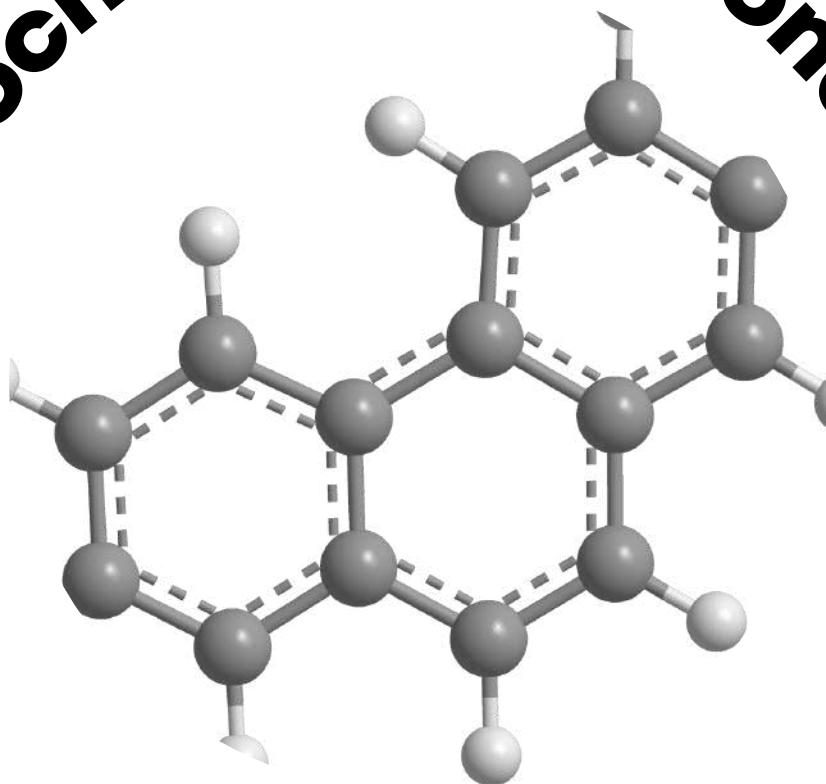


# Biochimie Approfondie



SCIENCES DE LA  
VIE



## Shop



- Cahiers de Biologie + Lexique
- Accessoires de Biologie



## Etudier



Visiter [Biologie Maroc](http://www.biologie-maroc.com) pour étudier et passer des QUIZ et QCM en ligne et Télécharger TD, TP et Examens résolus.



## Emploi



- CV • Lettres de motivation • Demandes...
- Offres d'emploi
- Offres de stage & PFE

# METABOLISME DES ACIDES GRAS : LA $\beta$ -OXYDATION

Objectif : Connaitre le rôle, les étapes et la régulation de la  $\beta$ -oxydation

## I. INTRODUCTION :

Le métabolisme des acides gras AG comprend leur catabolisme et leur synthèse.

La  $\beta$ -oxydation est la voie du catabolisme oxydatif aérobie des acides gras en acétyl CoA.

Les enzymes catalysant cette voie sont mitochondriales.

### I-1- FONCTIONS DE LA VOIE :

Quatre grandes fonctions :

1. Catabolisme des AG d'origine alimentaire (AG exogènes) ou provenant du tissu adipeux (AG endogènes) ;
2. Production de l'énergie nécessaire au fonctionnement des différents tissus (la  $\beta$ -oxydation des AG produit environ 80% des besoins énergétiques du cœur et du foie dans les conditions physiologiques) sauf les tissus strictement glucodépendants (cerveau et GR) ;
3. Production de substrats énergétiques nécessaires au cerveau en période de jeûne (les corps cétoniques) ;
4. Production de chaleur (thermogenèse par la graisse brune).

### I-2- SIÈGE (S) DE LA VOIE :

Toutes les cellules, excepté les globules rouges (dépourvues de mitochondries) et les neurones (imperméabilité de la barrière hématoencéphalique aux AG) produisent de l'énergie à partir de la  $\beta$ -oxydation des AG. La  $\beta$ -oxydation des AG est "particulièrement" active au niveau des tissus "particulièrement" actifs sur le plan métabolique : muscle squelettique et cœur++++.

La mitochondrie est le site majeur d'oxydation des AG (à chaînes courtes, moyennes et longues).

Dans certaines cellules, d'autres compartiments subcellulaires sont capables d'oxyder les AG en acétyl CoA :  $\beta$ -oxydation péroxysomiale (AG à très longues chaînes  $C \geq 22$  et AG ramifiés)

### I-3- LES CIRCONSTANCES PHYSIOLOGIQUES D'ACTIVATION DE LA $\beta$ -OXYDATION :

La  $\beta$ -oxydation est particulièrement active au cours :

1. De l'état de jeûne ;
2. De l'exercice physique ;
3. De la lutte contre le froid.

## II- VOIE DE LA $\beta$ -OXYDATION MITOCHONDRIALE :

### II-1- VUE D'ENSEMBLE :

- Activation préalable de l'AG en acyl CoA ;
- Pénétration de l'acyl CoA à l'intérieur de la mitochondrie par la navette de la carnitine ;
- $\beta$ -oxydation proprement dite en une séquence répétée de 4 réactions (déshydrogénation / hydratation / déshydrogénation / clivage) ; une molécule d'AG à "n" atomes de carbone donne "n/2" molécules d'acétyl CoA.

### II-2- ORIGINES, MOBILISATION ET TRANSPORT DES AG :

#### II-2-1- Origine : Deux sources principales :

1. Exogènes : AG majoritaires d'origine alimentaire sous forme de triglycérides (TG) ;
2. Endogènes : AG stockés sous forme de TG dans les gouttelettes lipidiques de l'adipocyte ;

#### II-2-2- Mobilisation (flux d'AG à partir du tissu adipeux) :

Les triglycérides TG sont des lipides neutres stockés dans le tissu adipeux (ainsi que les tissus stéroïdogènes) sous forme de gouttelettes lipidiques. La mobilisation (ou flux) des AG à partir de ces dernières est sous contrôlé hormonal par l'adrénaline et le glucagon ; le signal étant la baisse de la glycémie en périodes de jeûne.

#### II-2-3- Passage transmembranaire des AG :

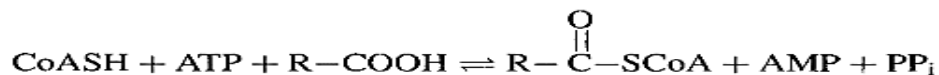
Les AG à chaînes courtes ( $C_4$ - $C_6$ ) sont solubles en milieu aqueux et circulent sous forme libre dans le plasma. Ceux à chaînes moyennes ( $C_8$ - $C_{12}$ ) et longues ( $C_{14}$ - $C_{20}$ ) sont insolubles en milieu aqueux et sont transportés au niveau plasmatique par l'albumine (10 AG/monomère d'albumine).

Les AG à chaînes longues pénètrent à l'intérieur de la cellule par diffusion simple et par transport facilité (ce dernier mécanisme est discuté cependant).

En intra-cytosolique, les AG sont liés à une protéine de transport FABP (Fatty Acid Binding Protein), qui les transporte jusqu'à leurs sites de métabolisme.

### II-3- ACTIVATION DES AG :

L'activation des AG en acyl CoA se fait par les *acyl CoA synthétases* (le  $Mg^{++}$  est le cofacteur) localisées dans le cytosol et la membrane mitochondriale externe et catalysant la formation d'une liaison thioester entre le groupement -COOH de l'AG et le groupement thioester -SH du CoASH selon le schéma réactionnel suivant :



Remarque : il y a consommation de 2 liaisons riches en énergie (équivalent de 2 ATP).

