

# Catabolisme des Acides Aminés

## I- Métabolisme des Acides Aminés (AA)

### A) Généralités

Les AA ont différentes provenances : la nourriture (bol alimentaire), la synthèse de novo (AA non essentiels) et la dégradation des protéines.

Les AA NE SONT PAS STOCKES : il n'existe pas de protéine dont la seule fonction serait de maintenir un apport d'AA pour une utilisation future.

Lorsqu'on a un apport alimentaire en protéines elles vont être dégradées par le tractus digestif et puis on aura libération d'Aa dans la circulation sanguine. Ces Aa seront utilisés par la cellule et en aucun cas ils ne seront stockés sous une protéine qui serait une forme de stockage (contrairement aux glucides et aux lipides).

Donc si on a un excédent en AA, l'organisme va :

- ✚ Dégrader les AA en squelette carboné +  $\text{NH}_3$
- ✚ L'ammoniac sera ensuite éliminé sous forme d'urée par l'uréogénèse
- ✚ Convertir par l'intermédiaire des voies énergétiques le squelette carboné

On retrouve un équilibre pour le métabolisme des AA entre la dégradation et le renouvellement des AA. Il y a un renouvellement en continue des protéines avec une synthèse et une dégradation simultanée. Le rendement de synthèse des protéines est juste suffisant pour remplacer les protéines dégradées.

La demi-vie des protéines va être différentes en fonction de s'il s'agit :

- D'une protéine de structure : par exemple le collagène possède une demi-vie de plusieurs semaines voire quelques mois
- D'une hormone : par exemple l'insuline a une demi-vie de quelques minutes

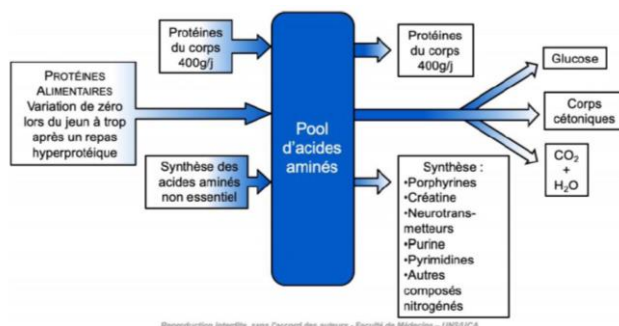


On retrouve un pool d'AA qui provient de la dégradation des protéines endogènes, de la dégradation des protéines alimentaires mais aussi de la synthèse d'AA non essentiels.

Ce pool va être utilisé pour :

- ✚ Synthétiser à nouveau des protéines
- ✚ Pour la synthèse de créatine, porphyrines, neuromédiateurs, etc..
- ✚ Être complètement dégradés jusqu'à la production d'énergie, libération de  $\text{CO}_2$  et d' $\text{H}_2\text{O}$
- ✚ Être transformé en glucose ou corps cétoniques (AA gluco/cétoformateurs)

➔ On retrouve bien un équilibre constant : synthèse / dégradation d'environ 400g de protéines par jour :



## B) De la protéine à la dégradation de l'AA

On a des protéines d'origine alimentaire ou de la synthèse endogène qui vont être dégradées par différents systèmes et notamment par des protéases et des peptidases pour arriver à la libération de mono entités que sont les AA.

Ces AA vont être présents dans la circulation sanguine et vont pouvoir être utilisés tels-quels pour :

- ✚ La synthèse de protéines
- ✚ La synthèse d'AA par des réactions de transamination ou de conversion \*

A partir de méthionine	A partir de phénylalanine
On peut obtenir de la cystéine par transulfuration	On peut obtenir de la Tyrosine par hydroxylation

✚ Être dégradés par :

- Des réactions de décarboxylation (perte du groupement  $\text{COOH}$  des Aa) et ça permettra la synthèse de neuromédiateurs.
- Élimination du groupement aminé avec des réactions de trans et désamination
- Élimination du groupement aminé de l'organisme sous forme de  $\text{NH}_3$  qui sera pris en charge par le cycle de l'urée ou la glutaminogénèse ou l'ammoniogénèse. Ces 3 voies métaboliques seront abordées plus tard et permettent l'élimination du  $\text{NH}_3$  de l'organisme.
- Utilisation du squelette hydrocarboné pour des réactions d'oxydation ou pour la synthèse de glucose ou de corps cétoniques.

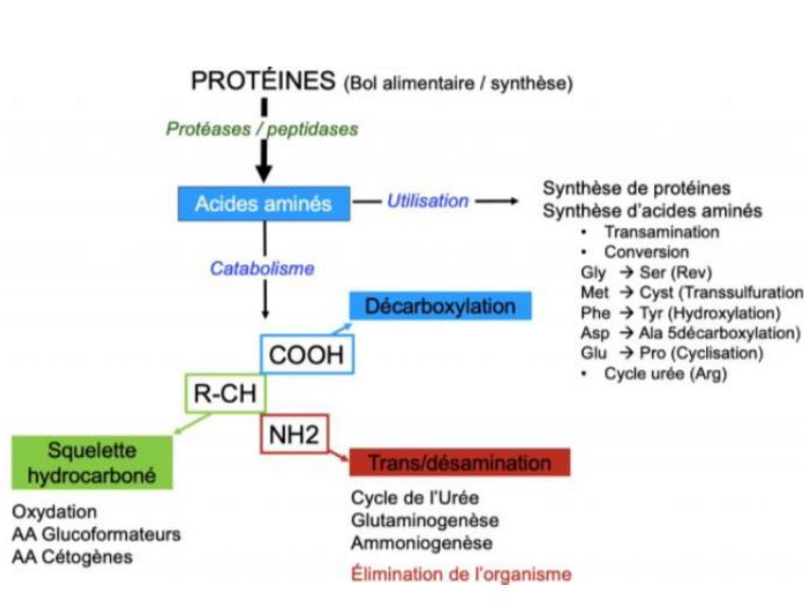
## c) Devenir du $\text{NH}_3$

Le  $\text{NH}_3$  généré va être présent en faible concentration et c'est un carrefour métabolique qui va être important.

Il va pouvoir être utilisé pour :

- Synthétiser différents AA, sucres aminés ou nucléotides
- Être transformé en urée pour être dégradé (la synthèse d'urée permet de générer de l'Arginine et d'aller synthétiser des pyrimidines)

Il faudra que cette concentration en ammoniac soit maintenue faible parce que si on a une forte augmentation de cet ammoniac, cela devient toxique pour la cellule. C'est pour ça que l'excédent doit être éliminé sous forme d'urée.



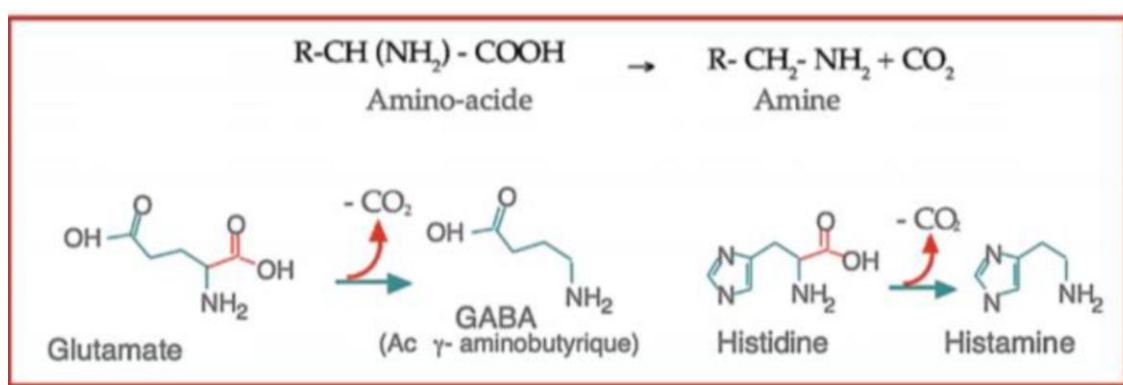
Point Patho : cette toxicité, si elle persiste, peut entraîner des tremblements, de la confusion dans l'élocution, des troubles de la vision et des situations de coma.

## II- DECARBOXYLATION DES AA

Les AA du métabolisme sont tous des acides  $\alpha$ -aminés de la série L. les réactions du métabolisme comprennent : des décarboxylations, des transaminations et des désaminations.

Une étape de décarboxylation pour certains AA va permettre de les transformer en amine : la perte du groupement  $\text{CO}_2$  est catalysée par des décarboxylases spécifiques de chaque AA et ce sont des réactions irréversibles.

