

Université Pierre et Marie Curie

Composés azotés

Objectifs au cours de

Biochimie DCEM3

Biochimie métabolique et Régulations C1

2003 - 2004

Pr. A. Raisonnier (alain.raisonnier@upmc.fr)

Mise à jour : 5 mars 2004

Plan du cours

3 Plan du cours

7 Objectifs

9 Partie I : Le métabolisme de l'azote

11 Chapitre 1 : Métabolisme général des acides aminés

- 12 1.1 Transaminases
- 13 1.2 Exemple de transaminase : aspartate aminotransférase
- 14 1.3 Glutamate déshydrogénase
- 15 1.4 Exemple de décarboxylase : Histidine décarboxylase
- 16 1.5 Mono Amine Oxydase = MAO
- 17 1.6 Gluconéogenèse à partir des acides aminés
- 18 1.7 Lipogénèse à partir des acides aminés
- 19 1.8 Cétogénèse à partir des acides aminés

21 Chapitre 2 : Uréogénèse

- 22 2.1 Définition
- 23 2.2 Métabolisme de l'ammoniac
- 24 2.3 Schéma de l'uréogénèse
- 25 2.4 Glutaminase
- 26 2.5 Carbamyl-phosphate synthétase I
- 27 2.6 Ornithine carbamyl transférase
- 28 2.7 Arginino succinate synthétase
- 29 2.8 Pyrophosphatase
- 30 2.9 Myokinase (adénylate kinase)
- 31 2.10 Arginino succinate lyase
- 32 2.11 Fumarase
- 33 2.12 Malate déshydrogénase
- 34 2.13 Aspartate aminotransférase = ASAT
- 35 2.14 Arginase
- 36 2.15 Schéma de l'uréogénèse
- 37 2.16 Uréogénèse (bilan)
- 38 2.17 N-Acétyl glutamate synthase
- 39 2.18 Métabolisme de l'ammoniac

41 Chapitre 3 : Métabolisme des bases puriques

- 42 3.1 Métabolisme des purines
- 43 3.2 Cycle long, cycle court
- 44 3.3 5-PRPP synthétase
- 45 3.4 5-PRPP amidotransférase (enzyme-clé)
- 46 3.5 Première multienzyme
- 47 3.6 Formylglycinamide-ribose amidotransférase
- 48 3.7 Deuxième multienzyme
- 49 3.8 Adénylosuccinate lyase
- 50 3.9 Troisième multienzyme
- 51 3.10 Précurseurs de l'IMP
- 52 3.11 Synthèse des purines (schéma général)
- 53 3.12 Synthèse de l'AMP (bilan)
- 54 3.13 Adénylosuccinate synthétase
- 55 3.14 Adénylosuccinate lyase
- 56 3.15 IMP déshydrogénase
- 57 3.16 XMP amidotransférase
- 58 3.17 Synthèse des nucléotides puriques (schéma général)
- 59 3.18 Adénine Phospho-Ribosyl Transférase
- 60 3.19 Hypoxanthine-Guanine PhosphoRibosyl Transférase = HGPRTase
- 61 3.20 Ribonucléotide réductase
- 62 3.21 Xanthine déshydrogénase
- 63 3.22 Schéma de l'uricogénèse
- 64 3.23 Excrétion de l'Azote

65 Chapitre 4 : Métabolisme des bases pyrimidiques

- 66 4.1 Synthèse des pyrimidines (schéma général)
- 67 4.2 Complexe A
- 68 4.3 Dihydro-orotate déshydrogénase
- 69 4.4 Complexe U
- 70 4.5 Synthèse du CTP (bilan)
- 71 4.6 Synthèse des nucléotides pyrimidiques (schéma général)
- 72 4.7 Catabolisme des pyrimidines

73 Partie II : Les métabolismes propres des acides aminés**75 Chapitre 5 : Le métabolisme des radicaux monocarbonés**

- 76 5.1 Précurseurs des radicaux monocarbonés (schéma général)
- 77 5.2 3-phosphoglycérate déshydrogénase
- 78 5.3 Tétrahydrofolate
- 79 5.4 Coenzymes cobamides

80	5.5	Sérine transhydroxyméthylase
81	5.6	Radicaux monocarbonés (schéma général)
83	5.7	10-formyl-THF synthétase
84	5.8	Méthylène-THF déshydrogénase
85	5.9	Méthylène-THF réductase
86	5.10	Thymidylate synthétase
87	5.11	Radicaux monocarbonés (schéma général)
89	5.12	Cycle de la choline

91 **Chapitre 6 : Le métabolisme des acides aminés glucoformateurs (Ala, Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Pro, Orn, Arg, His)**

92	6.1	Précurseurs de l'oxaloacétate (schéma général)
93	6.2	Alanine aminotransférase = ALAT
94	6.3	Sérine thréonine désaminase
95	6.4	Glycine-amide kinosynthétase
96	6.5	Pyruvate carboxylase
97	6.6	Asparaginase
98	6.7	Aspartate aminotransférase = ASAT
99	6.8	Précurseurs de l' α -cétoglutarate (schéma général)
100	6.9	Glutaminase
101	6.10	Glutamate déshydrogénase
102	6.11	Glutamate 5-kinase
103	6.12	N-Acétyl glutamate synthétase
104	6.13	Arginase
105	6.14	Histidine désaminase

107 **Chapitre 7 : Le métabolisme des acides aminés soufrés (Met, Cys)**

108	7.1	Métabolisme des acides aminés soufrés (schéma général)
110	7.2	S-adénosyl méthionine
111	7.3	Méthionine adénosyl transférase
112	7.4	Cystéine dioxygénase
113	7.5	Phosphoadénylyl phosphosulfate

115 **Chapitre 8 : Le métabolisme des acides aminés branchés (Leu, Ile, Val) et de la lysine**

116	8.1	Métabolisme des acides aminés branchés (schéma général)
117	8.2	Transaminase des acides aminés branchés
119	8.3	Précurseurs de l'acétoacétate
120	8.4	Précurseurs du propionyl-CoA
121	8.5	Métabolisme de la lysine et du tryptophane (schéma général)

123 **Chapitre 9 : Le métabolisme des acides aminés aromatiques (Phe, Tyr, Trp)**

- 124 9.1 Métabolisme des acides aminés aromatiques (schéma général)
- 125 9.2 Phénylalanine hydroxylase
- 126 9.3 Tyrosine hydroxylase
- 127 9.4 Tyrosine transaminase
- 128 9.5 Tryptophane pyrrolase

129 **Partie III : Les autres molécules azotées**

131 **Chapitre 10 : Métabolisme des porphyrines**

- 132 10.1 Cycle de Shemin (définition)
- 133 10.2 Biosynthèse des porphyrines (schéma général)
- 134 10.3 Δ -ALA synthétase
- 136 10.4 Bilirubine libre (indirecte)

137 **Chapitre 11 : Métabolisme de la créatine**

- 138 11.1 Précurseurs du phosphate de créatine
- 139 11.2 Catabolisme de la créatine

Objectifs

- *Savoir reconnaître*¹ les 20 acides aminés constitutifs des protéines et les classer selon leurs propriétés physiques ou chimiques (objectif pré-requis).
- *Connaître*² les réactions catalysées par les enzymes suivantes : Alanine Amino Transférases (ALAT), Aspartate Amino Transférases (ASAT), Glutamodéshydrogénase, Histidine décarboxylase.
- Etablir un schéma d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques impliquées dans le métabolisme de l'Azote vers l'excrétion de l'Ammoniac (Ammoniophanérèse) et de l'urée (Uréogénèse). Savoir établir et reconnaître le bilan chimique de chacune de ces voies métaboliques. Montrer le mécanisme³ de la régulation de l'uréogénèse (Gln).
- Etablir des schémas d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques impliquées dans la synthèse et la dégradation des nucléotides (du ribose-5-P à l'acide urique, de l'aspartate au dTTP). Connaître les précurseurs respectifs de chacun des atomes du noyau purine. Définir⁴ chacune des voies métaboliques impliquées.
- Etablir des schémas d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques conduisant à la production des composés monocarbonés (choline) à partir du glucose et des acides aminés.
- Enumérer et classer les principales voies métaboliques auxquelles participent les acides aminés suivants :
 - Thréonine, sérine, glycocolle
 - Alanine, acide aspartique, asparagine
 - Acide glutamique, glutamine, proline, histidine, arginine
 - Méthionine, cystéine, métabolisme du Soufre
 - Leucine, isoleucine, valine, lysine
 - Phénylalanine, tyrosine, tryptophane

1. Savoir reconnaître

corps chimique : nommer un corps dont on voit la formule développée ;

réaction : désigner l'enzyme au vu de l'équation chimique ;

voie métabolique : désigner la voie métabolique au vu de son bilan chimique.

2. Connaître

corps chimique : écrire sa formule développée, énumérer les molécules simples dans une structure complexe, expliquer une expérience mettant en évidence une propriété chimique ou physique ;

image : dessiner un objet ou une structure ;

réaction : écrire l'équation chimique ;

voie métabolique : établir son bilan chimique à partir des réactions de chaque enzyme.

3. Montrer le mécanisme (d'une réaction) ou

Décrire les étapes (d'une voie métabolique) : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.

4. Définir : préciser dans une phrase concise l'essence d'un objet ou les limites d'un concept en excluant toute notion étrangère et en comprenant toutes les variations possibles de l'objet ou du concept cerné.

Partie I

Le métabolisme de l'azote

Chapitre 1

Métabolisme général des acides aminés

1.1 Transaminases

Transaminases

- **EC 2.6.1.1 : Aspartate aminotransférase**
- **EC 2.6.1.2 : Alanine aminotransférase**
- **EC 2.6.1.5 : Tyrosine aminotransférase**
- **EC 2.6.1.42 : Leucine aminotransférase**
- **EC 2.6.1.51 : Sérine aminotransférase**
- **EC 2.6.1.58 : Phénylalanine aminotransférase**

CN 01

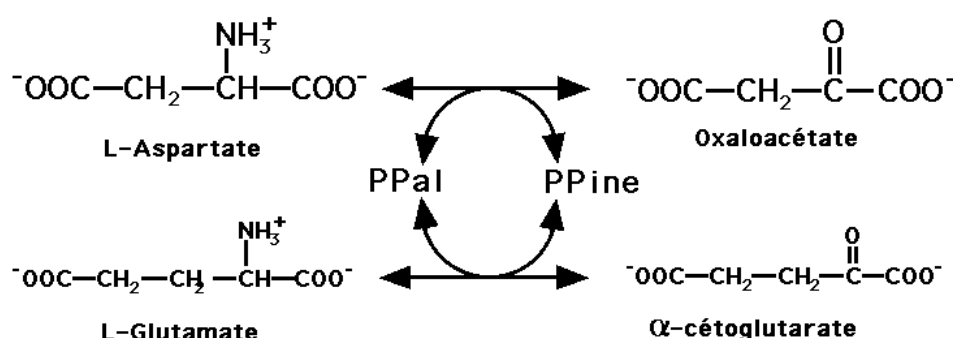
- Les acides aminés du métabolisme sont tous des acides α -aminés de la série L. Les réactions du métabolisme qui concernent ces deux fonctions sont donc communes à de nombreux acides aminés et constituent le métabolisme général des acides aminés.
- Ce métabolisme général comprend des transaminations, des décarboxylations et des désaminations dont nous allons voir des exemples.
- Le catabolisme des acides aminés conduit à des produits finaux différents suivant les circonstances physiologiques, glucose ou corps cétoniques à jeûn, triglycérides de réserve en période de stockage, gaz carbonique et énergie durant l'effort. Les voies de gluconéogénèse, céto-génèse et lipogénèse à partir des acides aminés forment des schémas généraux du catabolisme de ces substrats.
- Il existe toute une sous-sous-classe d'enzymes (EC 2.6.1.n) qui catalysent le transfert de la fonction amine entre les acides aminés et les acides α -cétoniques : les transaminases.
- Ces enzymes permettent l'entrée des acides aminés glucoformateurs dans la gluconéogénèse.
- Toutes ces enzymes ont pour coenzyme lié le phosphate de pyridoxal. Toutes ces enzymes sont régulées par le cortisol, qui induit leur synthèse dans les cellules qui catabolisent des protéines.

1.2 Exemple de transaminase : aspartate aminotransférase

88000
2 sous-unités
Isoenzymes

2.6.1.1

Aspartate aminotransférase = ASAT



CN 02

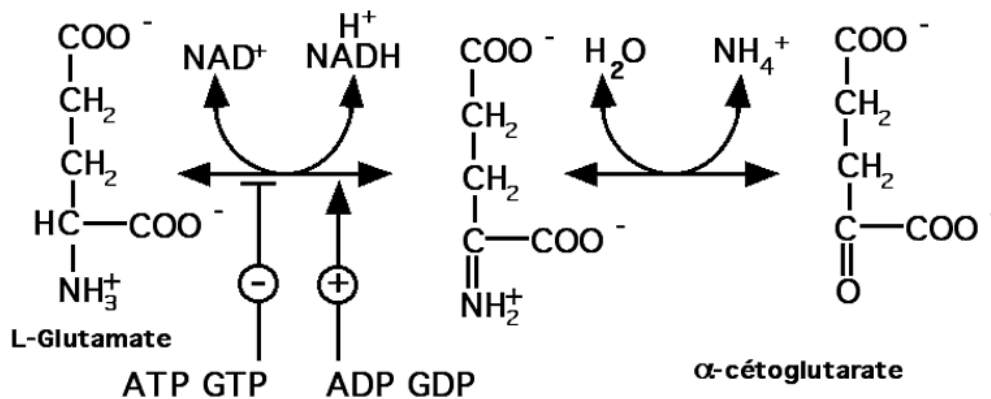
- L'ASAT catalyse le transfert de la fonction amine de l'aspartate vers l' α -cétoglutarate qu'elle transforme en glutamate, tandis que l'aspartate donne un oxaloacétate.
- Dans un premier temps, l'ASAT se lie à l'aspartate puis transfère la fonction amine sur un coenzyme lié : le phosphate de pyridoxal qui devient phosphate de pyridoxamine sans cesser d'être lié à l'enzyme. L'enzyme se dissocie alors de l'oxaloacétate.
- Dans le second temps, l'enzyme liée au phosphate de pyridoxamine, forme un complexe avec l' α -cétoglutarate, puis transfère la fonction amine du coenzyme qui redevient phosphate de pyridoxal, vers le second substrat qui est transformé en glutamate. Enfin, le complexe ASAT-glutamate se dissocie : l'enzyme et son coenzyme lié ont recouvré leurs structures initiales.
- L'alanine aminotransférase est un autre exemple de transaminase.

1.3 Glutamate déshydrogénase

1350000
24 sous-unités

1.4.1.3

Glutamate déshydrogénase



CN 04

- La glutamate déshydrogénase (GDH) est une enzyme des mitochondries qui désamine l'acide glutamique en acide α -cétoglutarique (α -KG).
- La GDH est formée de quatre ensembles de 6 protomères identiques ayant chacun 505 acides aminés. Le poids moléculaire de chacune des 24 sous-unités est de 55900.
- Elle joue un rôle important dans le catabolisme des acides aminés dont le squelette carboné sera utilisé par le métabolisme énergétique (cycle de KREBS) ou servira à constituer des réserves énergétiques (gluconéogénèse).
- Le NAD⁺, coenzyme de la glutamate déshydrogénase et l'ADP, accepteur final de l'énergie produite par la réoxydation du NADH par la chaîne respiratoire mitochondriale, sont les régulateurs de cette enzyme.

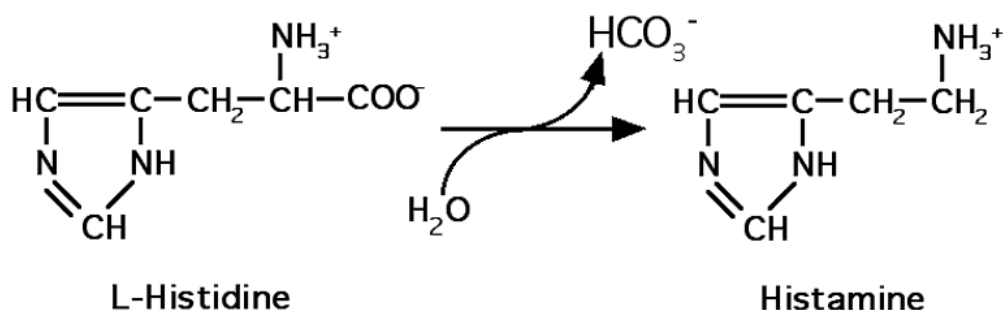
1.4 Exemple de décarboxylase : Histidine décarboxylase

107000
2 sous-unités

4.1.1.22

Histidine décarboxylase

PPal



CN 05

- L'histidine décarboxylase est une enzyme des mastocytes qui produit de l'histamine au cours des réactions allergiques.
- L'histidine décarboxylase a pour coenzyme lié le phosphate de pyridoxal. La décarboxylation produit un ion bicarbonate.
- L'histidine décarboxylase agit comme les transaminases et les désaminases sur le Carbone α de l'acide aminé, lié au phosphate de pyridoxal sous forme de base de Schiff.
- D'autres décarboxylases à phosphate de pyridoxal ayant pour substrats des acides aminés (Glu, DOPA, acides aminés basiques ou aromatiques) produisent les autres amines rencontrées dans le métabolisme.

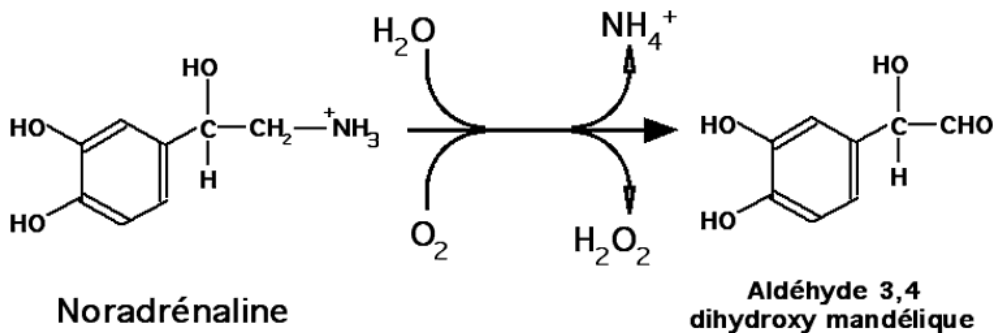
1.5 Mono Amine Oxydase = MAO

117000
2 sous-unités
Isoenzymes

1.4.3.4

Mono Amine Oxydase = MAO

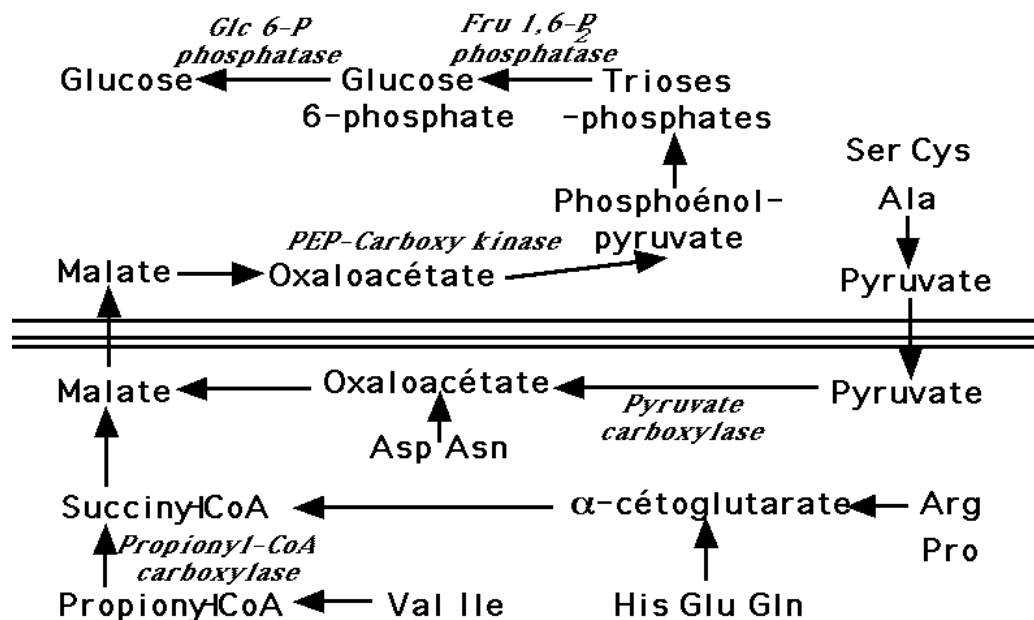
FAD Cu⁺⁺



CN 06

- Les monoamine oxydases (MAO-A et MAO-B) sont des flavoprotéines de l'intestin, du foie, des reins et de nombreux autres organes qui catalysent la désamination oxydative des amines aromatiques contenues dans les aliments ou les produits de la digestion. Elles évitent la pénétration de ces amines vasoconstrictives ou toxiques dans l'organisme comme la tyramine.
- Les monoamine oxydases sont aussi présentes dans le système nerveux central, qui participent au catabolisme des amines endogènes (noradrénaline).
- L'eau oxygénée produite au cours de cette réaction est détruite par la catalase ou une peroxydase.

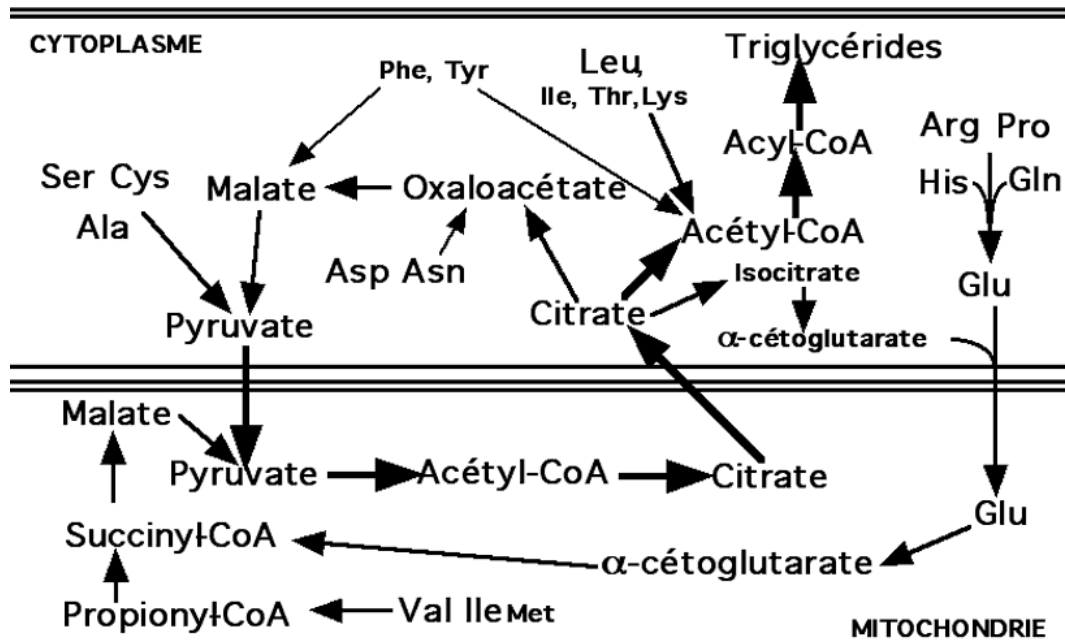
1.6 Gluconéogénèse à partir des acides aminés



CN 07

- La plupart des substrats de la gluconéogénèse pénètrent dans les mitochondries, soit directement soit sous forme d'acide α -cétoniques.
- Les nombreuses transaminases ou désaminases donnent des produits qui convergent par plusieurs voies mitochondriales vers le malate :
 - le produit de l'ALAT (Ala → pyruvate), grâce à la pyruvate carboxylase rejoint l'oxaloacétate, produit de l'ASAT (Asp → oxaloacétate) puis le malate, grâce à la malate déshydrogénase fonctionnant dans le sens opposé à celui qu'elle a dans le cycle de KREBS
 - l' α -cétoglutarate issu de nombreux catabolismes d'acides aminés (exemple : glutamate grâce à la glutamate déshydrogénase), est décarboxylé et oxydé pour rejoindre le malate par les mêmes enzymes que celles du cycle de KREBS, fonctionnant dans le même sens
 - plusieurs acides aminés (exemple : valine) conduisent au propionyl-CoA, qui grâce à la propionyl-CoA carboxylase et à la méthylmalonyl-CoA mutase, aboutit au succinyl-CoA puis à nouveau au malate.
- La gluconéogénèse à partir des acides aminés produit des ions ammonium qui contribuent à perturber l'équilibre des cations de la cellules. La détoxification cellulaire nécessite que ces ions soient transportés puis éliminés sous forme de composés chimiques neutres et atoxiques.

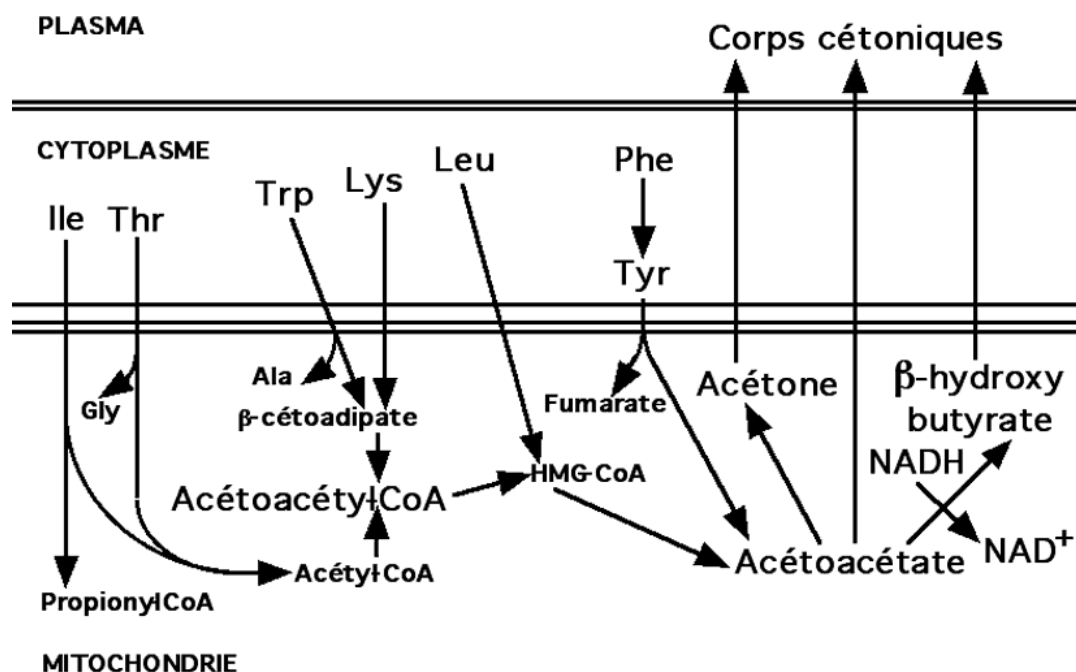
1.7 Lipogénèse à partir des acides aminés



CN 07/1

- Lorsque de nombreux acides aminés proviennent de la digestion (repas hyperprotidique) et que les hépatocytes sont soumis à l'effet de l'insuline, les acides aminés peuvent participer à la lipogénèse.
- Les acides aminés cétogénés, précurseurs de l'acétyl-CoA entrent directement dans la synthèse des acides gras.
- Les acides aminés glucoformateurs, produisent du malate qui est alors un substrat des enzymes maliques, ce qui conduit au pyruvate, lui-même précurseur de l'acétyl-CoA qui ressort de la mitochondrie pour former des acides gras.

1.8 Cétogénèse à partir des acides aminés



CN 07/2

- Dans le foie, à jeûn, le cycle de KREBS est arrêté parce que les substrats qu'il utilise (en particulier l'oxaloacétate) sont consommés par une voie métabolique différente, la gluconéogénèse. De ce fait l'acétyl-CoA, issu de la β-oxydation, ne peut pas être transformé en citrate comme dans la lipolyse des autres cellules.
- Cet acétyl-CoA est alors le substrat de la cétogénèse, qui le transforme en acétoacétate, β-hydroxybutyrate ou acétone. Ces trois produits sont sécrétés dans le plasma (corps cétoniques), puis excrétés par les reins (acides) ou par les poumons (acétone). Ils peuvent aussi servir de substrats énergétiques pour d'autres organes dont le cycle de KREBS est actif (cerveau, cœur).
- Les acides aminés dont le catabolisme aboutit à l'acétyl-CoA, à l'HMG-CoA ou à l'acétoacétate ne peuvent pas entrer dans la voie de la gluconéogénèse car ils seraient oxydés avant de parvenir au malate. Ils suivent donc nécessairement le sort des acétyl-CoA produits par la β-oxydation : transformés en corps cétoniques, ils sont sécrétés dans le sang.

Chapitre 2

Uréogénèse

2.1 Définition

UREOGENESE

- **Voie métabolique des hépatocytes synthétisant l'urée à partir de la glutamine du plasma et des ions bicarbonate.**

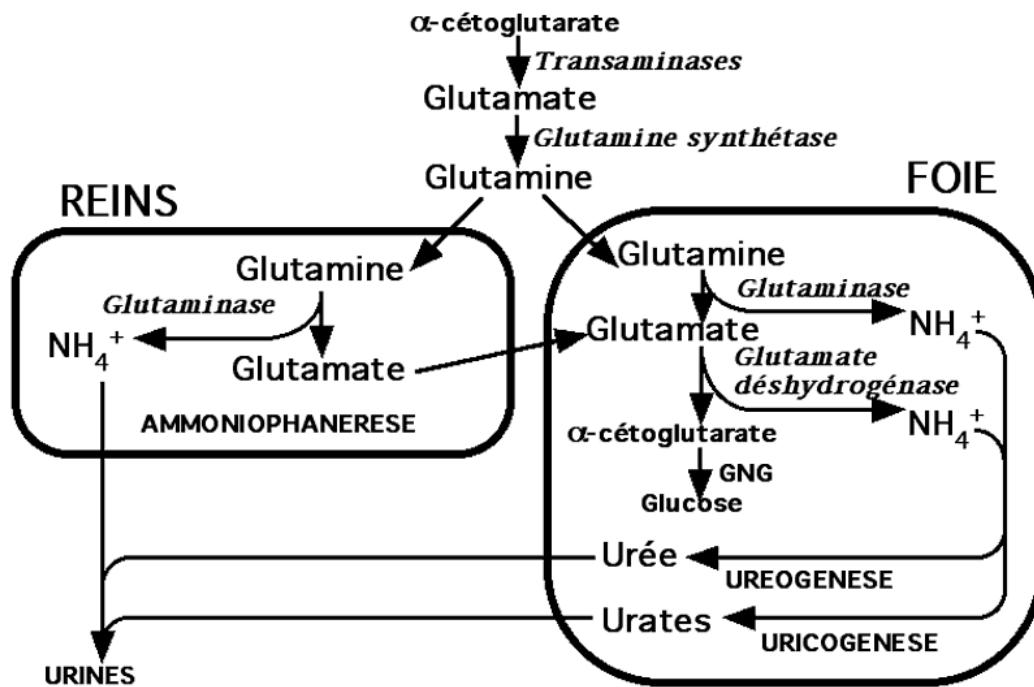
CN 09

- L'uréogénèse est l'ensemble des réactions enzymatiques catalysées par les enzymes qui fixent l'Azote sous forme d'urée. La voie est exclusivement hépatocytaire (foie) car les hépatocytes sont les seules cellules à exprimer le gène de l'ornithine-carbamyl transférase, enzyme de l'uréogénèse.
- Les atomes d'Azote utilisés par les hépatocytes proviennent de toutes les cellules de l'organisme sous forme de :
 - glutamine, qui transporte l'ammoniac sous une forme très peu toxique
 - ions ammonium, en très petites quantités, provenant surtout des désaminations intestinales.