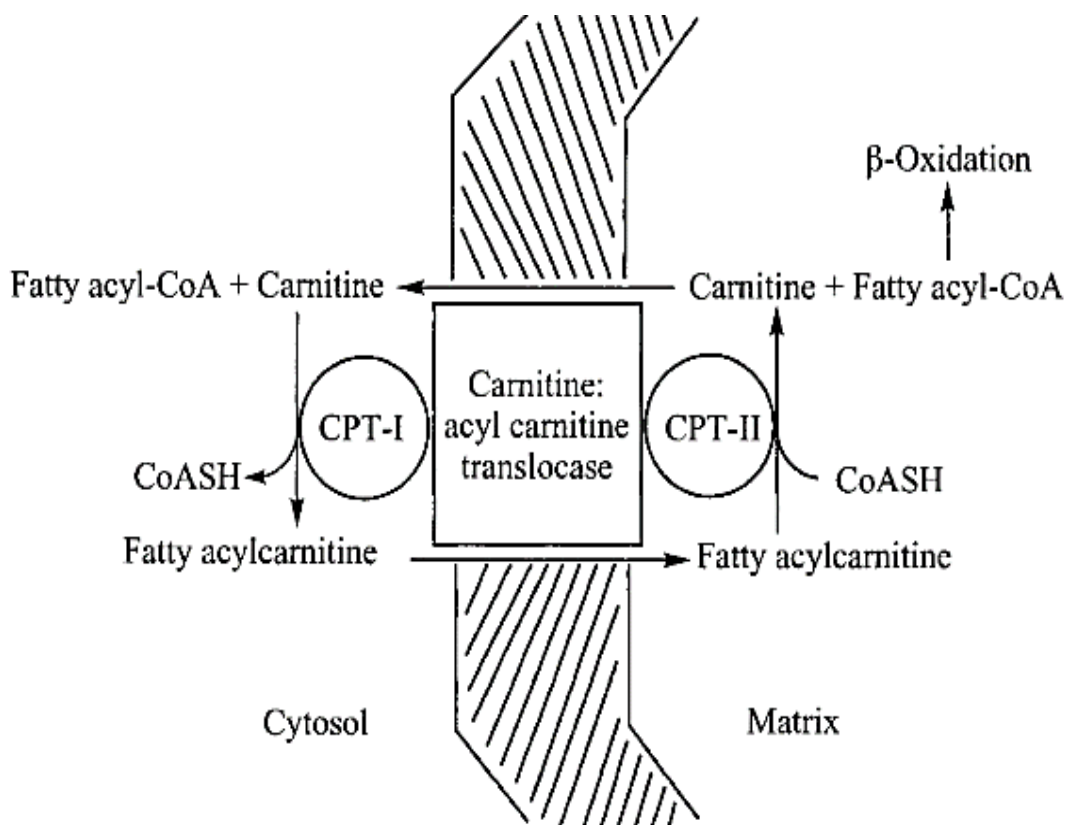
#### II-4 -TRANSPORT DES AG DANS LA MITOCHONDRIE :

Les AG à chaînes courtes et moyennes traversent librement la membrane mitochondriale, alors que les AG à chaînes longues (les plus abondants et les plus importants) ne peuvent le faire et doivent pour cela emprunter la navette de la carnitine ou système de la carnitine translocase.

Le système de la carnitine comporte :

1. Deux enzymes : Acyl carnitine transférase I et II (CPT I et II) catalysant le transfert réversible de l'AG entre la carnitine et le CoASH (une trans-estérification) ;
2. Une translocase transportant l'AG sous forme d'acyl carnitine dans la matrice mitochondriale.

Le transport de l'AG dans la matrice mitochondriale par la navette de la carnitine se fait en trois étapes (**Fig.1**) :



**Figure 1** : Transport des AG à chaînes longues par la navette de la carnitine

Le processus de transport de l'acyl CoA dans la mitochondrie médié par la carnitine est une étape limitante de la voie d'oxydation des AG et est donc un point de régulation.

## II-5- $\beta$ -OXYDATION DES AG SATURES A CHAINES LONGUES :

Elle a lieu dans la matrice mitochondriale sous forme d'une séquence de quatre réactions enzymatiques récurrentes (**Fig.2**) :

1. Réaction 1 : Déshydrogénation en position  $\alpha$ ,  $\beta$  de l'acyl CoA pour former le **Trans  $\delta^2$  enoyl CoA** catalysée par l'**acyl CoA déshydrogénase** à coenzyme FAD ;
2. Réaction 2 : Hydratation de la double liaison en position  $\alpha$ ,  $\beta$  du Trans  $\delta^2$  enoyl CoA pour former le **L. $\beta$  hydroxyenoyl CoA** catalysée par l'**enoyl CoA hydratase** ;
3. Réaction 3 : Déshydrogénation en position  $\beta$  du L. $\beta$  hydroxyenoyl CoA pour former le **L.  $\beta$  cétoacyl CoA** catalysée par la  **$\beta$ -hydroxyacyl CoA déshydrogénase** ;
4. Réaction 4 : Clivage entre C $\alpha$  et C $\beta$  du cétoacyl CoA pour donner un **acétyl CoA** et un **acyl CoA** raccourci de deux atomes de carbone catalysée par une **thiolase**.  
L'acyl CoA résultant repart pour un autre tour.

Lors des tours d'hélice suivants, l'acyl CoA est amputé à chaque fois de 2C. Lorsque l'acyl CoA produit ne compte que 4C (butyryl CoA), une dernière thiolase forme 2 acétyl CoA ((n/2-1) tours, n/2 acétyl CoA sont produits).

