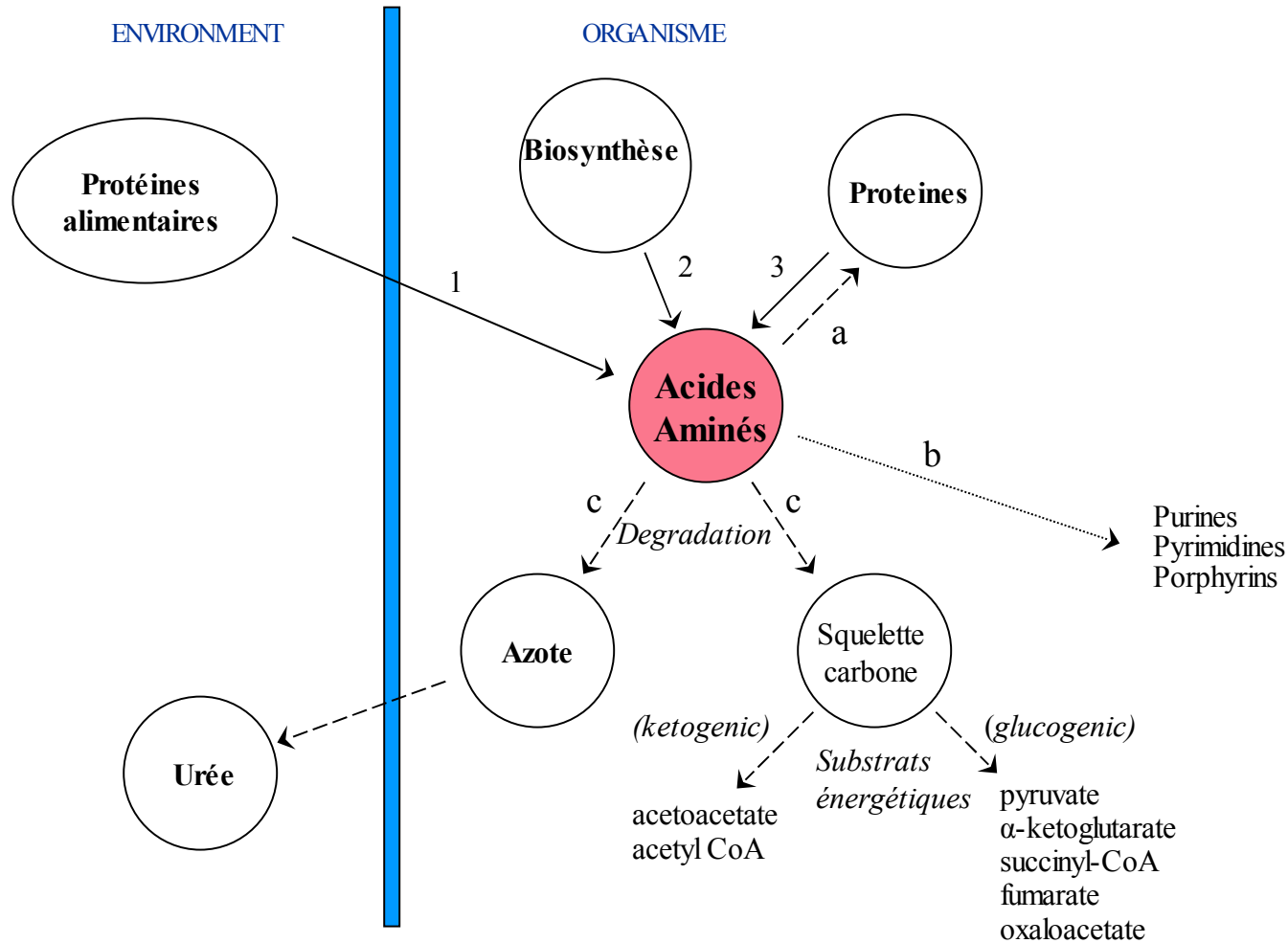


Métabolisme des acides aminés

Vue générale du métabolisme des acides aminés



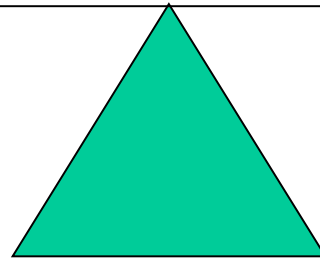
Métabolisme des aminoacides

Origine alimentaire

Biosynthèse

Catabolisme →

Source
d'azote



Synthèse protéique

Substrat énergétique

Balance azotée

$$\text{Balance azoté} = \text{Azote ingéré} - \text{Azote excrété}$$

(protéine) (urée)

Balance azotée = 0 (équilibre azoté)

Synthèse protéique = Dégradation protéique

Balance azotée positive

Synthèse protéique > Dégradation protéique

Balance azotée négative

Synthèse protéique < dégradation protéique

La Biosynthèse

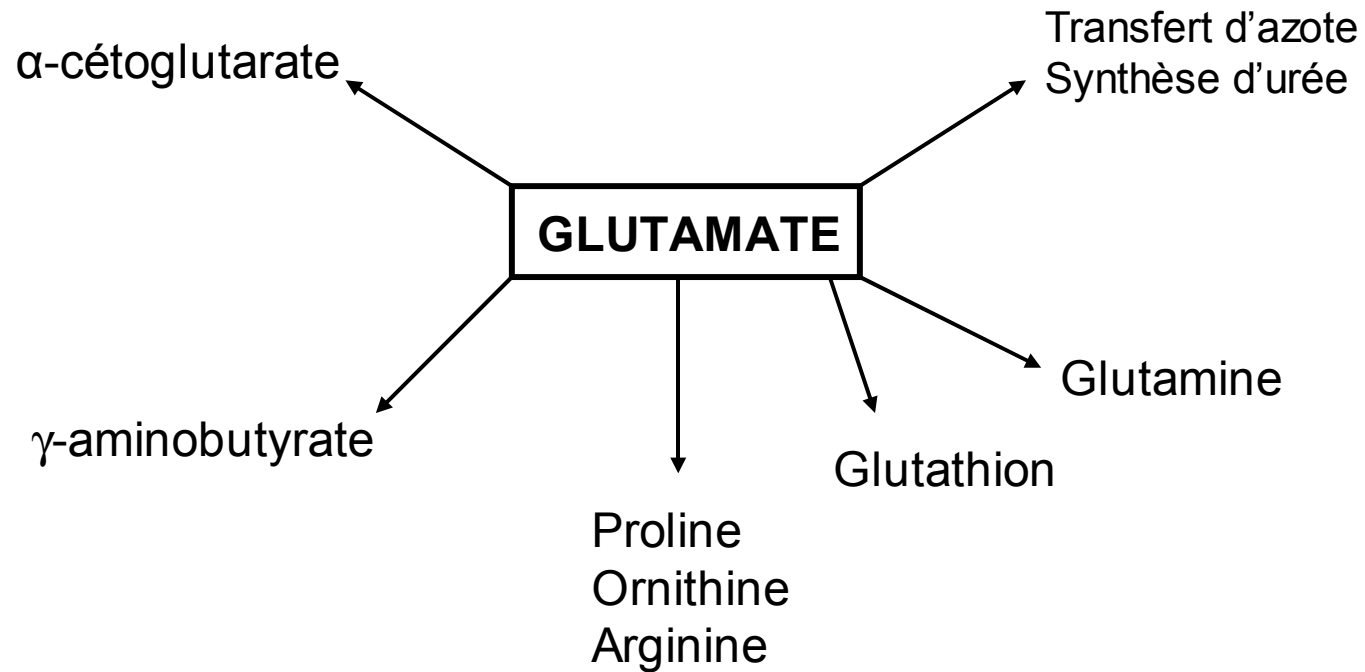
- Fixation de l'azote
- Origine des acides aminés
- Régulation de la synthèse
- Destinée des acides aminés

Préambule

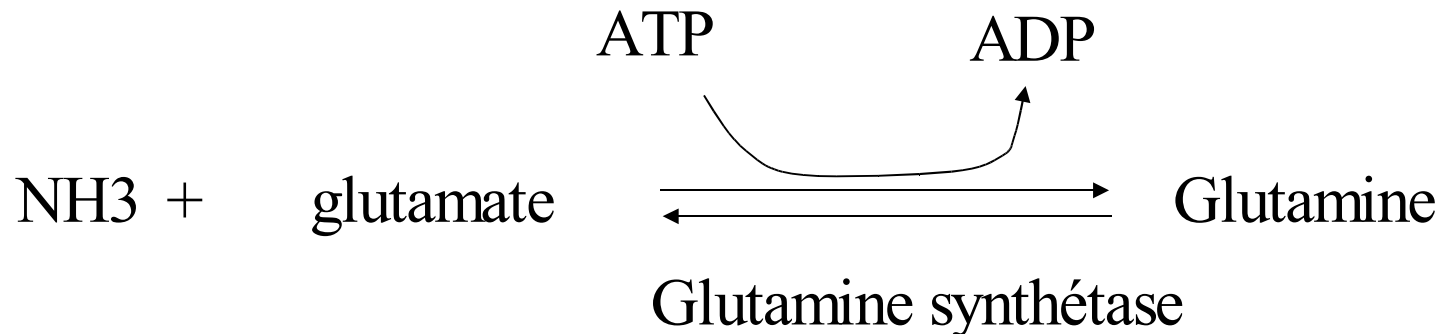
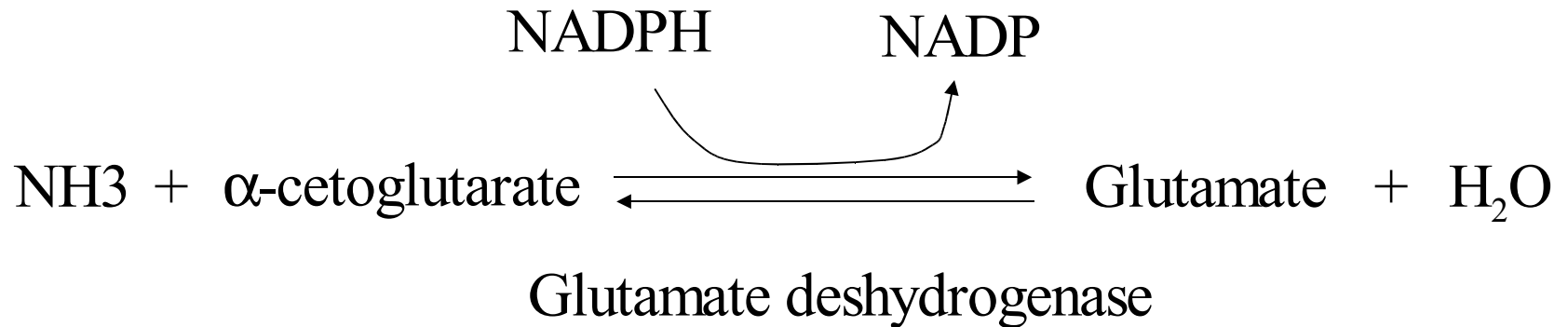
- Source de l'azote incorporé dans les acides aminés
 - Ammoniac synthétisé à partir d'azote gazeux par des microorganismes
 - Transfert de l'azote vers les acides aminés par le glutamate
- Le squelette carboné vient de la voie des pentoses et du cycle de l'acide citrique

LE GLUTAMATE

- Ses principaux rôles

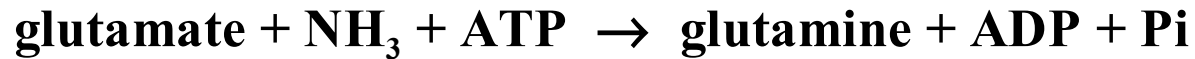


L'ammoniac est assimilé dans les aminoacides
par l'intermédiaire du glutamate et de la
glutamine



LA GLUTAMINE

- La synthèse:



réaction catalysée par la glutamine synthétase

enzyme active dans tous les tissus à l'exception de l'intestin et du rein

produite en grande quantité par le muscle et le foie (hépatocytes périveineux)

LA GLUTAMINE

- transporteur de l'azote entre les tissus:

- **fixation et export de l'azote des tissus périphériques**
- **apport de l'azote au foie pour transformation en urée**
⇒ **uréogénèse**
- **apport de l'azote au rein pour la balance acido-basique (acidose)**
⇒ **ammoniogénèse**

LA GLUTAMINE

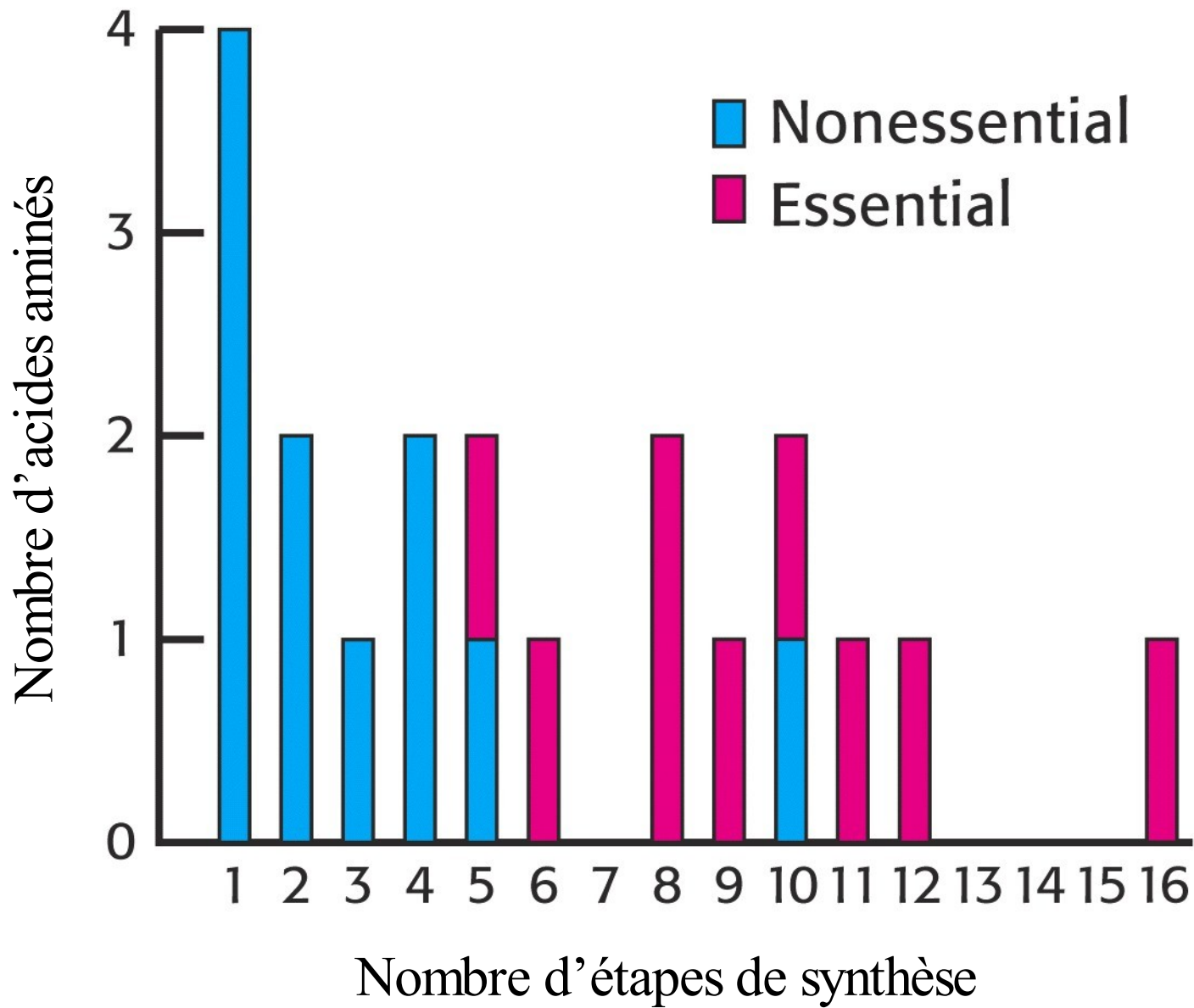
- utilisation:

- ♦ **substrat énergétique pour le tissu intestinal (glutaminase)**
- ♦ **substrat de l'ammoniogénèse rénale pour la régulation acido-basique (glutaminase)**
- ♦ **donneur d'ammoniaque pour la synthèse d'urée hépatique (glutaminase)**
- ♦ **substrat dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques**
- ♦ **précurseur de proline, ornithine et arginine**

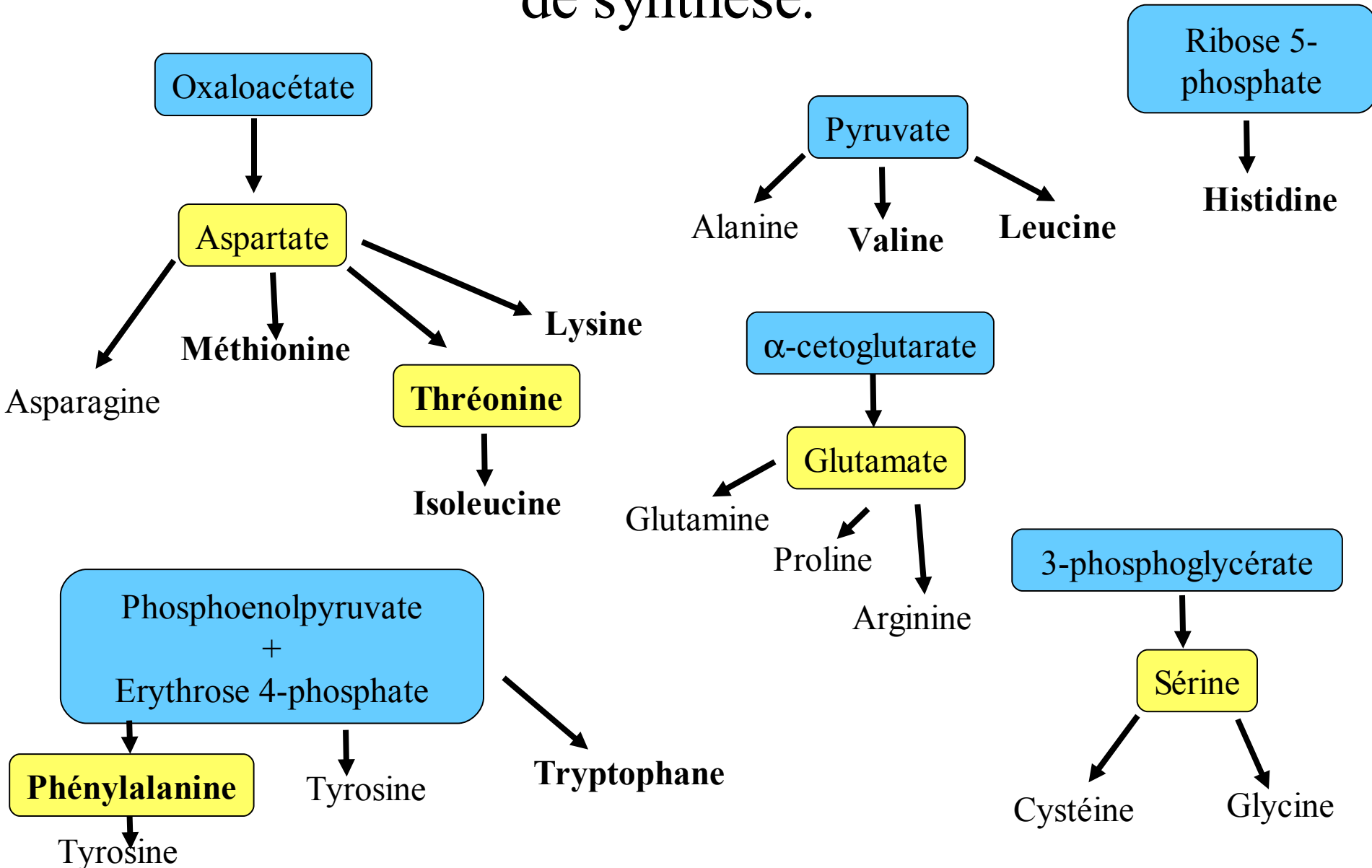
Synthèse des acides aminés

Interaction avec le cycle de l'acide citrique

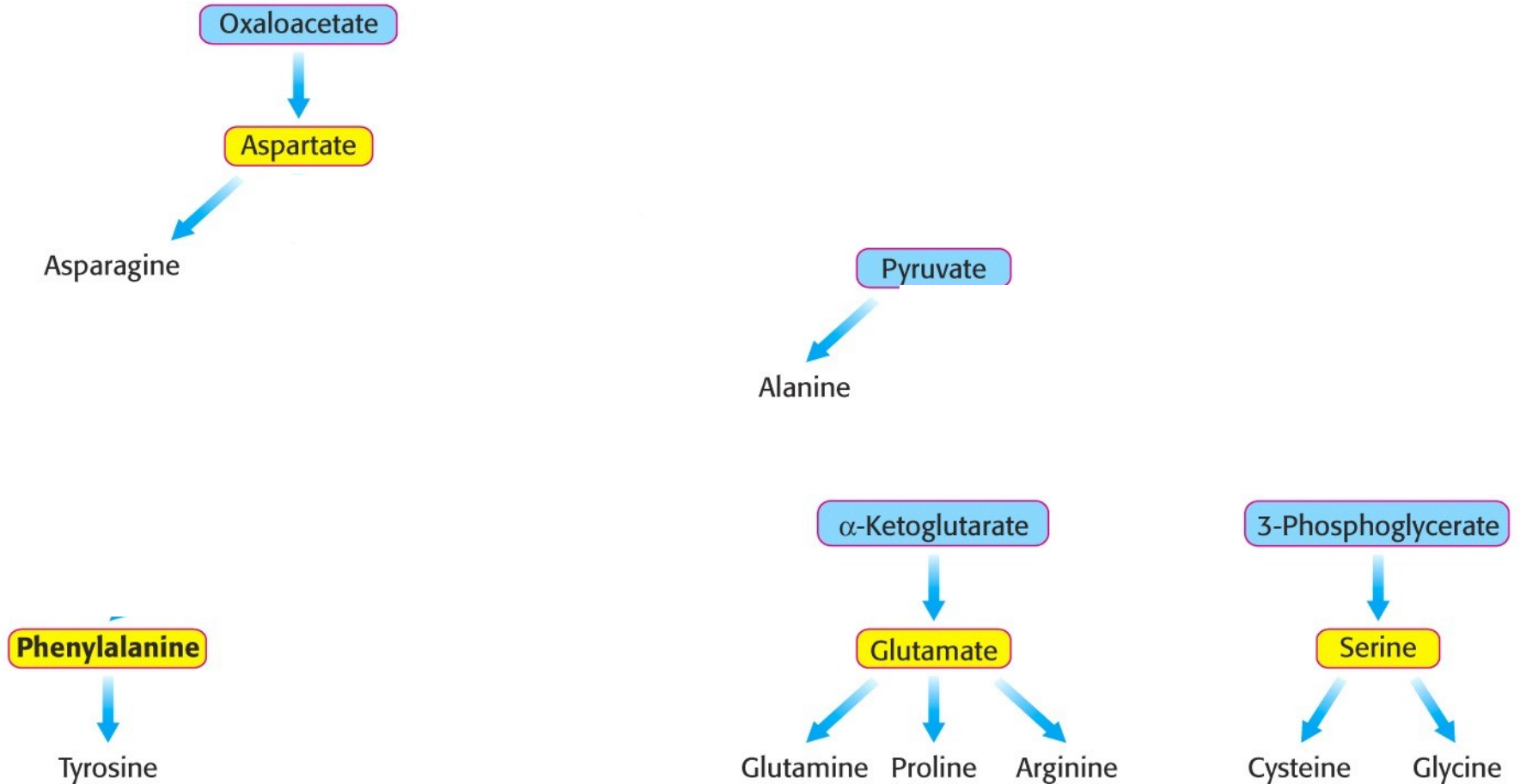
- La squelette carboné des aminoacides provient des intermédiaires de la glycolyse, de la voie des pentoses phosphate ou du cycle de l'acide citrique.
- Aminoacides essentiels: Alimentation (H, I, L, K, M, F, T, W, V)
- Aminoacides nonessentiels: synthèse endogène. (A, R, N, D, C, Q, E, G, P, S, Y)



