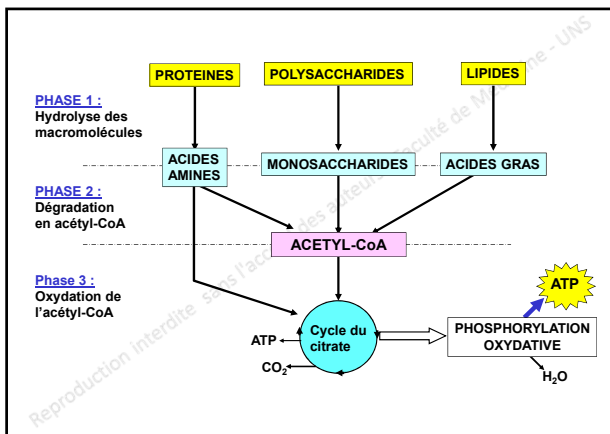
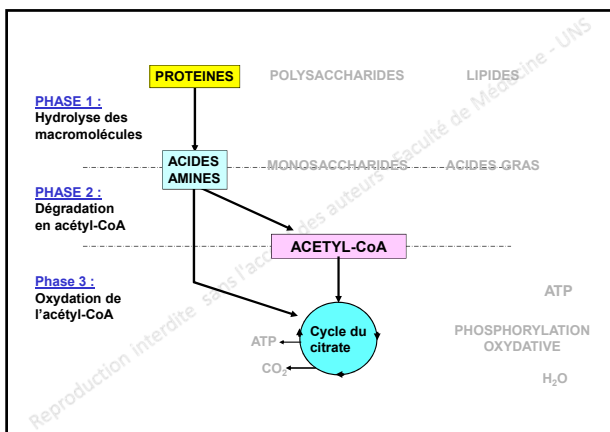


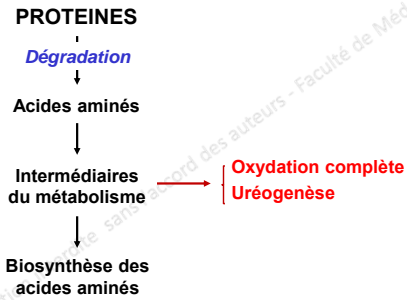
CATABOLISME DES ACIDES AMINES

Uréogénèse

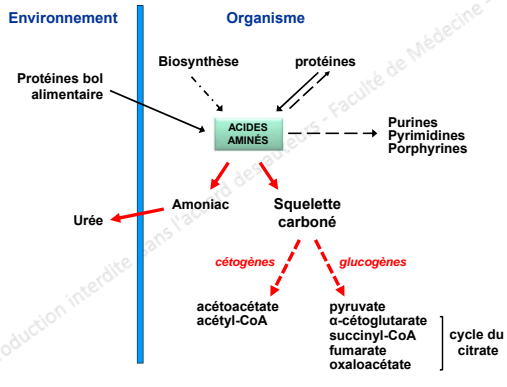




LES PROTEINES

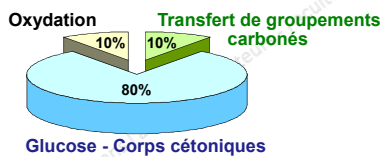


Vue d'ensemble du métabolisme des acides aminés



LES PROTEINES

L'organisme n'est pas capable de stocker un excès d'acides aminés → devenir des acides aminés en excès par rapport aux besoins de renouvellement des protéines ?



