

LE CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

Tut'Rentrée 2020-2021



Introduction

I - Digestion et dégradation des protéines

- A) Protéines Exogènes
- B) Protéines Endogènes
- C) Devenir des AA obtenus

II - Catabolisme des Acides Aminés

- 1) Transamination/Désamination
 - 1) a - Transamination
 - 1) b - Transport plasmatique du NH_3
 - 1) c - Désamination oxydative
- 2) Cycle de l'Urée
- 3) Catabolisme du squelette carboné

III - Métabolisme azoté dans le foie

IV - Métabolisme azoté dans le rein



Introduction :



30/08/2020

❑ Les AA ne sont **pas stockés ++** → aucune protéine n'a pour fonction de maintenir un apport d'AA pour une utilisation future → PAS DE RESERVE PROTEIQUE.

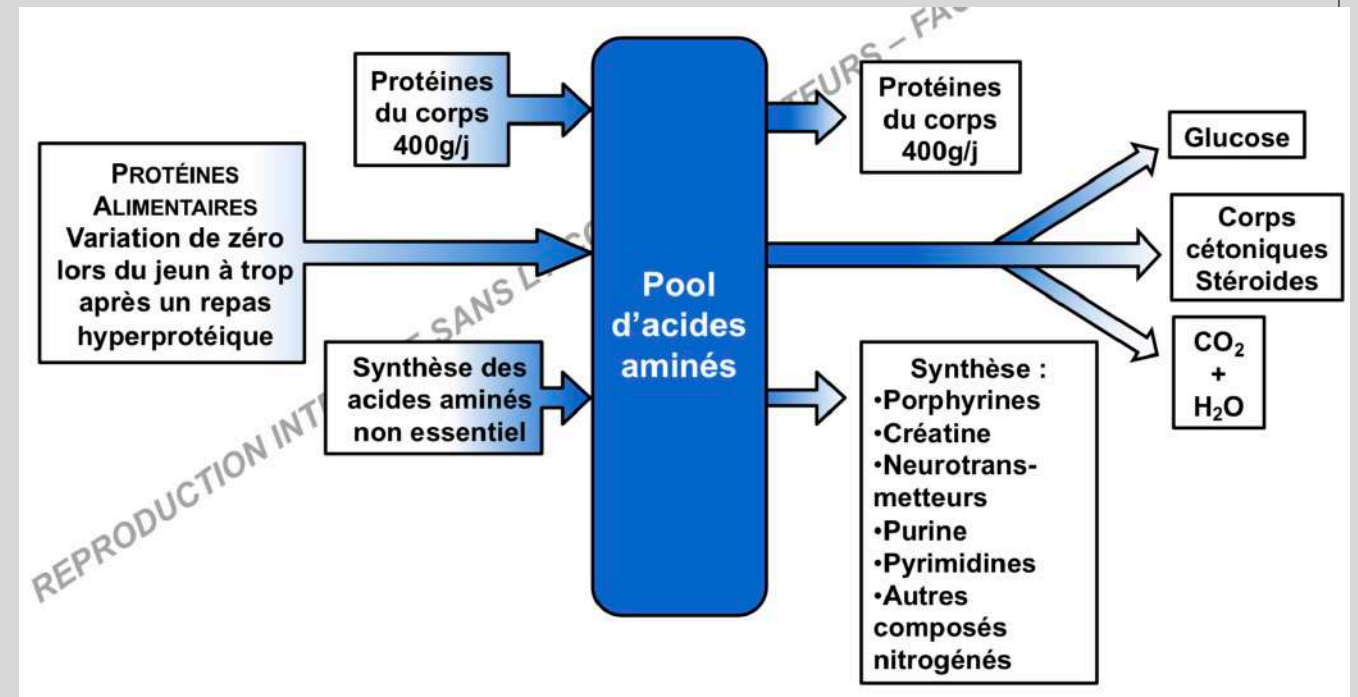
❑ Ces AA proviennent :

- De l'alimentation
- Synthèse de novo
- Catabolisme des protéines

❑ Les AA **circule librement dans le sang** mais utilisent des transporteurs pour rentrer dans les cellules

❑ Protéines en **renouvellement perpétuel** = synthèse et dégradation simultanée, en équilibre

❑ Notre « **pool d'AA** » ne sert pas **uniquement à la synthèse des protéines** mais aussi à la synthèse de pleins de choses (voir schémas a droite)



I – Digestion et dégradation des protéines :



30/08/2020

A) Dégradation des protéines exogènes (bol alimentaire) :

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

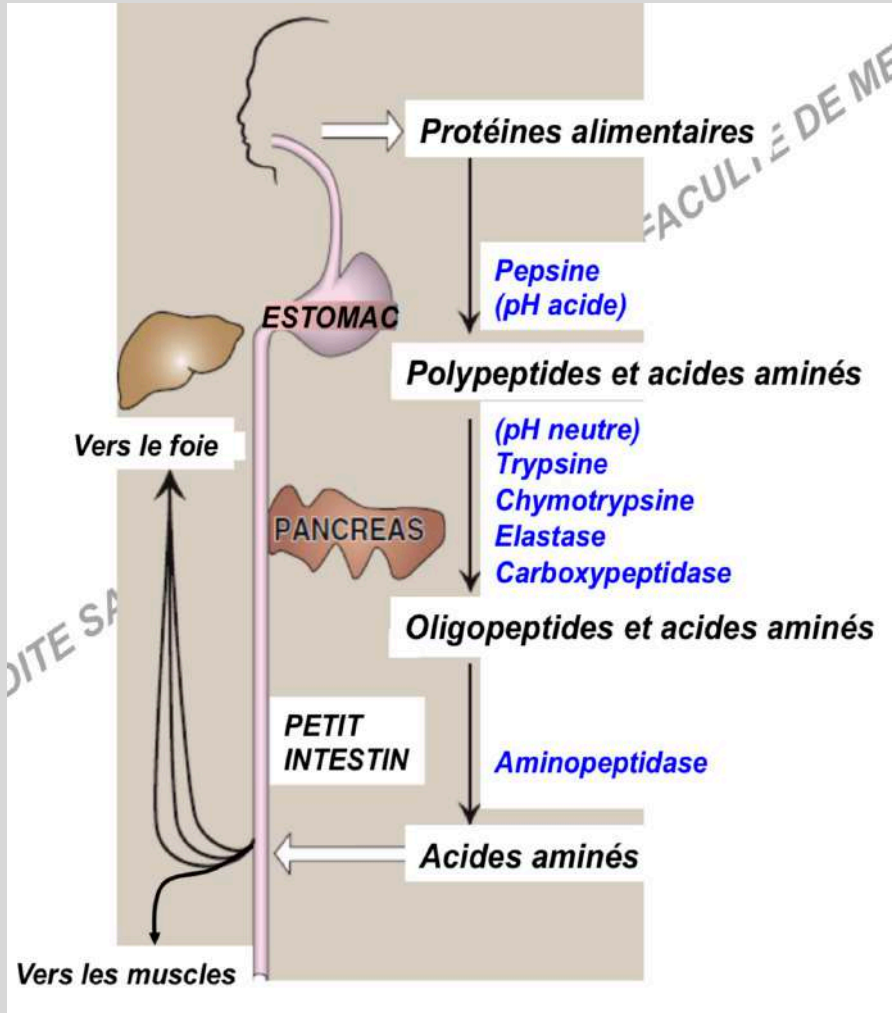
Estomac (pH acide) : la Pepsine → dégrade les protéines en polypeptides et AA

Pancréas (pH neutre) :

- Trypsine
 - Chymotrypsine
 - Elastase
 - Carboxypeptidase
- } **Endopeptidase**
- } **Exopeptidase**

→ Clivage au niveau de sites de reconnaissance spécifique
→ Dégrade les polypeptides et AA en oligopeptides et AA

Intestin : Aminopectidase (**exopeptidase**) → dégrade oligopeptides et AA en AA



B) Dégradation des protéines endogènes :

Hydrolases lysosomales

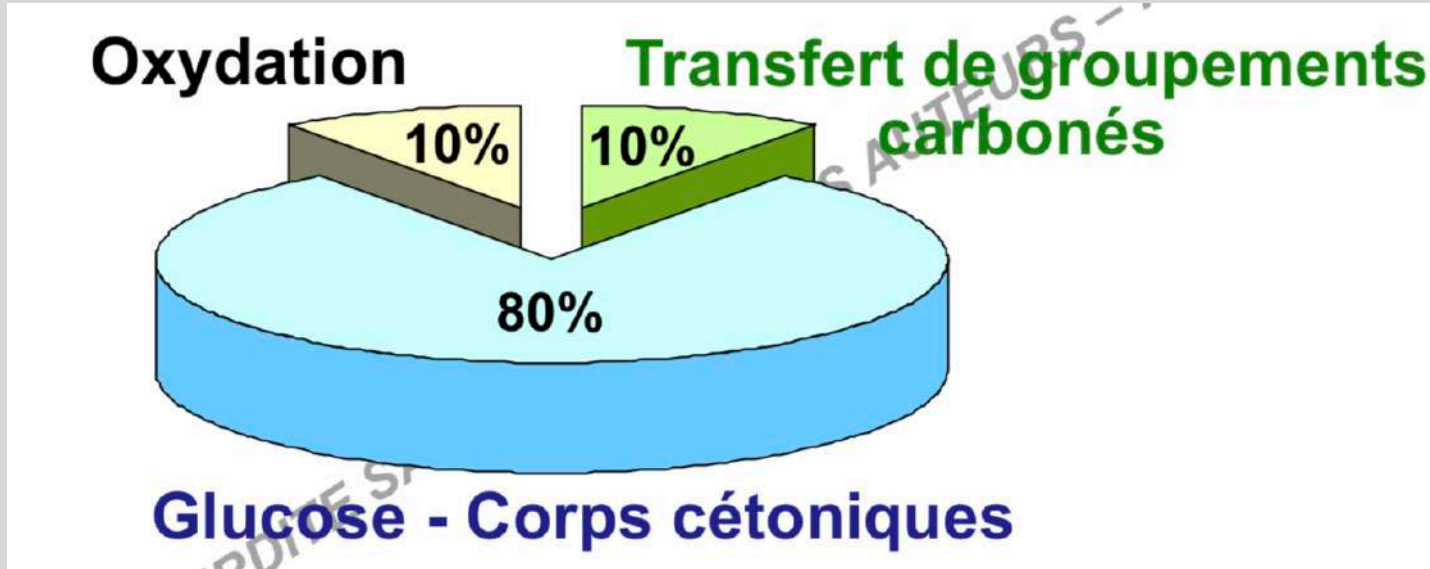
- ✓ Dans le **lysosome**
- ✓ **Pas besoin d'énergie ++**
- ✓ Dégradation **non sélective**
 - ✓ 2 types :
- **Hétérophagie** = dégradation des protéines EXTRAcellulaires
- **Autophagie** = dégradation des protéines INTRAcellulaires

