

Le Catabolisme des Acides Aminés (AA)

Introduction :

- Les protéines sont en **renouvellement perpétuel** ; on a un équilibre entre dégradation et synthèse, du coup...
- Les AA ne seront jamais stockés ++** → aucune protéine ne sert à maintenir un apport d'AA pour une utilisation future = il n'existe **pas de réserve protéique** (≠ réserve glucidique et lipidique).
- Ces AA viennent de :
 - L'alimentation
 - La synthèse de novo (AA non essentiels)
 - Catabolisme des protéines
- Notre « pool d'acides aminés » ne sert pas uniquement à la synthèse de protéines (400g/j) , mais aussi à la synthèse de glucoses, CC, stéroïdes, CO₂, H₂O, porphyrines, créatinines, neurotransmetteurs et autres composés nitrogénés.

I – Digestion et dégradation des protéines :

A) Dégradation des protéines exogènes (bol alimentaire) :

Cette dégradation se fait par les enzymes sécrétées tout au long du tube digestif.

Pepsine	<ul style="list-style-type: none"> - Dans l'estomac (pH acide) - Protéines → polypeptide et AA
Chymotrypsine et Trypsine (endopeptidases) Elastase Carboxypeptidase (exo-peptidase)	<ul style="list-style-type: none"> - Dans le pancréas (pH neutre) - Clivage au niveau du « site consensus » = site de reconnaissance spécifique - Polypeptide et AA → oligopeptides et AA
Amino-peptidase (exo-peptidase)	<ul style="list-style-type: none"> - Dans l'intestin - Oligopeptides et AA → AA

B) Dégradation des protéines endogènes :

Elle se fait soit via les hydrolases lysosomales, soit via l'ubiquitine-protéasome.

Hydrolases lysosomales	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dans le lysosome ✓ Pas besoin d'énergie ✓ Dégradation non sélective par les enzymes lysosomales ✓ 2 types : <ul style="list-style-type: none"> ✓ Hétérophagie → dégradation des protéines EXTRACELULAIRES ✓ Autophagie → dégradation des protéines INTRACELLULAIRES
-------------------------------	---

Ubiquitine - Protéasome

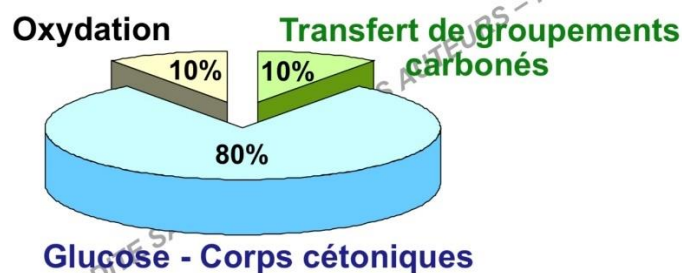
- ✓ Dans le protéasome
- ✓ ATP dépendante
- ✓ Dégradation Sélective
- ✓ Protéine à dégrader → marquée à l'ubiquitine (=UBIQUITINATION) → modification post-traductionnelle
- ✓ L'Ubiquitine est reconnue, retirée et la protéine transportée vers le cœur protéolytique ATP-dépendant → libération fragments peptidiques → AA.

Info :

Les AA vont circuler librement dans le sang, sans transporteur, mais ils vont devoir utiliser des transporteurs pour rentrer dans la cellule !

C) Devenir des AA obtenus :

Déjà dit ; l'organisme ne peut pas stocker d'AA excès, donc ceux qui dépasseront le besoin en renouvellement protéique auront plusieurs options :



Le catabolisme des AA donnera soit des **intermédiaires métaboliques** (NGG, Cycle de Krebs), soit il sera **total** auquel cas on libèrera de **l'énergie** (immédiatement utilisée) et du **CO₂**.

Les AA sont associés à différentes fonctions, puisqu'ils interviennent dans la constitution des protéines :

- Rôle structurel (muscle)
- Enzymes
- Hormones (Insuline/Glucagon)
- Transporteurs (Hémoglobine)

Les protéines ont une demi-vie qui varient entre elles :

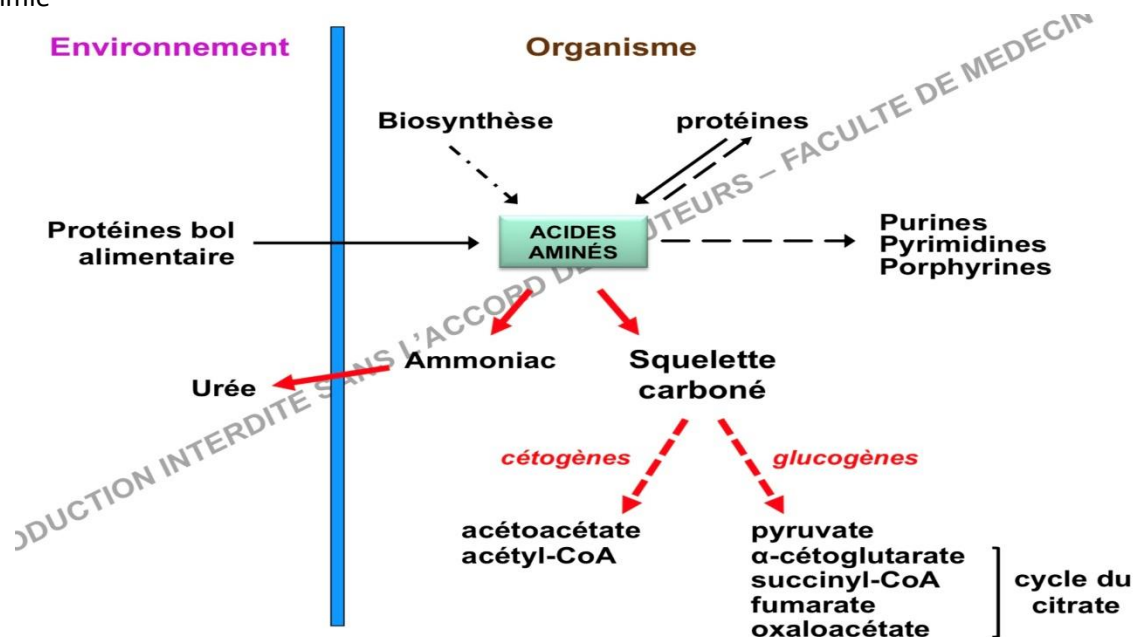
- Collagène : 5 mois
- Hémoglobine : 3 mois
- Insuline : 5 minutes

