

UE8 : Nutrition
Pr. Hervé Puy
Le 26/09/2016 à 13h30
Ronéotypeur : Clotilde Fini
Ronéolecteur : Annaëlle Fitussi

Cours n°1 – UE8

Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques

Hypo/Hyper uricémies

Le professeur a dit qu'il n'avait pas beaucoup modifié le cours depuis l'année dernière. Il a ajouté que les formules des bases n'étaient pas à connaître, mais leurs noms, ceux des substrats, des produits et des enzymes si. D'ailleurs, il voudrait que nous connaissions bien le raisonnement en pathologie plutôt que les petits détails. Il n'a pas souhaité relire la ronéo. Les questions tombables seront:

-Le schéma général de la synthèse des bases pyrimidiques.

-La synthèse de la thymine (son précurseur: dUDP) et les deux traitements inhibiteurs utilisés en thérapeutique. (cancer)

-Le schéma de régulation de biosynthèse des bases puriques.

Sommaire

Généralités

I. Biosynthèse des nucléotides pyrimidiques

1. Synthèse du carbamyl P
2. Aspartate transcarbamylase
3. Dihydroorotase
4. Dihydroorotique déshydrogénase
5. Formation du nucléotide
6. Origine du noyau pyrimidique

II. Biosynthèse des nucléotides puriques.

1. Synthèse de l'IMP
2. De l'IMP à l'AMP
3. Et au GMP
4. Régulations
5. Recyclage des bases

III. Catabolisme des bases puriques

1. Catabolisme des acides nucléiques.
2. Catabolisme des nucléotides puriques.

IV. Intérêt en pathologie

1. Les maladies goutteuses
2. Les hypo-uricémies.

Généralités

Il existe deux types de bases: **puriques et pyrimidiques**.

Il existe trois bases pyrimidiques: l'**uracile** que l'on retrouve dans l'ARN (activité transcriptionnelle), la **cytosine** (que l'on retrouve dans l'ADN et l'ARN) et la **thymine** (base que l'on retrouve exclusivement dans l'ADN).

Les bases puriques sont au nombre de deux: **l'adénine et la guanine** (que l'on retrouve dans l'ADN et l'ARN toutes les deux)

Un **nucléoside** est l'association d'un sucre et d'une base. Si ce sucre est un ribose on est dans l'ARN et si c'est un désoxyribose on est dans l'ADN. Les nucléosides sont: cytosine, guanosine, adénosine et thymidine.

Un **nucléotide** se compose d'un nucléoside et d'un acide phosphorique pour la liaison riche en énergie.

La synthèse des bases est **ubiquitaire** (c'est à dire présente dans toutes les cellules) et **cytoplasmique**. Les enzymes qui font les réactions dans les cellules sont **isoformes** (cytoplasmique, cytosolique et mitochondriale)

Les pathologies ayant trait aux bases sont appelées les **uricémies**.

Préfixe: **-hypo** : je suis en dessous, je manque

-hyper : j'en ai trop, je suis au dessus

Suffixe: **-émie** : dans le sang (comme la glycémie, l'hémoglobine, l'hème)

-urie : dans les urines (comme uricurie, acide urique urinaire)

Uricémie: c'est le taux d'acide urique dans le sang

***Attention:** ne pas confondre l'urée et l'acide urique. L'urée c'est le catabolisme de la fonction amine et de l'ammoniaque alors que l'acide urique résulte du métabolisme des bases.*

Dans le génome il y a une **équreprésentation** et des **équibesoins** des deux types de bases. Il faut qu'il y ait à dispositions autant de bases puriques que de bases pyrimidiques, pour des besoins d'équimolarité. (*Lors de la réplication ou de la transcription, si les bases ne sont pas présentes les unes et les autres de manière équimolaire, il peut y avoir des erreurs.*)

S'il n'y a pas un équilibre quantitatif global des bases pyrimidiques et puriques dans la cellule, cela provoque des pathologies.

Les bases adénine et guanine **sont recyclées**. (parce que leur synthèse et leur catabolisme consomment beaucoup d'énergie ---> mécanisme pour « épargner l'énergie »)

Au final, l'organisme doit posséder autant de bases pyrimidiques que puriques. Or, les bases puriques sont recyclées mais pas les bases pyrimidiques. Cela signifie que l'organisme pour être à l'équilibre **doit synthétiser « de novo » beaucoup plus de bases pyrimidiques que de bases puriques.**

La synthèse de novo c'est partir de produits de base qui n'ont rien à voir pour arriver au produit final.

Question: à quoi serviront les bases dans une cellule normale, qui ne se divise pas?

Réponse: La cellule a besoin d'énergie avec l'ATP, de l'AMP pour la signalisation. Pour fabriquer des enzymes il faut de l'énergie, et pour fabriquer des enzymes il faut des ARNs. Les bases ont donc dans une cellule au repos **une activité transcriptionnelle**.

Les cellules se divisent énormément lorsque l'on est à l'état embryonnaire, mais aussi dans l'enfance et pendant la croissance. À l'âge adulte certains tissus continuent de se diviser très régulièrement: (comme la peau des muqueuses digestives, et les cellules sanguines).

En situation pathologique, certaines cellules se mettent à se diviser de façon totalement chaotique (c'est le cas dans les cancers). Lors des traitements par chimiothérapie, on bloque le métabolisme des

bases, ce qui permet l'arrêt de la réplication anarchique des cellules cancéreuses mais aussi la réplication des cellules saines (avec pour effets secondaires des anomalies de la moelle osseuse voire des problèmes cutanés).

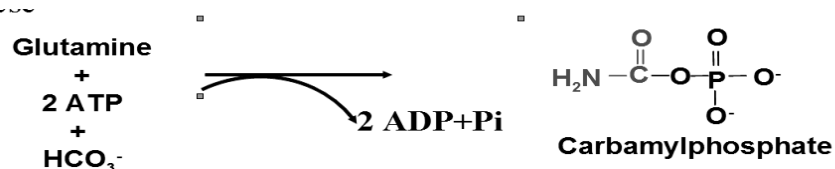
Parfois il arrive que des agents infectieux se répliquent à l'intérieur de notre organisme (infection, septicémie, virus). Nombre d'antibiotiques et d'antirétroviraux vont aussi cibler les bases.

