

LE METABOLISME

DES

PURINES ET PYRIMIDINES

LES PURINES ET PYRIMIDINES

I. Définition

- Bases libres : puriques et pyrimidiques
- Bases combinées :
 - nucléosides
 - nucléotides

LES PURINES ET PYRIMIDINES

II. Rôles biologiques : constituants cellulaires essentiels

- **Constituants des Acides nucléiques : ADN et ARN**
- **Mise en réserve de l'énergie : ATP**
- **Constituants de Coenzymes divers**
- **Activation de précurseurs métaboliques**
- **Médiateurs métaboliques : AMPc, GMPc**
- **Effecteurs allostériques**
- **Nombreuses anomalies métaboliques congénitales**
- **Constituants d'agents thérapeutiques antirétroviraux**

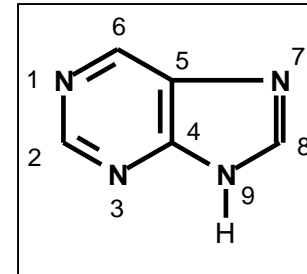
LES PURINES ET PYRIMIDINES

III. Caractéristiques structurales

III.1. Les bases libres : composés azotés, hétérocycliques, aromatiques

III.1.2. Bases puriques

- le noyau purine
- les bases dérivées



Adénine

Guanine



6-amino-purine

2-amino-6-hydroxy-purine

LES PURINES ET PYRIMIDINES

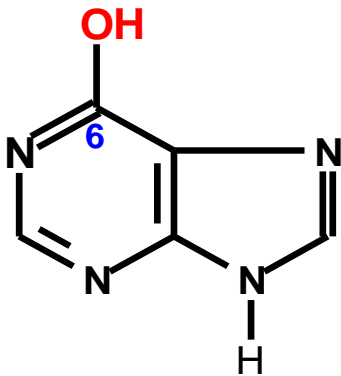
III. Caractéristiques structurales

III.1. Les bases libres

III.1.2. Bases puriques

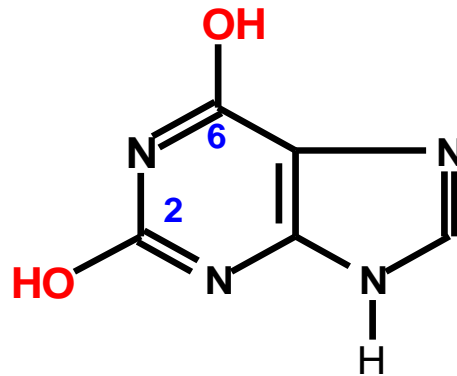
- le noyau purine
- autres bases dérivées

Hypoxanthine



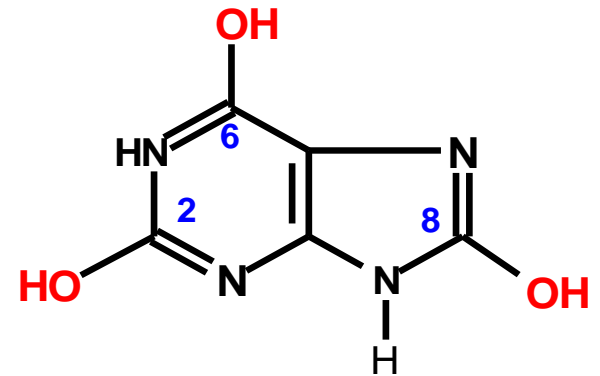
6-Hydroxy-purine

Xanthine



2,6-di-Hydroxy-purine

Acide urique



2,6,8-tri-Hydroxy-purine

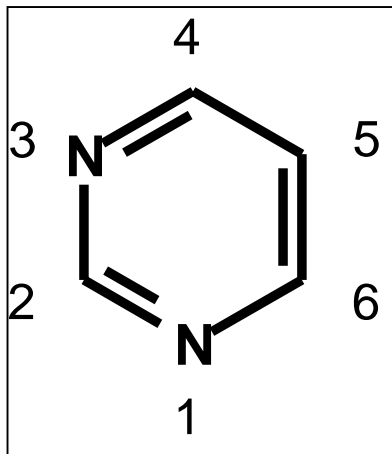
LES PURINES ET PYRIMIDINES

III. Caractéristiques structurales

III.1. Les bases libres

III.1.3. Bases pyrimidiques

- le noyau pyrimidine



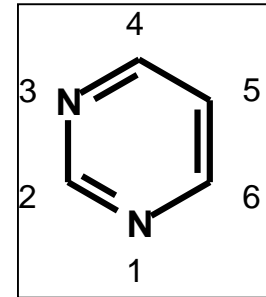
LES PURINES ET PYRIMIDINES

III. Caractéristiques structurales

III.1. Les bases libres

III.1.3. Bases pyrimidiques

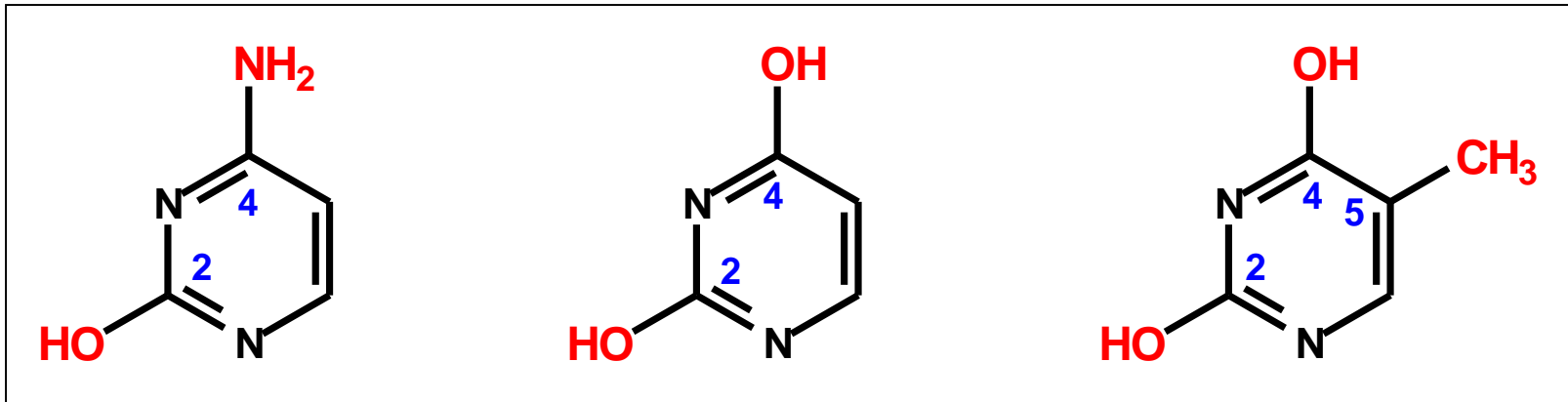
- le noyau pyrimidine
- les bases dérivées



Cytosine

Uracile

Thymine



2-Hydroxy-4-amino-pyrimidine

2,4-di-Hydroxy-pyrimidine

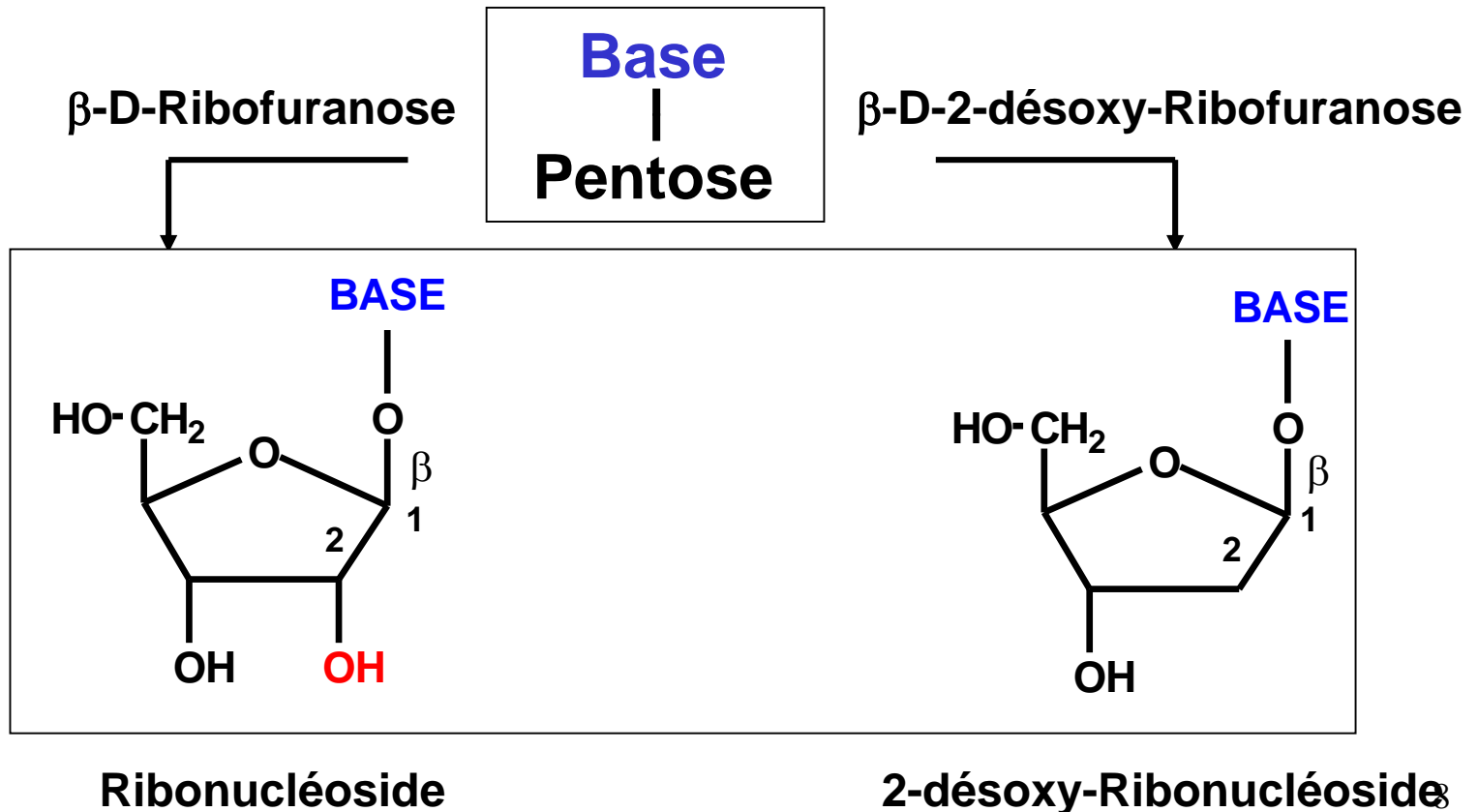
5-méthyl-uracile 7

LES PURINES ET PYRIMIDINES

III. Caractéristiques structurales

III.2. Les bases combinées

III.2.1. Les nucléosides

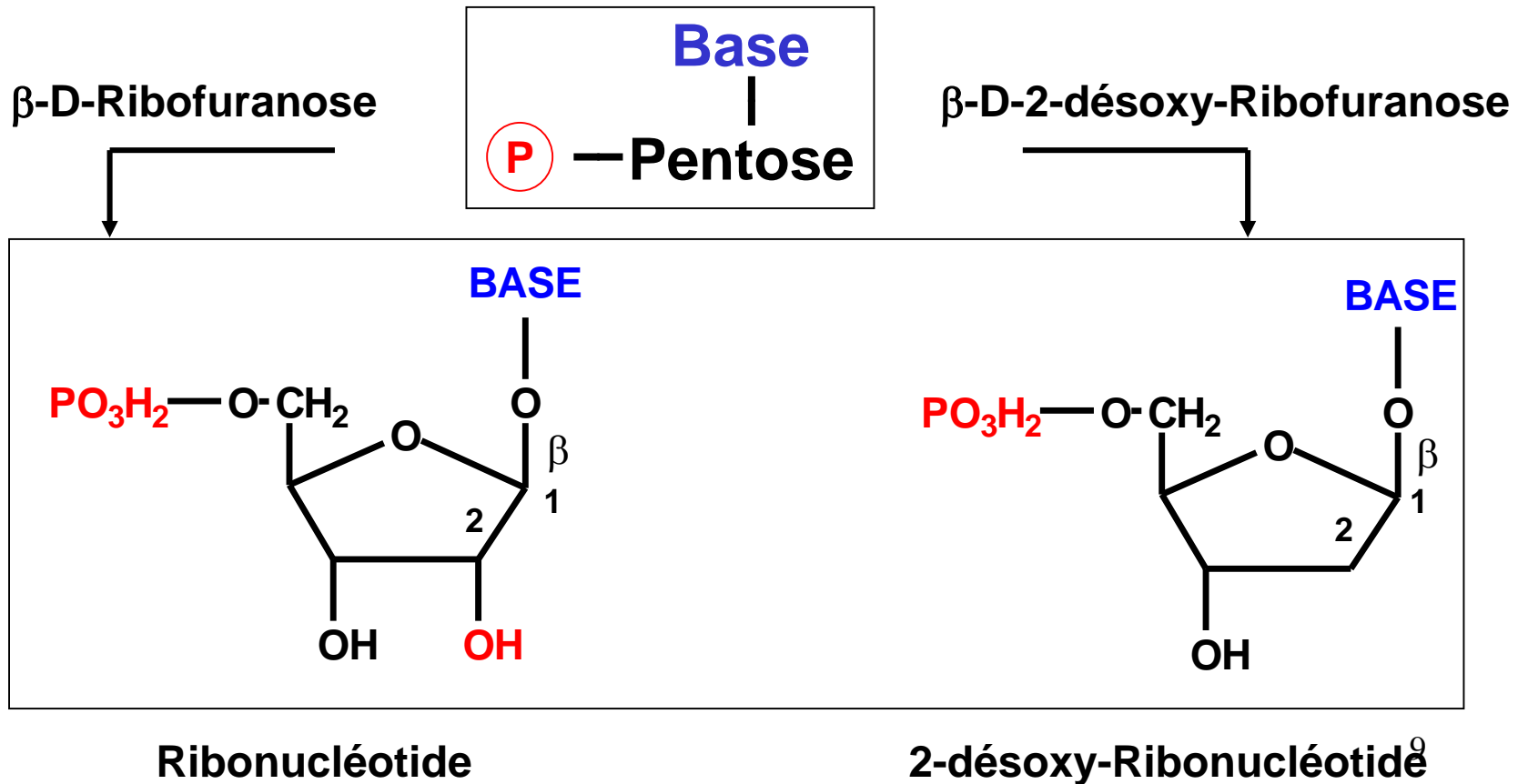


LES PURINES ET PYRIMIDINES

III. Caractéristiques structurales

III.2. Les bases combinées

III.2.2. Les nucléotides



LES PURINES ET PYRIMIDINES

IV. Caractéristiques métaboliques

IV.1. Purines et pyrimidines sont indispensables aux cellules

IV.2. L'approvisionnement se fait selon un double mécanisme

1 : le recyclage des bases libres

c'est la **voie d'épargne**

2 : la biosynthèse de nucléotides à partir de précurseurs

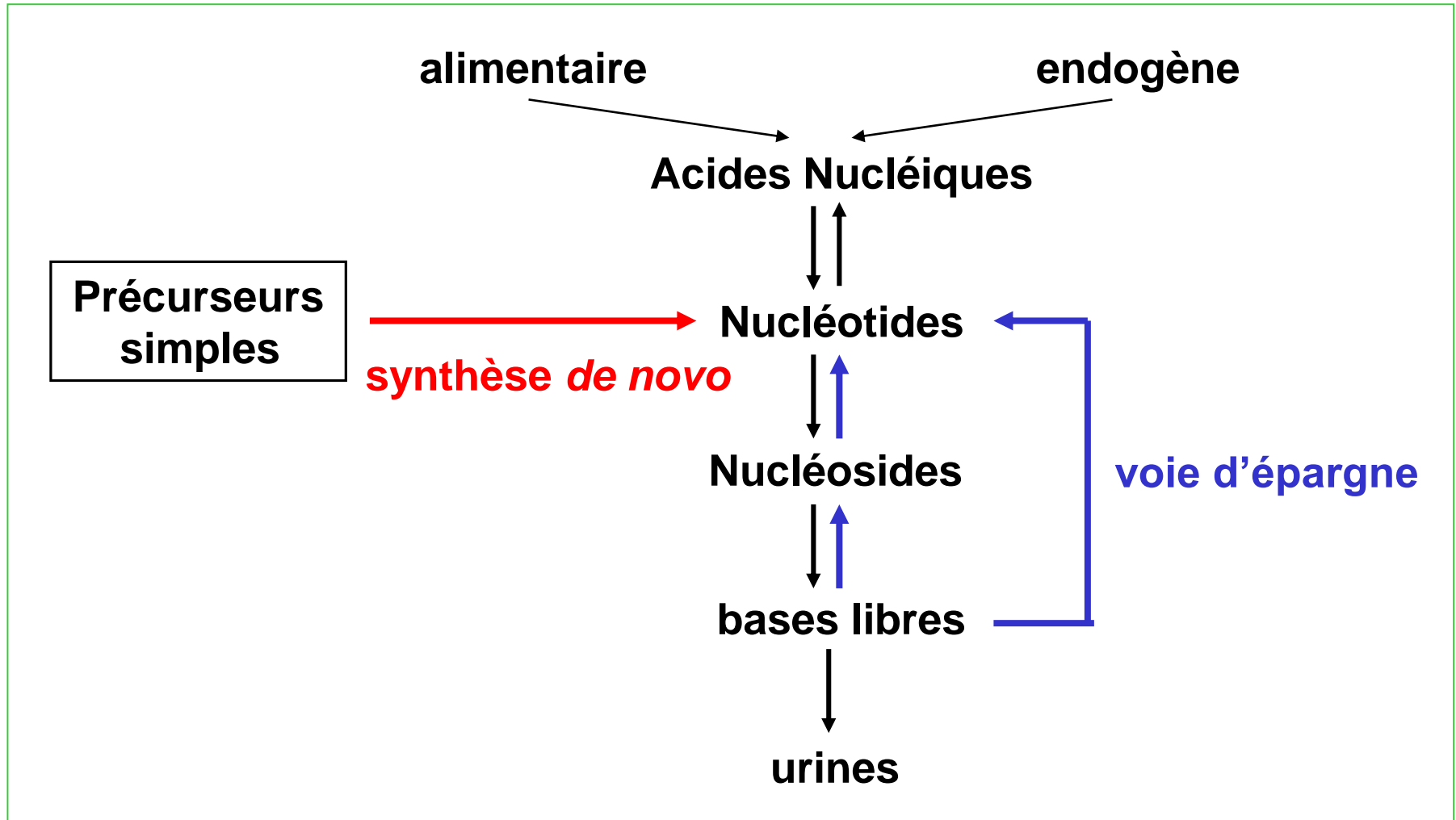
c'est la **biosynthèse de novo**

L'apport alimentaire en purines et pyrimidines est donc facultatif

IV.3. Schéma général du métabolisme des purines et pyrimidines

LES PURINES ET PYRIMIDINES

Schéma général du métabolisme des purines et pyrimidines



METABOLISME DES PURINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides puriques

I.1. Biosynthèse *de novo* des Ribonucléotides puriques

- 1- Voie à localisation hépatique prépondérante
- 2- Cytosolique
- 3- Consommatrice d'énergie
- 4- Produit directement des nucléotides
- 5- La biosynthèse des RN (ribonucléotides) précède celle des dRN (désoxy-ribonucléotides) correspondants.

Schéma général

Schéma général : 2 segments

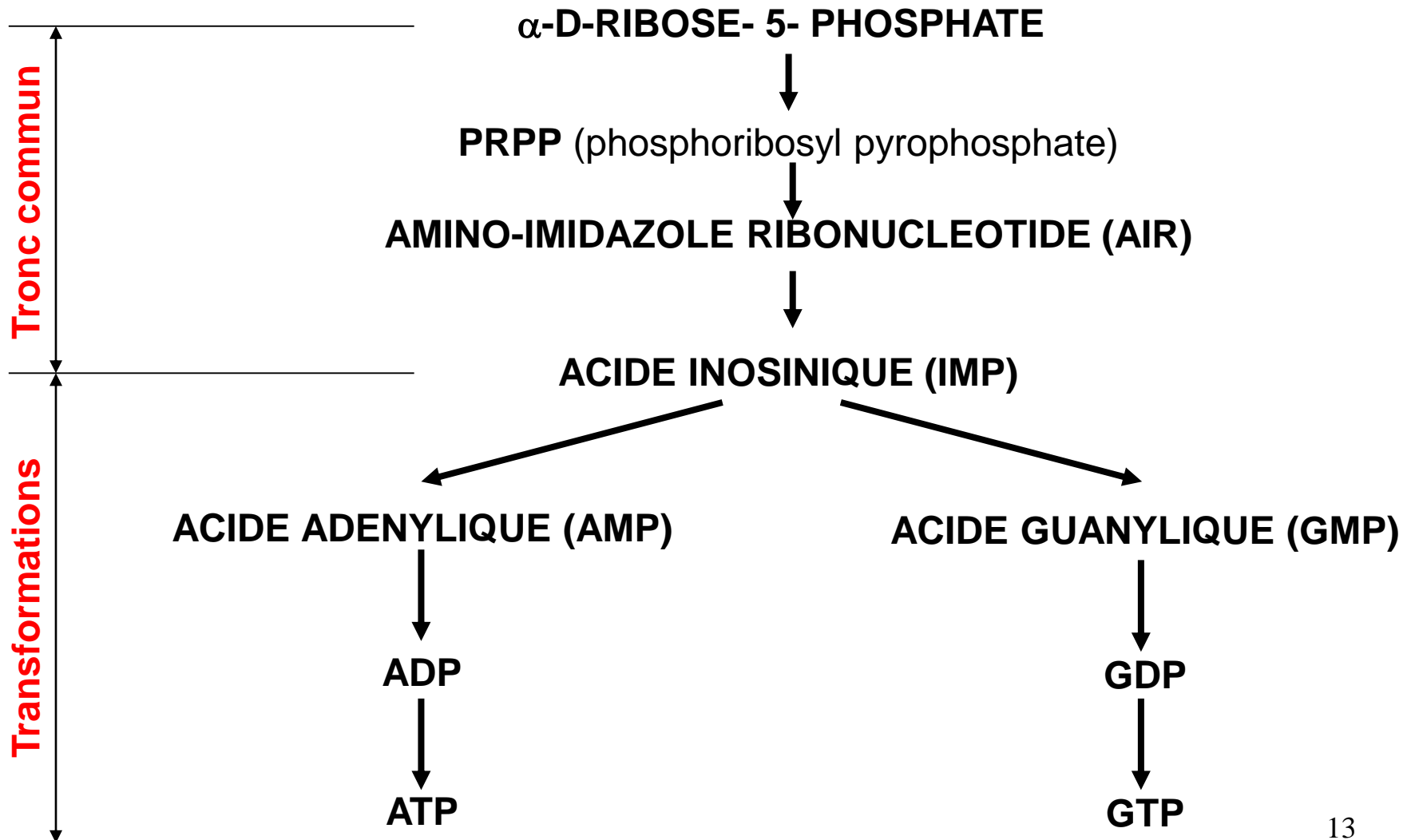
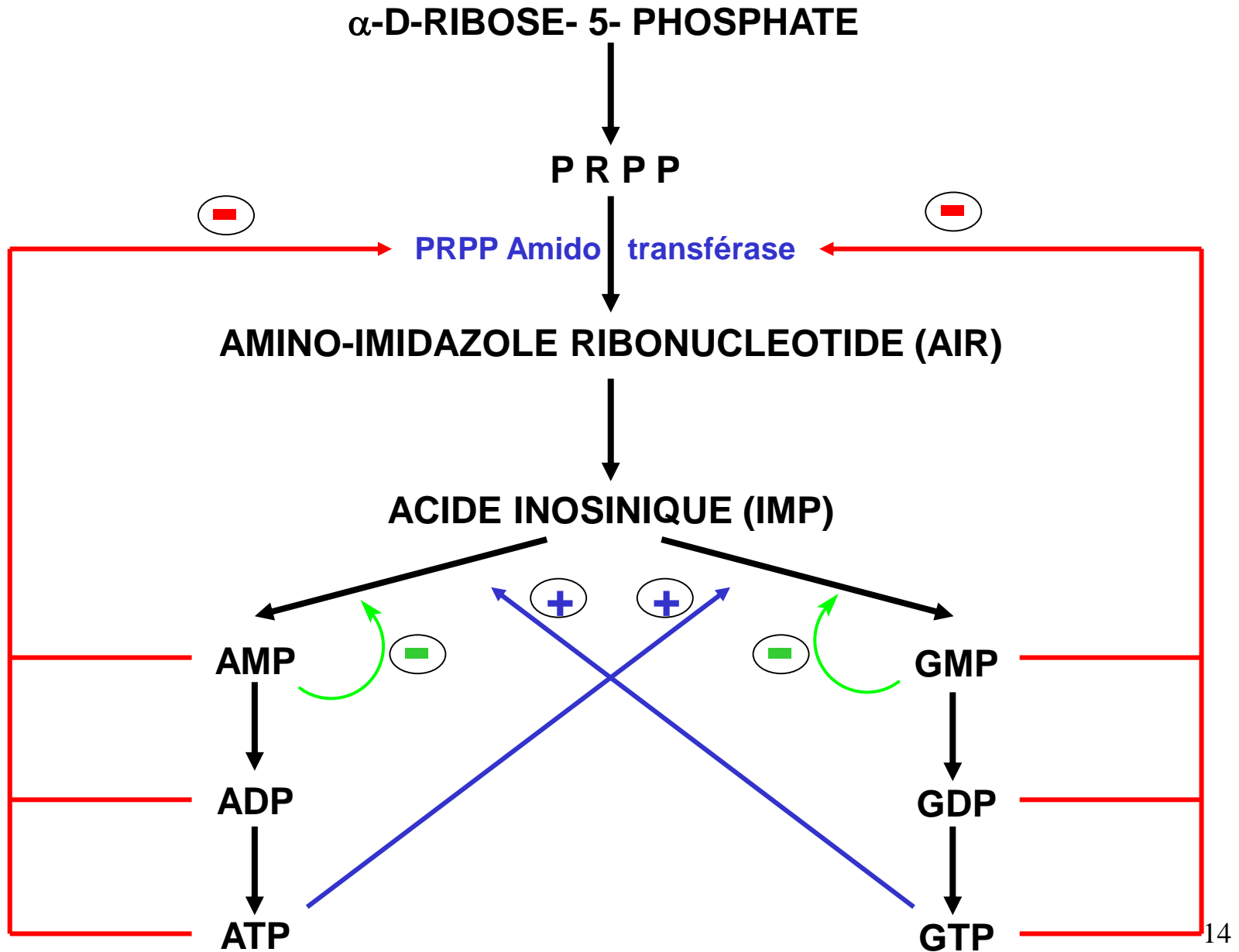


Schéma de la régulation



METABOLISME DES PURINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides puriques

I.1. Biosynthèse *de novo* des Ribonucléotides puriques

I.1.3. Régulation de la biosynthèse de novo : 2 niveaux

- **PRPP amido-transférase : catalyse une réaction limitante**
 - **L'enzyme est inhibée par feedback négatif** (régulation allostérique)
 - d'une part par l'AMP, l'ADP et l'ATP
 - d'autre part par le GMP, le GDP et le GTP
 - **Ce contrôle s'exerce sur le tronc commun**
 - Il règle l'abondance absolue en nucléotides puriques

PRPP = phosphoribosyl pyrophosphate

METABOLISME DES PURINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides puriques

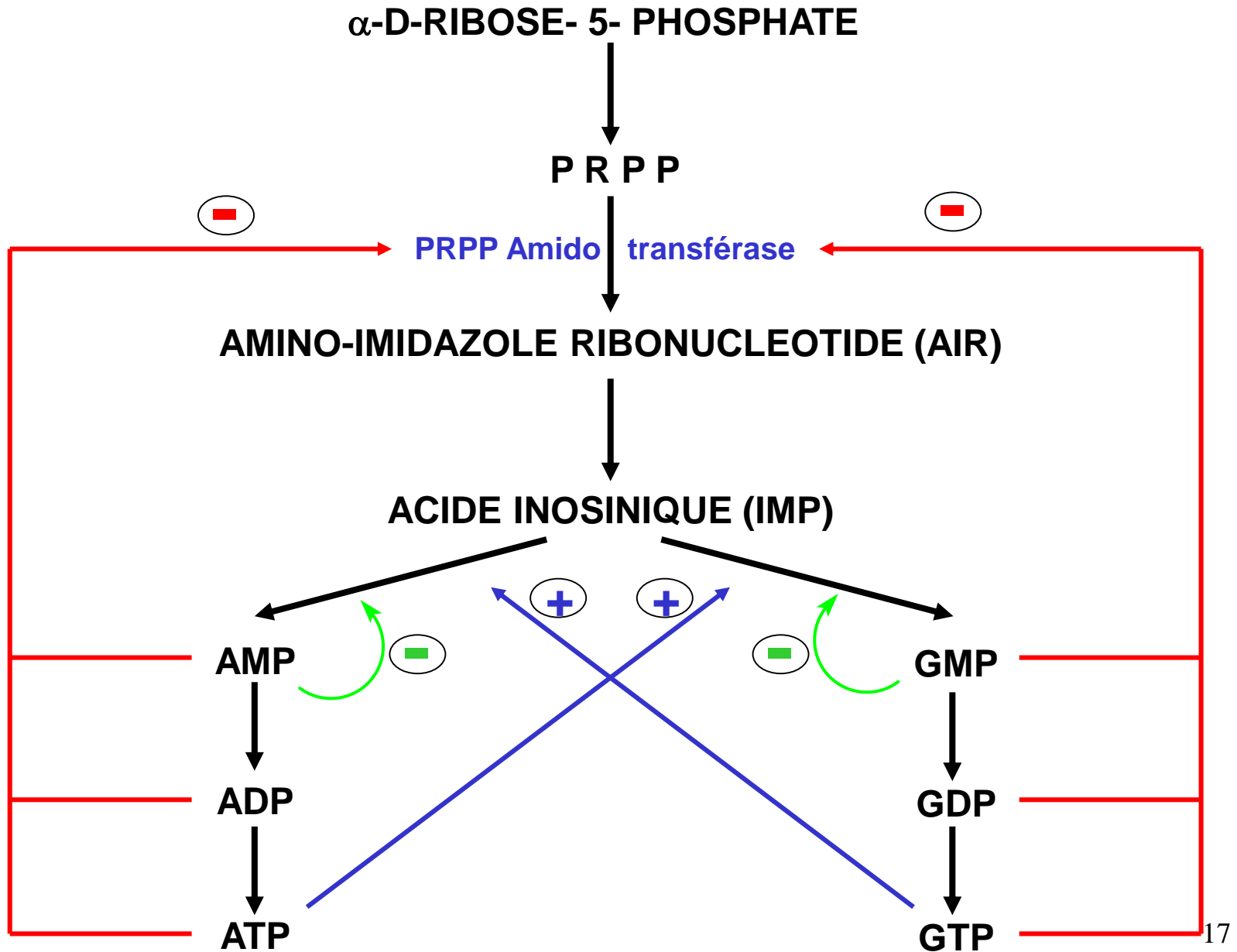
I.1. Biosynthèse *de novo* des Ribonucléotides puriques

I.1.3. Régulation de la biosynthèse de novo : 2 niveaux

- **Activation de la voie adénylique ou guanylique**
 - un excès d'ATP active la synthèse du GMP (voie guanylique)
 - un excès de GTP active la synthèse de l'AMP (voie adénylique)
 - AMP et GMP inhibent leur propre production
 - C'est un dispositif réciproque qui équilibre l'abondance relative des nucléotides puriques (maintien de la balance entre ATP et GTP)

Schéma de la régulation

Schéma de la régulation

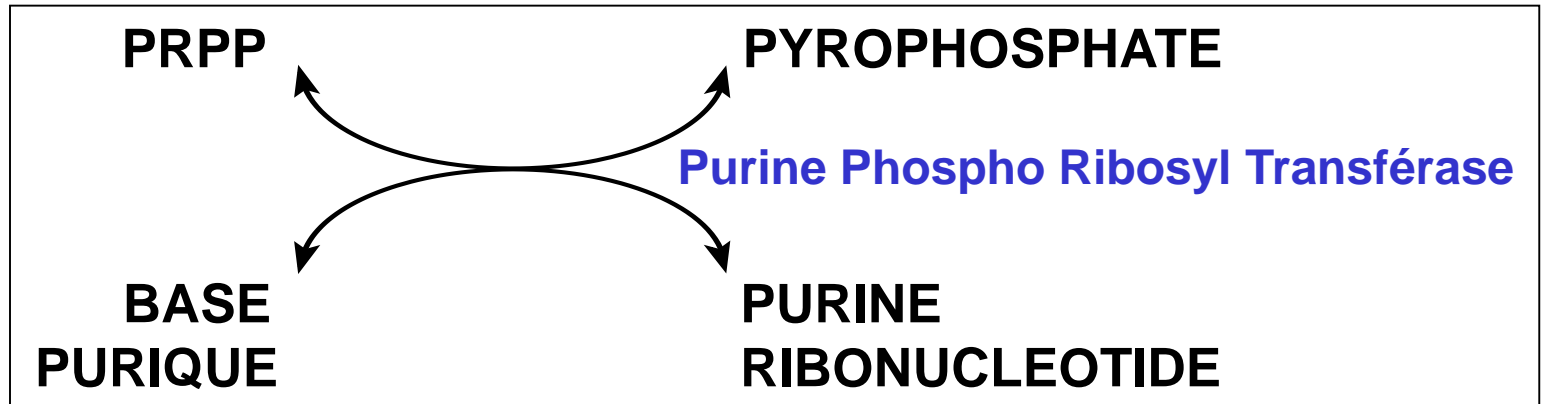


METABOLISME DES PURINES

I.2. Biosynthèse selon la voie d'épargne

I.2.1. Biosynthèse en un seul temps

a) Mécanisme général



b) Deux enzymes apparentées

- APRT : Adénine Phospho Ribosyl Transférase



- HGPRT : Hypoxanthine Guanine Phospho Ribosyl Transférase

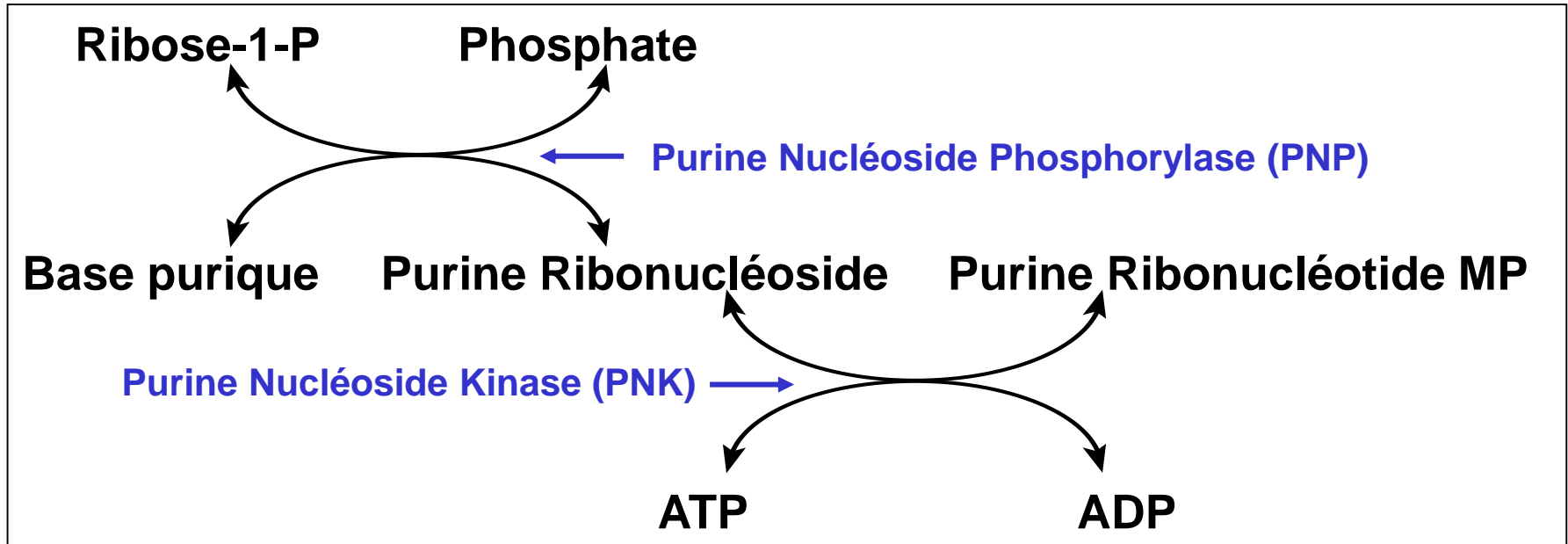


Déficit héréditaire : Maladie de Lesch Nyhan

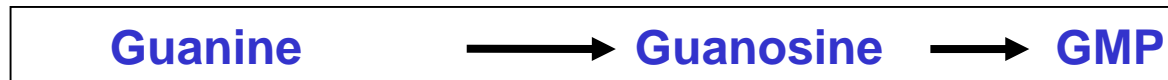
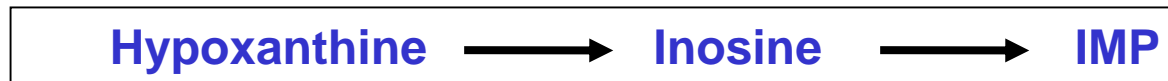
METABOLISME DES PURINES

I.2.2. Biosynthèse en deux temps

a) Mécanisme



b) Substrats



Efficacité de la voie d'épargne : récupération de 90% des purines libres

METABOLISME DES PURINES

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides puriques

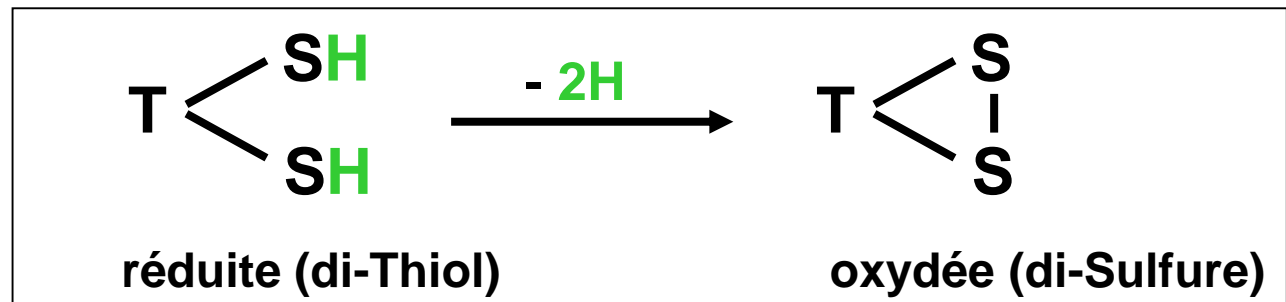
II.1. Caractéristiques

II.1.1. Implique la réduction en 2' du Ribose

II.1.2. La biosynthèse part du Ribonucléoside-di-Phosphate

II.1.3. Catalysée par un complexe enzymatique comportant :

- la Thiorédoxine : qui peut se présenter sous 2 formes

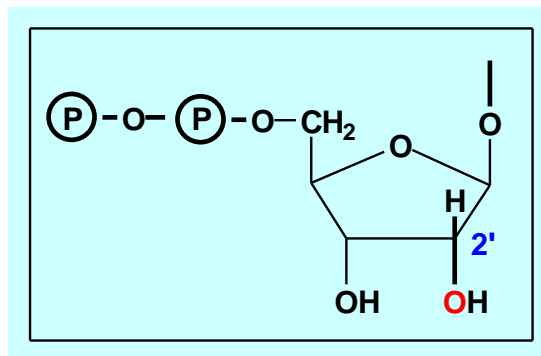
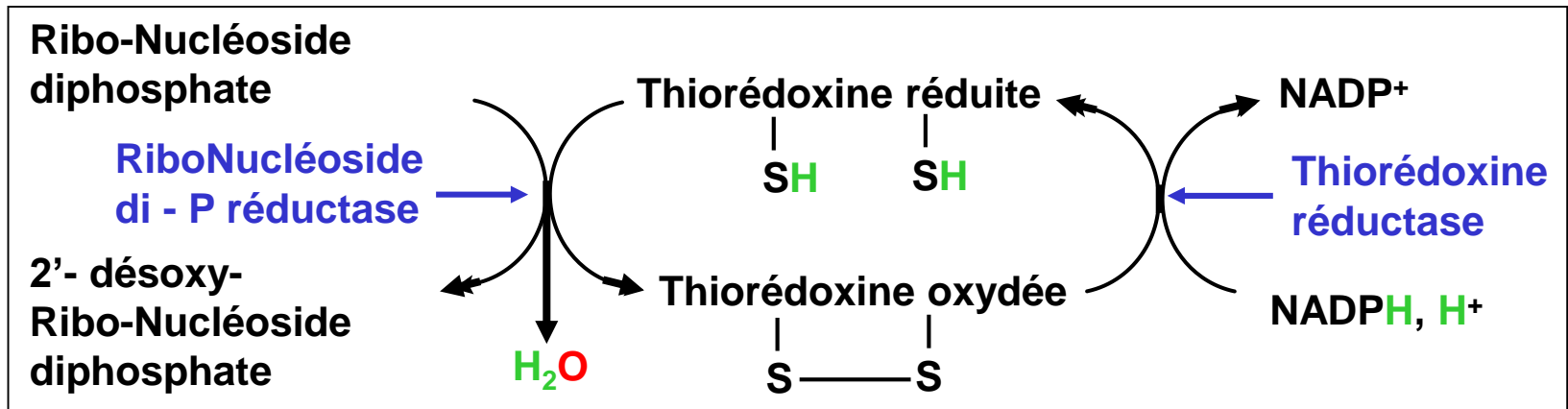


- 2 enzymes associées
 - la ribonucléoside diphosphate réductase
 - la thiorédoxine réductase
- 1 coenzyme: NADPH, H⁺

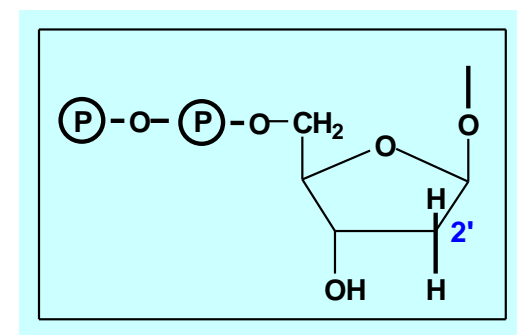
METABOLISME DES PURINES

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides puriques

II.2. Mécanisme



Ribo-Nucléoside diphosphate



2'- désoxy-Ribo-Nucléoside diphosphate

METABOLISME DES PURINES

III. Catabolisme des Nucléotides puriques

III.1. Les systèmes enzymatiques

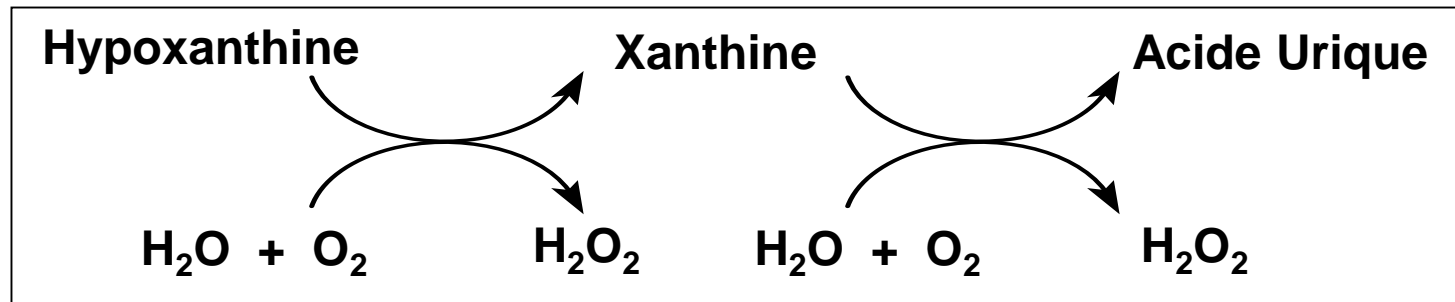
III.1.1. Les 5'- Nucléotidases (phosphatases)

III.1.2. Les Nucléosidases

III.1.3. Les Nucléosides Phosphorylases (PNP)

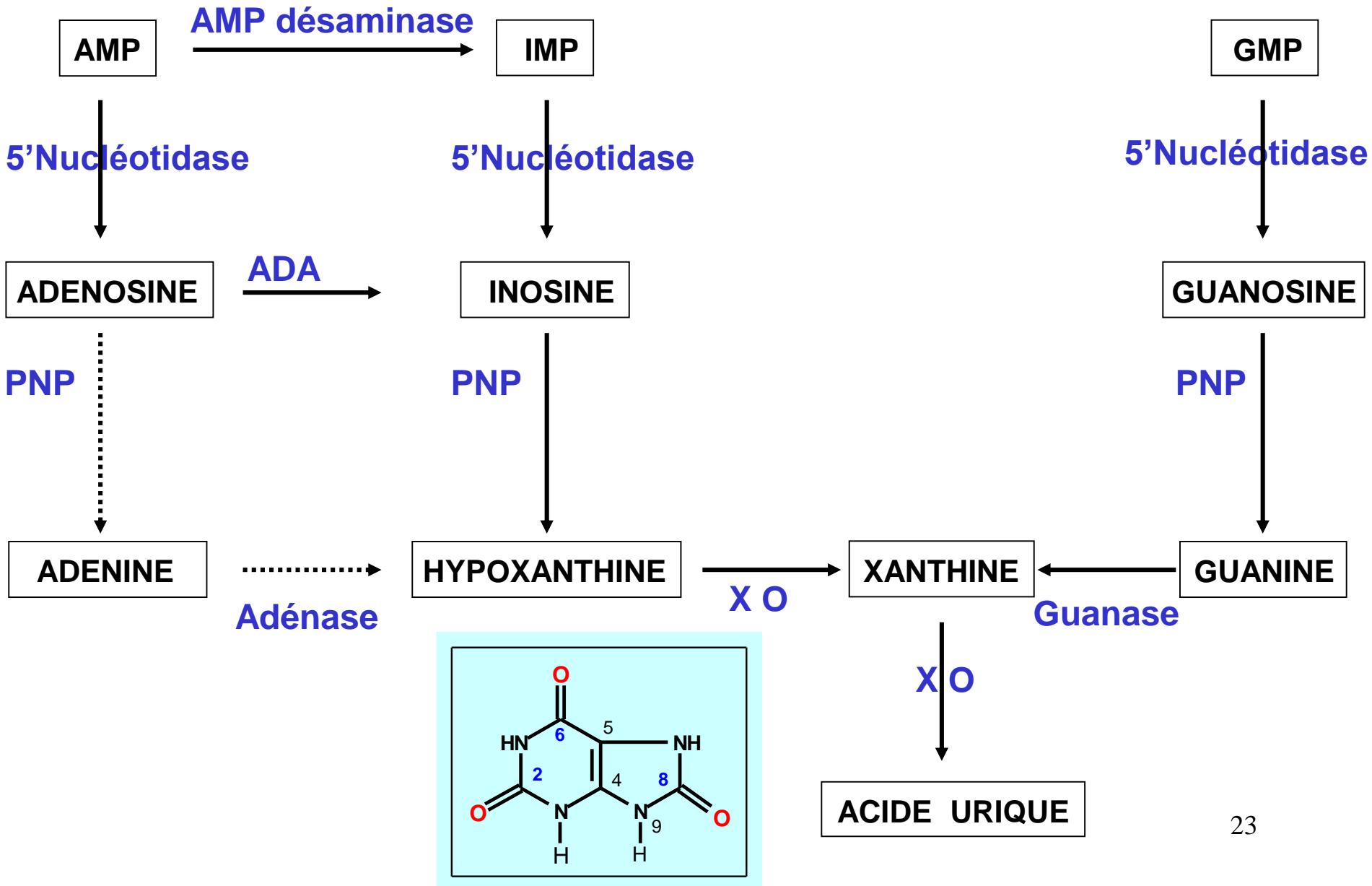
III.1.4. Les Désaminases

III.1.5. La Xanthine Oxydase (XO)



III.2. Les voies cataboliques

CATABOLISME DES RIBONUCLEOTIDES PURIQUES



METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.1. La goutte commune

a. Manifestations cliniques

1. La crise de goutte aiguë
 - arthrite aiguë (articulation métatarso-phalangienne)
 - présence de cristaux d'urate de sodium
2. La goutte latente
3. La goutte chronique tophacée
 - rhumatisme goutteux
 - lithiase urinaire urique
 - tophus



b. Manifestations biochimiques

1. hyperuricémie

Réf. : ♂ $330 \pm 60 \mu\text{mol/l}$; ♀ $270 \pm 60 \mu\text{mol/l}$

2. hyperuraturie (uricurie, inconstante)