II – Catabolisme des Acides Aminés :

Cette dégradation va passer d'abord par la séparation du squelette carboné et du NH₃, puis par la conversion du squelette carboné en intermédiaire des voies métaboliques.

Le Catabolisme des AA se déroulera en **3 grandes étapes** :

- 1) **Transamination/Désamination** qui permettra l'élimination du groupement azoté
- 2) Le foie va faire le **cycle de l'urée** pour éliminer l'ammoniac (NH₃), et l'urée sera excrétée par les reins
- 3) Le squelette carboné sera converti en intermédiaires métaboliques, qui seront catabolisés en CO₂ ou utilisés dans des voies anaboliques.



1) Elimination du groupement amine par trans/désamination :

Transamination

- ✓ **Transfert réversible d'un groupement amine (NH₃) d'un acide aminé vers un alpha-céto-acide.**

The diagram illustrates the general reaction of transamination. On the left, an amino acid (AA₁) with a side chain R₁ and an amino group (NH₃⁺) is shown. It reacts with an alpha-keto acid (α-céto₂) which has a side chain R₂ and a carbonyl group (C=O). The reaction is catalyzed by **transaminases**. On the right, the products are an alpha-keto acid (α-céto₁) with side chain R₁ and a carboxylate group (COO⁻), and an amino acid (AA₂) with side chain R₂ and an amino group (NH₃⁺).

- ✓ La principale réaction de transamination concerne le couple glutamate/α-céto-glutarate.
- ✓ Réaction catalysée par des transaminases (aminotransférases) et leur coenzyme : le Pyridoxal Phosphate.
- ✓ Il existe différents types de transaminases en fonction de leur spécificité vis-à-vis du substrat ; les 2 plus importantes sont :
 - **L'ASAT (aspartate amino transférase)**
Aspartate + α-céto-glutarate → OAA + glutamate
 - **L'ALAT (alanine amino transférase)**
Alanine + α-céto-glutarate → Pyruvate + glutamate
- ✓ *ASAT et ALAT sont des marqueurs biologiques utilisés en biochimie (dosage bilan sanguin) → représentées ++ dans les cellules. Une forte concentration est pathologique (risque d'infection ou dommage cellulaire hépatique/musculaire).*

- ✓ **Le nombre d'accepteurs -céto-acide** qui échantent avec les AA sont **restreints** :

The diagram shows three reversible reactions where a specific amino acid is formed from a specific alpha-keto acid:

- pyruvate ↔ alanine
- oxaloacétate ↔ aspartate
- α-cétoglutarate ↔ glutamate

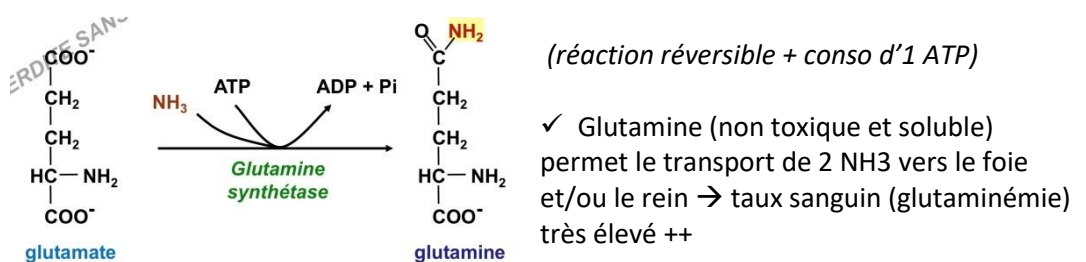
- ✓ Les transaminases permettent aussi la **synthèse d'acides aminés** :
 - **NON ESSENTIELS** : par simple transfert de NH₃
 - **ESSENTIELS** : NH₃ doit venir d'un AA alimentaire, par dégradation des protéines alimentaires.

