

**CYCLE DE L'URÉE**  
**CYCLE DE KREBS-HENSELEIT**  
**URÉOGENÈSE**

**Dr M.DJEDDI**  
**Faculté de médecine Annaba**  
**2ème année médecine**

# Objectifs

- ✓ Connaitre les différentes étapes et enzymes impliquées dans la synthèse de l'urée.
- ✓ Connaitre les anomalies associées à l'uréogénèse
- ✓ Connaitre l'importance du dosage de l'urée en exploration clinique.

# PLAN

**I. INTRODUCTION**

**II. ETAPES DU CYCLE**

**III. BILAN**

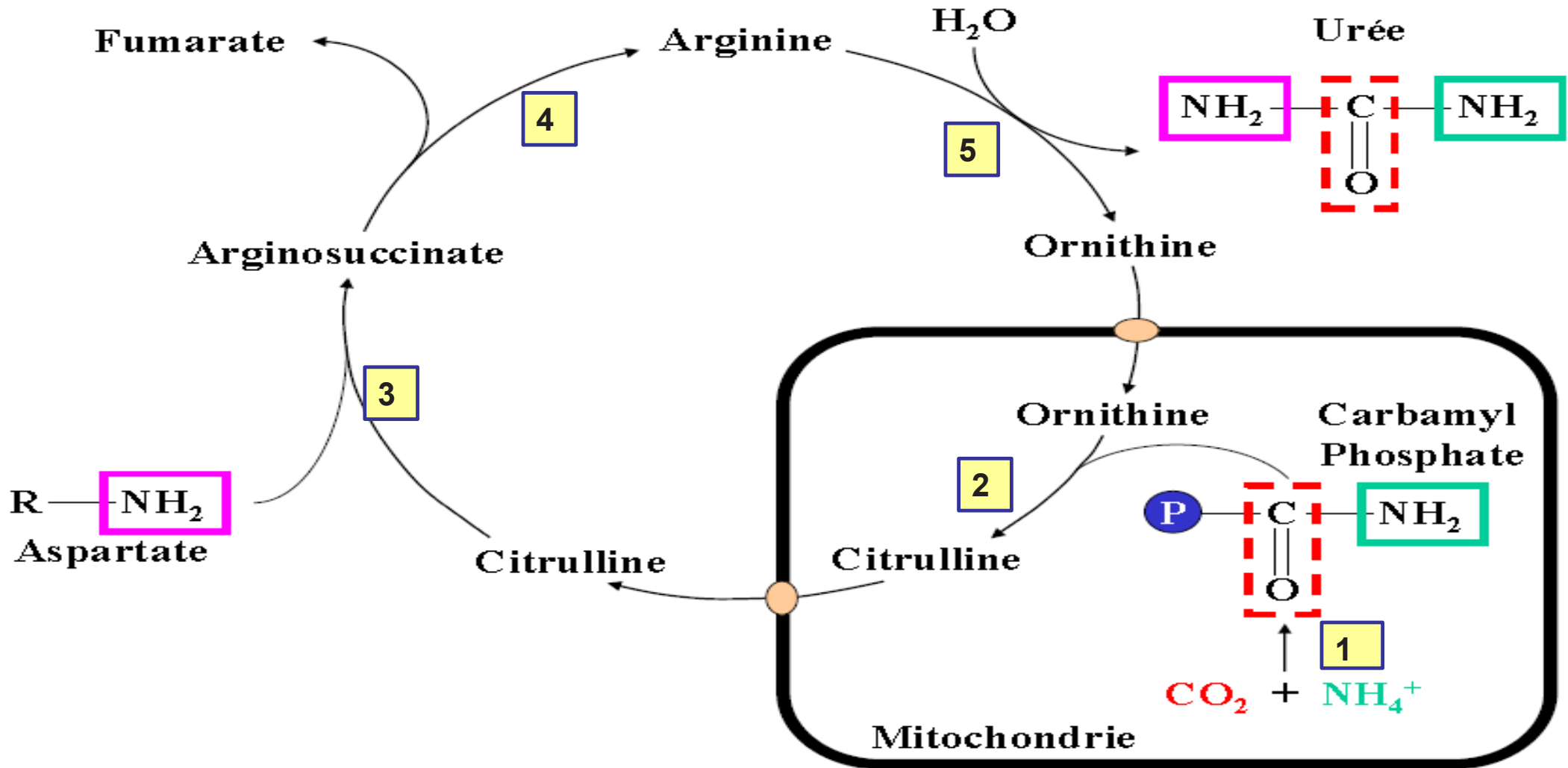
**IV. RÉGULATION**

**V. EXPLORATION**

# I. INTRODUCTION

- L'uréogenèse est la voie métabolique hépatique synthétisant l'urée, forme non toxique d'élimination de l'ammoniac toxique
- localisation: foie en 2 compartiments ; mitochondrie et cytosol
- cycle de l'urée ou encore dénommé cycle de Krebs-Henseleit comporte cinq étapes:
  - Deux mitochondriales + Trois cytosoliques
- 2 atomes d'azotes: ammoniac + aspartate.

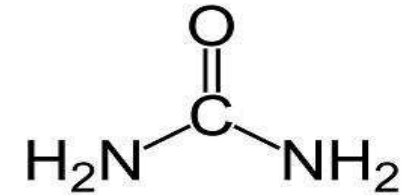
# Vue générale du cycle de l'urée



## II. ÉTAPES DU CYCLE

- **Les atomes d'Azote** utilisés dans l'uréogénèse hépatique proviennent de toutes les cellules de l'organisme sous forme de :

➤ **Alanine**, provenant des cellules musculaires et intestinales.



➤ **Glutamine**, qui transporte l'ammoniac sous une forme très peu toxique

➤ **Ions ammonium**, provenant surtout des désaminations intestinales.

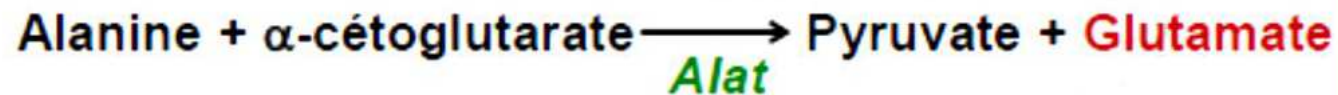
- **Le Carbone** de l'urée provient des bicarbonates.

- Le cycle a été élucidé par Hans Krebs et Kurt Henseleit en 1932, avant le cycle de Krebs 1937. (**cycle de Krebs Henseleit, cycle de l'ornithine**)

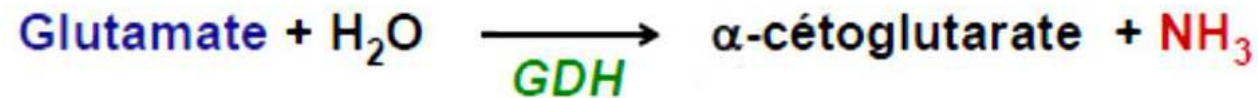
## II. ÉTAPES DU CYCLE

Dans le foie:

**Alanine** : Action de la *Alat* (cytosol)



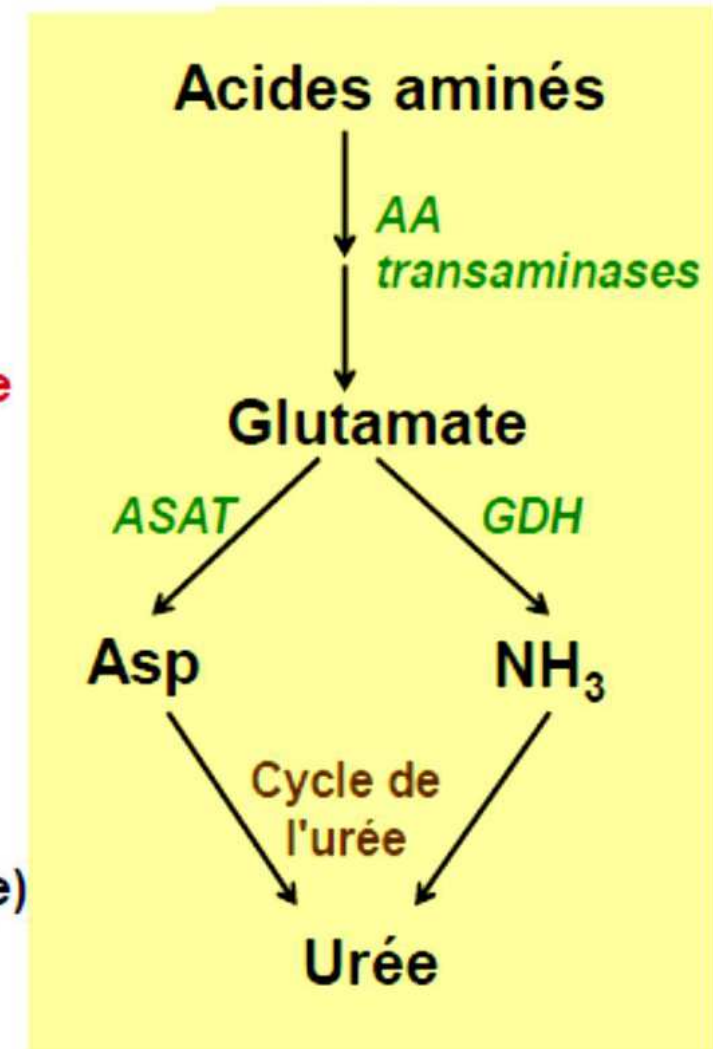
Glutamate → mitochondrie → action de *GDH*



**Glutamine** : Action de la *Glutaminase* (mitochondrie)



**NH<sub>3</sub>** dans la matrice mitochondriale pris en charge par le cycle de l'urée

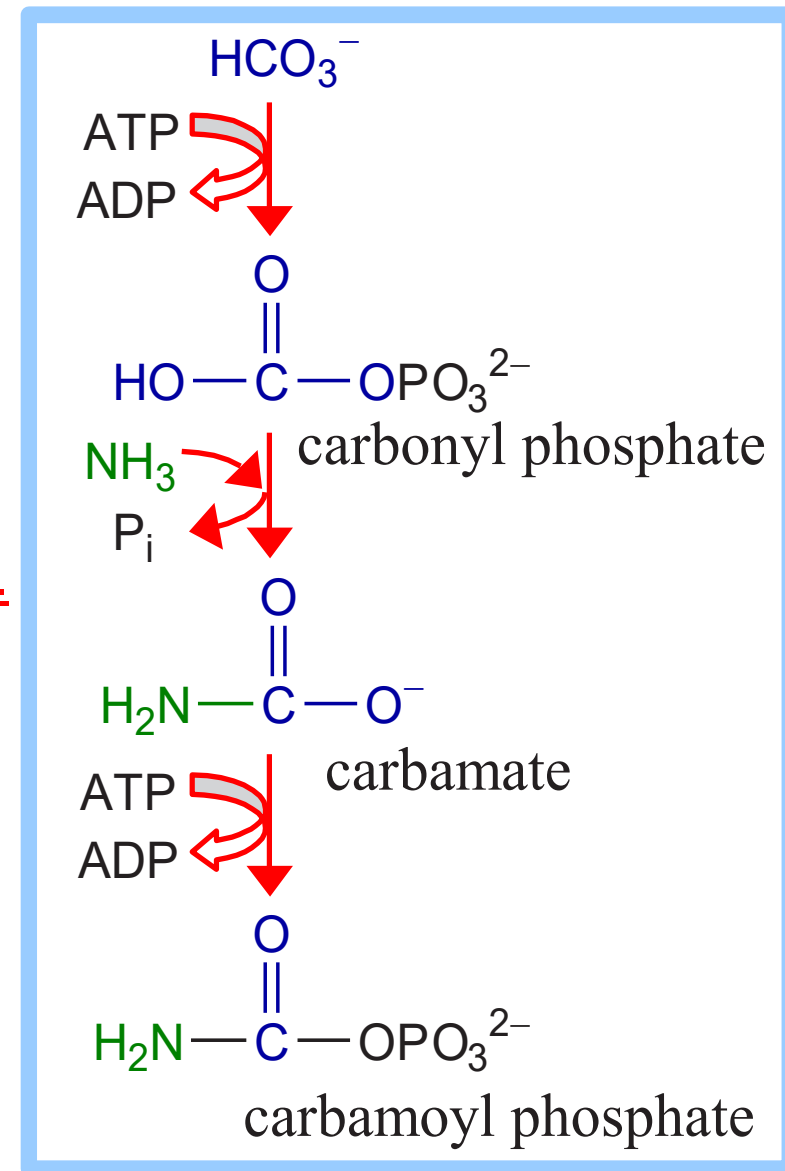


## II. ÉTAPES DU CYCLE

### A. Etape mitochondriale

#### 1) Formation du carbamylphosphate:

- Réaction catalysée par *carbamylphosphate synthétase-1 (CPS-1)*
- *CPS-1* est activée (allostérie) par N-acétylglutamate.
- N-acétylglutamate produit condensation Acétyl-CoA + Glutamate
- Réaction irréversible fortement endergonique consomme **2ATP**





## II. ÉTAPES DU CYCLE

### A. Etape mitochondriale

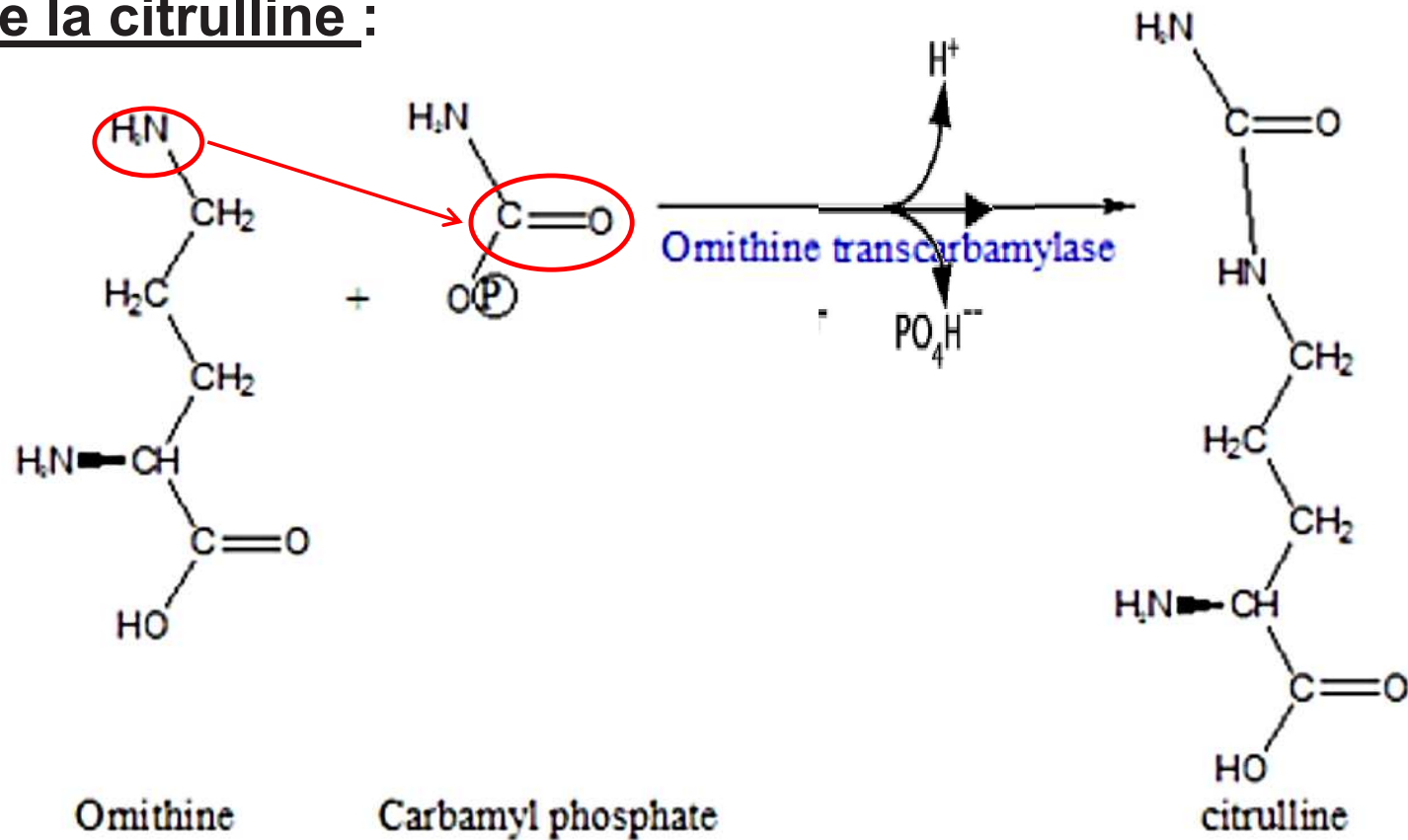
#### 1) Synthèse de la citrulline :

