



Le Catabolisme des Acides Aminés

Coucouu les loulous, juste quelques petits conseils avant de commencer ce cours assez costaud :

1. Osef du nombre de pages, il y a bcp d'explication, la prof détaille et répète plusieurs fois pour vous aider !
2. Tout est dans l'ordre chronologique, vous n'avez qu'à vous laissez guider ...
3. Qui dit métabo, dit super schéma ! Et ça c'est coool
4. Tu peux découper le cours en 2 dans un premier temps stv : voire le I puis II sur l'Uréogénèse

I. ÉLIMINATION DU GROUPEMENT AMINE

A. Métabolisme des Aa

Les Aa que nous métabolisation provient non seulement de la nourriture par la dégradation des protéines alimentaires, mais aussi de la synthèse d'Aa novo .

++ Il n'existe PAS de protéine dont la seule fonction serait de maintenir un apport en Aa ++

En gros : apport alimentaire de protéines => dégradation des protéines dans le tractus digestif => libération des Aa dans la circulation sanguine

Ainsi ils pourront être utilisés par la cellule

++ Mais ils ne pourront PAS êtres stockés contrairement aux glucides ou aux lipides ++

(les glucides sous forme de glycogène (=polymère de glucose) et les lipides sous forme de TG (=polymère d'AG))

Ains, tout excédent d'Aa devra être **dégradé** :

- en un squelette carboné qui pourra être converti en intermédiaire pour différentes voies métaboliques ;
- et en ammoniac (NH_3) qui devra être éliminé en étant converti en **urée**, lors de la voie de **l'uréogénèse**

Il existe donc un **équilibre** entre :



En effet, au sein de nos cellules les **protéines** sont **renouvelées en continu**. La synthèse et la dégradation des protéines sont donc simultanées, et se font en fonction de la **demi-vie** de la protéine. La demi-vie varie selon le type de protéine :

- Pour une **protéine de structure** (ex : le collagène), la demi-vie peut durer de plusieurs semaines voire quelques mois
- La demi-vie d'une **protéine comme l'insuline (hormone protéique)** n'est que de l'ordre de quelques minutes

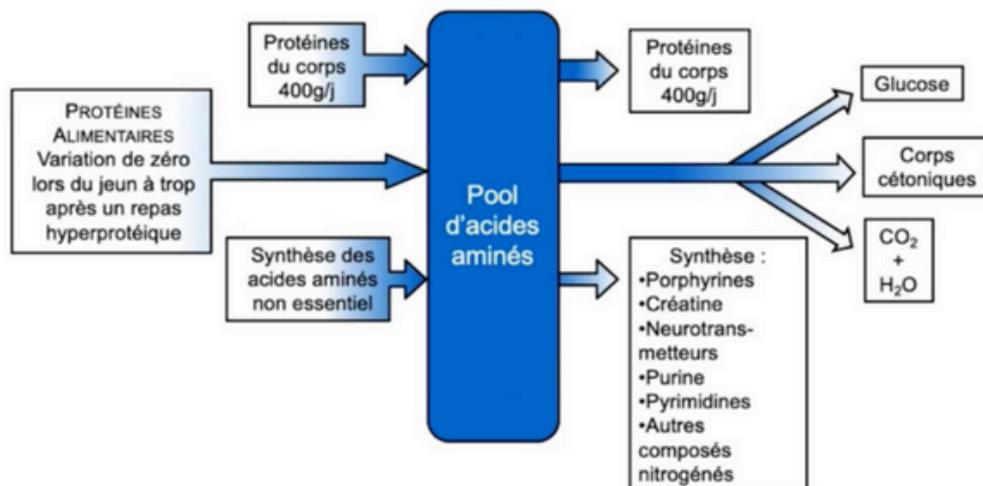
Le métabolisme des Aa est bien fait !

le **rendement** de synthèse des protéines est juste **suffisant pour remplacer les protéines dégradées** :

❖ On obtient donc un **pool d'Aa** qui provient de la dégradation des protéines endogènes, des protéines alimentaires et de la synthèse des Aa non essentiels.

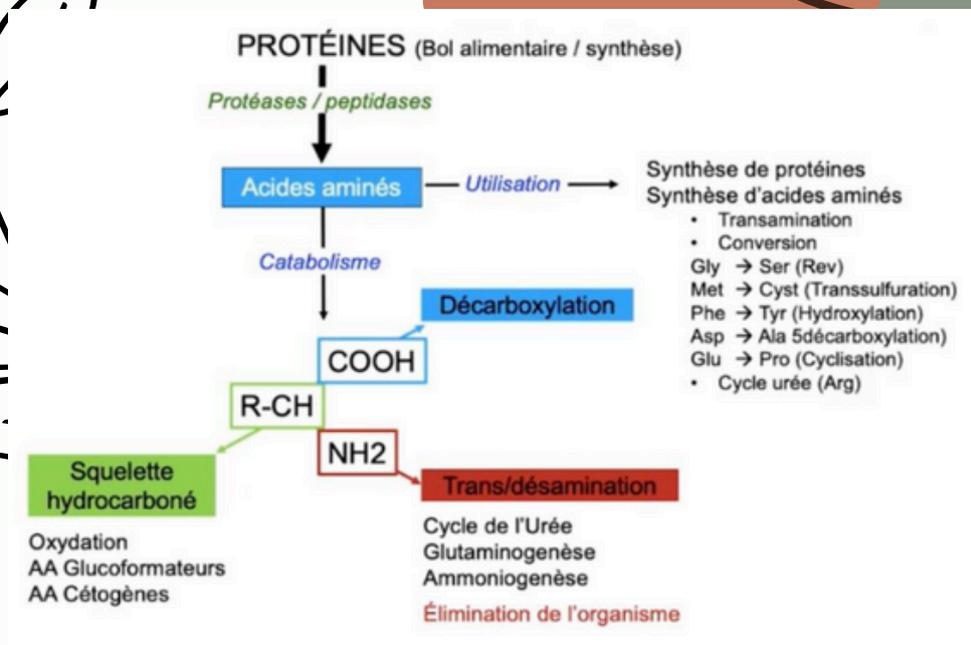
❖ Puis, ce pool d'Aa sera utilisé pour synthétiser à nouveau des **protéines** (porphyrines, créatine, certains neurotransmetteurs, ...) mais aussi des **glucides** (Aa glucoformateurs) ou des **corps cétoniques** (Aa cétoformateurs), ou encore pour fabriquer de **l'énergie** en étant complètement dégradés et en formant du CO₂ et de l'eau.

Remarque : Il existe un **équilibre constant entre la synthèse et la dégradation** des protéines, équivalent à **400 grammes** de protéines **par jour** (ainsi, on va synthétiser en moyenne 400g de protéines par jour, et en dégrader tout autant).



ON RÉCAPITUL' :

Les protéines proviennent du bol alimentaire ou de la synthèse endogène,
=> elles vont être **dégradées** par différents système **d'enzymes**, en particulier les **protéases** et les **peptidases** (hydrolyse des protéines et des peptides)
=> une fois découper en mono-entités, les **Aa** vont être libérés dans la circulation dans la circulation sanguine



Nos petits Aa dans le sang vont pouvoir être :

-> soit utilisés pour la synthèse de **protéines** ou d'autres **Aa** par des **réactions de transamination** ou de conversion (*suivez avec le schéma, il est là pour vous aider !*)

Par exemple : On peut générer de la cystéine à partir de la méthionine par trans-sulfuration, ou bien avoir de la tyrosine à partir de la phénylalanine par hydroxylation

-> ou alors **dégradés**

En particulier :

- ils peuvent subir des **réactions de décarboxylation** et perdre leur groupement carboxyle (**COOH**) qui pour générer des **neuromédiateurs** ;
- ils peuvent réagir lors de **transaminations** et de **désaminations** pour céder leur groupement **amine**

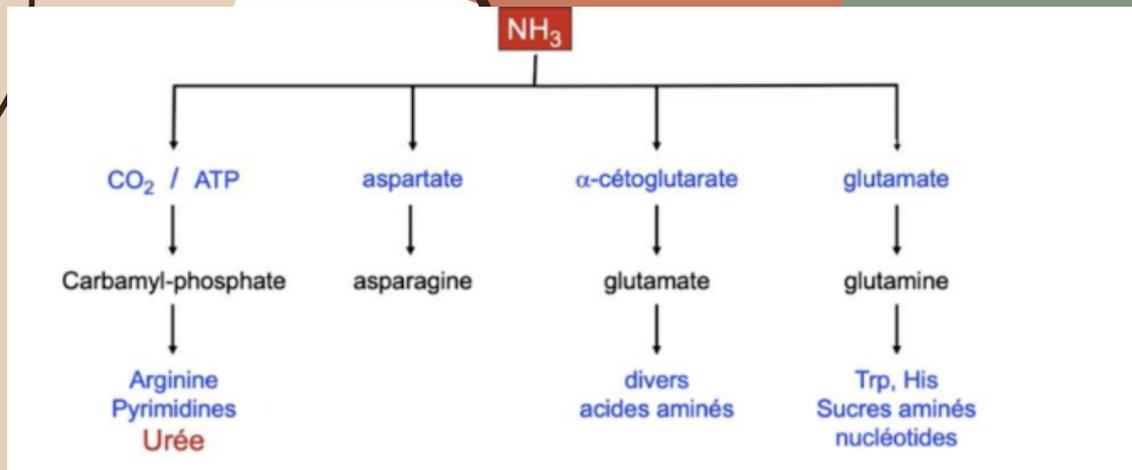
Celui-ci sera alors libéré sous forme de **NH₃** qui sera pris en charge par plusieurs voies métaboliques comme le **cycle de l'urée**, la **glutaminogenèse** (synthèse de la glutamine) ou **l'ammoniogenèse**, et qui permettront son élimination

- leur **squelette hydrocarboné** peut être utilisé pour des réactions **d'oxydation**, ou pour la synthèse de glucose (Aa glucoformateurs) et/ou de corps cétoniques (Aa cétoformateurs)

Le métabolisme du **NH₃** dépend de sa concentration dans l'organisme :

➤ **Faible concentration** = il sera alors un carrefour métabolique important qui pourra être utilisé pour synthétiser des Aa, des sucres aminés ou des nucléotides ;

➤ **Forte concentration** = il devient **toxique** et sera alors transformé en **molécules d'urée** pour être dégradée et éliminée. Il peut également servir, à produire de **l'arginine** et des **pyrimidines** lors du cycle de l'urée (*un peu de patience on va voire tout ça après*).



On retient :

Le **NH₃** doit donc être maintenu à de **faibles concentrations**, car sinon il peut devenir **toxique** et en traîner des tremblements, de la confusion, des troubles de l'élocution, de la vision et même une situation de coma.

B. Décarboxylation des Aa

Pour certains Aa, leur dégradation comporte une étape de décarboxylation qui leur permettra d'être transformés en amines.

Qui dit **décarboxylation** dit :

-> perte de ce groupement **carboxyle** (COOH)

-> réaction catalysée par des **décarboxylases** spécifiques à chaque Aa

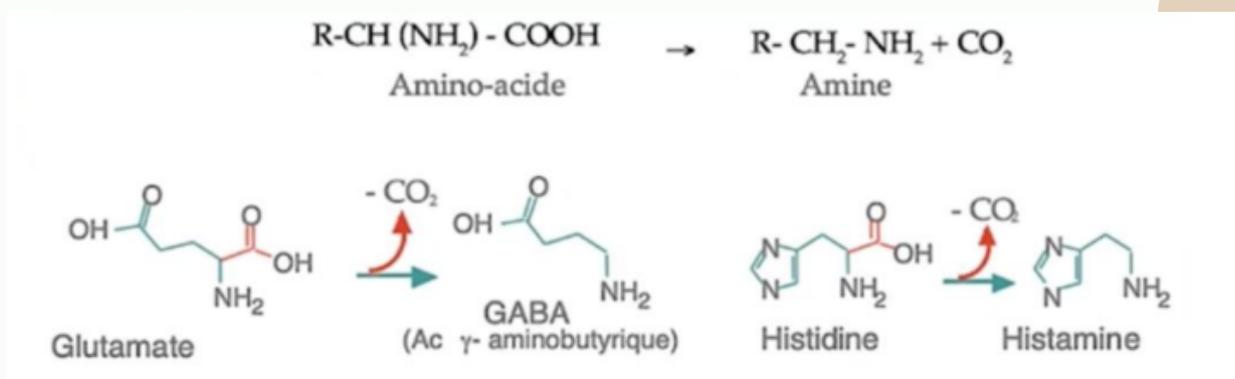
-> avec libération de **CO₂**

Il s'agit d'une **réaction irréversible**.

Ainsi :

➤ la **décarboxylation du glutamate** permet d'obtenir du **GABA**

➤ la **décarboxylation de l'histidine** permet d'obtenir de **l'histamine**



Ici la prof ne détaille pas tout les exemples de réaction du tableau, je vous conseil de les apprendre quand même on sait jamais, je vous ai mis en jaune les plus important mais voilà, ne négligeait pas les autres



Acides aminés	Amines	Fonction
Glutamate	GABA	Neuromédiateur
Histidine	Histamine	Neuromédiateur Médiateur immunitaire
Tryptophane	Sérotinine	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

Ce tableau montre les amines (en particulier GABA, Histamine et l'éthanolamine) formées à partir des différents Aa suite à leur décarboxylation.

C. Elimination du groupement aminé

• INTRODUCTION

Le catabolisme des Aa repose sur 3 grandes étapes :

1. **L'élimination du groupement aminé** qui comprend des réactions de trans/désaminations, mais aussi le transport du NH₃ ainsi généré vers le foie.
2. **La conversion du NH₃**, dans le foie et via le cycle de l'urée, en urée (une molécule moins toxique) qui sera excrétée par les reins.
3. **La dégradation du squelette hydrocarboné** restant pour générer des intermédiaires métaboliques qui peuvent être soit catabolisés en CO₂, soit utilisés pour des voies anaboliques.

=> 1ère étape : L'élimination du groupement amine commence par des réactions de **transamination** et **désamination**.

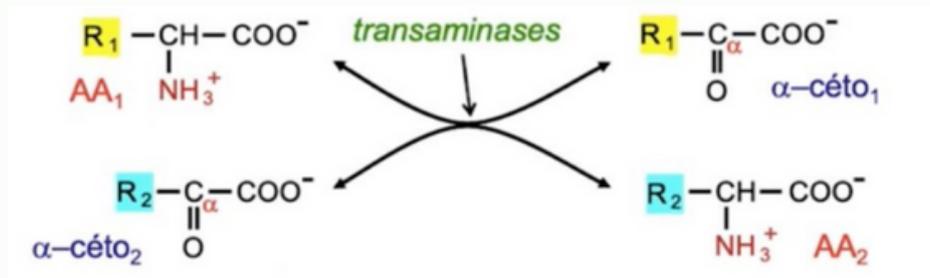
Transamination : réaction qui consiste au **transfert d'un groupement amine** d'un Aa vers un alpha-cétoacide

Par exemple : l'**alpha-cétoglutarate** qui génère l'Aa correspondant, qui est le **glutamate** (enfaite l'alpha-cétoglutarate capte l'amine et devient le glutamate)
Les enzymes responsables de ces réactions sont des **transaminases**.

La désamination oxydative : réaction qui permet l'**élimination du groupement aminé** de l'Aa « relais »(par exemple le glutamate), pour libérer du NH₃. (qui sera libre dcp)
Cette réaction est alors catalysée par la **glutamate déshydrogénase (GDH)**, et se fait surtout au niveau du foie et des reins. (*aide = désamination : on enlève l'amine qui se retrouve libre , transamination = on transfère le groupement amine*)

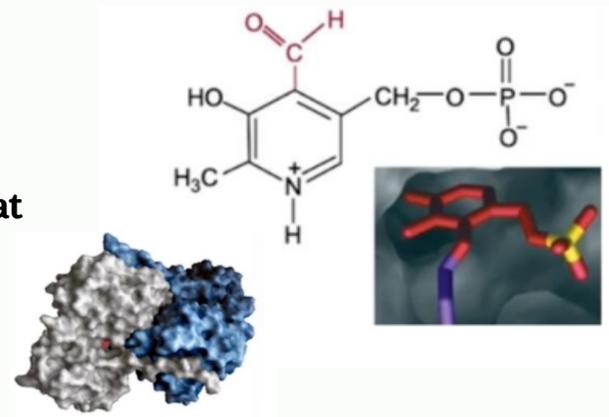
• 1ÈRE ETAPE : LA TRANSAMINATION

Dans celle-ci, les transaminases catalysent le **transfert du groupement aminé** d'un Aa n°1 vers un alpha-cétoacide n°1 pour donner un alpha-cétoacide n°2 (correspondant à l'Aa n°1 désaminé) et un Aa n°2 (qui correspond à l'alpha-cétoacide n°1 aminé).



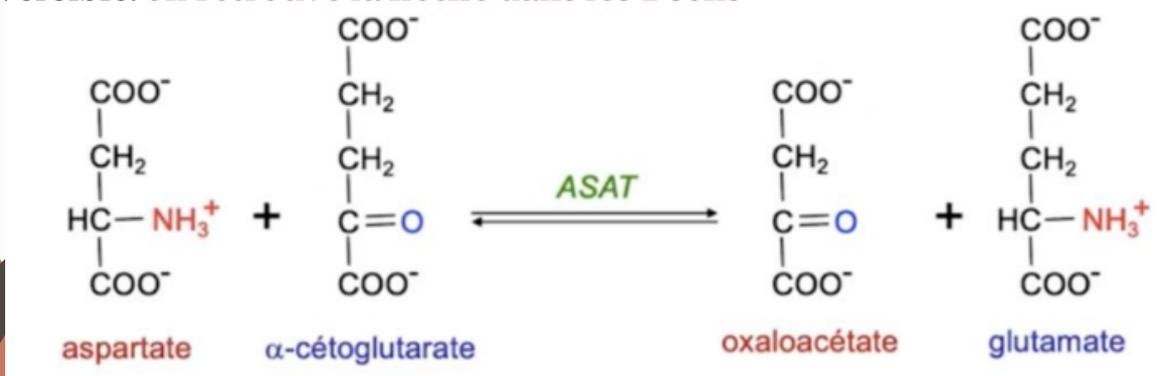
Il existe un nombre limité d'accepteurs alpha-cétoacides, et ce sera principalement l'**alpha-cétoglutarate** dans notre organisme.

Les **transaminases** (ou aminotransférases) seront différentes en fonction des Aa à transformer, et se caractérisent par leur **spécificité vis-à-vis du substrat** (*comme toute les enzymes*). Elles catalysent des réactions qui sont **réversibles**, et utilisent toutes le **même coenzyme** : le **phosphate de pyridoxal**



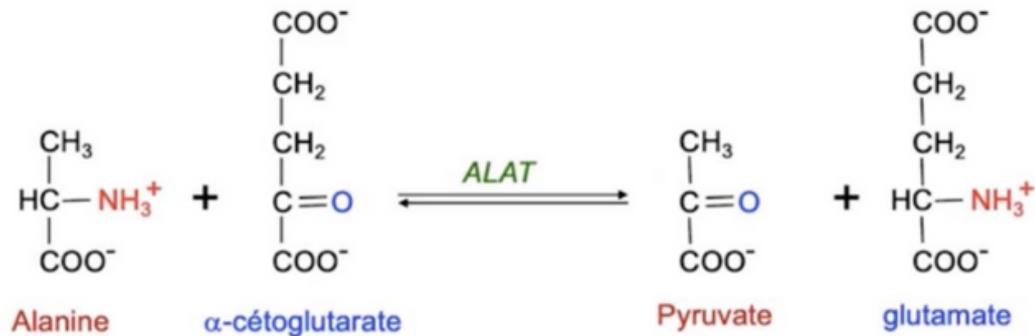
Exemple de transamination : la transamination de l'aspartate par l'aspartate aminotransférase (ASAT)

Dans cette réaction, l'aspartate cède son groupement aminé à l'alpha-cétoglutarate, qui l'accepte. L'aspartate est alors transformé en oxaloacétate (qui est l'alpha-cétoacide correspondant) et l'alpha-cétoglutarate en glutamate (qui est l'Aa correspondant). C'est une réaction réversible. *on retrouve la flèche dans les 2 sens*



Autre exemple de transamination : la transamination de l'alanine par l'alanine aminotransférase (ASAT)

Même principe : l'alanine cède son groupement aminé à l' alpha-cétoglutarate. L'alanine est alors transformée en pyruvate et l' alpha-cétoglutarate en glutamate



Les réactions de transamination sont **importantes** notamment pour le **maintien de l'équilibre entre les différents Aa**, puisqu'elles permettent :

- de garder un **équilibre entre les groupements aminés** et les **alpha-cétoacides** disponibles dans la cellule
- et la **synthèse d'Aa non-essentiels**, par transfert des groupements aminés à partir des Aa disponibles

Ainsi, la synthèse de novo des Aa non essentiels se fait lors de transaminations, à partir d'Aa essentiels obtenus par dégradation des protéines alimentaires.

Aa novo = Aa qui ont été formés de A à Z par la cellule, il n'existaient pas avant

Rappel :
Les Aa non essentiels, =
synthétisés par nos cellules
Les Aa essentiels =
ne peuvent pas être synthétisés
et qui proviennent
obligatoirement de
l'alimentation.

Parmi les alpha-cétoacides utilisés comme accepteurs lors des transaminations et leur Aa correspondant :

- pyruvate -> l'alanine)
- l'oxaloacétate -> aspartate
- alpha-cétoglutarate -> glutamate

• 2ÈME ÉTAPE : LA DÉSAMINATION OXYDATIVE

-> vient **après la désamination**

-> cette réaction est **catalysée par la GDH**

-> **élimination du groupement aminé** du glutamate pour libérer du NH₃ et reformer de l'alpha-cétoglutarate

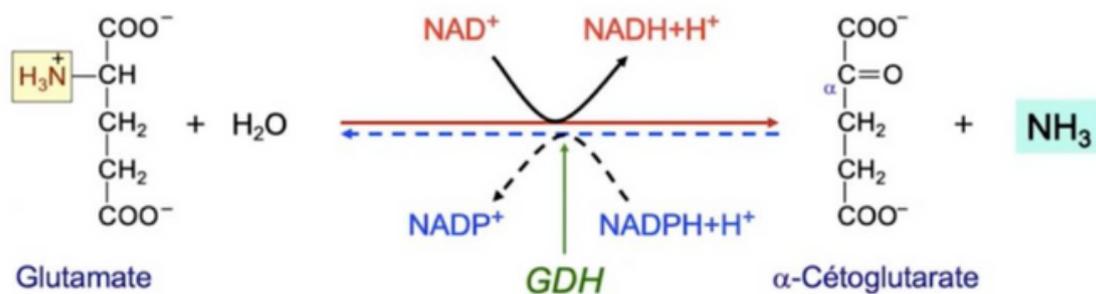
-> au niveau du **foie** et du **rein**

Le fonctionnement de la **GDH** est un peu particulier, cette enzyme utilise **2 couples de coenzymes différents**, qui dépend du **sens de la réaction** (puisque la GDH catalyse une réaction réversible).

Elle utilise :

➤ soit le couple de **CoE NAD⁺/NADH+H⁺** si elle catalyse la désamination oxydative du glutamate en présence d'eau pour donner de l'alpha-cétoglutarate et du NH₃, avec utilisation du NAD⁺ pour générer du NADH+ H⁺ (*flèche rouge -> l'O de l'eau sur la cétocarbone et les 2 H sont capté par le NAD⁺*)

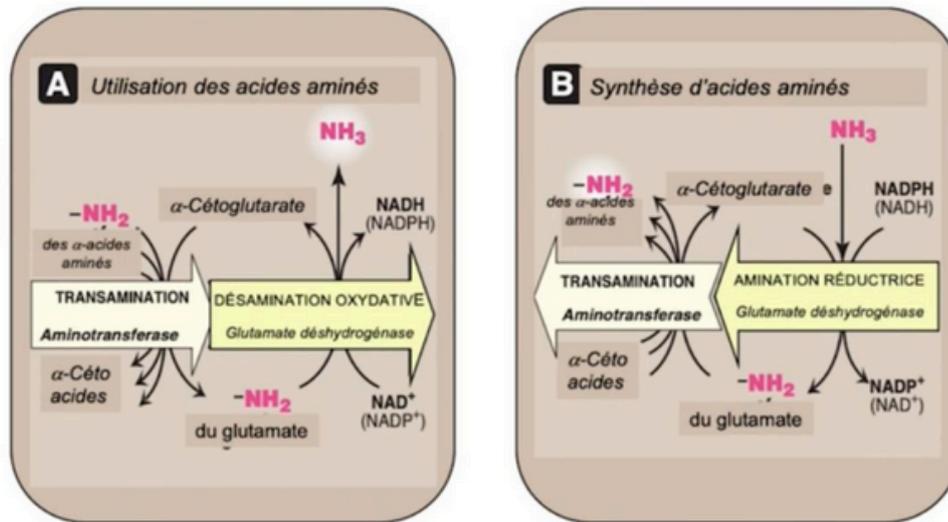
➤ soit le couple **NADP⁺/NADPH+ H⁺** si elle catalyse la réaction dans le sens contraire, c'est-à-dire l'animation réductrice de l'alpha-cétoglutarate en présence de NH₃ pour redonner du glutamate et de l'eau, avec utilisation du NADPH + H⁺ pour générer du NADP⁺ (*flèche bleue*)



=> Les réactions de transamination et de désamination fonctionnent de façon combinée. Comme il s'agit de **réactions qui sont toutes réversibles**, elles vont fonctionner soit dans le **sens de l'utilisation des Aa**, soit dans le **sens de leur synthèse**.

- Dans le sens de la **dégradation** des Aa et de l'élimination de leur groupement aminé, les Aa vont d'abord subir des réactions de **transamination** pour donner du glutamate, puis celui-ci va libérer du NH₃. Lors de la désamination oxydative catalysée par la GDH. Cette enzyme est exprimée majoritairement au niveau du **foie**, ce qui tombe bien puisque le NH₃ pourra ainsi être facilement transformé en urée via l'uréogénèse qui se fait... justement **dans le foie** !
- Dans le sens de la **synthèse des Aa**, on effectue alors les réactions inverses : on utilise du NH₃ et de l'alpha-cétoglutarate pour donner, lors de l'amination réductrice catalysée par la GDH, du glutamate qui pourra alors subir une transamination pour donner d'autres Aa.

Petite pause : Bon jusque là j'espère que vous avez bien compris toute la petite logique, comme je vous l'avez dit, on répète plusieurs fois les choses et comme ça, ça rentre plus facilement ! Regardez bien le petit schéma qui suit il est assez clair je trouve <3

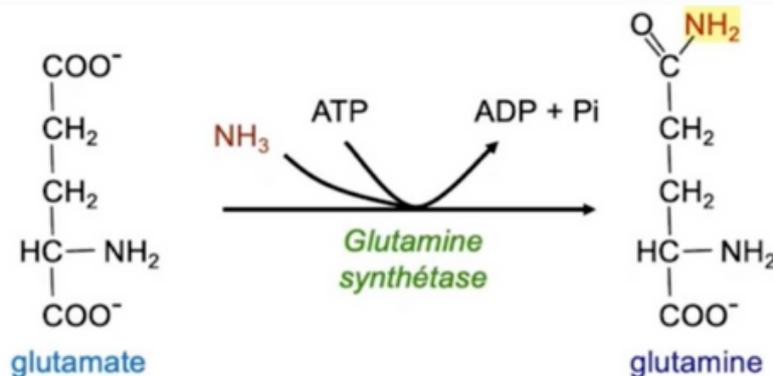


• TRANSPORT DE L'EXCÈS D'AMMONIAC

Le catabolisme des Aa et leur dégradation vont entraîner, comme on l'a vu, la production de NH_3 qui devra être éliminé en étant transformé en urée dans les cellules hépatiques. Cependant, la trans/désamination des Aa s'effectue dans tous les tissus et il faudra alors acheminer le NH_3 produit vers le foie.

MAIS le NH_3 ne peut PAS être directement transporté sous cette forme dans le sang, car il est beaucoup **trop toxique** : il sera plutôt transporté sous forme de **glutamine** (pas toxique). *On y vient ...*

Dans les cellules des tissus périphériques (y compris le cerveau), le NH_3 sera condensé avec le **glutamate** pour former de la **glutamine**. Il s'agit d'une réaction catalysée par la **glutamine synthétase**, et elle nécessite la présence **d'ATP**, afin que celui-ci puisse être hydrolysé (*lorsque que l'on rompt les liaisons phosphoanhydres β et γ de l'ATP cf. cours de bioénergétique*) et fournir l'énergie nécessaire.