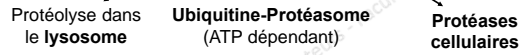
Catabolisme des acides aminés

Intermédiaires réactionnels → néoglucogénèse / cétogénèse

Catabolisme total → énergie directement utilisée (non stockée)

LES PROTEINES

Plusieurs types de dégradation des protéines



Les protéines :

- Synthétisées et dégradées continuellement
- Leur demi-vie peut varier de minutes, heures ou jours
- La dégradation est contrôlée
- La vitesse de dégradation est affectée par l'état nutritionnel et les hormones

LES ACIDES AMINÉS

Les acides aminés sont associés à plusieurs fonctions :

Ils sont les éléments de base de la construction des protéines :

20 acides aminés → production d'un nombre très élevé de protéines avec des fonctions les plus différentes

Ils interviennent :

Composants structurels : muscles

Enzymes

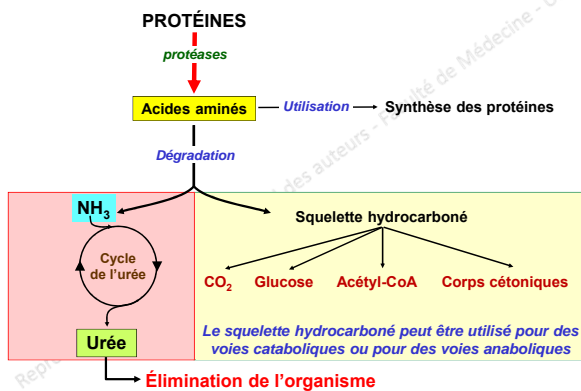
Hormones : glucagon, insuline

Transporteurs : hémoglobine

Catabolisme des acides aminés

Catabolisme des acides aminés peut également fournir de l'énergie → elle ne sera pas stockée

MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS



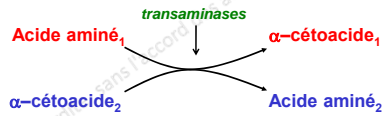
Catabolisme des acides aminés au niveau du foie

Catabolisme des acides aminés

3 étapes essentielles définissent le catabolisme des acides aminés

1. Élimination du groupement aminé par désamination

- Réactions de **transamination** → transfert d'un groupement aminé d'acide aminé vers un α -cétoacide (α -cétooglutarate → Glutamate)



- **Désamination oxydative** → permet l'élimination du groupement aminé du **Glutamate** pour libérer de l'**ammoniac (NH₃)**

Catabolisme des acides aminés au niveau du foie

Catabolisme des acides aminés

3 étapes essentielles définissent le catabolisme des AA

1. Élimination du groupement aminé par désamination

2. Cycle de l'urée

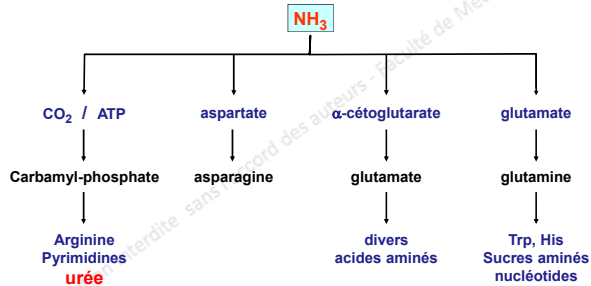
- Conversion de l'ammoniac (**NH₃⁺**) toxique en **urée** (moins toxique) pour être excrétée par les reins

3. Catabolisme du squelette hydrocarboné

- Dégradation permettant de générer des intermédiaires métaboliques qui peuvent être :
 - Catabolisés en **CO₂**
 - Utilisés par des voies anaboliques
 - Utilisés pour la synthèse de **glucose** ou de **lipides**

MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS

NH₃ : Faible concentration → carrefour métabolique important



NH₃ : Forte concentration → important toxique à éliminer (cycle de l'urée)

CATABOLISME DES ACIDES AMINES

Les AA du métabolisme sont tous des acides α -aminés de la série L
Les réactions du métabolisme comprennent :

- des **transaminations**
- des désaminations
- des décarboxylations

Transaminations

Toutes assurées par une classe d'enzymes : **les transaminases**

→ Les **transaminases** catalysent le transfert du groupement **aminé** entre un **acide aminé** et un **α -cétoacide** (**α -cétoglutarate**)

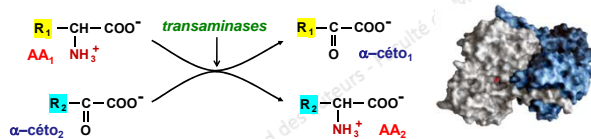
→ Transamination constitue la première étape de la dégradation des AA

