

CATABOLISME DES ACIDES AMINES

-GÉNÉRALITÉS-

Objectifs

- ✓ Connaitre les mécanismes du catabolisme de l'azote aminé des acides aminés.
- ✓ Connaitre les différentes destinées du squelette carboné issus du catabolisme des acides aminés.

PLAN

I. INTRODUCTION

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ :

1. Transamination

2. Désamination oxydative

3. Désamination non oxydative

4. Désamidation

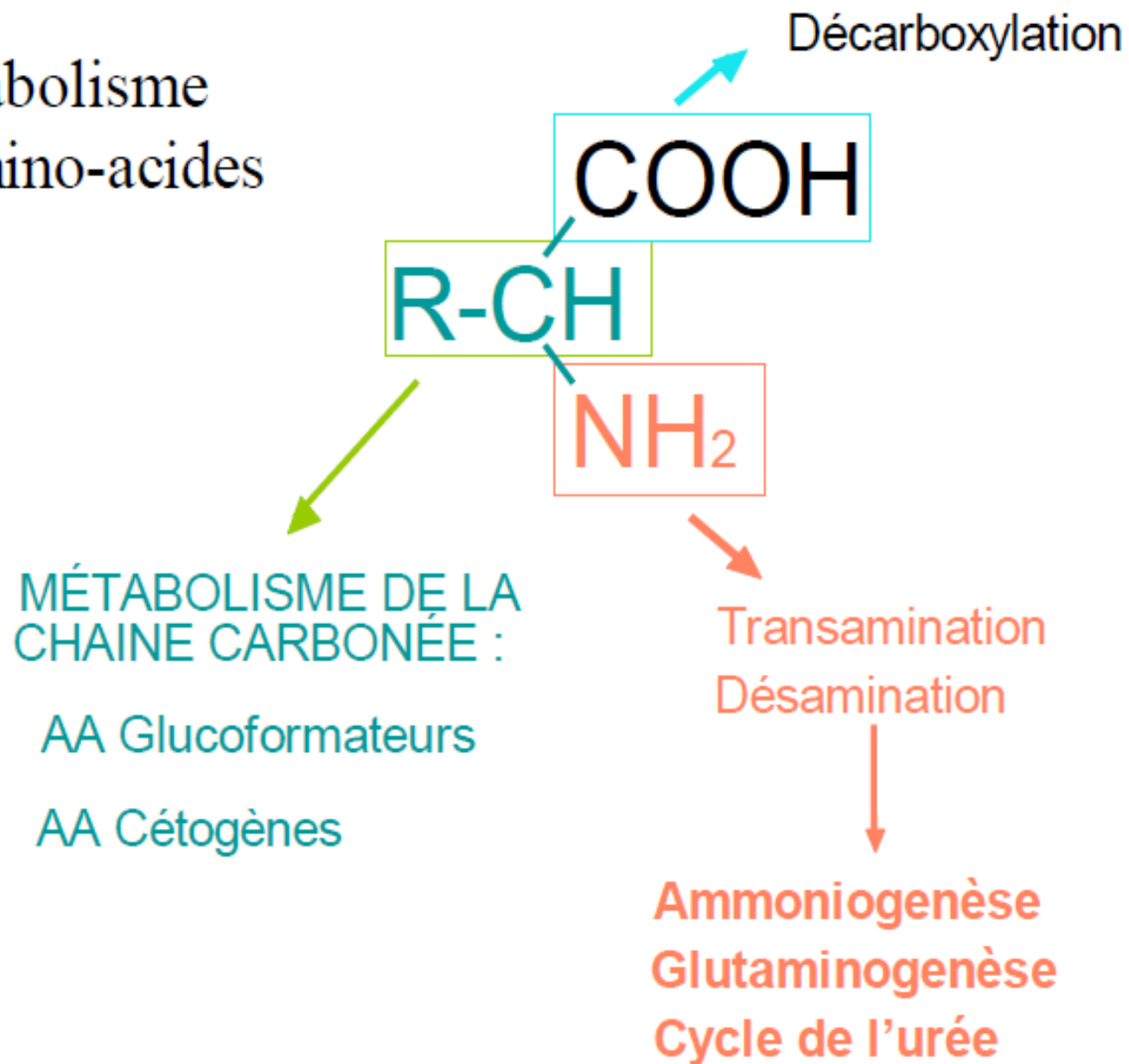
III. DÉCARBOXYLATION DES ACIDE AMINÉS

IV. CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONÉ

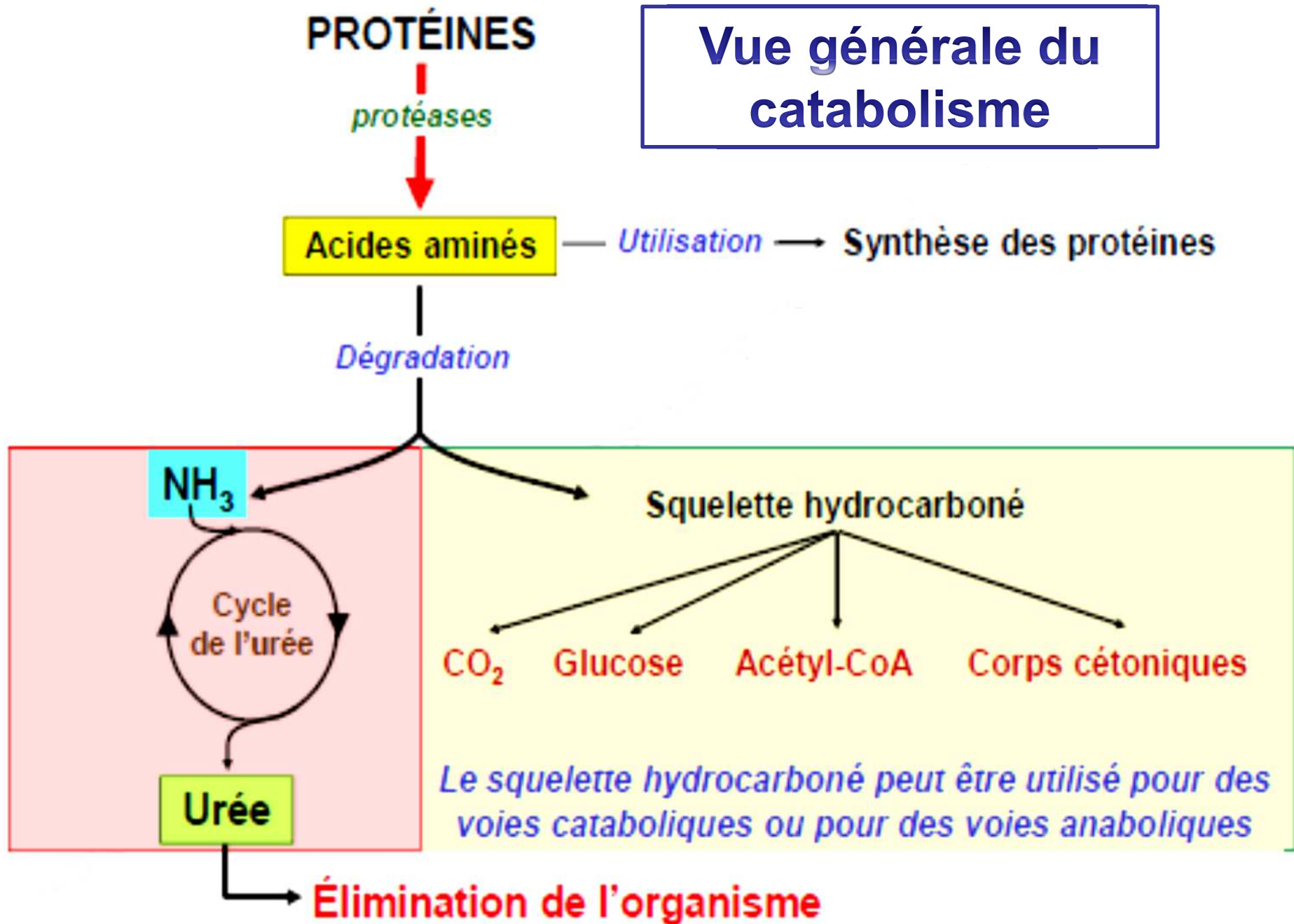
I. INTRODUCTION

- Les acides aminés **en excès** par rapport à ceux nécessaires à la synthèse des protéines et d'autres molécules **ne peuvent être stockés**, à l'inverse des acides gras et glucose, et ne peuvent **non plus être excrétés**. Le surplus d'acides aminés est utilisé comme carburant métabolique.
- Le catabolisme se déroule en deux temps:
 1. Enlèvement du **groupement aminé** et son élimination sous forme d'urée (Foie) et de NH_4^+ (Rein)
 2. Catabolisme du **squelette carboné**.

Catabolisme des amino-acides



Vue générale du catabolisme



II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

Où et Quand?

