

## CHAPITRE V: ANABOLISME ET PRODUCTION DE BIOMASSE ET DE METABOLITE

### 2. Production des Acides aminés

#### 1. Introduction

Les réactions anaboliques ont pour but la synthèse des constituants cellulaires. Au cours de l'anabolisme (ou biosynthèse), les cellules utilisent de l'énergie libre pour construire des molécules et des structures plus complexes à partir de **précurseurs** plus petits et plus simples.

Les acides aminés synthétisés dans la cellule sont utilisés, pour la plus grande partie d'entre eux, pour la formation de **protéines** car de nombreux systèmes de régulation sont présents dans la cellule.

Les squelettes des acides aminés sont dérivés de l'**acetyl CoA**, ainsi que d'intermédiaire du cycle des **acides tricarboxyliques, de la glycolyse et du cycle de pentose phosphates**. Afin de rendre le processus efficace et économique, les **précurseurs** de la biosynthèse d'acides aminés proviennent de quelques voies **amphiboliques** principales.

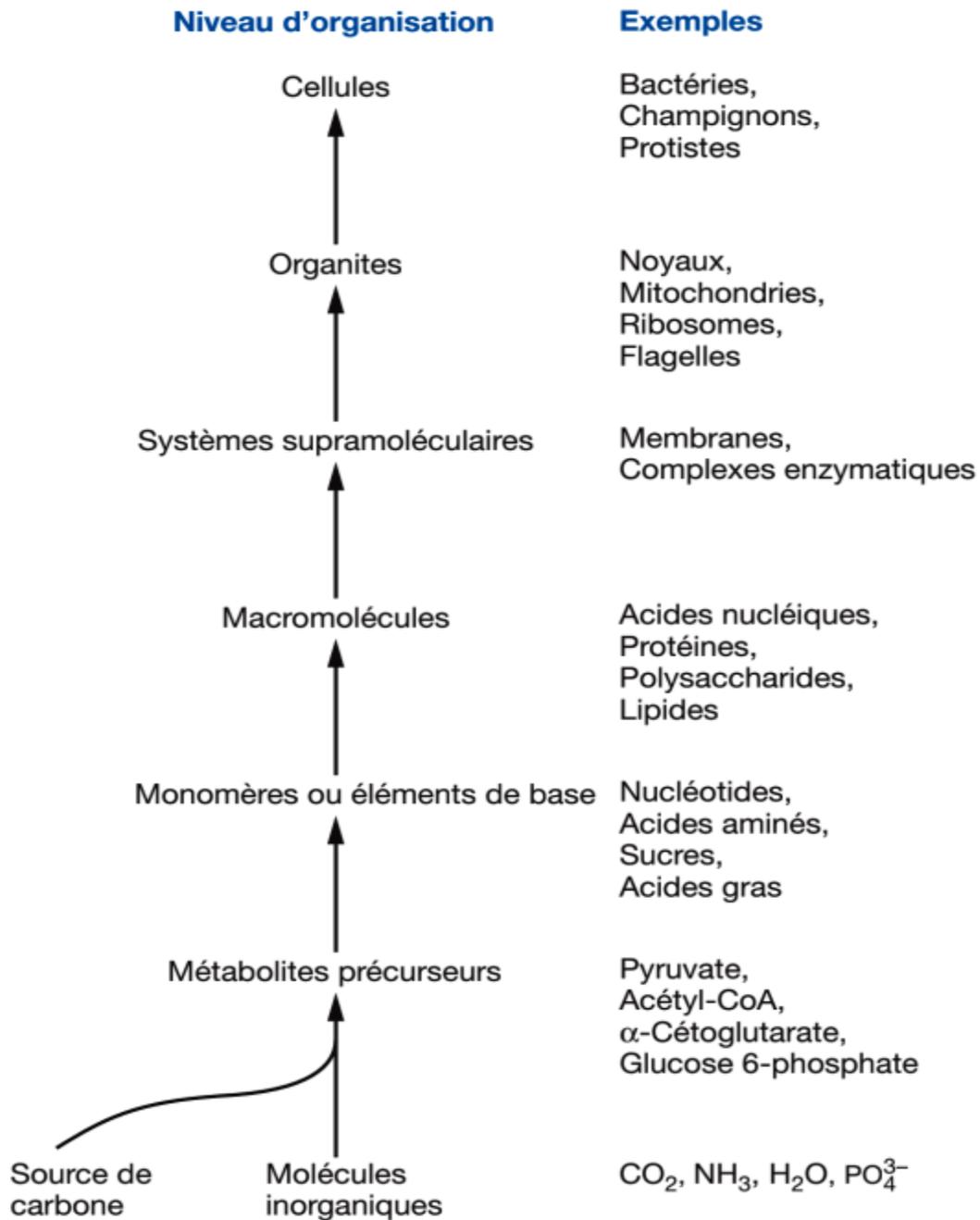
**Vingt acides aminés** sont nécessaires pour la biosynthèse des protéines, et ils sont formés à partir des **précurseurs** métaboliques **répertoriés** dans le **tableau 1**. Il ressort de ce tableau que seuls quelques composés servent de substrats dans la synthèse des acides aminés. L'oxaloacétate, par exemple, est le point de départ de la synthèse de six acides aminés, l' $\alpha$ -oxoglutarate est le précurseur de quatre et le pyruvate de trois acides aminés.

**Tableau 01:** Précurseurs utilisés pour la biosynthèse des acides aminés

Précurseur	Acides aminés
Pyruvate	Alanine, Valine et Leucine
Oxaloacétate	Aspartate, Asparagine, Méthionine, lysine, Isoleucine et Thréonine
2-cétoglutarate	Glutamate, Glutamine, Arginine et Proline
3-phosphoglcérate	Serine, cystéine et glycine
PEP et Etythrose-4-phosphate	Phénylalanine, tryptophane et tyrosine
Ribose-5-phosphate	Histidine

La forme d'azote la plus facilement utilisée est la forme **ammoniacale**, mais d'autres formes peuvent être intégrées, y compris la forme moléculaire N<sub>2</sub>. Les **nitrate**s et les **nitrite**s sont utilisés

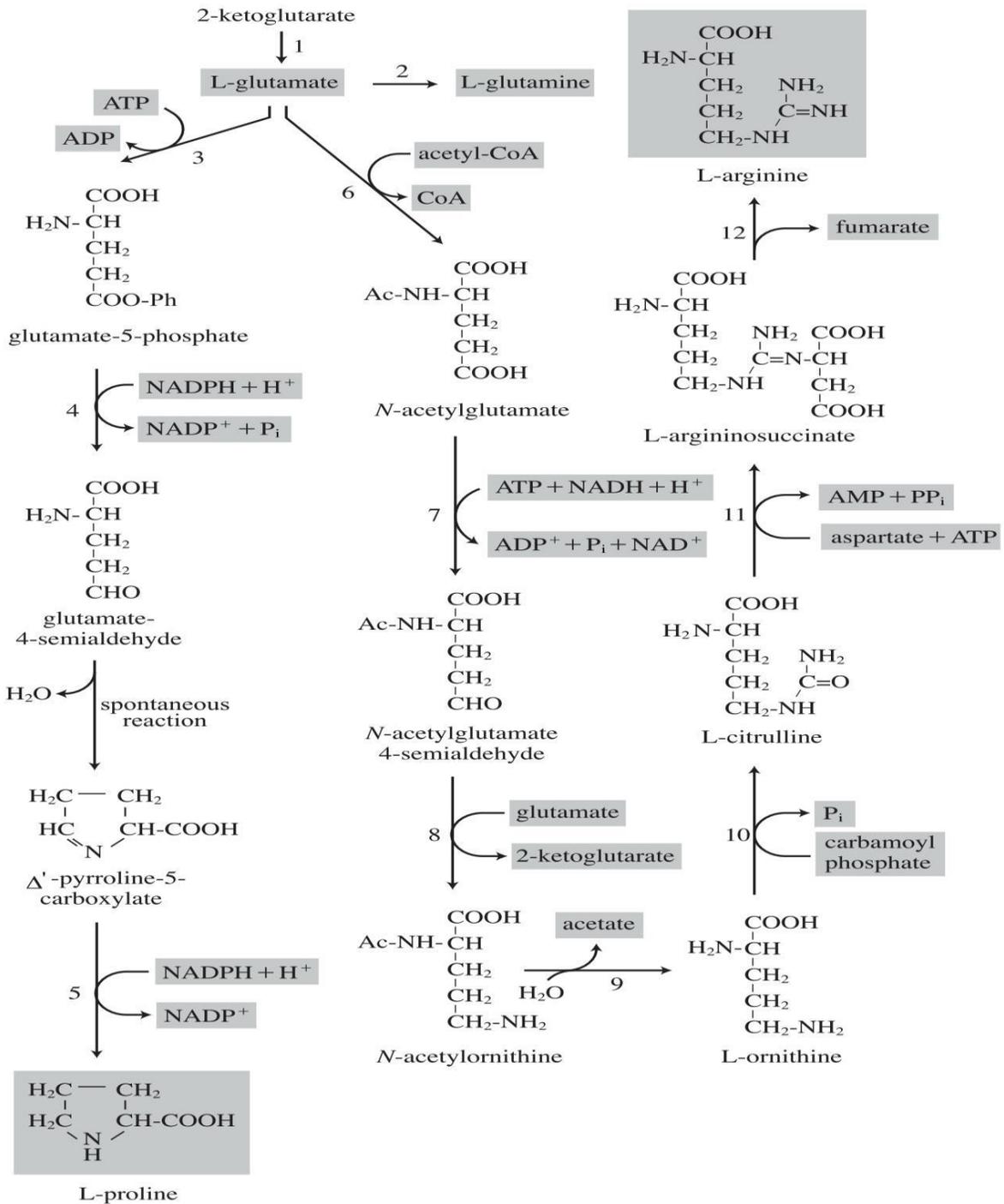
sous forme d'ammonium grâce à l'existence des réductases correspondantes. L'utilisation de l'azote moléculaire n'est possible que chez un nombre limité de microorganismes (*Azotobacter*, *Achromobacter*, *Klebsiella*, *Bacillus*, *Enterobacter*, *Actinomyces*, certains *Clostridium*, bactéries photosynthétiques, *Cyanophycées*...), dont certains sont symbiotiques (*Rhizobium*, *Frankia*).



**Figure 01:** La construction des cellules.

La biosynthèse des constituants cellulaires est organisée au niveau de complexité croissante





**Figure 02:** Biosynthèse du glutamate, la glutamine, la proline et de l'arginine à partir du  $\alpha$ -cétoglutarate.

- 1, glutamate déhydrogénase ou glutamate synthase;
- 2, glutamate synthétase;
- 3, glutamate kinase ;
- 4, glutamate semialdéhyde déhydrogénase;
- 5,  $\Delta^1$ -pyrroline-5-carboxylate réductase;
- 6, acide aminé acétyltransférase;

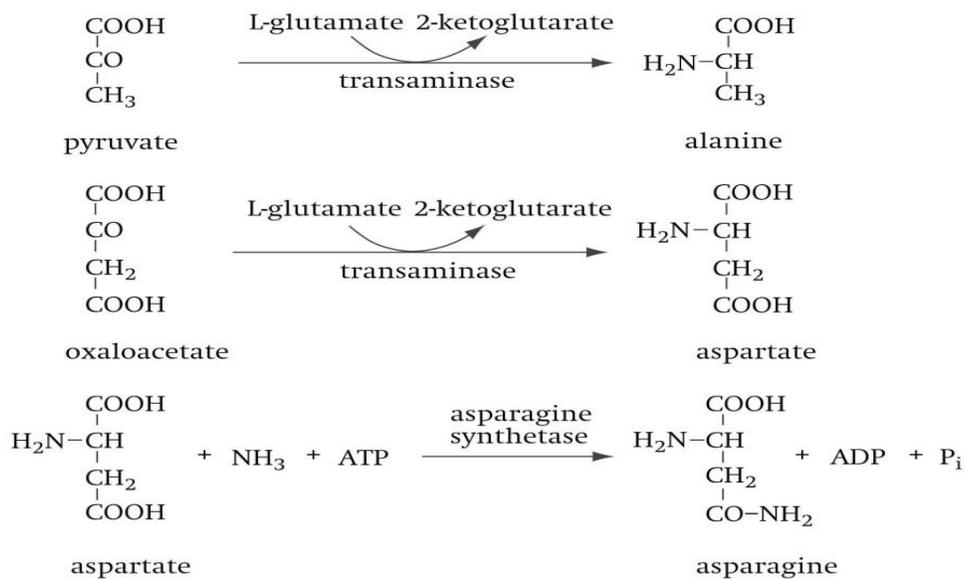
- 7, N-acétylglutamate kinase et N-acétylglutamate semialdéhyde déhydrogénase;
- 8, N-acétylornithine transaminase;
- 9, N-acétylornithine déacétylase;
- 10, ornithine transcarbamoylase;
- 11, argininosuccinate synthétase;
- 12, argininosuccinate lyase.

### 3. Biosynthèse des acides aminés issus de l'oxaloacétate et du pyruvate

**L-alanine, L-valine, L-leucine L-aspartate, L-asparagine, L-méthionine, L-lysine, L-threonine, L-isoleucine**

Le **pyruvate** et l'**oxaloacétate** sont convertis en **alanine** et en **aspartate** par des réactions catalysées de transaminase. Dans ces réactions, le **glutamate** est utilisé comme donneur de  $-NH_2$ .

L'**asparagine synthétase** synthétise l'**asparagine** à partir de l'**aspartate** et de l'**ammoniaque** en consommant de l'énergie sous forme d'ATP dans une réaction similaire à celle catalysée par la **glutamine synthétase**.



**Figure 03:** Biosynthèse de l'alanine, l'aspartate et l'asparagine

L'**aspartate semialdéhyde**, qui est synthétisé en deux étapes à partir de **L-aspartate**, est un **intermédiaire central** pour la synthèse de la **L-méthionine, L-thréonine, L-isoleucine** et **L-lysine**. Il est réduit en **homosérine** par l'**homosérine déshydrogénase**.

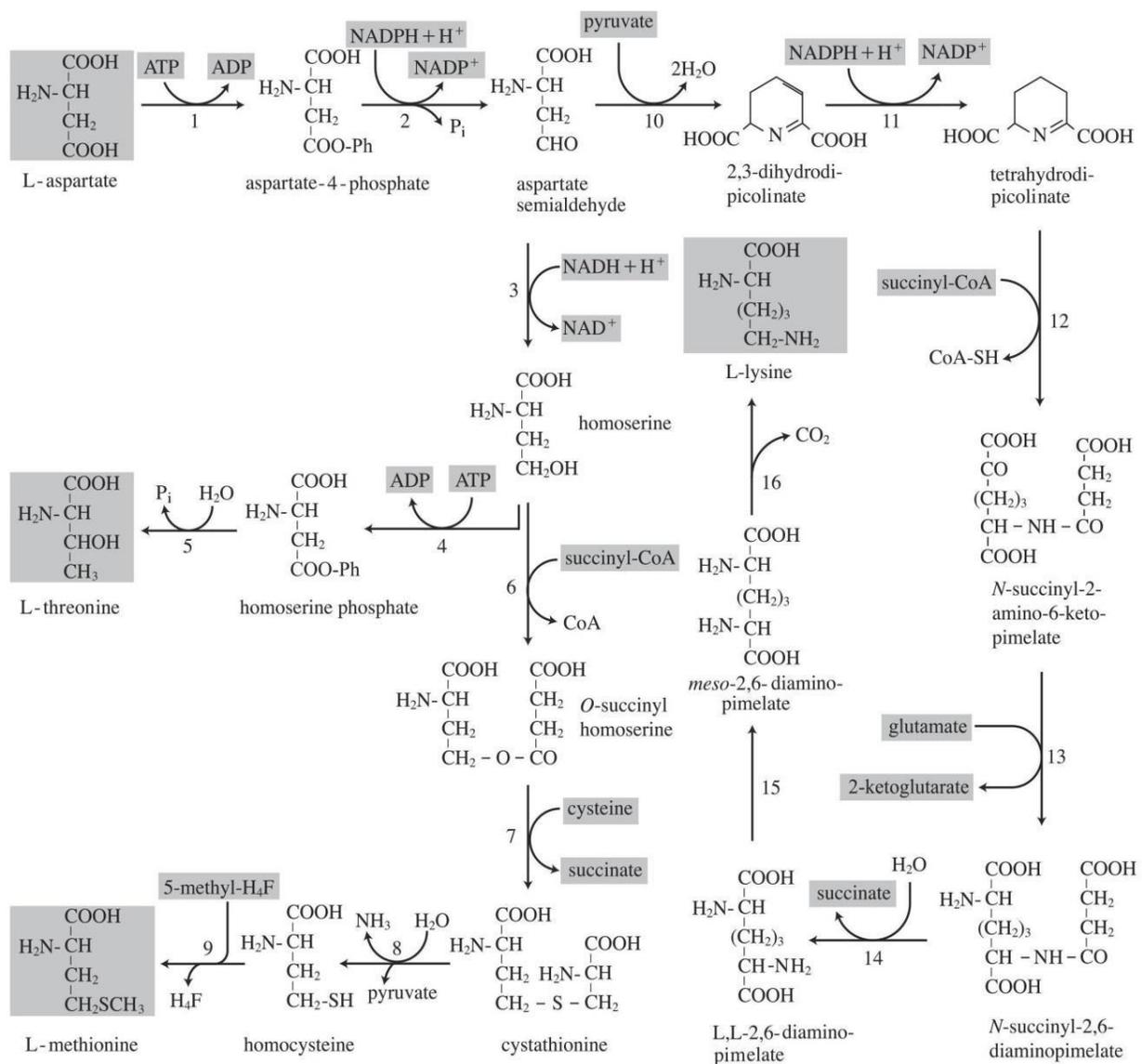
Par un intermédiaire phosphorylé (**homoserine-p**) et par action de l'enzyme **thréonine synthase** ; le groupe hydroxyle de l'homoserine est déplacé du carbone 4 au carbone 3, et la **L-thréonine** se forme.

Une autre enzyme agissant sur l'**homosérine**, c'est l'**homosérine acyltransférase**. Son produit de réaction est la **succinylhomosérine**. Le **résidu succinyl** est ensuite remplacé par un **résidu cystéinyl**, et l'élimination de l'**ammoniaque** et du **pyruvate** donne de l'**homocystéine**.

La dernière étape de la synthèse de la **L-méthionine** est la **méthylation**, avec le N5 méthyltétrahydrofolate comme donneur du groupe méthyle.

- Pour la synthèse de la **lysine**, l'**aspartate semi-aldéhyde** est condensé avec du **pyruvate** pour produire le 2,3-dihydrodipicolinate (forme anneau). La **réduction** et l'ouverture des anneaux par **succinylation** donnent un **diaminopimélate**. La forme L,L de ce composé est convertie en forme **méso** qui est finalement décarboxylée en **L-lysine**.

L'accumulation de **lysine** peut être obtenue chez des mutants auxotrophes pour la méthionine et la thréonine. La thréonine peut quant à elle, être accumulée par des mutants d'*Escherichia coli* auxotrophes pour la lysine et la méthionine.



**Figure 04:** Détail de la biosynthèse de la thréonine, méthionine et lysine à partir du précurseur commun, l'aspartate.

- |  |   |
|--|---|
| 1, aspartate kinase;                     | 9, homocysteine: 5-methyl-tetrahydrofolate methyltransferase; |
| 2, aspartate semialdehyde dehydrogenase; | 10, dihydrodipicolinate synthase;                             |
| 3, homoserine dehydrogenase;             | 11, dihydrodipicolinate reductase;                            |
| 4, homoserine kinase;                    | 12, tetrahydrodipicolinate succinylase;                       |
| 5, threonine synthase;                   | 13, glutamate: succinyl-diaminopimelate aminotransferase;     |
| 6, homoserine acyltransferase;           | 14, succinyl-diaminopimelate desuccinylase;                   |
| 7, cystathionine synthase;               | 15, diaminopimelate epimerase;                                |
| 8, cystathionine lyase;                  | 16, diaminopimelate decarboxylase. H4F, tetrahydrofolate.     |

- La synthèse des acides aminés **leucine**, **l'isoleucine** et **valine** commence par le **pyruvate** et l' **$\alpha$ -oxobutyrate**. Ce dernier est formé à partir de la **thréonine** par la **thréonine deaminase**. Il est intéressant de noter que les deux composés (l' **$\alpha$ -oxobutyrate** et **pyruvate**) sont convertis par le même ensemble de quatre enzymes en **L-isoleucine** et **L-valine**, respectivement.

**L' $\alpha$ -Oxoisovalérate**, le précurseur de la **L-valine**, est le point de départ de la branche **L-leucine**. L'addition d'acétyle Co-A engendre l'**isopropylmalate** qui est isomérisé en  $\beta$ - isopropylmalate. La **déshydrogénation** et l'**amination** conduisent à la **L-leucine**.

La **valine** peut être accumulée par des mutants de certains *Aerobacter* ou de *Micrococcus glutamicus* auxotrophes pour l'isoleucine et la leucine.

L'**isoleucine** (la L-isoleucine est l'un des acides aminés les plus chers) peut être préparée à partir de milieux riches en thréonine par *Streptomyces rimosus* ou *Serratia* et à partir de milieux contenant de l'acide  $\alpha$ -aminobutyrique/ $\alpha$ -ABA) par des souches de *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas*, *E.coli*...

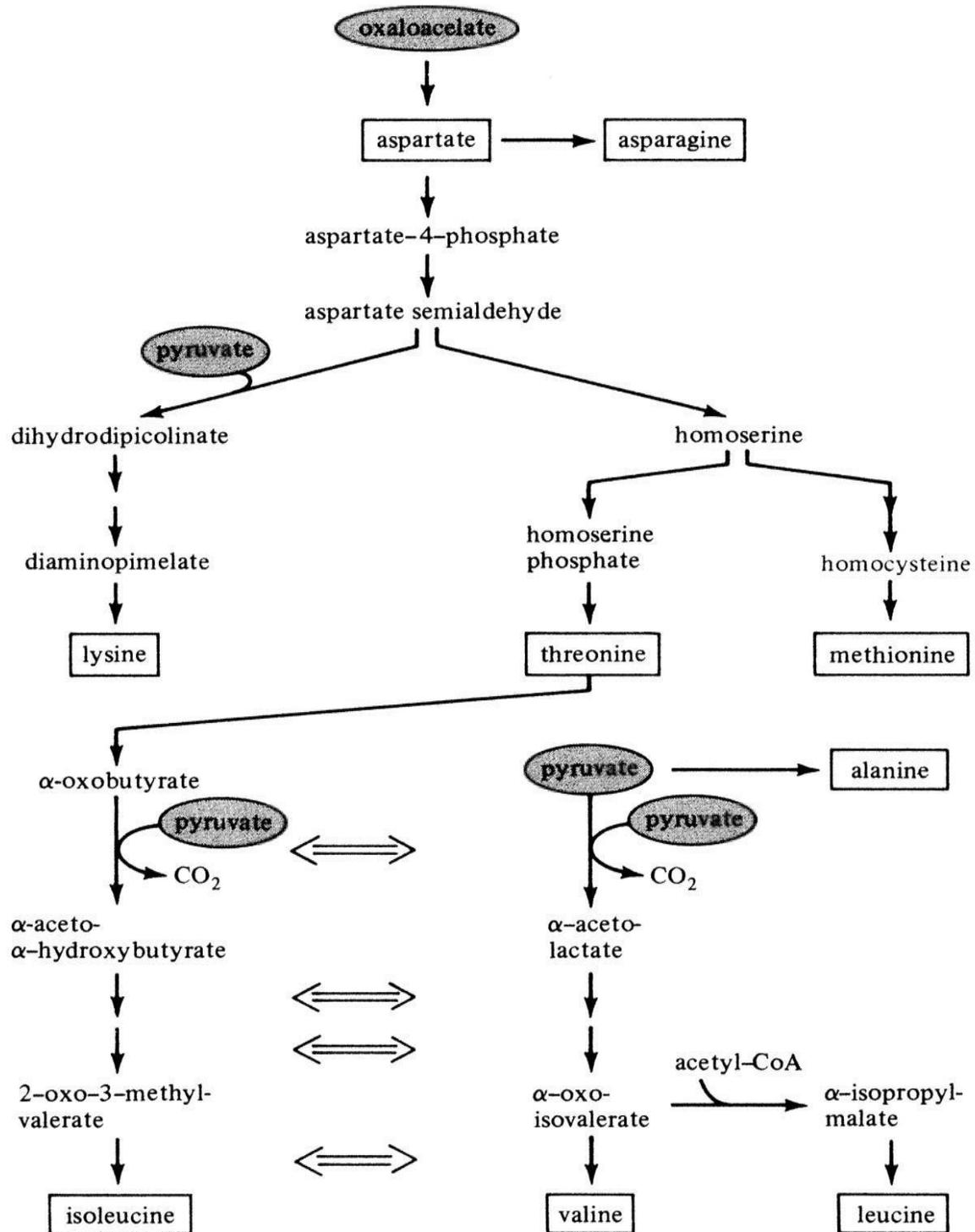
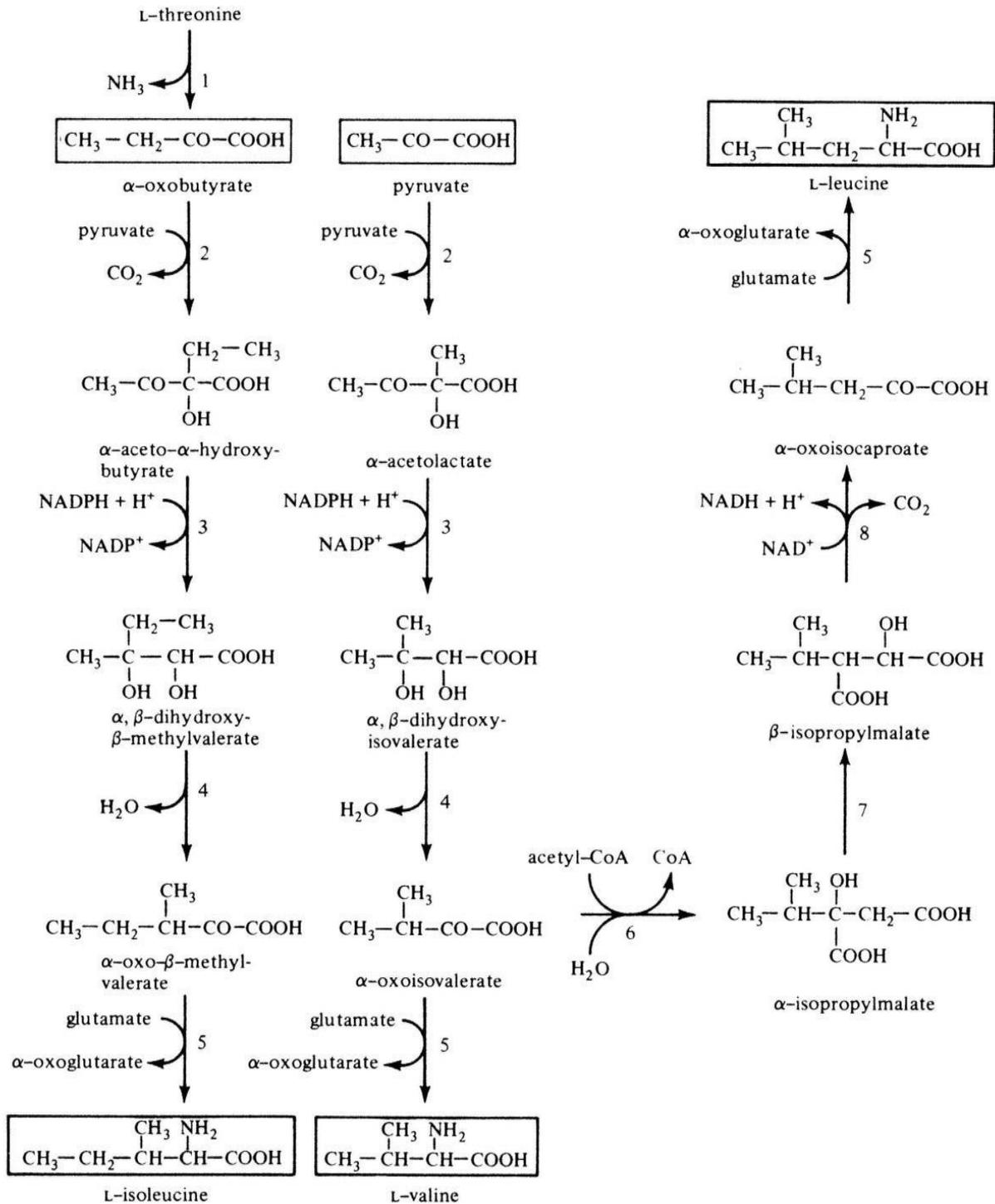


Figure 05: Biosynthèse des acides aminés issus de l'oxaloacétate et du pyruvate



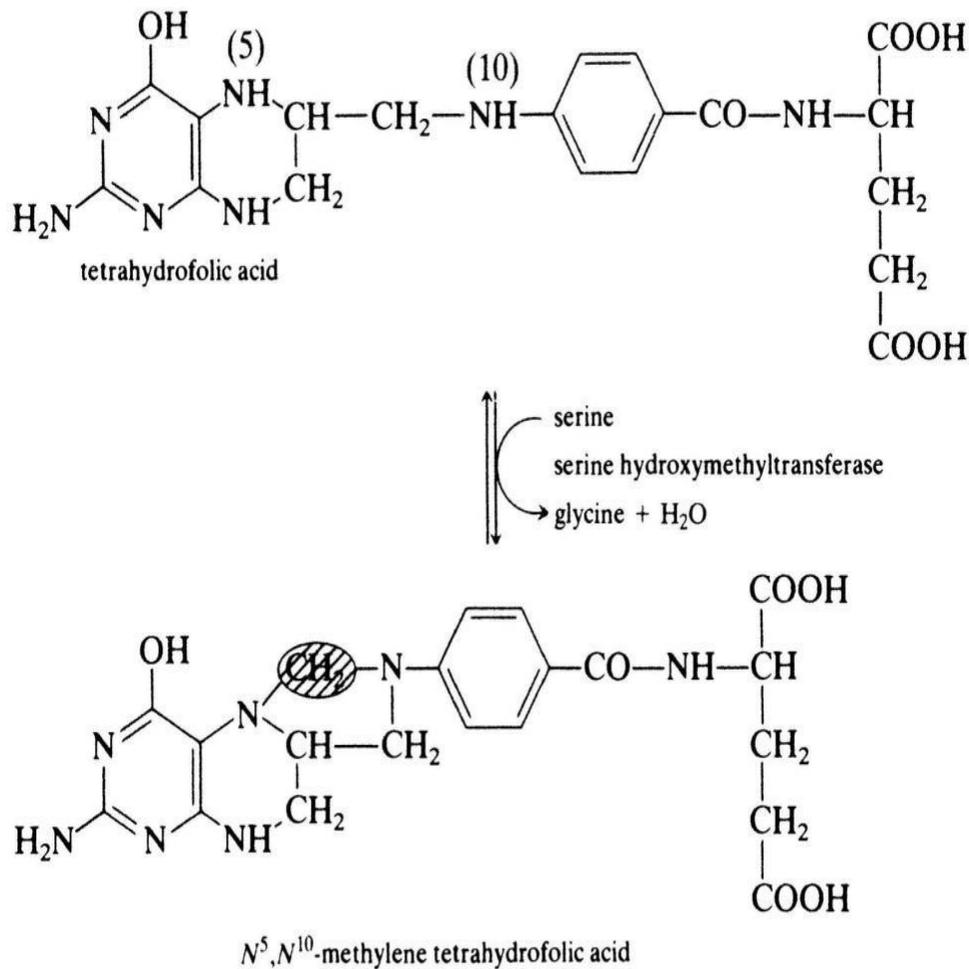
**Figure 06:** Détail de la Biosynthèse de L-isoleucine, L-leucine, et L-valine.

- |                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| 1, Threonine deaminase;           | 5, transaminase C;                         |
| 2, acetoxy acid synthase;         | 6, $\alpha$ -isopropylmalate synthase;     |
| 3, acetoxy acid isomeroreductase, | 7, isopropylmalate isomerase;              |
| 4, dihydroxy acid dehydratase;    | 8, $\beta$ -isopropylmalate dehydrogenase. |

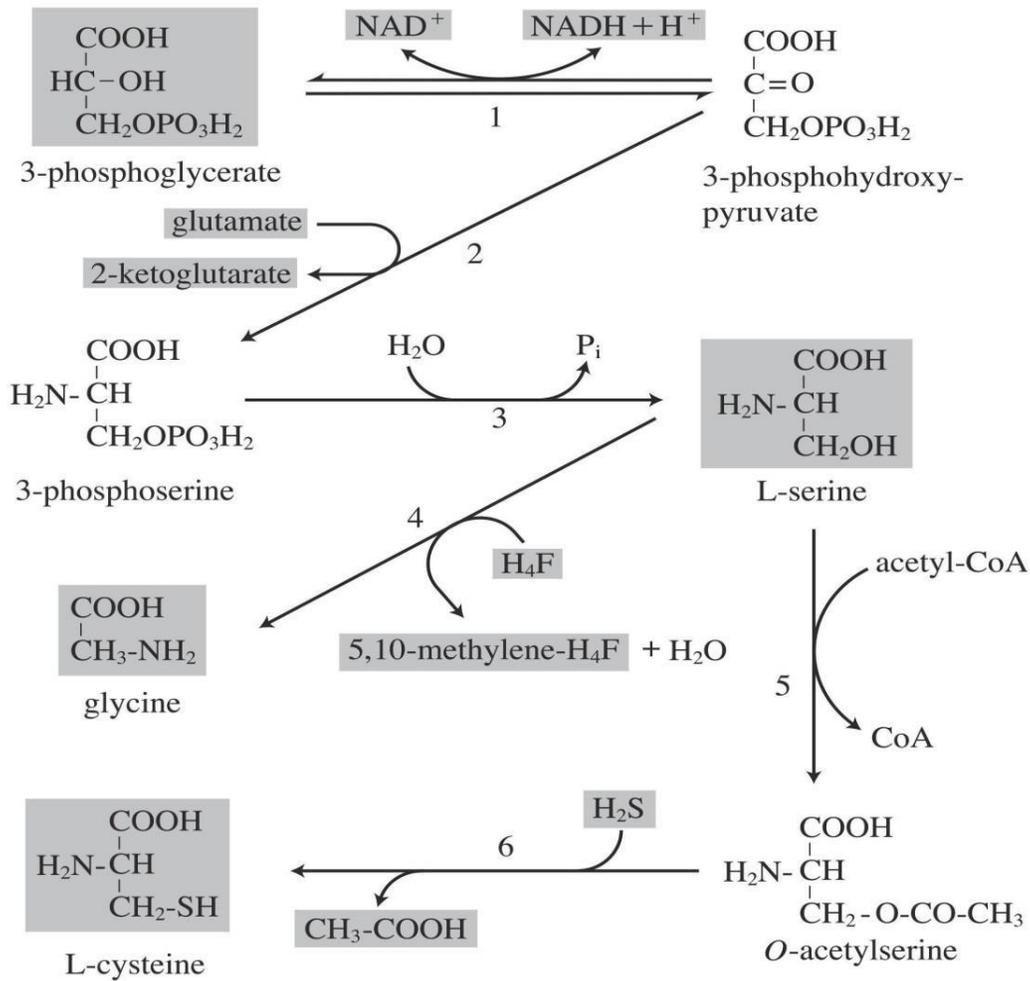
#### 4. Biosynthèse des acides aminés issus de phosphoglycérate : L-serine, glycine et L-cystéine

La déshydrogénation du 3-phosphoglycérate et l'action subséquente d'une transaminase et d'une phosphatase produisent de la **L-sérine**. Ce **dernier** acide aminé peut être converti en **L-cystéine** par les microorganismes **assimilant le sulfate** ou en **glycine** par l'enzyme **serine hydroxyméthyltransférase**. Au cours de cette réaction, le **carbone 3** de la serine est transféré à l'acide tétrahydrofolique.

L'acide méthylène tétrahydrofolique peut être réduit en acide 5,10 méthylène tétrahydrofolate qui agissent comme donneur de groupes méthyle dans un certain nombre de réactions biosynthétiques, par exemple dans la synthèse de la L-méthionine à partir de l'homocystéine :



**Figure 07:** La formation de l'acide 5,10 méthylène tétrahydrofolate



**Figure 08:** Biosynthèse de Serine, glycine et la cysteine à partir de 3-phosphoglycerate.

- |   |                                     |
|---|-------------------------------------|
| 1, phosphoglycerate dehydrogenase;      | 4, serine hydroxymethyltransferase; |
| 2, phosphoserine aminotransferase;      | 5, serine transacetylase;           |
| 3, phosphoserine phosphatase;           | 6, O-acetylserine sulfhydrylase.    |
| $\text{H}_4\text{F}$ , tetrahydrofolate |                                     |

La biosynthèse des acides aminés aromatiques est très compliquée. L'érythro phosphate et le phosphoenolpyruvate (PEP) sont condensés pour produire un composé de 7 carbones, le 3- **deoxy-D-arabino- heptulose-7-P**, qui à son tour est converti par l'enzyme 5- dehydroquinase synthase en **5-déshydroquinone** (composé cyclique). Ce dernier est converti via l'acide shikimique en acide chorismique, un composé identifié comme un **intermédiaire commun** dans la biosynthèse des acides aminés aromatiques.

