

CATABOLISME DES ACIDES AMINES : URÉOGENÈSE, RECYCLAGE DU SQUELETTE CARBONÉ

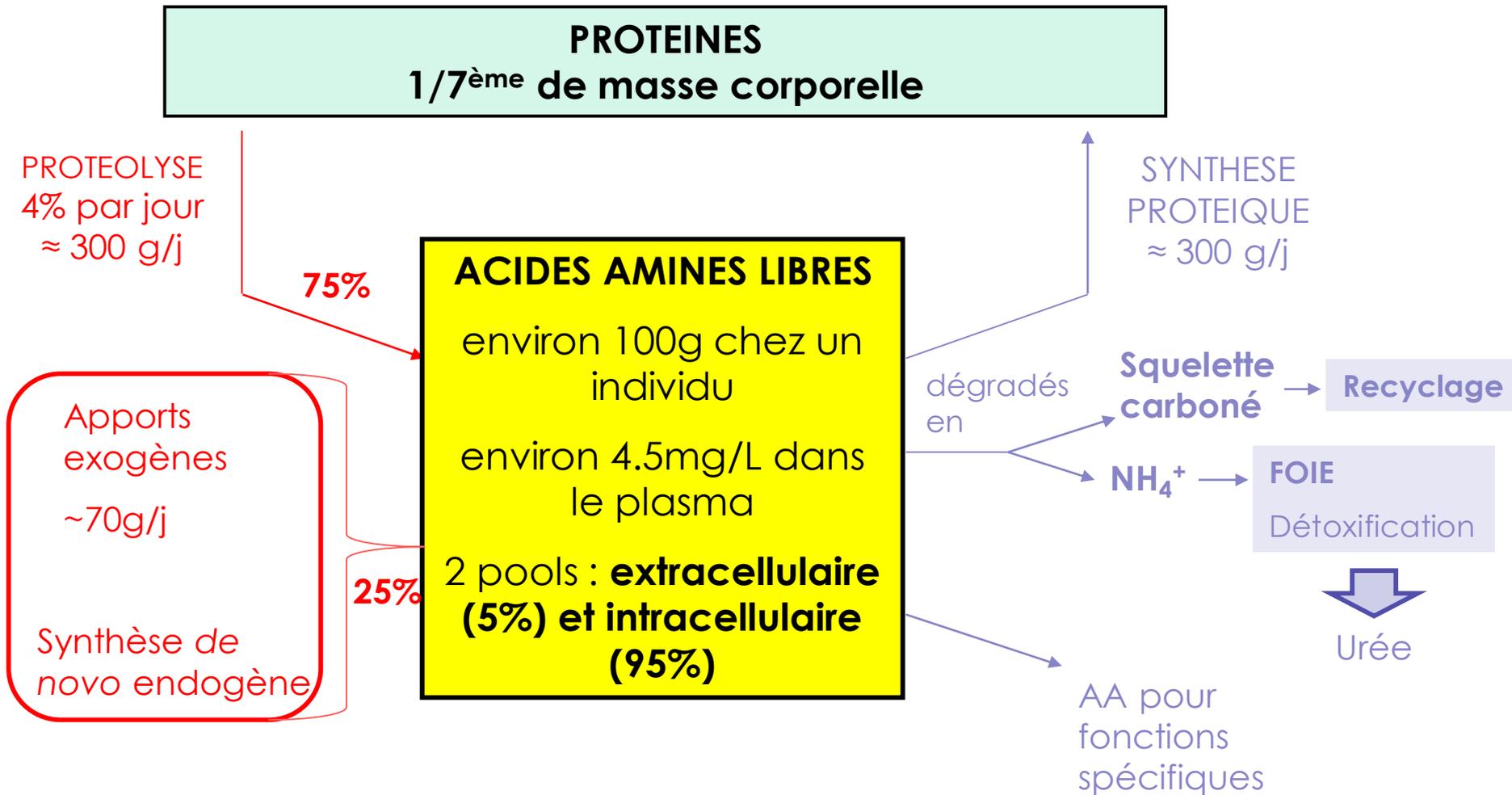
UE BMCP
5 NOVEMBRE 2024

1

PLAN

- **Rappel métabolisme des protéines**
- Devenir de l'azote organique
 - Formation d'ammoniac (NH_3)
 - Uréogénèse
 - Notions physiopathologiques
- Devenir du squelette carboné
 - Décarboxylation
 - Formation de composés intermédiaires
 - Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

RAPPEL MÉTABOLISME DES PROTÉINES

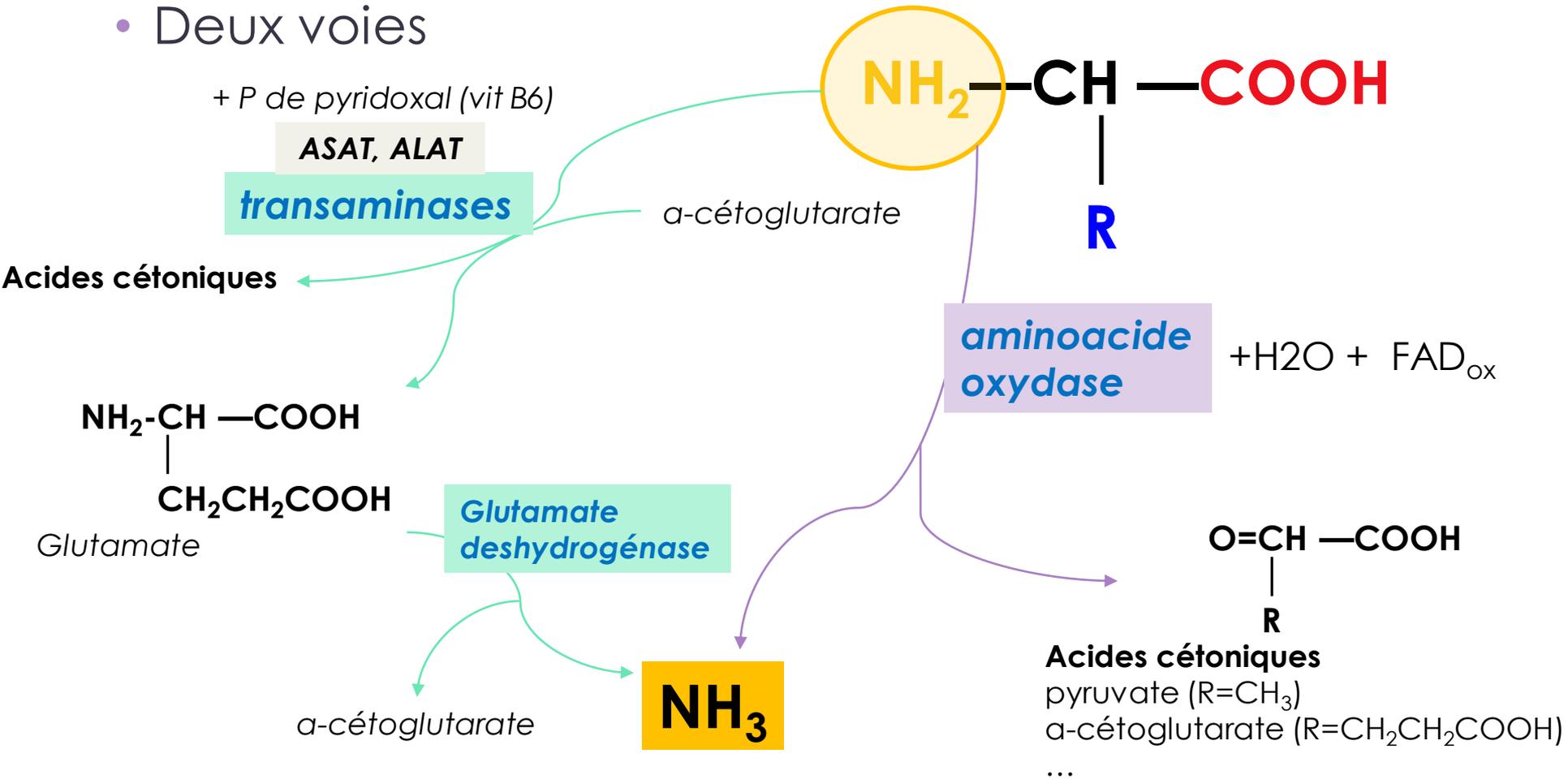


PLAN

- Rappel métabolisme des protéines
- **Devenir de l'azote organique**
 - Formation d'ammoniac (NH_3)
 - Uréogénèse
 - Notions physiopathologiques
- Devenir du squelette carboné
 - Décarboxylation
 - Formation de composés intermédiaires
 - Notions physiopathologiques
- Take-Home Messages

