

FACULTE DE MEDECINE DE CONSTANTINE

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE

***VOIE DES PENTOSE
PHOSPHATE***

PAR DR N. KOUIDER

PLAN

I/ INTRODUCTION

II/ INTERET BIOMEDICAL

III/ REACTIONS DE LA VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

A/ Phase oxydative :

1/ Première oxydation

2/ Deuxième oxydation

B/ Phase non oxydative :

1/ Isomérisation du ribulose 5P

2/ Première transcétolisation

3/ Transaldolisation

4/ Deuxième transcétolisation

IV/ BILAN GLOBAL

V/ REGULATION

VI/ ANOMALIE DE LA VOIE DES PENTOSE PHOSPHATE

Voie des pentoses phosphate

I/ Introduction :

La voie des pentoses phosphate appelée également voie du 6 phosphogluconate ou voie de DICKENS HORECKER est une autre voie du catabolisme du glucose selon un mode oxydatif sur le C1 et en présence de NADP+. Elle ne produit pas d'ATP, mais elle exerce deux fonctions importantes :

- La production de NADPH nécessaire pour la biosynthèse des acides gras, du cholestérol et des hormones stéroïdes ainsi qu'à la réduction du glutathion des globules rouges.
- La production du ribose 5 phosphate pour la biosynthèse des nucléotides et des acides nucléiques.

D'autre part elle catalyse l'inter conversion des oses à 3, 4, 5, 6, 7 atomes de carbone dans une série de réaction non oxydatives.

II/ Intérêt biomédical :

Les principales voies métaboliques d'utilisation du glucose sont la glycolyse et la voie des pentoses phosphate. Les déficiences de certaines enzymes de cette voie sont des causes majeures d'hémolyse des érythrocytes à l'origine d'anémie hémolytique. La glucose 6 phosphate déshydrogénase est la principale enzyme de cette voie. Son déficit appelé également favisme est à l'origine d'une des maladies génétique les plus fréquentes dans le monde (420 millions de personnes dans le monde). Elle touche essentiellement les personnes issues d'Afrique, d'Asie, du Moyen Orient et du pourtour du bassin Méditerranéen.

III/ Réactions de la voie des pentoses phosphate :

La voie des pentoses phosphate se déroule dans toutes les cellules ; elle est localisée dans le cytoplasme où le NADPH, H⁺ est nécessaire (foie, tissu adipeux, glande mammaire en lactation, glandes surrénales, testicules, ovaires, placenta et érythrocytes). Son activité est assez différente d'un tissu à l'autre, en fonction du besoin en NADPH, H⁺ ou en ribose.

NB : elle est très faible dans le muscle où les synthèses réductrices sont rares et le glucose est réservé à la production d'énergie.

On peut distinguer dans la voie des pentoses phosphates deux parties :

- Une partie oxydative irréversible, au cours de laquelle le NADPH, H⁺ et le ribose-5-phosphate sont produits.
- Une partie non oxydative, réversible, couplant la voie des pentoses phosphates à la glycolyse.

Toutes les enzymes catalysant cette voie sont cytosoliques.

A/ Phase oxydative :

Le point de départ de la voie des pentoses phosphate est le glucose 6 phosphate qui provient du glucose par la réaction catalysée par l'hexokinase. Après une double oxydation, le glucose 6 phosphate donne le ribulose -5-phosphate qui est finalement transformé en ribose-5-phosphate. Les deux oxydations libèrent chacune un NADPH, H+.

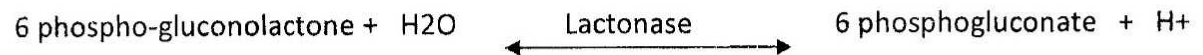
1/ Première oxydation :

Le glucose 6 phosphate est converti en 6 phospho-gluconolactone grâce à la glucose 6 phosphate déshydrogénase. Il y a formation de la première molécule de NADPH, H+.



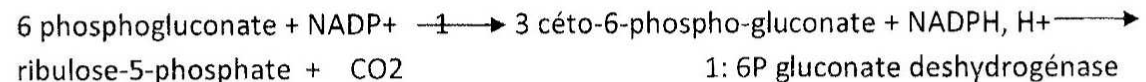
Cette première réaction est l'étape limitante de cette voie (la G6PD est l'enzyme limitante de la voie des pentoses phosphate).

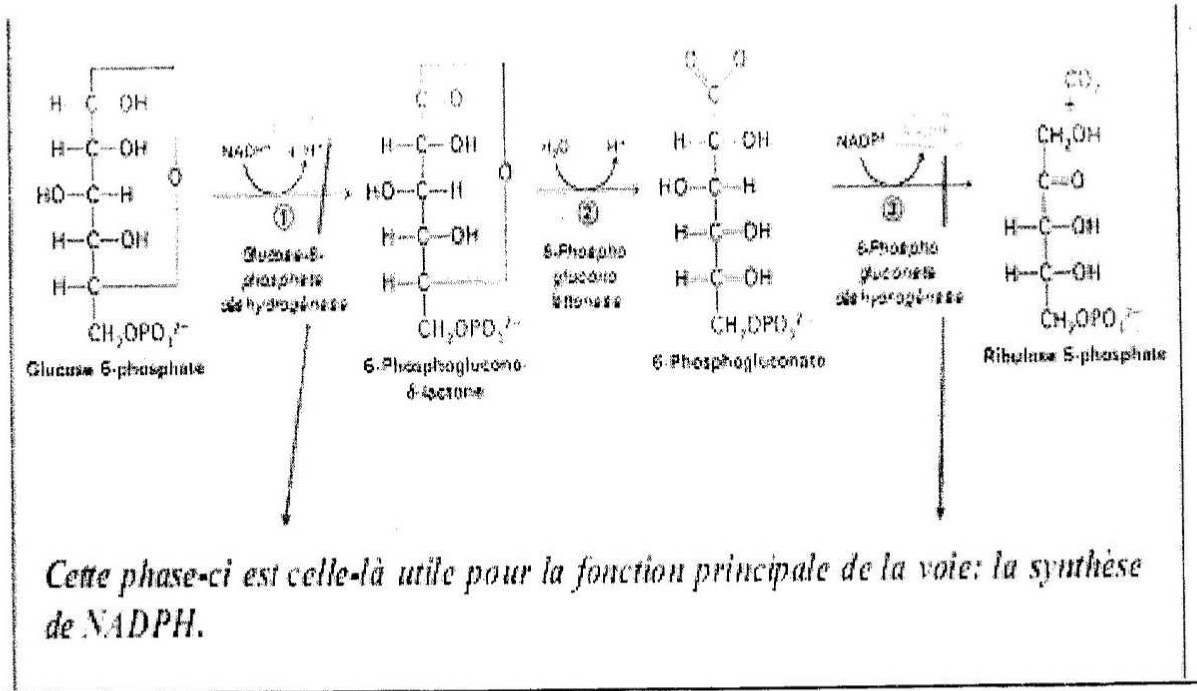
Décyclisation : consécutivement une rupture du cycle du glucose a lieu grâce à l'apport d'eau et à l'aide de la glucono-lactonase. Il se produit du 6 phosphogluconate.



2/ Deuxième oxydation :

Dans cette réaction, le groupement -OH sur le C3 est oxydé en groupement cétone grâce à la 6 phosphogluconate déshydrogénase qui transfère l'hydrogène sur le NADP+ pour le transformer en NADPH, H+. Le produit intermédiaire formé est le 3 céto-6- phosphogluconate qui va libérer spontanément du CO2 (décarboxylation) et du ribulose-5-phosphate.



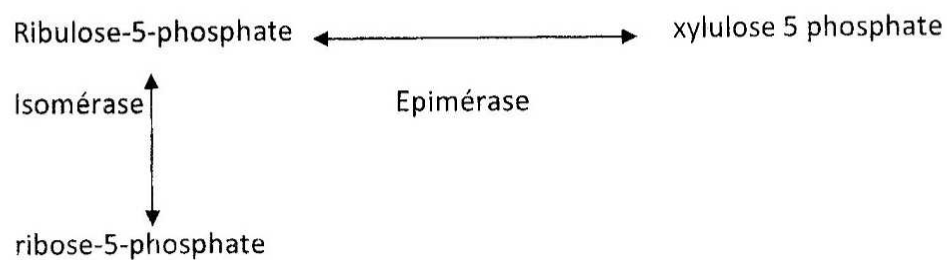


B/ Phase non oxydative:

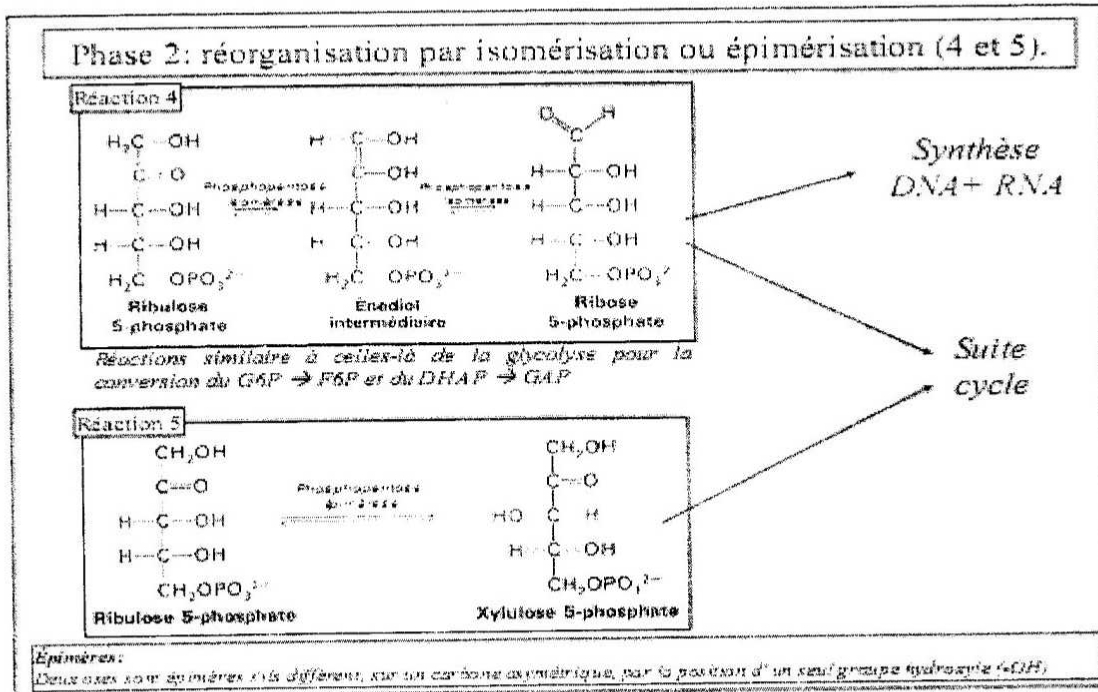
1/ Isomérisation du ribulose-5-phosphate :

Le ribulose-5-phosphate peut alors servir de substrat à deux enzymes différentes :

- La ribulose-5-phosphate-3-épimérase qui modifie la configuration de la molécule autour du carbone 3, provoquant la formation d'un épimère, le xylulose-5-phosphate.
- La ribose-5-phosphate isomérase qui transforme le ribulose-5-phosphate en ribose-5-phosphate par isomérisation.



Pour les cellules qui utilisent le ribose-5-phosphate en vue de synthétiser des nucléotides (exemple : division cellulaire), la voie des pentoses phosphate se termine ici. Par contre s'il y a besoin de plus de NADPH, H⁺, les molécules de ribose-5-phosphate et de xylulose-5-phosphate s'engagent dans la deuxième partie de la voie des pentoses phosphate pour fournir des produits intermédiaires de la glycolyse.



2/ Première transcétolisation :

La réaction de transcétolisation consiste à transférer un groupement céto ($\text{CH}_2\text{OH} - \text{CO}$) du xylulose-5-phosphate au ribose-5-phosphate. L'enzyme qui catalyse cette réaction est la transcétolase qui fonctionne en présence de TPP (pyrophosphate de thiamine). Ainsi on obtient le sédoheptulose-7-phosphate et le 3 phospho D glycéraldéhyde.

