

## IV. MÉTABOLISME DES PROTÉINES

Le métabolisme des protéines est une composante majeure du métabolisme général parce que les protéines effectuent toutes les actions liées à la vie.

Les protéines forment la structure de base de la matière vivante (rôle plastique), sont des molécules clés qui effectuent les processus biochimiques et physiologiques (rôle fonctionnel) et secondairement, elles sont utilisées pour obtenir d'énergie. Environ 15-20% de l'énergie pour un jour est produite par le catabolisme des protéines. Le catabolisme des acides aminés produit 5,5 kcal / mol.

Chimiquement parlant, les protéines sont des macromolécules organiques résultant par polycondensation d'un grand nombre d'acides aminés dans une chaîne polypeptidique. Dans les processus métaboliques, la synthèse des protéines se produit par la condensation d'acides aminés, tandis que les acides aminés sont obtenus par l'hydrolyse de protéines.

**Le besoin en protéines de l'organisme par unité de temps** est déterminé quantitativement et qualitativement.

En termes quantitatifs, le besoin en protéines peut être déterminé en connaissant la quantité d'acides aminés qui est perdue par unité de temps, par des processus biochimiques de transformation irréversible, avec la perte d'azote de la molécule. L'azote représente 16,5% de la protéine.

Cet azote est excrété dans l'urine (95% sous forme d'urée), la sueur, les excréments. En mesurant la teneur en azote des aliments ingérés on peut obtenir l'azote alimentaire, tandis que la mesure d'azote dans les produits d'excrétion (urée et ammoniac dans l'urine et la sueur, protéines non digérées dans les selles) donne l'azote excrété.

La différence entre l'azote d'apport alimentaire et l'azote excrété = **BALANCE AZOTÉE**

Cela peut avoir les valeurs suivantes:

- 0 (zéro) - corps sain, adulte;
- + (positif) - croissance, grossesse, allaitement, convalescence;
- - (négatif) - maladie de consumptible, saignements, alimentation déséquilibrée.

En termes qualitatifs, le besoin en protéines dépend du type d'acides aminés contenus dans la protéine, en termes de possibilité de l'organisme de les synthétiser. Ainsi, des 21 acides aminés protéinogènes:

- **11 (Gly, Ala, Ser, Cys, Tyr, Glu, Gln, Asp, Asn, Pro, Se-Cys)** sont biosynthétisés (peut être synthétisé par le corps);
- **2 (Arg, His)** sont partiellement biosynthétisés (l'apport exogène n'est nécessaire que dans la croissance, le corps d'un adulte capable de synthétiser la totalité de ses besoins en acides aminés);
- **8 (Val, Leu, Ile, Met, Lys, Phe, Trp, Tre)** sont non-synthétisables (indispensable), leur apport exogène est nécessaire.

Si un seul acide aminé non-synthétisable est manquant, certaines protéines ne peuvent pas être synthétisées et le bilan azoté dans ces conditions est négatif, quel que soit le contenu d'autres acides aminés. Dans ce type de déficience, l'hydrolyse des protéines de structure se produit dans les muscles pour libérer l'acide aminé essentiel déficitaire, et le reste des acides aminés résultés par hydrolyse sont catabolisés avec l'élimination de l'azote.

**La valeur biologique des protéines alimentaires** est mesurée en comparant la proportion d'acides aminés essentiels dans la nourriture avec la proportion nécessaires à une bonne nutrition. La valeur biologique des protéines (VB) est un indicateur de leur

qualité et représente la quantité d'azote protéique retenu par l'organisme d'une certaine protéine.

$$V.B. = (N_{\text{retenu}} / N_{\text{ingéré}}) \times 100$$

Une valeur biologique 100 signifie qu'une certaine protéine ingérée est entièrement utilisée par le corps, sans aucune perte. La valeur biologique des protéines alimentaires est variable et dépend de plusieurs facteurs tels que l'apport calorique, l'exercice, la quantité de protéines ingérées.

#### La valeur biologique des principales protéines

Source de protéine	Valeur biologique
Oeufs (blancs d'œufs)	100
Lait	93
Poisson, viande de bœuf	75
Maïs	72
Blé	44

La quantité de protéines ingérées est inversement proportionnelle à la valeur biologique. Ainsi, un apport de 0,2 g protéine / kg corps de produits laitiers est associée à une valeur biologique proche de 100, tandis que son augmentation à 0,5 g / kg abaisse la VB à 70.

Pour évaluer la valeur biologique des protéines on utilise le bilan d'azote, calculé chez les sujets dont l'alimentation, pour une certaine période de temps, ne contient aucune protéine et qui reçoivent, après ça, des quantités différentes de protéines.

La valeur biologique représente, pratiquement, le rapport du bilan de l'azote et l'azote protéique absorbé. Un régime normal, avec un mélange de protéines végétales et animales a une valeur biologique globale de 70, et nécessite 1 g de protéines / kg corps / jour pour un adulte avec un bilan azoté nul. Si la valeur biologique de protéine est inférieure à 70, le nécessaire sera d'autant plus grand. En général, les protéines animales (sauf le collagène) ont une valeur biologique plus élevée que les protéines végétales.

Dans le cas des végétariens, pour avoir les acides aminés essentiels en quantité optimale, il est nécessaire que la diète de ces personnes comprenne à la fois des céréales et des légumes, car ils ont un contenu différent d'acides aminés essentiels. Les légumes et les céréales contiennent valine, thréonine, phénylalanine, leucine. Les céréales, contrairement aux légumes sont pauvres en lysine et isoleucine, mais elles sont d'excellentes sources de méthionine et de tryptophane.

#### IV.1. La digestion et l'absorption des protéines

Les protéines alimentaires sont enzymatiquement hydrolysées dans le tube digestif jusqu'aux acides aminés qui sont absorbés par la muqueuse intestinale.

Les enzymes protéolytiques (peptidases) agissent sur les liaisons peptidiques des protéines et peuvent être divisés en:

- ❖ Endopeptidases - clivent la chaîne polypeptidique à l'intérieur;
- ❖ Exopeptidases (aminopeptidases et carboxypeptidases) - clivent les acides aminés N- ou C-terminale.

La plupart de ces enzymes sont synthétisées sous la forme catalytiquement inactive appelée zymogène ou proenzyme pour éviter l'hydrolyse de leur propre structure. Pour cette raison, l'activation ne se produit que dans la cavité de l'estomac ou la lumière intestinale et les enzymes activées agissent ainsi uniquement sur les protéines alimentaires.

L'activation de proenzymes est un processus d'élimination d'une partie de la chaîne polypeptidique qui bloque ou qui permet la pliage du polypeptide, un processus qui démasque le centre actif de l'enzyme protéolytique qui devienne catalytique active.

Les enzymes protéolytiques (peptidases) se trouvent dans les 3 jus digestifs: gastrique, pancréatique et intestinale.

### **I. La digestion gastrique**

La première action dans la digestion des protéines, c'est leur contact avec l'acide chlorhydrique du jus gastrique acide, ce qui les dénature. On se produit la destruction de leur structure tertiaire, le déroulage des chaînes polypeptidiques et les protéines dénaturées deviennent accessibles à l'attaque enzymatique d'endopeptidases dans l'estomac.

Le jus gastrique contient les ci-dessous endopeptidases: la pepsine, la gastricsine et la chymosine.

- a) **La pepsine** - est sécrétée par la muqueuse gastrique sous forme inactive de pepsinogène ; au contact avec l'HCl ou autocatalytiquement, est activée à la pepsine.
- b) **La gastricsine** – a 1/3-1/2 de l'action peptidique gastrique chez l'adulte et pour les nourrissons, presque entièrement. L'enzyme agit de façon optimale à un pH de 3 - 4.
- c) **La chymosine** (labferment) - est une enzyme spécifique au nourrisson, elle agisse à pH 4-5 et a le rôle de coaguler le lait, le retenant dans l'estomac environ deux heures. Pendant ce temps, il y a l'action de la gastricsine qui hydrolyse partiellement les protéines du lait et les peptides résultées peuvent traverser le paroi de l'estomac, atteindront la circulation sanguinaire.

Les enzymes gastriques, étant endopeptidases, scindent 1/10 - 1/5 du total de liaisons peptidiques de protéines alimentaires, résultant des polypeptides courtes.

Les polypeptides générés par l'action de la pepsine stimulent la sécrétion de la cholécystokinase dans le duodénum, processus qui induit la sécrétion biliaire et intestinale.

### **II. La digestion intestinale**

Dans la lumière intestinale, les produits de digestion gastrique, des polypeptides, sont soumis à l'action d'enzymes pancréatiques et d'enzymes de la muqueuse intestinale, les dernières agissant au niveau des villosités intestinale et même dans les cellules de la muqueuse intestinale.

#### **Les enzymes du jus pancréatiques**

**La trypsine** - sécrétée du pancréas sous forme inactive, trypsinogène, est activée dans l'intestin sous l'action d'entérokinase intestinale, puis autocatalytique. Comme action catalytique, elle est une endopeptidase. Pour éviter les lésions qui peuvent être causés par une activation possible du trypsine sur la voie pancréas – intestine, le jus pancréatique contient des inhibiteurs (antitrypsine) qui inactivent la trypsine pancréatique, activée accidentellement dans le pancréas ou dans les canaux pancréatiques.

**La chymotrypsine** – est sécrétée dans le pancréas comme chymotrypsinogène, et est activée dans l'intestin sous l'action de la trypsine. Comme action catalytique, elle est une endopeptidase.

**La élastase** – est sécrétée comme proélastase et est activée par la trypsine dans l'intestin. Comme action catalytique, elle est une endopeptidase agissant sur les élastines et les protéines contenant des acides aminés neutres hydrophobiques Gly, Ala.

**La carboxypeptidase** – est une exopeptidase produite par l'activation de la forme inactive, procarboxypeptidase et est activée par la trypsine dans l'intestin. Comme action

catalytique, elle est une exopeptidase qui détache l'acide aminé de l'extrémité C - terminale du peptide.

Les produits finaux de l'action du jus pancréatique sont des acides aminés, di- et tripeptides.

### **Les enzymes du jus intestinal**

Les acides aminés, les di- et tripeptides peuvent traverser la paroi intestinale par l'intermédiaire du système de transport des acides aminés et, par conséquent, l'action des peptidases intestinale se déroule à la surface et à l'intérieur de cellules de la muqueuse intestinale. Il a été établi que la plupart des protéines alimentaires sont absorbées sous forme de petits peptides qui sont hydrolysés en acides aminés dans les entérocytes.

Les peptidases principales agissant à ce niveau sont les suivantes:

**Les aminopeptidases** - sont des enzymes qui hydrolysent les liaisons peptidiques d'acides aminés N-terminaux, en les détachant de la chaîne peptidique.

**Les dipeptidases** - sont des peptidases qui hydrolysent les liaisons peptidiques des dipeptides, avec la formation de deux acides aminés.

### **L'absorption des acides aminés**

Se fait dans l'intestin grêle, étant absorbés seulement les acides aminés de la série L. L'absorption se fait par transport actif, dépend d'énergie et de la température (le transport peut être fait aussi par mécanisme passif, par diffusion, mais c'est un mécanisme minoritaire). Ils ont été identifiés sept systèmes de transport d'acides aminés, différenciés selon le type d'acides aminés. Par absorption, les acides aminés passent dans la veine porte, le foie, la circulation systémique ; la concentration d'acides aminés de sang varie de 20 à 30 mg%.

Du milieu extracellulaire, les acides aminés passent dans des cellules par un processus de transport actif contre le gradient de concentration parce que la concentration intracellulaire d'acides aminés est de 10 fois plus élevée que dans la circulation sanguine.

Les acides aminés sont réabsorbés de l'urine primaire dans le tubule rénal par un processus actif. Le fœtus et le nouveau-né peuvent absorber des peptides par la paroi de l'estomac et, à travers la paroi intestinale (intestin grêle), les protéines intactes peuvent être absorbées par pinocytose. Ce processus est important pour le transfert des anticorps de la mère au fœtus, un processus responsable de l'immunité dans la période néonatale 0 - 6 mois.

Des peptides assez gros peuvent être absorbés intacts, soit par capture dans les cellules épithéliales muqueuses (transcellulaire), soit en passant entre les cellules épithéliales (paracellulaire). Un grand nombre de ces peptides sont assez grands pour stimuler la formation d'anticorps, et sont la cause de réactions allergiques à des aliments.

- Normalement tous les acides aminés sont absorbés avant la valvule iléocaecale et les composés azotés présents dans le côlon proviennent du mucus, des sécrétions, des leucocytes et des cellules épithéliales desquamées. Leurs transformations sont effectuées par la flore bactérienne colique au cours de la putréfaction.
- *La dégradation incomplète du gluten*, principale protéine du blé, est responsable, chez certains enfants, de l'absorption puis du passage dans le sang de polypeptides qui entraînent l'apparition d'anticorps, créant des lésions de la muqueuse intestinale (atrophie villositaire), des troubles de l'absorption avec une diarrhée particulière (selles « bouseuses »), puis des troubles généraux, un arrêt de la croissance pondérale, le tout caractéristique de la **maladie coeliaque**.
- Le traitement est préventif, par la suppression des farines de céréales de l'alimentation de l'enfant.

- La maladie coeliaque est aussi observée chez l'adulte. Le syndrome de malabsorption et la diarrhée s'accompagnent d'ostéomalacie ou d'anémie de carence.

## IV.2. Transformations métaboliques des acides aminés

La réserve totale d'acides aminés qui se trouvent dans le milieu interne et intracellulaire est d'environ 50 g ; c'est le fond commun des acides aminés.

Un acide aminé individuel passe par ce fond 5-6 fois jusqu'à ce qu'il soit irrémédiablement catabolisé.

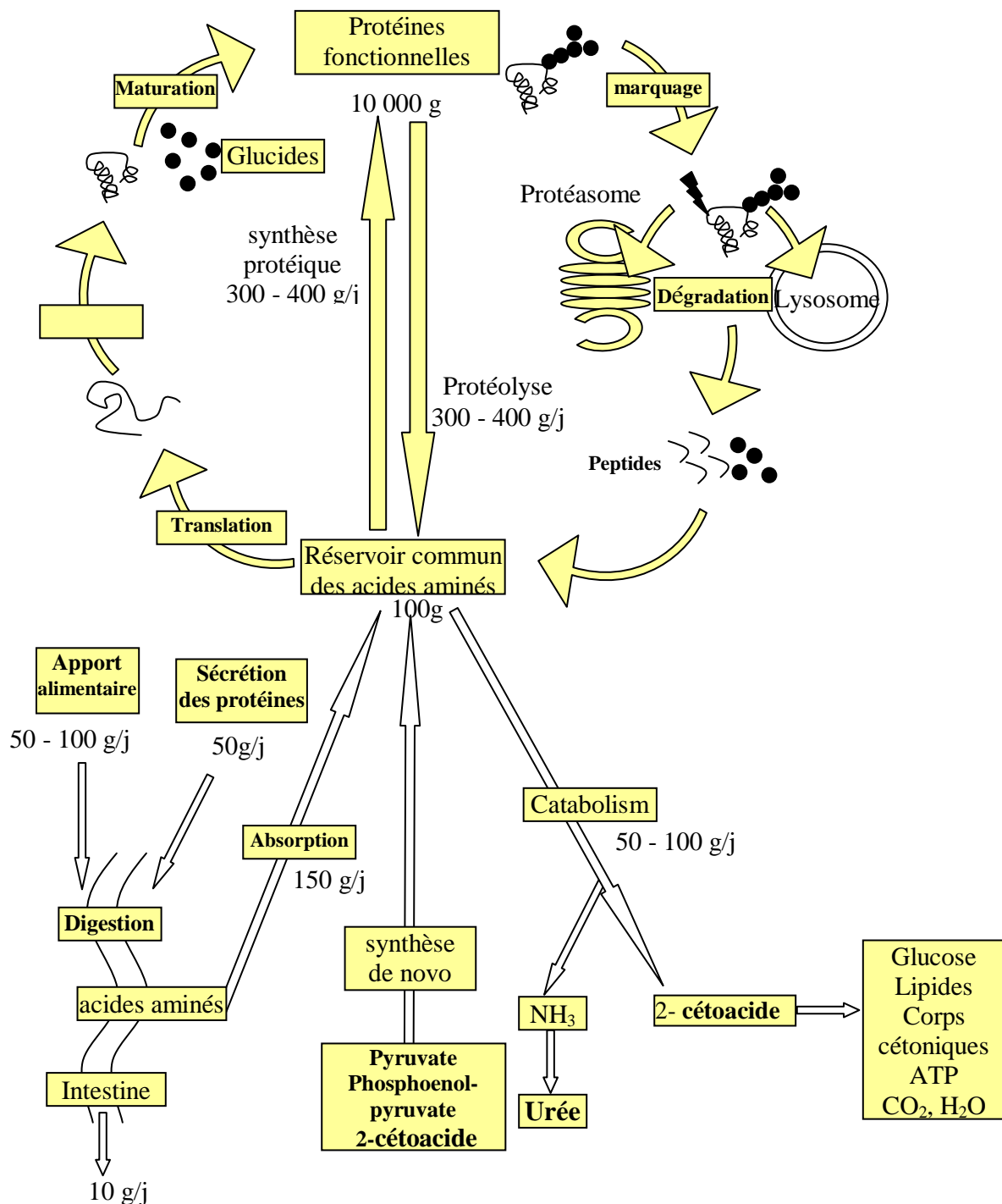


Figure 1. Fond commun des acides aminés

Les principales sources d'approvisionnement du fonds commune avec les acides aminés sont: l'apport alimentaire (absorption intestinale), la biosynthèse endogène et le catabolisme des protéines endogènes.

Les principales utilisations des acides aminés sont les suivants:

- la synthèse des protéines et peptides - processus prioritaire et majoritaire ;
- la synthèse de composés importante nonprotéiques: l'hème, des bases puriques, bases pyrimidiques, coenzymes, amines biogènes, etc.

secondairement, substrat énergétique (capacité thermique - 5,5 kcal / g).

Ainsi, la synthèse de protéines est de 200-400 grammes par jour (et la même quantité est dégradée), tandis que l'apport alimentaire nécessaire est <100 grammes.

Les hormones de stress (cortisol, adrénaline) ou les cytokines, dont les concentrations augmentent dans des différentes conditions de stress, stimule le catabolisme de protéines et diminuent leur synthèse.

Les acides aminés sont principalement catabolisés par désamination et secondairement par décarboxylation.

#### IV.2.1. La régénération des protéines

Dans l'ensemble du processus de régénération continue des structures cellulaires, les cellules meurent et sont détruites dans un processus de mort programmée (apoptose), et, dans le même temps, les molécules de composants, y compris les protéines, sont métabolisés aussi.

Les protéines sont renouvelées sans cesse - état soi-disant dynamique de la protéine qui est déterminée à l'aide d'isotope  $^{15}\text{N}$  ( **$^{15}\text{N}$  turnover**). Le temps de renouvellement est différent (4 jours – fibrinogène ; 10 jours - protéines dans le foie, l'intestin, le pancréas, le plasma ; 100 jours - protéines musculaires, hémoglobine, cytochromes ; 300 jours - collagène).

La régénération des protéines est basée sur un processus de catabolisme rapide de protéines, conçus pour éliminer les protéines dont la structure a été affectée au cours de leur fonctionnement normal, les protéines contenant dans la structure primaire l'insert d'acide aminé de façon incorrecte, ou les enzymes agissant sur les points de contrôle des voies métaboliques. Chez les eucaryotes, ce processus est basé sur un mécanisme ATP-dépendant, impliquant une petite protéine (8,5 kD) globuleuse appelée ubiquitine.

**L'ubiquitine** se trouve dans toutes les cellules eucaryotes (d'où elle tire son nom), et sa structure est la même dans la plupart des espèces. Son rôle est de marquage des protéines avant être catabolisées. Elle forme une liaison covalente entre sa glycine à l'extrémité C-terminale et les groupes  $\epsilon$ -amino des résidus de lysine de la protéine à cataboliser.

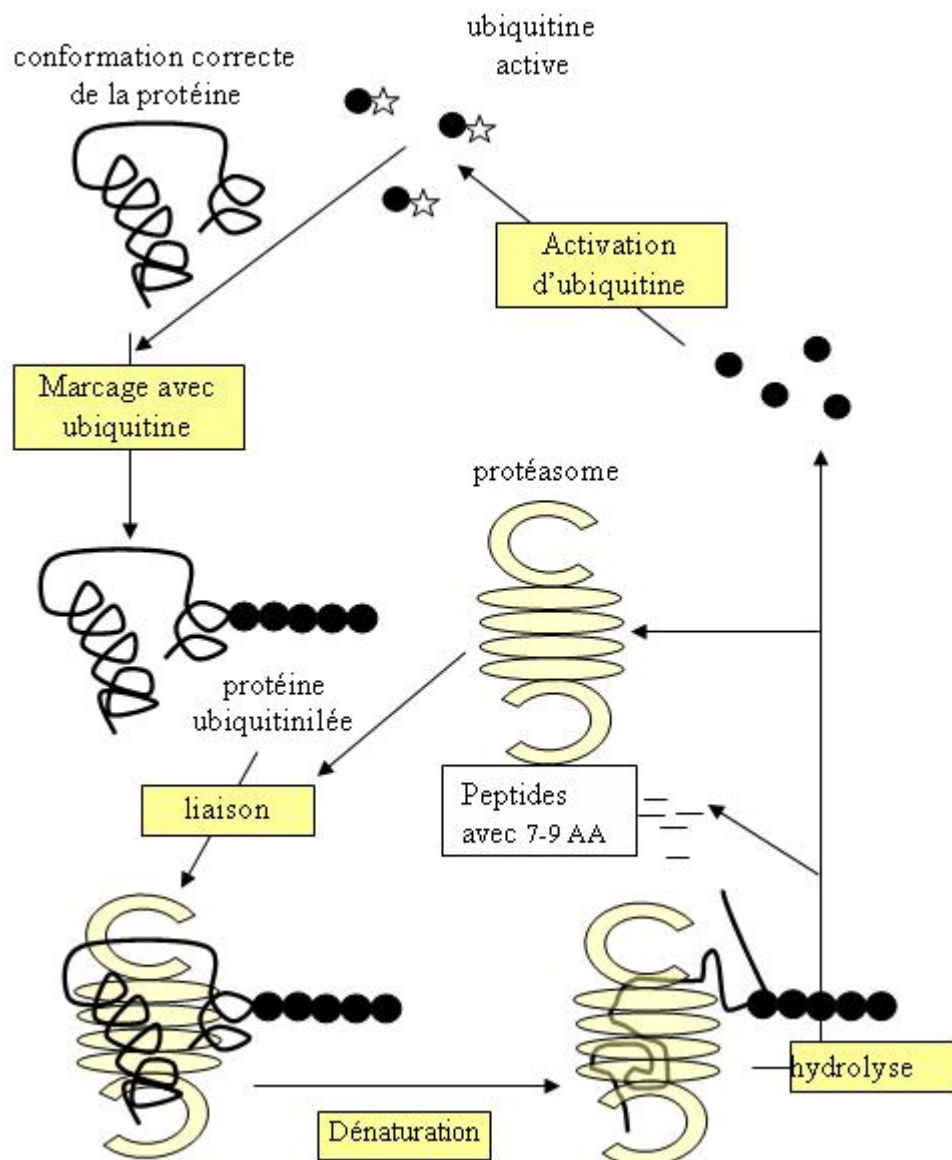
La dégradation d'une protéine implique non seulement une seule molécule d'ubiquitine, mais quatre ou plusieurs molécules. Elles forment des réels chaînes en s'attachant au groupe  $\epsilon$ -amino de la lysine dans une molécule d'ubiquitine à un carboxyle terminal d'une autre. La dégradation réelle des protéines marquées d'ubiquitine est obtenue par un complexe protéasique appelé protéasome. Il se compose de deux composantes: une composante avec activité catalytique et une composante régulateur.

Bien que on n'a pas encore identifié tous les signaux qui déclenchent la ubiquitylation des protéines, on est capable de mettre en évidence certains d'entre eux. À cet égard, il a été constaté que la durée de vie ( $t_{1/2}$ ) des protéines cytosoliques est fortement influencée par le type d'acides aminés trouvés au fin N-terminal (règle N-terminal). Par exemple, une protéine, contenant de la méthionine à son fin N-terminal, a une demi-vie de plus de 20 heures, tandis qu'une protéine avec de l'arginine à ce poste a une demi-vie d'environ 2 minutes.

## L'importance médicale de la régénération des protéines

Une série de processus normaux et pathologiques sont contrôlés en partie par le catabolisme des protéines: la transcription des gènes, le cycle cellulaire, l'organogenèse, la réponse inflammatoire, la suppression des tumeurs, le métabolisme du cholestérol et des antigènes.

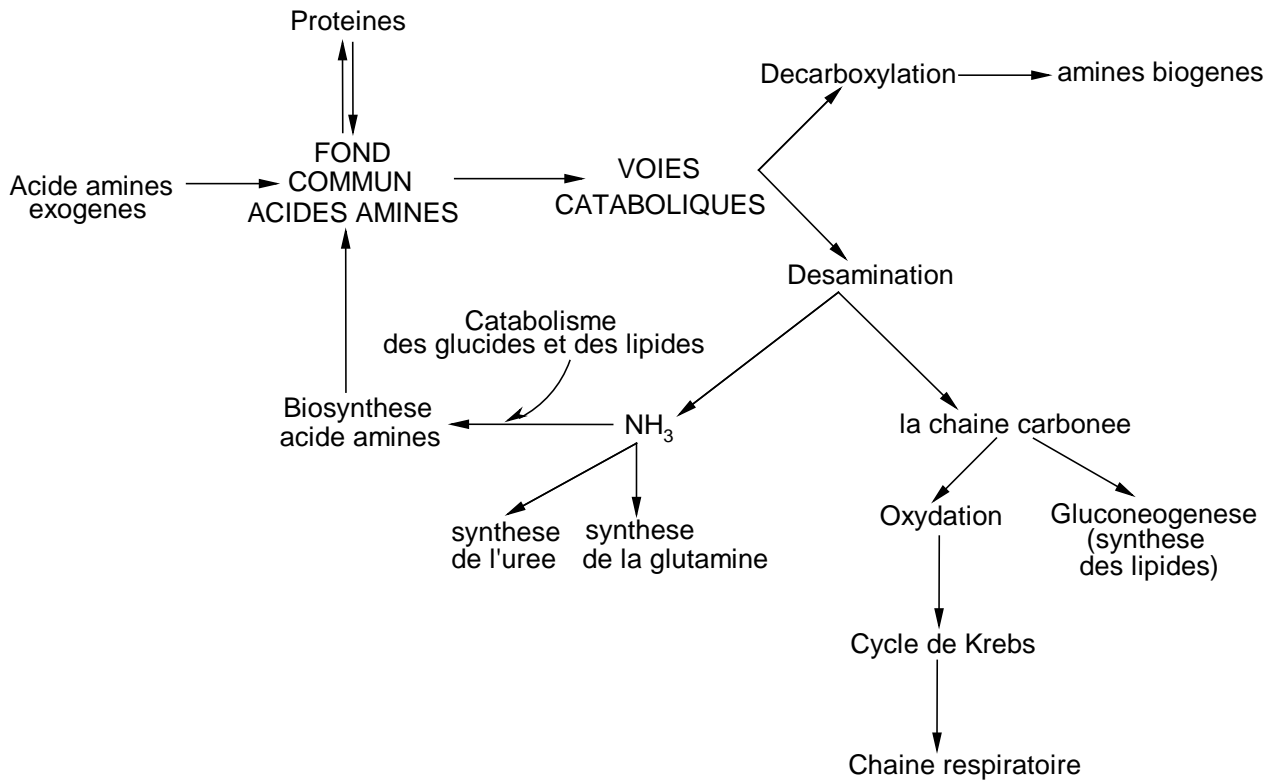
En dehors du processus du cancer, d'autres troubles impliquent la destruction rapide ou inefficace des protéines: maladie des reins, l'asthme, les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson - associée à la formation de structures de protéines caractéristiques dans les neurones), la fibrose kystique (déterminés dans certains cas par la destruction rapide des canaux ioniques de chlore), le syndrome de Liddle (caractérisé par l'absence de canaux de sodium dans des lésions rénales, ce qui conduit à une absorption accrue de  $\text{Na}^+$  et l'installation d'hypertension artérielle). Actuellement, il est prévu de développer des traitements qui prennent effet inhibiteur pour le protéasome. Un de ces médicaments est le bortezomib, utilisé dans le myélome multiple réfractaire.



Dégradation des protéines marquées par la ubiquitine par le protéasome

## IV.2.2. Le catabolisme d'acides aminés

Le catabolisme d'acides aminés peut être résumé comme dans le schéma suivant :

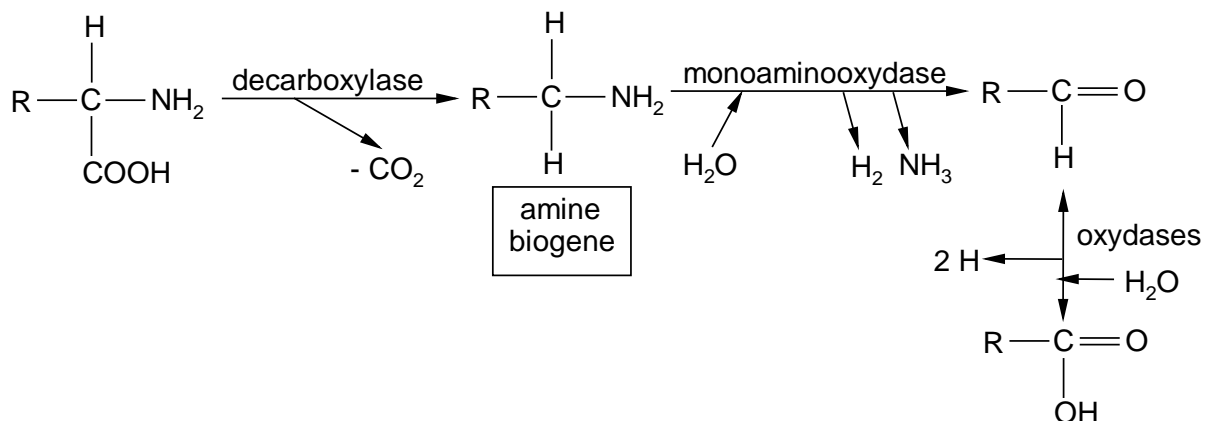


### IV.2.2.1. La décarboxylation des acides aminés

Ce processus, quantitativement peu important, a une signification physiologique, parce que les amines résultées sont très actives, étant nommées amines biogènes.

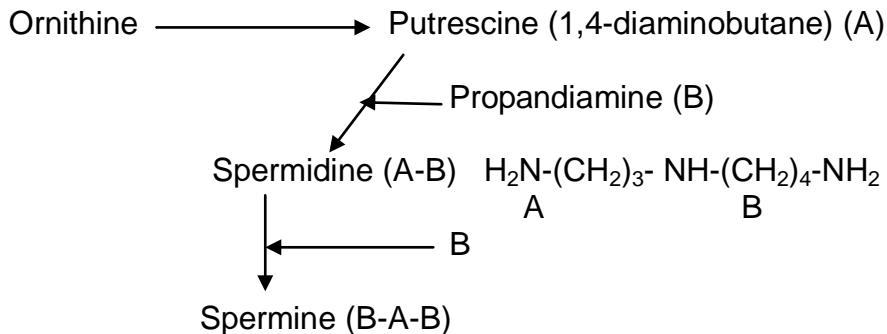
Ce n'est que le carbone en position C<sub>α</sub> qui est décarboxylé. L'enzyme est appelée acide aminé décarboxylase, pyridoxal-phosphate dépendante. L'exception est la méthionine décarboxylase, qui a pyruvate comme cofacteur ; la méthionine est d'abord activée à S-adénosyl-méthionine.

Les amines biogènes formées sont rapidement dégradées par monoaminoxydases (MAO) ou diaminoxydases (DAO).





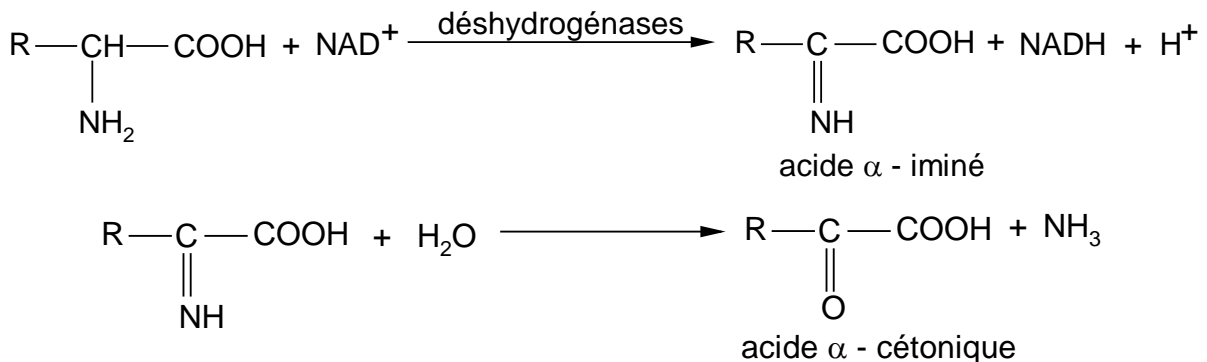
Acide aminé décarboxylé	Amine dérivée	Rôle biologique
<b>Tyrosine</b>	Tyramine Adrénaline	Hormone tissulaire Catécholamine
<b>Tryptophane</b>	Tryptamine ↓ Sérotonine ↓ mélatonine	Hormones tissulaires Transmetteur de l'influx nerveux Hormones tissulaires
<b>Histidine</b>	Histamine	Hormone tissulaire
<b>Cystéine</b>	Cystéamine Taurine	Composant du CoA Acides biliaires conjugués
<b>Acide aspartique</b>	β-Alanine	- Composant d'acide pantothénique - Carnosine, ansérine
<b>Acide glutamique</b>	Acide γ-amino butirique	Transmetteur de l'influx nerveux
<b>Sérine</b>	Ethanolamine (cholamine)	Phospholipides (céphaline)
<b>Lysine</b>	Cadavérine	Produit de dégradation bactérienne.



Spermidine et la spermine ont un rôle de facteurs de transcription nucléaire, en participant aux processus de division cellulaire.

#### IV.2.2.2. La désamination des acides aminés

Représente la principale voie de catabolisme des acides aminés. On a été trouvé des différents mécanismes de désamination oxydative des acides aminés, qui les transforment dans des acides α-cétoniques et d'ammoniaque.



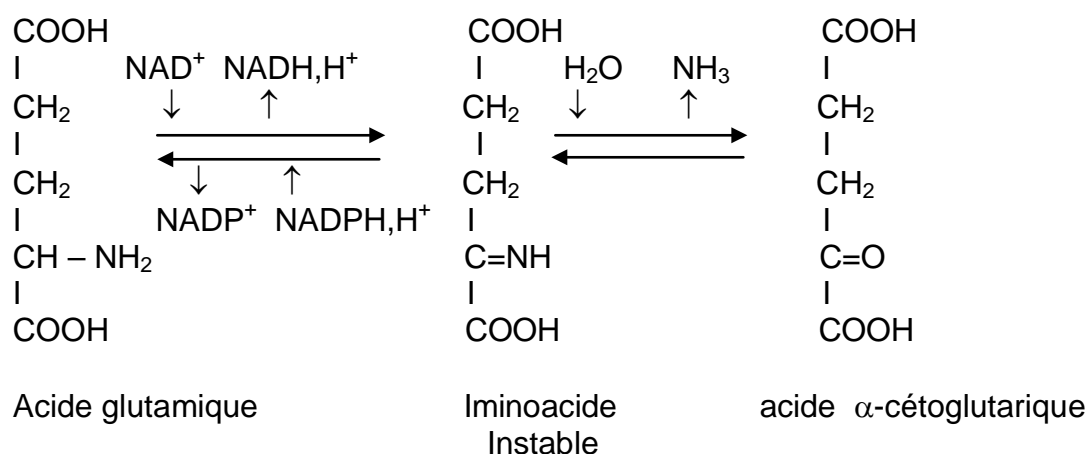
1. **D-aminoacide oxydases flaviniques (FAD)** agissent dans le tissu rénal. Elles sont spécifiques pour les D-acides aminés, agissant ainsi que sur la glycine.

2. **L-aminoacide oxydases flaviniques (FMN)** agissant dans les tissus du rein, du foie. Elles sont liées à la matrice extracellulaire ; ont une action faible. Elles n'agissent pas sur les acides aminés: Gly, les acides aminés  $\beta$  - hydroxylés (Ser, Thr), les diacides (Glu, Asp), les acides diamines (Lys).

3. **L-aminoacide oxydases NAD<sup>+</sup> dépendantes** - sont très actives, étant présentes dans toutes les cellules à l'exception des cellules musculaires. La plus importante est la glutamate déshydrogénase NAD<sup>+</sup>-dépendante. Elle est régulée allostériquement comme suit:

- Les facteurs inhibiteurs sont: ATP, GTP, NADH
- Les facteurs stimulateurs sont: ADP

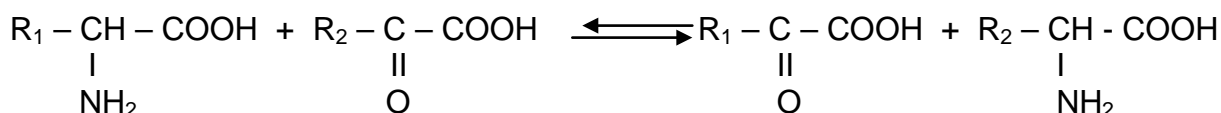
L'enzyme catalyse la réaction suivante:



Parce que la glutamate déshydrogénase est la plus active, 70% des acides aminés sont désaminés par l'action couplée d'une transaminase avec la L-glutamate déshydrogénase.

**Les transaminases** catalysent le transfert d'un groupe amine d'un acide aminé sur un  $\alpha$ -cétoacide. L'enzyme a comme cofacteur le pyridoxal-phosphate.

La réaction générale est:



Les transaminases se trouvent dans toutes les cellules, les plus communes étant:

a. **alanine transaminase** (ALAT, ALT, GPT, TGP), qui catalyse la réaction:

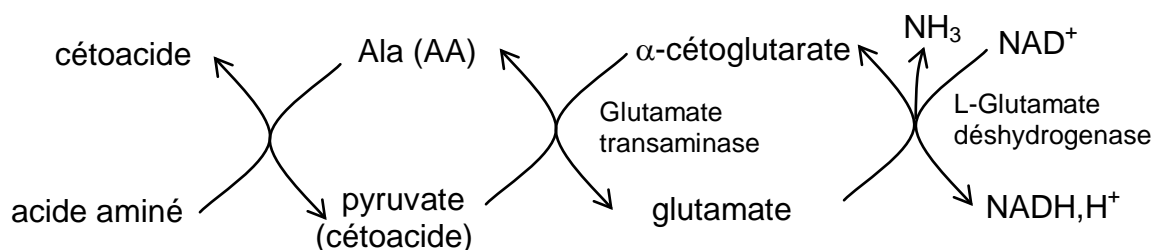


b. **glutamate transaminase** (ALT, ASAT, GOT, TGO), qui catalyse la réaction:



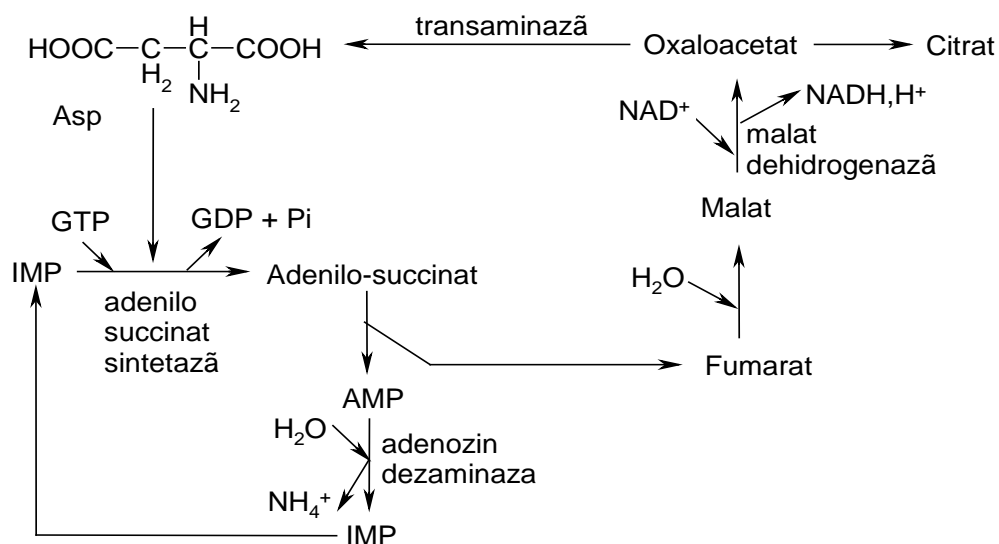
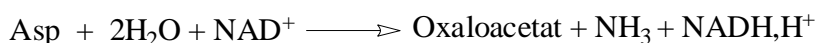
La spécificité est plus élevée pour les couples: pyruvate + alanine, acide glutamique +  $\alpha$ -cétoglutarate et relative pour d'autres acides aminés.

Parce que la glutamate transaminase est la plus répandue et les vitesses de réaction les plus élevées, la désamination de la majorité des acides aminés est atteinte dans un processus couplé :



70% des acides aminés sont désaminés par cette procédure. Pour les autres acides aminés il y a des mécanismes particuliers (action basse).

Ce processus de désamination existe dans tous les tissus à l'exception du tissu musculaire où l'activité de la glutamate déshydrogénase est très faible. Dans ce tissu la désamination se déroule par un mécanisme spécifique nommé **le cycle des purinenucléotides**. Le donneur de groupe amine est l'aspartate qui se transforme en oxaloacétate.



### Signification médicale des transaminases

En clinique, usuellement on fait le dosage des premières deux transaminases en ordre de leur affinité pour le substrat, GOT (ASAT) et GPT (ALAT). Les enzymes sont liées à des structures cellulaires, leur concentration étant 10.000 fois plus élevée dans les cellules que dans le sérum. Leur présence en forte concentration dans le sérum indique:

- A) Lésions cellulaires - soit de nature inflammatoire ou de nature ischémique (nécrose)
- B) L'emplacement des tissus lésés :
  - GOT - préférentiel aux cellules du muscle cardiaque
  - GTP - préférentiel aux cellules du foie

Valeurs normales: 10-40  $\mu\text{K} / \text{ml}$  (K-katal)

GOT: 2-20 UI / L

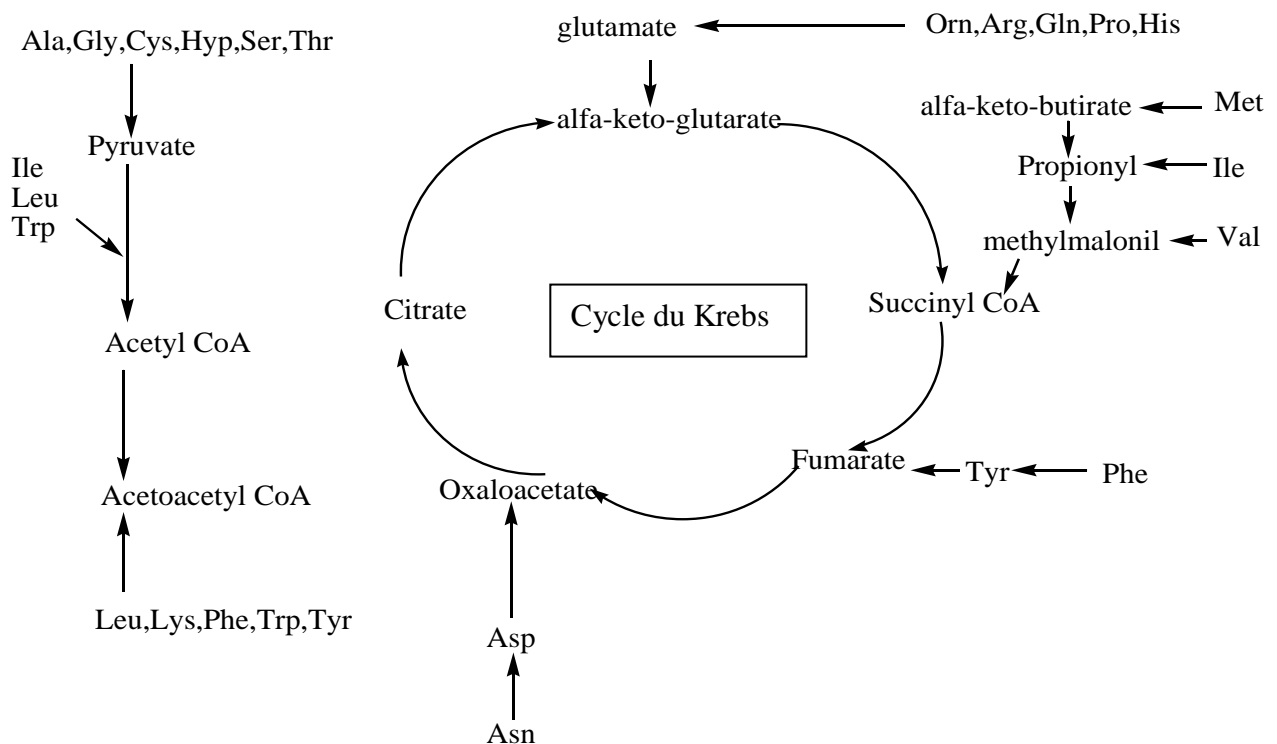
GPT: 2-16 UI / L

#### IV.2.2.3. Possibilités de catabolisme du squelette hydrocarboné

Dans le catabolisme des acides aminés, soit par désamination ou par une décarboxylation, en résulte les cétoacides (squelette hydrocarboné). Ils sont catabolisés spécifiquement pour chaque acide aminé à des composés différents.

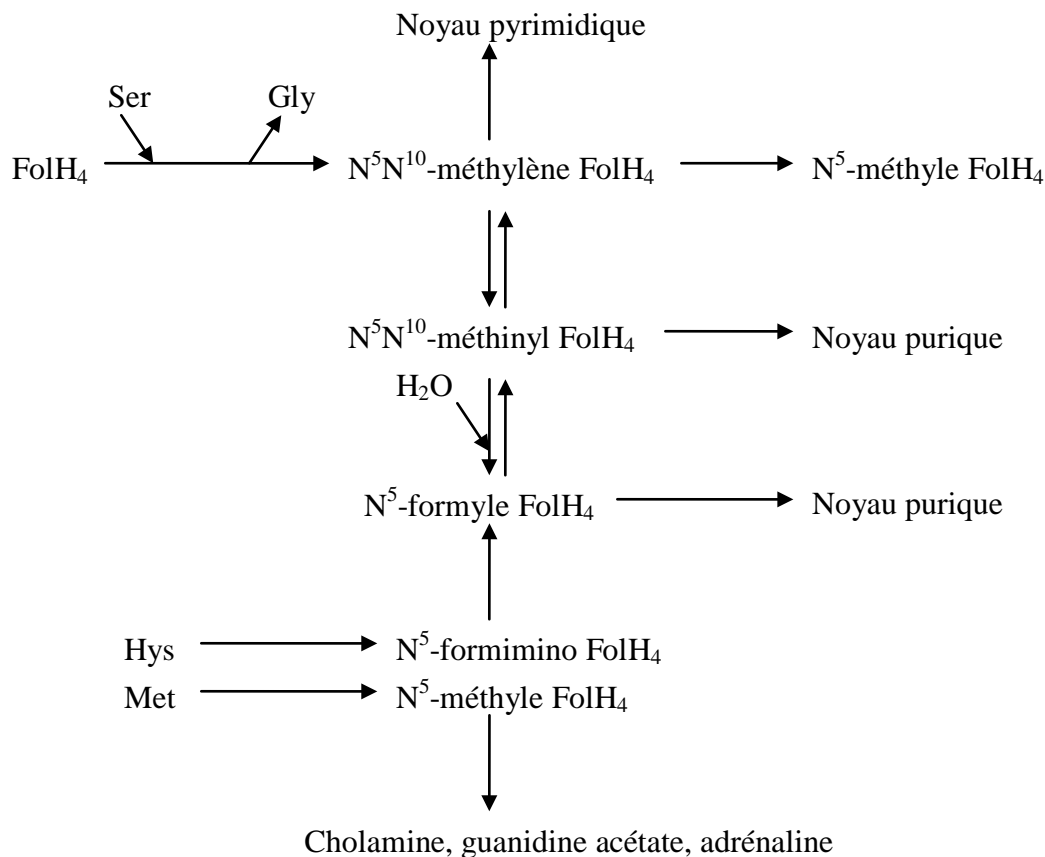
La découverte des voies métaboliques a permis l'explication biochimique du phénomène :

- Les acides aminés glucoplastiques purs produisent, par le catabolisme de leur squelette hydrocarboné, des intermédiaires de la gluconéogénèse (acide pyruvique, l'acide alpha-cétoglutarique, l'acide fumarique, le succinyl-CoA, l'acide oxalacétique) : **Ala, Gly, Cys, Ser, Hys, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Met, Val, Arg, Pro.**
- Les acides aminés cétoplastiques purs produisent par le catabolisme de leur squelette hydrocarboné acétyl-CoA ou acétoacétyl-CoA : **Leu, Lys.**
- Les acides aminés mixtes produisent par le catabolisme de leur squelette hydrocarboné d'intermédiaire de la gluconéogénèse et acétyl-CoA ou acétoacétyl-CoA : **Trp, Ile, Phe, Tyr**



#### Possibilités de catabolisme des squelettes hydrocarbonés des acides aminés

Les squelettes hydrocarbonés résultés par désamination peuvent libérer des **unités monocarbonate** (formyle, formimine, méthyle, méthylène) dans le processus de catabolisme, des unités transférées à l'intermédiaire de la **coenzyme FolH4**.



Les unités monocarbone sont essentielles dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, donc des acides nucléiques, dans la résynthèse du Met, dans des méthylations diverses (cholamine, noradrénaline).

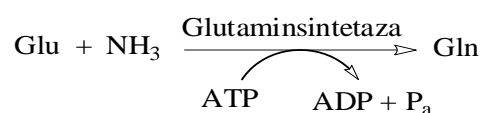
#### IV.2.3. Métabolisme de l'ammoniaque

L'ammoniac est une substance toxique (surtout neurotoxique), même aux concentrations sanguines très bas ; l'empoisonnement d'ammoniaque se manifeste par des tremblements, trouble de vue, prononciation réduite des mots, trouble d'élocution, et dans les cas graves, des hallucinations, convulsions, le coma et la mort.

La production d'ammoniac est considérable, compte tenu du fait que les urines de 24 heures éliminent environ 30-50 mmoles d'ammoniac, mais surtout le fait que la plupart de l'azote protéique est excrété sous forme d'urée (300-600 mmoles d'urée éliminé par jour), également dérivé de l'ammoniac.

Toutefois, la concentration d'ammoniac plasmatique chez l'homme est normalement très faible (10-20 µg/100 ml, 6-12 mmoles/litre), parce que, due à sa toxicité, l'ammoniac circule sous forme de glutamine.

La plupart d'ammoniac est transporté sous la forme de glutamine qui est obtenu à partir de **l'acide glutamique et de l'ammoniac** en présence de la **glutamine synthétase**, enzyme ubiquitaire (la réaction nécessite de l'ATP).



Le foie et le rein piègent la glutamine du sang, ces organes ont spécifiquement de la glutaminase, qui catalyse l'hydrolyse irréversible de la glutamine en formant d'ammoniac et de l'acide glutamique.

Aux reins, l'ammoniac, ainsi formé dans les cellules tubulaires rénales, diffuse à travers la membrane de la zone tubulaire, et, en acceptant un proton, donne le **ion ammonium** qui est excrété dans l'urine. L'élimination sous cette forme d'une partie d'ammoniac est importante dans le cadre du maintien de la réserve alcaline du plasma. La production d'ammoniac augmente dans l'acidose métabolique et diminue dans l'alcalose métabolique.

#### **IV.2.3.1. Sources d'ammoniac dans l'organisme**

- La principale source d'ammoniac est le processus biochimique de désamination des acides aminés. Tous les acides aminés sont désaminés par le système  $\alpha$ -cétooglutarate - glutamate, sauf la glycine, qui est désaminée avec l'émission directe de l'ammoniac sous l'action de l'enzyme glycine oxydase (cofacteur FolH4).

- De plus, on génère des quantités de l'ammoniac dans le catabolisme des nucléotides pyrimidique et puriques,

- par oxydation des amines (sous l'action de la monoamine et diamine oxydases),

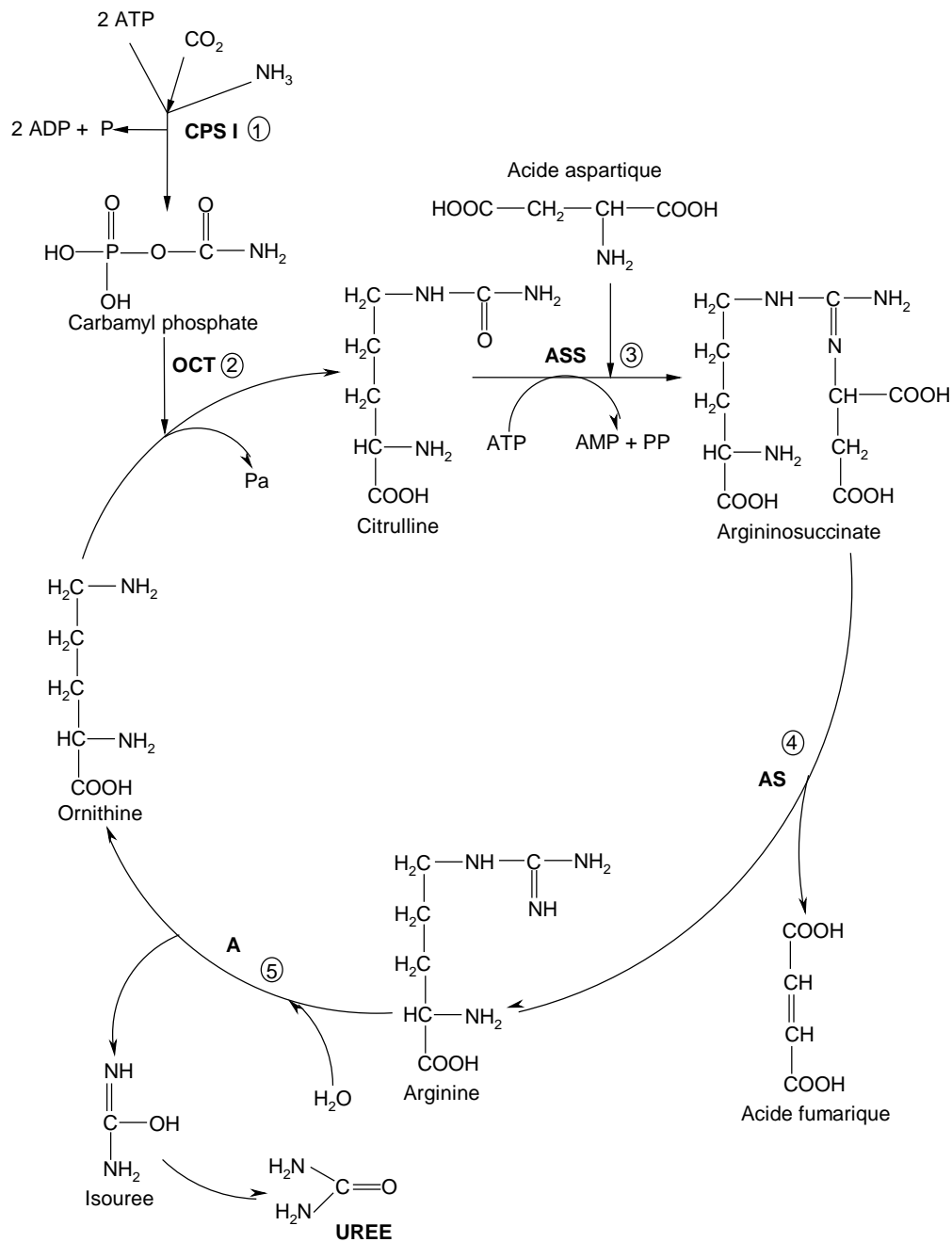
- dans une certaine mesure, par la décomposition de l'urée éventuellement présente dans la lumière intestinale (sous l'action de l'uréase bactérienne, avec la libération de l'ammoniac, qui est absorbé dans la veine porte, le sang de cette veine ayant une concentration de l'ammoniac normalement plus élevée que la concentration du sang).

- Une source secondaire de l'ammoniac est représenté par la glutamine (et l'asparagine), formée de l'acide glutamique et de l'ammoniac (ou acide aspartique et de l'ammoniac) qui, sous l'action de la glutaminase (ou asparaginase) peut se décomposer de nouveau par hydrolyse à l'ammoniac et l'acide glutamique (ou acide aspartique).

- par la synthèse de l'hémoglobine.

#### **IV.2.3.2. Uréogénèse**

C'est le premier cycle biochimique de Krebs-Henseleit décrit en 1932. Il représente le principal mécanisme d'éloigner l'ammoniaque de l'organisme, par transformation dans l'urée, substance soluble dans l'eau qui peut être facilement éliminée par l'urine, sueur, sucs digestifs. L'uréogénèse se déroule seulement dans les cellules hépatiques, en réalisant de 20-40 g d'urée par jour. Elle comprend cinq réactions: les premiers deux ont lieu dans les mitochondries, et autre trois réactions - dans le cytoplasme.



### Le cycle d'uréogénèse

**CPS I** – carbamyl phosphate synthase mitochondriale

**OCT** – ornithine – transcarbamylase

**ASS** – argininosuccinate synthase

**AS** – argininosuccinase

**A** - arginase

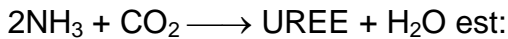
Pour chaque molécule d'ammoniac transformé en urée on consomme 4 liens macroergiques de l'ATP.

La source de l'ammoniac dans les mitochondries est la glutamine qui peut libérer deux molécules de NH<sub>3</sub> sous l'action de 2 enzymes successives – la glutaminase et la glutamate déshydrogénase.





La signification fonctionnelle de la réaction de synthèse d'urée :



1. La transformation de l'ammoniac toxique dans l'urée avec élimination urinaire. Les deux atomes d'azote de l'urée proviennent de la glutamine et de l'aspartate.
2. La synthèse de l'arginine, acide aminé relativement essentiel, par les réactions 2,3, et 4.

### Signification médicale

Le niveau sanguin d'urée dépend de:

- La production hépatique
- Élimination rénale

La concentration normale est comprise entre 20-40 mg / dL, les valeurs supérieures à 50 mg / dL étant pathologique.

L'augmentation de la concentration de l'urée peut être causée par:

1. L'intensification du catabolisme des protéines, due soit à l'**excès de protéines alimentaires** (1 g d'urée correspond à 6,25 g des protéines catabolisées), ou la **famine**, quand il y a une augmentation de la protéolyse musculaire.
2. **Hémorragie gastro-intestinale**, suivi par l'absorption intestinale intense d'acides aminés, leur catabolisme étant suivie par une uréogénèse intensifiée.
3. **L'insuffisance rénale**. Pour vérifier le diagnostic, on détermine la concentration d'autres métabolites dans le sang, tels que la créatinine, et seulement s'ils sont également élevés, on peut confirmer le diagnostic d'insuffisance rénale.

### Pathologie

La fonction défectueuse d'uréogénèse peut résulter de modifications génétiques ou d'altération générale de la fonction hépatique, comme par exemple une cirrhose. Dans tous ces cas, l'effet est une hyperammoniémie sévère, génératrice d'encéphalopathie. Ces dysfonctionnements métaboliques, causées par le fonctionnement anormal des enzymes d'uréogénèse sont potentiellement mortels, en produisant le coma en cas de concentrations élevées d'ammoniac. Un symptôme caractéristique est la perte de conscience à la suite de l'appauvrissement de l'ATP. Une concentration élevée d'ammoniaque consomme l'acide  $\alpha$ -cétoglutarique, en réduisant ainsi l'activité du cycle de Krebs et la production d'ATP.

### Défauts génétiques des enzymes de la uréogénèse

Ils ont été décrits plusieurs anomalies enzymatiques qui affectent une ou plusieurs enzymes du cycle d'uréogénèse. Chaque défaut d'enzyme se manifeste par hyperammoniémie et l'augmentation du précurseur de l'enzyme défectueux.

- Défaut d'ornithine-carbamoyl-phosphate transférase  $\longrightarrow$  hyperammoniémie
- Défaut de carbamoyl-phosphate synthétase  $\longrightarrow$  hyperammoniémie
- Défaut d'arginino-succinate synthétase  $\longrightarrow$  hyperammoniémie + citrullinémie
- Défaut d'argininosuccinase  $\longrightarrow$  hyperammoniémie + argininosuccinate
- Défaut d'arginase  $\longrightarrow$  hyperammoniémie + hyperargininémie

### Thérapie

1. Limitation de la consommation de protéines et la substitution d'acide aminé avec les  $\alpha$ -cétoacides correspondants.

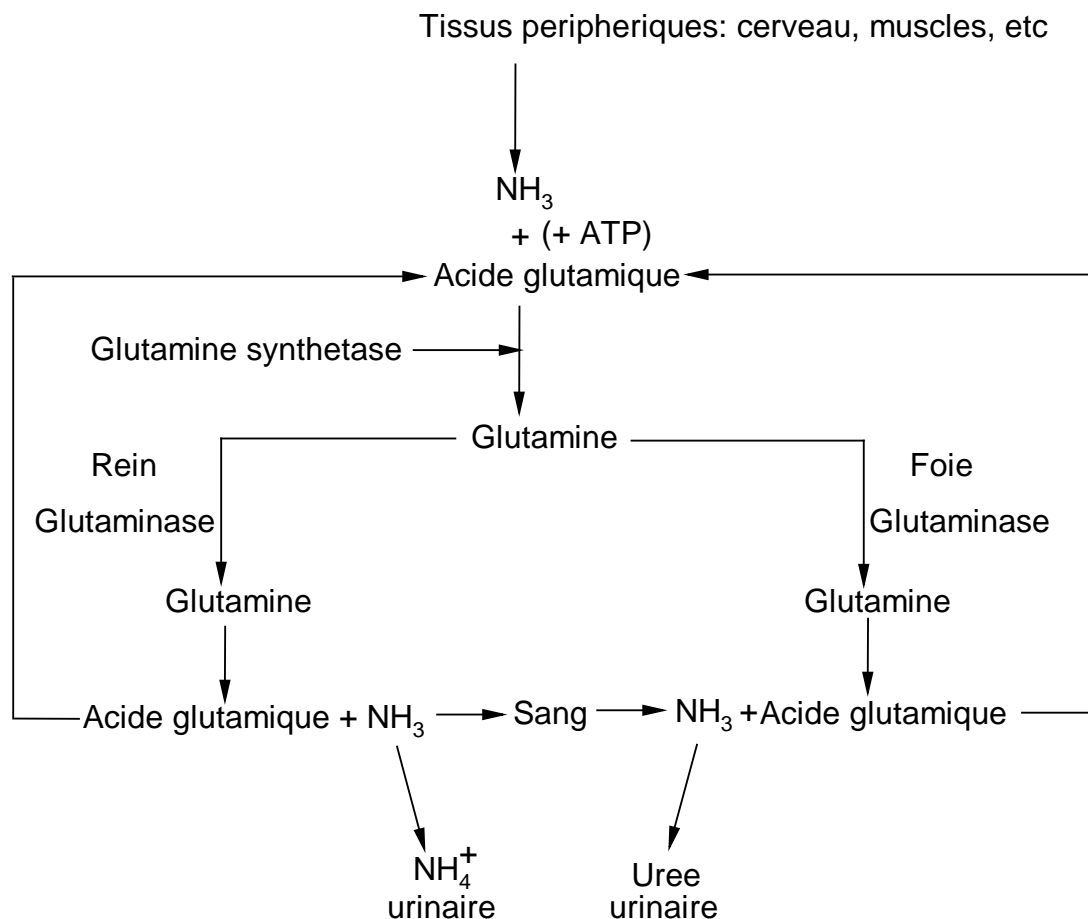


2. Élimination de l'excès de  $\text{NH}_4^+$ , en bloquant l'activité des bactéries du côlon avec des antibiotiques ou de l'administration de lactulose qui induit la fermentation acide. Celui-ci produit  $\text{H}^+$ , qui se combine avec  $\text{NH}_3$  et forme  $\text{NH}_4^+$ , empêchant ainsi l'absorption de  $\text{NH}_3$ .
3. Administration des intermédiaires déficitaires du cycle citrique. Par exemple,  $\alpha$ -cétoglutarate, citrulline.

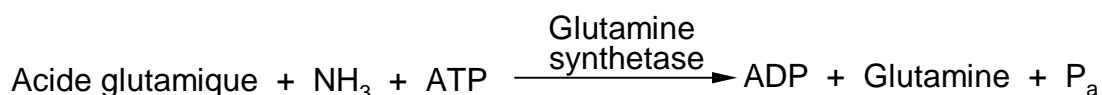
### L'infection par *Proteus mirabilis*

L'hydrolyse de l'urée par l'uréase chez l'homme a lieu que dans le côlon. L'infection urinaire avec *Proteus mirabilis*, le micro-organisme qui sécrète de l'uréase, va hydrolyser l'urée en formant de  $\text{NH}_3$  dans l'urine, ce qui conduit à son alcalinisation. La réaction alcaline de l'urine induit la précipitation de phosphate de magnésium avec la formation de calculs rénaux. L'odeur forte d'ammoniac dans les toilettes publiques est due à l'activité d'uréase microbienne.

### IV.3. Transport et métabolisation d'ammoniac



Le catabolisme des acides aminés se produit dans tous les tissus, cependant, le  $\text{NH}_3$  résultant est transformé en urée que dans le foie ou il est éliminé sous forme de  $\text{NH}_4^+$  seulement dans le rein. Sachant que  $\text{NH}_3$  est neurotoxique, la question est le transport de  $\text{NH}_3$  des tissus au foie et les reins. Ce transport est réalisé par la glutamine.

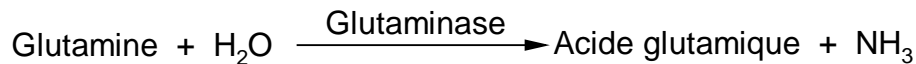


Cette réaction permet la fixation de l' $\text{NH}_3$ , des cellules (processus essentiel dans le tissu nerveux) et le transport de  $\text{NH}_3$  par le sang à l'intermédiaire de la glutamine. La concentration plasmatique de la glutamine est de loin la plus élevée (8 mg%) de tous les acides aminés dans le sang (0,2 à 0,3 mg%).

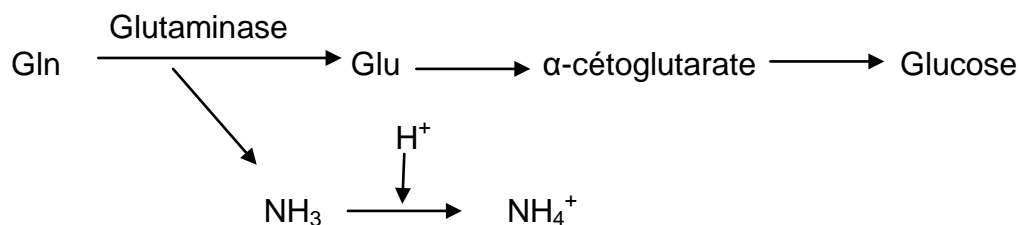
$\text{NH}_3$  transporté par la glutamine sera mis à la disposition des tissus pour:

- Uréogénèse - dans le foie
- Ammoniogénèse - dans le rein
- Synthèse des bases puriques et pyrimidiques, synthèse des aminoglucides, des acides aminés dans tous les tissus.

La plupart du  $\text{NH}_3$  sera utilisé dans le foie et les reins. La glutamine est capturé par le foie, la zone périportale, qui a (concentrées), l'enzyme glutaminase est les enzymes d'uréogénèse.



La quantité de  $\text{NH}_3$ , à convertir en l'urée dans le foie dépend de l'équilibre acido-basique du corps. En cas d'acidose, une grande partie de  $\text{NH}_3$  du foie est fixé à nouveau comme glutamine (la zone periveineuse du foie est riche en glutamine synthétase) et sous ce forme arrive aux reins. Dans les reins, sous l'action de la glutaminase, la glutamine est transformée en acide glutamique et  $\text{NH}_3$ , qui fixera la  $\text{H}^+$  en formant le ion  $\text{NH}_4^+$ , éliminé dans l'urine. L'élimination de  $\text{NH}_4^+$  se substitue à l'élimination de  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ , en protégeant ainsi la réserve alcaline du corps.



En cas d'acidose, plus de 50% du  $\text{NH}_3$  total atteint les reins. Dans l'acidose, l'uréogénèse est diminuée, en réduisant la consommation de  $\text{HCO}_3^-$ . Ainsi, cette augmentation du  $\text{HCO}_3^-$  permettra également de réduire l'acidose. En conclusion, l'utilisation de  $\text{NH}_3$  dans l'organisme dépend essentiellement de l'équilibre acido-basique du corps.

#### IV.4. Particularités tissulaires du catabolisme des acides aminés

Comme avec d'autres métabolites, le niveau des acides aminés dans le sang est demeuré relativement constant par l'action conjointe de plusieurs tissus, y compris le foie et les tissus musculaires qui jouent un rôle majeur.

La foie représente l'organe principal du catabolisme des acides aminés parce que il a la possibilité de réaliser toutes les voies métaboliques des acides aminés (désamination oxydative, l'utilisation de la chaîne carbonée) et aussi des voies métaboliques uniques (l'uréogénèse, la gluconéogénèse).

Le tissu musculaire représente le tissu de stockage des acides aminés sous forme de protéines musculaires.

D'autres tissus impliqués sont le tissu rénal avec un rôle en ammoniogénèse et le métabolisme de la glutamine et le tissu intestinal, le portail d'entrée d'acides aminés de sources alimentaires.

Le métabolisme des acides aminés dans le corps est, comme pour les glucides et les lipides, dépendante de les deux états physiologiques: postprandiale précoce et postprandiale tardive.

**A. État postprandial précoce** (immédiatement après un apport riche dans protéines). Après la prise alimentaire, la digestion des protéines et l'absorption intestinale des acides aminés, dans la veine porte la quantité d'acides aminés augmente, dont environ 20% sont des acides aminés ramifiés. De cette manière les acides aminés sont transportés au foie, qui agit comme un filtre, en retenant la plupart des acides aminés et laissant entrer dans la circulation l'excès d'acides aminés. Le foie ne retient pas les acides aminés ramifiés, de sorte qu'ils représentent plus de 60% des acides aminés libérés dans la circulation. Les acides aminés sanguins sont pris par les tissus, le tissu musculaire étant le plus actif. Dans une période de 1-3 heures après la prise alimentaire, le muscle extrait tous l'excès d'acides aminés dans le sang. Ils sont désaminés ou transformés afin d'obtenir des protéines de dépôt, spécifiques du muscle. Les exceptions sont les acides aminés ramifiés dont le squelette hydrocarboné ne sera pas changé. L'explication est que les acides aminés ramifiés doivent avoir une concentration constante dans le sang, parce que ils sont une source importante d'énergie pour le tissu cérébral. Pour cette raison, le muscle va assurer permanent le maintien de leurs concentrations dans le sang, quel que soit le stade physiologique.

**B. État postprandial tardive.** Dans la période de faim, se produit la métabolisation des réserves. Ainsi, dans le tissu musculaire, la protéolyse est un processus intense, à la suite de laquelle les acides aminés résultant seront libérés dans la circulation. La majorité (50%) est représentée par la glutamine et l'alanine.

Alanine est capturé spécialement par le tissu hépatique, parce que est aussi un précurseur de la gluconéogenèse. L'affinité du foie pour Alanine est donnée par le fait que le niveau de saturation de l'alanine du foie est de 20-30 fois plus élevé que le niveau sérique de l'alanine.

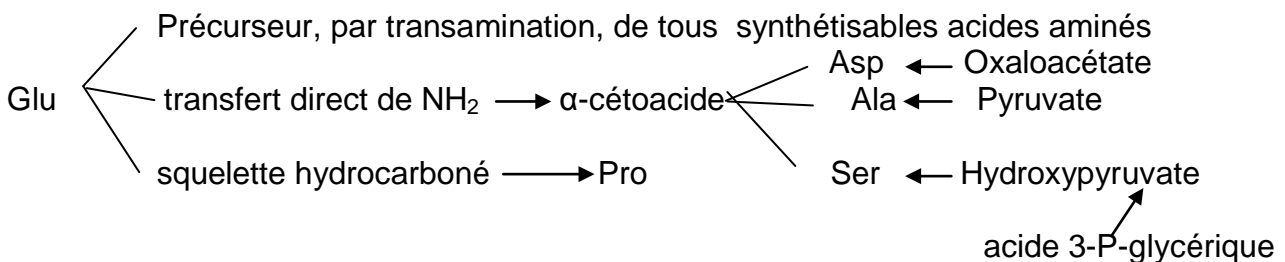
Glutamine est également un transporteur de groupes amino, résultats du catabolisme musculaire d'autres acides aminés. Glutamine est capturé par l'intestin et les reins, où, après désamination, se transforme en Alanine et Serine, acides aminés qui seront libérés dans la circulation. Par conséquent, en raison de leur affinité particulière pour le foie, ils seront capturés par le foie et utilisés pour la gluconéogenèse ou uréogenèse.

## IV.5. La biosynthèse des acides aminés

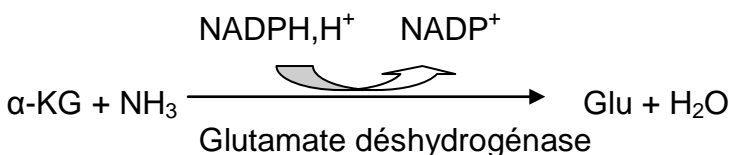
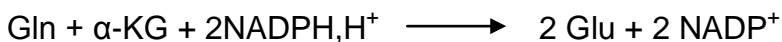
En ce qui concerne la possibilité de l'organisme de les synthétiser, les acides aminés sont divisés en trois catégories:

1. Non – synthétisable (essentielle), groupe comprenant 8 acides aminés – Met, Thr, Phe, Lys, Trp, Val, Ileu, Leu.
2. Partiellement synthétisable (durant la croissance, le corps ne peut pas synthétiser tout le nécessaire, la différence étant complétée par l'apport alimentaire), groupe comprenant 2 acides aminés - Arg, His.
3. Synthétisable, groupe comprenant 11 acides aminés - Tyr, Gly, Ser, Cys, Asp, Asn, Glu, Gln, Pro, Se-Cys.

La biosynthèse des acides aminés (synthétisables) est réalisée en grande partie à partir d'acide glutamique (Glu).



L'acide glutamique est synthétisé par les réactions:



Cette réaction transforme le nitrogène de l'ammoniaque en nitrogène d'un acide aminé.

### La formation des acides aminés synthétisables

- ① La transamination du α-cétoacide correspondant:

Glu ← α-CÉTOGLUTARATE (α-KG)

Ala ← PYRUVATE

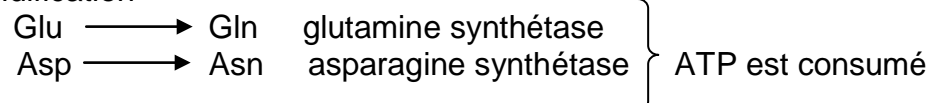
Asp ← OXALOACÉTATE

Gly ← GLYOXYLATE

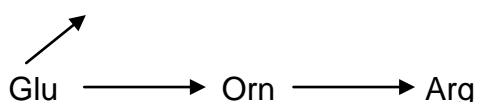
Ser ← HYDROXYPYRUVATE ← acide 3P-glycérique

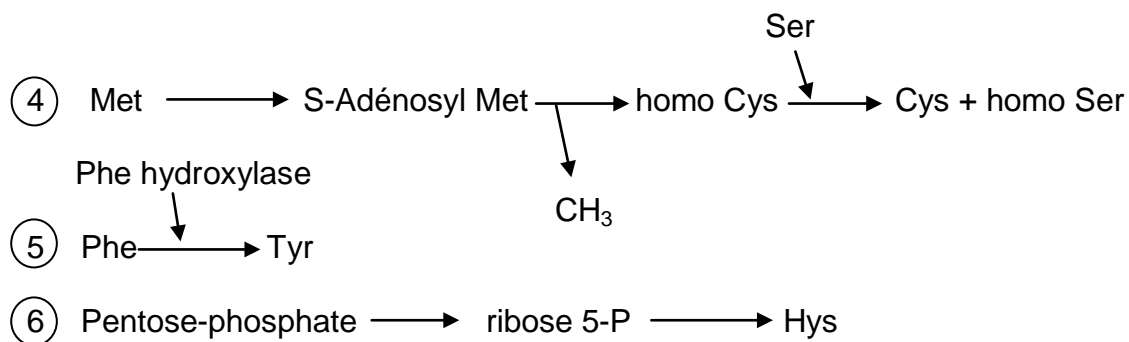
NADH NAD<sup>+</sup>

- ② Amidification



- ③ γ-semialdéhyde  $\xrightarrow[\text{C}_2\text{-C}_5]{\text{Cyclisation}}$  acid pyrrolidine carboxylique → Pro





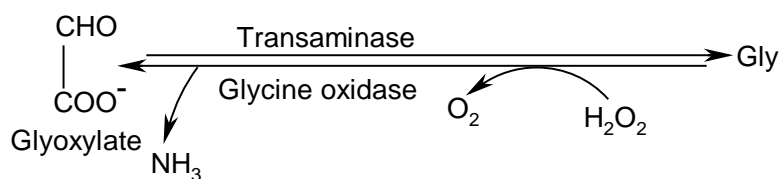
## IV.6 . Le métabolisme particulière des acides aminés

### 1. Glycocol (glycine)

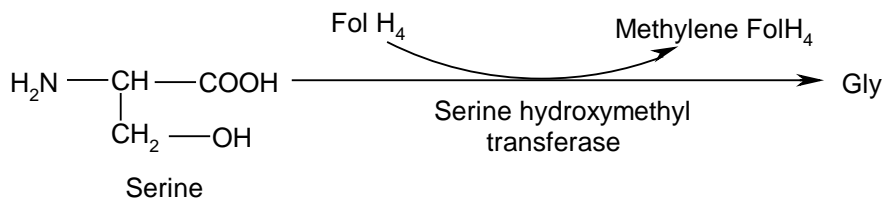
C'est un acide aminée **glucoplastique, biosynthétisable**.

La synthèse peut être réalisée par 3 réactions :

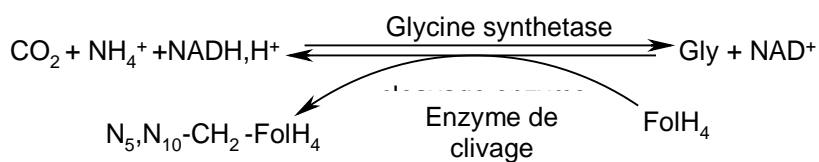
1.



2.

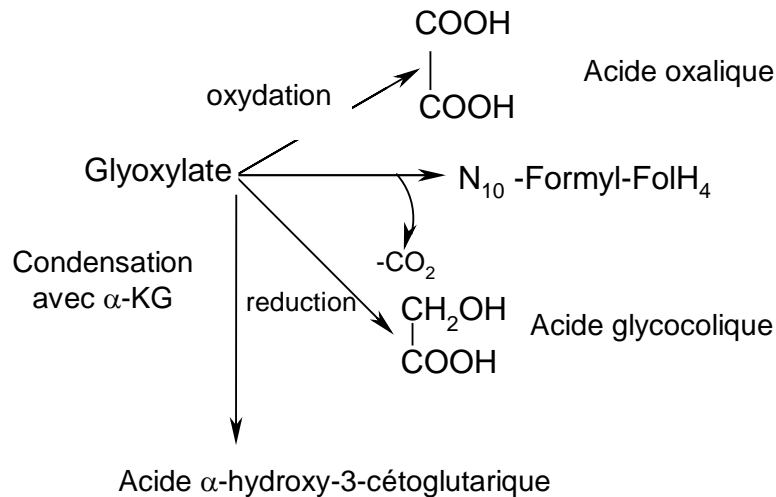


3.



### Catabolisme

Les réactions 1 et 3 de la synthèse peuvent être utilisées dans un processus inverse du catabolisme. La voie catabolique principale est la transamination de glycine avec la formation du glyoxylate. Ceci peut être transformé de plusieurs façons:



### Rôle biochimique et physiologique

- Biosynthèse des porphyrines, des bases puriques, de la créatine, du glutathion
- Conjugaison avec des acides biliaires qui forment les acides biliaires conjugués (acide glycolique)
- Conjugaison avec l'acide benzoïque → acide hippurique

Les processus de conjugaison font partie du mécanisme de la désintoxication et l'élimination des xénobiotiques.

### Pathologie

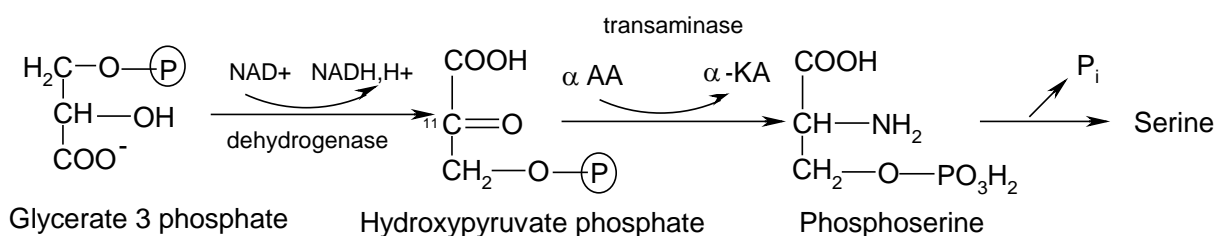
1. Hyperglycinémie non-cétonique, congénitale (de 0,6 à 1 g / jour) est dû au déficit de l'enzyme de clivage du glycine. La maladie est mortelle dans l'enfance, la glycine en excès inhibant les neurotransmetteurs.
2. Oxalose métabolique (il se produit même en l'absence des oxalates dans l'aliment). Est due au blocage d'un ou plusieurs chemins qui métabolisent le glyoxylate (la voie de réduction de l'acide glycolique → oxalose I, ou la condensation avec α- KG) → oxalose II), amplifiant ainsi la voie de l'oxydation en acide oxalique et l'excès d'acide oxalique forme des calculs.

## 2. Alanine

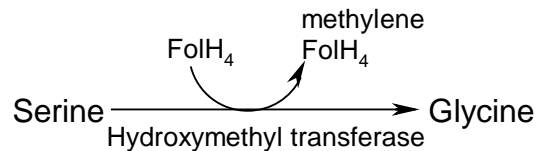
C'est un acide aminé biosynthétisable, glucoplastique. Le métabolisme d'alanine est relié à l'acide pyruvique par une réaction de transamination. Alanine est impliqué dans le métabolisme des acides aminés au niveau du catabolisme des acides aminés par transamination et, respectivement, dans le mouvement des acides aminés dans le stage post-prandial tardif.

## 3. Sérine

C'est un acide aminé biosynthétisable, glucoplastique. La principale voie de biosynthèse commence à partir de l'acide 3-phospho-glycérique :



Le catabolisme de serine se fait essentiellement par:



et secondairement par conversion en acide pyruvique en présence de l'enzyme sérine déshydratase (pyridoxale phosphate).

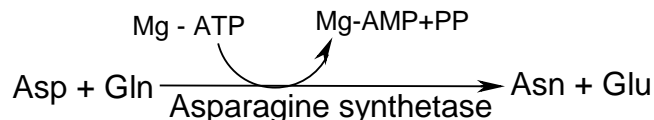
Concernant son rôle dans l'organisme, la sérine représente d'abord, par sa groupe hydroxyle, le lien entre les protéines et d'autres molécules: glucides, lipides, vitamines. La serine forme en ces conditions des liaisons esteriques ou étheriques. D'autre part, la sérine est un précurseur important dans la synthèse d'acides aminés (glycine, cystéine), aminoalcools (colamine, choline, sphingosine) ou des lipides (phosphatidylsérine).

#### 4. Acide aspartique

C'est un acide aminé biosynthétisable, glucoplastique, dont le métabolisme est lié à l'acide oxalocétique en qui est transformé par une réaction de transamination réversible. L'acide aspartique joue un rôle dans le cycle du Krebs (oxaloacetate) l'uréogénèse (donneur de groupe amine), le cycle de purinnucléotides, la synthèse des bases puriques et pyrimidiques.

#### 5. Asparagine

Est un acide aminé biosynthétisable, glucoplastique. Elle est formée de l'acide aspartique. Le groupe amide est formé à la base du nitrogène de l'acide glutamique.



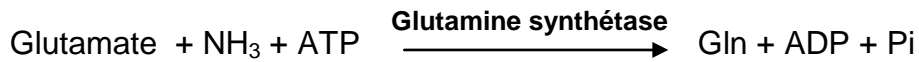
Asparagine est hydrolysée par asparaginase à l'acide aspartique et ammoniac

#### 6. L'acide glutamique

C'est un acide aminé biosynthétisable, glucoplastique. Le métabolisme de l'acide glutamique est lié à celle de l'acide alpha-cétoglutarique, composante du cycle d'acides tricarboxyliques. L'acide glutamique a un rôle essentiel dans le métabolisme des acides aminés parce que le système glutamate – alpha-cétoglutarate est le principal système impliqué dans la désamination de tous les acides aminés. L'acide glutamique est le précurseur dans la synthèse d'acides aminés Pro, Orn, Arg, Gln, His ou de molécules avec une fonction importante, comme l'acide gamma-aminobutyrique ou le glutathion. Dans la coagulation du sang, la gamma-carboxylation de premières 10 résidus d'acide glutamique de la prothrombine, par l'action de la vitamine K, conduit à l'activation du thrombine et l'initiation de la coagulation.

#### 7. Glutamine

C'est un acide aminé biosynthétisable, glucoplastique, dont le métabolisme est lié à celui de l'acide glutamique.



La glutamine a un rôle dans le transport et la réutilisation de l'azote dans le corps. La glutamine est impliqué dans l'ammoniogenèse, l'uréogenèse, le transfert du groupe amino, la synthèse de bases azotées.

### 8. 9. Méthionine et cystéine

La méthionine est un acide aminé essentiel ; tant que la cystéine est formée en transférant un atome de soufre de la méthionine au groupe hydroxyle de la sérine.

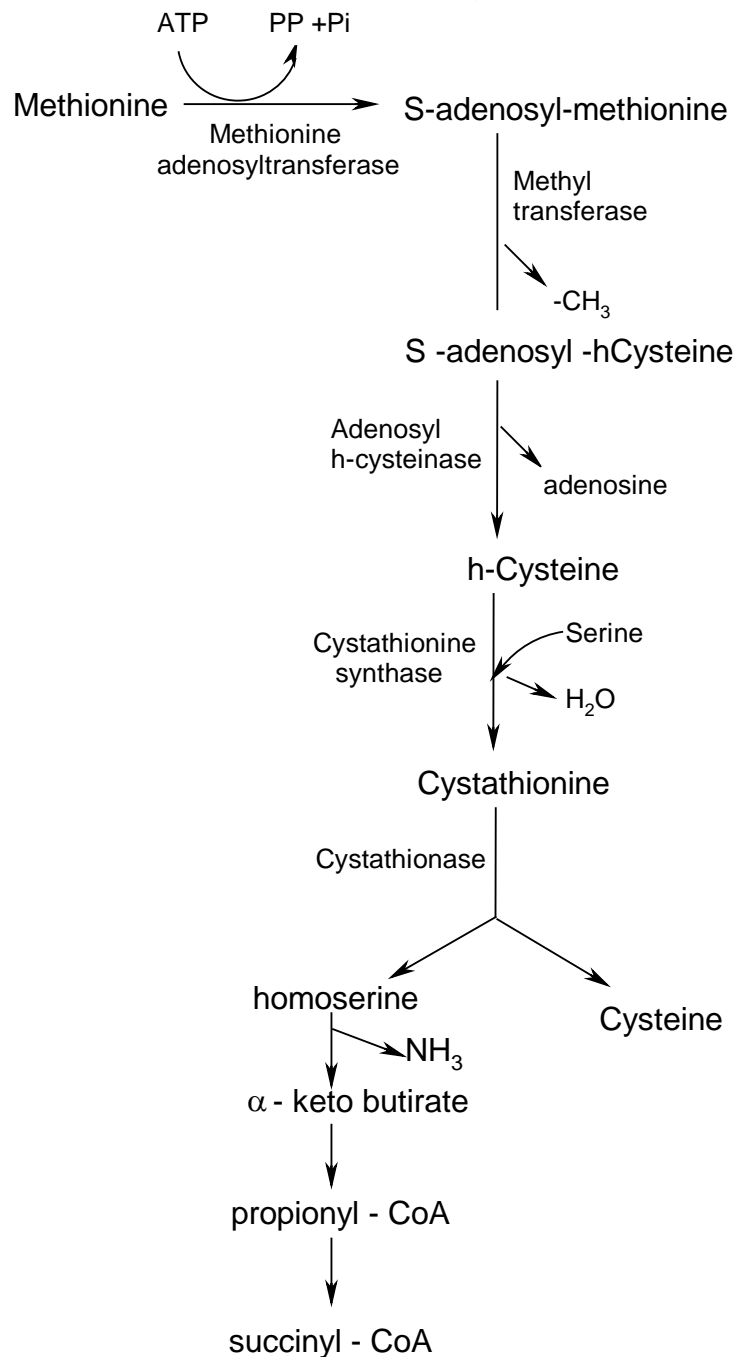
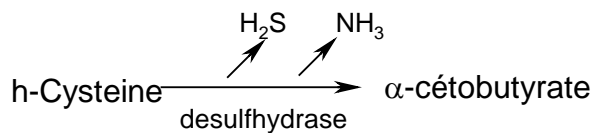


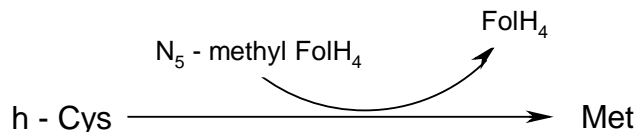
Schéma 1 Métabolisme de méthionine et cystéine

S'il y a un besoin urgent de l'énergie, l'homocystéine peut être dirigée vers la formation de l'α-cétobutyrate.





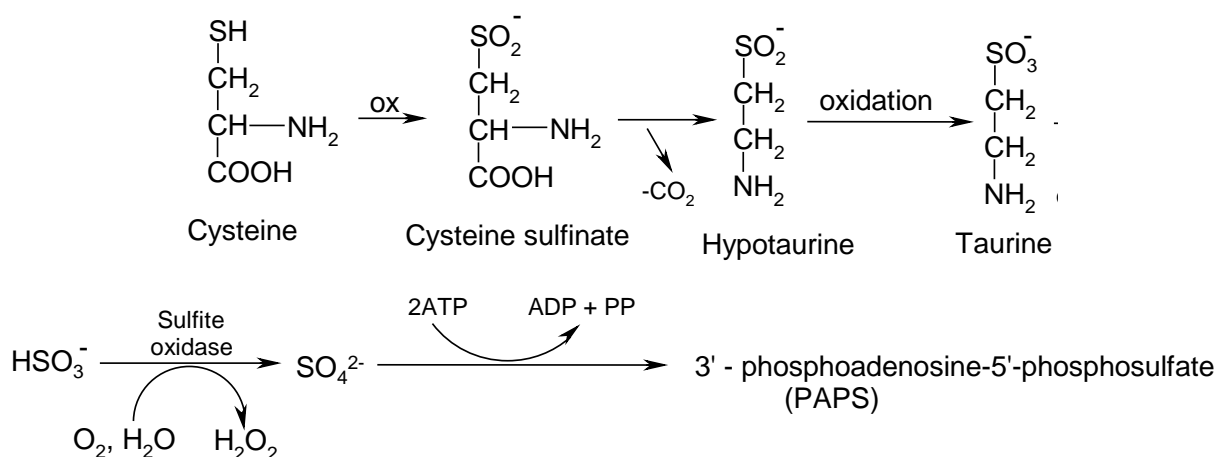
S'il y a une demande de la méthionine, elle peut être obtenue à partir de l'homocystéine :



Cette réaction est le seul cas dans lequel on transfère un méthyle-FolH4.

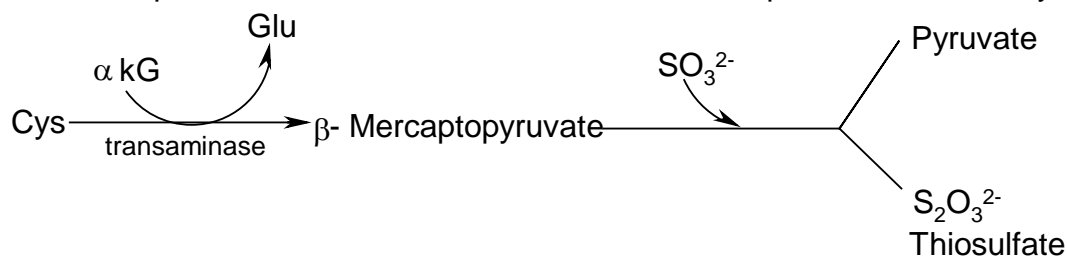
S-adenosyl-méthionine est le donneur majeur de méthyle dans les réactions de méthylation.

La cystéine est catabolisée de plusieurs façons, en fonction des besoins cellulaires. La voie principale est la suivante:

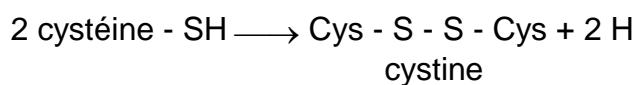


PAPS est le principal agent de sulfatation dans le corps, étant activement impliqué dans des réactions de synthèse des sulfatides, ganglyosides, héparine, etc.

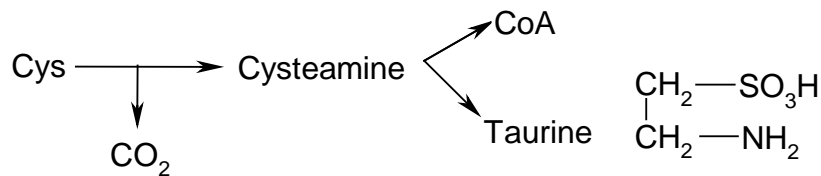
Une voie mineure est la conversion de la cystéine en pyruvate et thiosulfate, le rôle de ce dernier composée étant de désintoxication en cas d'empoisonnement au cyanure.



Cystéine rencontre principalement un rôle de réductant, grâce au groupe SH. Il s'agit d'un système redox du type:



En fait, la cystéine constitue la parte réductrice du glutathion. Par décarboxylation de la cystéine on obtient la cystéamine, précurseur de la coenzyme A ou de la taurine.

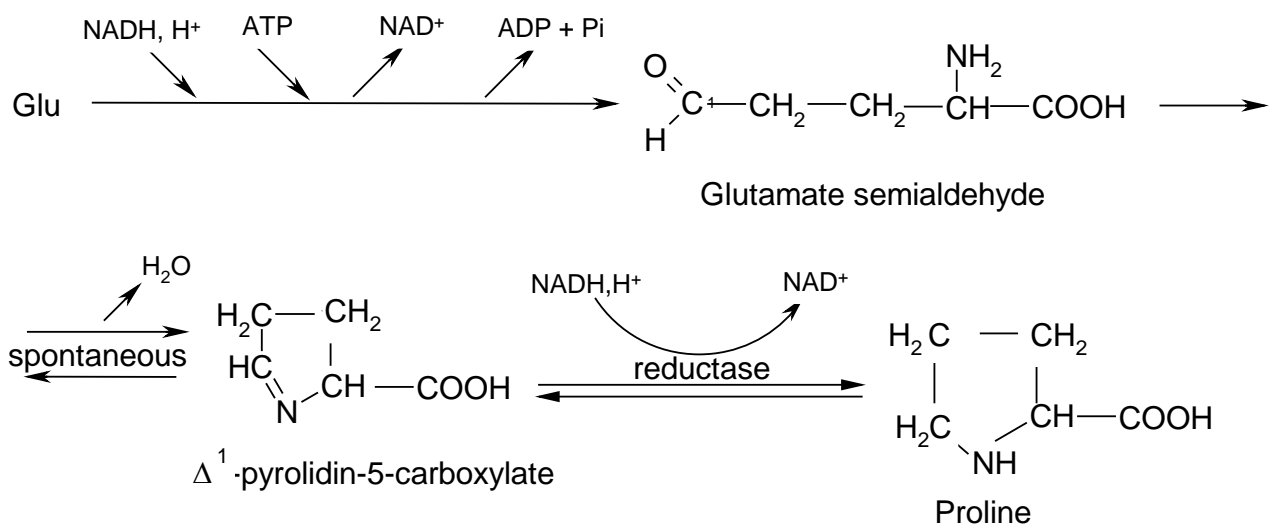


### La pathologie de métabolisme de la méthionine et la cystéine

1. **Hyperméthioninémie.** C'est une maladie congénitale due au défaut d'enzyme méthionine-adénosyl transférase. Elle se manifeste par retard mental.
2. **Cystinurie congénitale.** C'est une maladie causée par des défauts dans la réabsorption rénale de la cystéine et les acides aminés basiques, un processus qui résulte en élimination massif de ces acides aminés. La cystéine étant moins soluble, va former des calculs rénaux. Traitement requis: élimination de pierres, une consommation élevée de liquides, l'alcalinisation de l'urine par l'alimentation, les médicaments qui conjugue et élimine la cystéine.
3. **Cystinose.** L'accumulation de cystine dans les lysosomes, causé du défaut de transport de la cystéine par les membranes lysosomales. La maladie provoque une insuffisance rénale dans les premières 10 années de la vie.
4. **L'hyperhomocystéinémie.** C'est une maladie causée par un défaut de la cystationine synthétase ; de grandes quantités de h-Cys et Met s'accumulent dans le sang. La maladie se manifeste par athérogenèse, retard mental et dislocation de la rétine après des années du début de la maladie. 25% des personnes avec athérogenèse d'étiologie sans facteur de risque présentent un déficit de l'activité de la cystationine synthétase.

### 10. Proline

C'est un acide aminée glucoplastique, biosynthétisable. La proline est synthétisée ayant comme précurseur l'acide glutamique.

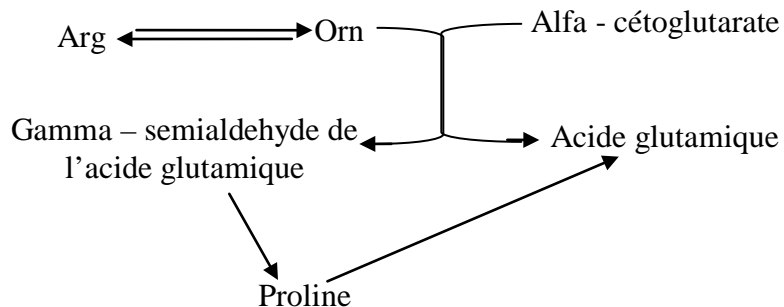


La proline peut être hydroxylée, en résultant 3 ou 4-hydroxyproline.

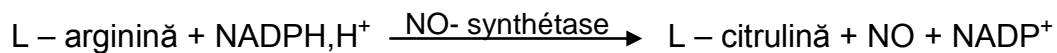
Le catabolisme de proline utilise les mêmes réactions de la synthèse, mais en sens inverse, à l'exception que les enzymes qui catalysent les réactions sont différentes. Le produit final du catabolisme est l'acide glutamique. La proline et ses dérivés hydroxylés sont les principales composantes de protéines collagéniques.

## 11. Arginine

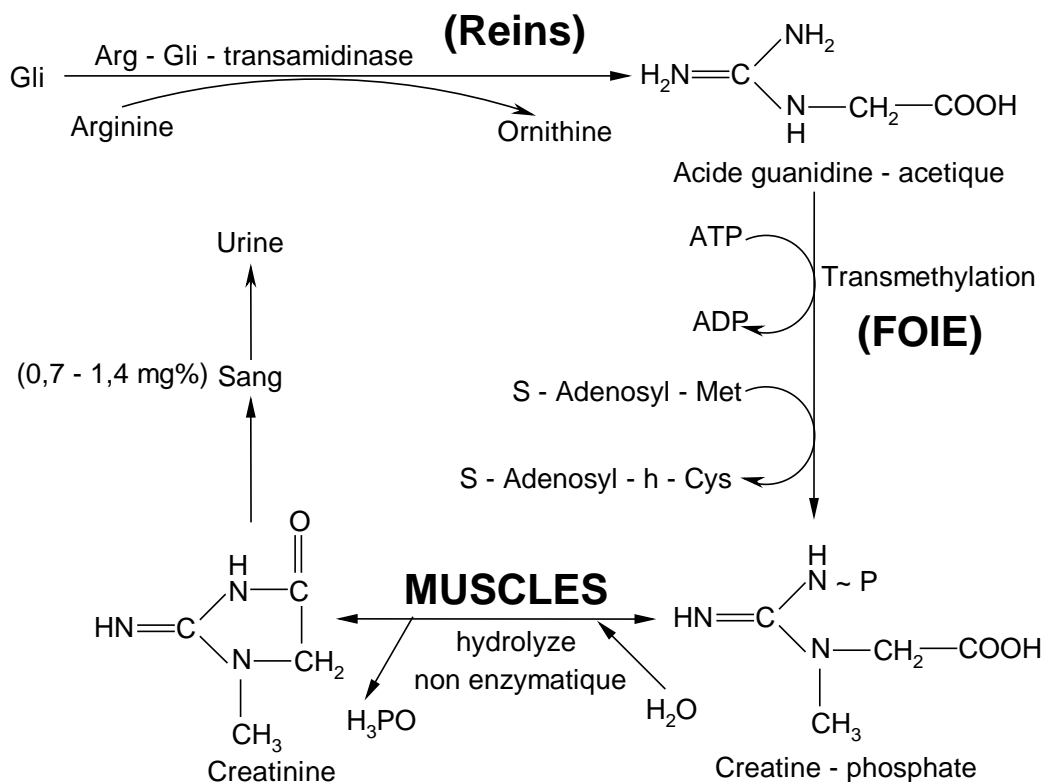
L'arginine est un acide aminé glucoplastic, semi-essentiel, son apport alimentaire est nécessaire uniquement pendant la croissance. La synthèse d'arginine a lieu dans les reins, où se trouvent les enzymes du cycle d'uréogénèse, moins l'arginase. Le précurseur de la synthèse peut être considérée la citrulline, qui provient principalement de la muqueuse intestinale. Cependant, le catabolisme se fait par l'intermédiaire de l'ornithine.



L'arginine est un intermédiaire du cycle d'uréogénèse et un précurseur pour la synthèse de la proline, d'acide glutamique ou l'ornithine. Un rôle important est d'être précurseur de la synthèse de l'oxyde nitrique, la molécule principale impliquée dans la transmission des signaux vasodilatateurs.



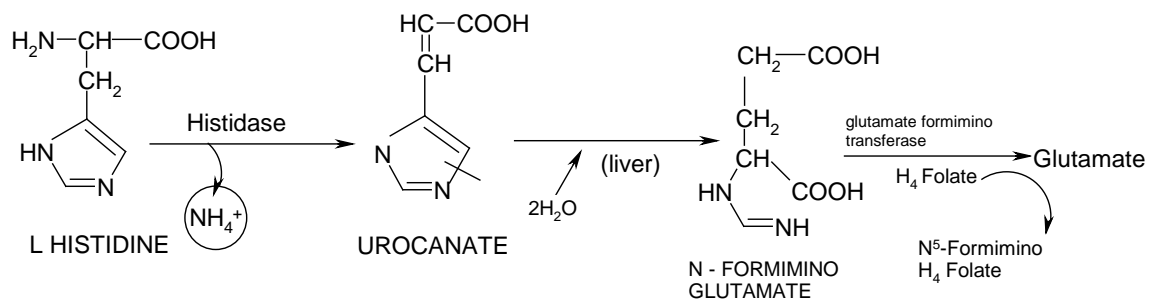
Un rôle important est lié à la synthèse de la créatine. La créatine, comme composé macroergique créatine phosphate, est la réserve d'énergie du muscle. La créatinine, résultée du catabolisme de la créatine, est une forme d'élimination de l'azote résultant du catabolisme des acides aminés. Elle est obtenue dans les reins en transférant un groupe guanidino de l'arginine à une molécule de glycine et le composé obtenu est soumis à la méthylation.



La créatine phosphate est un composé macroergique, avec un rôle energogene pour le tissu musculaire. L'hydrolyse du phosphate produit, en plus de libération d'énergie, une réaction de cyclisation avec la formation de la créatinine. Celle la peut traverser la membrane des cellules musculaires, passe dans le plasma, étant éliminée par les reins. La quantité de créatine dépend de la masse musculaire et 1 à 2% de lui, par jour, se transforme en créatinine. La concentration de créatinine, de 0,7 à 1,4% mg%, est très stable, car elle ne dépend que de la masse musculaire. Pour cette raison, elle est utilisée comme un indicateur (clairance rénale) de la fonction rénale.

## 12. Histidine

C'est un acide aminé glucoplastic, semi-essentielle. Le catabolisme d'histidine comprend les étapes suivantes :



La synthèse d'histidine nécessite 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) et de l'ATP, et est formée d'une série de réactions communes à la synthèse de nucléotides pyrimidiques.

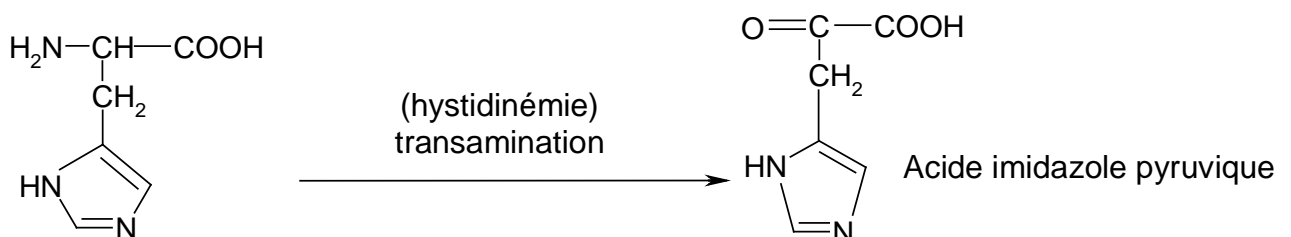
Dans le corps, histidine répond aux plusieurs rôles:

- C'est le lien principal entre les protéines et les métaux, tels que le lien hème -  $\text{Fe}^{2+}$  - globine est assurée par deux résidus d'histidine dans la structure de globine.
- Obtenir des groupes monocarbone
- Synthèse de la carnosine et de l'anserine
- Synthèse de l'histamine

Le test du déficit de FolH4 est réalisé par la charge avec histidine, alors qu'en cas de carence en acide folique l'acide N-formiminoglutamique est libéré dans l'urine.

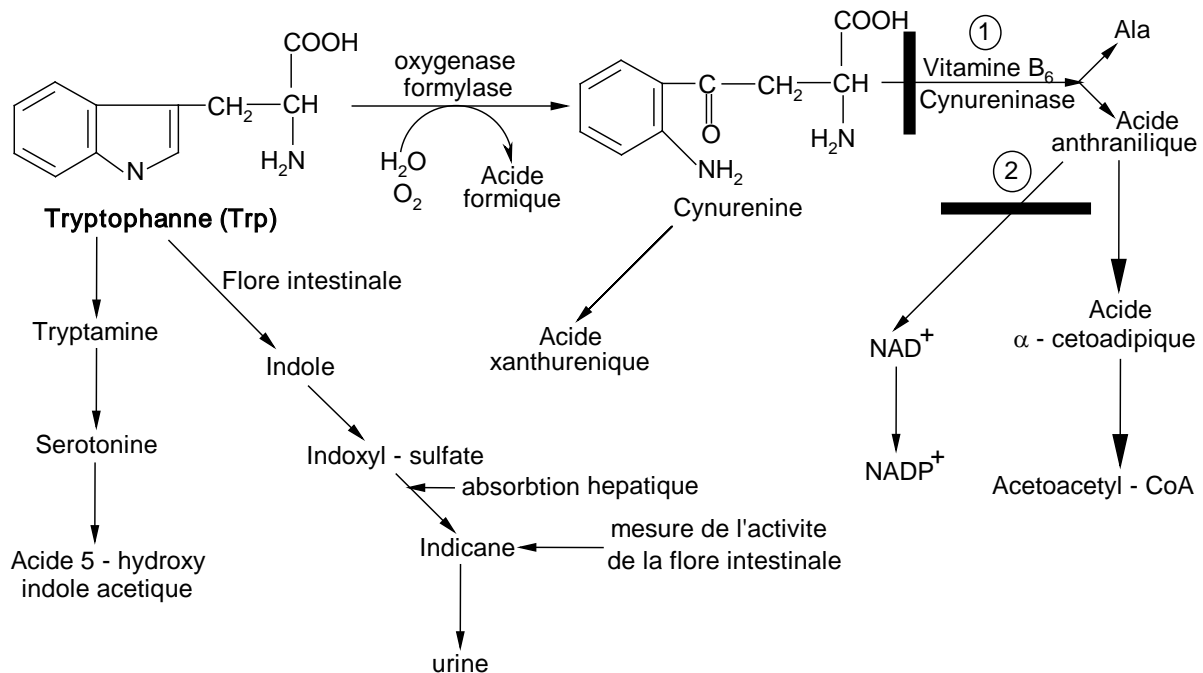
## Pathologie

La principale maladie liée au métabolisme de l'histidine est l'**histidinémie**. C'est une maladie congénitale (1:10 000) en raison de défaut d'histidase. Dans la condition de la perturbation du catabolisme normal, une voie non-physiologique est activée, qui produit de l'acide imidazole pyruvique, couplé avec une accumulation d'histidine dans le sang et l'urine. Conséquences de la maladie: retard mental, élocution lente.



### 13. Tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel mixte. Il a plusieurs voies de métabolisation, la transformation majeure étant en alanine (glucoplastique) et acétoacétate (cétoplastique).



Le tryptophane est le précurseur :

- de la synthèse d'alanine, de la sérotonine, de la tryptamine, de la mélatonine.
- de la synthèse du NAD<sup>+</sup>, et peut donc être considéré comme une provitamine PP. Chez les adultes, on considère que la synthèse du NAD<sup>+</sup>, à partir du tryptophane, fournit tout le nécessaire du corps, et donc la nicotinamide n'est pas une vitamine réelle.

Une alimentation riche en tryptophane induit le sommeil, car sérotonine a cet effet. Une alimentation riche en protéines inhibe le sommeil parce que la concurrence entre les acides aminés inhibe la transformation du tryptophane en sérotonine.

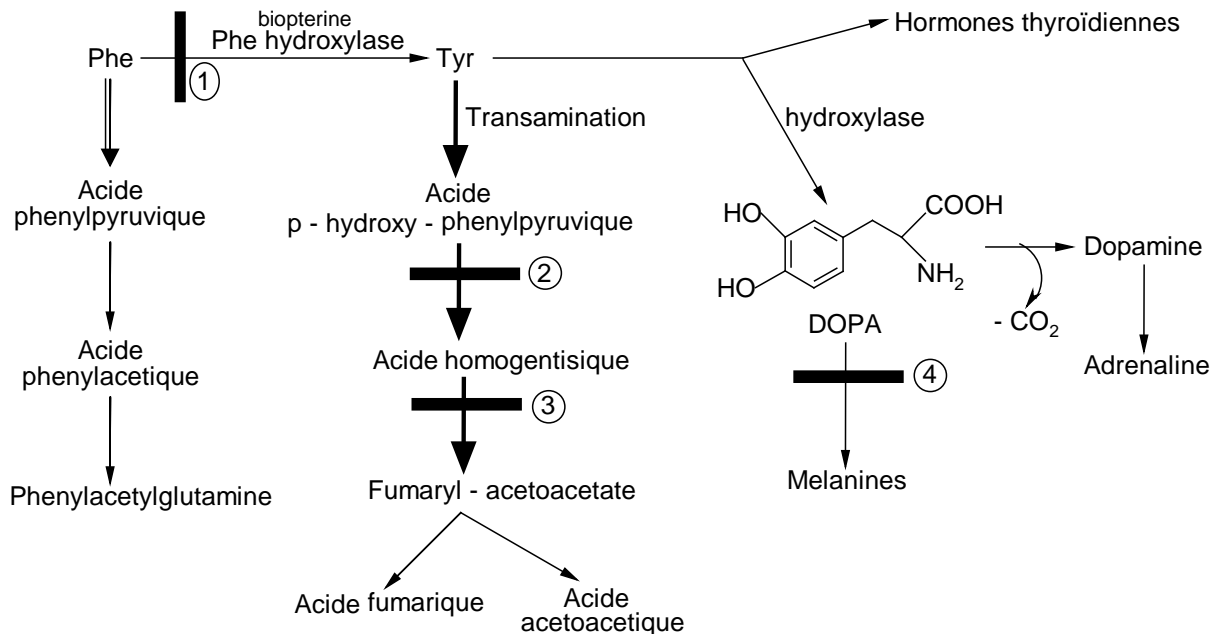
Un aliment riche en glucides induit le sommeil parce que la libération d'insuline dans le sang induit le stockage des acides aminés (comme protéines), qui ne font plus une concurrence au tryptophane.

#### Pathologie

- 1) **La carence en vitamine B6** - affecte l'activité enzymatique de la kynureninase, ce qui entraîne l'excrétion urinaire de la kynurenine et de l'acide xanthurenique (dérivé non-physiologique de la kynurenine). L'urine acquiert une couleur caractéristique jaun-vert. C'est aussi un symptôme dans le diagnostic de carence en vitamine B6.
- 2) **La maladie de Hartnup** - est causée par une carence dans l'absorption intestinale et la réabsorption rénale du tryptophane. L'indican augmente considérablement dans l'urine. Un autre effet négatif est la diminution de la production de NAD<sup>+</sup>, manifestant les symptômes de la pellagre. Symptômes: éruption pellagroïde, ataxie cérébelleuse, troubles neuropsychiques.

## 14. 15. Phénylalanine et tyrosine

La phénylalanine est un acide aminé essentiel, la tyrosine est également essentielle en l'absence de phénylalanine, mais elle est remplaçable en totalité par cette dernière, tandis que l'inverse n'est pas possible.



### Rôle de Tyr (et Phe)

- Précurseur des hormones thyroïdiennes
- Précurseur des hormones noradrénaline et adrénaline (catécholamines)
- Précurseur des pigments (mélanines) de la peau, des yeux, de cheveux
- Rôle régulateur de la fonction de la protéine par phosphorylation - desphosphorylation

### Pathologie

La pathologie du métabolisme de la Phe et Tyr est la pathologie la plus importante du métabolisme des acides aminés, en raison de l'incidence (1: 5000) et à cause de la multitude d'enzymes touchées.

**1) La phénylcétonurie** - est le défaut congénital le plus important dans le métabolisme des acides aminés, avec une incidence de 1/10000 chez les homozygotes et 1/50 chez les hétérozygotes. La maladie est due à une carence de l'enzyme appelée phénylalanine hydroxylase. Suite à cette déficience enzymatique, de grandes quantités de phénylalanine (50-100 mg%) s'accumulent, et certaines d'elles sont catabolisées d'une façon anormale, en formant l'acide phényl-pyruvique (cétoacide).

La phénylalanine et l'acide phényl-pyruvique en excès dans le sang préjudicient gravement le système nerveux central (SNC), en bloquant la synthèse de la myéline dans les myélocytes et bloquant la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane, qui donnent naissance à des formes graves de retard mental appelées l'idiotie phényl-pyruvique. En outre, la carence en tyrosine provoque une décoloration de la peau et les yeux. La présence de l'acide phényl-pyruvique est déterminée par la formation d'une coloration verte de l'urine du nouveau-né en contact avec  $\text{FeCl}_3$ .

Si le défaut est constaté dans les premières deux semaines après la naissance, il peut être traité par un régime alimentaire faible en phénylalanine pendant 6 ans, après quoi le corps peut surmonter le défaut génétique.

Environ 3% des cas sont dus à un défaut de biopterine. Il s'agit d'un trouble plus grave parce que la biopterine est impliquée dans la synthèse des catécholamines et la sérotonine. Le traitement consiste en l'apport alimentaire de biopterine.

2) **Alcaptonurie** (ancien nom de l'acide homogentisique = alcapton) - est une condition mentionnée au 16ème siècle et décrit en 1859 par Garrod comme trouble métabolique héréditaire. La maladie est due au déficit enzymatique de la homogentisate oxygénase. Dans ces conditions, le catabolisme de la tyrosine s'arrête à l'acide homogentisique, et il s'accumule dans le sang et est excrété massivement dans l'urine. Bien que l'acide homogentisique soit incolore, dans l'air il s'oxyde en quinones, qui polymérisent pour former un pigment foncé (noir). Cette maladie est facilement diagnostiquée par l'urine qui vire au noir en contact avec l'air.

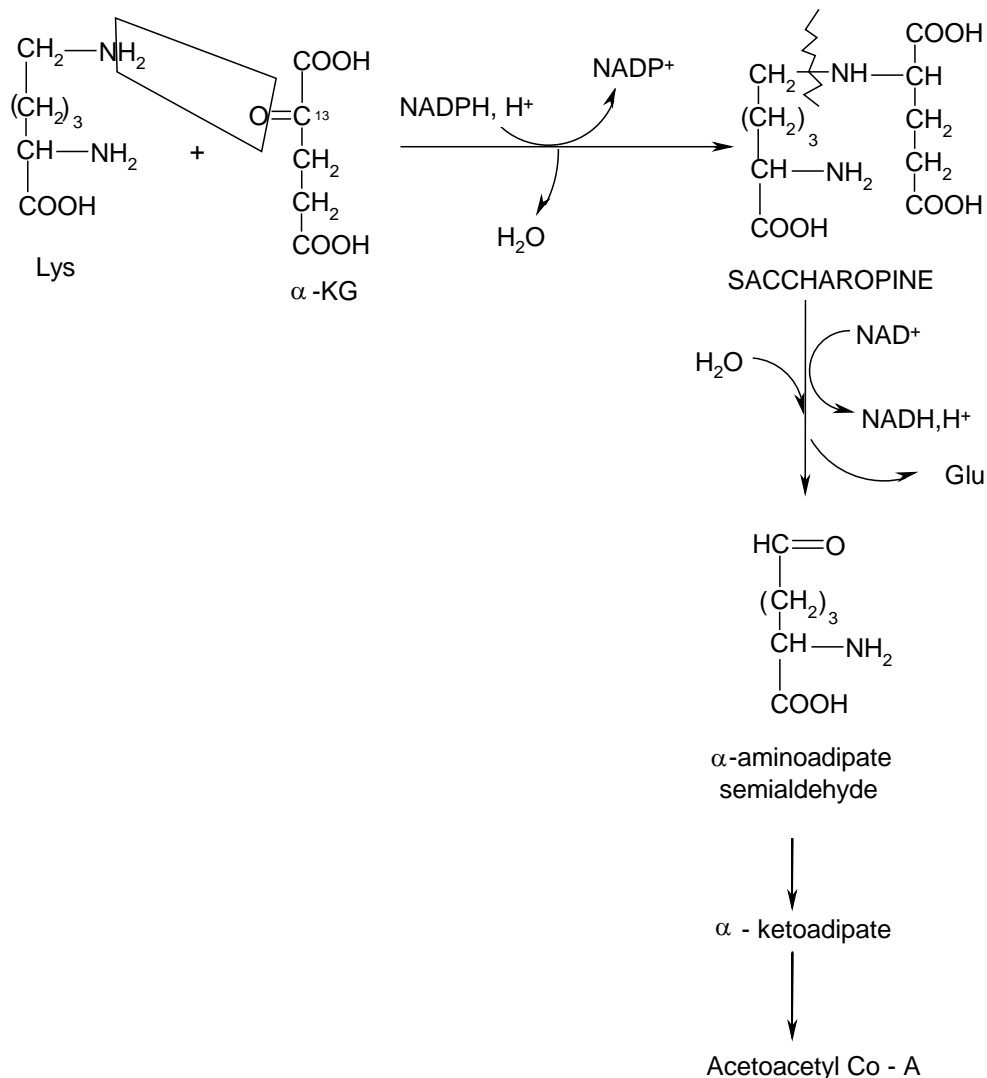
Dans le corps, le pigment dérivé de l'acide homogentisique est déposé dans les os et les articulations, un processus appelé ochronose (noircissement et une nécrose des tissus) et développe une forme d'arthrite.

3) **L'albinisme** - ce terme couvre un large spectre de syndromes cliniques caractérisés par hypomélanose en raison de défauts génétiques dans les mélanocytes de la peau et les yeux. La cause est l'absence de la tyrosinase. Au niveau de la peau il y a une sensibilité au soleil et l'incidence du cancer augmente ; au niveau de l'œil se manifeste par photophobie.

4) **Les tyrosinémies** - sont des maladies causées par des défauts génétiques des enzymes impliquées dans le catabolisme de la tyrosine. L'accumulation de la tyrosine dans le sang a des effets négatifs sur le système nerveux central, le reins, le foie, lésions oculaires.

## 16. Lysine

La lysine est un acide aminé essentiel, cétoplastique, synthétisé par des microorganismes. La lysine ne participe pas à des réactions de transamination, mais le catabolisme a lieu par la transamination du groupe  $\epsilon$ -NH<sub>2</sub>.



La lysine est un acide aminé basique impliqué dans l'établissement des liens entre les protéines et les métaux, les protéines et les acides nucléiques, les protéines et l'ubiquitine, biotine (carboxylases).

La lysine a un rôle dans la synthèse de la carnithine (rôle dans le transport des acides gras dans les mitochondries).

### Pathologie

Nous savons deux troubles métaboliques de la lysine:

- 1) **La hyperlysinémie** – due au déficit de saccharopine déshydrogénase ; la lysine et la saccharopine s'accumulent dans le sang. Cette condition est bénigne.
- 2) **La lysinurie** - due à une carence de transport de la lysine dans la muqueuse intestinale et les reins. Il y a une diminution de 1/3 des concentrations plasmatiques de la lysine, l'arginine, l'ornithine, en développant l'hyperammoniémie, est l'amincissement des cheveux, la réduction du tissu musculaire, ostéoporose, tout en reflétant la carence de la lysine et arginine. L'hyperammoniémie est traitée avec citrulline.

### 17. 18. 19. Valine, leucine et isoleucine

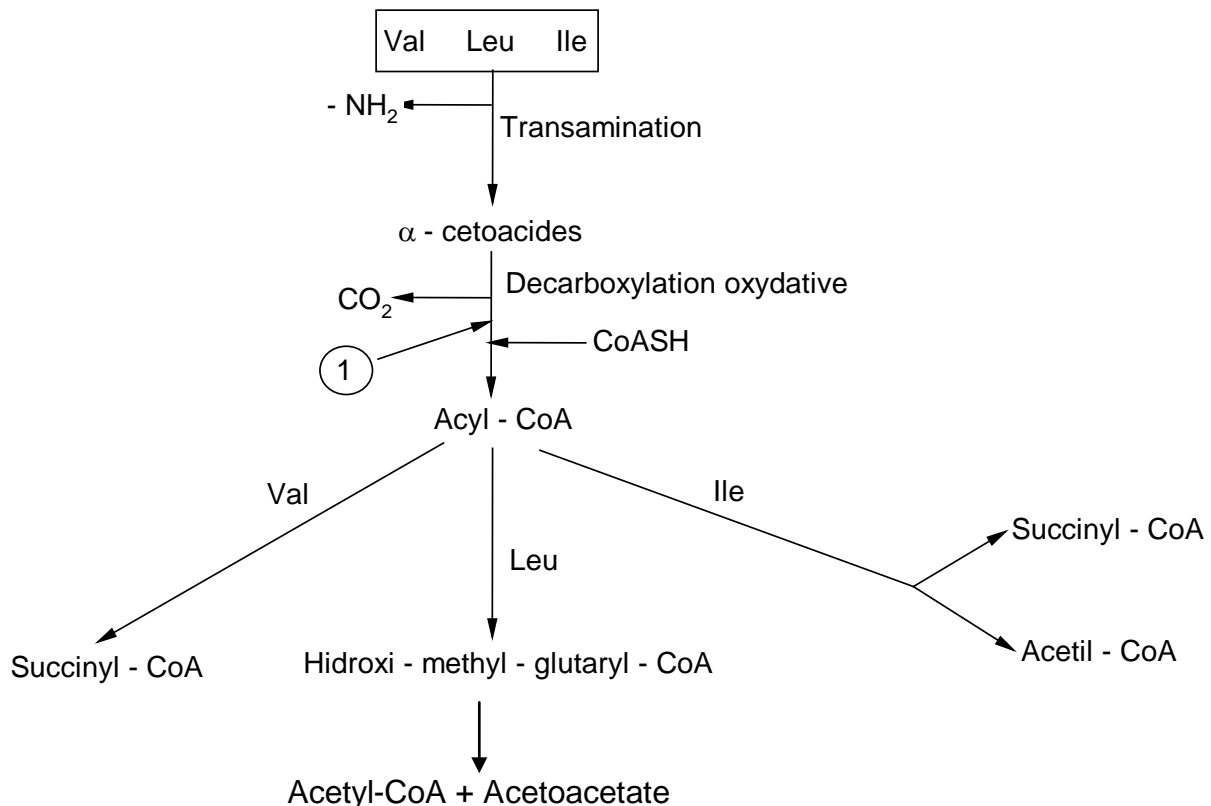
Ils sont des acides aminés essentiels ; la valine est gluco-plastique, la leucine est céto-plastique, et l'isoleucine est mixte.

Ils sont des acides aminés ramifiés (branchés). Les premières deux étapes du catabolisme sont les mêmes (catalysées par les mêmes enzymes).



## Pathologie

La principale maladie génétique liée au métabolisme des acides aminés ramifiés est appelée la maladie d'urine à l'odeur de sirop d'érable, produite par un défaut génétique de déshydrogénases des céto-acides provenant de la transamination des acides aminés branchés. La maladie résulte en l'accumulation des céto-acides et des acides aminés dans le sang et leur élimination massive dans l'urine (cétonurie). L'urine a une odeur distincte de sirop de d'érable. La maladie provoque retard mental, troubles neurologiques et, dans des conditions extrêmes, la mort dans l'enfance.



## IV.7. Métabolisme d'hémoglobine

L'hémoglobine est la protéine responsable du transport de l'oxygène dans le corps, ayant une fonction clé dans le maintien de la vie.

L'hémoglobine est une hétéroprotéine, composée d'une partie protéique – la globine et une partie non-protéique – le hème (groupe prosthétique). Le métabolisme de la globine suit les voies générales du métabolisme de protéines, mais le métabolisme de l'hème est particulier.

### IV.7.1. Métabolisme de l'hème

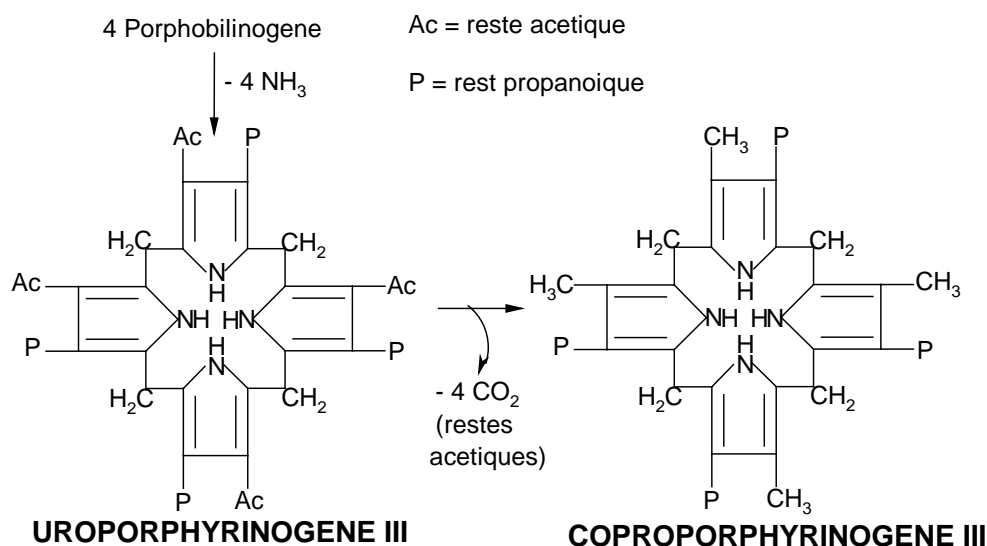
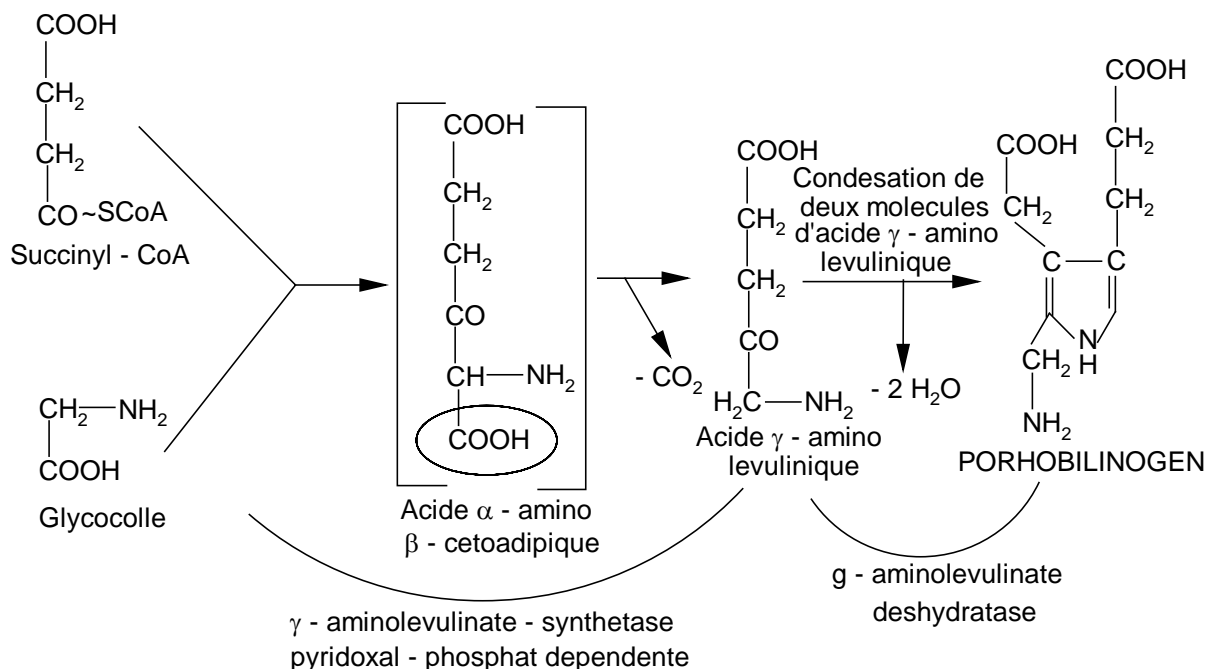
La plupart de l'hème dans le corps se trouve dans l'hémoglobine, l'organisme adulte contenant 800-900 g Hb de qui 30-35 g hème. Le reste se trouve dans la myoglobine, les cytochromes et les enzymes héminiques (catalase, peroxydase).

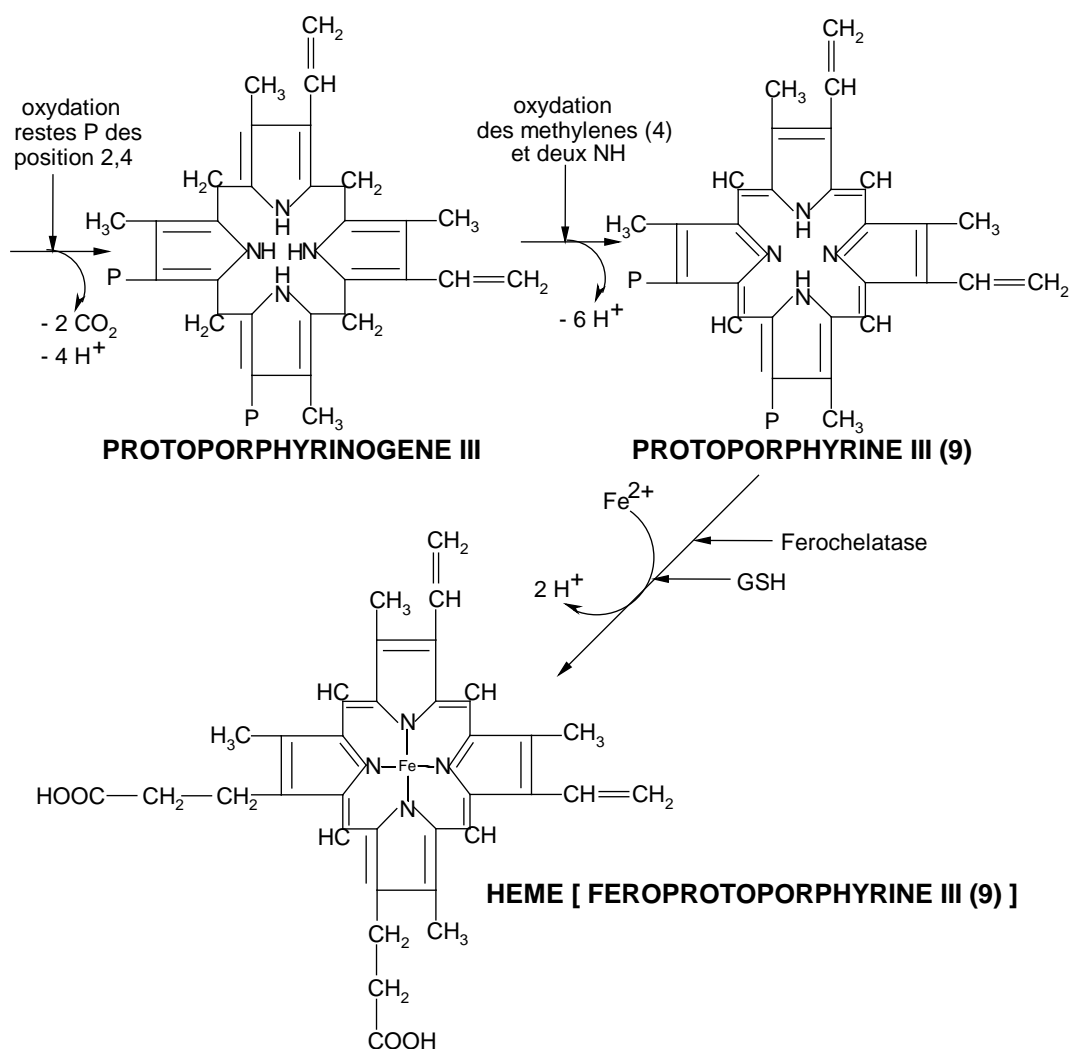
#### IV.7.1.1. Synthèse de l'hème

Bien que l'hème est produite dans pratiquement toutes les cellules, la plus importante synthèse se produit dans la moelle osseuse (70% ou 250-300 mg / jour), les érythroblastes et les pro- érythroblastes et d'autre part dans le foie (15% du total), qui produit des grandes quantités de cytochromes P450 et b5, et de la catalase.

La synthèse de l'hème a lieu dans les mitochondries (la première et la dernière réaction) et dans le cytoplasme.

Les précurseurs de la synthèse sont le **succinyl-CoA** (qui se trouve principalement dans les mitochondries) et la **glycine**. Les deux composés condensent sous l'action de la  $\delta$ -aminolévulinate synthétase, en formant l'acide aminolévulinique. Ce composé est décarboxylé par la aminolévulinate déshydratase, en formant le premier composé pyrrolique – le porphobilinogène.





Quatre molécules de phorphobilinogène se combinent avec l'élimination d'ammoniaque en donnant un uroporphyrinogène. La réaction est catalysée par une uroporphyrinogène synthétase I (une désaminase) et par uroporphyrinogène cosynthétase III (une isomérase) qui fait une inversion du quatrième pyrrole en produisant une forme isomérique de l'uroporphyrinogène nommée uroporphyrinogène III. Seulement cet isomère continuera le processus de synthèse de l'hème, les autres isomères étant inactifs et au dessus d'un niveau ils deviennent toxiques.

Ensuite il y a une série de réactions de décarboxylation et oxydation, en formant coproporphyrinogène, protoporphyrinogène et, en final protoporphyrine. L'enzyme ferrochelatase attache un ion de Fe<sup>2+</sup> au centre de la protoporphyrine, en formant le hème.

### Régulation de la synthèse

1. **Régulation du substrat** - la synthèse dépend de la mise à disposition du succinyl-CoA (cycle de Krebs) et Fe<sup>2+</sup>. La carence en Fe<sup>2+</sup> produit une anémie ferriprive.
2. **Régulation des enzymes.** L'enzyme de rythme est l'enzyme qui catalyse la première réaction, la  $\delta$ -aminolévulinate synthétase. L'enzyme est inhibée par le produit final, l'hème, par un mécanisme allostérique, et par la co-répression de la synthèse enzymatique. L'enzyme est inhibée aussi par l'hémine et le glucose. Un certain nombre de médicaments et des métabolites induisent la synthèse d'enzyme, par exemple, les barbituriques. L'effet d'agents pharmacologiques doit être envisagée si le patient a la porphyrie.

3. **La pression d'oxygène** – une diminution de pression, par exemple à haute altitude, augmente la synthèse de l'hème et induit l'augmentation du nombre de globules rouges. Il y a une inhibition de la synthèse de plusieurs enzymes impliquées dans la synthèse d'hème.

### Pathologie de la synthèse

Les porphyries sont des troubles de métabolisme de l'hème, congénitales ou acquises dans lesquels a lieu la formation d'intermédiaire de synthèse de l'hème non-physiologiques. Pour la synthèse de l'hème est accepté uniquement la protoporphyrine III (9), et le catabolisme des porphyrines ne se produit que sur le système complet  $\text{Fe}^{2+}$ -hème-globine. En cas de défaillance, les composés de porphyrine non-physiologiques résultés ne sont pas catabolisés, s'accumulent dans le sang, soit sont déposés dans les tissus, ou sont éliminés dans les urines. Les intermédiaires porphyrinogéniques sont incolores, mais photosensibles, ainsi produiront une nécrose des tissus exposés à la lumière. Les composés de porphyrines sont colorés et ne montrent aucune photosensibilité.

La formation de ces composés non-physiologiques réduit les taux d'hème, ce qui active la  $\delta$ -aminolévulinate synthétase, l'effet étant la croissance progressive de concentrations de composés non-physiologiques.

	Maladie	Tissu affecté	Enzyme affectée	Pathologie
1	uroporphyririe congénitale erythropoietique	foie	Co-synthétase III (-)	- nécrose du tissu - élimination de la uroporphyrinogène I - létal dans la première année de la vie
2	Porphyria variegata	foie	ALA synthétase (+) Protoporphyrinogène oxydase (-)	- système nerveux endommagé - peau (nécrose)
3	Protoporphyririe congénitale	Moelle osseuse	Férrichelatase (-)	- calculs biliaires - maladies hépatiques - maladies de la peau
4	porphyrie aiguë intermittente (alcoolisme)	foie	ALA synthétase (+) Porphobilinogène déaminase (-)	- urine rouge - système nerveux endommagé

### Traitement de porphyries

- Élimination de l'alcool et des anesthésiques qui induisent la synthèse du Cyt.P450, composé qui agit comme activateur de la synthèse de l'hème;
- Une diète riche en hydrates de carbone, du glucose;
- l'administration de l'hémine;
- Protection contre le soleil (écrans, l'administration de  $\beta$ -carotène).

Parce que certains symptômes sont neurologiques, le patient peut être traité pour des maladies neuropsychiatriques (sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivants), ce qui aggraverait la porphyrie en augmentant la synthèse de P450, induisant une synthèse augmentée de l'hème. Dans certains cas, le traitement peut être fatal.

### V.7.1.2. Catabolisme du hème

Le catabolisme ne se produit que sur le système entier l'hème + globine ; d'autres dérivés de porphyrine sans Fe ne peuvent pas être catabolisés, étant éliminés dans les urines. Le hème catabolisé provient principalement de globules rouges vieillissants (120

jours), environ 85%, et les 15% restants d'autres hémoprotéines, principalement des cytochromes et de la myoglobine, enzymes porphyriques, etc.

La première étape du catabolisme se produit dans les cellules du système réticulo-endothélial (rate, ganglions lymphatiques, la moelle osseuse hématopoïétique et le foie). Par jour,  $1-2 \times 10^8$  érythrocytes sont détruits - correspondant à 6,5 g d'hémoglobine dégradée par jour, hémoglobine contenant 0,4 g l'hème.

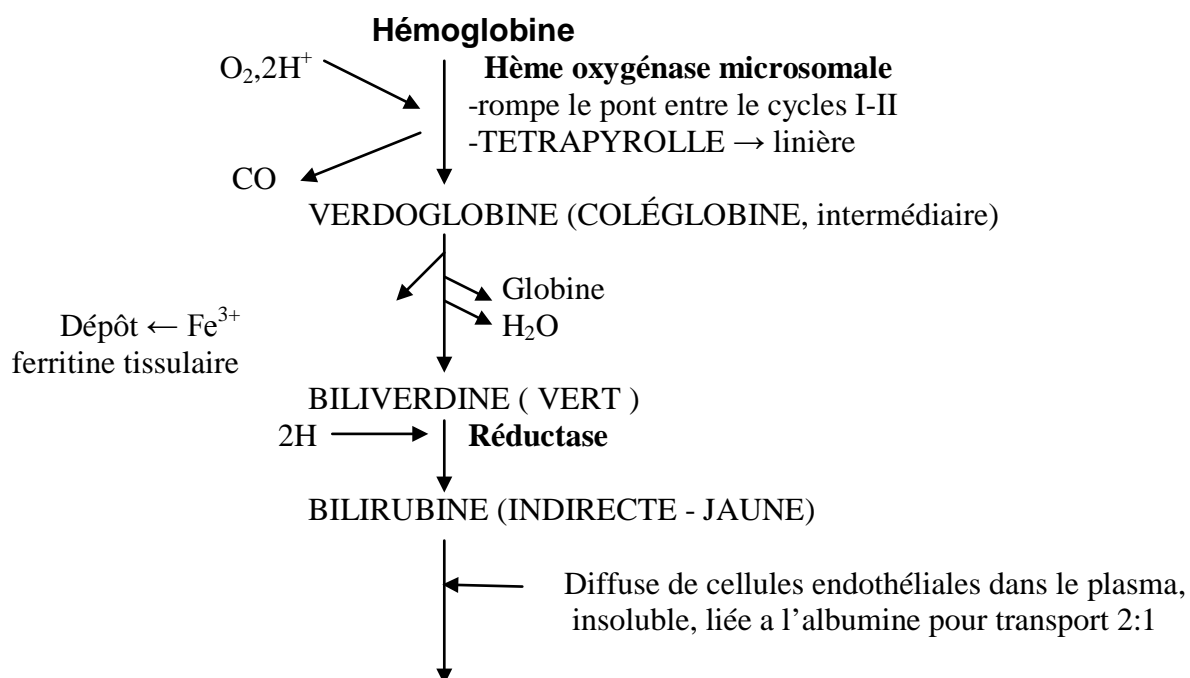
La première étape se déroule dans les microsomes sous l'action de la hème oxygénase et nécessitant  $3O_2$  et  $NADPH, H^+$ . L'enzyme casse le cycle porphyrinique au niveau du pont  $\alpha$ -methyn qui se trouve entre les cycles contenant les substituants vinyliques. Le carbone du pont cassé est excrété sous forme de CO, qui est la seule source de CO dans l'organisme. Une partie du CO est éliminé par la respiration, étant une mesure de la quantité d'hème dégradé.

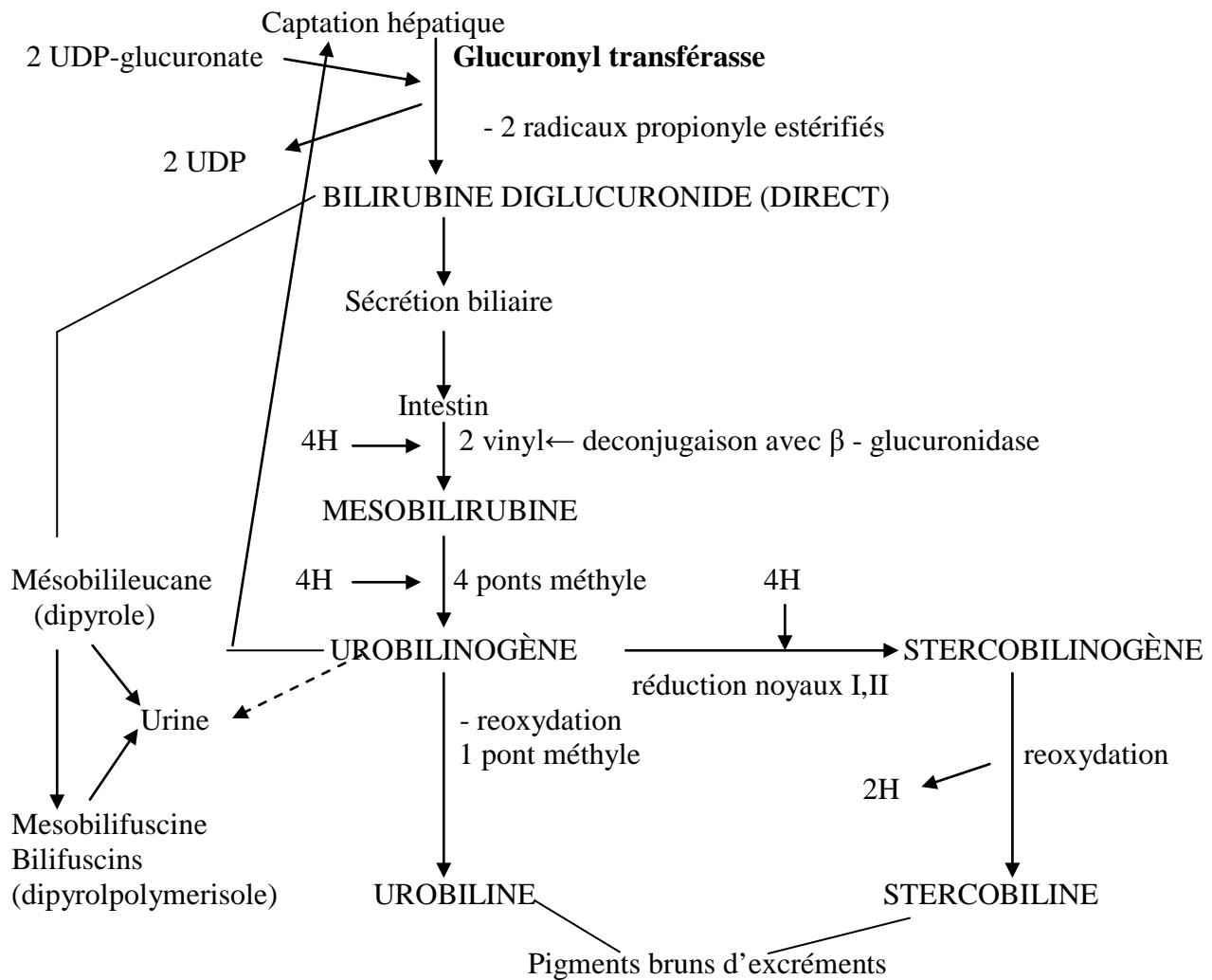
La bilirubine diffuse à partir de cellules endothéliales dans le plasma. Étant insoluble, elle est fixée à l'**albumine sérique** dans un rapport  $10^6$  molécules / mole d'albumine. A une concentration normale de 4 g%, l'albumine du sérum peut lier d'environ 70 mg% de bilirubine. Il a été constaté cependant dans certaines maladies (ictère nucléaire) que s'il y a une concentration de plus de 25 mg%, la bilirubine diffuse librement, n'étant plus attachée à l'albumine. Ce type de bilirubine est appelée: préhépatique, insoluble, non conjuguée ou indirecte.

Le complexe bilirubine-albumine est capturé par le foie et la bilirubine est liée à la **ligandine**, une protéine cytosolique du foie (6% de la protéine cytosolique totale) dans le rapport de 1:1.

Dans le foie, les radicaux propionyle dans la molécule de bilirubine sont estérifiés avec de l'acide glucuronique, résultant la bilirubine diglucuronide (conjuguée) (enzyme : diglucuronyl-transférase).

La bilirubine conjuguée est plus soluble et est appelée: soluble, posthépatique, conjuguée ou directe. Cela favorise son élimination par la bile dans l'intestin. Ici, dans l'iléon terminal, la bilirubine est deconjuguée et la bilirubine libre est réduite à un dérivé incolore tetrapyrrolique, appelé urobilinogène. Ce produit, incolore, est reoxydé en formant des produits colorés, appelés urobiline et stercobiline, qui sont des pigments bruns de matières fécales.





Une partie de l'urobilinogène (env. 20%) est réabsorbée, atteignant le foie, où se retransforme en bilirubine (sécrétée dans la bile). La conversion n'est pas complète, une partie de l'urobilinogène, env. 1% se déplace dans le sang et est éliminé dans l'urine. La concentration normale de la bilirubine dans le plasma est comprise entre 0,3 à 1 mg%, dont la bilirubine non conjuguée est 0,2 à 0,7 mg% et la bilirubine conjuguée de 0,1 à 0,3 mg%.

La bilirubine non conjuguée est fortement attaché à l'albumine ou de lipides et ne peut pas être éliminée dans l'urine, contrairement à celle conjuguée, qui peut être éliminée, ce qui donne l'urine (quand il est éliminé à des concentrations élevées) une couleur jaune-brun intense.

La bilirubine a une affinité pour les membranes lipidiques en bloquant le fonctionnement des membranes cellulaires, en particulier le système nerveux.

#### IV.7.1.3. La pathologie du catabolisme d'hème

Les valeurs de la bilirubine sanguinaire supérieures à 1 mg% sont caractéristique a une hyperbilirubinémie. Si la concentration est plus de 2 à 2,5 mg%, la bilirubine diffuse dans les tissus et produise qui couleur caractéristique (**ictère ou "jaunisse"**). Selon l'excès de bilirubine, non conjuguée ou conjuguée, la couleur de la peau et des scléreaux varie du jaune au jaune-vert.

Une concentration accrue de bilirubine dans le plasma peut avoir plusieurs causes, chacune produisant une pathologie caractéristique:

1. **Ictère physiologique du nouveau-né** - en raison de l'immaturité du système de métabolisation de la bilirubine dans le foie, le manque de la flore intestinale du nouveau-né, la bilirubine non conjuguée de l'intestin soit s'élimine en tant que telle (le méconium) ou se résorbe, en passant dans le sang. En conséquence, 50% des nouveau-nés présentent de l'ictère dans les premiers jours.

Aux environ 10% des nouveau-nés, le taux de bilirubine atteint des valeurs de 15-20 mg%, et on peut se produire la maladie **kernicterus** (l'ictère nucléaire). Ainsi, l'excès de bilirubine non conjuguée dans le plasma dépasse la capacité de liaison à l'albumine, traverse la membrane hémato-encéphalique et est stocké au niveau de la substance basale, ce qui provoque une faiblesse progressive, de l'inertie et de la mort ou des troubles neurologiques permanents. Le traitement doit être instauré rapidement et se compose de:

- La photothérapie – la bilirubine de la peau passe en isomères plus solubles, éliminés dans l'urine.
- Phénobarbital – inducteur de l'enzyme diglucuronyl transférase.
- Agents de liaison (agar) qui s'attache à la bilirubine intestinale, bloquant sa réabsorption et l'enlevant par des matières fécales.

2. **Ictère mécanique** (due à des voies biliaires bloquées) - en cas d'obstruction de la voie biliaire, la bilirubine conjuguée, hépatique, passe dans le sang et est excrétée dans l'urine.

3. **Ictère congénital** – il est due aux dommages de processus hépatiques de transformation de la bilirubine non-conjuguée en bilirubine conjuguée, par exemple en cas du déficit de la UDP-glucuronyl transférase, rencontré dans le syndrome Crigler-Najar et le syndrome de Gilbert.

4. **Ictère hémolytique** - est associée aux maladies hémolytiques, quand il y a un excès de catabolisme d'hémoglobine, ce qui entraîne l'augmentation de tous les produits du catabolisme de l'hémoglobine.

5. **Hépatite** - processus inflammatoire du tissu hépatique dans lequel les dommages cellulaires augmentent les niveaux de bilirubine conjuguée et non conjuguée.

Dans le diagnostic du type de l'ictère on fait l'investigation de:

- Le taux sérique de la bilirubine conjuguée et non conjuguée;
- Le taux d'urobilinogène urinaire;
- La coloration de l'urine et des matières fécales.