



RONEO N°14 : LE CATABOLISME DES ACIDES AMINES



Date et heure : distanciel

Professeur : Hinault

Nombre de pages : 19

Ronéiste : Talel Dh, relu par Victoria Bovet

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
28, av. de Valombrose
06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>
roneo.c2n@gmail.com

SOMMAIRE

I – Elimination du groupement amine

- A) Métabolisme des AA
- B) Décarboxylation des AA
- C) Elimination du groupement aminé

II – Uréogénèse et ammoniogénèse

- A) Uréogénèse
- B) Catabolisme du squelette carboné
- C) Métabolisme azoté dans le foie
- D) L' ammoniogénèse rénale
- E) Conclusion



Salut !! On se retrouve cette fois pour un cours sur le métabolisme protéique. C'est un cours assez long, mais la prof se répète beaucoup et il y a plein de schémas qui vous aideront à mieux absorber les différentes infos. J'insiste sur le fait d'apprendre les schémas (surtout en fin de semestre), car ça aide beaucoup !!! +++

Devenir des nutriments protéiques : catabolisme des acides aminés

I. ÉLIMINATION DU GROUPEMENT AMINE

A. Métabolisme des acides aminés (AA)

Les AA que nous métabolisons **proviennent non seulement de la nourriture**, mais aussi **de la synthèse de novo et de la dégradation des protéines alimentaires** (ou exogènes) et **des protéines endogènes** (celles synthétisées par notre organisme).

Il faut savoir **qu'il n'existe pas de protéine dont la seule fonction serait de maintenir un apport en AA**, pour une utilisation future. En gros, lorsqu'on va avoir un apport alimentaire en protéines, celles-ci seront dégradées dans le tractus digestif et libéreront des AA dans la circulation sanguine. Ces AA pourront être utilisés par la cellule mais **ils ne pourront pas être stockés** dans une protéine qui serait une forme de stockage équivalente au glycogène ou aux triglycérides, par exemple.

À retenir : Par conséquent, les AA, contrairement aux glucides ou aux lipides, ne sont pas stockés ! +++

Ainsi, **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** concernant le métabolisme de l'azote entre la dégradation des AA d'une part, et leur renouvellement d'autre part.



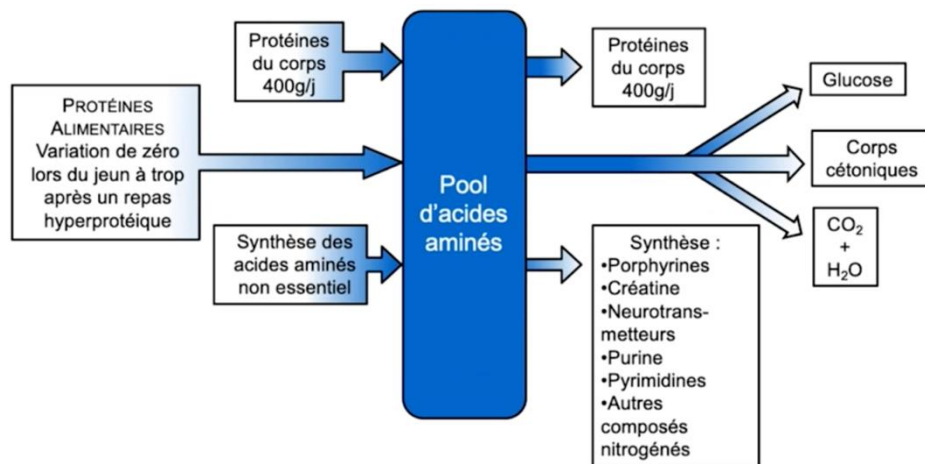
En effet, les protéines sont également renouvelées en continu, au sein de nos cellules. De ce fait, **la synthèse et la dégradation des protéines sont donc simultanées**, et se font en fonction de la demi-vie de la protéine. Celle-ci peut varier selon le type de protéine :

- ainsi, pour **une protéine de structure** comme le **collagène**, la demi-vie peut durer de plusieurs semaines voire à quelques mois ;
- tandis que la demi-vie d'une protéine comme l'**insuline** (qui est une hormone protéique) n'est que de l'ordre de quelques minutes.

De plus, il s'avère que le rendement de synthèse des protéines est **juste suffisant pour remplacer les protéines dégradées** : le métabolisme des AA est donc bien fait !

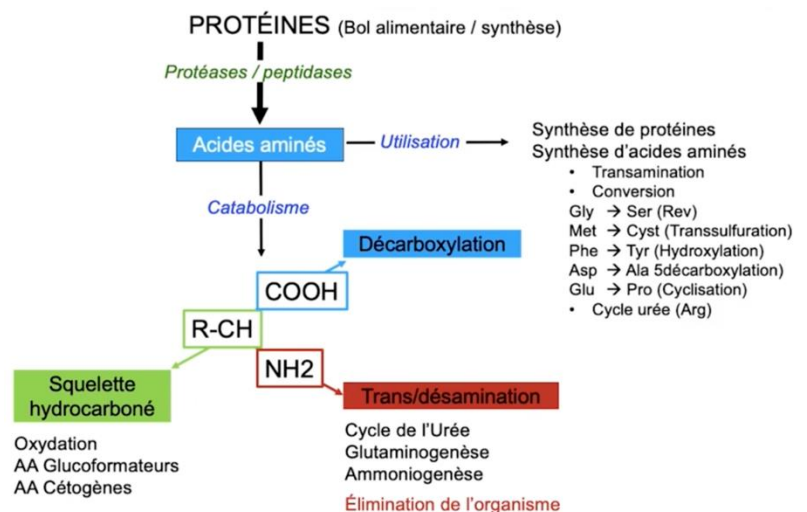
- ❖ On obtient donc **un pool d'AA** qui provient de la dégradation des protéines endogènes, des protéines alimentaires ainsi que de la synthèse des AA non essentiels.
- ❖ Puis, ce pool d'AA sera utilisé pour **synthétiser à nouveau des protéines** (telles que les porphyrines, la créatine, certains neurotransmetteurs, etc.) mais aussi **des glucides** (dans le cas d'AA glucoformateurs) ou **des corps cétoniques** (dans le cas d'AA cétoformateurs), ou encore pour **fabriquer de l'énergie** en étant complètement dégradés et en formant du CO_2 et de l'eau.

Au final, on peut voir qu'il existe bel et bien **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, mais également en dégrader autant).



Si on résume, les protéines qui proviennent du bol alimentaire ou de la synthèse endogène seront **dégradées par différents systèmes d'enzymes**, en particulier par des protéases et par des peptidases, en mono-entités que sont les **AA**. Ces AA, libérés dans la circulation sanguine, pourront être :

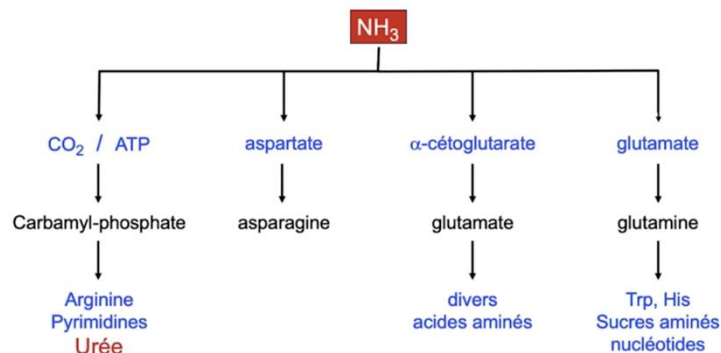
- **utilisés tels quels** pour la synthèse de protéines ou d'autres AA par **des réactions de transamination ou de conversion** (comme figuré sur le schéma ci-dessous). On pourra par exemple générer de la cystéine à partir de la méthionine par trans-sulfuration, ou bien avoir de la tyrosine à partir de la phénylalanine par hydroxylation ;



- ou alors **dégradés**. En particulier :
 - ils peuvent **subir des réactions de décarboxylation** et perdre leur groupement carboxyle COOH qui permettra de 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 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 et/ou de corps cétoniques, selon qu'ils soient gluco- ou cétoformateurs.

