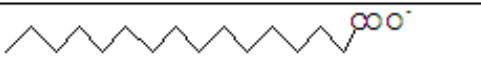
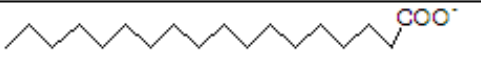
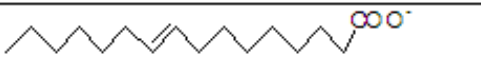
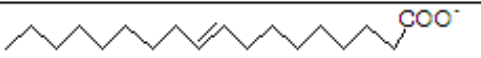
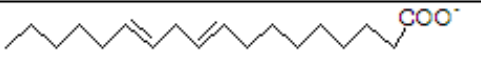


Catabolisme des acides gras et des triglycérides

Structure des acides gras

- Les acides gras sont des composés à longue chaîne carboné portant à leur extrémité une fonction carboxylate : $R-COO^-$.
- Ils comportent **10 à 24** atomes de carbone, les plus courants en comportant **16 ou 18**. Le nombre de carbone est **toujours pair**.
- Ils peuvent être **saturés** ou porter **une ou deux insaturations** vers le milieu de la molécule.

Acides gras Saturés	
Acide palmitique (C ₁₆)	
Acide stéarique (C ₁₈)	
Acides gras Insaturés	
Acide palmitoléique	
Acide oléique	
Acide linoléique	

Catabolisme des acides gras saturés (Spirale de Lypen)

Bilan en substrat / Localisation

- La spirale de Lypen dégrade un acide gras à $2n+2$ carbone en $n+1$ acétate condensés sur du **coenzyme A** (HSCoA) :



- Elle est localisée dans la *mitochondrie* à l'exception de la **réaction d'entrée** (formation de $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COSCoA}$) localisée dans le *cytosol*.
- Ce métabolisme commence par une condensation du **HSCoA** sur $-\text{COO}^-$ donnant $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COSCoA}$.
- Une séquence de réactions transforme $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COSCoA}$ en CH_3COSCoA et R-COSCoA .
- Elle se répète jusqu'à dégradation complète en acétyl-CoA (CH_3COSCoA).

Commentaire : La description d'un métabolisme doit toujours commencer par le bilan en substrat qui précise son rôle et par l'indication de sa localisation.

Types de réactions simples nécessaires (Pour 1 tour)

Dans la mitochondrie :

- $\text{R-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COSCoA} + \text{HSCoA} \rightarrow \rightarrow \text{CH}_3\text{COSCoA} + \text{R-COSCoA}$

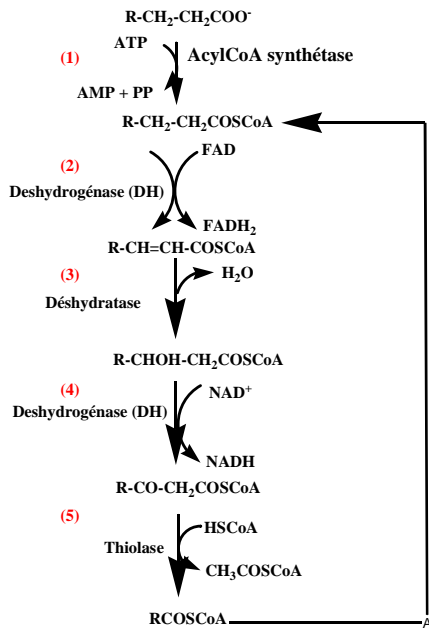
(Au premier tour s'ajoute une condensation du SHCoA)

Condensation	1
Rupture de squelette	1
Oxydation	2

Commentaire : La prévision du nombre de réactions simples est un guide pour analyser le métabolisme qu'il est recommandé d'effectuer à chaque fois .

- Ce nombre de réaction est un bilan algébrique.
- Si on trouve 0 oxydation, cela peut correspondre à une oxydation et une réduction.
- Plusieurs réactions simples peuvent se produire simultanément. Ce calcul ne permet pas de savoir le nombre de chaînons.

Vue d'ensemble du Catabolisme



Remarque 1 :

L'acylCoA est synthétisé dans le cytosol et transporté dans la mitochondrie.

Le mécanisme est différent chez les plantes et animaux.

Remarque 2 :

RCOSCoA est dégradé selon la même séquence que R-CH₂-CH₂COSCoA. Ce sont les mêmes enzymes qui interviennent.

Remarque 3 :

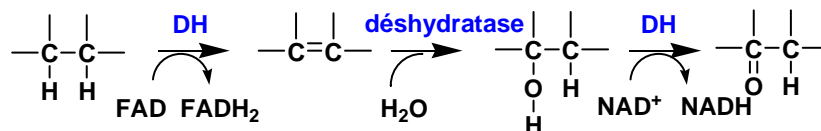
La réaction de condensation de HSCoA n'intervient donc qu'au premier tour.

Stratégie biologique pour oxyder des alcanes (oxydation d'un alcane en aldéhyde ou cétone)

• La séquence de réaction transformant un alcane en cétone intervient dans de nombreux métabolismes (spirale de l'ynen, cycle de Krebs, catabolisme et anabolisme d'acides aminés..)

• Elle est toujours la même :

- Oxydation de l'alcane en alcène par le FAD (DH)
- Hydratation de l'alcène en alcool (déshydratase)
- Oxydation de l'alcool en aldéhyde ou cétone par le NAD⁺ (DH)



- **Analyse du métabolisme**

Analyse du métabolisme -Principe

Nous allons analyser ce métabolisme en regardant pour chaque réaction :

- Le nom des substrats et produits.
- Le ou les type(s) de réaction simple intervenant.
- Le nom de l'enzyme (nous utiliserons soit le nom normalisé soit un nom usuel).
- Le ou les coenzymes intervenant.
- Le caractère réversible ou irréversible.

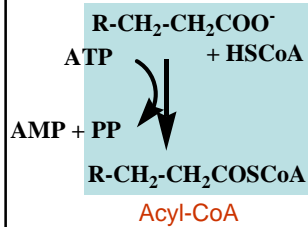
Nous chercherons à savoir si les observations faites peuvent être généralisées à des réactions intervenant dans d'autres métabolismes sur des substrats voisins. Ceci facilitera la mémorisation du métabolisme.

De plus, il est ainsi possible de prévoir dans leurs grandes lignes des séquences métaboliques portant sur des molécules voisines.

NB : Il peut toujours intervenir, selon les organismes, des variantes à un métabolisme. Seule, l'étude expérimentale, permet donc de connaître une séquence. Cependant, la prévision des séquences est une aide précieuse pour cette étude.

Le métabolisme animal, est actuellement connu dans son ensemble. Par contre, chez les végétaux qui ont un métabolisme plus complexe, beaucoup de questions restent posées.

Chaînon d'entrée 1



Type de réaction : **Condensation**, donc **double transfert**

Coenzyme : **HSCoA, ATP → AMP + PP (1)**

Nom de l'enzyme : **Acyl-CoA Ligase**

ou Acyl-CoA synthétase

Énergétique : **Irréversible**

- **Rappel** : Acyl-CoA est synthétisé dans le cytosol et transporté dans la mitochondrie.

Commentaires :

1. Cette réaction permet la polarisation de la molécule pour après pouvoir oxyder.
1. La réaction de condensation nécessite de l'énergie. On peut prévoir l'intervention de l'ATP. Par contre son hydrolyse en AMP et non en ADP est exceptionnelle.

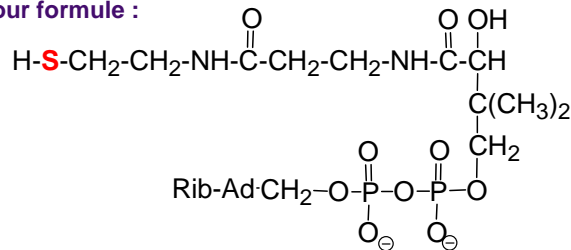
Polarisation et coenzymes

- Pour qu'une liaison carbone carbone ou carbone hydrogène puisse être rompue, il faut que des fonctions polarisantes soient portées sur les carbones en α ou β de la liaison.

Lorsque la liaison n'est pas suffisamment polarisée, un coenzyme activateur se fixe sur le carbone en α et augmente la polarisation.

