

Catabolisme des acides aminés

Avant de commencer ce cours je vous suggère de bien avoir en tête la partie protéique du cours sur l'introduction au métabolisme
Très important car complémentaire avec ce cours (il y a des répétitions que je ne vous remet pas)

Introduction

Métabolisme des acides aminés

Il y a un équilibre entre dégradation et synthèse des protéines (environ 400 g/jour)



Les **acides aminés** proviennent de la dégradation (possible dans tous les tissus) :

- Des **protéines exogènes** (*alimentation*), qui sont dégradés en AA dans le tractus digestif, puis libérés dans la circulation sanguine
- Des **protéines endogènes** (*synthétisés de novo*), ce sont les **AA non essentiels**



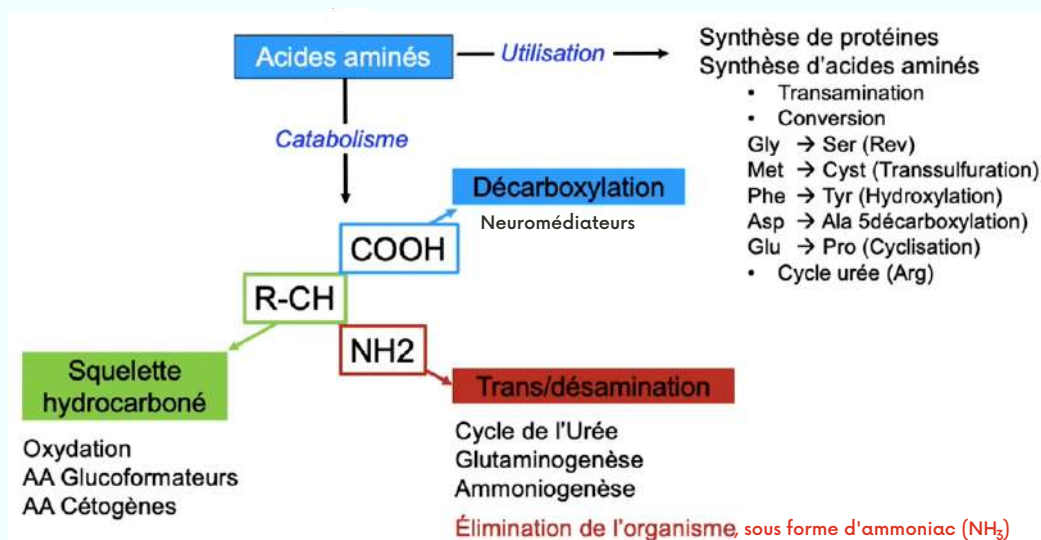
Les **AA NE SONT PAS STOCKÉS**, l'excédent doit donc être :

- Dégradés en **squelette carboné** et en **ammoniac** (éliminé sous forme d'urée)
- Converti en **intermédiaires des voies énergétiques** du squelette carboné

Leur **demi-vie** est différente en fonction de s'il s'agit :

