

CETOGENESE

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 coeur, le cortex rénal le muscle squelettique.

Le terme corps cétonique regroupe 3 molécules :

- acétoacétate : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CO-COOH}$
- 3bhydroxybutyrate : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-CHOH-COOH}$
- 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 3bhydroxybutyrate sont des acides faibles et sont presque entièrement ionisés au pH de l'organisme.

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

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

.

1 SYNTHÈSE ET CATABOLISME (Figure 1)

1.1 Les différentes étapes

Elle a lieu dans les mitochondries des hépatocytes

Le précurseur est l'AcétylCoA et l'HMGCAsynthase mitochondriale est l'enzyme clé de cette synthèse.

l'HMGCAsynthase 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 β -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

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

Cela concerne uniquement certains acides aminés :

- les acides aminés cétoènes : leucine et isoleucine.

1.2.3 Métabolisme du pyruvate

Via la pyruvate deshydrogénase (décarboxylation oxydative) qui donne de l'acetylCoA 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 néoglucogenèse.

1.3 Bilan énergétique

La cétoenèse ne consomme pas d'ATP, mais utilise le NADH,H⁺ apporté par la β 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

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

La cétoenèse 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 anticétoénique 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.

2.1 Au niveau du tissu adipeux

Divers mécanismes permettent d'adapter la cétoenèse en fonction de l'utilisation périphérique des corps cétoniques.

Cette régulation est parfaitement coordonnée avec le métabolisme lipidique et glucidique au niveau du tissu adipeux et surtout le foie.

Le rapport insuline/glucagon constitue le maillon essentiel de cette régulation.

Effet des hormones

- L'adrénaline, la noradrénaline et le glucagon sont des hormones lipolytiques qui stimulent la LHS (Lipoprotéine HormonoSensible) par phosphorylation AMPc-dépendante et auront donc un effet cétoène.
- L'insuline inhibe par déphosphorylation la Lipoprotéine HormonoSensible elle s'oppose à la lipolyse et a donc un effet anti-cétoène.

Effet du glucose

- Le glucose, présent en abondance, est transformé par les adipocytes en glycérophosphate. •
- Ceci accélère la ré-estérification des AGL en TG.
- Le glucose a donc un effet anti-cétogène au niveau du tissu adipeux.

2.2 Au niveau hépatique

- Les AG libérés par lipolyse sont directement utilisés par certains organes comme source d'énergie (cœur, muscles).
 - Au niveau hépatique il subissent un sort différent qui dépend des conditions métaboliques intrinsèques notamment la balance acétyl-CoA / oxaloacétate et donc la fonctionnalité du cycle de Krebs.
- La régulation à ce niveau est plus complexe et fait intervenir 02 principaux mécanismes :
- Régulation allostérique d'enzymes exercée par des intermédiaires métaboliques.
 - Régulation par phosphorylation d'enzymes exercée par des hormones.

2.3 Action des intermédiaires métaboliques

- Les acyl-CoA accumulés inhibent l'acétyl-CoA carboxylase (enzyme clé de la lipogenèse).
- Le taux de malonyl-CoA s'abaisse → levée d'inhibition sur la carnitine-acyl transférase.
- Les acyl-CoA passent à l'intérieur de la mitochondrie → β -oxydation.

Le résultat de la β -oxydation est l'accumulation :

D'acétyl-CoA:

- Activation de la cétogenèse.
- Inhibition de la pyruvate déshydrogénase (PDH).
- Stimulation de la pyruvate carboxylase (PC).

De NADH:

- Inhibition de la PDH.
- Activation du transfert extra-mitochondrial de l'oxaloacétate (oxaloacétate → malate).

L'insuline est la seule hormone anti-cétogène.

Son effet ici s'explique par 02 mécanismes:

- En activant l'acétyl-CoA carboxylase par déphosphorylation elle stimule la lipogenèse et inhibe la β -oxydation
- En inhibant la néoglucogenèse, elle préserve le pool intra-mitochondrial d'oxaloacétate et assure un fonctionnement optimal du cycle de Krebs.

En conclusion, la cétogenèse hépatique dépend de la disponibilité mitochondriale:

- En acétyl-CoA (lipolyse, protéolyse).
- En oxaloacétate (néoglucogenèse).

Elle est régulée essentiellement par les effets opposés de l'insuline et du glucagon sur le foie mais aussi sur le tissu adipeux.

3 CONCLUSION

Les avantages de la cétonogénèse :

- 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

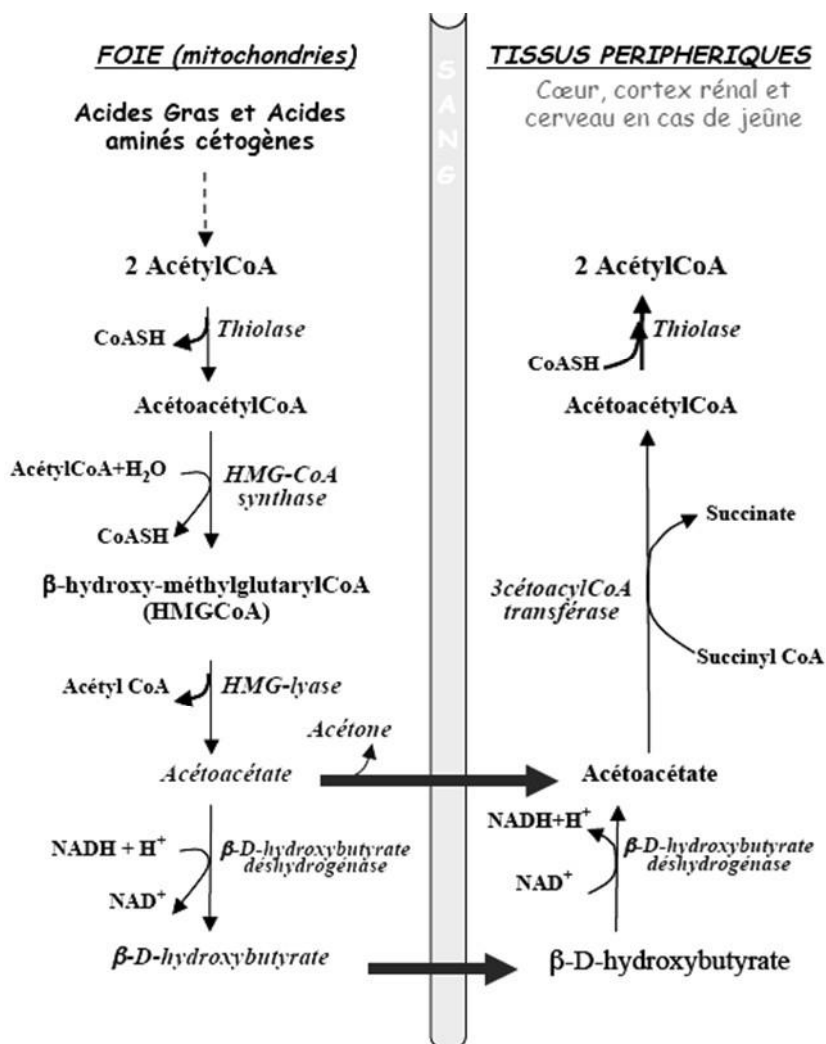


Figure 1 : Cétonogénèse (Synthèse et catabolisme)