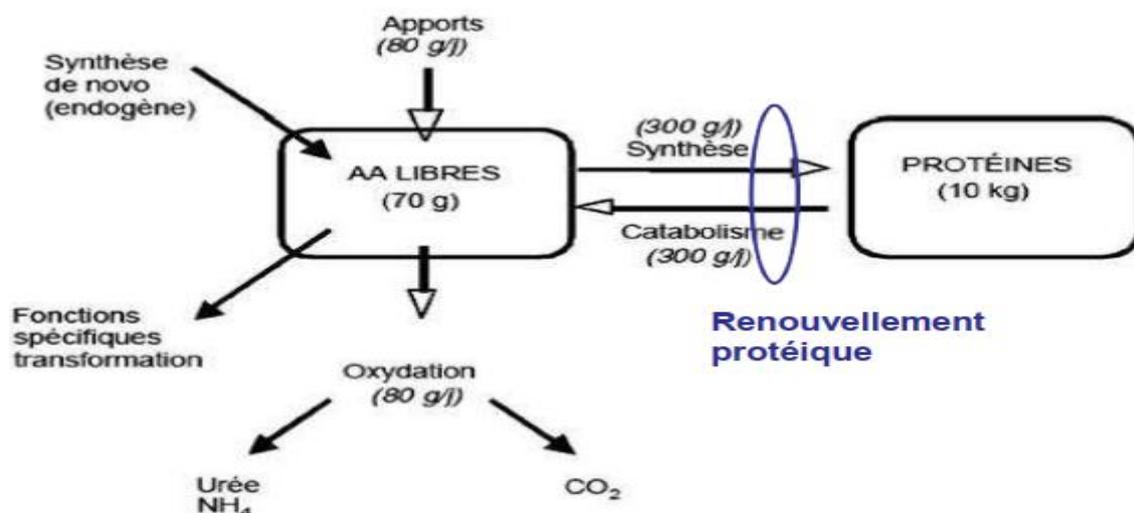


## 1. Généralités

Une protéine est une molécule comportant de l'azote et composée d'une séquence d'acides aminés (au nombre de 20) reliés par des liaisons peptidiques. La séquence détermine la structure primaire de la protéine, la configuration de la chaîne peptidique dans l'espace détermine les structures secondaires et tertiaires, l'association de plusieurs chaînes peptidiques détermine la structure quaternaire. Par convention, une protéine comportant moins de 50 acides aminés est appelée peptide. La taille d'une protéine est extrêmement variable de quelques centaines à plusieurs millions de kilo-daltons. De même, les protéines ont de très nombreuses fonctions : protéines de structure (collagène...), protéines contractiles (myosine...), protéines de transport (albumine...), protéines immunitaires (immunoglobulines), protéines enzymatiques, hormones, récepteurs, etc. Malgré ces structures et fonctions très variables, toutes les protéines ont en commun une propriété, leur renouvellement permanent schématisé sur la **figure 1**.

Les protéines sont renouvelées en permanence par des processus biochimiques consommant de l'énergie et associant la synthèse et catabolisme protéique. Le renouvellement protéique est modulé par de multiples facteurs nutritionnels et hormonaux et au cours de diverses situations pathologiques. Le maintien de la masse des protéines corporelles résulte de l'équilibre entre synthèse et catabolisme protéique selon un rythme dépendant des apports alimentaires. La régulation du métabolisme protéique par les hormones et les substrats énergétiques s'exerce soit sur la synthèse, soit sur le catabolisme, soit sur les deux pour promouvoir l'anabolisme ou un catabolisme protéique net. Les besoins en protéines doivent être assurés par un apport suffisant à la fois en azote et en acides aminés essentiels, par l'ingestion de protéines d'origine animale et /ou végétale.

Le pool des acides aminés est formé par l'hydrolyse des protéines alimentaires et cellulaires. Il représente environ 100 g pour un individu de 70 kg et est suffisant pour assurer le renouvellement des protéines de l'organisme. Malheureusement, seulement 75 % sont récupérés et recyclés pour le renouvellement des protéines et 25 % servent de précurseurs à la synthèse des autres composés aminés. Ceci explique la nécessité de l'apport de protéines alimentaires pour compenser ce déficit. Le métabolisme des acides aminés fait donc partie du métabolisme azoté d'un organisme.



**Figure 1 : Schéma général du métabolisme protéique chez l'homme**

## 2. Digestion des protéines alimentaires

L'azote est fourni à l'organisme sous forme de composés et essentiellement sous forme de protéines. Elles sont trop grosses pour traverser la paroi intestinale. Elles vont subir un processus d'hydrolyse progressive qui commence dans l'estomac pour se terminer dans l'intestin, appelé digestion. Les acides aminés, monomères des protéines, sont libérés sous l'action des enzymes protéolytiques et absorbés dans l'intestin grêle.

### 2.1. Digestion dans l'estomac

L'estomac secrète un **suc gastrique** qui contient de l'acide chlorhydrique et une pepsinogène (proenzyme). L'acide chlorhydrique, trop dilué pour assurer une action hydrolytique, fonctionne comme un bactéricide et dénature les protéines pour permettre une attaque efficace des protéases. Le pepsinogène est activé par clivage d'une séquence des acides aminés d'inactivation sous l'action de l'acide chlorhydrique ou par autocatalyse sous l'action de la pepsine. **La pepsine** est une endopeptidase, stable en milieu acide, qui libère des peptides et quelques acides aminés (Figure 2).

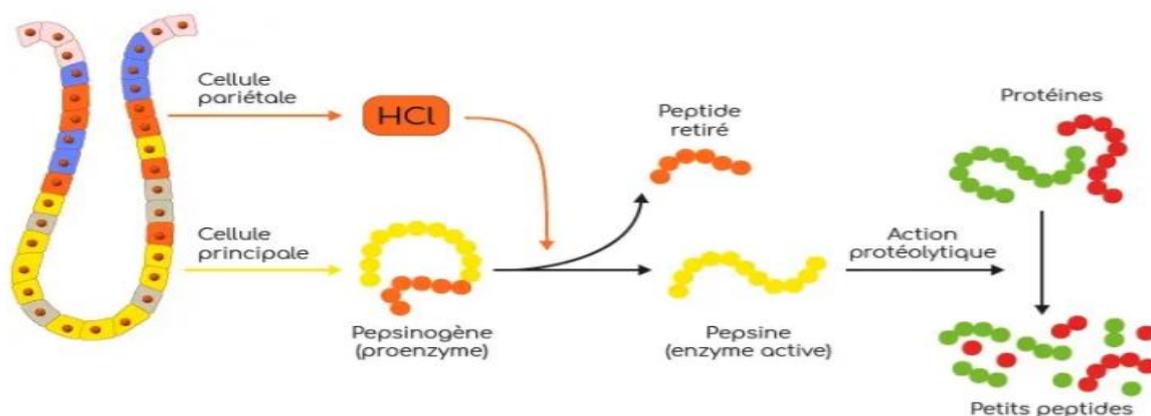


Figure 2 : Digestion protéolytique des protéines alimentaires par la pepsine

### 2.2. Digestion par les enzymes pancréatiques

Les polypeptides formés à l'issue de l'action de la pepsine vont subir en entrant dans l'intestin grêle l'action des **enzymes pancréatiques** qui vont les réduire en oligopeptides et quelques acides aminés. La libération et l'activation des proenzymes sont sous le contrôle de deux hormones, la **cholécystokinine** et la **sécrétine**, rencontrées dans le tractus digestif. Une **entéropeptidase ou entérokinase**, synthétisée par les cellules muqueuses intestinales et présente à leur surface, active la trypsine en clivant le trypsinogène pour lui retirer un hexapeptide à partir de l'extrémité N-terminale. La trypsine devient un activateur de toutes les autres enzymes pancréatiques libérées aussi sous forme de proenzymes.



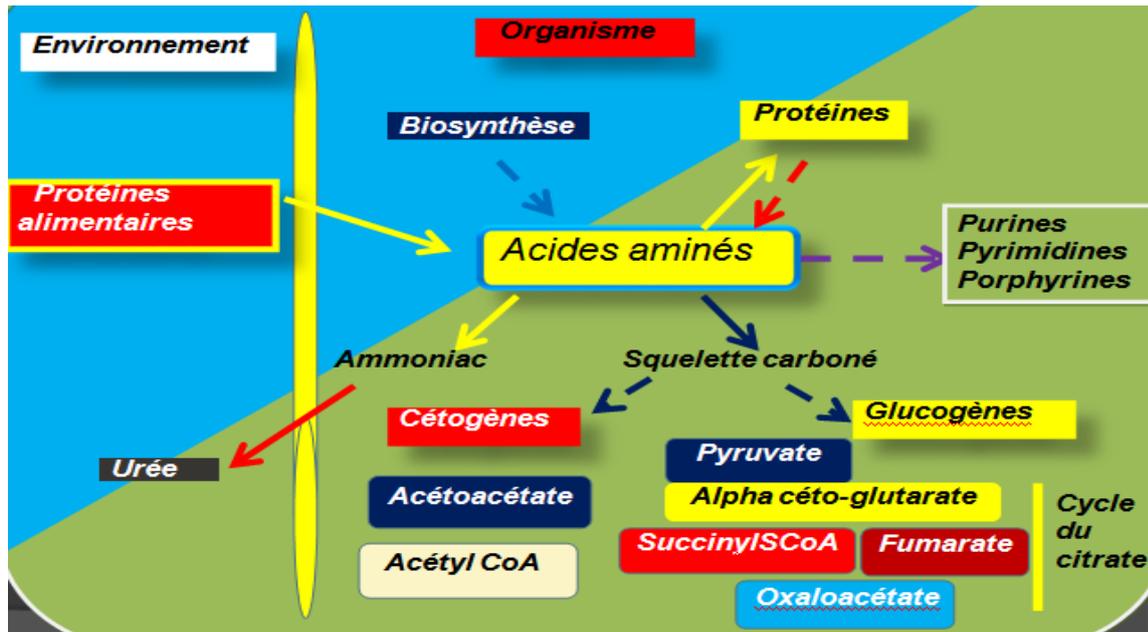


Figure 4 : Vue d'ensemble du métabolisme des acides aminés

### 3.1. Devenir du groupement $\text{NH}_2$

#### 3.1.1. Les réactions de transamination

La transamination ou l'aminotransfert est la réaction générale du métabolisme des acides aminés car elle intervient aussi bien dans leur **catabolisme** que dans leur **synthèse**. C'est le processus qui conduit à un échange du groupement  $\alpha$ -aminé (échange d'azote) entre un acide aminé et un  $\alpha$ -cétoacide. L'acide aminé donneur du groupement amine devient un  $\alpha$ -cétoacide et l' $\alpha$ -cétoacide accepteur devient un acide aminé. Les enzymes qui catalysent de telles réactions sont appelées **aminotransférases** ou **transaminases**. Les **aminotransférases** majeures existent dans tous les tissus et la réaction catalysée est **réversible**. Le cofacteur impliqué est le **pyridoxal phosphate** (groupement prosthétique de toutes les aminotransférases). Il dérive de la **vitamine B6**.

Les cellules contiennent des transaminases différentes et spécifiques de l'acide aminé donneur. Dans des réactions de transamination orientées par la plupart des cellules vers la dégradation des acides aminés, utilise l' $\alpha$ -cétoglutarate comme accepteur du groupement  $\alpha$ -aminé. Il en résulte la formation d'un L-glutamate.

Deux aminotransférases : **Aspartate aminotransférase** et **Alanine aminotransférase** méritent une mention spéciale. En effet elles sont considérées comme des marqueurs importants lorsqu'on les retrouve dans le sang. Elles indiquent des dommages subis par le cœur en cas de crise cardiaque ou par le foie en cas d'hépatite virale. La réaction générale catalysée par les aminotransférases est illustrée sur la **Figure 5**.



Figure 5 : Schéma général de la réaction catalysée par une aminotransférase.

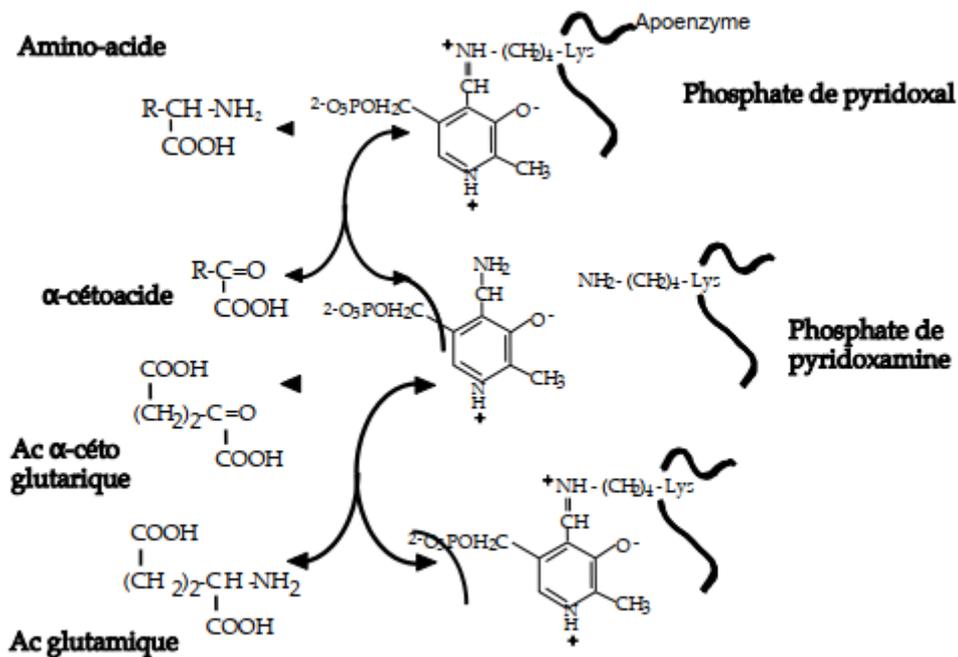


Figure 6 : Schéma détaillé de la réaction catalysée par une aminotransférase

### 3.1.2. La réaction de désamination oxydative de L-glutamate

Contrairement à la transamination qui est une réaction de transfert du groupement  $\alpha$ -aminé, la désamination oxydative le libère sous forme d'ammoniac libre  $\text{NH}_3^+$  avec formation du squelette  $\alpha$ -cétoacide correspondant. La **glutamate déshydrogénase** fait l'objet d'une régulation allostérique, inhibée par ATP et GTP mais activée par ADP et GDP. Le sens dépend des concentrations relatives du glutamate, de l' $\alpha$ -céto glutarate, de  $\text{NH}_3$  et du rapport des formes réduites et oxydées des coenzymes ( $\text{NADPH}, \text{H}^+ / \text{NADP}^+$  et  $\text{NADH}, \text{H}^+ / \text{NAD}^+$ ). Après un repas riche en protéines se traduisant par une augmentation du glutamate, la réaction s'oriente vers la désamination et la formation de l'ammoniac.

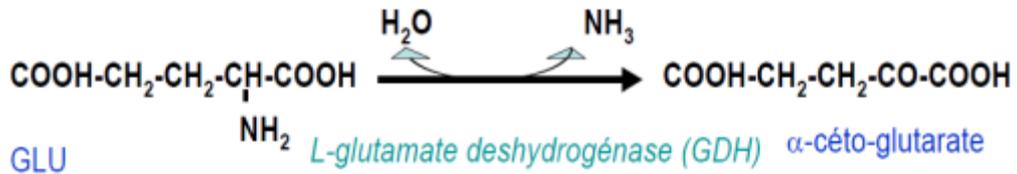


Figure 7 : Schéma général de la réaction catalysée par la glutamatedéshydrogénase.

### 3.2. Transport des groupements $\text{NH}_3^+$ des autres tissus

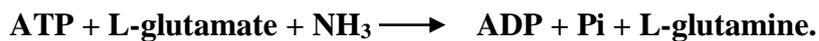
#### 3.2.1. Sous forme de glutamine

Le  $\text{NH}_3^+$  sera transporté sous forme de glutamine. La glutamine est quantitativement l'acide aminé le plus important dans le plasma et dans le muscle et représente 60% du total des acides aminés libres.

:

- Glutamine synthétase dans le muscle et le poumon qui sont des organes producteurs de glutamine.
- Glutaminase dans l'intestin et le rein qui sont consommateurs de glutamine.

La glutamine synthétase (GS) est une ligase qui catalyse la réaction :



Une glutaminase est une hydrolase qui catalyse la réaction :

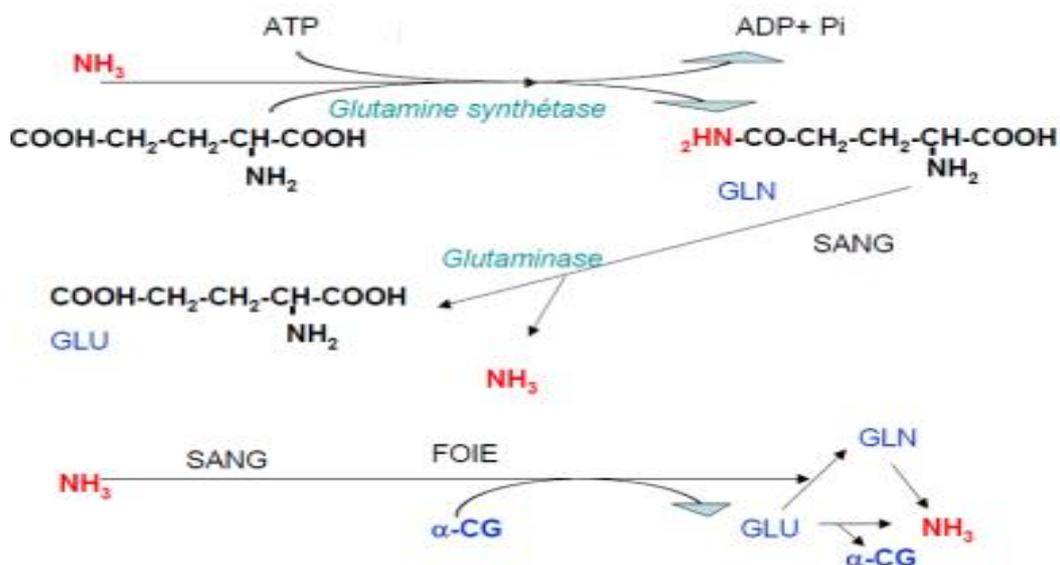
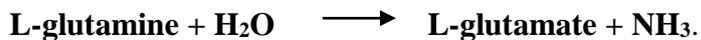


Figure 8 : Schéma général de la réaction catalysée par une glutamine synthétase et glutaminase

### 3.2.2. Sous forme d'Alanine

Au niveau du muscle existe une deuxième forme de transport du groupement  $\text{NH}_2$  c'est le cycle Glucose Alanine : L'Alanine aminotransférase transfère le groupement  $\alpha$  amine au pyruvate (produit de la glycolyse), l'Alanine formé ainsi passe dans le sang et regagne le foie où il subit une transamination et fournit son groupement  $\text{NH}_2$  au foie et d'autre part le pyruvate qui va servir à la néoglucogenèse et de ce fait le fardeau de la **néoglucogenèse du muscle** est assuré par le foie épargnant ainsi de l'énergie pour le muscle.

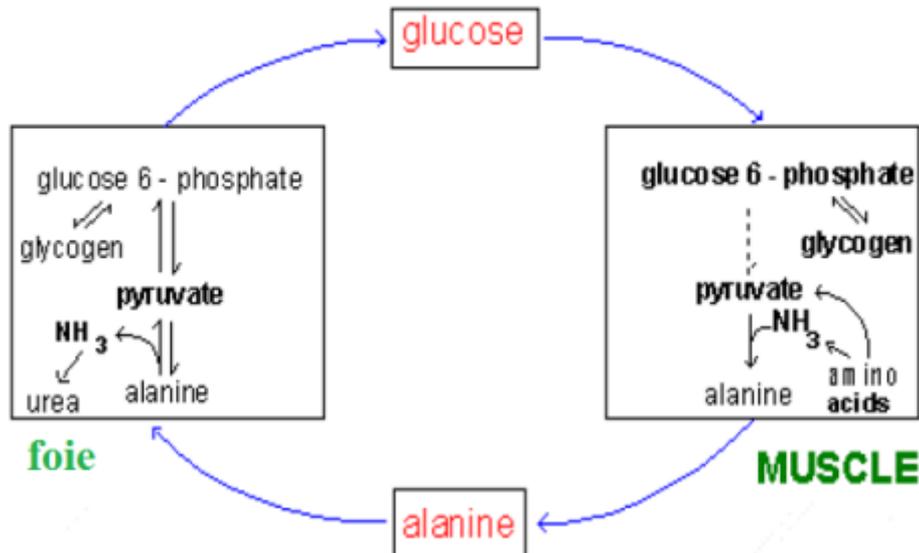


Figure 9 : Le cycle glucose/ alanine

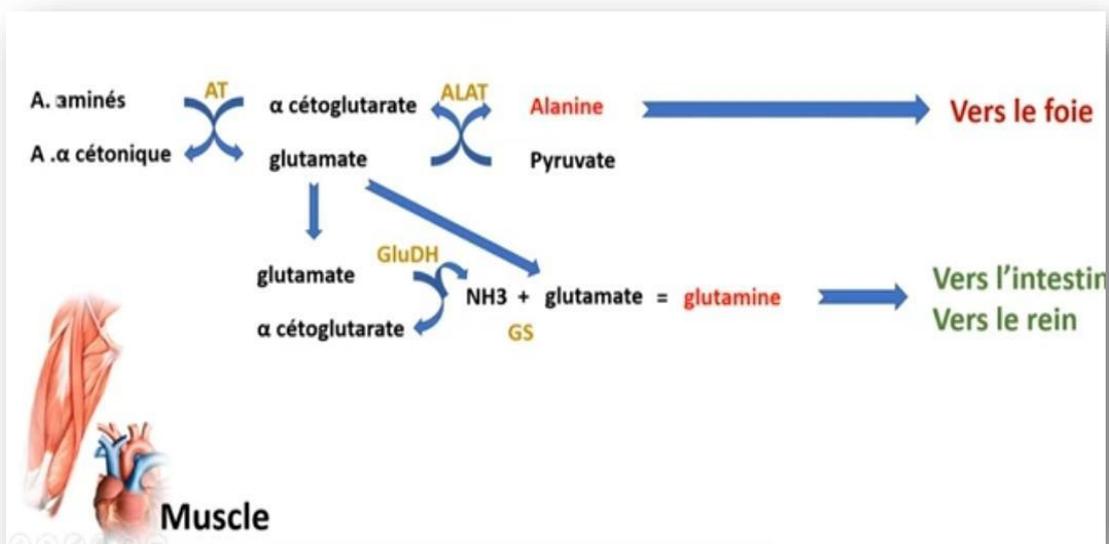


Figure 10 : Catabolisme des acides aminés au sein des muscles

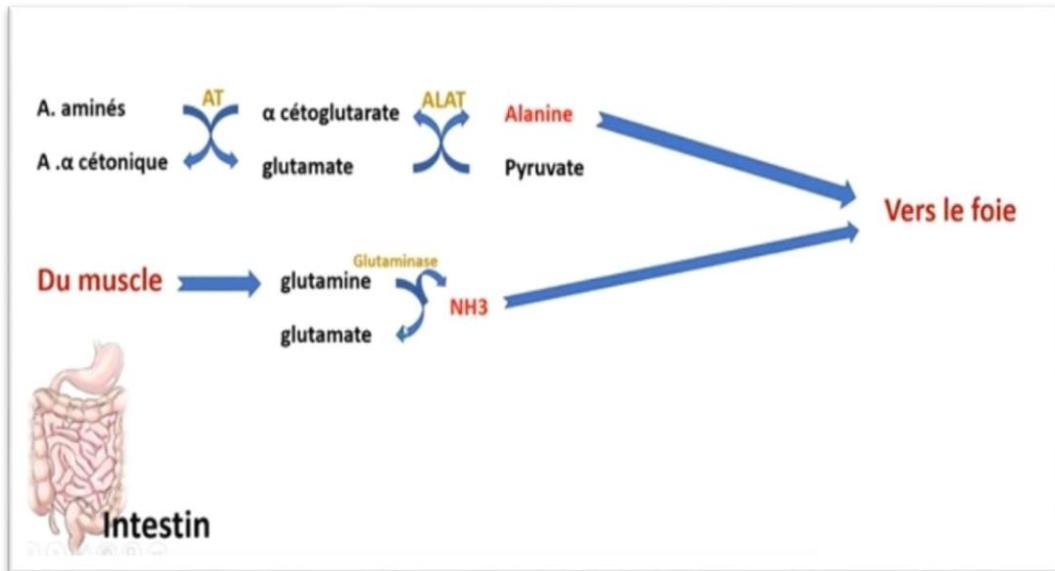


Figure 11 : Catabolisme des acides aminés au sein de l'intestin

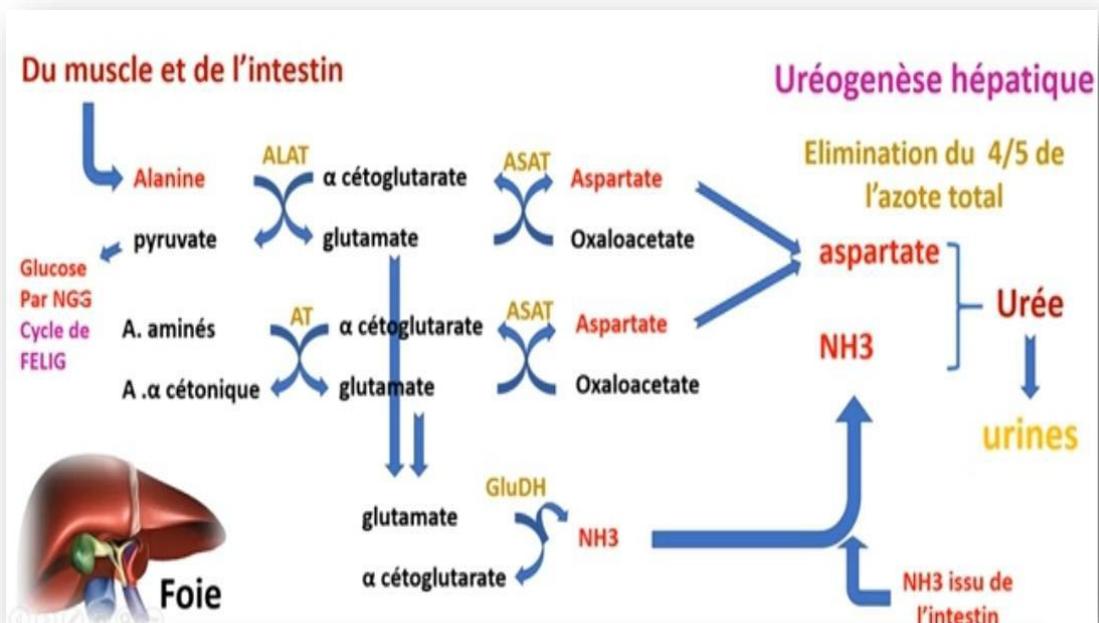


Figure 12 : Catabolisme des acides aminés et uréogénèse hépatique

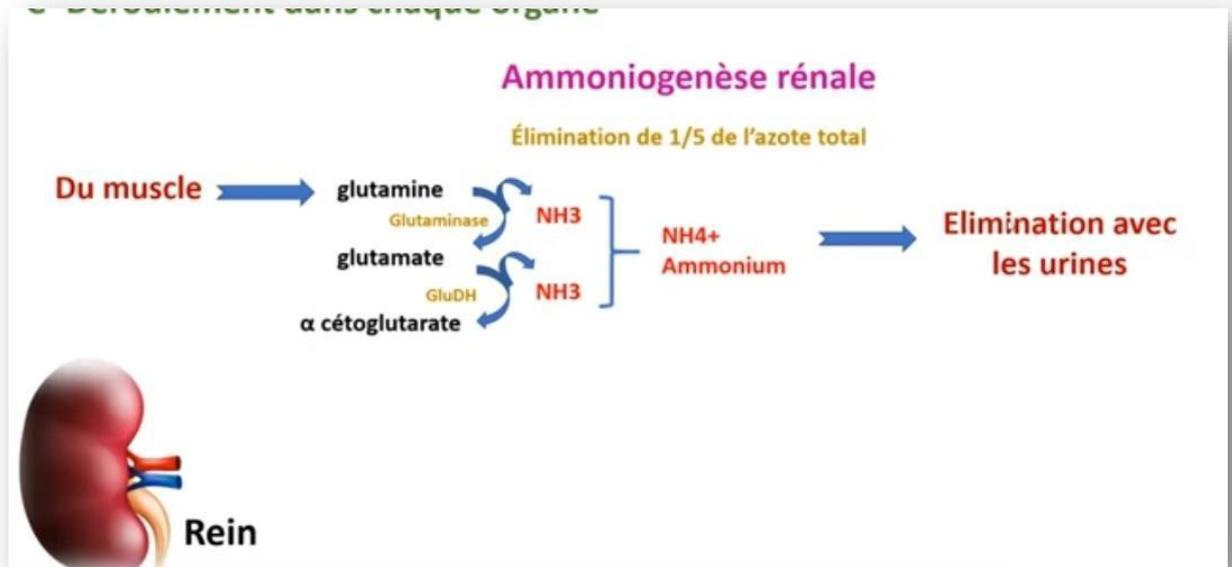


Figure 14 : Catabolisme des acides aminés et ammoniogenèse rénale

#### 4. Uréogénèse hépatique ou cycle de l'urée

Les acides aminés sont la principale source de formation de l'ammoniac dans l'organisme. L'excès d'ammoniac ou d'ion ammonium doit être éliminé. La séquence des réactions qui vont intervenir comporte une phase mitochondriale et une phase cytosolique, illustrée dans la **figure 9**. Elle ne se déroule que dans le foie.

##### ❖ Phase mitochondriale

##### 1. Formation du carbamoylphosphate

Dans les mitochondries la **carbamoylphosphate synthétase** utilise le  $\text{CO}_2$ , le  $\text{NH}_3$  et 2 ATP comme substrats pour former le carbamoylphosphate. Deux liaisons phosphates riches en énergie sont consommées.



##### 2. Formation de la citrulline

Une fois le carbamoylphosphate formé, il est rejoint par l'ornithine transportée du cytosol. Sous l'action de l'**ornithinecarbamoyl transférase** (transcarbamylase), le radical carbamoyl est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline.



##### ❖ Phase cytosolique

##### 3. Formation de l'argininosuccinate

La citrulline obtenue est transportée dans le cytosol. Sous l'action de l'**argininosuccinate**

**synthétase**, la citrulline se condense avec l'aspartate pour donner l'argininosuccinate avec consommation de deux liaisons phosphates riches en énergie d'une molécule d'ATP.



#### 4. Formation de l'arginine

Elle est catalysée par une **argininosuccinate lyase** qui assure le clivage en L-arginine et en fumarate. Cette réaction intervient aussi dans la synthèse de l'arginine.



Le fumarate est transporté dans les mitochondries et repris par le cycle de Krebs qui l'oxyde en oxaloacétate. Ce dernier sera transaminé en aspartate par l'**aspartate aminotransférase**. Ainsi est créé un lien entre les deux cycles de Krebs et de l'Urée.

#### 5. Hydrolyse de l'arginine

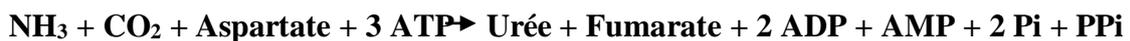
L'hydrolyse de l'arginine termine le cycle. Il se forme de l'urée et de l'ornithine. La réaction est catalysée par l'**arginase**



Alors que l'urée est excrétée pour être éliminée par l'urine, l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour réinitier le cycle.

#### Bilan du cycle

Le bilan brut du cycle s'écrit :



Au cours de la formation d'une molécule de l'urée, 4 liaisons riches en énergie ont été utilisées (2 ATP en 2 ADP + 2 Pi, ATP en AMP + PPi). Lorsque le fumarate est transformé en oxaloacétate (cycle de Krebs) pour régénérer l'aspartate après transamination, il en résulte la formation d'une molécule de NADH, H<sup>+</sup> qui correspond à 3 ATP. En conclusion l'élimination d'un ion ammonium libre et de l'amine de l'aspartate sous forme d'une molécule d'urée ne consomme qu'une liaison phosphate riche en énergie.

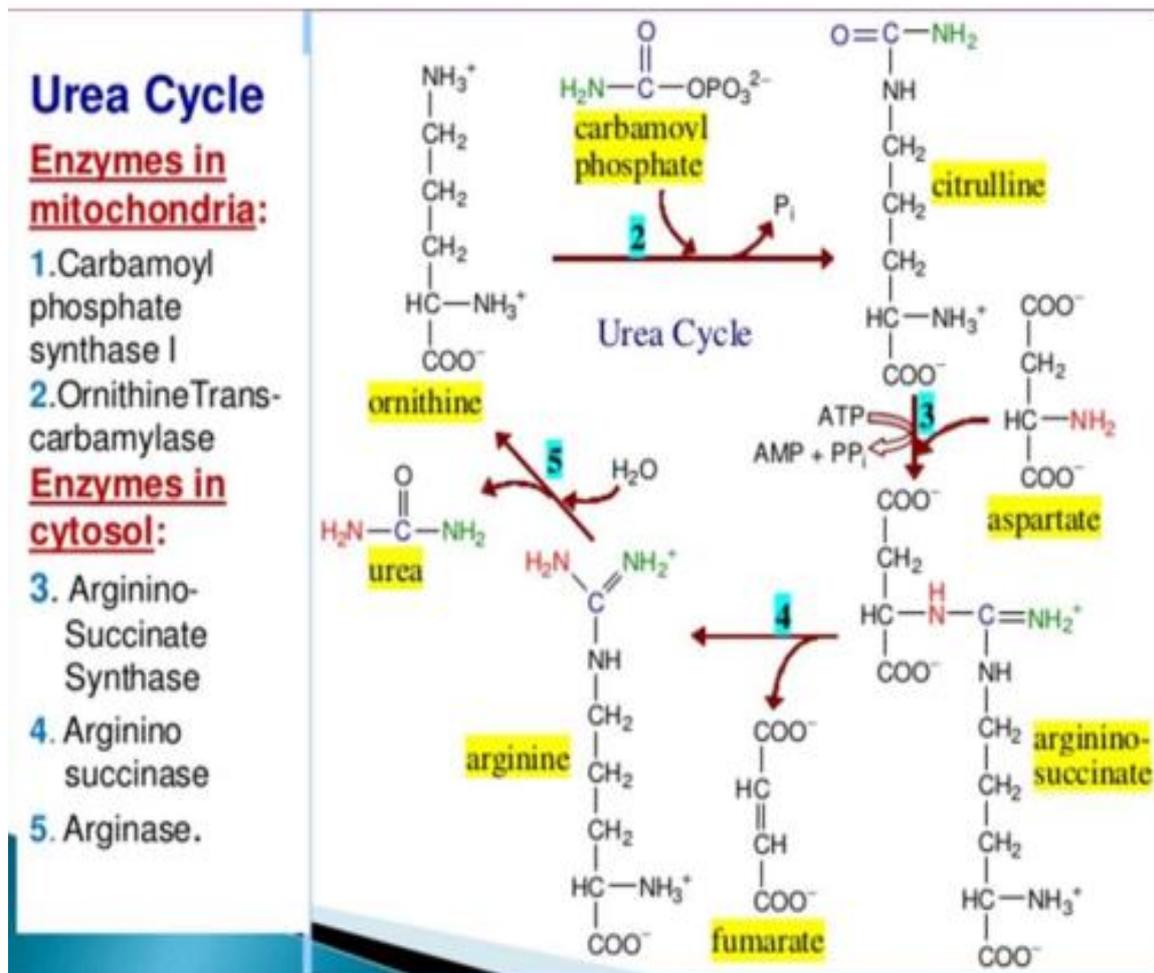


Figure 15 : Cycle d'urée

### 6. Ammoniogénèse rénale

On appelle ammoniogénèse la biosynthèse d'ammoniac par les cellules tubulaires proximales rénales. Quoique divers acides aminés et les nucléotides puriques concourent à la synthèse d'ammoniac par le rein, la glutamine est de loin le précurseur le plus important (70 à 80 % de l'ammoniac formé par le rein).