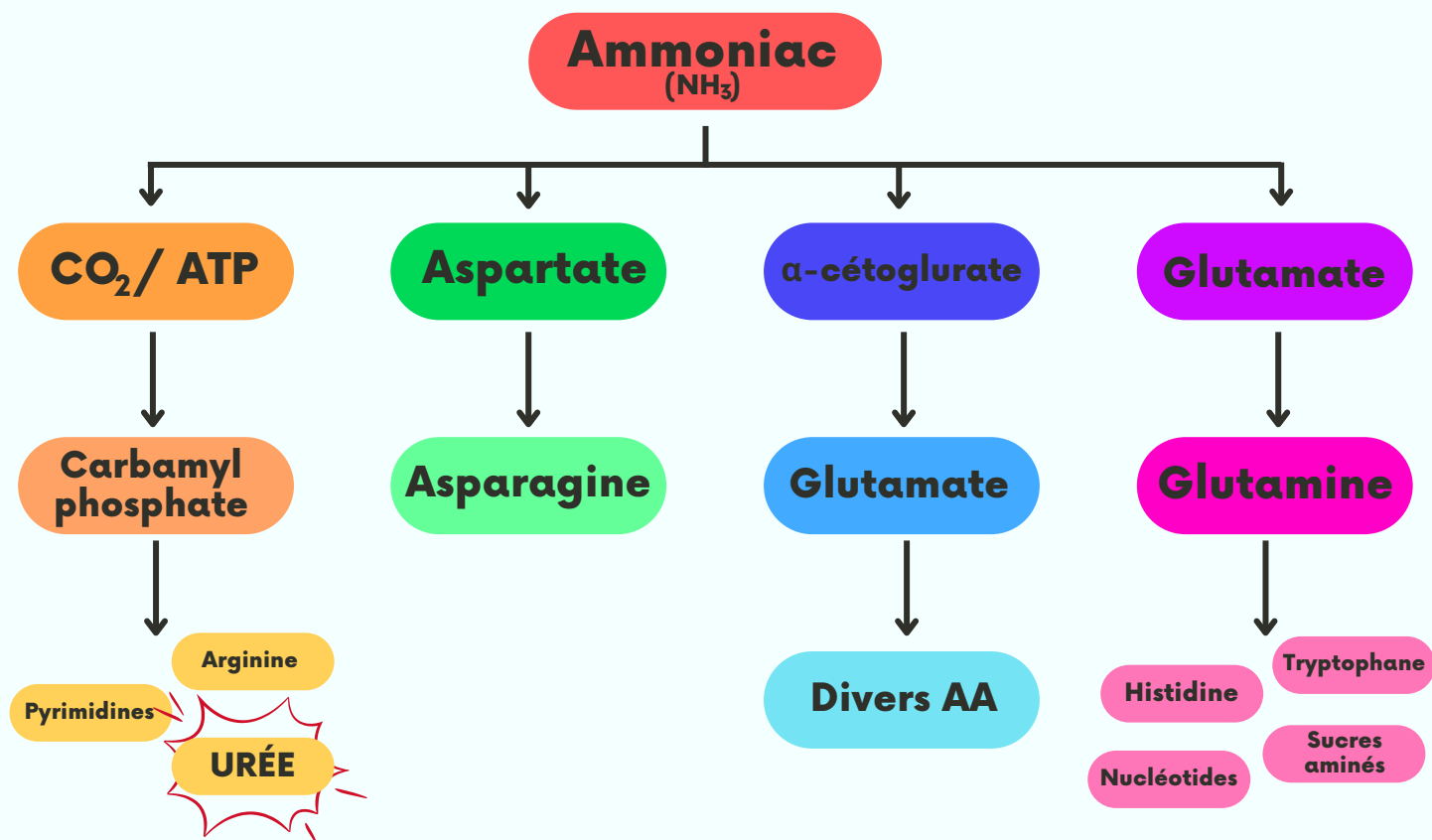
- D'une **protéine de structure**, comme le collagène (*semaines à mois*)
- D'une **hormone**, comme l'insuline (*quelques minutes*)

Ce schéma sera la ligne directrice du cours, notamment la partie "Catabolisme", qu'il faut donc bien comprendre : le but est de dégrader chaque partie de l'AA ($\text{COOH} + \text{NH}_2 + \text{H} + \text{R} =$ les 4 parties d'un AA décrites dans les cours de structurale)



Métabolisme de l'ammoniac

- En **faible concentration**, l'ammoniac est un **carrefour métabolique** important :



- En **forte concentration**, l'ammoniac est **TOXIQUE** et doit être **éliminé sous forme d'urée** (cycle de l'urée), sinon il peut entraîner **tremblements**, confusion dans l'**élocution**, troubles de la **vision** et situations de **coma**

1. Décarboxylation des AA

Les AA du métabolisme sont TOUS des acides L-α-aminés

La décarboxylation de certains AA permet la synthèse d'**amines**, dans des réactions irréversibles catalysés par des **décarboxylases** spécifiques de chaque AA

Acide aminé	Amine	Fonction
Glutamate	GABA	Neuromédiateur
Histidine	Histamine	Neuromédiateur + Médiateur immunitaire
Tryptophane	Sérotonine	Neuromédiateur
Tyrosine	(Nor)adrénaline	Neuromédiateur + Hormone
Sérine	Éthanolamine	Composant des phospholipides
Aspartate	Amino propanol	Composant vitamine B12
Alanine	β-alanine	Composant de la coenzyme A
Cystéine	Cystéamine	



Logique puisque si on enlève à un AA sa fonction carboxylique, il n'a plus que sa fonction amine

2. Élimination du groupement aminé

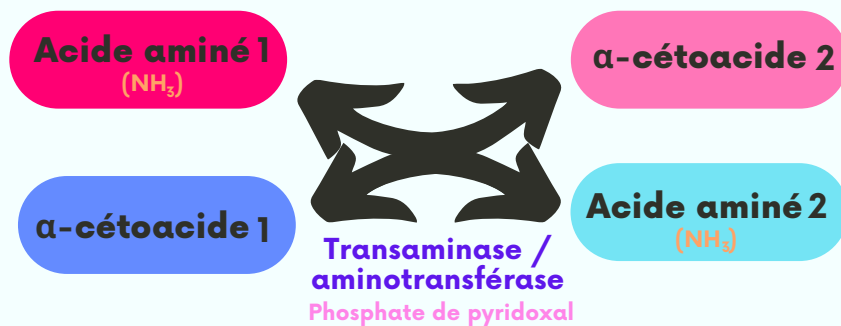
Métabolisme de l'ammoniac

Transamination

Presque tous les acides aminés sont **donneurs de groupement aminé** pour former du glutamate

