

# COURS DE BIOCHIMIE

Dr. LAHOUEL Z

[zakia.lahouel@univ-usto.dz](mailto:zakia.lahouel@univ-usto.dz)

**9. Métabolisme des peptides et des protéines 9.1.**  
**Catabolisme des groupements aminés 9.2.** Catabolisme des groupements carboxyles 9.3.  
**Catabolisme des chaînes latérales 9.4.**  
**Acides aminés glucogéniques et cétogéniques 9.5.**  
**Biosynthèse des acides aminés essentiels 9.6.**  
**Élimination de l'azote, cycle de l'urée 9.7.**  
**Exemple de biosynthèse peptidique (cas des peptides biologiquement actifs) 9.8.** Exemple de biosynthèse protéique 9.9. Régulation

## **Chapitre 9 : Métabolisme des peptides et des protéines**

### **Digestion des protéines alimentaires**

Les protéines ingérées avec l'alimentation, qu'elles soient d'origine végétale ou animale, arrivent dans **le tube digestif** sous forme de **longues chaînes d'acides aminés**. Leur **dégradation** commence dans **l'estomac**, où **l'acidité et la pepsine** commencent à **les découper en fragments plus courts**.

Comme cette étape est rapide, la **digestion y reste partielle**. Les **peptides** obtenus poursuivent alors leur transformation dans **l'intestin grêle**. À ce niveau, plusieurs **enzymes protéolytiques** provenant du **pancréas** finissent de les **décomposer** en **acides aminés** et **petits peptides**.

Ces produits finaux traversent ensuite les **cellules de la muqueuse intestinale** grâce à des **transporteurs spécifiques**. À l'intérieur de ces cellules, les derniers **peptides** sont **hydrolysés**. Les **acides aminés libérés** passent alors dans **la circulation sanguine**, qui les distribue aux différents **tissus** où ils serviront à **la synthèse de nouvelles protéines ou à d'autres fonctions métaboliques**.

En résumé :

**Protéines alimentaires → peptides → acides aminés → absorption intestinale → circulation sanguine.**

### **1. Catabolisme des groupements aminés :**

#### **a. Définition :**

Le catabolisme des groupements aminés consiste en l'élimination de l'azote des acides aminés pour permettre leur utilisation comme source d'énergie ou pour la synthèse de d'autres composés. L'azote est toxique sous forme d'ammoniac et doit être converti en urée (cycle de l'urée).

**L'élimination du groupement aminé des acides aminés peut se faire par plusieurs voies.**

La plus courante est la **transamination**, qui concerne presque tous les acides aminés, à l'exception notable de la **lysine**. Une autre possibilité est la **désamination oxydative**, qui touche

principalement le **glutamate**. Certains acides aminés, comme **la sérine**, **la cystéine** ou la **thréonine**, utilisent plutôt une **désamination non oxydative**.

Ces réactions **libèrent de l'ammoniac (NH<sub>3</sub>)**, une molécule potentiellement **nocive** pour le **système nerveux central**. Pour protéger l'organisme, celui-ci est **transformé** ou **éliminé** par deux grandes voies :

- une **voie mineure**, au niveau des reins, où l'ammoniac est converti en ion ammonium (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) lors de l'ammoniogenèse ;
- une **voie principale**, au niveau du foie, où l'ammoniac est intégré dans le **cycle de l'urée** (ou cycle de l'ornithine / Krebs-Henseleit) afin d'être éliminé sous forme d'urée. Cette voie représente la majeure partie de l'excrétion azotée.

#### b. Localisation :

- Principalement dans le **foie**.
- Certaines transaminations peuvent se produire dans les **muscles** et autres tissus périphériques.

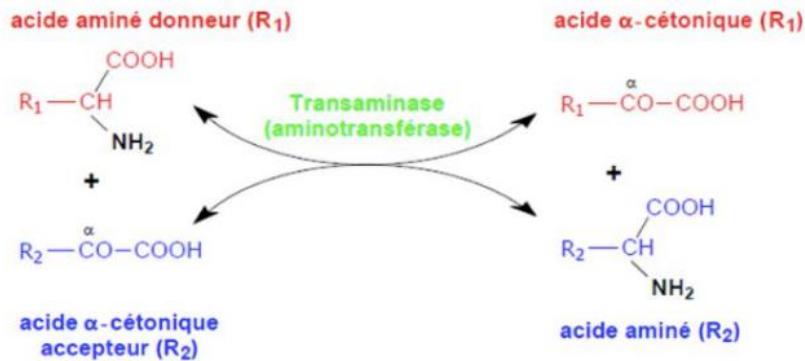
#### c. Étapes et reactions :

1. **Transamination:** C'est la première étape de la dégradation de la plupart des acides aminés. **Le groupement amine** est **transféré** à un **acide  $\alpha$ -cétonique** (**intermédiaire du cycle de Krebs**), formant ainsi de **l'acide glutamique** et un nouvel **acide  $\alpha$ -cétonique**. Cette réaction est catalysée par des **aminotransférases (Transaminases)**.

- Enzyme : Aminotransférases (ex : ALT, AST)
- Réaction générale :



- But : transférer le groupement amino à un  $\alpha$ -cétoacide pour former le glutamate.



**Réactions détaillées :**

**Étape 1 : L'acide aminé donne son groupe amine**

AA<sub>1</sub> + (PLP = forme active de la vitamine B6) → **Schiff base (imine primaire = C=N)** → pyridoxamine phosphate (PMP)

1. Le PLP possède un **groupement aldéhyde**.
2. Ce groupement réagit avec l'amine d'un acide aminé.
3. Ensemble, ils forment une **Schiff base (imine)**.

Cette **Schiff base** sert à :

- stabiliser le groupe amine
- faciliter son transfert vers un accepteur (souvent l'α-cétoglutarate)

Fonctions du PLP :

- supporte temporairement le groupe amine
- stabilise l'intermédiaire
- favorise le transfert du groupe amine

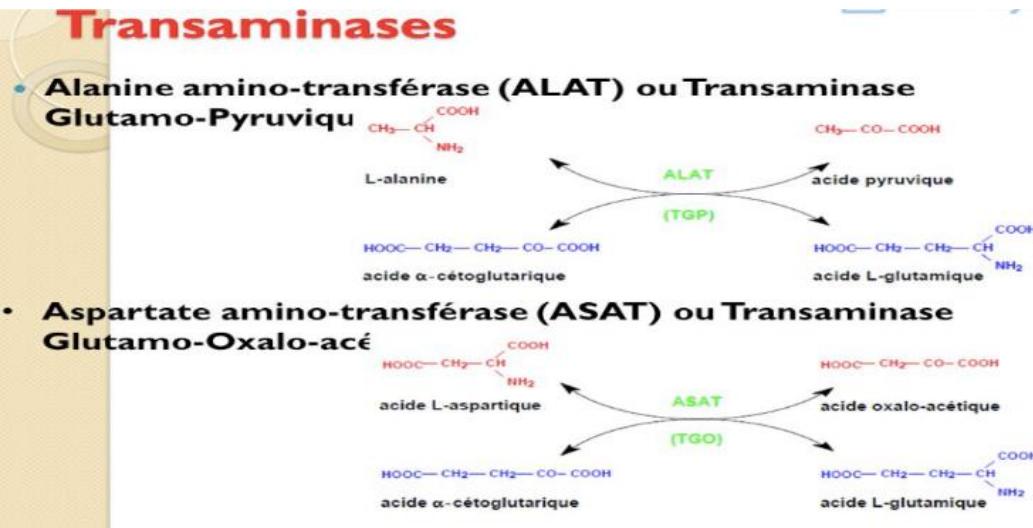
Sans vitamine B6 → les transaminations sont impossibles.