Le métabolisme du NH_3 dépend de sa concentration dans l'organisme. Ainsi :

- s'il est **en faible concentration**, il sera alors un carrefour métabolique important qui pourra être utilisé pour synthétiser des AA, des sucres aminés ou encore des nucléotides ;
- s'il est **en forte concentration**, il devient **toxique** et sera alors transformé en molécules d'urée pour être dégradé et éliminé. Il peut également servir, au passage, à produire de l'arginine et des pyrimidines lors du cycle de l'urée (comme nous le verrons après).

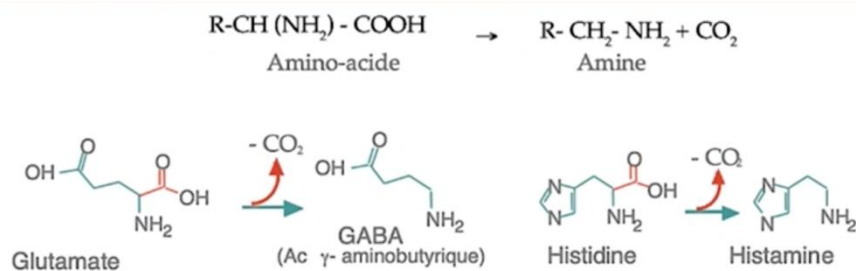


À retenir : Le NH_3 doit donc être maintenu à de faibles concentrations, car sinon il peut devenir toxique et entraîner des tremblements, de la confusion, des troubles de l'élocution, de la vision et même une situation de coma.

B. Décarboxylation des acides aminés

Pour certains AA, leur dégradation **comporte une étape de décarboxylation** qui leur permettra d'être transformés en amines. La perte de ce groupement carboxyle (COOH) est une **réaction catalysée par des décarboxylases spécifiques** de chaque AA, avec libération de CO_2 ; il s'agit d'une **réaction irréversible**. Ainsi :

- la **décarboxylation du glutamate** permet d'obtenir du GABA ;
- et la **décarboxylation de l'histidine** permet d'obtenir de l'histamine.



Voici ci-contre un tableau qui montre les différents AA qui peuvent être transformés en amines. On obtient donc par décarboxylation le GABA et l'histamine, qui correspondent à des neurotransmetteurs, mais aussi l'éthanolamine (qui est, pour rappel, un composant des phospholipides) à partir de la décarboxylation de la sérine.

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

C. Élimination du groupement aminé

1. 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 NH_3** ainsi généré vers le foie.
2. **La conversion du NH_3** , 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 CO_2 , soit utilisés pour des voies anaboliques.

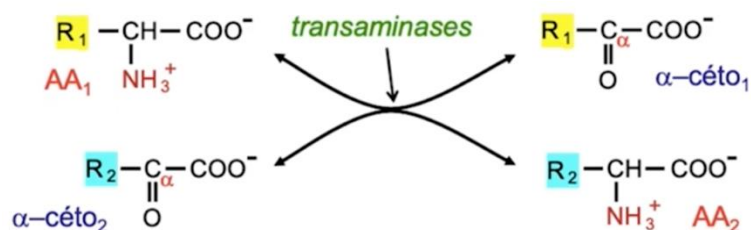
Vous l'aurez compris, l'élimination du groupement aminé (qui est la première grande étape) commence donc par des réactions de transamination et de désamination.

La transamination est **une réaction qui consiste au transfert d'un groupement amine d'un AA vers un α -cétoacide** qui peut par exemple être **l' α -cétooglutarate** (le plus souvent) : celui-ci générerait alors **l'AA correspondant**, qui est **le glutamate**. Les enzymes responsables de ces réactions sont des **transaminases**.

La désamination oxydative permet **l'élimination du groupement aminé de l'AA « relais »**, par exemple **le glutamate**, pour **libérer du NH_3** . Cette **réaction est alors catalysée par la glutamate déshydrogénase (GDH)**, et se fait surtout au niveau du foie et des reins.

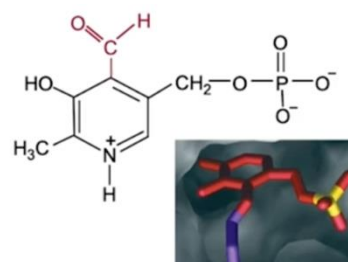
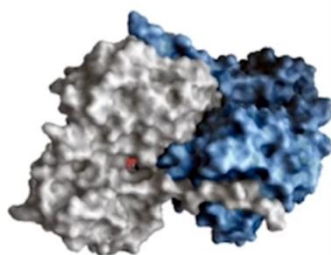
2. La transamination

Cette réaction constitue la première étape de la dégradation des AA. Dans celle-ci, **les transaminases catalysent le transfert du groupement aminé d'un AA n°1 vers un α -cétoacide n°1** pour donner **un α -cétoacide n°2** (correspondant à l'AA n°1 désaminé) et **un AA n°2** (qui correspond à l' α -cétoacide n°1 aminé).



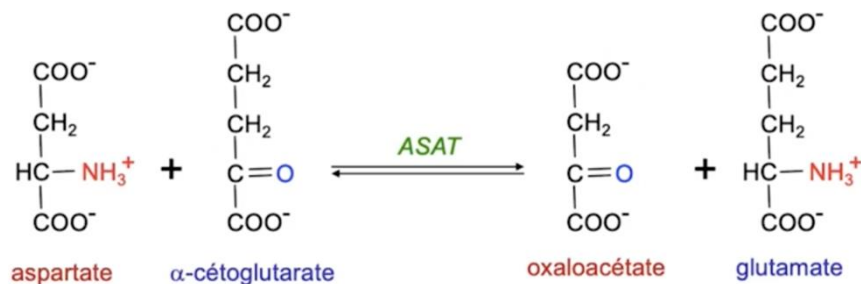
Il existe un nombre limité d'accepteurs α -cétoacides, et ce sera **principalement l' α -cétooglutarate** dans notre organisme.

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

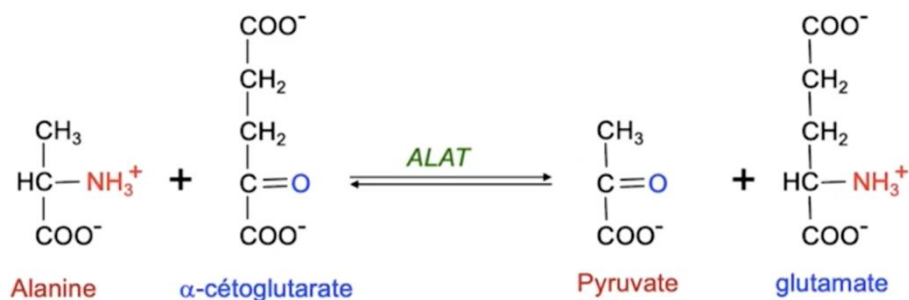


Exemple de transamination : la transamination de l'aspartate par l'aspartate aminotransférase (ASAT).

Dans cette réaction, l'aspartate cède son groupement aminé à l' α -cétooglutarate, qui l'accepte. L'aspartate est alors transformé en oxaloacétate (qui est l' α -cétoacide correspondant) et l' α -cétooglutarate en glutamate (qui est l'AA correspondant). C'est une réaction réversible qui peut se faire dans l'autre sens.

**Autre exemple de transamination : la transamination de l'alanine par l'alanine aminotransférase (ALAT).**

C'est le même principe : l'alanine cède son groupement aminé à l' α -cétooglutarate. L'alanine est alors transformée en pyruvate et l' α -cétooglutarate en glutamate.



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

- d'une part **de garder un équilibre entre les groupements aminés et les α -cétoacides** disponibles dans la cellule ;
- et d'autre part **la synthèse d'AA non-essentiels**, par transfert des groupements aminés à partir des AA disponibles.

Rappel : Il existe deux classes d'AA : les AA non essentiels, synthétisés par nos cellules, et les AA essentiels qui ne peuvent pas être synthétisés et qui proviennent obligatoirement de l'alimentation. +++

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.

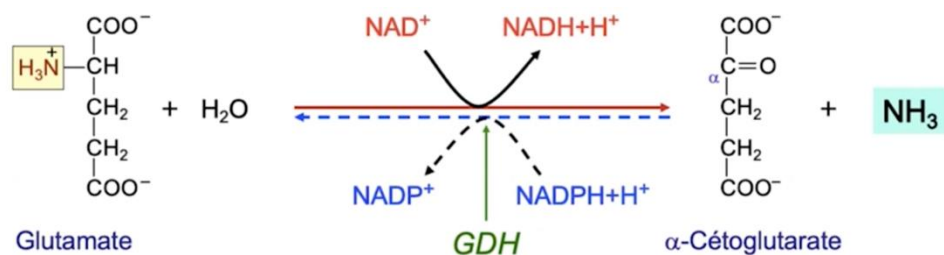
Parmi les α -cétoacides utilisés comme accepteurs lors des transaminations, on a le **pyruvate** (qui a pour AA correspondant l'alanine), l'**oxaloacétate** (aspartate) et l' **α -cétooglutarate** (glutamate).

