

Conf. Dr. Adriana Kaycsa: kaycsa.adriana@umft.ro et adrianakaycsa@yahoo.com

Toutes les questions seront envoyées à Conf. Dr. Adriana Kaycsa aux les deux adresses de email fournis (**IMPORTANT** – les questions seront envoyées simultanément aux les deux adresses de email fournis et pas seulement a une !!!)

Métabolisme des protéines

Les protéines sont macromolécules dont les unités de base sont les acides amines.

Les protéines (**P**) ont les rôles:

- **principal - plastique** (structure de base de la matière vivante)
- **fonctionnel** (molécules actives: enzymes, hormones, protéines de transport, récepteurs, etc.)
- **secondaire - énergétique** (~20%)

Le nécessaire de protéines de l'organisme par unité de temps est déterminé:

- quantitativement
- qualitativement

Quantitativement:

- L'azote représente 16,5% de la masse de la protéine. **N** (azote) est éliminé par l'urine (95% comme urée), sueur, 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.

- **BALANCE AZOTÉE** = la différence entre l'azote d'apport alimentaire et l'azote excrété
- Cela peut avoir les valeurs suivantes:
 - 0 (zéro) – chez l'adulte en bonne santé;
 - + (positif) – phase de croissance, grossesse, allaitement, convalescence;
 - - (négatif) - maladie consumptible, saignements, traumatisme, infections, 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);
 - **1 (Arg,)** est partiellement biosynthétisé (l'apport exogène n'est nécessaire que dans la croissance, le corps d'un adulte est capable de synthétiser la totalité de ses besoins en acides aminés);
 - **9 (Val, Leu, Ile, Met, Lys, Phe, Trp, Tre, His)** sont non-synthétisables (indispensable), leur apport exogène est absolument nécessaire (acides aminés essentiels).

- Si un seul acide aminé non-synthétisable manque, 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 d'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.

$$\text{V.B.} = (\text{Nretenu} / \text{Ningéré}) \times 100$$

- 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.

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

Un régime normal, avec un mélange de protéines végétales et animales a une valeur biologique globale de 70, et nécessite 0,8 - 1 g de protéines / kg corps / jour pour un adulte avec un bilan azoté nul.

Si la valeur biologique de la protéine est inférieure a 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.**

La digestion et l'absorption des protéines

- Les protéines alimentaires sont **hydrolysées** avec des catalyseurs enzymatiques la 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 **catalytique 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 le pliage du polypeptide, un **processus qui démasque le centre actif** de l'enzyme protéolytique qui devienne catalytique active.

- L'hydrolyse des protéines exogènes est nommée digestion protéique et se déroule dans le système digestif, tandis que l'hydrolyse des protéines endogènes se déroule intracellulaire sous l'action des peptidase cellulaire (cathepsines, proteosomases).

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 (destruction de leur structure tertiaire, le déroulage des chaînes polypeptidiques \Rightarrow deviennent accessibles à l'attaque enzymatique d'endopeptidases dans l'estomac. Le jus gastrique contient les ci-dessous endopeptidases:
 - **La pepsine** - est sécrétée par la muqueuse gastrique sous forme inactive de pepsinogène ; au contact avec l'HCl ou auto-catalytique, est activée à la pepsine.
 - **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.
 - **La chymosine** (labferment) - est une enzyme spécifique au nourrisson, elle agit à pH 4-5 et a le rôle de coaguler le lait, le retenant dans l'estomac environ deux heures. Cette fois-ci, 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, atteignant la circulation sanguine.

- 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 **cholécystokinine** (hormone digestive) dans le duodénum, composée qui **induit la sécrétion biliaire et intestinale**.

La digestion intestinal

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

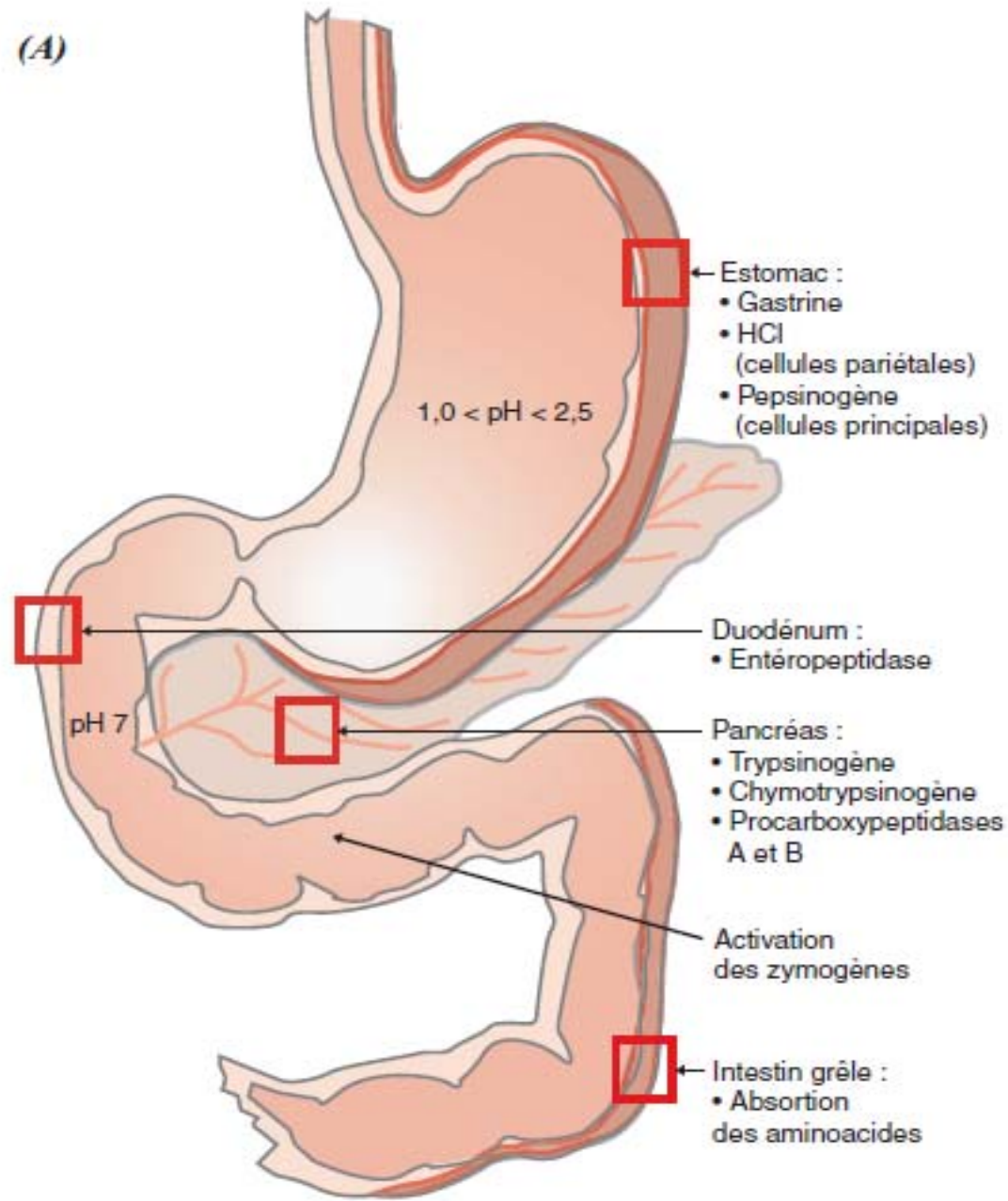
Les enzymes du jus pancréatiques

- **La trypsine** - sécrétée par le pancréas sous forme inactive, trypsinogène, est activée dans l'intestin sous l'action d'entéropeptidase (enterokinase) duodénale, puis autocatalytique. Elle est une endopeptidase. Pour éviter les lésions qui peuvent être causés par une activation possible de la 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 par le pancréas comme chymotrypsinogène, et est activée dans l'intestin sous l'action de la trypsine. Elle est une endopeptidase.
- **La élastase** – est sécrétée comme proélastase et est activée par la trypsine dans l'intestin. 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'intermède du **system de transport des acides aminés** et, par conséquent, l'action des peptidases intestinale se déroule à la surface et à l'intérieur des 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 suivants:
- **Les aminopeptidases** - sont des enzymes qui hydrolysent les liaisons peptidiques des 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.

(A)



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 faite 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 sanguinaire.
- **Les acides aminés sont réabsorbés de l'urine primaire** dans le tubule rénal par un processus actif.
- Substances (**médicaments**) ayant structure similaire, peuvent être en **compétition** avec les acides aminés pour l'absorption.

