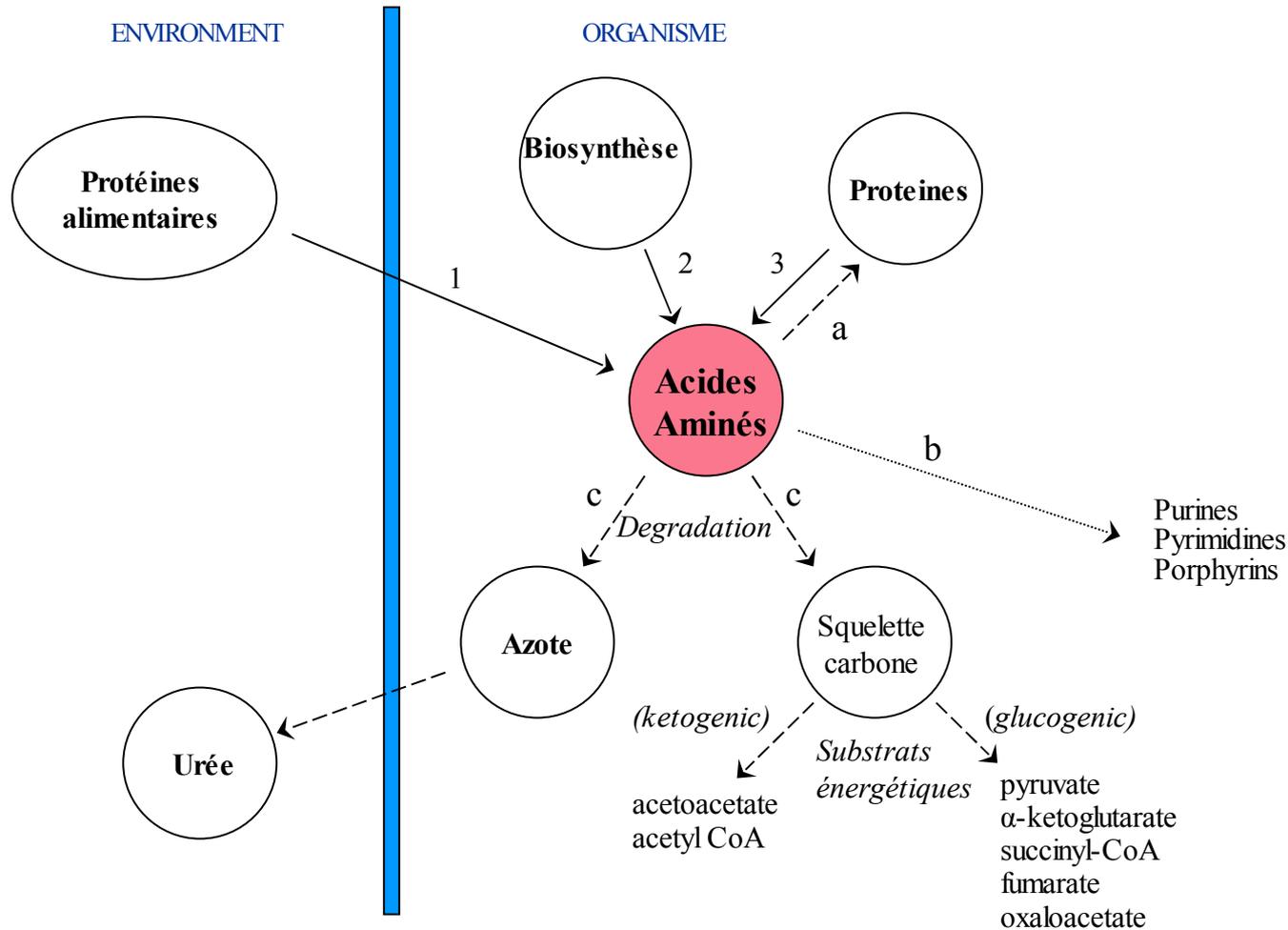


# Métabolisme des acides aminés

# Vue générale du métabolisme des acides aminés



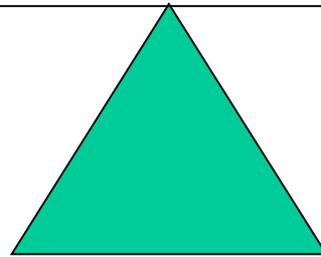
# Métabolisme des aminoacides

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

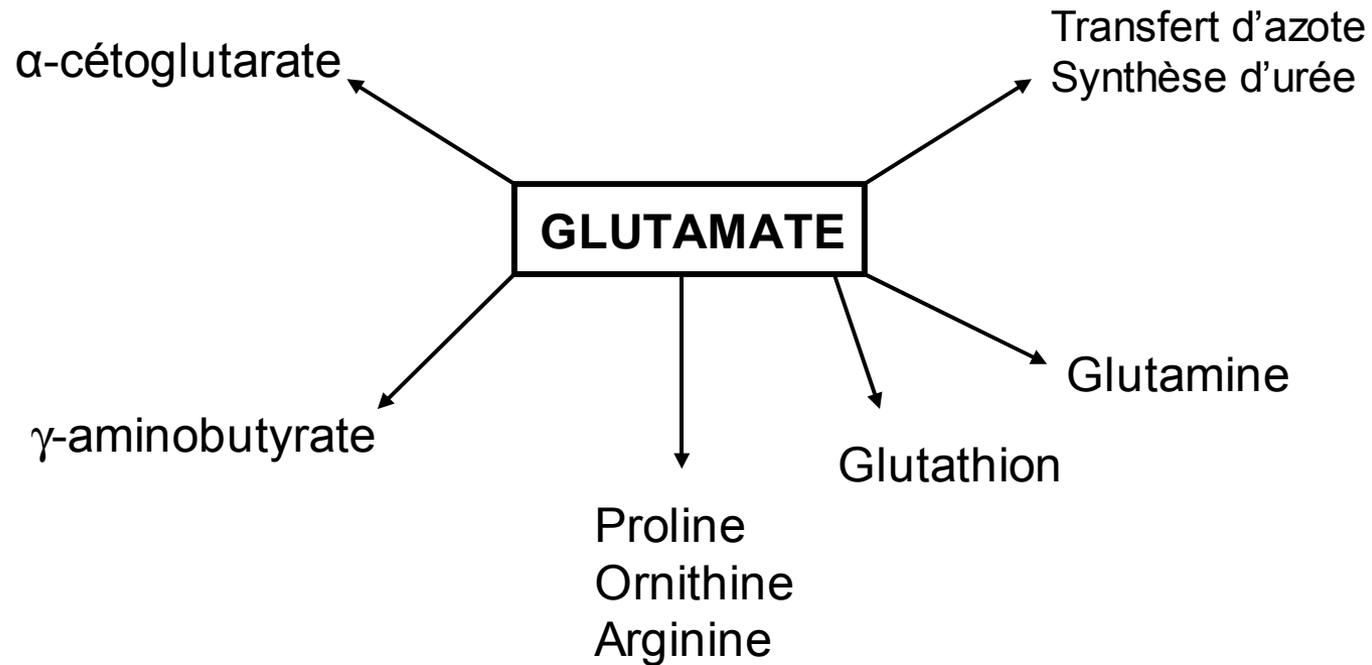
- Fixation de l'azote
- Origine des acides aminés
- Régulation de la synthèse
- Destinée des acides aminés

# Préambule

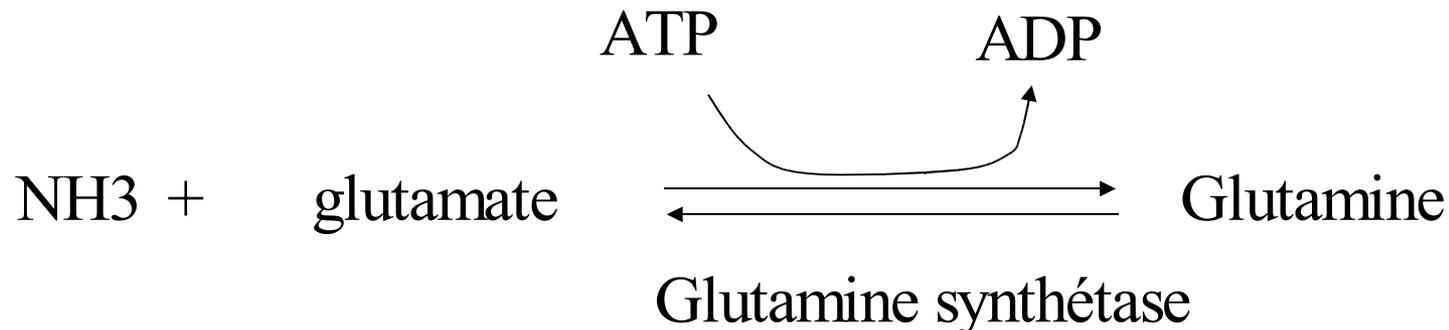
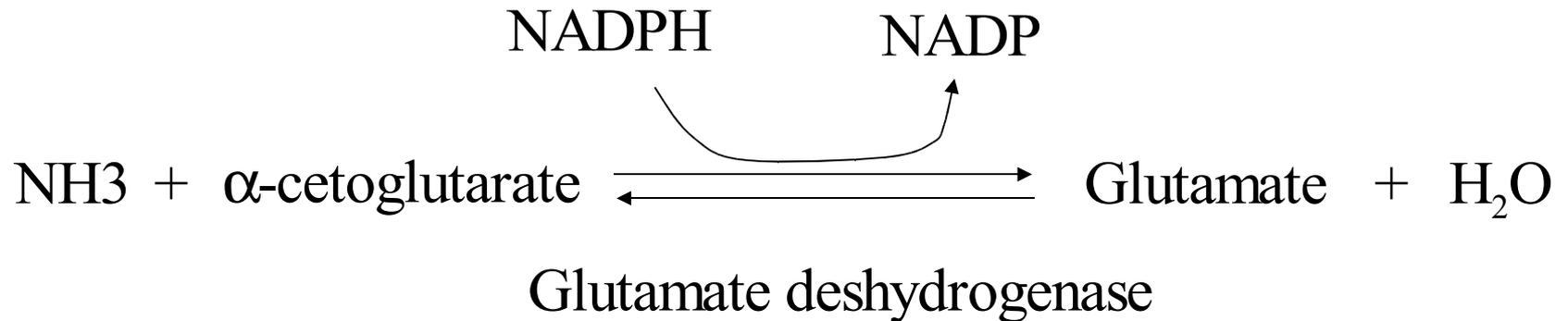
- Source de l'azote incorporé dans les acides aminés
  - Ammoniac synthétisé à partir d'azote gazeux par des microorganismes
  - Transfert de l'azote vers les acides aminés par le glutamate
- Le squelette carboné vient de la voie des pentoses et du cycle de l'acide citrique

