

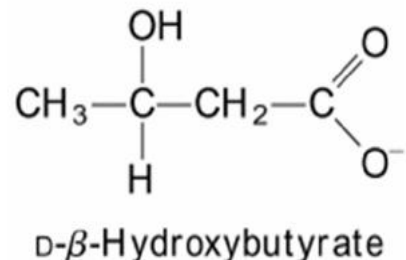
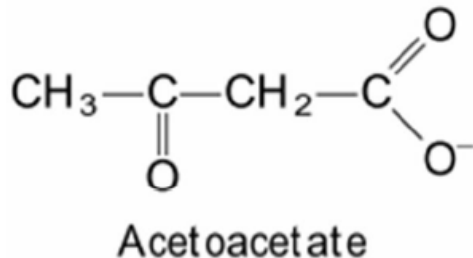
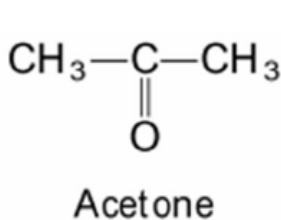
Les corps cétoniques

Rappel :

- Les acides gras sont dégradés par oxydation dans la mitochondrie et sont synthétisés dans le cytosol par une voie différente.
- Le catabolisme des acides gras (AG) est un processus en trois étapes :
 - Oxydation des AG en fragments di-carbonés sous forme d'Acétyl-coA.
 - Oxydation de l'Acétyl-coA en CO₂ par l'intermédiaire du cycle de Krebs.
 - Transfert des électrons à partir de transporteurs d'électrons réduits vers la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Le catabolisme des AG se fait dans toutes les cellules sauf GR et cerveau.
- L'acétyl-coA formé dans les mitochondries hépatiques suite à l'oxydation des AG peut soit s'engager dans le cycle de l'acide citrique pour une oxydation plus poussée de ces AG en CO₂ et H₂O, ou bien dans certaines conditions (jeûne prolongé, diabète sucré non équilibré) se transformer en d'autres substances dites "corps cétoniques "

Définition des corps cétoniques (CC):

- Petites molécules hydrosolubles, très diffusibles dans le sang et les tissus périphériques.
- Ils sont dits " équivalents hydrosolubles d'AG "
- sont synthétisés seulement dans le foie et utilisés comme source d'énergie dans les autres tissus.
- On distingue 3 types de CC :



