

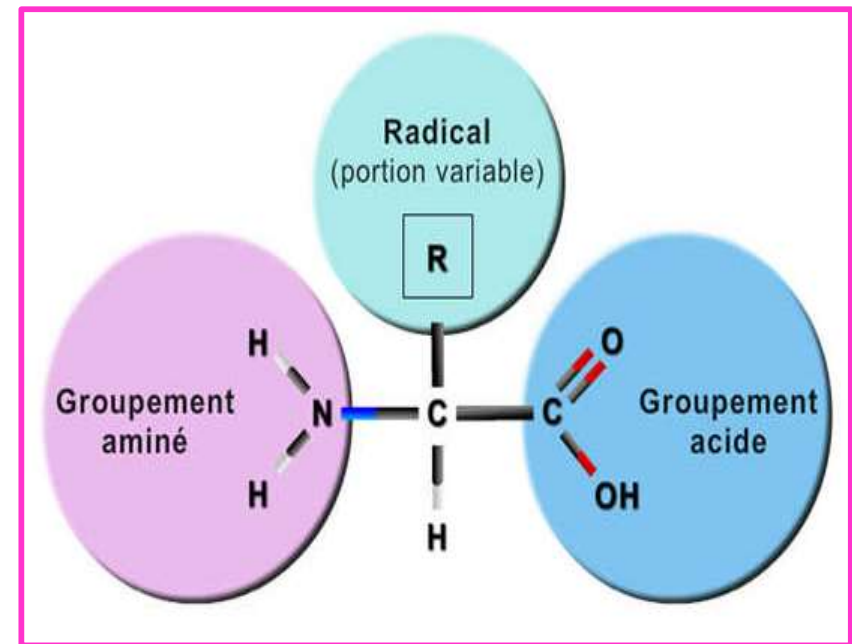
MODULE: BIOCHIMIE

e-mail: daroui.biochmed.annaba@gmail.com

Chapitre 3: Les protéines

Métabolisme des acides aminés

- Digestion et absorption des acides aminés
- Introduction
- Dégradation des acides aminés
- Biosynthèse des acides aminés
- Pathologies liées au métabolisme des acides aminés.



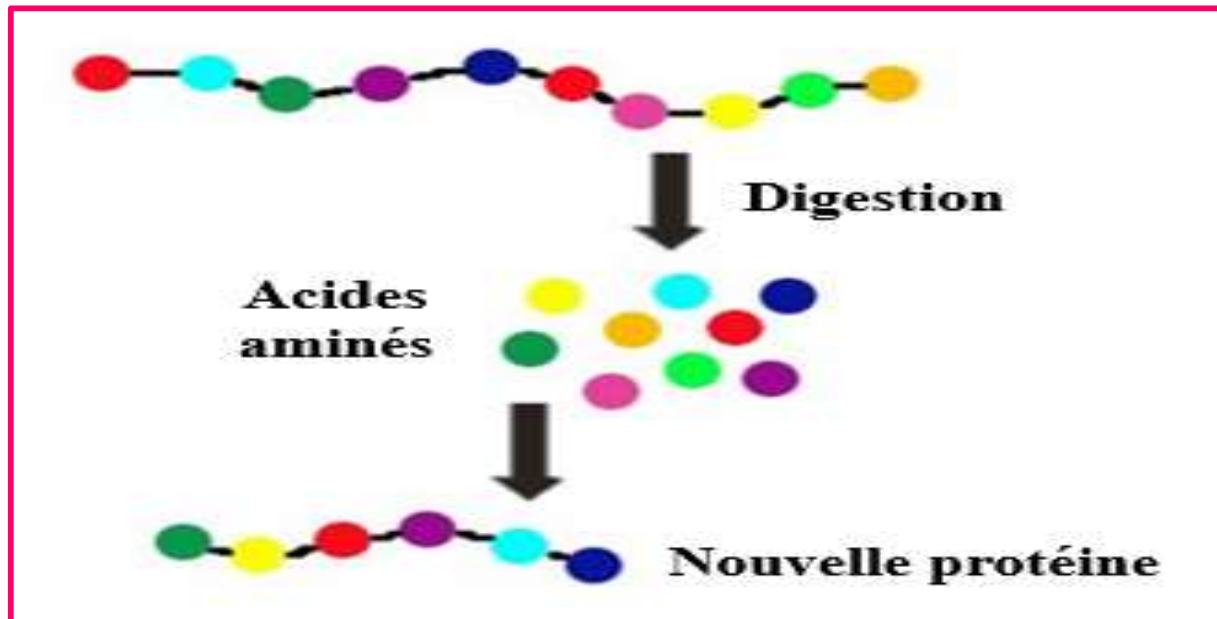
Dr Daroui-Mokaddem H.

Introduction

- A l'inverse des glucides et des lipides, les acides aminés (**AA**) en **excès** ne peuvent être stockés, ils sont alors rapidement dégradés (désaminés), ce qui libère un ion ammonium et un squelette carboné.
- Chez les animaux, le métabolisme des **AA** maintient le pool des **AA** et assure le renouvellement (turn-over) des protéines.

Digestion des protéines alimentaires

- Les protéines sont des macromolécules qui ne peuvent pas traverser la paroi intestinale.
- Leur digestion commence dans l'**estomac**, se termine dans l'**intestin** et aboutit à la libération des monomères d'**AA**.
- Les cellules absorbent ces **AA** et les utilisent pour synthétiser leurs propres protéines.



Digestion des protéines alimentaires

➤ Digestion dans l'estomac:

La **pepsine** dans l'estomac assure 10-20 % de la digestion des:

Protéines  **Polypeptides.**

➤ Digestion intestinale:

- **Dans la lumière de l'intestin:** Grâce aux enzymes pancréatiques trypsine, chymotrypsine, **carboxypeptidase**:

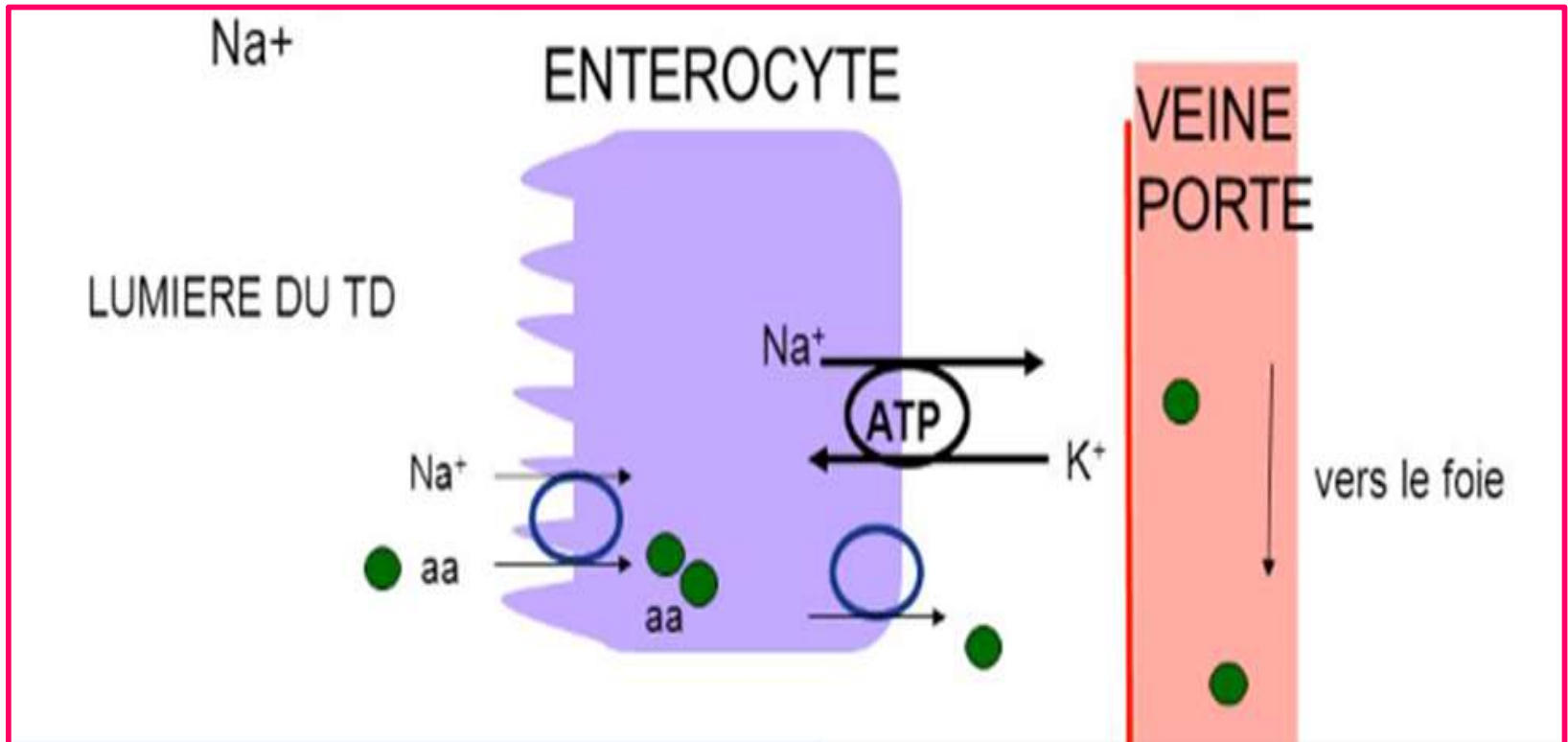
Polypeptides  **Oligopeptides + AA.**

- **Au niveau de la bordure en brosse**, les **aminopeptidases** et les **dipeptidases** dégradent les peptides qui ne sont pas complètement digérés en **AA**. Les oligopeptides à 2 **AA** ou à 3 **AA** peuvent être absorbés.

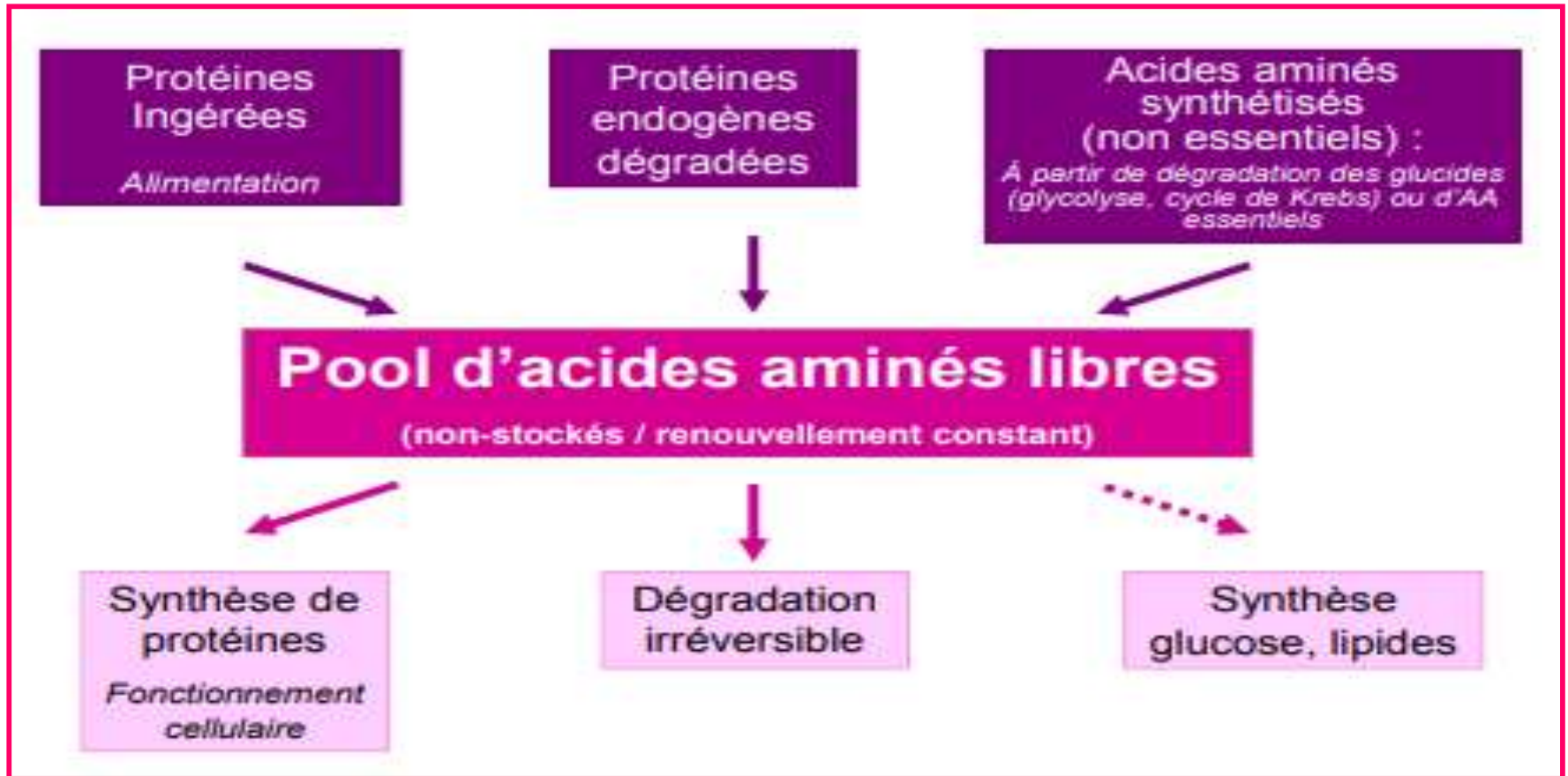
- **Au niveau du cytosol des entérocytes**, les oligopeptides sont dégradés en **AA** qui via la veine-porte rejoignent le foie. Ils y sont métabolisés ou libérés dans la circulation générale.

Absorption des acides aminés

- Les transporteurs au niveau de la membrane apicale et basolatérale:
- Ils peuvent être dépendants ou non du gradient de Na^+ .
- Ils sont spécifiques pour certains AA (aromatiques, aliphatiques, basiques....)



Devenir des acides aminés



RQ: Les AA sont utilisés pour la synthèse des protéines et comme précurseurs de molécules bio-actives.

Métabolisme des acides aminés

Métabolisme des acides aminés

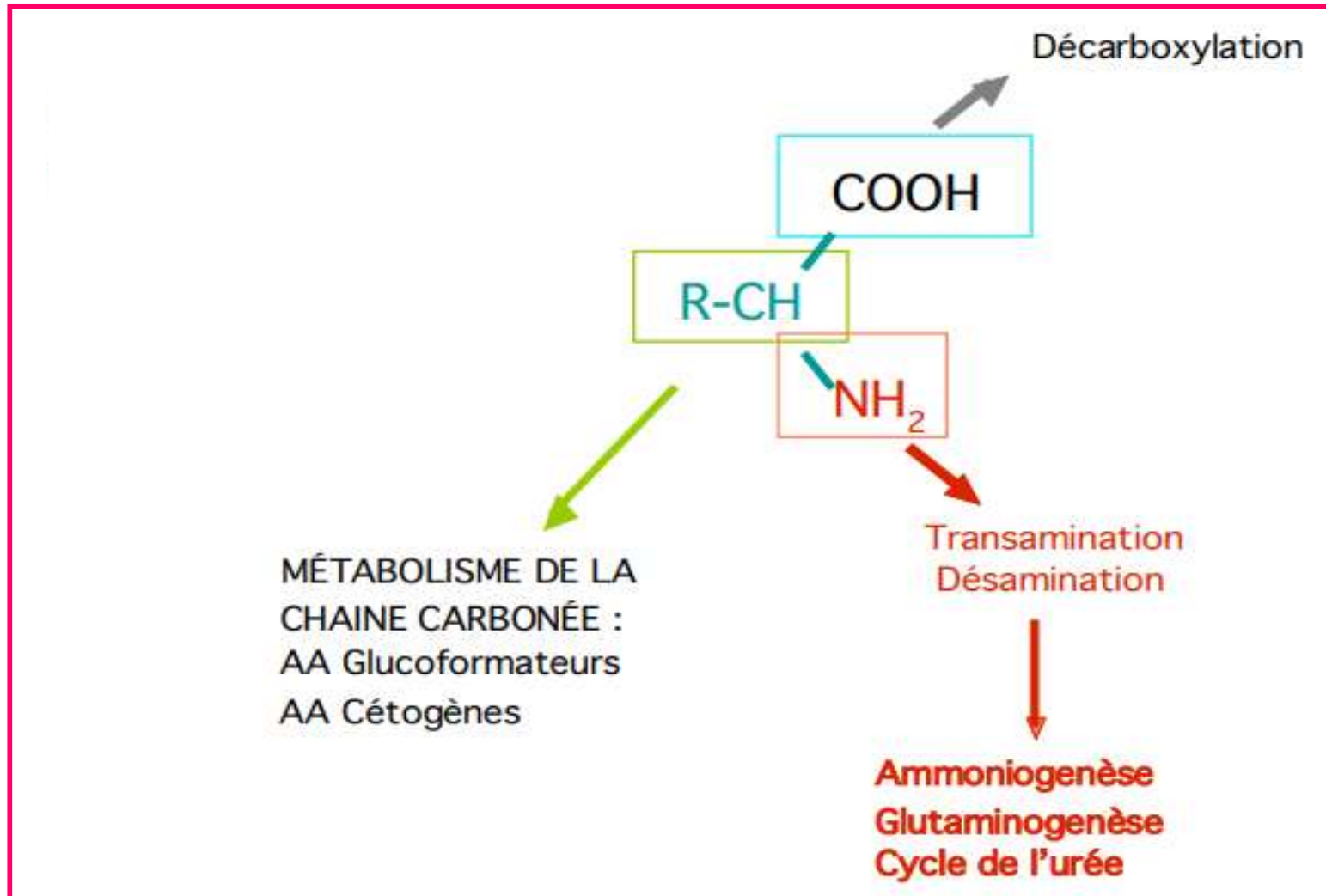
Le métabolisme des AA comprend :

➤ **Le catabolisme:**

- Décarboxylation irréversible
- Enlèvement du groupement aminé et son élimination sous forme d'**urée** (Foie), de **NH₄⁺** (Rein)
- Catabolisme du squelette carboné.

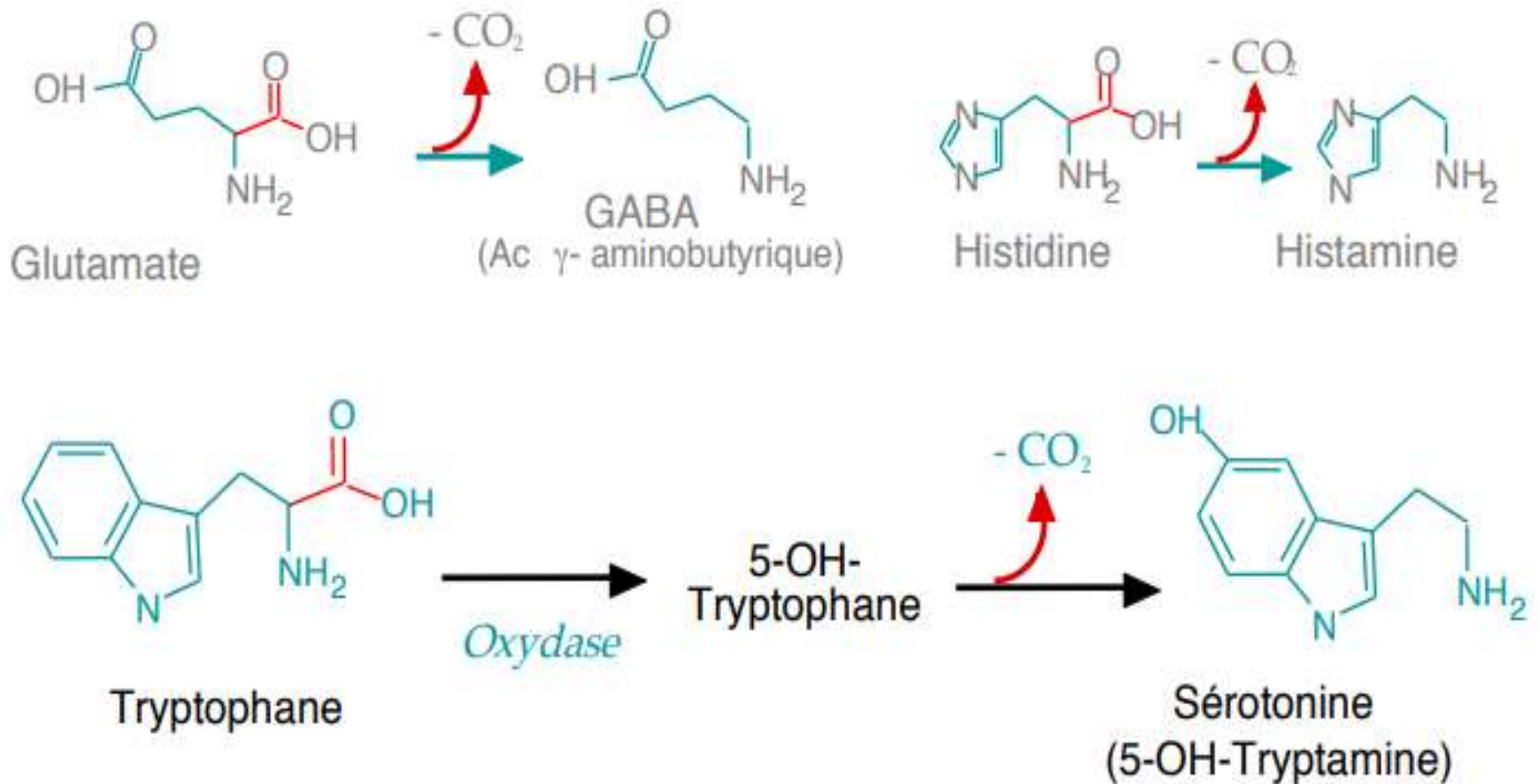
➤ **L'anabolisme:** utilisant des intermédiaires métaboliques comme substrats de biosynthèse des AA.

Catabolisme des acides aminés



Décarboxylation irréversible

Les AA peuvent subir une décarboxylation $\longrightarrow$ Amines



Transamination

commune à tous les AA sauf la lysine.

Le groupement α -aminé est enlevé par **Transamination** ou par **Oxydation**:

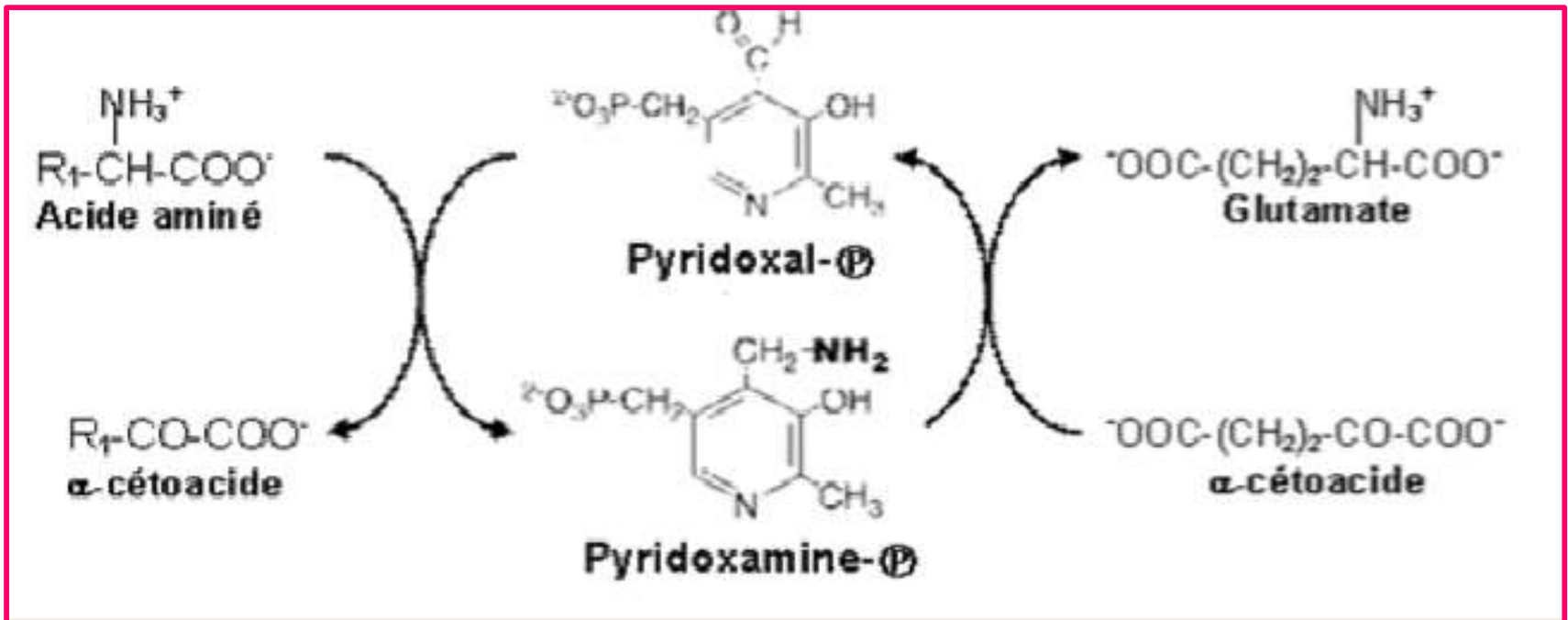
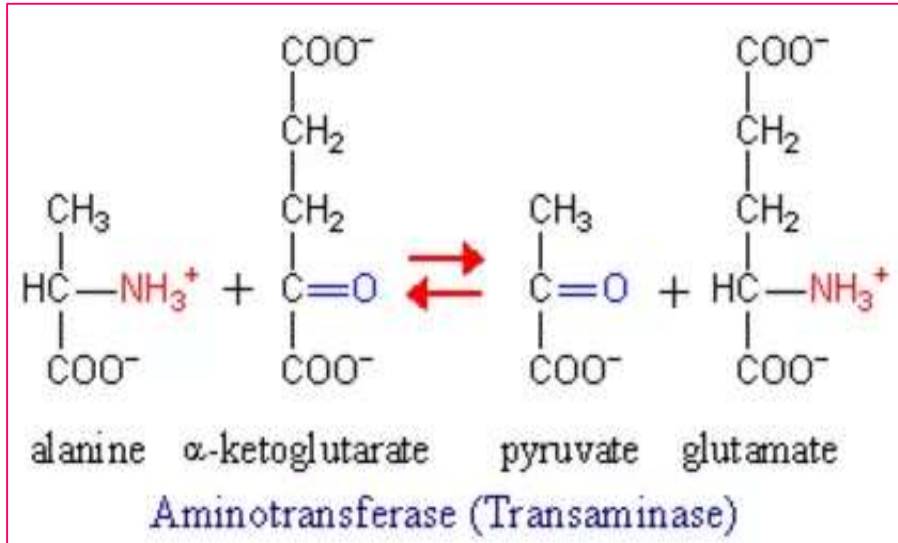
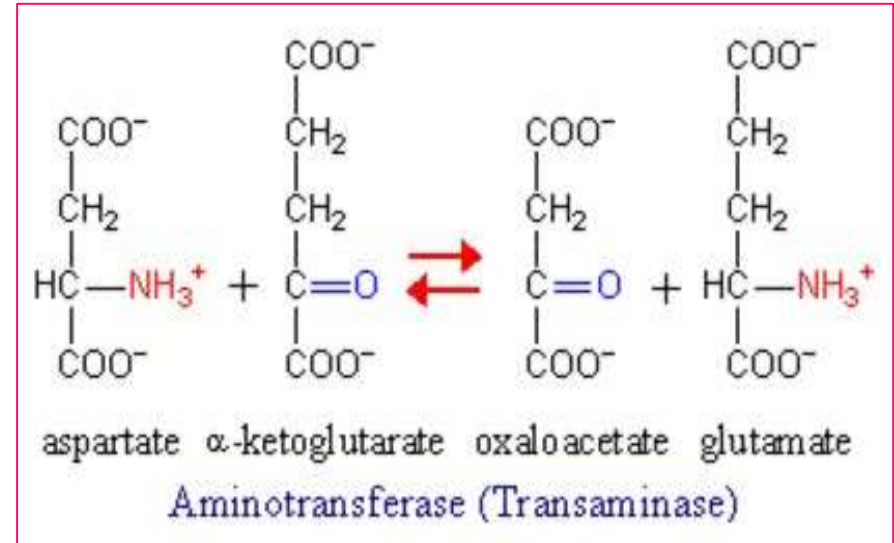


Schéma général de la réaction de **Transamination** catalysée par une **aminotransférase** (Coenzyme: phosphate de pyridoxal).

Transamination de l'Alanine



Transamination de l'Aspartate



➤ Des **transaminases (aminotransférases)** catalysent la réaction de **transfert** du groupement α-aminé d'un AA sur un α-cétoacide (α-cétoglutarate). Il en résulte la formation d'un **glutamate**.

➤ La réaction est **réversible** et les enzymes fonctionnent avec un coenzyme: **le phosphate de pyridoxal** qui dérive de la **vitamine B6**.

RQ: Cette réaction intervient aussi bien dans le catabolisme que dans la synthèse des AA.

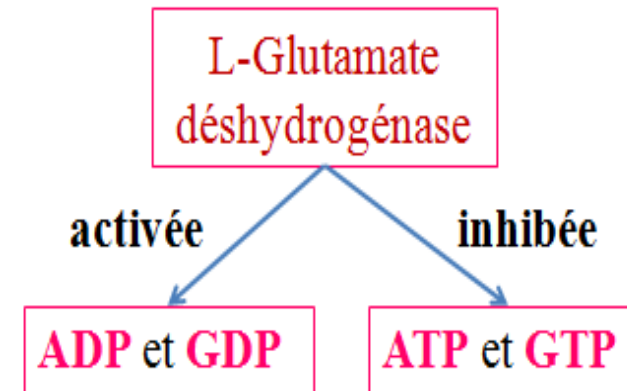
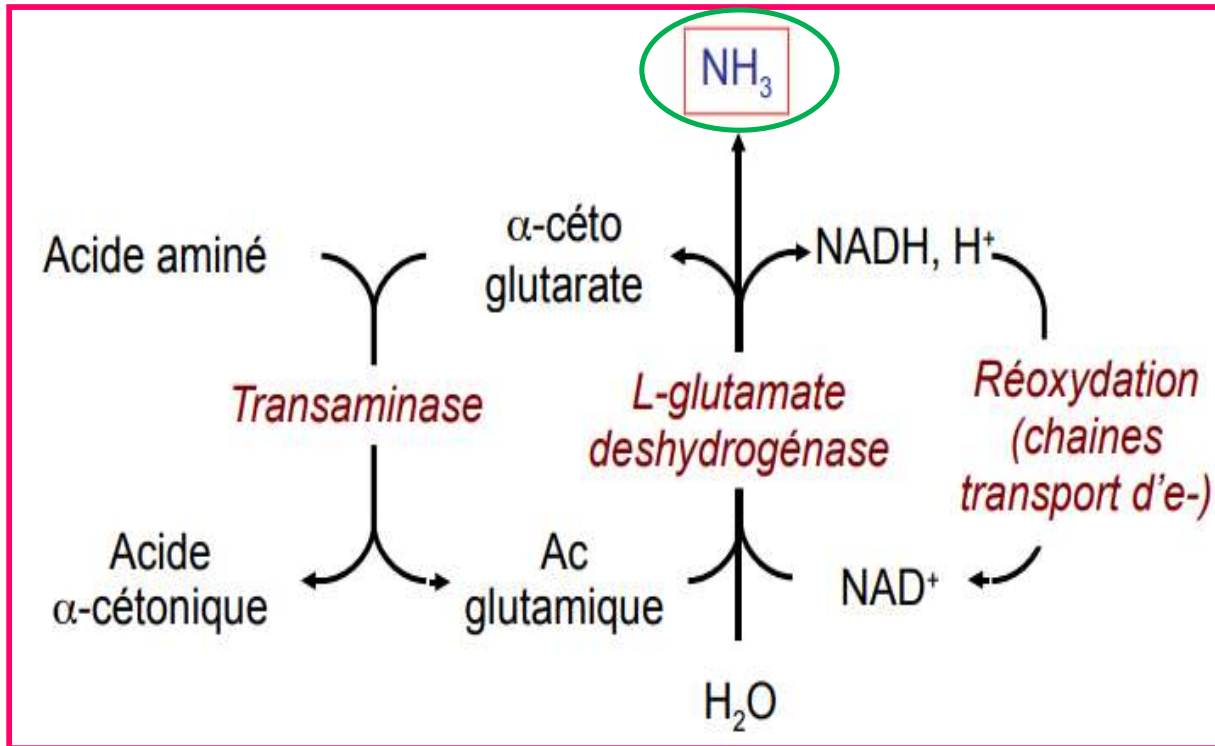
Désamination oxydative

Cette réaction **libère** le groupement α -aminé sous forme d'ammoniac libre avec formation du squelette α -cétoacide correspondant:

- Elle est très active dans le **foie** et dans les **reins**.
- Elle utilise comme enzymes la **glutamate déshydrogénase** et l'**acide aminé oxydase**.
- La **glutamate déshydrogénase**, enzyme **allostérique** intervient dans le cas de la désamination oxydative du **glutamate** (produit par Transamination):



Désamination oxydative



➤ La **Glutamate deshydrogénase** dépend des concentrations relatives du glutamate, de l' α -céto glutarate, de NH_3 et des rapports ($\text{NADPH, H}^+/\text{NADP}^+$ et $\text{NADH, H}^+/\text{NAD}^+$).

RQ: - Après un repas riche en protéines, la concentration du glutamate augmente, la réaction s'oriente donc vers la désamination et la formation de l'ammoniac.

- Les AA sont la principale source de formation de l'ammoniac dans l'organisme.

Devenir de l'ammoniac produit

Mécanismes de lutte contre l'hyperammonémie

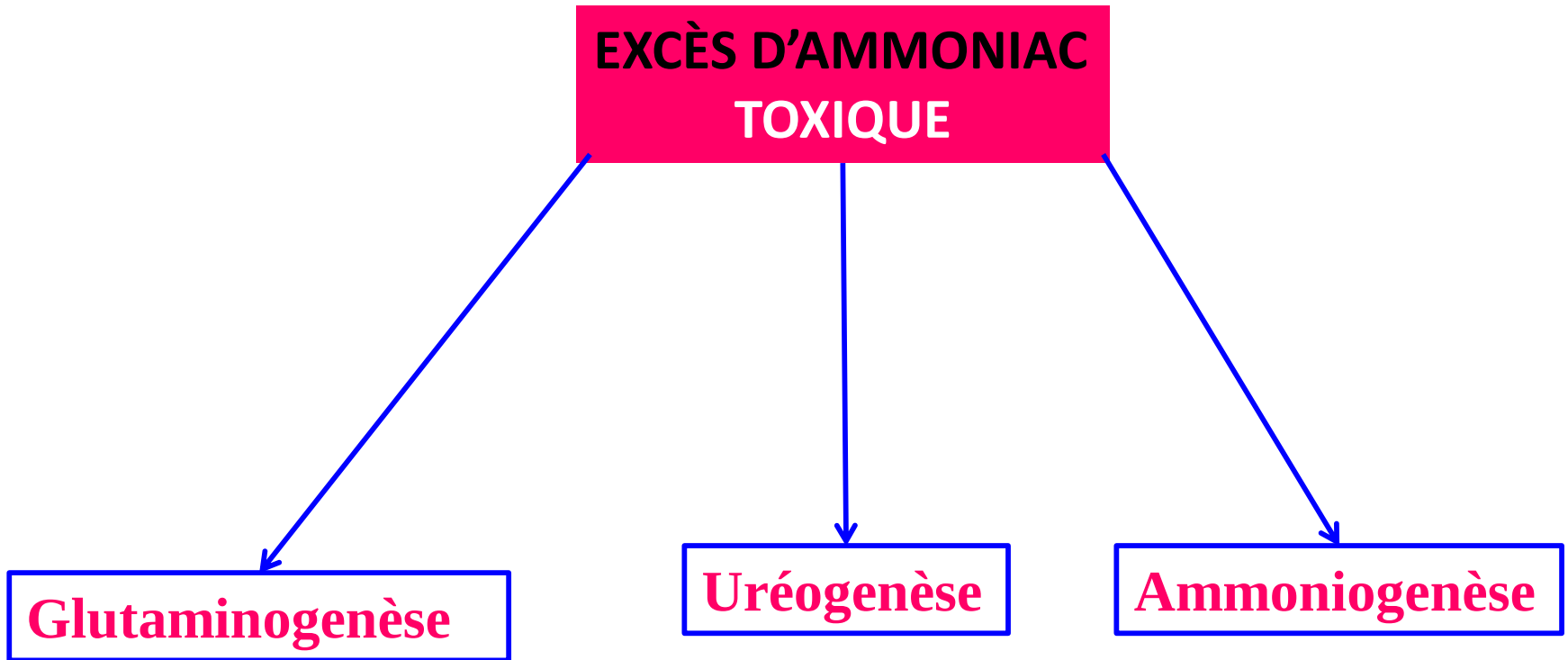
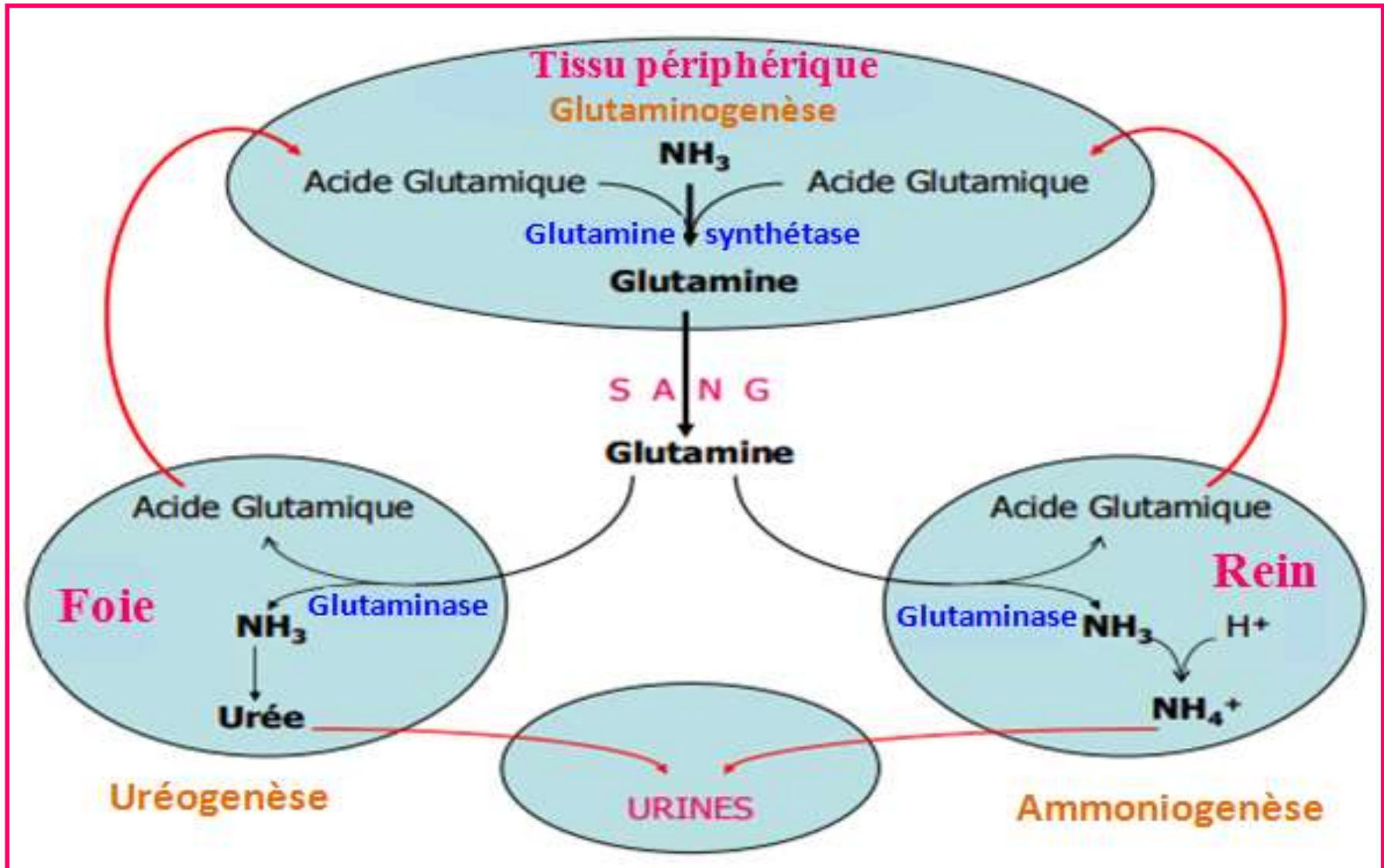


Schéma récapitulatif de la dégradation du groupement aminé



1-Glutaminogenèse

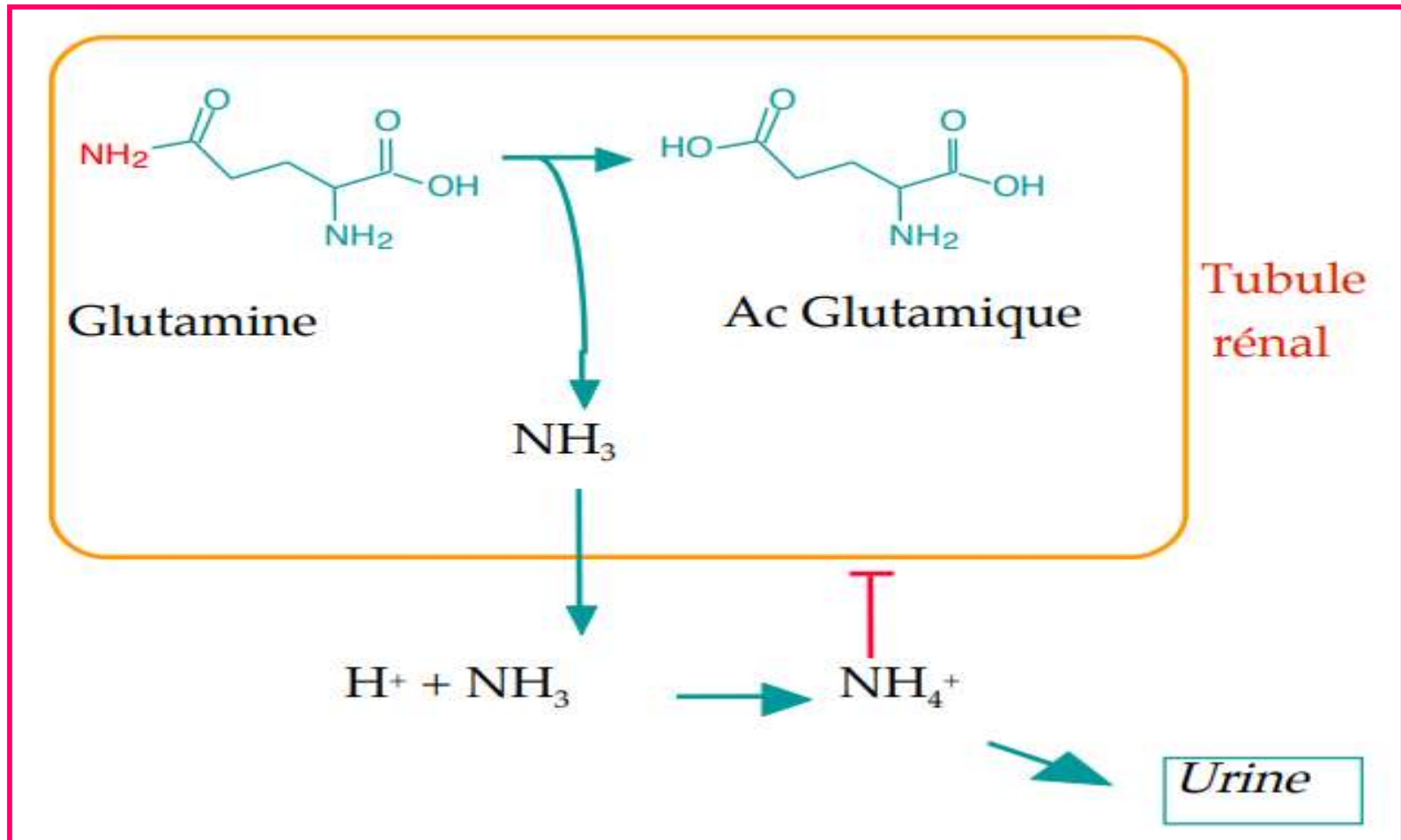
➤ L'ammoniac NH_3 composé **toxique** est formé dans les tissus périphériques (et le foie) à partir des AA par une série de réactions de transamination et de désamination. Il se déplace vers le **foie** et vers le **rein**, principalement sous la forme de **glutamine** (et d'alanine) pour être éliminé.

Glutamine = Transporteur non toxique d'ammoniac entre les différents organes.

➤ La synthèse de la **glutamine** (**Glutaminogenèse**) se déroule au niveau des tissus périphériques à partir du **glutamate** via la **glutamine synthétase** cytosolique.

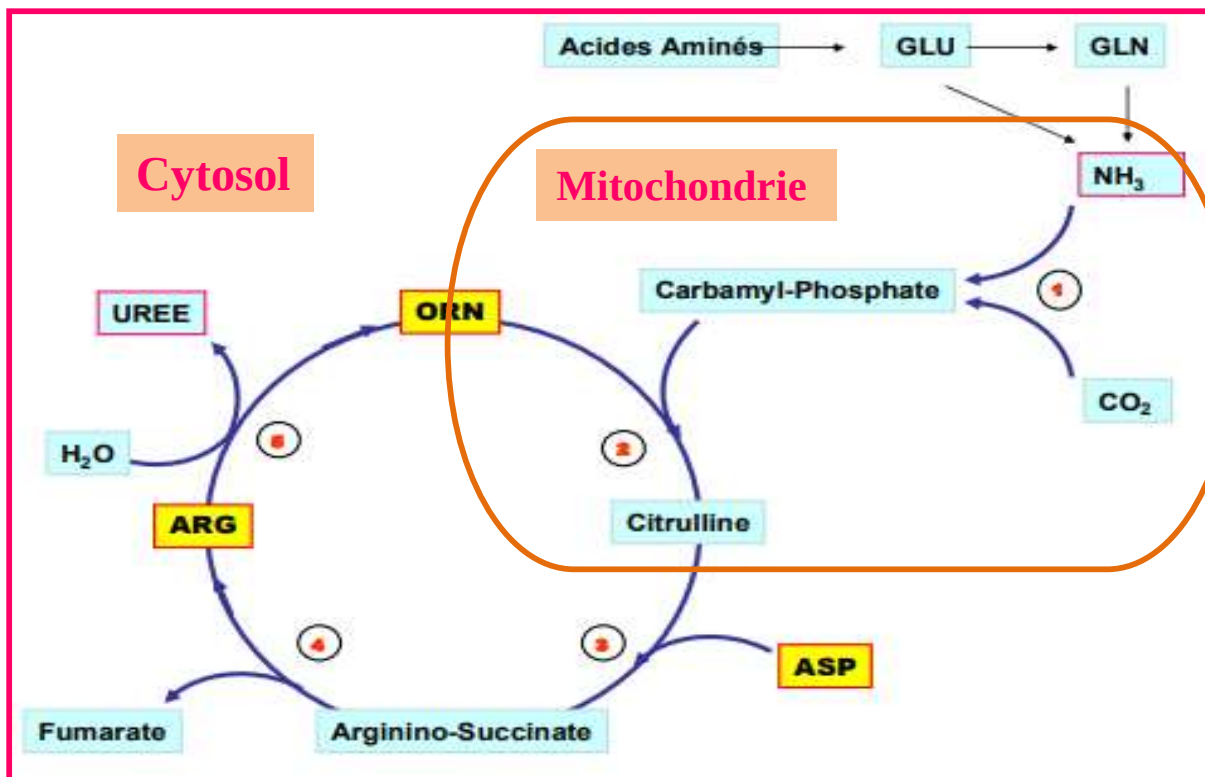
RQ: *L'ammoniac est également produit par les bactéries dans l'intestin.*

2-Ammoniogenèse (Voie rénale)



3-Uréogénèse ou cycle de l'urée (Voie exclusivement hépatique)

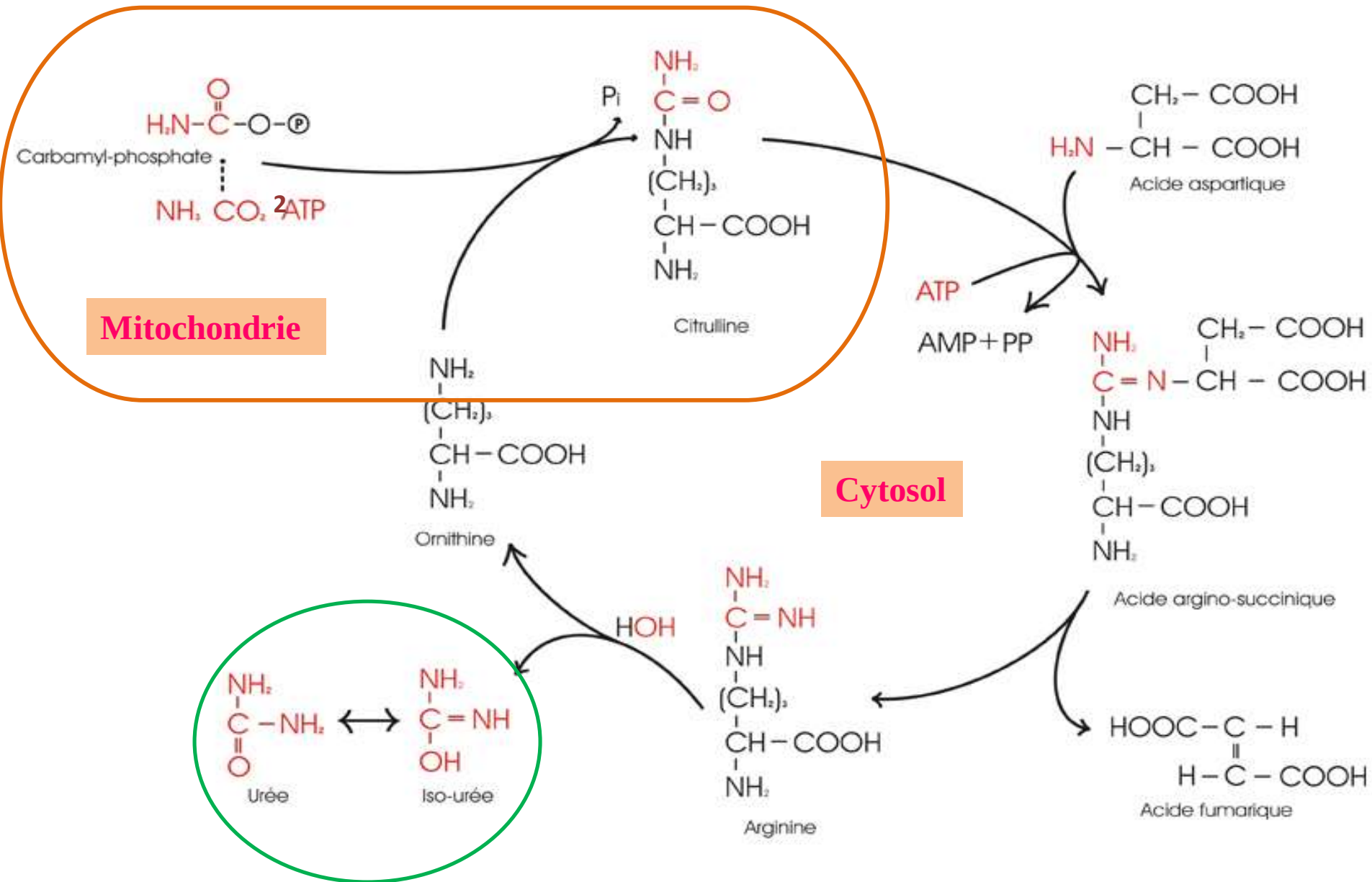
- L'excès d'**ammoniac** ou d'ion ammonium doit être éliminé sous forme d'urée: L'**uréogénèse**.
- La séquence des réactions comporte une phase **mitochondriale** et une phase **cytosolique**.



RQ: - Lors d'une perturbation au niveau du cycle d'urée, l'**ammoniac** exercera un **effet toxique** direct sur le système nerveux central.

- Le même effet se manifeste lorsque l'urée ne peut pas être éliminée par voie rénale.

