

**Université Abderrahmane Mira de Bejaia
Faculté de Médecine**

Cours de Biochimie destiné à la 1^{ère} année Médecine

LE METABOLISME DES PROTEINES

Le chargé de cours : Pr Tamendjari A.

I. Généralités

Une protéine est une macromolécule composée d'une séquence d'acides aminés reliés par des Liaisons peptidiques. Leurs structure et taille sont extrêmement variables.

Les protéines possèdent plusieurs structures. La séquence en acides aminés détermine la structure primaire ; la configuration de la chaîne peptidique de plusieurs structures dans l'espace détermine les structures secondaires et tertiaires ; l'association de plusieurs chaînes peptidiques détermine la structure quaternaire. La structure tridimensionnelle détermine sa fonction biologique.

La taille d'une protéine est extrêmement variable, de quelques centaines à plusieurs millions de kilodaltons (kDa). Elles ont de très nombreuses fonctions : protéines de structure (collagène, etc.), protéines contractiles (myosine, etc.), protéines de transport (albumine, etc.), protéines immunitaires (immunoglobulines), protéines enzymatiques, hormones, récepteurs, etc.

II. Paramètres cinétiques du métabolisme protéique (entrées et sorties)

Le métabolisme des acides aminés comprend 02 processus complémentaires :
Le catabolisme et L'anabolisme.

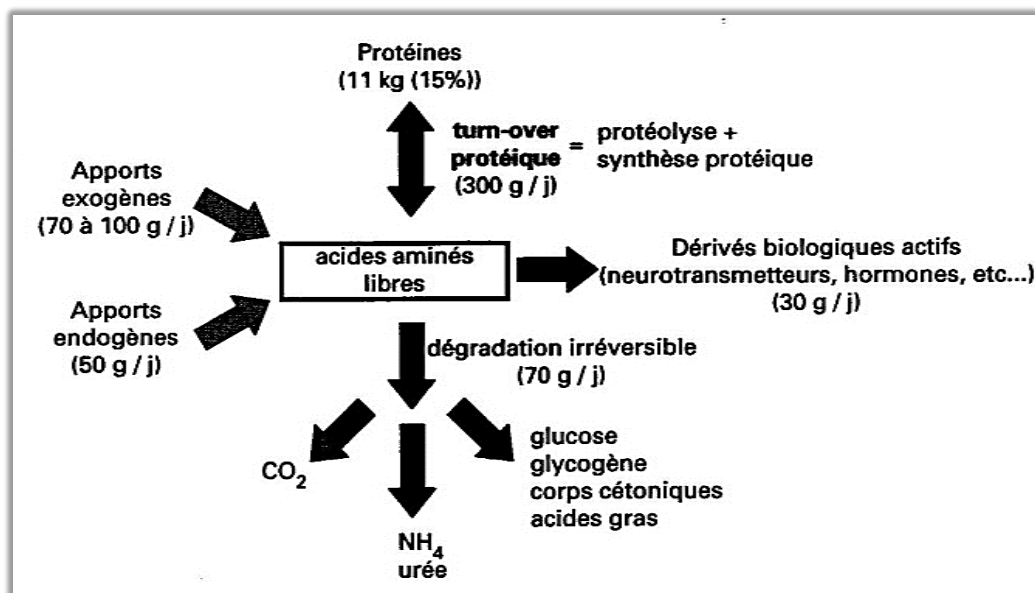


Figure 1. Vue d'ensemble du métabolisme protéique

Les principales voies de production et d'utilisation des acides aminés et des protéines sont schématisées sur la figure 1. A l'inverse des lipides et glucides, il n'existe pas de forme de stockage des acides aminés. Le foie joue un important dans le catabolisme et l'anabolisme protéique ainsi que la détoxification de l'ammoniaque issue de la dégradation des acides aminés qui aboutit à la formation de l'urée. Les acides aminés sont au cœur de ce métabolisme. Ils sont produits in vivo par protéolyse ou par biosynthèse (synthétisés à partir des intermédiaires métaboliques), soit apportés par l'alimentation. **La plus grande quantité d'acides aminés libres provient de la décomposition des protéines tissulaires.** Le rôle métabolique des différents acides aminés est varié : synthèse protéique, le rôle énergétique et précurseurs de petites molécules biologiquement actives (hormones thyroïdiennes, catécholamines, neurotransmetteurs, bases puriques et pyrimidiques, etc.).

1. Renouvellement des protéines

Les protéines sont renouvelées en permanence par des processus biochimiques consommant de l'énergie et associant synthèse et catabolisme protéique. Le cycle protéolyse. Protéolyse-synthèse est appelé turn-over protéique L'équilibre entre synthèse et protéolyse est responsable de la conservation de la masse protéique ((figure 2). Par contre une synthèse supérieure à la protéolyse résultera en une augmentation de la masse protéique.

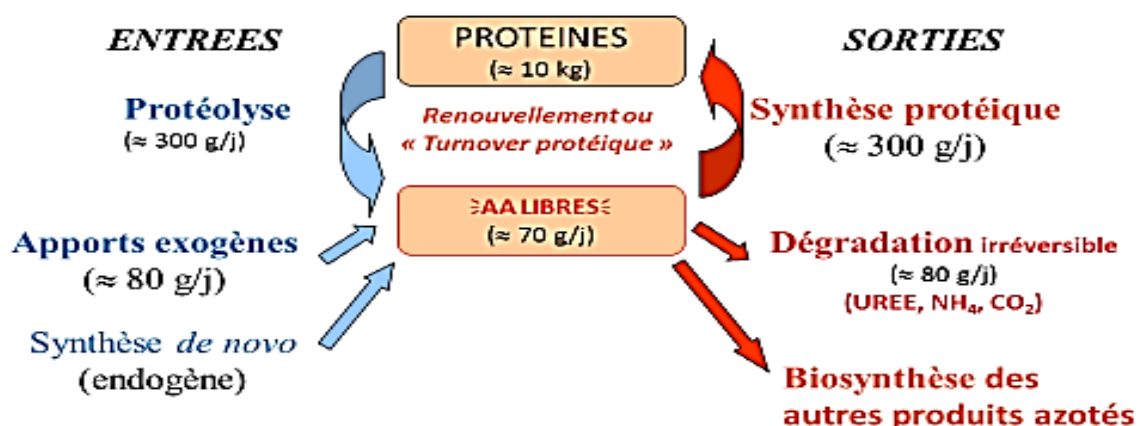


Figure 2- Schéma général du métabolisme protéique
(chez un adulte en bonne santé)

L'existence d'un renouvellement protéique relativement rapide permet une meilleure adaptation aux différentes circonstances nutritionnelles et physiopathologiques. Il permet également l'élimination de protéines vieilles, ne pouvant plus remplir leurs

fonctions physiologiques de façon satisfaisante. Enfin, son rôle dans la reconnaissance immunitaire par la génération de peptides est important.

Les protéines de l'organisme participent de façon très variable au renouvellement protéique global en fonction de :

- 1- L'importance quantitative de la protéine (muscles, *foie, intestin, peau*) ;
- 2- La rapidité de renouvellement de chaque protéine.

Le renouvellement des protéines musculaire du et foie représente respectivement 20% et 10 du renouvellement protéique total.

Le renouvellement protéique est modulé par de multiples facteurs physiologiques et pathologiques.

- ⊖ Selon l'âge : pour un adulte (4 g/kg/j), chez le nouveau-né (15 g/kg/j) (Synthèse >> protéolyse).
- ⊖ Selon l'état nutritionnel : diminue au cours du jeûne (la protéolyse est supérieure à la Synthèse).
- ⊖ Selon l'état pathologique : Situations cataboliques (*syndrome inflammatoire, traumatisme, sepsis, brûlés*), le renouvellement est multiplié par 3-4 mais pas de gain protéique! (Protéolyse étant supérieure à la synthèse)

2. Synthèse protéique : Elle se fait à partir d'un pool d'acides aminés libres surtout intracellulaire (95%) et le reste extracellulaire. Les acides aminés libres circulants pénètrent d'abord à l'intérieur des cellules à l'aide de transporteurs. Globalement deux points essentiels sont à souligner concernant la synthèse protéique :

- l'absence ou la faible disponibilité d'un seul acide aminé suffit à ralentir, voire à bloquer l'ensemble des synthèses protéiques ;
- la synthèse protéique consomme une quantité importante d'énergie : les estimations obtenues *in vivo* chez l'homme étant de 1 kcal/g de protéine synthétisée.

