



UNIVERSITE DE RENNES I
FACULTE DE MEDECINE DE RENNES

DEPARTEMENT DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

P.C.E.M. 2

BIOCHIMIE SEMEIOLOGIQUE : module Néphrologie

**METABOLISME DES PURINES
ET PYRIMIDINES**

PROFESSEUR ANDRE LE TREUT

Année Universitaire 2007 – 2008

I. Définition des purines et pyrimidines

- **Les bases libres : puriques et pyrimidiques**

- **Les bases combinées sont représentées par :**
 - **les nucléosides**
 - **les nucléotides**

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**

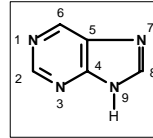
III. Caractéristiques structurales

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

III.1.2. Bases puriques

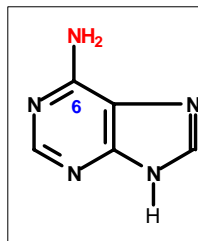
⇒ le noyau purine

⇒ les bases dérivées

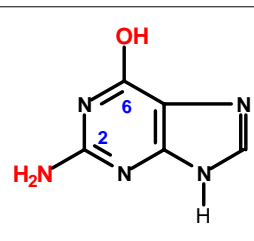


Adénine

Guanine



6-amino-purine



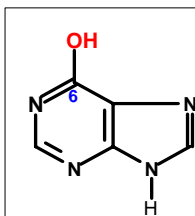