La **glutamine** ainsi synthétisée => le **transport sanguin de 2 groupements aminés** (celui de la glutamine + le NH_3 libre issu du glutamate) vers le foie et/ou le rein. Il en résulte que la **glutaminémie** (concentration en glutamine dans le sang, entre 480 et 830 M) est plus élevée que la **glutamatémie** (entre 7 et 40 M).

Glutaminémie > glutamatémie

TUT' info : La glutamine est d'ailleurs l'Aa le plus concentré dans le sang !

Glutaminémie > glutamatémie

=>transport de 2 groupements NH₃ dans le sang, sachant que NH₃ seul est toxique et ne peut circuler librement dans la circulation

On continue notre petit périple du NH₃...

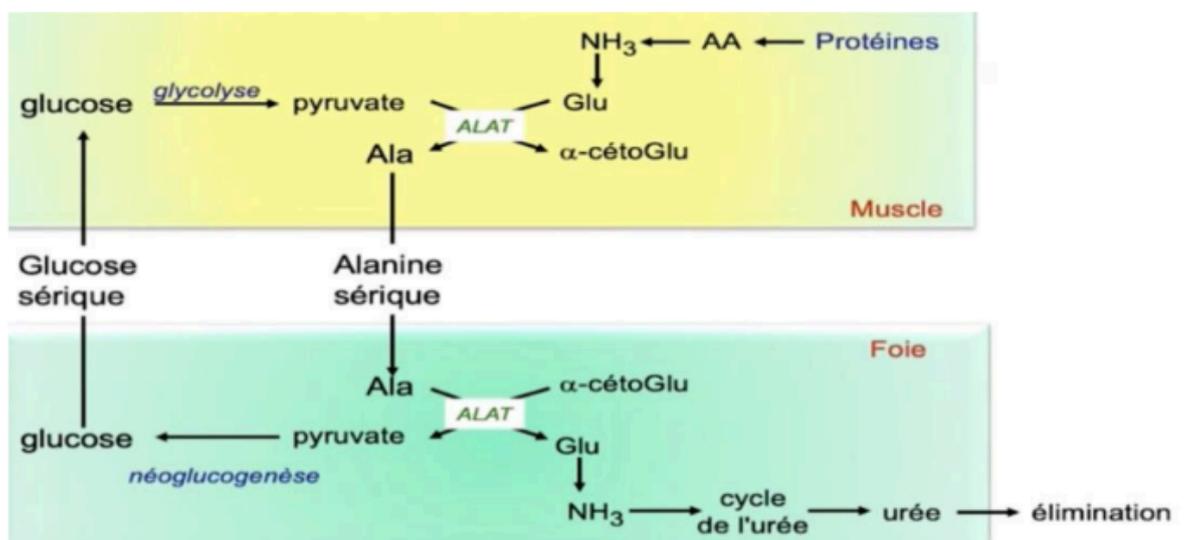
La glutamine arrive au niveau du foie et/ou du rein (dans les mitochondries des cellules), la **glutaminase** va alors catalyser la réaction d'hydrolyse de la glutamine, pour redonner du **glutamate**, qui subira ensuite une réaction de désamination, et du NH₃ qui sera pris en charge par le **cycle de l'urée**.

Alors que le **transport du NH₃** depuis la plupart des tissus périphériques se fait **majoritairement sous forme de glutamine**, il faut savoir que depuis le muscle squelettique le transport du NH₃ peut se faire :

- sous forme de **glutamine**
- mais aussi sous forme **d'alanine**.

L'Alanine sera privilégiée à la glutamine dans le muscle, car la synthèse de cet Aa ne nécessite **PAS la consommation d'ATP** contrairement à celle de la glutamine.

Le transport du NH₃ depuis le muscle s'inscrit d'ailleurs dans le cadre d'un des deux grands cycles métaboliques qui impliquent les **muscles** et le **foie** : le **cycle glucose-alanine**.



❖ Dans le muscle



Suite au catabolisme des Aa issus des protéines, les groupements aminés présents sous forme de **glutamate** seront en partie transférés au **pyruvate** (par transamination) pour obtenir de l'**alanine** qui sera libérée dans le sang vers le foie, et de l'**alpha-cétoglutarate**.

❖ Dans le foie



L'**alanine** réagira avec de l'**alpha-cétoglutarate** pour redonner du **pyruvate** et du **glutamate** lors de la transamination catalysée par l'**ALAT**.

Ensuite :

- le **pyruvate** servira de précurseur à la néoglucogenèse pour former du **glucose** qui sera transporté vers les tissus périphériques (muscles, cerveau, etc.) pour y être catabolisé via la glycolyse
- le **glutamate** sera désaminé pour libérer du **NH₃** qui sera transformé en **urée**

Coopération entre le muscle et le foie => d'éliminer le NH₃ :

-> en évitant au muscle de consommer de l'ATP

-> en fournissant une molécule de pyruvate au foie

Car le foie (*un organe incr*) a la capacité de restituer du glucose dans le sang à partir de pyruvate. Le glucose qui sera utilisé par le muscle pour produire de l'ATP !

ON RECAPITUT'

1. On va **éliminer le groupement aminé** des Aa d'abord par des réactions de transamination, où on aura transféré d'un groupement aminé d'un Aa vers un alpha-cétoacide, grâce à des **transaminases**, pour donner majoritairement du **glutamate**.

2. Puis, le **transport sérique du NH₃ vers le foie** se fera :

- sous forme de **glutamine** grâce à la **glutamine synthétase** (depuis tous les tissus) ;
- sous forme d'**alanine** grâce à l'**ALAT** (depuis le muscle).

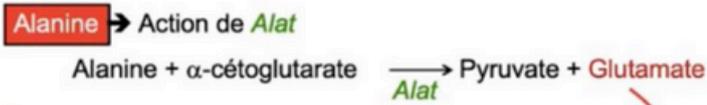
3. Ensuite on a une désamination oxydative catalysée par la **GDH** dans le foie (et les reins) qui permettra l'élimination du glutamate pour **libérer du NH₃**.

• PASSAGE DU GLUTAMATE DU CYTOSOL VERS LA MITOCHONDRIE

Concernant la désamination oxydative dans les cellules du foie : il faut savoir qu'elle se fait dans les mitochondries de ces cellules, puisque c'est **là que se trouve la GDH**.

Transport du NH ₃ / Alanine	Transport du NH ₃ / glutamine
Accès indirect à la mitochondrie -> par transamination de l'alanine en glutamate dans le cytosol Puis ce glutamate est transporté du cytosol vers la mitochondrie pour qu'il puisse être désaminé, et cela grâce à un système de transport situé au niveau de la MIM.	Accès direct à la mitochondrie -> retransformation en glutamate par action de la glutaminase.

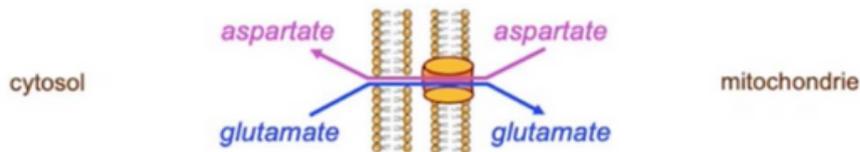
cytosol



Mitochondrie



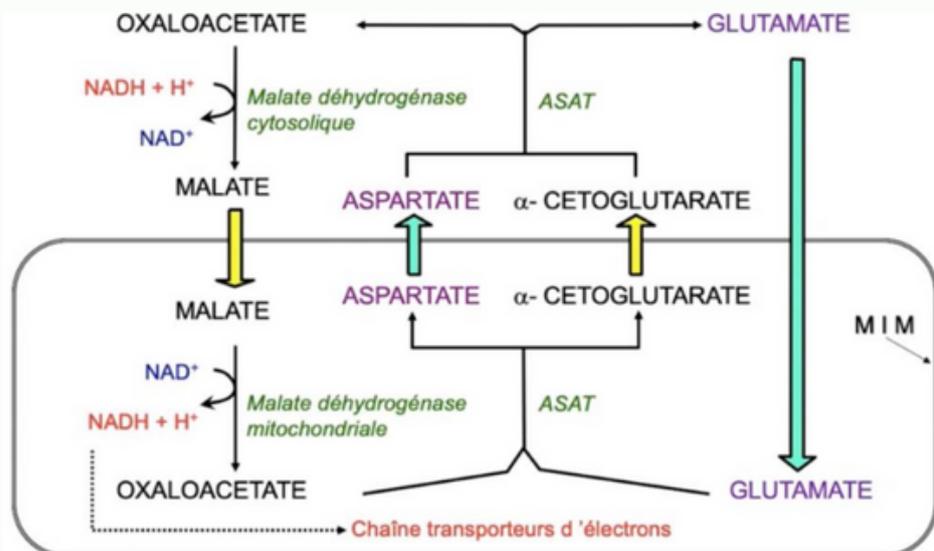
En fait, le transport du glutamate provenant des réactions de transamination cytosoliques vers la mitochondrie se fait grâce à **l'échangeur aspartate/glutamate**



Cet échangeur fait partie de la **navette malate/aspartate** qui est principalement présente dans les **cellules hépatiques**, mais aussi rénales et cardiaques. Voici son fonctionnement :
(suivez avec le schémaaaaa, essayer de le refaire ça va vous aiderr +++)

-> Lorsqu'une molécule de **glutamate** pénètre dans la matrice mitochondriale grâce à l'**échangeur aspartate/glutamate** (→) une molécule d'**aspartate** va au même moment sortir de la mito pour se retrouver dans le cyto

-> En contrepartie une molécule de **malate** rentre dans la mito, en échange de la sortie d'une molécule d'**alpha-cétoglutarate** vers le cyto



TUT'EXPLIQUE : Ici comprenez bien cette logique de troc entre la mitochondrie et le cytosol.

