

Chapitre III : Métabolisme des acides des aminés

1. Généralités

Les clés de la structure de toutes les protéines de l'organisme sont des molécules relativement simples, les acides aminés (AA). En plus du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène rencontrés dans les glucides et les lipides, ils contiennent de l'azote. Ces AA sont des éléments portant une fonction amine et une fonction acide, chacun possédant une chaîne latérale distincte qui lui confère une individualité chimique. Les acides aminés sont caractérisés par l'existence d'une fonction amine en α d'une fonction carboxylique.

Ils peuvent être classés selon leur structure, selon leur devenir métabolique (gluconéogénique ou cétogénique) ou selon leur capacité à être synthétisés par l'organisme humain (acides aminés essentiels versus non essentiels).

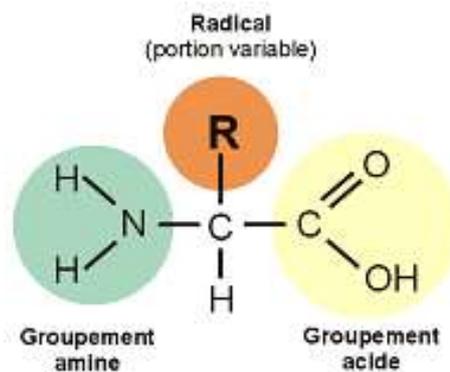


Figure 01 : Structure général des acides aminés.

Huit d'entre eux sont dits essentiels ; ce sont : la leucine, l'isoleucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine. Ne pouvant être synthétisés, ils doivent obligatoirement être apportés par l'alimentation. Les autres sont formés de façon endogène.

Les AA ont une triple fonction : éléments constitutifs des protéines, éléments du métabolisme intermédiaire et précurseurs des amines biogéniques. Certains cependant ne sont pas constitutifs des protéines et n'existent dans l'organisme que sous forme libre.

Après absorption intestinale, plus de la moitié des AA exogènes est catabolisée au niveau hépatique avec production d'urée. Une autre fraction est utilisée pour la synthèse protéique. Les AA non métabolisés au niveau hépatique diffusent dans les espaces extra-cellulaires et au

niveau des cellules de différents tissus, principalement le muscle, le foie, le cerveau, le rein et l'intestin.

Contrairement aux glucides et lipides, les acides aminés en excès ne peuvent être stockés, ils sont alors rapidement dégradés par **transamination** ou **oxydation** pour donner un ion ammonium et un squelette carboné.

- L'ion ammonium est éliminé par excrétion ou par l'uréogénèse ou recyclé pour la synthèse d'un autre acide aminé.

- Le squelette carboné peut aussi être réutilisé pour reformer l'acide aminé correspondant ou servir de précurseurs soit à la synthèse des glucides (cas des squelettes des acides aminés dits glycoformateurs), soit à la synthèse des acides gras (cas des squelettes des acides aminés dits cétoènes).

Généralement, Le métabolisme des acides aminés chez les animaux répond à deux objectifs chez les animaux : Le métabolisme des acides aminés chez les animaux répond à deux objectifs :

- **Maintenir le pool des acides aminés.**
- **Assurer le renouvellement (turn-over) des protéines.**

Le pool des acides aminés est formé par l'hydrolyse des protéines alimentaires et cellulaires. **75 %** sont récupérés et recyclés pour le renouvellement des protéines et **25 %** servent de précurseurs à la synthèse des autres composés aminés.

2. Catabolisme des acides aminés

- Après un repas riche en protéines, les acides aminés absorbés en excès ne peuvent être stockés dans l'organisme, ils sont dégradés.

- Le catabolisme des acides aminés s'accompagne toujours de l'enlèvement de l'azote aminé, par transamination, et par désamination.

- L'azote, dont la forme minérale simple de NH_4^+ est toxique (en particulier pour le système nerveux central), est éliminé de l'organisme sous forme d'urée (voie majeure : l'uréogénèse hépatique, les 4/5 de l'azote excrété) ou sous forme de NH_4 (voie mineure : l'ammoniogénèse rénale, le 1/5).