2-amino-6-hydroxy-purine

⇒ autres bases dérivées

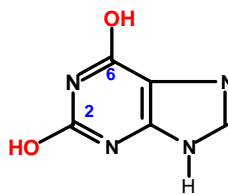
Hypoxanthine

Xanthine

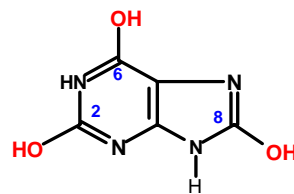
Acide urique



6-Hydroxy-purine



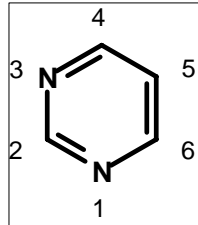
2,6-di-Hydroxy-purine



2,6,8-tri-Hydroxy-purine

III.1.3. Bases pyrimidiques

⇒ le noyau pyrimidine

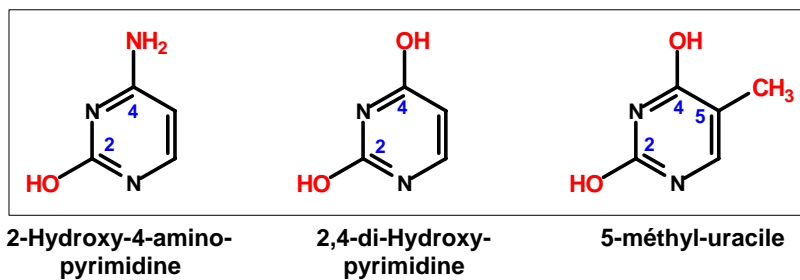


⇒ les bases dérivées

Cytosine

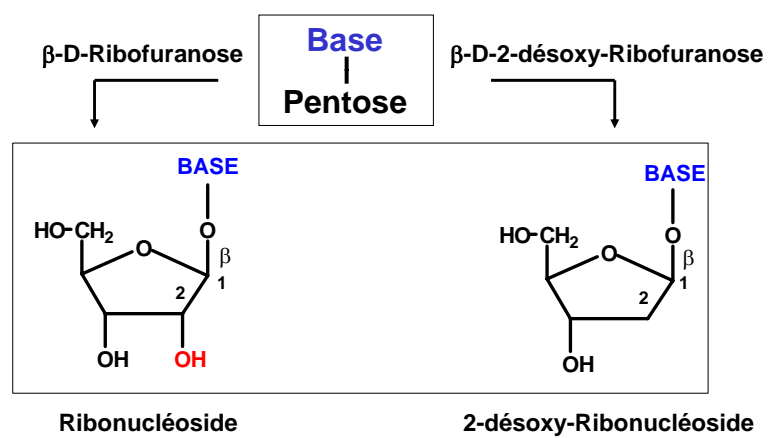
Uracile

Thymine

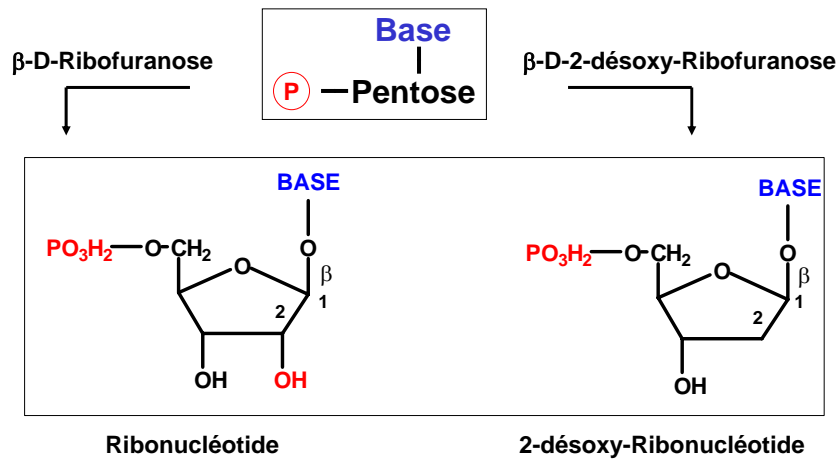


III.2. Les bases combinées

III.2.1. Les nucléosides



III.2.2. Les nucléotides



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

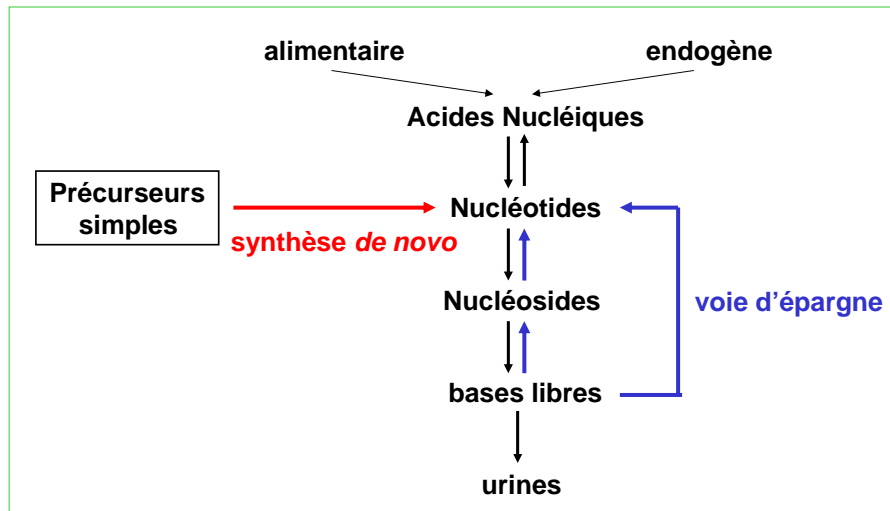
⇒ c'est la **voie d'épargne**

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



METABOLISME DES PURINES

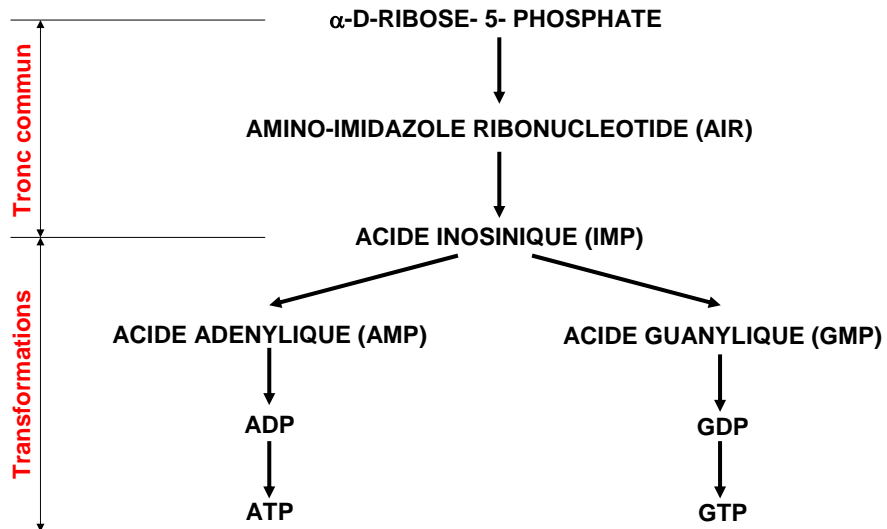
I. Biosynthèse des Ribonucléotides puriques

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

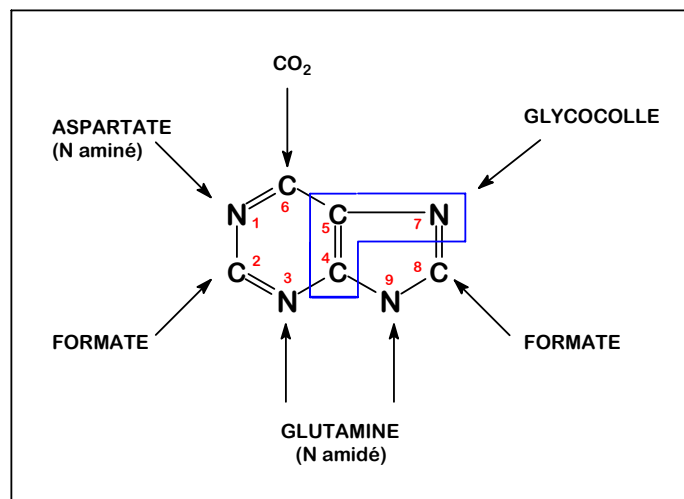
I.1.1. Caractéristiques générales

- 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 : 2 segments



I.1.2. Les précurseurs du Noyau Purique



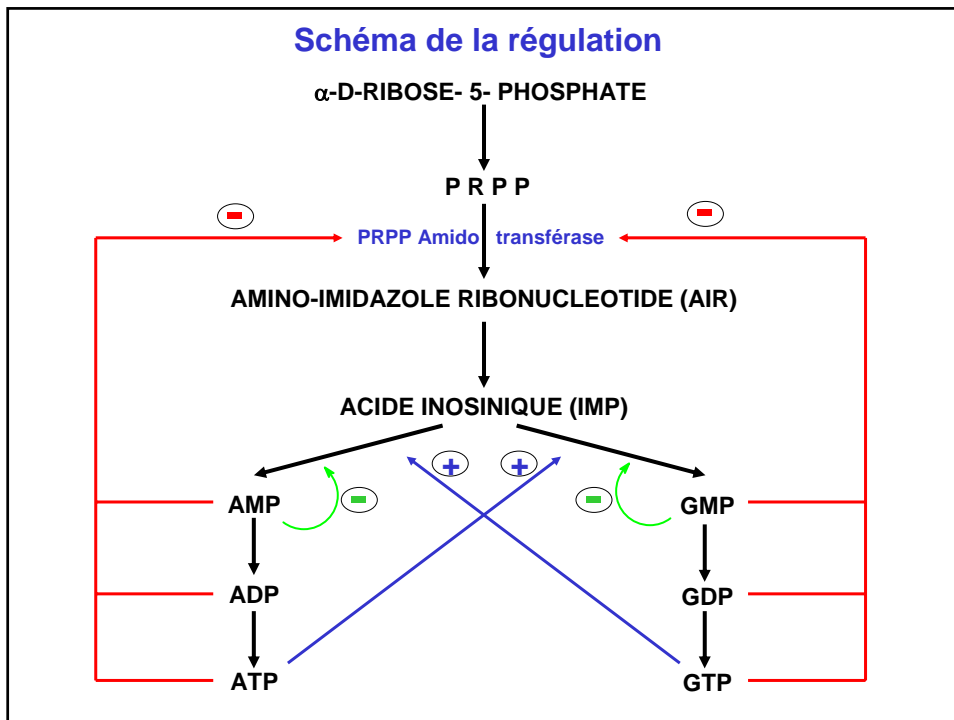
I.1.3. Régulation de la biosynthèse de novo : 2 niveaux

⇒ **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

⇒ **Activation de la voie adénylique ou guanylique**

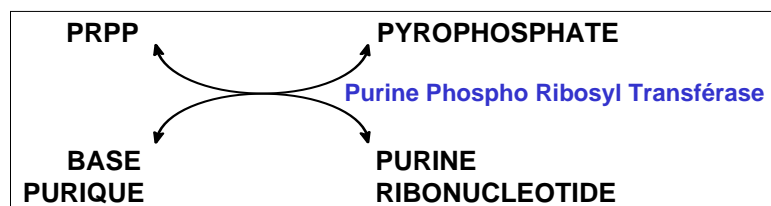
- un excès d'ATP active la synthèse du GMP (voie guanylique)
- un excès de GTP active la synthèse de l'AMP (voie adénylique)
- AMP et GMP inhibent leur propre production
- C'est un dispositif réciproque qui équilibre
l'abondance relative des nucléotides puriques
(maintien de la balance entre ATP et GTP)



I.2. Biosynthèse selon la voie d'épargne

I.2.1. Biosynthèse en un seul temps

a) Mécanisme



b) Deux enzymes apparentées

⇒ APRT : Adénine Phospho Ribosyl Transférase



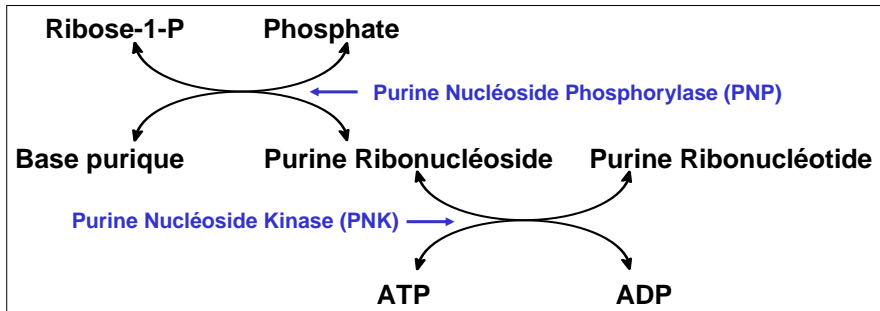
⇒ HGPRT : Hypoxanthine Guanine Phospho Ribosyl Transférase



Son déficit héréditaire ⇒ maladie de Lesch Nyhan

I.2.2. Biosynthèse en deux temps

a) Mécanisme



b) Substrats



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

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides puriques

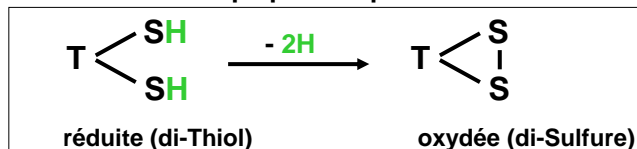
II.1. Caractéristiques

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

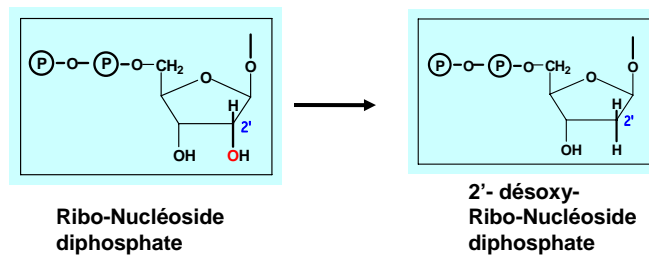
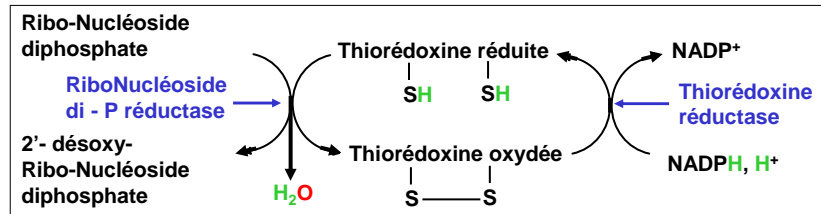


⇒ 2 enzymes associées

- la ribonucléoside diphosphate réductase
- la thiorédoxine réductase

⇒ 1 coenzyme: NADPH, H⁺

II.2. Mécanisme



III. Catabolisme des Nucléotides puriques

III.1. Les systèmes enzymatiques

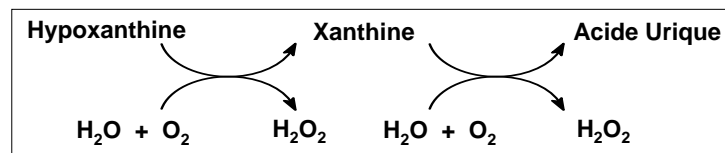
III.1.1. Les 5'- Nucléotidases

III.1.2. Les Nucléosidases

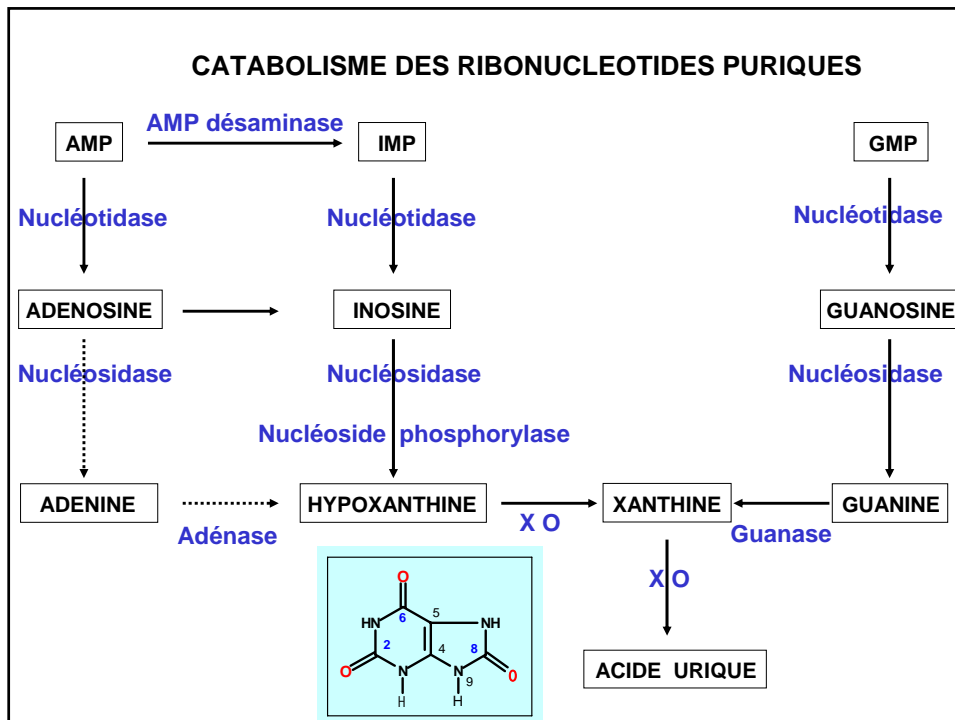
III.1.3. Les Nucléosides Phosphorylases (NP)

III.1.4. Les Désaminases

III.1.5. La Xanthine Oxydase (XO)



III.2. Les voies cataboliques



IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.1. La goutte commune

- a. Manifestations cliniques
- b. Manifestations biochimiques
- c. Mécanisme pathogénique
- d. Moyens thérapeutiques
 1. de la crise douloureuse (colchicine, sédatifs)
 2. les traitements hypouricémiants
 - conseils diététiques
 - uricosuriques
 - inhibiteurs de l'uricosynthèse (allopurinol)
 - uricolytiques (uricase)

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.2. Le syndrome de Lesch-Nyhan

- a. Manifestations cliniques
- b. Manifestations biochimiques
- c. Mécanisme pathogénique
- d. Génétique

IV.2. Les hyperuricémies secondaires

IV.2.1. Les hémopathies malignes

IV.2.2. Affections rénales

IV.2.3. Les hyperuricémies d'origine iatrogénique et toxique

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.3. Les hypouricémies

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

a. héréditaires :

- Xanthinurie
- Déficit en xanthine oxydase et sulfite oxydase
- Déficit en PRPP synthétase

b. acquises : traitement par l'allopurinol

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

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

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.4. Autres pathologies d'origine génétiques

IV.4.1. Déficit héréditaire en adénosine désaminase (ADA)

IV.4.2. Syndrome d'hyperactivité de l'ADA

IV.4.3. Déficit héréditaire en nucléoside phosphorylase (PNP)

IV.4.4. Déficit héréditaire en 5'-Nucléotidase (5'N)

METABOLISME DES PYRIMIDINES

Pas traité