3. La désamination oxydative

Après la transamination vient la désamination oxydative. Cette réaction est **catalysée par la GDH**, et correspond à **l'élimination du groupement aminé du glutamate** pour **libérer du NH_3** et **reformer de l' α -cétooglutarate**. Elle se fait majoritairement **au niveau du foie et du rein**.

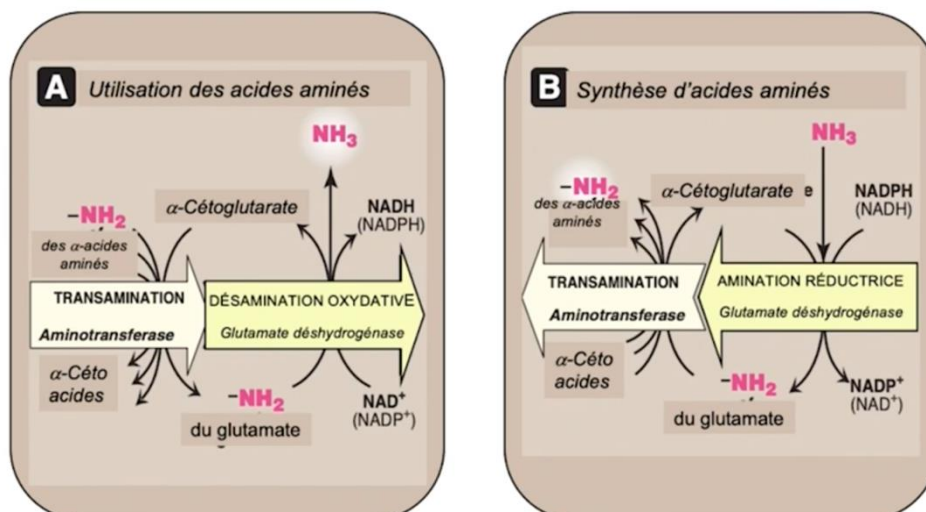
Le fonctionnement de la GDH est particulier (très peu d'enzymes fonctionnent comme suit), et cette enzyme **utilise deux différents couples de coenzymes**, en fonction du sens de la réaction. Effectivement, la GDH **catalyse une réaction réversible**, et utilise :

- soit le couple de coenzymes **$\text{NAD}^+/\text{NADH} + \text{H}^+$** si elle **catalyse la désamination oxydative du glutamate** en présence d'eau pour donner de l' α -cétooglutarate et du NH_3 , avec utilisation du NAD^+ pour générer du $\text{NADH} + \text{H}^+$;
- soit le couple **$\text{NADP}^+/\text{NADPH} + \text{H}^+$** si elle **catalyse la réaction dans le sens contraire**, c'est-à-dire l'amination réductrice de l' α -cétooglutarate en présence de NH_3 pour redonner du glutamate et de l'eau, avec utilisation du $\text{NADPH} + \text{H}^+$ pour générer du NADP^+ .



Ainsi, les réactions de transamination et de désamination vont **fonctionner 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.

- ❖ Lorsqu'on est **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 NH_3 lors de la désamination oxydative catalysée par la GDH. Cette enzyme est exprimée majoritairement au niveau du foie, ce qui tombe bien puisque le NH_3 pourra ainsi être facilement transformé en urée via l'uréogénèse qui se fait... justement dans le foie !
- ❖ Lorsqu'on souhaite en revanche **synthétiser des AA**, on effectue alors les réactions inverses : on utilise du NH_3 et de l' α -cétooglutarate pour donner, lors de l'amination réductrice toujours catalysée par la GDH, du glutamate qui pourra alors subir une transamination pour donner d'autres AA.

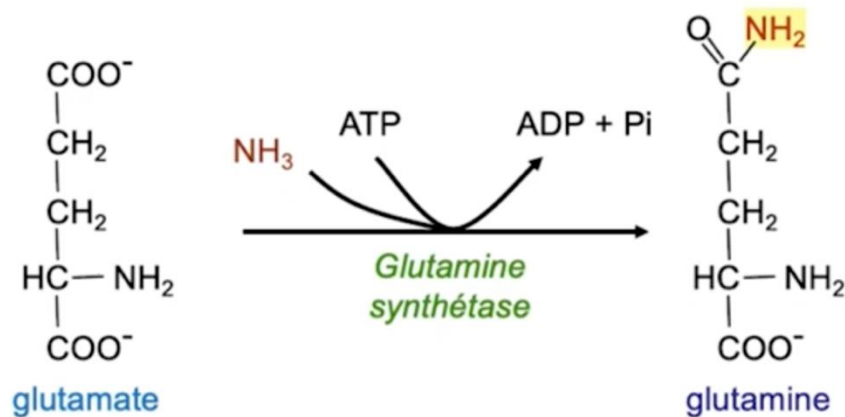


4. Transport de l'excès d'ammoniac

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**, s'il n'y est pas déjà.

Or 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 (qui n'est pas toxique).

En effet, 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 et fournir l'énergie nécessaire.



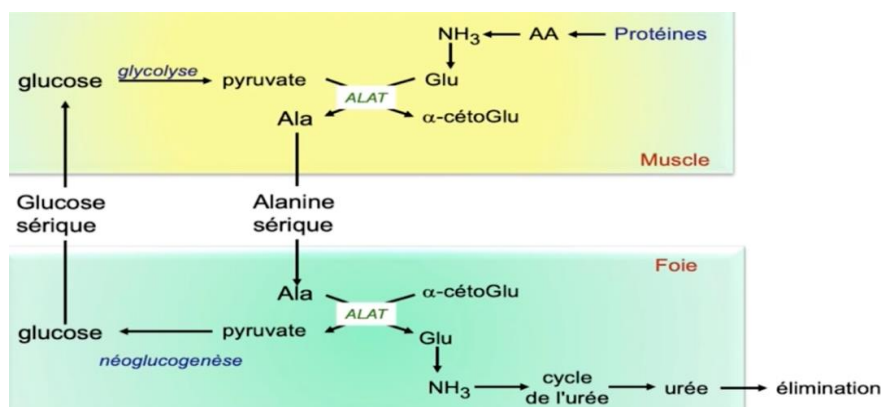
La glutamine ainsi synthétisée permettra **le transport sanguin de deux groupements aminés** (celui qui est propre à la glutamine + celui hérité du glutamate) vers le foie et/ou le rein. Il en résulte que la glutaminémie (concentration en glutamine dans le sang, entre 480 et 830 μM) est **plus élevée** que la glutamatémie (entre 7 et 40 μM). La glutamine est d'ailleurs l'AA le plus concentré dans le sang.

Une fois que la glutamine est arrivée au niveau du foie et/ou du rein (plus précisément dans les mitochondries des cellules concernées), 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 NH_3 qui sera pris en charge par le cycle de l'urée.

Alors que le transport du NH_3 depuis la plupart des tissus périphériques se fait majoritairement sous forme de glutamine, il faut savoir que depuis le muscle squelettique le transport du NH_3 peut se faire sous forme de glutamine mais aussi sous forme d'alanine.

Ce sera d'ailleurs cette dernière qui sera **privilegiée à la glutamine** dans le muscle, car la synthèse d'alanine **ne nécessite pas la consommation d'ATP** contrairement à celle de la glutamine.

Le transport du NH_3 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'α-cétoglutarate.
- ❖ Dans le foie, l'alanine réagira avec de l'α-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.

Cette **coopération entre le muscle et le foie** permettra d'éliminer le NH₃ tout en évitant au muscle de consommer une molécule d'ATP, mais également de fournir une molécule de pyruvate au foie afin que celui-ci puisse restituer du glucose dans le sang.

Récap : on a pu voir qu'on va éliminer le groupement aminé des AA d'abord par des réactions de **transamination**, où on aura transfert d'un groupement aminé d'un AA vers un α-cétoacide, grâce à des transaminases, pour donner majoritairement du glutamate.

