

Métabolisme des acides aminés

Introduction :

- Les acides aminés constituent les monomères des protéines.
- Chez les animaux leur source est essentiellement alimentaire.
- Contrairement aux glucides et aux lipides, les acides aminés en excès ne peuvent être stockés, ils sont alors rapidement dégradés par transamination ou oxydation pour donner un ion ammonium et un squelette carboné.
- Le métabolisme des acides aminés chez les animaux répond à deux objectifs:
 - Maintenir le pool des acides aminés.
 - Assurer le renouvellement (turn-over) des protéines.
- Le pool des acides aminés est formé par l'hydrolyse des protéines alimentaires et cellulaires. 75 % sont récupérés et recyclés pour le renouvellement des protéines et 25 % servent de précurseurs à la synthèse des autres composés aminés.

1/Dégradation des acides aminés :

Après un repas riche en protéines, les acides aminés absorbés en excès ne peuvent être stockés dans l'organisme, ils sont dégradés.

La dégradation commence par un **enlèvement du groupement α -aminé** soit par transamination, soit par oxydation.

- L'ion ammonium est récupéré et recyclé pour former un autre acide aminé ou éliminé.
- Le squelette carboné obtenu après le départ du groupement aminé peut aussi être récupéré pour synthétiser l'acide aminé correspondant ou servir de précurseur à la synthèse des glucides (cas des acides aminés glycoformateurs) ou convertis en acétyl-CoA pour la synthèse des acides gras (cas des acides aminés céto-gènes).

1-1 La transamination

- Les aminotransférases :

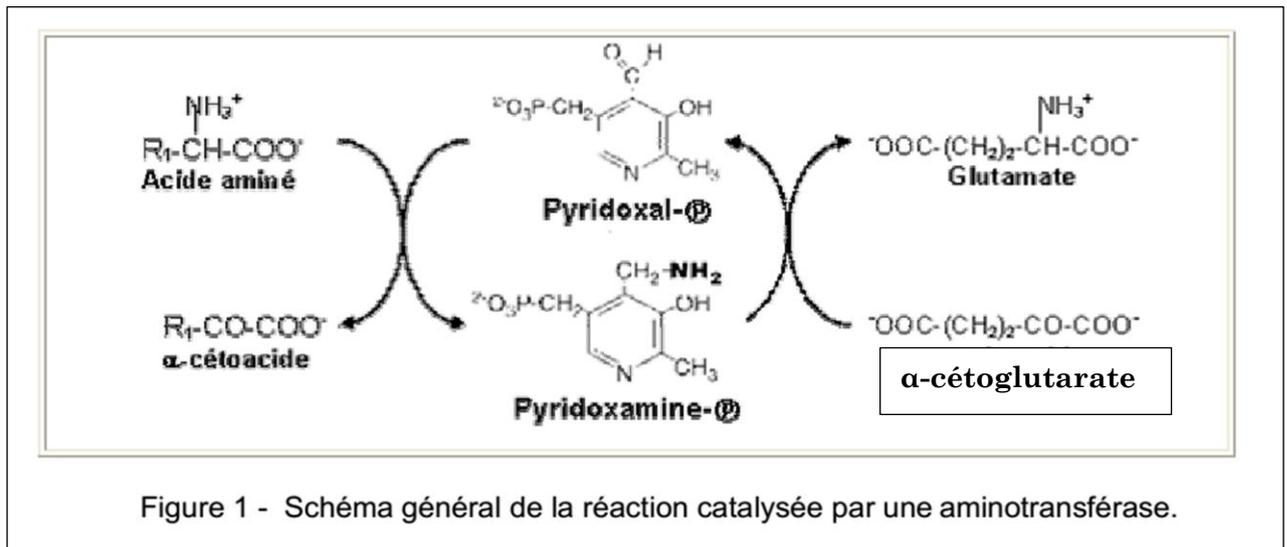
La transamination ou l'aminotransfert est la réaction générale du métabolisme des acides aminés car elle intervient aussi bien dans leur catabolisme que dans leur synthèse.

