

Le Catabolisme des Acides Aminés



Salut, c'est parti pour le seul cours de bioch métabo qui va parler des protéines, ne soyez pas impressionnés du nombre de pages, prenez votre temps, essayer de tout bien COMPRENDRE, ne restez pas avec des questions sans réponses dans la tête, et lisez ce cours comme une histoire, on a vraiment le devenir d'un acide aminé dans l'ordre, alors courage !

ALERTE NOUVEAUTÉ : Ce cours est disponible en vidéo pour ceux qui ont une mémoire auditive ou qui veulent des explications plus claires il est divisé en 2 parties et voilà la première : [Catabolisme des acides aminés 1/2](#)

Élimination du groupement aminé

1. Métabolisme des acides aminés

2. Décarboxylation

3. Élimination du groupement aminé

3.1 - Transamination

3.2 - Désamination

3.3 - Transport de l'excès d'ammoniac

3.4 - Passage cytosol mitochondrie

Uréogénèse / ammoniogénèse

1. Cycle de l'urée : uréogénèse

2. Les différentes étapes du cycle

3. Catabolisme du squelette carboné

4. Métabolisme azoté dans le foie uréogénèse / glutaminogénèse

5. Ammoniogénèse rénale

I) Élimination du groupement aminé

1. Métabolisme des acides aminés

Les Aa que nous métabolisons proviennent 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 être stockés contrairement aux glucides ou aux lipides ++

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

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 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 :

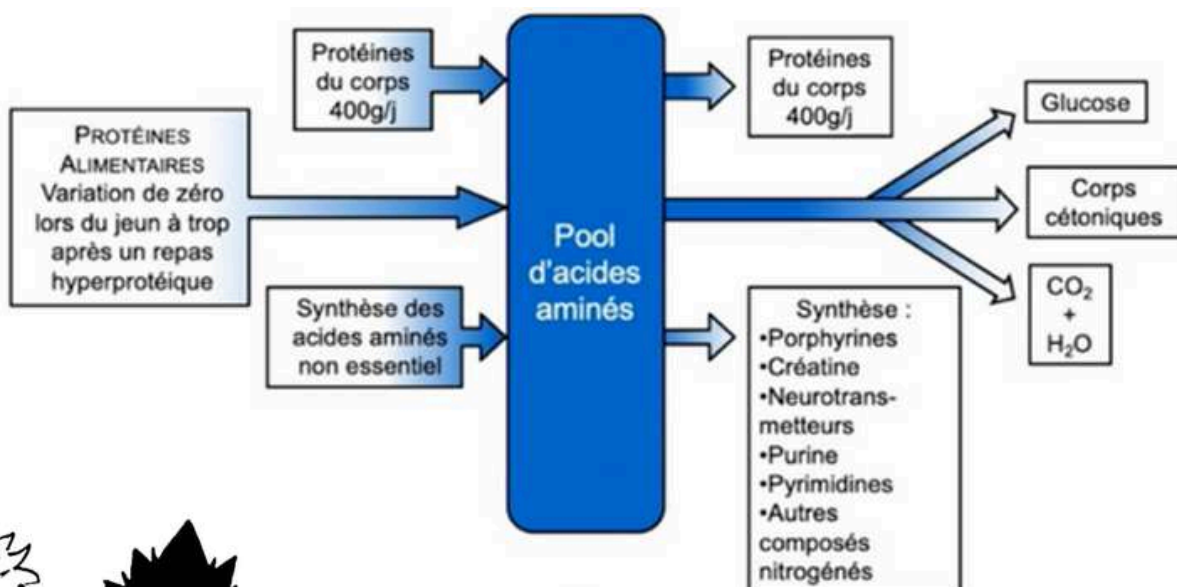
- Pour une protéine **de structure** (ex : le collagène), la demi-vie peut durer de plusieurs semaines voire quelques mois.
- La demi-vie d'une protéine comme l'**insuline** (hormone protéique) n'est que de l'ordre de quelques minutes.

le 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**.

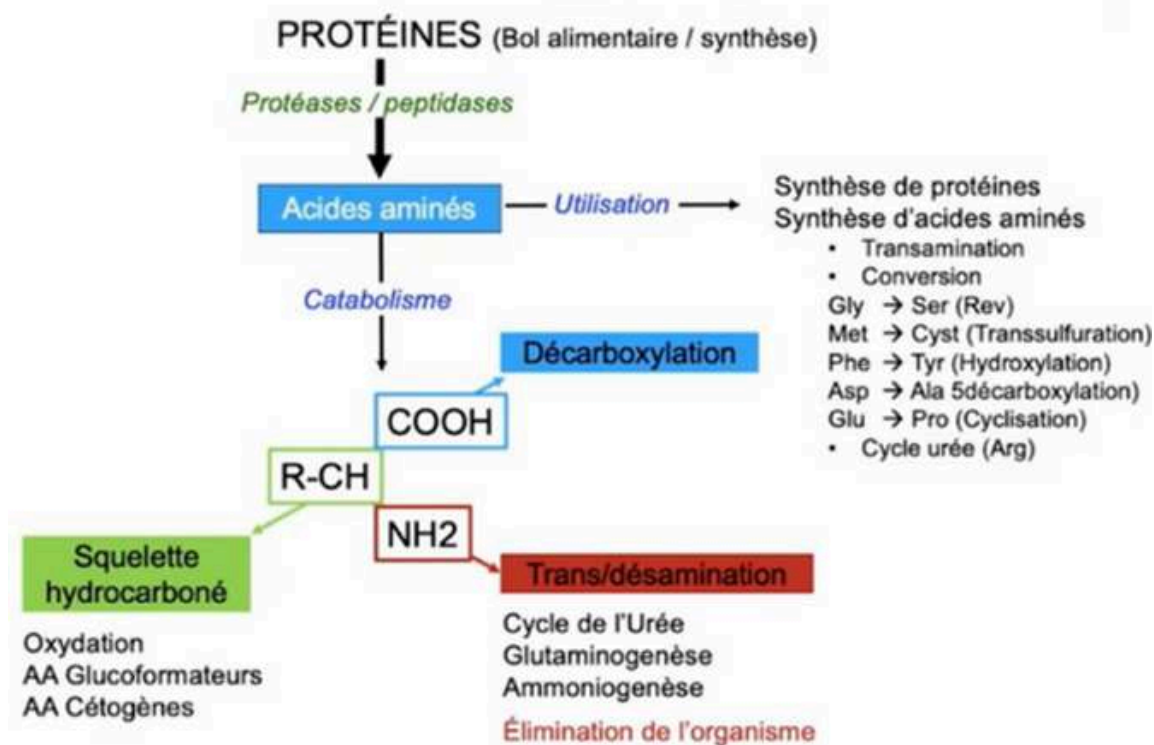
❖ Puis, ce pool d'Aa sera utilisé pour synthétiser à nouveau des **protéines** (porphyrines, créatine, certains neurotransmetteurs, ...) mais aussi des **glucides** (Aa glucoformateurs) ou des **corps cétoniques** (Aa cétoformateurs), ou encore pour fabriquer de l'**énergie** en étant complètement dégradés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

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



Suivez bien avec le schéma c'est une partie importante à comprendre pour la suite

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**.

*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 :

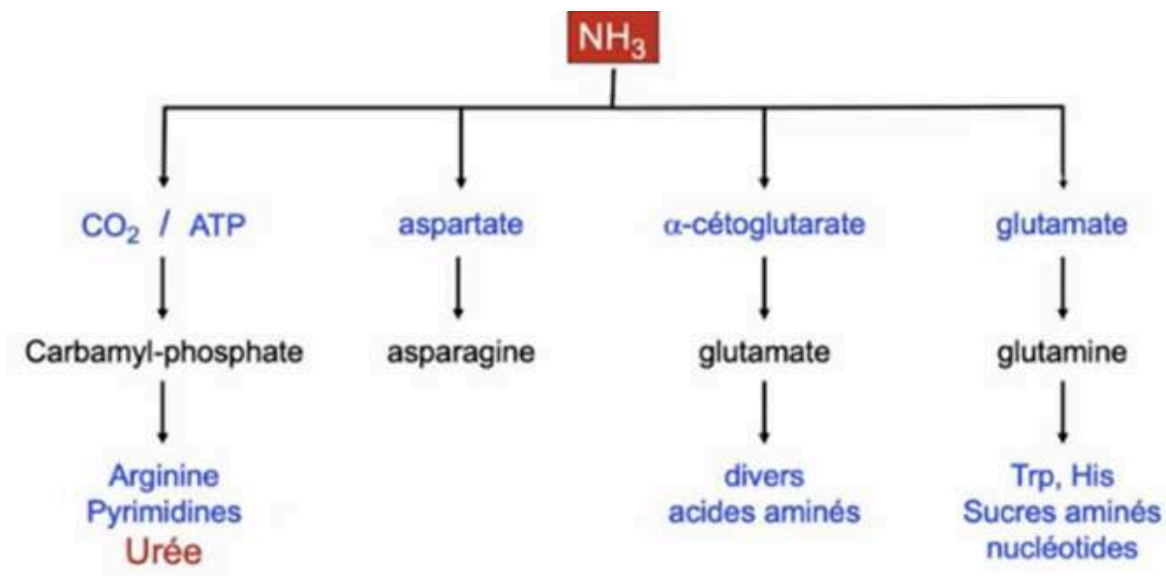
- ils peuvent subir des réactions de **décarboxylation** et perdre leur groupement carboxyle (COOH) qui pour générer des neuromédiateurs ;
- ils peuvent réagir lors de **transaminations** et de **désaminations** pour céder leur groupement amine.

Celui-ci (le groupement amine) sera alors libéré sous forme de NH_3 qui sera pris en charge par plusieurs voies métaboliques comme le **cycle de l'urée**, ou la **glutaminogenèse** (synthèse de la glutamine) l'**ammoniogenèse**, et qui permettront son élimination. (*on verra tout ça dans ce cours*)

- 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 NH_3 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.



On reverra tout ça au fil du cours

On retient :

Le NH_3 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.