Ubiquitine – Protéasome

- ✓ Dans le **protéasome**
- ✓ **ATP dépendante ++**
- ✓ Dégradation **sélective**
- ✓ La protéine à dégrader est marquée à l'ubiquitine
→ **Ubiquitination** → modification Post-traductionnelle
- ✓ L'Ubiquitine est reconnue, retirée, et la protéine transportée vers le **cœur protéolytique ATP-Dépendant** → libération de fragments peptidiques
→ AA

C) Devenir des acides aminés obtenus :

Les AA qui dépassent le besoin en renouvellement protéique ont plusieurs options :



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

- Rôle structurel (muscles)
- Enzymes
- Hormones (glucagon, insuline...)
- Transporteurs (hémoglobine)

Le catabolisme des AA peut :

- Donner des intermédiaires métaboliques (NGG, CK...)
- Libérer de l'énergie / du CO₂ si il est total

Les protéines ont une demi-vie, qui varient d'une protéine à une autre, exemple :

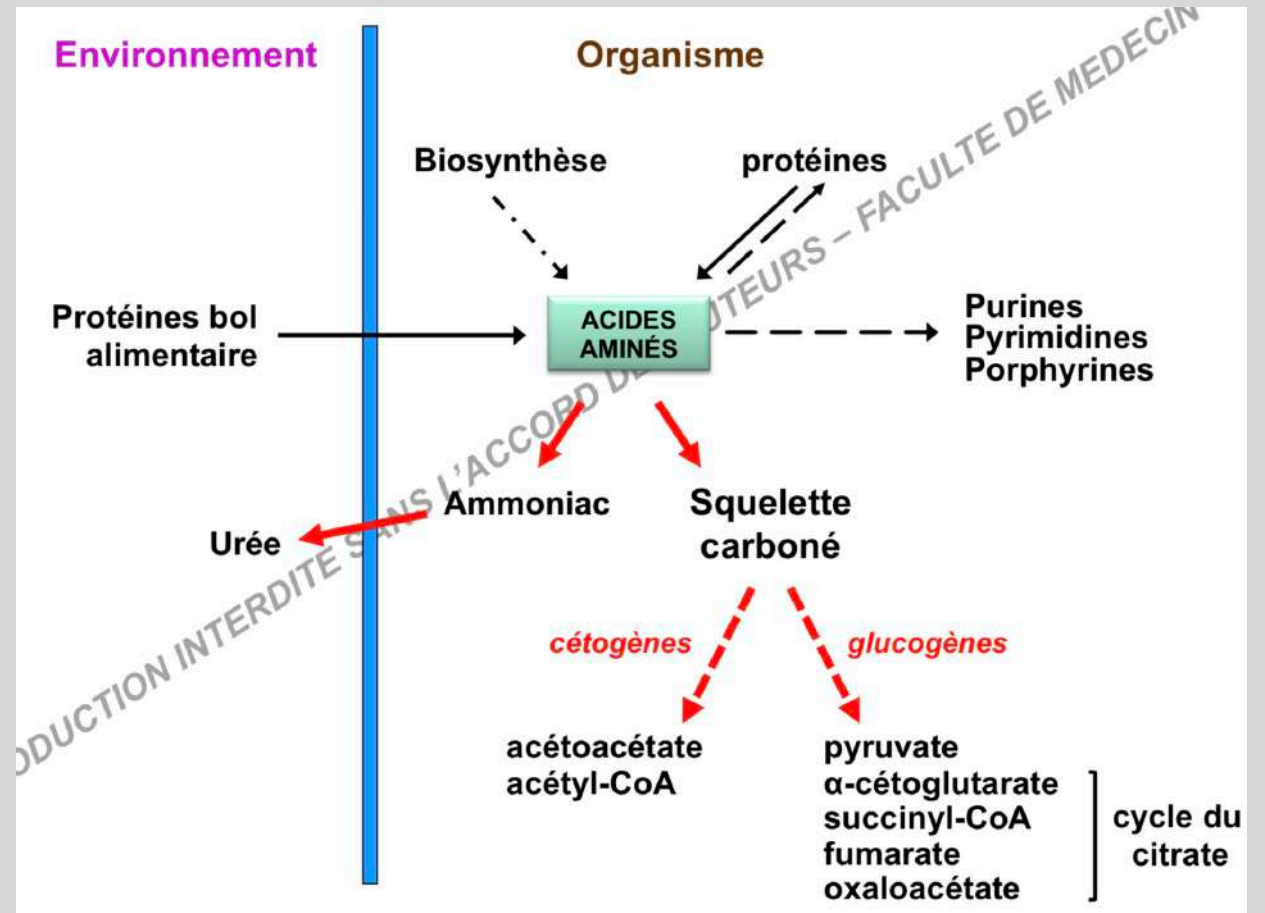
- Collagène → 5 mois
- Hémoglobine → 3 mois
- Insuline → 5 minutes

II – Catabolisme des Acides Aminés :



Cette dégradation se fait **en 3 étapes** :

- 1) **Transamination/désamination** → permettre élimination NH_3 .
- 2) **Cycle de l'urée** → foie élimine NH_3 et l'urée sera excrétée par les reins.
- 3) Le **squelette carboné sera converti en intermédiaires métaboliques**, qui seront catabolisés en CO_2 ou utilisés dans des voies anaboliques.



1) Elimination du groupement amine par trans/désamination:

1) a - Transamination :

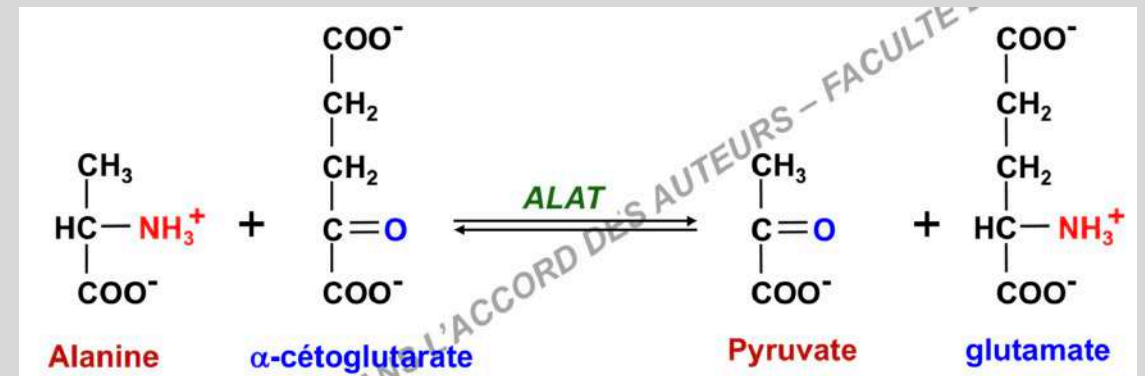
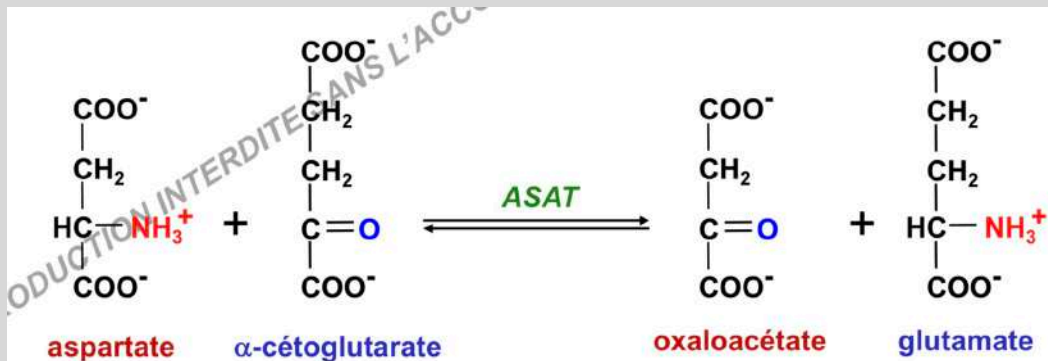
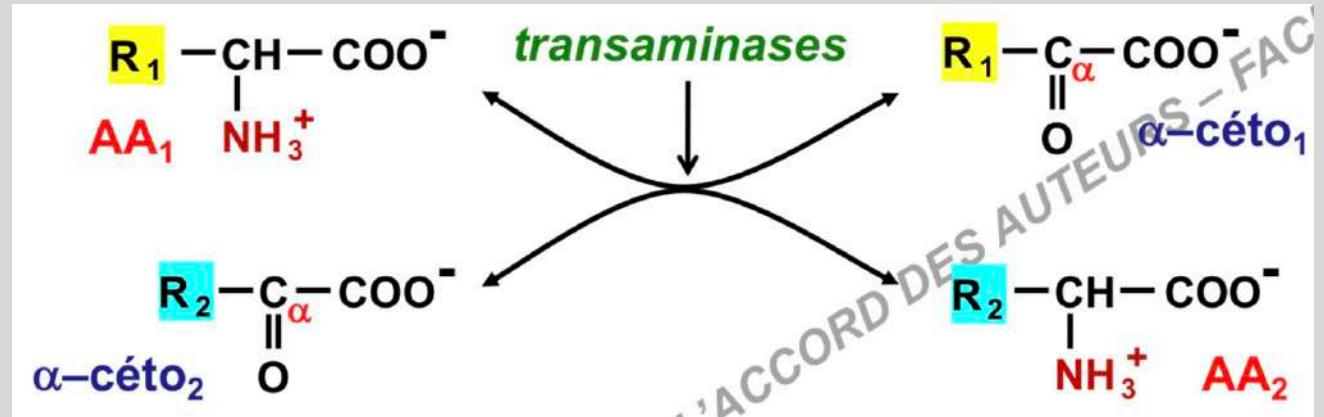
✓ **Transfert réversible** d'un groupement NH_3 d'un acide aminé **vers un α -céto-acide**.