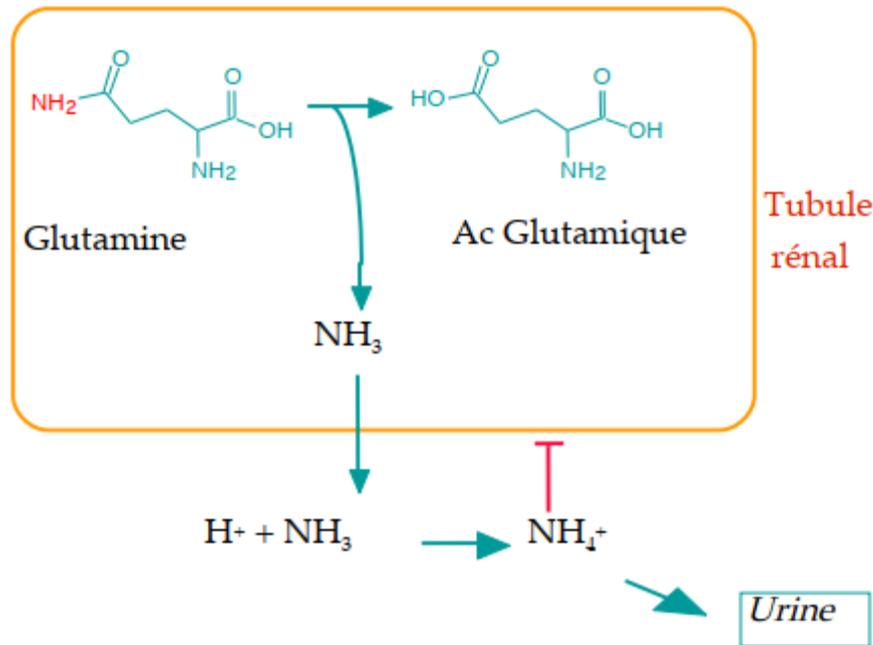


Figure 16 : Ammoniogénèse rénale

## 7. Devenir du squelette carbone

Après le départ du groupe  $\alpha$ -aminé sous forme de l'ammoniac, les 20 acides aminés, retrouvés dans les protéines, libèrent chacun l' $\alpha$ -cétoacide (squelette carboné) correspondant. La dégradation des 20 squelettes carbonés conduisent à la formation de sept composés à savoir :  $\alpha$ -cétooglutarate, oxaloacétate, fumarate, acétoacétyl-CoA, succinyl-CoA, pyruvate et acétyl-CoA. Ils rentrent dans le métabolisme intermédiaire pour la **production de l'énergie** ou pour la **synthèse des glucides** ou des **lipides**.  
Suivant le devenir des squelettes carboné on classe les acides aminés en trois groupes :

Les acides aminés glucoformateurs (glucogéniques) dont la dégradation du squelette carboné libèrent l'un des intermédiaires suivants :  $\alpha$ -cétooglutarate, oxaloacétate, fumarate, succinyl-CoA et pyruvate. Cette classe couvre parmi les acides aminés non essentiels : alanine, asparagine, aspartate, glutamate, glutamine, proline, sérine, cystéine ; et parmi les acides aminés essentiels : arginine, histidine, méthionine, thréonine et valine.

Les acides aminés cétoènes (ou cétoniques) dont la dégradation du squelette carboné fournit l'acétyl-CoA ou l'acétoacétyl-CoA. Ici on trouve 2 acides aminés essentiels : leucine et lysine.

Les acides aminés à la fois glucoformateurs et cétoènes : tyrosine (non essentiel), phénylalanine, tryptophane et isoleucine (tous 3 essentiels).

### 7.1. Devenir des squelettes des acides aminés glucoformateurs

Les principaux squelettes carbonés fournis par les acides aminés glucoformateurs sont : oxaloacétate,  $\alpha$ -cétooglutarate, pyruvate.

### ❖ Oxaloacétate

- L'oxaloacétate est le squelette carboné de l'asparagine et l'aspartate.
- L'**asparagine** est hydrolysée par l'arginase en **aspartate** et en ammoniac. L'aspartate subit la transamination comme décrit plus haut et libère de l'oxaloacétate et de l'ammoniac.

L'oxaloacétate peut être récupéré pour former l'acide aminé correspondant ou entrer dans la **néoglucogenèse** pour former du glucose.

### ❖ $\alpha$ -cétoglutarate

- La dégradation de la glutamine, de la proline, de l'arginine, de l'histidine et du glutamate conduit à l' $\alpha$ -cétoglutarate.
- La **Glutamine** est hydrolysée en **glutamate** et en ammoniac par la glutaminase. Le glutamate est oxydé en  $\alpha$ -cétoglutarate par transamination ou oxydation en présence de la glutamate déshydrogénase.
- La **Proline** est oxydée en D-pyrroline 5-carboxylate puis une seconde fois en glutamate qui est transaminé en  $\alpha$ -cétoglutarate.
- L'**arginine** est hydrolysée par l'arginase en ornithine et en urée voir uréogénèse. L'ornithine subit une transamination qui la transforme en glutamate  $\alpha$ -semialdéhyde. Ce dernier est converti en  $\alpha$ -cétoglutarate.
- L'**Histidine** subit une séquence de réactions qui conduit à la formation du N-forminino-glutamate. Le transfert du groupe forminine sur le tétrahydrofolate libère le glutamate, oxydé ensuite en  $\alpha$ -cétoglutarate.

L' $\alpha$ -cétoglutarate, issu de tous ces acides aminés, est **oxydé dans le cycle de Krebs jusqu'au malate** qui est transporté dans le cytosol pour servir de précurseur à la **néoglucogenèse**.

### ❖ Pyruvate

- La dégradation de l'alanine, la cystéine, la sérine, du glycine et de la thréonine conduit au pyruvate.
- L'**Alanine** est transaminé pour former du pyruvate.
- Le **cystéine** subit une désulfuration et donne du pyruvate.
- Le **sérine** par déshydratation et transamination peut être convertie en pyruvate. Mais elle est aussi le précurseur de la glycine.
- Le **glycine** peut être transformé en sérine ou tout simplement oxydé en CO<sub>2</sub> et en NH<sub>3</sub>.

