

Biochimie métabolique - Cours n°10

Renouvellement (« turnover ») protéique et catabolisme des acides aminés

La dégradation des protéines et leur resynthèse (= « turnover ») est un phénomène constant dans l'organisme.

Les protéines ont une demi-vie très variable :

- ornithine décarboxylase : 11 minutes
- Hb : vie du globule rouge (\approx 120 jours)
- cristalline : \approx vie de l'individu

Les acides aminés sont générés par la digestion des protéines dans l'intestin et par la dégradation des protéines dans la cellule (les acides aminés non indispensables peuvent aussi provenir d'une synthèse de novo).

Les acides aminés « libres » ne sont pas stockés comme les acides gras et le glucose à des fins purement énergétiques.

Ils sont utilisés comme des blocs de construction pour la traduction ou servent de combustibles par le catabolisme de la chaîne carbonée.

La partie aminée explique la part prépondérante des acides aminés et protéines dans le métabolisme de l'azote.

I. La dégradation des protéines alimentaires

La digestion protéique commence dans l'estomac où l'environnement acide de l'estomac favorise la dénaturation des protéines.

La première enzyme protéolytique est la pepsine.

La dégradation des protéines continue dans la lumière de l'intestin grâce aux enzymes sécrétées par le pancréas (trypsine, chymotrypsine, ...).

Les acides aminés, di et tripeptides de la lumière intestinale sont transportés dans les cellules intestinales, puis les acides aminés passent dans le sang et peuvent être absorbés par les tissus périphériques.

II. La dégradation des protéines intracellulaires est finement régulée

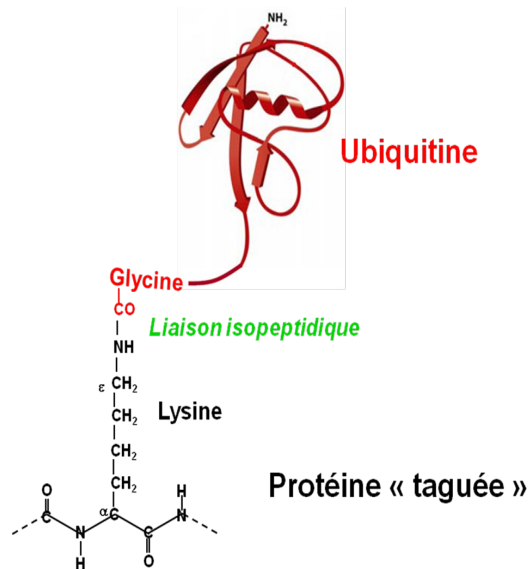
A. Les protéines à « dégrader » sont « taguées » par l'ubiquitine (Ub)

L'ubiquitine est une petite protéine de 76 acides aminés hautement conservée chez les eucaryotes (seulement 3 acides aminés sont différents entre l'homme et la levure).

La glycine C-terminale de l'Ub se lie par une liaison isopeptidique (pseudopeptidique) au groupement ϵ -aminé d'une lysine de la protéine à détruire.

La formation de la liaison consomme de l'énergie et nécessite 3 types d'enzymes : E1, E2, E3.

ex en pathologie : le virus du papillome humain (HPV) code pour une protéine à activité E3 reconnaissant spécifiquement la protéine P53 qui est un suppresseur de tumeur → la P53 est inactivée par dégradation → lésions précancéreuses du col de l'utérus (vaccination possible chez les femmes entre 12 et 14 ans).



B. Toutes les protéines ne sont pas taguées (et donc dégradées) à la même vitesse

1. Si conformation anormale

Si la conformation est anormale (suite à une erreur de traduction ou à une oxydation par exemple), des motifs d'acides aminés sont anormalement présents à la surface de la protéine, ils sont reconnus par les enzymes E3 → protéasome.

ex en pathologie : certaines protéines anormales échappent à cette dégradation, telles que la protéine PrP^{Sc}.