✓ Principale réaction de transamination concerne le **couple Glutamate/ α -céto-glutarate**.

✓ Réaction catalysée par des **transaminases** (aminotransférases) et leur **coenzyme le Pyridoxal Phosphate**

✓ Différents types de transaminases. Les 2 plus importantes :

- **l'ASAT = Aspartate amino transférase**
- **l'ALAT = Alanine amino transférase**



- ✓ Les transaminases permettent aussi la synthèse d'AA :
- Non essentiels : simple transfert d'un NH_3 depuis un AA disponible vers un α -céto-acide
- Essentiels / de novo : le NH_3 doit provenir d'un AA alimentaire (dégradation des protéines alimentaires)



Les accepteurs α -céto-acides sont en nombres restreints :

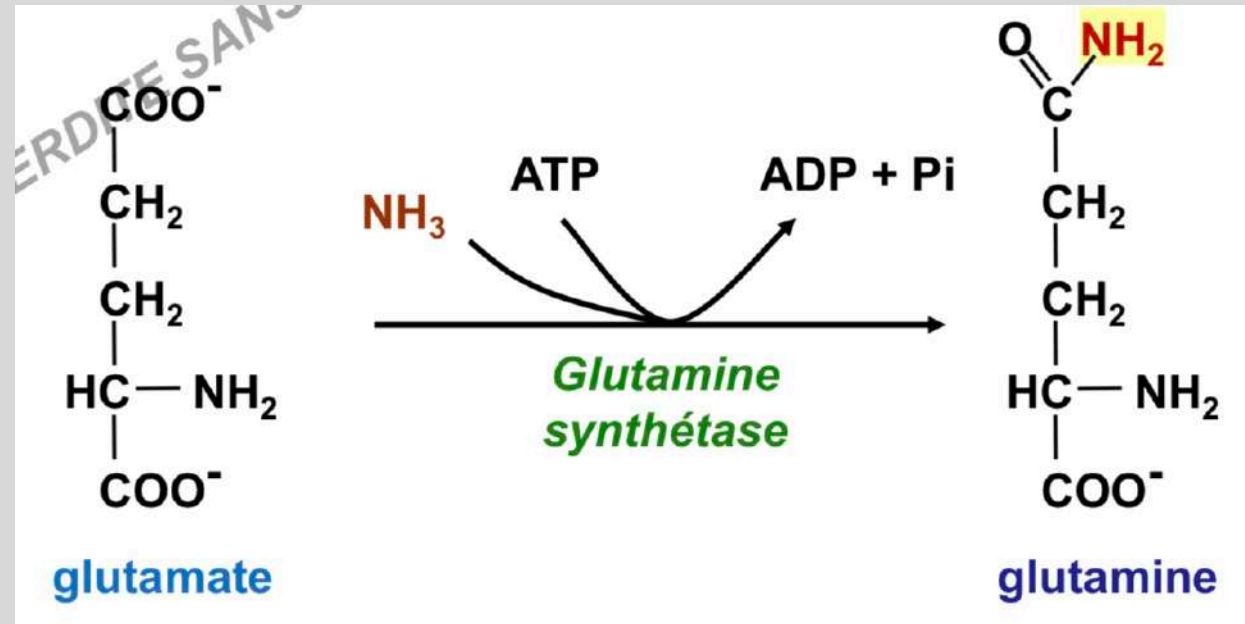


1) b - Transport plasmatique du NH₃ :

Théoriquement, la désamination oxydative (foie/rein) suit la transamination (partout dans le corps)... Pour cela, on doit transporter les NH₃ d'un organe à l'autre via des moyens de transport particuliers → NH₃ ne peuvent pas circuler librement dans le sang car toxiques ++ Quels sont ces moyens ?

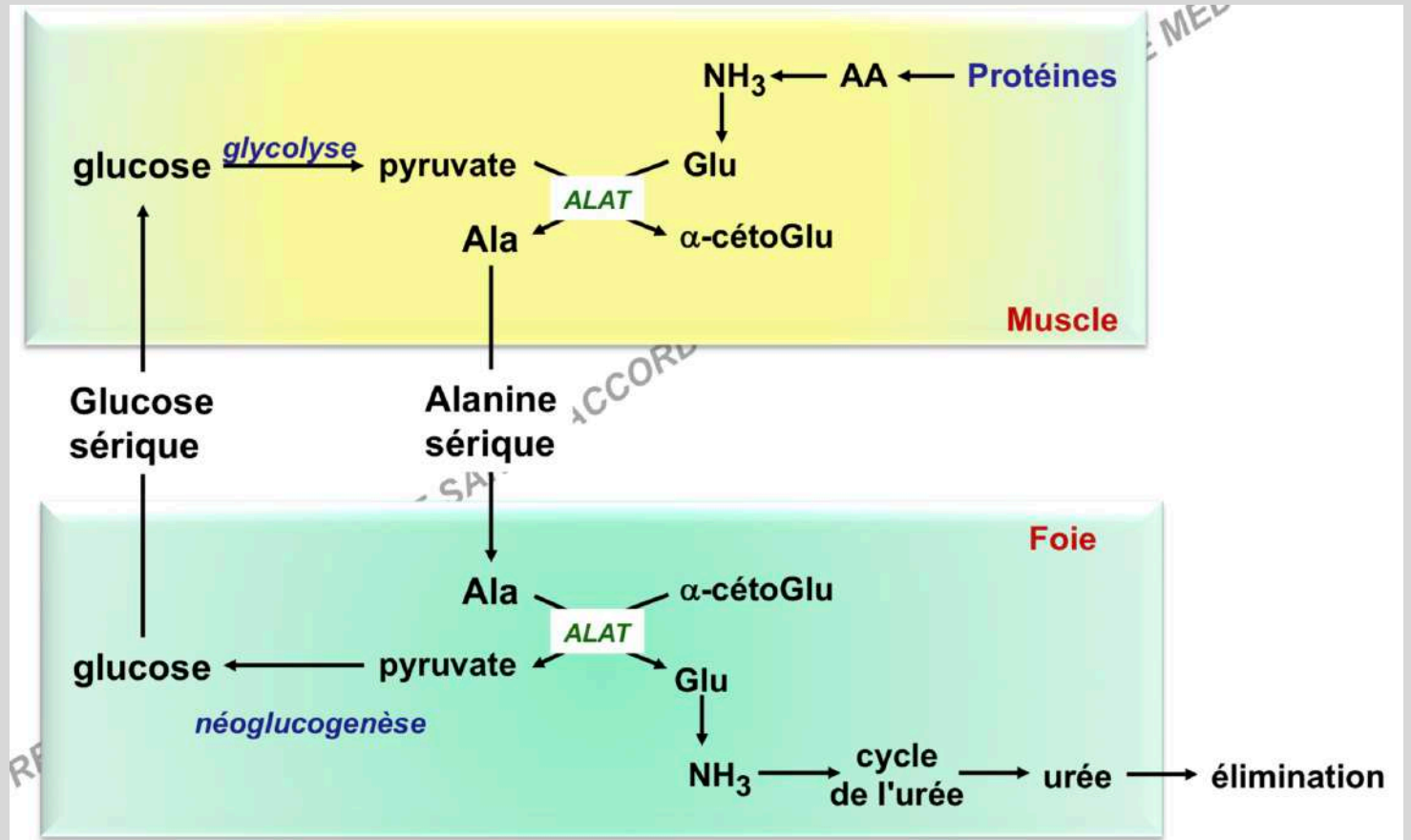
Tissus périphériques et Cerveau :

- Utilisation de la **Glutamine**, formée à partir du Glutamate grâce à la **Glutamine Synthase (conso d'un ATP ++)**
- Glutamine = non toxique + soluble
- Permet le **transport de 2 NH₃**
- Taux sanguin élevé ++
- Une fois dans les mitochondries hépatiques/rénales, la **Glutaminase** régénère le Glutamate et le NH₃



Muscle :

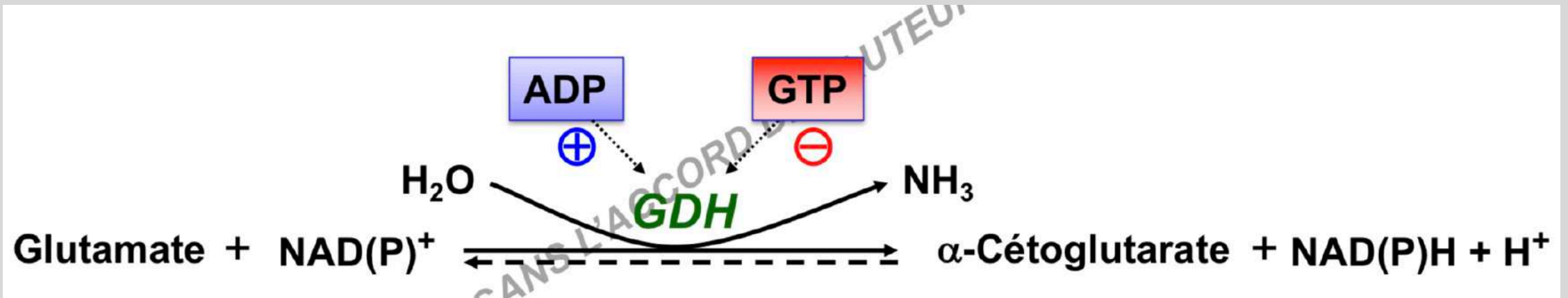
- Transport via la Glutamine mais surtout via **l'Alanine** ++
- Economie énergétique (**pas d'utilisation d'ATP**)
- Transport non toxique du NH_3 produit par le catabolisme des AA musculaires
- Une fois dans le foie → Alanine transaminée, libération de pyruvate (NGG) → **Cycle Glucose/Alanine**



🌟 **Différences de rendement en fonction du tissu → la Glutamine permet le transport de 2 NH_3 ≠ l'Alanine en transporte 1 seul !**

1) c - Désamination oxydative :

- ✓ Réaction **réversible** catalysée par la **Glutamate DH** qui désamine le Glutamate en α -céto-glutarate
- ✓ **Dans la mitochondrie ++**



Sens Désamination \rightarrow utilise plutôt NAD^+

Sens Amination \rightarrow utilise plutôt $\text{NADPH} + \text{H}^+$

- ✓ **Glutamate DH = enzyme allostérique donc :**
 - **Activée par l'ADP** \rightarrow niveau énergétique faible \rightarrow oxydation des AA pour faire CK
 - **Inhibée par le GTP** \rightarrow niveau énergétique haut \rightarrow préserver le glutamate qui fera du N-Acétyl-Glutamate, activateur du Cycle de l'urée.

