

METABOLISME DES ACIDES AMINES

1. INTRODUCTION

Chez les animaux la source des acides aminés est essentiellement alimentaire. Contrairement aux glucides et lipides, les AA en excès ne peuvent pas être stockés, ils sont alors rapidement dégradés par **transamination** ou **désamination** pour donner un ion ammonium NH_4^+ et un squelette carboné. L'ion ammonium est éliminé par excrétion ou par l'uréogénèse (cycle de l'urée) 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 (acides aminés glucoformateurs), soit à la synthèse des acides gras (acides aminés céto-gènes). Le métabolisme des acides aminés chez les animaux répond à deux objectifs principaux : **maintenir le pool des acides aminés**, et **assurer le renouvellement (turn-over) des protéines**.

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.

2. DIGESTION DES PROTEINES ALIMENTAIRES

Les acides aminés parviennent normalement dans le corps à partir de l'alimentation sous forme de polymères, c'est-à-dire sous forme de protéines. L'hydrolyse des protéines en peptides et en acides aminés isolés débute déjà dans l'estomac. Le temps de séjour y est toutefois trop court pour une hydrolyse complète. Des peptides plus courts parviennent ainsi dans les cellules épithéliales de l'intestin (muqueuse) grâce à des systèmes de transport et sont complètement découpés en acides aminés dans leur cytoplasme. Les cellules de la muqueuse fournissent les acides aminés au sang, grâce auquel ils sont transportés en vue de transformations ultérieures.

Alimentation \Rightarrow protéines alimentaires (végétales et animales) \Rightarrow acides aminés (par l'action de protéases).

3. CATABOLISME DES ACIDES AMINES

L'enlèvement de l'azote aminé se fait soit par :

- Transamination commune à tous les acides aminés sauf **la lysine**.
- Désamination oxydative, **le glutamate**.
- Désamination non oxydative, **la sérine, la cystéine et la thréonine**.

Cela conduit à la production d'un composé toxique pour le système nerveux central l'ammoniac (NH_3). Celui-ci est éliminé par des systèmes de détoxification de l'organisme soit sous forme de NH_4^+ (ammoniogenèse rénale qui représente 1/5 de l'azote éliminé ; **voie mineure**), soit sous forme d'urée *via* le cycle de l'ornithine ou cycle de l'urée ou cycle de Krebs- Henseleit (uréogénèse ; **voie majeure hépatique** qui représente 4/5 de l'azote éliminé).

3.1 La transamination

Les réactions de transamination, catalysées par des aminotransférases (ASAT et ALAT), 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.

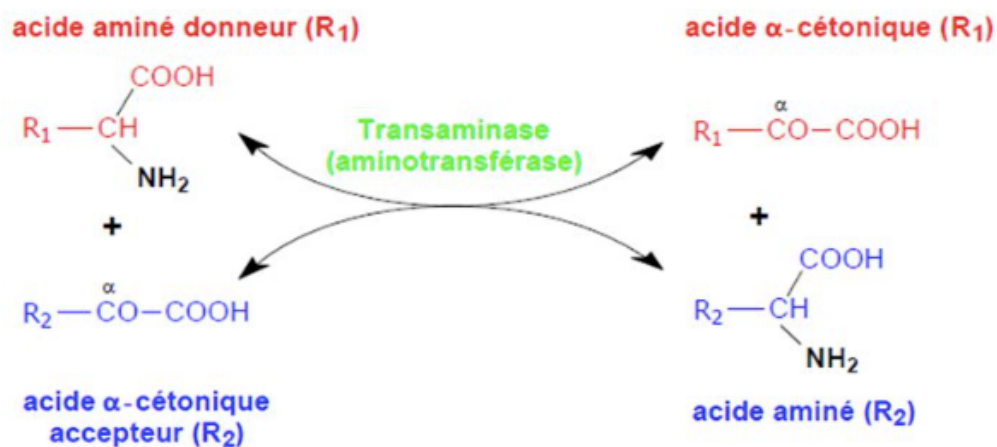


Fig 1. Schéma général de la réaction catalysée par une aminotransférase

La réaction de transamination nécessite un coenzyme, le phosphate de pyridoxal (PPal), transporteur intermédiaire de la fonction amine, et se déroule en deux étapes.

