

MÉTABOLISME DES ACIDES AMINÉS

1. Introduction.

Schéma 1

Il n'y a pas de stockage des aa, ils doivent être dégradés. Les protéines servent de carburant énergétique.

Les aa vont être désaminés ce qui libère du NH_4^+ (ammoniac). Puisque l'ammoniac est toxique, il ne doit pas s'accumuler, il va donc vers l'uréogénèse pour finir dans les excréations.

Digestion des protéines alimentaires dans l'estomac.

Elles sont soumises à un pH de 1,5 à 2,5 (HCl), ce qui les dénature, c'est à dire qui désorganise leur structures quaternaire et tertiaire. La pepsine de l'estomac hydrolyse la phénylalanine, tyrosine et tryptophane par le coté N-terminal.

Intestin grêle: sécrétion de bicarbonates, milieu neutralisé. Enzymes produites par le pancréas:

-Trypsine: hydrolyse sur C-terminal l'arginine et la lysine.

-Chyrotrypsine: hydrolyse sur C-terminal la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane.

-Carboxypeptidase: hydrolyse sur C-terminal.

-Aminopeptidase: hydrolyse sur N-terminal.

Si obstruction du canal pancréatique, les enzymes finissent par attaquer les cellules du pancréas (pancréatite aiguë).

2. Métabolisme de l'azote.

Le catabolisme des aa s'accompagne toujours de l'enlèvement de l'azote aminé:

-soit par transamination (tous les aa sauf la lysine sont transaminables).

-soit par désamination oxydative (glutamate) ou non (sérine, cystéine et thréonine).

A.1 Transaminase.

= Aminotransférases: elles vont utilisées un alpha céto acide. Fonctionnent avec un coenzyme: le phosphate de pyridoxal.

a) Le phosphate de pyridoxal.

Cf NGLu 13.

Noyau pyrimidine + méthyl + hydroxyle + CHO + CH_2P . La partie active est le cycle + CHO.

Sous forme aldéhydique: forme pyridoxale.

Sous forme aminée: pyridoxamine.

Dans transamination: passage d'une forme à l'autre.

Transaminase; décarboxylase; aldolase; racémase (passage de la forme D à L et vice versa).

Schéma 2

Le phosphate pyridoxal fragilise une liaison sur le C α .

La liaison C α -H fragilisée quand il s'agit d'une transaminase.

La liaison C α -CO fragilisée quand il s'agit d'une carboxylase.

La liaison C α - chaîne pyridine quand il s'agit d'une aldolase.

Schéma 3

$\alpha\text{-a1} + \text{H}_2\text{O} + \text{PLP} \rightarrow \text{acide alpha cétonique} + \text{CoEz sous forme PMP.}$

Rq: PLP= phosphate pyridoxame; PMP= ... pyridoxamine.

Réaction inverse pour transférer un autre acide alpha cétonique.

$\alpha\text{-a1} \rightarrow (\text{amine} + \text{acide alpha cétonique 2}) = \alpha\text{-a2}$

Cf Azote 7.

C'est un mécanisme ping-pong:

Schéma 4

Différentes transaminases:

Alanine transaminase= Alate (avant appelé GPT).

Glutarate transaminase= Asate (avant appelé GOT).

Carboxylase: hysthamine produit par décarboxylation de l'histidine.

Histidine par le biais de l'histidine carboxylase donne de l'histimine. Le CoEz utilisé est le PLP c'est à dire la vitamine B6.

A.2 Glutamate DH.

$\alpha\text{-a}$ provenant de l'alimentation traité dans le foie: traitement des groupements d' $\alpha\text{-a}$ en excès: processus de turnover (= Protéines \rightarrow aa \rightarrow protéines).

Pyruvate prend en charge $\alpha\text{-a} \rightarrow$ foie.

Alpha céto glutarate pour éliminer les groupements aminés.

Alpha céto glutarate \rightarrow glutamate \rightarrow foie.

Le glutamate accède au foie de façon directe ou indirecte c'est à dire sous la forme de glutamine.

Dans le cytosol du foie, il y a prise en charge par l'alpha céto glutarate \rightarrow glutamate \rightarrow mitochondrie.

C'est dans la mitochondrie que se produit la désamination oxydative via le glutamate DH afin d'enlever le groupement aminé + ammoniac (NH₃ ou NH₄⁺).

Il reste de l'alpha céto glutarate.

Utilise NAD ou NADP.

Enzyme régulé de façon allostérique.

NH₃ → donné à alpha céto glutarate → glutamate.

Cf Azote 6.

En bref:

Le catabolisme de l'azote des aa, peut se résumer en 2 réactions:

1. α-Cétoglutarate → Glutamate par une glutamate DH.

2. Glutamate → glutamine par une glutamine synthétase, avec consommation d'1 ATP.

Récapitulatif:

Schéma 5

Cf Azote 8.

Ornithine carbamyle transférase= OCT (uniquement hépatique).

Carbamyle phosphate + ornithine → citrulline (dans mitochondrie mais en sort pour les autres étapes).

Dans le cytosol: condensation entre citrulline et une molécule d'aspartate via arginino succinate synthétase (donc consommation d'ATP et plus précisément de deux liaisons riche en énergie → AMP).

En bref:

Cycle de l'ornithine (= cycle de l'urée= cycle de Krebs-Henseleit), en 4 réactions: Les 2 atomes d'azote qui entrent dans le cycle, le premier apporté par le NH₃ et le second par l'aspartate, sont éliminés sous forme d'urée:

-l'aspartate est issu de la double transamination des aa et de l'alanine (en provenance de l'intestin et des muscles).

-le NH₃ a une double origine: intestinale et hépatique.

a. NH₃ + CO₂ + ATP → carbamoyl phosphate par la carbamoyl phosphate synthétase. Réaction irréversible du fait qu'elle consomme 2 ATP.

1. Introduit le premier atome d'azote dans le cycle par transfert du groupement carbamoyl du carbamoyl phosphate sur l'ornithine → citrulline (libérant le phosphate) par une ornithine transcarbamoylase. La citrulline passe de la matrice mitochondriale au cytosol grâce à un transporteur spécifique.

2. Introduit le second atome d'azote dans le cycle par condensation de la citrulline et l'aspartate → argininosuccinate par l'argininosuccinate synthétase (cytosolique). Consomme 1 ATP.

3. Hydrolyse de l'argininosuccinate → arginine + fumarate par l'argininosuccinate lyase (cytosolique).

4. Clivage hydrolytique de l'arginine → urée + ornithine par l'arginase (cytosolique).

L'ornithine régénérée passe du cytosol dans la matrice où il "repart pour un tour".

Bilan:

$2 \text{ NH}_3 + \text{ CO}_2 + 3 \text{ ATP} + \text{ H}_2\text{O} \rightarrow \text{ urée} + 2 \text{ ADP} + \text{ AMP} + 4\text{ Pi}$.

A.3 Glutamine synthétase.

Cf Azote 3.

Si fort catabolisme des α -a \rightarrow exportation de glu donc cellule en pénurie pour ses intermédiaires du cycle de Krebs donc utilisation de glutamine plutôt que de glutamate.

Le glutamine n'est pas chargée donc passe facilement dans les membranes. Il n'est pas toxique. Il transporte deux fois plus d'azote.

C'est donc un moyen privilégié.

B. Uréogénèse.

1. Définition.

Voie métabolique qui se déroule uniquement dans les hépatocytes \rightarrow urée à partir de glutamine du plasma.

Le cycle de Krebs-Henseleit (en 1932). C'est le premier cycle découvert.

2. Métabolisme de l'ammoniac.

Dans rein, glutamine circule de façon prépondérante vers rein ou foie où elle libère ses ions ammonium \rightarrow excrétés dans l'urine puis le glutamate repart vers le foie.

La glutaminase perd ses deux atomes d'azote dans le foie pour les excréter dans l'urine; en tout cas chez les animaux terrestres.

Élimination d'ammoniac sous forme d'acide urique: oiseaux, reptiles. Chez les animaux terrestres, l'acide urique sert à la synthèse d'adénine et guanine.

L'on parle donc d'animaux ammoniotélique, uréotélique,...

4. Cycle de l'urée.

Glutamine rentre dans mitochondrie.

Une part dans la mitochondrie, l'autre part dans le cytosol du foie.

La glutaminase hydrolysée produit de l'ammoniac qui est pris en charge par le carbamyle phospho synthétase.

Schéma 6

ATP= donneur d'énergie et de Pi.

Cf Azote 6.

Arginino succinate synthétase scindée en Arg et succinate par l'arginino succinate lyase.

-NH₂

Arg hydrolysée par arginase → ornithine + une molécule d'urée (CO-NH₂)

Asp et fumarate appartiennent au cycle de Krebs.

Le fumarate donne de l'OA qui devient Asp.

Utilisation des mêmes enzymes que dans le cycle de Krebs.

Tout dépendra du degré de fonctionnement du cycle de Krebs.

Ornithine a été formé dans le cytosol; a-a basiques rentrent relativement facilement dans la mitochondrie en utilisant le gradient chimiosmotique de la membrane.

4. Bilan.

Un N de l'urée fourni par l'ammoniac et l'autre par Asp. Le cycle de l'urée, consomme 4 liaisons riche en énergie. Cycle assez coûteux mais indispensable.

5. Régulation de l'uréogénèse.

Probablement plusieurs points de régulation:

-carbamoyl phosphate synthétase; synthétisé par un précurseur de l'ornithine (= N-acétyl glutamate).

Schéma 7

-Au niveau transcriptionnel:

Alimentation → expression plus ou moins forte des cycles de l'urée.

Jeûne ou excès → stimulation de l'expression des gènes pour la fabrication des enzymes nécessaires à l'uréogénèse (*200).

Urée pas forcément un déchet: certains animaux la récupère dans une poche de l'estomac → économie d'azote et d'urine.

Pathologies congénitales de l'élimination de l'ammoniac, de l'urée → décès.

Si on injecte du benzoate (= acide benzoïque) → élimination d'azote sous forme d'acide bipurique.

3. Le catabolisme du squelette carboné des a-a.

Dégradation a-a → intermédiaires utilisés dans le cycle de Krebs, utilisés dans NGlu ou pas, a-a glucoformateurs différents de cétoènes.

a-a → ACoA sont les a-a cétoènes (leucine et lysine) car ils permettent la formation des corps cétoniques.

a-a cétoènes et glucoformateurs: isoleucine, phénylalanine, tryptophane et tyrosine.

a-a purement glucoformateurs: tous les autres.

Ces derniers aboutissent à la formation de 5 produits qui sont l'ensemble des molécules du cycle de Krebs: pyruvate, fumarate, OA, alpha céto glutarate, ...succinyl...

a-a qui aboutissent au pyruvate appartiennent à la famille C3 tels que l'alanine, la sérine, cys, glycine (C2 mais peut en capter un supplémentaire, apporté par THF= tétrahydrofolate).

Tous ceux ci donnent du pyruvate.

Tryptophane aussi, car trois de ses carbones vont donner de l'alanine et les autres de l'acéto-acétate. Donc glucoformateur + cétoène.

Famille C4: Asp et Asparagine qui par transamination donnent de l'OA. Entrée dans le cycle de Krebs en une réaction.

Famille C5: donnent de l'alpha céto glutarate.

Arginine donne urée et ornithine.

Entrée par le succinyl CoA: ça concerne l'isoleucine, la valine et la méthionine.

Dernière réaction:

a-a cité → propyl CoA → méthyl malonyl CoA → succinyl CoA (de formule -OOC-CH₂-CH₂...

Réaction rare: cet ensemble va être déplacé de C2 à C3 par la méthyl malonyl CoA mutase qui utilise la vitamine B12 comme coenzyme.

Le déficit d'enzyme (un des deux qui utilise la vitamine B12 comme coenzyme) entraîne des maladies mortelles telles que l'acidémie méthyl malonique.

B. a-a cétoènes.

Leu et lys.

Schéma 8

d'autres a-a comme l'isoleucine et la valine usent de la même déshydrogénase → précurseur glucoformateur.

Maladie des urines à odeur de sirop d'érable (mortelle) est causée par le déficit de cette déshydrogénase désacyl à chaîne ramifiée= isovalérate DH.

L'odeur de sirop d'érable est due à l'accumulation des acides alpha cétoniques.

Catabolisme des a-a dans le foie.

Catabolisme des a-a à chaînes ramifiées dans muscles, adipocytes, rein, cerveau... mais pas dans le foie.

C. Catabolisme des a-a aromatiques.

Phénylalanine et tyrosine (a-a essentiels).

Cf Azote 11.

1. Ces a-a essentiels sont hydroxylés en tyrosine via phénylalanine hydroxylase quand en excès. Biocytine est le coenzyme de la phénylalanine hydroxylase (son déficit entraîne la phényl cétonurie= oligophrénie phényl pyruvique).
Cette maladie touche 10 cas sur 100 000, c'est la maladie génétique qui touche le plus d'enfants.

2. Tyrosine.

Cf Azote 11.

a) La transamination forme du fumarate (glucoformateur) et de l'acéto acétate (cétogène).

Alcaptonurie: un déficit → alcaptonurie → urine à coloration noire. Pourtant, la maladie est bénigne.

En 1900, Garrod fait la relation entre cette maladie et le déficit enzymatique (héréditaire).

b) Voie de la tyrosine hydroxylase. Met un deuxième hydroxyle en méta: dihydroxyphénylalanine= dopa (précurseur de dopamine, noradrénaline et adrénaline).

c) Tyrosine → mélanine.

Un déficit en tyrosinase → albinisme.

4. Synthèse des radicaux monocarbonés.

CH₃ (méthyl), CH₂OH (hydroxy méthyl), CHO (formyl), COOH (carboxyle).

Rq: COOH est apporté par la biotine.

Ils sont transportés par un coenzyme dérivé de l'acide folique ou vitamine B₉.

Partie active:

Schéma 9

Quelques exemples:

Schéma 10

Une source de radicaux monocarbonés est la sérine.

La sérine provient d'un produit de la glycolyse (3P glycérate):

Schéma 11

Ainsi, la sérine est une source de glycine et de radicaux monocarbonés.

4. Cycle des méthyls activés.

Cf Azote 12.

Le dérivé de la vitamine B₁₂ est le méthyl cobalamine.

Le préfixe nor indique qu'il manque un méthyl. Ainsi, la noradrénaline donne de l'adrénaline par adjonction d'un méthyl. Autrement dit, l'adrénaline est de la noradrénaline méthylée.

Cycle de la choline.

→ phospholipides.

A comme intermédiaire aminé la sarcosine.

NOUVEAU COURS

L'oxydation des aa fournit 90% d'énergie.

Les aa proviennent de l'alimentation, des protéines cellulaires (qu'ils servent à fabriquer). Les aa en excès sont dégradés en détachant leur amine et en produisant des acides α cétoniques.

Enlèvent leur partie carbonée \rightarrow CO_2 .

En cas de jeûne, les acides α cétoniques servent de carburants.

1. Métabolisme de l'azote.

Métabolisme général des aa.

Le phosphate de pyridoxal (CoE) sert à certaines transaminases, désaminases, décarboxylases, racémases, transsulfurases, aldolases.

Le phosphate de pyridoxal peut se lier avec des amines pour former une base de Schiff (forme aldimine).

En fonction de l'orientation de la molécule, fragilisation des liaisons.

La double liaison se déplace entre $C\alpha$ et azote.

L'histidine est décarboxylée en histamine, grâce au phosphate de pyridoxal.

Le tryptophane est décarboxylé en sérotonine.

a. Transaminases.

Phosphate de pyridoxal (+ aspartate) \rightarrow aldimine \rightarrow cétime (+ H_2O \rightarrow élimine un acide α cétonique) \rightarrow pyridoxamine \rightarrow cétime \rightarrow aldimine \rightarrow phosphate de pyridoxal.

aa ramifié: valine, leucine, isoleucine.

Transaminases spécifiques. Principalement dans les mitochondries des muscles et du coeur.

b. Glutamate DH.

aa alimentaires traité dans le foie.

aa alimentaires libérés dans les muscles.

aa alimentaires éliminés dans les autres tissus grâce à transaminases sur α cétooglutarate \rightarrow glutamate engagé tel quel vers le foie ou aminé de novo \rightarrow glutamine.

Glutamate arrive dans foie. Glutamate DH mitochondriale hépatique enlève l'amine en usant de NAD ou NADP \rightarrow acide α cétooglutarate + NH_4^+ + NADH, H^+ ou NADPH, H^+ .

Glutamate DH inhibée par ATP et stimulée par AMP.

Glutamate peut devenir glutamine grâce à glutamine synthétase (qui consomme 1 ATP).

Glutamine plutôt neutre donc traverse plus facilement la membrane qu'une fonction acide.

Transporté jusqu'à l'hépatocyte.

B. Excrétion de l'azote.

Telle quelle: organisme ammoniotélique (poissons).

Sous forme d'acide urique: organismes uricotéliques (reptiles et oiseaux).

Sous forme d'urée: organismes uréotéliques (animaux terrestres dont l'homme).

Uréogénèse: voie métabolique dans hépatocyte qui synthétise l'urée à partir de glutamine du plasma et des ions bicarbonates.

OCT ne se trouve que dans le foie.

L'urée a pour formule:

NH_2

$\text{NH}_2 \text{---} \text{C} = \text{O}$.

Un NH_2 est apporté par le glutamate, l'autre étant apporté par l'aspartate.

Rq: C'est Krebs qui a trouvé ce cycle.

Le glutamate diffuse dans la circulation et sera capté par le rein ou le foie.

Excrétion d'un peu d'ammoniac directement.

Glutaminase du foie retire les azotes qu'elle intègre à l'arginine.

L'urée produite est sécrétée dans le sang → rein → urine.

Le rein peut synthétiser l'acide urique (uricogénèse) mais chez l'homme ne sert que comme intermédiaire des bases puriques.

Cycle de l'urée.

Glutamine reste dans la mitochondrie où elle est soumise à une glutaminase qui détache un azote et libère de l'ammoniac.

Ammoniac pris en charge par le carbamyl phosphate synthétase qui condense cet ammoniac avec bicarbonates (consomme 2 ATP: un pour l'énergie, l'autre pour donner un phosphate).

Le carbamyl phosphate condensé à une molécule d'ornithine (aa, homologue < de la lysine) → citrulline après enlèvement d'un phosphate. La citrulline sort de la mitochondrie → arginino succinate synthétase (enzyme de condensation entre l'aspartate et la citrulline); l'aspartate fournit le second azote. Hydrolyse d'un ATP → AMP (2 liaisons riche en énergie) → arginino-succinate, qui par une arginino-succinate lyase (clivage) → arginine + fumarate.

L'arginine par une arginase sur le RE (hydrolyse) → urée + ornithine.

L'urée va dans les citernes du RE, l'ornithine additionné à un carbamyl phosphate → citrulline, et c'est reparti pour un tour.

Pour revenir au fumarate, il forme un bicycle avec le cycle de Krebs.

Bilan de l'uréogénèse:



Consomme 4 liaisons riche en énergie (coûteux, 15% de l'énergie contenue dans un aa).

3. Régulation de l'uréogénèse.

a. Glutamate DH.

Stimulée par l'ADP et inhibée par l'ATP.

b. Carbamyl phosphate synthétase.

Besoin de N acétyl glutamate, qui a besoin de N acétyl glutamate synthase (stimulée par l'arginine) à partir d'ACoA + glutamate.

Le N acétyl glutamate est le 1^e intermédiaire de la synthèse d'ornithine → arginine.

Le cortisol, le jeûne et un régime riche en azote sont des inducteurs des enzymes de l'uréogénèse.

4. Catabolisme du squelette carboné.

aa cétoènes: leucine, lysine.

aa glucoformateurs: les autres.

aa mixtes: isoleucine, phénylalanine, tryptophane, tyrosine.

Les 20 aa → 7 molécules:

-pyruvate.

- α cétooglutarate.

-OA.

-acétyl CoA.

-succinyl CoA.

-fumarate.

-acéto acétyl CoA.

Les aa cétoniques forment l'acétyl CoA et l'acéto acétyl CoA.

Les aa glucoformateurs forment les autres molécules.

A. aa glucoformateurs.

Glycine (+1C et le tétrahydrofolate (= THF) comme CoE) → Sérine, qui par une déshydratase et élimination d'ammoniac → pyruvate.

Alanine avec comme CoE un NAD → pyruvate.

Cystéine, à laquelle on enlève un soufre et une amine → pyruvate.

Tryptophane → OA → pyruvate.

α céto glutarate produit à partir de glutamate, proline, arginine, histidine.
L'arginine \rightarrow urée + ornithine.

Succinyl CoA à partir de méthionine, isoleucine, valine et thréonine.
Ces aa donnent du propionyl CoA \rightarrow méthyl malonyl CoA \rightarrow succinyl CoA.
Cette dernière réaction est permise par la méthyl malonyl CoA mutase (CoE: dérivé de la vit B12).

Rq: un déficit de cet enzyme peut provoquer des maladies mortelles.