- 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 mère au fœtus**, un processus responsables 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.**

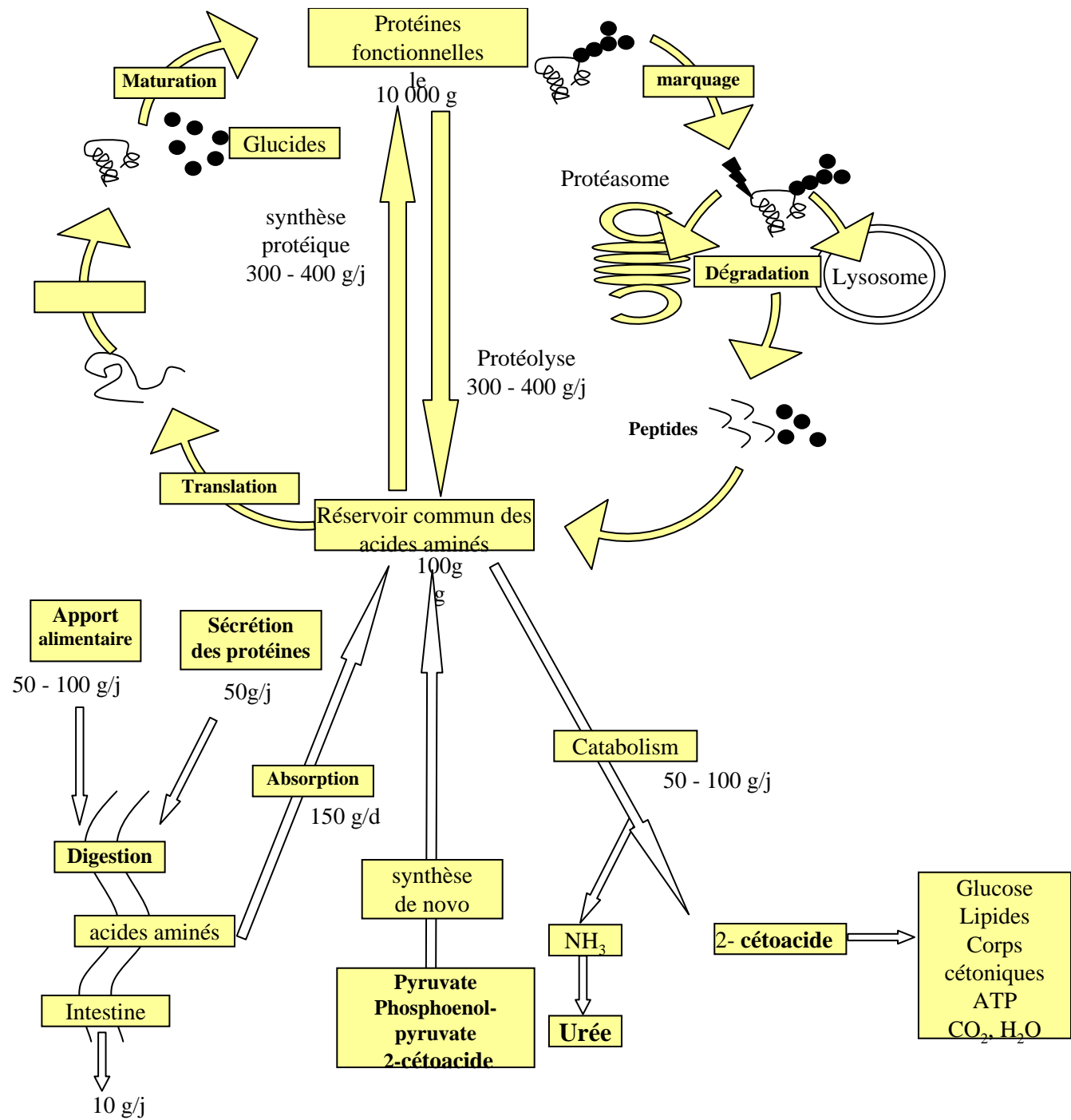
- **La dégradation incomplète du gluten**, principale protéine du blé, est responsable, chez certains enfants, de l'absorption puis du passage dans le sang de polypeptides qui entraînent l'apparition d'anticorps, créant des lésions de la muqueuse intestinale (atrophie villositaire), **des troubles de 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**.
- 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.

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.
- Les principales sources d'approvisionnement du fonds commune avec des 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).

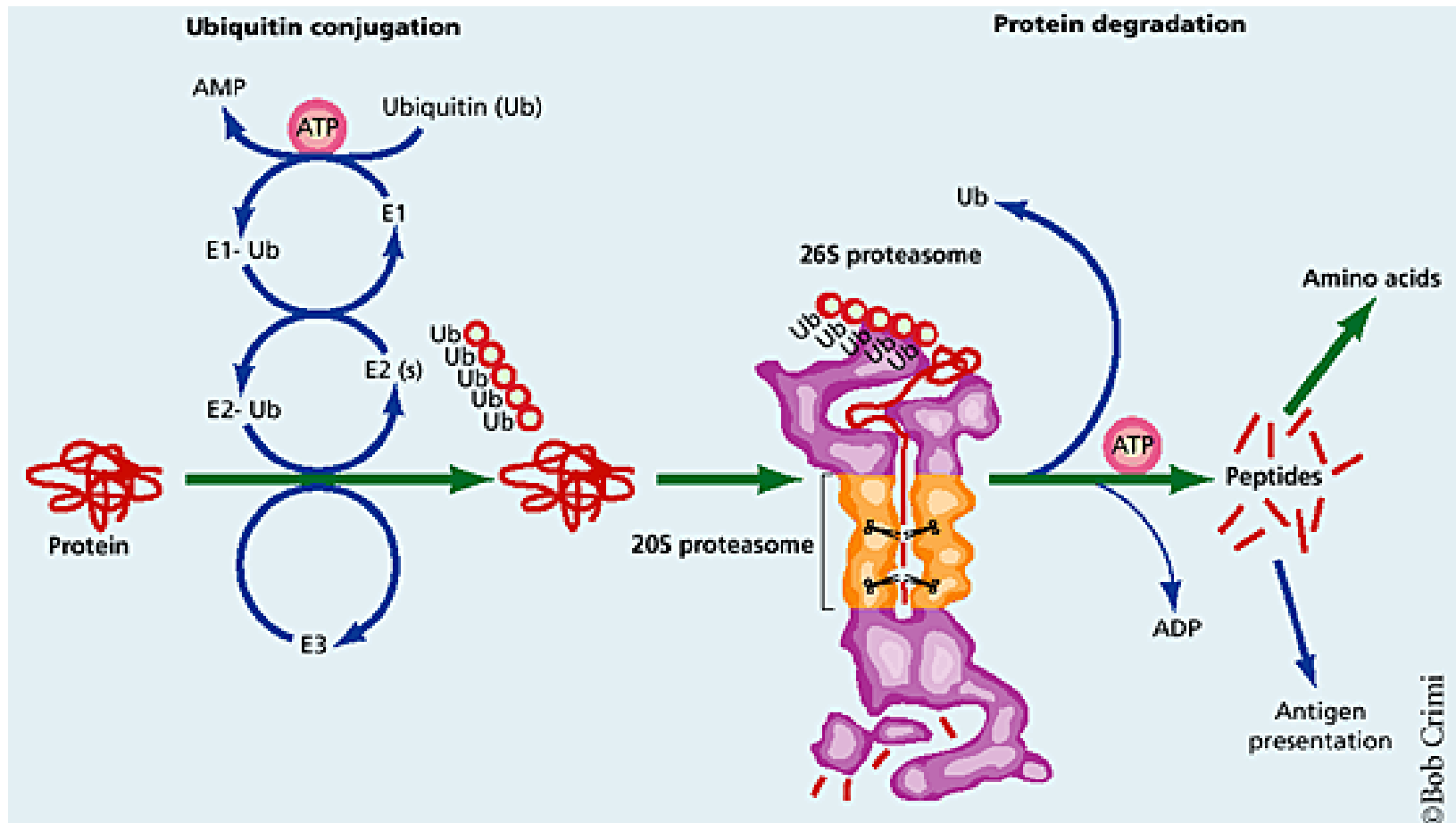


- Ainsi, la synthèse de protéines est de 200-400 grammes par jour (et la même quantité est dégradée), tandis que l'apport alimentaire nécessaire est <100 grammes.
- Les hormones de stress (cortisol, adrénaline) ou les cytokines, dont les concentrations augmentent dans des différentes conditions de stress, stimule le catabolisme de protéines et diminuent leur synthèse.

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}N (^{15}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,
 - éliminer les protéines contenant dans la structure primaire l'insert d'acide aminé de façon incorrecte,
 - éliminer 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 **marqueur des protéines** avant être catabolisées.
- 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.



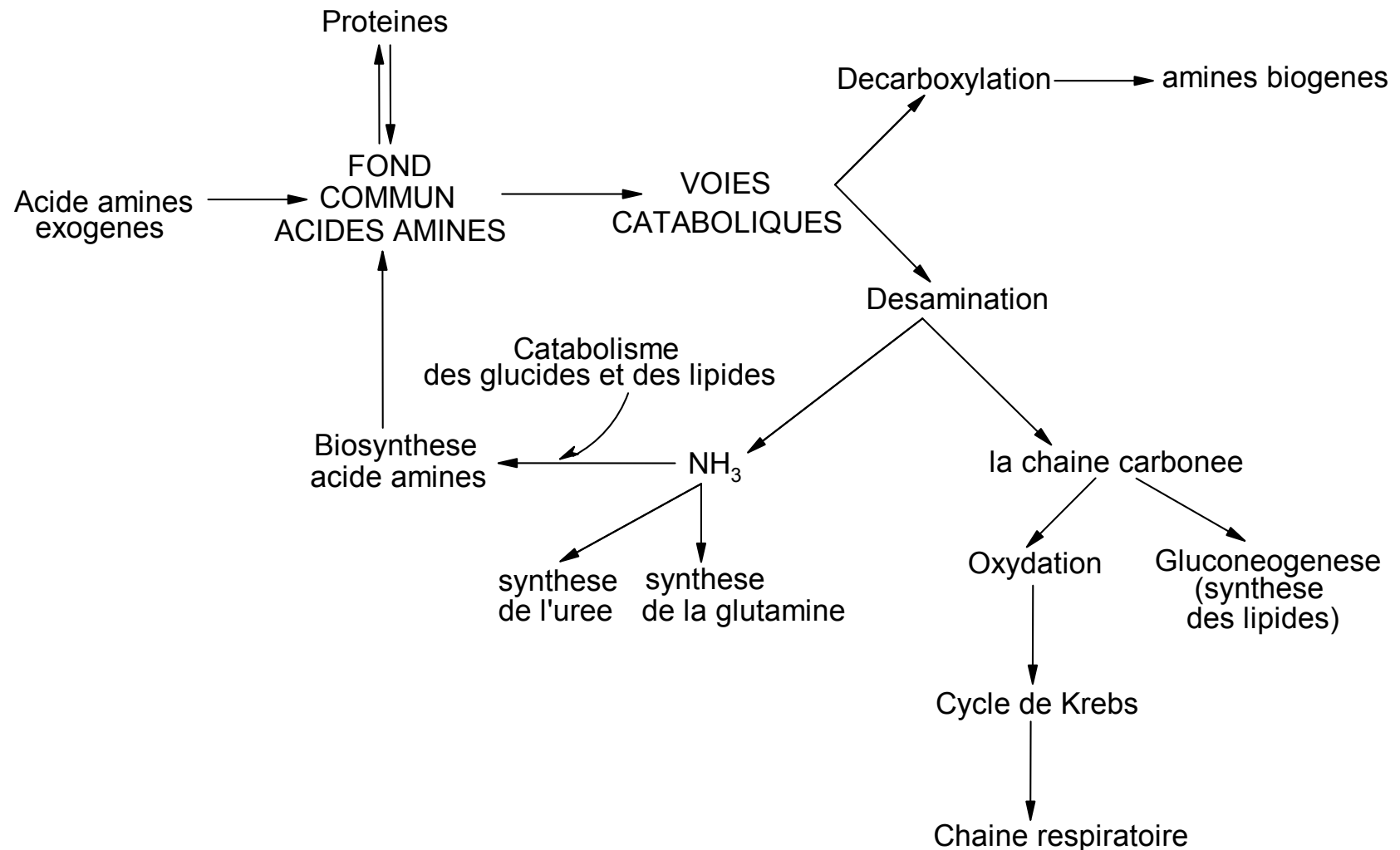
Il a été constaté que **la durée de vie** ($t_{1/2}$) des protéines **cytosoliques** est **fortement influencée** par le type d'acides aminés trouvés au **fin N-terminal** (règle N-terminal).

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

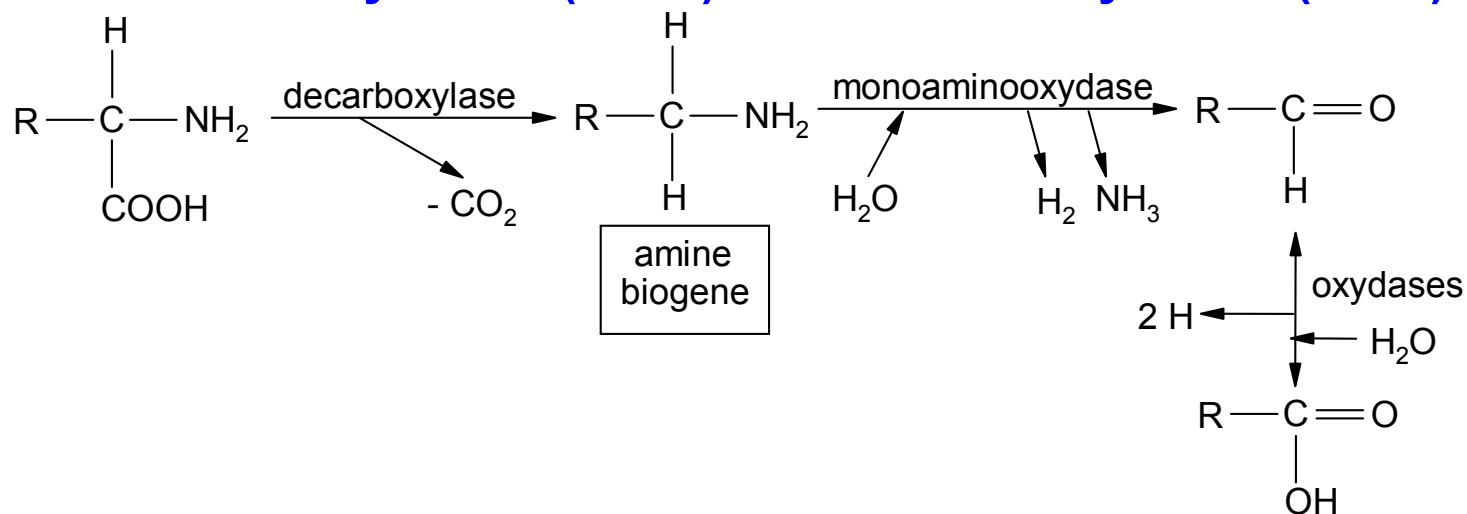
- Une série de processus normaux et pathologiques sont **contrôlés, en partie, par le catabolisme des protéines**: la transcription des gènes, le cycle cellulaire, l'organogenèse, la réponse inflammatoire, la suppression des tumeurs, le métabolisme du cholestérol et des antigènes.
- En dehors du processus 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**, le **syndrome de Liddle** (l'absence de canaux de sodium dans des lésions rénales \Rightarrow une absorption accrue de Na^+ et l'installation d'hypertension artérielle).
- Actuellement, il est prévu de développer des traitements qui prennent effet **inhibiteur pour le protéasome**. Ex. **bortezomib** utilisé dans le myélome multiple réfractaire.

Le catabolisme d'acides aminés



A. La décarboxylation des acides aminés

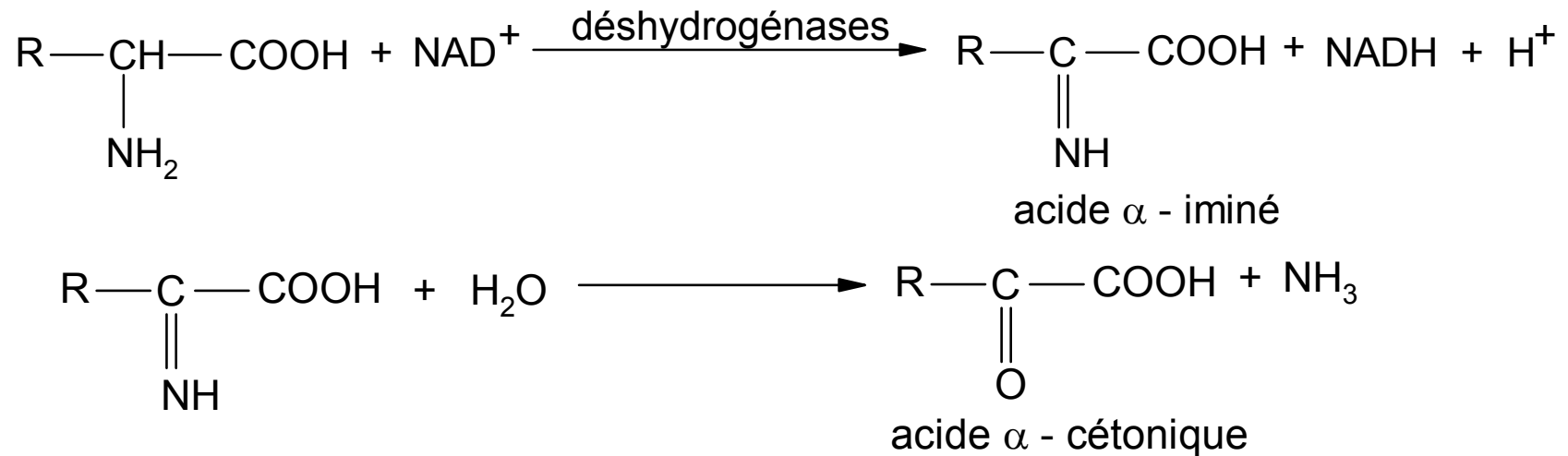
- Ce processus, quantitativement peu important, a une signification physiologique, parce que les amines résultées sont très actives, étant nommées **amines biogènes**.
- Ce n'est que le carbone en position C α qui est décarboxylé. L'enzyme est appelé **acide aminé décarboxylase**, **pyridoxal-phosphate** 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 formés sont rapidement dégradées par **monoamino-oxydases (MAO) ou diamino-oxydases (DAO)**.