3/ Transaldolisation :

La réaction de transaldolisation consiste à transférer un groupement dihydroxy-acétone ($\text{CH}_2\text{OH} - \text{CO} - \text{CH}_2\text{OH}$) du sédoheptulose-7-phosphate au 3 phospho D glycéraldéhyde. L'enzyme qui catalyse cette réaction est la transaldolase qui fonctionne sans coenzyme. On obtient ainsi l'érythrose-4-phosphate et le fructose-6-phosphate.

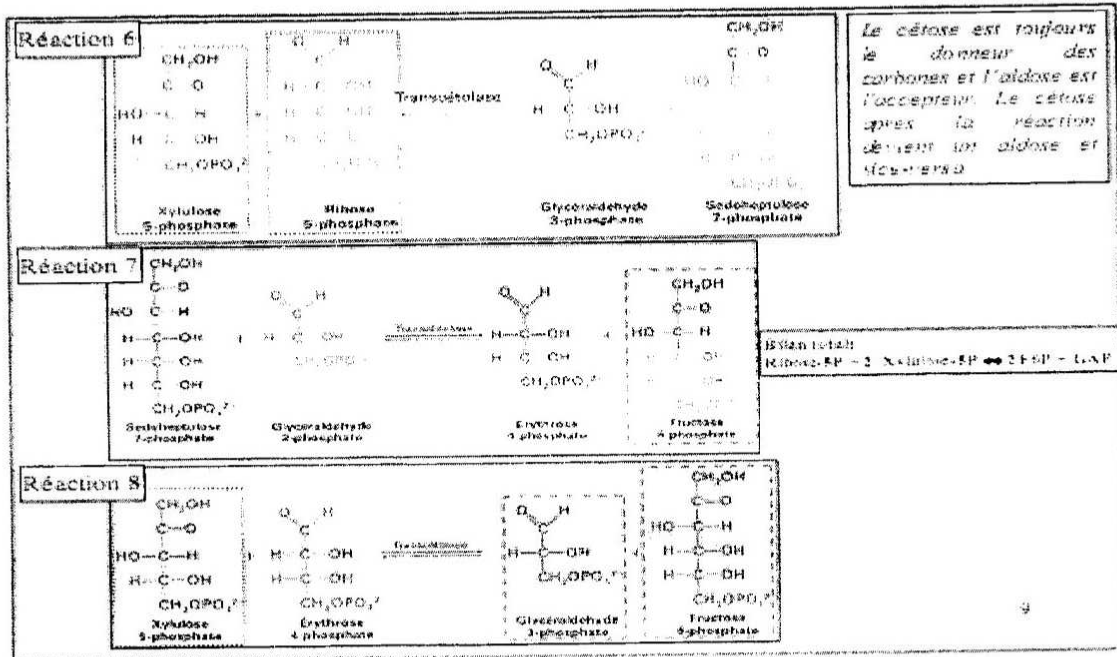
4/ Deuxième transcétolisation :

La transcétolase transfère le groupement céto du xylulose-5-phosphate à l'érythrose-4-phosphate. On obtient ainsi du fructose-6-phosphate et du 3 phospho D glycéraldéhyde.

Ces deux enzymes créent un lien réversible entre la voie des pentoses phosphates et la glycolyse.

La transcétolase transfère une unité à 2 carbones et la transaldolase transfère une unité à 3 carbones.

L'ose donneur de C est toujours un cétose alors que l'accepteur est toujours un aldose



Résultat: formation de 2 hexoses et d'un triose à partir de 3 pentoses



IV/ Bilan global :

La voie des pentoses phosphate est un processus au cours duquel 3 molécules de glucose 6 phosphate donnent naissance à 3 molécules de CO₂ et à 3 résidus à 5 atomes de carbone. Ces résidus sont transformés pour régénérer 2 molécules de G6P et une molécule de glycéraldéhyde 3 phosphate.