Biochimie métabolique

C'est le processus qui conduit à un échange du groupement α -aminé entre un acide aminé et un acide α -cétonique. Les enzymes qui catalysent de telles réactions sont appelées aminotransférases ou transaminases.

La réaction catalysée est réversible. Le cofacteur impliqué est le pyridoxal phosphate (groupement prosthétique de toutes les aminotransférases). Il dérive de la vitamine B6.

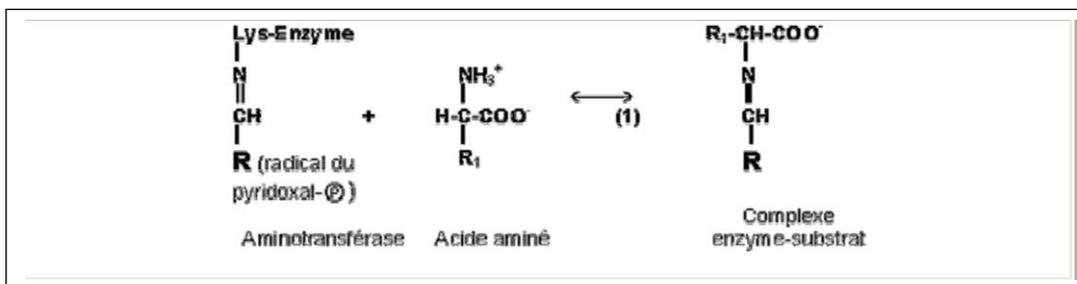
Dans les réactions de transamination orientées vers la dégradation des acides aminés, l'accepteur du groupement α -aminé est toujours l' α -cétoglutarate. Il en résulte la formation d'un glutamate.



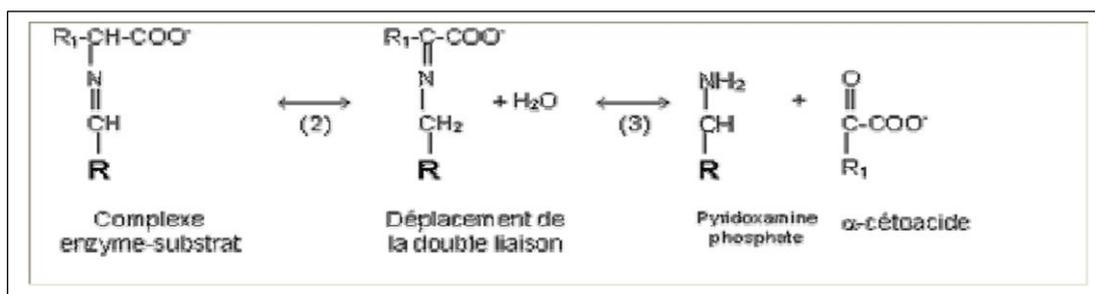
○ Mécanisme de la transamination :

En l'absence de substrat (acide aminé à dégrader), le pyridoxal phosphate est lié à un résidu lysine de l'apoenzyme des aminotransférases par une liaison covalente sous forme de base de SCHIFF (liaison imine $-\text{CH}=\text{N}-$).

La formation du complexe enzyme-substrat se traduit par la rupture de la liaison avec la lysine et sa reformation avec l' α -amine de l'acide aminé (étape 1).



Après déplacement de la double liaison (étape 2) et l'hydrolyse du complexe (étape 3), le groupement α -aminé est transféré sur le coenzyme pour former la pyridoxamine phosphate et la libération du squelette carboné de l'acide aminé dégradé.



En présence de l' α -cétoglutarate les trois étapes se déroulent en sens inverse et conduisent à la formation du glutamate, le pyridoxal-P se relie à la lysine de l'enzyme et sera prêt à dégrader un autre acide aminé.

