

MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS

1. Introduction.

Schéma 1

Il n'y a pas de stockage des aa, ils doivent être dégradés. Les protéines servent de carburant énergétique.

Les aa vont être désaminés ce qui libère du NH_4^+ (ammoniac). Puisque l'ammoniac est toxique, il ne doit pas s'accumuler, il va donc vers l'uréogénèse pour finir dans les excrétions.

Digestion des protéines alimentaires dans l'estomac.

Elles sont soumises à un pH de 1,5 à 2,5 (HCl), ce qui les dénature, c'est à dire qui désorganise leur structures quaternaire et tertiaire. La pepsine de l'estomac hydrolyse la phénylalanine, tyrosine et tryptophane par le côté N-terminal.

Intestin grêle: sécrétion de bicarbonates, milieu neutralisé. Enzymes produites par le pancréas:

- Trypsine: hydrolyse sur C-terminal l'arginine et la lysine.
- Chyrotrypsine: hydrolyse sur C-terminal la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane.
- Carboxypeptidase: hydrolyse sur C-terminal.
- Aminopeptidase: hydrolyse sur N-terminal.

Si obstruction du canal pancréatique, les enzymes finissent par attaquer les cellules du pancréas (pancréatite aiguë).

2. Métabolisme de l'azote.

A.1 Transaminase.

= Aminotransférase: elles vont utilisées un alpha céto acide. Fonctionnent avec un coenzyme: le phosphate de pyridoxal.

a) Le phosphate de pyridoxal.

Cf N_{Glu} 13.

Noyau pyrimidine + méthyl + hydroxyle + CHO + CH_2P . La partie active est le cycle + CHO.

Sous forme aldéhydique: forme pyridoxale.

Sous forme aminée: pyridoxamine.

Dans transamination: passage d'une forme à l'autre.

Transaminase; décarboxylase; aldolase; racémase (passage de la forme D à L et vice versa).

Schéma 2

Le phosphate pyridoxal fragilise une liaison sur le $\text{C}\alpha$.

La liaison C α -H fragilisée quand il s'agit d'une transaminase.
La liaison C α -CO fragilisée quand il s'agit d'une carboxylase.
La liaison C α - chaîne pyridine quand il s'agit d'une aldolase.

Schéma 3

$\alpha\text{-a1} + \text{H}_2\text{O} + \text{PLP} \rightarrow \text{acide alpha cétonique} + \text{CoEz sous forme PMP.}$

Rq: PLP= phosphate pyridoxame; PMP= ... pyridoxamine.

Réaction inverse pour transférer un autre acide alpha cétonique.

$\alpha\text{-a1} \rightarrow (\text{amine} + \text{acide alpha cétonique 2}) = \alpha\text{-a2}$

Cf Azote 7.

C'est un mécanisme ping-pong:

Schéma 4

Différentes transaminases:

Alanine transaminase= Alate (avant appelé GPT).

Glutarate transaminase= Asate (avant appelé GOT).

Carboxylase: hysthamine produit par décarboxylation de l'histidine.

Histidine par le biais de l'histidine carboxylase donne de l'histimine. Le CoEz utilisé est le PLP c'est à dire la vitamine B6.

A.2 Glutamate DH.

$\alpha\text{-a}$ provenant de l'alimentation traité dans le foie: traitement des groupements d' $\alpha\text{-a}$ en excès: processus de turn-over.

Pyruvate prend en charge $\alpha\text{-a} \rightarrow$ foie.

Alpha céto glutarate pour éliminer les groupements aminés.

Alpha céto glutarate $\rightarrow$ glutamate $\rightarrow$ foie.

Le glutamate accède au foie de façon directe ou indirecte c'est à dire sous la forme de glutamine.

Dans le cytosol du foie, il y a prise en charge par l'alpha céto glutarate $\rightarrow$ glutamate $\rightarrow$ mitochondrie.

C'est dans la mitochondrie que se produit la désamination oxydative via le glutamate DH afin d'enlever le groupement aminé + ammoniac (NH_3 ou NH_4^+).

Il reste de l'alpha céto glutarate.

Utilise NAD ou NADP.

Enzyme régulé de façon allostérique.

$\text{NH}_3 \rightarrow$ donné à alpha céto glutarate $\rightarrow$ glutamate.

Cf Azote 6.

Récapitulatif:

Schéma 5

Cf Azote 8.

Ornithine carbamyle transférase= OCT (uniquement hépatique).

Carbamyle phosphate + ornithine → citruline (dans mitochondrie mais en sort pour les autres étapes).

Dans le cytosol: condensation entre citruline et une molécule d'aspartate via arginino succinate synthétase (donc consommation d'ATP et plus précisément de deux liaisons riche en énergie → AMP).

A.3 Glutamine synthétase.

Cf Azote 3.

Si fort catabolisme des a-a → exportation de glu donc cellule en pénurie pour ses intermédiaires du cycle de Krebs donc utilisation de glutamine plutôt que de glutamate.

Le glutamine n'est pas chargée donc passe facilement dans les membranes. Il n'est pas toxique. Il transporte deux fois plus d'azote.

C'est donc un moyen privilégié.

B. Uréogénèse.

1. Définition.

Voie métabolique qui se déroule uniquement dans les hépatocytes → urée à partir de glutamine du plasma.

Le cycle de Krebs-Henselent (en 1932). C'est le premier cycle découvert.

2. Métabolisme de l'ammoniac.

Dans rein, glutamine circule de façon prépondérante vers rein ou foie où elle libère ses ions ammonium → excrétés dans l'urine puis le glutamate repart vers le foie.

La glutaminase perd ses deux atomes d'azote dans le foie pour les excréter dans l'urine; en tout cas chez les animaux terrestres.

Élimination d'ammoniac sous forme d'acide urique: oiseaux, reptiles. Chez les animaux terrestres, l'acide urique sert à la synthèse d'adénine et guanine.

L'on parle donc d'animaux ammoniotélique, uréotélique,...

4. Cycle de l'urée.

Glutamine rentre dans mitochondrie.

Une part dans la mitochondrie, l'autre part dans le cytosol du foie.

La glutaminase hydrolysée produit de l'ammoniac qui est pris en charge par le carbamyle phospho synthétase.

Schéma 6

ATP= donneur d'énergie et de Pi.

Cf Azote 6.

Arginino succinate synthétase scindée en Arg et succinate par l'arginino succinate lyase.

-NH₂

Arg hydrolysée par arginase → ornithine + une molécule d'urée (COO-NH₂)

Asp et fumarate appartiennent au cycle de Krebs.

Le fumarate donne de l'OA qui devient Asp.

Utilisation des mêmes enzymes que dans le cycle de Krebs.

Tout dépendra du degré de fonctionnement du cycle de Krebs.

Ornithine a été formé dans le cytosol; a-a basiques rentrent relativement facilement dans la mitochondrie en utilisant le gradient chimioosmotique de la membrane.

4. Bilan.

Un N de l'urée fourni par l'ammoniac et l'autre par Asp. Le cycle de l'urée, consomme 4 liaisons riche en énergie. Cycle assez coûteux mais indispensable.

5. Régulation de l'uréogénèse.

Probablement plusieurs points de régulation:

-carbamyle phospho synthétase; synthétisé par un précurseur de l'ornithine (= N-acétyl glutamate).

Schéma 7

-Au niveau transcriptionnel:

Alimentation → expression plus ou moins forte des cycles de l'urée.

Jeûne ou excès → stimulation de l'expression des gènes pour la fabrication des enzymes nécessaires à l'uréogénèse (*200).

Urée pas forcément un déchet: certains animaux la récupère dans une poche de l'estomac → économie d'azote et d'urine.

Pathologies congénitales de l'élimination de l'ammoniac, de l'urée → décès.

Si on injecte du benzoate (= acide benzoïque) → élimination d'azote sous forme d'acide bipurique.

3. Le catabolisme du squelette carboné des a-a.

Dégradation a-a → intermédiaires utilisés dans le cycle de Krebs, utilisés dans NGlu ou pas, a-a glucoformateurs différents de cétoènes.

a-a → ACoA sont les a-a cétoènes (leucine et lysine) car ils permettent la formation des corps cétoniques.

α -a cétoènes et glucoformateurs: isoleucine, phénylalanine, tryptophane et tyrosine.

α -a purement glucoformateurs: tous les autres.

Ces derniers aboutissent à la formation de 5 produits qui sont l'ensemble des molécules du cycle de Krebs: pyruvate, fumarate, OA, α céto glutarate, ...succinyl...

α -a qui aboutissent au pyruvate appartiennent à la famille C3 tels que l'alanine, la sérine, cys, glycine (C2 mais peut en capter un supplémentaire, apporté par THF= tétrahydrofolate).

Tous ceux ci donnent du pyruvate.

Tryptophane aussi, car trois de ses carbones vont donner de l'alanine et les autres de l'acéto-acétate. Donc glucoformateur + cétoène.

Famille C4: Asp et Asparagine qui par transamination donnent de l'OA.

Entrée dans le cycle de Krebs en une réaction.

Famille C5: donnent de l' α céto glutarate.

Arginine donne urée et ornithine.

Entrée par le succinyl CoA: ça concerne l'isoleucine, la valine et la méthionine.

Dernière réaction:

α -a cité $\rightarrow$ propyl CoA $\rightarrow$ méthyl malonyl CoA $\rightarrow$ succinyl CoA (de formule $-OOC-CH_2-CH_2...$

Réaction rare: cet ensemble va être déplacé de C2 à C3 par la méthyl malonyl CoA mutase qui utilise la vitamine B12 comme coenzyme.

Le déficit d'enzyme (un des deux qui utilise la vitamine B12 comme coenzyme) entraîne des maladies mortelles telles que l'acidémie méthyl malonique.

B. α -a cétoènes.

Leu et lys.

Schéma 8

d'autres α -a comme l'isoleucine et la valine usent de la même déshydrogénase $\rightarrow$ précurseur glucoformateur.

Maladie des urines à odeur de sirop d'érable (mortelle) est causée par le déficit de cette déshydrogénase désacyl à chaîne ramifiée= isovalérate DH.

L'odeur de sirop d'érable est due à l'accumulation des acides α cétoniques.

Catabolisme des α -a dans le foie.

Catabolisme des α -a à chaînes ramifiées dans muscles, adipocytes, rein, cerveau... mais pas dans le foie.

C. Catabolisme des a-a aromatiques.

Phénylalanine et tyrosine (a-a essentiels).

Cf Azote 11.

1. Ces a-a essentiels sont hydroxylés en tyrosine via phénylalanine hydroxylase quand en excès. Bioctérine est le coenzyme de la phénylalanine hydroxylase (son déficit entraîne la phényl cétonurie= oligophrénie phényl pyruvique).

Cette maladie touche 10 cas sur 100 000, c'est la maladie génétique qui touche le plus d'enfants.

2. Tyrosine.

Cf Azote 11.

a) La transamination forme du fumarate (glucoformateur) et de l'acéto acétate (cétogène).

Alcapton: un déficit → alcaptonurie → urine à coloration noire. Pourtant, la maladie est bénigne.

En 1900, Garrod fait la relation entre cette maladie et le déficit enzymatique (héréditaire).

b) Voie de la tyrosine hydroxylase. Met un deuxième hydroxyle en méta: dihydroxyphénylalanine= dopa (précurseur de dopamine, noradrénaline et adrénaline).

c) Tyrosine → mélanine.

Un déficit en tyrosinase → albinisme.

4. Synthèse des radicaux monocarbonés.

CH₃ (méthyl), CH₂OH (hydroxy méthyl), CHO (formyl), COOH (carboxyle).

Rq: COOH est apporté par la biotine.

Ils sont transportés par un coenzyme dérivé de l'acide folique ou vitamine B₉.

Partie active:

Schéma 9

Quelques exemples:

Schéma 10

Une source de radicaux monocarbonés est la sérine.

La sérine provient d'un produit de la glycolyse (3P glycérate):

Schéma 11

Ainsi, la sérine est une source de glycine et de radicaux monocarbonés.

4. Cycle des méthyls activés.

Cf Azote 12.

Le dérivé de la vitamine B₁₂ est le méthyl cobalamine.

Le préfixe nor indique qu'il manque un méthyl. Ainsi, la noradrénaline donne de l'adrénaline par adjonction d'un méthyl. Autrement dit, l'adrénaline est de la noradrénaline méthylée.

Cycle de la choline.

→ phospholipides.

A comme intermédiaire aminé la sarcosine.