

Métabolisme des acides aminés

Objectifs

- 1- Décrire les processus de dégradation des acides aminés
- 2- Décrire la formation et les destinées de l'ion ammonium
- 3- Connaître quelques réactions de synthèse des AA
- 4- Décrire les troubles du métabolisme des AA

Plan

- I- Introduction
- II- Catabolisme de la fonction amine
- III- Catabolisme de la fonction carboxylique
- IV- Réactions d'Isomérisation
- V- Catabolisme de la chaîne carbonée

Plan

VI- Ammoniogenèse et Uréogénèse

VII- Formation de substances d'intérêt biologique

VIII- Biosynthèse des AA non indispensables

IX- Troubles du métabolisme des AA

I- Introduction

- AA apportés sous forme de protéines alimentaires
- Ne sont pas stockés au niveau de l'organisme
- Suivent soit la voie anabolique ou catabolique
- Représentent un apport global d'azote aminé

2 types d'AA

- AA essentiels (apport exogène obligatoire)
- AA non indispensables (synthétisés par l'organisme)

Schéma général du métabolisme des AA

- Transamination
- Désamination
- Décarboxylation
- Isomérisation
- Dégradation de la chaîne carbonée
- Conversion

II- Catabolisme de la fonction amine

➤ Les réactions de transamination

-Réactions d'échange d'un radical NH_2 par une fonction cétone entre deux radicaux carbonés

-Enzymes : Aminotransférases /Transaminases

-Coenzyme : Le phosphate de pyridoxal (PAL)

-Deux aminotransférases les plus actives:

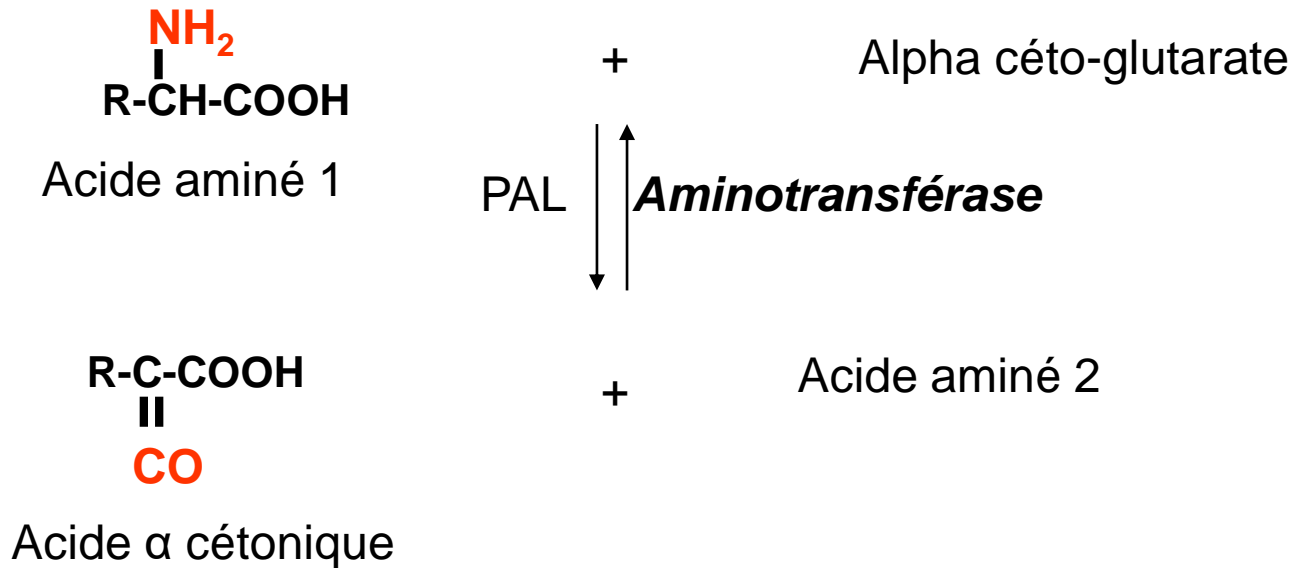
Aspartate aminotransférase (ASAT/ TGO)

Alanine aminotransférase (ALAT/ TGP)

phosphate de pyridoxal :

- Groupement prosthétique des aminotransférases
- Provient de la pyridoxine (vitamine B6)
- Coenzyme extrêmement versatile
- Coenzyme obligatoire pour la catalyse de nombreuses réactions des AA :
transamination, décarboxylation, racémisation
- Au cours de la transamination PP transitoirement transformé en phosphate de **pyridoxamine**
- Enzymes à PP forment avec leurs substrats **des bases de Schiff** qui sont ensuite hydrolysées

➤ Les réactions de transamination



Lieu de transamination : foie sauf pour les AA ramifiés Val, Ile, Leu dont la transamination se fait exclusivement dans le muscle.

Transamination par l'aspartate-aminotransférase

aspartate + α -cétoglutarate

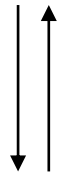


oxaloacétate + glutamate

Coenzyme : phosphate de pyridoxal

Transamination par l'alanine-aminotransférase

alanine + α -cétoglutarate



pyruvate + glutamate

Coenzyme : phosphate de pyridoxal

➤ Les réactions de désamination

✓ **Désamination oxydative +++++**

Transformation Acide α -aminé en Acide α -cétonique

Désamination Glu en α -cétoglutarate et NH_3

Enzyme : glutamate DH

Coenzyme : NAD^+ ou NADP^+

✓ **Désamination non oxydative**

Désamination Ser en pyruvate

III- Catabolisme de la fonction carboxylique

➤ Les réactions de Décarboxylation

- Conduisent à des amines biogènes ou toxiques
- Enzymes : Décarboxylases, présentes chez les bactéries et mammifères
(tube digestif, foie, rein, cerveau et certaines cellules endocrines)
- Coenzyme: phosphate de pyridoxal

IV- Réactions d'Isomérisation

- Enzymes : Racémases
- Passage de la série L vers la série D
- Coenzyme : Le phosphate de pyridoxal



V- Catabolisme de la chaîne carbonée

➤ Formation des acides organiques

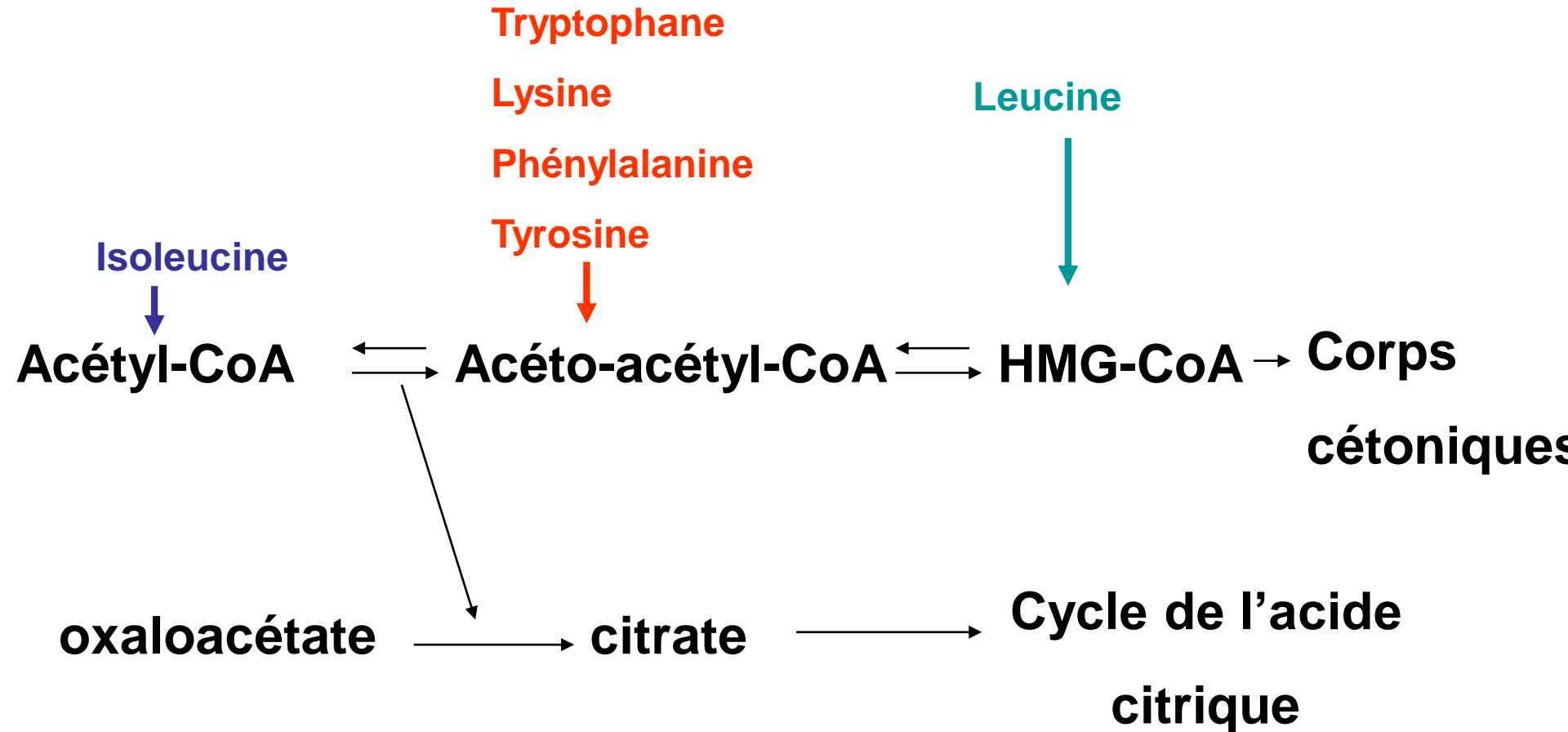
Squelettes carbonés sont métabolisés en acides organiques :

- oxaloacétate
- α -cétoglutarate
- Pyruvate
- Fumarate
- acetylCoA
- acetoacetyl CoA
- succinylCoA

➤ Destinées des acides organiques

- formation de corps cétoniques (cétogenèse) dans le foie
- formation de glucose (néoglucogenèse) dans le foie
- formation d'acides gras (lipogenèse) dans le foie
- formation d'énergie (cycle de KREBS et chaîne respiratoire)

A- Cétogenèse à partir des AA



Acétyl-CoA, Acétoacétyl et HMG-CoA =
substrats de la cétogénèse.

➤ Cétogénèse à partir de l'Isoleucine

Isoleucine (cétoène et glucoformateur) conduit :

- aux CC par l'acétyl-CoA

- au glucose par le propionyl-CoA.

➤ Cétogénèse à partir Tryptophane et lysine

Tryptophane (cétoène et glucoformateur)

- *aux CC* par l'acétyl-CoA

- *au glucose en donnant Ala puis le pyruvate*

Lysine est exclusivement *cétoène*

➤ Cétogénèse à partir de la leucine

- Leucine (cétogène pur)
- Plus abondant des AA ramifiés (Val, Ile, Leu)
- Transamination dans muscle par transaminase
- Acide cétonique catabolisé dans le foie et le muscle par une déshydrogénase

➤ Cétogénèse à partir de Phe et Tyr (Ceto, gluco)

- Phe : AA essentiel

permet la synthèse de Tyr

- Tyr par action tyrosine transaminase et de di-oxydase conduit au fumaroyl-acétoacétate
→ acétoacétate et fumarate → glucose

B- Néoglucogenèse à partir des AA

- Acides aminés glucoformateurs :
 - Gly, Thr, Trp, Ser, Cys, Ala par le **pyruvate**
 - Asn, Asp par l'**oxaloacétate**
 - Phe, Tyr par le **fumarate**
 - Val, Ile, Thr, Met par le **succinyl-CoA**
 - Pro, His, Arg, Gln, Glu par l'**α-cétoglutarate**

B- Néoglucogenèse à partir des AA

pyruvate, oxaloacétate (OA) et α -cétoglutarate

Pyruvate \rightarrow OA \rightarrow PEP (substrat de la néoglucogenèse)

- Enzyme = PEP carboxylase
- Période de jeûne :

Accroissement de la néoglucogenèse lorsque protéolyse et lipolyse sont actives

AA cétoogènes et /ou glucoformateurs

➤ Classification

AA cétoogènes exclusifs	AA cétoogènes et glucoformateurs	AA glucoformateurs
<p>❖ AA essentiels : Leu, Lys</p>	<p>❖ AA non essentiels : Tyr</p> <p>❖ AA essentiels : Ile, Phe, Trp</p>	<p>❖ AA non essentiels : Ala, Asn, Asp, Cys, Glu, Gln, Gly, Pro, Ser</p> <p>❖ AA essentiels Arg, His, Met, Thr, Val</p>

C-Lipogenèse à partir des AA

- site : Foie
- Synthèse à partir de l'acétyl-CoA qui peut provenir de :
 - 13 AA conduisant au **malate**
 - Met, Thr, Val et Ile transitent par **succinyl-CoA**
 - Glu, Gln, Arg, Pro et His passent par **α -cétoglutarate**
 - Phe et Tyr passent par le **fumarate**
 - Asp et Asn ont pour relais l'**oxaloacétate**

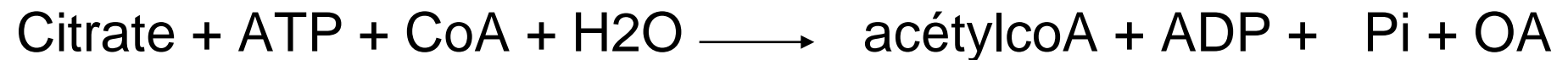
- Devenir du malate

Malate fourni par le cycle de KREBS :

- rejoint le cytosol
- décarboxylé utilisant le NADP⁺ :



- Pyruvate rejoint la mitochondrie → acétyl-CoA
- Acétyl-CoA gagne le cytosol sous forme de citrate (navette citrate-malate-pyruvate)
- citrate est clivé par citrate lyase dans le cytosol



C- Lipogenèse à partir des AA

➤ 5 AA conduisant au **pyruvate**

Ala, Cys, Ser, Gly et Thr

-Pyruvate oxydé en acétyl-CoA par pyruvate DH

➤ 5 AA conduisant à l'**acétoacétyl-CoA** :

Leu, Lys, Phe, Tyr, Trp

➤ 3 AA conduisant directement à l'**acétyl- COA**

Ile, Leu, Trp

VI- Ammoniogenèse et Uréogénèse

VI-1 Ammoniogenèse

Découle du catabolisme de l'azote des AA

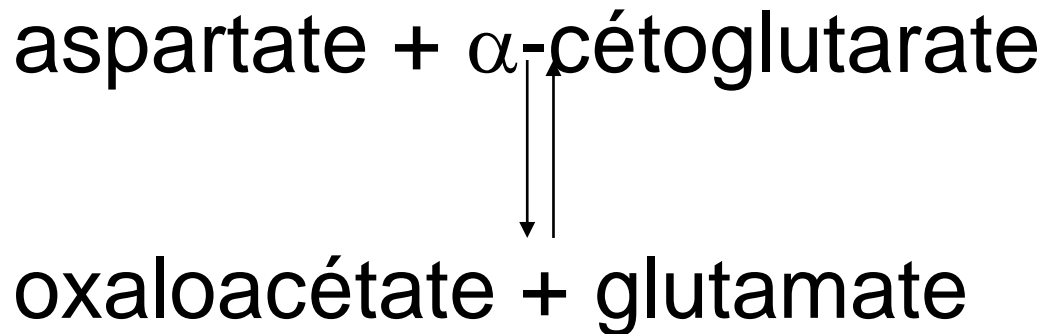
➤ Trois mécanismes impliqués:

- Transaminations
 - Conversions
 - Désaminations Glu qui libèrent **NH₃** (NH₄⁺)
- Glutamate*

- Destinée NH_4^+ est variable :
- Transformation en acide urique (organismes **uricotéliques** : cas des oiseaux et reptiles)
 - Excrétion de NH_4^+ (organismes **ammoniotéliques** : animaux marins ou aquatiques)
 - Transformation en urée (organismes **uréotéliques** : cas des vertébrés)
 - Chez les vertébrés terrestres, l'urée est synthétisée par le **cycle de l'urée**.

VI-1 Ammoniogenèse

➤ Les Transaminations



Une partie subit une réaction de transamination pour donner Aspartate (cycle de l'urée)

Enzymes : ASAT / ALAT

Élévation dans le sang est témoin de la lyse des tissus (foie, muscle)

VI-1 Ammoniogenèse

➤ Les Désaminations

Conduit à une Libération de **NH₃** et acide α cétonique

-Exemples de désamination

■ Dans les mitochondries



Enzyme : glutaminase

• Une partie du glutamate subit une désamination oxydative pour donner NH₃

NH₃: gaz toxique pour les tissus (**cerveau+++**)



➤ Les Désaminations

- Enzyme : glutamate déshydrogénase(NAD⁺ /NADP⁺)
- Enzyme allostérique
- Activée par l'ADP et le GDP
- Inhibée par l'ATP et le GTP
- Régénération de l'α-cétoglutarate peut servir à une nouvelle transamination



Enzyme : complexe multienzymatique (NAD⁺, THF, PAL)

➤ Les conversions

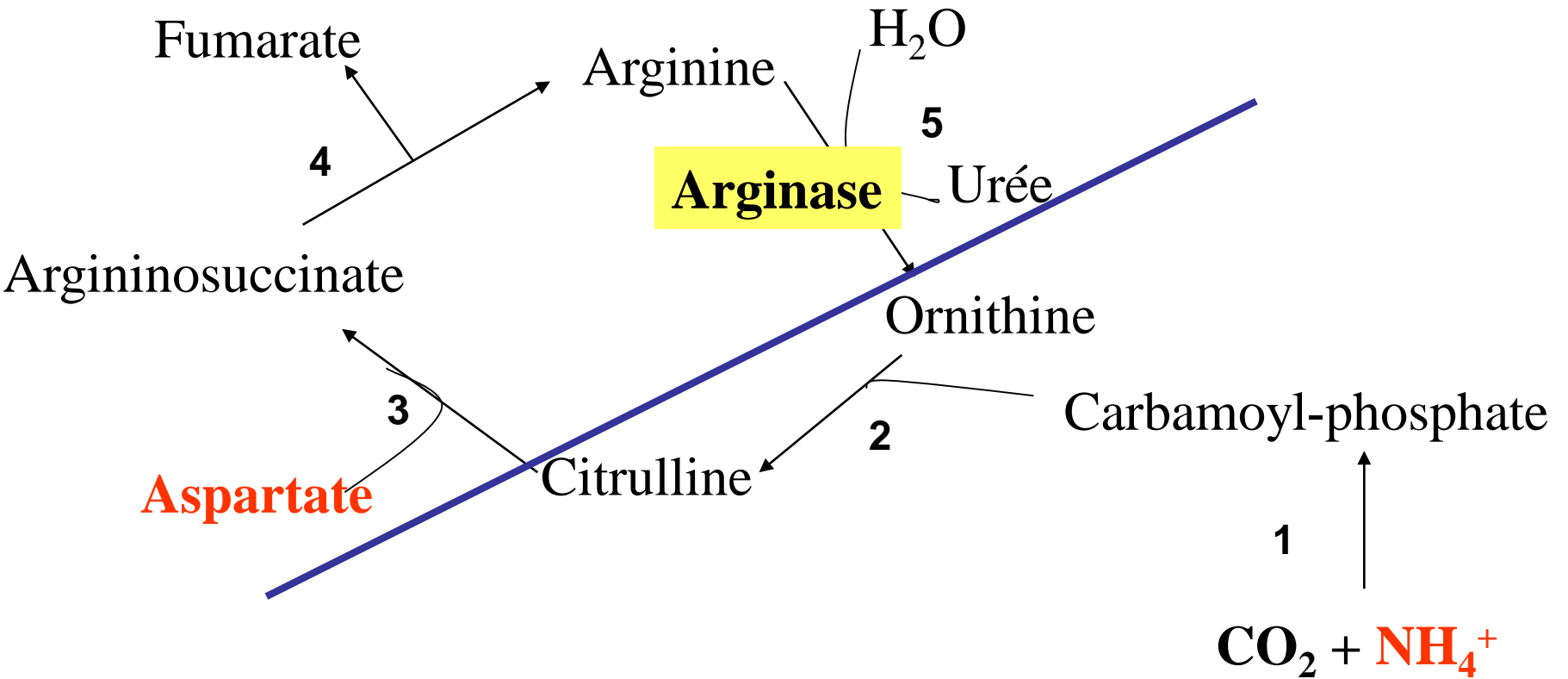
Certains AA Orn, His, Ser sont transformés en
glutamate

VI-2 Uréogénèse

- Forme principale d'élimination hépatique de l'ammoniac
- Produit terminal d'excrétion de l'azote de l'organisme (1 molécule d'urée \rightarrow 2 atomes d'azote)
- Synthèse se fait exclusivement dans le foie (mitochondrie et cytoplasme)
- Nécessite 5 réactions formant un cycle

cytosol

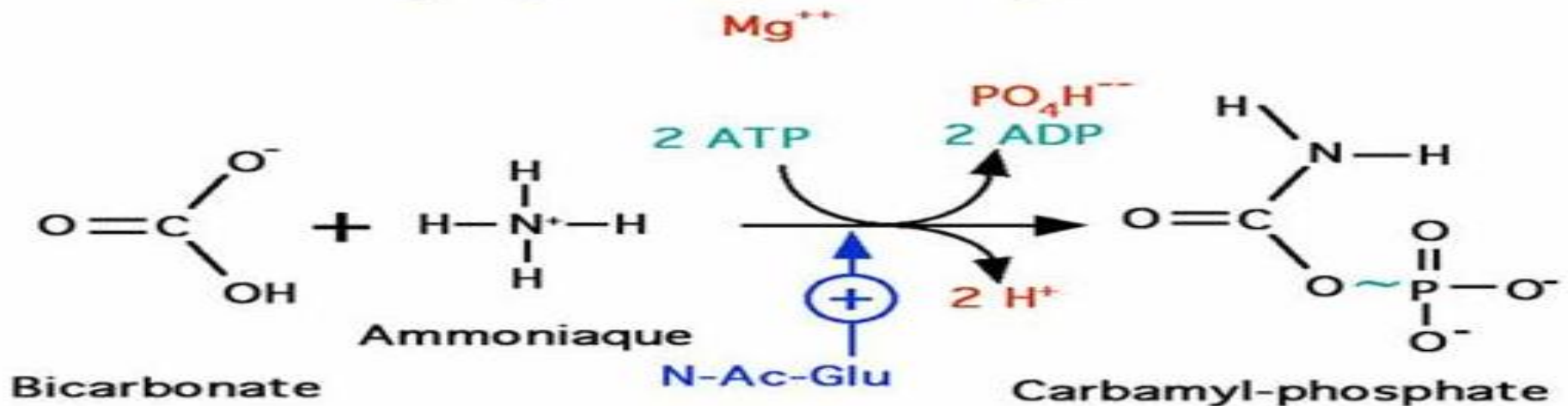
mitochondroie



➤ Dans la mitochondrie

1- La formation du carbamoyl-phosphate

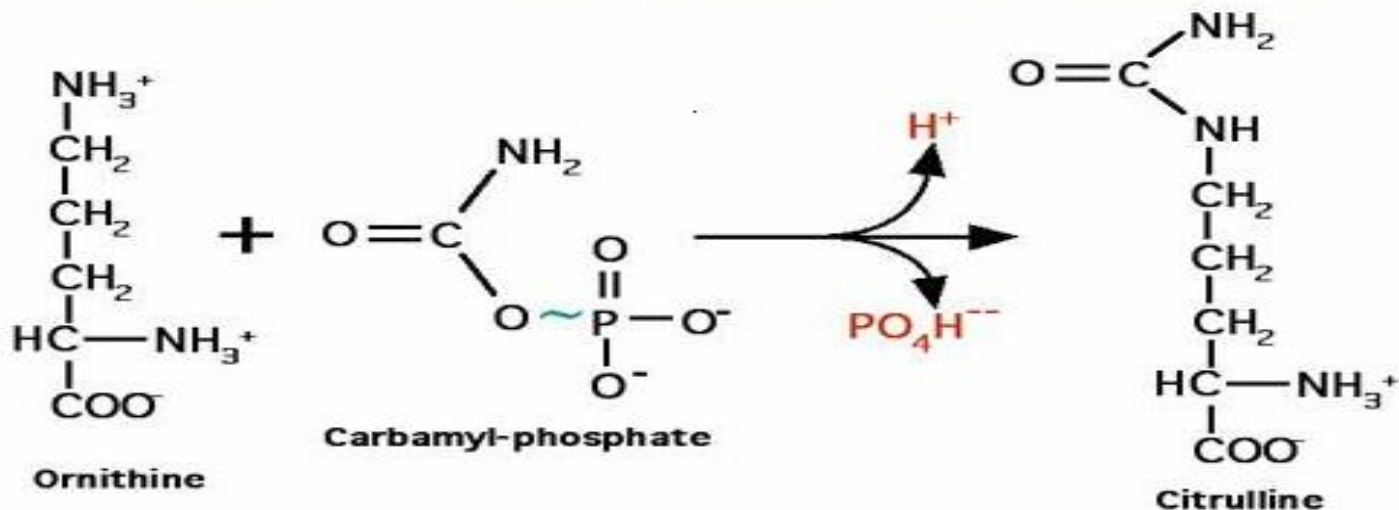
- Enzyme : Carbamoyl-phosphate synthétase I ou mitochondriale / 2 liaisons riches en énergie
- réaction irréversible (étape régulatrice)
- enzyme activée par la N-acétyl-glutamate