→ Transfert de groupements aminés de nombreux AA vers un nombre limité d'accepteurs **α -cétoacides** (principalement α -cétoglutarate)

AA : acides aminés

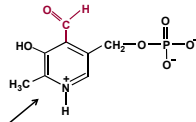
CATABOLISME DES ACIDES AMINES

Transaminases ou **aminotransférases** → catalysent des réactions réversibles de transfert d'un groupement aminé d'un AA sur un α -cétoacide



Il existe différentes **transaminases** qui se caractérisent par leur **spécificité vis-à-vis du substrat**

Quelque soit la **transaminase**, elles ont le même coenzyme : le **pyridoxal phosphate**



AA_x = acide aminé_x

α -cét_x = α -cétoacide_x

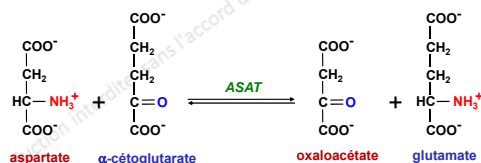
CATABOLISME DES ACIDES AMINES

Enzyme : **ASpartate AminoTransférase (ASAT)**

Exemple de réaction de Transamination :

♦ **Aspartate** cède son groupement aminé → α -cétoacide correspondant : l'**oxaloacétate**

♦ L' **α -cétoglutarate** accepte groupement aminé → acide aminé correspondant : le **glutamate**



ASAT : ASpartate Amino Transférase

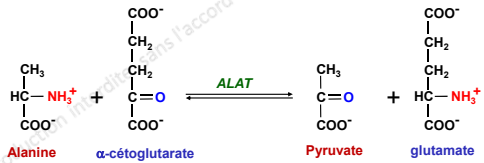
CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

Transaminases → permettent un équilibre entre les groupements aminés et les α-cétoacides disponibles dans la cellule

Transaminases → permettent la synthèse des **acides aminés non-essentiels**, par transfert de groupements aminés depuis des acides aminés disponibles vers un α-cétoacide synthétisé par la cellule

→ Maintien d'un équilibre entre différents acides aminés

Autre exemple de réaction de transamination



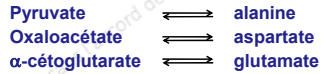
ALAT : ALanine AminoTransférase

CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

Transaminases

Pour la synthèse de-novo d'un acide aminé, le **groupement aminé** transféré à l'α-cétoacide correspondant **doit provenir d'un acide aminé alimentaire** par dégradation des protéines alimentaires (AA exogènes)

Accepteurs α-cétoacides en nombre restreint :



Deux classes d'acides aminés

Acides aminés non essentiels → synthétisés par la cellule

Acides aminés essentiels → proviennent obligatoirement de l'alimentation

CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

Deux classes d'acides aminés

Acides aminés essentiels → proviennent de l'alimentation

Les cellules des mammifères ne possèdent pas l'équipement enzymatique pour synthétiser le squelette carboné et/ou l'α-cétoacide correspondant

- Isoleucine
 - Leucine
 - valine
 - Lysine
 - Threonine
 - Tryptophan
 - Phenylalanine (Tyr peut être produit à partir de Phé)
 - Methionine (Cys peut être produit à partir de Met)
 - Histidine, Arginine (essentiels chez les enfants)
- His et Arg : AA essentiels dans l'alimentation des jeunes
Non essentiels chez les adultes

CATABOLISME DES ACIDES AMINÉS

Deux classes d'acides aminés

Acides non essentiels → AA dont la copule hydrocarbonée peut être synthétisée par le métabolisme cellulaire → acides aminés transaminables

- Alanine
- Aspartate, Asparagine
- Glutamate, Glutamine
- Cystéine, Cystine
- Glycine
- Proline, Hydroxyproline
- Sérine
- Tyrosine
- Arginine*
- Histidine*

