

UNIVERSITÉ MOHAMED V
FACULTÉ DES SCIENCES RABAT
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE
LABORATOIRE DE BIOCHIMIE IMMUNOLOGIE

COURS MASTER

Biologie des pathologies humaines
Spécialité Sciences du Cancer

Cours “ mécanismes biochimiques et pathologies,
relatifs aux lipides et protéines
(en particulier, les acides aminés)

Année : 2017-2018

Professeur : Houria EL BOURY

PLAN DE COURS

A

De l'importance de connaître les bases biochimiques du métabolisme pour la compréhension des pathologies.

I - Introduction

II - Les anomalies métaboliques entraînant des pathologies.

- 1) Les anomalies héréditaires ou anomalies innées
- 2) Les anomalies multifactorielles
- 3) Les anomalies secondaires
- 4) Les syndrômes biochimiques

B

Le métabolisme lipidique

I - Vue générale sur le métabolisme lipidique

II - Caractères et rôles des lipides

III - Voies de synthèse et anomalies

- 1) La synthèse des acides gras
 - a- Mécanismes biochimiques
 - b- Exemples de pathologies
- 2) La synthèse des triglycérides
 - a- Mécanismes biochimiques
 - b- Exemples de pathologies
- 3) La synthèse du cholestérol
 - a- Mécanismes biochimiques
 - b- Exemples de pathologies

IV - Voies de dégradation et anomalies

- 1) Lipides complexes : exemple des sphingoglycolipides
 - a- La maladie de Gaucher
 - b- La maladie de Tay-Sachs
- 2) La dégradation des acides-gras
 - a- Mécanismes biochimiques
 - b- Exemples de pathologies

3) La dégradation des tryglycérides

a- Mécanismes biochimiques

b- Exemples de pathologies

4) La dégradation du cholestérol

a- Mécanismes biochimiques

b- Exemples de pathologies

V - Le transport des lipides

1) Transport des lipides exogènes par les Chylomicrons

a- Mécanismes biochimiques

b- Exemples de pathologies

2) Transport des lipides endogènes par VLDL, IDL et LDL

a- Mécanismes biochimiques pour les VLDL, IDL et LDL

b- Exemples de pathologies

3) Transport des lipides endogènes par les HDL

a- Mécanismes biochimiques

b- Exemples de pathologies

C

Le métabolisme protéique en particulier celui des acides-aminés

I - Vue générale

II - Caractères et rôles des protéines

III - De la protéine aux acides-aminés

IV - Le transport des a-a et distribution

V - Aperçu de la biosynthèse des a-a non essentiels

1) Origine du squelette carboné

2) Processus de transamination

3) Pathologies

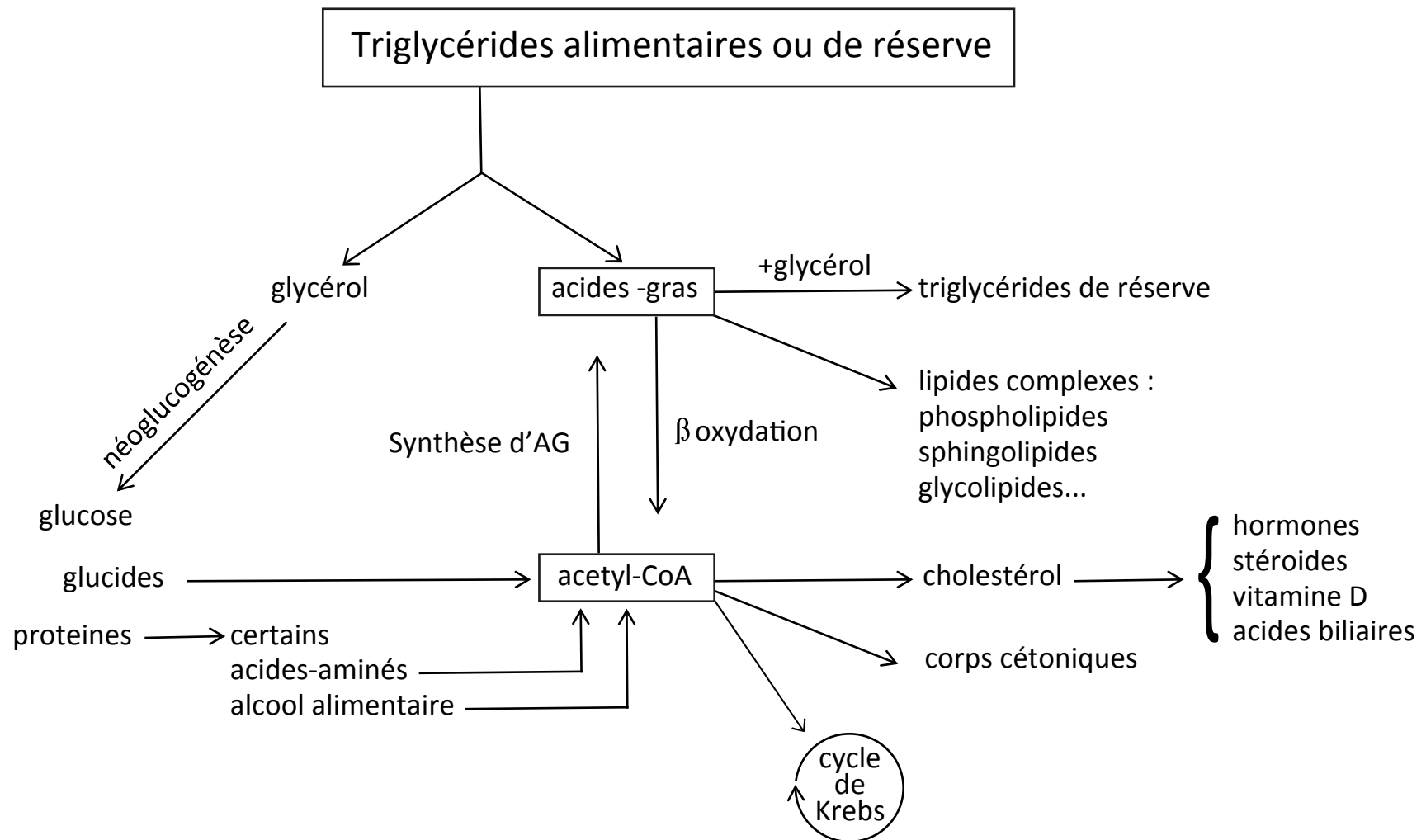
VI - Dégradation des a-a

1) Réactions générales : transamination, désamination oxydative et pathologies

2) Uréogénèse et pathologies

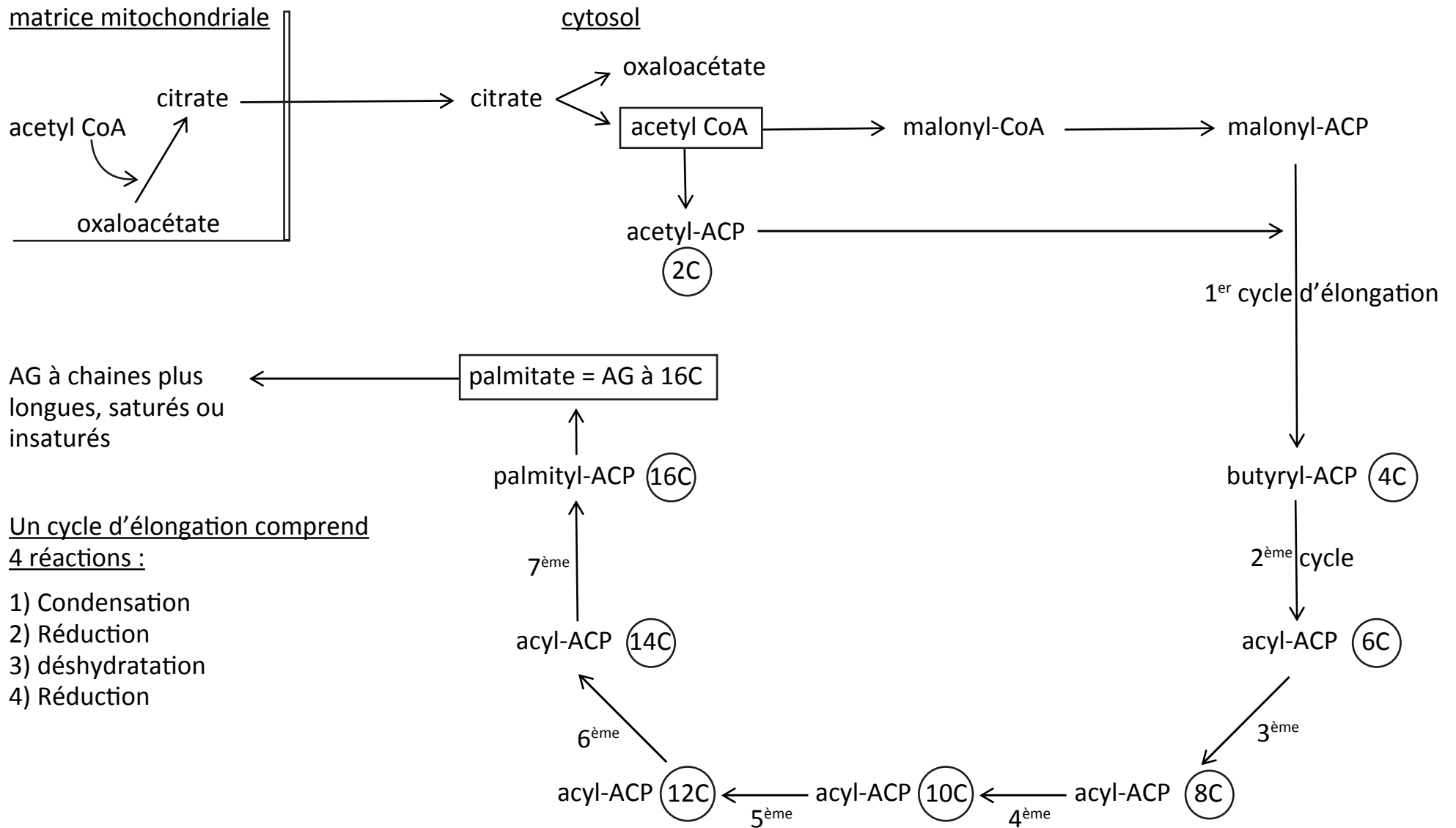
3) Devenir du squelette carboné : réactions particulières

Métabolisme lipidique : Vue générale



Ce schéma simplifié présente les voies principales, sans mentionner les voies inverses. L'orientation vers une voie ou une autre dépend des organes, des tissus et des conditions cellulaires.