2- La synthèse de la citrulline

Enzyme: L'ornithine-carbamoyl-transférase

Transport de la citrulline de la mitochondrie vers le cytosol

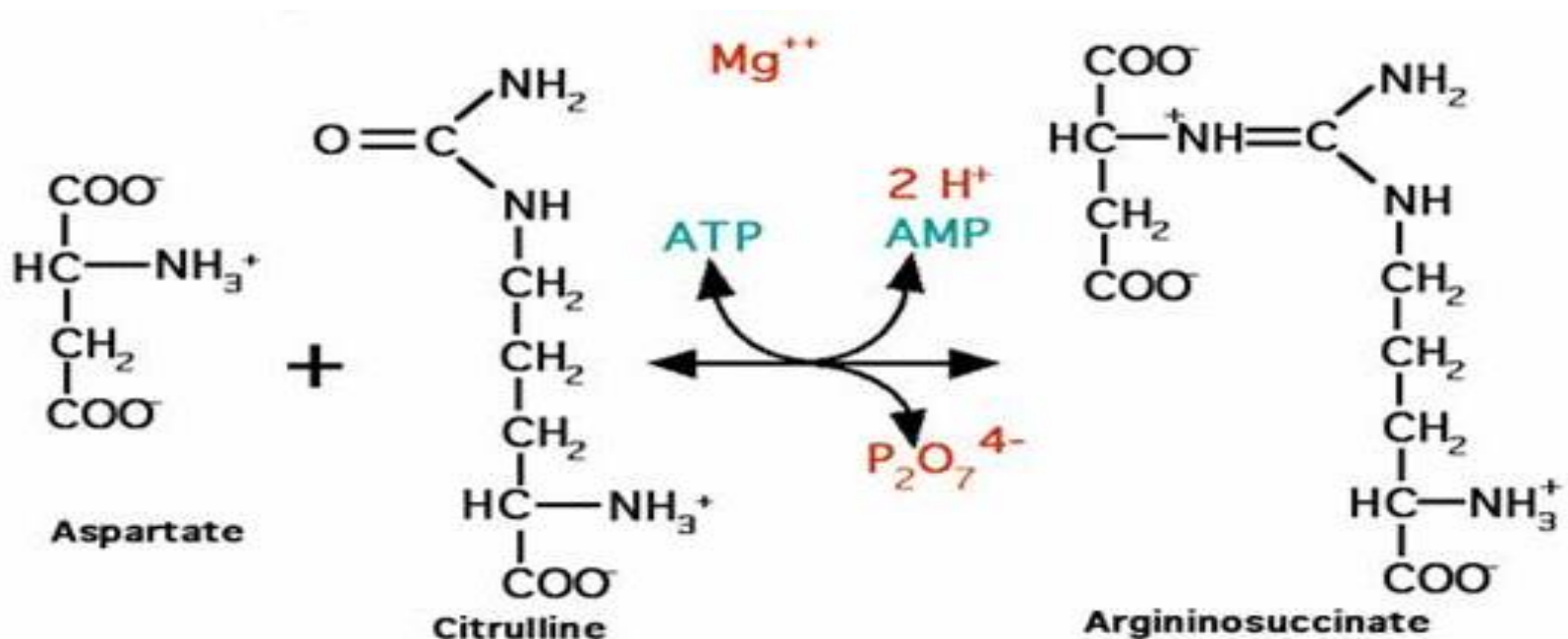


➤ Dans le cytosol

3- La synthèse de l'arginino-succinate

-Enzyme: l'argininosuccinate-synthétase

-Consommation de 2 liaisons riches en énergie

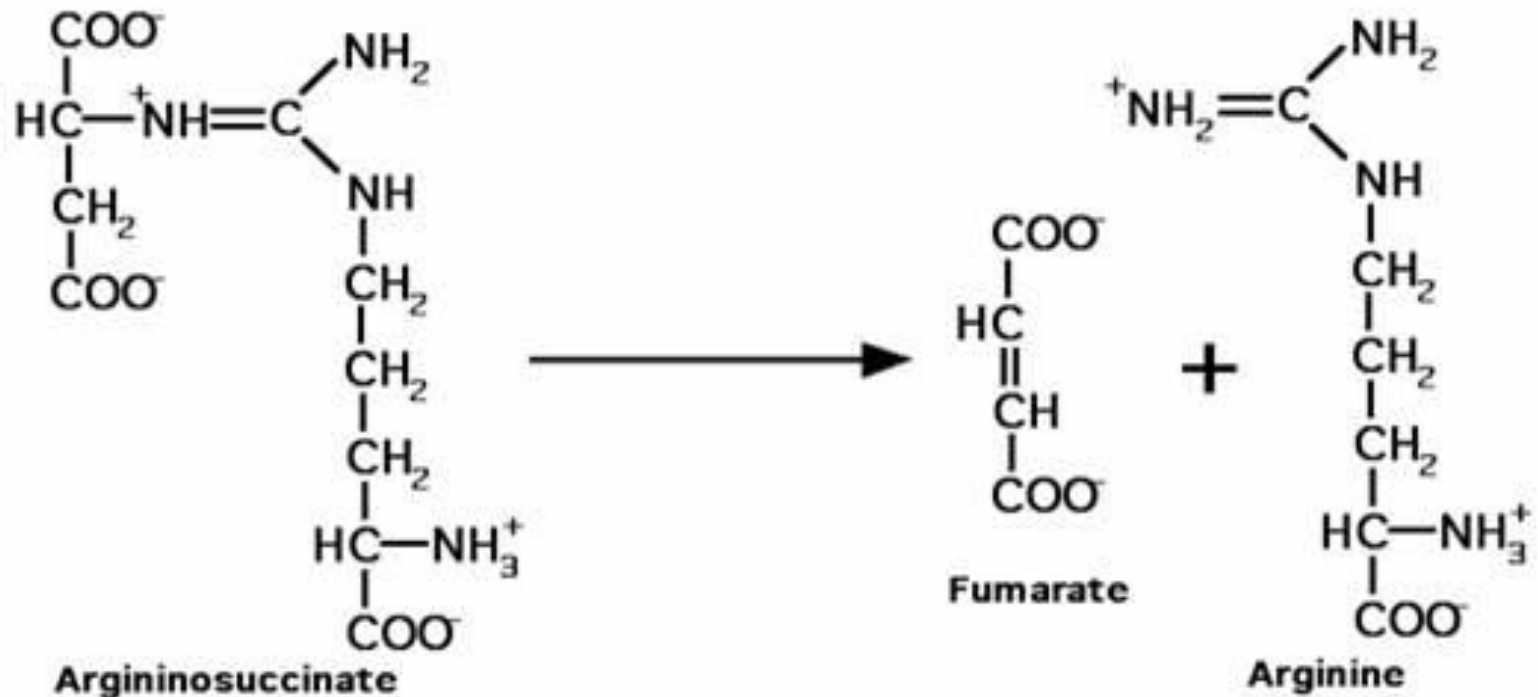


4- La synthèse de l'arginine et le recyclage du fumarate

- Enzyme: l'argininosuccinate lyase
- Fumarate doit retourner dans la mitochondrie(cycle fumarate/ Aspartate) :
- Fumarate est hydraté en malate (fumarase)
- Malate passe dans la mito. → OA (malate DH)
- OA est transaminé en Aspartate → dans le cytosol (cycle de l'urée)