Structure et rôle du Coenzyme A

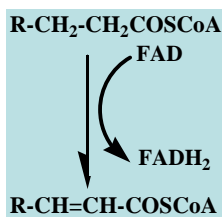
- Le coenzyme A a pour formule :



- Il se condense, par sa fonction **thioester**, sur la fonction **carboxylate** du substrat
- Il agit alors par **effet inducteur** pour augmenter la polarisation des liaisons C-H et C-C porté sur le carbone voisin.
- De même, la liaison C-C devient plus fragile
- Le coenzyme A est dit coenzyme activateur**

Chaînon 2 : Acyl-CoA → Énoyl-CoA

Acyl-CoA



Type de réaction : **Oxydation (1)**

Coenzyme : **FAD (2)**

Nom de l'enzyme : **Déshydrogénase (DH) (3)**

Énergétique : **Réversible**

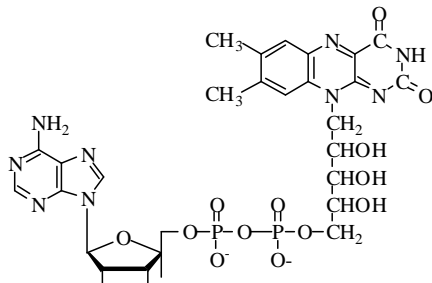
Énoyl-CoA

Commentaires :

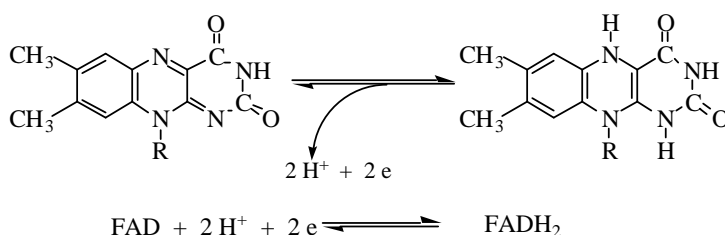
- L'oxydation d'un alcane nécessite que les hydrogènes soient mobiles, c'est-à-dire que la liaison C-H soit polarisée. Le seule fonction carboxylate ne crée pas une polarisation suffisante. Le coenzyme A augmente celle-ci et permet l'oxydation.
- Si la fonction alcane $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ est au voisinage de 2 fonctions oxygénées, les hydrogènes sont mobiles. Le coenzyme A est inutile.
- Les déshydrogénases sont les oxydoréductases agissant par déshydrogénation.**

Le FAD / FADH₂

- Le flavine adénine dinucléotide (FAD) est un coenzyme red-ox de formule :



- Il réagit selon la réaction :



Chaînon 3 : Énoyl-CoA → Hydroxyacyl-CoA

Énoyl-CoA



Hydroxyacyl-CoA

- Type de réaction : **Hydratation**
 Coenzyme : **Aucun (1)**
 Nom de l'enzyme : **Deshydratase (3)**
 Énergétique : **Réversible (2)**

Commentaires :

- Les réactions d'hydratation/déshydratation n'ont jamais besoin de coenzyme.
- Les réactions d'hydratation/déshydratation sont toujours réversibles.
- L'enzyme catalyse la réaction dans les deux sens. Par usage, on la nomme toujours deshydratase.

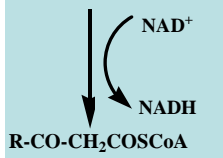
Observation :

- L'analyse des types de réaction permettrait de prévoir une deuxième oxydation.
- Cependant, l'oxydation de l'alcène par déshydrogénation forme un alcène. Cette fonction n'existe pas *in vivo*.
- L'hydratation forme un alcool qui pourra être oxydé en cétone.

Chaînon 4 : Hydroxyacyl-CoA → β cétoacyl-CoA

Hydroxyacyl-CoA

R-CHOH-CH₂COSCoA



β-cétoacyl-CoA

Type de réaction : **Oxydation (1)**

Coenzyme : **NAD⁺→NADH (2)**

Nom de l'enzyme : **Déshydrogénase (DH)**

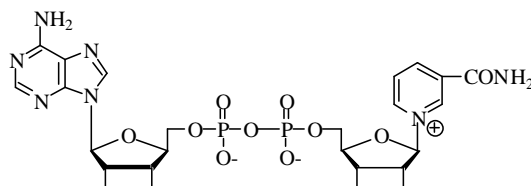
Énergétique : **Réversible**

Commentaires :

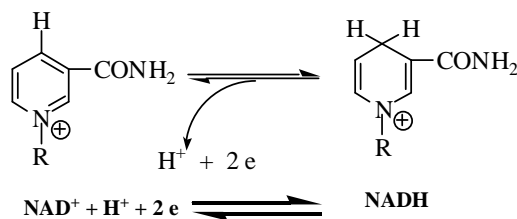
1. Cette oxydation ne nécessite pas d'activation. Cependant le **HSCoA** déjà fixé ne la gêne pas.
2. Les réactions d'oxydation des degrés de fonctions **1, 2 et 3** se font en général au **NAD⁺**