B. aa céto gènes.

Métabolisme des aa ramifiés (leucine, isoleucine, valine).

Leur transamination se fait par des transaminases spécifiques.

La DH qui suit est aussi spécifique de ces aa ramifiés.

Se fait dans les mitochondries des muscles et du coeur (différent des autres aa qui se fait dans le foie).

Catabolisme extra-hépatique qui permet l'utilisation locale lors de jeûne.

Ces 3 aa ont un départ identiques mais une destination différente car la leucine est céto gène, l'isoleucine mixte et la valine glucoformateur.

1e enzyme: transaminase.

2e enzyme: DH (fonctionne comme la pyruvate kinase: même CoE).

La DH est stimulée par l' α céto iso caproate. En effet, l' α céto iso caproate inhibe la kinase qui elle même inhibe par phosphorylation la DH.

La leucine va conduire à de l'HMG CoA (conduisant aux AG?).

La valine conduit au succinyl CoA.

L'isoleucine conduit propionyl CoA ainsi qu'à l'ACoA.

Rq: une accumulation d' α céto iso caproate engendre une maladie des urines à odeur de sirop d'érable (mortelle).

C. Catabolisme des aa aromatiques.

Phénylalanine: d'abord hydroxylé (phénylalanine hydroxylase) \rightarrow tyrosine (avec comme CoE de la tétrahydrobioptérine).

Accumulation de produits neurotoxiques (phényl pyruvate) induit une maladie, la phényl cétonurie.

Tyrosine: transaminé en hydroxy phényl pyruvate puis décarboxylé en homogentisate et enfin oxydé en fumarate et acéto-acétate.

Un déficit en homogentisate oxydase \rightarrow augmentation d'homogentisate \rightarrow urine sombre (noire) = alcaptonurie (bénin).

DOPA (= dihydroxy phényl alanine) \rightarrow dopamine ou mélanine par une tyrosinase.

Rq: un déficit en tyrosinase \rightarrow albinisme.

IV. Synthèse des radicaux mono-carbonés.

Ammoniac: constitué d'azote (qui signifie "sans vie").

$N_2 + 3H_2 \rightarrow 2NH_3$ nécessite des conditions particulières (500° / 300 atm).

16 ATP au niveau des microorganismes.

Radicaux mono-carbonés: +/- oxydés:

méthyl, hydroxyméthyl, formyl, carboxyl (c'est le plus oxydé).

Apporté par sérine (\rightarrow hydroxyméthyl), méthionine (\rightarrow méthyl) ou histidine (\rightarrow formyl).

Choline constituant des phospholipides, composé de radicaux mono-carbonés (méthyl).

CoE: tétrahydrofolate (THF = Vit B9): comprends entre autres plusieurs glutamates (entre 1 et 5) accolés.

Peut prendre un charge différent radicaux mono-carbonés pour donner:

-N5 méthyl THF.

-N5-N10 méthylène THF.

-N5-N10 méthényl THF.

Ce dernier avec de l'ATP peut donner:

-Formyl THF.

Le méthyl THF ne sert pas aux méthylations.

Au niveau de la thymidilate synthase on use de méthylène THF.

a. Métabolisme de la sérine.

3 phosphoryl sérate \rightarrow 3 phospho hydroxy pyruvate \rightarrow 3 phospho sérine \rightarrow sérine.

Sérine hydroxy méthyl transférase \rightarrow glycine.

Nécessite phosphate de pyridoxal.

Sérine est un donneur de radicaux mono-carbonés (la glycine aussi).

b. Le cycle des méthyl activés.

Use d'un CoE: la vit B12 (= cobalamine).

Structure similaire à la porphirine dans l'hème (tétrapyrrolique).

Transfert du méthyl à une autre molécule grâce à l'ion sulfonium.

S adényl méthionine \rightarrow adénosyl homocystéine.

N5 THF donne son radical méthyl (+ CoE B12) à l'adénosyl homocystéine \rightarrow méthionine.

S adénosyl méthionine permet le passage de noradrénaline à adrénaline.

Homocystéine: précurseur de cystéine, intermédiaire de méthyl activé, intermédiaire de dégradation de méthionine en propionyl CoA.
Une carence en Vit B12 → accumulation de méthyl THF → carence en THF donc ralentissement de toutes réactions nécessitant du THF et notamment la formation de TMP à partir d'UMP, donc arrêt de la synthèse d'ADN.