2. 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)

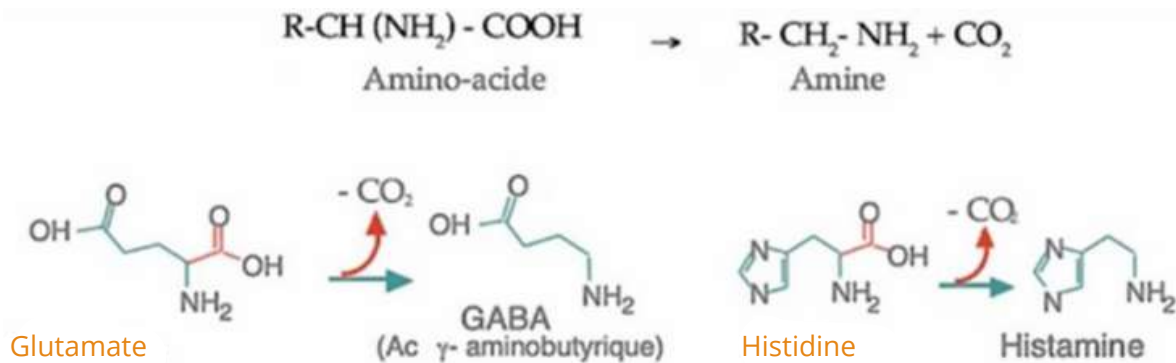
-> Réaction catalysée par des **décarboxylases** spécifiques à chaque Aa

-> 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 conseille d'apprendre quand même au moins ceux surlignés, mais ne négligez pas les autres pour autant, ça s'apprend assez facilement

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

3. Élimination du groupement aminé

On rappelle qu'un Aa est composé d'une fonction carboxyle COOH, d'une fonction amine NH₂ et d'un radical R.

Dans la partie précédente on a vu comment on se débarrassait de la fonction carboxyle COOH par décarboxylation, maintenant on va voir comment on se débarrasse du groupement aminé NH₂. Essayez de bien comprendre ça, et ça va bien se passer.

• 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 (E)** (chaque alpha-cétoacide à un acide aminé correspondant).

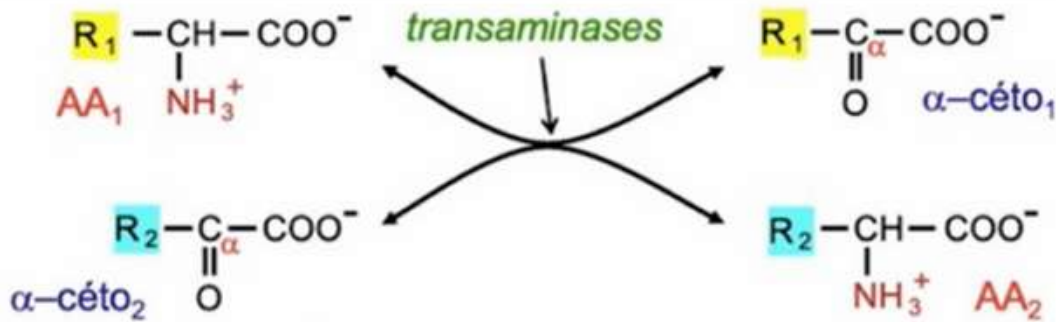
Les enzymes responsables de ces réactions sont des **transaminases**.

Désamination oxydative : réaction qui permet l'**élimination** du groupement aminé de l'Aa « relais », par exemple le **glutamate (E)**, pour libérer du NH₃.

Cette réaction est alors catalysée par la **glutamate déshydrogénase (GDH)**, et se fait surtout au niveau du **foie** et des **reins**.

Transamination

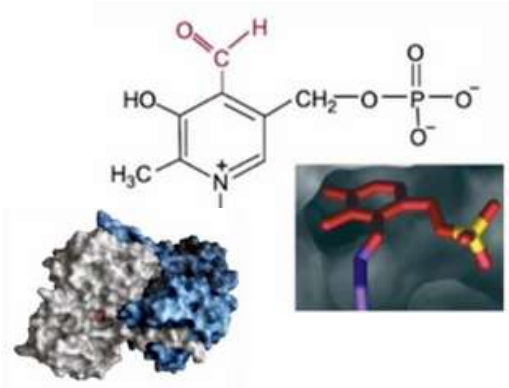
Dans celle-ci, les transaminases catalysent le transfert du groupement aminé d'un Aa n°1 vers un alpha-cétoacide n°1 pour donner un alpha-cétoacide n°2 (correspondant à l'Aa n°1 désaminé) et un Aa n°2 (qui correspond à l'alpha-cétoacide n°1 aminé).



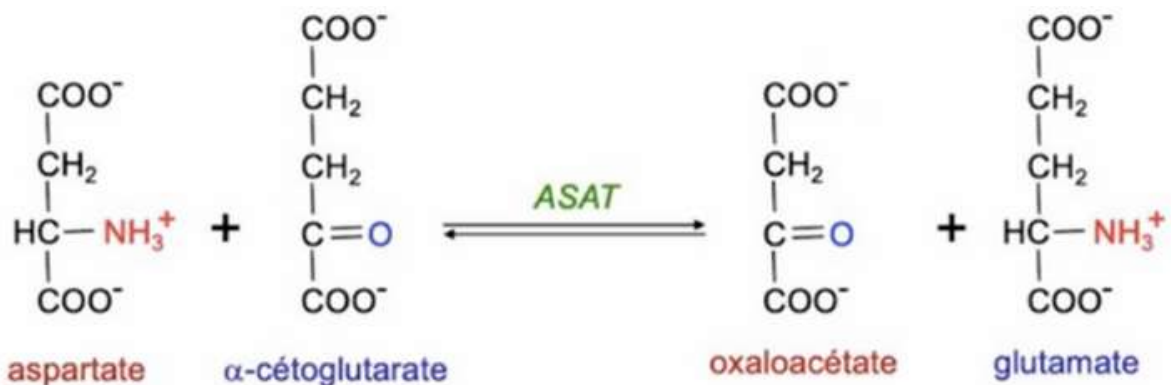
Ce schéma est peut-être un peu compliqué à comprendre au début, essayez de prendre le temps de le comprendre et n'hésitez pas à poser des questions si jamais c'est toujours pas clair

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 (B6)**

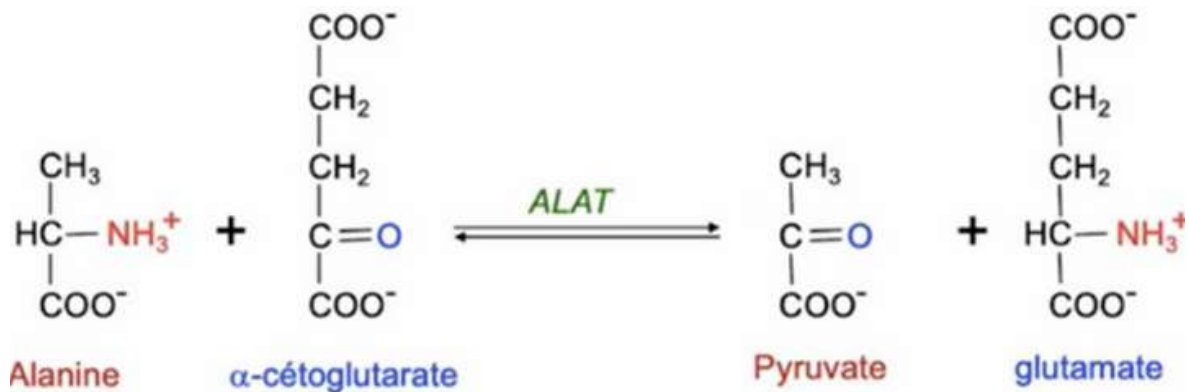


Exemple de transamination : la transamination de l'aspartate par l'**aspartate aminotransférase (ASAT)**



Dans cette réaction, l'**aspartate (D)** cède son groupement aminé à l'alpha-cétoglutarate, qui l'accepte. L'**aspartate (D)** est alors transformé en **oxaloacétate** (qui est l'alpha-cétoacide correspondant) et l'**alpha-cétoglutarate** en **glutamate (E)** (qui est l'Aa correspondant). C'est une réaction **réversible**.

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



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

Mini récap des Aa et alpha cétoacides correspondants :

Glutamate (E) → Alpha cétoglutarate

Aspartate (D) → Oxaloacétate

Alanine (A) → Pyruvate

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.

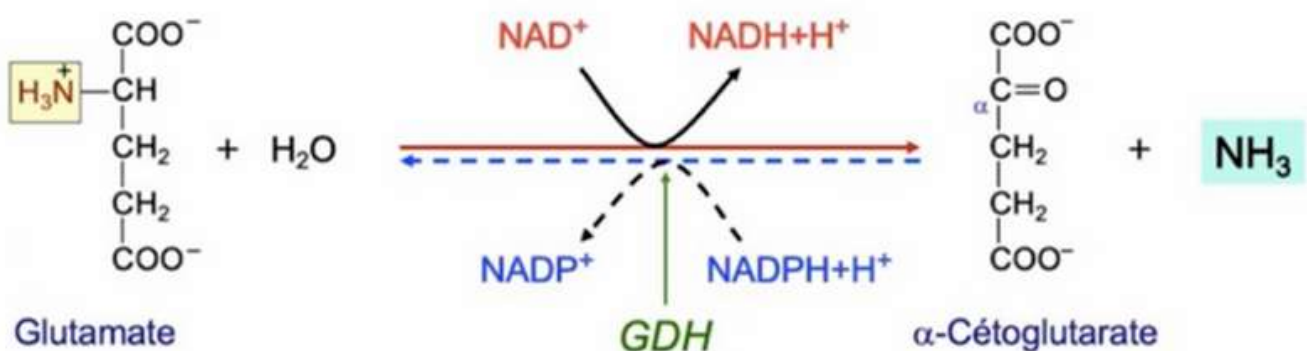
Désamination oxydative

- > Elle vient après la désamination
- > cette réaction est catalysée par la **GDH (Glutamate déshydrogénase)**
- > **élimination** du groupement aminé du glutamate pour libérer du NH_3 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).