His et Arg : AA essentiels dans l'alimentation des jeunes
Non essentiels chez les adultes

TRANSPORT PLASMATIQUE DES -NH₃

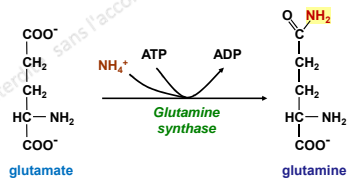
Transport de l'excès d'ammoniac sous forme de glutamine

Tissus périphériques y compris cerveau (sauf muscles) :

Catabolisme acides aminés, dégradation acides nucléiques → NH₄⁺ toxique

NH₄⁺ est transporté dans l'organisme sous forme de glutamine

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

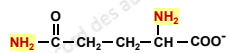


TRANSPORT PLASMATIQUE DES -NH₃

Transport de l'excès d'ammoniac sous forme de glutamine

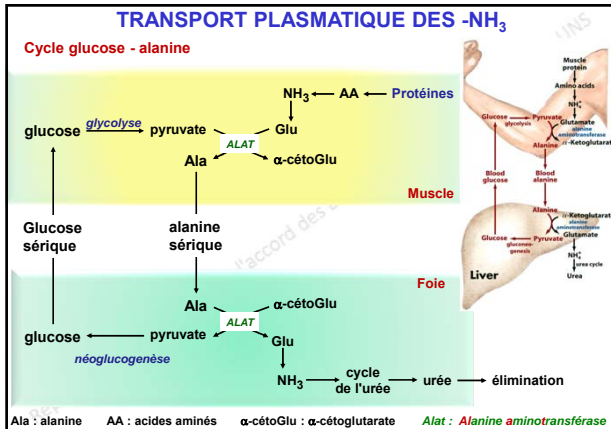
La **Glutamine** non toxique permet le transport sanguin de l'ammoniac vers le foie et/ou le rein (acide aminé ayant les taux sanguins les plus élevés)

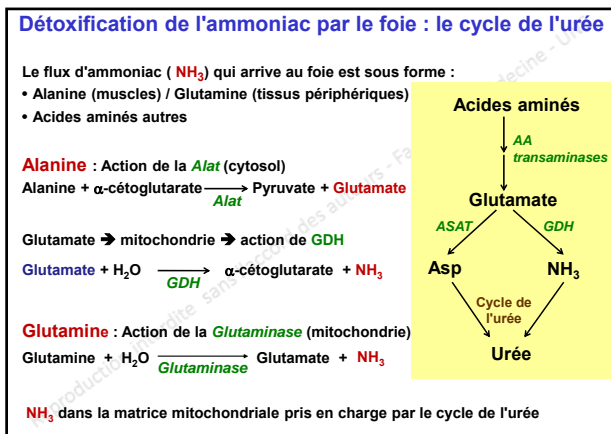
La **Glutamine** non toxique, soluble permet le transport sanguin de deux groupements aminés vers le foie

