

VI. Anabolisme et production de biomasse et de métabolites

Anabolisme des acides aminés

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.

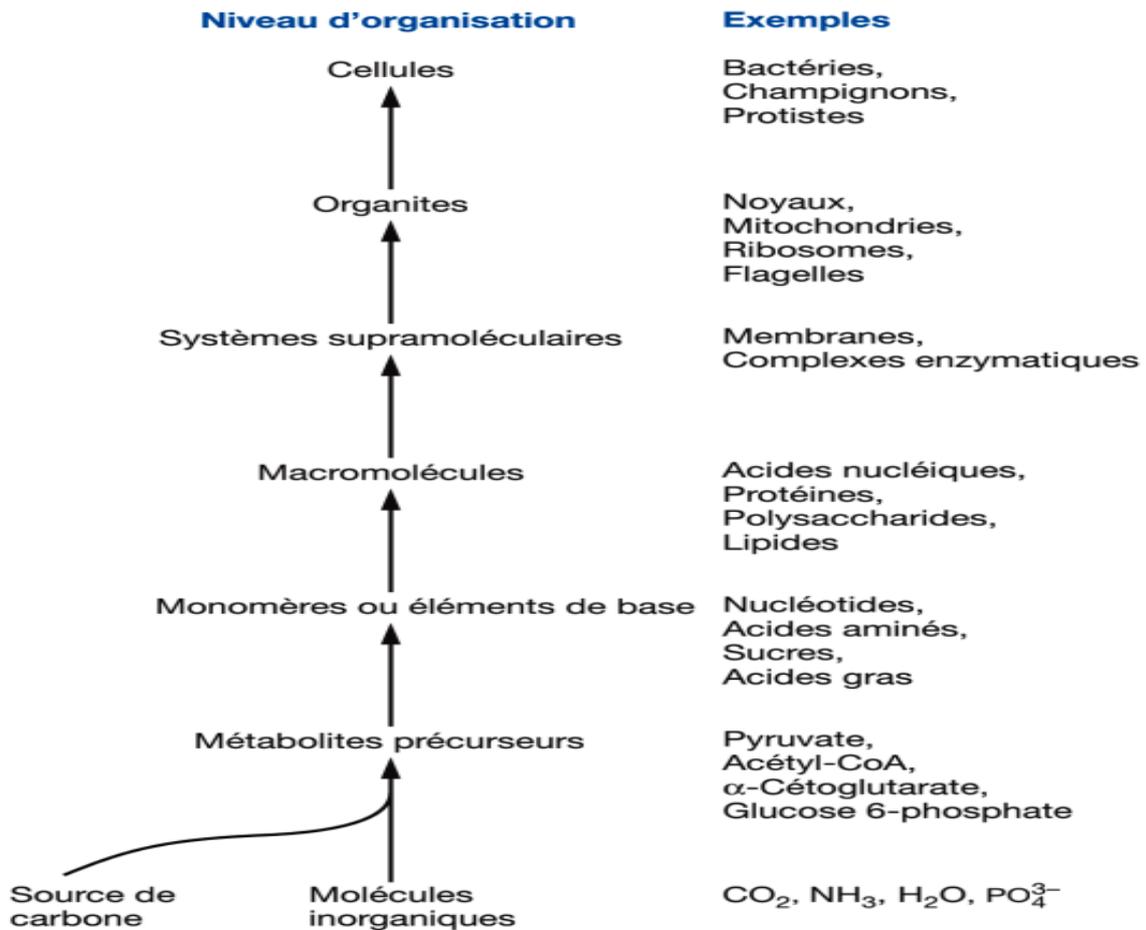


Figure 1. La construction des cellules.

la biosynthèse des constituants cellulaires est organisée en niveaux de complexité croissante

1. Production d'acides aminés

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 co A**, 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' α -oxoglutarate est le précurseur de quatre et le pyruvate de trois acides aminés.

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_2 . 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*).

Tableau 1. Précurseurs utilisés pour la biosynthèse des acides aminés

Precursor	Amino acid
Pyruvate	alanine, valine, leucine
Oxaloacetate	aspartate, asparagine, methionine, lysine, isoleucine, threonine
2-ketoglutarate	glutamate, glutamine, arginine, proline
3-phosphglycerate	serine, glycine, cysteine
PEP and erythrose-4-phosphate	phenylalanine, tyrosine, tryptophan
Ribose-5-phosphate	histidine

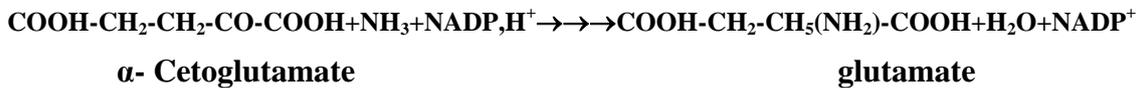
2. Biosynthèse des acides aminés issus l' α -cétoglutarate (acide 2-oxoglutarique)

L-glutamate, L-glutamine, L-arginine, L-proline

L' α -Oxoglutarate (l' α -cétoglutarate) est le précurseur du **L-glutamate** et de la **L-glutamine**, des composés qui servent non seulement de composants de base dans la synthèse des protéines, mais aussi d'**intermédiaires** importants dans le métabolisme de l'azote.

En outre, le **L-glutamate** est le précurseur de la **L-proline**, **L-arginine** et de même l'**ornithine**

- Le **L-glutamate** est synthétisé par **amination** de l' α -cétoglutarate par une réaction catalysée par l'enzyme **glutamate déshydrogénase**.



- La **proline** est synthétisée selon une voie ne comportant que quelques réactions. Le glutamate issu de l' α -cétoglutarate est phosphorylé par l'enzyme **glutamate kinase**, en 5-phosphoglutamate. Ensuite, va être converti par l'enzyme 5-phosphoglutamate déshydrogénase en **glutamate semialdéhyde**, qui à son tour se cyclise spontanément en pyrroline-5-carboxylate. Ce dernier est réduit en **L-proline** par **Δ 1-pyrroline-5-carboxylate réductase** (voir figure 1).

- La synthèse de la **L-arginine** est plus compliquée. Le glutamate est **acétylé** par l'enzyme **amino acid acetyltransferase** en N-acetylglutamate puis converti en **semi-aldéhyde** par l'intermédiaire de l' **N-acetylglutamate kinase** et **N-acetylglutamate semi-aldéhyde déshydrogénase**.

Le blocage du groupe NH_2 par un groupe acétyle empêche la cyclisation spontanée et le groupe aldéhyde est disponible pour une réaction de **transamination**.

L'élimination du groupement acétyle donne le **L-ornithine** et l'ajout d'un groupement **carbonyle**(C=O) donne la **L-citrulline**. Enfin, le groupement oxo (=O) est remplacé par un groupement imine (>C=N-) pour donner la **L-arginine**.

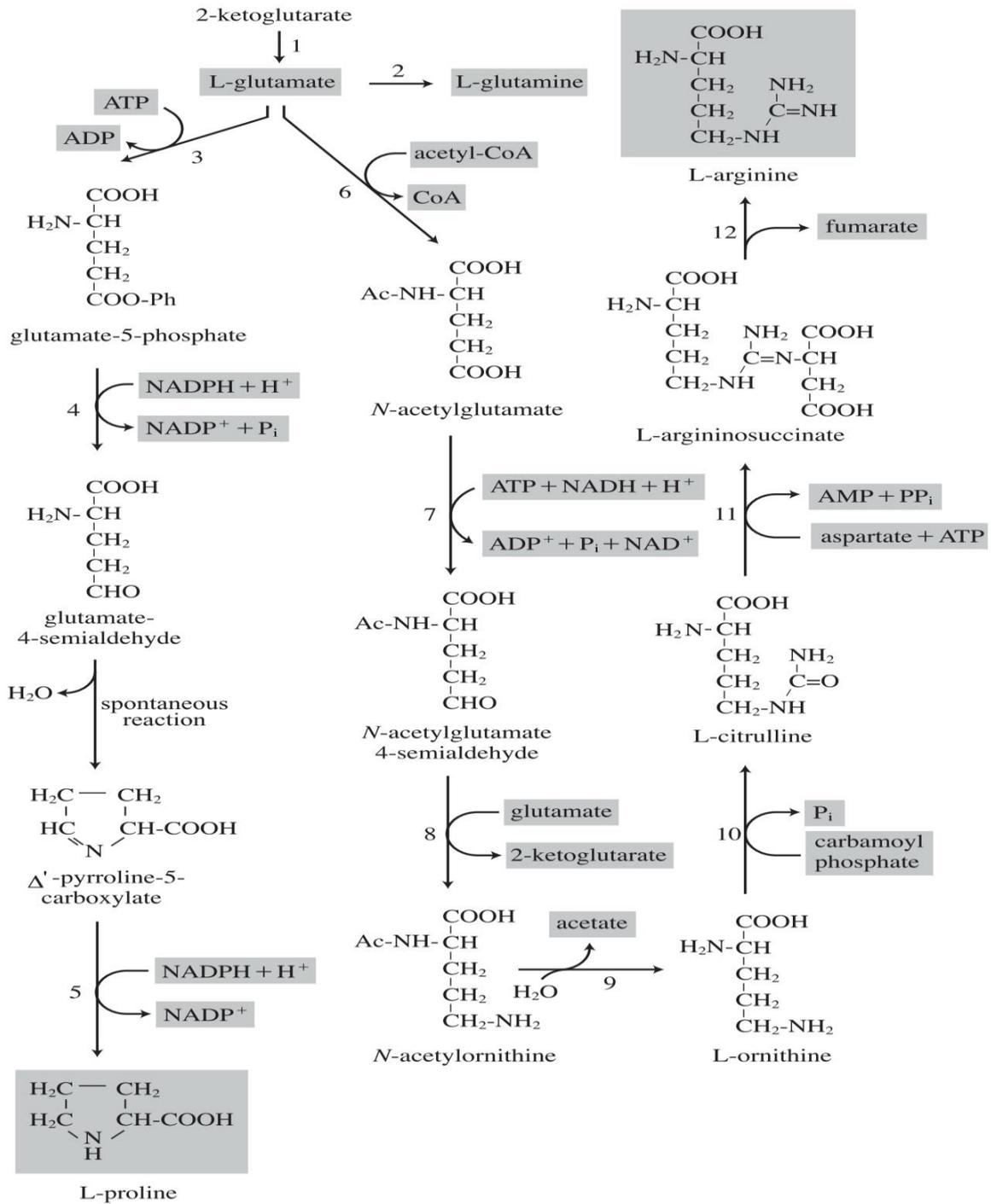


Figure 2. Biosynthèse du glutamate, la glutamine, la proline et de l'arginine à partir du α-cétoglutarate.

- | | |
|---|---|
| 1, glutamate dehydrogenase or glutamate synthase; | 7, N-acetylglutamate kinase and N-acetylglutamate semialdehyde dehydrogenase; |
| 2, glutamate synthetase; | 8, N-acetylornithine transaminase; |
| 3, glutamate kinase ; | 9, N-acetylornithine deacetylase; |
| 4, glutamate semialdehyde dehydrogenase; | 10, ornithine transcarbamoylase; |
| 5, Δ ¹ -pyrroline-5-carboxylate reductase; | 11, argininosuccinate synthetase; |
| 6, amino acid acetyltransferase; | 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 -NH₂.

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**.

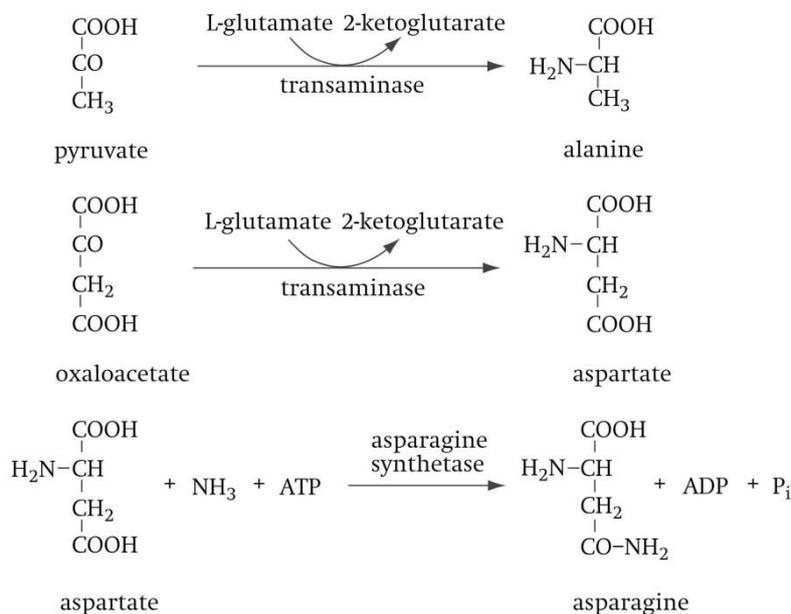


Figure 3. Biosynthèse de l'alanine, l'aspartate et l'asparagine

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

Par un intermédiaire phosphorylé (**homosérine-p**) et par action de l'enzyme **thréonine synthase** ; le groupe hydroxyle de l' **homosérine** 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.

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

L'α-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 β-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 α-aminobutyrique) par des souches de *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas*, *E.coli*... L'α-ABA et l'isoleucine exercent un effet stimulant sur l'accumulation d'homosérine par des mutants auxotrophes pour la thréonine.

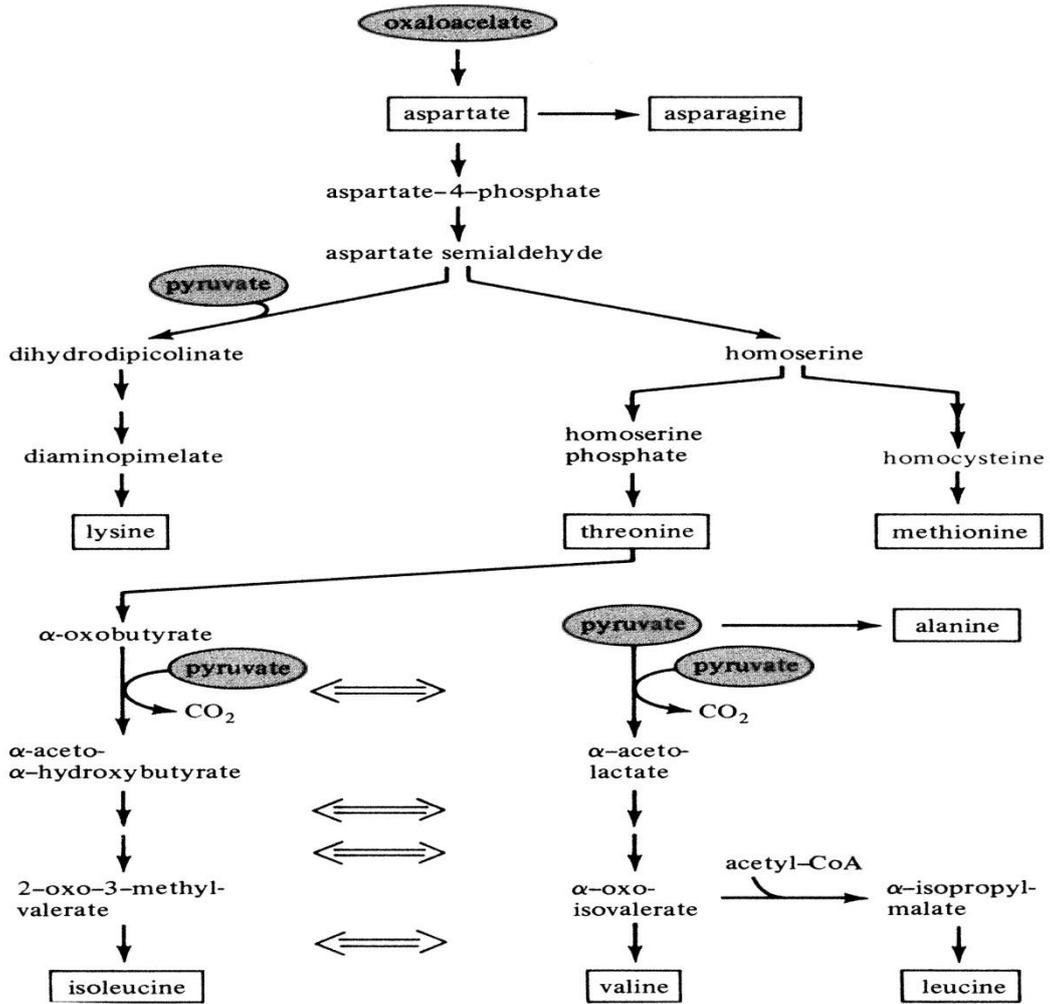


Figure 4. Biosynthèse des acides aminés issus de l'oxaloacétate et du pyruvate

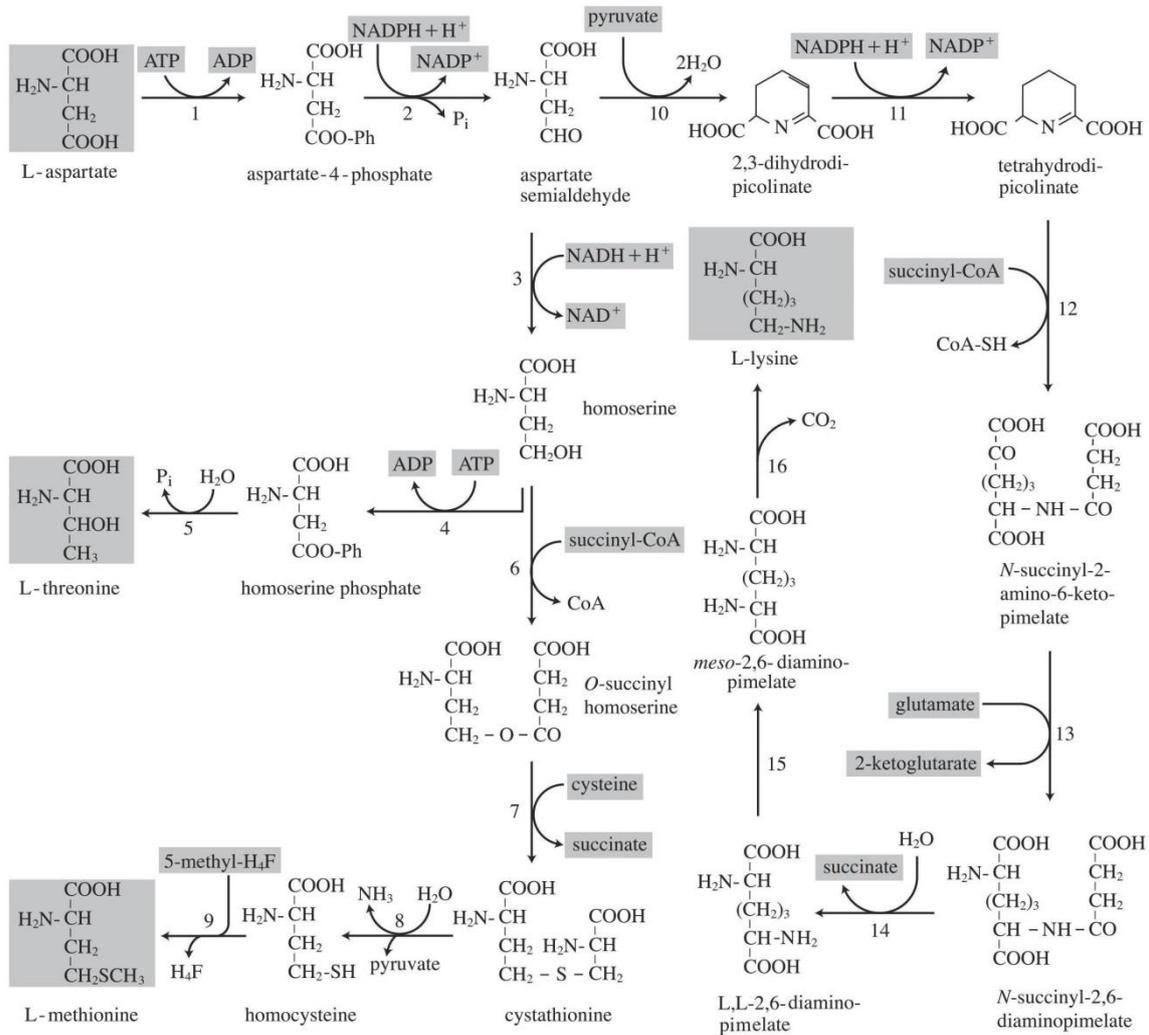


Figure 5. Détail de la biosynthèse de la thréonine, méthionine et lysine à partir du précurseur commun, l'aspartate.

- | | |
|--|---|
| 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. |

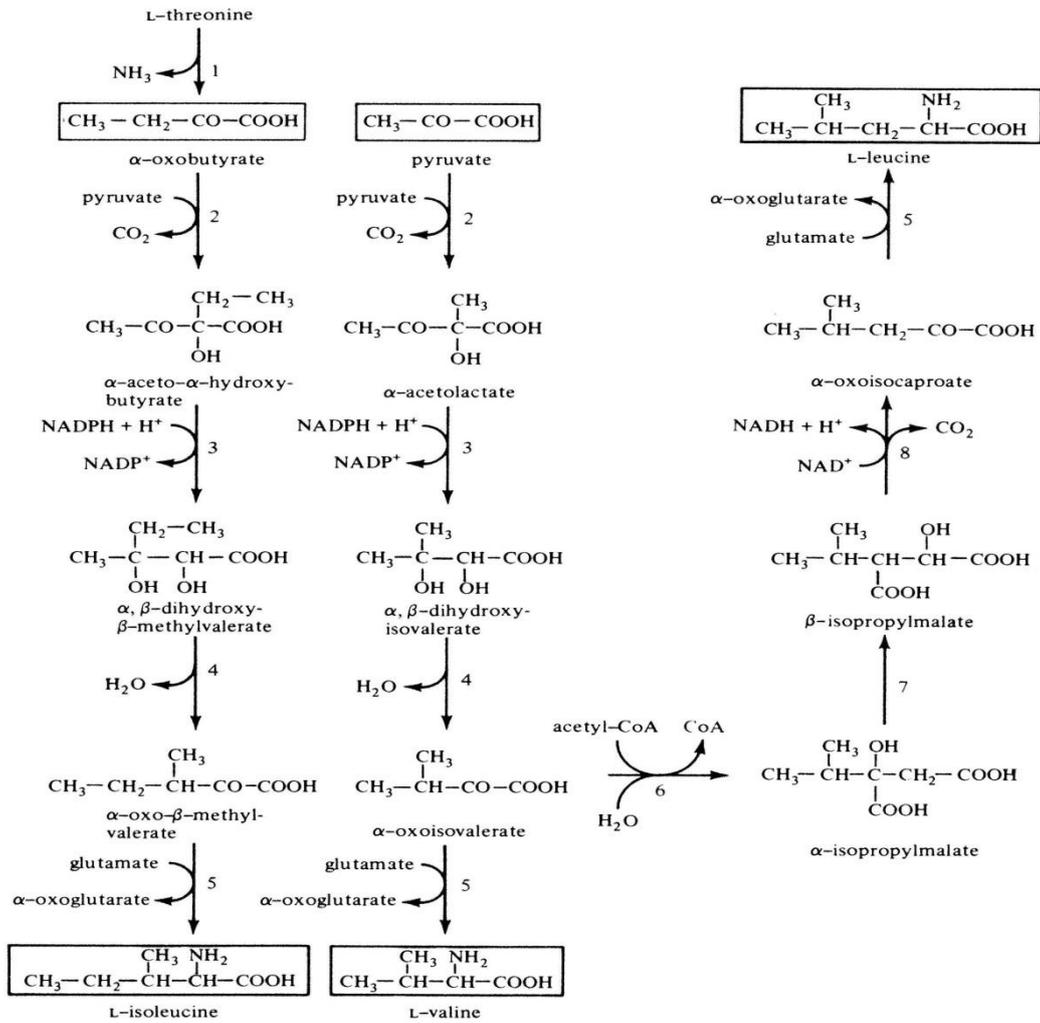


Figure 6. Détail de la Biosynthèse de L-isoleucine, L-leucine, et L-valine.

- 1, Threonine deaminase;
- 2, acetohydroxy acid synthase;
- 3, acetohydroxy acid isomeroreductase,
- 4, dihydroxy acid dehydratase;

- 5, transaminase C;
- 6, α-isopropylmalate synthase;
- 7, isopropylmalate isomerase;
- 8, β-isopropylmalate dehydrogenase.

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

Les acides aminés L-serine, glycine et L-cystéine sont dérivés du **phosphoglycérate**.

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 méthylènetétrahydrofolate 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

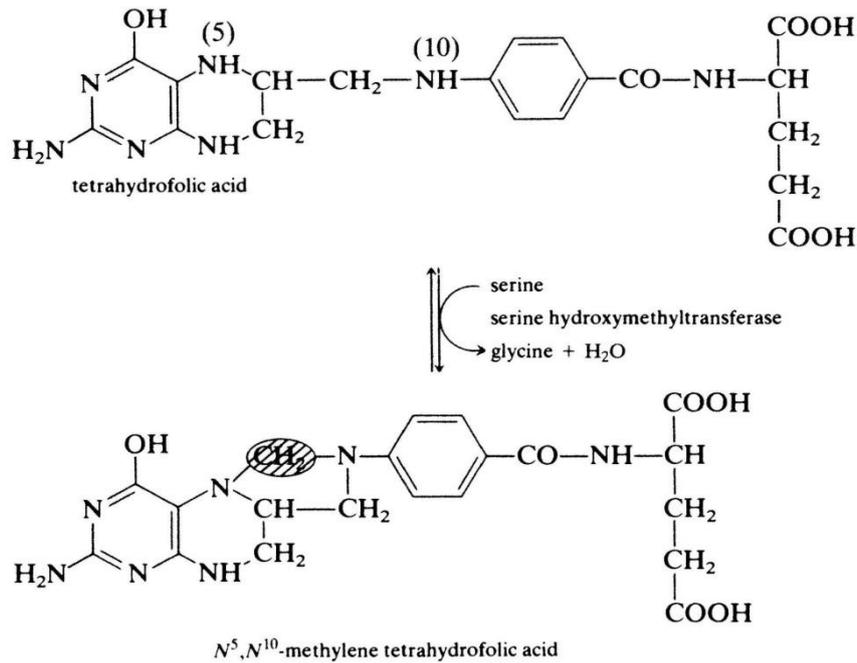
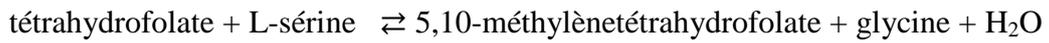


Figure 7. La formation de l'acide 5,10 méthylènetétrahydrofolate

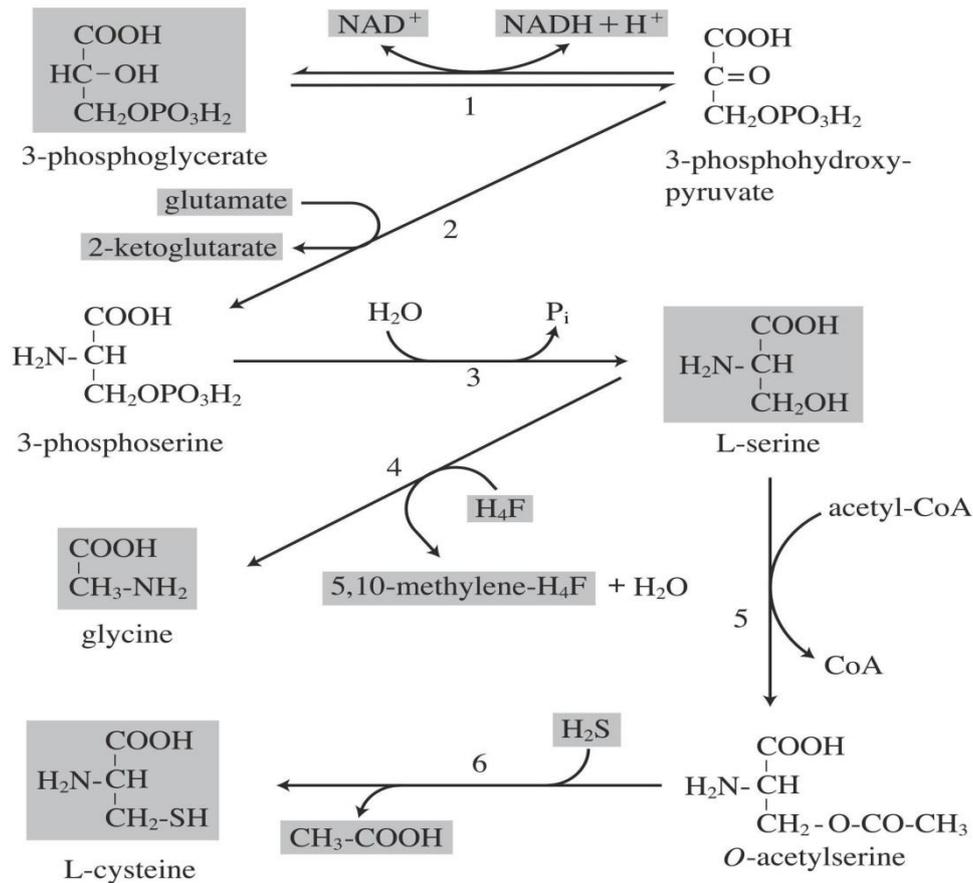


Figure 8. Biosynthèse de Serine, glycine et la cystéine à partir de 3-phosphoglycerate.

- | | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1, phosphoglycerate dehydrogenase; | 4, serine hydroxymethyltransferase; |
| 2, phosphoserine aminotransferase; | 5, serine transacetylase; |
| 3, phosphoserine phosphatase; | 6, O-acetylserinesulfhydrylase. |
- H_4F , tetrahydrofolate

La biosynthèse des acides aminés aromatiques est très compliquée. L'érythrophosphate et le phosphoenolpyruvate (PEP) sont condensés pour produire un composé de 7 carbone, le **3-deoxy-D-arabino-heptulosonate7P**, 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**.

