

Lipolyse & β -oxydation

Introduction

En condition de jeûne, on va **mobiliser les réserves lipidiques** :

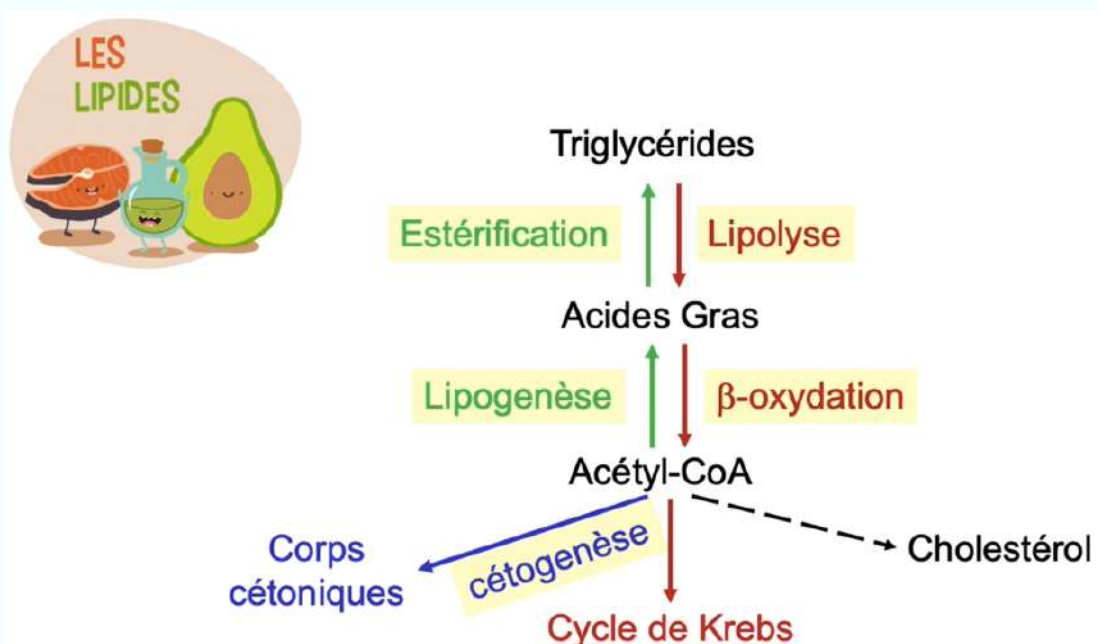
- Les **triglycérides** (TG) sont dégradés via la **lipolyse**
- Les **acides gras** (AG) sont transporté (par l'albumine) dans un tissu cible et sont dégradés via la **β -oxydation**

Donc, LA LIPOLYSE N'EST PAS LA VOIE INVERSE DE LA LIPOGÈNÈSE +++

Puisque la lipogénèse c'est la synthèse des AG

C'est hyper important à comprendre +++

Sinon, vous avez ce schéma pour vous aider :



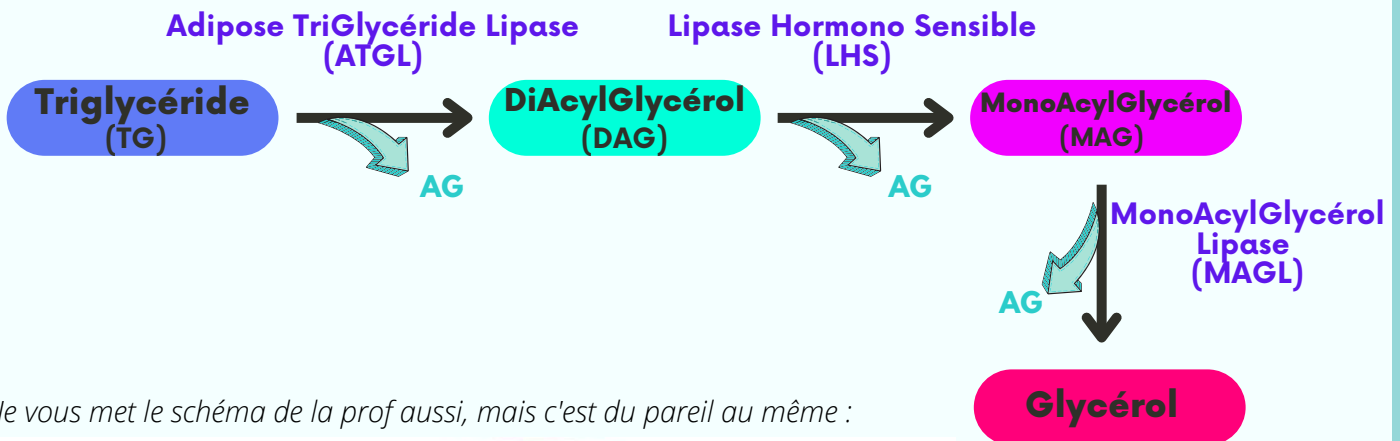
Lipolyse

Dans les **gouttelettes lipidiques**, les lipides sont stockés sous forme de TG et d'ester de cholestérol

