

# Influence des dérégulations du cycle de la reméthylation sur le métabolisme des phospholipides

---

Apolline Imbard

Jean-François Benoist

LIP(SYS)<sup>2</sup>, Faculté de pharmacie, UNIVERSITE Paris Saclay

# Titres Universitaires

---

2016

**Doctorat d'université, Université Paris-Sud**

Innovation thérapeutique, du fondamental à l'appliqué: « métabolisme des monocarbones, exploration des métabolismes physiopathologiques au-delà des folates »

2010

**Diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université Paris-Sud**

**Diplôme d'études spécialisées biologie médicale, Université Paris-Sud**

**D.I.U Maladies héréditaires du métabolisme, Université Paris Descartes/Université de Lorraine**

2009

**Master 2, Université Paris-Sud option « biologie, biotechnologies, cibles moléculaires des produits de santé »**

2006

**Master 1, Université Paris-Sud**

2005

-  
2000

**Faculté de pharmacie, Université Paris-Sud**

# Titres hospitaliers

---

2017

## **MCU-PH**

Service de Biochimie Hormonologie, CHU Robert Debré, APHP  
Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, Université Paris-Sud  
LIP(SYS)2

2017

-  
2013

## **Assistant hospitalo-universitaire**

Service de Biochimie Hormonologie, CHU Robert Debré, APHP  
Faculté de pharmacie de Chatenay-Malabry, Université Paris-Sud

2013

-  
2010

## **Assistant hospitalier**

Service de Biochimie Hormonologie, CHU Robert Debré, APHP

2010

-  
2005

## **Internat de Biologie médicale, Interrégion Ile-de-France**

**Niveau 2 : Spécialisation en Biochimie métabolique**

**Niveau 1 : Polyvalent**

# Influence des dérégulations du cycle de la reméthylation sur le métabolisme des phospholipides

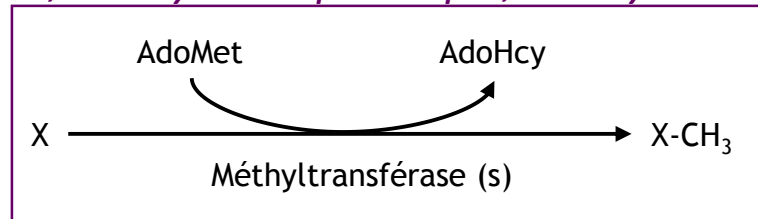
- **Qu'est ce que la reméthylation ?**

Voie métabolique permettant la synthèse/le recyclage des composés « donneurs de méthyle »

- **Qui sont ces « donneurs de méthyles » ?**

- S-adénosylméthionine (AdoMet)

*Quasi-totalité des réactions de méthylations  
Impliquée dans de nombreux métabolismes : phospholipides,  
neurotransmetteurs, méthylation protéique, méthylation ADN*

