

MÉTABOLISME DES CORPS CÉTONIQUES : CÉTOGÈNE ET CÉTOLYSE

I-INTRODUCTION :

Le métabolisme des corps cétoniques (CC) comprend leur synthèse (cétogène) et leur catabolisme (cétolyse). Les enzymes de la cétogène et de la cétolyse sont mitochondriales.

Les corps cétoniques sont au nombre de trois : acétoacétate, β hydroxybutyrate et acétone.

L'association des CC à l'acidocétose diabétique a donné injustement à ces molécules (qui sont pourtant des métabolites normaux) une connotation sinistre.

I-1-FONCTIONS :

Les CC servent de substrats énergétiques de second rang lors des situations de jeûne. Ils complètent ainsi l'apport énergétique dans :

1. Le muscle squelettique, le myocarde et le cortex rénal en plus de la β -oxydation ;
2. Le cerveau en plus du glucose provenant de la néoglucogénèse.

I-2-SIÈGE :

Les CC sont de synthèse quasi-exclusive hépatique (avec une fine contribution du cortex rénal).

La cétolyse quant à elle a lieu dans les tissus extrahépatiques consommateurs : muscle squelettique et cardiaque essentiellement et cerveau lors d'un jeûne prolongé.

N.B : les globules rouges, dépourvus de mitochondries, ne peuvent utiliser les CC et sont ainsi strictement glucodépendants.

I-3-CIRCONSTANCES PHYSIOLOGIQUES D'ACTIVATION DU MÉTABOLISME DES CC :

À l'état nourri, la cétogène est très faible, mais lors d'un jeûne modéré ou sévère, la cétogène devient particulièrement active aux dépens des AG à chaînes longues et des aa cétoformateurs (mais jamais à partir des glucides puisque les CC pallient leur manque).

Par ailleurs, le métabolisme des CC est également actif lors de l'exercice physique prolongé.

N.B : Si l'augmentation de la synthèse des CC n'est pas suivie d'une consommation équivalente, elle provoque une acidocétose (les CC sauf l'acétone sont des acides carboxyliques).

II-MÉTABOLISME DES CC :

II-1-VUE D'ENSEMBLE :

- Synthèse à partir de l'acétyl CoA dans le foie ;
- Dégradation en acétyl CoA qui rejoint le cycle de Krebs dans les tissus consommateurs.

II-2-ORIGINES DE L'ACÉTYL CoA :

L'acétyl CoA, substrat de la cétogénèse provient :

1. Essentiellement de la β -oxydation des AG à chaînes longues dans la mitochondrie ;
2. A moindre degré, du catabolisme du radical carboné des 06 aa cétoformateurs (Leu, Ile, Lys, Phe, Trp, Tyr) qui conduit à un précurseur des CC ou à un corps cétonique lui-même.

II-3-VOIE DE LA CÉTOGÉNÈSE :

À l'état de jeûne, l'acétyl CoA provenant de la β -oxydation des AG à chaînes longues ne peut intégrer le cycle de Krebs par défaut d'oxaloacétate intramitochondriale (déviié vers la voie de la néoglucogénèse) et va entrer dans la voie de la synthèse des CC.

La cétogénèse a lieu en 4 étapes (Fig.1) :

Réaction 1 : Condensation de 02 molécules d'acétyl CoA en acétoacétyl CoA (C4) catalysée par *la thiolase* ; enzyme de la 4^{ème} réaction de β -oxydation (catalysant ici la réaction inverse).

N.B : l'acétoacétyl CoA peut également provenir directement du dernier tour de β -oxydation d'un acide gras à chaîne longue.

Réaction 2 : Condensation de l'acétoacétyl CoA à une 2^{ème} molécule d'acétyl CoA en β hydroxyméthylglutaryl CoA (β HMG CoA à 6C) catalysée par l'*HMG CoA synthase* mitochondriale ;

N.B : l'HMG CoA synthase cytosolique intervient dans la voie de biosynthèse du cholestérol.

