

LES PURINES

I. Définition

- Bases libres : puriques
- Bases combinées :
 - nucléosides
 - nucléotides

LES PURINES

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

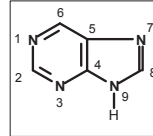
LES PURINES

III. Caractéristiques structurales

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

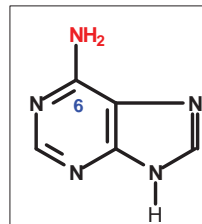
⇒ le noyau purine

⇒ les bases dérivées

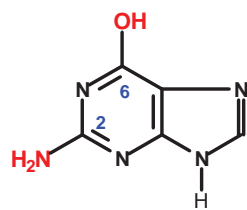


Adénine

Guanine



6-amino-purine



2-amino-6-hydroxy-purine

LES PURINES

III. Caractéristiques structurales

III.1. Les bases libres

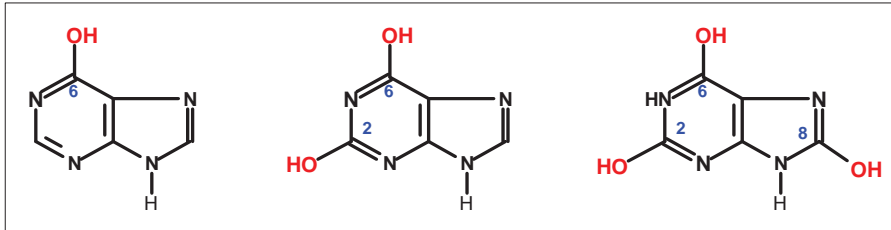
⇒ le noyau purine

⇒ autres bases dérivées

Hypoxanthine

Xanthine

Acide urique



6-Hydroxy-purine

2,6-di-Hydroxy-purine

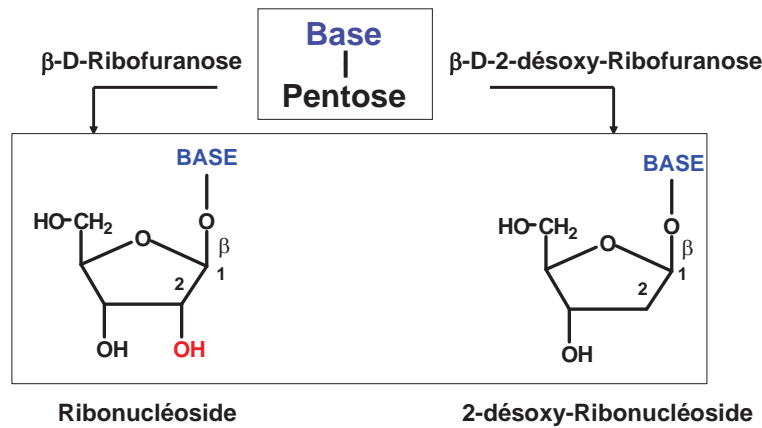
2,6,8-tri-Hydroxy-purine

LES PURINES

III. Caractéristiques structurales

III.2. Les bases combinées

III.2.1. Les nucléosides

