

Métabolisme des Acides Aminés et des Nucléotides
– UE7 : Biochimie –

Semaine : n°9 (du 02/11/15 au 08/11/15) Date : 06/11/2015	Heure : de 9h00 à 10h00	Professeur : Pr. Gervois
Binôme : n°63		Correcteur : n°61
Remarques du professeur : <ul style="list-style-type: none">• Diapo disponible sur moodle• Pour l'examen :• Questions de cours par cœur « de base » qui ne sont « pas très difficiles »• Questions de synthèse avec nos propres mots		

PLAN DU COURS

I) Introduction

II) Réaction catalytique de trans-amination

III) Biosynthèse

A) Incorporation de l'azote atmosphérique

B) Biosynthèse du squelette carboné

- 1) *Acides aminés essentiels et non essentiels*
- 2) *Origine du squelette carboné*
- 3) *Six voies métaboliques distinctes*

IV) Catabolisme

I) Généralités**II) Réaction catalytiques de transamination****III) Biosynthèse****A) Incorporation de l'azote atmosphérique****B) Biosynthèse du squelette carboné**

Il faudrait étudier le squelette carboné pour les 20AA. Néanmoins, dans ce cours, on séparera les AA en deux groupes : les AA essentiels et les AA non essentiels.

On s'intéressera principalement aux AA non essentiels, c'est à dire ceux qu'on est capable de synthétiser.

1) Acides aminés essentiels et non essentiels

L'organisme est capable de produire les AA non essentiels alors que les AA essentiels doivent être apportés par l'alimentation (origine exogène).

Non-essentiels	Essentiels
Arginine	Arginine*
Alanine	Histidine
Asparagine	Isoleucine
Aspartate	Leucine
Cystéine	Lysine
Glutamate	Méthionine
Glutamine	Phénylalanine
Glycine	Thréonine
Proline	Tryptophane
Serine	Valine
Tyrosine	

L'arginine est une particularité : on peut synthétiser de l'arginine, mais chez l'enfant, il doit aussi être apporté par l'alimentation car il aura besoin de plus d'arginine qu'il n'en produit. Il peut donc être considéré comme essentiel chez l'enfant.

L'Arginine est non essentiel chez l'adulte, notre production suffit.

La tyrosine est synthétisée à partir de la Phénylalanine. La Tyrosine est donc non essentielle sauf lorsque l'on manque de Phénylalanine, il devient alors par conséquent essentiel.

La différenciation entre AA essentiel et non essentiel n'est donc pas si simple car cela peut **dépendre de l'état physiologique ou pathologique**.

2) Origine du squelette carboné

Il y aura plusieurs types de squelettes carbonés. La cellule aura des stratégies pour éviter de synthétiser de 20 façons différentes les AA.

L'organisme va récupérer des morceaux de molécules. Ces molécules viennent d'autres voies métaboliques et vont permettre de construire le squelette carboné.

Les substrats permettant de produire les squelettes carbonés viennent de différentes voies :

- Du **cycle de l'acide citrique**
- De la **voie des pentoses phosphates**

- De la **glycolyse**

Tous les métabolismes sont liés, le métabolisme des acides aminés est donc liés au métabolisme énergétique.

Rappel : Le NH₂ est donné par la voie de la glutamate/glutamine.

3) Six voies métaboliques distinctes : six familles biosynthétiques

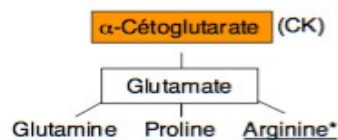
On peut classer les AA en **six familles biosynthétiques**.

On les classe tout d'abord selon l'**origine du substrat de départ**.

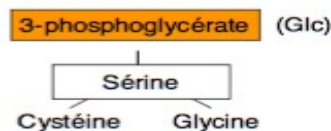
Légende pour les schémas :

- AA encadré → précurseur d'autres AA
- AA soulignés → AA essentiels

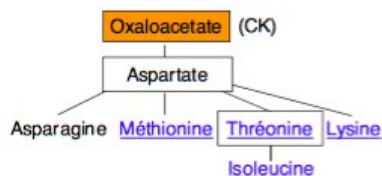
L'alpha-cétoglutarate (intermédiaire du cycle de Krebs) permet de former du Glutamate. Le Glutamate est également un précurseur et peut alors former le Glutamine, la Proline et l'Arginine.



Le 3 Phospho-Glycérate (intermédiaire de la Glycolyse) permet de synthétiser la Sérine qui va elle même être précurseur de la Cystéine et de la Glycine.

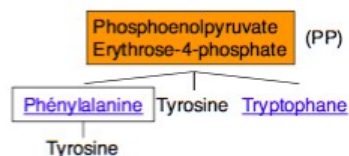


L'Oxalo-acétate (intermédiaire du cycle de Krebs + intervention dans la néoglucogénèse) va synthétiser

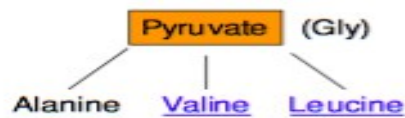


l'Aspartate. L'Aspartate va elle même pouvoir donner l'Asparagine, la Méthionine, La thréonine et la Lysine. La Thréonine va ensuite pouvoir lui-même donner l'Isoleucine.

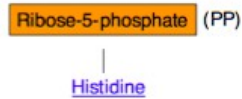
Le Phosphoénolpyruvate et l'érythrose-4-Phosphate (par la voie des pentoses phosphates) sont des précurseurs d'AA aromatiques : La phénylalanine (qui peut ensuite donner la tyrosine), la Tyrosine qui est synthétisée de manière directe et le Tryptophane.



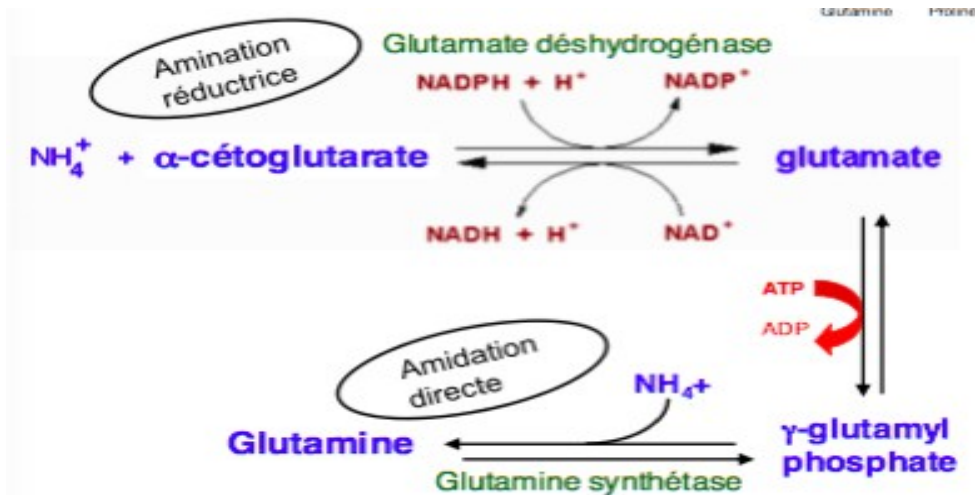
Le pyruvate (voie de la glycolyse) permet de donner l'Alanine, la Valine et la Leucine.



Le Ribose-5-phosphate (voie des pentoses phosphates) permet d'obtenir l'Histidine.



BIOSYNTHESE DU GLUTAMATE ET DE LA GLUTAMINE.



Vu dans le cours précédent.

BIOSYNTHESE DE LA PROLINE

La proline est synthétisée à partir du glutamate. (glutamate précurseur de la proline et de la glutamine)

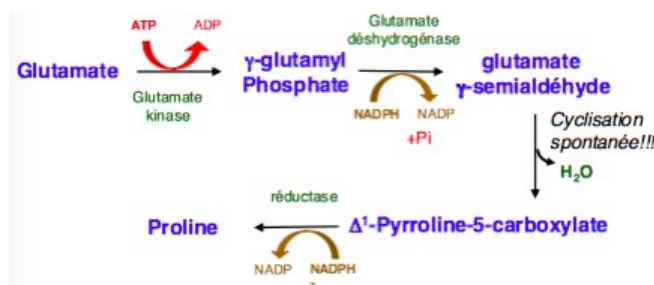
La glutamate kinase greffe un phosphate grâce à l'ATP sur le glutamate en position gamma, cela permet d'obtenir le gamma-glutamylphosphate.

Ensuite la glutamate déshydrogénase intervient pour obtenir la glutamate-gamma-sémialdéhyde.

Une **cyclisation spontanée** a alors lieu.

Enfin, une réductase permet, en utilisant des NADPH₂, d'obtenir une proline.

Cette transformation consomme de l'énergie par l'intermédiaire de NADPH₂. Sachant que NADPH₂ est l'équivalent de 3 ATP.



BIOSYNTHESE DE L'ARGININE

Le glutamate permet donc d'obtenir la proline, mais à partir du glutamate on peut aussi produire de l'arginine.

Comment faire pour équilibrer les voies métaboliques ?

Au lieu d'avoir une cyclisation permettant d'avoir forcément de la proline, on va chercher à bloquer cette

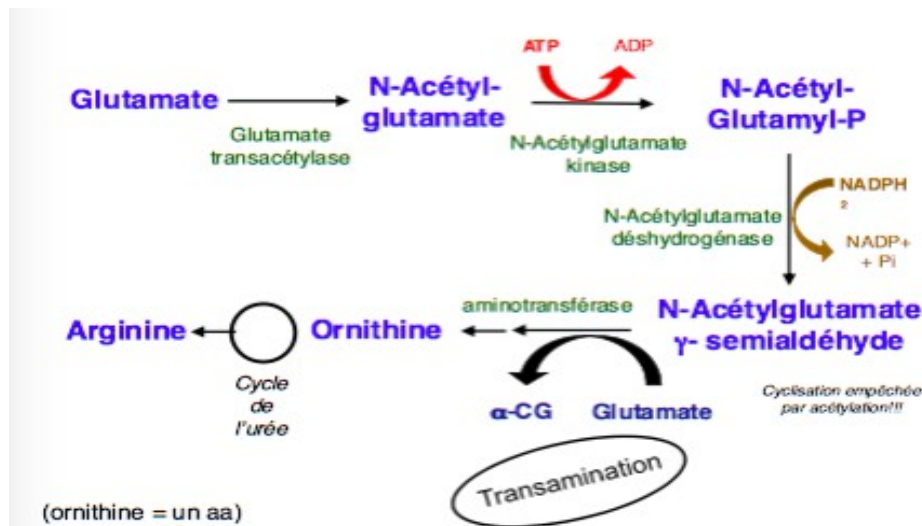
cyclisation pour permettre la synthèse de l'arginine .

Pour cela, on va **acétyle** le Glutamate grâce à la glutamate transacétylase (la régulation va permettre d'activer cette enzyme) on obtient alors du N- acétyl glutamate qui sous l'action du N acétyl glutamate kinase et de l'ATP va former un N-acétyl-Glutamyl-P qui ne pourra pas se cycliser. L'acétylation se produit lorsqu'on a déjà une **quantité suffisante de Proline**, le glutamate va alors se diriger vers la formation d'Arginine.

Au préalable du cycle de l'urée, on aura une transamination car on a un semialdéhyde, le glutamate va donc apporter son groupement NH₂ grâce à l'aminotransférase on aura donc formation d'un acide alpha cétonique correspondant. On peut donc renflouer le cycle de Krebs en acide alpha céto-glutarate.

On obtiendra alors un ornithine qui permettra d'obtenir l'arginine après le passage par le cycle de l'urée.

NB : L'ornithine est un 21^{ème} AA intervenant dans le catabolisme des AA .



BIOSYNTHÈSE DE LA SERINE

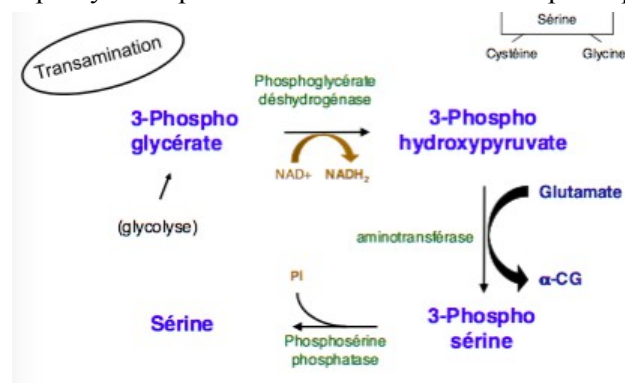
Cette synthèse fait intervenir une trans-amination.

Remarque : La transamination n'est pas forcément la première réaction de formation du squelette carboné.

Le 3-Phospho-glycérate va donner le 3-phosphohydroxypyruvate par la phosphoglycérate DHase.

Le 3-Phosphohydroxypyruvate est un acide alpha-cétonique, il peut donc faire une réaction de transamination avec le glutamate. Il y aura donc transfert de groupement aminé par l'aminotransférase.

La dernière étape est une déphosphorylation permettant d'obtenir une sérine par la phosphosérine phosphatase.



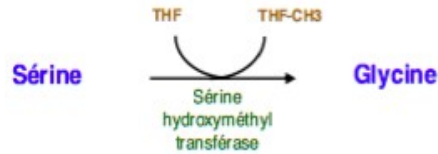
BIOSYNTHÈSE DE LA GLYCINE

Le Glycine est un AA très important même si c'est le plus simple.

La Sérine qui comprend un groupement méthyle, se verra retirer un de ses carbones par l'hydroxyméthyltransférase afin de donner une Glycine.

Le groupement CH₃ perdu par la sérine va être pris par le THF qui va être transformé en THF-CH₃. Le THF peut

donc être transporteur de groupement carboné. (THF=Tétrahydrofolate)



On a ainsi transformé la sérine en l'acide aminé le plus simple qui est la Glycine.

Le devenir de la glycine :

- Biosynthèse de protéines
- Dans la production de nucléotides
- Hème
- Glutathion
- Créatine

Une production de Glycine correspond donc également à un catabolisme de la Sérine puisque la synthèse de Glycine nécessite de la Sérine.

Un catabolisme peut donc aussi permettre de récupérer des composés pour une autre biosynthèse

BIOSYNTHÈSE DE LA CYSTEINE

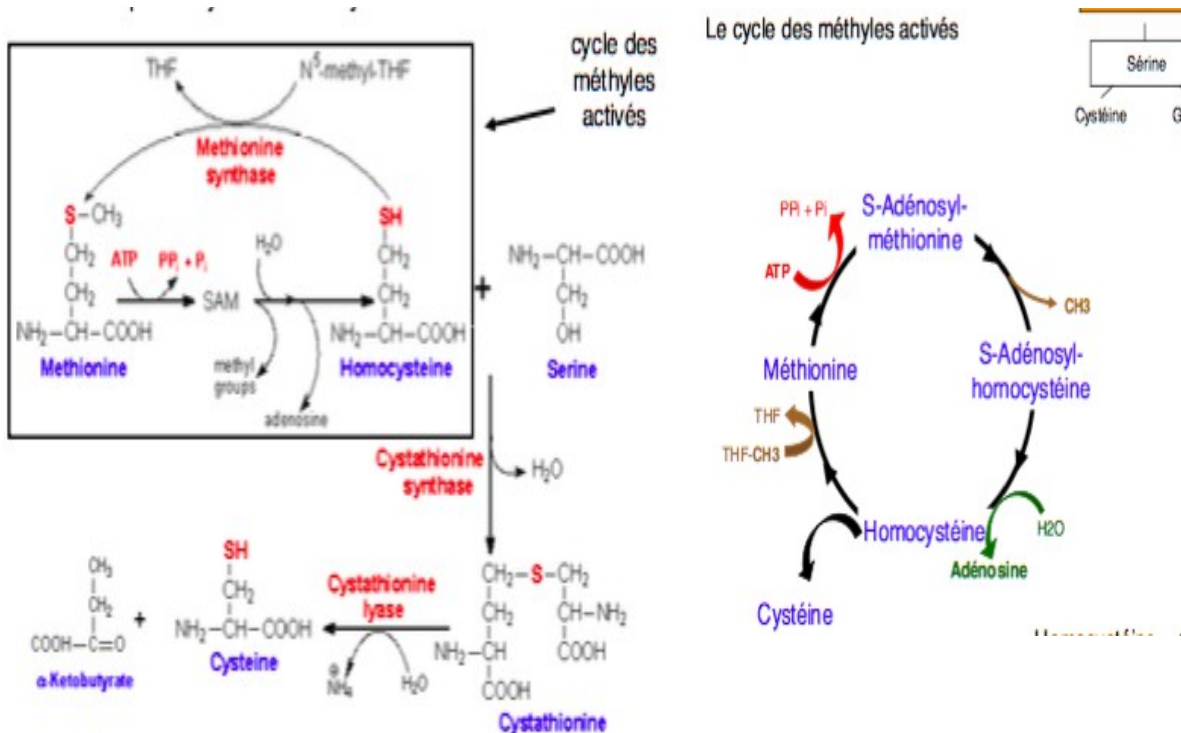
(Ne pas retenir toutes les réactions, car elles sont complexes)

Le THF méthylé apporte un groupement CH₃ sur la fonction thiol. Le soufre de l'homocystéine va donc être méthylé permettant ainsi de donner la méthionine.

Cependant, la Methionine va être convertit en SAM (S adénosyl méthionine) qui va donner de l'homocystéine

La transformation entre Méthionine et Homocystéine et inversement est appelée le **cycle des méthyles actifs**.

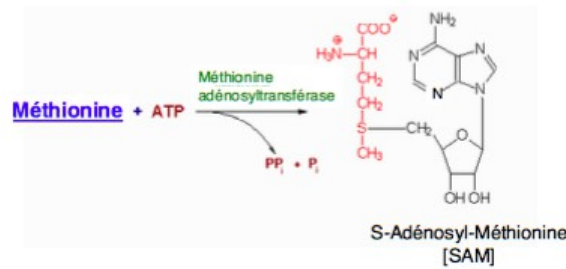
L'homocystéine associée à de la sérine donne de la Cystathionine (un 23ème AA) qui peut ensuite donner de la Cystéine et un alpha-cétobutyrate.



La méthionine associée à de l'ATP permet d'obtenir une S-adénosyl-méthionine (SAM) qui est une méthionine associée à un nucléoside par un atome de soufre.

Remarque: Nucléotide → Sucre + base + groupement phosphate

≠ Nucléoside → Sucre + Base

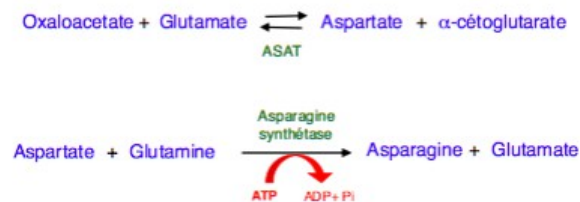


BIOSYNTÈSE DE L'ASPARTATE ET DE L'ASPARAGINE

On part de l'OAA et du glutamate, par action de l'ASAT (Aspartate Aminotransférase) qui est une étape de trans-amination, on va former de l'Aspartate et un alpha-cétoglutarate.

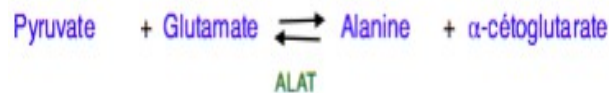
Aspartate et la glutamine peuvent ensuite former l'Asparagine et le Glutamate par l'action de l'asparagine synthétase et par consommation d'1 ATP.

Attention : ici, ce n'est pas une réaction de transamination !



BIOSYNTÈSE DE L'ALANINE

A partir du pyruvate et du glutamate, on aura une réaction de trans-amination par l'intervention de l'enzyme ALAT (marqueur en biologie clinique), permettant de former l'Alanine et un alpha-cétoglutarate.



Liste non exhaustive de l'origine et du devenir de l'alanine :

Origine de l'Alanine	Devenir de l'Alanine
- Catabolisme protéines	- Protéines
- synthèse de novo à partir du Pyruvate	- Transfert du NH ₂ (moyen de transport de NH ₂)
- protéines alimentaire...	- Export du pyruvate

(Ici le transport du NH₂ se fait du tissu périphérique vers le tissu hépatique)

Glutamate, Glutamine, Alanine sont importants dans l'organisme (et donc également pour l'examen).

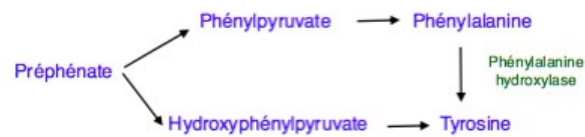
BIOSYNTÈSE DE PHÉNYLALANINE ET DE LA TYROSINE

Le début est très complexe (non détaillé) et permet d'obtenir un préphénate à partir d'un chorismate.

A partir du préphénate, on peut former du phénylpyruvate OU de l'hydroxyphénylpyruvate.

- Le phénylpyruvate permet ensuite d'obtenir de la Phénylalanine
- L'hydroxyphénylpyruvate peut ensuite donner une tyrosine.

A noter qu'une réaction est possible pour donner une Tyrosine à partir de Phénylalanine par la phénylalanine hydroxylase puisque c'est une réaction simple où il suffit d'ajouter un groupement OH.



IV) Catabolisme

Pour la **synthèse**, il est important de savoir le système d'assimilation de l'azote, de l'apport de substrats pour former le squelette carboné par la glycolyse, le cycle de Krebs et la voie des pentoses phosphates.

Pour le **catabolisme**, on verra l'élimination de l'azote principalement sous forme d'urée.

Pour l'élimination du squelette carboné, on aura **un recyclage** de la chaîne carbonée on aura des AA qui seront glucoformateurs (substrats de la néoglucogenèse ou de la cétogenèse.)

Il est intéressant de regarder les interactions avec le métabolisme énergétique. Soit de trouver les liens entre les métabolismes des AA et le métabolisme énergétique.