

# 13 CETOGENESE

## I. INTRODUCTION

## II. SYNTHÈSE

1. Les différentes étapes
2. Les substrats
  - a) Métabolisme des AG (75 à 80%)
  - b) Le métabolisme des acides aminés (15 à 20% au max)
  - c) Métabolisme du pyruvate
3. Bilan énergétique

## III. REGULATION DE LA CETOGENESE

1. Régulation extra hépatique
2. Régulation hépatique
  - a) Premier carrefour de régulation
  - b) Deuxième carrefour de régulation

## IV. CETOGENESE ET ETAT NUTRITIONNEL

1. À l'état nourri
2. À jeun

## V. CONCLUSION

## INTRODUCTION

La cétogénèse est une voie métabolique mise en œuvre dans des conditions nutritionnelles et hormonales particulières grâce à laquelle l'énergie des acides gras peut être transporté du foie vers certains tissus (notamment le cerveau). D'autres tissus utilisent les corps cétoniques comme source d'énergie secondaire comme le cœur, le cortex rénal le muscle squelettique.

### Le terme corps cétonique regroupe 3 molécules :

- acétoacétate :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-COOH}$  (++)
- 3hydroxybutyrate :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-COOH}$  (+++)
- acétone :  $\text{CH}_3\text{CO-CH}_3$  (+)

L'acétone n'apparaît que dans des conditions de déséquilibre nutritionnel ou pathologique.

Les corps cétoniques sont solubles dans l'eau, diffusent facilement à travers la membrane des capillaires. L'acétoacétate et le 3hydroxybutyrate sont des acides faibles et sont presque entièrement ionisés au pH de l'organisme.

L'acétoacétate et le 3hydroxybutyrate ont une synthèse exclusivement hépatique.

L'acétone est générée spontanément par décarboxylation de l'acétoacétate.

Les corps cétoniques sont filtrés au niveau du glomérule mais largement réabsorbés au niveau tubulaire.

# 1 SYNTHÈSE

## 1.1 Les différentes étapes

Elle a lieu dans les mitochondries des hépatocytes (surtout périveineux).  
Le précurseur est l'AcétylCoA et l'HMGCoAsynthase mitochondriale est l'enzyme clé de cette synthèse.

**Remarque** : l'HMGCoAsynthase mitochondriale est différente de l'enzyme cytoplasmique impliquée dans le métabolisme du cholestérol. C'est l'enzyme clé de la synthèse des corps cétoniques, elle est très finement régulée et catalyse une réaction réversible. Elle n'est présente que dans le foie et en fait donc l'organe de synthèse privilégié des corps cétoniques.

## 1.2 Les substrats

La production de corps cétoniques se fait à partir de l'acétylCoA. L'acétylCoA peut provenir du catabolisme des glucides, des lipides, des protéides, mais seuls ces 2 derniers sont potentiellement cétoformateurs.

### 1.2.1 Le métabolisme des AG +++ (75 à 80%)

La  $\beta$ -oxydation mitochondriale des AG est la source principale d'Acétyl-CoA au niveau hépatique. Les AG qui parviennent au foie proviennent de l'hydrolyse des TG stockés dans le tissu adipeux et les lipoPN.

### 1.2.2. Le métabolisme des acides aminés (15à20%)

Cela concerne uniquement certains acides aminés :

- les acides aminés cétogénés : leucéine et isoleucine.

### 1.2.3 Métabolisme du pyruvate

Via la pyruvate deshydrogénase ( décarboxylation oxydative ) qui donne de l'acétylCoA mais cette voie est inhibée par la production importante d'Acétyl CoA issue de la dégradation des AG. Le pyruvate s'oriente donc préférentiellement vers la néoglucogénèse.

## 1.3 Bilan énergétique

La cétogénèse ne consomme pas d'ATP, mais utilise le NADH,H<sup>+</sup> apporté par la  $\beta$ oxydation.  
La cétolyse produit par contre de nombreux ATP par l'intermédiaire des acétylCoA produits (entrée dans le cycle de Krebs)

## 2 REGULATION DE LA CETOGENESE

### 2.2 Régulation extra hépatique

Le foie doit disposer d'une quantité suffisante de substrats précurseurs (AG).

La cétogenèse dépend donc de l'équilibre entre synthèse et hydrolyse des triglycérides dans le tissu adipeux.

- ⇒ Les catécholamines, le glucagon, le cortisol stimulent la lipolyse adipocytaire.
- ⇒ L'insuline est un facteur anticétogénique par effet antilipolytique direct et effet lipogénique.

Les corps cétoniques eux-mêmes peuvent freiner leur synthèse car ils stimulent la synthèse d'insuline et s'opposent à la libération des acides gras par le tissu adipeux.

