Biochimie - Lipides.

La β-oxydation.

 Les lipides sous forme d’acides gras constituent une source majeure d’énergie pour les cellules. Les acides gras sont catabolisés au cours de la β-oxydation.

 La β-oxydation s’effectue dans la mitochondrie et nécessite la présence d’oxygène (processus aérobie).

Lipides alimentaires ou réserves lipidiques

Acide gras

Acétyl CoA + équivalents réducteurs

Energie (sous forme chimique) au sein de l’adénosine triphosphate (l’ATP quoi !..)

Lipolyse périphérique.

Digestion.

β-oxydation.

Cycle de Krebs.

Chaîne respiratoire mitochondriale.

Les acides gras ne peuvent pas être métabolisés directement sous forme d’acide carboxylique.

L’étape préalable pour leur oxydation est leur association au coenzyme A (AcylCoA) qui constitue une forme activée des acides gras.

Le CoA est une molécule de structure complexe qui renferme de la vitamine B5 (acide pantothénique) et un groupement thiol libre (S–H).

 O

 ⎪⎪

R–C–O–

 O

 ⎪⎪

R–C~AMP

 O

 ⎪⎪

R–C~S–CoA

ATP

PPi

CoA–SH

AMP

Acide gras.

Acyl-CoA.

**Acyl-thiokinase.**

**Pyrophosphatase.**

2 Pi.

Les acyl-thiokinases forment un groupe d’enzymes présentes dans le cytoplasme et dans la mitochondrie. L’activation d’une molécule d’acide gras en acyl-CoA consomme 2 liaisons phosphates à haute énergie.

Les acides gras à chaîne courte peuvent facilement pénétrer au sein de la mitochondrie où se déroule la β-oxydation.

Au contraire, les acides gras à longue chaîne (>12 carbones) ne peuvent traverser la membrane mitochondriale et doivent être transformés préalablement en acylcarnitine.

La carnitine peut être synthétiser par l’organisme dans le foie et dans le rein à partir d’acides aminés.

 O OH CH3

 ⎪⎪ ⎪ ⎪

–O–C–CH2–CH–CH2–N+–CH3

 1 2 3 4 ⎪

 CH3

La carnitine

 La carnitine n’est pas un élément indispensable chez l’être humain.

Sa fonction alcool peut être estérifiée par un acide gras pour donner un acylcarnitine.

Membrane

mitochondriale externe.

Membrane

mitochondriale interne.

Carnitine palmitoyl-transférase I

Carnitine palmitoyl-transférase II.

Cytosol.

Matrice

mitochondriale.

Acyl-CoA.

Acyl-CoA.

+ Carnitine.

Acylcarnitine + CoA.

Carnitine acylcarnitine

translocase

Acylcarnitine.

Acylcarnitine + CoA.

Carnitine

+ Acyl-CoA.

La carnitine palmitoyl-transférase I : elle se situe sur la face externe de la mitochondrie. Elle est ‘l’enzyme la plus lente de la lipolyse.

 Elle catalyse l’engagement de l’acide gras dans le métabolisme énergétique. C’est donc l’étape clé de la lipolyse.

 H H

 ⎪ ⎪

Acyl-CoA : R––C––C––C

 ⎪ ⎪

 H H

O

S–CoA

β α

FAD.

FADH2.

O

S–CoA

 H

 ⎪

 R––C==C––C

 ⎪

 H

β α

Trans Δ2-enoyl-CoA :

L’acyl-CoA déshydrogénase enlève deux atomes d’hydrogène des carbones α et β de l’acyl-CoA.

Le coenzyme de cette enzyme est le FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) qui est réduit en FADH2 au cours de la réaction.

**Acyl-CoA déshydrogénase**

Le FADH2 va être ré-oxydé en FAD au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Cela va permettre la formation de 2 liaisons phosphates riches en énergie.

L’énoyl-CoA hydratase permet l’addition d’une molécule d‘eau sur la double liaison.