3-Uréogénèse ou cycle de l'urée (Suite)



Bilan énergétique du cycle de l'urée

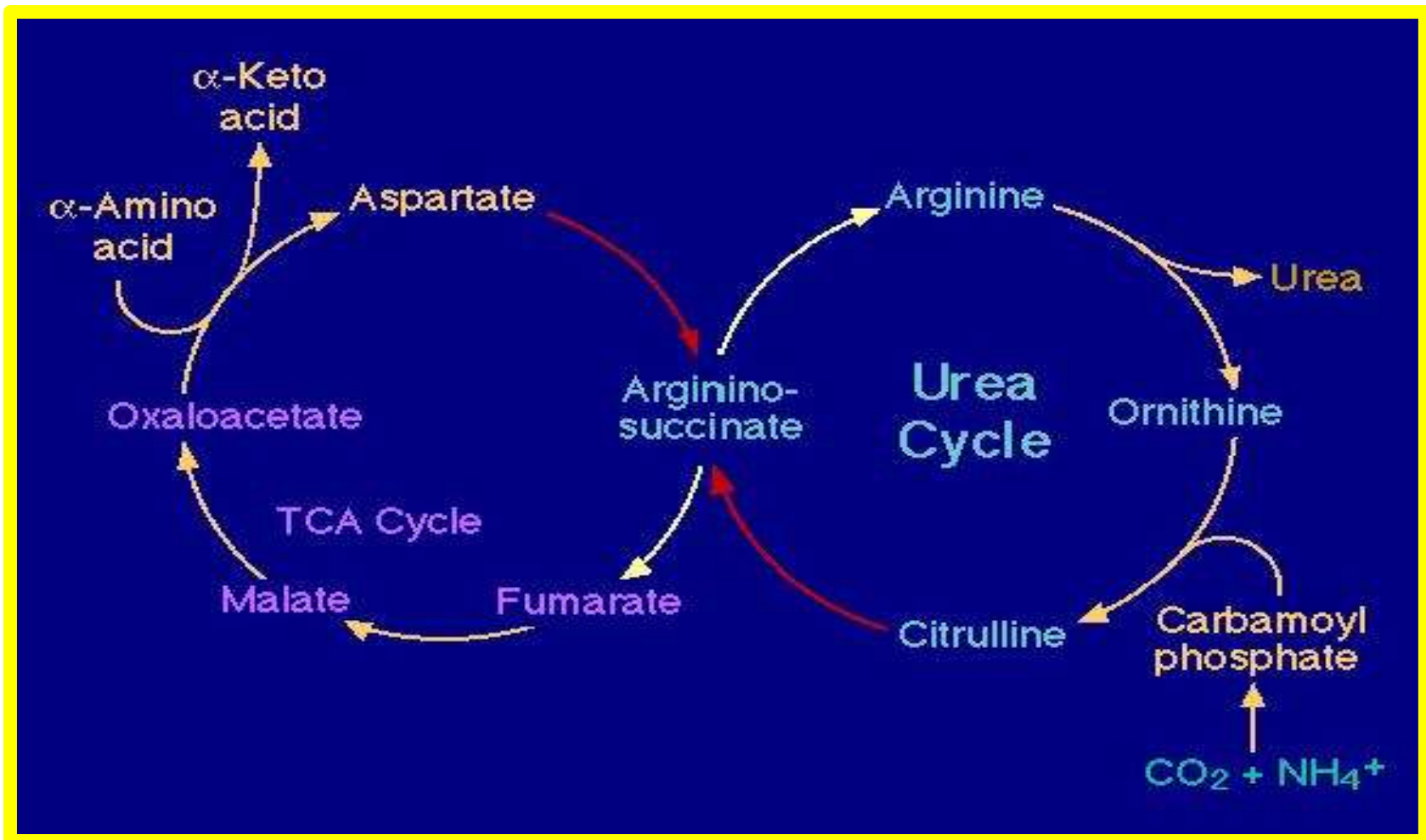


- Un atome d'azote de l'urée provient de l'ammoniac, l'autre de l'Aspartate
- Chez l'homme, il est extrêmement important qu'il y ait un apport d'**Arginine** par l'alimentation. La quantité qu'il est capable de synthétiser est insuffisante pour entrer dans la composition des protéines et servir à la production d'urée.
- Il existe une interrelation entre le **cycle de l'urée** et le cycle de **krebs**:

La bicyclette de Krebs

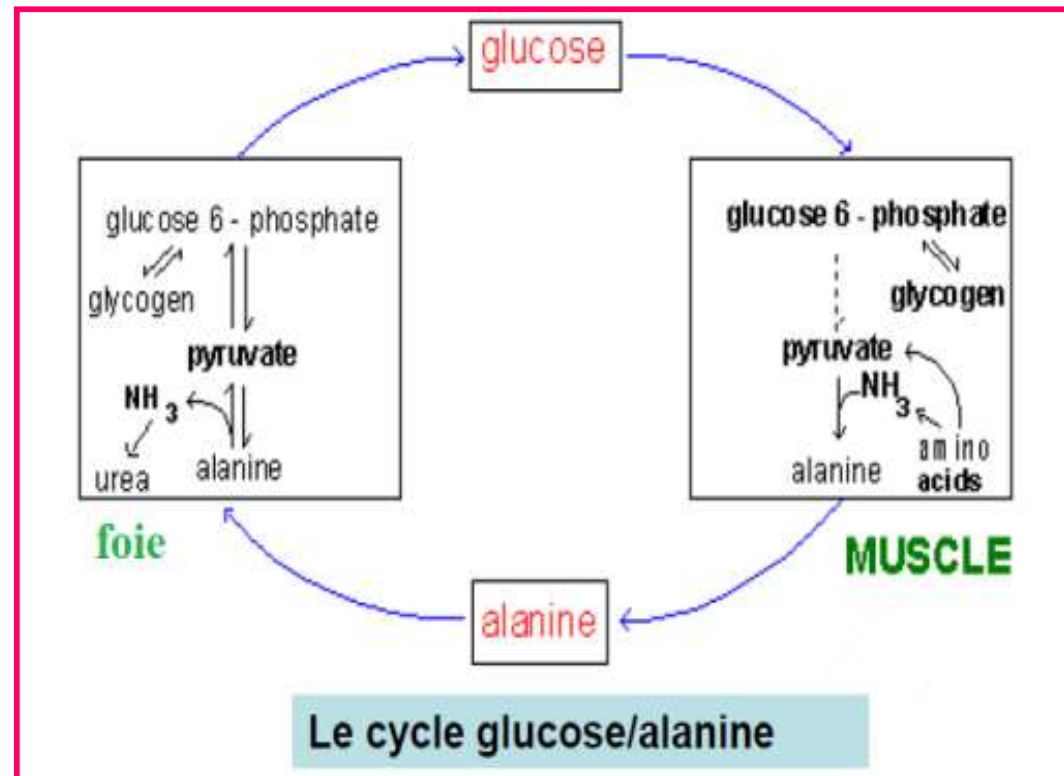
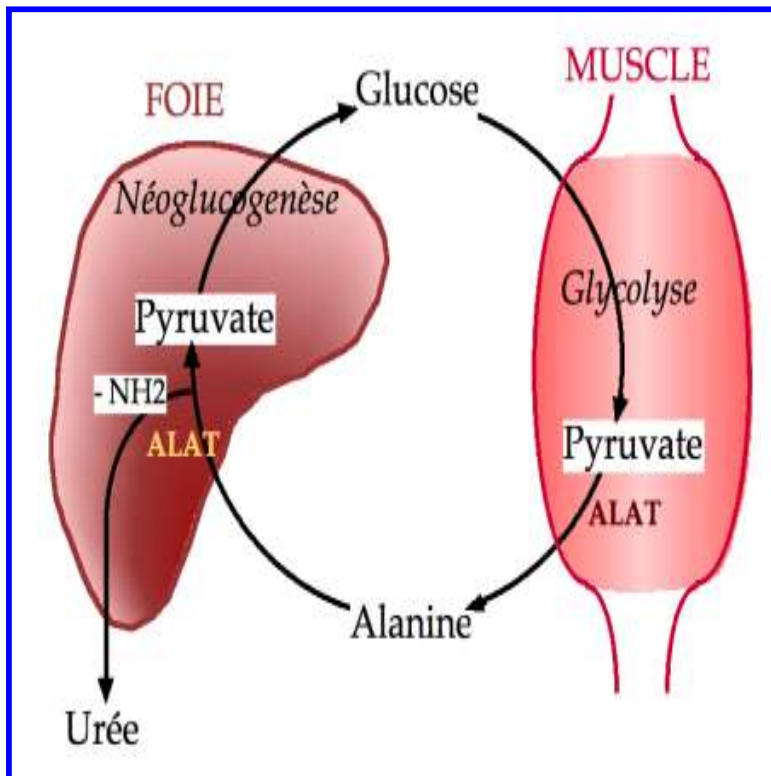
Couplage avec le cycle de Krebs

La bicyclette de Krebs



Transport de groupement NH_3^+ sous forme d'alanine

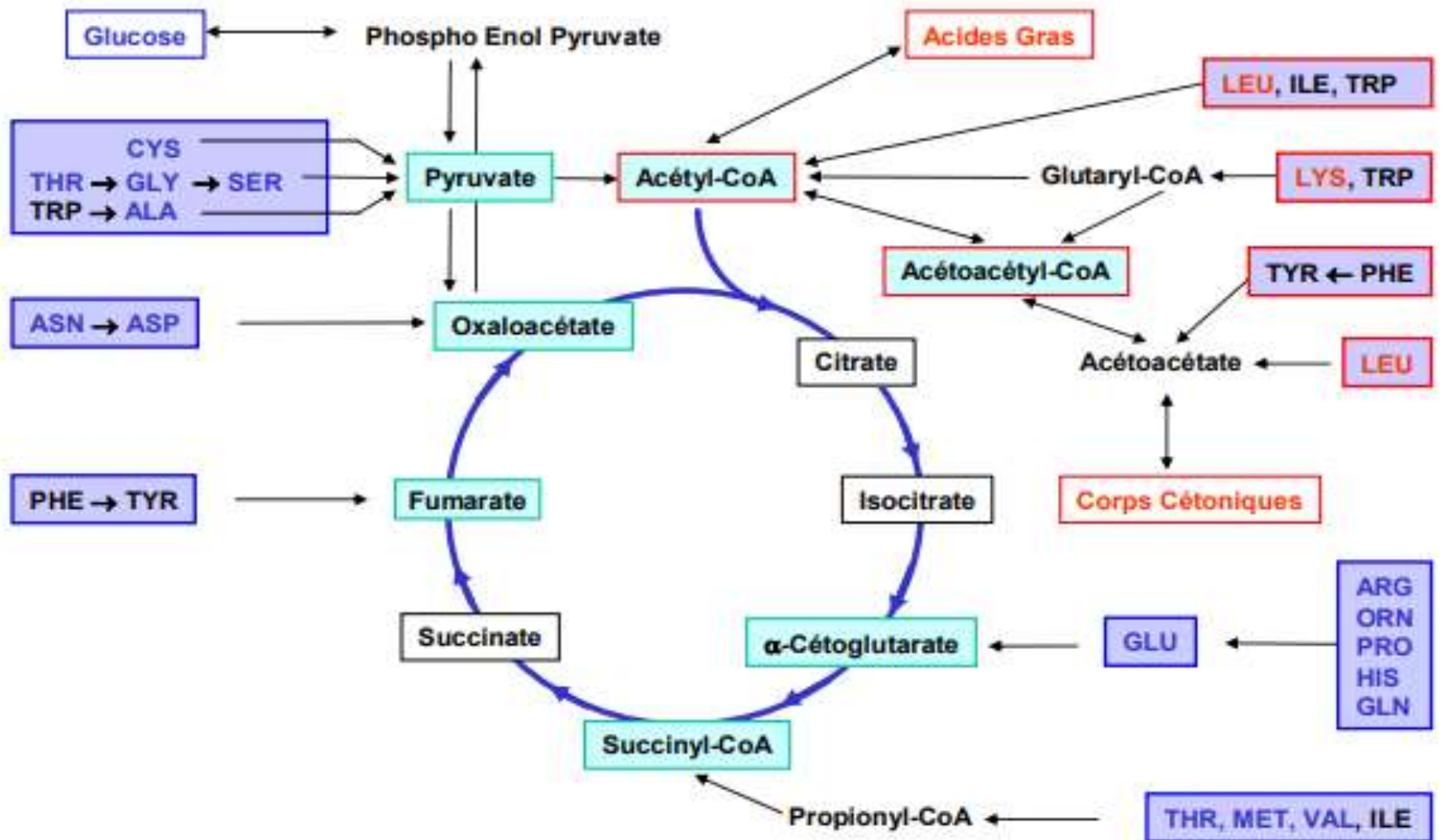
Au niveau du muscle, il existe une deuxième forme de transport du groupement NH_2 c'est le cycle Glucose -Alanine : **Cycle de Felig**.



Dégradation du squelette carboné

- La dégradation des AA dits **glucoformateurs** conduit à la formation de **pyruvate** ou certains intermédiaires du cycle de Krebs (**α -cétoglutarate, oxaloacétate, succinyl-CoA, fumarate**).
- Les AA cétogènes dont la dégradation du squelette carboné fournit l'**acétyl-CoA** ou l'**acétoacétyl-CoA** (corps cétoniques).
- Les intermédiaires sont utilisés pour la production de l'**énergie**, la synthèse des **glucides** ou des **lipides**.

Vue d'ensemble sur le métabolisme des acides aminés



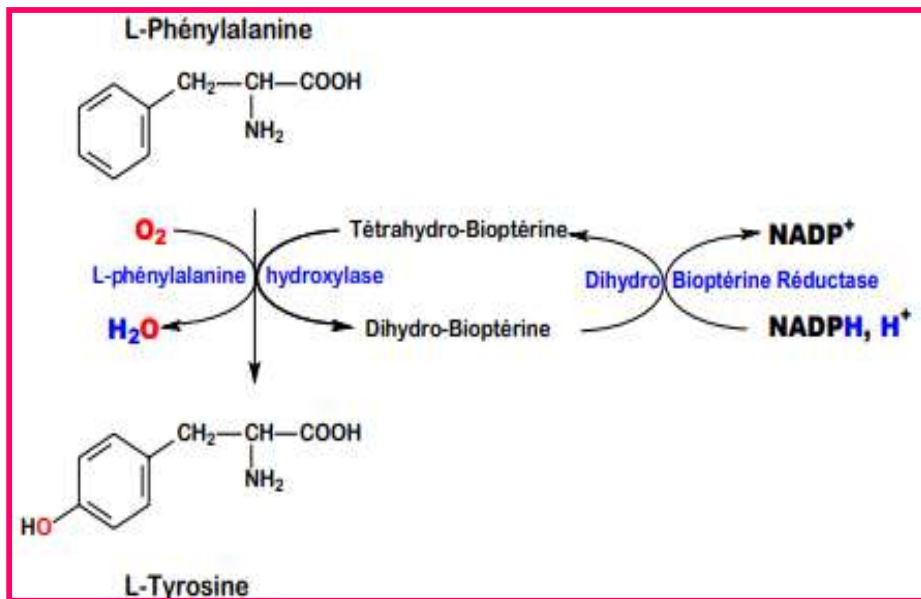
BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES

Biosynthèse des acides aminés

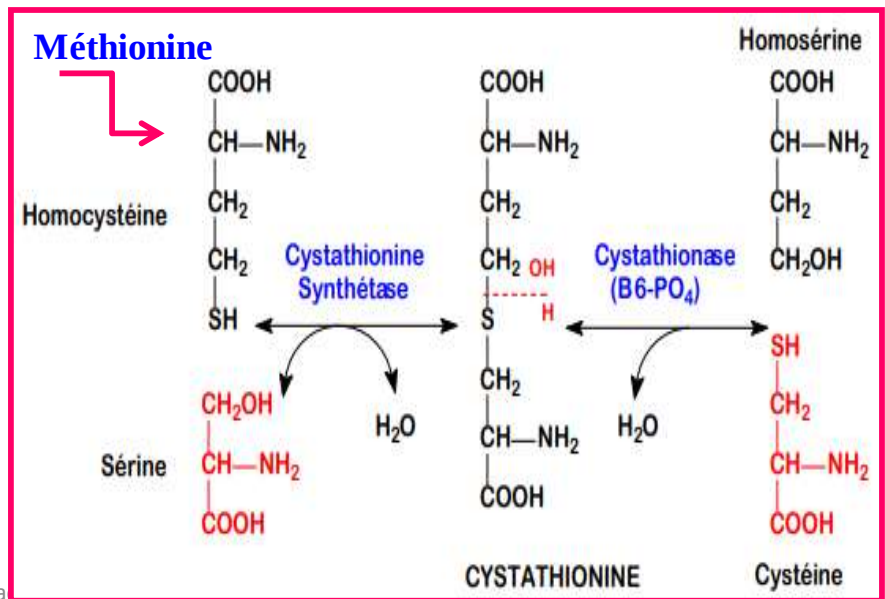
- **8** AA sont **indispensables**, qui doivent être apportés par l'alimentation (**Val, Leu, Ile, Phe, Trp, Thr, Met et Lys**).
- L'homme ne synthétise que **12** AA **non indispensables** à partir d'intermédiaires métaboliques.

➤ **2 AA sont synthétisés à partir d'AA indispensables:**

Phénylalanine $\longrightarrow$ **Tyrosine**



Méthionine $\longrightarrow$ **Cystéine**



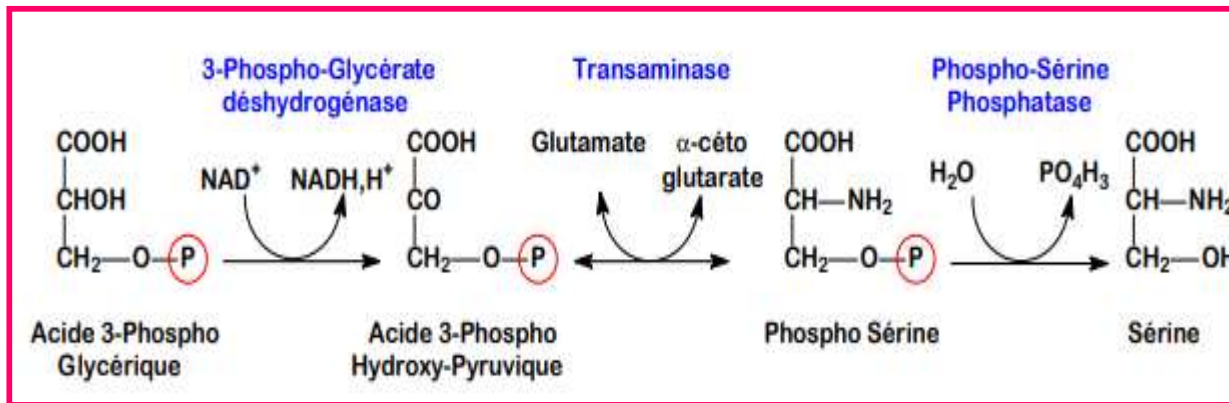
➤ 5 AA sont synthétisés par des intermédiaires métaboliques:

- La voie des pentoses phosphate ou la glycolyse:

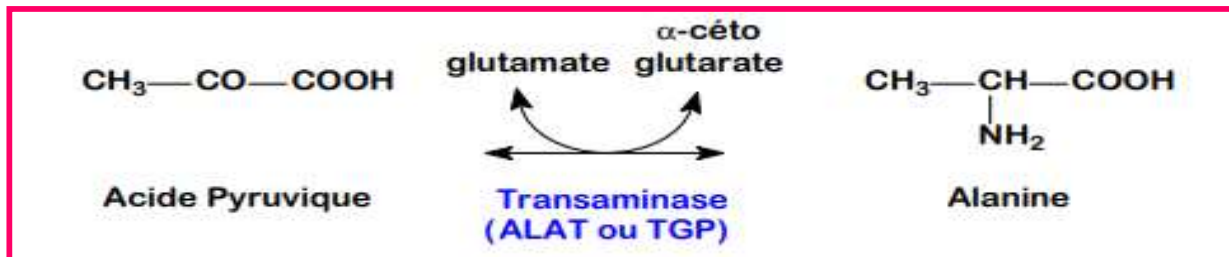
5-Ribose-5-Phosphate $\longrightarrow$ Histidine

- La glycolyse:

3-Phosphoglycérate $\longrightarrow$ Sérine



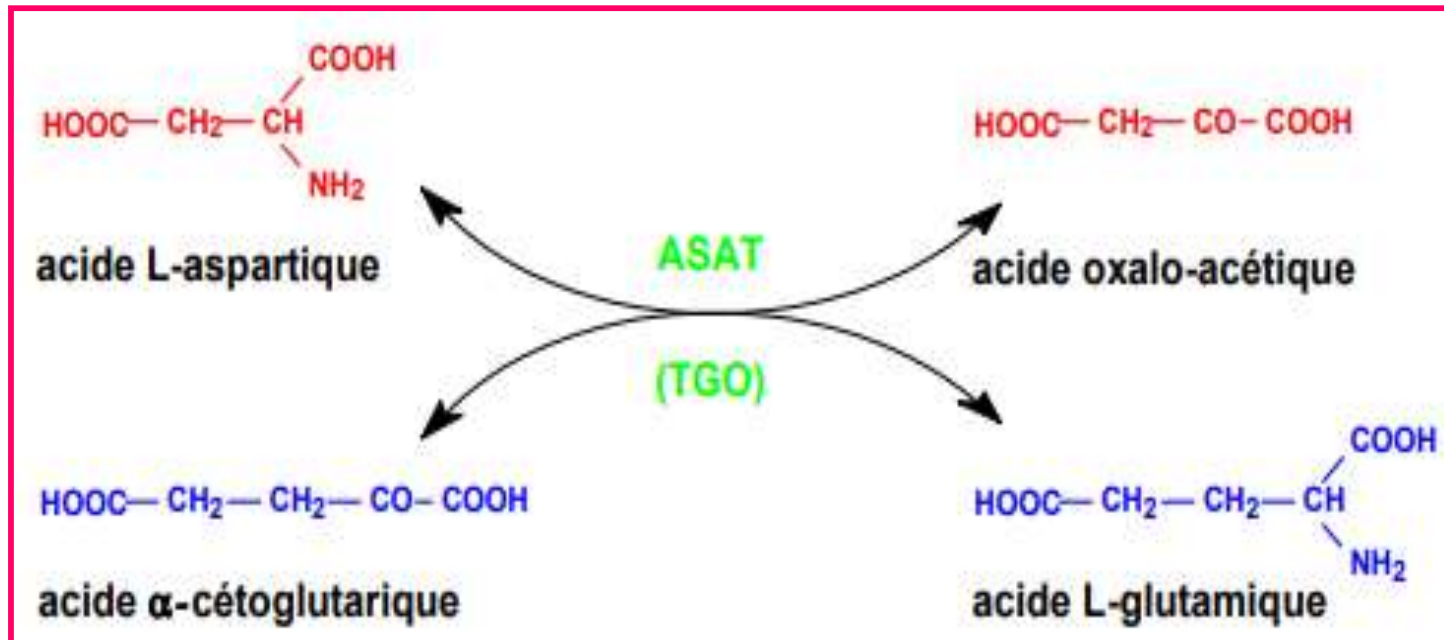
Pyruvate $\longrightarrow$ Alanine



- **Cycle de Krebs:**

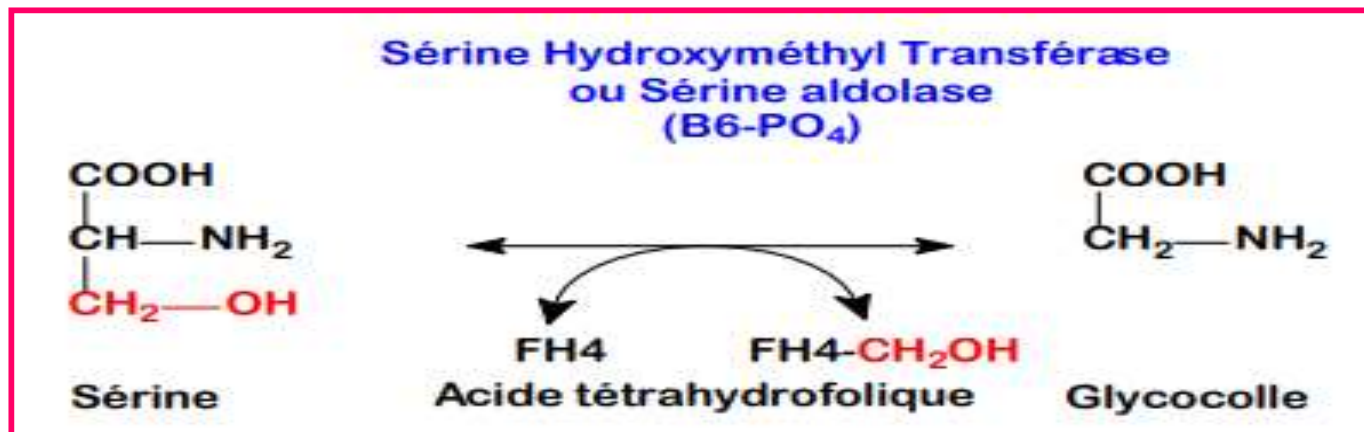
Oxaloacétate $\longrightarrow$ **Aspartate**

α -cétoglutarate $\longrightarrow$ **Glutamate**

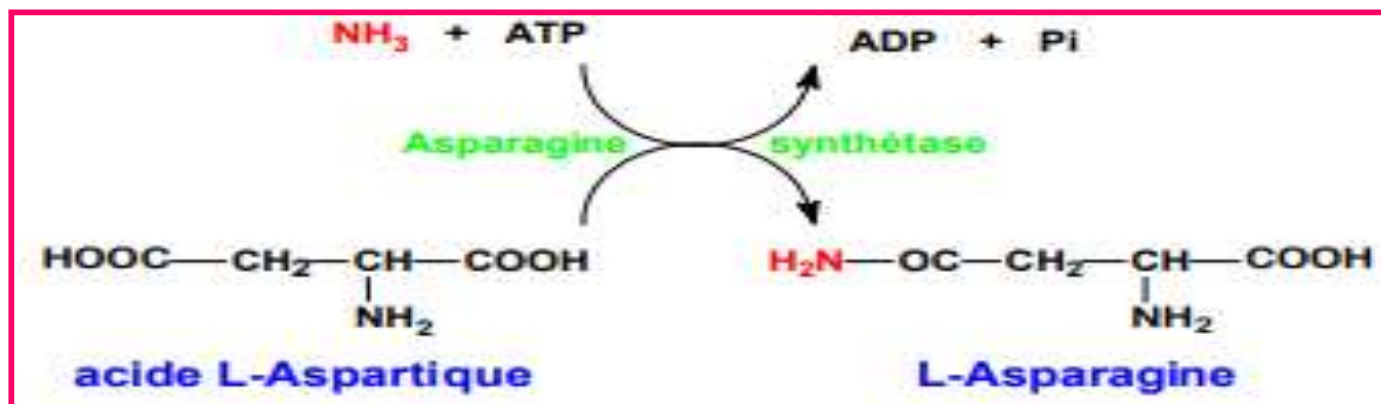


➤ 5 AA synthétisés à partir d'AA non indispensables:

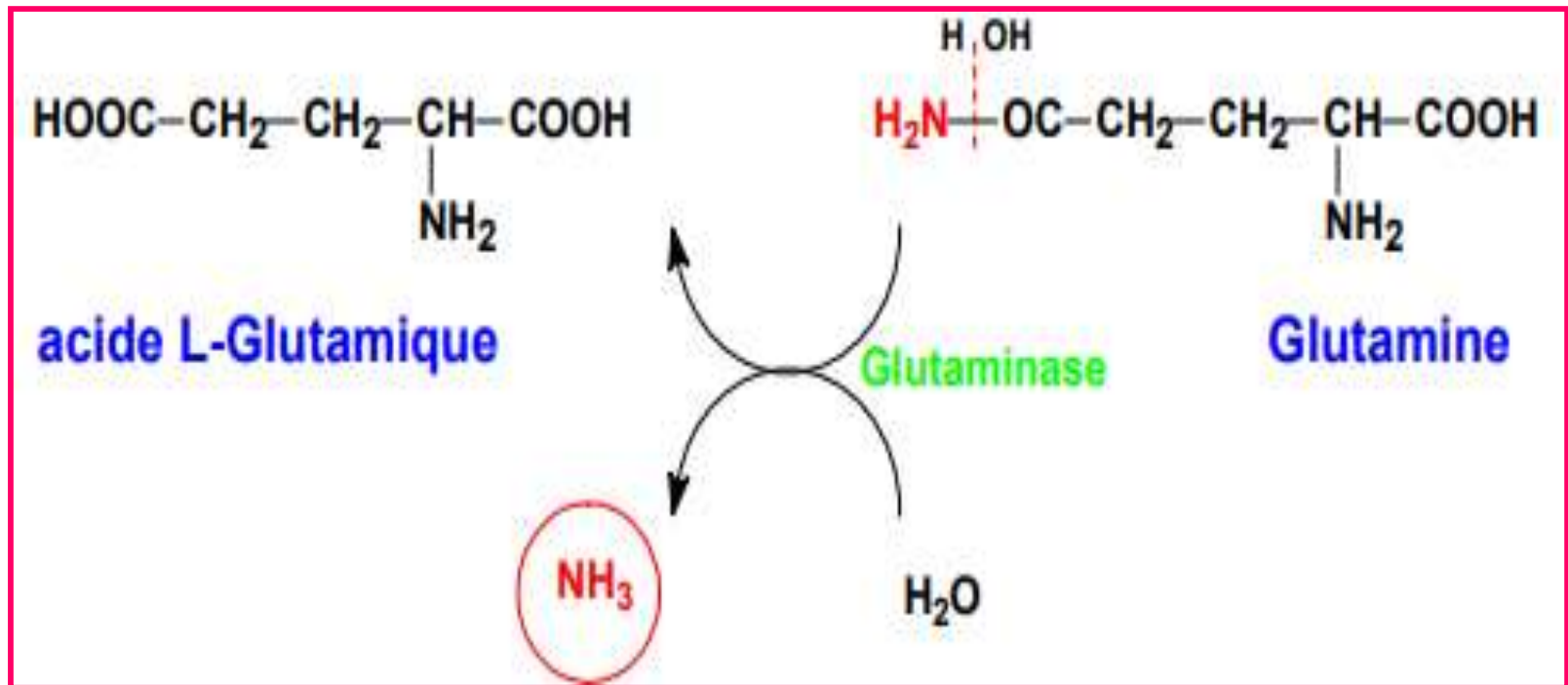
Sérine $\longrightarrow$ Glycocolle et (Cystéine)



Aspartate $\longrightarrow$ Asparagine



Glutamate $\longrightarrow$ **Glutamine, Proline, Arginine.**



Pathologies liées au métabolisme des acides aminés.

Des gènes mutants produisent des protéines et enzymes anormales qui sont responsables des déficiences dans le métabolisme des acides aminés. Plusieurs pathologies qui en découlent constituent la majeure partie des préoccupations de la médecine pédiatrique:

➤ **Hyperphénylalaninémie:** Accumulation anormale et toxique de la **Phe** dans le plasma sanguin, provoquée par une déficience de la **phénylalanine hydroxylase**. L'excès de Phe est toxique pour le système nerveux.



➤ **Phenylcetonurie:** Elle résulte d'une hyperphénylalaninémie. La Phe est alors désaminée en phénylpyruvate. Cette déficience est héréditaire et la prévalence est de 1 :20000 à la naissance. En cas de non traitement l'espérance de vie ne dépasse pas 20 ans à cause d'un retard mental.

➤ **Alcaptonurie:** Résulte de l'absence d'une enzyme assurant la voie de dégradation de la Phe, caractérisée par une couleur noire des urines. Cette maladie héréditaire est bénigne et la prévalence est de 1 : 250 000.

➤ **Albinisme:** Hypopigmentation de la peau et des yeux due à une déficience en tyrosinase, enzyme responsable de la formation de la mélanine. La tyrosinase est compétitivement inhibée par les fortes concentrations de la Phe.