Biochimie - Lipides

La cétogenèse.

1) Généralités :

 la β-oxydation des acides gras produit une grande quantité d’acétyl-CoA (par exemple : le palmitate donne 8 acétyl-CoA).

 Pour être oxydés, ces acétyl-CoA sont normalement pris en charge par une voie métabolique complexe : Le cycle de Krebs.

 L’incorporation des acétyl-CoA dans le cycle de Krebs nécessite la présence en concentration suffisante d’un composé à 4 carbones : l’oxaloacétate.

 La synthèse d’oxaloacétate s’effectue à partir du glucose et est donc bloquée pendant le jeun. Dans cette situation, on a au contraire la formation du glucose à partir de l’oxaloacétate (néoglucogenèse) au niveau du foie.

 Dans ces circonstances l’utilisation(…) la β-oxydation elle-même est bloquée, car les CoA libres nécessaires à son bon déroulement ne sont plus libérés par le cycle de Krebs.

 Il existe une voie métabolique de dérivation qui permet l’exportation des acétyl-CoA vers d’autres cellules où le cycle de Krebs sera capable de les oxyder : La cétogenèse. Elle permet également de libérer des molécules de CoA libres qui vont être utilisés pour continuer la β-oxydation.

Acide gras.

β-oxydation.

Acétyl-CoA.

Oxaloacétate.

Glucose.

Glycolyse.

CO2.

CoA-SH.

Situation après un repas.

Acide gras.

β-oxydation.

Acétyl-CoA.

Oxaloacétate.

Glucose.

Néoglucogenèse.

CO2.

CoA-SH.

Situation après un jeun.

Cétogenèse.

CoA-SH.

2) Formation des corps cétoniques :

 O

 ⎪⎪

H3C–C–S-CoA.

Acétyl-CoA.

 O

 ⎪⎪

H3C–C–S-CoA.

Acétyl-CoA.

CoA-SH.

3-cétothiolase.

Clivage et synthèse.

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–S-CoA.

Acétoacétyl-CoA.

**+** CoA-SH

 O

 ⎪⎪

H3C–C–S-CoA.

Acétyl-CoA.

H2O.

 O OH O

 ⎪⎪ ⎪ ⎪⎪

O––C–H2C–C–CH2–C–S-CoA.

 ⎪

 CH3

3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA.

(HMG-CoA).

HMG-CoA synthase.

Enzyme de clivage

(HMG-CoA lyase).

Acétyl-CoA.

O

⎪⎪

H3C–C–CH3.

Acétone.

 O

 ⎪⎪

H3C–C–S-CoA.

Décarboxylation spontanée.

CO2.

Acétoacétate décarboxylase.

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

O––C–CH2–C

 ⎪

 CH3

Acétoacétate.

La 3-cétothiolase est identique à l’enzyme de la β-oxydation, que nous avons vu précédemment. Cette réaction est parfaitement réversible et peut fonctionner dans le sens de la cétogenèse ou de la β-oxydation.

L’HMG-CoA synthase est une enzyme mitochondriale commune à la voie de biosynthèse du cholestérol.

L’équilibre thermodynamique est favorable à la formation d’HMG-CoA. Du fait du clivage de la liaison thio-éther de l’acétyl-CoA riche en énergie.

La décarboxylation en acétone constitue une perte énergétique pour l’organisme car l’acétone est très difficilement métabolisable.

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

O––C–CH2–C

 ⎪

 CH3

Acétoacétate.

NADH, H+.

NAD +.

Hydroxybutyrate déshydrogénase.

 OH O

 ⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–O–

 ⎪

 H

β-hydroxybutyrate

Bilan biochimique :

 2 acétyl-CoA → acétoacétyl-CoA + CoA-SH.

 Acétyl-CoA + acétoacétyl-CoA → HMG-CoA + CoA-SH.

 HGM-CoA → Acétoacétate + acétyl-CoA.

 Acétoacétate + NADH, H+ → β-hydroxybutyrate + NAD+.

 2 acétyl-CoA + NADH, H+ → β-OH-butyrate + NAD+ + 2 CoA-SH.

Bilan de l’oxydation du palmitate :

 Activation en palmityl-CoA -2.

 7 ″tours″ de β-oxydation 35

 8 acétyl-CoA 96.

 Total 129 ATP.

Bilan de l’oxydation du palmitate combinée à la cétogenèse :

 Activation en palmityl-CoA -2.

 7 ″tours″ de β-oxydation 35.

bilan énergétique de la cétogenèse (4 β-OH-butyrate x 2 acétyl-CoA) :

 4 NADH, H+ consommés (x3 ATP) -12.

 Total 21 ATP.

 La cétogenèse en elle-même ne consomme que peu d’énergie. Cependant, au niveau du foie, l’oxydation des acides gras, combinée à la cétogenèse produit beaucoup moins d’ATP que l’oxydation complète via le cycle de Krebs.

 Cette oxydation incomplète permet néanmoins la libération de CoA libre, nécessaire à la poursuite de la β-oxydation et à la formation d’équivalents réducteurs (FAD, NAD+)

Métabolisme des corps cétoniques au niveau sanguin :

 L’acétone est une molécule volatile qui peut être éliminer au niveau pulmonaire. L’acétoacétate et le β-hydroxybutyrate sont des acides organiques qui peuvent être éliminer au niveau rénal.

 L’oxydation des corps cétoniques est dans possible dans les tissus extra-hépatiques grâce à la présence de 2 enzymes (absentes du foie).

 Dans premier temps, les corps cétoniques sont réactivés en acétoacétyl-CoA.

