

Lipolyse et b-oxydation

Qu'est-ce qu'il faut retenir de ce schéma ?

*Si je viens de manger = post-prandiale, je stocke. Donc : **lipogénèse** puis **estérification** (flèches vertes)*

*Si je suis en carence, j'ai besoin d'énergie. Donc : **lipolyse** puis **b-oxydation** (flèches rouges)*

Dans cette fiche, nous allons étudier :

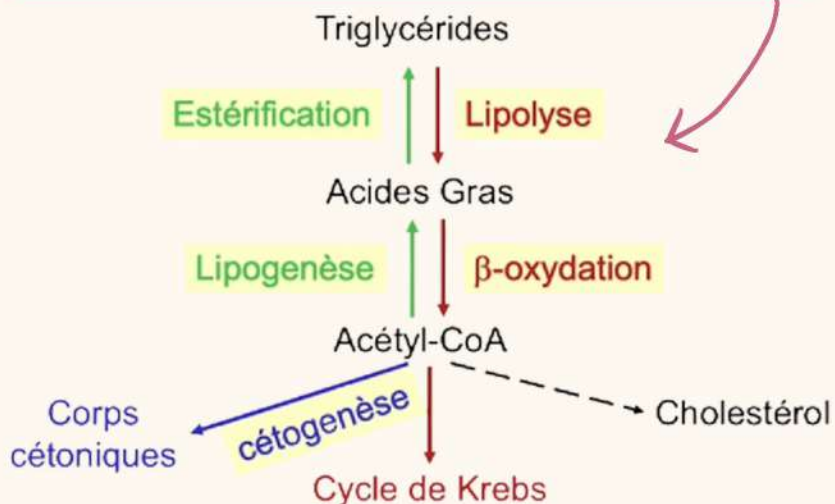
- La dégradation des TG en AG => **Lipolyse**
- La dégradation des AG en acétyl-CoA => **Bêta-oxydation**

I) Introduction

II) Lipolyse

III) Bêta oxydation

- A) Entrée des AG dans la cellule
- B) Activation des AG dans la cellule
- C) Passage vers la mitochondrie
- D) Les étapes de la bêta-oxydation
- E) Bêta-oxydation et acides gras particuliers



I) Introduction

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

- La **lipolyse** dégrade les triglycérides (TG) en AG
- Les acides gras (AG) sont transportés (par l'albumine) dans un tissu cible. Puis, ils sont dégradés via la **β-oxydation**

Petit rappel : la **lipogénèse** est la **synthèse des AG**, pas la synthèse des TG, donc la **voie inverse de la lipogénèse est la β-oxydation**, PAS la lipolyse. cf schéma au dessus

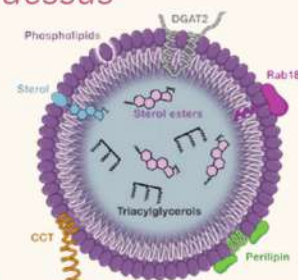
II) Lipolyse

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

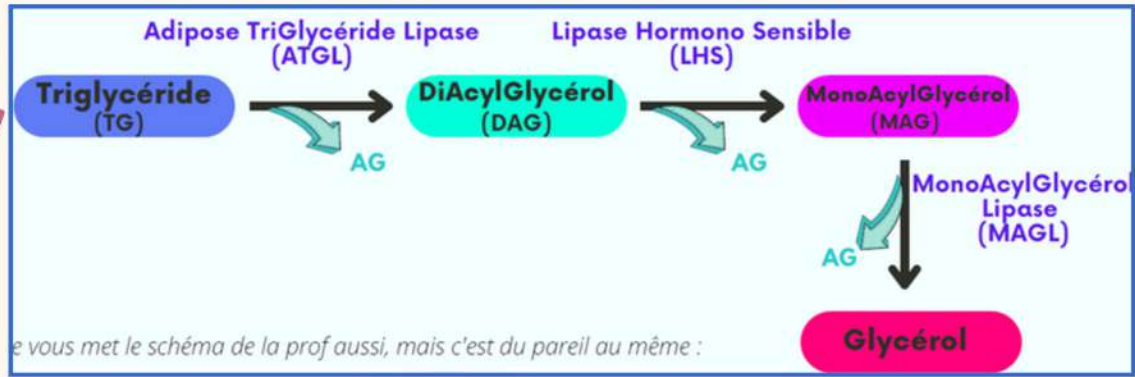
La structure en surface des gouttelettes est entourée de **phospholipides** et de **périlipines** (protéines). Ces périlipines **protègent** les lipides stockés, de l'action des lipases en condition post-prandiale.

Après un repas, il est préférable de ne pas dégrader les triglycérides (TG), et donc de ne pas avoir d'enzymes qui les dégradent (lipases). Les périlipines permettent de se protéger de ces lipases. Logique : on ne va pas dégrader vu qu'on veut stocker donc on prend la voie de la lipogénèse.

