

UE8 Nutrition
Pr Puy, laboratoire de biochimie
Le 07/11/2016 de 10h30 à 12h30
Ronéotypeur : Léna Lévy
Ronéoficheur : Estelle Gauthier

COURS 13 : Métabolisme normal et pathologique des acides aminés

Le prof n'a pas souhaité relire la ronéo, mais les questions tombables sont détaillées dans la fiche.

Sommaire

I/ Introduction

1. Structure des acides aminés
2. Importance des AA
3. Besoins en AA chez l'homme
4. Vue générale du métabolisme des AA
5. Métabolisme des AA aromatiques

II/ Métabolisme du tryptophane

1. Biosynthèse du NAD⁺
2. Biosynthèse de la sérotonine
3. Biosynthèse de la mélatonine
4. Catabolisme intestinal
5. Pathologie
6. Conclusion

III/ Métabolisme de la phénylalanine - Phénylcétonurie maligne

IV/ Métabolisme de la tyrosine

1. Synthèse des catécholamines
2. Synthèse de la mélanine
3. Synthèse des hormones thyroïdiennes
4. Catabolisme hépatique
5. Pathologies : vue d'ensemble
6. Alcaptonurie
7. Tyrosinose de type I
8. Tyrosinose de type II

I/ Introduction

Les maladies héréditaires du métabolisme des acides aminés sont des aminoacidopathies. Il existe une cinquantaine d' aminoacidopathies. Ce sont des maladies métaboliques. On peut les classer en 2 catégories :

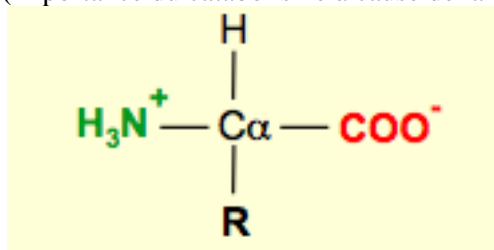
- anomalies du transport membranaire (maladie de Hartnup...)
- enzymopathies touchant le métabolisme des AA (mutation sur le gène codant pour l'enzyme). Exemple de déficit total : phénylcétonurie.
- Il s'agit de maladies d'expression postnatale car l'enfant est protégé jusqu'à la naissance par sa mère grâce au placenta qui effectue l'épuration. Le traitement est essentiellement diététique.

Les conséquences sont : (raisonnement général en médecine)

- diminution des produits en aval (déficit fonctionnel) et/ou
- augmentation des produits en amont (toxicité)

1. Structure des acides aminés

Les AA sont des **molécules organiques** associant une fonction **acide** et une fonction **amine** (importance du catabolisme à cause de la **toxicité de l'ammoniac**).



Il n'existe **pas de stockage** des AA contrairement au glucides (glycogène) et lipides (adipocytes)

- Si excès : utilisé pour synthèse d'énergie : cétoacide / pyruvate / acétyl coA / cycle de Krebs
- Si déficit : dégradation des protéines

Origine :

- **Endogène** : soit par **synthèse endogènes** (AA non essentiels) ou par **renouvellement des protéines**
- **Exogène** : **alimentation** (AA essentiels et non essentiels).

2. Importance des AA

Rôle biosynthétique : Précurseur

- des protéines
- des hormones peptidiques, polypeptidiques ou protéiques : thyroxine, adrénaline
- des neurotransmetteurs : sérotonine, dopamine, adrénaline ... (signes cliniques : pathologies de type neurologique développementale)
- des nucléotides
- de l'hème (hémoglobine, cytochromes)

Rôle énergétique : Substrats énergétiques (comme le glucose ou les acides gras) :

- leur catabolisme alimente le cycle de Krebs
- certains sont des substrats de la néoglucogenèse (AA glucoformateurs : Ala, Gly, Ser, Cys...)
- mais couvrent moins de 15% de la production énergétique totale

Rôle fonctionnel : Certains, à l'état libre ont une activité biologique propre, comme l'acide gamma-aminobutyrique G.A.B.A (neurotransmetteur inhibiteur).

3. Besoins en acides aminés chez l'homme

L'aptitude à synthétiser les AA n'est pas identique chez tous les organismes :

- la plupart des bactéries et des plantes peuvent synthétiser les 20 AA,
- chez les mammifères : environ la moitié des AA sont synthétisés.

Les AA indispensables sont les AA dont la synthèse est impossible et la seule source est l'alimentation.
Les AA non indispensables sont synthétisés de manière endogène.

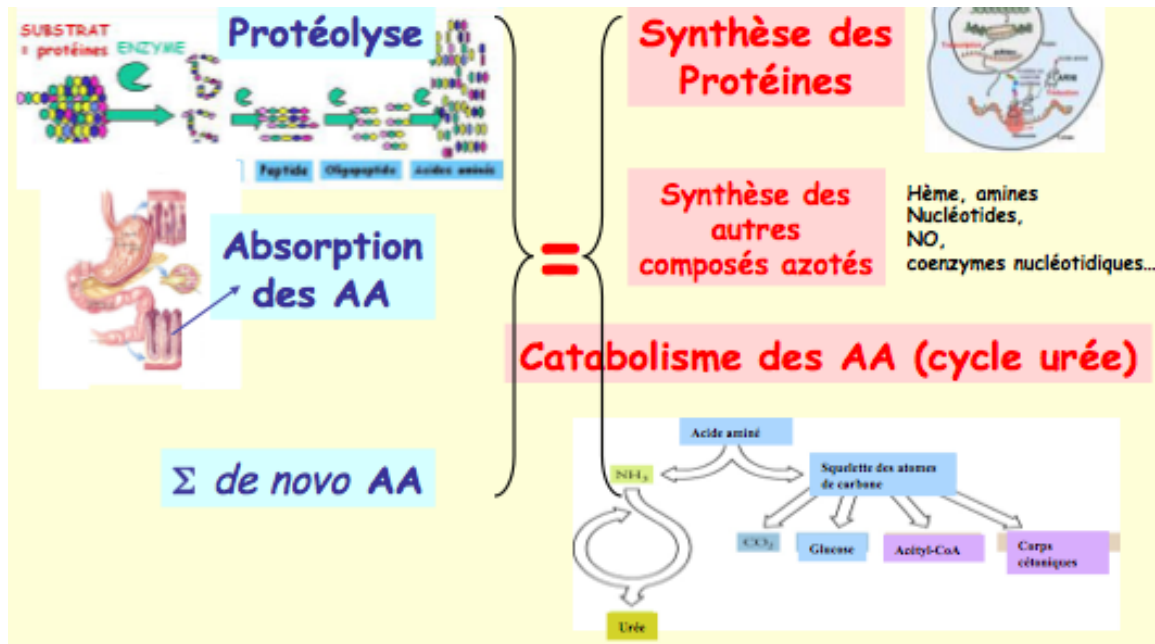
Indispensables dans l'alimentation	Non indispensables dans l'alimentation
<i>Arginine*</i> <i>Histidine*</i> Leucine Thréonine Lysine Tryptophane Phénylalanine Valine Méthionine Isoleucine	Acide aspartique Asparagine Acide glutamique Glutamine Alanine Cystéine Tyrosine Glycine Proline Sérine

* AA «*semi-indispensables chez l'enfant*» : ils peuvent être synthétisés chez l'adulte mais sont synthétisés à un taux insuffisant chez l'enfant (en particulier pour sa croissance).

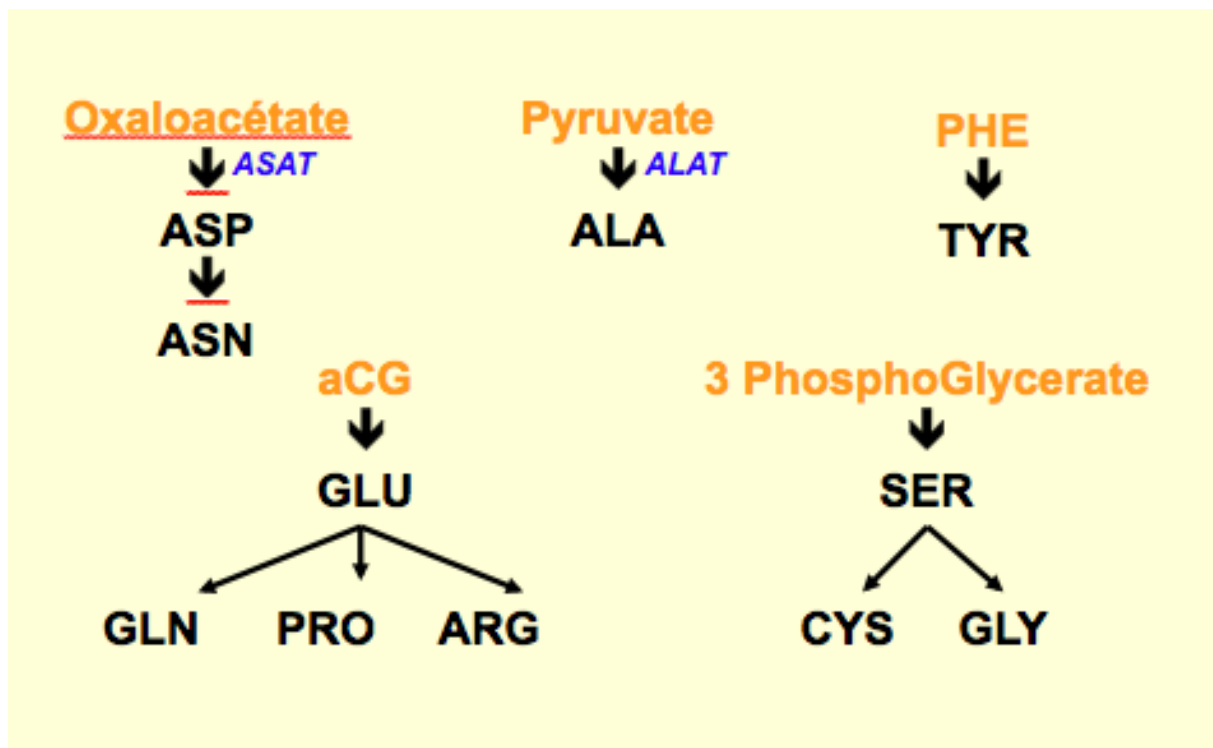
- His : synthèse par les bactéries intestinales (pas de synthèse chez homme). Chez l'enfant nécessité d'un apport alimentaire supplémentaire.
- Arg : synthèse de façon transitoire au cours du cycle de l'urée (c'est un intermédiaire, donc pas de réelle synthèse).

4. Vue générale du métabolisme des AA

Le **bilan azoté** est normalement **équilibré** : les entrées compensent les sorties.



Biosynthèse des AA non essentiels :



- L'oxaloacétate, grâce à l'**aspartate transaminase** devient de l'aspartate puis de l'asparagine.
- Le pyruvate grâce à l'**alanine transaminase** se transforme en alanine.
- La phénylalanine donne la tyrosine.
- L'alpha céto glutarate se transforme en acide glutamine et donne soit la glutamine, soit la proline soit l'arginine.
- Le 3 phosphoglycérate est à l'origine de la serine qui est elle-même à l'origine de la cystéine et de la glycine.

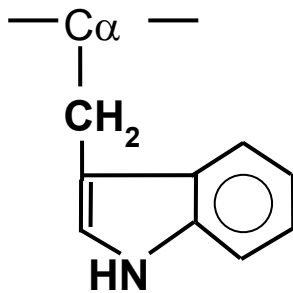
En médecine, on dose de manière fréquente la **quantité de transaminase dans le sang**. Cependant, ATTENTION à ne pas confondre, on ne mesure pas l'activité métabolique de ces enzymes mais le **reflet de la cytolyse** de certaines cellules de certains organes. En effet, les transaminases sont des enzymes cytosoliques qui ne sont pas présentes physiologiquement dans le sang ; si on les retrouve dans le sang, c'est qu'elles ont été relarguées dans le sang de manière anormale : on est dans une situation de lyse cellulaire. Les cellules qui expriment le plus les transaminases sont les cellules du foie : cela permet donc le **dosage de la fonction hépatique**. Même constat avec les globules rouges.

La mesure de la quantité de créatinine kinase dans le sang permet aussi de voir s'il y a une myolyse et que donc les muscles sont rompus.

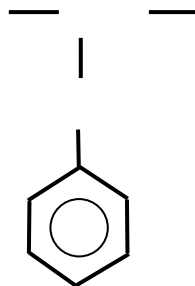
5. Métabolisme des AA aromatiques

Certains acides aminés ont une **chaîne latérale aromatique**. Chez l'homme la synthèse *de novo* de cycles aromatiques n'est pas possible.

- 2 d'entre eux sont essentiels : le **tryptophane** et la **phénylalanine**



Tryptophane

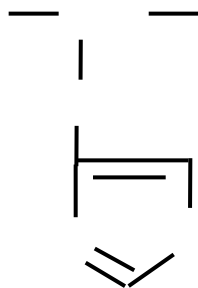


Phénylalanine

→ Le tryptophane a un noyau phénol, ce qui correspond à un pyrrol + un phényl. Le doublet de l'azote participe à la mésomérie en permettant la suppression du caractère basique de l'azote qui ne peut plus accepter de proton.

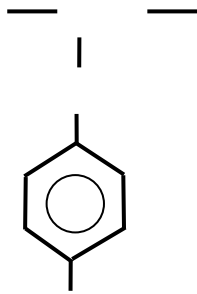
→ La phénylalanine correspond à un noyau phényl sur une alanine.

- AA indispensable chez l'enfant : l'**histidine**



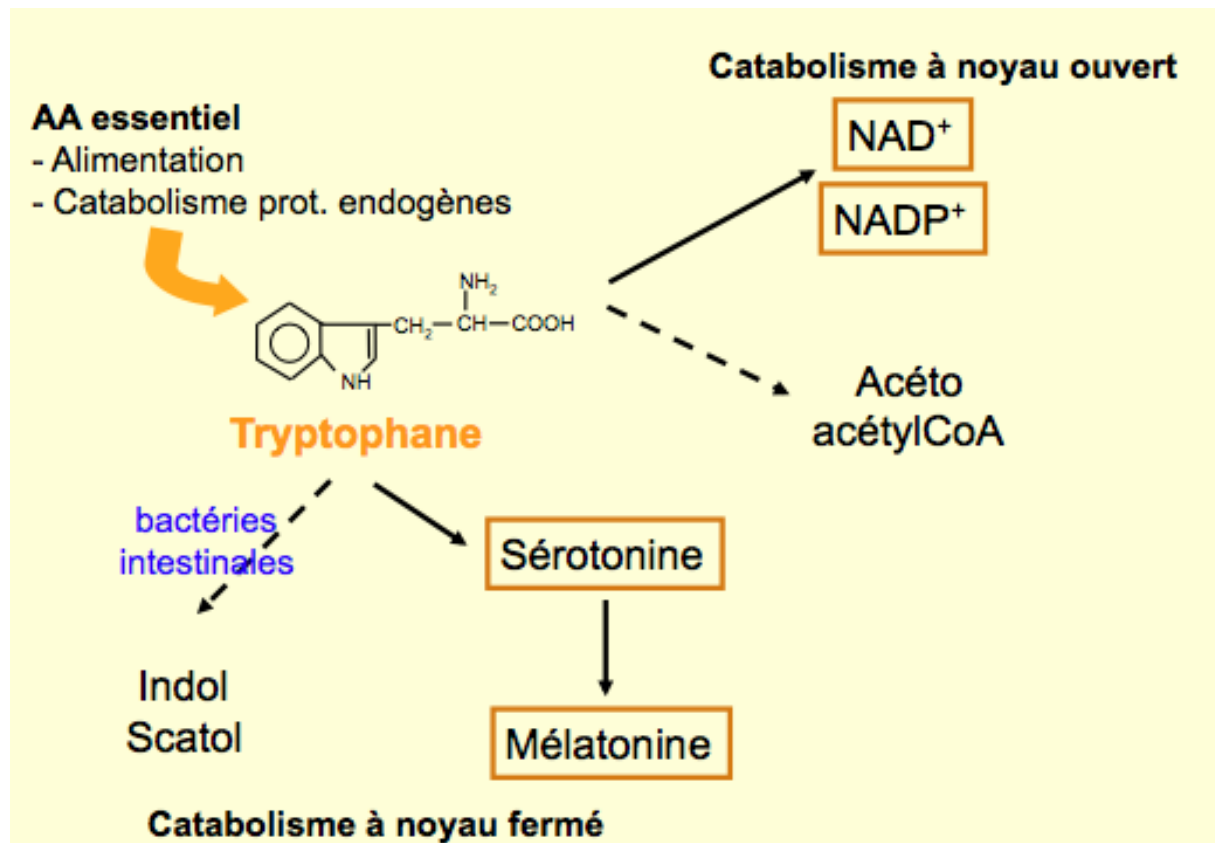
→ L'histidine est synthétisée par des bactéries intestinales (pas de synthèse chez l'homme). Chez l'enfant, il y a la nécessité d'un apport supplémentaire. L'histidine est décarboxylée en histamine sous l'action de l'histidine décarboxylase. L'histamine est un neurotransmetteur cérébral avec une action vasodilatatrice. Il a également un rôle dans réaction allergique. Le catabolisme de l'histidine aboutit à l'acide glutamique

- AA non essentiels : la **tyrosine**



→ La tyrosine provient de la phénylalanine. Il a une fonction phénol, c'est un alcool aromatique avec des propriétés acides très faibles.

II/ Le métabolisme du tryptophane



Le tryptophane (W par convention) a une **double origine**, il peut venir :

- du **catabolisme des protéines endogène**
- ou de **l'alimentation**

Il permet la **production** :

- du cofacteur énergétique par excellence que sont le **NAD⁺ et NADH⁺**
 - du cofacteur des anabolisme et des réaction hormonales : **NADP⁺/ NADPH⁺**
- Le tryptophane est dégradé et le noyau est ouvert.

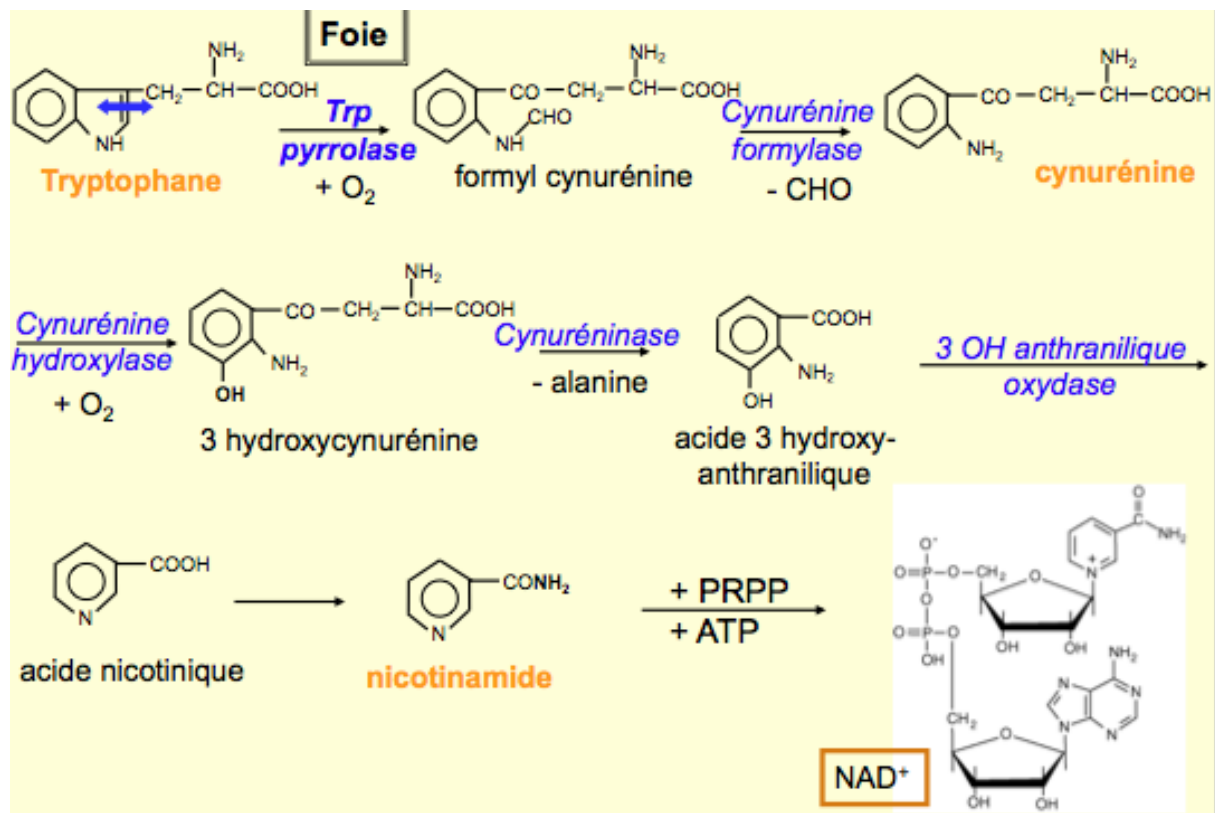
- **d'indol** (et de scatol) qui a une odeur particulière au sel. Les bactéries intestinales dégradent le tryptophane pour leurs propres fins énergétiques. Certains traitements antibiotiques vont rompre l'équilibre des bactéries intestinales, ils vont inhiber ou activer le catabolisme ce qui peut induire un changement d'odeur des selles.

- de **sérotonine** qui est un précurseur de la **mélatonine**. La sérotonine (= 5 hydroxy tryptamine) est produit par des tissus spécifiques : les plaquettes, le système nerveux et l'intestin. Elle est très importante pour les échanges vasculaires et est aussi utilisée comme antidépresseurs (prozac). La mélatonine est l'hormone chrono biologique. Elle est produite par l'épiphyse qui est selon les philosophes des lumières le « siège de l'âme ». C'est une toute petite glande au centre du cerveau, juste au dessus de la selle turcique. L'éveil jour/nuit n'est pas très important pour nous mais l'est beaucoup plus pour les animaux qui hibernent.

ATTENTION : ne pas confondre la mélanine (pigmentation cutanée) et la mélatonine (hormone des rythmes circadiens).

→ Ce catabolisme ce fait à noyau fermé.

1. Biosynthèse du NAD⁺



Les formules des molécules ne sont pas à savoir mais les enzymes et réactifs/produits le sont.

Le Tryptophane est le précurseur du NAD : nicotinamide-adénine dinucléotide.

1/ Le noyau pyrrole du Trp s'ouvre en présence d'O₂ et il se forme de la formylcynurénine. L'enzyme qui catalyse cette réaction est la Trp pyrrolase

(coenzyme héminique) (tryptophase dioxygénase, autre nom parfois employé).

2/ La formylcynurénine libère son formyl en donnant la cynurénine en présence de cynurénine formylase.

3/ La cynurénine est hydroxylée sur le noyau benzène en formant la 3 hydroxycynurénine par la cynurénine hydroxylase.

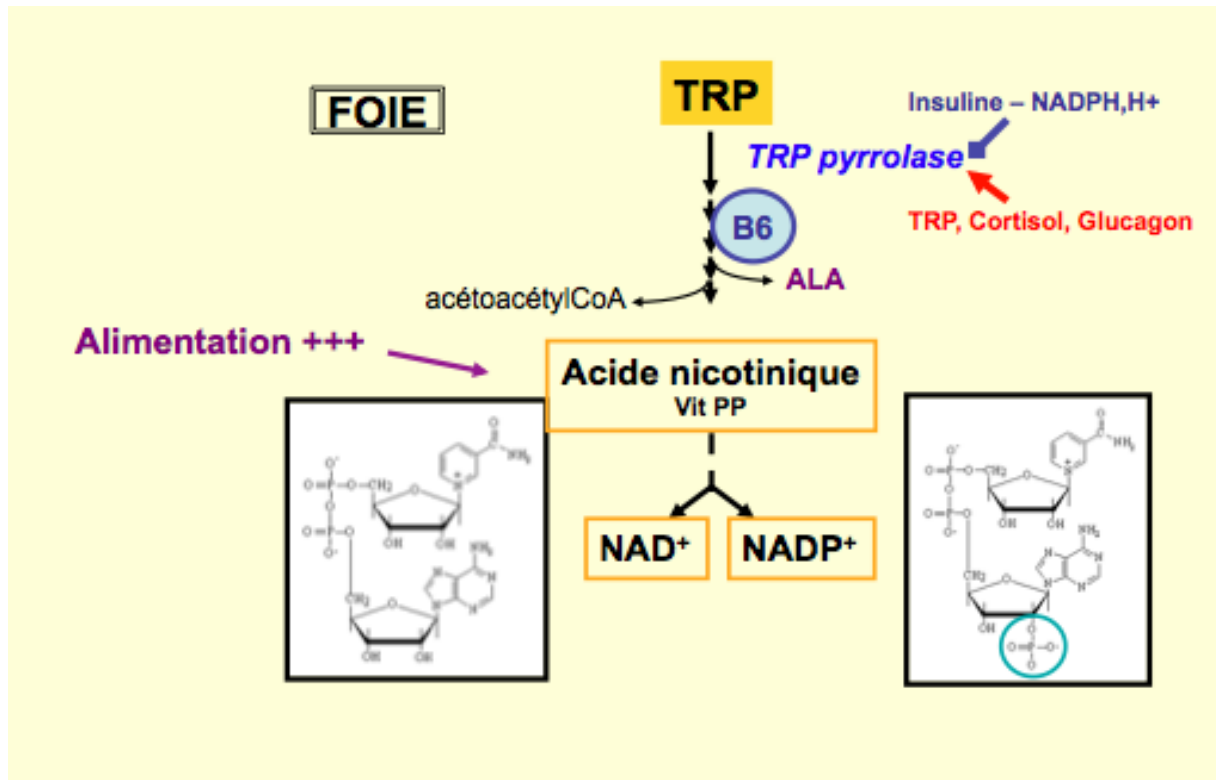
4/ L'hydroxycynurénine libère de l'alanine de sa chaîne latérale en formant l'acide 3 hydroxyanthranilique, par la cynuréninase, dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

5/ L'acide 3 hydroxyanthranilique subit une réapyridinique. On obtient l'acide nicotinique (qui n'est pas très loin de la nicotine du tabac).

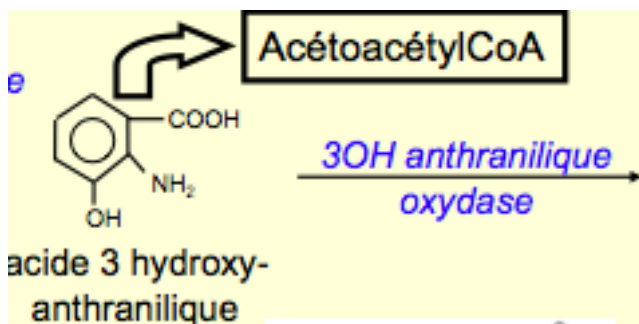
6/ L'acide nicotinique est amidé en nicotinamide complexe en présence de 3 hydroxyanthranilique oxydase, enzyme comprenant du fer. Il y a ouverture du noyau phénol et formation d'un noyau, donneur de NH₂ est glutamine.

7/ Le nicotinamide réagit d'abord avec le PRPP puis une molécule d'ATP pour former le NAD. Une 2^{ème} molécule d'ATP est nécessaire pour former le NADP, à partir de NAD.

NAD : produit finale du transfert des électrons avant d'aller dans la chaîne respiratoire.



La synthèse hépatique de Trp pyrrolase est induite par le **cortisol**, qui est une hormone de régulation glycémique (hyperglycémiant). L'**insuline** (hypoglycémiant) inhibe la synthèse d'acide nicotinique. Le **NADPH** exerce un rétro contrôle inhibiteur car il s'agit du produit final. Il y a donc une double régulation de la Trp pyrrolase : au niveau métabolique et au niveau des réactifs et produits. **De plus, les individus carencés en vitamine B6, ont une forte excrétion urinaire de cynurénine.**



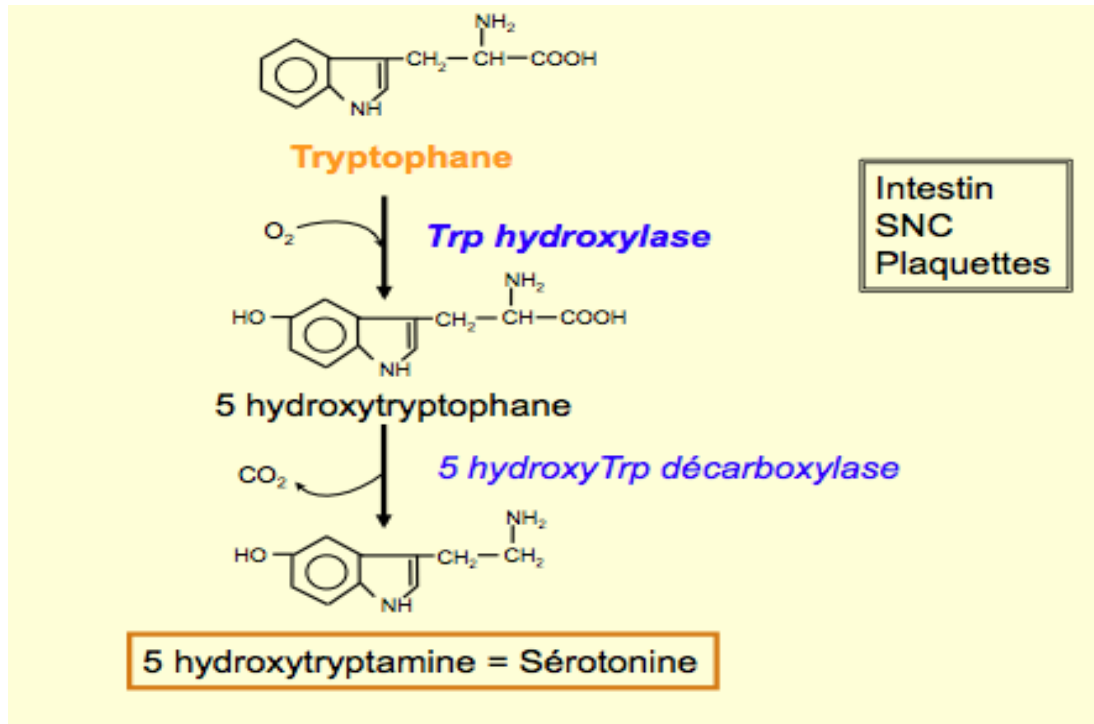
Le noyau de l'acide 3 hydroxy-anthranilique est soumis :

- 1/ à une suite d'oxydations qui ouvrent le noyau et
- 2/ à une désamination

Ces réactions aboutissent à l'acétoacétyl coA.
Le Tryptophane est un AA cétogène.

2. Biosynthèse de la sérotonine

Il s'agit d'une **synthèse à noyau fermé** car il y a une conservation du **noyau indol intact**.



La sérotonine est un **neurotransmetteur** synthétisé à partir du tryptophane.

- Le Trp est hydroxylé en 5 hydroxyTrp. La Trp hydroxylase est une enzyme dont le cofacteur est la biotéridine, sa structure est voisine de celle de la phénylalanine hydroxylase et de celle de la Tyr hydroxylase. La réaction fait intervenir l' O_2 et le NADPH2.

- Sous l'action de l'hydroxyTrp décarboxylase, se forme la 5 hydroxytryptamine ou sérotonine.

- Il y a une **tissu spécificité** concernant la synthèse de la sérotonine qui est un vasoconstricteur synthétisé :

1/ dans les **cellules chromaffines de l'intestin** (cellules neuro-endocrine). Elle a un rôle dans le péristaltisme (contractions).

2/ dans le **SNC**.

C'est un neurotransmetteur dans de nombreuses régions du SNC.

Elle intervient dans le contrôle du sommeil, de la douleur, de la température central et du comportement agressif.

3/**Plaquettes**

Il n'y a pas de synthèse depuis Trp, mais une décarboxylation de la 5OHTrp ou une capture de la sérotonine. Elle a un rôle dans l'agrégation plaquettaire.

Synthèse neuronale et non neuronale de la sérotonine :

Il existe des **isoformes** de la **Trp hydroxylase** :

- La **Tph 2** (neurogène) dans le **SNC** (5%), c'est elle qui est la cible des troubles de l'humeur dans les dépressions. On la retrouve aussi en périphérie dans les **neurones myentériques**, impliqués dans la digestion (5%) qui assurent les contractions nécessaires à la transmission du bol alimentaire. L'intestin est considéré par beaucoup comme notre 2nd cerveau du fait des nombreuses neurotransmissions qui s'y déroulent et la régulation de nos comportements alimentaires. La sérotonine en est un exemple.
- La **Tph1** est plus abondante (90%), on la retrouve en périphérie, au niveau des **cellules entérochromaffines**. Une partie de la Tph1 dans le sang circulant va être **d'origine plaquettaire**.

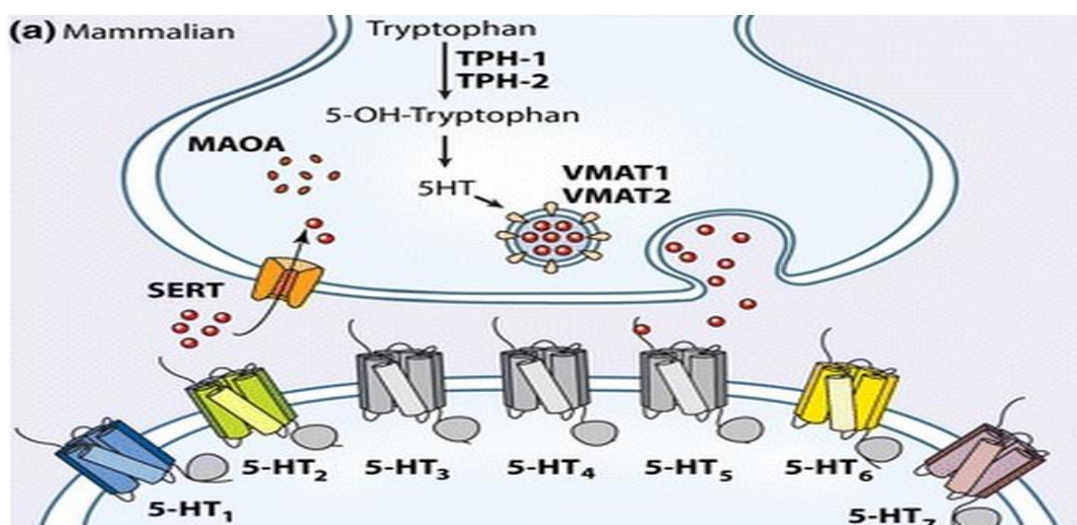
La plupart des AA servent pour la **traduction des protéines**, ensuite pour la **formation NAD⁺ ou de NADP⁺** et une tout petite partie pour la **production endocrinienne** (quand même fondamentale) : seulement 1% pour fabriquer la sérotonine.

La sérotonine est un **vasoconstricteur** (+++) et un **neuromodulateur** du SNC.

La **MAO** (monoamine oxydase) est une enzyme **non spécifique** qui permet la formation **acide 5 hydroxyindolacétique** (5HIAA) à partir de la sérotonine. La 5HIAA est donc un catabolite de la sérotonine, éliminé dans urine, et est le reflet de la synthèse de sérotonine, dosage plus commode que sérotonine dont la demie-vie est très courte.

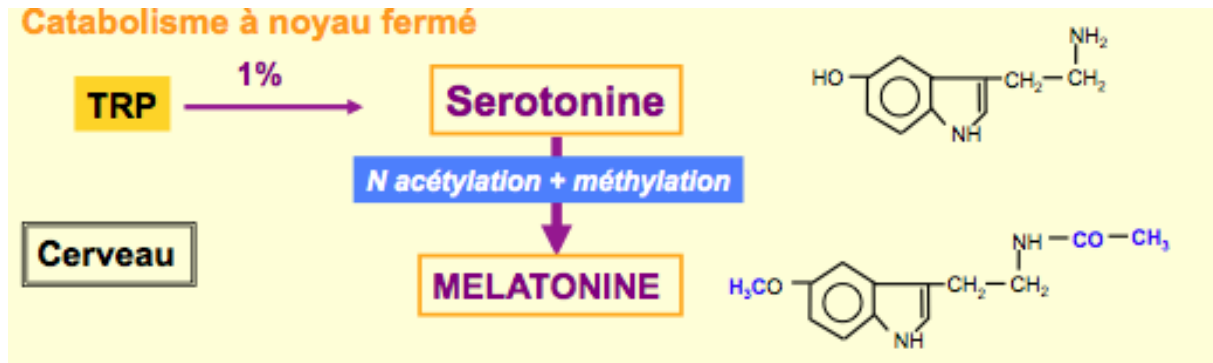
Pathologie : Lorsqu'on a un **excès de 5HIAA**, on peut développer une **tumeur carcinoïde du grêle** (lieu où est fabriqué le plus de sérotonine). On a du mal à explorer les pathologies de l'intestin grêle car il est au milieu de l'intestin : difficile avec les coloscopies, maintenant il existe des capsules avec des caméras qui vont essayer d'aller voir le grêle. Il s'agit d'une tumeur neuroendocrine, qui dérive des cellules nerveuses digestives sécrétant des hormones ou des neurotransmetteurs, dont une forte sécrétion de sérotonine (diarrhée...). Il y a donc un relargage inadapté de la sérotonine par flush (poussées). Pour le dépister il faut doser le catabolisme de la sérotonine et la sérotonine circulante. L'avantage des dosages urinaires plutôt que sanguin est, bien qu'ils soient moins fiables, ils sont le reflet de ce qu'on a métabolisé sur du long court, le reflet cumulé (au moins 1 journée).

Il existe trois grandes catégories d'antidépresseurs. Les antidépresseurs **tricycliques**, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (**IMAO**) et les inhibiteurs spécifiques du recaptage de la sérotonine. Ces antidépresseurs (IMAO) sont contre indiqués avec pleins de médicaments car ils ont une non spécificité de tissus (comme la MAO) ce qui les rends très dangereux.



On met en adjuvant thérapeutique des anti-sérotoninergiques pour éviter les vomissements et nausées. (anti 5HT3).

3. Biosynthèse de la mélatonine



La sérotonine est le précurseur d'une **hormone épiphysaire** : la **mélatonine**. Elle subit une **N-acétylation** de sa chaîne latérale puis une **méthylation** de l'hydroxyle.

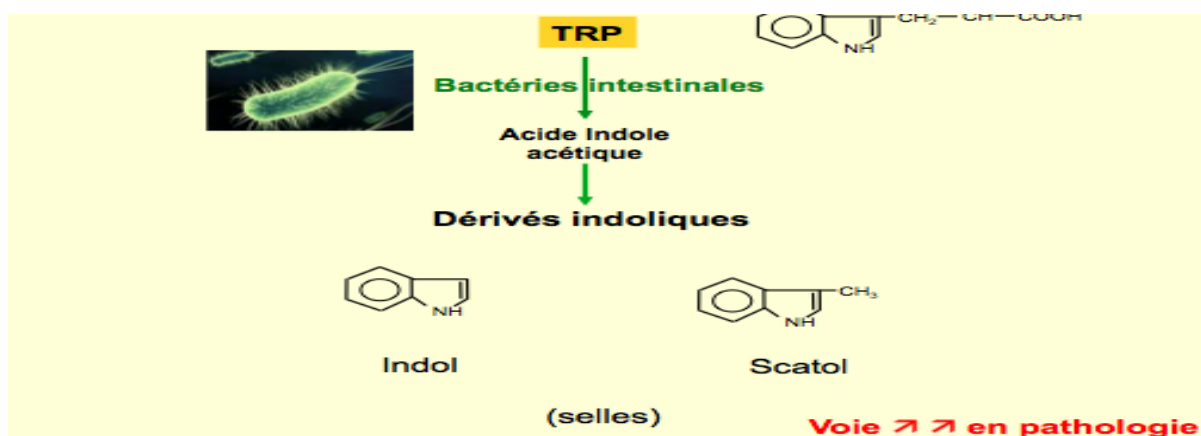
La mélatonine est une hormone de l'épiphyse (glande pinéale), son rôle est la régulation du rythme circadien (chronobiologiques). Sa sécrétion subit des variations nyctémérales : on en produit plus le jour que la nuit et les pics de sécrétion sont entre 1h et 3h du matin. La voie gabaergique va réguler l'expression des deux enzymes spécifiques de la synthèse de sérotonine. De plus, sa sécrétion est inhibée par la lumière.

La sécrétion nocturne de mélatonine est impliquée dans le déclenchement du sommeil. Elle est donc utilisée depuis quelques années, dans certains pays, pour soigner les **troubles du sommeil** (insomnies des personnes âgées mais pas beaucoup, ou le décalage horaire +++).

En prenant des doses très importantes de mélatonine, on peut bloquer le centre de l'ovulation (utilisé en Allemagne, pas le meilleur des contraceptifs).

Aux États-Unis, au Canada et au Mexique, par exemple, la mélatonine est en vente libre → pouvoir antioxydant comme la vitamine E en pensant que ça va les protéger, mais en vrai plus on prend des antioxydants plus on a des chances d'avoir des cancers car notre système immunitaire baisse. En France, sa vente est toujours régulée.

4. Catabolisme intestinal



5. Pathologies

La carence en vitamine PP (= acide nicotinique = vitamine B3 = niacine) entraîne la **pellagre** (peau rûche en italien) et l'**érythème pellagroïde**.

L'Homme peut synthétiser la quantité requise de vit PP (pour *pellagra preventiva*) lorsque l'apport alimentaire de TRP est suffisant.

Sources TRP	Sources vit PP
Viandes/Œufs	Viande/Poisson/ <u>Œuf</u>
Lait	Légumes secs
Noix de coco	Noix, amandes

Elle était endémique dans les régions où le maïs ou le riz (pays pauvres) constituait la base de l'alimentation, car les protéines du maïs sont pauvres en Trp.

Pellagre :

Physiopathologie:

- vit. PP permet la production du NAD⁺, NADP⁺ qui sont indispensables dans les réactions d'oxydoréduction cellulaires, la chaîne respiratoire et la synthèse des AG. Les signes cliniques sont les conséquences des bas niveaux de NAD-NADP.

Elles se manifestent surtout dans :

- **tissu cérébral** où les dépenses énergétiques sont importantes.
- **Tissus à renouvellement rapide** comme le tube digestif ou la peau (ce sont des zones photo exposées : les besoins énergétiques sont plus importants pour réparer les altérations produites par l'exposition solaire).

Signes cliniques :

Règle des « 3D » : **Dermatose** (zones exposées)
Diarrhée Chronique
Démence

Diagnostic biologique :

Il faut faire un dosage des métabolites urinaires de la niacine (c'est le seul indicateur). On remarque une **diminution de la méthylnicotidamide urinaire**.

Traitement:

On administre de la vitamine PP et des polyvitamines (apporter ce que l'on manque). Généralement la carence n'est pas simple mais mixte ou générale.



Etiologies de la pellagre et de l'érythème pellagroïde :

→ Causes **primaires** :

- **Carence nutritionnelle**
- **Maladie d'Hartnup** : c'est une maladie autosomique récessive, avec mutation du gène SLC6A19 (qui code pour un transporteur d'AA neutres, exprimé dans intestin et rein). C'est une maladie rare due à un trouble de la réabsorption tubulaire rénale et du transport intestinal des AA monoamino-monocarboxyliques donnant lieu à une aminoacidurie spécifique et à une rétention d'AA, en particulier le trp dans les intestins. Les signes cliniques apparaissent vers 3-7 ans et sont des rashes cutanés pellagroïdes sur les parties découvertes ainsi que des épisodes neurologiques comme l'ataxie. Le diagnostic correspond à la détection d'Amino Acidurie spécifique avec recherche des dérivés du catabolisme du TRP par la flore intestinale. On administre la vitamine PP pour la traiter.

→ Causes **secondaires** :

- **Alcoolisme chronique** (entraîne des pathologies d'absorption)
- **Syndrome de malabsorption** (MICI : Crohn, maladie coeliaque...)
- **Médicaments** : isoniazide, 5FU, phénobarbital ... (inhibition du métabolisme de la vitamine PP).
- **Tumeurs carcinoïdes** : 60% du TRP absorbé est détourné vers la synthèse de la sérotonine (en situation normale : 1% du TRP est utilisé pour synthèse de la sérotonine). Il y a donc moins de trp disponible pour le nad et nadp.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique de l'ensemble du tube digestif, suspectée d'être de nature auto-immune.

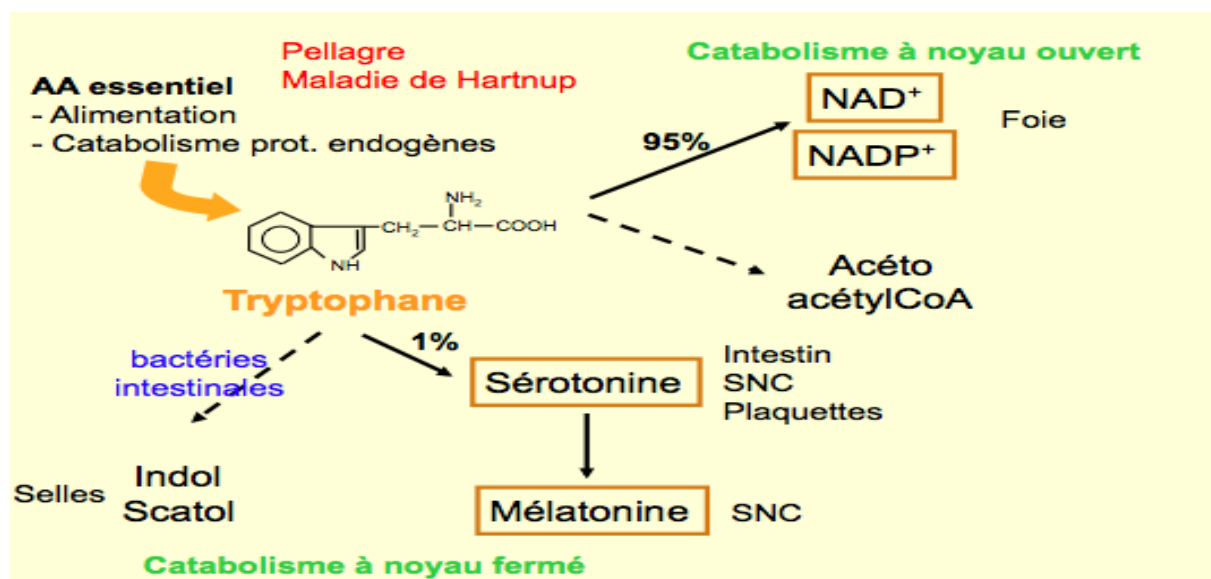
La maladie coeliaque (ou intolérance au gluten), est une maladie auto-immune, caractérisée par une atteinte de tout ou partie des villosités recouvrant l'intestin grêle. Cette maladie est due à une intolérance au gluten et aux protéines apparentées que l'on trouve dans certaines céréales (blé, seigle, orge, épeautre, avoine). Il en résulte une *malabsorption* et donc des carences alimentaires.

L'isoniazide : antituberculeux, structure chimique proche de vit. PP, inhibition compétitive sur sites d'action.

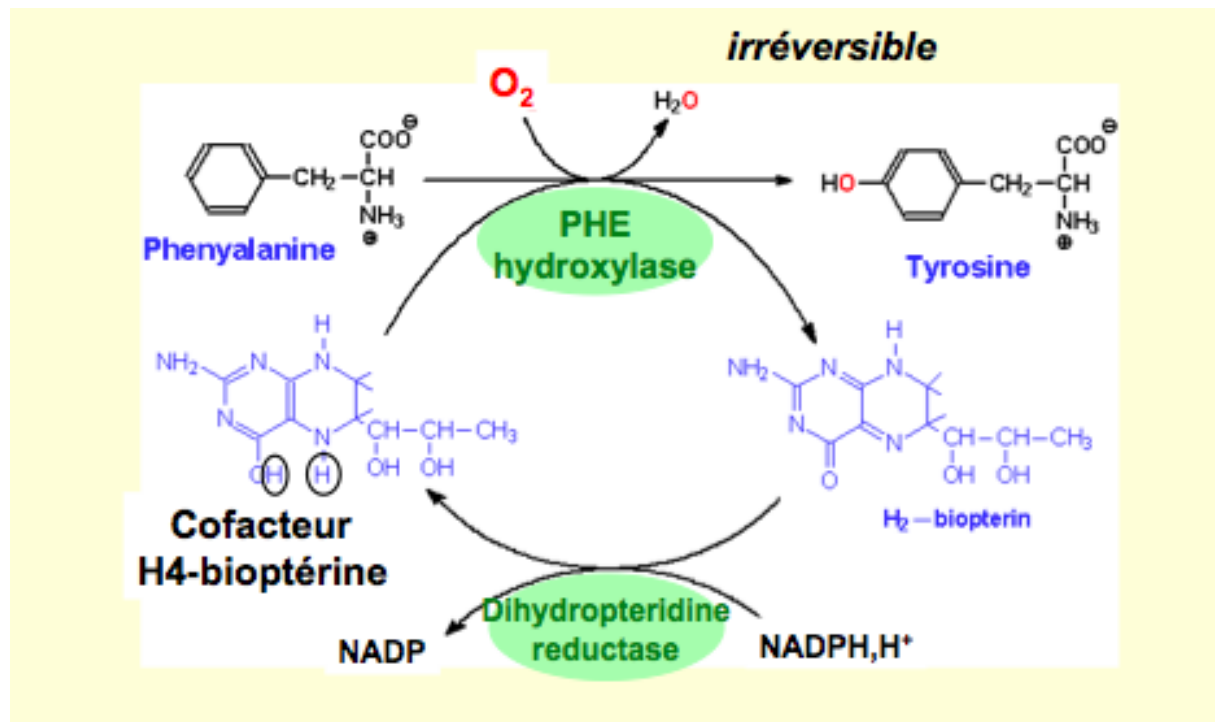
Le 5 fluoro-uracile : inhibe le métabolisme du Trp.

Phénobarbital : perturbation des enzymes de synthèse du nicotinamide.

6. Conclusion



III/ Métabolisme de la phénylalanine



Chez l'homme, la seule synthèse possible d'AA aromatique est la conversion de Phe en Tyr par le biais de la **phénylalanine hydroxylase**. Cette réaction nécessite de l'**oxygène** et la **tétrahydrobioptérine** comme cofacteur et est irréversible. Au cours de cette réaction d'oxydation, le cofacteur est réduit en **dihydrobioptérine**. Il pourra être **régénéré** par une dihydrobioptérine réductase (analogue de la dihydrofolate réductase). Cette enzyme nécessite du NADPH,H⁺.

La bioptérine comporte noyau ptéridine (noyau que l'on retrouve dans l'acide folique). La bioptérine existe sous forme di- ou tétra-hydrogénée. Cette réaction non plus n'est pas réversible.

L'ensemble de ces réactions se déroulent principalement dans le **foie**.

Phénylcétonurie classique : (pas beaucoup détaillée dans le cours)

Elle est liée au déficit d'activité de la **phénylalanine hydroxylase**, qui permet la formation la tyrosine à partir de la phénylalanine (forme classique ou type I). Le blocage du catabolisme de la phénylalanine entraîne une augmentation de son taux sanguin par 20. C'est une maladie rare (1/25000), autosomique récessive. Les signes cliniques qui apparaissent à la fin de la 1ère année sont une arriération mentale +++ irréversible, un retard psychomoteur et de croissance, une microcéphalie, des troubles de la pigmentation (peau et cheveux clairs) : état grabataire.

Signes biologiques :

- 1- PHE ↗↗↗ dans le sang
métabolisme dévié vers les voies secondaires
transamination ⇒ phénylpyruvate, phényllactate ↗ ⇒ URINES
- 2- Anomalies de TYR
↘ Catécholamines, ↘ Mélanine, altération des H. thyroïdiennes
- 3- Anomalies de TRP (anomalie associée par compétition)
↘ Sérotonine

Pronostic : très favorable si le nouveau-né est traité dès la naissance : il doit avoir un régime strict pauvre en PHE, supplémenté en TYR, jusqu'à 6 ans, le temps que le système nerveux se mette en place.

D'où l'intérêt d'un test de dépistage dans les 1ers jours de vie : TEST DE GUTHRIE. Il est obligatoire en France. Il s'agit d'un ensemencement de bactéries (ne peuvent pousser sans PHE) sur un milieu contenant un analogue de PHE qui arrête toute croissance.

On ajoute une goutte de sang du nouveau-né:

si [PHE] est $\uparrow\uparrow\uparrow$ \Rightarrow croissance proportionnelle des bactéries

Pour une confirmation on fait un dosage de PHE.

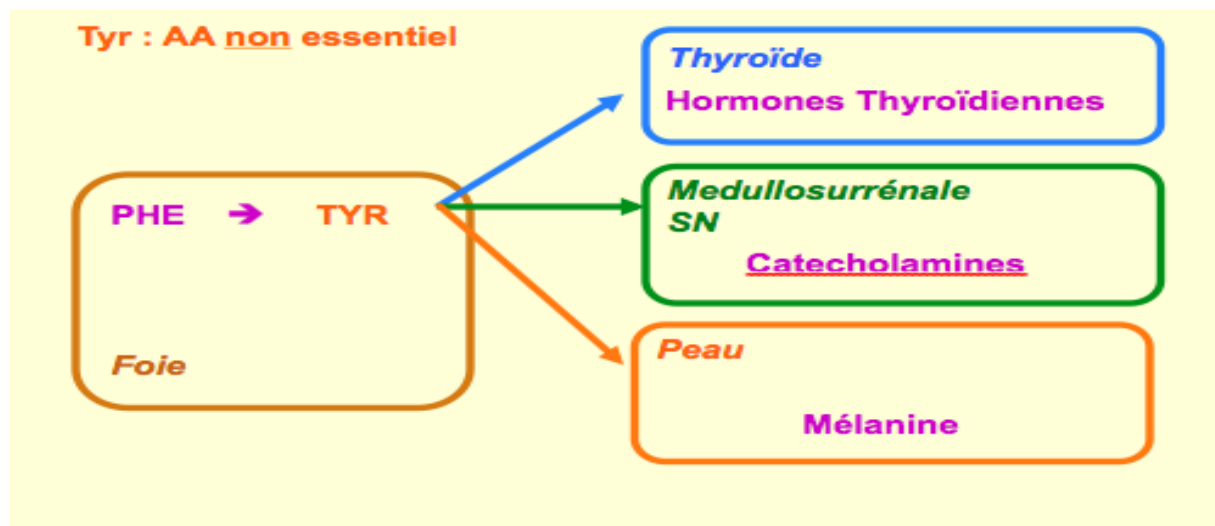
Phénylcétonurie maligne : (beaucoup plus détaillée)

Les hyperphénylalaninémies malignes (phénylcétonurie de type 2), sont dues à un déficit en **dihydroptéridine réductase**, entraînant un déficit en tétrahydrobioptérine. Ce déficit est beaucoup plus rare que pour la phénylcétonurie classique (8 cas en France), il est transmis sur un mode autosomique récessif. Les signes cliniques sont un retard psychomoteur, des anomalies du tonus, des convulsions et mouvements anormaux, une hypersalivation et des difficultés de la déglutition.

On fait un test de surcharge en tétrahydrobioptérine pour distinguer les 2 formes.

Pour traiter cette maladie on injecte de la tétrahydrobioptérine.

IV/ Métabolisme de la tyrosine



La tyrosine est un AA non essentiel synthétisé à partir de Phe. Il est le précurseur d'hormones, de neurotransmetteur et de pigment. Des troubles de son catabolisme sont à l'origine de pathologies.

1. Synthèse des catécholamines

Les catécholamines sont des neurotransmetteurs, synthétisés à partir de la tyrosine.

Elles sont formées à partir d'un noyau aromatique comprenant deux OH voisins : noyau catéchol et une amine.

Les principales catécholamines biologiques sont :

- une hormone : l'adrénaline, sécrétée par la médullosurrénale.

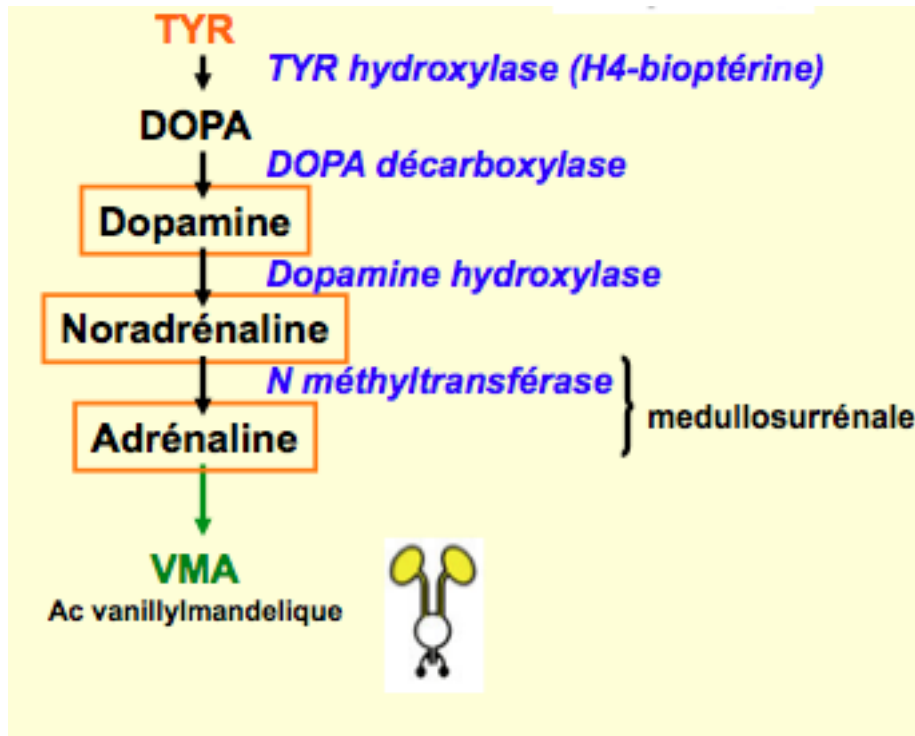
- 2 neurotransmetteurs : la dopamine et la noradrénaline. La noradrénaline, est présente dans toutes les régions du cerveau (en particulier le cortex..) : c'est un intermédiaire des synapses des fibres sympathiques. La dopamine est concentrée dans le corps strié et joue un rôle essentiel dans le contrôle des mouvements volontaires. En son absence se développe la maladie de Parkinson. Elle agit au niveau des ganglions sympathiques.

La voie de biosynthèse des 3 catécholamines est la même, mais selon le type cellulaire les réactions s'arrêtent à un stade plus ou moins précoce.

Rappel :

Hormone : secrétée par une glande endocrine et passe dans le sang avant d'atteindre sa cellule cible.

Neurotransmetteur : agit au voisinage de la cellule sécrétante.



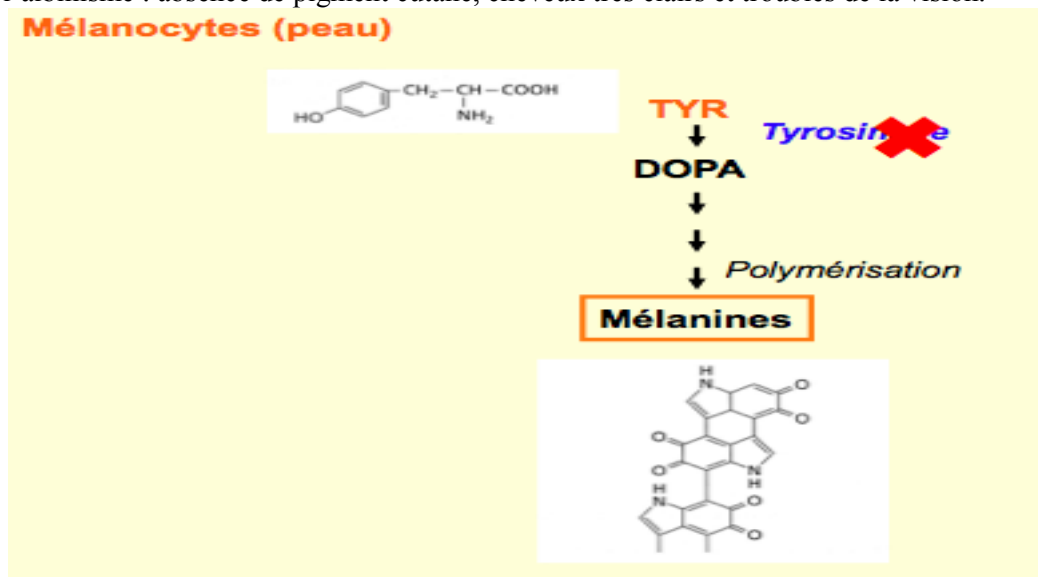
(cette suite de réaction

est à bien connaître)

2. Synthèse de la mélanine

Les mélanines sont des pigments noirs présents au niveau de la peau et des poils en quantité variable, responsable de la coloration de la peau et des cheveux. Dans les mélanocytes, la DOPA est un intermédiaire de la synthèse des mélanines.

- La **tyrosinase** (inhibition de la tyr hydroxylase), est une maladie dont le défaut est à l'origine de l'albinisme : absence de pigment cutané, cheveux très clairs et troubles de la vision.



3. Synthèse des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées dans la glande thyroïde à partir de la tyrosine, sur laquelle se fixent des atomes d'iode : 4 pour la thyroxine T4 et 3 pour la triiodotyrosine T3. La T4 est une prohormone qui subira une désiodation pour former l'hormone active T3.

Hypothyroïdie : métabolisme très bas, par exemple, le patient grossit sans manger. Elles peuvent être responsable de ralentissements cérébraux. Donc maintenant, on dose la TSH lors des retards mentaux chez l'enfant.

Hyperthyroïdie : comme une chaudière en surchauffe : production de chaleur ; augmentation du métabolisme de base.

Dans certains régimes on donne des hormones thyroïdiennes aux gens pour les faire maigrir.

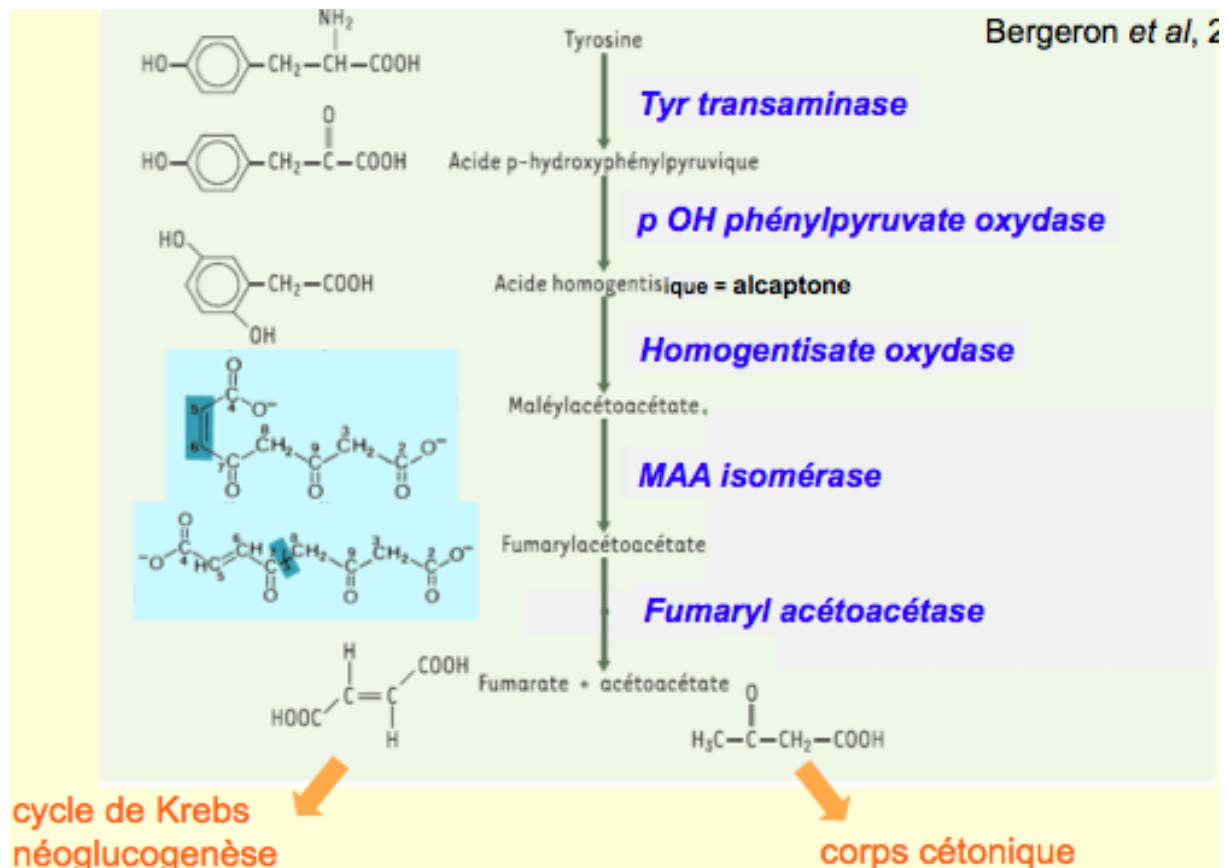
4. Catabolisme hépatique

Le catabolisme de la tyrosine est une voie strictement hépatique.

- La tyrosine perd son groupement aminé par transamination (transamination avec l'acide alpha céto-glutarique) et donne l'acide para-hydroxy-phényl pyruvique.
- L'acide pOH phényl pyruvique subit une oxydation, une transposition et une décarboxylation conduisant à l'acide homogentisique ou alcaptone.
- Réaction d'oxydation et ouverture du cycle conduit au maléylacétoacétate.
- Puis action d'une isomérase : synthèse de Fumaryl acétoacétate.
- ce dernier est clivé par la fumaryl acétoacétase en fumarate et acétoacétate.

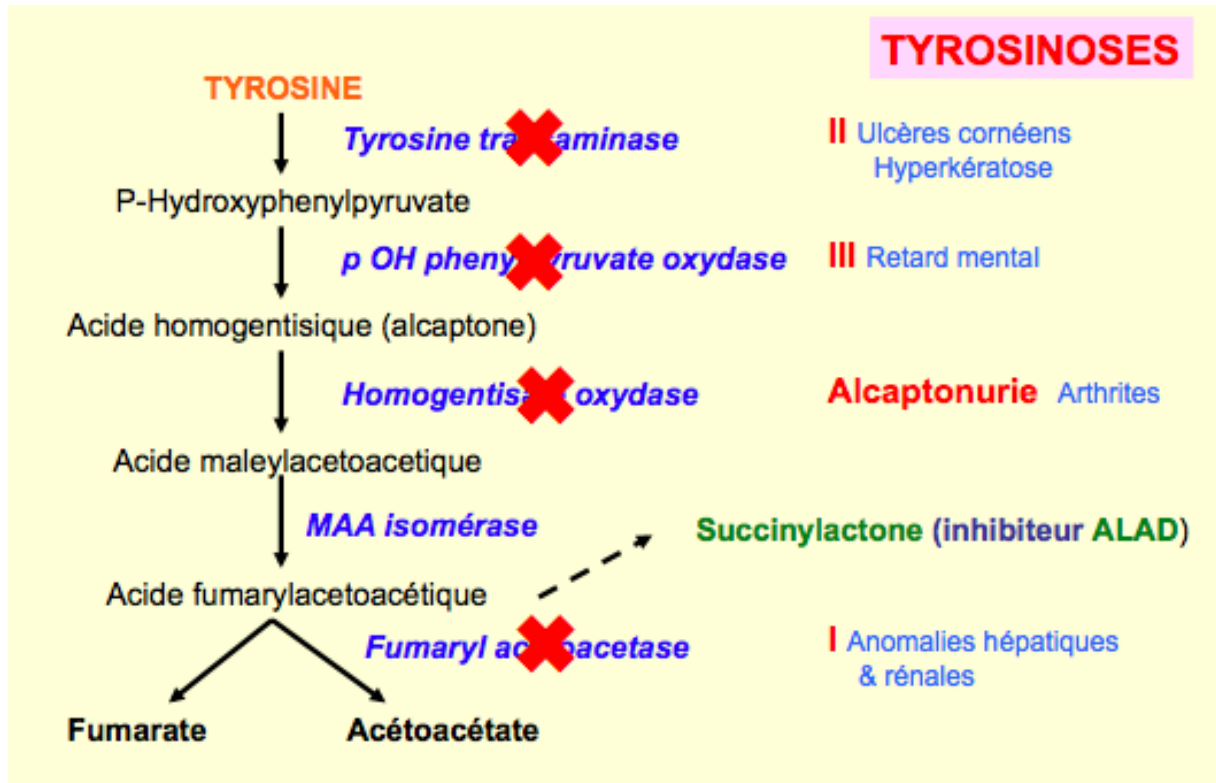
- Phe et Tyr sont donc des AA glucoformateurs et cétoformateurs. Les corps cétonique constituent source d'énergie pour muscle, rein, cerveau

NB : fumarate : intermédiaire du cycle de Krebs



5. Pathologies : vue d'ensemble

Il existe 4 pathologies héréditaires, chacune liée au déficit d'une enzyme de la voie de catabolisme de la Tyr. Pour la type III, il n'y a pas de perturbations hépatiques, c'est une maladie autosomique récessif. A chacune des étapes ont peut avoir des pathologies. La plus grave est celle touchant la tyrosine transaminase car il y a accumulation de tyrosine directe. Plus on est bas dans la chaîne, moins il y a accumulation de tyrosine « vraie ».