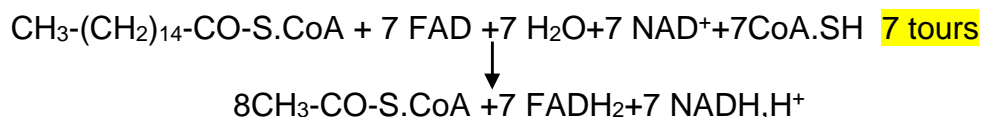
## II-6- DESTINEES DE L'ACETYL COA ISSU DE LA $\beta$ -OXYDATION :

L'acétyl CoA issu de la  $\beta$ -oxydation des AG aura 3 destinées métaboliques :

1. Oxydation complète en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O par le cycle de Krebs et la chaîne respiratoire mitochondriale (CRM) ;
2. Précurseur de synthèse de molécules d'intérêt biologique (cholestérol et isoprénoïdes) ;
3. Substrat de la cétogenèse hépatique.

## II-7- BILAN DE LA $\beta$ -OXYDATION DES AG SATURÉS : EXEMPLE DE L'ACIDE PALMITIQUE (C16 :0)

Le bilan métabolique de la  $\beta$ -oxydation du palmitoyl CoA est le suivant :



La réoxydation d'une molécule de NADH, H<sup>+</sup> et d'une molécule de FADH<sub>2</sub> par la chaîne respiratoire mitochondriale produit respectivement 3 et 2 molécules d'ATP. Ainsi le bilan énergétique de la  $\beta$ -oxydation de l'acide palmitique est de 131 ATP. Cependant, l'équivalent de 02 molécules d'ATP est consommé lors de l'activation de l'acide gras en acyl CoA ramenant ce bilan énergétique à 129 ATP.

## II-8- $\beta$ -OXYDATION DES AG INSATURES :

Les AG insaturés renferment une ou plusieurs doubles liaisons en configuration "Cis" qui ne peuvent être catalysées par l'acyl CoA hydratase spécifique de l'isomère "trans".

Au moins deux enzymes supplémentaires sont nécessaires aux quatre enzymes de base de la  $\beta$ -oxydation (Fig. 3), en l'occurrence :

1. Une *isomérase* qui repositionne la double liaison en configuration "trans" ;
2. Une *réductase* qui agit sur un couple de doubles liaisons en position malonique (doubles liaisons conjuguées).