# LE GLUTAMATE

- Ses principaux rôles

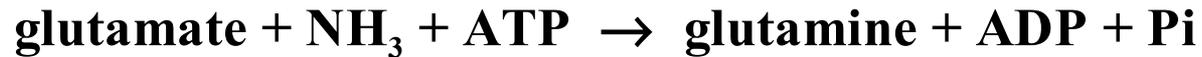


L'ammoniac est assimilé dans les aminoacides par l'intermédiaire du glutamate et de la glutamine



# 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

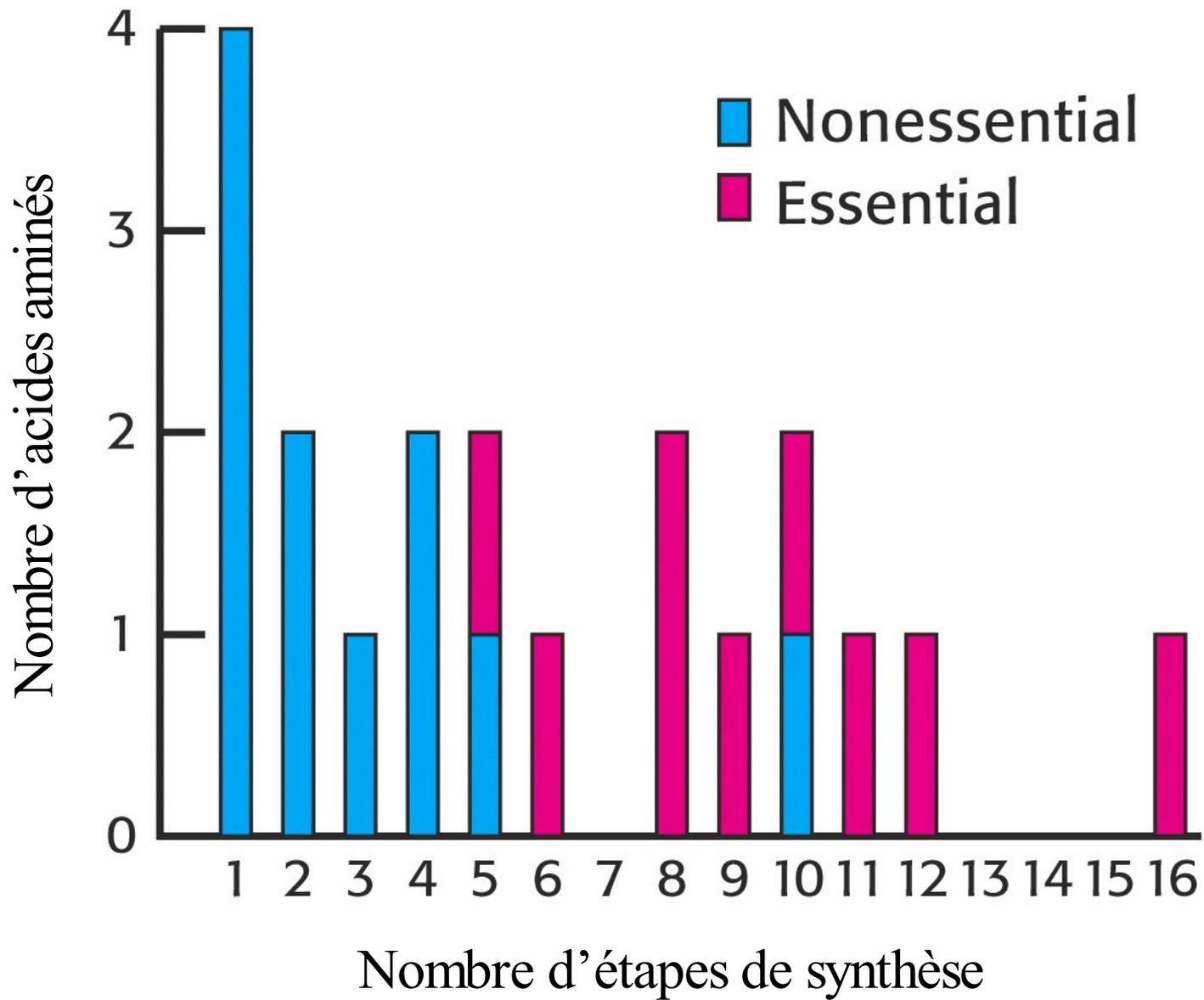
## **- utilisation:**

- ♦ **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**

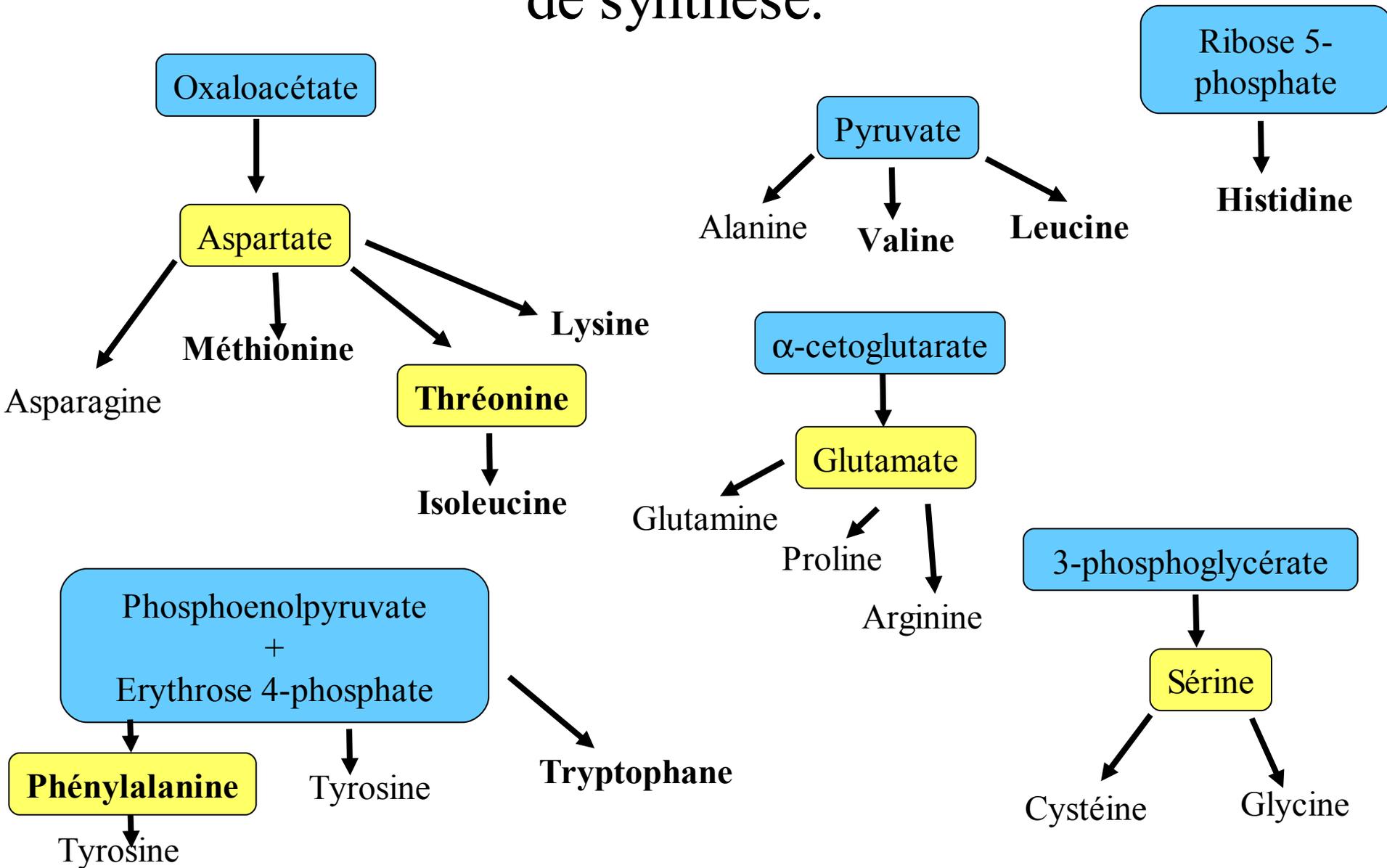
# Synthèse des acides aminés

# Interaction avec le cycle de l'acide citrique

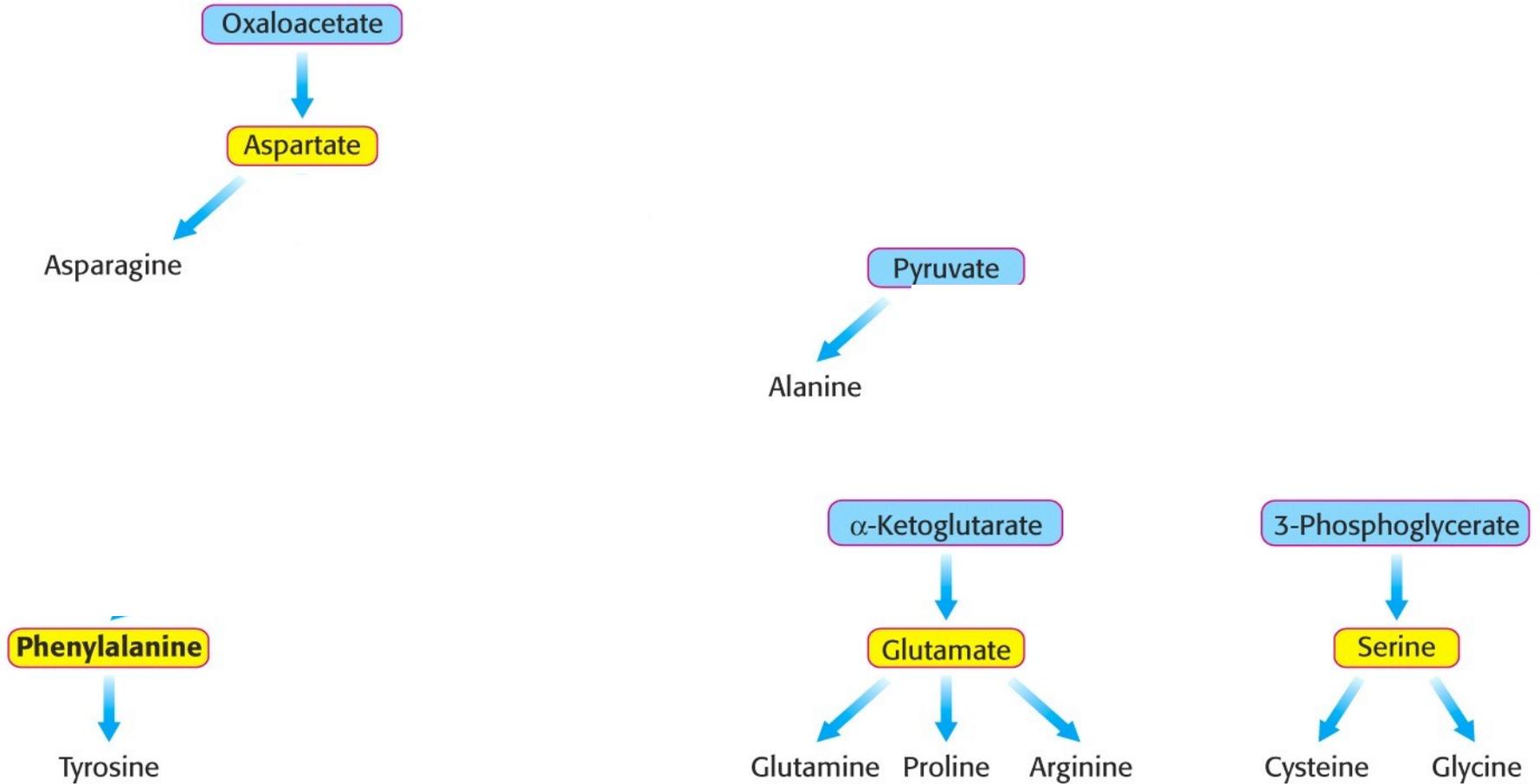
- La squelette carboné des aminoacides provient des intermédiaires de la glycolyse, de la voie des pentoses phosphate ou du cycle de l'acide citrique.
- Aminoacides essentiels: Alimentation (H, I, L, K, M, F, T, W, V)
- Aminoacides nonessentiels: synthèse endogène. (A, R, N, D, C, Q, E, G, P, S, Y)



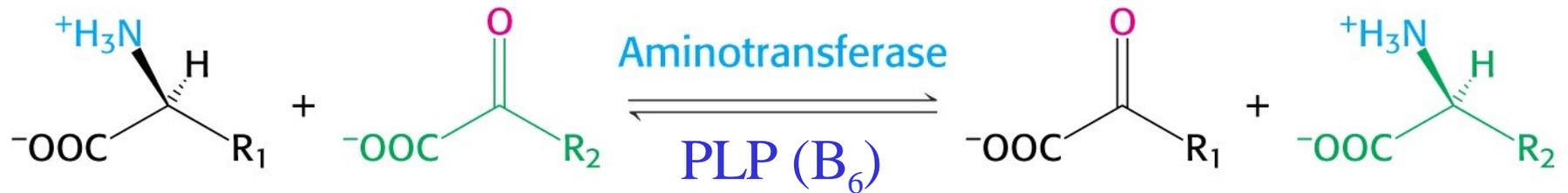
# Regroupement des aminoacides selon la voie de synthèse.



# Précurseurs des aminoacides non essentiels



## Réaction de transfert aminé par l'aminotransférase



Amino  
Acide 1

$\alpha$ -ceto  
Acid 2

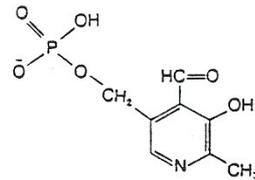
$\alpha$ -ceto  
Acid 1

Amino  
Acid 2

# TRANSAMINATION

## Family of Glutamate Transaminases

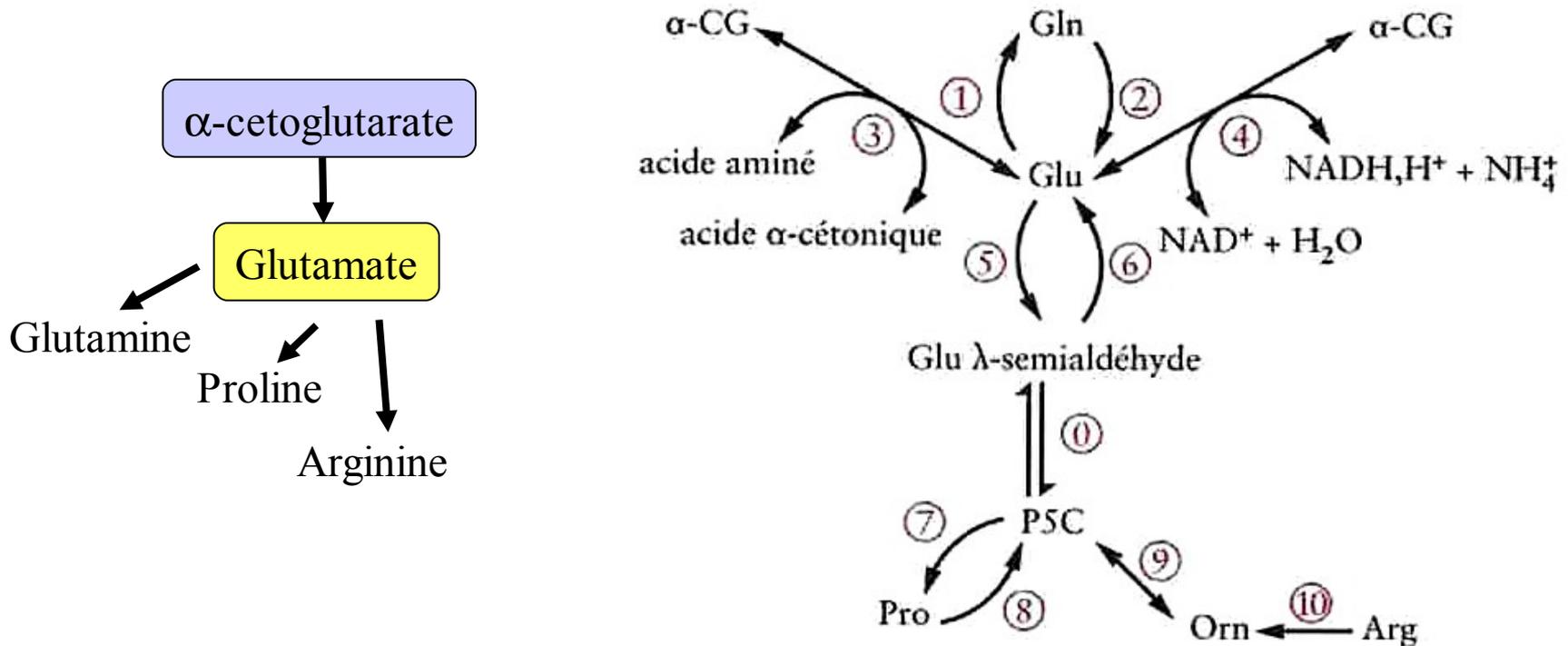
Transaminase	Reaction Catalyzed						
alanine	alanine	+	$\alpha$ -ketoglutarate	$\rightleftharpoons$	pyruvate	+	<b>glutamate</b>
aspartate	aspartate	+	$\alpha$ -ketoglutarate	$\rightleftharpoons$	oxaloacetate	+	<b>glutamate</b>
cysteine	cysteine	+	$\alpha$ -ketoglutarate	$\rightleftharpoons$	mercaptopyruvate	+	<b>glutamate</b>
glycine	glycine	+	$\alpha$ -ketoglutarate	$\rightleftharpoons$	glyoxylate	+	<b>glutamate</b>
leucine	leucine	+	$\alpha$ -ketoglutarate	$\rightleftharpoons$	$\alpha$ -ketoisocaproate	+	<b>glutamate</b>
tyrosine	tyrosine	+	$\alpha$ -ketoglutarate	$\rightleftharpoons$	p-hydroxyphenylpyruvate	+	<b>glutamate</b>



pyridoxal phosphate

(active derivative of vitamin B<sub>6</sub>)