6. Alcaptonurie

L'alcaptonurie est un déficit en homogentisate oxydase = homogentisate 1,2-dioxygénase. C'est une maladie héréditaire autosomique récessive. Il y a accumulation d'acide homogentisique (alcaptone) qui est éliminé dans les urines. Il a une coloration brune des urines (formation de pigment par oxydation de l'ac. homogentisique). Le dépôt de pigment (ocre / bleu) dans le tissu conjonctif s'appelle l'ochronose. Le pigment est retrouvé dans l'endocarde, le poumon, le rein, l'épiderme, le cartilage et se manifeste par des tâches pigmentaires.

Cette maladie apparaît vers 20 – 30 ans et entraîne des atteintes articulaires vers 40 – 60 ans.



7. Tyrosine de type I

La tyrosinose hépato rénale (I) est un déficit en Fumaryl acétoacétase.

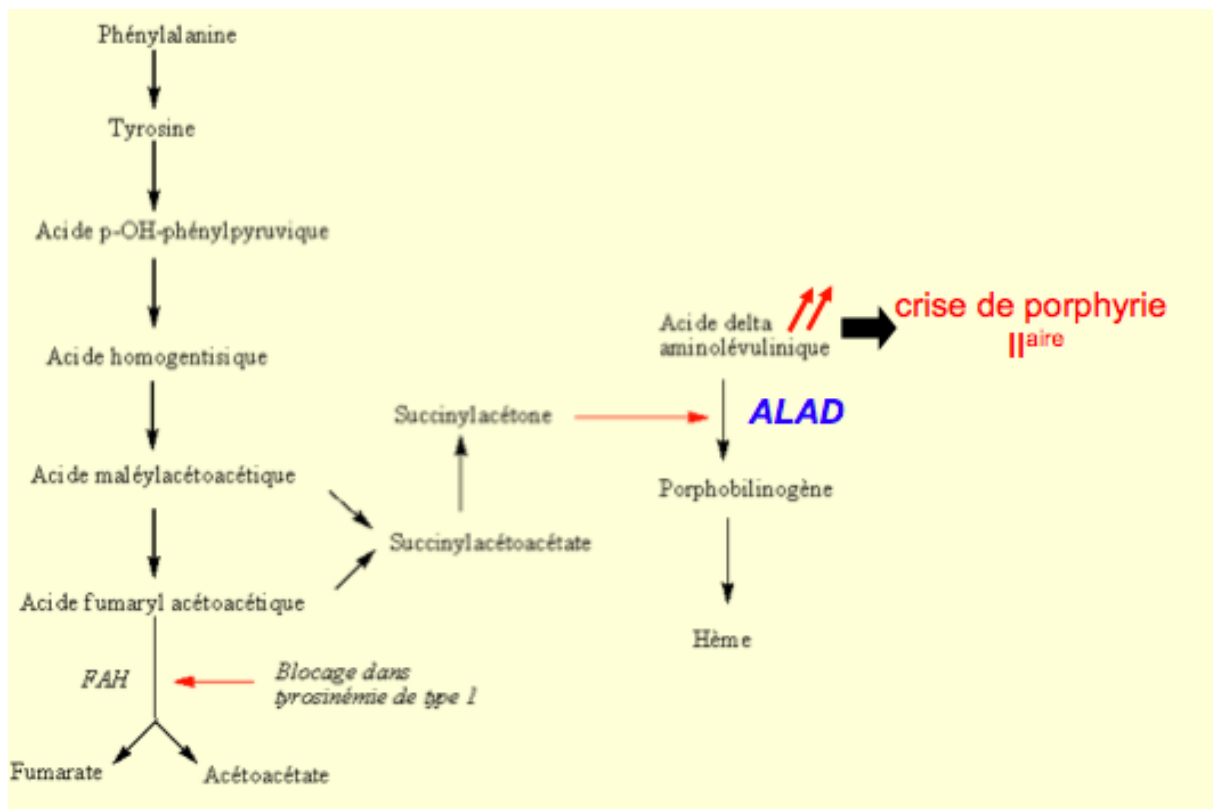
Il existe 2 formes :

Forme Aiguë vomissements, diarrhées ++
mort en 6 mois - tableau de cirrhose

Forme Chronique : Insuffisance Hépatique progressive, rachitisme
Crises de porphyrie: douleurs abdominales, signes neurologiques
Accumulation de Succinylactone (inhibiteur ALAD) → ALA+++
Mort < 10 ans

Le pronostic de cette maladie est fatal sans traitement.

L'âge du diagnostic est important : avant l'âge de 2 mois il y a 75 à 96 % de survie et après l'âge de 2 mois il y a 29% survie.



L'incidence de cette maladie est de 1/120 000 naissances dans le monde. Au Québec, c'est 1/17 000, de part sa forte incidence, le dépistage est systématique au Québec.

Diagnostic biologique :

- Chromatographie des AA plasmatiques et urinaires
- Dosage de la succinylacétone et de l'acide δ -aminolévulinique dans les urines

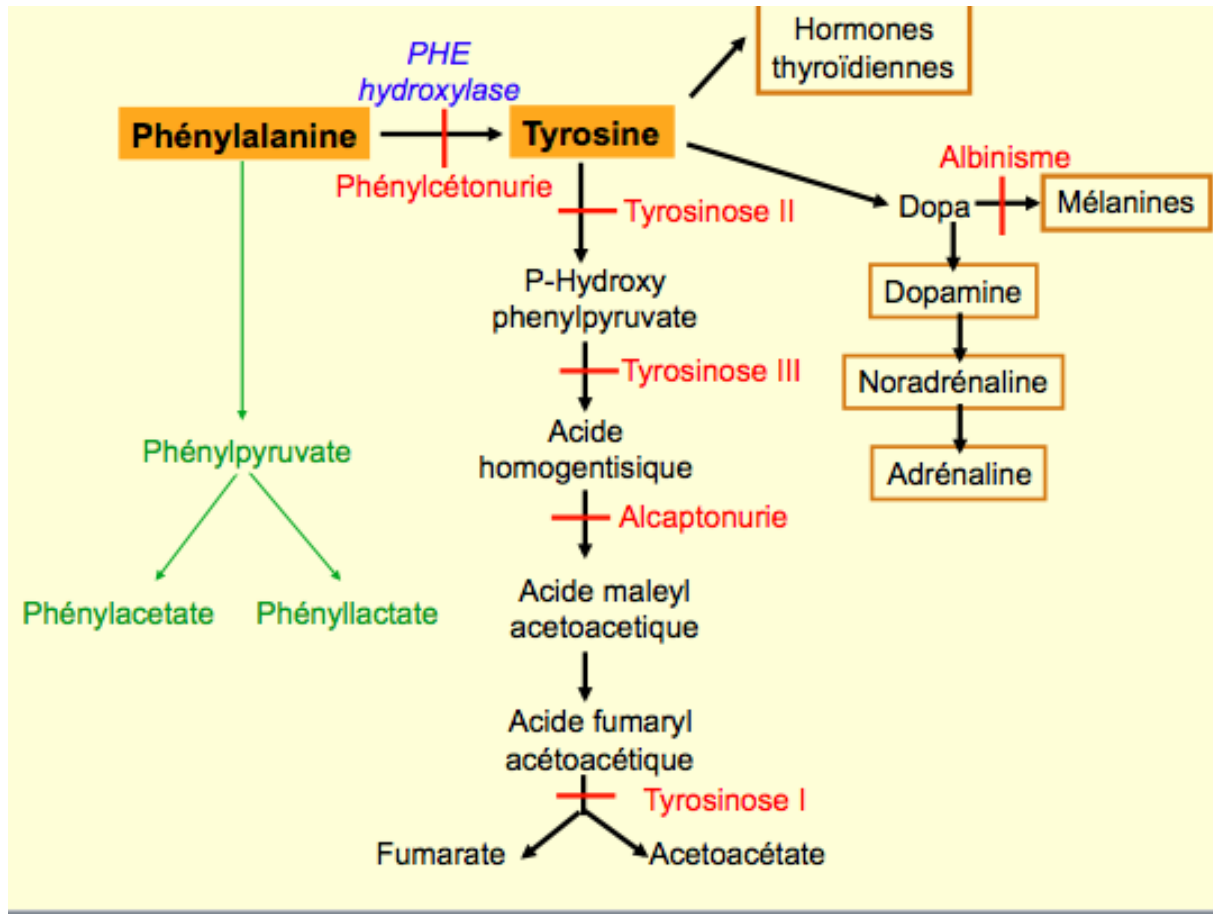
La présence dans le plasma et surtout dans les urines de **succinylacétone** est le **signe pathognomonique** de la tyrosinémie de type I

Le but du traitement de la tyrosinémie de type I est la réduction, voire l'abolition de la production de la succinylacétone. Le régime restreint en phénylalanine et tyrosine représente depuis longtemps la base du traitement de la maladie. Il y a aussi un traitement fondé sur l'**inhibition de la 2^{ème} enzyme du catabolisme de la tyrosine, la p OH phénylpyruvate oxydase par la NITISINONE = NTBC** (herbicide).

8. Tyrosinose de type II

La tyrosinose oculocutanée (II) (Syndrome de RICHNER-HANHART) est un déficit en **Tyrosine transaminase**. C'est une maladie autosomique récessive avec une accumulation de TYR ds le sang et les tissus ce qui entraîne de ulcérations oculaires, des bulles et érosions cutanées et un retard mental.

SCHEMA BILAN



Leucinose

= maladie des urines à odeur de sirop d'érable due au déficit en de la déshydrogénase des acides a-cétoramifiés produits par la transamination des acides aminés ramifiés.

Augmentation +++ des 3 AA ramifiés (Val Ile et Leu)

et par apparition d'un 4^{ème} : alloisoleucine

Dedicace à Khalif pour le crous