Biosynthèse des acides-gras

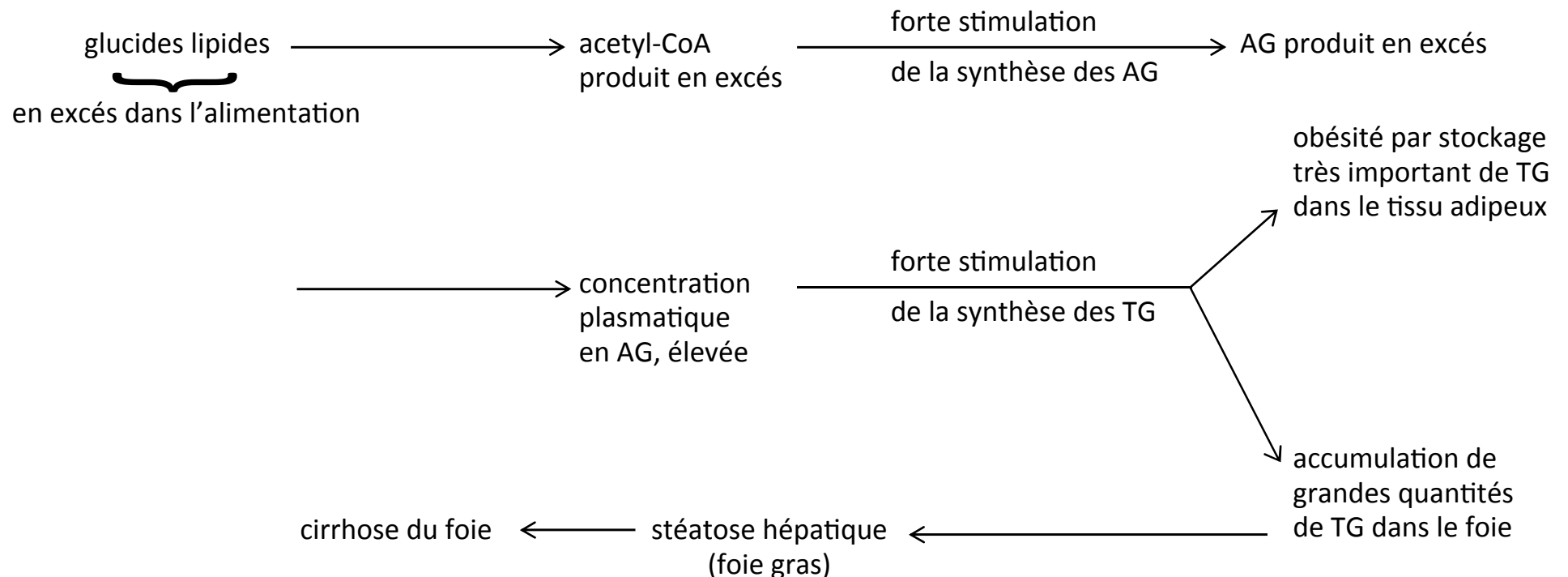


Les réactions ont été simplifiées, sans mentionner tous les intervenants.

Exemple de pathologie liée à la synthèse des AG

Dans les pathologies que nous allons voir, il est possible d'avoir d'autres troubles non mentionnés. Ne sont mentionnés que les troubles les plus évidents, par rapport à vos connaissances en métabolisme.

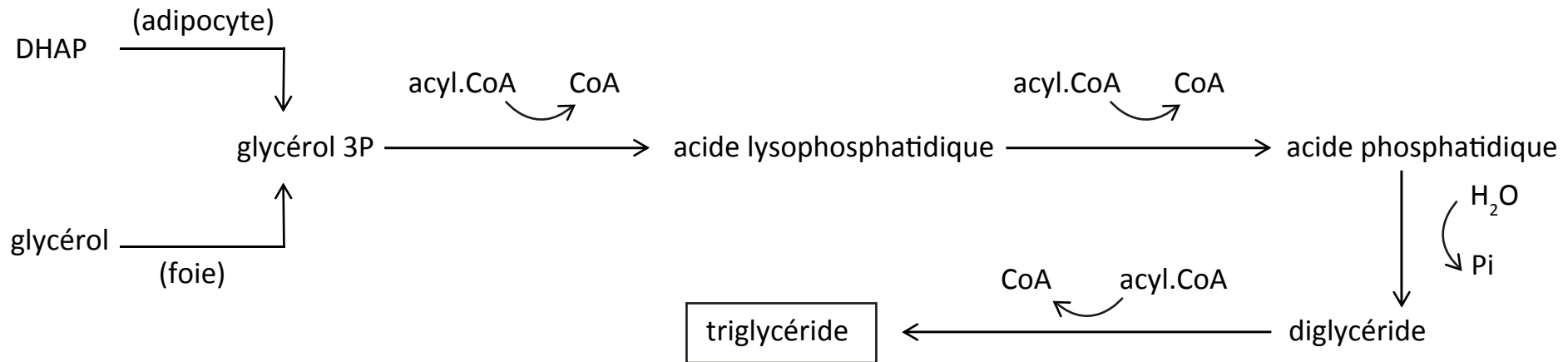
Facteurs environnementaux :



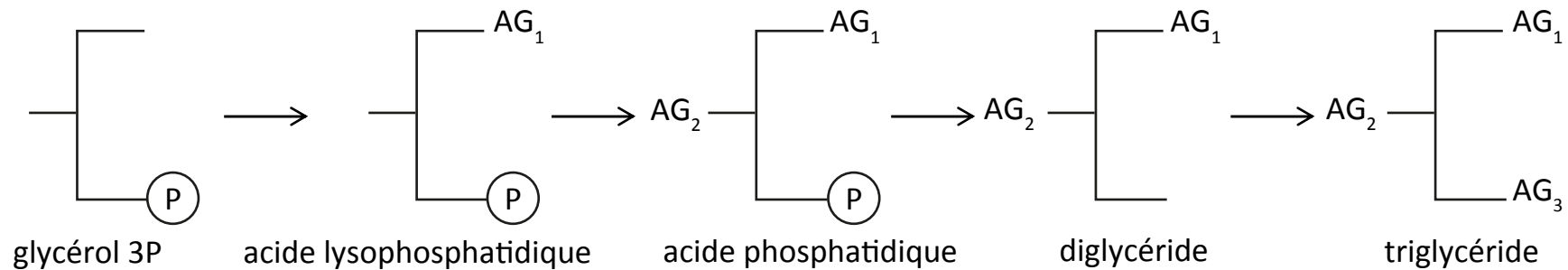
Remarque :

Les anomalies génétiques concernant la synthèse des AG ne sont pas bien connues.

Biosynthèse des triglycérides

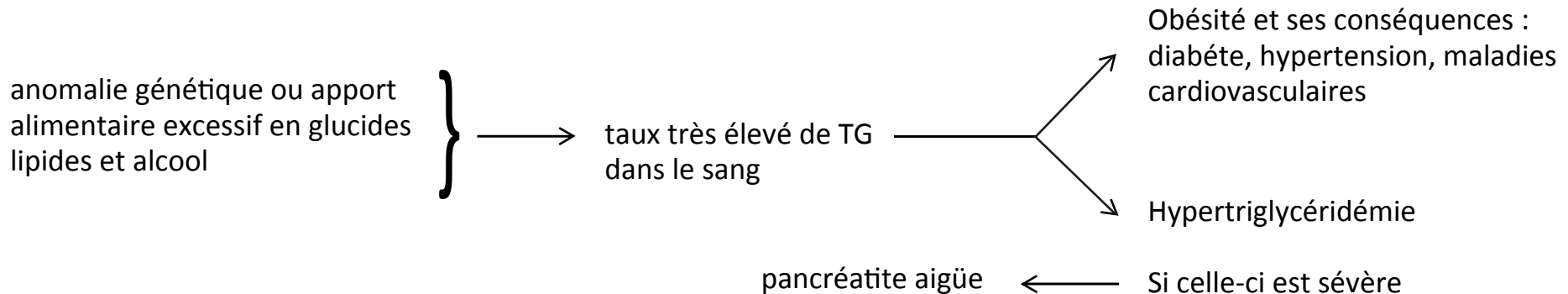


Représentation schématique



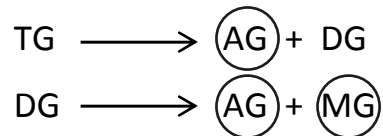
Les AG utilisés dans cette synthèse proviennent soit de l'alimentation, soit d'une synthèse endogène. Mais les AG exogènes (alimentation) sont majoritaires.

Exemple de pathologie liée à la synthèse des TG



Remarque concernant les TG alimentaires :

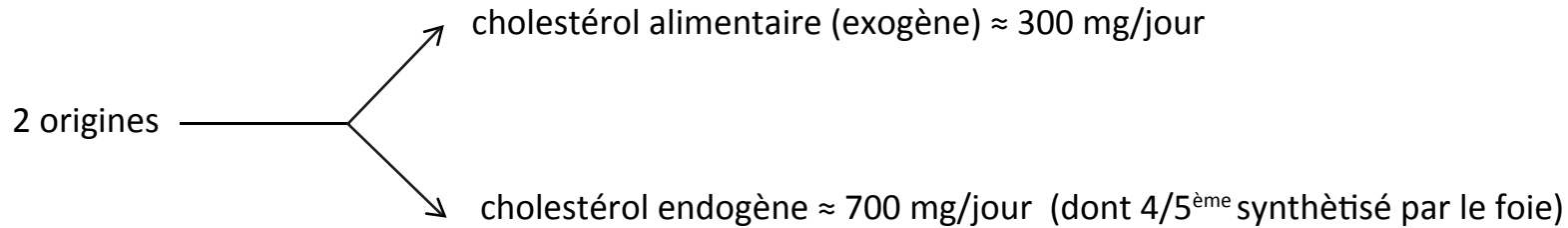
Les TG alimentaires qui sont de grosses molécules, sont d'abord fragmentés dans la lumière intestinale en fragments plus petits, puis ils sont reconstitués dans l'enterocyte.



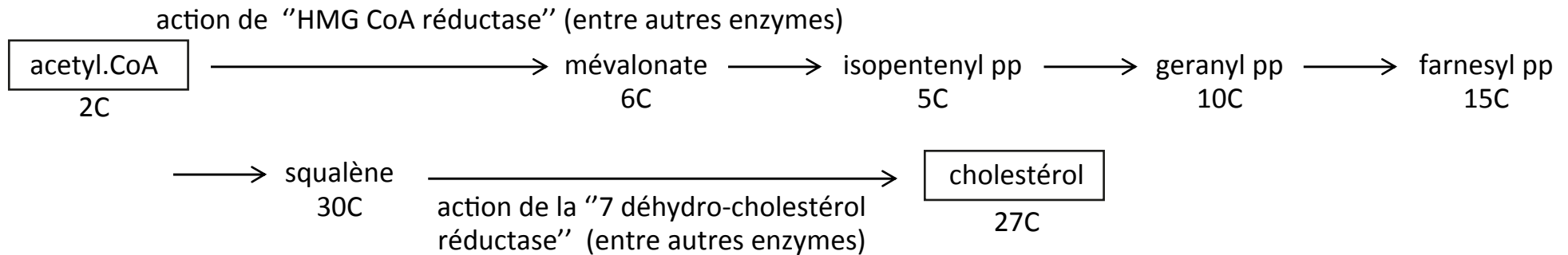
Remèdes possibles pour cette pathologie :

- * Médicaments contenant des enzymes qui dégradent les TG dans le sang
- * Médicaments contenant des substances qui inhibent les enzymes de synthèse
- * Médicaments contenant des substances qui inhibent ou dégradent les enzymes de reconstitution des TG dans l'enterocyte

synthèse du cholestérol



La synthèse est complexe et se déroule dans plusieurs organites cellulaires. Nous allons la simplifier.