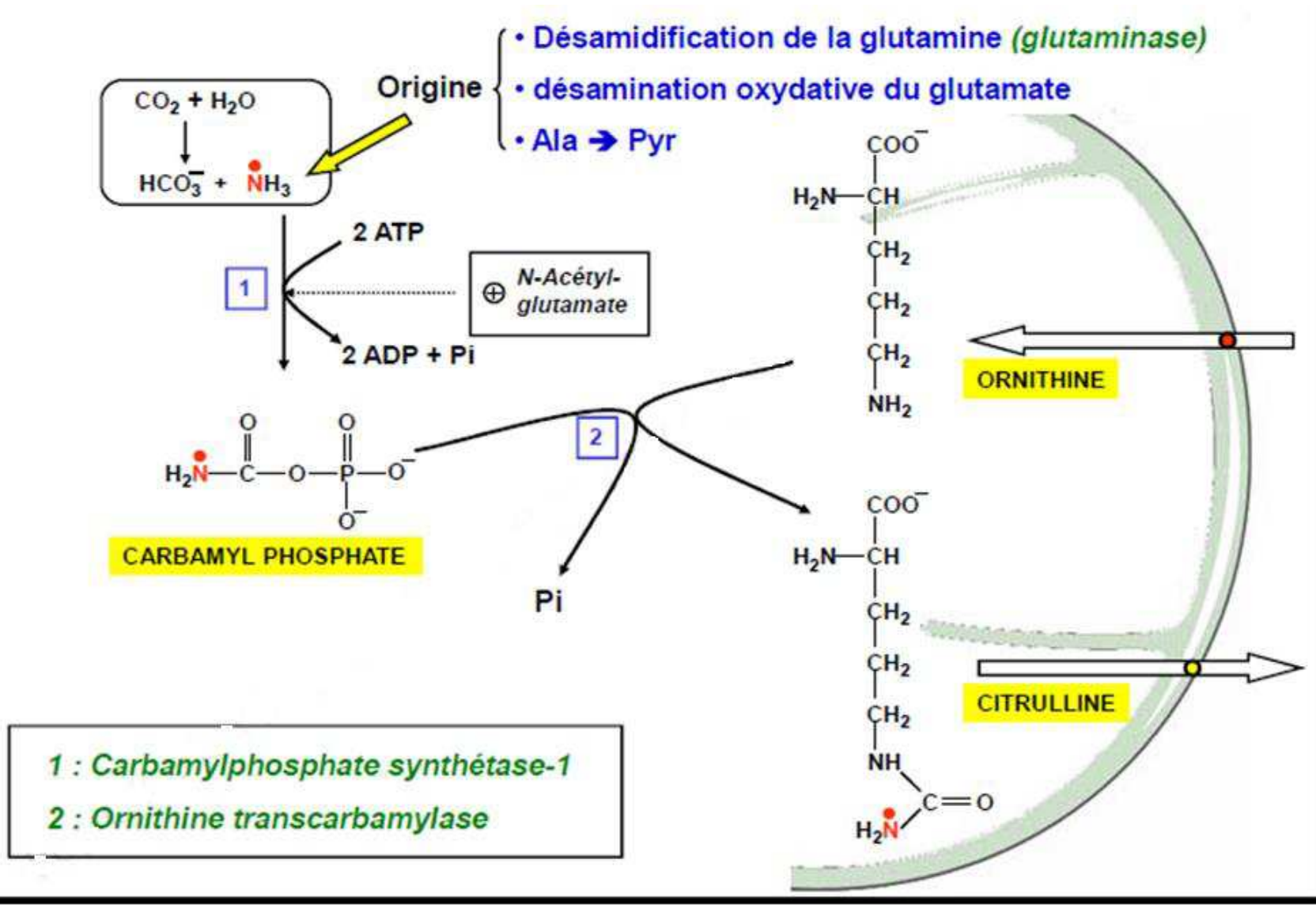
- Le groupe carbonyle du carbamylphosphate subit une attaque par l'azote du groupement aminé de l'ornithine.
- Cette réaction est catalysée par **l'ornithine transcarbamylase**.
- Ornithine transcarbamylase = Ornithine-carbamyl transférase

## II. ÉTAPES DU CYCLE

### A. Etape mitochondriale

#### 2) Synthèse de la citrulline :

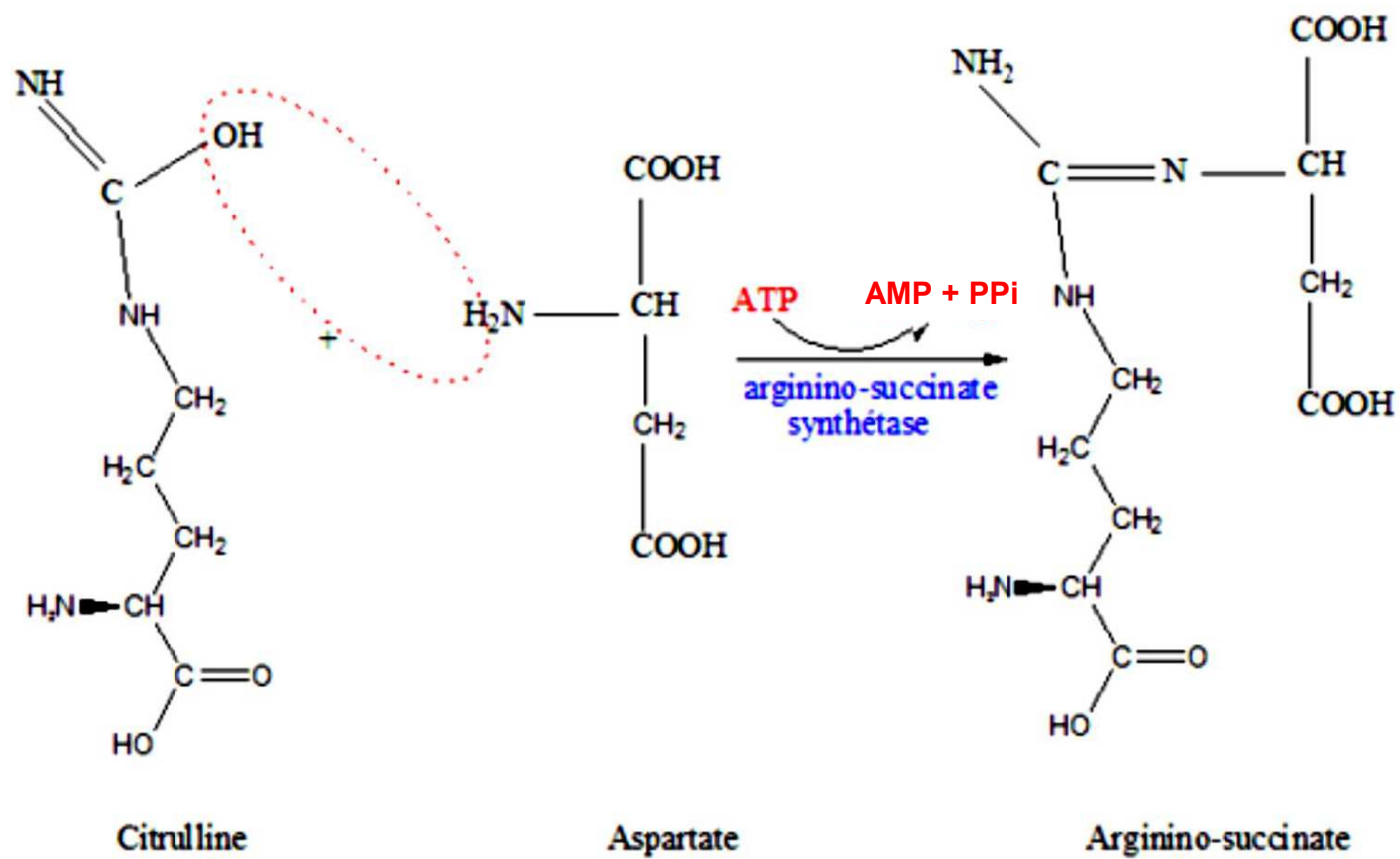




## II. ÉTAPES DU CYCLE

### B. Etape Cytoplasmique

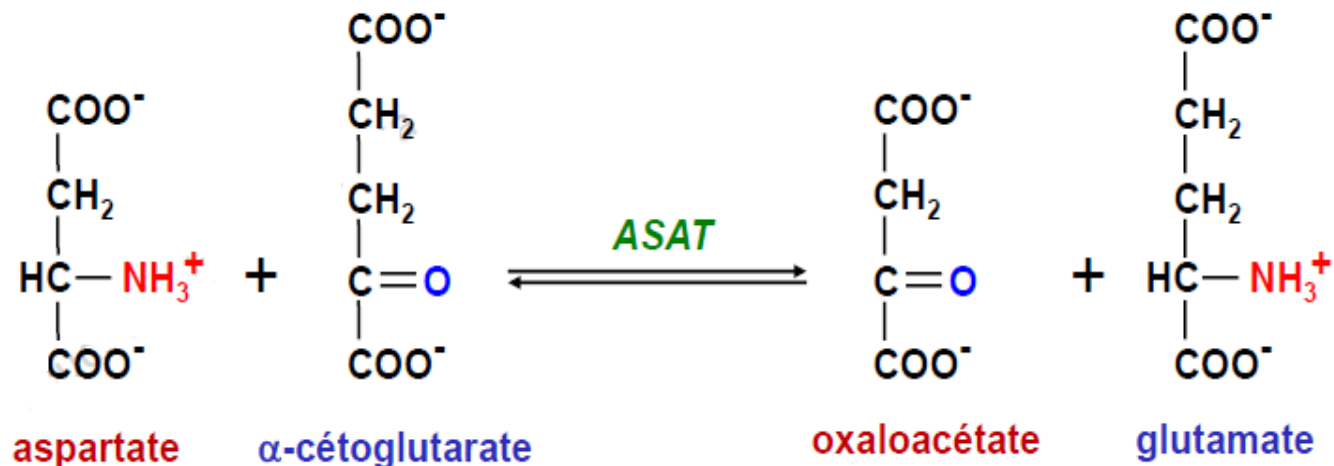
1) Synthèse de l'arginosuccinate: catalysée par *arginosuccinate synthétase*



## II. ÉTAPES DU CYCLE

### Origine de l'aspartate:

- L'aspartate va devoir sortir de la mitochondrie vers le cytoplasme et pour ça il va utiliser **la translocase glutamate – aspartate**.
- Cet Aspartate va ensuite retourner dans le cycle de l'urée au niveau de l'étape catalysée par l'arginosuccinate synthase

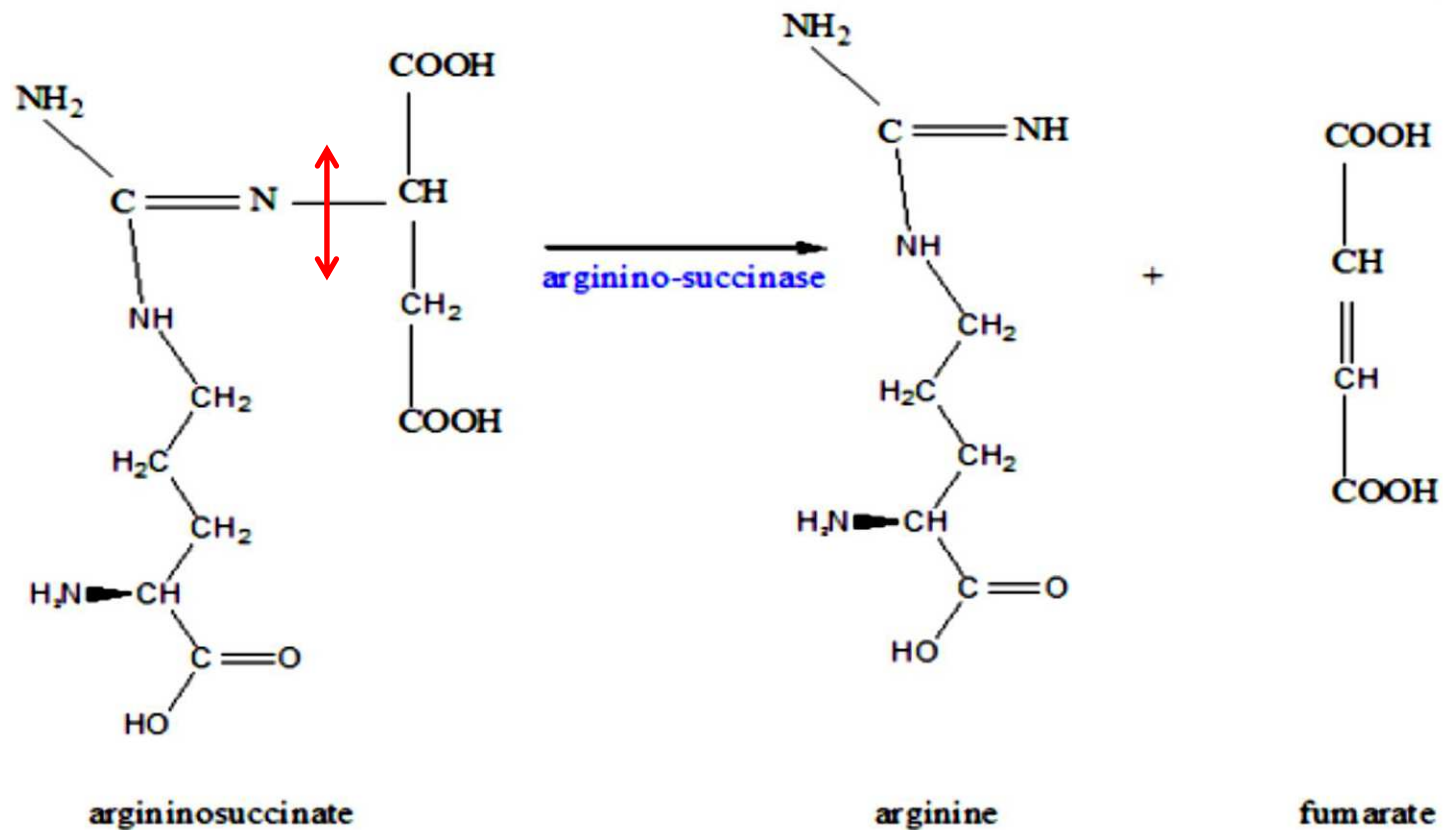


ASAT : ASpartate Amino Transférerase

## II. ÉTAPES DU CYCLE

### B. Etape Cytoplasmique

2) Synthèse de l'arginine: catalysée par *l'arginosuccinate lyase*



## II. ÉTAPES DU CYCLE

### B. Etape Cytoplasmique

#### 3) Synthèse de l'urée: catalysée par *l'arginase*:

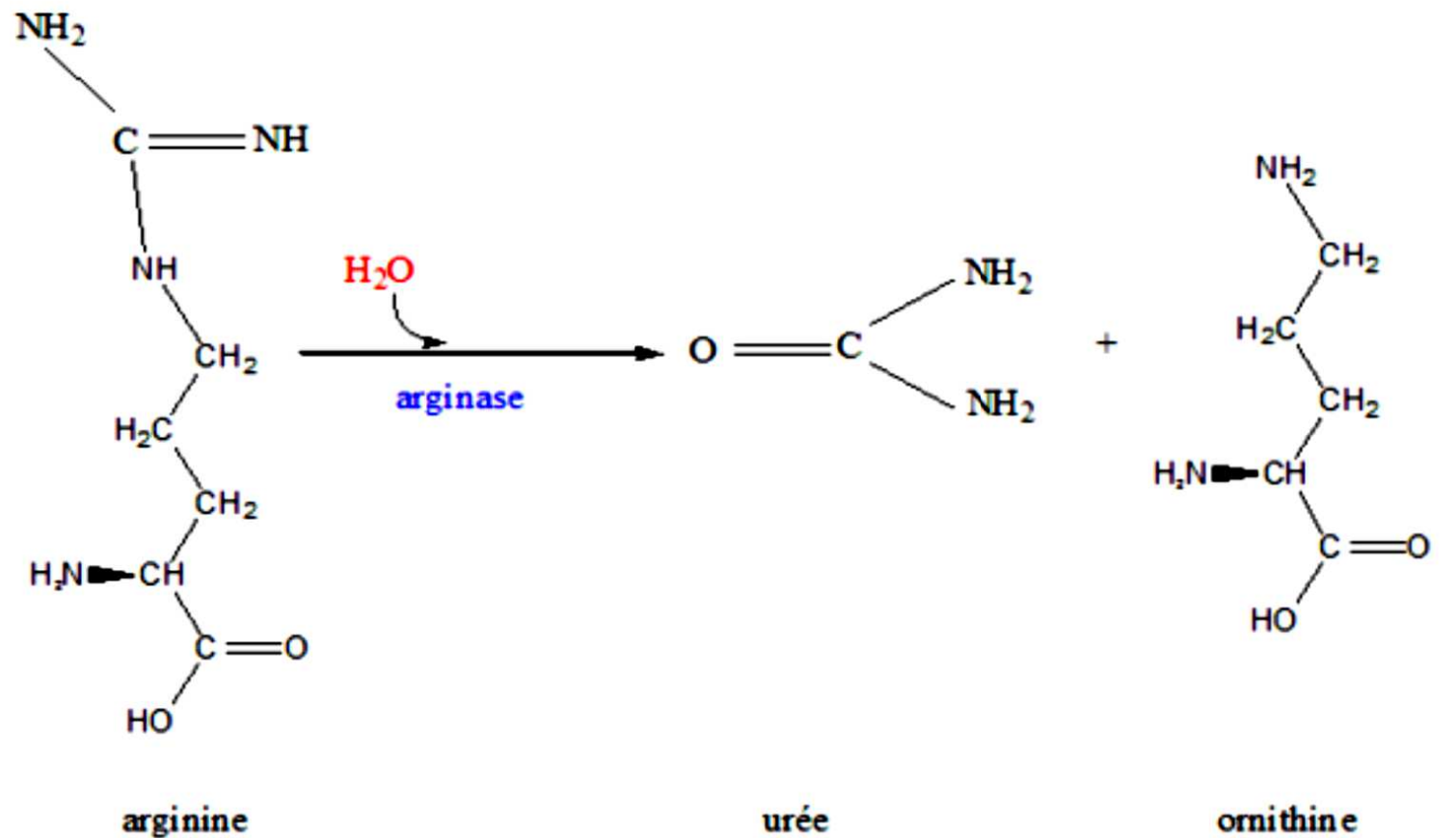
- Hydrolyse du groupement guanidinium de l'arginine pour former l'urée.
- Enzyme fixée à la membrane du réticulum endoplasmique.
- L'ornithine libérée entre dans un nouveau cycle pour réagir avec le

carbamyphosphate

## II. ÉTAPES DU CYCLE

### B. Etape Cytoplasmique

3) Synthèse de l'urée: catalysée par *l'arginase*:



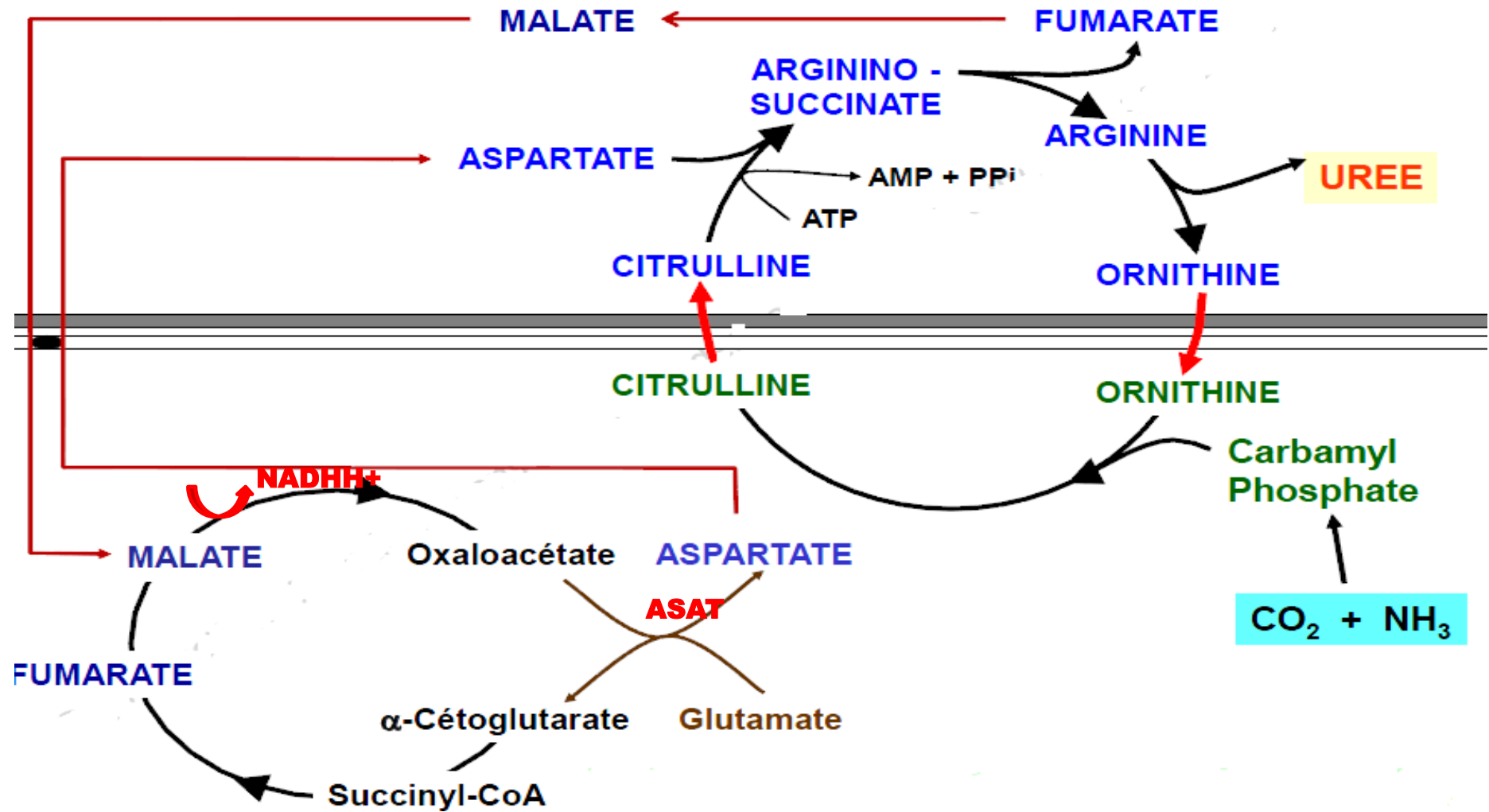


## La " bicyclette " de Krebs

**Cycle de l'acide citrique** et **cycle de l'ornithine** sont liés par **le fumarate**: intermédiaire commun, et par **l'aspartate**: acide aminé

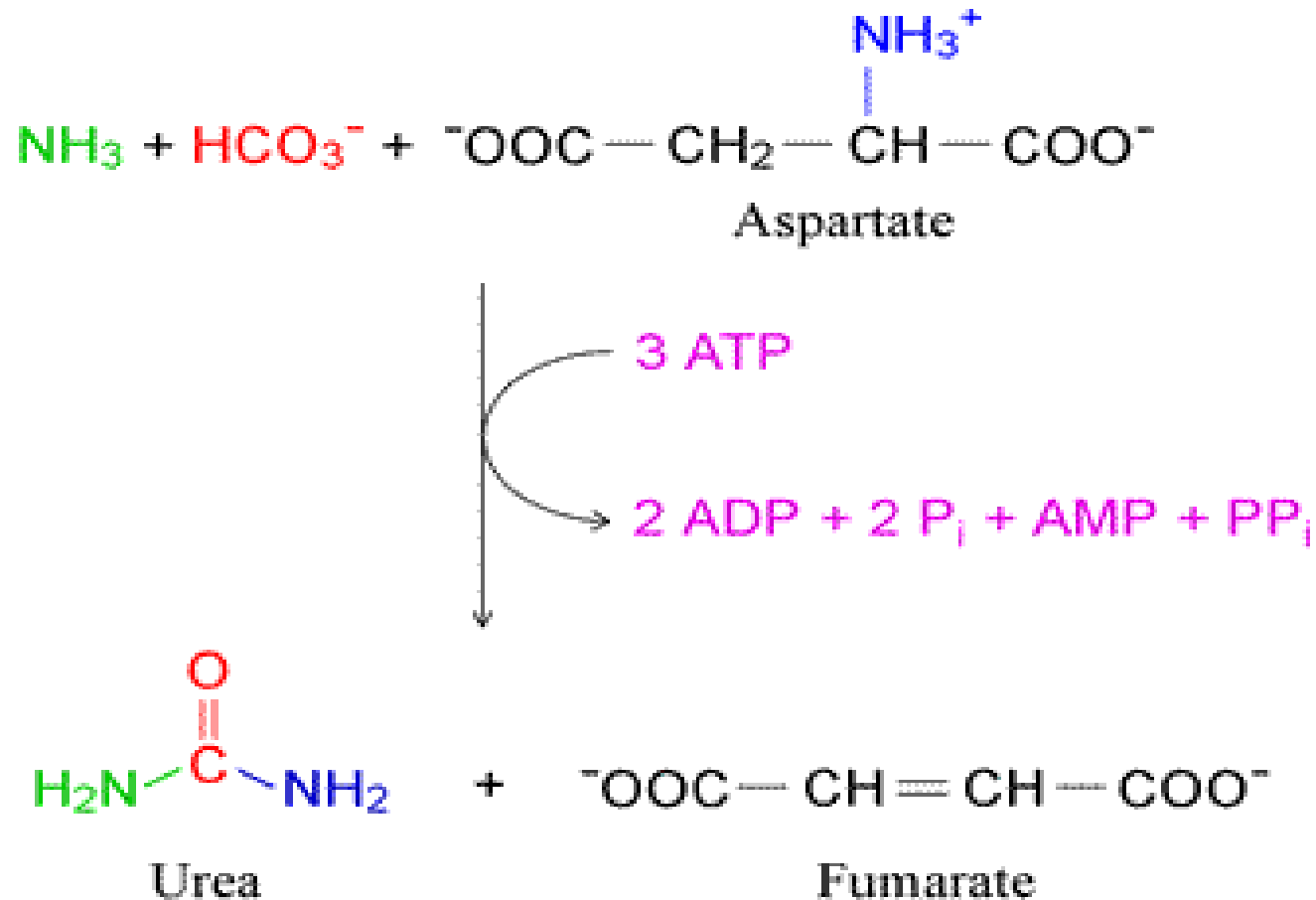
Ainsi **ce cycle Fumarate/aspartate** permet à la fois de faire marcher le cycle de l'urée (grâce à l'apport d'aspartate) et de faire marcher le cycle de Krebs (grâce à l'apport de Malate à travers le fumarate) → Réduction du cout énergétique du cycle de l'urée.

# CYCLE FUMARATE / ASPARTATE



## II. ÉTAPES DU CYCLE

Réaction globale :



### III. BILAN

#### Le bilan de l'uréogenèse

- La synthèse d'1 molécule d'urée utilise 3 ATP

$2 \text{ ATP (R1)} \rightarrow 2\text{ADP} + 2\text{Pi}$  (2 liaisons riches en énergie)

$1 \text{ ATP (R3)} \rightarrow \text{AMP} + \text{PP} \rightarrow 2\text{Pi}$  (2 liaisons riches en énergie)

donc 4 liaisons = équivalent de **4 ATP**

- La régénération de l'aspartate à partir du fumarate via le malate libère

$1 \text{ NADH, H}^+ \rightarrow 3 \text{ ATP}$

**⇒ au total la synthèse de l'urée aura consommé 1 ATP**

$\text{NH}_4^+ + \text{HCO}_3^- + 3\text{ATP} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{ASP} \rightarrow \text{UREE} + \text{Fumarate} + 2\text{ADP} + \text{AMP} + 4 \text{ Pi}$

## **IV. RÉGULATION DU CYCLE**

- **3 Niveaux de régulation :**
  - **Disponibilité de substrats**
  - **Allostérique**
  - **Hormonale**

## IV. RÉGULATION DU CYCLE

### 1. Disponibilité de substrats :

Le catabolisme des AA conduit principalement à la libération de  $\text{NH}_3$ , alanine et Glutamine:

#### A- En période post prandiale :

Plus de 50% de l'azote absorbé est transformé immédiatement en urée.

