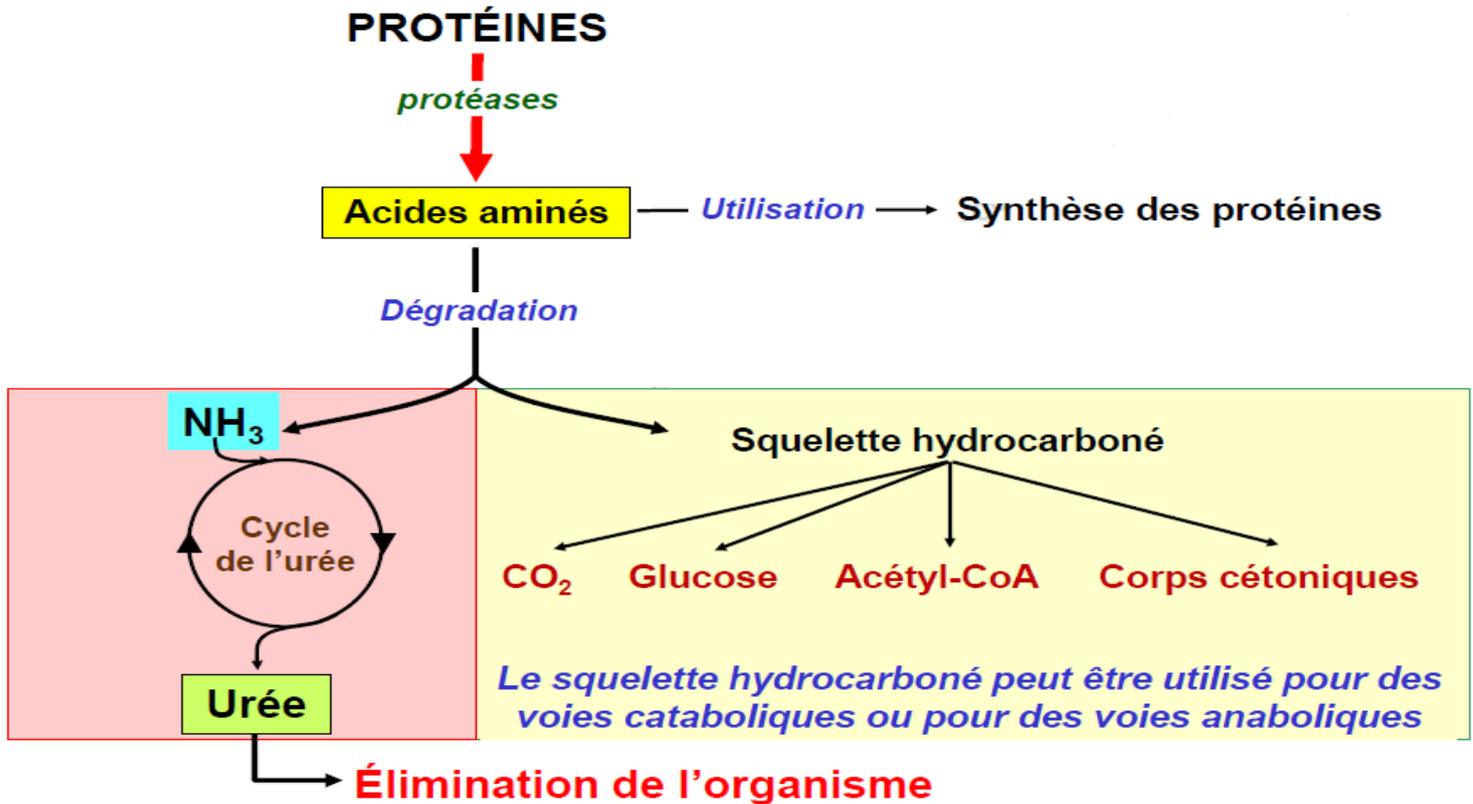


Catabolisme des Acides Aminés

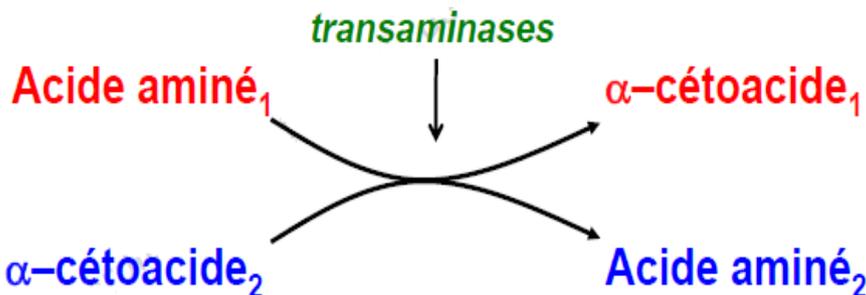


- La protéolyse excessive s'effectue **lors d'un jeûne très avancé** (lysosome, Ubiquitine-Protéasome, protéases cellulaires)
- Les AA en excès ne sont **pas stockés !**
- Les protéines sont continuellement synthétisées et dégradées physiologiquement
- L'ammoniac (NH_3) produit par le catabolisme des AA est toxique à forte concentration (mais permet la synthèse des AA non essentiels par transamination)



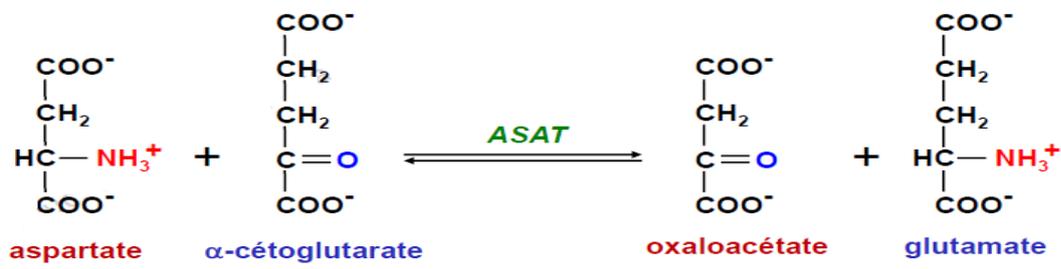
1) Élimination du groupement aminé

A) Transamination

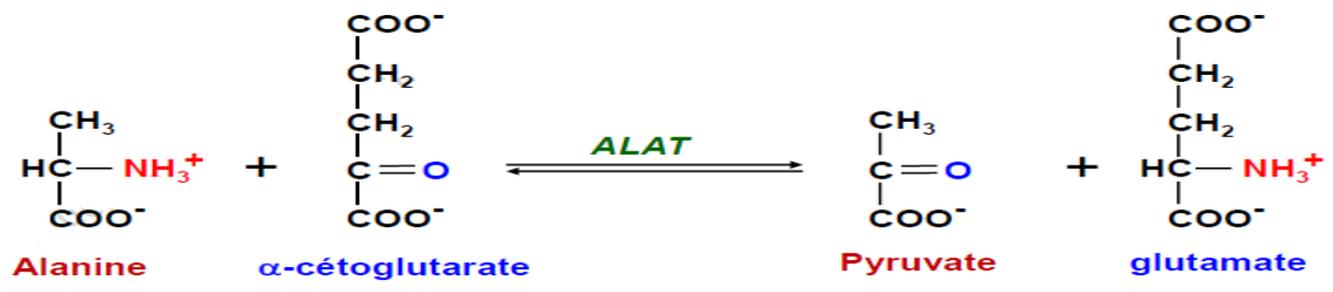


- **Transfert réversible d'un groupement aminé d'un AA vers un α -cétoacide**
- Les transaminases ont le **pyridoxal phosphate** comme coenzyme
- Les transaminases possèdent une **spécificité de réaction** (transfert NH_3) et de **substrat** absolues

- Les transaminases qui sont ubiquistes permettent la synthèse des AA non essentiels → maintien d'un équilibre entre les différents AA
- Première étape du catabolisme des AA
- Il y a **peu d' α -cétoacides** : pyruvate (→ alanine), OAA (→ aspartate) et **essentiellement l' α -cétoglutarate** (→ glutamate)
- **AA essentiels = AA dont la chaîne hydrocarbonée/l' α -cétoacide correspondant n'est pas synthétisable**