En même temps :

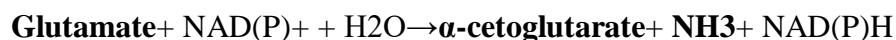
AA<sub>1</sub> → **acide α-céto<sub>1</sub>**

**Étape 2 : L'α-cétoglutarate reçoit ce groupe amine**

PMP + α-cétoglutarate → PLP + **glutamate**



2. **Désamination oxidative** : Cette réaction se produit spécifiquement sur l'**acide glutamique**, qui subit une **oxydation** pour produire un aldéhyde (ou cétone) **NH<sub>3</sub>** (ou NH<sub>2</sub> transformé) + parfois H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (un acide-cétonique et l'ammoniac).
  - Enzyme : Glutamate déshydrogénase (**GDH**)
  - Réaction :



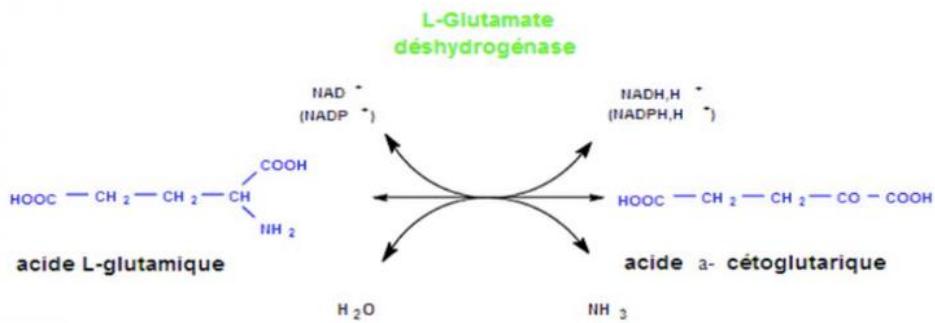
### Étape A — Oxydation (déshydrogénéation) :

1. **Le glutamate** se lie au site actif.
2. **GDH oxyde** le carbone  $\alpha$  (C- $\alpha$ ) adjacent au groupement amino, retirant deux électrons et un proton.
3. Ces électrons sont transférés sur **NAD(P)<sup>+</sup>  $\rightarrow$  NAD(P)H**.
4. Le glutamate oxydé forme un **intermédiaire imine** (schématiquement : R-CH=NH<sup>+</sup>), souvent appelé **glutamate-imine** (ou Schiff-base-like imine).

### Étape B — Hydrolyse de l'imine :

5. L'**iminium** (imine protonée) est **hydrolysé** par une molécule d'eau (H<sub>2</sub>O) — rupture C-N.
6. Résultat :  **$\alpha$ -cétoglutarate** (le squelette carboné oxydé) + **NH<sub>3</sub>** (ou NH<sub>4</sub><sup>+</sup> selon pH).

- Résultat : libération d'ammoniac pour le cycle de l'urée.



3. **Désamination non oxydative** : Certaines réactions non oxydatives catalysées par des enzymes spécifiques concernent la sérine, la cystéine et la thréonine, La **désamination non oxydative** est une réaction qui enlève le groupement amine d'un acide aminé **par élimination ou par décarboxylation, sans oxydation**, pour produire :

- un **acide  $\alpha$ -cétonique**
- et **ammoniac (NH<sub>3</sub>)**

Elle est catalysée par des **enzymes dépendantes de la vitamine B6 (PLP)**.

**a) Désamination par élimination (déshydratation + désamination)**

C'est la plus importante.

**Exemples :**

- **Sérol** → Pyruvate + NH<sub>3</sub>
- **Thréonine** →  $\alpha$ -cétobutyrate + NH<sub>3</sub>
- **Cystéine** → Pyruvate + NH<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>S

**Mécanisme :**

1. L'acide aminé perd H<sub>2</sub>O (déshydratation)
2. Puis élimine NH<sub>3</sub>

Catalysée par des **sérol-thréonine déhydratases**.

**Aucune oxydation, pas de NAD<sup>+</sup> !**

**b) Désamination par décarboxylation suivie d'une désamination**

Moins fréquente, surtout chez les bactéries.

**La décarboxylation** : perte d'un CO<sub>2</sub> à partir du groupe carboxyle (–COOH) d'un acide aminé → formation d'une **amine** (souvent une amine biogène).

**1. Décarboxylation (première étape)**

- **Enzymes** : **Aromatic L-amino acid decarboxylase, glutamate decarboxylase, histidine decarboxylase, tyrosine decarboxylase**, etc.
- **Cofacteur** : PLP (pyridoxal-5'-phosphate, vitamine B6).
- **Mécanisme (résumé)** :
  1. PLP forme une **base de Schiff** avec l'acide aminé (formation d'une aldimine).
  2. Stabilisation par résonance → abstraction d'un proton approprié → rupture de la liaison C–CO<sub>2</sub>.
  3. **Libération de CO<sub>2</sub>** → formation d'une **amine liée au cofacteur** → hydrolyse → libération de l'**amine libre**.
- **Produit** : amine primaire (ex : histamine, tyramine, tryptamine, GABA pour glutamate).

**Localisation** : cytosol des cellules productrices (neurones, cellules entérochromaffines, cellules du système immunitaire, bactéries intestinales).

**B. Désamination de l'amine (deuxième étape), souvent oxydative**

- **Enzymes** : **Monoamine oxidase (MAO-A / MAO-B)** (FAD-dépendante, situées à la face externe de la membrane mitochondriale), **diamine oxidase (DAO)** (cuire-dependent in peroxisomes/secreted), **amine oxidases** bactériennes variées.
- **Mécanisme (résumé pour MAO)** :
  1. MAO oxyde l'**amine primaire** en **iminium** (R–CH=NH<sup>+</sup>) en transférant des électrons vers le cofacteur FAD → FADH<sub>2</sub>.

2. L'iminium est **hydrolysé** spontanément en **aldéhyde** (R-CHO) + **NH<sub>3</sub>** (ou ammonium) .
  3. FADH<sub>2</sub> est réoxydé par O<sub>2</sub> → **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** (peroxyde d'hydrogène) comme produit secondaire.
- **Produits finaux : aldéhyde (ou cétone) + NH<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub><sup>+</sup> + H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.**

**Localisation :** MAO = mitochondries (face externe), DAO = intestin/mucosa/peroxysomes, bactéries = cytoplasme ou membranaire selon espèce.

### 3) Exemples biologiques

#### Exemple ‘Histidine’

1. **Histidine** (histidine decarboxylase, PLP) → **Histamine** + CO<sub>2</sub>
  2. **Histamine** (histamine-degrading oxidase / MAO/DAO selon tissu) → **Imidazole-acetaldehyde** → hydrolyse → **Imidazoleacétique acid** + NH<sub>3</sub> (ultérieurement converti).
- Rôle : histamine = médiateur inflammatoire/allergique. Catabolisme essentiel pour limiter l'action.

#### C. Désamination hydrolytique

Elle est **rare chez l'homme**, mais courante chez les bactéries :

La **désamination hydrolytique** est un type de **désamination** dans lequel on enlève le groupement amine (−NH<sub>2</sub>) d'un acide aminé grâce à l'**action d'une molécule d'eau (H<sub>2</sub>O)**.

**Hydrolytique** = utilisant l'eau pour rompre la liaison C–N.

L'acide aminé subit :

1. **addition d'une molécule d'eau** sur la liaison contenant le groupement amine
2. **rupture de la liaison C–N**
3. libération du **NH<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub><sup>+</sup>**
4. formation d'un **acide cétonique** (équivalent au squelette carboné).

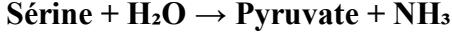
- L'eau joue un rôle direct pour couper la liaison.
- amide  $\rightarrow$  acide aminé + NH<sub>3</sub>  
(ex : glutamine  $\rightarrow$  glutamate + NH<sub>3</sub> par la glutaminase)

### Enzymes impliqués

Les enzymes responsables sont des **désaminases hydrolytiques**, les plus connues étant :

#### La sérine désaminase hydrolytique

- transforme la **sériste**  $\rightarrow$  **pyruvate** + NH<sub>3</sub>
- réaction :

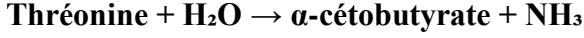


L'enzyme **sériste désaminase hydrolytique** ajoute H<sub>2</sub>O sur la partie latérale de la sériste.

- La liaison C—NH<sub>2</sub> se casse.
- Le squelette carboné devient **pyruvate**.
- Le NH<sub>2</sub> devient NH<sub>3</sub> (qui servira ensuite au cycle de l'urée).

#### La thréonine désaminase hydrolytique

- transforme la **thréonine**  $\rightarrow$   **$\alpha$ -cétobutyrate** + NH<sub>3</sub>
- réaction :



Ces réactions ne nécessitent **ni NAD<sup>+</sup>, ni FAD**, donc **ce n'est pas une désamination oxydative**.

#### c. Bilan énergétique :

- La transamination ne produit pas d'énergie directe.
- La désamination génère un **NADH ou NADPH** par molécule de glutamate, pouvant entrer dans la chaîne respiratoire  $\rightarrow$  ATP.