- ✓ A partir du glutamate, par décarboxylation, on aura une production de GABA
- ✓ A partir d'histidine, on produira de l'histamine



Voici la liste des différents AA qui peuvent être transformés en amine. *A ne pas connaître par cœur :*

Acides aminés	Amines	Fonction
Glutamate	GABA	Neuromédiateur
Histidine	Histamine	Neuromédiateur Médiateur immunitaire
Tryptophane	Sérotonine	Neuromédiateur
Tyrosine	Noradrénaline Adrénaline	Neuromédiateur Hormone
Sérine	Ethanolamine	Composant phospholipides
Aspartate	Amino propanol	Composant Vitamine B12
Alanine	B-alanine	Composant du coenzyme A
Cystéine	Cystéamine	Composant du coenzyme A

- ➔ La décarboxylation est une première étape du catabolisme des AA, les AA perdent le groupement  $\text{COOH}$  et donc libèrent du  $\text{CO}_2$ .

### III- ELIMINATION DU GROUPEMENT AMINE

Cette élimination a lieu en 3 étapes essentielles :

- L'élimination du groupement aminé
- Le cycle de l'urée
- Le catabolisme du squelette hydrocarburé

#### A) Elimination du groupement aminé

Consiste à :

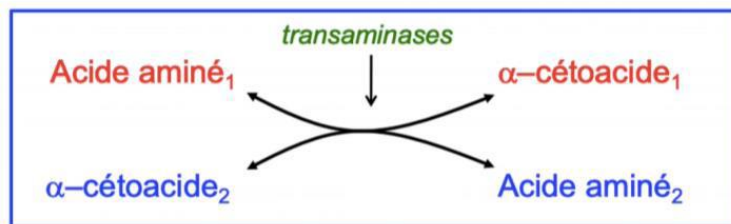
- Réaction de trans/désamination
- Libération de  $\text{NH}_3$
- Transport de l'excès d'ammoniac

#### 1- La transamination oxydative

Réaction de transamination = transfert d'un groupement amine  $\text{NH}_3$  du Aa vers un  $\alpha$ -cétoacide ( $\alpha$ -cétoglutarate par exemple) via des transaminases. C'est uniquement un TRANSFERT de l'amine et non une LIBERATION de l'ammoniac.

La transamination constitue la première étape de la dégradation des Aa.

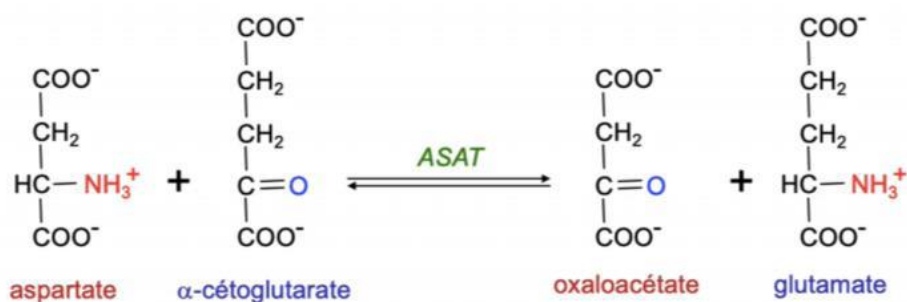
Les transaminases catalysent le transfert du groupement aminé entre un acide aminé et un  $\alpha$ -cétoacide.



Il existe un nombre limité d'accepteurs  $\alpha$ -cétoacide et on aura principalement l' $\alpha$ -cétoglutarate qui sera généré.

Les transaminases/amiotransférases :

- ➔ Seront différentes en fonction des Aa : spécificité vis-à-vis du substrat
- ➔ Elles vont catalysées des réactions réversibles
- ➔ Utilisent comme co-enzyme le phosphate de pyridoxal

Exemple de réaction de transamination de l'Aspartate Amino Transférase (ASAT) :

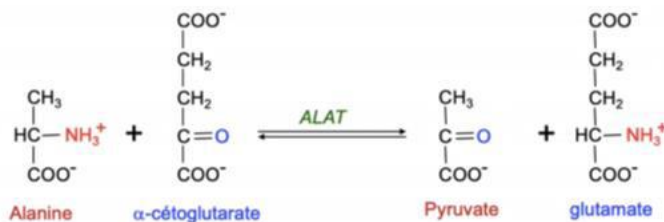
L'aspartate cède son groupement aminé à l' **α-cétoacide** correspondant : l' **α-cétoglutarate** pour générer un oxaloacétate et une molécule de glutamate

L' **α-cétoglutarate** accepte le groupement aminé et devient l'acide aminé correspondant : le glutamate (en gros : **α-cétoglutarate** + NH<sub>3</sub> = Glutamate)

Cette réaction est réversible : à partir d'un glutamate et de l'oxaloacétate, on peut générer de l'Aspartate et de l' **α-cétoglutarate**

Dans les 2 sens, on a transfert de ce groupement aminé et la synthèse d'un autre Aa.

Une autre transaminase importante est l'Alanine AminoTransférase(ALAT) : permet le transfert du groupement aminé de l'alanine sur l' **α-cétoglutarate** engendrant la synthèse de pyruvate et de glutamate. La réaction est réversible également.



- Cette réaction de transamination permet d'avoir un **équilibre** entre les **groupements aminés** qui sont transférés et **les α-cétoacides** qui vont être disponibles dans la cellule.
- La transamination permet la **synthèse des Aa non-essentiels**, par transfert de groupements aminés depuis des Aa disponibles vers un **α-cétoacide synthétisé** par la cellule. On maintient un équilibre entre les différents Aa.
- Pour la synthèse de novo d'un Aa, le groupement **aminé** transféré à l' **α-cétoacides** correspondant **doit provenir d'un Aa alimentaire** par dégradation des protéines alimentaires (Aa exogènes).
- 

On retrouve ici les différents accepteurs **α-cétoacides** : pyruvate, **α-cétoglutarate**, oxaloacétate pour les réactions de transamination.

Ces accepteurs sont en nombre restreint.

Accepteurs  $\alpha$ -céto acides en nombre restreint :



Deux classes d'acides aminés

Acides aminés non essentiels  $\rightarrow$  synthétisés par la cellule

Acides aminés essentiels  $\rightarrow$  proviennent obligatoirement de l'alimentation

## 1bis- Désamination oxydative

Elle permet l'élimination du groupement aminé du glutamate pour libérer de l'ammoniac  $\text{NH}_3$  via la glutamate déshydrogénase (GDH) surtout au niveau du foie et des reins. On a bien libération d'ammoniac ici +++.

- ✚ Cette réaction est donc catalysée par la Glutamate Déshydrogénase (GDH).
  - ✚ Se fait au niveau des mitochondries
  - ✚ Le groupement aminé du glutamate est éliminé sous forme d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) en régénérant de  $\alpha$ -cétoglutarate par la Glutamate DH
  - ✚ Majoritairement au niveau du foie et du rein
  - ✚ Réaction réversible
  - ✚ Nécessite du NAD/NADH ou du NADP/NADPH comme cofacteur (très peu d'enzymes fonctionnent ainsi car elle utilise un couple différent de coenzymes dans un sens et dans l'autre sens de la réaction).
- $\rightarrow$  Dans le sens où on utilise le glutamate pour libérer de l'ammoniac et de  $\alpha$ -cétoglutarate, la GDH va utiliser du  $\text{NAD}^+$  et libérer du  $\text{NADH}^+$ .
- $\rightarrow$  Dans l'autre sens, lorsqu'on condense le  $\text{NH}_3$  avec l' $\alpha$ -cétoglutarate la GDH utilise le  $\text{NADPH}^+$  et libère du  $\text{NADP}^+$ , du glutamate et une molécule d'eau.

Ces réactions de trans et désamination vont fonctionner de manière combinée. Comme il s'agit de réactions réversibles elles vont pouvoir fonctionner soit dans le sens de l'utilisation des Aa soit dans le sens de la synthèse des Aa.

Dans le sens où on veut **dégrader ces Aa**, puis aller éliminer l'ammoniac :

- ✓ Les Aa vont subir ces réactions de **transamination**. On va **générer du glutamate** et c'est le glutamate, qui va, par **désamination** oxydative, catalysée par la GDH, libérer ce groupement  $\text{NH}_3$ .
- ✓ La **GDH** est exprimée essentiellement au niveau du **foie**, ça va avoir un intérêt puisque ça va permettre de **libérer directement le  $\text{NH}_3$**  qui sera transformé en urée et ce, par l'**uréogénèse** uniquement au niveau des cellules **hépatiques**.

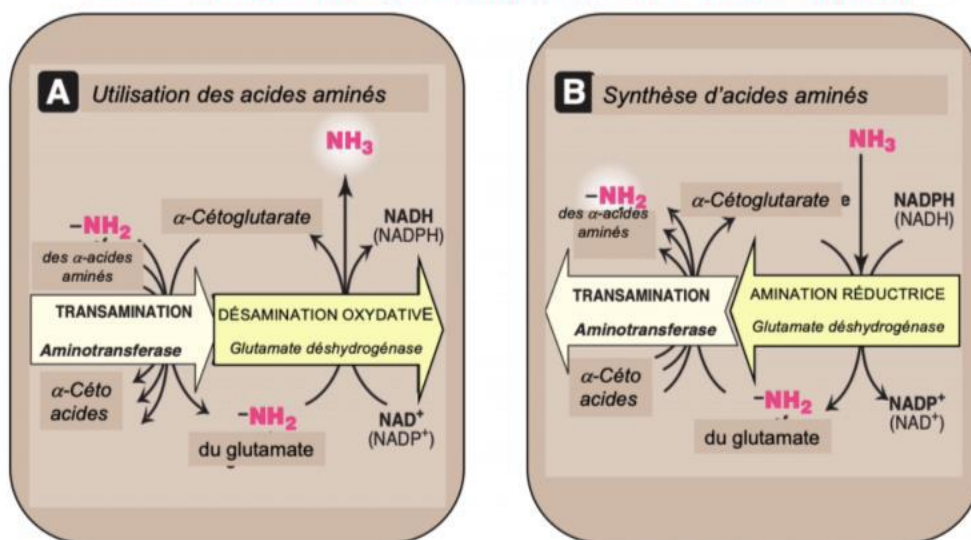


Lorsqu'on est dans le sens de la **synthèse** d'Aa (possible car réversible) :

- ✓ On utilise l'ammoniac avec un  $\alpha$ -céto glutarate
- ✓ Par réaction d'amination réductrice, grâce à la GDH, on va générer du glutamate. Par transamination on pourra ensuite synthétiser notre Aa.

1

### Combinaison des réactions de transamination et de désamination



## 2- Transport de l'excès d'ammoniac

Si on est dans le sens de la dégradation des Aa on veut **éliminer le groupement aminé** (via les réactions des trans et désamination) pour pouvoir **utiliser le squelette hydrocarboné**. Il va falloir **transporter l'ammoniac** jusqu'au foie.

Si on a ces réactions de dégradation des Aa au **niveau hépatique** « c'est bon » (pas besoin de transporter l'ammoniac).

**MAIS tous les tissus** vont pouvoir dégrader les protéines et donc libérer des Aa qui seront catabolisés : à ce moment-là le  $NH_3$  sera **transporté sous forme de Glutamine**.

Ce n'est **pas le glutamate** qui sera libéré directement de manière majoritaire dans la circulation sanguine pour être acheminé jusqu'au foie, **c'est la glutamine**.

Cette réaction est catalysée par la **glutamine synthétase**. Le glutamate va être transformé en glutamine et cette réaction (permettant le transport de  $NH_3$ ) va **consommer de l'ATP**. On a hydrolyse d'un ATP. On a besoin d'utiliser l'énergie pour synthétiser cette molécule de glutamine.



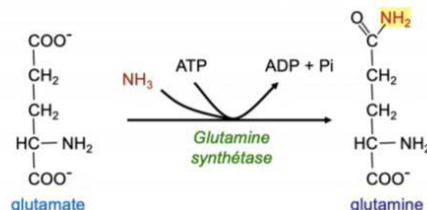
### Sous forme de glutamine

➤ Tissus périphériques y compris cerveau :

Catabolisme acides aminés, dégradation acides nucléiques →  $\text{NH}_3$  toxique

$\text{NH}_3$  est transporté dans l'organisme sous forme de glutamine (non toxique)

La **Glutamine synthétase** catalyse la synthèse de glutamine par addition de l'ammoniac au glutamate → réaction qui nécessite l'hydrolyse d'un ATP

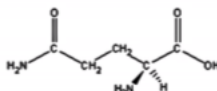
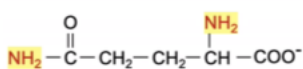


### Dans les tissus périphériques y compris le cerveau :

- La glutamine sera **non toxique** (bien mieux que d'avoir le  $\text{NH}_3$  dans la circulation sanguine).
- L'avantage aussi de la glutamine comparée au glutamate, c'est qu'il permet le transport de **2 groupements aminés** jusqu'au foie ou jusqu'aux reins.
- *En gros* : Glutamine = glutamate +  $\text{NH}_3$
- On a des concentrations sanguines beaucoup plus importantes pour le glutamine que pour le glutamate. (Le glutamine est l'Aa le plus concentré dans le sang.)
- Ensuite, le glutamine va arriver au niveau **hépatique ou au niveau rénal** (dans les mitochondries) et c'est la **glutaminase** qui permettra de **régénérer du glutamate et de l'ammoniac**.
- Ensuite le **glutamate** à partir de la **glutamate DH** permettra de générer une **autre molécule d'ammoniac**.
- Ensuite au niveau du **foie**, l'ammoniac sera pris en charge par le **cycle de l'urée** et sera excrété.
- On a ce **transport**, dans tous les tissus qui peut se faire sous la forme de **Glutamine**.

Glutaminémie = 480- 830  $\mu\text{M}$

glutamatémie = 7- 40  $\mu\text{M}$



### Dans les cellules musculaires :

- On peut avoir ce transport sous forme de **glutamine** mais on aura **surtout un transport par l'alanine**.
- En transportant l'ammoniac par l'alanine, ça **évite** aux muscles **de consommer une molécule d'ATP**.
- On va avoir ce transport d'ammoniac au niveau du muscle qui va s'insérer dans un cycle, le **cycle glucose-alanine**.
- Au niveau du muscle on va **dégrader les protéines** puis faire le **catabolisme des Aa**
- L'ammoniac va être transformé en **glutamate**

- Ensuite le **glutamate**, par réaction de transamination avec le pyruvate, va donner de l'**alanine** et de l' **$\alpha$ -cétoGlutarate**.
- L'**alanine** sera libéré dans la **circulation sanguine**, on aura **pas** de transformation du glutamate en glutamine dans cette situation.
- **Ça évite** de consommer une molécule d'**ATP** pour transformer le glutamate en glutamine.
- Une fois l'**alanine** dans la **circulation sanguine**, il sera dirigé jusqu'au **foie**, qui par réaction de transamination avec l' **$\alpha$ -cétoGlutarate** permettra de **redonner du glutamate et du pyruvate**.
- La transamination est catalysée par l'**ALAT** (alanine aminotransférase)
- Le **glutamate** va alors **libérer le  $\text{NH}_3$**  qui pourra être transformé en **urée**
- Le **pyruvate** par la **NGG** va générer des molécules de **glucose**

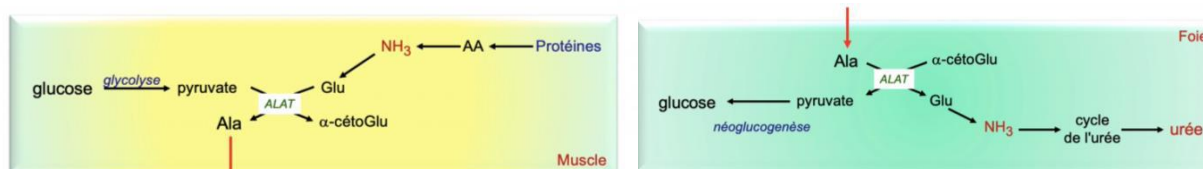
➤ Transport excès ammoniac depuis les muscles :

Cycle glucose - alanine

Dans le muscle

Suite au catabolisme des AA, les groupements aminés stockés sous forme de **glutamate** (Glu) sont en partie transférés au **pyruvate** pour donner de l'**alanine**

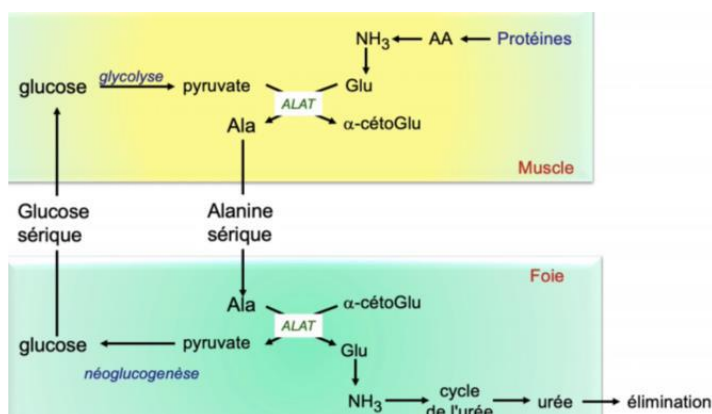
**Alanine** ➔ autre moyen non toxique qui permet le transport vers le foie de l'ammoniac produit par le catabolisme des AA musculaires



- Ces molécules de glucose pourront être libérés dans la circulation sanguine, puis être utilisés par les cellules et notamment par la cellule musculaire qui va être transformer le glucose en pyruvate via la glycolyse

➔ Ce transport de l'ammoniac produit par les cellules musculaires sous forme d'alanine permet l'économie d'ATP et fournit au foie du pyruvate, substrat de la NGG.

On a ce cycle **glucose-alanine** qui va se mettre en place avec coopération du **muscle et du foie**. Permettant dans un sens, le **transport de l'excès d'ammoniac** mais également la **restitution** de molécules de **glucose**.



### Récap :

Lorsqu'on va dégrader ces Aa on va éliminer le groupement aminé par réaction de transamination (transfert du groupement amine d'un Aa sur un  $\alpha$  - cétoacide) et pour essentiellement arriver à la production de glutamate.

Ensuite, ce glutamate il va être transformé majoritairement en glutamine par la glutamine synthétase qui permettra le transport de ces 2 groupements aminés jusqu'au foie.

Au niveau musculaire on aura un transport majoritaire sous la forme d'alanine (via l'ALAT), permettant au muscle d'économiser un ATP.

Ensuite, par désamination oxydative le glutamate va libérer l'ammoniac grâce à la GDH surtout au niveau du foie et des reins.

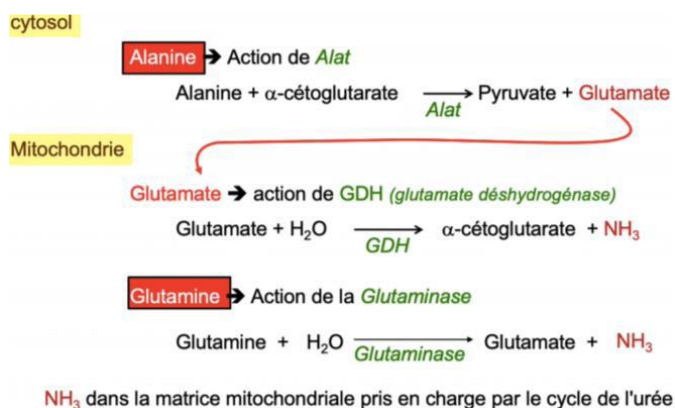
L'ammoniac pourra être utilisé par le cycle de l'urée.

### 3- Passage cytosol → mitochondrie

La GDH se trouve au niveau de la mitochondrie dans la cellule hépatique.

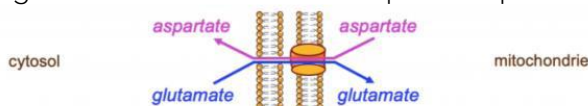
Lorsque l'alanine va être acheminée au niveau hépatique, par réaction de transamination catalysée par l'ALAT, on va générer le glutamate : ce glutamate va devoir aller à la mitochondrie pour être transformé par la GDH en l' **$\alpha$ -cétooglutarate** et régénérer les molécules de  $\text{NH}_3$ .

En ce qui concerne le transport via le glutamine : le glutamine pourra directement arriver à la mitochondrie et par la glutaminase, redonner du glutamate et la molécule de  $\text{NH}_3$  (on aborde par le transport de la glutamine jusqu'à la mitochondrie).



On va s'intéresser au moyen utilisé par le glutamate pour arriver à la mitochondrie. Pour cette partie comprenez bien le schéma et le fonctionnement, inutile d'apprendre par coeur le texte mais bien comprendre.

Ce passage du cytosol à la mitochondrie du glutamate va se faire par l'échangeur Aspartate-Glutamate. Ce qui permettra d'avoir le glutamate côté mitochondriale qui pourra être transformé par la GDH et donc libérer les molécules de  $\text{NH}_3$ . Ce passage va se faire par l'échangeur Glutamate-Aspartate grâce à la navette Malate-Aspartate qui est fortement exprimée dans les

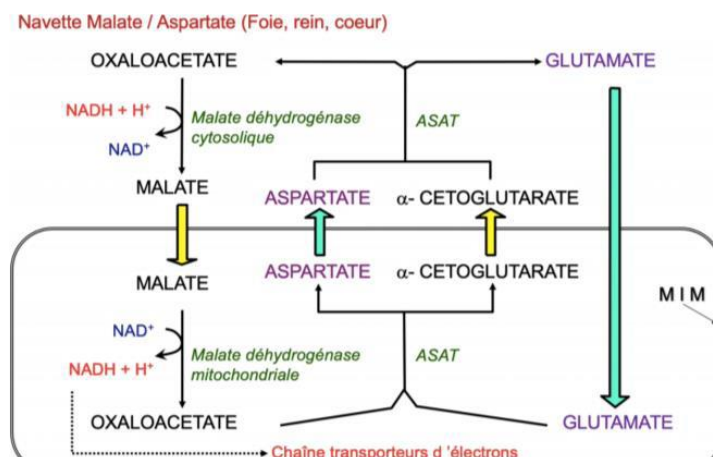


cellules hépatiques.

Lorsque la molécule de glutamate va passer côté mitochondriale, on aura une molécule d'Aspartate qui dans cet échangeur passera, de la mitochondrie vers le cytoplasme. Cet échangeur fait partie de la navette Malate-Aspartate ce qui veut dire qu'en contrepartie, on aura :

- Une molécule de Malate qui va rentrer côté mitochondrial
- Une molécule d' **$\alpha$ -cétooglutarate** qui va sortir côté cytoplasmique

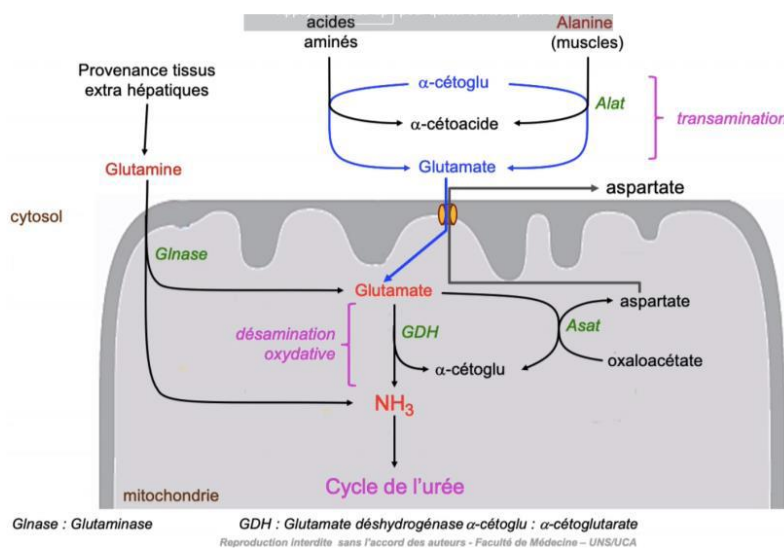
→ Vous avez ici les réactions qui permettent d'équilibrer cette navette.



Le glutamate, rentre dans la mitochondrie, puis, par transamination avec un oxaloacétate génère de l' **$\alpha$ -cétooglutarate** et de l'aspartate qui vont passer tous deux côtés cytoplasmiques. Par transamination, le glutamate et l'oxaloacétate sont régénérés côtés cytoplasmiques. C'est la Malate DH cytoplasmique qui transforme l'oxaloacétate en malate. Le malate, rentre dans la mitochondrie et est échangé avec l' **$\alpha$ -cétooglutarate** qui sort de la mitochondrie.

→ C'est la Malate DH mitochondriale qui va régénérer de l'oxaloacétate.