### 2.3 Régulation hépatique

#### 2.3.1 Premier carrefour de régulation

**Il s'agit de la répartition des acides gras entre 2 voies d'utilisation hépatique :**

- estérification et incorporation dans les lipoprotéines
- oxydation mitochondriale

**La régulation a lieu sur l'ACT1 (acylcarnitine transférase 1) :**

- **Régulation transcriptionnelle de l'ACT1 :**

Le glucagon provoque une augmentation d'AMPc qui induit la transcription de l'ACT1

Les acides gras à longue chaîne induisent également sa transcription.

L'insuline réprime la transcription de l'ACT1

- **Régulation allostérique de l'ACT1 par le malonylCoA :**

Le malonylCoA inhibe l'ACT1 ce qui s'oppose au transfert mitochondrial des acides gras.

La quantité de malonylCoA dépend de l'activité de l'acetylCoAcarboxylase elle-même régulée par le taux d'insuline, de glucagon, d'acides gras et de citrate.

Lors d'une augmentation de glucagon le malonylCoA diminue ce qui lève l'inhibition sur l'ACT1.

Lors d'une augmentation d'insuline (glucose élevé) il y a une augmentation de malonylCoA ce qui inhibe l'ACT1.

- **Il existe une sensibilisation de l'ACT1 à son inhibiteur :**

À l'état nourri, l'ACT1 est très sensible au malonylCoA

À jeun l'ACT1 est peu sensible au malonylCoA

Cette sensibilisation permet une amplification de la réponse de la réponse aux modulateurs

#### 2.3.2 2<sup>ème</sup> carrefour de régulation : l'HMGCoA synthétase

l'acétylCoA peut se diriger soit vers le cycle de Krebs soit vers la synthèse des corps cétonique.

- L'acetoacetylthiolase et l'HMGCoA synthase sont inhibées par l'acétoacetylCoA dont la concentration dépend du taux de NADH,H<sup>+</sup> dans la mitochondrie. Si il y a une augmentation de NADH,H<sup>+</sup> il y a une diminution d'acetoacetylCoA ce qui favorise la cétogenèse
- L'HMGCoA synthétase est régulée de manière transcriptionnelle :  
Le glucagon augmente l'AMPc intracellulaire ce qui induit la transcription.  
Les acides gras à longue chaîne induisent également la transcription.  
L'insuline réprime la transcription.

- Le succinylCoA provoque une succinylation de l'HMGC<sub>o</sub>A synthase ce qui induit son inhibition
- Si les substrats pour la gluconéogénèse sont présents en quantité importante, il y a une augmentation de pyruvate et d'oxaloacétate ce qui favorise la gluconéogénèse au dépend de la cétogénèse. L'excès d'oxaloacétate permet à l'acetylCoA de rentrer dans le cycle de Krebs.
- Les corps cétoniques freinent la protéolyse musculaire et contrôlent donc indirectement la production de glucose.
- Dans certaines circonstances, il peut y avoir une surproduction de corps cétonique (notamment dans le cas de jeun prolongé, de diabète non contrôlé). Dans ces cas les oxaloacétates sont détournés ce qui provoque une déplétion des intermédiaires du cycle de Krebs et une augmentation de la cétogénèse dans laquelle s'engagent les acetylCoA. Les corps cétoniques dépassent alors la capacité de cétolyse des tissus ce qui provoque une acidose avec trou anionique.

### 3 CETOGENESE ET ETAT NUTRITIONNEL

#### 3.3 À l'état nourri

##### Le rapport insuline/glucagon est augmenté ce qui provoque :

- la répression de la transcription de l'ACT1 et sa sensibilisation à son inhibiteur le malonylCoA
- une augmentation de la production de malonylCoA
- une inhibition de la lipase hormonosensible ce qui baisse la quantité d'acides gras libres
- une répression de la transcription de l'HMGC<sub>o</sub>A synthase
- une inhibition par succinylation de l'HMGC<sub>o</sub>A synthase

Il y a donc globalement une inhibition de la cétogénèse.

#### 3.4 À jeun

##### Le rapport insuline/glucagon est diminué ce qui provoque :

- une induction de la transcription de l'ACT1 et une désensibilisation à son inhibiteur
- Une baisse de la production de malonylCoA
- Une activation de la lipase hormonosensible ce qui augmente la quantité d'acides gras libres qui rentrent dans la boxydation produisant alors des acetylCoA
- Une induction de la transcription d'HMGC<sub>o</sub>A synthase
- Une diminution de succinylCoA

Il y a donc un contexte favorable à la cétogénèse

### CONCLUSION

##### Les avantages de la cétogénèse :

- Les corps cétoniques pénètrent plus facilement dans les tissus que les acides gras
- Les corps cétoniques sont utilisés préférentiellement par certains tissus : le myocarde, le cerveau
- Les corps cétoniques permettent d'épargner le glucose circulant disponible pour les cellules exclusivement glucose dépendantes
- Les corps cétoniques ont une action antilipolytiques ce qui évite la libération excessive d'acides gras
- Les corps cétoniques diminuent la protéolyse musculaire et permettent d'épargner le capital protéique de l'organisme