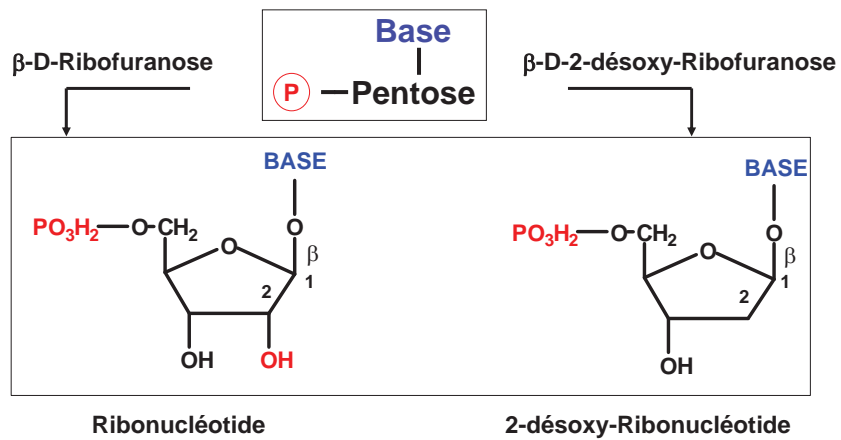


LES PURINES

III. Caractéristiques structurales

III.2. Les bases combinées

III.2.2. Les nucléotides



LES PURINES

IV. Caractéristiques métaboliques

IV.1. Purines 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

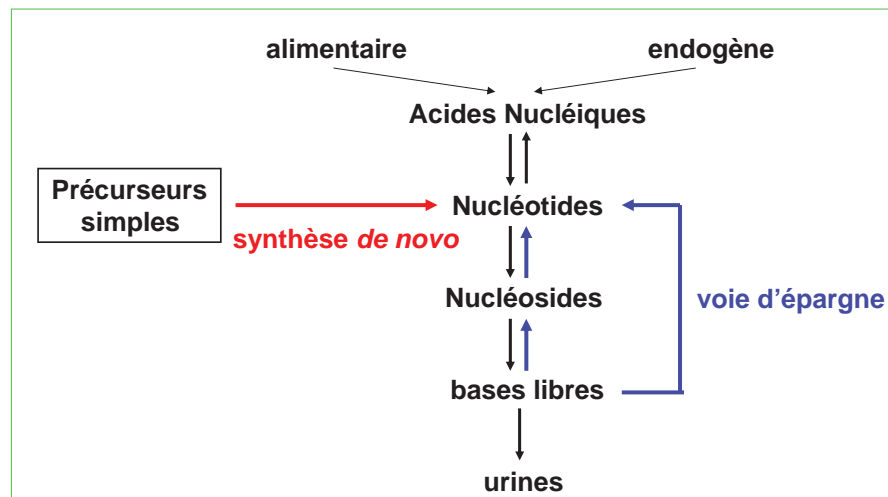
⇒ c'est la **biosynthèse de novo**

L'apport alimentaire en purines est donc facultatif

IV.3. Schéma général du métabolisme des purines

LES PURINES

Schéma général du métabolisme des purines



METABOLISME DES PURINES

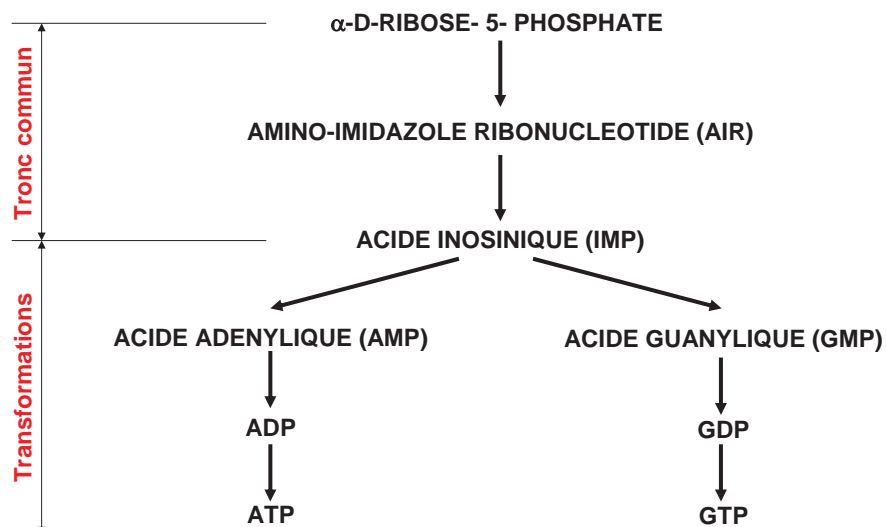
I. Biosynthèse des Ribonucléotides puriques

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

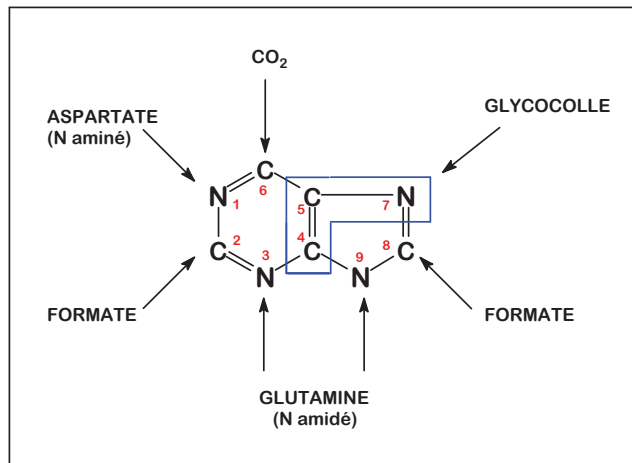
- 1- Voie à localisation hépatique prépondérante
- 2- Cytosolique
- 3- Consommatrice d'énergie
- 4- Produit directement des nucléotides
- 5- La biosynthèse des RN (ribonucléotides) précède celle des dRN (désoxy-ribonucléotides) correspondants.

Schéma général

Schéma général : 2 segments



Les précurseurs du Noyau Purique



METABOLISME DES PURINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides puriques

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

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

METABOLISME DES PURINES

I. Biosynthèse des Ribonucléotides puriques

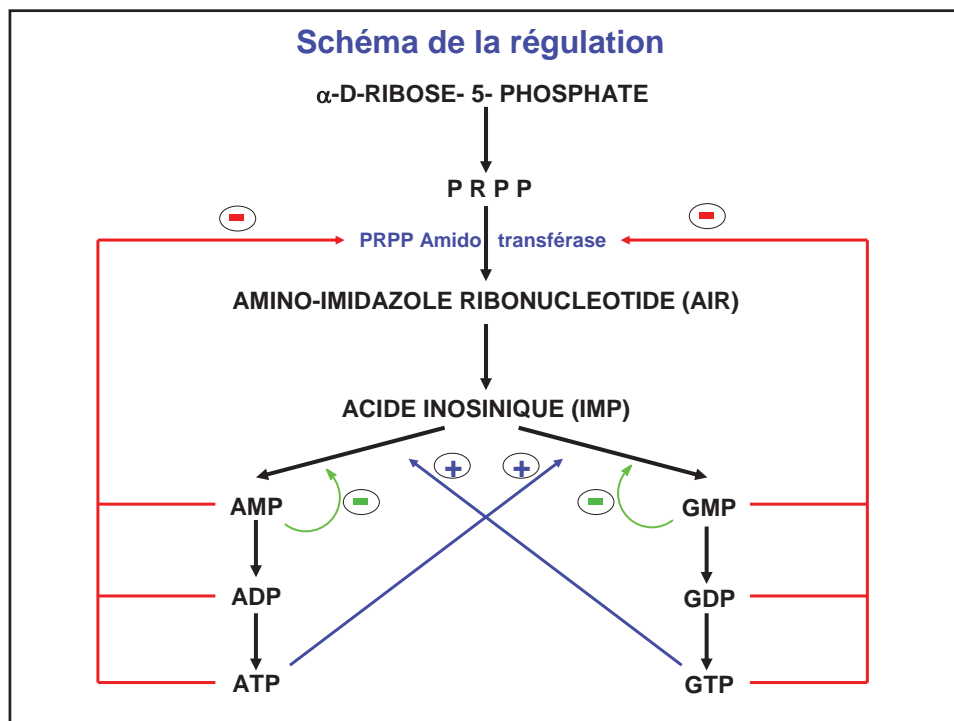
I.1. Biosynthèse *de novo* des Ribonucléotides puriques

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

⇒ 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)

Schéma de la régulation

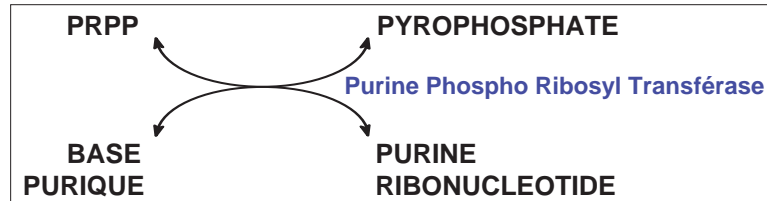


METABOLISME DES PURINES

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

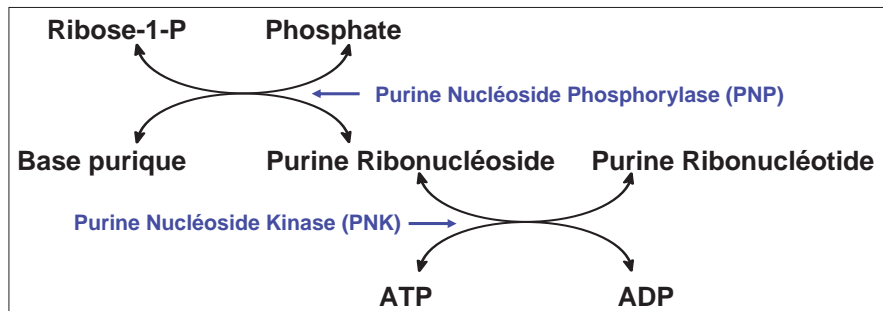


Déficit héréditaire : Maladie de Lesch Nyhan

METABOLISME DES PURINES

I.2.2. Biosynthèse en deux temps

a) Mécanisme



b) Substrats



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

METABOLISME DES PURINES

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides puriques

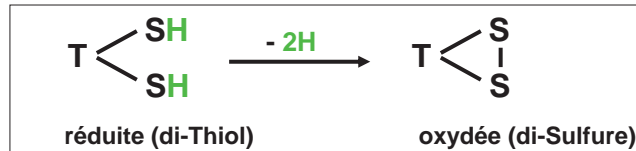
II.1. Caractéristiques

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

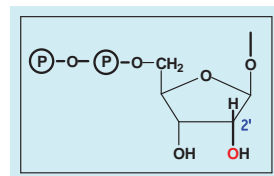
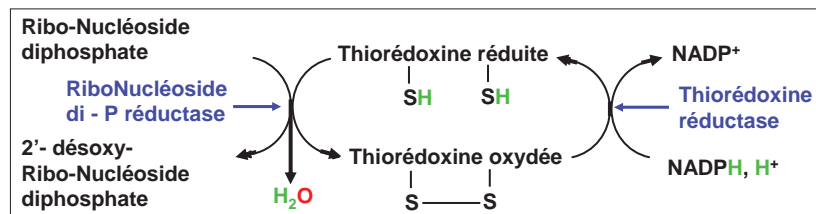
- la ribonucléoside diphosphate réductase
- la thiorédoxine réductase

⇒ 1 coenzyme: NADPH, H^+

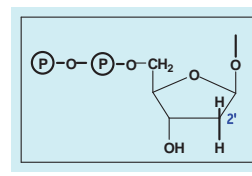
METABOLISME DES PURINES

II. Biosynthèse des désoxy-Ribonucléotides puriques

II.2. Mécanisme



Ribo-Nucléoside diphosphate



2'-désoxy-Ribo-Nucléoside diphosphate

METABOLISME DES PURINES

III. Catabolisme des Nucléotides puriques

III.1. Les systèmes enzymatiques

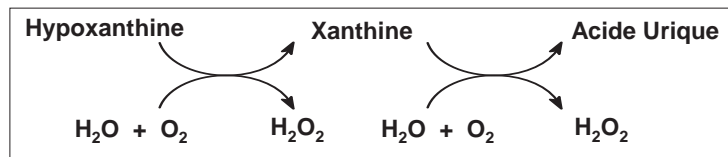
III.1.1. Les 5'- Nucléotidases (phosphatases)

III.1.2. Les Nucléosidases

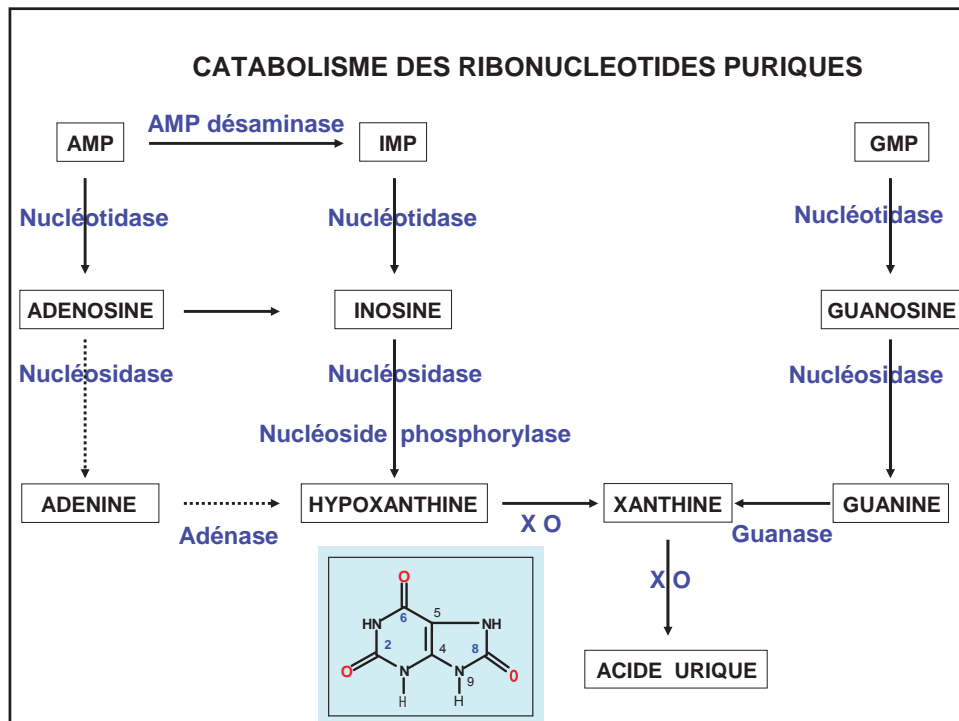
III.1.3. Les Nucléosides Phosphorylases (NP)