L’énoyl-CoA hydratase n’est pas spécifique des doubles liaisons trans et permet également l’hydratation des doubles liaisons cis.

CoA-S-H

O

S–CoA

 H

 ⎪

H––C––C

 ⎪α

 H

Acétyl-CoA.

 O

 ⎪⎪

R––C––S-CoA

 β

Acyl-CoA (n-2).

 OH H

 ⎪ ⎪

 R––C––C––C

 ⎪ ⎪

 H H

O

S–CoA

β α

**Enoyl-Coa Hydratase.**

**(crotonase)**

H2O.

O

S–CoA

 H

 ⎪

 R––C==C––C

 ⎪

 H

β α

Trans Δ2-enoyl-CoA :

L-3-hydroxyacyl-CoA.

 O H

 ⎪⎪ ⎪

 R––C––C––C

 ⎪

 H

O

S–CoA

β α

**L-3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase.**

3 cétoacyl-CoA.

(β-cétoacyl-CoA)

NAD+.

NADH, H+.

**β-cétothiolase (thiolase)**

La réaction catalysée par cette enzyme est réversible.

Le coenzyme de la L-3-hydroxy-acyl déshydrogénase est le NAD+ (Nicotinamide Adénine Dinucléotide).

Le NAD+ est réduit en NADH, H+ au cours de la réaction.

Il sera ré-oxydé en NAD+ au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale. Cela permettra la fixation de 3 liaisons phosphates riches en énergie.

La thiolase permet la coupure du 3-cétoacyl entre les carbones 2 et 3 (α et β).

Il y a donc formation d’un acétyl-CoA et d’un acyl-CoA comprenant 2 carbones de moins que l’acide gras dérivé de départ.

Cette nouvelle molécule d’acyl-CoA est prête à subir un nouveau cycle de β-oxydation.

 L’acétyl-CoA libéré peut ensuite être catabolisé au niveau d’un cycle métabolique complexe : le cycle de Krebs ou cycle de l’acide citrique.

Acyl-CoA.

Trans-Δ2-énoyl-CoA.

L-3-hydroxy-acyl-CoA.

3-cétoacyl-CoA.

Acyl-CoA (n-2) + Acétyl-CoA.

Oxydation.

Hydratation.

Oxydation.

Thiolyse.

 Au cours du cycle de Krebs, l’acétyl-CoA est complètement oxydé en CO2 et H2O. L’oxydation de l’acétyl-CoA pendant le cycle de l’acide citrique permet la formation de 12 liaisons phosphates riches en énergie supplémentaire (= 12 ATP).

 -Les acétyl-CoA peuvent également être utilisés pour la cétogenèse.

 -Ils peuvent également servir pour la synthèse des dérivés isopréniques (cholestérol,…)

 -Enfin, ils peuvent servir pour re-synthétiser d’autres acides gras (lipogenèse).

Bilan d’un cycle de β-oxydation :

Acyl-CoA.

+ FAD + NAD+.

+ H2O + CoA-SH.

Acyl-CoA (n-2).

+ Acétyl-CoA.

+ FADH2 + NADH, H+.

Exemple :

Lauryl-CoA (C12).

Acétyl-CoA.

Butyryl-CoA (C4).

Acyl-CoA (C6).

Acyl-CoA (C8).

Acyl-CoA (C10).

CoA-SH + FAD + NAD+.

CoA-SH + FAD + NAD+.

CoA-SH + FAD + NAD+.

CoA-SH + FAD + NAD+.

CoA-SH + FAD + NAD+.

+ Acétyl-CoA + FADH2 + NADH, H+.

+ Acétyl-CoA + FADH2 + NADH, H+.

+ Acétyl-CoA + FADH2 + NADH, H+.

+ Acétyl-CoA + FADH2 + NADH, H+.

+ Acétyl-CoA + FADH2 + NADH, H+.

