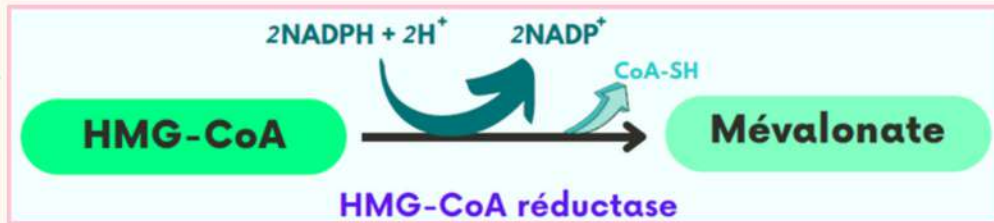
En effet, les sources de cholestérol du foie sont dans :

- 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

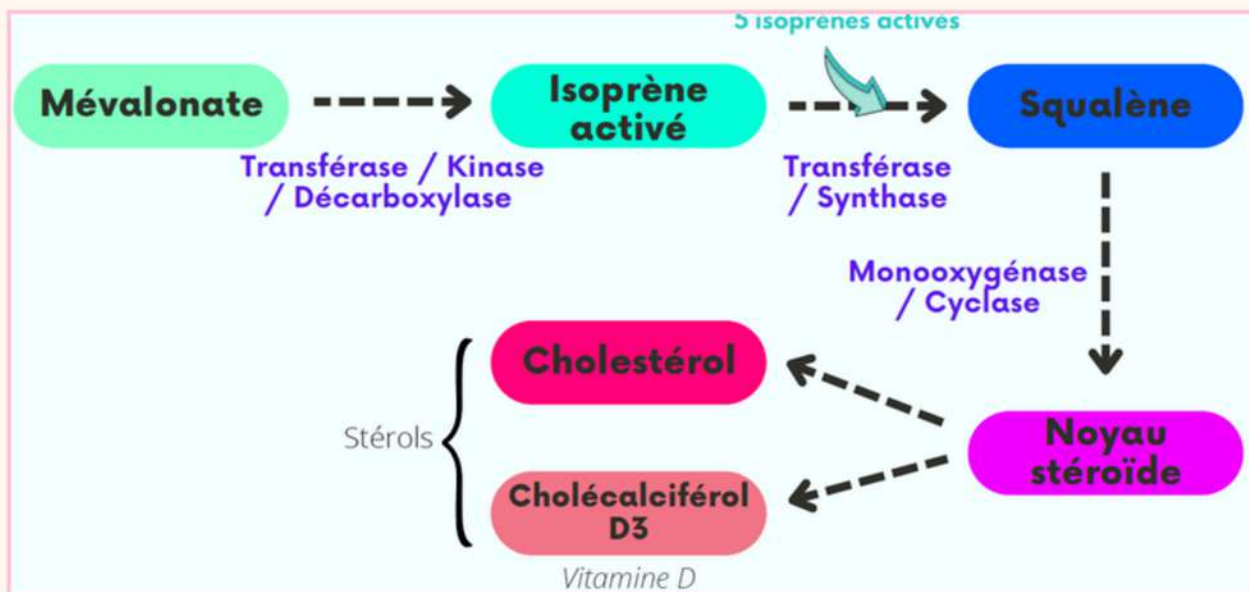
Condensation de 3 acétyl-CoA dans la mitochondrie du foie par des enzymes thiolase, synthase, réductase (on fait comme pour la céto-genèse). On obtient de l'HMG-CoA, il passera dans le cytosol.

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.

