**Fiches médecine**

**Equilibre entre synthèse et dégradation des triglycérides**

**Aspect de la régulation du métabolisme des lipides**

Acides gras alimentaires, avec le glycérol, dans l’intestin, produisent des triglycérides transportés par les lipoprotéines. Lorsque les triglycérides arrivent dans les cellules adipeuses, se met en place une lipoprotéine lipase, qui ré-hydrolyse, et redonne à partir des triglycérides, des acides gras et du glycérol, qui redeviennent ensuite des triglycérides pour le stock. On obtient aussi des acides gras à partir du glucose alimentaire. Le glycérol est la plupart du temps d’origine glucidique (alimentaire).

La lipogenèse est la synthèse de triglycérides (contexte postprandial). Elle a comme substrat des acides gras qui ont une double origine. Soit leur biosynthèse à partir du glucose, soit la lipolyse des triglycérides des lipoprotéines. Le deuxième substrat est le glucose, en tant que précurseur du glycérol-3-phosphate. La synthèse des triglycérides se fait par condensation entre le glycérol et les acides gras. Les précurseurs actifs sont la forme acylCoA et le glycérol. Dans les cellules du tissu adipeux, à la différence du foie, le G3P ne vient pas directement du glycérol, mais il vient de la dégradation du glucose, en passant par la DHAP.

Dans les triglycérides, il y a 2 éléments importants : les acides gras, et le glycérol. Le stockage passe par la conjugaison de ces 2 éléments. Le glycérol vient en grande partie du glucose. Les tissus adipeux n’ont pas de kinase, et donc le G3P vient de la DHAP. Il faut donc bien des substrats lipidiques et des substrats glucidiques.

# Lipogenèse

On est toujours dans un contexte postprandial. On a donc une forte concentration en glucose, et donc augmentation du taux d’insuline. Les processus anaboliques sont donc activés. On le voit ici à 2 niveaux : entrée efficace de glucose dans les adipocytes par recrutement du GLUT4 (transporteur très efficace) au niveau de la membrane plasmique, qui va donner du G3P, et induction de la synthèse de la lipoprotéine lipase, parce que l’activité d’une enzyme peut être contrôlée à court terme, mais aussi à long terme, par contrôle de l’expression du gène qui la code. La lipoprotéine lipase permet l’alimentation en acide gras des adipocytes. Ils ont donc tout ce qu’il faut, le G3P et les acides gras.

La lipolyse a l’effet inverse, en période de jeune, elle est contrôlée par une triglycéride-lipase, et les acides gras entrent alors en β-oxydation, pour produire de l’acétylcoenzyme A. La concentration en glucagon augmente, le glucagon provoque l’activation de la kinase A, qui phosphoryle et active la triglycéride-lipase. La déphosphorylation de la triglycéride-lipase, et donc sa désactivation est contrôlée par la protéine-phosphatase 2A, sous contrôle de l’insuline.

L’insuline a donc 3 rôles.

# Intégration des métabolismes glucidiques et lipidiques

Situations pathologiques ou non. Sachant qu’en termes de gestion, à court terme et de façon dynamique, ce sont les glucides qui gèrent l’énergie et les composés carbonés. Les lipides se divisent en 2 systèmes, synthèse et dégradation des triglycérides et des acides gras. Quand la demande est lourde, longue, l’organisme se tourne vers les lipides. Donc les lipides font une gestion énergétique et en terme de composés carbonés plus lente, mais en terme de stockage, beaucoup plus importante.

En termes de stockage, 95% des réserves sont des lipides, 5% sont des glucides. La gestion à court terme pour toutes les cellules se fait en glucose, et à long terme en lipides. Il nous manque cependant un relais : les corps cétoniques.

**Aspects tissulaires de l'élimination de l'azote**

La dégradation des acides aminés qui commence par l’élimination de l’azote commence dans l’intestin ou dans les muscles pour se terminer dans le foie et dans les reins. Les formes circulantes de l’azote sont l’alanine et la glutamine. Les produits terminaux, à coté de l’α-cétoacide qui entre dans le métabolisme du carbone, sont, en termes d’azote, le NH4+, qui va dans le rein, et le NH4+ et l’aspartate, qui entrent dans le foie, pour faire le cycle de l’urée, qui retournera dans le sang, et dans les reins.

Les protéines exogènes vont dans l’intestin, les endogènes vont dans les muscles, et les deux entrent ensuite dans le foie, et dans les reins. La digestion des protéines alimentaires fait apparaître dans les cellules intestinales des acides aminés. Ils entrent dans le foie, les acides aminés, par désamination oxydative forment du NH3, qui entre dans le cycle de l’urée. Dans le cas d’une double transamination, le produit est l’aspartate, qui entre aussi dans le cycle de l’urée.

A coté de ça, dans l’organe, dans l’intestin, in situ, une partie des acides aminés peut être doublement transaminée. De l’alanine est formée, qui fait ensuite la même chose que précédemment, et on obtiendra de l’urée. Une forte sécrétion d’azote et signe de carence alimentaire grave.

La protéolyse musculaire, dans le cas d’une carence alimentaire et d’une récupération du carbone contenu dans les protéines, entrainé par l’élimination préalable d’azote, permet 2 choses. D’une part, l’apparition d’acides aminés dans les cellules musculaires, qui peuvent aller au foie, et y subir soit une désamination et produire du NH3, soit pour y subir une double transamination et produire de l’aspartate, les 2 produits entrant dans le cycle de l’urée. D’autre part ils subissent la double transamination in situ, dans les muscles, le produit terminal étant l’alanine, qui retourne au foie, et se mêle au pool des acides aminés et donne du NH3 et de l’acide aspartique. Mais en plus, les acides aminés peuvent être désaminés oxydativement en NH3.