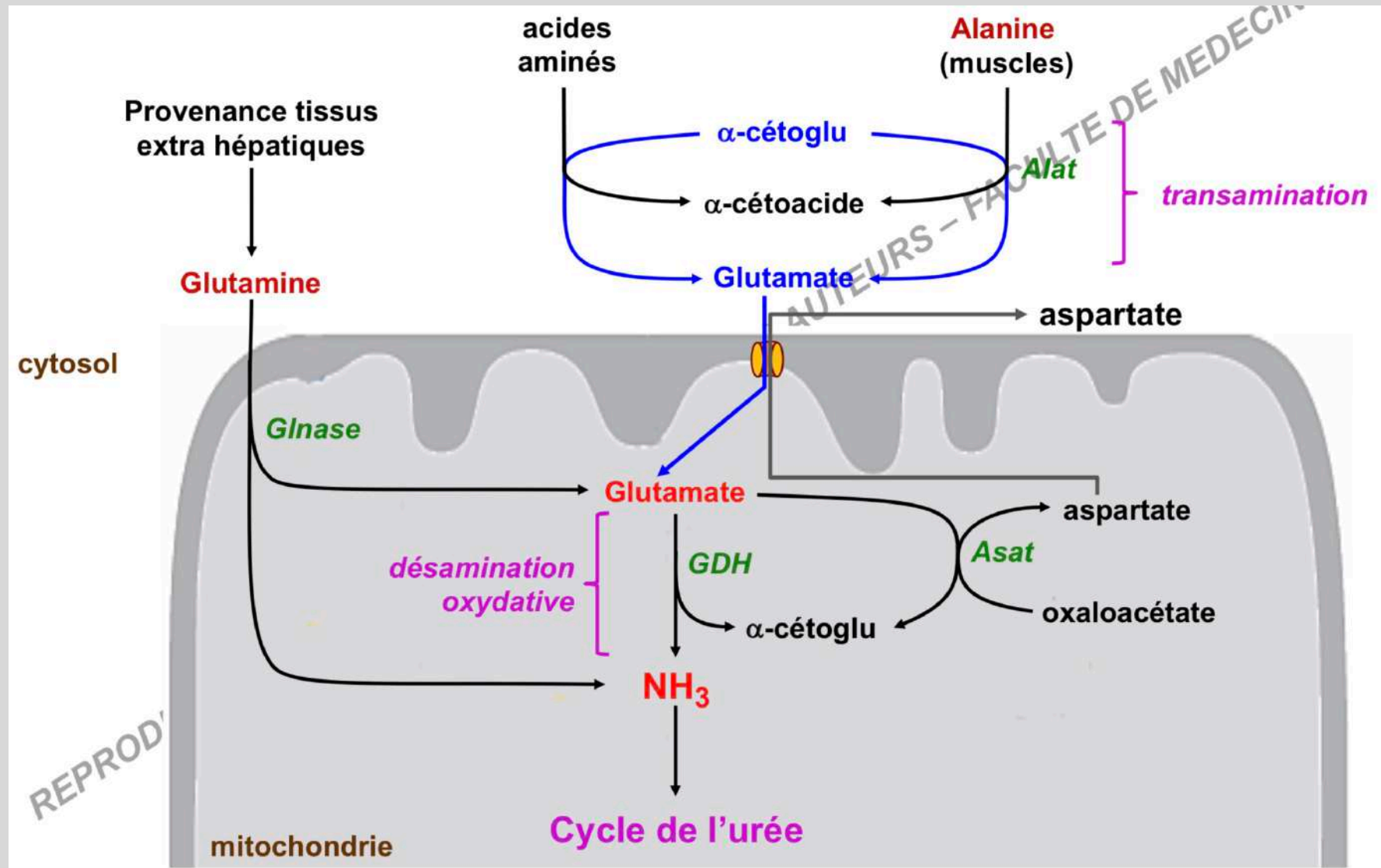


Il ne faut pas confondre Transamination et Désamination oxydative

Transamination → simple transfert de NH_3

Désamination oxydative → élimination du NH_3 dans le rein/foie

Le flux d'ammoniac arrivant au foie provient de :

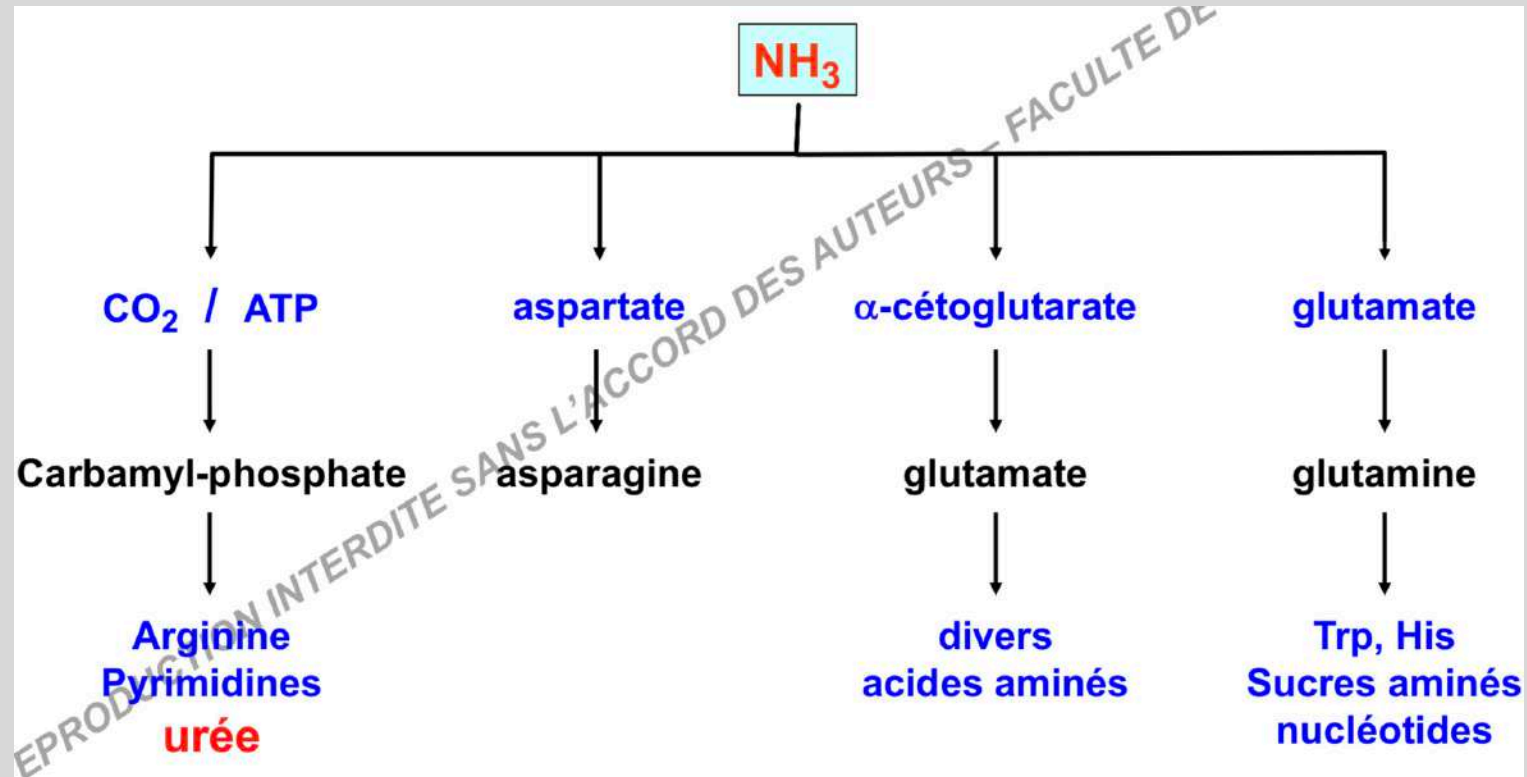


2) Cycle de l'urée / Uréogénèse :

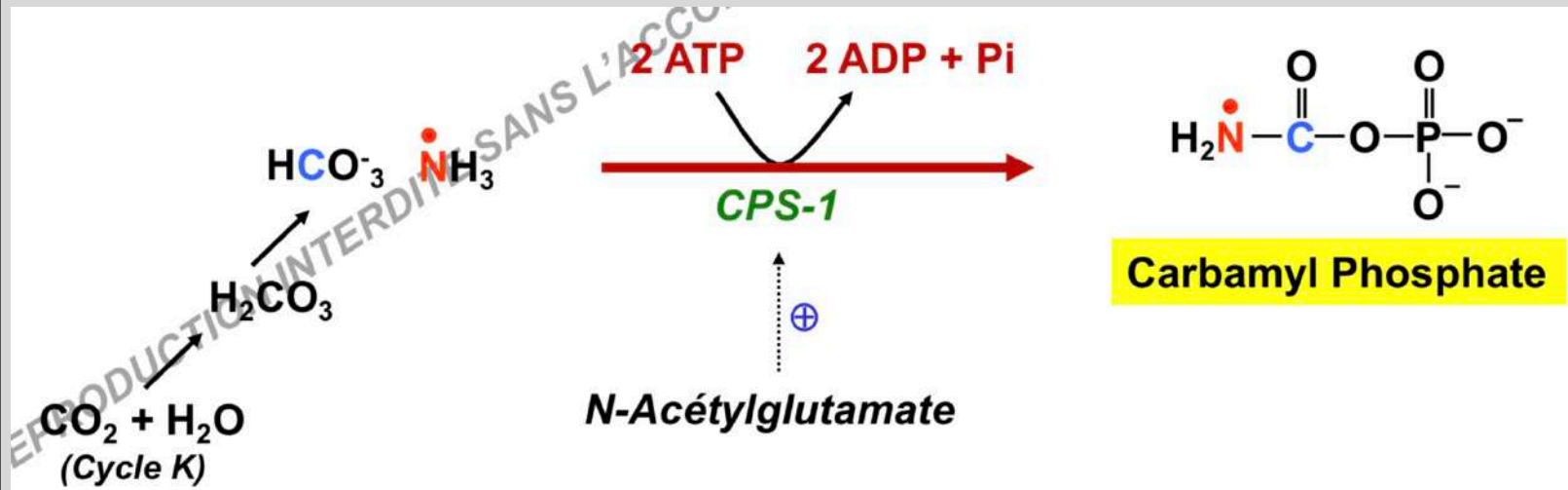
- Voies exclusivement hépatique ++ métabolisant l'ammoniac en formant de l'urée
- Les atomes d'azote métabolisés proviennent de :
 - La glutamine
 - L'alanine
 - NH_4^+
- Le carbone de l'urée proviendra des bicarbonates
- Voies de 5 étapes dans des compartiments cellulaires différents (2 premières réactions mitochondriales, les 3 dernières cytosoliques)
- Implique 2 systèmes de transporteurs : → Citrulline/Ornithine
→ Glutamate/Aspartate
- Voie en interaction directe avec le CK

Pourquoi est-ce si important d'éliminer le NH_3 ?

- En trop grande quantité il devient toxique, surtout au niveau du cerveau (neurotoxique) et peut entraîner des tremblement, trouble de l'élocution, de la vision ... coma !
- MAIS, **en petit quantité, le NH_3 est un carrefour métabolique super important :**

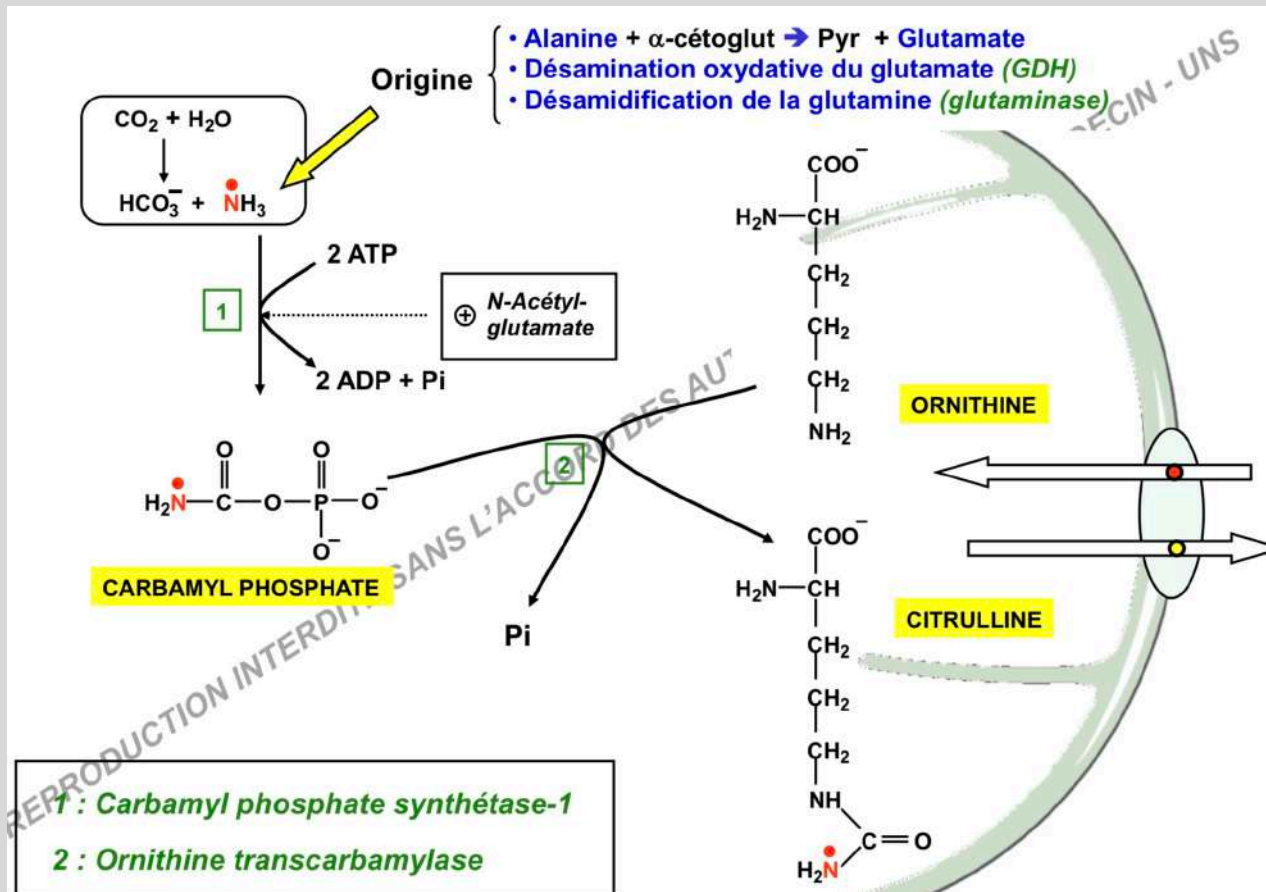


Etape 1 : Formation du Carbamyl Phosphate (mitochondrie)



- 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-Acétyle-Glutamate (condensation du Glutamate et de l'acétyl-CoA)

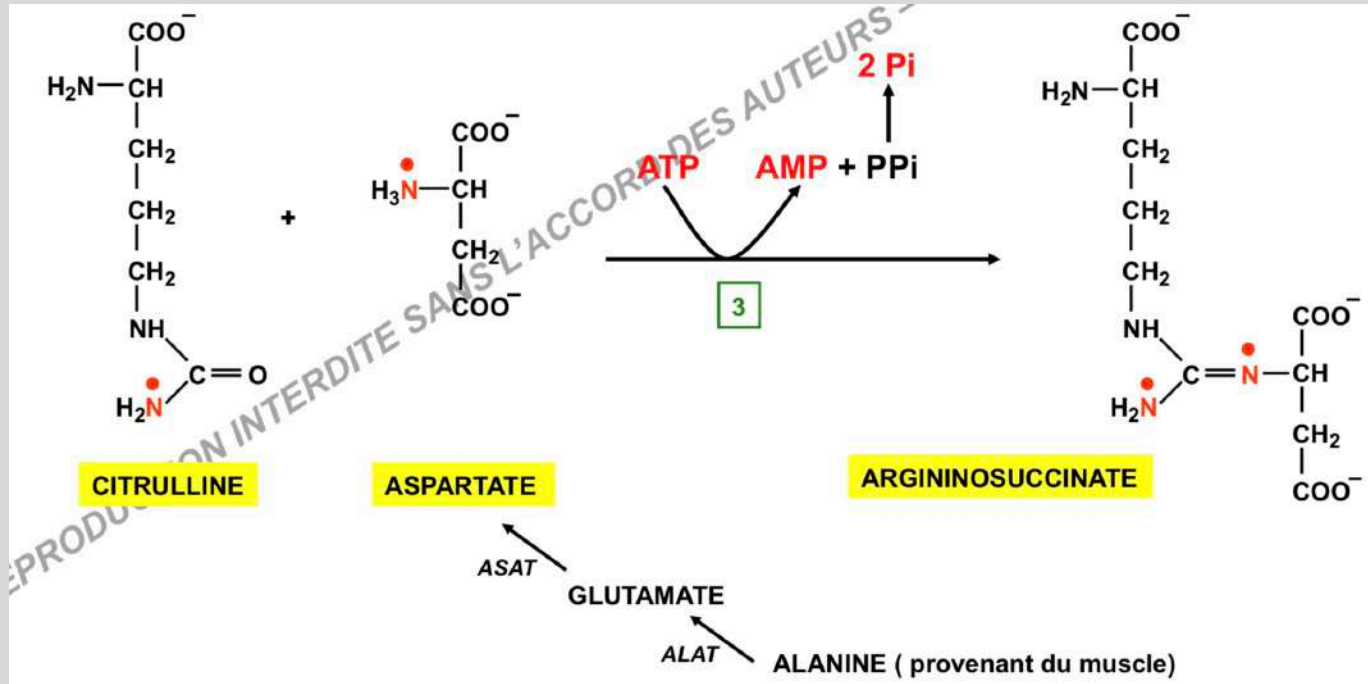
Etape 2 : Synthèse de la Citrulline (mitochondrie)



- 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**.