3. PROTEOLYSE: Apport des AA endogènes

La protéolyse constitue la principale source d'acides aminés pour l'organisme (75 % contre 25 % pour les apports). En règle générale, les protéines sont dégradées par des enzymes protéolytiques, les protéases (ou hydrolases). La majorité de la protéolyse intracellulaire se produit dans les lysosomes, qui fournissent l'environnement acide dans lequel les enzymes cathepsines opèrent. Il existe également des protéinases extracellulaires qui hydrolysent des protéines extracellulaires de qualité telles que le collagène. La protéolyse Consomme de

l'énergie et elle est régulée par conditions nutritionnelles et hormonales. La protéolyse est réalisée par des protéases réparties en 3 systèmes

- ☞ Système lysosomal : Cette voie de dégradation est ATP- dépendante, se déroule en particulier dans le foie et dans les reins.
- ☞ Système calcium dépendant: Calpaïne-Capastatine : Cytosolique ⇒ dégradation des P du cytosquelette
- ☞ Système Protéasome : Ce système de protéolyse est ATP dépendant et représente la majorité de la protéolyse au niveau musculaire. Il s'accroît durant les états cataboliques

4. Apport des AA exogènes = alimentation correspond à l'apport alimentaire en protéines qui subissent leur digestion au niveau du tractus digestif.

Les apports en acides aminés exogènes correspondent à l'apport alimentaire en protéines qui subissent après leur ingestion une dénaturation par l'acide chlorhydrique gastrique, une digestion enzymatique par la pepsine et surtout les enzymes pancréatiques au niveau de l'intestin grêle (trypsine, chymotrypsine, élastase et la carboxypeptidase), libérant ainsi des acides aminés et des dipeptides et tripeptides qui sont absorbés au niveau des villosités. Les apports représentent chez un adulte en pays développé de 1 g à 1,5 g de protéine/kg par jour (soit 70 g à 100 g).

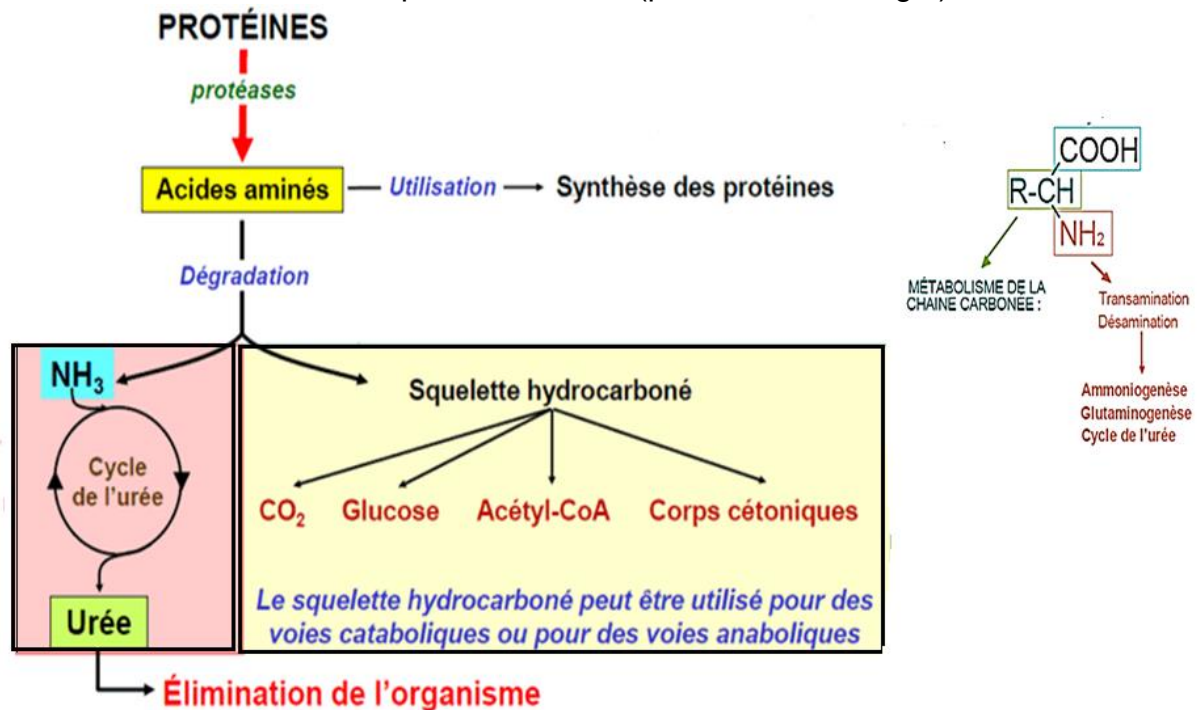
La quantité d'acides aminés absorbée par le grêle est très supérieure aux apports, car elle comprend en plus les protéines « sécrétées » par le tube digestif sous forme d'enzymes, de mucus, de débris cellulaires, etc. Ces protéines « sécrétées » représentent environ 50 g et c'est donc un total quotidien de 150 g d'acides aminés qui vont arriver dans la veine porte.

La circulation portale transporte les acides aminés au foie, où environ 75% des acides aminés sont métabolisés, les 25% restants entrent la circulation systémique pour le transport vers d'autres tissus.

III- Le Catabolisme des acides aminés

Le Catabolisme oxydatif des acides aminés (à ne pas confondre avec la protéolyse)

- Le catabolisme (dégradation) a lieu en 02 temps :
 - Enlèvement du groupement aminé et son élimination sous forme d'urée (Foie) et de NH_4^+ (Rein)
 - Catabolisme du squelette carboné (production d'énergie).



• Figure 3 : Vue générale du catabolisme des acides aminés

Le foie joue un rôle important dans le catabolisme et l'anabolisme protéique ainsi que la détoxification de l'ammoniaque issue de la dégradation des acides aminés qui aboutit à la formation de l'urée.

Les acides aminés proviennent de la dégradation des protéines alimentaires ou intracellulaires. Leur catabolisme permet à l'organisme de tirer l'énergie à partir du squelette carboné. Comme dans le cas des voies cataboliques des glucides et des acides gras, les mécanismes de dégradation des acides aminés convergent vers la voie catabolique centrale du métabolisme carboné : le cycle de Krebs. Toutefois, avant la métabolisation du squelette carboné des aminoacides, le groupe alpha aminé doit être enlevé. Le plus souvent, cette opération s'effectue par transamination au cours de laquelle le groupe aminé est transféré sur un cétoacide accepteur (α -cétoglutarate ou oxaloacétate). Le squelette carboné restant, appelé acide α -cétonique est à son tour dégradé en intermédiaires (figure 3).

La glutamine et l'alanine sont des transporteurs clés de groupements aminés entre le tissu musculaire et le foie, la glutamine sert de tampon pour la fixation de l'ammoniaque, très toxique. Cette substance est détoxifiée par formation d'urée. La synthèse d'une molécule d'urée dans le foie nécessite de l'énergie (3 ATP).

De nombreux acides aminés peuvent être convertis en d'autres molécules utiles dans la cellule et les mêmes voies peuvent également conduire à l'oxydation de l'acide aminé. Il convient donc de considérer ces destins métaboliques ensemble.

1. Élimination du groupement aminé (NH₂) des AA

La première étape du catabolisme de la plupart des acides aminés est l'élimination du groupement α-aminé. L'enlèvement de l'azote aminé se fait soit par :

- a) Transamination : Les AA naturels, à l'exception fondamentale de la lysine, GLN, ASN et THR ne peuvent être désaminés directement, ils subissent une Transamination
- b) Désamination oxydative : le glutamate.
- c) Désamination non oxydative : Certains AA peuvent être désaminés directement, c'est le cas de la sérine, thréonine et histidine qui subissent une déshydratation puis une désamination.

Sérine → Pyruvate + NH₄⁺

Thréonine → α- cétobutyrate +NH₄⁺

- d) **Désamidation** : Concerne l'asparagine ASN et la glutamine GLN qui sont transformés respectivement en acide aspartique et acide glutamique

ex : Glutaminase → GLU + NH₃

Ce qui aboutit à la production d'un composé toxique pour le système nerveux central : l'ammoniac (NH₃).

L'ammoniac formé est éliminé (systèmes de détoxication) de l'organisme

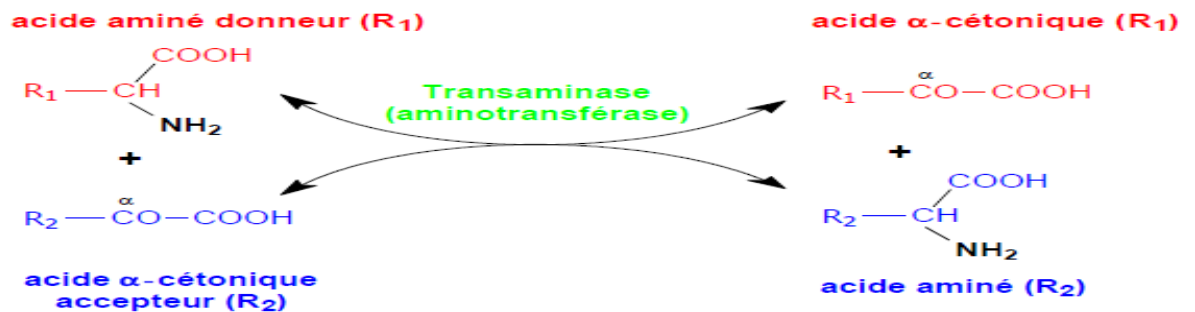
- a. Sous forme d'urée (uréogénèse= voie majeure hépatique qui représente 4/5 de l'azote éliminé) où
- b. Sous forme de NH₄⁺ (l'ammoniogénèse rénale= forme mineure : 1/5).

L'élimination des groupements aminés est réalisée en deux étapes : la transamination (cytoplasme) et la désamination oxydative (mitochondrie).

1.1/ Transamination :

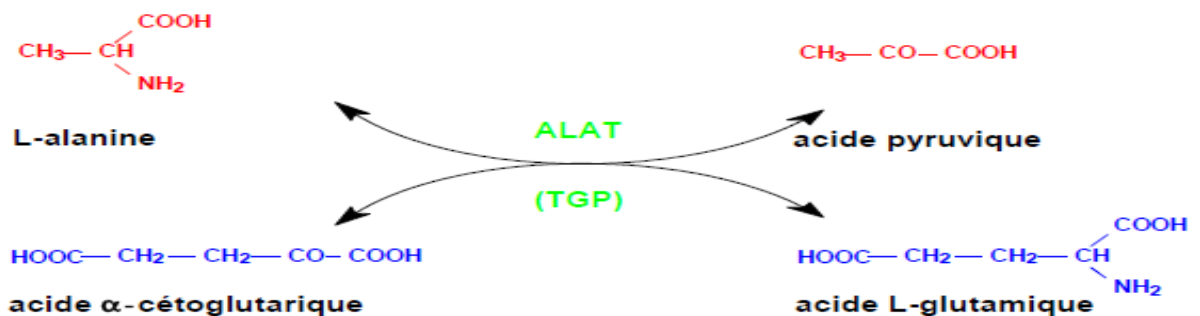
Les acides aminés transfèrent leur groupement aminé par transamination ou aminotransfert à un α-cetoacide (α-cetoglutarate) pour former du glutamate. Les enzymes qui catalysent de telles réactions sont appelées amino-transférases ou transaminases.

Cette réaction n'est pas spécifique au foie, elle se déroule dans tous les tissus. Les amino-transférases existent dans tous les tissus, le cofacteur impliqué est « le pyridoxal phosphate » (groupement prosthétique de toutes les amino-transférases) ; dérivés de la vitamine B6.

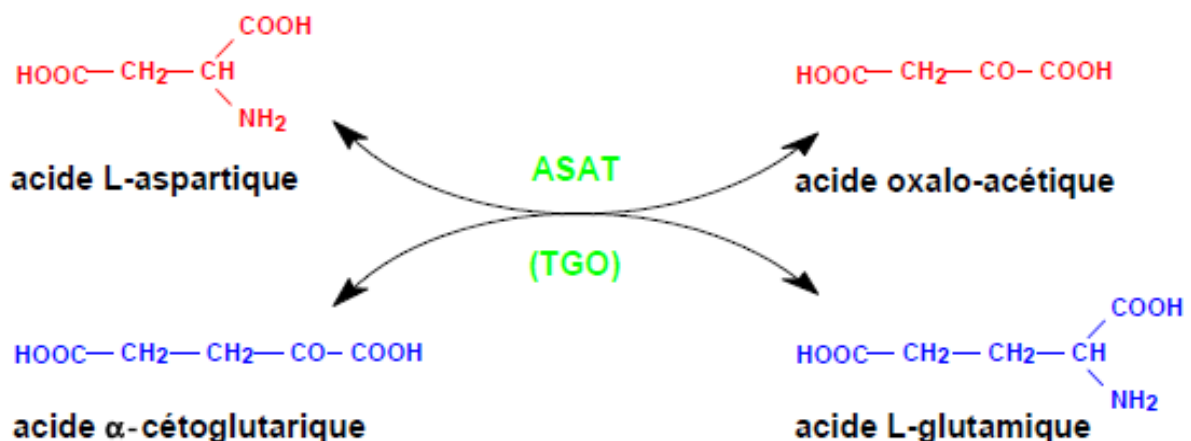


Parmi les transaminases, 2 sont importantes

- **Alanine amino-transférase (ALAT) ou Transaminase Glutamo-Pyruvique**

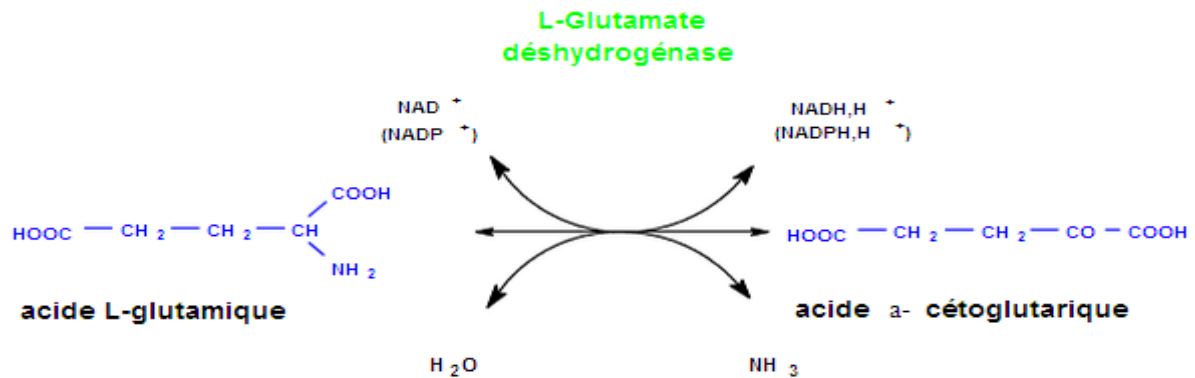


- **Aspartate amino-transférase (ASAT) ou Transaminase Glutamo-Oxalo-acétique :**



I.2/ Désamination oxydative

C'est la libération du groupement NH_3 à partir du glutamate sous l'action de la Glutamate déshydrogénase avec formation de l'acide α céto-glutarique (céto-glutarate).

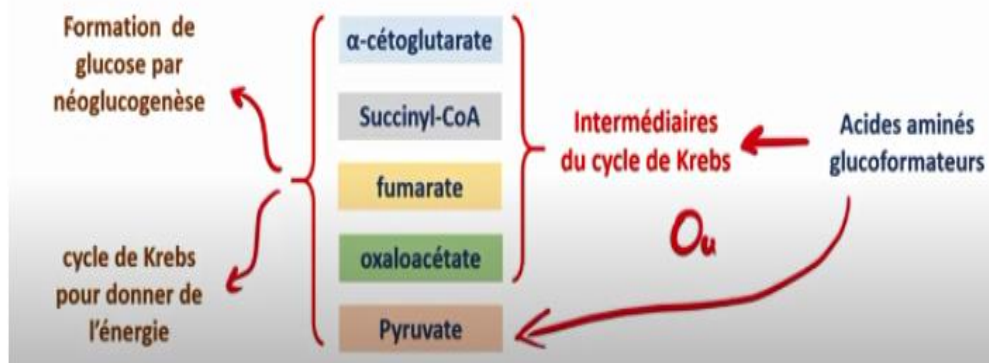


La Glutamate déshydrogénase est une enzyme allostérique quantitativement très importante et régulée ; ATP & GTP sont des inhibiteurs, alors que ADP & GDP sont des activateurs. Le déficit énergétique cellulaire active le catabolisme des AA.