L'anabolisme c'est la synthèse de produits à partir d'éléments de base. Lorsque que l'on dégrade ce produit, c'est du **catabolisme**.

I. Biosynthèse des nucléotides pyrimidiques.

1. Étape préliminaire: synthèse du Carbamyl P

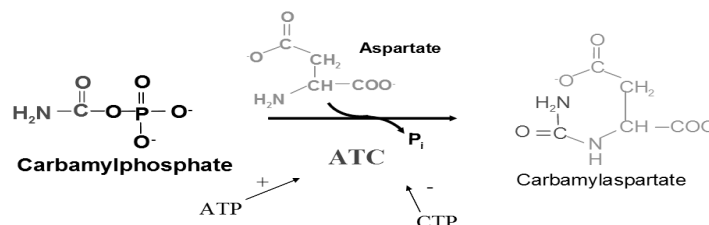
L'étape de synthèse du carbamylphosphate (carbamyl P) est la première étape de cette synthèse. On obtient le carbamyl P à partir de la glutamine (un acide aminé), deux ATP et un ion bicarbonate (HCO_3^-) et de l'enzyme **carbamyl P synthétase II**. *Très différente de celle de l'uréogénèse, la carbamylphosphate synthétase I, qui sera développée dans le cours sur le catabolisme de la fonction azote, qui n'est pas dans le même compartiment cellulaire.*



La réaction est **cytoplasmique, ubiquitaire**. La réaction est activée par un sucre, le **5'PRPP** et les nucléotides **puriques**. C'est pour ça que le produit final des puriques (s'il est en excès dans la cellule) va favoriser cette réaction, c'est un rétrocontrôle activateur dû à l'équilibre cherché par la cellule. La biodisponibilité en sucre régule aussi cette réaction: elle est **activée par le PRPP**. Inversement, **s'il y a trop de pyrimidiques (ici l'uracile, UMP) la réaction est inhibée, c'est un rétrocontrôle négatif**. Cette étape est **limitante**.

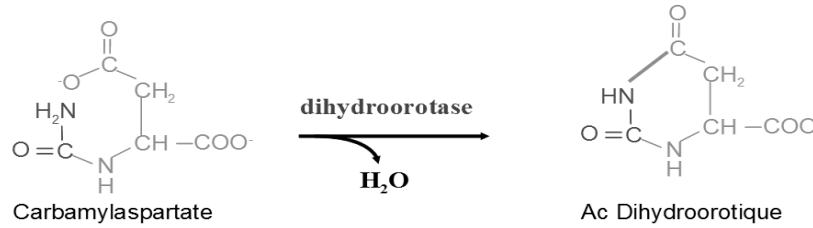
2. Aspartate transcarbamylase

On joint au carbamyl phosphate un autre acide aminé (l'aspartate) pour former le **carbamylaspartate** (on voit commencer à se dessiner la cyclisation de la base) grâce à l'**aspartate transcarbamylase** (qui est une enzyme allostérique). La **CTP** (cytosine), produit final de la chaîne, va venir **freiner** la réaction, alors que l'**ATP** (adénine) va venir l'**activer** (toujours l'équilibre cherchée par la cellule entre puriques et pyrimidiques).



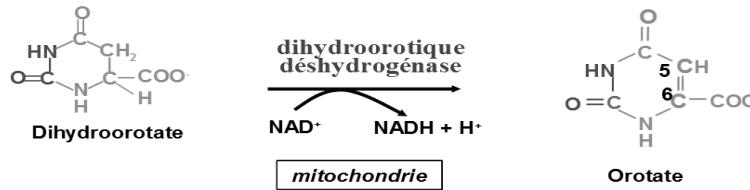
3. Dihydroorotase

En déshydratant le carbamylaspartate on obtient un intermédiaire, l'**acide dihydroorotique** (le cycle se ferme) grâce à la **dihydroorotase**.



4. Déhydroorotique déshydrogénase

L'acide déhydroorotique, en présence d'un cofacteur (NAD^+) va être déshydrogéné (dans la mitochondrie) pour former l'**orotate (ou acide orotique)**. Cet acide orotique (avec la liaison en C5-C6) va servir d'embryon de base pyrimidique sur lequel va venir se greffer le sucre.



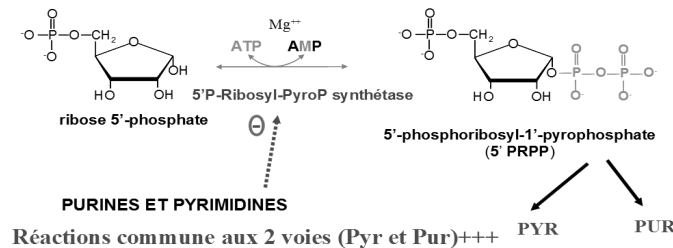
5. Formation du nucléotide

a. Formation du PRPP

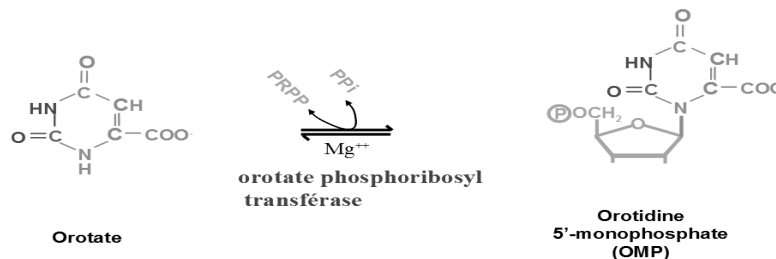
En parallèle, la cellule procède à la synthèse du PRPP (**5' Phosphoribosyl-1-Pyrophosphate**). Le PRPP vient du **ribose**. (*rappel: le ribose vient de la voie des pentoses phosphates ou shunt des pentoses. La voie des pentoses sert aussi à régénérer du NADP , NADPH^+ qui est le cofacteur des anabolismes. Cette voie est très importante pour la survie du globule rouge*). Ce ribose est phosphorylé (ribose-5-P). **La phosphoribosylpyrophosphate (PRPP) synthétase permet le transfert d'un pyroP et non d'un phosphate.** C'est une « kinase inhabituelle » enzyme allostérique à deux domaines.

