

LE METABOLISME DES NUCLEOTIDES

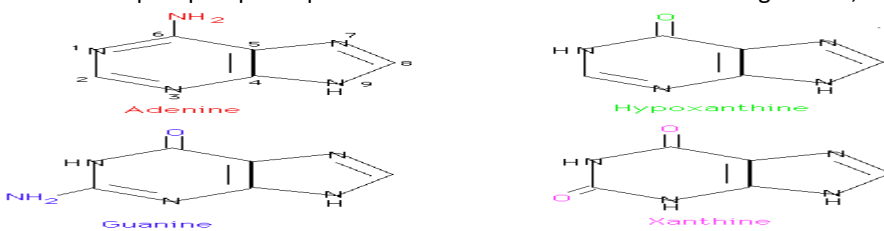
PLAN :

- I/ INTRODUCTION
- II/ METABOLISME DES NUCLEOTIDES
 - A/ Les nucléotides puriques :
 - a/ biosynthèse
 - b / recyclage
 - c/ régulation
 - d/ catabolisme
 - B/ Les nucléotides pyrimidiques biosynthèse
 - C/ catabolisme
 - D/ régulation
 - E / Les défauts du métabolisme purique et pyrimidique

I/ INTRODUCTION

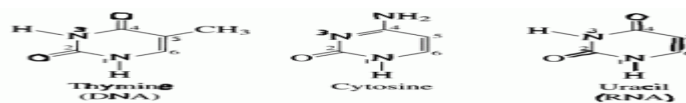
Les nucléotides forment avec les acides aminés, les glucides et les lipides, la quatrième grande classe d'éléments du métabolisme. Ils jouent un rôle majeur comme composants de coenzymes tels que le NAD⁺, le FAD et le CoA, et seconds messagers tels que l'AMPc, fournisseurs d'énergie tels que l'ATP, résidus activateurs tel que l'UDP-glucose. Les nucléotides sont constitués d'une base azotée – purique ou pyrimidique – d'un pentose –le ribose ou le désoxyribose- d'un à trois groupements phosphoryle (s)

● Les bases : sont des hétérocycles aromatiques, on distingue : - les bases puriques (ou purines), qui dérivent de la purine, diversement substituée sur les atomes de carbone 2, 6, et 8 : - adénine (6 aminopurine A) et la guanine (2-amino-6-cétopurine, G) sont les deux bases puriques principales, constitutives des nucléotides des acides nucléiques. Hypoxanthine (6-cétopurine, HG), la xanthine (2,6-dicétopurine, X) et l'acide urique (2,6,8-tricétopurine) sont 3 bases puriques participant au catabolisme de l'adénine et de la guanine ;



Les bases pyrimidiques, dérivent de la pyrimidine, diversement substituée sur les atomes de carbone 2, 4, et 5 : + uracile (2, 4-dicétopyrimidine), la thymine (2,4-dicéto-5-méthylpyrimidine) et la cytosine (2-céto-4-aminopyrimidine) sont les principales bases pyrimidiques , constitutives des nucléotides des acides nucléiques.

● Les pentoses : le D-ribose (ARN), et le 2'-désoxy-D-ribose (ADN)



II/ METABOLISME DES NUCLEOTIDES comprend :* le catabolisme digestif des nucléotides issus de l'hydrolyse des acides nucléiques alimentaires par les ribonucléases, désoxyribonucléases et polynucléotidases du tractus

intestinal ; ces nucléotides sont hydrolysés en bases libres, ribose et phosphate ; la plus grande part de ces bases sont dégradées et excrétées, une faible proportion étant intégrée dans les acides nucléiques tissulaires ;

*La synthèse de novo des nucléotides à partir d'intermédiaires métaboliques ;

*Le catabolisme tissulaire des nucléotides issus du renouvellement des acides nucléiques ; (hépatique)

*Le recyclage des purines : la synthèse de novo des nucléotides puriques étant énergétiquement très coûteuse, une voie de récupération des purines permet, à un moindre prix, leur synthèse.

a/ BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES PURIQUES :