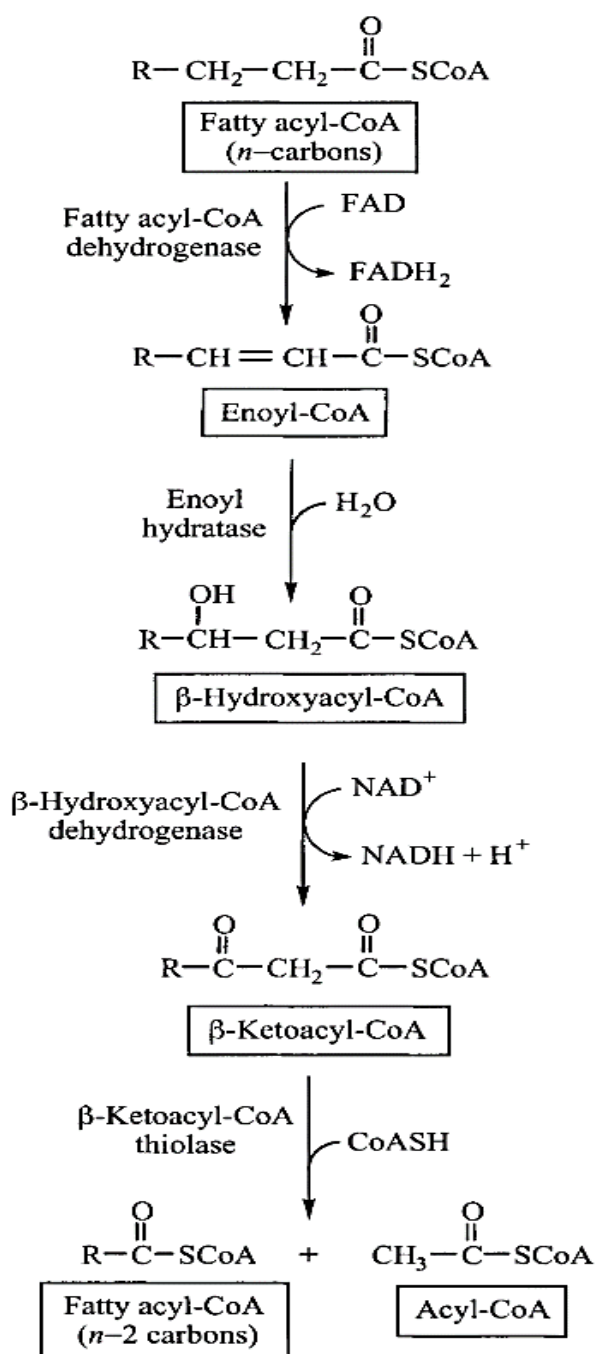
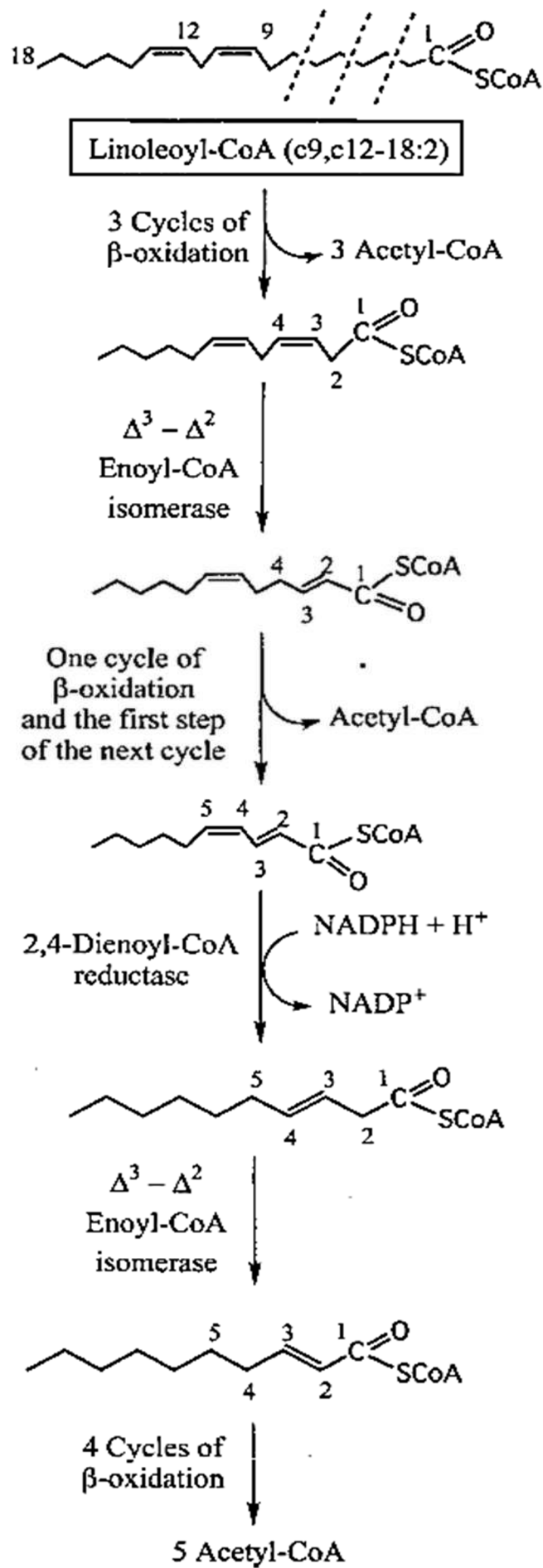


Figure 2 :  $\beta$ -oxydation mitochondriale des acides gras saturés.



**Figure 3 :**  $\beta$ -oxydation mitochondriale des AG insaturés (ex : Ac. linoléique C18 :  $\delta^9,12$ )

## II-9- $\beta$ -OXYDATION DES AG À NOMBRE IMPAIR D'ATOMES DE CARBONE :

Les AG saturés à nombre impair d'atomes de carbone sont oxydés par la même voie que les AG saturés à chaînes longues et à nombre pair d'atomes de carbone mais le substrat du dernier tour de  $\beta$ -oxydation (dernière thiolyse) est un acyl CoA à 5C, le propionyl CoA, substrat de la néoglucogenèse lors du jeûne (seulement 3C d'un AG à nombre impair d'atomes de carbone sont néoglucogéniques).

Le propionyl CoA va intégrer une voie métabolique générant le succinyl CoA intermédiaire du cycle de Krebs (Fig.4).