❗ **Transamination ≠ Désamination oxydative :**

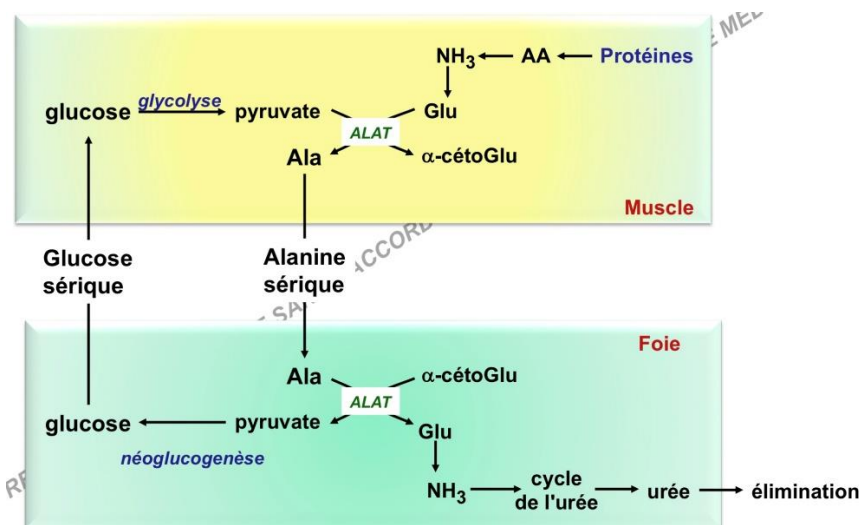
Transamination → simple transfert de NH_3

Désamination oxydative → élimination du NH_3 dans le rein/le foie (revu juste après)

- ✓ Avant de pouvoir réaliser la désamination oxydative (mitochondrie du foi/rein) on doit transporter les groupement NH_3 → ne peuvent pas circuler librement dans le sang ++
- ✓ **Au niveau des Tissus périphériques et du Cerveau** on utilise la **Glutamine**, formée à partir de Glutamate grâce à la **Glutamine synthase** :



- ✓ Une fois arrivés dans les mitochondries hépatiques/rénales, la **Glutaminase** régénère le glutamate et le NH_3 (dans le foie NH_3 est pris en charge par le cycle de l'urée)
- ✓ **Au niveau du muscle**, le transport se fait aussi via la glutamine mais SURTOUT via l'**alanine** afin d'éviter la consommation d'1 ATP (économie énergétique) → Alanine = transport non toxique de l'ammoniac produit par le catabolisme des AA musculaires.
- ✓ En arrivant au foie, l'**alanine va être transaminée, libérant du pyruvate, disponible pour la NGG** par exemple (cycle Glucose/alanine = coopération tissulaire foie-muscle)

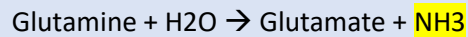


❗ **On a une différence de rendement → la Glutamine permet le transport de 2 NH_3 ≠ l'Alanine en transporte 1 seul !**

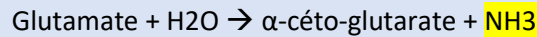
Transport
plasmatique des
 NH_3

Petit Récap sur la Métabolisation des AA dans les hépatocytes :

- **Glutamine** : action de la Glutaminase dans la mitochondrie



- **Glutamate** : action de la Glutamate DH dans la mitochondrie

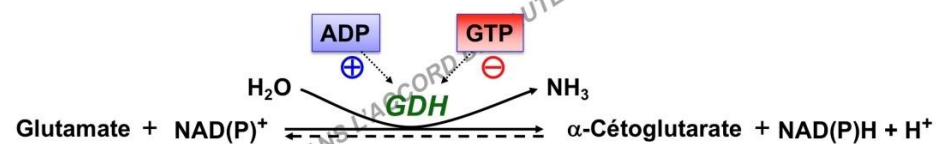


- **Alanine** : Action de l'ALAT dans le cytosol

Alanine + α -céto-glutarate \rightarrow Glutamate + Pyruvate (ici, le Glutamate rentre dans la mitochondrie grâce à l'échangeur Glutamate/Aspartate pour être désaminé par la Glutamate DH)

Bon sang de bonsoir est-ce qu'on pourrait nous expliquer une bonne fois pour toute c'est quoi cette désamination ça fait 3 heures qu'on en parle ! ☹

- ✓ Réaction réversible catalysée par la **Glutamate Déshydrogénase (DH)** qui désamine le Glutamate (on lui retire son NH_3) en α -céto glutarate.

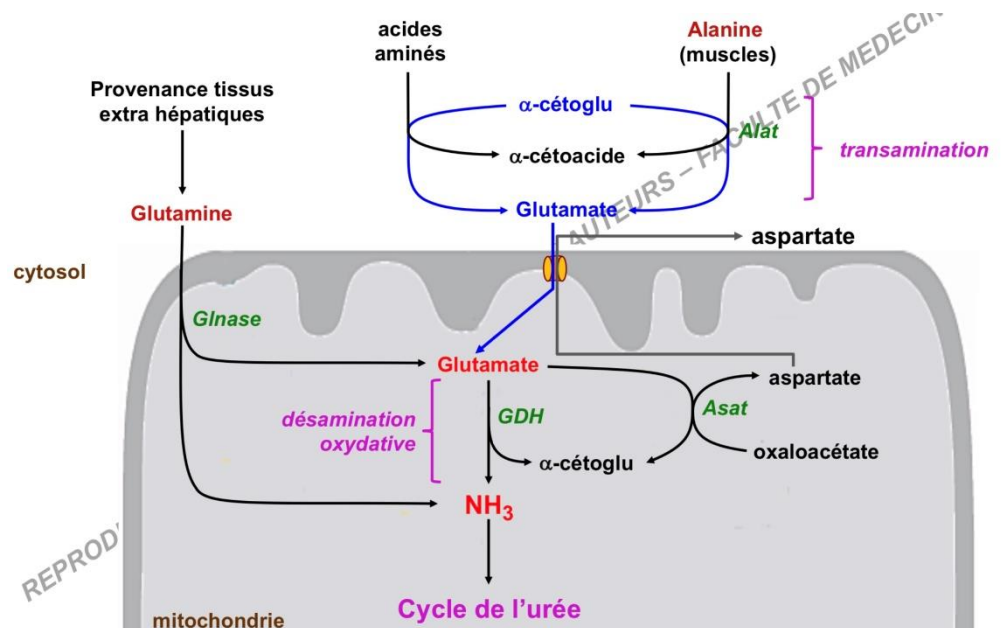


- ✓ Dans le sens de **Désamination**, on utilise plutôt du **NAD** (coenzyme catabolique)
- ✓ Dans le sens d'**Amination**, on utilise plutôt du **NADPH** (coenzyme anabolique)

