

Cours n°1 – UE8

Métabolisme des bases puriques et pyrimidiques

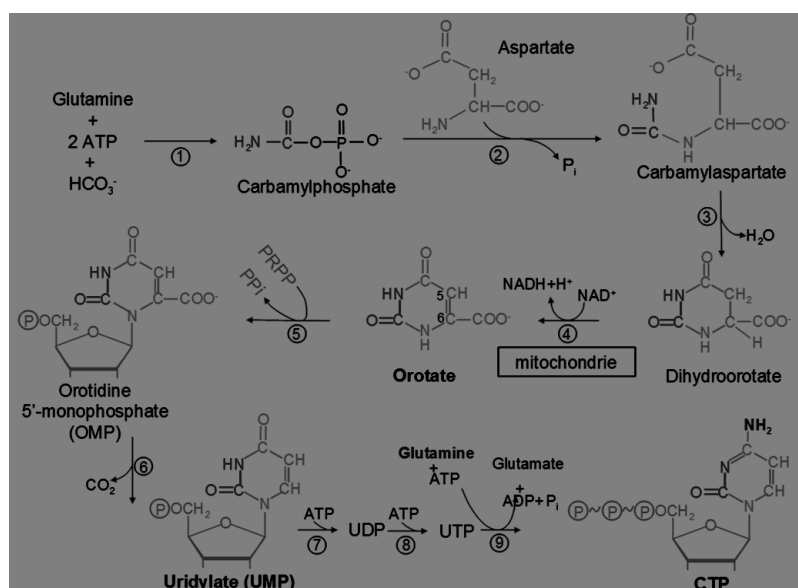
Hypo/Hyper uricémies

Questions tombables aux partiels : -Le schéma général de la synthèse des bases pyrimidiques (les formules des molécules ne sont pas à connaître).

-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.

I. La synthèse des bases pyrimidiques (les formules des molécules ne sont pas à connaître)



La première enzyme est le Carbamyl phosphate synthétase II (1), activée par 5' PRPP et nucléotides puriques, et inhibée par l'UMP. Puis l'Aspartate transcarbamylase (2) est une enzyme dont l'inhibiteur spécifique est le CTP et son activateur l'ATP.

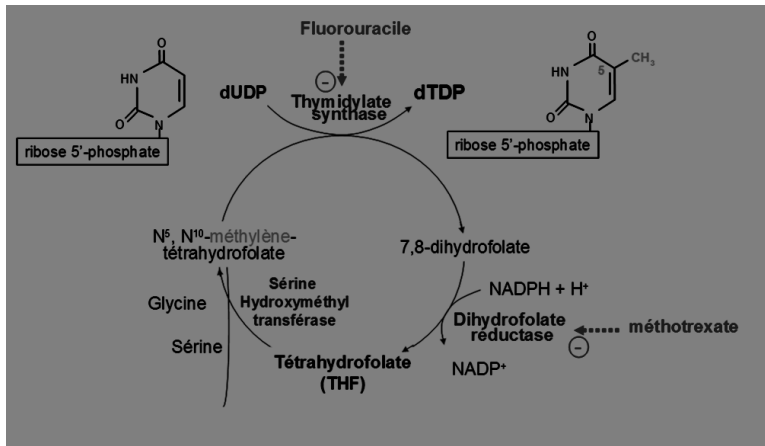
Ensuite la Dihydroorotase (3) permet la fermeture du cycle par déshydratation. La dihydroorotique déshydrogénase (4) forme l'acide orotique dans la mitochondrie. Puis l'orotate phosphoribosyl transférase (5) permet au PRPP et à l'orotate de se combiner.

L'Orotidine-5' P- décarboxylase (6) rend possible la production d'un nucléotide, l'UMP qui a donc préexisté sur les autres bases pyrimidiques.

Deux kinases (7 et 8) permettent la formation de l'UTP.

Enfin la CTP désaminase (9) conduit à la formation du CTP par amination.

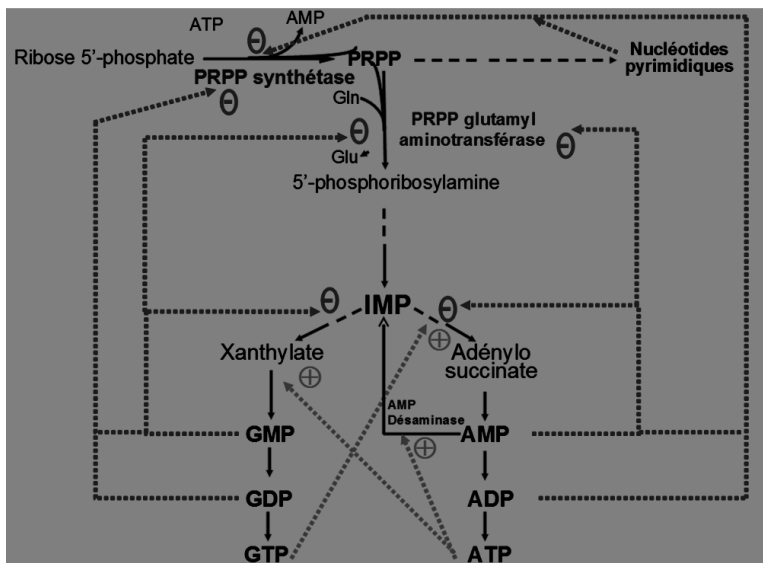
II. La synthèse de la thymine et les deux traitements inhibiteurs utilisés en thérapeutique.



La thymidine est seulement présente dans l'ADN. Avant de la synthétiser, il faut transformer l'UDP en dUDP grâce à la thiorédoxine réductase ou ribonucléotide réductase. Ensuite grâce au complexe donneur de méthyles (appelé THF, qui met en jeu la méthionine, les folates et la vitamine B12).

Des traitements anticancéreux, peu spécifiques tentent de bloquer la synthèse des bases. La fluorouracile la bloque par compétition avec le dUTP sur la Thymidylate synthase et le méthotrexate inhibe la dihydrofolate réductase.

III. Régulation de biosynthèse des bases puriques.



Il existe une régulation croisée chez les purines: s'il y a trop de nucléotides à guanine, cela va accélérer la formation d'AMP en activant l'adénylosuccinate synthase et freiner sa propre synthèse en inhibant l'IMP déshydrogénase. De même, 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.

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

Pour conserver l'équilibre entre purines et pyrimidines, un surplus de purines active la synthèse de pyrimidines.