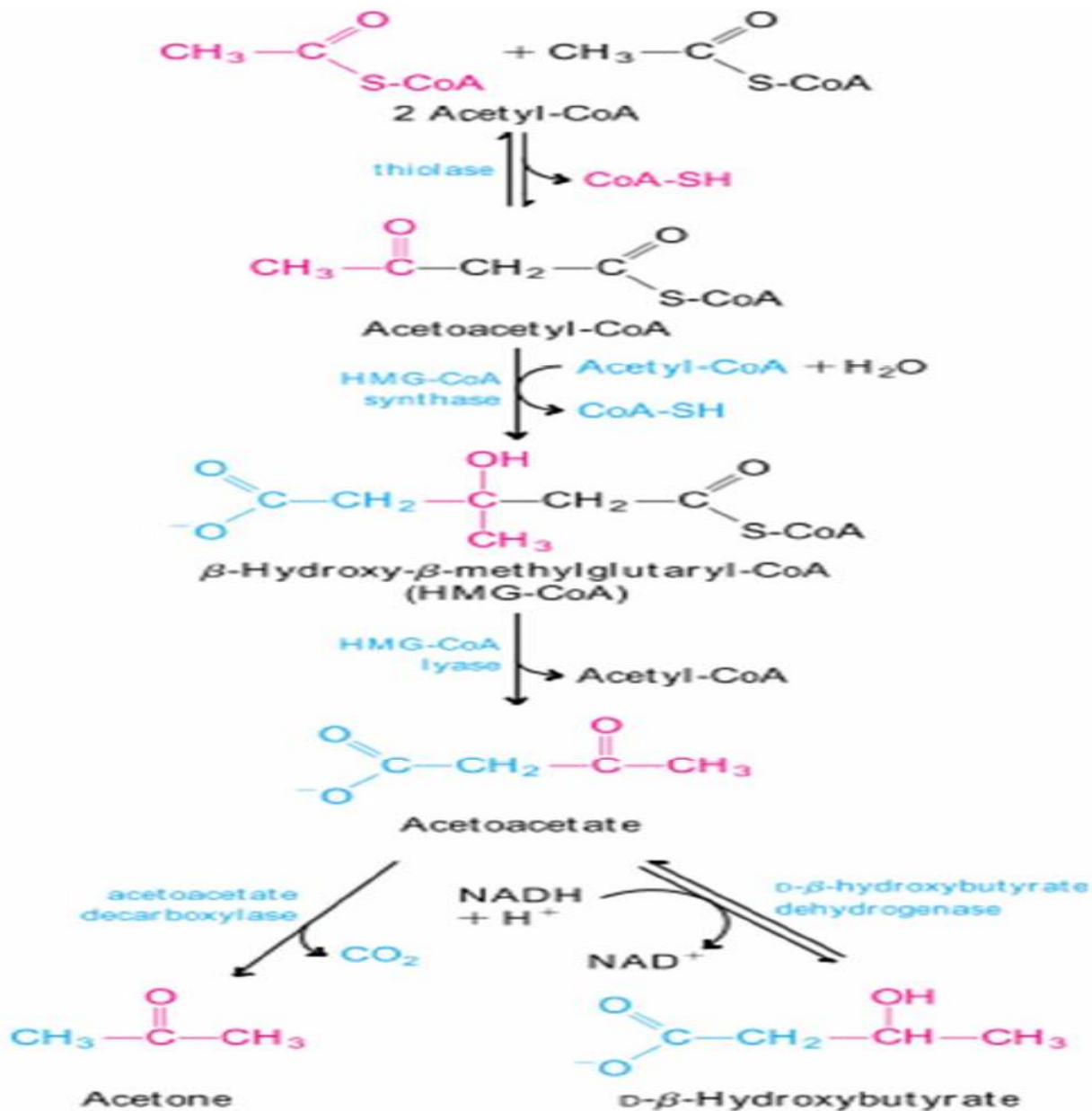
- L'élément déterminant de la voie prise par l'acétyl-coA dans les mitochondries hépatiques : **disponibilité en oxaloacétate**
- l'Oxaloacétate contrôle l'entrée de l'acétyl-coA dans le CK
- Au cours du jeûne prolongé et du diabète sucré non équilibré, la réserve hépatique d'oxaloacétate est épuisée par la NGG (la NGG s'opère dans le foie dont le but est de produire le glucose pour les tissus gluco-dépendants : (GR , cerveau)
- Cet acétyl-CoA est alors le substrat de la cétogénèse, qui le transforme en acétoacétate, β-hydroxybutyrate ou acétone.
- Ces trois produits sont sécrétés dans le plasma (corps cétoniques), puis excrétés par les reins (acides) ou par les poumons (acétone). Ils peuvent aussi servir de substrats énergétiques pour d'autres organes où le cycle de KREBS est actif (cerveau, cœur, rein, muscle).

I- La cétogénèse = synthèse des corps cétoniques:

- dans le foie
- précurseurs : AG et AA cétoformateurs.

1- Synthèse des corps cétoniques à partir d'AG:

- Toutes les enzymes catalysant cette voie sont mitochondriales



1. La première enzyme de la cétogénèse est une β -céthiolase ; La réaction des β -céthiolases étant réversible, l'enzyme réassocie deux acétyl-CoA pour reconstituer le plus simple des β -cétoacyl-CoA, l'acétoacétyl-coenzyme A ; Cette réaction libère une molécule de coenzyme A libre.
2. L'HMG-CoA synthase: Son produit est le β -hydroxy- β -méthyl glutaryl-coenzyme A (en abrégé HMG-CoA). Ensuite le coenzyme A est libéré par hydrolyse.
3. L'HMG-CoA est coupé par une HMG-CoA lyase de la matrice mitochondriale.

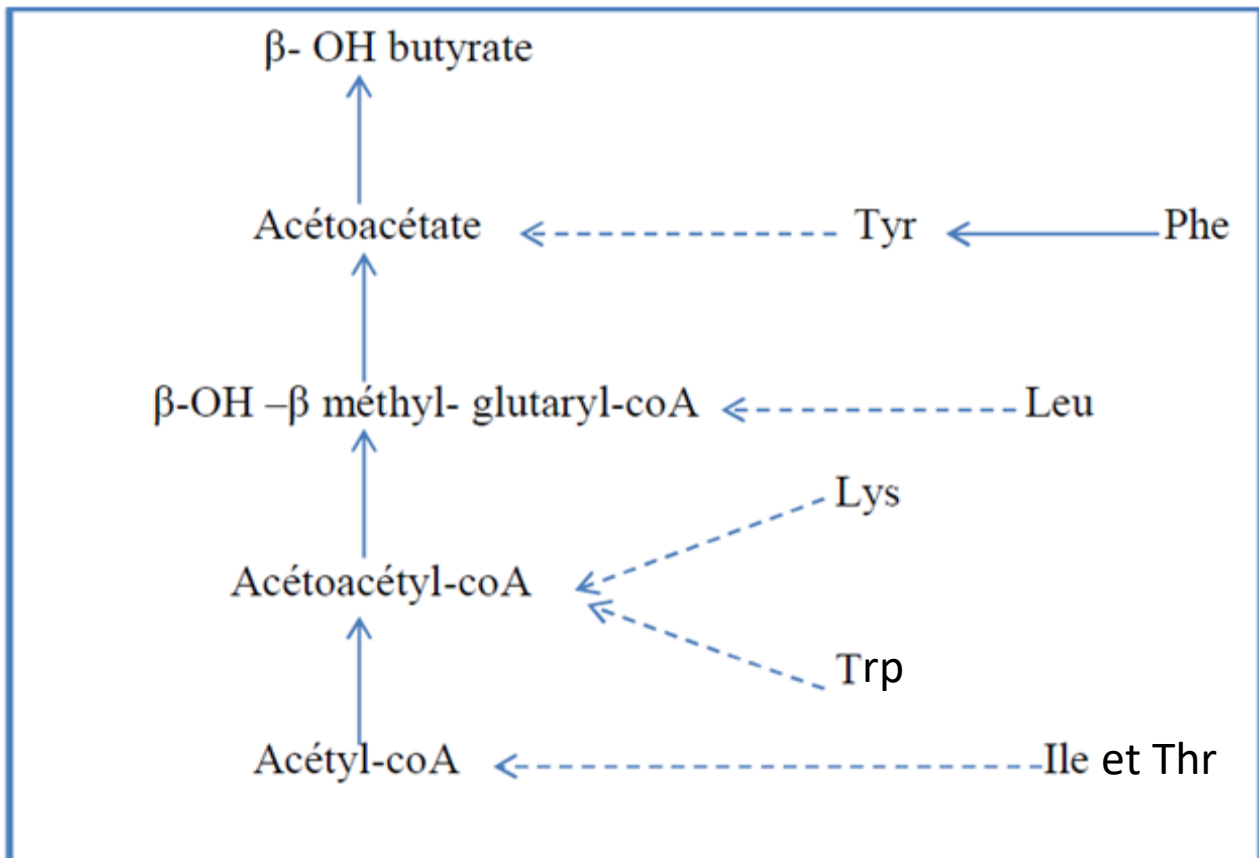
L'enzyme soustrait une molécule d'acétyl-CoA de l'HMG-CoA, en produisant l'acétoacétate, qui est un acide β -cétonique à 4 Carbones, le premier des corps cétoniques.

4. l'acétoacétate se décarboxyle facilement. Néanmoins, il existe une acétoacétate décarboxylase pour catalyser cette réaction. ce qui aboutit à l'acétone.
 - Cette réaction de décarboxylation est irréversible.
- La β -hydroxybutyrate déshydrogénase est une déshydrogénase à NAD de la mitochondrie.

REMARQUE:

- La décarboxylation de l'acétoacétate en acétone peut se faire spontanément
- L'acétone est volatile et donne une odeur caractéristique à l'haleine
- Le β - OH butyrate est le principal CC sanguin

2- synthèse des corps cétoniques à partir d'AA céto-formateurs:



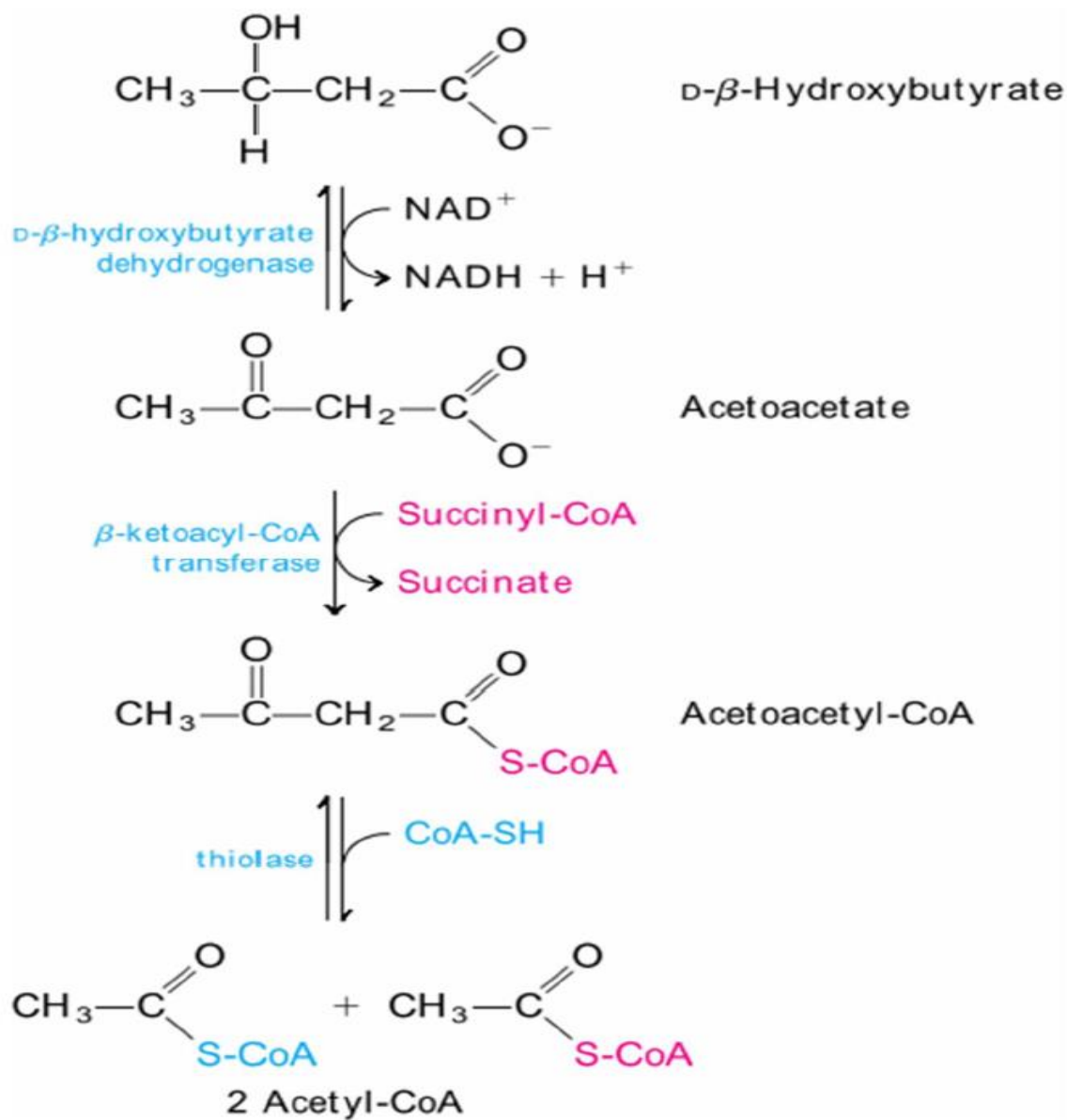
II- la cétolysse (Utilisation des corps cétoniques):