A l'exception des parasites protozoaires, tous les organismes vivants synthétisent des nucléotides puriques et pyrimidiques. La synthèse à partir des intermédiaires amphiboliques se fait à taux contrôlé et approprié pour toutes les fonctions cellulaires. La demande en nucléotides triphosphates peut varier lors de la croissance, de la régénération tissulaire ou bien de la division cellulaire. L'inosine monophosphate (IMP) est le nucléotide parental à partir duquel sont formés l'AMP et GMP. La synthèse de l'IMP commence avec l'intermédiaire amphibolique α -D-ribose-5-ph et implique une séquence linéaire de 10 réactions. La voie métabolique se divise ensuite en une voie qui mène de l'IMP à l'AMP, et une 2^{ème} voie qui mène de l'IMP au GMP. Au cours de cette synthèse, plusieurs constituants sont utilisés : les ac aminés : glutamine, glycine et aspartate, et comme donneurs de carbone le méthylène-tétrahydrofolate, le N10-formyl-tétrahydrofolate et le CO₂.

Le PRPP est synthétisé à partir d'ATP et de ribose-5-Ph, qui provient de la voie des pentoses Ph, la réaction est catalysée par la PRPP synthétase.

REACTION 1 : la réaction initiale dans la synthèse de novo des nucléotides puriques est la formation du 5-phosphoribosyl-1-amine à partir de PRPP et de la glutamine. Le groupement aminé de la glutamine remplace le résidu pyrophosphate situé sur le carbone C1 du PRPP. La configuration anomérique du C1 est inversée le ribose passe de la forme α à la forme β , typique de tous les nucléotides naturels.

ENZYME : amidophosphoribosyl transférase. Etape majeure de la régulation de la synthèse des purines.

Le groupement aminé β constitue le site d'ancrage pour la synthèse du squelette des purines, qui va suivre.

REACTION 2 : amidation du groupement aminé libre de la 5-phosphoribosylamine par le groupement carboxyle du glycofolate pour former le glycinamide ribonucléotide ; consomme une molécule d'ATP.

ENZYME : glycinamide ribonucléotide synthétase.

REACTION 3 : formylation du groupement aminé libre du glycinamide ribonucléotide par le N10-formyl THF pour former le formylglycinamide ribonucléotide. ENZYME : glycinamide ribonucléotide transformylase.

REACTION 4 : déplacement de l'atome d'O₂ du groupement carbonyle par un groupement imine, le donneur d'azote étant la glutamine, pour former le formylglycinamide ribonucléotide.

ENZYME : formylglycinamide ribonucléotide synthétase.

REACTION 5 : la cyclisation par déshydratation du formylglycinamide ribonucléotide pour former le 5-aminoimidazole ribonucléotide. L'anneau imidazole du cycle purine est formé ; consomme une molécule d'ATP.

ENZYME : 5-aminoimidazole ribonucléotide synthétase. Ainsi se termine la 1^{ère} phase de biosynthèse des purines.

Dans la 2^{ème} phase de la biosynthèse, un cycle pyrimidine est d'abord formé par étapes successives.

REACTION 6 : l'addition de CO₂ ajoute l'atome de carbone qui sera le C6 dans l'IMP.

Ne nécessite ni ATP ni biotine et forme l'aminoimidazole carboxylate ribosyl-5-ph.

Enzyme : aminoimidazole ribosyl-5-ph carboxylase.

REACTION 7 : amidation du groupement carboxyle du 4-carboxy-5-aminoimidazole ribonucléotide, le donneur d'azote étant l'aspartate, pour former le 5-aminoimidazole succinyl carboxamide ribonucléotide ;

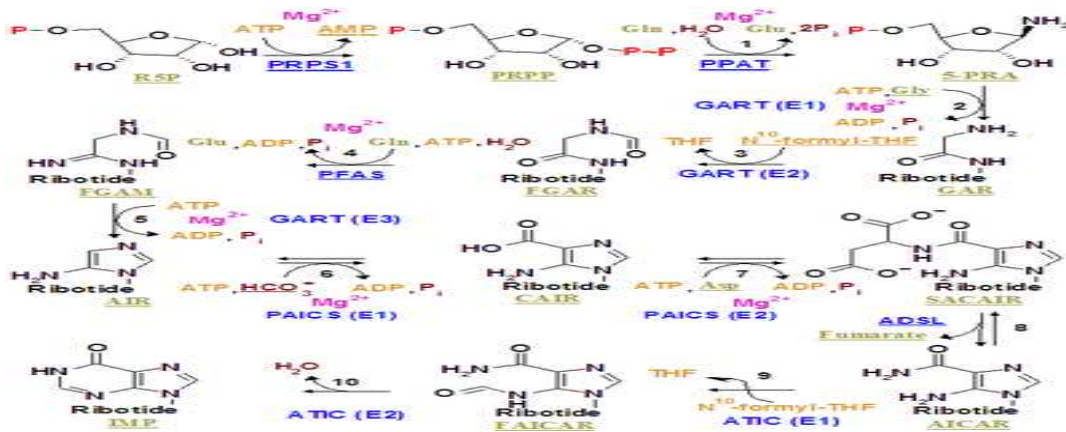
La libération du groupement succinyle sous forme de fumarate, catalysée par l'adénylosuccinase, donne l'aminoimidazole carboxamide nucléotide.