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

B. La désamination des acides aminés

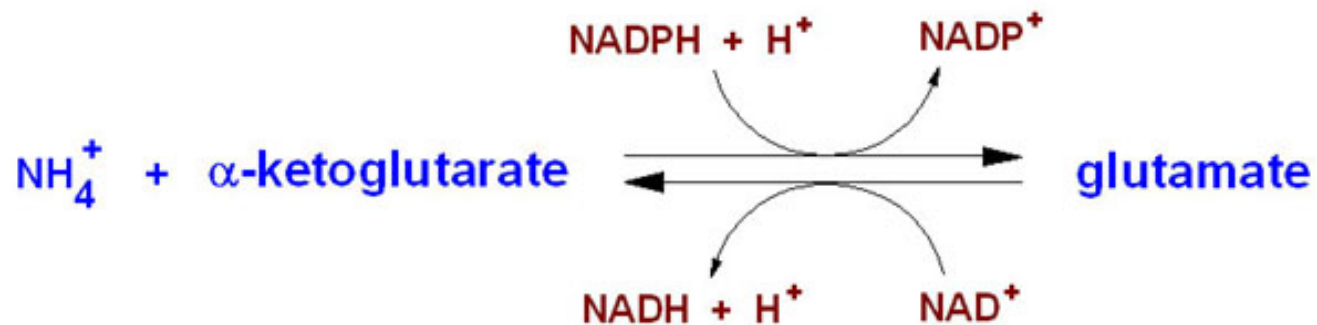
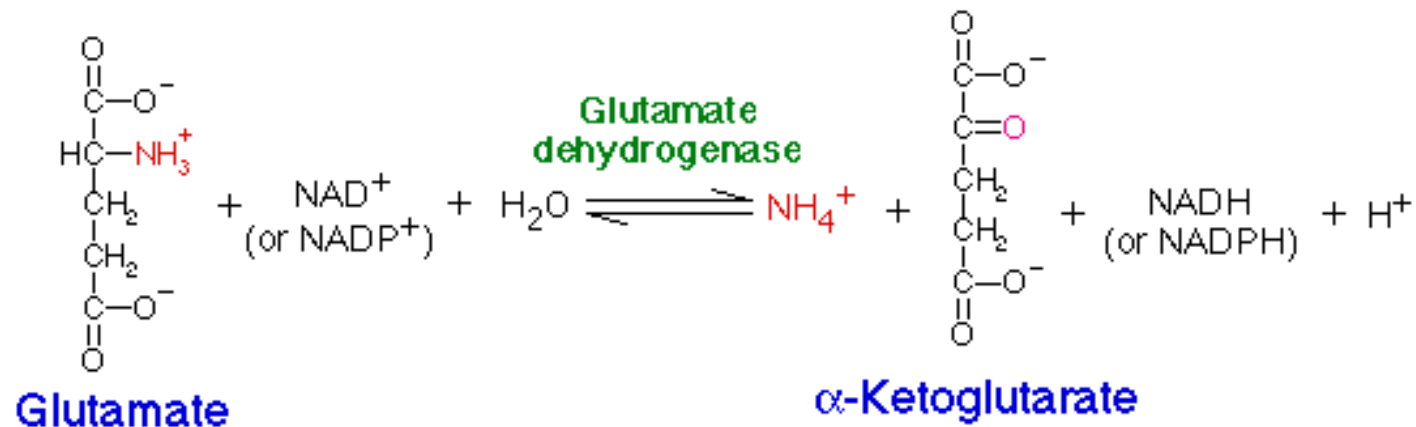
- Représente la principale voie de catabolisme des acides aminés.
 - Des différents mécanismes de désamination oxydative des acides aminés ont été trouvés, qui les transforment dans des acides α -cétonique et d'ammoniaque.
1. **D-aminoacide oxydases flaviniques (FAD)** agissent dans le tissu rénal. Elles 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. Ont une action faible.



3. **L-amino acid oxydases NAD⁺ dépendantes** - sont très actives, étant présentes dans toutes les cellules à l'exception des cellules musculaires.

La plus importante est la **glutamate déshydrogénase NAD⁺-dépendante**. Elle est régulée allostériquement comme suit:

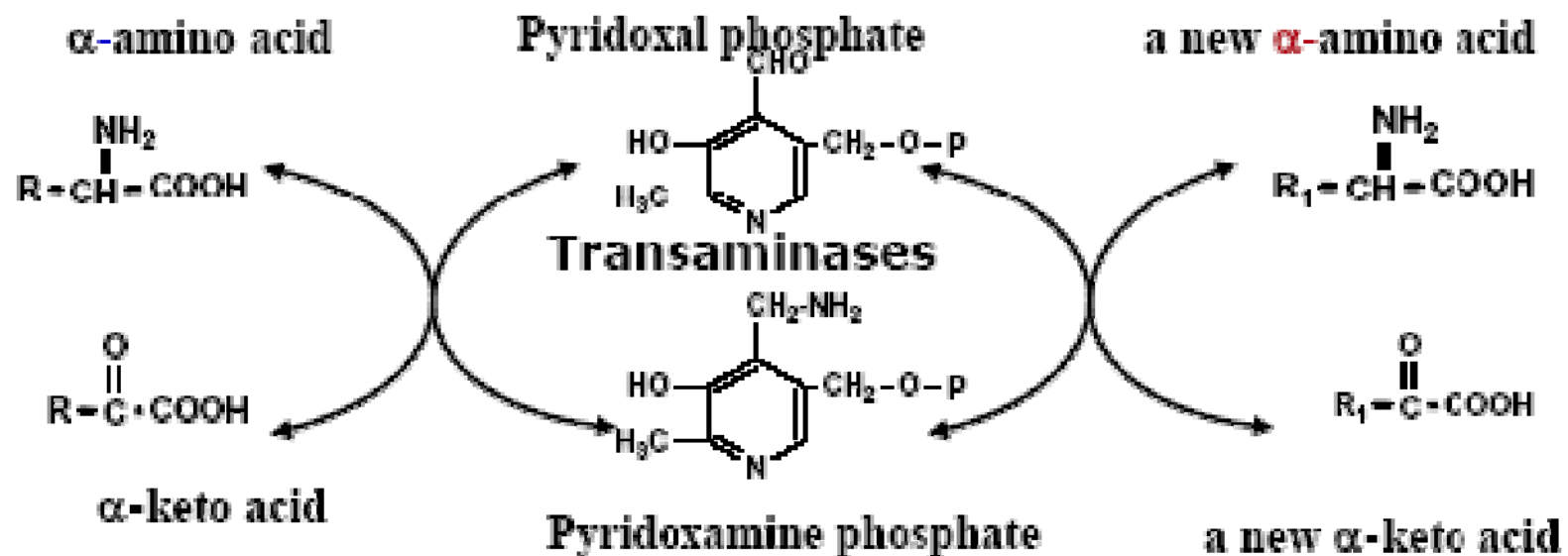
- Les facteurs inhibiteurs sont: ATP, GTP, NADH
- Les facteurs stimulateurs sont: ADP



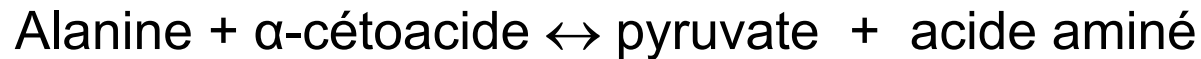
Parce que la **glutamate déshydrogénase est la plus active**, 70% des acides aminés sont désaminés par l'action couplé d'une transaminase avec la L-glutamate déshydrogénase.

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

- La réaction générale est:



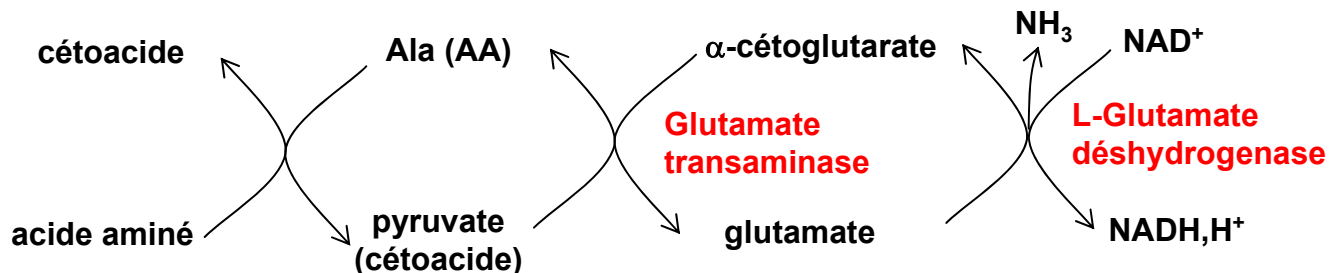
- Les transaminases se trouvent dans toutes les cellules, les plus communes étant:
 - alanine transaminase** (ALAT, ALT, GPT, TGP), qui catalyse la réaction:

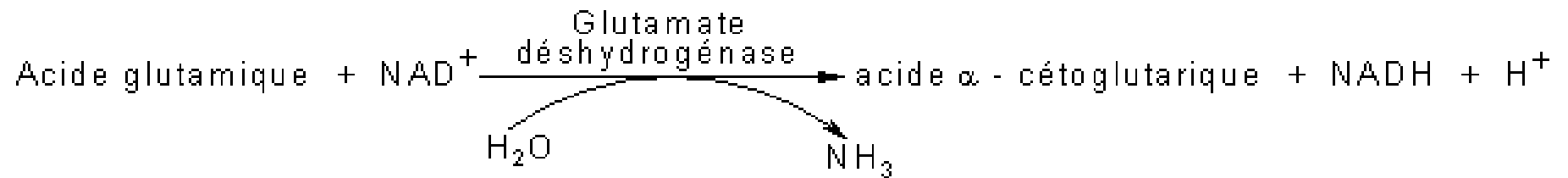


- glutamate transaminase** (ALT, ASAT, GOT, TGO), qui catalyse la réaction:

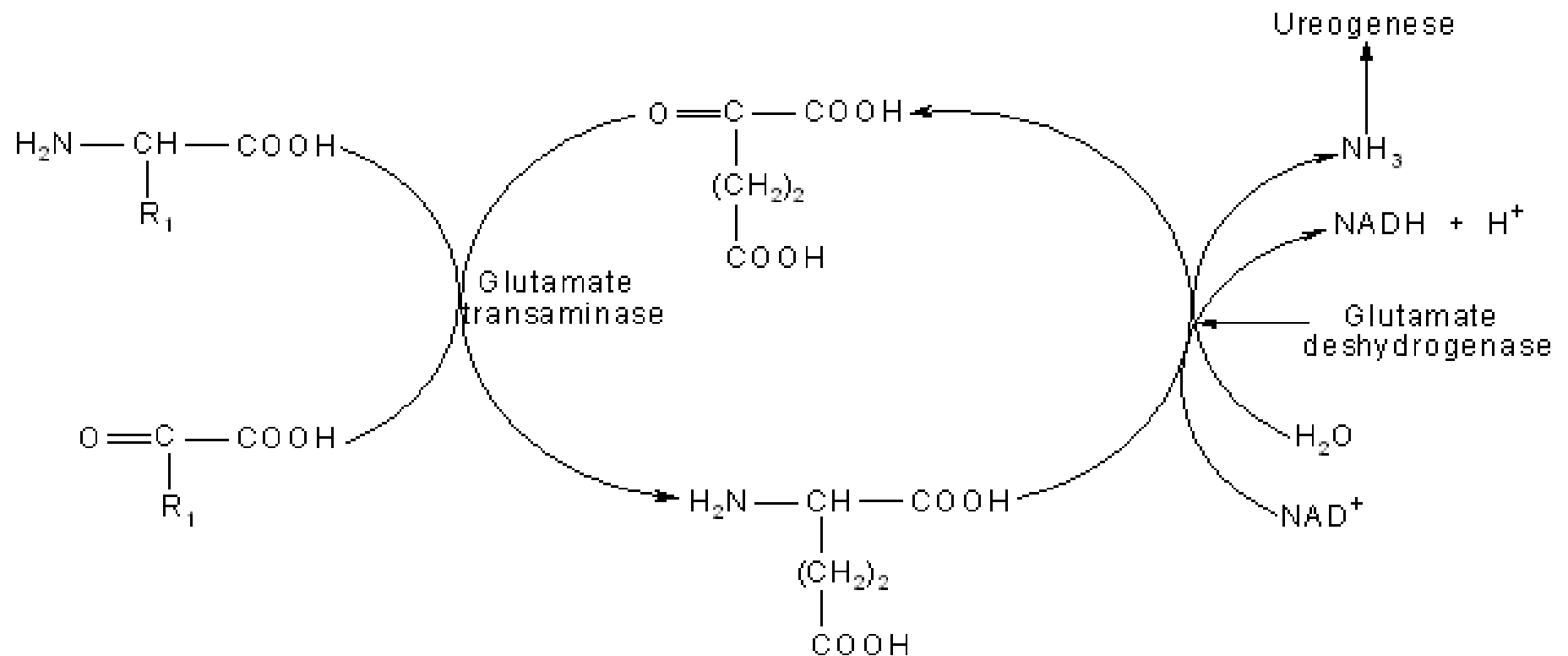


- Parce que la **glutamate transaminase est la plus répandue** et les vitesses de réaction les plus élevées, la désamination de la majorité des acides aminés est atteinte dans un processus couplé :



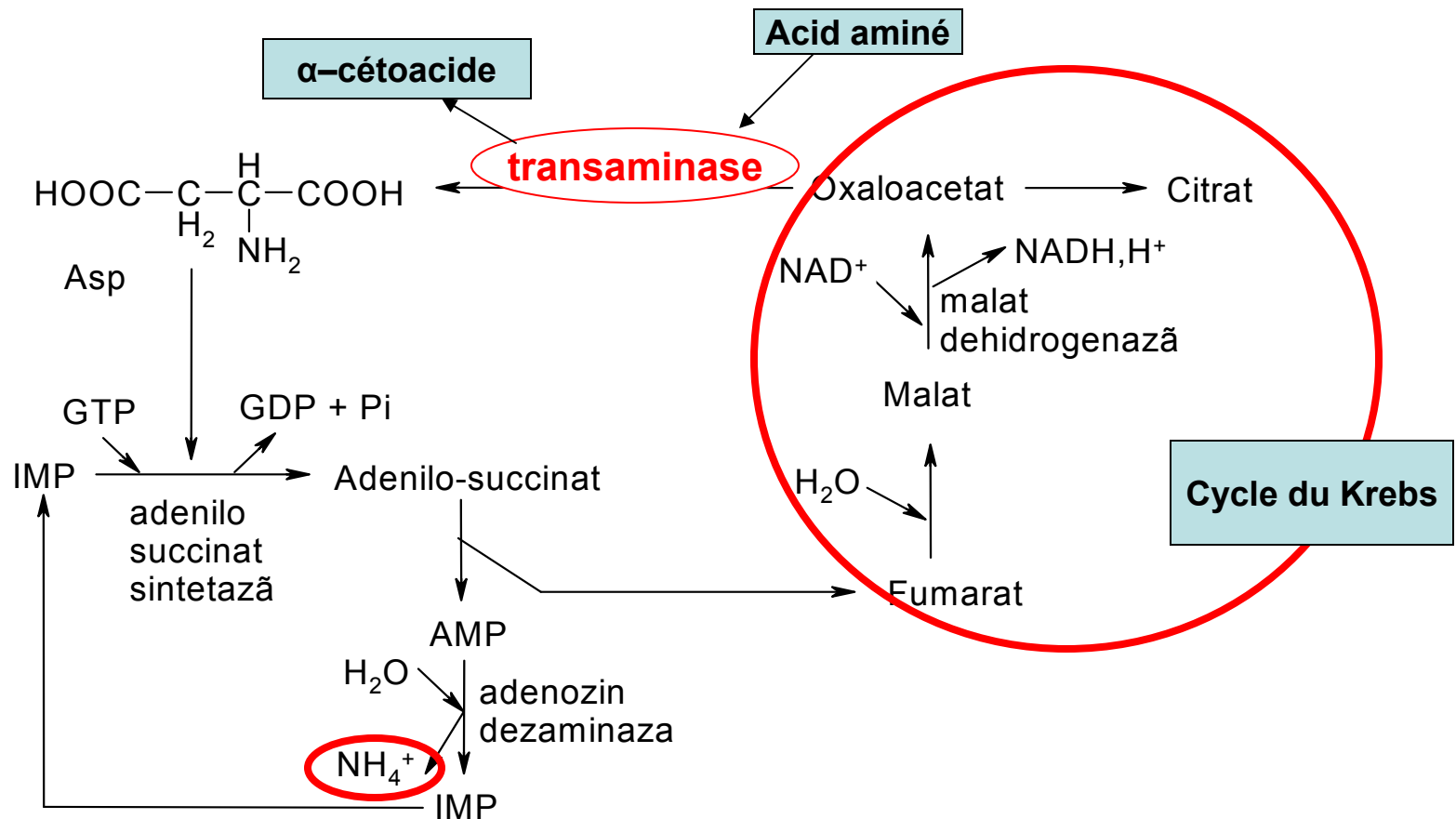


L'action du glutamate déshydrogénase est couplée avec l'action des transaminases.



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** ou l'activité de la glutamate déshydrogénase est très faible.
- Dans ce tissu la désamination se déroule par un mécanisme spécifique nommé **le cycle des purine nucléotides**. Le donneur de groupement amine est l'aspartate qui se transforme en oxaloacetate.



Signification médicale des transaminases

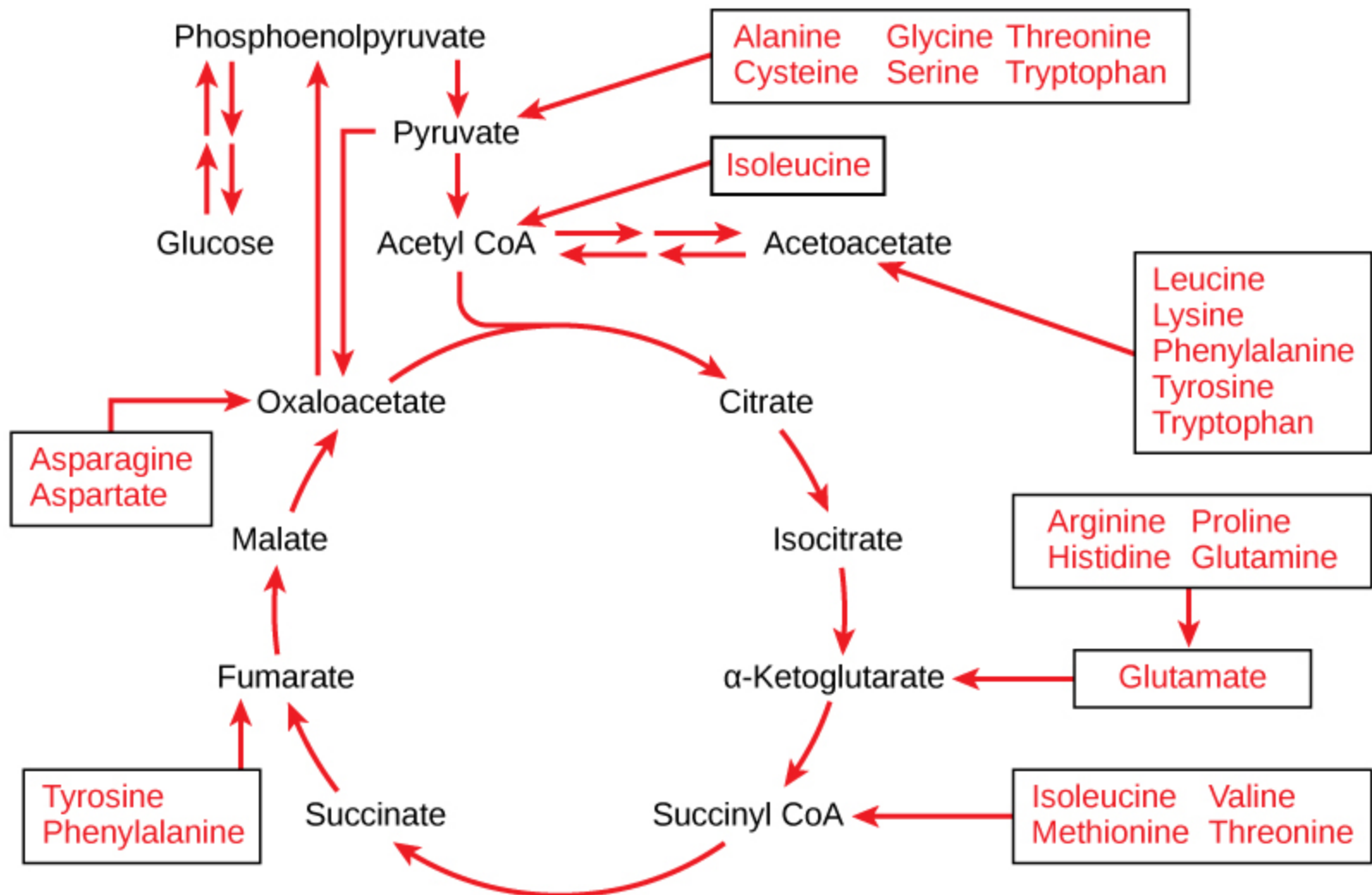
- En clinique, le plus souvent on fait le dosage des premières deux transaminases en ordre de leur affinité pour le substrat, GOT (ASAT) et GPT (ALAT).
- Les enzymes sont liées à des structures cellulaires, leur **concentration étant 10.000 fois plus élevée dans les cellules que dans le sérum**. Leur 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 μ K / ml (K-katal)

