

2

Mécanismes d'action moléculaire et rôles des vitamines

1. Cas des vitamines hydrosolubles

La plupart des vitamines hydrosolubles du groupe B interviennent dans le métabolisme cellulaire soit sous forme de coenzyme soit sous forme de cosubstrat (tableau 1). L'activité de beaucoup d'enzymes dépend étroitement de la présence de cofacteurs au site actif : ce sont soit des ions, soit des coenzymes. L'association de l'apoenzyme au coenzyme confère à l'enzyme son activité. Les coenzymes servent de réactif de transfert de groupe. Leur nature est particulière au groupe chimique dont ils assurent le transfert. Pour certaines enzymes, le groupe métabolique mobile est un atome d'hydrogène ou un électron ; d'autres coenzymes se chargent de groupes chimiques plus importants (méthyle, acyle, etc.). Le coenzyme est soit un groupe fixé de façon lâche, soit un groupe prosthétique solidement attaché à la protéine. Dans le premier cas, le coenzyme agit comme cosubstrat ; elle se modifie en participant à la réaction catalytique et quitte le site actif. Il retrouve sa structure originale dans une réaction enzymatique subséquente : le cosubstrat est donc recyclé en permanence dans la cellule. En fait, la distinction entre cosubstrat et groupe prosthétique est artificielle car selon la réaction, un coenzyme peut agir comme un cosubstrat ou comme un groupe prosthétique.

1.1. Cas de la vitamine B₁ ou thiamine

La thiamine est formée d'un cycle pyrimidique, bisubstitué par un radical méthyle et par une fonction amine primaire, et d'un cycle thiazolique soufré et azoté, également bisubstitué par un groupe β -hydroxy-éthyle sur le C5 et par un radical méthyle en position 4. Les deux cycles sont reliés par un pont méthylène, partie fragile de la molécule, à l'origine de sa thermosensibilité (figure 1). À l'origine, cette vitamine prit le nom d'« aneurin » (de « *antipolyneuritis vitamin* ») mais c'est celui de « thiamine » qui prévalut pour indiquer la présence de soufre et d'une fonction basique

Tableau 1 ■ Principales coenzymes et vitamines dont elles dérivent (d'après Horton *et al.*, 1994).

Coenzymes	Vitamines	Rôle métabolique principal	Place dans le mécanisme
Thiamine pyrophosphate (TPP)	Thiamine (B ₁)	Réaction de transfert d'aldéhyde	Groupe prosthétique
Flavine mononucléotide (FMN), Flavine adénine dinucléotide (FAD) et leur forme réduite	Riboflavine (B ₂)	Réactions d'oxydoréduction transférant les électrons soit un par un soit par paire	Groupe prosthétique
Nicotinamide dinucléotide (NAD ⁺), nicotinamide dinucléotide phosphate (NADP ⁺) et leur forme réduite	Niacine (B ₃)	Réactions d'oxydoréduction transférant des paires d'électrons	Cosubstrat
Coenzyme A (CoA)	Acide pantothénique (B ₅)	Réactions de transfert de groupes acyles	Cosubstrat
Pyridoxal 5'-phosphate (PLP)	Vitamine B ₆	Réactions de transfert de groupes aux acides aminés	Groupe prosthétique
Biocytine	Biotine (B ₈)	Réactions de carboxylation de substrats, ou de transfert de groupes carboxyles entre substrats dépendant de l'ATP	Groupe prosthétique
Tétrahydrofolate (THF)	Vitamine B ₉	Réactions de transfert d'unités à un carbone, notamment formyle et hydroxyméthyle ; fournit le groupe méthyle à l'homocystéine et synthèse de la thymine de l'ADN	Cosubstrat
Adénosylcobalamine et méthylcobalamine	Cobalamine (B ₁₂)	Réarrangements intramoléculaires et réactions de transfert de groupe méthyle	Groupe prosthétique

azotée dans la molécule. Dans les cellules vivantes, la thiamine est phosphorylée sur sa fonction alcool primaire par l'ATP pour donner le monophosphate de thiamine (TMP), le diphosphate de thiamine (TDP) ou thiamine pyrophosphate (TPP) et le triphosphate de thiamine (ou TTP) (figure 2). La vitamine B₁ est active sous forme de TPP et de TTP. L'activité vitaminique nécessite que le groupe β-hydroxy-éthyle soit phosphorylé ; de même, la fonction amine primaire du noyau pyrimidique, l'intégrité du pont méthylène et surtout la présence d'un hydrogène en C₂ du noyau thiazolium conditionnent l'activité de la thiamine. Les expériences d'échange isotopique mettent en évidence que c'est le carbanion A (figure 3) formé par déprotonation du TPP qui intervient dans toutes les réactions catalysées par les enzymes à TPP.