# Le Glutamate : Rôle central dans le métabolisme des AA



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

Oxaloacetate



Aspartate



Asparagine

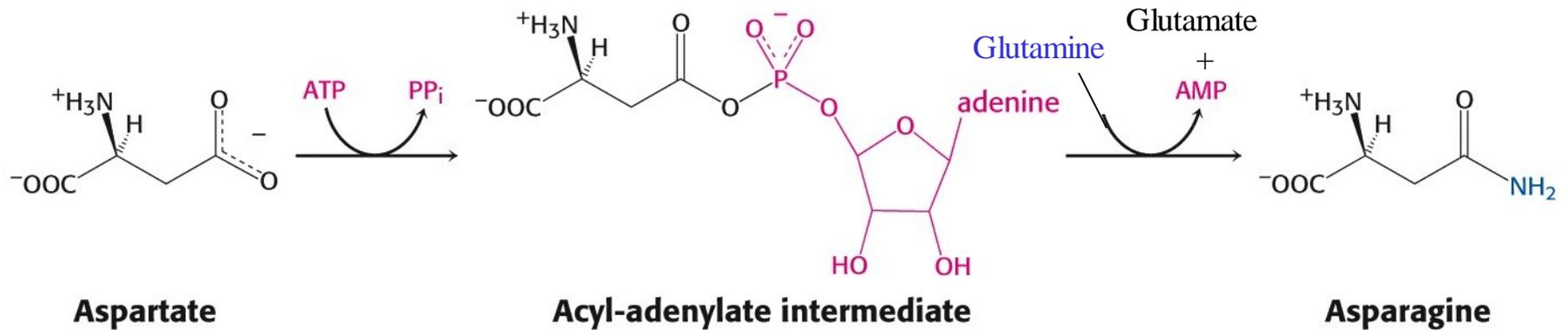
Pyruvate



Alanine



# Synthèse de l'asparagine



**Asparagine Synthetase**



3-Phosphoglycerate

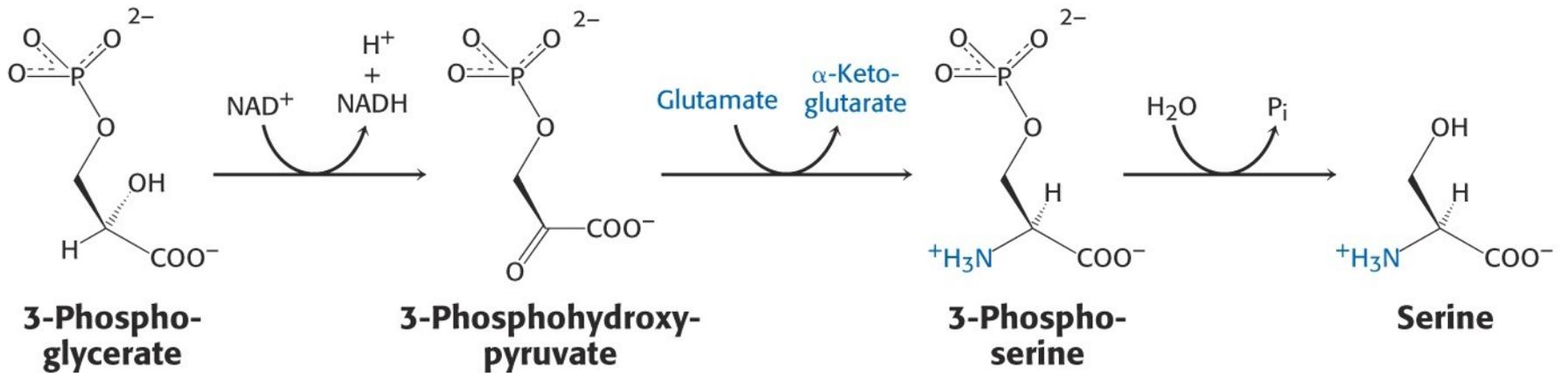
```
graph TD; A[3-Phosphoglycerate] --> B[Serine]; B --> C[Cysteine]; B --> D[Glycine];
```

Serine

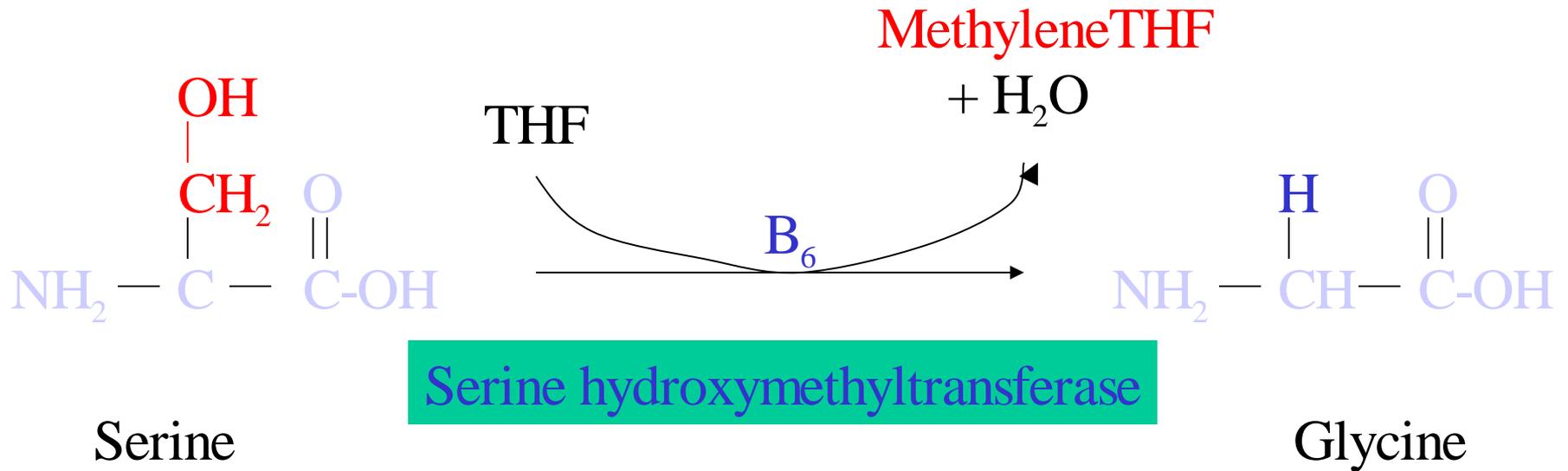
Cysteine

Glycine

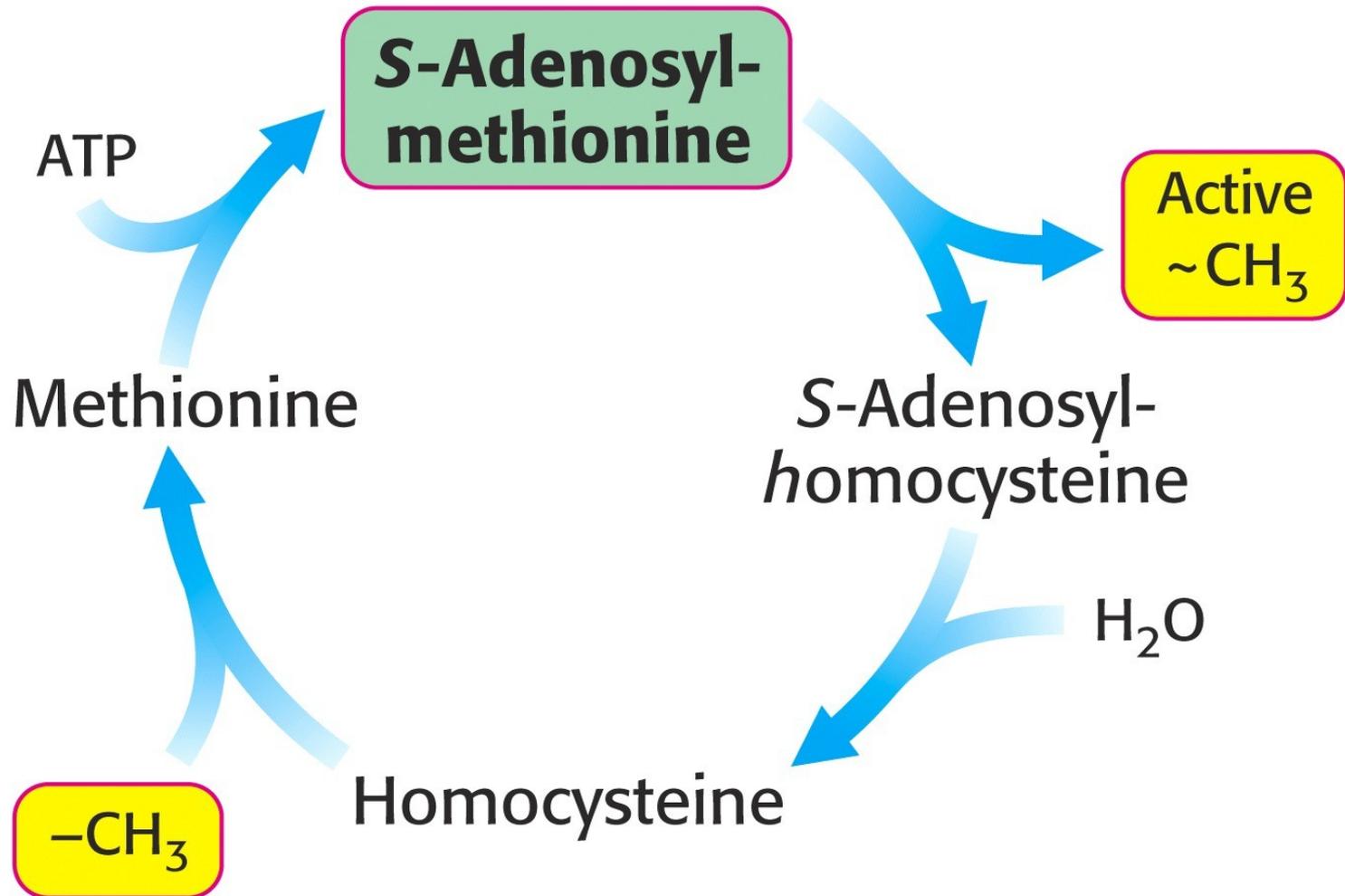
# Synthèse de la sérine

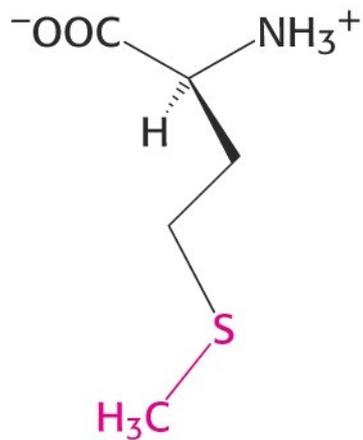


# Synthèse de la Glycine

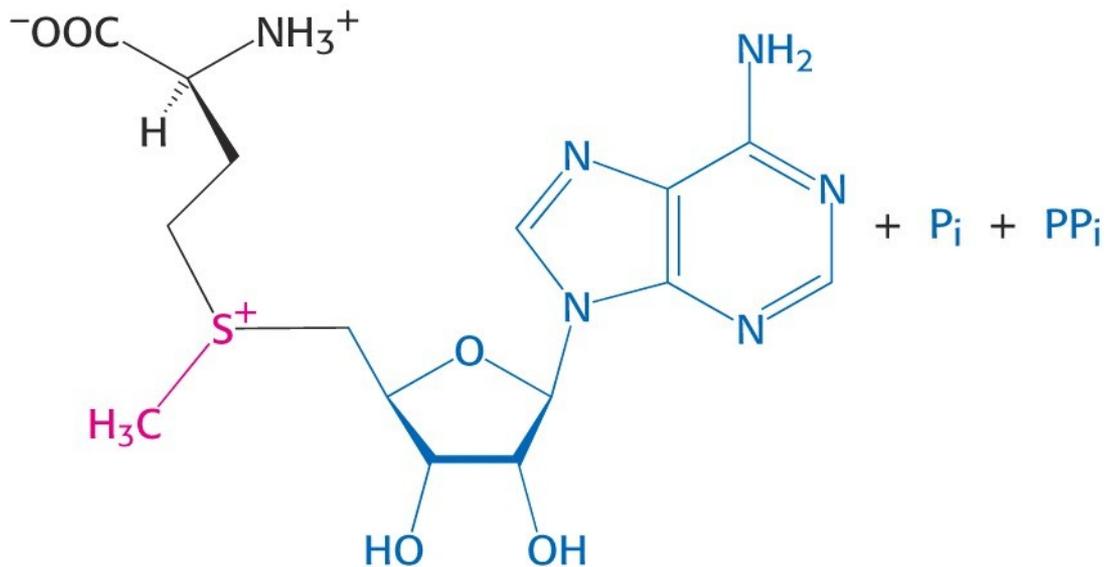


La Cysteine est synthétisée à partir de la sérine et la méthionine via la synthèse de l'homocystéine

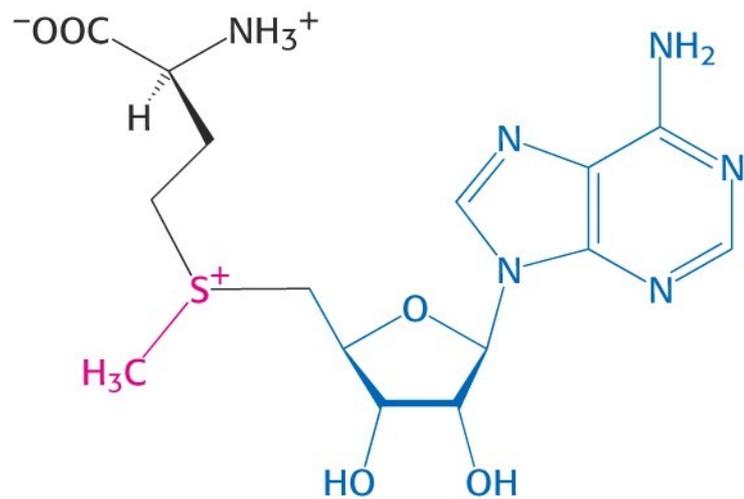




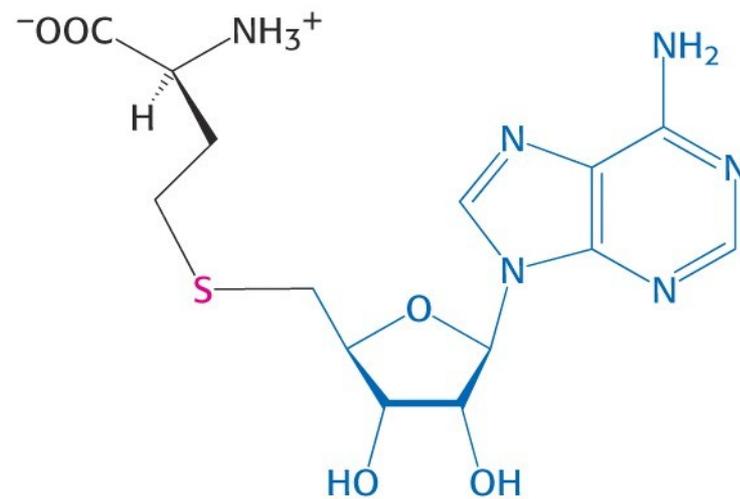
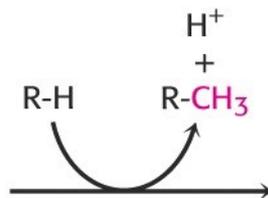
**Methionine**



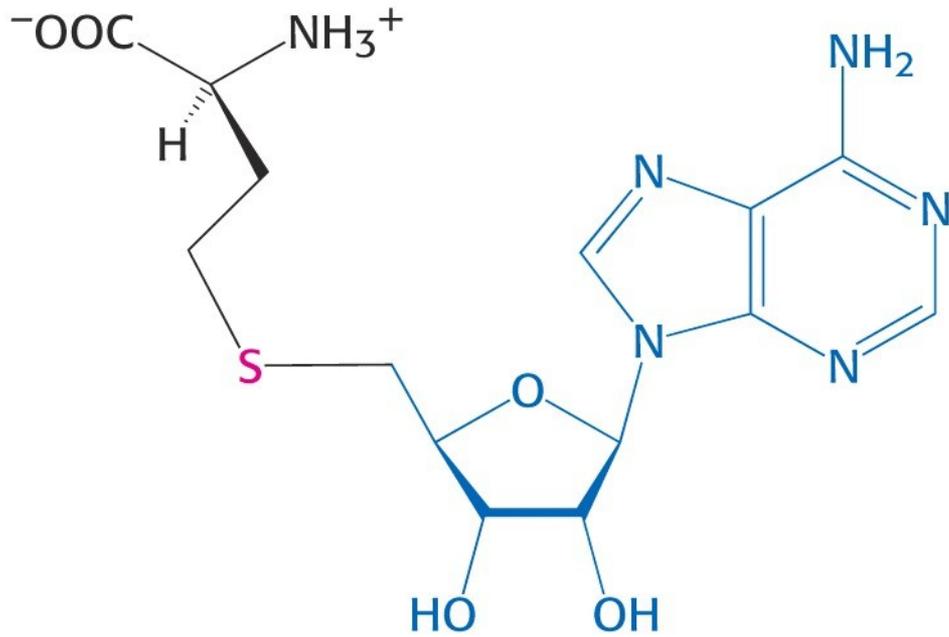
**S-Adenosylmethionine (SAM)**



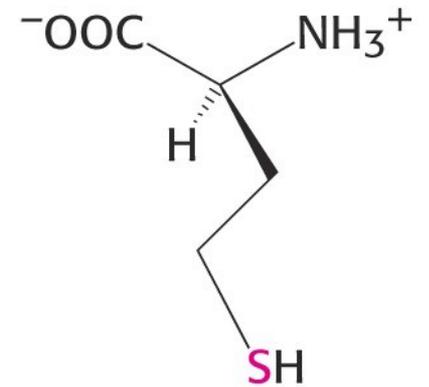
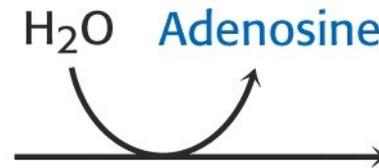
**S-Adosylmethionine (SAM)**



