

Faculté de médecine

Département de médecine

Laboratoire de biochimie

TURNOVER DES PROTEINES ET METABOLISME DES ACIDES AMINES

S.A.HAMMA

PLAN

I- BESIIONS QUOTIDIENS

II- DIGESTION DES PROTEINES ALIMENTAIRES

- 1- Etape intraluminale**
- 2- Etape membranaire**
- 3- Etape cytosolique**

III- CATABOLISME DES PROTEINES

- 1- Le système lysosomale**
- 2- Le système calpaïne – calpastatine**
- 3- Le système ubiquitine – protéasome**
- 4- Signaux de la protéolyse**

IV- LE METABOLISME DES ACIDES AMINES

V- REGULATION HORMONALE ET NUTRITIONELLE DU METABOLISME PROTEIQUE :

I- BESIIONS QUOTIDIENS

Chez l'homme adulte en bonne santé , les protéines tissulaires (en très grande partie musculaire) représentent environ le 1/7 du poids corporel (70 kg) , soit 10kg. La protéolyse normale d'une journée équivaut à environ 4% , soit 400g de protéines :

- Les $\frac{3}{4}$ des acides aminés libérés sont réutilisés à la synthèse de nouvelles protéines (turnover protéique). Ce dernier a un double intérêt :

- Eliminer les protéines anormales
- Permettre la régulation du métabolisme cellulaire en éliminant les enzymes et protéines régulatrices , une fois leur mission accomplie.

- Le $\frac{1}{4}$ restant est catabolisé : la perte nette en protéines est d'environ 100g . Pour équilibrer le turnover protéique, l'alimentation doit donc apporter environ 100g de protéines par jour , qui sont catabolisées en acides aminés utilisés à la synthèse des protéines .

II- DIGESTION DES PROTEINES ALIMENTAIRES

La digestion des protéines commence dans l'estomac, où l'environnement acide favorise la dénaturation des protéines . Elle a lieu en trois étapes :

1- Etape intraluminale

Les protéines sont catabolisées en acides aminés et peptides par des protéases synthétisées par les cellules exocrines de l'appareil digestif sous forme de proenzymes (zymogènes) inactifs . Sont secrétés par :

- l'estomac : la pepsine (pepsinogène) .
- le pancréas : la trypsine (trypsinogène) , la chymotrypsine (chymotrypsinogène) , l' élastase (proélastase) et des carboxypeptidases (procarboxypeptidase) .
- l'intestin grêle : des aminopeptidases.

2- Etape membranaire

Les peptides sont hydrolysés par des aminopeptidases de la bordure en brosse des anthérocytes en acides aminés, di et tripeptides, absorbés grâce à des transporteurs spécifiques.

3- Etape cytosolique

Les di et tripeptides sont hydrolysés par des di et tripeptidases en acides aminés.

Tous les acides aminés passent dans la veine porte ;

- les $\frac{3}{4}$ sont captés par le foie
- le $\frac{1}{4}$ restant est capté par les autres tissus.

III- CATABOLISME DES PROTEINES

La demie vie des protéines tissulaires est très variable , de quelques dizaines de secondes à plus de 100 jours. Les processus de dégradation protéique sont moins bien connus que ceux de la synthèse protéique .Il sont plus complexes et font intervenir trois systèmes distincts qui different selon l'organe et la protéine considérée :

1- Le système lysosomal

Cette voie de dégradation est ATP- dépendante , se déroule en particulier dans le foie mais aussi dans le muscle pendant le jeûne. Elle :

- fait appel à des protéases actives en milieu acide , les cathepsines qui dégradent les protéines par un processus voisin de la phagocytose (endocytose).
- agissent essentiellement sur les protéines intra- cellulaires à demie vie longue, sur les protéines de la membrane cellulaires et sur les les protéines extra- cellulaires .L'endocytose peut également concerner un fragment d'organite ou un organite entier.

La protéolyse par les lysosomes est régulée par des hormones. L'insuline diminue la formation des vacuoles d'autophagie. Au cours du jeûne ou dans le diabète, la protéolyse lysosomale est accélérée entraînant une augmentation de la libération des acides aminés et la stimulation de la néoglucogénèse.

De même en cas d'hyperthyroïdie , la protéolyse lysosomale est augmentée.

2- Le système calpaïne – calpastatine

Ce système fait intervenir deux enzymes ; la calpaïne m et la calpaïne μ ; dont l'activité est étroitement fonction de la concentration intracellulaire n calcium. Elles sont plus spécialisées dans la dégradation des protéines du cyto- squelette. La calpastatine est un inhibiteur puissant des calpaïnes , l'activité protéolytique globale dépend de l'équilibre entre calpaïnes et calpastatine.

3- Le système ubiquitine – protéasome

Ce système de protéolyse:

- est ATP dépendant .
- représente la majorité de la protéolyse au niveau musculaire.
- concerne les protéines intra- cellulaires anormales ou protéines à demie vie courte.
- fait intervenir l'ubiquitine , une protéine de 76 acides aminés qui sert de marquer les protéines destinées à être dégradé. La protéine ubiquitinylée est ensuite dégradée par un complexe protéasique , le protéasome. L'ubiquitine est régénérée.
- est finement régulée par des circonstances nutritionnelles et hormonales.