La transamination est le **transfert d'un groupement amine** (NH_3) d'un **acide aminé** vers un **α -cétoacide**, sans libération d'ammoniac

Elles est catalysée par des **transaminases** ou **aminotransférases**, qui sont spécifiques d'un acide aminé, le tout dans une réaction réversible qui nécessite le **phosphate de pyridoxal** comme coenzyme



Explication : l'acide aminé 1 devient l' α -cétoacide 2 en cédant son amine (NH_3) à l' α -cétoacide 1, le transformant en acide aminé 2, mais ce sera plus parlant avec les exemples qui suivent

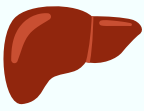
Il existe un nombre limité d'accepteurs α -cétoacides, on aura principalement l' **α -cétoglutarate** de généré (comme dans les exemples ci-dessous)



Donc, l'alanine, l'aspartate et le glutamate sont bien des acides aminés non essentiels, puisque grâce à l'ASAT et l'ALAT, on peut les synthétiser, même si pour la synthèse de novo, les acides aminés peuvent provenir de l'alimentation

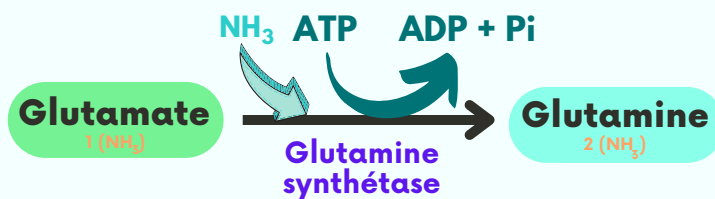
Transport de l'excès d'ammoniac

L'**ammoniac** (contenu dans les acides aminés sous forme d'amine) doit ensuite être transporté vers le **foie** ou les **reins** surtout, et pour cela il existe différentes façons d'y parvenir :



Point amine / ammoniac : la différence est plus chimique que biochimique (donc allez embêter Axel mdr) mais en gros c'est la même chose, sauf que attaché à l'acide aminé c'est un amine, libre c'est un ammoniac

- Sous forme de **glutamine** dans les **tissus périphériques** (notamment le **cerveau**)
Option majoritaire, car la glutamine permet le transport de **2 ammoniacs**



La glutamine est l'acide amine le plus concentré dans le sang

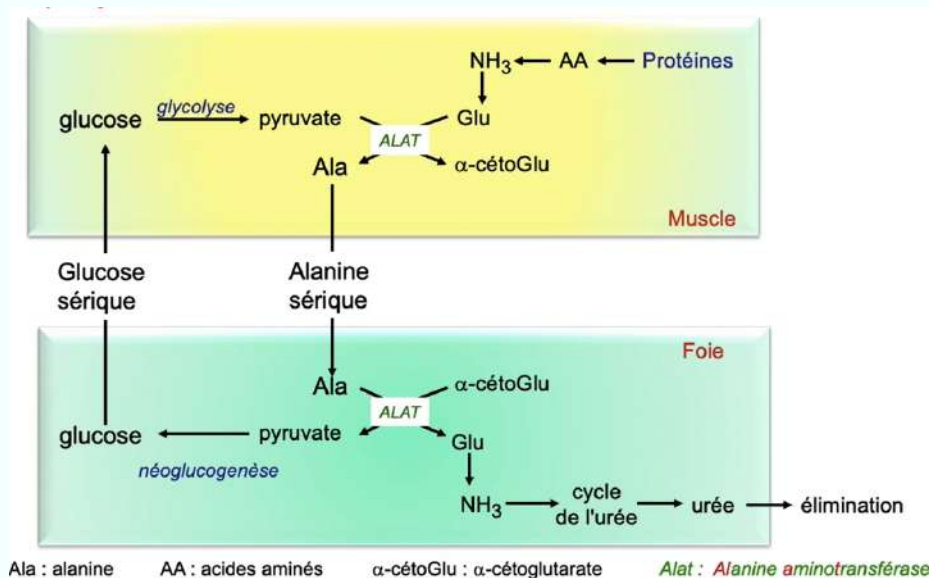


On appelle cette réaction la **glutaminogenèse**

À titre indicatif:

- Glutaminémie = 480-830 μM
- Glutamatémie = 7-40 μM

- Sous forme d'**alanine** dans les **cellules musculaires** *majoritairement, mais le muscle peut aussi utiliser la voie de la glutaminogenèse*
2 avantages : - **Économise un ATP** (de la glutaminogenèse)
- **Fournit au foie un pyruvate** (substrat pour la NGG)

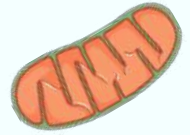


On parle de **cycle glucose-alanine**

Schéma qui fait peur mais vous connaissez déjà tout, sauf le cycle de l'urée, mais on y vient juste après !!!