Exemple pour un acide gras en C12.

Bilan énergétique de la β-oxydation du lauryl :

 1) activation en lauryl-CoA : - 2 ATP –2.

 2) 5 cycles de β-oxydation :

 -production de 5 acétyl-CoA : 5 x 12 ATP 60.

 -production de 5 FADH2: 5 x 2 ATP 10.

 -production de 5 NADH, H+: 5 x 3 ATP 15

 3) libération du dernier acétyl-CoA : 12 ATP 12

 Total : 95 ATP…

Cas particuliers :

1er cas : Double liaison sur un carbone impair.

 H H

 ⎪ β ⎪

R––C––C==C––C––C

 ⎪ ⎪ ⎪ ⎪

 H H H H

Cis-Δ-3-énoyl-CoA.

O

S–CoA

 H H H

 ⎪ ⎪ β ⎪

R––C––C––C==C––C

 ⎪ ⎪ ⎪

 H H H

Trans-Δ-2-énoyl-CoA.

O

S–CoA

**Isomérase.**

Si la double liaison est sur un carbone impair, la β-oxydation se déroulera jusqu’à la formation d’un cis-Δ-3-énoyl-CoA.

Ce cis-Δ-3-énoyl-CoA est isomère du tran-Δ-3-énoyl-CoA qui lui-même est un intermédiaire de la
β-oxydation.

2ème cas : double liaison sur un carbone pair.

 H H

 ⎪ β⎪

R––C==C––C––C––C

 ⎪ ⎪ ⎪ ⎪

 H H H H

Cis-Δ-4-énoyl-CoA.

O

S–CoA

 H

 β ⎪

R––C==C––C==C––C

 ⎪ ⎪ ⎪

 H H H

Trans-Δ-2, cis-Δ-4-diénoyl-CoA.

O

S–CoA

**Acyl-CoA déshydrogénase**

**(1ère réaction de la β-oxydation)**

FAD

FADH2.

NADPH, H+.

NADP +.

**Δ-2-trans, Δ-4-cis-diénoyl-CoA réductase.**

 H H

 ⎪ β ⎪

R––C––C==C––C––C

 ⎪ ⎪ ⎪ ⎪

 H H H H

O

S–CoA

Cis-Δ-3-énoy-CoA.

Dans le cas d’une double liaison située sur un carbone pair, la β-oxydation se déroule normalement jusqu’à la formation d’un trans-Δ-2, cis-Δ-4-diénoyl-CoA.

Le trans-Δ-2, cis-Δ-4-diénoyl-CoA subit l’action d’une réductase qui utilise le NADPH, H+ comme coenzyme.

Il est alors transformé en Δ-3-cis-énoyl-CoA.

On revient donc à la situation de la double liaison sur un carbone impair.

Les étapes suivantes seront donc les mêmes.

Les bilans énergétiques :

 -si la double liaison est sur un carbone impair, l’étape de l’acyl-CoA déshydrogénase est shuntée, on perd 2 ATP par double liaison.

 -si la double liaison est sur un carbone pair, l’action de la Δ-2-trans, Δ-4-cis-diényl-CoA réductase consomme du NAPH, H+ (– 3 ATP). De plus l’étape de l’acyl-CoA déshydrogénase est shuntée (– 2 ATP), par contre, on crée un FADH2 qui vaut 2 ATP. ⇒ On perd donc 3 ATP par double liaison.

3ème cas : la β-oxydation des acides gras à nombre impair de carbone.

 O

 ⎪⎪

H3C–CH2–CH2–CH2–C–S-CoA

 O

 ⎪⎪

H3C–CH2–C–S-CoA

 O

 ⎪⎪

H3C–C–S-CoA

Acyl-CoA en C5.

β-oxydation

Propionyl-CoA.

Acétyl-CoA.

Propionyl-CoA.

CO2.