À ce stade (stade de l'acide chorismique), la voie se ramifie en deux, l'une menant au L-tryptophane via l'**anthranilate** et l'autre donnant le **préphénate**, qui est le précurseur de la **L-tyrosine** et de la **L-phénylalanine**.

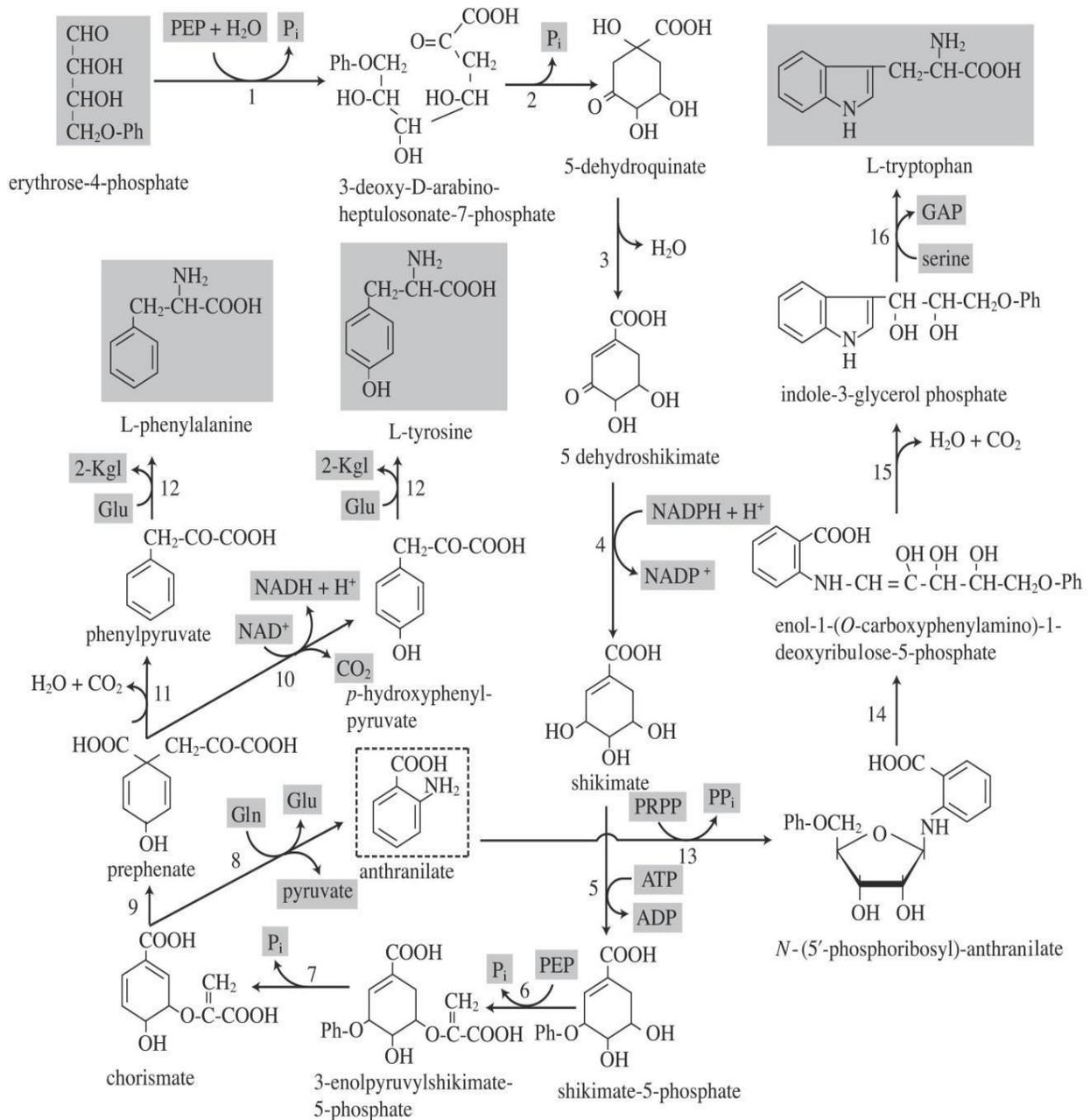


Figure 09: Biosynthèse d'acides aminés Aromatiques

- |   |  |
|---|--|
| 1, 3-deoxy-D-arabinoheptulosonate synthase;               | 9, chorismate mutase;                        |
| 2, 5-dehydroquinatase;                                    | 10, prephenate dehydrogenase;                |
| 3, 5-dehydroquinatase déhydratase;                        | 11, prephenate déhydratase;                  |
| 4, shikimate déhydrogénase;                               | 12, transaminase B;                          |
| 5, shikimate kinase;                                      | 13, anthranilate phosphoribosyl transférase; |
| 6, enolpyruvylshikimate-5-phosphate synthase;             | 14, phosphoribosyl-anthranilate isomérase;   |
| 7, chorismate synthétase;                                 | 15, indole-3-glycérol phosphate synthase;    |
| 8, anthranilate synthase;                                 | 16, tryptophan synthase.                     |
| PEP, phosphoenolpyruvate; gln, glutamine; glu, glutamate; | PRPP, 5-phosphoribosyl-1- pyrophosphate;     |
| 2-kg, 2-ketoglutarate;                                    | GAP, glyceraldéhyde-3-phosphate.             |