Vous avez ici, l'ensemble des réactions qui résume le catabolisme des Aa qui constitue des réactions qui vont alimenter en  $\text{NH}_3$  le cycle de l'urée :



Récap :

- Ces Aa lorsqu'ils sont dégradés, il faut dans un premier temps éliminer ce groupement aminé.
- Ce groupement aminé est éliminé par :
  - Des réactions de transamination dans 1<sup>er</sup> temps pour générer des molécules de glutamate.
  - Ou alors à partir de l'alanine, par transamination qui génère aussi du glutamate, quand c'est l'alanine qui transporte depuis le muscle ce groupement aminé pour être acheminé jusqu'au foie.
  - En provenant des tissus extra-hépatiques, on a pu voir que ce transport de groupement aminés se fait via la glutamine.
- La glutamine va permettre de transporter 2 groupements aminés, donc de libérer 2 molécules de NH<sub>3</sub> au niveau de la cellule hépatique.
- Quand on regarde sur le schéma, la cellule hépatique va avoir un apport en glutamine provenant des tissus extra-hépatiques. La glutamine arrive côté mitochondrial et la glutaminase va générer du glutamate puis du NH<sub>3</sub>.
- Le glutamate, par la GDH va libérer une autre molécule de NH<sub>3</sub> et puis l'***α-cétoglutarate***
- Le glutamate pour passer du côté mitochondrial depuis le cytoplasme utilise l'échangeur glutamate-Aspartate :
  - Le glutamate rentre dans la mitochondrie
  - Une molécule d'Aspartate sort côté cytoplasmique
- Toutes ces molécules de NH<sub>3</sub>, qui proviennent du catabolisme des Aa vont être transformés en urée par le cycle de l'urée qui a lieu exclusivement au niveau de la cellule hépatique.
- On parle alors de la voie de l'uréogenèse.

**B) Cycle de l'urée : uréogenèse**

On va avoir conversion de l'**ammoniac** en molécule d'**urée** et ce au niveau **du foie**. L'urée sera alors excrétée par les **reins** et éliminée par les **urines**.

On va avoir besoin de **convertir le NH<sub>3</sub>** en urée parce que si on a une accumulation d'**ammoniac** dans les cellules, ça va être **toxique** pour ces cellules.

On peut avoir une **augmentation du pool d'ammoniac** lorsqu'on a le **catabolisme des Aa** qui vont provenir de :

- La dégradation des protéines de l'**alimentation**
- La dégradation des protéines **endogènes** car on a un renouvellement perpétuel des protéines avec un **équilibre entre synthèse et dégradation**.

Ces protéines sont dégradées pour arriver à la **libération d'Aa** qui vont être **utilisés** par les cellules. L'excédent d'Aa va devoir être **dégradé** car il ne sera **pas stocké**.

La dégradation des Aa va nécessiter l'**élimination du groupement aminé** par des réactions de trans et désamination (décrites au-dessus) aboutissant à la libération de molécules **d'ammoniac**.

**Si on a une forte augmentation du catabolisme des Aa, on va avoir une forte augmentation de la concentration en ammoniac et donc un besoin de le transformer en urée pour pouvoir l'éliminer.**

L'uréogénèse a lieu exclusivement dans les cellules hépatocytaires, au niveau du foie. Elle permet d'éliminer ces bases azotées en excès et celles-ci sont transportées jusqu'aux cellules hépatocytaires en provenance de différentes cellules et sous différentes formes.

L'ammoniac peut être transporté sous forme de :

- Glutamine dans la circulation sanguine en provenance de différentes cellules
- Alanine lorsque ça provient des cellules musculaires
- Ions ammonium en petite quantité

L'urée va être composé de :

- Bases azotées qui proviennent de ce  $\text{NH}_3$  due à l'élimination du groupement aminé des Aa
- Un carbone qui provient des bicarbonates

**L'uréogénèse permet l'élimination des  $\text{NH}_3$  MAIS consomme des bicarbonates à l'intérieur de la cellule. Cette voie est importante pour l'équilibre acido-basique de la cellule.**

L'uréogénèse a lieu dans 2 compartiments cellulaires dans :

- La mitochondrie (1ère partie, 2èmes étapes)
- Le cytoplasme (2ème partie, 3 dernières étapes)

On va avoir un échange de molécules entre ces 2 compartiments et on va avoir besoin de 2 transporteurs pour permettre l'échange entre la matrice mitochondriale et le cytosol :

- La citrulline et l'ornithine
- Le glutamate et l'aspartate

L'uréogénèse c'est une voie qui va interagir directement avec le cycle des citrates/ de Krebs (CK)

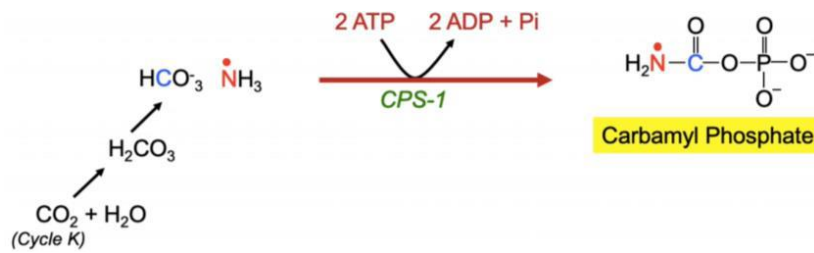
### Les différentes étapes du cycle :

#### 1- Formation du carbamyl phosphate (étape mitochondriale)

C'est le Carbamyl phosphate qui va intégrer le cycle de l'urée. Le Carbamyl phosphate est synthétisé au niveau mitochondrial à partir de :

- De molécules d'ammoniac
- De molécules de bicarbonates

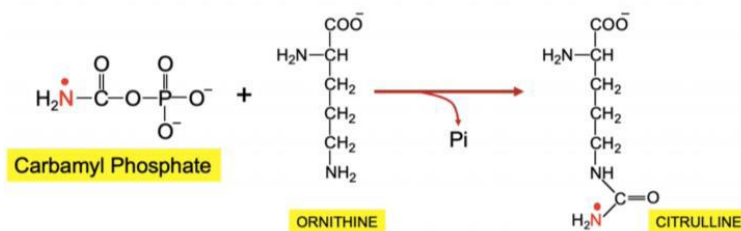
Le bicarbonate va majoritairement provenir du  $\text{CO}_2$  produit lors du CK. L'ammoniac correspond à l'ammoniac à éliminer lorsqu'on est en fort catabolisme d'Aa. La Carbamyl Phosphate Synthétase 1 (CPS1) permet la synthèse du Carbamyl phosphate. Il y a consommation d'ATP avec l'hydrolyse de 2ATP. Cette réaction est irréversible.



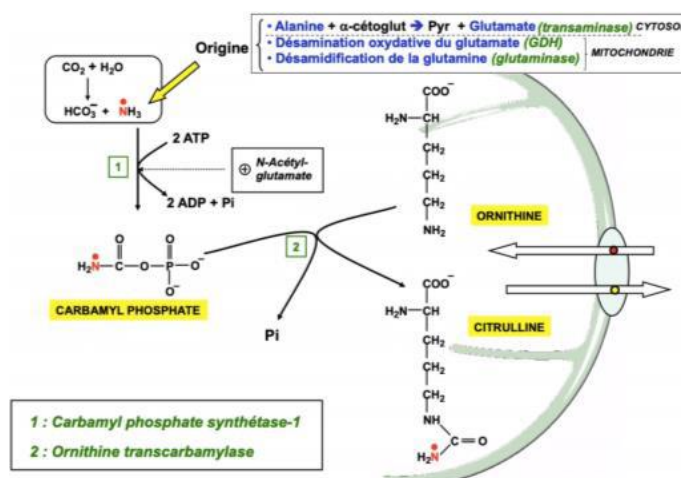
## 2- Synthèse de la citrulline (mitochondriale)

Le Carbamyl phosphate synthétisé va pouvoir entrer directement dans le cycle de l'urée. La réaction va être catalysée par l'ornithine Carbamyl Transférase (OCT) (ou Ornithine transcarbamylase).

- ➔ On transfère le groupement Carbamyl sur l'ornithine en libérant du phosphate inorganique (Pi). Production d'une molécule de citrulline.
- ➔ Production d'une molécule de citrulline
- ➔ On a donc le groupement Carbonyle du Carbamyl phosphate qui subit une attaque par l'azote du groupement aminé de l'ornithine.



Ces deux premières étapes ont lieu au niveau de la mitochondrie. Elles sont résumées sur la diapo ci-contre avec dans un 1er temps la synthèse de Carbamyl Phosphate pour intégrer le cycle de l'urée avec la molécule d'ornithine pour produire la citrulline.





