

Chapitre 4 : Métabolisme des acides aminés

1. Les protéines

Les protéines sont les macromolécules biologiques les plus abondantes, présentes dans toutes les cellules et toutes les parties des cellules. Les protéines sont également très diverses ; des milliers de types différents, allant de peptides relativement petits à d'énormes polymères dont le poids moléculaire se chiffre en millions, peuvent être trouvés dans une seule cellule. Les protéines sont des polymères d'acides aminés, chaque résidu d'acide aminé étant relié à son voisin par un type spécifique de liaison covalente.

La digestion des protéines commence dans l'estomac, où l'environnement acide favorise la dénaturation des protéines. L'enzyme protéolytique principale de l'estomac est la pepsine (une protéase non spécifique). La dégradation des protéines se poursuit dans la lumière de l'intestin en raison de l'activité des enzymes protéolytiques sécrétées par le pancréas. Ces protéines sont sécrétées sous forme de zymogènes inactifs, puis converties en enzymes actives. Les substrats sont dégradés en acides aminés libres ainsi qu'en di- et tripeptides. La digestion est encore améliorée par des protéases, telles que l'aminopeptidase N, qui sont situées dans la membrane plasmique des cellules intestinales. Les acides aminés simples, ainsi que les di- et tripeptides, sont transportés dans les cellules intestinales à partir de la lumière et ensuite libérés dans le sang pour être absorbés par d'autres tissus.

Vingt acides aminés différents sont couramment présents dans les protéines. Les 20 acides aminés courants sont des acides α -aminés. Ils possèdent un groupe carboxyle et un groupe amine liés au même atome de carbone (α -carbone). Ils diffèrent les uns des autres par leurs chaînes latérales, ou groupes R, qui varient en structure, taille et charge électrique, et qui influencent la solubilité des acides aminés dans l'eau.

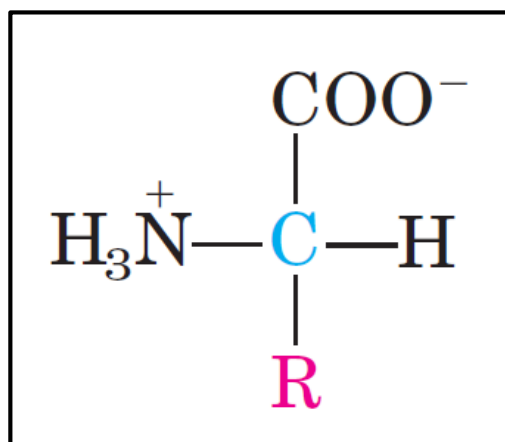


Figure 1 : Structure générale d'un acide aminé.

Les animaux ne peuvent pas synthétiser neuf acides aminés, sont appelés acides aminés « essentiels » ; ils sont donc apportés par l'alimentation. Les 11 autres acides aminés sont des acides aminés « non essentiels » ou « conditionnellement essentiels ».

2. Catabolisme des acides aminés

Il n'existe pas de forme de stockage des acides aminés comme c'est le cas pour les glucides (glycogène) et les lipides (triglycérides). L'excès d'acides aminés absorbé est métabolisé. C'est-à-dire les acides aminés libres produits à partir de la dégradation des protéines cellulaires ou alimentaires sont désaminés pour produire du NH_4^+ et un squelette carboné. Le NH_4^+ entre dans le cycle de l'urée et le squelette carboné peut entrer dans les voies métaboliques pour générer de l'ATP, du glucose et des acides gras.

2.1. Transamination

Le transfert d'un groupe amine (NH_2) d'un acide aminé à un acide cétonique est appelé transamination. Ce processus implique l'interconversion d'une paire d'acides aminés et d'une paire d'acides cétoniques, catalysée par un groupe d'enzymes appelées transaminases (aminotransférases). Ces enzymes nécessitent du pyridoxal phosphate, une coenzyme dérivée de la vitamine B6. Il existe des transaminases spécifiques pour chaque paire d'acides aminés et cétoniques. Cependant, seules deux d'entre elles, à savoir l'aspartate transaminase et l'alanine transaminase, contribuent de manière significative à la transamination. La réaction de transamination est réversible.

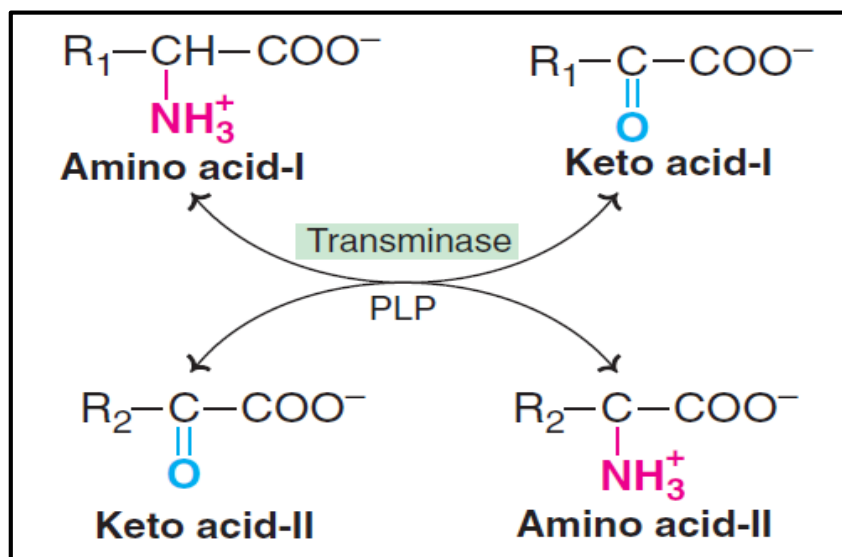


Figure 2 : Réaction de transamination.

-La transamination est très importante pour la redistribution des groupes aminés et la production d'acides aminés non essentiels, selon les besoins de la cellule. Elle implique à la fois le catabolisme (dégradation) et l'anabolisme (synthèse) des acides aminés.

-La transamination détourne les acides aminés en excès vers la production d'énergie.

-Les acides aminés subissent une transamination pour finalement concentrer l'azote dans le glutamate. Le glutamate est le seul acide aminé qui subit une désamination oxydative dans une mesure significative pour libérer du NH_3 libre pour la synthèse de l'urée.

2.2. Désamination

-La désamination consiste à éliminer le groupe amine des acides aminés sous forme de NH_3 . La désamination entraîne la libération d'ammoniac pour la synthèse de l'urée. Simultanément, le squelette carboné des acides aminés est converti en acide cétonique. La désamination peut être oxydante ou non oxydative.

-La transamination et la désamination impliquent souvent le glutamate comme molécule centrale.

***Désamination oxydative**

La désamination oxydative est la libération d'ammoniac libre du groupe amine des acides aminés associée à l'oxydation. Cela se produit principalement dans le foie et les reins. Le but de la désamination oxydative est de fournir du NH_3 pour la synthèse de l'urée et des acide α -cétoniques pour diverses réactions, y compris la production d'énergie.

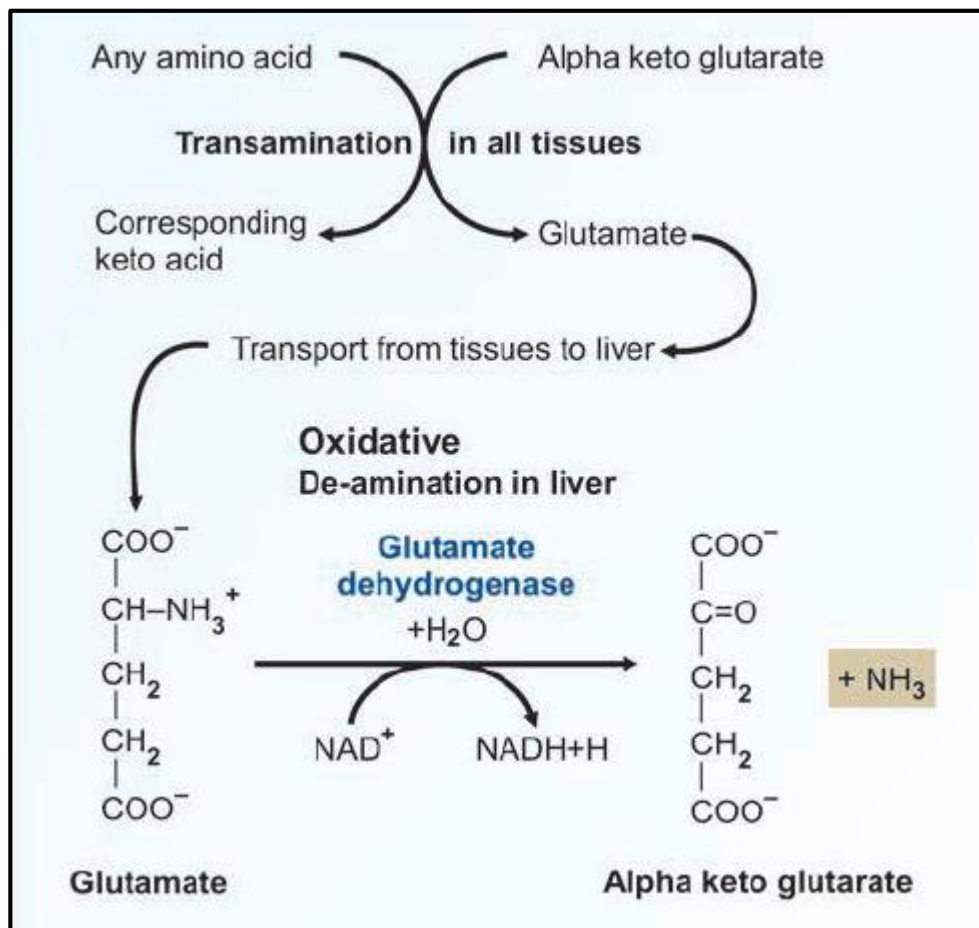


Figure 3 : Trans-désamination.

➤ **Glutamate déshydrogénase** : Au cours du processus de transamination, les groupes aminés de la plupart des acides aminés sont transférés au α -cétooglutarate pour produire du glutamate. Le glutamate subit rapidement une désamination oxydative, catalysée par la glutamate déshydrogénase (GDH) pour libérer de l'ammoniac. Cette enzyme peut utiliser soit le NAD^+ soit le NADP^+ comme coenzyme.

-La glutamate déshydrogénase est une enzyme mitochondriale contenant du zinc. La GDH est contrôlée par régulation allostérique. Le GTP et l'ATP inhibent, tandis que le GDP et l'ADP activent, la glutamate déshydrogénase.

-Les hormones stéroïdes et thyroïdiennes inhibent la GDH.

-Après l'ingestion d'un repas riche en protéines, le taux de glutamate dans le foie est élevé. Il est converti en α -cétooglutarate avec libération de NH_3 . De plus, lorsque les niveaux d'énergie cellulaire sont faibles, la dégradation du glutamate est augmentée pour fournir du α -cétooglutarate qui entre dans le cycle TCA pour libérer de l'énergie.

Aminoacid oxydases : La L-aminoacide oxydase et la D-aminoacide oxydase sont des flavoprotéines, possédant respectivement FMN et FAD. Ils agissent sur les acides aminés correspondants (L ou D) pour produire de α -céto-acide et du NH_3 . Dans cette réaction, l'oxygène est réduit en H_2O_2 , qui est ensuite décomposé par la catalase.

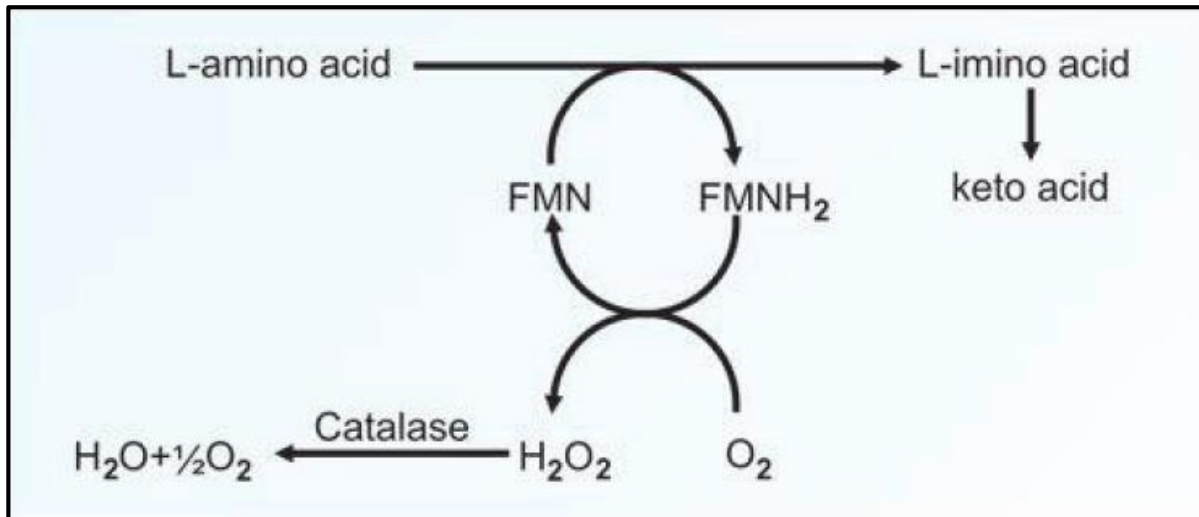


Figure 4 : L-aminoacide oxydase.

***Désamination non oxydative**

Certains acides aminés peuvent être désaminés pour libérer du NH_3 sans subir d'oxydation.

-Déshydrases des acides aminés : La sérine, la thréonine sont les acides aminés hydroxylés. Ils subissent une désamination non oxydative catalysée par des déshydrases (déhydratases) dépendantes du PLP ; sérine déshydratase et thréonine déshydratase). (la sérine donnera naissance au pyruvate et la thréonine est convertie en acide α -céto-butyrique).

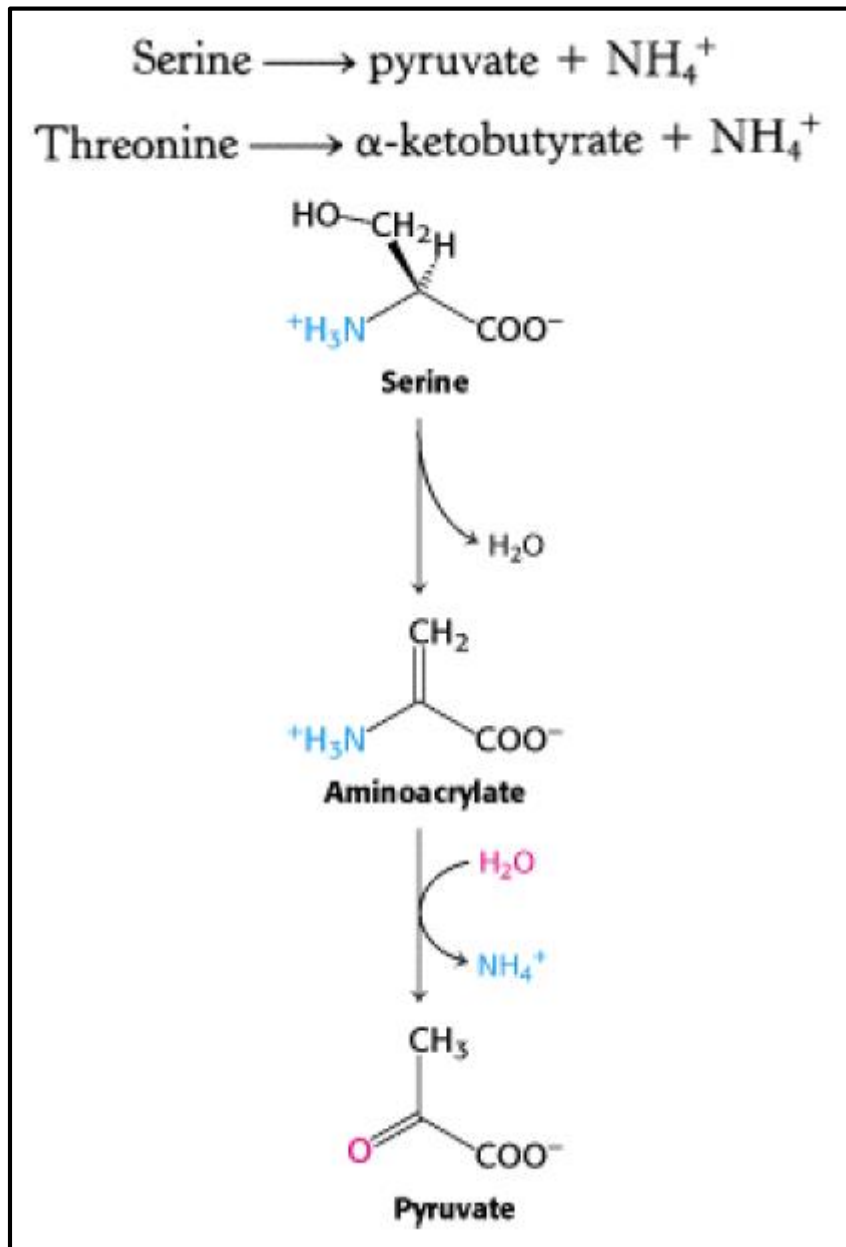


Figure 5 : désamination de la sérine et de la thréonine.

-Désulfhydrase : la cystéine subit une désamination et une transsulfuration simultanée pour former du pyruvate.

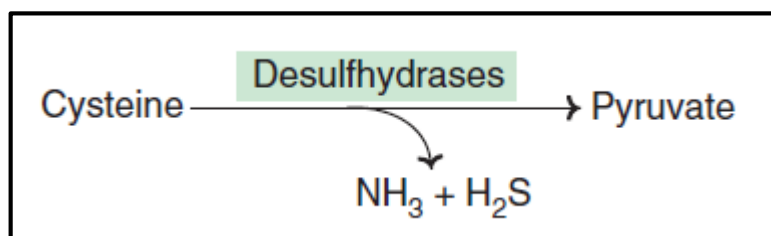


Figure 6 : Transsulfuration de la cystéine.

-Désamination de l'histidine : L'histidine subit également une désamination non oxydative pour former de l'acide urocanique ; catalysée par l'histidase.

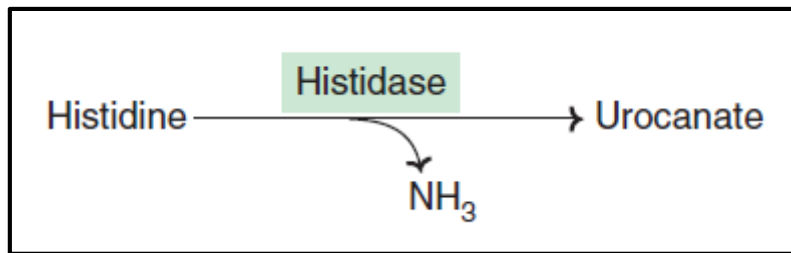


Figure 7 : Désamination de l'histidine.

2.3. Transport du NH_3

-Le transport de l'ammoniac entre les différents tissus et le foie se fait principalement sous forme de glutamine ou d'alanine et non sous forme d'ammoniac libre. L'alanine est importante pour le transport de NH_3 du muscle au foie. La glutamine sert de forme de stockage et de transport du NH_3 . Sa synthèse se produit principalement dans le foie, le cerveau et les muscles. L'ammoniac est éliminé du cerveau principalement sous forme de glutamine. La glutamine est librement diffusible dans les tissus, donc facilement transportable.

-La glutamine synthétase (une enzyme mitochondriale) est responsable de la synthèse de la glutamine à partir du glutamate et de l'ammoniac. Cette réaction est unidirectionnelle et nécessite de l'ATP et des ions Mg^{2+} .

-La glutamine peut être désaminée par hydrolyse pour libérer de l'ammoniac par la glutaminase, une enzyme principalement présente dans les cellules rénales et intestinales.

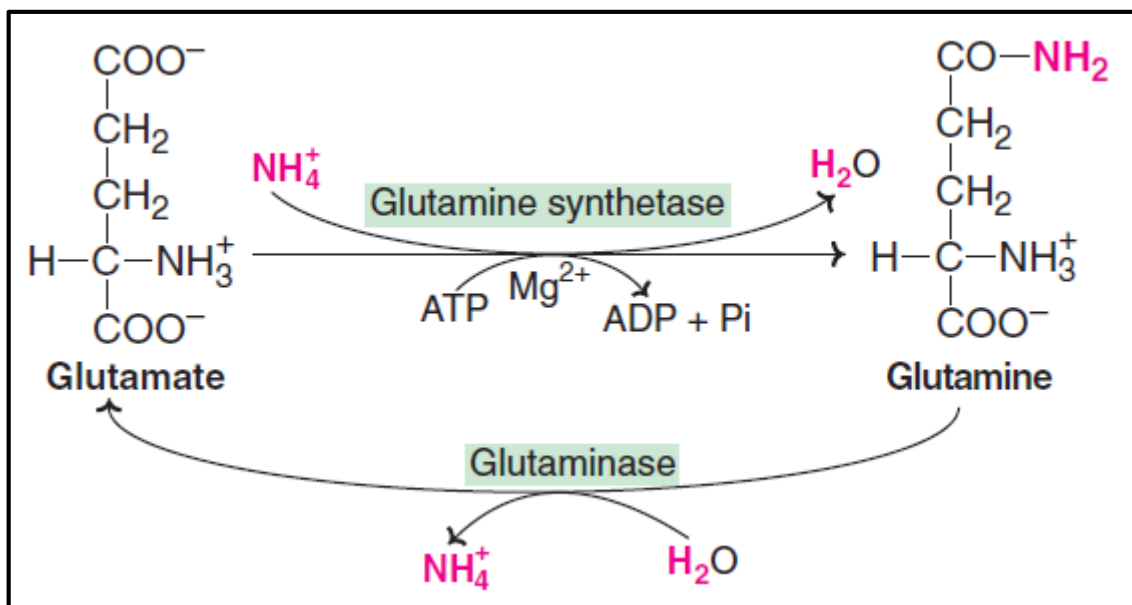


Figure 8 : Synthèse de la glutamine et sa conversion en glutamate. (Remarque : les réactions sont indépendantes et irréversibles).

2.4. Cycle de l'urée

L'urée est le produit final du métabolisme des protéines (métabolisme des acides aminés). L'azote des acides aminés, transformé en ammoniac, est toxique pour l'organisme. Il est transformé en urée et détoxifié. L'urée est synthétisée dans le foie et transportée vers les reins pour être excrétée dans l'urine.

***Phase mitochondriale**

2.4.1. Formation du carbamoylphosphate

La carbamoyl phosphate synthase I (CPS I) des mitochondries catalyse la condensation des ions NH_4^+ avec du CO_2 pour former du carbamoylphosphate. Cette étape consomme deux ATP et est irréversible et limitante. La CPS I nécessite du N-acétylglutamate pour son activité. Une autre enzyme, la carbamoyl phosphate synthase II (CPS II) impliquée dans la synthèse des pyrimidines est présente dans le cytosol. Elle accepte le groupe amino de la glutamine et ne nécessite pas de N-acétylglutamate pour son activité.

2.4.2. Formation de citrulline

La citrulline est synthétisée à partir de carbamoyl phosphate et d'ornithine par l'ornithine transcarbamoylase. L'ornithine est régénérée et utilisée dans le cycle de l'urée. L'ornithine et la citrulline sont des acides aminés basiques. (On ne les retrouve jamais dans la structure des protéines en raison de l'absence de codons). La citrulline produite lors de cette réaction est transportée vers le cytosol.

***Phase cytosolique**

2.4.3. Formation de l'arginosuccinate

L'arginosuccinate synthase condense la citrulline avec l'aspartate pour produire de l'arginosuccinate. Le deuxième groupe amine de l'urée est incorporé dans cette réaction. Cette étape nécessite de l'ATP qui est clivé en AMP et en pyrophosphate (PPi). Ce dernier est immédiatement décomposé en phosphate inorganique (Pi).

2.4.4. Clivage de l'arginosuccinate

L'arginosuccinase clive l'arginosuccinate pour donner de l'arginine et du fumarate. L'arginine est le précurseur immédiat de l'urée. Le fumarate libéré ici fournit un lien de connexion avec le cycle TCA, la gluconéogenèse, etc.

2.4.5. Formation d'urée

L'arginase est la cinquième et dernière enzyme qui clive l'arginine pour produire l'urée et l'ornithine. L'ornithine ainsi régénérée pénètre dans les mitochondries pour être réutilisée dans le cycle de l'urée. L'arginase est activée par Co^{2+} et Mn^{2+} . L'ornithine et la lysine entrent en compétition avec l'arginine (inhibition compétitive). L'arginase se trouve principalement dans

le foie, tandis que le reste des enzymes (quatre) du cycle de l'urée sont également présents dans d'autres tissus. Pour cette raison, la synthèse d'arginine peut se produire à des degrés divers dans de nombreux tissus. Mais seul le foie peut finalement produire de l'urée.

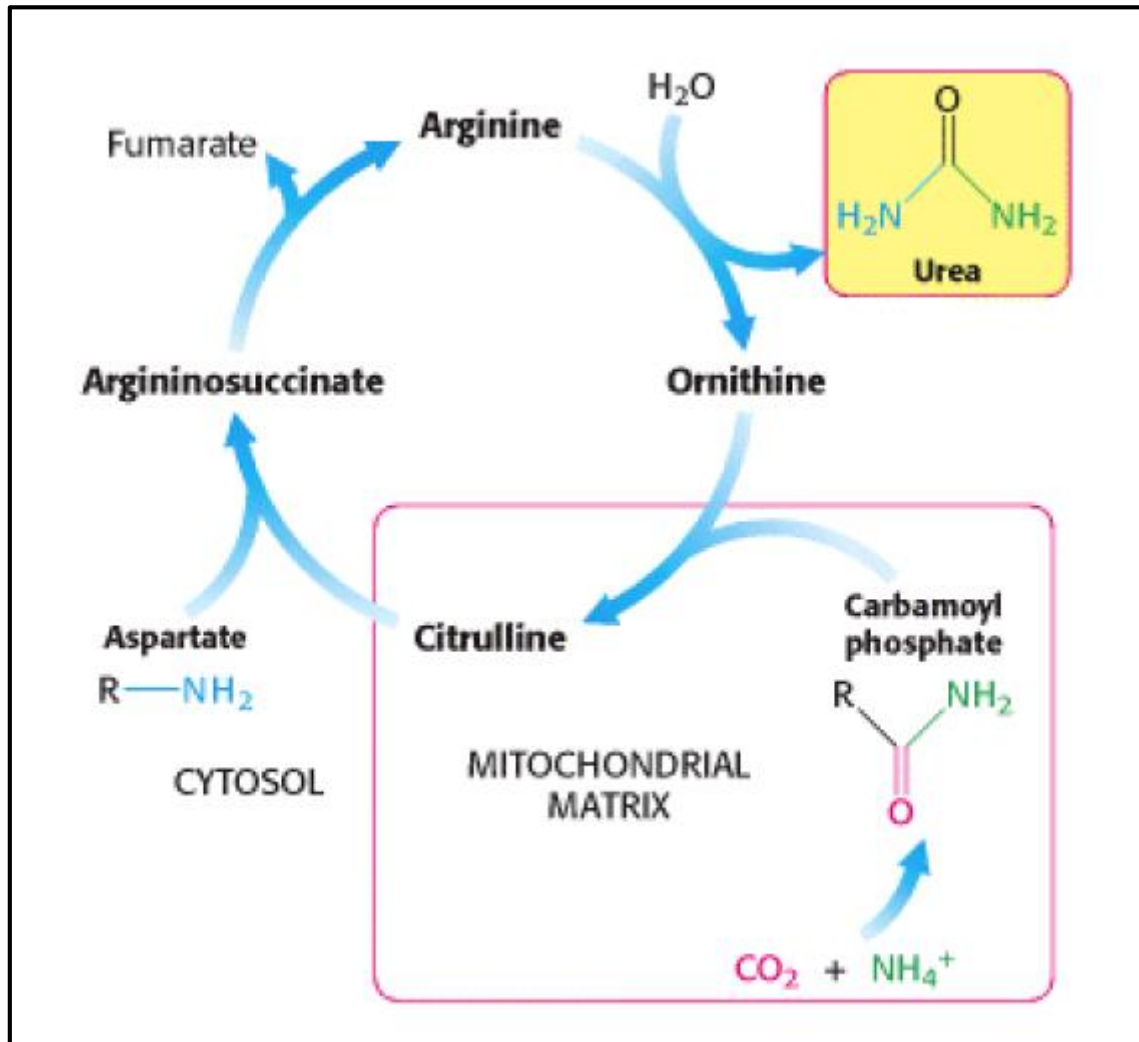


Figure 9 : Cycle de l'urée.

2.5. Devenir du squelette carboné des acides aminés

La dégradation des acides aminés consiste à transformer les squelettes carbonés en intermédiaires métaboliques majeurs qui peuvent être convertis en glucose ou oxydés par le cycle de l'acide citrique. Les squelettes carbonés de l'ensemble diversifié de 20 acides aminés conduit à la formation de sept molécules : pyruvate, acétyl CoA, acétoacétyl CoA, α -cétoglutarate, succinyl CoA, fumarate et oxaloacétate. Les acides aminés dégradés en acétyl-CoA ou acétoacétyl-CoA sont appelés acides aminés cétoformateurs car ils peuvent donner naissance à des corps cétoniques ou à des acides gras. Les acides aminés dégradés en pyruvate, α -cétoglutarate, succinyl-CoA, fumarate ou oxaloacétate sont appelés acides aminés glucoformateurs car ils peuvent être convertis en glucose.

- Acides aminés cétoformateurs : Leucine et lysine
- Acides aminés mixtes (cétoformateurs et glucoformateurs) : L'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine.
- Acides aminés glucoformateurs : Les 14 autres acides aminés (thréonine, glycolle, serine, cystéine, alanine, asparagine, aspartate, valine, méthionine, histidine, arginine, proline, glutamine, glutamate) sont classés comme glucoformateurs.

3. Synthèse des acides aminés

La biosynthèse des acides aminés implique plusieurs voies biochimiques dans lesquelles les acides aminés sont assemblés à partir d'autres précurseurs générés dans trois voies métaboliques différentes : la voie glycolytique, la voie des pentoses phosphates et le cycle de Krebs. Les acides aminés sont regroupés en familles en se basant sur des précurseurs communs :

- **α -cétoglutarate** : Donne la famille de glutamate (glutamate, glutamine, proline et arginine).
- **Oxaloacétate** : Donne la famille de l'aspartate (aspartate, asparagine, méthionine, thréonine, isoleucine et lysine).
- **3-phosphoglycérate** : Donne la famille de la sérine (sérine, cystéine, glycine).
- **Pyruvate** : Donne la famille de l'alanine (alanine, valine et leucine).
- Phosphoénolpyruvate et erythrose-4-phosphate** : Donnent la famille des acides amines aromatiques (phénylalanine, tyrosine et tryptophane).
- Ribose-5-phosphate** : Donne la famille de l'histidine (histidine).

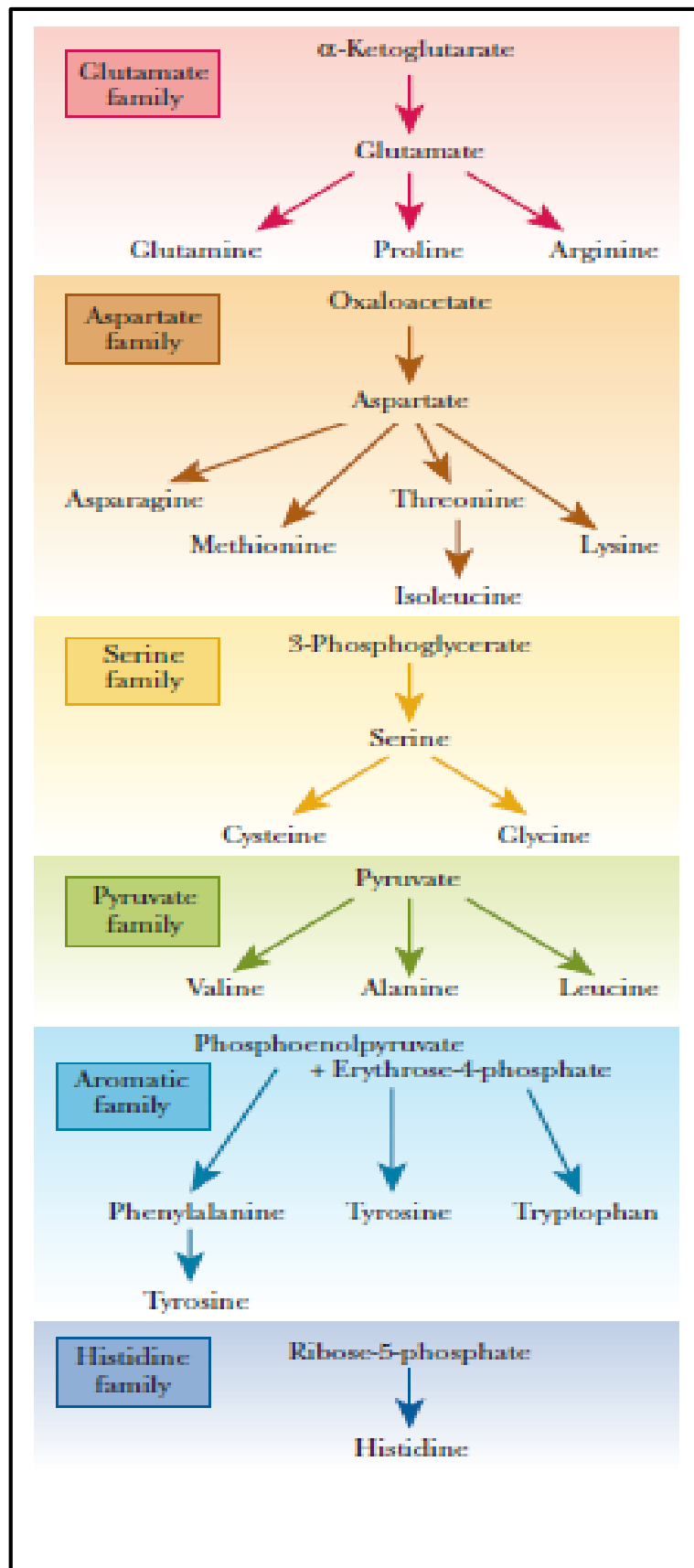


Figure 10 : Familles d'acides aminés basées sur les voies de biosynthèse.