- Commence dans les tissus où a lieu la protéolyse: Intestin, muscles (surtout les acides aminés ramifiées) et dans le foie qui reçoit les acides aminés en provenance de ces tissus
- Cela conduit à la production d'un composé **toxique** pour le **système nerveux central**: l'ammoniac (NH_3).
- L'azote aminé est véhiculé dans le sang principalement par l'alanine et la glutamine, forme atoxique de transport de l'ammoniaque toxique .

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

- L'ammoniac NH_3 est éliminé de l'organisme sous forme :

→ **d'urée** (uréogénèse hépatique = voie majeure qui représente 4/5 de l'azote éliminé)

→ de **NH_4^+** (l'ammoniogénèse rénale = forme mineure: 1/5).

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

- L'enlèvement de l'azote aminé se fait soit par :
 - **Transamination** : commune à tous les AA sauf la lysine.
 - **Désamination oxydative**
 - **Désamination non oxydative**: sérine, cystéine et thréonine.

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

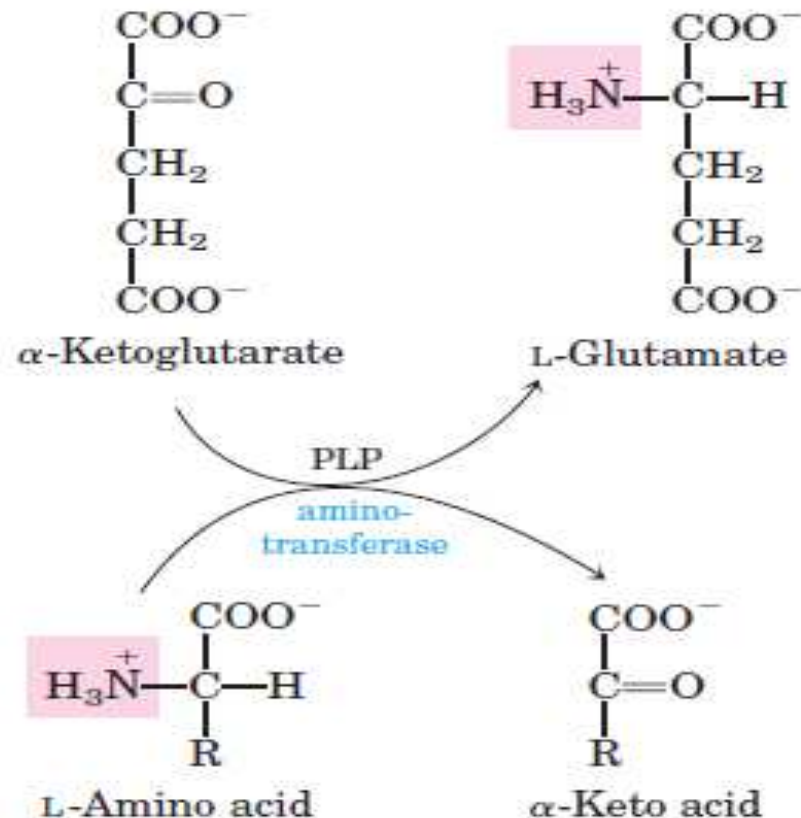
1. Transamination :

- La **transamination** est le **transfert réversible d'un groupe amine** d'un AA donneur vers un autre AA receveur (acide porteur d'un groupement cétone).
- Catalysée par une aminotransférase qui nécessite un coenzyme : le **phosphate de pyridoxal (vitB6)**

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

1. Transamination : il s'agit d'une double transamination

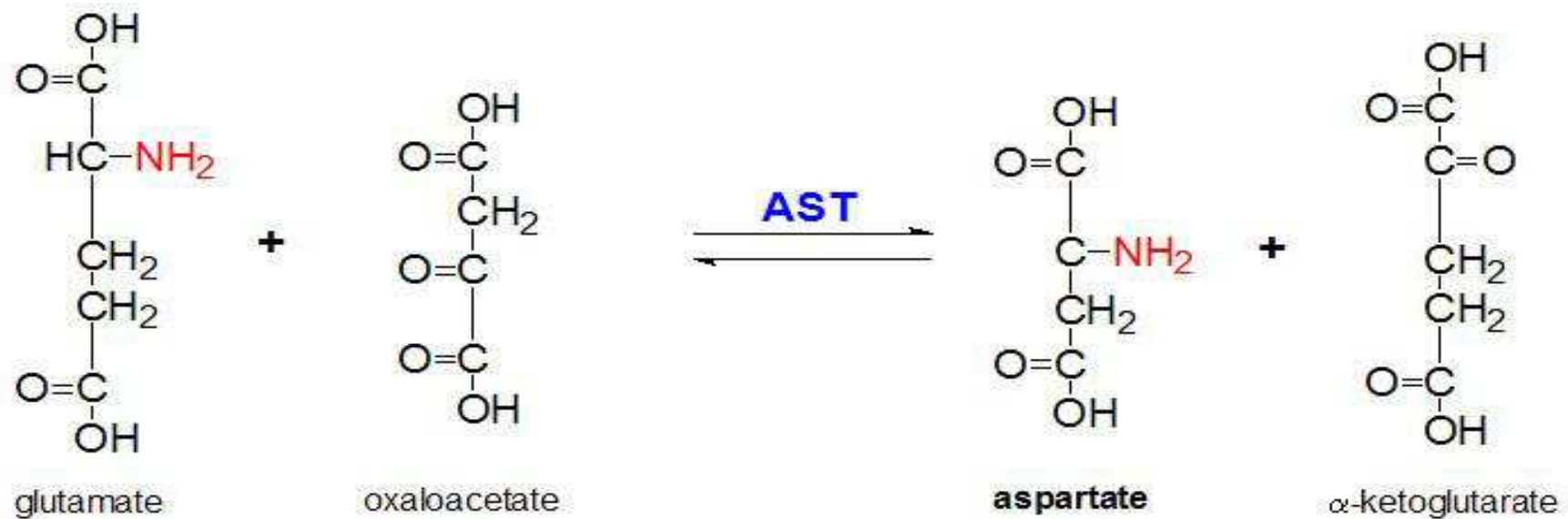
La première transamination est catalysée par une aminotransférase (AT) cytosolique spécifique en utilisant le glutamate



II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

1. Transamination :

La seconde transamination :
au niveau du foie :



ASAT: Aspartate Amino Transférase

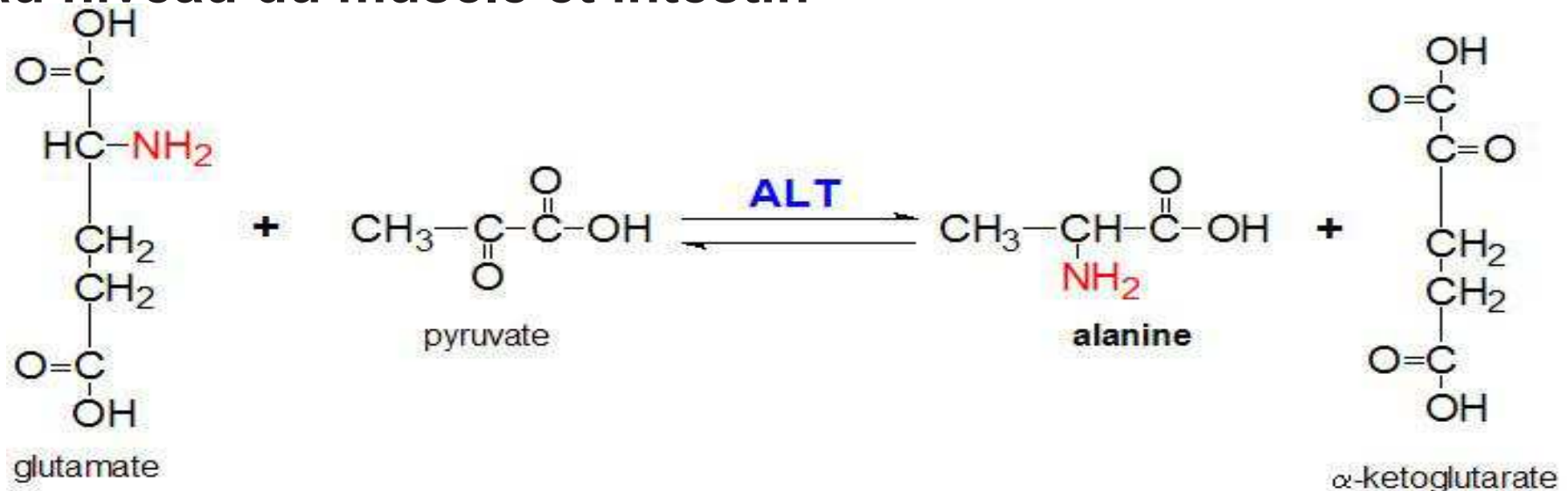
GOT: Glutamate Oxaloacétate Transférase

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

1. Transamination :

La seconde transamination :

au niveau du muscle et intestin



ALAT: Alanine Amino Transférase ou
GPT : Glutamate Pyruvate Transférase

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

1. Transamination :

Intérêt :