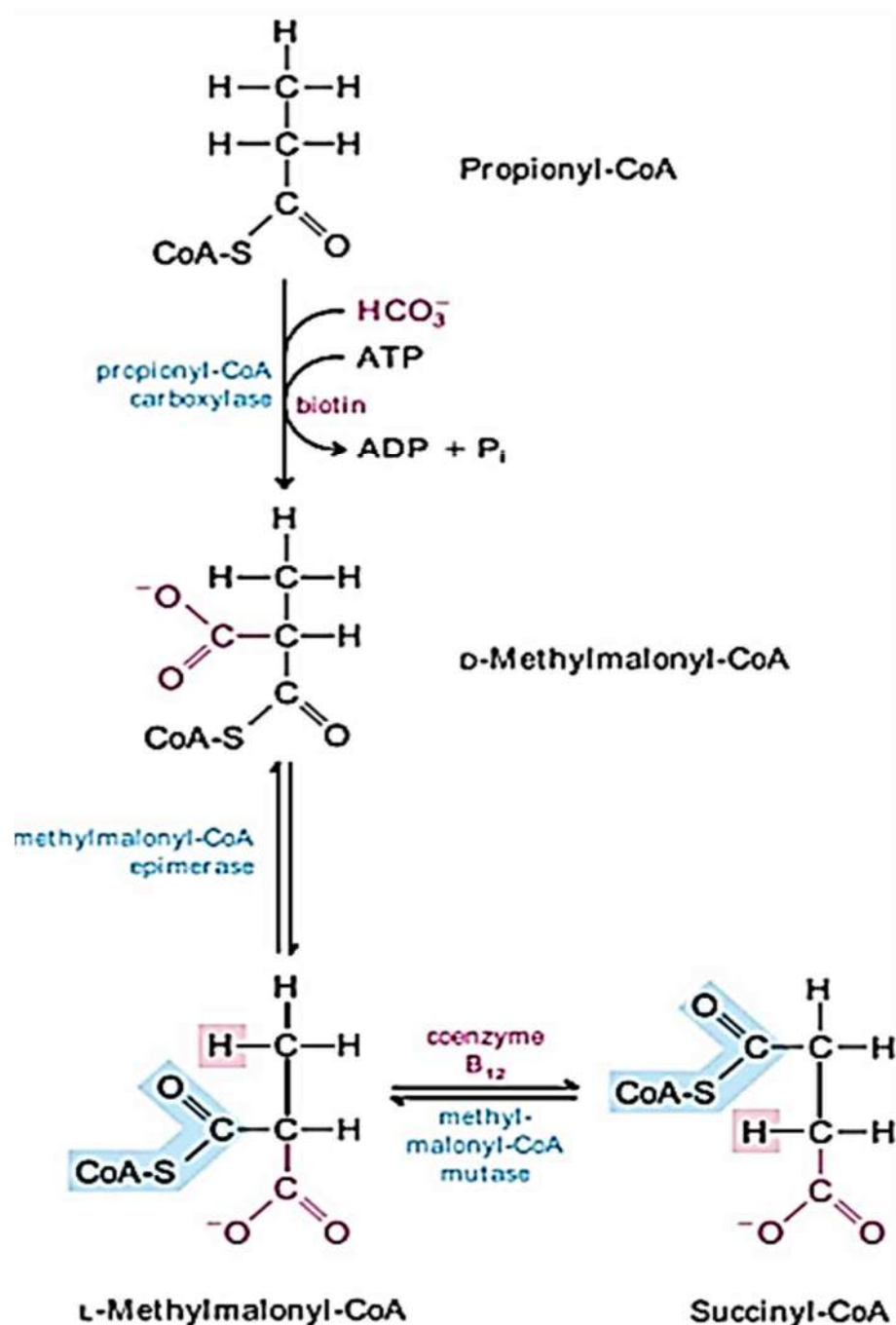


Figure 4 : Voie métabolique du propionyl CoA



## **II-10- RÉGULATION DE LA $\beta$ -OXYDATION MITOCHONDRIALE :**

La vitesse de la  $\beta$ -oxydation dépend de la vitesse de transport des AG à chaînes longues dans la mitochondrie et est contrôlée par l'acyl carnitine transférase I (Fig.5), enzyme allostérique dont l'inhibiteur est le malonyl CoA (intermédiaire clé d'origine glycolytique dans la synthèse des AG) :

- Lorsque la quantité de malonyl CoA est faible (pénurie glucidique au cours du jeûne), l'acyl carnitine transférase I transfère l'acyl CoA pour qu'il soit  $\beta$ -oxydé dans la mitochondrie ;
- Lorsque la quantité de malonyl CoA est élevée (surplus glucidique en post prandial), l'acyl carnitine transférase I est inhibée : la  $\beta$ -oxydation cesse tandis que la synthèse des AG à partir du malonyl CoA se met en marche.

