

2. Métabolisme des nucléotides

2.1. Introduction

Le métabolisme des nucléotides et des désoxynucléotides des puriques diffère de celui des nucléotides et des désoxynucléotides pyrimidiques, à la fois pour la biosynthèse et le catabolisme. Pour les purines, le nucléotide est formé d'emblée par construction progressive du noyau sur un socle composé de ribose et de phosphate. Pour les pyrimidines, le noyau est synthétisé sous forme d'acide orotique, le nucléotide étant formé ultérieurement. D'importantes différences sont également observées pour le catabolisme: l'acide urique, le produit ultime du catabolisme des purines, est un dérivé du noyau purine; le métabolisme des pyrimidine s'accompagne d'une destruction du noyau en CO_2 et NH_3 . Enfin, il faut noter l'intrication à certains niveaux des métabolismes des nucléotides puriques et pyrimidiques.

La biosynthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques fournit des nucléotides alors que l'alimentation fournit des nucléosides, les acides nucléiques étant progressivement dégradés dans le tube digestif par des ectoenzymes intestinaux. Le coût énergétique de la biosynthèse des noyaux puriques et pyrimidiques explique que des activités enzymatiques de récupération de ces noyaux soient très actives dans les tissus.

2.2. Nucléotides puriques

La biosynthèse des nucléotides puriques emprunte deux voies: la biosynthèse de novo, c'est-à-dire à partir de molécules simples, acides aminés, formate, etc. (Figure 1), et la voie de récupération des bases puriques libérées par le catabolisme des nucléotides ou des nucléosides.

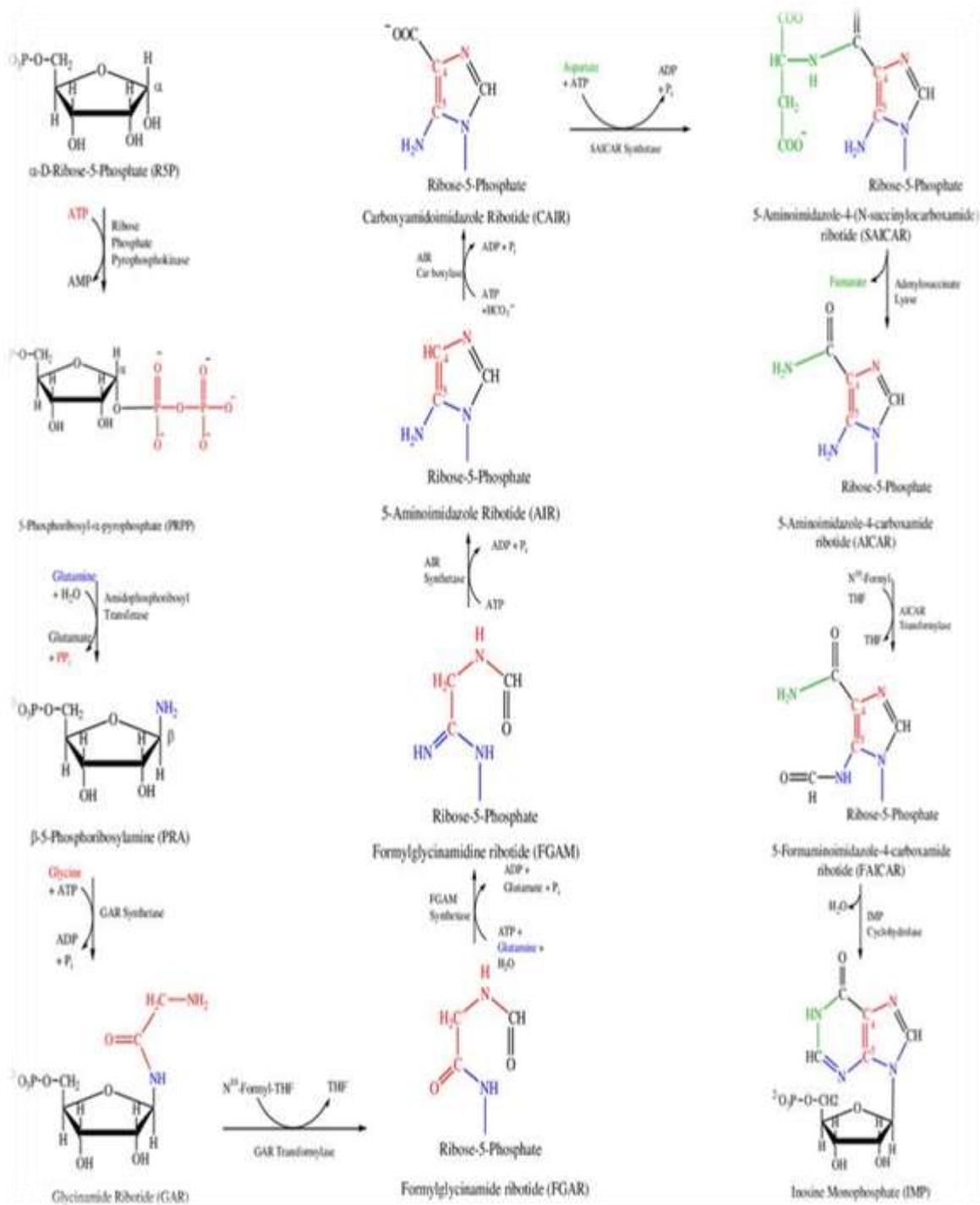


Figure 1 : synthèse des nucléotides puriques.

2.2.2. Biosynthèse de novo

Elle commence par la formation sur un ribose phosphate d'un noyau purine: c'est donc le nucléotide purique et non la base purique qui est synthétisé d'emblée. Cette biosynthèse est régulée au niveau de l'étape d'amination d'un ribose phosphate activé, le 5-phosphoribosyl 1-pyrophosphate ou PRPP, en 5-phosphoribosylamine, réaction catalysée par l'amidotransférase (Figure 2).

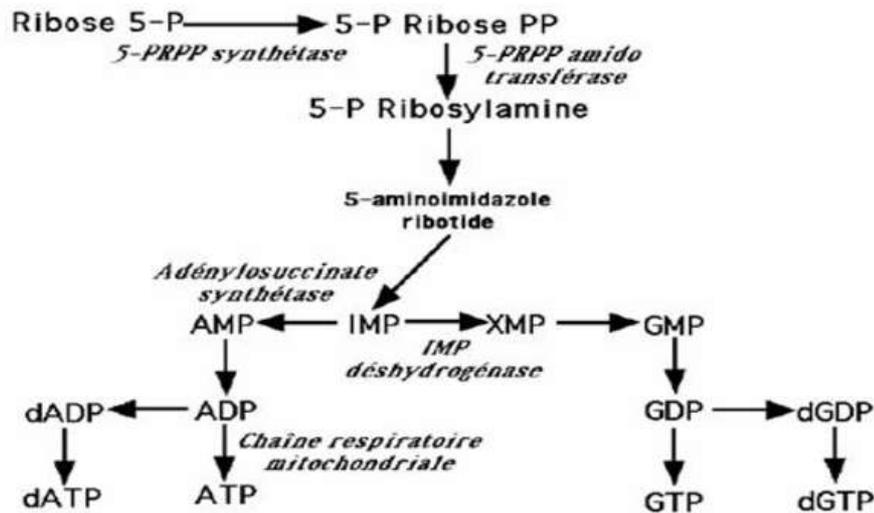


Figure 1 : Biosynthèse de la 5- phosphoribosylamine et nucléotides puriques.

Sur cette molécule se construit progressivement le noyau nucléotide formé est l'inosine monophosphate (IMP dont la base purique est l'hypoxanthine). L'origine des différents atomes du noyau purine est schématisée dans la Figure 3. L'étape catalysée par l'amidotransférase est régulatrice car elle est inhibée par les produits finaux de la chaîne de biosynthèse de novo: l'adénylate (AMP) et le guanylate (GMP).

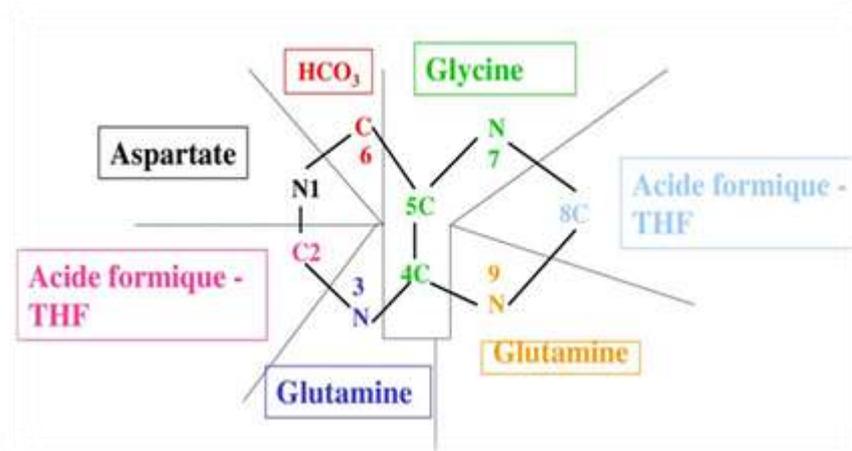


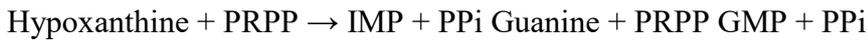
Figure 3 : Numérotation et origine des atomes du noyau purine.