- Sous forme d'**ion ammonium** (peu fréquent)

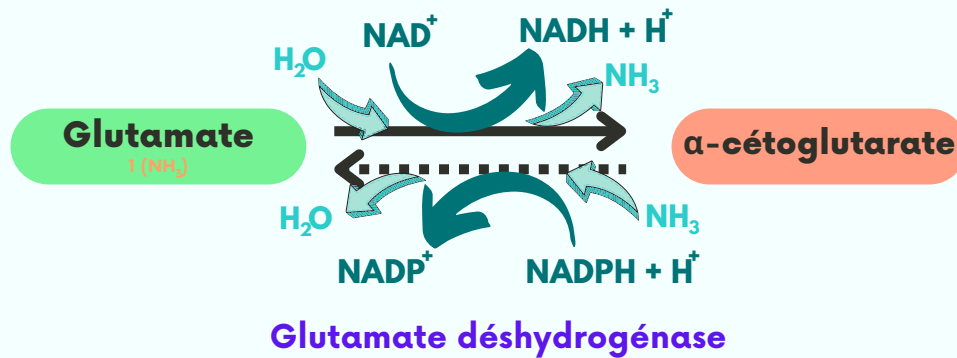
Désamination oxydative



Une fois arrivé dans le tissu cible, le glutamate doit tout d'abord entrer dans la **mitochondrie** via la **navette malate-aspartate**

Ici, la prof parle de cette navette malate-aspartate, mais c'est déjà détaillé dans le cours sur la glycolyse, donc je passe directement à la suite

Il peut ainsi subir la **désamination oxydative** : c'est l'élimination du groupement aminé du glutamate, pour libérer de l'**ammoniac**, dans une réaction réversible catalysée par la **glutamate déshydrogénase** (GDH), avec **$NAD^+/NADH$ et $NADP^+/NADPH$** comme coenzyme



L'enzyme catalyse **majoritairement la réaction dans le sens catabolique**, on notera également que le **couple de coenzymes est différent** selon le sens de la réaction, ce qui est exceptionnel pour une même enzyme

Comme on l'a déjà dit, l'ammoniac est majoritairement transporté sous forme de glutamine, il devra donc être dégradé en glutamate par la **glutaminase** avant de pouvoir subir cette désamination oxydative :

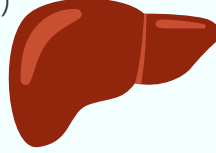


Nom d'enzyme logique ++ encore puisqu'elle dégrade la glutamine ("glutamin") en l'hydrolisant avec une molécule d'eau ("ase")



Cycle de l'urée / Uréogénèse

L'uréogénèse a lieu exclusivement dans le **foie**, au niveau **cytoplasmique** ET **mitochondrial**, elle produit de l'urée à partir d'**ammoniac** (qui apporte l'**excès de bases azotés** à éliminer) et de **bicarbonate** (qui apporte un **carbone**)

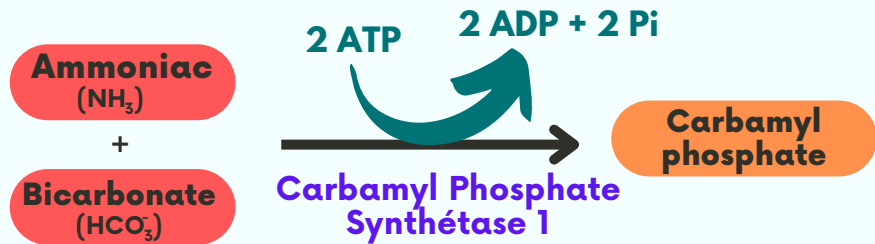
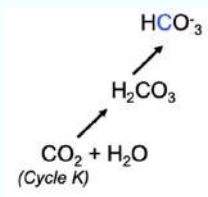


l'urée est donc impliquée dans l'**équilibre acido-basique**

1. Formation du carbamyl phosphate

- Tout d'abord, l'**ammoniac** dont on veut se débarrasser va se condenser avec un **bicarbonate** pour former du **carbamyl phosphate**, dans une réaction irréversible catalysée par la **carbamyl phosphate synthétase 1** (CPS-1) qui nécessite l'hydrolyse de **2 ATP en 2 ADP + 2 Pi**

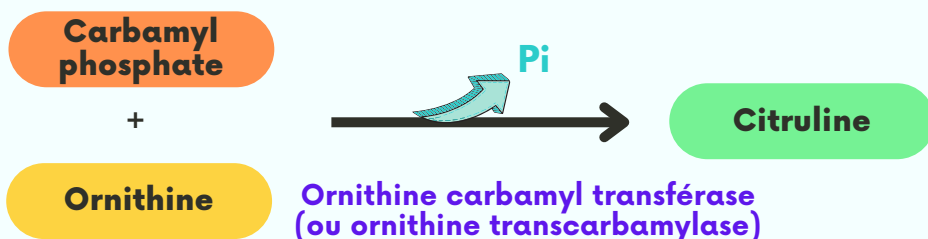
Le **bicarbonate** provient majoritairement du **CO₂** produits dans le **cycle de Krebs**



2. Synthèse de la citrulline

Rappelez vous : l'**ornithine** et la **citrulline** vous les avez déjà vu dans le cours de structu !

- Ensuite, le carbamyl phosphate fraîchement synthétisé va entrer dans le cycle de l'urée en se condensant avec une **ornithine**, pour former une **citrulline**, dans une réaction catalysée par l'**ornithine carbamyl transférase** (OCT), aussi appelée **ornithine transcarbamylase**, qui libère un **phosphate inorganique**

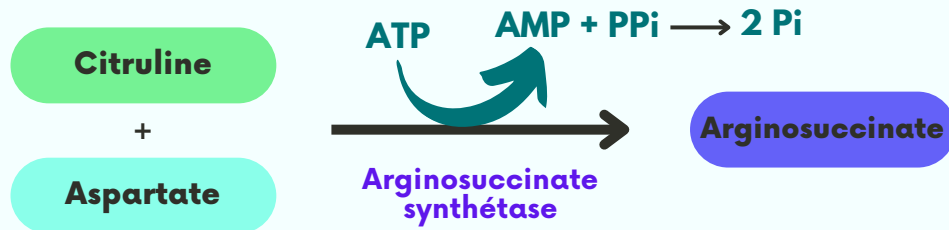


Le groupement carbonyle du carbamyl phosphate subit une **attaque** par l'**azote** du groupement aminé de l'**ornithine**

3. Synthèse de l'arginosuccinate



- Puis la citrulline va se condenser avec un **aspartate** pour former un **arginosuccinate**, dans une réaction catalysée par l'**arginosuccinate synthétase**, en consommant un **ATP en AMP + 2 Pi**



On passe donc du côté **mitochondriale** au côté **cytoplasmique** à partir de cette étape, on a donc besoin d'un transporteur, et ça se fait ici par un **échangeur ornithine/citrulline** :

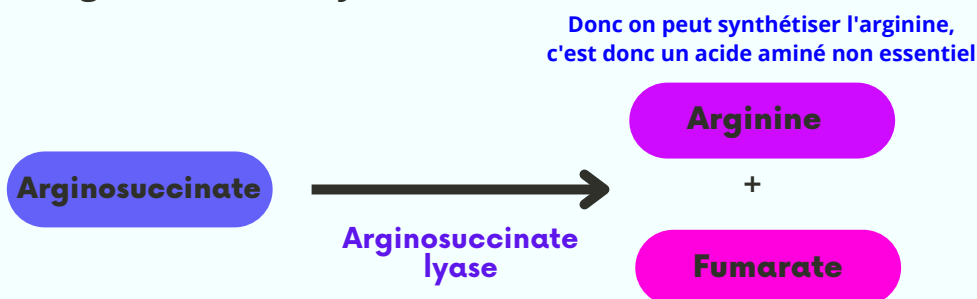
- La **citrulline** passe du côté **cytoplasmique**
- L'**ornithine** passe du côté **mitochondrial**



4. Synthèse de l'arginine



- Alors, l'arginosuccinate est dégradé en **arginine** et en **fumarate**, dans une réaction catalysée par l'**arginosuccinate lyase**



Le fumarate va donner la malate, qui va entrer dans l'**échangeur malate/aspartate** :

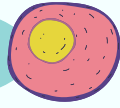
- Le **malate** passe du côté **mitochondriale**
- L'**aspartate** passe du côté **cytoplasmique**



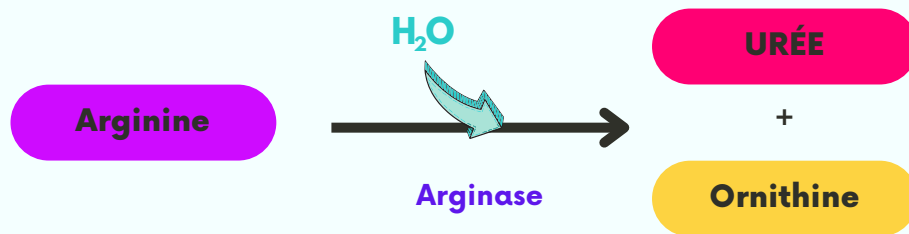
cf. la navette malate/aspartate, dans le cours sur la glycolyse

Le malate va intégrer le cycle de Krebs, on parle de shunt du cycle des citrates

5. Synthèse de l'urée



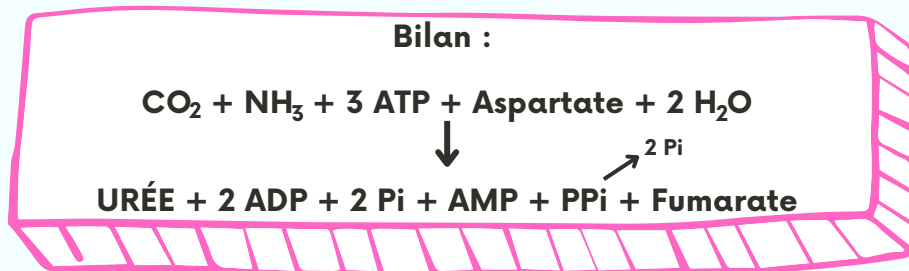
- On synthétise enfin l'**URÉE** à partir de l'arginine, libérant également une molécule d'**ornithine**, dans une réaction catalysée par l'**arginase**, avec incorporation d'une molécule d'**eau**



On a l'hydrolyse du groupement guanidinium de l'arginine

- L'**urée** va être excrétée au niveau du rein, puis éliminé dans les urines
- L'**ornithine** peut réintégrer le cycle de l'urée (étape 2)

Bilan

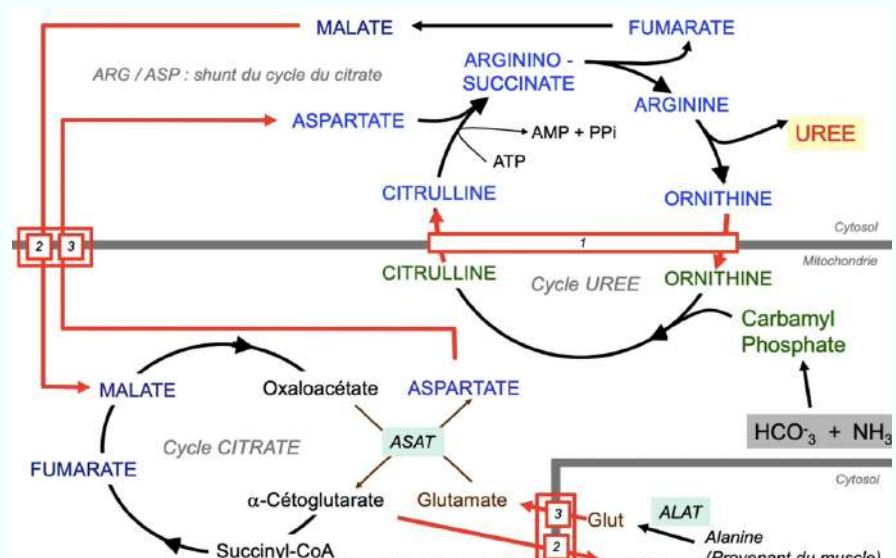


À propos de l'**urée** :

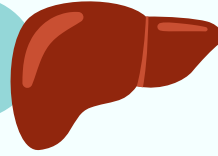
- Sa 1^{ère} base azotée (N) provient de l'**ammoniac**
- Sa 2^{ème} base azotée (N) provient de l'**aspartate**

Schéma récap de la prof :

Alors oui, il est affreux, et même pas complet en plus de ça, mais ne vous en faites pas, je vais vous faire un schéma récap moi-même d'ici peu



Métabolisme azoté dans le foie



On distingue 2 types d'hépatocytes :

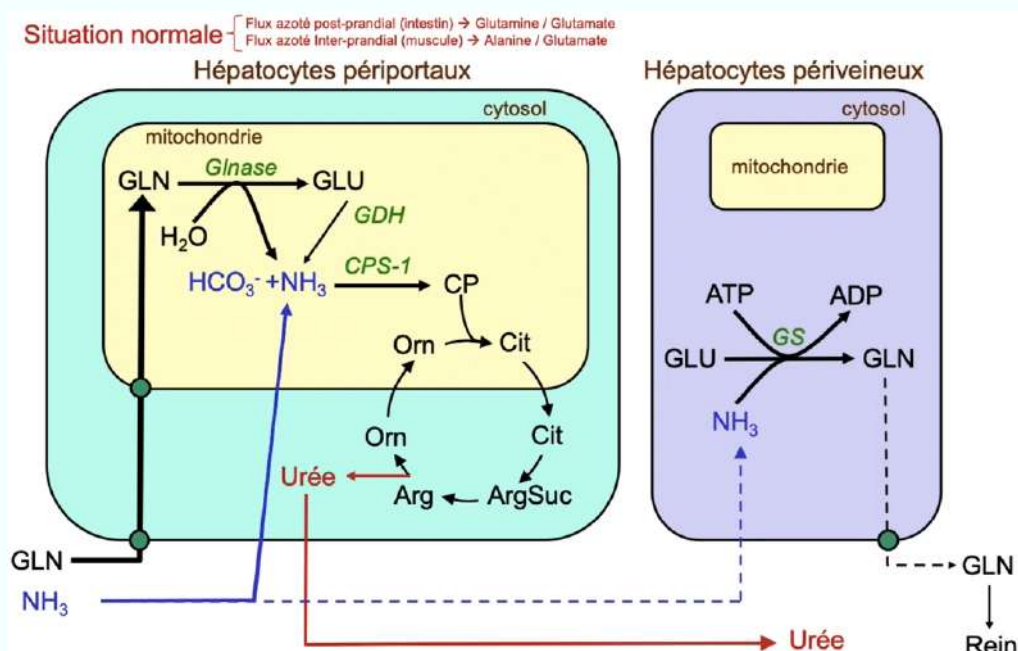
- Les **hépatocytes périportaux** (93%)
 - Néoglucogénèse
 - Oxydation des acides gras
 - Cétogénèse
 - **Uréogénèse** = voie **acidifiante** (élimination des bases azotés)
- Les **hépatocytes périveineux** (7%)
 - **Glutaminogénèse** = voie **alcanisante** (accumulation des bases azotés)