Formule développée de la thiamine

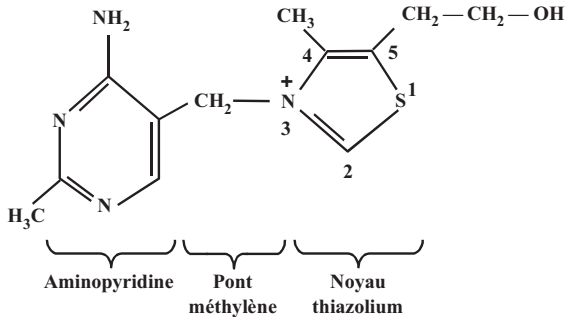
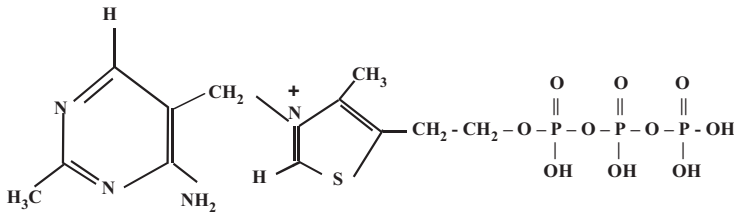
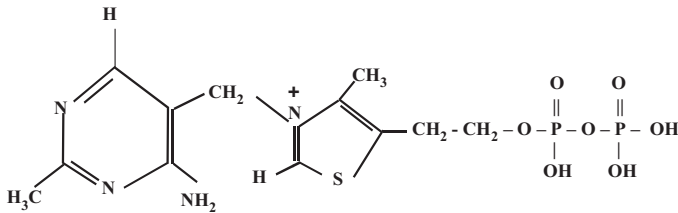


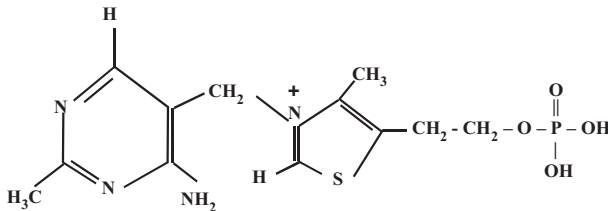
Figure 1 ■ Formule développée de la thiamine montrant le pont méthylène, partie fragile de la molécule (d'après Vilkas, 1994).



Triphosphate de thiamine



Diphosphate de thiamine



Monophosphate de thiamine

Figure 2 ■ Formes phosphorylées de la thiamine.

Tous les travaux montrent que l'action biochimique de la thiamine s'exerce selon deux processus apparemment distincts :

- sous forme de carbanion A, le pyrophosphate de thiamine est un coenzyme vital impliqué dans la décarboxylation oxydative des acides α -cétoniques ainsi que dans les réactions de transcétolisation (figure 4) ;

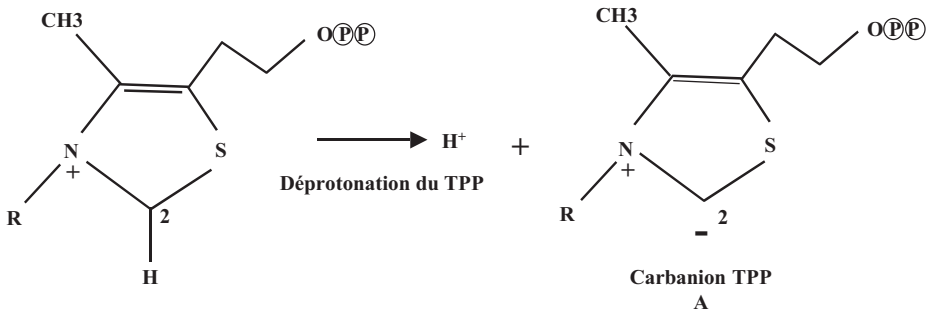


Figure 3 ■ Formation d'un carbanion A par déprotonation du TPP d'après Vilkas (1994).

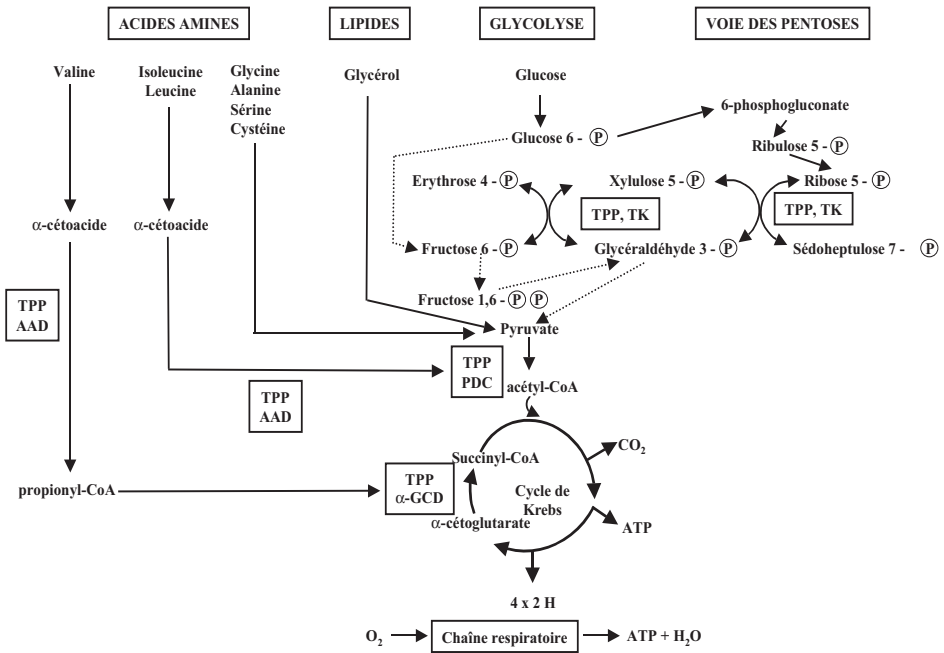


Figure 4 ■ Rôles du TPP dans les métabolismes.

En pointillé = étapes de la glycolyse.