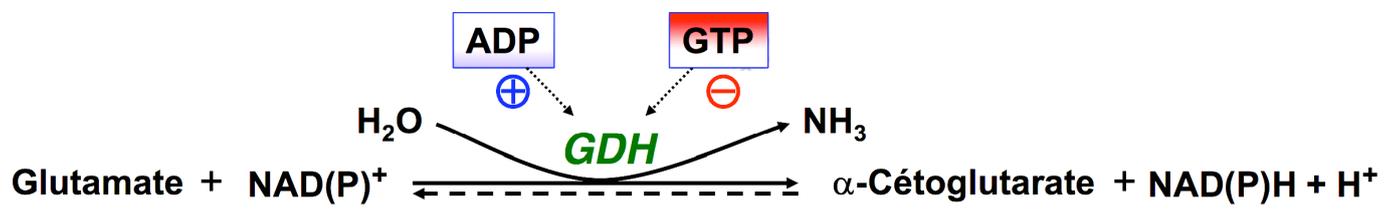
ASAT : ASpartate Amino Transférase



ALAT : ALanine AminoTransférase

B) Désamination oxydative

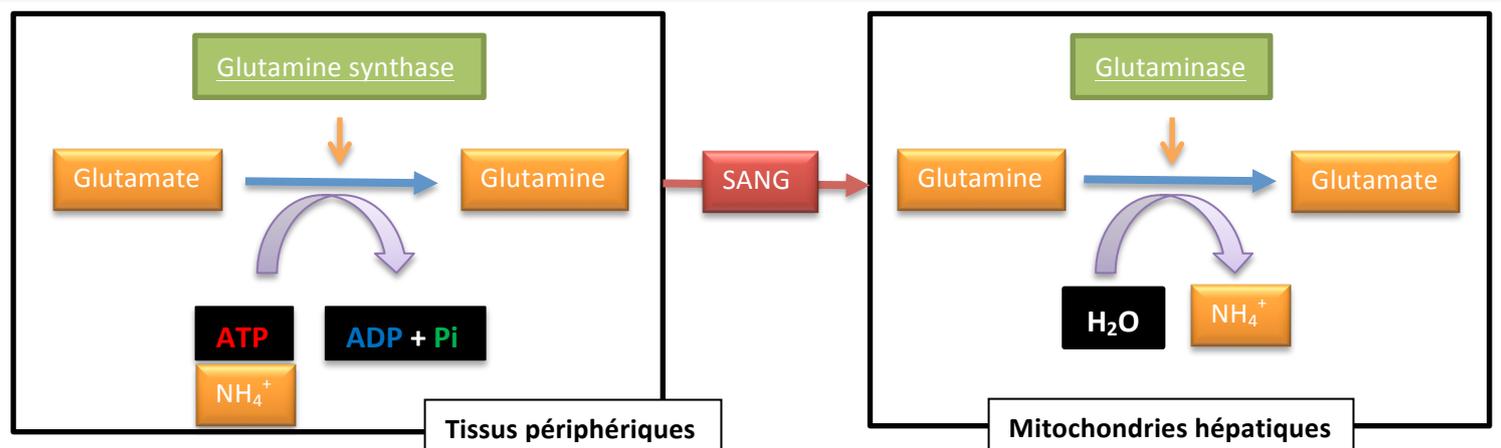
- Principale réaction de désamination assurée par la **glutamate déshydrogénase (GDH)** : enzyme **mitochondriale** qui désamine le glutamate en α -cétooglutarate (**réversible**)
- GDH → enzyme allostérique :
 - **Activée par l'ADP** (formation d'intermédiaires du CK)
 - **Inhibée par le GTP** (préservé la [glutamate] nécessaire à la production du N-Acétyle-glutamate)



2) Transport plasmatique des [-NH₃]

A) Depuis les tissus périphériques (sauf les muscles)

