

BIOCHIMIE STRUCTURALE, METABOLIQUE ET MOLECULAIRE

(2^{ème} Année Pharmacie)

METABOLISME DES ACIDES AMINES

1 - INTRODUCTION GENERALE

2 - DIGESTION DES PROTEINES ALIMENTAIRES

- 2.1 – Digestion dans l'estomac
- 2.2 – Digestion par les enzymes pancréatiques
- 2.3 – Digestion par les enzymes de l'intestin
- 2.4 – Absorption des acides aminés libres et des dipeptides.

3 – DEGRADATION DES ACIDES AMINES

- 3.1 – Transamination
- 3.2 – Désamination oxydative

4 - UREOGENESE OU CYCLE

- 4.1 - Synthèse du carbamoylphosphate
- 4.2 – Synthèse de la citrulline
- 4.3 - Formation de l'argininosuccinate.
- 4.4 – Formation de l'arginine
- 4.5 - Hydrolyse de l'arginine

5 – DEVENIR DU SQUELETTE CARBONE

- 5.1 – Devenir des squelettes des acides aminés glucoformateurs
- 5.2 – Devenir des squelettes des acides aminés cétogéniques
- 5.3 – Devenir des squelettes glucoformateurs et cétogéniques

6 - BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES

- 6.1 - Les deux types d'acides aminés
- 6.2 - Famille du glutamate
- 6.3 - Famille de l'aspartate
- 6.4 - Famille de la sérine
- 6.5 - Famille de l'alanine
- 6.6 - Famille des acides aminés aromatiques

7 - DEFAUTS INNES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES

- 7.1 – Hyperphénylalaninémie
- 7.2 – Phénylcétonurie
- 7.3 – Alcaptonurie

1 - INTRODUCTION GENERALE

- Les acides constituent les monomères des protéines. En plus du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène rencontrés dans les glucides et les lipides, ils contiennent de l'azote.
- Chez les animaux leur source est essentiellement alimentaire.
- Contrairement aux glucides et lipides, les acides aminés en excès ne peuvent être stockés, ils sont alors rapidement dégradés par transamination ou oxydation pour donner un ion ammonium et un squelette carboné.
- L'ion ammonium est éliminé par excrétion ou par l'uréogénèse ou recyclé pour la synthèse d'un autre acide aminé.
- Le squelette carboné peut aussi être réutilisé pour reformer l'acide aminé correspondant ou servir de précurseurs soit à la synthèse des glucides (cas des squelettes des acides aminés dits glycoformateurs), soit à la synthèse des acides gras (cas des squelettes des acides aminés dits cétoènes).
- Le métabolisme des acides aminés chez les animaux répond à deux objectifs chez les animaux :
 - Maintenir le pool des acides aminés
 - Assurer le renouvellement (turn-over) des protéines.
 -
- Le pool des acides aminés est formé par l'hydrolyse des protéines alimentaires et cellulaires. Il représente environ 100 g pour un individu de 70 kg et est suffisant pour assurer le renouvellement des protéines de l'organisme.
- Malheureusement, seulement 75 % sont récupérés et recyclés pour le renouvellement des protéines et 25 % servent de précurseurs à la synthèse des autres composés aminés. Ceci explique la nécessité de l'apport de protéines alimentaires pour compenser ce déficit.
- Le métabolisme des acides aminés fait donc partie du métabolisme azoté d'un organisme.

2 - DIGESTION DES PROTEINES ALIMENTAIRES

- L'azote est fourni à l'organisme sous forme de composés et essentiellement sous forme de protéines.
- Elles sont trop grosses pour traverser la paroi intestinale.
- Elles vont subir un processus d'hydrolyse progressive qui commence dans l'estomac pour se terminer dans l'intestin, appelé digestion.
- Les acides aminés, monomères des protéines, sont libérés sous l'action des enzymes protéolytiques et absorbés dans l'intestin grêle.

2.1 – DIGESTION DANS L'ESTOMAC

- L'estomac secrète un suc gastrique qui contient de l'acide chlorhydrique et une pepsinogène (proenzyme).
- L'acide chlorhydrique, trop dilué pour assurer une action hydrolytique, fonctionne comme un bactéricide et dénature les protéines pour permettre une attaque efficace des protéases.
- Le pepsinogène est activé par clivage d'une séquence des acides aminés d'inactivation sous l'action de l'acide chlorhydrique ou par autocatalyse sous l'action de la pepsine.
- La pepsine est une endopeptidase, stable en milieu acide, qui libère des peptides et quelques acides aminés.

2.2 – DIGESTION PAR LES ENZYMES PANCREATIQUES

- Les polypeptides formés à l'issue de l'action de la pepsine vont subir en entrant dans l'intestin grêle l'action des enzymes pancréatiques qui vont les réduire en oligopeptides et quelques acides aminés.
- La libération et l'activation des proenzymes sont sous le contrôle de deux hormones, la **cholécystokinine** et la **sécrétine**, rencontrées dans le tractus digestif.
- Une **entéropeptidase**, synthétisée par les cellules muqueuses intestinales et présente à leur surface, active la trypsine en clivant le trypsinogène pour lui retirer un hexapeptide à partir de l'extrémité N-terminale.
- La trypsine devient un activateur de toutes les autres enzymes pancréatiques libérées aussi sous forme de proenzymes.
- Comme on peut le constater l'entéropeptidase déclenche donc une cascade d'activités protéolytiques. Chacune des enzymes pancréatiques est spécifique de la liaison peptidique hydrolysée.
- Par exemple, seule la liaison peptidique dans laquelle est engagée la fonction carboxyle de l'arginine ou de la lysine est hydrolysée par la trypsine. Quant à la chymotrypsine, elle hydrolyse la liaison peptidique dans laquelle intervient la fonction carboxyle de tryptophane, phénylalanine tyrosine, leucine ou méthionine.

2.3 – DIGESTION PAR LES ENZYMES DE L'INTESTIN GRELE

- La muqueuse intestinale produit des *aminopeptidases* qui hydrolysent les oligopeptides et libèrent séquentiellement, à partir de l'extrémité N-terminale, des acides aminés libres.