**Carboxylase**

(CoE : biotine B8)

 O

 ⎪⎪

H3C–CH2–C–S-CoA

 ⎪

 C=O

 ⎪

 OH

 O

 ⎪⎪

H3C–CH2–C–OH

 ⎪

 C=O

 ⎪

 S-CoA

D-méthyl-malonyl-CoA.

L-méthyl-malonyl-CoA.

**Isomérase**

(racémase, épimérase)

**Mutase** (isomérase)

(CoE : vit. B12)

 O

 ⎪⎪

CH2–CH–C–OH

 ⎪ ⎪

C=O H

 ⎪

S-CoA

Succinyl-CoA.

La dernière étape de l’oxydation des acides gras à nombre impair de carbone, libère du propionyl-CoA (C3).

La propionyl-CoA entre dans le cycle de l’acide citrique après conversion en succinyl-CoA.

ATP ADP + Pi

 Il existe d’autres voies d’oxydation des acides gras associées à certaines pathologies :

-la β-oxydation peroxysomial des acides gras à très longue chaîne.

-l’ω-oxydation (l’oméga-oxydation).

-l’α-oxydation (chaîne ramifiée).

La β-oxydation peroxysomial.

 L’oxydation des acides gras à très longue chaîne (> 20C) se déroule à l’intérieur des peroxysomes.

 Les étapes sont identiques à celles de la β-oxydation mitochondriale mais elles ne sont pas couplées directement aux phosphorylation oxydatives, il y a formation de peroxyde d’hydrogène (H2O2).

FAD.

FADH2.

Acyl-CoA

Trans-Δ3-enoyl-CoA.

O2

H2O2

Déshydrogénase.

 Les acides gras à chaînes courtes ainsi formés, vont ensuite être oxydés à l’intérieur de la mitochondrie.

 Une impossibilité de métaboliser les acides gras à très longues chaînes, se retrouve dans la maladie de Zellweger.

 O

 ⎪⎪

 HO–H2C–CH2–R–CH2–C–OH

 ω

 O

 ⎪⎪

 H3C–CH2–R–CH2–C–OH

 ω

Mono-oxygénase.

Alcool déshydrogénase.

 O

 ⎪⎪

 O=HC–CH2–R–CH2–C–OH

 ω

Alcool.

Aldéhyde.

 O O

 ⎪⎪ ⎪⎪

 O=HC–CH2–R–CH2–C–OH

 ω

Acide dicarboxylique.

Aldéhyde déshydrogénase.

2 β-oxydations.

(Des 2 cotés).

L’ω-oxydation.

L’oméga-oxydation est une voie métabolique mineure qui se déroule au sein du réticulum endoplasmique.

Elle aboutit à la formation d’acides dicarboxyliques qui sont éliminés par voie urinaire (acide subérique et adipique).

Cette voie métabolique normalement mineure peut augmenter en cas de déficit enzymatique touchant la β-oxydation.

 CH3 O

 ⎪ ⎪⎪

R––CH2––CH2––CH––CH2––C––S-CoA.

 β α

Blocage de la β-oxydation.

 CH3 O

 ⎪ ⎪⎪

R––CH2––CH2––CH––CH––S-CoA.

 O

 ⎪⎪

HC–S-CoA.

α-oxydation.

Formyl-CoA.

β-oxydation.

 CH3 O

 ⎪ ⎪⎪

CH2––CH2––S-CoA.

Propionyl-CoA.

 O

 ⎪⎪

R–CH2–C–OH.

L’α-oxydation.

 L’alpha oxydation est une autre voie mineure qui permet de contourner le blocage de la β-oxydation par les acides gras ramifiés (acide phytamique). L’α-oxydation entraîne la libération d’un maillon monocarboné (le formyl-CoA).

 Un déficit de l’α-oxydation est rencontré dans la maladie de Refsrim.

Pour finir : une déficience de la synthèse de carnitine peut être corrigée par un apport en L-carnitine.