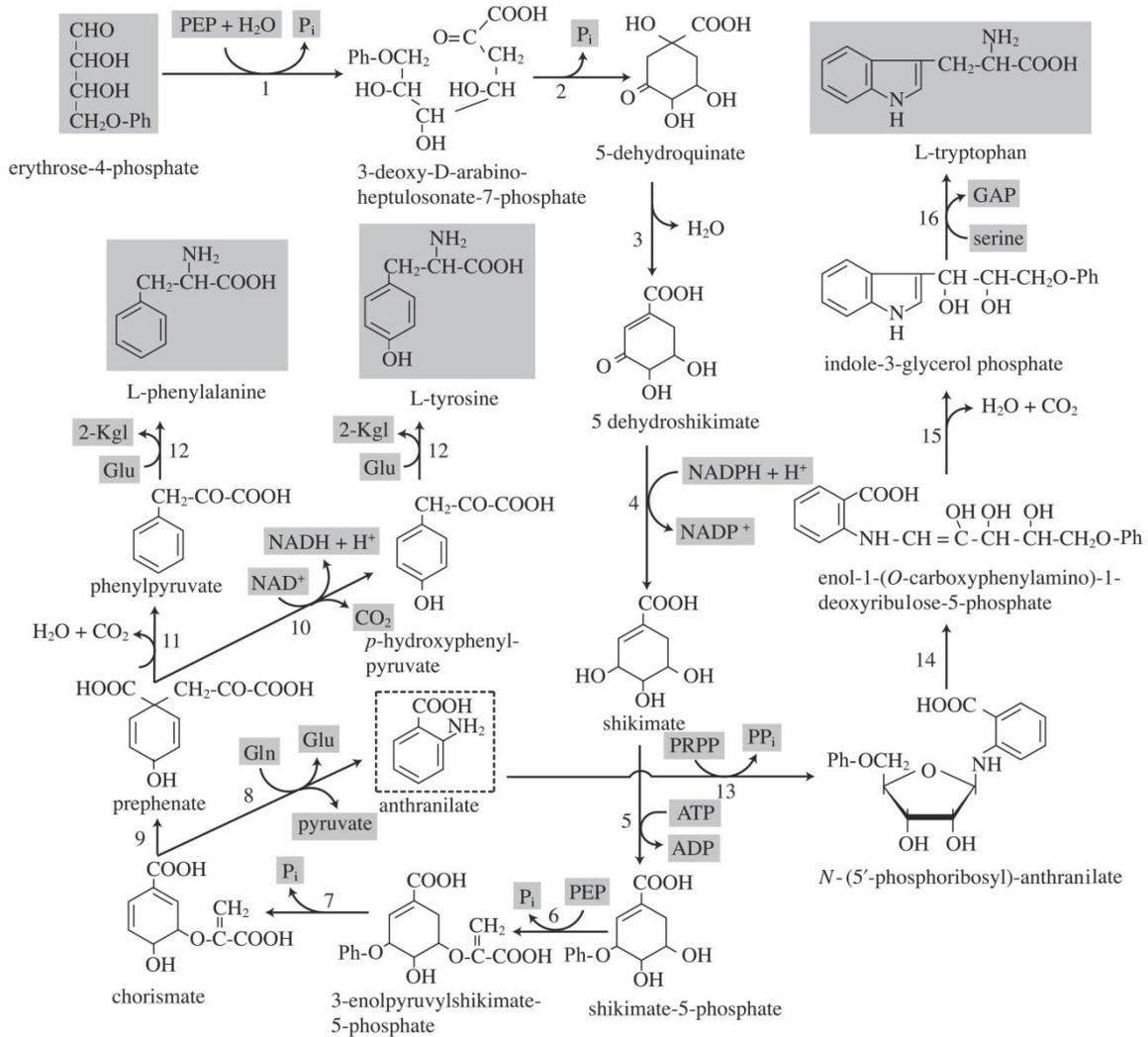


Figure 9. Biosynthèse d'acides aminés Aromatiques

- | | |
|---|--|
| 1, 3-deoxy-D-arabinoheptulosonate synthase; | 9, chorismate mutase; |
| 2, 5-dehydroquinate synthase; | 10, prephenate dehydrogenase; |
| 3, 5-dehydroquinate dehydratase; | 11, prephenate dehydratase; |
| 4, shikimate dehydrogenase; | 12, transaminase B; |
| 5, shikimate kinase; | 13, anthranilate phosphoribosyl transferase; |
| 6, enolpyruvylshikimate-5-phosphate synthase; | 14, phosphoribosyl-anthranilate isomerase; |
| 7, chorismate synthetase; | 15, indole-3-glycerol phosphate synthase; |
| 8, anthranilate synthase; | 16, tryptophan synthase. |

PEP, phosphoenolpyruvate; gln, glutamine; glu, glutamate; 2-kg1, 2-ketoglutarate; PRPP, 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate; GAP, glyceraldehyde-3-phosphate.