1-2 La désamination oxydative :

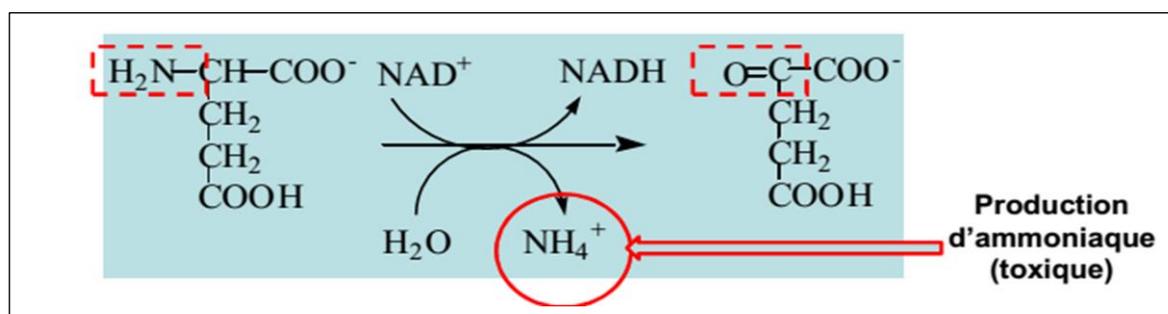
Contrairement à la transamination qui est une réaction de transfert du groupement α -aminé, la désamination oxydative le libère sous forme d'ammoniac libre avec formation du squelette α -cétacide correspondant. Elle est très active dans le foie et dans les reins.

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

o Glutamate déshydrogénase

Dans le catabolisme des acides aminés, la désamination oxydative est précédé par la transamination.

La **glutamate déshydrogénase** catalyse une réaction réversible, elle utilise préférentiellement le NAD^+ dans la désamination oxydative (voie de dégradation), et le NADP^+ dans l'assimilation de l'ammoniac (voie de synthèse).



Le sens dépend des concentrations relatives du glutamate, de l' α -cétoglutarate, de NH_3 et du rapport des formes réduites et oxydées des coenzymes ($\text{NADPH, H}^+/\text{NADP}^+$ et $\text{NADH, H}^+/\text{NAD}^+$). Par exemple, après un repas riche en protéines se traduisant par une augmentation du glutamate, la réaction s'oriente vers la désamination et la formation de l'ammoniac.

○ Acides aminés oxydases

Cette voie est secondaire par rapport à celle de la transamination. Ces enzymes utilisent deux types de flavoprotéines comme coenzymes : FAD ou FMN.

➤ L-acide aminé oxydase

C'est une enzyme hépatique à FMN comme groupement prosthétique. Elle oxyde les acides aminés en transférant directement les électrons récupérés par le coenzyme à l'oxygène moléculaire.

Il en résulte la formation de l' α -cétoacide correspondant, de NH_3 et la formation de H_2O_2 (péroxyde d'hydrogène) décomposé par les catalases.



➤ D-acide aminé oxydase

On rencontre dans le foie et dans les reins une activité importante de cette enzyme qui oxyde les D-acides aminés (isomères des L-acides aminés, non rencontrés chez les animaux) qui proviennent de l'hydrolyse des protéines des végétaux et des membranes cellulaires des microorganismes.

Ces D-acides aminés, qui ne sont pas utilisés par l'organisme animal, sont donc oxydés suivant le même principe que précédemment mais par la **D-acide aminé oxydase** à FAD avec la libération de l' α -cétoacide correspondant, de NH_3 et la formation de H_2O_2 (péroxyde d'hydrogène) décomposé par les catalases.



1-3 L'élimination de l'ion ammonium : cycle de l'urée :

Les acides aminés sont la principale source de formation de l'ammoniac dans l'organisme. L'excès d'ammoniac ou d'ion ammonium doit être éliminé. Chez les vertébrés terrestres l'ion ammonium est éliminé sous forme d'urée.

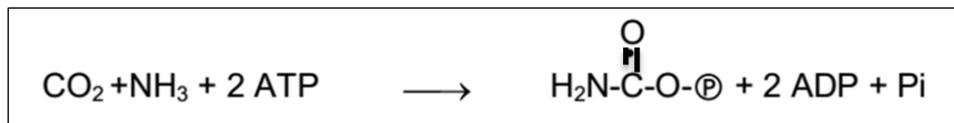
La séquence des réactions qui vont intervenir comporte une phase mitochondriale et une phase cytosolique. Elle ne se déroule que dans le foie.