FORMATION D'AMMONIAC

- Deux voies

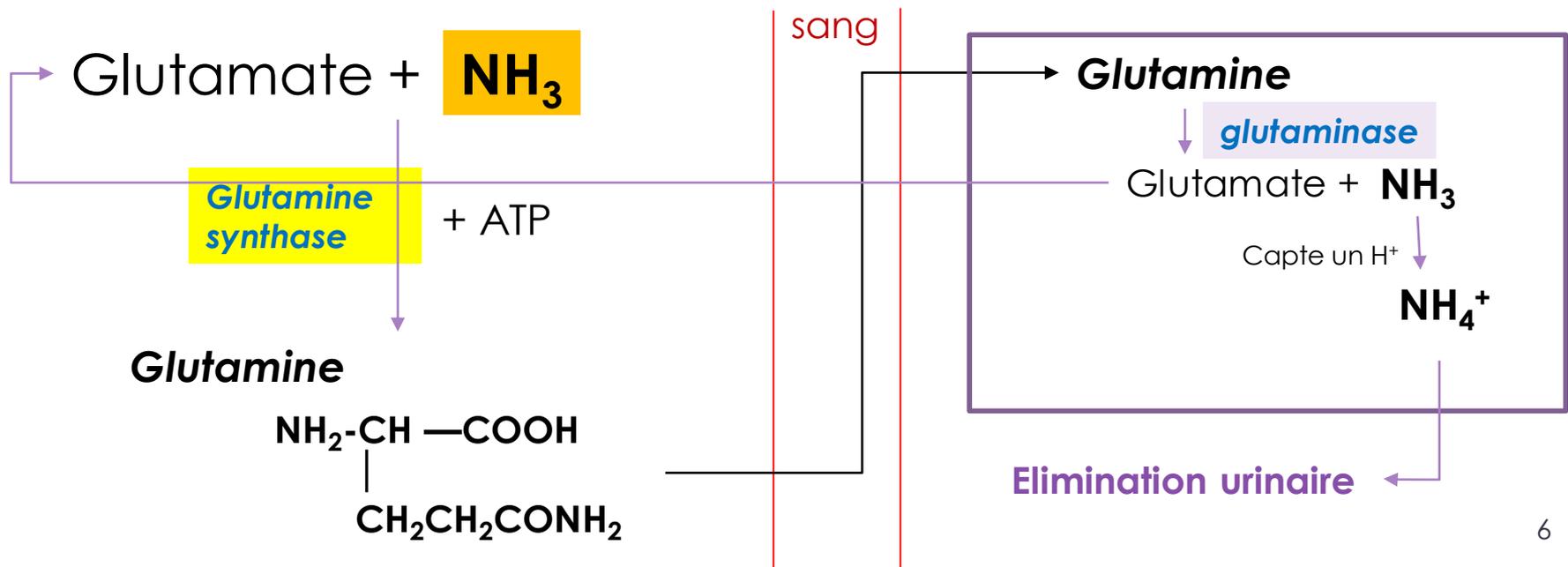


URÉOGENÈSE

NH₃

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

REIN : AMMONIOGENESE (minoritaire)

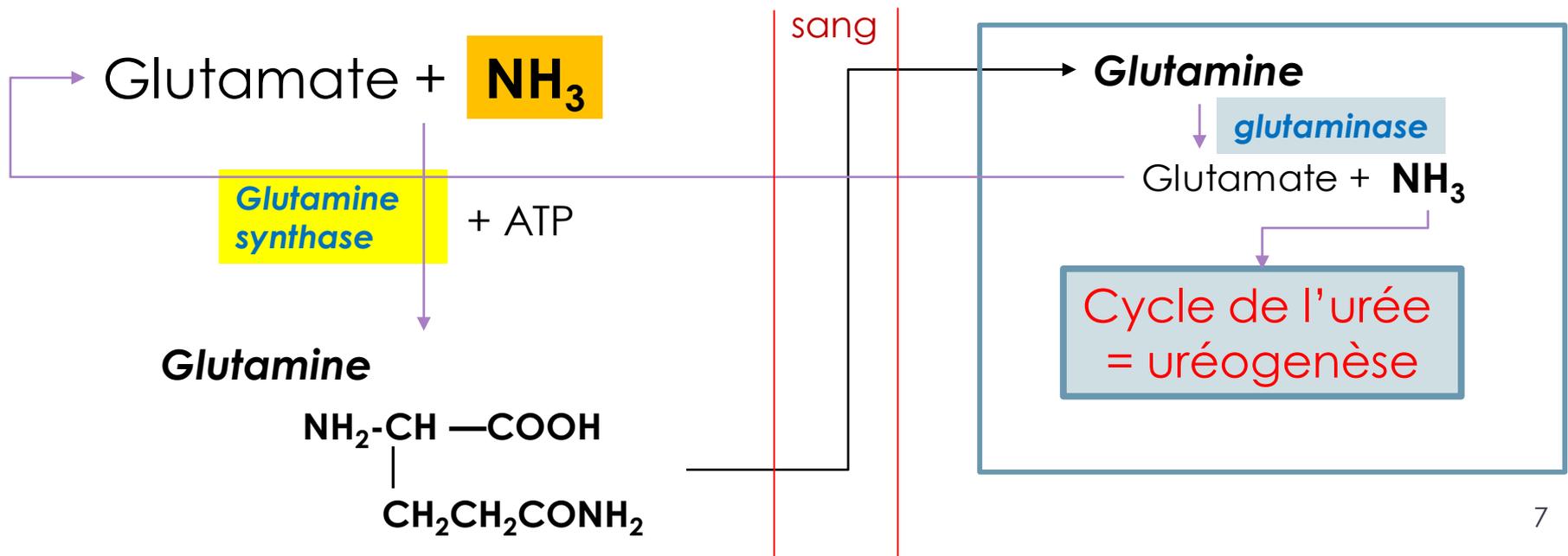


URÉOGENÈSE

NH₃

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

FOIE : UREOGENESE (majoritaire)

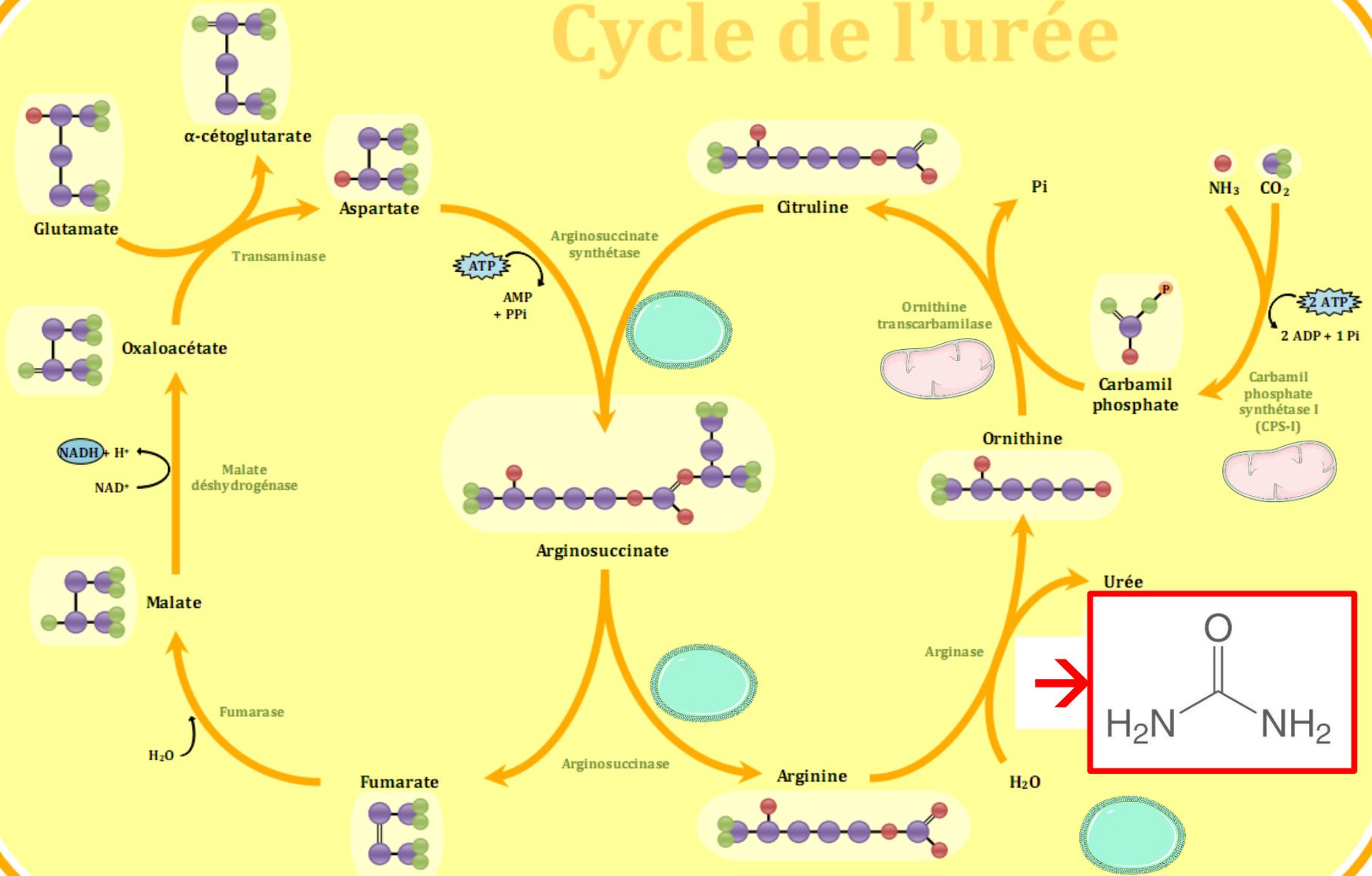


URÉOGENÈSE

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

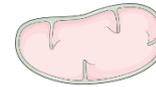
Cycle de l'urée



URÉOGENÈSE

Le Cycle de l'urée

- (1) : Formation de carbamoyl phosphate



HCO_3^-

+2 ATP (fournisseur groupements P)

+ NH_3

→ **carbamyl-P** + 2 ADP + 1 P

Réaction **exergonique** = étape irréversible

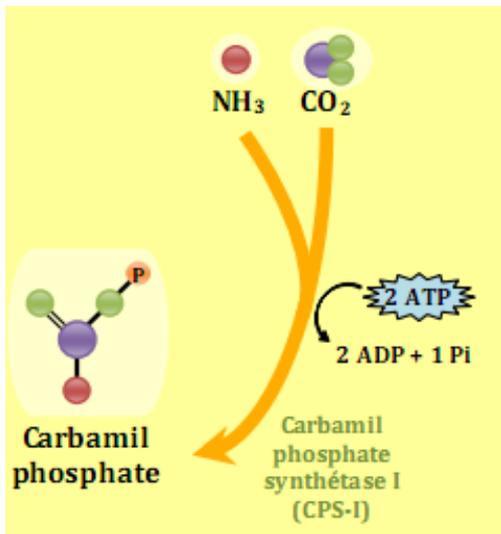
Carbamylphosphate synthétase I (CPS-I)

Régulation allostérique de l'enzyme:

+ : N-acétylglutamate (NAG)