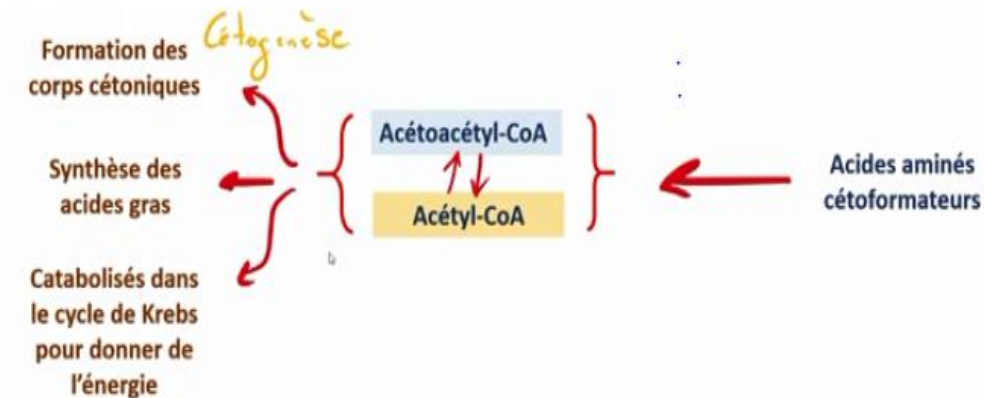
2. Devenir des squelettes carbonés

Après le départ du groupe aminé sous forme d'ammoniac, le catabolisme du squelette carboné libère sept composés : α-cétoglutarate, oxaloacetate, fumarate, acetoacetyl-CoA, succinyl-CoA, le pyruvate et l'acétyl-CoA qui sont donc finalement utilisés pour fournir de l'énergie (Figure 4). Pour la plupart des régimes alimentaires humains, cela représente de 10 à 15% de l'énergie totale. Dans certaines circonstances, comme le jeûne, le diabète, ou un régime riche en graisses, le corps peut avoir besoin de synthétiser le glucose des acides aminés plutôt que de les oxyder directement. Suivant le devenir des squelettes carbonés, on classe les acides aminés en trois groupes :

- a) Les acides aminés glucoformateurs : dont la dégradation libère : α-cétoglutarate, oxaloacetate, succinyl-CoA, fumarate et pyruvate. Les acides aminés sont : **l'alanine, asparagine, aspartate, glutamate, glutamine, proline, glycine, sérine, cystéine, arginine, histidine, valine, méthionine, thréonine.**

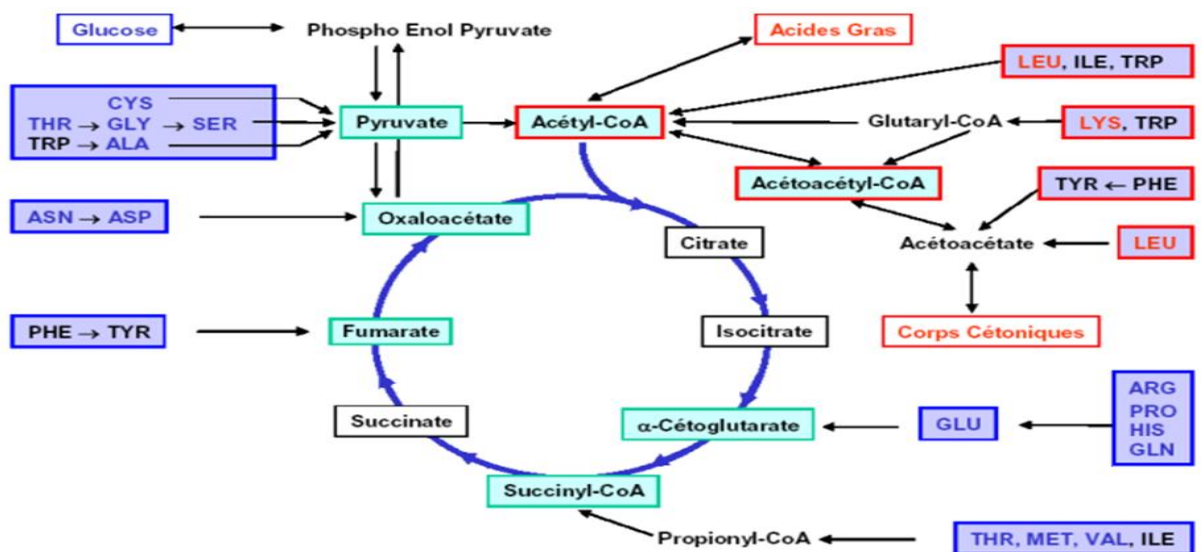


- b) Les acides aminés cétoogènes : Leur dégradation conduit à la formation de l'acétyl-CoA et de l'acétoacétyl-CoA. Ici, on retrouve **la leucine (Leu) et la lysine (Lys)**.



- c) Les acides aminés à la fois glucoformateurs et cétoogènes : regroupant **Tyr, Phe, Trp et Ile**. Leur catabolisme aboutit à la formation à la fois du fumarate et de l'acétoacétyl-CoA..

La figure ci-dessous montre le devenir **du squelette carbonés des différents acides aminés**.



Rouge : acides aminés cétoogènes,
 Bleu : Acides aminés glucoformateurs,
 Noir : Acides aminés glucoformateurs et cétoogènes

Figure 4 : devenir du squelette carboné des acides aminés

3. Elimination de l'azote

L'ammoniac est toxique pour de nombreux organes. Une concentration élevée en ammoniac, ou hyperammoniémie, est dangereuse pour le cerveau. Elle peut en effet provoquer une confusion (troubles psychiatriques), une léthargie et parfois même un coma. *Glutamate + NH₃ donne la glutamine, ce qui diminue le GLU. Or GLU est un précurseur du gamma aminobutyrate, GABA (neurotransmetteur).* L'ammoniac interrompt en effet le cycle de l'acide citrique parce qu'il éloigne un composant important (alpha-cetoglutarate). *Le Cycle de Krebs est bloqué (Manque d'énergie).*

L'ammoniac est toxique pour le cerveau car il a un effet direct sur le pH (équilibre acide/base), le métabolisme et le potentiel membranaire (nécessaire à l'équilibre des cellules nerveuses).

Transport des groupements NH₃ des autres tissus : L'ammoniac est un composé toxique formé :

- Dans les tissus périphériques (et le foie aussi) à partir des AA par une série de réactions de transamination et de désamination.
- Est également produit par les bactéries dans l'intestin.

L'ammoniac est transporté :

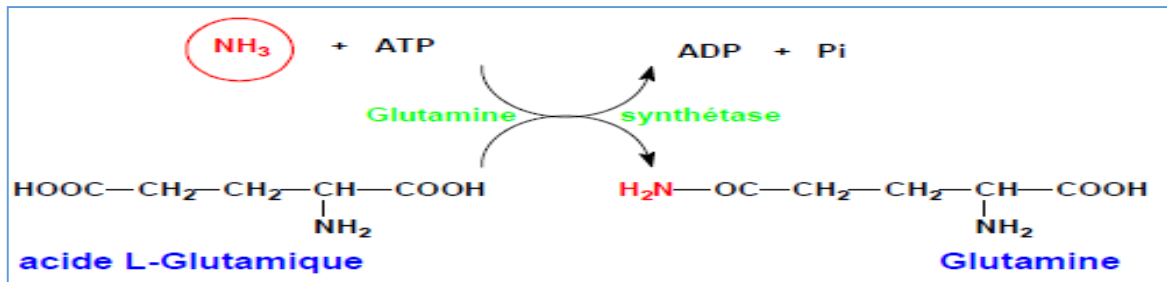
- Sous forme de GLN (GLU + NH₄⁺) après action de Glutamine synthétase.
- Sous forme d'alanine dans le muscle (Cycle de l'ALA) .

a) Sous forme de glutamine

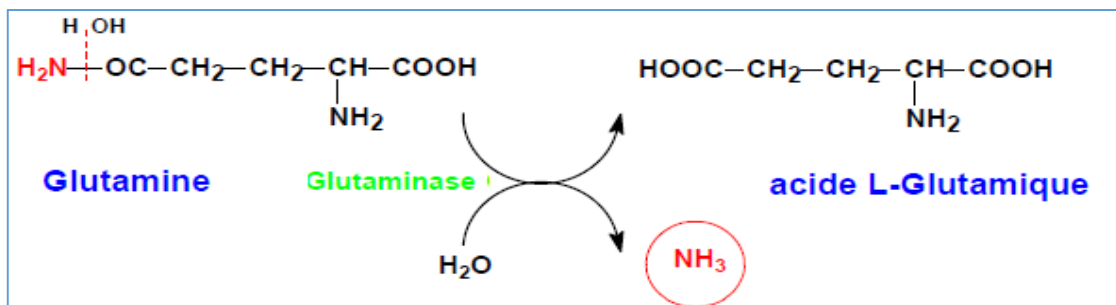
Le NH₃ sera transporté sous forme de glutamine, cette dernière peut traverser la membrane alors que le glutamate ne peut pas le faire.

Une fois dans le foie, sous l'action d'une glutaminase au niveau des mitochondries, le groupement NH₃⁺ est libéré. Ce composé se déplace vers le foie et vers le rein, principalement sous la forme de glutamine (d'alanine) pour être éliminé. En raison de sa toxicité ; il est transformé en produit non toxique neutre qui pourrait traverser la membrane cellulaire : la glutamine. Le transporteur d'azote entre les différents organes = glutamine.

- La synthèse de la glutamine se déroule au niveau des tissus périphériques grâce à la glutamine synthétase cytosolique.



- La glutamine formée passe dans la circulation sanguine et va dans les reins et le foie. Dans ces organes, il y a reformation du glutamate à partir de la glutamine, sous l'action de la glutaminase avec libération du NH_3 (figure 5).



TISSUS PERIPHERIQUES

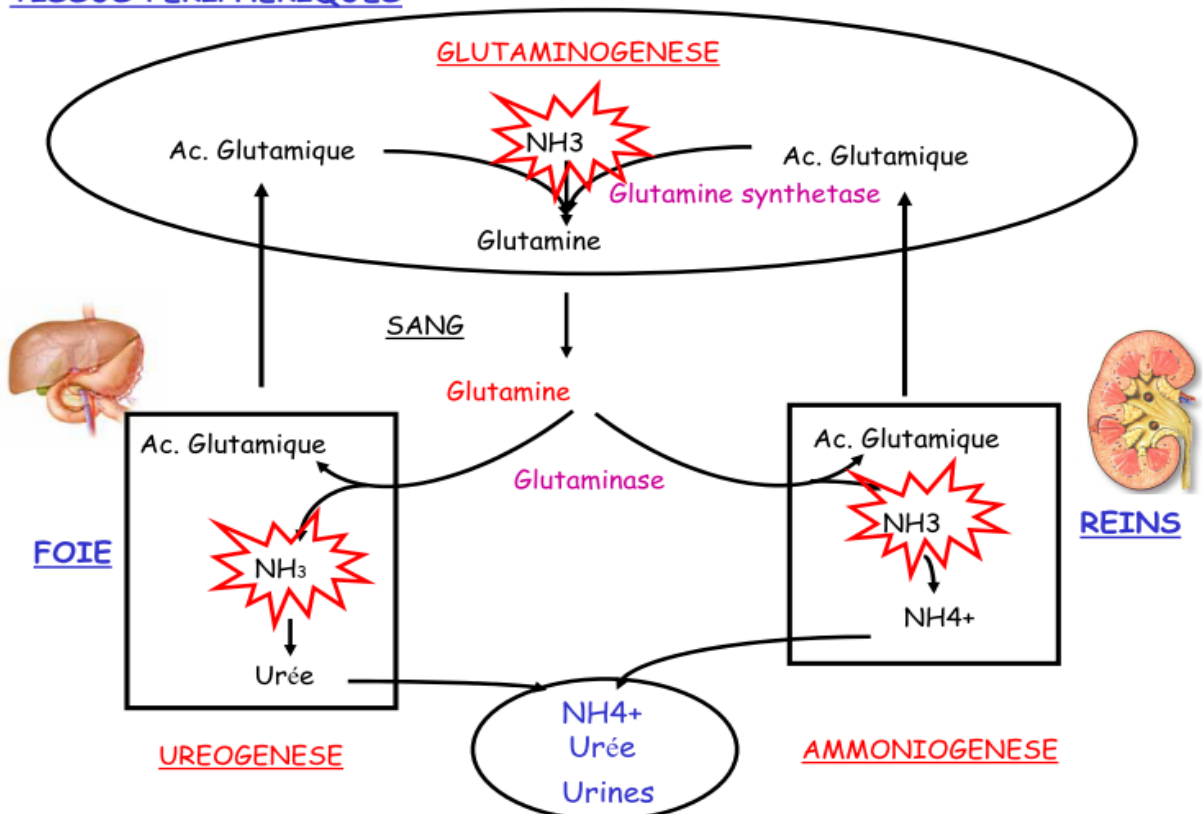


Figure 5 : Transport du NH_3

b) Sous forme d'Alanine : au niveau des muscles, les groupements aminés collectés sous forme de glutamate sont ensuite transférés au pyruvate (par

réaction de transamination) pour donner de l'alanine, molécule transportée vers le foie par voie sanguine. L'alanine hépatique est alors transformée par transamination pour donner de l'ammoniaque (figure 6). **Ce cycle permet de coupler le transport des groupements aminés vers le foie et le réapprovisionnement du muscle en glucose (incapable de réaliser la néoglucogenèse).**

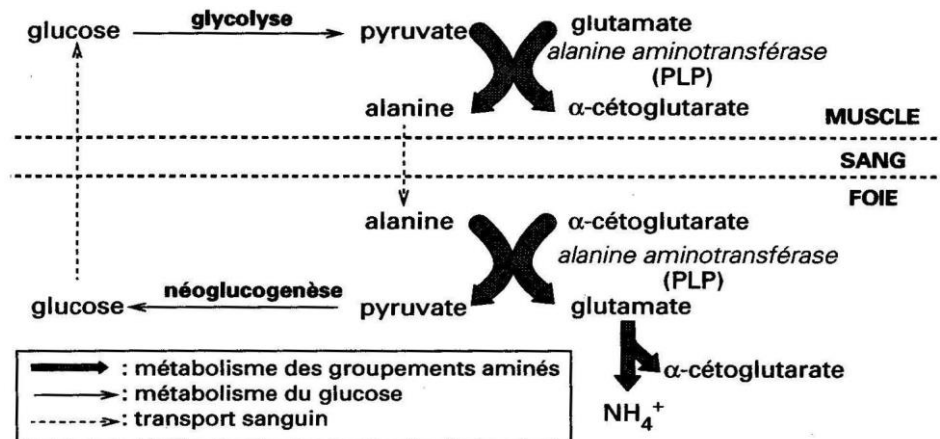
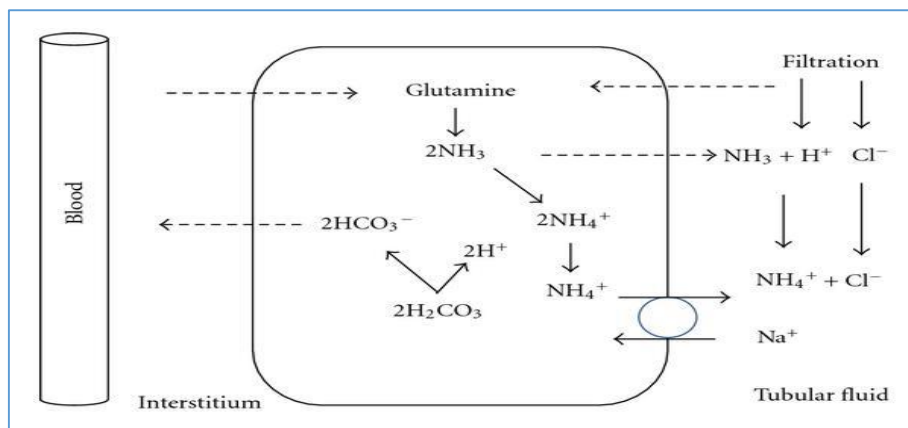


Figure 6 : Cycle glucose-alanine
PLP phosphate de pyridoxal (coenzyme)

4. L'ammoniogénèse et uréogénèse

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



4.2 Uréogénèse ou synthèse de l'urée

L'élimination de l'ion ammonium se fait par le cycle de l'urée (figure 7) qui se déroule dans le foie. C'est une Molécule **neutre, très soluble, peu toxique, pas de fonction métabolique.**

Le cycle de l'urée est la voie préférentielle de l'élimination de l'azote en excès. C'est un cycle qui fait intervenir en particulier les AA suivants : Arginine, Ornithine, Citrulline. La séquence des réactions qui vont intervenir comporte une phase mitochondriale (2 réactions) et une phase cytosolique (3 réactions). *Le fonctionnement du cycle de l'urée requiert la présence de deux transporteurs entre la matrice mitochondriale et le cytosol : le transporteur citrulline - ornithine et la translocase glutamate - aspartate. En dépit du rôle de l'arginine, un apport alimentaire en ARG est nécessaire*

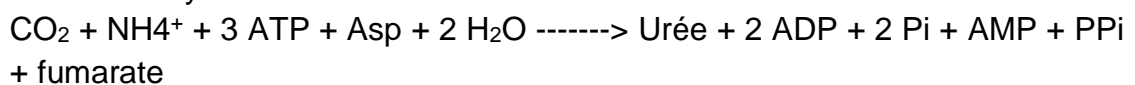
La source principale de l'azote aminé du cycle de l'urée est le glutamate et la glutamine.

Dans la mitochondrie, le bicarbonate (HCO_3^-) réagit avec du NH_4^+ et aboutit à la synthèse d'une molécule appelée le carbamyl phosphate. Cette réaction est effectuée par la carbamyl phosphate synthétase et nécessite de l'énergie (consommation d'ATP).

Le carbamyl- phosphate en présence d'ornithine transcarbamylase va donner de la citrulline. La citrulline sort de la mitochondrie.

Dans le cytoplasme, la citrulline interagit avec l'aspartate pour donner l'argininosuccinate sous l'action de l'argininosuccinate synthétase (avec consommation d'1 ATP). L'argininosuccinate va être scindé en fumarate et arginine sous l'action de l'argininosuccinate lyase. L'arginine sous l'action de l'arginase et en présence d' H_2O va aboutir à la synthèse d'ornithine et d'urée.