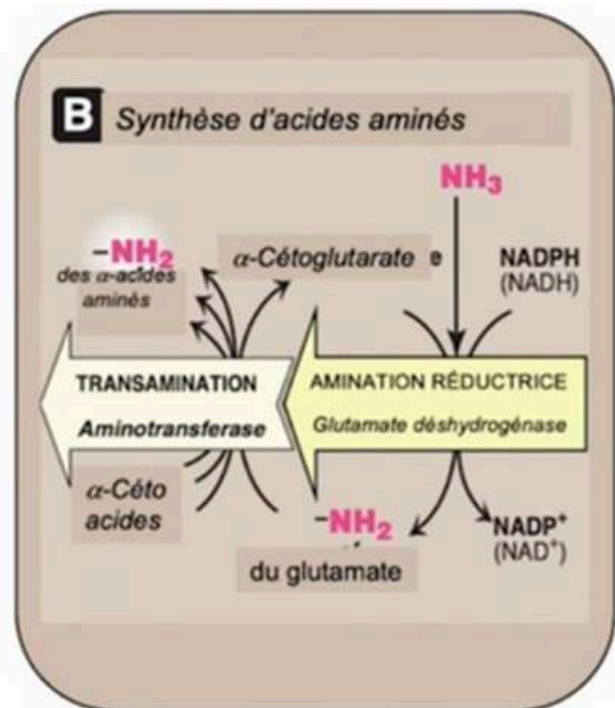
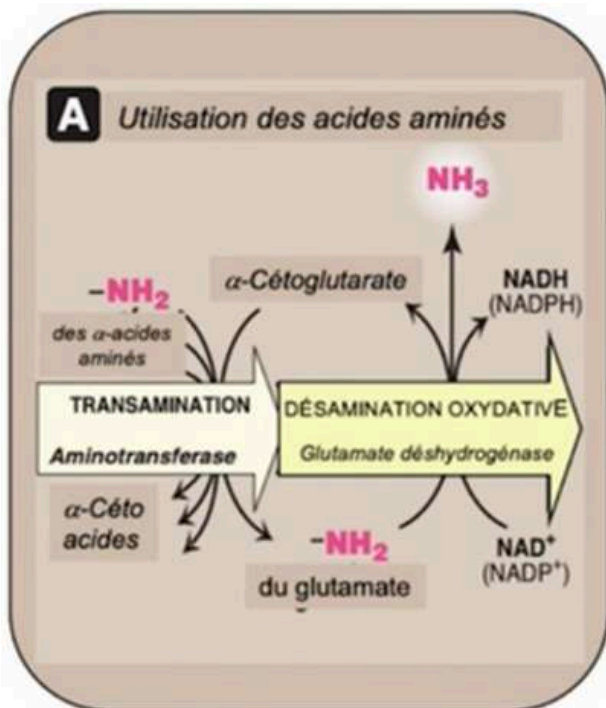
Elle utilise :

- Soit le couple de CoE **$\text{NAD}^+/\text{NADH}+\text{H}^+$** si elle catalyse la désamination oxydative du **glutamate** en présence d'eau pour donner de l'alpha-cétoglutarate et du NH_3 , avec utilisation du NAD^+ pour générer du $\text{NADH}+\text{H}^+$ (*flèche rouge -> l'O de l'eau sur la ceto acide et les 2 H sont capté par le NAD^+*)
- Soit le couple **$\text{NADP}^+/\text{NADPH}+\text{H}^+$** si elle catalyse la réaction dans le sens contraire, cad animation réductrice de l'alpha-cétoglutarate en présence de NH_3 pour redonner du glutamate et de l'eau, avec utilisation du $\text{NADPH}+\text{H}^+$ 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.

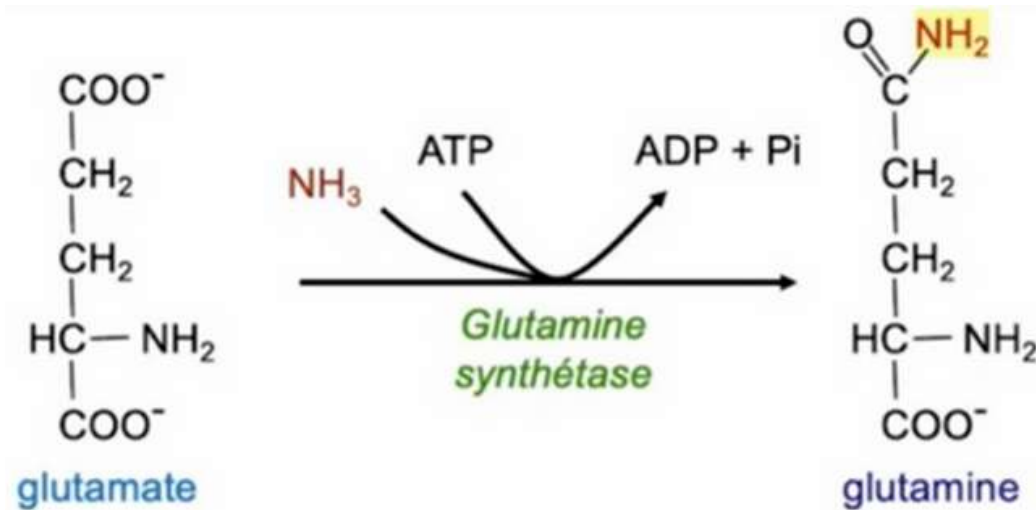
- Dans le sens de la dégradation des Aa et de l'élimination de leur groupement aminé, les Aa vont d'abord subir des réactions de transamination pour donner du **glutamate**, puis celui-ci va libérer du NH_3 lors de la désamination oxydative catalysée par la **GDH**. Cette enzyme est exprimée majoritairement 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** !
- Dans le sens de la synthèse des Aa, on effectue alors les réactions inverses : on utilise du NH_3 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.



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 (G)** (pas toxique).

Dans les cellules des tissus périphériques (y compris le cerveau), le NH_3 sera condensé avec le **glutamate (E)** pour former de la **glutamine (Q)**. 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

=> transport de 2 groupements NH_3 dans le sang, sachant que NH_3 seul est toxique et ne peut circuler librement dans la circulation

On continue notre petit périple du NH_3 ...

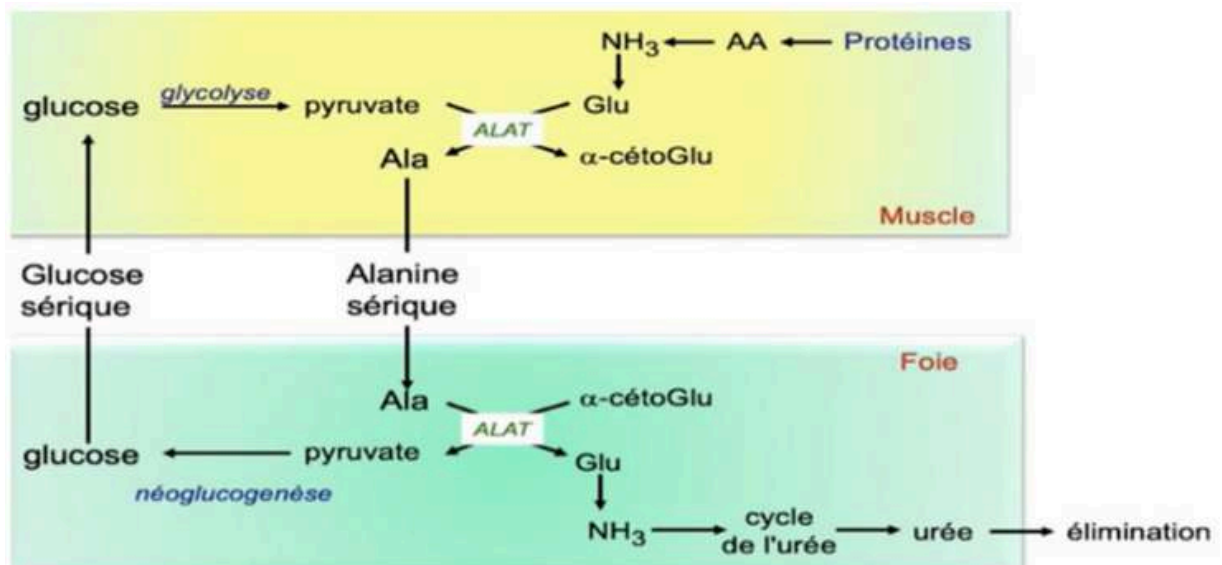
La **glutamine** arrive au niveau du **foie** et/ou du **rein** (dans les mitochondries des cellules), la **glutaminase** va alors catalyser la réaction d'hydrolyse de la glutamine, pour redonner du **glutamate**, qui subira ensuite une réaction de désamination, et du NH_3 qui sera pris en charge par 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**

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 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'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 NH_3 qui sera transformé en **urée**.

Coopération entre le muscle et le foie => d'éliminer le NH_3 :

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

-> en fournissant une molécule de **pyruvate** au **foie**

Car le **foie** 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 RECAPITUL

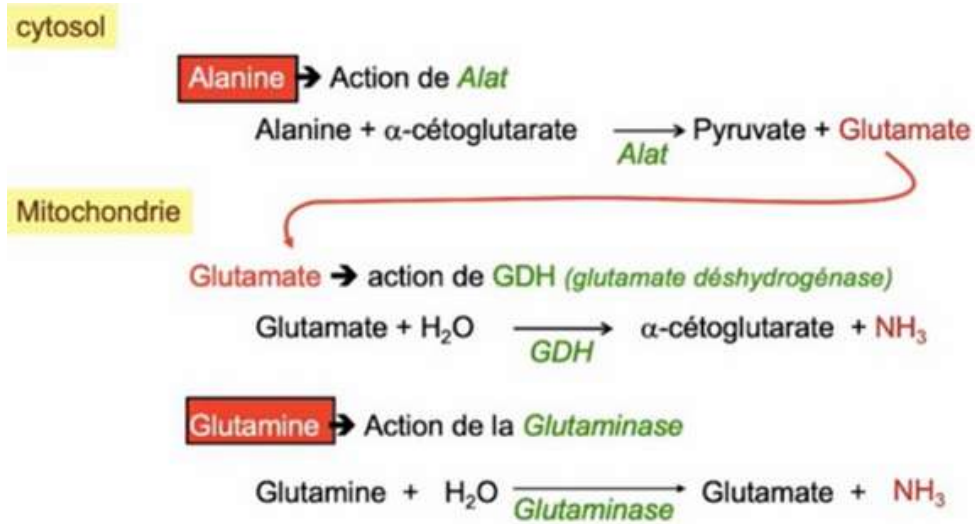
1. On va éliminer le groupement aminé des Aa d'abord par des réactions de **transamination**, où on aura transféré d'un groupement aminé d'un Aa vers un alpha cétoacide, grâce à des **transaminases**, pour donner majoritairement du **glutamate**.
2. Puis, le transport sérique du NH_3 vers le **foie** 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 NH_3 .

*On retient : le transport du NH_3 se fait par la **glutamine** dans tous les tissus, sauf pour les muscles où il se fait par l'**alanine** pour économiser de l'ATP.*

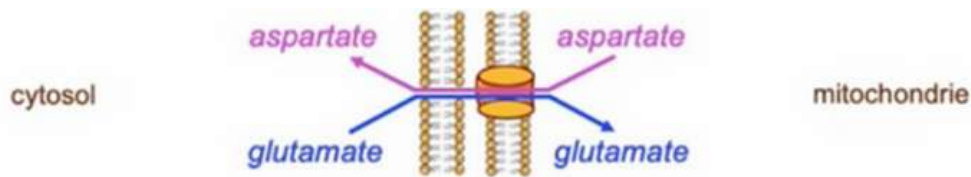
Passage du glutamate du cytosol vers la mitochondrie

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 .

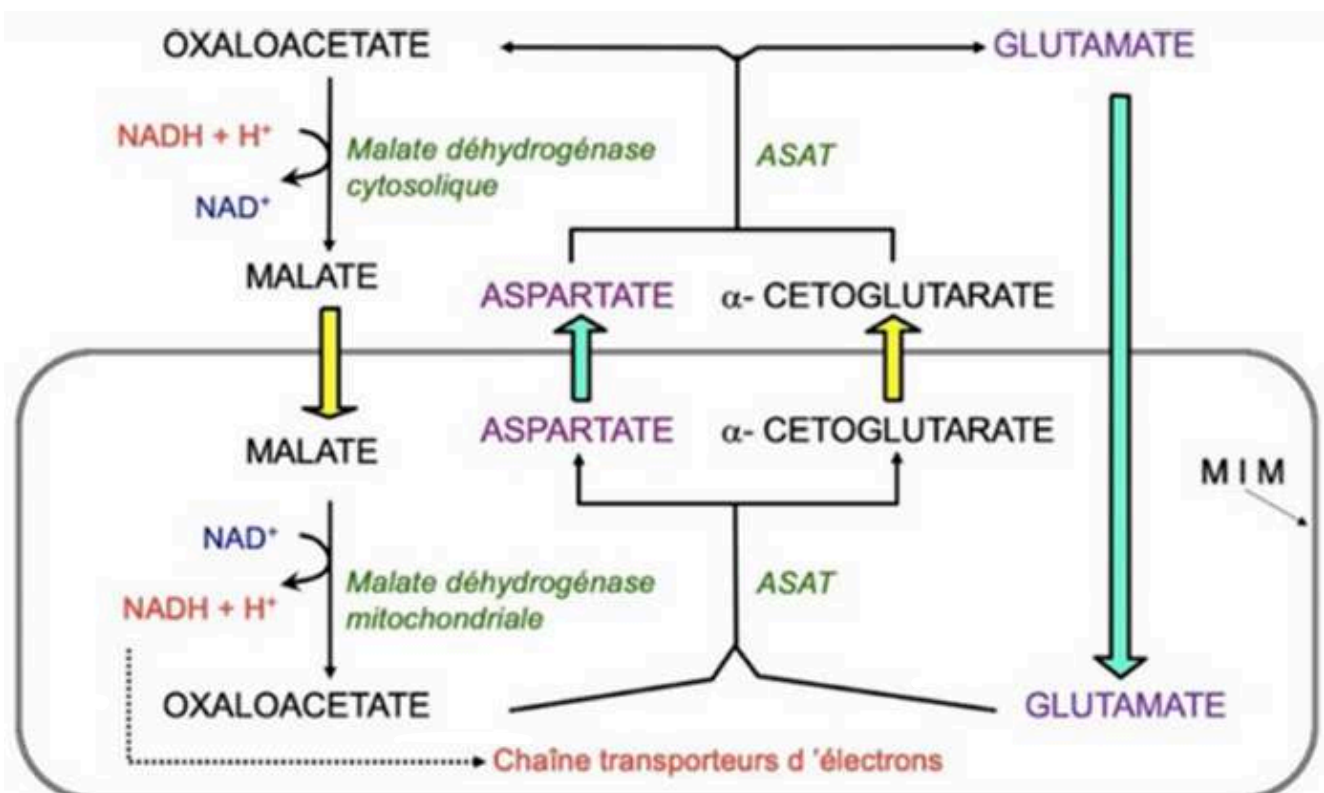


En fait, le transport du **glutamate** provenant des réactions de transamination cytosoliques vers la **mitochondrie** se fait grâce à l'**échangeur aspartate/glutamate**



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 schéma, essayer de le refaire ça va vous aider)

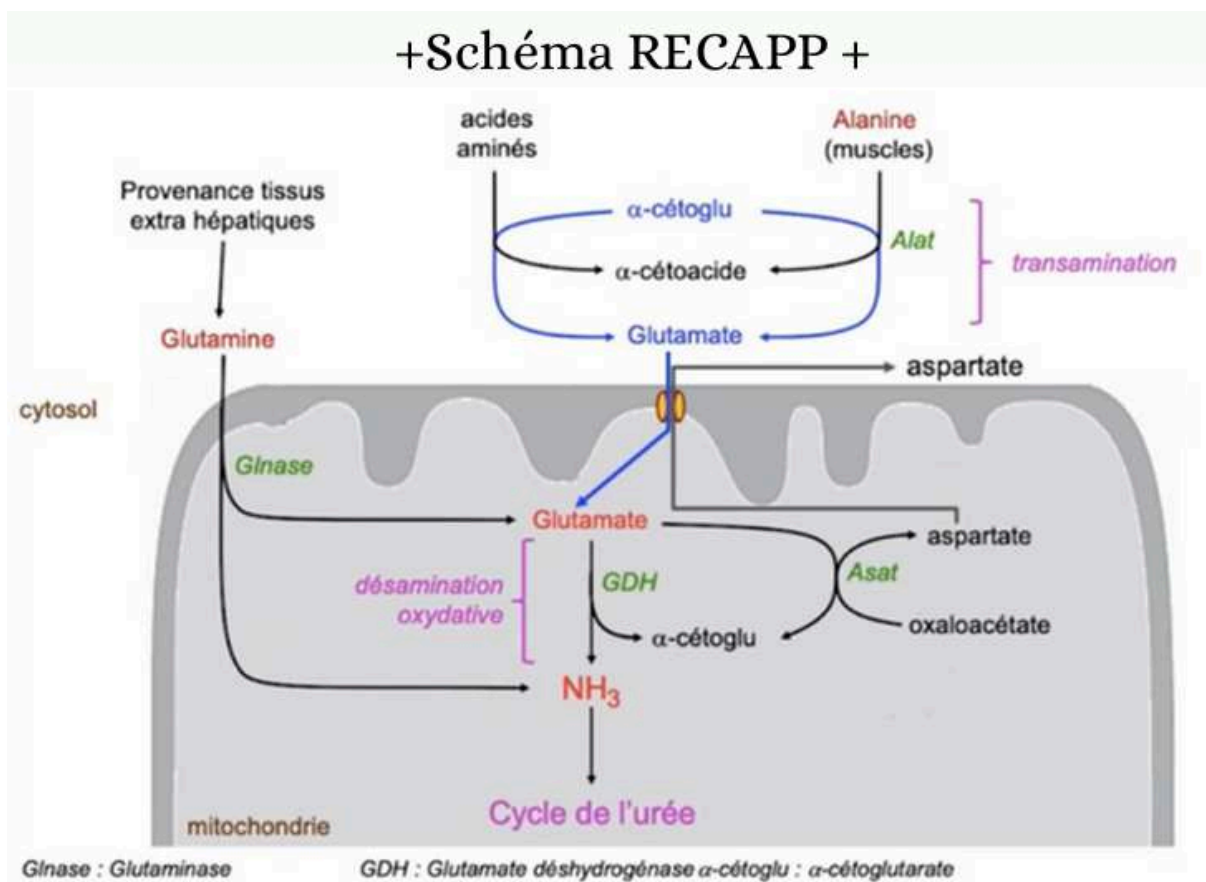


-> Lorsqu'une molécule de **glutamate** pénètre dans la matrice mitochondriale grâce à l'**échangeur aspartate/glutamate** (→) une molécule d'**aspartate** va au même moment sortir de la **mitochondrie** pour se retrouver dans le **cytoplasme**.

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

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

- Dans la **matrice mitochondriale**, le glutamate subit une réaction de transamination avec l'**oxaloacétate** (OAA) pour régénérer de l'**aspartate** + l'**alpha-cétoglutarate** du côté mitochondrial.
- Ces derniers sortent de la **mitochondrie** pour rejoindre le **cytoplasme** et vont être transformés par transamination en **glutamate** + OAA.
- La **malate déshydrogénase cytosolique** (MDHc) catalyse ensuite la transformation de l'OAA cytoplasmique en **malate**, qui ira rejoindre la **mitochondrie** (en échange d'un alpha cétoglutarate) .
- Le **malate** sera ensuite retransformé en **OAA** au sein de la **mitochondrie**, grâce à la **malate déshydrogénase mitochondriale** (MDHm)



II) Uréogénèse et ammoniogenèse

1. Uréogénèse

Bravo d'être arrivé jusque là, c'est déjà une bonne partie du cours, va prendre une petite pause avant de passer à la suite



Le lien de la deuxième vidéo : [Clique ici bg](#)

-> Voie métabolique définie par un cycle : "le cycle de l'urée"

BUT de ce cycle : convertir le NH_3 toxique en une molécule d'urée au niveau **hépatique** pour qu'elle puisse être excrétée par les **reins** (éliminée dans les urines)

Rôle = éviter l'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'azote (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). *(on se répète)*

Les **atomes de C**, eux proviennent des bicarbonates (HCO_3^-)

=> L'**uréogénèse** joue un rôle important dans l'équilibre acido-basique par la consommation des HCO_3^- (cf. *physio*)

Concernant l'**uréogénèse** :

-> **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**.