Les réactions de transamination ont lieu dans l'intestin, le foie et les muscles, ce sont des réactions réversibles.

- Dans l'**intestin** et dans les **muscles** ; la réaction est catalysée par l'ALAT.
- Dans le **foie** ; la réaction est catalysée par l'ASAT.

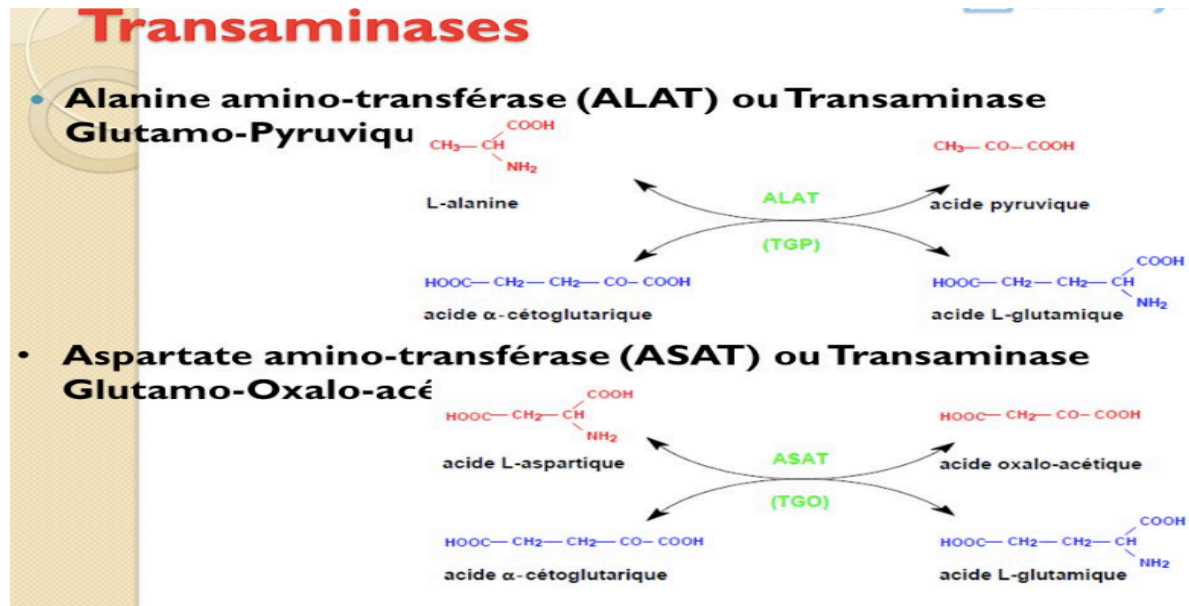


Fig 2. Schémas de transamination par ALAT et ASAT

3.2 La désamination oxydative

Elle a lieu dans les muscles et le foie. Le L-glutamate, produit par les réactions de transamination, est transporté du cytosol aux mitochondries, il subit une désamination oxydative, catalysée par la L-glutamate déshydrogénase, qui éliminera finalement le groupement α -aminé sous forme de NH_3 . Chez les mammifères, l'ammoniac, toxique pour la cellule, sera incorporé dans le cycle de l'urée puis excrété. Le couplage transamination-désamination oxydative du glutamate est la voie majeure de production d'ammoniac par les cellules.

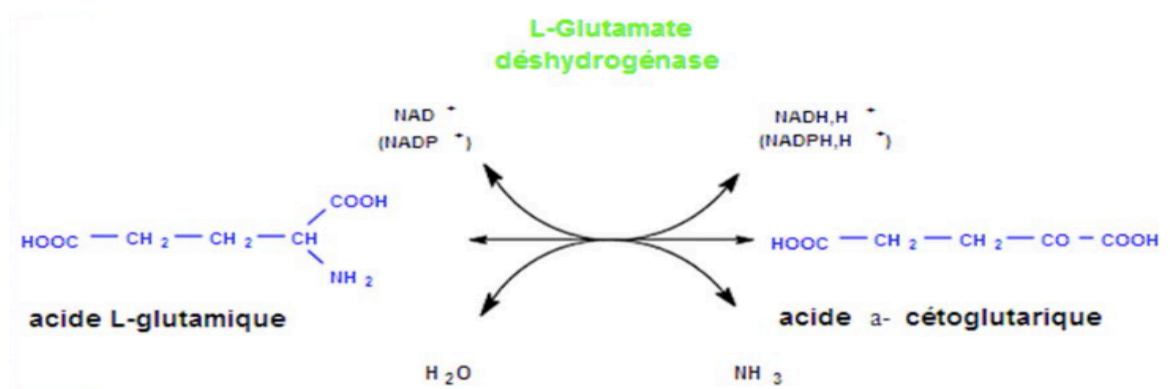


Fig 3. Principe de la désamination oxydative

3.3 La décarboxylation

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

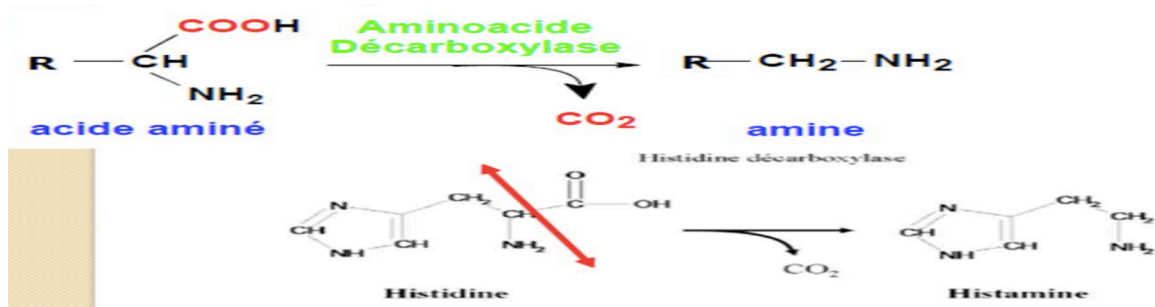


Fig 4. Principe de décarboxylation

3.4 Catabolisme du squelette carboné

Après le départ du groupe α -aminé sous forme de l'ammoniac, les 20 acides aminés, retrouvés dans les protéines, libèrent chacun l' α -cétoacide (squelette carboné) correspondant. La dégradation des 20 squelettes carbonés conduisent à la formation de sept composés à savoir : **α -cétoglutarate, 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 carbonés on classe les acides aminés en trois groupes :

- 1- Les **acides aminés glucoformateurs** (glucogéniques) dont la dégradation du squelette carboné libèrent l'un des intermédiaires suivants : α -cétoglutarate, oxaloacétate, fumarate, succinyl-CoA et pyruvate. Cette classe couvre parmi les acides aminés non essentiels : **alanine, asparagine, aspartate, glutamate, glutamine, proline, glycolle, sérine, cystéine;** et parmi les acides aminés essentiels : **arginine, histidine, méthionine, thréonine et valine.**
- 2- 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.**
- 3- Les **acides aminés à la fois glucoformateurs et cétoènes** : **tyrosine** (non essentiel), **phénylalanine, tryptophane et isoleucine** (tous 3 essentiels).

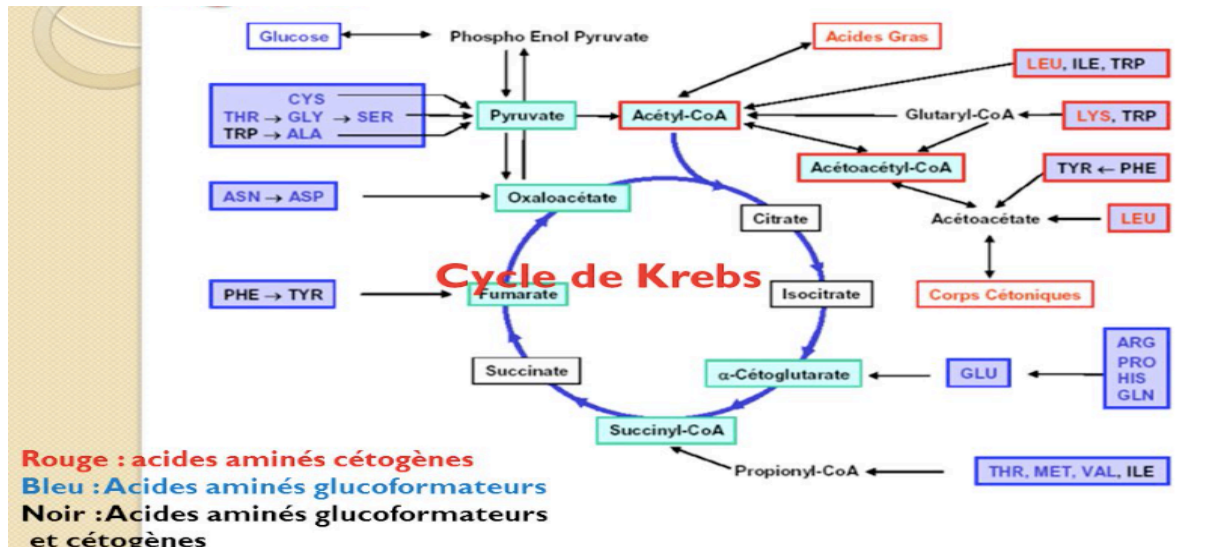
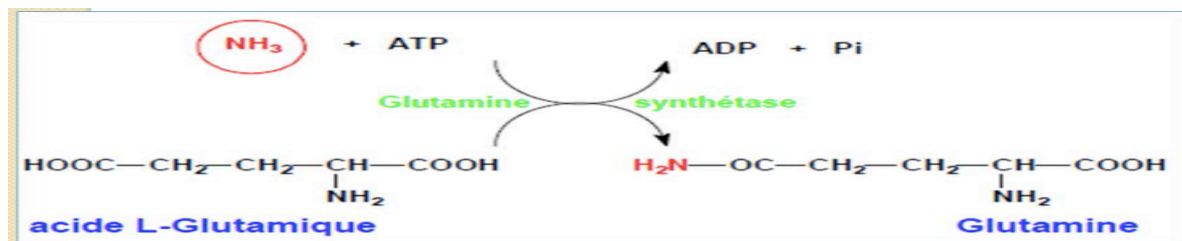


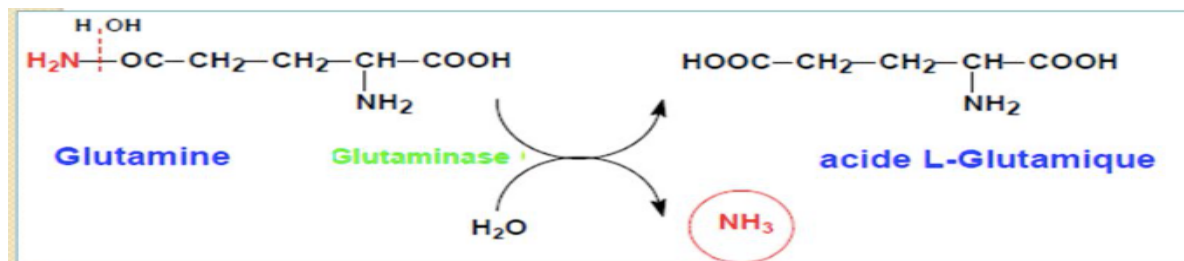
Fig 5. Catabolisme du squelette carboné des acides aminés.

3.5 Sort du NH₃ (ammoniac) issu de la désamination

Dans le foie, il est avec l'aspartate substrat de l'uréogénèse. Et dans les muscles, il réagit avec le glutamate (réaction catalysée par la glutamine synthétase) pour former la **glutamine** partant à destination des intestins et des reins.



- Dans les reins, la glutamine libère successivement ses 2 atomes d'azote sous forme de NH₄⁺ éliminé dans les urines (ammoniogénèse rénale).
- Dans l'intestin, la glutamine est **hydrolysée** en **glutamate**, le NH₃ partant à destination du foie.



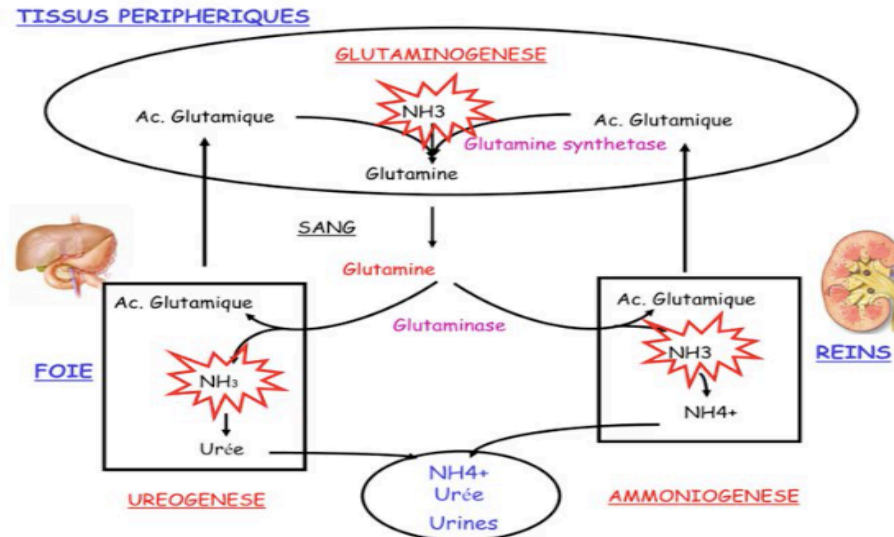


Fig 6. Devenir de l'ammoniac issu de la désamination.

3.6 Ammoniogenèse

Dans le rein, le NH_3 libéré à partir de le glutamine va s'associer avec des protons H^+ pour former l'ion ammonium NH_4^+ qui sera éliminé dans les urines.

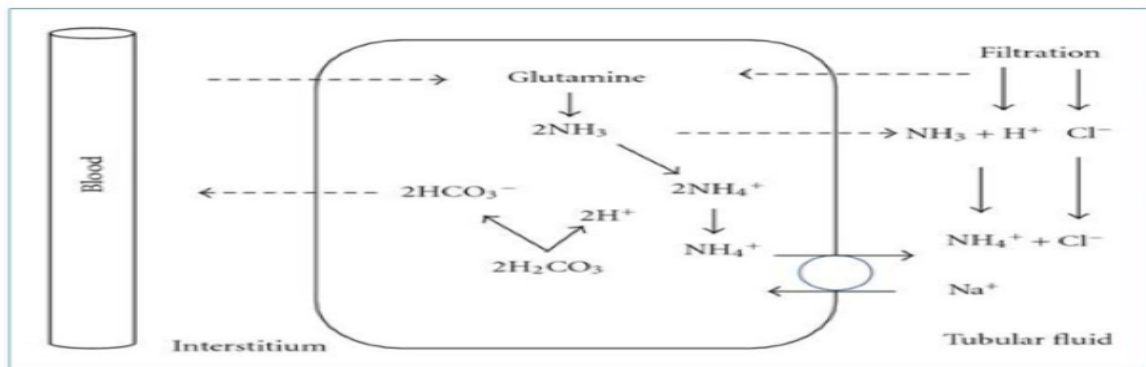


Fig 7. Ammoniogenèse

3.7 Uréogénèse ou cycle de l'urée

Le cycle de l'urée est la plaque tournante de la détoxification de l'ammoniac chez les espèces urotéliques. Il se déroule dans le foie. C'est là que s'accumule le glutamate, en tant que produit final des différentes voies cataboliques des AA. De l'ammoniac est libéré dans la mitochondrie au cours des réactions de désamination. Sous la forme d'ion d'ammonium, il se condense avec l'hydrogénocarbonate pour donner du carbamoyl phosphate. Pour synthétiser l'urée, qui contient deux atomes de d'azote, un autre atome d'azote doit encore entrer dans le cycle réactionnel. Celui-ci provient de l'aspartate, qui est lui-même obtenu par transamination à partir de glutamate et d'oxaloacétate.