2. Les protéines normales sont également dégradées mais à des vitesses variables

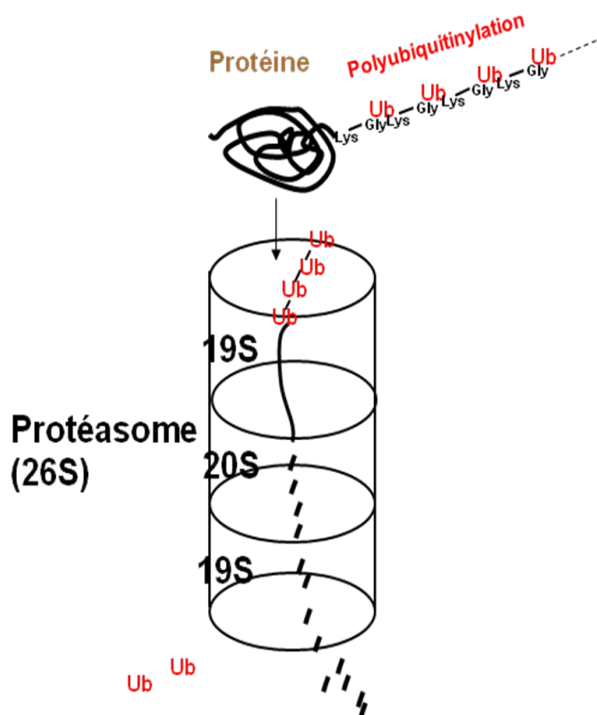
Il existe une règle générale : la vitesse de dégradation dépend des acides aminés de l'extrémité N-terminale de la protéine qui sont « lus » par E3 (« règle N-terminale »).

ex : pour une protéine de levure, si une méthionine en N-ter est remplacée par une arginine on passe d'une demi-vie de plus de 20 heures à une demi-vie de 2 minutes.

Il existe aussi une multitude de cas particuliers.

ex : certaines protéines d'expression cyclique ont des séquences en acides aminés qui sont sélectivement taguées par des enzymes E3 ± activées suivant le cycle cellulaire (« boîtes de destruction des cyclines »).

C. Les protéasome « digère » les protéines marquées par l'ubiquitine



La protéine ubiquitinée est dénaturée puis dégradée dans le protéasome (consomme de l'ATP).

L'ubiquitine non dégradée est recyclée.

Le protéasome est un « tonneau » macromoléculaire cytosolique avec 2 composantes différentes :

- 20S : activité catalytique protéolytique
- 19S : activité régulatrice

III. Le catabolisme intracellulaire des acides aminés et la synthèse de l'urée

On peut séparer le devenir du groupe α -amine et celui du squelette carboné.

Il n'y a pas de désamination directe des acides aminés sauf pour Glu et Gln dans le foie et le rein.

Il y a une transamination qui transfère le NH_3 des acides aminés sur l' α -KG qui forme alors le glutamate \rightarrow rôle central du glutamate.

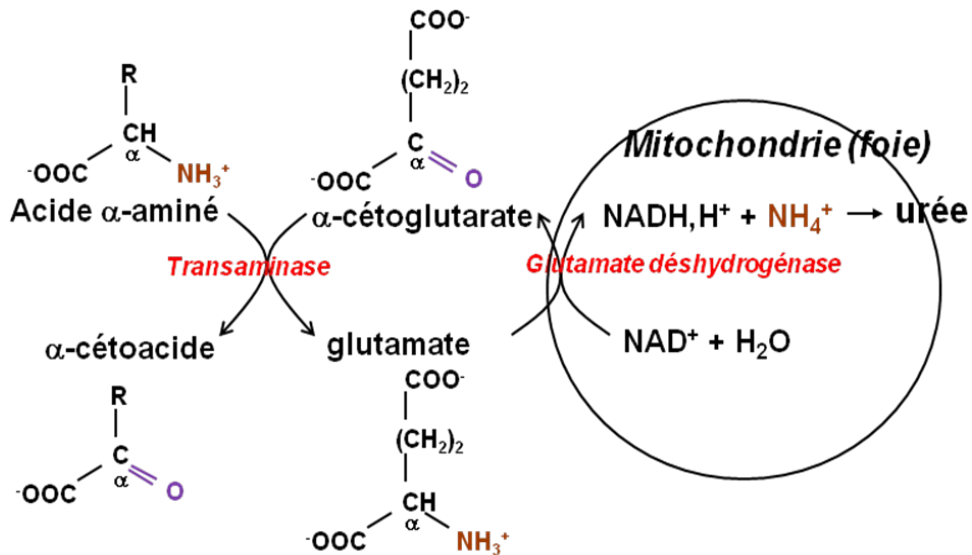
L'azote du groupe amine est finalement en plus grande partie éliminé sous forme d'urée (synthétisée dans le foie, éliminée dans l'urine) \rightarrow rôle central du foie.