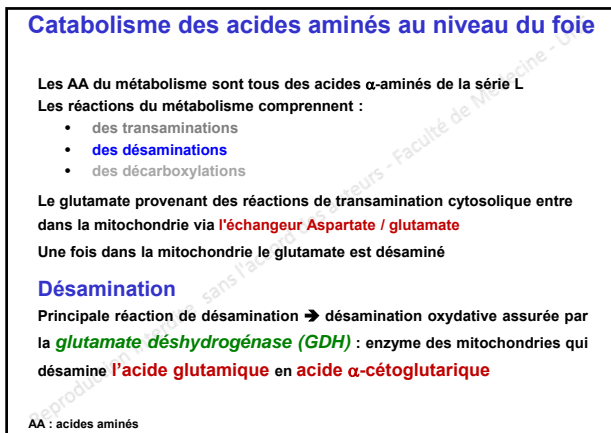


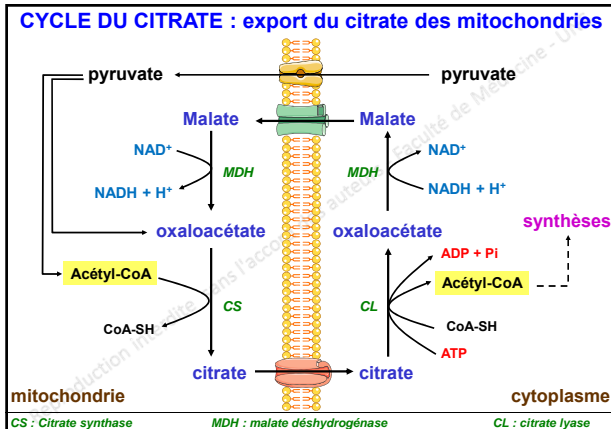
Une fois dans les mitochondries du foie et/ou du rein, la **glutaminase** régénère le glutamate et l'ammoniac à partir de la glutamine

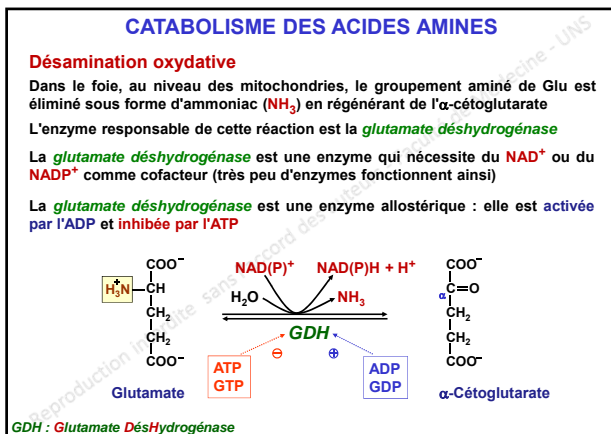
Dans le foie cet ammoniac est pris en charge par le cycle de l'urée pour donner de l'urée qui sera excrétée











URÉOGENÈSE

Uréogénèse

Voie métabolique qui prend en charge l'ammoniac provenant de la dégradation des groupements azotés des acides aminés pour donner de l'**urée**

Voie exclusivement hépatocytaire → Les hépatocytes sont les seules cellules à exprimer le gène de l'*ornithine-carbamyl transférase*, enzyme clé de l'uréogénèse

Les atomes d'azote utilisés par les hépatocytes proviennent de toutes les cellules de l'organisme sous forme de :

- **Glutamine**, qui transporte l'ammoniac (forme très peu toxique)
- **Alanine** (provenant des cellules musculaires)
- **Ions ammonium**, en très petite quantité

Le **Carbone de l'urée provient des bicarbonates**

URÉOGENÈSE

Uréogénèse

Voie métabolique en **5 étapes réactionnelles** dont la 1ère partie est **mitochondriale** (**2 premières étapes**) et la seconde **cytoplasmique** (**3 dernières étapes**)

Le fonctionnement du cycle de l'urée requiert la présence de deux transporteurs entre la matrice mitochondriale et le cytosol :

- le transporteur **citrulline - ornithine**
- la translocase **glutamate - aspartate**

Voie métabolique en **interaction directe** avec le cycle du citrate (C Krebs)

URÉOGENÈSE

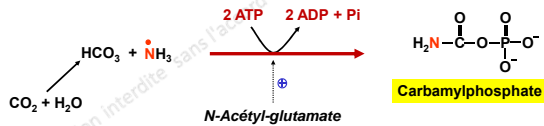
Formation du carbamylphosphate - Etape mitochondriale

Réaction catalysée par **carbamylphosphate synthétase-1 (CPS-1)**

CPS-1 est activée (allostérique) par N-acétylglutamate

N-acétylglutamate → produit condensation **Acétyl-CoA** + Glutamate

Réaction fortement endergonique → hydrolyse de **2 ATP en 2 ADP**



→ Carbamylphosphate intègre le cycle de l'urée

URÉOGENÈSE

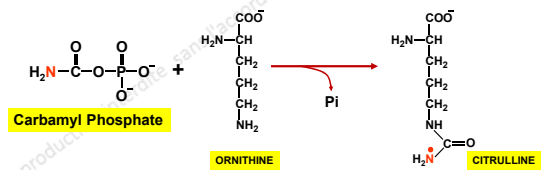
Synthèse de la citrulline - Etape mitochondriale

