

Le Catabolisme des Acides Gras

I. Introduction

OÙ ? Le Catabolisme des Acides Gras se déroule dans la **mitochondrie** des hépatocytes et des cellules musculaires (essentiellement), c'est donc une voie **aérobie** (=utilisant de l'O₂)

COMMENT ? Par la β -oxydation, qui correspond à la voie de dégradation des AG

POURQUOI ? Ce catabolisme aura plusieurs rôles :

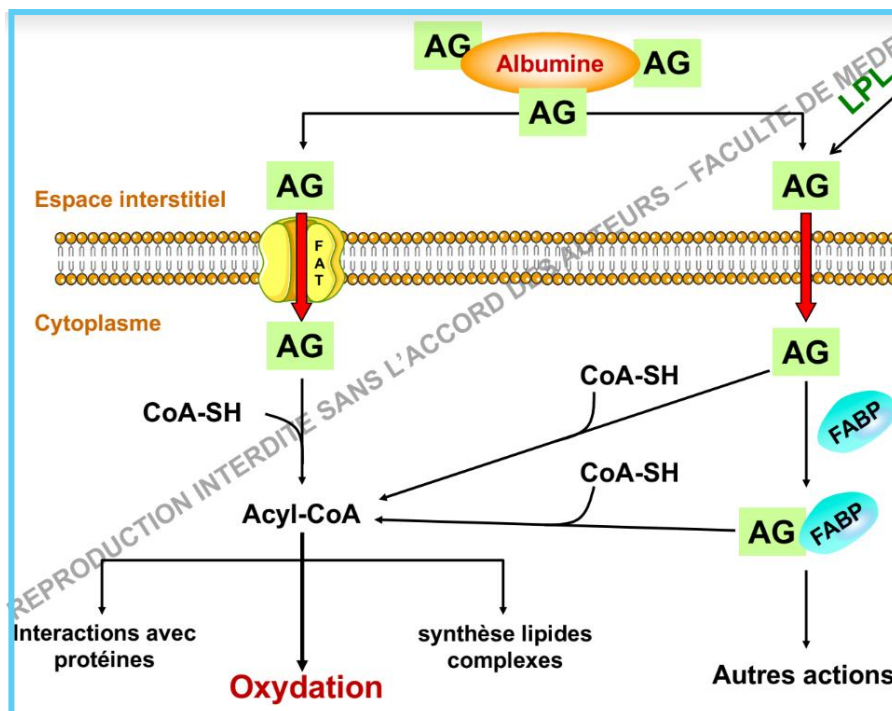
- **Energétique** : Les AG constituent une source d'énergie importante pour la plupart des tissus (sauf GR et cerveau)
- **Structural** : Les AG rentrent dans la composition des phospholipides et de certains glycolipides membranaires
- **Fonctionnel** : Certains dérivés des AG vont servir de second messagers (DAG) ou de modulateurs cellulaires

A) Entrée des Acides Gras dans la cellule :

Pour rentrer dans la cellule, les AGNE peuvent diffuser **librement** à travers la membrane cellulaire ou utiliser des **transporteurs** comme FAT, CD36....

Une fois dans la cellule, ils pourront :

- ❖ Se lier à une protéine de transport comme **FABP** afin de migrer vers le lieu d'utilisation
- ❖ Être activé sous forme d'acylCoA par la fixation d'un coenzyme A, ce qui enclenche leur métabolisme

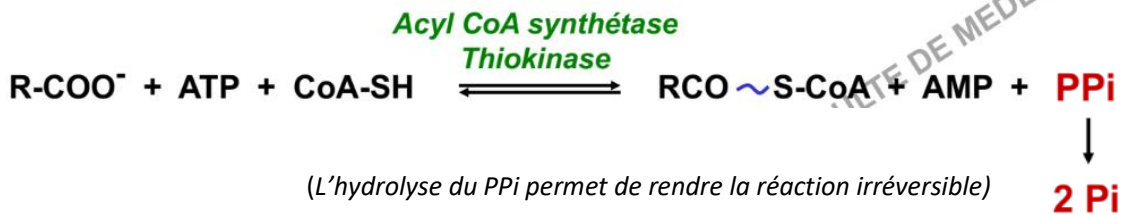


L'activation des AGNE en acyl CoA va permettre :

- La synthèse des lipides complexes
- Les interactions avec les protéines
- La β -oxydation

Cette activation va se faire grâce à une enzyme, la **Thiokinase** (ou acylCoA synthase), présente dans le RE (sur sa face cytosolique), le cytoplasme et au niveau des mitochondries. Cette enzyme possède différents **isoformes** en fonction de la longueur de la chaîne des AG.

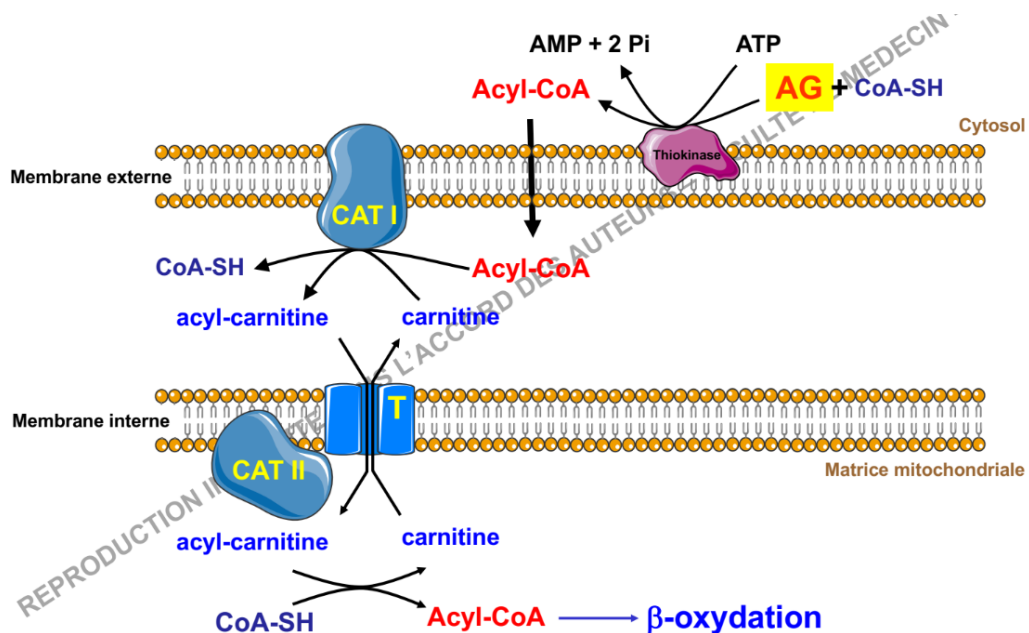
La Thiokinase hydrolyse les 2 liaisons à haut potentiel énergétique (LHE) d'un ATP afin de fixer un CoA-SH sur l'AG.