2.4 – ABSORPTION DES ACIDES AMINES LIBRES ET DES DIPEPTIDES.

- A la fin de la digestion par les différentes enzymes de la digestion les acides aminés et les dipeptides sont absorbés au niveau de l'intestin grêle.
- Les dipeptides sont hydrolysés en acides aminés dans le cytosol des cellules intestinales.
- Les acides aminés sont excrétés dans la veine porte et acheminés vers le foie. Ils y sont métabolisés ou libérés dans la circulation générale.

3 – DEGRADATION DES ACIDES AMINES

- Contrairement aux monomères des glucides et des lipides, les acides aminés en excès ne peuvent pas être stockés.
- Ils subissent une première dégradation qui enlève le groupement α -aminé soit par transamination, soit par oxydation.
- L'ion ammonium est récupéré et recyclé pour former un autre acide aminé ou éliminé.
- Le squelette carboné obtenu après le départ du groupement aminé peut aussi être récupéré pour synthétiser l'acide aminé correspondant ou servir de précurseur à la synthèse des glucides (cas des acides aminés glycoformateurs) ou convertis en acétyl-CoA pour la synthèse des acides gras (cas des acides gras cétoènes)

3.1 – TRANSAMINATION

3.1.1 – LES AMINOTRANSFERASES

- La transamination ou l'aminotransfert est la réaction générale du métabolisme des acides aminés car elle intervient aussi bien dans leur catabolisme que dans leur synthèse.
- C'est le processus qui conduit à un échange du groupement α -aminé entre un acide aminé et un α -cétoacide.
- Les enzymes qui catalysent de telles réactions sont appelées *aminotransférases* ou *transaminases*. Les *aminotransférases* majeures existent dans tous les tissus et la réaction catalysée est réversible.
- Le cofacteur impliqué est le pyridoxal phosphate (groupement prosthétique de toutes les aminotransférases).
- Il dérive de la vitamine B6. Dans les réactions de transamination orientées vers la dégradation des acides aminés, l'accepteur du groupement α -aminé est toujours l' α -cétooglutarate. Il en résulte la formation d'un glutamate.
- Deux aminotransférases : *Aspartate aminotransférase* et *Alanine aminotransférase* méritent une mention spéciale.
- En effet elles sont considérées comme des marqueurs importants lorsqu'on les retrouve dans le sang. Elles indiquent des dommages subis par le coeur en cas de crise cardiaque ou par le foie en cas d'hépatite virale. La réaction générale catalysée par les aminotransférases est illustrée sur la figure 1.

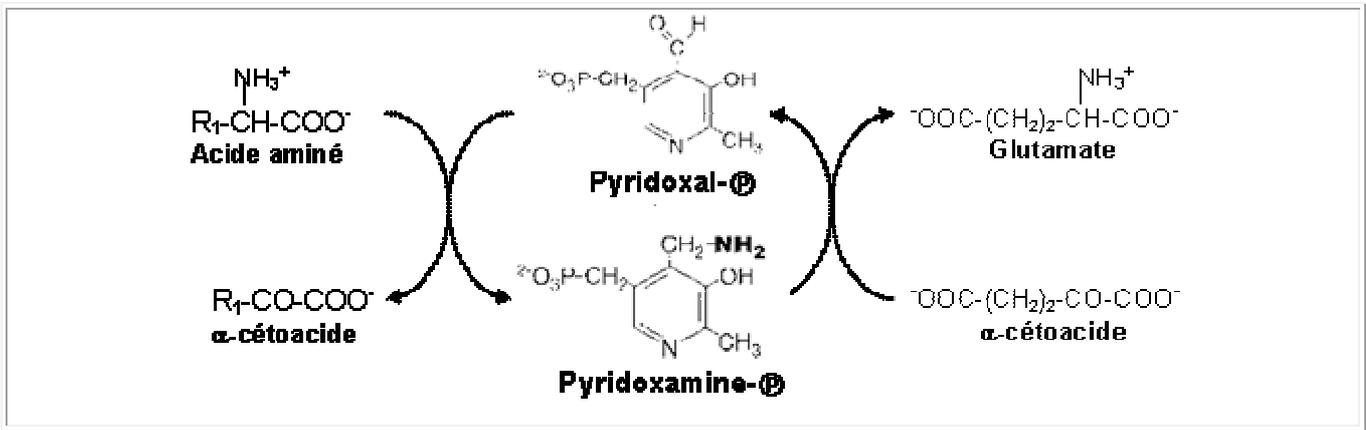


Figure 1 - Schéma général de la réaction catalysée par une aminotransférase.

3.1.2 – MECANISME DE LA TRANSAMINATION

- Le pyridoxal phosphate est lié au reste lysine de l'apoenzyme des aminotransférases par une liaison covalente sous forme de base de SCHIFF (liaison imine) en l'absence de substrat.
- La formation du complexe enzyme-substrat se traduit par la rupture de la liaison avec la lysine et sa reformation avec l' α -amine de l'acide aminé (étape 1).
- Après déplacement de la double liaison (étape 2) et l'hydrolyse du complexe (étape 3), le groupement α -aminé est transféré sur le coenzyme pour former la pyridoxamine phosphate et la libération du squelette carboné de l'acide aminé dégradé.
- En présence de l' α -cétoglutarate les trois étapes se déroulent en sens inverse et conduisent à la formation du glutamate. Les différentes étapes sont illustrées sur la figure 2

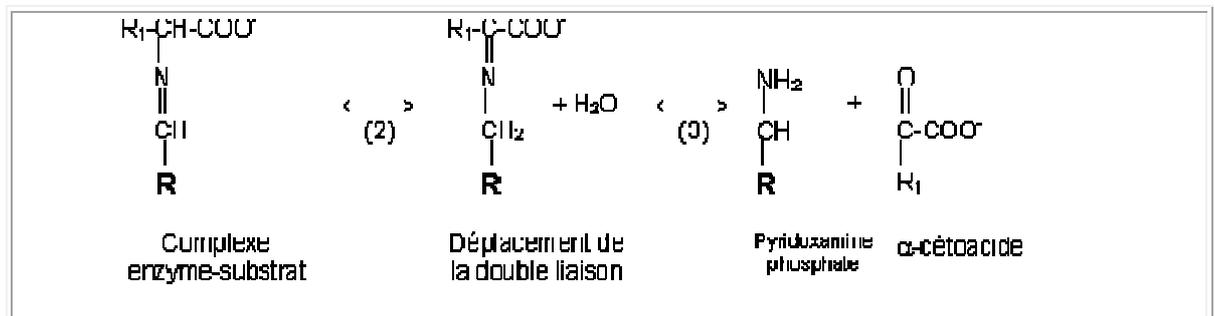
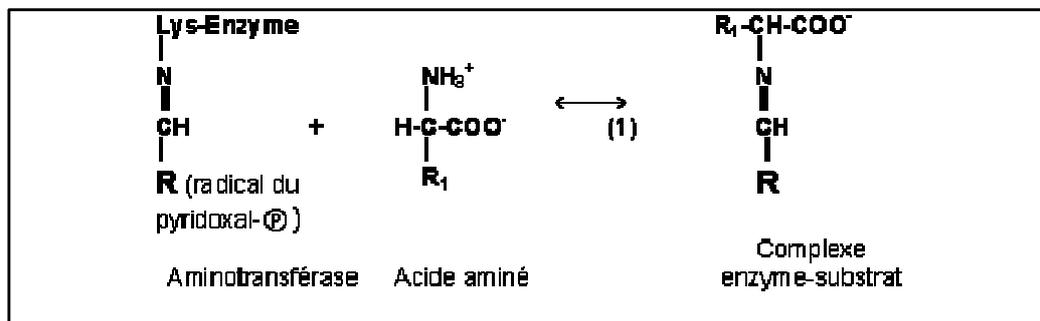


Figure 2 - Mécanisme de la transamination : (1) Prise en charge de l'acide aminé avec ormotion d'une liaison covalente (imine = base de Schiff) ; (2) Déplacement de la double liaison ; (3) Hydrolyse

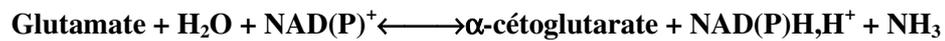
3.2 – DESAMINATION OXYDATIVE

- Contrairement à la transamination qui est une réaction de transfert du groupement α -aminé, la désamination

- oxydative le libère sous forme d'ammoniac libre avec formation du squelette α -cétoacide correspondant.
- Elle est très active dans le foie et dans les reins. Deux types d'enzymes interviennent : la *glutamate déshydrogénase* et l'*acide aminé oxydase*.

3.2.1 – GLUTAMATE DESHYDROGENASE

- Dans le cas de la désamination oxydative qui est précédé par la transamination dans le catabolisme des acides aminés, la *glutamate déshydrogénase* intervient et fonctionne en sens inverse de la réaction dans laquelle elle intervient pour l'assimilation de l'ammoniac.
- Cette enzyme utilise préférentiellement le NADP^+ dans l'assimilation de l'ammoniac (voie de synthèse) et le NAD^+ dans la désamination oxydative (voie de dégradation).

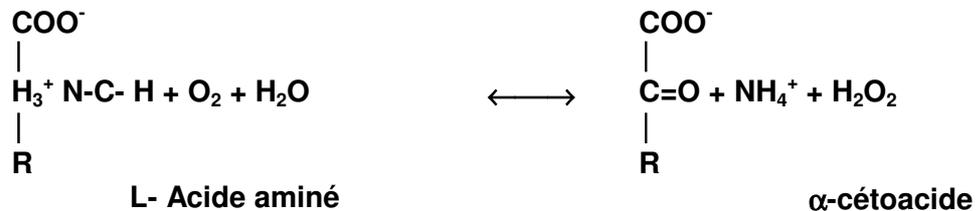


- La *glutamate déshydrogénase* fait l'objet d'une régulation allostérique, inhibée par ATP et GTP mais activée par ADP et GDP.
- Le sens dépend des concentrations relatives du glutamate, de l' α -cétooglutarate, de NH_3 et du rapport des formes réduites et oxydées des coenzymes ($\text{NADPH, H}^+/\text{NADP}^+$ et $\text{NADH, H}^+/\text{NAD}^+$).
- Après un repas riche en protéines se traduisant par une augmentation du glutamate, la réaction s'oriente vers la désamination et la formation de l'ammoniac.

3.2.2 – OXYDASES DES ACIDES AMINES

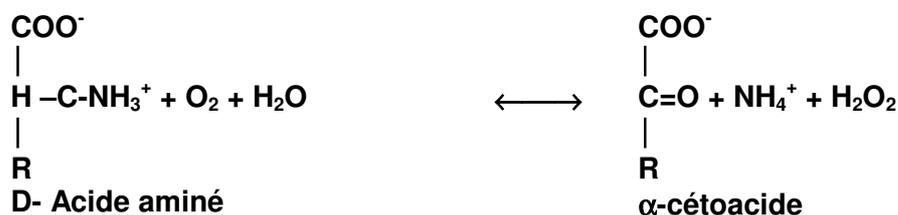
- Il existe deux flavoprotéines : l'une à FMN et l'autre à FAD qui interviennent dans l'oxydation directe des acides aminés.
- Cette voie est secondaire par rapport à celle de la transamination.

- *L-acide aminé oxydase (L-aminoacide oxydase)* est une enzyme hépatique à FMN comme groupement prosthétique. Elle oxyde les acides aminés en transférant directement les électrons récupérés par le coenzyme à l'oxygène moléculaire. Il en résulte la formation la libération de l' α -cétoacide correspondant, de NH_3 et la formation de H_2O_2 (péroxyde d'hydrogène) décomposé par les catalases. La réaction globale s'écrit :



- *D-acide aminé oxydase (D-aminoacide oxydase)*

On rencontre dans le foie et dans les reins une activité importante de cette enzyme qui oxyde les D-acides aminés (isomères des L-acides aminés, non rencontrés chez les animaux) qui proviennent de l'hydrolyse des protéines des végétaux et des membranes cellulaires des microorganismes. Ces D-acides aminés, qui ne sont pas utilisés par l'organisme animal, sont donc oxydés suivant le même principe que précédemment mais par la *D-acide aminé oxydase* à FAD avec la libération de l' α -cétoacide correspondant, de NH_3 et la formation de H_2O_2 (péroxyde d'hydrogène) décomposé par les catalases. La réaction globale est la même :



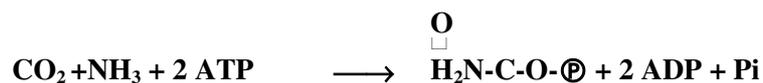
4 - UREOGENESE OU CYCLE DE L'UREE (ELIMINATION DE L'ION AMMONIUM)

- Les acides aminés sont la principale source de formation de l'ammoniac dans l'organisme.
- L'excès d'ammoniac ou d'ion ammonium doit être éliminé.
- Les poissons l'excrètent sous la forme d'ion ammonium dans l'eau.
- La forme sous laquelle il est éliminé chez les batraciens a permis de distinguer les 2 stades de vie :
 - ammoniotèles (vie aquatique où l'élimination se fait sous forme d'ion ammonium) ;
 - uréotèles (vie terrestre où l'élimination se fait sous forme d'urée).
 - Chez les autres vertébrés terrestres l'ion ammonium est éliminé sous forme d'urée.
- La séquence des réactions qui vont intervenir comporte une phase mitochondriale et une phase cytosolique, illustrée dans la figure 3. Elle ne se déroule que dans le foie.

PHASE MITOCHONDRIALE

4.1 - SYNTHÈSE DU CARBAMOYLPHOSPHATE

- Dans les mitochondries la *carbam(o)ylphosphate synthétase* utilise le CO₂, le NH₃ et 2 ATP comme substrats pour former le carbam(o)ylphosphate.
- Deux liaisons phosphates riches en énergie sont consommées.



4.2 – SYNTHÈSE DE LA CITRULLINE

- Une fois le carbam(o)ylphosphate formé, il est rejoint par l'ornithine transportée du cytosol.
- Sous l'action de l'*ornithinecarbam(o)yltransférase* (transcarbamylyase), le radical carbamoyle est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline.



PHASE CYTOSOLIQUE

4.3 - FORMATION DE L'ARGININOSUCCINATE.

- La citrulline obtenue est transportée dans le cytosol.
- Sous l'action de l'*argininosuccinate synthétase*, la citrulline se condense avec l'aspartate pour donner l'argininosuccinate avec consommation de deux liaisons phosphates riches en énergie d'une molécule d'ATP.



4.4 – FORMATION DE L'ARGININE

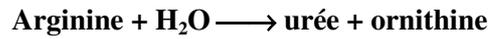
- Elle est catalysée par une *argininosuccinate lyase* qui assure le clivage en L-arginine et en fumarate.
- Cette réaction intervient aussi dans la synthèse de l'arginine.



- Le fumarate est transporté dans les mitochondries et repris par le cycle de Krebs qui l'oxyde en oxaloacétate. Ce dernier sera transaminé en aspartate par *l'aspartate aminotransférase*.
- Ainsi est créé un lien entre les deux cycles de Krebs et de l'Urée.

4.5 - HYDROLYSE DE L'ARGININE

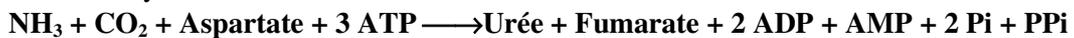
- L'hydrolyse de l'arginine termine le cycle.
- Il se forme de l'urée et de l'ornithine.
- La réaction est catalysée par *l'arginase*



- Alors que l'urée est excrétée pour être éliminée par l'urine, l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour réinitier le cycle.

BILAN DU CYCLE

- Le bilan brut du cycle s'écrit :



- Au cours de la formation d'une molécule de l'urée, 4 liaisons riches en énergie ont été utilisées (2 ATP en 2 ADP + 2 Pi, ATP en AMP + PPi).
- Lorsque le fumarate est transformé en oxaloacétate (cycle de Krebs) pour régénérer l'aspartate après transamination, il en résulte la formation d'une molécule de NADH, H⁺ qui correspond à 3 ATP.
- En conclusion l'élimination d'un ion ammonium libre et de l'amine de l'aspartate sous forme d'une molécule d'urée ne consomme qu'une liaison phosphate riche en énergie.

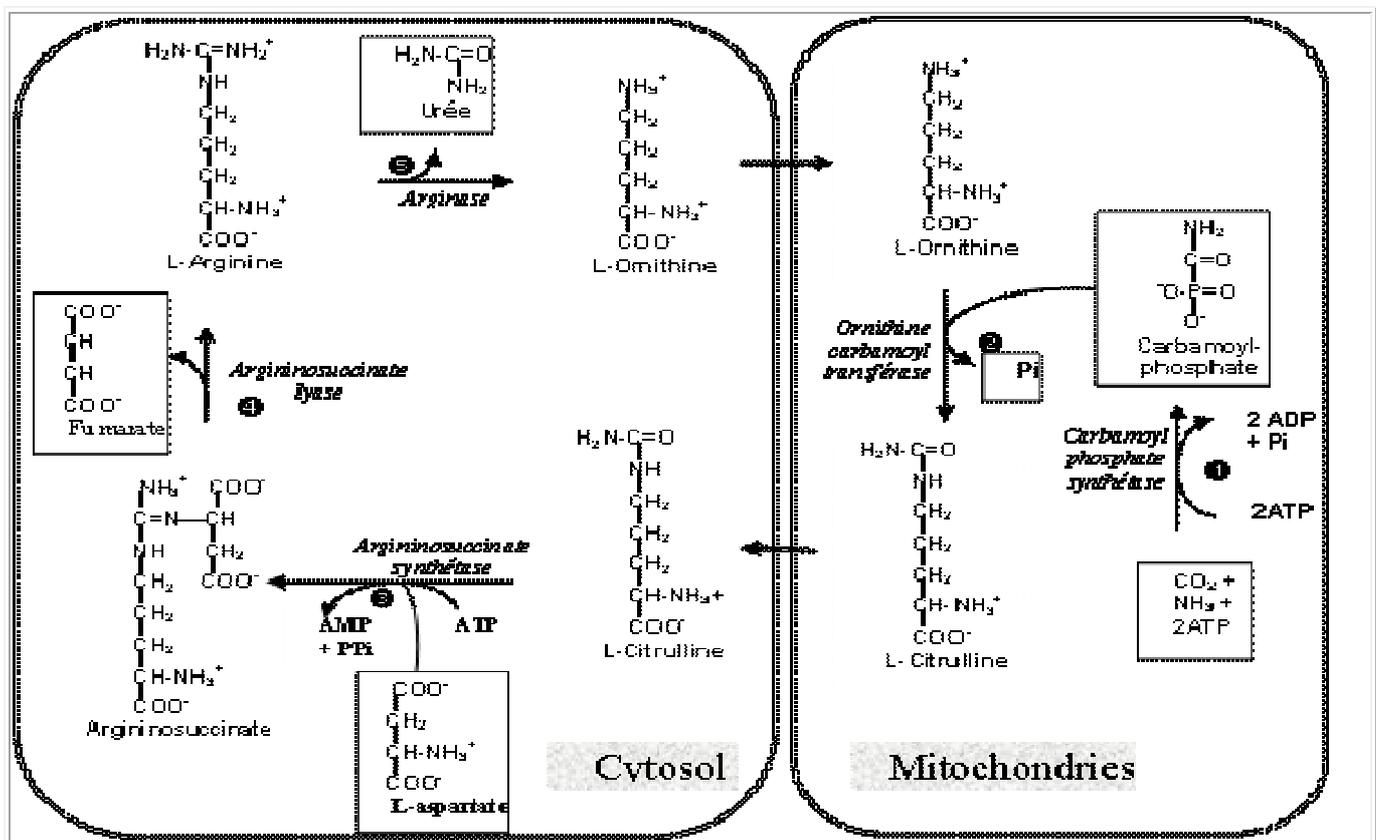


Figure 3 : Cycle de l'Urée ou Uréogénèse. On distingue bien les deux phases

mitochondriale et cytosolique

5 – DEVENIR DU SQUELETTE CARBONE

- Après le départ du groupe α -aminé sous forme de l'ammoniac, les 20 acides aminés, retrouvés dans les protéines, libèrent chacun l' α -cétoacide (squelette carboné) correspondant.
- La dégradation des 20 squelettes carbonés conduisent à la formation de sept composés à savoir : α -cétoglutarate, oxaloacétate, fumarate, acétoacétyl-CoA, succinyl-CoA, pyruvate et acétyl-CoA.
- Ils rentrent dans le métabolisme intermédiaire pour la production de l'énergie ou pour la synthèse des glucides ou des lipides.
- Suivant le devenir des squelettes carboné on classe les acides aminés en trois groupes :

- Les acides aminés glucoformateurs (glucogéniques) dont la dégradation du squelette carboné libèrent l'un des intermédiaires suivants : α -cétoglutarate, oxaloacétate, fumarate, succinyl-CoA et pyruvate. Cette classe couvre parmi les acides aminés non essentiels : alanine, asparagine, aspartate, glutamate, glutamine, proline, glycocole, sérine, cystéine ; et parmi les acides aminés essentiels : arginine, histidine, méthionine, thréonine et valine.

- Les acides aminés cétoènes (ou cétoniques) dont la dégradation du squelette carboné fournit l'acétyl-CoA ou l'acétoacétyl-CoA. Ici on trouve 2 acides aminés essentiels : leucine et lysine.

- Les acides aminés à la fois glucoformateurs et cétoènes : tyrosine (non essentiel), phénylalanine, tryptophane et isoleucine (tous 3 essentiels).

5.1 – DEVENIR DES SQUEETTES DES ACIDES AMINES GLUCOFORMATEURS

- Les principaux squelettes carbonés fournis par les acides aminés glucoformateurs sont : oxaloacétate, α -cétoglutarate, pyruvate.

5.1.1 – OXALOACETATE

- L'oxaloacéte est le squelette carboné de l'asparagine et l'aspartate.
- L'asparagine est hydrolysée par l'*arginase* en aspartate et en ammoniac.
- L'aspartate subit la transamination comme décrit plus haut et libère de l'oxaloacétate et de l'ammoniac.
- L'oxaloacétate peut être récupéré pour former l'acide aminé correspondant ou entrer dans la néoglucogenèse pour former du glucose.

5.1.2 – α -CETOGLUTARATE

- La dégradation de la glutamine, de la proline, de l'arginine, de l'histidine et du glutamate conduit à l' α -cétoglutarate.
 - La **Glutamine** est hydrolysée en glutamate et en ammoniac par la *glutaminase*. Le **glutamate** est oxydée en α -cétoglutarate par transamination ou oxydation en présence de la *glutamate déshydrogénase*.
 - La **Proline** est oxydée en Δ pyrroline 5-carboxylate puis une seconde fois en glutamate qui est transaminé en α -cétoglutarate.
 - L'**Arginine** est hydrolysée par l'arginase en ornithine et en urée voir uréogénèse). L'ornithine subit une transation qui la transforme en glutamate γ -semialdéhyde. Ce dernier est converti en α -cétoglutarate.
 - L'**Histidine** subit une séquence de réactions qui conduit à la formation du N-forminino-glutamate. Le transfert du groupe forminine sur le tétrahydrofolate libère le glutamate, oxydé ensuite en α -cétoglutarate.

- L'α-cétoglutarate, issu de tous ces acides aminés, est oxydé dans le cycle tricarboxylate jusqu'au malate qui est transporté dans le cytosol pour servir de précurseur à la néoglucogénèse.

