

LA BETA OXYDATION

Code couleur : réaction dans un fond rose : dans la mitochondrie
Fond vert : dans le cytoplasme

A) L'entrée des acides gras dans la cellule

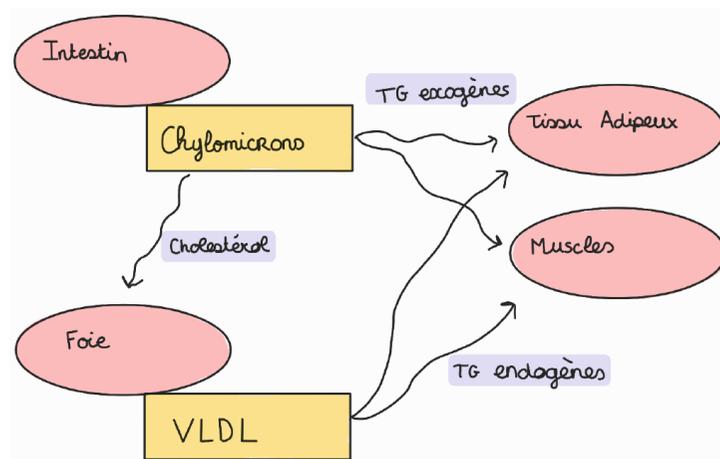
Les **acides gras** sont transportés dans le sang par l'albumine

Les **triglycérides** sont transportés dans le sang depuis le foie par les VLDL

Les **triglycérides** sont transportés dans le sang depuis l'intestin par les chylomicrons

Lipolyse = dégradation des **triglycérides** en **acides gras**

Béta oxydation = dégradation des **acides gras** en **Acétyl CoA**



Les **acides gras** :

- Sont déchargés de **l'albumine**
- Sont dans les **triglycérides** que la **lipase LPL** dégrade pour les-en sortir
- Peuvent **diffuser librement** à travers la membrane cellulaire
- Peuvent utiliser des **transporteurs membranaires** (**FAT**) qui facilitent leur entrée dans la cellule

Une fois dans la cellule, les **acides gras** peuvent :

- **Se fixer** sur une **protéine de transport** (**FABP**) pour migrer vers leur lieu d'utilisation
- **Être activés** en **Acyl-CoA** pour être utilisés par **différentes voies**

L'Acétyl CoA est utilisé :

- Dans la **béta oxydation** pour produire de l'énergie
- Pour interagir avec des **protéines**
- Pour la synthèse des **lipides complexes**

B) Activation des AGNE

1^{ère} étape : **activer les acides gras** en **Acyl-CoA**. Cette réaction est catalysée par des **thiokinases** ou **Acyl CoA synthétase** (**ACS**). On a la présence de différentes formes de **Thiokinases**. Cette activation consomme une molécule **d'ATP** et libère une molécule **d'AMP** et du PPI qui sera directement transformé par la **Pyrophosphatase** en 2 Pi.

Cette étape **d'activation** est obligatoire avant la **béta oxydation**. ++

C) Passage vers la mitochondrie

Les **AGNE** à chaînes **courtes** et **moyennes (< 12C)** :

- Abondants dans le **lait**
- Entrent **librement** dans la **mitochondrie** où ils seront activés, oxydés
- Ils sont capables de **traverser** la **Membrane interne mitochondriale**
- Ils seront activés par une **Thiokinases mitochondriale**

Les **AGNE** à **longue** chaîne (**>12C**) :

- Majoritairement présent dans l'alimentation et libérés par le **tissu adipeux**
- Ils ne peuvent pas franchir la **MIM** à cause du **CoA** donc nécessitent un **transporteur** : La **carnitine-acylcarnitine translocase** (**CAT**) pour pénétrer dans la **matrice mitochondriale**.
- Ils seront activés par une **Thiokinases cytoplasmique**