Le NAD⁺/NADH

- Le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD⁺) est un coenzyme red-ox de formule :

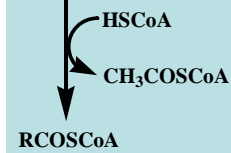


- Il réagit selon la réaction :



Chaînon 5 : β cétoacyl-CoA \rightarrow Acyl-CoA + Acétyl-CoA

β -cétoacyl-CoA



Type de réaction :

Rupture de squelette **Non red-ox (1)**
+ Condensation (**réaction couplée**)

Coenzyme :

HSCoA

Nom de l'enzyme :

Thiolase (**2**)

Énergétique :

Réversible

Commentaires :

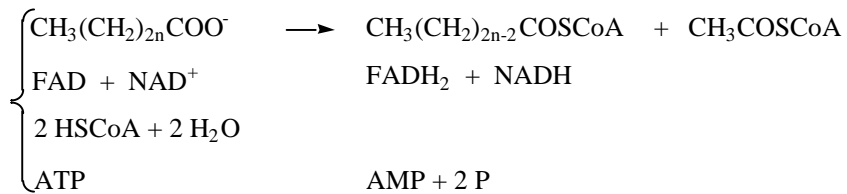
1. Les réactions de synthèse-rupture de squelette intervenant *in vivo* ne sont généralement pas red-ox.
La rupture de squelette s'accompagne en effet de l'augmentation de 1 unité du degré d'une fonction avoisinante. (ici, il s'agit de la fonction cétone (DF 2) qui devient carboxylate (DF 3))
- La rupture de la liaison C-C nécessite qu'elle soit polarisée. Comme précédemment, un groupe COO⁻ ne suffit pas. Le coenzyme A initialement fixé, augmente la polarisation
2. Cette réaction est appelée thiolase (dégradation sous l'effet du soufre)

Réactions bilans

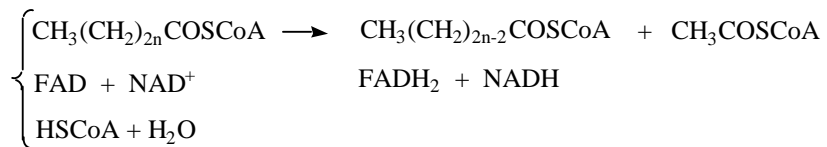
Réactions bilans

On appelle réaction bilan du métabolisme, une réaction équilibrée équivalente à l'ensemble des chaînons du métabolisme (**nous ne ferons cependant pas le bilan en H⁺**), n = correspond donc au nombre de cycles .

Bilan du premier tour :

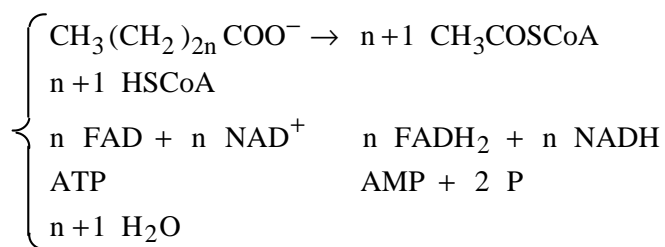


Bilan d'un tour autre que le premier :



Réaction bilan (suite)

Bilan global :

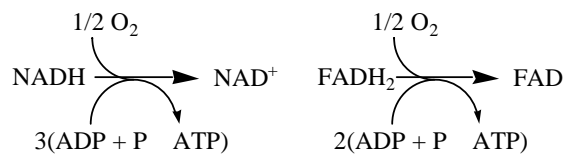


Bilan énergétique

Bilan en ATP

compte tenu de la chaîne respiratoire

La chaîne respiratoire est un métabolisme qui assure l'oxydation par l'oxygène du NADH et du FADH₂, en assurant simultanément la régénération de l'ADP en ATP.



NB : L'AMP est régénéré en commençant par sa transformation en ADP selon :



L'hydrolyse d'un ATP en AMP aboutit donc à la consommation de 2 ATP

Bilan en ATP compte tenu de la chaîne respiratoire (Suite)

Le bilan en ATP d'un catabolisme est important à évaluer car il constitue une mesure de l'énergie d'oxydation du substrat rendue disponible sous forme d'ATP.