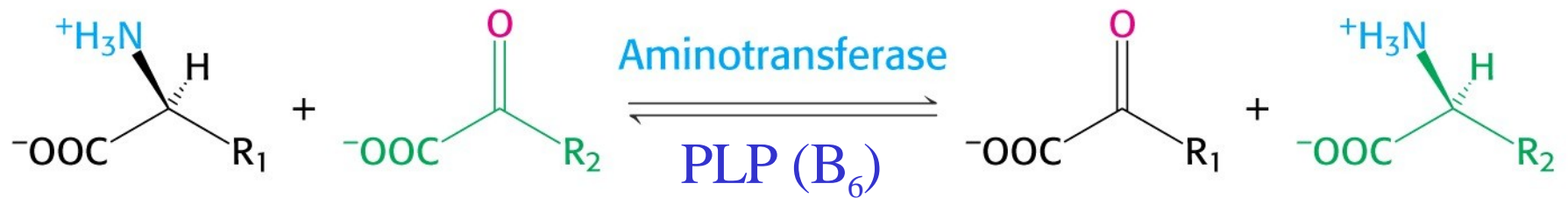
Regroupement des aminoacides selon la voie de synthèse.



Précurseurs des aminoacides non essentiels



Réaction de transfert aminé par l'aminotransférase



Amino
Acide 1

α -ceto
Acid 2

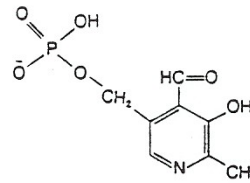
α -ceto
Acid 1

Amino
Acid 2

TRANSAMINATION

Family of Glutamate Transaminases

Transaminase	Reaction Catalyzed						
alanine	alanine	+	α -ketoglutarate	\rightleftharpoons	pyruvate	+	glutamate
aspartate	aspartate	+	α -ketoglutarate	\rightleftharpoons	oxaloacetate	+	glutamate
cysteine	cysteine	+	α -ketoglutarate	\rightleftharpoons	mercaptopyruvate	+	glutamate
glycine	glycine	+	α -ketoglutarate	\rightleftharpoons	glyoxylate	+	glutamate
leucine	leucine	+	α -ketoglutarate	\rightleftharpoons	α -ketoisocaproate	+	glutamate
tyrosine	tyrosine	+	α -ketoglutarate	\rightleftharpoons	p-hydroxyphenylpyruvate	+	glutamate



pyridoxal phosphate

(active derivative of vitamin B₆)

Le Glutamate : Rôle central dans le métabolisme des AA

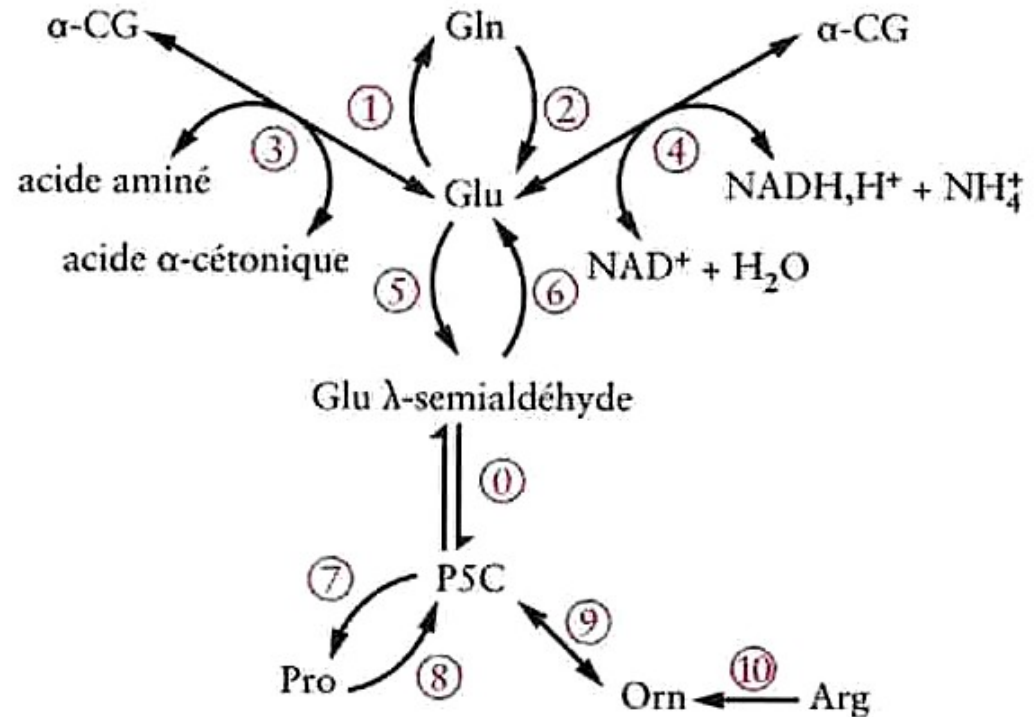
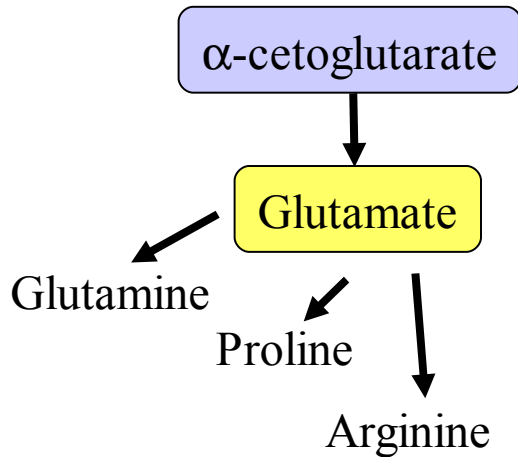


Figure 15.5 Les voies de synthèse du glutamate. α -CG : α -cétoglutarate; P5C : Δ^1 -pyrroline-5-carboxylate; Orn : ornithine. ① réaction spontanée; ① glutamine synthétase; ② glutaminase; ③ transaminases; ④ α -cétoglutarate déshydrogénase; ⑤ P5C synthase; ⑥ P5C déshydrogénase; ⑦ P5C réductase; ⑧ proline oxydase; ⑨ ornithine aminotransférase; ⑩ arginase.

