

# AMMONIOGENESE ET UROGENESE

## I. AMMONIOGENESE

1. Définition
2. La voie de l'ammoniogénèse
  - a. Transport cellulaire de la glutamine
  - b. Le cycle des mononucléotides puriques
  - c. Désamination de la glutamine
    - La glutaminase I phosphodépendante
    - La glutaminase I phosphoindépendante
    - La glutaminase II
3. Le devenir du glutamate issu de ces 3 systèmes enzymatiques
4. Le devenir du NH<sub>3</sub> produit
5. Régulation de l'ammoniogénèse
6. Importance de l'ammoniogénèse rénale

## II. UROGENESE

1. Définition
2. Le cycle de l'urée ou cycle de Krebs-Henseleit
3. Bilan du cycle de l'urée
4. Régulation du cycle:
  - a. Le flux des précurseurs
  - b. Régulation allostérique
  - c. Régulation hormonale

## III. RELATION UROGENESE/AMMONIOGENESE: MAINTIEN DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

Il existe un équilibre dynamique des aa dans l'organisme, tout apport supérieur aux besoins entraîne le catabolisme des aa qui génère de l'ammoniac potentiellement toxique pour l'organisme (si la concentration est supérieure à 50 micromoles par litres).

Il faut pour l'organisme trouver un moyen d'éliminer l'azote excédentaire (la production quotidienne équivaut environ à une mole).

L'ammoniogénèse et l'uréogénèse sont 2 procédés complémentaires qui contribuent à l'élimination de l'azote excédentaire.

Au coeur de ces carrefours métaboliques on trouve 2 aa principaux qui jouent le rôle de transporteurs d'azote :

- la glutamine: Gln
- l'alanine: Ala

Il est important que l'uréogénèse soit un processus limité car elle consomme du HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> qui est le principal système tampon de l'organisme.

## 1 AMMONIOGENESE: ETAPE RENALE

### 1.1 Définition

L'ammoniogénèse est la biosynthèse de l'ammoniac par les cellules rénales tubulaires proximales et accessoirement distales. C'est un processus intégré aux conditions de l'équilibre acido-basique.

Le terme ammoniogénèse comprend la synthèse de l'ammoniac dans le but d'éliminer l'azote sous cette forme.

L'ammoniac  $\text{NH}_3$  de la lumière tubulaire, se combine ( en fonction du pH ) avec un proton pour former le  $\text{NH}_4^+$  qui se combine lui-même à des anions et ne peut plus revenir en arrière ( $\text{pK}_a$  du couple=9). La glutamine représente 70 à 80% du  $\text{NH}_3$  formé par le rein.

- $\text{NH}_3$  intervient dans le maintien de l'équilibre acido-basique.

Remarque : il existe une ammoniogénèse intestinale assurée par l'hydrolyse de l'urée par les uréases bactériennes et la désamination des aa par les bactéries du colon mais le foie capte la totalité de l'ammoniac intestinal pour en faire de l'urée.

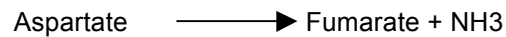
## 1.2 La voie de l'ammoniogénèse

### a. Transport cellulaire de la glutamine

La glutamine pénètre dans les cellules rénales par leur pôle basal (en provenance du sang) et par leur pôle tubulaire (en provenance du filtrat glomérulaire)

«

### b. Le cycle des mononucléotides puriques



### c. Désamination de la glutamine:

La glutamine pénètre dans les cellules rénales, soit par leur pôle basal quand elle vient du sang, soit par leur pôle urinaire quand elle provient du filtrat glomérulaire.

3 enzymes participent directement à la production du  $\text{NH}_3$  à partir de la glutamine et catalysent la réaction suivante:



Au final la glutamine va donner du glutamate et du  $\text{NH}_3$  et le glutamate sera lui même transformé en  $\text{NH}_3$ .

## 1.3 Le devenir du $\text{NH}_3$ produit

$\text{NH}_3$  est une base forte; le  $\text{pK}_a$  du couple  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$  est de 9

Au niveau urinaire, on retrouve donc 99% de  $\text{NH}_4^+$  peu diffusible qui est complexé avec un anion qui est piégé dans les urines.

## 1.4 Régulation de l'ammoniogénèse

**La régulation est assurée par :**

- les produits de la réaction:
  - glutamate inhibe les glutaminases
  - ammoniac inhibe la glutamate déshydrogénase

- Le pH :

Si acidose la baisse du pH urinaire entraîne une séquestration de  $\text{NH}_3$  sous forme de  $\text{NH}_4^+$  dans l'urine d'où diminution du  $\text{NH}_3$  dans les cellules et baisse du rétrocontrôle négatif. De plus une diminution du pH entraîne une augmentation de l'affinité des glutaminases pour la glutamine et de la glutamate déshydrogénase pour le glutamate.

## 1.5 Importance de l'ammoniogénèse rénale :

Normalement elle assure une faible part dans l'élimination de l'azote. Elle prend son importance en cas d'acidose : elle favorise l'élimination urinaire des protons et la réabsorption des bicarbonates en diminuant l'utilisation métabolique des bicarbonates.

## 2 UREOGENESE : ETAPE HEPATIQUE

### 2.1 Définition :

C'est la synthèse de l'urée, produit d'élimination et de détoxification de l'azote. Elle s'effectue dans le foie où l'excédant d'azote y est transporté par la glutamine et l'alanine. Elle conduit à l'élimination de 85% des composés protidiques ( c'est la voie majoritaire ).