- Les CC diffusent dans le sang vers les tissus périphériques qui les catabolisent dans les mitochondries (cœur, muscle, cerveau , rein..)
- **Le foie et les GR n'oxydent pas les corps cétoniques**

→GR : pas de mitochondries

→Foie : pas d'enzymes dégradant les corps cétoniques

- Le cœur et les muscles squelettiques sont capables d'une oxydation efficace des CC
- Après plusieurs jours de jeûne, le cerveau est capable aussi d'utiliser les CC comme source d'énergie (dans un jeûne prolongé , 75% de l'énergie nécessaire au cerveau est apportée par l'acétoacétate)



- L'activation de l'acétoacétate en acétoacétylcoA peut se faire aussi en présence de coA et d'ATP par l'acétoacétyl-coA synthétase (= thiokinase acétoacétique)
- Ces deux activités enzymatiques (β-cétoacyl-coA transférase et l'acétoacétylcoA -synthétase) sont absentes dans les mitochondries hépatiques.

La régulation de la cétogenèse:

- La cétogenèse est dépendante de la disponibilité mitochondriale en :
 - oxaloacétate
 - Acétyl-coA

1- l'oxaloacétate:

- * Au cours du jeûne ou du diabète sucré , on a :
- * Diminution de l'oxaloacétate d'origine glucidique → diminution de l'entrée de l'acétyl-coA dans le CK
- * L'oxaloacétate issu du pyruvate, provenant des substrats de la NGG est entièrement dirigé vers la NGG → l'acétyl-coA issu de la β-oxydation est dirigé vers la synthèse des CC.

2- l'acétyl-coA:

Le défaut d'insuline (primaire dans le diabète sucré, ou lors du jeûne secondaire à la privation glucidique) et l'augmentation de la sécrétion du glucagon (lors du jeûne) accélère la lipolyse dans les tissus adipeux.

Les AG libérés sont captés par:

- Les tissus consommateurs ; en tant que substrats énergétiques.
- le foie en tant que précurseurs de corps cétoniques.
- Par conséquence, l'entrée des acyl-coA dans les mitochondries est accélérée, où ils sont β -oxydé en acétyl-coA;
- Par ailleurs, le foie contient une quantité limitée de co-enzyme A, dont la plus grande partie est fixée dans l'acétyl-coA → la β - oxydation est donc ralentie par perte de coA.
- La production et l'exportation de CC libèrent le co-enzymeA, permettant ainsi une oxydation continue des AG.

Pathologie :

- Le jeûne sévère ou le diabète non traité conduit à une surproduction de CC.
- Les CC dans le sang et les urines de diabétiques non traités peuvent atteindre des concentrations extrêmement élevées provoquant une acidose dite acidocétose.

Conclusion :

- La production et le transport des corps cétoniques à partir du foie vers les tissus périphériques, permettent une oxydation continue des acides gras dans le foie, quand l'acétyl-coA n'est pas oxydé dans le CK.
- Une surproduction de CC peut se produire dans des conditions de jeûne prolongé sévère ou de diabète non contrôlé, qui nécessite une surveillance du taux sanguin et urinaire des CC pour éviter les risques d'acidocétose.