L'homme, comme tous les autres vertébrés terrestres, est uréotélique (autres possibilités suivant l'habitat et le besoin d'eau : les oiseaux éliminent l'azote sous forme d'acide urique = uricotéliques, le têtard est amoniotélique, la grenouille est uricotélique).

Le squelette carboné est converti en acétyl CoA ou acéto acétyl CoA ou pyruvate ou un des intermédiaires du cycle de Krebs \rightarrow utilisation comme combustible énergétique ou néoglycogénèse (pour certains acides aminés).

A. Les groupes amines sont convertis en ions NH_4^+ en 2 réactions

Transamination : NH_3 est transféré sur l' α -cétoglutarate (α -KG) \rightarrow Glu.
 Désamination oxydative de Glu qui donne α -KG (foie)

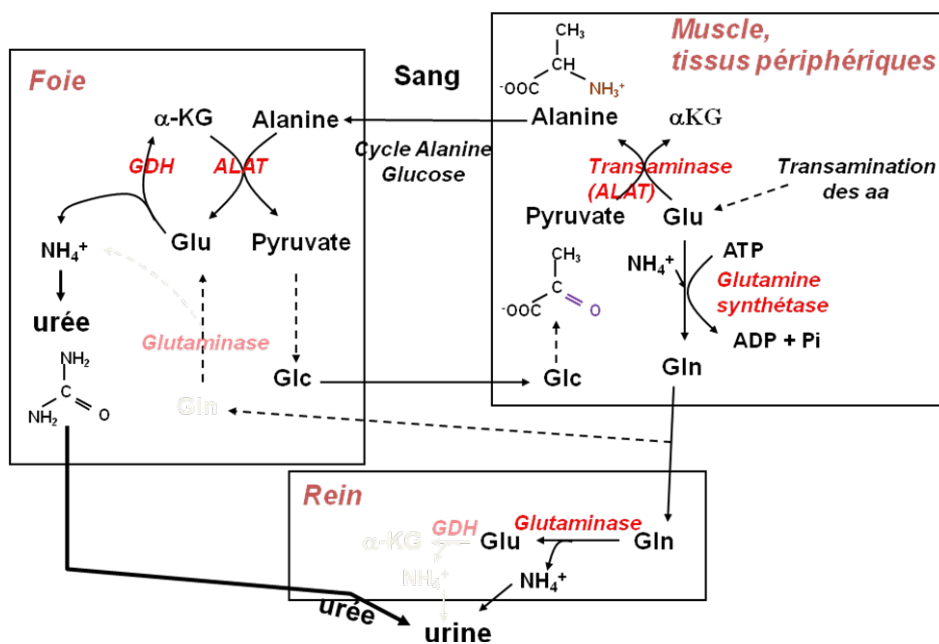


La GDH est mitochondriale (compartmentalisation qui permet une séquestration de NH_4^+ qui est toxique).

Elle peut utiliser NADP^+ au lieu de NAD^+ (suivant les espèces).

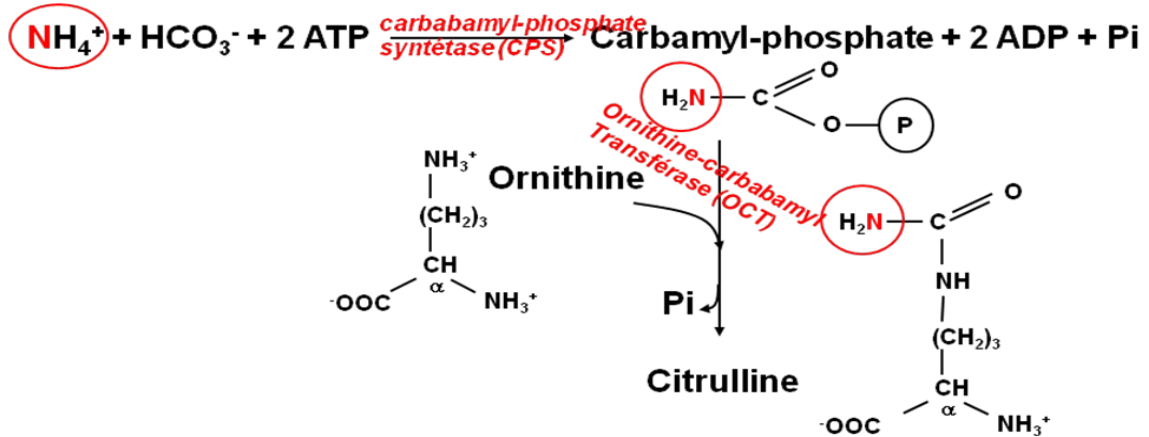
NB : la transamination est réversible et c'est d'ailleurs une transamination « dans les deux sens » (peut servir pour la synthèse des acides aminés non indispensables).

