

# CATABOLISME DES ACIDES AMINES : URÉOGENÈSE, RECYCLAGE DU SQUELETTE CARBONÉ

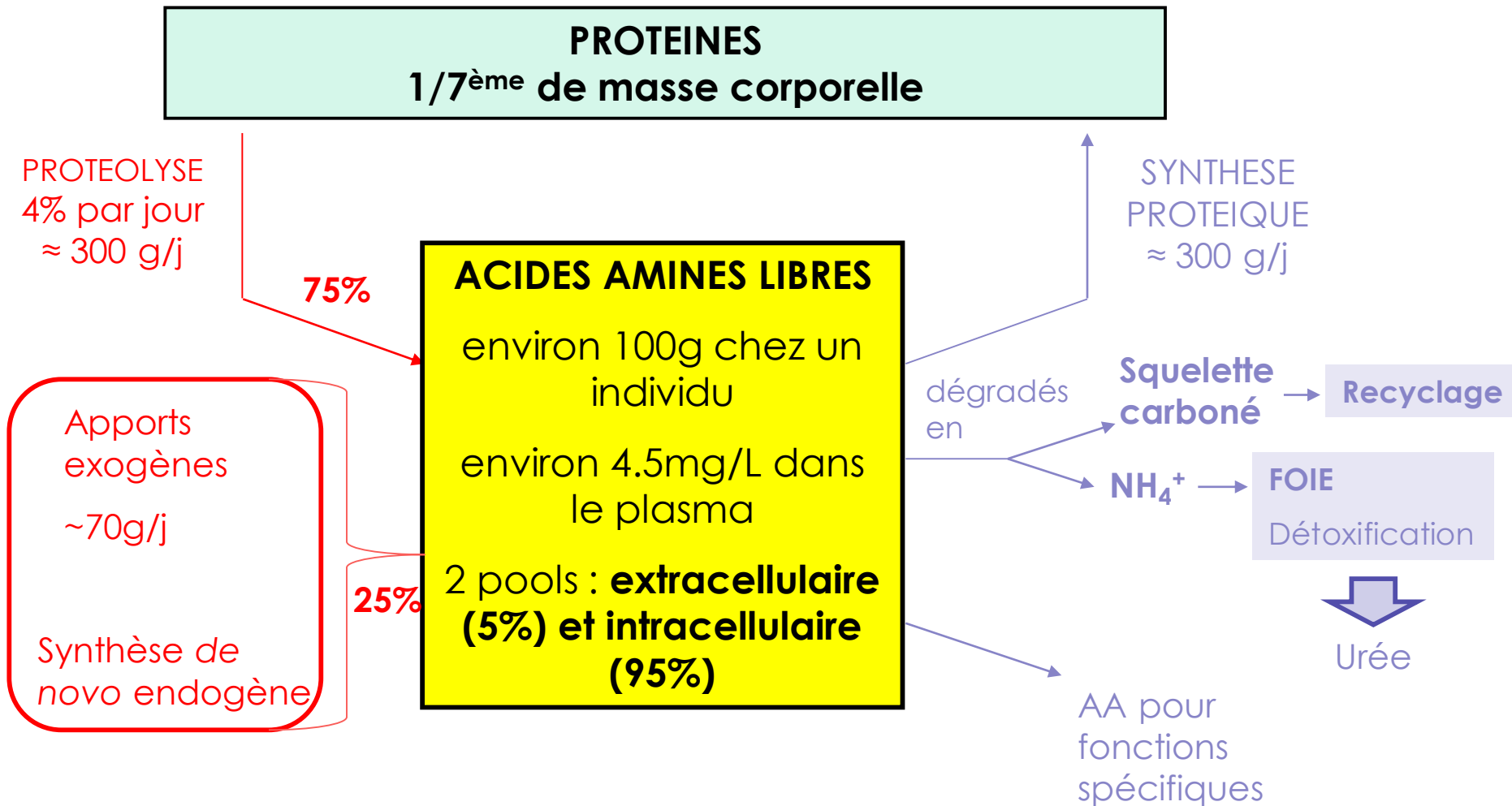
UE BMCP  
5 NOVEMBRE 2024

1

# PLAN

- **Rappel métabolisme des protéines**
- Devenir de l'azote organique
  - Formation d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )
  - Uréogénèse
  - Notions physiopathologiques
- Devenir du squelette carboné
  - Décarboxylation
  - Formation de composés intermédiaires
  - Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

# RAPPEL MÉTABOLISME DES PROTÉINES

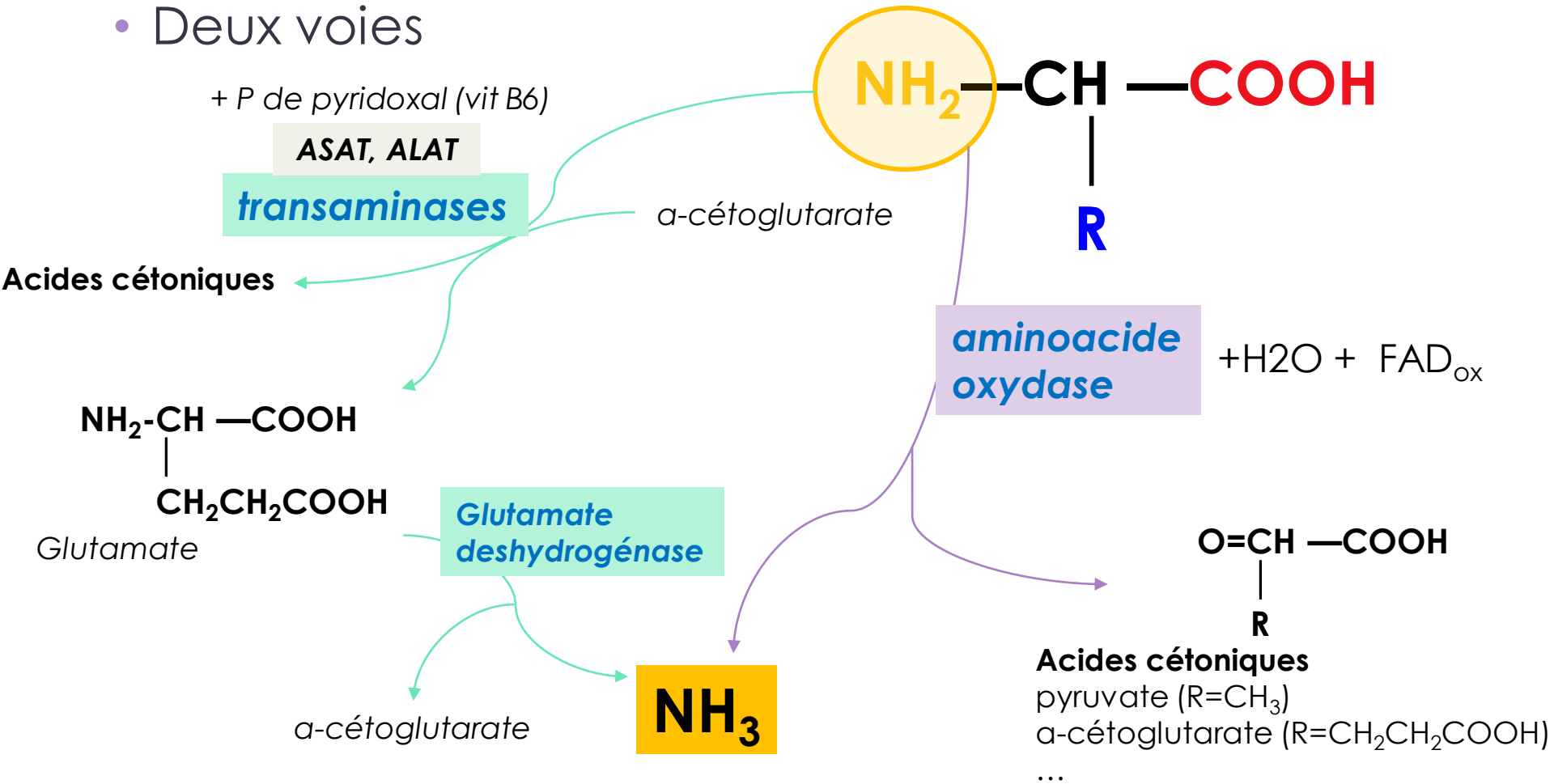


# PLAN

- Rappel métabolisme des protéines
- **Devenir de l'azote organique**
  - Formation d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )
  - Uréogénèse
  - Notions physiopathologiques
- Devenir du squelette carboné
  - Décarboxylation
  - Formation de composés intermédiaires
  - Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

# FORMATION D'AMMONIAC

- Deux voies

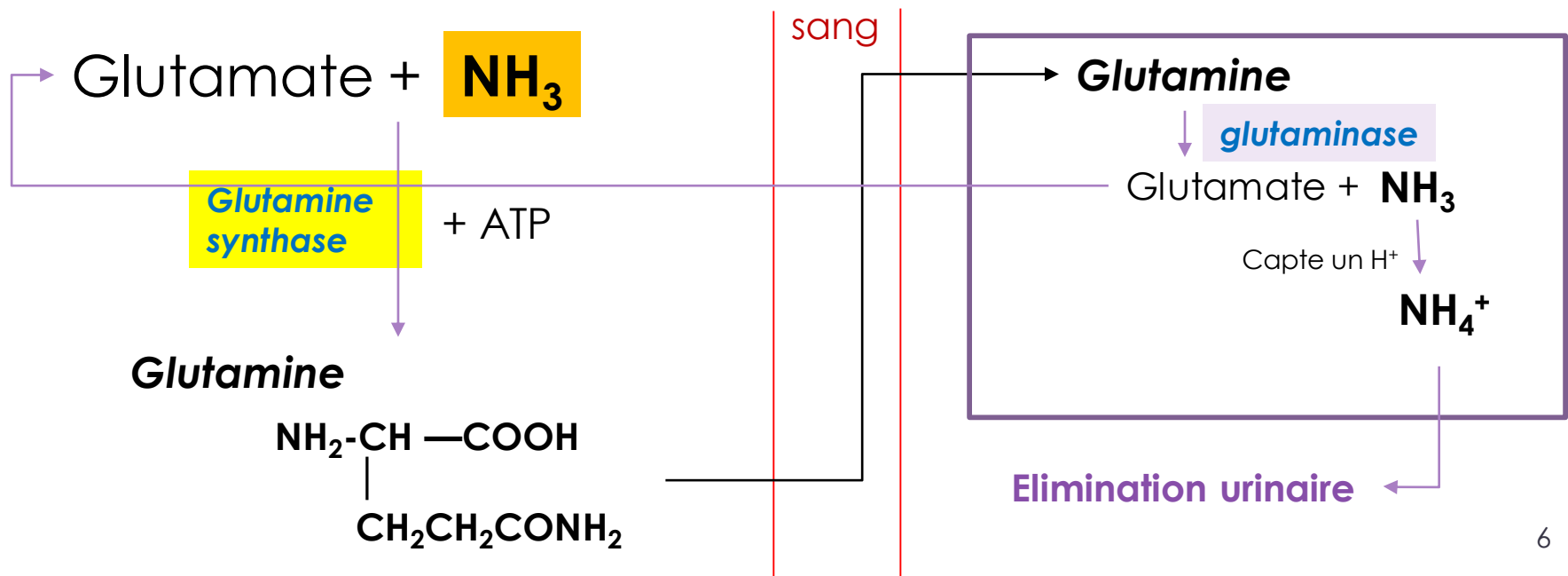


# URÉOGENÈSE

**NH<sub>3</sub>**

- Composé neurotoxique majeur
- Besoin d'un système de détoxification permanent

REIN : AMMONIOGENESE (minoritaire)

