

METABOLISME DES NUCLEOTIDES

Dr Souleymane Thiam
Assistant-Biochimie médicale
FMPO – UCAD
L2S3:2018-2019

Objectifs

1. Enumérer les différents précurseurs des atomes du noyau purique et pyrimidique
2. Etablir le mécanisme de régulation de la biosynthèse des nucléotides
3. Décrire les réactions de la voie de récupération des bases
4. Décrire les troubles liés à la dégradation des nucléotides
5. Citer trois médicaments inhibiteurs du métabolisme des nucléotides
6. Citer deux antibiotiques interférant dans la synthèse des nucléotides

Plan du cours

I- Généralités

II- Etapes de la synthèse des purines

II-1- Formation de l'IMP

II-2- Passage de l'IMP à AMP

II-3- Passage de l'IMP à GMP

II-4- Origine des atomes du noyau purine

II-5- Régulation

III- Biosynthèse du noyau pyrimidine

III-1 Etapes

III-2 Régulation

IV- Biosynthèse des désoxyribonucléotides

IV-1 Etapes

IV-2 Méthylation du d-UMP

IV-3 Régulation

V- Application

VI- Dégradation des nucléotides

VII- Voie de récupération des bases

VIII- Pathologies liées au métabolisme des nucléotides

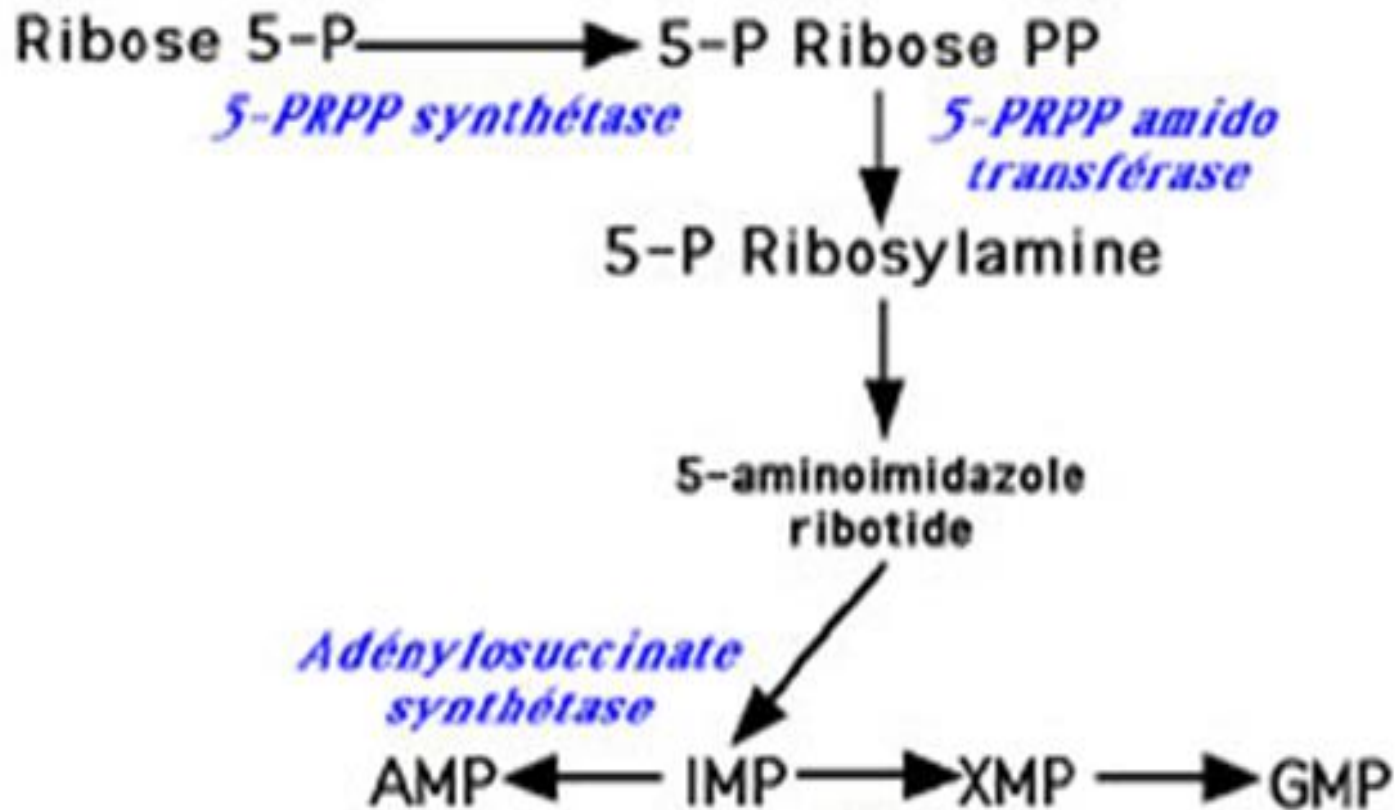
I- Généralités

- Constituants cellulaires essentiels
- Synthèse réalisée par toutes les cellules à partir de petites molécules.
- Apport alimentaire de certaines bases et incorporation dans les nucléotides.
- Métabolisme des nucléotides concernera les bases puriques et pyrimidiques.

II- Différentes étapes de la synthèse du noyau purine

- Synthèse complète du noyau des purines à partir
 - du **ribose-5-phosphate**, produit de la voie des pentoses-phosphates
 - Acides aminés: **glycocolle**, la **glutamine** et l'**acide aspartique**
 - les radicaux monocarbonés portés par le **THF** (tétrahydrofolate),
 - le **CO₂**,
- Synthèse aboutit à l'inosine monophosphate (IMP), précurseur commun de l'AMP et du GMP.
- Ensemble des réactions se déroule dans le **cytoplasme**
- A partir de l'IMP, les réactions des nucléotides se situent dans les **mitochondries**.

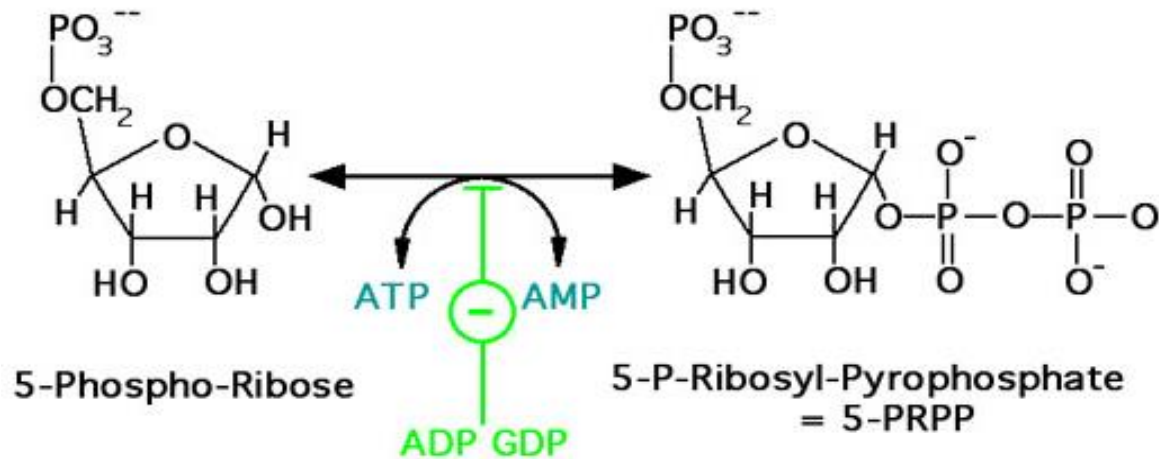
Schéma général de la biosynthèse



II.1- Formation de l'IMP

1. Réaction de pyrophosphorylation

Transfert de pyrophosphate sur l' α -D-ribose phosphate issu de la voie des pentoses-phosphates.

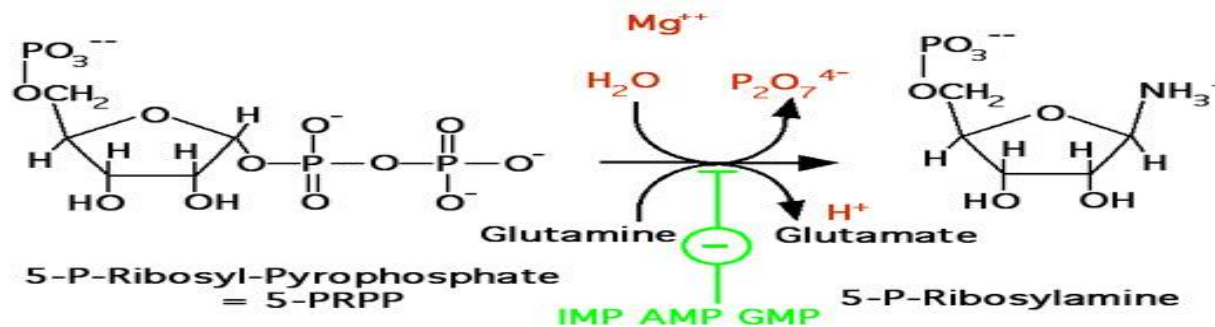


la ribose-phosphate pyrophosphokinase = la 5-phosphoribosyl pyrophosphate synthétase

II.1- Formation de l'IMP

2. Etape de la formation de la 5-β phosphoribosyl 1-amine

- Le groupe amide de la chaîne latérale de la glutamine déplace le groupement pyrophosphoryle du 5-PRPP,
- la configuration anomérique de C1 change: anomère α en anomère β.
- Création de la **liaison β-N-glycosidique** des nucléotides naturels.