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.1. La goutte commune

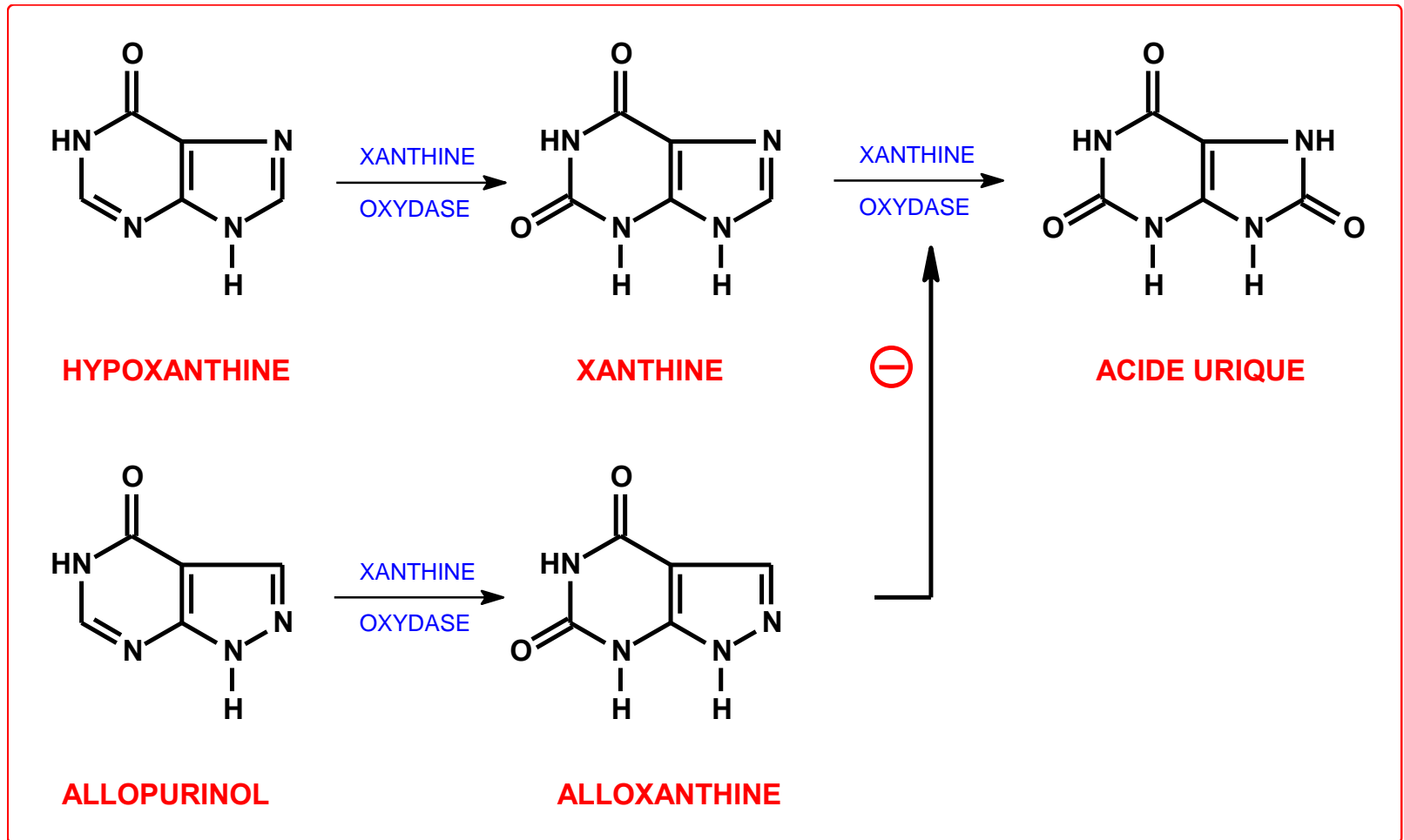
c. Mécanisme pathogénique : déséquilibre entre

1. la production de novo d'acide urique : +
2. l'excrétion urinaire d'acide urique : uraturie -

d. Moyens thérapeutiques

1. de la crise douloureuse (colchicine, sédatifs)
2. les traitements hypouricémiants
 - conseils diététiques (□ les apports hydriques)
régime alimentaire
 - uricosuriques (inhibant la réabsorption tubulaire AU)
 - uricolytiques (uricase, urate oxidase, Uricozyme)
 - inhibiteurs de l'uricosynthèse (allopurinol, Zyloric)²⁵

- inhibiteurs de l'uricosynthèse : allopurinol (analogue structural de l'hypoxanthine)



METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.2. Le syndrome de Lesch-Nyhan

a. Manifestations cliniques

1. NN normal à la naissance, mais en qq mois apparaît un retard de développement et hypotonie
2. atteinte neurologique (pyramidale et extrapyramidale)
2. retard mental important
3. comportement : tendance compulsive à l'automutilation
4. lithiase rénale puis signes de goutte sévère

b. Manifestations biochimiques

1. hyperuricémie
2. hyperuraturie

c. Génétique : atteinte du gène HPRT1 (chromosome X)

1. transmission sur le mode récessif lié au sexe
2. nombreuses mutations et délétions dans le gène ²⁷

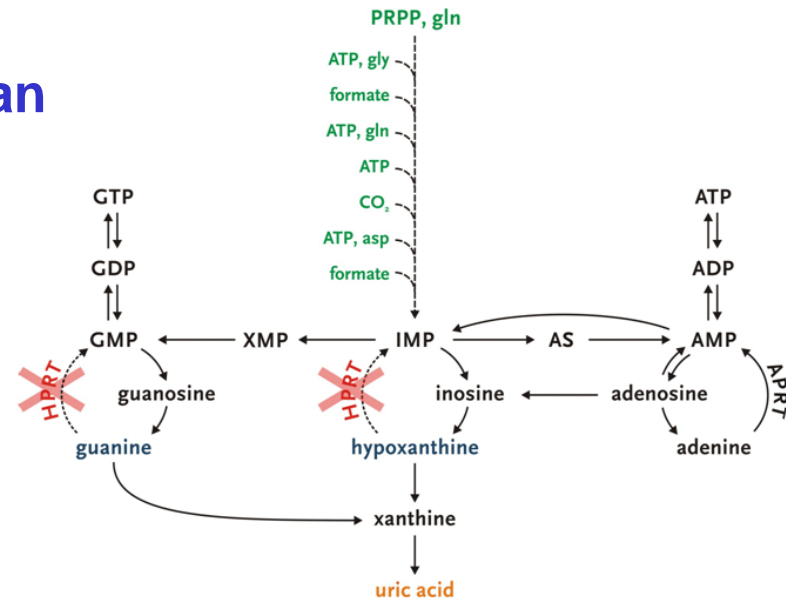
METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.2. Le syndrome de Lesch-Nyhan

d. Mécanisme pathogénique :
déficit d'activité de la HGPRT
(Hypoxanthine Guanine
Phospho Ribosyl Transférase)



1. perturbant le recyclage de l'hypoxanthine et guanine

2. Hyperuricémie liée à

- hypoxanthine et guanine => acide urique
- levée de l'inhibition de la PRPP amidotransférase

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.3. Les hypouricémies

- uricémie < inférieure à 120 $\mu\text{mol/l}$
- anomalie biologique de découverte souvent fortuite
- permanente ou transitoire
- faible prévalence
- plusieurs étiologies

IV.3.1. par diminution de la production d'acide urique

a. génétiques (héréditaires) :

- Xanthinurie par déficit en XO (autosomique récessive)
 - . Le plus souvent asymptomatique
 - . Hypouricémie importante, Hypouraturie
 - . Excrétion urinaire élevée de xanthine et hypoxanthine
 - . Risque de lithiase xanthinurique
 - . Diagnostic : mesure activité XO dans un fragment de biopsie hépatique ou intestinale

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.3. Les hypouricémies

IV.3.1. par diminution de la production d'acide urique

a. génétiques (héréditaires) :

- Xanthinurie
- Déficit combiné en xanthine oxydase et sulfite oxydase
lié à la carence d'un cofacteur commun à molybdène
encéphalopathie (convulsions néonatales, luxation
du cristallin
- Déficit en PRPP synthétase (rare)
- Déficit en PNP (purine nucléoside phosphorylase)

. Cf déficits immunitaires

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.3. Les hypouricémies

IV.3.1. par diminution de la production d'acide urique

a. génétiques (héréditaires) :

b. acquises :

- secondaire au traitement par l'allopurinol
 - . cause la plus fréquente des hypouricémies
 - . inhibition de l'activité de la XO
- secondaire à une insuffisance hépatocellulaire grave

IV.3.2. par défaut de la réabsorption rénale de l'acide urique

- Tubulopathies proximales
- Anomalie du transport de l'acide urique

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.4. Déficits immunitaires

IV.4.1. Déficit en adénosine désaminase (ADA) cf diapo 23

. Enzymopathie associée à une immunodéficiences combinée sévère atteignant à la fois l'immunité humorale (lymphocytes B) et l'immunité cellulaire (lymphocytes T) ; Héritaire autosomique récessive

a. manifestations cliniques :

- infections récurrentes dès les premières semaines ou mois (enfants bulles)

b. manifestations biologiques :

- hypo ou a-gammaglobulinémie avec lymphopénie (B et T majeure)
- accumulation d'adénosine et désoxyadénosine (plasma)
- ↗ ATP, dATP, cAMP (hématies, lymphocytes)
- ↘ activité ADA (hématies)

c. mécanisme :

- perturbation de la conversion adénosine en inosine d'où accumulation de dATP
- toxicité du désoxyATP et diminution de synthèse de l'ADN avec impact sur le développement des cellules lymphoïdes

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.4. Déficits immunitaires

IV.4.2. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)

- . Enzymopathie associée à un déficit sévère de l'immunité cellulaire (lymphocytes T)
- . héréditaire autosomique récessive (gène sur le chrom. 14)

- . PNP catalyse la phosphorolyse de l'inosine (et d-inosine) et de la guanosine (et d-guanosine) en hypoxanthine et guanine+ Ribose-1-P
- . Clinique : chez l'enfant en bas âge (8 mois à 6 ans) retard mental, infections récurrentes (déficit de l'immunité cellulaire T)
- . Biologie : hypouricémie, accumulation dans le sang et excrétion urinaire accrue des nucléosides
diminution activité de la PNP (hématies)

NE PAS PRENDRE EN COMPTE
LA SUITE DU DIAPO

Le prof ne souhaite pas en parler
car il n'y a pas de pathologie
associée, la partie n'a pas été
évoquée en cours et ne fera pas
l'objet de questions à l'examen