- Elle initie le catabolisme des acides aminés :après le départ du groupement aminé que le glutamate prend en charge ,le radical carboné suit son propre catabolisme oxydatif.
- La synthèse d'acides aminés à partir de l'acide α -cétonique
Correspondant, le glutamate étant le plus souvent donneur du groupement aminé.
- Transport du groupement NH_2 sous une forme atoxique (glutamine, alanine)

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

1. Transamination :

Intérêt

- L'ASAT et ALAT sont majoritairement situés dans le foie.
- En cas de **cytolyse hépatique**, ils sont envoyés dans la circulation sanguine ; ils constituent donc des marqueurs de l'intégrité hépatique. L'ASAT et ALAT sont aussi très présents dans le muscle. Ainsi l'ASAT étant présent dans le muscle cardiaque il est un marqueur de l'infarctus du myocarde. (Non spécifique et moins sensible)

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

2. Désamination oxydative:

muscles et foie :

La transdésamination se fait en 2 temps :

- Une transamination (AT) —→ glutamate
- Suivie de la désamination oxydative mitochondriale

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

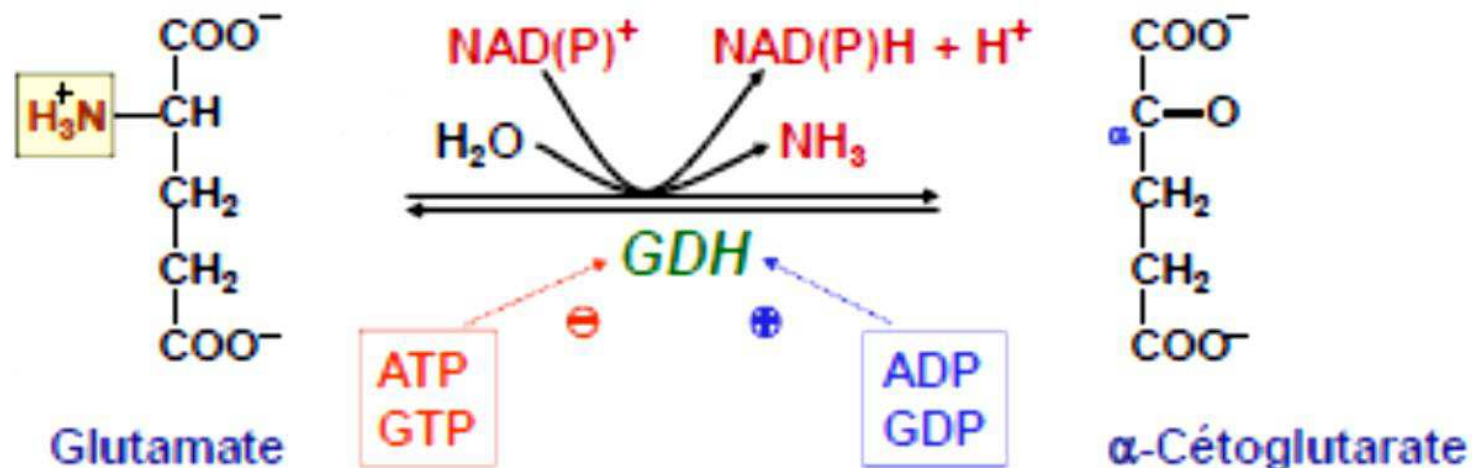
2. Désamination oxydative :

Dans le foie, au niveau des mitochondries, le groupement aminé de Glu est éliminé sous forme d'ammoniac (NH_3) en régénérant de l' α -cétoglutarate

L'enzyme responsable de cette réaction est la *glutamate déshydrogénase*

La *glutamate déshydrogénase* est une enzyme qui nécessite du NAD^+ ou du NADP^+ comme cofacteur

La *glutamate déshydrogénase* est une enzyme allostérique : elle est activée par l'ADP et inhibée par l'ATP



II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

2. Désamination oxydative :

- L'enzyme est la Glutamate déshydrogénase
- c'est une **enzyme allostérique** qui est régulée par l'ATP et le GTP (inhibiteurs) et par l'ADP et le GDP (activateur). Par conséquent, le niveau énergétique de la cellule régule le catabolisme des AA. Face à un déficit énergétique cellulaire on a activation du catabolisme ce qui permet la synthèse de glucose (néoglucogenèse), d'où une augmentation d'ion ammonium.

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

3. Désaminations non oxydatives (Cytosolique)

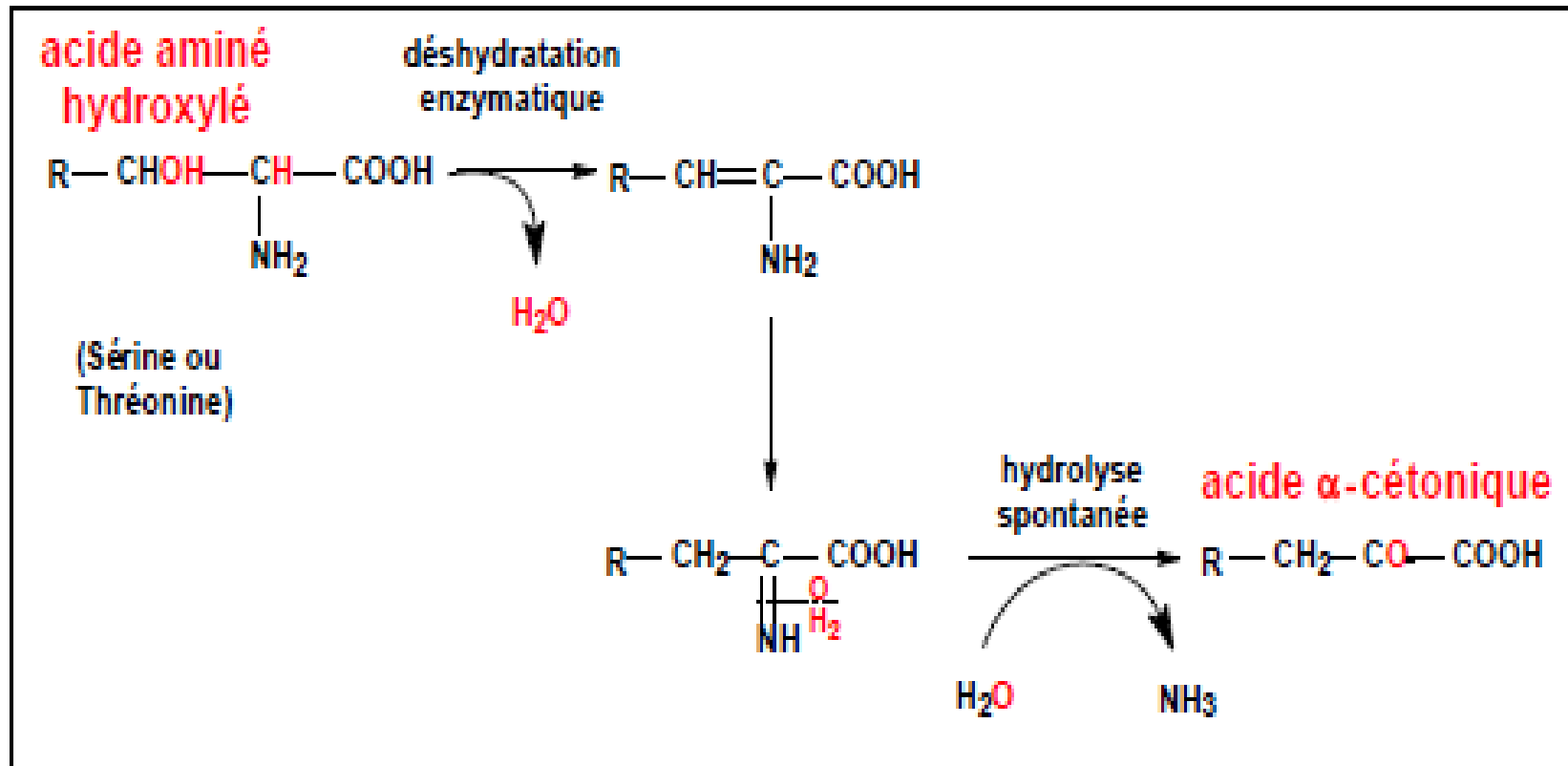
- Certains AA peuvent être désaminés directement, c'est le cas de la sérine, la thréonine et l'histidine. L'enzyme qui intervient est une déshydratase (déshydratation puis désamination).