Dans les muscles, les acides aminés subissent donc 3 choses :

* Désamination vers le foie
* Transamination de l’alanine dans le foie
* Désamination oxydative en NH3

De plus, la désamination oxydative pose un problème, NH4+ est toxique, et ne peut donc pas circuler. L’ammoniac étant éliminé dans le foie et dans les reins, il faut que l’ammoniac produit dans les muscles se retrouve d’une façon ou d’une autre dans le foie ou dans les reins. Donc il devra se combiner avec du glutamate, pour donner la 2ème forme non toxique circulante de NH4+ dans les organismes animaux : la glutamine. Elle va pouvoir aller où elle va être dégradée, soit en urée, soit en ammoniac. Dans le rein, la glutamine donne du glutamate, par libération de NH4+ par la glutaminase, et le glutamate donc de l’α-cétoglutarate qui libère aussi du NH4+ par action de la glutamate-déshydrogénase. Les 2 molécules de NH4+ donneront alors de l’urée. Dans l’intestin, la glutamine devient du glutamate par glutaminase, et libère du NH3, qui va dans le foie, et entre dans le cycle de l’urée. La glutamine peut aussi donner de l’α-cétoglutaramate, par l’action de la glutamine aminotransférase. Parallèlement à cette réaction, le pyruvate devient de l’alanine, et entre dans le foie, où se forme de l’aspartate, qui entre dans le cycle de l’urée. L’α-cétoglutaramate forme de l’α-cétoglutarate, en libérant du NH3 par désaminase, qui ira aussi dans le foie.

**Cycle de l'urée**

Elle se fait sous forme de 2 molécules : l’urée et l’ammoniac. Elle inclut le cycle de l’urée (cycle de l’ornithine).

Dans le foie, l’aspartate et le NH3 entrent dans le cycle de l’ornithine.

Voir schéma polycopié TD Charpentier : cycle de l’urée page 15.

Pour qu’il y ait élimination de l’urée, il faut de l’eau, pour 2 raisons. L’urée, synthétisée dans le foie, passe dans le sang, et arrive dans les reins. Pour qu’il y ait élimination de l’urée, il faut qu’il y ait élimination d’eau. De plus, pour l’urée, il faut hydrolyser l’arginine. En carence d’H2O, il y a élimination de l’azote sous forme d’acide urique.

Dans la réaction de condensation de l’acide aspartique, le cycle de l’ornithine donne du fumarate, et produit de l’urée. Il y a un couplage entre cycle de l’ornithine et cycle de Krebs. En effet, le fumarate est produit dans le cytosol, pris en charge par une enzyme qui existe dans la mitochondrie. En effet, la fumarase cytosolique forme le malate cytosolique, qui entre dans la mitochondrie et forme l’oxaloacétate, grâce à la malate déshydrogénase mitochondriale. L’oxaloacétate est transaminé en aspartate, et parallèlement, le glutamate devient de l’α-cétoglutarate. L’aspartate alimente le cytosol, qui alimente le cycle de l’ornithine. L’α-cétoglutarate va quand à lui alimenter le cycle de Krebs.

Acides aminés métabolisme glucidique

Métabolisme lipidique

A partir du moment où on parle de molécule carbonée, elle peut se convertir en n'importe quoi.

**Les acides aminés cétoformateurs**

# 2ème situation : acides aminés cétoformateurs

L’isoleucine peut donner de l’acétylcoenzyme A, qui donne de l’acétoacétylcoenzyme A, qui peut provenir de la lysine et du Tryptophane. Ensuite, on obtient le β-hydroxy-β-méthylglutarylcoenzyme A qui peut aussi venir de la leucine (seul acide aminé glucoformateur), puis l’acétoacétate peut provenir de la tyrosine qui provient elle-même de la phénylalanine. Enfin, on obtient le β-hydroxybutirate.

# Exemples

## Phénylalanine 🡪 Tyrosine 🡪 acétoacétate + fumarate

Il y a hydroxylation de la phénylalanine, très importante et très compliquée. Par passage d’O2 en H2O, et de tétrahydroxybioptérine en dihydrobioptérine (le retour se fait avec du NADH, H+), la phénylalanine devient de la tyrosine. La tyrosine est ensuite transaminée, pour donner du parahydroxyphénylpyruvate. Cette transamination se fait par passage d’α-cétoglutarate en glutamate, et grâce à l’aminotransférase. Ensuite, il y a hydroxylation, par hydroxylase et O2 en H2O, qui donne l’homogentisate, qui est ouverte par oxydation, pour donner du maleylacétoacétate, puis du fumarylacétoacétate, catalysée par une isomérase. Ensuite, une hydroxylase catalyse une coupure pour donner du fumarate et de l’acétoacétate.

La maladie génétique la plus courante au monde touche le gène de l’enzyme Phénylalanine hydroxylase. Elle représente 1 naissance sur 10 000. C’est une déficience en phénylalanine hydroxylase. La conséquence est une accumulation sanguine de phénylalanine, qui à haute dose est un produit toxique, qui entraine de très graves troubles mentaux. Cette phénylalanine qui s’accumule subit des tentatives d’élimination. Il existe une réaction de transamination de la phénylalanine en phénylpyruvate. A ce moment là, le phénylpyruvate, le phénylacétate ou le phényllactate passe dans l’urine et sont éliminés. Cette maladie est la Phénylcétonurie. On le dépiste avec le test de Guthrie.

## Isoleucine 🡪 acétylcoenzyme A + succinylcoenzyme A

L’isoleucine est un acide aminé ramifié, qui a un métabolisme particulier. Dans les muscles, les protéines sont riches en acides aminés ramifiés. Il y a prise en charge dans le muscle et le cerveau avant le foie.

L’isoleucine devient de l’α-céto-β-méthylvalérate. Cette réaction se fait dans le muscle, catalysée par l’aminotransférase musculaire. Intervient parallèlement l’α-cétoglutarate qui devient glutamate. Pour activer la molécule formée, il faut l’intervention du CoASH qui devient CO2 et le NAD+ qui devient NADH, H+. On obtient alors de l’α-méthylbutyrylcoenzyme A. L’enzyme est une déshydrogénase. Cette réaction a pour but de récupérer les carbones. C’est aussi dans le cycle de Krebs la réaction qui catalyse la transformation de l’α-cétoglutarate en succinylcoenzyme A, catalysée par des déshydrogénases.

β-oxydation de l’α-méthylbutyrylcoenzyme A par passage de FAD en DAFH2, pour faire 3 oxydations, avec une déshydrogénase et production d’une molécule de NADH, H+, et dans la 2ème oxydation, il y a entrée d’un H2O avec action d’une hydratase. Enfin, l’acétylcoenzyme A acytransferase et le CoASH forment avec le produit d’oxydation de l’acétylcoenzyme A qui entre dans la cétogenèse et du propionylcoenzyme A, qui devient succinylcoenzyme A qui entre dans la néoglucogenèse et/ou production d’acétylcoenzyme A.

**Les acides aminés glucoformateurs**

Il y a nécessité de mise en œuvre du catabolisme des acides aminés. En effet, il y a 2 situations peu courantes : La première est un régime alimentaire hyperprotéique. Il y a afflux d’acides aminés. Un problème se présente : le stockage. On ne peut stocker les acides aminés sous forme de protéines. On va donc stocker l’afflux de carbone des acides aminés sous une autre forme. Il faut donc utiliser les 2 autres types de stockage. On va stocker sous forme de triglycérides, qui viennent des acides gras, et de l’acétylcoenzyme A. Donc en cas d’excès d’acides aminés, on les transformera sous forme d’acétylcoenzyme A. La seconde est un jeûne prolongé. Il y a ici une demande à 2 niveaux, en glucose, pour assurer l’alimentation des tissus strictement glucodépendants, et la demande énergétique, en terme d’acétylcoenzyme A. Le catabolisme des acides aminés assure l’intermédiaire du métabolisme glucidique et des intermédiaires glucidiques (acétylcoenzyme A et ATP), ou alors, indirectement, formation des intermédiaires de la cétogenèse, grâce à des acides aminés cétoformateurs, pour former de l’ATP.

Les acides aminés sont classés en 2 groupes : Le premier composé des acides aminés glucoformateurs, qui sont des intermédiaires qui permettent d’alimenter la néoglucogenèse. Ils donnent soit du pyruvate, soit des intermédiaires du cycle de Krebs, ils peuvent alimenter aussi la cellule en énergie. Le second des acides aminés cétoformateurs, sont des intermédiaires ou précurseurs de la cétogenèse, et forment de l’acétylcoenzyme A.

Principes de base : Au départ, on a 20 acides aminés. On distingue des acides aminés cétoformateurs (1 : la leucine), des acides aminés mixtes (cétoformateurs et glucoformateurs, 5 : isoleucine, **phénylalanine, tyrosine**, tryptophane, lysine), et des acides aminés glucoformateurs (14). Au total, on a donc 19 acides aminés qui sont glucoformateurs.

# 1ère situation : acides aminés glucoformateurs

Le glucose s’engouffre dans la glycolyse, jusqu’au phosphoenol pyruvate, puis au pyruvate, qui devient de l’acétylcoenzyme A, qui se condense avec l’oxaloacétate, et qui rentre dans le cycle de Krebs. L’oxaloacétate lui-même, l’α-cétoglutarate, le succinylcoenzyme A et le fumarate sont des intermédiaires du cycle de Krebs qui s’enchainent, pour former l’oxaloacétate. C’est la chimie qui gouverne le tout.

Les acides aminés glucoformateurs sont précurseurs d’un élément de la glycolyse, le pyruvate, on appelle ça l’entrée pyruvate, et de 4 intermédiaires du cycle de Krebs, α-cétoglutarate, oxaloacétate, fumarate, et succinylcoenzyme A. Le fumarate est hydrolysé en malate, qui dans un contexte normal est oxydé en oxaloacétate, mais il peut aussi sortir du cycle, et aller alimenter la glycolyse. Le cycle de Krebs peut aussi se continuer, et former du NADH, H+, du FADH2 et de l’ATP.

En entrant dans le cycle à ces stades du cycle, comment passer à l’acétylcoenzyme A ? Le malate, par l’enzyme malique, peut redonner du pyruvate, qui sera pris en charge par la pyruvate-déshydrogénase. On a plusieurs types d’entrée : le pyruvate est une entrée C3, l’α-cétoglutarate est une entrée C5, succinylcoenzyme A, fumarate et oxaloacétate sont des entrées C4.

En ce qui concerne le pyruvate, on peut utiliser la Cystéine, la Serine qui provient de la Glycine, la Thréonine, l’Alanine qui peut provenir du Tryptophane. On a donc 6 acides aminés qui peuvent donner du pyruvate. Pour l’α-cétoglutarate, on utilise le Glutamate, qui provient de l’Histidine, de l’Arginine, de la Proline, de la Glutamine. Pour le succinylcoenzyme A, on utilise la Thréonine, la Méthionine, la Valine et l’isoleucine. Pour le fumarate, on en a 2, Phénylalanine donne Tyrosine. Et pour l’oxaloacétate, on utilise l’Aspartate, qui peut provenir de l’asparagine. On ne sait pas où entre la lysine.

# Exemple : Arginine 🡪 Glutamate 🡪 α-cétoglutarate

L’arginine est un acide aminé glucoformateur. La mise en œuvre de l’arginine passe par sa conversion en α-cétoglutarate. Nous avons donc au départ de l’arginine qui doit être convertie en ornithine, par passage d’eau et transformation en urée. Ensuite, soit l’ornithine rentre dans le cycle de l’ornithine, soit dans un contexte d’aller chercher des acides aminés, elle est transaminée sur la chaine latérale. On va donc obtenir, à partir de CH2-NH2 un aldéhyde, en faisant intervenir l’α-cétoglutarate qui donne le glutamate. On obtient donc le glutamate semi-aldéhyde, qui est oxydé en glutamate. Pour cette dernière étape, on utilise une déshydrogénase et un NAD+. Enfin, le glutamate donnera de l’α-cétoglutarate.

**Métabolisme en situation - activité physique**

# Situation métabolique en période d’activité musculaire

## Période courte et intense (100m)

La circulation sanguine n’a pas le temps d’alimenter les tissus en oxygène. Il y a mobilisation des réserves énergétiques en conditions anaérobies. Seul le glucose est mobilisé. La glycogénolyse forme le glucose, puis du glycogène anaérobie. 1 molécule de glucose consommé 🡪 2 ATP formés. La glycolyse, au niveau de sa 6ème étape transforme le G3P en 1,3-bisphoshoglycérate et consomme 1 NAD+ et forme du NADH, H+. Pour que ceci fonctionne efficacement, il faut que le coenzyme d’oxydo-réduction soit ré-oxydé, mais en restant dans le cytosol. Pour cela, il y a fermentation lactique.