= réaction du glutamate avec l'AcCoA

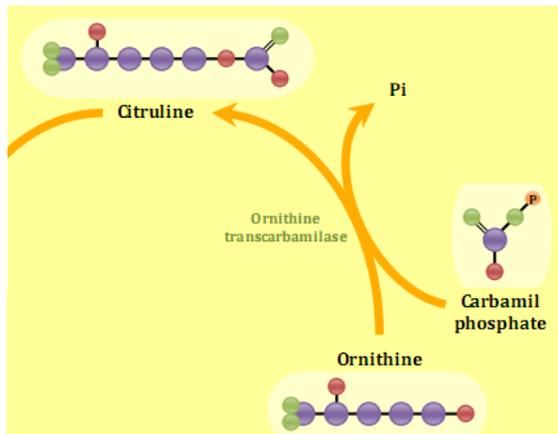
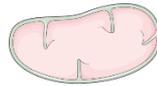
= reflet du **catabolisme protéique**



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

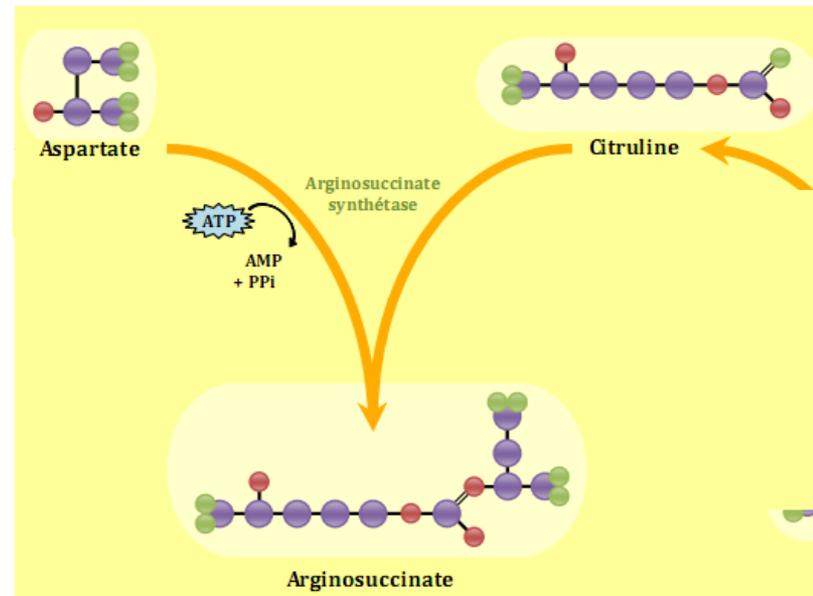


Provenance de l'aspartate :
transamination mitochondriale
glutamate → aspartate par l'ASAT

Echangeur **aspartate glutamate carrier**

Citrulline
+ Aspartate
+ ATP

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

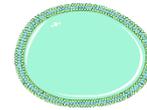


Argininosuccinate synthétase

URÉOGENÈSE

Le Cycle de l'urée

- (4) : Formation d'arginine et fumarate



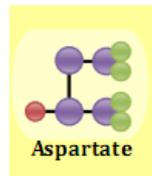
Argininosuccinate lyase

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

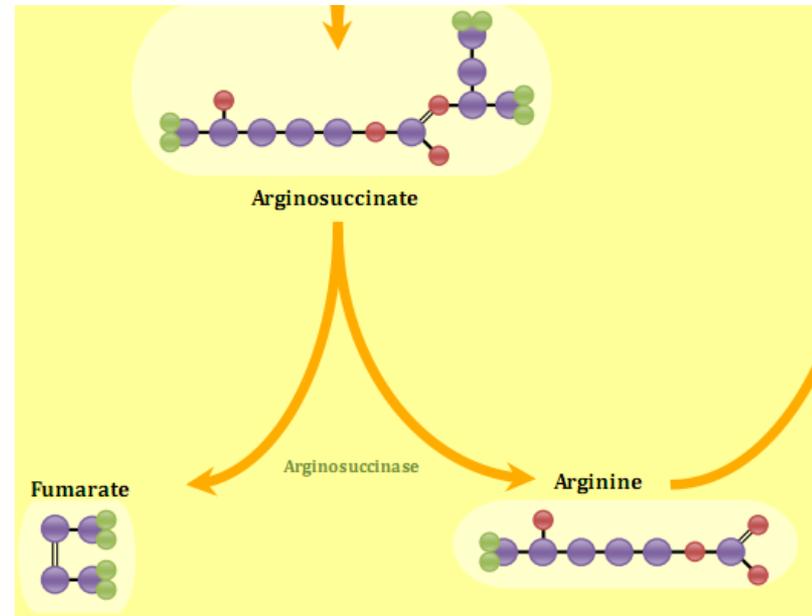
Fumarate → mitochondrie

↓
oxaloacétate] *Krebs*

ASAT → aspartate



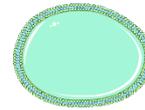
→ étape précédente



URÉOGENÈSE

Le Cycle de l'urée

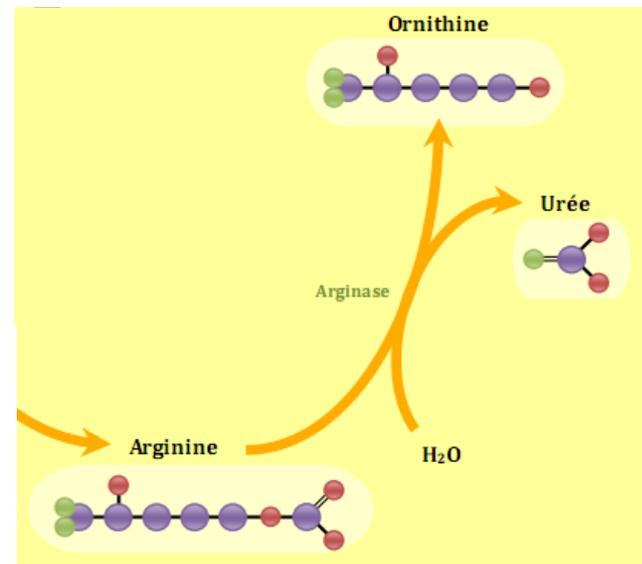
- (5) : Libération d'**urée** et d'ornithine



Arginine
+ H₂O (*hydrolyse*)
→ **urée** + ornithine

Arginase

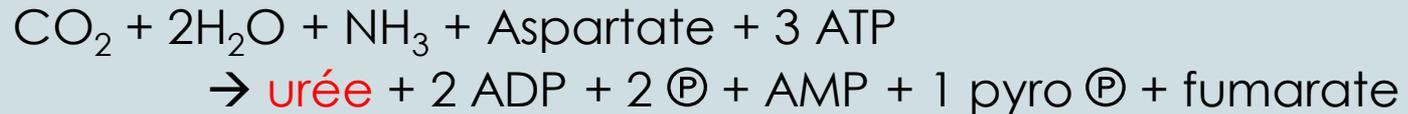
└─→ l'ornithine réintègre le cycle...



URÉOGENÈSE

Le Cycle de l'urée

- Bilan



- Lien avec le cycle de Krebs

- Entrée du fumarate
- Fournit l'aspartate

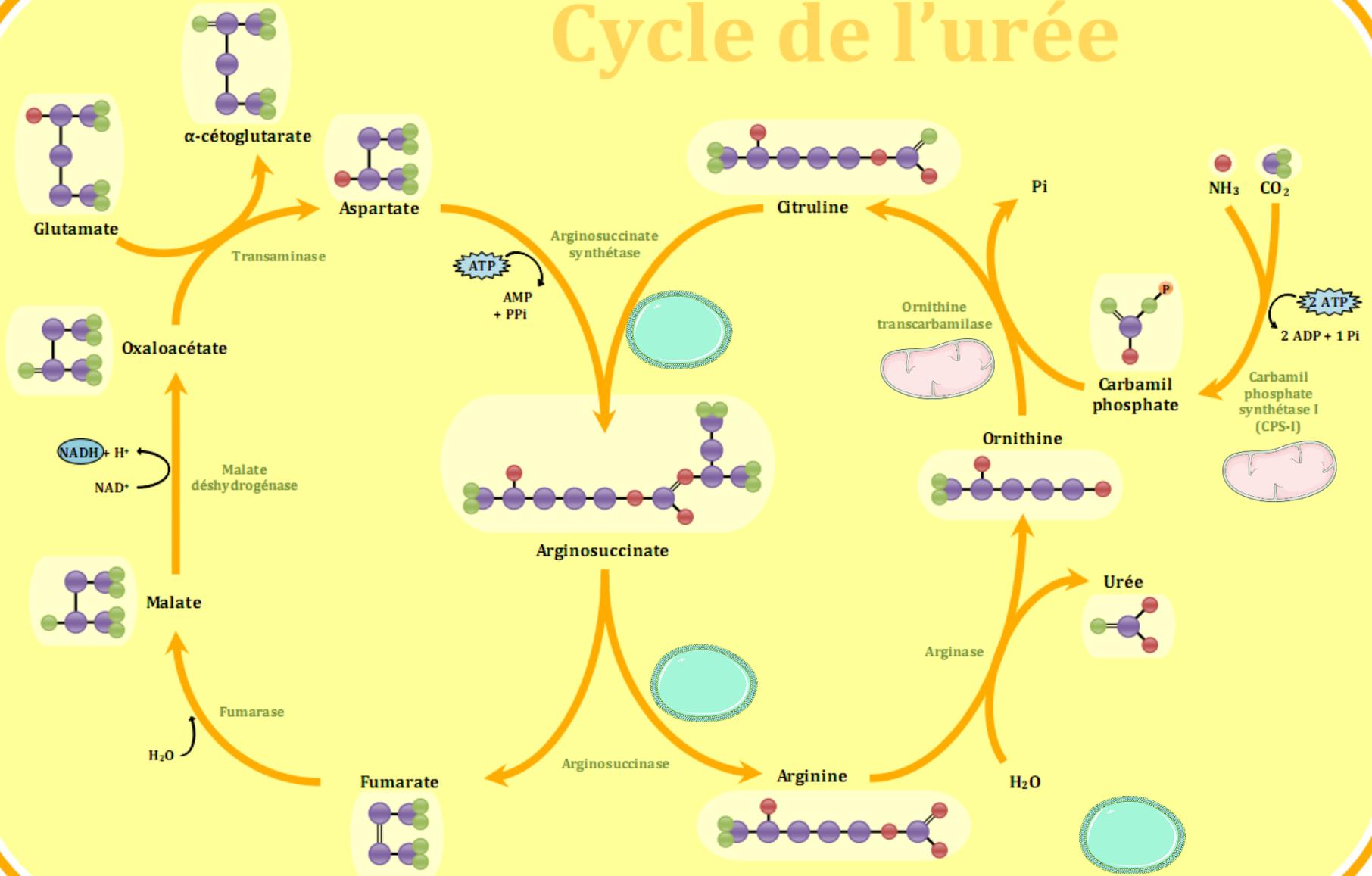
✓ 3 ATP sont consommés mais la régénération **fumarate** -> **aspartate** via cycle de Krebs restaure 1 NADH,H+ (redonnera 3 ATP) = **la résultante est neutre énergétiquement.**