Sérine \rightarrow Pyruvate + NH_4^+

Thréonine \rightarrow α cétobutyrate + NH_4^+

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

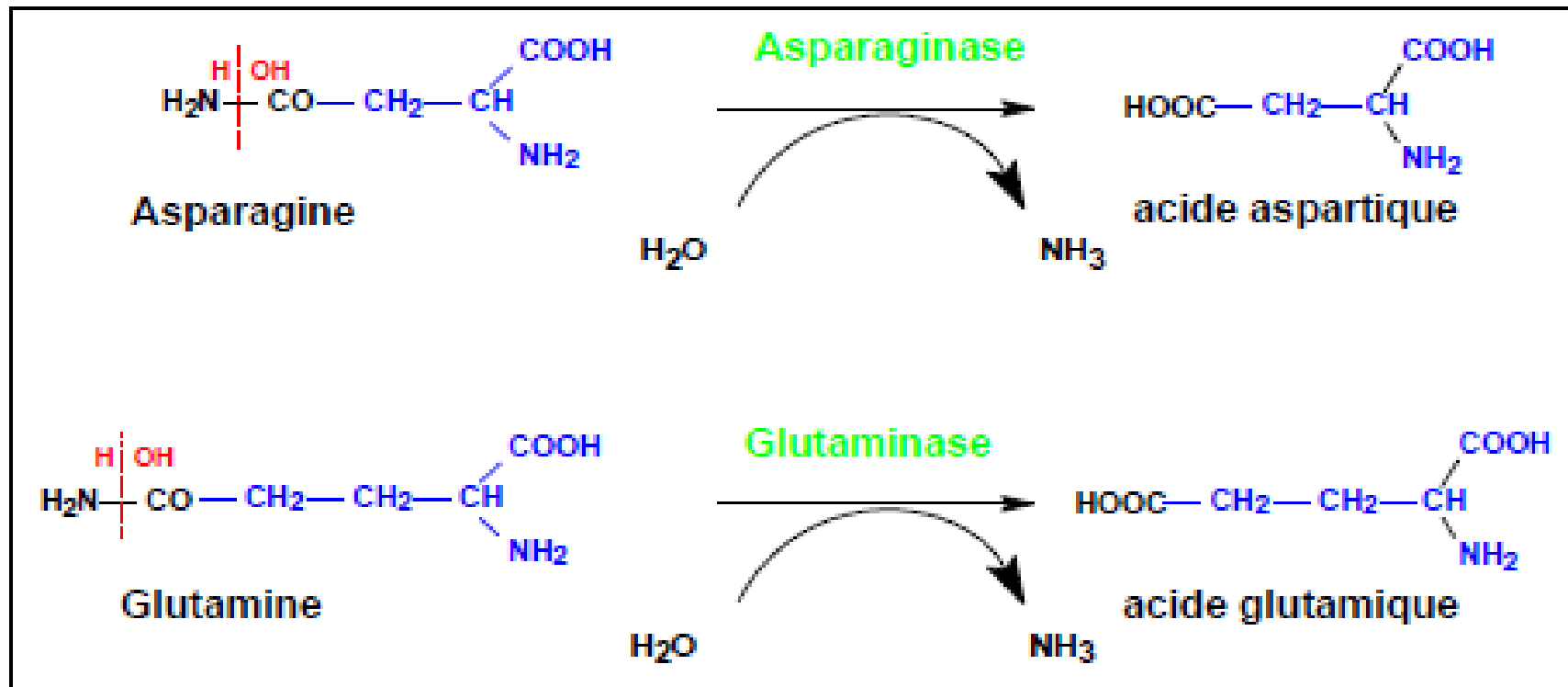
3. Désaminations non oxydatives (Cytosolique)



II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

4. Désamidation

- Concerne 2 acides amines (glutamine , asparagine) contiennent une fonction amide portée par leur chaîne latérale

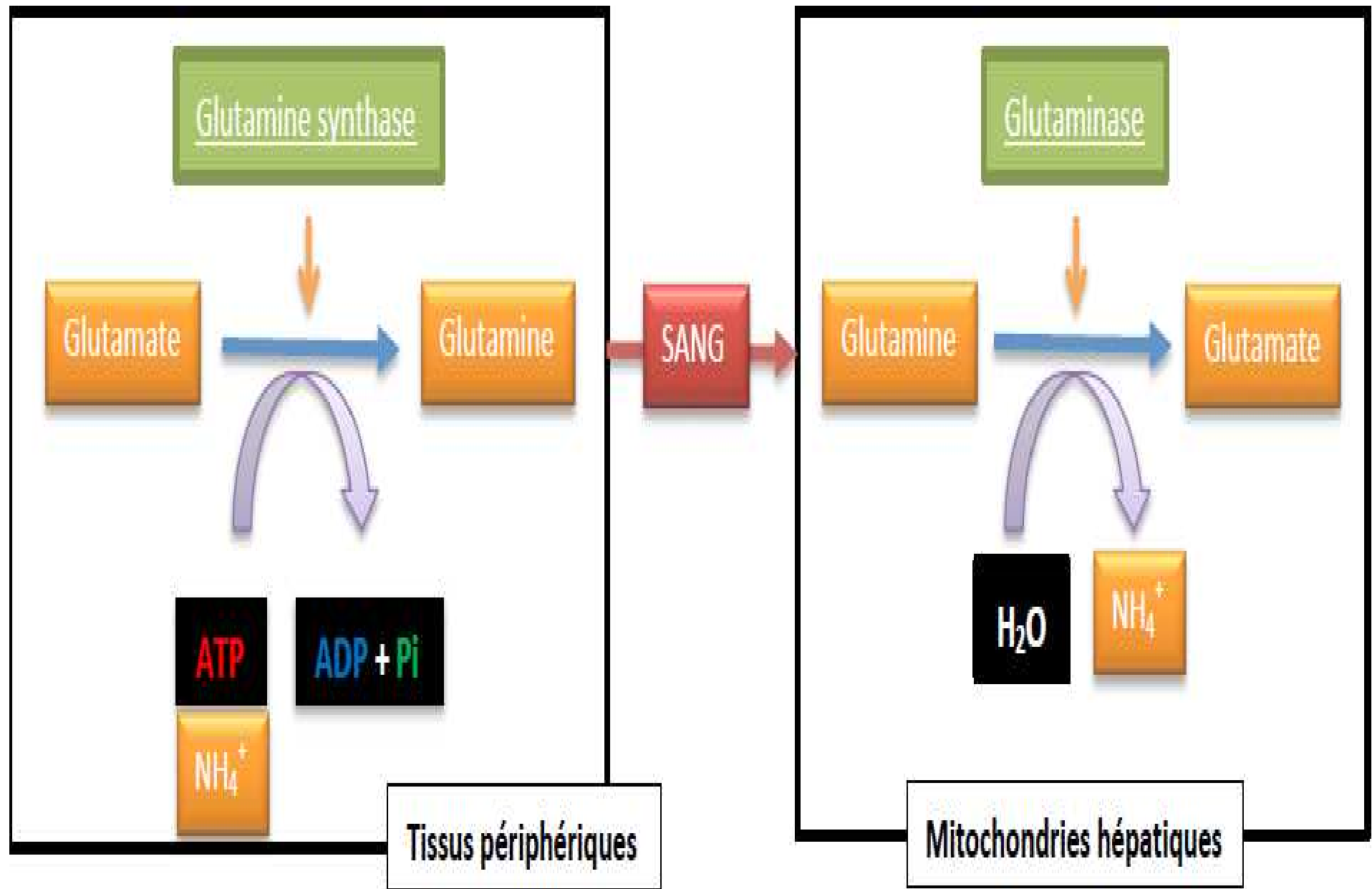


II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

Transport plasmatisque des $[-NH_3]$

A) Depuis les tissus périphériques (sauf les muscles)

- Transport de 2 $[-NH_3]$ sous forme de Glutamine (non toxique) vers le foie et le rein
- La synthèse de Glutamine par la glutamine synthase nécessite 1 ATP
- Une fois dans les mitochondries hépatiques, la glutamine (AA le plus présent dans le sang) est transformée par la Glutaminase en glutamate et ammoniac (→ cycle de l'urée)