Cycle fumarate/Aspartate réunit le cycle de l'urée et le cycle de Krebs

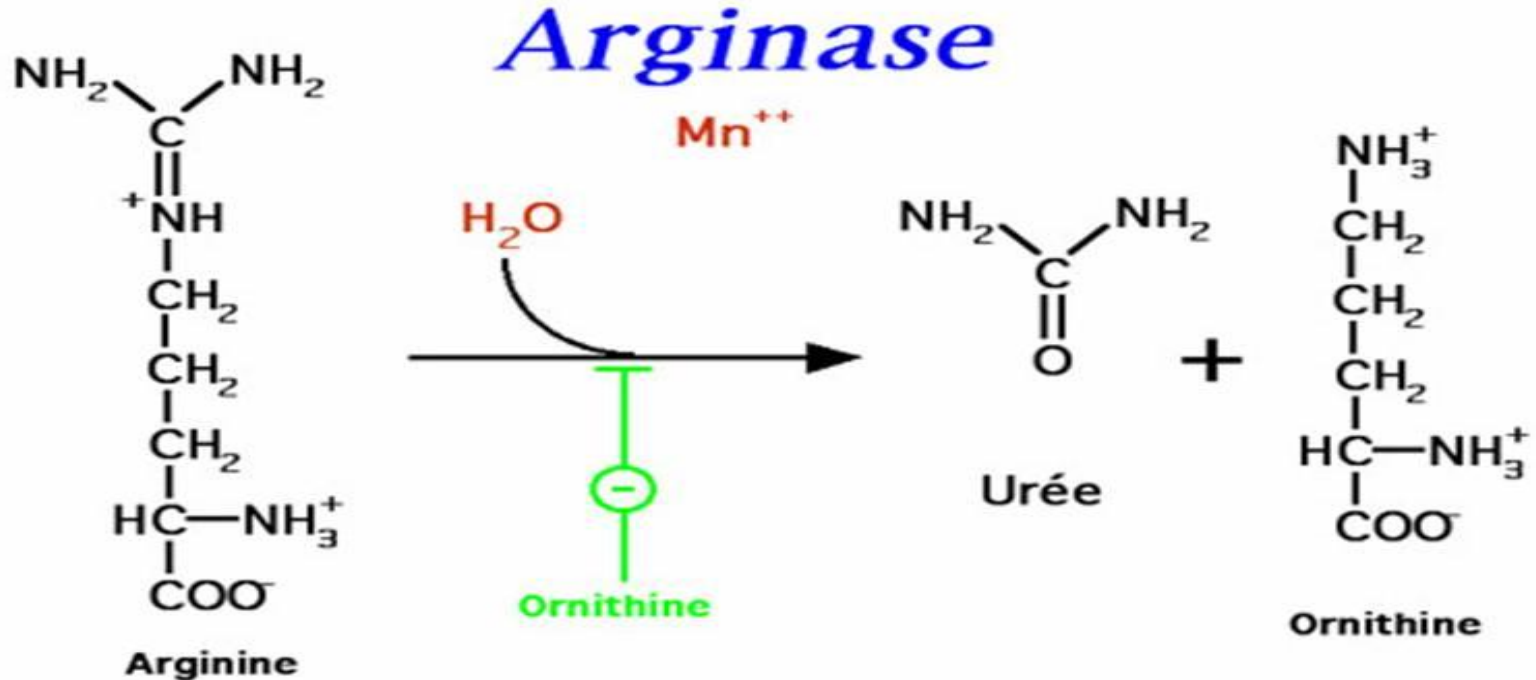
Argininosuccinate lyase



5- La synthèse de l'urée

-Enzyme: arginase

-Régénération de l'ornithine qui retourne dans la mitochondrie



VI-3 Régulation

Foie; rôle central de régulation de l'équilibre acide-base

Foie a 2 possibilités d'éliminer l'ammoniac (urée/glutamine)

-Les hépatocytes périportaux : **glutaminase** mitochondriale libère **NH₃** et les enzymes de l'uréogénèse qui en situation d'alcalose éliminent **NH₃** et **HCO₃⁻** sous forme d'urée

-Les hépatocytes périveineux : la **glutamine syntétase** cytosolique fixe le **NH₃** sur le glutamate en situation d'acidose

➤ En post prandiale :

Apport d'AA et **alcalose** : \uparrow HCO_3^- et activation uréogénèse de plusieurs façons :

- abondance de NH_3 et de HCO_3^- issus du catabolisme des nutriments
- activation de la glutaminase par NH_3

Hydrolyse de la glutamine en NH_3 et en glutamate qui donne N-acétylglutamate, puissant activateur allostérique de la carbamylphosphate synthétase (\uparrow urée)

➤ En période de jeûne

Synthèse d'urée est en baisse et il existe une **acidose physiologique**.

➤ Destinées de l'urée

- L'essentiel de l'urée diffuse du foie vers le sang qui le draine vers le rein où elle est filtrée et **excrétée** (L'hyperazotémie de l'insuffisance rénale contribue à l'hyperammoniémie)
 - Une partie plus faible diffuse du sang vers l'intestin pour → **CO₂** et en **NH₃** par **l'uréase bactérienne**.
- Une partie de **NH₃** dans les **fèces** ou **réabsorbé** dans le sang.

VII- Formation de substances d'intérêt biologique

Histamine

- Synthétisé à partir Histidine
- Rôle dans l'allergie, puissant vasodilatateur

Catécholamines

- Synthétisées à partir tyrosine
- Neurotransmetteurs (cerveau, système nerveux)

Sérotonine ou 5-hydroxytryptamine

- Synthétisée à partir du Trp sous action de la phénylalanine hydroxylase pour → 5-hydroxytryptophane décarboxylé en sérotonine
- Douleur, régulation sommeil, pression sanguine

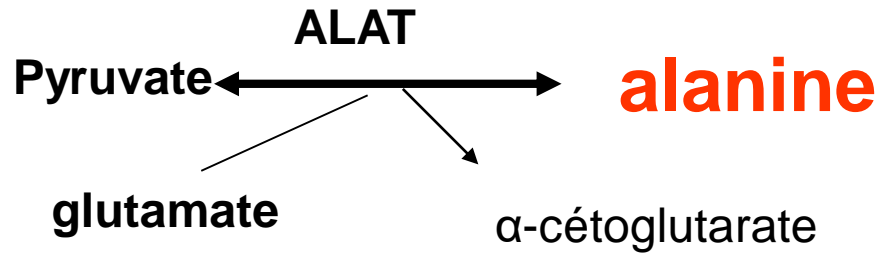
Créatine

- Synthèse dans le rein à partir Gly et de Arg
- Méthylée dans le foie par S-adénosylméthionine
- Migré dans le muscle où elle joue un rôle de réserve énergétique sous forme de créatine phosphate
- Catabolisée dans une proportion qui est fonction de la masse musculaire par cyclisation spontanée
- Formation de créatinine éliminée par le rein(marqueur fonction rénale)

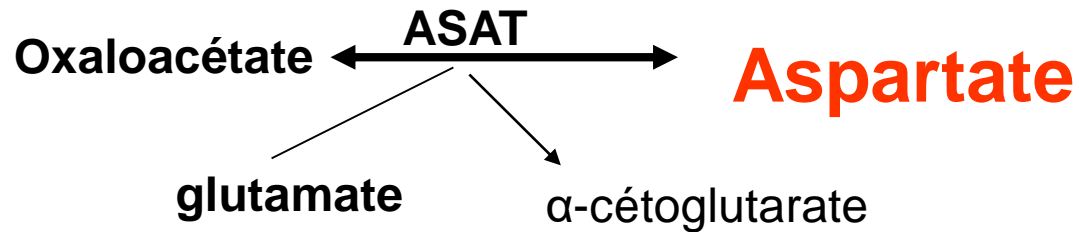
VIII- Biosynthèse des AA non indispensables

- AA non indispensables (synthétisés par l'organisme)
- Alanine, Aspartate, glutamate, glutamine, asparagine, proline, sérine, glycine, cystéine, Tyrosine
- Synthèse à partir de métabolites intermédiaires ou d'AA essentiels

- Synthèse Alanine



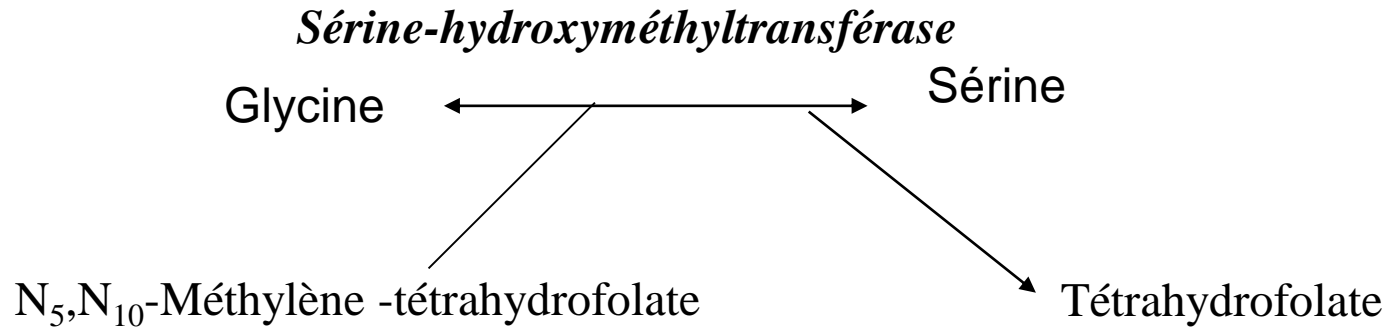
- Synthèse Aspartate



Synthèse Sérine

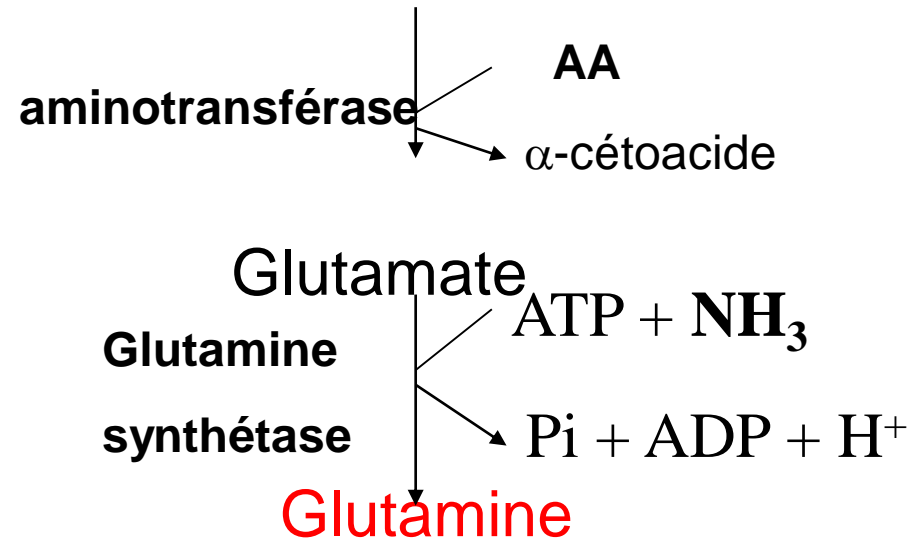


Interconversion Serine-Glycine

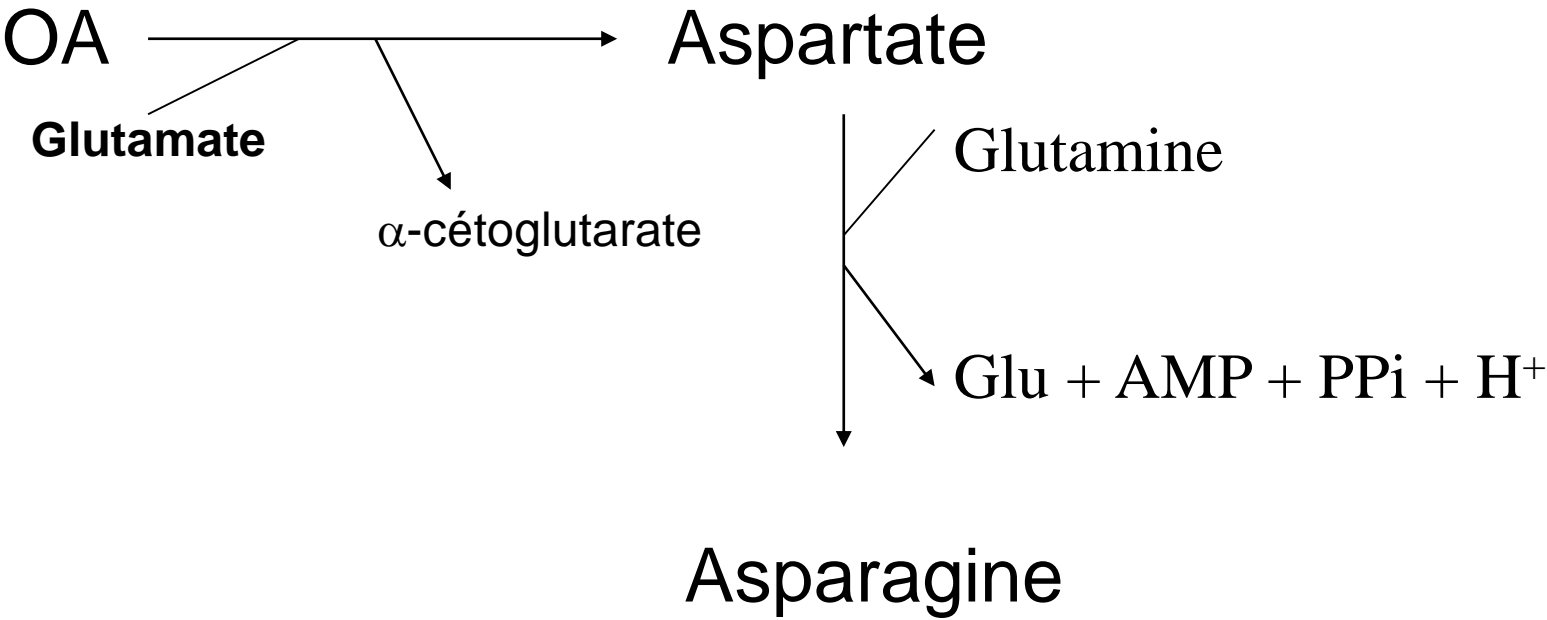


Synthèse glutamine

α -cétoglutarate

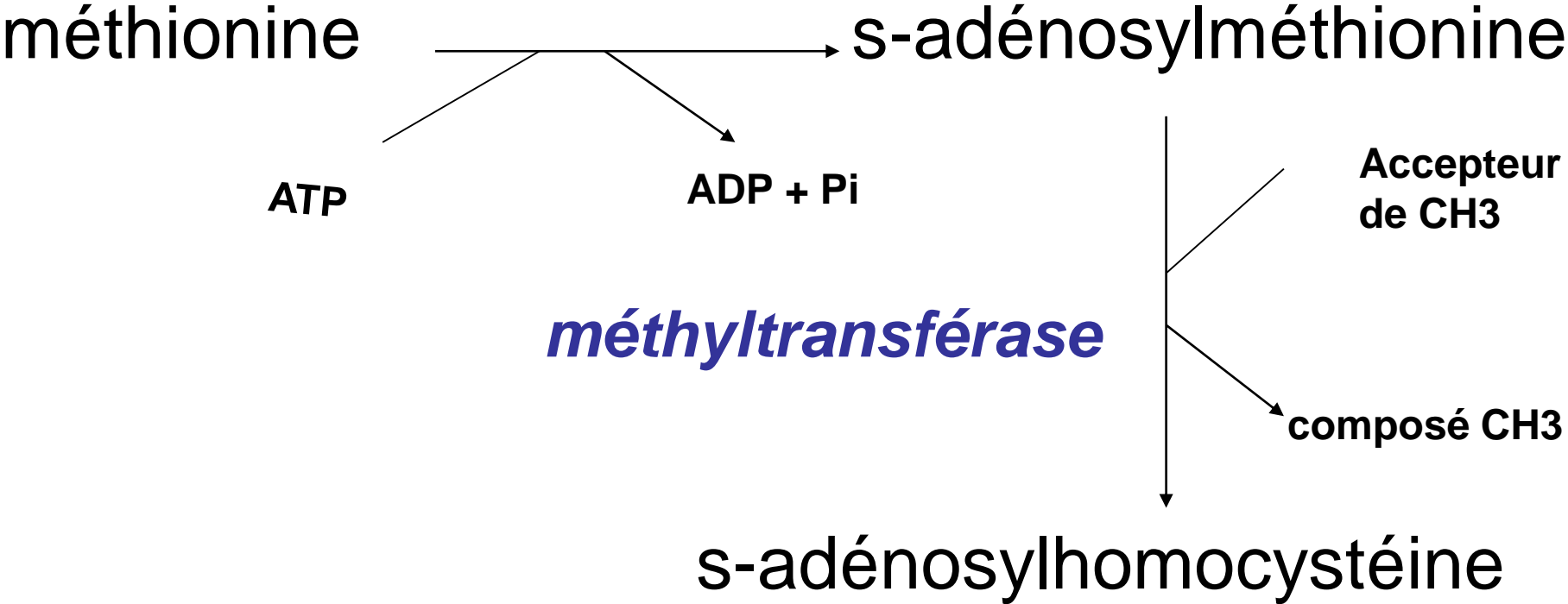


Synthèse Asparagine

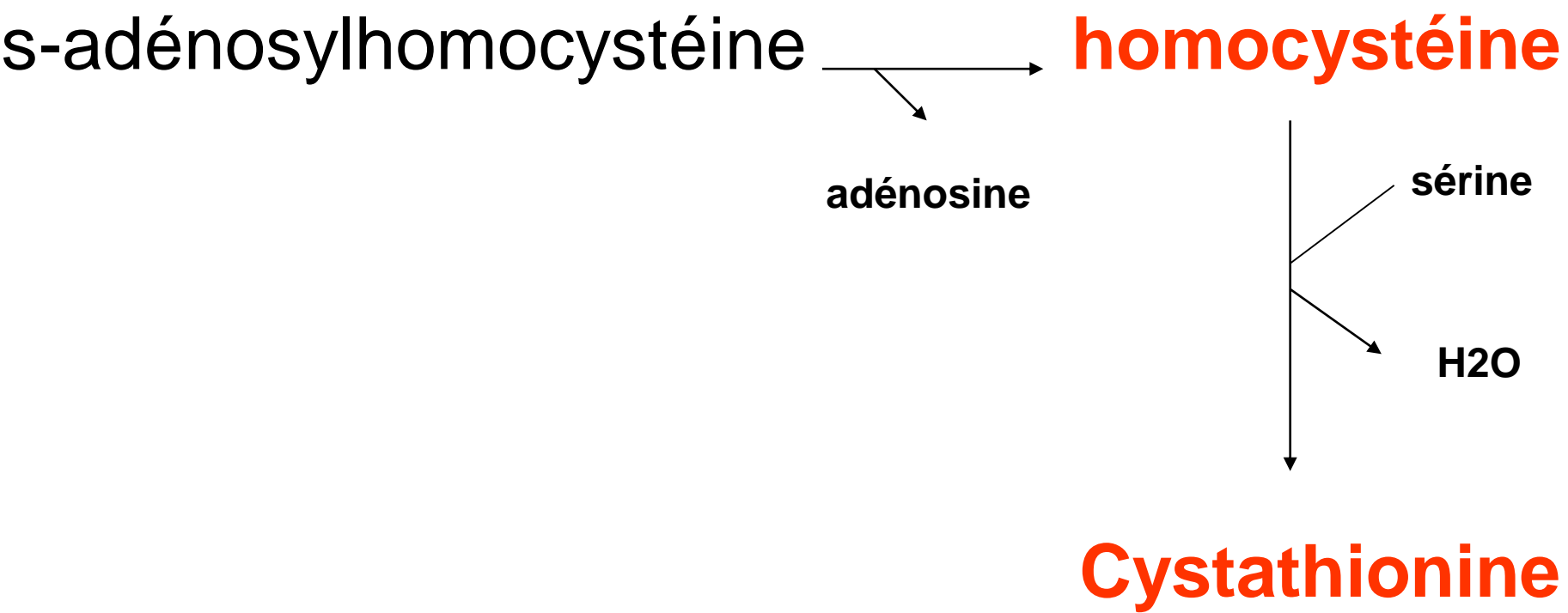


Synthèse cystéine

s-adénylméthionine synthétase



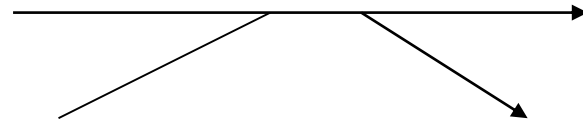
Etape de formation de l'homocystéine et de la cystathionine



Etape de formation de la cystéine

γ -cystathionase

Cystathionine



Cystéine

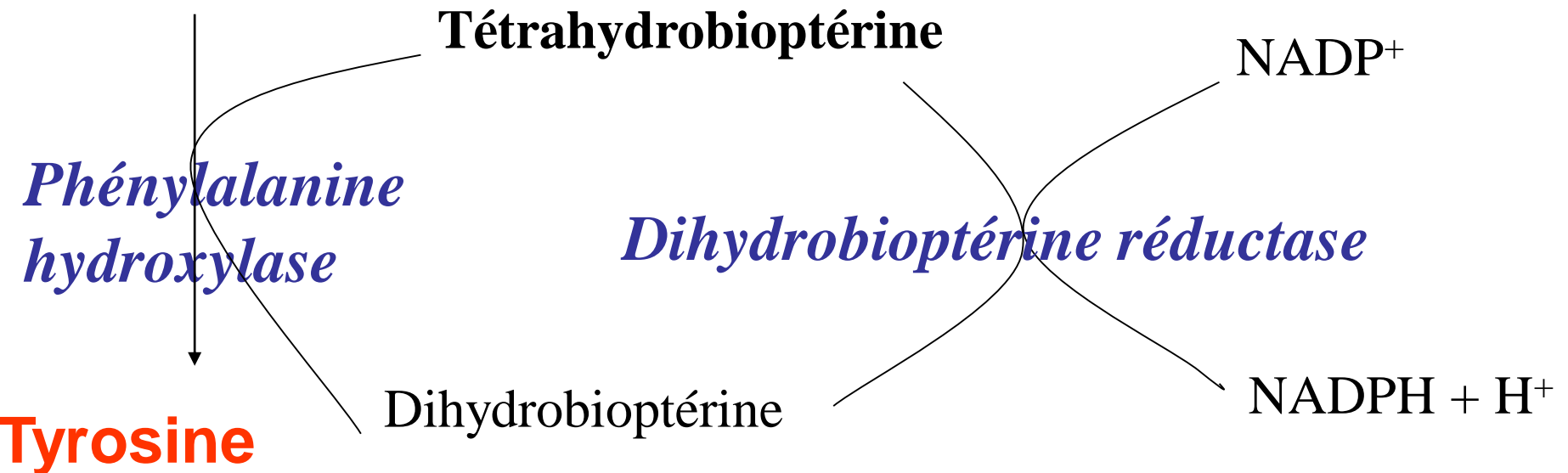
H₂O

α -cétoglutarate + NH₄⁺

Synthèse de la tyrosine

- Phe, AA essentiel : précurseur de la tyrosine
- Rôle ++ de l'alimentation

Phénylalanine



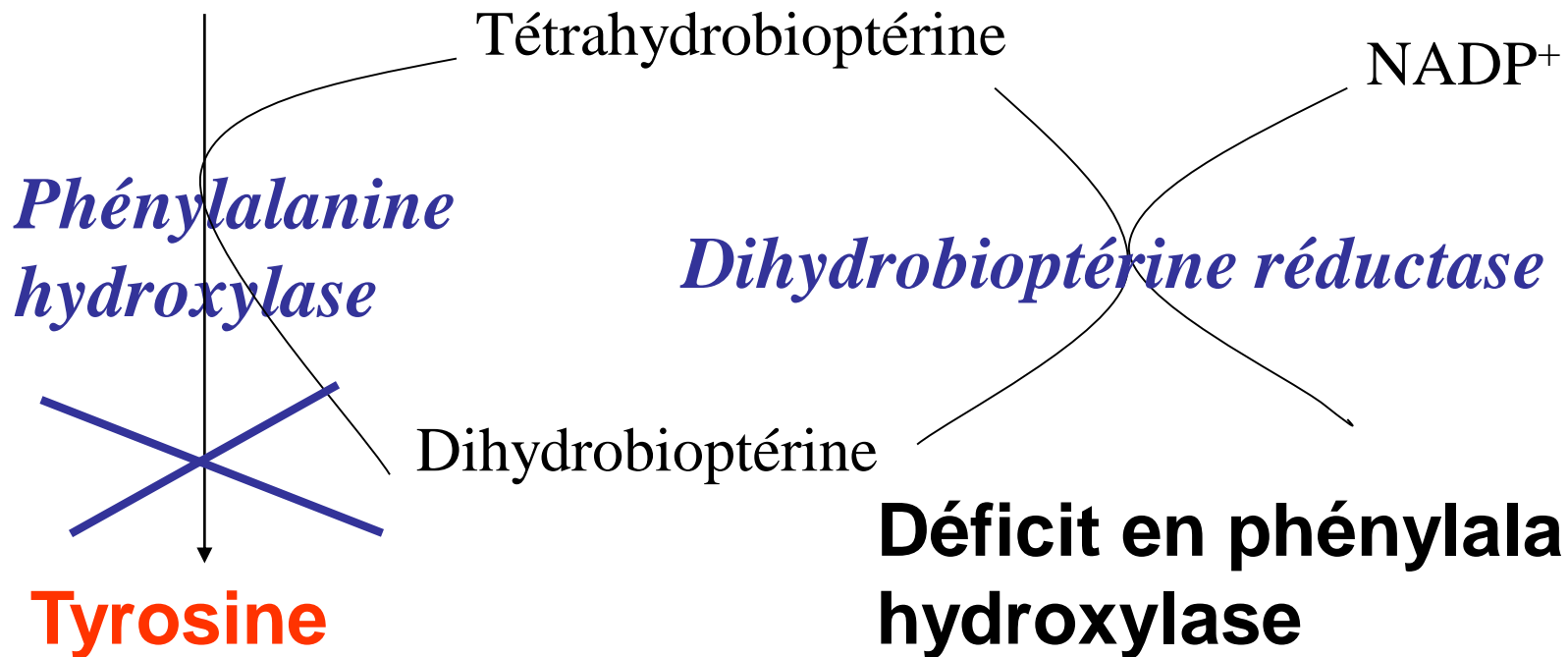
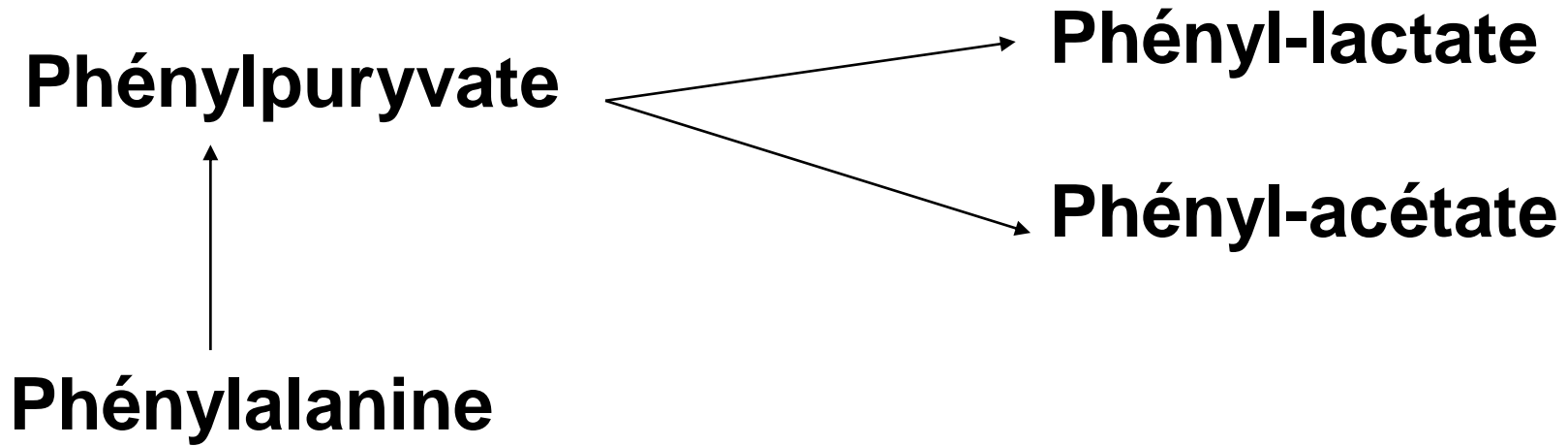
IX- Troubles du métabolisme des AA

- Synthèse de protéines (enzymes plus souvent) anormales par suite de mutations de gènes
- Perte ou déficit partiel de l'activité catalytique
- Affections héréditaires
- Symptômes en l'absence de traitement : retard mental et accumulation de métabolites
- Tests de diagnostiques
 - Test de Guthrie (phénylcétonurie)
 - PCR, séquençage de gènes...
 - Intérêt ++ du diagnostic précoce : prévention du retard mental par des mesures diététiques

- Exemples d'affections héréditaires

- Phénylcétonurie+++
- Déficit en tyrosinase
- Leucinose
- Alcaptonurie
- Homocystinurie

- Phénylcétonurie
 - 1ère description 1934 par Fölling
 - Maladie héréditaire à transmission autosomique récessif
 - Sujet hétérozygote : porteur sain
 - Dépistage systématique dans certains pays (France)
 - Traitement : régime alimentaire pauvre en phénylalanine
 - Enzyme déficitaire : *Phénylalanine hydroxylase*



-clinique

- Signes précoces variables: vomissements, convulsions, odeur de moisi des urines (excrétion urinaire accrue Ac phénylpyruvique)
- Retard mental
- Retard psychomoteur: retard de la station assise, de la marche, de la parole

NB : évolution favorable avec traitement précoce

- Biologie

- ↑taux sanguin de Phe et de phénylpyruvate
- Excrétion urinaire accrue Ac phényl-pyruvique, Ac phényl-lactique