Oxaloacetate



Aspartate



Asparagine

Pyruvate

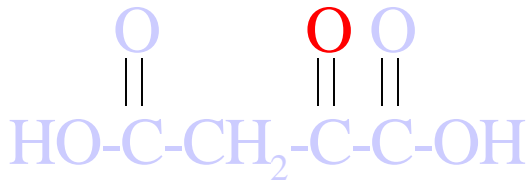


Alanine

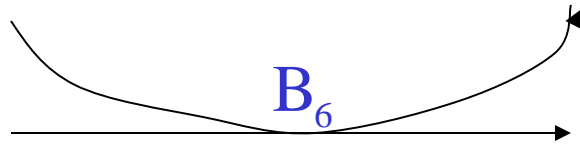
Synthèse de l'aspartate

Glutamate

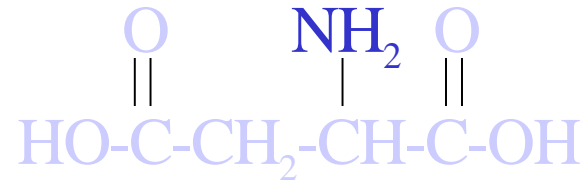
α -ketoglutarate



Oxaloacetate

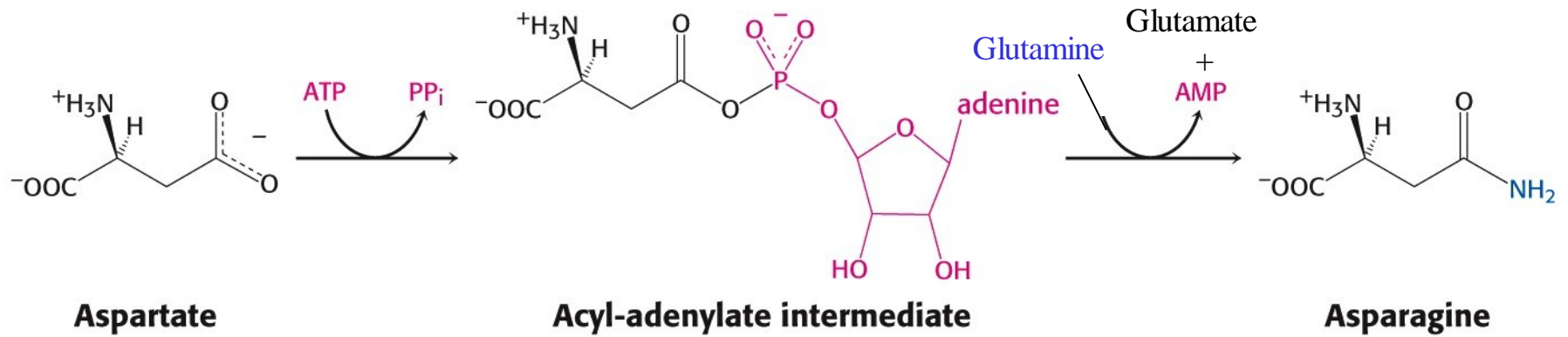


Glutamate aminotransferase



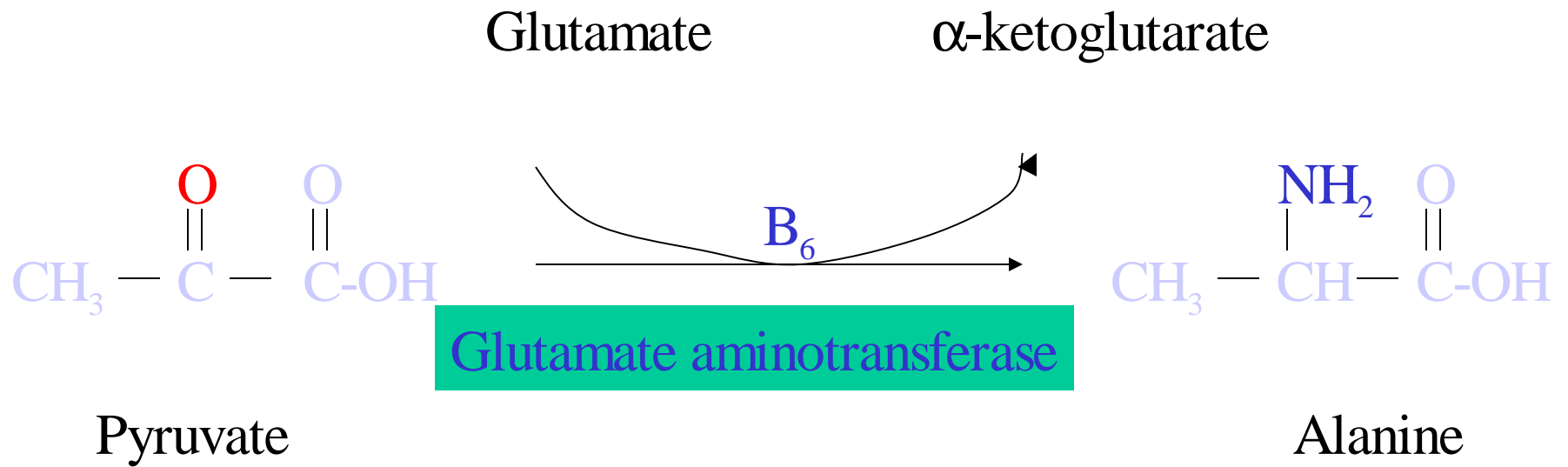
Aspartate

Synthèse de l'asparagine



Asparagine Synthetase

Synthèse de l'alanine



3-Phosphoglycerate

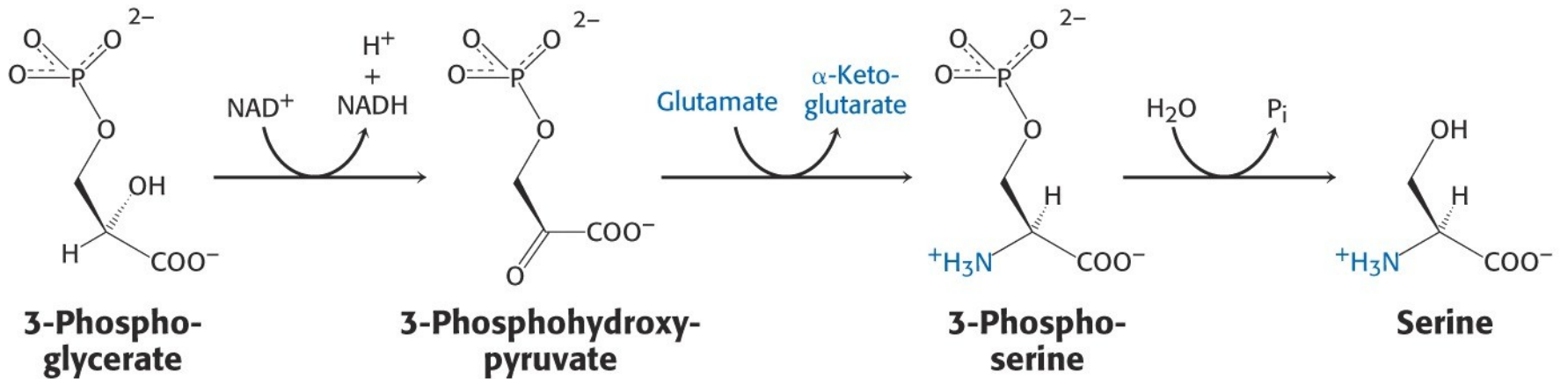
```
graph TD; A[3-Phosphoglycerate] --> B[Serine]; B --> C[Cysteine]; B --> D[Glycine];
```