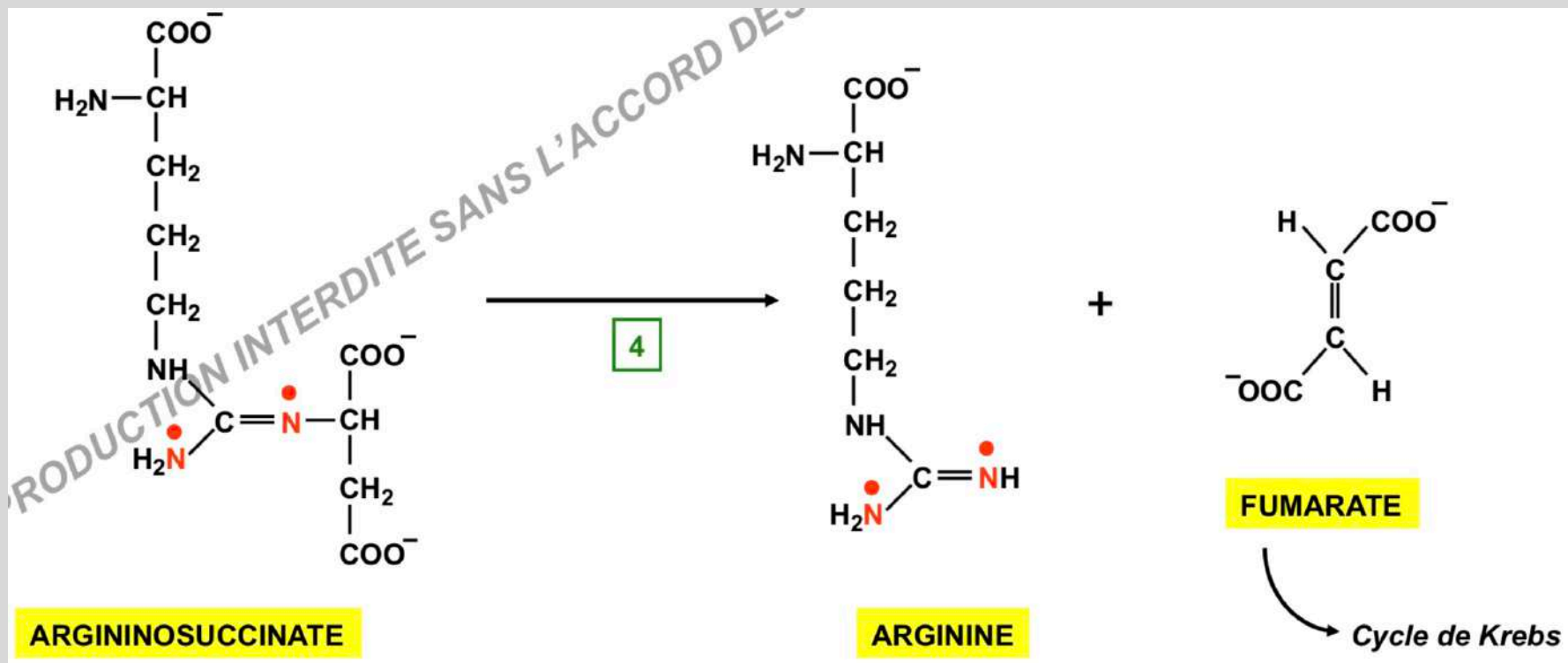
Par l'antiport Citrulline/Ornithine, la Citrulline sort dans le cytoplasme alors que la Citrulline rentre dans la mitochondrie.

Etape 3 : Synthèse de l'Arginosuccinate (cytoplasme)



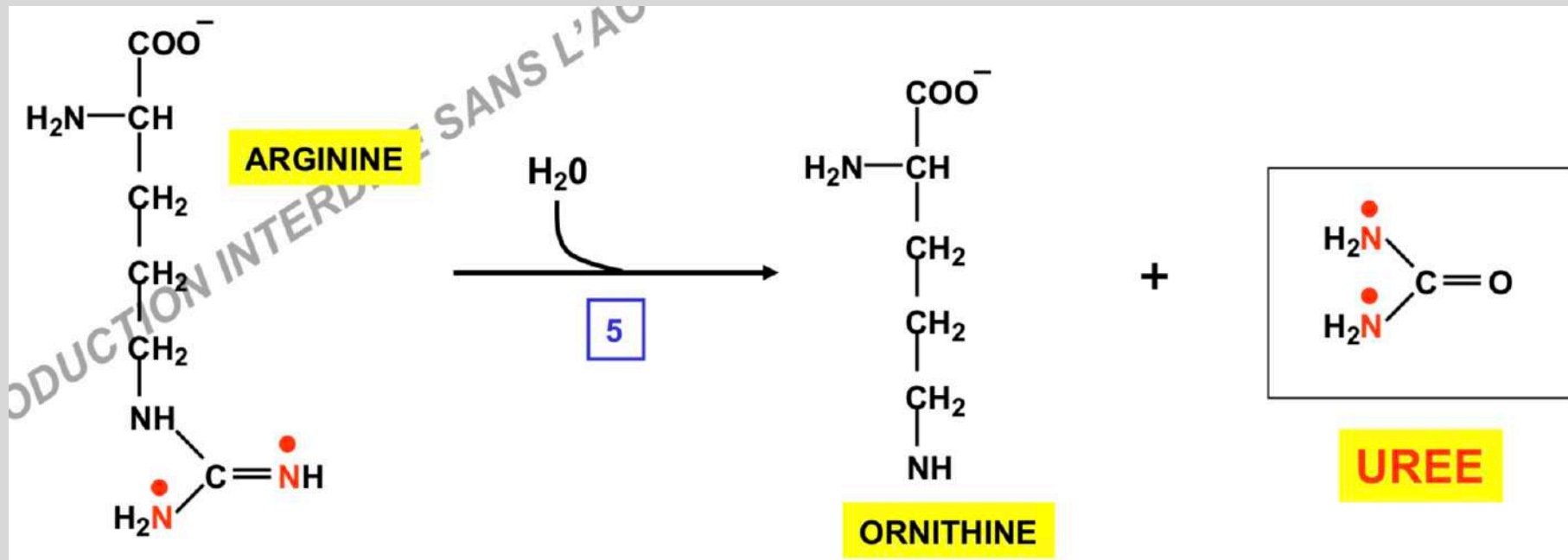
- Catalysée par l'Arginosuccinate Synthétase (3).
- Hydrolyse de 2 LHE d'un seul ATP.
- Formation de l'Arginosuccinate
- L'Aspartate provient de l'Alanine via ALAT puis ASAT ; c'est lui qui donne le 2^{ème} groupement amine en se condensant avec la Citrulline.

Etape 4 : Synthèse de l'Arginine (cytoplasme)



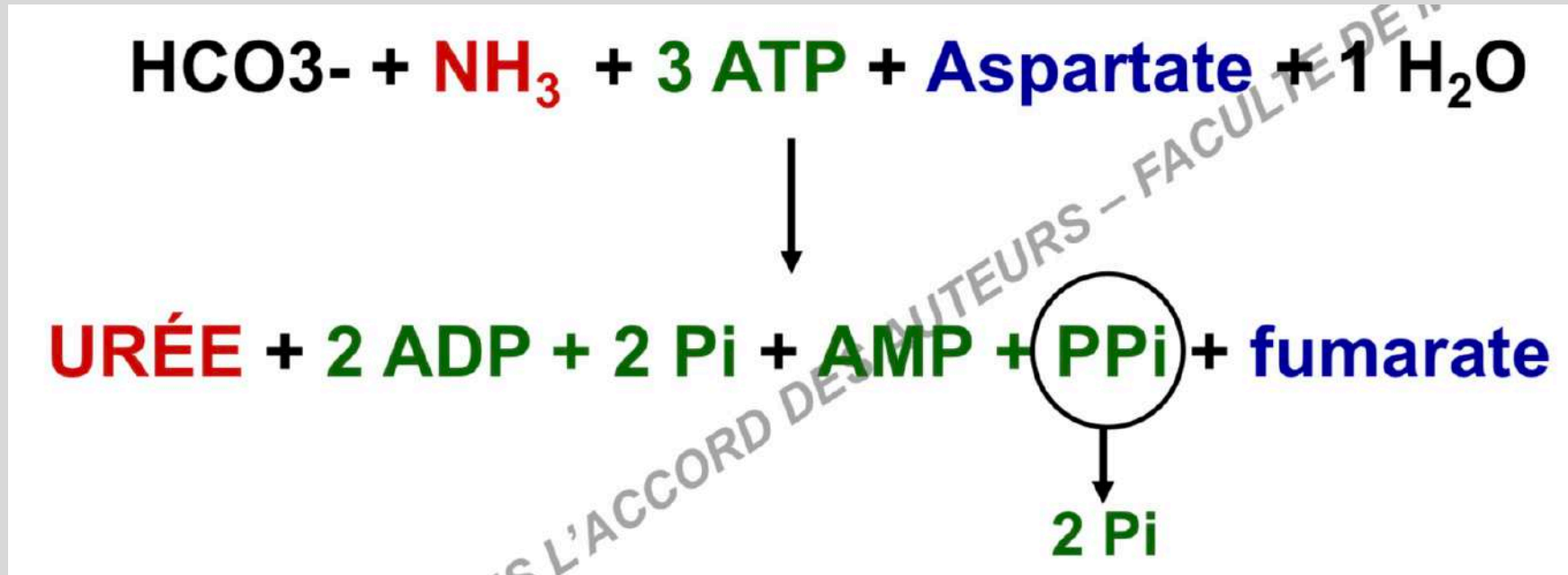
- Catalysée par **l'Argininosuccinate Lyase (4)**.
- Scission de l'Argininosuccinate en **Arginine** et **Fumarate** :
 - Arginine → poursuit l'uréogénèse
 - Fumarate → intermédiaire du CK = connexion entre CK et cycle de l'urée

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) :

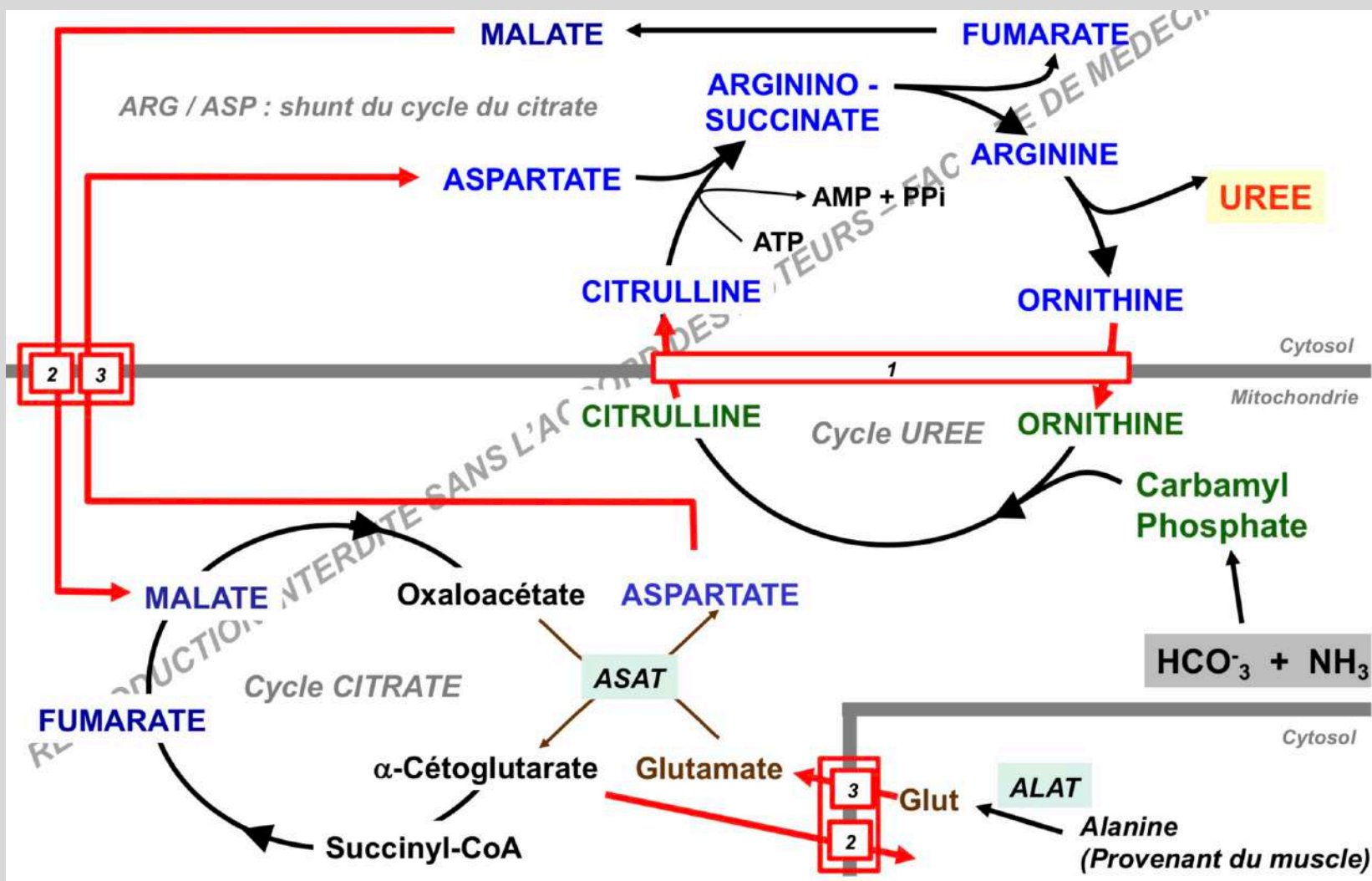
Régime riche en azote / jeûne prolongé → ↗ x200 de la vitesse de synthèse d'urée par le foie, par ↗ du taux d'enzyme

- Régulation allostérique de la CPS1 :

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



Le Cycle Fumarate/Malate :



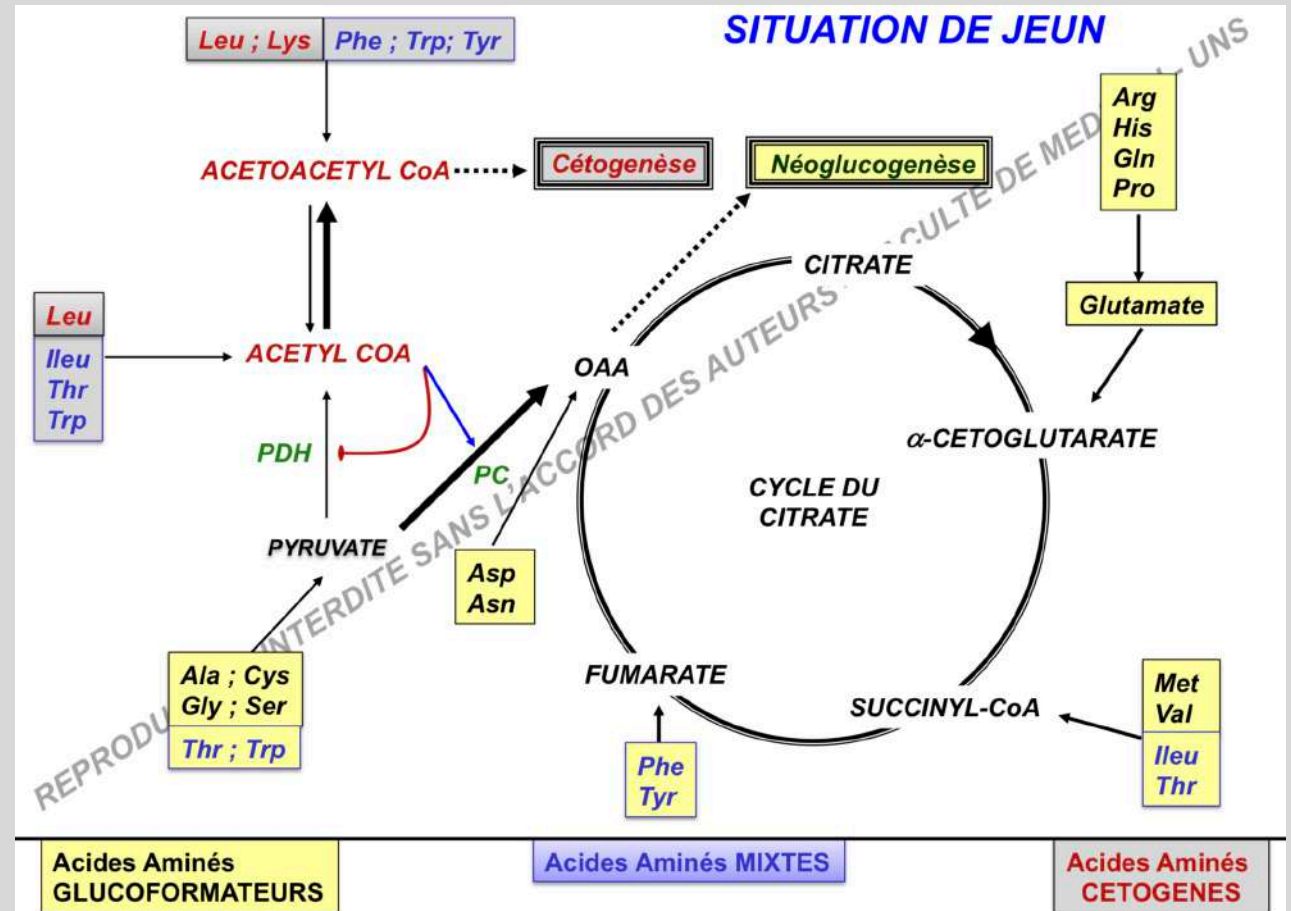
- L'Aspartate nécessaire à la voie est reconstitué à partir du Fumarate dans le CK, par transamination de l'OAA (→ le fumarate se transforme en malate, qui rentre dans la mitochondrie via la navette Malate/Aspartate). Voir en bas du schéma à droite
- Le groupement aminé permettant de passer de l'OAA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

La dégradation de ce squelette se fait via 7 groupes de dégradations :

(les différents groupes correspondent aux encadrés avec des AA à l'intérieur)



☛ On a différents groupes, car chaque AA ne va pas pouvoir rentrer dans toutes les voies :

❑ AA **Glucoformateurs** → donnent intermédiaires du CK ou du pyruvate.

❑ AA **Cétoformateurs** → permettent la formation de CC en formant de l'Acétyl-CoA ou de l'AcétoacétylCoA.

❑ AA **mixtes** → glucoformateurs et cétoformateurs à la fois.

☛* **Le devenir des AA Glucoformateurs dépend du nombre de carbone présent dans la structure :**

Nombre de C	Acides aminés	α -cétos 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 a deux types d'hépatocytes dans le foie :

Les hépatocytes Périportaux

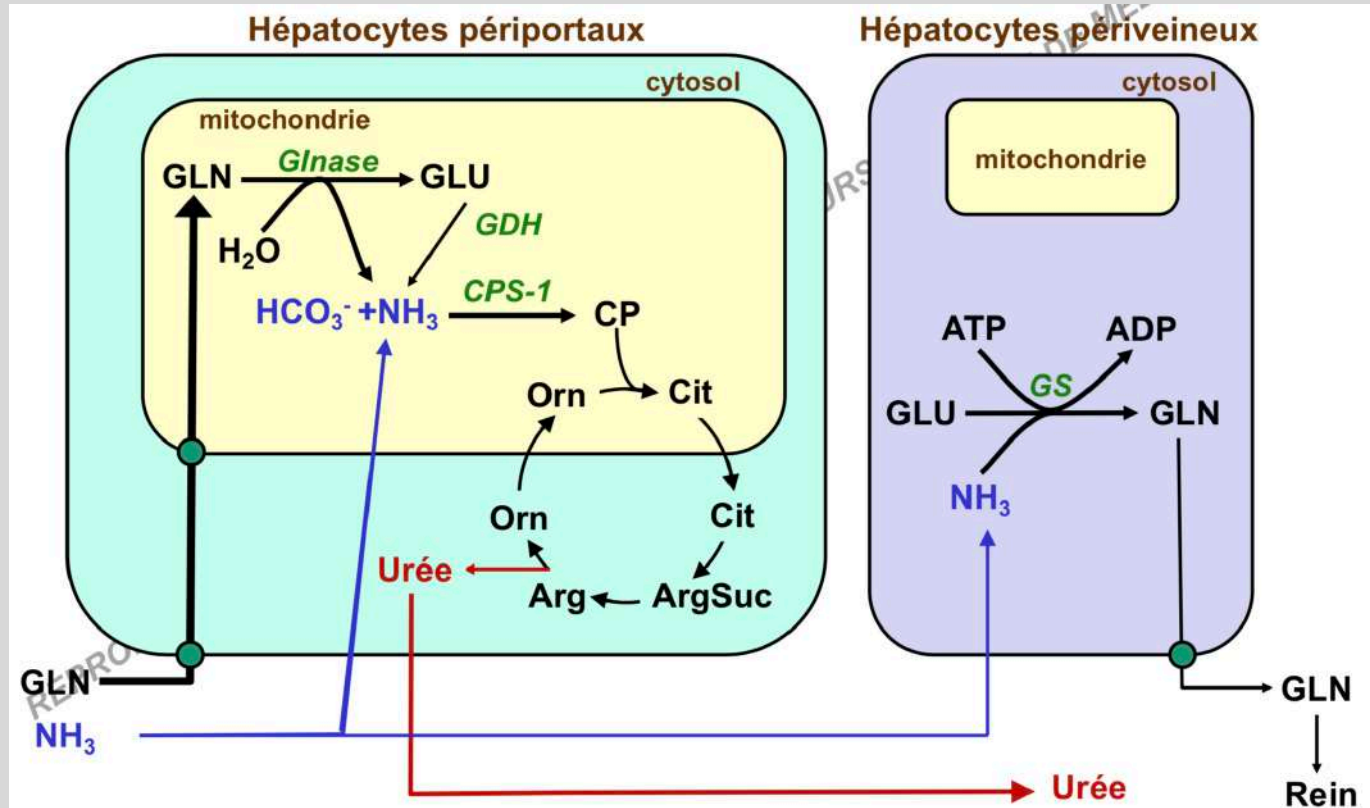
- 93 %
- Réalise l'Uréogénèse, la β -oxydation, la cétogénèse ...
- Proche de l'artère hépatique et de la veine porte
- CPS1 a une forte affinité pour NH_3