2.2.3. Voie de récupération

Cette voie réutilise les bases puriques et consiste au transfert de la partie ribose phosphate du 5-phosphoribosyl-1- pyrophosphate (PRPP), sur une purine pour former le nucléoside correspondant:



Cette réaction est catalysée par l'adénine phosphoribosyl- transférase ou APRTase.



Un seul et même enzyme, l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransférase ou HGPRTase, catalyse ces deux réactions.

Le déficit en APRTase, maladie autosomique récessive, induit une accumulation d'adénine qu'un enzyme du catabolisme des purines, la xanthine oxydoréductase, peut transformer en 2,8-dihydroxyadénine. Ce produit, presque insoluble, est à l'origine d'une lithiase rénale. Le déficit en HGPRTase, dont le gène est localisé sur le chromosome X, atteint les garçons et induit une arriération mentale très sévère caractérisée par l'agressivité avec automutilation des enfants atteints et une hyperuricémie. Les désoxyribonucléotides sont formés à partir des ribonucléotides par une ribonucléotide réductase.

Le catabolisme des nucléotides puriques est schématisé dans la Figure 4. L'AMP désaminase est impliquée dans le cycle des nucléotides puriques qui produit de l'ammoniaque dans les muscles squelettiques en activité. Lorsqu'elle est formée par hydrolyse de l'AMP, l'adénosine peut être rephosphorylée par une adénosine kinase très active ou bien rejoindre le métabolisme de l'inosine grâce à l'action d'une adénosine désaminase. Enfin, il faut indiquer une source importante d'adénosine indépendante du catabolisme des acides nucléiques : sa production à partir de S-adénosylhomocystéine (SAH) sous l'action d'une hydrolase spécifique. La SAH est elle-même produite au cours des réactions de méthylation dans lesquelles le donneur de méthyles est la S-adénosylméthionine (SAM). L'adénosine est un mauvais substrat de la purine nucléoside phosphorylase (PNP) qui est active sur guanosine et inosine.

Le catabolisme des désoxynucléotides diffère quelque peu de celui des nucléotides: le dAMP est un mauvais substrat pour l'AMP désaminase, la d'adénosine est un mauvais substrat pour l'adénosine kinase et peut être partiellement rephosphorylée, ainsi que la d-guanosine, par la désoxycytidine kinase, un enzyme du métabolisme des nucléotides pyrimidiques: première interaction entre les métabolismes puriques et pyrimidiques. L'adénosine désaminase est très active sur la d-adénosine.

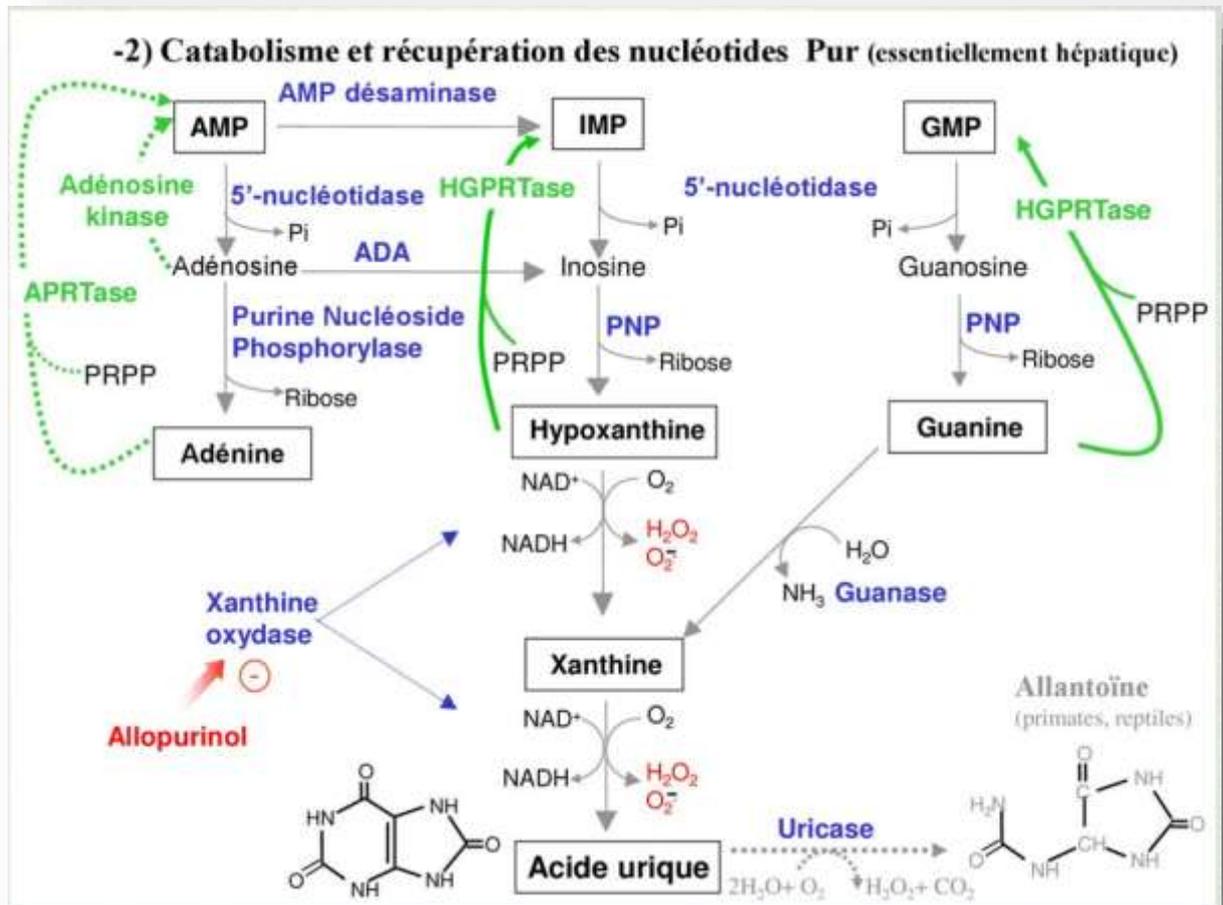


Figure 4: Catabolisme des nucléotides puriques.

Un déficit en cet enzyme, une maladie autosomique récessive, induit un déficit immunologique sévère dont le mécanisme semble lié l'inhibition exercée par le dATP sur la ribonucléotide réduc tase, d'une part, et à l'action d'inactivation par suicide de la d-Adénosine sur la S-Adénosylhomocysteine hydrolase bloquant ainsi les réactions de méthylation, d'autre part. Cette inhibition est très importante lors de la maturation lymphocytaire, expliquant le déficit immunitaire.

Le catabolisme des bases puriques s'arrête chez l'homme au niveau de l'acide urique en raison de l'absence d'uricase qui permet, chez d'autres espèces animales, sa destruction et donc un catabolisme plus complet du noyau purique, éventuellement jusqu'au CO_2 et NH_3 . Le mécanisme de production de l'acide urique implique l'action d'une activité enzymatique, la xanthine oxydoréductase (XO), dont le coenzyme est une structure complexe, un noyau ptéridine contenant un atome de molybdène. XO transforme l'hypoxanthine en xanthine, puis la xanthine en acide urique tout en produisant des ions superoxyde et du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 . Ces transformations s'effectuent exclusivement dans le foie et l'intestin grêle.

2.3. Nucléotides pyrimidiques

La biosynthèse de l'uridyate monophosphate (UMP) s'effectue grâce à trois protéines (Figure 5). La première protéine possède trois activités enzymatiques: elle forme du carbamoylphosphate à partir de CO₂, de glutamine, donneur de-NH₂, et d'ATP; le carbamoylphosphate est immédiatement condensé à une molécule d'aspartate et le carbamoyl aspartate formé est ensuite cyclisé en pyrimidine par la 3^{ème} activité en dihydroorotate. Cette première protéine cytotolique porte le nom de CAD, acronyme formé par l'initiale de chacune des trois activités enzymatiques. La deuxième protéine est localisée sur la partie externe de la membrane mitochondriale interne; c'est une dihydroorotase. Enfin, la troisième protéine porte deux activités enzymatiques qui forment d'abord un nucleotide, l'OMP (orotate-riboselibération de pyrophosphate. L'OMP est décarboxylé par la même protéine en UMP (uracile ribose-phosphate).