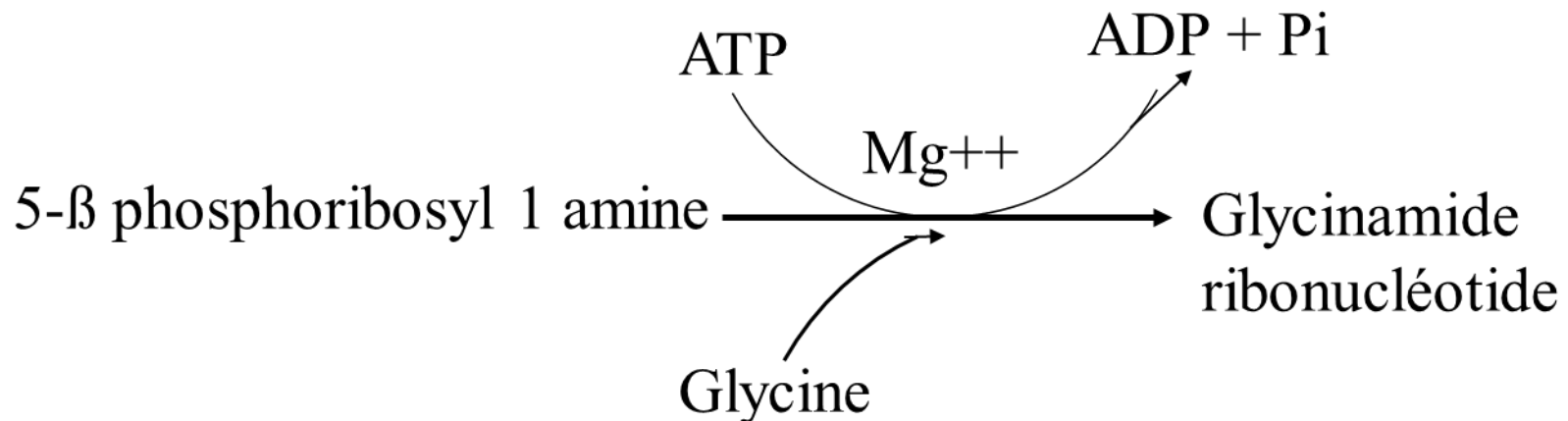
La 5-PRPP amidotransférase

Etape d'engagement du 5-PRPP dans la voie de biosynthèse des purines. L'azasérine, qui est un antibiotique agit comme inhibiteur compétitif de la 5-PRPP amidotransférase car analogue structural de la glutamine. ⁸

II.1- Formation de l'IMP

3. Réaction d'amidation de la 5-phosphoribosylamine

La glycine vient réagir avec la phosphoribosylamine par son carboxyle, formant une liaison amide avec consommation d'une molécule d'ATP.

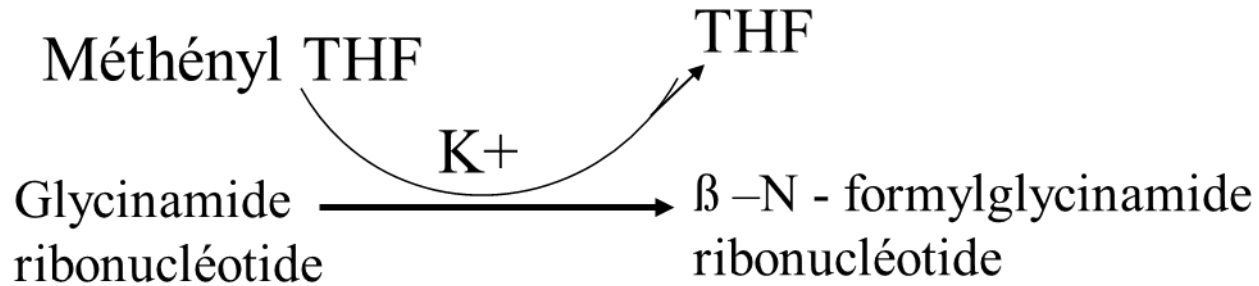


La glycinamide kinosynthétase

II.1- Formation de l'IMP

4. Réaction de formylation

La glycinamide-ribonucléotide formyl-transférase catalyse le transfert d'un radical formyl sur la fonction α amine terminale du glycinamide-ribonucléotide pour donner le formylglycinamide ribonucléotide.



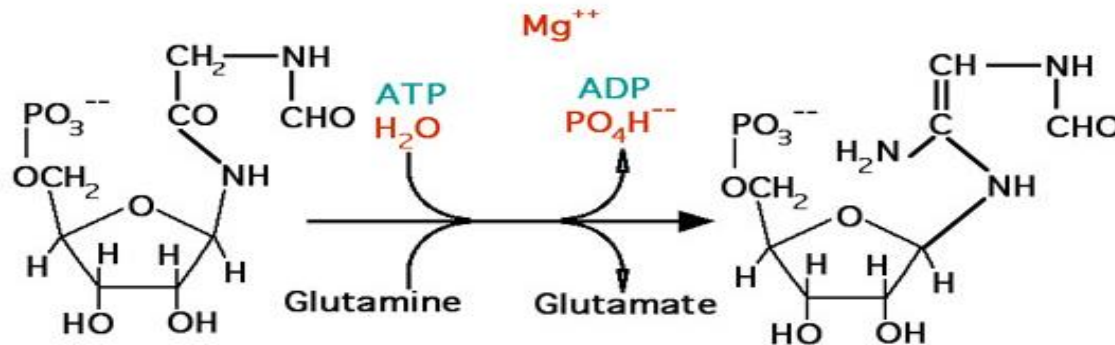
Ebauche du cycle imidazole du noyau purine

Réaction inhibée par les **sulfamides** (analogue structural de l'acide forminobenzoïque)

II.1- Formation de l'IMP

5. Transfert du groupe amine de la glutamine sur la formylglycinamide ribonucléotide.

Une seconde molécule de glutamine cède son groupe amine à cette molécule, avec consommation d'une liaison riche en énergie sous forme d'ATP

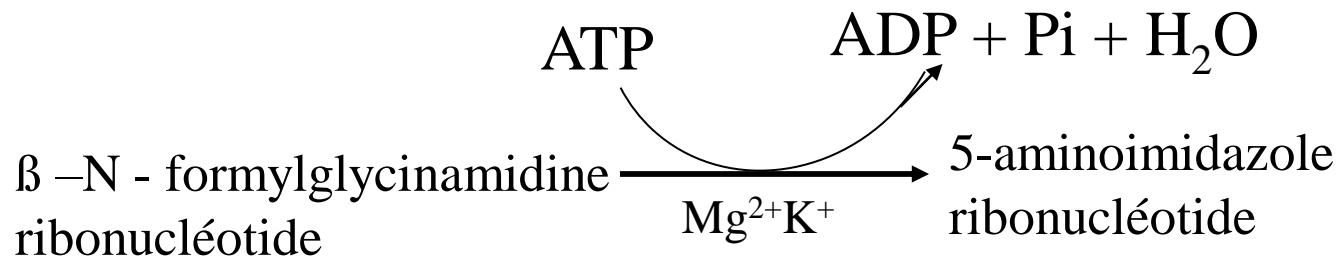


La formylglycinamide-ribonucléotide synthétase: inhibée par l'azasérine.

II.1- Formation de l'IMP

6. Cyclisation par déshydratation du formylglycinamide ribonucléotide.

Formation du 5 aminoimidazole ribonucléotide avec consommation d'une molécule d'ATP.

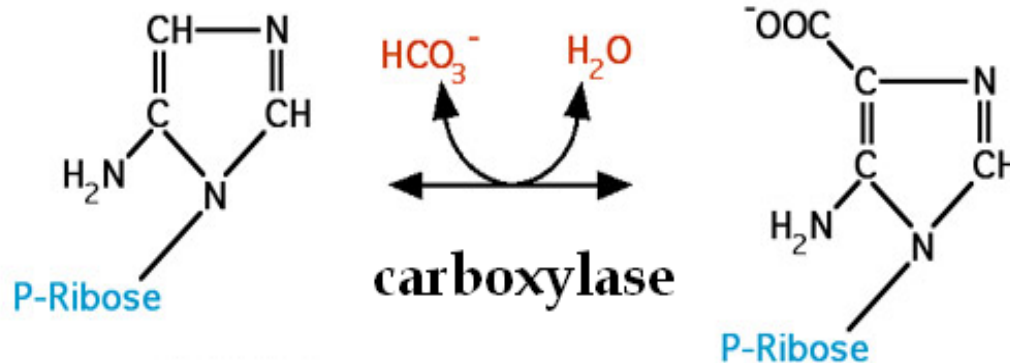


Aminoimidazole ribonucléotide synthétase

Le composé formé contient le cycle pentagonal du noyau purique

II.1- Formation de l'IMP

7. Réaction de carboxylation par condensation d'un ion bicarbonate sur le noyau imidazole.



5-aminoimidazole ribonucléotide carboxylase

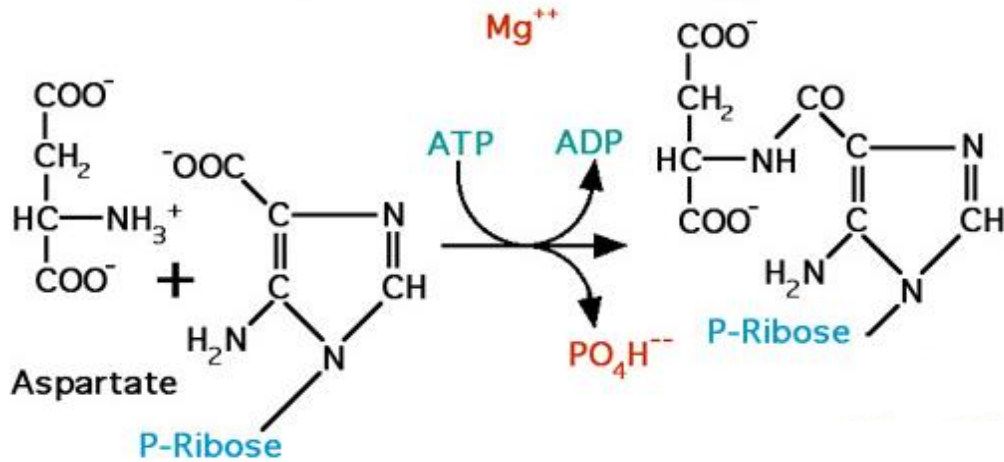
Formation du 4-carboxy-5-aminoimidazole ribonucléotide avec consommation d'une molécule d'ATP.

II.1- Formation de l'IMP

8. Réaction d'amidation du groupement carboxyle et libération du fumarate

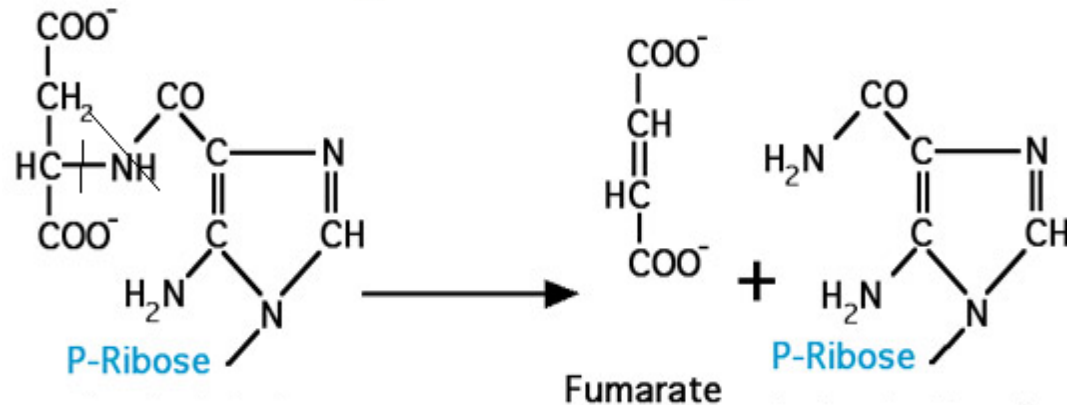
- Formation du 5- aminoimidazole - 4- N succinocarboxamide ribonucléotide
- Condensation aussitôt suivie de libération d'une molécule de fumarate et représente donc une sorte de transamination.
- Link entre la synthèse des purines et le cycle de Krebs.

II.1- Formation de l'IMP



L-aminoimidazole-succinocarboxamide-ribonucléotide kinosynthétase

Adénylosuccinate lyase



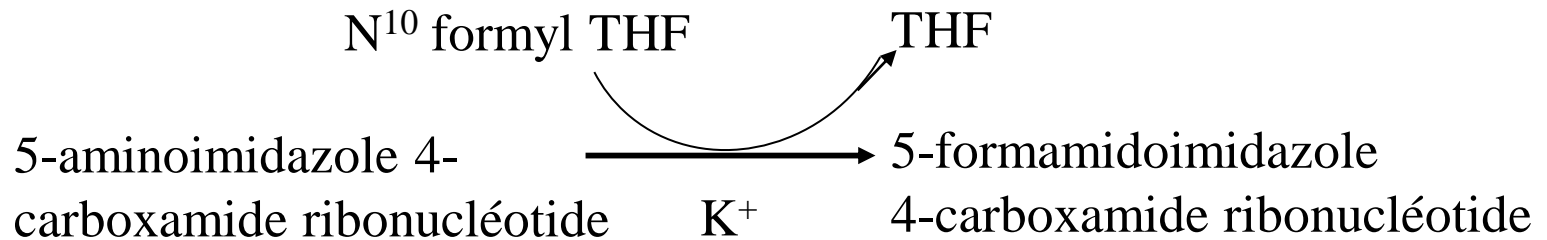
l'adénylosuccinate lyase ou l'*adénylo succinase*

Le produit formé est le 5- aminoimidazole-4- carboxamide ribonucléotide.

II.1- Formation de l'IMP

9. Formylation du groupement aminé en C5

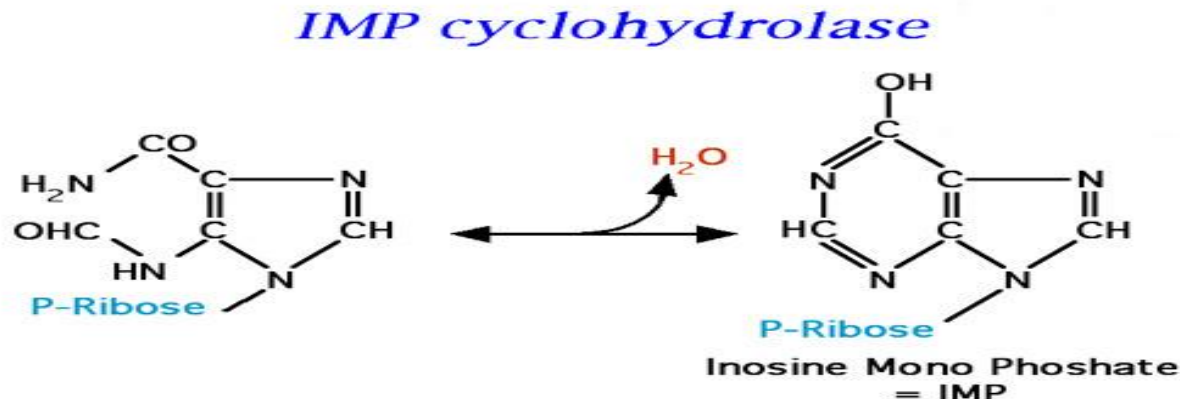
- Le coenzyme donneur du radical monocarboné est le N10-formyl THF.
- *La formyl transférase* qui catalyse la réaction est inhibée par **les sulfamides**.
- Le produit formé est le 5-formamido imidazole-4-carboxamide ribonucléotide



II.1- Formation de l'IMP

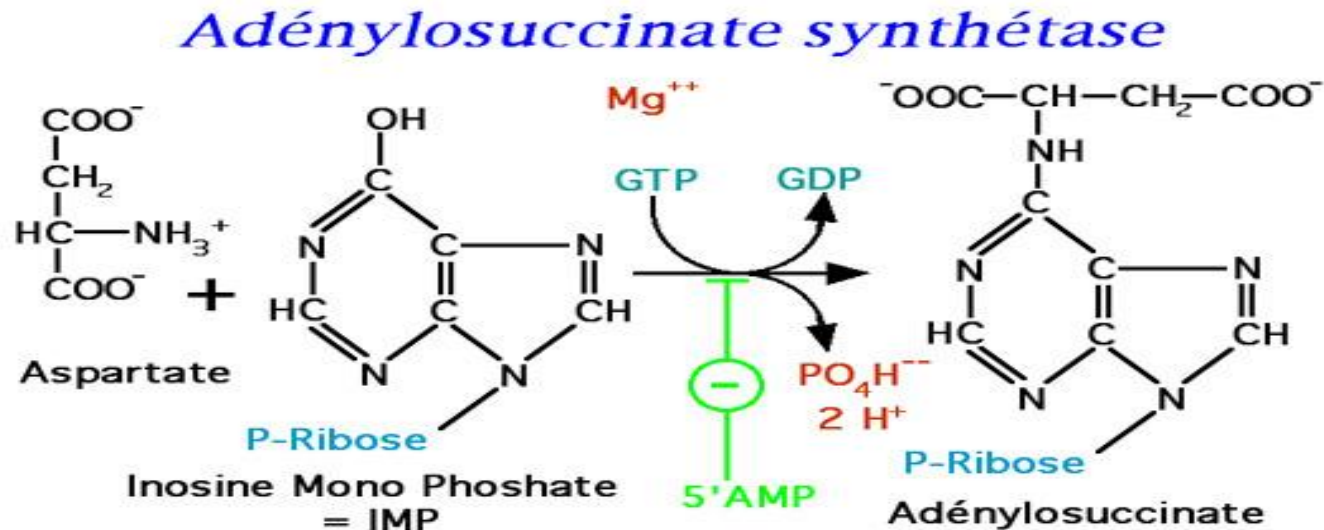
➤ Fermeture du deuxième cycle et formation de l'Inosine monophosphate (IMP)

- La formation de l'IMP se fait par la fermeture du deuxième cycle du noyau purine par déshydratation et sans apport d'énergie.
- Elle est catalysée par une *IMP-cyclohydrolase* qui crée la liaison entre un Carbone et un Azote en soustrayant une molécule d'eau.



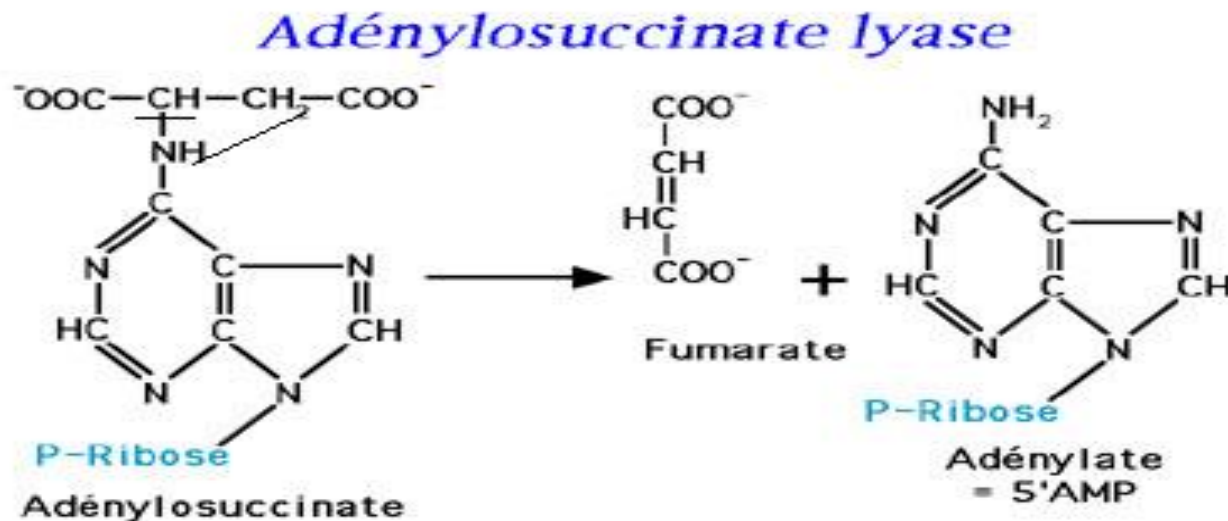
II.2- Passage de l'IMP à AMP

- *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.



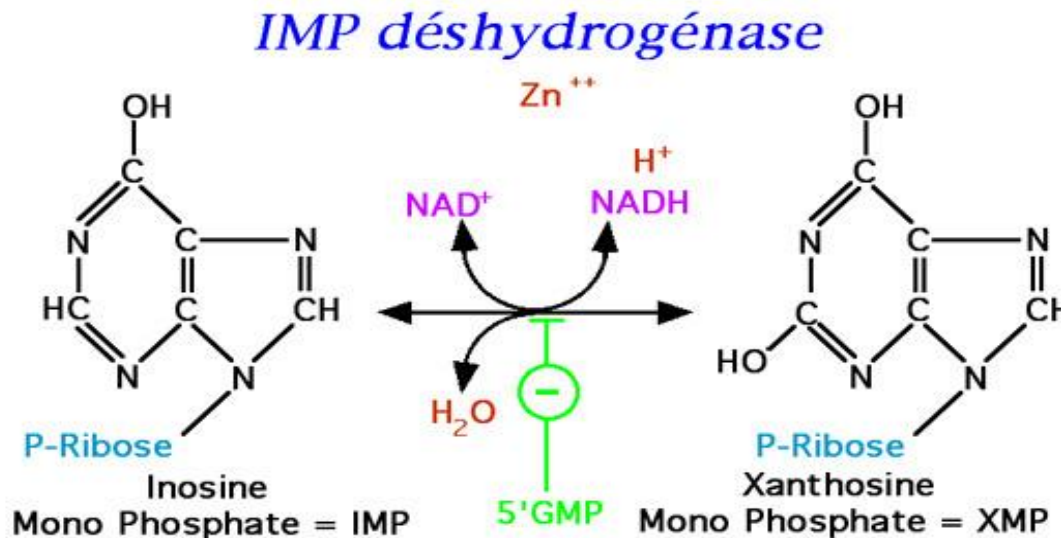
II.2- Passage de l'IMP à AMP

L'adénylosuccinate lyase catalyse cette réaction mais aussi le passage de la 5- aminoimidazole 4 N-succinocarboxamide ribonucléotide à la 5- amino imidazole 4 carboxamide ribonucléotide.



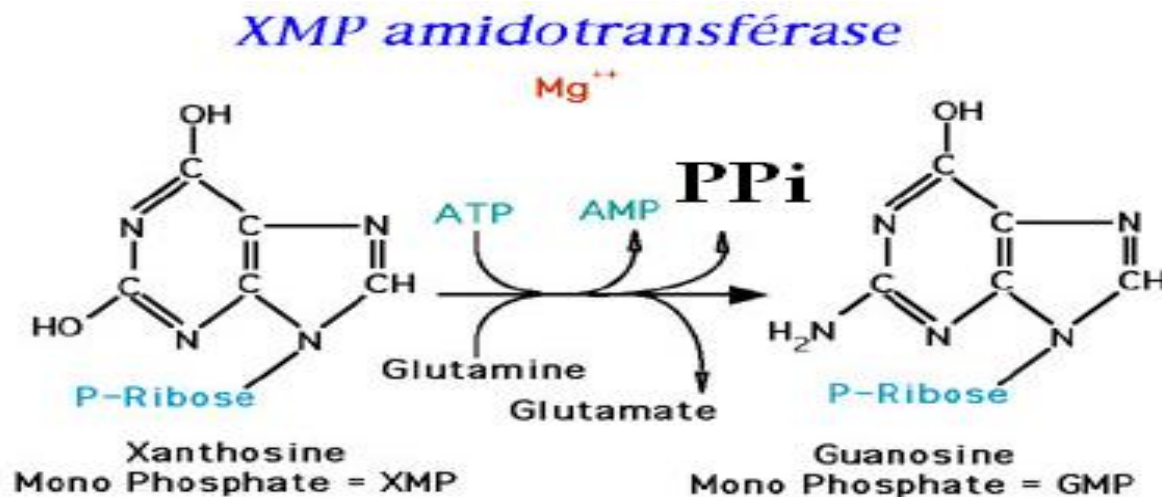
II.3- Passage de l'IMP au GMP

- Cette étape constitue l'étape d'engagement dans la voie de synthèse du GMP.
- L'enzyme est rétroinhibée par le 5'GMP.
- L'IMP est oxydé en 2 par *l'IMP déshydrogénase* en xanthosine monophosphate (XMP).

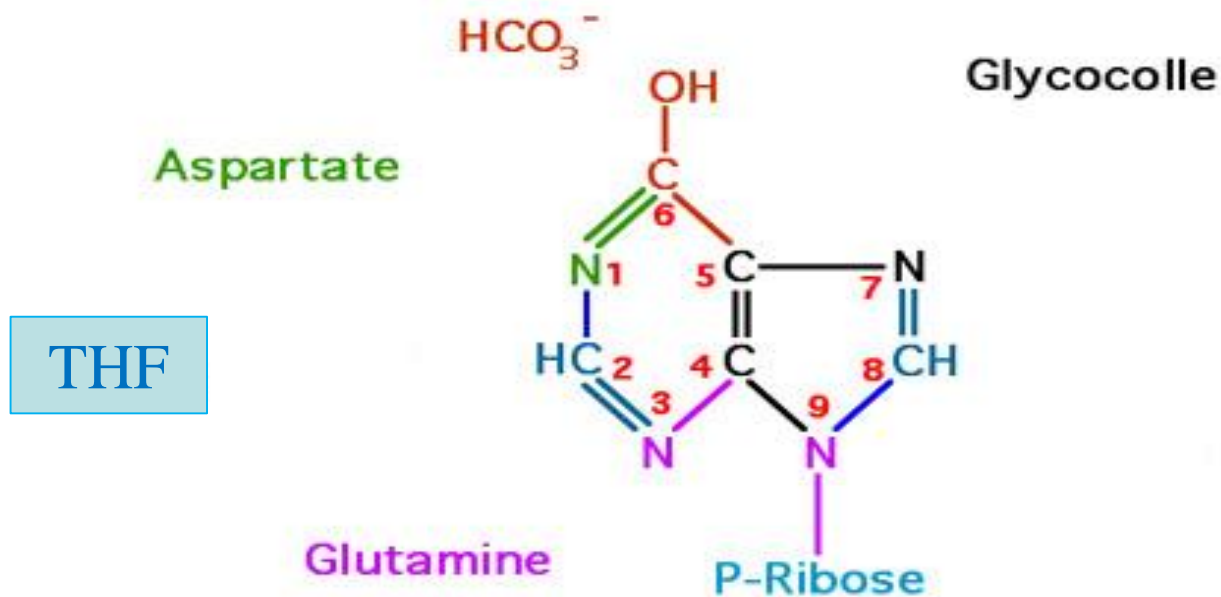


II.3- Passage de l'IMP au GMP

- La XMP fixe le groupe aminé de la glutamine pour donner le GMP.
- *La xanthine monophosphate amidotransférase* ou *guanylate synthétase*
- Transfert du groupe amine de la glutamine sur la xanthine monophosphate en présence d'ATP.



II.4- Origine des atomes du noyau purine



Origine des atomes du noyau purine

II.5- Régulation

La régulation va se faire au niveau des différents points de contrôle :

- *La 5-phosphoribosylpyrophosphate synthétase* est soumise à un contrôle allostérique, tous les nucléotides puriques étant inhibiteurs.
- *La 5-PRPP amidotransférase* :
 - Activée par le PRPP
 - Inhibée par l'ADP et le GDP
- *L'adénylosuccinate synthétase* inhibée par l'AMP
- *L'IMP déshydrogénase* inhibée par le GMP

III. Biosynthèse du noyau pyrimidine

III- Biosynthèse du noyau pyrimidine

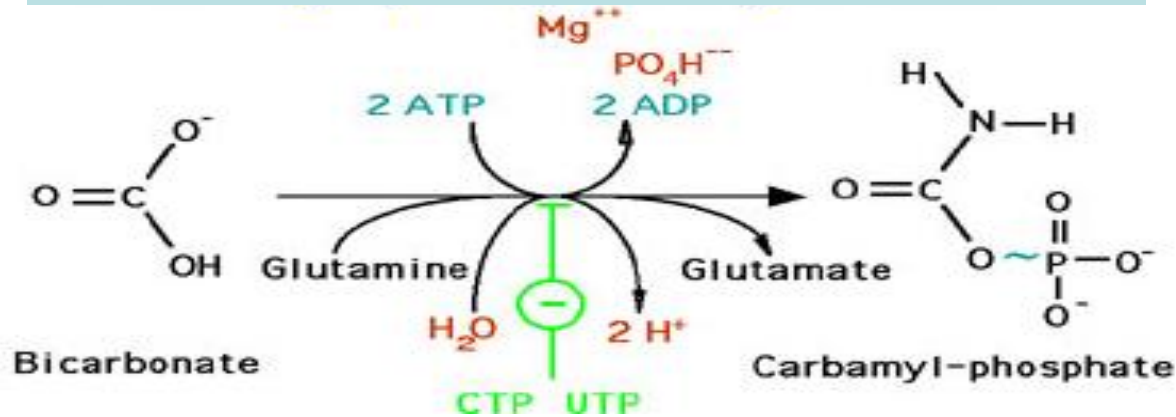
- Elle commence par la formation de carbamoyl- P (un intermédiaire dans la synthèse de l'urée)
- **Le cycle est formé avant d'être fixé au ribose.**
- Elle se déroule dans le cytoplasme et la mitochondrie
 - **Le complexe I** : carbamyl-phosphate synthétase II, aspartate transcarbamylase et dihydro-orotase
 - **Le complexe II** : orotate phosphoribosyl transférase et OMP(orotidine monoP) décarboxylase.
- Entre les deux, intervient une déshydrogénase de la membrane interne de la mitochondrie pour oxyder le dihydro-orotate en orotate.

III-1- Etapes de la formation

1. Formation du carbamyl- phosphate

- *Le carbamoyl-phosphate synthétase II* catalyse la transamination de la glutamine sur un ion bicarbonate pour donner le carbamoyl-phosphate.
- Elle est inhibée par les nucléotides pyrimidiques CTP et UTP.

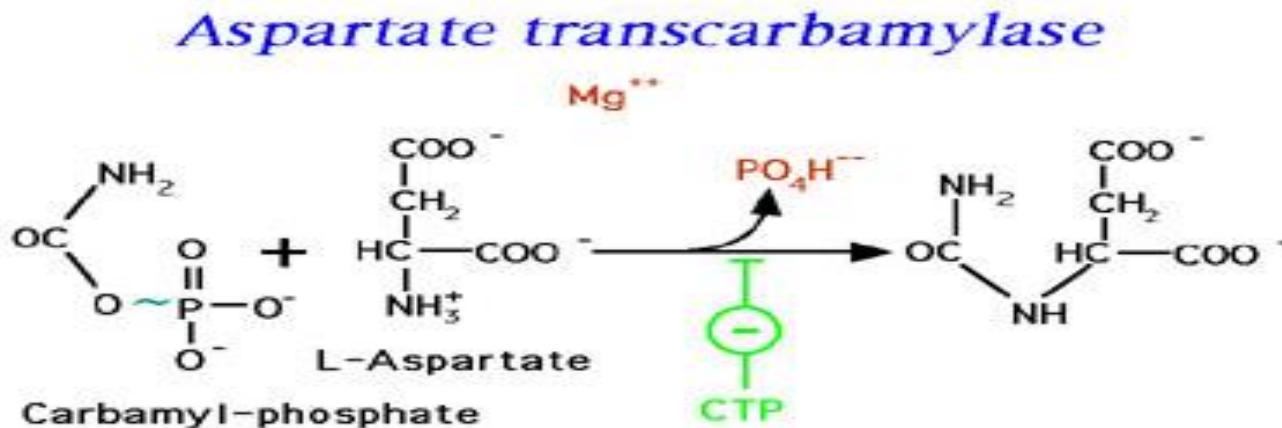
Carbamoyl-phosphate synthétase II



III-1- Etapes de la formation

2. Condensation du carbamyl-phosphate avec l'aspartate

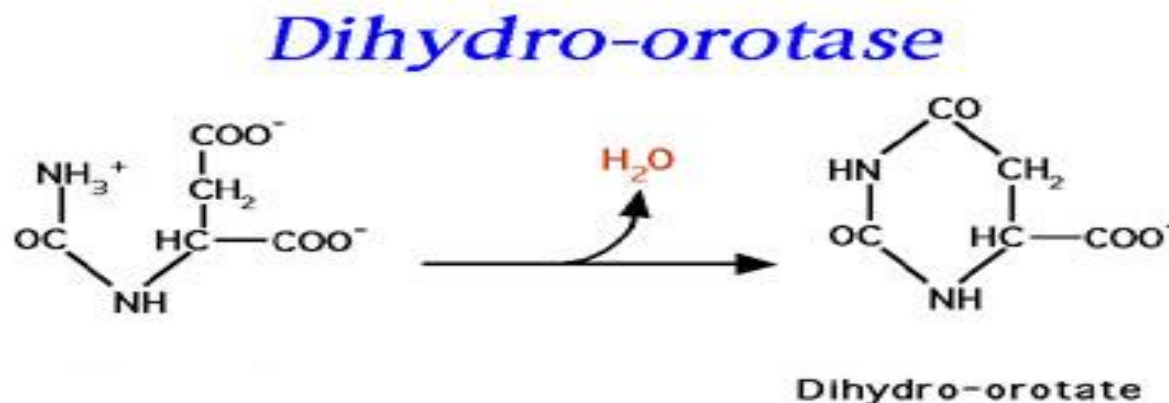
- Il s'agit d'une réaction de condensation entre l'aspartate et le carbamate pour donner le **N-carbamyl Aspartate**.
- La synthèse est rendue possible par l'hydrolyse de la liaison riche en énergie du carbamoyl-phosphate.
- *L'aspartate transcarbamylase* est l'enzyme clé



III-1- Etapes de la formation

3. Formation de l'acide dihydro-orotique

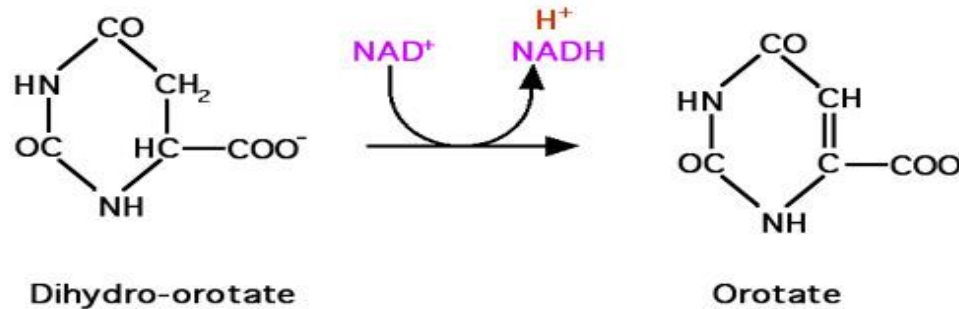
C'est une réaction de **cyclisation** par déshydratation du carbamoyl-aspartate.



III-1- Etapes de la formation

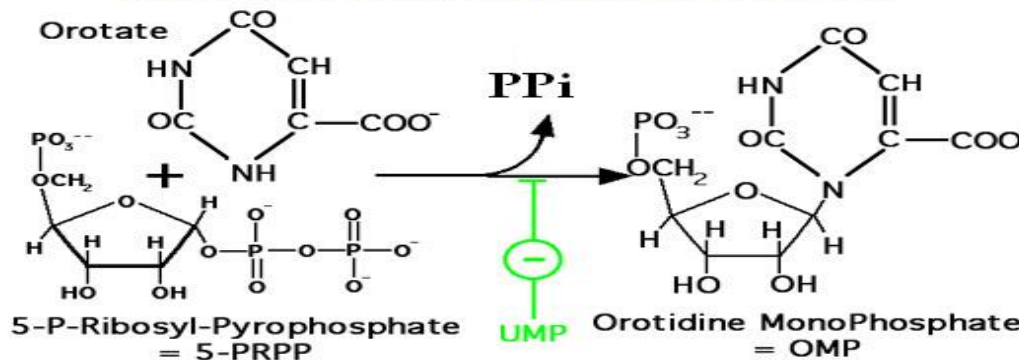
4. Oxydation de l'acide dihydro-orotique

Dihydro-orotate déshydrogénase



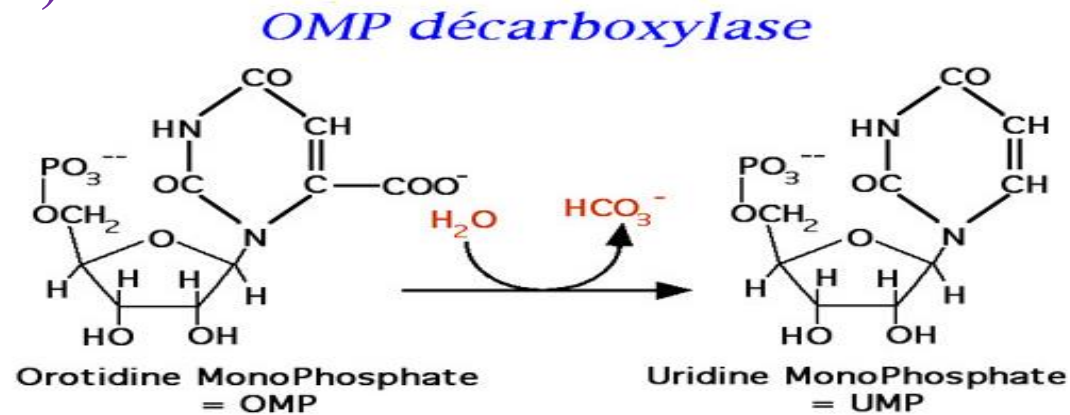
5. Transfert de l'acide orotique sur le 5-PRPP