Ainsi  $\beta$ -oxydation et synthèse des AG ne peuvent avoir lieu simultanément.

## **III-OXYDATION PEROXYSOMIALE DES ACIDES GRAS :**

Au niveau du peroxyosome, il existe une voie de  $\beta$ -oxydation et une voie de  $\alpha$ -oxydation.

### **III-1- $\beta$ -OXYDATION PEROXYSOMIALE :**

Il s'agit d'une voie similaire mais non identique à la  $\beta$ -oxydation mitochondriale et a lieu essentiellement dans les cellules du foie et à moindre degré dans celles du rein.

Cette voie présente deux différences importantes par rapport à la  $\beta$ -oxydation mitochondriale :

1. Le système péroxyosomal est actif sur les AG à chaînes très longues ( $C \geq 22$ ) ; ces derniers sont catabolisés en AG à 8C dont la  $\beta$ -oxydation se poursuivra dans la mitochondrie ;
2. La biochimie de la première réaction du cycle de  $\beta$ -oxydation où le  $FADH_2$  formé cède directement ses électrons à l'oxygène moléculaire  $O_2$  (absence de chaîne respiratoire dans le peroxyosome).

### **III-2- L' $\alpha$ -OXYDATION DES AG RAMIFIÉS :**

Les AG avec un groupement méthyl branché sur C3 (carbone  $\beta$ ) ne peuvent être oxydés par une  $\beta$ -oxydation classique et requièrent une voie spécialisée, l' $\alpha$  oxydation.

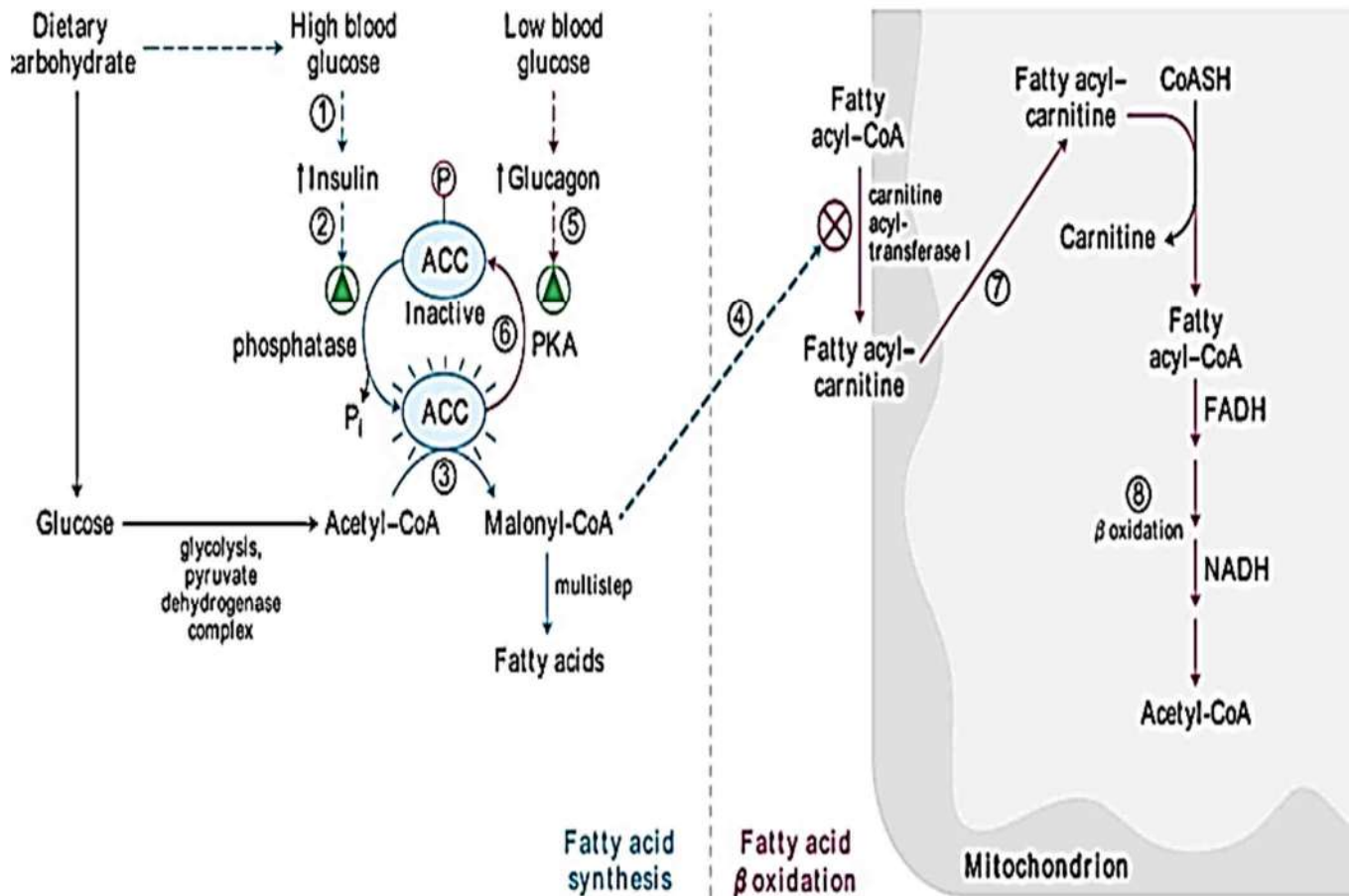


Figure 5 : Régulation de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale

#### IV-PATHOLOGIES LIÉES AU CATABOLISME DES AG :

##### IV-1- DEFICIT EN ACYL COA DESHYDROGENASE SPÉCIFIQUE DES AG A CHAINES MOYENNES :

Il s'agit du déficit le plus commun affectant la voie de  $\beta$ -oxydation mitochondriale. Cliniquement le déficit se traduit par une hypoglycémie à jeun et une faiblesse musculaire en rapport avec l'hypocétonémie. Biologiquement, il existe une augmentation des concentrations plasmatiques et urinaires des AG à chaînes moyennes et des C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> acyls carnitine.

##### IV-2- DÉFICIT DE L'UTILISATION DES AG À CHAINES LONGUES :

Il peut s'agir :

1. D'un déficit génétique dans le système de la carnitine translocase ;
2. D'un déficit génétique en acyl CoA déshydrogénases spécifiques des AG à chaînes longues ;
3. Déficit en  $\beta$ -hydroxyacyl CoA déshydrogénase ;

Le tableau clinique est globalement similaire à l'anomalie précédente. Les anomalies biologiques sont en fonction de l'anomalie en cause.

#### **IV-3-DÉFICIT SYSTÉMIQUE EN CARNITINE :**

Toutes les situations métaboliques susceptibles de diminuer le taux ou la disponibilité intracellulaire de carnitine sont susceptibles d'altérer la voie de  $\beta$ -oxydation mitochondriale des AG à chaînes longues. Le déficit ou la perte d'origine génétique du récepteur à la carnitine au niveau du rein (responsable de la réabsorption de 95% de la carnitine filtrée) ou au niveau des tissus périphériques (responsable de la captation cellulaire de la carnitine), est à l'origine d'une altération voire d'une impossibilité de  $\beta$ -oxydation mitochondriale. Par ailleurs, la carnitine diminue également au cours de malnutrition et de l'insuffisance rénale chronique.

#### **V-CONCLUSION :**

La voie de  $\beta$ -oxydation mitochondriale intervient après la lipolyse pendant le jeûne, l'effort musculaire et la lutte contre le froid. Dans les tissus utilisant l'O<sub>2</sub>, elle assure une couverture énergétique.

**Pr Alloui AS**

**Laboratoire Central de Biochimie, CHUC**

**NOVEMBRE 2016**

#### **RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :**

**[1]** Nelson D.L, Cox M.M. LEHNINGER PRINCIPLES OF BIOCHEMISTRY 2008 ; 17 :647-672.

**[2]** Rosenthal M.D, Glew R.H. MEDICAL BIOCHEMISTRY : HUMAN METABOLISM IN HEALTH AND DISEASE 2009 ; 10 :141-161.

**[3]** Moussard C. Biochimie structurale et métabolique COURS 2006 ;13 :153-165.

#### **ABREVIATIONS :**

CRM : chaîne respiratoire mitochondriale

GR : globule rouge

AG : acide gras

acc: acetyl CoA carboxylase

# Bon courage



## LIENS UTILES 🙌

### Visiter :

1. <https://biologie-maroc.com>

- Télécharger des cours, TD, TP et examens résolus (PDF Gratuit)

2. <https://biologie-maroc.com/shop/>

- Acheter des cahiers personnalisés + Lexiques et notions.
- Trouver des cadeaux et accessoires pour biologistes et géologues.
- Trouver des bourses et des écoles privées

3. <https://biologie-maroc.com/emploi/>

- Télécharger des exemples des CV, lettres de motivation, demandes de ...
- Trouver des offres d'emploi et de stage