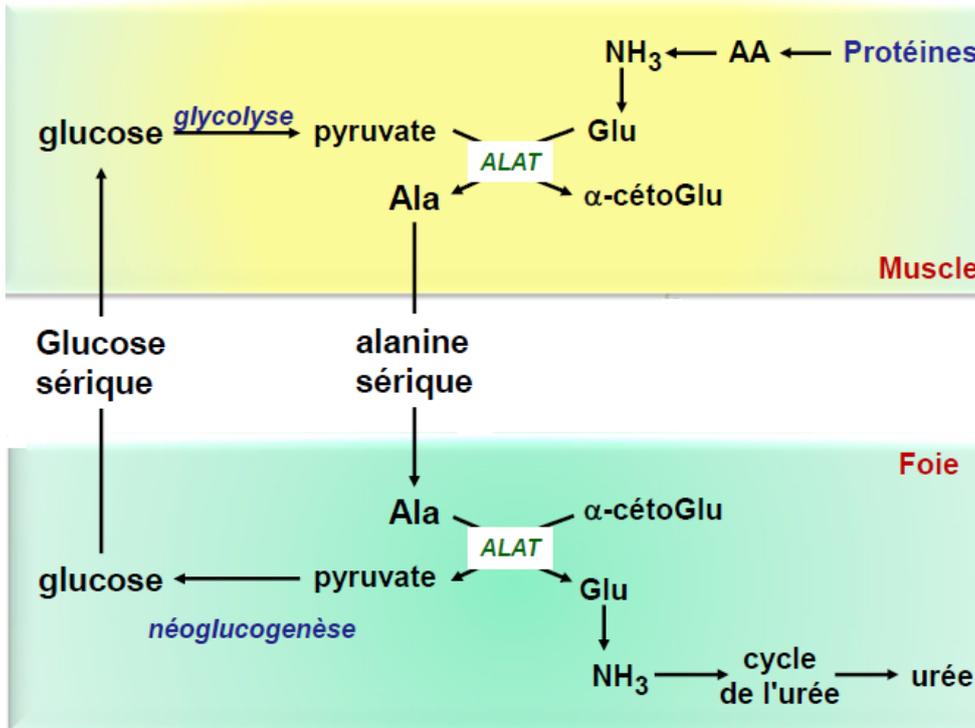
- **Transport de 2 [-NH₃] sous forme de Glutamine (non toxique) vers le foie et le rein**
- La synthèse de Glutamine par la glutamine synthase **nécessite 1 ATP**
- Une fois dans les mitochondries hépatiques, la glutamine (AA le plus présent dans le sang) est transformée par la Glutaminase en glutamate et ammoniac (→ cycle de l'urée)



B) Depuis les muscles

➤ 2 moyens :

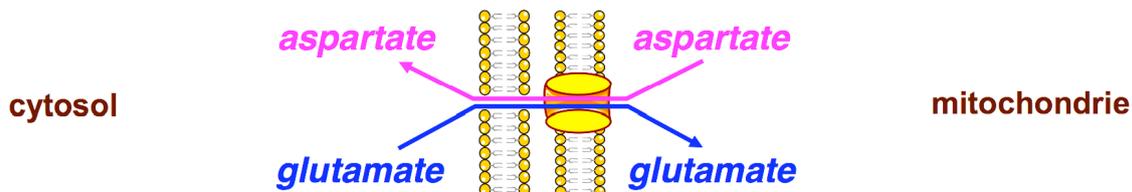
- Glutamine : idem que pour les autres tissus périphériques mais préférentiellement au repos car consommation d'ATP
- **Alanine** : essentiellement car **permet d'économiser de l'ATP** → cycle glucose/Alanine
Ce cycle permet d'exporter le [-NH₃] vers le foie tout en fournissant le muscle en glucose



Cycle glucose/Alanine : Le Muscle fait la Glycolyse et forme du Pyruvate à partir du Glucose → Le Pyruvate Musculaire est transformée en Alanine Grâce à ALAT → L'Alanine est envoyé au Foie → L'Alanine hépatique est Transformée en Pyruvate grâce à ALAT → Le Foie fait la Néoglucogenèse et Forme du Glucose à partir du Pyruvate → Le Glucose peut retourner vers le muscle →...

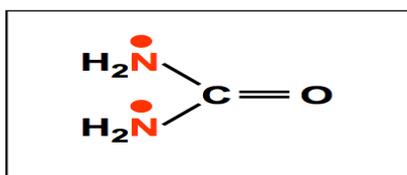
L'alanine transporte seulement 1 [-NH₃]

Le glutamate provenant des réactions de transamination cytosolique pénètre dans la mitochondrie via l'échangeur aspartate /glutamate



3) Uréogénèse

- **Voie exclusivement hépatocytaire** (dû à la présence unique de l'enzyme ornithine-carbamyl transférase) qui prend en charge l'ammoniac provenant de l'élimination des groupements azotés des AA (Glutamate, Glutamine, Alanine, AA libres) pour donner l'urée
- Voie **d'abord mitochondriale** (2 premières étapes) puis cytosolique (3 dernières étapes)
Ptit truc : quand le nom d'une enzyme du cycle de l'urée commence par « arg-» → enzyme cytosolique
- Il y a élimination de 2 molécules d'ammoniac par molécule d'urée (le carbone provient des bicarbonates)



UREE

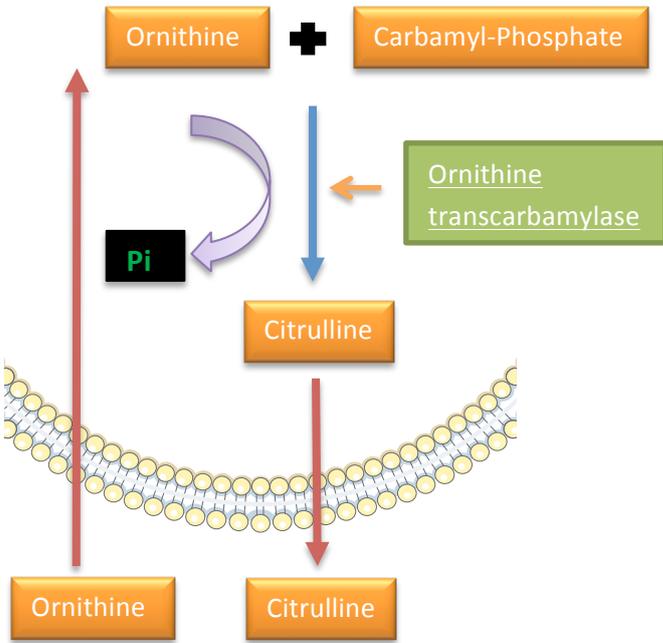
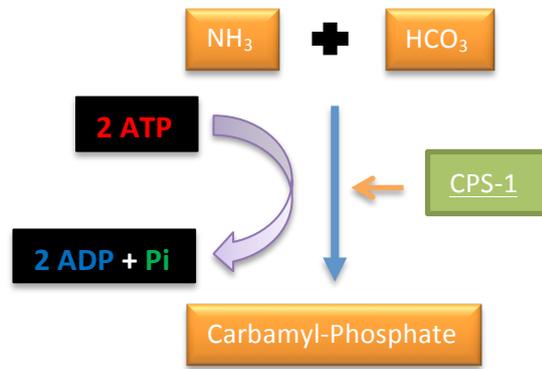
Soyez comme les canards:



-Andrea-

Réaction 1 (mito) :

- La Carbamyl-Phosphate synthétase 1 (CPS-1) est **activée par allostérie par le N-acétylglutamate** (produit de la condensation d'un Glutamate et d'un Acetyl-CoA)
- **Fortement exergonique → irréversible → hydrolyse de 2 ATP en 2 ADP**
- **Réaction fortement exergonique**

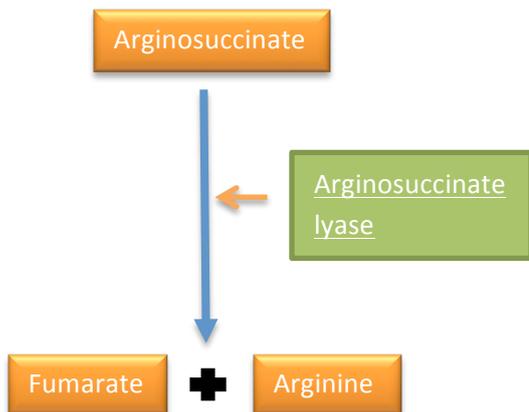
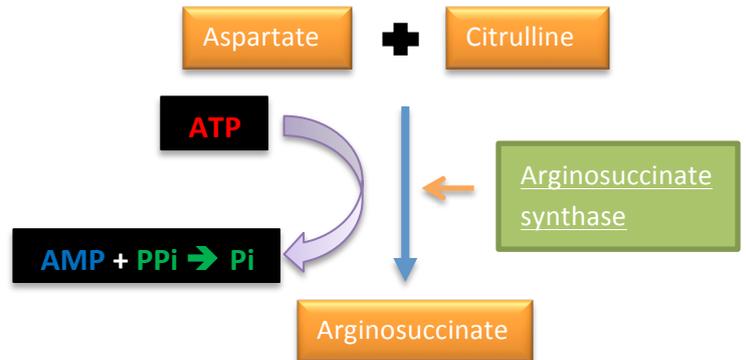


Réaction 2 (mito) :

- Réaction catalysée par **l'ornithine-carbamyl transférase (ou Ornithine transcarbamylase), enzyme présente uniquement dans le foie !!!**
- Puis export de la Citrulline vers le cytosol en échange d'une Ornithine grâce à l'**antiport Ornithine/Citrulline**

Réaction 3 (cyto) :

- L'Aspartate provient essentiellement de la mitochondrie après que l'OAA ait subi l'action de l'ASAT
- **Utilisation d'un ATP mais de 2 liaisons à « hauts potentiels énergétiques »**



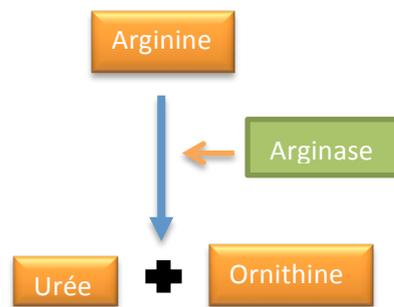
Réaction 4 (cyto) :

- **Synthèse d'Arginine**
- **Production de Fumarate (intérmédiaire du CK) → lien entre uréogénèse et le cycle de Krebs (CK) → minimisation du coup énergétique de l'uréogénèse**



Réaction 5 (cyto) :

- **Formation d'Urée**
- L'ornithine retourne dans la mitochondrie pour entrer dans un nouveau cycle



Bilan uréogénèse : $\text{CO}_2 + \text{NH}_3 + 3 \text{ATP} + \text{Aspartate} + 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Urée} + 2 \text{ADP} + 2 \text{Pi} + \text{AMP} + \text{PPi} + \text{Fumarate}$

- 2 atomes d'azotes de l'urée proviennent pour **l'un d'un ammoniac l'autre d'un Aspartate**
- **3 ATP utilisés mais 4 liaisons phosphoanhydres** en tout !

Régulation uréogénèse :

- Un **régime riche en protides ou un jeûne prolongé augmente l'expression des gènes** codant pour les enzymes du cycle de l'urée
- Via **CPS-1** qui est **activée par le N-Acétyleglutamate** (synthèse activée lorsqu'il y a beaucoup de Glutamate cad quand la protéolyse est importante)

Cycle Fumarate/Aspartate : fournit de l'Aspartate au cytosol pour faire de l'uréogénèse et du fumarate (sous forme de Malate) à la mitochondrie pour faire du CK. Permet la formation d'un NADH ($\rightarrow 3 \text{ATP}$) (utilise 2 antiports distincts)

Dans le cytosol, un Fumarate est produit par l'arginosuccinate lyase \rightarrow Il est transformé en Malate (fumarase) \rightarrow le Malate rentre dans la mitochondrie en échange d'un α -cetoglu \rightarrow le Fumarate est transformé en OAA (CK) avec production d'un NADH \rightarrow L'OAA est transaminé en Aspartate \rightarrow L'aspartate sort de la mito en échange d'un Glutamate \rightarrow L'aspartate rentre dans le cycle de l'urée \rightarrow ...

4) Devenir du squelette hydro-carbonée des AA

- Les AA dont le catabolisme du squelette hydrocarboné **forme du pyruvate ou des intermédiaires du CK sont glucoformateurs (ceux sont tous les autres AA que ceux cités ci-dessous)**
- Les AA dont le catabolisme du squelette hydrocarboné **forme soit de l'acétyl-CoA ou de l'acétoacétyl-CoA sont cétoogènes/ cétoformateurs (Leucine et Lysine)**
- Les AA qui peuvent être glucoformateurs/cétoformateurs sont des AA mixtes (**Isoleucine, thréonine et AA aromatiques : Phénylalanine, Tryptophane, tyrosine**)