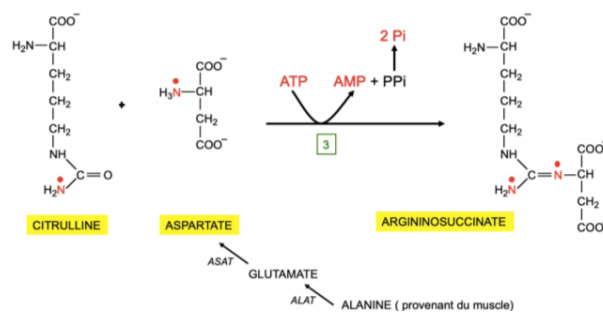
**Rappel** : L'ammoniac provient :

- Soit de l'alanine (depuis le muscle) et par réaction de transamination donne du glutamate au niveau cytosolique, le glutamate va alors aller à la mitochondrie et par désamination oxydative libérer des molécules de  $\text{NH}_3$ .
- Soit du glutamine (provenant des différentes cellules) qui ira directement à la mitochondrie et par la glutaminase permettra de donner du  $\text{NH}_3$  et du glutamate qui par la GDH restituera notre  $\text{NH}_3$ .

→ La suite des réactions va avoir lieu au niveau cytosolique. C'est donc la citrulline qui va passer de la mitochondrie vers le cytosol pour la suite des réactions du cycle de l'urée. En échange de la sortie de la citrulline on aura, entrée d'une molécule d'ornithine.

### 3- Synthèse de l'Argininosuccinate (étape cytoplasmique)

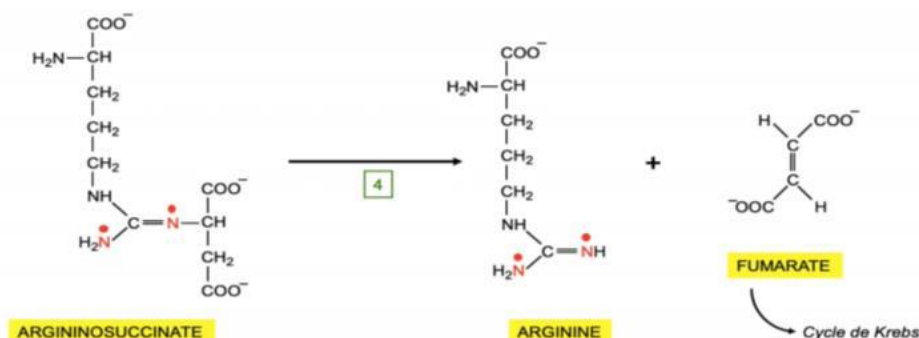
La citrulline va être transformée avec de l'Aspartate en Argininosuccinate. La réaction est catalysée par l'Argininosuccinate synthétase. Elle consomme 1 ATP et libère 2 Pi. L'aspartate qui va être utilisé pour cette réaction provient de la transformation par transamination du glutamate et puis de l'alanine. On a la 2ème base azotée de l'urée qui provient de la molécule d'Aspartate.



### 4- Synthèse de l'arginine

L'argininosuccinate va donner une molécule d'arginine et une molécule de fumarate. La réaction est catalysée par l'argininosuccinate lyase qui catalyse la scission de l'argininosuccinate. On synthétise un nouvel Aa au cours de cette réaction c'est donc un moyen de synthétiser de l'arginine.

Il y a aussi synthèse de fumarate qui sera le lien direct entre l'uréogénèse et le cycle des citrates.



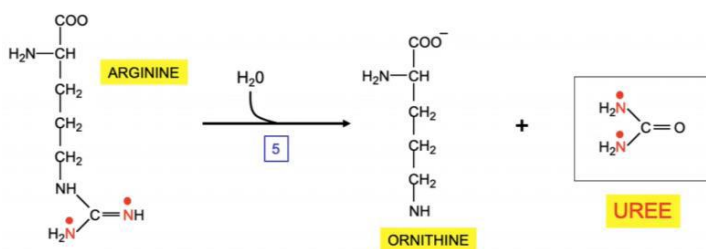
### 5- Synthèse de l'urée (étape cytoplasmique)

L'arginine poursuit dans le cycle de l'urée. La dernière réaction correspond à l'hydrolyse du groupement guanidinium de l'arginine pour former l'urée.

L'ornithine libérée entre dans un nouveau cycle pour réagir avec le Carbamylphosphate. C'est l'étape qui permet de générer de l'urée. Elle est catalysée par l'arginase avec une molécule d'eau va donner de l'ornithine et de l'urée.

L'ornithine générée côté cytoplasmique pourra retourner côté mitochondrial avec un échange avec une molécule de citrulline pour intégrer à nouveau une réaction au niveau du cycle de l'urée et permettre l'élimination d'une autre molécule de  $\text{NH}_3$ .

➔ L'urée va être excrétée au niveau du rein puis éliminée dans les urines



### Bilan :

Un atome d'azote de l'urée provient de  $\text{NH}_3$ , l'autre de l'**aspartate**. Presque tous les Aa servent de **donneurs de groupement aminé** en formant du glutamate par réaction de transamination.

Pour éliminer un  $\text{NH}_3$  on va consommer :

- Un  $\text{CO}_2$  qui va donner les bicarbonates
- Consommer 3ATP voire qui nécessite de l'énergie
- Une molécule d'aspartate qui va donner l'autre atome d'azote de la molécule d'urée
- $2\text{H}_2\text{O}$

On libère de :

- L'ADP + Pi
- L'urée
- De l'AMP
- Du ppi qui sera tout de suite transformé en Pi
- Un fumarate

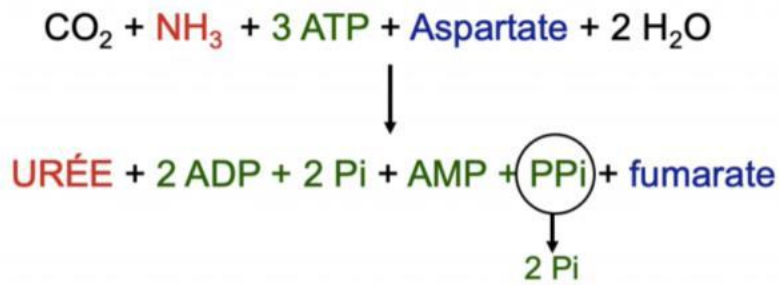
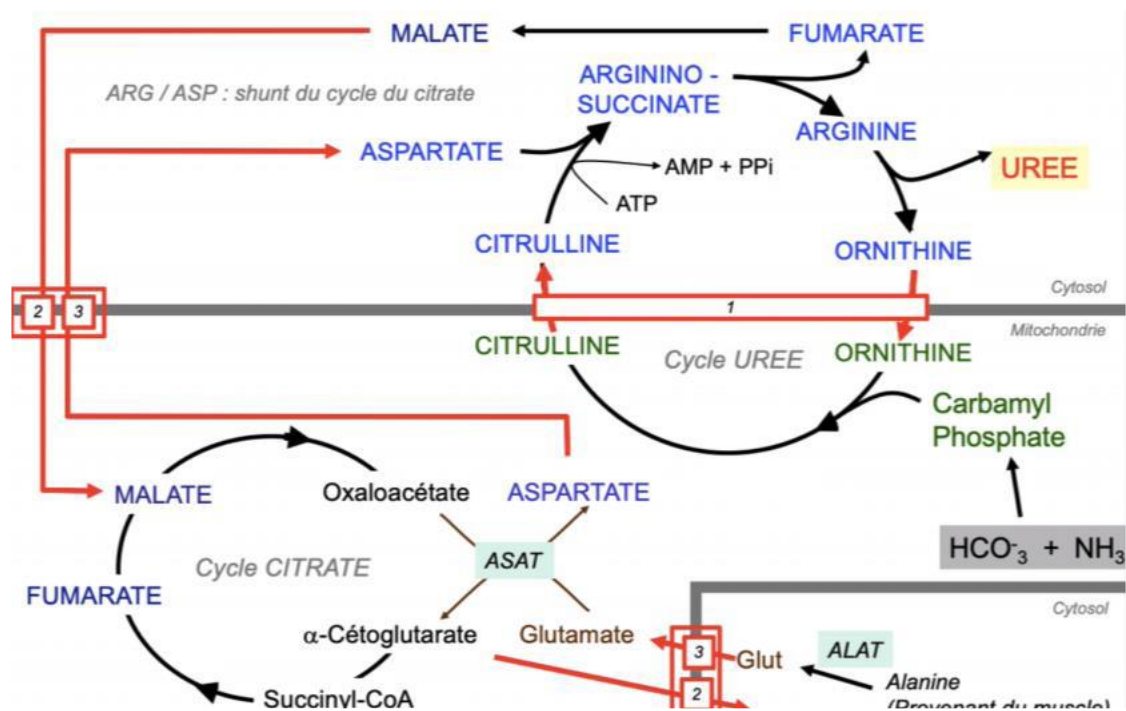


Schéma récap du cycle de l'urée :



Deux compartiments cellulaires pour ce cycle : mitochondrie et cytoplasme +++

### C) Catabolisme du squelette hydrocarboné

Lorsqu'on dégrade les Aa, dans un premier temps on a besoin d'éliminer le groupement aminé qui ensuite est pris en charge pour la conversion du NH<sub>3</sub> en urée au niveau hépatique.

Le squelette hydrocarboné (des  $\alpha$ -cétoacides) qui reste va pouvoir être dégradé et générer des intermédiaires métaboliques (qui peuvent être Catabolisés en CO<sub>2</sub>, utilisé par les voies anaboliques).

Notamment :

- Du glucose
- Des corps cétoniques lorsqu'on est dans un objectif de biosynthèse

Pour la dégradation du squelette hydrocarboné des Aa, on va distinguer 7 groupes, avec des Aa :

- Glucoformateurs qui vont pouvoir former du pyruvate ou des intermédiaires du cycle des citrates.
- Cétoogènes ou cétoformateurs : le squelette permet la formation d'Acétyl CoA ou d'Aceto AcétylCoA
- Aa gluco et cétoformateurs, on parle alors d'Aa mixtes

On retrouve ici le tableau pour les Aa dits glucoformateurs avec les équivalences entre les Aa et les  $\alpha$ -cétoacides correspondants et l'autre point d'entrée du cycle avec le Succinyl CoA :

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

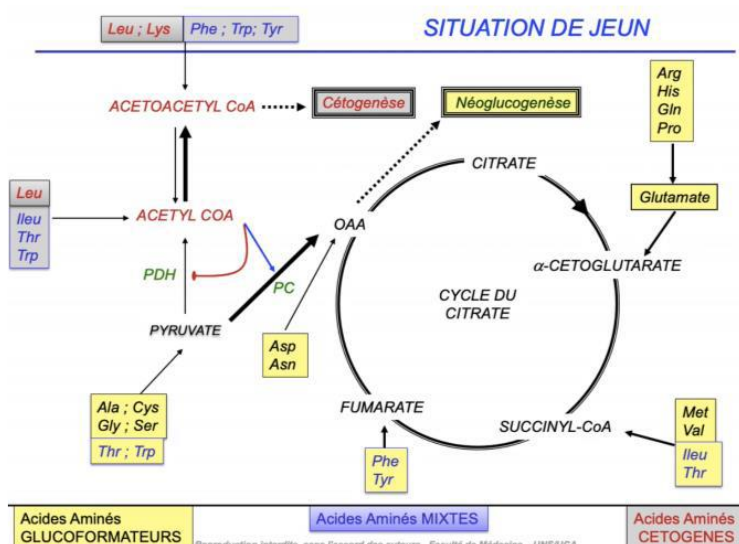
Si on représente le cycle du citrate avec les équivalences entre les Aa qui permettent de donner les  $\alpha$ -cétoacides ou le Succinyl CoA au niveau du cycle du Citrate :

- On va avoir des Aa qui vont être transformés en glutamate et puis donner de l'  $\alpha$ -céto glutarate.
- On aura d'autres Aa qui seront transformés en Succinyl CoA ou encore en Fumarate, en Oxaloacétate ou en pyruvate.

Dans cette situation, on va avoir un fort afflux en Aa qui vont intégrer le cycle du Citrate. On est dans une situation de jeun et à ce moment-là, le pyruvate va être transformé en oxaloacétate pour ensuite permettre la synthèse de glucose par la voie de la NGG. Dans cette situation de jeun, l'objectif est d'aller produire des corps cétoniques (CC) pour venir soulager la NGG et que ces CC puissent être utilisés par différentes cellules.

La cétogenèse se fait à partir d'Acétyl-CoA et d'AcétoAcétylCoA. On a des Aa qui vont pouvoir être convertis en Acétyl-CoA ou en AcétoAcétylCoA, ce sont des Aa cétogènes.

On a les Aa mixtes (en bas au milieu), qui sont à la fois gluco et cétoformateurs.



Si on prend le cas de la leucine, c'est un Aa qui est uniquement cétogénique, qui va uniquement donner de l'Acétyl-CoA dans le sens de la cétogenèse et il ne sera jamais glucoformateur. Dans cette situation, l'Acétyl-CoA va bloquer la synthèse de pyruvate vers l'Acétyl-CoA et donc favoriser la transformation du pyruvate vers l'oxaloacétate. Des Aa comme l'Alanine, lorsqu'ils sont transformés en pyruvate, ils vont se transformer en oxaloacétate pour intégrer la NGG et donner du glucose. En aucun cas ils ne seront transformés en Acétyl-CoA puisqu'on a une inhibition de la PDH qui fait cette conversion.

## IV- METABOLISME AZOTE DANS LE FOIE

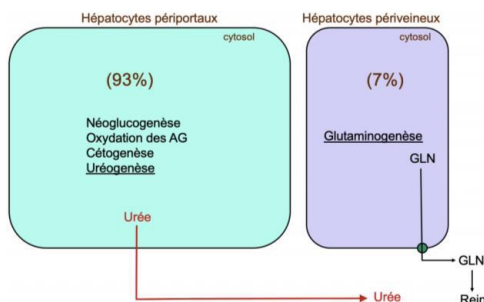
Si on s'intéresse au métabolisme azoté dans le foie. L'uréogénèse a lieu exclusivement au niveau du foie et donc au niveau des cellules hépatocytaires.

On distingue 2 types d'hépatocytes :

- Les hépatocytes Périportaux
- Les hépatocytes Périveineux

Les hépatocytes périportaux sont les hépatocytes majoritaires et c'est eux qui réalisent l'uréogénèse. Ce sont également dans ces Hépatocytes qu'on va avoir la NGG, l'oxydation des AG, la cétogenèse.

Les hépatocytes périverseux qui sont en faible quantité vont être responsables de la glutaminogénèse.



### A) Les hépatocytes périportaux (situation normale)

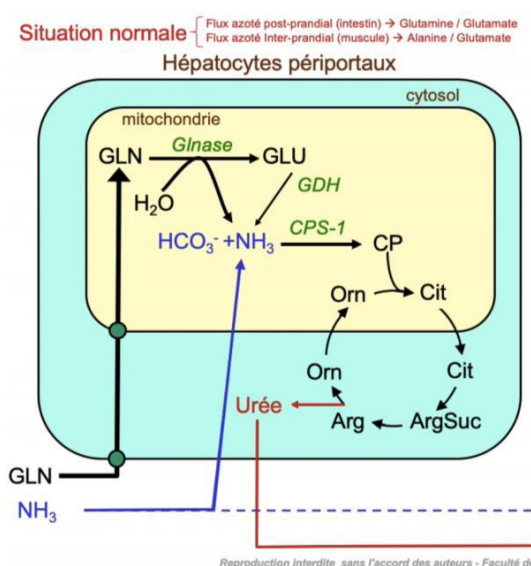
Lorsqu'on est en situation normale, post-prandiale, suite à un apport alimentaire, le flux azoté va essentiellement provenir de l'intestin sous la forme de glutamine qui sera transformé en glutamate dans les hépatocytes.

On peut avoir la situation interprandiale avec un afflux de bases azotées plutôt en provenance du muscle sous la forme d'alanine mais qui sera également transformé en glutamate au niveau de la mitochondrie des hépatocytes.

Si on se focalise sur l'arrivée massive de glutamine en situation post-prandiale. On va avoir la glutamine qui va arriver aux abords des hépatocytes et qui va directement aller à la mitochondrie par un transporteur qui n'est pas décrit ici.

La glutamine va alors par la glutaminase donner du glutamate et puis libérer du  $\text{NH}_3$ . La 2ème molécule sera libérée par la GDH qui transforme le glutamate et qui permet cette libération.

Le  $\text{NH}_3$  sera transformé avec du bicarbonates par la CPS1 en carbamylphosphate qui va intégrer le cycle de l'urée. On aura donc synthèse d'urée qui sera excrété par le rein et éliminé par les urines.