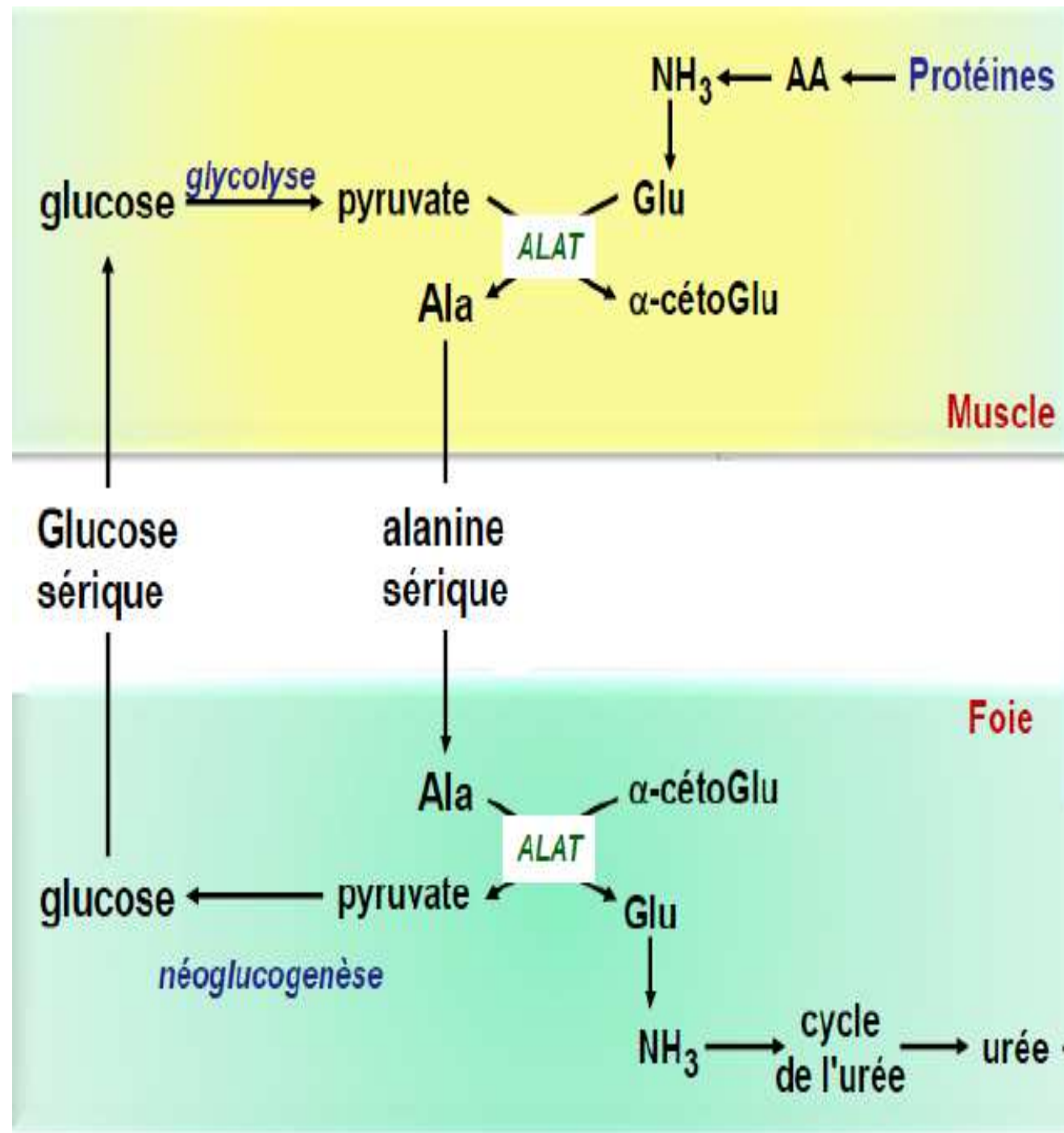
B) Depuis les muscles

➤ 2 moyens :

- Glutamine : idem que pour les autres tissus périphériques mais préférentiellement au repos car consommation d'ATP

- Alanine : essentiellement car permet d'économiser de l'ATP → cycle glucose/Alanine

Ce cycle permet d'exporter le $[-NH_3]$ vers le foie tout en fournissant le muscle en glucose

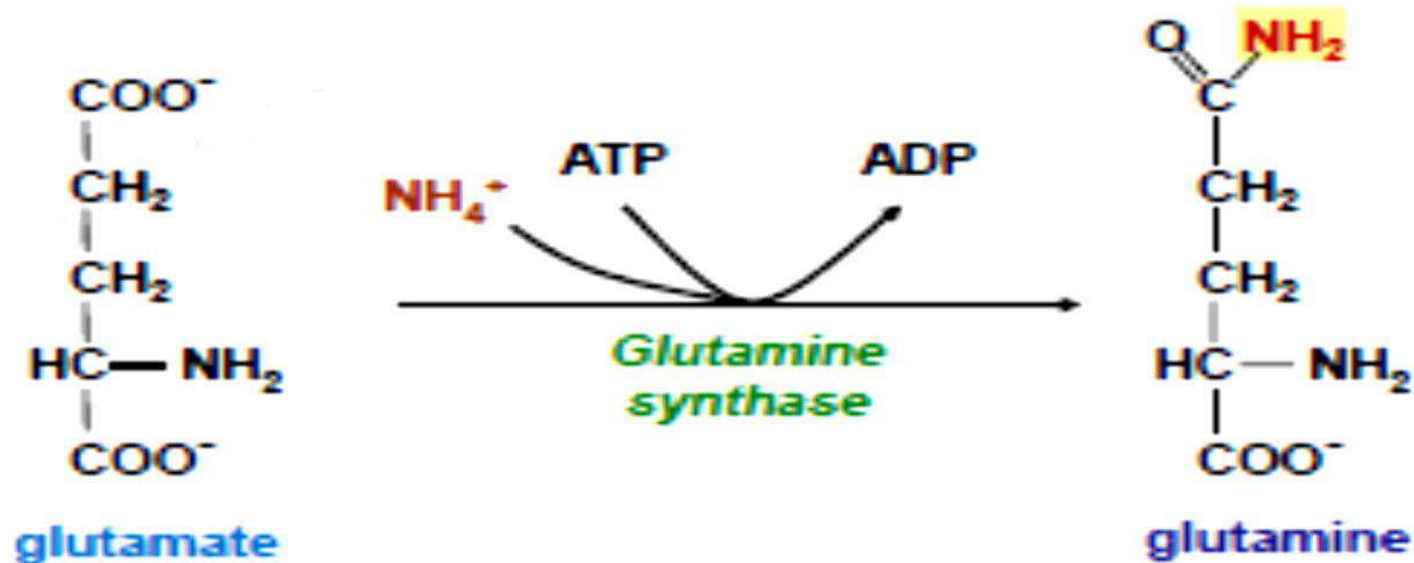


Cycle glucose/Alanine : Le Muscle fait la Glycolyse et forme du Pyruvate à partir du Glucose → Le Pyruvate Musculaire est transformée en Alanine Grâce à ALAT → L'Alanine est envoyé au Foie → L'Alanine hépatique est Transformée en Pyruvate grâce à ALAT → Le Foie fait la Néoglucogenèse et Forme du Glucose à partir du Pyruvate → Le Glucose peut retourner vers le muscle → ...

L'alanine transporte
seulement 1 $[-\text{NH}_3]$

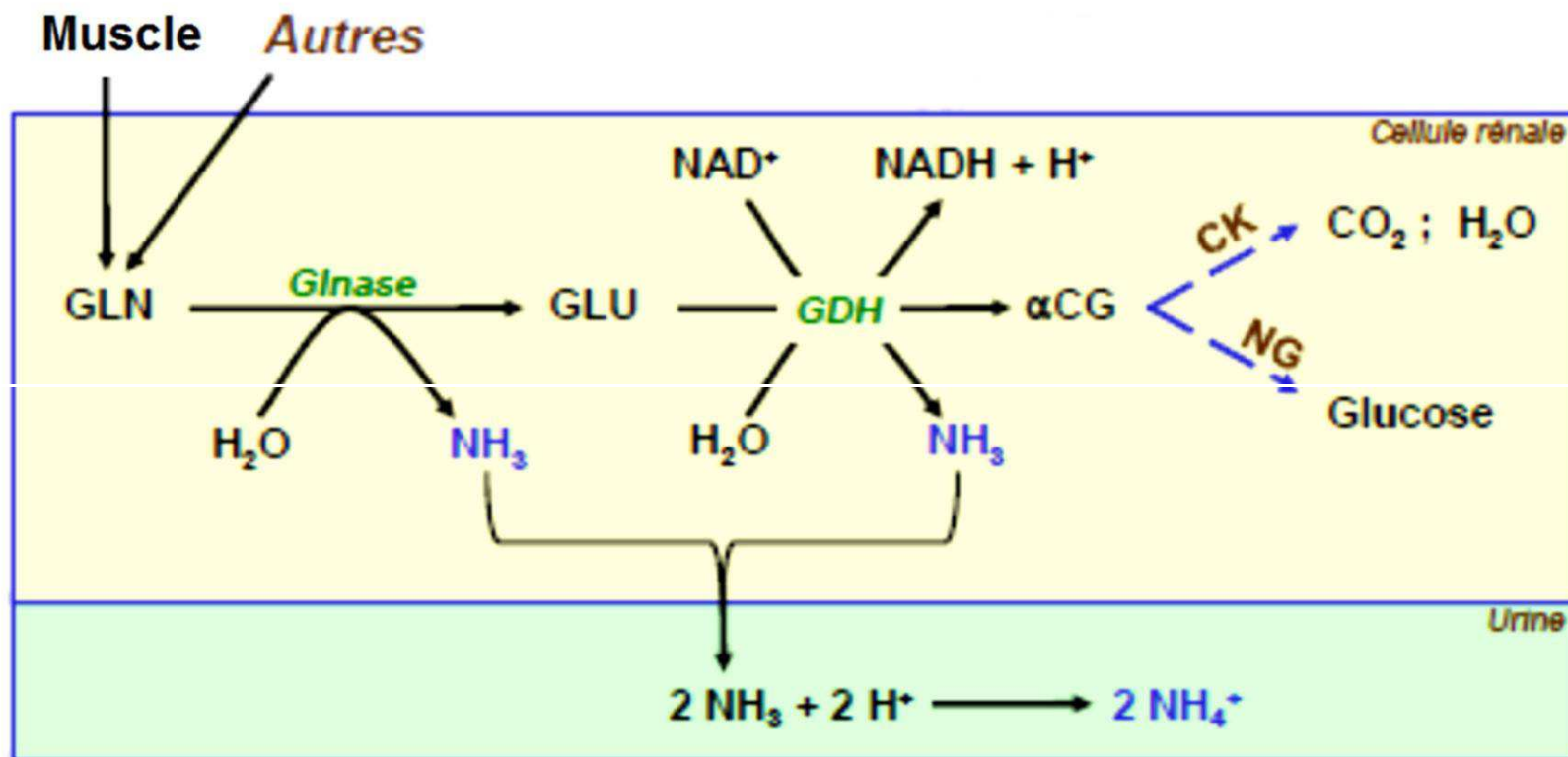
II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

- L'ammoniac NH_3 libéré sert à :
 - Dans le foie : à l'uréogénèse.
 - Dans le muscle : à la synthèse de la glutamine grâce à la glutamine synthase, cette glutamine aura ensuite comme destination les intestin et reins.