Serine

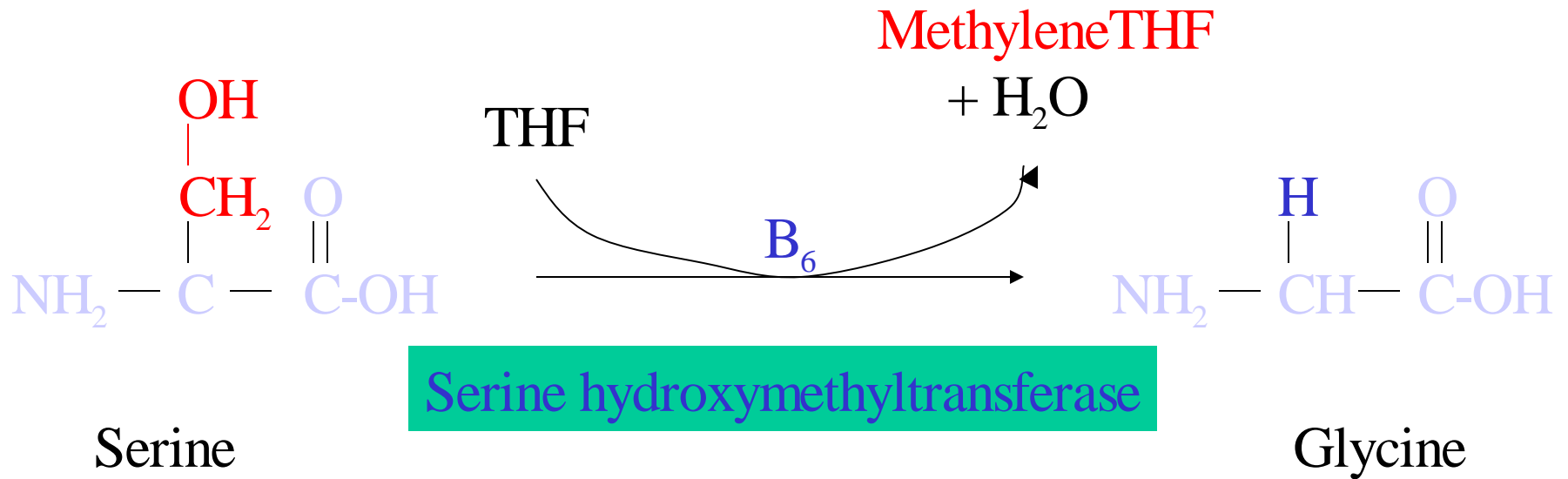
Cysteine

Glycine

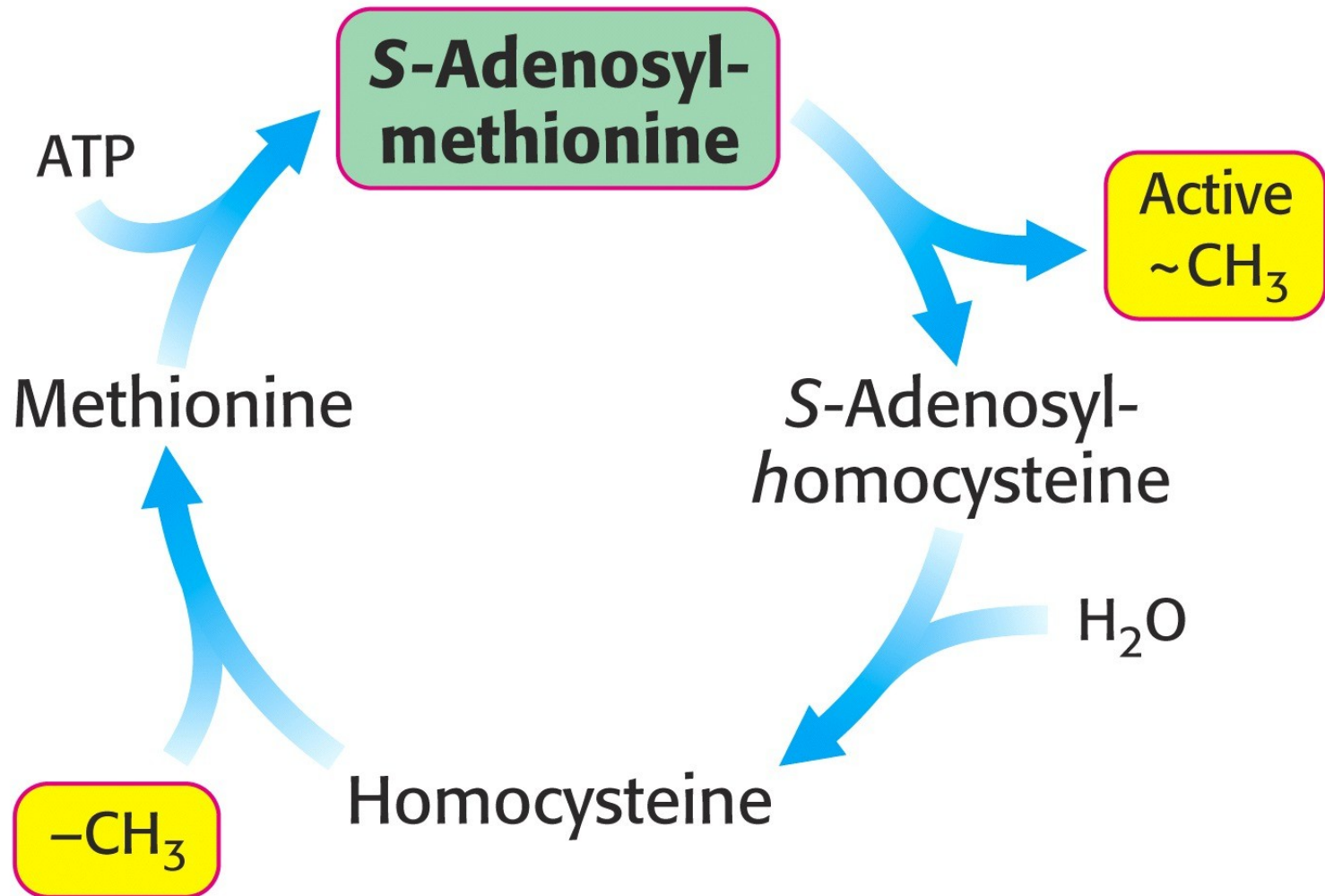
Synthèse de la sérine

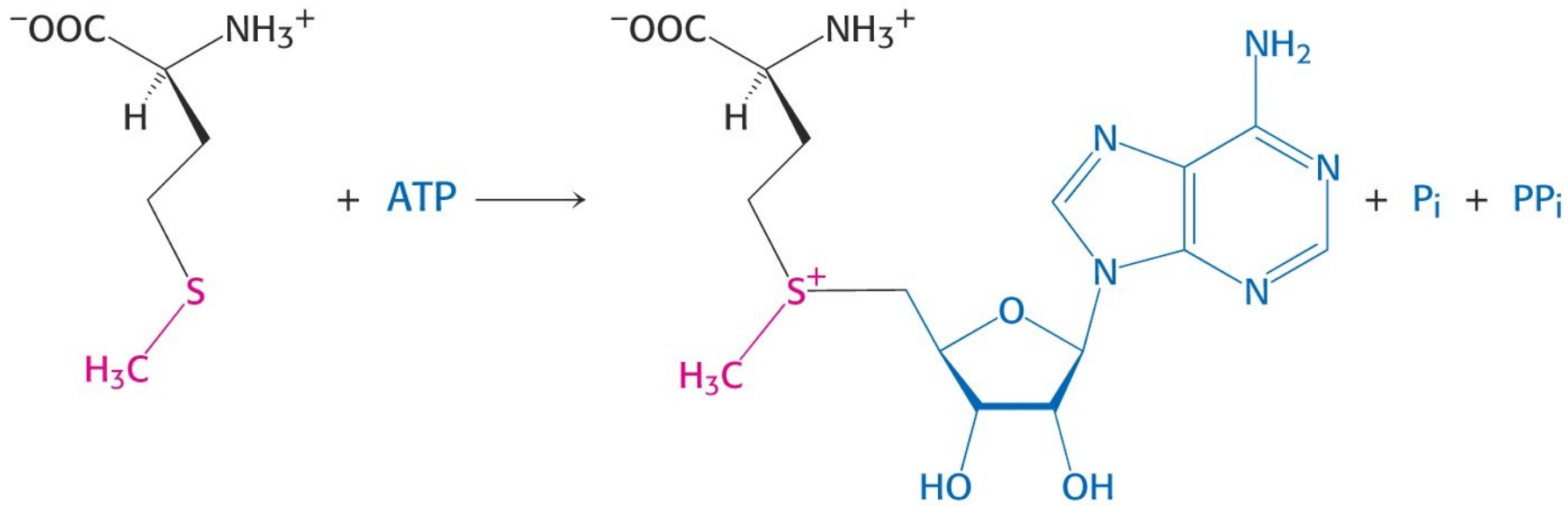


Synthèse de la Glycine



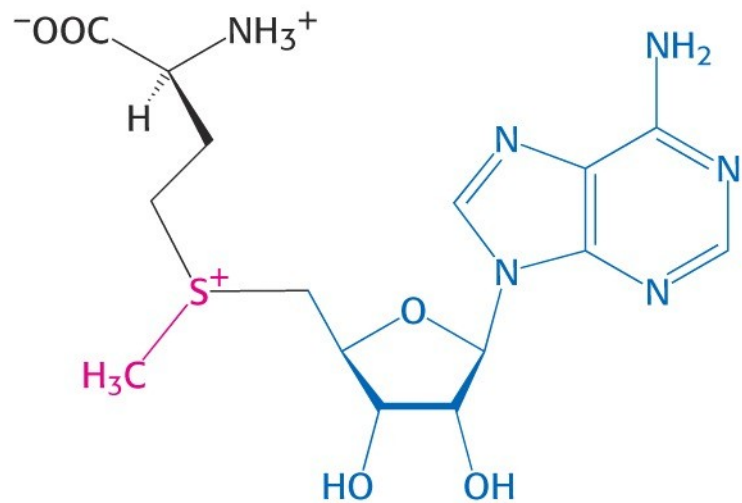
La Cysteine est synthétisée à partir de la sérine et la méthionine via la synthèse de l'homocystéine



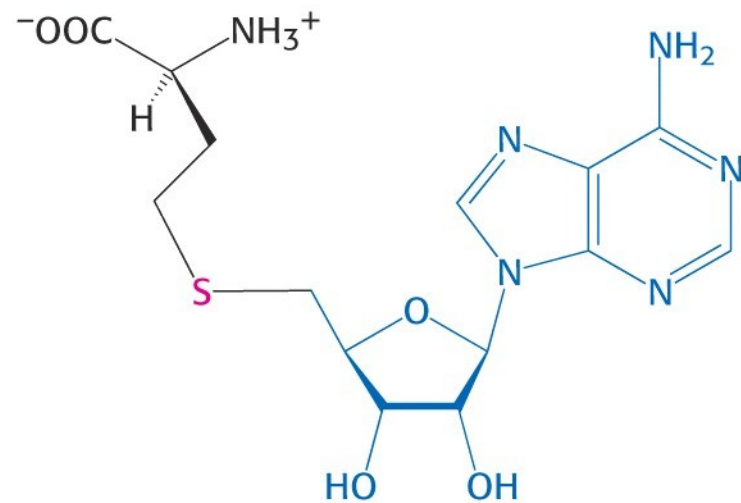
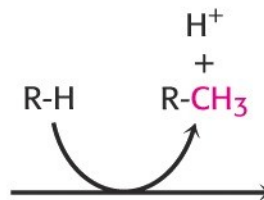


Methionine

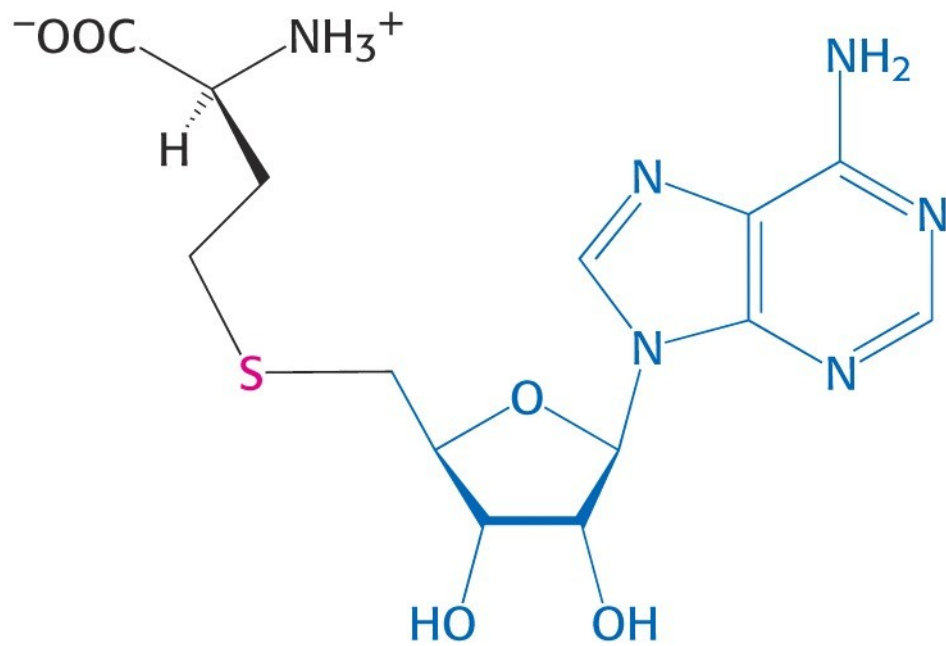
S-Adenosylmethionine (SAM)



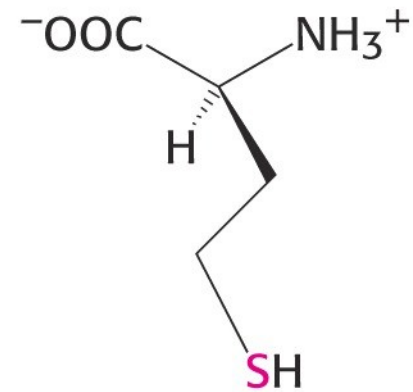
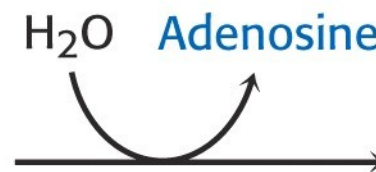
S-Adenosylmethionine (SAM)