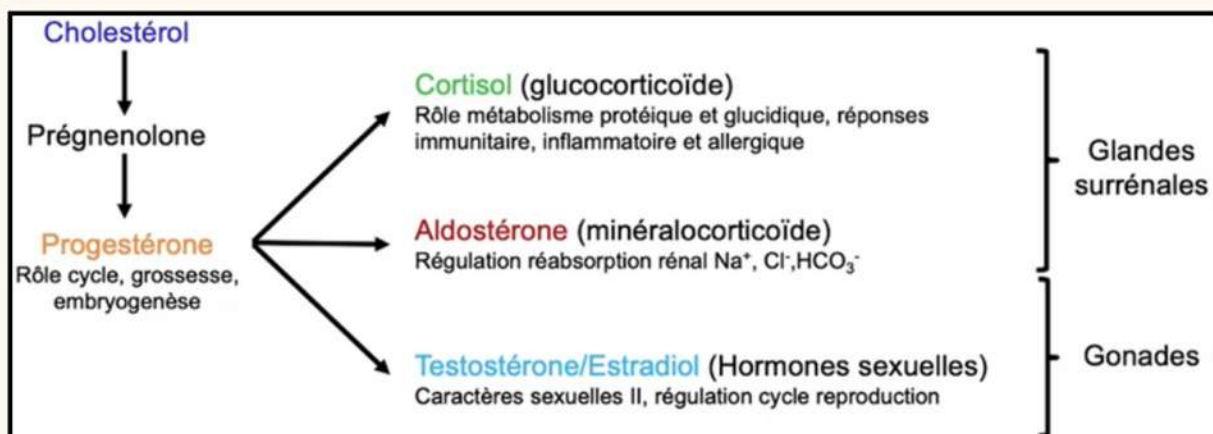
- Le mévalonate est converti en unité isoprène activé dans des réactions catalysées par les enzymes : transférase, kinase et décarboxylase
- 6 unités isopréniques activés vont former un squalène dans des réactions catalysées par transférase et synthase
- Conversion du squalène en 4 anneaux formant le noyau stéroïde (stérol) dans des réactions catalysées par monooxygénase et cyclase
- Il pourra ensuite donner du cholestérol mais aussi du cholécalciférol D3 (vitamine D)



B) Stéroïdogénèse

C'est quoi ? C'est la synthèse des hormones stéroïdiennes.

Le schéma est explicite : le cholestérol est précurseur de la progestérone qui permet d'obtenir des hormones stéroïdiennes (sexuelles, cortico-surréaliennes)



Cétolyse

(tous les tissus sauf le foie)

Cétogénèse

(mitochondries du foie)

Synthèse du cholestérol

(cytosol du foie)

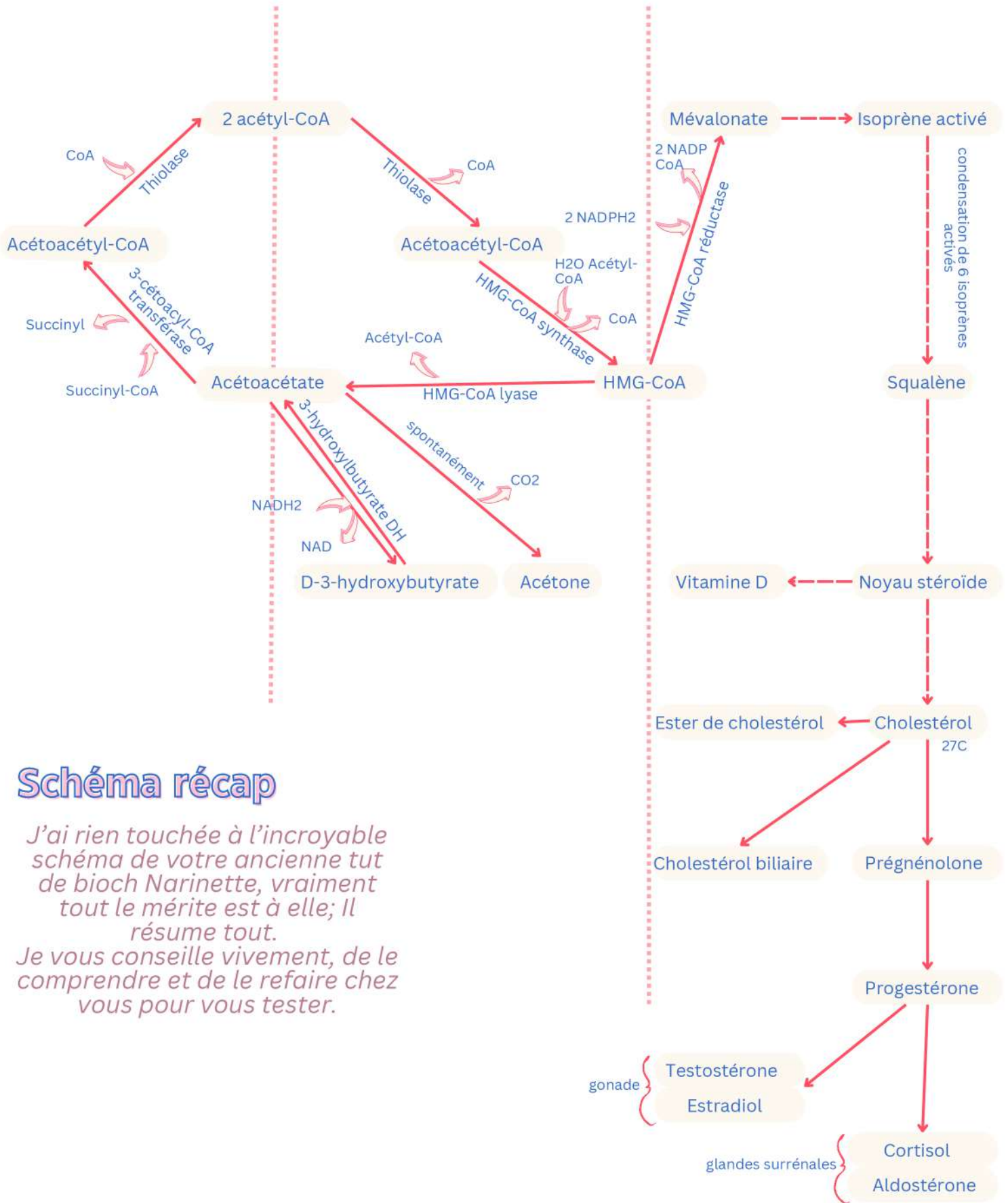


Schéma récap

J'ai rien touchée à l'incroyable schéma de votre ancienne tut de bioch Narinette, vraiment tout le mérite est à elle; Il résume tout. Je vous conseille vivement, de le comprendre et de le refaire chez vous pour vous tester.

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

Correction : ABDE

C'était notre avant dernière fiche de métabo lipidique.

J'espère que la bioch est dans vos cœurs. Le nom des enzymes peut paraître difficile mais une fois qu'on a fini la métabo, on fait des liens enzymes revoyant nos cours et c'est vraiment à ce moment qu'on a le ✨déclat bioch✨ et que tout s'assemble. A partir de là vous allez kiffer et moi mon but c'est ça donc pour toutes questions VOUS M'APPELEZ (ou envoyez un message).

Pour l'examen classant, vous verrez que les profs ne vont pas chercher dans les petits détails, leur but c'est que vous ayez des connaissances de bases et une compréhension général de comment marche le métabolisme.

Allez bon courage ! La team bioch est avec vous ;) On ne lâche rien jusqu'au bout !

Place aux DEDIIIEES

Dédie à mon parrain et ma marraine, mes anciens tuteurs de biophy. Margot et Antoine si vous passez par là, merci d'avoir cru en moi
 Dédie à ma filleule qui a déjà 10ans et grandit bcp trop vite...
 Dédie à mes tut' fillot(e)s, objectif : dead la bioch
 Dédie à mon bébé chat (je vous mets une photo vous allez être jaloux)

Dédi à mes ptites soeurs, comme d'hab (je crois qu'à ce stade vous avez compris à quel point je suis fanne et fière d'elles). La forceuuuuseeee



Vrai ou Faux ?

vous aurez la réponse à la prochaine fiche :

Il existe une maladie génétique où les muscles se transforment... en os ?