Qu'est-ce qui rentre ? et qu'est-ce qui sort ? contre quoi ?

1 Aspartate <-> 1 Glutamate

1 Malate <-> alpha-cétoglutarate

Aspartate + alpha-cétoglutarate <=> OAA + Glutamate

++ L'uréogénèse est une voie exclusivement hépatocytaire : elle ne se fait que dans le foie ++

Les **atomes d'N** utilisés par les hépatocytes pour fabriquer l'urée proviennent du **catabolisme des Aa** qui se fait dans toutes les autres cellules de l'organisme. Ces bases azotées vont être transporter jusqu'au foie sous forme de glutamine, d'alanine ou encore d'ions ammonium (petite quantité) *#Répétition !*

Les **atomes de C**, eux proviennent des **bicarbonates (HCO₃⁻)**

=> **L'uréogénèse** joue un rôle important dans **l'équilibre acido-basique** par la **consommation des HCO₃⁻**

Uréogénèse se déroule :

-> **2 compartiments cellulaires**

-> **5 étapes** : ➤ les **2 premières** étapes se dérouleront dans la **mitochondrie** ;

➤ tandis que les **3 dernières** étapes se dérouleront dans le **cytoplasme**

=> ce cycle requiert la présence de **2 transporteurs**, situés entre la mito et le cyto :

-> **l'échangeur citrulline/ornithine**

-> **l'échangeur aspartate/glutamate**

+ l'uréogénèse va être en **interaction directe avec le cycle du citrate**. (C'est le cycle de Krebs)

• **LES ÉTAPES DU CYCLE DE L'URÉE**

1. **La formation du carbamyl phosphate (étape mitochondriale):**

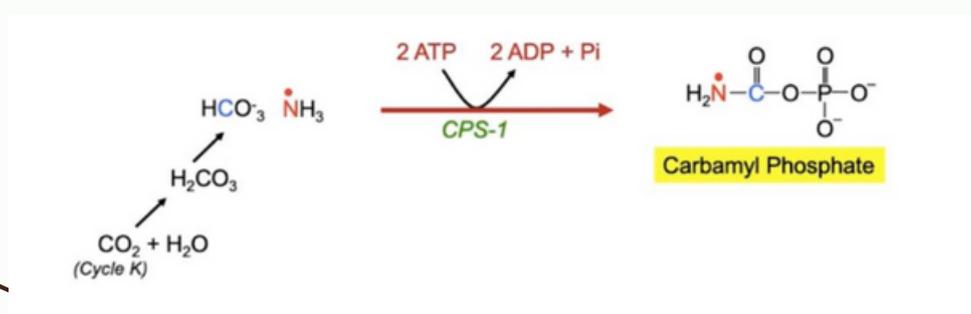
-> réaction **irréversible**,

-> catalysée par la **carbamyl phosphate synthétase-1 (CPS-1)** qui condense une NH₃ avec un HCO₃⁻ pour former du **carbamyl phosphate**.

C'est cette molécule qui intégrera en premier le cycle de l'urée.

-> De plus, la réaction nécessite l'hydrolyse de **2 molécules d'ATP**.

NB : le bicarbonate provient du CO₂, ce CO₂ est produit par le cycle de Krebs.

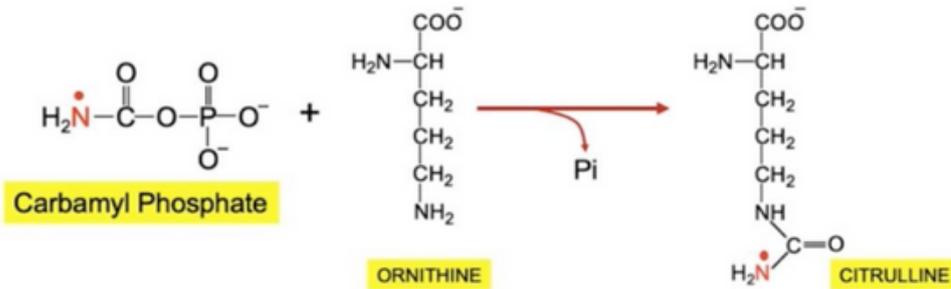


2. La synthèse de la citrulline (étape mitochondriale):

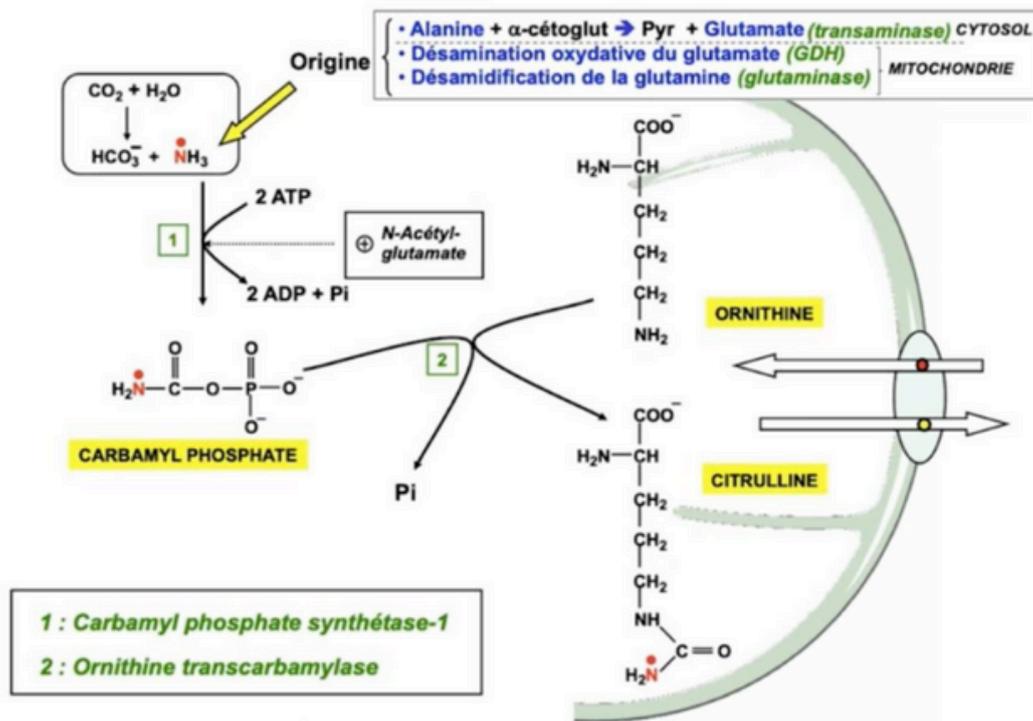
-> Attaque par l'azote du groupement aminé de l'ornithine sur le groupement carbonyle du carbamyl phosphate précédemment généré

=> formation de **citrulline** + libération d'un **phosphate inorganique (Pi)**

-> réaction catalysée par l'**ornithine transcarbamylase** (ou ornithine-carbamyl transférase, **OCT**)



RECAP : 2 premières étapes mitochondriales



La suite de la réaction à lieu dans le cytosol. La citrulline, dernier produits synthétisée dans la mito, son passage vers le cytosol va se faire grâce à un **échangeur ornithine/citrulline** => fait sortir une molécule de citrulline en échange de l'entrée d'une molécule d'ornithine.

3. La synthèses de l'arginosuccinate (étape cytoplasmique):

-> réaction catalysée par l'**arginosuccinate synthétase** qui va condenser une molécule de citrulline avec une molécule d'aspartate pour former d'**arginosuccinate**.

Mais d'où il sort cet aspartate ?

Cet **aspartate** provient de la transamination du glutamate (catalysée par l'**ASAT**).

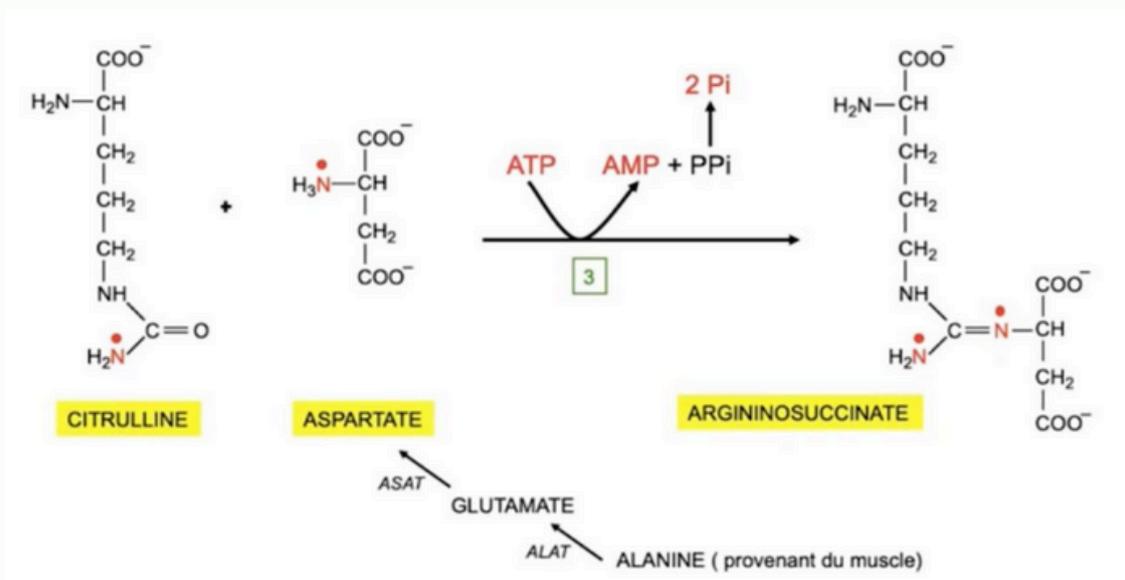
Le **glutamate** lui, provient de la transamination de l'alanine (*qui transporte nos groupements aminés depuis les muscles vers le foie tu sais ?*)

Cette réaction implique l'hydrolyse d'un **ATP** en un **AMP + PPi** (pyrophosphate inorganique) qui sera hydrolysé pour donner **2 Pi**.