B) Passage des acides gras vers la mitochondrie

L'entrée dans la mitochondrie va dépendre de la **longueur de la chaîne** de l'AG :

- ❖ Les AG à chaînes courte ou moyenne (<12 C) vont rentrer directement dans la mitochondrie et se feront activer et oxyder à l'intérieur.
- ❖ Les AG à longues chaîne (>12 C) se feront activer en Acyl-CoA dans le cytoplasme. Seulement, la membrane interne mitochondriale est imperméable au CoA, donc l'acyl-CoA aura besoin d'un transporteur : La **Carnitine acyl-Carnitine Translocase 1** (CAT1). Cette étape constitue l'étape **limitante** de la β -ox.



Source en carnitine :

- exogène : provenant de l'alimentation
- endogène : synthèse à partir des AA lys/met au niveau du foie et du rein

II. La β -Oxydation

A) β -ox des AG saturés à nombre pair de carbone

La β -ox correspond à une répétition de 4 réactions qui tournent en boucle comme une hélice (hélice de Lynnen).

Les 3 premières réactions permettent la formation d'un groupement acyl sur le carbone β (C3).

La dernière réaction permet de faire une cassure de l'acyl-CoA au niveau de ce carbonyl afin de libérer un acyl-CoA - 2carbone et un acétyl-CoA (molécule à 2C).

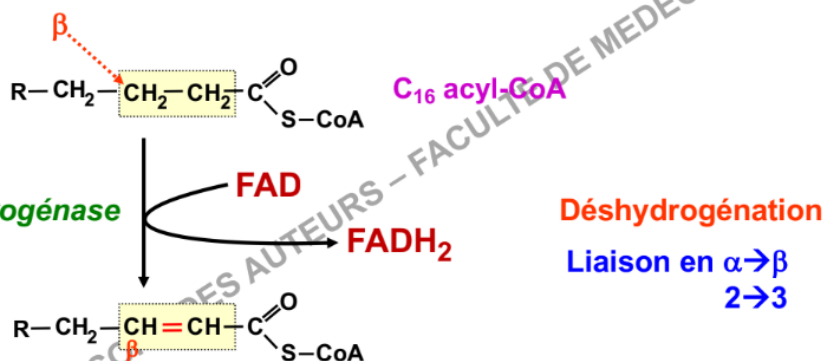
A chaque tour on libère donc un Acétyl-Coa et un acyl-CoA raccourci de 2 carbones. (+++)

1^{ère} étape : Déshydrogénation : formation d'une double liaison en TRANS entre C2 et C3 :

Etape 1

Acyl-CoA

Δ^2 -trans-Enoyl CoA



L'**acyl-CoA déshydrogénase** est une enzyme du complexe II de la CRM ancrée à la face interne de la membrane interne mitochondriale. Elle libère le coenzyme réduit $FADH_2$. Elle possède différents isoformes en fonction de la longueur de la chaîne de l'AG :

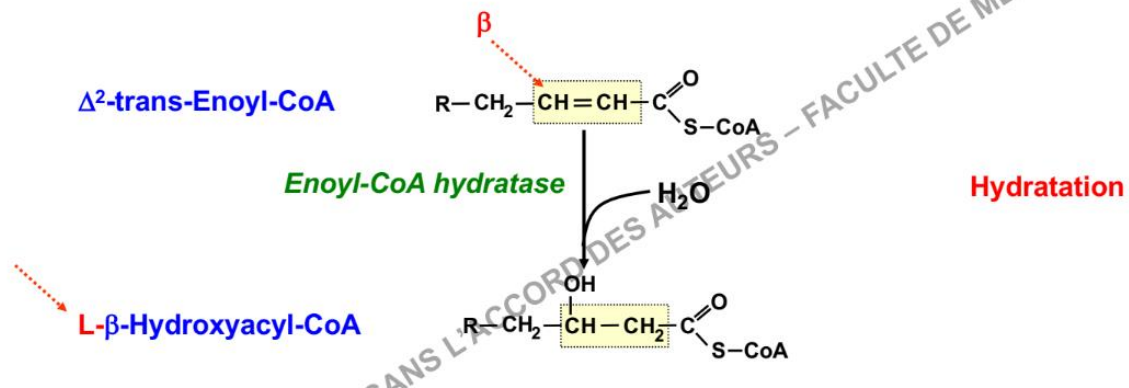
Acyl-CoA déshydrogénase

Différents isoformes d'**acyl-CoA déshydrogénase** :

- | | | |
|--|---------------|------------|
| SCAD : Short-Chain Acyl-coA Deshydrogenase | \rightarrow | AG 4-8 C |
| MCAD : Medium-Chain Acyl-coA Deshydrogenase | \rightarrow | AG 6-12 C |
| LCAD : Long Chain Acyl-coA Deshydrogenase | \rightarrow | AG 12-16 C |
| VLCAD : Very Long Chain Acyl-coA Deshydrogenase | \rightarrow | AG 12-18 C |

2^{ème} étape : Hydratation : on forme un hydroxyle en hydratant la double liaison :

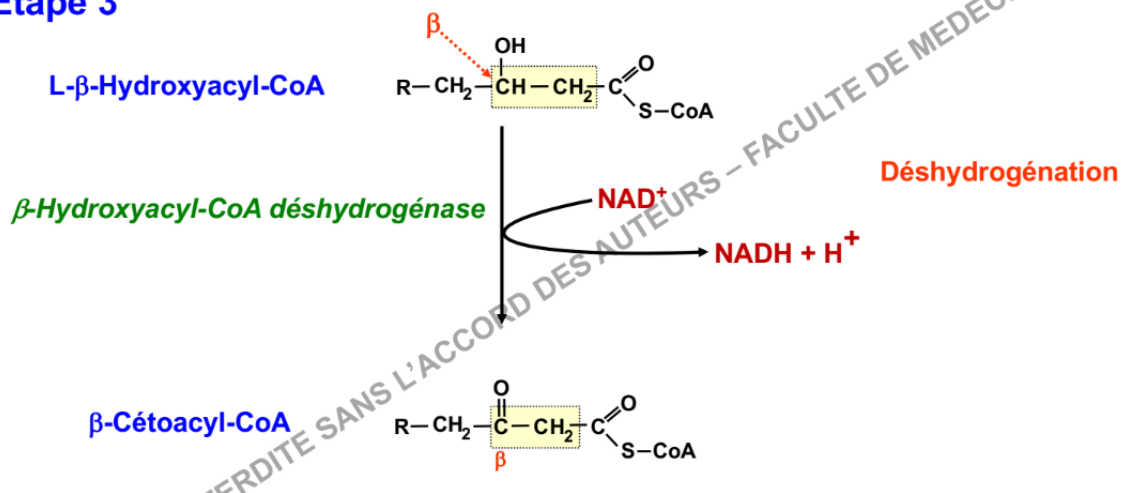
Etape 2



L'enzyme catalyse une hydratation **stéréospécifique** (L) de la double liaison afin de former du L- β hydroxyacyl-CoA.

3^{ème} étape : Déshydrogénation : formation d'une fonction cétone par déshydrogénation de la fonction OH

Etape 3

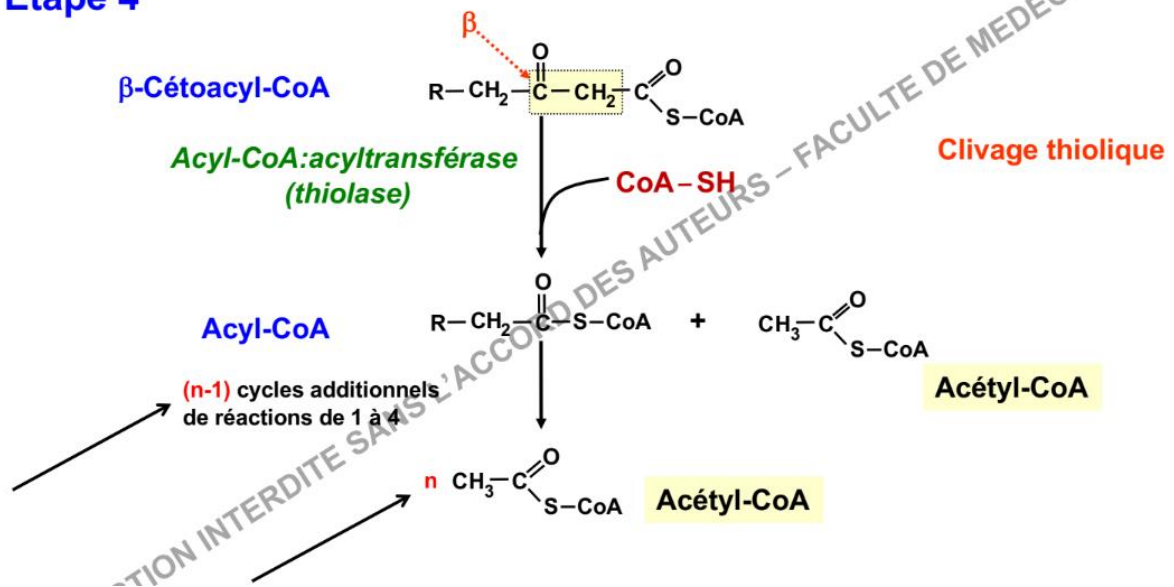


L'enzyme possède une spécificité absolue envers le L- β hydroxyacyl-CoA, on libère le coenzyme réduit NADH.

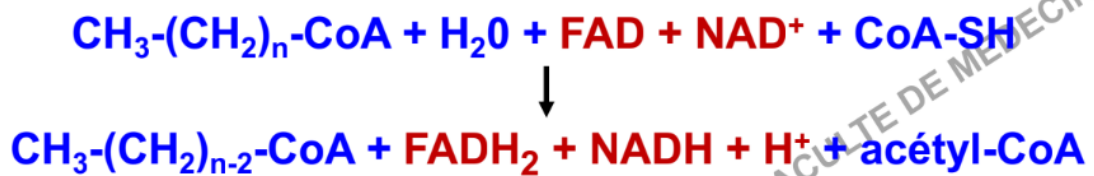
4^{ème} étape : clivage thiolytique : on clive l'acyl-CoA et on libère un acétyl-CoA et un acyl-CoA à n-2 C :

Cette étape est catalysée par l'Acyl-CoA : acyltransférase (aka **Thiolase**). Cette enzyme clive l'Acyl-CoA en acétyl-CoA + acyl-CoA raccourci de 2C.