Les réactions qui interviennent dans cette synthèse sont très diverses :

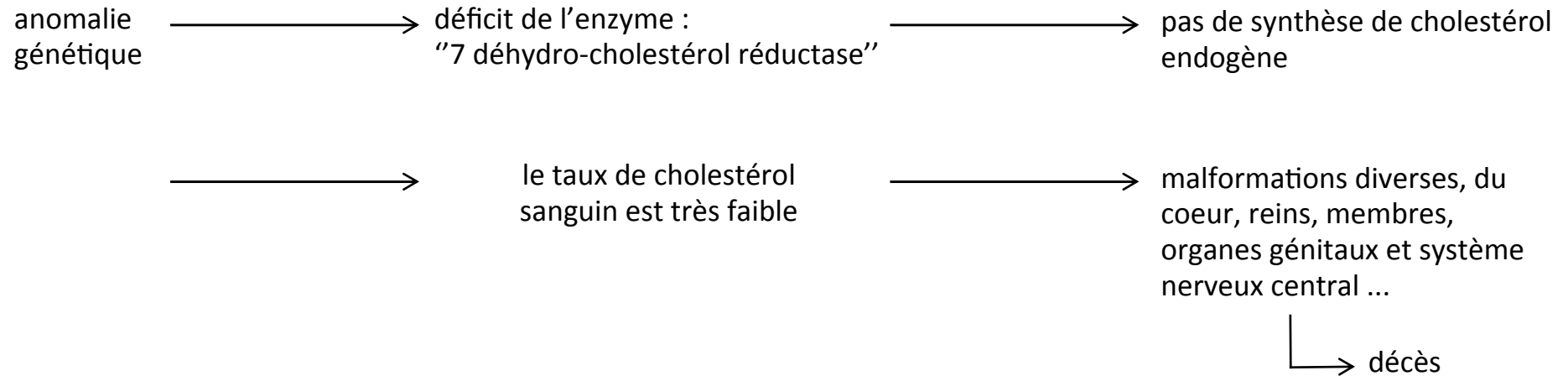
condensation, isomérisation, décarboxylation, phosphorylation, déphosphorylation, cyclisation ...

Les 27 carbones du cholestérol proviennent tous de l'acetyl-CoA.

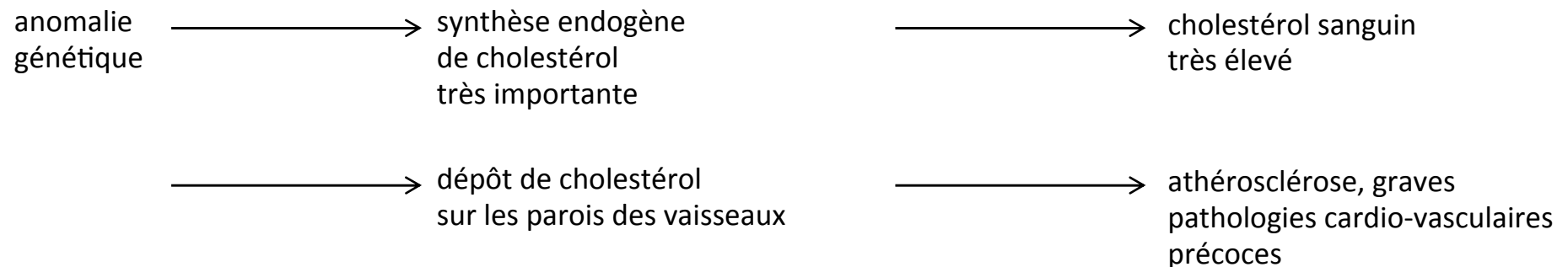
Le cholestérol stocké est sous forme esterifié (avec différents acyl-CoA).

Pathologies liées à la synthèse du cholestérol

1) Le syndrome de Smith, Lemli et Opitz



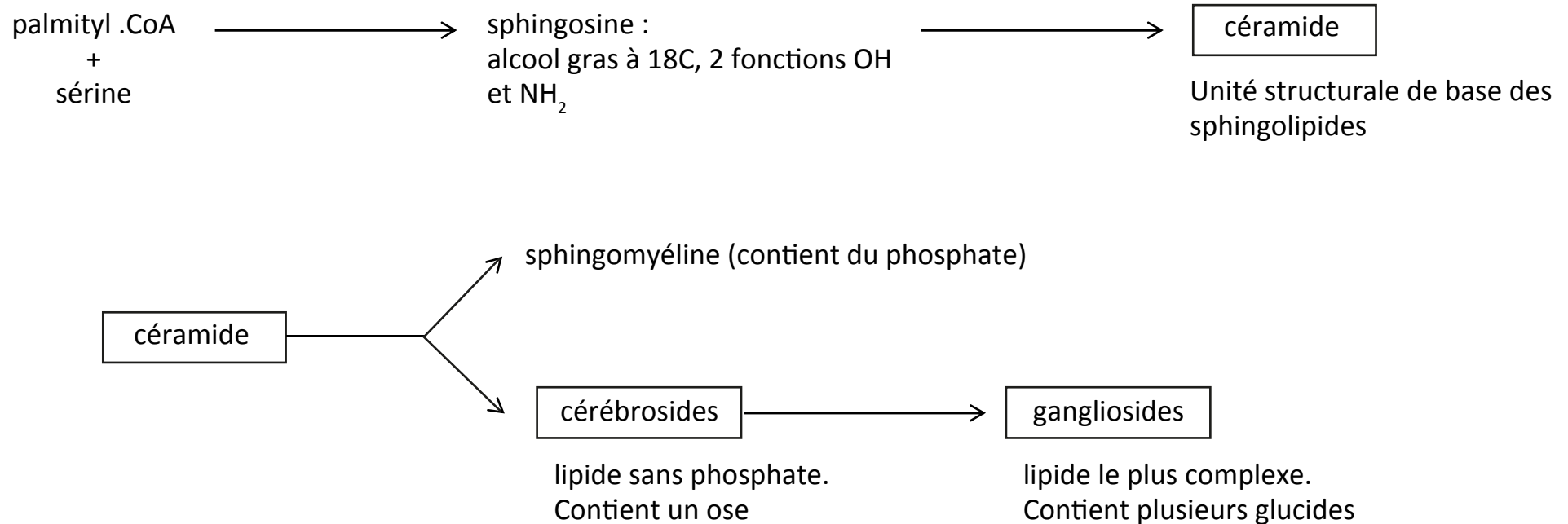
2) Hyper cholestérolémie familiale



Métabolisme de lipides complexes

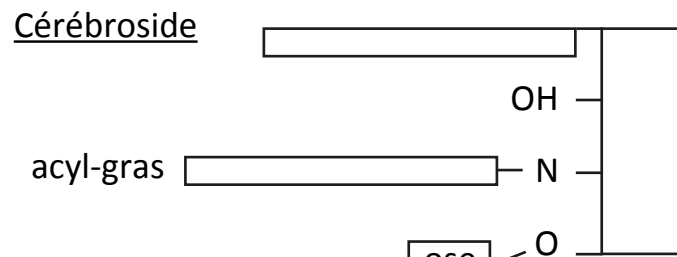
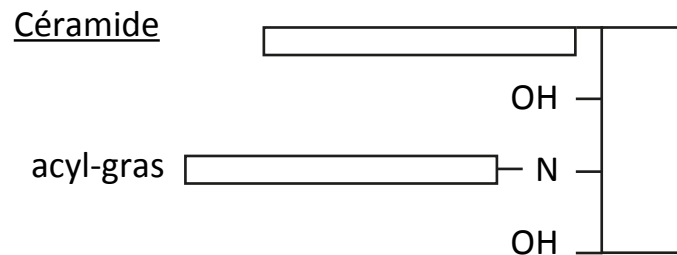
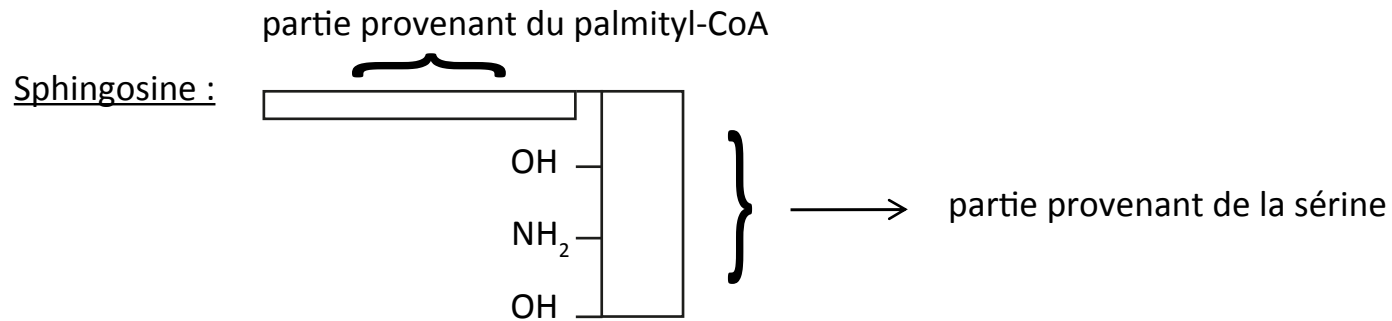
Exemples des glycosphingolipides

1) Synthèse schématique :

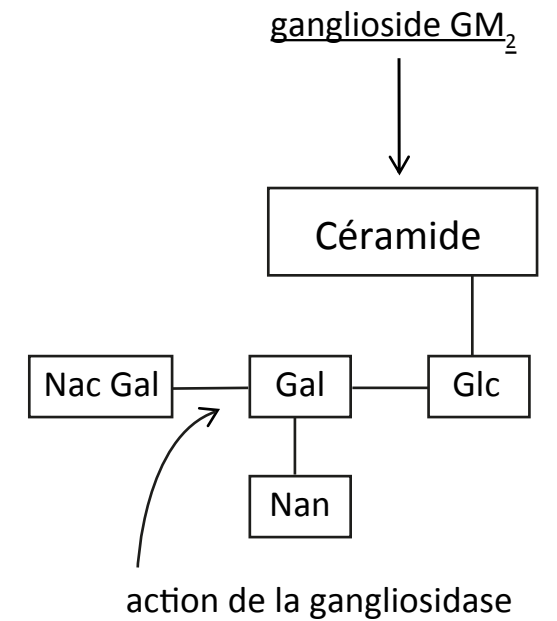


Nous allons voir des exemples de pathologies connues, liées aux cérébrosides et aux gangliosides.

Représentation schématique de lipides complexes



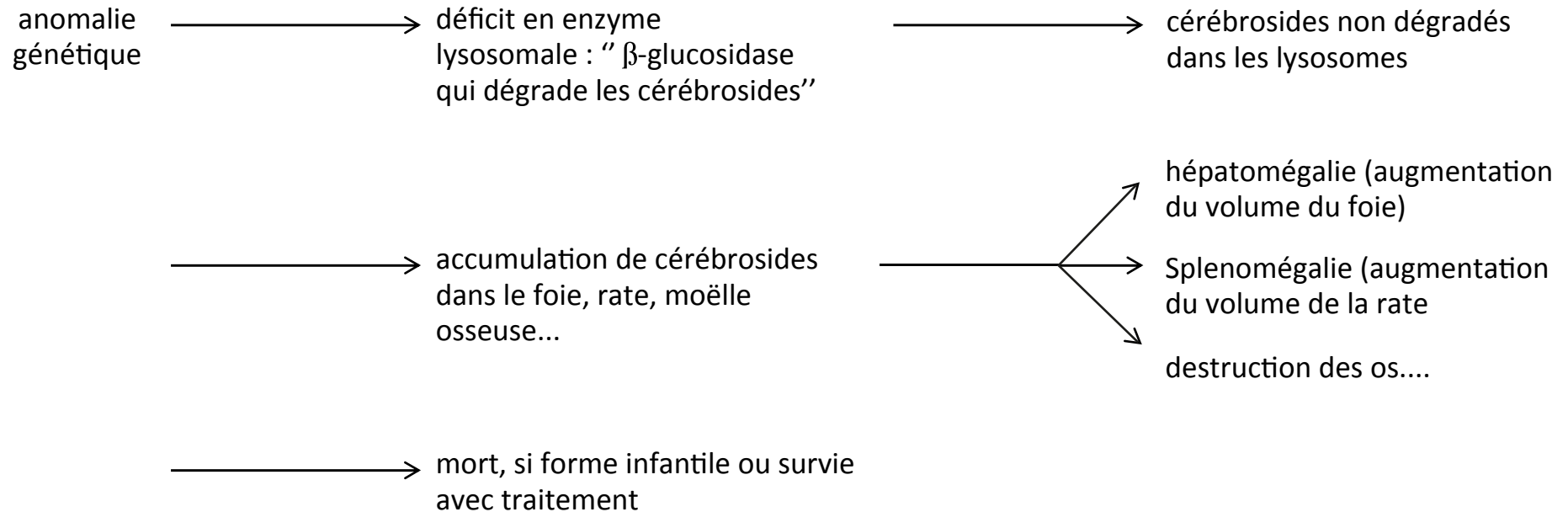
Glc ou Gal action de la β galactosidase ou β glucosidase



Glc = glucose
Gal = galactose
Nac Gal = Nacétyl-galactosamine
Nan : Nacétyl-neuraminique

Exemples de pathologies liées aux glycosphingolipides

La maladie de Gaucher : lipidose lysosomale la plus fréquente

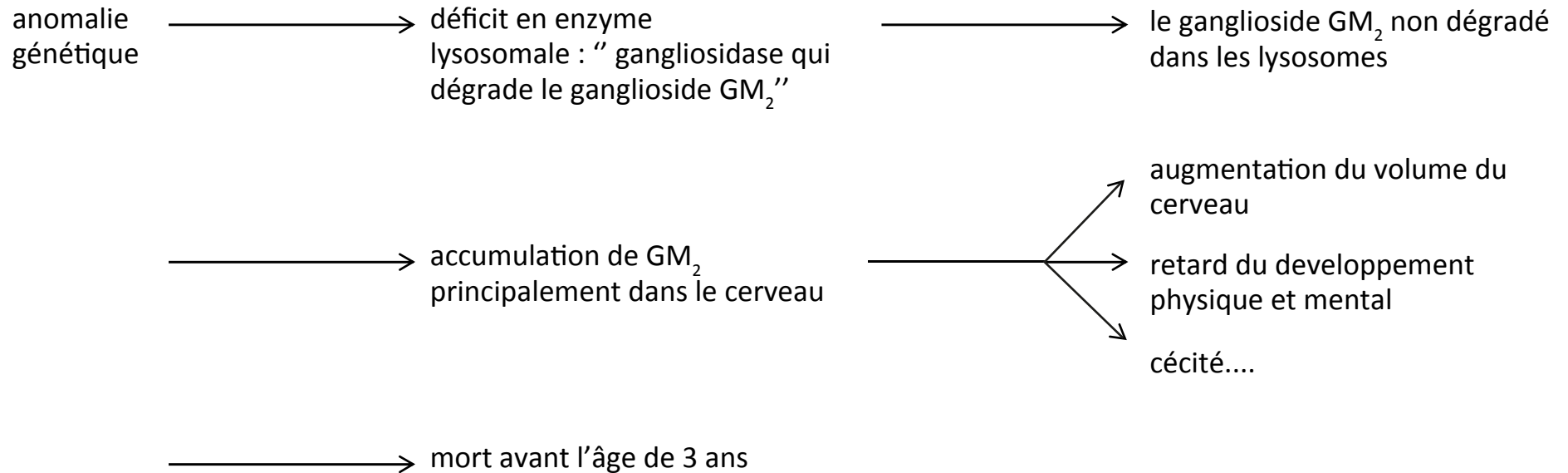


* Pour la maladie de Krabbe, il y a déficit en β -galactosidase

Remèdes actuels : L'enzymothérapie en perfusions répétées de l'enzyme déficiente pour corriger les troubles, ou médicaments qui diminuent la quantité de lipides accumulés ou greffe de moëlle osseuse...

Suite pathologies glycosphingolipides

La maladie de Tay-Sachs : lipidose lysosomale

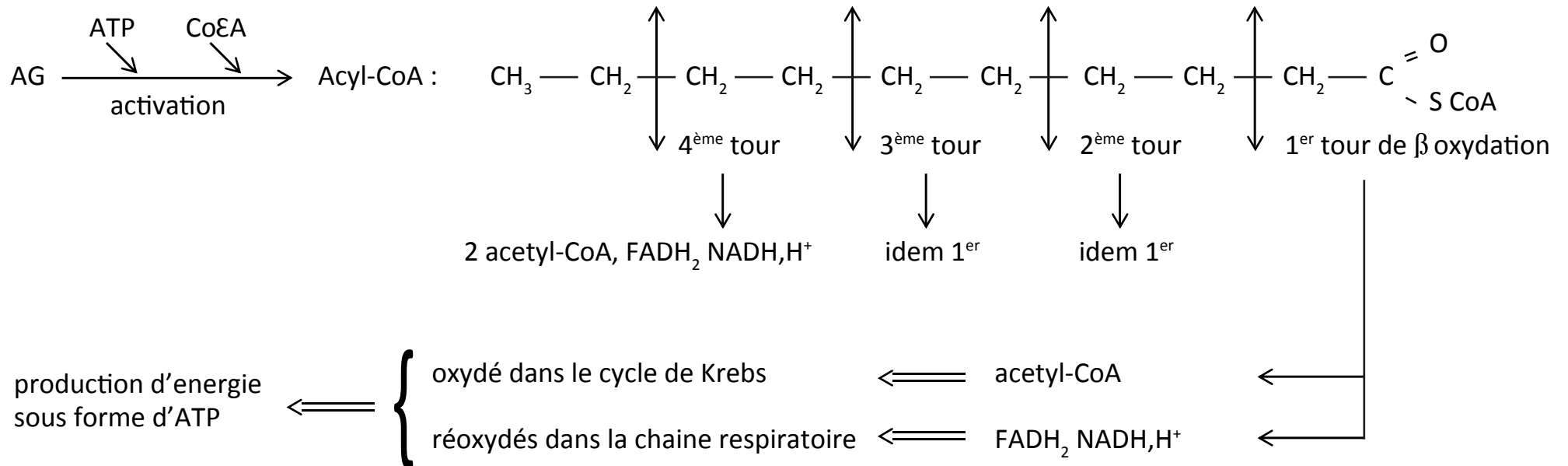


Lipidose = maladie de surcharge lipidique.

Lysosomes = organites cellulaires dont la fonction est d'effectuer la digestion intracellulaire (et même extracellulaire) grâce à des enzymes.

Dégradation des acides-gras

Pour illustrer cette dégradation, nous allons prendre l'exemple d'un AG contenant 10C et saturé (sans doubles liaisons)



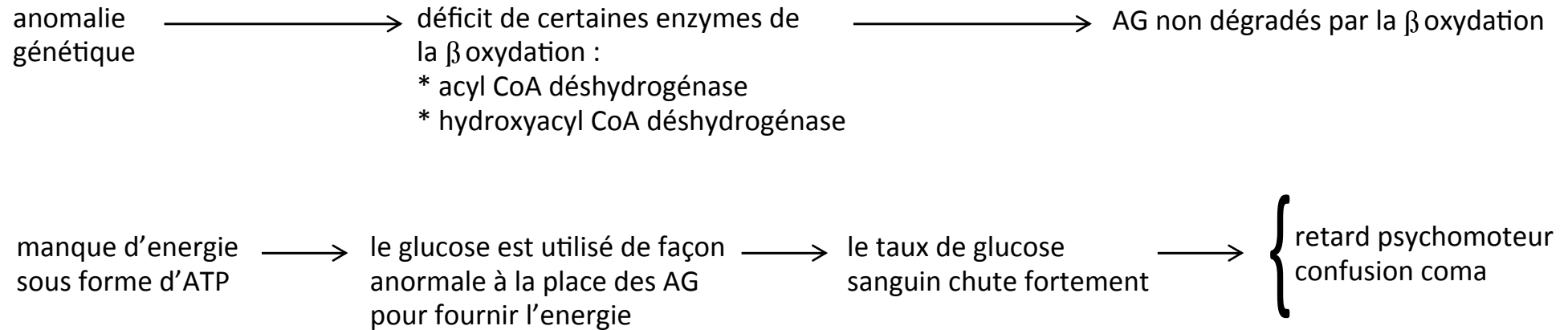
Remarque : Les acyl-CoA sont transférés dans la matrice mitochondriale pour y subir la β oxydation, grâce à la carnitine qui est un coenzyme de transport d'acyl-CoA.

Un tour de β oxydation : comprend 4 réactions

- 1) Oxydation avec FAD
- 2) hydratation
- 3) Oxydation avec NAD⁺
- 4) Thiolyse avec CoEA

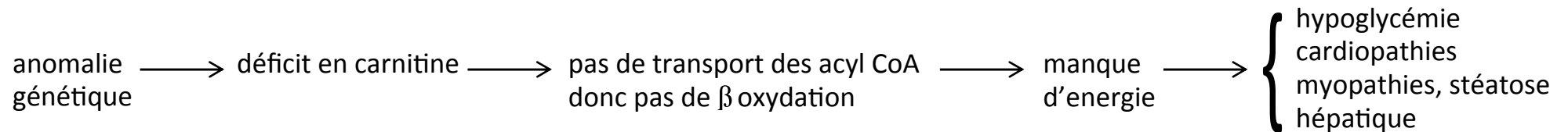
Pathologies liées à la β .oxydation

1)



Traitement : Chez le nouveau né, glucose par voie intraveineuse. Manger plusieurs fois par jour des repas riches en glucides et pauvres en lipides.

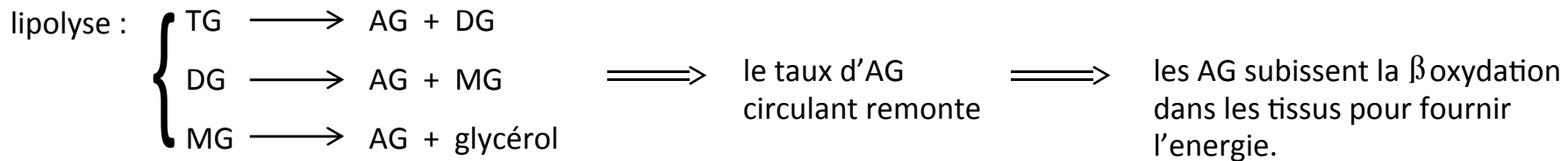
2)



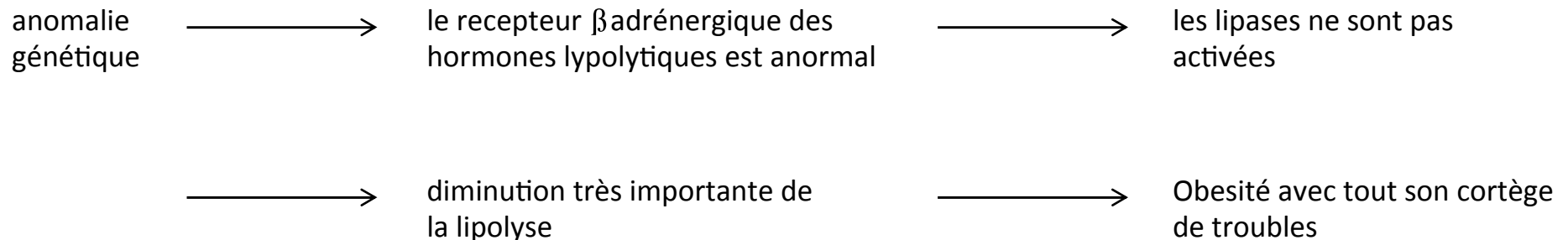
Traitement : Médicaments ou suppléments à base de carnitine.

Dégradation des triglycérides et pathologies

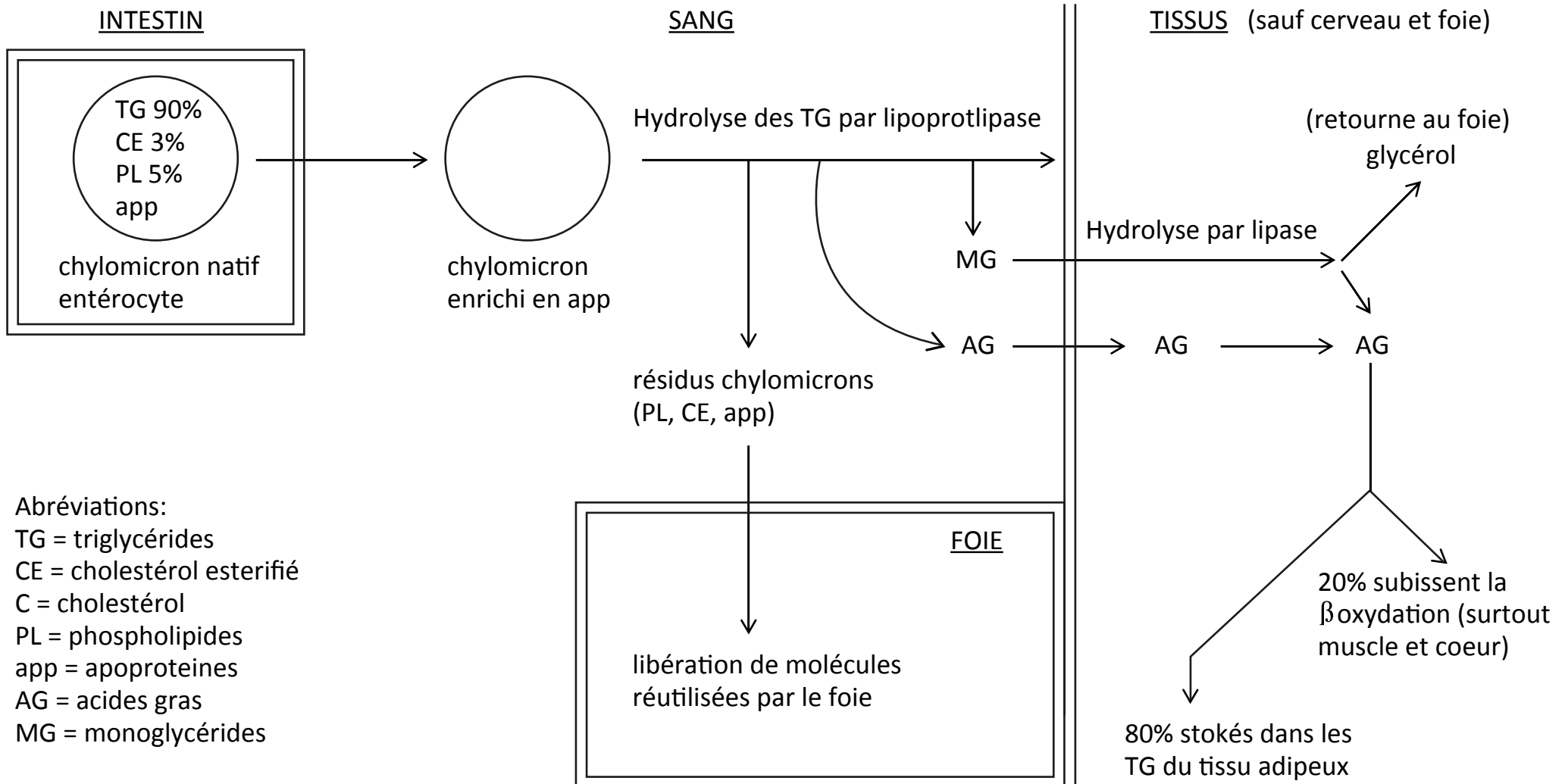
En période de jeûne, ou exercice physique prolongé ou pour se défendre contre le froid, le taux d'AG circulant diminue
====> les TG de réserve du tissu adipeux sont hydrolysés par lipolyse grâce à des lipases dont l'activité est sous contrôle hormonal (l'adrenaline et autres hormones activent les lipases)



Pathologie :



Transport des lipides exogènes par les chylomicrons



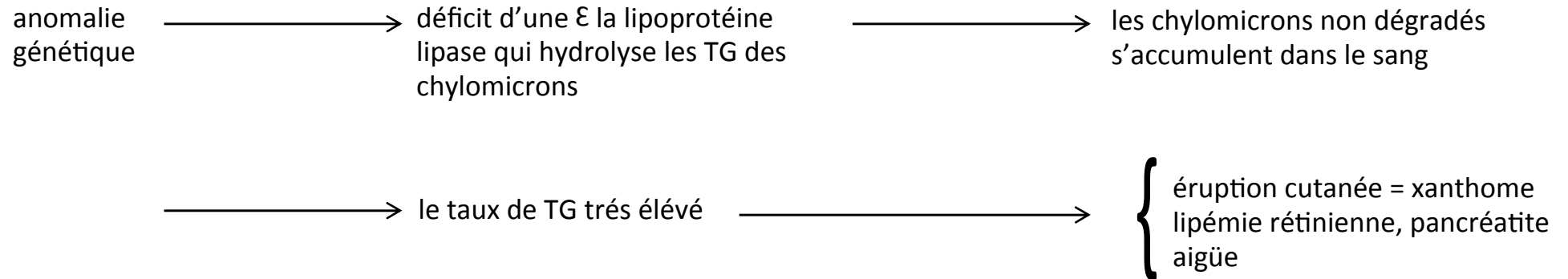
Abréviations:

TG = triglycérides
 CE = cholestérol esterifié
 C = cholestérol
 PL = phospholipides
 app = apoprotéines
 AG = acides gras
 MG = monoglycérides

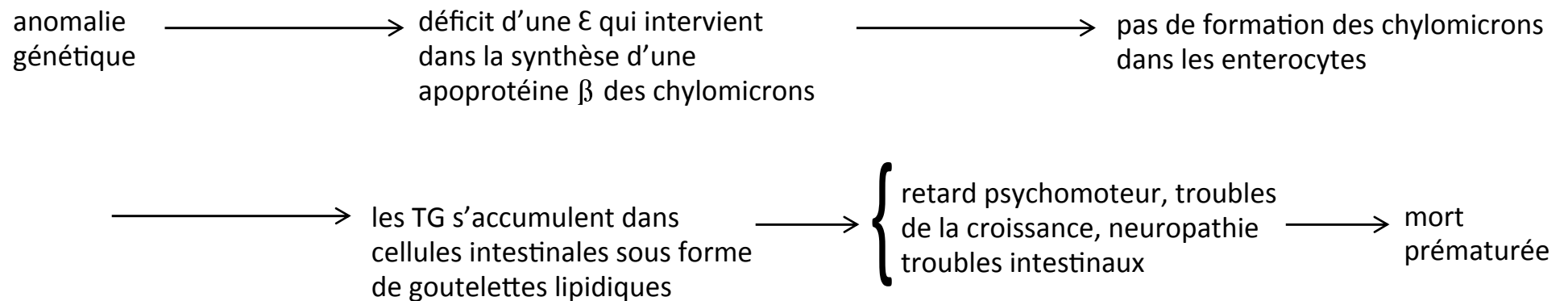
Remarque : Ces schémas simplifiés représentent les voies principales. D'autres voies secondaires sont possibles et ne sont pas abordées ici.

Exemples de pathologies liées aux chylomicrons

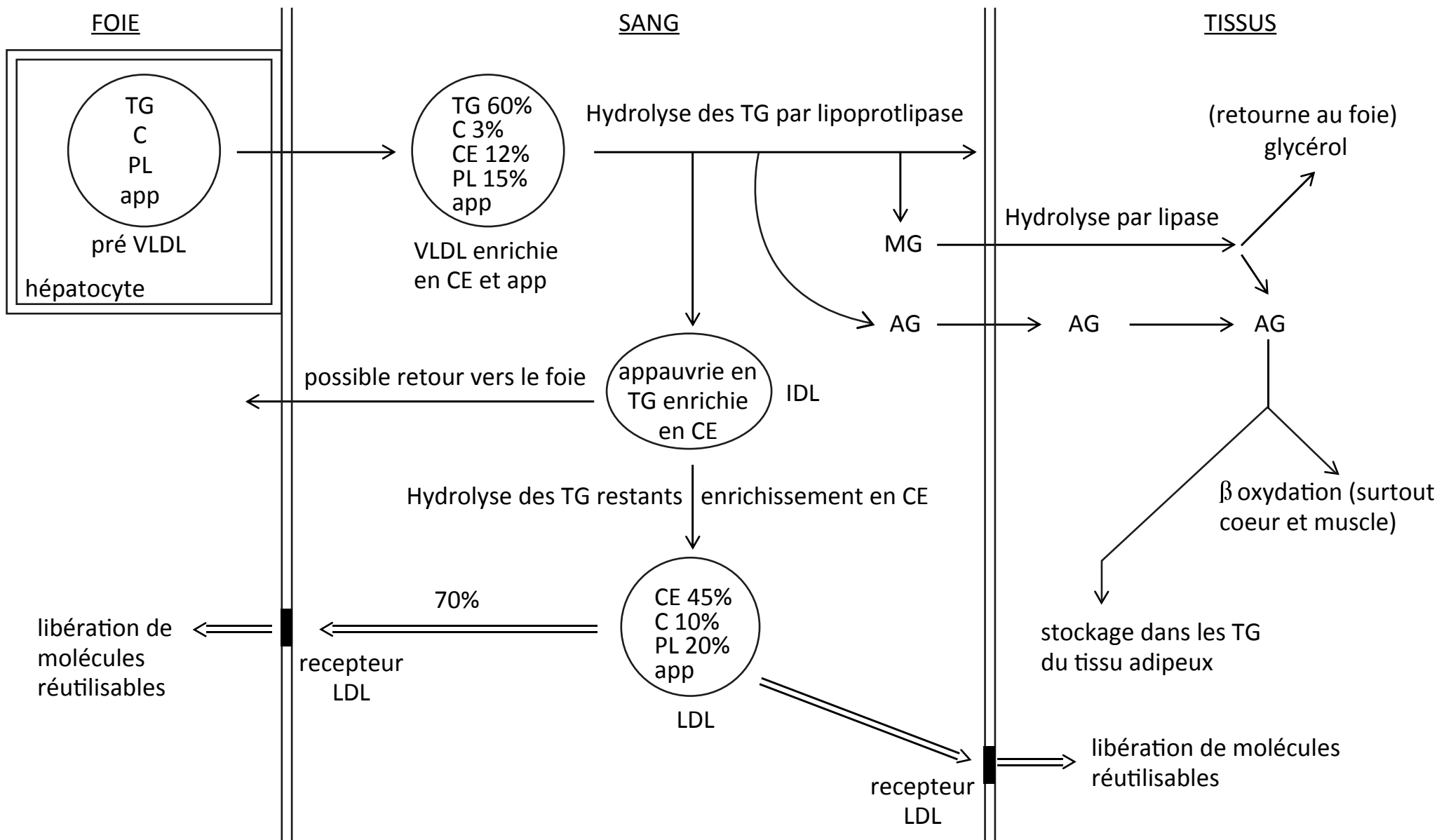
1) Hyperchylomicronémie :



2) Abétalipoprotéinémie



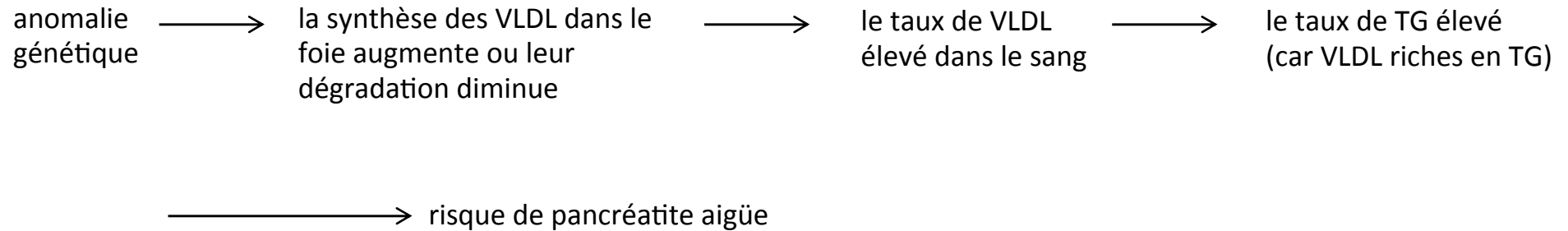
Transport des lipides endogènes par les VLDL, IDL, LDL



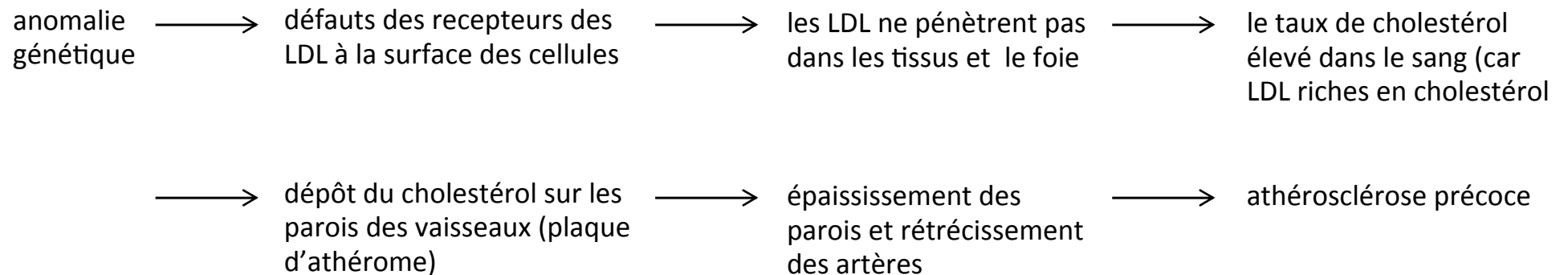
Remarque : Seules les voies principales sont représentées.

Exemples de pathologies liées aux VLDL

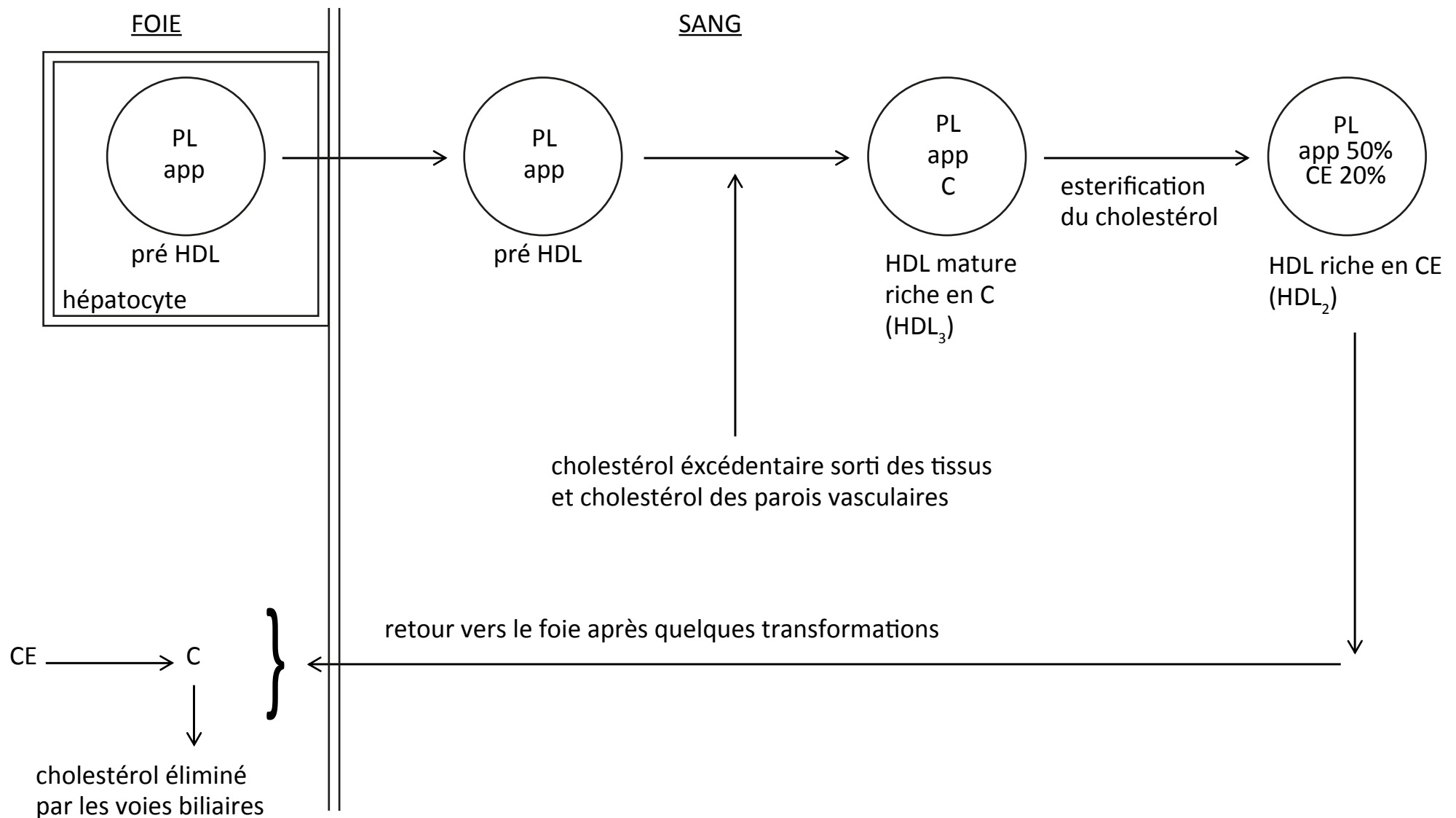
1) Hyperlipidémie :