ON RÉCAPITUL'



A ce stade, on obtient la **2ème base azotée de l'urée** -> elle est apportée par l'**aspartate**



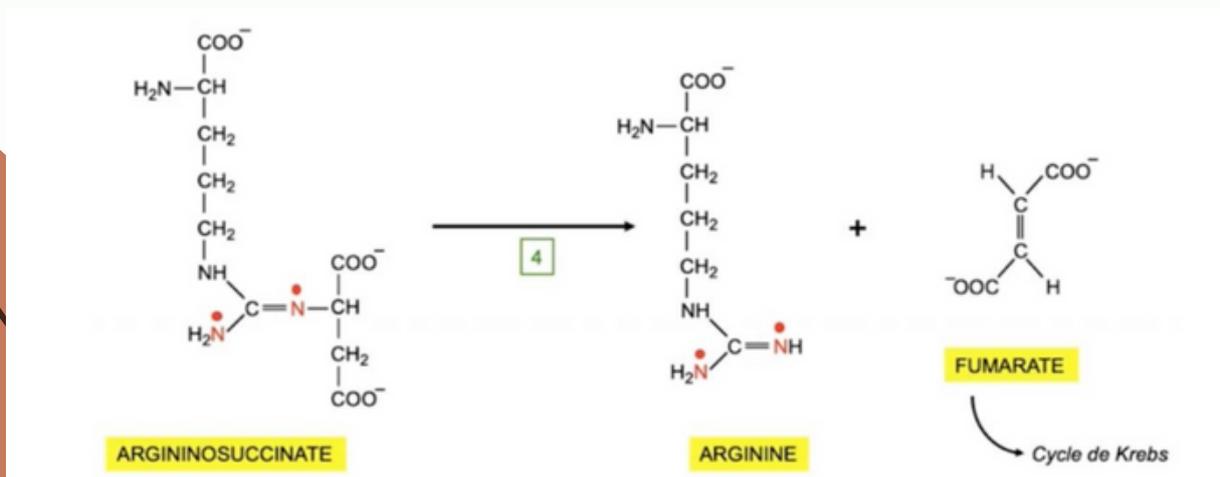
4. La synthèse de l'arginine (étape cytoplasmique) :

-> scission de l'arginosuccinate en **arginine** et en **fumarate**.

=> lien direct entre l'uréogénèse et le cycle du citrate (*regardez le big schéma récap*).

-> réaction catalysée par l'**arginosuccinate lyase**

=> synthèse l'arginine, un Aa non essentiel.

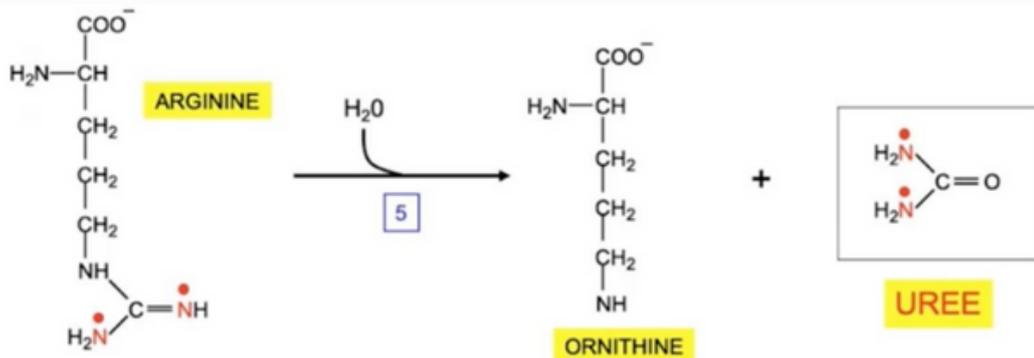


5. La synthèse de l'urée (étape cytoplasmique) : dernière réaction

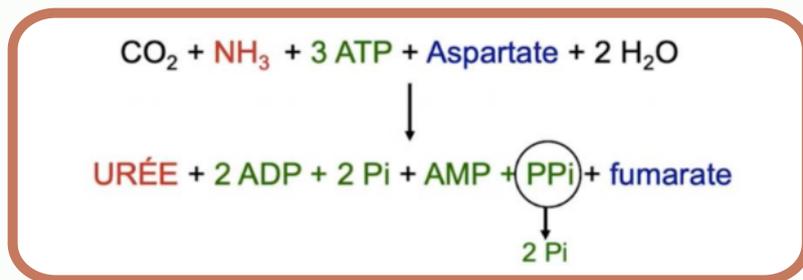
-> le **groupement guanidinium de l'arginine** est hydrolysé pour finalement libérer de **l'urée** et de **l'ornithine**.

L'ornithine peut ensuite revenir dans la mitochondrie (*en échange de la sortie d'une molécule de citrulline*) pour recommencer un nouveau cycle et réagir avec le carbamyl phosphate à nouveau.

-> réaction catalysée par l'**arginase**



BILAN DU CYCLE DE L'URÉE

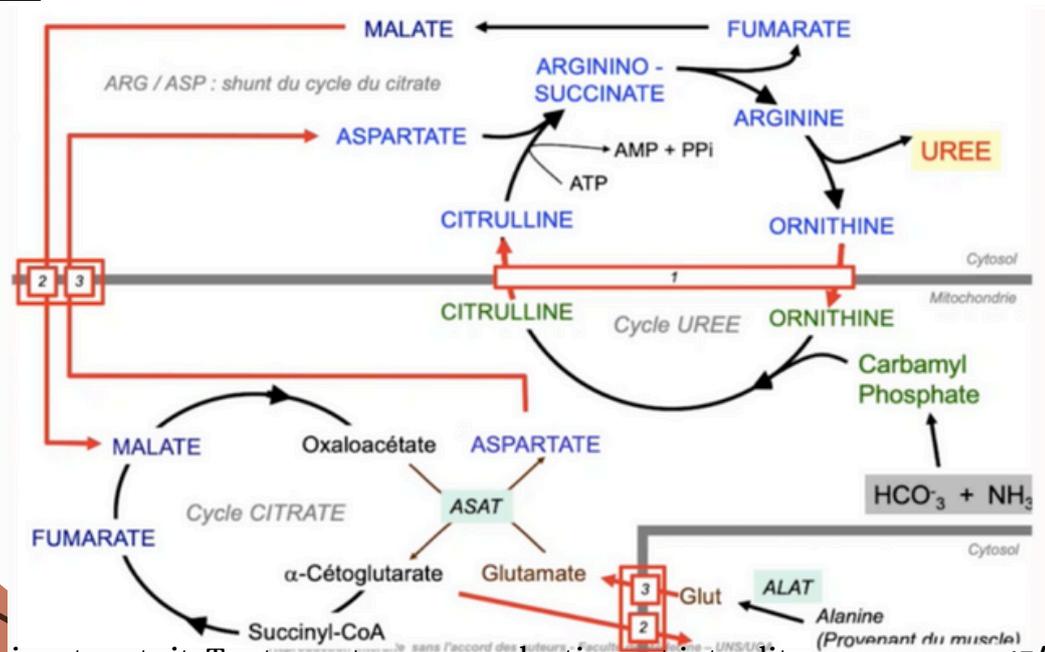


Ainsi, pour éliminer une molécule de NH_3 , on consomme du CO_2 , 3 molécules d'ATP, de l'aspartate, et 2 molécules d'eau pour produire une molécule d'urée mais aussi 2 molécules d'ADP, 2 Pi, une molécule d'AMP, du PPi (et donc 2Pi) et du fumarate.

Le premier atome d'azote de l'urée provient du NH_3 initial, et que le second est issu de l'aspartate.

Presque tous les Aa servent de **donneurs de groupement aminé**, en formant du **glutamate** par réaction de transamination.

SCHÉMA RECAP ++



Observations :

- Le **fumarate** fait le lien avec le cycle de Krebs : il est transformé en **malate** dans le cytosol, puis ce malate va rentrer dans la matrice mitochondriale pour **rejoindre le cycle de Krebs**.
- L'**aspartate** (qui provient de la transamination du glutamate par l'ASAT) va sortir de la mitochondrie par la **navette malate/aspartate**.

=> On parle ici du **shunt (ou court-circuit) du cycle du citrate par l'arginine et l'aspartate**.

On RECAPITUT' les transporteurs nécessaires au cycle de l'urée

- 1er transporteur : l'**échangeur citrulline/ornithine** ;
- 2nd transporteur : la **navette malate/aspartate** => assure l'entrée d'un malate dans la mitochondrie, en échange de la sortie d'un alpha-cétoglutarate
- dernier transporteur : l'**échangeur aspartate/glutamate** (fait aussi partie de la navette malate/aspartate)

On a en fait un **équilibre entre ces transporteurs** pour faire passer les molécules du cytosol à la matrice mitochondriale et vice-versa, pour permettre d'assurer la **continuité du cycle de l'urée et le lien avec le cycle de Krebs**.