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

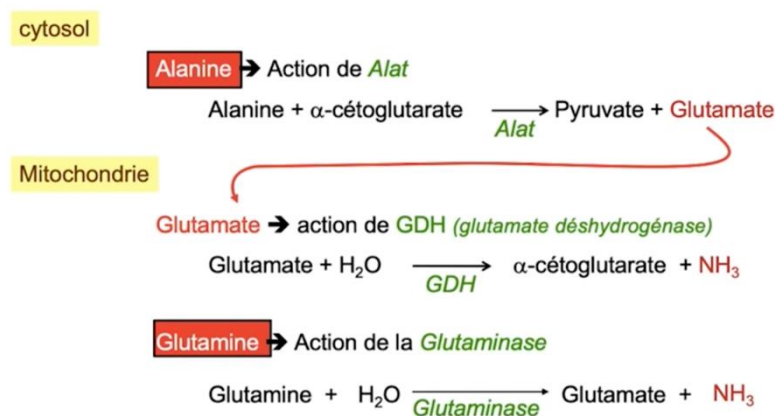
- sous forme de **glutamine** grâce à la glutamine synthétase (depuis tous les tissus) ;
- sous forme d'**alanine** grâce à l'ALAT (depuis le muscle).

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

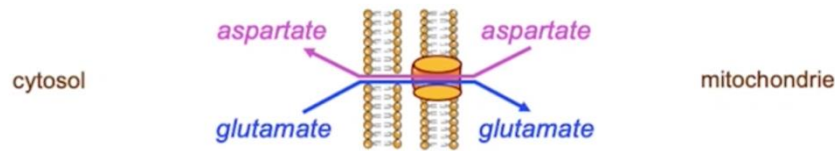
5. Passage du glutamate depuis le cytosol vers la mitochondrie

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.

- ❖ Si le transport du NH₃ s'effectue sous forme d'alanine : celle-ci est transformée en glutamate par transamination dans le cytosol. Mais il faut que ce glutamate soit **transporté depuis le cytosol vers la mitochondrie** de la cellule pour qu'il puisse être désaminé, et cela fera appel à un système de transport situé au niveau la membrane interne de la mitochondrie (MIM).
- ❖ Si le transport s'effectue sous forme de glutamine : celle-ci accèdera directement à la mitochondrie et y redonnera du glutamate par action de la glutaminase.

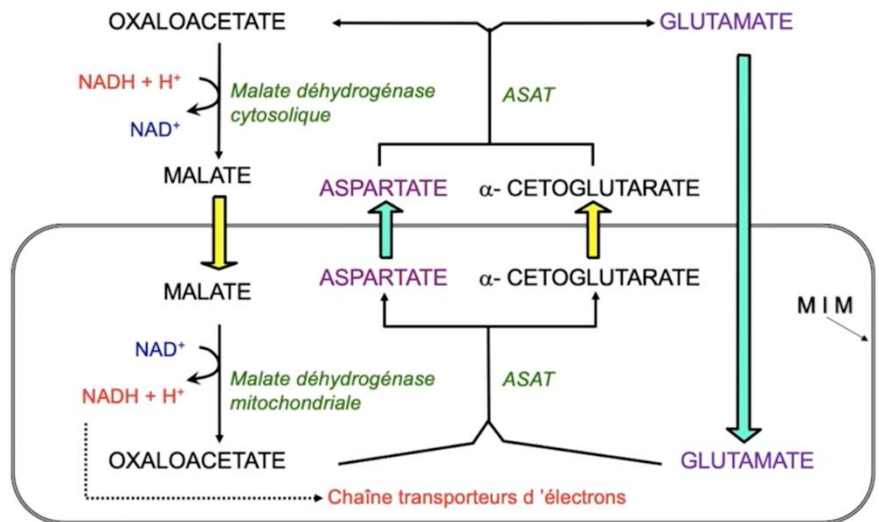


En fait, le transport du glutamate provenant des réactions de transamination cytosoliques vers la mitochondrie se fait grâce à l'échangeur aspartate/glutamate (schématisé à la page suivante).



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 :

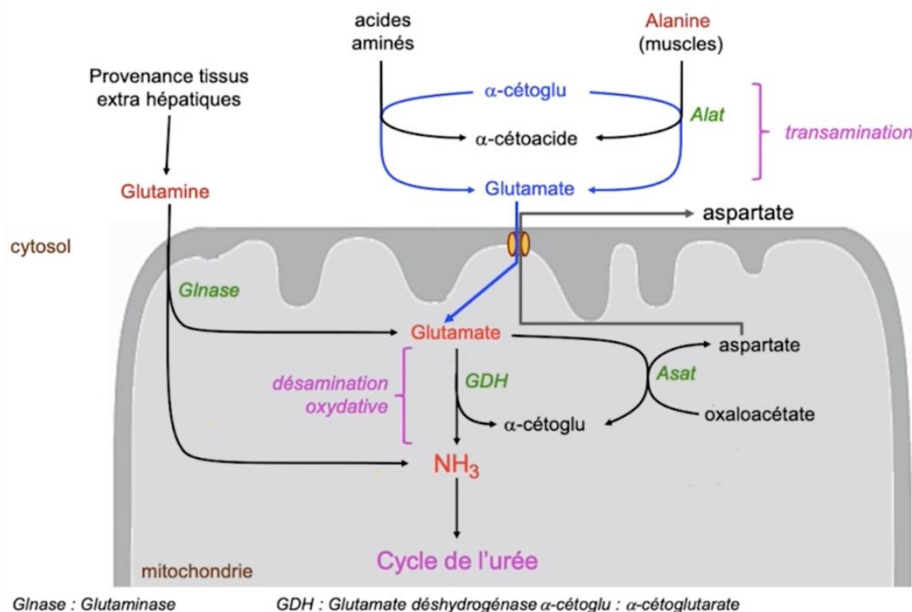
- lorsqu'une molécule de glutamate pénètre dans la matrice mitochondriale grâce à l'échangeur aspartate/glutamate, une molécule d'aspartate va au même moment **sortir de la mitochondrie** pour se retrouver dans le cytoplasme ;
- **en contrepartie**, une molécule de malate va **rentrer dans la mitochondrie**, en échange de la **sortie** d'une molécule d'α-céto-glutarate vers le cytoplasme.



Pour maintenir l'équilibre entre les différentes molécules, plusieurs réactions surviennent dans la cellule :

- dans la matrice mitochondriale, le glutamate subit une réaction de transamination avec l'oxaloacétate pour régénérer de l'aspartate et de l'α-céto-glutarate du côté mitochondrial ;
- ces derniers vont alors sortir de la mitochondrie pour rejoindre le cytoplasme et vont être transformés par transamination en glutamate et en oxaloacétate ;
- la malate déshydrogénase **cytosolique** catalysera ensuite la transformation de l'oxaloacétate cytoplasmique en malate, qui ira rejoindre la mitochondrie (en échange d'un α-céto-glutarate) ;
- et le malate sera ensuite retransformé en oxaloacétate au sein de la mitochondrie, grâce à la malate déshydrogénase **mitochondriale**.

Ci-dessous vous avez un schéma récapitulatif qui remontre l'ensemble des voies métaboliques abordées précédemment. +++



II. UREOGENESE ET AMMONIOGENESE

A. L'uréogénèse

1. Généralités

La deuxième grande étape du catabolisme des AA correspond donc à l'**uréogénèse**. C'est une voie métabolique définie par un cycle : **le cycle de l'urée**. Pour rappel, ce cycle a pour but principal de convertir le NH_3 toxique en une molécule d'urée au niveau hépatique, pour qu'ensuite elle soit excrétée par les reins (et donc éliminée par les urines). Cette voie métabolique est là pour éviter une accumulation du NH_3 , produit par le catabolisme des AA (qui ne peuvent pas être stockés).

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

Les atomes d'azotes utilisés par les hépatocytes pour fabriquer l'urée proviennent de toutes les autres cellules de l'organisme, suite au catabolisme des AA essentiellement. Ces bases azotées peuvent être transportées sous forme de glutamine, d'alanine ou d'ions ammonium (en très petite quantité). Quant au carbone de l'urée, il provient en fait des **bicarbonates** : la consommation de ces derniers implique que **l'uréogénèse joue un rôle important dans l'équilibre acido-basique**.

Cette voie métabolique va se dérouler dans **deux compartiments cellulaires**, et va comporter 5 étapes :

- les **deux premières étapes** se dérouleront dans la mitochondrie ;
- tandis que **les trois dernières étapes** se dérouleront dans le cytoplasme.

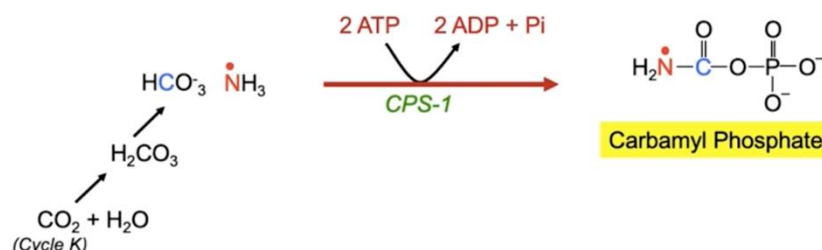
Le fonctionnement du cycle de l'urée requiert la présence de deux transporteurs, situés entre la matrice mitochondriale et le cytoplasme : l'échangeur citrulline/ornithine et l'échangeur aspartate/glutamate.

En outre, l'uréogénèse va être en interaction directe avec **le cycle du citrate** (ou cycle de Krebs).

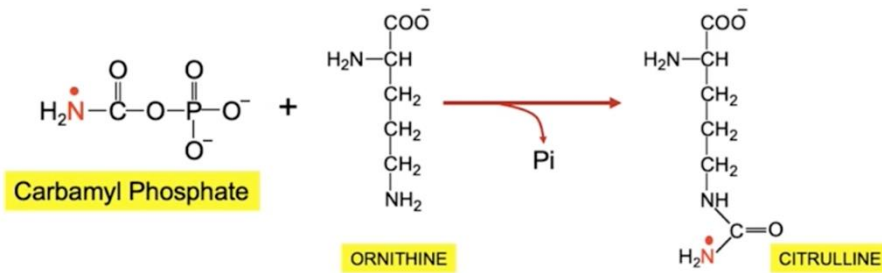
2. Les étapes du cycle de l'urée

Nous allons maintenant décrire les différentes étapes du cycle de l'urée (au nombre de 5), et nous allons commencer par...

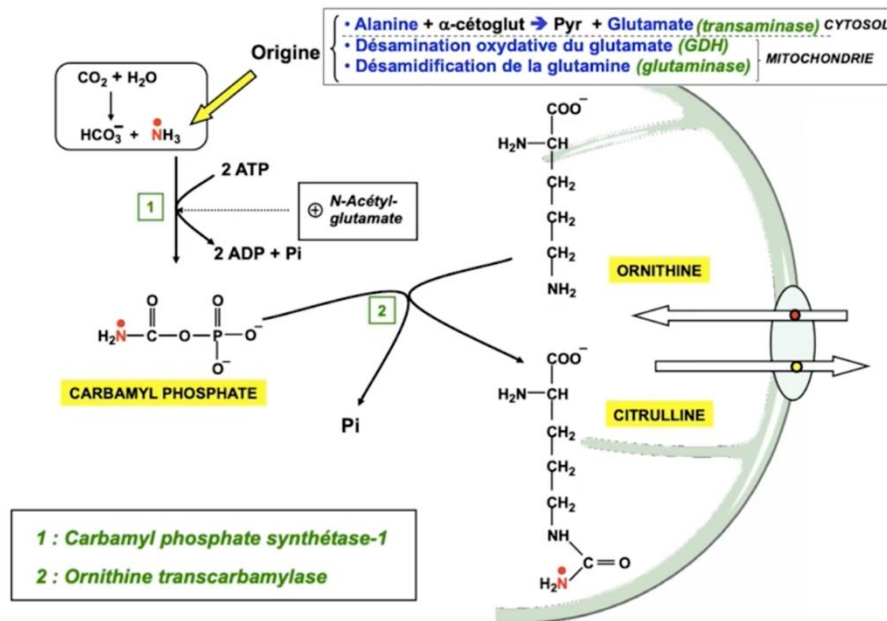
1. La formation du carbamyl phosphate (étape mitochondriale) : il s'agit d'une **réaction irréversible, catalysée par la carbamyl phosphate synthétase-1 (CPS-1)** qui **condense** une molécule de NH_3 avec une molécule de bicarbonate HCO_3^- pour former du carbamyl phosphate. C'est **cette molécule qui intégrera en premier le cycle de l'urée**. Notez que le bicarbonate provient du CO_2 , qui lui-même est produit par le cycle de Krebs. De plus, la réaction **nécessite l'hydrolyse de 2 molécules d'ATP**.



2. La synthèse de la citrulline (étape mitochondriale) : dans cette réaction, le groupement carbonyle du carbamyl phosphate précédemment généré va **subir une attaque par l'azote du groupement aminé de l'ornithine**. Elle permet la formation de citrulline et la libération d'un phosphate inorganique (Pi). Cette réaction est **catalysée par l'ornithine transcarbamylase** (ou encore ornithine-carbamyl transférase, OCT).



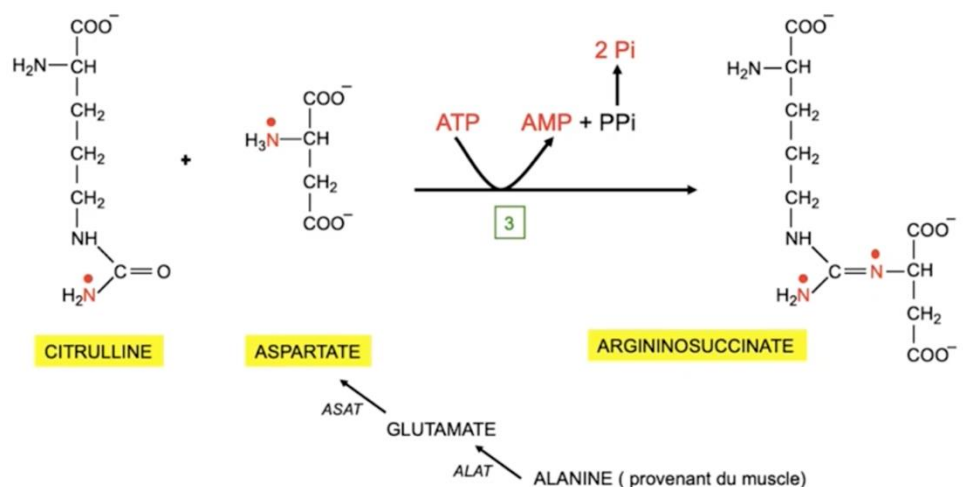
Les deux précédentes étapes sont résumées dans le schéma ci-dessous, avec des rappels sur la provenance du NH₃.



Les trois prochaines étapes se déroulent dans le cytosol, or la citrulline est synthétisée dans la mitochondrie ; son passage dans le cytosol se fait grâce à un échangeur ornithine/citrulline qui fait sortir une molécule de citrulline de la matrice mitochondriale, en échange de l'entrée d'une molécule d'ornithine.

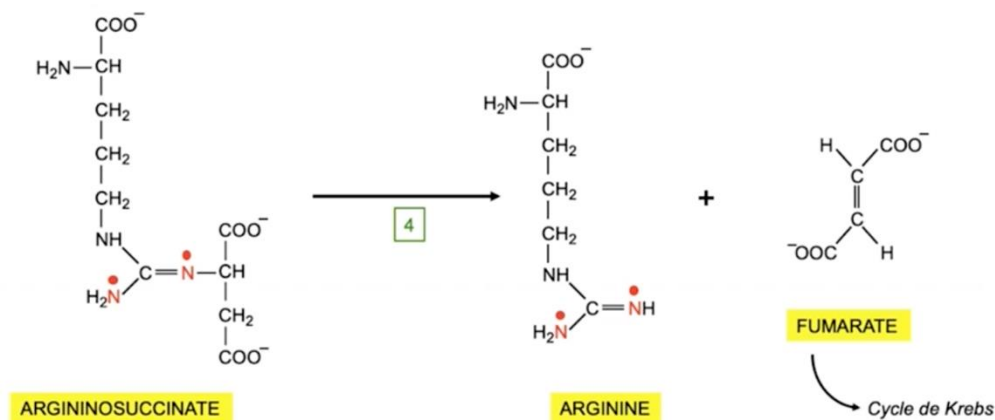
La prochaine étape correspond à...