III.1.4. Les Désaminases

III.1.5. La Xanthine Oxydase (XO)



III.2. Les voies cataboliques



METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.1. La goutte commune

a. Manifestations cliniques

1. La crise de goutte aiguë
 - arthrite aiguë (articulation métatarso-phalangienne) ▶
 - présence de cristaux d'urate de sodium ▶ ▶
2. La goutte latente
3. La goutte chronique tophacée
 - rhumatisme goutteux
 - lithiase urinaire urique
 - tophi

b. Manifestations biochimiques

1. hyperuricémie
Réf. : ♂ 200 à 420 $\mu\text{mol/l}$; ♀ 150 à 360 $\mu\text{mol/l}$
2. hyperuraturie (uricurie, inconstante)

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.1. La goutte commune

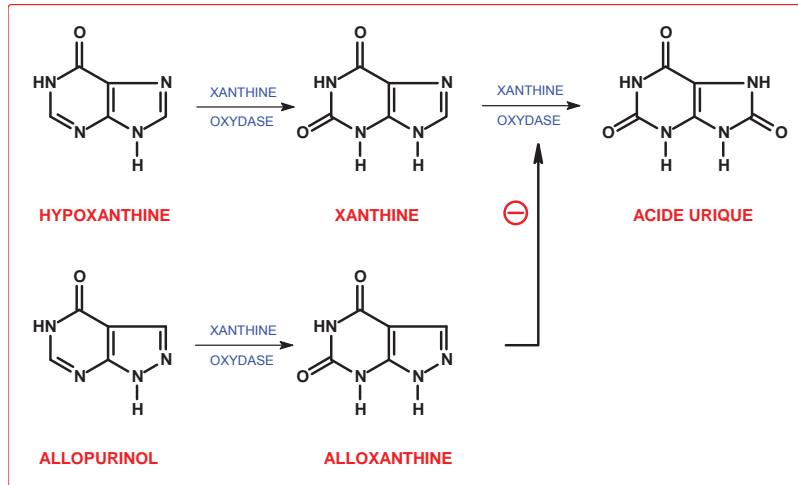
c. Mécanisme pathogénique : déséquilibre entre

1. la production de novo d'acide urique : ↗
2. l'excrétion urinaire d'acide urique : uraturie ↘

d. Moyens thérapeutiques

1. de la crise douloureuse (colchicine, sédatifs)
2. les traitements hypouricémiants
 - conseils diététiques (↗ les apports hydriques)
régime alimentaire
 - uricosuriques (inhibant la réabsorption tubulaire AU)
 - uricolytiques (uricase, urate oxidase : Fasturtec)
 - inhibiteurs de l'uricosynthèse (allopurinol, Zyloric)

- inhibiteurs de l'uricosynthèse : allopurinol (analogue structural de l'hypoxanthine)



METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.2. Le syndrome de Lesch-Nyhan

- Manifestations cliniques
 - NN normal à la naissance, mais en qq mois apparaît un retard de développement et hypotonie
 - atteinte neurologique (pyramidale et extrapyramidale)
 - retard mental important
 - comportement : tendance compulsive à l'automutilation
 - lithiase rénale puis signes de goutte sévère
- Manifestations biochimiques
 - hyperuricémie
 - hyperuraturie
- Génétique : atteinte du gène HPRT1 (chromosome X)
 - transmission sur le mode récessif lié au sexe
 - nombreuses mutations et délétions dans le gène

METABOLISME DES PURINES

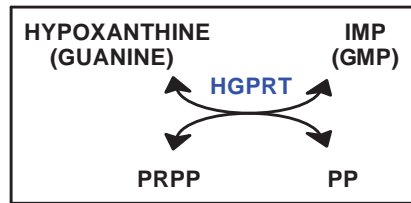
IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.2. Le syndrome de Lesch-Nyhan

d. Mécanisme pathogénique : déficit d'activité de la HGPRT (Hypoxanthine Guanine Phospho Ribosyl Transférase)