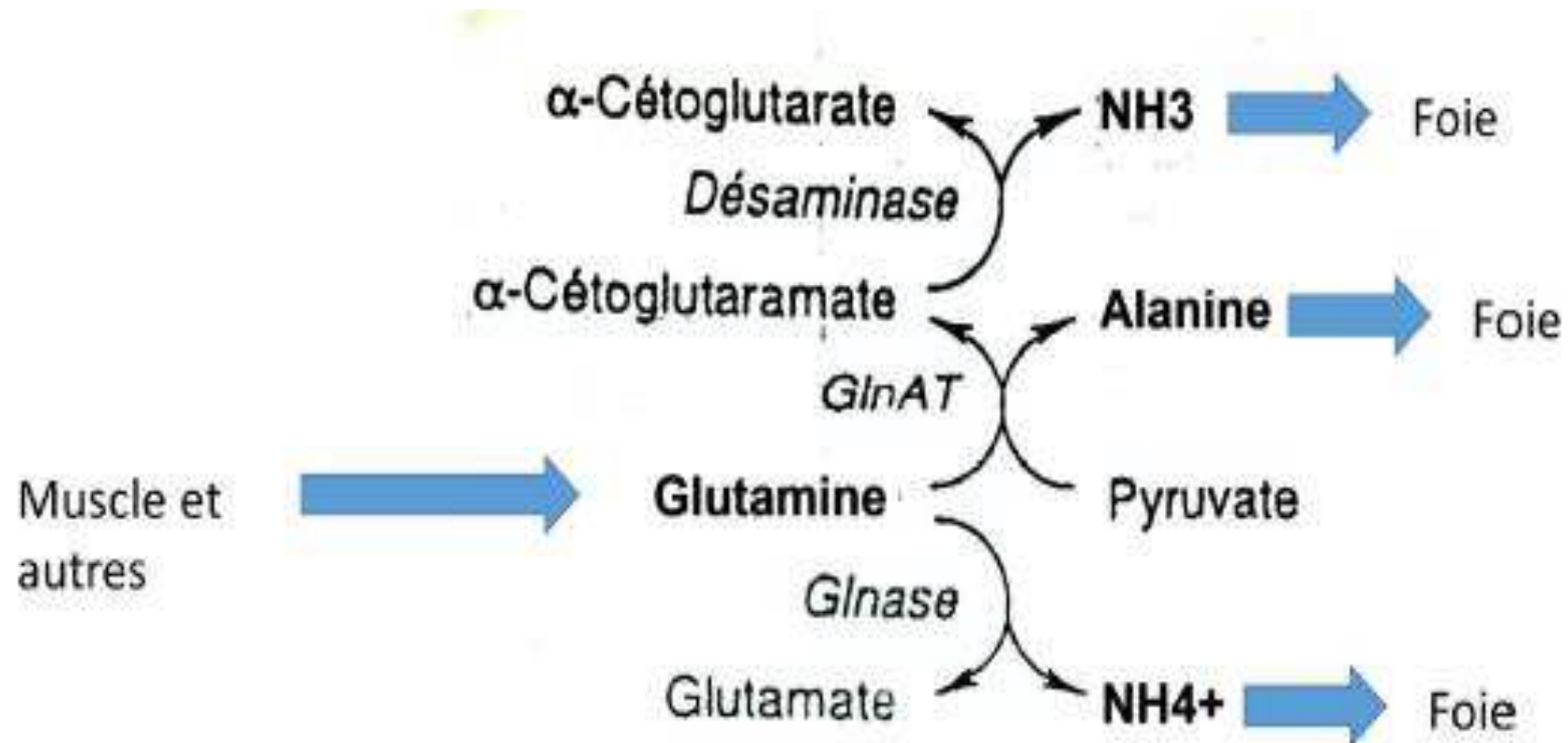
II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

- **Dans les reins** : la glutamine libère successivement ses 2 N sous forme de NH_4^+ dans les urines : **ammoniogénèse rénale**,



II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

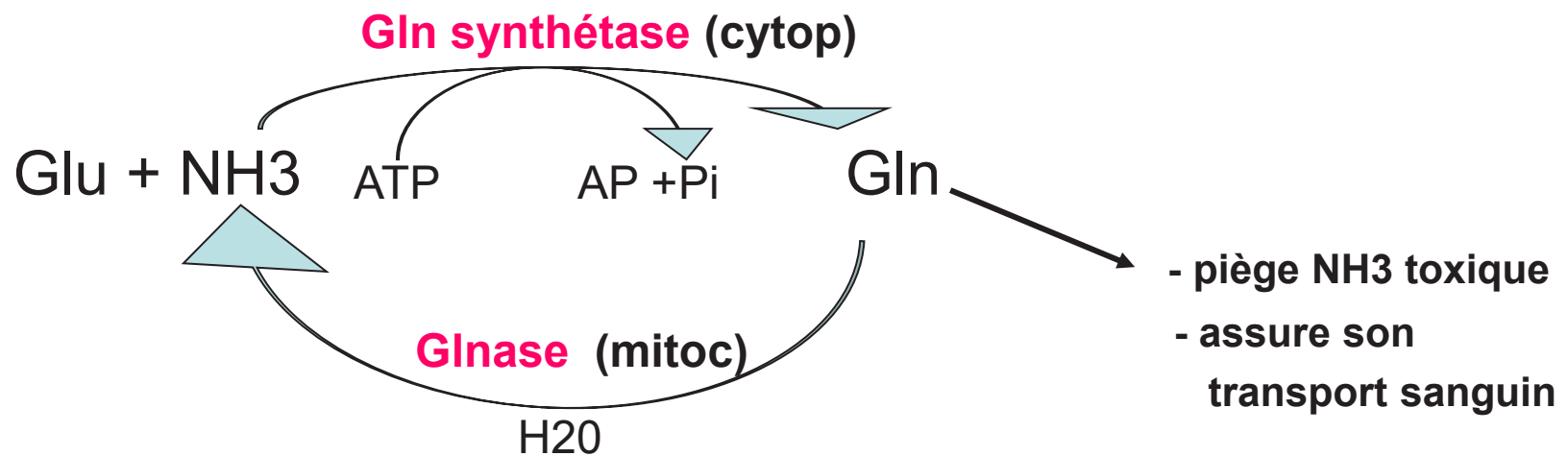
- Dans l'intestin:



II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

La glutamine et son importance dans le métabolisme

- amide du GLU : 1/3 du pool des AA libres
30% des AA totaux sanguins



II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

Nombreuses fonctions:

- transport inter-organes de l'N²: échanges de glutamine très actifs entre Intestins, muscle, rein et foie
- Substrat pour la synthèse de nucléotides
- Substrat énergétique pour les cellules à x rapide (entérocytes)

Le rein + intestin la métabolisent activement

Le muscle la synthétise

Le foie selon l'équilibre A-B la synthétise ou la catabolise

II. CATABOLISME DE L'AZOTE AMINÉ

- Pourquoi faut-il éliminer NH_3 ?

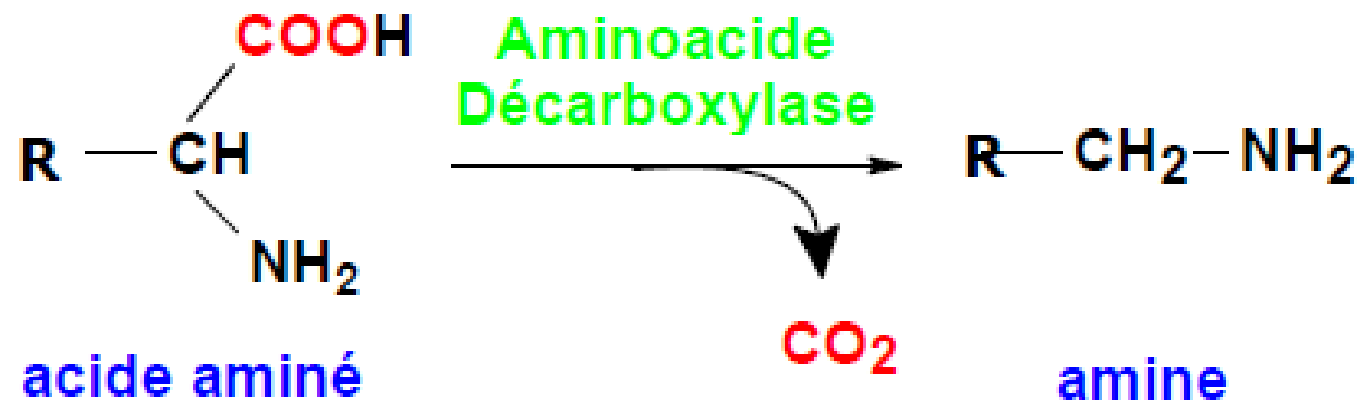
- On doit l'éliminer car il est très toxique. Le NH_3 est liposoluble il peut donc pénétrer dans le cerveau. (**Neurotoxique**).