Les deux CoASH libérés par ces deux premières réactions permettent la poursuite de la voie de β -oxydation, qui sinon ralentirait.

Réaction 3 : Clivage du β HMG CoA en acétyl CoA et acétoacétate catalysé par l'*HMG CoA lyase* ;

Un tiers de l'acétoacétate formé sera sécrété par le foie, le reste sera réduit en β hydroxybutyrate.

Réaction 4 : Réduction de l'acétoacétate en β hydroxybutyrate catalysée par la *D β hydroxybutyrate déshydrogénase* à coenzyme NADH, H⁺ (ce dernier provenant de la β -oxydation des AG à chaînes longues).



Le β hydroxybutyrate est le principal corps cétonique sanguin.

N.B : l'acétone est produite par décarboxylation de l'acétoacétate dans l'urine et le liquide alvéolaire.

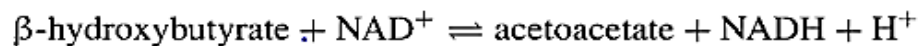
II-4-TRANSPORT DES CORPS CÉTONIQUES :

Les CC (acétoacétate et β hydroxybutyrate) sont des petites molécules hydrosolubles. Une fois secrétés par le foie sont facilement et rapidement diffusibles, ils circulent sous forme libre dans le plasma et ne nécessitent pas de transporteur membranaire.

II-5-VOIE DE LA CÉTOLYSE :

Elle a lieu aussi en 4 étapes :

Réaction 1 : Oxydation du β hydroxybutyrate en acétoacétate catalysée par *D β hydroxybutyrate déshydrogénase* (réaction inverse de la réaction 4 de la cétogenèse) ;



La réoxydation de la molécule de NADH, H^+ au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale CRM produit 3 molécules d'ATP.

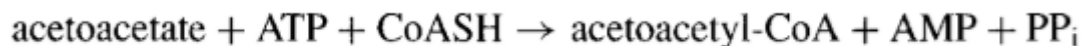
Réaction 2 : Activation de l'acétoacétate en son ester de Coenzyme A par deux réactions mitochondriales possibles :

1. L'une catalysée par la *succinyl CoA transférase*, qui court-circuite la 5^{ème} réaction du cycle de Krebs selon le schéma réactionnel suivant :



Cette réaction pénalise le bilan énergétique d'1 molécule d'ATP produite par la 5^{ème} réaction du cycle de Krebs.

2. L'autre catalysée par l'*acétoacétyl CoA synthétase* selon le schéma réactionnel suivant :



Cette réaction consomme l'équivalent de deux molécules d'ATP.

N.B : Succinyl transférase et acétoacétyl CoA synthétase sont absentes au niveau des hépatocytes d'où l'incapacité du foie à oxyder les CC.

Réaction 3 : Thiolyse de l'acétoacétyl CoA en 2 acétyl CoA catalysée par une *thiolase musculaire*.

Réaction 4 : Les deux acétyls CoA issus de la thiolyse rejoignent le cycle de Krebs.

En effet, le muscle n'effectuant pas de néoglucogénèse, son pool d'oxaloacétate étant préservé

lors du jeûne, permettant au pool d'acétyl CoA issu de la cétolyse d'intégrer le cycle de Krebs pour produire de l'énergie.