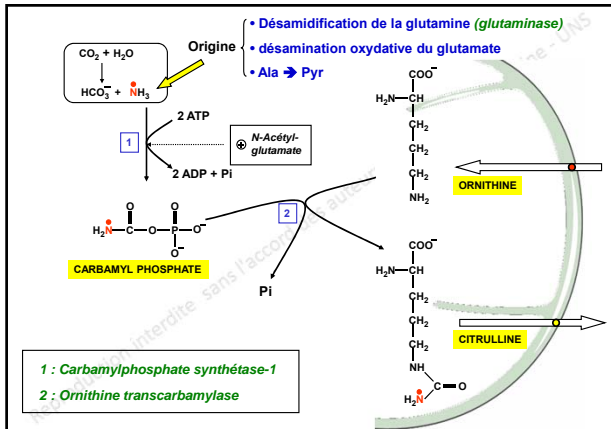
Le groupe carbonyle du carbamylphosphate subit une attaque par l'azote du groupement aminé de l'ornithine

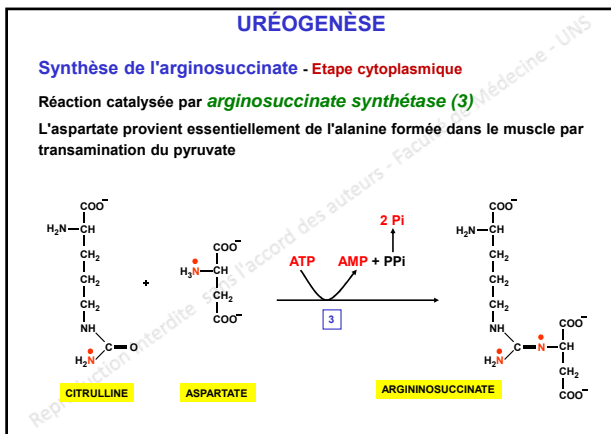
Il y a libération de phosphate inorganique et formation de citrulline

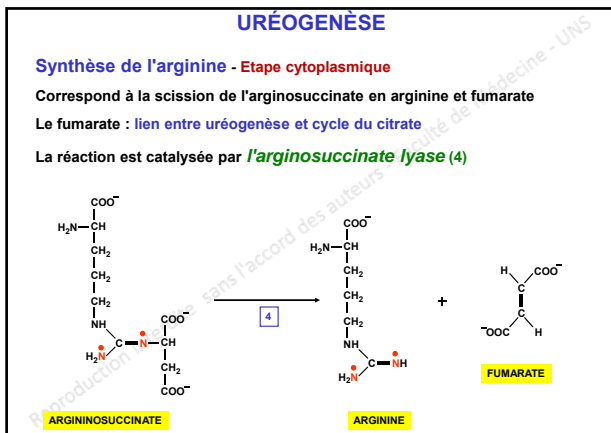
Cette réaction est catalysée par **l'ornithine transcarbamylase**

Ornithine transcarbamylase = Ornithine-carbamyl transférase









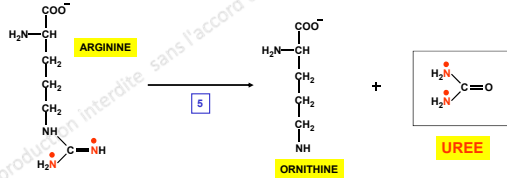
URÉOGENÈSE

Synthèse de l'urée - Etape cytoplasmique

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

la réaction est catalysée par l'arginase (5)



BILAN DE L'URÉOGENÈSE



Un atome d'azote de l'urée provient de NH_3 , l'autre de Asp

3 ATP (2 mitochondriaux, 1 cytoplasmique) et l'hydrolyse de 4 liaisons phosphoanhydres sont nécessaires pour la production d'une molécule d'urée