## **2. Catabolisme des groupements carboxyles ou "du squelette carboné"**

### **a. Définition :**

Après la **désamination**, l'acide aminé perd son groupe amine ( $\rightarrow \text{NH}_3$ ), et ce qu'il reste est un **squelette carboné** qui comporte un **groupement carboxyle** ( $-\text{COOH}$ ) (**acide  $\alpha$ -cétonique**) qui sera **métabolisé** pour fournir :

- **énergie (ATP)**
- **précurseurs du cycle de Krebs**
- **glucose** (acides aminés glucogéniques)
- **ou corps cétoniques** (acides aminés cétogéniques) à partir de l'**acétyl-CoA** quand l'organisme manque de glucose :
  1. **Acétoacétate (AcAc)**
  2.  **$\beta$ -hydroxybutyrate (BHB)**
  3. **Acétone**

Ce sont des **molécules énergétiques** utilisées par :

- **le cerveau** (en jeûne prolongé)
- **les muscles**
- **le cœur**

Suite à diverses transformations :

- **décarboxylation**
- **oxydation**
- **formation d'acétyl-CoA, pyruvate ou intermédiaires du cycle de Krebs**

### **Objectif du catabolisme du squelette carboné**

Transformer l'acide  $\alpha$ -cétonique issu de la désamination en **métabolites centraux** :

- Pyruvate
- Acétyl-CoA
- Acétoacétate
- $\alpha$ -cétoglutarate

- Succinyl-CoA
- Fumarate
- Oxaloacétate

Ces métabolites rejoignent ensuite :

- **Glycolyse / Néoglucogenèse**
- **Cycle de Krebs**
- **Cétogenèse**
- **Cycle de l'urée (indirectement)**

**b. Localisation :**

- Foie, muscles, rein.

**c. Étapes et réactions :**

Ce catabolisme comprend :

1. **Réactions de transamination** (pour donner rapidement un  $\alpha$ -cétoacide)
2. **Décarboxylations oxydatives**
3.  **$\beta$ -oxydation (pour certains acides aminés ramifiés)**
4. **Clivages ou réarrangements**
5. **Entrée dans le cycle énergétique**

**Les 7 voies majeures d'entrée des squelettes carbonés**

Chaque acide aminé, après désamination, est converti en **un des 7 métabolites majeurs** suivants

:

**1. PYRUVATE**

**Acides aminés concernés :**

- Alanine

- Sérine
- Cystéine
- Glycine
- Thréonine
- Tryptophane (partiellement)

## Mécanismes

- Alanine → pyruvate (ALAT, transamination)
  - Sérine → pyruvate (désamination hydrolytique)
  - Glycine → sérine → pyruvate
  - Cystéine → pyruvate + sulfure
  - Thréonine → glycine → pyruvate
- Le pyruvate peut → entrer en glycolyse, cycle de Krebs, ou être converti en glucose (néoglucogenèse).

## 2. ACÉTYL-CoA

### Acides aminés concernés :

- Isoleucine
- Leucine
- Lysine
- Tryptophane
- Thréonine

### Voie

- Ces acides aminés donnent des fragments à 2C → acétyl-CoA
- Entrée dans cycle de Krebs ou **cétogenèse**.

## 3. ACÉTOACÉTATE (voie cétonique)

### **Acides aminés concernés :**

- Leucine
- Lysine
- Phénylalanine
- Tyrosine
- Tryptophane

Ce sont des **acides aminés strictement cétogéniques** (leucine et lysine) ou mixtes (les autres).

- L'acétoacétate peut → corps cétoniques ou acétyl-CoA.

### **4. $\alpha$ -CÉTOGLUTARATE**

#### **Acides aminés concernés :**

Les **acides aminés à 5 carbones (C5)** :

- Glutamate
- Glutamine
- Proline
- Arginine
- Histidine

#### **Voie**

Chacun passe par une étape commune :

**Glutamate →  $\alpha$ -cétoglutarate**

via la **glutamate déshydrogénase (désamination oxydative)**.

### **5. SUCCINYL-CoA**

#### **Acides aminés concernés :**

- Méthionine
- Isoleucine

- Valine
- Thréonine

### **Voie**

Passage par propionyl-CoA → méthylmalonyl-CoA → succinyl-CoA (vitamine B12 dépendante).

- Métabolisme très important chez les acides aminés ramifiés.

## **6. FUMARATE**

### **Acides aminés concernés :**

- Phénylalanine
- Tyrosine

Dégradation commune → fumarate + acétoacétate.  
(enzyme clé : homogentisate dioxygénase)

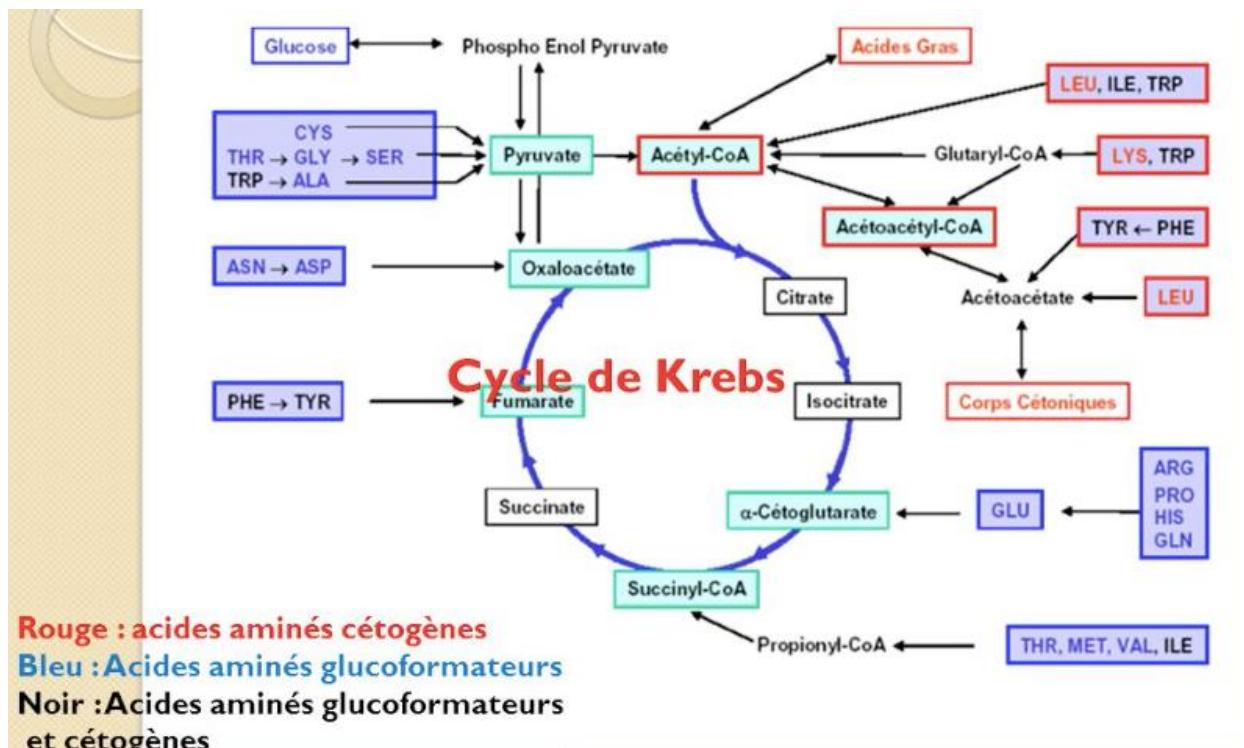
## **7. OXALOACÉTATE**

### **Acides aminés concernés :**

- Aspartate
- Asparagine

Aspartate —(transamination)→ Oxaloacétate  
Asparagine —(asparaginase)→ aspartate → oxaloacétate

- Très important pour la **néoglucogenèse**.



### Acides aminés cétogènes

Ce sont des acides aminés qui, après leur dégradation (**catabolisme**), donnent :

- acétyl-CoA
  - acétoacetyl-CoA
- qui servent ensuite à produire **des corps cétoniques** (acétone, acétoacétate,  $\beta$ -hydroxybutyrate).

**Ils NE peuvent pas produire du glucose**, car l'acétyl-CoA ne peut pas remonter vers le pyruvate ou le cycle de Krebs pour faire de la néoglucogénèse.