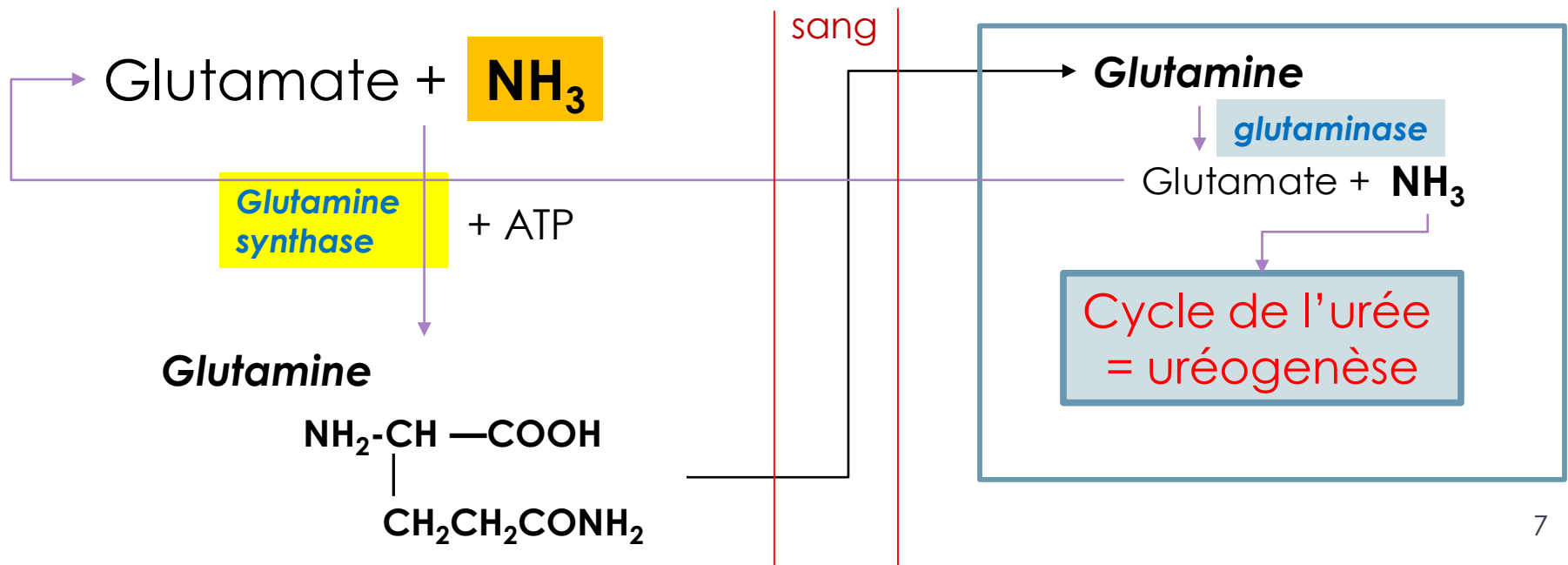


# URÉOGENÈSE

**NH<sub>3</sub>**

- Composé neurotoxique majeur
- Besoin d'un système de détoxification permanent

FOIE : UREOGENESE (majoritaire)



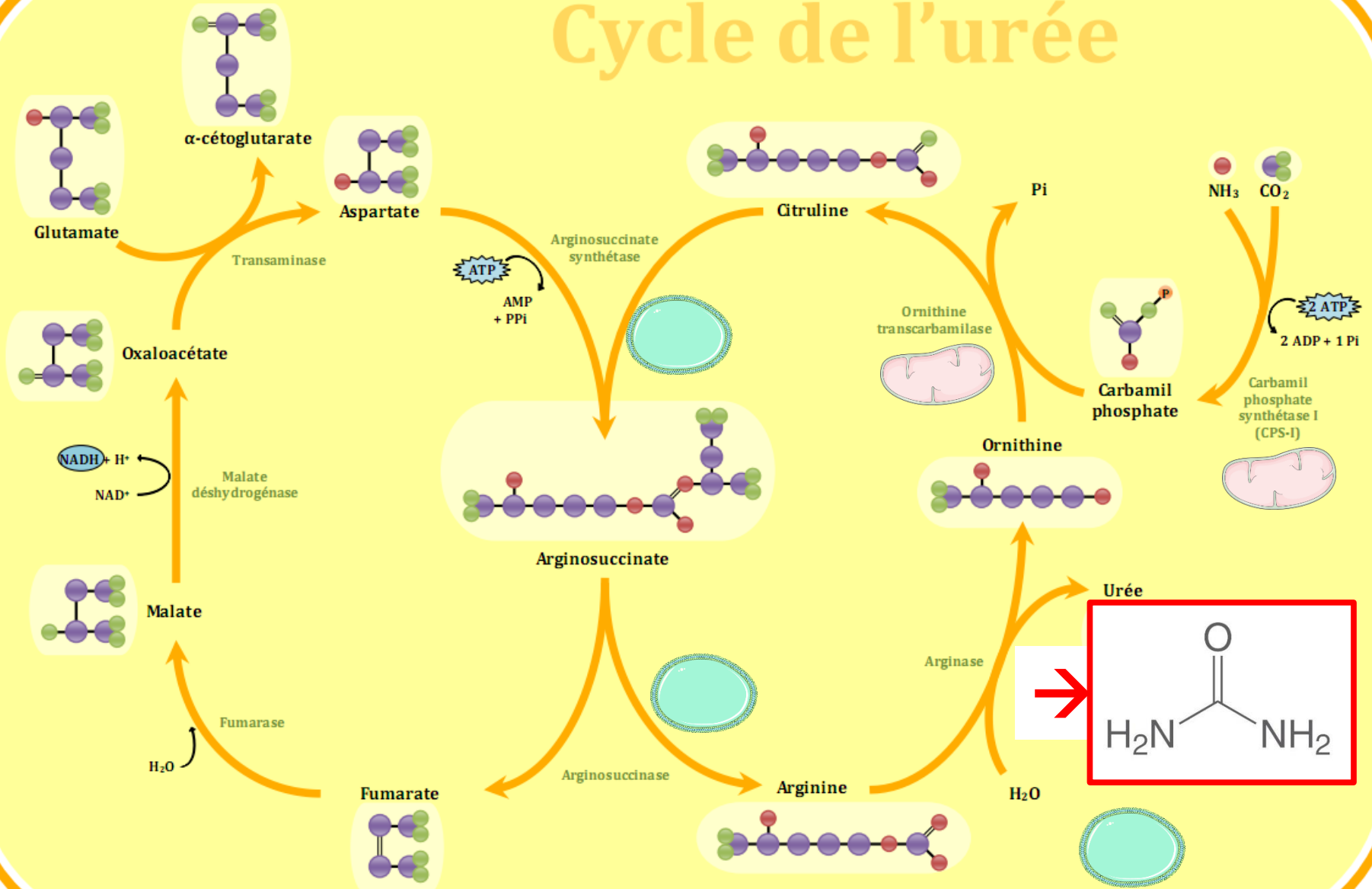
# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- est réalisé par le **foie** (hépatocyte périportaux)
- comprend **2 étapes mitochondriales** et **3 étapes cytosoliques**
- **85%** de l'élimination de l'azote



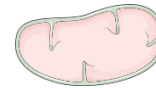
# Cycle de l'urée



# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- (1) : Formation de carbamoyl phosphate



$\text{HCO}_3^-$

+ 2 ATP (fournisseur groupements P)

+  $\text{NH}_3$

→ carbamyl- P + 2 ADP + 1 P

Réaction **exergonique** = étape irréversible

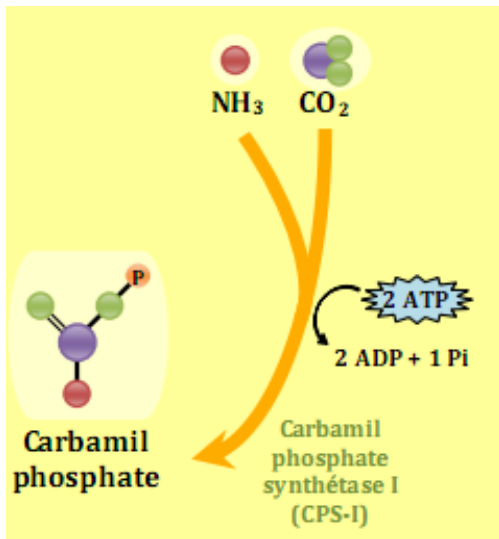
**Carbamylphosphate synthétase I (CPS-I)**

Régulation allostérique de l'enzyme:

+ : N-acétylglutamate (NAG)

= réaction du glutamate avec l'AcCoA

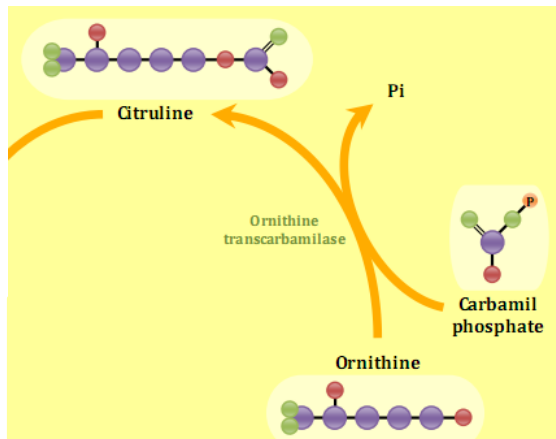
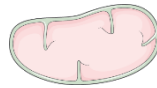
= reflet du **catabolisme protéique**



# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- (2) : Formation de citrulline



Carbamoyl phosphate  
+ Ornithine

→ **Citrulline** + P

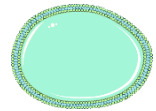
*Ornithine carbamoyl transférase (OCT)*

Ornithine et Citrulline passent librement la membrane mitochondriale par le **transporteur ORNT**

# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- **(3)** : condensation d'aspartate et citrulline pour former l'argininosuccinate

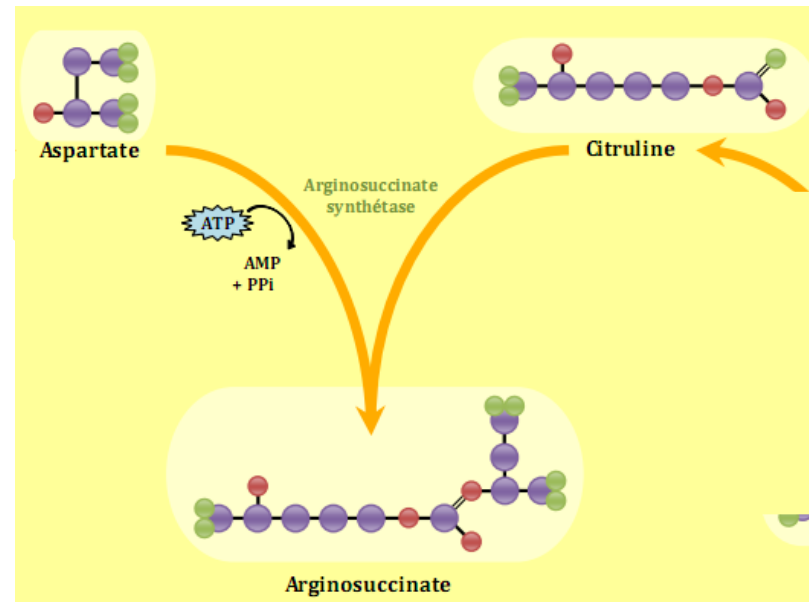


Provenance de l'aspartate :  
transamination mitochondriale  
glutamate → aspartate par l'ASAT

Echangeur **aspartate glutamate carrier**

Citrulline  
+ Aspartate  
+ ATP

→ **Argininosuccinate** + AMP + 1 Pyro®

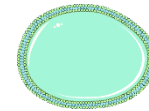


**Argininosuccinate synthétase**

# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- (4) : Formation d'arginine et fumarate