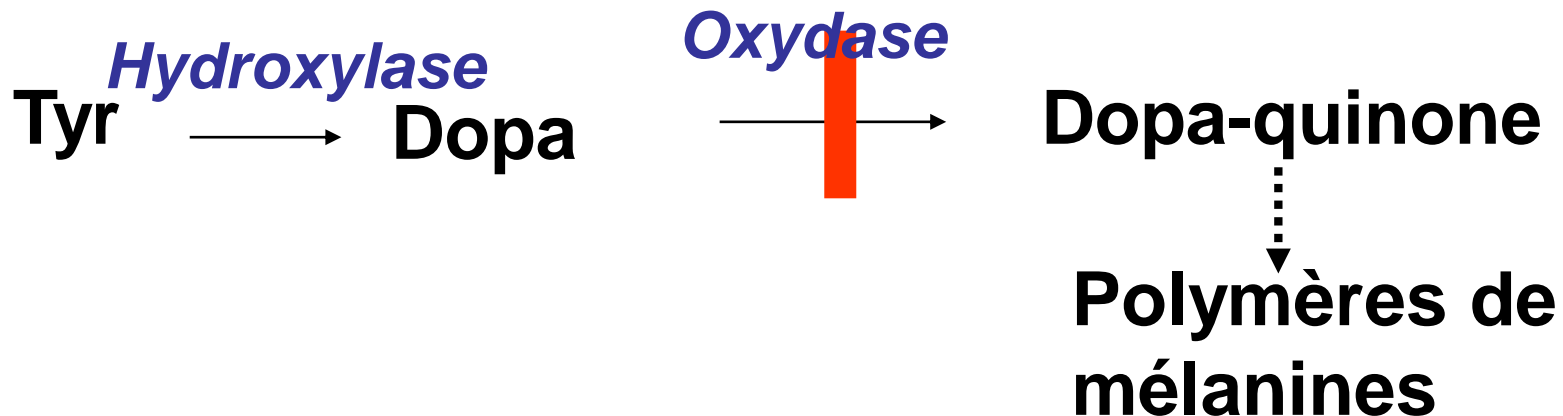
- Test diagnostique

Test de **Guthrie**:

- Effectué entre le 4ème et le 10ème jour de la vie (intérêt +++ du diagnostic précoce)
- Echantillon : goutte de sang déposé sur papier filtre
- bactériologique de la phénylalanine sanguine

- Déficit en tyrosinase

- Accumulation de tyrosine
- Conduit à un défaut de synthèse de pigments mélaniques aboutissant à l'albinisme
- Transmission héréditaire variable selon le type génétique (6 types génétiques d'albinisme)



- Albinisme **oculo-cutané de type I**
(dépigmentation complète peau, cheveux, yeux)
- Albinisme de **type II** (hypopigmentation)
- Albinisme de **type III** (idem type I avec une **neutropénie** (évolution rapidement fatale)
- Albinisme de **type IV** (**surdité associée**)
- Albinisme **isolé de l'œil** (transmission récessive **liée au sexe**)
- Albinisme **cutané partiel** ou **piébaldisme**
(transmission autosomique **dominante**)

- Leucinoase
- Maladie de l'urine à odeur de sirop d'érable (sucre caramélisé) =MSUD
- Déficit en α -cétoacide déshydrogénase
- élévation du taux sérique des AA ramifiés (Val, Leu et Ile) et les alcools correspondants
- Affection héréditaire relativement fréquente
- Clinique précoce en général stéréotypée :
 - ✓ Difficulté de succion, vomissement
 - ✓ Troubles respiratoires (apnée, cyanose)
 - ✓ Signes neurologiques (convulsion, coma)

■ Alcaptonurie

- Maladie bénigne décrite par Garrod en 1902
- Déficit héréditaire en homogentisate di-oxydase
- Accumulation d'acide homogentisique
- Urines noires par oxydation à l'air et polymérisation de l'acide homogentisique en alcaptone