(Structure des molécules : voir schéma plus bas)

○ Phase mitochondriale :

1/ Formation du carbamoylphosphate

Dans les mitochondries la **carbamoylphosphate synthétase** utilise le CO₂, le NH₃ et 2 ATP comme substrats pour former le carbamoylphosphate. Deux liaisons phosphates riches en énergie sont consommées.



2/ Formation de la citrulline :

Sous l'action de l'**ornithine carbamoyltransférerase** (transcarbamylase) le radical carbamoyle est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline.

○ Phase cytosolique

3/ Formation de l'argininosuccinate :

La citrulline obtenue est transportée dans le cytosol.

Sous l'action de l'argininosuccinate synthétase la citrulline se condense avec l'aspartate pour donner l'argininosuccinate avec consommation de deux liaisons phosphates riches en énergie d'une seule molécule d'ATP.

4/ Formation de l'arginine :

Elle est catalysée par une **argininosuccinate lyase** qui assure le clivage en L-arginine et en fumarate.

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 aminotransférerase**. Ainsi est créé un lien entre les deux cycles de Krebs et de l'Urée.

5/L'hydrolyse de l'arginine

C'est la dernière réaction du cycle. L'arginine est hydrolysée en urée et en ornithine. La réaction est catalysée par l'**arginase**

Alors que l'urée est excrétée pour être éliminée par l'urine, l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour ré-initier le cycle.

○ Bilan du cycle :

Le bilan du cycle s'écrit :

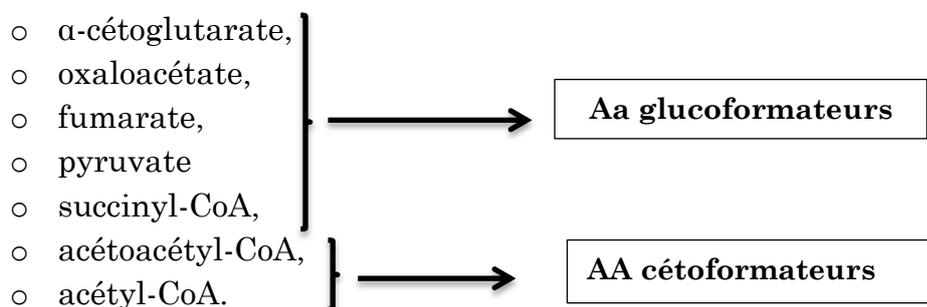


- ✓ Au cours de la formation d'une molécule d'urée 4 liaisons riches en énergie ont été utilisées (2 ATP en 2 ADP+ 2 Pi, 1 ATP en AMP + PPi).
- ✓ Lorsque le fumarate est transformé en oxaloacétate (cycle de Krebs) (pour régénérer l'aspartate après transamination), il en résulte la formation d'une molécule de NADH,H⁺ qui correspond à 3 ATP.
- ✓ En conclusion l'élimination d'un ion ammonium libre et de l'amine de l'aspartate sous forme d'une molécule d'urée ne consomme qu'une liaison phosphate riche en énergie.

1-4 Devenir du squelette carboné :

Après le départ du groupe α-aminé sous forme d'ammoniac, les 20 acides aminés, retrouvés dans les protéines, libèrent chacun l'α-cétoacide (acide α cétonique ou squelette carboné) correspondant.

La dégradation des 20 squelettes carbonés conduisent à la formation de sept composés à savoir :



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 libère l'un des intermédiaires suivants : α -cétoglutarate, oxaloacétate, fumarate, succinyl-CoA et pyruvate. Cette classe couvre parmi les acides aminés non essentiels : asparagine, aspartate, glutamate, glutamine, proline, alanine, glycine, sérine, cystéine ; et parmi les acides aminés essentiels : arginine, histidine, méthionine, thréonine et valine.