Par exemple, quand on aura une **acidose**

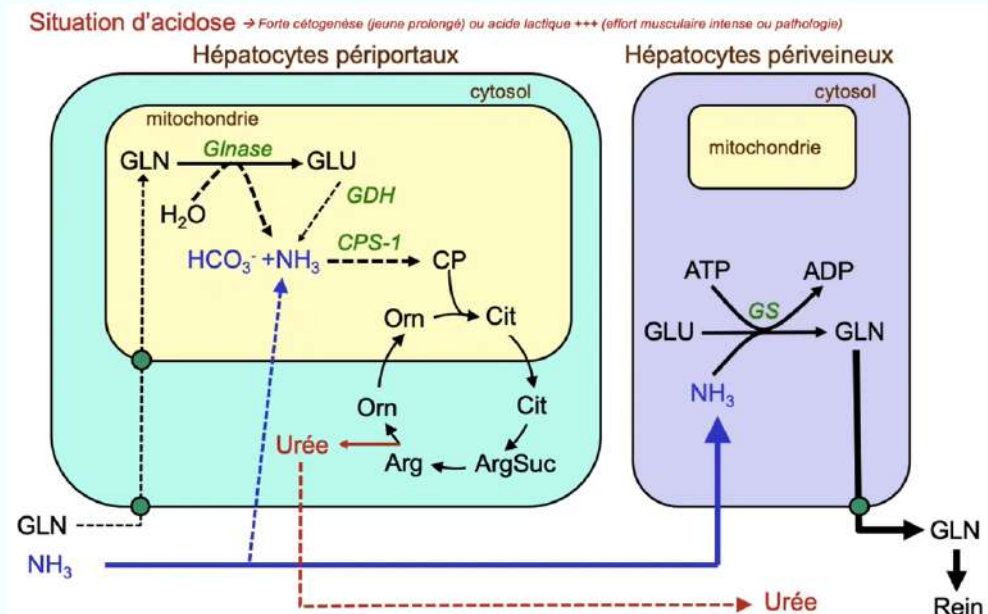
- Lors d'un **jeûne prolongé**, par une forte concentration en **corps cétoniques**
- Lors d'une **pathologie** ou d'un **effort musculaire intense**, par une forte concentration en **acide lactique**

On aura une glutaminogénèse importante (voie alcanisante)

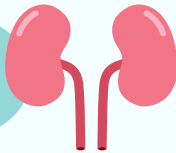
Schéma récap (encore) :



Même schéma, mais en cas d'acidose :