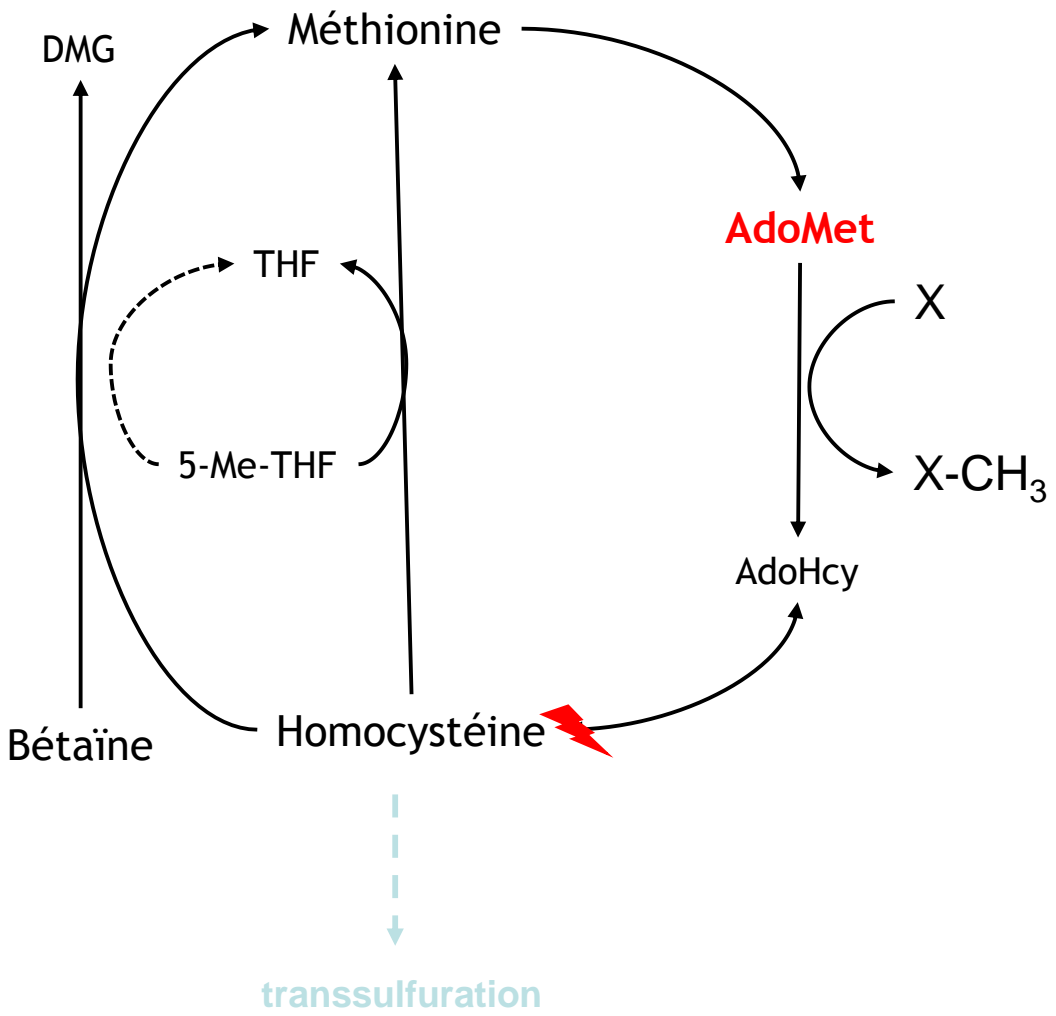


