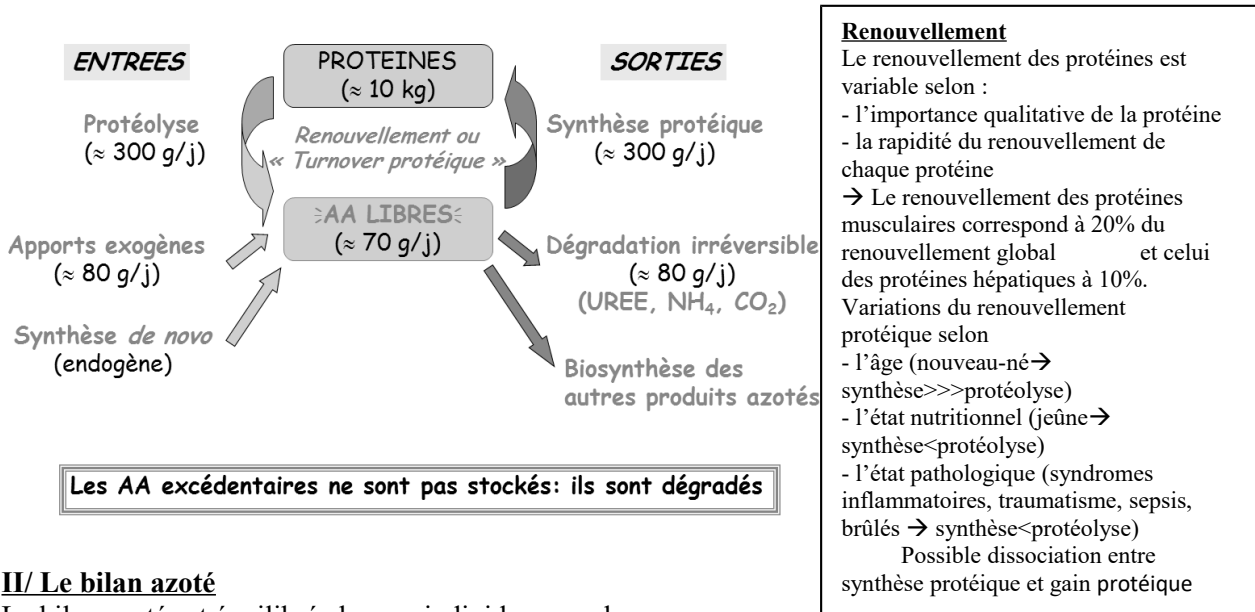


# Fiche de cours n°7 : le métabolisme de l'azote, catabolisme des protéines et cycle de l'urée

## I / Les protéines

Les protéines appartiennent à la masse maigre de l'organisme. Elles représentent 16% de la masse corporelle soit environ 10 kg pour un individu de 70kg. Elles sont donc d'une importance vitale.



**Les AA excédentaires ne sont pas stockés: ils sont dégradés**

## II/ Le bilan azoté

Le bilan azoté est équilibré chez un individu normal :

entrées d'AA (protéolyse + absorption des AA + synthèse de novo d'AA) =

sorties d'AA (synthèse des protéines + synthèse des autres composés azotés + catabolisme des AA)

## III/ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES DES ENTREES

### ALIMENTATION

L'alimentation permet l'apport des acides aminés exogènes.

Les besoins recommandés sont :

- 55g chez un homme
- 45g chez une femme
- 110g chez un nouveau-né de 4 à 6 mois

Variations selon l'âge, le sexe, l'activité, l'apport énergétique par les autres nutriments, l'activité physique

Chez un adulte dans un pays développé, les apports sont de 70 à 100g.