- Régulation

- Etape principalement régulée : (1)

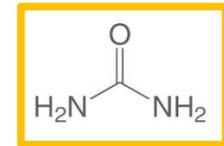
Carbamylphosphate synthétase I (CPS-1)

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/glutamylase

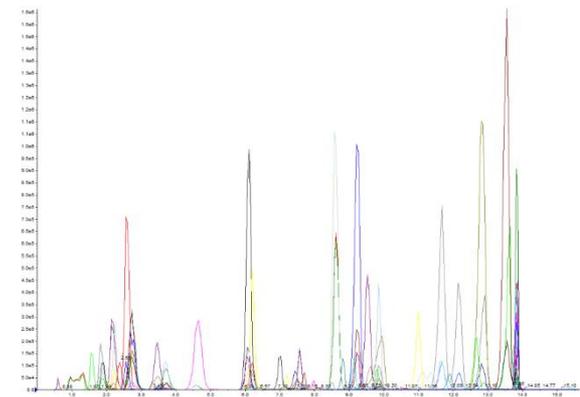
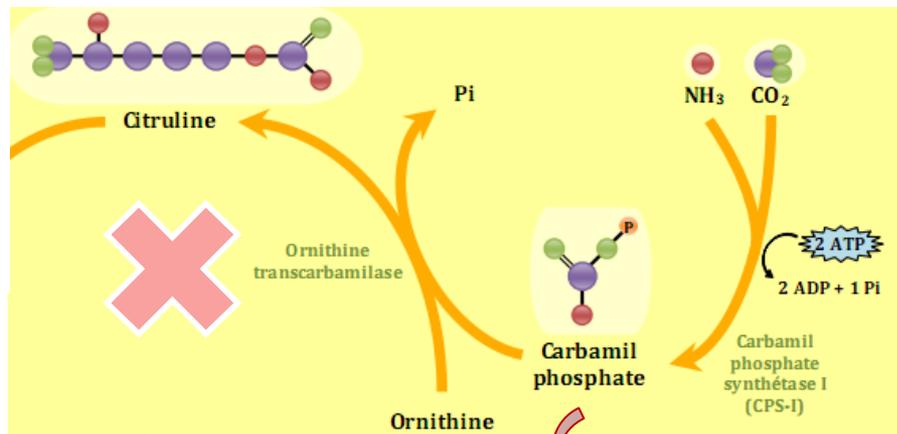
- Ammoniémie = concentration sanguine en **ion ammonium NH₄⁺**

- 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⁺ : 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^{ère} 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 aigue neuro-hépatodigestive** (période néonatale/petite enfance; moins classiquement à tous âge 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:

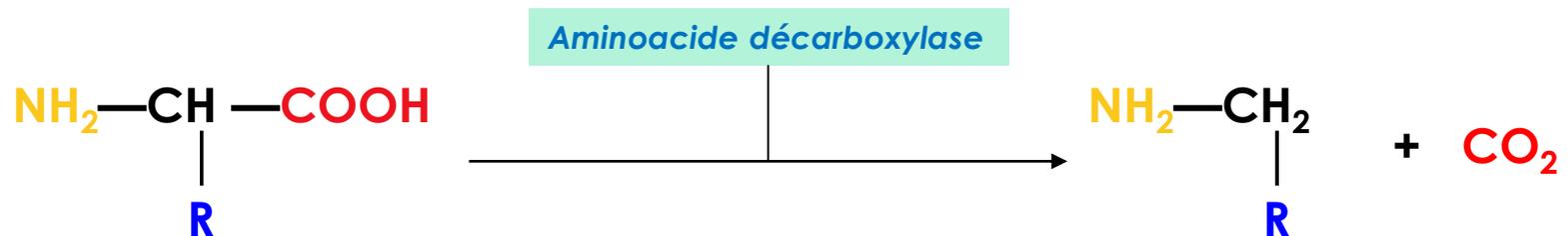
- Régime diététique avec **restriction globale en protéines**
→ Supplémentation en **arginine/citrulline**
→ Epurateur de la glutamine : **benzoate de Na⁺**

PLAN

- Rappel métabolisme des protéines
- Devenir de l'azote organique
 - Formation d'ammoniac (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**