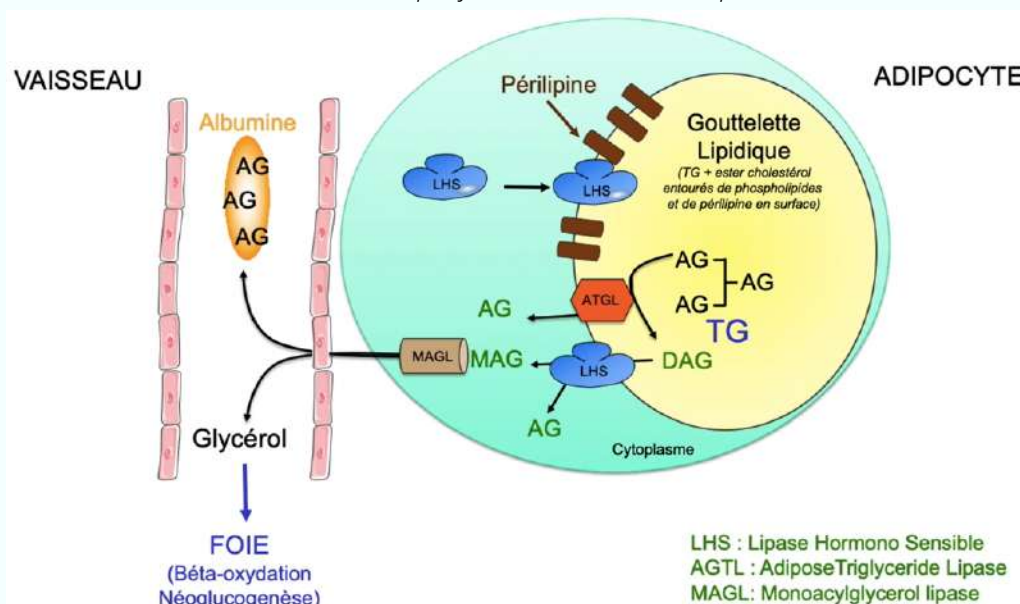
Elles sont entourées de **phospholipides** et de **périlipines** (*protéines*) à la surface, qui permettent de protéger les lipides de l'action des lipases en condition POST-PRANDIAL

En période de jeun, on va observer un **réarrangement des protéines périlipines**, activant ainsi l'enzyme principale de la lipolyse : la **Lipase Hormono Sensible**

Voilà comment ça se passe :



Je vous met le schéma de la prof aussi, mais c'est du pareil au même :



β -oxydation

Entrée des AG dans la cellule

Les AG, qui sont soit transportés par l'albumine, soit qui proviennent des chylomicrons (dégradés par la LPL)

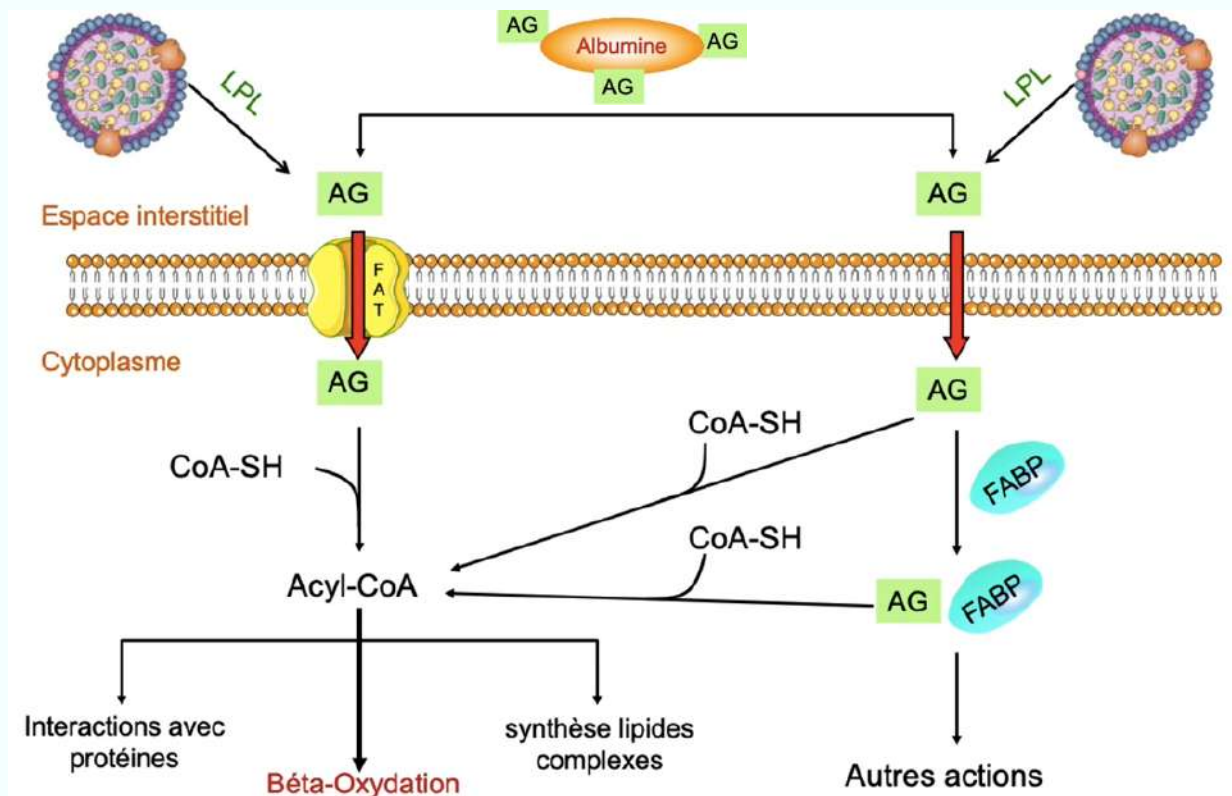
Les AG peuvent alors :