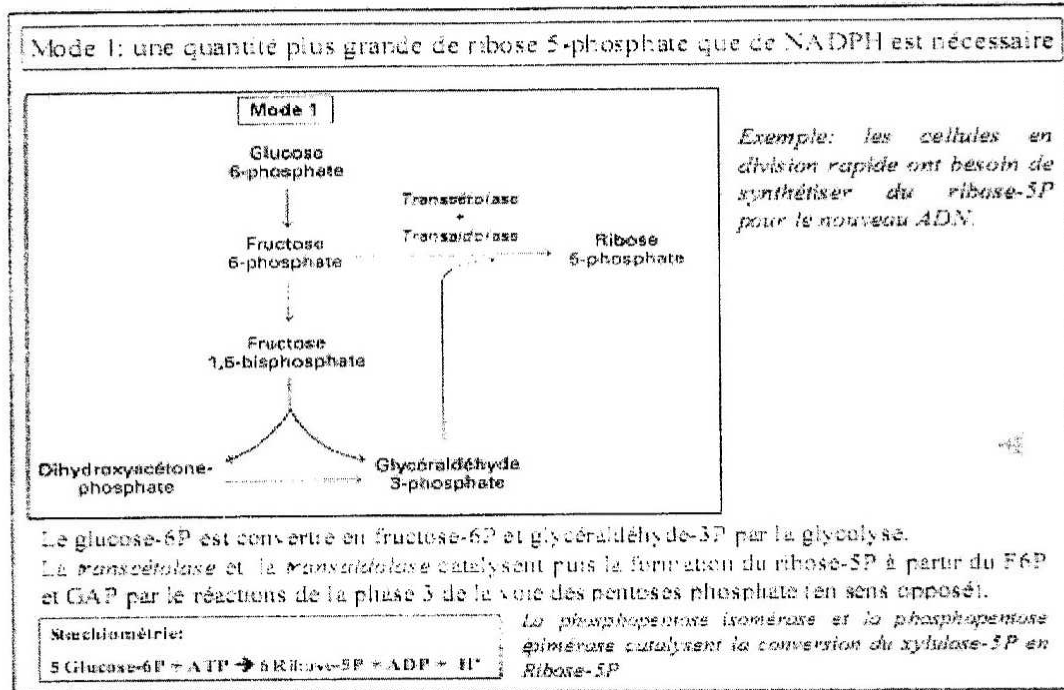


V/ Régulation:

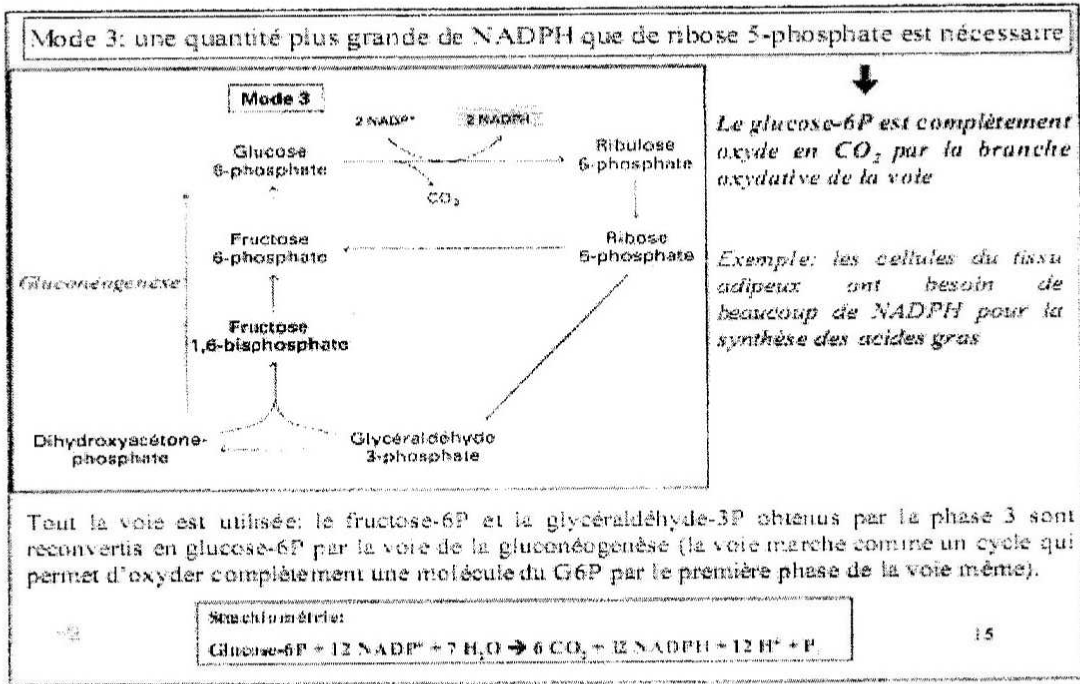
Seule la partie oxydative est régulée. Ainsi la vitesse de la voie oxydative dépend de la quantité de NADP⁺ dans le cytoplasme. Une accumulation de NADP⁺ active la glucose-6-phosphate déshydrogénase et accélère de ce fait la voie des pentoses phosphate. Une accumulation de NADPH, H⁺ inhibe par contre la réaction.

En outre certains organes présentent des particularités :

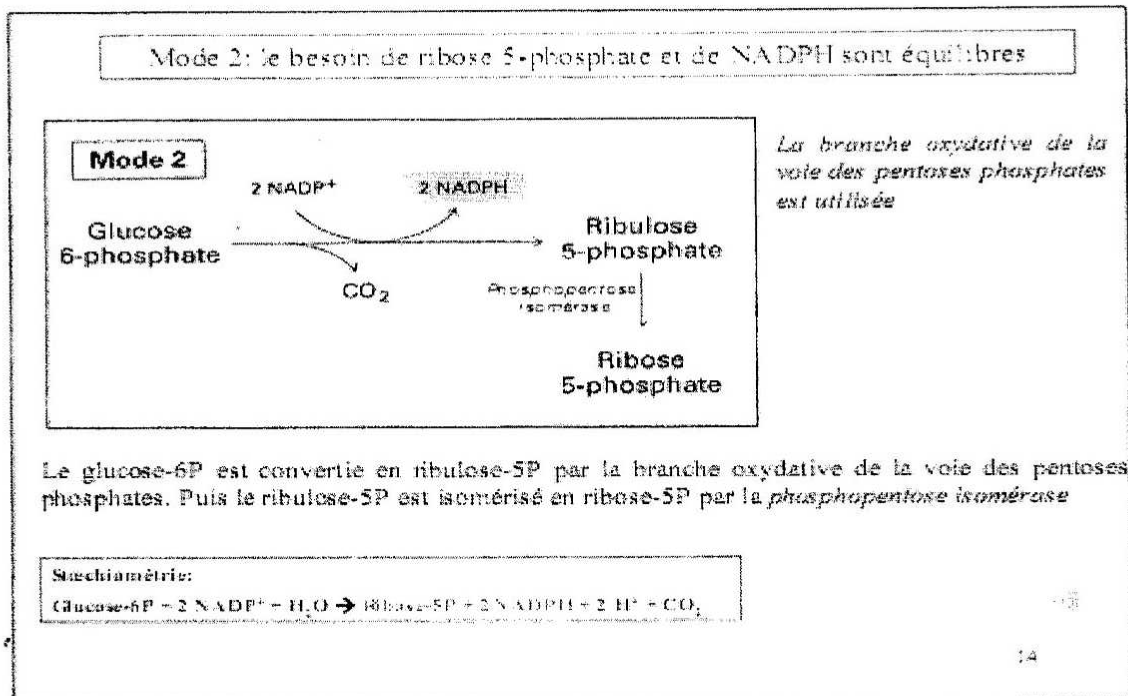
Les cellules en division rapide nécessitent peu de NADPH, H⁺ mais surtout du ribose : dans ce cas la voie des pentoses phosphate peut fonctionner en sens inverse pour produire du ribose-5-phosphate. Ainsi ces cellules évitent la production de NADPH, H⁺ peu utile. Les substrats de départ sont le fructose-6-phosphate et le glycéraldéhyde-3-phosphate provenant de la glycolyse.



Une quantité plus grande de NADPH que de ribose 5P est nécessaire : c'est le cas par exemple des érythrocytes et du tissu adipeux où 2 NADPH et 1 ribose 5P sont formés par la branche oxydative de la voie des pentoses. Le ribose 5P est transformé en F6P et 3 PGA par la transcétolase et la transaldolase. Ensuite le G6P est resynthétisé à partir du F6P et du 3 PGA par la voie de la néoglucogénèse.



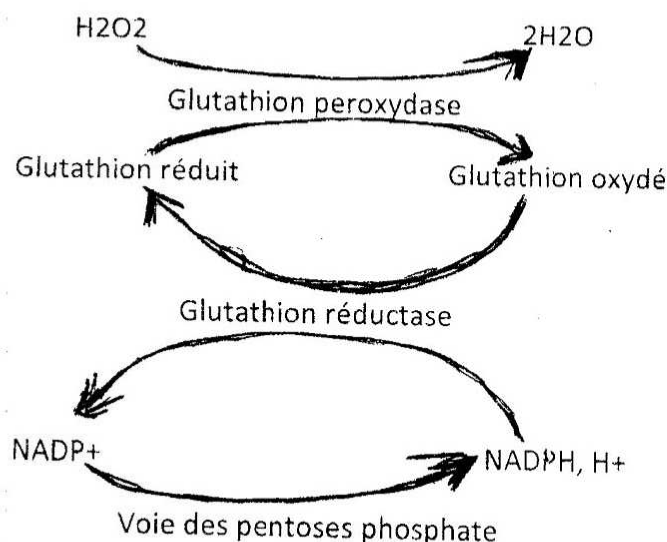
Les besoins en NADPH et en ribose 5P sont équilibrés : dans ce cas le G6P est converti en ribulose 5P par la branche oxydative puis celui-ci est transformé en ribose 5P par la ribulose 5P isomérase.



VI/ Anomalie de la voie des pentoses phosphate : déficit en G6PD

Une des maladies héréditaires les plus fréquentes est liée à un déficit de la voie des pentoses phosphate. Il s'agit d'un déficit atteignant l'enzyme G6PD. Dans l'organisme, les érythrocytes sont vulnérables à des perturbations de la voie des pentoses phosphate, du fait de la grande réactivité de l'oxygène auquel ils sont exposés en permanence. La membrane des érythrocytes qui est normalement protégée de l'oxydation par le tripeptide glutathion (cystéine, acide glutamique, glycine) est fragilisée. Lors de la détoxification des radicaux oxygénés et des peroxydes, le glutathion protecteur est converti en glutathion oxydé qui normalement doit être restauré dans sa forme réduite de départ en présence de NADPH, H⁺. C'est pourquoi les GR ont besoins en permanence de NADPH, H⁺. Dans le cas d'un déficit en G6PD, les peroxydes et les radicaux libres endommagent la membrane érythrocytaire ce qui aboutit à une destruction des GR pouvant entraîner une anémie hémolytique sévère.

Le déficit enzymatique est transmis selon un mode autosomique récessif lié à l'X : la transmission de ce déficit touche principalement les garçons.



Les sujets présentant un déficit héréditaire en G6PD ont donc des GR avec un taux faible de glutathion réduit. Consécutivement, les peroxydes et les radicaux oxygénés endommagent la membrane érythrocytaire (à l'occasion d'un stress oxydant) ce qui aboutit à une destruction des GR pouvant entraîner une anémie hémolytique sévère avec douleur, fièvre, frissons et chute brutale de l'hémoglobine.

Chez la grande majorité des sujets concernés, le déficit est asymptomatique la plupart du temps et ne se manifeste qu'à l'occasion de crises. Ces crises sont déclenchées par un stress oxydatif important : infection, ingestion de certains aliments ou médicaments, exposition à certaines substances. À ce moment là, le sujet est victime d'une crise d'hémolyse aiguë pouvant engager le pronostic vital.

Les aliments à proscrire sont principalement les fèves (d'où l'appellation « favisme »). Les médicaments à proscrire sont, entre autres, les antipaludéens à base de quinine, les quinolones, les sulfamides (donc certains antidiabétiques oraux) ainsi que l'aspirine, le paracétamol et la vitamine C à hautes doses. Il existe également des substances toxiques pour ces patients, tels le naphthalène ou le henné.

Le diagnostic de certitude repose sur le dosage de la G6PD à distance de la crise (3 mois après).