TPP = pyrophosphate de thiamine ; AAD = amino-acide décarboxylase ; PDC = pyruvate décarboxylase ; α -GCD = α -cétoglutarate décarboxylase ; TK = transcétolase ; (P) = phosphate.

- sous forme de TPP, la thiamine semble jouer un rôle dans l'excitabilité membranaire des cellules nerveuses.

1.1.1. Rôle coenzymatique du pyrophosphate de thiamine (TPP)

Les travaux de Breslow et Krampitz montrent que la fonction catalytique du TPP dépend principalement du carbone 2 du noyau thiazole. En effet, comme nous l'avons vu dans la structure chimique de la thiamine, ce carbone, grâce à son environnement

Les développements, qui suivent, ont pour but d'apporter les éléments nécessaires à la bonne compréhension du phénomène de carence thiaminique et de ses implications. Ils situent les réactions thiaminodépendantes, qui correspondent à chacune des deux actions possibles du coenzyme thiaminique. Nous envisagerons d'abord les réactions de décarboxylation, puis nous considérerons ensuite les réactions de trans-céto-lisation des sucres cétoniques de la voie des pentoses-phosphates.

1.1.1.1. *Décarboxylation des acides α -cétoniques*

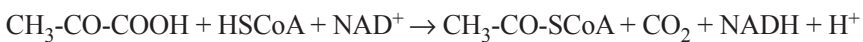
Les acides α -cétoniques tributaires de l'action coenzymatique du TPP ont dans le métabolisme général une place d'importance variable :

- le plus important est l'acide pyruvique ; sa décarboxylation en acétyl-coenzyme A est une réaction clef de la biologie animale ;
- l'acide α -cétoglutarique est le second acide α -cétonique important ; sa décarboxylation en succinyl-coenzyme A semble être un des sites régulateurs de l'activité du cycle de Krebs ;
- les autres acides α -cétoniques utilisent sans doute également le TPP pour leur décarboxylation, mais cela n'est aujourd'hui prouvé que pour trois d'entre eux, les trois acides α -cétoniques dérivés des acides aminés valine, leucine et isoleucine (Connelly et Johnson, 1976). Ce fait présente un intérêt tout particulier pour l'étude de la maladie « des urines à odeur de sirop d'érable ». Cette maladie, due à un déficit enzymatique d'origine génétique, correspond au blocage des mécanismes de décarboxylation de ces trois acides α -cétoniques. Non soignée, elle conduit rapidement à un état d'arriération mentale important et la mort survient dans l'enfance.

Nous étudierons successivement les réactions de décarboxylation thiamino-dépendantes de tous ces acides α -cétoniques. L'étude de ces réactions, en effet, permet de mieux cerner les mécanismes conduisant à une carence thiaminique. Elle donne aussi une notion de l'importance des répercussions de cette carence sur le fonctionnement de l'organisme.

1.1.1.1.1. **Décarboxylation de l'acide pyruvique**

La décarboxylation de l'acide pyruvique a une localisation mitochondriale. Elle est thiaminodépendante et se traduit par l'équation globale suivante :



Elle fait apparaître de l'acétyl-coenzyme A ($\text{CH}_3\text{-CO-SCoA}$).

► IMPORTANCE DE CETTE RÉACTION

Cette décarboxylation occupe une position clef dans le métabolisme général.

En l'effet l'acide pyruvique est le dernier maillon du catabolisme des glucides et de certains acides aminés en particulier l'alanine, la cystéine et la sérine ; la décarboxylation de l'acide pyruvique conditionne donc leur utilisation :

- soit comme source d'énergie en anaérobiose (transformation de l'acide pyruvique en acide lactique) ;

- soit comme combustible en aérobiose et comme matériau de biosynthèse de lipides et de dérivés isopréniques par intégration au cycle de Krebs.

L'acétyl-coenzyme A provient en grande partie de la décarboxylation de l'acide pyruvique mais il est aussi le produit de la lipolyse et de la dégradation de certains acides aminés (leucine, isoleucine, lysine et tryptophane). L'acétyl-coenzyme A est à la fois le point de départ de toute l'énergétique cellulaire en aérobiose, de la biosynthèse des acides gras, des triglycérides et autres lipides complexes et des dérivés isopréniques dont le cholestérol est le principal représentant. Il participe également à la synthèse de l'acétylcholine et à la formation des corps cétoniques.

Le $\text{NADH} + \text{H}^+$, ou nicotinamide adénine dinucléotide réduit, qui est également issu de la décarboxylation de l'acide pyruvique, ira rejoindre le $\text{NADH} + \text{H}^+$ issu du cycle de Krebs sur les crêtes des membranes mitochondriales internes pour participer à la chaîne respiratoire productrice d'ATP.

► MÉCANISME DE LA DÉCARBOXYLATION OXYDATIVE DE L'ACIDE PYRUVIQUE

Le système enzymatique responsable de cette décarboxylation est un complexe multi-enzymatique désigné par le terme « pyruvate déshydrogénase ». Chez les eucaryotes, ce complexe est situé dans la matrice mitochondriale, dans laquelle le pyruvate a pénétré grâce à un système de transport spécifique.

D'après Koike *et al.* (1976), il comporte :

- trois composants catalytiques ;
- deux enzymes régulatrices ;
- deux coenzymes (le FAD et l'acide lipoïque),

mais il ne paraît pas disposer d'un stock de TPP qui lui soit lié : il serait dépendant du TPP libre du milieu (Koike *et al.*, 1976).

► COMPOSANTS CATALYTIQUES ET COENZYMES :

Le corps du complexe est formé par l'enzyme dihydrolipoyl transacétylase ou E_2 (EC 2.3.1.12), l'enzyme pyruvate décarboxylase ou E_1 (EC 1.2.4.1) et la dihydrolipoyl déshydrogénase ou E_3 (EC 1.6.4.3). L'acide lipoïque est lié à E_2 et le FAD à E_3 (Sumegi *et al.*, 1985).

La pyruvate décarboxylase proprement dite (E_1) se lie au pyrophosphate de thiamine (TPP- E_1) avec libération de CO_2 et formation d'un acétaldéhyde activé fixé sur le TPP (hydroxyéthyl-TPP). Puis, la dihydrolipoyltransférase (E_2) transfère l'acétaldéhyde actif du TPP à l'acide lipoïque pour former l'acide acétyl dihydrolipoïque et libérer le complexe E_1 -TPP. Dans un deuxième temps, le groupe acétyle est transféré par l'enzyme E_2 de l'acide lipoïque sur le coenzyme A pour libérer une molécule d'acétyl-CoA et l'acide lipoïque réduit ; la lipoamide déshydrogénase (E_3) réoxyde l'acide déshydrolipoïque réduit en acide lipoïque aux dépens du FAD réduit en FADH_2 qui est à son tour réoxydé par une molécule de NAD (figure 6). Le groupement lipoyl-lysyl, long de 1,4 nm et arrimé à E_2 , constitue un bras rotatif, véhiculant le groupement bicarboné. L'avantage du regroupement des enzymes est une accélération de la réaction — chaque intermédiaire se présentant à l'enzyme suivante en bonne position.

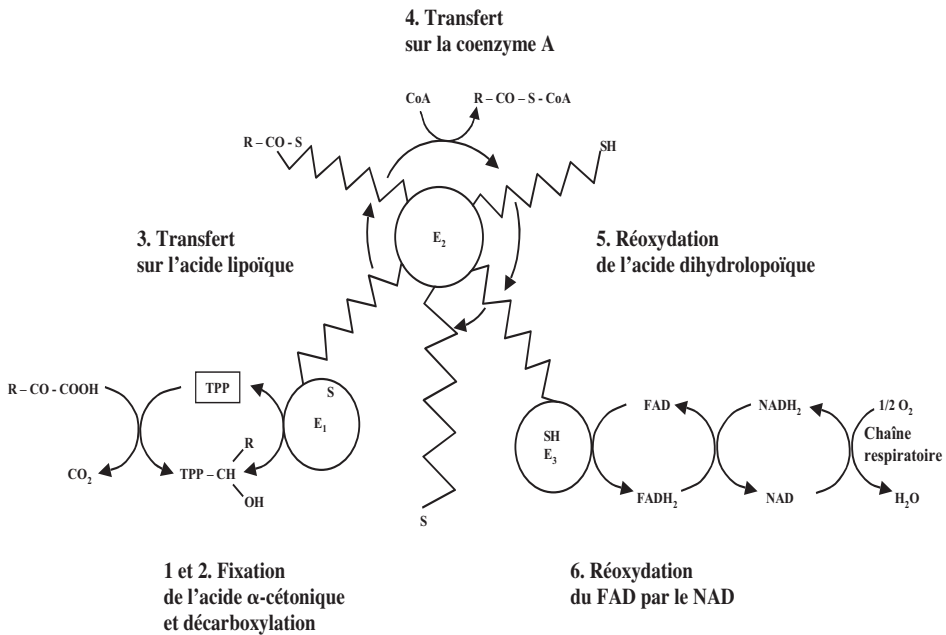


Figure 6 ■ Schématisation du fonctionnement du complexe pyruvate déshydrogénase (d'après Le Grusse et Watier, 1993).

► ENZYMES RÉGULATRICES

L'activité de la pyruvate déshydrogénase (E_1) est soumise à une régulation par deux enzymes : une kinase (action inhibitrice) et une phosphatase (action activatrice) (Reed, 1976). La kinase est activée par l'augmentation des rapports [acétyl-CoA]/[CoA] ou [ATP]/[ADP]. Ainsi, la pyruvate déshydrogénase, et par conséquent la glycolyse, est inhibée par un potentiel énergétique élevé ou durant l'oxydation des AG.

► ACTION DE LA « PYRUVATE DÉCARBOXYLASE »

La décarboxylation du pyruvate en acétyl-coenzyme A est le résultat d'une succession d'étapes aboutissant à la formation d'hydroxyéthylthiamine pyrophosphate (figure 7).

► RÉGULATION DE LA DÉCARBOXYLATION DE L'ACIDE PYRUVIQUE

Certains phénomènes tendent à abaisser la vitesse de décarboxylation de l'acide pyruvique, il s'agit le plus souvent d'inhibition compétitive ou d'inhibition rétroactive (mécanisme de « feed back » négatif) :

- le complexe pyruvate déshydrogénase est peu spécifique de son substrat : il peut décarboxyler d'autres acides α -cétoniques en particulier l'acide α -cétobutyrique mais aussi les acides α -cétovalérique, α -cétobutyrique et α -cétocaproïque (Koike *et al.*, 1976). Ces acides peuvent donc exercer une inhibition compétitive sur la décarboxylation de l'acide pyruvique. D'autres acides α -cétoniques semblent inhiber cette réaction par des mécanismes mal précisés. Ce sont en

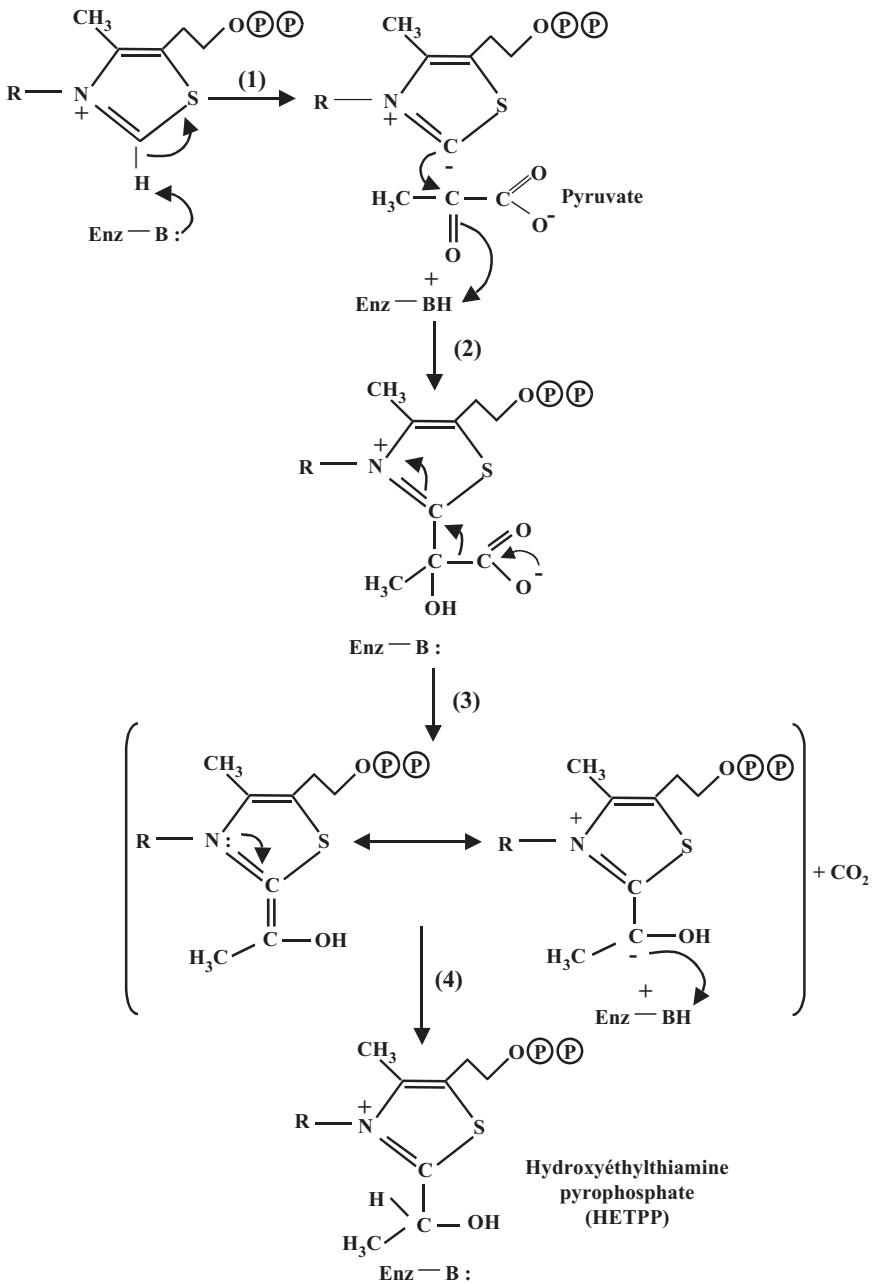


Figure 7 ■ Mécanisme d'action de la pyruvate déshydrogénase (d'après Horton *et al.*, 1994).

Cette réaction peut être divisée en quatre phases. Dans un premier temps, un groupe basique de l'enzyme soustrait un proton au C2 du noyau thiazole du TPP et rend ce C2 nucléophile. Dans un deuxième temps, l'anion C2 du TPP attaque le groupe carbonyle du pyruvate en formant un intermédiaire. Dans la troisième phase, la décarboxylation libère le CO₂ et laisse l'azote du noyau chargé de deux électrons libres. Dans la dernière phase, cette structure stabilisée par résonance enlève un proton à l'enzyme, ce qui aboutit à l'hydroxyéthylthiamine pyrophosphate (HETPP).

particulier l'acide phényl-pyruvique (présent en grande quantité dans l'organisme en cas de phénylcétonurie) et les acides α -cétol-isovalérique et α -cétol- β -méthylvalérique ;

- les produits terminaux de la décarboxylation du pyruvate, l'acétyl-coenzyme A et le $\text{NADH} + \text{H}^+$, semblent exercer aussi un feed back négatif sur cette réaction (Koike *et al.*, 1976).

Mais le facteur essentiel de régulation de la vitesse de décarboxylation est sans doute l'équilibre quantitatif des formes phosphorylée (inactive) et déphosphorylée (active) de l'enzyme pyruvate déshydrogénase (Reed, 1976). C'est la régulation des activités enzymatiques de la kinase et de la phosphatase qui détermine le rapport des formes phosphorylée et déphosphorylée. Au niveau de la kinase, trois phénomènes ont été remarqués :

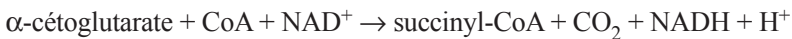
- l'ADP exerce une compétition inhibitrice par rapport à l'ATP, le substrat de la kinase en présence de K^+ ;
- le pyruvate inhibe l'action de la kinase ;
- le TPP réduit la vitesse de phosphorylation de la pyruvate déshydrogénase par action sur celle-ci ; il semble en effet que, sur la pyruvate déshydrogénase, le site de liaison au TPP et le site de phosphorylation interagissent l'un sur l'autre car on constate également que la phosphorylation diminue la capacité de l'enzyme à se lier au TPP.

Enfin, pour le bon fonctionnement de la phosphatase deux cations sont nécessaires :

- Mg^{2+} , qui intervient aussi, mais de façon bien moindre, dans l'activité de la kinase ;
- et Ca^{2+} , qui augmente l'affinité de la phosphatase pour son substrat protéique.

1.1.1.1.2. Décarboxylation de l'acide α -cétoglutarique (cycle de Krebs)

La décarboxylation de l'acide α -cétoglutarique en succinyl-coenzyme A est mitochondriale et est catalysée par le complexe α -cétoglutarate déshydrogénase selon la réaction :



► IMPORTANCE DE LA RÉACTION

Cette réaction du cycle de Krebs n'a pas la même importance que la décarboxylation de l'acide pyruvique ; elle produit cependant le succinyl-coenzyme A, précurseur des noyaux porphyriniques, et le $\text{NADH} + \text{H}^+$ (nicotinamide-adénine dinucléotide réduit), qui s'intégrera à la chaîne respiratoire.

L'acide α -cétoglutarique, s'il n'est pas décarboxylé en succinyl-coenzyme A, subira une transamination en acide glutamique. L'acide glutamique est un composé intéressant à double titre :

- il joue un rôle central dans le métabolisme des acides aminés ;
- au niveau cérébral, il est la base de la synthèse de l'acide γ -aminobutyrique, ou GABA.

► MÉCANISME DE LA DÉCARBOXYLATION

Le complexe enzymatique responsable de la décarboxylation de l'acide α-cétoglutarique a une structure très semblable à celle du complexe pyruvate déshydrogénase, mais il s'en distingue par deux points :

- on considère que le TPP lui est fortement lié, ce qui porte à trois le nombre de coenzymes (TPP, FAD et acide lipoïque) (Koike *et al.*, 1976) ;
- il ne paraît pas posséder de protéines kinase et phosphatase régulatrices de son activité (Gubler, 1984).

► COMPOSANTS CATALYTIQUES ET COENZYMES

Le corps du complexe est formé de l'enzyme dihydroxylipoyl-transsuccinylase ou E₂ (EC 2.3.1.6) de l'α-cétoglutarate déshydrogénase ou E₁ (EC 1.2.4.2) et de la dihydroxylipoyldéshydrogénase ou E₃ (EC 1.6.4.3) (Koike et Koike, 1976).

► ACTION DU COMPLEXE α-CÉTOGLUTARATE DÉSHYDROGÉNASE

La décarboxylation de l'α-cétoglutarate en succinyl-coenzyme A passe par le même mécanisme que celle du pyruvate. On y retrouve les mêmes étapes, qui utilisent dans l'ordre E₁, E₂ et E₃.

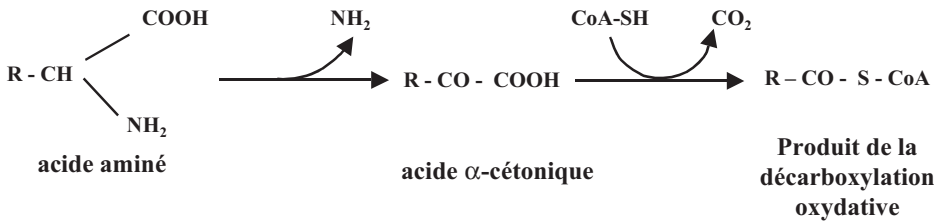


Figure 8 ■ Décarboxylation d'un acide cétonique dérivé d'un acide aminé (d'après Le Grusse et Watier, 1993).

1.1.1.1.3. Décarboxylation des acides α-cétoniques dérivés de la valine, de la leucine et de l'isoleucine (figure 8)

Valine, leucine et isoleucine sont des acides aminés aliphatiques à chaîne ramifiée. Lorsque ces trois acides aminés ramifiés ne participent pas à la synthèse protéique, ils sont dégradés pour fournir de l'énergie. Leur catabolisme commence toujours par une désamination donnant naissance aux acides α-cétoniques correspondants : l'α-céto-isovalérate, l'α-cétocaproate et l'α-céto-β-méthylvalérate, respectivement à partir de la valine, de la leucine et de l'isoleucine (tableau 2). La décarboxylation oxydative de ces acides en acyl-coenzyme A dépend du TPP et est catalysée par le complexe de la déshydrogénase des acides aminés ramifiés (Connelly et Johnson, 1976). Le blocage de cette décarboxylation correspond à une leucinose (« maladie des urines à odeur de sirop d'érable »). Les acyl-CoA formés sont en partie oxydés par des déshydrogénases et conduisent dans le cas de la valine au propionyl-CoA. Dans le cas de la leucine et de l'isoleucine, leur dégradation conduit principalement à la formation d'acétyl-CoA, bien qu'une partie de l'isoleucine puisse être dégradée en propionyl-CoA.

L'acétyl-CoA formé lors de la dégradation des acides aminés ramifiés entre dans le pool « acétyl-CoA » et a donc le même destin métabolique que les acétyl-CoA formés à partir du pyruvate ou des acides gras. Le propionyl-CoA n'est pas oxydé mais est utilisé pour la formation du succinyl-CoA, métabolisé ultérieurement dans le cycle de Krebs. Ainsi, les atomes de carbone dérivés de la valine et de l'isoleucine peuvent être totalement oxydés en CO₂, ou être incorporés dans les glucides par oxydation du succinate en oxaloacétate et par la gluconéogenèse.

Tableau 2 ■ Produits formés lors de la décarboxylation oxydative des acides α-cétoniques dérivés de la valine, de la leucine et de l'isoleucine.

Acide aminé	Acide α-cétonique correspondant	Produit de la décarboxylation oxydative
Valine	Acide α-céto-isovalérique	Isobutyryl-CoA
Leucine	Acide α-céto-isocaproïque	Isovaléryl-CoA
Isoleucine	Acide α-céto-méthylvalérique	Méthylbutyryl-CoA

Le site de décarboxylation est essentiellement mitochondrial mais il paraît exister une décarboxylase cytosomiale et le TPP semble fortement lié à ces décarboxylases. Les cofacteurs semblent être ceux de la pyruvate décarboxylase et le cation Mg²⁺ est nécessaire à l'activité du TPP. La structure des décarboxylases paraît être du même modèle que celle de la pyruvate décarboxylase ; leur activité enzymatique serait, là encore, régulée par des kinases et des phosphatases (De Marcucci *et al.*, 1985).

1.1.1.2. Transcétolisation de la voie des pentoses-phosphates

La voie des pentoses-phosphates (ou « voie de Dickens-Horecker ») est un excellent producteur de coenzyme pyridinique réduit (NADPH + H⁺) essentiel à la biosynthèse d'acides gras et de stérols et à diverses hydrogénations (cytochrome P₄₅₀, FH₄...). Elle fournit également le ribose-5-phosphate nécessaire à la biosynthèse des acides nucléiques, de l'ATP, du CoA, du NAD et du FAD. À la différence de la glycolyse couplée au cycle de Krebs, la « finalité métabolique » de la voie des pentoses phosphates n'est pas de produire de l'énergie à partir du glucose. Son importance quantitative dans les différents tissus humains est encore mal connue. On estime qu'elle est négligeable dans les muscles striés, mais qu'elle représente environ 30 % du catabolisme glucidique dans le foie, le tissu adipeux, la glande mammaire, les testicules et la cortico-surrénale. Elle est importante également dans les hématies, les leucocytes et peut-être dans le système nerveux central. L'étude de cette voie dans les différents tissus a permis d'en découvrir une variante (Horecker *et al.*, 1982). On distingue aujourd'hui la voie classique ou voie F (« fat ») du tissu adipeux de la voie L (« liver ») découverte dans le foie. Dans ces deux voies le pyrophosphate de thiamine joue le rôle de coenzyme auprès de transcétolases. Ces transcétolases sont encore mal connues. La plus étudiée est l'enzyme E.C.2.2.11. Commune aux deux voies, elle transfère le groupement céto (-CH-CHO) du D-xylulose-5 phosphate au D-ribose-5 phosphate. Le transfert d'un groupement dicarboné dérivé de l'aldéhyde glycolique -HOCH₂-CHO

d'un aldose à l'autre, catalysé par une transcétolase, est en fait impliqué dans deux réactions (figures 4 et 9) :

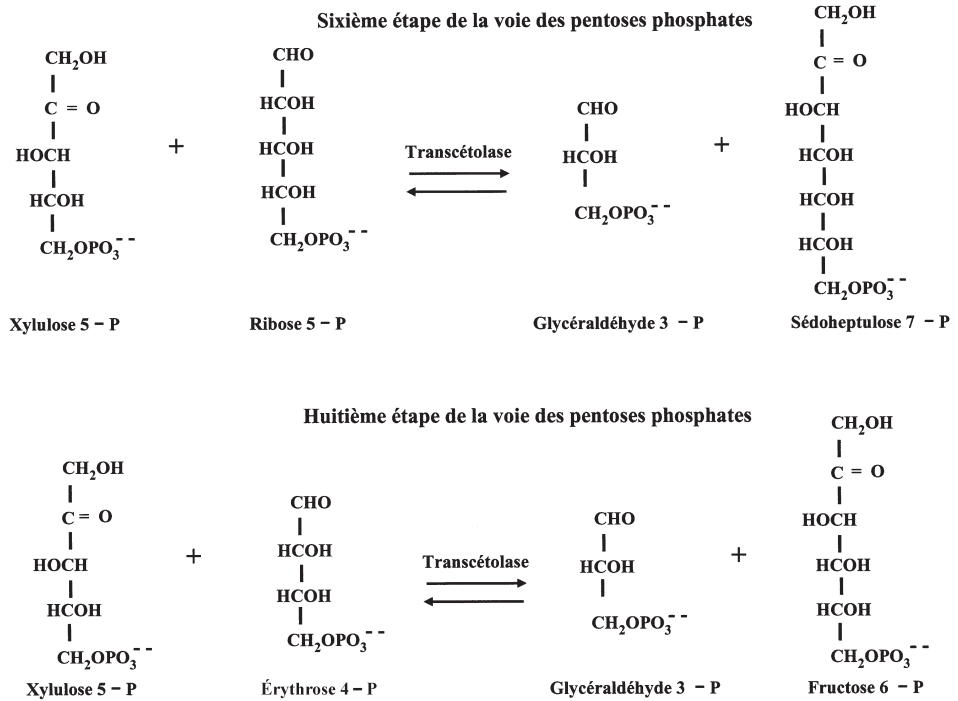
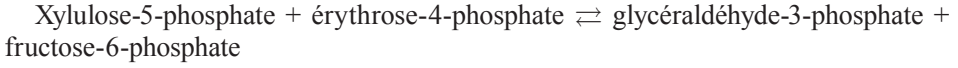
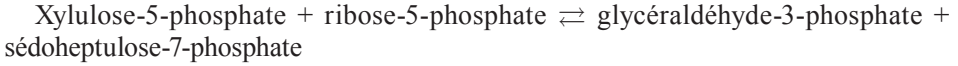


Figure 9 ■ Réactions de transcétolisation dans la voie des pentoses phosphates (sixième et huitième étapes) (d'après Garrett et Grisham, 2000).

On peut diviser la réaction transcétolastique en deux phases :

- Première phase : la transcétolase extrait le proton acide du noyau thiazole du TPP pour produire le carbanion A ; le cétose « à raccourcir » subit, sur son carbonyle, l'attaque nucléophile par le carbanion en formant un composé d'addition. Ce composé d'addition se fragmente en glycéraldéhyde 3-phosphate et en un fragment dicarboné lié au TPP (figure 10).

- Deuxième phase : le fragment dicarboné lié au TPP est un glycoaldéhyde activé, qui est transféré au ribose 5-phosphate pour donner un composé d'addition à sept carbones, lié au TPP. La fragmentation de ce composé d'addition fournit le sédoheptulose 7-phosphate et régénère le carbanion TPP.

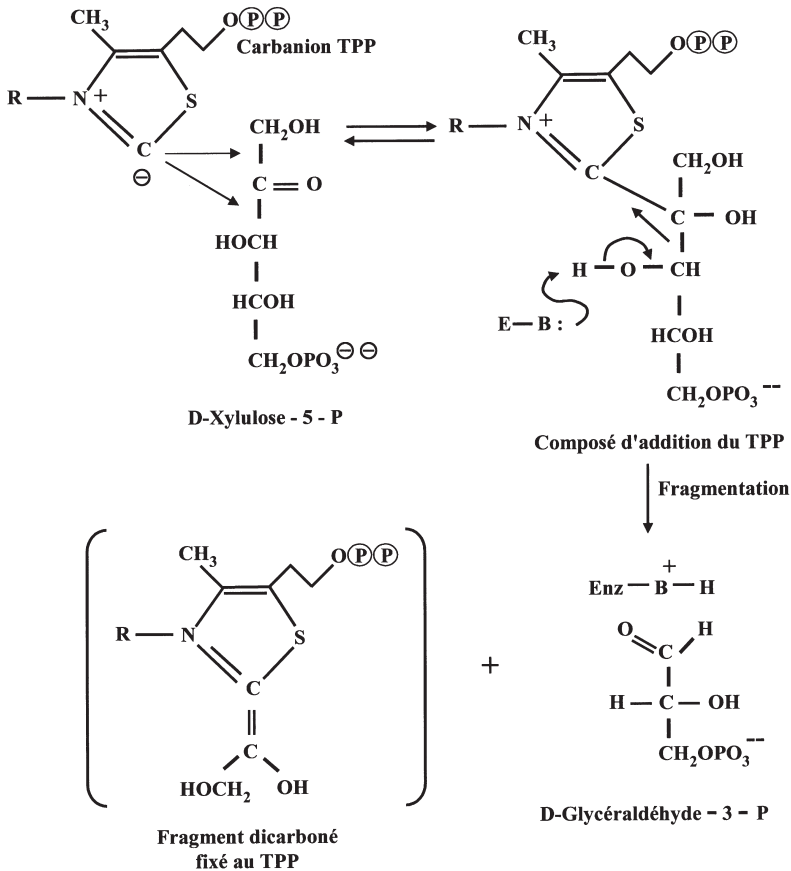


Figure 10 ■ Mécanisme de la formation de glycéraldéhyde-3-P dans la réaction catalysée par la transcétolase dépendante de TPP (d'après Horton *et al.*, 1994).

La transcétolase catalyse la formation d'un carbanion TPP, qui réagit avec le D-xylulose-5-P pour donner un composé d'addition du TPP. Ce dernier subit une fragmentation en glycéraldéhyde-3-P et en un fragment dicarbone fixé au TPP.

1.1.2. Rôle hypothétique de la vitamine B₁ dans le fonctionnement du système nerveux central

La connaissance de l'action coenzymatique de la vitamine B₁ est nécessaire à l'étude des mécanismes de l'avitaminose B₁. Cependant, il a été impossible jusqu'à l'heure actuelle d'attribuer tous les symptômes cliniques du béribéri à des désordres enzymatiques. Les signes neurologiques, en particulier, apparaissent bien avant que les activités des pyruvate- et α -cétoglutarate déshydrogénases cérébrales ne soient modifiées. Cet argument (et d'autres) laisse supposer l'existence d'un rôle non métabolique de la vitamine B₁ dans l'excitabilité membranaire des cellules nerveuses.

En plus de leur rôle dans le métabolisme énergétique des cellules, les enzymes ayant pour cofacteur le TPP sont mises en jeu dans la synthèse et le métabolisme de plusieurs neurotransmetteurs tels que le GABA, le glutamate et l'acétycholine