### Exemples :

- **Leucine** (strictement cétogène)
- **Lysine** (strictement cétogène)
- **Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane, Isoleucine** (mixtes : cétogènes + glucogéniques)

### Acides aminés glucogéniques (glucoformateurs)

Ce sont des acides aminés qui, après leur catabolisme, donnent des **intermédiaires du cycle de Krebs** :

- pyruvate

- oxaloacétate
- $\alpha$ -cétoglutarate
- succinyl-CoA
- fumarate

→ Ces intermédiaires peuvent servir à fabriquer du **glucose** par **néoglucogenèse**.

Ils peuvent donc augmenter la glycémie lorsque le corps en a besoin.

### Exemples :

La majorité des acides aminés, comme :

- Alanine
- Sérine
- Aspartate
- Glutamate
- Valine
- Méthionine
- ...etc.

Type d'acide aminé	Produits finaux	Sert à produire
Cétogène	Acétyl-CoA / Acétoacétyl-CoA	Corps cétoniques
Glucogénique	Intermédiaires du cycle de Krebs	Glucose

## RÉACTIONS TYPES (étapes détaillées)

### Étape 1 : Désamination / Transamination

- Permet d'obtenir rapidement un  $\alpha$ -cétoacide
- Coenzyme PLP (B6)

Ex : Alanine +  $\alpha$ -cétoglutarate → Pyruvate + Glutamate

### Étape 2 : Décarboxylation oxydative des $\alpha$ -cétoacides

Comme celle du pyruvate :

- complexe  $\alpha$ -cétodéshydrogénase
- nécessite NAD<sup>+</sup>, FAD, CoA, TPP, lipoate
- produit un acyl-CoA

Ex :  $\alpha$ -cétoisocaproate (de la leucine)  $\rightarrow$  isovaleryl-CoA

### Étape 3 : Réactions spécifiques selon l'acide aminé

- $\beta$ -oxydation (isoleucine et valine)
- Clavage oxydatif (tryptophane)
- Hydroxylations aromatiques (phénylalanine  $\rightarrow$  tyrosine)
- Réarrangements B12 dépendants (méthionine)

### Étape 4 : Entrée dans les voies centrales

Selon le métabolite produit :

Métabolite	Voie
Pyruvate	Glycolyse, néoglucogenèse
Acétyl-CoA	Cycle de Krebs, cétogenèse
Succinyl-CoA	Cycle de Krebs
Fumarate	Cycle de Krebs
Oxaloacétate	Néoglucogenèse
Acétoacétate	Corps cétoniques

#### d. Bilan énergétique :

Varie selon l'acide aminé.

En général, l'oxydation complète d'un squelette carboné dans le cycle de Krebs donne :

**+10 ATP / acétyl-CoA**

**+12 à 14 ATP / succinyl-CoA (via succinate  $\rightarrow$  malate  $\rightarrow$  OAA)**

**+15 ATP /  $\alpha$ -cétoglutarate  $\rightarrow$  succinyl-CoA  $\rightarrow$  ...**

Le bilan global par acide aminé dépend :

- du nombre de carbones

- du point d'entrée dans le cycle
- du type de désamination préalable

### 3. Catabolisme des chaînes latérales

#### b. Localisation :

- Foie principalement, certains processus dans **les reins et intestin**.

Après la perte du groupement amine (transamination/désamination), le **squelette carboné** principal est traité (déjà vu). Mais **les chaînes latérales** (groupes fonctionnels (S), OH, aromatiques, ramifiées, azotées) subissent des **voies spécifiques** avant ou pendant l'entrée dans les voies centrales. Ces voies incluent : **déméthylation, désulfuration/desulfurisation, hydroxylation, clivage de l'anneau aromatique, oxydations successives,  $\beta$ -oxydation** (dans certains cas), **carboxylations/rearrangements** B12-dépendants, etc.

#### 1) Chaînes latérales contenant du soufre (Méthionine / Cystéine)

##### A. Méthionine

- **Voies majeures :**
  1. **Activation** → formation de **S-adenosylméthionine (SAM)** (méthylateur universel).
  2. **Déméthylation** (**retirer un groupe méthyle ( $-CH_3$ )**): **SAM** → **S-adenosylhomocystéine (SAH)** → hydrolyse → **homocystéine** (**acide aminé soufré Toxique**).
  3. **Deux choix pour homocystéine :**
    - **Réméthylation** → méthionine (méthionine synthase, nécessite **vitamine B<sub>12</sub>** et **5-methyl-THF** ; alternative : **betaine-homocysteine methyltransferase** dans le foie utilisant la choline/betaine).
    - **Transsulfuration** (**Voie d'élimination de l'homocystéine lorsque la méthionine est en excès**) → conversion en **cystathionine** par **cystathionine**

**$\beta$ -synthase (CBS, PLP-dépendante, vitamine B6) ; puis cystathionine  $\gamma$ -lyase (PLP)  $\rightarrow$  cystéine +  $\alpha$ -cétobutyrate + NH<sub>3</sub>.**

- **Produits finaux utilitaires :**
  1. **Cystéine (acide aminé soufré utile)** (utilisée pour la synthèse de glutathion, taurine, protéines).
  2.  **$\alpha$ -cétobutyrate**  $\rightarrow$  propionyl-CoA  $\rightarrow$  méthylmalonyl-CoA  $\rightarrow$  succinyl-CoA (B<sub>12</sub> et biotine impliquées).
- **Cofacteurs importants** : PLP (B6), B12, folates (THF dérivés), ATP (dans formation de SAM).

## B. Cystéine

- **Réactions principales :**
  1. **Désulfuration (désulfhydration)** (**retirer le soufre (S) elle va degrader la cystéine**  $\rightarrow$  **et donner de l'énergie** pyruvate + NH<sub>3</sub> + **Liberer le H<sub>2</sub>S** (enzymes : cystathionine  $\gamma$ -lyase ou cystéine désulfhydrase selon voie).
  2. **Oxydation du sulfure** : H<sub>2</sub>S  $\rightarrow$  sulfate (via enzymes mitochondrielles) ou incorporation en **taurine**.
- **Issue énergétique** : pyruvate  $\rightarrow$  Acétyl-CoA ou gluconéogenèse ; H<sub>2</sub>S doit être detoxifié (enzyme sulfure oxydase).
- **Remarque** : cystéine peut aussi être oxydée en cystine (réactions disulfure).

## 2) Chaînes latérales aromatiques (Phénylalanine, Tyrosine, Tryptophane)

### A. Phénylalanine $\rightarrow$ Tyrosine $\rightarrow$ Dégradation

- **Étapes :**
  1. **Hydroxylation** (**introduire un groupe hydroxyle (–OH)**): Phe  $\rightarrow$  Tyr par **phénylalanine hydroxylase** (cofacteur BH<sub>4</sub>, O<sub>2</sub>). BH<sub>4</sub> régénéré par dihydropterothéine réductase (NADH).
  2. **Transamination** : Tyr  $\rightarrow$  p-hydroxyphénylpyruvate.
  3. **Oxydation** : p-hydroxyphénylpyruvate  $\rightarrow$  **homogentisate** (p-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase).

4. **Clivage d'anneau** : homogentisate → maleylacetoacetate → fumarylacetoacetate → **fumurate + acétoacétate** (enzymes successives).
- **Produits finaux** : fumarate (entrée cycle de Krebs) + acétoacétate (cétogène).
- **Cofacteurs** : BH<sub>4</sub>, O<sub>2</sub>, NAD(P)H (pour régénération de BH<sub>4</sub>).

## B. Tryptophane

- **Voies principales :**
  1. **Kynurénine (kynurenine) pathway** (dégradation majeure (~95% du tryptophane)) :

### ➤ Oxydation du tryptophane

- Enzyme : TDO ou IDO
- Produit : **N-formylkynurénine**

### ➤ Hydrolyse

- N-formylkynurénine → **Kynurénine** (la régulation du système nerveux central)
- Enzyme : formylkynurénine hydrolase

**Générale : Tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO)** (foie) ou **IDO** (immunité) → N-formylkynurene → kynurenine → divers métabolites → **anthranilate** → **quinolinic acid** → précurseur de NAD<sup>+</sup> (voie importante pour synthèse de NAD).

- Certains dérivés → alanine, acétyl-CoA, etc.

### 2. Voie sérotonine (minoritaire) :

- **Tryptophane hydroxylase** (BH<sub>4</sub>) → 5-hydroxytryptophane → **décarboxylase PLP** → **sérotonine**; ensuite dégradation par **MAO** → 5-hydroxyindole acétaldéhyde → acide 5-HIAA (excrété).

- ↗ Tryptophane → Sérotonine → Mélatonine (dans la glande pinéale)
- ↗ Voie centrale pour régulation de l'humeur, sommeil, appétit
- ↗ Voie périphérique pour fonction gastro-intestinale, vasoconstriction

## 3) Chaînes latérales ramifiées (BCAA) (Valine, Leucine, Isoleucine)

- **Étapes générales :**
  1. **Transamination** (branched-chain aminotransferase, PLP) → forme les  **$\alpha$ -cétoacides branchés** :  $\alpha$ -ketoisovalerate (val),  $\alpha$ -ketoisocaproate (leu),  $\alpha$ -keto- $\beta$ -methylvalerate (ile).
  2. **Décarboxylation oxydative** : branched-chain  **$\alpha$ -ketoacid dehydrogenase complex (BCKDH)** (complexe de type PDH; cofactors **TPP (B1)**, **lipoate**, **FAD**, **NAD<sup>+</sup>**, **CoA**). Produit acyl-CoA branchés.
  3. **Étapes ultérieures** : déhydrogénération (retirer des atomes d'hydrogène (H<sup>+</sup> et e<sup>-</sup>), hydratation, clivage → produits finaux :
    - **Leucine** → acétyl-CoA + acétoacétate (strictement cétogénique)
    - **Isoleucine** → succinyl-CoA + acétyl-CoA (mixte)
    - **Valine** → succinyl-CoA (glucogénique)
- **Localisation** : muscle (important), foie pour étapes finales.

#### **4) Chaînes latérales hydroxylées / avec OH, CHO (Serine, Threonine)**

##### ***Sérine***

- **Voies :**
  - **Désamination hydrolytique** ou **par élimination** → **pyruvate** + **NH<sub>3</sub>** (sérine déshydratase ou sérine désaminase).
  - Sérine peut aussi être convertie en **glycine** via **serine hydroxyméthyltransférase (SHMT, PLP)** en transférant un one-carbon unit à THF (5,10-methylene-THF) — liaison importante au métabolisme des folates.
- **Cofacteurs** : PLP, folates (THF).
- **Rôle** : source de C1 units pour biosynthèse nucléotides.

##### ***Thréonine***

- **Différentes voies selon l'organisme :**

#### **A) Voie via la threonine déshydratase (ou hydroxyacylase)**

**Étapes :**

1. **Thréonine →  $\alpha$ -cétobutyrate + NH<sub>3</sub>**
  - Enzyme : **Thréonine déhydratase** (ou threonine dehydratase)
  - Type : **désamination oxydative / déhydratation**
  - Cofacteur : **vitamine B6 (PLP)**
2.  **$\alpha$ -cétobutyrate → Succinyl-CoA**
  - Transformation via :
 
$$\alpha\text{-cétobutyrate} \rightarrow \text{propionyl-CoA} \rightarrow \text{méthylmalonyl-CoA} \rightarrow \text{succinyl-CoA}$$
  - Enzymes : propionyl-CoA carboxylase, méthylmalonyl-CoA mutase
  - Cofacteur : **Biotine, vitamine B12**
  - **Produit final : Succinyl-CoA → cycle de Krebs → glucogénique**

Résumé : Thr →  $\alpha$ -cétobutyrate → succinyl-CoA (glucogénique)

### **B) Voie via la threonine aldolase**

Étapes :

1. **Thréonine → Glycine + Acétaldéhyde**
  - Enzyme : **Thréonine aldolase**
  - Type : **clivage aldolique**
2. **Glycine → Pyruvate**
  - Enzyme : glycine cleavage system
3. **Acétaldéhyde → Acétyl-CoA**
  - Enzyme : acétaldéhyde dehydrogenase

Résumé : Thr → Glycine (→ Pyruvate) + Acétaldéhyde (→ Acétyl-CoA)

- Pyruvate = glucogénique
- Acétyl-CoA = cétogénique

### **C) Voie via la threonine déshydrogénase**

Étapes :

1. **Thréonine → 2-amino-3-oxobutyrate**
  - Enzyme : **Thréonine déshydrogénase**
  - Cofacteur : NAD<sup>+</sup>
2. **2-amino-3-oxobutyrate → Glycine + Acétyl-CoA**
  - Enzyme : **Aminotransférase / décarboxylase**

Résumé : Thr → 2-amino-3-oxobutyrate → Glycine + Acétyl-CoA

- Acétyl-CoA = cétogénique
- Glycine → Pyruvate = glucogénique

**Cofacteurs** : PLP, biotine (pour carboxylations en aval), B12 (mutase).

- **Remarque :** diversité selon tissus et espèces.

## 5) Chaînes latérales basiques / azotées (Lysine, Arginine, Histidine)

### *Lysine*

- **Voies :**

La lysine est dégradée par la **voie saccharopine** :

1. **Lysine +  $\alpha$ -cétoglutarate  $\rightarrow$  Saccharopine**
  - Enzyme : **Lysine  $\alpha$ -cétoglutarate synthétase**
  - Type : transamination
2. **Saccharopine  $\rightarrow$   $\alpha$ -aminoadipate + Glutamate**
  - Enzyme : **Saccharopine déshydrogénase**
  - Cofacteur :  $\text{NAD}^+$
3.  **$\alpha$ -aminoadipate  $\rightarrow$   $\alpha$ -cétoadipate  $\rightarrow$  Succinyl-CoA (voie minoritaire) ou  $\rightarrow$  Acétoacétyl-CoA (voie principale)**
  - Réactions multiples : décarboxylation oxydative, déshydrogénéation

Résumé : Lysine  $\rightarrow$  Acétoacétyl-CoA (cétogénique)

**Arginine**: L'arginine est un acide aminé semi-essentiel, impliqué dans :

- synthèse de l'**urée**
- production de **NO (oxyde nitrique)**

### **Voie principale (via urée et ornithine)**

1. **Arginine  $\rightarrow$  Ornithine + Urée**
  - Enzyme : **Arginase**
  - Étape finale du **cycle de l'urée**
2. **Ornithine  $\rightarrow$  Glutamate  $\gamma$ -semialdéhyde**
  - Enzyme : **Ornithine aminotransférase**
  - Cofacteur : **PLP (vitamine B6)**
3. **Glutamate  $\gamma$ -semialdéhyde  $\rightarrow$  Glutamate**
4. **Glutamate  $\rightarrow$   $\alpha$ -cétoglutarate**
  - Enzyme : **Glutamate déshydrogénase**
  - Produit :  $\text{NADH} + \text{NH}_3$

Résumé : Arginine  $\rightarrow$   **$\alpha$ -cétoglutarate (glucogénique)** + Urée

### **Voie alternative**

- Arginine → **Nitric oxide (NO)** + **Citrulline** (via **NO synthase**)
- Citrulline → réentrée dans le cycle de l'urée
- Produit final :  **$\alpha$ -cétoglutarate** → glucogénique

### ***Histidine***

- **Voies :**

#### **Étape 1 : Déamination de l'histidine**

- **Histidine** → **Urocanate**
- Enzyme : **Histidine ammonia-lyase (Histidase)**
- Réaction : élimination d'un **NH<sub>3</sub>** (désamination non oxydative)
- Localisation : **cytosol**



#### **Étape 2 : Hydratation de l'urocanate**

- **Urocanate** → **4-imidazolone-5-propionate**
- Enzyme : **Urocanase**
- Localisation : **cytosol**

#### **Étape 3 : Ouverture de l'imidazole**

- **4-imidazolone-5-propionate** → **Formiminoglutamate (FIGLU)**
- Enzyme : **Imidazolonepropionase**
- Produit intermédiaire : **FIGLU**, transportable

#### **Étape 4 : Transfert du groupe formimino**

- **FIGLU + THF (tétrahydrofolate)** → **Glutamate + N<sup>5</sup>-formimino-THF**
- Enzyme : **Formiminotransférase**
- THF agit comme accepteur de **groupe formimino**
- Produit final : **Glutamate** → peut être converti en  **$\alpha$ -cétoglutarate** par glutamate déshydrogénase

#### **6) Autres voies spécifiques (Lysine, Proline, Tyrosine (déjà vu))**

- **Proline** → pyrroline-5-carboxylate → glutamate →  $\alpha$ -cétoglutarate.
- **Hydroxylations / oxydations** sur résidus aromatiques et hétérocycliques → utilisation d'**oxygénases** (mono- ou di-oxygénases) et **NADPH**.

## **7) Réarrangements et carboxylations (Propionyl-CoA → Succinyl-CoA)**

- **Cas fréquent** : dégradation d'isoleucine, valine, méthionine, thréonine → formation de **propionyl-CoA**.
- **Étapes :**
  1. **Carboxylation** : propionyl-CoA → D-methylmalonyl-CoA (enzyme **propionyl-CoA carboxylase, biotine**).
  2. **Racemisation** (est le processus par lequel un **isomère chirale** (L ou D) se transforme en **son énantiomère opposé**) : D- → L-methylmalonyl-CoA.
  3. **Mutase B12-dépendante** : methylmalonyl-CoA → **succinyl-CoA** (entrée cycle de Krebs).

## **8) Dégradation des anneaux et oxygénases**

- **Clivage des anneaux aromatiques** est énergétiquement coûteux : implique dioxygénases (nécessitent O<sub>2</sub>) pour incorporer oxygène et ouvrir l'anneau (p. ex. homogentisate dioxygénase).
- **Cofacteurs** : Fe<sup>2+</sup>, O<sub>2</sub>, parfois NAD(P)H.

## **9) Bilan énergétique et rôle métabolique**

- Les catabolites finaux (pyruvate, Acétyl-CoA, succinyl-CoA, fumurate, oxaloacétate, α-cétoglutarate) alimentent le **cycle de Krebs** → production d'ATP via phosphorylation oxydative.
- Certaines étapes (ex. BCKDH, PDH) produisent **NADH** ; d'autres consomment ATP (ex. formation de SAM).
- Les déméthylations (SAM) mobilisent des unités méthyle — impact sur équilibre méthylation cellulaire.

## **10) Pathologies associées (rappel clinique important)**

- **PKU** (phénylalanine hydroxylase) → retard mental si non traité.
- **Alcaptonurie** (homogentisate dioxygénase).

- **MSUD** (déficit BCKDH).
- **Methylmalonic acidemia** (mutase B12).
- **Homocystinurie** (CBS).
- C carences en **vitamines cofactors** (B6, B12, biotine, BH4) → perturbations multiples.

Explication des abréviations

1. **PKU (Phénylcétonurie)**
  - Maladie génétique affectant le **métabolisme de la phénylalanine** due à un déficit en **phénylalanine hydroxylase**
2. **MSUD (Maladie de l'urine en sirop d'érable)**
  - Déficit en **BCKDH**, entraînant une accumulation des **acides aminés à chaîne ramifiée** (valine, leucine, isoleucine)
3. **BCKDH (Complexe déshydrogénase des  $\alpha$ -cétoacides à chaîne ramifiée)**
  - Complexe enzymatique mitochondrial qui décarboxyle les  **$\alpha$ -cétoacides des BCAA**
4. **CBS (Cystathionine  $\beta$ -synthase)**
  - Enzyme dépendante du **PLP** (vitamine B6) impliquée dans le **métabolisme de l'homocystéine**
5. **BH<sub>4</sub> (Tétrahydrobioptérine)**
  - Cofacteur pour **la phénylalanine hydroxylase, la tyrosine hydroxylase et la tryptophane hydroxylase**
6. **PLP (Pyridoxal-5'-phosphate)**
  - Forme active de la **vitamine B6**

d. Bilan énergétique :

- Les produits finaux (pyruvate, fumarate, acétyl-CoA) participent au cycle de Krebs et génèrent ATP.

#### 4. Acides aminés glucogéniques et cétoniques

a. Définition :

- **Glucogéniques** : peuvent être convertis en glucose (via pyruvate ou cycle de Krebs).
- **Cétoniques** : peuvent être convertis en corps cétoniques ou acétyl-CoA.

b. Exemples :

- Glucogéniques : Alanine, Glycine, Serine
- Cétogéniques : Leucine, Lysine
- Mixtes : Isoleucine, Phénylalanine, Tyrosine

**c. Localisation et rôle :**

- Principalement dans le foie pour maintenir glycémie et produire énergie lors du jeûne.

**5. Élimination de l'azote, cycle de l'urée**

**a. Définition :**

Conversion de l'ammoniac toxique en urée soluble pour excrétion par les reins.

**1. Sort de l'ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) issu de la désamination**

Lorsqu'un **acide aminé** est **désaminé**, il libère de **l'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )**, une molécule **toxique** qui doit être rapidement **transformée** ou **éliminée**. Le devenir de cet ammoniac dépend du **tissu** où il est **produit** :

► **Dans le foie**

Le foie est l'organe principal de **détoxification de l'ammoniac**.

Deux sources principales alimentent le cycle de l'urée :

- **L'ammoniac libre ( $\text{NH}_3$ )** provenant directement des désaminations.
- **L'aspartate**, qui apporte un second groupement aminé.

Ces deux substrats entrent dans le **cycle de l'uréogenèse**, qui convertit l'ammoniac en **urée**, une molécule non toxique libérée dans le sang puis éliminée par les reins.

► **Dans les muscles**

Les muscles ne **peuvent pas** transformer **l'ammoniac** en **urée**. Ils doivent donc le **neutraliser temporairement** :

- Le  $\text{NH}_3$  réagit avec le **glutamate** pour former la **glutamine**.
- Cette réaction est catalysée par la **glutamine synthétase**.
- La **glutamine**, forme **non toxique** de transport, quitte le muscle pour atteindre :
  - **Les reins**
  - **Les intestins**

### ► Dans les reins

La glutamine arrivant du sang est dégradée :

- Elle libère successivement ses **deux atomes d'azote** sous forme de  $\text{NH}_4^+$  (**ion ammonium**).
- Ce  $\text{NH}_4^+$  est **directement excrété dans les urines**.

Ce processus est appelé **ammoniogénèse rénale** et contribue aussi à :

- l'élimination de l'azote,
- la régulation de l'équilibre acido-basique (tamponnage des  $\text{H}^+$ ).

### ► Dans l'intestin

Dans les cellules intestinales :

- La glutamine est hydrolysée en **glutamate**.
- Cette réaction libère du  $\text{NH}_3$ .
- Cet ammoniac est ensuite **transporté vers le foie**, où il sera utilisé pour la synthèse d'urée.

## 2. Ammoniogénèse rénale

L'ammoniogénèse est un mécanisme important réalisé **dans les reins** :

1. La **glutamine** provenant principalement des muscles est dégradée.
2. Cette dégradation libère de l'**ammoniac ( $\text{NH}_3$ )**.

3. Le NH<sub>3</sub> se combine avec des **protons H<sup>+</sup>** présents dans le tube rénal.
4. Il se forme alors de l'**ion ammonium NH<sub>4</sub><sup>+</sup>**.
5. Le NH<sub>4</sub><sup>+</sup> est **excrété dans les urines**, ce qui permet :
  - d'éliminer l'azote,
  - de piéger les H<sup>+</sup> et ainsi **corriger une acidose métabolique**.

## **URÉOGENÈSE (Cycle de l'urée)**

### **a. Définition**

L'uréogenèse, ou **cycle de l'urée**, est le **processus métabolique hépatique** qui permet de **détoxifier l'ammoniac (NH<sub>3</sub>)** issu du catabolisme des acides aminés en le transformant en **urée**, une molécule **non toxique, hydrosoluble**, facilement éliminée par les **reins**.

L'ammoniac étant très toxique pour le système nerveux, le cycle de l'urée est **essentiel pour maintenir l'équilibre azoté**.

### **b. Localisation**

L'uréogenèse se déroule **exclusivement dans le foie**, dans deux compartiments :

#### **A. Mitochondrie hépatique**

- 1<sup>re</sup> étape : synthèse du carbamoyl-phosphate
- 2<sup>e</sup> étape : formation de la citrulline

#### **B. Cytosol hépatique**

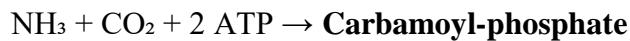
- 3<sup>e</sup> à 5<sup>e</sup> étapes : formation de l'arginine et libération de l'urée

**Seul le foie possède les enzymes nécessaires**, en particulier **l'arginase**, strictement hépatique.

### **c. Les étapes détaillées du cycle de l'urée**

#### **Étape 1 : Formation du carbamoyl-phosphate (mitochondrie)**

**Réaction :**

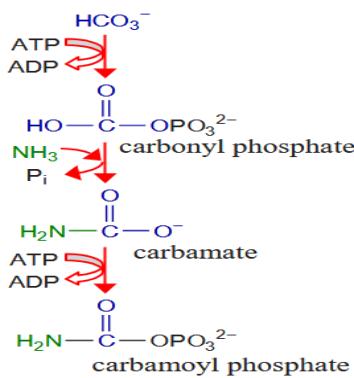


**Enzyme :** *Carbamoyl-phosphate synthétase I (CPS I)*

**Cofacteur obligatoire :** **N-acétylglutamate** (activateur allostérique)

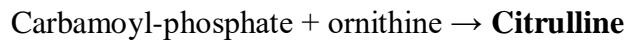
C'est l'**étape limitante** du cycle.