Ammoniogenèse

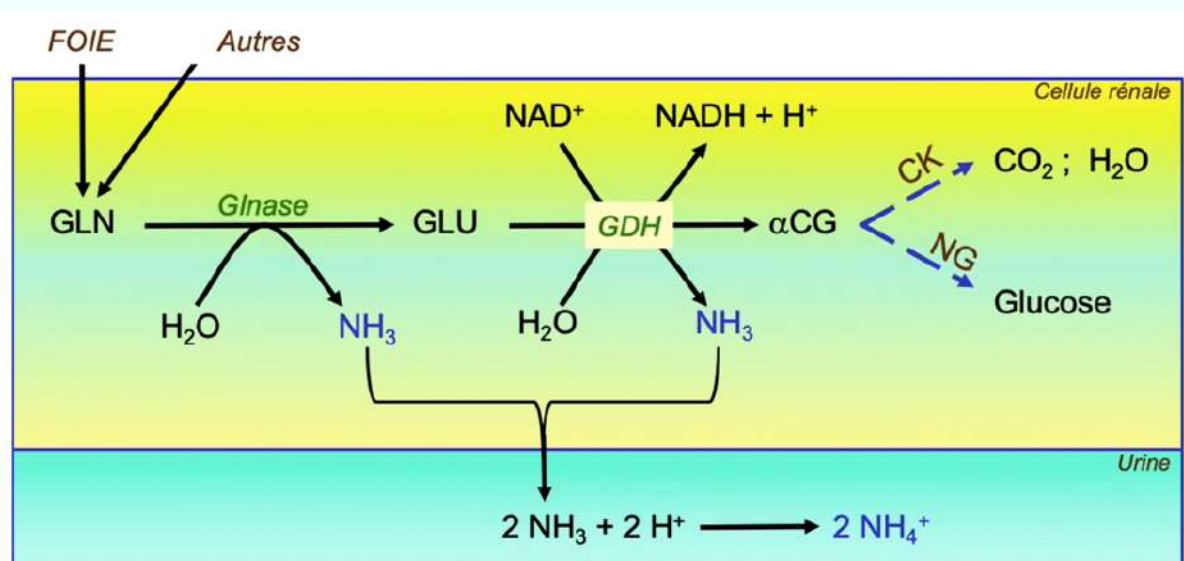


On a un équilibre entre ammoniogenèse et uréogenèse (dans le cadre de l'équilibre acido-basique)

En situation d'**acidose**, on a une **ammoniogenèse rénale** qui sert de soutien à la glutaminogenèse hépatique

Comment ça marche : on **élimine l'ammoniac** de la glutamine et du glutamate dans les **urines**, qui associés à l'excès de **protons** produit par le catabolisme protéique, forment de l'**ammonium** (NH_4^+)

Explication : même si perdre de l'ammoniac (base azoté) acidifie le milieu, perdre des protons va alcaliniser (perte d'acides), d'autant plus qu'on a la glutaminogenèse hépatique en parallèle



Si l'acidose est due à un jeûne prolongé, l' α -cétoglutarate va produire du glucose pour rétablir la glycémie, c'est un soutien à la néoglucogenèse

Instant QCMs

Fait par la prof +++

QCM 1 : Concernant le catabolisme des acides aminés, donnez les réponses exactes :

- A) Les protéines exogènes sont stockées dans le muscle
- B) Le protéasome reconnaît les protéines phosphorylées pour les dégrader
- C) La glutamate déshydrogénase désamine le glutamate en α -cétooglutarate et NH_3
- D) La glutamine utilise la navette malate/aspartate pour rejoindre la mitochondrie
- E) La décarboxylation des acides aminés en amines permet la synthèse de neuromédiateurs

QCM 2 : Concernant le catabolisme des acides aminés, donnez les réponses exactes :

- A) L'ornithine transcarbamylase permet la condensation de l'ornithine avec le NH_3 en libérant de l'ATP
- B) La glutaminogenèse a lieu dans les cellules rénales
- C) L'ammoniogenèse permet la synthèse d'ammoniac
- D) L'urée est synthétisée dans le foie et excrétée par les reins
- E) L'arginase catalyse l'hydrolyse de l'arginine en ornithine et urée

Alors oui, le QCM 1 item C, c'est dans le cours sur l'introduction au métabolisme, attention ces cours sont liés, comme je vous l'ai déjà dit

Correction :

QCM 2 : DE
QCM 1 : CE

Et voilà, c'est tout pour ce cours sur le catabolisme des acides aminés, certes il est long, mais c'est votre unique cours sur le métabolisme protéique, qui en plus, contrairement aux autres métabolismes, est assez isolé du reste. Comme vous avez vu, j'ai mis pleins de schémas récaps (certains plus pertinents que d'autres) mais le plus important ça reste le cycle de l'urée, perso je trouve le schéma de la prof pas top, alors je vous en ferai un bientôt !!!

Allez, place aux dédis !!!! Je sais que vous aussi vous aimez ça (meilleure partie de la fiche certains diront) Cette fois je me suis chauffé, alors on tarde pas plus :

Dédi à **Manon**, cette grosse jalouse là, mais tkt jtm aussi 😊 (trop hâte d'aller promener nos chiens ensemble !!!)
 Dédi à **Juliette**, beaucoup d'amour pour toi, tu es exceptionnelle, trop de chance de t'avoir dans ma vie, merci 😊
 Dédi à **Eléa**, juste parce que je t'adore, t'es incroyable 😊, tu mérites une dédi, ÉNORME cœur sur toi ma belle ❤️
 Dédi à la meilleure des kinés, ma marraine accessoirement, je parle bien sûr d'**Ilona** 🧐 (en plus elle vous fait des ronéos de bioch de K-LI-T)
 Dédi à mon merveilleux fillot, **Elly**, qui je sais adore ce cours là (voyez comme il a bon goût 😊), accroche-toi, ne lâche rien, donne-toi à fond encore un peu et tu pourras enfin souffler tkt, et tu seras fière de toi promis 😊
 Et dédi à la **Biochimie** ❤️, parce que c'est vraiment la meilleure matière, je l'adore de plus en plus chaque jour 😊 (n'en déplaise aux autres tuteurs rageux, qui n'ont décidément aucun goût 😊)

Des bisous, et bossez bien la bioch !!!!!