1. perturbant le recyclage de l'hypoxanthine et guanine



2. Hyperuricémie liée à

- hypoxanthine et guanine \Rightarrow acide urique
- levée de l'inhibition de la PRPP amidotransférase

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.1.3. la glycogénose de type I (maladie de von Gierke)

a. Déficit d'activité de la glucose-6-phosphatase (enzyme clé de la néoglucogenèse)



B. Conséquences :

1. hypoglycémie à jeun
2. \nearrow production de ribose-5-P (précurseur du PRPP)
3. acidose lactique et hypouraturie (compétition pour l'élimination urinaire entre lactates et urates)

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.1. Les hyperuricémies primaires

IV.2. Les hyperuricémies secondaires

IV.2.1. Les hémopathies malignes

- hyperuricémie, pouvant être très élevée
- risque de microlithiase tubulaire et d'anurie
- agents favorisants : cytolytiques, radiothérapie

IV.2.2. Affections rénales

- insuffisance rénale chronique
- néphropathie gravidique

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

- certains diurétiques
- salicylés, β -bloquants, indométhacine
- intoxication alcoolique aiguë

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.3. Les hypouricémies

- uricémie < inférieure à 120 $\mu\text{mol/l}$
- anomalie biologique de découverte souvent fortuite
- permanente ou transitoire
- faible prévalence
- plusieurs étiologies

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

a. génétiques (héréditaires) :

- Xanthinurie par déficit en XO (autosomique récessive)
 - . le plus souvent asymptomatique
 - . hypouricémie importante, Hypouraturie
 - . excrétion urinaire élevée de xanthine et hypoxanthine
 - . risque de lithiase xanthinurique
 - . diagnostic : mesure activité XO dans un fragment de biopsie hépatique ou intestinale

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.3. Les hypouricémies

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

a. génétiques (héréditaires) :

- Xanthinurie
 - . lié à la carence d'un cofacteur commun à molybdène
 - . encéphalopathie (convulsions néonatales)
 - . luxation du cristallin
- Déficit combiné en xanthine oxydase et sulfite oxydase
- Déficit en PRPP synthétase (rare)
- Déficit en PNP (purine nucléoside phosphorylase)
 - . Cf déficits immunitaires

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.3. Les hypouricémies

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

a. génétiques (héréditaires) :

b. acquises :

- secondaire au traitement par l'allopurinol
 - . cause la plus fréquente des hypouricémies
 - . inhibition de l'activité de la XO
- secondaire à une insuffisance hépatocellulaire grave

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

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

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.4. Déficits immunitaires

IV.4.1. Déficit en adénosine désaminase (ADA : Ado → Ino)

- . Enzymopathie associée à une immunodéficience combinée sévère atteignant à la fois l'immunité humorale (lymphocytes B) et l'immunité cellulaire (lymphocytes T)
- . héréditaire autosomique récessive

a. manifestations cliniques :

- infections récurrentes dès les premières semaines ou mois

b. manifestations biologiques :

- hypo ou a-gammaglobulinémie avec lymphopénie (B et T majeure)
- accumulation d'adénosine et désoxyadénosine (plasma)
- ↑ ATP, dATP, cAMP (hématies, lymphocytes)
- ↓ activité ADA (hématies)

c. mécanisme :

- perturbation de la conversion adénosine en inosine
- inhibition allostérique : ribonucléotide réductase par dGTP, dATP

METABOLISME DES PURINES

IV. Anomalies du métabolisme des purines

IV.4. Déficits immunitaires

IV.4.2. Déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP)

- . Enzymopathie associée à un déficit sévère de l'immunité cellulaire (lymphocytes T)
- . Héréditaire autosomique récessive (gène sur le chrom. 14)
- . PNP catalyse la phosphorolyse de l'inosine (et d-inosine) et de la guanosine (et d-guanosine) en hypoxanthine et guanine+ Ribose-1-P
- . Clinique : chez l'enfant en bas âge (8 mois à 6 ans)
 - retard mental,
 - infections récurrentes (déficit de l'immunité cellulaire T)
- . Biologie : hypouricémie, accumulation dans le sang et excrétion urinaire accrue des nucléosides
diminution activité de la PNP (hématies)