NADH, H+ NAD+

O OH

CH3 – C – CO2H CH3 – CH – CO2H

Pyruvate Lactate musculaire

Le lactate musculaire passe dans la circulation sanguine, et on obtient du lactate hépatique, et au niveau du foie, le lactate est ré-oxydé en pyruvate, qui donne l’oxaloacétate mitochondrial, puis le malate, l’oxaloacétate cytosolique et le PEP puis le glucose qui entre dans la circulation sanguine des cellules musculaires, c’est le cycle des Cori.

## Activité longue et peu intense (ex. Marathon)

Ici, on a moins de soucis, il y a de l’oxygène, mais l’effort est long, et donc nécessite plus d’énergie. Les glucides, par la glycogénolyse, forment du glucose, qui entre dans la glycolyse + Cycle de Krebs et oxydations phosphorylantes.

Les lipides entrent en lipolyse des triglycérides pour former de l’acétylcoenzyme A qui entre dans le cycle de Krebs + oxydations phosphorylantes.

Les protides font une protéolyse et forment les acides aminés, qui entrent dans la néoglucogenèse, pour alimenter le cerveau et les globules rouges.

La néoglucogenèse produit du glycérol, des acides aminés, qui alimentent le cerveau, les globules rouges et les muscles.

Quand on a protéolyse, on a dégradation en acides aminés. Parmi ces acides aminés, on a un acide aminé plus important que les autres, l’alanine. Les acides aminés sont des intermédiaires du cycle de Krebs, pour alimenter la néoglucogenèse. A coté de cette alimentation, l’alanine est produite, et va retourner au foie, et subir une réaction de transamination, c’est un transfert d’un groupement NH3+. Dans le foie, elle le perd pour former du pyruvate, par une réaction de transamination. Le NH3 est récupéré par l’α-cétoglutarate pour former du glutamate. Le pyruvate entre dans la néoglucogenèse, forme du glucose pour alimenter les cellules musculaires. C’est le cycle de Felig.

La différence entre cet effort et la situation pathologique est qu’il n’y a pas de mobilisation des corps cétoniques dans le cas de l’effort.

**Nucléotides puriques**

# Biosynthèse

Réductase : seule enzyme transformant ribonucléotides en désoxyribonucléotides. Très complexe, très régulée. Il y a 2 aspects : sucre et base. Le ribose est élaboré, toujours par la même réaction, très importante, c’est l’étape **limitante**. Elle est aussi **régulée** ici. C’est la création de l’unité de base qui va tenir le sucre. A partir du ribose-5-phosphate, α, vient du glucose. Il est pris en charge par une enzyme soumise à régulation, cette réaction est une pyrophosphorylation. C’est l’assise qui permet de construire la base. 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate : PRPP. Cette étape est catalysée par la PRPP synthétase. **C’est la première étape de régulation. Elle est limitante**.

Dans le cas des nucléotides puriques, la base est construite directement sur le sucre :

N

N

Asp

THF

N

N

I

H

Gln

Gln

THF, Ser

Gly

CO2

Gln Glu

PRPP (stéréochimie α) 5-phosphorybosylamine (PRA, stéréochimie β)

1

Glutamine PRPP amide transférase ATP gly

2ème étape de régulation 2

GAR synthétase ADP THF N10 formyl THF

Formylglycinamide ribonucléotide (FGAR) 3 Glycinamide ribonucléotide (GAR)

Gln ATP GAR transformylase

4 FGAM synthétase

Glu ADP ATP ADP + Pi

5

Formylglycinamidine ribonucléotide (FGAM) 5-aminoimidazole ribonucléotide (AIR)

AIR synthétase

CO2 ATP

AIR carboxylase 6

Fumarate Asp ADP + Pi

7

5-aminoimidazole-4-carboxamide 4-carboxy-5-aminoimidazole ribonucléotide (CAIR)

Ribonucléotide (AICAR)

SACAIR synthétase + adénylosuccinate lyase

N10 formyl THF

8

THF 9 H2O

IMP synthase

N-formyl aminoimidazole IMP (inosine monophosphate)

carboxamide ribonucléotide (FAICAR)

O

N

O

N

N

N

N

I

H

N

O

N

N

N

I

H

N

N

N

I

H

Hypoxanthine Xanthine

# Dégradation

H2O Gln Glu

ATP ADP

IMP XMP (xanthosine monophosphate) GMP

NAD+ NADH, H+ GMP synthétase

IMP deshydrogénase

GTP Asp ARN GTP GDP

Adénylsuccinate synthétase + adénylsuccinate lyase réductase

Fumarate dGDP

GDP + Pi

ATP ADP dGTP

AMP dADP dATP ADN

ATP NDP kinase ADN

NMP kinase réductase

ADP

ADP ATP ARN

NDP kinase

ATP ADP

Recyclage des purines :

* Synthèse du cycle purique est très couteuse en énergie
* Au cours du catabolisme, les bases (cycles) réapparaissent
  + Terme du catabolisme : acide urique (1/5)
  + Recyclage (4/5)

PRPP PPi

Adenine AMP

APRT (adenine phosphorybosyl transférase)

PRPP PPi

Guanine IMP AMP

Hypoxanthine GMP

HGPRT (Hypoxanthine guanine phosphorybosyl transférase)

# Régulation

En amont de l’IMP, il y a 2 étapes limitantes : synthèse du PRPP (PRPP synthétase) et synthèse de 5-phosphoribosylamine (consommé par glutamine PRPP aminotransférase à la 1ère étape).

PRPP synthétase : c’est un inhibiteur allostérique des nucléotides puriques

En aval de l’IMP : A 🡪 B 🡪 C 🡪 D 🡪 E

(-)

La glutamine PRPP aminotransférase est un inhibiteur compétitif d’ADP et de GDP. Son activateur allostérique est le PRPP.

En aval de l’IMP :

Adénylosuccinate synthétase (-)

IMP AMP

GTP GDP+Pi

IMP déshydrogénase

XMP (-) C’est la régulation des taux respectifs des nucléotides puriques

ATP

GMP synthétase

ADP

GMP

# Catabolisme

5’ nucléotidase Adénosine désaminase Pi Ribose-5-phosphate

AMP Adénosine Inosine Hypoxanthine

H2O Pi H2O NH3 O2 + H2O

Xanthine oxydase

H2O2 O2 + H2O H2O2

Acide urique Xanthine

5’ nucléotidase Purine nucléoside phosphorylase Guanine désaminase

GMP Guanosine Guanine

H2O Pi Pi R1P H2O NH3

# Pathologies liées à l’accumulation d’acide urique

1 : PRPP synthétase 2 : PRPP amido transférase

RSP PRPP phosphoribosylamine

AMP IMP GMP

APRT 3 : HGPRT

Adénine Guanine

Acide urique Acide urique

1 : Taux élevé de PRPP synthétase

2 : Modification de la structure de la PRPP aminotransférase

3 : Déficience en HGPRT

**Nucléotides pyrimidiques**

# Nucléotides pyrimidiques

## Biosynthèse : régulation (Ribonucléotides)

Ce qui est caractéristique des pyrimidiques est que la synthèse de la base est très complexe, la base est synthétisée à part du sucre. La synthèse du ribose est commune aux métabolismes purique et pyrimidique.

POCH2

OH

OH

OPP

AMP

ATP

POCH2

OH

OH

OH

Glucose :

PRPP synthétase

Ribose 5 phosphate étape limitante 5 phosphoribosyl-1-pyrophosphate

Schématisation de la construction du noyau pyrimidique :

N

N

Gln

CO2

Asp

Synthèse :

Gln Glu Asp

CO2 carbanoylphosphate N-carbanoyl-aspartate

Aspartate transcarboxylase

2 ATP 2 ADP+Pi H2O

Carbanoylphosphate synthétase II cytosolique

Dihydroorotate

FMN

OMP décarboxylase PPi FMNH2 dihydroxyoorotate

UMP OMP Orotate deshydrogénase

ATP CO2 PRPP

NMP kinase

ADP Gln Glu H2O Pi

UDP UTP CTP CDP

NDP kinase CTP synthétase phosphatase

UDP CDP

Ribonucléotide réductase

dUDP dCDP

Kinase

dUTP dCTP

Phosphatase

dUMP dTMP

Thymidylate synthase

dTDP

dTTP

Détail de la réaction catalysée par la thymidylate synthase :

Thymidylate synthase

dUMP dTMP

N5-N10 méthylène dihydrofolate

tétrahydrofolate

## Dégradation

Exemple : UMP

L’UMP est dégradé en uridine, qui perd son sucre dans une réaction catalysée par une phosphorylase, le ribose donne du ribose-1-phosphate qui servira à autre chose, et on obtient de l’uracile. L’enzyme n’est pas spécifique, c’est une pyrimidine nucléoside phosphorylase.

L’uracile peut alors être soit dégradé, c’est la suite du catabolisme, soit recyclé. Pourquoi recycler les bases ? Car leur synthèse est couteuse en énergie. La synthèse des bases pyrimidiques est cependant moins couteuse que celle des bases puriques. Comme le catabolisme régénère transitoirement les bases, la cellule les recycle. Si la base est toute faite, on ne va pas la refaire. Donc l’uracile est condensée sur du PRPP pour donner de l’UMP (« neuve »). Cette réaction est catalysée par l’UTPRT.

Dans le contexte normal, la suite du catabolisme, il y a d’abord réduction de l’interaction 5-6, catalysée par une dihydro-uracile déshydrogénase et passage de NADHP, H+ en NADP+. Ensuite, il y a hydratation, catalysée par une Dihydropyrimidine hydratase. On retrouve le carbanoyl et la β-alanine, qui forment le N-carbanoyl-β-alanine, dégradée en ammoniac et en CO2, pour donner du CO2, de l’ammoniac, et par hydratation par la carbanoyl-propionase, on obtient la β-alanine. Et par passage de α-cétoglutarate en glutamate grâce à la transaminase, on obtient du Malonate semialdéhyde, et enfin l’acétylcoenzyme A. Pour cela, il y a entrée de coenzyme A, sortie de CO2, et passage de NAD+ enNADH, H+.

Régulation de la synthèse des nucléotides pyrimidiques :

Elle dépend de la disponibilité en PRPP, dont la synthèse dépend de l’activité d’une enzyme très sensible : PRPP synthétase. C’est l’étape limitante mais elle n’est pas régulée par les nucléotides pyrimidiques). La régulation se fait au niveau de la carbanoylphosphate synthétase cytosolique. Il y a contrôle allostérique. Les inhibiteurs sont l’UMP et l’UDP. Les activateurs sont l’ATP et le PRPP (c’est la molécule sur laquelle se condense l’orotate, donc pour éviter que ça bouchonne, il peut donner un coup d’accélérateur à sa synthèse).

**Situation pathologique**

# Situation pathologique, jeune non-physiologique court (inférieur à 1 semaine)

Fin de la glycogénolyse, augmentation de la néoglucogenèse à partir du glycérol et des acides aminés glucoformateurs (protéolyse musculaire), induit par le cortisol. Cétogenèse hépatique. Lipolyse du tissu adipeux (déclenché par le glucagon). Les réserves sont sous forme de glycogène, qui est très rapidement épuisée (environ 20h), de triglycérides et de protéines.

# Situation pathologique, jeune non-physiologique long (supérieur à 1 semaine)

Les triglycérides, à l’impact de synthèse de glucagon subit la dégradation en acides gras et en glycérol. Les acides gras sont mobilisables sur place à des fins énergétiques, et pour former des corps cétoniques. Le glycérol va alimenter la néoglucogenèse pour alimenter les tissus strictement glucodépendants, le cerveau et les globules rouges.

Les protéines par protéolyse forment des acides aminés qui entrent dans la néoglucogenèse.

La protéolyse fait fondre la masse musculaire, qui soutient les tissus, et notamment le tissu cardiaque. Donc il ne faut pas trop qu’elle se fasse, et donc au bout d’un temps, elle diminue, ralentie, et il y a basculement des ressources de la protéolyse au profit de la lipolyse. Elle fournit alors des acides gras pour le besoin énergétique et les corps cétoniques, et le glycérol pour la néoglucogenèse.

Dans le cas de situations extrêmes, où les réserves en triglycérides sont épuisées, tout bascule sur les muscles, la protéolyse reprend de l’importance, pour former l’acétylcoenzyme A qui donne l’énergie et les intermédiaires de la néoglucogenèse.

Glucides 🡪 rapidement mobilisés et épuisés, à travers le glycogène

Lipides 🡪 mobilisés plus tardivement mais beaucoup plus susceptibles de gérer une carence alimentaire à long terme

Protides 🡪 mobilisés aussi plus tardivement, en principe ce ne sont pas des réserves énergétiques, mais peuvent être mobilisables.

L’équilibre de la consommation en lipides et protides dépend du temps.

stocks exigences et flux énergétiques entre les différents tissus animaux

Intégration métabolique tissulaire prend tout en compte : glucides, lipides et protides

Tissus fondamentaux impliqués : intestin (produits qui viennent de l’extérieur), le foie (carte centrale), le tissu adipeux, tous les muscles de l’organisme (muscle cardiaque = myocarde), le cerveau et les globules rouges.

Foie

Intestin

Cerveau

Globules rouges

Muscles myocarde

Tissu adipeux

Nous allons voir les nécessités des différents tissus, les états des réserves et les flux entre tissus. Nous verrons aussi l’adaptation aux différentes situations métaboliques (état postprandial, état de carence alimentaire physiologique (à distance des prises alimentaires) ou non-physiologique (imposé par des contraintes extérieures, court = < 1 semaine, long = > 1 semaine), effort musculaire).

### Les exigences tissulaires

Dans une situation normale, l’essentiel des exigences sera couvert par les apports extérieurs. Appelons G le glucose, AG les acides gras, AA les acides aminés, CC les corps cétoniques.

Intestin

G – AG – AA

Cerveau

G – CC

Globules rouges

G

Muscles myocarde

G – AG – CC – AA

Tissu adipeux

G – AG

Foie

G – AG

### Réserves

Intestin

Cerveau

Globules rouges

Muscles myocarde

Glycogène, protéines

Tissu adipeux

Triglycérides

Foie

Glycogène et triglycérides

### Flux de distribution

Tient compte de l’apport alimentaire et de la gestion des réserves énergétiques.

Intestin

G – AG

Cerveau

Globules rouges

Muscles myocarde

Tissu adipeux

Foie

### Métabolisme en situation

#### Situation postprandiale

* Apport en glucides et en lipides
* Augmentation du rapport insuline/glucagon

Mise en route de tous les processus anaboliques :

* Synthèse de glycogène (foie, muscles)
* Synthèse de triglycérides (foie, tissus adipeux)
* Synthèses de protéines (muscles)

**Synthèse des acides aminés**

# Synthèse d’acides aminés

Les acides aminés essentiels ne sont pas synthétisés par l’homme, alors que les acides aminés non-essentiels le sont.

Acides aminés essentiels : Leu, Thr, Lys, Trp, Phe, Val, Met

Acides aminés non essentiels : Ile, His, Arg et les autres.

L’Histidine et l’arginine sont qualifiés de semi-essentiels. On peut synthétiser l’histidine, mais à faible taux.

Synthèse des acides aminés non essentiels :

glucose

3-phosphoglycérate

pyruvate

oxaloacétate

α-cétoglutarate

Ribose-5-phosphate

Voie des pentoses

Ser

Cys

Gly

His (semi non essentiel)

Faible taux de synthèse

Ala

Asp

Asn

Glu

Gln

Pro

Arg

Transaminase

HO2C – CH2 – CH2 – CH – CO2H glu

NH2

Glutamate kinase

PO2C – CH2 – CH2 – CH – CO2H 6-Glutamylphosphate

NNH2

Déshydrogénase (NADPH, H+ 🡪 NADP+)

CHO – CH2 – CH2 – CH – CO2H Glutamate-semialdéhyde

Spontanée

NH2

Ornithine pyroline-5-carboxylate

P5C réductase

Citruline Proline

Arginine succinate

Arg

**Synthèse du cholestérol**

# Synthèse du cholestérol

Pour synthétiser le cholestérol, il faut du pouvoir réducteur. Le point de départ est l’acétylcoenzyme A. L’acétylcoenzyme A contient 2 atomes de carbone, et il faut aller jusqu’à un composé à 27 atomes de carbone. Cette synthèse a lieu dans le cytosol. Essentiellement dans les cellules du foie et dans l’intestin. Les premières étapes sont des étapes de condensation de l’acétylcoenzyme A sur lui-même. On forme ainsi l’acétoacétylcoenzyme A. On récupère une molécule de coenzyme A qui sera réutilisée par la suite. Cette réaction est une β-cétothiolase. On utilise ensuite une 3ème molécule d’acétylcoenzyme A pour donner le 3-hydroxy-3-méthylglutarylcoenzyme A. L’enzyme est l’hydroxyméthylglutaryl synthase. Ce sont des réactions qui ont lieu dans ce sens, mais sont relativement réversibles.

L’étape la plus importante est la suivante, qui est une réduction de cette fonction thioester. On obtient du Mévalonate. On libère du coenzyme A, on consomme 2 molécules de NADPH, H+, et du NADP+ est 2 fois libéré. C’est l’étape importante, la HMG coenzyme A réductase est soumise à régulation, et cible des médicaments anti-cholestérolémie. Les biochimistes se sont interrogés sur la question « pourquoi cette étape est similaire à la synthèse des corps cétoniques ? ». Il semblerait que les premières étapes de la synthèse des corps cétoniques se soient calquées sur cette synthèse, l’organisme aurait cherché à économiser les gènes codant pour ces 2 réactions.

Il faut ensuite arriver aux 27 carbones. Il faut que les molécules de Mévalonate se condensent sur elles-mêmes. Le Mévalonate est d’abord activé en pyrophosphoMévalonate par double phosphorylation. En effet, cette réaction libère un carbocation. On obtient alors du 5-pyrophosphoMévalonate. 2 ATP sont utilisés, 2 ADP libérés. L’enzyme catalysant cette réaction est la Mévalonate kinase.

Il y a ensuite décarboxylation, perte du COOH, en CO2 qui est libéré. Cette réaction est catalysée par une décarboxylase. De l’H2O est aussi libéré. On obtient du Δ3-isopenténylpyrophosphate (5C). On consomme 1 ATP et on libère 1 ADP+Pi. On a ensuite une isomérisation, catalysée par une isomérase, pour donner un autre composé à 5 carbones : le diméthylallylpyrophosphate. Ces 2 composés réagissent entre eux. On veut encore passer du 5C à 30 (le lanostérol).

PP PP

Δ3-isopenténylpyrophosphate diméthylallylpyrophosphate

Par unité de 5 carbones, 2 NADPH, H+ et 3 ATP sont utilisés.

Du Δ3-isopenténylpyrophosphate, on obtient le squalène (30 C), puis le lanostérol (30 C) et enfin le cholestérol (27 C).

Une molécule de Δ3-isopenténylpyrophosphate se condense avec une molécule de diméthylallylpyrophosphate. La condensation est une condensation tête à queue. On obtient un composé à 2 chaises : le géranylpyrophosphate. On libère un PPi. C’est un composé à 10 carbones.

PP

On fait ensuite un composé à 15 C :

OPP PP PP

On obtient le Faranesylpyrophosphate. On prend ensuite 2 Faranesylpyrophosphates, qui se condensent en tête à tête :

On obtient le Squalène. On libère 2 PPi. Ensuite, à partir de Squalène, on va obtenir, grâce à la réduction d’une molécule d’oxygène, lorsque la nature veut utiliser un oxygène, elle utilise O2, l’oxygène gazeux atmosphérique. Mais elle ne veut qu’un O. Donc il y a réduction de l’O2 et formation d’eau. La réduction nécessite un coenzyme d’oxydo-réduction, qui va être oxydé en NADP+, 2 enzymes : une Squalène oxydase et une Squalène cyclase. On n’obtient pour l’instant que le lanostérol, qui ressemble au cholestérol. Il y a ensuite perte de 3 méthyl, saturation de la double liaison, et déplacement de l’autre double liaison, pour donner le cholestérol.

On a donc consommé en plus 1 NADPH, H+ et donc pour la synthèse d’une molécule de cholestérol, on consomme 12 NADPH, H+, 18 ATP et 1 NADPH, H+. Donc 13 NADPH, H+ et 18 ATP. C’est donc très couteux. Il y a donc une grande régulation. Il n’y a qu’une étape qui est régulée, mais il y a 2 niveaux de régulation.

# Régulation à court terme (Foie) de la synthèse du cholestérol

Régulation de l’activité de l’enzyme qui catalyse l’étape déterminante de la synthèse. La HMG coenzyme A réductase est la cible. Il y a donc régulation à court terme. Il y a éventuellement compétition, mais c’est rarement utilisé dans les cellules. Il y a aussi régulation allostérique. La régulation se fait sur l’enzyme, sur la molécule. L’enzyme est faite à un certain taux, c’est sur les protéines présentes que la régulation se fait. La synthèse du cholestérol se fait en contexte de pléthore de pouvoir réducteur et d’énergie. Il y a un contrôle hormonal très simple et très logique de l’hydroxy méthylglutarylcoenzyme A réductase. Elle existe sous 2 états, un non-phosphorylé actif et un phosphorylé inactif. Cette enzyme est en équilibre entre 2 états, un non-phosphorylé actif, et un phosphorylé inactif.

HMG coenzyme A réductase

HMG coenzyme A réductase

HMG coenzyme A réductase phosphatase

P

HMG coenzyme A réductase kinase

Glucagon

Insuline

La Statine est un inhibiteur compétitif de la HMG coenzyme A réductase. C’est donc un contrôle hexogène, par inhibition de l’enzyme développée par les statines. On voit ainsi le taux de cholestérol diminuer.

Cependant, il faut développer la régulation à long terme.

# Régulation à long terme

Ici interviennent des hormones, notamment les corticoïdes, en contrôlant le taux de transcription du gène de l’enzyme. On peut aussi trouver une régulation, pas tellement dans le foie, mais dans les tissus périphériques. Le cholestérol arrive sous forme d’ester, porté par les LDL. Les LDL sont perçus par des récepteurs de LDL. Ils sont très importants. Le récepteur du LDL permet l’internalisation du cholestérol. Les ester de cholestérol sont alors hydrolysés en cholestérol libre, qui a plusieurs avenirs : soit il est incorporé dans les membranes, soit dans le placenta, les gonades, etc. il donne des stéroïdes, soit il est stocké après ré-estérification. Cette ré-estérification cellulaire est catalysée par une enzyme appelée ACAT (acylcoenzyme A cholestérol acyltransférase).

La régulation à long terme est développée par le cholestérol lui-même. Il rétro-inhibe l’expression du gène de l’hydroxy méthylglutarylcoenzyme A réductase. Le cholestérol lui-même contrôle la rétro-inhibition du gène du récepteur de LDL. Si les besoins sont remplis, il faut le stocker. Le cholestérol va donc activer l’enzyme qui le stocke, activation de l’expression du gène de l’ACAT.

Ca pose un problème d’un point de vue thérapeutique, car si l’on utilise les statines, elles inhibent les protéines d’HMG coenzyme A réductase. Il y a réduction de cette enzyme, donc inhibition de la synthèse de cholestérol. Oui, mais à long terme, l’inhibition qui existe sur l’HMG coenzyme A réductase est levée, donc la synthèse de HMG coenzyme A réductase est activée. Cependant, ça marche quand même, mais on ne sait pas pourquoi. On pense qu’en excès de statines, une partie des molécules néosynthétisées seront confrontées aux statines, mais pas toutes.

# Catabolisme du cholestérol

La seule façon d’éliminer le cholestérol est dans les intestins, sous forme de cholestérol libre ou de cholestérol biliaire.

Pour éliminer le cholestérol, il y a plusieurs possibilités :

* Elimination physique du cholestérol du corps
* Elimination chimique

Pour éliminer une molécule hydrophobe de l’organisme, il faut la transformer en molécule hydrophile. Donc pour l’éliminer, on doit le rendre le plus hydrophile possible. Il l’est un tout petit peu, mais ce n’est pas suffisant. Les acides biliaires permettent l’élimination du cholestérol via son hydro solubilisation. Le plus simple est de lui ajouter des OH. On fait donc une hydroxylation du cholestérol.

Le foie sécrète de la bile, qui se déverse dans l’intestin. La bile sécrète des acides biliaires dérivés du cholestérol, et des pigments biliaires dérivés de l’Hème. Le cholestérol est transformé en acide biliaire, déversé dans la bile, déversée dans l’intestin. Grâce à la veine porte, il y a une circulation entérohépatique. 90% de ce qui passe dans la bile et dans l’intestin va y retourner. Les 10% qui restent sont excrétés.

La synthèse d’acides biliaires se fait en 2 temps. A partir du cholestérol, un certain nombre d’étapes et d’enzymes permettent la synthèse primaire d’acides biliaires. Il y a des modifications de la chaine latérale, transformée en acylcoenzyme A, et hydroxylations. On obtient du cholylcoenzyme A. Une autre version déshydroxylée en position 12 existe : le chenodesoxycholylcoenzyme A primaire. Pour passer dans la bile, il faut que les dérivés du cholestérol soient parfaitement solubles dans l’eau. La nature a amené une nouvelle fonction : l’acylcoenzyme A peut agir soit avec la glycine pour former une liaison amide. Tout ça est bien soluble dans la bile. Une autre partie réagit avec la taurine, et forme un dérivé taurique, soluble dans la bile (pour 1/3 des cas). Arrivé dans l’intestin, taurine et glycine ne sont plus nécessaires, il y a déconjuguaison. On obtient alors l’acide lithocholique et les acides biliaires secondaires.

Les acides biliaires secondaires ont 3 fonctions :

* Elimination du cholestérol libre
* Elimination du cholestérol sous forme d’acides biliaires (10-20%)
* Cholérétiques : induction de la sécrétion de bile par le foie
* Propriétés émulsifiantes

Remarque : l’essentiel des acides biliaires subit un cycle entérohépatique (80-90%).

Donc les acides biliaires tournent. Pour une petite quantité d’acides biliaires produite, il faut en continu un apport en acides biliaires. Les cholérétiques induisent la sécrétion de bile par le foie, en dépit d’une faible quantité d’acides biliaires formés.

Pour vivre on forme des triglycérides, qui sont hydrophobes, et circulent dans les lipoprotéines. Les triglycérides exogènes produits par les intestins au cours de la digestion sont découpés par la lipase pancréatique en glycérol et acides gras, pour faire une ré-estérification dans les entérocytes, par les chylomicrons, qui entrent dans les tissus adipeux et les cellules musculaires.

Les triglycérides sont des molécules hydrophobes. La lipase est une protéine globulaire soluble dans l’eau. Or les réactions se font en eau, et le substrat est impossible. C’est théoriquement impossible. Cependant on y arrive. Les molécules sont donc dispersées dans l’intestin. Chaque molécule de triglycéride n’est pas solubilisée dans l’eau, mais émulsifiée.

En présence d’acides biliaires, il y a émulsification des triglycérides et création d’interface permettant l’action de lipase.

**Trafic intratissulaire des triglycérides et du cholestérol**

# Trafic intra-tissulaire

Le métabolisme du cholestérol, en termes de trafic intra-tissulaire, est couplé au métabolisme des triglycérides. Le cholestérol est amphipatique est ressemble aux acides gras. Il est véhiculé comme les acides gras, sous forme d’esters, tout comme sont stockage. La fonction hydroxyle est estérifiée par un acide gras. L’ester de cholestérol est hydrophobe. Donc le métabolisme du cholestérol et celui des triglycérides sont couplés.

# Trafic intracellulaire

Le trafic intracellulaire des esters de cholestérol et celui des triglycérides sont médiatisés par les lipoprotéines.

Apolipoprotéine : reconnue par des récepteurs spécifiques

1 seul feuillet de phospholipides

Sang

Triglycérides + ester de cholestérol

On différentie les lipoprotéines en fonction de leur densité :

* Triglycérides ou cholestérols alimentaires : chylomicrons, deviennent des remnants en perdant des triglycérides
* Triglycérides et cholestérol endogène :
  + VLDL
  + LDL Triglycérides
  + IDL
  + HDL

Foie

Intestin

Muscles myocarde

Tissu adipeux

Tissus Périphériques

Capture par les macrophages

Chylomicrons Remnants HDL, LDL, IDL LDL, IDL VLDL

Figure : Schéma de trafic intratissulaire du cholestérol

Détail des lieux de métabolisme :

* Intestin : récupération du cholestérol alimentaire
  + Cholestérol alimentaire (entérocytes : cellules intestinales)
  + Cholestérol endogène : ester de cholestérol incorporé dans les chylomicrons
* Foie : cholestérol a 3 origines :
  + Métabolisme des VLDL (IDL puis LDL)
  + Cholestérol des LDL
  + Cholestérol endogène (synthèse à partir d’acétylcoenzyme A)
* Le cholestérol a 3 destinations :
  + 25% sont éliminés dans la bile (cholestérol libre)
  + 50% sont transformés en acides biliaires
  + 25% sont incorporés dans les VLDL

Triglycérides

VLDL IDL LDL :

* 1/3 retourne au foie
* 1/3 est internalisé par les tissus périphériques
* 1/3 est capté par les macrophages

Dans ces 3 types cellulaires, présence de récepteurs de LDL.

Le LDL est la vésicule d’alimentation en cholestérol des tissus périphériques.

Récupération du cholestérol à partir des tissus périphériques par les HDL : tissus périphériques vers Foie.

Dans les tissus périphériques, les ester de cholestérol sont apportés par les LDL, hydrolyse, et incorporation dans les membranes. Il y a alors soit synthèse d’hormones stéroïdes, soit estérification et stockage. Si le cholestérol est excédentaire, il est réincorporé, après estérification, dans les HDL, vers le foie.

LDL : Foie 🡪 Tissus périphériques HDL : Tissus périphériques 🡪 Foie

Echange de triglycérides entre les VLDL et chylomicrons et les HDL, par les Triglycérides dans le premier sens, par des esters de cholestérol dans l’autre. Le catalyseur de ces échanges est la CETP (cholestérol transfer protein).

En ce qui concerne les LDL, ils circulent dans le sang, et soit retournent au foie, soit alimentent les tissus périphériques, soit sont capturés par les macrophages. La vocation des LDL est d’amener aux tissus périphériques du cholestérol. Donc les LDL circulent dans le sang, jusqu’à ce qu’ils soient reconnus par un récepteur de LDL. S’agissant du foie et des tissus périphériques, il n’y a pas de pathologie associée, hors erreur de synthèse de LDL. Mais si on a un problème de déficience en récepteurs LDL, c'est-à-dire l’hypercholestérolémie familiale. Déficience en récepteurs de LDL : augmentation du temps de vie dans le sang des LDL. Il y a alors capture par les macrophages. La capture se fait par un processus d’oxydation. Il y a alors dépôt de cholestérol sur la paroi des vaisseaux sanguins, car les macrophages cristallisent le cholestérol.