

Métabolisme des protéines et des acides aminés

PLAN DU CHAPITRE

Généralités	68
Synthèse protéique	70
Dégradation irréversible des acides aminés (ou catabolisme oxydatif des acides aminés)	70
Protéolyse (ou catabolisme protéique)	71
Apports en acides aminés exogènes	72
Synthèse des acides aminés non essentiels	73
Moyens d'exploration du métabolisme protéique <i>in vivo</i>	74
Régulation du métabolisme des protéines	75



Retrouvez l'intégralité de cet ouvrage et toutes les informations sur ce titre chez le libraire en ligne [decitre.fr](https://www.decitre.fr)

[En savoir plus](#)

Prérequis et objectifs

Connaissances de la PAES :

- Connaître les mécanismes de la synthèse protéique à partir de l'ADN.

Objectifs L2-L3 :

- Comprendre les différentes composantes du métabolisme protéique et ses finalités.
- Connaître les moyens d'exploration de ce métabolisme.
- Connaître les éléments de régulation métabolique positive et négative.

Tableau 5.1. Acides aminés essentiels et non essentiels.

Acides aminés essentiels	Acides aminés non essentiels
Leucine	Alanine
Isoleucine	Glutamine
Phénylalanine	Glutamate
Tryptophane	Aspartate
Thréonine	Asparagine
Lysine	Cystéine
Valine	Proline
Méthionine	Glycine
Histidine	Arginine
	Tyrosine
	Sérine

Généralités

Structure des protéines

Une protéine est une molécule comportant de l'azote et composée d'une séquence d'**acides aminés** reliés par des liaisons peptidiques. Les différents acides aminés sont au nombre de vingt (cf. *infra*, tableau 5.1). La séquence en acides aminés détermine la structure primaire de la protéine; la configuration de la chaîne peptidique dans l'espace détermine les structures secondaires et tertiaires; l'association de plusieurs chaînes peptidiques détermine la structure quaternaire.

Par convention, une protéine comportant moins de cinquante acides aminés est dénommée **peptide**. La taille d'une protéine est extrêmement variable, de quelques centaines à plusieurs millions de kilodaltons (kDa). Elles ont de très nombreuses fonctions : protéines de structure (collagène, etc.), protéines contractiles (myosine, etc.), protéines de transport (albumine, etc.), protéines immunitaires (immunoglobulines), protéines enzymatiques, hormones, récepteurs, etc.

Malgré ces structures et fonctions très variables, toutes les protéines ont en commun une propriété, celle de leur **renouvellement permanent**.

Paramètres cinétiques du métabolisme protéique

Les principales voies de production et d'utilisation des acides aminés et des protéines sont schématisées sur la figure 5.1 (les chiffres indiqués à titre indicatif correspondent approximativement aux valeurs observées chez l'adulte en bonne santé) :

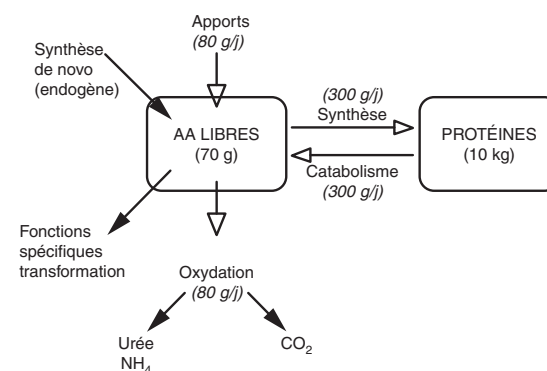


Figure 5.1

Schéma général du métabolisme protéique chez l'homme.

- **synthèse protéique** : elle se fait à partir d'un pool (compartiment) d'acides aminés libres de très petite taille, environ 70 g (soit moins de 1 % des acides aminés de l'organisme), lui-même compartimenté en deux pools, extracellulaire et intracellulaire, ce dernier représentant environ 95 % des acides aminés libres et étant le véritable précurseur de la synthèse;
- **protéolyse** (ou dégradation protéique), libérant des acides aminés dans le pool.

Ces deux phénomènes de synthèse protéique et de protéolyse sont simultanés et constituent le renouvellement protéique. L'équilibre entre synthèse et protéolyse est responsable de la conservation de la masse protéique. Une synthèse supérieure à la protéolyse résulte en un gain protéique net (ou accrétion protéique), improprement appelé anabolisme protéique. *A contrario*, une protéolyse supérieure à la synthèse résultera en une diminution de la masse protéique.

La dégradation irréversible des acides aminés correspond à l'oxydation de ces derniers et résulte en une production d'azote et de CO₂.

Les apports protéiques doivent compenser les pertes d'acides aminés, la différence entre apports et pertes constituant le bilan protéique (ou bilan azoté) et correspondant également à la différence entre synthèse et protéolyse protéique — à condition que la taille du pool d'acides aminés libres ne varie pas, ce qui est le cas la plupart du temps.

Renouvellement des protéines

Il existe plusieurs centaines de milliers de protéines, différentes dans leurs structures et leurs fonctions chez les mammifères. Ces protéines participent de façon très variable au renouvellement protéique global en fonction de :

- l'importance quantitative de la protéine considérée : à ce titre, les organes les plus importants sont le muscle, l'intestin, le foie et la peau;
- la rapidité du renouvellement de chaque protéine considérée individuellement : cette rapidité est très variable.

Finalement, si on intègre ces deux facteurs, le renouvellement des protéines musculaires représente environ 20 % du renouvellement protéique total, celui du foie environ 10 % — la masse hépatique est très inférieure à la masse musculaire mais les protéines y sont renouvelées beaucoup plus rapidement —, les protéines de la peau et du tube digestif constituant les deux autres participants importants (environ 15 % chacun). Ces pourcentages indicatifs varient en fonction de l'âge. D'un point de vue nutritionnel, il est habituel de considérer l'ensemble du métabolisme protéique selon ce schéma général dont le caractère très global doit être gardé en mémoire. Les valeurs de renouvellement indiquées sur le schéma correspondent à celles observées chez un adulte de 70 kg en bon état nutritionnel. Il est habituel d'exprimer la synthèse protéique et la protéolyse par kilogramme de poids corporel, ce qui correspond à environ 4 g de protéine synthétisée et dégradée par kilogramme de poids et par jour. En l'absence de croissance, la masse protéique reste stable et la synthèse est donc égale à la protéolyse sur une période de 24 heures.

Variations du renouvellement protéique

Ces variations sont importantes selon l'état physiologique ou pathologique :

Selon l'âge

Le renouvellement protéique est beaucoup plus rapide chez le nouveau-né (10 à 15 g/kg par jour); la synthèse est supérieure à la protéolyse, ce qui résulte en un gain protéique de 1 à 1,5 g de protéine/kg par jour (correspondant à un gain pondéral de 20 à 30 g par jour composé de 12 % de protéines). Chez le sujet âgé, le renouvellement protéique semble ralenti mais est habituellement normal si on prend en compte la réduction de la masse maigre.

Selon l'état nutritionnel

Le renouvellement protéique diminue au cours du jeûne, la protéolyse restant supérieure à la synthèse protéique, ce qui induit un bilan protéique négatif.

Selon l'état pathologique

En règle générale, les situations dites cataboliques, comme un syndrome inflammatoire, un traumatisme ou un sepsis, entraînent une augmentation importante du renouvellement protéique, qui peut être multiplié par trois à quatre. La protéolyse étant cependant supérieure à la synthèse protéique, il en résulte des pertes protéiques massives avec réduction de la masse protéique musculaire.

Au total, ces trois situations soulignent la possible dissociation entre un gain protéique d'une part (résultat entre synthèse et catabolisme) et une synthèse protéique d'autre part : une synthèse protéique élevée (comme chez le patient brûlé ou traumatisé) n'est pas forcément associée à un gain protéique (en raison d'une protéolyse accrue). Enfin, les différentes variations constatées au niveau du métabolisme protéique du corps entier ne portent pas de façon similaire sur le métabolisme des différents compartiments protéiques. Ainsi, au cours des situations cataboliques, l'accélération du renouvellement protéique hépatique participe de façon majoritaire à l'accélération du renouvellement protéique global (synthèse de protéines inflammatoires), le muscle devenant un organe majoritairement producteur d'acides aminés (stimulation de la protéolyse musculaire).

Quelle est la finalité du renouvellement protéique ?

L'existence d'un renouvellement protéique relativement rapide permet une meilleure adaptation aux différentes circonstances nutritionnelles et physiopathologiques. Il permet également l'élimination de protéines vieilles ne pouvant plus remplir leurs fonctions physiologiques de

façon satisfaisante. Enfin, son rôle dans la reconnaissance immunitaire par la génération de peptides est important. Par rapport à la figure du schéma général, nous considérons le pool d'acides aminés libres comme élément central du métabolisme protéique et envisagerons successivement les voies d'utilisation des acides aminés et les voies de production de ces acides aminés. Le métabolisme de chaque acide aminé ne sera pas considéré individuellement — bien que quelques exemples soient donnés — mais en relation avec le métabolisme protéique vu sous un angle nutritionnel.

Synthèse protéique

Les acides aminés libres circulants pénètrent d'abord à l'intérieur des cellules à l'aide de transporteurs. Compte tenu de la non-spécificité de la plupart de ces transporteurs, il peut exister des phénomènes de compétition entre les différents acides aminés en cas de déséquilibre majeur entre les concentrations des acides aminés dépendant d'un même transporteur. Les acides aminés remplissent également une fonction de signalisation vis-à-vis de certains phénomènes cellulaires. Ainsi, la leucine a la capacité de stimuler dans le muscle la phosphorylation de certaines protéines impliquées dans l'initiation de la traduction cellulaire (synthèse protéique).

Globalement deux points essentiels sont à souligner concernant la synthèse protéique :

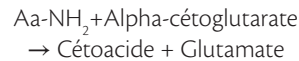
- l'absence ou la faible disponibilité d'un seul acide aminé suffit à ralentir, voire à bloquer l'ensemble des synthèses protéiques (concept d'acide aminé limitant la synthèse) ;
- la synthèse protéique consomme une quantité importante d'énergie : d'après la stoechiométrie des différentes réactions, le coût énergétique de la synthèse protéique est de l'ordre de 0,85 kcal/g de protéine synthétisée; ceci représente un coût minimum, les estimations obtenues *in vivo* chez l'homme étant de 1 kcal/g de protéine synthétisée.

Dégradation irréversible des acides aminés

Dénoté aussi catabolisme oxydatif des acides aminés, **la dégradation irréversible des acides aminés ne doit pas être confondue avec la protéolyse.**

Désamination

L'étape initiale de l'oxydation de la plupart des acides aminés est le transfert réversible du groupement alpha-aminé sur l'alpha-cétoglutarate, produisant l'acide alpha-cétonique (cétoacide) correspondant selon la réaction indiquée ci-dessous :



Le groupe aminé maintenant porté par le glutamate sera ultérieurement redistribué vers d'autres acides aminés.

Élimination de l'azote

Le glutamate formé est converti en glutamine (par la glutamine synthétase) qui permet le transfert de l'ammoniac (toxique sous sa forme libre) sous une forme neutre entre les différents organes et en particulier vers le foie. D'autres acides aminés, tels que l'alanine, participent également à ce transfert.

Dans le foie, la glutamine redonne du glutamate et de l'ammoniac, et c'est le cycle de l'urée qui permet l'élimination de l'excès d'ammoniac sous une forme neutre, hydro-soluble et concentrée (l'urée comprenant deux atomes d'azote par molécule). Les deux atomes d'azote qui seront éliminés viennent pour l'un de l'ammoniac dérivé de la glutamine, activé sous forme de carbamoyl-phosphate, et, pour l'autre, de l'aspartate, lui-même issu de la transamination de l'oxaloacétate par le glutamate (figure 5.2).

L'urée, produit terminal du métabolisme protéique, peut diffuser en partie dans l'intestin où elle est dégradée par des uréases bactériennes produisant de l'ammoniac qui peut

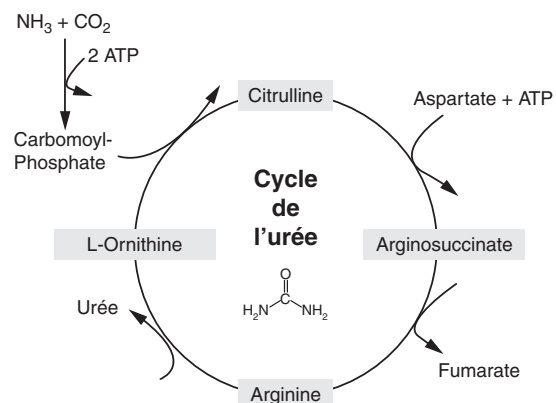


Figure 5.2
Cycle de l'urée.

être réabsorbé et revenir au foie. Ce mécanisme de « sauvetage » de l'azote pourrait jouer un rôle non négligeable dans l'épargne protéique relative au cours du jeûne prolongé. La régulation du cycle se fait au niveau de la synthèse du carbamoyl-phosphate et des concentrations des différents intermédiaires du cycle de l'urée. Ce cycle est consommateur d'énergie.

La voie préférentielle d'élimination de l'azote en excès est le cycle de l'urée, mais l'azote peut également être éliminé par le rein sous forme d'ammoniac, qui représente environ 20 % de l'azote urinaire total. Cette proportion augmente dans les circonstances cataboliques, le jeûne, l'acidose et les insuffisances hépatiques.

Destinée des radicaux carbonés des acides aminés

Cette destinée varie selon l'acide aminé et également selon les organes, la plupart des acides aminés (à l'exception des acides aminés branchés) ayant une dégradation oxydative essentiellement hépatique. Schématiquement, le radical carboné (cétoacide) peut avoir deux destinées :

- il peut être réaminé, soit en un acide aminé identique soit en un autre acide aminé après modification, conduisant alors à la synthèse d'acides aminés non essentiels;
- il peut être irréversiblement détruit et fournir de l'énergie directement ou indirectement, ses carbones étant incorporés dans d'autres substrats énergétiques, glucose ou corps cétoniques; tous les acides aminés sont néoglucogéniques.

Acides aminés précurseurs de composés actifs

Les acides aminés ou leurs radicaux carbonés peuvent être les précurseurs de composés biologiquement actifs. Ainsi, phénylalanine et tyrosine sont les précurseurs des hormones thyroïdiennes et des catécholamines; l'histidine est un précurseur de l'histamine; l'arginine est un précurseur du NO; le glutamate un précurseur du GABA (neurotransmetteur); aspartate, glycine et glutamate sont des précurseurs des bases puriques et pyrimidiques. Ces voies de transformation sont quantitativement modestes en termes de « nutrition protéique » *stricto sensu*, mais essentielles quant à leurs fonctions physiologiques.

Du point de vue du métabolisme protéique, la principale notion à considérer est celle de pertes irréversibles d'un acide aminé pour la synthèse protéique. En règle générale, jusqu'aux cétoacides, il est possible de « revenir » à un acide

aminé par ré-amination, l'acide aminé pouvant être réincorporé dans une protéine. En revanche, une fois les étapes d'oxydation irréversibles franchies — ces étapes étant plus ou moins proches de la désamination selon l'acide aminé considéré —, l'acide aminé est définitivement « perdu » pour le métabolisme protéique. À titre d'exemple, les deux premières réactions de dégradation de la leucine sont indiquées ci-dessous :

(1) Leucine + Alpha - céto-glutarate

\rightleftharpoons Céto - isocaproate + Glutamate (réversible)

(2) Céto - isocaproate \rightarrow Isovaléryl-

CoA (irréversible) + CO₂

L'étape irréversible (2) est la décarboxylation en position 1 : tout retour vers l'acide aminé initial devient alors impossible. C'est au niveau de cette étape que s'exerce une régulation hormonale et nutritionnelle particulièrement fine.

Protéolyse

La protéolyse, ou **catabolisme protéique**, constitue la principale source d'acides aminés pour l'organisme (75 % contre 25 % pour les apports). En règle générale, les protéines sont dégradées par des enzymes protéolytiques, les protéases (ou hydrolases) réparties en trois systèmes principaux.

Systèmes de protéolyse

Système lysosomal

Les enzymes concernées sont des protéases actives en milieu acide, les cathepsines, dénommées en fonction de l'acide aminé de leur site actif (cystine protéinase : cathepsines B, C, H, L, S; aspartate protéinases : cathepsines D et E; sérine protéinase : cathepsine G). Ces enzymes sont localisées essentiellement à l'intérieur des vésicules lysosomales qui incorporent par endocytose les protéines à dégrader. Elles agissent essentiellement sur les protéines intracellulaires à demi-vie longue, sur les membranes cellulaires et sur les protéines extracellulaires. L'endocytose peut également concerner un fragment d'organisme voire un organe entier (macroautophagie). À l'intérieur de la vésicule, les cathepsines vont dégrader la protéine substrat en peptides et en acides aminés qui seront libérés dans le cytosol. