

# **METABOLISME DES ACIDES AMINES ET DES PROTEINES**

## **OBJECTIF PRINCIPAL DU CHAPITRE :**

**Le chapitre constitue un préalable à la biochimie clinique et nutrition.**

**Les étudiants doivent être Capables de décrire les principales voies métaboliques, leurs Régulations et les Conditions de leur fonctionnement normal et d'évoquer les circonstances d'un dysfonctionnement.**

**Préparer les étudiants à une bonne compréhension de la physiopathologie des maladies et l'intérêt de leurs explorations biochimiques dans un but diagnostic et thérapeutique.**

## **OBJECTIFS SECONDAIRES :**

**Connaitre et comprendre l'organisation de cette famille biochimique.**

**Connaitre la structure et les propriétés des acides aminés et des protéines et faire le lien avec la physiologie.**

**Connaitre les devenir possibles des acides aminés dans l'organisme.**

**Comprendre l'uréogénèse, l'ammoniogénèse et faire le lien avec la physiologie et physiopathologie**

**Connaitre le métabolisme des protéines et leur régulation.**

## **PLAN :**

### **I/ GENERALITES**

### **II/ METABOLISME DES PROTEINES**

#### **a/ CATABOLISME DES PROTEINES ALIMENTAIRES**

#### **b/ CATABOLISME DES PROTEINES ENDOGENES**

### **III METABOLISME GENERAL DES ACIDES AMINES**

#### **1/ TRANSAMINATION**

#### **2/ DESAMINATION OXYDATIVE**

##### **a/ GLUTAMATE DESHYDROGENASE**

##### **b/ OXYDASES DES ACIDES AMINES**

#### **3/ DEVENIR DE L'AMMONIAC**

#### **4/ UREOGENESE ou CYCLE DE L'ORNITHINE**

##### **a / ETAPES DU CYCLE**

##### **b / BILAN ENERGETIQUE**

##### **c / ANOMALIES DU CYCLE (DEFICITS ENZYMATIQUES)**

#### **5/ AMMONIOGENESE**

#### **6/ AMMINOACIDOPATHIES**

#### **7/ DEVENIR DU GROUPEMENT CARBOXYLIQUE**

#### **8/ CATABOLISME DU RADICAL CARBONE DES ACIDES AMINES**

### **IV/ BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES**

#### **a/ BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES NON INDISPENSABLES**

### **V/ REGULATION DU METABOLISME DES PROTIDES**

#### **a/ REGULATION HORMONALE**

#### **b/ NUTRITIONNELLE**

# METABOLISME DES PROTEINES

**I/ GENERALITES** : Les protides considérés comme des biomolécules d'une toute première importance :

- sur le plan quantitatif : les protides représentent 55 à 85% du poids sec. C'est donc après l'eau le principal constituant de l'organisme ;

- sur le plan qualitatif, étant donné l'étendue de leurs rôles structuraux ou fonctionnels.

Le rôle structural : - support mécanique et de soutien des tissus : cas du collagène, protéine la plus abondante de l'organisme, qui entre dans la composition des matériaux extracellulaires du tissu conjonctif ;

- rôle de support mécanique à l'échelle cellulaire : cas des protéines du cytosquelette (actine, tubuline..) responsable de la forme des cellules.

Les protides assurent de nombreux rôles fonctionnels vitaux :

- rôle de catalyseur biochimique, transporteur sanguin, transporteur membranaire, médiateur chimique, récepteur membranaire, maintien de l'intégrité de l'organisme et rôle de mouvement (actine-myosine).

Les protides sont des composés organiques constitués de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote, auxquels s'ajoute parfois le soufre. La protéine est composée d'une séquence d'acides aminés (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.

Malgré ces structures et fonctions très variables, toutes les protéines ont en **commun** une propriété, leur **renouvellement permanent**.

Vu leur importance physiologique et étant donné qu'ils ne peuvent pas être stockés de façon significative, toute carence alimentaire en protides risque d'entraîner de graves dysfonctionnement de l'organisme.

## **2/ CATABOLISME DES PROTEINES ALIMENTAIRES (protéolyse)**

Les protéines sont catabolisées en acides aminés par des enzymes protéolytiques, appelés protéases.

Ces enzymes ont une spécificité plus ou moins grande vis-à-vis de la position de la liaison peptidique dans la chaîne et / ou de la nature des acides aminés engagés dans cette liaison.

° Les endopeptidases hydrolysent les liaisons peptidiques à l'intérieur de la chaîne,

° Les exopeptidases hydrolysent les liaisons peptidiques en bout de chaîne,

La digestion des protéines alimentaires a lieu en 3 étapes :

- **étape intraluminaire**, où les protéines sont catabolisées en acides aminés et peptides.

Les enzymes protéolytiques, synthétisés par les cellules exocrines de l'appareil digestif, sous la forme de pro

enzymes inactifs sont : + sécrétés par l'estomac : la pepsine ;

+ sécrétés par le pancréas : la trypsine, la chymotrypsine, l'élastase et des carboxypeptidases ;

+ sécrétés par l'intestin grêle : des aminopeptidases ;

-**Etape membranaire**, où les peptides sont hydrolysés par les aminopeptidases de la bordure en brosse des entérocytes en acides aminés, di- et tri peptides, absorbés grâce à des transporteurs spécifiques ;

-**Etape cytosolique**, où les di et tri peptides sont hydrolysés par des di- et tri peptidases en acides aminés.

Tous les acides aminés passent dans la veine porte, les  $\frac{3}{4}$  sont captés par le foie, le  $\frac{1}{4}$  restant, par les tissus extra-hépatiques.

La demi-vie des protéines tissulaires est très variable, allant de quelques dizaines de secondes à plus de 100 jours.

**3/CATABOLISME INTRACELLULAIRE DES PROTEINES ENDOGENES** : se produit grâce à deux principales voies :

- Voie lysosomiale**, ATP-indépendante, surtout hépatique s'effectue par intégration de la protéine à dégrader dans un lysosome riche en protéases.

- Voie cytosolique**, ATP-dépendante, surtout musculaire (protéine anormales et protéines à demi-vie courte). Voie médiée par l'ubiquitine.

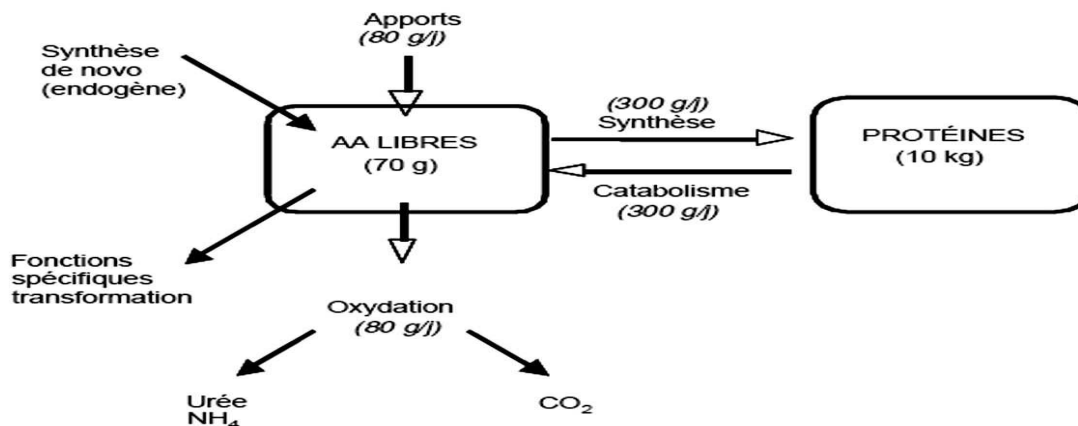
La dégradation des protéines intracellulaires permet de fournir des acides aminés utilisables dans de nombreuses voies métaboliques.

l'ubiquitine est une petite protéine présente dans toutes les cellules eucaryotes, constitue le signal de la mort (marqueur des protéines qui doivent être détruites) trois enzymes participent à la fixation de l'ubiquitine sur la protéine cible.

**La protéine ubiquitinée** est détruite par un gros complexe protéasique, appelé **protéasome**.

En cas de défaut des protéines de fixation de l'ubiquitine, les protéines cellulaires qui ne sont pas dégradées peuvent s'accumuler et provoquer une maladie avec agrégation de protéines, telles que la maladie de **Parkinson juvénile** ou à début précoce.

**4/ LA SYNTHÈSE PROTEIQUE** : elle se fait à partir d'un pool (compartiment) d'acides aminés libres de très petite taille, d'environ 70 g (soit moins de 1% des acides aminés de l'organisme) lui-même compartimenté en 2 pools, extracellulaire et intracellulaire, ce dernier représentant environ 95% des acides aminés libres et étant le véritable précurseur de la synthèse.



Les apports protéiques compensent les pertes d'acides aminés, la différence entre apports et pertes constituant le **bilan protéique** (bilan azoté) et correspondant également à la différence entre synthèse et dégradation protéique à condition que la taille du pool d'acides aminés ne varie pas. Les deux phénomènes de synthèse protéique et de protéolyse sont simultanés et constituent le renouvellement protéique.

L'équilibre entre synthèse et protéolyse est responsable de la **conservation de la masse protéique**.

Une synthèse supérieure à la protéolyse résulte en un gain protéique net (accrétion protéique)

une protéolyse supérieure à la synthèse peut entraîner une diminution de la masse protéique.

**Renouvellement des protéines** : il existe plusieurs dizaines de milliers de protéines, différentes dans leurs structures et leurs fonctions.

Ces protéines participent de façon très variable au renouvellement protéique global en fonction de :

- L'importance quantitative de la protéine considérée et à ce titre les organes les plus importants sont le muscle, l'intestin, le foie et la peau,
- La rapidité du renouvellement de chaque protéine considérée individuellement.

Cette rapidité est très variable ainsi, le renouvellement des protéines musculaires représente environ 20% du renouvellement protéique total, celui du foie environ 10%

(la masse hépatique est inférieure à la masse musculaire mais ses protéines sont renouvelées beaucoup plus rapidement), les protéines de la peau et du tube digestif constituant les deux autres participants importants (15% chacun).

Dissociation entre un gain protéique d'une part et une synthèse protéique d'autre part (une synthèse protéique élevée (le patient brûlé ou traumatisé) n'est pas forcément associée à un gain protéique). Enfin, les différentes variations constatées au niveau du métabolisme protéique du corps entier ne portent pas de façon similaire sur le métabolisme des différents compartiments protéiques : ainsi au cours des situations cataboliques, l'accélération du renouvellement protéique global (synthèse de protéines inflammatoires), le muscle devenant majoritairement producteur d'acides aminés (stimulation de la protéolyse musculaire).

#### **QUELLE EST LA FINALITE DU RENOUVELLEMENT PROTEIQUE ?**

L'existence d'un renouvellement protéique relativement rapide permet une meilleure adaptation aux différentes circonstances nutritionnelles et physiopathologiques. Il permet également l'élimination de protéines vieilles ne pouvant plus remplir leurs fonctions physiologiques de façon satisfaisante.

#### **IMPORTANCE BIOMEDICALE :**

L'importance vitale du métabolisme protéique est illustrée non seulement par l'abondance des protéines dans l'organisme (plus de 10 Kg) et la vitesse de leur renouvellement (300 g/j chez un adulte jeune qui mange 100 g de protéine/j mais surtout par le fait que l'état des réserves protéiques conditionne souvent la morbidité et la mortalité au cours de la dénutrition ou des maladies aiguës sévères (septicémies, chirurgies lourdes, brûlures étendues, etc.)

# METABOLISME DES ACIDES AMINES

## LA DEGRADATION IRREVERSIBLE DES ACIDES AMINES (CATABOLISME OXYDATIF DES ACIDES AMINES)

Les acides aminés jouent un rôle en tant que constituants des protéines. Ils peuvent aussi sous forme libre, participer à de nombreux métabolismes ou processus physiologiques.

Ainsi, ils contribuent à l'**homéostasie azotée** (uréogénèse et ammoniogénèse) qui en parallèle, participe à l'équilibre acido-basique. Ils contribuent au métabolisme énergétique, et peuvent servir de précurseurs pour la biosynthèse de médiateurs chimiques (hormones, neurotransmetteurs).

Les acides aminés en excès par rapport aux besoins nécessaires à la synthèse des protéines et d'autres molécules, ne peuvent pas être stockés (contrairement aux glucides et lipides).

Le catabolisme des acides aminés s'accompagne toujours de l'enlèvement de l'azote aminé :

- soit par transamination : la plupart des acides aminés sont transaminables (exception : la lysine)

- soit par désamination oxydative (glutamate) ou non.

L'azote, dont la forme minérale simple de  $\text{NH}_4$  est toxique (SNC), est éliminé de l'organisme sous forme d'urée (les 4/5 de l'azote excrété) ou sous forme de  $\text{NH}_4^+$  (voie mineure de l'ammoniogénèse rénale, le 1/5)

### 1-TRANSAMINATION

La transamination est la réaction générale du métabolisme des acides aminés. C'est le processus qui conduit à un échange du groupement  $\alpha$ -aminé et un  $\alpha$ -cétoacide.

Les enzymes qui catalysent ces réactions sont appelées aminotransférases ou transaminases, existent dans tous les tissus.

Dans les réactions de transamination l'accepteur du groupement  $\alpha$ -aminé est toujours l' $\alpha$ -cétoglutarate.

Il en résulte la formation d'un glutamate.

Réaction réversible dont le fonctionnement nécessite la présence d'un coenzyme : le phosphate de pyridoxal (vit B6).

L'azote aminé des acides aminés peut être enlevé de 2 façons :

Par **double transamination** : qui a lieu dans l'intestin, les muscles et le foie.

La 1ère transamination, catalysée par une aminotransférase cytosolique spécifique, transfère le  $\text{NH}_2$  de l'acide aminé, transformé en l'acide  $\alpha$ -cétonique correspondant, sur l' $\alpha$ -cétoglutarate, transformé en glutamate.

La seconde transamination transfère le  $\text{NH}_2$  du glutamate, transformé en  $\alpha$ -cétoglutarate,

\* dans l'intestin et dans les muscles, sur le pyruvate (issu de la glycolyse), transformé en alanine (réaction catalysée par l'alanine aminotransférase ou ALAT)

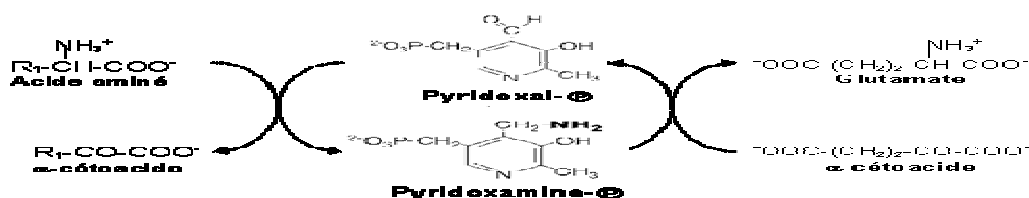
Dans les muscles, ce sont surtout les acides aminés ramifiés sont abondants dans les protéines musculaires qui subissent la première transamination. La plupart des autres acides aminés issus de la protéolyse musculaire gagnent le foie.

Dans l'intestin, la plupart des acides aminés issus de la protéolyse alimentaire gagnent le foie : peu y sont transaminés.

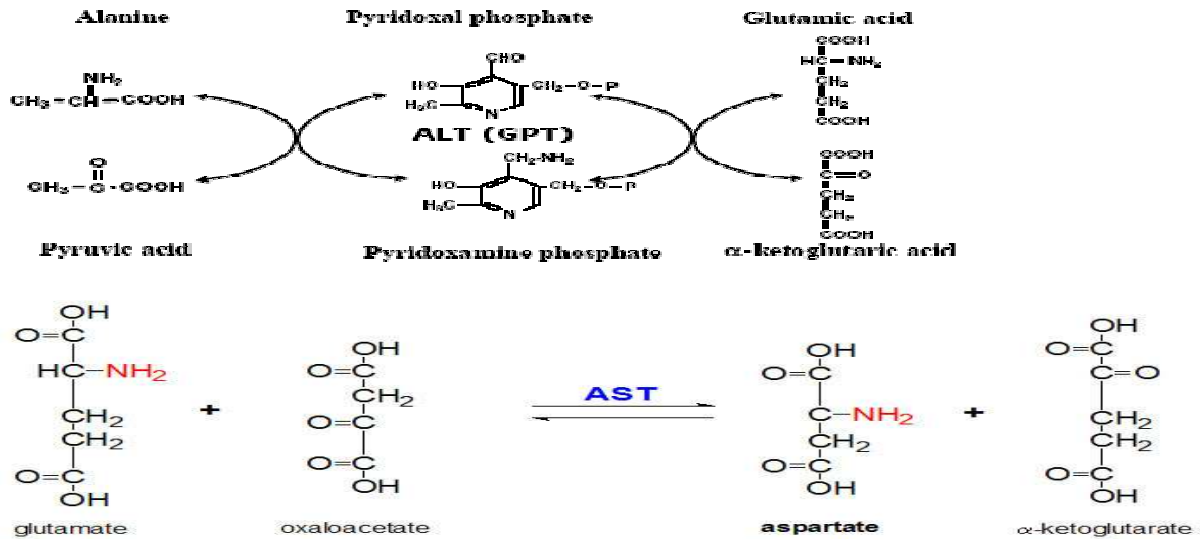
**La transdésamination**: elle a lieu dans les muscles et le foie, elle comprend :

-une transamination

- suivie de la désamination oxydative mitochondriale du glutamate par la glutamate déshydrogénase, libérant le  $\text{NH}_3$ .



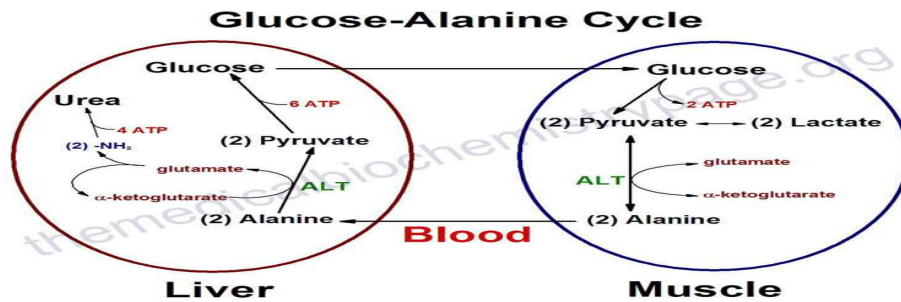
Chacune des transaminases est spécifique d'une seule paire d'acides  $\alpha$ -aminés et  $\alpha$ -cétonique. Il existe deux aminotransférases à intérêt clinique :



**Aspartate aminotransférase (ASAT) ou transaminase Glutamo-oxaloacétique (TGO)**  
 (Enzyme mitochondriale)

Ces réactions sont importantes, notamment pour l'utilisation des acides aminés à des fins énergétiques ou de néoglucogenèse.

**Application :** l'importance des transaminases est illustrée par un exemple physiologique particulier : le cycle glucose-alanine (cycle de Cahill). Ce cycle s'établit entre le foie et le muscle. Au niveau du muscle, la glycolyse conduit à la formation de pyruvate, qui peut faire l'objet d'une transamination, conduisant à la formation d'alanine, qui passe dans le sang. Elle est récupérée par le foie qui, grâce à une nouvelle transamination, la transforme en pyruvate. Ce pyruvate peut participer à la néoglucogenèse. Le glucose ainsi formé passe dans le sang et devient à nouveau disponible pour le muscle.



**2/ DESAMINATION OXYDATIVE :**

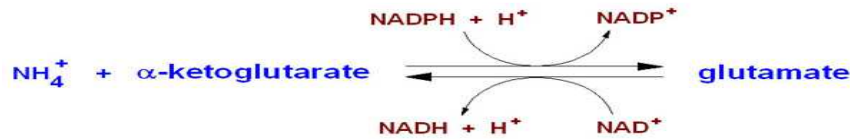
Cette réaction permet la formation d'un acide  $\alpha$ -cétonique à partir d'un acide aminé. Elle s'accompagne de la libération d'une molécule d'ammoniaque (NH<sub>3</sub>). L'exemple le plus important est la désamination oxydative du glutamate, qui est catalysée par la glutamate déshydrogénase. Cette réaction permet d'une part de transformer l'acide glutamique en un substrat pouvant entrer dans le cycle de Krebs à des fins énergétiques ou à des fins de néoglucogenèse ; d'autre part, de libérer du NH<sub>3</sub> en vue de sa transformation en urée ou de son élimination urinaire.

Deux types d'enzymes interviennent : la glutamate déshydrogénase et l'acide aminé oxydase :

**2.1- GLUTAMATE DESHYDROGENASE**

Dans le cas de la désamination oxydative qui est précédé par la transamination dans le catabolisme des acides aminés, la glutamate déshydrogénase intervient et fonctionne en sens inverse de la réaction dans laquelle elle intervient pour l'assimilation de l'ammoniac. Cette enzyme utilise préférentiellement le NADP<sup>+</sup> dans l'assimilation de l'ammoniac (voie de synthèse) et le NAD<sup>+</sup> dans la désamination oxydative (voie de dégradation). La GDH, enzyme allostérique, a pour effecteurs :

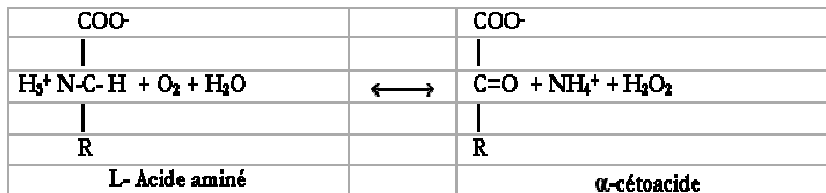
L'ADP et le GDP et nombre d'acides aminés sont activateurs, l'ATP et le GTP et le NADH qui sont inhibiteurs  
Elle est très active dans le foie et dans le rein.



## 2.2-OXYDASES DES ACIDES AMINES

Il existe deux flavoprotéines (enzymes) : l'une à FMN et l'autre à FAD qui interviennent dans l'oxydation directe des acides aminés. Cette voie est secondaire par rapport à celle de la transamination.

L-aminoacide oxydase : est une enzyme hépatique à FMN comme coenzyme. Il en résulte la formation de l' $\alpha$ -cétoacide correspondant, de  $\text{NH}_3$  et la formation de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (peroxyde d'hydrogène) décomposé par les catalases.



D-aminoacide oxydase : rencontrée dans le foie et dans les reins qui oxyde les D-acides aminés fonctionnent avec le coenzyme FAD.

## 3/ METABOLISME DE L'AMMONIAC $\text{NH}_3$

L'apport alimentaire d'acides aminés, leur remaniement, leur utilisation métabolique génèrent la formation d'un excédent de  $\text{NH}_3$ . De plus la flore intestinale (microbiote) produit également du  $\text{NH}_3$  dont une partie est absorbée par la muqueuse intestinale. Toutefois, cette molécule, soluble, devient très rapidement toxique dans le sang, dès que sa concentration dépasse  $50 \mu\text{mol/l}$  une toxicité métabolique s'exprime au niveau du SNC ; pour pallier cela, il existe deux mécanismes d'élimination de  $\text{NH}_3$  : l'uréogénèse hépatique et l'ammoniogénèse rénale.

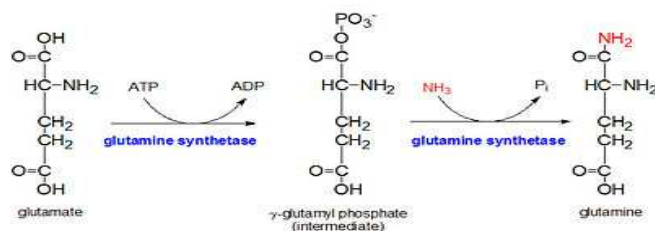
Dans les muscles : le  $\text{NH}_3$  réagit avec le glutamate pour former la glutamine partant à destination de l'intestin et des reins.

L'azote est transporté du muscle au foie grâce à deux formes principales de transport.

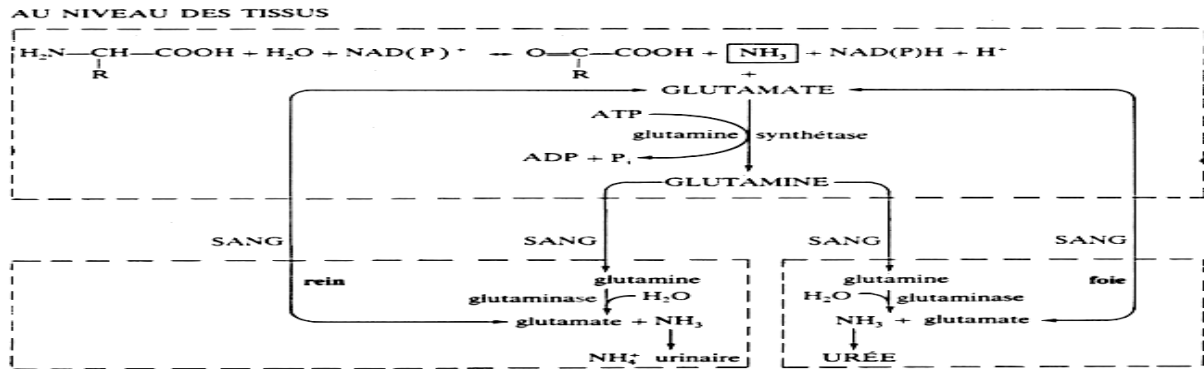
Du glutamate est formé par des réactions de transamination.

L'ammoniaque est condensée au glutamate, réaction cytosolique catalysée par la glutamine synthétase.

La glutamine peut ensuite passer dans le sang pour gagner le foie ou les reins. De ce fait, la glutamine et l'acide glutamique sont les acides aminés les plus abondants dans le plasma.







## TRANSPORT DU NH<sub>3</sub> DANS LES TISSUS

## UREOGENESE OU CYCLE DE L'UREE (Cycle de l'ornithine)

Les acides aminés sont la principale source de formation de l'ammoniac dans l'organisme. L'excès d'ammoniac doit être éliminé sous forme d'urée. La séquence des réactions comporte une phase mitochondriale et une phase cytosolique, qui ne se déroule que dans le foie.

### PHASE MITOCHONDRIALE

#### 1-SYNTHESE DU CARBAMOYL PHOSPHATE :

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



#### 2-SYNTHESE DE LA CITRULLINE

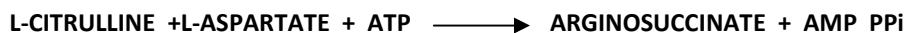
Une fois le carbamoylphosphate formé, il est rejoint par l'ornithine transportée du cytosol sous l'action de l'ornithine carbamoyltransférase. Le radical carbamoyl est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline.



### PHASE CYTOSOLIQUE

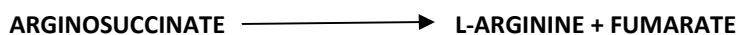
#### 3- FORMATION DE L'ARGINOSUCCINATE.

La citrulline obtenue est transportée dans le cytosol. Sous l'action de l'arginosuccinate synthétase la citrulline se condense avec l'aspartate pour donner l'arginosuccinate avec consommation de deux liaisons phosphate riche en énergie, d'une molécule d'ATP.



#### 4- FORMATION DE L'ARGININE

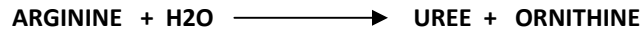
Elle est catalysée par une arginosuccinate lyase qui assure le clivage en L-arginine et en fumarate. Cette réaction intervient aussi dans la synthèse de l'arginine.



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 :



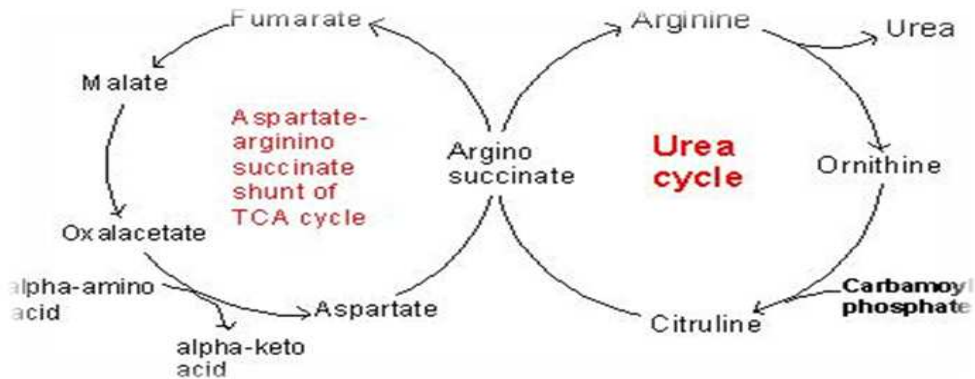
Alors que l'urée est excrétée pour être éliminée par les urines, l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour réinitier le cycle.

**Relation entre le cycle de l'urée et le cycle de Krebs :**

Elle est rendue possible grâce au fumarate et à l'ASP.

Le fumarate est transformé en malate par hydratation catalysée par la fumarase. Ensuite, le malate est oxydé en oxaloacétate grâce à la malate déshydrogénase.

L'oxaloacétate peut ensuite faire l'objet d'une transamination avec le glutamate provenant de la désamination de la glutamine, ce qui a permis la fourniture de NH<sub>3</sub> lors de la biosynthèse du carbamyl-phosphate.



**BILAN ENERGETIQUE DU CYCLE**

Le bilan brut du cycle est :



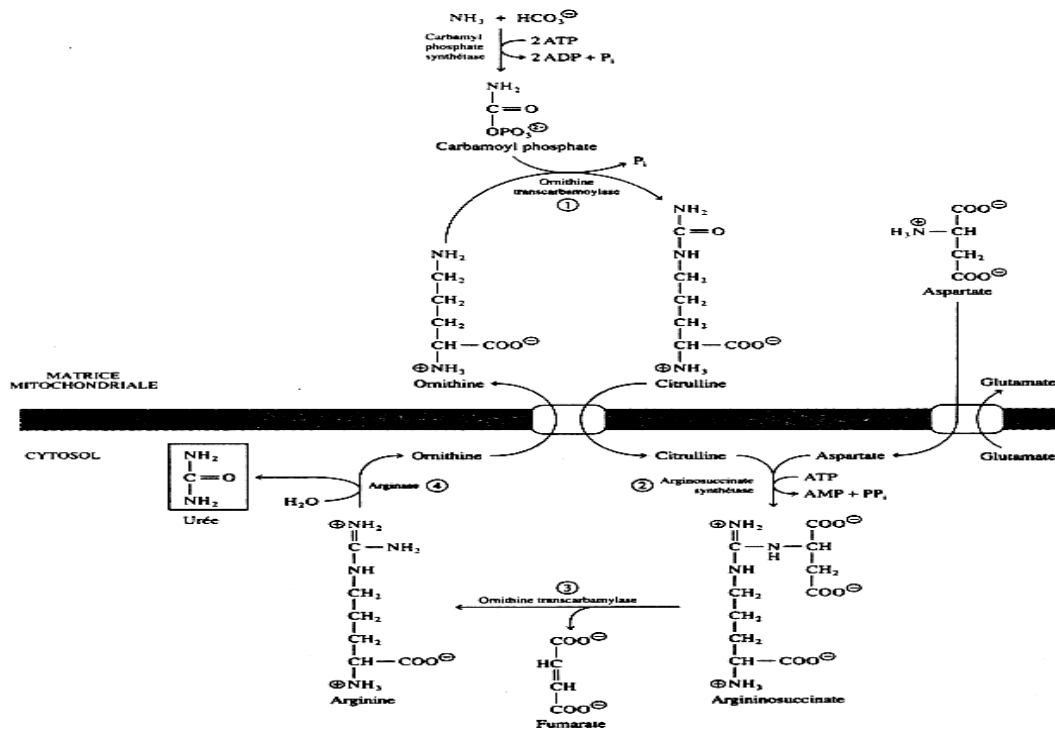
**Régulation de l'uréogénèse :**

En période post-prandiale, l'abondance d'acides aminés favorise l'uréogénèse.

Le foie et l'intestin tirent leur énergie essentiellement des acides α-cétoniques provenant des désaminations oxydatives d'ac aminés. La formation en parallèle de NH<sub>3</sub> favorise l'uréogénèse. Ce phénomène est limité par le fait que l'insuline stimule la protéogénèse, en fonction des besoins tissulaires.

L'uréogénèse bénéficie d'une régulation allostérique.

L'augmentation de la concentration intra hépatocytaire en glutamate entraîne une augmentation de la concentration en N-acétylglutamate qui sert d'activateur de la carbamyl-phosphate synthétase.



Cycle de l'ornithine

## LES ANOMALIES DU CYCLE DE L'ORNITHINE :

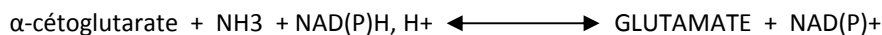
**1/ DEFICIENCES HEREDITAIRES :** ces déficiences peuvent affecter une ou plusieurs enzymes du cycle de l'urée et bloquer ainsi l'uréogénèse. On estime qu'à la naissance 1/30 000 avec déficit enzymatique et sont souvent responsables de retard mental au cours de la croissance de l'enfant.

**2/ ANOMALIES ACQUISES :** tout dysfonctionnement du foie causé par différentes affections (hépatite, alcoolisme.....etc.) et en absence de traitement, il y'a altération du rôle de détoxification du foie, donc l'uréogénèse. Il s'ensuit une élévation de l'ammoniac dans la circulation sanguine on parle d'**HYPERAMMONIEMIE**.

L'excès d'ammoniac peut provoquer des dommages irréversibles dans le cerveau, le coma et la mort. Il entraîne par voie de conséquence une élévation excessive du glutamate et de la glutamine.

### TOXICITE DE L'AMMONIAC :

Le mécanisme (une des hypothèses) qui explique la toxicité de l'ammoniac au niveau du cerveau réside dans l'augmentation du glutamate et de la glutamine en cas d'hypérammonémie. En effet la formation excessive du glutamate entraîne un déplacement de l'équilibre de la réaction catalysée par la glutamate déshydrogénase dans le sens de l'assimilation de l'ammoniac



Ceci se traduit par un prélèvement excessif de l' **$\alpha$ -cétoglutarate**, intermédiaire essentiel du cycle de Krebs. La réduction de ce composé affecte fortement le fonctionnement de ce cycle et par voie de conséquence l'ensemble du processus de production de l'**énergie** dont le **cerveau** est grand **consommateur**.

### 5/ AMMONIOGENESE :

La glutamine constitue le principal précurseur, entre dans la cellule tubulaire et subit une désamination grâce à la glutaminase.

Le  $\text{NH}_3$  produit est très diffusible et passe facilement dans la lumière tubulaire, il se combine alors à un proton, d'où la formation d'un ion ammonium, qui suit le courant liquidien.

## DEVENIR DU GROUPEMENT CARBOXYLIQUE

Biochimiquement les amines biogènes proviennent pour la plupart de la décarboxylation d'acides aminés sous l'action de décarboxylases assistées de phosphate de pyridoxal de levures et de bactéries. Les amines biogènes sont donc associées à une origine fermentaire.

Acide aminé	Amine(s) biogène(s) associée(s)
Arginine	Spermidine <b>Putrescine</b> Spermine
Cystéine	Mercaptoéthylamine
Histidine	<b>Histamine</b>
Phénylalanine	Phényléthylamine
Sérine	Ethanolamine
Ornithine	<b>Putrescine</b>
Tryptophane	Sérotonine

## CATABOLISME DU RADICAL CARBONE DES ACIDES AMINES

Après le départ du groupe  $\alpha$ -aminé, les vingt acides aminés retrouvés dans les protéines, libèrent chacun l' $\alpha$ -cétoacides correspondant. La dégradation des 20 squelettes carbonés conduisent à la formation de sept composés à savoir :  $\alpha$ -cétooglutarate, oxaloacétate, fumarate, acétoacétylCoA, succinylCoA, pyruvate, et acétylCoA. 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 carbonés on classe les acides aminés en 3 groupes.

**Les acides aminés glucoformateurs** : le catabolisme de ces acides aminés peut rejoindre la néoglucogenèse hépatique : + soit au niveau du pyruvate,

+ Soit au niveau d'un intermédiaire du cycle de l'acide citrique ;

**Les acides aminés cétoformateurs** : leur catabolisme peut rejoindre la cétogenèse hépatique :

+ soit au niveau d'un précurseur des corps cétoniques,

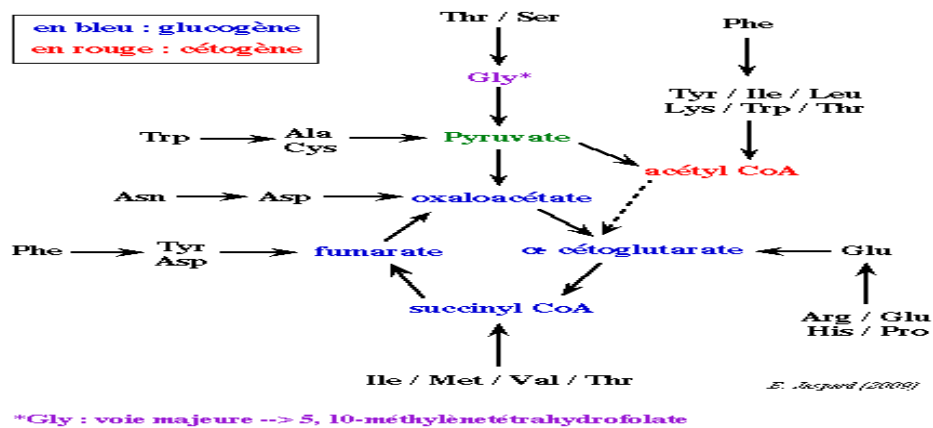
+ soit au niveau d'un corps cétonique lui-même.

Un acide aminé peut avoir l'un ou l'autre, ou les deux caractères. Dans ce dernier cas, le radical carboné s'est scindé au cours de son catabolisme en deux parties, l'une rejoignant la néoglucogenèse, l'autre la cétogenèse.

- Un seul acide aminé est cétoformateur pur : **la leucine** ;
- 5 acides aminés sont mixtes, à la fois cétoformateurs et glucoformateurs : **isoleucine, lysine, phénylalanine, tryptophane et tyrosine** ;
- Les 14 autres acides aminés sont glucoformateurs purs ;
- Donc tous les acides aminés, sauf la leucine, sont glucoformateurs.
- Le catabolisme du radical carboné rejoint le métabolisme intermédiaire ou convergent glucides et lipides. Selon les besoins, le radical carboné est dirigé :
  - + vers la production d'énergie, via le cycle de l'acide citrique et les oxydations phosphorylantes ;
  - + vers la néoglucogenèse
  - + vers la cétogenèse
  - + vers la synthèse des lipides.

Les acides aminés glucoformateurs dont le catabolisme rejoint un intermédiaire du cycle de l'acide citrique : cet intermédiaire doit quitter le cycle sous forme de malate qui, après un détour cytosolique via la malate déshydrogénase rentre dans la mitochondrie sous forme de pyruvate que la pyruvate déshydrogénase transforme en acétyl-coenzyme A.

Le catabolisme du radical carboné a lieu surtout dans le **foie** et un peu dans les **muscles** et les **reins**. Dans des conditions physiologiques et nutritionnelles normales, il est **quantitativement peu important** : ne sont catabolisés que les acides aminés issus du **turnover protéique**. Il ne devient important que dans certaines circonstances.



## 5/ ANOMALIES GENETIQUES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES : (un exemple)

La majorité des désordres affectant le métabolisme des acides aminés sont des maladies rares, le plus souvent héréditaires de transmission autosomique récessive et se déclarant par des anomalies métaboliques ainsi que des troubles neurologiques ; généralement néonatales, elles peuvent rester longtemps asymptomatiques et être diagnostiquées seulement à l'âge adulte. La majorité des situations d'urgence peut être élucidée à l'aide de tests simples parmi lesquels la chromatographie des acides aminés. Le diagnostic des AAH repose sur un faisceau de présomptions. Les traitements nécessitent une restriction protéique et la stimulation de voies métaboliques alternatives. Parmi ces anomalies, nous citons **la phénylcétonurie** :

La phénylcétonurie est une maladie génétique héréditaire due à une mutation de l'enzyme qui catalyse la transformation de la phénylalanine en tyrosine appelé **phénylalanine hydroxylase** qui fonctionne avec PH4 comme coE. Non prise en charge très tôt, la maladie entraînerait une accumulation de phénylalanine dans l'organisme, particulièrement toxique pour le cerveau en développement de l'enfant. C'est pourquoi, la phénylcétonurie est dépistée systématiquement à la naissance (dépistage néonatal) dans certains pays. Ce dépistage permet d'identifier très rapidement les nouveau-nés atteints et de les traiter, le plus souvent grâce un à régime alimentaire particulier, ce qui empêche l'apparition des manifestations de la maladie.



## BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES

Huit acides aminés sont dits indispensables ou essentiels : ils ne peuvent être synthétisés chez l'Homme et les animaux et doivent être apportés par l'alimentation : leucine, thréonine, lysine, tryptophane, phénylalanine, valine, méthionine, isoleucine.

Ces acides aminés ne peuvent être synthétisés faute d'acides  $\alpha$  cétoniques correspondants susceptibles d'être aminés ou transaminés.

Les 12 autres ac aminés peuvent être synthétisés à partir d'intermédiaires métaboliques.

Les voies de synthèse des ac aminés sont diverses. Elles ont cependant un caractère commun :

Le squelette carboné provient d'intermédiaires de la voie des pentoses phosphate, de la glycolyse ou du cycle de l'acide citrique, (les précurseurs suivants

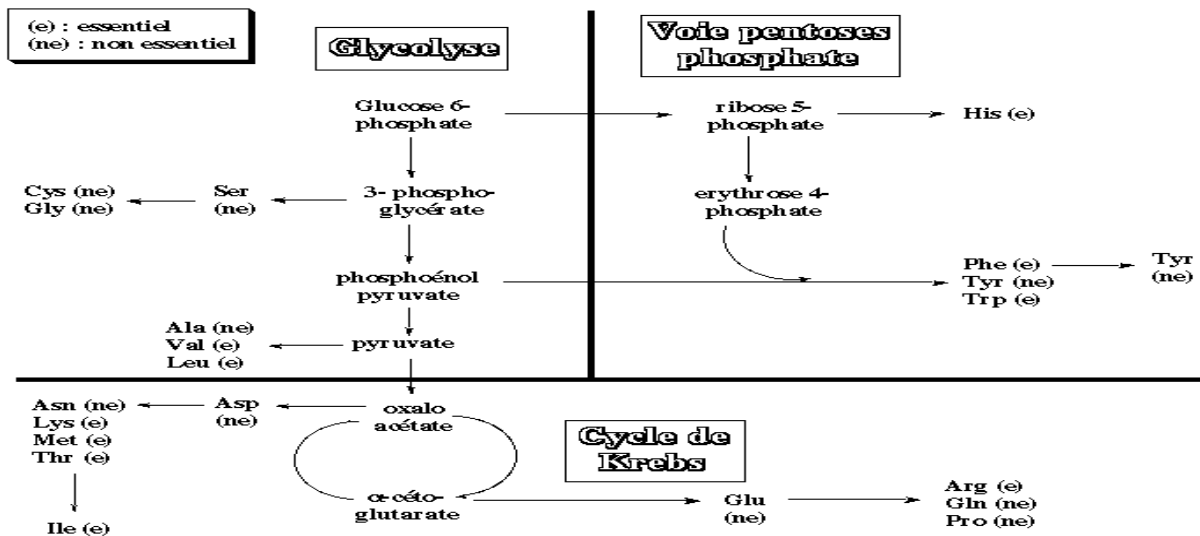
- Le ribose-5-phosphate
- Le PEP de la glycolyse et l'érythrose 4-phosphate
- Le 3-phosphoglycérate de la glycolyse ;
- Le pyruvate de la glycolyse ;
- L'oxaloacétate du cycle de l'acide citrique ;
- L' $\alpha$ -cétoglutarate du cycle de l'acide citrique.

### LA SYNTHÈSE DES ACIDES AMINES

Sur les 12 acides aminés non indispensables,

- 2 sont synthétisés à partir d'acides aminés indispensables :
  - + la tyrosine : phénylalanine  $\longrightarrow$  **tyrosine**
  - + la cystéine : Méthionine  $\longrightarrow$  cystéine
- 5 sont synthétisés à partir d'intermédiaires métaboliques appartenant :
  - + Ou à la voie des pentoses phosphate :
    - Histidine : R5P
  - + Ou à la glycolyse :
    - ° la sérine : 3-PG
    - ° l'alanine : pyruvate
  - + Ou au cycle de l'acide citrique :
    - ° l'aspartate : oxaloacétate
    - ° le glutamate :  $\alpha$ -cétoglutarate
- 5 sont synthétisés à partir d'acides aminés non indispensables :
  - + le glycocolle : sérine
  - + l'asparagine : aspartate
  - + la glutamine, la proline et l'arginine, issus du glutamate ;

La glutamate déshydrogénase, la glutamine synthétase et les transaminases occupent des positions centrales dans la biosynthèse des acides aminés. Conjointement elles ont pour effet de catalyser la transformation de l'ion ammonium inorganique en atome d'azote  $\alpha$ -aminé organique de différents acides aminés.



## LA REGULATION DU METABOLISME DES PROTIDES

Cette régulation est d'une part hormonale, d'autre nutritionnelle. Cette distinction est artificielle puisque dans la majorité des circonstances physiologiques, ces 2 modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire.

- **REGULATION HORMONALE** : Les hormones peuvent être anabolisantes (favorisant le gain protéique) ou catabolisantes.

**-1-INSULINE** : il s'agit d'une hormone anabolisante indispensable au gain protéique et à la croissance. Son mécanisme d'action en terme de synthèse et de protéolyse continue (cependant controversé). Un gain protéique peut en effet être obtenu par augmentation de la synthèse protéique par réduction de la protéolyse ou par les deux phénomènes combinés.

Au niveau cellulaire et moléculaire, l'insuline augmente la synthèse protéique en stimulant la transcription et la traduction. Au niveau tissulaire, l'insuline stimule la synthèse protéique musculaire en particulier chez l'animal jeune en croissance surtout in vitro.

Chez l'adulte et en particulier chez l'homme, l'insuline est anabolisante essentiellement par une réduction de la protéolyse que ce soit au niveau du corps entier ou du muscle.

**-2- HORMONE DE CROISSANCE** : elle est anabolisante essentiellement par un effet stimulant de la synthèse protéique agissant directement et par l'intermédiaire des facteurs de croissance (IGF1). Cette propriété pourrait être exploitée chez l'homme pour prévenir la fonte musculaire du sujet âgé. Utilisée de façon illégale dans les milieux sportifs pour augmenter la masse musculaire.

**-3- LES CATECHOLAMINES** : il est bien démontré maintenant que les catécholamines ne sont pas des hormones catabolisantes vis-à-vis du métabolisme protéique. Selon les auteurs elles réduisent la protéolyse ou augmentent la synthèse protéique.

**-4- les glucocorticoïdes:** sont catabolisants par l'augmentation de la protéolyse musculaire et par l'inhibition de la traduction des protéines comme en témoignent les fontes protéiques constatées lors des hypèrcorticismes ou des traitements glucocorticoïdes au long cours.

#### **-5-LES HORMONES THYROIDIENNES ET LE GLUCAGON**

Ils ont des effets plus complexes : ● en ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, l'hypèrthyroïdie induit une fonte musculaire suggérant une augmentation de la protéolyse et également une réduction des synthèses protéiques dans différents tissus. Cependant, ces phénomènes et en particulier la réduction de synthèse protéique sont retrouvés également dans les situations d'hypothyroïdie et l'on sait également que les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance. Il est donc difficile de classer ces hormones comme anabolisantes ou catabolisantes et l'on peut dire qu'un niveau optimal moyen d'hormones thyroïdiennes est nécessaire à un bon équilibre entre synthèse et dégradation.

●En ce qui concerne le glucagon, son importance réelle dans la régulation du métabolisme protéique est contestée et semble se situer surtout au niveau du métabolisme splanchnique des acides aminés. Malgré des données contradictoires, un effet catabolisant semble prédominant.

#### **-6- LES CYTOKINES (TNF, interleukines)**

Elles sont catabolisantes au niveau du muscle. Leurs effets varient selon les cytokines et les tissus. Les cytokines comme le TNF agissent en synergie avec le cortisol et la combinaison de leurs effets provoque une protéolyse rapide et massive à l'origine d'une fonte protéique musculaire.

**REGULATION NUTRITIONNELLE :** envisagée sous deux aspects

- D'abord la régulation par les substrats eux-mêmes, qu'il s'agisse des acides aminés ou des autres substrats énergétiques,
- ensuite l'évolution du métabolisme protéique au cours des différentes circonstances nutritionnelles que sont le repas et le jeûne.

#### **1/ REGULATION PAR LES SUBSTRATS**

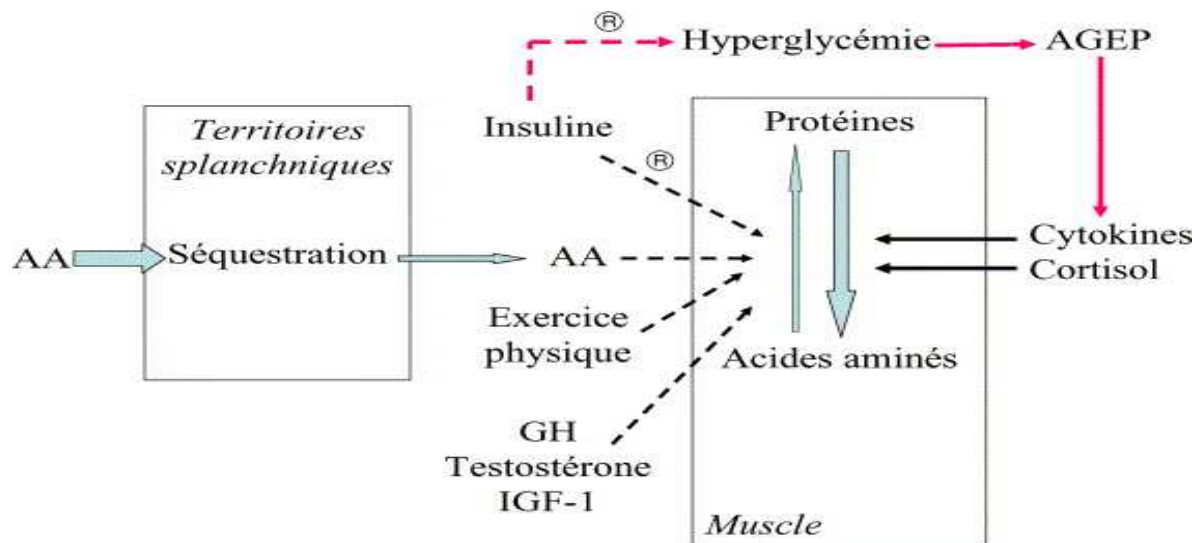
**a /** les acides aminés : que ce soit in vitro ou in vivo, les acides aminés stimulent globalement la synthèse protéique. Cet effet est particulièrement net pour les acides aminés branchés.

**b /** les autres substrats énergétiques : de façon générale, un apport énergétique suffisant est indispensable au maintien d'un bilan azoté neutre ou positif. La source des apports énergétiques n'est pas indifférente et classiquement, les glucides auraient un effet d'épargne azotée supérieure à celui des lipides au moins dans des circonstances d'apport énergétique limité.

#### **Références bibliographiques**

- 1/Biochimie et biologie moléculaire > Moussard 2<sup>ème</sup> tirage 2011.
- 2/Biochimie Bases biochimiques de la diététique 3<sup>ème</sup> édition 2014
- 3/Biochimie pour le clinicien. Mécanismes moléculaires et chimiques à l'origine des maladies J.P BOREL avec la collaboration des Prs F-X. Maquart, Ph Gillery et de M. Exposito
- 4/Biochimie et biologie moléculaire Werner MULLER-ESTERL
- 5/Traité de nutrition clinique de l'adulte Arnaud BASDEVANT, Martine LAVILLE, Eric LEREBOURS
- 6/Essentials of Medical Biochemistry N.V.Bhagavan Chung-Eun Ha





### Références bibliographiques

1/Biochimie et biologie moléculaire > Moussard 2<sup>ème</sup> tirage 2011.

2/Biochimie Bases biochimiques de la diététique 3<sup>ème</sup> édition 2014

3/Biochimie pour le clinicien. Mécanisme moléculaires et chimiques à l'origine des maladies J.P BOREL avec la collaboration des Prs F-X. Maquart, Ph Gillery et de M. Exposito

4/Biochimie et biologie moléculaire Werner MULLER-ESTERL

5/Traité de nutrition clinique de l'adulte Arnaud BASDEVANT, Martine LAVILLE, Eric LEREBOURS

6/Essentials of Medical Biochemistry N.V.Bhagavan Chung-Eun Ha