- ✓ Glutamate DH = **enzyme allostérique** donc :

- Activée par l'ADP \rightarrow niveau NRJ faible \rightarrow oxydation des AA pour faire le CK
- Inhibée par le GTP \rightarrow niveau NRJ haut \rightarrow préserve le Glutamate pour faire du N-Acétyl Glutamate, activateur du cycle de l'urée.

Le flux d'ammoniac arrivant au foie provient de :



2) Cycle de l'Urée/Uréogénèse :

- **Voie exclusivement hépatique permettant de métaboliser l'ammoniac, en formant de l'urée ++**

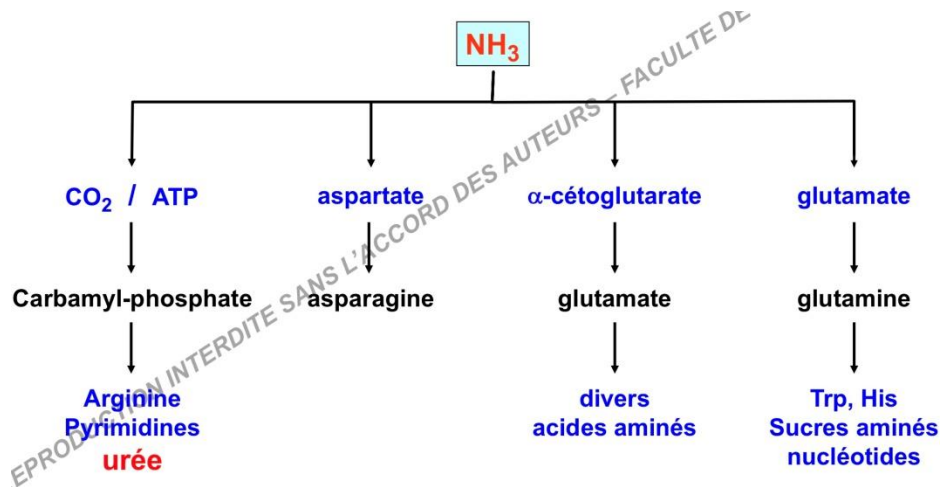
Pourquoi c'est qu'au niveau du foie ?

- ➔ Car les hépatocytes sont les seuls à exprimer le gène codant pour l'Ornithine Transcarbamylase, enzyme clé de l'uréogénèse.

Pourquoi c'est si important d'éliminer le NH_3 ?

- ➔ En trop grande quantité, le NH_3 entraîne une acidose et devient toxique, surtout au niveau du cerveau (=neurotoxique) ➔ Tremblement, trouble de l'élocution, de la vision ... coma)

💡 A l'inverse, s'il est en petite quantité, le NH_3 devient un carrefour métabolique super important :

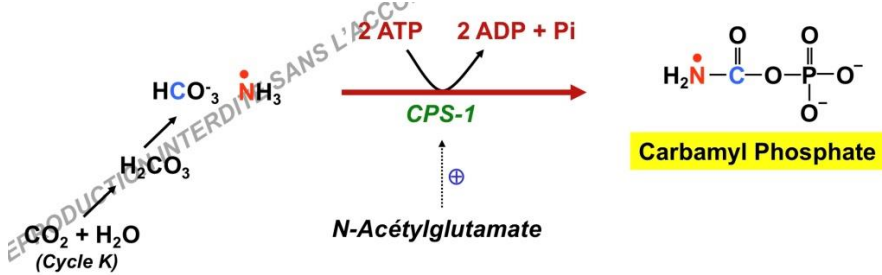


- Les atomes d'azotes métabolisés proviendront :
 - De la Glutamine
 - De l'Alanine
 - Des ions ammoniums NH_4^+
- Le carbone de l'urée proviendra des bicarbonates.
- Voie métabolique de 5 étapes, dans 2 compartiments cellulaires : d'abord mitochondrial (2 premières réactions) puis cytosolique (3 dernières réactions).
- On a 2 systèmes de transporteurs indispensables à son fonctionnement :
 - ➔ Citrulline/Ornithine
 - ➔ Glutamate/Aspartate
- Voie en interaction directe avec le Cycle de Krebs.