2. Les étapes du cycle

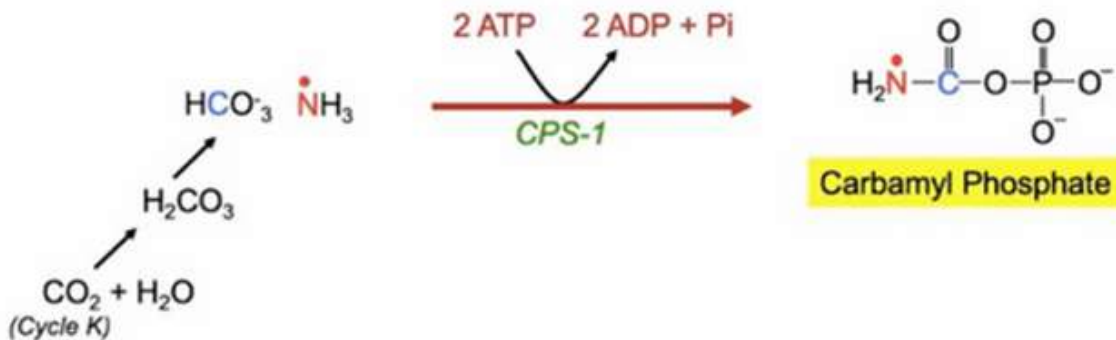
1. La formation du carbamyl phosphate (étape **mitochondriale**) :

-> réaction **irréversible**,

-> catalysée par la **carbamyl phosphate synthétase-1** (CPS-1) qui condense une NH_3 avec un HCO_3^- 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 CO_2 , ce CO_2 est produit par le cycle de Krebs.

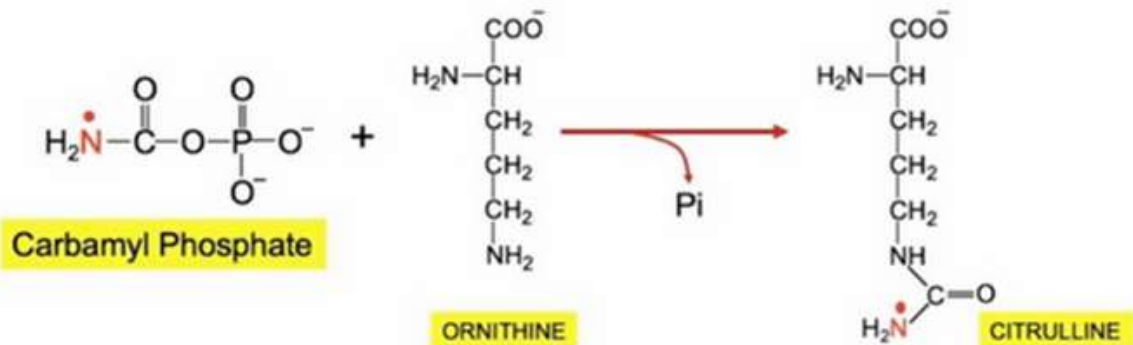


2. La synthèse de la citrulline (étape **mitochondriale**) :

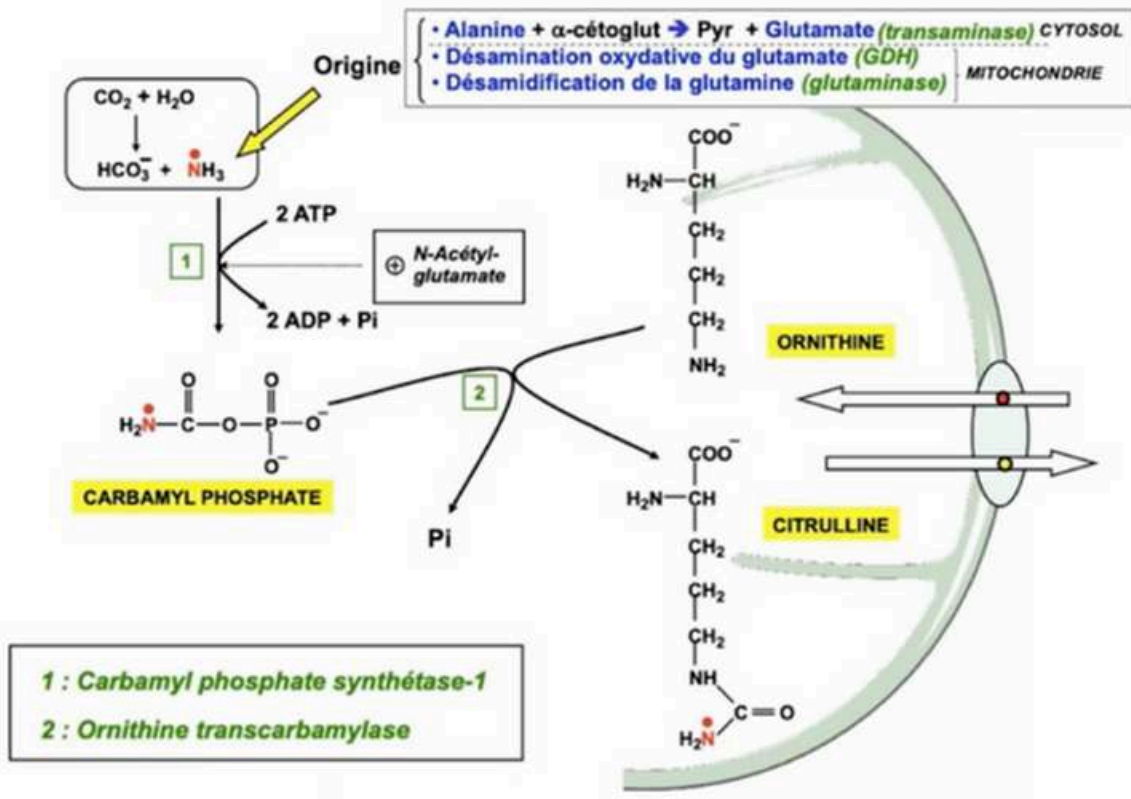
-> Attaque par l'azote du groupement aminé de l'ornithine sur le groupement carbonyle du carbamyl phosphate précédemment généré

=> 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

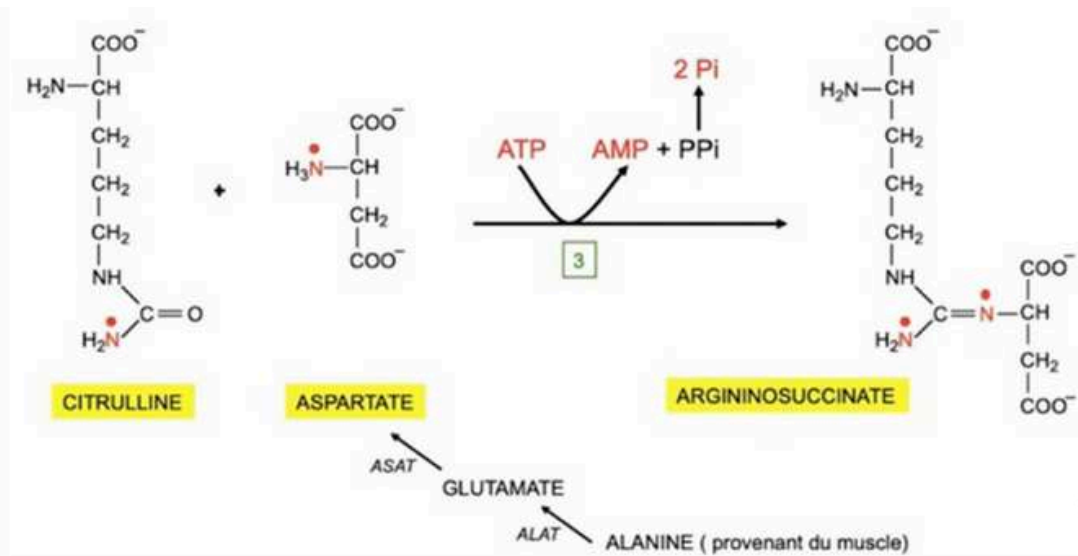


La suite de la réaction à lieu dans le **cytosol**. La citrulline, dernier produits synthétisée dans la mito, son passage vers le cytosol va se faire grâce à un **échangeur ornithine/citrulline**

=> fait sortir une molécule de citrulline en échange de l'entrée d'une molécule d'ornithine.

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

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



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



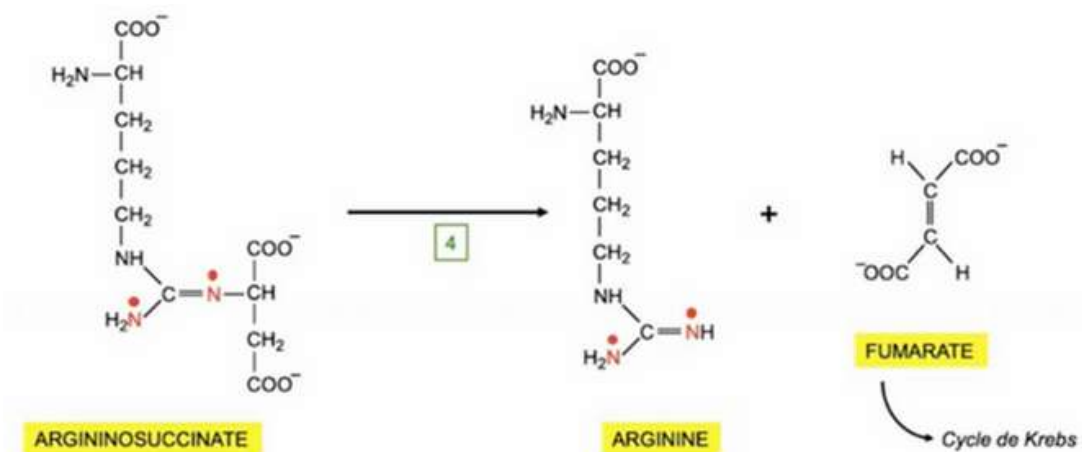
A ce stade, on obtient la 2ème base azotée de l'urée -> elle est apportée par l'**aspartate**

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

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

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

-> réaction catalysée par l'**argininosuccinate lyase** => synthèse l'**arginine**, un Aa non essentiel.

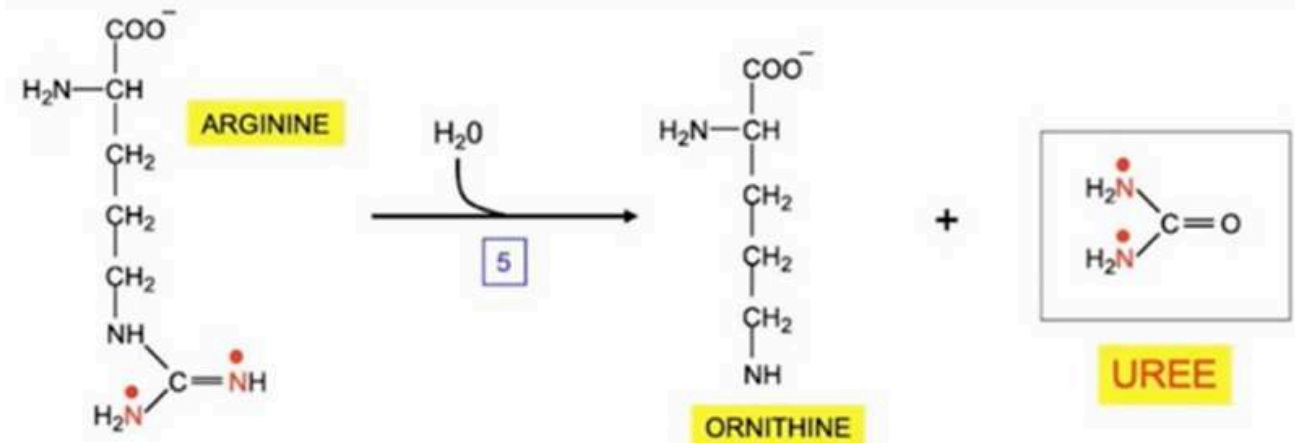


5. La synthèse de l'urée (étape **cytoplasmique**) : dernière réaction

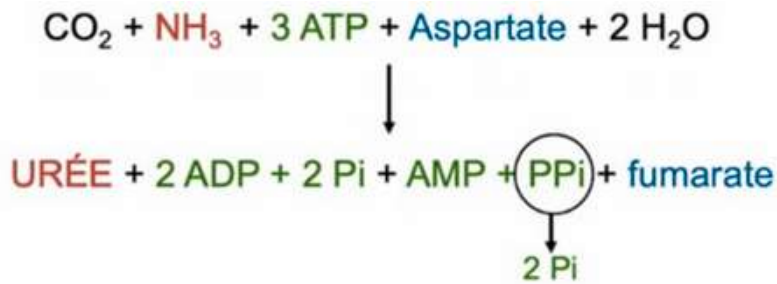
-> le **groupement guanidinium** de l'**arginine** est hydrolysé pour finalement libérer de l'urée et de l'ornithine.

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

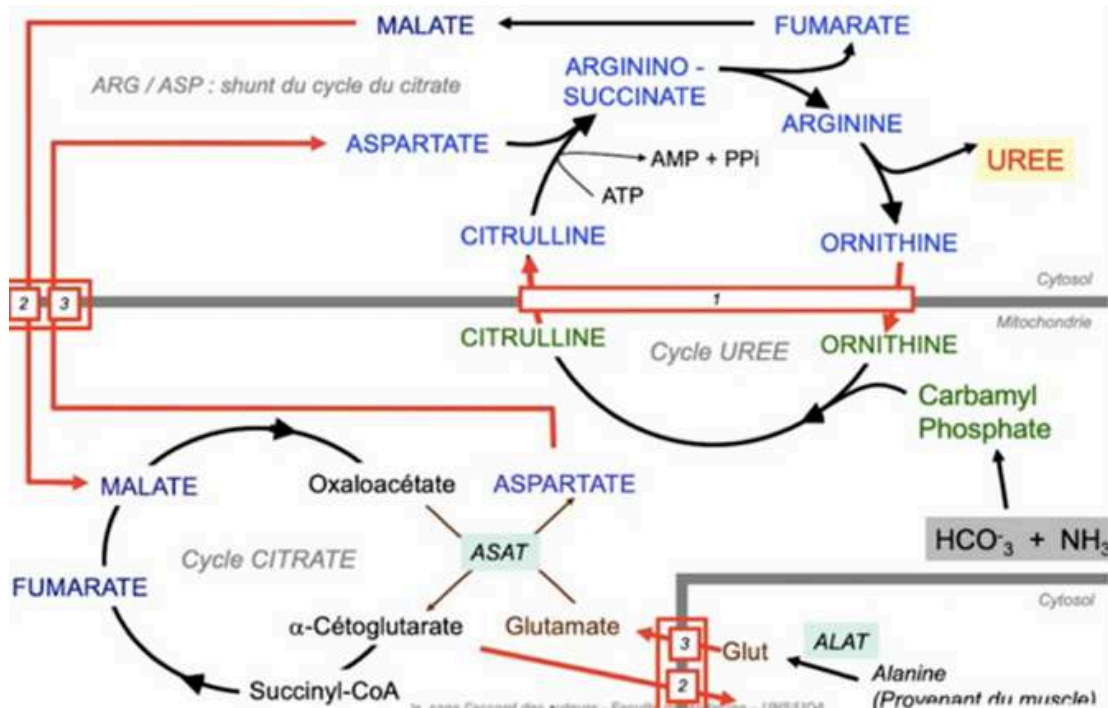


Ainsi, pour éliminer une molécule de NH_3 , on consomme du CO_2 , 3 molécules d'ATP, de l'aspartate, et 2 molécules d'eau pour produire une molécule d'urée mais aussi 2 molécules d'ADP, 2 Pi, une molécule d'AMP, du PPi (et donc 2Pi) et du fumarate. Le premier atome d'azote de l'urée provient du NH_3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

3. Le catabolisme du squelette carboné

On s'est débarrassé du NH₃ et du COOH, donc il ne reste plus que le squelette carboné

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

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

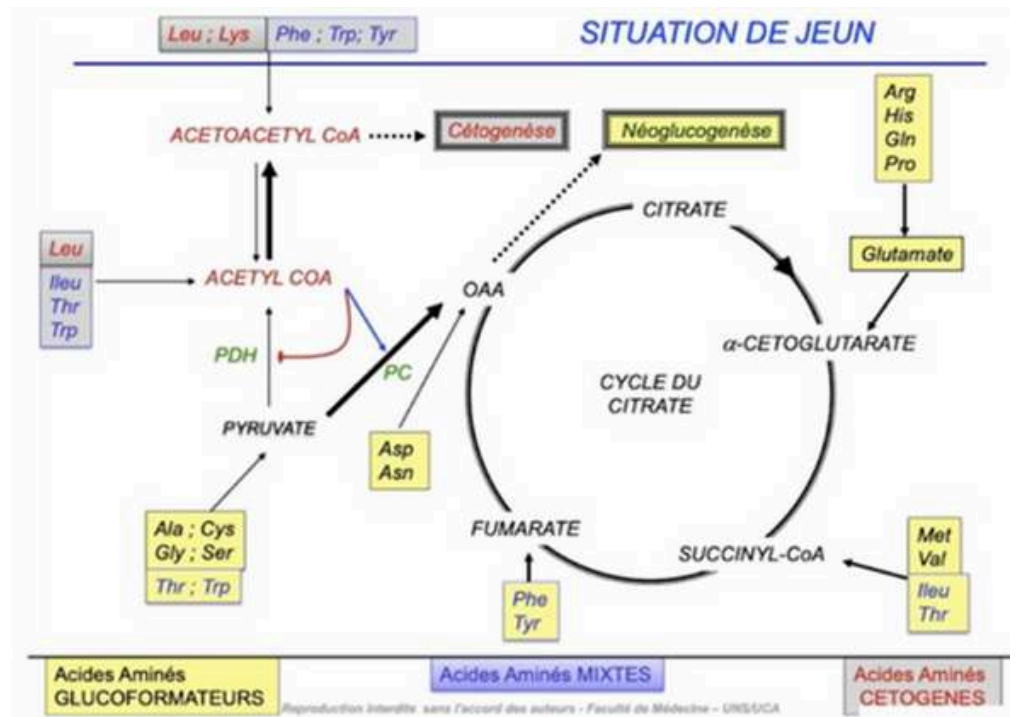
- **Glucoformateurs** s'ils permettent la formation du pyruvate ou des intermédiaires du cycle du citrate qui permettront d'entamer la néoglucogenèse pour former du glucose.
- **Cétoformateurs** (ou cétogènes) si le catabolisme de leur squelette hydrocarboné permet la formation d'acétyl-CoA ou d'acétoacétyl-CoA (qui sont eux-mêmes des intermédiaires de la formation des corps cétoniques).
- **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 schématisée, 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 **cétogenèse** et permettre de « soulager » la **NGG**. *(retenez bien cette phrase, c'est là tout l'intérêt de la cétogénèse)*

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



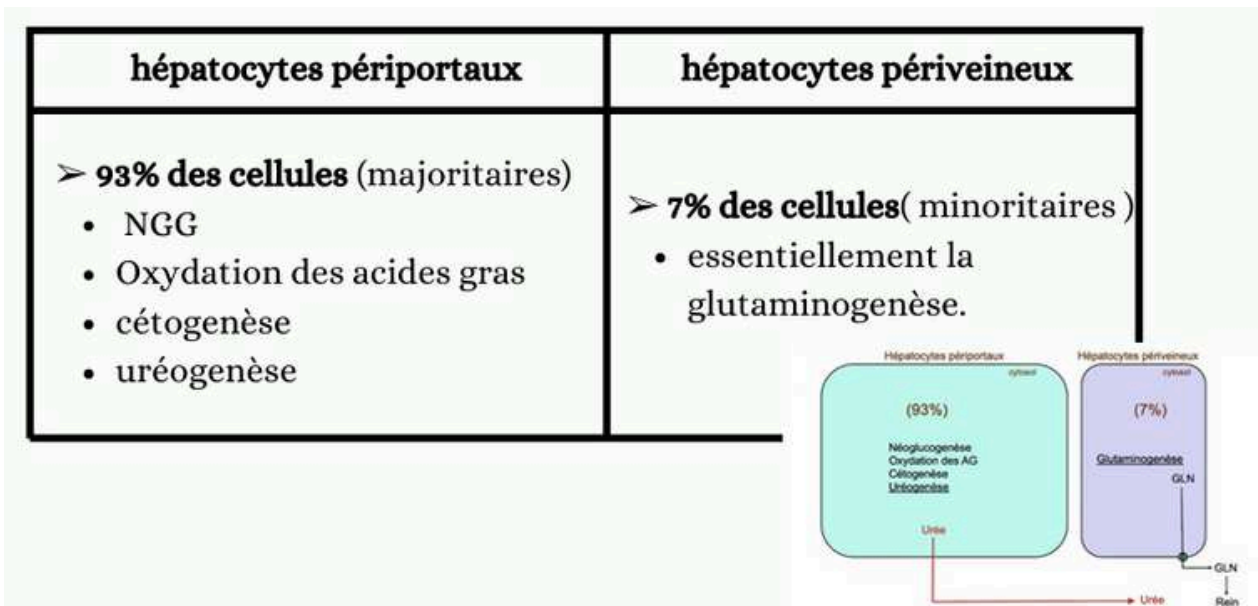
Enfin, l'acétyl-CoA peut inhiber sa propre synthèse (à partir du pyruvate et de la pyruvate déshydrogénase (PDH)) et va favoriser l'orientation du pyruvate vers la **NGG**.

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.

4. Le métabolisme azoté dans le foie

L'uréogénèse a lieu uniquement dans les cellules hépatocytaires.

2 types d'hépatocytes dans le foie ++ :



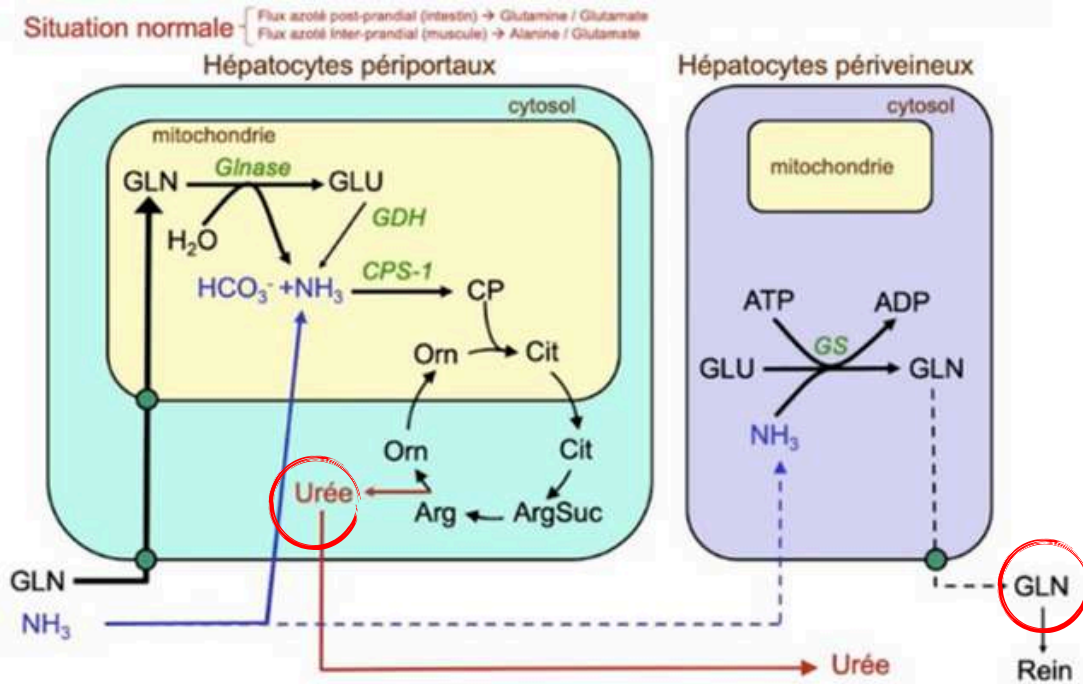
Voici comment fonctionnent les deux types d'hépatocytes, selon les situations :

❖ 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 NH_3 dans la **mitochondrie**, la 2ème 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 consommation d'ATP. Cette glutamine sera ensuite relâchée puis acheminée vers les **reins**.

J'ai entouré en rouge le résultat de l'uréogénèse et de la glutaminogenèse sur le schéma

=> Déjà un afflux important de **glutamine** : il ne sera donc pas nécessaire d'en synthétiser davantage => l'activité des hépatocytes périveineux sera alors **réduite**.

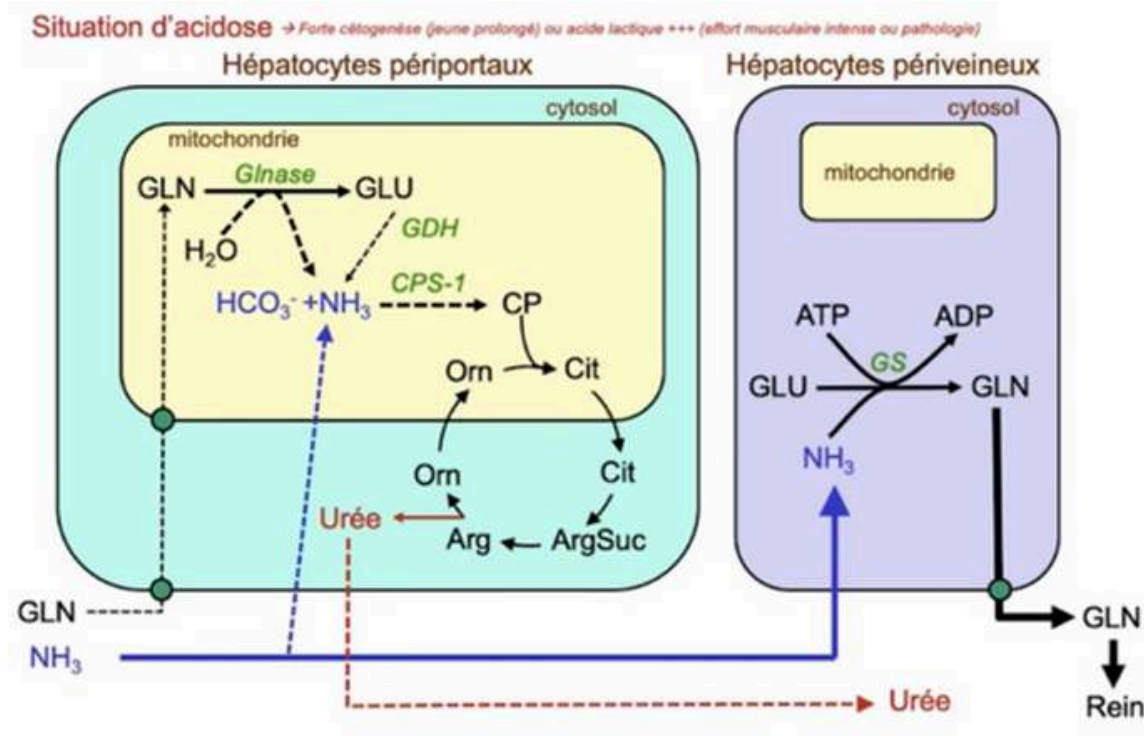
On retient : C'est pourquoi on aura essentiellement de l'uréogénèse dans les hépatocytes périportaux, en situation normale. +++

❖ 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 **HCO_3^-** 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 NH_3 sera éliminé majoritairement par **glutaminogénèse** (en étant transformé en glutamine), et non PAS par uréogénèse pour préserver le pool de HCO_3^- .

Donc dans le foie, métabolisme du NH_3 = uréogénèse et glutaminogénèse qui se relient selon l'état du métabolisme

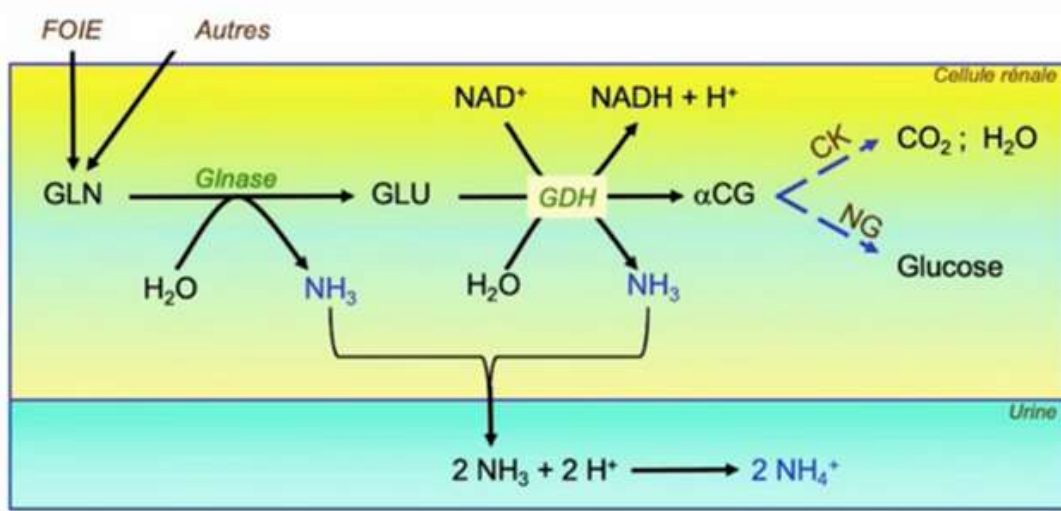
5. L'ammoniogénèse rénale

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'**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 :

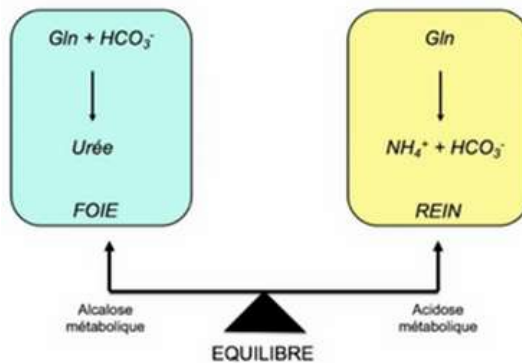
- **2 NH_3^+** → excrétés dans les urines sous forme de **molécule d'ammonium NH_4^+** après s'être associés à **2 protons**.
- l'**alpha-cétoglutarate** → pourra intégrer le **CK** pour produire de l'énergie + se diriger vers la **NGG** pour produire du glucose => pallier la situation d'acidose.