B. Le catabolisme du squelette carboné

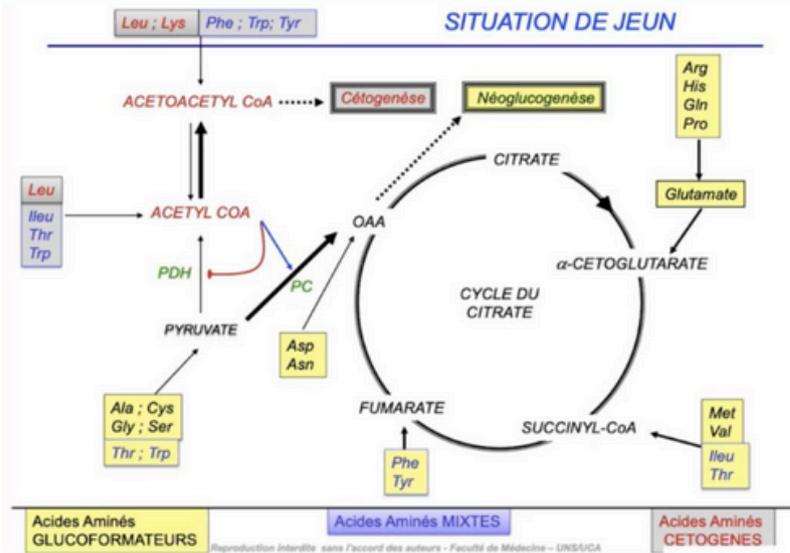
Pour la dégradation du squelette hydrocarboné des Aa, on distingue **7 groupes de dégradation avec des Aa**:

- **glucoformateurs** s'ils permettent la formation du **pyruvate** ou des **intermédiaires du cycle du citrate** qui permettront d'entamer la néoglucogénèse pour former du **glucose**
- **cétoformateurs** (ou cétoènes) si le catabolisme de leur squelette hydrocarboné permet la formation d'**acétyl-CoA** ou d'**acétoacétyl-CoA** (qui eux-mêmes sont des intermédiaires de la formation des corps cétoniques) *Cf. cours cétoénèse*
- **mixtes** s'ils sont les 2 à la fois

Là vous avez un tableau regroupant les Aa glucoformateurs selon leur nombre de C et indiquant les alpha-cétoacides correspondants et/ou les points d'entrée dans le cycle de krebs qu'ils peuvent former

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

voici ci-dessous le cycle du citrate représenté de façon schématique, avec les différents Aa qui seront à l'origine de la formation du glucose (en formant le pyruvate et/ou les intermédiaires du cycle) et des corps cétoniques.



On a des Aa :

=> qui permettent la formation de **glutamate**, qui pourra ensuite être désaminé pour donner de l'**alpha-cétoglutarate**

=> qui donneront **d'autres intermédiaires** du cycle (**fumarate, succinyl-CoA et OAA**)

APPARTUT'

Admettons qu'il y ait un fort afflux d'Aa qui vont intégrer le cycle du citrate dans l'organisme et qu'on soit en situation de jeun. À ce moment-là :

- le **pyruvate** aura tendance à être **transformé en OAA** pour synthétiser du **glucose**, via la **néoglucogénèse** (NGG)
- mais il pourra également être **transformé en acétyl-CoA** (qui sera après transformé en acétoacétyl-CoA) afin de se diriger vers la **cétogénèse** et permettre de « **soulager** » la NGG

Il va y avoir des Aa qui permettront la **formation d'acétyl-CoA et/ou de l'acétoacétyl-CoA** : ils sont **cétogènes**.

Par exemple **la leucine** qui est **uniquement cétogène** et qui ne permettra en aucun cas la formation du glucose, puisqu'il **ne permet pas** la formation de pyruvate.

Enfin, l'**acétyl-CoA peut inhiber sa propre synthèse** (à partir du pyruvate et de la pyruvate déshydrogénase (PDH)) et va favoriser l'orientation du **pyruvate vers la NGG**.

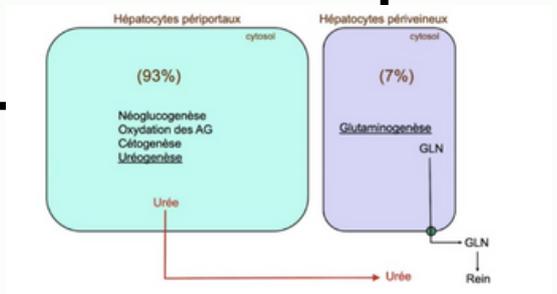
Conséquence => les Aa comme l'**alanine** seront **uniquement glucoformateurs** et non pas cétoformateurs car il y a **inhibition de la PDH**, ce qui **limite la transformation du pyruvate en acétyl-CoA**.

C. Le métabolisme azoté dans le foie

TUT'RAPPEL : L'uréogénèse a lieu uniquement dans les cellules hépatocytaires.

2 types d'hépatocytes dans le foie ++ :

hépatocytes périportaux	hépatocytes périveineux
<p>➤ 93% des cellules (majoritaires)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NGG • Oxydation des acides gras • cétogénèse • uréogénèse 	<p>➤ 7% des cellules (minoritaires)</p> <ul style="list-style-type: none"> • essentiellement la glutaminogénèse.



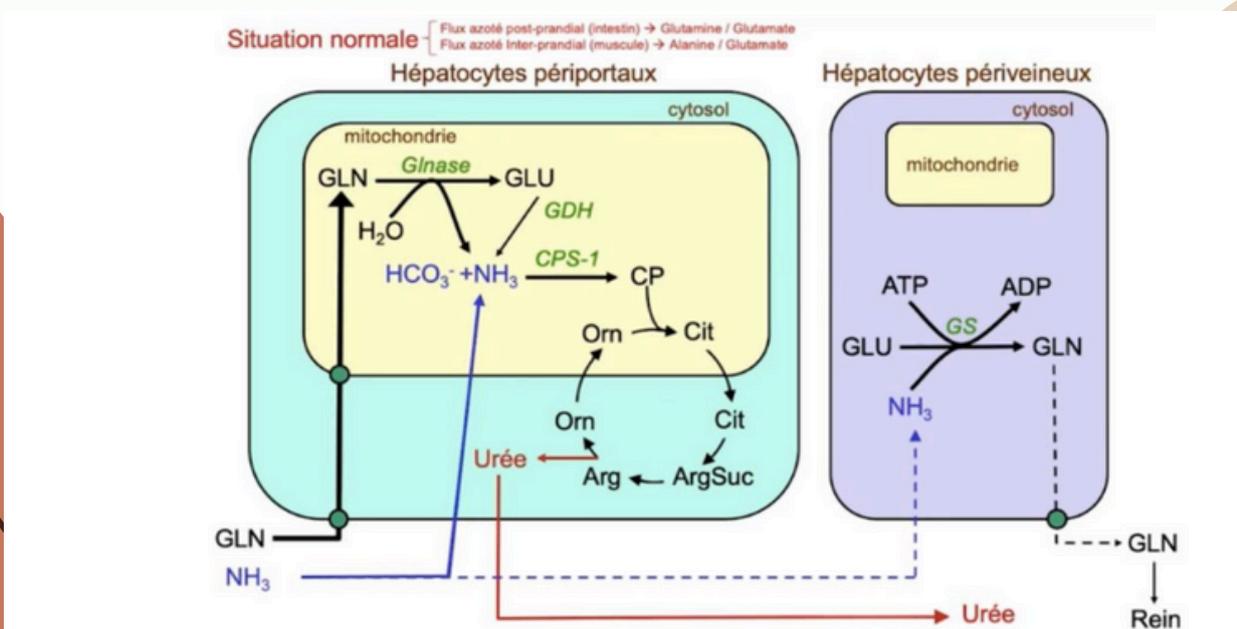
Voici comment fonctionnent les deux types d'hépatocytes, selon les situations :

❖ En situation normale, on peut avoir

-> un **flux azoté post-prandial** qui provient du bol alimentaire et qui sera transporté sous forme de **glutamine** et ensuite transformé en **glutamate**

-> mais également un **flux azoté inter-prandial** provenant des muscles qui sera transporté sous forme d'**alanine** et ensuite retransformé en **glutamate**.

Considérons un flux azoté sous forme de glutamine, en situation post-prandiale :



- La **glutamine** rentre dans les **hépatocytes périportaux** pour être hydrolysée pour redonner du **glutamate** et une 1ère molécule de **NH₃** dans la **mitochondrie**, la 2ème molécule provenant de la désamination du glutamate. Le **NH₃** sera ensuite transformé en **urée**, laquelle sera excrétée vers les reins
 - Les **hépatocytes périveineux** effectueront de la **glutaminogénèse** : ils vont transformer le **glutamate en glutamine**, grâce à la **glutamine synthétase** avec consommation **d'ATP**. Cette glutamine sera ensuite relâchée puis acheminée vers les reins.
- => Déjà un **afflux important de glutamine** : il ne sera donc pas nécessaire d'en synthétiser davantage => **l'activité des hépatocytes périveineux sera alors réduite.**

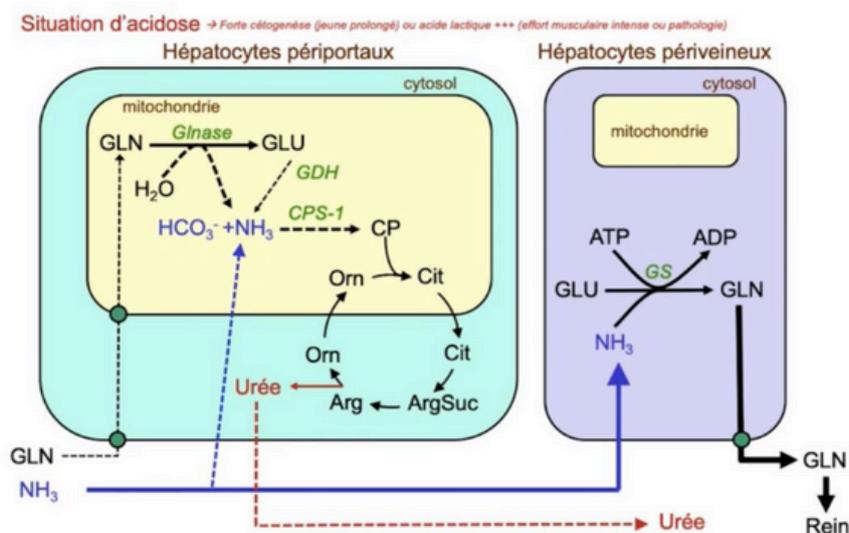
On retient : C'est pourquoi on aura essentiellement de l'uréogénèse dans les hépatocytes périportaux, en situation normale. +++

❖ En situation d'acidose, on peut avoir

-> une **forte cétogénèse** due à un jeûne prolongé

-> ou une quantité importante d'**acide lactique** due à un **effort musculaire intense** ou à une **pathologie**.