REACTION 8 : formylation du groupement aminé en C-5 du 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide par le N10-formyl THF pour former le N-formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide.

ENZYME : 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide transformylase.

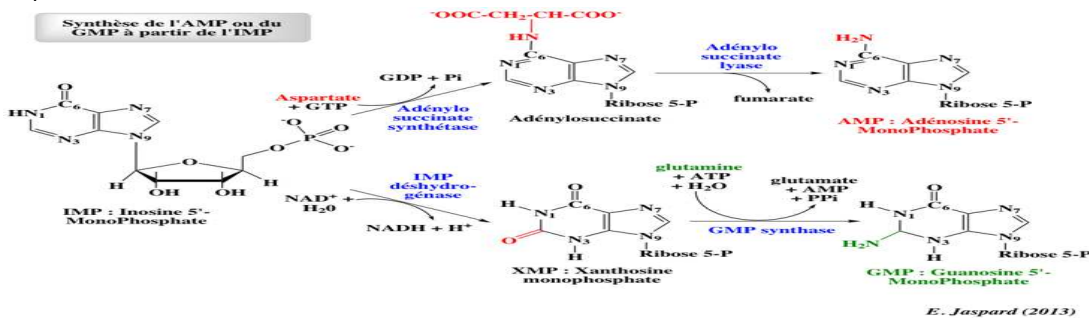
REACTION 9 : cyclisation par déshydratation du N-formylaminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide pour former l'inosine monophosphate (IMP). L'anneau pyrimidine du cycle purine est formé, le 1^{er} nucléotide purique

est synthétisé et une bifurcation est atteinte : l'AMP et GMP sont formées par des voies différentes.
 ENZYME : IMP synthase.



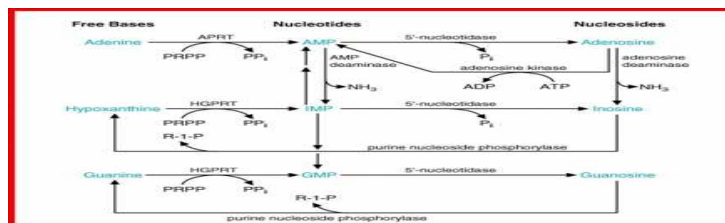
Les réactions suivantes :L'IMP est au carrefour de 2 chemins qui mènent, l'un à l'AMP, l'autre au GMP.

- **IMP → AMP** : le groupement céto en C-6 (IMP) est remplacé par le groupement aminé (AMP) grâce à une réaction double comparable à la réaction 7.(aspartate est le donneur du groupement aminé)
- **IMP → GMP** : l'IMP est d'abord oxydé par l'IMP déshydrogénase, à coenzyme NAD, en xanthosine monoph est remplacé par le groupement aminé (GMP), le donneur d'azote étant la glutamine (enzyme : GMP synthétase), en présence d'ATP.



b/ LE RECYCLAGE DES PURINES

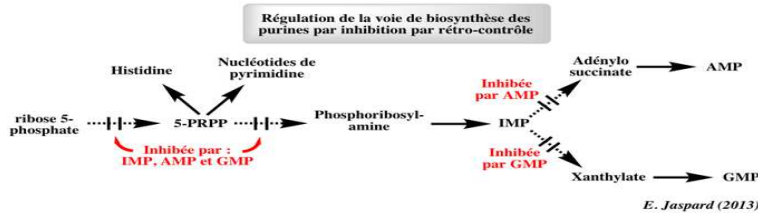
Des bases puriques sont constamment formées au cours du catabolisme des nucléotides. La synthèse de novo des nucléotides puriques n'étant pas gratuite (7molécules d'ATP consommées par molécule d'AMP ou de GMP produite), une grande partie des bases puriques est récupérée pour synthétiser de nouveaux nucléotides. La base libre réagit avec le 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate pour former le nucléotide correspondant. 2 enzymes catalysent cette réaction : L'adénine phosphoribosyltransférase (APRT) dont le substrat est l'adénine issue du catabolisme de l'AMP et l' hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase (HGPRT) dont le substrat est l'hypoxanthine issue du catabolisme de l'IMP et la guanine issue du catabolisme du GMP.