Orotate phosphoribosyl transférase

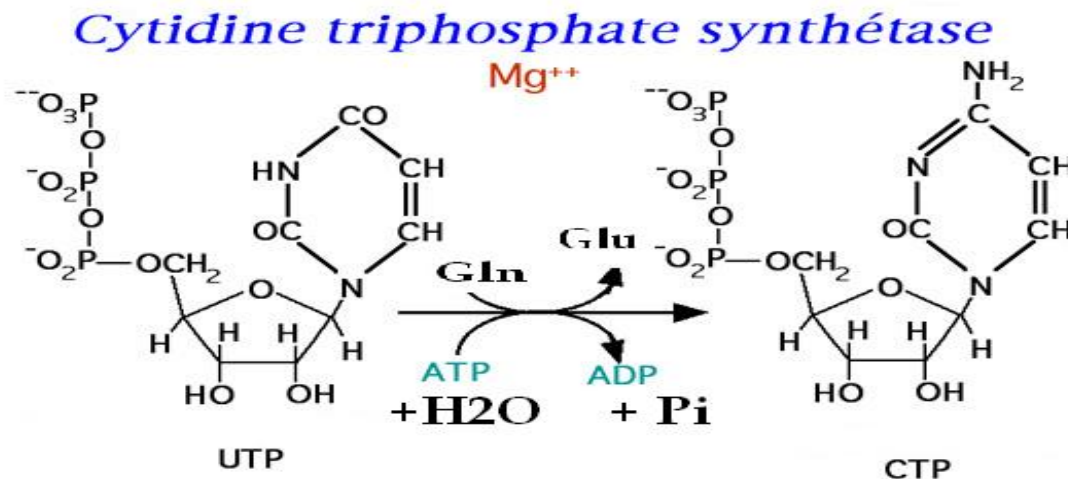


III-1- Etapes de la formation

6. Décarboxylation de l'OMP et formation de l'Uridine Mono-Phosphate (UMP)

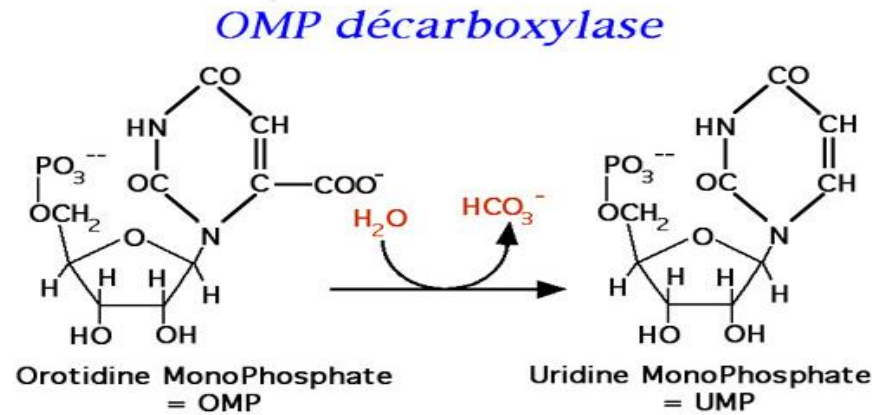


7. Formation de la Cytidine Mono-Phosphate

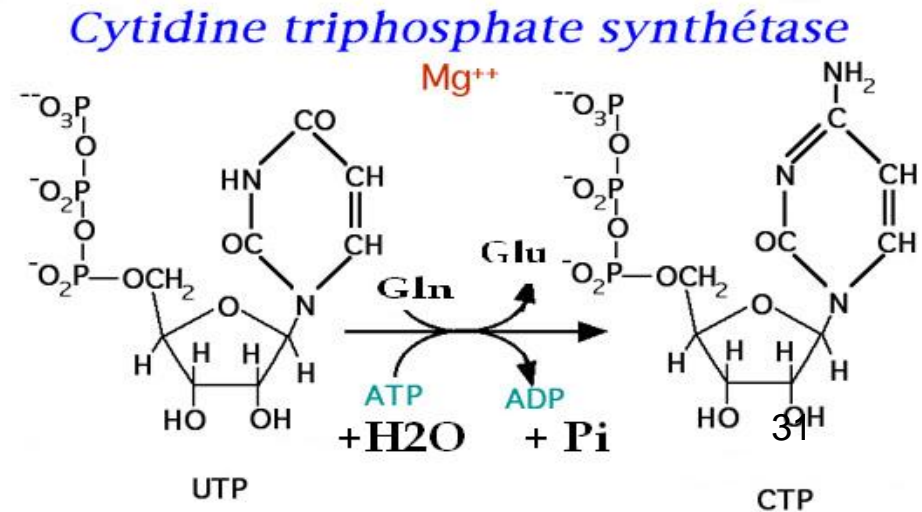
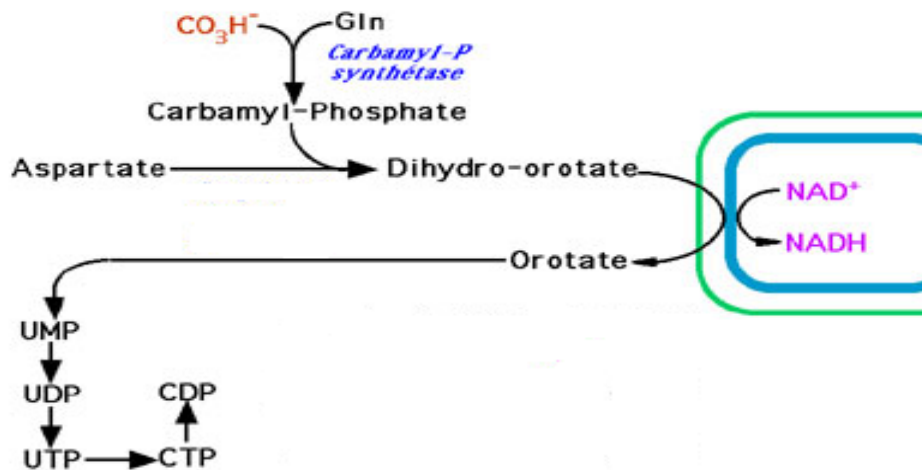


III-1- Etapes de la formation

6. Décarboxylation de l'OMP et formation de l'Uridine Mono-Phosphate (UMP)



7. Passage aux autres nucléotides di et tri phosphates correspondants et formation de CTP



III-2- Régulation

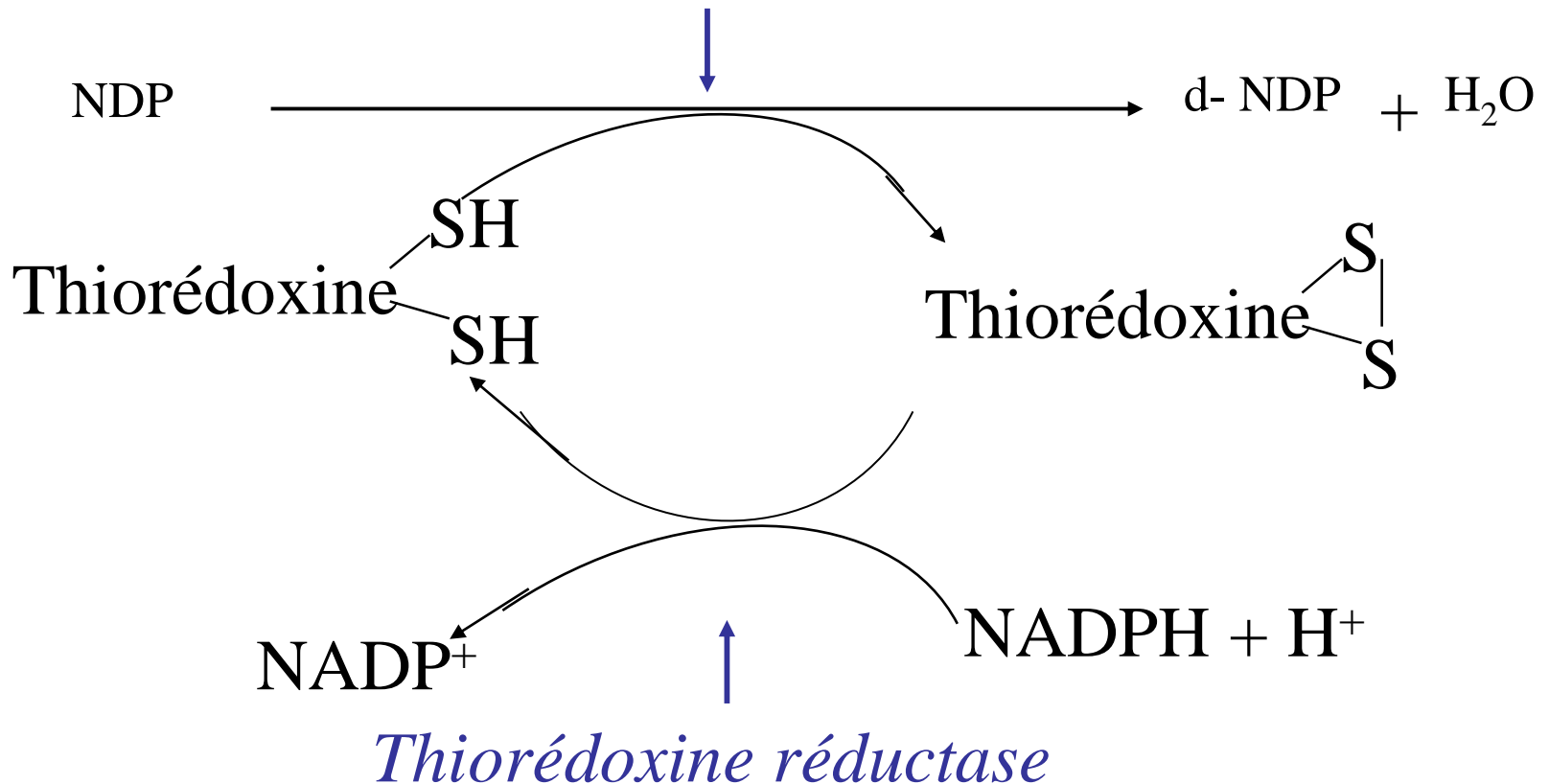
La synthèse des nucléotides pyrimidiques est fonction :

- de la disponibilité de la 5-PRPP qui, elle dépend de l'activité de la *5-PRPP synthétase*, inhibée par les nucléotides puriques.
- de la vitesse de la réaction limitante, réaction catalysée par *la carbamylphosphate synthétase*, enzyme soumis à un contrôle allostérique.
 - L'UMP et l'UDP sont inhibiteurs
 - L'ATP et le PRPP activateurs.

IV- Biosynthèse des désoxyribonucléotides

IV-Biosynthèse des désoxyribonucléotides

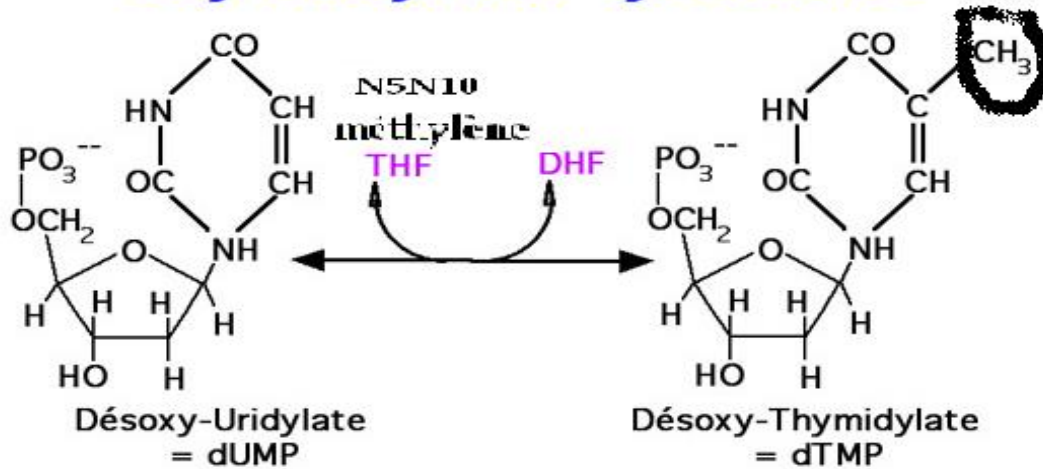
Ribonucléoside diphosphate réductase



IV-Biosynthèse des désoxyribonucléotides

➤ Formation de la thymine

Thymidylate synthase



➤ Régulation

- Le dATP est un inhibiteur général, inhibition levée par fixation d'ATP,
- alors que l'ATP, le dTTP et dGTP sont stimulateurs de la biosynthèse.

V- Application

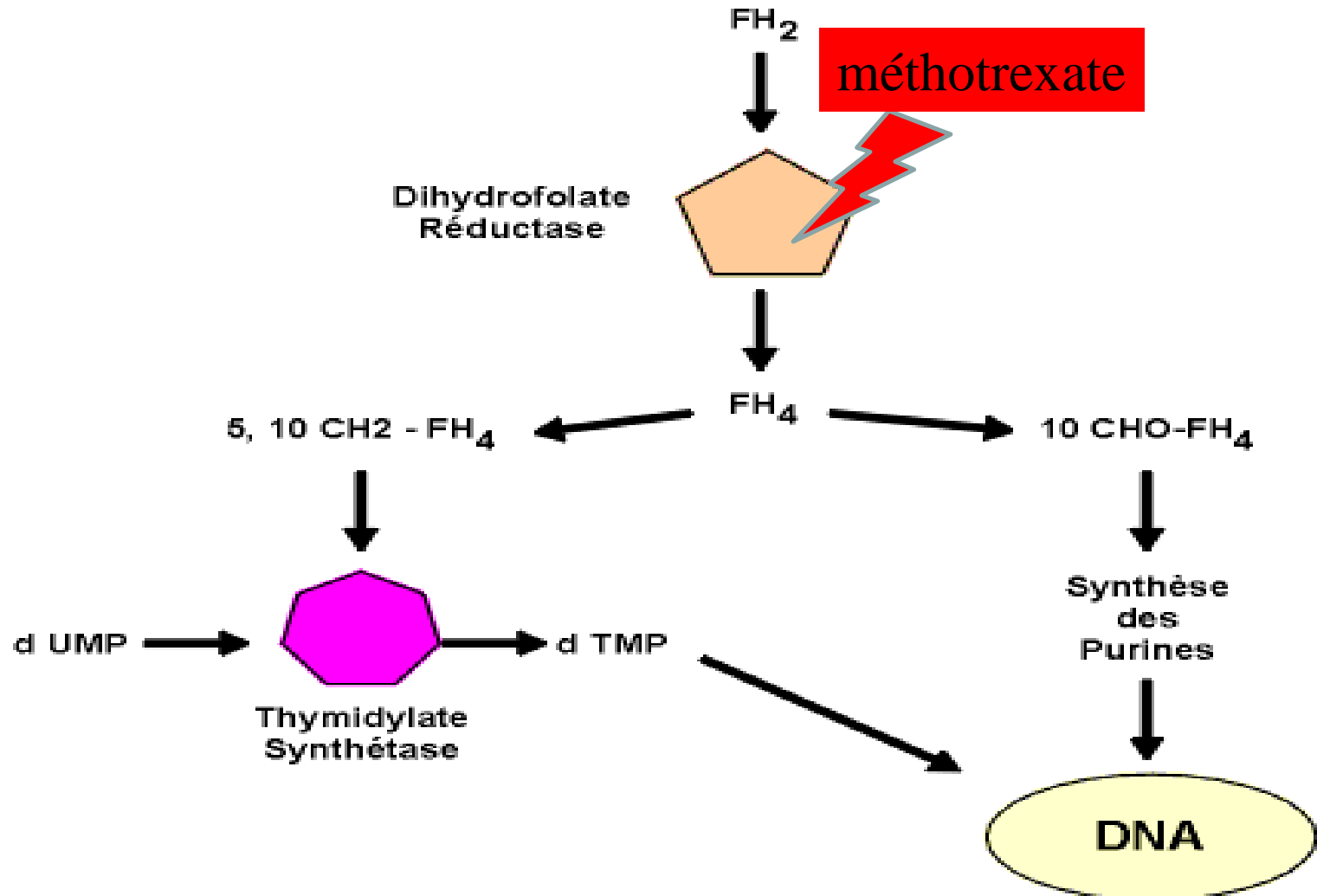
- La dihydrofolate réductase (DHFR) , dont le rôle est de régénérer l'acide folique sous forme réduite, seule forme apte à céder un groupe méthyl, est nécessaire à la fois aux bactéries, au Plasmodium et aux cellules humaines normales et cancéreuses.
- Les inhibiteurs de la DHFR responsable de la transformation du dihydrofolate en tétrahydrofolate, ont des propriétés antibiotiques, antipaludiques et antinéoplasiques.

V- Application

- Le **triméthoprime** est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase (DHFR) des micro-organismes. C'est un sulfamide qui inhibe la synthèse d'acide folique.
 - Ex: Triméthoprime + sulfaméthoxazole= Bactrim®
- La **pyriméthamine** est un dérivé des diaminopyridines qui inhibe de manière sélective la DHFR du Plasmodium sans inhiber celle du malade.

Chimiothérapie anticancéreuse

Antagoniste des folates : méthotrexate (MTX)

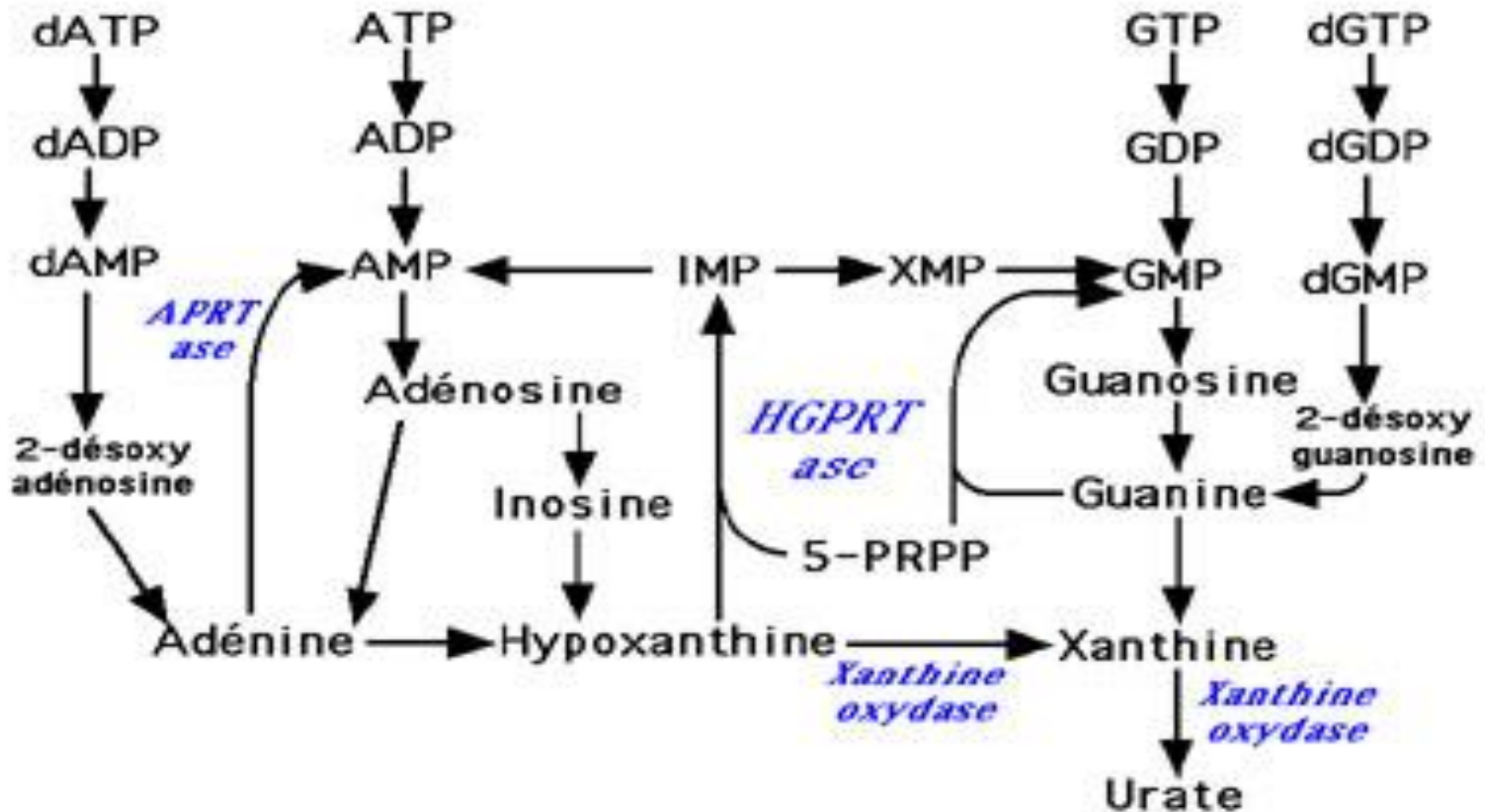


V- Application

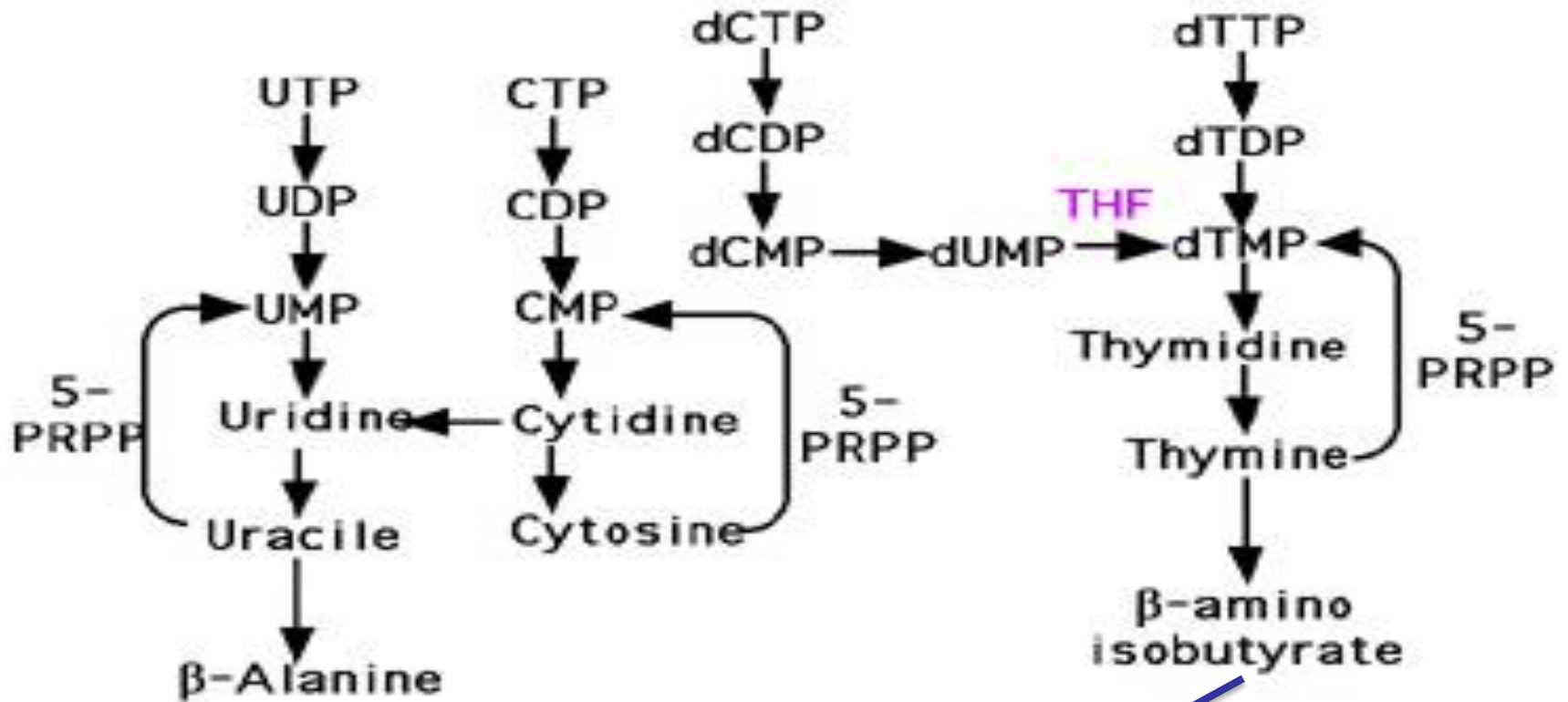
- Le méthotrexate (MTX), analogue de l'acide folique, premier médicament utilisé avec succès dans les leucémies et dans le traitement du choriocarcinome.
- Le MTX est un inhibiteur non spécifique de la DHF des cellules bactériennes et cancéreuses ainsi que des cellules normales.

VI- Dégradation des nucléotides

VI-1 Nucléotides puriques



VI-2 Nucléotides pyrimidiques



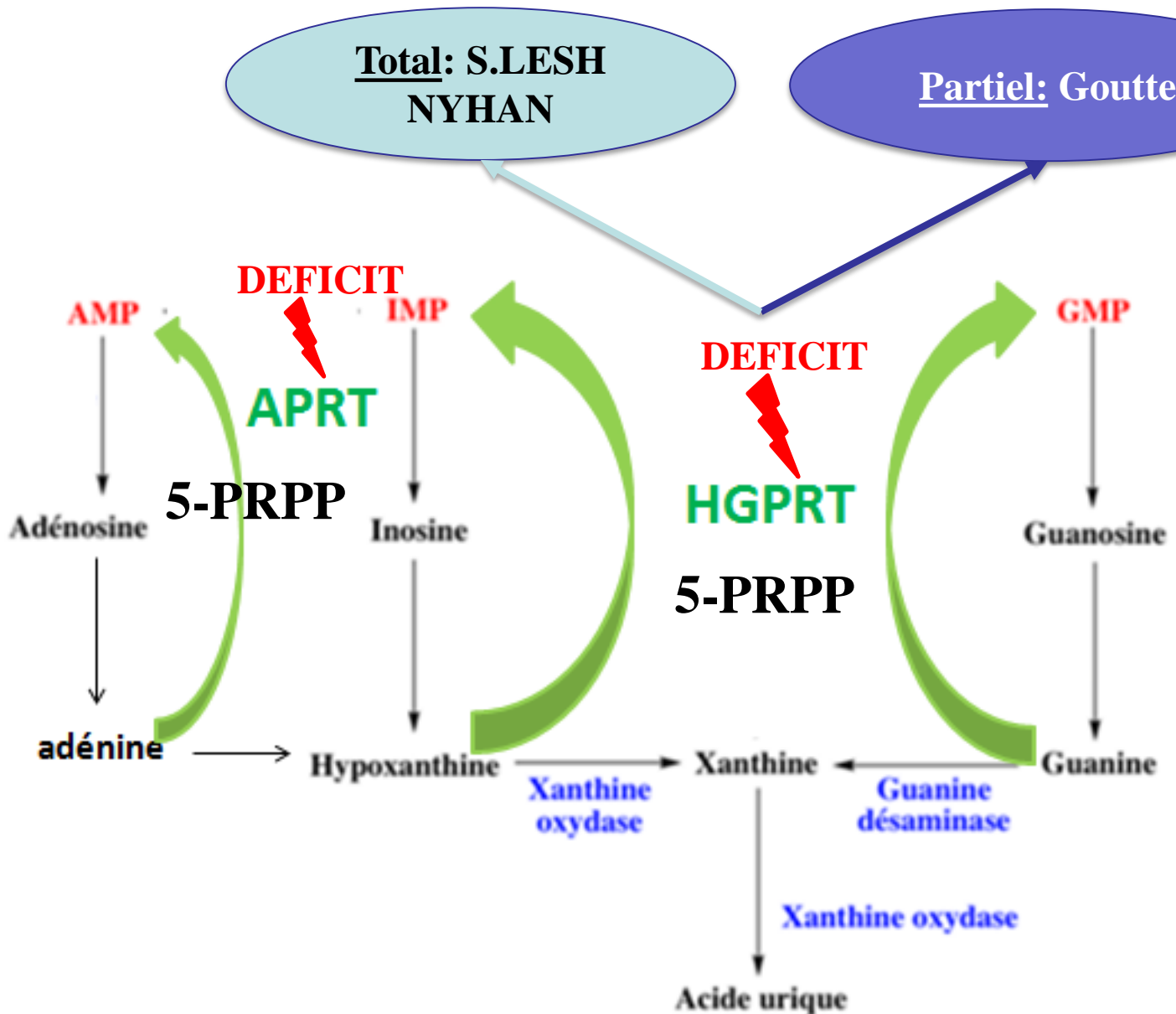
Succinate

VII. Voie de récupération des bases

- Les bases puriques libérées de la dégradation des nucléotides et des acides nucléiques comme celles d'origine alimentaires peuvent être recyclées par la voie de récupération. Il en est de même des bases pyrimidiques.
- Ainsi, l'adénosine monophosphate (AMP) est hydrolysé en adénosine par une phosphatase : *la 5'-nucléotidase*, puis en adénine par une adénosine phosphorylase donnant l'adénine et du sucre 1 phosphate.
- 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) pour donner de nouveau l'AMP.

VII. Voie de récupération des bases

- L'inosine monophosphate (IMP) et la guanine monophosphate (GMP) 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 phosphorylase*.
- Le GMP est hydrolysé en guanosine par une phosphatase : la 5'-nucléotidase, puis en guanine par une *guanine phosphorylase*.
- La cellule peut faire l'économie d'une synthèse en réactivant l'hypoxanthine ou la guanine grâce à *l'hypoxanthine-guanine phospho-ribosyl transférase (HGPRT)* qui condense ces bases puriques avec un 5-phosphoribosyl pyrophosphate (5-PRPP) et donner le GMP et l'IMP



APRT: adénine phosphoribosyl transférase

HGPRT: Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transférase

VIII- Pathologies liées au métabolisme des nucléotides

VI- Pathologies liées au métabolisme des nucléotides

1. Les hyperuricémies primitives

1-1- Déficit **partiel** en Hypoxanthine- guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT): **la goutte**

- La goutte est une maladie qui atteint les articulations et le rein, elle affecte essentiellement les adultes de sexe masculin.
- Les sujets atteints de cette anomalie ont un déficit partiel en HGPRT ; enzyme qui catalyse la synthèse de la voie de récupération de l'IMP et du GMP

VI- Pathologies liées au métabolisme des nucléotides

1. Les hyperuricémies primitives

1-1- Déficit **total** en Hypoxanthine- guanine phosphoribosyl transférase (HGPRT): le **syndrome de Lesh Nyhan**

- **Clinique**
 - NN normal à la naissance, mais en qqes mois apparaît un retard de développement et hypotonie
 - atteinte neurologique avec retard mental important
 - comportement : tendance compulsive à l'automutilation
 - lithiase rénale puis signes de goutte sévère
- **Biochimie**
 - Hyperuricémie et hyperuraturie
- **Génétique** : atteinte du gène HPRT1 (chromosome X)
 - transmission sur le mode récessif lié au sexe
 - nombreuses mutations et délétions dans le gène

VI- Pathologies liées au métabolisme des nucléotides

2. Les hyperuricémies secondaires

- Les hémopathies malignes
 - hyperuricémie, pouvant être très élevée
 - risque de microlithiase tubulaire et d'anurie
 - agents favorisants : cytolytiques, radiothérapie
- Les affections rénales
 - insuffisance rénale chronique
 - néphropathie gravidique
- Les hyperuricémies d'origine iatrogénique et toxique
 - certains diurétiques
 - salicylés, β -bloquants, indométhacine
 - intoxication alcoolique aiguë

VI- Pathologies liées au métabolisme des nucléotides

3. Les hypo-uricémies

- Anomalie biologique de découverte souvent fortuite
- Permanente ou transitoire
- Faible prévalence
- Plusieurs étiologies
 - Déficit en xanthine oxydase
 - Déficit en 5-PRPP synthétase
 - Déficit en adénosine désaminase (ADA):
conversion adénosine en inosine.