- Bilan de la synthèse de l'urée.



L'urée est une molécule très hydrosoluble et facilement éliminable au niveau rénale. On peut doser l'urée, comme indicateur de l'insuffisance rénale et non pas comme indicateur de fonctionnement du cycle de l'urée.

Le cycle de l'urée est approvisionné en azote aminé grâce à deux molécules :

- Le carbamoyl-phosphate
- L'aspartate.

Le cycle de l'urée est lié au cycle de Krebs qui permet de régénérer l'oxaloactate nécessaire à la formation de l'aspartate (cycle de l'urée) par transamination.

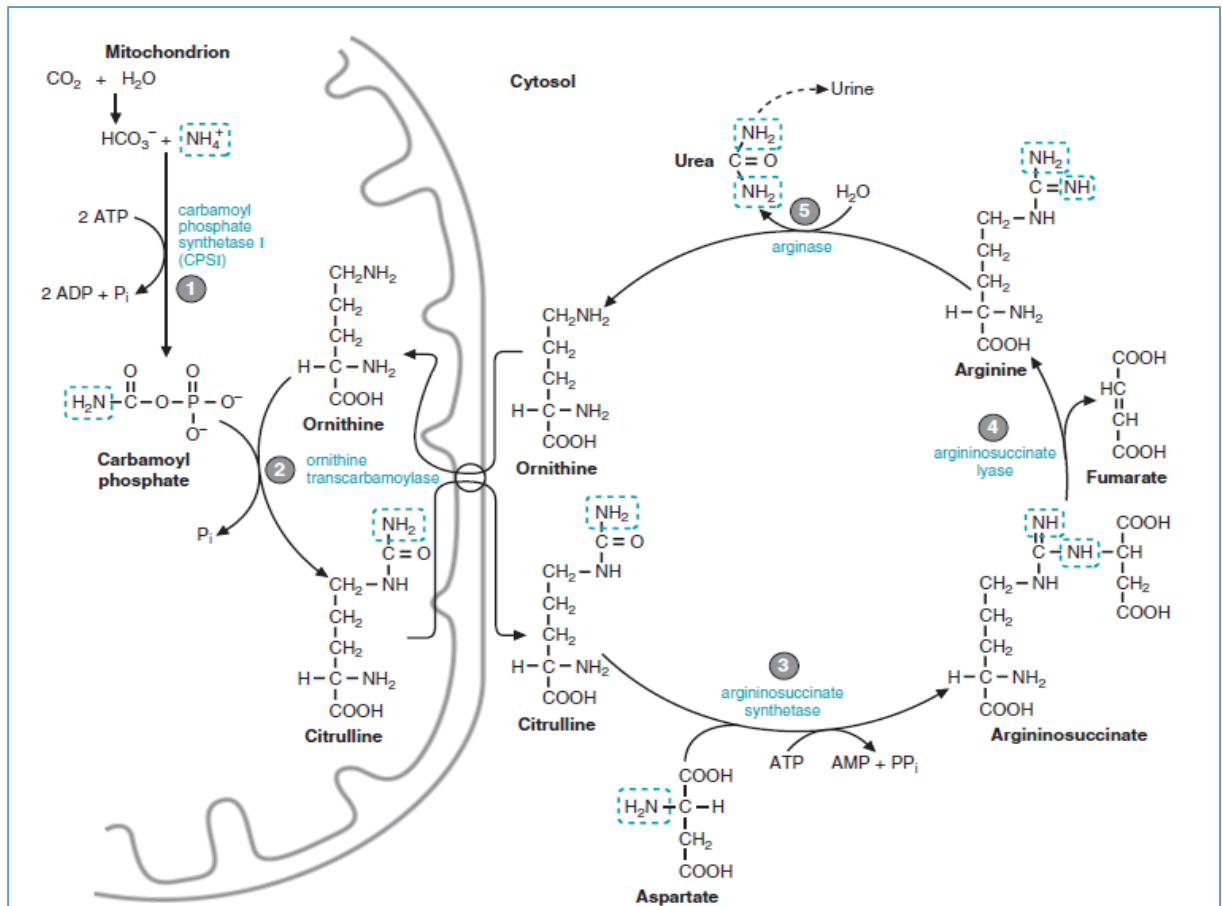


Figure 7 : Cycle de l'urée

AUTRES MÉCANISMES GÉNÉRAUX DU MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS

5. Décarboxylation des acides aminés : cette réaction est présente dans les organismes vivants pour produire, à partir des acides aminés, des dérivés. Elle se réalise sous l'action d'enzymes : les décarboxylases. Certaines des amines produites sont douées d'activité physiologique ou pharmacodynamique.

La décarboxylation de l'histidine dans l'intestin par les bactéries donne naissance à l'histamine. De même, l'histamine est synthétisée dans de nombreux tissus par la décarboxylation de l'histidine catalysée par l'histidine décarboxylase qui est une enzyme nécessitant du phosphate de pyridoxal (B6). L'histamine exerce de multiples activités, mais les deux plus importantes sont ses rôles dans la réponse immunologique à l'antigène et induisant la libération de l'ion hydrogène (H^+) par les cellules pariétales de l'estomac pour générer le HCl nécessaire à la digestion gastrique.

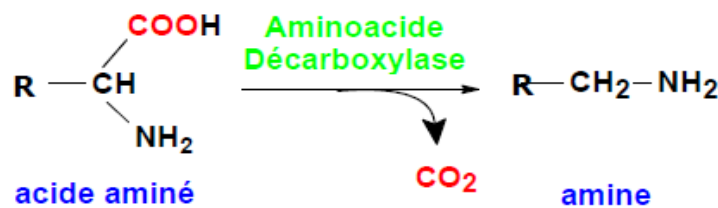
De petites quantités de tyrosine sont hydroxylées en 3,4 dihydroxyphénylalanine (DOPA), qui est ensuite décarboxylée en catécholamines dopamine, noradrénaline et adrénaline. La DOPA peut également être convertie en mélanine pigmentaire. Dans la glande thyroïde, la tyrosine liée aux protéines est iodée en hormones thyroïdiennes tri-iodothyronine et thyroxine.

Une petite quantité de tryptophane subit une hydroxylation en 5-hydroxytryptophane, qui est ensuite décarboxylée en amine physiologiquement active 5-hydroxytryptamine (sérotonine).

La décarboxylation de la tyrosine produit de la tyramine, tandis que la décarboxylation du tryptophane génère de la tryptamine. Ces deux amines biogènes ont une action vasoconstrictrice.

Le GABA joue un rôle fonctionnel important en tant que régulateur chimique de l'activité neuronale. Il diminue la transmission de l'influx nerveux.

Beaucoup de ces amines interviennent aussi dans les synthèses biochimiques. C'est le cas de l'éthanolamine résultant de la décarboxylation de la sérine.



Autres utilisations

Les acides aminés ou leurs radicaux carbonés peuvent être les précurseurs de composés biologiquement actifs. En plus des amines qui se forment par décarboxylation Les acides aminés précurseurs de différentes molécules aux rôles très variées.

La tendance principale de la glycine et de la sérine est d'être convertie en intermédiaire commun le méthylène tétrahydrofolate, qui agit en tant que donneur de méthyle dans de nombreuses réactions biosynthétiques importantes, y compris la conversion de dUMP en dTMP pour la synthèse d'ADN.

La glycine est également un précurseur important pour plusieurs grosses molécules importantes. Les purines sont synthétisées par une voie qui commence par la condensation de la glycine et de la phosphoribosylamine. Les porphyrines, y compris l'hème, sont synthétisées à partir de la glycine et du succinylCoA. La synthèse de la créatine implique de l'arginine et la glycine.

La glycine est également utilisée pour conjuguer de nombreux composés étrangers, ce qui leur permet d'être excrétés dans l'urine. La glycine se conjugue également avec l'acide cholique pour former le principal acide glycocholique de l'acide biliaire.

Aspartate, glycine et glutamate sont des précurseurs des bases puriques et pyrimidiques.

L'arginine peut être oxydée en oxyde nitrique et en citrulline. L'oxyde nitrique semble être une molécule de signalisation cellulaire importante qui a été impliquée dans de nombreuses fonctions, notamment la relaxation de l'endothélium vasculaire et la destruction des cellules par les macrophages.

La lysine est le précurseur de la synthèse de la carnitine, qui transporte les acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie pour l'oxydation.