5) localisation de l'activité hépatique

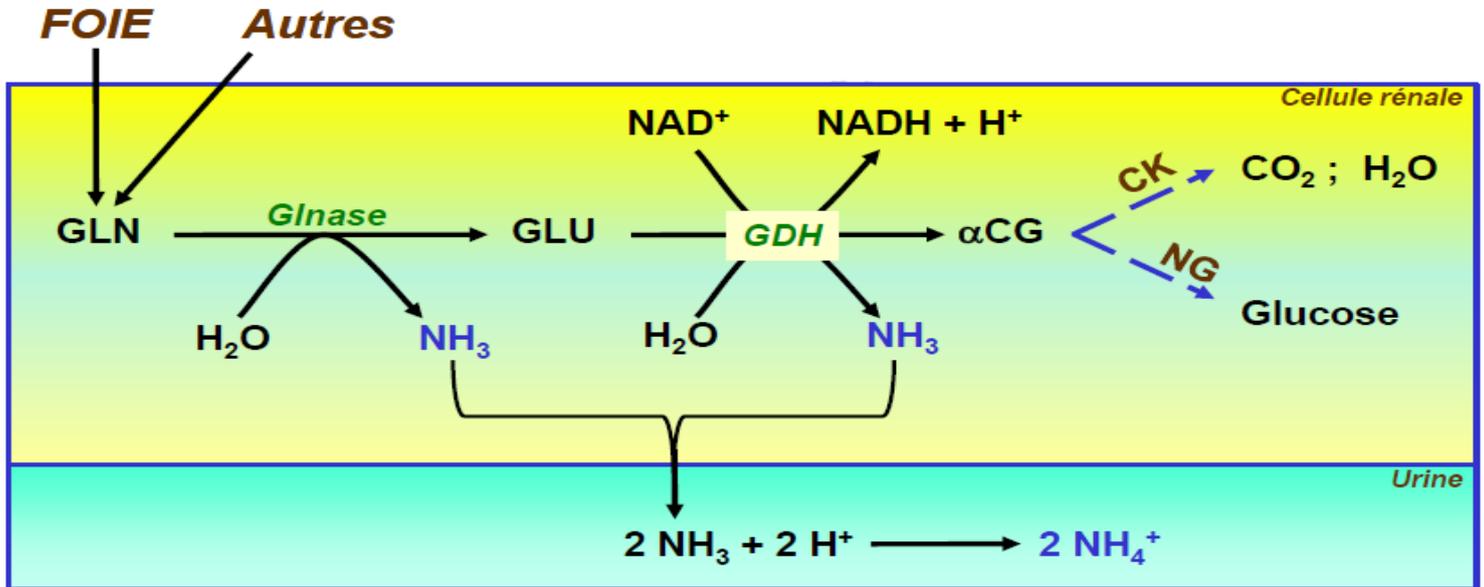
- **Hépatocytes périportaux** (irrigués en 1^{er}, penser à porte d'entrée) : **NGG, β -ox, cétoogénèse et uréogénèse** (dans ces hépatocytes, la carbamyl phosphate synthétase aura une forte affinité pour ses substrats). Elimination d'ammoniac sous forme d'urée
- **Hépatocytes périveineux** (irrigués après les périportaux) : **Glutaminogénèse** (dans ces hépatocytes, la glutamine synthétase aura une forte affinité pour l'Ammoniac)
Les molécules d'Ammoniac ayant échappés aux hépatocytes périportaux vont être transformés en Glutamine (ainsi **il n'y aura plus d'Ammoniac à la sortie du foie**).
La Glutamine va ensuite être envoyée aux reins pour y subir l'ammoniogénèse rénale

6) Ammoniogenèse rénale

➤ But :

- **Eliminer les 2 Ammoniac de la Glutamine** sous forme d'ammoniaque (NH_4^+ dissout) dans l'urine
- **Rétablir le PH de l'organisme** lors d'une acidose (dû à la protéolyse ou au jeûne prolongé ou à d'autres situations pathologiques)
- **Production d' α -cétoglutarate** → CK ou NGG (maintien de la normoglycémie)

➤ En cas d'acidose, l'ammoniogenèse rénale et la synthèse hépatique de la glutamine prennent le



MERRY
CHRISTMAS

-Andrea-