- GOT: 2-20 UI / L
- GPT: 2-16 UI / L

Possibilités de catabolisme du squelette carboné

- Le squelette carboné est catabolisé à des composés différents, spécifiques pour chaque acide aminé.
- 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, acide alpha-cétoglutarique, acide fumarique, succinyl-CoA, 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 (précurseurs des **corps cétoniques**) : **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**



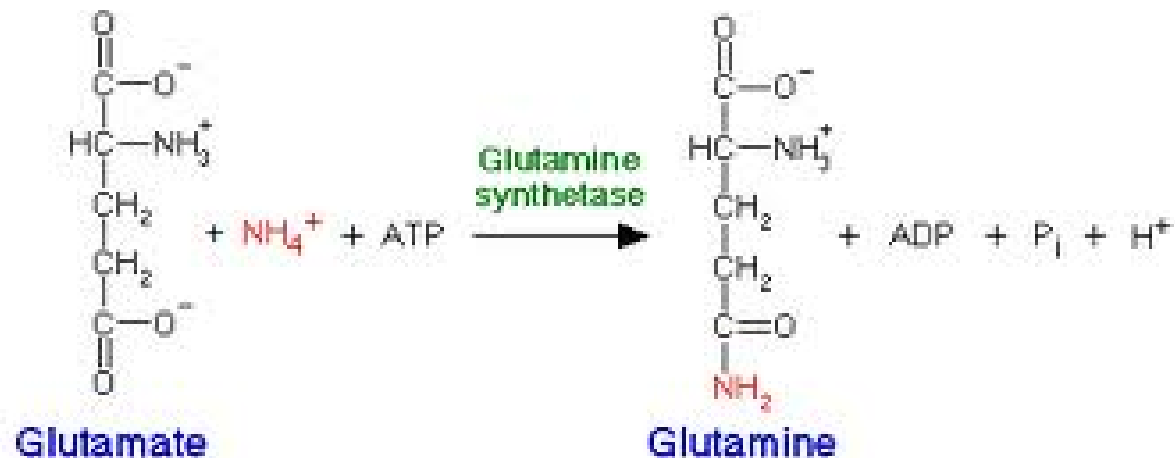
- Les squelettes hydrocarbonés résultés par désamination peuvent libérer des **unités monocarbonate** (formyle, formimine, méthyle, méthylène) dans le processus de catabolisme, des unités transférés à l'intermédiaire de la **coenzyme FolH4**.
 - - N5N10-**methylene**-FolH4 ← **Ser, Gly**
 - - N10-ph**ormyl** FolH4 ← **His**
 - - N5-ph**ormimino** FolH4 ← **His**
 - - N5-**methy**l FolH4 ← **Met**

Utilisés dans:

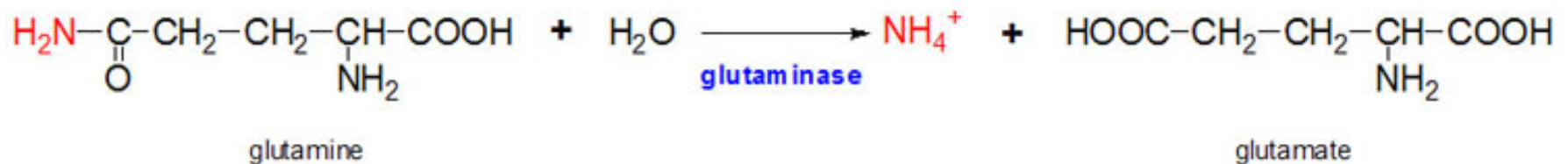
- Synthèse des bases puriques
- Synthèse des bases pyrimidiques,
- Reconstruction de Met,
- Méthylations: cholamine → choline,
noradrénaline → adrénaline

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**, également dérivé de l'ammoniac.
- Toutefois, **la concentration d'ammoniac plasmatique** chez l'homme est normalement très faible (10-20 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 6-12 mmoles/litre), parce que, **due à son toxicité, l'ammoniac est transformé en glutamine et circule sous forme de glutamine**.
- **La glutamine** 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**.
- Au reins - la production d'ammoniac augmente dans l'acidose métabolique et diminue dans l'alcalose**

Sources d'ammoniac dans l'organisme

La principale :

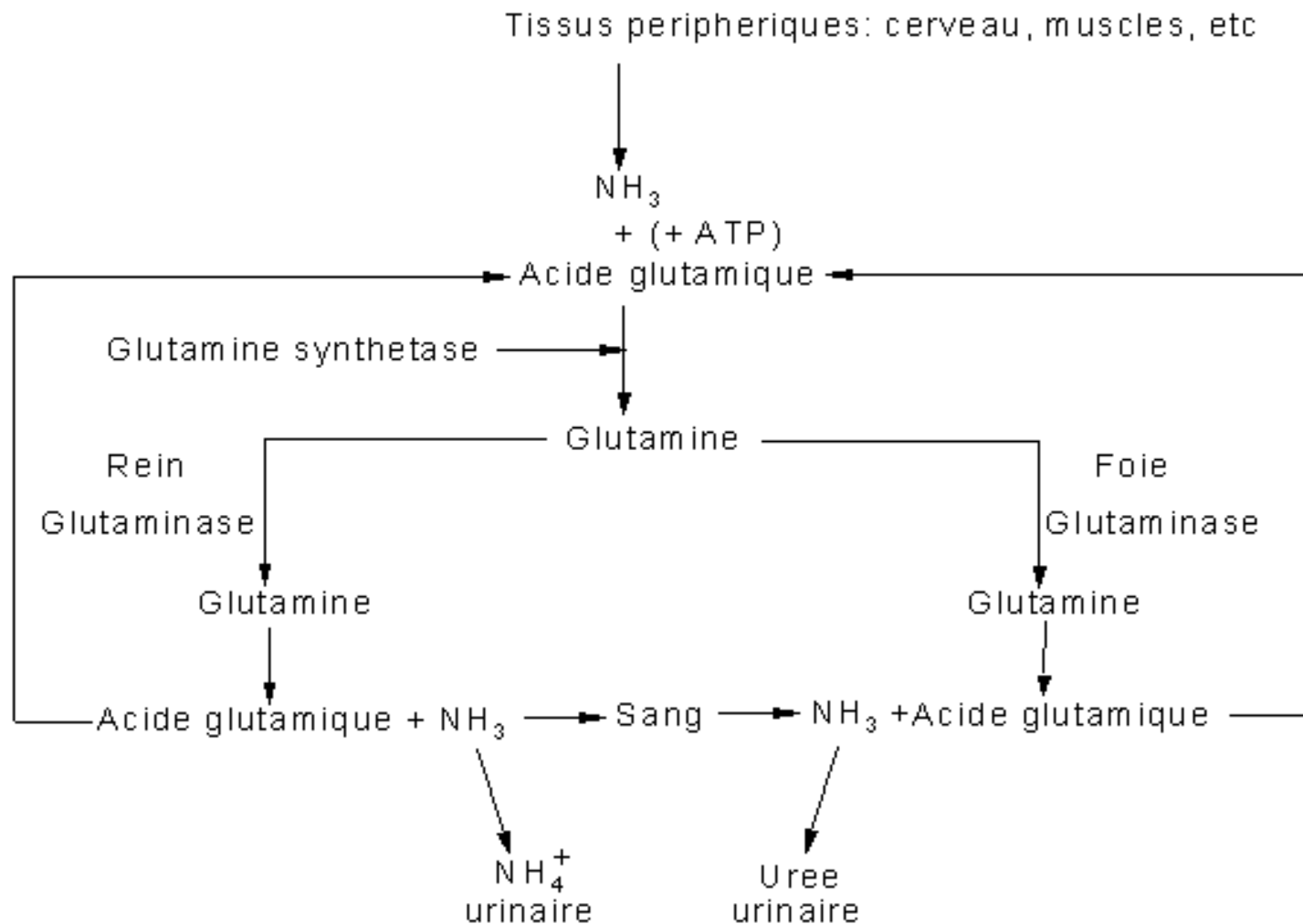
- - **désamination des acides aminés**. Tous les acides aminés sont désaminés par le système α -cétooglutarate - glutamate, sauf la glycine, qui est désaminée avec l'émission directe de l'ammoniac sous l'action de l'enzyme glycine oxydase (cofacteur FolH_4).

Secondaire:

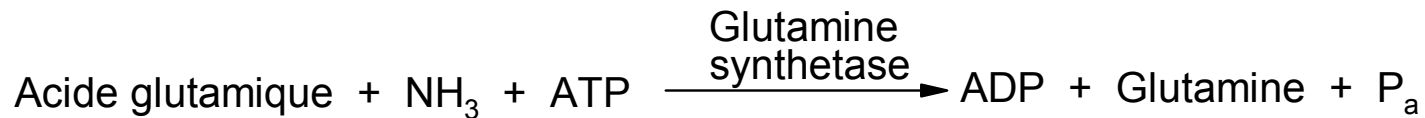
- - le **catabolisme des nucléotides pyrimidique et puriques**,
- - par **oxydation des amines** (sous l'action de la monoamine et diamine oxydases),
- - la **décomposition de l'urée** éventuellement présente dans la lumière intestinale (sous l'action de l'uréase bactérienne, avec la libération de l'ammoniac, 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).
- - la **glutamine et l'asparagine**, formées de l'acide glutamique ou acide aspartique et de l'ammoniac, sous l'action de la glutaminase ou asparaginase peuvent se décomposer de nouveau par hydrolyse produisant de l'ammoniac et acide glutamique ou acide aspartique.
- - la **synthèse de l'hème de l'hémoglobine**.

Transport et métabolisation d'ammoniac

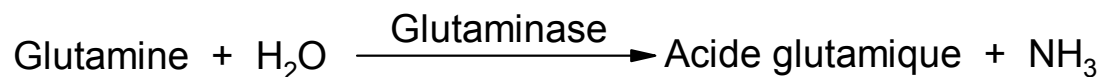
Ammoniogenèse et la formation de glutamine



- Le catabolisme des acides aminés se produit dans tous les tissus, cependant, le NH_3 résulté est transformé en urée que dans le foie, ou bien il est éliminé sous forme de NH_4^+ dans le rein.
- En sachant que NH_3 est neurotoxique, la question est le transport de NH_3 des tissus au foie et les reins. **Ce transport est réalisé par la glutamine.**



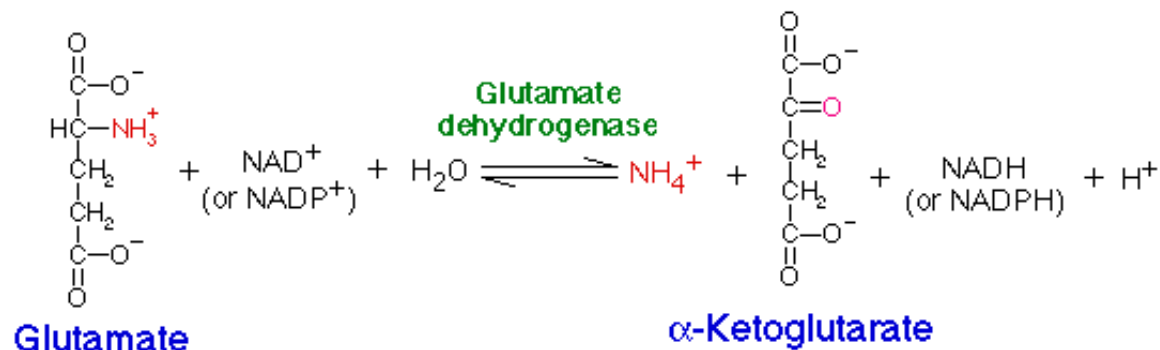
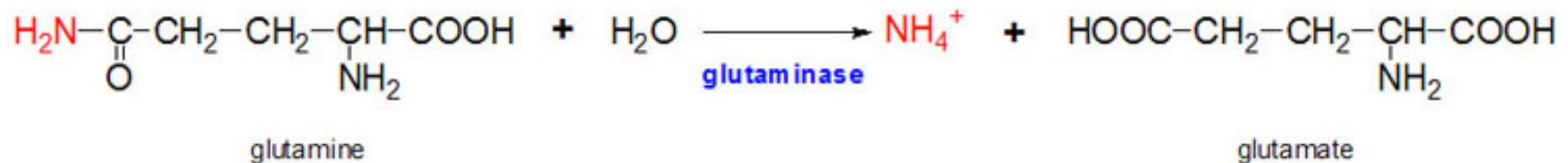
- Cette réaction permet la fixation de l' NH_3 des cellules (processus essentiel dans le tissu nerveux) et le transport de NH_3 par le sang à l'intermédiaire de la glutamine.
- **La concentration plasmatique de la glutamine est de loin la plus élevée** (8 mg%) de tous les acides aminés dans le sang (0,2 à 0,3 mg%).
- 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,
 - synthèse des acides aminés
- **La plupart de l' NH_3 sera utilisé dans le foie et les reins.** La glutamine est capturé par le foie, qui a (concentrées), l'enzyme glutaminase est les enzymes d'uréogénèse.



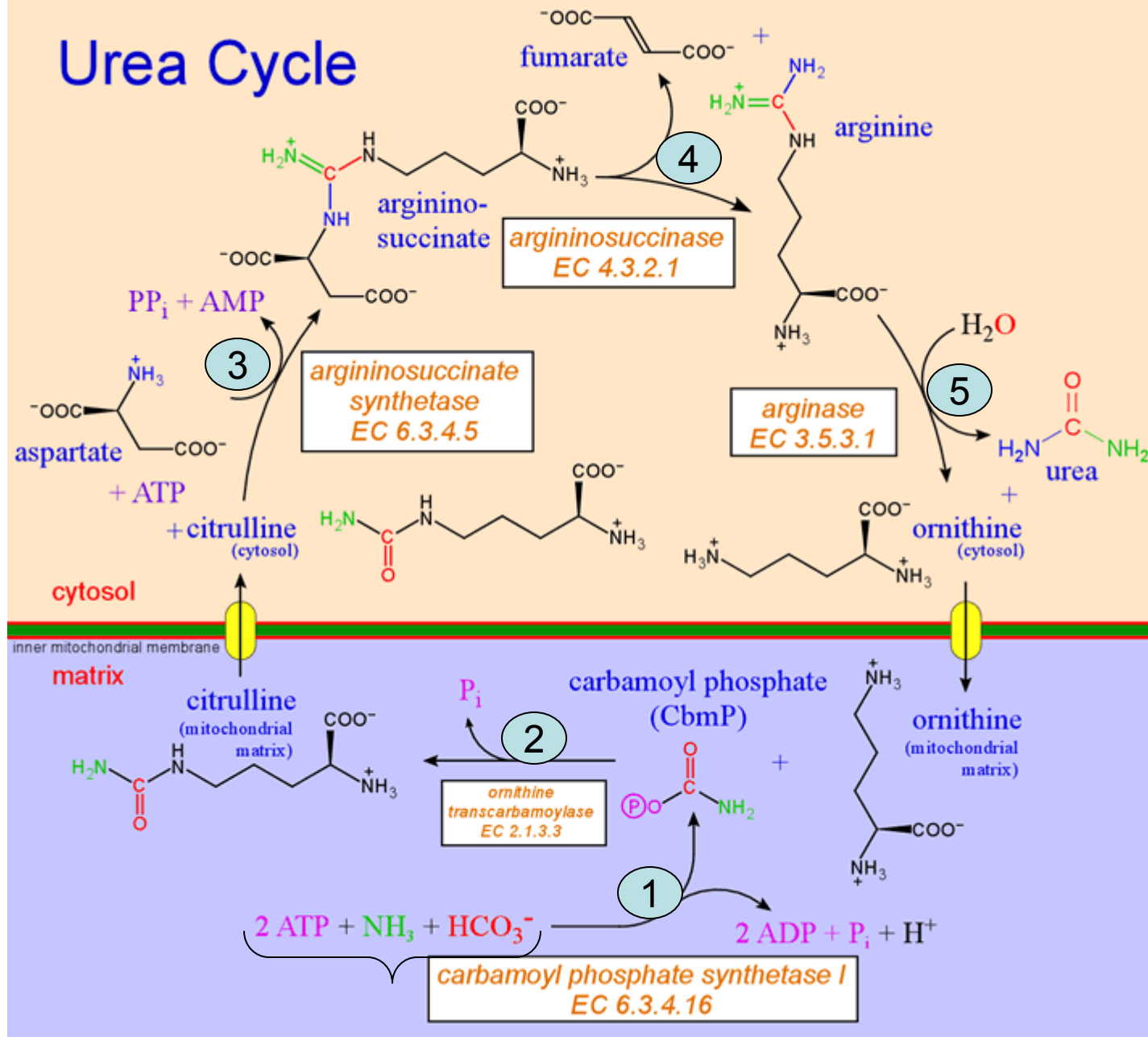
- **La quantité de NH_3 , à convertir en l'urée dans le foie dépend de l'équilibre acido-basique du corps.**
- En cas d'acidose, une grande partie de NH_3 du foie est fixé à nouveau comme glutamine et sous ce forme est transporté aux reins.
- Dans les reins, sous l'action de la glutaminase, la glutamine est transformée en acide glutamique et NH_3 , qui fixera le H^+ en formant le ion NH_4^+ , éliminé dans l'urine.
- **L'élimination de NH_4^+ se substitue à l'élimination de Na^+ et K^+ , en protégeant ainsi la réserve alcaline du corps.**
- En cas d'acidose, plus de 50% de l' NH_3 total atteint les reins. Dans l'acidose, l'uréogénèse est diminuée, **en réduisant la consommation de HCO_3^- .**
- Ainsi, cette augmentation du HCO_3^- permettra également de réduire l'acidose.
- **En conclusion, l'utilisation de NH_3 dans l'organisme dépend essentiellement de l'équilibre acido-basique du corps.**

Uréogénèse

- 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 complètement seulement dans les cellules hépatiques**.
- Elle réalise 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**.
- 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_3 sous l'action de 2 enzymes successives – la **glutaminase** et la **glutamate déshydrogénase**.