✓ L'oxaloacéte

Est le squelette carboné de l'asparagine et l'aspartate. L'asparagine est hydrolysée par l'asparaginase en aspartate et en ammoniac. L'aspartate subit la transamination comme décrit plus haut et libère de l'oxaloacétate et de l'ammoniac. L'oxaloacétate peut être récupéré pour former l'acide aminé correspondant ou entrer dans la néoglucogenèse pour former du glucose.

✓ L' α -cétoglutarate

La dégradation de la glutamine, du glutamate, de la proline, de l'arginine, et de l'histidine conduit à l' α -cétoglutarate.

- La **Glutamine** est hydrolysée en glutamate et en ammoniac par la **glutaminase**. Le **glutamate** est oxydé en α -cétoglutarate par transamination ou oxydation en présence de la **glutamate déshydrogénase**.
- La **Proline** est oxydée en D pyrroline 5-carboxylate puis une seconde fois en glutamate qui est transaminé en α -cétoglutarate.
- L'**Arginine** est hydrolysée par l'arginase en ornithine et en urée (voir uréogénèse). L'ornithine subit une transamination qui la transforme en glutamate γ -semialdéhyde. Ce dernier est converti en α -cétoglutarate.
- L'**Histidine** subit une séquence de réactions qui conduit à la formation du N-formiminoglutamate. Le transfert du groupe formimine sur le tétrahydrofolate libère le glutamate, oxydé ensuite en α -cétoglutarate.

L' α -cétoglutarate, issu de tous ces acides aminés, est oxydé dans le cycle de Krebs jusqu'au malate qui est transporté dans le cytosol pour servir de précurseur à la néoglucogenèse.

✓ Le pyruvate :

La dégradation de l'alanine, la cystéine, la sérine, la glycine et de la thréonine conduit au pyruvate.

Biochimie métabolique

- L'**Alanine** est transaminé pour former du pyruvate
- La **cystéine** subit une désulfuration en alanine qui donne du pyruvate.
- La **sérine** par déshydratation et transamination peut être convertie en pyruvate. Mais elle est aussi le précurseur de la glycine.
- La glycine peut être transformé en sérine ou tout simplement être oxydé en CO_2 et en NH_3

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).

2/Biosynthèse des acides aminés :

Les précurseurs des acides aminés constituent les α -cétoacides directement utilisables pour la transamination ou permettent de les synthétiser. Ils sont générés dans les processus de dégradations dont les principaux sont la glycolyse et le cycle de Krebs.

Les glucides sont les principaux fournisseurs du carbone, rencontrés dans les acides aminés. Un squelette carboné peut être à l'origine de la synthèse de plusieurs acides aminés. On parle alors de famille.

- α -cétoglutarate conduit à la famille de glutamate : glutamate, glutamine, proline, arginine et la lysine.
- Oxaloacétate donne la famille de l'aspartate : aspartate, asparagine, méthionine, thréonine et l'isoleucine.
- Glycérate-3-phosphate mène à la famille de la sérine : sérine, glycine, et cystéine.
- Pyruvate fournit la famille de l'alanine : alanine, valine et leucine.
- Phosphoénolpyruvate et erythrose-4-phosphate sont le point de départ de la phénylalanine, tyrosine et tryptophane.
- Ribose-5-phosphate est le précurseur de l'histidine.

Les 20 sont synthétisés par les plantes supérieures et quelques autres organismes. L'homme n'en synthétise que 10 (acides aminés non indispensables) et les dix autres (acides aminés indispensables) doivent lui être apportés dans l'alimentation sous forme de protéines végétales ou animales.

Acides synthétisés	Acides indispensables
Alanine	Isoleucine
Glutamate	tryptophane
glutamine	Leucine
Proline	Lysine
Aspartate	Méthionine
Asparagine	Thréonine
Glycocolle	Phénylalanine
Sérine	Valine
Tyrosine	arginine
Cystéine	Histidine

○ Famille du glutamate :

1/ Glutamate et glutamine

La synthèse du glutamate peut se faire grâce à l'action

- De la **glutamate déshydrogénase** selon la réaction:



- D'une **aminotransférase (transaminase)**



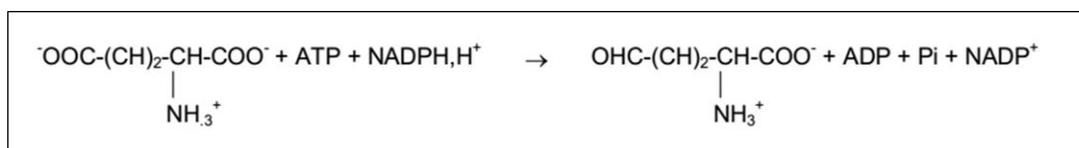
La glutamine est synthétisée sous l'action de la **glutamine synthétase**.



2/La proline :

Elle est formée à partir du glutamate suivant deux étapes :

- La fonction carboxylique portée par le carbone 5 est d'abord réduite en aldéhyde. Elle nécessite de l'énergie apportée par l'ATP. Elle est catalysée par la glutamyl phosphate déshydrogénase



- Le glutamate semi-aldéhyde précédent subit une cyclisation suivie d'une réduction pour donner la proline



○ Famille de l'aspartate :

1/ Aspartate :

L'aspartate est formé par transamination de l'oxaloacétate. Le groupement α -aminé est donné par le glutamate. La réaction est catalysée par l'**aspartate aminotransférase**



2/Asparagine :

La synthèse est catalysée par l'**asparagine synthétase**



○ Famille de la sérine :

1/La sérine :

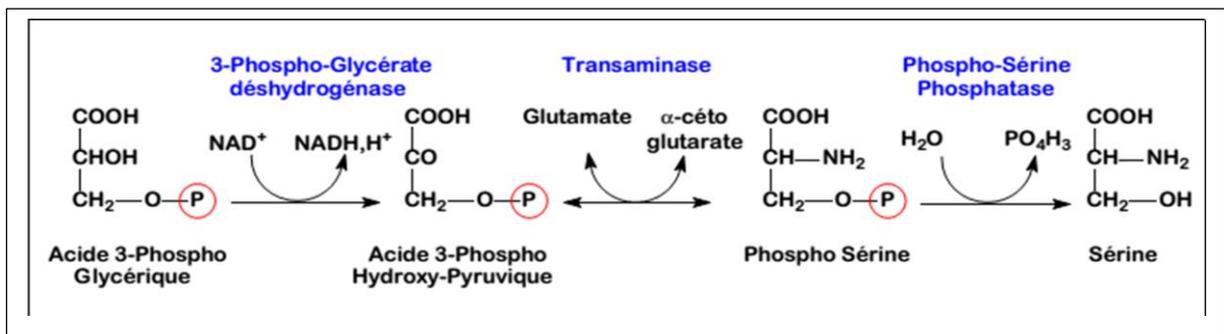
La sérine est synthétisée à partir du 3-phosphoglycérate suivant la séquence ci-dessous :

- Une déshydrogénation conduit au 3-phospho-hydroxypyruvate, catalysée par la 3-phosphoglycérate déshydrogénase.



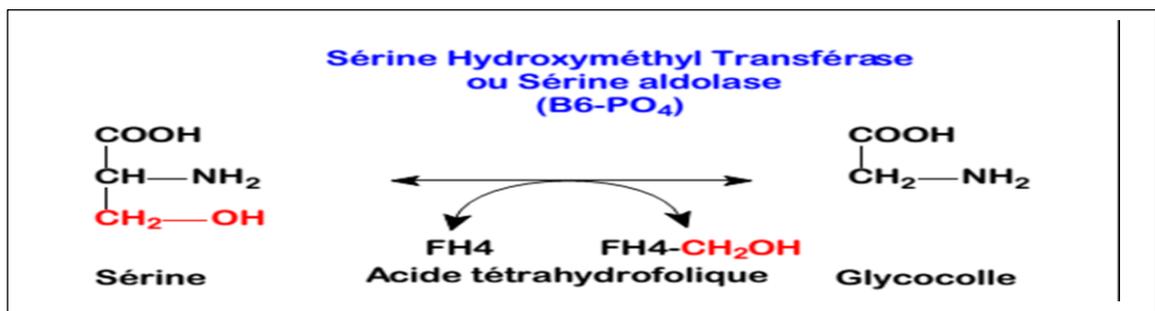
- Elle est suivie d'une transamination en présence du glutamate par une phosphosérine transaminase.