3) Oxydation des corps cétoniques :

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–O–

**Acétoacétate.**

ATP + CoA-SH.

AMP + PPi

Acétoacétyl-CoA synthase.

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–S-CoA.

**Acétoacétyl-CoA.**

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

O––C–CH2–CH2–C–S-CoA.

**Succinyl-CoA.**

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–O–

**Acétoacétate.**

CoA-transférase.

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–S-CoA.

**Acétoacétyl-CoA.**

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

O––C–CH2–CH2–C–O–.

**Succinate.**

**ATP + CoA-SH.**

**ADP + Pi.**

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

O––C–CH2–CH2–C–S-CoA.

**Succinyl-CoA.**

Succinate thiokinase.

**-2 ATP.**

 La succinate thiokinase est également une enzyme impliquée dans le cycle de l’acide citrique.

 La réaction catalysée par l’enzyme est réversible, elle permet aussi bien la fixation de l’ATP que la réactivation du succinate en succinyl-CoA.

**-1 ATP.**

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–S-CoA.

**Acétoacétyl-CoA.**

CoA-SH.

β-cétothiolase.

 O

 ⎪⎪

H3C–C–S-CoA.

**Acétyl-CoA.**

 O

 ⎪⎪

H3C–C–S-CoA.

**Acétyl-CoA.**

 Voie majeure.

 Voie mineure.

 OH O

 ⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–O–

 ⎪

 H

**β-OH-butyrate**

NAD+.

NADH, H+.

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–O–

**Acétoacétate.**

ATP + CoA-SH.

AMP + PPi

β-OH-butyryl-CoA synthétase.

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–S-CoA.

**Acétoacétyl-CoA.**

 OH O

 ⎪ ⎪⎪

H3C–C–CH2–C–S-CoA.

 ⎪

 H

**β-OH-butyryl-CoA.**

AMP + PPi

ATP + CoA-SH.

Bilan de l’oxydation du β-hydroxy-butyrate :

 1- transformation en acétoacétate : 1 NADH, H+ formé 3.

 2- activation en acétoacétyl-CoA -2 (ou -1)[[1]](#footnote-1).

 3- oxydation de l’acétoacétyl-CoA : 2acétyl-CoA 24.

 Total 25 ATP (ou 26).

Bilan de l’oxydation du palmitate combinée à la cétogenèse :

 Activation en palmityl-CoA : -2.

 7 ″tours″ de β-oxydation : 35.

*bilan énergétique de la cétogenèse :*

4 NADH, H+ consommés : -12.

 4 β-hydroxybutyrate oxydé (4 x 25 ou 26) 100 (ou 104).

 Total : 121 ATP (ou 125).

Métabolisme général des corps cétoniques :

**Tissus adipeux.**

Acides gras libres.

Acyl-CoA.

 ↓

Acétyl-CoA → corps.

cétoniques.

**Foie.**

Corps cétoniques.

**Poumons**.

(acétone)

**Urines.**

Corps cétoniques

↓

acétyl-CoA.

↓

cycle de Krebs.

↓

CO2.

**Cœur.**

4) régulation :

**Tissus adipeux.**

**Foie.**

 Triglycérides.

Lipolyse. **1**.

Acides gras libres.

Acyl-CoA.

Estérification.

Triglycérides.

β-oxydation. **2**

Acétyl-CoA.

Cycle de Krebs.

CO2.

Corps cétonique.

**Sang.**

Cétogenèse

 **3**

 1 : contrôle de la lipolyse au niveau des tissus adipeux :

Les acides gras libres, issus de l’hydrolyse des triglycérides au niveau des tissus adipeux, sont les précurseurs directs des corps cétoniques formés au niveau hépatique.

Les facteurs régulant la lipolyse (notamment l’insuline) sont donc importants pour le contrôle de la cétogenèse.

2 : orientation vers l’estérification ou la β-oxydation :

 la carnitine palmitoyl-transférase I est l’enzyme limitante qui oriente les acides gras vers la β-oxydation.

 Elle est inhibée par le malonyl-CoA, premier intermédiaire dans la voie de biosynthèse des acides gras. La concentration en malonyl-CoA augmente après un repas et diminue au cours du jeun (régulation de l’acétyl-CoA carboxylase).

3 : partage entre le cycle de Krebs et la cétogenèse :

 l’entrée des acétyl-CoA dans le cycle de Krebs dépend de la concentration en oxaloacétate. Cette concentration est augmentée après un repas (glycolyse) et fortement diminuée au cours du jeun (oxaloacétate utilisé pour la néoglucogenèse).

Cétogenèse et insuline :

 -l’insuline inhibe la lipase hormono-sensible au niveau du tissu adipeux.

 -l’insuline active l’acétyl-CoA carboxylase ; le produit de cette réaction : le malonyl-CoA inhibe la carnitine palmitoyl-transférase (inhibition de l’entrée des acides gras dans la mitochondrie).

 -l’insuline inhibe la néoglucogenèse et favorise donc la formation d’oxaloacétate.

 -une carence en insuline va activer la lipolyse, activer la β-oxydation, et inhiber l’entrée des acétyl-CoA dans le cycle de Krebs.

 Lors du diabète de type I (insulinodépendance), cette augmentation anormale de la cétogenèse peut conduire au coma acido-cétosique.

 Les corps cétoniques sont des acides organiques qui deviennent toxiques à une concentration excessive (décompensation du pH).

1. *Suivant que l’activation de l’acétoacétate se fasse par l’acétoacétyl-CoA synthase (-2 ATP) ou grâce au succinyl-CoA (-1 ATP).voir début page 4.* [↑](#footnote-ref-1)