B. Le NH_4^+ , toxique à l'état libre, est transporté dans le sang (vers le foie et le rein) surtout sous forme de Gln et Ala



C. L'ammoniac est converti en urée dans le foie = cycle de l'urée

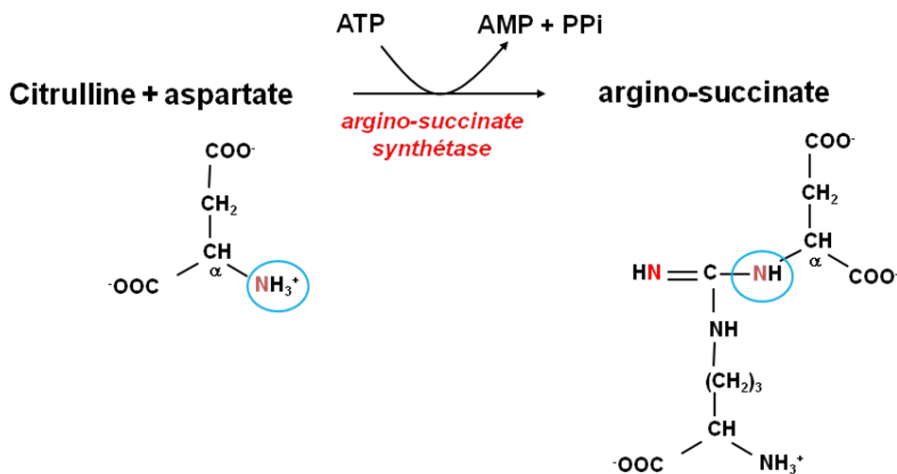
- étapes mitochondriales : formation du carbamyl-phosphate à partir du NH_4^+ libre et transformation de l'ornithine en citrulline



« Le premier azote de l'urée vient du NH_4^+ libre ».

Ce NH_4^+ provient de la désamination de Glu sous l'action de la GDH mitochondriale (ou éventuellement de la désamination de la glutamine par action de la glutaminase également mitochondriale).

- étapes cytosoliques : la citrulline est transportée dans le cytosol où elle se condense à l'aspartate pour synthétiser l'argino-succinate.



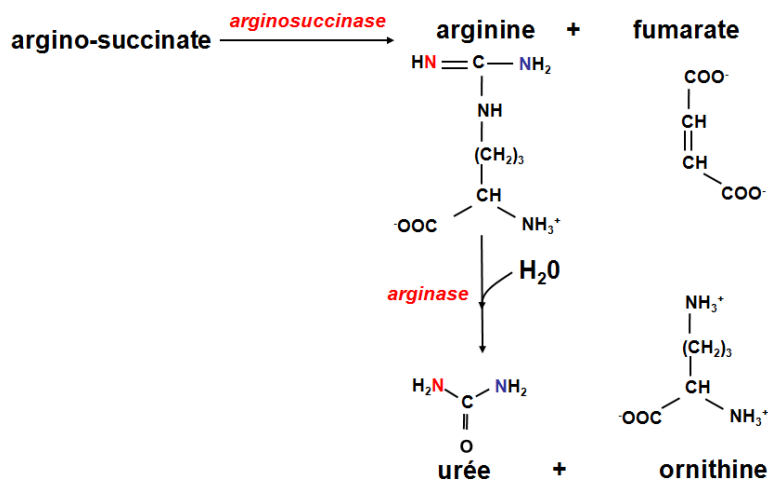
« Le deuxième azote de l'urée vient de l'aspartate ».

L'aspartate est synthétisé par transamination de l'oxaloacétate, le donneur d'amine étant le glutamate (cf néoglycogénèse, réaction catalysée par ASAT).