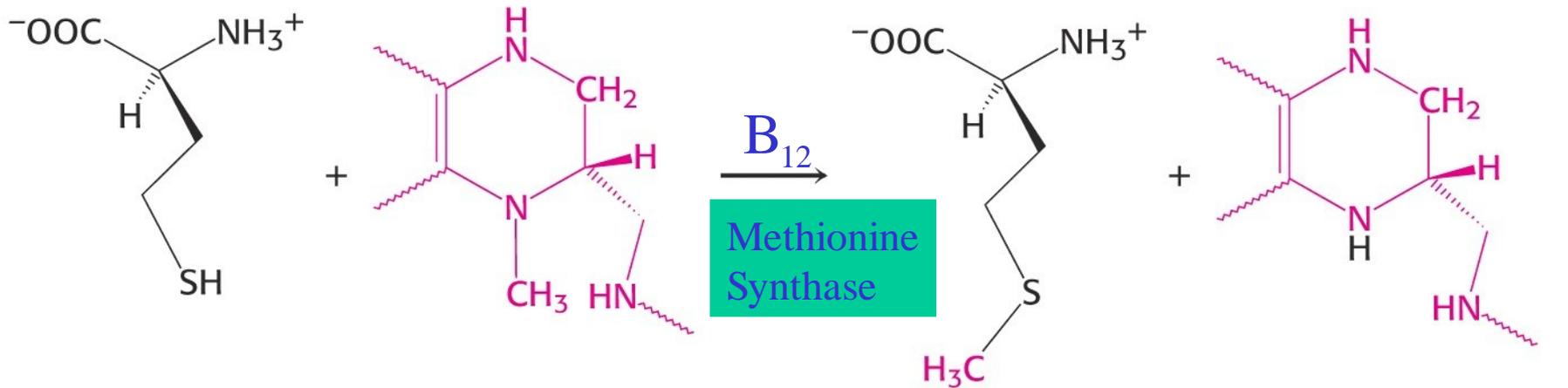
**S-Adosylhomocysteine**



**S-Adenosylhomocysteine**



**Homocysteine**



**Homocysteine**

***N*<sup>5</sup>-Methyl-tetrahydrofolate**

**Methionine**

**Tetrahydrofolate**

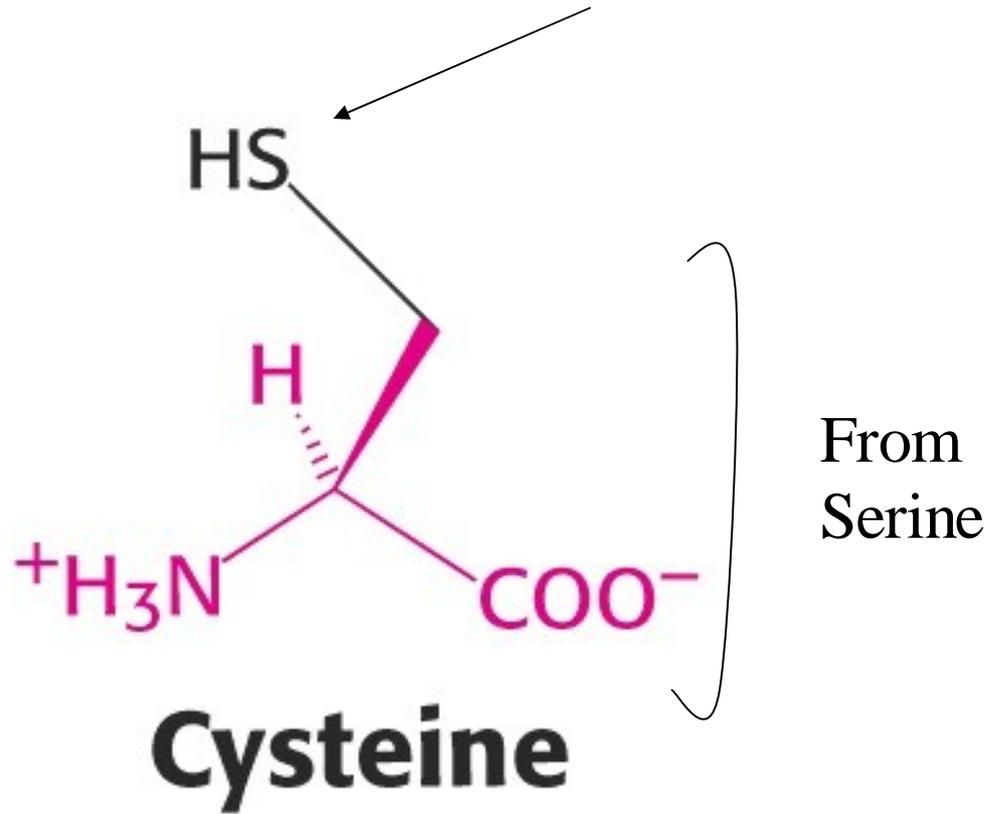
# La synthèse de la cystéine



Cystathionine  
 $\beta$ -Synthase

Cystathionase

From Methionine



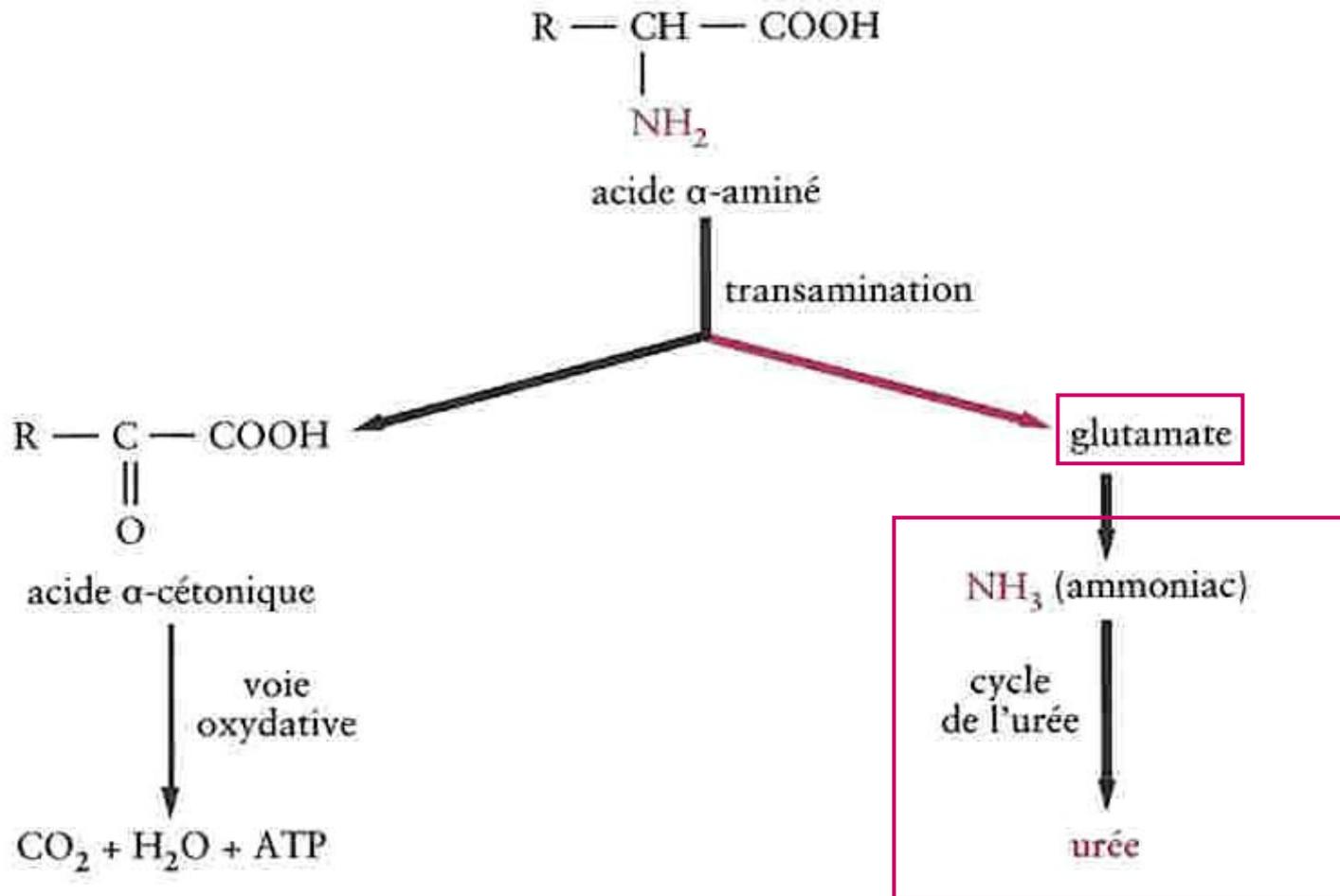
From  
Serine

# Catabolisme des acides aminés

# Catabolisme des aminoacides

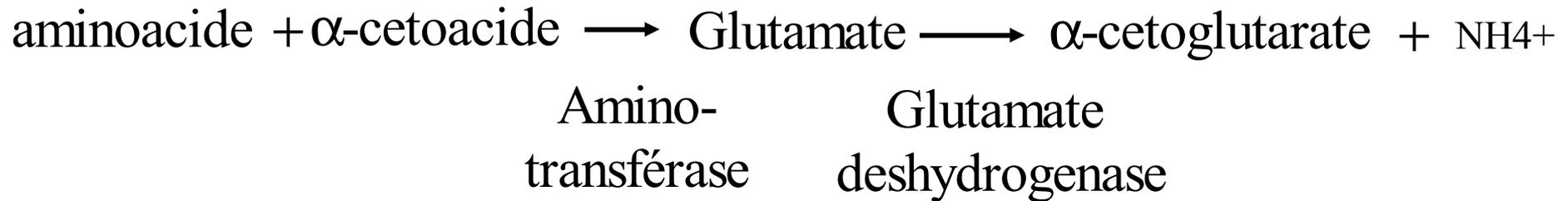
- Dégradation des protéines alimentaires dans le tube digestif
- Dégradation des protéines cellulaires
  - Rôle de l'ubiquitine
  - Transfert vers le protéasome
    - Production d'acides aminés isolés
- Substrat énergétique
  - Précurseur du glucose
  - Intermédiaire du cycle de l'acide citrique

# Métabolisme général des acides aminés

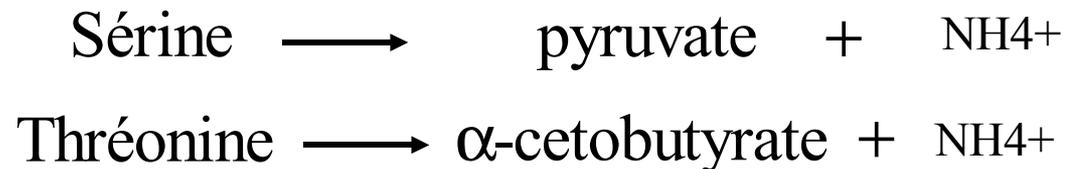


# Élimination de l'azote

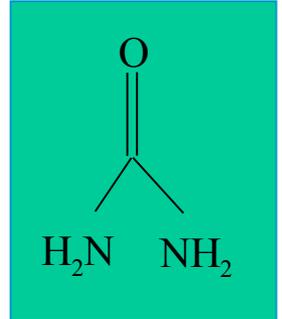
- Conversion des groupes alpha-amine en ions ammonium par désamination oxydative du glutamate.



- La sérine et la thréonine peuvent être desaminées directement par la sérine deshydratase et la thréonine deshydratase

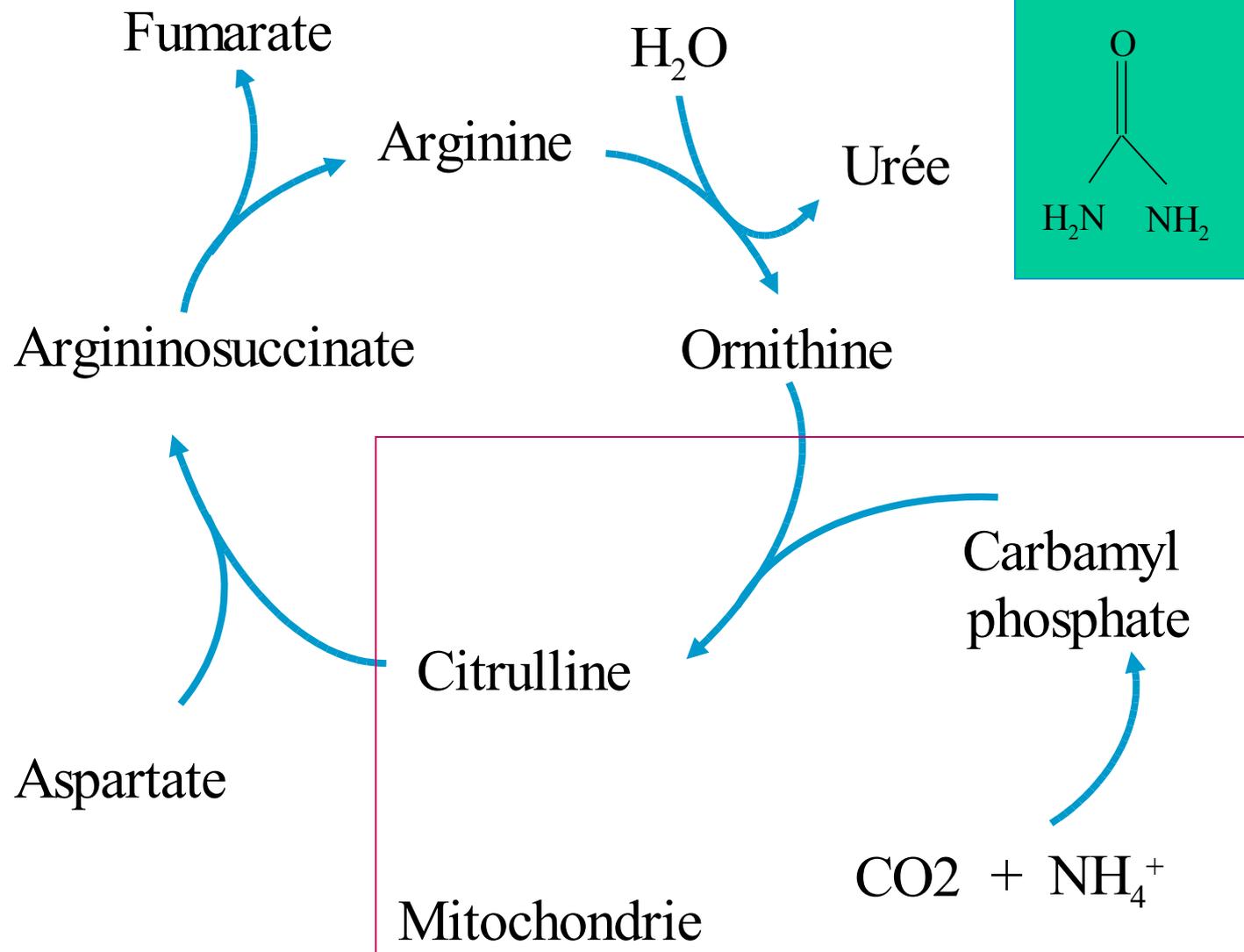


# Synthèse de l'urée

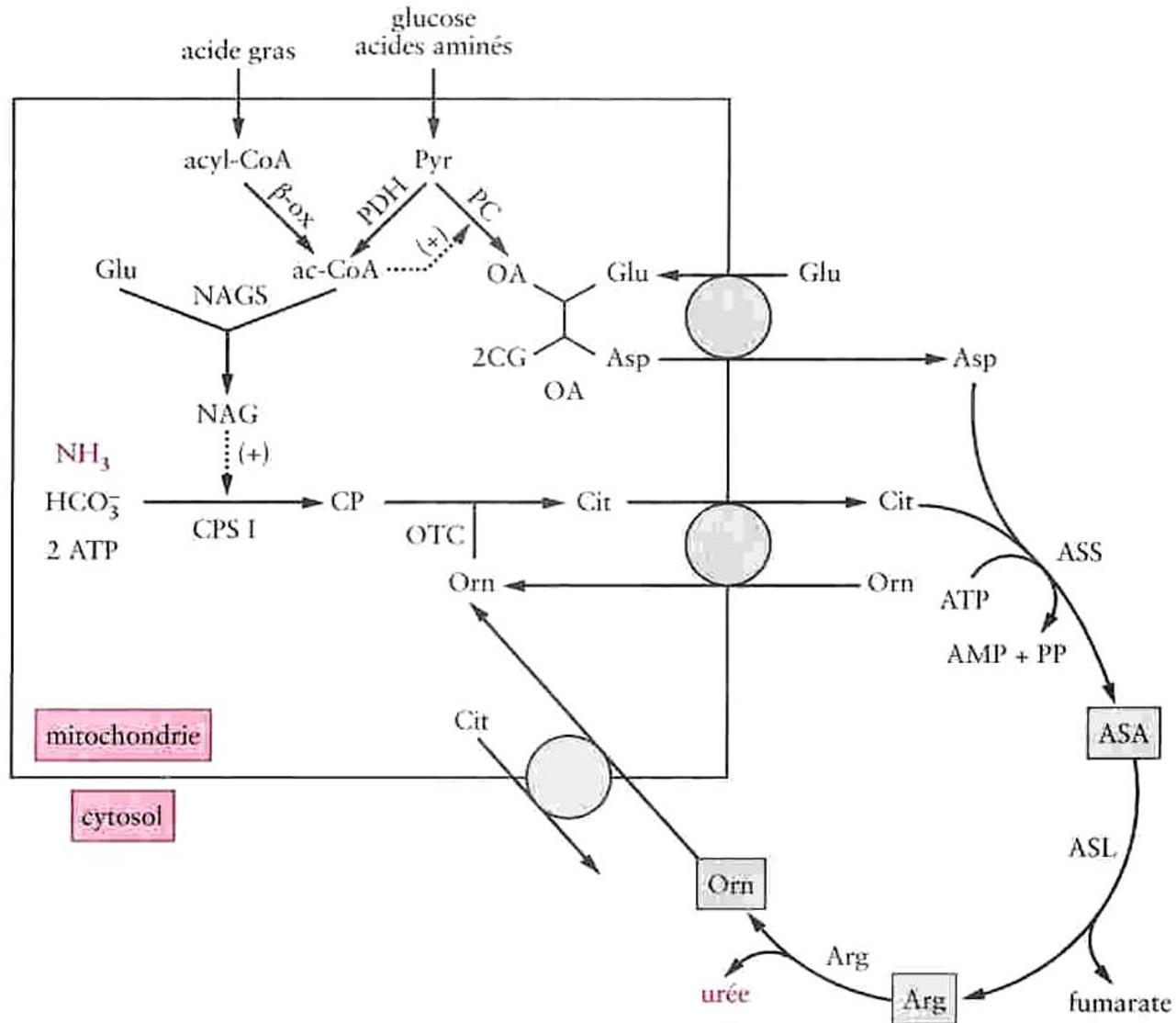


- L'urée est synthétisée par le cycle de l'urée.
- Principe
  - Un atome d'azote est transféré à partir de l'aspartate
  - L'autre atome vient de l'ion  $\text{NH}_4^+$  libre
  - Le carbone vient du  $\text{HCO}_3^-$