La cystéine peut également être oxydée en acide cystéine sulfique, qui peut ensuite être décarboxylé en hypotaurine, qui est ensuite oxydée en taurine. Le sort principal de la taurine est la production d'acide taurocholic, qui agit comme émulsifiant dans la bile. Un autre rôle clé de la cystéine est dans la synthèse du triptide glutathion, qui est un antioxydant intracellulaire important. La taurine, et comme source de soufre pour la synthèse de la coenzyme-A. La taurine est utilisée pour former les conjugués d'acide biliaire taurocholate et taurochenodeoxycholate.

7. Métabolisme dans différents organes

Le foie est responsable de la majeure partie de la désamination des acides aminés, à l'exception des acides aminés à chaîne ramifiée, qui sont transaminés dans le muscle. L'oxydation des acides aminés est l'un des les principales sources d'énergie pour le foie. C'est également le site principal de la gluconéogenèse, extrayant de grandes quantités de glutamine et d'alanine du plasma à cet effet. Le foie est le seul site de synthèse d'urée.

Le muscle squelettique et cardiaque et le tissu adipeux sont les principaux sites de transamination de l'acide aminé à chaîne ramifiée et les cétoacides résultants sont transportés vers le foie. Cependant, dans le jeûne et le diabète, la capacité de muscle pour oxyder les acides cétoacides à chaîne ramifiée augmente de façon marquée. Dans l'état post-absorbant, il y a une perte nette d'acides aminés du muscle, où comme à l'état nourri il y a une absorption nette, reflétant les changements dans le dépôt net de protéines et perte. Cependant, à tout moment, il y a une production nette d'alanine et glutamine du muscle, représentant l'élimination des groupes amine des acides aminés à chaîne ramifiée.

Le muscle absorbe également le glucose, qui est métabolisé pour fournir des squelettes de carbone pour l'alanine et la glutamine. Il existe donc un cycle glucose-alanine bien reconnu entre le muscle et foie.

Le rein est un site privilégié de désamination de la glutamine, produire de l'ammonium pour maintenir l'équilibre acide-base et réguler le pH de l'urine. La glutamine sert également de substrat pour la gluconéogenèse dans le rein.

La glutamine est la principale source d'énergie pour l'intestin grêle, et au moins une partie de la glutamine provient de la lumière de l'intestin. Une grande partie de la glutamine est métabolisée en pyruvate, qui est ensuite transaminé et exporté vers le foie comme l'alanine.

Une partie de la glutamine est également convertie par citrulline, qui circule ensuite vers le rein pour être convertie en l'arginine. La glutamine est également une source d'énergie des lymphocytes et monocytes lorsque le système immunitaire est activé.

8. Pathologies du cycle de l'urée et du catabolisme

8.1 Pathologies héréditaires

Les maladies du cycle de l'urée sont des maladies caractérisées par l'accumulation anormale dans l'organisme de composés toxiques issus de la dégradation des protéines. Elles peuvent se révéler à tout âge, principalement par des troubles neurologiques et des troubles digestifs. Leur traitement repose principalement sur un régime alimentaire extrêmement strict, qui doit être débuté le plus précocement possible et poursuivi à vie. Les maladies du cycle de l'urée sont des maladies génétiques. Le plus fréquent est le déficit en ornithine carbamyl-transférase (OTC). Déficit d'une enzyme du cycle : ce qui provoquera soit un blocage complet, à l'origine d'une accumulation de l'ion ammonium. Ce qui provoquera la mort de l'individu. Soit un blocage partiel, à l'origine d'une hyperammoniémie conduisant à un retard mental et une intolérance aux protéines.

8.2 Pathologies acquises

Les pathologies du foie (cirrhose, hépatite,) diminuent sa capacité à synthétiser l'urée, d'où l'apparition d'une hyperammoniémie, qui provoquera une fibrose hépatique, une hémorragie œsophagienne, qui plongeront la personne dans le coma. En cas d'augmentation de la glutamine dans le LCR, il en découle une perturbation des neurotransmetteurs, voir un coma.

8. 3 Pathologies liées au catabolisme :

On peut donner deux exemples :

- La phénylcétonurie (déficit en phénylalanine hydroxylase).
- La leucinose (ou maladie des urines à odeur de sirop d'érable) due au déficit de la déshydrogénase des cétoacides produits à partir des acides aminés ramifiés (Val, leu et Ile).

IV. Anabolisme :

1. Biosynthèse des acides aminés :

La croissance et le développement des êtres vivants dépendent de leur approvisionnement en acides aminés au nombre de 20. L'Homme n'en synthétise que 11 (acides aminés non essentiels), à partir d'intermédiaires métaboliques (figure 8). L'homme ne peut pas synthétiser les AA dits essentiels (9) Lys, Met, Thr, Ile, Val, Leu, Phe, Trp, ils doivent être apportés par l'alimentation sous forme de protéines végétales ou animales. Les voies de Biosynthèse des AA sont diverses (figure 6). Cependant ; elles ont un caractère commun important : Le squelette carboné des AA provient des intermédiaires de la glycolyse, de la voie des pentoses phosphate ou du cycle de l'acide citrique. L'incorporation de l'azote dans le squelette carboné de ces précurseurs se fait en majorité par transamination.

Dans ces voies, l'azote est fourni par le glutamate et la glutamine. Toutes ces voies de biosynthèse nécessitent de l'ATP et du NADH ou NADPH.

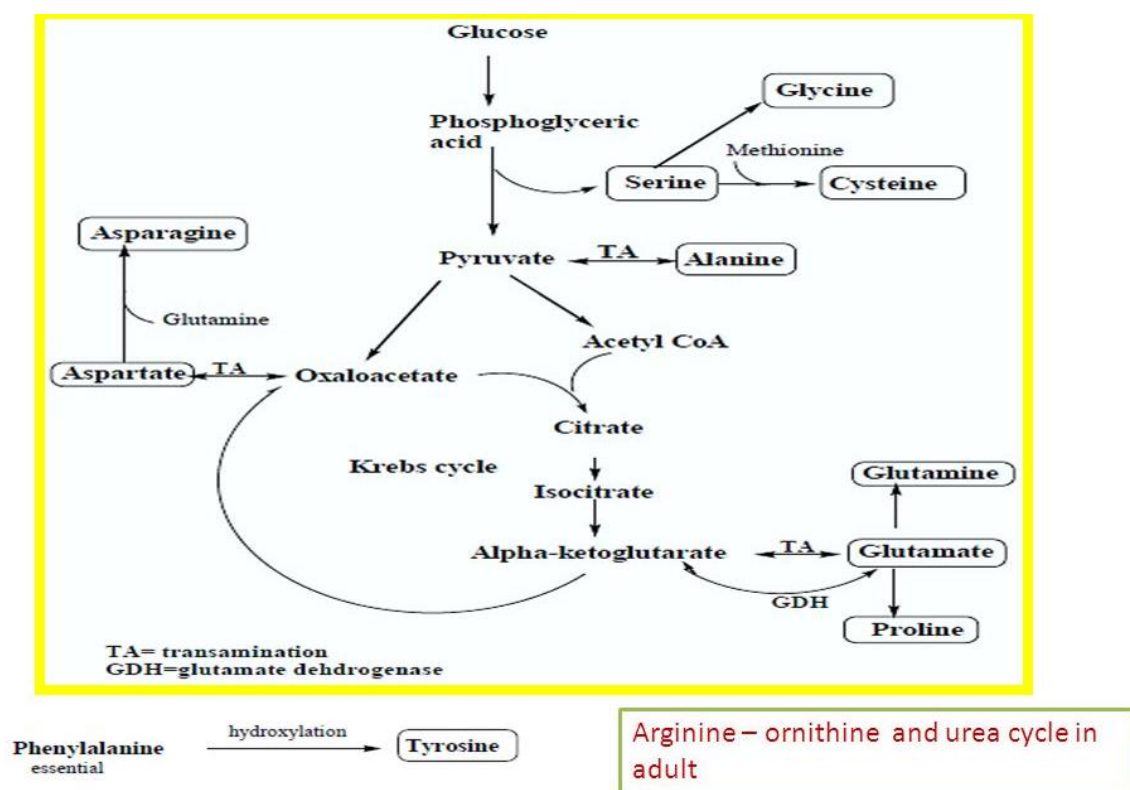
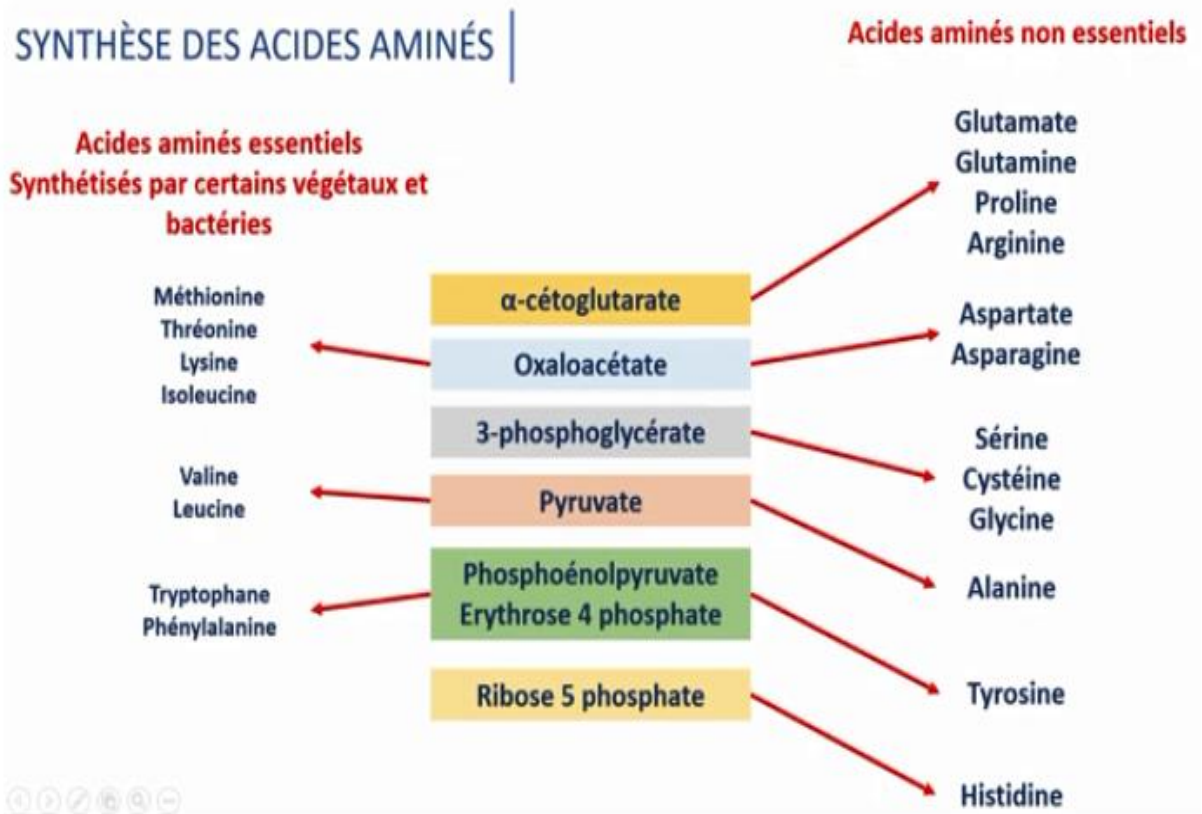


Figure 8: Vue générale de la biosynthèse des AA non essentiels



Biosynthèse des acides aminés non essentiels

a) Famille du glutamate

- ✚ **Glutamate et Glutamine** : Au cours de l'assimilation de NH_3 , la synthèse du glutamate peut se faire grâce à l'action de la glutamate déshydrogénase :

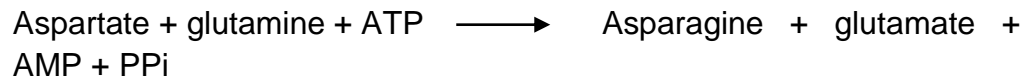
$$\alpha\text{-cétoglutarate} + \text{NH}_4 + \text{NADPH}, \text{H}^+ \longrightarrow \text{Glutamate} + \text{NADP}^+$$
 Ou d'une aminotransférase (transaminase) :

$$\text{Acide aminé} + \alpha\text{-cétoglutarate} \longleftrightarrow \alpha\text{-cétoacide} + \text{glutamate}.$$
 La glutamine est synthétisée sous l'action de la glutamine synthétase.
- ✚ **Arginine** : L'arginine est un acide aminé indispensable, cependant il peut être formée au cours de l'uréogénèse hépatique (voir cycle de l'urée).
- ✚ **Proline** : Elle est formée à partir du glutamate

b) Famille de l'aspartate

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

$$\text{AOA} + \text{glutamate} \longrightarrow \text{Aspartate} + \alpha\text{-cétoglutarate}$$
- ✚ **Asparagine** : sa synthèse est catalysée par l'asparagine synthétase

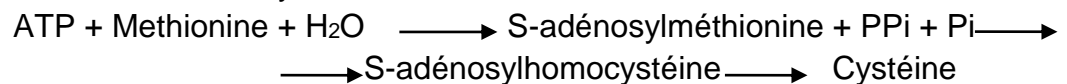


c) Famille de la sérine

✚ **Sérine** : elle est synthétisée à partir du 3- phosphoglycérate suivant la séquence ci-dessous :

✚ **Glycocolle (glycine)** : Le glycocolle (glycine) est synthétisé à partir de la sérine par un départ du radical -CH₂OH.

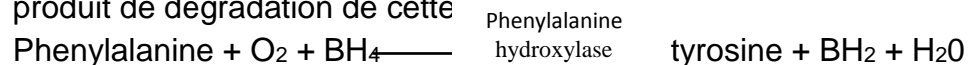
✚ **Cystéine** : elle est formée à partir de la méthionine impliquant la formation de la S-adénosylméthionine :



d) Famille de l'alanine : L'alanine s'obtient par transamination du pyruvate, en présence du glutamate, réaction catalysée par la glutamate pyruvate amino-transférase.

e) Famille des acides aminés aromatiques

✚ **Tyrosine** : cet acide aminé non indispensable présente la particularité de dériver de la phénylalanine (acide aminé indispensable). C'est un produit de dégradation de cette



Parmi les acides aminés non essentiels, deux sont considérés comme particulièrement importants, l'alanine et la glutamine :

- Le radical carboné de l'alanine est fourni par le pyruvate lui-même issu de la glycolyse musculaire (cycle alanine- glucose).
- La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le plasma. Glutamate et glutamine sont interconvertis par La glutaminase (Glutamine → Glutamate) et la glutamine synthétase (Glutamate → Glutamine), chaque organe privilégiant l'une ou l'autre voie, ce qui conduit à la notion d'organe exportateur et importateur de glutamine. Sa fonction principale est le transport d'azote sous forme neutre. La glutamine est produite par plusieurs organes, essentiellement le muscle, et est utilisée principalement par l'entérocyte dont elle représente le substrat énergétique majoritaire.

2. Synthèse des protéines

La synthèse protéique se caractérise essentiellement par :

- l'absence ou la faible disponibilité d'un seul acide aminé suffit à ralentir, voire à bloquer l'ensemble des synthèses protéiques.
- la synthèse protéique consomme une quantité importante d'énergie, le coût énergétique de la synthèse protéique est de l'ordre de 0,85 kcal/g de protéine synthétisée.

La biosynthèse est un des mécanismes les plus complexes de l'organisme qui fait intervenir un grand nombre de molécules, les unes différentes des autres. On peut résumer la synthèse protéique en trois étapes :

- 1- La transcription de l'ADN en ARNm est réalisée dans le noyau (grâce à l'ARN polymérase). L'ARNm diffuse dans le cytoplasme
- 2- La traduction de L'ARNm en peptides est réalisée sur les ribosomes avec l'aide de L'ARNt de transfert qui mettent en contact les différents acides aminés dans l'ordre de la séquence peptidique donné par l'ARNm. On parle de pré protéines
- 3- Maturation des protéines : située dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi

4. Régulation du métabolisme des protéines : La régulation du métabolisme protéique par les hormones et les substrats énergétiques s'exerce soit sur la synthèse, soit sur le catabolisme, soit sur les deux pour promouvoir l'anabolisme ou un catabolisme protéique net.

Les hormones peuvent être anabolisantes (favorisant le gain protéique) ou catabolisantes (favorisant la perte protéique).

- **Insuline** : hormone anabolisante indispensable au gain protéique et à la croissance, elle inhibe la protéolyse
- **Hormone de croissance** : anabolisante en stimulant la synthèse protéique
- **Les catécholamines** : anabolisante
- **Glucocorticoïdes** : catabolisantes par augmentation de la protéolyse musculaire et l'inhibition de la traduction des protéines
- **Glucagon** : malgré des données contradictoires, un effet catabolisant semble prédominant.

La régulation nutritionnelle est envisagée ici sous deux aspects :

- d'abord la régulation par les substrats eux-mêmes, qu'il s'agisse des acides aminés ou des autres substrats énergétiques ;
- ensuite l'évolution du métabolisme protéique au cours des différentes circonstances nutritionnelles que sont le repas et le jeûne. La dégradation des protéines est supprimée après un repas contenant des protéines, et le taux de synthèse des protéines peut être augmenté, de sorte qu'il y a un stockage net des acides aminés sous forme de protéines. Par la suite, dans l'état post-absorbant, ces changements dans les taux de synthèse et de dégradation des protéines sont inversés, de sorte qu'il y ait une libération nette d'acides aminés des protéines.