- La réaction de formation du glutamate suivante se produit

$\text{NH}_3 + \alpha\text{CG} \rightarrow \text{glutamate}$, on a alors une déplétion en αCG . La conséquence de la déplétion est que le cycle de Krebs est ralenti (la phosphorylation oxydative n'a plus lieu). L'ATP n'est plus synthétisé. Cela entraîne la mort des cellules neuronales qui sont ATP dépendante.

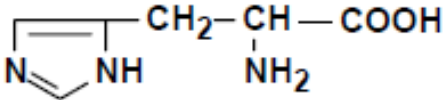
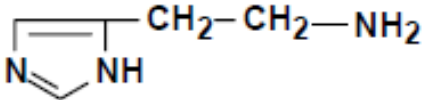
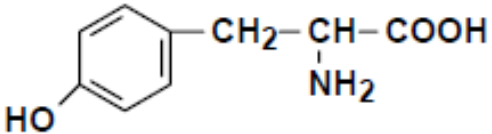
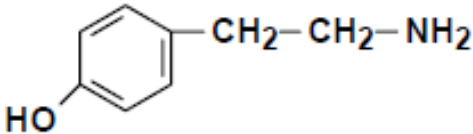
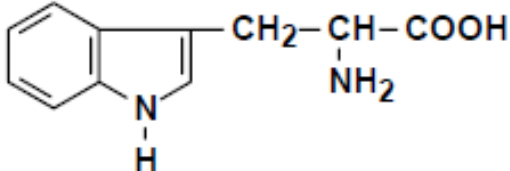
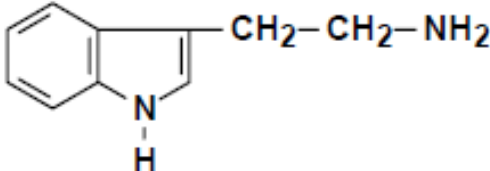
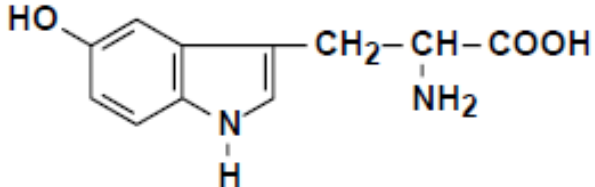
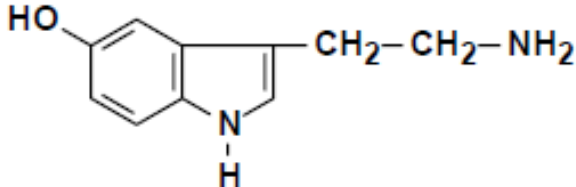
III. DÉCARBOXYLATION DES AA

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



III. DÉCARBOXYLATION DES AA

Principaux produits

ACIDE AMINE	AMINE CORRESPONDANTE
 L-Histidine	 Histamine
 L-Tyrosine	 Tyramine
 L-Tryptophane	 Tryptamine
 5-Hydroxy-Tryptophane	 5-Hydroxy-Tryptamine (sérotonine)

III. DÉCARBOXYLATION DES AA

Principaux produits

<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,	Neuromédiateurs,
	Adrénaline	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

IV. CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONÉ

- Une fois l'azote aminé est éliminé, le reste de la molécule : le radical carboné (**un acide α -cétonique**) subit des réactions qui peuvent être communes à d'autres molécules :
 - Production d'énergie (**cycle de Krebs**)
 - Précurseurs pour **la néoglucogénèse**.
 - Précurseurs pour **la cétogénèse**.
 - Précurseur pour **la synthèse d'acides gras**.

IV. CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONÉ

Le catabolisme hépatique du squelettes carbonés des 20 aa conduit à la formation de 07 intermédiaires :

1/ α -cétooglutarate,

2/ oxaloacétate,

3/ fumarate,

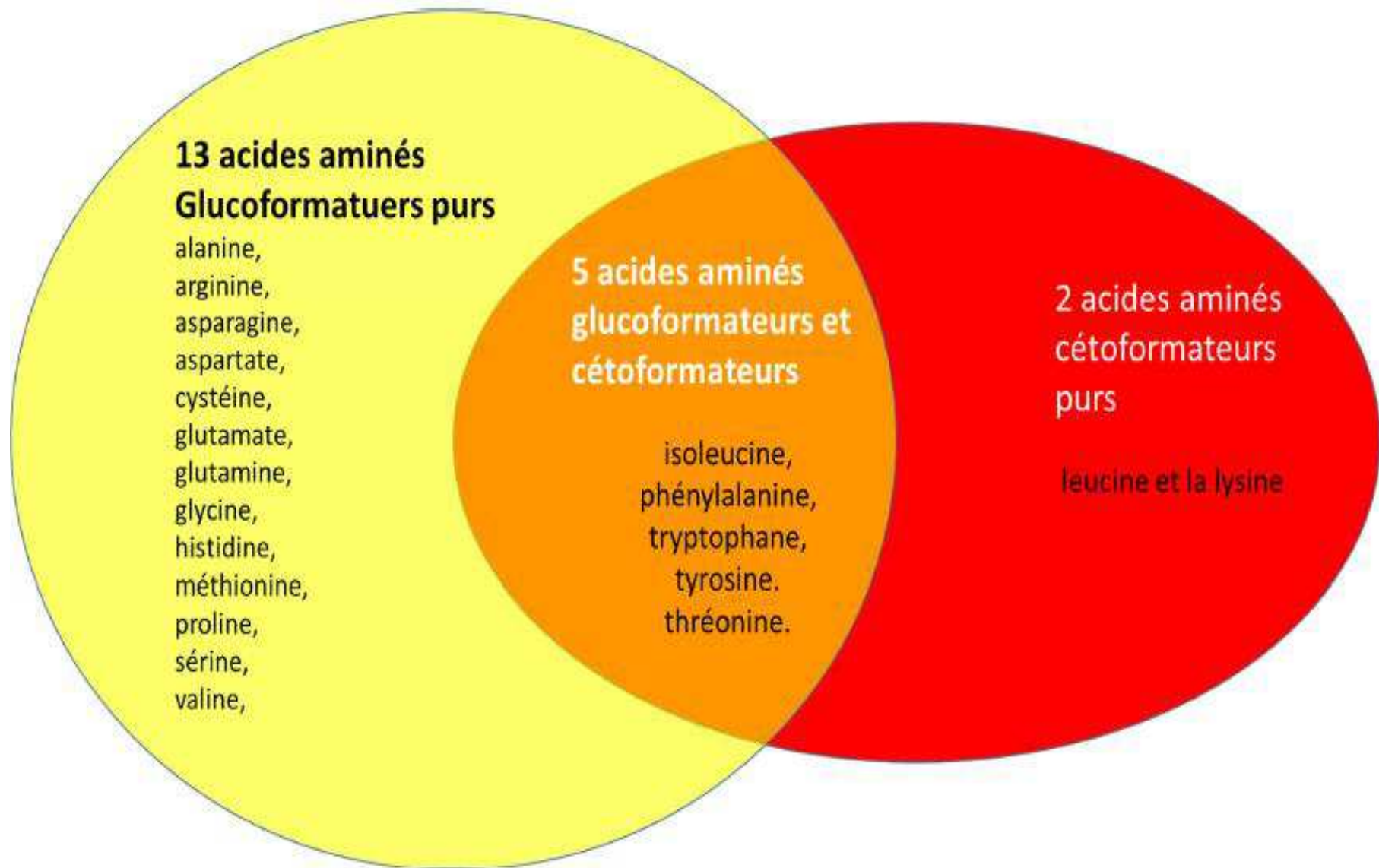
4/ pyruvate

5/ succinyl - CoA,

6/ acétoacétate

7/ acétyl- CoA.

IV. CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONÉ



IV. CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONÉ

- Deux acides aminés sont **cétoformateurs pur**:
 - leucine.
 - lysine
- Quatre acides aminés sont **mixtes**:
 - isoleucine
 - phénylalanine
 - tryptophane
 - tyrosine
- Les 14 autres acides aminés sont **glucoformateurs purs**
→ **Donc tous les AA sont glucoformateurs sauf**
«la leucine et la lysine».