Dans notre cours, nous allons étudier le cas lors d'une **période de carence**, de jeûne, on va donc **dégrader les lipides** pour avoir de **l'énergie**. (les flèches rouges). On va observer un réarrangement des **périlipines**, activant ainsi l'enzyme principale de la lipolyse : la Lipase Hormono Sensible



Résumé de la cascade des 3 enzymes (étape 2 de mon explication)

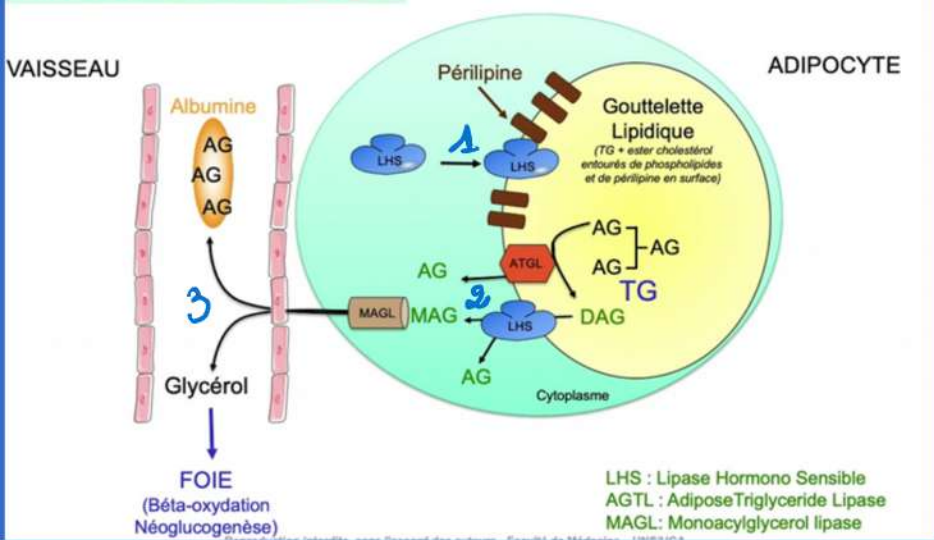


Mes explications sur le schéma de la prof (en bas):

Les TG sont stockés dans une gouttelette lipidique, protégés par la périlipine.

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

Condition de carence : Lipolyse



1. Activation des enzymes de lipolyse :

Sous l'effet de signaux hormonaux (adrénaline, glucagon...), la lipase hormono-sensible (LHS) est activée. La périlipine est phosphorylée, ce qui permet aux enzymes d'accéder aux TG.

2. Hydrolyse des triglycérides (TG)

3 enzymes agissent en cascade :

1. **ATGL** (Adipose Triglyceride Lipase) : TG → DAG + AG
2. **LHS** (Lipase Hormono-Sensible) : DAG → MAG + AG
3. **MAGL** (Monoacylglycerol Lipase) : MAG → Glycérol + AG

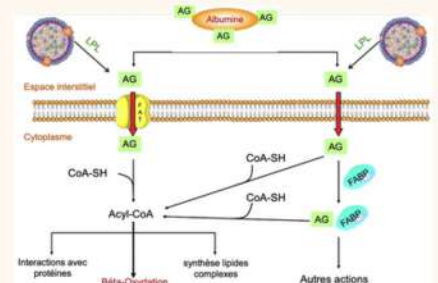
3. Sortie des produits vers le sang

- **AG** : se lie à l'albumine et vont vers les tissus pour produire de l'ATP via la β-oxydation (surtout dans le foie et les muscles).
- **Glycérol** : va au foie → utilisé pour la néoglucogénèse

III) Bêta-oxydation

A) Entrée des AG dans la cellule

Je vous ai mis ce schéma en plus grand page suivante



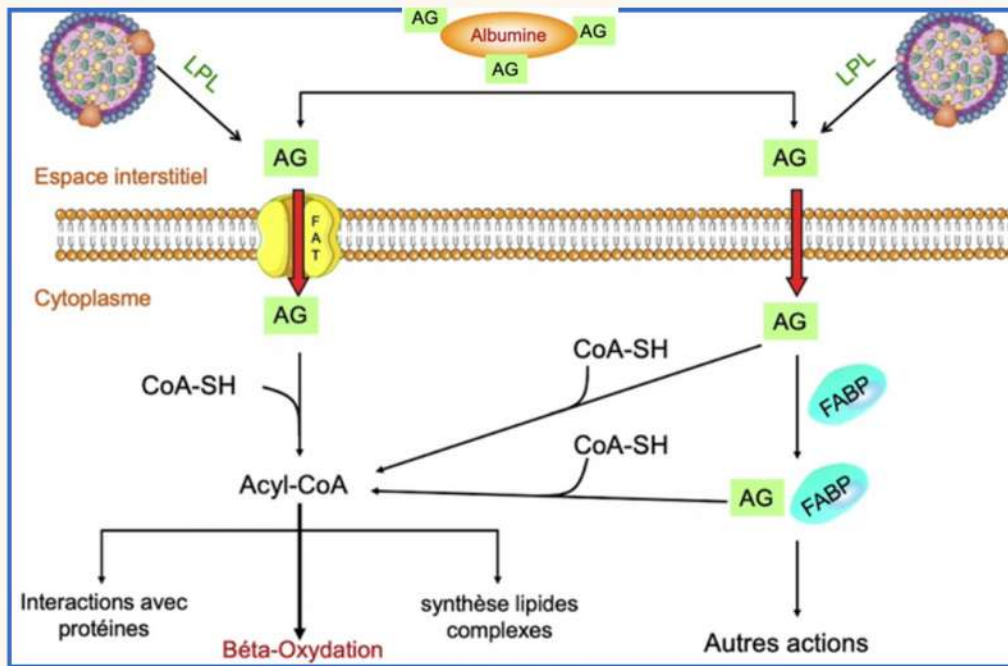
Nous allons voir comment les AG entrent dans nos cellules. Ils sont transportés par l'albumine, ou par les chylomicrons (pour ceux dégradés par la LPL)

1) Ils rentrent dans la cellule où ils vont être oxydés, ils peuvent alors :

- **Diffuser librement à travers la membrane cellulaire** s'ils sont petits
- **Utiliser un transporteur membranaire FAT** je me disais FAT (en anglais = gras) c'est pour ceux qui sont trop gros

2) Une fois arrivés dans la cellule, les AG ont 2 options :

- Soit se fixer à une protéine de transport FABP (Fatty Acyl-Binding Protein)
- Soit être transformés en dérivés acylés = ÉTAPE INITIALE DU CATABOLISME *Regardez le schéma page suivante : une fois rentrés dans la cellule, ces AG doivent être activés (= ajout d'un CoA par l'enzyme nommée thiokinase)*

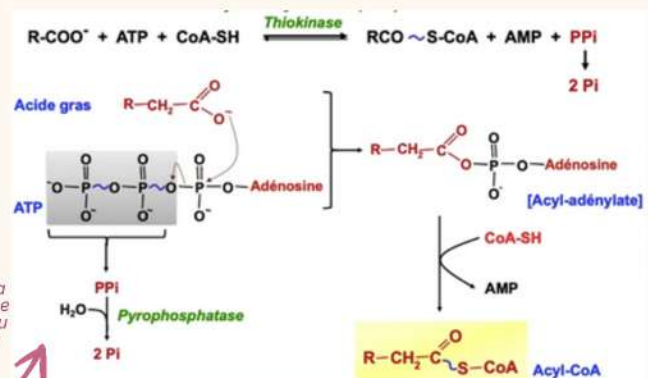
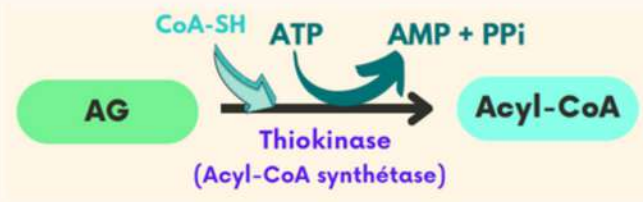


B) Activation des AG dans la cellule

Cette étape d'activation est **OBLIGATOIRE**, avant l'oxydation de **TOUS** les AG.

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

- ACSS = AG à chaîne **courte**
 - ACSM = AG à chaîne **moyenne**
 - ACSL = AG à chaîne **longue**
 - ACSBG = AG à chaîne **très longue**
- <12C : Mitochondrie et microsome
>12C : Cytoplasme et réticulum endoplasmique (=RE)



Pour mieux comprendre la réaction vous avez aussi ce schéma qui détaille un peu plus les groupements qui réagissent entre eux :

C) Passage vers la mitochondrie

Ici on a deux cas possibles on a vu qu'on avait 4 familles répartie en 2 : les AG a plus et moins de 12C.

- Pour les AG à chaîne **courte** et **moyenne** (<12C) (abondants dans le lait) : La **thiokinase** est mitochondriale. Les AG sont capables d'entrer dans la mitochondrie. A ce stade nos AG **ne sont pas activés** (= pas encore de Co-A). Ils vont donc pouvoir **traverser librement la MIM** (=membrane interne mitochondriale).
- Les AG à chaîne **longue** et **très longue** (>12C) (abondants dans l'alimentation et libérés par le tissu adipeux) : La **thiokinase** est cytoplasmique. Ici les AG vont impérativement être **activés AVANT d'entrer** dans la mitochondrie. Ainsi, ils ne peuvent **pas franchir la MIM** à cause de leur coenzyme A (qui est imperméable à cette MIM). Ils nécessitent donc d'un transporteur : la Carnitine/Acyl-carnitine Transférase (**CAT**)

Comment les AG à chaîne longue (et très longue) passent du cytoplasme à la mitochondrie ?

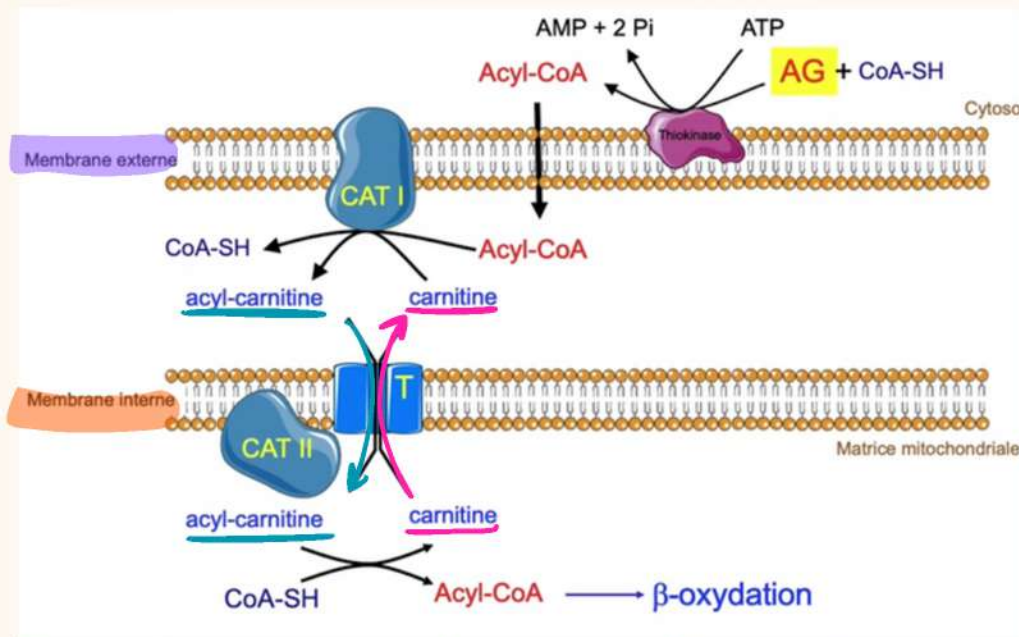
On a dit qu'elle pouvait pas traverser la membrane seule donc elle a besoin d'un transporteur (un bus) : la carnitine ++
 Comment elle arrive dans notre corps ? La **carnitine a plusieurs origines** :

- 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**

ok pause : on suit avec le schéma. On voit la thiokinase qui permet l'activation de nos AG (cf étape B qu'on vient de voir). Puis l'acyl-CoA arrive à traverser la MEM mais pas la MEI (tut' rappel : le CoA y est imperméable !!!). C'est là qu'intervient notre bus : notre AG (acyl) grâce à CAT I, se débarrasse de son CoA pour se fixer sur la carnitine => devient acyl carnitine

L'**acyl-carnitine** traverse la **MMI (=MIM)** et atteint la **matrice mitochondriale**, et ce grâce à la **translocase** qui permet de faire passer de l'acyl-carnitine contre de la **carnitine**



L'acyl-carnitine réagit avec **CAT II**, qui lui enlève la carnitine et lui rend un CoA-SH (mais attention : **d'origine mitochondriale** → on a passé la MIM, maintenant on est dans la matrice mitochondriale)

⚠ **étape limitante** : consomme un **ATP** + nécessite avoir un apport suffisant en **carnitine** (sinon pas de bus)
 Si on a une déficience en carnitine, on aura un défaut d'utilisation des AG à chaîne longue (#logique)

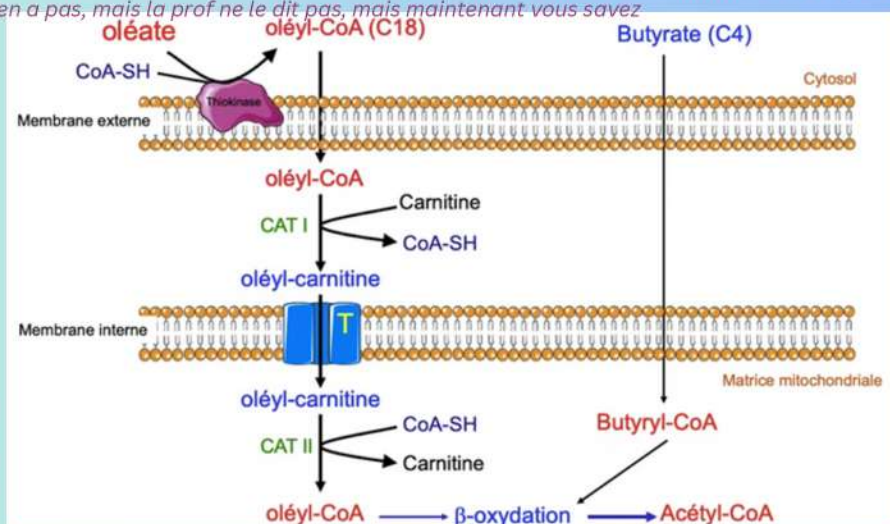
E1 : AcylCoA Synthétase ou acyl thiokinase T : Translocase CAT : Carnitine Acyl Transférase (I et II)

Petits exemples : l'oléate (18C : chaîne longue) et le butyrate (4C : chaîne courte)

Et là vous vous dites : mais c'était pas le stéarate à 18C ?? 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, mais maintenant vous savez

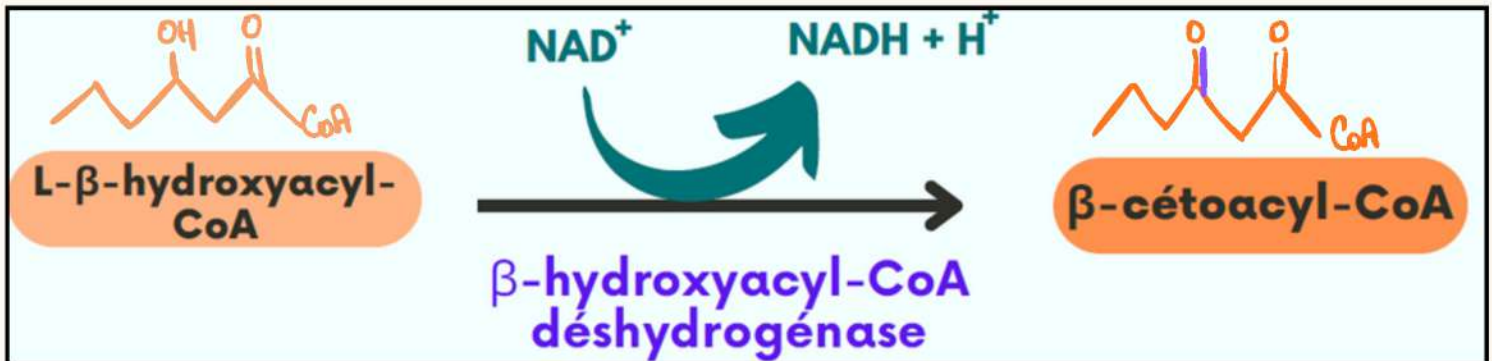
- Les acides gras courts (comme le butyrate C4) entrent directement dans la mitochondrie.
- Les acides gras longs (comme l'oléate C18) ont besoin de la navette à carnitine pour passer la membrane interne.

=>Une fois dans la matrice, ils sont dégradés par β -oxydation en acétyl-CoA → énergie.



3. Déshydrogénation

La **β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase** a une spécificité absolue pour le **L- β -hydroxyacyl-CoA** et permet **d'oxyder l'hydroxyle** (-OH) précédemment ajouté sur le carbone β (C3), formant ainsi un dérivé **β - cétoacyl-CoA**. La Pour cela, NAD^+ est réduit en $NADH + H^+$



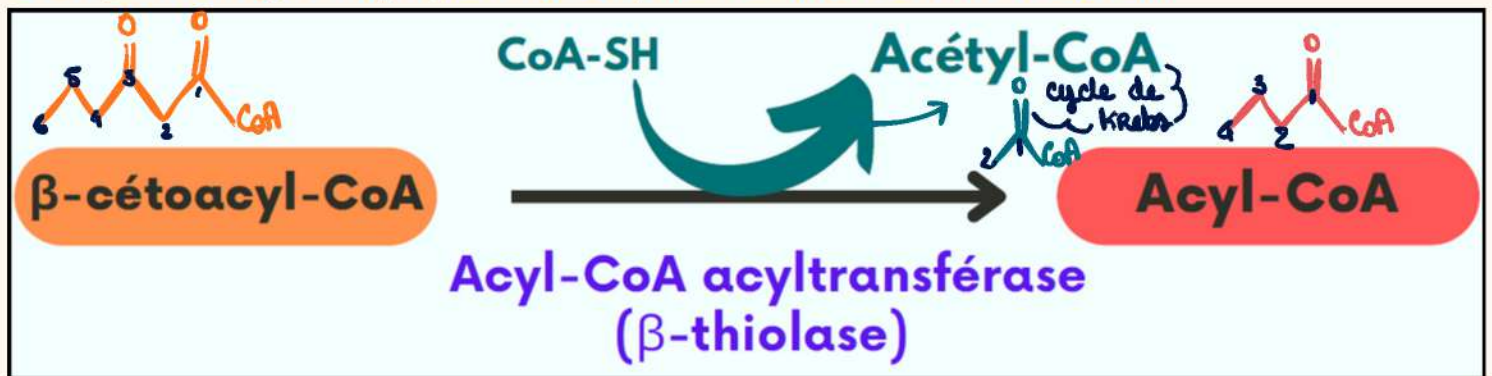
4. Clivage thiolitique

L'**acyl-CoA acyltransférase (= β -thiolase)** entraîne un clivage thiolitique du β -cétoacyl-CoA. Kezako ?

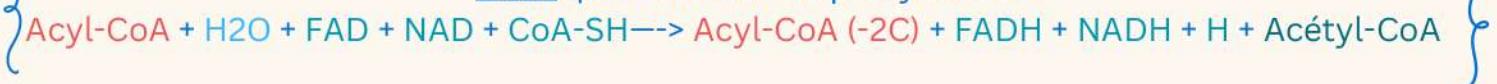
On est arrivé à une molécule avec un groupe cétone au niveau du carbone β . La $CoA-SH$ attaque ce carbone. Résultat : on peut couper la molécule et obtenir :

- o un acétyl-CoA
- o et un acyl-CoA (raccourci de 2 carbones Car un acétylène en moins)

C'est ça un clivage thiolitique : une coupure avec intervention du $CoA-SH$.



Bilan (pour un tour de β -oxydation) :

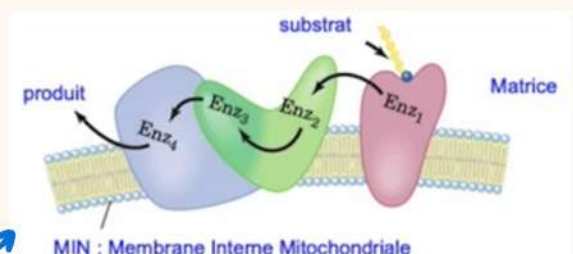


Les **enzymes de la β -oxydation** sont **toutes mitochondriales** et **indépendantes** (contrairement au complexe de l'AGS dans la lipogénèse)

Pour les étapes 2, 3 et 4, elles sont membranaires ou solubles.

On observe une **coopération enzymatique**, qui est :

- Pour les AG > 12C : sous forme de **complexe multienzymatique membranaire**, le complexe protéique trifonctionnel (TFP) [les 3 dernières enzymes]



- Pour les **AG < 12C** : sous forme d'enzymes solubles (=libres) dans la matrice mitochondriale

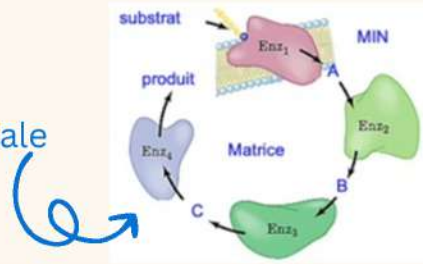
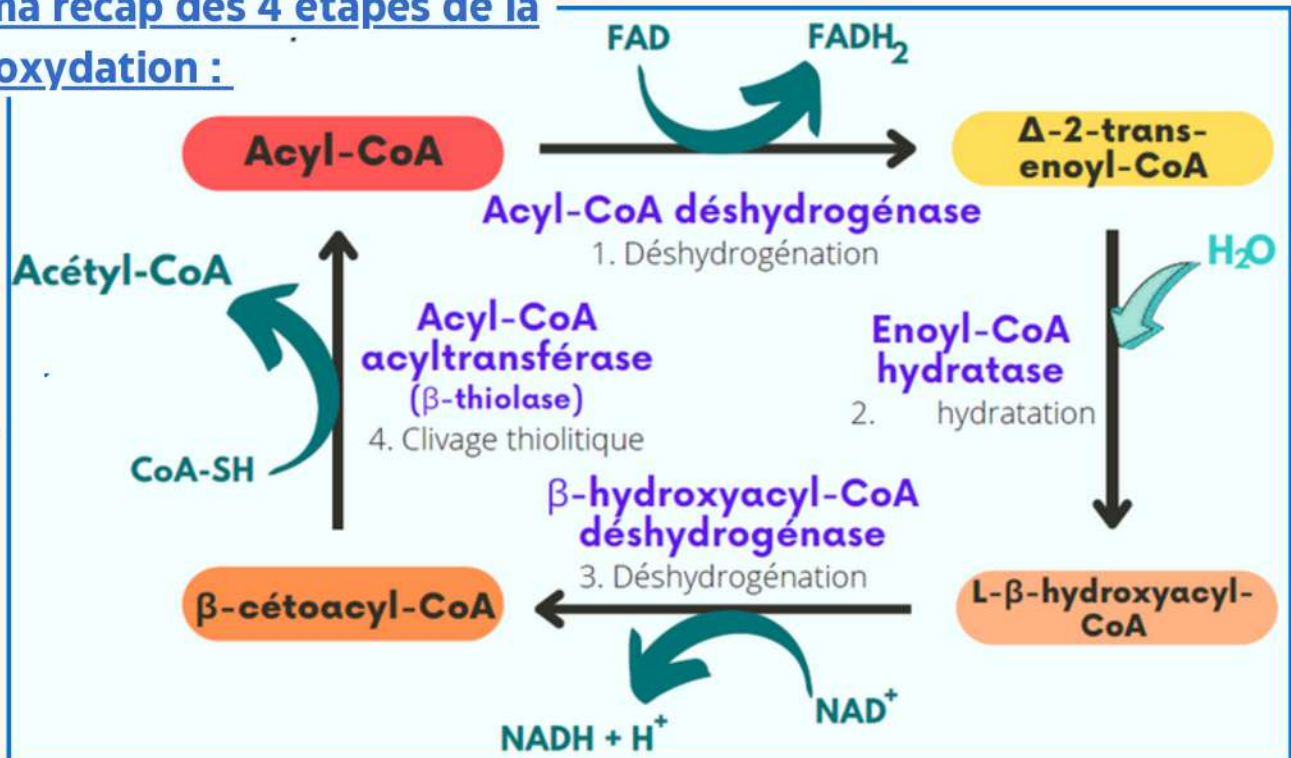


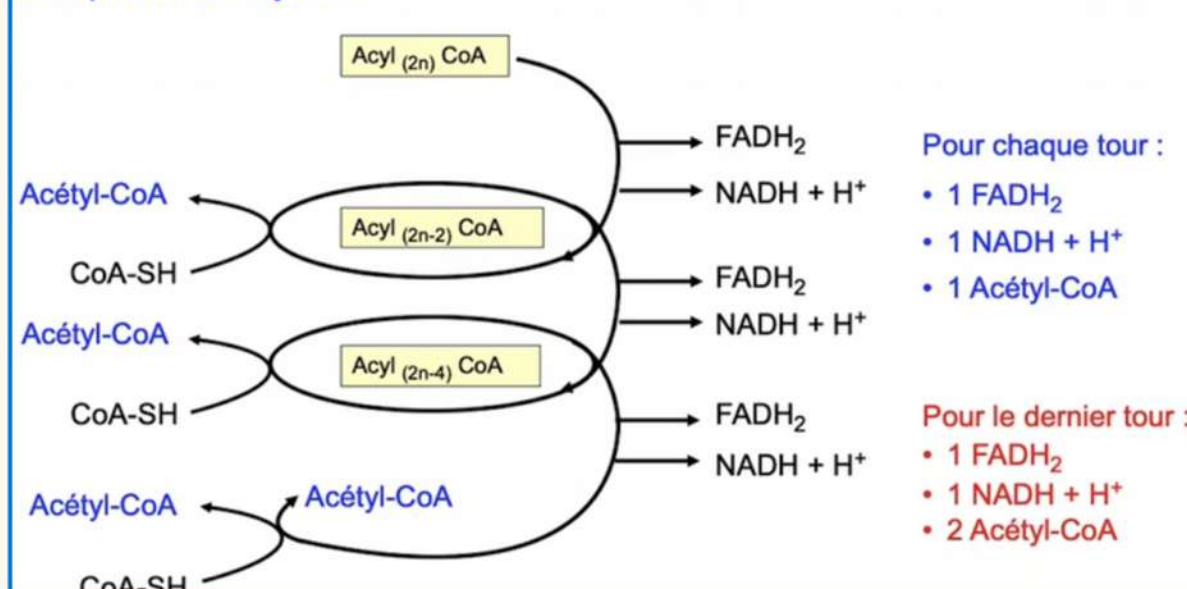
Schéma recap des 4 étapes de la bêta-oxydation :



REMARQUE : Généralement, on part d'un **AG > 12C**, il passera donc par le **TFP**. Comme l'AG **perd 2 carbones à chaque tour**, au bout d'un moment il passe à moins de 12C. Ce ne sera donc plus pris en charge par le TFP mais par les **enzymes 2, 3 et 4 solubles** dans la matrice.

NB : Si au début on a un AG court ou moyen (< 12C), il pourra directement utiliser le système d'enzymes solubles.

La spirale de Lynen



La β-oxydation est souvent comparée à une spirale => **la spirale de Lynen**

(dont le **dernier tour** produit **2 acétyl-CoA**)

Big RECAP avec un exemple : l'oxydation du palmitate :

Le palmitate (16C) rentre dans la mitochondrie via le transporteur **CAT**, (*pcq c'est un AG > 12C*).

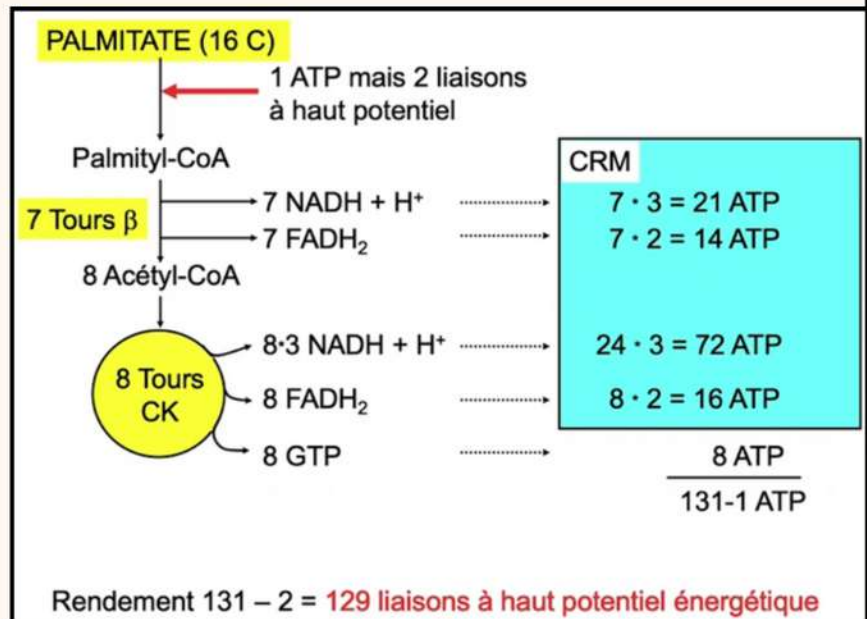
Il va être **activé** en palmityl-CoA. Cela consomme 1 molécules d'ATP mais 2 Liaisons à Haut potentiel Energétique (ATP hydrolysé en AMP et 2 Pi).

Le palmitate va ensuite produire **8 acétyl-CoA** ($16/2 = 8$ on perd 2C qui sont libérés sous forme d'acétylCoA à chaque tour, sauf au dernier ou on en libère 2) en **7 tours** ($8-1=7$).

Attention aux pièges : 8 acétyl-CoA mais en 7 tours puisque mon dernier tour me donne 2 acétylCoA !!!! ⚠

Ces acétyl-CoA vont rejoindre le **cycle de Krebs**, qui in fine donneront, via la **CRM**, 131 ATP (donc 131 Liaisons à Haut potentiel Energétique) mais ça fait un rendement de 129 Liaisons à Haut potentiel Energétique puisqu'on en a consommées 2 pour activer le palmitate ($131-2=129$)

On retient donc que **l'oxydation du palmitate aura un rendement de 129 LHE**



E) Bêta-oxydation des AG particuliers

AG impairs

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

Ce propionyl-CoA est transformé en succinyl-CoA (*on en reparlera dans un autre cours*) en 3 étapes avec consommation d'ATP.

C'est un **précurseur de la néoglucogénèse**, qui est également produit par le métabolisme de certains AA

AG insaturés

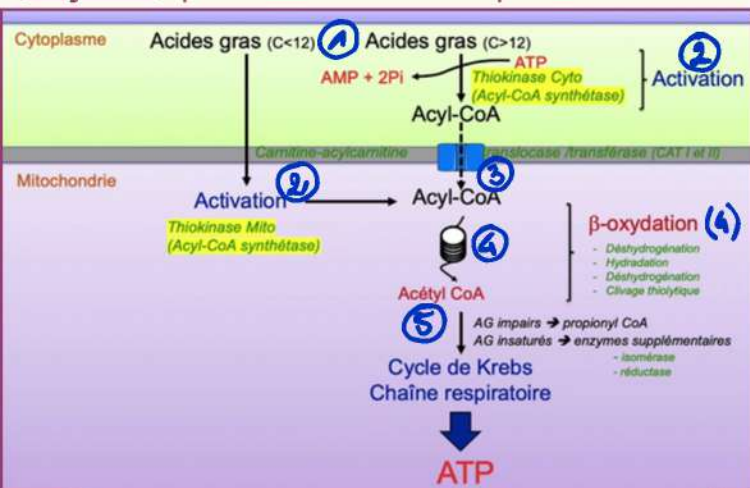
Les **AG insaturés** nécessitent l'implication d'enzyme(s) supplémentaire(s) :

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**.

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

RECAP explications :

Objectif : production d'ATP à partir des AG



Remarques importantes :

- AG impairs → donnent du propionyl-CoA (→ succinyl-CoA après carboxylation).
- AG insaturés → nécessitent des enzymes supplémentaires :
 - Isomérase
 - Réductase

1. Entrée des acides gras dans la cellule

Les acides gras (AG) arrivent dans le cytoplasme. On distingue :
 ◦ AG courts (< 12C) → entrent directement dans la mitochondrie
 ◦ AG longs (> 12C) → nécessitent une activation et un transporteur

2. Activation des acides gras

- Dans le cytoplasme : Les AG (>12C) sont activés en Acyl-CoA par la **Thiokinase** + consommation → 1 ATP, qui devient AMP + 2Ppi

3. Transport vers la mitochondrie

Problème : la membrane mitochondriale interne est imperméable à l'Acyl-CoA.

Solution : système carnitine-translocase :

- Carnitine-acyltransférase I (CAT I) : remplace le CoA par la carnitine → forme acyl-carnitine.
- Translocase : transporte l'acyl-carnitine dans la mitochondrie
- Carnitine-acyltransférase II (CAT II) : reforme Acyl-CoA dans la mitochondrie.

4. β-oxydation (dans la mitochondrie)

Cycle enzymatique en **4 étapes répétées** (déshydrogénation, hydratation, déshydrogénation, clivage)
 Ce cycle se répète jusqu'à **dégradation complète** de l'AG.

5. Utilisation de l'acétyl-CoA

L'acétyl-CoA entre dans :

- Cycle de Krebs → NADH, FADH₂, GTP
 - Chaîne respiratoire mitochondriale → production massive d'ATP
- C'est ce qui fait des lipides **une source d'énergie très riche**



Si on a une **lipolyse trop importante**, le cycle de Krebs va être **saturé**.

Dans cette situation, les **acétyl-CoA** vont plutôt s'engager dans la synthèse de **corps cétoniques** (dans le foie). Ils vont être transportés jusqu'aux cellules qui en ont besoin (muscles, cœur, cerveau)

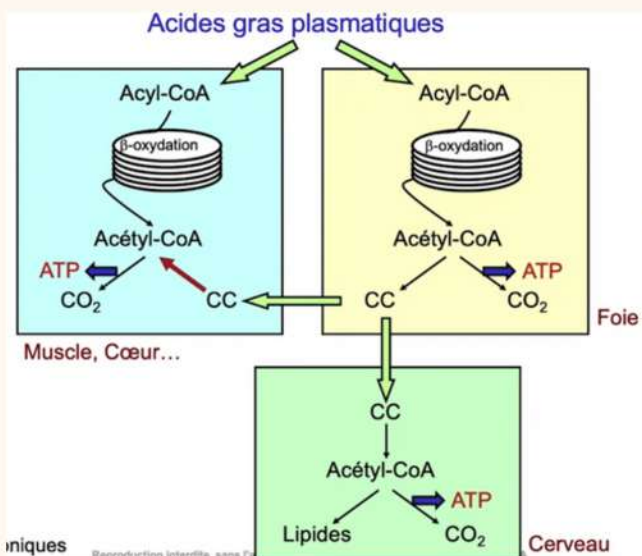


Tableau récap :

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)



Qcms de 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

Et voilà ! C'est la finnn 🏃🏻‍♀️ Cette fiche n'est pas très longue et globalement pas trop compliquée.

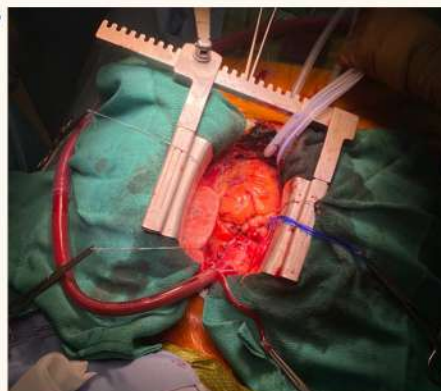
Faites bien attention : **bêta oxydation \neq lipolyse.**

Comme d'hab je suis la pour vos questions ;)

It's time for déiiiiiii :

- Dédi à vous qui ADOREZ la biochhhh (je sais que l'intention y est). Ne lâchez pas !!
- Dédi à notre premier événement de collecte de fond pour notre association au togo, merci Chloé de m'avoir aidé. Vous auriez du voir son appart... y'en avait partout (on a fait 4 saladiers de pates...)
- Dédi à Sandro qui m'a appris quelque chose, je vous partage l'info : les chauves souris ne peuvent pas développer la tuberculose. Pourquoi ? Pcq ils dorment la tête a l'envers donc physiologiquement ça ne se développe pas
- Dédi à vos tuteurs du S2, qui ont déjà presque fini leurs fiches et ont trop hatee de vous donner cours
- Antidédi au cours que je n'écoute pas du tout pcq je préfère finir cette fiche
- Antidédi à nos partiels qui seront en janvier et qui nous niquent les vacances de Noël...

Bisous Romyy



Petite photo pour vous motiver et voir concrètement ce qui vous attend plus tard.

Rappelez vous pourquoi vous faites tout ça... Et croyez moi ça en vaut la peine

Correction : DE

- A) Faux : en situation de jeûne
- B) Faux : en post-prandiale, les périlipines empêchent son entrée dans la gouttelette
- C) Faux : elle hydrolyse le MAG en AG + glycérol
- D) Vrai
- E) Vrai