Les hépatocytes Périveineux

- 7 %
- En aval de la circulation hépatique
- Réalise la Glutaminogénèse
- La Glutamine Synthase a une forte affinité pour le NH_3

💣 Importante coopération entre les deux types de cellules : quand le système est trop sollicité, les hépatocytes périveineux sont là pour prendre le relais et tenter de rétablir la situation ++

➤ En situation normale / post prandiale :

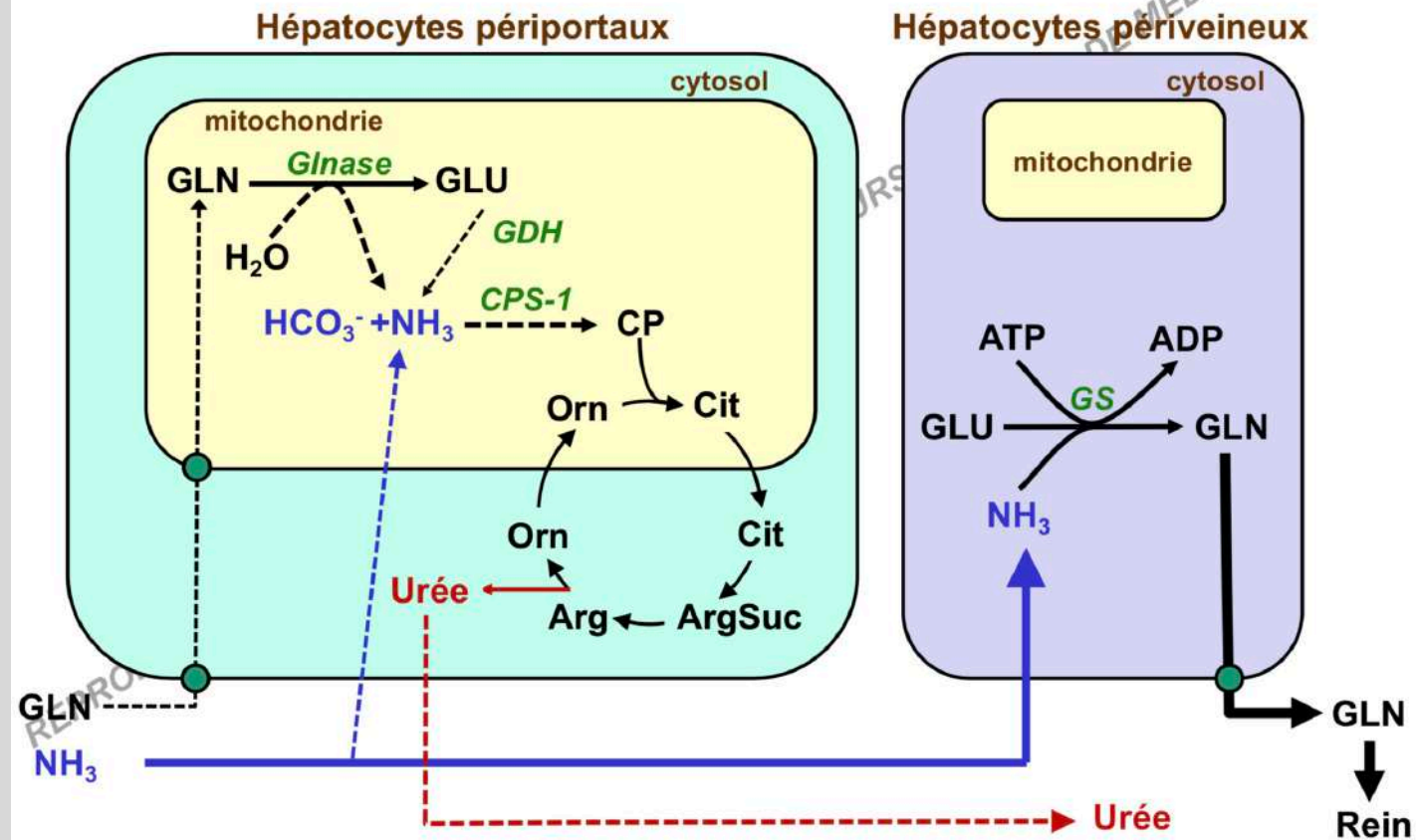


Ici, les **hépatocytes périportaux** assurent la synthèse d'urée, qui sera envoyée au rein (une forte proportion de NH_3 se trouve sous la forme de NH_4^+ , mais *CPS1* peut le déprotomer pour redonner du NH_3 et l'utiliser).

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

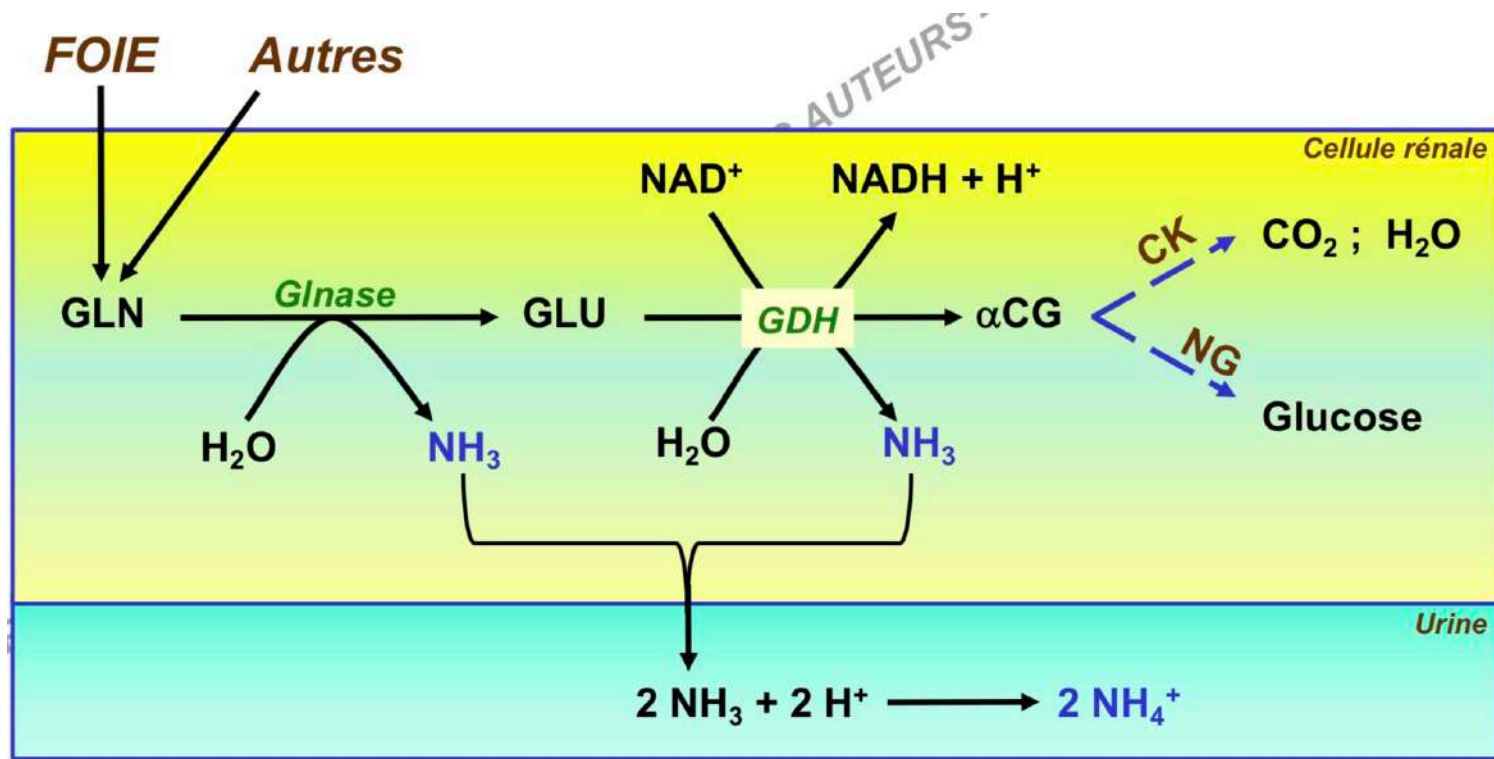


Ici, la **Glutaminase** et la **CPS1** seront **inhibées** (sensibles au pH) ; le cycle de l'urée tourne donc au ralenti, et on a un excès de **NH₃** à la sortie des hépatocytes périportaux.

Les hépatocytes périveineux vont alors réaliser une **Glutaminogenèse** avec les **NH₃** libres. La Glutamine ira ensuite au niveau du rein pour être métabolisée.

III – Métabolisme azoté dans le rein:





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

- Acidose → le foie relargue beaucoup de glutamine
- Glutamine → captée par les cellules rénales + dégradée par **la Glutaminase rénale** → libération de Glutamate et un NH₃.
- Le glutamate, via la Glutamate DH, libère un α-céto-glutarate et un autre NH₃.
- **Les 2 NH₃ seront excrétés dans l'urine, et tamponnés par 2 H⁺, pour former 2 NH₄⁺**, éliminés, qui contribueront à diminuer l'acidose, tandis que l'α-céto-glutarate ira faire la NGG rénale.

FIN