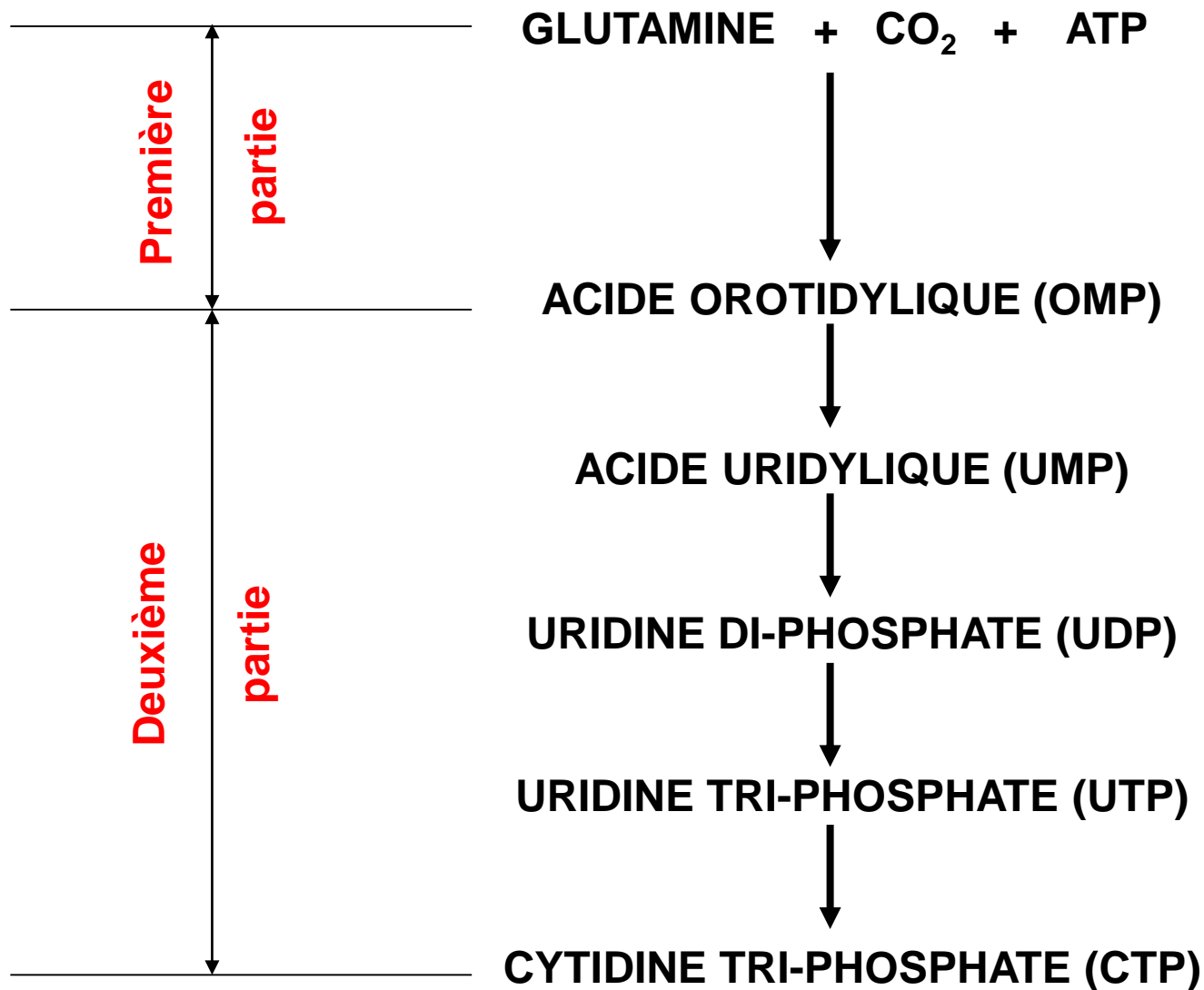
METABOLISME DES PYRIMIDINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides Pyrimidiques

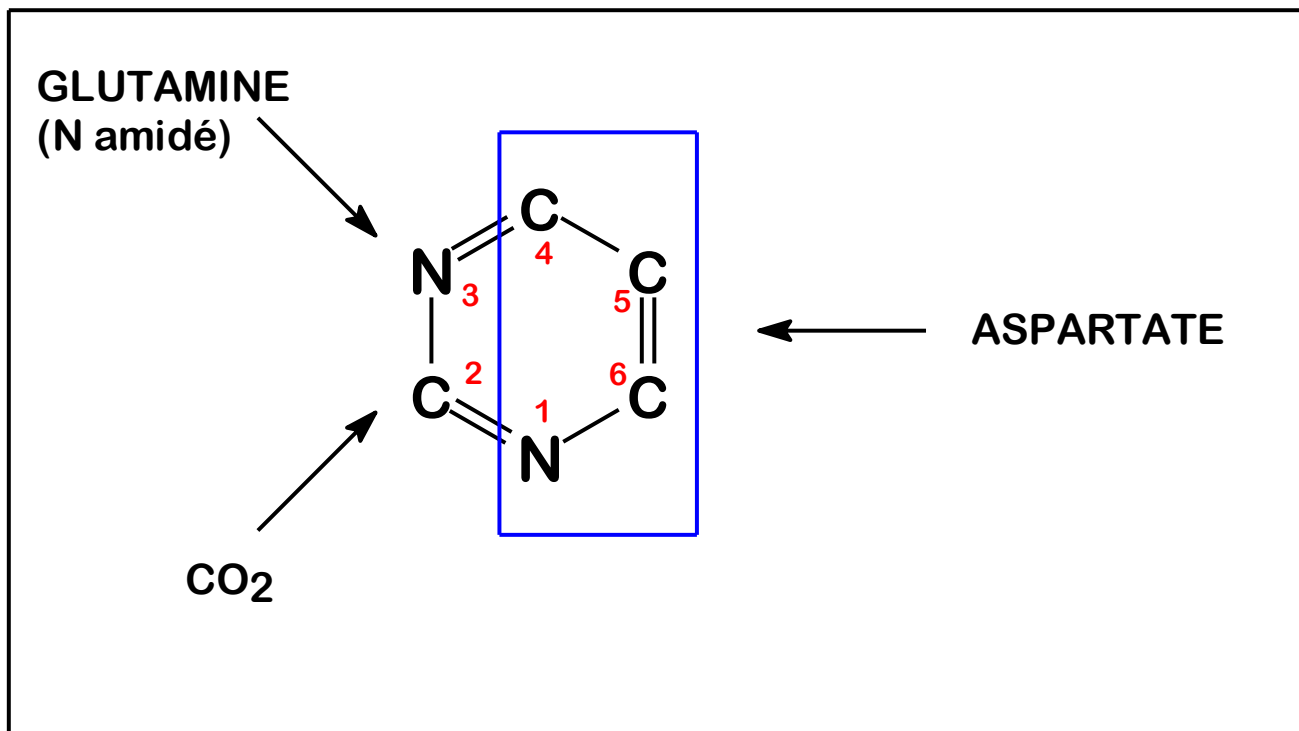
I.1. Biosynthèse de novo des Ribonucléotides pyrimidiques

Schéma général

Schéma général



RESUME sur les précurseurs du Noyau Pyrimidique

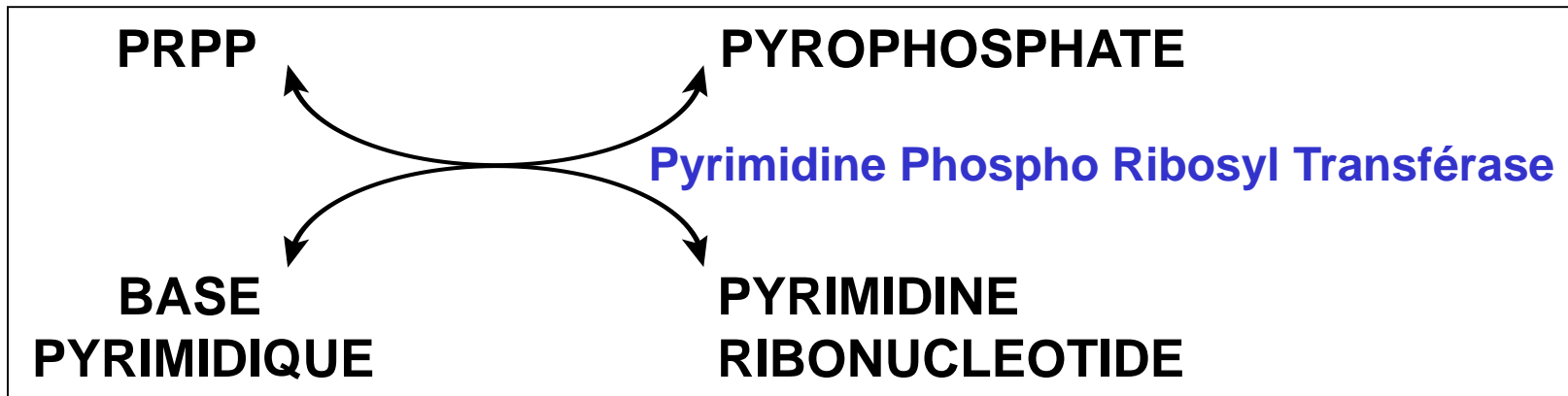


METABOLISME DES PYRIMIDINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides Pyrimidiques