Ce sucre est **commun** aux bases puriques et pyrimidiques. (utilisation différente du sucre selon la voie) pour former le nucléoside.

Cette enzyme est régulée par les deux produits finaux: s'il y a suffisamment de nucléosides dans la cellule, la réaction est inhibée. (rétrocontrôle négatif).



b. Formation de l'OMP



L'orotate PRPP transférase vient greffer le PRPP sur l'orotate pour former l'**OMP** ou **acide orotidylique** (orotidine 5'-monophosphate).

En pathologie humaine il peut y avoir des déficits génétiques sur le gène qui code pour cette enzyme, il en résulte un blocage. Ce blocage a deux conséquences: une accumulation en amont (d'autant plus que l'on est près du barrage) de l'orotate, et la carence du produit en aval. Cette maladie génétique va conduire à un déficit en bases pyrimidiques. Or le déficit en bases pyrimidiques va activer la carbamyl P synthétase, il y a un emballement métabolique avec une hyperproduction majeure d'acide orotique. La maladie s'appelle l'oroticacidurie.

Normalement l'acide orotique est fugace, ici vu qu'il est surproduit, l'organisme va l'éliminer.

Question: dans quoi élimine-t-on l'acide orotique?

Rappels: on élimine nos déchets dans deux substances: les urines et les selles.

Dans les urines on élimine les substances hydrophiles ou polaires, et dans les selles les substances apolaires ou lipophiles.

Réponse: l'acide orotique est polaire, éliminé dans les urines. La grande quantité d'acide orotique dans les urines primaires après avoir traversé le filtre rénal (alors qu'il est normalement absent) va s'agglutiner, et donner ce que l'on appelle les **calculs (lithiases, urinaire ou urétérale)** qui bouchent les uretères. **Symptôme:** la colique néphrétique.

Dans les selles: la substance lipophile passe par le foie et le conduit cholédoque, puis dans le duodénum. Quand des calculs de substances lipophiles se forment, **cela donne des coliques hépatiques.**

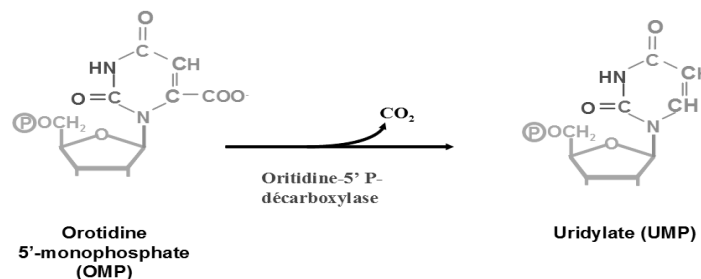
(NB: la colique néphrétique est **frénétique**. Quand la voie urinaire est bouchée, l'urine engorge le rein. Cela fait très mal. Le patient se retourne tout le temps à cause de sa souffrance d'où frénétique car il n'y a pas de position antalgique (on soigne avec des antalgiques). Par contre la colique hépatique est **pathétique** car le patient, avec son calcul dans sa vésicule biliaire, va trouver une position antalgique et ne plus en bouger (d'où le nom de pathétique))

Chez l'enfant la colique néphrétique est due à une maladie de surcharge (différente de chez l'adulte qui peut être de cause pléthorique), maladie héréditaire du métabolisme.

c. Décarboxylation irréversible de l'acide orotidylique

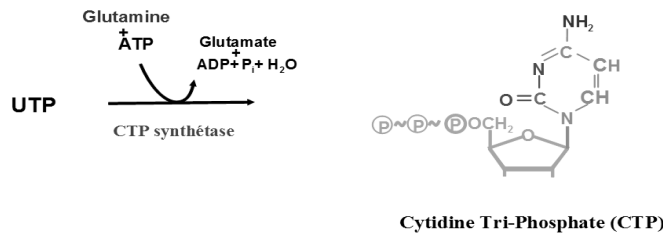
L'OMP va être décarboxylé pour donner l'uridylyate (UMP = Uridine 5P ou acide uridylique). Cet UMP va être phosphorylé par des kinases non spécifiques deux fois (l'UMP va devenir de l'UDP puis de l'UTP).

La base ayant pré-existé avant les autres est donc l'**uracile**. Cela veut dire que les formes de vie l'ont été sous forme d'ARN et non pas d'ADN. **Il y a donc une primauté de l'ARN sur l'ADN.**

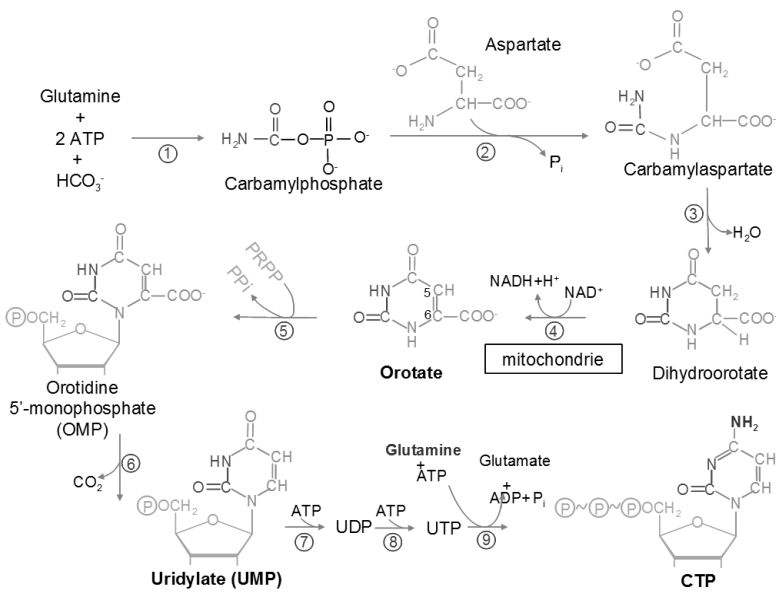


d. Formation de la cytosine

Ensuite cet UTP va donner par amination en C6 (à partir de la glutamine) la CTP (cytidine triphosphate) avec l'action de la **CTP synthétase**.