3. La synthèse de l'arginosuccinate (étape cytoplasmique) : il s'agit d'une réaction **catalysée par l'arginosuccinate synthétase** qui va **condenser** une molécule de citrulline avec une molécule d'aspartate pour former de l'arginosuccinate. L'aspartate provient de la transamination du glutamate (effectuée par l'ASAT), qui lui-même provient de la transamination de l'alanine venant des muscles (effectuée par l'ALAT). Cette réaction implique **l'hydrolyse d'une molécule d'ATP** en une molécule d'AMP et une molécule de pyrophosphate inorganique (PPi) qui sera ensuite hydrolysé pour donner 2 molécules de Pi.



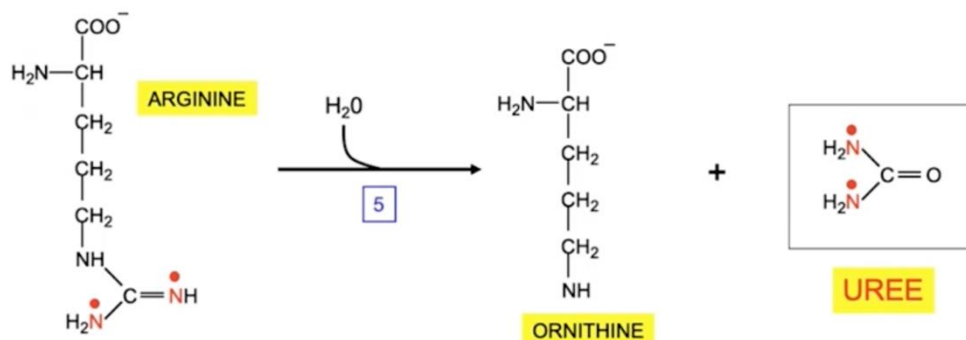
À ce stade, on obtient la deuxième base azotée de l'urée qui provient de l'aspartate.

4. **La synthèse de l'arginine (étape cytoplasmique)** : cela correspond à la **scission de l'arginosuccinate** en arginine et en fumarate. Ce dernier correspond au **lien direct entre l'uréogénèse et le cycle du citrate** (cf. schéma récap page 14). La réaction est **catalysée par l'arginosuccinate lyase** et est une des réactions qui permettent de synthétiser l'arginine, un AA non essentiel.

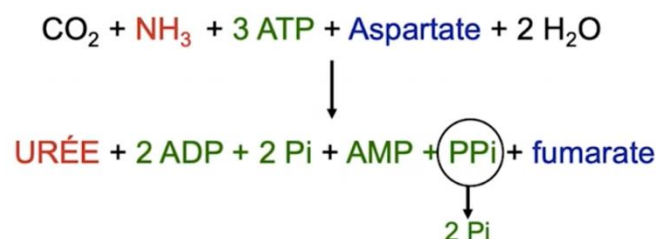


Enfin la dernière réaction correspond à...

5. **La synthèse de l'urée (étape cytoplasmique)** : dans cette dernière réaction, le groupement guanidinium de l'arginine est **hydrolysé** pour finalement libérer de l'urée et de l'ornithine. Cette dernière peut ensuite revenir dans la mitochondrie pour recommencer un nouveau cycle et réagir avec le carbamyl phosphate à nouveau. C'est une réaction qui est **catalysée par l'arginase**.



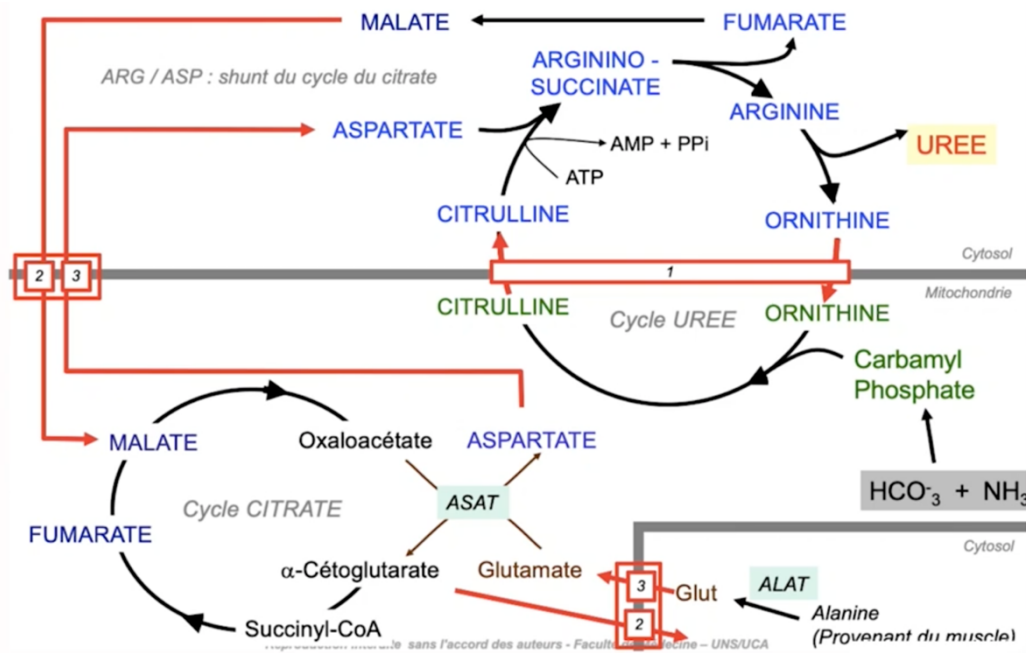
Voici ci-dessous le **bilan du cycle de l'urée** :



Ainsi, pour éliminer une molécule de NH₃, on **consomme** du CO₂, 3 molécules d'ATP, de l'aspartate, et deux 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 2 Pi) et du fumarate. On voit ainsi que le premier atome d'azote de l'urée provient du NH₃ initial, et que le second est issu de l'aspartate.

Il faut de plus savoir que presque tous les AA servent de donneurs de groupement aminé, en formant du glutamate par réaction de transamination.

Les différentes étapes du cycle de l'urée sont schématisées ci-dessous, et mises en rapport avec le cycle de Krebs. +++



Comme on peut le voir, 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. Et d'un autre côté, l'aspartate (qui provient de la transamination du glutamate par l'ASAT) va sortir de la mitochondrie, comme on a pu le souligner lorsqu'on a décrit la navette malate/aspartate.

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

Comme on l'a évoqué plus haut, certains transporteurs seront nécessaires au fonctionnement du cycle de l'urée. On a :

- un premier transporteur qui correspond à l'échangeur citrulline/ornithine ;
- un second transporteur, inclus dans la navette malate/aspartate, qui va assurer l'entrée d'un malate dans la mitochondrie, en échange de la sortie d'un α-cétoglutarate ;
- et un dernier transporteur, qui fait aussi partie de la navette malate/aspartate, et qui correspond à l'échangeur aspartate/glutamate.

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

B. Le catabolisme du squelette carboné

Une fois que le groupement aminé a été éliminé, il faut **s'occuper du squelette hydrocarboné** restant de l'AA qui, en étant dégradé, permettra de générer des intermédiaires métaboliques. On générera notamment du glucose, ou des corps cétoniques lorsqu'on souhaite faire de la biosynthèse.

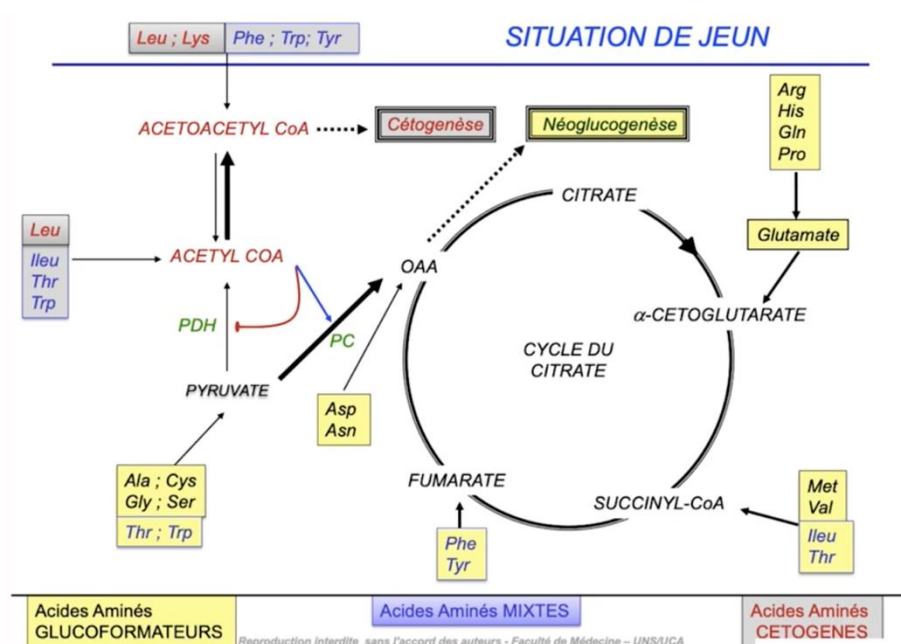
Pour la dégradation du squelette hydrocarboné des AA, on distingue 7 groupes de dégradation avec des AA :

- **glucoformateurs** s'ils permettent la **formation du pyruvate** ou **des intermédiaires du cycle du citrate** qui permettront d'entamer la néoglucogenèse pour former du glucose de novo ;
- **cétoformateurs** (ou **cétogènes**) 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) ;
- **mixtes** s'ils sont à la fois **gluco-** et **cétoformateurs**.

Ci-dessous vous avez le tableau regroupant les AA glucoformateurs selon leur nombre de carbones, et indiquant les α -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

Et 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 va avoir donc des AA qui permettront la formation de glutamate, qui lui-même pourra ensuite être désaminé pour donner de l' α -céto glutarate, et d'autres AA qui donneront d'autres intermédiaires du cycle (fumarate, succinyl-CoA et oxaloacétate notamment), comme on l'a vu dans le tableau précédent.

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 oxaloacétate pour synthétiser du glucose, via la néoglucogénèse ;
- mais il pourra également être transformé en acétyl-CoA (qui sera après transformé en acétoacétyl-CoA) afin de se diriger vers la cétogénèse qui permet de « soulager » (c'est-à-dire de soutenir, de compléter) la néoglucogénèse.

On voit ainsi qu'il va y avoir des AA qui permettront la formation d'acétyl-CoA et/ou de l'acétoacétyl-CoA : ils sont cétogènes. Et on a par exemple la leucine qui est donc uniquement cétogène et qui ne permettra en aucun cas la formation du glucose, puisqu'il ne permet pas la formation de pyruvate.

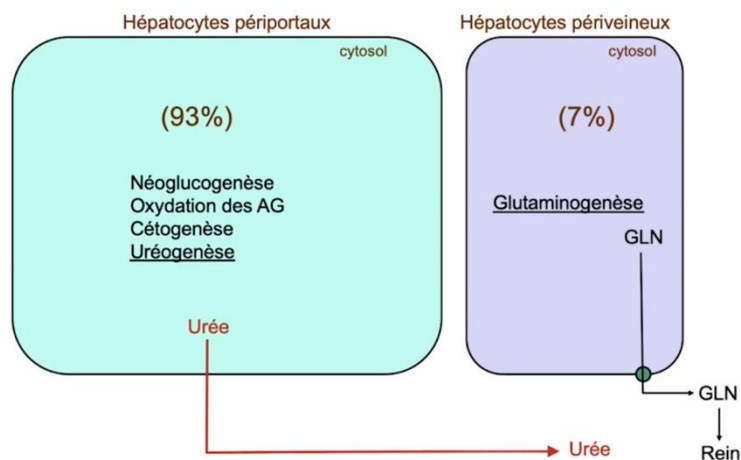
Enfin, l'acétyl-CoA peut **inhiber sa propre synthèse** (à partir du pyruvate et effectuée par la **pyruvate déshydrogénase** (PDH)) et **favoriser l'orientation du pyruvate vers la néoglucogénèse**. Cela a pour conséquence que des AA comme l'**alanine** seront **uniquement glucoformateurs** et non pas 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

Rappel : L'uréogénèse a lieu uniquement dans les cellules hépatocytaires. +++

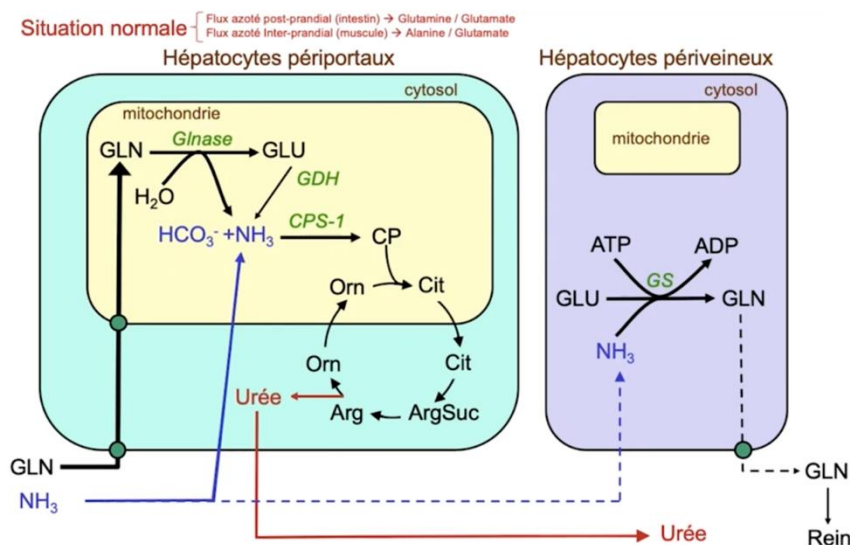
En réalité, on distingue **deux types d'hépatocytes** dans le foie :

- **les hépatocytes périportaux** qui représentent environ **93% des cellules** (ils sont donc **majoritaires**) et dans lesquels s'effectuent **la néoglucogénèse, l'oxydation des acides gras, la cétogénèse et l'uréogénèse** ;
- **les hépatocytes périveineux** qui sont **minoritaires** puisqu'ils représentent seulement **7% des cellules**, et dans lesquels a lieu 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**.

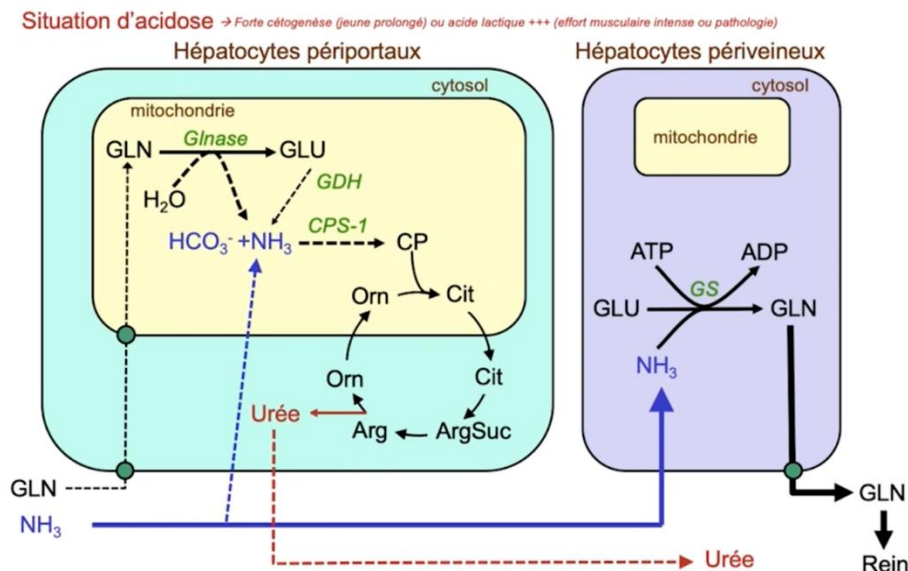


- La glutamine va alors rentrer dans les **hépatocytes périportaux** pour être hydrolysée afin de redonner du glutamate et une première molécule de NH_3 dans la mitochondrie, la deuxième molécule provenant de la désamination du glutamate. Le NH_3 sera ensuite transformé en urée, laquelle sera excrétée vers les reins.
- Les **hépatocytes périveineux** effectueront de la glutaminogenèse : ils vont transformer le glutamate en glutamine, grâce à la glutamine synthétase avec une consommation d'ATP. Cette glutamine sera ensuite relâchée puis acheminée vers les reins.

Dans cette situation post-prandiale normale, on aura déjà un afflux important de glutamine : il ne sera donc pas nécessaire d'en synthétiser davantage, et l'activité des hépatocytes périveineux sera alors **réduite**.