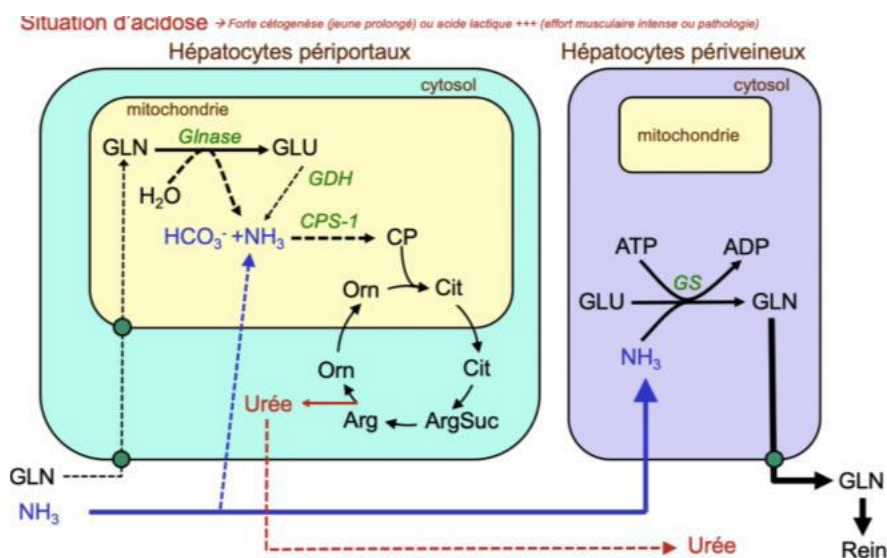


## B) Les hépatocytes périveineux

Ils sont plutôt dans la **glutaminogenèse**. Ils transforment le **glutamate** par la glutamine synthétase en **glutamine**

On va **consommer de l'ATP** et **libérer de la glutamine** qui pourra alors être utilisée au niveau du **rein**. Dans une situation **normale, post-prandiale**, l'afflux va provenir de l'**intestin**, on aura **beaucoup de glutamine** qui va arriver et qui sera **utilisé** par les hépatocytes **Périportaux**.

→ Les hépatocytes périveineux n'auront donc **PAS d'intérêt à fonctionner** pour former de la glutamine et le diriger au niveau des reins : on aura essentiellement **uréogénèse** et donc élimination de l'ammoniac sous la forme **d'urée**.



On aura une forte concentration de CC en jeun prolongé par exemple.

Cette acidose peut être due à une forte concentration en acide lactique dans des situations pathologiques ou dans des efforts musculaires très intenses. Il va falloir palier à cette situation d'acidose, et les hépatocytes périveineux vont jouer un rôle important à ce niveau là. C'est-à-dire que les hépatocytes périportaux n'auront aucun intérêt à faire de l'uréogénèse pour éliminer le  $NH_3$ .

Lorsqu'on fait de l'uréogénèse on va consommer des bicarbonates cellulaires. On va avoir un signal négatif pour diminuer l'uréogénèse.

Il va falloir éliminer ce  $NH_3$ . Le  $NH_3$  va être éliminé en passant par les hépatocytes périveineux, qui vont avec le glutamate être transformés en glutamine.

On va consommer de l'ATP, on va pallier à la diminution du  $NH_3$  en transformant le glutamate en glutamine. Le glutamine va être libéré, acheminé au niveau des cellules rénales.

On a un équilibre qui se fait entre les hépatocytes périportaux et les hépatocytes périveineux.

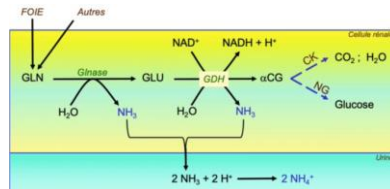
Les hépatocytes périveineux, dans cette situation d'acidose, vont prendre le relais et permettre la libération de glutamine en éliminant ce  $NH_3$ .



## V- L'AMNIOGENESE RENALE

Le glutamine provenant du foie et des autres tissus, va être capté par les cellules rénales ; Ce glutamine, par la Glutaminase va donner du glutamate et libérer un 1er  $\text{NH}_3$ .

Ensuite la GDH va transformer le glutamate et libérer un 2ème  $\text{NH}_3$



Cet ammoniac va ensuite permettre d'éliminer l'excès de protons (acidose) produit par le catabolisme protéique en situation de jeun prolongé ou certaines situations pathologiques

On va produire de l' $\alpha$ -cétoglutarate qui va pouvoir être utilisé par la cellule rénale :

- Pour produire de l'énergie
- Surtout pour aller produire du glucose si on est dans cette situation d'acidose à cause d'un jeun prolongé et qu'on a besoin de rétablir la situation au niveau de la glycémie

Ce relais par les cellules rénales qui va permettre d'utiliser la glutamine et d'éliminer les groupements ammoniacs s'appelle la voie de l'ammoniogenèse. Elle permet un soutien à la NGG et un soutien hépatique dans cette situation d'acidose.

On va avoir synthèse d'urée au niveau hépatique et ammoniogenèse rénale à partir de la glutamine :

- Ces 2 voies vont être complémentaires pour le maintien de l'équilibre acido/basique.
- En situation d'acidose l'ammoniogenèse rénale va prendre le relais sur l'uréogénèse : on aura à ce moment-là au niveau hépatique synthèse de glutamine par la glutaminogénèse.

- On a un équilibre entre les tissus et au niveau du foie entre les 2 types d'hépatocytes
- On a ensuite un équilibre qui se fait avec le rein pour pallier à cette situation d'acidose

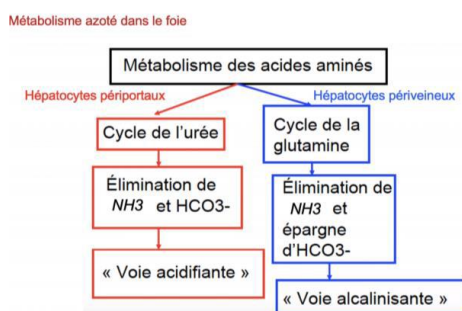
## VI- CONCLUSION

En ce qui concerne le métabolisme azoté, pour le métabolisme des Aa, les hépatocytes périportaux vont éliminer cet ammoniac via le cycle de l'urée en consommant des bicarbonates.

→ Cette voie va être considérée comme étant plutôt acidifiante.

Lorsque ce sont les hépatocytes periveineux qui vont permettre cette élimination d'ammoniac ça va se faire par le cycle de la glutamine (glutaminogénèse). On va éliminer l'ammoniac et ça va permettre d'épargner les bicarbonates. On dit alors que cette voie est plutôt alcalinisante.

→ Ces 2 voies vont permettre de participer à l'équilibre acido-basique.



En ce qui concerne le foie, pour le métabolisme des Aa on va avoir des Aa au niveau hépatique qui vont être utilisés pour synthétiser des protéines au niveau du foie et qui seront :

- Libérées dans la circulation sanguine pour les autres tissus.
- Ou encore utilisées pour la synthèse de nucléotides ou de porphyrines.

Tout ce qui ne sera pas utilisé va devoir être dégradé car les Aa ne sont PAS stockés dans les cellules.

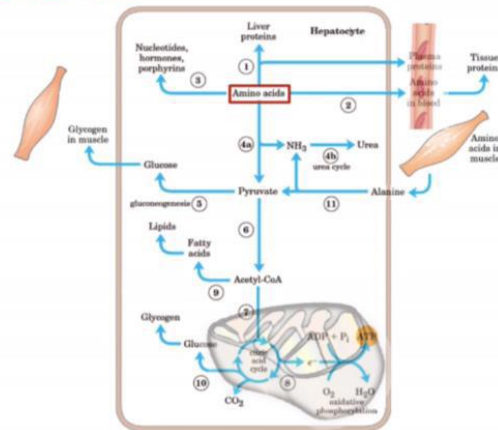
La dégradation va passer par l'élimination du groupement aminé de ces Aa et donc élimination de  $\text{NH}_3$ .

Ce  $\text{NH}_3$  va pouvoir être éliminé en étant transformé en urée par le cycle de l'urée.

Les Aa par leur squelette hydrocarboné vont pouvoir être transformés notamment en pyruvate ou en intermédiaires du cycle du citrate. On aura aussi possibilité de synthétiser du glucose ou des CC.

→ Le métabolisme des Aa est très important et doit comme tout métabolisme, être équilibré en fonction des besoins de la cellule.

Métabolisme azoté dans le foie



Voilà c'est terminé pour cette fiche de cours très longue, je vous conseille de la séparer en deux car c'est un cours qui paraît très infame au début ! ce cours tombe généralement tard dans le semestre et comme il est assez compliqué je le sors avant les autres fiches de cours sur le métabolisme mitochondrial pour que vous ayez le temps de bien l'aborder car il tombe à l'examen.

Comme toutes les fiches complètes, j'ai repris l'intégralité de la ronéo pour que vous ayez tout le cours de la prof, j'ai juste fait une présentation différente et un peu plus carrée.

Des fiches récap sortiront milieu-fin du semestre pour vous aider pour vos révisions express !

Bon courage <3