Bon alors là on va passer aux réactions du cycle de l'urée, ça a l'air impressionnant mais croyez moi c'est pas très compliqué, alors on se détend, on prend un petit café et zou on y va ♥

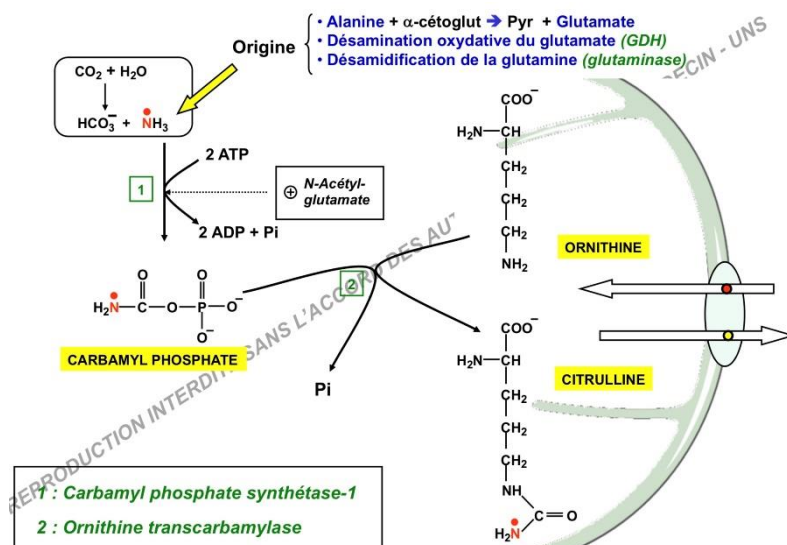


Etape 1 : Formation du Carbamyl Phosphate (mitochondrie)



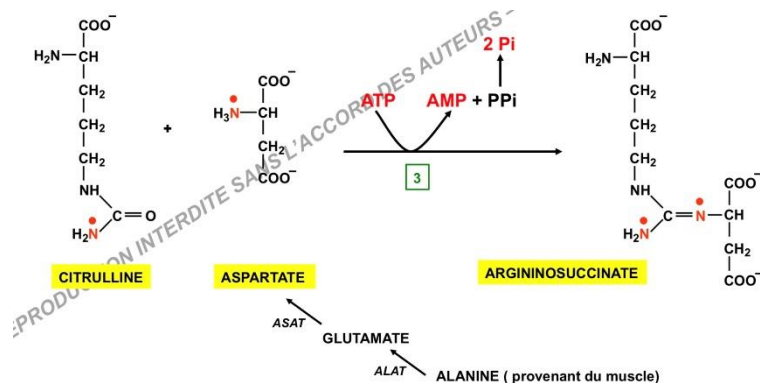
- Réaction **irréversible** catalysée par la **Carbamyl Phosphate Synthase-1 (CPS1)** (CPS2 est l'isoforme cytoplasmique impliqué dans la synthèse des pyrimidines)
- Condensation de l'ammoniac et du $\text{NH}_3 \rightarrow$ **Carbamyl Phosphate**
- On consomme **2 ATP (très endergonique ++)** : Le 1^{er} ATP sert à phosphoryler le bicarbonate \rightarrow Carbamyl Acide, lui-même phosphorylé par le 2^{ème} ATP \rightarrow Carbamyl phosphate. Les 2 ATP sont utilisés en 2 temps avec formation d'intermédiaires.
- Activation allostérique de CPS1 par le **N-Acetyl-Glutamate** (condensation du Glutamate et de l'acétyl-CoA)

Etape 2 : Synthèse de la Citrulline (mitochondrie)



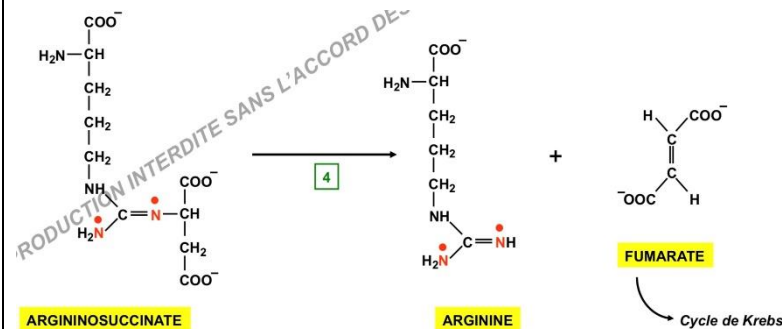
- Réaction catalysée par l'**Ornithine Transcarbamylase (2) = Ornithine Carbamyl Transférase (OCT)**
- **Condensation du Carbamyl et de l'Ornithine** : le carbonyle du Carbamyl Phosphate est attaqué par le groupement azoté de l'ornithine.
- On forme de la **Citrulline**.
- Par l'antiport Citrulline/Ornithine, la Citrulline sort dans le cytoplasme alors que la Citrulline rentre dans la mitochondrie.

Etape 3 : Synthèse de l'Argininosuccinate (cytoplasme)



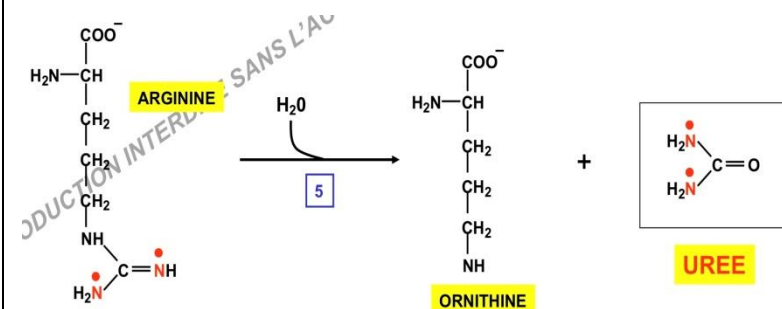
- Catalysée par l'**Argininosuccinate Synthetase (3)**.
- **Hydrolyse de 2 LHE d'un seul ATP**.
- Formation de l'**Argininosuccinate**
- L'Aspartate provient de l'Alanine via ALAT puis ASAT ; c'est lui qui donne le 2^{ème} groupement amine en se condensant avec la Citrulline.