Le tableau suivant permet de calculer le nombre d'ATP formés quand un acide gras à $2n+2$ carbones est dégradé un acyl-CoA.

	Coenzymes formés pendant le déroulement du métabolisme	ATP formés au cours de leur régénération
NADH	n	3 n
FADH ₂	n	2 n
ATP*	-2	-2
Total		5n -2

* 1 ATP transformé en AMP soit 2 ATP consommés

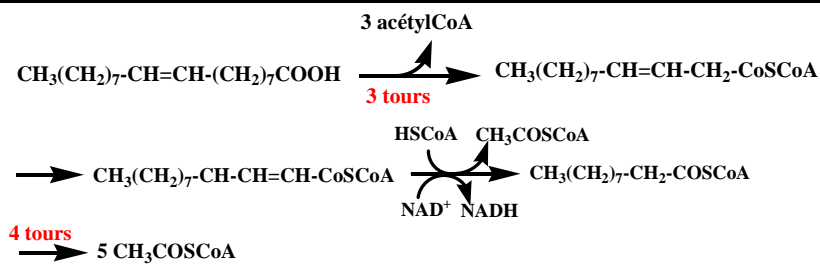
Par exemple, la dégradation du stéarate (18 C, n=8) en acétyl-CoA forme 38 ATP

Catabolisme des acides gras insaturés

Catabolisme des acides gras insaturés

Exemple de l'acide oléique : $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH-(CH}_2)_7\text{COOH})$

- Son catabolisme de ce composé commence comme celui d'un acide gras saturé.
- Les 3 premiers tours forment 3 acétyl-CoA et l'acide en C12 de formule :
 - $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH-CH}_2\text{COSCoA}$
- Une énoyl-CoA' isomérase fait pivoter la double liaison pivote alors autour du carbone 3. Il se forme ainsi le composé de formule :
 - $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_2\text{-CH=CH-COSCoA}$
- La spirale de Lynen reprend alors à l'étape d'hydratation de l'énoyl-CoA.



- Les autres acides gras insaturés se dégradent par un catabolisme analogue.

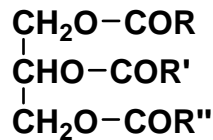
Catabolisme des acides gras insaturés Bilan en ATP

Exemple de l'acide oléique $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{-CH=CH-(CH}_2)_7\text{COOH})$

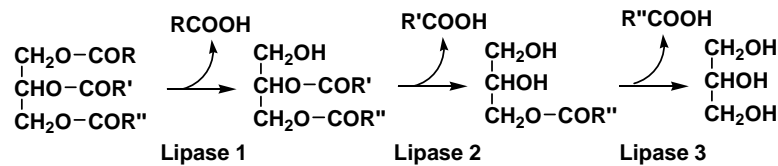
- Le « tour de spirale » se produisant au niveau de l'insaturation ne fait pas intervenir de FAD.
- L'acide oléique en se dégradant forme donc 1 FADH_2 de moins que l'acide gras saturé homologue, le stéarate.
- Il y a donc 2 ATP formés de moins, soit 36 ATP.
- D'une façon générale, chaque insaturation présente dans un acide gras aboutit à former 2 ATP de moins.

Dégradation des triglycérides (TG)

- Les TG sont des lipides servant de réserve d'énergie formés par condensation de 3 acides gras identiques ou différents sur une molécule de glycérol :



- Leur dégradation s'effectue par 3 hydrolyse successives sous l'action de trois lipases différents :



- **Commentaire** : La dégradation de la majorité des composés condensés commence par leur hydrolyse en molécules simples.

- La dégradation du glycérol sera étudiée au chapitre « Glycolyse »

Comment retenir le catabolisme des acides gras

Catabolisme des acides gras saturés : Points clés

- Activation de l'acide gras par condensation de HSCoA couplée avec l'hydrolyse de l'ATP en AMP et 2 P dans le cytosol ;
- Transport de l'acyl-CoA dans la mitochondrie ;
- Oxydation de l'acyl-CoA en β -cétoacyl-CoA ;
- Dégradation du β -cétoacyl-CoA formant de l'acétyl-CoA par une réaction couplée de rupture de squelette et de condensation de HSCoA.

Catabolisme des acides gras insaturés

- Le catabolisme des acides gras insaturés s'effectue de façon identique à celui des acides gras saturés.
- Cependant, au niveau d'une insaturation, la déshydrogénase à FAD n'intervient pas.