### ❖ Succinyl CoA

- Le succinyl-CoA est formé suite à la dégradation des squelettes carbonés de la méthionine, isoleucine, valine, et thréonine.
- Ces acides aminés sont glucoformateurs car le succinyl-CoA est un intermédiaire du cycle de Krebs. Son oxydation conduit donc à la formation du malate, précurseur de la **néoglucogenèse**.

- La **Méthionine** est un acide aminé essentiel qui peut servir de précurseur à la synthèse de la S-Adénosylméthionine SAM, coenzyme donneur du groupe méthyle dans les réactions de méthylation. Dans la réaction mettant en présence l'ATP et la méthionine, la formation de SAM entraîne le départ des 3 groupes phosphates de l'ATP. Le départ de groupe méthyle active de SAM entraîne la formation de la S-Adénosylhomocystéine qui est hydrolysée en Adénosine et en homocystéine. Cette dernière peut : être récupérée pour resynthétiser la méthionine par transfert d'un groupe méthyle ou servir de précurseur à la synthèse de la cystéine en se condensant à la L-sérine pour donner la cystathionine dont l'hydrolyse libère la cystéine et l' $\alpha$ -cétobutyrate. Le propionyl-CoA issu de l'oxydation de l' $\alpha$ -cétobutyrate est carboxylé pour donner le succinyl-CoA.
- La **Thréonine**, après transamination est, déshydratée en  $\alpha$ -cétobutyrate. Ce dernier est oxydé en propionyl-CoA qui est carboxylé pour produire du succinyl-CoA.
- La **valine** et l'**isoleucine** sont deux acides aminés essentiels dont les chaînes aliphatiques sont ramifiées. Après transamination leurs squelettes subissent une déshydrogénation décarboxylante grâce à un complexe enzymatique analogue à celui de la pyruvate déshydrogénase. Les produits obtenus subissent une déshydrogénation analogue à celle rencontrée dans la  $\beta$ -oxydation des acides gras avec formation du propionyl-CoA qui est ensuite carboxylé en succinyl-CoA. L'isoleucine fournit en même temps de l'acétyl-CoA. Elle est donc glucoformateur et cétogénique.

### 7.2. Devenir des squelettes des acides aminés cétogénique

- Les squelettes carbonés de la leucine, de la lysine et du tryptophane sont oxydés et donnent comme produits terminaux l'acétyl-CoA ou l'acétoacétyl-CoA.
- La **Leucine**, après transamination, donne un squelette carboné qui subit la même séquence de réactions que ceux de la valine et de l'isoleucine. Le produit final est l'acétyl-CoA au lieu du succinyl-CoA. Comparée à l'isoleucine, la leucine est strictement cétogénique.
- La **Lysine**, contrairement aux autres acides aminés, ne fait l'objet d'aucune transamination sur son groupe  $\alpha$ -aminé. Elle subit une séquence de réactions, qui fournit l'acétoacétyl-CoA comme produit final. Ce dernier peut être clivé en acétyl-CoA.
- Le **Tryptophane** fait aussi l'objet d'une longue séquence de réactions qui conduit à la formation de l'acétoacétyl-CoA.

### 7.3. Devenir des squelettes des acides aminés glucoformateurs et cétogénique

- Ce dernier groupe d'acides aminés est constitué de phénylalanine, tyrosine et isoleucine (déjà étudiée). Ils libèrent après transamination un squelette dont le catabolisme complexe produit, d'une part, du succinyl-CoA ou du fumarate (précurseurs de néoglucogenèse) et, d'autre part, de l'acétoacétyl-CoA ou de l'acétyl-CoA (précurseurs cétogéniques).

- La **Phénylalanine** est hydroxylée en tyrosine en présence de l'oxygène moléculaire et de tétrahydrobioptérine. La **Tyrosine**, après transamination, donne le p hydroxyhénylpyruvate qui va suivre une séquence de réactions avec formation du fumarate et de l'acétoacéte. Le fumarate est repris par le Cycle de krebs pour former du malate, précurseur de la néoglucogénèse. L'acétoacéte est converti en acétyl-CoA.

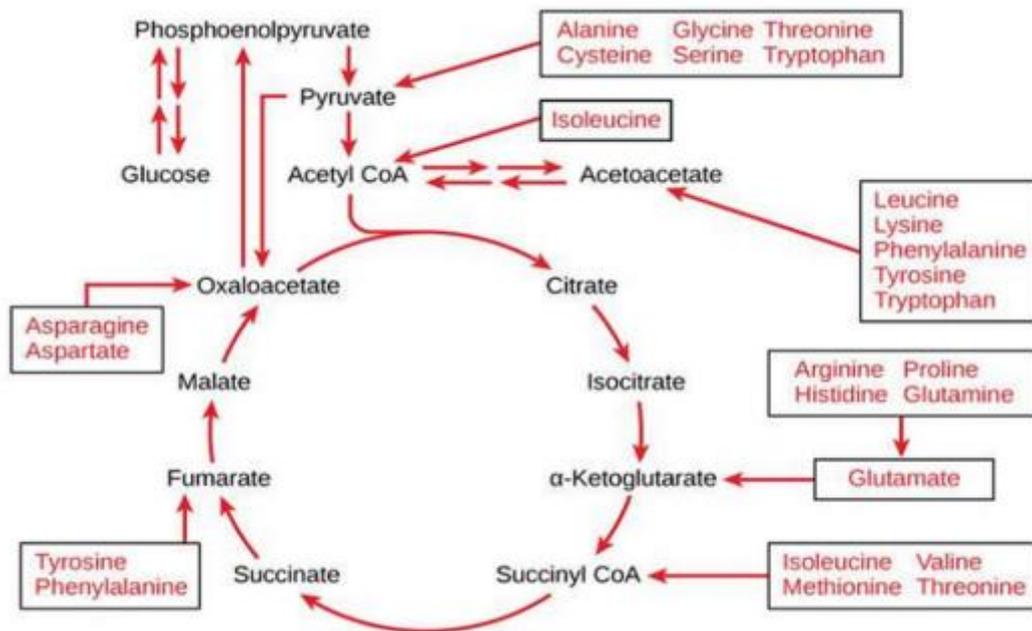


Figure 17 : Catabolisme de chaînes carbonées des acides aminés