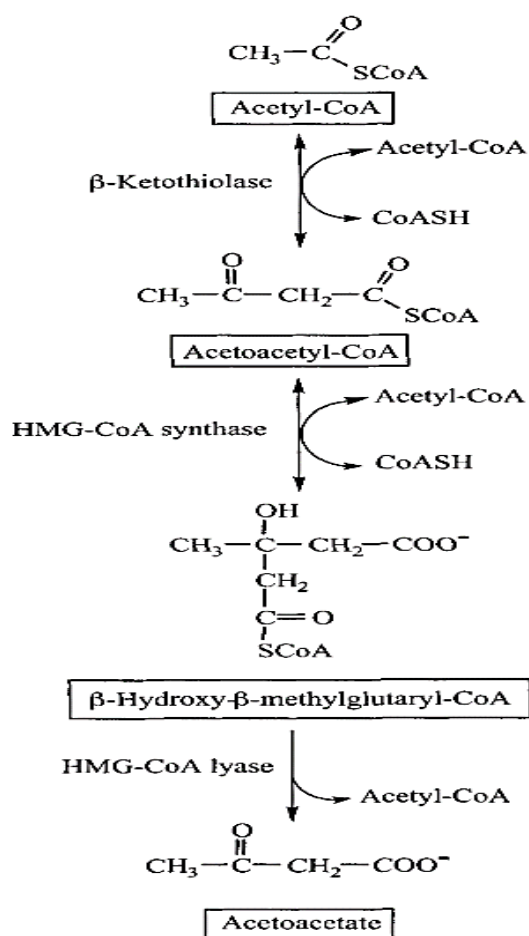


Figure 1 : Voie de la cétogenèse.

II-6-BILAN ÉNERGÉTIQUE :

- L'oxydation de l'acétoacétate produit 22 à 23 molécules d'ATP
- L'oxydation du β hydroxybutyrate étant plus réduit que l'acétoacétate et plus énergétique et produit quant à lui 25 à 26 molécules d'ATP.

II-7-RÉGULATION DE LA CÉTOGÈNESE :

Lorsque l'apport glucidique est insuffisant, les CC prennent le relais, le glucose étant réservé aux tissus glucodépendants (cerveau et globules rouges+++). Si cet état perdure, le processus de production des CC est encore plus important et accéléré.

La vitesse de la cétogenèse est dépendante de la disponibilité en **acétyl CoA** (impliquant sa production par une β -oxydation continue) et en **oxaloacétate** (impliquant sa consommation par une néoglucogenèse active).

III-PATHOLOGIES IMPLIQUANT LES CORPS CÉTONIQUES :

Deux anomalies sont observées, les hypercétonémies et les hypocétonémies.

III-1-LES HYPERCÉTONÉMIES :

Pendant l'enfance (particulièrement en période néonatale) et pendant la grossesse, périodes qui nécessitent un apport énergétique important, il ya une production importante de CC en cas de déficit alimentaire.

Une hypercétonémie à l'état nourri est pathologique dont les causes les plus fréquentes sont :

- La décompensation du diabète I (acidocétose diabétique) ;
- Le déficit en corticostéroïdes ;
- Le déficit en GH.

Il existe par ailleurs des déficits génétiques documentés en enzymes de la cétolyse ou de la néoglucogenèse et qui sont à l'origine d'une hypercétonémie :

- Le déficit en thiolase musculaire ;
- Le déficit en succinyl transférase ;
- Le déficit en pyruvate carboxylase.

III-2-LES HYPOCÉTONÉMIES :

Associées à une hypoglycémie, elles sont toujours pathologiques et peuvent évoquer :

- Un hyperinsulinisme ;
- Un déficit de la β -oxydation (Voir cours sur la β -oxydation).

IV-CONCLUSION :

La cétogenèse est un processus physiologique (produisant donc des métabolites normaux !) offrant aux tissus des dérivés hydrosolubles des AG ayant la facilité d'emploi énergétique du glucose. Elle nécessite une β -oxydation continue et une néoglucogenèse active.

Pr Alloui AS

Laboratoire Central de Biochimie,

CHUC, DÉCEMBRE 2016

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

[1] Rosenthal M.D, Glew R.H. MEDICAL BIOCHEMISTRY : HUMAN METABOLISM IN HEALTH AND DISEASE 2009 ; 10 :141 161.

[2] Moussard C. Biochimie structurale et métabolique COURS 2006 ;14 :177