Etape 4 : Synthèse de l'Arginine (cytoplasme)



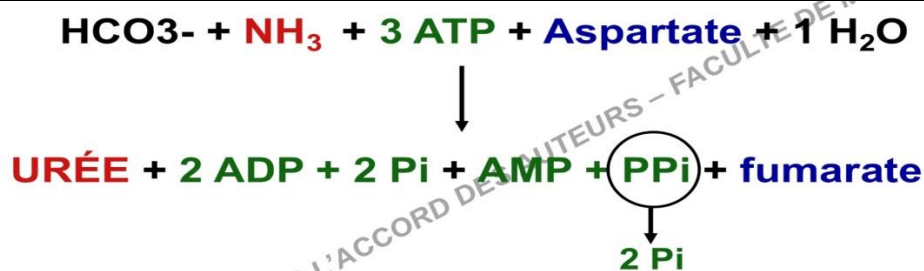
- Catalysée par **l'Argininosuccinate Lyase (4)**.
- Scission de l'Argininosuccinate en **Arginine** et **Fumarate** :
 - Arginine → poursuit l'uréogénèse
 - Fumarate → intermédiaire du CK = connexion entre CK et cycle de l'urée

Etape 5 : Synthèse de l'urée (cytoplasme)



- Catalysée par **l'Arginase (5)**.
- Hydrolyse du groupement guanidium de l'arginine pour former de **l'Urée** et de **l'Ornithine** :
 - L'urée → excrétée par le rein
 - L'Ornithine → retourne dans la mitochondrie pour refaire un cycle, en échange d'une Citrulline qui sort.

Bilan de l'Uréogénèse



- Hydrolyse de **3 ATP** (2 mitochondriaux et 1 cytosolique) et de 4 LHE
- Sur les 2 atomes d'azote de l'urée, **1 vient du NH₃** (1^{ère} réaction) et l'autre de l'Aspartate

Régulation de l'Uréogénèse

- **Régulation au niveau de l'expression des gènes codants pour les enzymes du cycle de l'urée (régulation par l'alimentation) :**

Régime riche en azote / jeûne prolongé → ↗ x200 de la vitesse de synthèse d'urée par le foie, par ↗ du taux d'enzyme

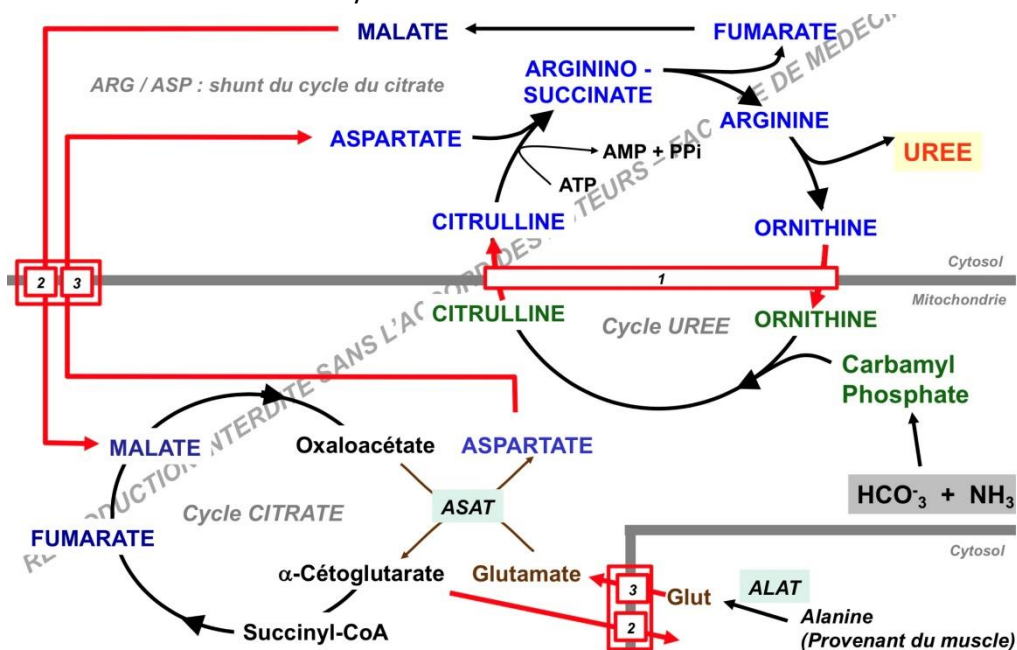
- **Régulation allostérique de la CPS1 :**



Activée par le N-Acétyl Glutamate (en cas d'excès cellulaire de glutamate ou d'Acétyl-CoA) par la N-Acétyl Glutamate Synthétase, elle-même activée par l'Arginine

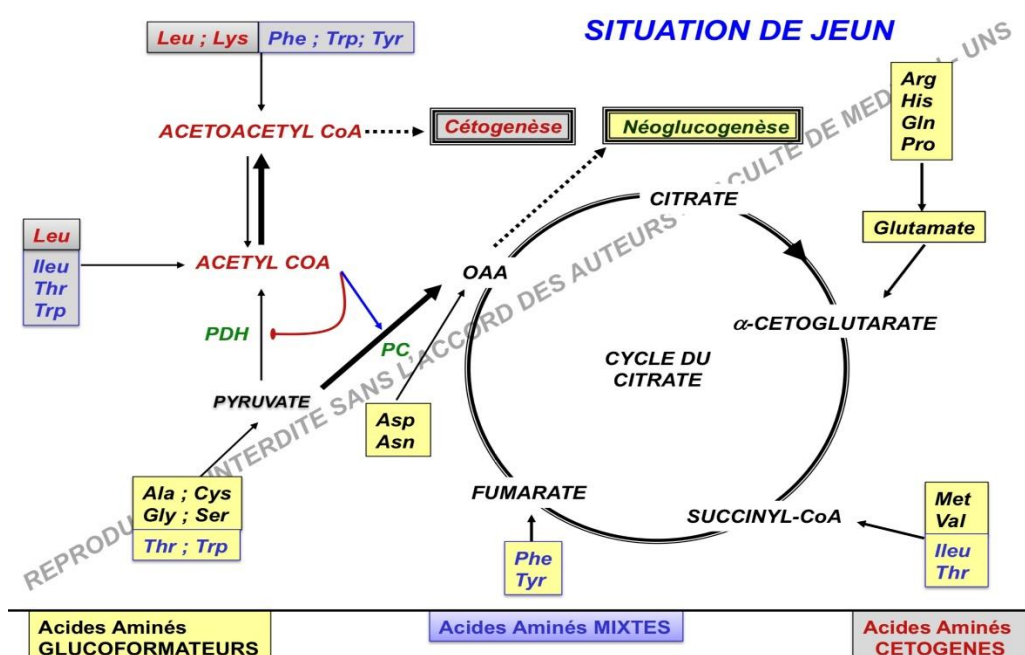
Le cycle Fumarate/Malate

- L'Aspartate nécessaire à la voie est reconstitué à partir du Fumarate dans le CK, par transamination de l'OAA (→ le fumarate se transforme en malate, qui rentre dans la mitochondrie via la navette Malate/Aspartate). Voir en bas du schéma à droite
- Le groupement aminé permettant de passer de l'OAA à l'Aspartate provient de l'Alanine musculaire, via sa transamination dans le cytosol.



3) Catabolisme du squelette carboné :

- ✓ Une fois désaminés, les AA donnent des α-céto-acides = squelette carboné
- ✓ Ce squelette carboné (=copule carbonée), va pouvoir intégrer différentes voies métaboliques. La dégradation de ce squelette se fait via 7 groupe de dégradations :



- ✓ On va avoir différents groupes puisque chaque AA ne va pas pouvoir rentrer dans toutes les voies :
 - Les AA **Glucoformateurs** : donneront intermédiaires du CK ou du pyruvate
 - Les AA **Cétoformateurs** : permettront la formation de CC en formant de l'Acétyl-CoA ou de l'Acétoacétyl-CoA.
 - Les AA **mixtes** : à la fois gluco et cétoformateurs
- ✓ Le devenir des AA glucoformateurs dépend du nombre de carbone présent dans la structure :

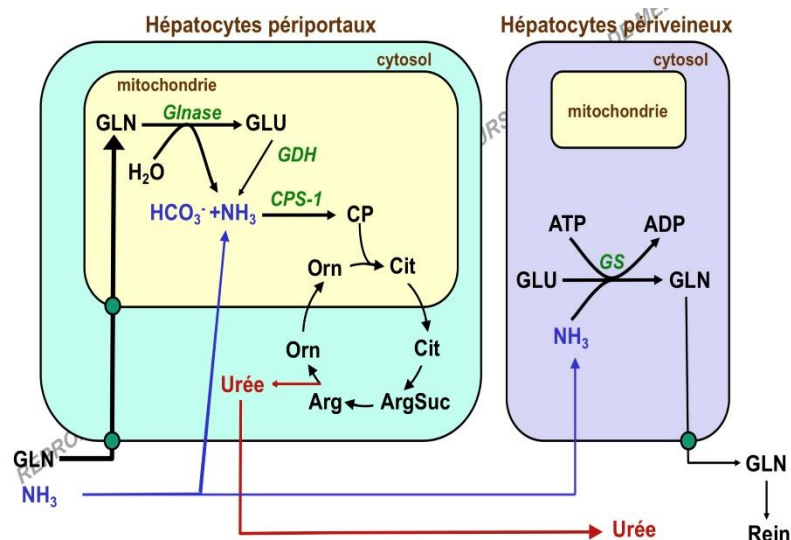
Nombre de C	Acides aminés	α -céto acide correspondant et/ou point d'entrée dans le cycle K
5C	Arg ; Glu ; Gln ; His ; Pro	α - Céto glutarate
4C	Asn ; Asp	Oxaloacétate
	Met ; Val	SUCCINYL CoA
2C ou 3C	Ala ; Cys ; Gly ; Ser	Pyruvate

III – Métabolisme azoté dans le foie :

On retrouve deux types d'hépatocytes dans le foie :

Hépatocytes Périportaux (93%)	Hépatocytes Périveineux (7%)
<ul style="list-style-type: none"> - En charge de l'uréogénèse (et de la NGG, β-oxydation ou cétogénèse) - Proches de l'artère hépatique et de la veine porte - CPS1 a une forte affinité pour NH_3 	<ul style="list-style-type: none"> - En « aval » de la circulation hépatique, au contact du sang efférent. - En charge de la Glutaminogénèse - La Glutamine Synthase a une forte affinité pour le NH_3.

➤ En situation normale / post prandiale :

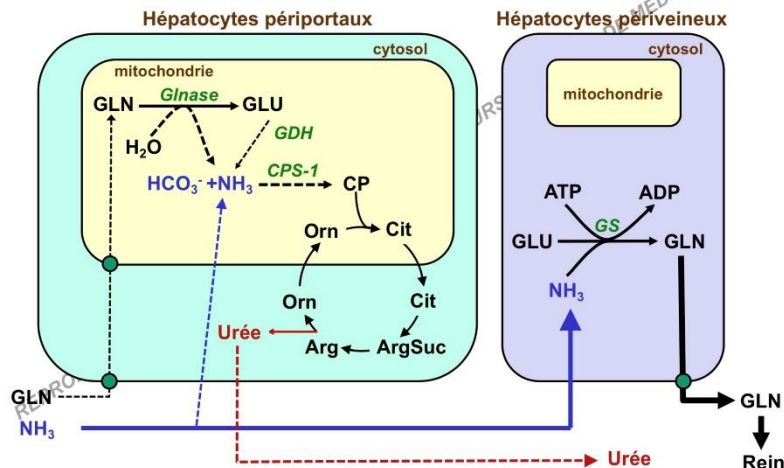


Ici, les **hépatocytes périportaux** assurent la synthèse d'urée, qui sera envoyée au rein (une forte proportion de NH_3 se trouve sous la forme de NH_4^+ , mais CPS1 peut le déprotoner pour redonner du NH_3 et l'utiliser).

Les **hépatocytes périveineux**, eux, prendront en charge les quelques NH_3 non captés par les périportaux, et feront de la Glutamine.

➤ **En situation d'acidose :**

Situation d'acidose

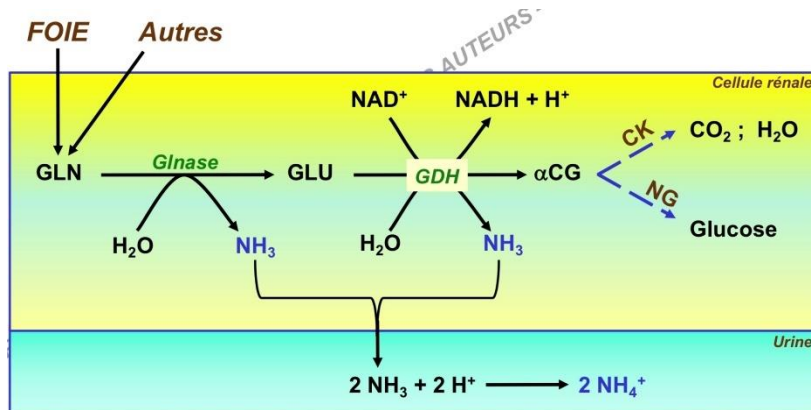


Ici, la **Glutaminase** et la **CPS1** seront **inhibées** (sensibles au pH) ; le cycle de l'urée tourne donc au ralenti, et on a un excès de NH_3 à la sortie des hépatocytes périportaux.

Les hépatocytes périveineux vont alors réaliser une **Glutaminogenèse** avec les NH_3 libres. La Glutamine ira ensuite au niveau du rein pour être métabolisée.

💧 Il y a une importante coopération entre les 2 types de cellules : quand le système est trop sollicité, les hépatocytes périveineux sont là pour prendre le relais et tenter de rétablir la situation.

IV – Métabolisation par le rein : l'Ammoniogenèse rénale :



Lors d'une acidose, on a vu que le foie (hépatocytes périveineux) allait rejeter en grande majorité de la Glutamine ...

Cette Glutamine va être captée par les cellules rénales et dégradées par la **Glutaminase rénale**, qui va du coup libérer du Glutamate et un NH_3 .

Le glutamate, via la Glutamate DH, libère un α -céto-glutarate et un autre NH_3 .

Les 2 NH_3 seront excrétés dans l'urine, et tamponnés par 2 H^+ , pour former 2 NH_4^+ , éliminés, qui contribueront à diminuer l'acidose, tandis que l' α -céto-glutarate ira faire la NGG rénale.

💧 Donc, en cas d'acidose, la glutaminogenèse hépatique et l'ammoniogenèse rénale permettront de rétablir l'équilibre acido-basique.

Trop triste ... la fiche est déjà finie ☺ Mais c'est pas grave, c'est que le début de l'année, il va y en avoir pleiiiin d'autres ♥

Non pour de vrai, on sait que ce n'est pas un cours facile que vous retiendrez en un claquement de doigt, ni lui, ni aucun autre cours de bioch... Il faut les voir plusieurs fois, se poser tranquillement avec papier et crayon et dessiner au fur et à mesure ces réactions pour mieux les visualiser ! Si vous ne réussissez pas les QCMs du premier coup : pas de panique ! C'est normal de se tromper, de se mélanger les pinceaux au début (ça n'arrive qu'aux meilleurs). Ne faites pas les corrections à la va vite, ça ne sert à rien à part perdre votre temps ; corrigez-les au calme, prenez votre temps pour comprendre vos erreurs.

Voici une petite phrase qui me motivait en P1 : « Je ne perds jamais ; Soit je gagne, Soit j'apprends »

Sur ce, de gros bisous et plein d'encouragement pour cette nouvelle année !

Biochimiquement votre, Pedrassou

Le Tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