- Le catabolisme des acides aminés commence dans les tissus où a lieu la protéolyse (intestin et muscles), et dans le foie qui reçoit les acides aminés en provenance de ces tissus.

Le catabolisme des acides aminés a lieu en 02 temps :

- **Enlèvement de l'azote aminé soit par transamination soit par désamination** : l'azote aminé est véhiculé dans le sang principalement par l'alanine et la glutamine, forme atoxique

de transport de l'ammoniac toxique. L'élimination de l'azote aminé sous forme de NH_4^+ ou sous forme d'urée (le cycle de l'ornithine ou cycle de l'urée).

- **Dégradation du squelette carboné** : il est obtenu après le départ du groupement aminé peut aussi être récupéré pour synthétiser l'acide aminé correspondant ou servir de précurseur à la synthèse des glucides (cas des acides aminés glycoformateurs) ou convertis en acétyl-CoA pour la synthèse des acides gras (cas des acides gras cétoènes).

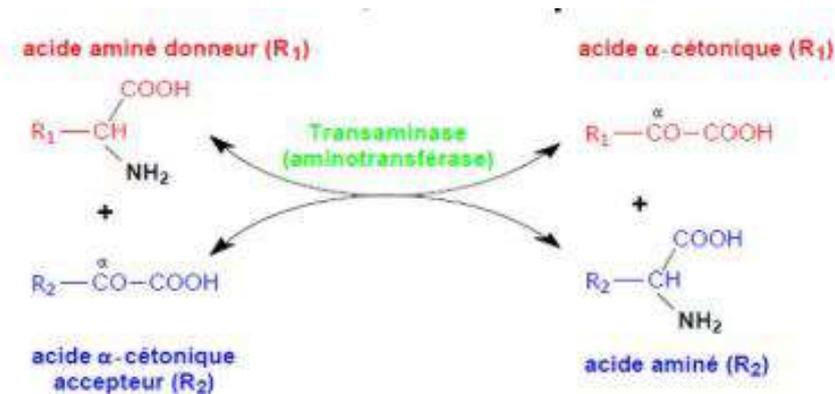
2.1. Enlèvement de l'azote aminé

2.1.1. Transamination

Le catabolisme d'un acide aminé (AA) débute en général par une réaction de transamination. Le groupement amine est transféré sur glutamate (de Glu à Gln) et l' α -cétoacide (α -CA) correspondant est formé. Le catabolisme des AA peut avoir lieu dans chaque cellule. L'organe central de ce métabolisme est le foie. Il est responsable de la constance des concentrations en AA dans le sang et ajuste le rendement de la synthèse aux besoins.

Transfert d'un groupement aminé sur un acide α -cétonique

Donneur de NH_2 = acide glutamique ; enzyme = transaminase



Acide aminé	Acide α -cétonique correspondant
Glutamate	Ac α -céto glutarique
Aspartate	Ac oxaloacétique
Alanine	Ac pyruvique

❖ Les aminotransférases

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 α -aminé entre un acide aminé et un α -cétoacide.

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. , toutes les transaminases sont à coenzyme phosphate de pyridoxal.

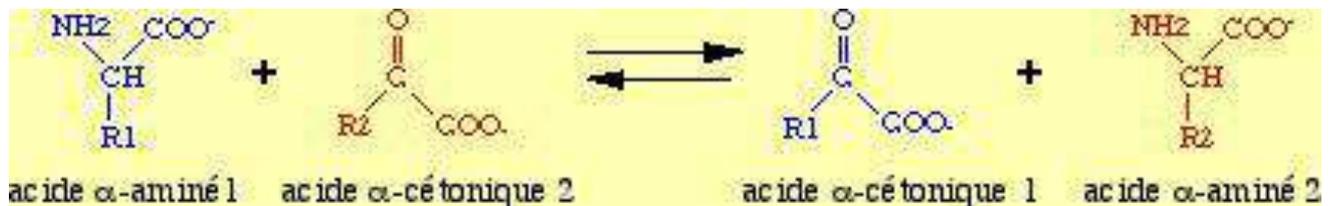
-Le cofacteur impliqué est **le pyridoxal phosphate** (groupement prosthétique de toutes les aminotransférases). Il dérive de la vitamine B6. Dans les réactions de transamination orientées vers la dégradation des acides aminés, l'accepteur du groupement α -aminé est toujours l' α -cétoglutarate. Il en résulte la formation d'un glutamate.

Deux aminotransférases : **Aspartate aminotransférase « ASAT »** et **Alanine aminotransférase « ALAT »** méritent une mention spéciale.

Les réactions de transamination, catalysées par des aminotransférases, assurent les échanges d'azote entre les acides aminés et les acides α -cétoniques : l'acide aminé, donneur du groupement amine, devient un acide α -cétonique tandis que l'acide α -cétonique accepteur devient un acide α -aminé.

Le but est de collecter les groupements amines à partir des différents AA sous forme d'un seul d'entre eux ``L glutamate'' qui les canalise soit vers les voies de biosynthèses soit l'excrétion sous forme d'urée.

Les cellules contiennent des transaminases différentes, spécifiques de l'acide aminé donneur. La plupart utilise l' α -cétoglutarate comme groupement accepteur d'amine. Il y a, alors, production de L-glutamate.



2.1.2. La réaction de désamination oxydative du glutamate

Le glutamate, produit par les réactions de transamination, est transporté du cytosol aux mitochondries, il subit une **désamination oxydative**, catalysée par **la glutamate déshydrogénase**, qui éliminera finalement le groupement α -aminé sous forme de **NH₃**.

Chez les mammifères, l'ammoniac, toxique pour la cellule, sera incorporé dans le cycle de l'urée puis excrété.



La (Glu DH), enzyme allostérique, a pour effecteurs : l'ATP et le GTP qui sont activateurs, et l'ADP et le GDP qui sont inhibiteurs.

2.1.3. Le transport du NH₃ issu de la transdésamination

▪ Sous forme de Glutamine

Le NH₃⁺ sera transporté sous forme **de glutamine**, cette dernière peut traverser la membrane alors que le glutamate ne peut pas le faire.

Une fois dans le foie sous l'action d'une **glutaminase** au niveau des mitochondries, le groupement NH₃⁺ est libéré.

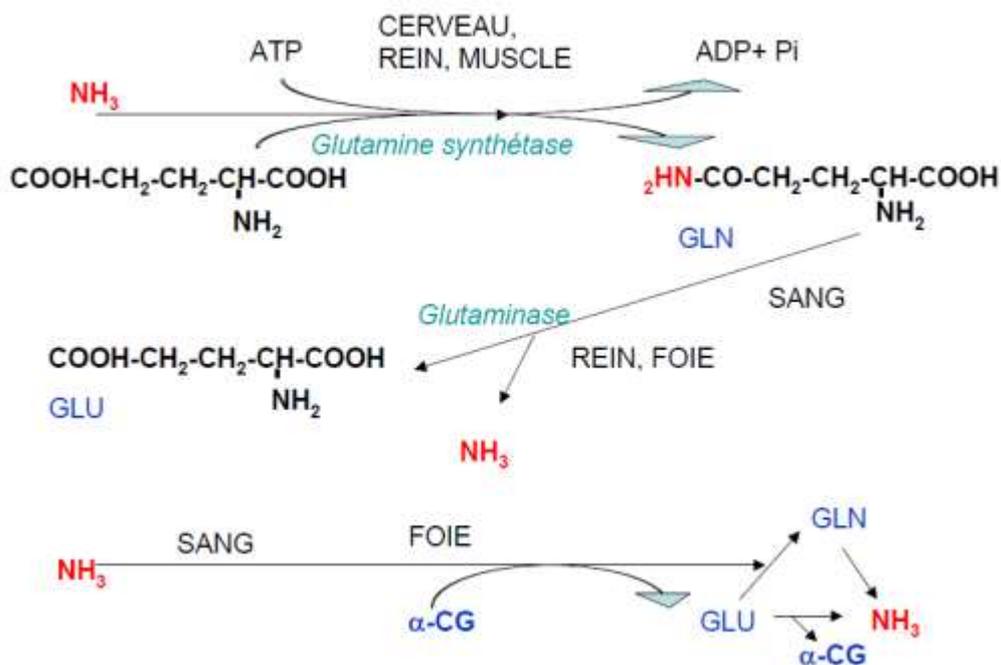


Figure 02 : Transport de l'ammoniac via le Glutamine.

❖ Sous forme d'Alanine

Au niveau du muscle les AA sont catabolisés pour fournir du carburant, les groupements NH₃ seront collectés sur le Glutamate les réactions de transamination et le glutamate est transformé en glutamine pour ainsi passer au niveau du foie.

2.1.4. L'élimination de l'ammoniac

2.1.4.1. Cycle de l'urée (uréogénèse)

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. Chez les vertébrés terrestres l'ion ammonium est éliminé sous forme d'urée.

En tout cinq réactions enzymatiques sont impliquées dans la biosynthèse de l'urée. Deux d'entre-elles se déroulent dans la mitochondrie et trois dans le cytoplasme. Elle ne se déroule que dans le foie.

❖ Phase mitochondriale

1. Formation du carbamoylphosphate

Dans les mitochondries **la carbamoylphosphate synthétase** utilise le CO₂, le NH₃ et 2 ATP comme substrats pour former le carbamoylphosphate. Deux liaisons phosphates riches en énergie sont consommées.

2. Transfert du carbamoylphosphate vers l'ornithine pour former de la citrulline

Sous l'action de **l'ornithine carbamoyltransférase** (transcarbamylase) le radical carbamoyle est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline.

❖ Phase cytosolique

3. Condensation de la citrulline avec l'aspartate pour former 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 seule molécule d'ATP.

4. Coupure de l'argininosuccinate en arginine et fumarate

Elle est catalysée par une **argininosuccinate lyase** qui assure le clivage en arginine et en fumarate.

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.

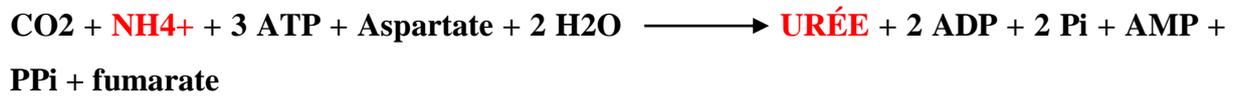
5. L'hydrolyse de l'arginine en urée et en ornithine

C'est la dernière réaction du cycle. L'arginine est hydrolysée en urée et en ornithine. La réaction est catalysée par **l'arginase**. Ainsi est créé un lien entre les deux cycles de Krebs et de l'Urée.

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

❖ Bilan du cycle de l'urée

Le bilan du cycle s'écrit :



- Au cours de la formation d'une molécule d'urée 4 liaisons riches en énergie ont été utilisées (2 ATP en 2 ADP+ 2 Pi, 1 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+ qui correspond à 3 ATP.

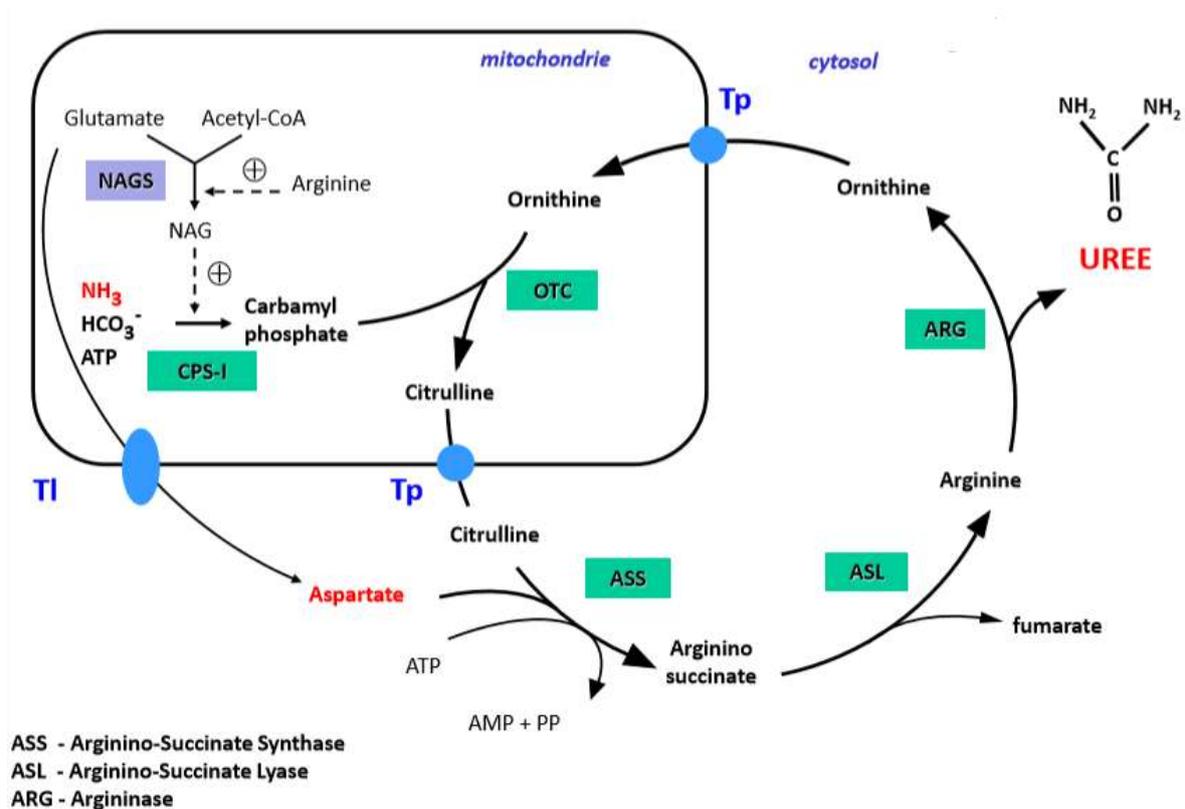


Figure 03 : Cycle d'urée (cycle d'ornithine).

- 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.

2.4.1.2. Ammoniogenèse rénale

L'ammoniogenèse consiste en la biosynthèse d'ammonium NH_4^+ par le rein au niveau des cellules du tubule proximal. Ce processus participe à la régulation de l'équilibre acido basique en éliminant l'excès de protons.

La glutamine présente dans le sang rentre dans la cellule rénale en traversant sa membrane basale. Elle y est dégradée par la glutaminase en glutamate + NH_3 . Le NH_3 va réagir avec un proton H^+ pour former l'ion NH_4^+ , qui va être sécrété dans l'espace urinaire où il va réagir avec un anion. La molécule ainsi formée va être bloquée dans les urines car elle ne pourra pas être réabsorbée par les cellules rénales, et l'azote sera éliminé sous cette forme (représentant 20% de l'azote urinaire).

L'ammoniogenèse est augmentée en conditions cataboliques, en période de jeûne, lors de l'acidose pour éliminer des H^+ , et en cas d'insuffisance hépatique afin de compenser la diminution de l'élimination d'azote par le foie.

L'intérêt de l'élimination de NH_4^+ via l'ammoniogenèse est double :

- **Débarrasser** l'organisme de l'ammoniac toxique.
- **Régler** le PH sanguin en éliminant l'excès de H^+ (équilibre acido-basique).

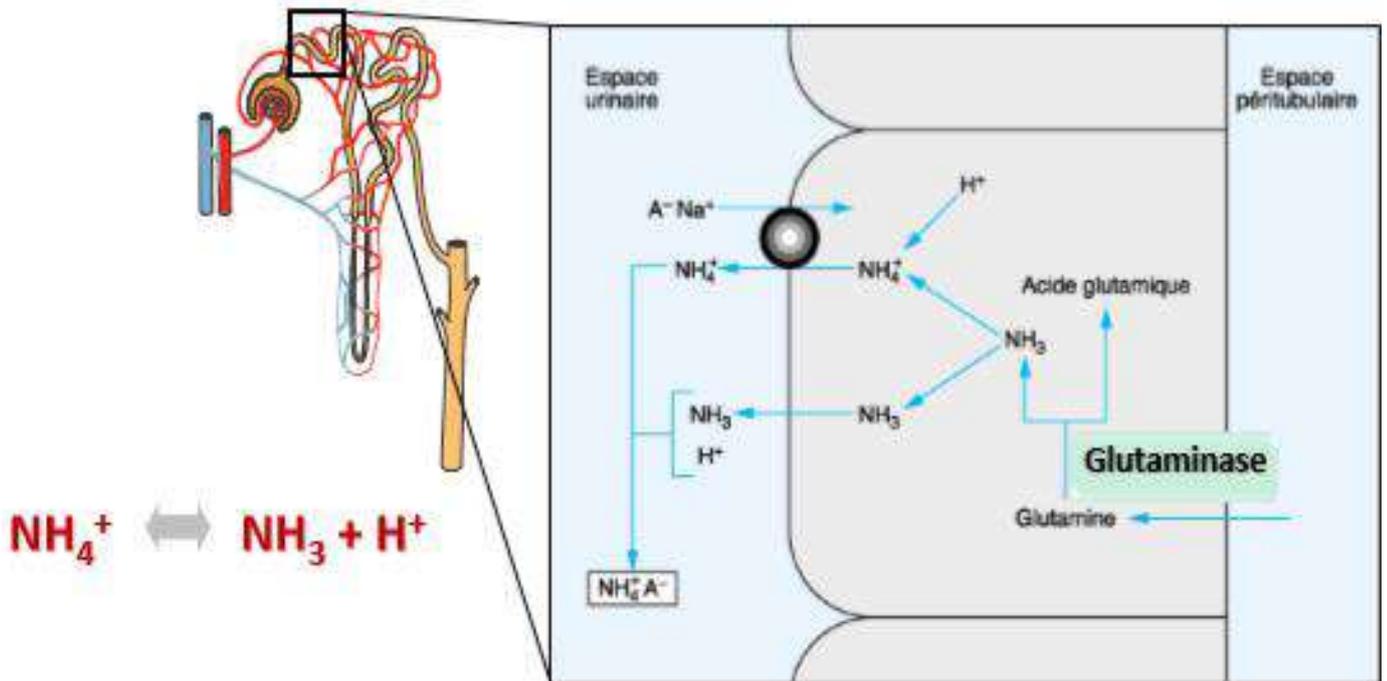


Figure 04 : Ammoniogenèse rénale.

2.2. Dégradation du squelette carboné des acides aminés

Le catabolisme du reste de squelette carboné (radical carboné) des 20 acides aminés conduit à la formation de **07 composés** (1. α -cétoglutarate, 2. Oxaloacétate 3. fumarate, 4. succinyl - CoA, 5. Pyruvate 6. acétoacétyl- CoA. 7. acétyl- CoA.), qui peuvent empruntés des voies métaboliques différentes. - Production d'énergie (cycle de Krebs)

- Précurseurs pour la néoglucogénèse.
- Précurseurs pour la cétogénèse.
- Précurseur pour la synthèse d'acides gras.

Et cela varié que le radical carboné lui- même. On distingue classiquement :

- **Les acides aminés glucoformateurs**, dont le métabolisme peut rejoindre la néoglucogénèse hépatique, soit au niveau du pyruvate, soit au niveau d'un intermédiaire du cycle de l'acide citrique : Thréonine, Glycocolle, Serine, Cystéine, Alanine, Asparagine, Aspartate, Valine, Méthionine, Histidine, Arginine, Proline, Glutamine, Glutamate.

- **Les acides aminés cétoformateurs**, dont le catabolisme peut rejoindre la cétogénèse hépatique, soit au niveau d'un précurseur des corps cétoniques, soit au niveau d'un corps cétonique même : Leucine, Lysine.

- **Les acides aminés mixtes**, qui ont les deux caractères, glucoformateurs et cétoformateurs, le radical carboné s'est scindé au cours de son catabolisme en deux parties, l'une rejoignant la néoglucogénèse, l'autre la cétogénèse : Isoleucine, Phénylalanine, Tryptophane, Tyrosine.

Le catabolisme du radical carboné rejoint donc le métabolisme intermédiaire, selon les besoins il est dirigé :

- Vers la production d'énergie, via le cycle de l'acide citrique, et les oxydations phosphorylantes.

- Vers la néoglucogénèse.

- Vers la cétogénèse.

- Vers la synthèse des lipides.

Le catabolisme des acides aminés **glucoformateurs** peut rejoindre la néoglucogénèse hépatique :

* soit au niveau du **pyruvate**,

* soit au niveau d'un intermédiaire du cycle de l'acide citrique : **α -cétoglutarate, succinyl Coa, fumarate, oxaloacétate.**

-Le catabolisme des acides aminés **cétoformateurs** peut rejoindre la cétogénèse hépatique :

*soit au niveau d'acétyl-Coa ,

*soit au niveau d' acétoacétyl- CoA.

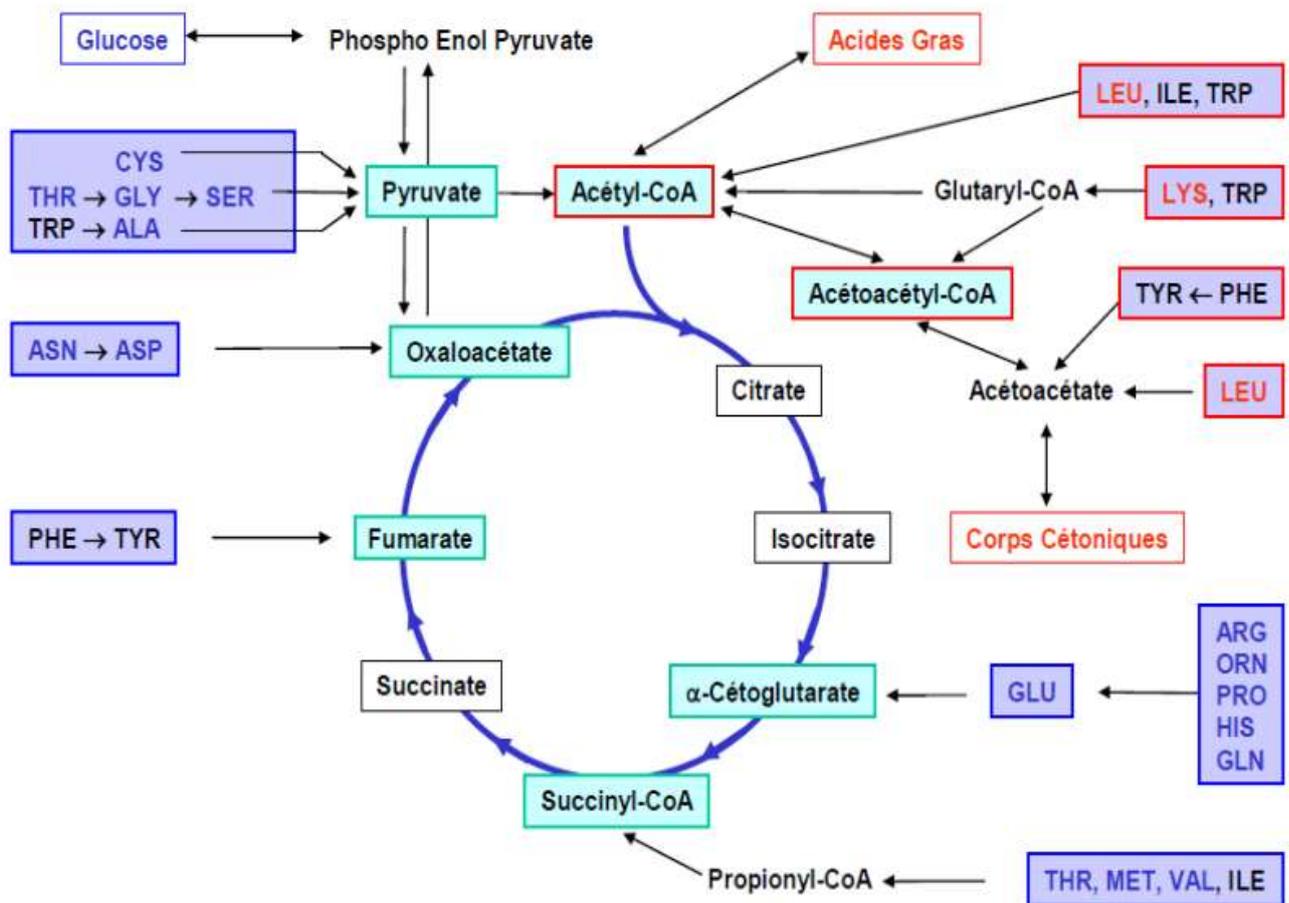


Figure 05 : Devenir du radical carboné des acides aminés.

3. Synthèse des acides aminés

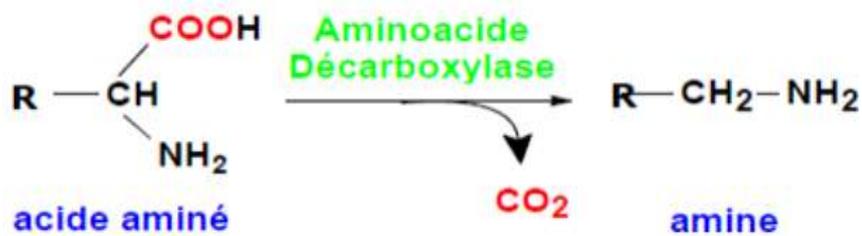
Les précurseurs des acides aminés constituent les α -cétoacides directement utilisables pour la transamination ou permettent de les synthétiser. Ils sont générés dans les processus de dégradations dont les principaux sont **la glycolyse, le cycle tricarboxylique et la voie des pentoses phosphate**. Les glucides sont les principaux fournisseurs du carbone, rencontrés dans les acides aminés. Un squelette carboné peut être à l'origine de la synthèse de plusieurs acides aminés. On parle alors de famille.

- **α -cétoglutarate conduit à la famille de glutamate** : glutamate, glutamine, proline, arginine et la lysine.
- **oxaloacétate donne la famille de l'aspartate** : aspartate, asparagine, méthionine, thréonine et l'isoleucine.
- **glycérate-3-phosphate mène à la famille de la séine** : sérine, glycolle (glycine), la cystéine.

- pyruvate fournit la famille de l'alanine : alanine, valine et leucine.
- Phosphoénolpyruvate et erythrose-4-phosphate sont le point de départ de la phénylalanine, tyrosin et tryptophane.
- Ribose-5-phosphate est le précurseur de l'histidine.

4. Transformation des acides aminés par décarboxylation en molécules d'intérêt biologique

- C'est la libération du CO₂ par une **décarboxylase**, on obtient une amine.



Exemples sur quelque transformation

<u>AA</u>	<u>AMINE</u>	<u>FONCTION</u>
Trp	Sérotonine	Neuromédiateur
Glu	γ-amino butyrate	Neuromédiateur
His	Histamine	Neuromédiateur, médiateur immunitaire
	Dopamine,	
Tyr	Noradrénaline, Adrénaline	Neuromédiateurs, hormone
Asp	β-alanine	Composant du coenzyme A
Cys	Cystéamine	Composant du coenzyme A
Ser	Ethanolamine	Composant des phospholipides
Thr	Amino-propanol	Composant de la vitamine B12