L'acide aminé non protéinogène **ornithine (1)** réagit avec le **carbamoyl phosphate** formé à partir du glutamate pour donner de la **citrulline (2)**. La **citrulline** est transportée depuis la mitochondrie vers le cytoplasme et y forme avec l'**aspartate** de l'**argininosuccinate (3)**. L'**argininosuccinate lyase** en libère du **fumarate (4)**, qui redonne de l'**oxaloacétate** par **transamination**. Il en résulte l'acide aminé protéinogène **arginine (5)**. Celui-ci peut entrer dans la synthèse protéique ou être transformé en **ornithine** par l'**arginase** en libérant de l'**urée (6)**. Dès que l'ornithine regagne la mitochondrie par transport actif, la séquence réactionnelle du cycle de l'urée est achevée.

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. La carbamoyl phosphate synthétase (CPS) est l'enzyme-clé qui régule le cycle de l'urée. Deux isoformes de cette enzyme sont distinguées. L'isoforme CPS I(7) est mitochondriale et intervient dans le cycle de l'urée. Au contraire, l'isoforme CPS II est cytoplasmique et intervient dans la synthèse des pyrimidines. En outre, elles se différencient dans le choix du substrat, CPS I condense l'ion ammonium et l'ion hydrogénocarbonate et CPS II a la glutamine comme substrat.

De façon physiologiquement utile, la biosynthèse de l'urée est liée à la concentration en acides aminés dans le sang portal qui circule vers le foie. Il existe une relation approximativement linéaire entre la concentration en azote dans le plasma et la synthèse de l'urée. La CPS I réagit très vite aux variations de concentration en N-acétyl-glutamate. Si cette substance-signal vient à manquer, la CPS I est alors totalement inactivée. Pour synthétiser du N-acétyl-glutamate, il faut une augmentation de la concentration sanguine en glutamate obtenue en cas d'apport protéique.

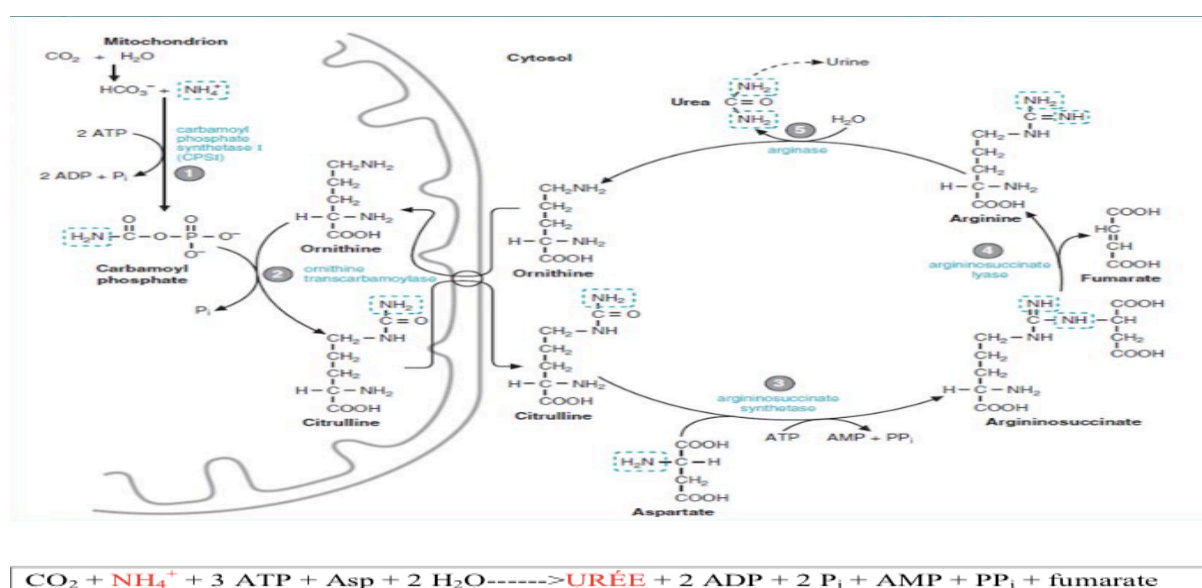


Fig 8. Cycle de l'urée

4. SYNTHÈSE DES ACIDES AMINES

L'organisme ne peut pas synthétiser les acides aminés dits indispensables, ils doivent être obligatoirement apportés par l'alimentation : Lys, Met, Thr, Ile, Val, Leu, Phe, Trp.

Les acides aminés non indispensables peuvent être synthétisés par l'organisme par des réactions simples en utilisant des précurseurs métaboliques. Les voies de biosynthèse des acides aminés sont diverses, mais elles ont toutes un caractère commun important : le squelette carboné des acides aminés provient des intermédiaires de la glycolyse, de la voie des pentoses phosphate ou du cycle de l'acide citrique. Il existe seulement **06 familles biosynthétiques**.

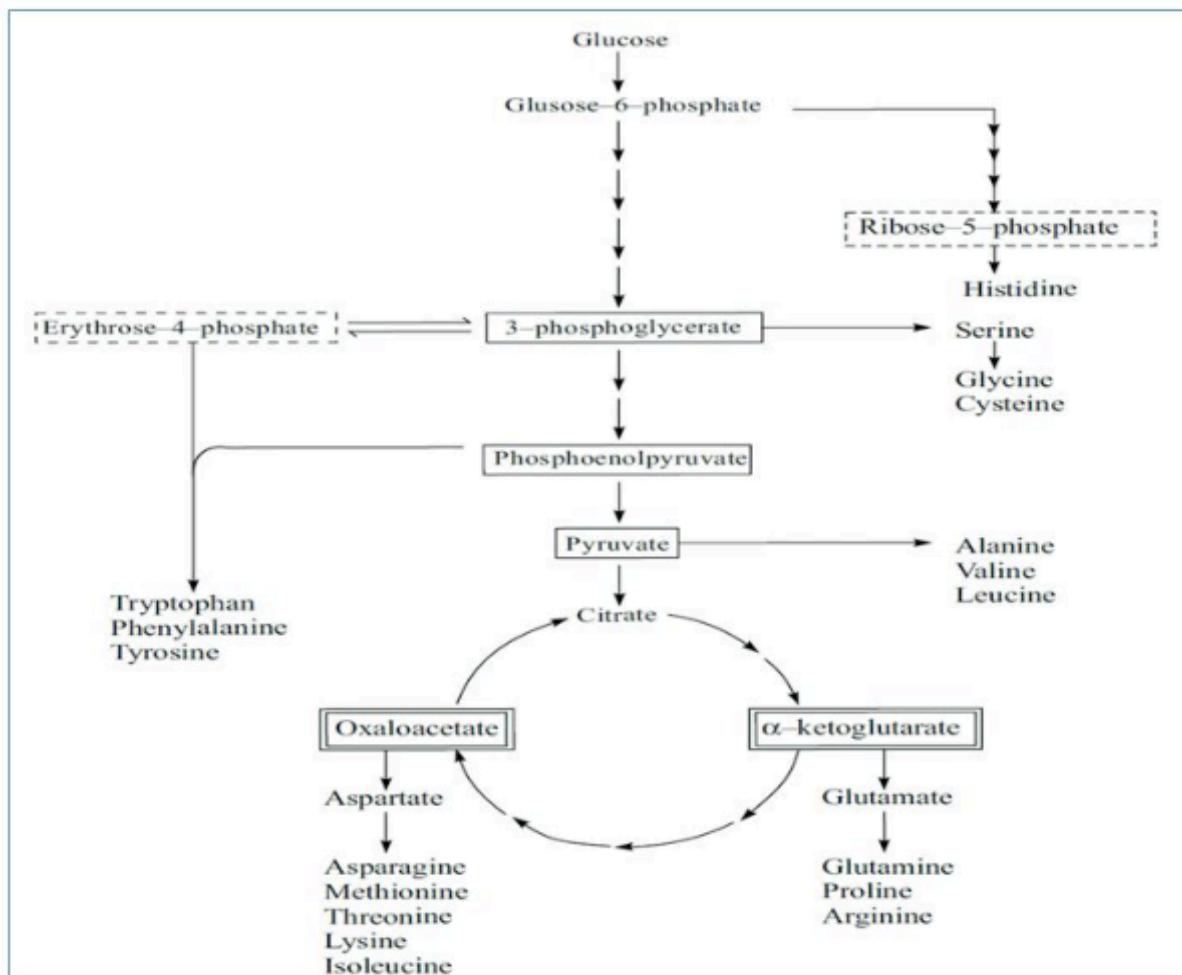


Fig 9. Voies de biosynthèse des acides aminés