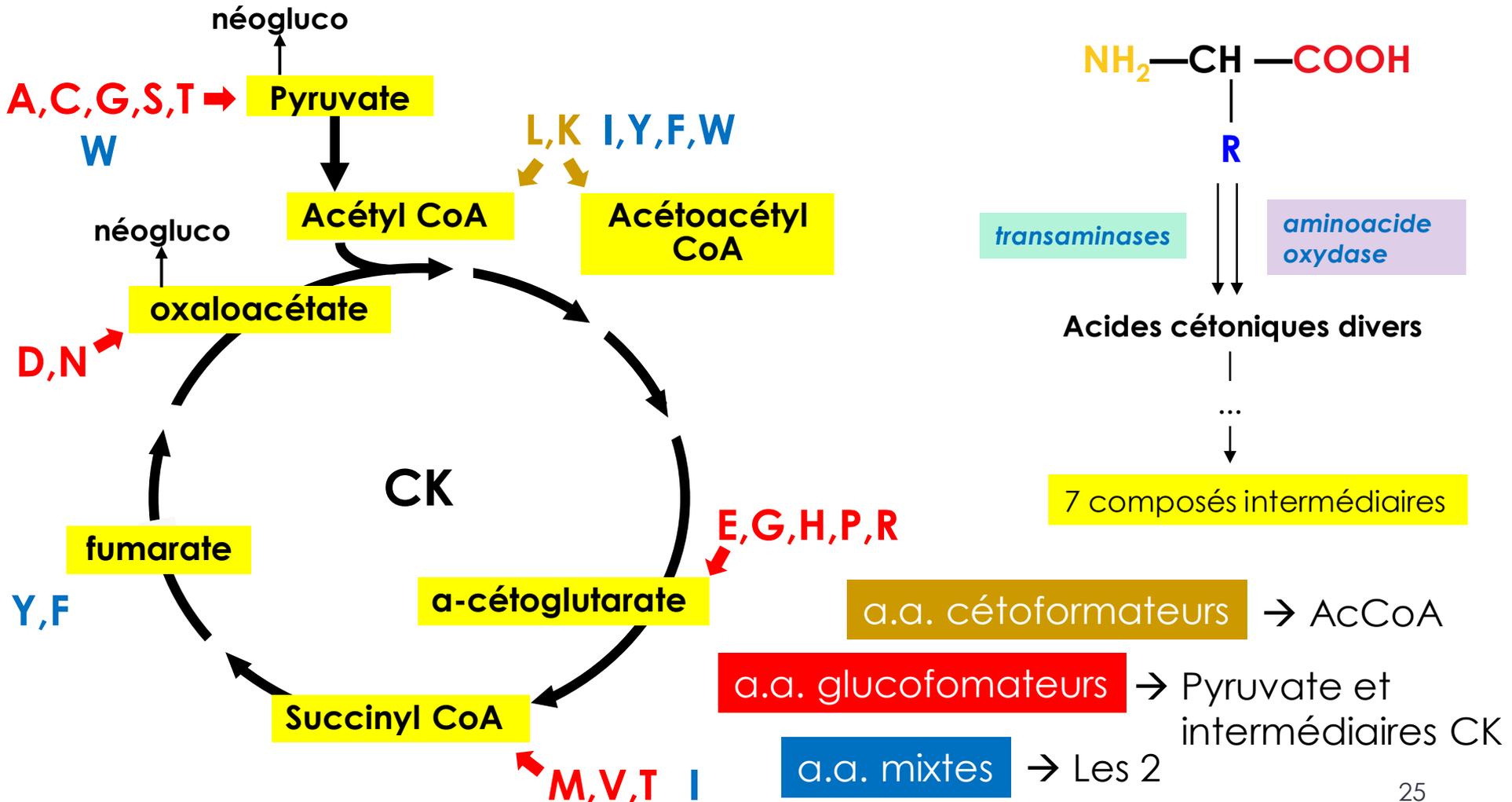


- Libération de CO_2
- Exemple principal : histidine \rightarrow histamine

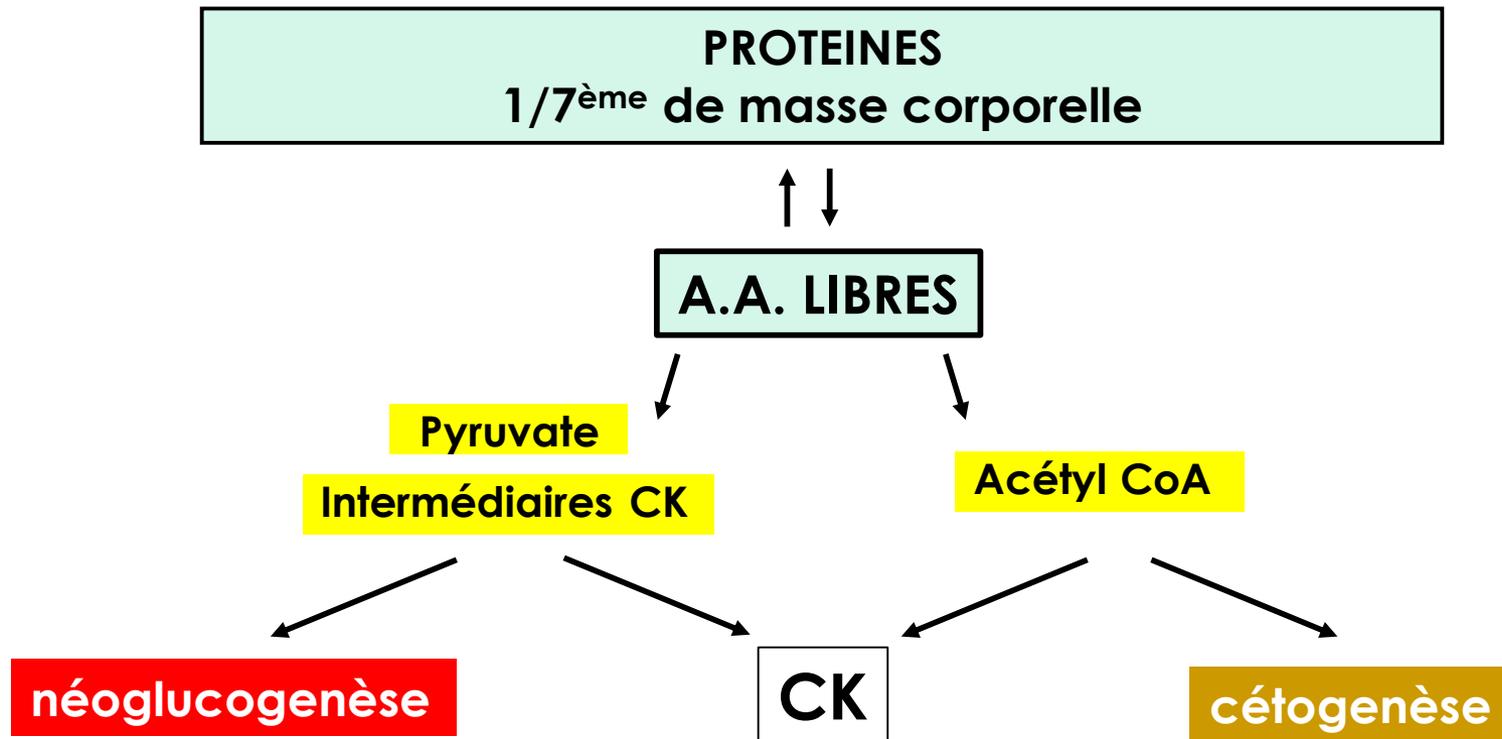
FORMATION DE COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES

- 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**)

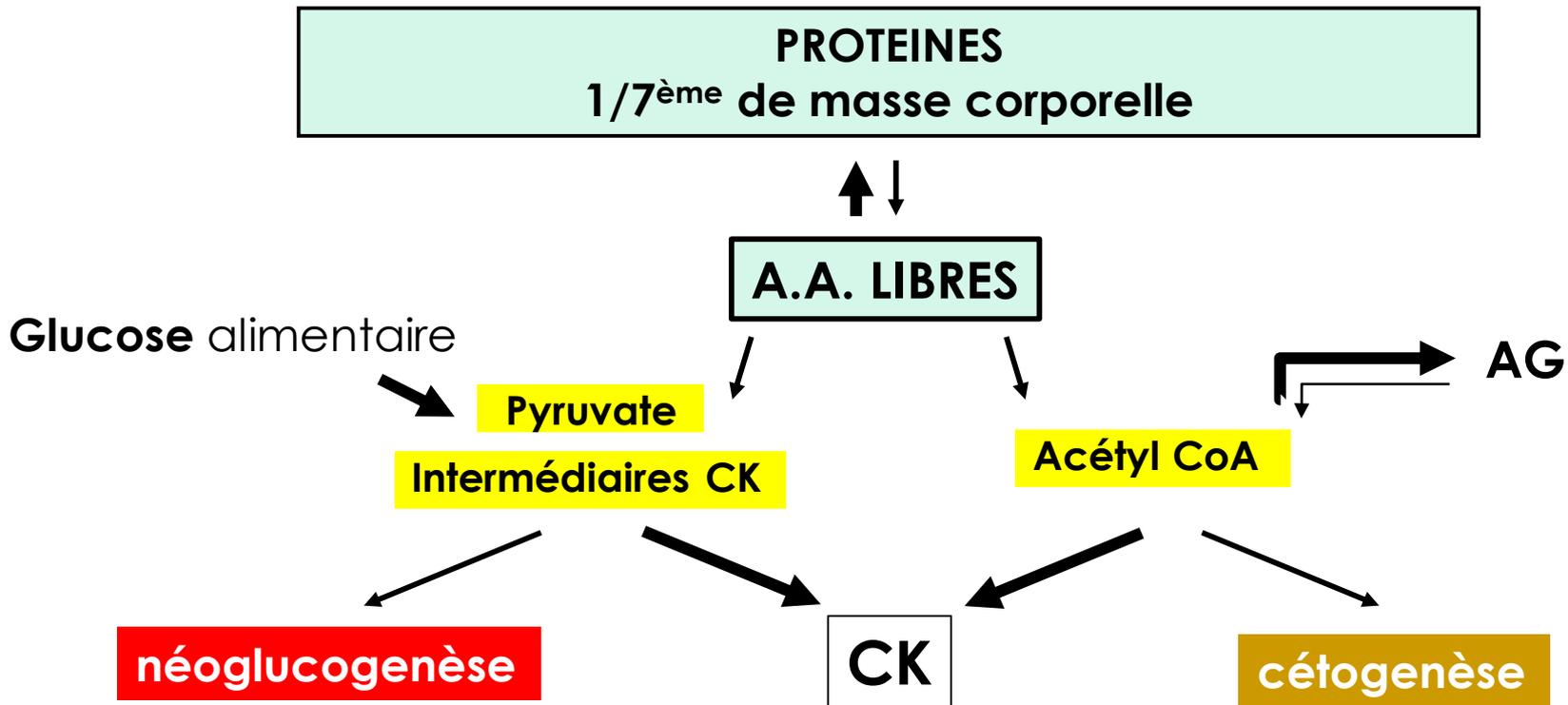
FORMATION DE COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES



NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

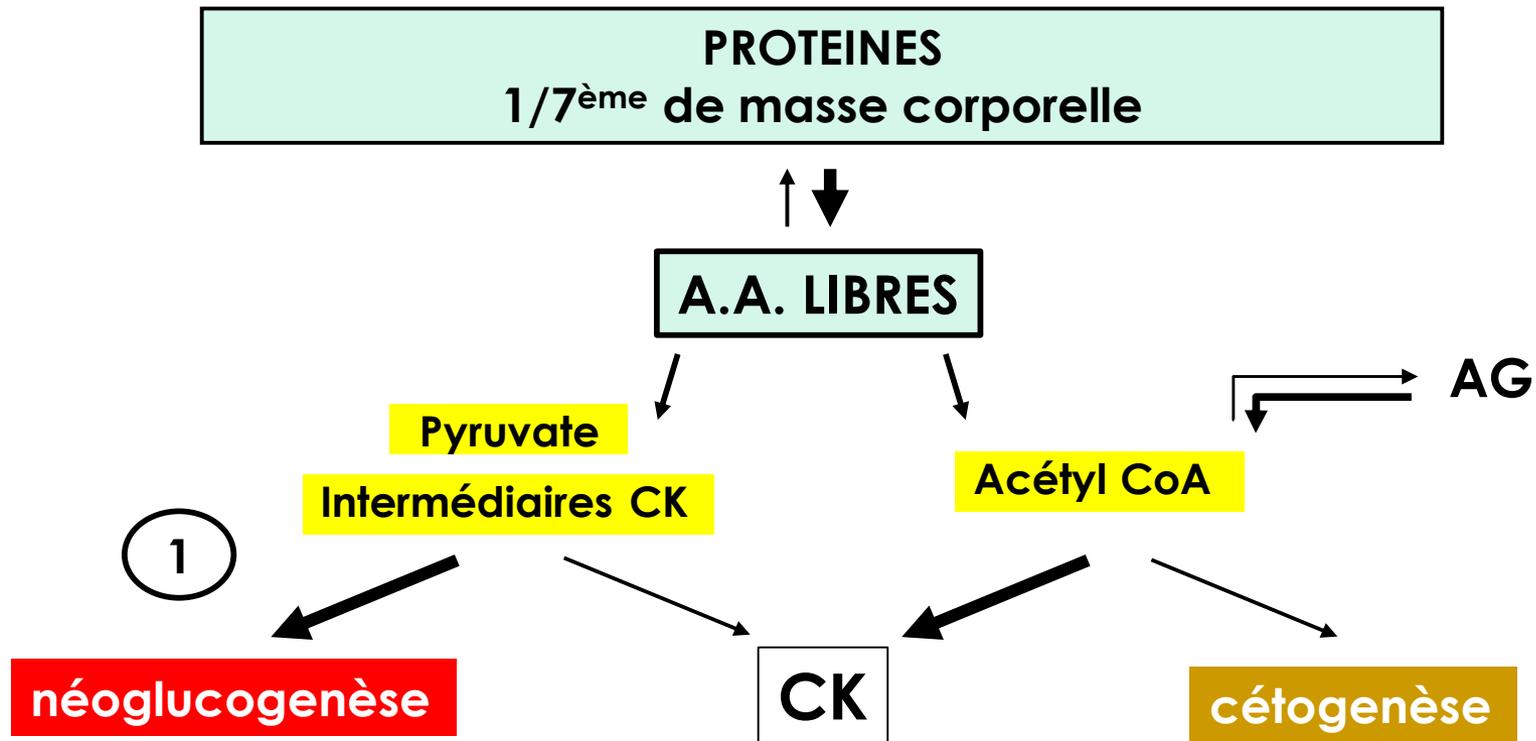


NOTIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES



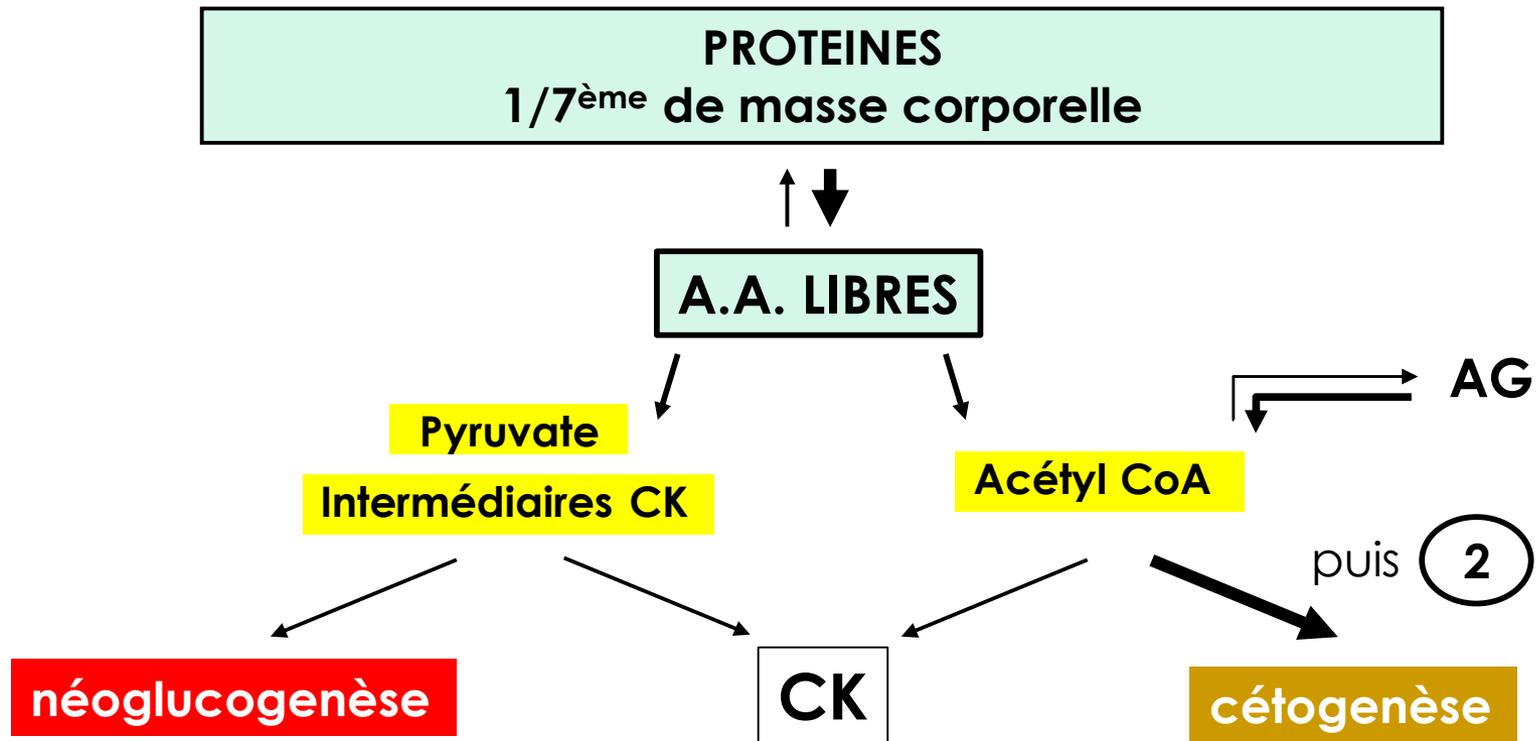
Après PRISE ALIMENTAIRE (POST PRANDIAL)
INSULINE >> glucagon

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 (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 :
 - **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

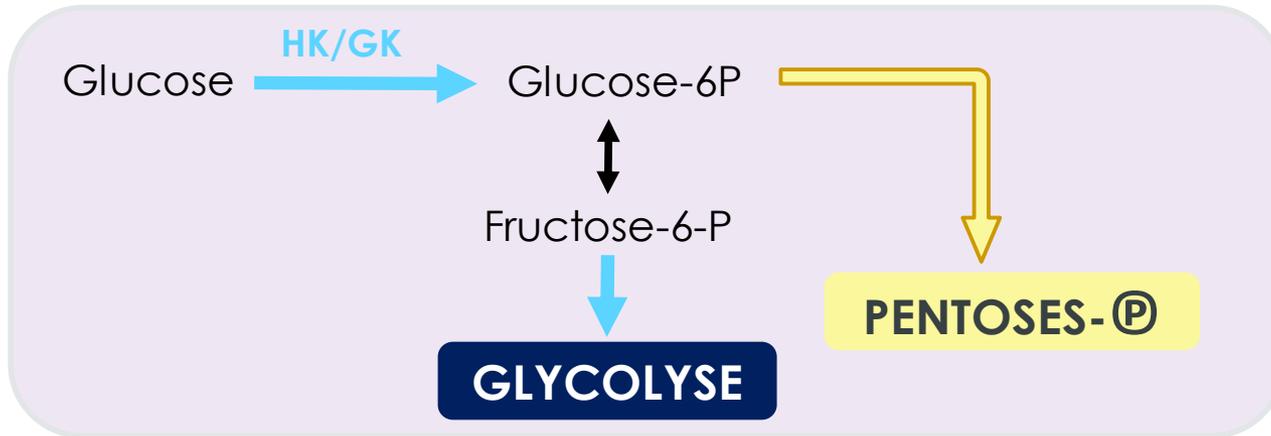
UE BMCP
05 NOVEMBRE 2024

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

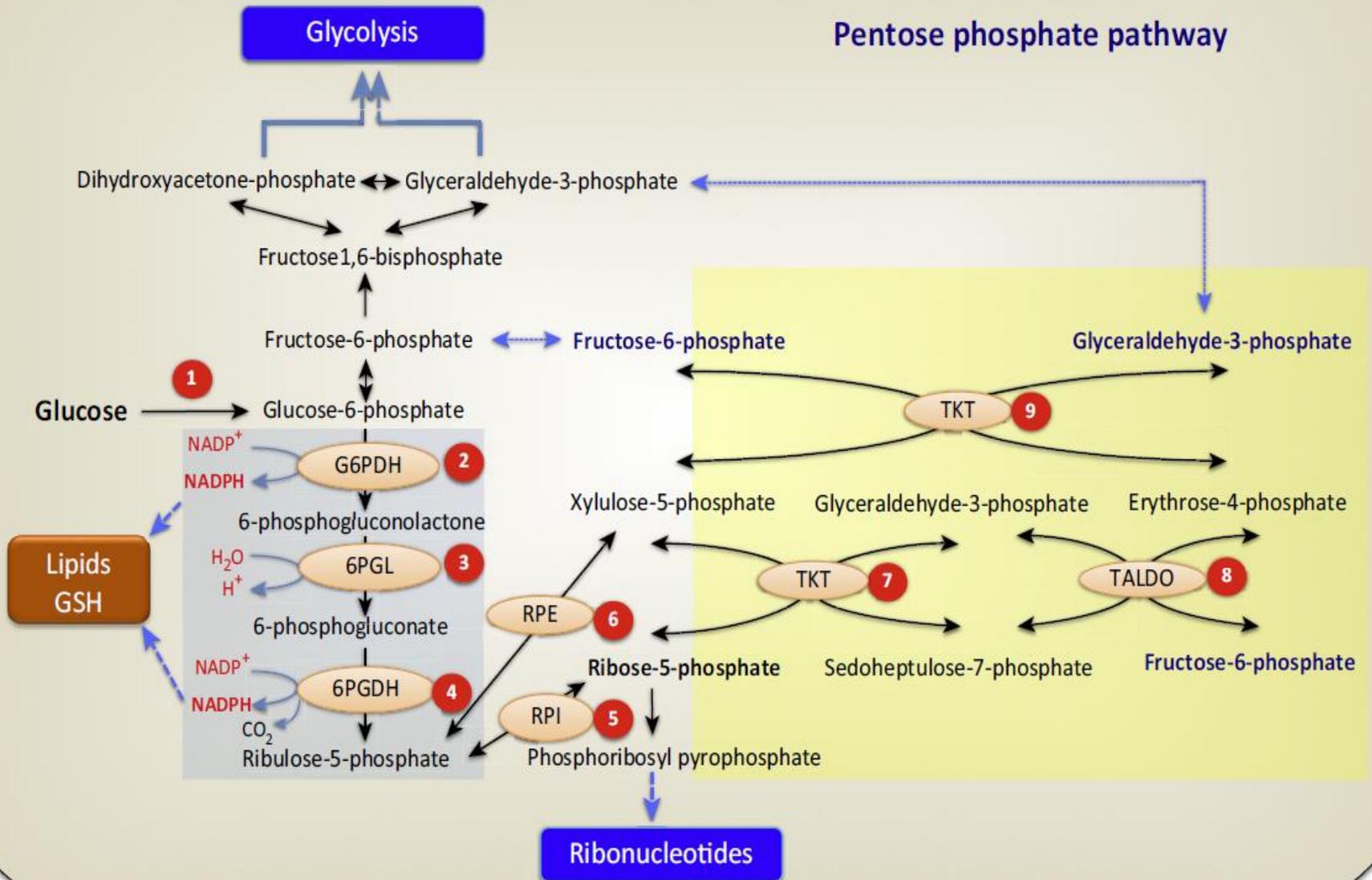


- **2^è voie** métabolique du glucose
- Rôles:
 - **Production d'énergie** → glycolyse
 - Synthèses de cofacteurs réduits **NADPH** : protection vis à vis des ROS, voies anaboliques
 - Synthèses de **ribonucléotides** : acides nucléiques