2) Autre hyperlipidémie : hypercholestérolémie



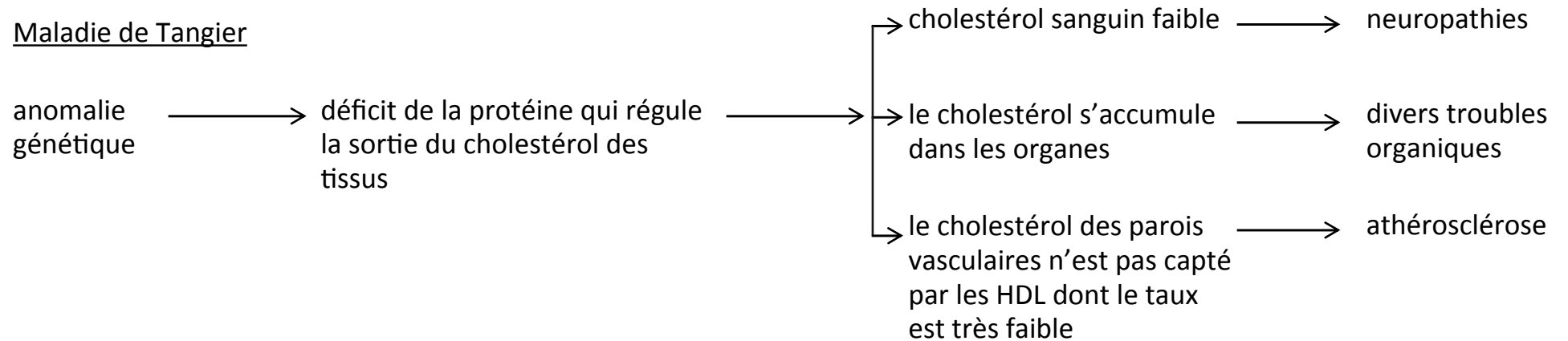
Transport du cholestérol excédentaire vers le foie par les HDL



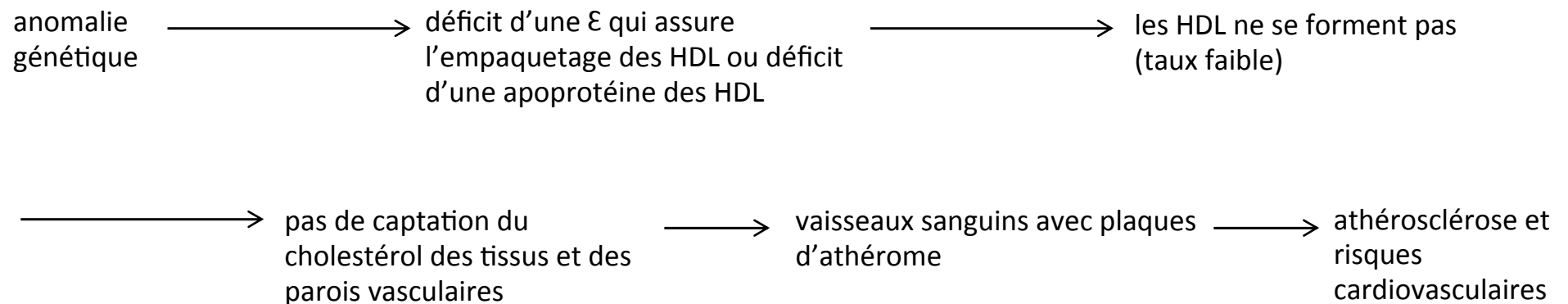
Remarque : Seules les voies principales sont représentées.

Exemples de pathologies liées aux HDL

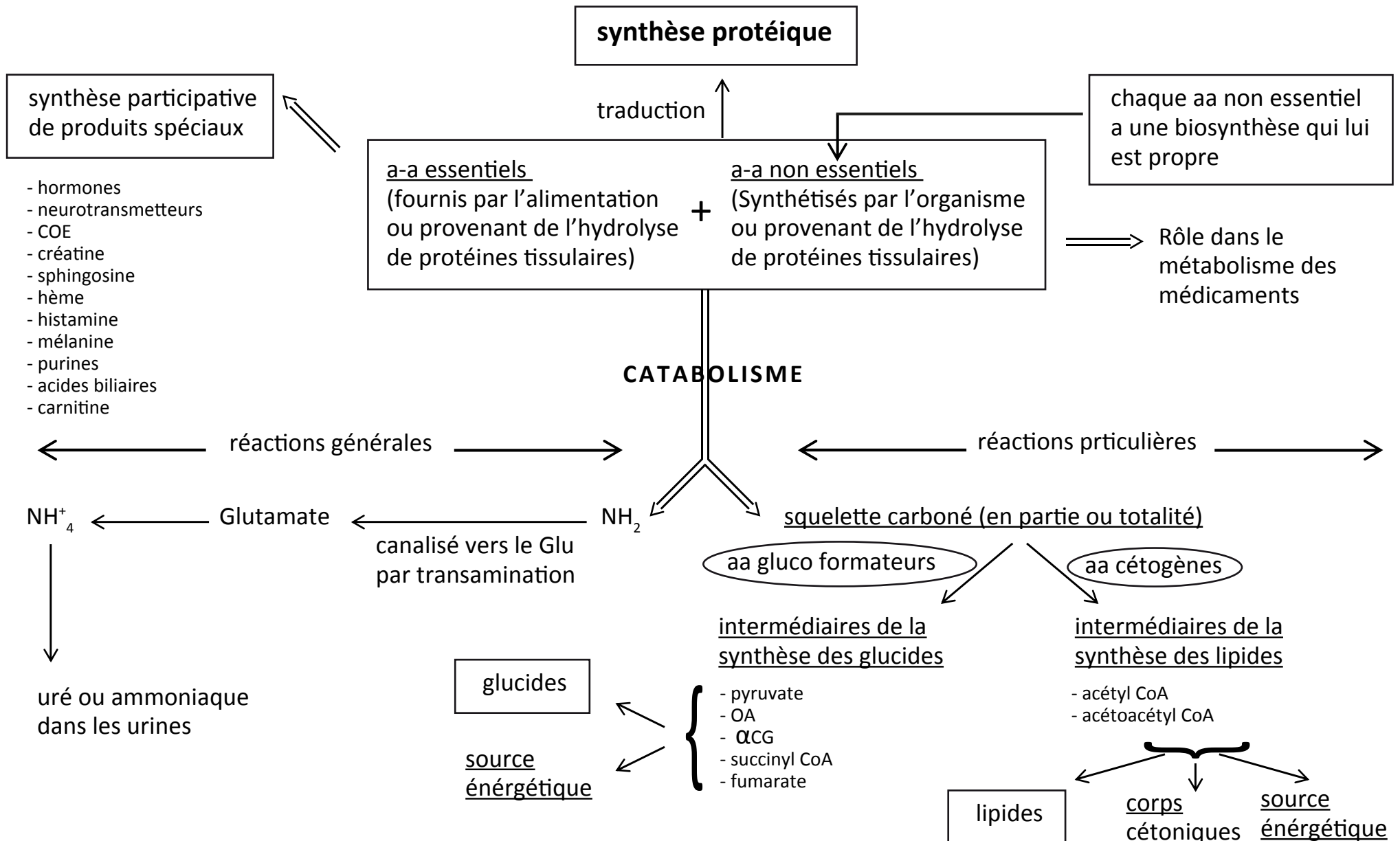
1) Maladie de Tangier



2)

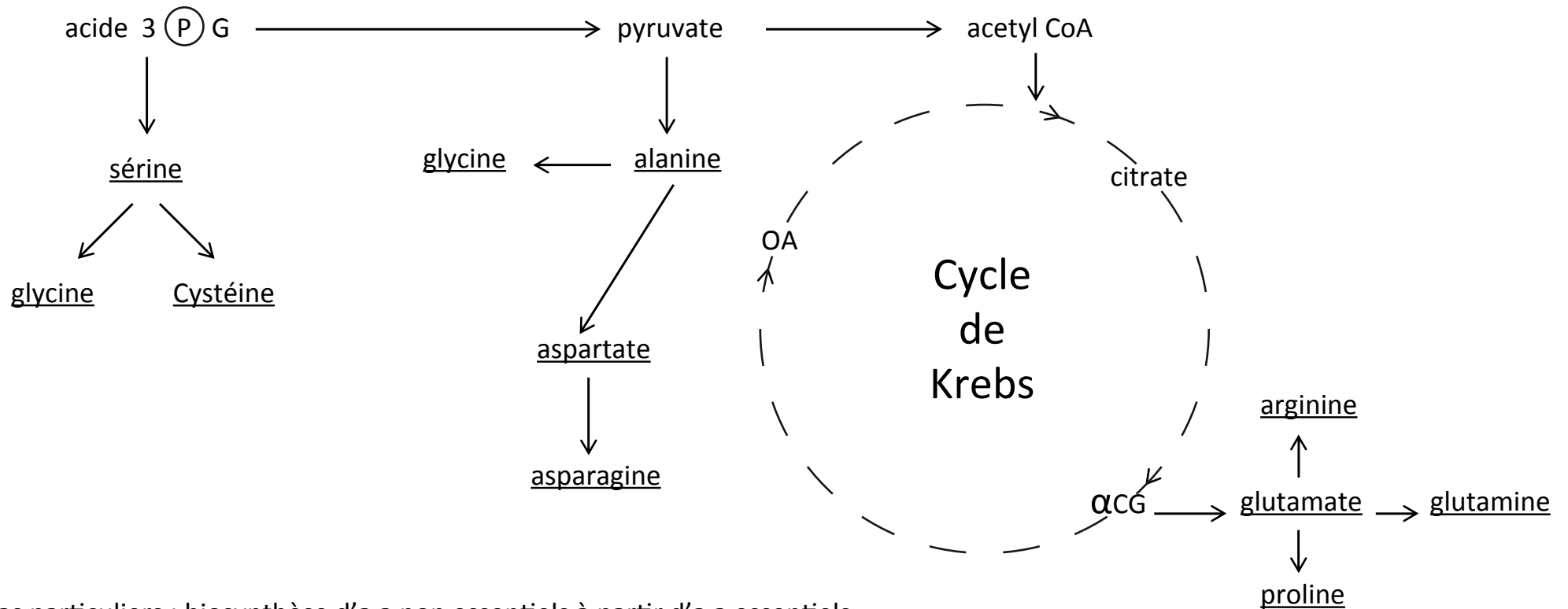


Vue générale sur le métabolisme des acides-aminés



Biosynthèse des a.a non essentiels

Certains acides aminés sont considérés comme semi-essentiels car leur synthèse par l'organisme est très limitée et l'apport alimentaire est obligatoire (arginine et histidine)



Cas particuliers : biosynthèse d'a a non essentiels à partir d'a a essentiels.

méthionine	→	cysteine
phenylalanine	→	tyrosine

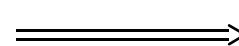
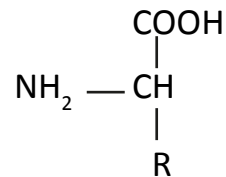
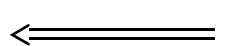
Remarque : d'autres voies de synthèse (non mentionnées ici) sont possibles.

Catabolisme des acides-aminés

Mécanismes impliqués dans la dégradation des a-a

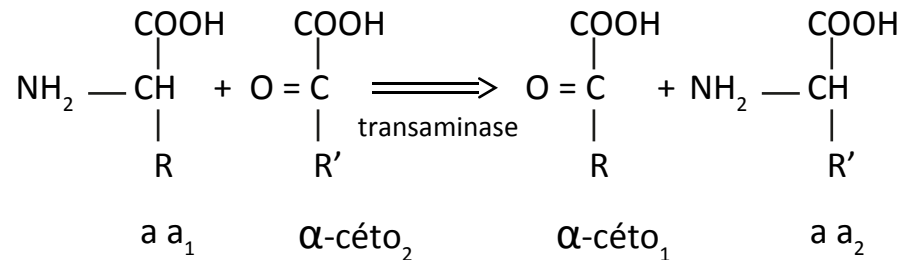
Réactions générales :

1^{ère} étape de dégradation



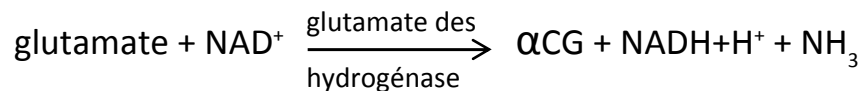
2^{ème} étape de dégradation

* le groupement aminé est enlevé par transamination.
il s'agit d'un échange du gpt aminé entre un a-a et un α -cétoacide



Dans les réactions de transamination orientées vers la dégradation des a a, l' α -cétoacide₂ est toujours l' α CG et l'a a₂ formé est le glutamate.

* Désamination oxydative du glutamate



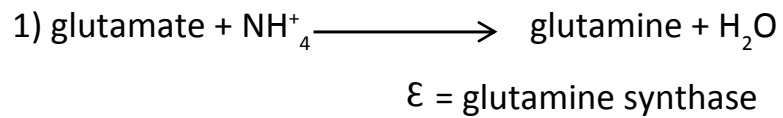
NH₃ (gaz ammoniac) étant toxique, il se transforme en partie en NH₄⁺ (ion ammonium ou ammoniac) : NH₃ + H⁺ $\longrightarrow$ NH₄⁺. Ensuite NH₄⁺ est éliminé par le cycle de l'urée.

Réactions particulières :

Le squelette carboné qui reste correspond donc à un α -cétoacide.
Sa dégradation dépend de l'a a, c'est à dire, s'il est glucoformateur ou cétoène (parfois les deux à la fois)

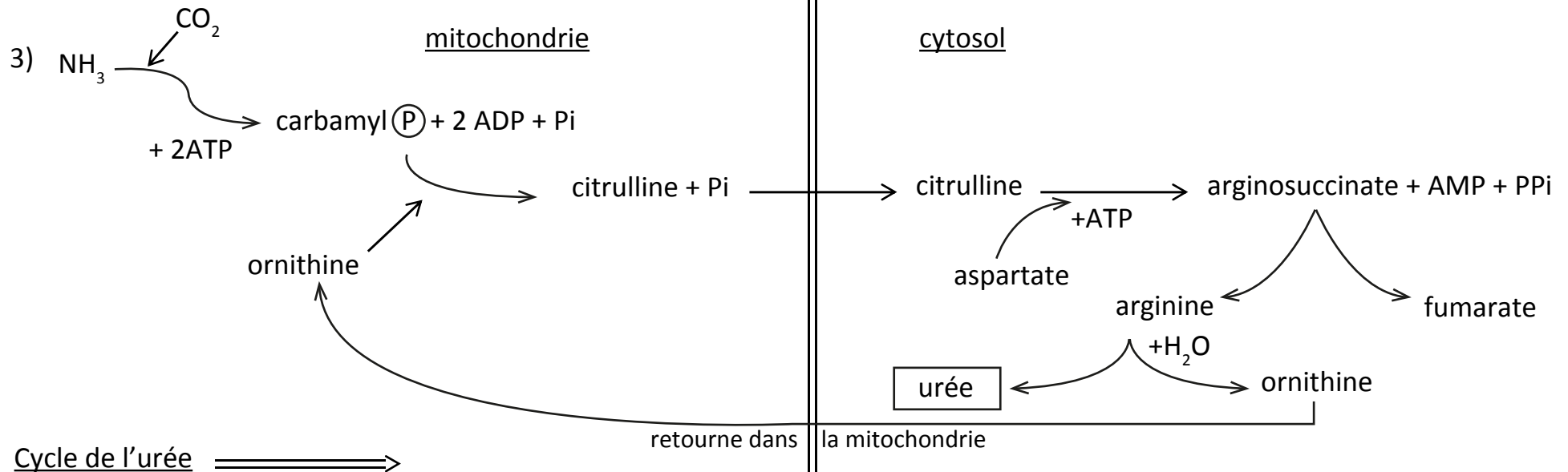
Cycle de l'urée

L'ammoniaque issu du catabolisme des a a va servir à synthétiser de l'urée dans le foie. Nous allons voir comment, sans rentrer dans les détails.

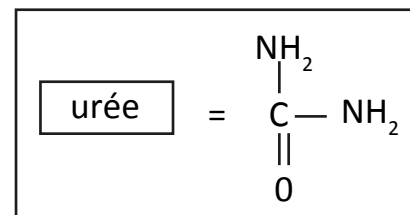


ensuite la glutamine est transportée au foie.

2) la glutamine est désaminée et libère NH_3



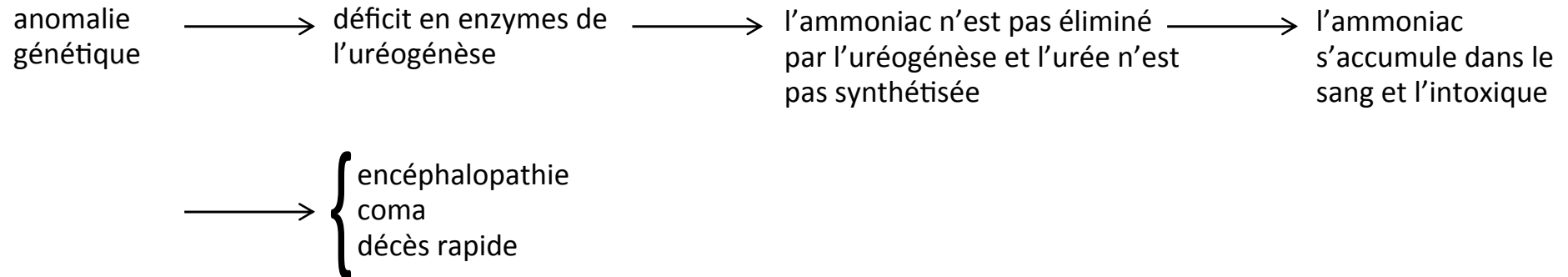
Remarque : Une autre voie d'élimination de l'ammoniaque existe. Au niveau du rein la glutamine libère NH_3 (ou NH_4^+) qui se retrouve dans les urines.



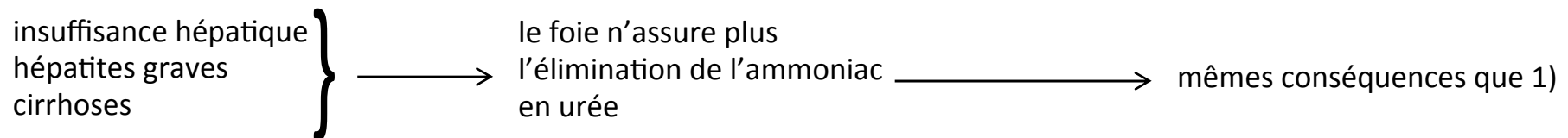
passé dans la circulation jusqu'au rein où elle est éliminée dans les urines.

Exemples de pathologies liées au cycle de l'urée

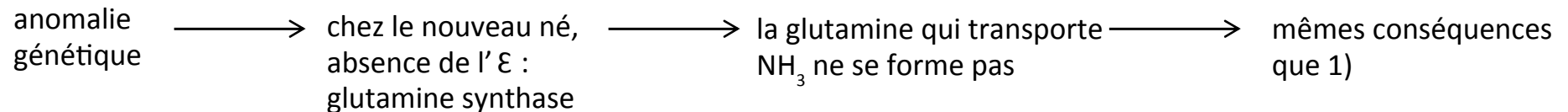
1) Hyperammoniémie primitive :



2) Hyperammoniémie secondaire :

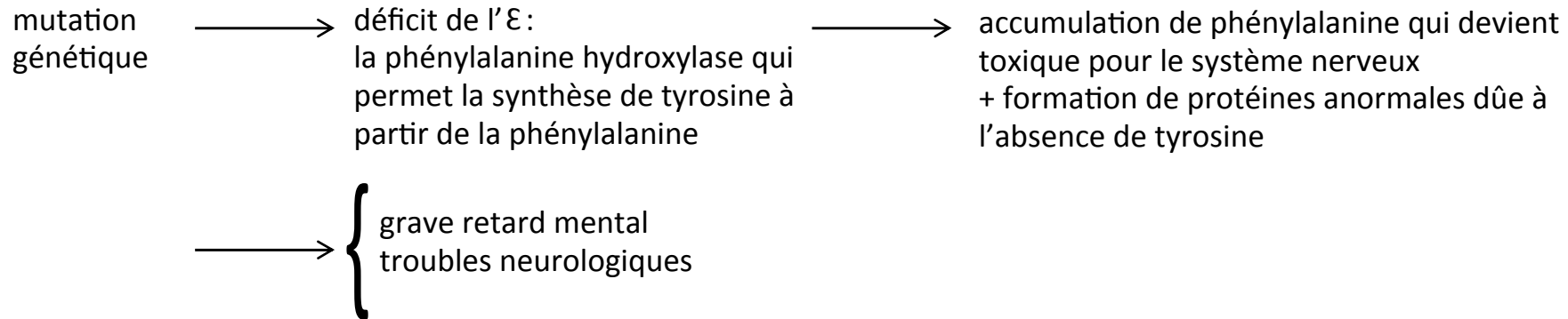


3) pathologie rare



Exemples de pathologies liées au métabolisme des a-a

1) Phénylcétonurie :



traitement possible : pas de protéines contenant Phé dans l'alimentation et supplémentation en Tyr.

2) Albinisme type 1 : déficit de ε qui assure la synthèse du pigment "mélanine" à partir de la tyrosine → Hypopigmentation peau, cheveux, yeux ...

3) Tyrosinémie type 2 :