5.1.3 – PYRUVATE

- La dégradation de l'alanine, la cystéine, la sérine, du glycofolle et de la thréonine conduit au pyruvate.
 - L'**Alanine** est transaminé pour former du pyruvate
 - La **cystéine** subit une désulfuration et donne du pyruvate.
 - La **sérine** par déshydratation et transamination peut être convertie en pyruvate. Mais elle peut aussi être le précurseur du glycofolle. Dans ce cas, il y a transfert d'un carbone sur le tétrahydrofolate (THF⁴).
 - Le glycofolle (glycine) peut être transformé en sérine par transfert du groupement méthylène fourni par N⁵,N¹⁰-méthylène-tétrahydrofolate ou tout simplement être oxydé en CO₂ et en NH₃.

5.1.4 – SUCCINYL-COA (SUCCINYL COENZYME A)

- Le succinyl-CoA est formé suite à la dégradation des squelettes carbonés de la méthionine, isoleucine, valine, leucine et thréonine.
- Ces acides aminés sont glucoformateurs car le succinyl-CoA est un intermédiaire du Cycle Tricarboxylique.
- Son oxydation conduit donc à la formation du malate, précurseur de la néoglucogénèse.
 - La **Méthionine** est un acide aminé essentiel qui peut servir de précurseur à la synthèse de la S-Adénosylméthionine SAM, coenzyme donneur du groupe méthyle dans les réactions de méthylation. Dans la réaction mettant en présence l'ATP et la méthionine, la formation de SAM entraîne le départ des 3 groupes phosphates de l'ATP.



Le départ de groupe méthyle active de SAM entraîne la formation de la S-Adénosylhomocystéine qui est hydrolysée en Adénosine et en homocystéine.

Cette dernière peut :

- être récupérée pour resynthétiser la méthionine par transfert d'un groupe méthyle.
- servir de précurseur à la synthèse de la cystéine en se condensant à la L-sérine pour donner la cystathionine dont l'hydrolyse libère la cystéine et l'α-cétobutyrate. Le propionyl-CoA issu de l'oxydation de l'α-cétobutyrate est carboxylé pour donner le succinyl-CoA.
- La **Thréonine**, après transamination est, déshydratée en α-cétobutyrate. Ce dernier est oxydé en propionyl-CoA qui est carboxylé pour produire du succinyl-CoA.
- La **valine** et l'**isoleucine** sont deux acides aminés essentiels dont les chaînes aliphatiques sont ramifiées. Après transamination leurs squelettes subissent une déshydrogénation décarboxylante grâce à un complexe enzymatique analogue à celui de la **pyruvate déshydrogénase**. Les produits obtenus subissent une déshydrogénation analogue à celle rencontrée dans la β-oxydation des acides gras avec formation du propionyl-CoA qui est ensuite carboxylé en succinyl-CoA. L'isoleucine fournit en même temps de l'acétyl-CoA. Elle est donc glucoformateur et cétogénique.

5.2 – DEVENIR DES SQUELETTES DES ACIDES AMINES CETOGENIQUES

- Les squelettes carbonés de la leucine, de la lysine et du tryptophane sont oxydés et donnent comme produits terminaux l'acétyl-CoA ou l'acétoacétyl-CoA.

- La **Leucine**, après transamination, donne un squelette carboné qui subit la même séquence de réactions que ceux de la valine et de l'isoleucine. Le produit final est l'acétyl-CoA au lieu du succinyl-CoA. Comparée à l'isoleucine, la leucine est strictement cétogénique.
- La **Lysine**, contrairement aux autres acides aminés, ne fait l'objet d'aucune transamination sur son groupe α -aminé. Elle subit une séquence de réactions, qui fournit l' α -aminoadipoate et l'acétoacyl-CoA comme produit final. Ce dernier peut être clivé en acétyl-CoA.
- Le **Tryptophane** fait aussi l'objet d'une longue séquence de réactions qui conduit à la formation de l'acétoacétyl-CoA.

5.3 – DEVENIR DES SQUELTES DES ACIDES AMINES A LA FOIS GLUCOFORMATEURS ET CETOGENIQUES

- Ce dernier groupe d'acides aminés est constitué de phénylalanine, tyrosine et isoleucine (déjà étudiée).
- Ils libèrent après transamination un squelette dont le catabolisme complexe produit, d'une part, du succinyl-CoA ou du fumarate (précurseurs de néoglucogénèse) et, d'autre part, de l'acétoacétyl-Co ou de l'acétyl.CoA (précurseurs cétogéniques).
- La **Phénylalanine** est hydroxylée en tyrosine en présence de l'oxygène moléculaire et de tétrahydrobioptérine.



- La **Tyrosine**, après transamination, donne le p-hydroxyphénylpyruvate qui va suivre une séquence de réactions avec formation du fumarate et de l'acétoacéte. Le fumarate est repris par le Cycle tricarboxylique pour former du malate, précurseur de la néoglucogénèse. L'acétoacéte est converti en acétyl-CoA.

6- BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES

- Les précurseurs des acides aminés constituent les α -cétoacides directement utilisables pour la transamination ou permettent de les synthétiser.
- Ils sont générés dans les processus de dégradations dont les principaux sont la glycolyse et le cycle tricarboxylique.
- Les glucides sont les principaux fournisseurs du carbone, rencontrés dans les acides aminés.
- Un squelette carboné peut être à l'origine de la synthèse de plusieurs acides aminés.
- On parle alors de famille.
 - **α -cétoglutarate** conduit à la famille de glutamate : glutamate, glutamine, proline, arginine et la lysine.
 - **oxaloacétate** donne la famille de l'aspartate : aspartate, asparagine, méthionine, thréonine et l'isoleucine.
 - **glycérate-3-phosphate** mène à la famille de la séine : sérine, glycolle (glycine), la cystéine.
 - **pyruvate** fournit la famille de l'alanine : alanine, valine et leucine.
 - **Phosphoenolpyruvate et erythrose-4-phosphate** sont le point de départ de la phénylalanine, tyrosin et tryptophane.
 - **Ribose-5-phosphate** est le précurseur de l'histidine.