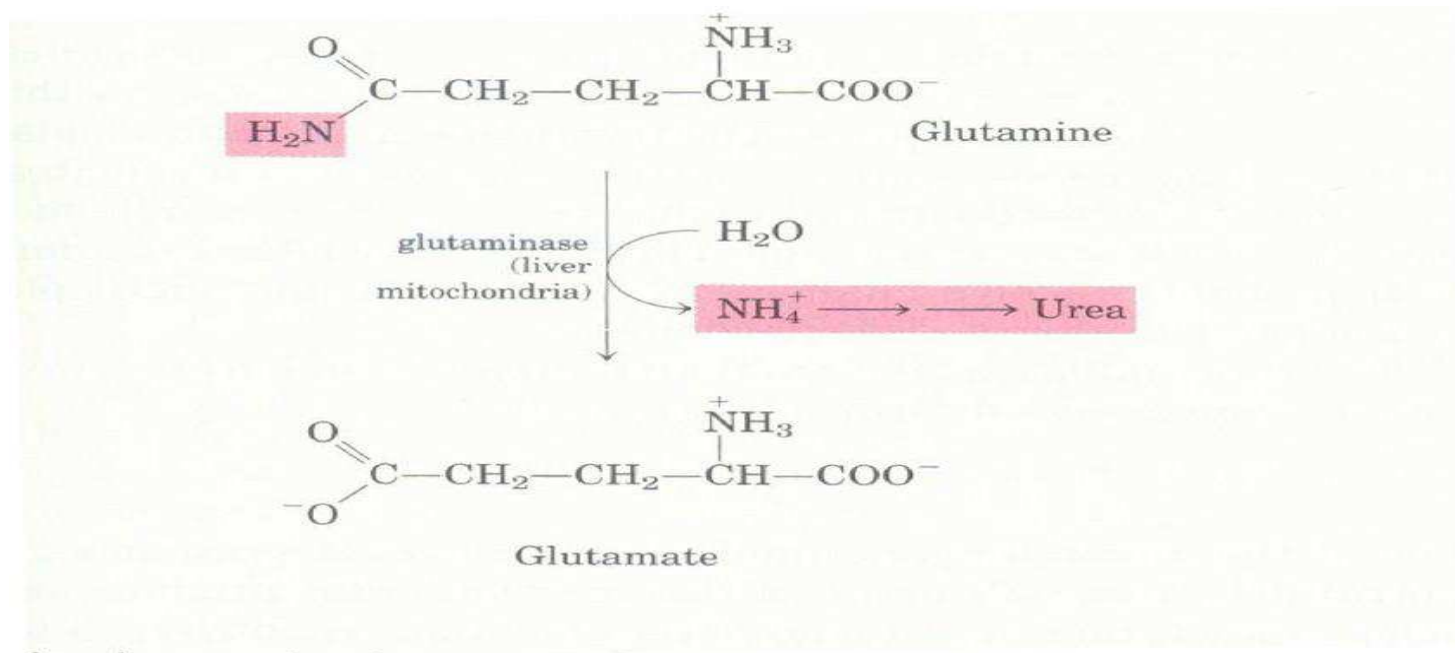
#### ➤ **Au niveau intestinal** :

- Glutamine et Glutamate sont oxydés dans l'entérocyte.
- Les autres aa sont absorbés et passent dans la circulation portale. Il y a donc un flux d'aa et d'ammoniac vers le foie.

## IV. RÉGULATION DU CYCLE

### 1. Disponibilité de substrats :

➤ Au niveau hépatique :



- L'alanine sera transformée en **Aspartate** qui peut rentrer dans le cycle de l'urée.

## IV. RÉGULATION DU CYCLE

### 1. Disponibilité de substrats :

#### B- En période de jeûne modéré:

Le processus d'épargne protéique consomme les substrats uréogéniques.

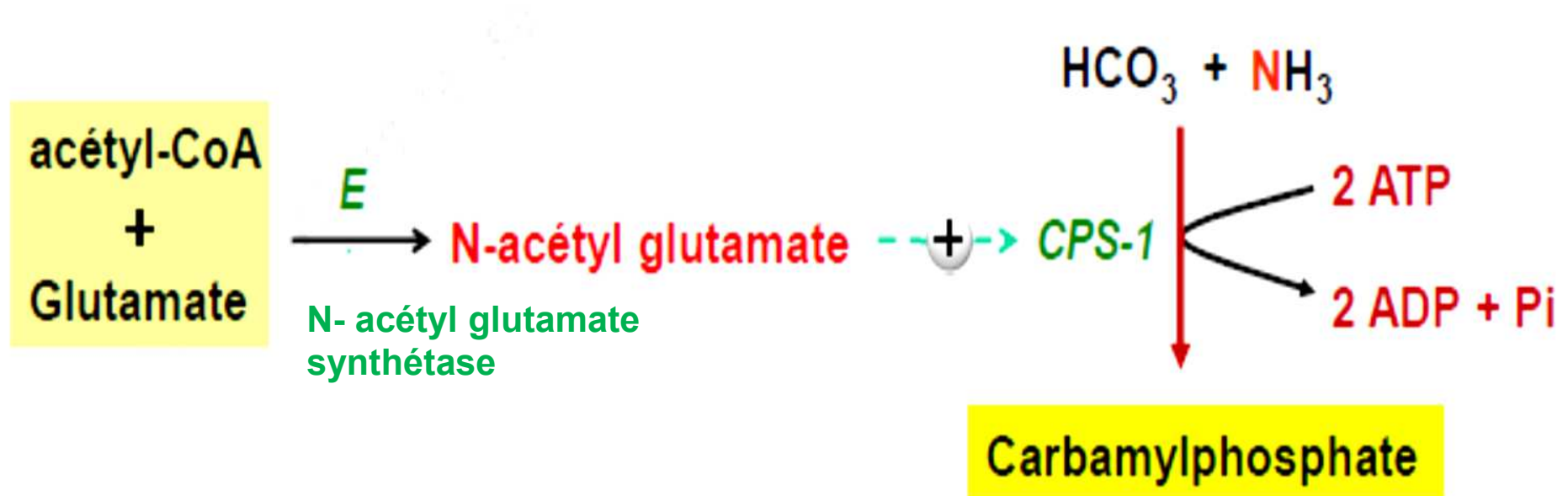
En cas de **jeûne prolongé** la protéolyse stimule la synthèse de l'urée.



# IV. RÉGULATION DU CYCLE

## 2. Régulation Allostérique:

La carbamylphosphate synthétase-1 (CPS-1) catalyse l'étape clé du cycle: **est activée** par le **N-acétyl glutamate** (**effecteur positif**)



## IV. RÉGULATION DU CYCLE

### 2. Régulation Allostérique:

- Le N-acétyl glutamate (NAG) est formé à partir de **l'AcétylCoA** et de **l'acide glutamique**. (NAG synthétase)
- L'**acétylCoA** est obtenu à partir du **pyruvate**:
  - en période alimentaire (Glycolyse),
  - à partir des acides gras (B oxydation)
- En cas de dégradation des Protéines (exogène/endogène), la quantité **d'acide glutamique** augmente, en conséquence le NAG aussi et donc le cycle de l'urée est activé

## IV. RÉGULATION DU CYCLE

### 3. Régulation Hormonale:

- Elle joue indirectement sur l'apport en substrats :
  - ⇒ **Cortisol** : augmente la protéolyse et l'efflux musculaire et donc augmente l'uréogénèse.
  - ⇒ **Glucagon** : augmente le transport hépatocytaire des AA et donc augmente l'uréogénèse.
  - ⇒ **Insuline** : oriente les AA vers la synthèse protéique et diminue l'uréogénèse.

# V. Exploration

## 1. Dosage de l'urée

### ❖ Caractéristiques de l'urée:

- non toxique, hydrosoluble,
- Circule librement (pas de transporteur)
- Très diffusible = grand espace de diffusion
- Élimination rénale +++:

filtration glomérulaire

réabsorption tubulaire passive partielle ( 40%)

est en fonction du débit urinaire= ↓ si débit rapide,

↑ si débit lent.

80 à 90% de l'azote total urinaire

## V. Exploration

### 1. Dosage de l'urée

#### ❖ Intérêt de son dosage :

- Témoin majeur du catabolisme azoté.
- Moyen peu sensible d'évaluation de la fonction rénale
- reflet de la fonction métabolique hépatique (**synthèse**)
- examen d'urgence
  - Sang = 2,5 – 8,5 mmol/l ou 0,15 – 0,50 g/l.
  - Urine = 250 – 500 mmol/24H ou 15 -35 g/24H

# V. Exploration

## 2. Variation physiopathologique

### A. Variations physiologiques:

- l'âge: plus basse chez le NNé et l'enfant que chez l'adulte.
  - plus élevée chez le sujet âgée.
  - l'apport azoté alimentaire (↑ régime hyperprotidique)
  - grossesse → diminution par augmentation de la filtration glomérulaire
- Ainsi l'interprétation doit se faire en fonction de l'âge, du métabolisme protidique et de l'état d'hydratation.

# V. Exploration

## 2. Variation physiopathologique

### B. Variations pathologiques:

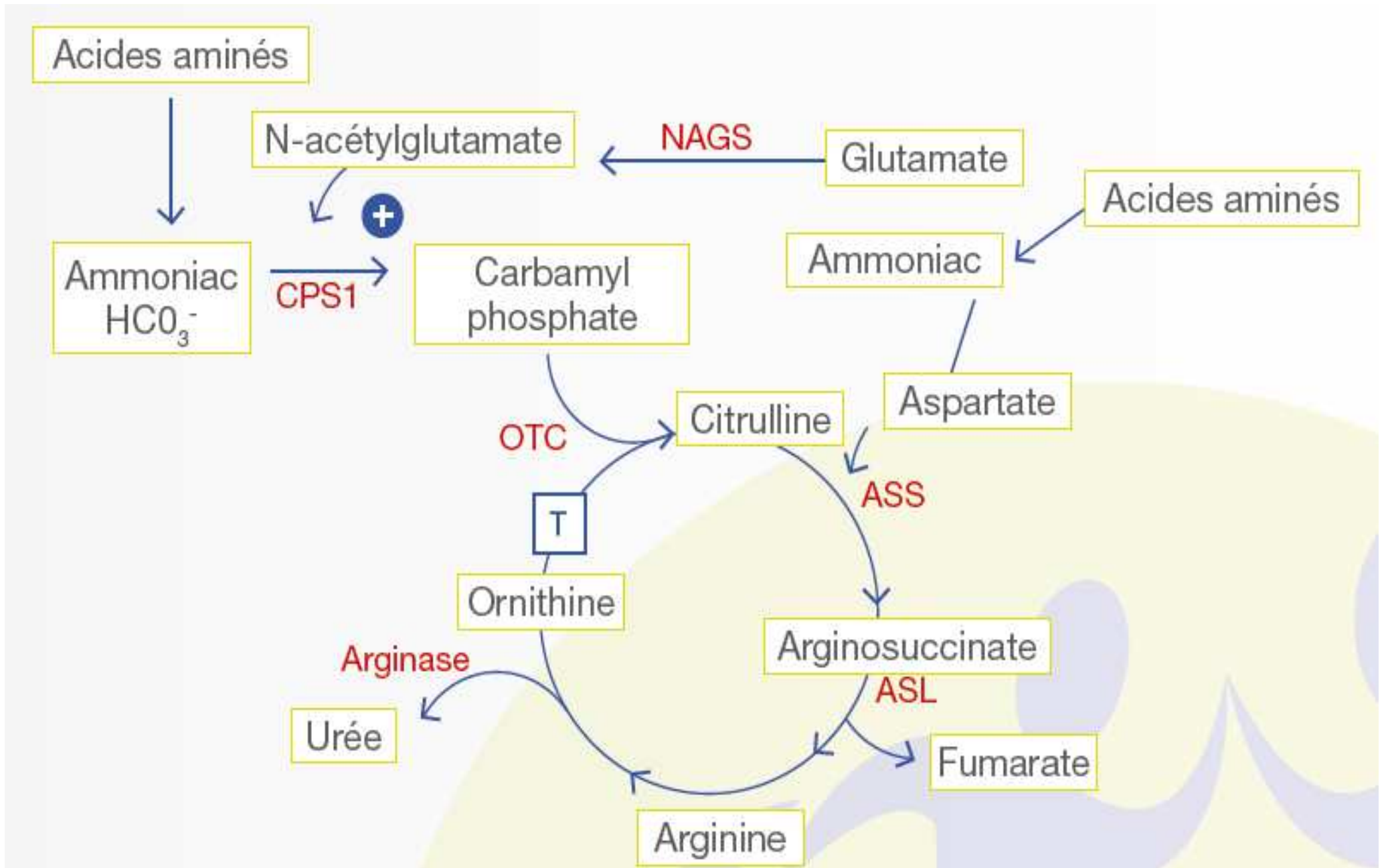
- Défaut d'élimination de  $\text{NH}_3$  sous forme d'urée par le foie  $\Rightarrow$  accumulation dans le sang de  $\text{NH}_3$  (toxique) + **Glutamine**.

#### 1) Hyperammoniémies héréditaires par déficits ENZ du cycle:

- formes néonatales  $\Rightarrow$  Encéphalopathies métaboliques  $\Rightarrow$  coma
- formes tardives (enfant, adolescent, adulte)

**Le déficit en OCT (ornithine transcarbamylyase)** est le + fréquent  $\Rightarrow$  dans le sang :

- $\uparrow$  des AA totaux, de la Glutamine, et de l' $\text{NH}_3$
- $\downarrow$  de l'urée





## MALADIES GENETIQUES DU METABOLISME DE L'UREE

Maladie	Transmission	Enzyme
<u>Déficit en carbamoyl-phosphate synthétase</u>	<u>Récessive</u>	Carbamoyl-phosphate synthétase
<u>Déficit en ornithine carbamyl transférase</u>	<u>Dominante à l'X</u>	Ornithine carbamyl transférase
<u>Déficit en N-Acétylglutamate synthase</u>	<u>Récessive</u>	N-Acétylglutamate synthase
<u>Acidurie argininosuccinique</u>	<u>Récessive</u>	Arginosuccinase
<u>Argininémie</u>	<u>Récessive</u>	Arginase
<u>Citrullinémie</u>	<u>Récessive</u>	Argininosuccinate synthétase
<u>Hyperornithinémie</u>	<u>Récessive</u>	Ornithine aminotransferase

# V. Exploration

## 2. Variation physiopathologique

### B. variations pathologiques :

#### 2. Hyperammoniémies héréditaires par :

- **Défauts de transporteurs :**
  - intolérance aux protéines dibasiques : Anomalies des voies métaboliques affectant la fourniture de substrats ou d'intermédiaires indispensables
  - syndrome triple H : syndrome d'hyperammoniémie-hyperornithinémie-homocitrullinémie: Déficit de transport mitochondrial de l'ornithine
- **Diminution du pool acétyl-CoA :**
  - défauts de la bêta-oxydation des acides gras

# V. Exploration

## 2. Variation physiopathologique

### 3. Hyperammoniémies acquises:

- Insuffisance hépatique sévère
- Hépatocarcinome
- Intoxication à la Dépakine<sup>o</sup>

.

***Merci pour Votre Attention***