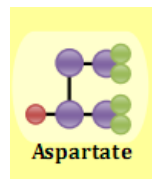
### Argininosuccinate lyase

Frontière Cycle de **Krebs** – Cycle de l'**urée** :

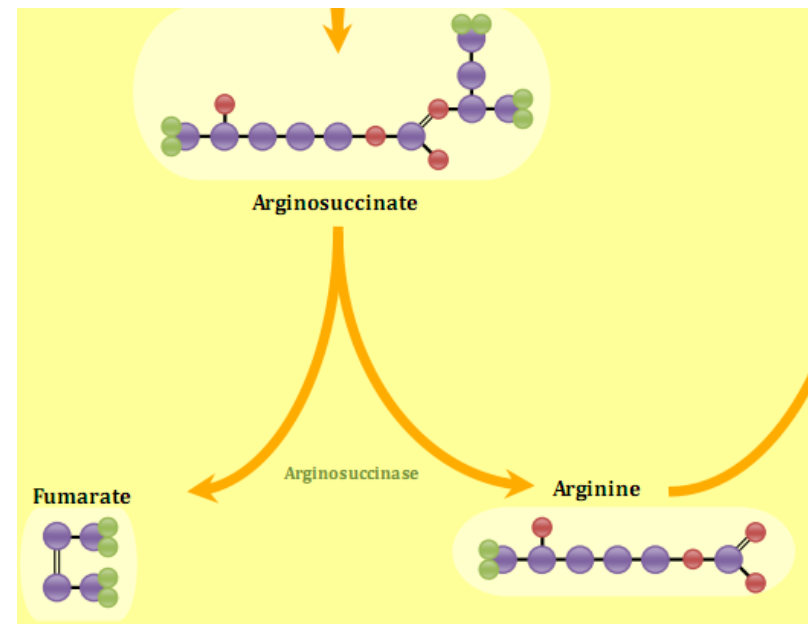
Fumarate → mitochondrie

↓  
oxaloacétate ] Krebs

ASAT → aspartate



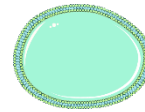
→ étape précédente



# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

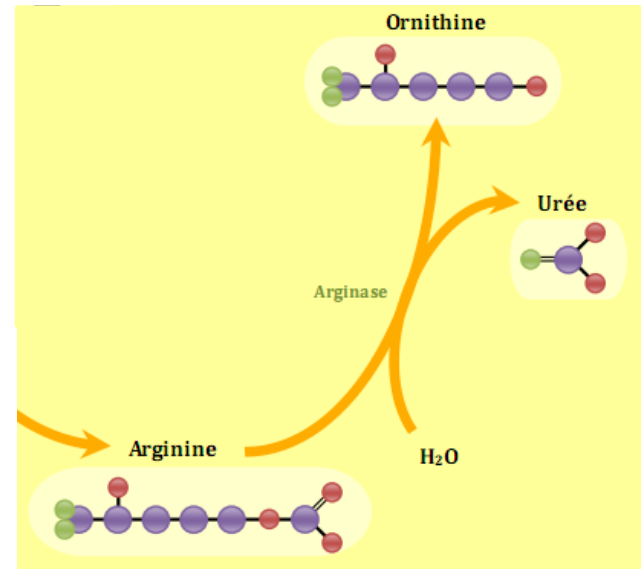
- (5) : Libération d'**urée** et d'ornithine



Arginine  
+ H<sub>2</sub>O (*hydrolyse*)  
→ **urée** + ornithine

Arginase

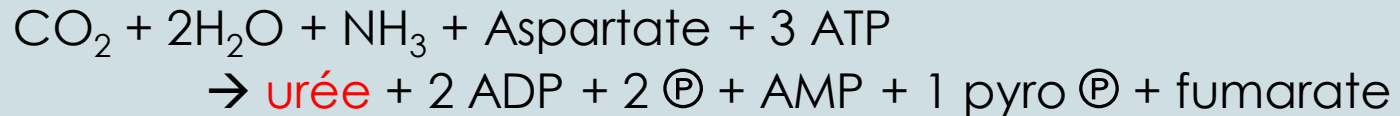
└─→ l'ornithine réintègre le cycle...



# URÉOGENÈSE

## Le Cycle de l'urée

- Bilan



- Lien avec le cycle de Krebs

- Entrée du fumarate
- Fournit l'aspartate

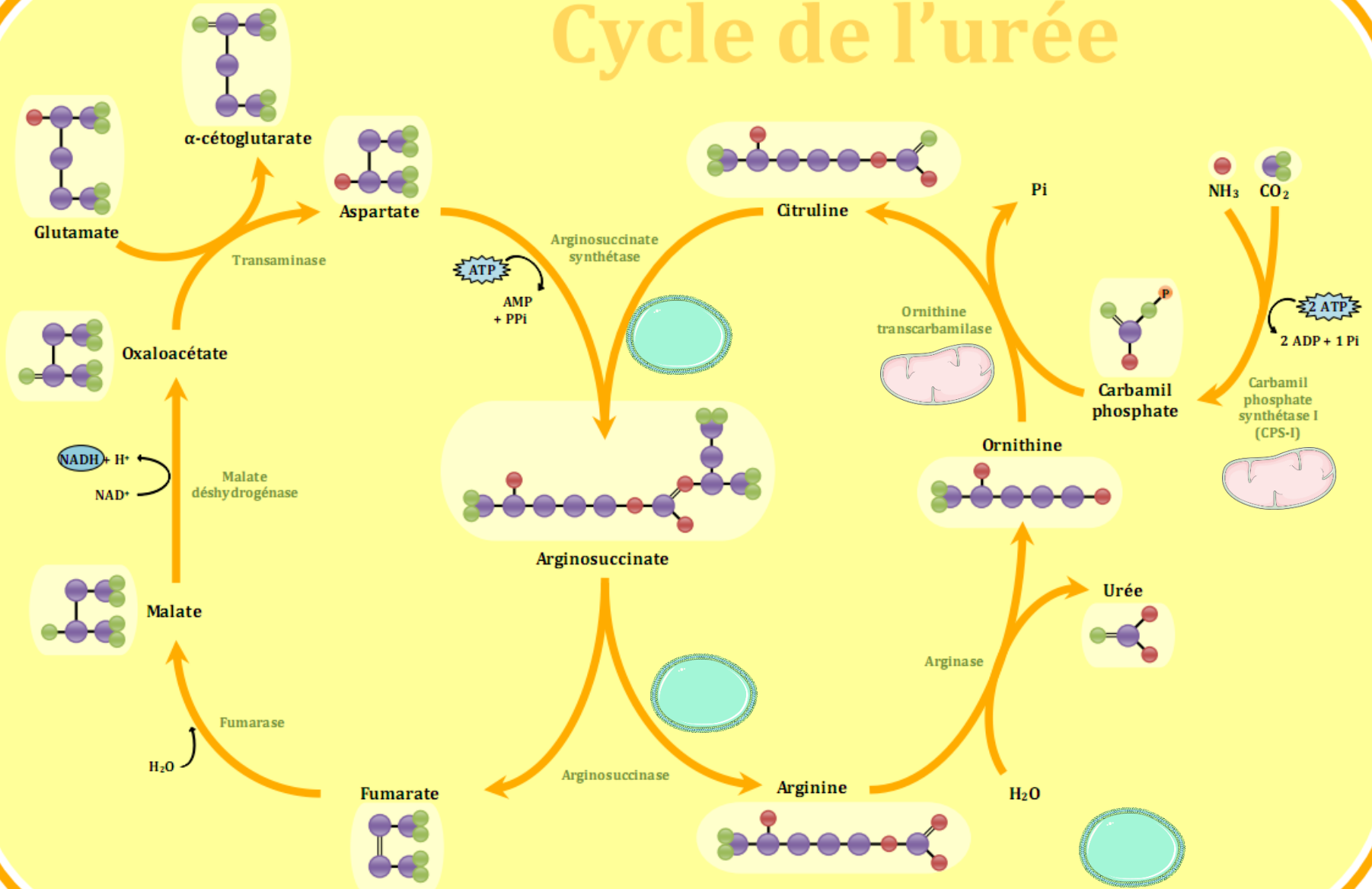
✓ 3 ATP sont consommés mais la régénération **fumarate** -> **aspartate** via cycle de Krebs restaure 1 NADH,H+ (redonnera 3 ATP) = **la résultante est neutre énergétiquement.**

- Régulation

- Etape principalement régulée : (1)

**Carbamylphosphate synthétase I (CPS-1)**

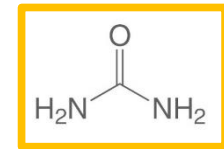
# Cycle de l'urée





# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIEES

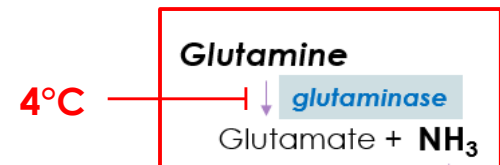
- Exploration biologique



- Urémie = concentration sanguine en **urée**
  - Reflet du catabolisme protéique et de l'épuration globale d'azote organique (rappel: 85%); de la fonction glomérulaire rénale.
  - **3 – 7.5 mmol/L** (quelques variations âge/sexe)
  - Dosage enzymatique → uréase/glutamate déshydrogénase

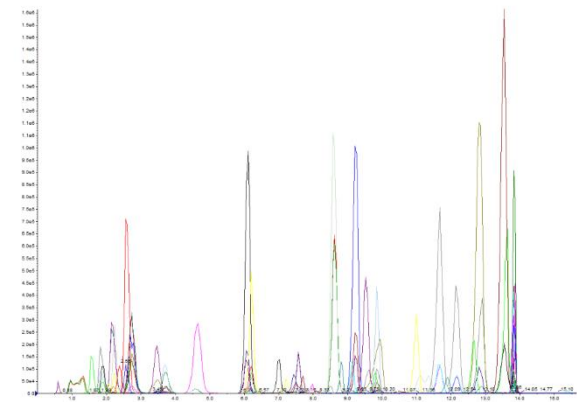
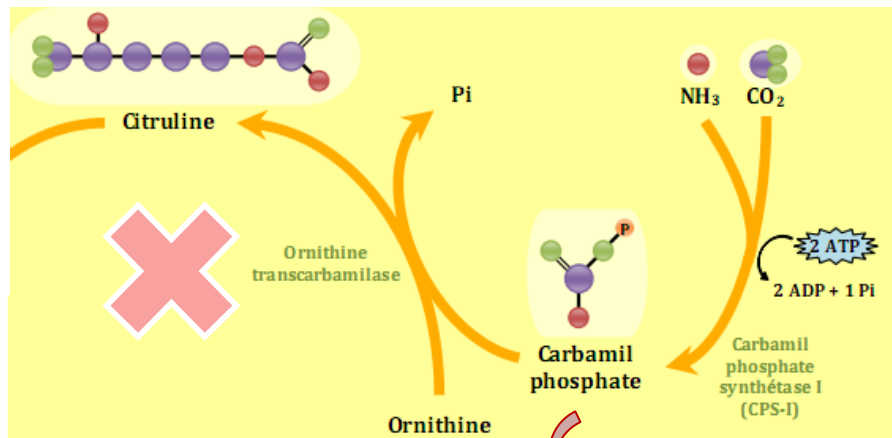
- Ammoniémie = concentration sanguine en **ion ammonium NH<sub>4</sub><sup>+</sup>**

- Reflet de la qualité de l'uréogénèse hépatique
- Environ **20 – 70 μmol/L**
- Hyperammo physiologique du nouveau-né : ↗ **100**
- **/!\** : glutaminase globulaire agit *in vitro* (dans le tube de sang) à T° ambiante ! **Fausses hyperammo** : ⌚ et **hémolyse**
  - acheminement **rapide au labo**, et **dans la glace**
  - prélèvement sur **anticoagulant** (EDTA/héparine)








# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIEES

- Analyses spécialisées : suspicion de déficit enzymatiques du cycle de l'urée
  - Chromatographie des acides aminés : plasma, urine.
  - Acide orotique urinaire




acide orotique ↗ ↗

# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIÉES

- Pathos acquises avec urée 
  - Situation d'**hypercatabolisme protidique** et jeûne
    - **Cancer, réanimation**, grands **brûlés**, grands **traumas** → augmentation du catabolisme protidique
      - Fonte musculaire, cachexie,
      - Bio : ↗ **urée** plasmatique, urinaire
    - **Jeûne prolongé** → mobilisation des ressources protéiques pour production d'énergie : ↗ **urée** plasmatique, urinaire
  - **Néphropathies**
    - Aigu ou chronique
    - Atteinte de la **fonction glomérulaire** :  **urée** plasmatique (associée à  créat)
    - IRA :  **urée** >  **créat** en faveur d'une origine fonctionnelle (déshydratation/hypovolémie)
      - si **UréeP / CréatP (μmol/L) > 100**

# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIEES

- Pathos acquises avec ammo 
  - **Insuffisance hépatocellulaire**
    - Etiologies multiples (cirrhose, hépatite aigüe, ...)
    - Baisse du fonctionnement détoxifiant du cycle de l'urée → **hyperammoniémie** → risque **d'encéphalopathie hépatique**
  - **Iatrogénie**
    - acide valproïque
  - Intoxication éthylique
    - ADH ++ fonctionne en consommant NAD<sup>+</sup> : moindre disponibilité en aspartate pour faire tourner le cycle de l'urée : favorise l'intox par hyperammoniémie

# MALADIES MÉTABOLIQUES ASSOCIÉES

**RECESSIF LIE A L'X**

locus : Xp11.4

- Pathos congénitales
  - **Déficit en OCT** : 1<sup>ère</sup> enzymopathie héréditaire en cause dans le déficit congénital de l'uréogénèse
  - **Garçons atteints**; mais filles hétérozygotes peuvent être symptomatiques (variabilité) + marqueurs biologiques altérés

- Tableau inaugural à type de **décompensation aiguë neuro-hépatodigestive** (période néonatale/petite enfance; moins classiquement à tous âges de la vie) : **urgence vitale**
- **Neuro** : somnolence, agitations, geignements inhabituels, syndrome confusionnel, voire coma d'instauration progressive
  - **Hépat** : hépatomégalie, augmentation des enzymes hépatiques
  - **Dig** : vomissements, refus d'alimentation

- Ammoniémie ↗↗  
→ CAA : **Glutamine** ↗ ; **Citrulline** ↘ ; **Arginine** ↘  
→ Acide orotique urinaire : ↗↗

**TTT:**

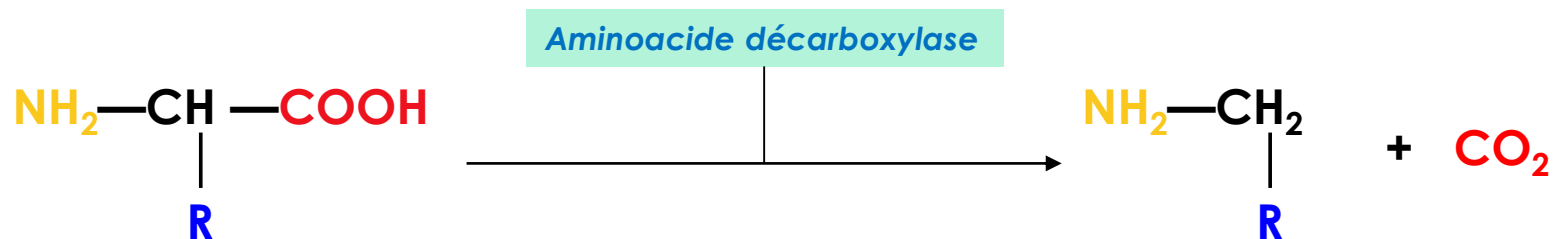
- Régime diététique avec **restriction globale en protéines**  
→ Supplémentation en **arginine/citrulline**  
→ Epurateur de la glutamine : **benzoate de Na<sup>+</sup>**

# PLAN

- Rappel métabolisme des protéines
- Devenir de l'azote organique
  - Formation d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )
  - Uréogénèse
  - Notions physiopathologiques
- **Devenir du squelette carboné**
  - Décarboxylation
  - Formation de composés intermédiaires
  - Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

# DÉCARBOXYLATION

- Il existe **différents devenir possibles** du squelette carboné des acides aminés
  - La **décarboxylation**



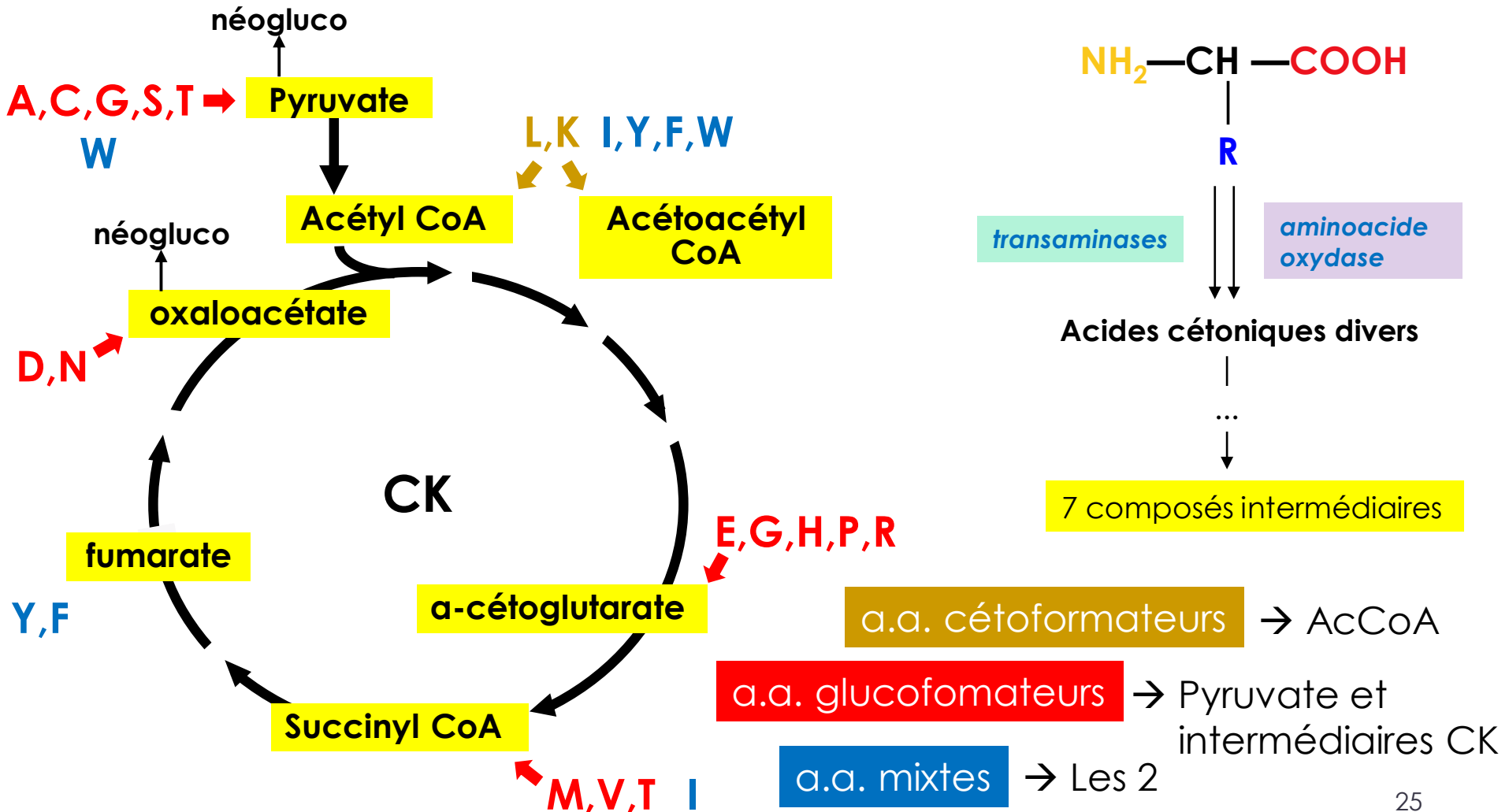
- Libération de  $\text{CO}_2$
- Exemple principal : histidine  $\rightarrow$  histamine

# FORMATION DE COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES

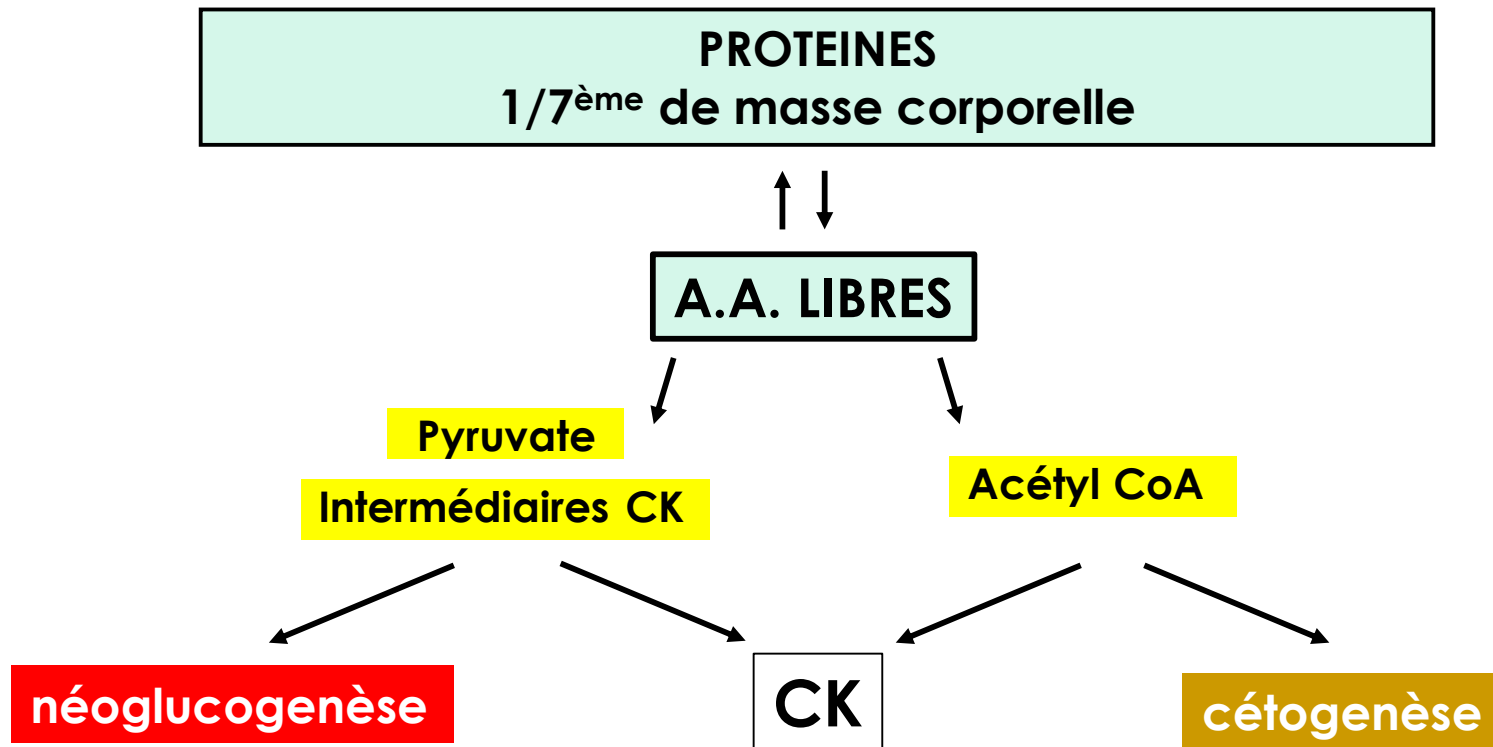
- Il existe **différents devenir possibles** du squelette carboné des acides aminés
  - La **décarboxylation**
  - La **production d'énergie** *via* cycle de Krebs
  - La **néoglucogénèse** *via* le pyruvate (**18/20**)
  - La **cétogénèse** *via* l'acétylCoA (**6/20**)
- Voies imbriquées les unes aux autres
- Orientation relative vers l'une ou les autres selon **niveau énergétique global** et besoins cellulaires en substrat énergétique à un instant donné (**jeûne/ post-prandial /effort sportif**)