- **Diffuser librement** à travers la membrane cellulaire
- Utiliser un **transporteur membranaire FAT**

Une fois dans la cellule, les AG peuvent :

- Soit se fixer à une **protéine de transport FABP** (Fatty Acyl-Binding Protein)
- Soit être **transformés en dérivés acylés** = **ÉTAPE INITIALE DU CATABOLISME**

Tout ce paragraphe se retrouve sur ce schéma :

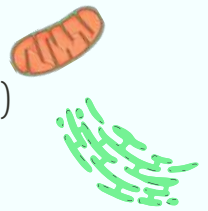


Activation des AG dans la cellule

Cette étape d'activation est une étape **OBLIGATOIRE**,
préalable à l'oxydation des AG

L'activation est catalysée par la **thiokinase / Acyl-CoA Synthétase** (ACS), qui a 4 sous-familles, en fonction de la longueur de la chaîne carbonée de l'AG :

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• ACSS = AG à chaîne <u>courte</u>• ACSM = AG à chaîne <u>moyenne</u>• ACSL = AG à chaîne <u>longue</u>• ACSBG = AG à chaîne <u>très longue</u> | $\left\{ \begin{array}{l} \text{Mitochondrie ou Réticulum} \\ \text{Endoplasmique/Microsome} \end{array} \right. (<12C)$
$\left\{ \begin{array}{l} \text{Cytoplasme} \end{array} \right. (>12C)$ |
|--|---|



Passage vers la mitochondrie

- Les AG à chaîne **courte** et **moyenne** (abondants dans le lait) peuvent **entrer librement dans la mitochondrie**
- Les AG à chaîne **longue** (abondants dans l'alimentation et le tissu adipeux) ne **peuvent pas franchir la Membrane Mitochondriale Interne** (MMI) à cause de leur coenzyme A qui est imperméable à la MMI, ils nécessitent la **Carnitine/Acyl-carnitine Transférase** (CAT)



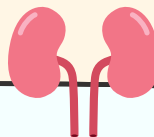
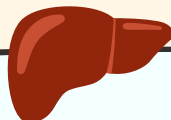
Logique ! Puisque la thiokinase est mitochondriale pour les AG courts et moyens, alors qu'elle est cytoplasmique pour les AG longs et très longs



●○○

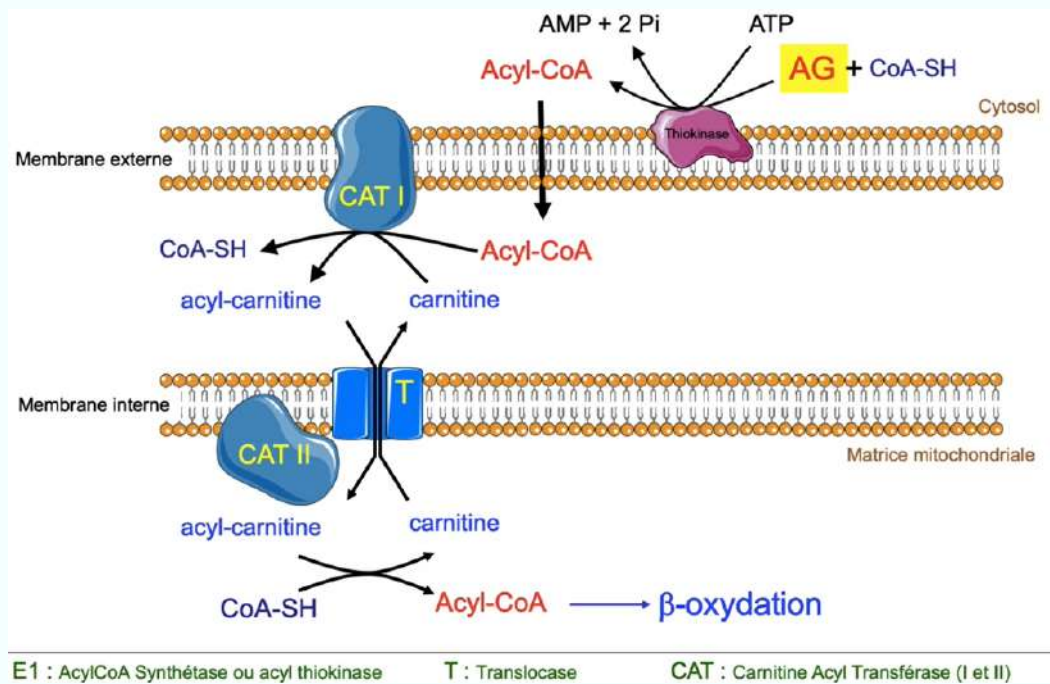
La **carnitine** a plusieurs origines :

- Soit **exogène** = la viande
- Soit **endogène** = lysine et méthionine (dans le foie et les reins)

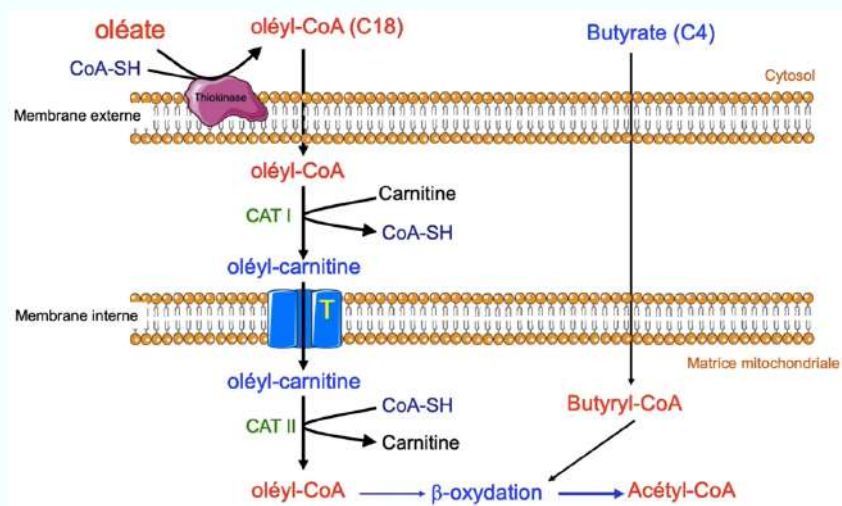


- L'**acyl-CoA** traverse la Membrane Mitochondriale Externe (MME), et arrive dans l'espace intermembranaire, où il réagit avec **CAT I**
- **CAT I** transfère le groupement acyl sur la carnitine
- L'**acyl-carnitine** traverse la MMI et atteint la matrice mitochondriale, et ce grâce à une **translocase**
- L'acyl-carnitine réagit avec **CAT II**, qui lui enlève la carnitine et lui rends une **CoA-SH** (d'origine mitochondriale puisque imperméable à la MMI)

Encore une fois, vous retrouvez tout sur le schéma ci-dessous :



On prends l'exemple de l'**oléate** (18C) et du **butyrate** (4C)
Chaîne longue *Chaîne courte*



Ce n'est pas représenté sur le schéma, mais le butyrate est bien activé dans la matrice mitochondriale

Alors, je vois déjà venir les plus malin d'entre vous : "oui mais dans le cours sur la synthèse des lipides simples et complexes, c'est dit que l'AG à 16C c'est le stéarate, et là tu dis que c'est l'oléate, je comprends pas !" Et vous avez raison, la différence c'est juste que l'oléate a une insaturation, alors que le stéarate n'en a pas, mais la prof ne le dit pas, j'ai trouvé l'info sur internet, si ça vous aide pas oubliez ça c'est pas grave

Les étapes de la β -oxydation

La β -oxydation est une voie *mitochondriale* qui a principalement lieu dans le **foie**, mais aussi dans les **muscles**



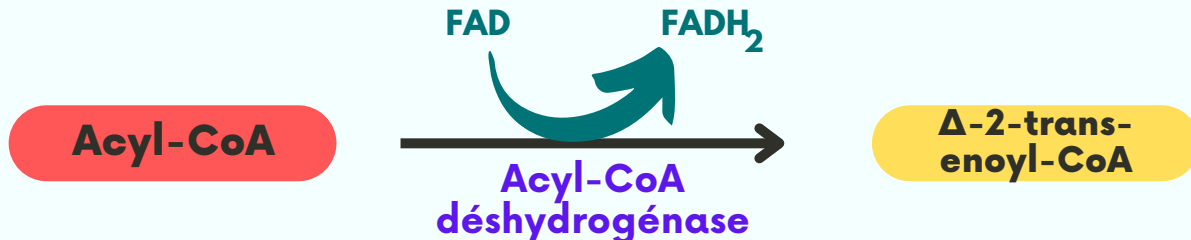
Elle consiste en la répétition d'une séquence de 4 réaction :

- Les 3 premières permettent la **formation d'un acyl sur le carbone β (C3)**
- La 4ème permet de **casser l'acyl au niveau de ce carbonyl**, ce qui va **libérer un acétyl-CoA de l'acyl-CoA**

L'acyl-CoA déshydrogénase est ancrée à la MIM

1. Déshydrogénation

- L'acyl-CoA déshydrogénase crée une double liaison entre C2 et C3, aboutissant à la production d'un Δ^2 -trans-enoyl-CoA, grâce à la coenzyme FAD qui est réduite en FADH₂



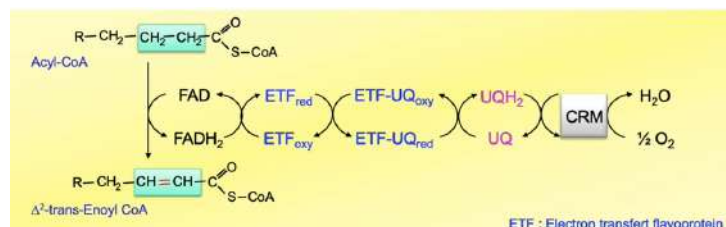
●●●

L'acyl-CoA déshydrogénase possède 4 isoformes, en fonction de la taille de l'AG (*avec action chevauchante*) :

- **SCAD** (Short) = **4-8 C**
- **MCAD** (Medium) = **6-12 C**
- **LCAD** (Long) = **12-16 C**
- **VLCAD** (Very Long) = **12-18 C**

CAD = Chain Acyl-CoA
Déshydrogénase

La **FADH₂** va être réoxydée par transfert d'électrons avec la **Chaîne Respiratoire Mitochondriale** (CRM) via une **flavoprotéine ETF**



2. Hydratation

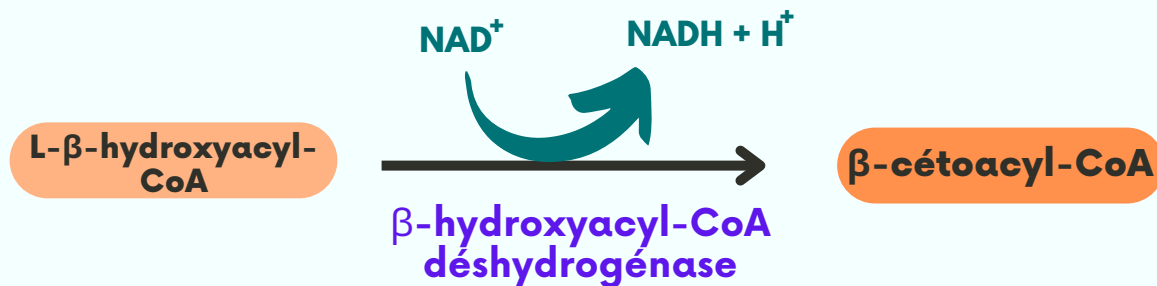
- L'**enoyl-CoA hydratase**, qui possède 3 isoformes, catalyse une hydratation stéréospécifique de la double liaison précédemment formée, en **fixant un OH sur le carbone β (C3)**, produisant ainsi un **L- β -hydroxyacyl-CoA**

💡 "hydroxy" dans le nom, parce qu'on vient de lui mettre un groupement hydroxyle (OH) 💡



3. Déshydrogénation

- La **β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase** permet d'oxyder l'hydroxyle précédemment ajouté sur le carbone β (C3), formant ainsi un dérivé **β -cétoacyl-CoA**, grâce à la coenzyme NAD^+ qui est réduite en $NADH + H^+$



La β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase a une **spécificité absolue** pour le L- β -hydroxyacyl-CoA

4. Clivage thiolytique

- L'**acyl-CoA acyltransférase (β -thiolase)** entraîne un clivage thiolytique du β -cétoacyl-CoA, on obtient alors un **acétyl-CoA** et un **acyl-CoA raccourci de 2 carbones** (qui sont allés dans l'acétyl-CoA)

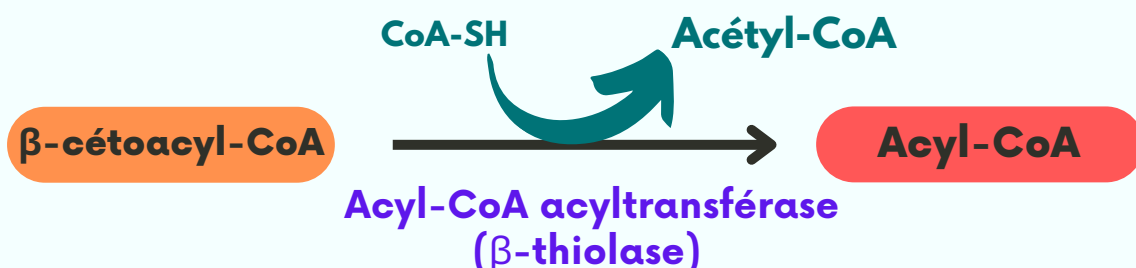
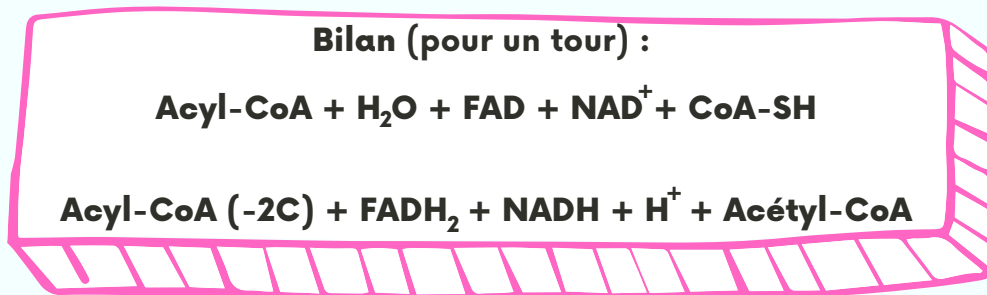
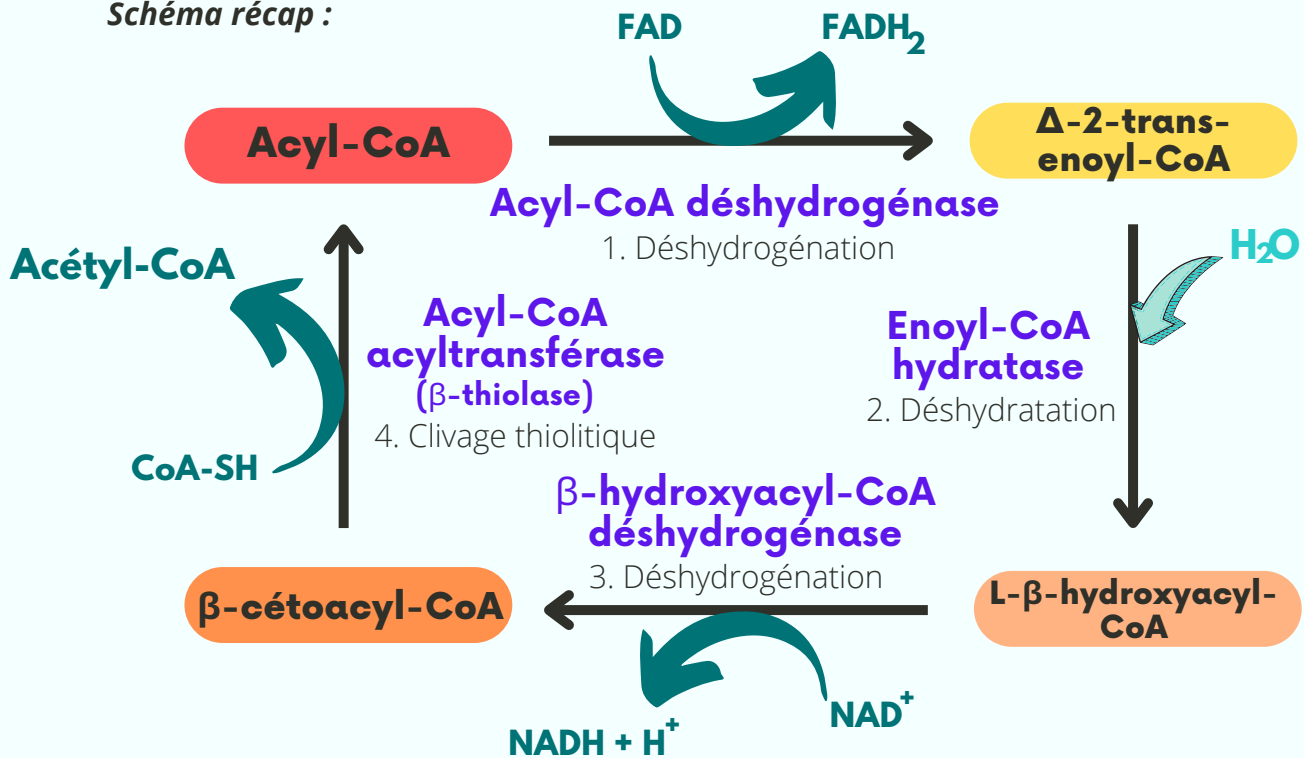


Schéma récap :



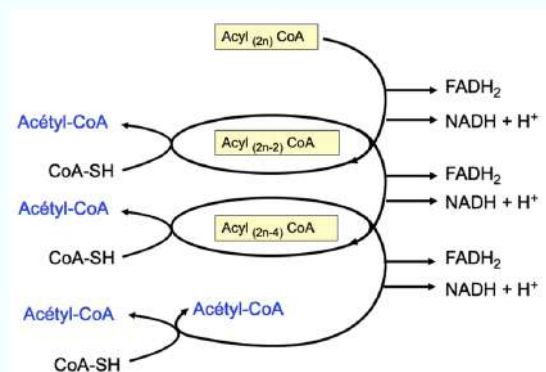
Petite explication : déjà "acyl" c'est le terme générique pour les AG (c'est la 3ème fois que je vous le dit, j'espère que c'est compris maintenant), on part donc de n'importe quel AG, assez grand pour être dégradé, puisque la β -oxydation dégrade les AG en formant un acétyl-CoA (2C) à chaque tour, issus de l'acyl-CoA initiale, maintenant raccourci de 2 carbones (donc il faut au départ un AG d'au moins 4 carbones, en-dessous ils ne font pas la β -oxydation, ce sont l'acétyl-CoA [2C] et le malonyl-CoA [3C] qui sont utilisés tel quel)

Donc, quand on arrive au **dernier** tour possible, à partir d'un AG à 4C carbones, on produit cette fois-ci 2 ACÉTYL-COA

En réalité c'est exactement le même mécanisme que pour n'importe quel autre tour, c'est juste que l'acyl-CoA relargué est un acétyl-CoA (pour être plus schématique : on a une molécule à 4 carbones, si on lui prends 2 carbones pour en faire une molécule, il lui reste 2 carbones [4-2=2] qui forment la même molécule)

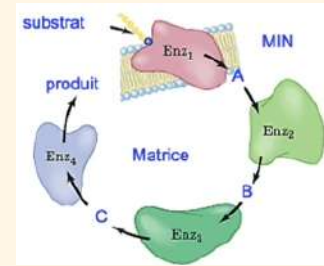
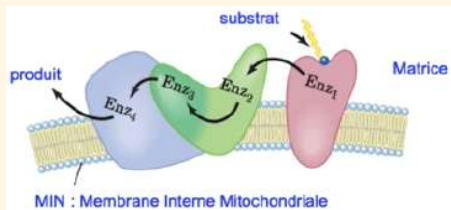
La β -oxydation est souvent comparée à une spirale :
la **spirale de Lynen**
(dont le dernier tour produit 2 acétyl-CoA)

Pour avoir le **nombre de tour** : on divise par 2 le nombre de carbones de l'acyl-CoA de départ (puisque'on perd 2 carbones dans l'acétyl-CoA à chaque tour), moins 1 (car on a 2 acétyl-CoA au dernier tour)



On observe une coopération enzymatique, qui est :

- Soit sous forme de **complexe multienzymatique membranaire**, le complexe protéique trifonctionnel (TFP) [les 3 dernières enzymes], pour les **AG>12C** (longue/très longue chaîne)
- Soit sous forme d'**enzymes solubles dans la matrice mitochondriale**, pour les **AG<12C** (courte/moyenne chaîne)



Note : sachant que l'AG perd 2 carbones à chaque tour, si on avait un AG>12C, et qu'on passe à moins de 12C, la coopération enzymatique va changer, notamment l'acyl-CoA déshydrogénase, qui possède 4 isoformes en fonction de la taille de l'AG



On récapitule tout avec un exemple : l'oxydation du palmitate

- Le palmitate rentre dans la mitochondrie via CAT, car c'est un AG>12C
- Il va être activé en palmityl-CoA en consommant 1 molécule d'ATP mais 2 Liaisons à Haut potentiel Energétique (LHE) (parce que l'ATP est hydrolysé en AMP et 2 Pi)
- Le palmitate va ensuite produire 8 acétyl-CoA ($16/2 = 8$) en 7 tours ($8-1=7$)
- Ces acétyl-CoA vont rejoindre le cycle de Krebs, qui in fine donneront, via la CRM, 131 ATP (donc 131 LHE) mais ça fait un rendement de 129 LHE puisqu'on en a consommé 2 pour activer le palmitate ($131-2=129$)

Détails (que vous comprendrez mieux dans le cours sur la CRM) :

- $NADH + H^+ = 3 ATP \times (7 + 8 \times 3) = 93 ATP$ ($7 = \beta\text{-oxydation} + 8 = \text{cycle de Krebs [3 par cycle]}$)
- $FADH_2 = 2 ATP \times (7 + 8) = 30 ATP$ ($7 = \beta\text{-oxydation} + 8 = \text{cycle de Krebs [1 par cycle]}$)
- $GTP = 1 ATP \times 8 = 8 ATP$ ($8 = \text{cycle de Krebs [1 par cycle]}$)
- Total = 131 ATP

7 β -oxydation : parce que 7 tours de la spirale de Lynen
8 cycle de Krebs : parce qu'on a 8 acétyl-CoA

Ce calcul n'est pas à savoir, mais à comprendre

β -oxydation et AG particuliers

AG impairs

La différence avec les AG impairs, c'est que lors du dernier tour, qui s'initie alors par un acide gras à 5 carbones, on aura la production d'un acétyl-CoA [2C] (comme en temps normal) et d'un **propionyl-CoA** [3C], qui est transformé en **succinyl-CoA** en 3 étapes avec consommation d'ATP

Le **propionyl-CoA** est un **précurseur de la néoglucogénèse**, qui est également produit par le métabolisme de certains acides aminés

AG insaturés

Les AG insaturés nécessitent l'implication d'enzyme(s) supplémentaire(s), car les enzymes de la β -oxydation sont incapables d'hydrater en CIS (les doubles liaisons des AG insaturés)

C'est pourquoi on a l'intervention d'une **enoyl-CoA isomérase**, qui convertit la double liaison CIS en double liaison TRANS

Les AG **polyinsaturés** nécessitent l'action supplémentaire d'une réductase

Tableau récap

AG	Site d'activation	Dégradation	Autres réactions
AG court /moyen saturé pair	Mitochondrie	β -oxydation mitochondriale	
AG long et très long saturé pair	Cytoplasme + transport vers mitochondrie via CAT	β -oxydation mitochondriale	
AG long et très long saturé impair	Cytoplasme + transport vers mitochondrie via CAT	β -oxydation mitochondriale	Produit final = propionyl-CoA transformé en succinyl-CoA
AG long et très long insaturé	Cytoplasme + transport vers mitochondrie via CAT	β -oxydation mitochondriale + 2 enzymes	+ isomérase (déplacement de double liaison cis→trans) + réductase (Réduction et déplacement de double liaison)
AG moyen (voie alternative)		ω -oxydation dans le RE	Produit final = acide dicarboxylique vers β -oxydation mitochondriale

La prof précise que la dernière ligne du tableau est "juste pour votre information"

Instant QCM

Fait par la prof +++

QCM : Concernant la lipolyse et la bêta-oxydation, donnez les réponses exactes :

- A) La lipolyse adipocytaire a lieu en situation post-prandiale
- B) La lipase hormonosensible est toujours présente dans la gouttelette lipidique
- C) La monoacylglycérol lipase catalyse l'hydrolyse des triglycérides en monoacylglycérol
- D) Les AGNE à chaînes longues (> 12C) requiert la carnitine-acylcarnitine translocase pour entrer dans la mitochondrie
- E) La β -thiolase catalyse le clivage thiolytique permettant la formation d'acétyl-CoA

Correction :

ED

Et voilà c'est finis pour ce cours, qui est assez complexe je sais, mais revoyez le tranquillement, il y a beaucoup de compréhension, ça ira, ne vous en faites pas !!!

C'était le dernier gros cours de méta lipidique (il en reste encore 1 mais c'est un petit don't worry)

Cette fois groooooosssse flemme de faire des dédis, alors juste dédié à toi P1 qui est encore là, qui lis ma fiche jusqu'à la fin, sûrement parce que t'aimes bien quand les tuteurs on on fait des dédis à la fin (je préfèrerais que ce soit parce que t'adores la biochimie mais bon...) bref, crois en toi, réfléchis pas trop aux difficultés auxquelles tu dois faire ça, et à la fin tu n'aura aucun regret !