

Université de MOSTAGANEM

Faculté de médecine

Département de médecine

Biochimie métabolique

Métabolisme des acides gras

B oxydation des AG

Plan du cours

- I. Rappels
 - II. Définition de la B oxydation
 - III. Origine des AG
 - IV. Étapes de la B oxydation
 - V. régulation de la B oxydation
 - VI. Autres cas d'oxydation des AG
- AG insaturés
AG à nombres impaires de C
B oxydation peroxysomiales

Rappels

Définition des lipides: du grec lipos qui signifie graisse, ce sont des molécules organique (CHO) caractérisées par une propriété physique: l'insolubilité en milieu aqueux (mais soluble dans les solvants organique: chloroforme, acétone...)

Définition des AG: chaines hydrocarbonées de longueurs variables et de degré d'insaturation variable comportant un groupement carboxylique COOH à une extrémité

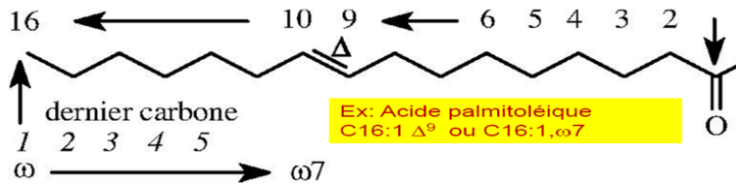
Nomenclature des AG:

Numérotation: le premier carbone est le carboxyl

Le carbone qui suit directement le carboxyl est dit carbone α

Pour les AG insaturés deux dénominations possibles:

- Soit en partant du carboxyl le symbole est: Δ^n
- Soit en partant du méthyl le symbole est: ω^n



En médecine clinique et biologique, la désignation des AG insaturés la plus courante est celle faisant appel au symbol oméga ω

Configuration isomérique cis/trans :



Les AG naturels sont majoritairement en CIS

B oxydation des acides gras

II. Définition:

Voie de dégradation enzymatique complète des acides gras en CO₂ et H₂O en aérobiose.

Les enzymes impliquées dans cette voie sont mitochondriales.

Elle se fait dans le foie, le coeur, les muscles au repos, les tissus adipeux, les reins.

La dégradation des acides gras saturés ou b-oxydation se fait suivant un cycle décrit par Lynen en 1954.

III. Origines des acides gras:

- AG libres non estérifiés véhiculés par la sérum albumine
- AG estérifiés associés aux lipoprotéines
- AG issues de l'hydrolyse des Triglycérides du tissu adipeux par la triglycéride lipase

Dans tous les cas, les AG pénètrent facilement dans les cellules par diffusion à travers la bicouche lipidique.

IV. Étapes de la Boxydation:

La dégradation des acides gras se fait par:

Oxydation du carbone β

Rupture de C-C entre α et β

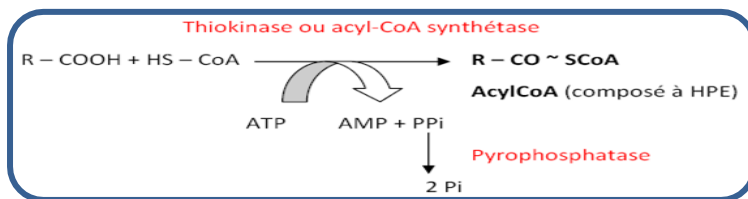
Libération d'une unité à deux carbones sous forme d'acétylCoA.

Récurrence à partir de l'extrémité carboxylique.

1. Activation des AG:

Les AG n'entrent en métabolisme qu'une fois activé sous forme d'acyl CoA

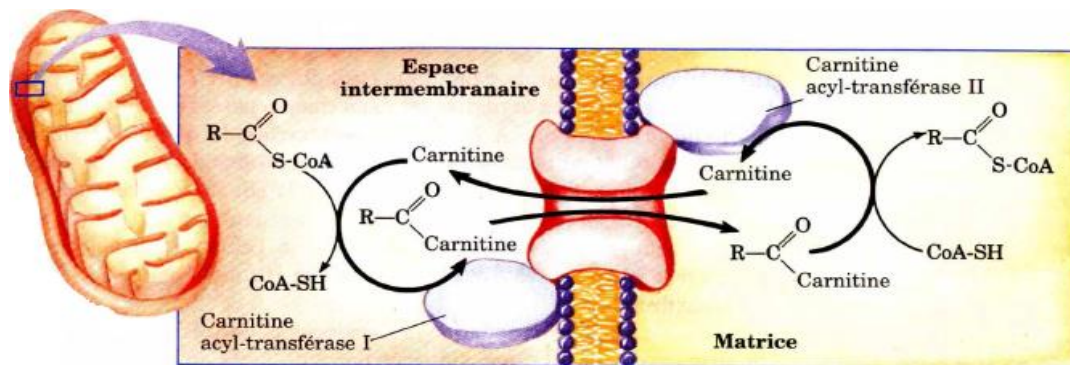
La réaction est catalysée par une thiokinase (acyl CoA synthétase)