Pathologie :

Le syndrome de Kwashiorkor = carence protéique

Le Marasme = carence énergétique globale

Les patients opérés, cancéreux, brûlés = perte protéique >> besoins

### PROTEOLYSE Source principale d'AA pour l'organisme (75%): Apport des AA endogènes

Rôles de la protéolyse :

- un ménage cellulaire via le renouvellement basal des protéines et l'élimination des protéines anormales)
- la genèse des peptides antigéniques
- la production d'énergie en situation de carence
- la régulation de l'abondance tissulaire des protéines

Ainsi, la protéolyse est un phénomène difficile à évaluer car elle a de multiples fonctions.

Elle consomme de l'énergie et est régulée par les conditions nutritionnelles et hormonales.

### 3 systèmes protéasiques

- Système lysosomal ATP dépendant (rein et foie) → <15% de la protéolyse
- Système calcium dépendant : calpaïne-capastatine → cytosolique – dégrade les protéines du cytosquelette
- Système protéasome (muscle) → augmente dans les états cataboliques



Rôles du complexe enzymatique, le protéasome :

- dégradation des protéines intracellulaires ex : les enzymes limitantes ou régulatrices
- dégradation des protéines anormales
- intervient dans la présentation des antigènes aux molécules de la classe I du CMH

Ce système fonctionne grâce à l'action de 3 facteurs :

- ✓ E1 active l'ubiquitine
- ✓ E2 conjugue l'ubiquitine c'est-à-dire qu'il catalyse une liaison entre l'ubiquitine et la protéine
- ✓ E3 est une ubiquitine ligase.

Les multiples combinaisons entre E2 et E3 permettent une régulation fine entre un très grand nombre de protéines.

Concernant le signal pour l'ubiquitination, il peut varier suivant l'acide aminé positionné en N-terminal.

\* Si cet acide aminé est stabilisant (Met, Ser, Gly), la protéine a une demi-vie plutôt longue.

\* Si cet acide aminé est destabilisant (Arg, Lys, His), la protéine a une demi-vie plutôt courte (elle sera rapidement dégradée).

## SYNTHESE DE NOVO DES AA

### IV/ VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES ET PATHOLOGIQUES DES SORTIES

#### SYNTHESE DES PROTEINES

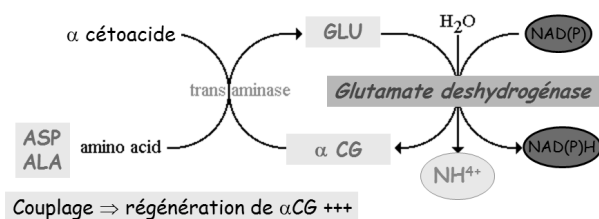
#### SYNTHESE DES COMPOSES AZOTES

#### DEGRADATION IRREVERSIBLES DES AA

Comme il n'y a pas de stockage des protéines, il est nécessaire de les dégrader. Il y a deux possibilités soit elles sont dégradées via la perte du groupement aminé soit via la perte du groupement carboné

- **Perte du groupement amine : 3 mécanismes**

- Transamination puis désaminations oxydatives (majorité des AA)



- Désamination non oxydatives (Ser, Thr, His)

**Déshydratases** (déshydratation puis désamination)

Sérine  $\rightarrow$  Pyruvate +  $NH_4^+$   
Thréonine  $\rightarrow$   $\alpha$  cétobutyrate +  $NH_4^+$

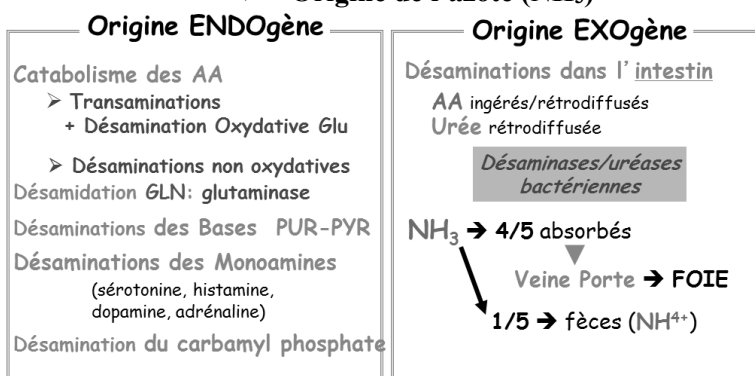
- Désamidation (Gln, Asn)