6.1 - LES DEUX TYPES D'ACIDES AMINES

- La croissance et le développement des êtres vivants dépendent de leur approvisionnement en acides aminés au nombre de 20.
- Tous les 20 sont synthétisés par les plantes supérieures et quelques autres organismes.
- L'homme n'en synthétise que 10 (acides aminés non indispensables) et les dix autres (acides aminés indispensables) doivent lui être apportés dans l'alimentation sous forme de protéines végétales ou animales.
- En ce qui concerne la biosynthèse des acides aminés nous ne nous intéresserons qu'aux familles faisant l'objet de synthèse par l'homme et listés dans le tableau 5.

Tableau 1 - Acides aminés indispensables et synthétisés par l'organisme humain.

Acides synthétisés	Acides indispensables
Alanine	Isoleucine
Glutamate	tryptophane
glutamine	Leucine
Proline	Lysine
Aspartate	Méthionine
Asparagine	Thréonine
Glycocolle	Phénylalanine
Sérine	Valine
Tyrosine	arginine
Cystéine	Histidine

6.2 - FAMILLE DU GLUTAMATE

6.2.1 - GLUTAMATE ET GLUTAMINE

- Au cours de l'assimilation de NH_3 nous avons vu que la synthèse du glutamate peut se faire grâce à l'action
 - de la *glutamate déshydrogénase* selon la réaction (Voir plus haut) :



- d'une *aminotransférase (transaminase)*



En ce qui concerne la glutamine, elle est synthétisée sous l'action de la *glutamine synthétase*



6.2.2 - PROLINE

- Elle est formée à partir du glutamate suivant deux étapes :
 - La fonction carboxylique portée par le carbone 5 est d'abord réduite en aldéhyde. Elle requiert de l'énergie apportée par l'ATP. Elle est catalysée par la glutamyl phosphate déshydrogénase .



- Le glutamate semi-aldéhyde précédent subit une cyclisation suivie d'une réduction pour donner la proline



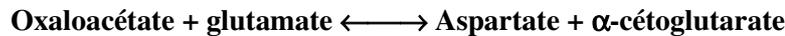
6.2.3 - ARGININE

- L'arginine est un acide aminé indispensable cependant elle peut être formée au cours de l'uréogénèse hépatique

6.3 - FAMILLE DE L'ASPARTATE

6.3.1 - ASPARTATE

- L'aspartate est formé par transamination de l'oxaloacétate. Le groupement α -aminé est donné par le glutamate.
- La réaction est catalysée par l'*aspartate aminotransférase*



6.3.2 - ASPARAGINE

- La synthèse est catalysée par l'*asparagine synthétase*



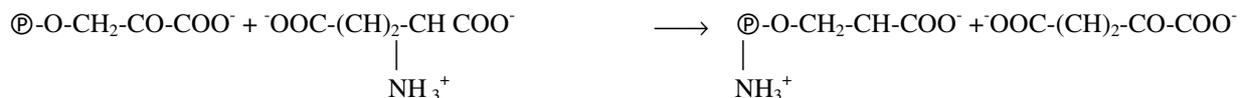
6.4 - FAMILLE DE LA SERINE

6.4.1 - SERINE

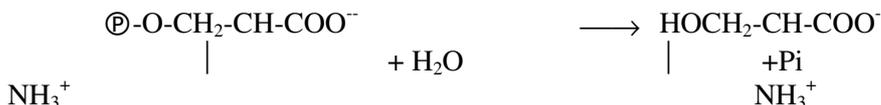
- La sérine est synthétisée à partir du 3-phosphoglycérate suivant la séquence ci-dessous :
- Une déshydrogénation conduit à 3-phospho-hydroxypyruvate, catalysée par la *3-phosphoglycérate déshydrogénase*.



- Elle est suivie d'une transamination en présence du glutamate par une *phosphosérine transaminase*.

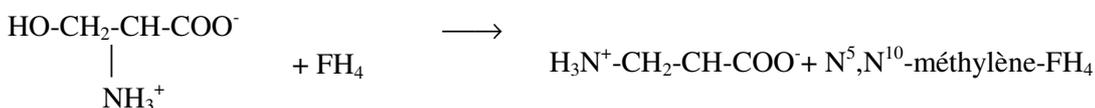


- Sous l'action d'une phosphatase on obtient la sérine par hydrolyse du groupement phosphate :



6.4.2 - GLYCOCOLLE

- Le glycocole (glycine) est synthétisé à partir de la sérine par un départ du radical $-\text{CH}_2\text{OH}$.
- La réaction est catalysée par sérine hydroxyméthyltransférase utilisant le tétrahydrofolate comme coenzyme.



6.4.3 - CYSTEINE

- La cystéine est formée à partir de la méthionine par une séquence de réactions complexes impliquant la formation de la S-adenosylméthionine, seul cas où l'ATP est privée de ces 3 groupements phosphates dans une même réaction :



- La séquence ci-dessous conduit à la cystéine (voir dégradation de la méthionine)



6.5 - FAMILLE DE L'ALANINE

Alanine

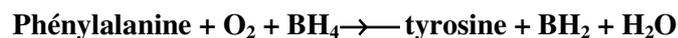
- Dans cette famille l'alanine représente le seul acide aminé non indispensable.
- Il s'obtient par transamination du pyruvate en présence du glutamate.
- La réaction est catalysée par la *glutamate pyruvate aminotransférase (GPAT)*



6.6 - FAMILLE DES ACIDES AMINES AROMATIQUES

Tyrosine

- Cet acide aminé non indispensable a la particularité de dériver de la phénylalanine (acide amine indispensable).
- Il est considéré comme un produit de dégradation de ce dernier.
- La tyrosine ou parahydroxyphénylalanine est formée au cours d'une réaction catalysée par la *phénylalanine hydroxylase*.
- Le pouvoir réducteur est apporté par la tétrahydrobioptérine (BH₄), l'oxygène provient de l'air :



7 - DEFAUTS INNES DU METABOLISME DES ACIDES AMINES

- Des gènes mutants produisent des protéines et enzymes anormales qui sont responsables des déficiences dans le métabolisme des acides aminés.
- Elles peuvent résulter d'une perte totale ou partielle d'activités enzymatiques.
- Lorsque ces défauts interviennent ils entraînent un retard mental ou/et de croissance.
- Les maladies qui en découlent constituent la majeure partie des préoccupations de la médecine pédiatrique.
- Les désordres affectant le métabolisme des acides aminés sont connus et recensés.
- Nous nous attarderons surtout sur l'hyperphénylalaninémie et la phénylcétonurie (figure 4).

7.1 – HYPERPHENYLALANINEMIE

- Une accumulation anormale de la phénylalanine dans le plasma sanguin provoque la phénylalaninémie.
- Elle peut être provoquée :
 - soit par une déficience de la *phénylalanine hydroxylase* qui catalyse l'oxydation de de la phénylalanine en tyrosine,
 - soit par un défaut au niveau de la dihydrobioptérine (BH₂), lorsque la *BH₂ réductase* ou la *BH₂ synthétase* manque. Les conséquences à ce niveau peuvent être très graves la BH₄ résultant de la réduction de BH₂ intervient aussi dans l'hydroxylation de la tyrosine et du tryptophane, étapes conduisant à la synthèse de neurotransmetteurs du type sérotonine et catécholamines.

7.2 – PHENYLACETONURIE

- L'accumulation dans le sang de phénylpyruvate, phényllactate et phénylacétate caractérise la **phénylcétonurie**.
- Elle résulte d'une hyperphénylalaninémie. La phénylalanine est alors désaminée en phénylpyruvate qui peut être réduit en phényllactate ou oxydé en phénylacétate.
- Cette déficience est héréditaire et la prévalence est de 1 :20000 à la naissance.
- En cas de non traitement l'espérance de vie ne dépasse pas 20 ans à cause des retards mental et de développement qui en découlent.

7.3 – ALCAPTONURIE

- Elle résulte de l'absence d'une enzyme assurant l'oxydation de l'homogentisate dans la voie de dégradation de la phénylalanine.
- L'enzyme concernée est **homogentisate oxydase**. L'homogentisate qui s'accumule est éliminé dans les urines où il se polymérise en s'oxydant.
- Les polymères donnent une couleur noire aux urines. Cette maladie héréditaire est bénigne et la prévalence est de 1 : 250 000.

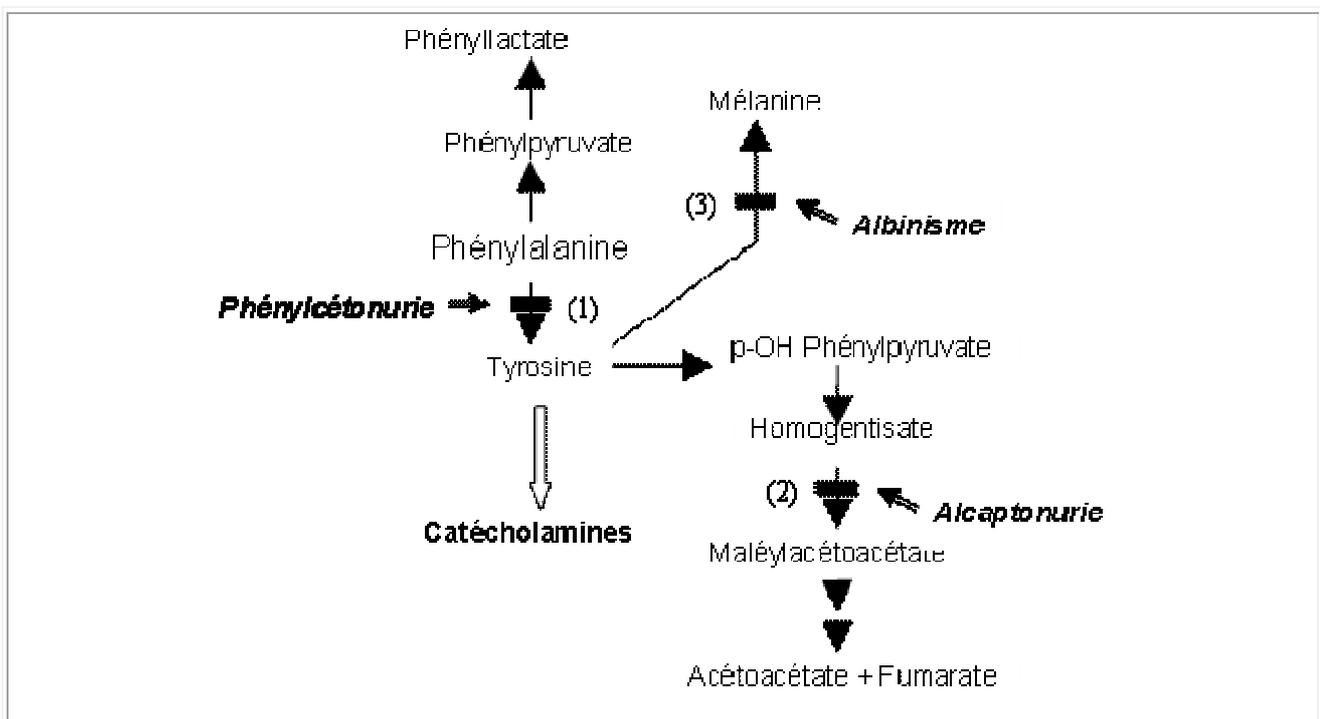


Figure 4 – Résumé du catabolisme de la phénylalanine et de la tyrosine. Des déficiences enzymatiques de phénylalanine oxydase au niveau (1) provoquent la phénylcétonurie – de homogentisate oxydase au niveau (2) l'alcaptonurie – d'une enzyme au niveau (3) l'albinisme.

7.4 – ALBINISME

- L'albinisme est l'hypopigmentation de la peau et des yeux résultant d'une insuffisance de la formation de la mélanine.
- Elle est due à une déficience en **tyrosinase** qui initie la séquence des réactions qui conduisent à la formation de la mélanine.
- La tyrosinase est compétitivement inhibée par les fortes concentrations de la phénylalanine, qui surviennent en cas de phénylcétonurie (figure 4).