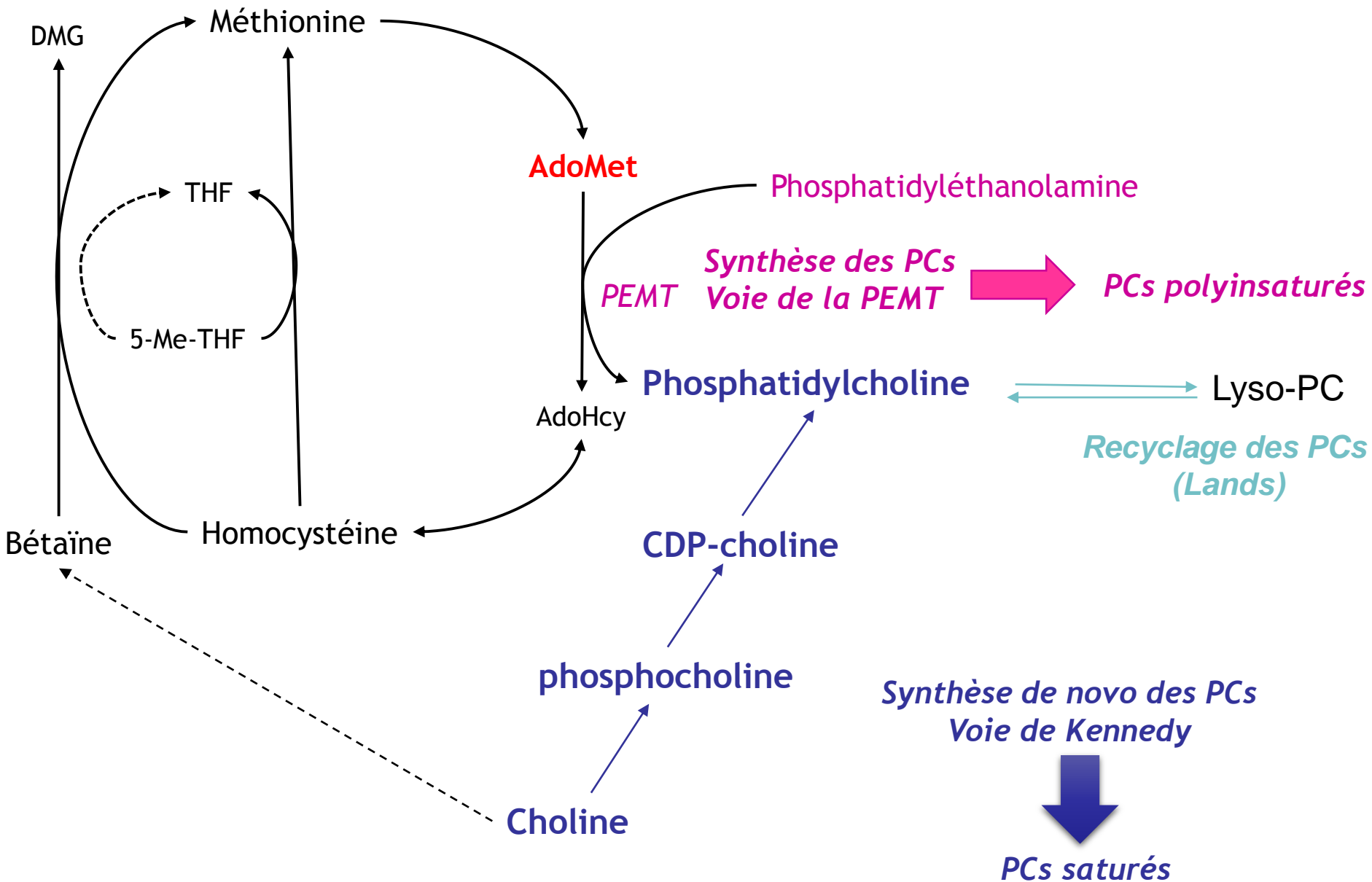
- Folates :