Etape 4

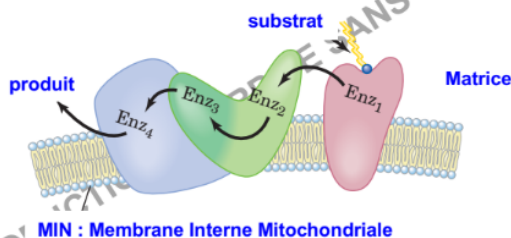


Bilan :

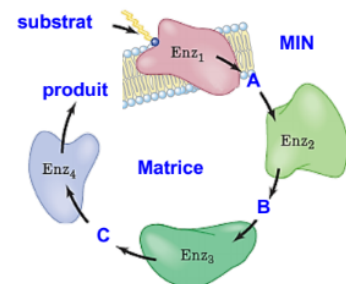


Selon la longueur de la chaîne de l'AG qu'elles prennent en charge, les enzymes 2,3 et 4 vont s'organiser différemment :

Complexe multienzymatique membranaire pour les acyl-CoA à longue et très longue chaîne (>12C) = complexe protéique trifonctionnel (TFP) = Enz 2 + 3 + 4



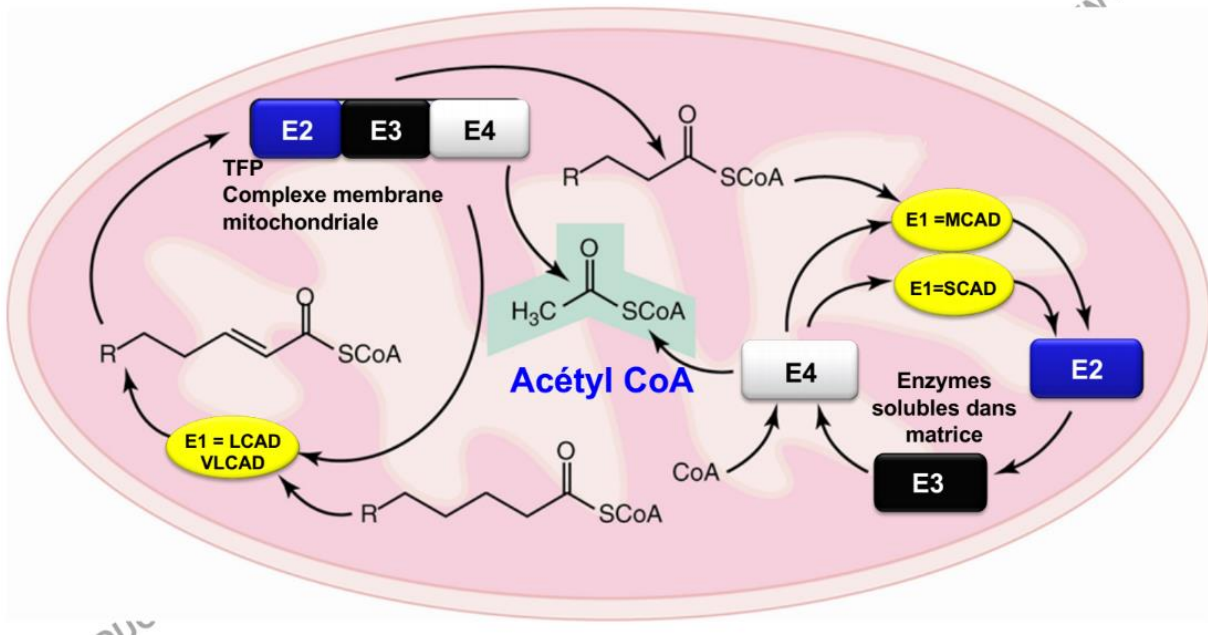
Enzymes solubles dans la matrice pour les acyl-CoA à courte et moyenne chaîne (<12C)



Pour les AG à longues chaînes, les enzymes seront sous forme de complexe multienzymatique membranaire (Complexe Protéique Trifonctionnel = TFP).

Pour les AG à courtes chaînes, les enzymes seront solubles dans la matrice.

Cette différence d'organisation va permettre une meilleure coordination de la β -ox :

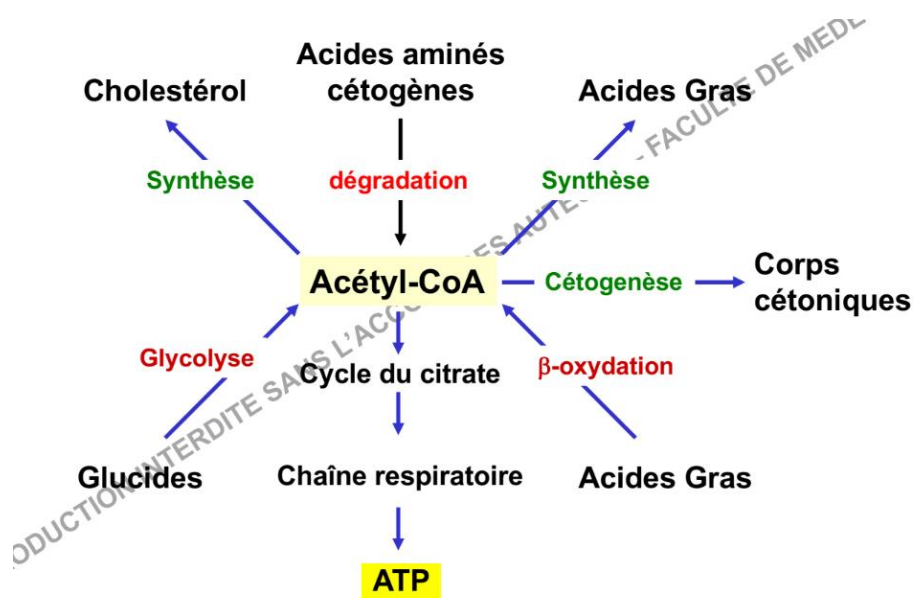


Un acide gras à 18C sera d'abord pris en charge par LCAD/VLCAD et le TFP, puis au fur et à mesure des tours, l'AG deviendra suffisamment court et sera catabolisé par SCAD et le complexe soluble.

De ce fait, on évite la **saturation** des enzymes et on a une sorte de relais assurant une meilleure efficacité de la cellule.