Le foie par le biais de l'uréogénèse peut, d'une part détoxifier l'organisme de l'ammoniaque produit par les autres tissus et d'autre part utiliser les aa à des fins énergétiques.

La synthèse d'urée peut être augmentée en cas d'hypercatabolisme, de néoglucogénèse intense, de régime hypercarné.

#### Elle peut être divisée en 2 parties :

- Acheminement de l'azote excédentaire jusqu'au foie par la glutamine et l'alanine
- Synthèse de l'urée proprement dite

### 2.2 Le cycle de l'urée = cycle de Krebs-Henseleit

Le cycle comporte 5 réactions aboutissant à la formation d'une molécule d'urée et à la régénération de l'ornithine. Le cycle est en partie mitochondrial et en partie cytosolique

#### Réaction 1: carbamoyl-phosphate synthétase: CPS:

Réaction mitochondriale ATP dépendante permettant la synthèse du carbamoyl phosphate à partir de  $\text{NH}_3$  et  $\text{HCO}_3^-$

L'ADP a un rôle inhibiteur sur cette enzyme (rétrocontrôle négatif), le Nacétylglutamate a lui un rôle activateur ; la liaison de celui-ci à la sous-unité enzymatique nécessite la présence de Mg.

Après 4 autres réactions on abouti à la transformation de l'arginine en urée + ornithine.

### 2.3 Bilan du cycle de l'urée:

Tous les substrats sont régénérés. Il y a consommation de 2ATP pour la synthèse du CP et de l'équivalent de 2 ATP (en réalité un ATP donnant de l'AMP) pour la synthèse de l'argininosuccinate.

## 2.4 Régulation du cycle

### 3 types de régulation :

- Par le flux de substrats
- Par allostérie
- Hormonale

### Par le flux de substrats :

Le catabolisme des aa conduit principalement à la libération de NH<sub>3</sub>, alanine et Glutamine:

- **En période post prandiale :**

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

- Au niveau intestinal :

Glutamine et Glutamate sont pratiquement totalement 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.

- Au niveau hépatique :

Gln → Glu + NH<sub>3</sub> par la glutaminase mitochondriale des hépatocytes portaux avec une activité très élevée car l'enzyme est activée par le NH<sub>3</sub>.  
L'alanine sera transformée en aspartate qui peut rentrer dans le cycle de l'urée.

- **En période interprandiale :**

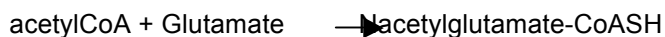
Le flux azoté provenant de l'intestin est atténué. L'azote qui provient du muscle (2/3 sous forme d'alanine) et est un substrat pour l'uréogénèse mais celle-ci est moins importante qu'en période postprandiale.

- **En situation pathologique :**

Lors d'un stress il y a un efflux musculaire d'azote ce qui augmente l'uréogénèse et l'utilisation en parallèle de la copule carbonée des aa dans la néoglucogénèse.

- a) La régulation allostérique:

Au niveau de la CPS par le Nacétylglutamate dont la production est sous la dépendance de la Nacétylglutamate synthétase :



L'arginine active la synthèse du Nacétylglutamate.

- b) La 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

### 3 RELATION UREOGENESE/AMMONIOGENESE: MAINTIEN DE L'EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

La glutamine est donc un important donneur d'azote pour la synthèse hépatique de l'urée et pour la synthèse rénale d'ammoniac.

En cas d'acidose l'organisme doit augmenter sa production de glutamine pour satisfaire les besoins rénaux ( ce qui est contraire au maintien de l'uréogénèse ).

Il existe heureusement 2 compartiments métaboliques dans le foie qui rendent possible cette adaptation en fonction de l'état acido-basique.

#### **On a 2 types de cellules hépatocytaires :**

- hépatocytes périportaux (93%) : activité glutaminase et enzymatique du cycle de l'urée
- hépatocytes périveineux (7%) : activité glutamine synthétase

**En phase postprandiale**, l'activité glutaminasique est importante , le foie est consommateur de glutamine.

**En phase interprandiale** l'utilisation et la synthèse de glutamine sont équilibrés.

En cas d'acidose : la glutaminase hépatique est inhibée ( car elle est très sensible au pH , or il y a acidose et donc inhibition de celle ci. )

#### **La synthèse de l'urée est d'autant plus réduite que :**

- ⇒ La production de N-acétyl-glutamate ( activateur de la CPS ) diminue suite à la diminution de la disponibilité de la glutamine.
- ⇒ L'acidose déplace l'équilibre  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$  vers  $\text{NH}_4^+$  alors que la CPS utilise surtout  $\text{NH}_3$

L'ammoniac n'étant plus disponible au niveau périportal il est disponible pour la synthèse de glutamine au niveau périveineux.

Ainsi en cas d'acidose, la dégradation périportale de glutamine diminue alors que sa production périveineuse augmente. Le foie produit donc une grande quantité de glutamine disponible pour le rein où son métabolisme va s'opposer à l'acidose.

**Note :** contrairement à la glutaminase hépatique les glutaminases rénales sont activées par la diminution du pH :

- ⇒ On a donc bien un fonctionnement synchrone du foie vis à vis du rein

L'inhibition de l'uréogénèse en cas d'acidose contribue à l'économie de  $\text{HCO}_3^-$  qui contribue à l'homéostasie acide-base.