L'hydrolyse du PPi par une pyrophosphatase rend la réaction irréversible

2. Transfert de l'acyl CoA dans la mitochondrie:

La membrane mitochondriale interne étant imperméable à l'acyl-CoA, il doit être transporté dans la matrice à l'aide d'un transporteur: la navette carnitine:



3. Oxydation mitochondriale:

La voie de la β oxydation comporte 4 réactions récurrentes permettant l'oxydation du C β des acyl-CoA et la libération d'acétyl-CoA.

Cette voie est cyclique car chaque étape de 4 réactions: oxydation, hydratation, oxydation et thiolyse, part d'un acyl-CoA et aboutit à la formation d'un acyl-CoA raccourci de 2C (hélice de Lypen).

Réaction 1: déshydrogénation

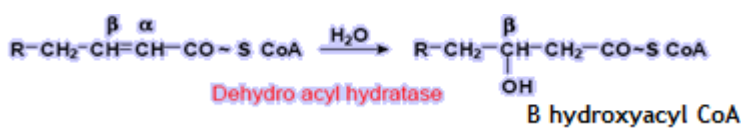
Réaction de déshydrogénation (oxydation) donnant un trans enoyl CoA



Produit une molécule de FADH₂

L'enzyme est lié à la membrane mitochondriale interne

Réaction 2: hydratation



Hydratation de la double liaison

Dehydro acyl hydratase= énoyl-CoA hydratase

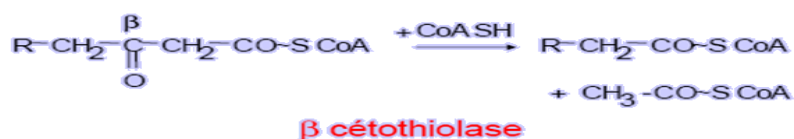
Réaction 3: deshydrogénation



Réaction d'oxydation catalysée par B Hydroxyacyl

Produit une molécule de NADH, H⁺

Réaction 4: thiolyse



Clivage entre α et β ==> acétyle-CoA et acylCoA raccourci de 2C

Ce dernier repart pour un autre cycle de 4réactions

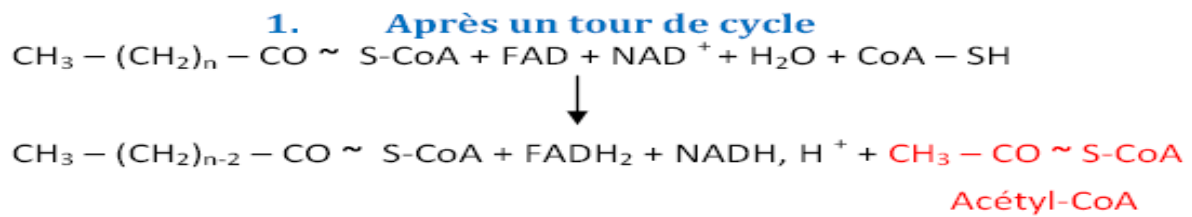
Remarque:

Lorsque l'acylCoA ne porte que 4C (butyrylCoA) une dernière thiolyse forme 2 acétyle-CoA

Ainsi après N/2-1 tours, l'acyl CoA est entièrement catabolisé en N/2acétyl CoA.

4. Bilan de la B oxydation :

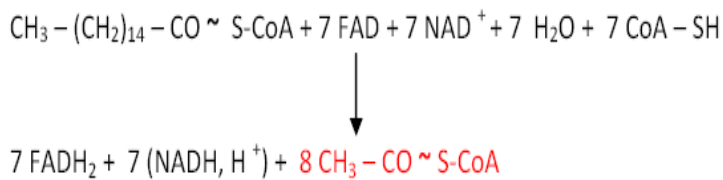
Bilan chimique:



Un tour de cycle libère une molécule à 2 C : l'acétyl-CoA.

2. Après oxydation totale

Exemple de l'acide palmitique : 16 C. Pour sa dégradation complète, il faut 7 tours de cycle, le dernier tour libérant 2 x 2C.



Bilan énergétique:

Après un tour de cycle :

Un FADH₂ fournit par la chaîne respiratoire 2 ATP
 Un NADH, H⁺ fournit par la chaîne respiratoire 3 ATP
 Un acétyl CoA fournit par le cycle de krebs 12 ATP
 Soit un total de **17 ATP**

Réaction	Composés libérés	Équivalent ATP
Activation	1 AMP + 2Pi	- 2 ATP
1ère oxydation	7 x (1 FADH ₂)	7 x2 ATP
2ème oxydation	7 x (1 NADH + H ⁺)	7 x 3ATP
Thiolyse	8 x (1 Acétyl-CoA)	8 x 12 ATP
	Total	129 ATP

5. Régulation de la B oxydation:

La synthèse et la dégradation des acides gras sont réciproquement régulées de telle façon qu'elles ne soient pas actives simultanément.

Dans le foie, les acylCoA formés dans le cytosol ont deux voies:

- B oxydation mitochondriale
- Transformation en TG par des enzymes cytosoliques

La voie d'oxydation des AG est déterminée par la vitesse de transport du radical acyl à travers la Mb mitochondriale interne, essentiellement au niveau de la CAT I

❖ A court terme:

Post prandiale:

L'excès de glucose qui ne peut être oxydé ou stocké sous forme de glycogène est transformé en AG (voie de biosynthèse de novo) → TG

Glucose en excès =====> synthèse d'AG

1ère étape donne le malonyl CoA inhibiteur de CATI, il bloque ainsi l'approvisionnement de la b-oxydation en acyl-CoA

État de jeune:

Stimulation de la lipolyse (hydrolyse des TG) ==> libération d'acyl CoA inhibiteur de l'acétyl CoA carboxylase (enzyme clé de la synthèse des AG) ==> diminution de malonyl CoA ==> levée de l'inhibition de la CATI

❖ À long terme:

Médié par les variations de la vitesse de biosynthèse de la CAT I = contrôle adaptatif:

Glucagon, hormones thyroïdiennes augmentent la synthèse de la CATI, l'insuline la diminue.

V. Autre cas d'oxydation des AG :

Oxydation des acides gras à nombre impair de C:

L'acyl CoA préterminal conduira par scission à :

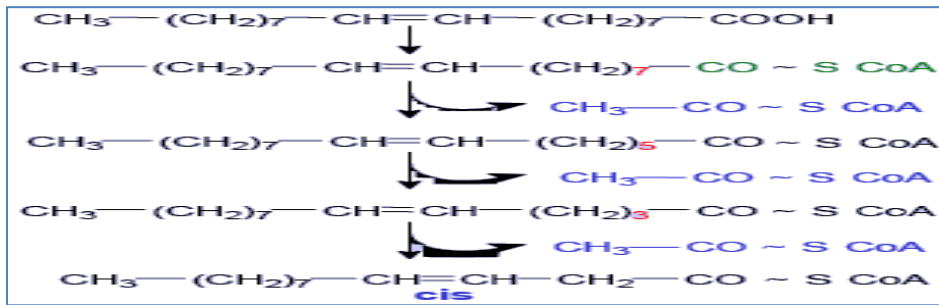
- un CH₃ - CO ~ S CoA
- un CH₃ - CH₂ - CO ~ S CoA (propionyl CoA)

Ce dernier est transformé en succinyl CoA qui rejoint le CK:

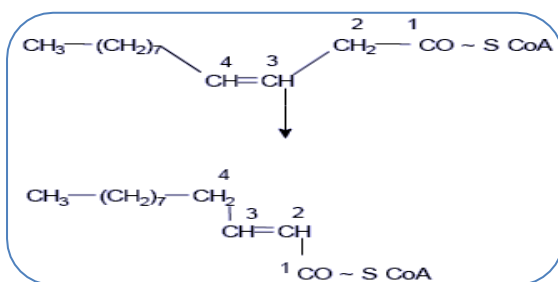
Oxydation des AG insaturés:

Exemple l'acide oléique:

Elimination de 3 chaînons d'acétyl CoA par action successive de 3 tours de spire de l'hélice de Lypen



Action de la Δ^3 cis \rightarrow 2trans enoyl CoA isomérase:



Cycle suivant de B oxydation (2ème réaction)

B Oxydation peroxysomiale:

Les peroxysomes sont des sites de B oxydation d'AG à très longues chaînes (> 22C). Les réactions sont identiques à ceci près:

- La première réaction est catalysée par une **acyl-CoA oxydase** qui transfère les électrons directement sur O₂:

- Les 2 activités enzymatiques suivantes (hydratation et déshydrogénation) sont portées par la même enzyme.
- Les thiolase sont pratiquement inactives avec les acyl-CoA ayant < 8C, ainsi les AG ne sont pas entièrement oxydés dans le peroxysomes.
- La protéine qui transporte les AG dans le peroxysome n'est pas la carnitine mais une protéine ALD; toutes fois les carnitine-acyltransférases sont retrouvés dans le peroxysome