Or les **hépatocytes périportaux** consomment du **HCO₃⁻** pour effectuer l'uréogénèse, ce qui aggrave l'acidose. C'est dans cette situation que les **hépatocytes périveineux** jouent un rôle **fondamental, en remplaçant les hépatocytes périportaux**.



On retient : En situation d'acidose, le NH₃ sera éliminé majoritairement par glutaminogénèse (en étant transformé en glutamine), et non PAS par uréogénèse pour préserver le pool de HCO₃⁻.

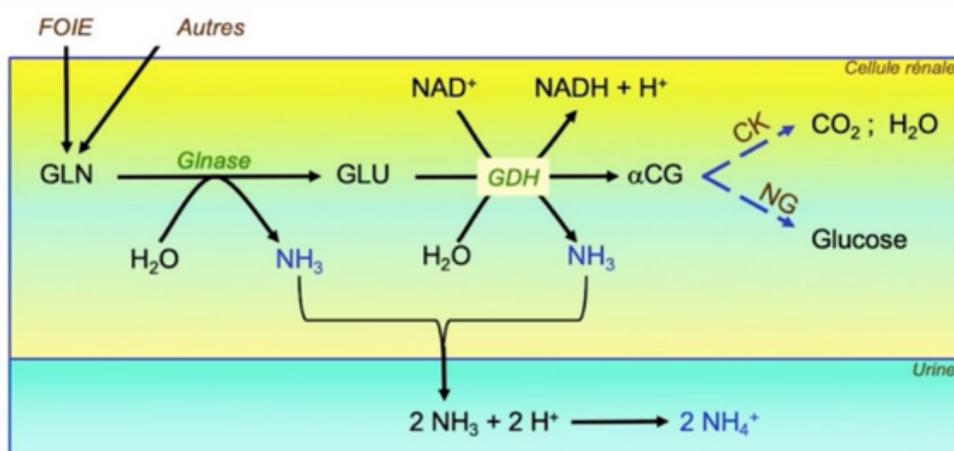
D. L'ammoniogénèse rénale

En + de l'**uréogénèse**, il existe une **autre voie métabolique dans les reins** permettant d'éliminer l'excès de NH_3 sous forme de glutamine : l'**ammoniogénèse**. Elle permet également d'**éliminer l'excès de H^+** produit par le catabolisme protéique en situation d'acidose.

La **glutamine** est arrivée dans les reins, elle est hydrolysée par la **glutaminase** en NH_3 et en **glutamate**, ce glutamate sera ensuite désaminé par la GDH pour donner du NH_3 et de l'**alpha-cétoglutarate**.

Devenir des produits :

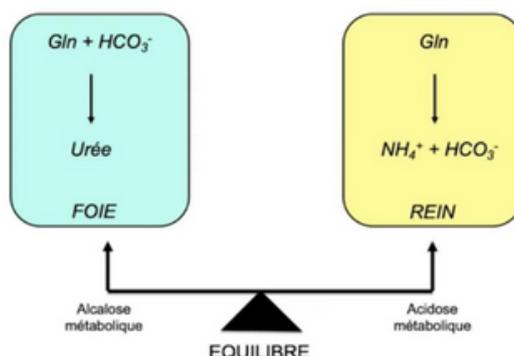
- **2 NH_3** -> excrétés dans les urines sous forme de **molécule d'ammonium NH_4^+** après s'être associés à 2 protons
- l'**alpha-cétoglutarate** -> pourra intégrer le **CK** pour produire de l'**énergie** + se diriger vers la **NGG** pour produire du **glucose** => pallier la situation d'acidose



Finalement, l'**uréogénèse et l'ammoniogénèse** sont bel et bien **complémentaires pour maintenir l'équilibre acido-basique**. Cependant, en cas d'**acidose**, ce sera l'**ammoniogénèse** qui prendra le pas sur l'uréogénèse et qui s'associera avec la **glutaminogénèse**.

Le métabolisme des Aa repose sur un **équilibre** entre ...

...l'activité hépatique qui permet l'élimination de la glutamine et des HCO_3^- par synthèse d'urée...



...et l'activité rénale qui va plutôt aller dans le sens de l'élimination de la glutamine uniquement (en synthétisant du NH_4^+) et de la production de HCO_3^- .

E. Conclusion

Au terme de ce cours, on peut voir que le métabolisme des Aa repose sur un équilibre entre deux types de voie :

- **une voie « acidifiante »** qui permet d'éliminer le NH_3 et les bicarbonates, et qui repose sur le fonctionnement des **hépatocytes périportaux** avec **l'uréogénèse** qui se fait en leur sein ;
- **une voie « alcalinisante »** qui permet d'éliminer uniquement le NH_3 et de **préserver les bicarbonates**. Cette voie repose en revanche sur le fonctionnement des **hépatocytes périveineux** qui synthétiseront de la **glutamine** (via la **glutaminogénèse**).

Ces 2 voies participent à l'équilibre acido-basique de l'organisme ++

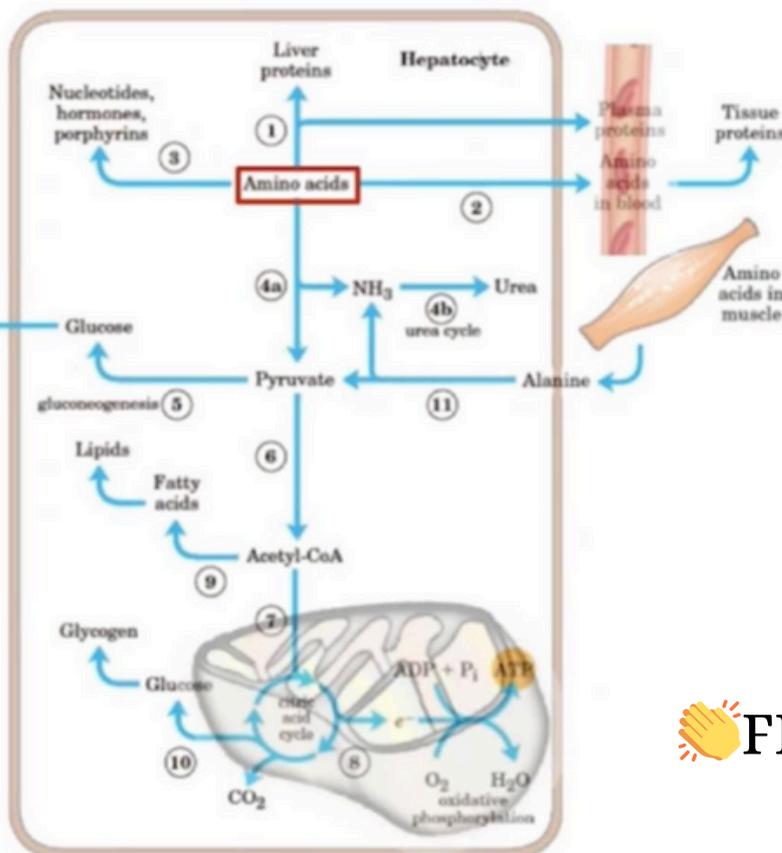
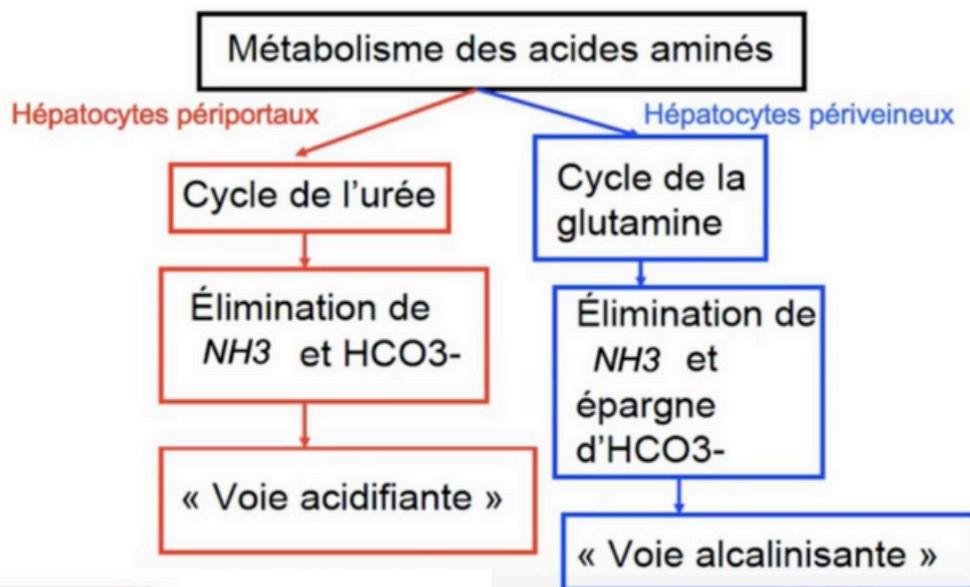


Schéma Récap