Les schémas suivants sont à connaître parfaitement (les formules ne sont pas à connaître, mais l'ordre des réactions, les réactifs, les produits et les enzymes si).



Régulation biosynthèse Py

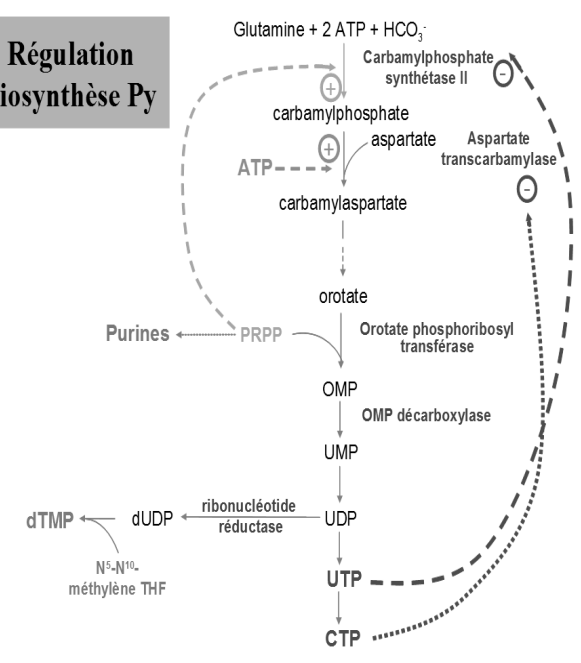
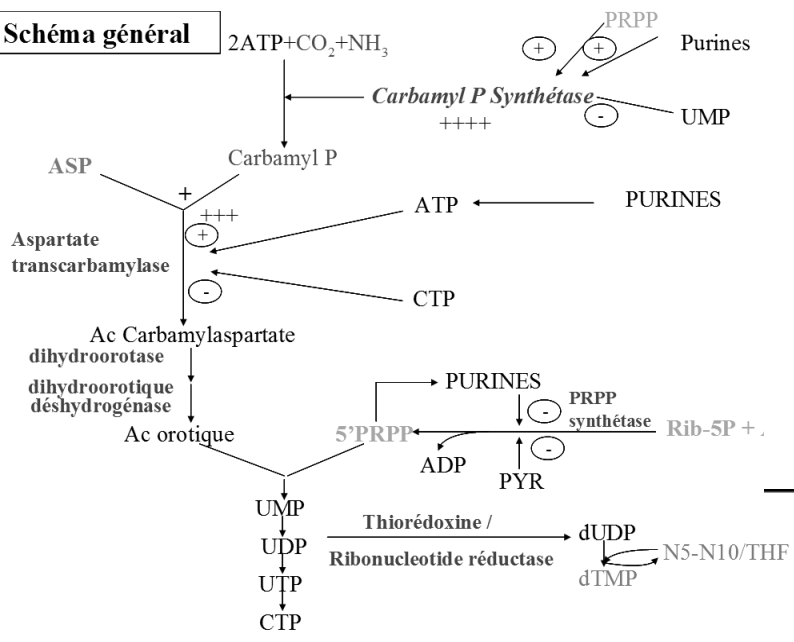


Schéma général



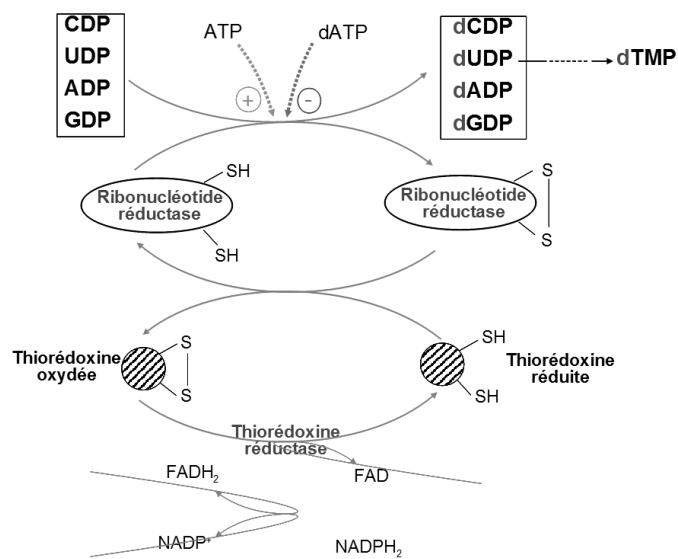
La diapo 15: « biosynthèse de novo des pyrimidines: les enzymes » a été traitée très rapidement.

e. Biosynthèse de la thymidine

Le sucre de la thymidine est différent: elle a besoin de **désoxyribose** pour être synthétisée. Pour obtenir le désoxyribose, des ribonucléotides sont réduits en désoxyribonucléotides par un complexe que l'on appelle la **thiorédoxine réductase** ou **ribonucléotide réductase**. (Elle fait passer l'UDP en dUDP en réduisant le ribose en 2'.)

La différence entre les bases uracile et thymine est **une fonction méthyle (CH₃)**. Ce méthyle vient du **THF (tétrahydrofolate)**, système des donneurs de méthyles (*la méthionine fait partie des acides aminés donneurs de méthyles*). *Ce système met en jeu la méthionine, les folates et la vitamine B12.*

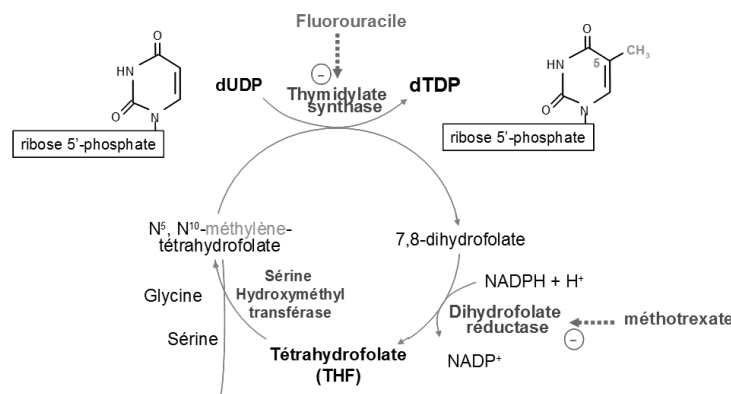
Ce système (passer du ribose au désoxyribose) n'est pas spécifique et est commun à toutes les bases puriques et pyrimidiques.



On passe alors du dUMP au dTMP par la **thymidylate synthase**. Le THF a perdu un méthyle, donnant le 7,8-dihydrofolate. Il faut donc le régénérer. Ce méthyle va être donné au dihydrofolate (grâce à la N₅,N₁₀-méthylène-tétrahydrofolate) pour reformer le THF grâce à la **dihydrofolate réductase** et la **sérine-hydroxyméthyltransférase**.

La vitamine B12 intervient dans la régénérescence de ce cycle.

Biosynthèse de la (désoxy)thymidine par apport de CH₃ par le THF sur le dUMP et anticancéreux



Application en cancérologie:

S'il y a un processus de **cancérisation** (une cellule adulte non programmée pour se répliquer se met à se diviser de façon anarchique, à l'infini, sans contrôle cellulaire auquel elle échappe) il y a un **besoin important de bases thymine pour ses activités répliquatives**.

Il est donc évident que deux des plus grands traitements chimiothérapeutiques, utilisés de manière non ciblée, non spécifique : le méthotrexate et le fluorouracile bloquent la synthèse de thymine. Le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase alors que le fluorouracile inhibe la thymidylate synthase.

Toutes les cellules seront touchées : en priorité les cellules cancéreuses qui utilisent beaucoup de thymine mais aussi les cellules physiologiquement saines qui se répliquent souvent comme les cellules de la moelle osseuse et la peau (effets secondaires avec une toxicité dermatologique et hématologique).

Le fluorouracile est un analogue chimique de l'uracile qui prend la place de l'UDP, cet analogue n'est pas incorporable et va **bloquer l'enzyme par compétition**.

Le professeur a de nouveau insisté sur la primauté de l'uracile et donc la primauté de l'ARN sur l'ADN.

Le professeur a ajouté que la partie sur le catabolisme est à oublier et qu'il n'a jamais été impliqué en pathologie humaine.

6. Erreur innée du métabolisme des pyrimidines

Le métabolisme des bases est donc très important en pathologie (en hématologie notamment). L'oroticacidurie (maladie autosomique récessive) se développe à cause d'un **déficit en orotate phosphoribosyltransférase et en orotidylate décarboxylase**: l'acide orotique s'accumule dans les urines en cristaux d'orotate et donne la colique néphrétique.

Le traitement chez l'enfant c'est de bypasser ce barrage et de donner le produit en aval du barrage: c'est à dire de l'uridine et de la cytidine par l'alimentation. Il y aura moins d'accumulation d'orotate.

En aval de la réaction, il y a une **carence en thymine et uracile : cela peut donner une anémie mégaloblastique**.

L'anémie: -carence en hémoglobine, -un manque de globules rouges.

*L'anémie peut être **mégaloblastique** ou **macrocytaire** :les globules rouges seront grands et un petit peu immatures (ils sortent de la moelle osseuse avant leur maturation complète). C'est l'anémie du sujet plutôt âgé qui manque de vitamine B12 et de folates. Anémie par manque de donneurs de méthyles.(voie des pyrimidines)*

*On apprécie le caractère mégaloblastique ou microcytaire de l'anémie en regardant le **VGM (volume globulaire moyen)***

*L'anémie peut être aussi **microcytaire** : les globules rouges seront petits. Elle est due aux carences en fer. Le fer sert à fabriquer l'hème qui est le composant central de l'hémoglobine.*

*Un sujet peut être anémié parce que sa moelle osseuse est déficiente : on parle d'anémie **arégénérative**. Inversement, si la moelle osseuse arrive à compenser en fabriquant plus de globules rouges, on parle d'anémie **régénérative**.*

*On apprécie le caractère (a)régénératif en analysant le taux de **réticulocytes**. Si le taux est élevé, l'anémie est régénérative.*

NB: l'oroticacidurie est très rare. Le professeur a estimé le nombre de cas en France à quelques centaines.

Un autre traitement existe; il s'agit de l'acyclovir (un antirétroviral): c'est un analogue de base qui vient s'intercaler dans la répllication virale au niveau de l'ADN, bloquant la répllication virale.

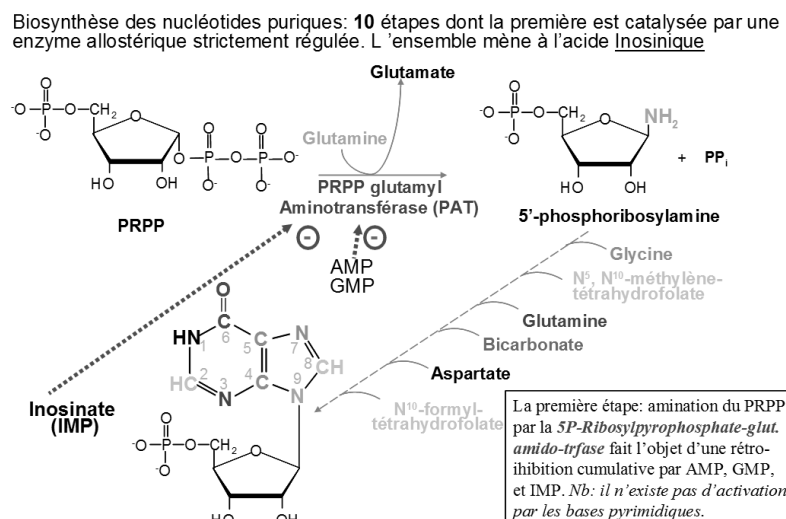
II. Biosynthèse des nucléotides puriques.

1. Synthèse de l'IMP

La synthèse des bases puriques est différente de celle des bases pyrimidiques. Rappel, dans la synthèse des pyrimidiques, après la fabrication de l'OMP, le PRPP vient se greffer dessus. Elle se déroule en 10 étapes.

Les bases puriques se fabriquent directement à partir du PRPP. Le groupement amine de la glutamine se fixe sur le PRPP pour donner le 5'Phosphoribosylamine grâce à la **PAT (PRPP glutamyl aminotransférase ; 5P-RibosylPyrophosphate-glutamyl-amino-transférase.** (Enzyme allostérique très régulée).

Ensuite, une cascade de synthèses va former un précurseur (équivalent de l'OMP) **l'IMP** (inositol ou acide inosinique ou inosinate).



Il n'y a pas de pathologie sur cette synthèse.

Contrairement aux bases pyrimidiques, les bases puriques se forment en greffant les substrats progressivement à partir du PRPP.

Ensuite cet IMP va subir :

-Soit à partir d'aspartate et d'énergie l'entrée dans la voie adénylosuccinate avec l'adénylosuccinate synthase, puis une coupure de la chaîne latérale de l'aspartate par l'adénylosuccinate lyase (donnant du fumarate, intermédiaire du cycle de Krebs) va produire l'AMP.

-Soit l'entrée dans la voie de l'IMP déshydrogénase qui donne le **xanthylate (5'XMP)** puis le **GMP**.

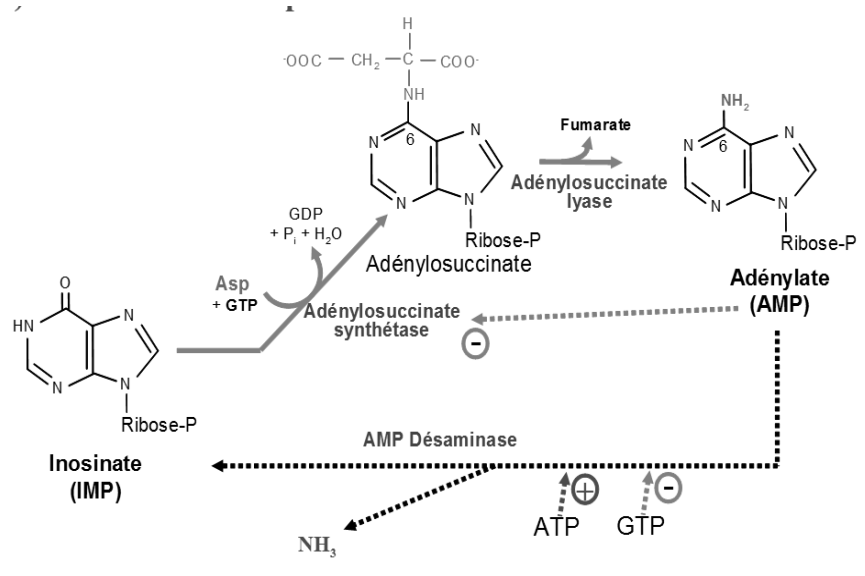
La synthèse des pyrimidines est activée par les purines, mais l'inverse n'est pas vrai.

Les diapos 26 et 27 n'ont pas été traitées.

2. De l'IMP à l'AMP par amination en C6

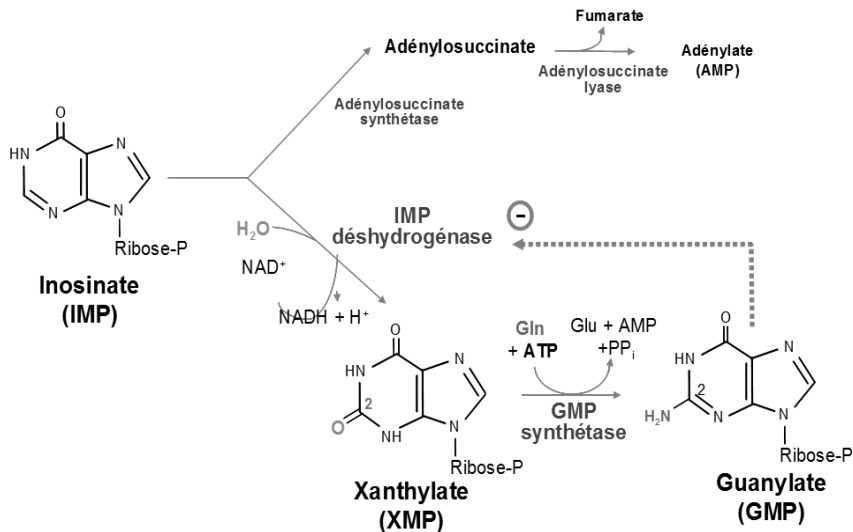
La régulation des bases puriques est fine: l'IMP est un carrefour. Si l'adénylate est présent en excès, il freine l'adénylosuccinate synthase. L'IMP se retrouve en excès, et il va alors fabriquer de la guanine. Il y a aussi un équilibre entre les A et les G.

Cette régulation se fait en intrabranche : on peut repasser l'AMP en IMP grâce à l'action d'une enzyme **l'AMP désaminase**. L'IMP ainsi régénéré va privilégier la voie du GMP. L'AMP désaminase est activée par l'ATP.



3. De l'IMP à l'acide guanylique (GMP) par amination en 2

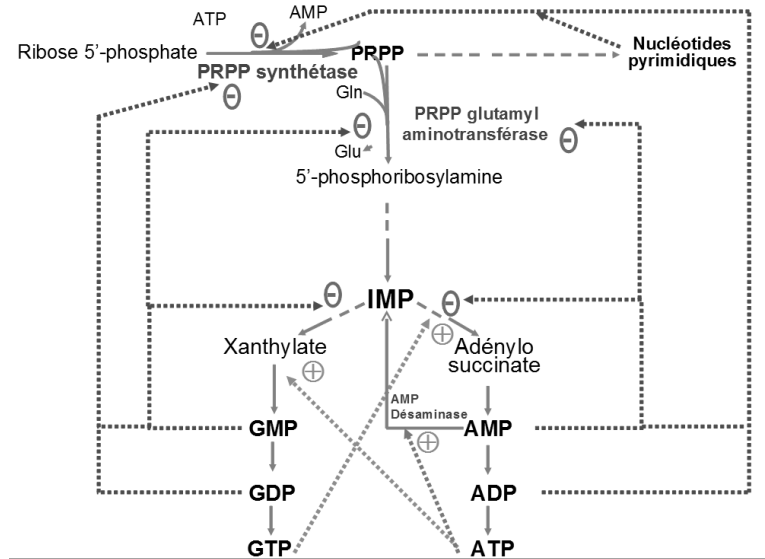
Par oxydation due à la l'IMP déshydrogénase, l'IMP va donner le **xanthylate (XMP)**. Ce XMP va fixer la fonction amine de la glutamine par la **GMP synthétase** qui donne du **GMP**. Si le GMP est en excès, il exerce une fonction retro-inhibitrice sur sa propre formation en inactivant l'IMP déshydrogénase.



4. Régulation de la biosynthèse des nucléotides puriques

Il existe donc une régulation très fine des purines par la cellule.

Le schéma suivant est à très bien connaître (dixit le professeur)



Voir la diapo 31:

1ère régulation, terminale:

-Il existe une **régulation croisée chez les purines**: s'il y a trop de G(M/D/T)P, cela va accélérer la formation d'AMP en activant l'adénylosuccinate synthase et freiner sa propre synthèse en inhibant l'IMP déshydrogénase.

-Si la voie AMP est prédominante, cela active la formation du xanthylate, de l'AMP désaminase et de la guanosine monophosphate synthétase. Il existe aussi une rétro-inhibition de l'adénylosuccinate synthase.

Le deuxième niveau de régulation est plus globale:

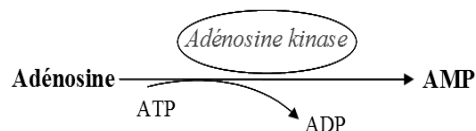
S'il y a trop de G ou de A, on observe une inhibition de la synthèse des purines en **freinant l'activité de la PRPP glutamyl aminotransférase et de la PRPP synthase.**

Toujours pour conserver cet équilibre entre purines et pyrimidines, un excès de purines active la synthèse de pyrimidines.

5. Recyclage des bases et nucléosides puriques

a. La récupération des nucléosides puriques est négligeable

Uniquement l'adénoside et la désoxy-adénosine grâce à **l'adénosine kinase.**

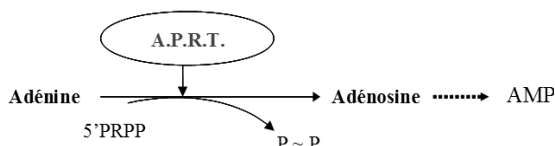


En revanche l'adénosine kinase dans les tissus périphériques assure la fonction très importante de resynthèse de l'AMP à partir de l'adénosine qui leur est adressée par le foie.

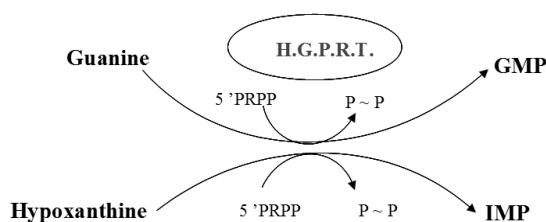
b. Réactions de recyclage des bases puriques

Le principal recyclage des bases puriques se fait à partir de deux enzymes clés : (*lorsque ces enzymes sont dérégulées cela provoque des pathologies*).

– **l'APRT (Adénine-P ribosyl Transférase)** qui transforme l'adénine en adénosine et non en AMP.



– **l'HGPRT (Hypoxanthine- guanine- Phosporibosyl- transférase)** qui transforme la guanine en GMP et l'hypoxanthine en IMP.



Les bases pyrimidiques ne sont pas recyclées. Les besoins étant identiques dans la cellule, la synthèse « de novo » des pyrimidines est très supérieure à celle des purines.

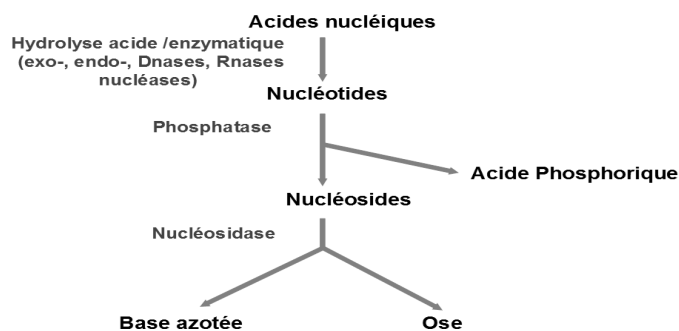
Le recyclage des puriques est très intense dans les tissus à fort renouvellement comme la moelle osseuse, la peau et le foie (hépatocytes). Ce recyclage permet une économie d'énergie très importante: la biosynthèse de l'AMP consomme 7 liaisons riches en énergie et 8 pour le GMP, alors que le recyclage n'en consomme que 2.