Le Carbone de l'urée provient des bicarbonates.

- L'uréogénèse utilise la malate déshydrogénase cytoplasmique dans le sens de l'oxydation du malate en oxaloacétate, réaction commune à l'uréogénèse, à la néoglucogénèse et à la sortie du malate hors des mitochondries.

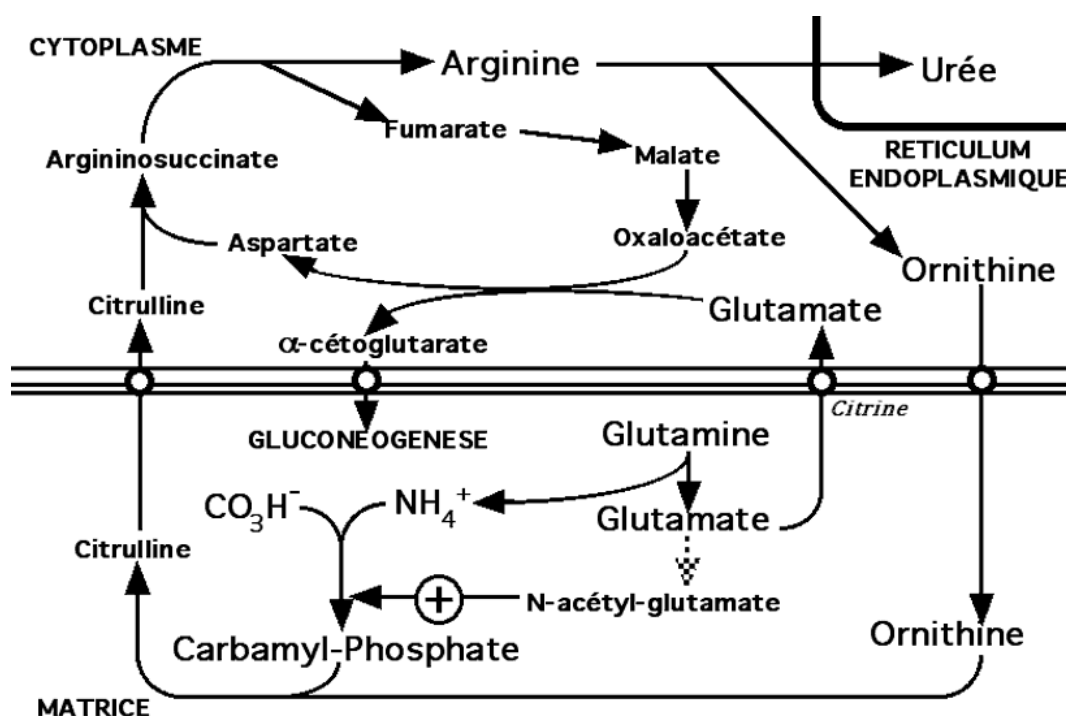
2.2 Métabolisme de l'ammoniac



CN 10

- Les ions ammonium produits par le catabolisme des acides aminés dans toutes les cellules sont fixés par transamination sur l' α -cétoglutarate, puis par la glutamine synthétase. La glutamine ainsi produite porte donc deux atomes d'Azote. Elle diffuse dans la circulation d'où elle est captée par les reins ou par le foie.
- Dans les muscles, l'Azote des acides aminés provenant du catabolisme des protéines lors du jeûne prolongé, est fixé sur le pyruvate produit par la glycolyse cytoplasmique et excrété sous forme d'alanine. L'alanine est ensuite captée par le foie qui récupère le pyruvate pour la gluconéogénèse.
- Dans les reins, la glutaminase libère des ions ammonium qui sont excrétés dans l'urine comme les autres cations. Le glutamate restant, repart dans la circulation pour être recapté par le foie.
- Dans le foie, la glutaminase, puis la glutamate déshydrogénase reprennent les deux atomes d'Azote portés par la glutamine pour les incorporer dans l'arginine. L'arginine est enfin hydrolysée pour libérer l'urée.
- L'urée est sécrétée à nouveau dans le sang pour être excrétée par les reins dans l'urine.
- Le foie peut encore éliminer ces Azotes par l'uricogénèse, mais chez l'Homme cette voie reste tout à fait accessoire pour l'élimination de l'Azote. Le rôle de l'uricogénèse est avant tout structural pour la synthèse des bases puriques des acides nucléiques.

2.3 Schéma de l'uréogénèse



CN 11

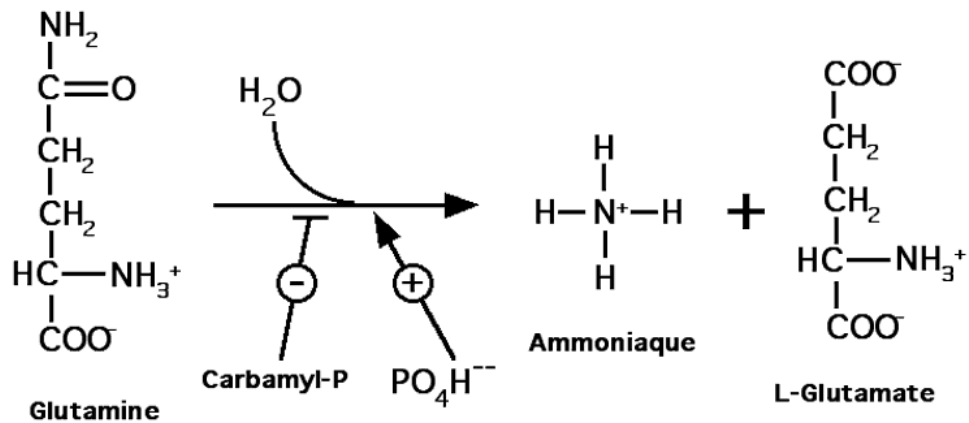
- L'uréogénèse est une voie métabolique exclusivement hépatique, dont les enzymes se répartissent entre la matrice mitochondriale, le cytoplasme et les membranes du réticulum endoplasmique.
- La glutamine transporte l'Azote jusqu'aux mitochondries du foie.
- Un premier atome d'Azote est incorporé par le carbamyl-phosphate dans la citrulline. Le deuxième atome d'Azote sort des mitochondries sous forme de glutamate pour être transaminé. L'aspartate ainsi obtenu est condensé avec la citrulline pour achever la synthèse de l'arginine.
- L'hydrolyse de l'arginine sur les membranes du réticulum permet de libérer l'urée directement dans les citernes d'où elle diffuse vers la veine sus-hépatique.
- L'α-cétoglutarate entre dans les mitochondries pour participer à la gluconéogénèse. Il peut aussi être aminé par la glutamate déshydrogénase et sortir à nouveau pour former de l'aspartate.
- La citrine (transporteur membranaire de glutamate) échange le glutamate contre un aspartate qui après transamination entrera aussi dans la gluconéogénèse. La citrine participe aussi à la navette malate/aspartate (voir RM 58)

2.4 Glutaminase

330000
4 sous-unités
Isoenzymes

3.5.1.2

Glutaminase



CN 12

- La glutaminase est l'enzyme qui dégage l'ammoniaque de la glutamine qui est sa forme de transport. Des isoenzymes se rencontrent dans les tissus qui ont une voie pour éliminer l'ion ammonium : rein et foie.
- La glutaminase est inhibée par le carbamyl-phosphate, produit de la carbamyl-phosphate synthétase qui a pour substrats les ions ammonium produits par la glutaminase.

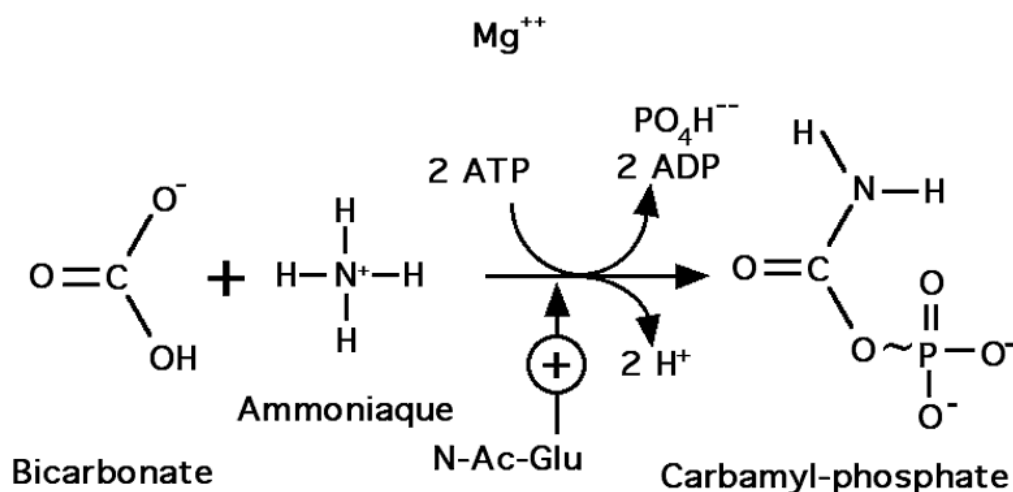
2.5 Carbamyl-phosphate synthétase I

165000

Isoenzyme M

6.3.4.16

Carbamyl-phosphate synthétase I



CN 13

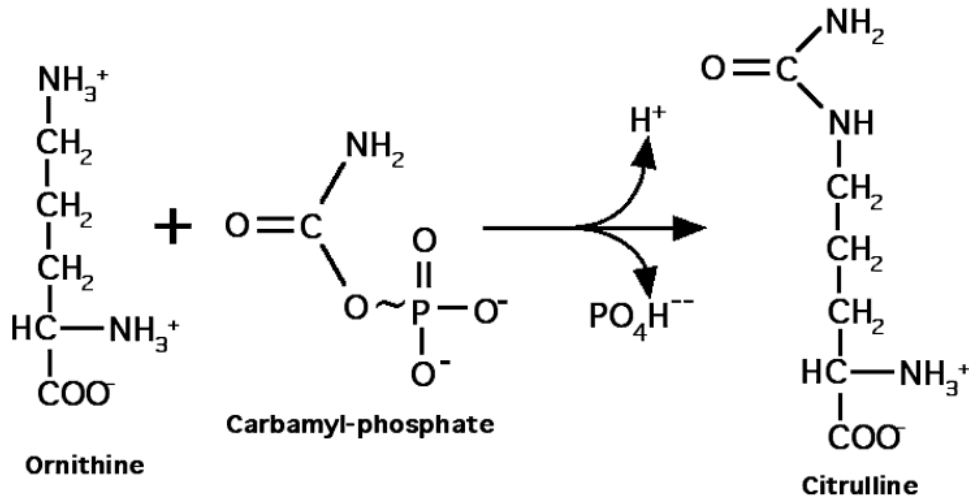
- La carbamyl-phosphate synthétase I, mitochondriale, participant à l'uréogénèse, est différente de la carbamyl-phosphate synthétase II, cytoplasmique, participant à la synthèse des nucléotides pyrimidiques (isoenzymes).
- Elle catalyse la condensation d'un ion bicarbonate avec l'ammoniaque en carbamate, puis elle active ce carbamate en carbamyl-phosphate. Le coenzyme ATP sert de donneur d'énergie et de phosphate. L'hydrolyse de l'ATP libère des protons dans la matrice. La liaison anhydride d'acide mixte du produit est riche en énergie.
- La carbamyl-phosphate synthétase I, mitochondriale, participant à l'uréogénèse, doit obligatoirement être activée allostériquement par le N-acétyl glutamate, produit dans la mitochondrie par la N-acétyl glutamate synthétase. Le carbamyl-phosphate, à son tour est un inhibiteur de la glutaminase.

2.6 Ornithine carbamyl transférase

108000
3 sous-unités

2.1.3.3

Ornithine carbamyl transférase



CN 14

- L'ornithine carbamyl transférase (OCT) est une enzyme des mitochondries des hépatocytes. L'ornithine est un acide α -aminé, homologue inférieur de la lysine, qui ne participe pas à la synthèse des protéines. Intermédiaire de plusieurs voies métaboliques, elle est normalement présente dans la matrice des mitochondries.
- L'OCT catalyse la condensation du carbamyl-phosphate avec l'ornithine, pour faire la synthèse de la citrulline. L'énergie de la synthèse est fournie par l'hydrolyse de la liaison anhydride mixte riche en énergie du carbamyl-phosphate.
- Le gène de l'OCT est réprimé dans toutes les cellules sauf les hépatocytes, qui sont donc les seules cellules à pouvoir catalyser cette réaction indispensable au cycle de l'urée.

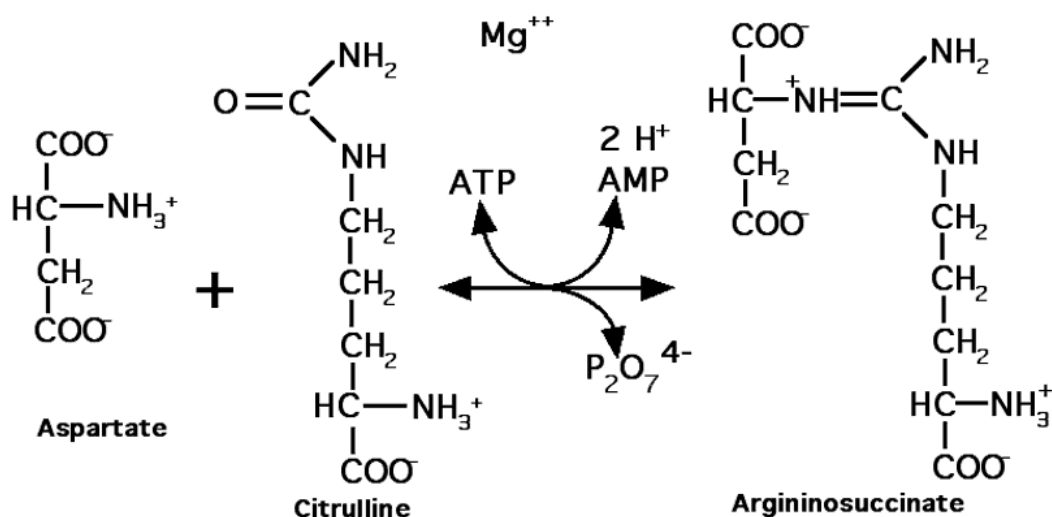
2.7 Arginino succinate synthétase

186000

4 sous-unités

6.3.4.5

Arginino succinate synthétase



CN 15

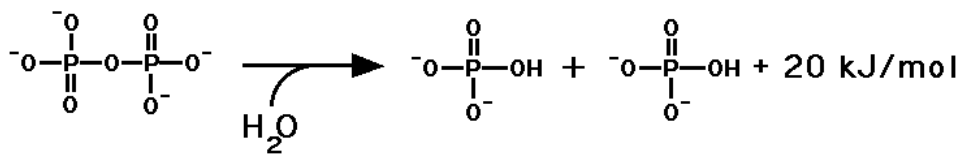
- La citrulline produite par l'OCT quitte la mitochondrie pour être le substrat de l'enzyme condensante : l'arginino succinate synthétase.
- La synthèse par condensation de la citrulline et de l'aspartate est très endergonique et nécessite l'hydrolyse de la liaison la plus riche en énergie de la molécule d'ATP. La réaction libère un ion pyrophosphate.
- L'arginino succinate possède le noyau guanidinium de l'arginine dans lequel la double liaison est délocalisée autour de l'atome de Carbone situé entre les trois atomes d'Azote.
- L'arginino succinate synthétase est l'enzyme la plus lente du cycle de l'urée : elle catalyse dans le cytoplasme, l'étape d'engagement dans la voie de synthèse de l'arginine et de l'urée. Elle est induite par la glutamine (transcription du gène).

2.8 Pyrophosphatase

42000
2 sous-unités

3.6.1.1

Pyrophosphatase



Pyrophosphate

2 Phosphates

CN 16

- L'argininosuccinate synthétase produit des ions pyrophosphates dans les hépatocytes, qui sont détruits par les pyrophosphatases qui hydrolysent la liaison anhydride d'acide et libèrent de la chaleur.
- Cette hydrolyse a pour effet d'éliminer les ions pyrophosphates et donc de rendre irréversibles les réactions enzymatiques qui produisent de tels ions.

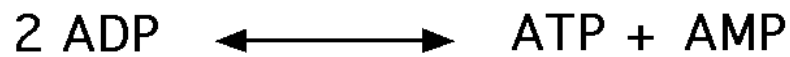
2.9 Myokinase (adénylate kinase)

21700
Isoenzyme AK1

2.7.4.3

Myokinase (*Adénylate kinase*)

Mg^{++}



CN 17

- L'argininosuccinate synthétase produit encore un 5'AMP, résultat de l'hydrolyse de l'ATP.
- Le 5'AMP est un carrefour métabolique à partir duquel se fait le catabolisme des nucléotides adényliques vers l'acide urique. Pour éviter cette dégradation le 5'AMP peut être réactivé aussitôt par l'énergie d'une autre molécule d'ATP, grâce à l'adénylate kinase.

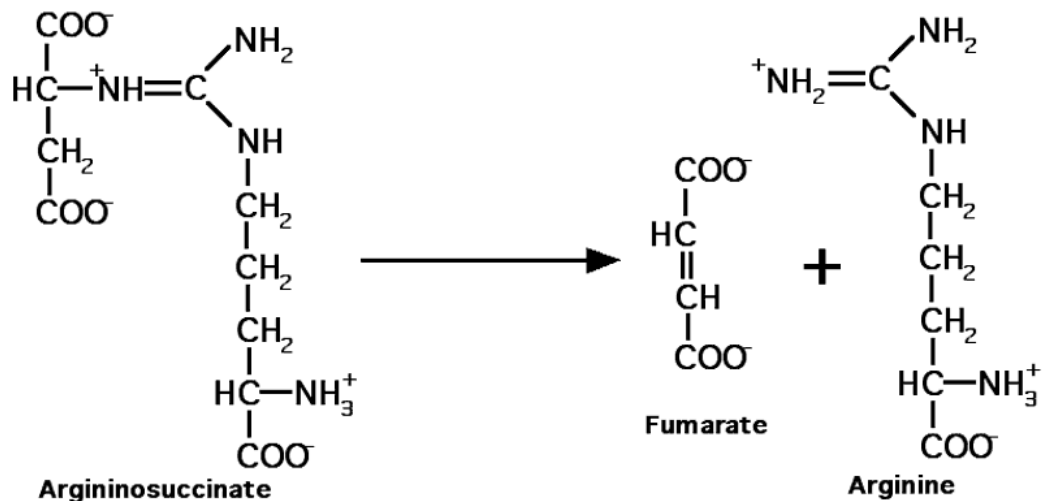
2.10 Arginino succinate lyase

200000

4 sous-unités

4.3.2.1

Arginino succinate lyase



CN 18

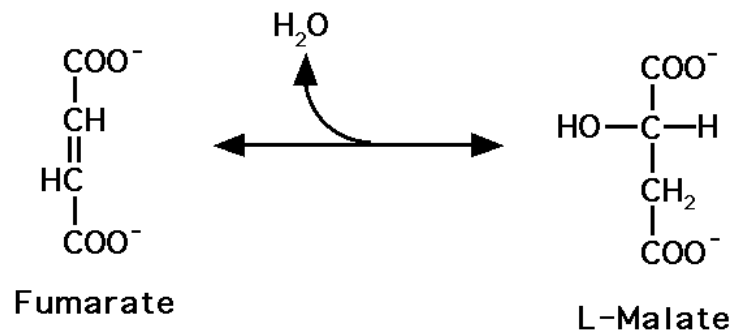
- L'arginino-succinate lyase catalyse le clivage de la molécule d'argininosuccinate en arginine. La réaction de soustraction laisse sur le produit une liaison éthylénique d'isomérisation trans : c'est le fumarate.

2.11 Fumarase

220000
4 sous-unités

4.2.1.2

Fumarase



CN 19

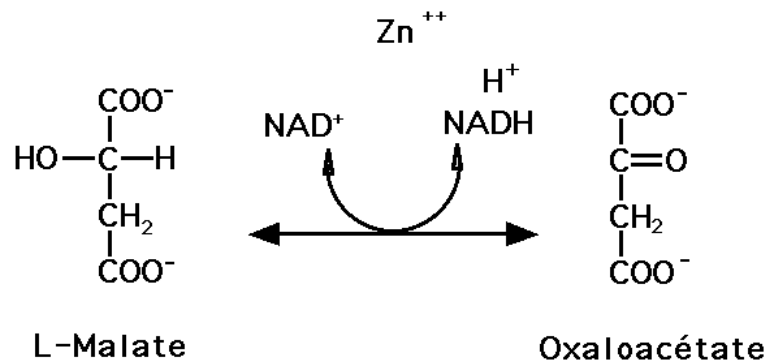
- Une fumarase cytoplasmique (isoenzyme de celle du cycle de KREBS) ajoute une molécule d'eau sur la liaison éthylénique pour faire un malate.

2.12 Malate déshydrogénase

62000
Isoenzyme C

1.1.1.37

Malate déshydrogénase



CN 20

- La malate déshydrogénase cytoplasmique oxyde ensuite le malate issu de l'uréogénèse en oxaloacétate.
- La malate déshydrogénase du cytoplasme des hépatocytes, au cours de la gluconéogénèse, oxyde également le malate sorti des mitochondries en oxaloacétate. Le sens de fonctionnement étant le même, les deux voies peuvent utiliser la même enzyme.
- Le NADH produit dans le cytoplasme du foie au cours de l'uréogénèse est utilisé de préférence par la gluconéogénèse (phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase). La gluconéogénèse est le plus souvent active en même temps que l'uréogénèse car les deux voies participent au catabolisme des acides aminés et sont induites par le cortisol.

2.13 Aspartate aminotransférase = ASAT

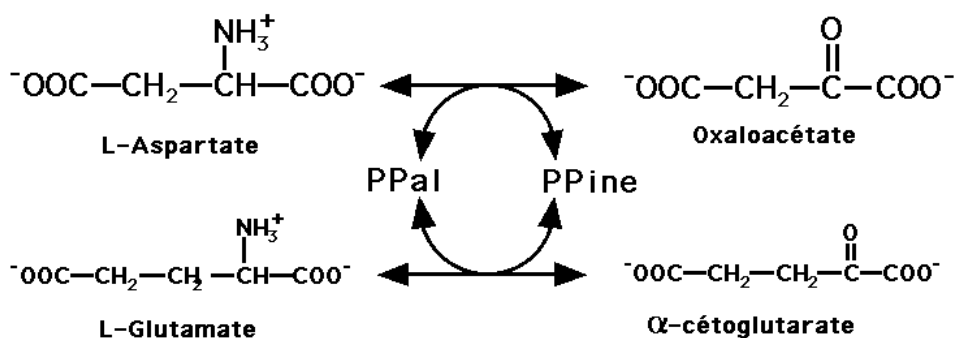
88000

2 sous-unités

Isoenzymes

2.6.1.1

Aspartate aminotransférase = ASAT



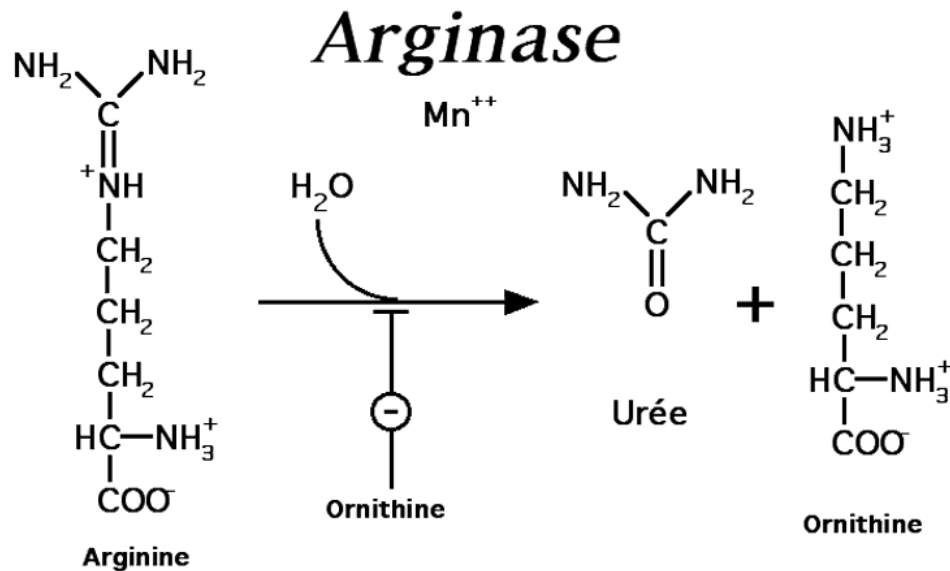
CN 21

- L'aspartate aminotransférase cytoplasmique transfère enfin la fonction amine d'une nouvelle molécule de glutamate sur l'oxaloacétate.
- L'aspartate ainsi produit sera à nouveau le substrat de l'argininosuccinate synthétase pour reprendre le cycle de réactions à partir de la citrulline qui sort de la mitochondrie.

2.14 Arginase

120000
Isoenzymes

3.5.3.1

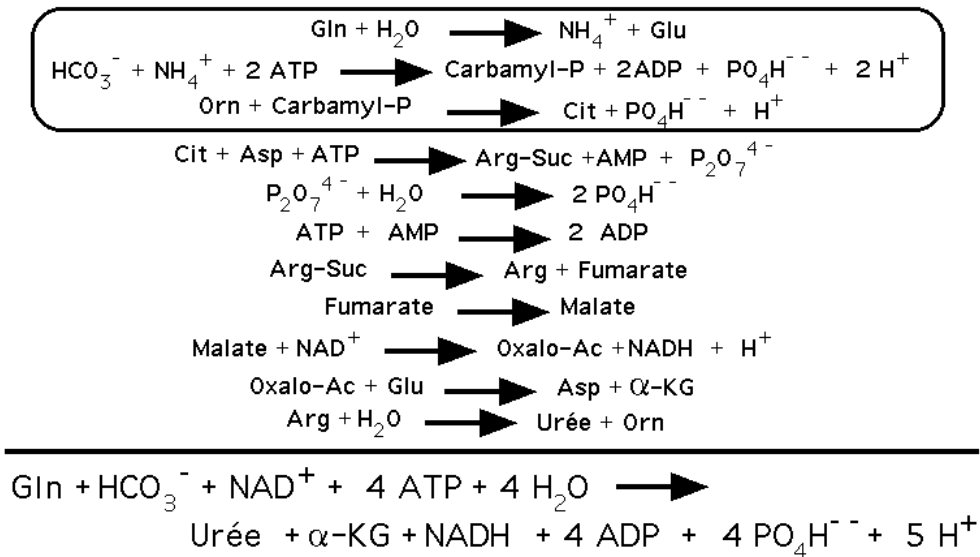


CN 22

- L'arginase est une enzyme de la membrane du reticulum endoplasmique des hépatocytes. Elle hydrolyse l'arginine en ornithine et urée, puis excrète celle-ci par la lumière des citernes du reticulum vers l'extérieur de la cellule. L'ornithine libérée dans le cytoplasme est à nouveau captée par la mitochondrie.
- Les acides aminés basiques (ornithine, lysine, arginine) peuvent franchir la membrane interne de la mitochondrie grâce à un transporteur fonctionnant avec l'énergie du gradient chimio-osmotique de la membrane. Dans le cytoplasme, l'arginase est inhibée par les acides aminés basiques (lysine ou ornithine) ce qui entraîne un ralentissement du cycle. Dans les mitochondries au contraire, un excès d'arginine active la N-acétyl glutamate synthétase (activation du cycle).
- L'arginase joue aussi un rôle important dans la régulation de l'immunité cellulaire parce que
 1. elle est en compétition avec les NO synthétases (voir MI 35) pour le même substrat, l'arginine
 2. et elle permet la libération de l'ornithine, précurseur de la proline et des polyamines (Spermine, spermidines, voir CN 76) qui participent à la croissance cellulaire.

2.16 Uréogénèse (bilan)

Uréogénèse



CN 24

- Ecrivons successivement les réactions catalysées par toutes les enzymes de la voie métabolique, en partant de la glutamine, qui apporte au foie l'azote provenant des acides aminés de toutes les cellules, jusqu'à l'urée, sécrétée par le foie dans la circulation pour être éliminée par les reins. Les trois premières réactions se font dans la mitochondrie, le reste dans le cytoplasme.
- Dans ce bilan l'ornithine consommée par l'ornithine carbamyl-transférase est récupérée à la fin comme produit de l'arginase entrant à nouveau dans la mitochondrie. La voie métabolique est donc un cycle. Le cycle de l'urée (cycle de KREBS-HENSELEIT) est comparable à ce titre à l'autre cycle de KREBS des mitochondries.
- Au total, une molécule de glutamine et un ion bicarbonate donnent naissance à une molécule d'urée. La voie métabolique consomme quatre liaisons riches en énergie (ATP). Elle produit de l' α -cétoglutarate et un NADH (utilisés par la gluconéogénèse), 4 ADP, 4 ions phosphate et 5 protons.

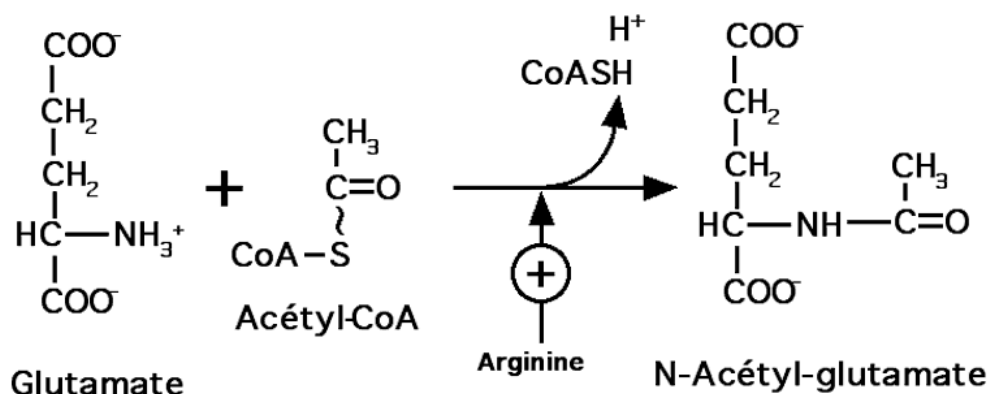
2.17 N-Acétyl glutamate synthase

160000

3 sous-unités

2.3.1.1

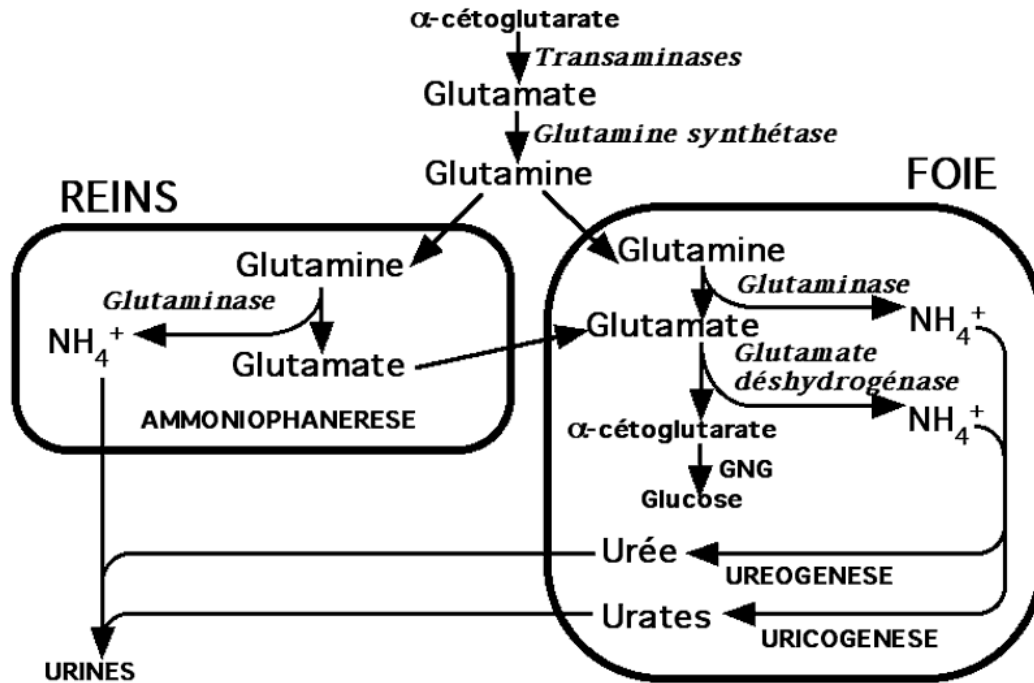
N-Acétyl glutamate synthase



CN 25

- Le N-acétyl-glutamate de la matrice mitochondriale est l'effecteur positif de l'uréogénèse. Cet effecteur est produit à partir du glutamate et de l'acétyl-CoA par une enzyme spécifique : la N-acétyl glutamate synthase.
- Les acides aminés basiques sont des effecteurs du cycle de l'urée : l'ornithine en inhibant l'arginase, l'arginine en activant la N-acétyl glutamate synthétase.
- Le N-acétyl glutamate est un activateur de la carbamyl-phosphate synthétase. Le carbamyl-phosphate est un inhibiteur de la glutaminase, de sorte que l'équilibre entre les concentrations de N-acétyl-glutamate et de carbamyl-phosphate régule l'activité des enzymes de l'uréogénèse dans la mitochondrie.
- Le N-acétyl glutamate est aussi le premier intermédiaire de la voie de synthèse de l'ornithine, synthèse qui accompagne obligatoirement toute induction ou activation du cycle de l'uréogénèse.
- Toutes les enzymes du cycle de l'urée sont synthétisées par des gènes dont l'expression est induite par le cortisol. Un régime riche en azote ou un jeûne prolongé peut augmenter de 200 fois la vitesse de synthèse de l'urée par le foie.

2.18 Métabolisme de l'ammoniac



CN 10/1

- Les ions ammonium produits par le catabolisme des acides aminés dans toutes les cellules sont fixés par transamination sur l' α -cétoglutarate, puis par la glutamine synthétase. La glutamine ainsi produite porte donc deux atomes d'Azote. Elle diffuse dans la circulation d'où elle est captée par les reins ou par le foie.
- Dans les muscles, l'Azote des acides aminés provenant du catabolisme des protéines lors du jeûne prolongé, est fixé sur le pyruvate produit par la glycolyse cytoplasmique et excrété sous forme d'alanine. L'alanine est ensuite captée par le foie qui récupère le pyruvate pour la gluconéogénèse.
- Dans les reins, la glutaminase libère des ions ammonium qui sont excrétés dans l'urine comme les autres cations. Le glutamate restant, repart dans la circulation pour être recapté par le foie.
- Dans le foie, la glutaminase, puis la glutamate déshydrogénase reprennent les deux atomes d'Azote portés par la glutamine pour les incorporer dans l'arginine. L'arginine est enfin hydrolysée pour libérer l'urée.
- L'urée est sécrétée à nouveau dans le sang pour être excrétée par les reins dans l'urine.
- Le foie peut encore éliminer ces Azotes par l'uricogénèse, mais chez l'Homme cette voie reste tout à fait accessoire pour l'élimination de l'Azote. Le rôle de l'uricogénèse est avant tout structural pour la synthèse des bases puriques des acides nucléiques.

Chapitre 3

Métabolisme des bases puriques

3.1 Métabolisme des purines

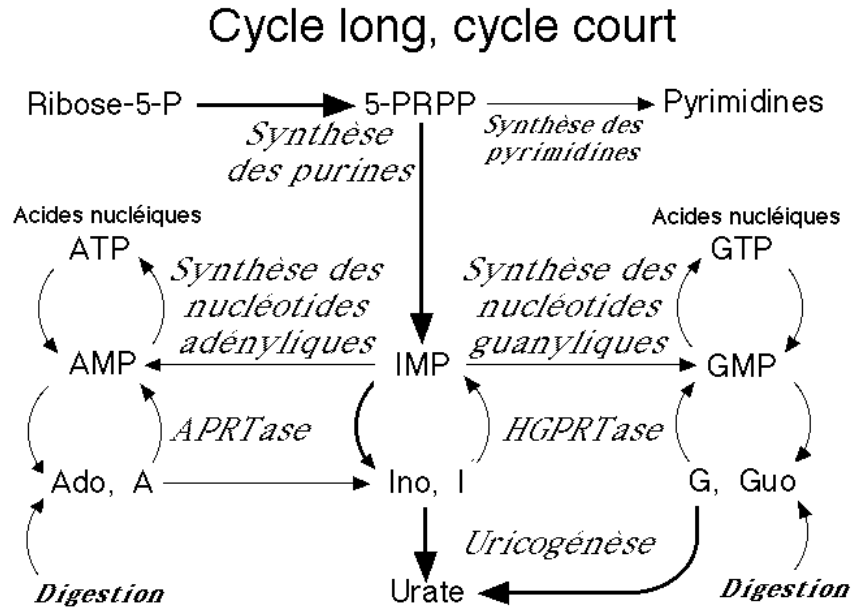
METABOLISME DES PURINES

- **Ensemble de voies métaboliques synthétisant les purines à partir du ribose-5-phosphate pour la synthèse des nucléotides puriques et dégradant ces nucléotides pour l'élimination de l'Azote sous forme d'acide urique.**

CN 27

- La plupart des cellules sont capables de faire la synthèse complète du noyau des purines à partir du ribose-5-phosphate, produit de la voie des pentoses-phosphates.
- D'autres enzymes permettent de réutiliser les bases puriques issues de la digestion pour recomposer des nucléotides.
- Cette synthèse aboutit à l'inosine monophosphate (IMP), carrefour métabolique conduisant à la synthèse de l'AMP et du GMP. Ces nucléotides sont les substrats de la synthèse des acides nucléiques et de divers coenzymes.
- Les nucléotides puriques peuvent être catabolisés en acide urique. La synthèse des purines et la dégradation des nucléotides puriques sont aussi une voie accessoire de l'élimination de l'Azote sous forme d'acide urique (uricogénèse). Une trop grande activation de cette voie est à l'origine des diverses formes de la goutte.

3.2 Cycle long, cycle court



CN 28

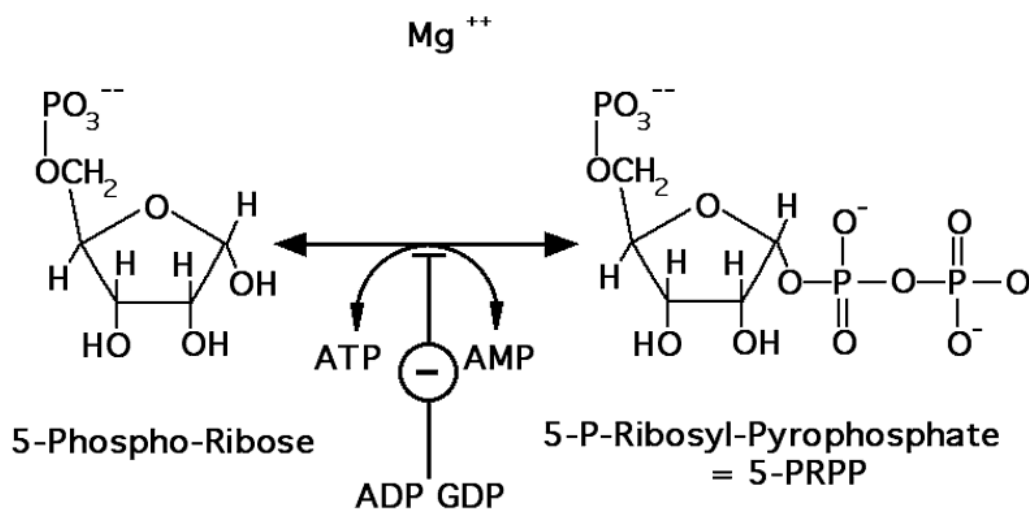
- Chez l'Homme, la biosynthèse des purines est destinée à produire les nucléotides qui sont les substrats des polymérase d'acides nucléiques ou les coenzymes transporteurs d'énergie.
- L'HGPRTase et l'APRTase participent aussi à cette synthèse en réactivant les nucléosides ou les bases puriques qui proviennent de la digestion des acides nucléiques.
- Chez les Oiseaux, la biosynthèse des purines est la voie principale d'élimination de l'Azote (uricotéliques). Dans cette classe d'animaux la voie métabolique conduit directement à l'acide urique sans passer par l'adénine ou la guanine : on parle alors de cycle court du métabolisme des purines (uricogénèse).
- Lorsque les intermédiaires de cette voie sont utilisés pour faire la synthèse de nucléotides adényliques ou guanyliques, qui sont ensuite incorporés dans la structure primaire des acides nucléiques, on parle de cycle long du métabolisme des purines.
- Dans des circonstances pathologiques (goutte), on voit s'activer le cycle court chez l'Homme. Physiologiquement l'excrétion d'acide urique est minime (1 à 5 mmol/24h) par rapport à celle de l'urée (300 à 500 mmol/24h).

3.3 5-PRPP synthétase

200000
3 sous-unités

2.7.6.1

5-PRPP synthétase



CN 29

- La 5-phosphoribosyl pyrophosphate synthétase (ou ribose-phosphate pyrophosphokinase) est une enzyme commune à diverses voies de synthèse, dont la synthèse des purines et celle des pyrimidines chez l'Homme.
- Elle catalyse une réaction de transfert de pyrophosphate sur l' α -D-ribose issu de la voie des pentoses-phosphates. L'ATP est le coenzyme donneur de pyrophosphate et donneur d'énergie.
- Le produit de la réaction le 5-phosphoribosyl-pyrophosphate (= 5-PRPP) est un carrefour métabolique, substrat de nombreuses enzymes de synthèse des nucléotides :
 - Adénine phosphoribosyl transférase
 - Hypoxanthine-Guanine phosphoribosyl transférase (= HGPRTase)
 - Orotate phosphoribosyl transférase (complexe U)
 - 5-PRPP amidotransférase
- L'enzyme est inhibée par les nucléotides puriques : ADP et GDP.

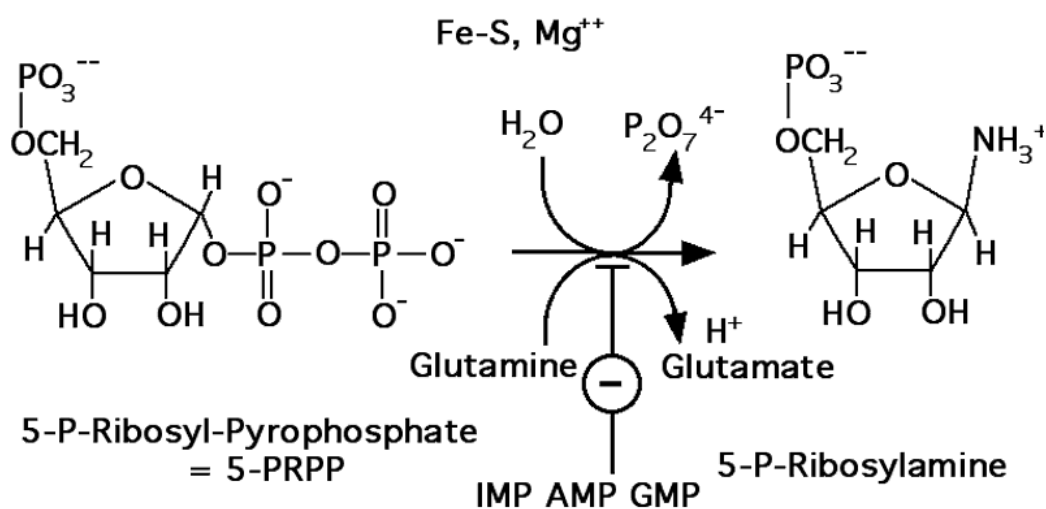
3.4 5-PRPP amidotransférase (enzyme-clé)

240000

4 sous-unités

2.4.2.14

5-PRPP amidotransférase



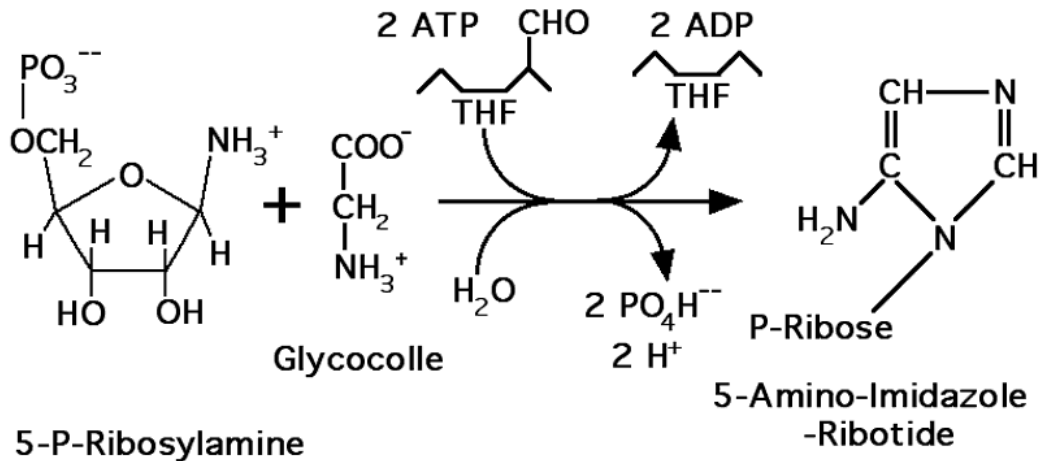
CN 30

- La 5-PRPP amidotransférase catalyse l'étape d'engagement du 5-PRPP dans la voie de biosynthèse des purines.
- Elle catalyse le transfert d'une molécule d'ammoniac de la fonction γ -carboxylamine de la glutamine vers le Carbone n°1 du ribose du 5-PRPP. L'énergie est fournie par la liaison pyrophosphate hydrolysée. La réaction est irréversible et une pyrophosphatase détruit l'ion pyrophosphate produit. Le pyrophosphate est lié à l'anomère α du ribose du 5-PRPP. Au cours de la réaction, le ribose subit une mutarotation qui aboutit à la fixation de la fonction amine par une liaison N-glycosidique sur un anomère β du ribose-5-phosphate.
- L'enzyme est inhibée allostériquement par les nucléotides puriques : IMP, AMP et GMP. En pharmacologie, on utilise l'azasérine, analogue structural de la glutamine, comme inhibiteur compétitif de la 5-PRPP amidotransférase. La 5-PRPP aminotransférase a le même promoteur que la 5-amino-imidazole-ribotide carboxylase qui catalyse une des étapes suivantes de la même voie métabolique.

3.5 Première multienzyme

112000

Première multienzyme



CN 30/1

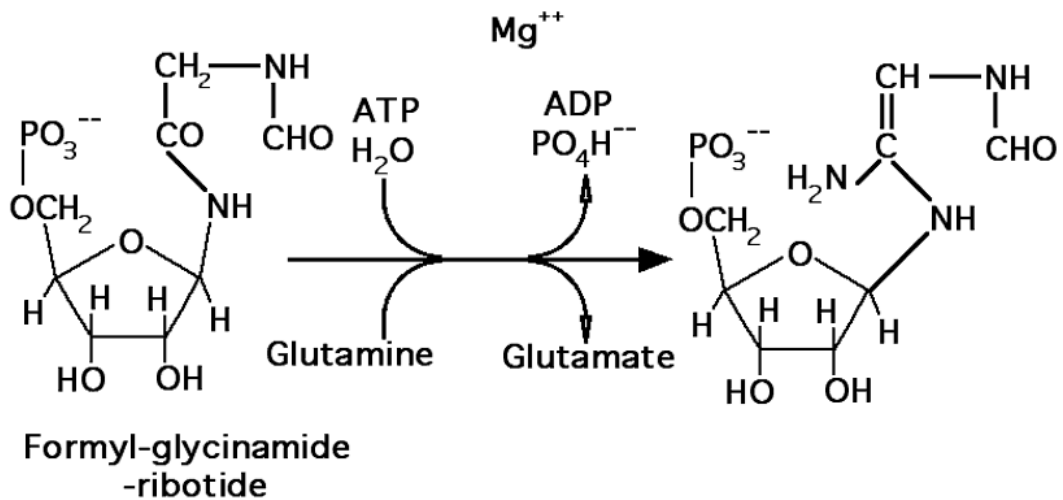
- Les étapes 2, 3 et 5 de la voie de synthèse de l'IMP sont catalysées par une seule multienzyme des 110 kDa qui catalyse les réactions de glycinamide kinosynthétase (EC 6.3.4.13), de glycinamide formyltransférase (EC 2.1.2.2) et d' aminoimidazole synthétase (EC 6.3.3.1).
- L'étape 4 est catalysée par une protéine indépendante, la formylglycinamide amidotransférase (EC 6.3.5.3).
- Les substrats utilisés sont le glycocolle, la glutamine, le 10-formyl-THF et l'ATP (donneur d'énergie).

3.6 Formylglycinamide-ribose amidotransférase

150000

6.3.5.3

Formylglycinamide-R amidotransférase



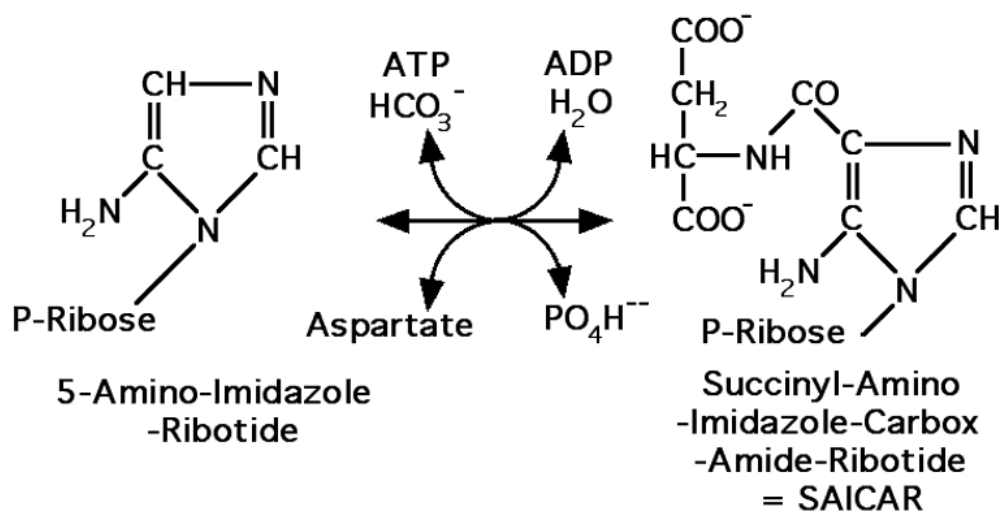
CN 30/6

- La formylglycinamide-ribose amidotransférase catalyse une seconde réaction de transfert du groupe amine de la glutamine sur la formyl glycinamide. L'énergie de la liaison est donnée par l'hydrolyse d'une molécule d'ATP en ADP et phosphate.
- L'insaturation permet la fermeture du cycle dès l'étape suivante.

3.7 Deuxième multienzyme

46000

Deuxième multienzyme



CN 31

- Les étapes 6 et 7 de la voie de synthèse de l'IMP sont catalysées par une multienzyme de 46 kDa qui catalyse les réactions d'aminimidazole carboxylase (EC 4.1.1.21) et la SAICAR synthétase (EC 6.3.2.6).
- Les substrats utilisés sont le bicarbonate et l'ATP (donneur d'énergie). Cette incorporation de gaz carbonique est très rare dans le métabolisme des animaux.
- La deuxième multienzyme est codée par un gène unique qui a le même promoteur que le gène de la 5-PRPP amidotransférase, enzyme-clé de la voie. Les deux gènes subissent donc la même régulation au niveau de la transcription.

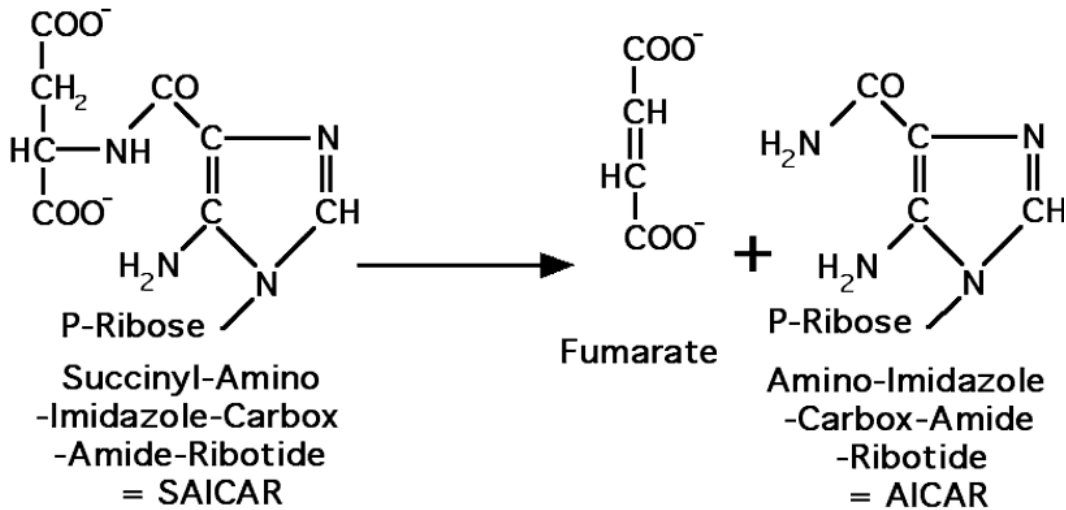
3.8 Adénylosuccinate lyase

196000

4 sous-unités

4.3.2.2

Adénylosuccinate lyase



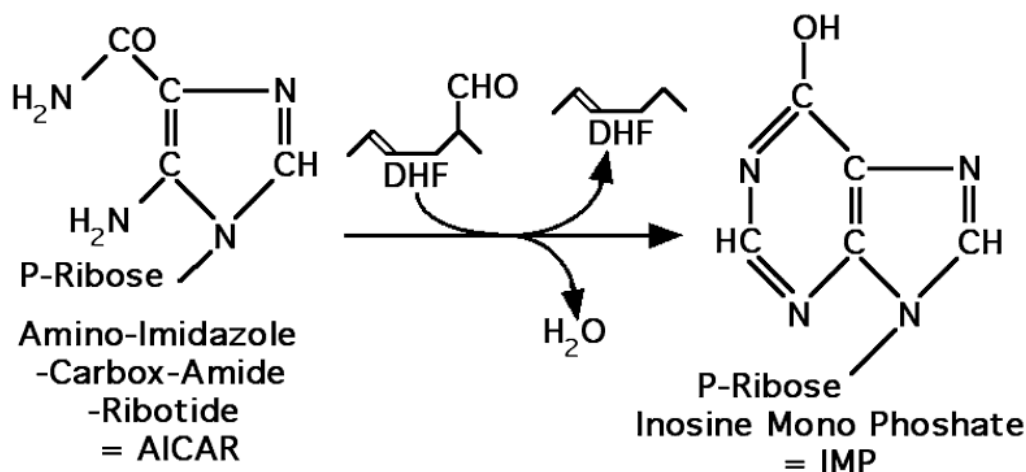
CN 31/3

- L'adénylosuccinate lyase est une enzyme de la voie de synthèse des purines qui catalyse deux réactions de clivage dans la même voie métabolique : celle du SAICAR et celle de l'adénylosuccinate que nous verrons par la suite.
- Dans les deux cas la réaction libère du fumarate dans le cytoplasme. Ce fumarate sera hydraté par la fumarase cytoplasmique en malate. Le malate sera oxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase, comme dans l'uréogénèse. Au cours de cette réaction un NAD^+ est réduit en NADH. Enfin l'oxaloacétate sera transaminé aux dépens de l'acide glutamique pour redonner l'aspartate substrat de la SAICAR synthétase ou de l'adénylosuccinate synthétase et l' α -céto-glutarate, qui sera utilisé par les mitochondries.

3.9 Troisième multienzyme

65000

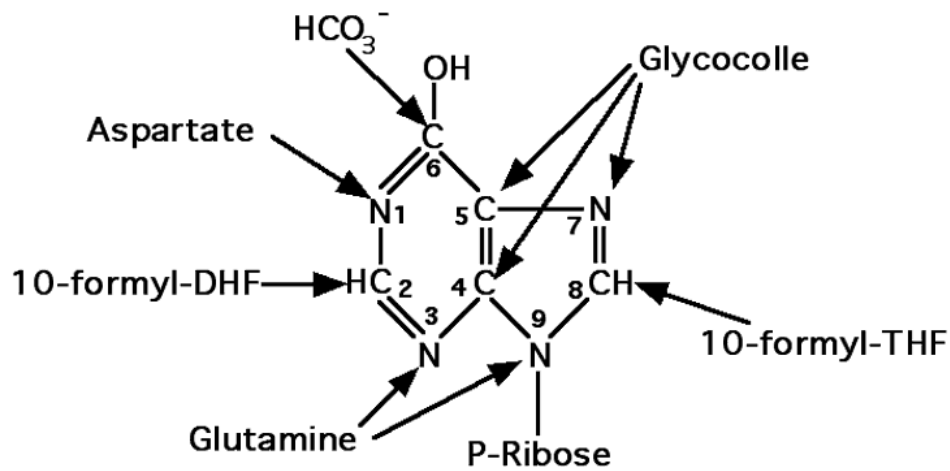
Troisième multienzyme



CN 31/4

- Après l'action de l'adénylosuccinate lyase, les étapes 9 et 10 de la voie de synthèse de l'IMP sont catalysées par une dernière multienzyme de 65 kDa qui catalyse les réactions d'AICAR formyl-transférase (EC 2.1.2.3) et d'IMP cyclohydrolase (EC 3.5.4.10).
- Le substrat utilisé est un radical monocarboné apporté par le dihydrofolate : 10-formyl DHF.
- La synthèse de l'hypoxanthine achevée, le produit final est le nucléotide IMP (inosine mono-phosphate), carrefour métabolique conduisant à la synthèse de l'ATP et du GTP.
- Chez les microorganismes, l'AICAR est aussi un sous-produit de la voie de biosynthèse de l'histidine, qui est retransformé en AMP par cette voie.

3.10 Précurseurs de l'IMP

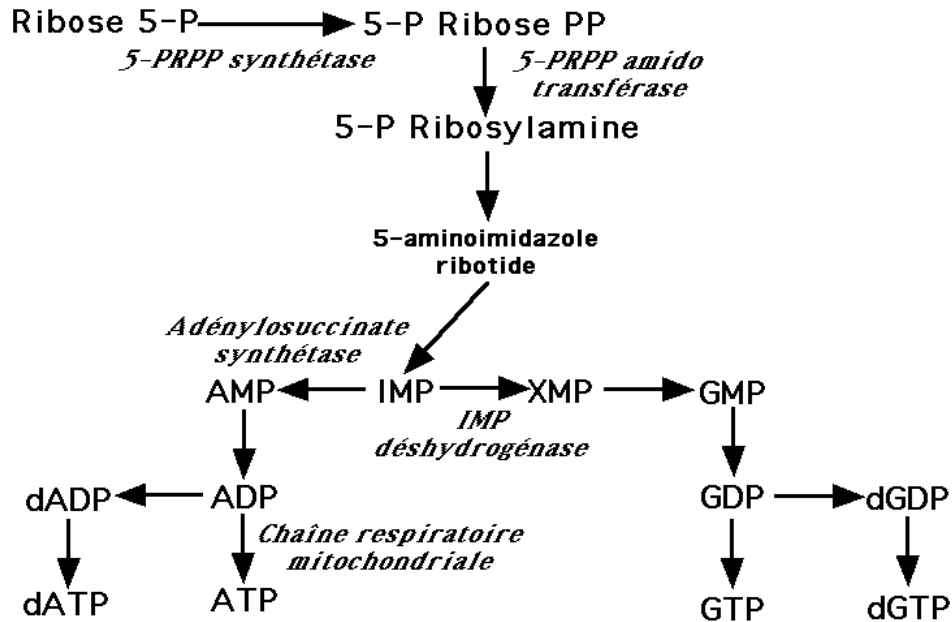


Précurseurs de l'IMP

CN 32

- Le noyau purine se construit entièrement sur le 5-phosphoribose en ajoutant successivement :
 - un azote de la glutamine (N9)
 - l'ensemble de la molécule du glycofolle (C4, C5 et N7)
 - un radical monocarboné du méthényl-THF (C8)
 - un autre azote de la glutamine (N3)
 puis, fermeture du cycle imidazole.
- Il s'ajoute encore
 - un ion bicarbonate (C6)
 - un azote de l'aspartate (N1)
 - un autre radical monocarboné du formyl-THF (C2)
 avant que le deuxième cycle ne se ferme.
- L'entrée des deux radicaux monocarbonés portés par le THF, rend indispensable ce coenzyme pour la synthèse des purines. Les antifoliques sont des antivitamines qui limitent la synthèse du THF et sont employés en chimiothérapie anticancéreuse.

3.11 Synthèse des purines (schéma général)

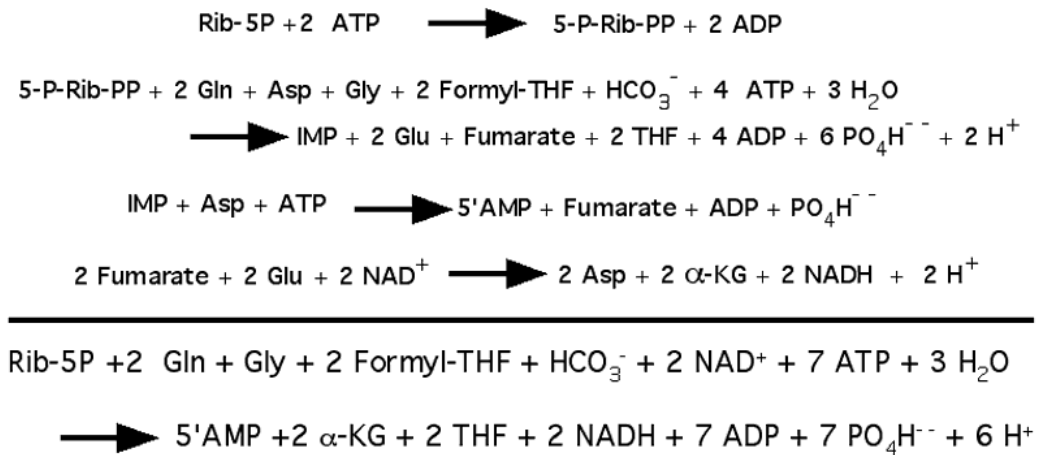


CN 33

- Le schéma métabolique de biosynthèse des purines est simple car la voie comporte peu de carrefours métaboliques.
- Le ribose 5-phosphate est produit par la voie des pentoses phosphates.
- La 5-PRPP synthétase produit le 5-phosphoribosyl pyrophosphate, carrefour métabolique conduisant soit à la synthèse des pyrimidines, soit à celle des purines.
- La 5-PRPP amidotransférase catalyse l'étape d'engagement de la synthèse du noyau purine : elle est inhibée allostériquement par les nucléotides puriques, produits finaux de la voie.
- Cette voie métabolique conduit à l'IMP, précurseur commun de l'AMP et du GMP.
- Les nucléotides conjugués en dérivent par transphosphorylation à partir de l'ATP issu de la chaîne respiratoire mitochondriale.

3.12 Synthèse de l'AMP (bilan)

Synthèse de l'AMP (bilan)



CN 34

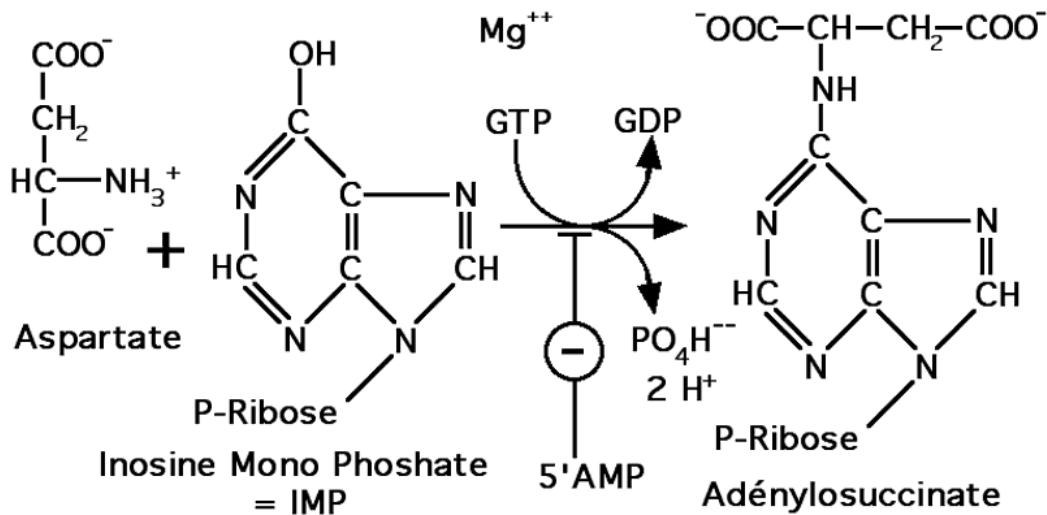
- Faisons enfin la somme des bilans partiels de la 5-PRPP synthétase, de la synthèse du noyau purine, de la synthèse du 5'AMP et de la régénération de l'aspartate.
- Au total, pour faire la synthèse complète du 5'AMP à partir du ribose 5-phosphate, la cellule a utilisé 2 glutamines pour les Azotes, un glycofolle, deux radicaux monocarbonés et un ion bicarbonate pour les carbonés.
- L'énergie consommée est de sept liaisons riches en énergie.
- Les deux radicaux monocarbonés proviennent de la sérine ou du glycofolle, qui peuvent avoir été produits à partir du glucose.
- Les seuls produits sont l' α -cétoglutarate et le NADH qui peuvent entrer dans les mitochondries pour être oxydés ou être les substrats de la gluconéogénèse (foie).

3.13 Adénylosuccinate synthétase

50000
Isoenzymes

6.3.4.4

Adénylosuccinate synthétase



CN 35

- L'adénylosuccinate synthétase est une enzyme de condensation qui lie l'aspartate à l'IMP. C'est la réaction d'engagement dans la voie de synthèse de l'AMP.
- La réaction tire son énergie de liaison de l'hydrolyse d'un GTP en GDP et en phosphate. La biosynthèse de l'ATP fait appel au GTP comme coenzyme donneur d'énergie, ce qui est un point de régulation possible car réciproquement, la voie de synthèse du GTP fait appel à l'ATP comme source d'énergie.
- L'adénylosuccinate synthétase est rétroinhibée par le 5'AMP.

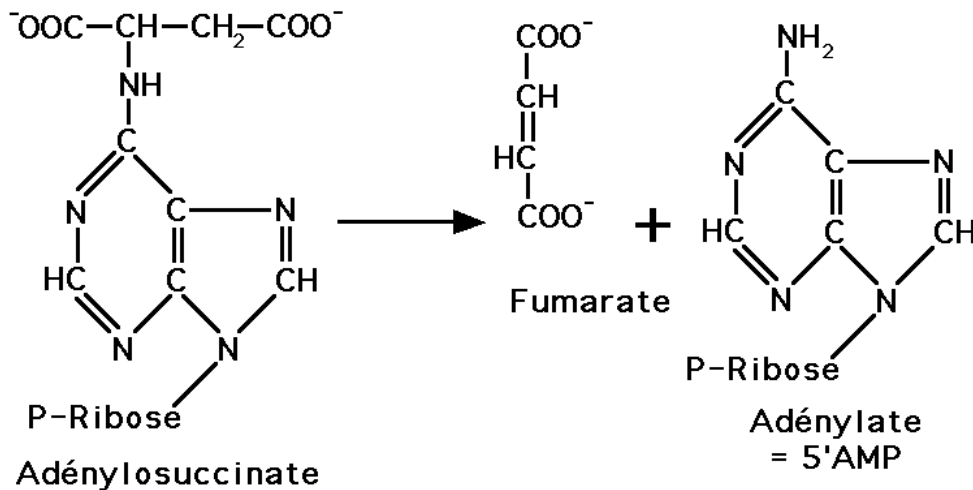
3.14 Adénylosuccinate lyase

196000

4 sous-unités

4.3.2.2

Adénylosuccinate lyase



CN 36

- L'adénylosuccinate lyase est une enzyme de la voie de synthèse des purines qui catalyse deux réactions de clivage : celle du SAICAR déjà vue, et celle de l'adénylo-succinate.
- Dans les deux cas la réaction libère du fumarate dans le cytoplasme. Ce fumarate sera hydraté par la fumarase cytoplasmique en malate. Le malate sera oxydé en oxaloacétate par la malate déshydrogénase, comme dans l'uréogénèse. Au cours de cette réaction un NAD⁺ est réduit en NADH. Enfin l'oxaloacétate sera transaminé aux dépens de l'acide glutamique pour redonner l'aspartate, substrat de la SAICAR synthétase ou de l'adénylosuccinate synthétase, et l' α -céto-glutarate, qui sera utilisé par les mitochondries.
- Le produit final est l'acide adénylique (5'AMP). Celui-ci peut être désaminé et redonner l'IMP.

3.15 IMP déshydrogénase

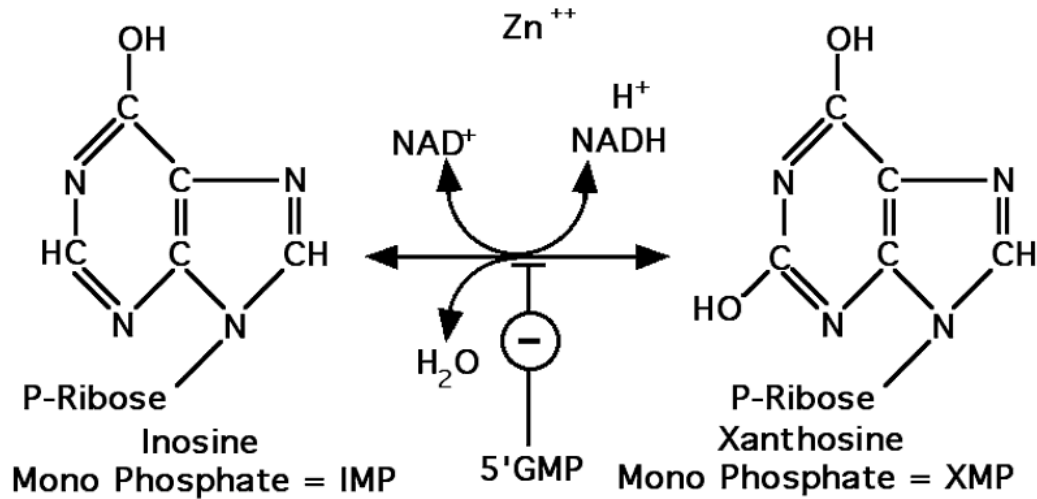
220000

4 sous-unités

Isoenzymes

1.1.1.205

IMP déshydrogénase



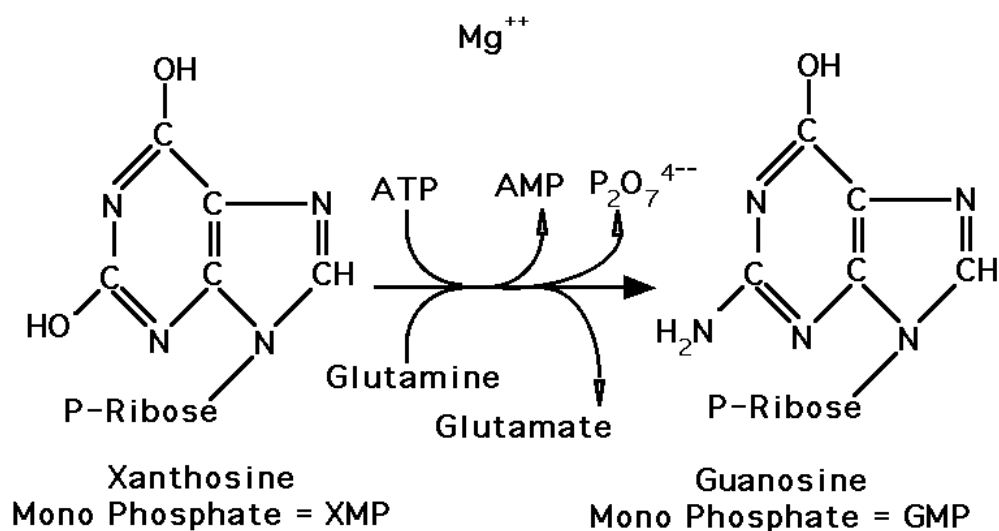
CN 37

- L'inosine monophosphate déshydrogénase est une oxydo-réductase qui oxyde l'IMP en xanthine monophosphate (XMP). C'est la réaction d'engagement dans la voie de synthèse du GMP.
- Le coenzyme oxydant est le NAD⁺ qui est réduit en NADH.
- L'inosine monophosphate déshydrogénase est l'enzyme-clé de la synthèse du GTP. Elle est rétroinhibée par le 5'GMP.

3.16 XMP amidotransférase

6.3.5.2

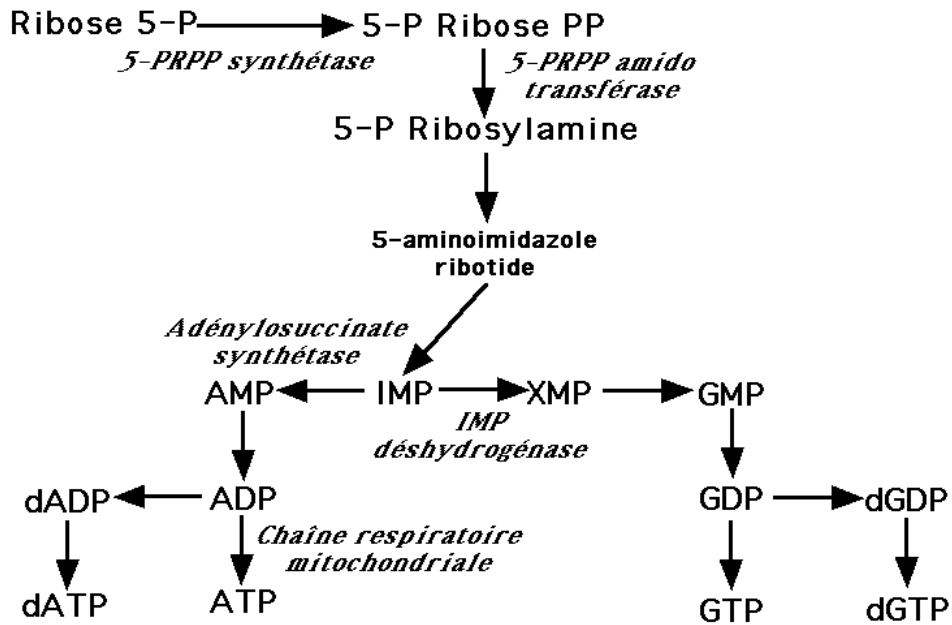
XMP amidotransférase



CN 38

- La xanthine monophosphate amidotransférase catalyse une réaction de transfert du groupe amine de la glutamine sur la xanthine monophosphate.
- La réaction tire son énergie de liaison de l'hydrolyse d'un ATP en AMP et en pyrophosphate. Le pyrophosphate produit est aussitôt hydrolysé par une pyrophosphatase en deux ions phosphates. La biosynthèse du GTP fait appel à l'ATP comme coenzyme donneur d'énergie, ce qui est un point de régulation possible car réciproquement, la voie de synthèse de l'ATP fait appel au GTP comme source d'énergie.

3.17 Synthèse des nucléotides puriques (schéma général)



CN 39

- L'inosine monophosphate est le premier nucléotide purique, carrefour métabolique des voies de synthèse du GTP et de l'ATP. Chacune de ces voies est initiée par une enzyme régulatrice : l'adénylosuccinate synthétase et l'IMP déshydrogénase, régulées par les nucléotides correspondants.
- Enfin les ribonucléotides diphosphates (ADP et GDP) peuvent être réduits en désoxyribonucléotides diphosphates (dADP et dGDP).

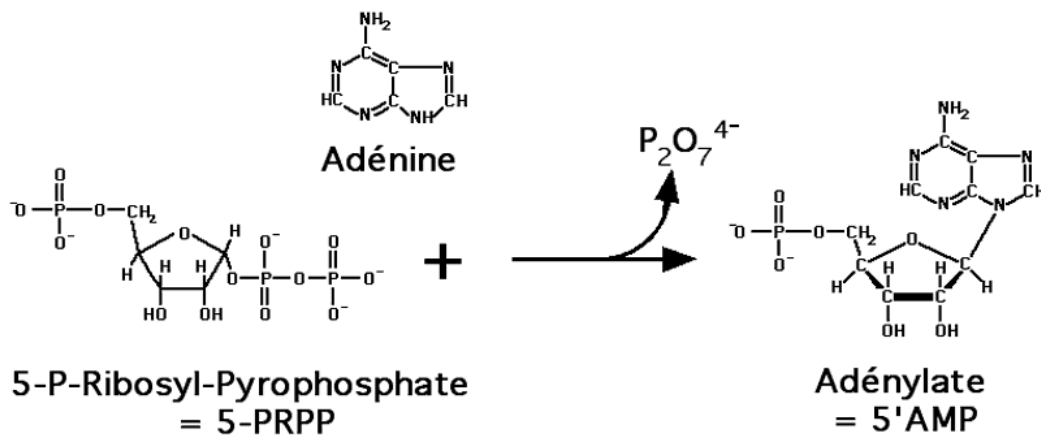
3.18 Adénine Phospho-Ribosyl Transférase

38200

2 sous-unités

2.4.2.7

Adénine Phospho-Ribosyl Transférase



CN 40

- L'adénosine monophosphate (AMP) est le carrefour métabolique où commence la voie de catabolisme des nucléotides adényliques en direction de l'acide urique. L'AMP est hydrolysé en adénosine par une phosphatase : la 5'-nucléotidase, puis en adénine par une adénosine pyrophosphorylase.
- L'adénine peut provenir de la dégradation de l'AMP dans les cellules où le rapport ATP/ADP est très abaissé, ou de la digestion des acides nucléiques alimentaires. Elle est le substrat de l'adénine désaminase pour poursuivre la voie vers l'acide urique.
- Mais, la cellule peut faire l'économie d'une synthèse en réactivant l'adénine grâce à l'adénine phospho-ribosyl transférase qui condense l'adénine avec un 5-phosphoribosyl pyrophosphate (5-PRPP).

3.19 Hypoxanthine-Guanine PhosphoRibosyl Transférase = HGPRTase

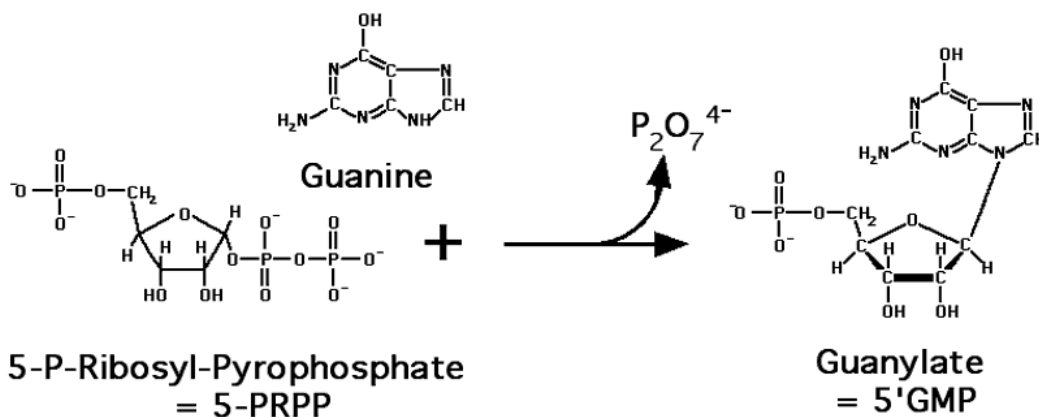
84000

3 sous-unités

Isoenzymes

2.4.2.8

**Hypoxanthine-Guanine
P-Ribosyl Transférase
= HGPRTase**



CN 41

- L'inosine monophosphate (IMP) et la guanine monophosphate sont des carrefours métaboliques où commencent les voies de catabolisme des autres nucléotides puriques en direction de l'acide urique. L'IMP est hydrolysé en inosine par une phosphatase : la 5'-nucléotidase, puis en hypoxanthine par une inosine pyrophosphorylase. Le GMP est hydrolysé en guanosine par une phosphatase : la 5'-nucléotidase, puis en guanine par une guanine pyrophosphorylase.
- La guanine peut provenir de la dégradation du GMP ou de la digestion des acides nucléiques alimentaires. Elle est le substrat de la guanine désaminase pour poursuivre la voie vers l'acide urique.
- Mais, la cellule peut faire l'économie d'une synthèse en réactivant l'hypoxanthine ou la guanine grâce à l'hypoxanthine-guanine phospho-ribosyl transférase qui condense ces bases puriques avec un 5-phosphoribosyl pyrophosphate (5-PRPP).

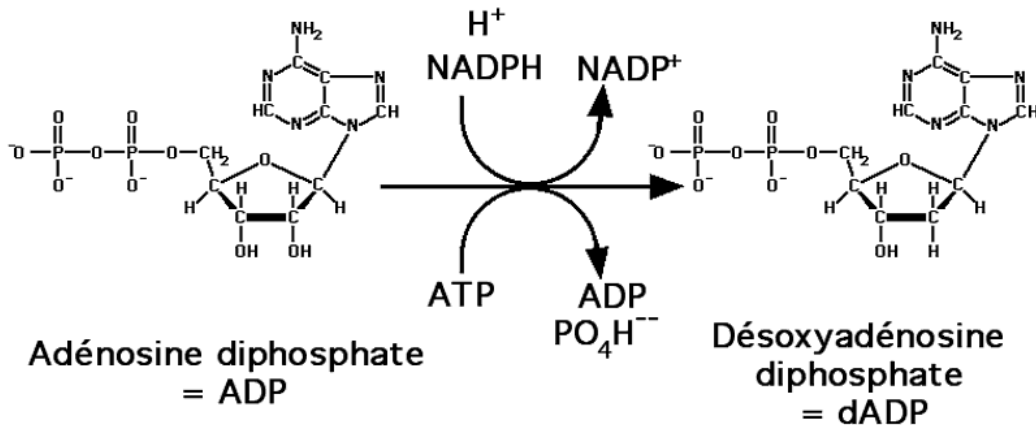
3.20 Ribonucléotide réductase

4 sous-unités

1.17.4.1

Ribonucléotide réductase

Thioredoxine, Mg^{++}



CN 42

- Dans les voies de biosynthèse des nucléotides puriques ou pyrimidiques, le passage du ribose au désoxyribose est catalysé par une ribonucléotide réductase.
- La ribonucléotide réductase est spécifique des nucléosides diphosphates.
- La réaction se déroule en plusieurs étapes impliquant divers cofacteurs : ATP et Magnésium, thioredoxine (protéine transporteuse d'Hydrogène), NADPH.
- Au cours de la phase S du cycle cellulaire, la ribonucléotide réductase et une kinase sont liées à la DNA polymérase canalisant les désoxyribonucléosides triphosphates vers le site actif de la polymérase.

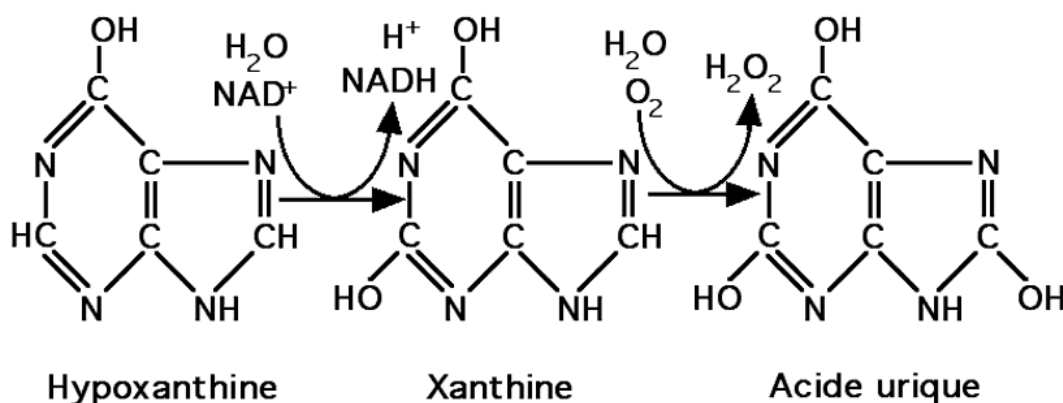
3.21 Xanthine déshydrogénase

148000
Isoenzymes

1.1.1.204

Xanthine déshydrogénase

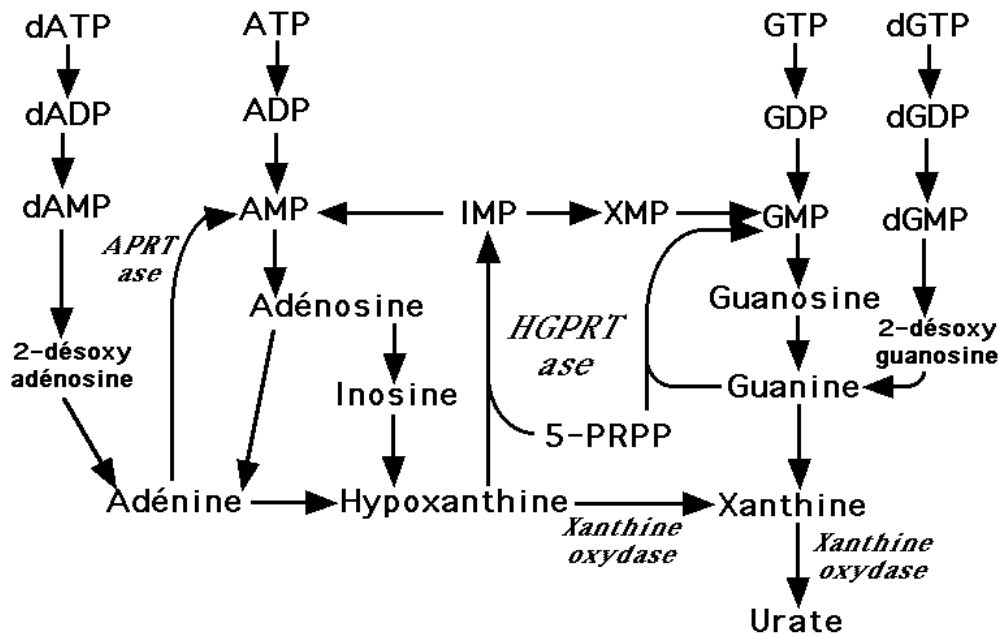
Ptérines à Molybdène FAD Fe-S



CN 43

- La xanthine déshydrogénase est la principale enzyme de la dégradation des bases puriques. Elle a pour coenzyme un dérivé du GTP, avec un noyau ptérine et un atome de Molybdène. Sa structure comporte encore deux FAD et plusieurs centres Fer-Soufre.
- La xanthine déshydrogénase catalyse successivement l'oxydation des Carbones 2 et 8 du noyau purine, transformant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en urate. Les électrons peuvent être transférés par l'intermédiaire du Molybdène ($\text{Mo}^{\text{VI}} \rightarrow \text{Mo}^{\text{IV}}$) sur le NAD^+ , le cytochrome c ou l'Oxygène selon les tissus et l'isoforme de l'enzyme.
- L'enzyme comporte une forme réduite (xanthine déshydrogénase : EC 1.1.1.204) catalysant la déhydrogénation avec le NAD^+ comme coenzyme. Elle peut être convertie par oxydation en un dimère (xanthine oxydase : EC 1.1.3.22) fonctionnant avec l'oxygène et produisant des peroxydes. In vivo, la forme réduite prédomine dans le foie et la forme oxydée dans les vaisseaux.
- Chez l'Homme et les anthropoïdes, la voie métabolique ne se poursuit pas au delà de l'acide urique et ce produit est éliminé dans les urines sous forme d'urate. L'acide urique est moins soluble que ses sels dans les urines ; lorsque le pH des urines est bas cet acide peut précipiter dans l'appareil urinaire sous forme de cristaux, ce sont les calculs rénaux.
- L'acide urique produit est un puissant antioxydant extracellulaire, mais les peroxydes produits par la xanthine oxydase sont des facteurs majeurs du stress oxydatif.
- L'allopurinol (médicament de la goutte) est un analogue structural de l'hypoxanthine qui exerce une inhibition compétitive très forte sur la xanthine oxydase.

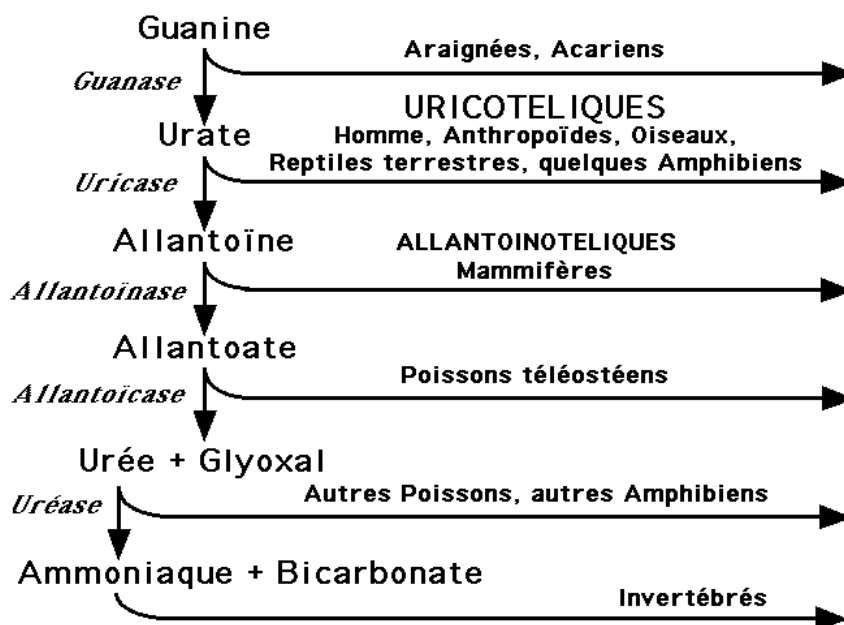
3.22 Schéma de l'uricogénèse



CN 44

- Le catabolisme des nucléotides puriques conduit d'abord aux nucléosides monophosphates : AMP et GMP. A ce stade la dégradation des nucléotides est engagée.
- Une phosphatase (5'-nucléotidase) hydrolyse la liaison ester liant le phosphate au nucléoside. Le nucléoside est ensuite décomposé par une phosphorylase qui libère la base purique et le ribose 5-phosphate.
- A ce stade la base purique n'est pas encore engagée définitivement vers l'élimination, car des enzymes peuvent en présence de 5-phosphoribosyl pyrophosphate (5-PRPP) reconstituer l'AMP (Adénine phosphoribosyl transférase ou APRTase) ou le GMP (Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase ou HGPRTase). L'adénine perd encore sa fonction amine pour donner l'hypoxanthine, qui peut encore reconstituer l'IMP grâce à l'HGPRTase.
- Les nucléosides eux-mêmes peuvent être désaminés :
 - adénosine désaminase → inosine
 - guanosine désaminase → xanthosine
- L'hypoxanthine est le substrat qui s'engage définitivement vers l'élimination car elle est le premier substrat de la xanthine oxydase, qui l'oxyde successivement en xanthine et en acide urique.
- Chez l'homme l'acide urique est éliminé par les reins dans l'urine.

3.23 Excrétion de l'Azote



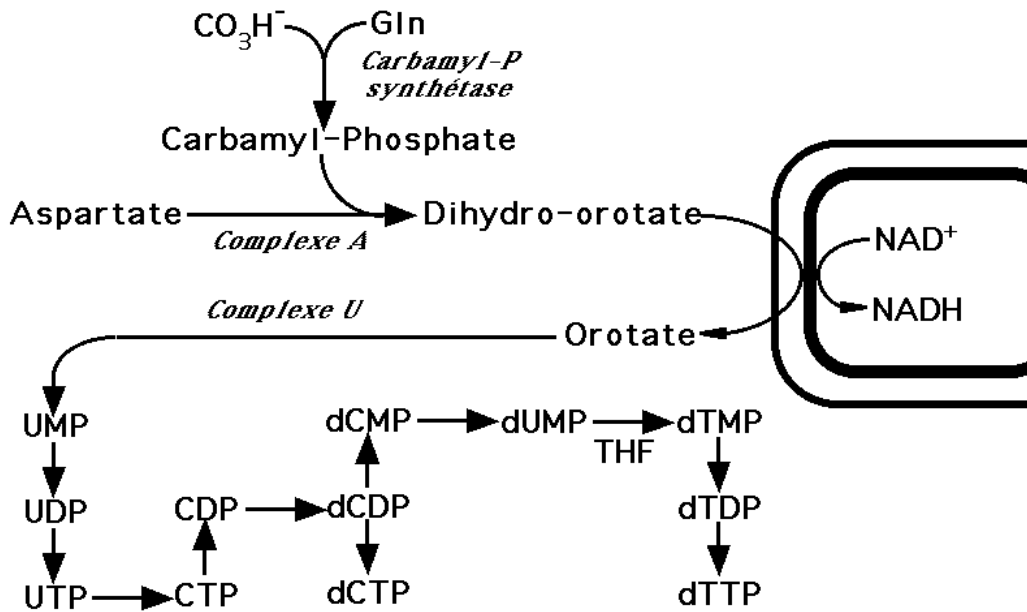
CN 45

- La voie d'excrétion de l'Azote (nitrogénotélie) a évolué dans le règne animal en perdant l'expression de plusieurs enzymes : il en résulte que le produit final de cette voie métabolique change selon les groupes.
- Les Oiseaux, Reptiles ou Batraciens terrestres produisent peu d'urines : chez ces animaux, l'excrétion directe d'acide urique (uricotélie) dans le cloaque, permet de diminuer la consommation d'eau. Les anthropoïdes et l'Homme sont aussi dépourvus d'uricase, mais peuvent produire directement l'urée (uréotélie).
- Les Poissons, vivant dans l'eau, excrètent l'urée ou l'acide allantoïque, selon qu'ils sont ou non dépourvus d'allantoïcase.
- Les Mammifères, excrètent la plus grande part de l'Azote sous forme d'urée, produite par le cycle de l'urée (uréotélie). Cette excrétion nécessite une grande quantité d'eau pour solubiliser l'urée. Une faible quantité d'Azote est excrétée sous forme d'allantoïne ou d'urate selon selon l'expression de l'allantoïnase.
- L'ammoniémie et l'excrétion de l'ammoniac est plus importante chez les Invertébrés qui sont les seuls pourvus de l'uréase, et représente la part la plus importante de l'Azote excrété. Quelques Invertébrés excrètent de la guanine non catabolisée (Arachnides) ou des acides aminés (Nématodes).

Chapitre 4

Métabolisme des bases pyrimidiques

4.1 Synthèse des pyrimidines (schéma général)



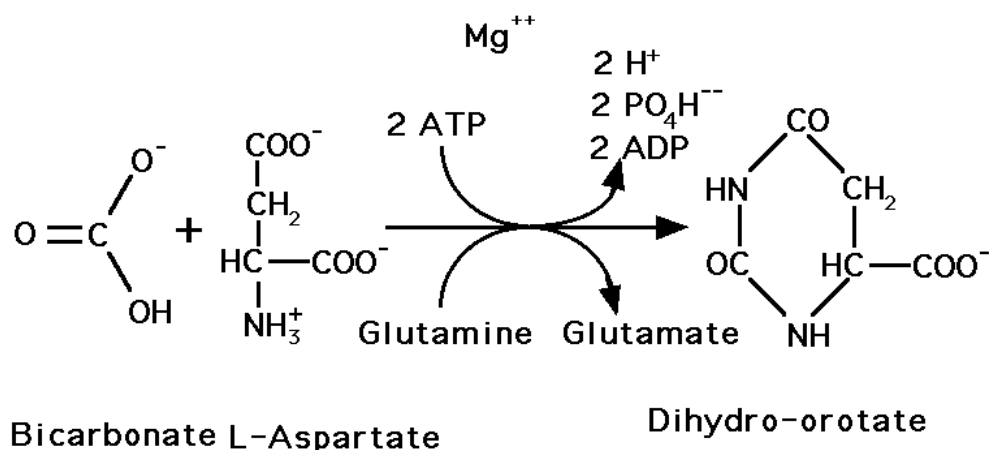
CN 46

- La synthèse des pyrimidines est catalysée par deux complexes multienzymatiques qui associent les activités enzymatiques suivantes :
 - COMPLEXE A : carbamyl-phosphate synthétase II, aspartate transcarbamylase et dihydro-orotase
 - COMPLEXE U : orotate phosphoribosyl transférase et OMP décarboxylase.
- Entre les deux intervient une déshydrogénase de la membrane interne de la mitochondrie pour oxyder le dihydro-orotate en orotate.
- La protéine-kinase A active le complexe A en le phosphorylant dans le domaine de la carbamyl-phosphate synthétase II, mais l'UTP, produit final inhibe cette phosphorylation.

4.2 Complexe A

240000
Multienzyme

Complexe A



CN 47

- La voie de biosynthèse cytoplasmique des pyrimidines est initiée par une multienzyme, c'est à dire une protéine formée d'une seule chaîne d'acides aminés de 240 kD, avec plusieurs sites actifs catalysant des réactions successives sur des molécules passant d'un site à l'autre.
- Un site carbamyl-phosphate synthétase associe d'abord un bicarbonate, un ammonium issu de la glutamine, et un phosphate, en hydrolysant 2 ATP. Le carbamyl-phosphate est ensuite condensé avec un acide aspartique par une aspartate carbamyl transférase. Enfin le cycle pyrimidique est fermé par une dihydro-orotase.
- Le produit final, dihydro-orotate, passe alors dans l'espace intermembranaire de la mitochondrie.
- Le complexe A est rétroinhibé allostériquement par l'UTP, produit final de la voie métabolique, activé par le 5-PRPP et régulé au cours du cycle cellulaire par des phosphorylations antagonistes de la protéine kinase A inhibitrice et des MAP-kinases activatrices.

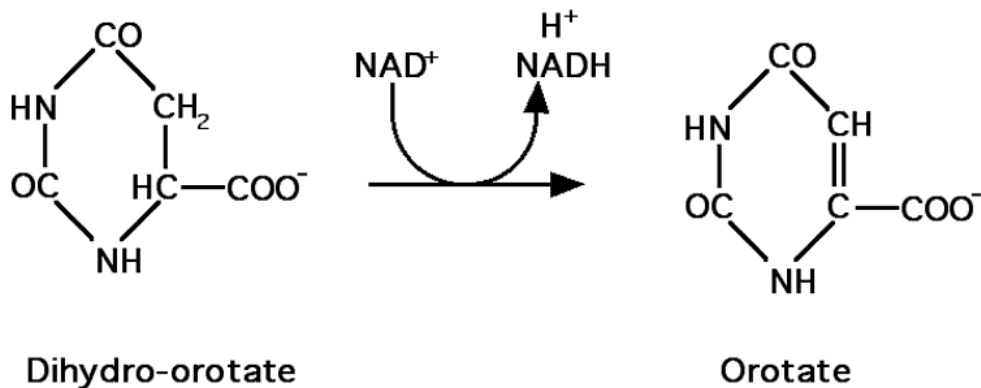
4.3 Dihydro-orotate déshydrogénase

43000

1.3.99.11

Dihydro-orotate déshydrogénase

Fe-S, FAD, FMN



CN 48

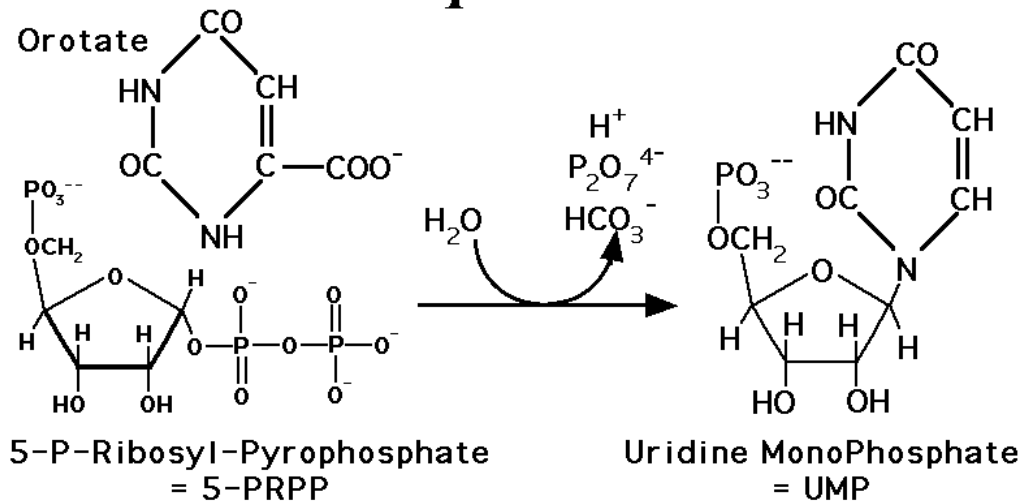
- La dihydro-orotate déshydrogénase est une enzyme de la membrane interne des mitochondries.
- Elle catalyse l'oxydation du dihydro-orotate en orotate dans l'espace intermembranaire et la réduction du NAD^+ en NADH dans la matrice. Cette réaction libère un proton dans la matrice mitochondriale.

4.4 Complexe U

69000

Multienzyme

Complexe U

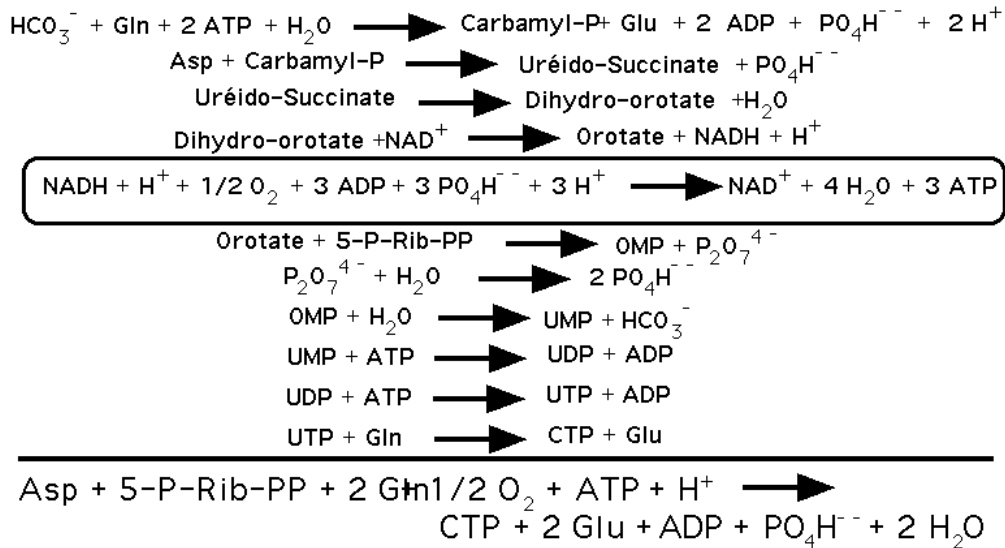


CN 49

- La dernière étape de la synthèse de l'UMP est encore catalysée par une multienzyme.
- Dans un premier site actif l'acide orotique est activé par le 5-phosphoribosylpyrophosphate (5-PRPP) grâce à une phosphoribosyl transférase analogue aux enzymes APRTase et HGPR-Tase de la réactivation des purines. Enfin en dernier lieu une décarboxylase retire le carbone n°7 et libère l'UMP.

4.5 Synthèse du CTP (bilan)

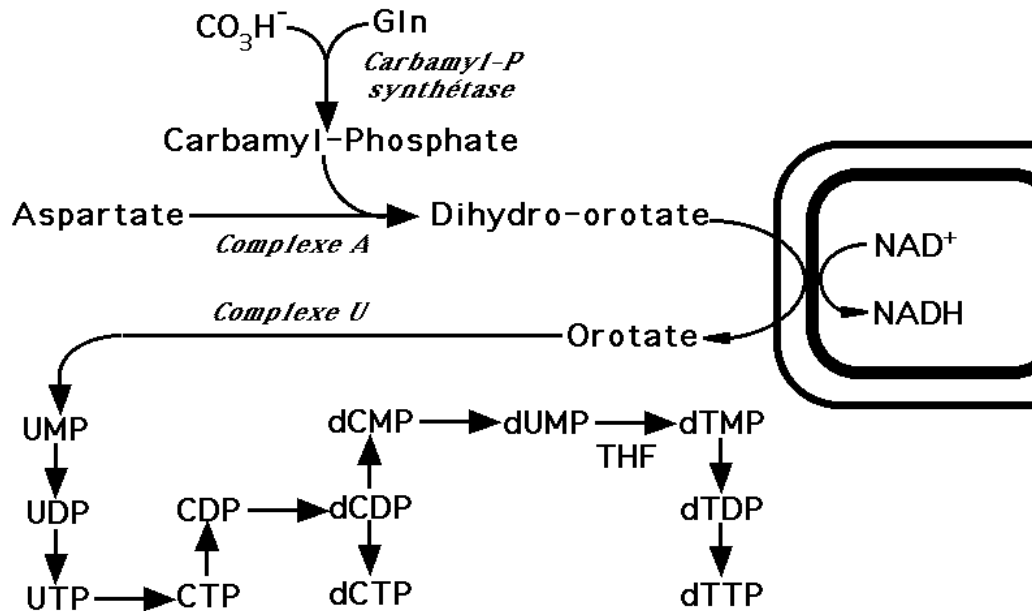
Synthèse du CTP



CN 50

- La synthèse des bases pyrimidiques est une voie métabolique du cytoplasme. Cette voie utilise une carbamyl-phosphate synthétase cytoplasmique différente de celle de l'uréogénèse.
- La voie de synthèse des pyrimidines comprend un premier complexe multienzymatique qui catalyse la synthèse du dihydroorotate (complexe A).
Ce produit est oxydé par une déshydrogénase de la face externe de la membrane interne de la mitochondrie qui transfère les Hydrogènes vers la chaîne respiratoire mitochondriale.
Un multienzyme (complexe U) condense l'orotate avec le 5-PRPP pour en faire un nucléotide (orotidine monophosphate = OMP) qui est ensuite décarboxylé en UMP.
- L'activation de l'UMP conduit à l'UTP, sur lequel une fonction amine est ajoutée, provenant de la glutamine, pour aboutir au CTP.
- Au total, le CTP est formé d'un aspartate et d'un 5-PRPP, plus les Azotes de 2 glutamines. La synthèse consomme un atome d'Oxygène, une liaison riche en énergie (ATP) et ne produit que 2 glutamate.

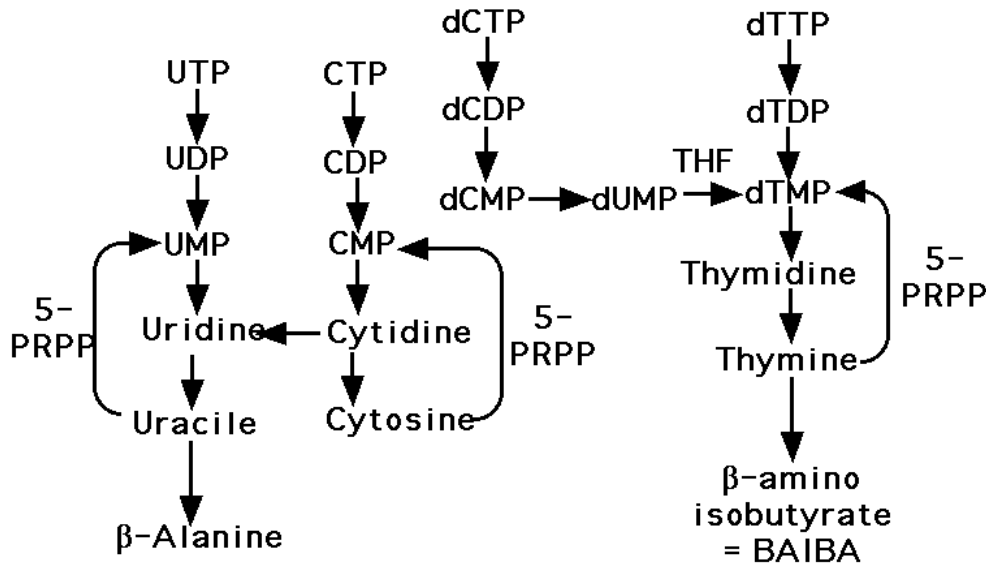
4.6 Synthèse des nucléotides pyrimidiques (schéma général)



CN 51

- A partir de l'UMP, les cellules synthétisent tous les nucléotides pyrimidiques :
 - par phosphorylation (UDP, UTP), grâce aux nucléotides kinases,
 - par une ammoniac-ligase, pour former la cytosine,
 - par la ribonucléotide réductase, pour faire un 2-désoxyribose,
 - par la thymidylate synthase pour atteindre les nucléotides à thymine (dTMP).
- L'UTP est un substrat spécifique des RNA polymérases. Le dTTP est un substrat spécifique des DNA polymérases. Les autres nucléosides triphosphates participent à la synthèse des ARN et de l'ADN.

4.7 Catabolisme des pyrimidines



CN 52

- Les nucléotides pyrimidiques monophosphates sont catabolisés en nucléosides par les phosphatases (5' nucléotidase), puis en bases pyrimidiques par des phosphorylases.
- La cytidine (nucléoside) est désaminée en uridine. Les acides désoxycytidylique (dCMP) et désoxyuridylique (dUMP) sont convertis en acide thymidylique (dTMP).
- Les noyaux pyrimidiques enfin sont ouverts par oxydation et les produits éliminés dans les urines : β-alanine pour les ribonucléotides dérivés des ARN, β-amino isobutyrate (BAIBA) pour les désoxyribonucléotides dérivés de l'ADN.

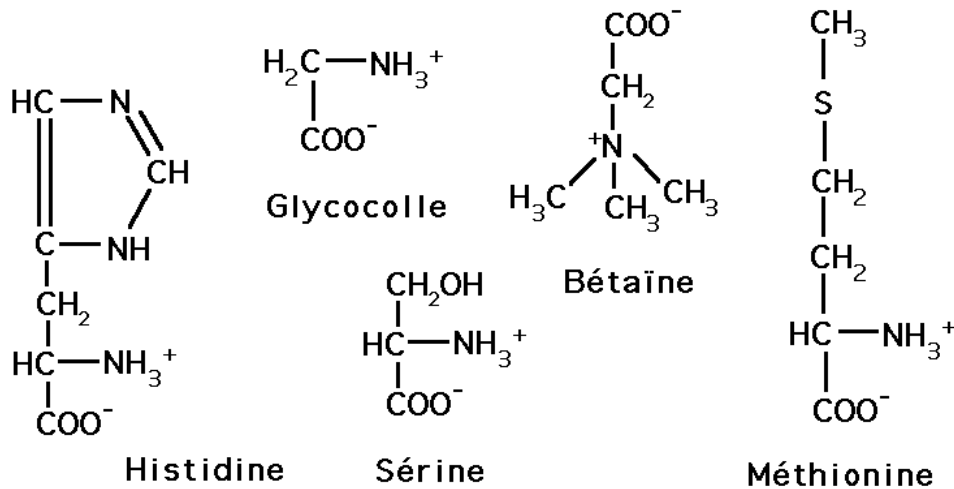
Partie II

Les métabolismes propres des acides aminés

Chapitre 5

Le métabolisme des radicaux monocarbonés

5.1 Précurseurs des radicaux monocarbonés (schéma général)



Précurseurs des radicaux monocarbonés

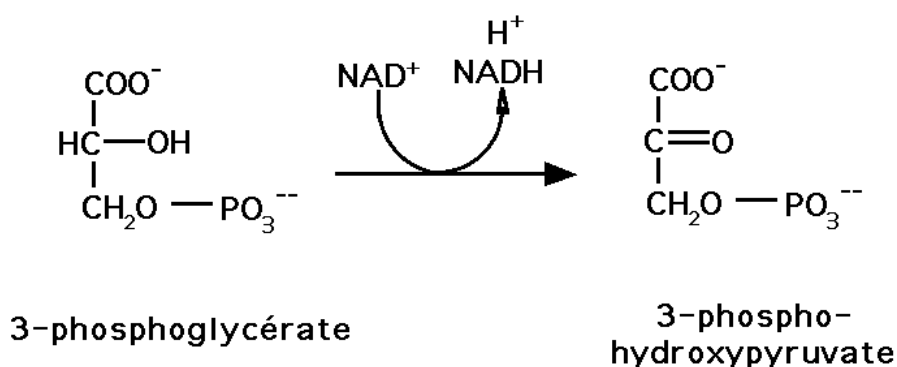
CN 53

- Les radicaux monocarbonés sont des parties de molécules avec un seul carbone plus ou moins oxydé, qui peuvent être transportées par les enzymes d'un substrat vers un autre ou vers un coenzyme transporteur.
- Selon le degré d'oxydation, on distingue le radical méthyl : -CH₃, le radical hydroxyméthyle : -CH₂OH et le radical formyl : -CHO. Le plus oxydé est le radical carboxyle : -COOH, qui est la forme d'élimination des radicaux monocarbonés.
- Les radicaux monocarbonés peuvent être synthétisés à partir des nutriments comme le glucose, précurseur de la sérine qui contient un hydroxyméthyle et du glycocolle qui donnera un radical formyle ;
à partir d'acides aminés indispensables comme la méthionine qui contient un radical méthyle ou l'histidine qui apportera un radical formyle ;
ou enfin à partir de molécules formées par les radicaux monocarbonés eux-mêmes comme la choline, précurseur de la bétaine, entièrement construite à partir de radicaux monocarbonés et capable de les restituer dans son catabolisme.

5.2 3-phosphoglycérate déshydrogénase

1.1.1.95

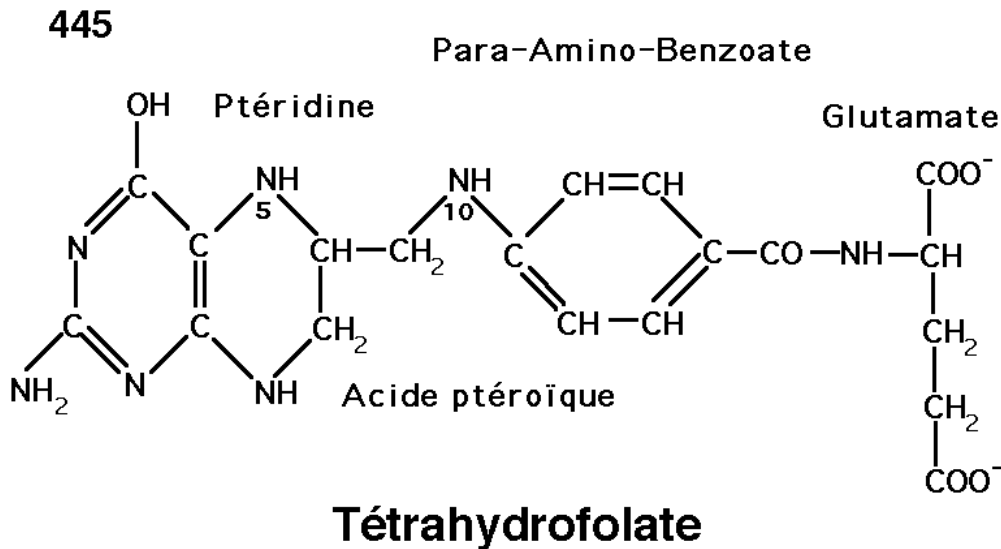
3-phosphoglycérate déshydrogénase



CN 54

- La phosphoglycérate déshydrogénase est l'enzyme qui commence la voie métabolique de synthèse de la sérine à partir du 3-phosphoglycérate, intermédiaire de la glycolyse cytoplasmique.
- Le 3-phospho-hydroxypyruvate est ensuite transaminé par une sérine aminotransférase qui produit une 3-phospho-L-sérine.
- Cette 3-phospho-L-sérine est enfin hydrolysée par une phosphatase qui permet d'aboutir à la sérine.
- Par cette synthèse, ces enzymes conduisent à la sérine et au glycolle, qui sont des précurseurs importants des radicaux monocarbonés, de la choline et de nombreux composés méthylés ou formylés.

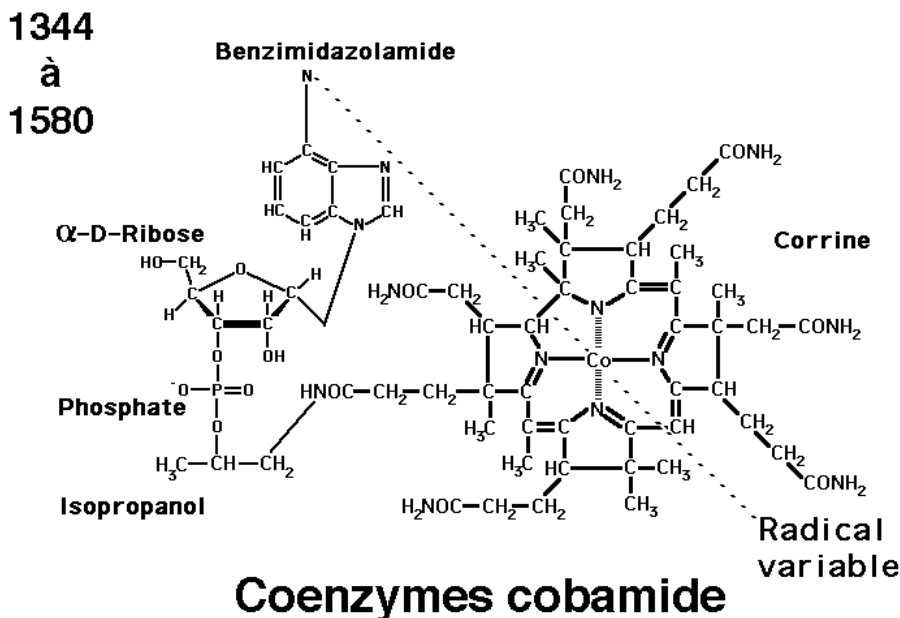
5.3 Tétrahydrofolate



CN 55

- Les radicaux monocarbonés sont des fragments de molécules qui sont transférés entre leurs substrats par les enzymes de la sous-classe EC 2.1.n.n : méthyl, hydroxyméthyl, formyl, formimine, carboxyl, carbamoyl, etc...
- Le tétrahydrofolate (THF) est un dérivé de l'acide folique (acide ptéroyl-glutamique ou vitamine B₉) qui est le coenzyme transporteur de la plupart des radicaux monocarbonés. La S- adénosyl-méthionine et la biotine transportent respectivement des radicaux méthyl et carboxyl. Sur le THF, les radicaux monocarbonés subissent des réactions d'oxydo-réduction qui les conduisent de méthényl-THF à méthylène-THF puis à méthyl-THF.
- La synthèse du THF à partir de l'acide folique comporte deux réductions par des déshydrogénases à NADPH, dont la seconde la dihydrofolate réductase joue un rôle important dans la biosynthèse de la thymine.

5.4 Coenzymes cobamides



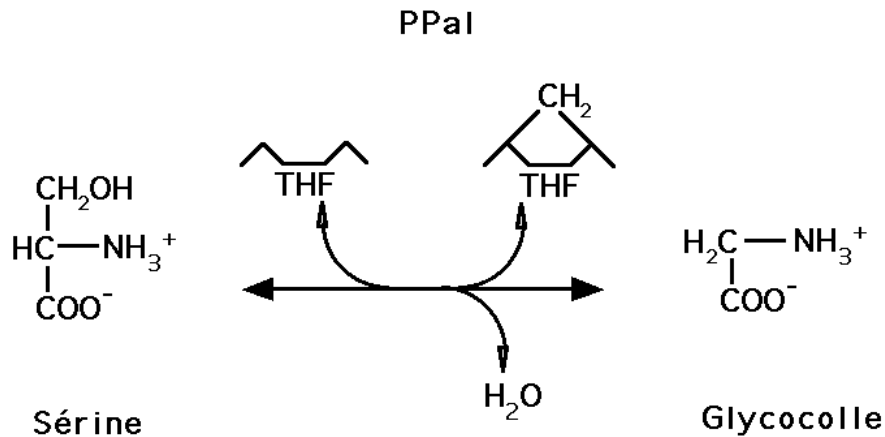
CN 56

- Les coenzymes cobamide sont issus de la vitamine B₁₂ (hydroxycobalamine). Ils sont liés à des enzymes catalysant des réactions de transfert de radicaux méthyles. A ce titre, ils jouent des rôles importants dans le métabolisme des radicaux monocarbonés et dans la gluconogénèse.
- Leurs structures comporte toujours une porphyrine IX (noyau corrine) centrée par un atome de cobalt dont quatre valences sur six sont liées aux Azotes des noyaux pyrrol de la porphyrine. Une des chaînes latérales de cette porphyrine est liée par une liaison amide à une molécule d'isopropanol estérifiée par un analogue structural du 3'AMP, l'azote de la fonction amine primaire de la base azotée est lié à la cinquième valence de l'atome de cobalt central.
- La sixième valence de l'atome de cobalt est liée à des radicaux divers :
 - hydroxyl dans la vitamine B₁₂ absorbée par l'intestin (1346)
 - cyanure dans la vitamine B₁₂ injectable employée dans le traitement de l'anémie de Biermer (1355)
 - méthyl dans le coenzyme lié à la THF-homocystéine méthyl transférase du métabolisme des radicaux monocarbonés (1344)
 - désoxyadénosyl dans le coenzyme lié à la méthyl-malonyl-CoA mutase de la gluconogénèse (1580).

5.5 Sérine transhydroxyméthylase

2.1.2.1

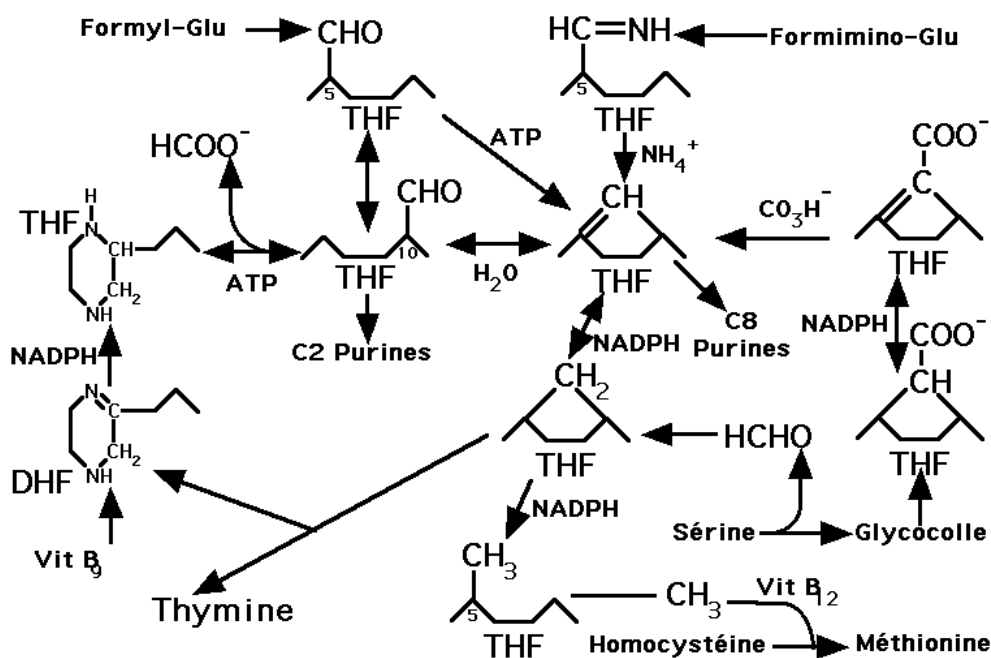
Sérine transhydroxyméthylase



CN 57

- La sérine transhydroxyméthylase est une enzyme du métabolisme des acides aminés qui prélève le radical hydroxyméthyle de la sérine pour le porter sur le tétrahydrofolate (THF), coenzyme transporteur des radicaux monocarbonés. Par cette réaction le métabolisme des acides aminés alimente le « pool » des radicaux monocarbonés. La sérine pouvant elle-même être produite à partir du glucose, la production des radicaux monocarbonés est donc largement pourvue en substrat.
- Le THF reçoit ce radical hydroxyméthyle en devenant méthylène-THF (déshydratation).
- La sérine transhydroxyméthylase catalyse aussi la coupure de la molécule de thréonine en glycocolle et glyoxylate (= thréonine aldolase).
- Le glycocolle issu de ces réactions peut-être transaminé et le glyoxal obtenu à nouveau oxydé, puis décarboxylé pour aboutir à un deuxième radical monocarboné (méthényle-THF).

5.6 Radicaux monocarbonés (schéma général)



CN 58

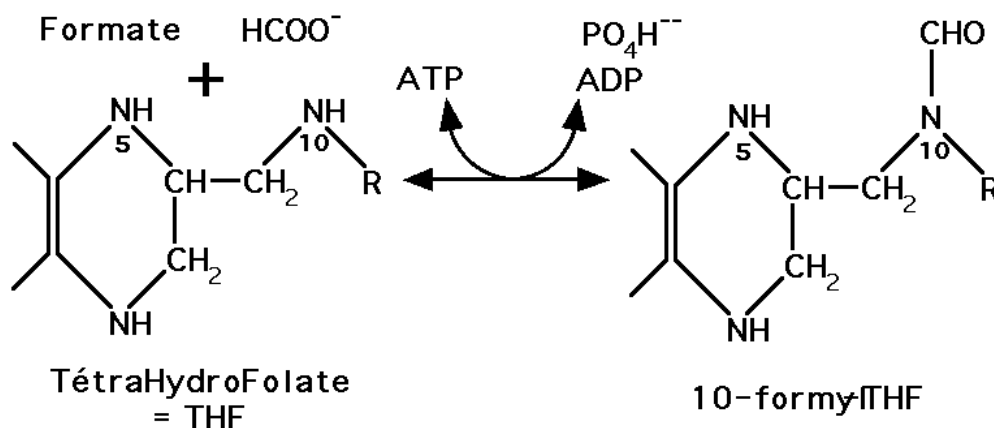
- L'acide folique ou vitamine B₉ est un dérivé insaturé, qui est réduit dans le foie en dihydrofolate (DHF), puis par la DHF réductase à NADPH en tétrahydrofolate (THF). Le THF est le coenzyme transporteur des radicaux monocarbonés. L'acide formique, par exemple, se fixe sur l'Azote n°10 du coenzyme grâce à la 10-formyl-THF synthétase, l'énergie étant apportée par l'ATP.
- Le radical du formyl-glutamate est transféré sur le carbone n°5 du THF (5-formyl-THF). Une isomérase peut le transformer réversiblement en 10-formyl-THF. Le 10-formyl-THF est déshydraté et cyclisé par une cyclohydrolase donnant le méthényl-THF. Le formimino-glutamate (FIGLU) ou le formimino-glycocolle transfèrent leur radical sur le THF et le désaminent en méthényl-THF. L'oxalyl-THF (à droite) enfin décarboxyle son radical pour fournir le méthényl-THF. Tous ces radicaux forment le niveau d'oxydation le plus élevé des radicaux monocarbonés. Le 10-formyl-THF et le méthényl-THF interviennent dans la synthèse des purines.
- Le méthényl-THF est réduit réversiblement par la méthylène-THF déshydrogénase à NADPH. La sérine transhydroxyméthylase libère un glycolle et un formaldéhyde qui se lie au THF pour donner un méthylène-THF. Le glycolle, issu de la réaction est transaminé en glyoxal puis fixé sur le THF. Le glyoxal-THF qui en résulte est ensuite oxydé en oxalyl-THF qui redonnera un radical monocarboné. Le méthylène-THF est le niveau intermédiaire d'oxydation des radicaux monocarbonés. Le méthylène THF est le substrat de la thymine synthétase, qui transfère un radical hydroxyméthyl, qu'elle réduit en méthyl tout en oxydant le THF en DHF.

- Le méthylène-THF est réduit irréversiblement en 5-méthyl-THF par la méthylène-THF réductase à NADPH. Le 5-méthyl-THF est le donneur de méthyl de la THF-homocystéine-méthyl transférase qui transforme l'homocystéine en méthionine en présence de vitamine B₁₂ (cobamamide). Le 5-méthyl-THF est le niveau de réduction le plus élevé des radicaux monocarbonés.

5.7 10-formyl-THF synthétase

6.3.4.3

10-formyl-THF synthétase



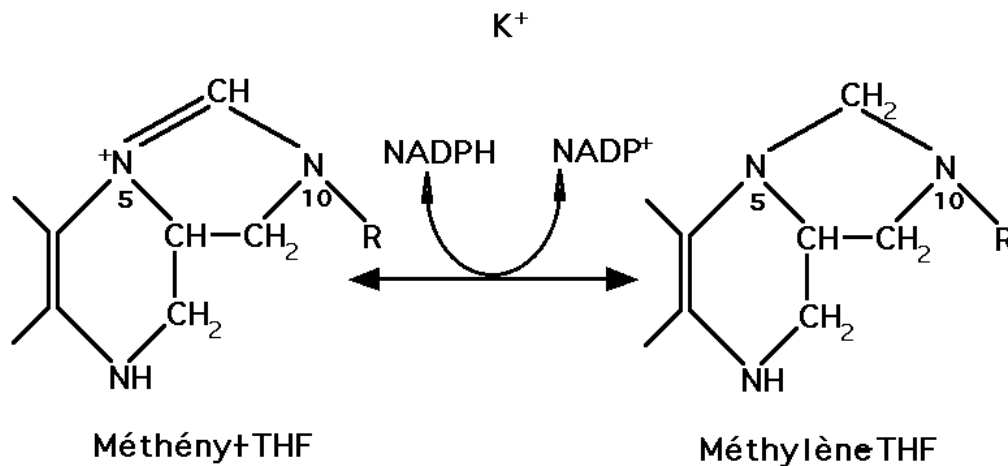
CN 59

- L'activation du radical formyl est une source mineure de production des radicaux monocarbonés. Elle aboutit au 10-formyl-THF qui est une des formes du radical formyl lié au THF.
- Le 10-formyl-THF est le coenzyme donneur de formyl de la AICAR-formyltransférase de la synthèse des purines (Carbone n°2). Chez les bactéries, le 10-formyl-THF donne son radical formyl au méthionyl-tRNA au cours de la formation du complexe d'initiation de la synthèse des protéines.
- L'acide folinique ou 5-formyl-THF est un isomère du précédent formé à partir du formyl-glutaminate ou du glyoxylate, issus du catabolisme des acides aminés. Une isomérase peut transformer réversiblement le 5-formyl-THF en 10-formyl-THF.
- Le méthényl-THF est la forme déshydratée des formyl-THF. La formyl-THF cyclohydrolase catalyse cette déshydratation.

5.8 Méthylène-THF déshydrogénase

1.5.1.5

Méthylène-THF déshydrogénase



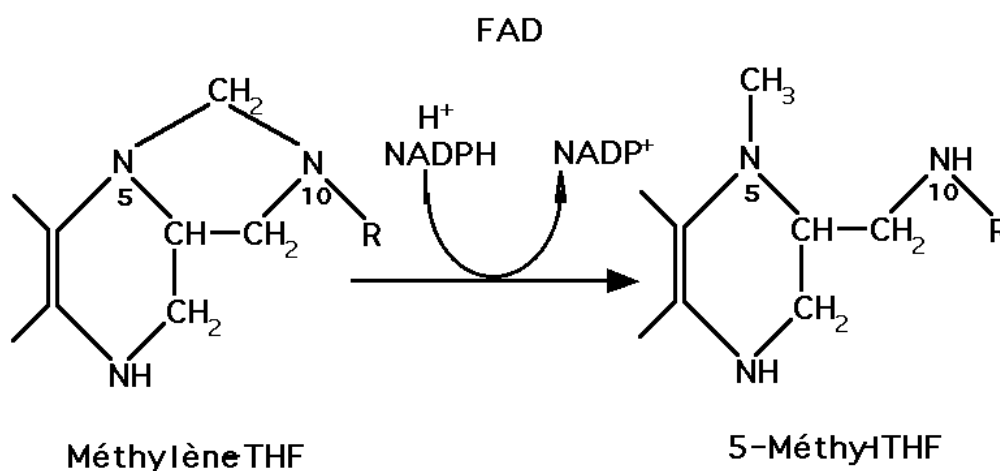
CN 60

- Le méthényl-THF est la forme la plus oxydée des radicaux monocarbonés transportés par ce coenzyme. A ce degré d'oxydation on classe aussi les radicaux formyl (5- et 10-formyl-THF) et formimine.
- La méthylène-THF déshydrogénase réduit le méthényl-THF en méthylène-THF. Le coenzyme donneur d'hydrogène est le NADPH. La réaction est réversible. Le radical méthylène lié au THF est équivalent en degré d'oxydation au radical hydroxyméthyl, comme le radical méthényl est équivalent au radical formyl dans les réactions précédentes.
- Le méthylène-THF est le coenzyme donneur de radical hydroxyméthyl et d'hydrogène à la thymidylate synthétase et participe par là à la synthèse de l'ADN.
- Le méthylène-THF est le coenzyme receveur de radical hydroxyméthyle dans le réaction catalysée par la sérine transhydroxyméthylase (sérine \rightarrow glycocolle).
- Les radicaux monocarbonés provenant de la sérine, puis oxydés en méthényl-THF peuvent être définitivement catabolisés par une nouvelle oxydation conduisant à un ion bicarbonate.

5.9 Méthylène-THF réductase

1.5.1.20

Méthylène-THF réductase



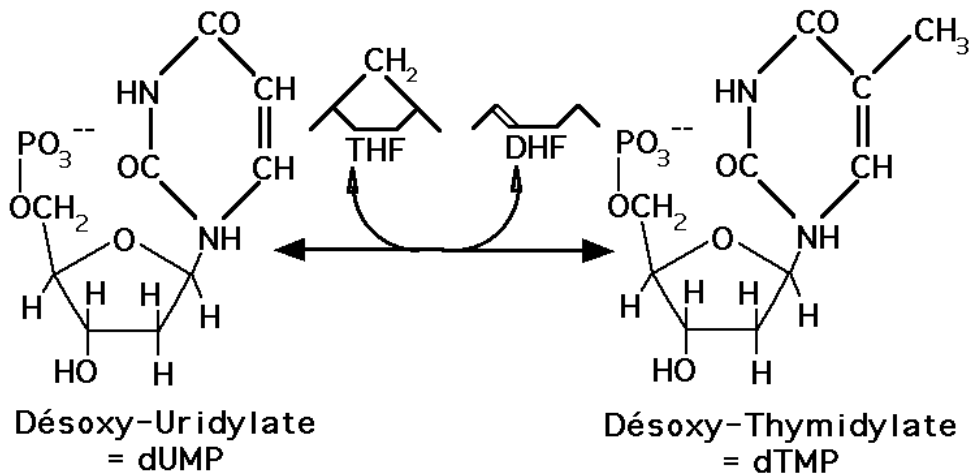
CN 61

- Le méthylène-THF est la forme d'oxydation intermédiaire des radicaux monocarbonés transportés par ce coenzyme. A ce degré d'oxydation on classe aussi le radical hydroxyméthyle.
- La méthylène-THF réductase réduit le méthylène-THF en 5-méthyl-THF. Le coenzyme donneur d'Hydrogène est le NADPH. La réaction est irréversible. Le radical méthyl lié au THF est la forme la plus réduite des radicaux monocarbonés transportés par ce coenzyme.
- A cause de l'irréversibilité de cette réaction, le 5-méthyl-THF est un cul-de-sac métabolique (produit d'une voie métabolique sans retour).
- Le 5-méthyl-THF est un coenzyme donneur de méthyle : il participe à la synthèse de la S-adenosyl-méthionine (S-AdoMet) à partir de la S-adenosyl-homocystéine en présence de cobamide (dérivé de la vitamine B₁₂). La S-adenosyl-méthionine est le coenzyme donneur de méthyle des transméthylases.

5.10 Thymidylate synthétase

2.1.1.45

Thymidylate synthétase



CN 62

- La thymidylate synthétase est une enzyme essentielle à la synthèse de l'ADN.
- Elle catalyse le transfert d'un radical monocarboné sur le désoxy-UMP (dUMP) pour faire la synthèse du désoxy-TMP (dTMP). Au cours de la réaction le radical hydroxyméthyl apporté par le méthylène-THF est réduit en radical méthyl, tandis que le THF est oxydé en dihydrofolate (DHF).
- La DHF-réductase intervient donc nécessairement à ce niveau pour réduire à nouveau le DHF en THF en régénérant le coenzyme des radicaux monocarbonés.

se, qui transfère un radical hydroxyméthyl, qu'elle réduit en méthyl tout en oxydant le THF en DHF.

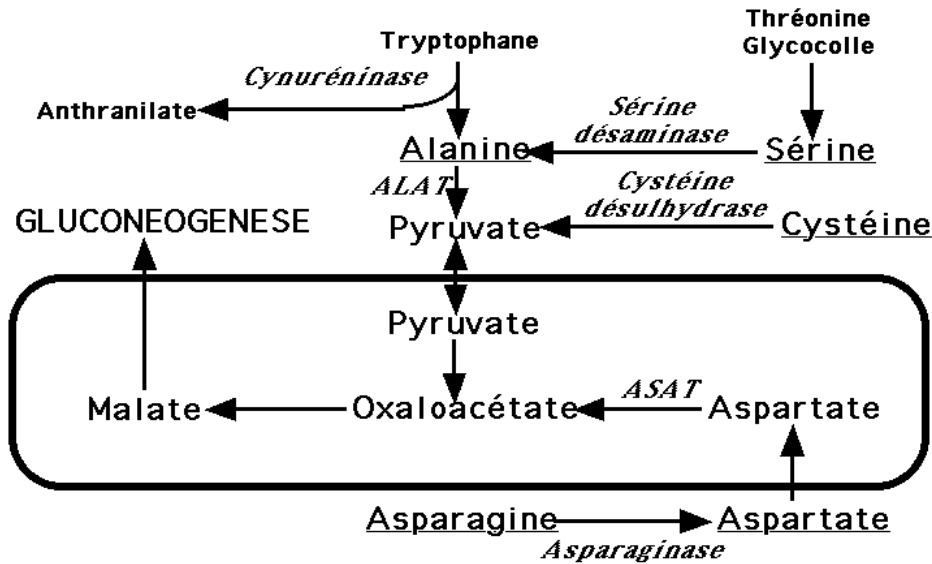
- Le méthylène-THF est réduit irréversiblement en 5-méthyl-THF par la méthylène-THF réductase à NADPH. Le 5-méthyl-THF est le donneur de méthyl de la THF-homocystéine-méthyl transférase qui transforme l'homocystéine en méthionine en présence de vitamine B₁₂ (cobamamide). Le 5-méthyl-THF est le niveau de réduction le plus élevé des radicaux monocarbonés.

- Si au contraire le glycolle est transaminé, le glyoxylate peut encore perdre un radical formyl (→ méthényl-THF) pour aboutir au bicarbonate.

Chapitre 6

Le métabolisme des acides aminés glucoformateurs (Ala, Ser, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Pro, Orn, Arg, His)

6.1 Précurseurs de l'oxaloacétate (schéma général)



CN 64

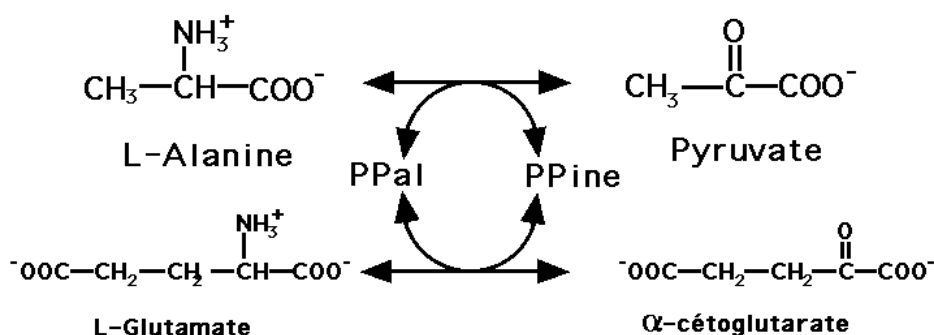
- Les acides aminés dont le catabolisme aboutit à l'oxaloacétate sont des substrats énergétiques mais aussi des substrats de la gluconéogénèse dans le foie.
- Il s'agit tout d'abord de l'asparagine et de l'aspartate par la catalyse de l'asparaginase et de l'ASAT.
- Le glycocolle, la sérine et l'alanine grâce à la sérine désaminase et à l'ALAT conduisent au pyruvate qui entre dans la mitochondrie et peut alimenter le cycle de Krebs par la pyruvate déshydrogénase ou bien la gluconéogénèse par la pyruvate carboxylase.
- Les acides aminés soufrés méthionine et surtout cystéine sont transformés aussi en pyruvate grâce à la cystéine dioxygénase et à une transaminase.
- Les acides aminés rares qui fourniraient du pyruvate dans leur catabolisme (tryptophane, méthionine, thréonine) sont trop peu abondants dans la ration alimentaire pour que leurs carbones soient utilisés pour le métabolisme énergétique.

6.2 Alanine aminotransférase = ALAT

90000

2.6.1.2

Alanine aminotransférase = ALAT



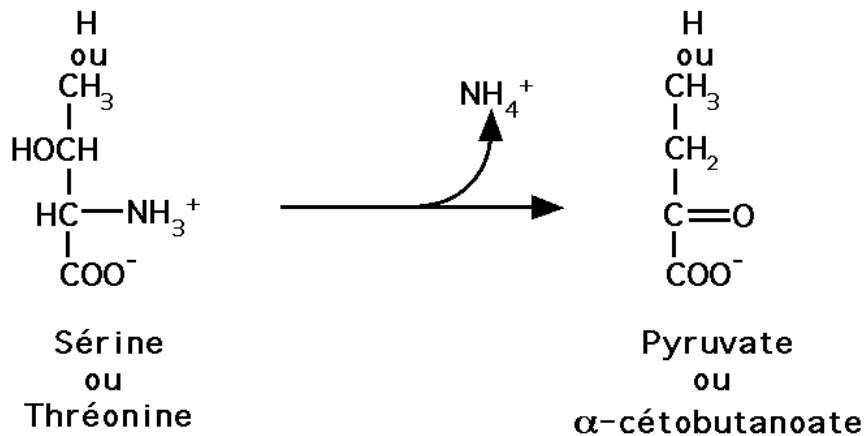
CN 65

- L'ALAT catalyse le transfert de la fonction amine de l'alanine vers l' α -cétoglutarate qu'elle transforme en glutamate, tandis que l'alanine donne un pyruvate.
- Dans un premier temps, l'ALAT se lie à l'alanine puis transfère la fonction amine sur un coenzyme lié : le phosphate de pyridoxal qui devient phosphate de pyridoxamine sans cesser d'être lié à l'enzyme. L'enzyme se dissocie alors du pyruvate.
- Dans le second temps, l'enzyme liée au phosphate de pyridoxamine, forme un complexe avec l' α -cétoglutarate, puis transfère la fonction amine du coenzyme qui redevient phosphate de pyridoxal, vers le second substrat qui est transformé en glutamate. Enfin, le complexe ALAT-glutamate se dissocie : l'enzyme et son coenzyme lié ont recouvré leurs structures initiales.

6.3 Sérine thréonine désaminase

4.2.1.13 ou 16

Sérine thréonine désaminase



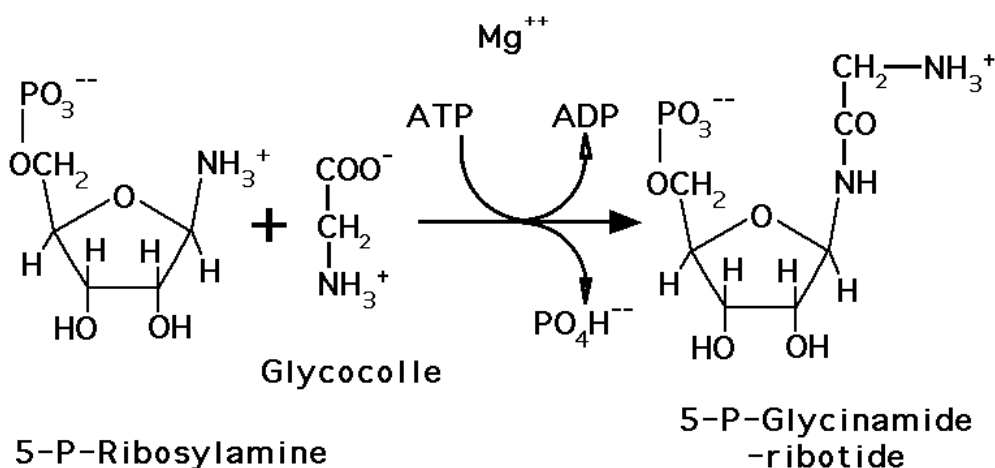
CN 66

- Les acides aminés à fonction alcool (sérine et thréonine) ne sont pas transaminés, mais directement désaminés par une enzyme qui produit des acides α -cétoniques.
- L'acide pyruvique (sérine) et l'acide α -cétobutanoïque (thréonine) après décarboxylation oxydative, donnent respectivement l'acétyl-CoA et le propionyl-CoA.
- Les deux acyl-CoA sont oxydés par le cycle de Krebs pour le métabolisme énergétique.
- Dans le foie à jeun, l'acétyl-CoA est un précurseur des corps cétoniques et le propionyl-CoA un précurseur de la gluconéogénèse.
- La sérine et la thréonine peuvent aussi être catabolisées par transfert de leur radical hydroxyméthyl pour la sérine (voir CN 57) ou acétaldéhyde pour la thréonine. La sérine peut aussi entrer dans le métabolisme des radicaux monocarbonés en participant à la synthèse de la dihydrosphingosine, qui sera incorporée dans les sphingolipides puis catabolisée vers le cycle de la choline (voir CN 63).
- La synthèse de la sérine peut se faire à partir du glucose, grâce à la 3-phosphoglycérate déshydrogénase. Le phospho-hydroxypyruvate sera ensuite transaminé puis déphosphorylé en sérine.

6.4 Glycine-amide kinosynthétase

6.3.4.13

Glycinamide kinosynthétase



CN 67

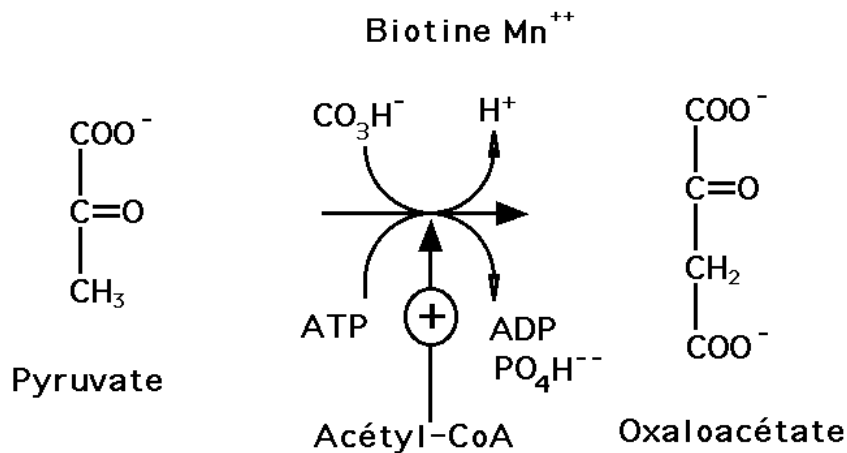
- Le métabolisme du glyocolle (*glycine* en anglais) conduit à l'incorporation de cet acide aminé dans plusieurs autres composés azotés : purines, grâce à la glycinamide kinosynthétase, porphyrines, créatine, sels biliaires conjugués et radicaux monocarbonés.
- La glycinamide kinosynthétase catalyse une réaction de condensation entre le glyocolle et la 5-phosphoribosylamine. L'énergie de la liaison provient de l'hydrolyse d'une molécule d'ATP en ADP et phosphate.
- Cette réaction fait entrer toute entière la molécule de glyocolle dans la structure du noyau purine.

6.5 Pyruvate carboxylase

520000
4 sous-unités

6.4.1.1

Pyruvate carboxylase



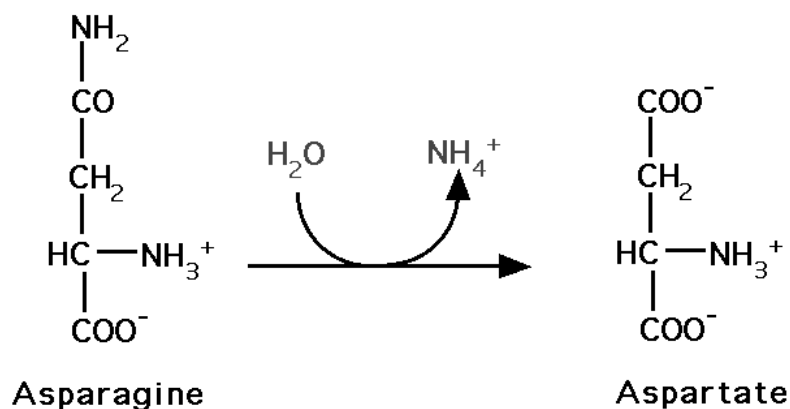
CN 68

- La pyruvate carboxylase est une enzyme mitochondriale qui permet d'augmenter le taux d'oxaloacétate dans la matrice. Cette réaction est activée allostériquement par l'acétyl-CoA dans la mitochondrie.
- La production nette d'oxaloacétate permet de conduire le pyruvate et les composés glucoformateurs qui le précèdent (lactate, alanine, sérine, cystéine, etc...) vers la gluconéogénèse. Pour ces substrats, la pyruvate carboxylase est l'enzyme-clé de la gluconéogénèse.
- Cette activation permet aussi d'augmenter l'activité du cycle de KREBS au cours de la lipolyse, en apportant une petite quantité d'oxaloacétate en supplément pour accélérer le cycle. La pyruvate carboxylase est aussi inhibée allostériquement par le malonyl-CoA, comme la β -oxydation.

6.6 Asparaginase

3.5.1.1

Asparaginase



CN 69

- La dégradation de l'asparagine est catalysée par l'asparaginase qui est présente surtout dans le foie et le cerveau.
- L'hydrolyse de la liaison amide libère un ion ammonium qui sera incorporé dans la glutamine pour aller vers le foie (uréogénèse).
- L'asparagine est un précurseur de l'aspartate puis de l'oxaloacétate et enfin du malate qui sort des mitochondries pour être oxydé dans le métabolisme énergétique ou transformé en glucose dans le foie à jeûn. L'asparagine est donc un acide aminé glucoformateur.
- L'asparagine n'est pas un acide aminé indispensable : sa synthèse est assurée par une asparagine synthétase.

6.7 Aspartate aminotransférase = ASAT

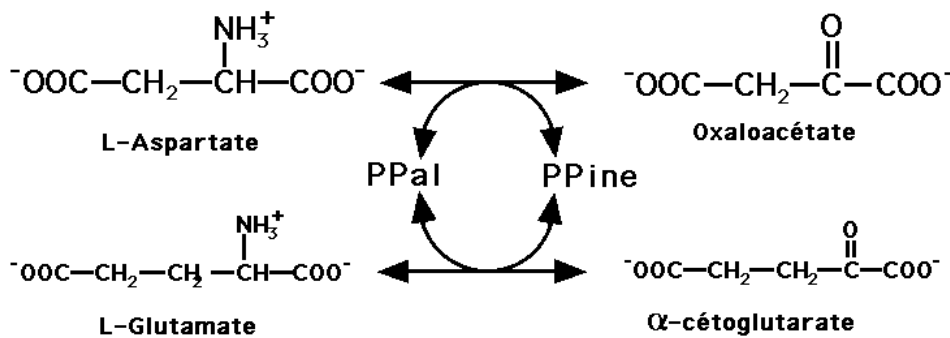
88000

2 sous-unités

Isoenzymes

2.6.1.1

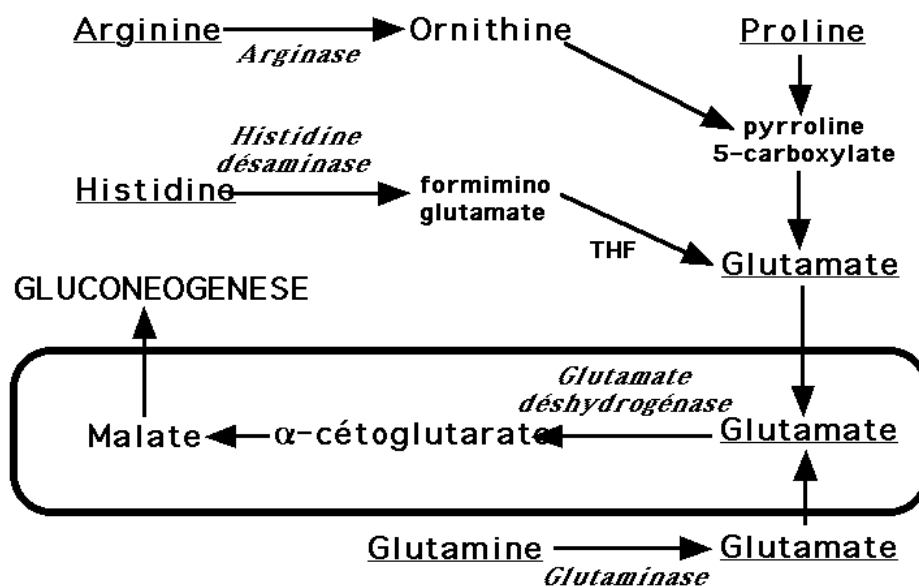
Aspartate aminotransférase = ASAT



CN 70

- L'ASAT catalyse le transfert de la fonction amine de l'aspartate vers l'α-cétoglutarate qu'elle transforme en glutamate, tandis que l'aspartate donne un oxaloacétate.
- Dans un premier temps, l'ASAT se lie à l'aspartate puis transfère la fonction amine sur un coenzyme lié : le phosphate de pyridoxal qui devient phosphate de pyridoxamine sans cesser d'être lié à l'enzyme. L'enzyme se dissocie alors de l'oxaloacétate.
- Dans le second temps, l'enzyme liée au phosphate de pyridoxamine, forme un complexe avec l'α-cétoglutarate, puis transfère la fonction amine du coenzyme qui redevient phosphate de pyridoxal, vers le second substrat qui est transformé en glutamate. Enfin, le complexe ASAT-glutamate se dissocie : l'enzyme et son coenzyme lié ont recouvré leurs structures initiales.

6.8 Précurseurs de l' α -cétoglutarate (schéma général)



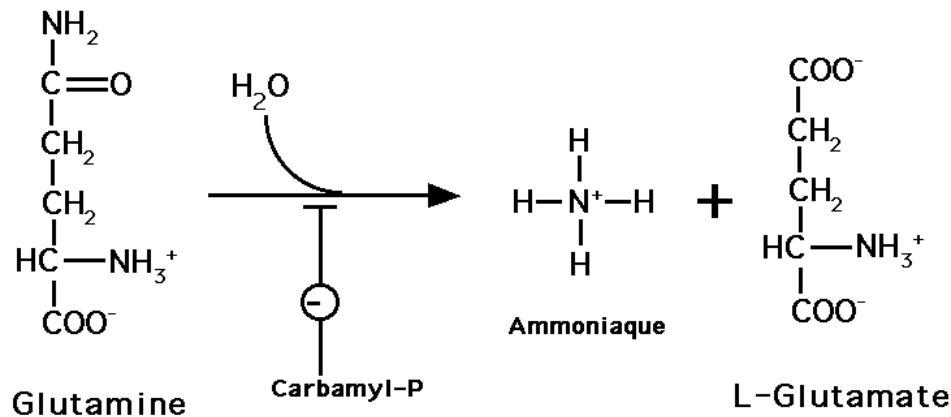
CN 71

- D'autres acides aminés glucoformateurs entrent dans le métabolisme énergétique sous forme d' α -cétoglutarate, résultant de la transamination ou de la désamination de l'acide glutamique.
- Il s'agit bien sûr de la glutamine par l'action de la glutaminase et du glutamate lui-même.
- Viennent s'y joindre les voies du catabolisme de l'arginine et de la proline : l'arginine donne naissance à l'urée et à l'ornithine. Cette dernière et la proline conduisent à une pyrroline 5-carboxylate, précurseur du glutamate.
- Enfin, l'histidine apporte ses carbones au métabolisme énergétique grâce à une voie métabolique conduisant au formimino-glutamate (FIGLU) qui est scindé en un radical monocarboné (formimine) et un glutamate.
- Tous ces acides aminés peuvent être oxydés totalement en transformant ce glutamate en malate puis en pyruvate et enfin en acétyl-CoA qui brûlera dans le cycle de Krebs. En cas de jeûne, dans le foie, ce malate sortira des mitochondries pour la gluconéogenèse. Ce sont donc des acides aminés glucoformateurs.

6.9 Glutaminase

3.5.1.2

Glutaminase



CN 72

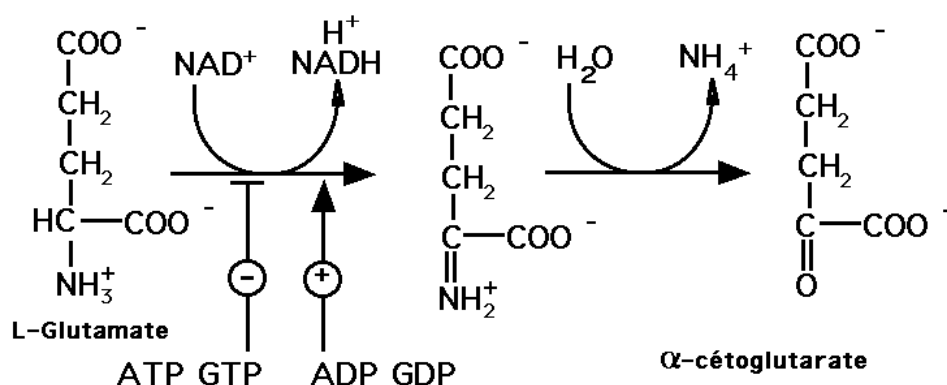
- La glutaminase est l'enzyme qui dégage l'ammoniaque de la glutamine qui est sa forme de transport. Cette enzyme se rencontre dans les tissus qui ont une voie pour éliminer l'ion ammonium : rein et foie.
- La glutaminase est inhibée par le carbamyl-phosphate, produit de la carbamyl-phosphate synthétase qui a pour substrats les ions ammonium produits par la glutaminase.
- La glutamine n'est pas un acide aminé indispensable : sa synthèse est assurée par la glutamine synthétase.

6.10 Glutamate déshydrogénase

1350000
24 sous-unités

1.4.1.3

Glutamate déshydrogénase



CN 73

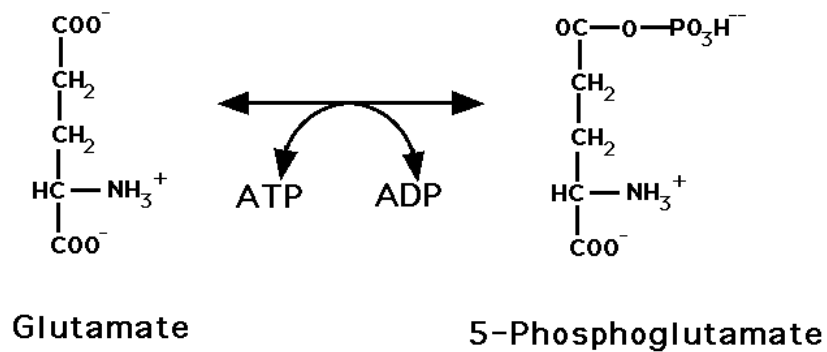
- La glutamate déshydrogénase (GDH) est une enzyme des mitochondries qui désamine l'acide glutamique en acide α -cétoglutarique (α -KG).
- La GDH est formée de quatre ensembles de 6 protomères identiques ayant chacun 505 acides aminés. Le poids moléculaire de chacune des 24 sous-unités est de 55900.
- Elle joue un rôle important dans le catabolisme des acides aminés dont le squelette carboné sera utilisé par le métabolisme énergétique (cycle de KREBS) ou servira à constituer des réserves énergétiques (gluconéogénèse).
- Le NAD^+ , coenzyme de la glutamate déshydrogénase et l'ADP, accepteur final de l'énergie produite par la réoxydation du NADH par la chaîne respiratoire mitochondriale, sont les régulateurs de cette enzyme.
- Le glutamate est aussi le précurseur de quelques autres composés : γ -aminobutyrate, glutamo-conjugués urinaires ...
- Le glutamate enfin est à l'origine de la synthèse de la proline, de l'ornithine et de l'arginine.

6.11 Glutamate 5-kinase

2.7.2.11

Glutamate 5-kinase

Mg⁺⁺



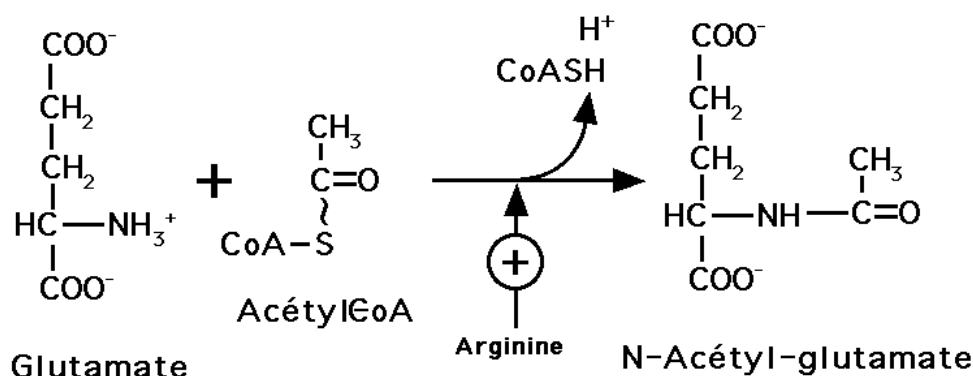
CN 74

- Pour la synthèse de la proline à partir du glucose on utilise l'acide glutamique issu des transaminations.
- Cet acide glutamique est tout d'abord activé par une glutamate kinase en 5-phosphoglutamate. L'ATP sert de coenzyme donneur de phosphate et d'énergie.
- Le 5-phosphoglutamate sera réduit par une 5-phosphoglutamate réductase et encore par une Pyrroline 5-carboxylate réductase dont le produit final est la proline.
- Toutes les réactions de cette voie de synthèse de la proline à partir de l' α -cétoglutarate sont réversibles.
- La synthèse de l'hydroxyproline est une modification post-traductionnelle des protéines des tissus de soutien.

6.12 N-Acétyl glutamate synthétase

2.3.1.1

N-Acétyl glutamate synthétase



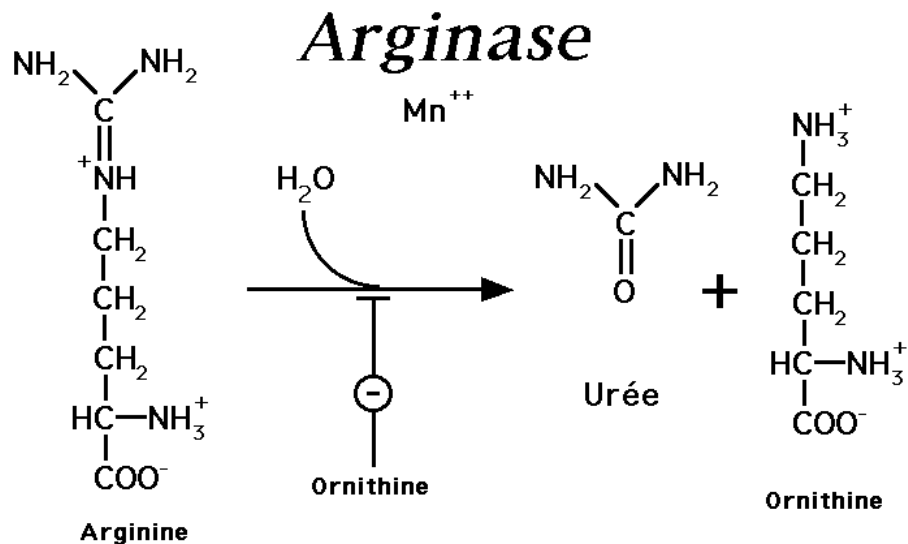
CN 75

- Le N-acétyl glutamate est le premier intermédiaire de la voie de synthèse de l'ornithine et par conséquent de l'arginine, synthèse qui accompagne obligatoirement toute induction ou activation du cycle de l'uréogénèse.
- Au cours de cette synthèse l'acétyl-Glu sera d'abord activé par une kinase, puis réduit en semialdéhyde glutamique N-acétylé, puis encore transaminé et désacétylé. Enfin par la voie de l'uréogénèse, l'ornithine sera amidinée en arginine. L'arginine et l'ornithine sont donc des acides aminés non indispensables.
- Le N-acétyl-glutamate de la matrice mitochondriale est aussi l'effecteur positif de l'uréogénèse. Cet effecteur est produit à partir du glutamate et de l'acétyl-CoA par une enzyme spécifique : la N-acétyl glutamate synthétase.
- Les acides aminés basiques sont des effecteurs du cycle de l'urée : l'ornithine en inhibant l'arginase, l'arginine en activant la N-acétyl glutamate synthétase.
- Le N-acétyl glutamate est un activateur de la carbamyl-phosphate synthétase. Le carbamyl-phosphate est un inhibiteur de la glutaminase, de sorte que l'équilibre entre les concentrations de N-acétyl-glutamate et de carbamyl-phosphate régule l'activité des enzymes de l'uréogénèse dans la mitochondrie.
- Toutes les enzymes du cycle de l'urée sont synthétisées par des gènes dont l'expression est induite par le cortisol. Un régime riche en azote ou un jeûne prolongé peut augmenter de 200 fois la vitesse de synthèse de l'urée par le foie.

6.13 Arginase

120000

3.5.3.1



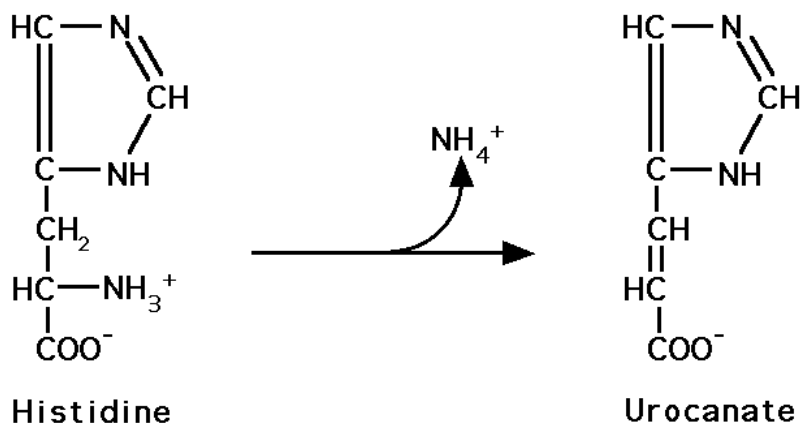
CN 76

- L'arginase est une enzyme de la membrane du reticulum endoplasmique des hépatocytes. Elle hydrolyse l'arginine en ornithine et urée, puis excrète celle-ci par la lumière des citernes du reticulum vers l'extérieur de la cellule. L'ornithine libérée dans le cytoplasme est à nouveau captée par la mitochondrie.
- Les acides aminés basiques (ornithine, lysine, arginine) peuvent franchir la membrane interne de la mitochondrie grâce à un transporteur fonctionnant avec l'énergie du gradient chimio-osmotique de la membrane. Dans le cytoplasme, l'arginase est inhibée par les acides aminés basiques (lysine ou ornithine) ce qui entraîne un ralentissement du cycle. Dans les mitochondries au contraire, un excès d'arginine active la N-acétyl glutamate synthétase (activation du cycle).
- L'ornithine et la méthionine participent à la synthèse des amines qui protègent l'ADN dans le noyau : spermine et spermidine. L'ornithine est d'abord décarboxylée en putrescine, puis elle reçoit de la S-AdoMet les radicaux propylamine pour aboutir à la synthèse de la spermidine et de la spermine.
- L'ornithine est aussi le point de départ du catabolisme des intermédiaires du cycle de l'urée. Elle est d'abord transaminée et cyclisée en pyrroline carboxylate où elle rejoint le catabolisme de la proline. Le pyrroline carboxylate est enfin réduit en glutamate. La désamination du glutamate donne l' α -cétoglutarate. L'arginine, l'ornithine et la proline sont donc des acides aminés glucoformateurs.

6.14 Histidine désaminase

4.3.1.3

Histidine désaminase



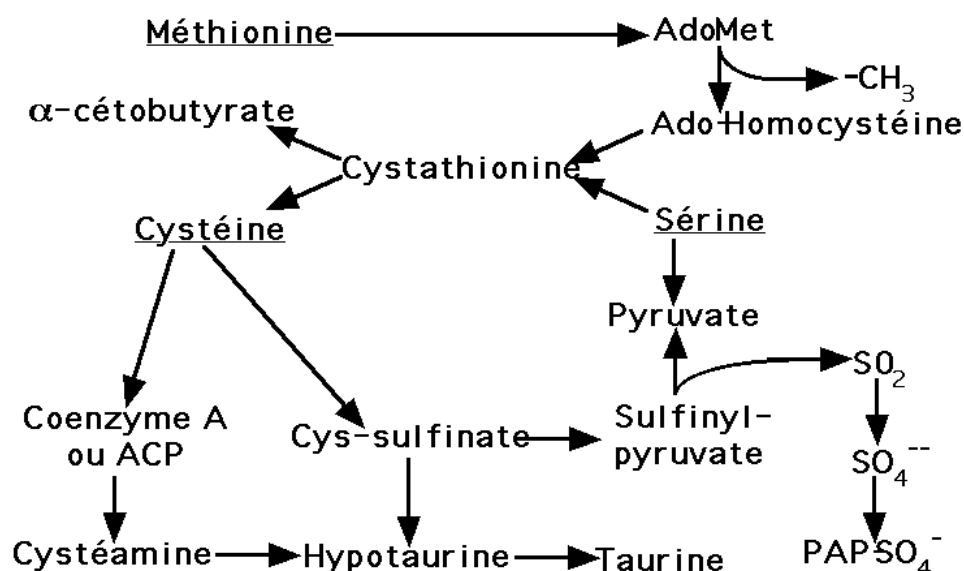
CN 77

- L'histidine est un acide aminé indispensable qui nous est donc apporté par la digestion des protéines.
- Le catabolisme de l'histidine commence par une désamination, catalysée par l'histidinase (ou histidine désaminase), qui soustrait un ion ammonium en désaturant l'acide aminé. Le mécanisme, contrairement à celui de la glutamate déshydrogénase, se produit sans oxydation, mais la réaction est quand même irréversible. Le produit de la réaction est l'acide urocanique.
- Ensuite l'hydratation de ce produit par l'urocanase, puis l'ouverture du cycle par une imidazolone-propionase, conduit au formimino-glutamate, qui sera scindé en un radical monocarboné et un glutamate. Le glutamate est le précurseur de l' α -cétoglutarate, intermédiaire de la gluconéogénèse. L'histidine est donc un acide aminé glucoformateur.
- L'histidine peut aussi être transaminée pour donner l'imidazol-pyruvate qui peut lui-même être oxydé en imidazolacétate ou réduit en imidazol-lactate, deux produits d'élimination urinaire.
- L'histidine est aussi à l'origine de l'histamine, par décarboxylation.
- Le déficit en histidine désaminase entraîne l'histidinémie, maladie infantile et familiale, avec un taux élevé d'histidine dans le plasma.

Chapitre 7

Le métabolisme des acides aminés soufrés (Met, Cys)

7.1 Métabolisme des acides aminés sulfurés (schéma général)



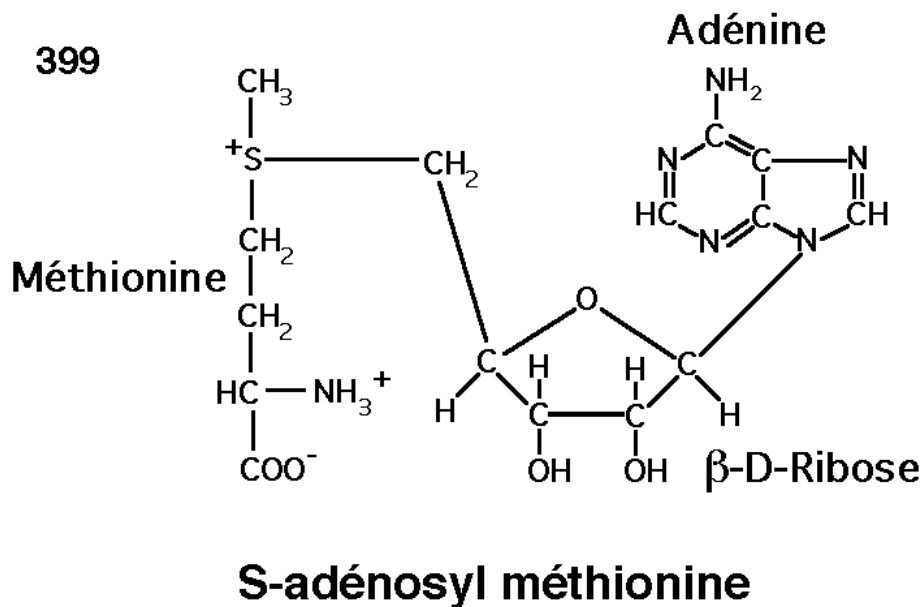
CN 78

- Le Soufre est un élément structural de notre organisme, qui est apporté dans l'alimentation par deux acides aminés : l'un indispensable, la méthionine, l'autre non indispensable, la cystéine.
- La méthionine est utilisée pour la synthèse de l'adénosyl-méthionine, coenzyme donneur de méthyl des méthyl transférase (Métabolisme des radicaux monocarbonés). Cette transméthylation libère l'homocystéine.
- L'homocystéine peut être retransformée en méthionine par une homocystéine méthyl-transférase qui utilise le N5-méthyl-THF comme coenzyme et la vitamine B₁₂.
- L'homocystéine peut aussi être condensée avec une sérine pour former la cystathionine aussitôt hydrolysée en cystéine et α-cétobutyrate. Cette trans-sulfuration est catalysée par la cystathionine synthase et par la cystathionine lyase. Ces enzymes peuvent être déficientes (homocystinémie, cystathionurie).
- La cystéine apportée par l'alimentation ou par trans-sulfuration, est utilisée dans la synthèse du coenzyme A, qui fait aussi appel à l'acide pantothénique ou vitamine B₅.
- Le soufre de la cystéine ou de la cystéamine est enfin oxydé pour obtenir la taurine (sels biliaires conjugués) ou les ions sulfite et sulfate. L'ion sulfate est transporté par un coenzyme spécifique : le phosphoadénosine phosphosulfate (PAPS) qui permet l'activité des sulfotransférases. Les sulfotransférases participent à la biosynthèse des glycosaminoglycanes et à la dé-

toxification hépatique.

- On connaît des déficits en sulfite oxydase, en N5-méthyl-THF homocystéine méthyltransférase.

7.2 S-adénosyl méthionine



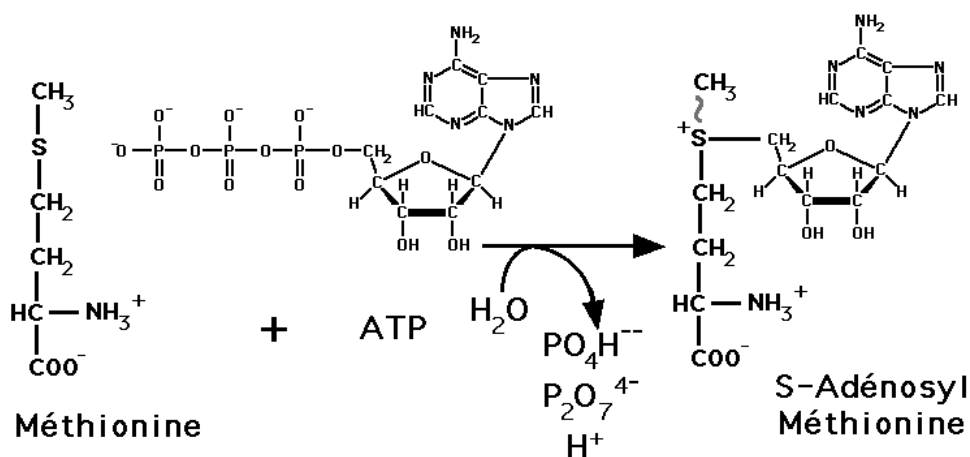
CN 79

- La S-adénosyl méthionine (S-AdoMet) est le coenzyme donneur de radicaux méthyl pour la plupart des transméthylases.
- La S-adénosyl méthionine reçoit son radical méthyl du 5-méthyl-THF lors d'une réaction S-adénosyl homocystéine \rightarrow S-adénosyl méthionine.
- Des coenzymes cobamides, dérivés de la vitamine B12 sont également nécessaires aux transméthylations.

7.3 Méthionine adénosyl transférase

2.5.1.6

Méthionine adénosyl transférase



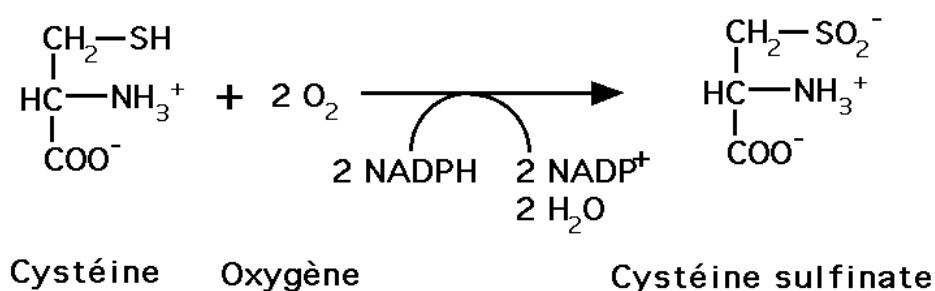
CN 80

- La méthionine adénosyl transférase catalyse une réaction de synthèse de la S-adénosyl-méthionine (S-AdoMet) au cours de laquelle l'ATP sert de donneur d'adénosine et d'énergie.
- L'adénosine est transférée à la place d'un électron d'un doublet libre de l'atome de soufre qui est ainsi activé en sulfonium et chargé positivement.
- Le radical méthyl lié à ce sulfonium devient très réactif et peut être transféré sur un substrat.
- La S-AdoMet est le coenzyme des méthyl transférases.
- Après avoir cédé son radical méthyl, la S-AdoMet, devenue S-adénosyl-homocystéine, peut en recharger un autre à partir de la méthionine libre ou d'autres substrats.
- Avec l'homocystéine commence le catabolisme de la méthionine, qui commence par une condensation avec la sérine. La cystathionine, qui en résulte, est ensuite lysée en α -cétobutyrate qui conduit au propionyl-CoA (voir CN 87) et en cystéine.

7.4 Cystéine dioxygénase

1.13.11.20

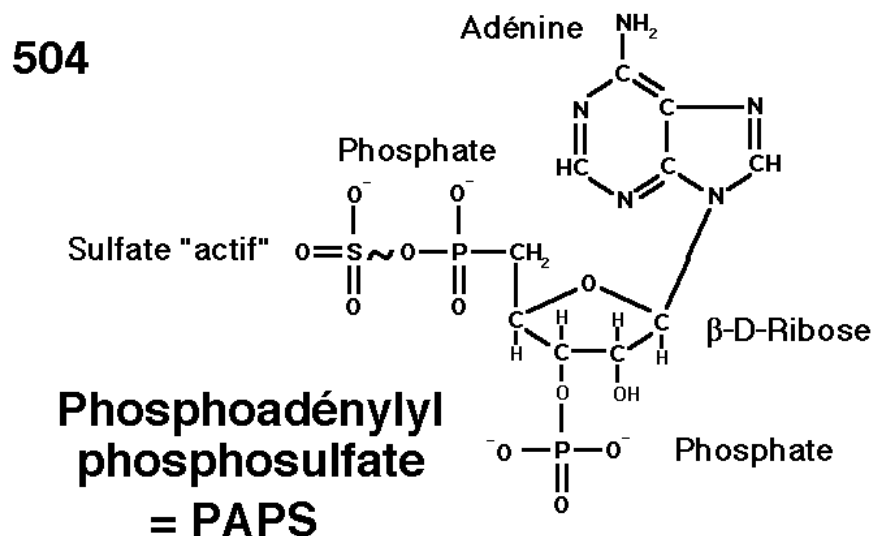
Cystéine dioxygénase

Fe⁺⁺

CN 81

- Le métabolisme du Soufre conduit progressivement vers l'oxydation de ce métalloïde.
- Celle-ci se produit sur la cystéine grâce à une dioxygénase : l'enzyme dissocie des molécules d'oxygène respiratoire pour fixer deux atomes sur le soufre de l'acide aminé tandis que deux autres iront constituer deux molécules d'eau. Les hydrogènes sont apportés par le coenzyme NADPH.
- Le produit de la réaction, cystéine sulfinat, sera ensuite transaminé, puis perdra son SO₂ et le pyruvate restant conduira au cycle de Krebs ou, en cas de jeûne, à la gluconéogenèse.
- La cystéine est donc un acide aminé glucoformateur.
- Le SO₂ sera oxydé en sulfate, qui pourra être utilisé après avoir été activé en phosphoadénosyl-phosphosulfate.
- La cystéine est aussi quelquefois utilisée dans des réactions de détoxification ou dans la synthèse du coenzyme A.

7.5 Phosphoadénylyl phosphosulfate



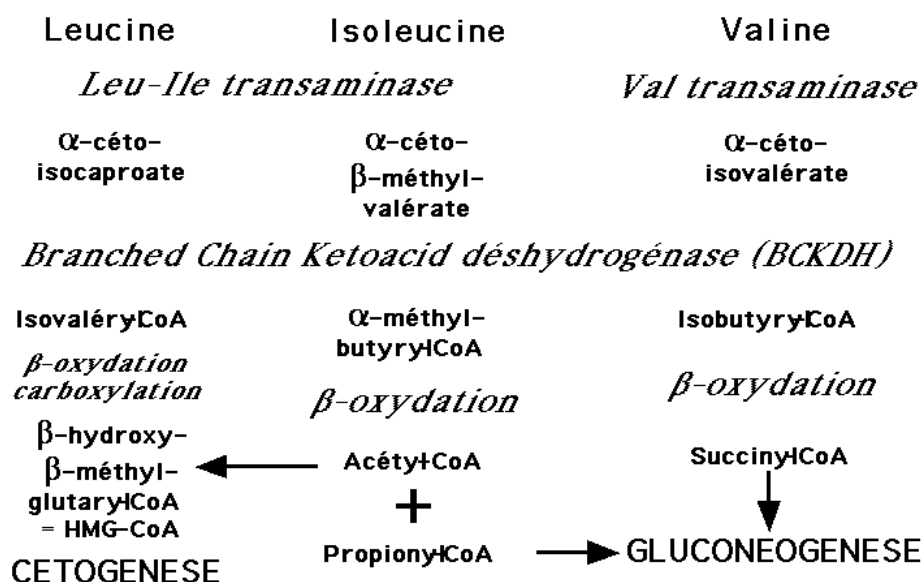
CN 82

- Le Phospho-Adénylyl-Phospho-Sulfate (P.A.P.S.) est constitué d'un acide adénylique (5' AMP), estérifié en 3' par un deuxième phosphate et lié par une liaison anhydride d'acide à un ion sulfate.
- Ce coenzyme intervient dans les réactions des sulfotransférases comme donneur de sulfate et d'énergie.
- La synthèse de ce coenzyme se fait par liaison du sulfate avec un ADP et phosphorylation de l'adénylylsulfate.

Chapitre 8

Le métabolisme des acides aminés branchés (Leu, Ile, Val) et de la lysine

8.1 Métabolisme des acides aminés branchés (schéma général)



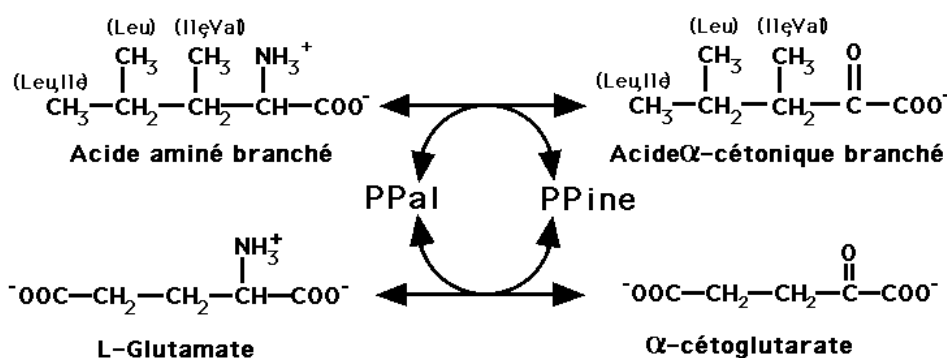
CN 84

- Deux transaminases spécifiques de la leucine et de l'isoleucine d'une part, de la valine d'autre part font la transamination de ces aminoacides dans les mitochondries (muscles, cœur, foie).
- Les α -cétoacides subissent alors une décarboxylation oxydative par une enzyme commune aux trois cétoacides (BCKDH). Cette déshydrogénase a la même lipoyl déshydrogénase que la pyruvate déshydrogénase ou l' α -cétoglutarate déshydrogénase. Elle utilise les mêmes coenzymes : thiamine pyrophosphate, lipoamide, coenzyme A, FAD et NAD^+ .
- Les acyl-CoA peuvent sortir de la mitochondrie pour être exportés ou oxydés par la β -oxydation des peroxysomes. Ils peuvent aussi être oxydés dans la matrice.
- Le métabolisme des acides aminés branchés est générateur d'ions ammonium dans les muscles. Cet ammoniac est transporté vers le foie sous forme de glutamine (uréogénèse) ou après transamination sous forme d'alanine (voir cycle des CORI).
- BCAA transaminase, BCK déhydrogénase, isovaléryl-CoA déshydrogénase, β -méthyl crotonyl-CoA carboxylase, propionyl-CoA carboxylase, méthyl-malonyl-CoA mutase sont des enzymes du métabolisme des acides aminés branchés ou de la gluconéogénèse qui peuvent présenter des déficiences pathologiques.

8.2 Transaminase des acides aminés branchés

2.6.1.42

Transaminase des acides aminés branchés

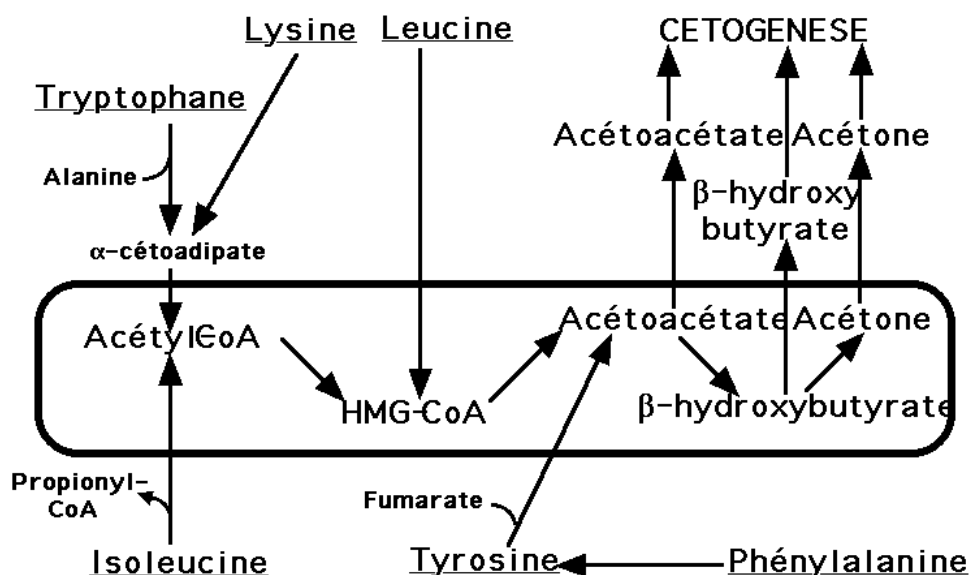


CN 85

- La transaminase des acides aminés branchés est une enzyme des mitochondries des muscles et du cœur permettant l'utilisation des acides aminés comme sources d'énergie dans les périodes de jeûne.
- Elle catalyse le transfert de la fonction amine d'un acide aminé branché (valine, isoleucine ou leucine) sur son coenzyme, le phosphate de pyridoxal qui devient phosphate de pyridoxamine et libère un acide α -cétonique.
- Dans un deuxième temps, l'enzyme retransfère la fonction amine du phosphate de pyridoxamine sur l' α -cétoglutarate qui devient glutamate, tandis que le coenzyme reprend sa structure initiale.
- Le catabolisme de la leucine commence par cette étape et représente une source d'appoint pour la respiration au cours du jeûne. L'isoleucine et la valine sont faiblement et incomplètement métabolisées dans notre organisme.
- Les acides α -cétoniques subiront ensuite une décarboxylation oxydative d'où sortiront des acyl-CoA branchés, qui seront ensuite oxydés : isovaléryl-CoA pour la leucine, α -méthyl propionyl-CoA et α -méthyl butanoyl-CoA pour la valine et pour l'isoleucine respectivement.
- Le β -méthylcrotonyl-CoA (leucine) sera carboxylé et enfin hydraté pour donner l'HMG-CoA, intermédiaire de la cétogénèse. La leucine est donc un acide aminé céto-gène.
- L' α -méthyl acrylyl-CoA (valine) sera déshydraté, désactivé et encore oxydé en méthylmalonyl semialdéhyde puis méthylmalonate, précurseur direct du succinyl-CoA. La valine est donc un acide aminé glucoformateur.

- L' α -méthyl butanoyl-CoA enfin (isoleucine) suivra les étapes de la β -oxydation, le conduisant à un propionyl-CoA précurseur du succinate et à un acétyl-CoA, précurseur de l'acétoacétate. L'isoleucine est donc un acide aminé à la fois glucoformateur et cétoène.

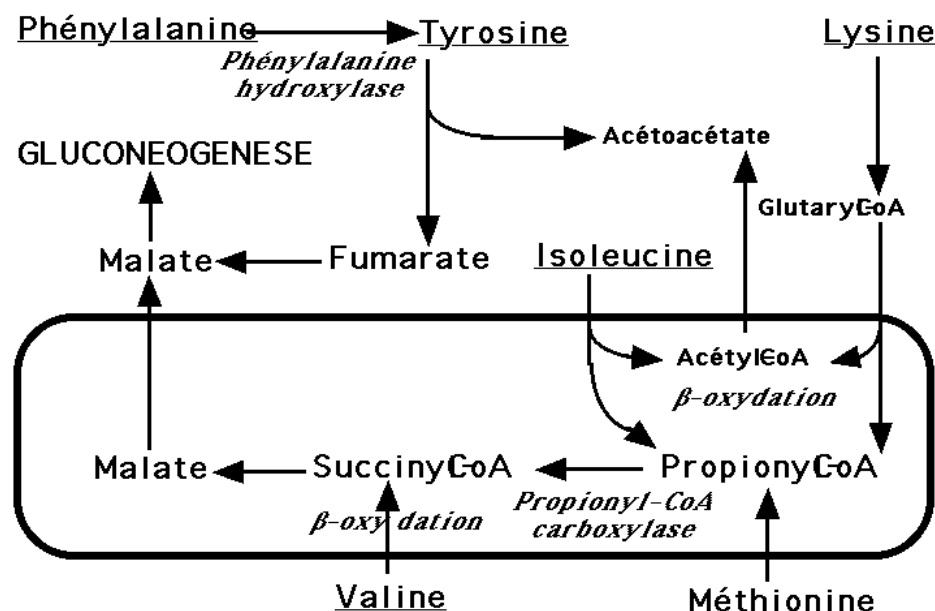
8.3 Précurseurs de l'acétoacétate



CN 86

- Les acides aminés qui sont dégradés par les voies de β -oxydation, libèrent de l'acétyl-CoA, lequel peut être le substrat du cycle de Krebs, mais aussi dans le foie à jeun, de la cétogénèse. Mais il s'agit d'acides aminés peu abondants (tryptophane, lysine, isoleucine) qui ne sont pas utilisés pour le métabolisme énergétique.
- La leucine est le principal acide aminé cétogène parce que son métabolisme conduit entièrement à l'HMG-CoA, un des précurseurs des corps cétoniques. De même la phényl alanine et la tyrosine donnent directement la moitié de leurs carbones sous forme d'acétoacétate.

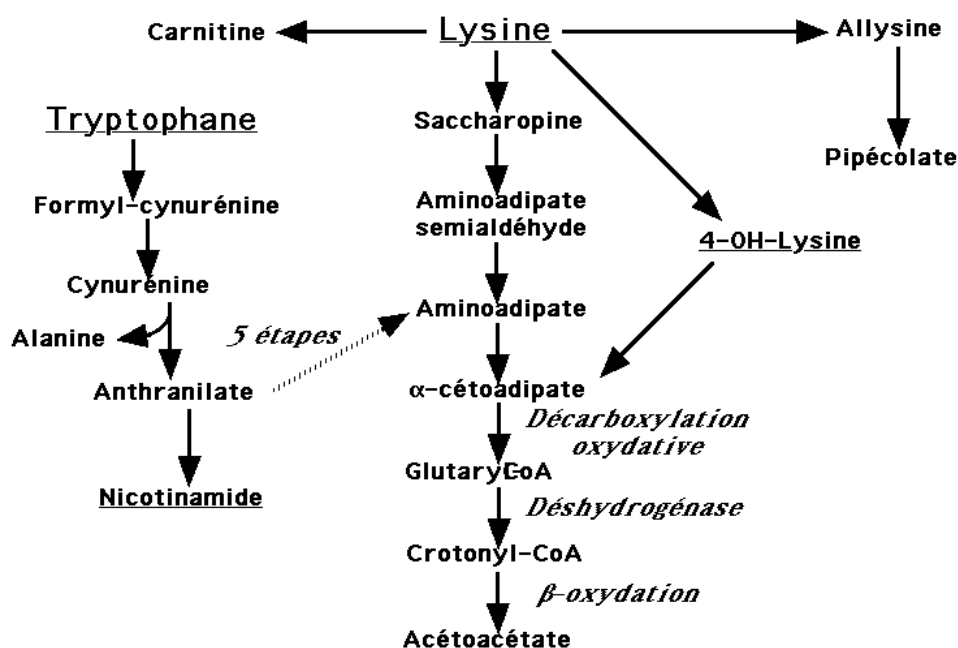
8.4 Précurseurs du propionyl-CoA



CN 87

- Deux des acides aminés branchés (isoleucine et valine) sont des précurseurs métaboliques du succinyl-CoA par une voie qui rejoint les intermédiaires du cycle de Krebs ou de la gluconéogenèse par la propionyl-CoA carboxylase et méthyl-malonyl-CoA mutase.
- Une partie des carbones de la lysine peuvent aboutir également au glutaryl-CoA, dont l'oxydation aboutit au propionyl-CoA et à l'acétyl-CoA.
- La phénylalanine et la tyrosine, donnent enfin la moitié de leurs carbones sous la forme de fumarate. Le fumarate est aussi un produit de la désamination de l'aspartate dans des voies métaboliques comme l'uréogénèse.
- La méthionine enfin, après la transsulfuration, donne l' α -cétobutyrate qui par décarboxylation aboutit au propionyl-CoA. La méthionine, comme la phénylalanine ou la tyrosine, étant un acide aminé indispensable et l'un des plus limitants de la ration alimentaire, son catabolisme ne se produit guère jusqu'à ce stade.

8.5 Métabolisme de la lysine et du tryptophane (schéma général)



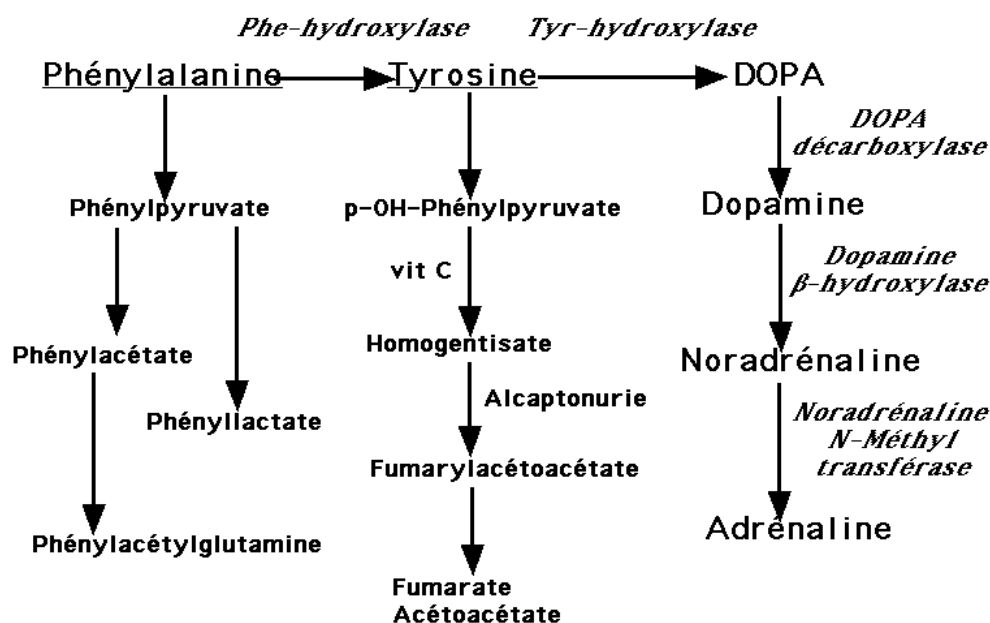
CN 88

- Le métabolisme de la lysine conduit à quelques synthèses : 4-hydroxylysine, allysine dans les protéines des tissus de soutien, ou encore carnitine, coenzyme de la β -oxydation.
- Le catabolisme de la lysine commence par la synthèse puis la lyse de la saccharopine, qui réalise une véritable transamination. L'oxydation du produit conduit à l'acide amino adipique, dont la transamination puis la décarboxylation oxydative libère le glutaryl-CoA. Le catabolisme du tryptophane rejoint ici celui de la lysine, après de nombreuses étapes (voir CN 93), mais la rareté de cet acide aminé fait qu'il n'est que très peu catabolisé. L'anthranilate enfin, est un précurseur de la nicotinamide ou vitamine PP.
- Le glutaryl-CoA déshydrogénase produit un α,β -déhydroacyl-CoA qui se décarboxyle spontanément en crotonyl-CoA, précurseur direct de l'acétoacétate. La lysine et le tryptophane sont donc des acides aminés cétogènes.

Chapitre 9

Le métabolisme des acides aminés aromatiques (Phe, Tyr, Trp)

9.1 Métabolisme des acides aminés aromatiques (schéma général)



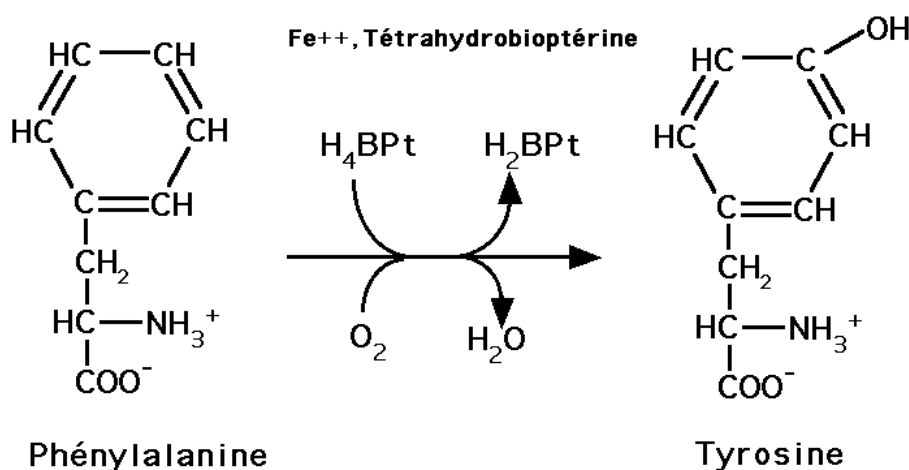
CN 89

- Les voies métaboliques conduisant à la synthèse des catécholamines partent de deux acides aminés essentiels la Phénylalanine et la Tyrosine. La tyrosine est le produit de la phénylalanine hydroxylase.
- Les hydroxylases qui oxydent la phénylalanine ou la tyrosine ont un coenzyme donneur d'hydrogène inhabituel : la tétrahydrobioptérine.
- Une tyrosine transaminase transforme l'acide aminé en parahydroxy-phénylpyruvate. Celui-ci est ensuite oxydé par une enzyme en présence d'ascorbate, pour donner l'homogentisate. L'homogentisate est encore oxydé pour ouvrir le cycle par une enzyme dont l'absence est responsable de l'alcaptonurie. Enfin le fumarate et l'acétoacétate, au cours du jeûne, conduisent les carbones vers la gluconéogénèse et le cétogénèse respectivement.
- Dans le déficit en phénylalanine hydroxylase, le catabolisme ci-dessus devient impossible. Une autre transaminase transforme alors la phénylalanine en phényl pyruvate. Ce dernier donne ensuite plusieurs métabolites, phénylacétate, phényllactate, qui sont neurotoxiques et responsables de l'oligophrénie phénylpyruvique.
- La détoxification de ces derniers se fait par une glutamoconjugaison du phénylacétate.

9.2 Phénylalanine hydroxylase

1.14.16.1

Phénylalanine hydroxylase



CN 90

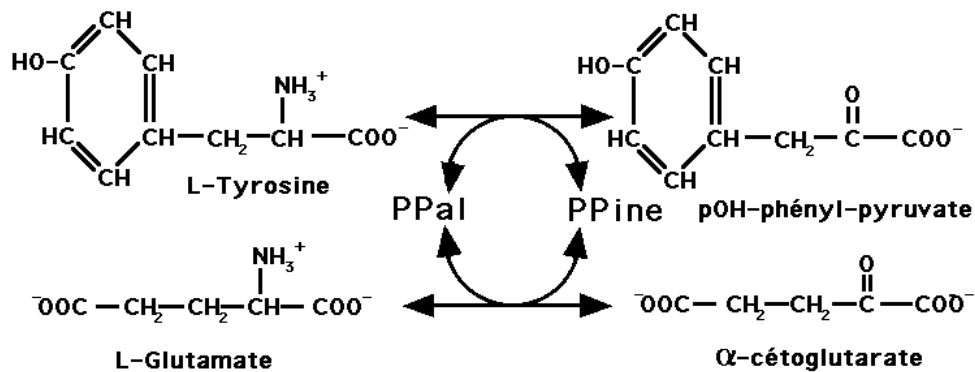
- La phénylalanine hydroxylase catalyse la transformation irréversible de phénylalanine en tyrosine. Cette réaction nécessite la présence d'oxygène respiratoire, de fer ferreux et de la tétrahydrobioptérine (H_4BPt) comme coenzyme donneur d'hydrogène. Les hydrogènes réduisent un atome d'oxygène, tandis qu'un autre atome d'oxygène vient sur le carbone 4 du noyau aromatique de la phénylalanine.
- Le déficit en phénylalanine hydroxylase est responsable de l'oligophrénie phényl-pyruvique ou phénylcétonurie. Les dérivés du catabolisme de la phénylalanine (phénylpyruvate) sont directement toxiques pour les neurones. En cas de déficit en phénylalanine hydroxylase, ce catabolisme commence par une transamination qui conduit au phénylpyruvate, puis au phényllactate ou au phényllactate.

9.4 Tyrosine transaminase

Isoenzymes

2.6.1.5

Tyrosine transaminase



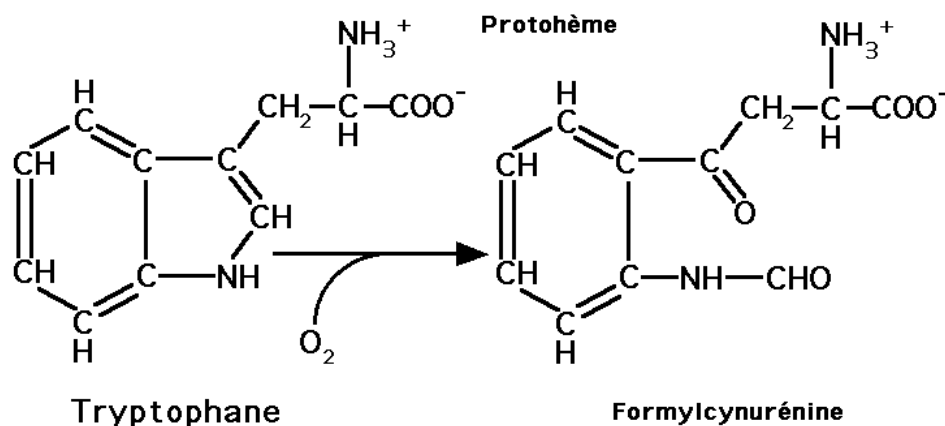
CN 92

- La transamination de la tyrosine est une réaction d'une aminotransférase spécifique, qui catalyse le transfert de la fonction amine de la tyrosine vers l' α -cétoglutarate qu'elle transforme en glutamate, tandis que la tyrosine donne un parahydroxyphényl-pyruvate.
- La tyrosine transaminase a pour coenzyme le phosphate de pyridoxal.
- Le parahydroxyphényl-pyruvate peut être métabolisé par une décarboxylation suivie d'une oxydation. Le produit de la réaction s'appelle l'homogentisate, qui sera ensuite oxydé en maléyl-acétoacétate, puis isomérisé en fumaryl-acétoacétate et en fin scindé en fumarate et en acétoacétate.
- Par cette voie métabolique, la phénylalanine et la tyrosine peuvent être des acides aminés à la fois cétogènes et glucoformateurs.

9.5 Tryptophane pyrrolase

1.13.11.11

Tryptophane pyrrolase



CN 93

- La tryptophane pyrrolase ouvre le noyau indole du tryptophane en l'oxydant ce qui donne une fonction cétone sur le carbone γ de la chaîne latérale et un radical formyl sur l'azote du noyau : le produit est la L-formylcynurénine.
- L'enzyme montre une spécificité assez large vis-à-vis du L- ou du D-tryptophane, de la tryptamine, du 5-hydroxytryptophane ou de la sérotonine.
- La tryptophane pyrrolase est une enzyme inductible des hépatocytes, dont le taux augmente lors des régimes riches en tryptophane.
- La formylcynurénine sera déformylée et perdra sa chaîne latérale en produisant l'anthranilate. L'anthranilate est le précurseur du nicotinamide (= vitamine PP), qui fait partie de la structure des coenzymes NAD et NADP.
- L'anthranilate peut aussi être catabolisé en glutaryl-CoA, puis en acétyl-CoA, précurseurs des corps cétoniques. Mais le tryptophane est un acide aminé rare et indispensable, qui n'est pas physiologiquement catabolisé jusqu'à ce stade.

Partie III

Les autres molécules azotées

Chapitre 10

Métabolisme des porphyrines

10.1 Cycle de Shemin (définition)

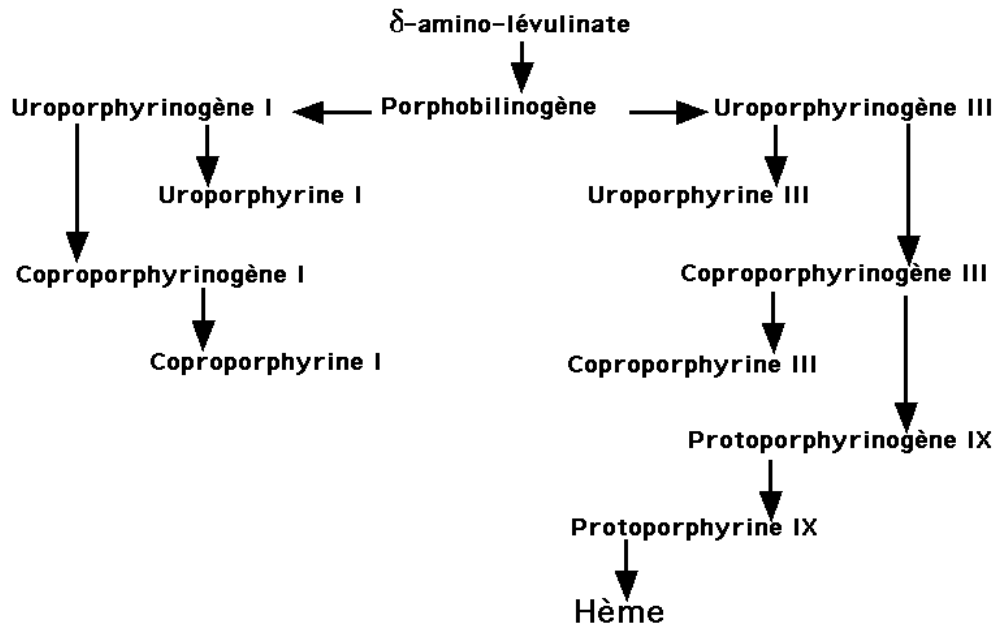
CYCLE DE SHEMIN

- **Voie métabolique permettant la synthèse du Δ -aminolévulinate, précurseur de la synthèse des porphyrines, à partir du succinate et du glycolle.**

CN 94

- Le cycle de SHEMIN (D. SHEMIN, 1955) est une voie métabolique principalement hépatique, qui utilise le succinate des mitochondries (cycle de KREBS ou néoglucogénèse) et le glycolle pour synthétiser le Δ -aminolévulinate (Δ -ALA).
- La synthèse des porphyrines se fait par condensation de huit molécules de Δ -ALA pour obtenir un noyau tétrapyrrole.
- Le Δ -ALA non utilisé pour la synthèse des porphyrines est retransformé en succinate par transamination et libération d'un radical monocarboné.

10.2 Biosynthèse des porphyrines (schéma général)



CN 95

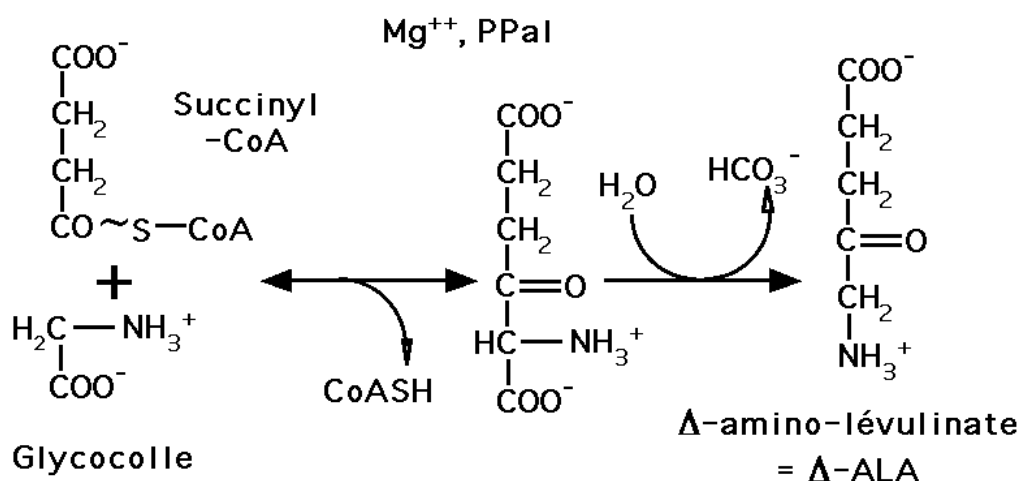
- La biosynthèse des porphyrines est une voie métabolique qui conduit au noyau hème.
- Elle comporte une voie normale, dite voie III, où intervient l'uroporphyrinogène III cosynthétase, et une voie accessoire (voie I) où cette enzyme n'intervient pas et qui n'aboutit qu'à des composés éliminés dans les urines et les fèces.
- Le porphobilinogène est le carrefour métabolique où ces deux voies divergent. Les enzymes qui interviennent dans la voie III sont successivement :
 - l'uroporphyrinogène I synthétase et l'uroporphyrinogène III cosynthétase
 - l'uroporphyrinogène III décarboxylase (commune aux voies I et III)
 - la coproporphyrinogène oxydase (mitochondriale)
 - la protoporphyrinogène oxydase (cytoplasmique)
 - la ferrochélatase.
- Des voies métaboliques légèrement différentes produisent l'hème de l'hémoglobine (moelle osseuse) la cytohème des cytochromes (foie) les enzymes à coenzyme hémique (catalase, etc...)

10.3 Δ -ALA synthétase

400000

2.3.1.37

Δ -ALA synthétase

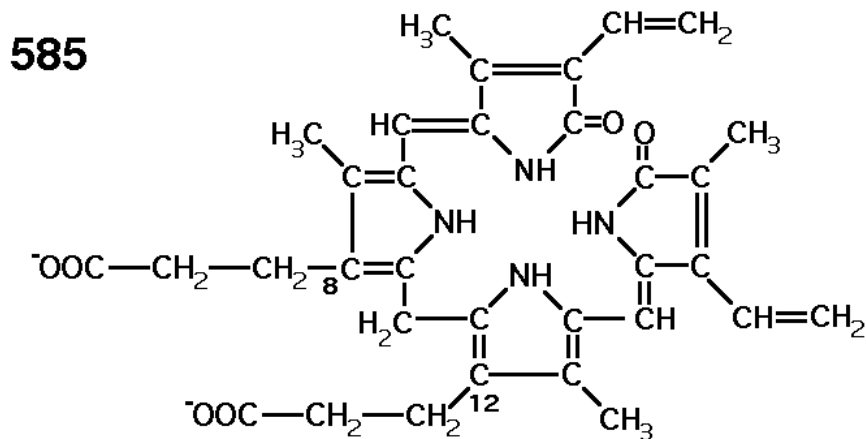


CN 96

- La δ aminolévulinate synthétase catalyse la première réaction du cycle de SHEMIN. C'est une enzyme mitochondriale d'une masse moléculaire de 400000 daltons. Elle a pour coenzyme lié le phosphate de pyridoxal qui permet les réactions du carbone α des acides aminés.
- Elle catalyse la condensation du glycocolle avec le succinyl-CoA, intermédiaire du cycle de KREBS, fournissant l' α -amino β -céto adipate. Ce produit se décarboxyle aussitôt (β -décarboxylation), pour aboutir au produit de la réaction enzymatique, le δ -amino-lévulinate, qui sort de la mitochondrie.
- Si le δ -amino-lévulinate n'entre pas dans la synthèse des porphyrines, le cycle de SHEMIN se poursuit par d'autres réactions qui ramènent au succinyl-CoA du début :
 1. transamination du δ -aminolévulinate en α -cétoglutaraldéhyde puis
 2. oxydation de l' α -cétoglutaraldéhyde en α -cétoglutarate et décarboxylation oxydative de l' α -cétoglutarate en succinyl-CoA,
 3. ou bien transformylation de l' α -cétoglutaraldéhyde en succinate et enfin activation du succinate en succinyl-CoA.
- La δ -aminolévulinate synthétase est inhibée allostériquement par l'hème et les hémoprotéines. La durée de vie de cette enzyme mitochondriale est brève : environ 1 heure. La transcription du gène est réprimée par l'hème lié à un aporépresseur. Une mutation de cet aporépresseur conduit à la porphyrie intermittente aigüe.
- Les autres étapes de la synthèse des porphyrines sont catalysées par une δ -amino-lévulinate

déshydratase, puis des porphyrinogène-synthétases, décarboxylase, oxydases et enfin la ferrochélatase qui produit l'hème.

10.4 Bilirubine libre (indirecte)



Bilirubine libre (indirecte)

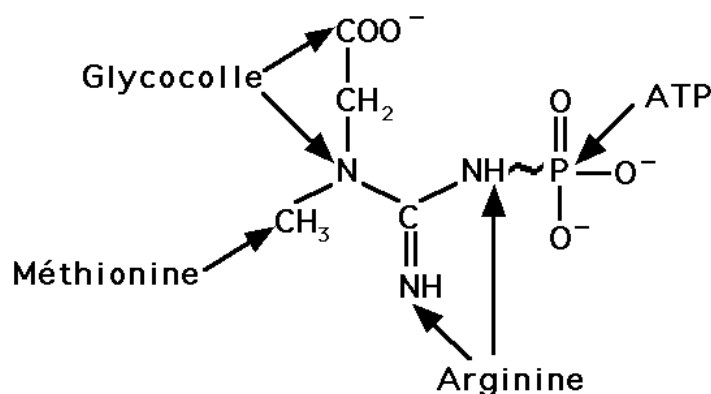
CN 97

- La bilirubine libre est un catabolite circulant provenant du métabolisme des porphyrines. Elle est constituée comme les porphyrines de quatre noyaux pyrrol, mais il n'y a entre eux que trois liaisons par des carbones intermédiaires.
- La dégradation de l'hème dans le système réticulo endothélial assure 85 % de la production de la bilirubine libre. Le reste provient de la dégradation des autres chromoprotéines (cytochromes, catalases, ...)
- La bilirubine libre est insoluble dans l'eau. En conséquence, elle est liée à une lysine de la sérumalbumine pour son transport dans le plasma. Le taux de cette bilirubine « libre » est de 5 à 17 $\mu\text{mol/L}$ (3 à 10 mg/L).
- La bilirubine est captée par les hépatocytes, conjuguée par l'UDP-glucuronosyl transférase et excrétée dans la bile.

Chapitre 11

Métabolisme de la créatine

11.1 Précurseurs du phosphate de créatine



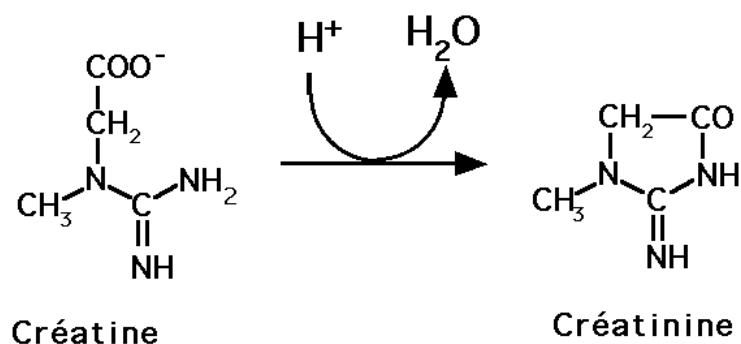
Précurseurs du phosphate de créatine

CN 98

- Le phosphate de créatine est synthétisé dans les cellules à partir des acides aminés.
- Dans sa structure on retrouve la molécule du glycocolle, dont l'Azote est substitué par le noyau guanidinium de l'arginine et un méthyl provenant de la méthionine. Le phosphate et la liaison riche en énergie provienne de l'ATP.

11.2 Catabolisme de la créatine

Catabolisme de la créatine



CN 99

- La créatine se déshydrate spontanément et en permanence dans nos muscles, et son produit de déshydratation, la créatinine, est sécrété dans le plasma puis excrété par les reins dans les urines.
- La créatinurie ou quantité de créatinine émise dans les urines des 24 heures est proportionnelle à la masse musculaire des sujets et remarquablement constante chez un même individu d'un jour à l'autre.