Urea Cycle



Signification fonctionnelle de la réaction de synthèse d'urée :

- 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.
- 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:
 - L'intensification du catabolisme des protéines, due soit à **l'excès de protéines alimentaires**, ou la **famine**, quand il y a une augmentation de la protéolyse musculaire.
 - **Hémorragie gastro-intestinale**, suivi par l'absorption intestinale intense d'acides aminés, leur catabolisme étant suivie par une uréogénèse intensifiée.
 - **L'insuffisance rénale**. Pour vérifier ce 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, une hépatite.
- 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 α -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 défectueuse**.
 - Défaut d'ornithine-transcarbamoylase → hyperammoniémie
 - Défaut de carbamoyl-phosphate synthétase → hyperammoniémie
 - Défaut d'arginino-succinate synthétase → hyperammoniémie + citrullinémie
 - Défaut d'argininosuccinase → hyperammoniémie + argininosuccinate
 - Défaut d'arginase → hyperammoniémie + hyperargininémie

Thérapie

- Limitation de la consommation de protéines et la substitution d'acide aminé avec les α -cétoacides correspondants.
- **Élimination de l'excès de 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 la produit H^+ , qui se combine avec NH_3 et forme NH_4^+ , empêchant ainsi l'absorption de NH_3 .
- Administration des **intermédiaires déficitaires du cycle citrique**. Par exemple, **α -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 microorganisme qui secrète de l'uréase, va produire l'hydrolyse de l'urée en formant de 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.

Particularités tissulaires du catabolisme des acides aminés

- 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.
- **Le 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.**
- Le **tissu rénal** a un rôle en ammoniogénèse et le métabolisme de la glutamine et
- Le **tissu intestinal** est la porte 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 des deux états physiologiques: postprandiale précoce et postprandiale tardive.**

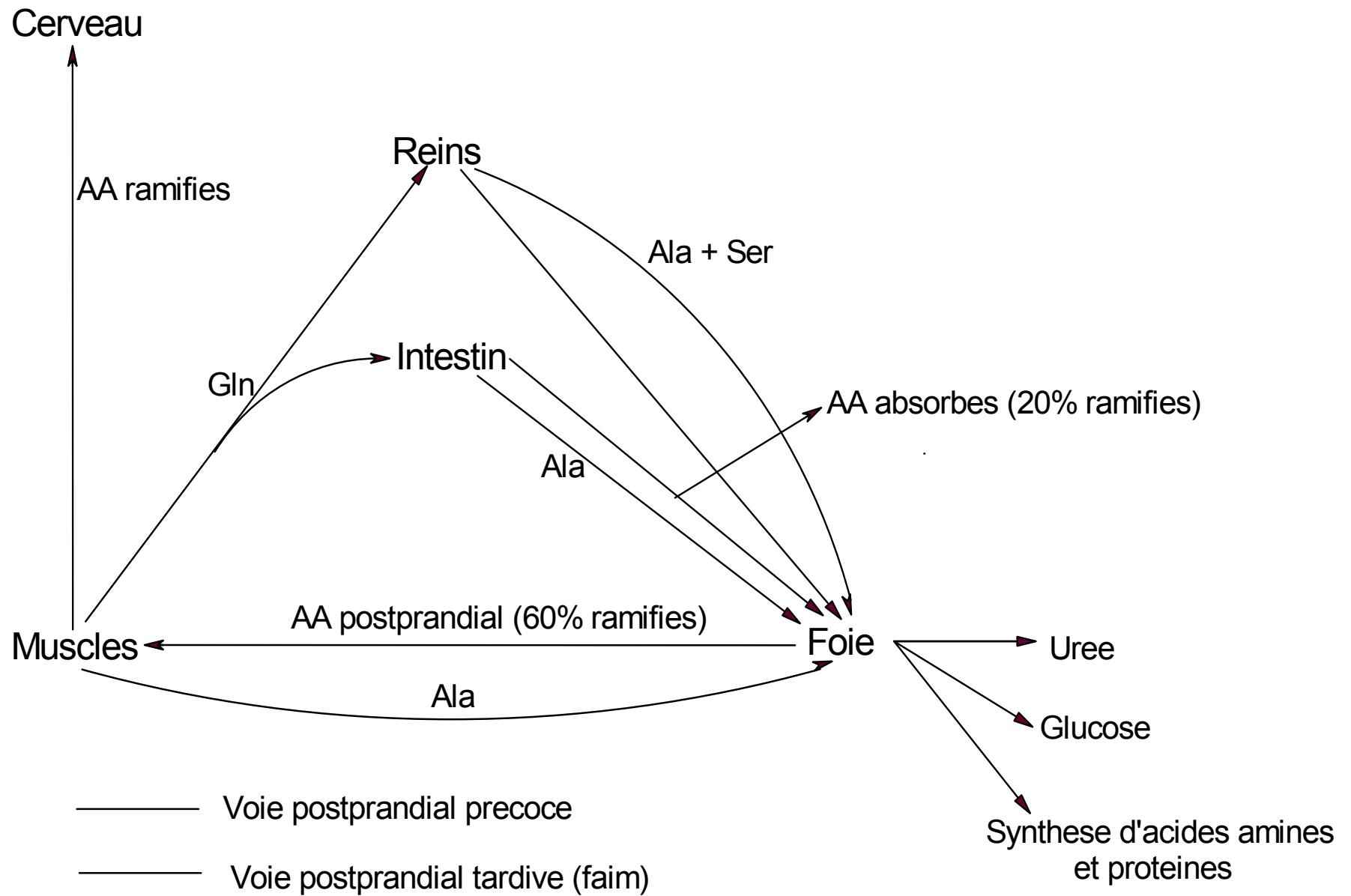
État postprandial précoce

(immédiatement après un apport riche en protéines)

- Après la prise alimentaire, la digestion des protéines et l'absorption intestinale des acides aminés, la quantité d'acides aminés augmente dans la veine porte, 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.

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 du groupement amine, résultat 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**, qui seront libérés dans la circulation. En raison de leur affinité particulière pour le foie, ils seront **capturés par le foie** et utilisés pour la **gluconéogenèse ou l'uréogenèse**.



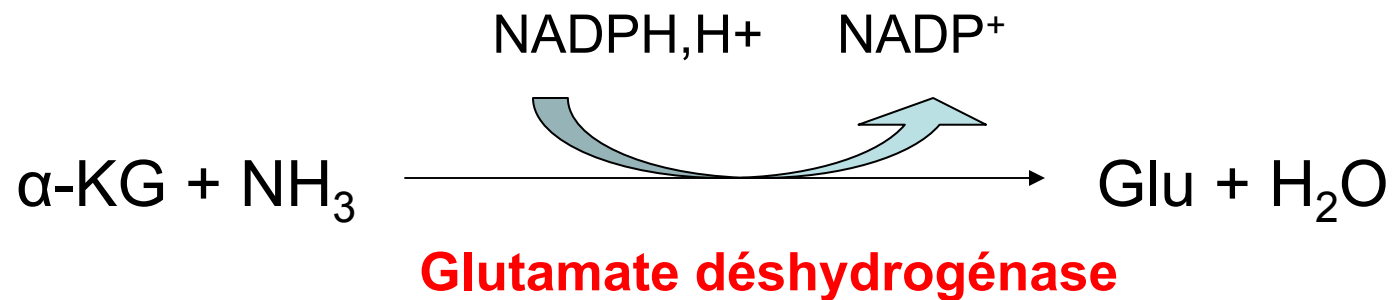
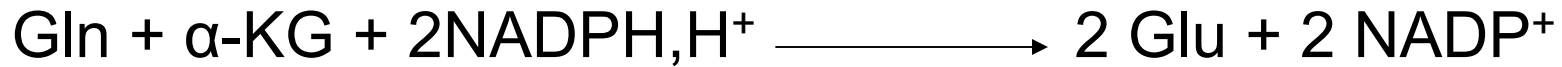
La biosynthèse des acides aminés

- En ce qui concerne la possibilité de l'organisme de les synthétiser, les acides aminés sont divisés en trois catégories:
- **Non – synthétisable (essentielle)**, groupe comprenant 8 acides aminés – Met, Thr, Phe, Lys, Trp, Val, Ileu, Leu.
- **Partiellement synthétisable** (durant la croissance, le corps ne peut pas synthétiser tout le nécessaire, la différence étant complétée par l'apport alimentaire), groupe comprenant 1 acide aminé - Arg,
- **Synthétisable**, groupe comprenant 11 acides aminés – His, 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 (Glu):

- Précurseur, par transamination, de tous aminoacides synthétisables
- Transfert direct de groupement $\text{NH}_2 \longrightarrow \alpha\text{-cétoacide}$
 - Oxaloacetate \longrightarrow Asp
 - Pyruvate \longrightarrow Ala
 - Acide 3-P-glycérique \longrightarrow hydroxypyruvate \longrightarrow Ser
- Squelette hydrocarboné \longrightarrow Pro


- 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 \leftarrow α -CÉTOGLUTARATE (α -KG)
- Ala \leftarrow PYRUVATE
- Asp \leftarrow OXALOACÉTATE
- Gly \leftarrow GLYOXYLATE
- Ser \leftarrow HYDROXYPYRUVATE
- 

2 Amidification

- Glu \longrightarrow Gln glutamine synthétase
 - Asp \longrightarrow Asn asparagine synthétase
- } ATP est consommé

3 gamma-semialdehyde \longrightarrow Pro

- Glu \longrightarrow ornithine \longrightarrow Arg