RAPPELS METABOLISME DU GLUCOSE

Voie des Pentoses-phosphates

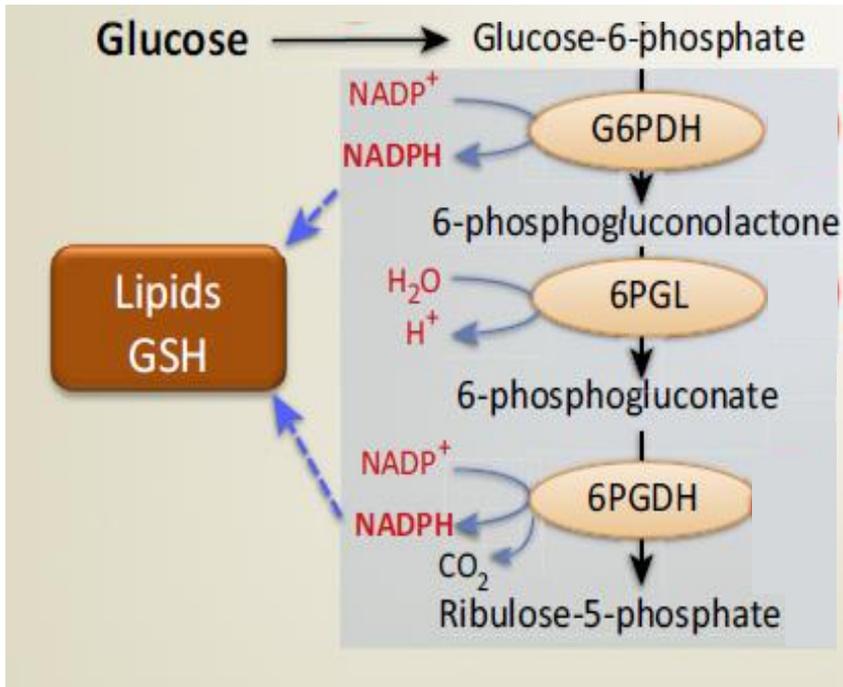
- Réalisée essentiellement dans le **foie**, le **tissu adipeux**, les **glandes surrénales, testiculaires et mammaires**, ainsi que l'**érythrocyte** (GR).
- Une phase **oxydative** en 3 étapes, et une phase **non-oxydative**.



PLAN

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

ÉTAPE OXYDATIVE



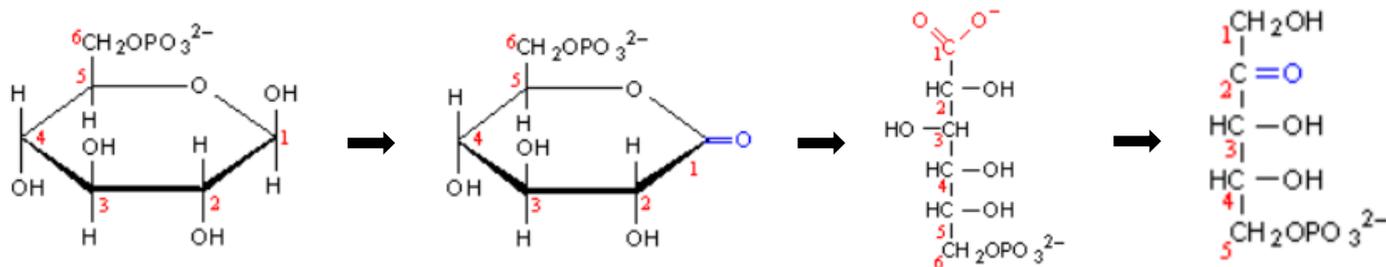
- 3 étapes oxydatives **irréversibles**

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

6-phosphogluconolactonase linéarisation

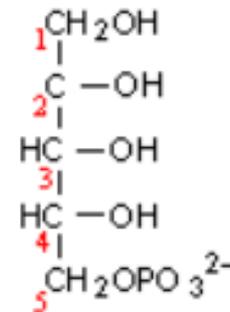
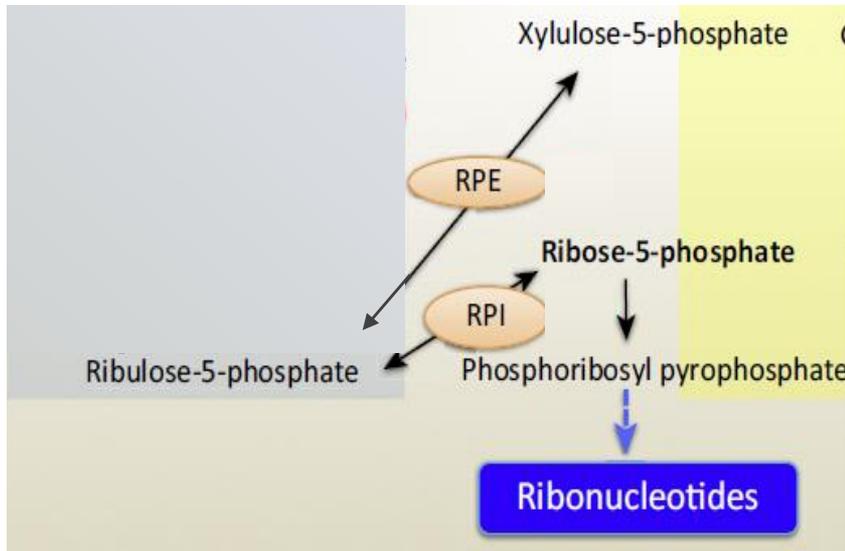
6-phosphogluconate déshydrogénase décarboxylation oxydative

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

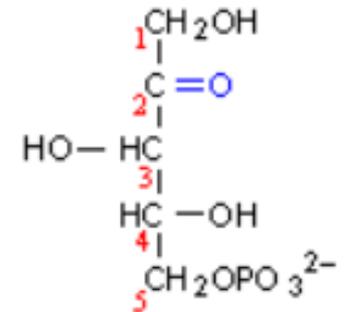


ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- **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)



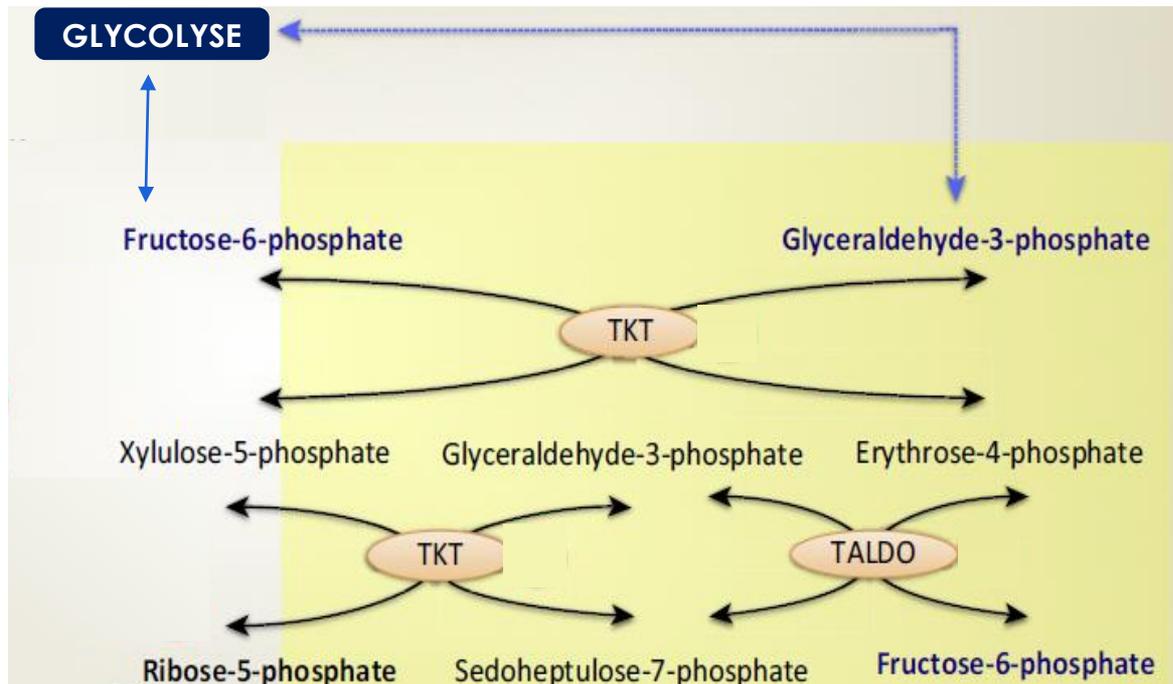
R5P



Xu5P

ÉTAPE NON-OXYDATIVE

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



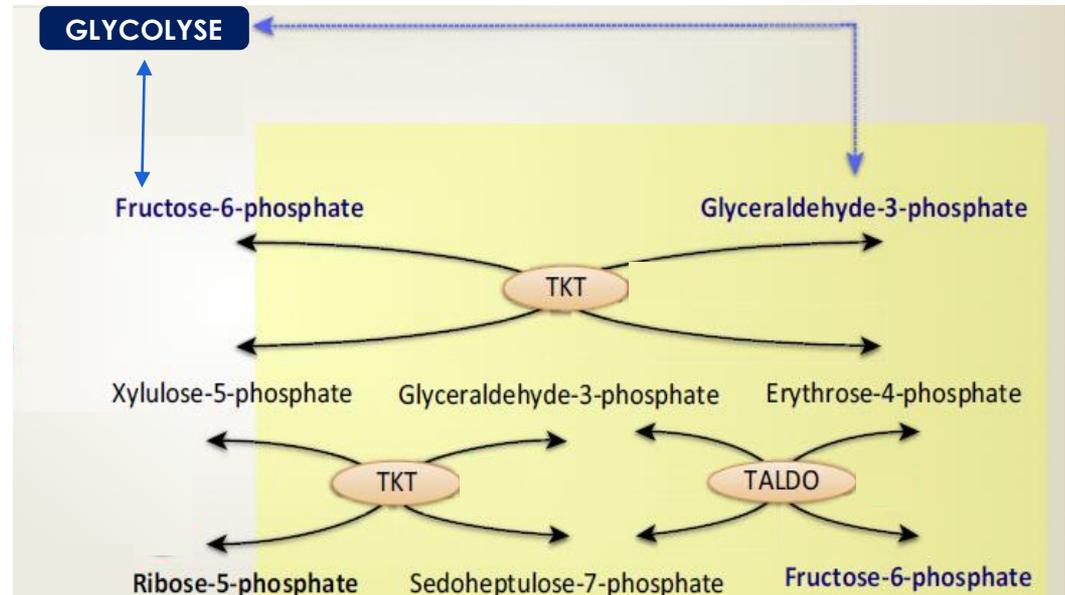
ÉTAPE NON-OXYDATIVE

- 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 \rightarrow ribonucléotides \rightarrow acides nucléiques
- NADPH \rightarrow 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

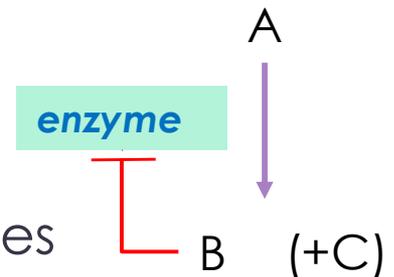
RÉGULATION

- 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**

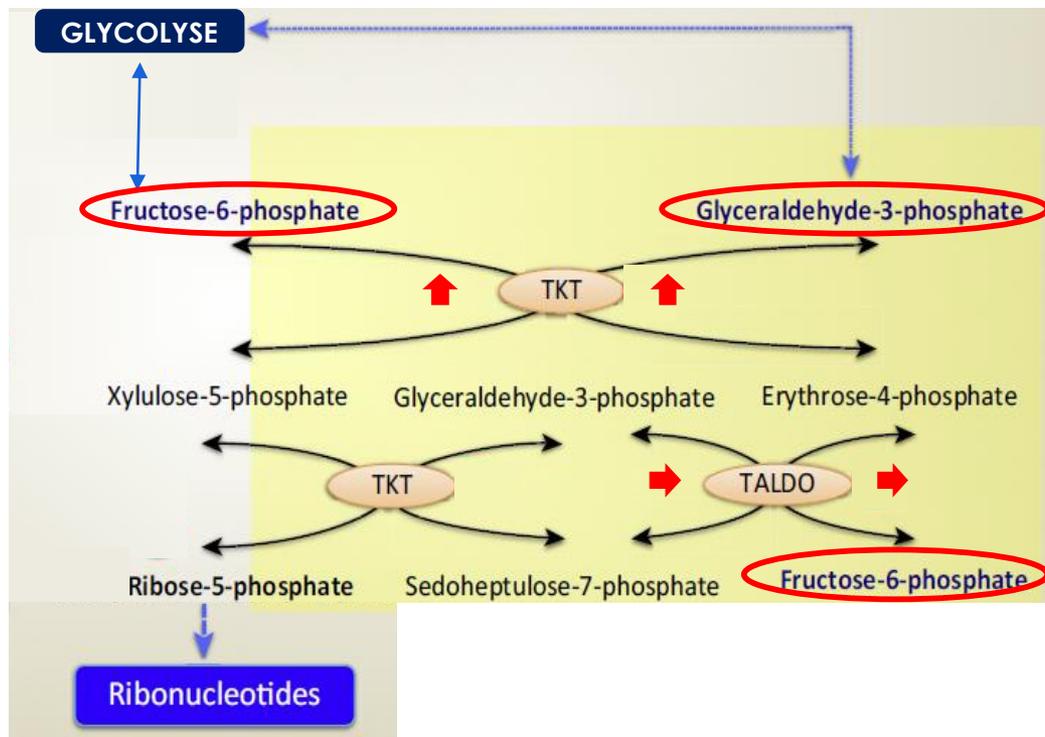
- Modulateurs : produits des étapes enzymatiques



- 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** :

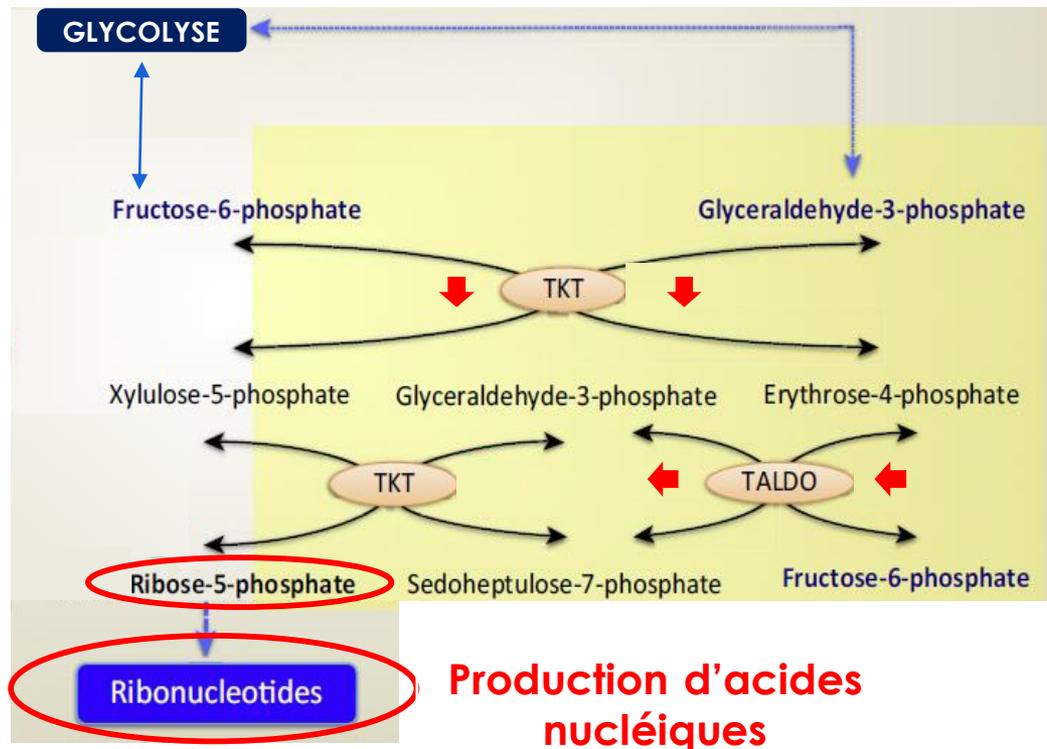


Réalimentation
de l'étape
oxydative

Production de
NADPH +++

RÉGULATION

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



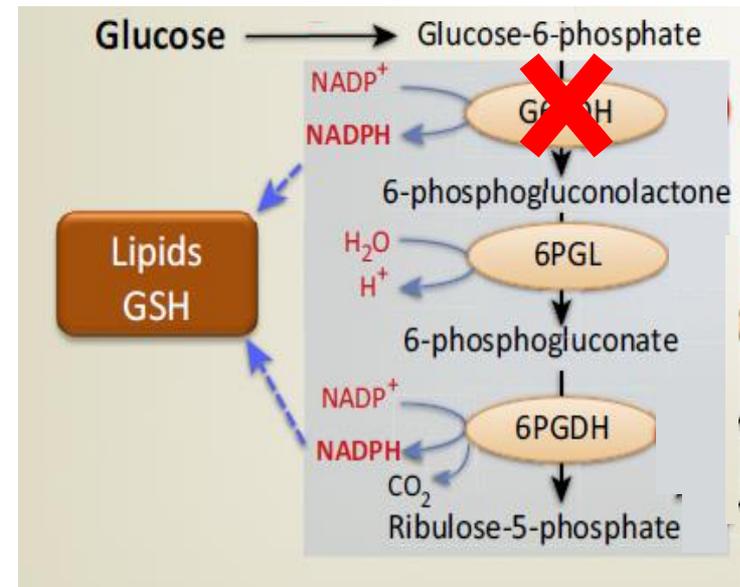
PLAN

- 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

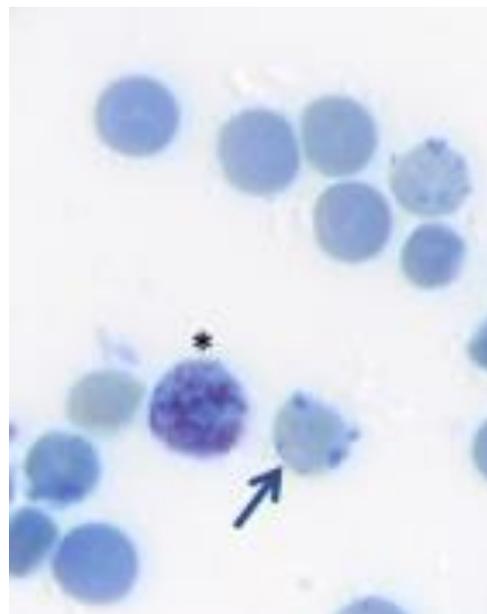
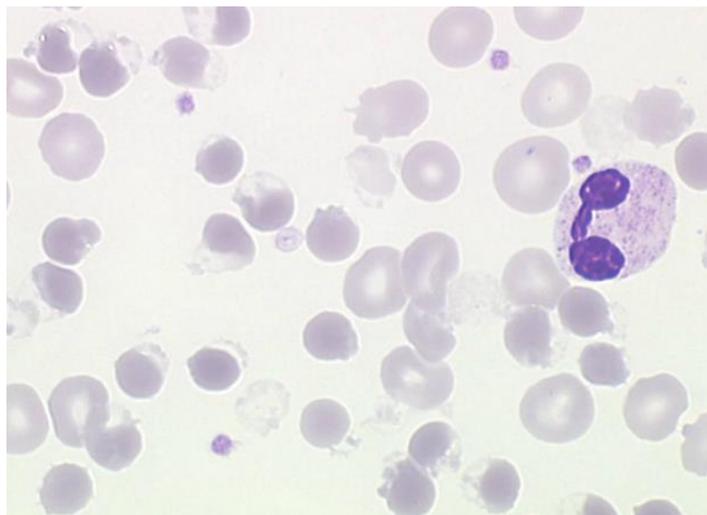
→ **Hémoglobinurie** + voire ++

→ **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