IV. CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONÉ

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

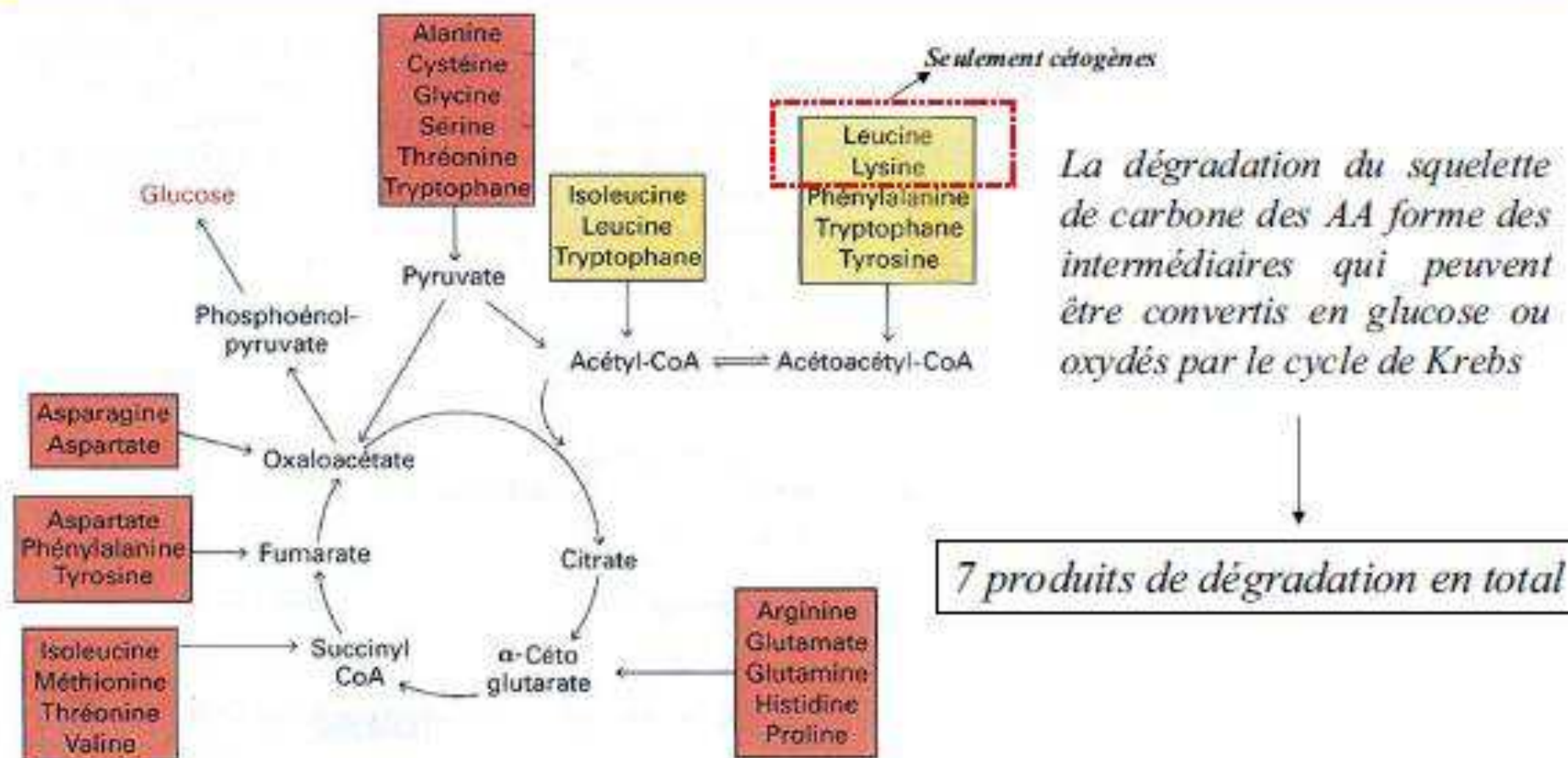
- * soit au niveau du **pyruvate** ,

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

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

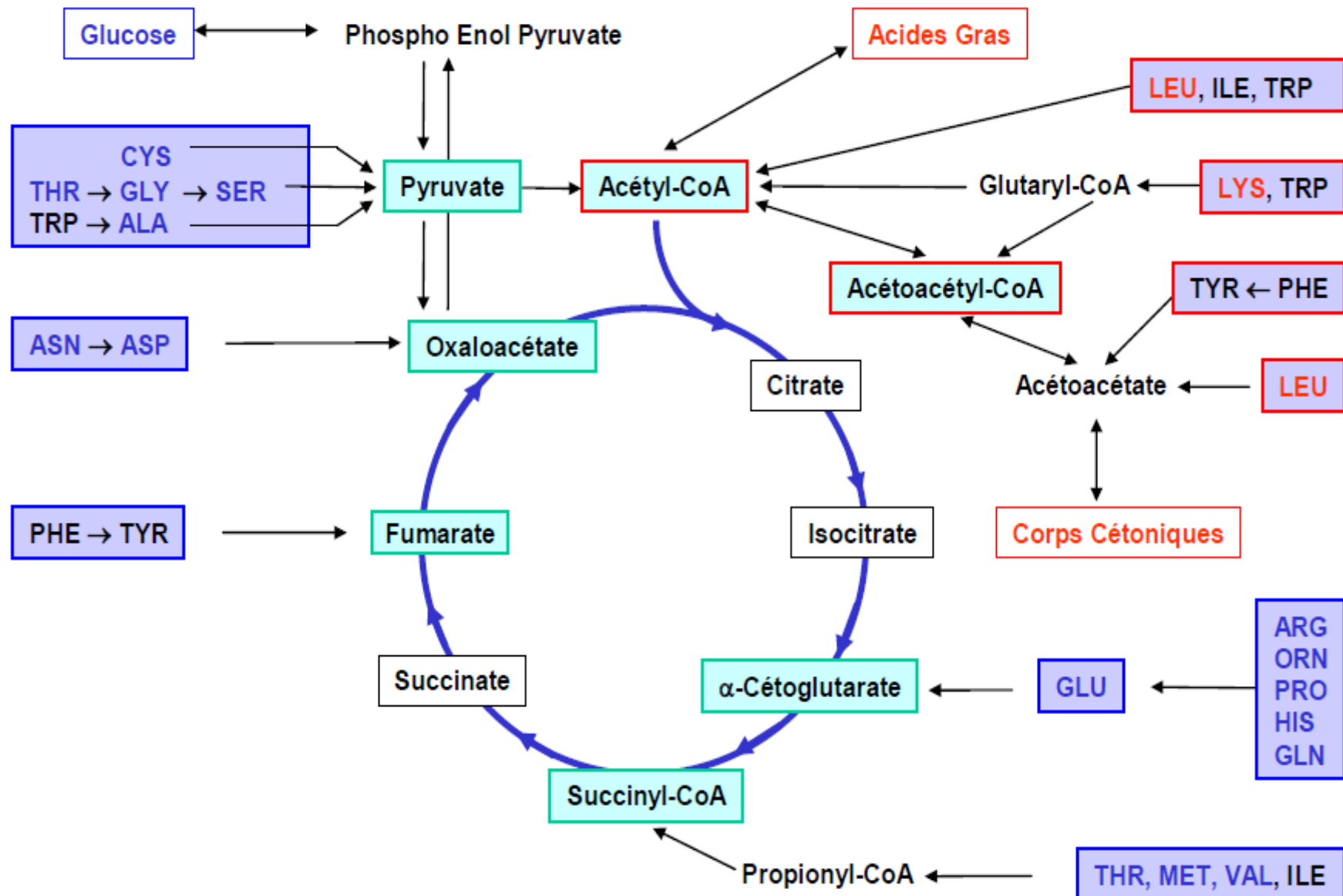
- * soit au niveau d'**acétyl-CoA**
- * soit au niveau d'**acétoacétate**.

Le dégradation des acides aminés porte à la formation d'intermédiaires métaboliques majeurs



Les AA qui forment pyruvate ou intermédiaires du cycle de Krebs sont appelés **glucoformateurs**.
 Les AA qui forment acétyl-CoA ou acétoacétyl-CoA **cétogènes** (augmentation corps cétoniques).
 (Certains AA sont soit glucoformateurs, soit cétogènes).

IV. CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONÉ



IV. CATABOLISME DU SQUELETTE CARBONÉ

- Le catabolisme du radical carboné des acides aminés dans des conditions physiologiques et nutritionnelles normales est peu quantitatif : ne sont catabolisés que les acides aminés issus du turnover protéiques, il ne devient important que dans les conditions suivantes :
- Nutritionnelles : lors d'un régime hyperprotidique, les acides aminés ne pouvant être stockés en protéines (contrairement aux glucides et lipides), l'excès par rapport aux besoins de la synthèse protéique est catabolisé.
- Pathologique : dans le diabète sucré non équilibré (jeune cellulaire) et lors du jeûne prolongé, la protéolyse musculaire produit les acides aminés qui sont utilisés à des fins énergétiques, directement ou indirectement via la néoglucogénèse et cétogénèse.

Merci pour Votre Attention