L'arginosuccinase clive l'arginosuccinate en arginine et fumarate.

Puis l'arginine est hydrolysée en ornithine et urée.

L'ornithine est transportée dans la mitochondrie pour un autre cycle.



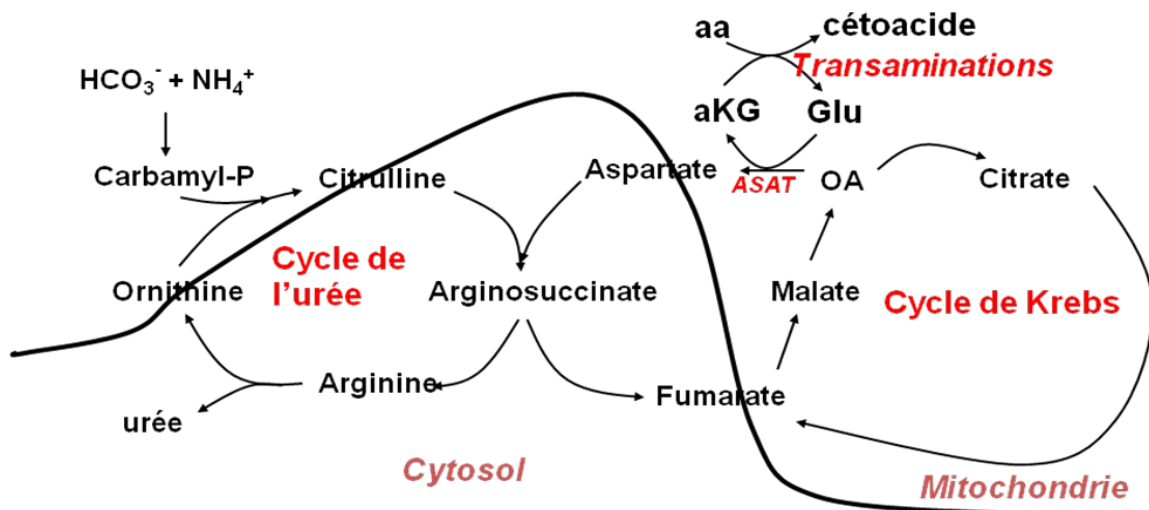
80 % de l'azote est éliminé sous forme d'urée (dans l'urine, 10 kg durée/an).

Le reste est éliminé sous forme de NH_4^+ dans l'urine (désamination rénale) et l'acide urique.

D. Le cycle de l'urée nécessite de l'ATP et est lié au cycle de Krebs

L'équivalent de 4 molécules d'ATP est nécessaire pour synthétiser une molécule d'urée (cf formation du carbamyl-phosphate et de l'aspartate).

L'aspartate (via l'oxaloacétate) et le fumarate (substrat du cycle de Krebs) lient le cycle de l'urée et le cycle de Krebs.



E. Catabolisme du squelette carboné des acides aminés

3 modalités :

- transformation en acétyl CoA ou acétoacétyl CoA : acides aminés dits cétogènes : Leu, Ile, Lys, Tyr, Phe, Trp
- transformation en pyruvate (catabolisme dans Krebs ou possibilité de néoglycogénèse)
- transformation en intermédiaire du cycle de Krebs (catabolisme dans Krebs ou possibilité de néoglycogénèse)

Seuls Leu et Lys sont uniquement cétoogènes, les autres acides aminés peuvent être glucoformateurs (\pm cétoogènes) via le pyruvate ou un intermédiaire du cycle de Krebs.

F. Exemples d'anomalies pathologiques du cycle de l'urée

Les défauts des enzymes du cycle de l'urée peuvent entraîner une élévation de la concentration sanguine de NH_4^+ (= hyperammoniémie) responsable de lésions cérébrales pouvant entraîner coma et décès.

La toxicité de NH_4^+ serait liée à l'hypersynthèse de glutamine et de glutamate associée à une augmentation de la pression osmotique (et un œdème intracérébral) et à un déficit énergétique par déplétion de l' α -KG disponible (blocage du cycle de Krebs).

ex : insuffisance hépatique sévère (complicant une cirrhose)

ex : mutation du gène de l'OCT (ornithine carbamyl transférase) : chez l'enfant elle se manifeste 1 à 2 jours après la naissance par une léthargie, puis un coma, allant jusqu'au décès.