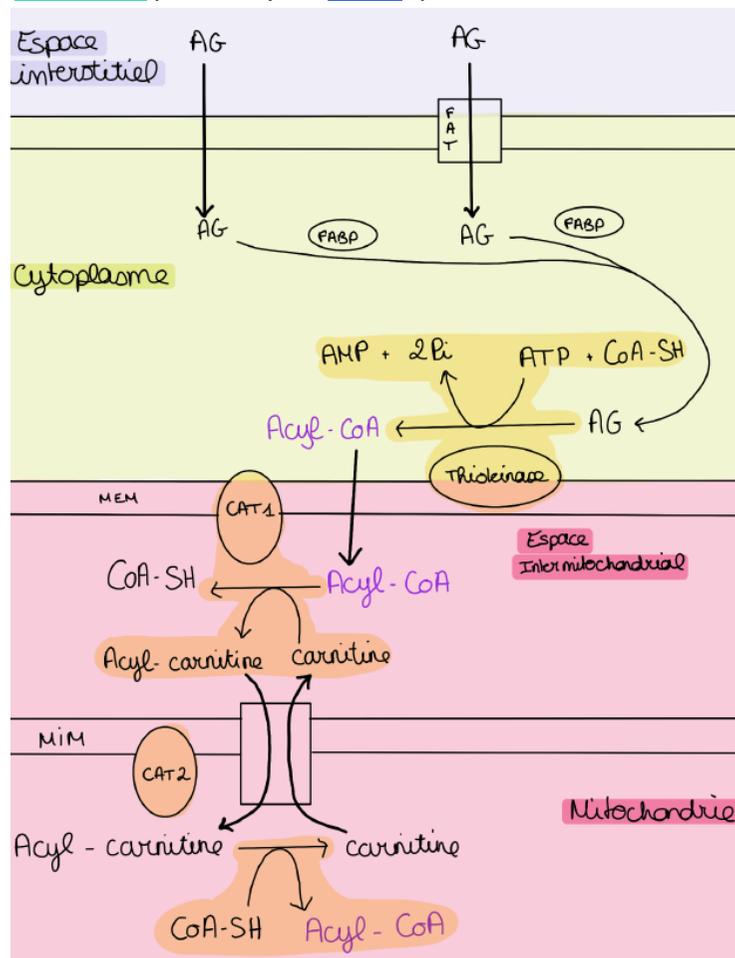
Le passage vers la **mitochondrie** est une **étape limitante** car il faut avoir un apport suffisant en **carnitine** qui est :

- Soit **exogène** (la **viande**)
- Soit **endogène** à partir de la lysine et de la méthionine (**foie** et **rein**)

Une **déficiência en carnitine** entraîne un **défaul d'utilisation** des acides gras à **longue** chaîne comme **fuel**. ++

L'**Acyl CoA** va passer la **MEM**, rester dans l'**EIM** et transférer son groupement **Acyl** à la carnitine grâce à **CAT 1**.

Ensuite, c'est l'**acyl-carnitine** passe la **MIM** grâce à une translocase et restitue l'**Acyl CoA** par l'enzyme **CAT 2** qui se trouve côté **mitochondrial**.



Récap ++ : Avant d'avoir la **béta oxydation** qui a lieu au niveau de la **mitochondrie**, il faut que les **acides gras** soient activés quel que soit leur structure. Si on a des **acides gras** avec des **chaines courtes** ils seront **activés** au niveau de la **mitochondrie** et ceux avec des **chaines longues** seront activés au niveau du **cytoplasme** et nécessitent d'avoir le **transporteur CAT** pour pouvoir passer côté **mitochondrie**.

D) Différentes étapes de la bêta-oxydation

La **Béta-Oxydation** correspond au **catabolisme des acides gras**. C'est une voie **aérobie** puisqu'elle a lieu dans la **mitochondrie**. Elle a lieu :

- Principalement au niveau des **hépatocytes**
- Au niveau des **cellules musculaires** qui **ne seront pas** en effort intense puisqu'il faut une disponibilité en **oxygène** suffisante pour faire fonctionner la **mitochondrie**.

La stratégie de la **béta oxydation** c'est d'avoir une **répétition de séquences** de **4 réactions** :

- Dans les **3 premières** réactions on va permettre la création d'un **groupement Acyl sur un carbone β** (soit C3)
- La **4ème** réaction permettra une **cassure de la molécule d'Acyl CoA** au niveau du **carbonyle**.

Le résultat de la cassure est la formation d'un **Acétyl-CoA** et d'un **Acyl-CoA de deux carbones en moins** et c'est ce qu'on obtient **à chaque tour** de réaction de la **béta oxydation**.

Etape 1 : **Déshydrogénation** de l'**Acyl CoA** en **Delta-2 trans énoyl-CoA** par l'**Acyl-CoA déshydrogénase**. L'enzyme est ancrée à la **MIM** et elle a des **isoformes** qui seront spécifiques à la **longueur de la chaîne aliphatique** de l'acide gras. Les enzymes sont **toutes distinctes** mais elles possèdent des **spécificités chevauchantes**. On a la création d'une **double liaison** entre C2 et C3. C'est à ce moment-là qu'on a la réduction du **FAD** en **FADH2** couplée à la **CRM**.

Etape 2 : **Hydratation** du **Delta-2 trans énoyl-CoA**, réaction **stéréospécifique** de la **double liaison** formée lors de l'étape 1. Elle est catalysée par l'**Enoyl-CoA hydratase**, qui a **3 isoformes**, et on forme le L- β -Hydroxyacyl-CoA. On a fixation du groupement OH exclusivement sur le carbone β (C3).

Etape 3 : **Déshydrogénation** par la **β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase** qui a une **spécificité absolue** vis-à-vis du dérivé **L- β -Hydroxyacyl-CoA** et utilise comme coenzyme du **NAD⁺**. Elle permet de produire un **β -cétoacyl-CoA**.

Etape 4 : **Clivage thiolique** à partir du **β -cétoacyl-CoA**, catalysé par une **thiolase** ou **Acyl CoA acyltransférase** qui va permettre de libérer une molécule **d'Acétyl CoA** et un **Acyl CoA réduit de 2C**. On va utiliser du CoA-SH présent dans la **mitochondrie**.

Bilan : Consommation de **FAD** et **NAD⁺** pour oxyder ces acides gras en libérant un Acyl CoA n-2 et un Acétyl CoA.

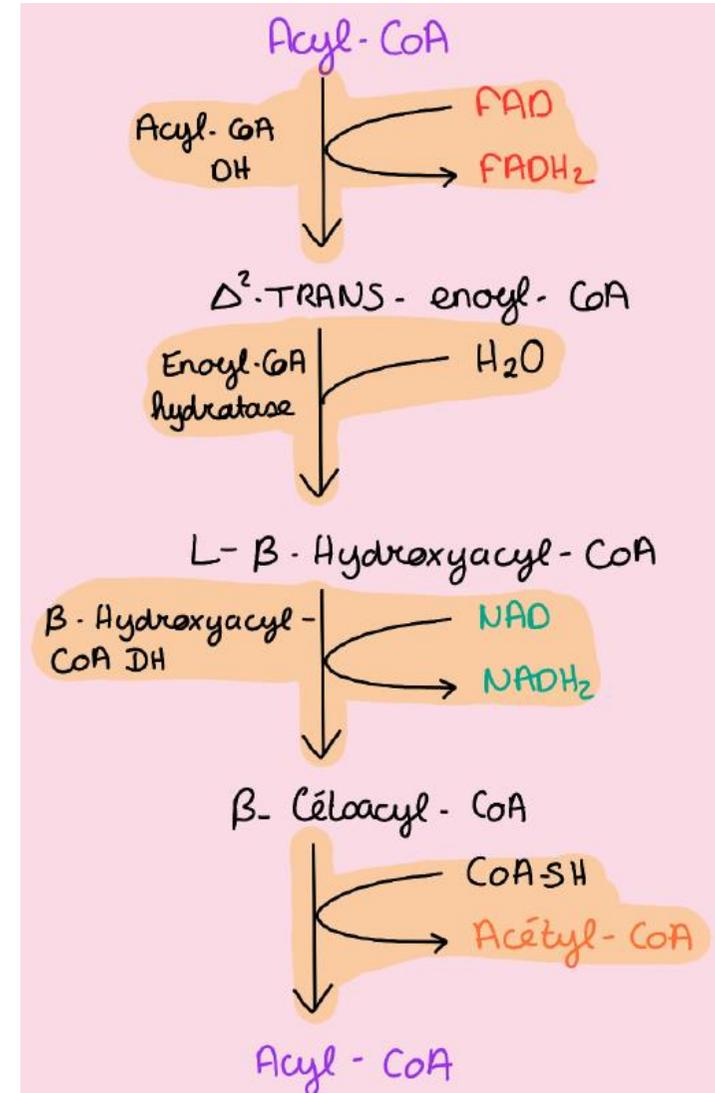
Contrairement à la lipogenèse, ces **enzymes sont mitochondriales** et **indépendantes**, on distingue **2 systèmes enzymatiques** :

Le **complexe multienzymatique membranaire** pour les **acyl CoA** à **longues** ou **très longues** chaîne (**>12C**). C'est le complexe protéique trifonctionnel (**TFP**) pour les enzymes 2, 3 et 4. Il se trouve à la membrane, directement en relais de l'enzyme 1 qui va induire cette première réaction de la **béta oxydation**.

Sous forme **d'enzyme soluble dans la matrice mitochondriale** pour les **acyl-CoA** à chaînes **courte** voir **moyenne** (**<12C**). On a donc une **séparation complète** de ses activités.

On a quand même un **fonctionnement coordonné** de ce complexe enzymatique et de ces **enzymes solubles** qui vont venir oxyder les acides gras avec :

- Un **couplage à la CRM** grâce au couple **FADH₂** et **NADH+H⁺**
- **L'Acétyl CoA** qui sera libéré et qui va rejoindre le **cycle du citrate** ou faire des **corps cétoniques**



Concrètement, quand on a **béta oxydation** des acides gras à **chaîne longue**, ils sont activés au **niveau du cytoplasme**, passent du côté **mitochondrial** par le transporteur et sont alors pris en charge par la **première enzyme**.

Ensuite, pour les étapes suivantes 2, 3 et 4, elles vont être faites par le **complexe membranaire mitochondrial TFP**.

Dans la continuité pour gagner du temps au **niveau de la membrane** on a **l'oxydation** et la **libération d'acétyl CoA**.

Ce système va être utilisé jusqu'à arriver à un **acide gras** à chaîne **courte** et **moyenne** et là on va avoir un relai qui sera fait par les **enzymes solubles de la mitochondrie** présentes dans la matrice. Ce sont donc les enzymes 2, 3 et 4 qui font les réactions suivantes.

Ces 2 systèmes sont complémentaires pour optimiser la **béta oxydation des acides gras**.

Très souvent, la **béta oxydation** est représentée comme une **spirale**, la **spirale de Lynen**.

E) Les acides gras saturés, insaturés, pairs et impairs

La **béta oxydation** des acides gras **à nombre impair de carbones** se déroule **jusqu'aux 3 derniers carbones** restants. On aboutit à la formation de **Propionyl-CoA**. Donc sur le dernier tour au lieu d'avoir **2 Acétyl CoA** on a **1 Acétyl CoA** et **1 Propionyl-CoA**. Le **métabolisme du Propionyl-CoA** a lieu en **3 étapes avec** consommation **d'ATP** pour être **précurseur** de la **néoglucogénèse**.

La **béta oxydation** des acides gras **insaturés** nécessite l'implication **d'enzymes supplémentaires** parce qu'on va devoir réagencer **la double liaison** qui est en configuration **CIS** dans les **acides gras insaturés** alors que les enzymes de la **béta oxydation** sont **incapable d'hydrater en CIS**, elles vont devoir **hydrater** en **TRANS**. C'est pour cela qu'on a **l'intervention** d'une **isomérase** qui permet de **convertir la liaison CIS** en **TRANS**.

Pour la **béta oxydation** des acides gras **polyinsaturés**, il faut l'action **supplémentaire** d'une **réductase**. On a donc une **béta oxydation normale** puis une fois arrivé à l'insaturation on a l'action de **l'isomérase** qui bascule en **TRANS**, on continue normalement et si on a **plusieurs insaturations** on rajoute une **réductase** pour pouvoir **oxyder complètement** ces acides gras **polyinsaturés**.

F) Devenir des produits

Par la **béta oxydation**, on libère des molécules **d'Acétyl CoA** qui permettront de **produire de l'énergie** au niveau du **foie** et du **muscle**.

Pour le foie, cette énergie est utilisée pour permettre la **néoglucogénèse** et donc la **synthèse de glucose**. C'est grâce aux **acides gras impairs** et surtout au **Propionyl CoA** qui en ressort **au dernier tour** qui va être **précurseur de la néoglucogénèse**.

Si on a une **lipolyse qui est trop importante**, on a un **afflux d'acides gras** plasmatiques qui saturent le **cycle de Krebs**. On engage les **Acétyl CoA** vers la **synthèse de corps cétoniques** au niveau du foie qui seront déversés dans la **circulation sanguine** et utilisées par les cellules qui en auront besoin : **musculaires, musculaires du cœur** et au niveau du **cerveau**.

G) Alternative

Il existe une voie **alternative** (**uniquement pour les acides gras moyens**) à la voie de **béta oxydation** qui permet de la **soulager** dans des situations particulières c'est la voie de **l'ω-oxydation**, elle a lieu dans **le réticulum endoplasmique (RE)**.