4- Signaux de la protéolyse

Il existe un mécanisme de ciblage des protéines permettant de désigner à tel ou à tel système ce qui doit être dégradé ou non . Ce ciblage est fonction du poids moléculaire, du degré de glycosylation, mais aussi de systèmes spécifiques :

- L'ubiquitine.
- Oxydation des acides aminés
- Les séquences signales
- L'identités de l'acide aminé N- terminal : les acides aminés de grande taille sont déstabilisants, alors que ceux qui sont de petite taille sont stabilisants .

IV- LE METABOLISME DES ACIDES AMINES

Le métabolisme des acides aminés comprend leur :

- catabolisme qui a lieu en deux temps:
 - 1- Enlèvement de l'azote aminé et son élimination sous forme d'urée et d'ammoniac .
 - 2- Catabolisme du radical carboné.
- synthèse à partir d'intermédiaires métaboliques.

- utilisation comme précurseurs de molécules d'intérêt biologiques.

V- REGULATION HORMONALE ET NUTRITIONELLE DU METABOLISME PROTEIQUE :

Les effets des hormones et des nutriments sont séparés par commodité, bien que leurs actions soient étroitement coordonnées. Les facteurs de régulation sont classés en « anaboliques » (augmentant la masse protéique) et « cataboliques » (la diminuant). Certaines hormones peuvent avoir des actions opposées sur le métabolisme de différentes protéines, en particulier enzymatiques. C'est le cas de l'insuline, globalement anabolisante, mais inhibe spécifiquement la synthèse d'enzymes variées impliquées dans la néoglucogenèse et la glycogénolyse.

A- NUTRIMENTS :

1- Apport énergétique :

Il existe un lien étroit entre métabolisme protéique et énergétique. Un apport énergétique minimal est indispensable à l'obtention d'un gain protéique. Lorsque le besoin énergétique n'est pas couvert, la balance azotée reste négative. Dans ces circonstances, une augmentation modeste de l'apport énergétique sous forme de glucides ou de lipides améliore spectaculairement la balance azotée. L'effet d'épargne protéique des glucides est supérieur à celui des lipides (à apport calorique égale).

2- Apport en protéines et en acides aminés :

Les acides aminés sont globalement anabolisants par stimulation de la de la synthèse et dans une moindre mesure inhibition de la protéolyse. Toutefois, ils stimulent également leur propre oxydation. Un effet anabolique maximal est obtenu en combinant acides aminés et insuline, ce qui correspond à la situation post- prandiale. Toutes les protéines ne sont pas équivalentes : leur vitesse de digestion paraît être déterminante pour leur effet métabolique : protéines rapides, protéines lentes.

B- HORMONES ET CYTOKINES :

1- Insuline :

L'insuline est la principale hormone de l'anabolisme protéique. Elle agit à la fois en stimulant la captation intracellulaire des acides aminés, en stimulant la synthèse protéique (stimulation de la transcription et la traduction) et en inhibant la protéolyse. Ce dernier effet apparaît quantitativement le plus important.

2- Facteurs de croissance, GH et IGF-1 :

Ils sont anabolisants : ils augmentent la synthèse et inhibent la protéolyse.

3- Hormones sexuelles :

Les androgènes en particulier la testostérone ont un effet anabolisant puissant par stimulation de la synthèse protéique.

4- Les catécholamines :

L'adrénaline et la noradrénaline sont anabolisantes.

5- Les hormones thyroïdiennes :

Elles sont anabolisantes. Toutefois l'hyperthyroïdie provoque une importante fonte musculaire (stimulation de la protéolyse).

6- Glucagon :

Il a un effet catabolisant par augmentation de la protéolyse.

7- Glucocorticoïdes :

Ce sont les hormones catabolisantes les plus puissantes. Ils inhibent la synthèse protéique et augmentent la protéolyse. Au niveau hépatique, leur effet est plutôt inverse (augmentation de synthèse de l'albumine).

8- Cytokines :

Sont globalement catabolisantes, mais leurs effets varient selon le tissu et la cytokine considérée :

Elles sont catabolisantes dans le tissu musculaire et stimulent au contraire la synthèse des protéines inflammatoires par le foie.

Références bibliographiques

(1)- Ch.Moussard, La Biochimie : Biochimie structurale et métabolique. Paris,

De Boeck Université, 2000,284pages.

(2)- A.Basdevant,M. M.Laville, E.Lereboug,

Traité de nutrition clinique de l'adulte .

Paris ,Médecine-Sciences,2002, 723pages

(3)- B.Beaufrière et al ;Enseignement de la nutrition , Candia et Sodilac

(4)- R.K.Murray,D.K.Granner,P.A.Mayes, V.W.Rodwel.Biochimie de HARPER.

De Boeck Université,2003,933pages.

(5)- J.Borg,A.Reeber, Biochimie métabolique. Paris, Ellipses,2004,240 pages.