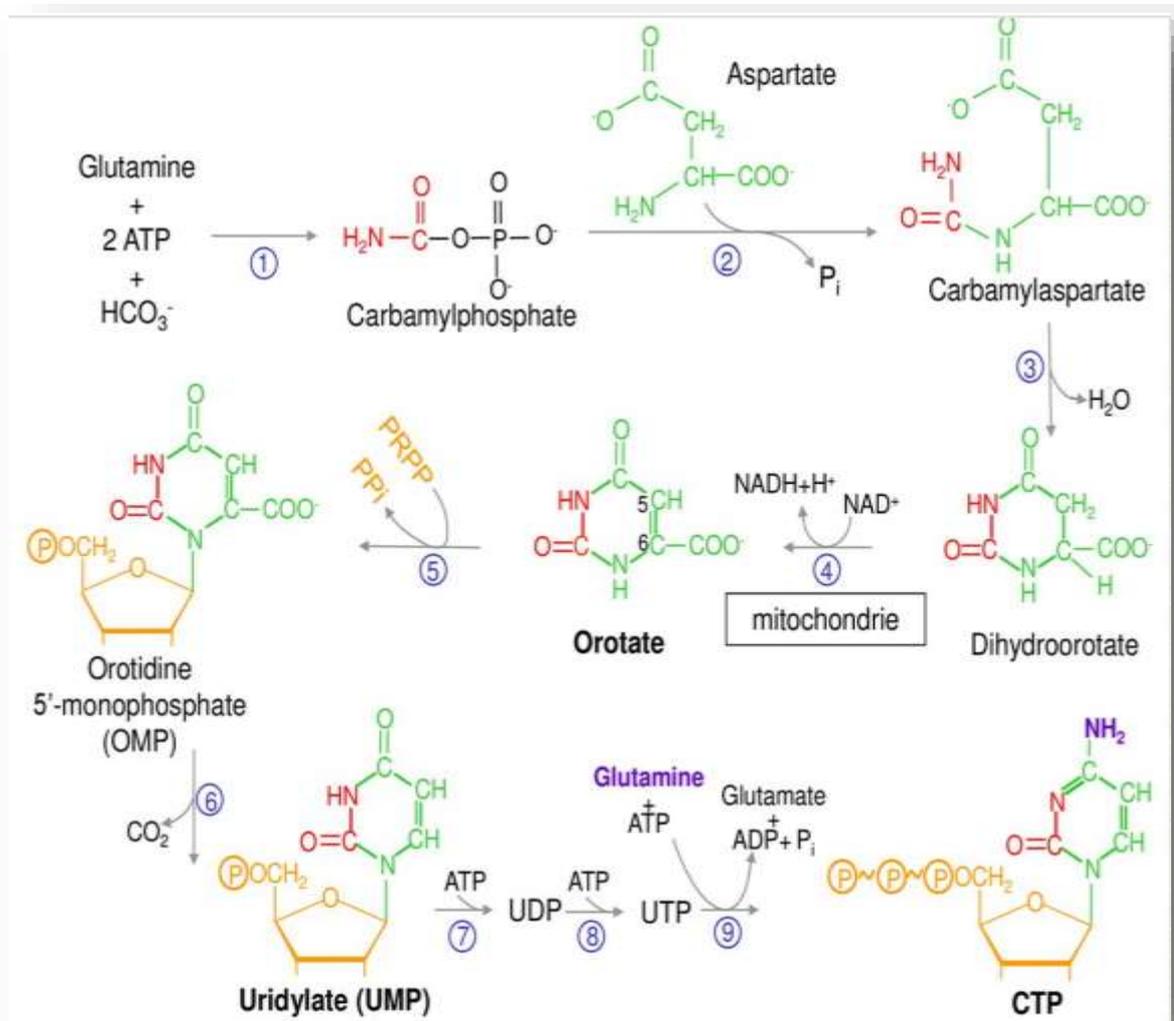


Figure 5: Biosynthèse des nucléotides pyrimidiques.

La formation des désoxynucléotides s'effectue à partir de l'UDP par une ribonucléotide réductase. La transformation de dUMP en dTMP est contrôlée par la thymidylate synthase, dont le cofacteur est un dérivé folate et dont l'inhibition est souvent recherchée en thérapeutique anticancéreuse.

Le coût énergétique de la biosynthèse de novo est de 5 moles d'ATP par mole d'UMP, d'où l'intérêt des réactions de récupération des pyrimidines ne consommant qu'une seule mole d'ATP par mole de nucléotide formé :

ribose-uracile (uridine)	uridine kinase	► UMP
ribose-cytosine (cytidine)	cytidine kinase	► CMP
désoxyribose-cytosine (d-cytidine)	désoxycytidine kinase	► dCMP
désoxyribose-thymine (thymidine)	thymidine kinase	► dTMP

Le catabolisme de la cytosine, de l'uracile et de la thymine aboutit après plusieurs étapes à la β -alanine pour les deux premiers et à l'acide propionique pour la thymine. Il y a ensuite destruction complète possible de dérivés pyrimidiques, ce qui est très différent de ce qui se passe pour les dérivés puriques dont le catabolisme s'arrête à l'acide urique .