- 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-Me-THF)  
*Reméthylation de l'homocystéine*
- 5,10-méthylène-tétrahydrofolate (5,10-méthylène-THF)  
*Synthèse de dTMP*
- 10-formyl-tétrahydrofolate (10-formyl-THF)  
*Synthèse des bases puriques*

- Bétaïne

*Reméthylation de l'homocystéine*



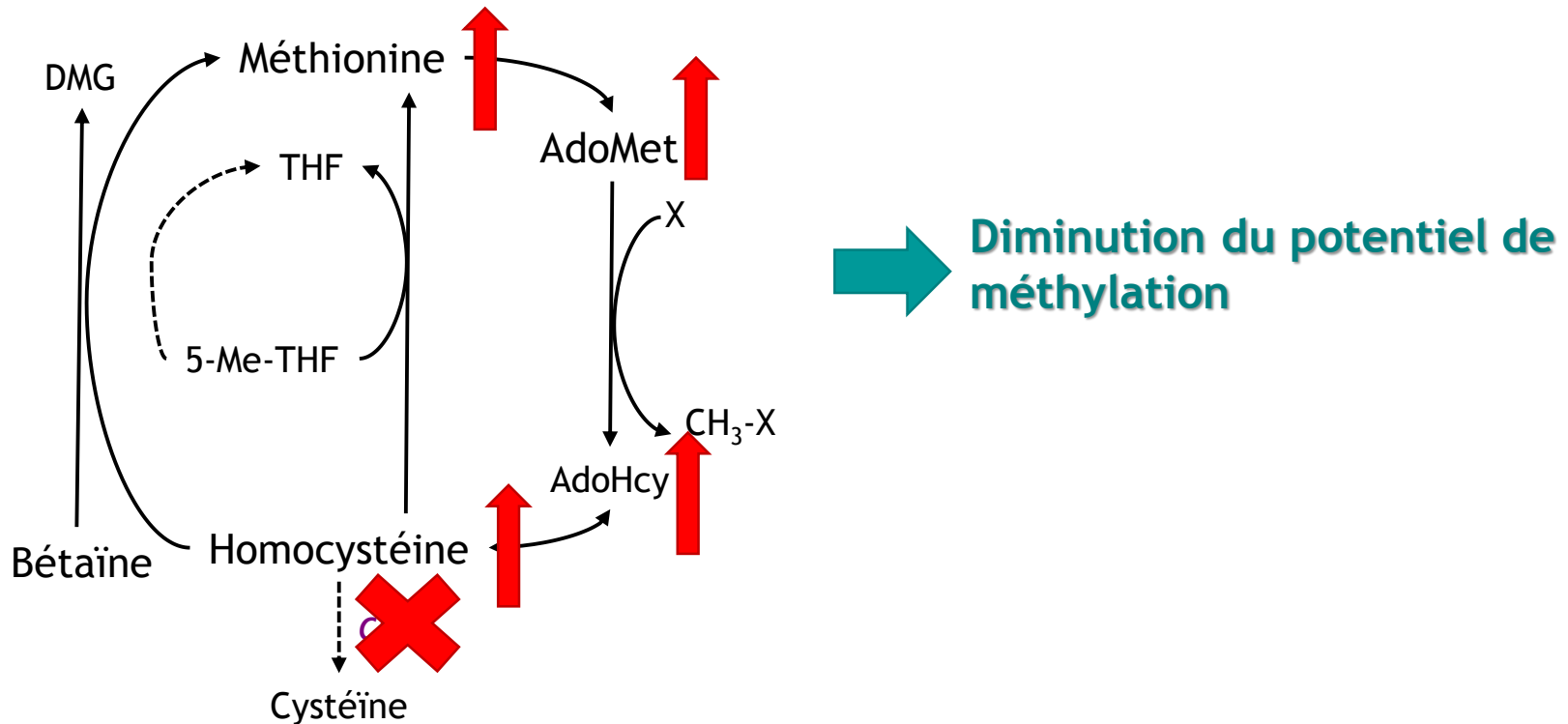


# Influence des dérégulations du cycle de la reméthylation sur le métabolisme des phospholipides : fonction hépatique

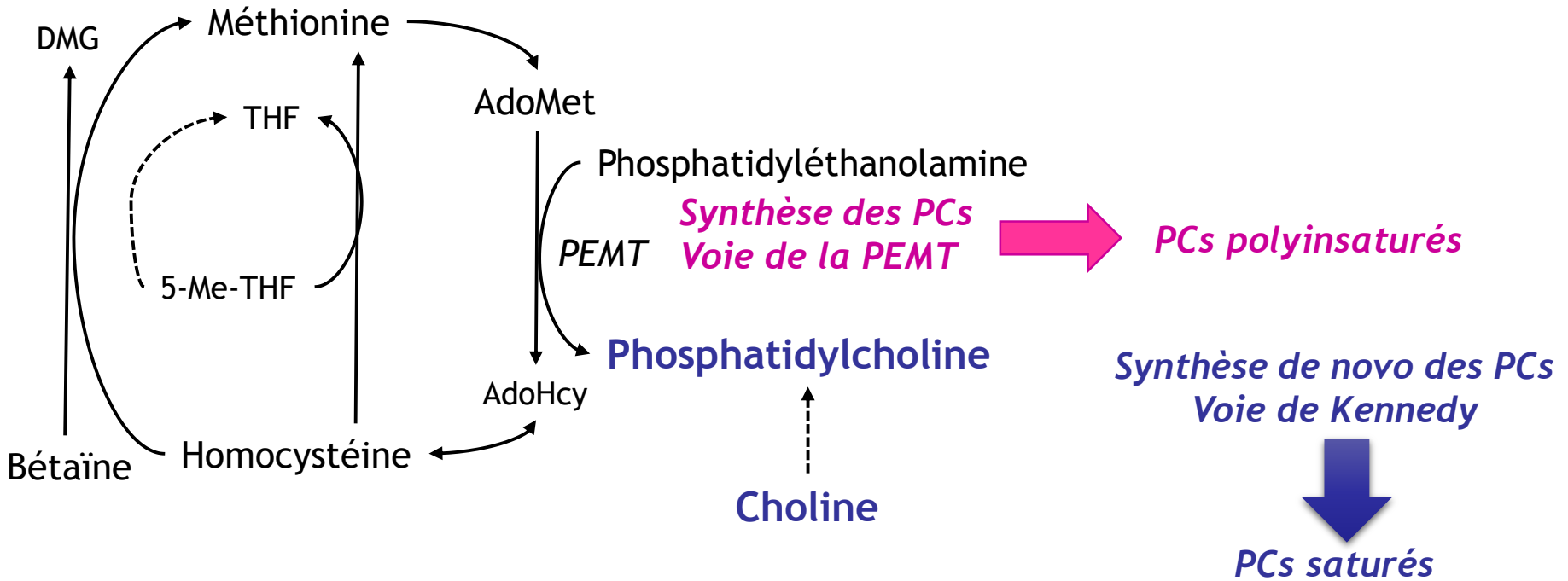
## Modèle murin de déficit en CBS



- Hyperhomocystéinémie, hyperméthioninémie modérée

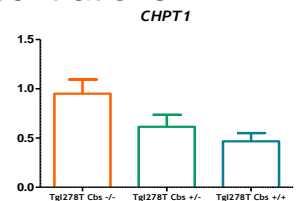


- Diminution des PCs contenant AGs polyinsaturés
- Accumulation de PE contenant AGs polyinsaturés
- Augmentation des PCs contenant AG non polyinsaturés



### • Hypothèse :

- Inhibition fonctionnelle de la PEMT par la diminution du ratio AdoMet / AdoHcy au niveau hépatique
- Augmentation de la synthèse des PCs via la voie de Kennedy pour maintenir les concentrations globales en PC?





# Influence des dérégulations du cycle de la reméthylation sur le métabolisme des phospholipides : Homéostasie du cholestérol et fonction mitochondriale du macrophage

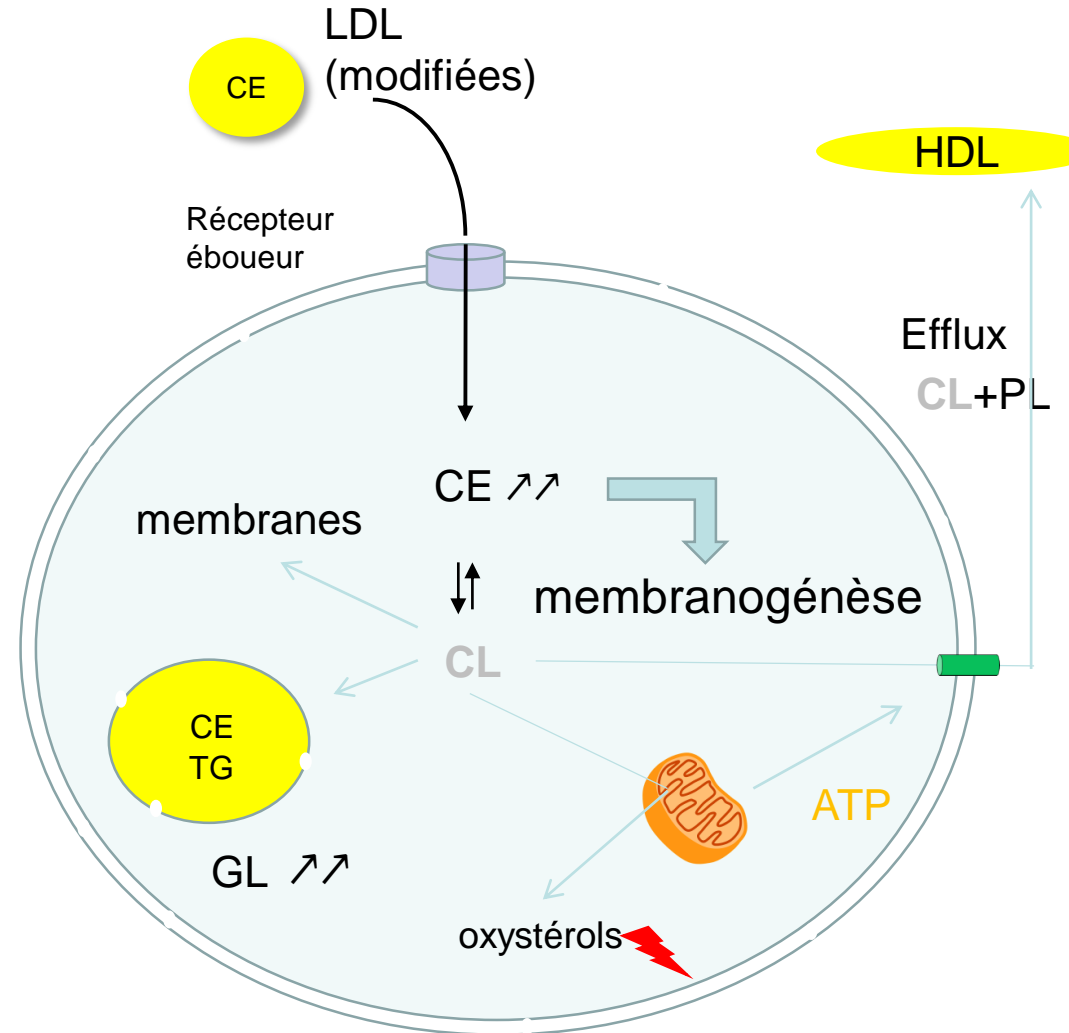
Implication des phospholipides dans le métabolisme du cholestérol :

- membranogénèse (PC, PE, SM) : tampon CT
- génèse des GL
- $PC_{\text{sat}} / PC_{\text{insat}}$  : Efflux du CL
- PE/PC : fonction mitochondrie

Homocystéine: marqueur du risque CV ?

Dérégulation de balance AdoMet/AdoHcy :

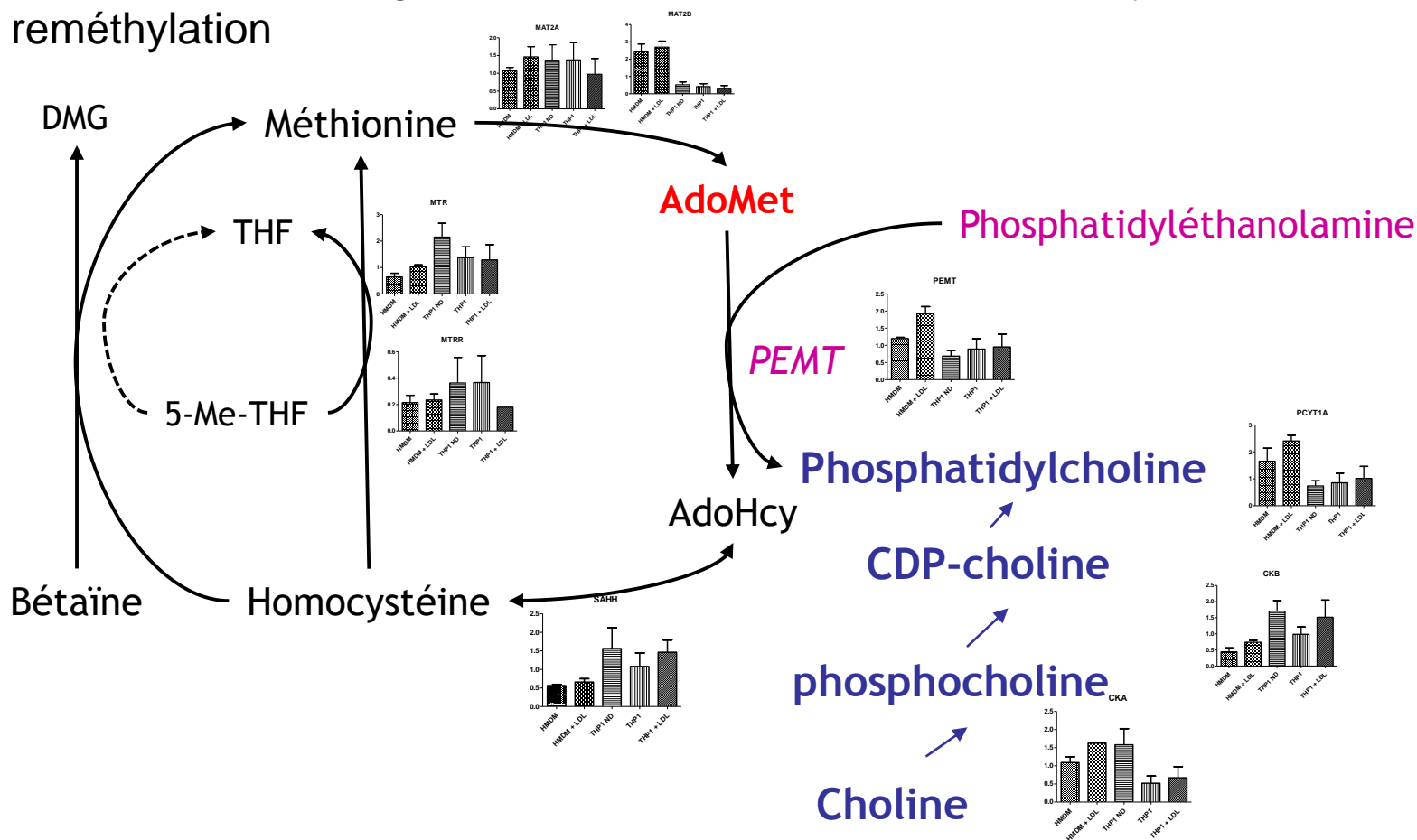
- **→ rôle majeur dans athérosclérose ???**



# Influence des dérégulations du cycle de la reméthylation sur le métabolisme des phospholipides : Homéostasie du cholestérol et fonction mitochondriale du macrophage

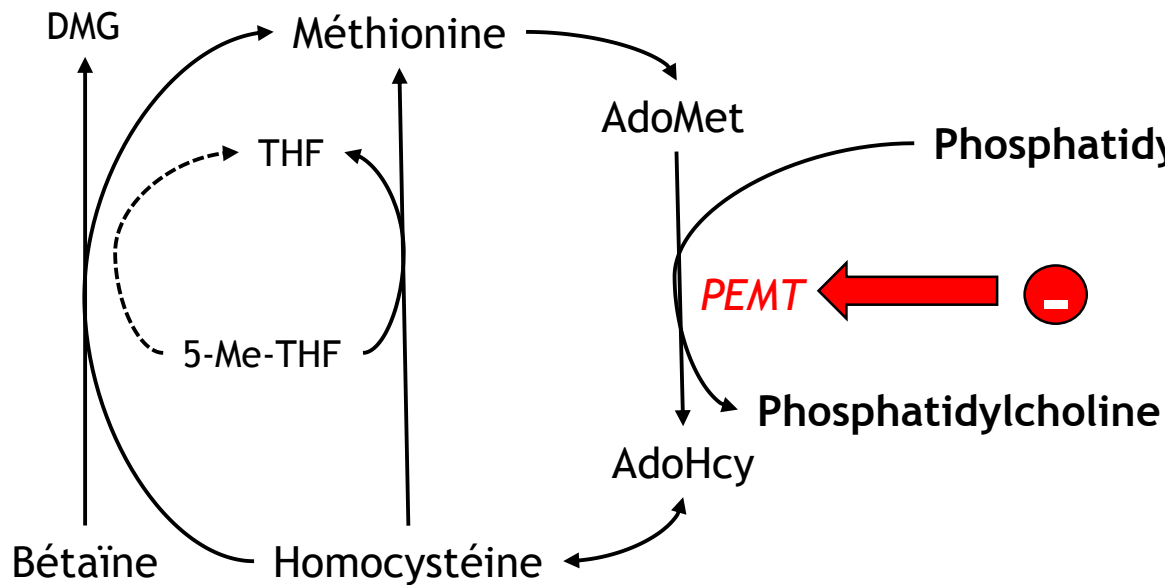
Modèle: lignée cellulaire humaine THP1 +/- HMDM

modèle exprime à la fois gènes du métabolisme des phosphatidylcholine et du cycle de la reméthylation



# Influence des dérégulations du cycle de la reméthylation sur le métabolisme des phospholipides : Homéostasie du cholestérol et fonction mitochondriale du macrophage

Modèle: lignée cellulaire humaine THP1 +/- HMDM



**Inhibition directe de la PEMT : SiRNA**

**Inhibition indirecte mimant situations physiopathologiques :**

- traitement par AdoHcy
- traitement par Hcy

**Augmentation du potentiel de méthylation**

- traitement par AdoMet

**Impact sur le métabolisme des phospholipides**

- Composition qualitative et quantitative en PLs
- Expression des gènes du métabolisme des PLs

**Impact sur l'homéostasie du cholestérol**

- Efflux du cholestérol *N Fournier*

**Impact sur l'homéostasie mitochondriale *P Gaignard***

# Merci pour votre attention

Apolline Imbard

LIP(SYS)<sup>2</sup>, Faculté de pharmacie, UNIVERSITE Paris Saclay

[apolline.imbard@u-psud.fr](mailto:apolline.imbard@u-psud.fr)

[apolline.imbard@aphp.fr](mailto:apolline.imbard@aphp.fr)