c/ REGULATION DE LA BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES PURIQUES :

La biosynthèse des nucléotides puriques est contrôlée de façon multilatérale. La PRPP synthétase, qui catalyse l'étape initiale, à l'origine de la biosynthèse des différents nucléotides puriques, est inhibée par l'IMP, l'AMP et le GMP. Toutefois, cette inhibition est la plupart du temps incomplète. En effet, le PRPP est

aussi utilisé dans la synthèse de pyrimidine et d'acides aminés et c'est seulement quand tous les produits finaux sont présents en très fortes concentrations qu'ils inhibent complètement l'enzyme. On parle **d'inhibition cumulative**. L'amido-phosphoribosyl transférase est l'enzyme qui catalyse l'étape clé dans la cascade de réactions. Elle est inhibée de façon synérqique par l'AMP et le GMP on parle de **rétrocontrôle négatif concerté**. En revanche, l'AMP et le GMP exercent un rétrocontrôle **négatif simple** sur leur propre synthèse à partir de l'IMP. Le GTP et l'ATP participent de façon réciproque à la régulation de la biosynthèse de leurs nucléotides jumeaux et contribuent ainsi à une **synthèse équilibrée** des nucléotides puriques.

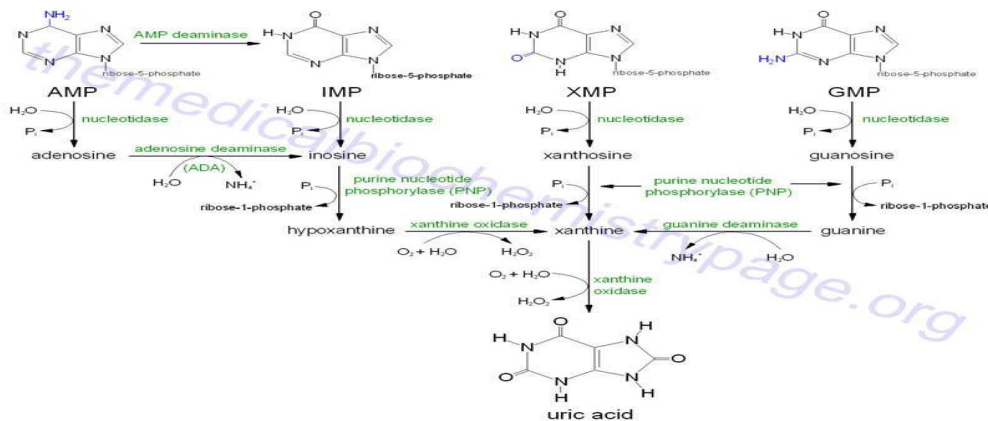


d/ CATABOLISME DES NUCLEOTIDES PURIQUES : la dégradation des purines dans l'organisme humain a lieu principalement dans le foie et le cerveau, se déroule en 2 étapes :

- 1^{ère} étape : dégradation de l'AMP et GMP en une base libre, respectivement hypoxanthine et xanthine ;
- 2^{ème} étape : transformation de l'hypoxanthine et de la xanthine en **acide urique**.

Les êtres humains convertissent les principaux nucléotides puriques l'adénosine et la guanosine, via les intermédiaires en acide urique, produit final qui sera excrété. L'adénosine est d'abord désaminée en inosine par l'adénosine désaminase (**ADA**). La purine nucléoside phosphorylase catalyse la phosphorolyse des liaisons N-glycosidiques de l'inosine et de la guanosine, ce qui libère le ribose 1-ph et une base purique. L'hypoxanthine et la guanine forment ensuite la xanthine lors des réactions catalysées, respectivement par la xanthine oxydase et la guanase. La xanthine est ensuite oxydée en acide urique lors d'une 2^{ème} réaction catalysée par la xanthine oxydase.

ACIDE URIQUE : acide faible. Seuls l'acide urique et son urate monosodique sont présents dans les liquides de l'organisme. Les urates sont beaucoup plus hydrosolubles que l'acide urique. L'urine à PH 5 ne peut dissoudre qu'environ le 1/10 des urates de l'urine, et le PH de l'urine normale est typiquement inférieur à 5,8.



B/ LA SYNTHÈSE DES NUCLEOTIDES PYRIMIDIQUES

Contrairement aux bases puriques, le cycle des bases pyrimidiques est d'abord assemblé librement, puis lié à un phosphate de ribose pour former un nucléotide pyrimidique.

Réaction 1 : formation du carbamoyl phosphate à partir de la glutamine, du CO₂ et de l'ATP ;

Enzyme : carbamoyl ph synthétase cytosolique, étape majeure de la régulation de la synthèse. limitante, chez les animaux. Consomme 2 molécules d'ATP, l'une fournissant l'énergie nécessaire à la création de la liaison amide, l'autre à l'activation du groupement carbamoyl ;

Réaction 2 : condensation du carbamoyl ph et de l'aspartate pour former le N-carbamoylaspartate ;

Enzyme : aspartate transcarbamoylase limitante dans la régulation chez les bactéries.

Réaction 3 : de cyclisation par déshydratation du carbamoylaspartate en dihydroorotate.

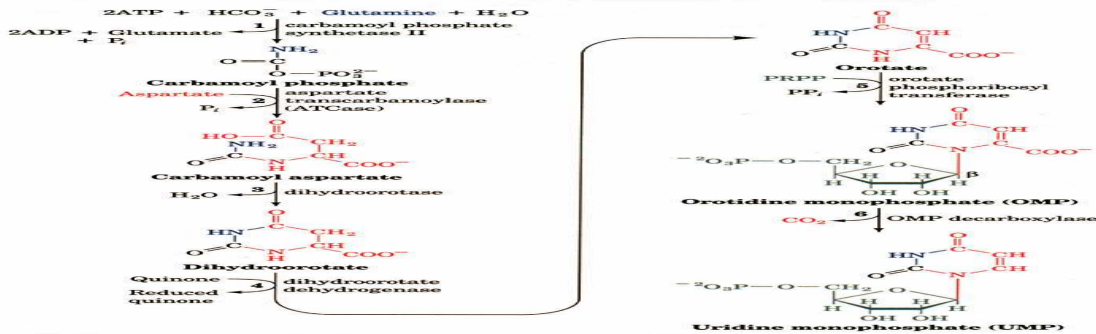
Le cycle pyrimidine est formé. Enzyme : dihydroorotase. Les 3, 1ères activités enzymatiques sont réunies au sein d'une même protéine CAD. **Réaction 4** : la suppression des H sur les atomes C-5 et C-6 par le NAD⁺ introduit une double liaison et produit de l'acide orotique ; Enzyme : dihydroorotate déshydrogénase mitochondriale. Toutes les autres enzymes de la voie de biosynthèse des pyrimidines sont cytoplasmiques.

Réaction 5 : le transfert de la partie ribose-ph du PRPP, formant l'orotidine monophosphate (OMP) ;

Enzyme : orotate phosphoribosyltransférase (formation d'une liaison β-N-glycosidique) ribotidation.

Réaction 6 : décarboxylation de l'orotidylate forme l'uridine monophosphate (UMP) le 1^{er} vrai ribonucléotide.

Réaction (7, 8) le transfert du phosphate à partir de l'ATP donne l'UDP et l'UTP. Enzymes : nucléoside monophosphate et diphosphate kinase. **Réaction 9** : l'UTP est aminé en CTP par la glutamine et l'ATP. Enzyme : CTP synthétase.



C/ LE CATABOLISME DES NUCLEOTIDES PYRIMIDIQUES : a lieu en 2 étapes :

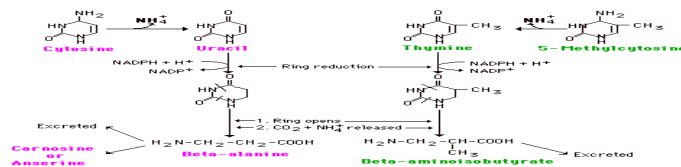
1^{ère} étape : dégradation du nucléotide monophosphate-dTMP, UMP et CMP- en une base libre, la thymine et l'uracile ;

2^{ème} étape : transformation de ces 2 bases en métabolites amphiboliques.

L'hydrolyse de la liaison phosphoester, transforme chaque nucléotide en le nucléoside correspondant :

le dTMP en thymidine, l'UMP en uridine et le CMP en cytidine ; la cytidine subit une réaction de désamination qui la transforme en uracile. La phosphorylation de la liaison N-glycosidique, catalysée par une pyrimidine nucléoside phosphorylase, transforme chaque nucléoside en la base correspondante : eg la thymidine en thymine.

Les produits terminaux des pyrimidines sont très hydrosolubles : CO₂, NH₃, β alanine et β-aminoisobutyrate.



D/ REGULATION DE LA VOIE DE BIOSYNTHESE DES NUCLEOTIDES PYRIMIDIQUES :

Les 2, 1ères enzymes de la voie de biosynthèse des nucléotides pyrimidiques sont sensibles à la régulation allostérique, et les 3, 1ères enzymes, ensemble avec les 2 dernières enzymes de cette voie métabolique, sont régulées, au niveau génétique. La carbamoylph synthétase II est inhibée par l'UTP et les nucléotides puriques, mais elle est activée par le PRPP. L'aspartate transcarbamoylase est inhibée par le CTP et activée par l'ATP.

La biosynthèse des pyrimidines est parallèle, mole par mole, à la voie de biosynthèse des purines, ce qui suggère que le contrôle est coordonné. Plusieurs sites de régulation croisée caractérisent les voies de biosynthèse des purines et des pyrimidines. La réaction catalysée par la PRPP synthétase, qui forme un précurseur essentiel pour les deux processus, est rétro inhibée par les nucléotides puriques et pyrimidiques, et elle est activée par le PRPP.

Conversion des ribonucléotides en désoxyribonucléotides : constituants de base de l'ADN. Cette conversion a lieu au niveau des **nucléosides diphosphates**

Enzyme : ribonucléotide réductase (NADPH, H⁺) qui convertit les 4 nucléosides diphosphates, par le biais d'une protéine, la thiorédoxine. Les adénines, guanine et cytosine-désoxyribonucléotides obtenus sont ensuite convertis par les nucléosides phosphates kinases en triphosphates correspondants (dATP, dGTP et dCTP) et sont disponibles pour la synthèse de l'ADN.

méthylation du dUMP en dTMP, 3^{ème} nucléotide pyrimidique essentiel, le donneur de groupement méthyle étant le N5, N10-méthylène THF transformé en DHF. L'enzyme est **la thymidilate synthase**.

Les nucléosides phosphates kinases catalysent la conversion ATP-dépendante de dTMP en dTTP, le substrat réel pour la synthèse d'ADN.

E/MALADIES et DEFAUTS du METABOLISME DES PURINES

Maladies acquises : la goutte défaut métabolique du catabolisme des purines entraînant une hyperuricémie, les taux sériques d'urate dépassent la limite de la solubilité. La cristallisation résultante de l'urate de Na dans les tissus mous et les articulations forme des dépôts, appelés tophus, à l'origine d'une réaction inflammatoire, la goutte aiguë qui peut évoluer vers l'arthropathie uratique.

DEFAUTS DU METABOLISME DES PYRIMIDINES

Comme les produits finaux du catabolisme des pyrimidines sont très hydrosolubles, la surproduction des pyrimidines n'a pas de conséquences cliniques graves.

REFERENCES :

1/Biochimie et biologie moléculaire >Moussard

2/Biochimie de Harper 4^e ED

B/ maladies héréditaires et leurs anomalies enzymatiques associée

Affection	Enzyme altérée	Nature du défaut	clinique
-----------	----------------	------------------	----------

Goutte	PRPP synthétase	Superactive	Hyper-excrétion purine
Goutte	HGPRTase	Déficit partiel	Hyper-excrétion purine
Syndrome Lesch-Nyhan	HGPRTase	Déficit total	automutilation
Déficiences immunitaires	Adénosine désaminase	Déficit grave	Déficiences immunitaires combinées (B et T)
Lithiase rénale	APRTase	Déficit total	Lithiase rénale
xanthinurie	Xanthine oxydase	Déficit total	