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...

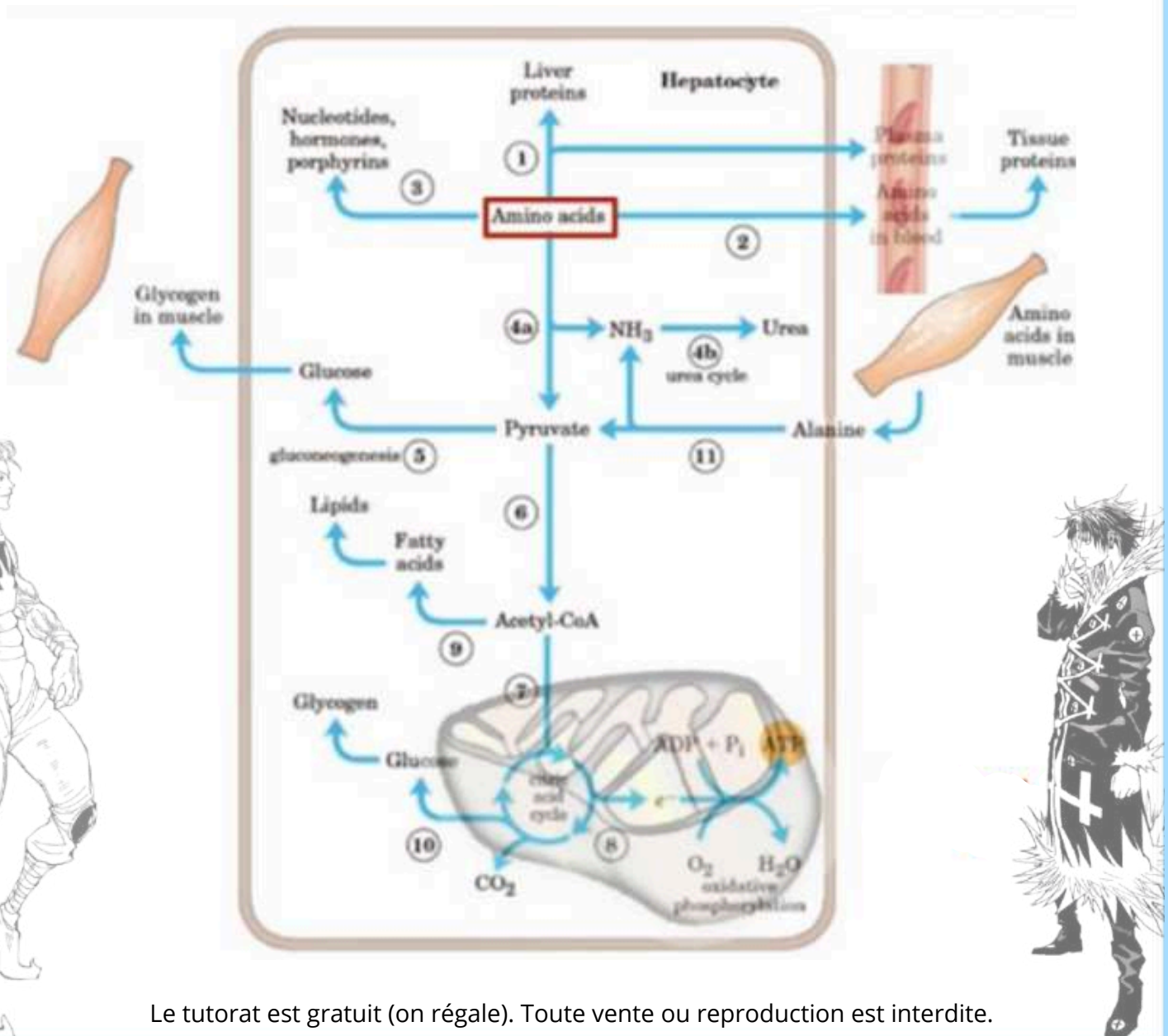
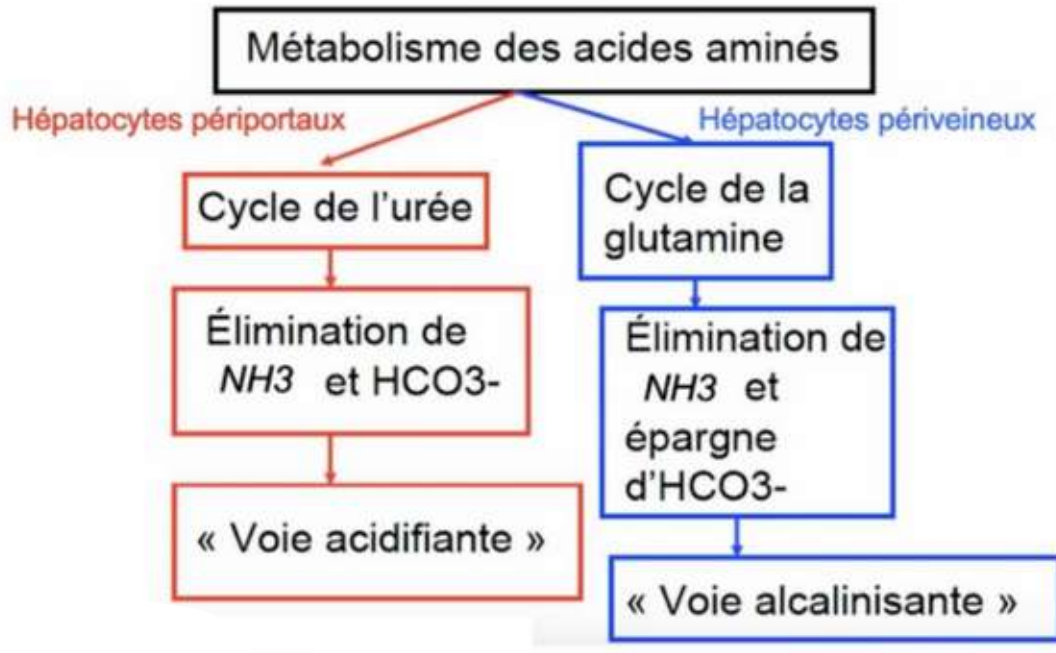


...et l'activité **rénale** qui va plutôt aller dans le sens de l'élimination de la glutamine uniquement (en synthétisant du NH_4^+) et de la production de HCO_3^- .

5. Conclusion

Au terme de ce cours, on peut voir que le métabolisme des Aa repose sur un équilibre entre 2 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**).





QCMs de la prof +++

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 -cétoglutarate 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.

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

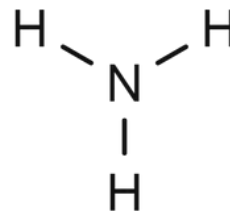
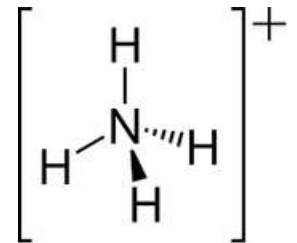
- A. l'ornithine transcarbamylyase permet la condensation de l'ornithine avec le NH_3 en libérant de l'ATP.
- B. la glutaminogenèse a lieu dans les cellules rénales
- C. l'ammoniogenèse permet la synthèse d'ammoniac
- D. l'urée est synthétisée dans le foie et excrétée par les reins.
- E. l'arginase catalyse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

1- CE

- A) Faux : ++ PAS de stockage des protéines ++ **cf.p1**
 B) Faux : Pas phosphorylées, on ajoute une ou + molécule(s) d'ubiquitine, **cf. intro bioch métabo p28**
 C) Vrai
 D) Faux : Attention c'est le glutamate
 E) Vrai

2 - DE

- A) Faux : On libère un phosphate inorganique Pi **Cf. p18**
 B) Faux : Dans les cellules hépatiques, plus précisément dans les hépatocytes périverseux **Cf. p26**
 C) Faux : Attention, synthèse d'ammonium, car c'est de l'ammoniac (**NH3**) qui a capté un H⁺ pour devenir l'ion ammonium **NH4⁺**
 D) Vrai
 E) Vrai

Ammoniac NH₃Ammonium NH₄⁺

Bravo soldat t'es arrivé au bout de ce gros cours...

Il est peut-être compliqué pour l'instant mais ça viendra avec les relectures. Personnellement il m'a fallu le revoir plusieurs fois avant de bien tout saisir, alors pas de panique si tout n'est pas encore clair dès la première lecture. Dans tous les cas hésitez pas à poser des questions, je suis là pour ça !

Place aux dédis maintenant :

Dédi à la tut rentrée, c'était un tunnel de deux semaines incroyable

Dédi à mes 3 cotut qui sont vraiment les boss du tutorat vous vous rendez pas compte elles gèrent trop

Dédi à mes fillots et fillottes, officiels et officieux, vous allez gérer je crois en vous 🍷

Dédi au weit et à la team football

Dédi à Wass Inès et Prupru pour le trajet de fous du bus

Dédi à Lauraorte parce que l'anat c'est cool quand même vous verrez

Dédi à tous les gens qui vont en BUV vous êtes l'élite du tutorat



Bravo après ce gros cours vous avez bien mérité votre licence de hunter :



ptite compil des image qu'il y a dans le cours et que j'ai laissé là pour pas les perdre (vous avez les insides)