Utilise l'ammoniac libre provenant de la désamination.



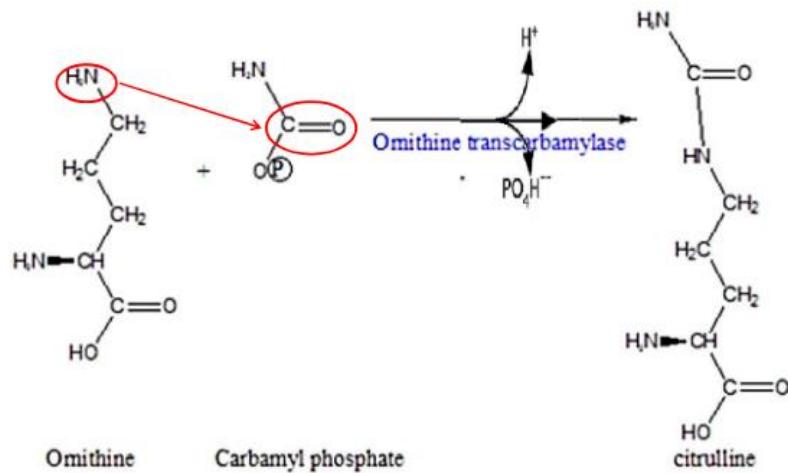
**Étape 2 : Formation de la citrulline (mitochondrie)**

**Réaction :**



**Enzyme :** Ornithine transcarbamylase (OTC)

La citrulline est ensuite **exportée vers le cytosol**.



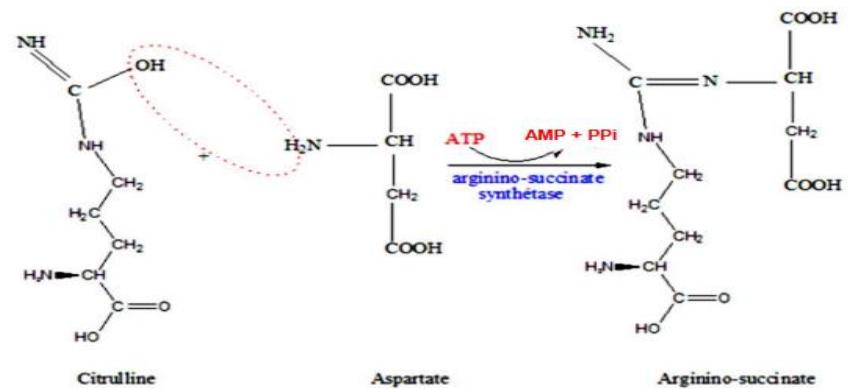
### Étape 3 : Formation de l'argininosuccinate (cytosol)

Réaction :



Enzyme : *Argininosuccinate synthétase*

L'aspartate apporte le **2<sup>e</sup> atome d'azote** de l'urée.



**Origine de l'aspartate:**

L'aspartate va devoir sortir de la mitochondrie vers le cytoplasme et pour ça il va utiliser la translocase glutamate, aspartate.

Cet Aspartate va ensuite retourner dans le cycle de l'urée au niveau de l'étape catalysée par l'argininosuccinate synthase

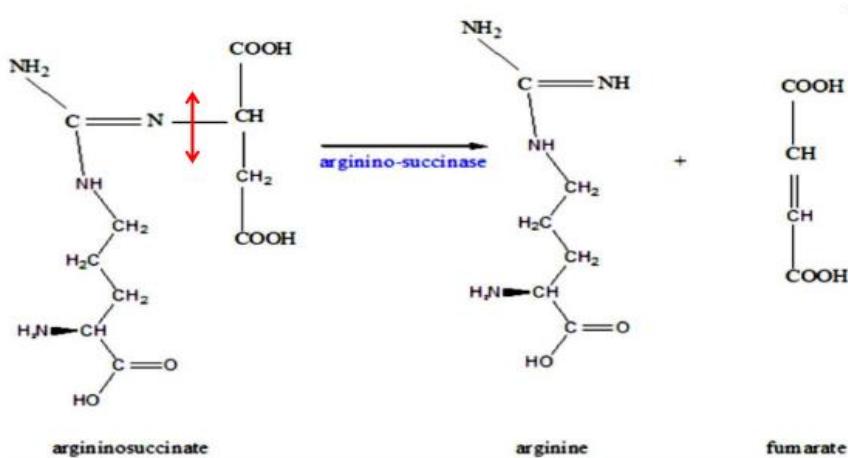
## Étape 4 : Clivage de l'argininosuccinate (cytosol)

Réaction :



Enzyme : *Argininosuccinate lyase*

Le **fumarate** rejoint le cycle de Krebs (cycle de Krebs  $\leftrightarrow$  cycle de l'urée = **shunt aspartate-argininosuccinate**).



## Étape 5 : Formation de l'urée (cytosol)

Réaction :



Enzyme : *Arginase* (uniquement dans le foie)

L'ornithine repart dans la mitochondrie pour recommencer un cycle.

L'urée est libérée dans le sang  $\rightarrow$  filtrée par les reins  $\rightarrow$  éliminée dans les urines.

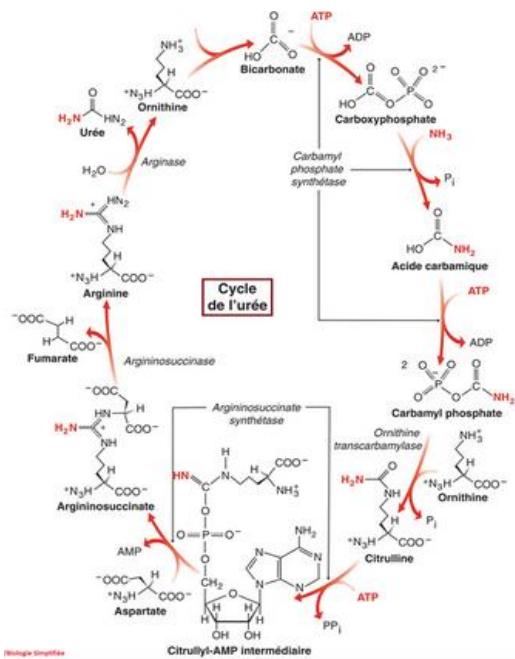
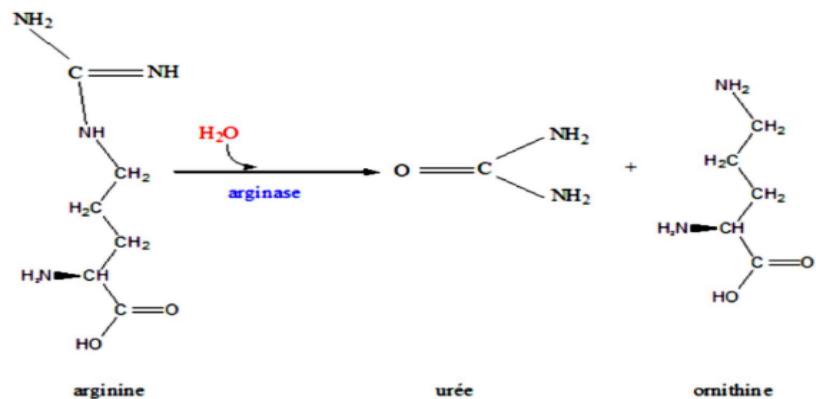
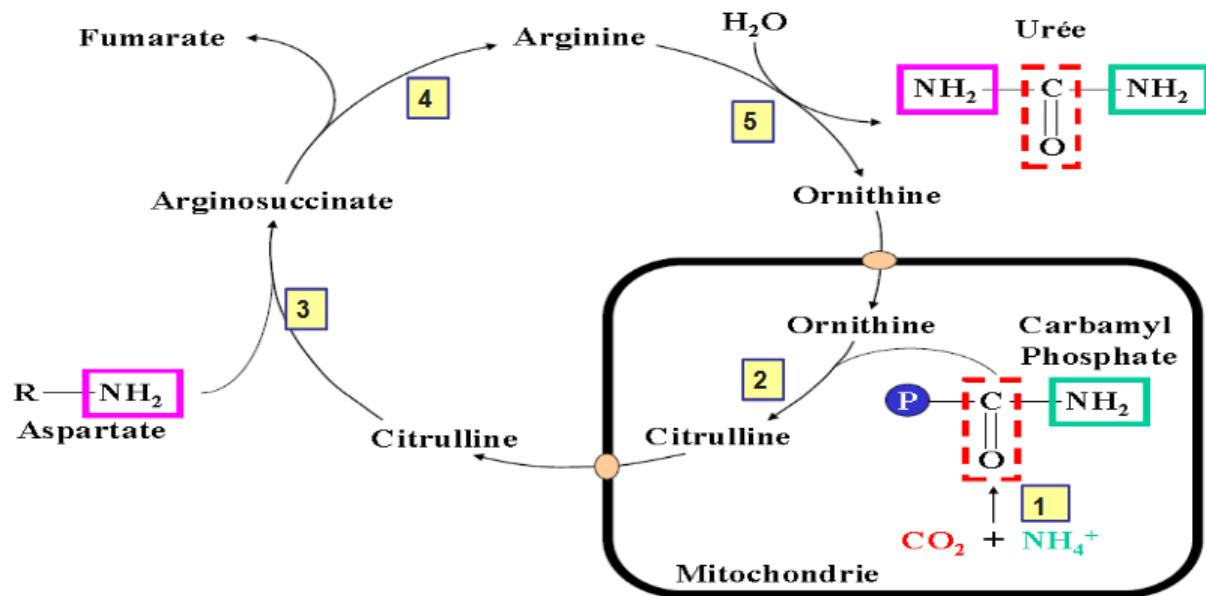
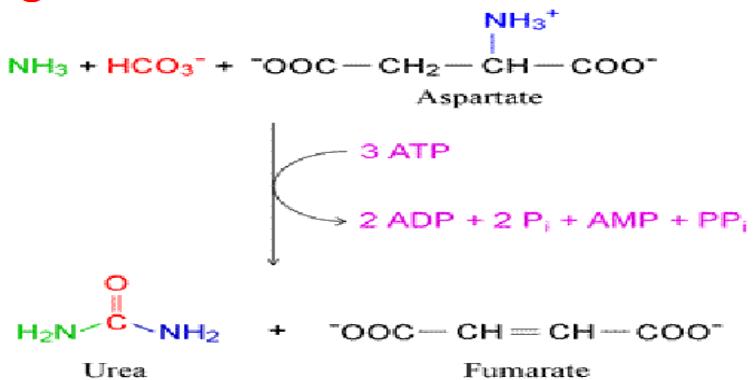


Figure : URÉOGENÈSE



**Réaction globale :**



**d. Bilan énergétique :**

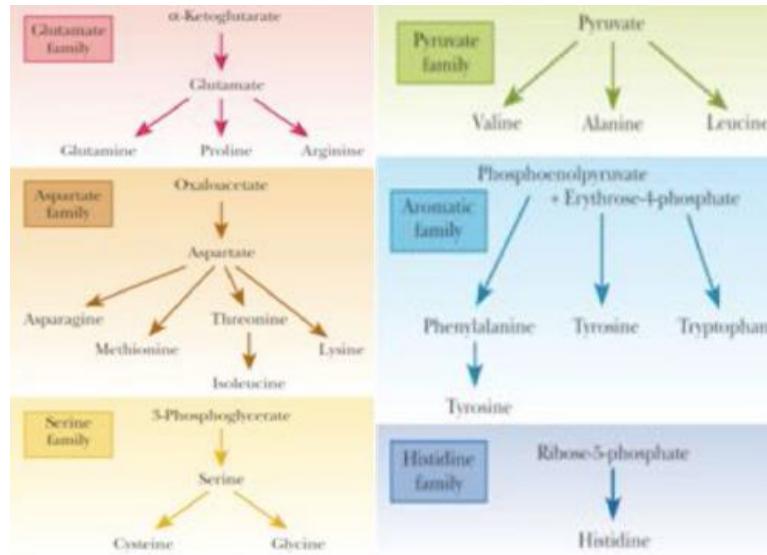
Consomme 3 ATP par molécule d'urée synthétisée.

1. Biosynthèse des acides aminés essentiels

**Définition :**

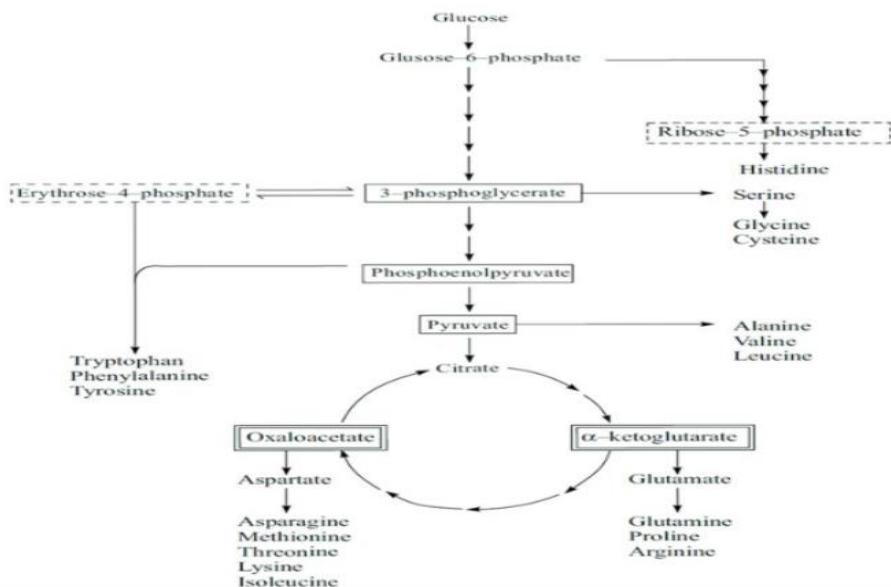
Les acides aminés **essentiels** ne peuvent pas être synthétisés par l'homme et doivent être obtenus via l'alimentation.

Les acides aminés **non essentiels** peuvent être synthétisés par l'organisme par des réactions simples en utilisant des précurseurs métaboliques. Les voies de biosynthèse des acides aminés sont diverses, mais elles ont toutes un caractère commun important : le squelette carboné des acides aminés provient des intermédiaires de la glycolyse, de la voie des pentoses phosphate ou du cycle de l'acide citrique. Il existe seulement **06 familles biosynthétiques**.



### Localisation :

- Non applicable chez l'homme (synthèse absente).
- Chez les plantes et bactéries : cytosol et plastides.



## **7. Exemple de biosynthèse peptidique**

### **a. Définition :**

Formation de peptides biologiquement actifs (hormones, neurotransmetteurs) par condensation d'acides aminés.

### **b. Localisation :**

- Ribosomes pour peptides longs (protéines)
- Enzymes spécifiques pour peptides courts (ex : insuline, glucagon)

### **c. Étapes :**

- Activation des acides aminés → Liaison peptidique (via ribosomes ou enzymes spécifiques) → Modification post-traductionnelle pour activité.

### **d. Bilan énergétique :**

- ATP nécessaire pour activation des acides aminés et traduction.

## **8. Exemple de biosynthèse protéique**

### **a. Définition :**

Synthèse de protéines fonctionnelles à partir d'ARNm et acides aminés.

### **b. Localisation :**

- Ribosomes libres (cytosol) ou liés au RE (protéines sécrétées)

### **c. Étapes / Réactions :**

1. **Initiation** : Assemblage du ribosome sur ARNm
2. **Élongation** : Liaison peptidique via peptidyl transférase
3. **Terminaison** : Libération de la protéine
4. **Repliement et modifications post-traductionnelles**

**d. Bilan énergétique :**

- 4 ATP/GTP par acide aminé incorporé (activation + liaison + translocation).

**9. Régulation du métabolisme des protéines et peptides**

**Points clés :**

**1. Régulation hormonale :**

- Glucagon / Cortisol → favorisent catabolisme des protéines
- Insuline → favorise synthèse protéique

**2. Régulation allostérique :**

- Aminotransférases et glutamate déshydrogénase régulées par NADH/NAD<sup>+</sup> et ATP/ADP

**3. Disponibilité des substrats :**

- Quantité d'acides aminés libres influence synthèse ou dégradation

**Résumé :**

Le métabolisme des protéines est finement régulé pour maintenir l'équilibre énergétique et la biosynthèse des composés essentiels tout en évitant l'accumulation d'ammoniac toxique.