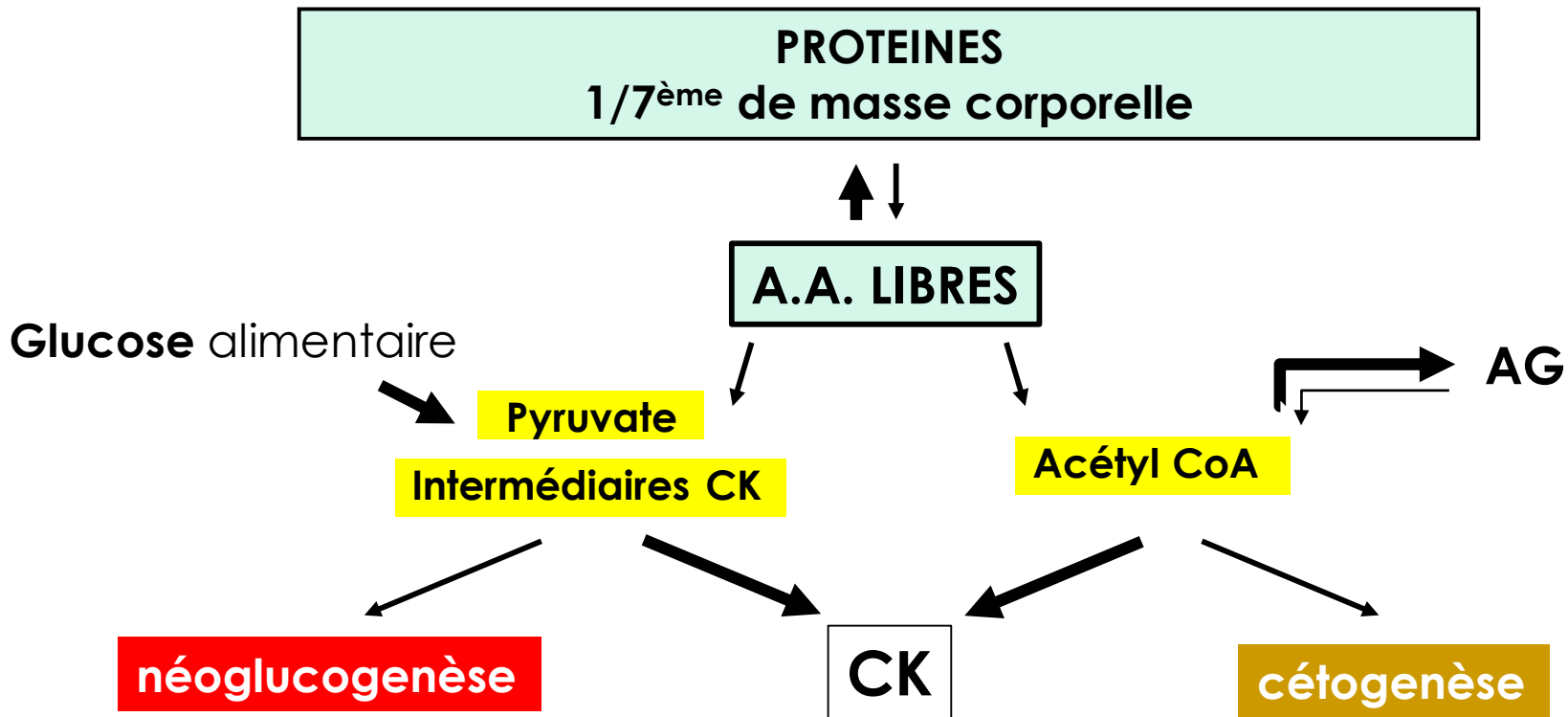
# FORMATION DE COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES



# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

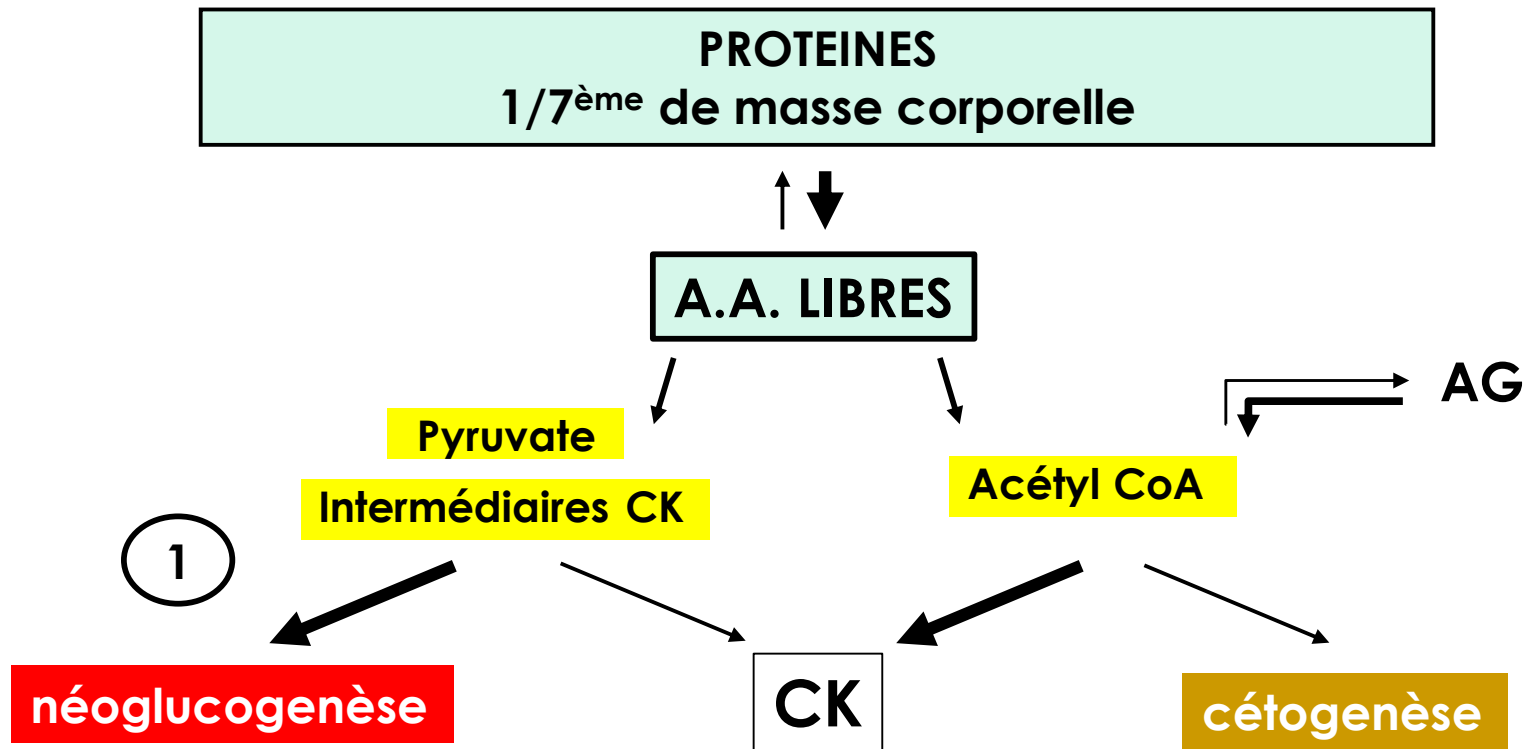


# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES



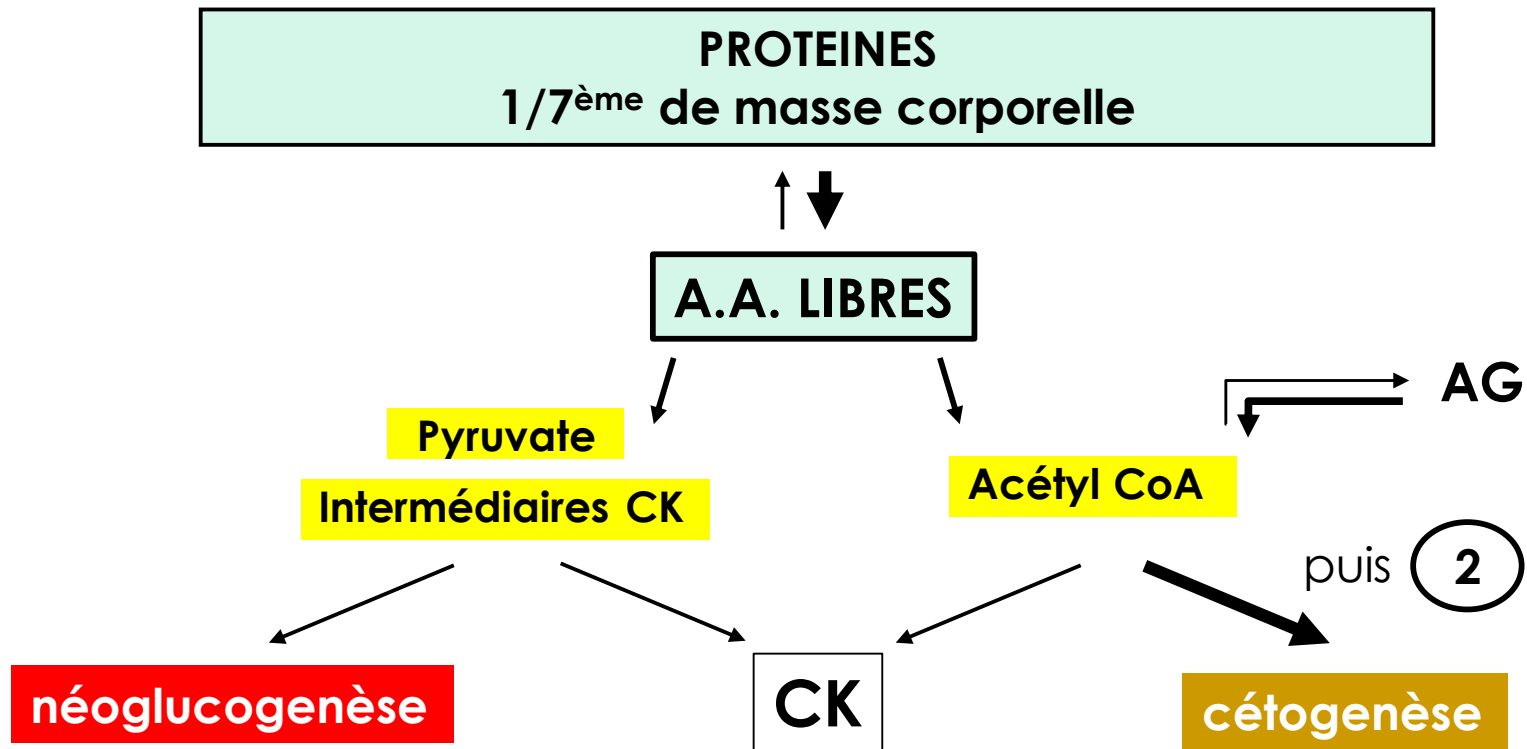
Après PRISE ALIMENTAIRE (POST PRANDIAL)  
INSULINE >> glucagon

# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES



En période de **JEÛNE PROLONGE**, de **CARENCE**  
d'**APPORT EN GLUCOSE**, de **DIABETE SUCRE**  
Insuline << **GLUCAGON**

# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES



En période de JEÛNE PROLONGE, de CARENCE  
d'APPORT EN GLUCOSE, de DIABETE SUCRE  
Insuline << GLUCAGON

# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

- **Acidocétose**

- Organes consommateurs de corps cétoniques : **cerveau, muscles**, myocarde, rein.
- L'acidocétose survient **lorsque la production de corps cétoniques est inadaptée ( $\nearrow \nearrow$ )** par rapport à leur consommation
  - Non-assimilation tissulaire du glucose : **diabète type 1, = acidocétoses diabétiques**
  - Carence d'apport en glucose : **régimes hyperprotéiques aglucidiques**
  - Ethylisme chronique associé à vomissement et jeûne  
**= acidocétoses non diabétiques**

# PLAN

- Rappel métabolisme des protéines
- Devenir de l'azote organique
  - Formation d'ammoniac ( $\text{NH}_3$ )
  - Uréogénèse
  - Notions physiopathologiques
- Devenir du squelette carboné
  - Décarboxylation
  - Formation de composés intermédiaires
  - Notions physiopathologiques
- **Take-Home Messages**

# TAKE-HOME MESSAGES

Catabolisme des a.a. :

- Azote : voie de **détoxification hépatique** qu'est **l'uréogénèse** ( $\text{NH}_3 \rightarrow$  urée  **$\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}$** ), et élimination rénale. Cycle de l'urée réalisé entre la **mitochondrie** et le **cytosol**, en lien avec le cycle de Krebs.
- Squelette carboné peut (re)former :
  - **$\text{CO}_2$**
  - Acétyl CoA  $\rightarrow$  **corps cétoniques** (mais aussi synthèse d'AG)
  - Pyruvate et intermédiaires CK  $\rightarrow$  glucose via **néogluc**
- Rôle à différentes étapes de la régulation hormonale **insuline/glucagon**



# VOIE DES PENTOSE PHOSPHATES

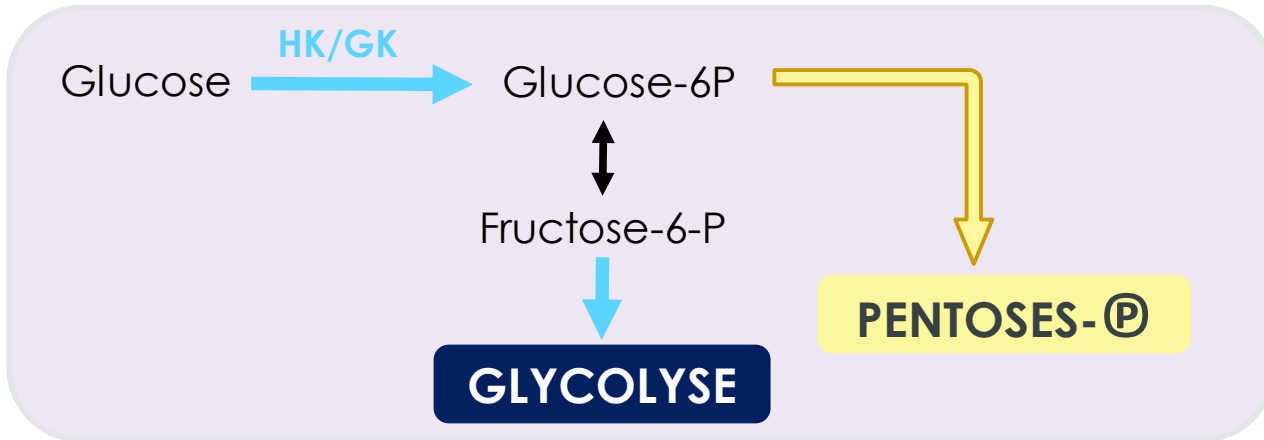
UE BMCP  
05 NOVEMBRE 2024

33

# PLAN

- **Rappels métabolisme du glucose**
- Voie des pentoses-phosphates
  - Etape oxydative
  - Etape non-oxydative
- Régulation
- Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

# RAPPELS METABOLISME DU GLUCOSE

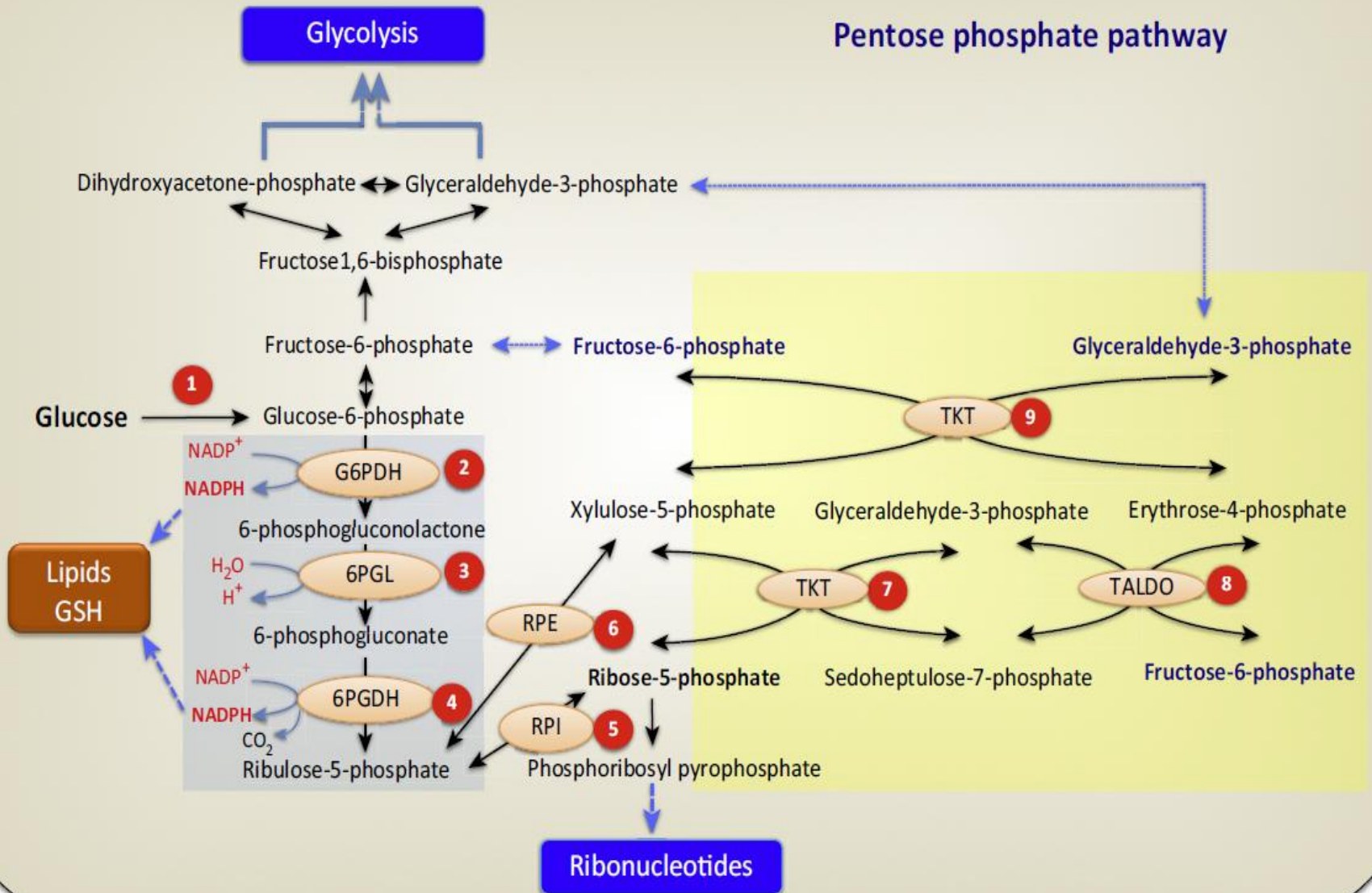


- **2<sup>è</sup> voie** métabolique du glucose
- Rôles:
  - **Production d'énergie** → glycolyse
  - Synthèses de cofacteurs réduits **NADPH** : protection vis à vis des ROS, voies anaboliques
  - Synthèses de **ribonucléotides** : acides nucléiques

# RAPPELS METABOLISME DU GLUCOSE

## Voie des Pentoses-phosphates

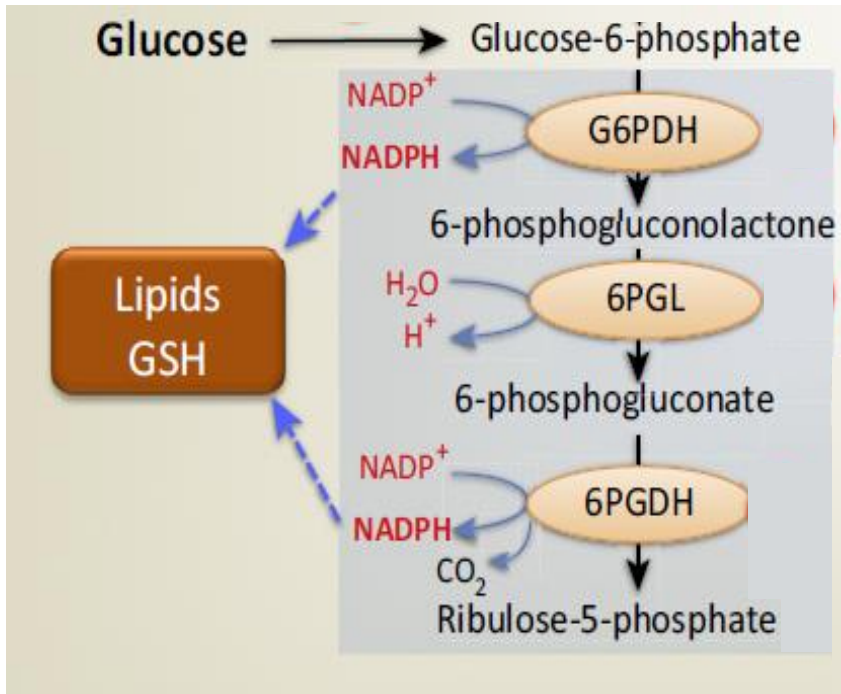
- Réalisée essentiellement dans le **foie**, le **tissu adipeux**, les **glandes surrénales, testiculaires et mammaires**, ainsi que l'**érythrocyte** (GR).
- Une phase **oxydative** en 3 étapes, et une phase **non-oxydative**.



# PLAN

- Rappels métabolisme du glucose
- **Voie des pentoses-phosphates**
  - Etape oxydative
  - Etape non-oxydative
- Régulation
- Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

# ÉTAPE OXYDATIVE



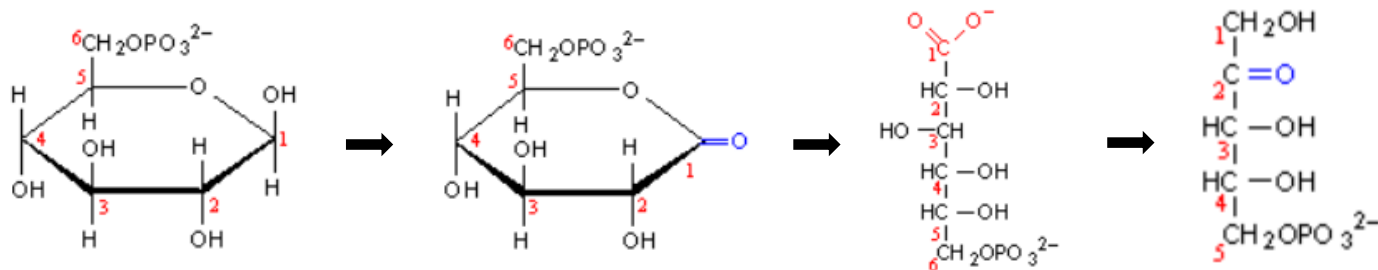
- 3 étapes oxydatives **irréversibles**

**G6P-déshydrogénase** fonction **lactone** en **C1**

**6-phosphogluconolactonase** linéarisation

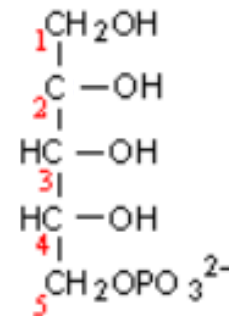
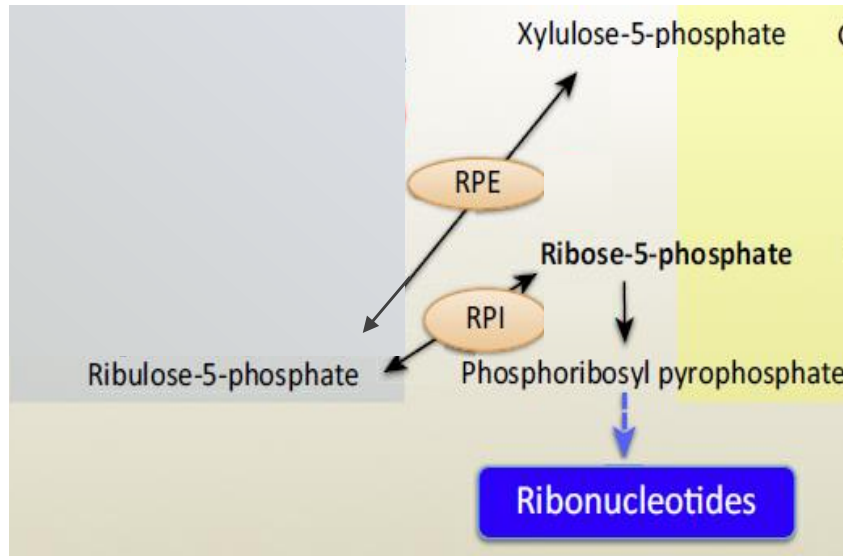
**6-phosphogluconate déshydrogénase** décarboxylation oxydative

- Génèrent **2 NADPH** ainsi qu'un pentose : le **ribulose-5-phosphate (Ru5P)**

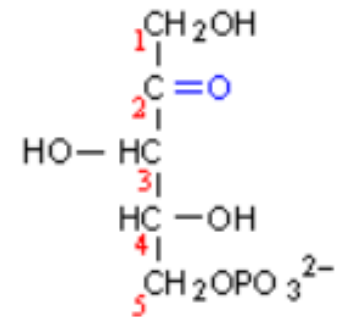


# ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- **Ru5P** peut être
  - **Isomérisé** en Ribose-5-phosphate (**R5P**) Ru5P isomérase (RPI)
    - vers la synthèse de **ribonucléotides**
  - ou **épipimérisé** en Xylulose-5-phosphate (**Xu5P**) Ru5P épimérase (RPE)



**R5P**

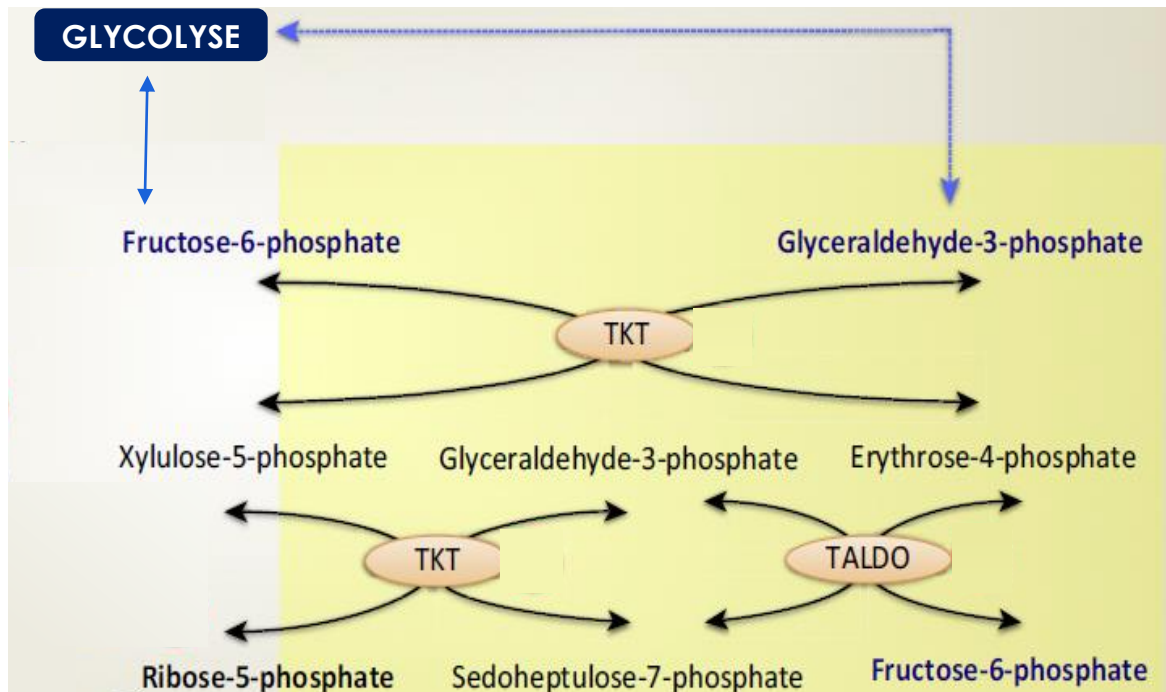


**Xu5P**



# ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- Que des étapes **réversibles**
- Les étapes **non-oxydatives** sont à la frontière avec la **glycolyse** (intermédiaires communs)



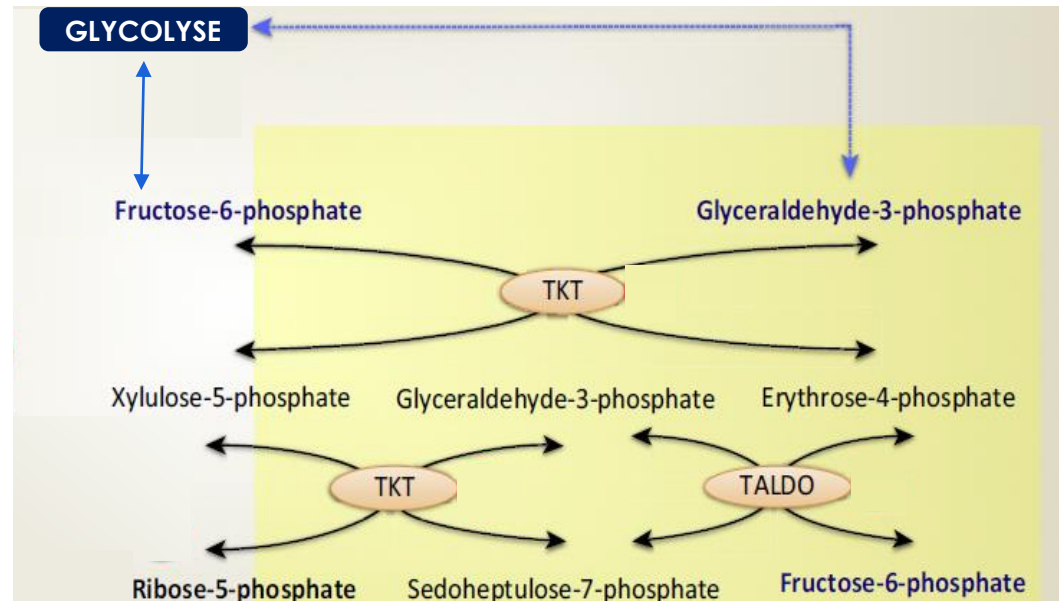
# ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- Transfert de **2C** du Xu5P vers le R5P : obtention d'un **heptose** et d'un glycéraldéhyde -3-P (**G3P**)

*Transcétolase (TKT)*

- Puis transfert de **3C** de l'heptose vers le G3P : obtention de Fructose-6-phosphate (**F6P**) et d'érythrose-4-phosphate (**E4P**)

*Transaldolase (TALDO)*

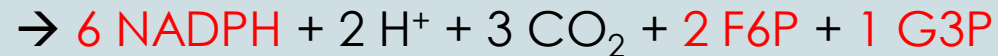


- Enfin nouveau transfert de **2C** du Xu5P vers l'E4P : obtention d'un **nouveau F6P** et d'un **nouveau G3P**

*Transcétolase (TKT)*

# ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- Au total, le bilan pour **trois molécules** de **G6P** initiales :



- **F6P** : peut retourner à la **glycolyse**, ou être converti en G6P pour **entrer de nouveau dans l'étape oxydative** de la voie des pentoses.
- **G3P** : peut retourner à la **glycolyse**.
- R5P → ribonucléotides → acides nucléiques
- NADPH → synthèse d'AG, protection ROS

# PLAN

- Rappels métabolisme du glucose
- Voie des pentoses-phosphates
  - Etape oxydative
  - Etape non-oxydative
- **Régulation**
- Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

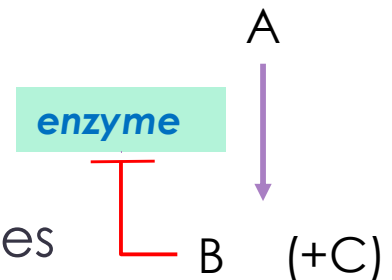
# RÉGULATION

- Comme alternative à la glycolyse, la voie des pentoses P permet de **s'adapter au flux entrant de glucose** et à la **demande métabolique de la cellule**.

- Régulation des enzymes :

- **Allostérie**

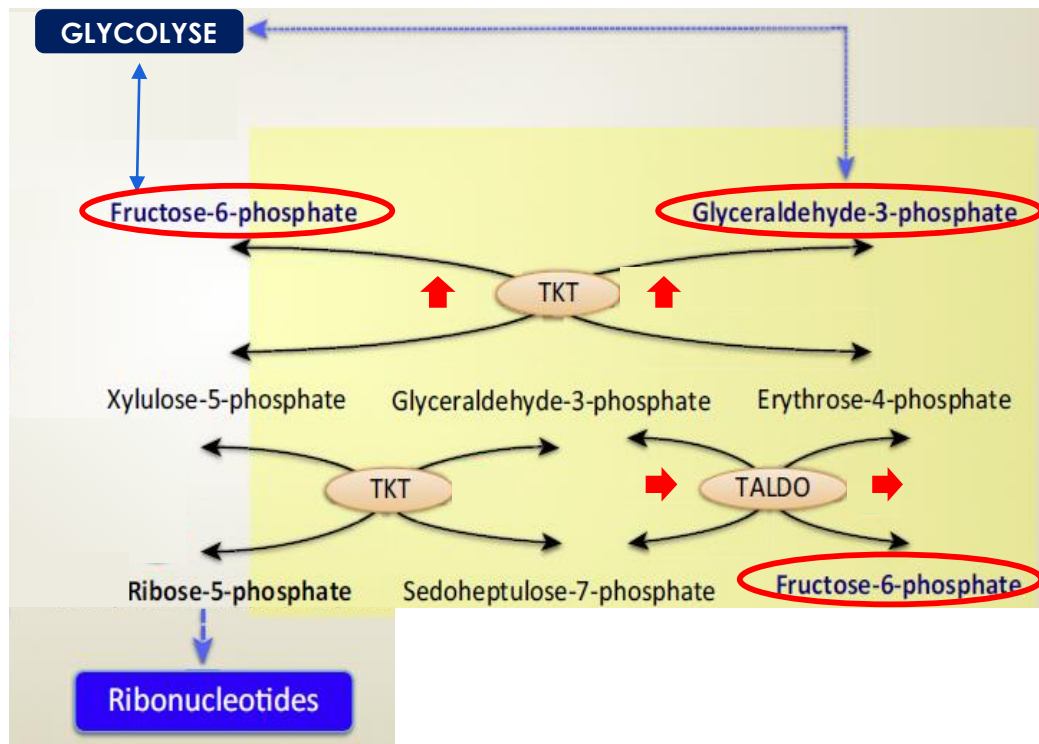
- Modulateurs : produits des étapes enzymatiques



- Enzymes clés de la régulation de la voie des pentoses P : **TKT** et **TALDO** (étape non-oxydative réversible)

# RÉGULATION

- En cas de besoin prépondérant de **protection vis-à-vis d'un stress oxydant** :

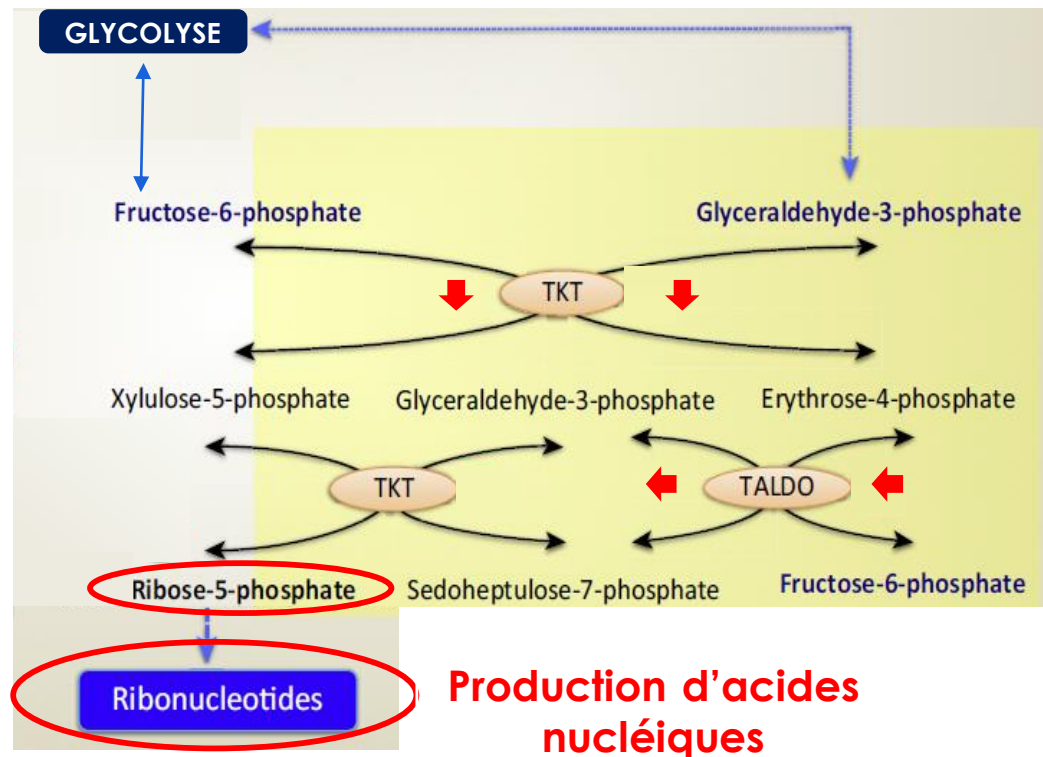


Réalimentation  
de l'étape  
oxydative

Production de  
NADPH +++

# RÉGULATION

- En situation d'importante **division cellulaire (prolifération)** :



# PLAN

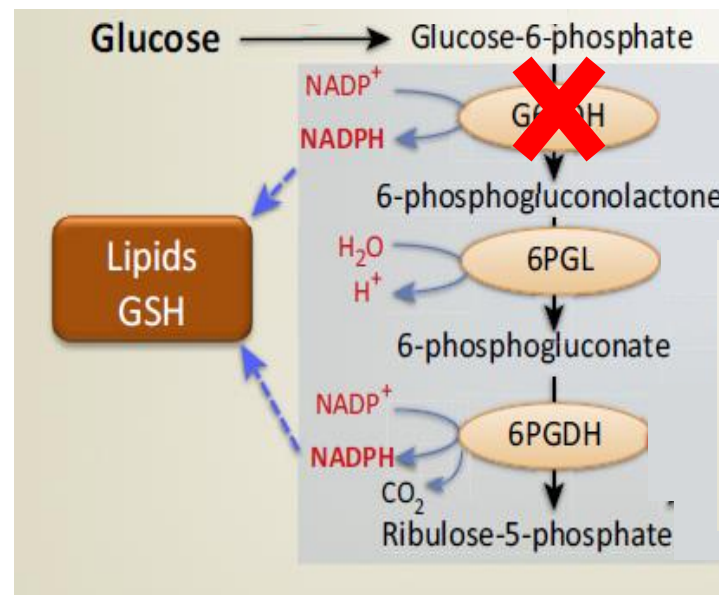
- Rappels métabolisme du glucose
- Voie des pentoses-phosphates
  - Etape oxydative
  - Etape non-oxydative
- Régulation
- **Notions physiopathologiques**
- Take-Home Messages



# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

**RECESSIF LIE A L'X**  
locus : Xq28

- Pathos congénitales
  - **Déficit en G6P déshydrogénase** (G6PD ou G6PDH): enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (400 000 000 de sujets).
  - **Afrique, pourtour méditerranéen, Asie.**
  - Sélection naturelle dans les zones géographiques **impaludées** (protecteur)
- **Incapacité de production de NADPH** via la voie des pentoses P (seule source dans le **GR**)
  - = **Sensibilité ++ au stress oxydant**
- Manifestations :
  - = **Anémie hémolytiques** par destruction du GR lors d'exposition à agents oxydants exogènes.
- **Hétérogénéité clinique +++**



# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

**RECESSIF LIE A L'X**  
locus : Xq28

- Pathos congénitales
  - **Déficit en G6P déshydrogénase** (G6PD ou G6PDH): enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (400 000 000 de sujets).

→ Tableau inaugural à type **d'hémolyse intravasculaire aiguë** :

- **Déclenchée par** : aliments oxydants (**fèves** « favisme »), **médicaments** notamment nombreuses classes ATB (quinolones, nitrofuranes, sulfamides) et antipaludéens, épisodes infectieux.
- **Hépatosplénomégalie**, +/- **douleurs abdominales et dorsales**
- **Ictère cutanéomuqueux**
- Urines « **porto** » = hémoglobinurie massive

→ Anémie régénérative : **Hb** ↘ **Rétic** ↗

→ **Bilirubine libre** ↗ ; éventuellement bilan hépatique altéré

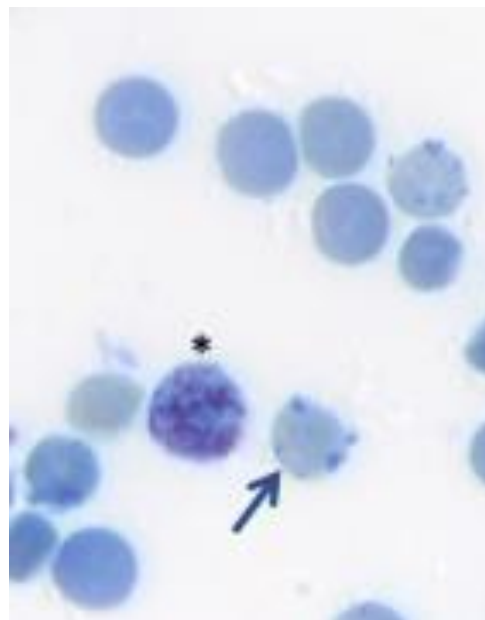
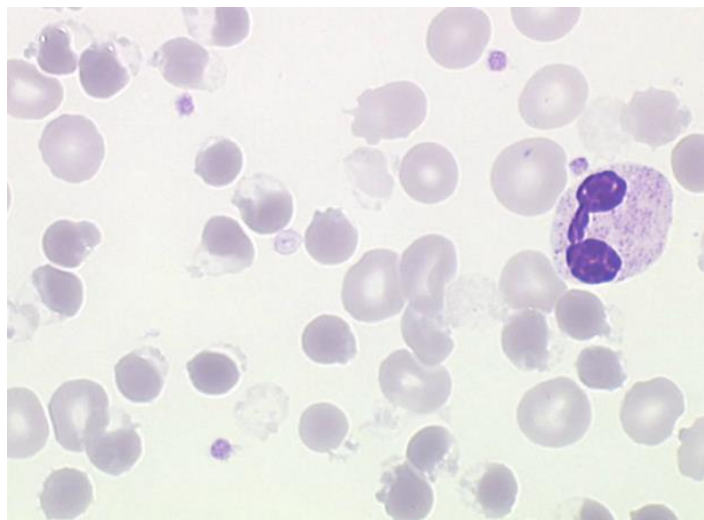
→ **Hémoglobinurie** + voire ++

→ **Corps de Heinz** et **hémighosts** au frottis sanguin +

# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

**RECESSIF LIE A L'X**  
locus : Xq28

- Pathos congénitales
  - **Déficit en G6P déshydrogénase** (G6PD ou G6PDH): enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (400 000 000 de sujets).



**Corps de Heinz** = précipité d'hémoglobine oxydée polymérisée

**Hémighosts** = globule rouge altéré par oxydation de la membrane plasmique

# NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

**RECESSIF LIE A L'X**  
locus : Xq28

- Pathos congénitales
  - **Déficit en G6P déshydrogénase** (G6PD ou G6PDH): enzymopathie héréditaire la plus fréquente dans le monde (400 000 000 de sujets).

- Tableau inaugural à type **d'hémolyse intravasculaire aiguë** :
- **Déclenchée par** : aliments oxydants (**fèves** « favisme »), **médicaments** notamment nombreuses classes ATB (quinolones, nitrofuranes, sulfamides) et antipaludéens, épisodes infectieux.
  - **Hépatosplénomégalie**, +/- **douleurs abdominales et dorsales**
  - **Ictère cutanéomuqueux**
  - Urines « **porto** » = hémoglobinurie massive

- Anémie régénérative : **Hb** ↘ **Rétic** ↗
- **Bilirubine libre** ↗ ; éventuellement bilan hépatique altéré
- **Hémoglobinurie** + voire ++
- **Corps de Heinz** et **hémighosts** au frottis sanguin +

## TTT de la crise:

- **Hydratation**, transfusion de **CGR**, +/- épuration extrarénale.
- Traitement symptomatique et des complications
- Eviction des composés à risque !

# PLAN

- Rappels métabolisme du glucose
- Voie des pentoses-phosphates
  - Etape oxydative
  - Etape non-oxydative
- Régulation
- Notions physiopathologiques
- **Take-Home Messages**

# TAKE-HOME MESSAGES

## Voies des pentoses phosphates

- **Seconde voie métabolique du glucose** après la glycolyse
- Particulièrement importante **dans certains organes** (GR/déficit héréditaire en G6PD)
- **Adaptation** de l'orientation de la voie des pentoses phosphates vers différents buts **selon besoin de la cellule**
  - **Protection** vis-à-vis du stress oxydant
  - Production de **ribonucléotides**
  - Retour à la glycolyse (besoin d'énergie/ATP)



**MERCI POUR VOTRE ATTENTION**



[clement.janot@chu-lyon.fr](mailto:clement.janot@chu-lyon.fr)