Devenir des produits :

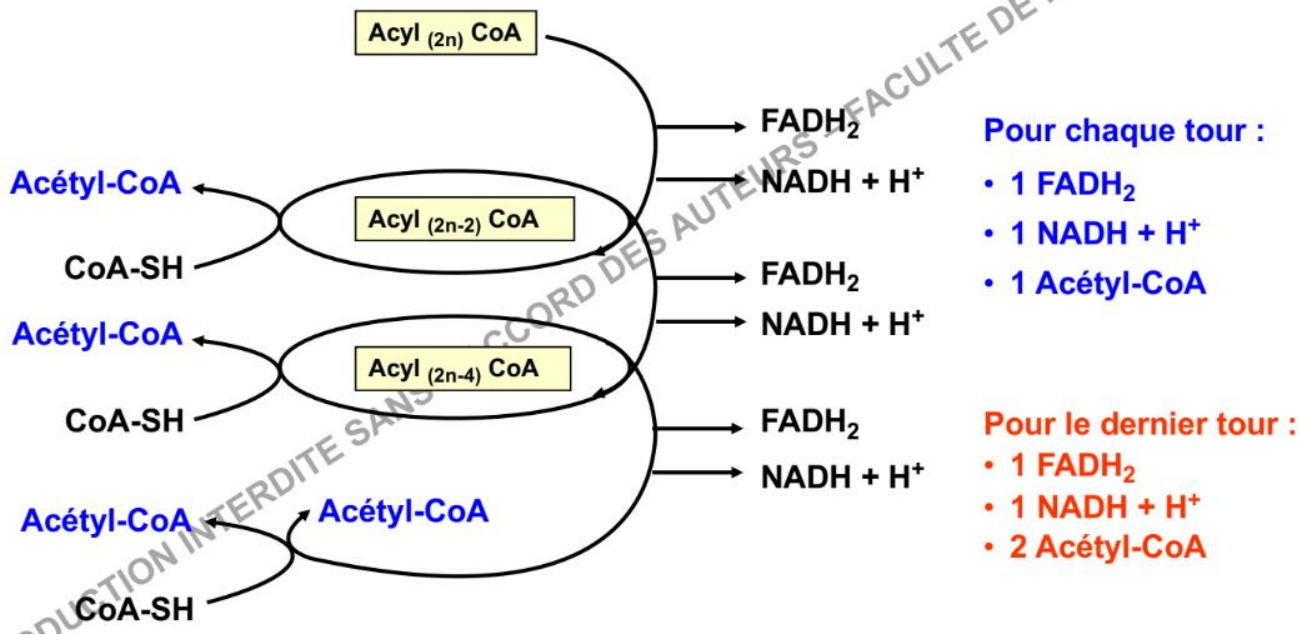
- ❖ $FADH_2$ / $NADH+H^+$ iront vers Chaîne Respiratoire Mitochondriale se faire réoxyder
- ❖ Acétyl-CoA ira vers le Cycle du citrate ou la synthèse des Corps Cétoniques :



Le rendement de la β -oxydation :

Pour chaque tour d'hélice, on libère un Acétyl-CoA, un NADH+H⁺ et un FADH₂.

Pour le dernier tour, l'hydrolyse de l'acyl-CoA à 4C donnera 2 Acétyl-CoA.

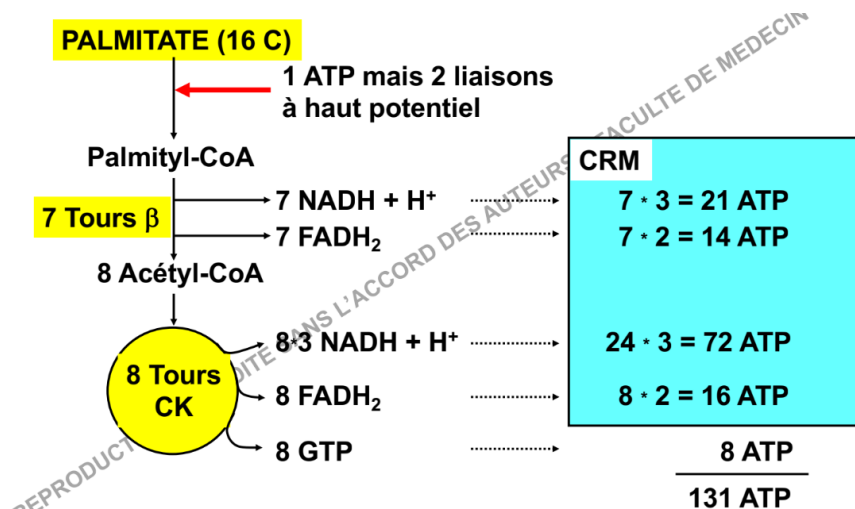


Rappel : La réoxydation via la CRM du NADH+H⁺ donnera 3 ATP équivalents, et celle du FADH₂ donnera 2 ATP équivalents.

Donc pour un AG à nombre pair de Carbone, on va faire :

- ❖ (N/2)-1 cycle
- ❖ N/2 acétyl-CoA

Exemple du calcul d'ATP équivalents du palmitate :



X : ATT à ne pas confondre LHE et ATP :

Comme on utilise un ATP pour l'activation de l'AG au début, il faut le déduire du bilan. Cependant si on demande le bilan en LHE, il faut en enlever 2 car la Thiokinase hydrolyse les 2 LHE de l'ATP.

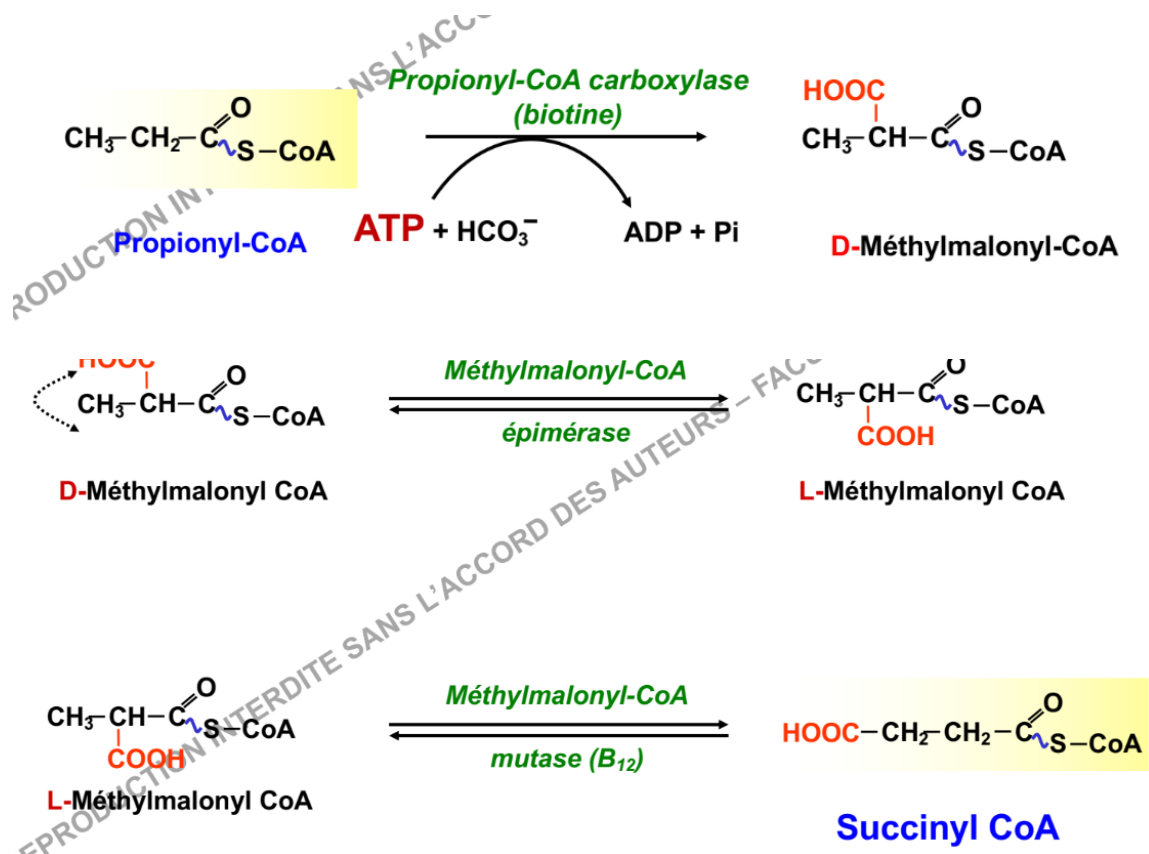
Donc pour le **palmitate**, on aura un rendement de 130 ATP pour 129 LHE.

B) β -ox des AG saturés à nombre impair de carbone

La β -ox va se dérouler de la même manière que pour les AG à nombre pair de C, sauf pour le dernier tour :

Au lieu d'avoir un Acyl-CoA à 4C on aura un Acyl-CoA à 5C. Donc on va obtenir une molécule d'acétyl-CoA (2C) et une molécule de Propionyl-CoA (3C).

Le Propionyl-CoA va pouvoir rejoindre le Cycle du citrate et la NGG après la β -ox via 3 réactions :



La 3^{ème} réaction est dépendante de l'apport en **vitamine B12**, en cas de défaillance on ne pourra métaboliser le Propionyl-CoA.

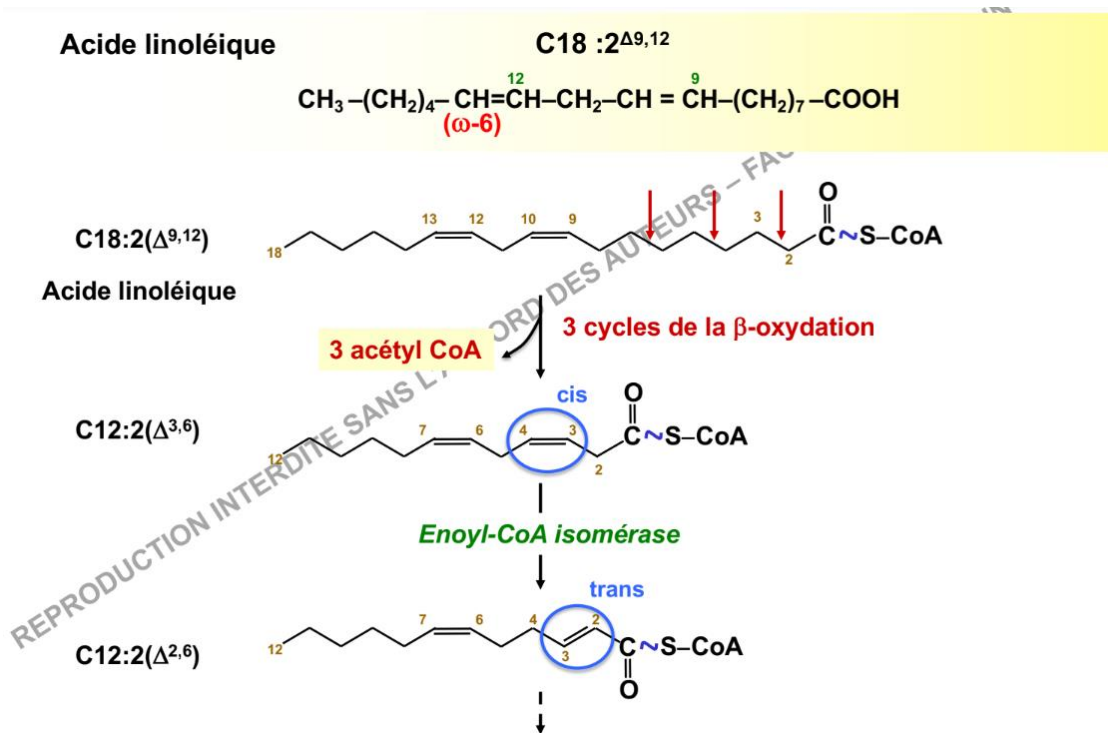
A savoir : Le propionyl-CoA va consommer un 1ATP pour se transformer en Succinyl-CoA (qui donnera 6 ATP avec la suite du Cycle de Krebs). Donc on aura pour un Propionyl-CoA, 5 ATP équivalents (+++).

C) β -ox des AG insaturés :

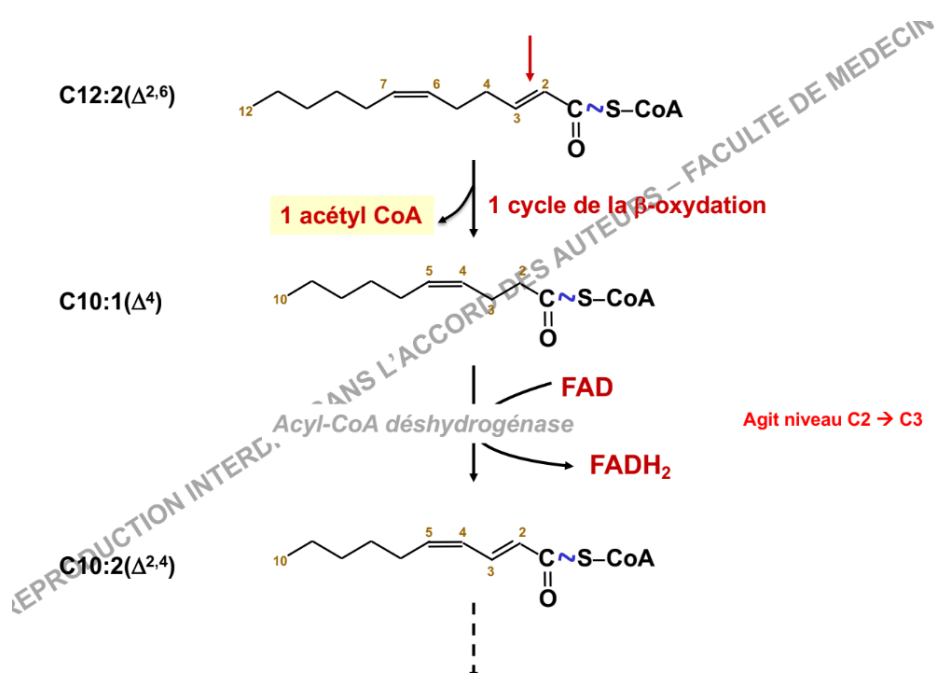
La majorité des AG insaturés chez l'Homme sont en configuration **CIS**, or nos enzymes de la β -ox fonctionnent en configuration **TRANS**.

On va donc avoir besoin de l'action d'une enzyme qui va décaler cette insaturation de CIS à TRANS :
l'**Enoyl-CoA isomérase**.

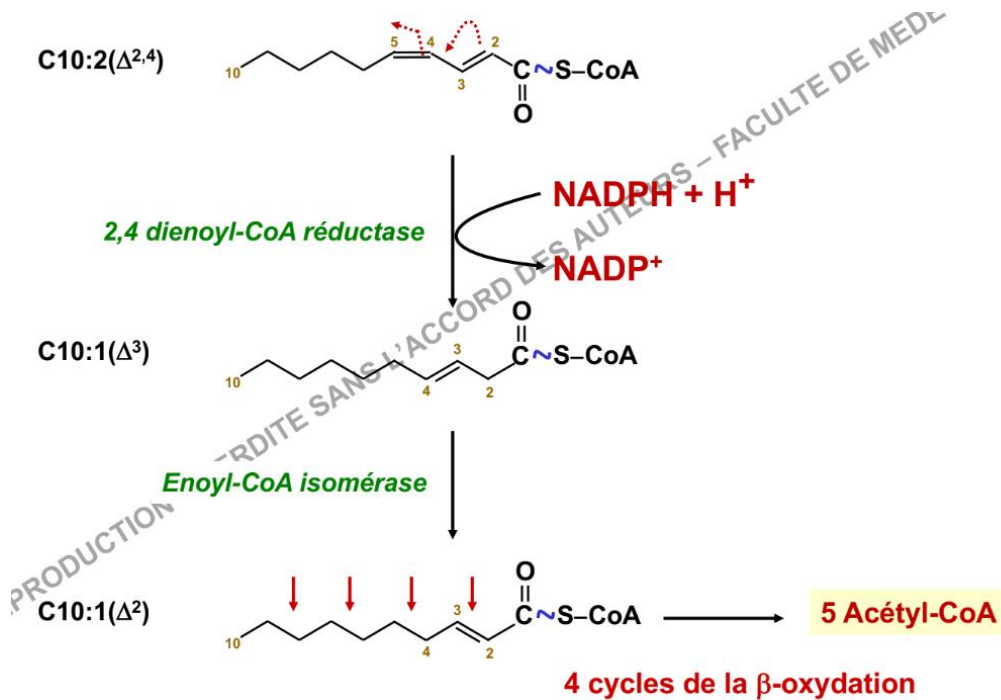
Pour les AG polyinsaturés on aura en plus l'action d'une réductase.



Lors d'une insaturation **impaire** (ex : carbone 9), on aura l'action de l'Enoyl-CoA isomérase qui va rétablir l'insaturation en TRANS. Mais en ramenant la double liaison, on n'a plus besoin d'en créer une avec l'Acyl-CoA DH donc on aura à déduire **1 FADH₂** du bilan final.



Lors d'une insaturation sur un carbone **pair**, on aura besoin de l'action de la 2,4-dienoyl-CoA réductase qui utilise un NADP et qui va retirer une double liaison.



RECAP BILAN :

	AG à nb PAIR de C	AG à nb IMPAIR de C	AG insaturés à nb PAIR de C
Nb de cycle	(N/2)-1	(N-3)/2	(N/2)-1
Nb d'Acétyl-CoA	N/2	(N-3)/2	N/2

- Pour les insaturations **impaires**, on enlève un FADH₂
- Pour les insaturations **paires**, le bilan ne change pas

III. La Régulation

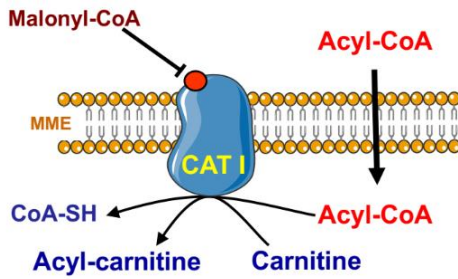
A) Au niveau des adipocytes

La libération des AG par le Tissu Adipeux va être contrôlé par la vitesse d'hydrolyse des TG dans l'adipocyte (la lipolyse intracellulaire). Cette libération est donc sous contrôle **adrénergique**.

L'augmentation de la vitesse est donc un signal pour les autres tissus pour l'utilisation des AG.

B) Au niveau du foie

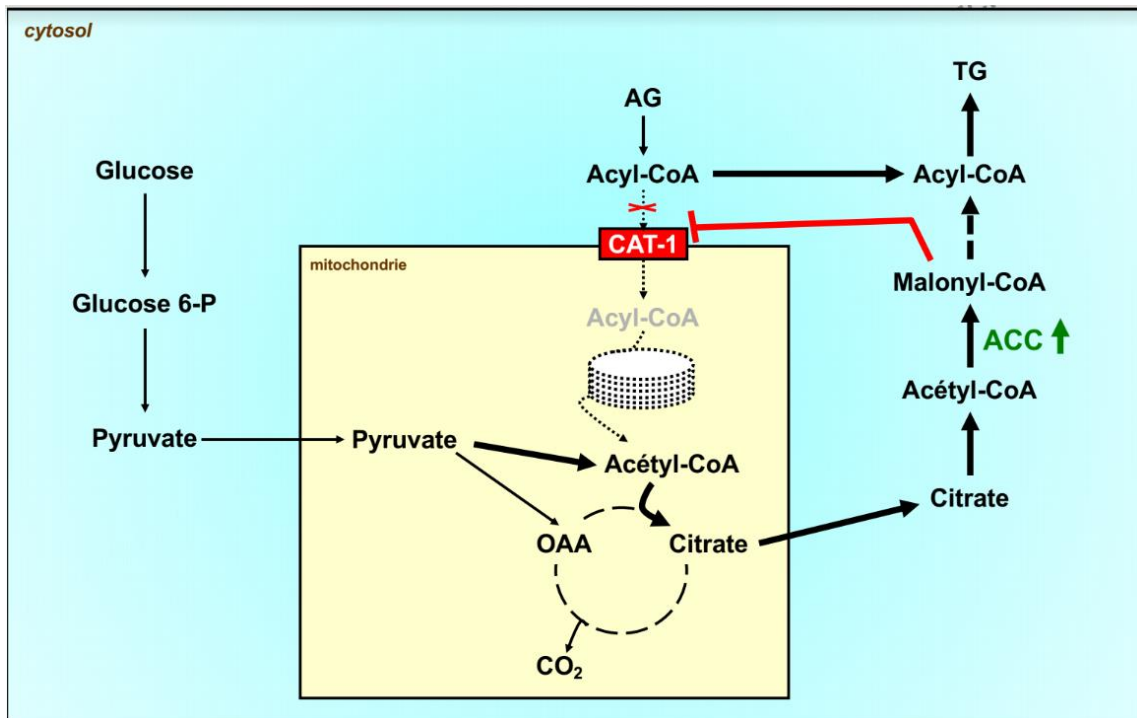
La vitesse de la β -ox dépend de la vitesse d'entrée des Acyl-CoA dans la mitochondrie.



Lorsque le foie réalise la biosynthèse des AG, il produit du **malonyl-CoA** (en carboxylant l'Acétyl-CoA). Le malonyl-CoA va inhiber le système CAT1 ce qui va bloquer l'entrée des AG à chaîne **longue** dans la mitochondrie.

Les AG excédentaires vont retourner au TA pour reformer des TG.

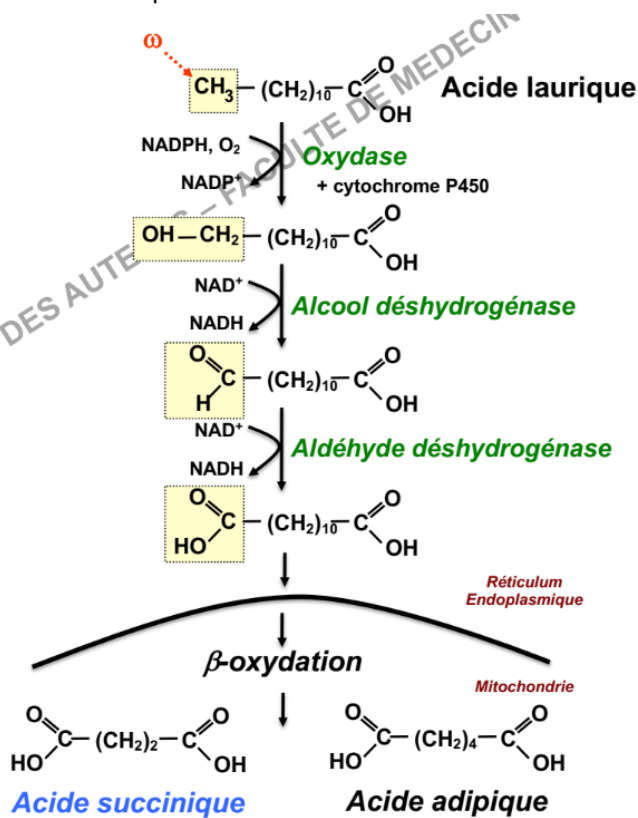
Métabolisme hépatique nourri lors d'une alimentation riche en glucide et lipides :



Lorsque [Glucose sanguin] \nearrow et que l'on sécrète de l'Insuline pour contrecarrer l'Hyperglycémie on va avoir :

- Augmentation de la synthèse de la **LPL**
- Inhibition de la lipolyse intracellulaire
- Lipogenèse (production de malonyl-CoA)
- Synthèse des TG

Il s'agit donc de 3 réactions qui amèneront à un retour à la mitochondrie pour poursuivre une β -ox classique :



- 1^{ère} étape : formation d'un groupement OH sur le carbone ω par une oxydase consommant un NADPH et de l'O₂
- 2^{ème} étape : déshydrogénation de la fonction OH en fonction aldéhyde en consommant du NAD
- 3^{ème} étape : formation d'un acide carboxylique grâce à l'aldéhyde DH grâce à laquelle on obtient un acyl symétrique avec un COOH de chaque côté.
- Après avoir subi une β -ox normale, on aura une production d'acide adipique et succinique (qui pourra rentrer dans le CK)

FIN : à très vite les loves.....