

Biochimie métabolique - Cours n°8

Dégradation des acides gras (β – oxydation)

Les acides gras sont des agents énergétiques très importants sur le plan quantitatif car ils sont réduits et anhydres et sont oxydés dans de très nombreux tissus (tissu adipeux, foie, poumon, rein, cœur, ...).

Leur oxydation a lieu dans la mitochondrie sous le contrôle d'enzymes à NAD^+ ou FAD et génère de l'ATP.

Dans les tissus, les acides gras sont estérifiés et forment des glycérides.

La lipolyse (activée par l'adrénaline et le glucagon et inhibée par l'insuline) est la libération des acides gras à partir des glycérides.

Les acides gras soit à la fois oxydés en acétyl CoA et synthétisés à partir de l'acétyl CoA mais oxydation et biosynthèse ont lieu dans des compartiments distincts. Ceci permet le contrôle individuel de chaque processus et son intégration aux besoins tissulaires.

I. β -oxydation des acides gras saturés, à longue chaîne et à nombre pair de C

A. Les acides gras sont activés au niveau de la membrane externe de la mitochondrie

Comme le glucose pour la glycolyse, les acides gras doivent d'abord être convertis en un intermédiaire activé avant d'être métabolisés.

Sous l'action d'une thiokinase le CoA se fixe par une liaison thioester sur le carboxyle de l'acide gras pour former un acyl CoA.

Cette étape est la seule qui requiert de l'énergie.

L'ATP est alors transformée en AMP avec production de PPi puis de deux Pi , l'équivalent de 2 molécules d'ATP est hydrolysé.



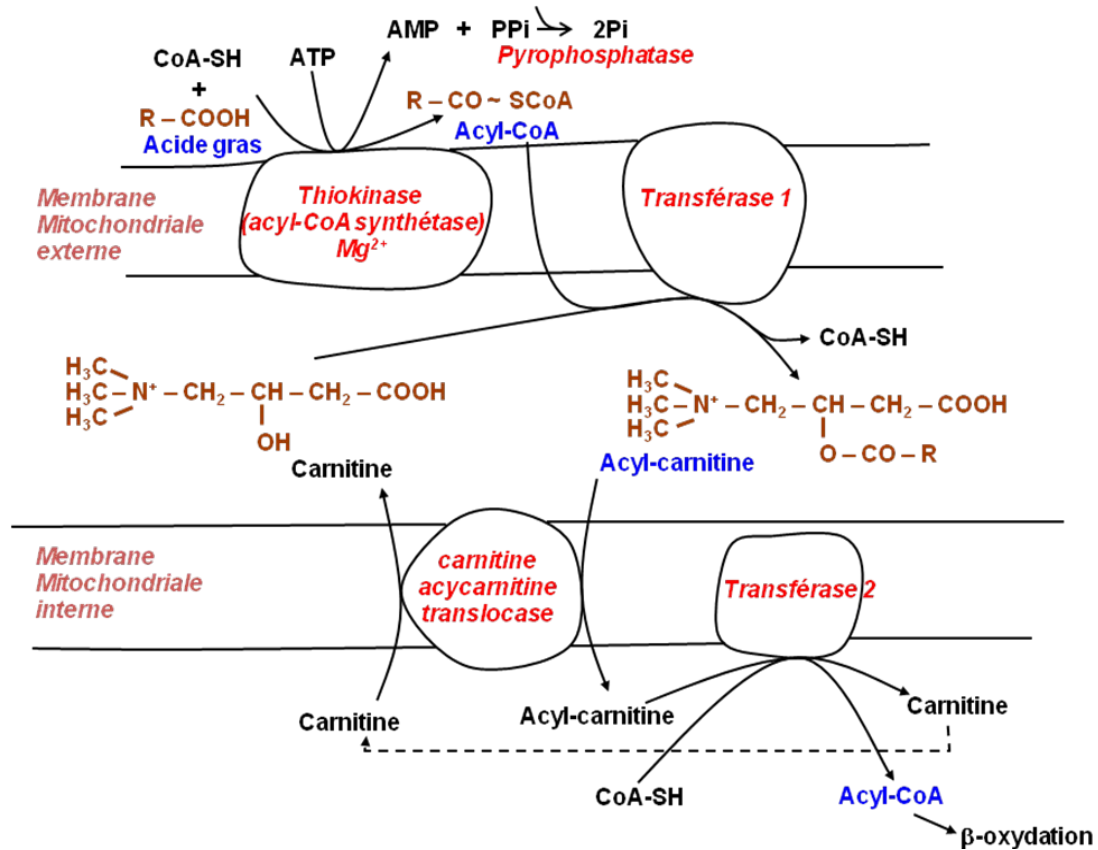
B. La carnitine transporte les acides gras dans la mitochondrie

La carnitine est un acide alcool azoté largement distribué synthétisé à partir de la lysine et de la méthionine.

Dans l'espace intermembranaire, une première transférase catalyse le transfert de l'acyl sur la carnitine pour former l'acylcarnitine.

Puis une translocase de la membrane interne de la mitochondrie transporte l'acylcarnitine dans la mitochondrie.

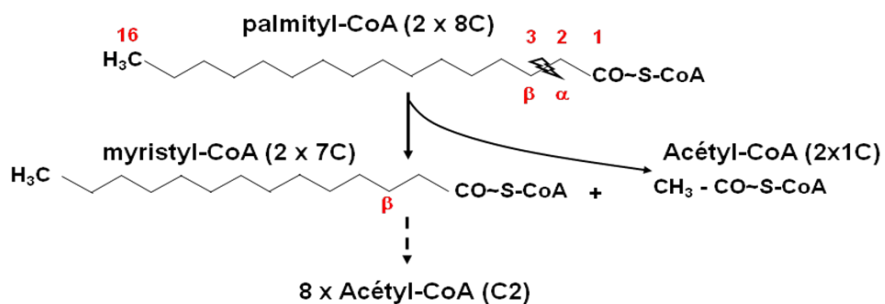
Puis dans la mitochondrie, l'acyl CoA est reformé à partir de l'acylcarnitine par l'action d'une deuxième transférase.



C. Les acyl CoA sont clivés avec libération successive d'acétyl CoA

Les étapes rappellent le métabolisme des diacides à 4C dans le cycle de Krebs.

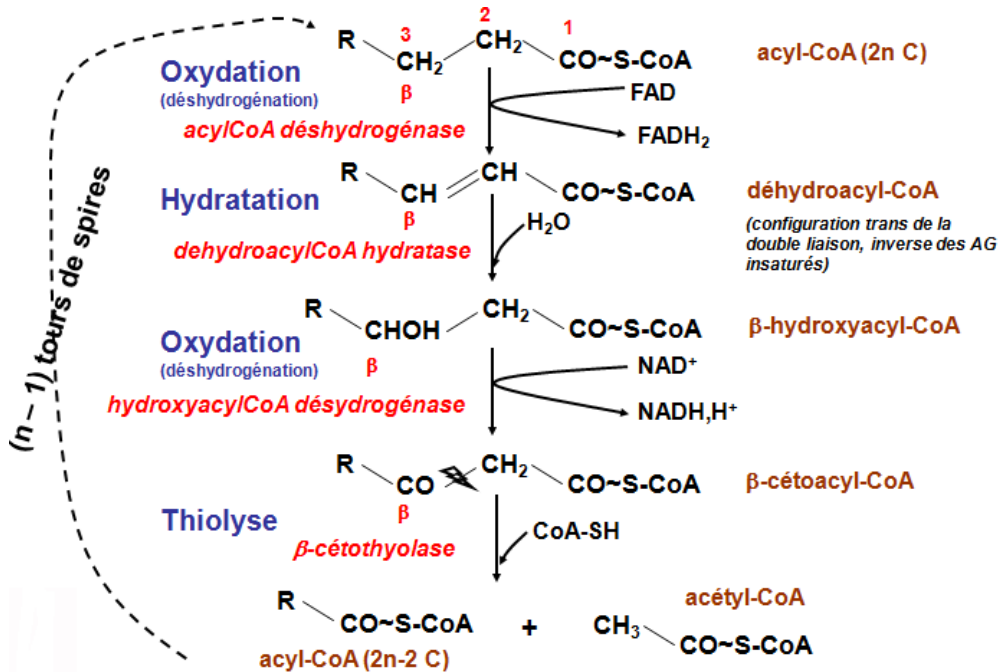
1. Vue d'ensemble sur l'exemple du palmityl CoA



Il y a libération successive d'unités à 2C (l'acétyl CoA) à partir de l'extrémité carboxylique (7 clivages dans l'exemple).

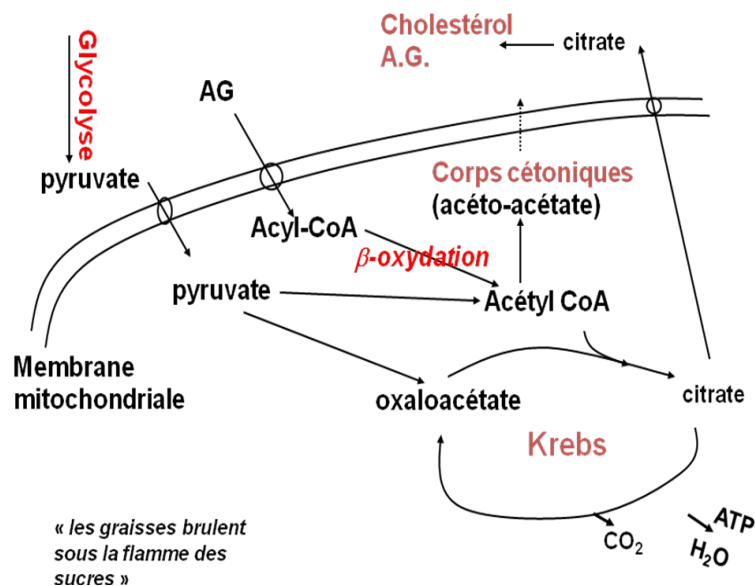
Les clivages se font à chaque fois entre les $C_{\alpha}(2)$ et $C_{\beta}(3)$ d'où le nom de β -oxydation.

2. Détail des étapes de chaque libération d'acétyl CoA



D. Devenir de l'acétyl CoA, bilan énergétique

1. L'acétyl CoA peut s'orienter vers l'oxydation, la cétogenèse ou la lipogénèse



2. Bilan énergétique de l'oxydation complète dans la mitochondrie d'un acide gras (2nC)

L'activation de l'acide gras sous forme d'acyl CoA consomme 2 ATP (- 2 ATP)

L'acide gras saturé à 2nC s'oxyde en n acétyl CoA après (n - 1) tours de spires et produit donc :

- 10n ATP (cycle de Krebs)
- (n - 1) FADH₂ : (n - 1) x 1,5 ATP
- (n - 1) NADH, H⁺ : (n - 1) x 2,5 ATP

=> **14n - 4 ATP**

bilan : $14n - 4 - 2 = 14n - 6$ ATP

Par exemple, un acide gras à 16C produit 106 ATP, un acide gras à 6C produit 36 ATP (ce qui est mieux que le glucose, qui produit 30 ou 32 ATP).

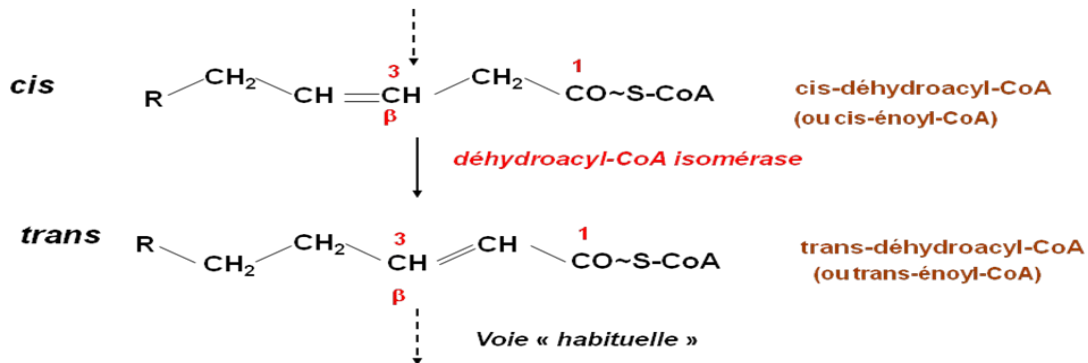
II. β -oxydation des acides gras insaturés

Les acyl CoA sont dégradés par les enzymes « habituelles » de la β -oxydation jusqu'à l'approche de la double liaison.

Là, il y a 2 possibilités.

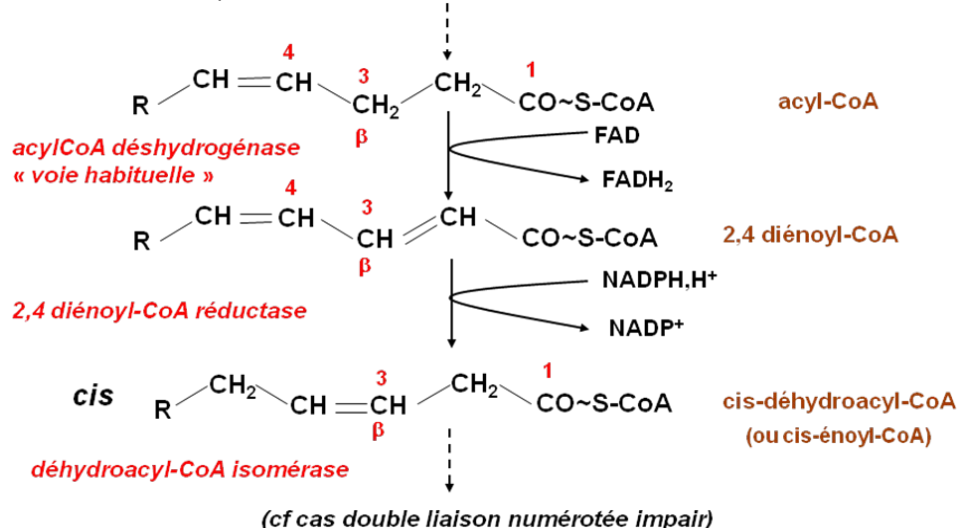
1. Cas d'une double liaison numérotée impaire

Une isomérase déplace la double liaison et en même temps transforme l'isomérie cis en trans, ce qui permet à la β -oxydation de se poursuivre de façon habituelle.



2. Cas d'une double liaison numérotée paire

La β -oxydation nécessite en plus une réductase.



Finalement, seulement 2 enzymes supplémentaires (par rapport au cas des acides gras saturés) sont nécessaires pour l'oxydation de n'importe lequel des acides gras polyinsaturés (« élégant et économique »).