I.2. Biosynthèse selon la voie d'épargne

1.2.1. Biosynthèse en un seul temps



□ UPRT : Uracile Phospho Ribosyl Transférase

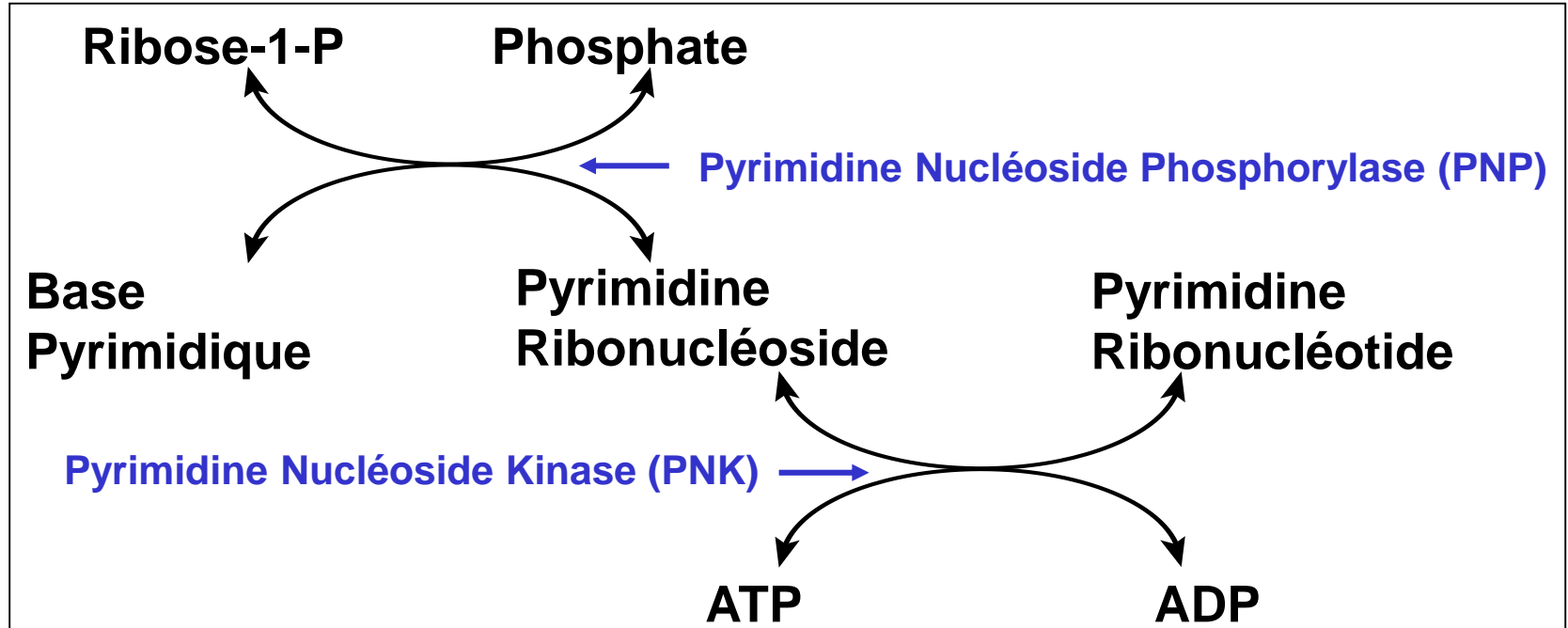


METABOLISME DES PYRIMIDINES

I. Biosynthèse de novo des Nucléotides Pyrimidiques

I.2. Biosynthèse selon la voie d'épargne

1.2.2. Biosynthèse en deux temps



METABOLISME DES PYRIMIDINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides Pyrimidiques

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides pyrimidiques

Même mécanisme que pour les nucléotides puriques :

- la Thiorédoxine
- 2 enzymes associées
 - la ribonucléoside diphosphate réductase
 - la thiorédoxine réductase
- 1 coenzyme: NADPH, H⁺

METABOLISME DES PYRIMIDINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides Pyrimidiques

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides pyrimidiques

Même mécanisme que pour les nucléotides puriques :

Application



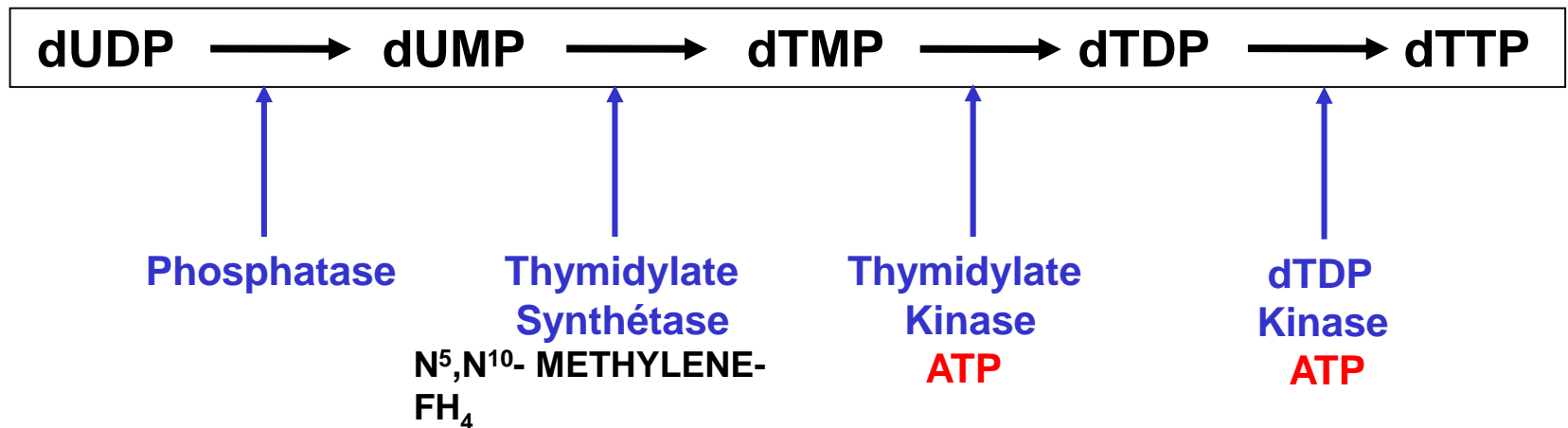
Nucléoside diphosphate kinase

METABOLISME DES PYRIMIDINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides Pyrimidiques

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides pyrimidiques

Application

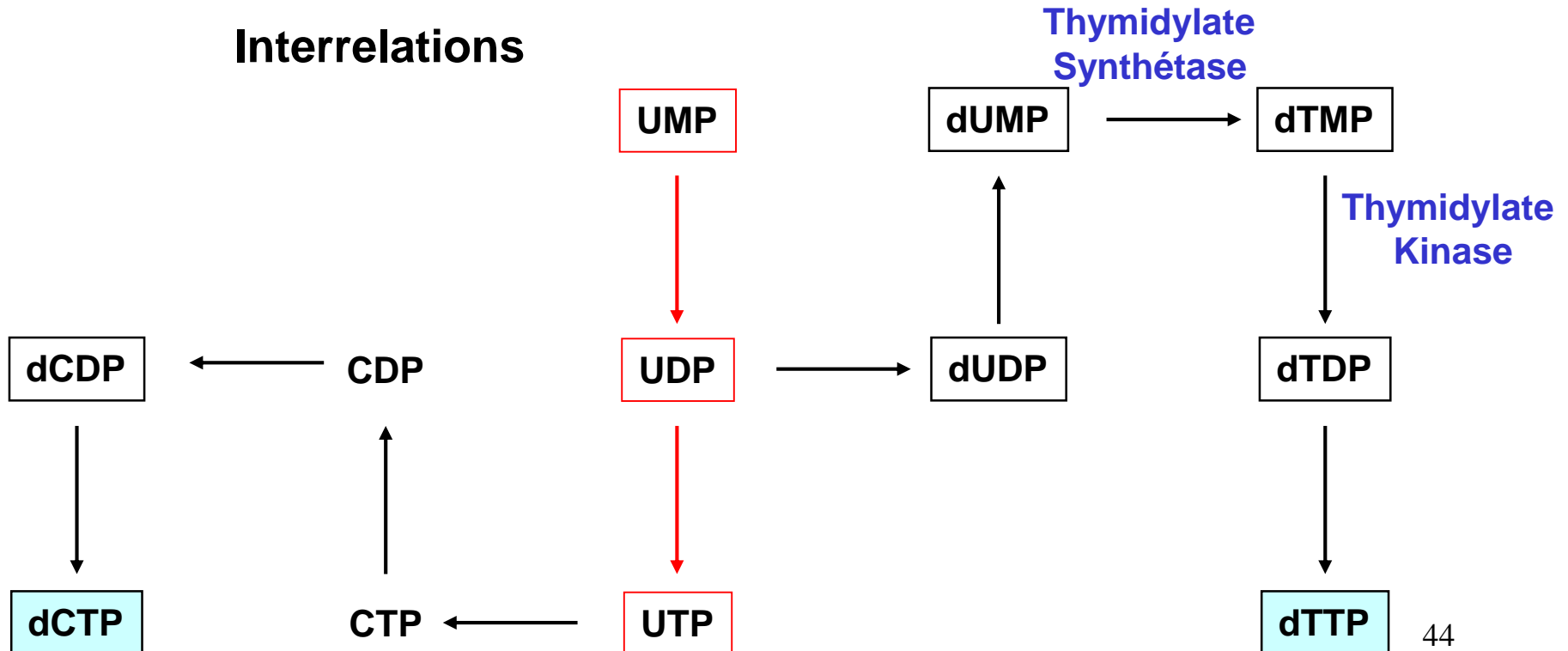


METABOLISME DES PYRIMIDINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides Pyrimidiques

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides pyrimidiques

Interrelations



METABOLISME DES PYRIMIDINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides Pyrimidiques

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides pyrimidiques

III. Catabolisme des Nucléotides pyrimidiques

**NUCLEOTIDES PYRIMIDIQUES
(CTP, UTP, TTP)**

Nucléotidases

Nucléosidases

CYTOSINE

Cytosine Désaminase

URACILE

Di-Hydro-Uracile
Déshydrogénase

DI-HYDRO- URACILE

Di-Hydro-Uracile
Hydrolase

ACIDE β -UREIDO-PROPIONIQUE

β -Uréïdo-Propionase

β -ALANINE

**NUCLEOTIDES PYRIMIDIQUES
(CTP, UTP, TTP)**

Nucléotidases
Nucléosidases

CYTOSINE

Cytosine Désaminase

URACILE

**Di-Hydro-Uracile
Déshydrogénase**

DI-HYDRO- URACILE

**Di-Hydro-Uracile
Hydrolase**

ACIDE β -UREIDO-PROPIONIQUE

β -Uréïdo-Propionase

β -ALANINE

THYMINE

**Di-Hydro-Thymine
Déshydrogénase**

DI- HYDRO- THYMINE

**Di-Hydro-Thymine
Hydrolase**

ACIDE β -UREIDO-ISOBUTYRIQUE

β -Uréïdo-Propionase

ACIDE β -AMINO-ISOBUTYRIQUE