Presque tous les acides aminés servent de donneurs de groupement aminé en formant du glutamate par transamination

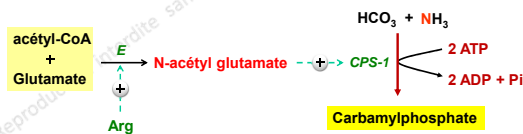
REGULATION DE L'URÉOGENÈSE

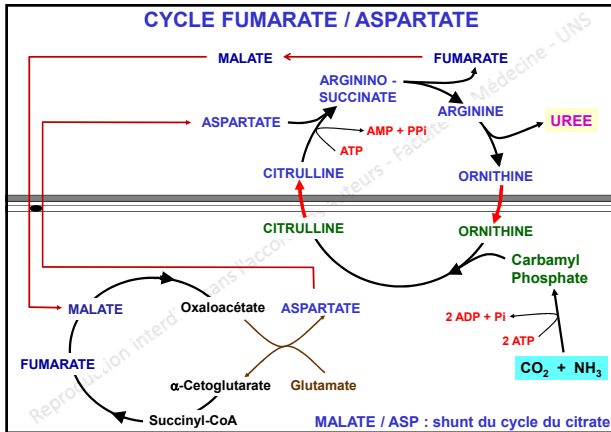
Régulation par modification de l'expression des gènes codant pour les enzymes du cycle de l'urée :

Les enzymes impliquées dans le cycle de l'urée sont synthétisées en grande quantité quand les protéines sont utilisées pour produire de l'énergie (jeûne, absence de lipides et/ou de glucides)

La carbamylphosphate synthétase-1 (CPS-1) est régulée de manière allostérique par le N-acétyl glutamate (effecteur positif)

Le N-acétyl glutamate est synthétisé à partir de l'acétyl-CoA et du Glutamate quand la concentration cellulaire de ce dernier est très importante → excès d'acides aminés libres provenant d'une protéolyse de protéines alimentaires





Destinée de la copule carbonée des acides aminés

Une fois désaminés, les acides aminés donnent des α-cétoacides qui directement ou indirectement vont intégrer des voies métaboliques

La dégradation du squelette hydrocarboné des acides aminés → 7 groupes de dégradation

Les acides aminés dont le catabolisme du squelette hydrocarboné forme du pyruvate ou des intermédiaires du cycle du citrate sont glucoformateurs → glucoformateurs

Les acides aminés dont le catabolisme du squelette hydrocarboné forme soit de l'acétyl-CoA ou de l'acétoacétyl-CoA sont cétoformateurs → cétoformateurs (précurseurs de la synthèse des corps cétoniques).

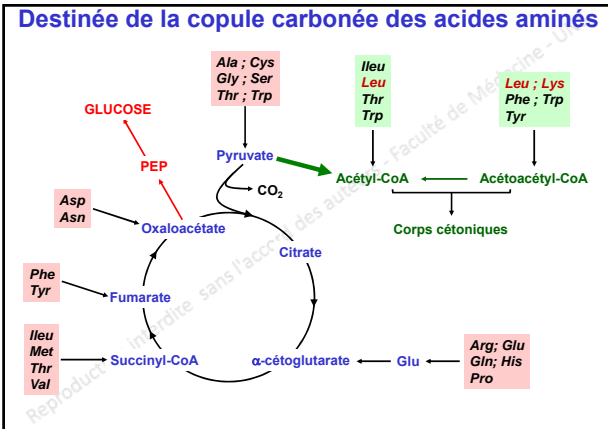
Certains acides aminés sont soit glucoformateurs, soit cétoformateurs → acides aminés mixtes