- Sous l'action d'une phosphatase on obtient la sérine par hydrolyse du groupement phosphate :



2/La glycine

La glycine est synthétisée à partir de la sérine par un départ du radical CH₂OH. La réaction est catalysée par sérine hydroxyméthyltransférase utilisant le tétrahydrofolate comme coenzyme.



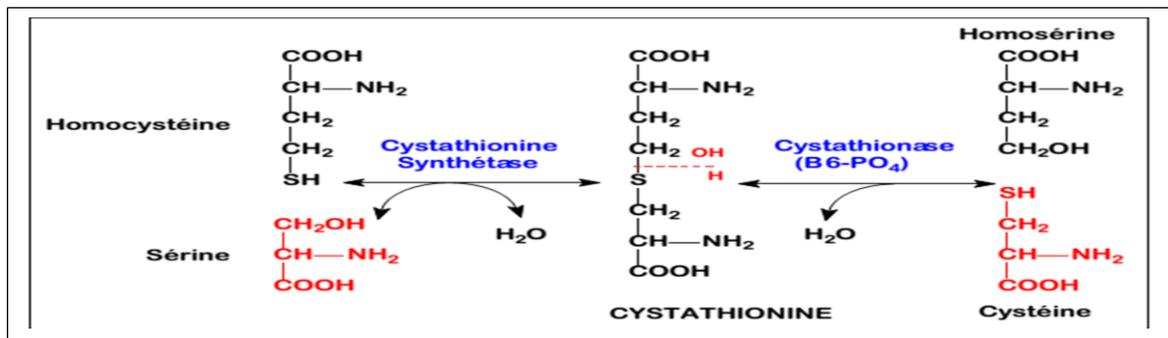
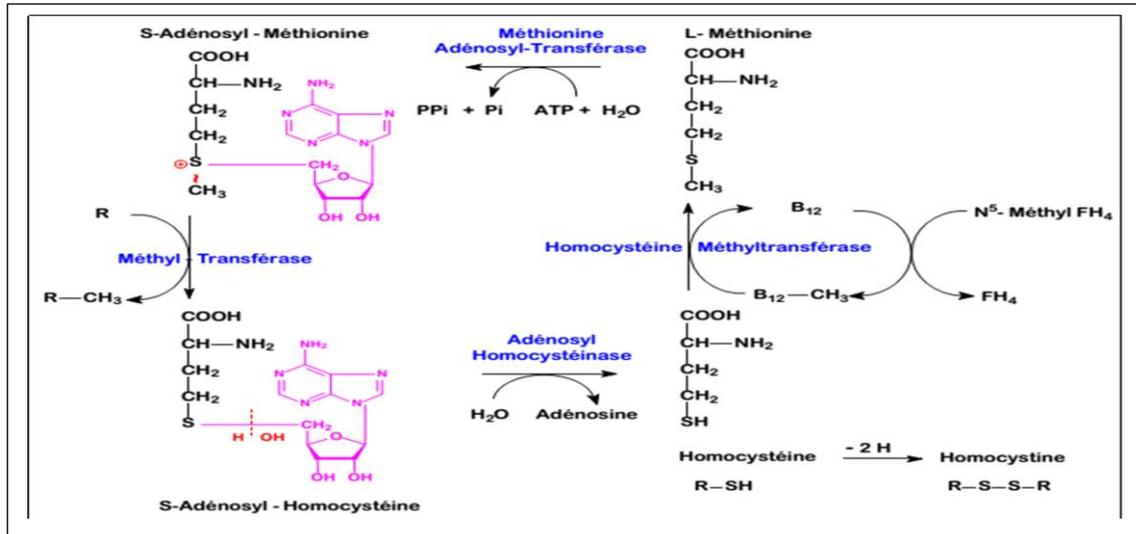
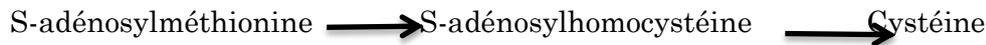
3/ La cystéine :

La cystéine est formée à partir de la méthionine par une séquence de réactions complexes impliquant la formation de la S-adénylméthionine, seul cas où l'ATP est privée de ces 3 groupements phosphates dans une même réaction :

Biochimie métabolique



La séquence ci-dessous conduit à la cystéine



o Famille de l'alanine :

-Alanine :

Dans cette famille l'alanine représente le seul acide aminé non indispensable. Il s'obtient par transamination du pyruvate en présence du glutamate. La réaction est catalysée par la **glutamate pyruvate aminotransférase (GPAT)**

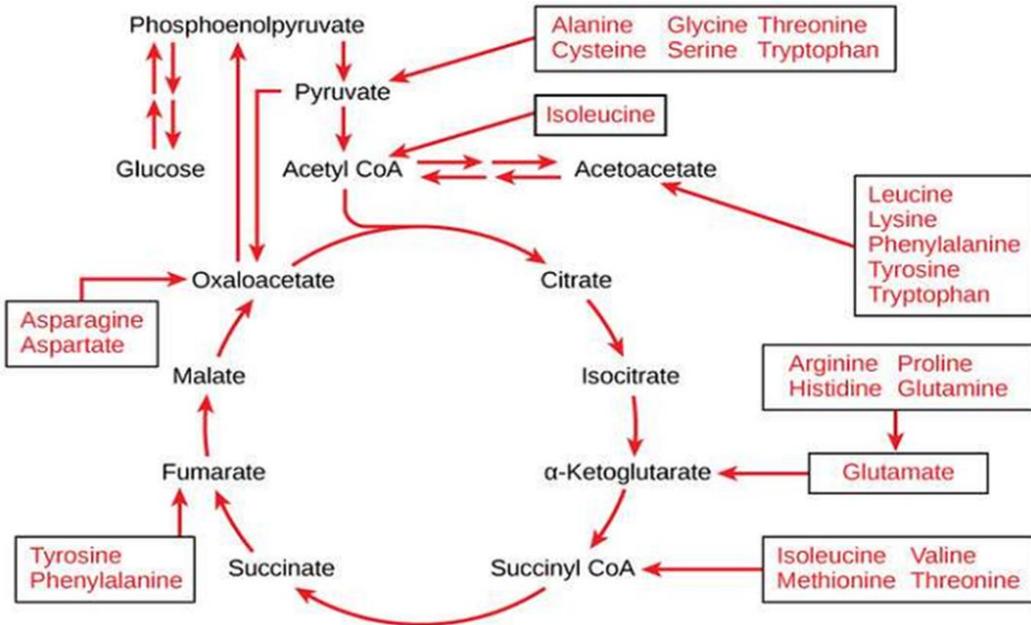
o Famille des acides aminés aromatiques :

-Tyrosine

Cet acide aminé non indispensable a la particularité de dériver de la phénylalanine (acide amine indispensable).. Il est considéré comme un produit de dégradation de ce dernier.

La tyrosine ou parahydroxyphénylalanine est formée au cours d'une réaction catalysée par la **phénylalanine hydroxylase**.

Le catabolisme et l'anabolisme des acides aminés sont fortement liés à la glycolyse et au cycle de Krebs



Urea Cycle

Enzymes in mitochondria:

1. Carbamoyl phosphate synthase I
2. Ornithine Transcarbamylase

Enzymes in cytosol:

3. Arginino-Succinate Synthase
4. Arginino succinase
5. Arginase.