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

- ❖ **En situation d'acidose**, on pourra 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 bicarbonate 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.



À retenir : Ainsi, en situation d'acidose, le NH_3 sera éliminé majoritairement par glutaminogenèse (en étant transformé en glutamine), et non pas par uréogénèse pour préserver le pool de bicarbonates.

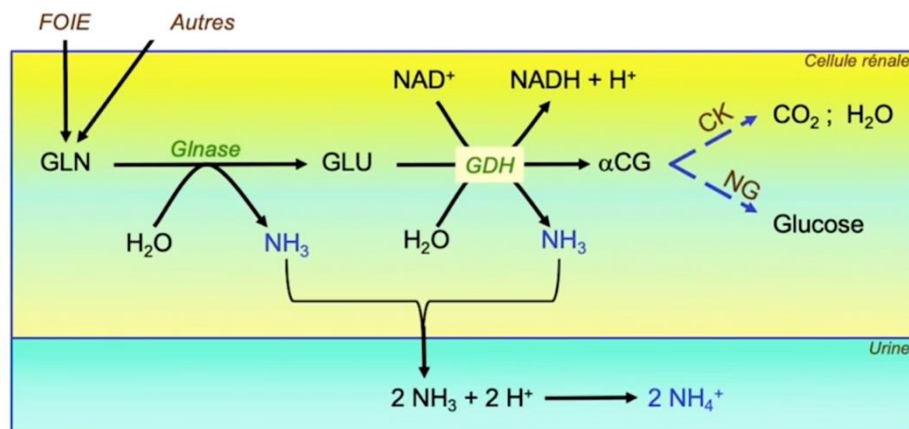
On a donc un équilibre entre les hépatocytes périportaux et périveineux qui est **conditionné par la situation de l'organisme**, et qui permet dans tous les cas de pouvoir éliminer l'excès de NH_3 .

D. L'ammoniogenèse rénale

En plus 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'ammoniogenèse**. Elle permet également d'éliminer l'excès de protons produit par le catabolisme protéique en situation d'acidose.

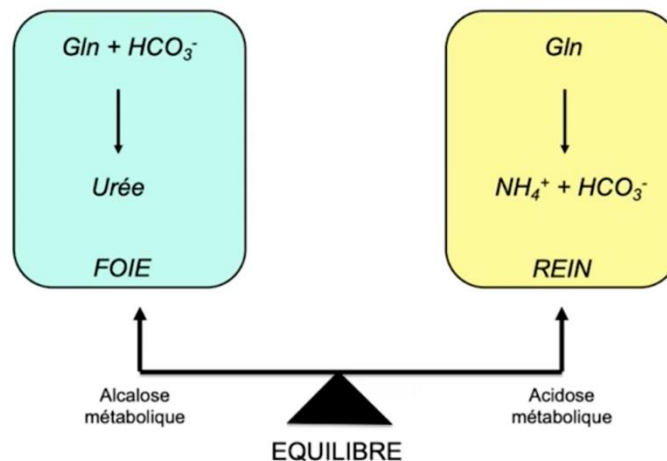
Une fois que la glutamine (provenant du foie mais aussi des autres tissus) est arrivée dans les reins, elle sera hydrolysée par la glutaminase en NH_3 et en glutamate, qui sera ensuite désaminé par la GDH pour donner encore du NH_3 et de l' α -cétoglutarate.

Les deux molécules de NH_3 ainsi générées sont **excrétées dans l'urine**, puis elles s'associent avec deux protons pour former deux molécules d'ammonium NH_4^+ . Quant à l' α -cétoglutarate, il pourra intégrer le cycle de Krebs pour produire de l'énergie et surtout se diriger vers la néoglucogenèse pour produire du glucose, afin de 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.

Ci-dessous, vous avez un schéma qui vous montre le métabolisme des AA repose sur un équilibre entre l'**activité hépatique** qui permet l'élimination de la glutamine et des bicarbonates 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 bicarbonates.

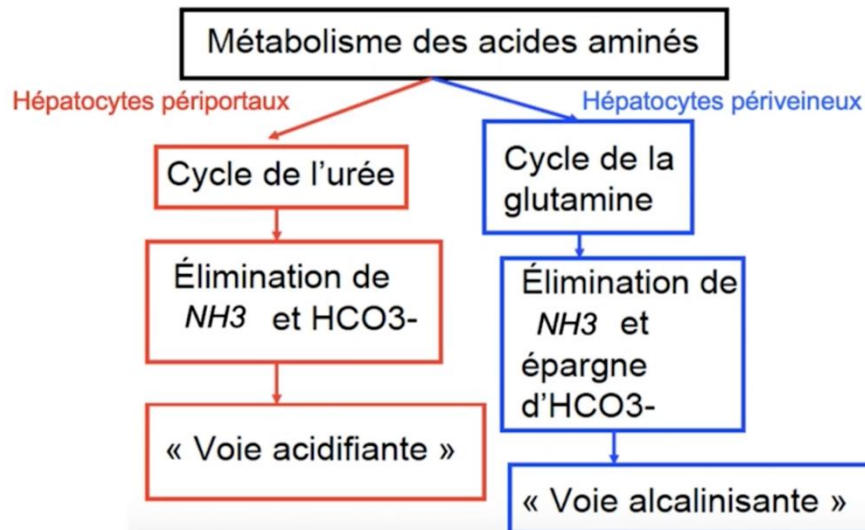


E. Conclusion

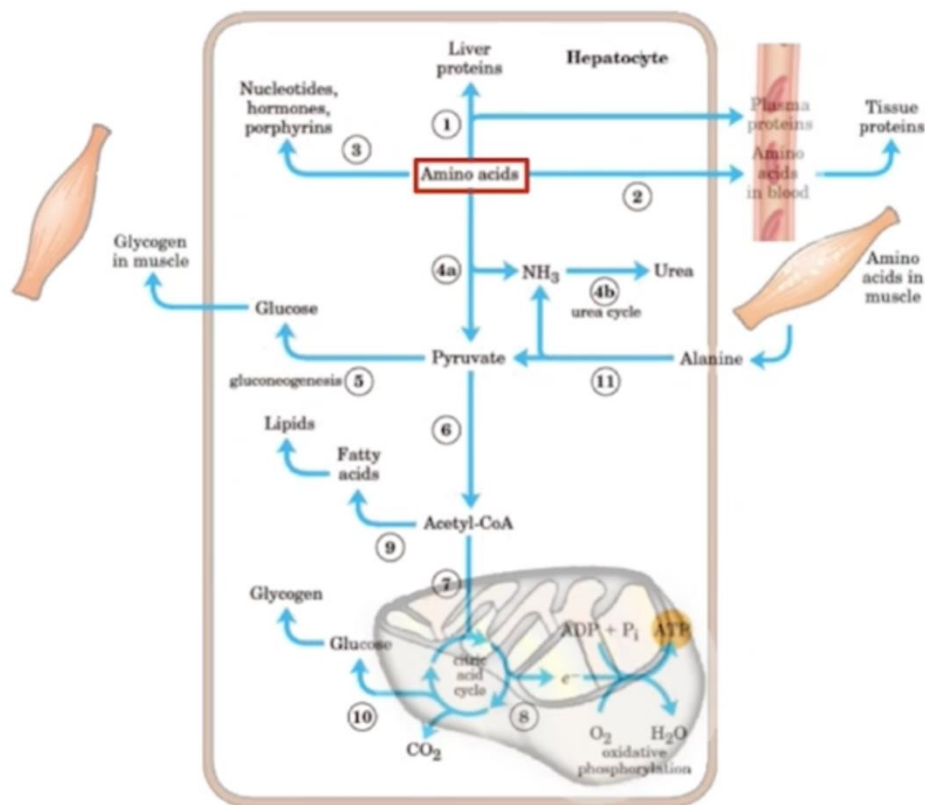
Au terme de ce cours, on peut voir que le métabolisme des AA repose sur un équilibre entre **deux types de voie** :

- 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 ;
- et 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 deux voies participent à l'équilibre acido-basique de l'organisme.



Voici un grand schéma récapitulatif du métabolisme des AA dans le foie :



En conclusion, le métabolisme des AA est très important et doit, comme tout autre métabolisme, **être régulé en fonction des besoins de la cellule**.

FIN

Dédicace à vous