Destinée de la copule carbonée des acides aminés

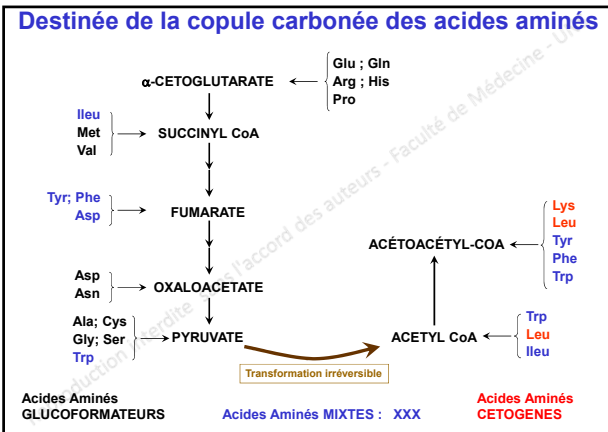
Acides aminés glucoformateurs

Nombre de C	Acides aminés	α-céto acide correspondant
5C	Glu ; Gln ; Pro ; Arg ; His	α-Céto glutarate
4C	Asp ; Asn	Oxaloacétate
	Met ; Ileu ; Val	Succinyl CoA
2C ou 3C	Ala ; Cys ; Ser ; Gly	Pyruvate

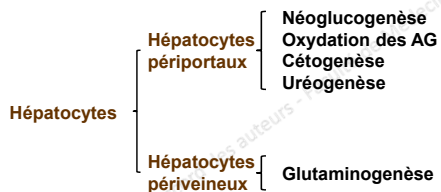
Destinée de la copule carbonée des acides aminés



Destinée de la copule carbonée des acides aminés



MÉTABOLISME AZOTÉ DANS LE FOIE



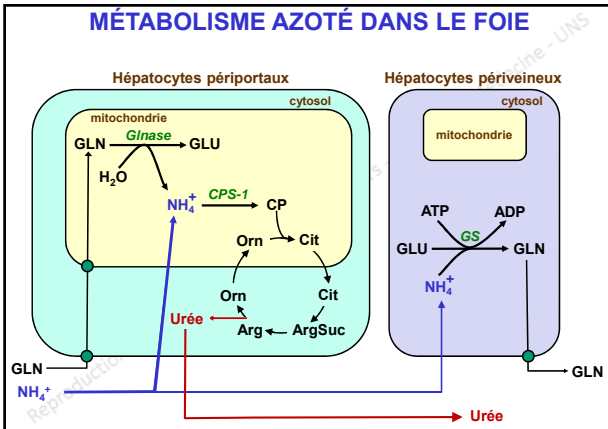
Hépatocytes périportaux

Synthèse de l'urée – Km de la *Carbamyl Phosphate Synthétase 1* voisin de 1mM

Hépatocytes périveineux

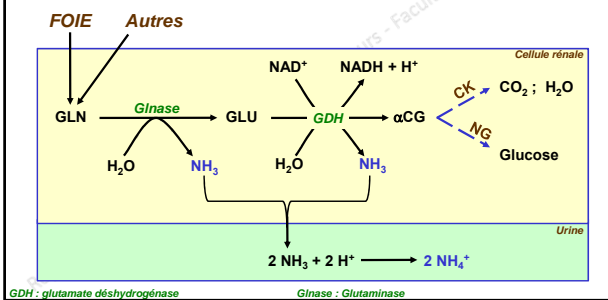
Synthèse de glutamine – Km très faible pour l'ammoniac

MÉTABOLISME AZOTÉ DANS LE FOIE



AMMONIOGÈNE RÉNALE

- OBJECTIFS**
- Éliminer l'excès de protons (acidose) produit par le catabolisme protéique en situation de jeûne prolongé ou certaines situations pathologiques
 - Néoglucogénèse



GDH : glutamate déshydrogénase Glnase : Glutaminase

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle.

Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location par un tiers autre que l'Université de Nice-Sophia Antipolis.

La diffusion, la duplication, la mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), la mise en réseau, de tout ou partie de ce document, sont strictement réservées à l'Université de Nice-Sophia Antipolis.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits aux cours et au tutorat organisés par l'UFR de Médecine de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, et non destinée à toute autre utilisation privée ou collective, gratuite ou payante.