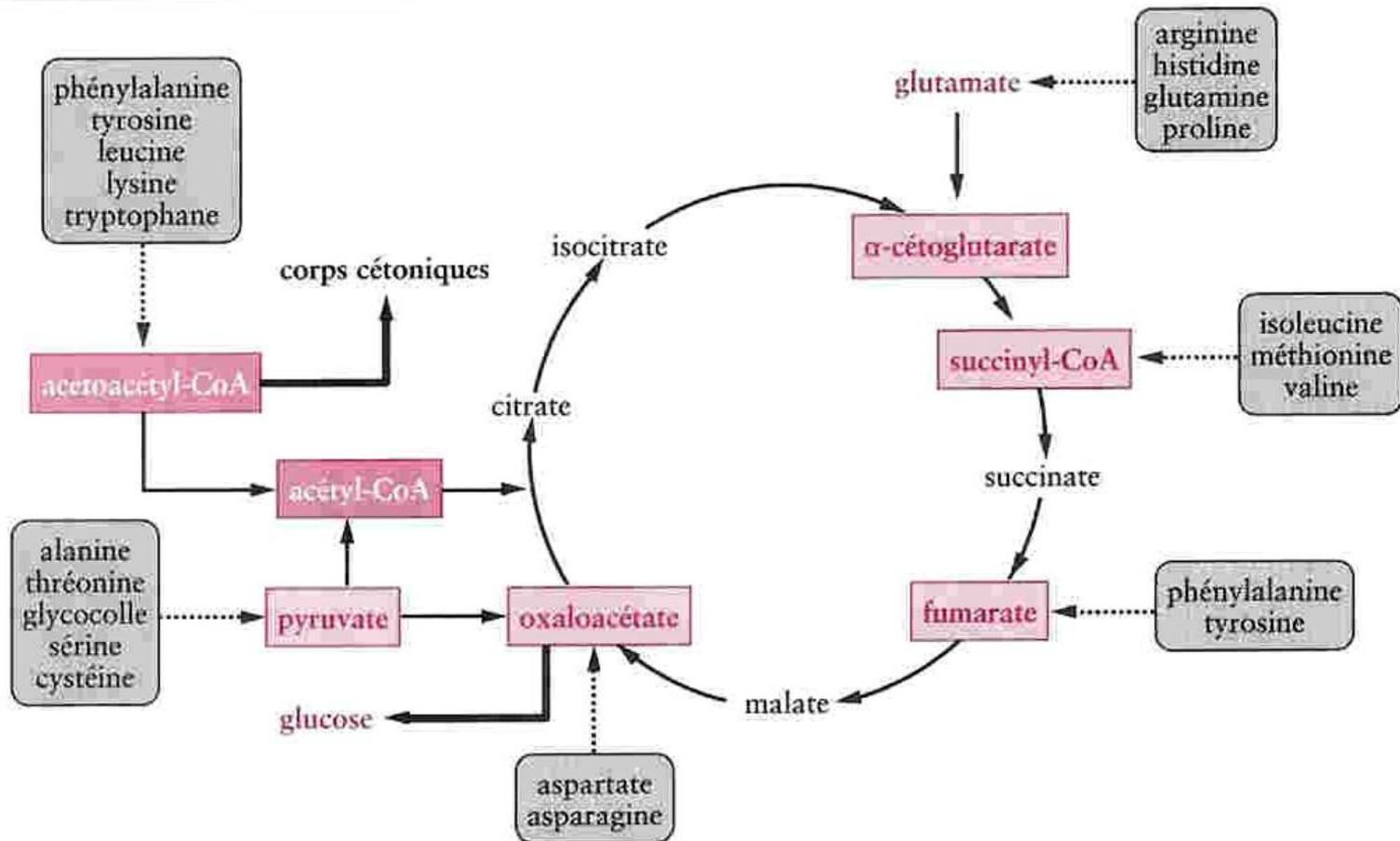
# Le cycle de l'urée



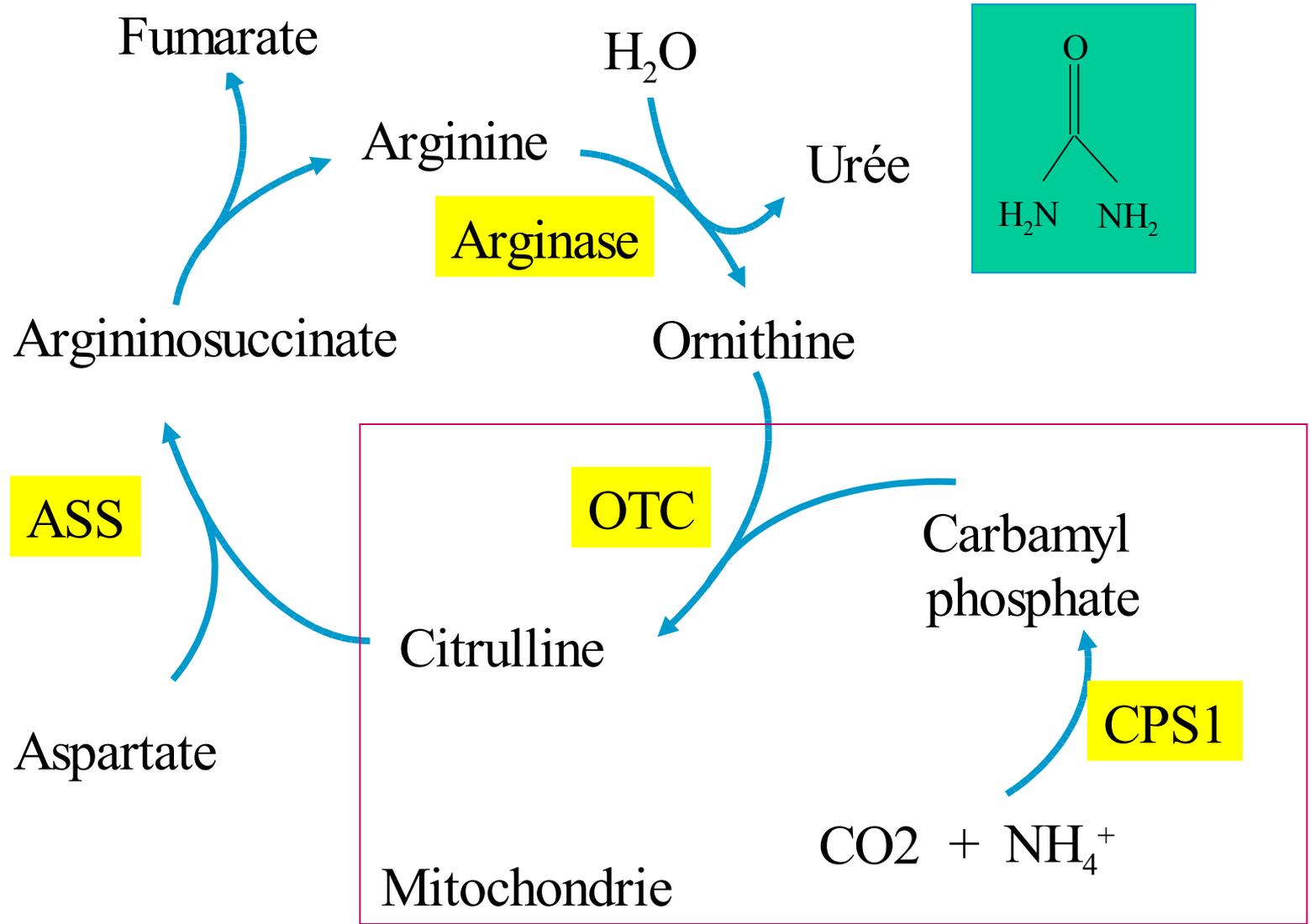
# Le cycle de l'urée (Foie)



# 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  $\text{NH}_3$  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)

Traitement: 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)

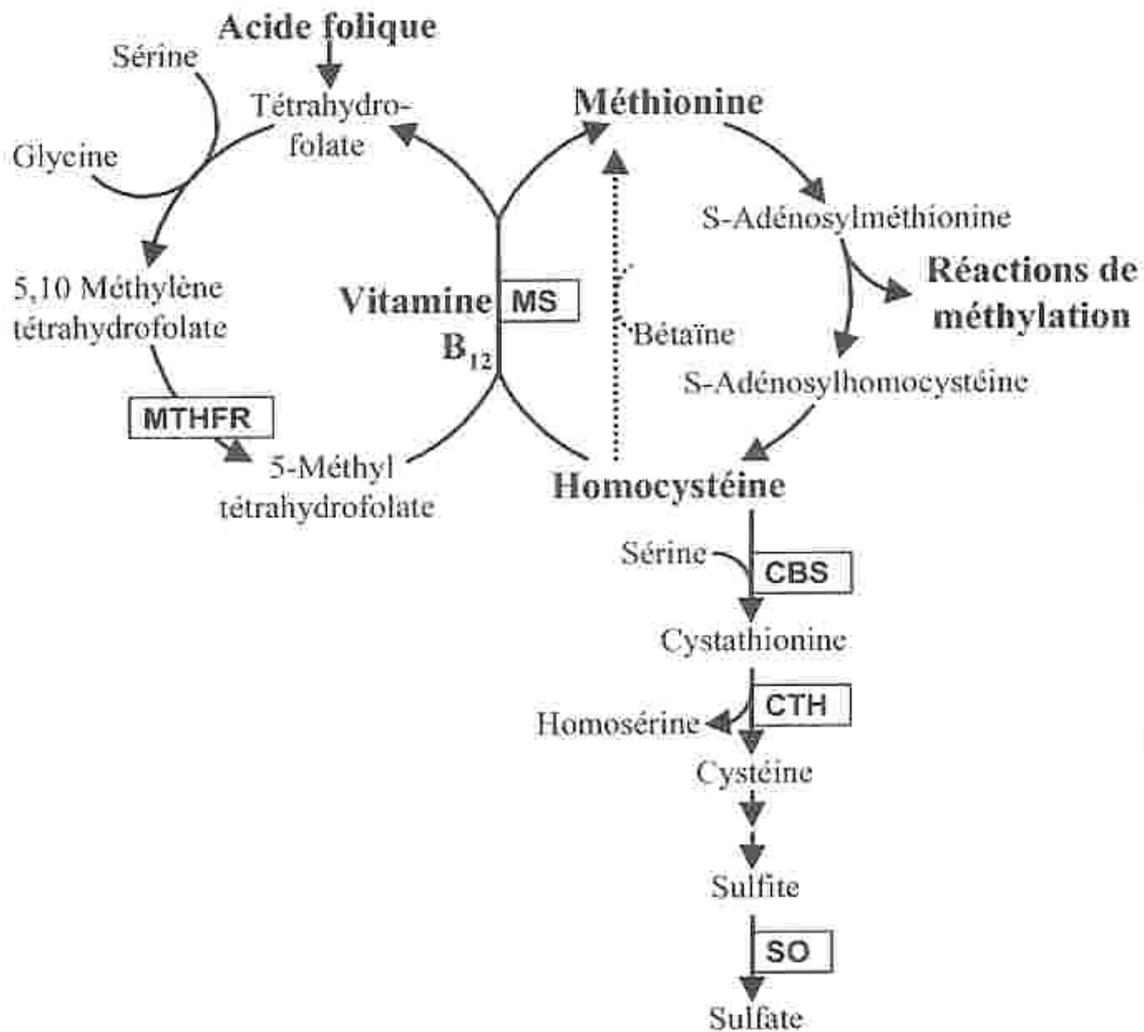
Traitement: Eventuellement supplémentation en Orn (ce qui augmente la disponibilité mitochondriale)

# 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 inexpiquée
- 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  $\mu\text{mol/l}$ ); 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 B<sub>2</sub>) 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 mégalo-blastique, retard mental progressif, atteinte neurologique, troubles psychiatriques

Diagn.: ↑ Hcy (> 150  $\mu\text{mol/l}$ ); 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  $\beta$ -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<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> 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. B<sub>12</sub>

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

Traitement: Acide folique 5 mg/jour, parfois vit. B<sub>6</sub> (pyridoxine) 100 mg/jour