Le ratio est quatre fois plus petit lors du recyclage comparé à la synthèse en terme d'apports énergétiques à fournir.

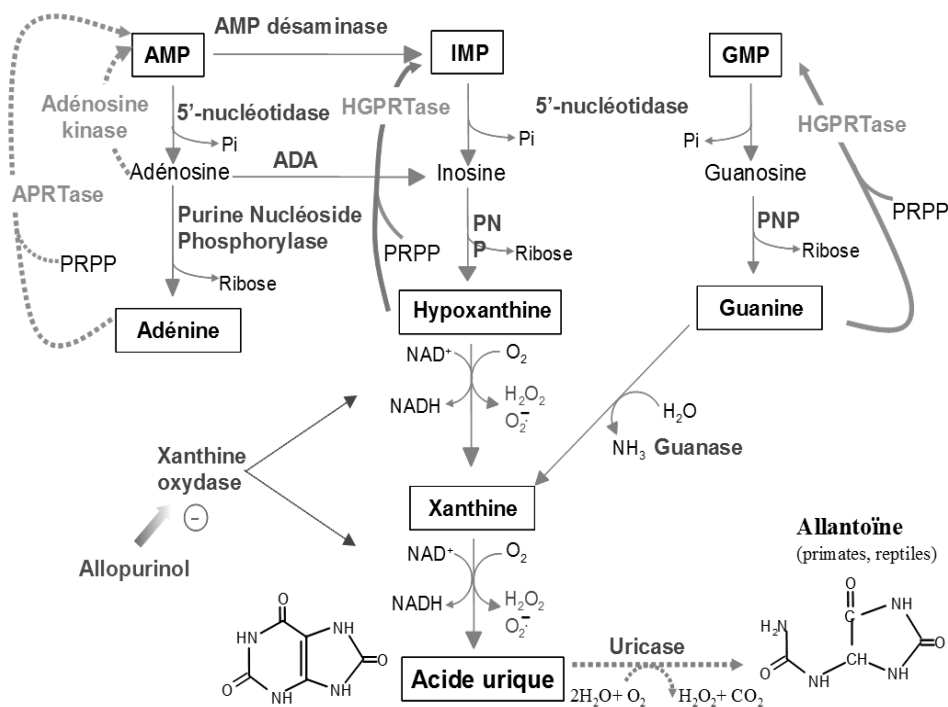
III. Catabolisme des acides nucléiques et nucléotides

1. Catabolisme des acides nucléiques

La première étape du catabolisme des acides nucléiques est une hydrolyse acide par des enzymes **nucléases** (endo, exo, Rnase, Dnase). Le phosphate est ensuite retiré par une phosphatase, libérant de l'acide phosphorique. Le nucléoside est ensuite séparé en deux (l'ose et la base azotée) grâce à une **nucléosidase**. Ces catabolismes sont non spécifiques (commun aux purines et pyrimidines).



2. Catabolisme et récupération des nucléotides purines (essentiellement hépatique)



Le schéma ci dessus est à connaître!

L'IMP va se voir retirer son phosphate par une **5'-nucléotidase** (non spécifique) pour donner un nucléoside; l'**inosine**. L'inosine va être ensuite dégradée (retrait du ribose) par des enzymes non spécifiques que l'on appelle les **purines nucléosides phosphorylases (PNP)**. On obtient alors l'hypoxanthine. L'hypoxanthine va être transformée en acide urique par une enzyme qui a deux actions successives d'oxydation: la **xanthine oxydase**.

Le GMP va être catabolisé en guanosine par la 5'nucléotidase, puis la guanosine va être transformée en guanine par la PNP.

Cette guanine est ensuite désaminée en xanthine par une **guanase**. Ensuite la xanthine subit les deux oxydations qui mènent à l'acide urique.

Le recyclage se fait à l'échelle de la base. Une enzyme va recycler la base et remettre le sucre, c'est l'**HGPRTase** : elle fait passer la guanine en GMP et l'hypoxanthine en IMP.

90 % de ce catabolisme est recyclé par l'HGPRTase. Quand cette enzyme est touchée, cela donne le syndrome de Lesch-Nyhan (enfant)

L'AMP va donner l'adénosine par la 5'nucléotidase, puis l'adénine par la PNP.

Le problème chez l'Homme, c'est qu'il ne possède pas d'adénase (cul de sac métabolique: l'adénine ne peut se cataboliser en hypoxanthine). L'**APRTase** (dont l'activité est faible) et l'**adénosine kinase** vont faire repasser l'adénine en AMP.

Mais on peut faire passer l'adénosine en inosine par une enzyme: l'**adénosine désaminase (ADA)**.

L'ADA est très limitante, et chez l'Homme, quand elle est mutée, on observe des problèmes majeurs dans des tissus qui se répliquent énormément (moelle osseuse: globules blancs, lymphocytes). Les enfants qui ont un déficit en ADA souffrent notamment d'infections: la fabrication de globules blancs est insuffisante.

Chez l'Homme, le catabolisme complet des bases puriques mène à l'**acide urique** par actions successives : **5'nucléotidase**, **Purine nucléoside phosphorylase (PNP)**, **Xanthine oxydase**; catabolisme essentiellement hépatocytaire, rénal et accessoirement intestinal.

NB: absence d'adénase (alors qu'il existe une guanase), ce qui rend l'adénosine désaminase (ADA) très limitante.

La xanthine et l'hypoxanthine issues de la dégradation du GMP et de l'AMP, quittent les tissus périphériques en direction de la circulation sanguine, du foie, des reins et de l'intestin. En revanche adénine et guanine ne sont pas exportées.

Au niveau hépatique, l'hypoxanthine, sous l'effet de l'HGPRTase, redonne l'IMP, puis l'AMP, puis l'adénosine qui est exportable vers les tissus périphériques.

Le schéma suivant est un résumé de ce qu'il faut connaître sur le catabolisme des bases puriques:

