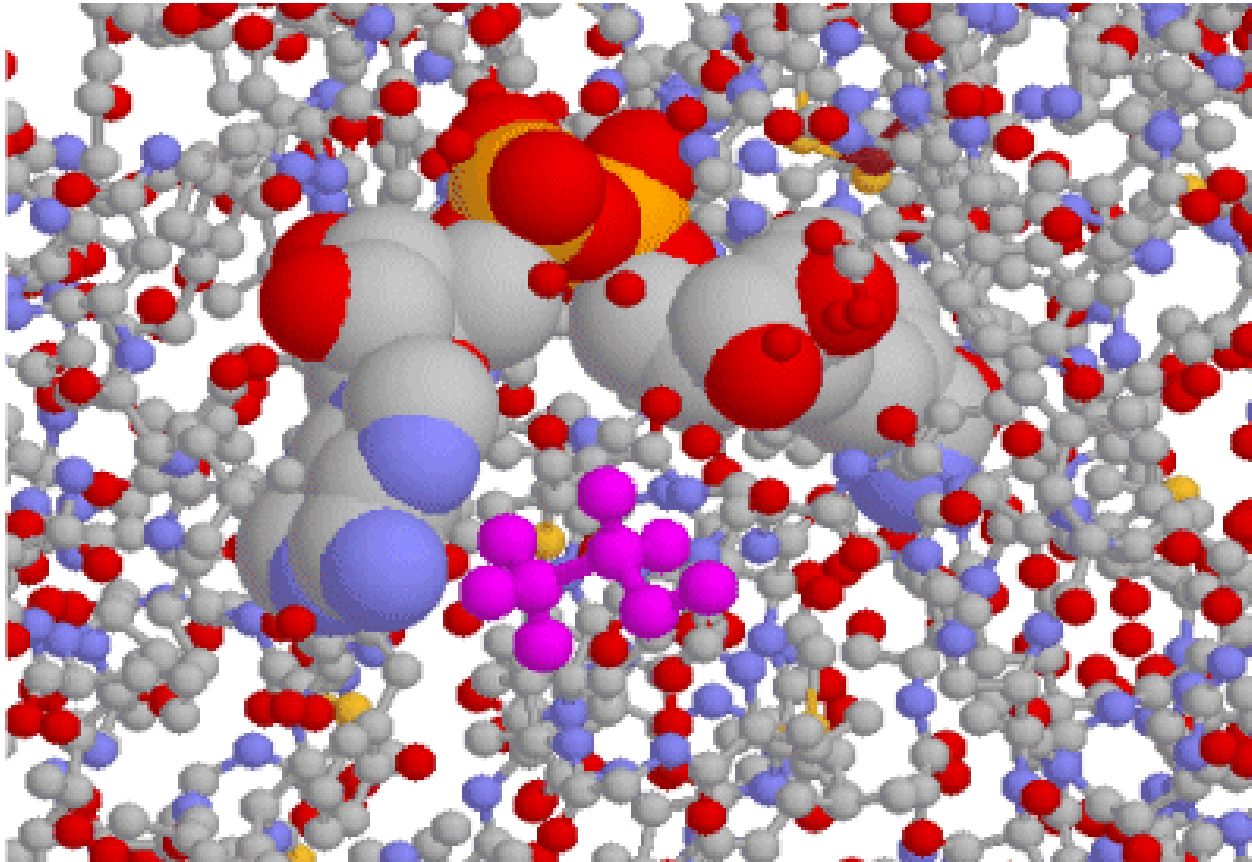


Vitamines et coenzymes



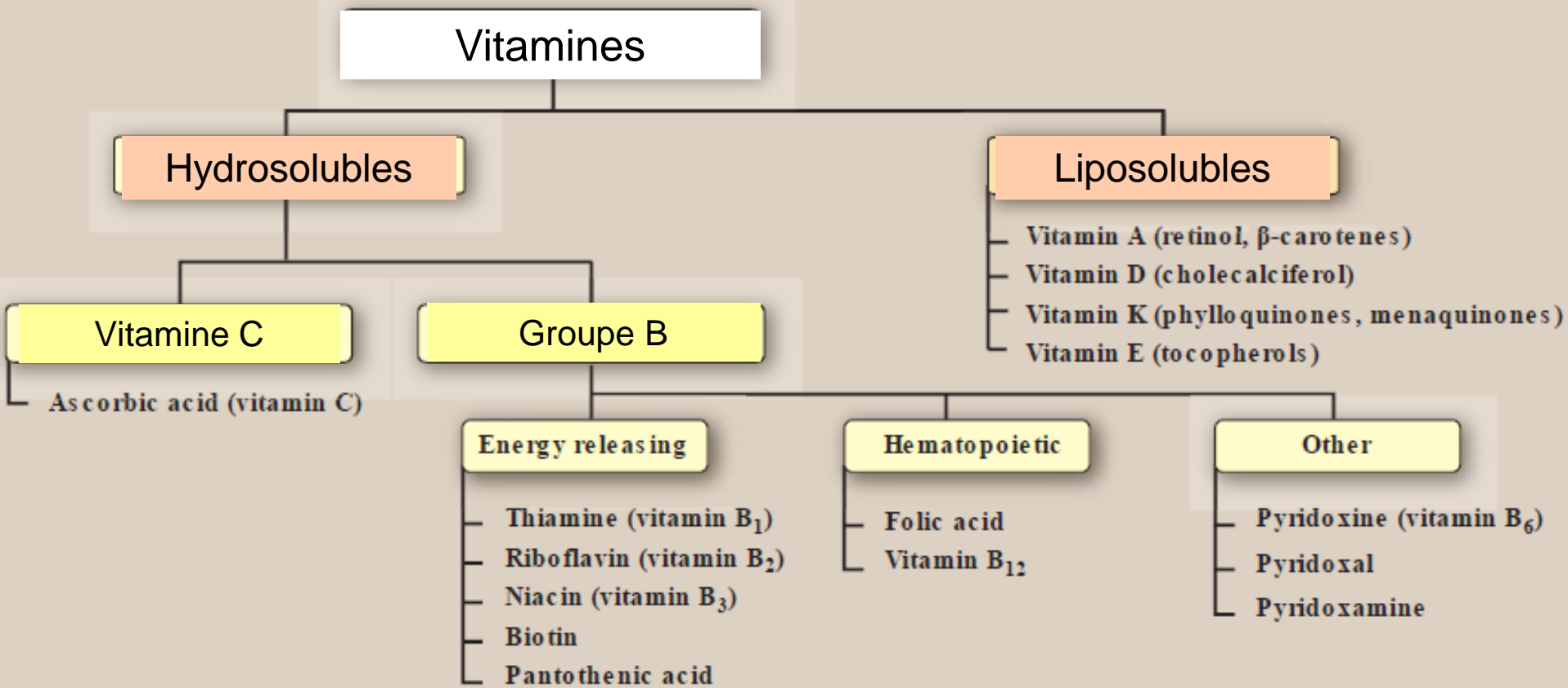
Plan du cours

- Importance générale des vitamines
- Notions essentielles sur les vitamines/coenzymes:
 - Nom
 - Structure (éléments constitutifs)
 - Etapes de la synthèse (vitamine D, acide folique)
 - Coenzymes ou molécules informationnelles dérivées
 - Fonctions biologiques (rôle, importance des réactions, particularités)
 - Conséquences du déficit
- Notions essentielles sur les radicaux libres:
 - Définition
 - Importance biologique
 - Effets cytotoxiques
 - Mécanismes de défense cellulaire.

Importance des vitamines

- **Origine des coenzymes** (molécules organiques → catalyse enzymatique)
 - Synthèse endogène / bactéries intestinales → quantités suffisantes
 - Dérivés des vitamines (diète): précurseurs des coenzymes actifs (lorsque la synthèse endogène/bactérienne est insuffisante/impossible)
- **Rôle des vitamines**
 - Précurseurs des coenzymes
 - Précurseurs des hormones (vitamine D), messagers (vitamine A)
 - Antioxydants (carotènes, vitamines C, E)
- **Importance médicale**
 - Carence en vitamines (malnutrition, malabsorption, alcoolisme) → maladies (rachitisme, scorbut, maladies neurologiques...)
 - Excès (vitamines A, D, K): toxique.

Classification des vitamines



Classification des vitamines

■ Solubilité et mécanisme d'absorption → 2 classes

- Liposolubles: sels biliaires → absorption intestinale → circulation lymphatique → sang → stockage (foie, tissu adipeux)
- Hydrosolubles (groupes polaires): absorption → sang → cellules

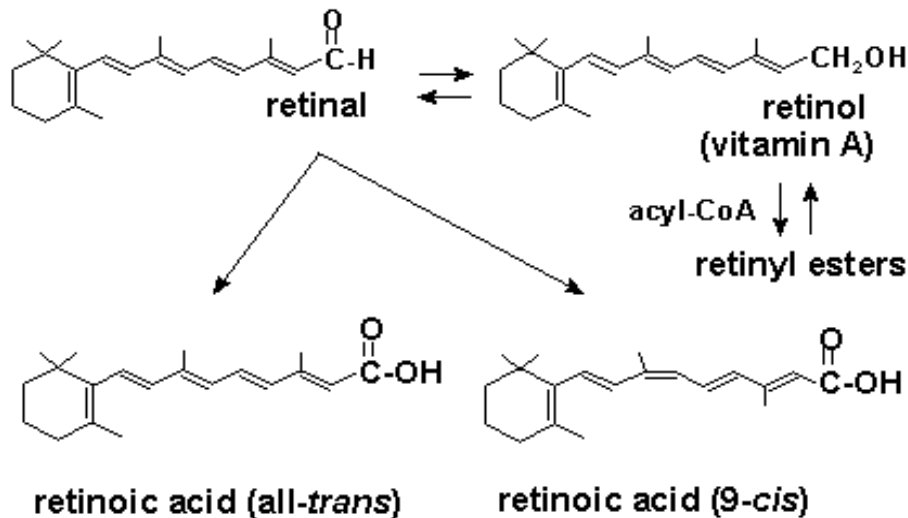
■ Vitamines liposolubles

- Vitamine A (rétinol)
- Vitamine D (cholécalférol)
- Vitamine E (α -tocophérol)
- Vitamine K (2-méthyl-1,4-naphthoquinone).

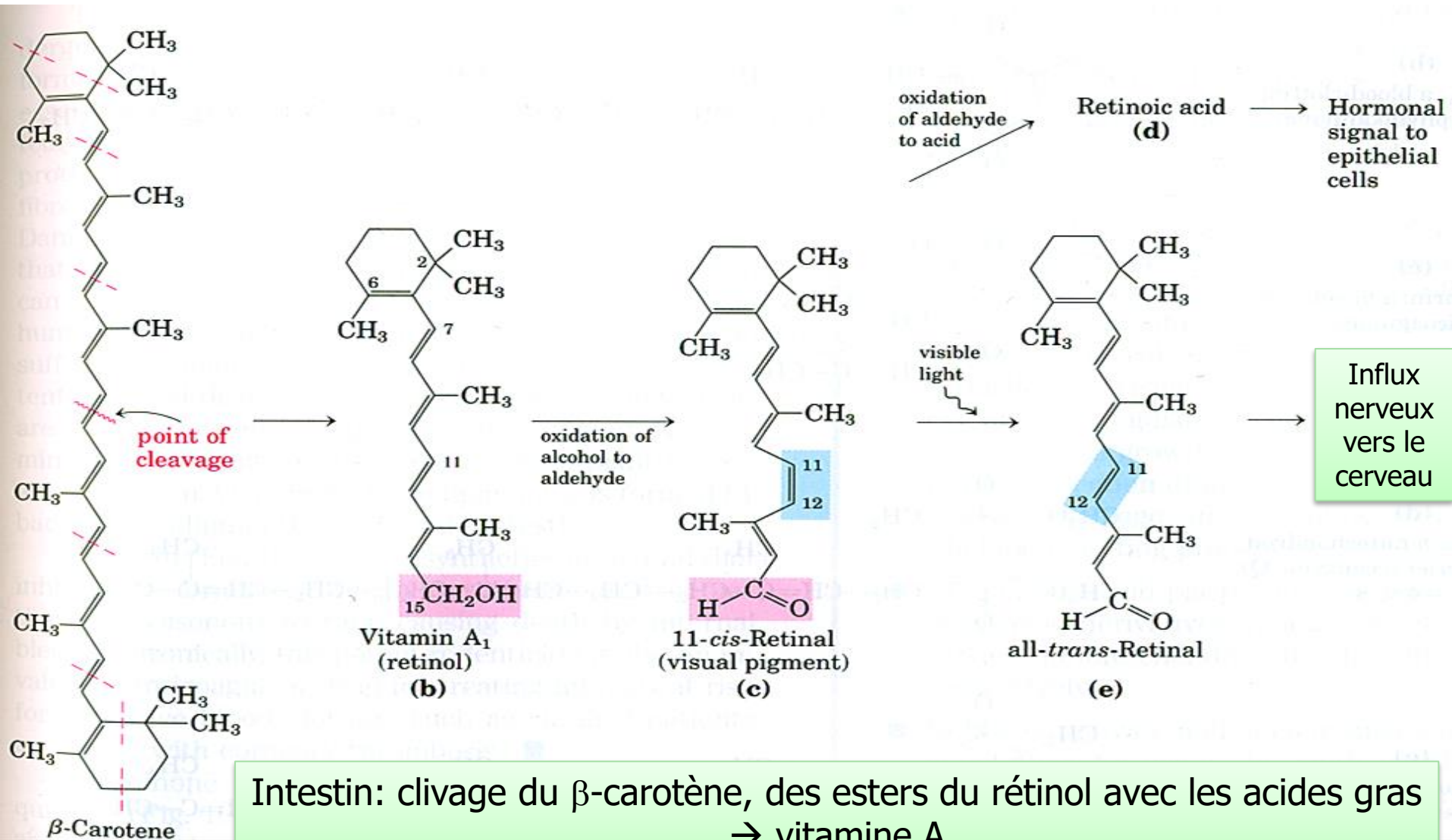


Vitamine A (rétinol)

- **Sources:** végétaux (β -carotène); produits laitiers, œufs, foie (rétinol)
- **Fonction: précurseur \rightarrow rétinal, acides rétinoïques**
 - 11-*cis*-rétinal + opsine \rightarrow rhodopsine (bâtonnets) \rightarrow tout-*trans*-rétinal (lumière) \rightarrow influx nerveux; carence \rightarrow blocage de la régénération de la rhodopsine
 - Acides rétinoïques: récepteurs nucléaires \rightarrow expression des gènes \rightarrow différenciation des cellules épithéliales (téguments, muqueuses), différenciation et signalisation (embryogenèse, immunité, minéralisation osseuse, reproduction...)
- **Carence:** anomalies de la vision crépusculaire, anémie, infections, infertilité, sécheresse cutanée, cornéenne, conjonctivale.



Synthèse et conversion du rétinol



Intestin: clivage du β -carotène, des esters du rétinol avec les acides gras
→ vitamine A

Médicaments: rétinol (carences nutritionnelles, dermatologie), acides rétinoïques (leucémie aiguë, acné, psoriasis)

Vitamine D (cholécalférol)

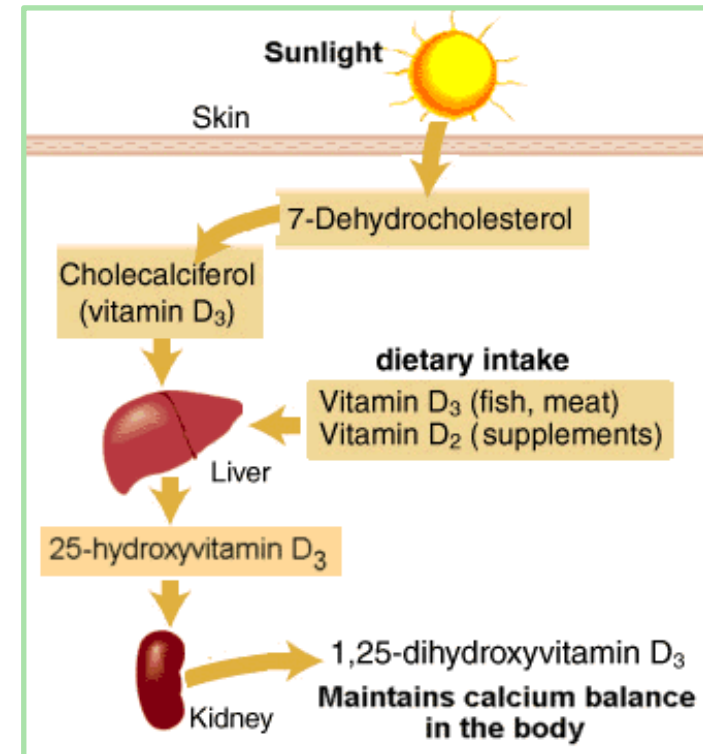
Sources

- Synthèse cutanée (UV): 7-déshydrocholestérol → cholécalférol (vitamine D₃)
- Alimentation: viande, poissons, lait, œufs (D₃), végétaux (D₂)

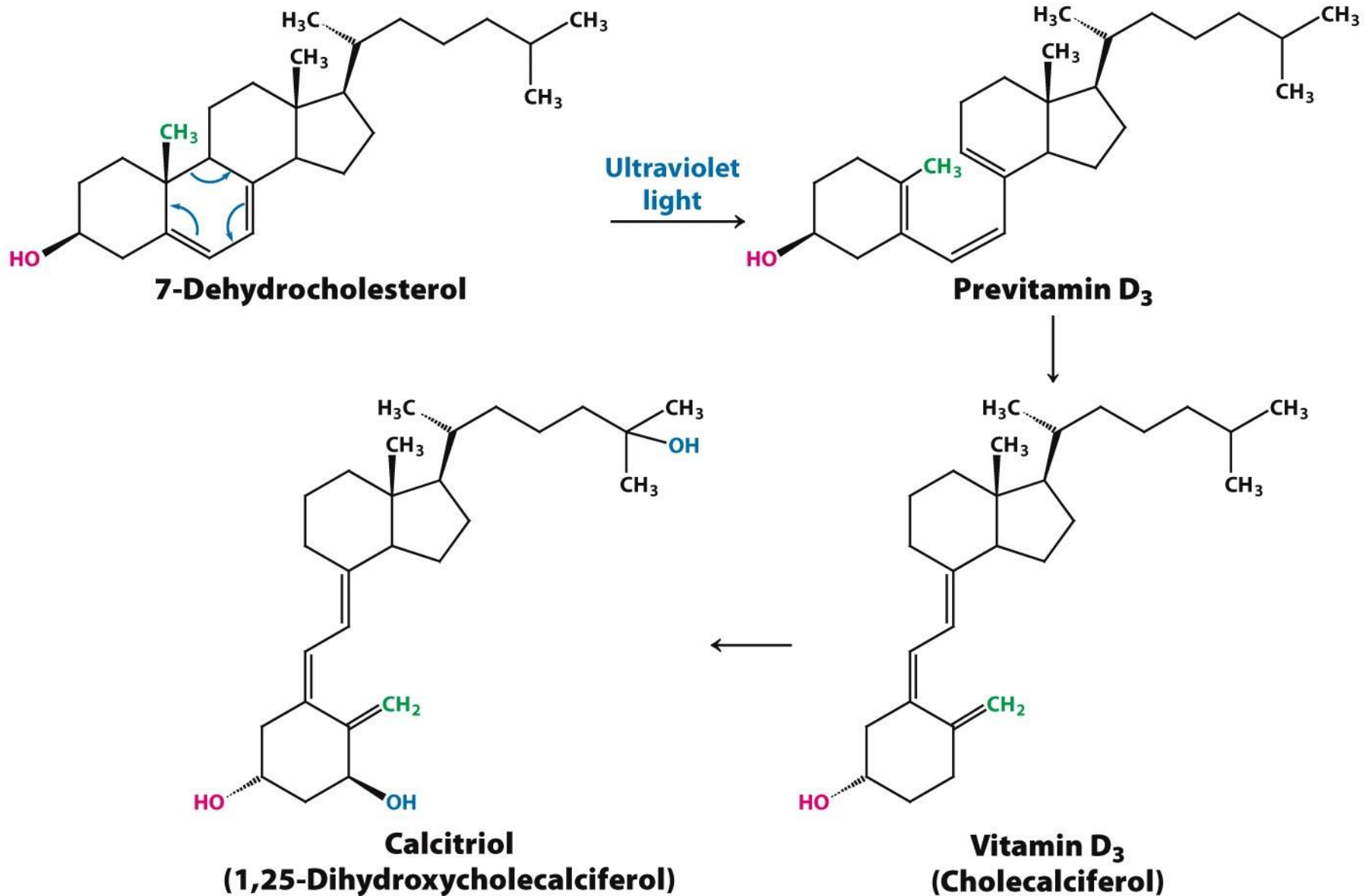


Fonction: précurseur du calcitriol

- Hydroxylation hépatique + rénale → 1,25-dihydroxycholécalférol (calcitriol)
- Hormone hypercalcémisante: ↑ absorption intestinale du Ca²⁺, ↑ réabsorption rénale du Ca²⁺, déminéralisation osseuse
- Régulateur de l'expression des gènes (immunité, différenciation cellulaire, synthèse des hormones...)



Synthèse du calcitriol



Conséquences de la carence



Enfants: rachitisme (fragilité osseuse, déformations du squelette, retard de croissance)

Adultes: ostéomalacie (déminéralisation, fragilité, déformations) + hypocalcémie

Vitamine E (α -tocophérol)

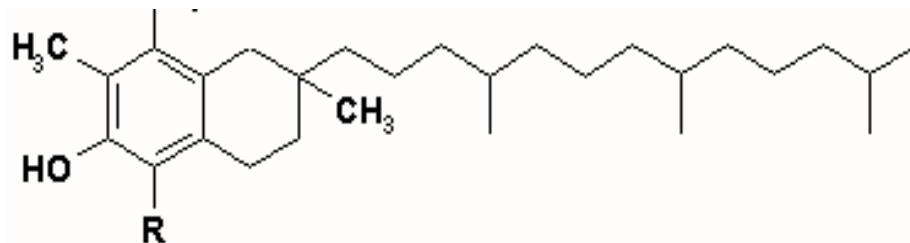
■ **Sources:** alimentation (huiles végétales, céréales, lait, viande, œufs...)

■ Fonctions

- Antioxydant: protection contre la peroxydation des lipides membranaires (hématies)
- Activateur de l'immunité cellulaire
- Inhibiteur de la synthèse du cholestérol \rightarrow régulation du taux sérique

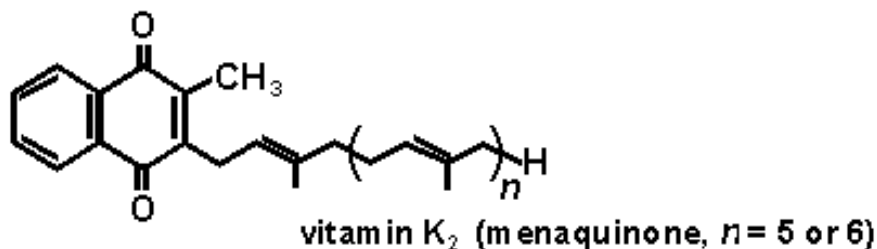
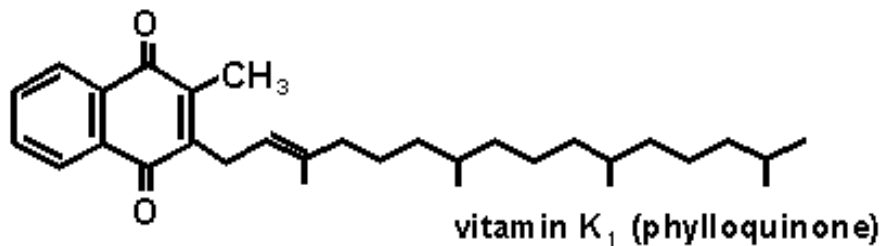
■ Carence

- Nouveau-né: anémie hémolytique
- Adulte: risque d'athérosclérose, maladies dégénératives, cancers...

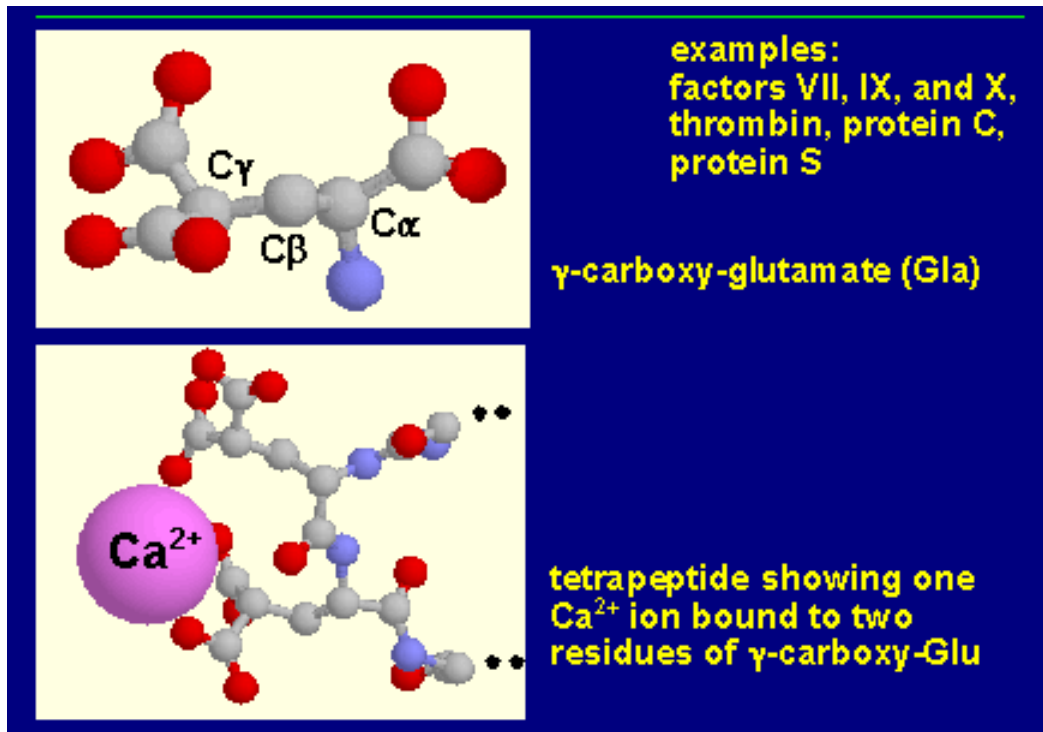
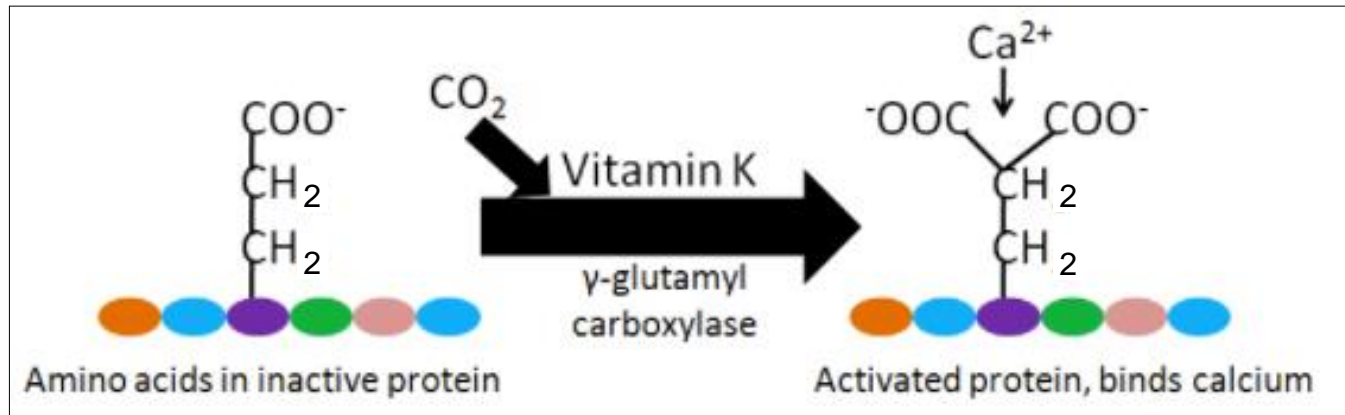


Vitamine K (naphthoquinone)

- **Sources:** bactéries intestinales (K_2), diète (végétaux $\rightarrow K_1$, lait $\rightarrow K_2$)
- **Fonction:** cofacteur de la γ -glutamyl-carboxylase \rightarrow carboxylation résidus GLU \rightarrow GLA (γ -carboxyl-glutamate)
 - Activation: facteurs de coagulation II, VII, IX, X + protéines anticoagulantes C, S \rightarrow fixation du Ca^{2+}
 - Activation: ostéocalcine \rightarrow liaison du Ca^{2+} (minéralisation osseuse)
- **Carence** (malabsorption, traitements antibiotiques / anticoagulants): hémorragies, lésions osseuses.



Carboxylation de l'acide glutamique



Vitamines hydrosolubles

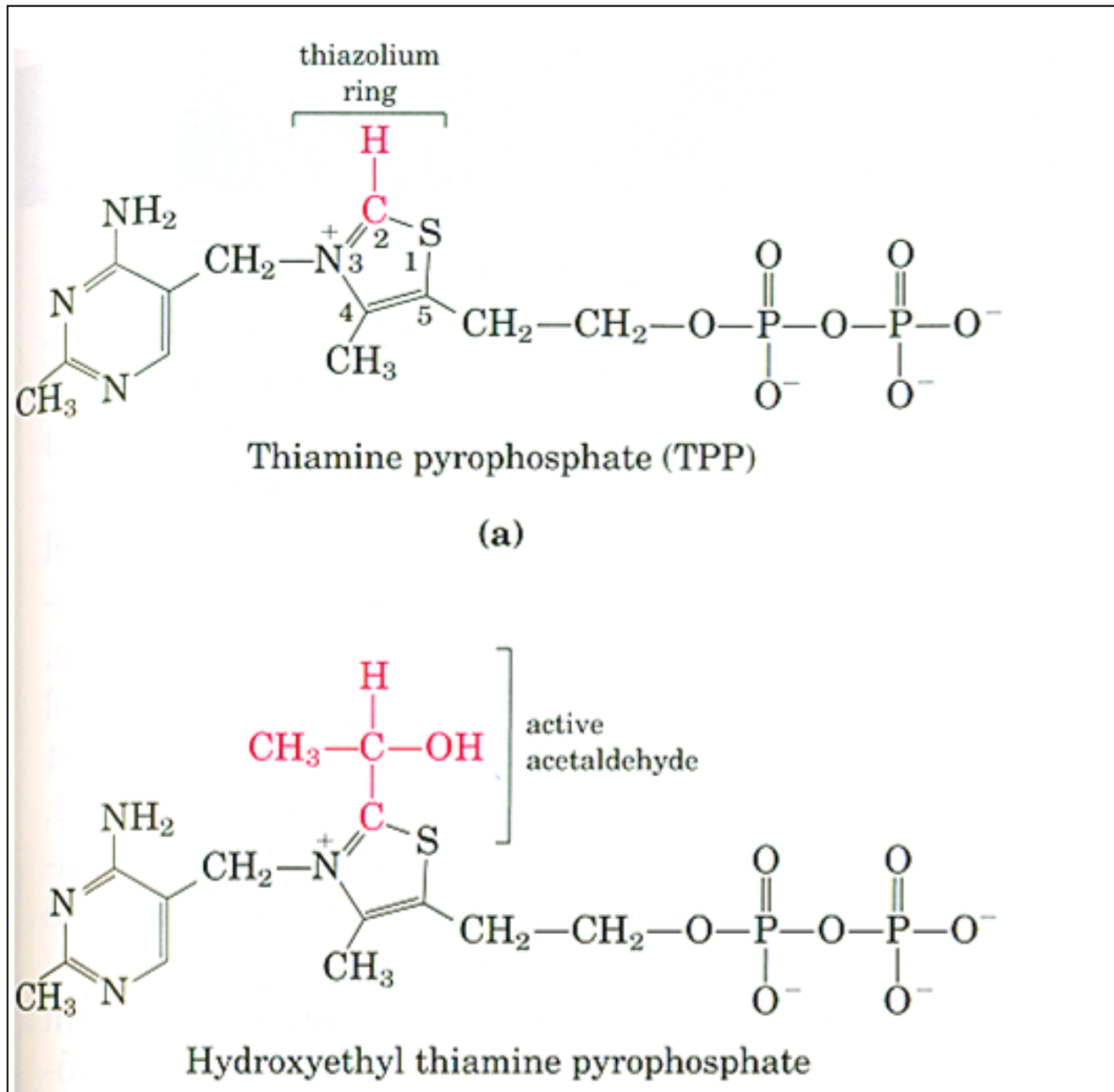
Vitamin	Coenzyme
Thiamine (B1)	Thiamine Pyrophosphate
Riboflavin (B2)	Flavin Mononucleotide (FMN) Flavin Adenine Dinucleotide (FADH ₂)
Pyridoxine (B6)	Pyridoxal Phosphate
Nicotinic Acid (Niacin)	Nicotinamide Adenine Dinucleotide (NAD) Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP)
Pantothenic Acid	Coenzyme A (CoA)
Biotin	Covalently attached to carboxylases
Folic Acid	Tetrahydrofolic Acid
Vitamin B ₁₂	Deoxyadenosyl Cobalamin
Vitamin C (Ascorbic Acid)	Co-substrate - hydroxylation of Proline

Vitamine B₁ (thiamine)

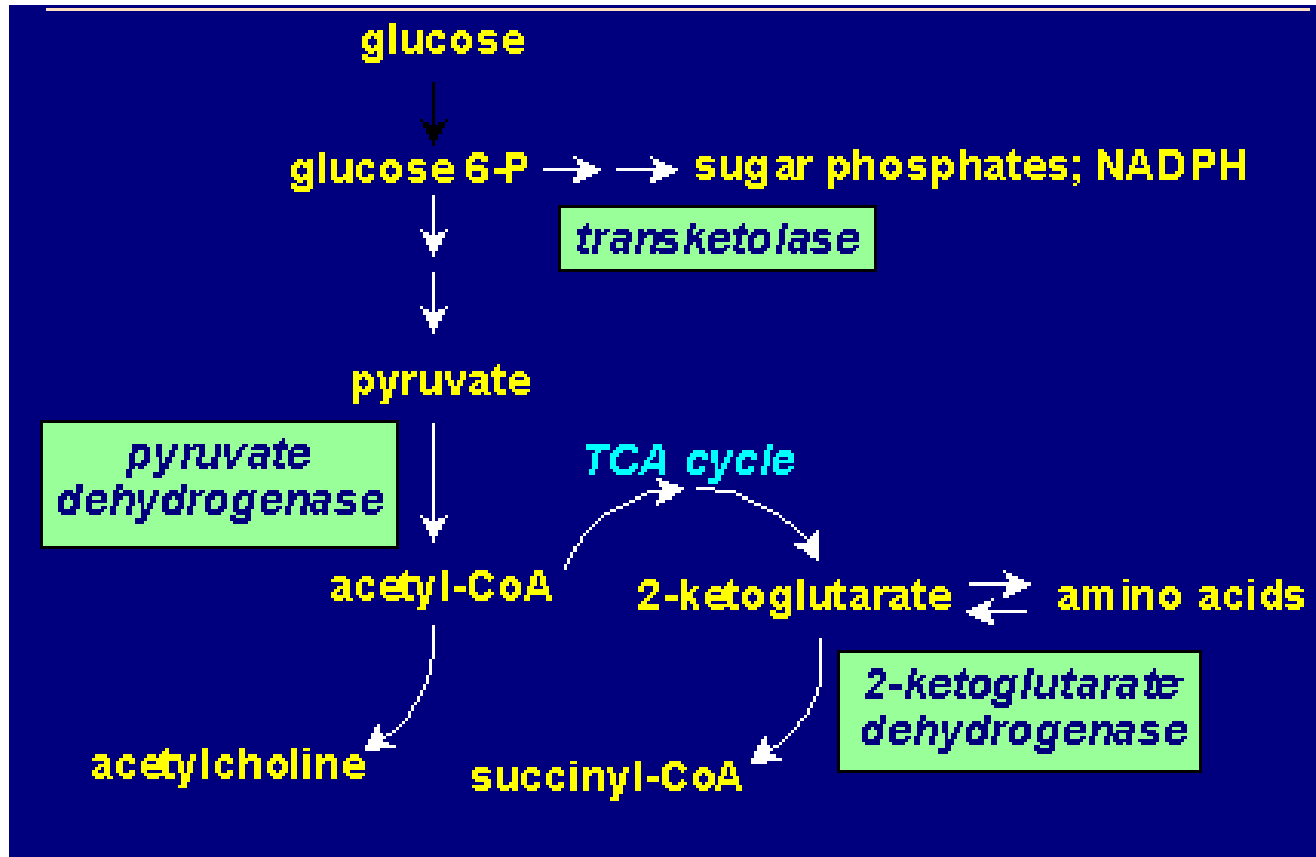
- **Sources:** alimentation (céréales, lait, viande, œufs...)
- **Fonction:** thiamine + ATP → coenzyme thiamine-PP (TPP) → métabolisme des glucides et des acides aminés
 - Décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques (PDH, α -cétoglutarate-déshydrogénase, acides α -cétoniques issus des acides aminés branchés...)
 - Transfert des aldéhydes (transcétolase)
 - Participant à la transmission des influx nerveux
- **Carence**
 - Anomalies du métabolisme des glucides → acidose lactique (↑ sérique [lactate, pyruvate])
 - Maladie de Bériberi (diète riche en riz blanc): anorexie, lésions cutanées, atteinte cardiaque (œdèmes) et neurologique (convulsions, paralysie) → décès
 - Encéphalopathie et psychose: alcoolisme chronique, toxicomanie (malnutrition, malabsorption → multiples carences en vitamines).



Structure du coenzyme TPP



Importance du coenzyme TPP

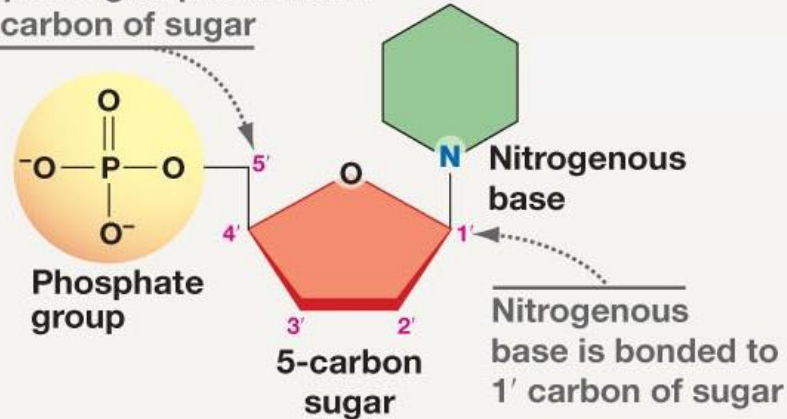


Décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques \rightarrow
synthèse de l'ATP (cellules aérobies)
Voie des pentoses-phosphates (transcétolase)

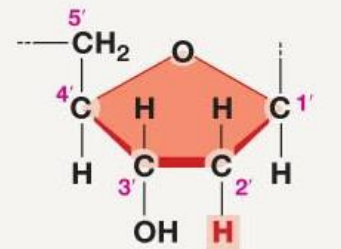
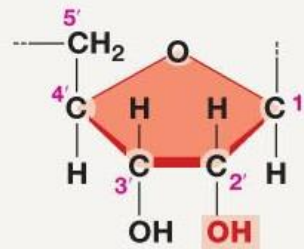
Structure générale d'un nucléotide

(a) Nucleotide

Phosphate group is bonded to 5' carbon of sugar



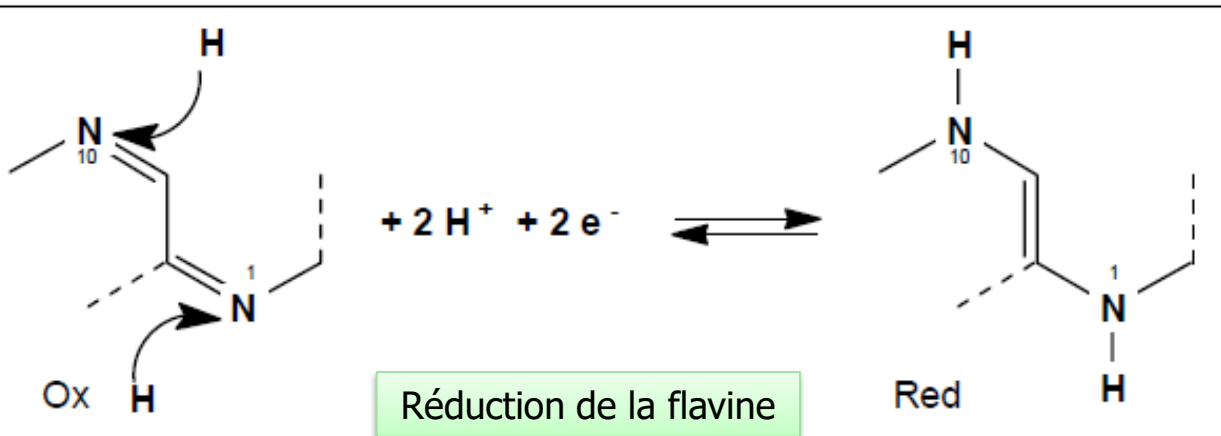
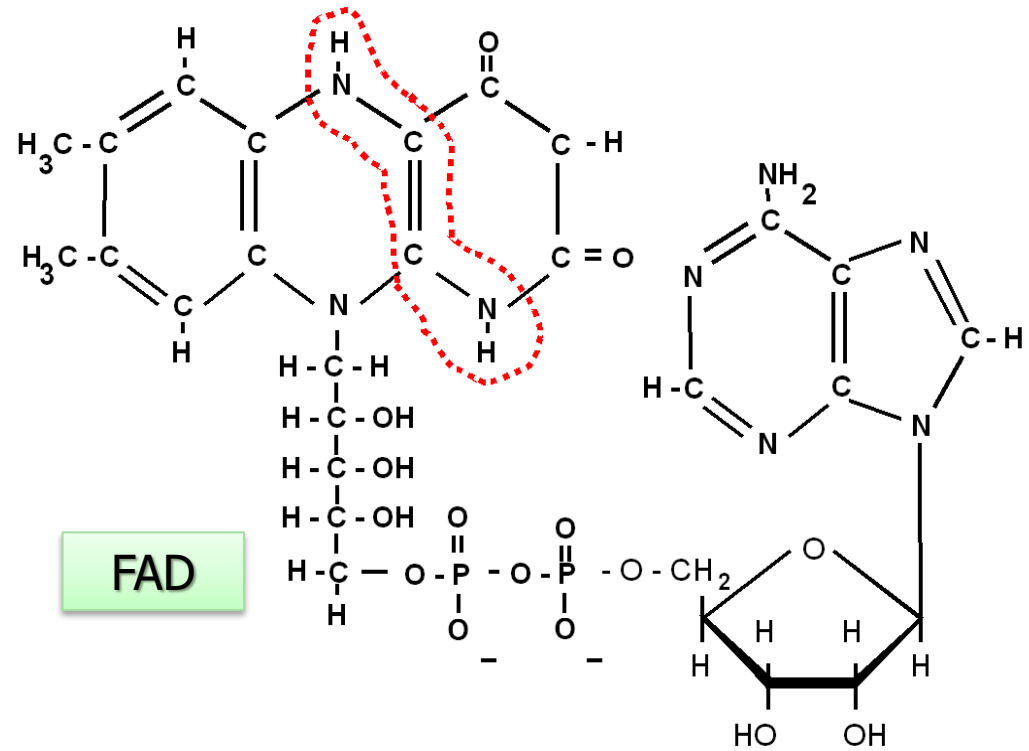
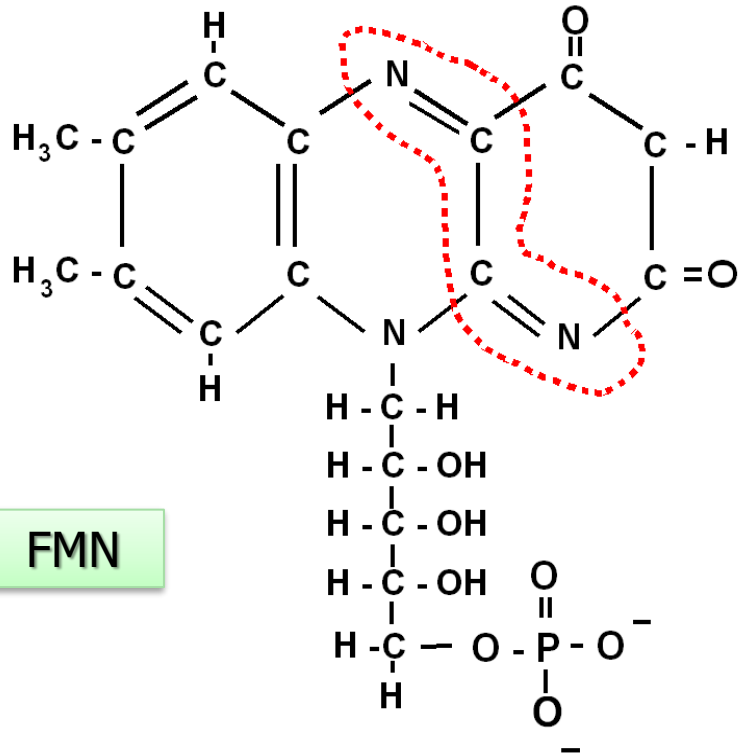
(b) Sugars



Vitamine B₂ (riboflavine)

- **Sources:** alimentation (céréales, lait, viande, œufs...)
- **Fonction:** synthèse des coenzymes flavine-mononucléotide (FMN), flavine-adénine-dinucléotide (FAD)
 - FMN: structure d'un nucléotide (ribitol + flavine + P_i, liaison alkylamine)
 - FAD: structure d'un dinucléotide (FMN + AMP, liaison phosphoanhydride)
 - FMN, FAD: coenzymes liés → liaison covalente aux enzymes (CH₃ du noyau flavine ↔ His/Cys de l'enzyme) → flavoprotéines (holoenzymes)
 - Réduction de la flavine (N₁, N₁₀): FMN → FMNH₂, FAD → FADH₂
 - Importance: oxydoréductions → transfert d'électrons (chaîne respiratoire mitochondriale, oxydation des acides gras...)
 - Absorbance de la lumière visible → solutions colorées en jaune
- **Carence:** lésions cutanées, conjonctivales, muqueuses (cavité buccale).

Structure des coenzymes FMN et FAD



Vitamine PP (nicotinamide)

■ Sources

- TRP (acide aminé essentiel), rendement ↓ (60 mg → 1 mg coenzyme actif)
- Alimentation: lait, viande, céréales... (absorption plus difficile)

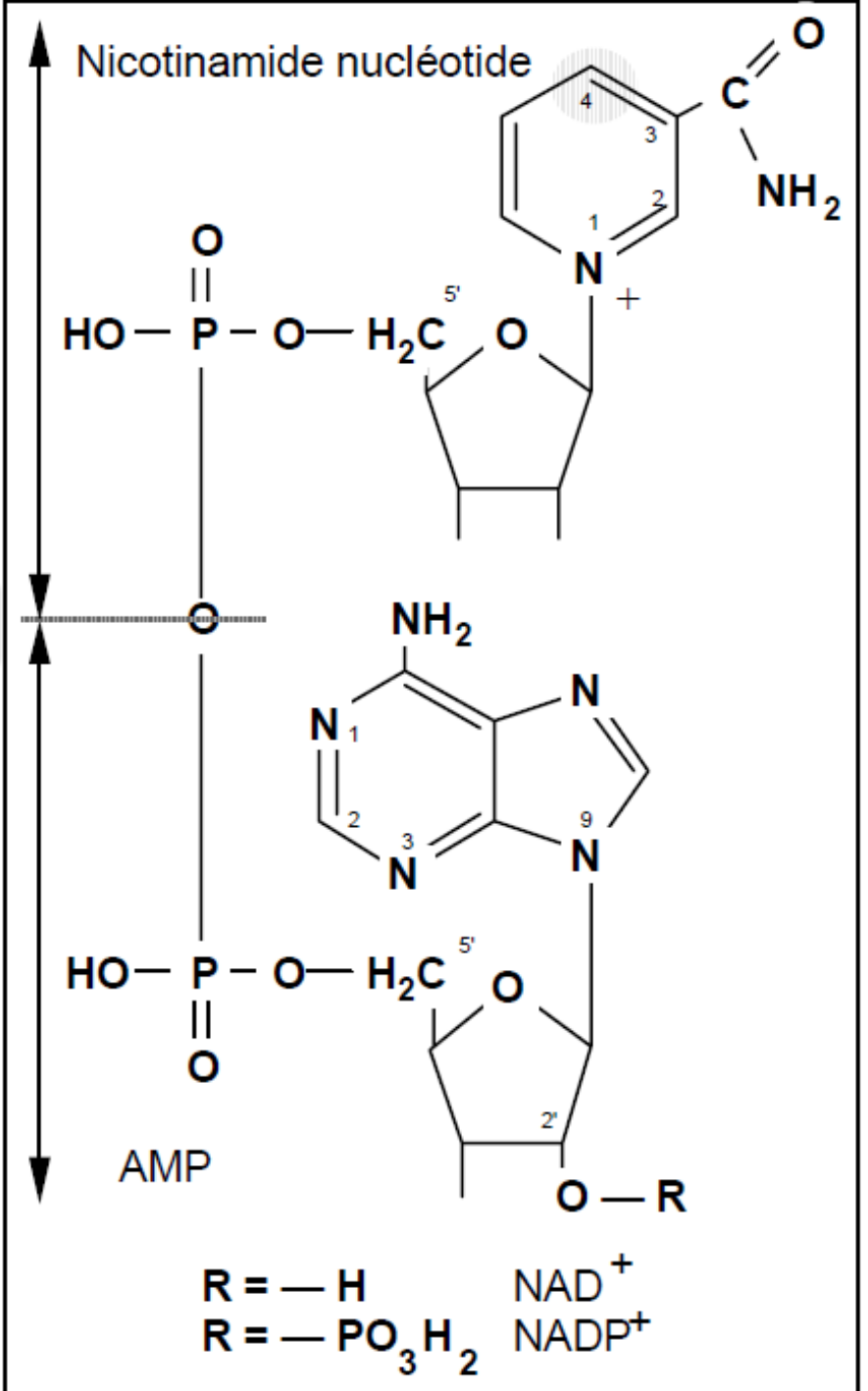
■ **Fonction:** synthèse des coenzymes nicotinamide-adénine-dinucléotide (NAD⁺) et nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate (NADP⁺)

- Structure: 5'-AMP + 2^{ème} nucléotide avec nicotinamide (acide nicotinique amidifié)
- Importance: oxydoréductions (chaîne respiratoire, glycolyse, oxydation mitochondriale des acides gras...)
 - Réduction: $\text{NAD(P)}^+ + \text{H}^- \text{ (ion hydrure) / H}_2 \rightarrow \text{NAD(P)H} \pm \text{H}^+$
- NAD⁺: donneur d'ADP-ribose → inactivation contrôlée des protéines
- NADPH: réactions de synthèse, neutralisation des radicaux libres

■ **Carence → pellagre:** dermatite, diarrhée, démence, anorexie, fatigabilité.

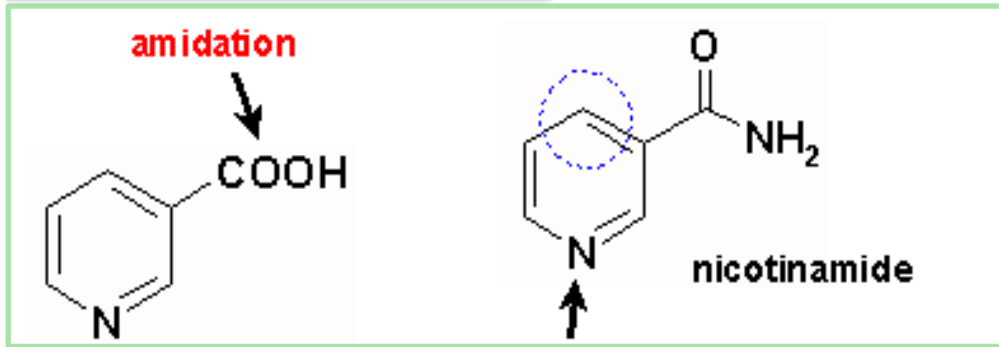
Structure du coenzyme $\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$

Liaison phosphoanhydride

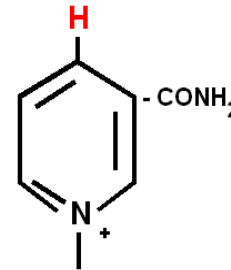
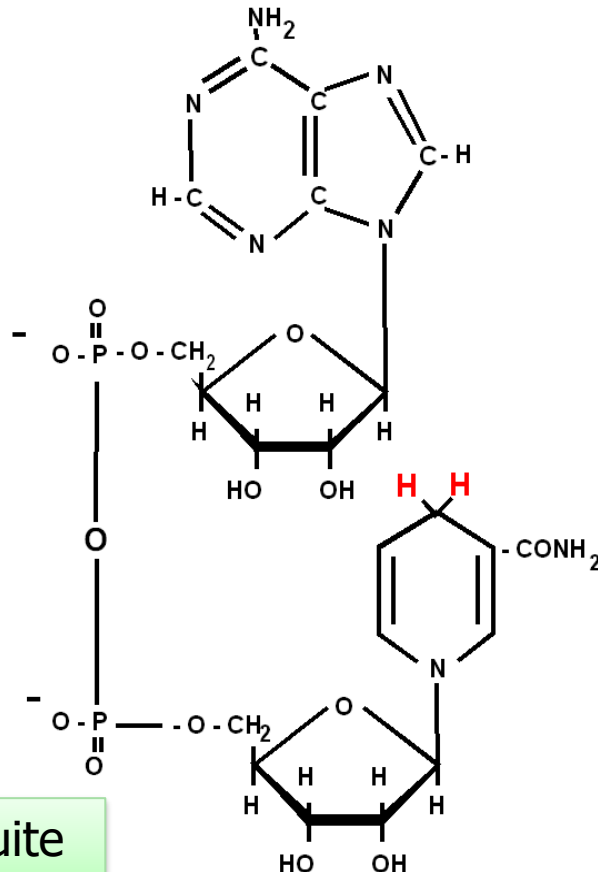


Structure du NAD⁺ / NADH

acide nicotinique (niacine)

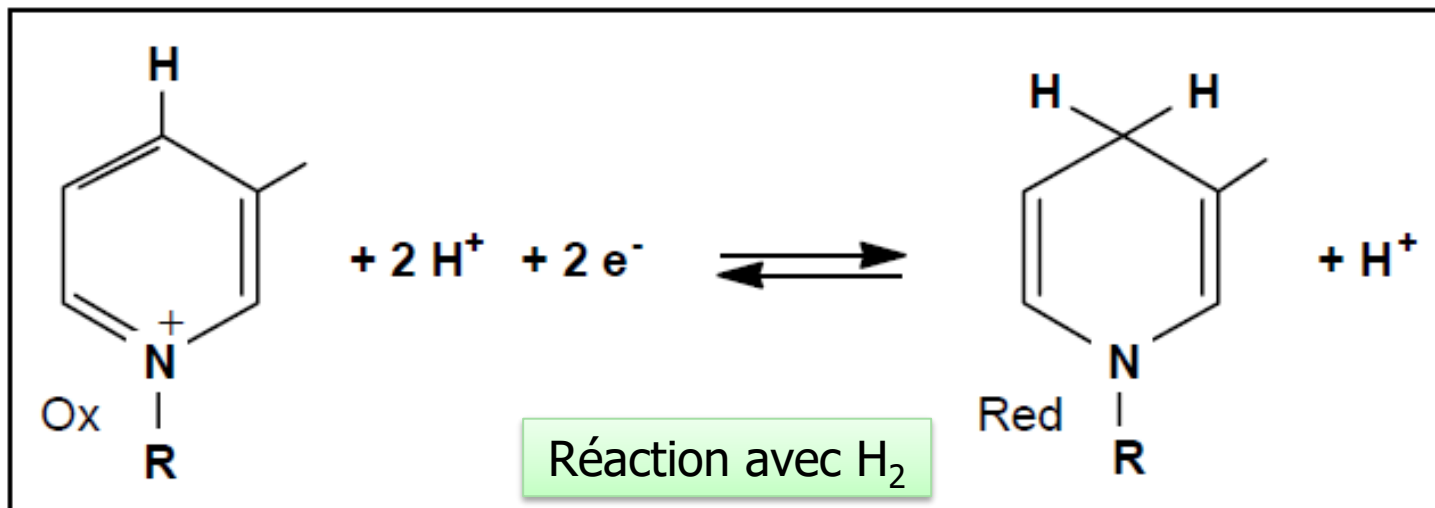
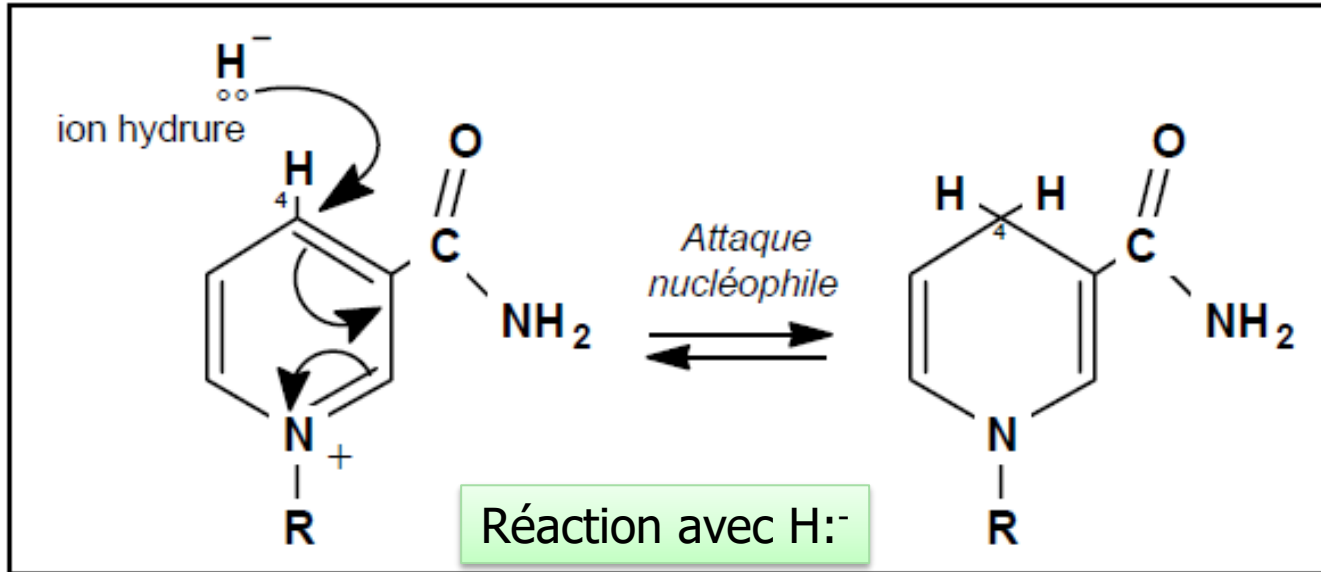


NADH



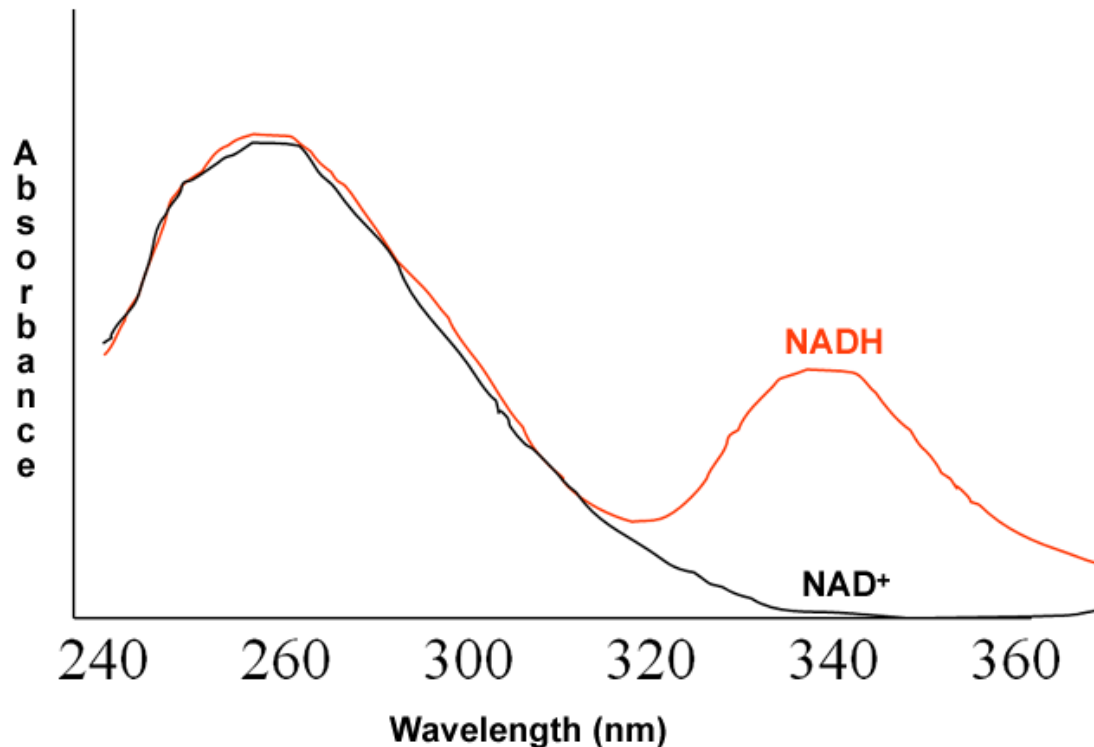
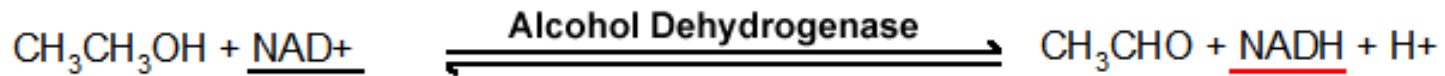
Forme oxydée

Coenzymes pyridiniques dans les réactions d'oxydoréduction



Spectre UV du NAD⁺ / NADH

- **Spectre d'absorbance du NAD⁺ / NADH**: dépendant de l'état d'oxydation
- **340 nm**: pic d'absorbance du NADH → dosage des enzymes dépendantes; Δ [NADH] → mesure de l'activité enzymatique.



Vitamine B₆ (pyridoxine, pyridoxal, pyridoxamine)

Sources

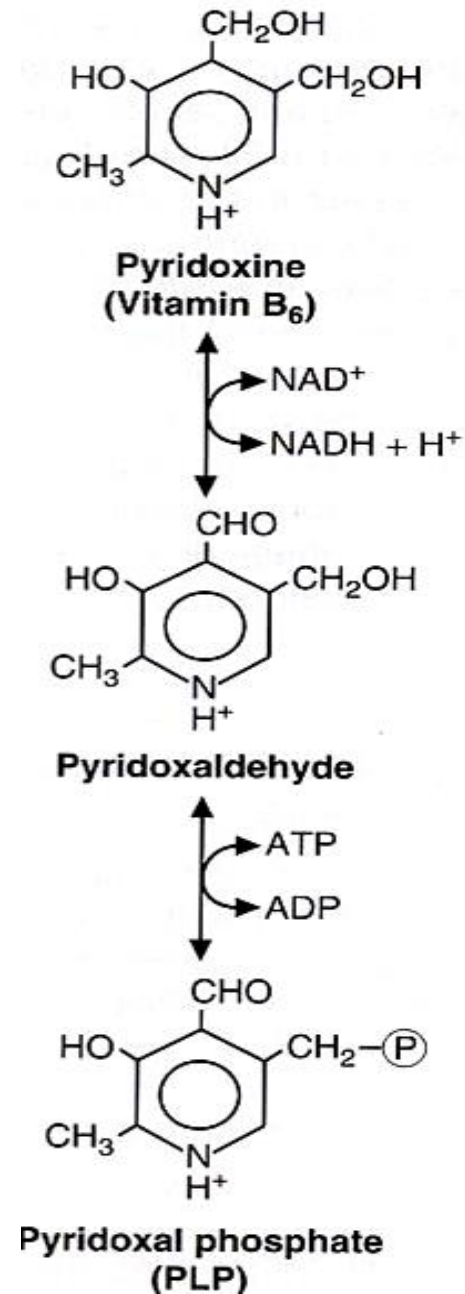
- Alimentation: céréales, légumes... (pyridoxine); lait, viande, œufs... (pyridoxal, pyridoxamine)
- Synthèse possible par les bactéries intestinales

Fonction: coenzyme pyridoxal-phosphate (PLP)

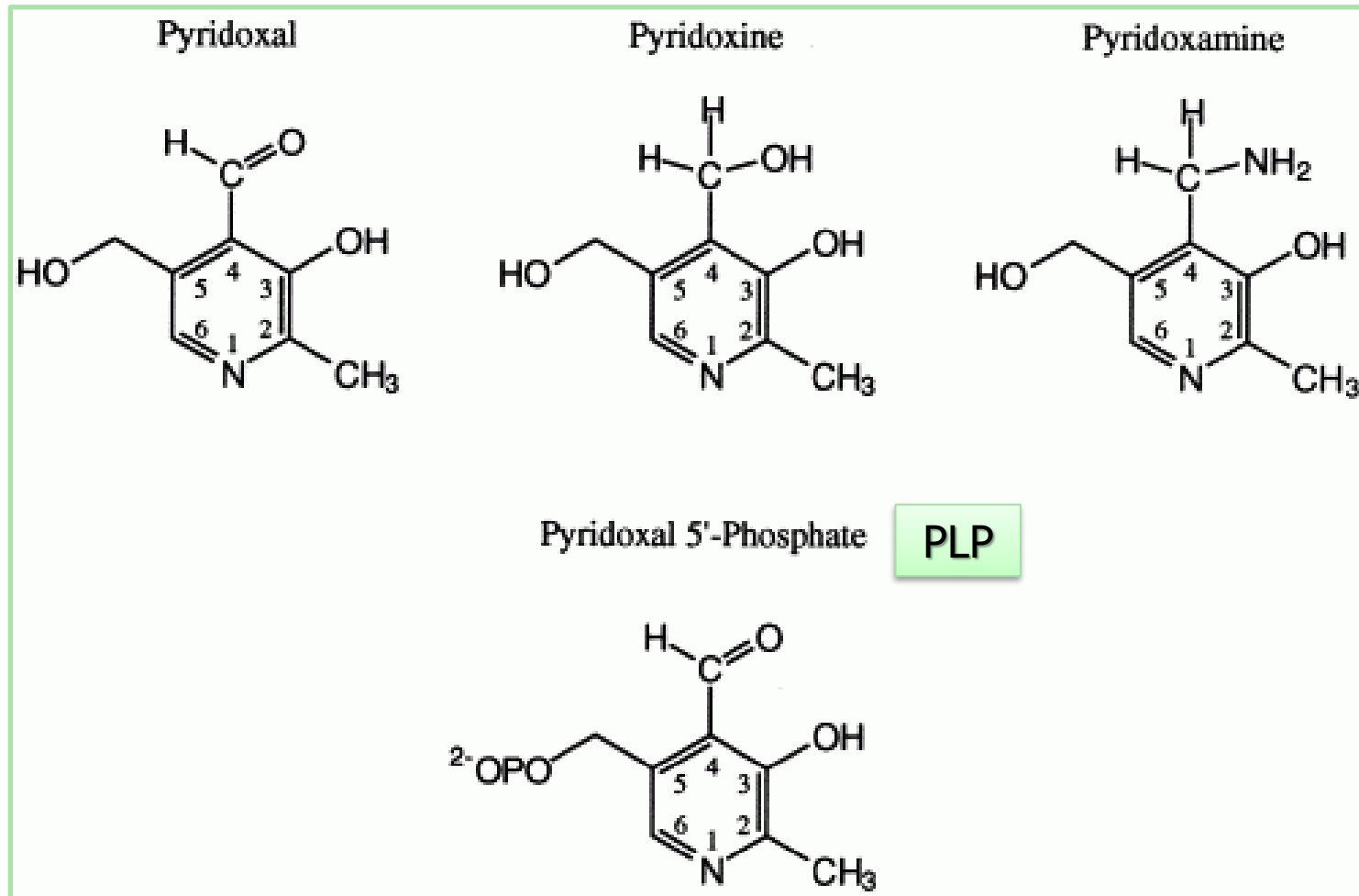
- Métabolisme des acides aminés: transamination, décarboxylation, désamination
- Condensation: synthèse de l'hème
- Phosphorolyse: glycogène-phosphorylase (glycogénolyse)

Carence

- Blocage de la décarboxylation des acides aminés → déficit en neurotransmetteurs
- Anémie, dermatite, neuropathie périphérique, convulsions, insomnie...

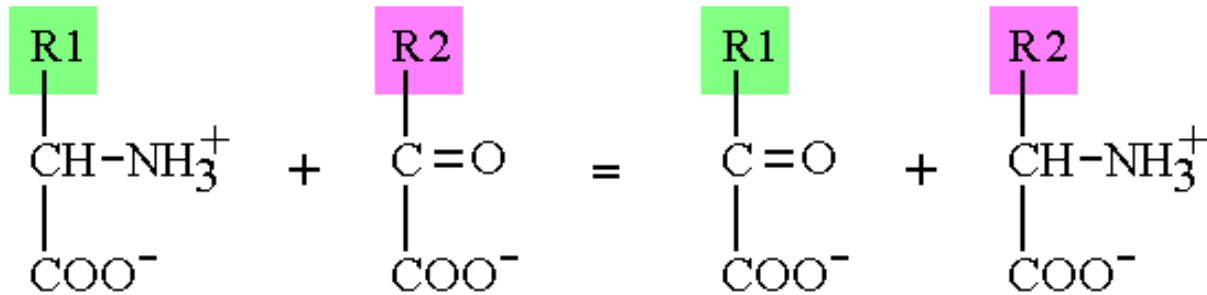


Précurseurs du pyridoxal-phosphate

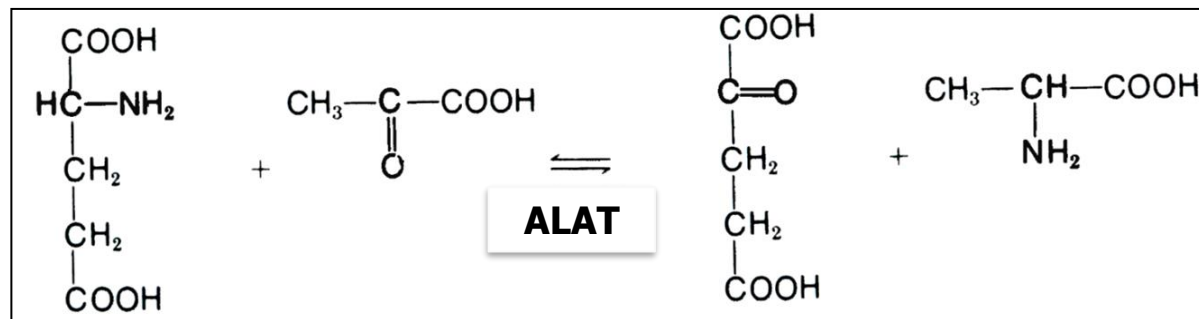
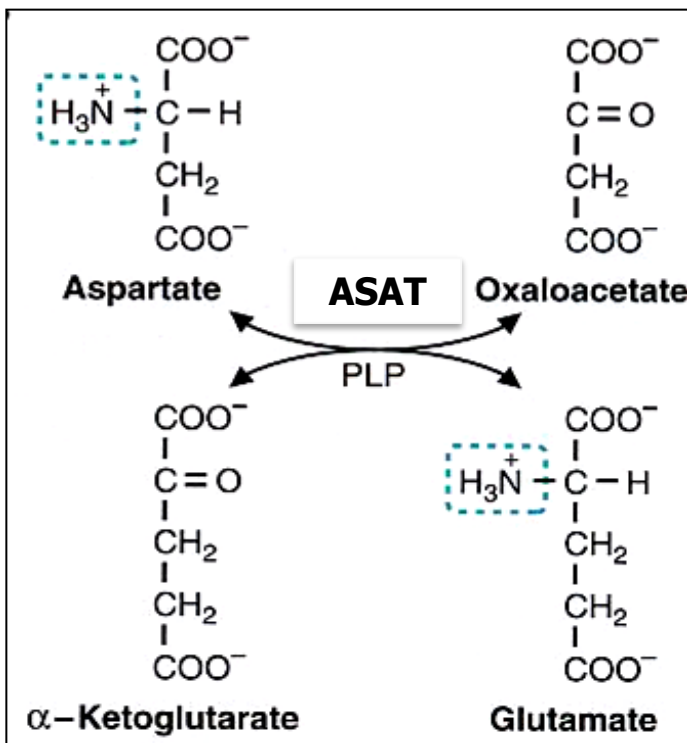


Traitement antituberculeux (isoniazide): blocage du coenzyme PLP (dérivé inactif) → administration de la vitamine B₆

Transamination des acides aminés



Acide aminé-1 Acide α-cétonique-2 Acide α-cétonique-1 Acide aminé-2



Glutamate Pyruvate α-cétoglutarate Alanine

Vitamine H (biotine)

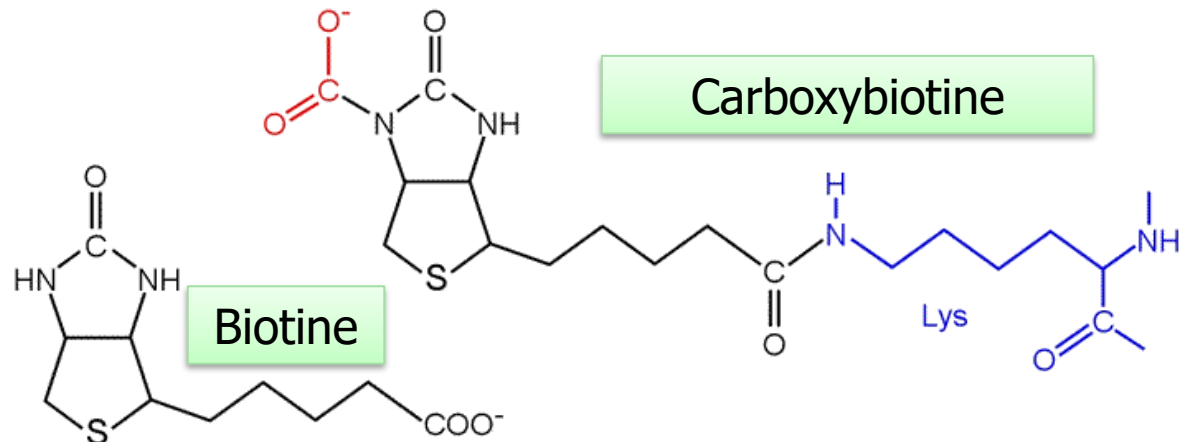
■ Sources

- Synthèse par les bactéries intestinales (quantité suffisante → demandes quotidiennes): déficience → malabsorption intestinale, traitements antibiotiques
- Alimentation: végétaux, produits d'origine animale (lait, viande, œufs...)

■ **Fonction:** liaison + transfert du COO^- → carboxylation ATP-dépendante

- Coenzyme lié (LYS) des carboxylases: pyruvate-carboxylase → néoglucogénèse, acétyl-CoA-carboxylase → synthèse des acides gras, propionyl-CoA-carboxylase → métabolisme des acides aminés, acides gras...

■ **Carence:** dermatite, glossite, hypotonie musculaire, nausée, anorexie, lésions neurologiques...



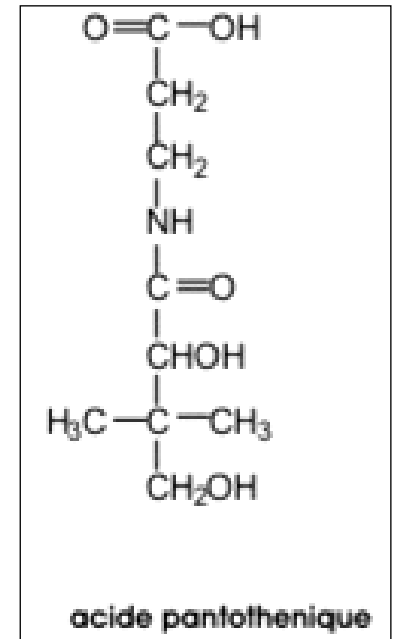
Acide pantothénique

- **Sources:** alimentation (produits d'origine animale)
- **Fonction:** synthèse du coenzyme A (HS-CoA)
 - Liaison + transfert des radicaux acyle $R-C=O \rightarrow$ acyl-CoA (liaison thioester, riche en énergie)
 - Réactions: métabolisme des acides gras, des corps cétoniques, synthèse du cholestérol, décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques...
 - Exemple: activation des acides gras \rightarrow acyl-CoA

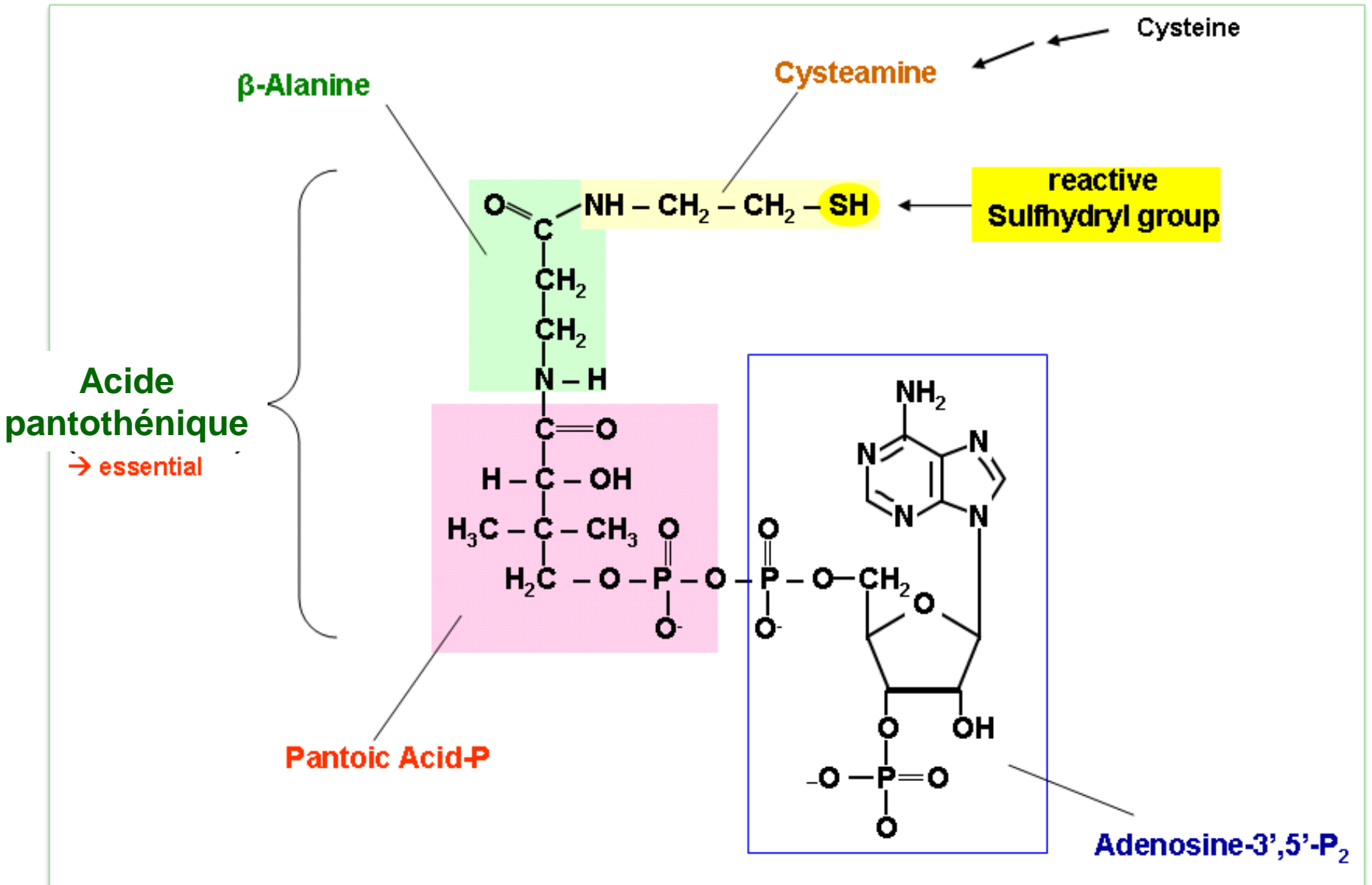


- **Carence**

- Infections respiratoires
- Immunodéficiences
- Myopathies...

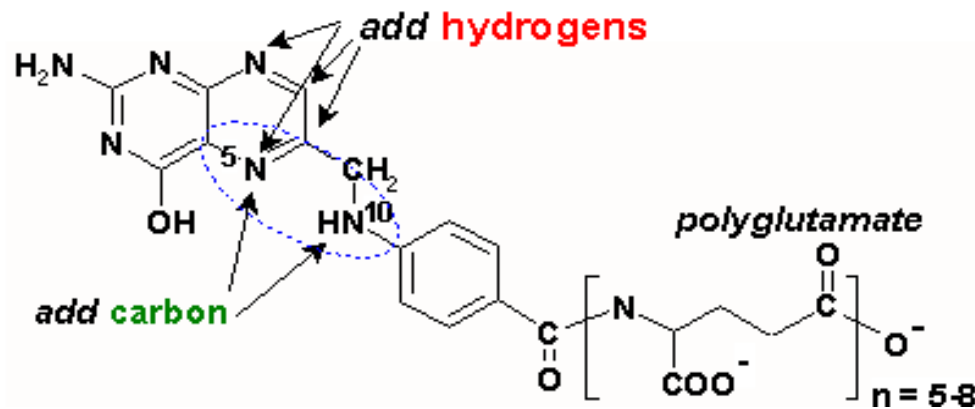


Structure du coenzyme A

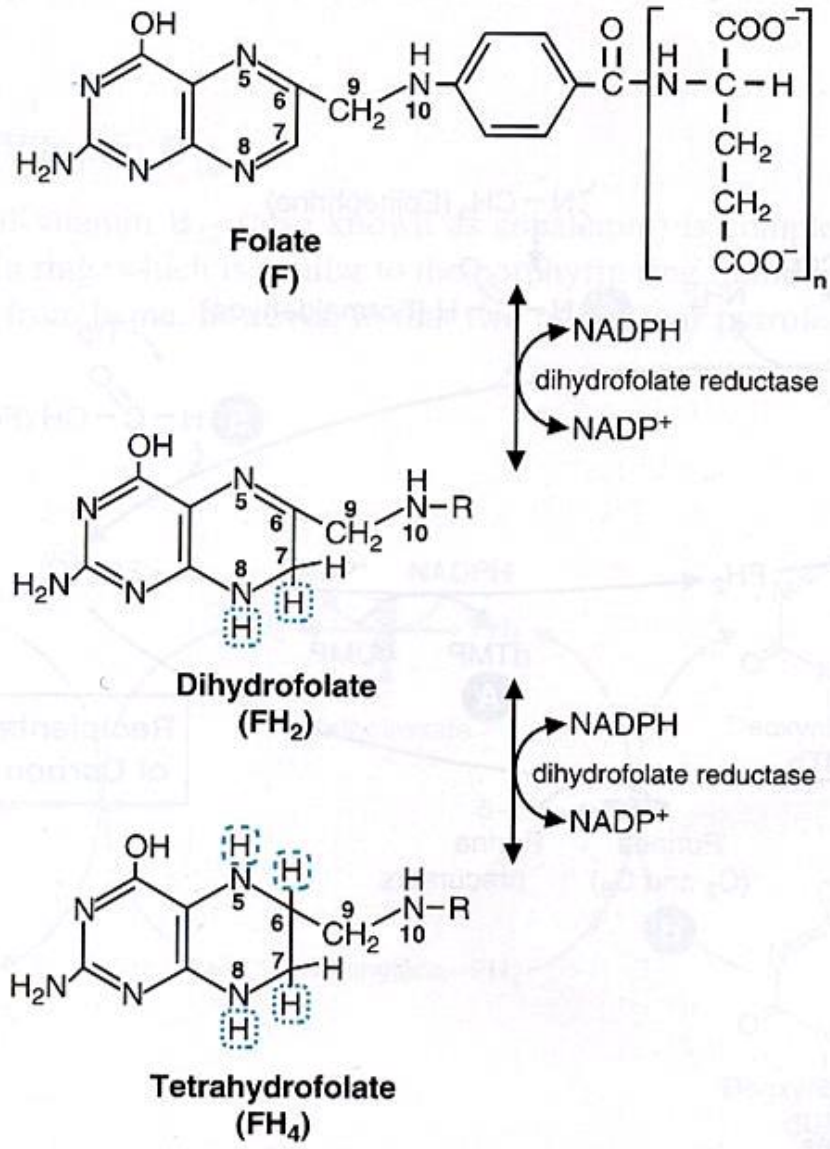
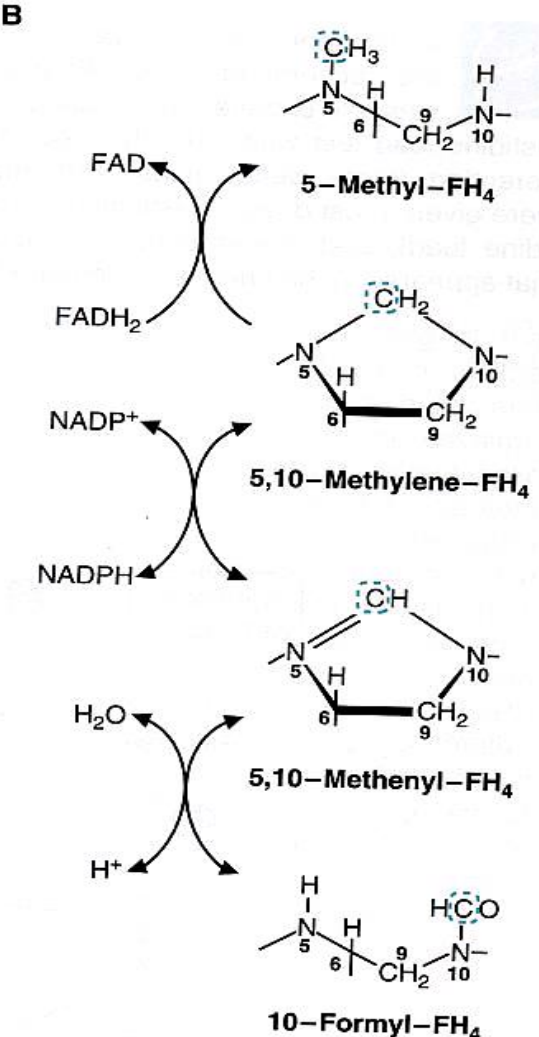
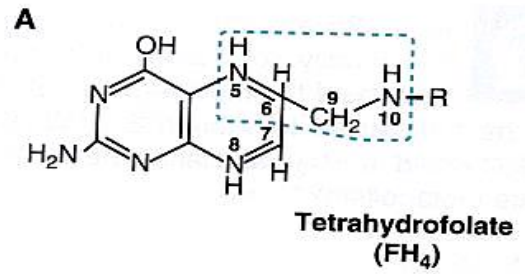


Acide folique

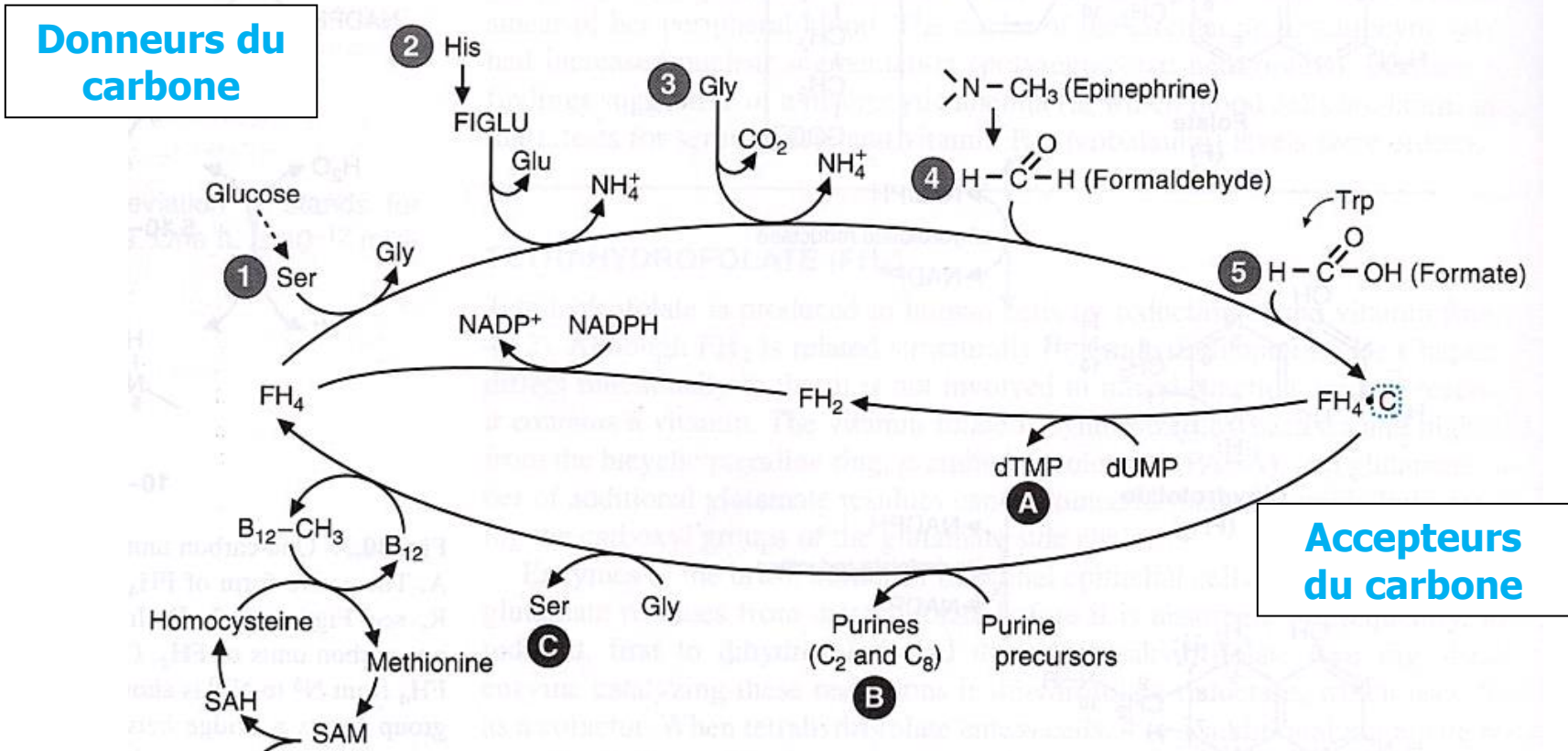
- **Sources:** alimentation (exclusivement végétaux)
- **Fonction:** synthèse du coenzyme tétrahydrofolate (FH₄); 2 réductions (F → FH₂ → FH₄), dihydrofolate-réductase (NADPH)
 - Liaison, activation, transfert des unités mono-carbonées (-CH=O, -CH₃, -CH₂-, =CH-); donneurs: acides aminés; accepteurs: intermédiaires (synthèse des acides aminés, des nucléotides, des neurotransmetteurs) → coenzyme essentiel pour la division cellulaire
 - CH₃-FH₄ + B₁₂ (unique accepteur) → FH₄ + CH₃-B₁₂ (carence en vitamine B₁₂ → déficit du FH₄)
- **Carence:** anémie mégaloblastique, anomalies de l'embryogenèse (*spina bifida*, *anencéphalie*); suppléments ≈ 0,4 mg/jour (premier trimestre).



Structure et rôle du FH₄



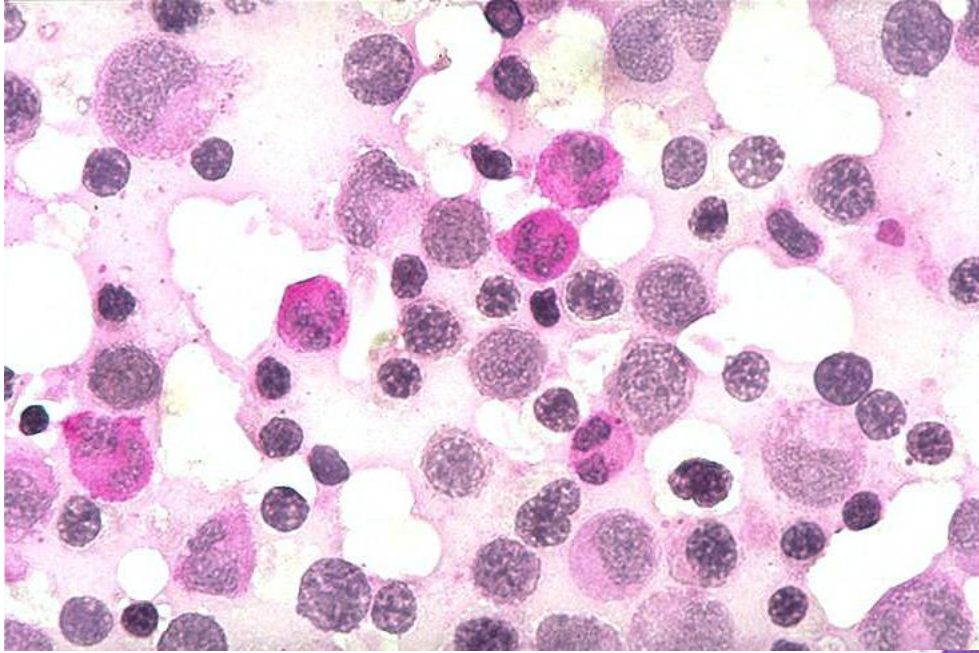
Transfert des unités mono-carbonées



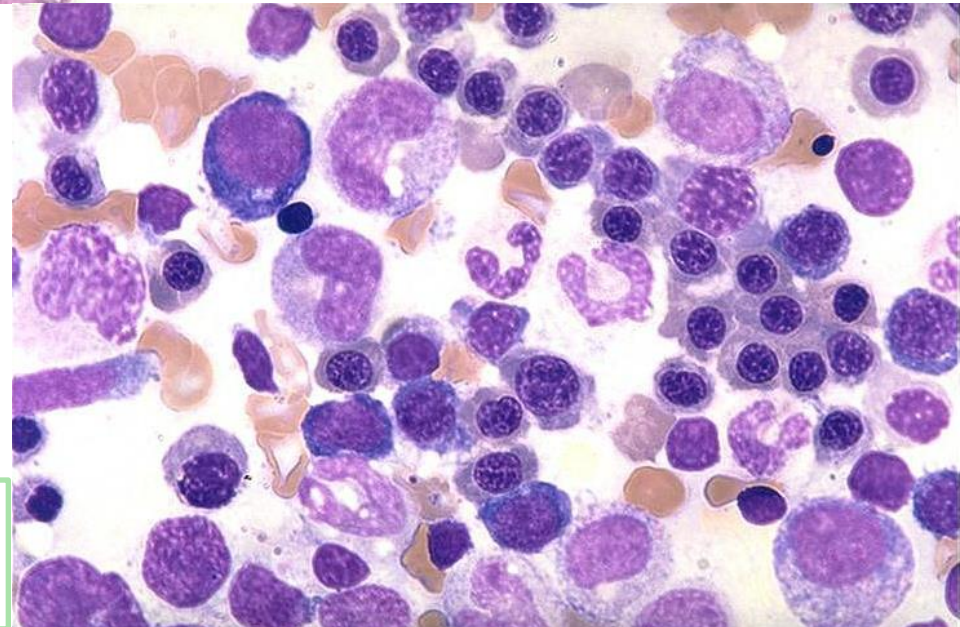
Exemples de réactions (coenzyme FH_4)

- Action de la thymidylate-synthétase \rightarrow dTMP
- Biosynthèse des bases puriques (A, G)
- Métabolisme des acides aminés (Ser, His, Gly, Trp, Met)
- Synthèse des neurotransmetteurs
- Action de l'homocystéine méthyl-transférase (homocystéine \rightarrow méthionine).

Anémie mégaloblastique

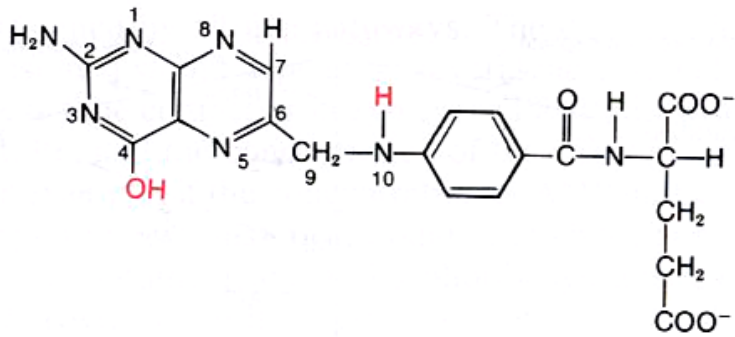


Myélogramme normal

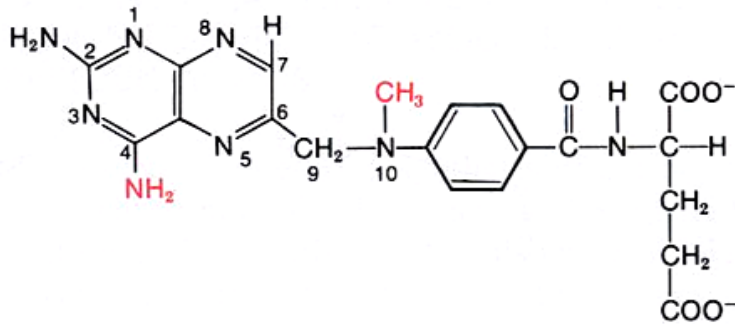


Myélogramme: anémie
mégaloblastique

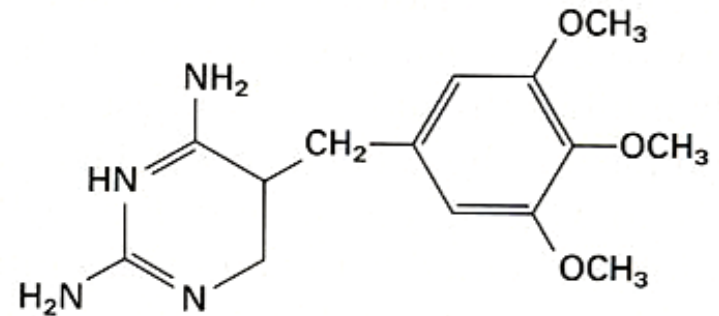
Antifolates



Folic acid



Methotrexate



Trimethoprim

Sulfonamides: inhibiteurs de la synthèse du folate

Cytostatiques: inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase
(blocage de la synthèse/régénération du FH₄)

Antifolates: inhibiteurs de la synthèse/régénération du FH₄
(antibiotiques, cytostatiques)

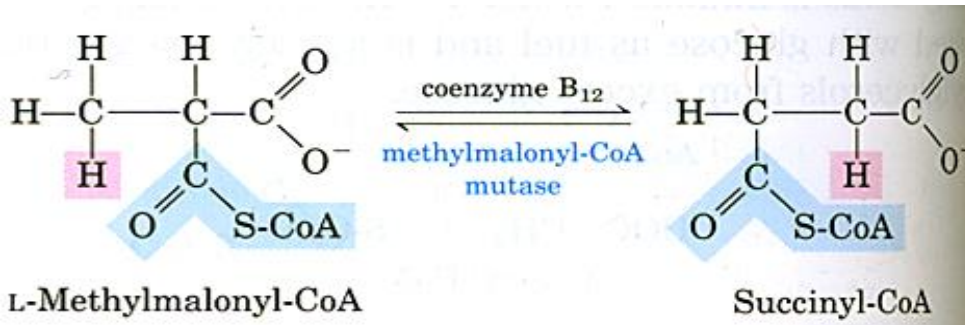
Vitamine B₁₂ (cobalamine)

- **Sources:** aliments d'origine animale
- **Fonction:** synthèse des coenzymes CH₃- et 5'-désoxyadénosyl-cobalamine → 2 réactions
 - Homocystéine → MET (déblocage du CH₃-FH₄)
 - Méthyl-malonyl-CoA → succinyl-CoA (catabolisme des acides aminés, acides gras à nombre impair de C)
- **Carence**
 - Anémie pernicieuse (absence du FI): déficit secondaire du FH₄ → anémie mégaloblastique secondaire
 - Dégénérescence neuronale: neuropathie périphérique et centrale
 - Homocystinurie, acidémies organiques (méthyl-malonique, propionique).

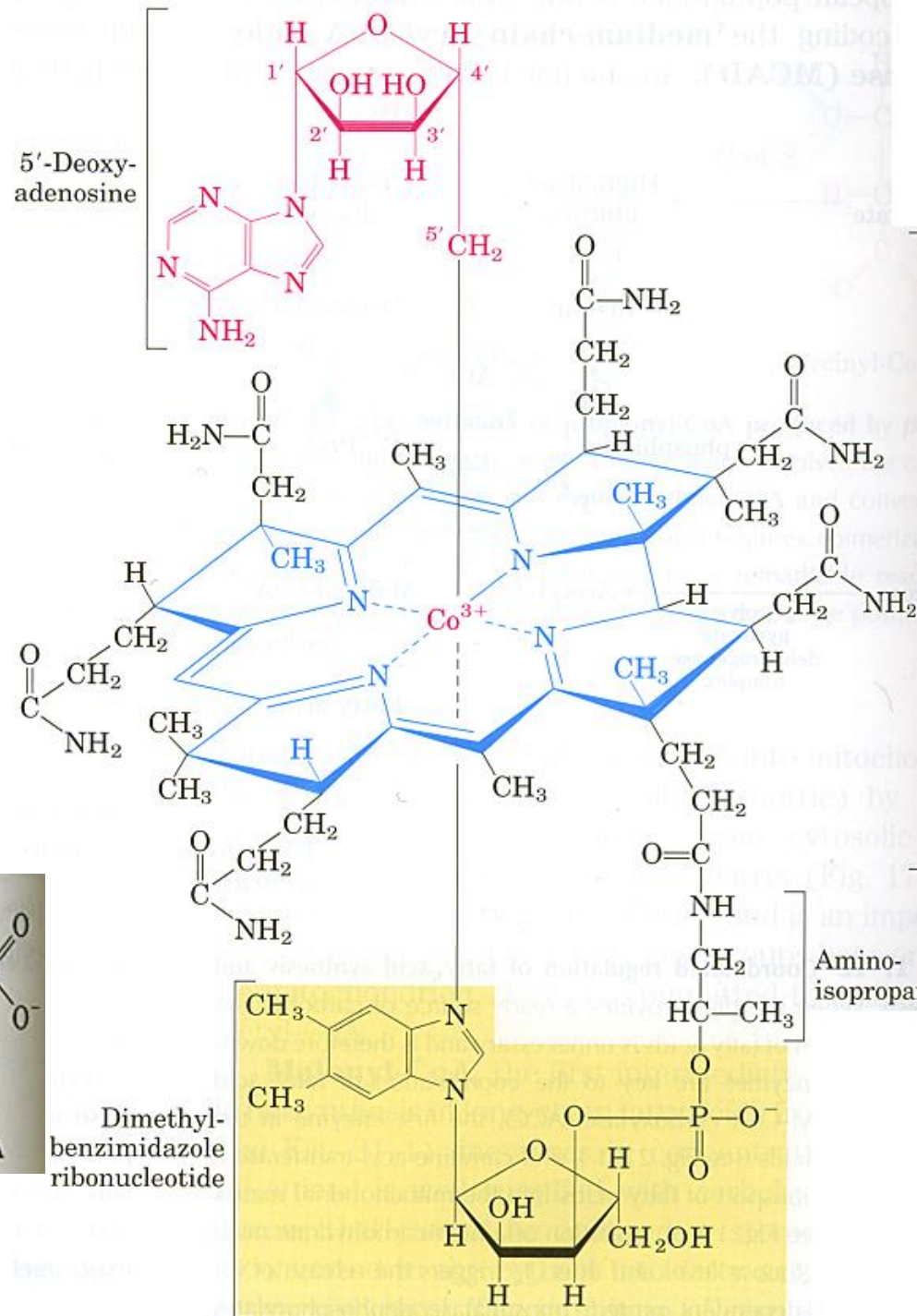


Structure de la vitamine B₁₂

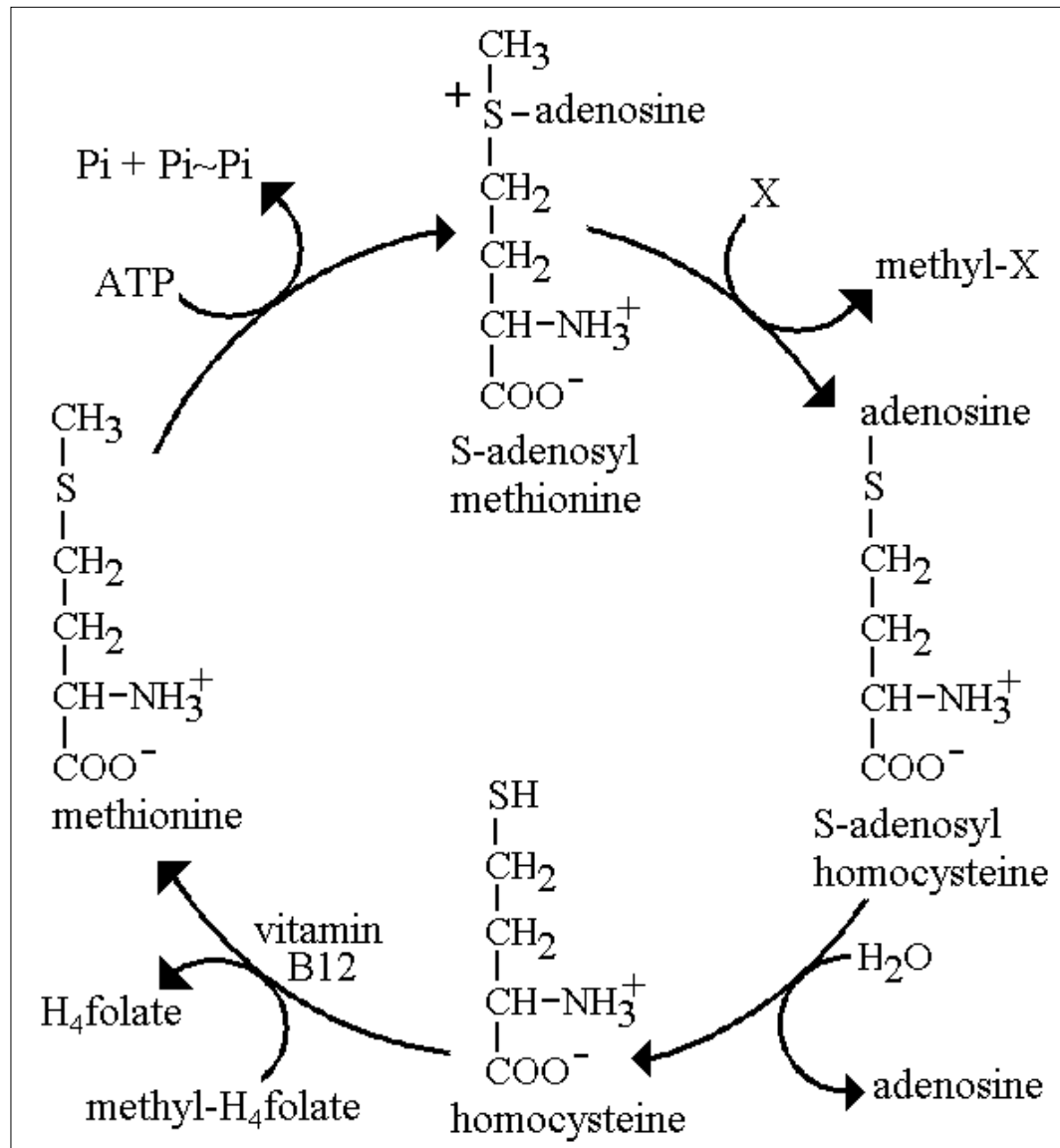
Noyau corrine (4 cycles pyrrole, Co³⁺)
+ benzimidazole-ribose-phosphate



Adénosyl-cobalamine: coenzyme de la méthyl-malonyl-CoA mutase

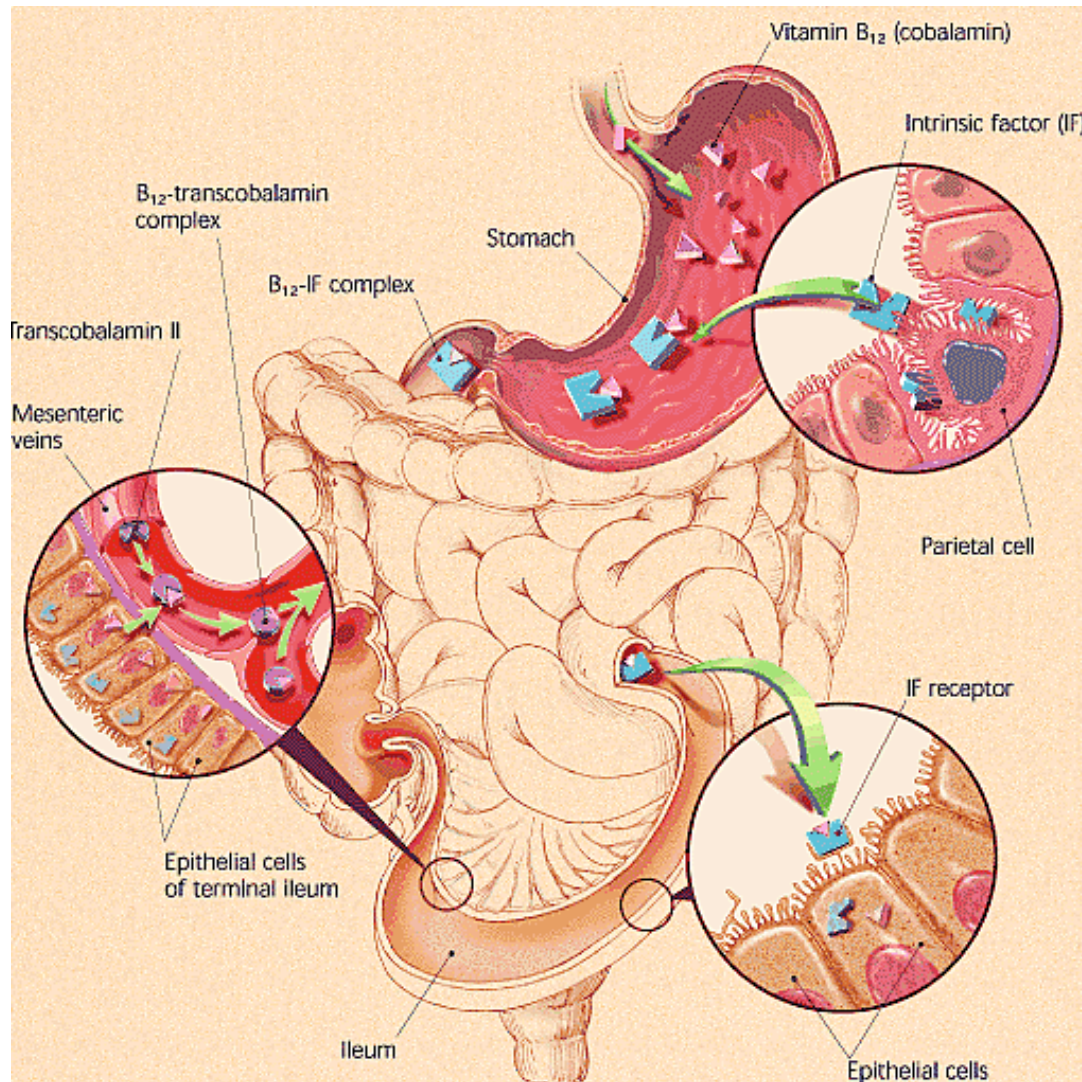


La vitamine B₁₂ comme transméthylase



Méthyl-cobalamine: coenzyme de l'homocystéine méthyl-transférase

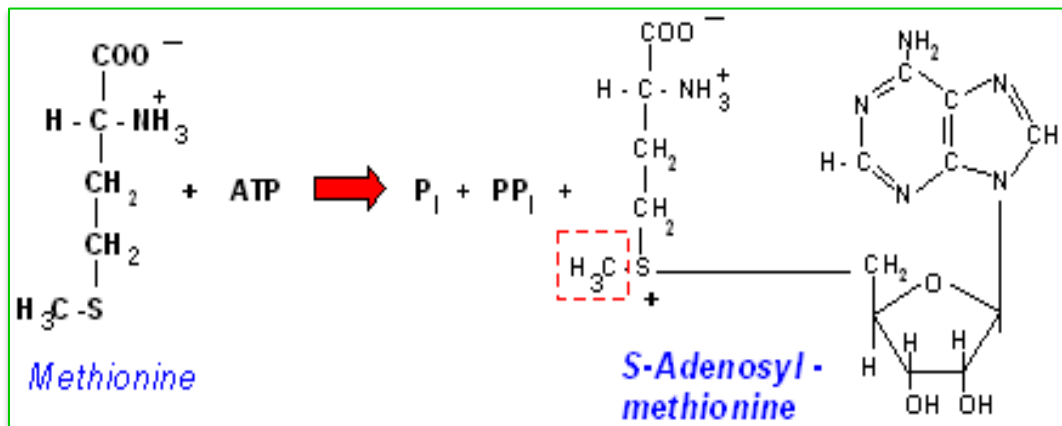
Absorption de la vitamine B₁₂



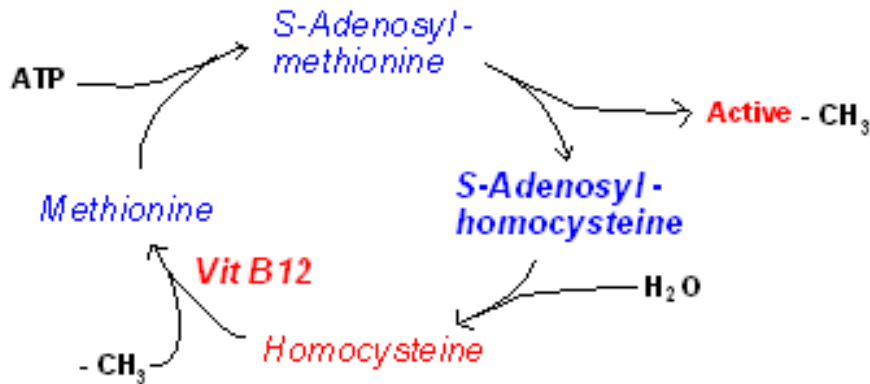
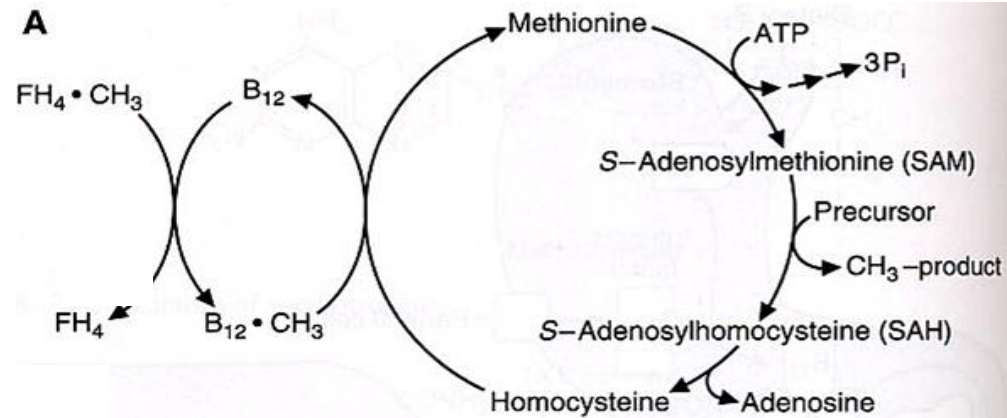
Muqueuse gastrique: facteur intrinsèque (glycoprotéine) → complexe FI-B₁₂
Cellules épithéliales de l'iléon terminal → absorption de la cobalamine

S-adénosyl-méthionine (SAM)

- **Synthèse endogène:** méthionine + ATP (donneur d'adénosine)
- **Fonction:** donneur du groupe CH₃ (SAM → SAH)
 - Régénération de la forme active SAM: ATP, coenzymes CH₃-B₁₂, CH₃-FH₄
- **Exemples de réactions** (coenzyme SAM)
 - Conversion adrénaline → noradrénaline (synthèse des catécholamines)
 - Synthèse de la sérotonine (neurotransmetteur)
 - Synthèse de la mélatonine (hormone sécrétée par la glande pinéale)
 - Synthèse de la créatine (molécule riche en énergie)
 - Méthylation des nucléotides (régulation de l'expression des gènes)
 - Synthèse des phospholipides (membranes cellulaires, messagers...)



Importance du coenzyme SAM

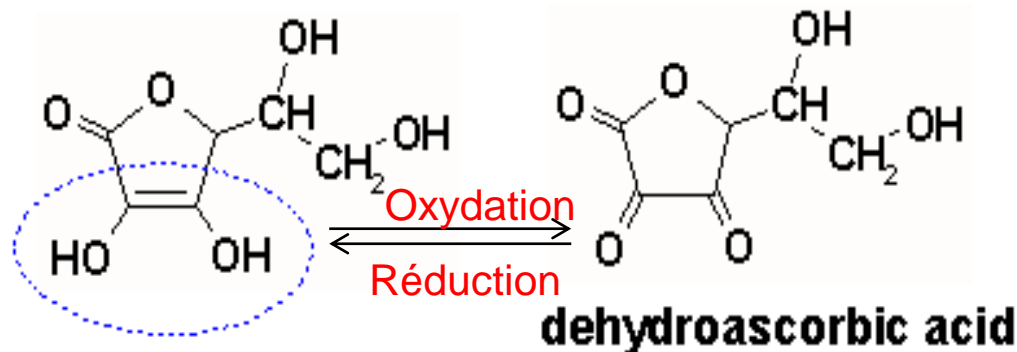


Precursor	Methylated product
Norepinephrine	Epinephrine
Guanidinoacetate	Creatine
Nucleotides	Methylated nucleotides
Phosphatidylethanolamine	Phosphatidylcholine
Acetylserotonin	Melatonin

Déficit en MET / CYS, carence en vitamine B₁₂, acide folique \rightarrow déficit secondaire du SAM \rightarrow blocage des réactions de méthylation

Vitamine C (acide ascorbique)

- **Sources:** légumes, fruits frais (instable aux températures élevées), additif alimentaire
- **Fonctions**
 - Antioxydant: neutralisation des radicaux libres dérivés de l'oxygène
 - Oxydoréductions: méthémoglobine (Fe^{3+}) \rightarrow Hb (Fe^{2+}), acide folique \rightarrow FH_4
 - Hydroxylations: Pro \rightarrow HO-Pro, Lys \rightarrow HO-Lys, synthèse des catécholamines...
 - Absorption intestinale du fer (10-15% en présence de la vitamine C)
- **Carence**
 - Scorbut: anémie, fatigabilité, fragilité vasculaire, hémorragies, ostéoporose, lésions articulaires, dentaires et gingivales...



Coenzyme Q₁₀ (ubiquinone)

Sources:

- Synthèse endogène (sans vitamines)
- Alimentation (végétaux, viande...)

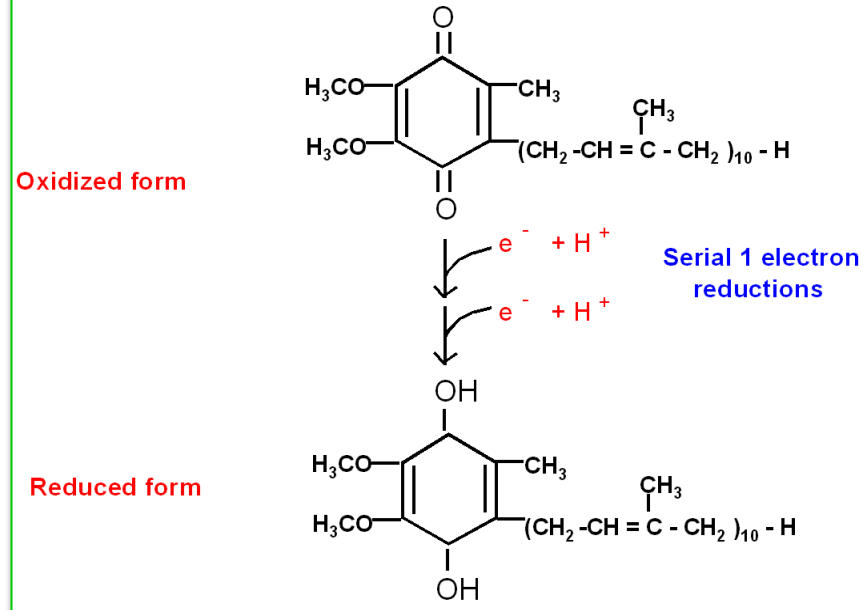
Fonction: transporteur d'électrons liposoluble → oxydoréductions

Localisation: membranes lipidiques → membrane interne mitochondriale

Structure: noyau aromatique quinone + chaîne hydrocarbonée (4-10 unités isopréniques)

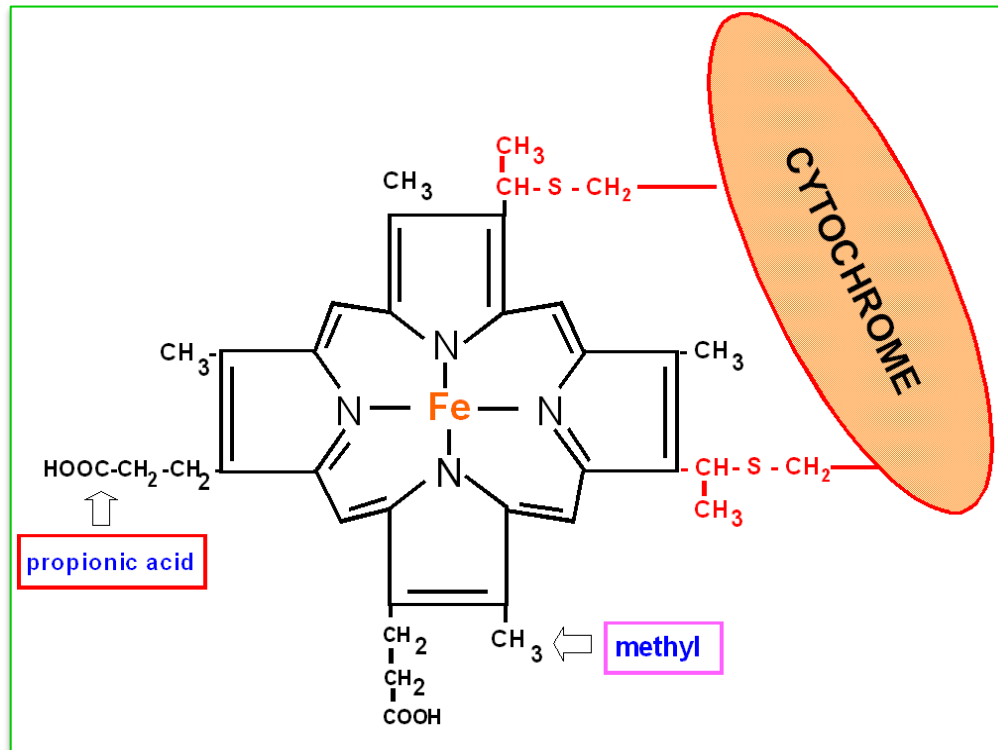
Importance: réduction C=O → CH-OH (quinone → quinol); CoQ → CoQH₂.

Coenzyme Q or Ubiquinone



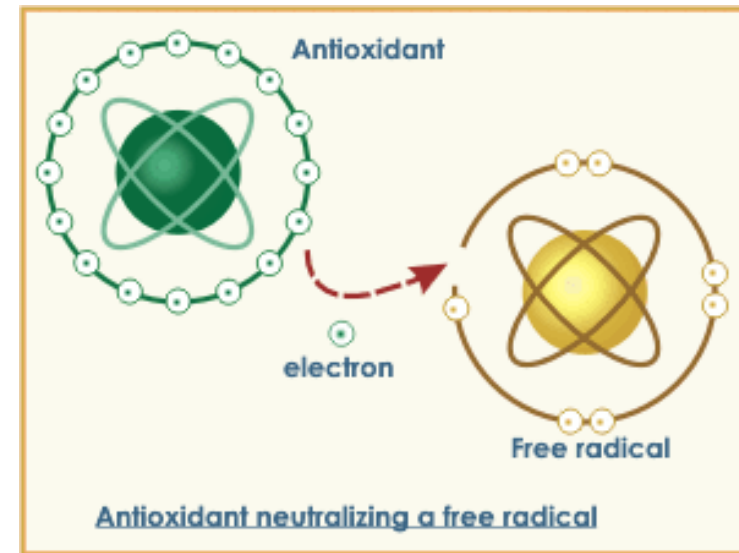
Cytochromes

- **Structure:** hétéroprotéines → chaîne peptidique + hème (coenzyme lié)
- **Fonction:** transporteurs d'électrons → oxydoréductions
 - Réduction de l'hème: liaison d'un électron supplémentaire (orbitale commune aux C aromatiques et au Fe^{2+})
- **Absorbance de la lumière visible:** coloration rouge-brun des organes riches en hémoprotéines (foie, muscles...)



Radicaux libres

- **Radicaux**: électrons non-appariés sur les orbitales extérieures → forte réactivité → extraction d'un électron pour compléter leurs orbitales → cascade de réactions
- **O₂ (double radical) → réduction → radicaux libres**
 - Accumulation surtout dans les mitochondries (oxydoréductions de la chaîne respiratoire)
- **Importance physiologique**
 - Intermédiaires dans les réactions (oxydoréductions, action des oxygénases, cytochromes P₄₅₀, synthèse d'hormones, carboxylation GLU → GLA...)
 - Action bactéricide (phagocytose).



Radicaux dérivés de l'oxygène

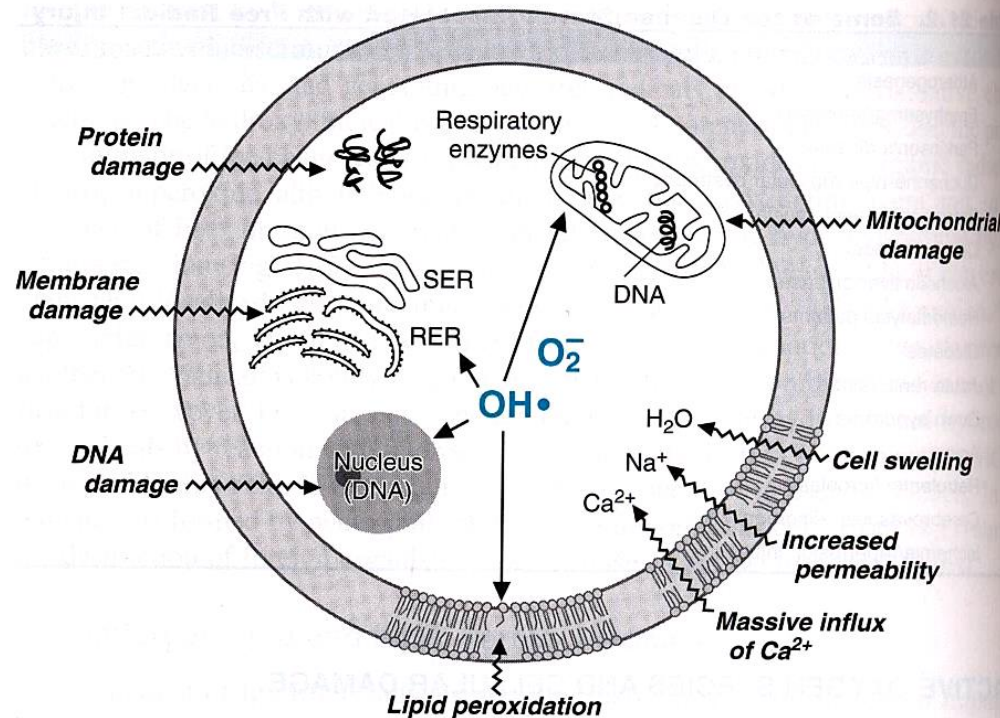
- **O₂**: électrons extérieurs non-appariés (orbitales ↑↓)
- **O₂⁻ (anion superoxyde)**: produit principalement par la chaîne respiratoire mitochondriale
- **H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène)**: réaction avec les ions métalliques (Fe²⁺), diffusion à travers les membranes
- **OH⁻ (hydroxyle)**: le plus réactif, issu de la réaction H₂O₂ + ions métalliques
- **R[•] (radical organique)**: issu de l'attaque des composés organiques par le radical OH⁻
- **RCOO⁻ (peroxyde organique)**: issu de l'attaque des lipides par le radical OH⁻
- **HOCl (acide hypochloreux)**: produit par les macrophages (phagocytose) → effet bactéricide.

Species	
singlet oxygen	¹ O ₂
superoxide radical	⁻ O ₂ ⁻
hydrogen peroxide	H ₂ O ₂
nitric oxide	NO ⁻
hydroperoxides	ROOH
hydroxyl radical	⁻ OH
peroxynitrite anion	ONOO ⁻
nitrogen dioxide	NO ₂ ⁻

Effets cytotoxiques

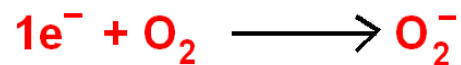
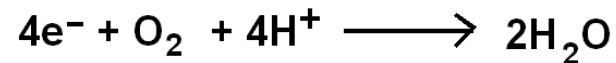
- **Dénaturation des protéines** → perte de la fonction
- **Peroxydation des lipides** → altération de la perméabilité membranaire
- **Modification des nucléotides** → mutations ADN nucléaire, mitochondrial
- **Maladies associées aux effets cytotoxiques**

- Athérosclérose
- Emphysème pulmonaire
- Maladie de Parkinson
- Dystrophie musculaire Duchenne
- Cancers
- Diabète sucré
- Insuffisance rénale
- Accidents vasculaires
- Maladies auto-immunes
- Vieillesse...

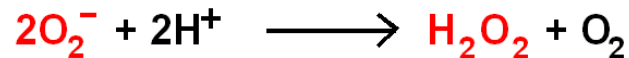


Mécanismes de défense cellulaire

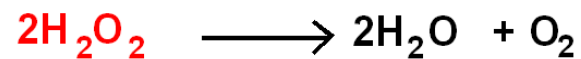
- **Compartmentation cellulaire:** restriction des effets toxiques
- **Réparation des mutations de l'ADN**
- **Antioxydants:** vitamines (C, E), carotènes, acide urique, bilirubine
- **Enzymes**
 - Superoxyde-dismutase (SOD): neutralisation de l' O_2^-
 - Catalase: neutralisation de l' H_2O_2
 - Glutathion-peroxydase
 - Glutathion-réductase.



Superoxide anion



Superoxide dismutase



Catalase

Importance du glutathion

■ **Glutathion**: réduit (GSH) / oxydé (GS-SG, pont S-S)

■ **Fonctions**

■ Antioxydant

■ Glutathion-peroxydase (sélénoprotéine) → neutralisation de l'H₂O₂

■ Glutathion-réductase (NADPH + H⁺) → régénération du GSH

■ Maintien des fonctions SH des CYS à l'état réduit

■ Absorption des acides aminés (cycle gamma-glutamyl).