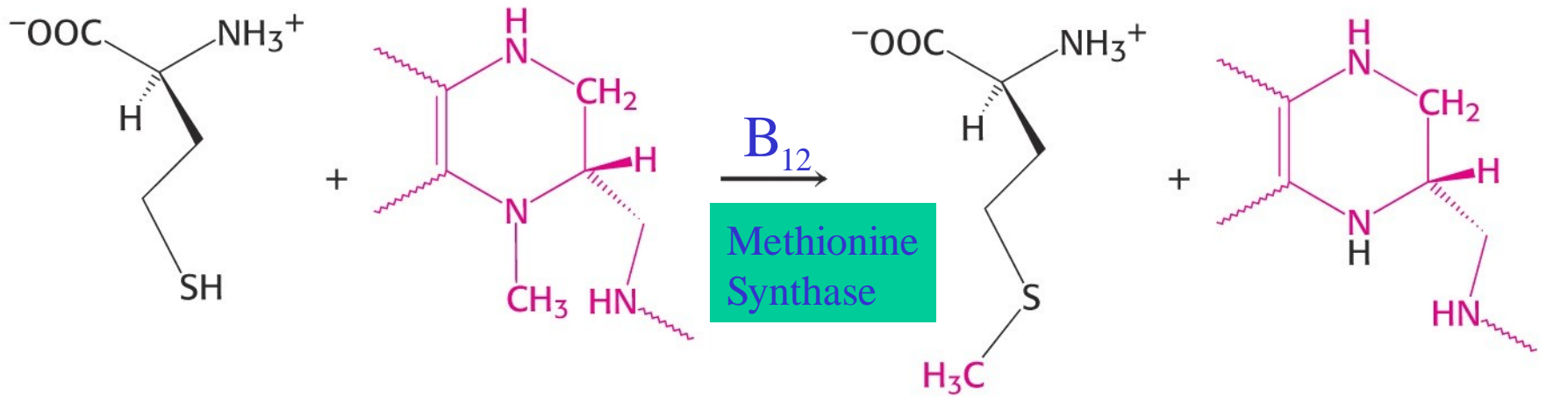
S-Adenosylhomocysteine



S-Adenosylhomocysteine



Homocysteine



Homocysteine

***N*⁵-Methyl-tetrahydrofolate**

Methionine

Tetrahydrofolate

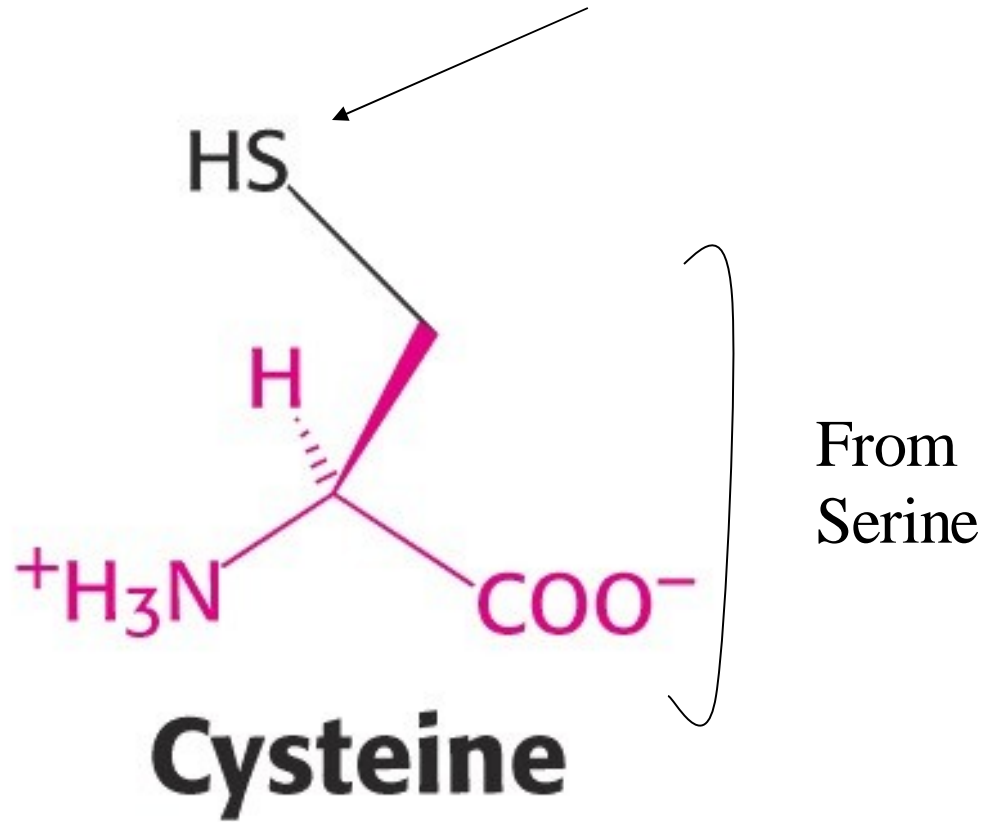
La synthèse de la cystéine



Cystathionine
 β -Synthase

Cystathionase

From Methionine

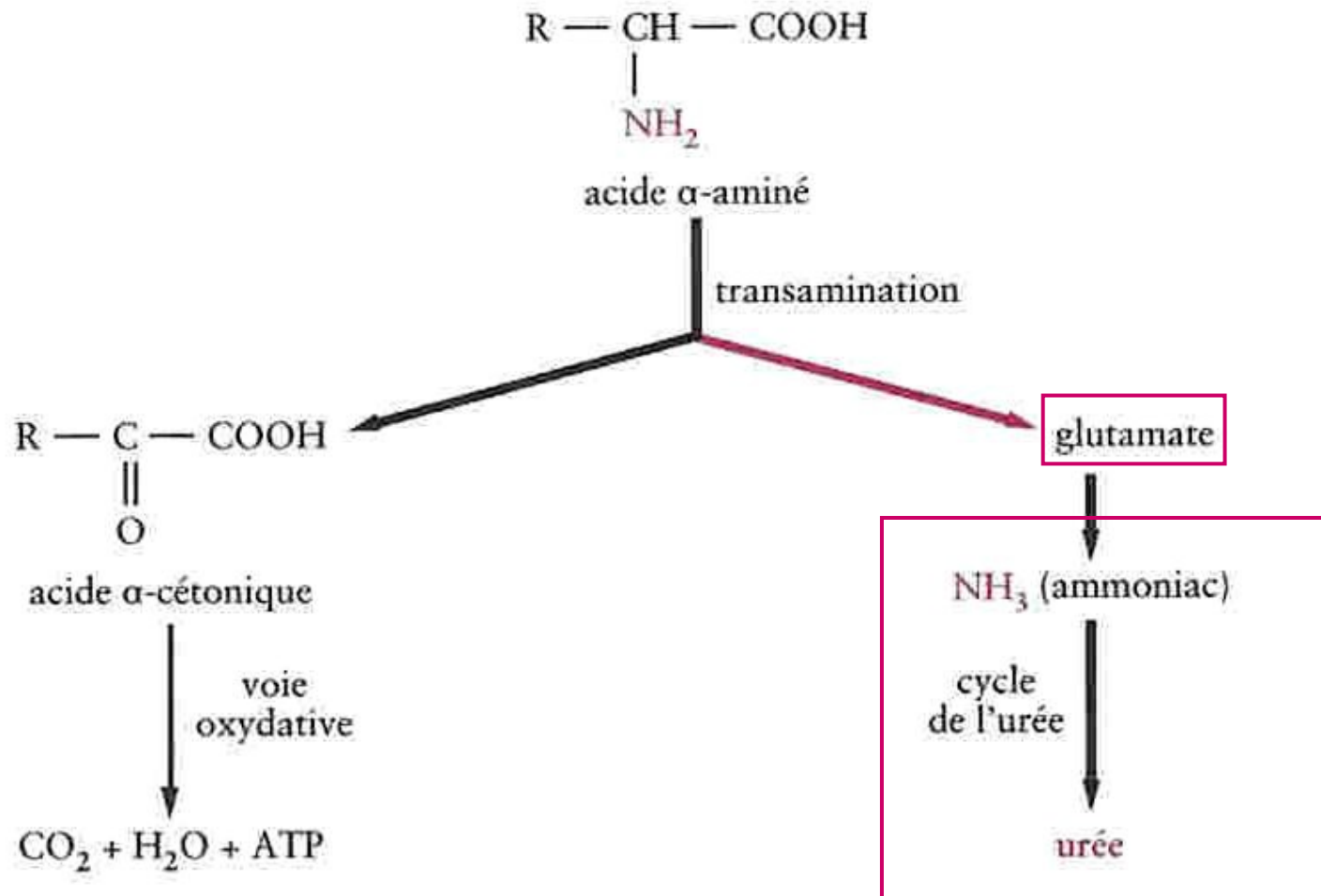


Catabolisme des acides aminés

Catabolisme des aminoacides

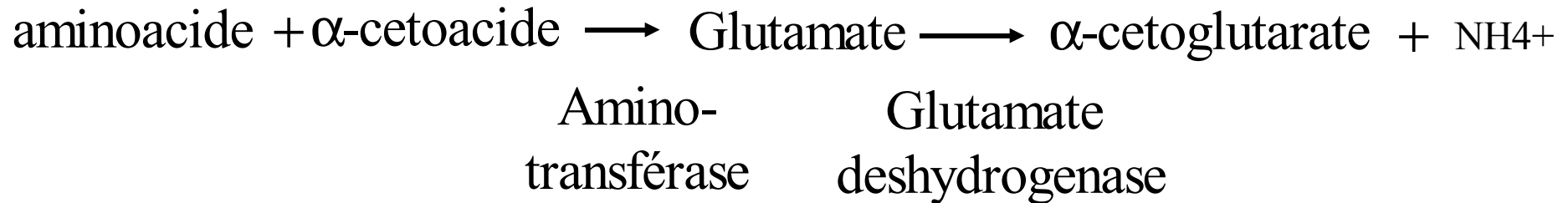
- Dégradation des protéines alimentaires dans le tube digestif
- Dégradation des protéines cellulaires
 - Rôle de l'ubiquitine
 - Transfert vers le protéasome
 - Production d'acides aminés isolés
- Substrat énergétique
 - Précurseur du glucose
 - Intermédiaire du cycle de l'acide citrique

Métabolisme général des acides aminés

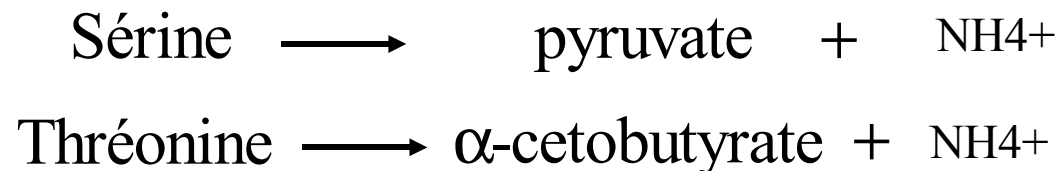


Élimination de l'azote

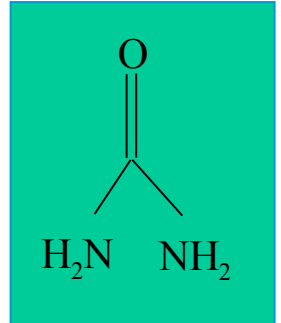
- Conversion des groupes alpha-amine en ions ammonium par désamination oxydative du glutamate.



- La sérine et la thréonine peuvent \u00eatre desamin\u00e9es directement par la sérine deshydratase et la thr\u00e9onine deshydratase

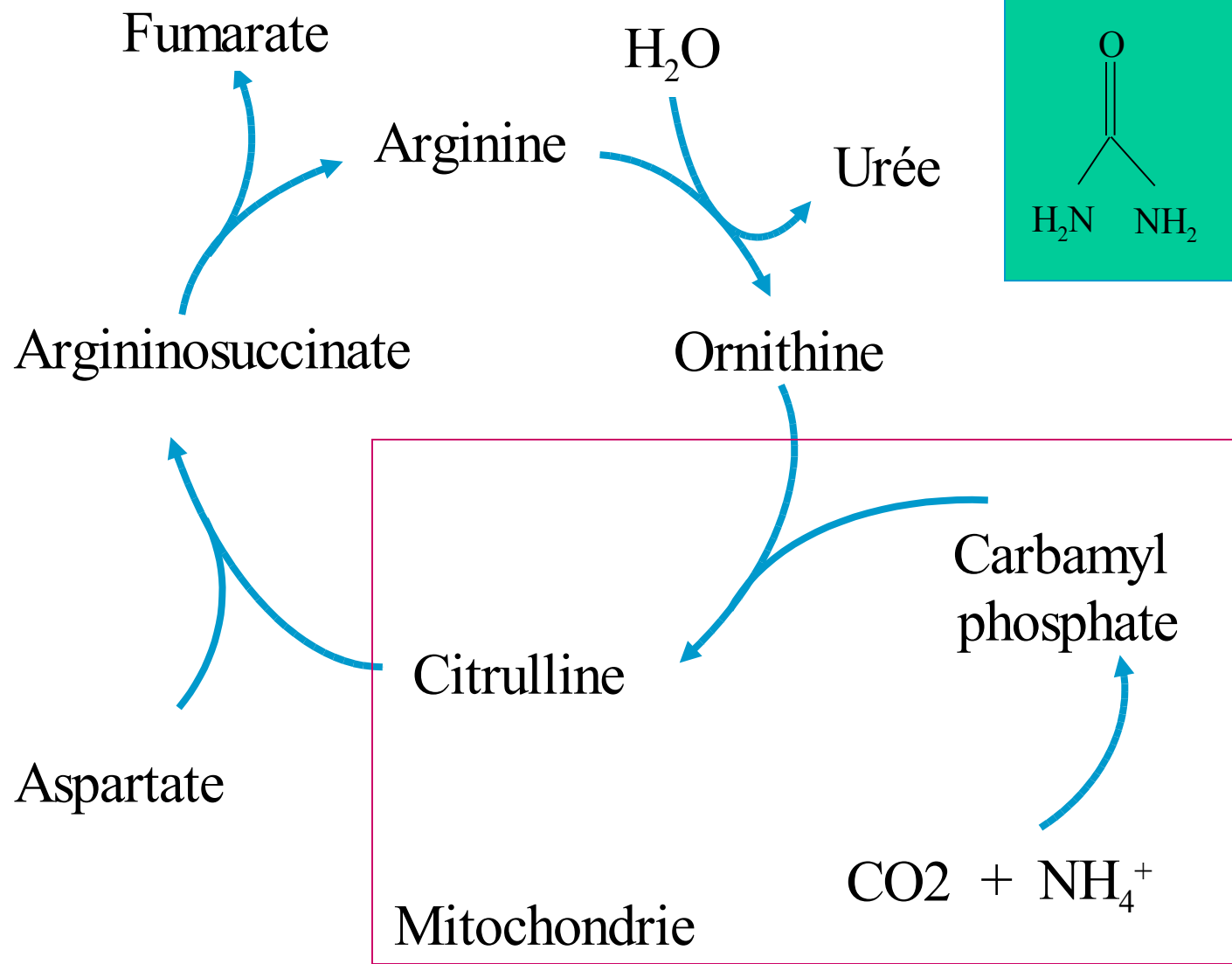


Synthèse de l'urée

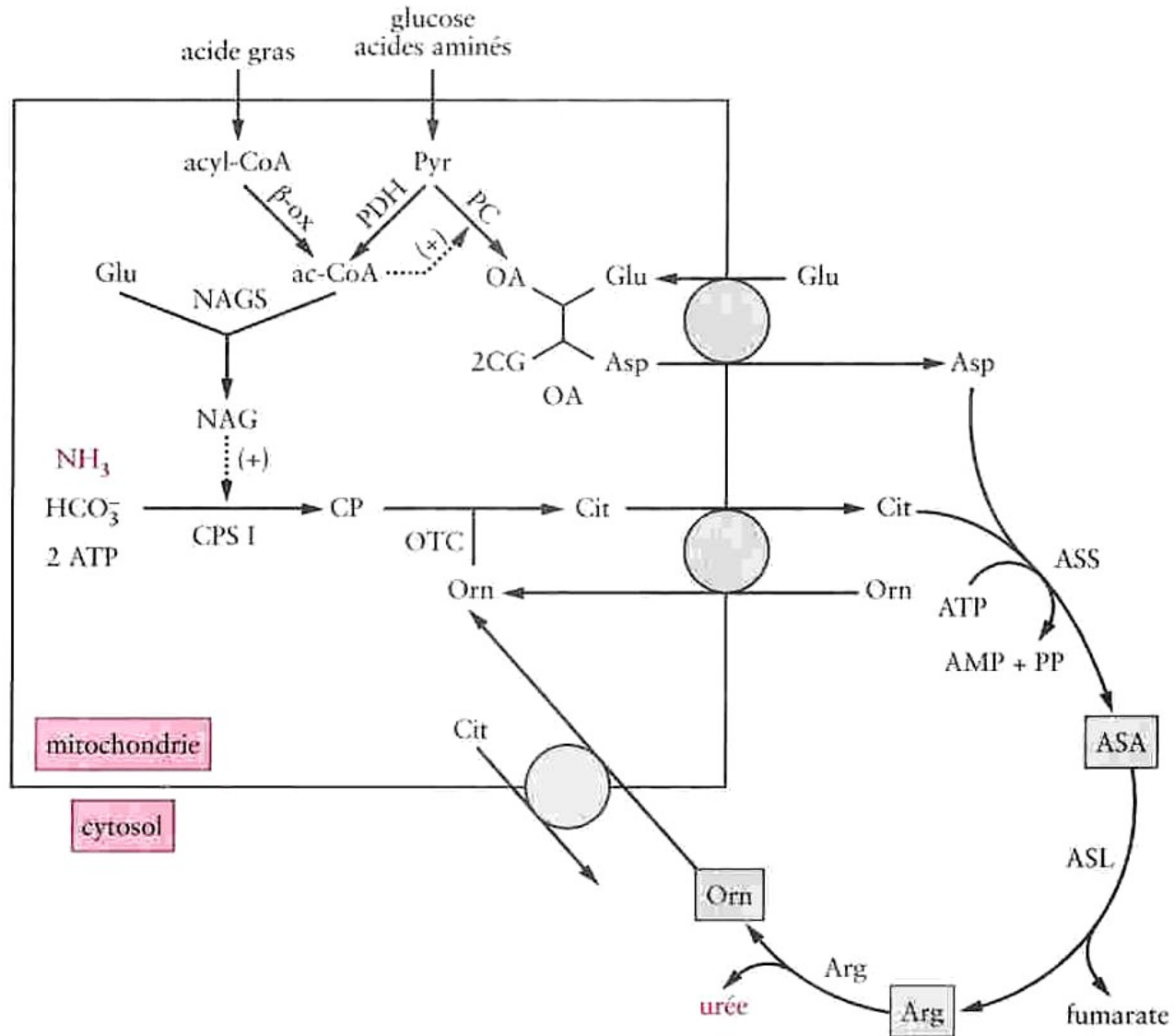


- L'urée est synthétisée par le cycle de l'urée.
- Principe
 - Un atome d'azote est transféré à partir de l'aspartate
 - L'autre atome vient de l'ion NH₄⁺ libre
 - Le carbone vient du HCO₃⁻

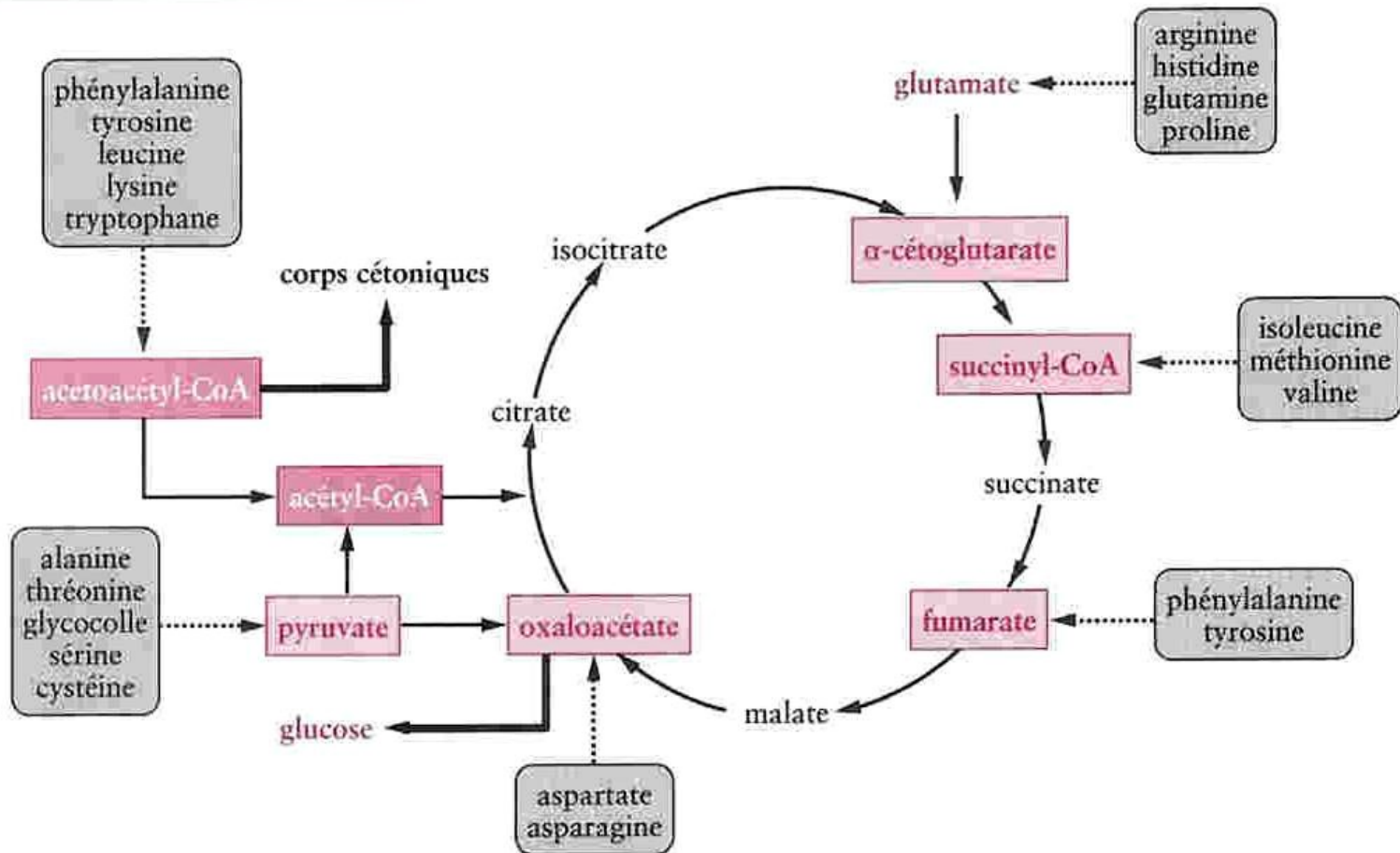
Le cycle de l'urée



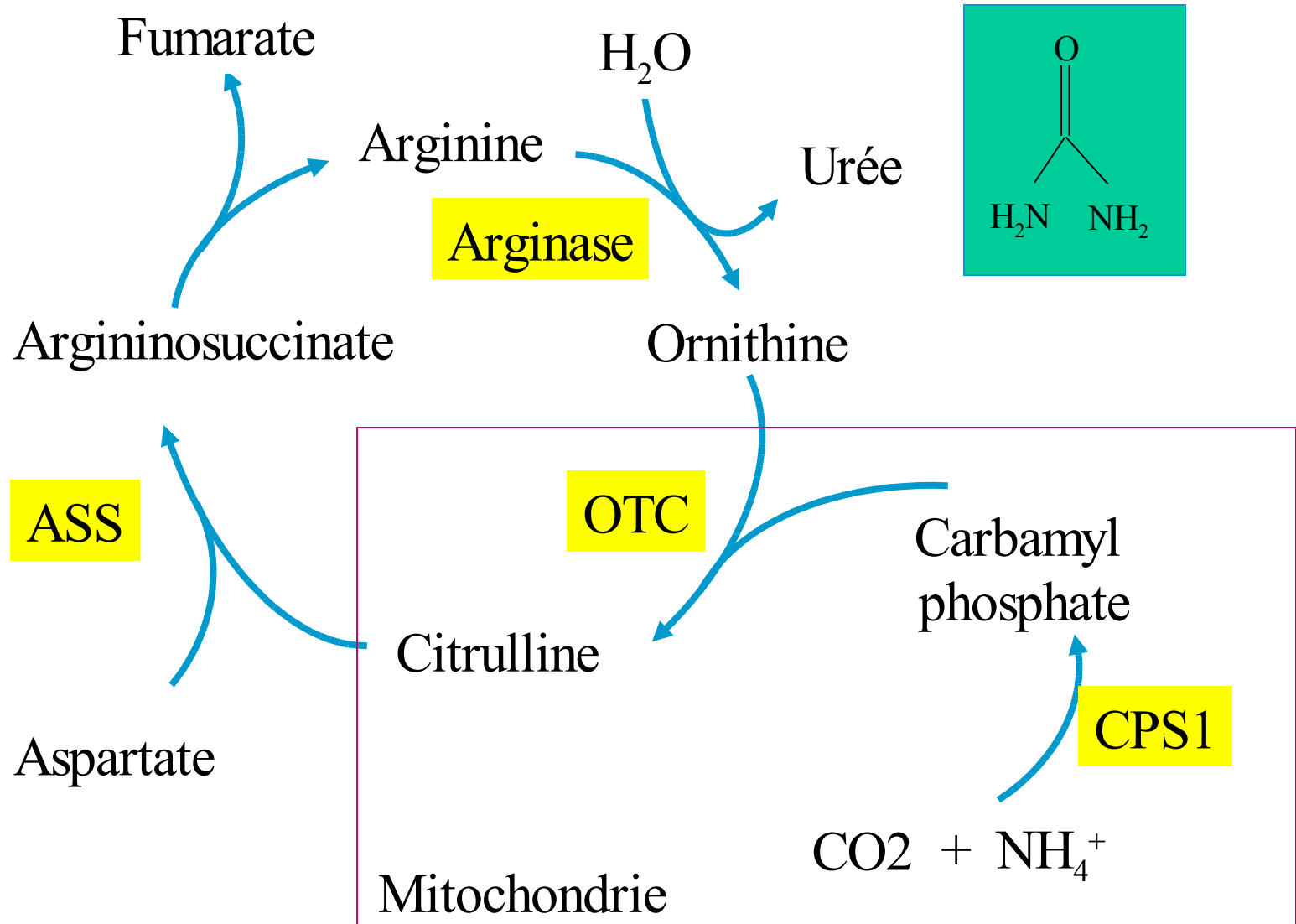
Le cycle de l'urée (Foie)



métabolisme du squelette carboné des aa



Déficits enzymatiques



Déficits du cycle de l'urée

Déficit en ornithine transcarbamylyase (OTC)

- Clinique: *Garçons*: habituellement hyperammoniémie sévère (létal chez le nouveau-né); formes modérées non rares
Filles et femmes: tableau clinique variable (y compris au sein d'une même famille) selon le mode d'inactivation de l'X dans le foie
- Génét.: Transmission semi-dominante liée à l'X (les individus XX peuvent être symptomatiques)
- Incidence: 1 : 14 000 (déficit du cycle de l'urée le plus fréquent)
- Diagn.: AA (plasma): ↑ Gln, ↓ Cit, Arg (↑ Lys due à un déficit en 2-cétoglutarate); ↑↑ acide orotique/uracile (urines), biologie moléculaire (mutations), test à l'allopurinol si nécessaire (voir page 51), études enzymatiques (foie)

Déficit en carbamylphosphate synthétase I (CPS1)

- Clinique: Le plus souvent, maladie néonatale sévère; formes modérées possibles à tout âge
- Diagn.: AA (plasma): ↑ Gln, ↓ Cit, Arg; acide orotique normal ou bas (urines); études enzymatiques (foie), biologie moléculaire (mutations)

Déficits du cycle de l'urée (suite)

Citrullinémie

Clinique: Souvent révélation après la période néonatale, de meilleur pronostic

Enzyme: Argininosuccinate synthétase (ASS)

Diagn.: AA (plasma): ↑↑ Cit, ↓ Arg; ↑ acide orotique (urines); études enzymatiques (fibroblastes)

Acidurie argininosuccinique

Clinique: Atteintes neurologique et hépatique malgré un bon contrôle des taux d'ammoniémie par apport suffisant en arginine (détoxication d'une molécule de NH_3 par l'intermédiaire de l'acide argininosuccinique)

Enzyme: Argininosuccinate lyase (ASL)

Diagn.: AA (urines): ↑↑ acide argininosuccinique; AA (plasma): ↑ Cit, ↓ Arg; ↑ acide orotique (urines); études enzymatiques (érythrocytes, fibroblastes)

Déficits du cycle de l'urée (suite)

Argininémie

Clinique: Hyperammoniémie relativement modérée, rarement manif. aiguës, spasticité d'évolution progressive (pieds en équin), convulsions et retard mental après l'âge de 2 ans liés à des taux élevés d'arginine

Enzyme: Arginase

Diagn.: AA (plasma): ↑↑ Arg (*Attention: peut être normal chez le nouveau-né*); ↑↑ acide orotique (urines); études enzymatiques (érythrocytes)

Traitem't: Phénylbutyrate de sodium, régime pauvre en arginine

Syndrome HHH (hyperammoniémie, hyperornithinémie, homocitrullinurie)

Clinique: Encéphalopathie de sévérité variable; anomalies de la coagulation avec diminution des facteurs VII et X

Bioch.: Anomalie du transport de l'ornithine entre le cytoplasme et la mitochondrie

Diagn.: AA (plasma): ↑↑ Orn (sa dégradation nécessite l'ornithine aminotransférase mitochondriale, voir page 83; des valeurs normales peuvent être observées chez le nouveau-né), Arg n, Cit n; AA (urines): ↑ Orn, ↑ homocitrulline; études enzymatiques (fibroblastes)

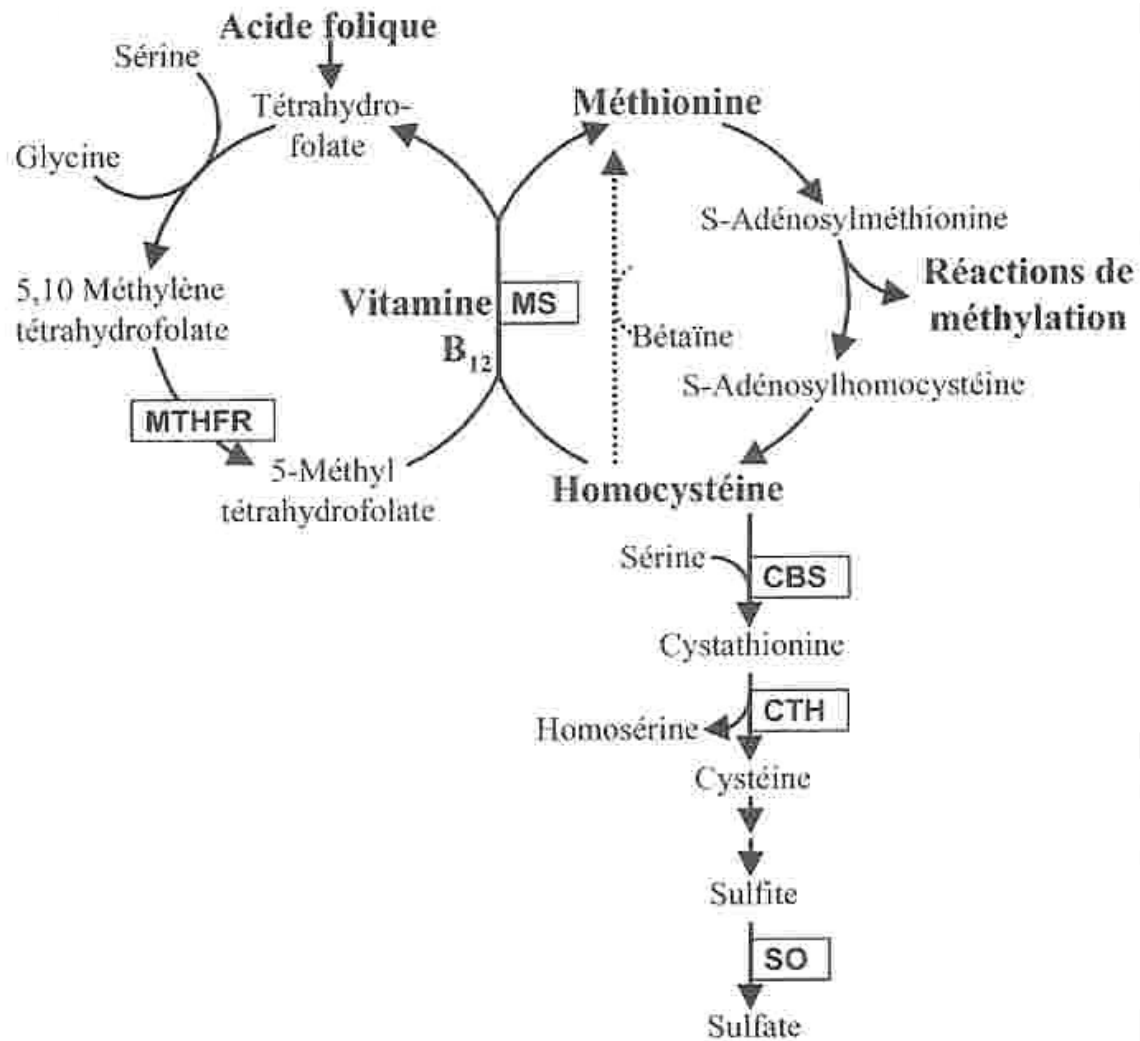
Traitem't: Eventuellement supplémentation en Orn (ce qui augmente la disponibilité mitochondriale)

Anomalies du métabolisme des AA

Principales circonstances cliniques de découverte

- Coma/ataxie/encéphalopathie aigus sans arguments évocateurs d'une encéphalite
- Détérioration aiguë d'étiologie indéterminée ou évolution prolongée d'une infection non spécifique
- Signes neurologiques d'évolution progressive sans cause retrouvée
- Maladie multi-systémique non étiquetée
- Acidose inexplicquée
- Présence d'une cétonurie chez un nouveau-né
- Hypoglycémie
- Hyperammoniémie

Anomalies de la reméthylation et des aa soufrés



Anomalies de la reméthylation et des aa soufrés

Déficit en méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR)

Clinique: Encéphalopathie épileptique infantile; retard psychomoteur d'installation progressive, atteintes neurologiques et psychiatriques variables et progressives (particulièrement lésions du cordon postérieur), thromboembolie

Diagn.: ↑ Hcy (> 150 μmol/l); AA (plasma): n-↓ Met; test au nitroprusside positif

DD: Malabsorption des folates

Traitem't: Bétaïne (jusqu'à 10 g/jour en 3 prises); tenter un traitement par riboflavine (vitamine B₂) 5-10 mg/jour, hydroxocobalamine (0,5-1 mg/jour per os ou 1 mg i.m. par mois) et acide folique 5-10 mg/jour. L'acide folinique (15 mg/jour) peut être utilisé à la place mais est plus onéreux.

Déficit en méthionine synthétase, anomalies de la synthèse de la méthylcobalamine

(voir également acidurie méthylmalonique, page 67; métabolisme des cobalamines, page suivante)

Clinique: Anémie mégaloblastique, retard mental progressif, atteinte neurologique, troubles psychiatriques

Diagn.: ↑ Hcy (> 150 μmol/l); AA (plasma): n-↓ Met; AO (urines): ↑ acide méthylmalonique (déficits en cobalamine); test au nitroprusside positif

Traitem't: OH-cobalamine (1 mg/jour – ou par semaine en i.m., dose variable selon le déficit); éventuellement bétaïne (75 mg/kg/jour) et acide folique 5-10 mg/jour

Anomalies de la synthèse de la cystéine

Homocystinurie classique

- Clinique:** Morphotype marfanoïde, épilepsie, retard mental, myopie d'apparition progressive (symptôme précoce), luxation du cristallin, ostéoporose, thromboembolie
- Manif.:** Maladie d'évolution progressive, début habituellement à l'âge scolaire
- Enzyme:** Cystathionine β -synthétase
- Bioch.:** Sévérité du déficit enzymatique variable, accumulation d'homocystéine \rightarrow anomalie du collagène
- Diagn.:** AA (plasma): \uparrow Met, $\uparrow\uparrow$ Hcy ($> 150 \mu\text{mol/l}$), \downarrow Cys; test au nitroprusside positif
- DD:** Anomalies de la synthèse de méthionine; déficits en cobalamine
- Traitement:** Pyridoxine 50–100 mg/jour (+ acide folique 10 mg/jour); si inefficace: régime, bétaïne 100 mg/kg/jour (si nécessaire jusqu'à 3 x 3 g/jour), hydroxocobalamine (1 mg/jour per os, à partir de l'âge de 5 ans), vit. C (100 mg/jour).
Cible: Hcy (plasma) $< 30 \mu\text{mol/l}$ (taux de 60 $\mu\text{mol/l}$ acceptable).

Déficit en sulfite oxydase et déficit en cofacteur molybdène

- Clinique:** Encéphalopathie épileptique infantile; retard psychomoteur progressif, microcéphalie sévère; plus tardivement: luxation du cristallin
- Bioch.:** Le molybdène est également le cofacteur de la xanthine oxydase (page 145)
- Diagn.:** Sulfitest (urines *fraîches*) positif; AA (plasma): \uparrow taurine, \uparrow sulfocystéine \downarrow Cys, \downarrow Hcy; dans le déficit en cofacteur molybdène: $\downarrow\downarrow$ acide urique (sérum), $\uparrow\uparrow$ (hypo)xanthine (purines dans les urines) (normal dans le déficit en sulfite oxydase); études enzymatiques, biologie moléculaire
- Traitement:** Pas de traitement spécifique

Anomalies de la reméthylation et des aa soufrés

Hyperhomocystéinémie modérée

Clinique: Facteur de risque (partic. si association avec un déficit en folates) pour:

- Pathologie vasculaire précoce au cours de la 3^{ème} et 4^{ème} décade (infarctus, thromboembolie – mais pas dans l'enfance)
- ↑ Anomalies de fermeture du tube neural dans l'hyperhomocystéinémie maternelle

Causes:

- Anomalies endogènes et exogènes de l'acide folique ou du métabolisme de l'homocystéine, particulièrement carence en folates + homozygotie pour le polymorphisme A222V du gène MTHFR (677C>T, homozygotie concernant jusqu'à 5 % des Européens)
- Carence en vit. B₁₂

Diagn.: ↑ Hcy totale (plasma) > 15 (jusqu'à 30–40) µmol/l

Traitement: Acide folique 5 mg/jour, parfois vit. B₆ (pyridoxine) 100 mg/jour