**Glutaminase**  $GLN \rightarrow GLU + NH_3$  (et ASN)

(ou asparginase)

- **Elimination de l'azote**

➤ **Origine de l'azote ( $NH_3$ )**

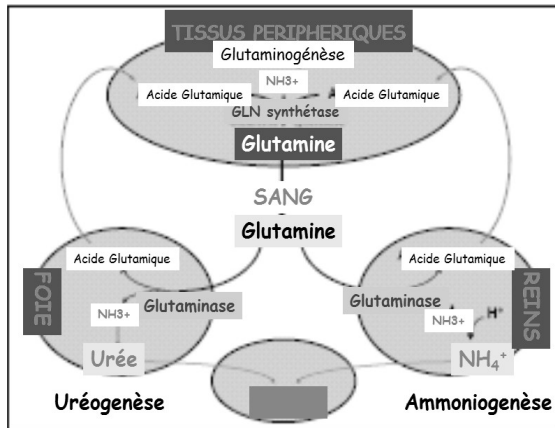


L'ammoniaque peut ainsi provenir de plusieurs mécanismes et il est nécessaire de l'éliminer car surtout en cas d'augmentation il est très toxique.

## ➤ Synthèse de la Glutamine



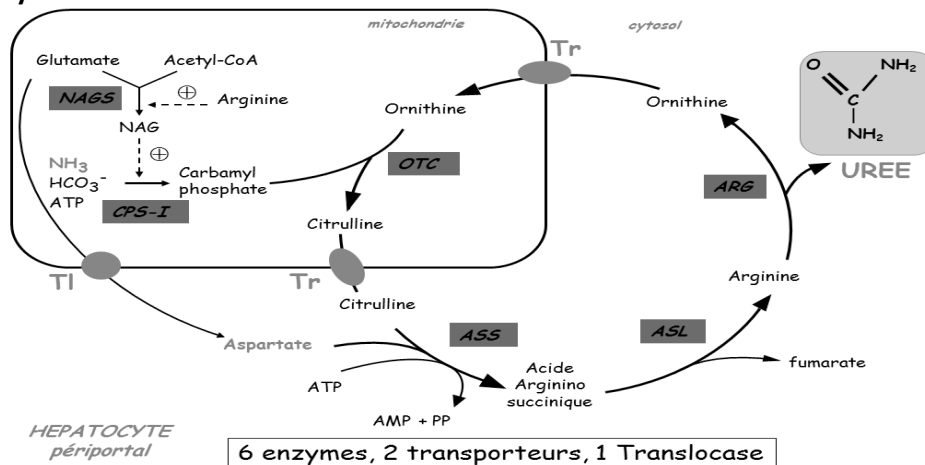
Cette enzyme est active sous forme desadenylée grâce à une adényl transférase et régulée par rétroinhibition cumulative et multivalente par tous les produits dérivés de la Glu et Gln.



Rôles de la glutamine :

- transporteur d'azote entre les tissus
- AA le plus abondant dans le plasma
- utilisée pour la synthèse de nombreux composés : il est le précurseur de l'Arg, l'Orn et la Pro et un substrat des bases purines et pyrimidines

## ➤ Cycle de l'urée



HEPATOCTYCE périportal

6 enzymes, 2 transporteurs, 1 Translocase

Enzymes et transporteurs impliqués	la CPS1 (carbamyl-phosphate synthétase I), l'OTC (ornithine transcarbamylase), l'argininase (ARG), l'arginino-succinate synthase (ASS), l'arginino-succinate lyase (ASL). Le NAG (N-acétylglutamate synthase) est une enzyme annexe Une translocase GLU-ASP et 2 transporteurs ornithine/citrulline
Localisation	2 réactions dans la mitochondrie, et 3 réactions dans le cytosol
Régulation dépend de :	- la CPS1 est régulée par le NAG et la NAGS est elle-même régulée par l'arginine -Si dégradation des PROT $\rightarrow$ $\rightarrow$ GLU $\rightarrow$ $\rightarrow$ NAG $\rightarrow$ $\rightarrow$ urée -Disponibilité en ASP et en CIT : régulation de la translocase GLU-ASP et des transporteurs ORN-CIT -Ratio NAD/NADH2 - $\rightarrow$ Synthèse des enzymes du cycle de l'urée et donc $\rightarrow$ Uréogénèse si: $\rightarrow$ du pool d'AA libres régimes hyperprotidique et états d' hypercatabolisme protéique -Nécessaire apport alimentaire en ARG +++
Bilan	$\text{HCO}_3^- + \text{NH}_4^+ + 3 \text{ATP} \xrightarrow{\quad} \text{UREE} + 2\text{ADP} + 2\text{P}_i + \text{AMP} + \text{PP}_i + \text{Fumarate}$

## 2.5 REINS: Ammoniogenèse / Equilibre acide/base

Le rein va produire du NH<sub>3</sub> et du gluamate à partir de la glutamine transportée dans le sang et de H<sub>2</sub>O grâce à l'enzyme glutaminase.

Ce NH<sub>3</sub> va se combiner à H<sup>+</sup> pour faire du NH<sub>4</sub><sup>+</sup> qui va être éliminé dans l'urine, cela représente 20 % de l'azote urinaire. Les 80 % restants sont éliminés sous forme d'urée produite par le foie dans l'urine.

L'ammoniogenèse augmente en cas de jeûne, d'acidose et d'insuffisance hépatique

## 2.6 PATHOLOGIE

### 2.6.1 Hyperammoniémies secondaires

Insuffisance hépatique sévère	<u>Cause:</u> hépatites aiguës(virales,toxiques...), cirrhose	<u>SC:</u> -Coma -myoclonies métaboliques (flapping tremor) ... Cirrhose: -saignements digestifs -Shunts porto-caves	<u>Conséquences:</u> ↘ urée ↗↗ NH <sub>3</sub>	<u>Bases thérapeutiques:</u> -Régime pauvre en protéines  -Lutte contre le saignement digestif  -Décontamination digestive
Prématurité	immaturité hépatique & défaut de perfusion			
Acidose	défaut d'élimination urinaire (NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> )			
Anomalies héréditaires de métabolisme	Acidurie organique (+ acidose métabolique), déficit de la bêta-oxydation des AG , déficit de la chaîne respiratoire			

### 2.6.2 Hyperammoniémies primaires :

Hyperammoniémies primaires			
Causes	Déficits en enzymes du cycle de l'urée (OTC avec prévalence de 1/140000)	Déficits des transporteurs	Déficits en enzymes satellites
SC	<u>Révélation Néonatale:</u> LETAL (> 24h): Vomissements, léthargie ⇒ COMA, Hypothermie <u>Révélation Tardive et Adulte:</u> GRAVE Facteurs déclenchants +++ -SC chroniques: S digestifs et hépatique, Encéphalopathie chronique, S neurologiques récurrents, S psychiatriques -SC Aigus: S neurologiques +++ S digestifs		
Bases thérapeutiques	-↘ Production d'Azote : -Éviter le catabolisme = Apport calorique suffisant, -limiter l'apport d'azote = Régime pauvre en protéines, -Néomycine: ↘ production NH <sub>3</sub> intestinal + Chélateurs: Phényl-butyrates, Ac Benzoïque ( <i>stimulent une voie métabolique alterne</i> )  -Apport suffisant en AA essentiels -Apport d'ARG +++ -Épurer l'azote excédentaire: Hémodialyse +++		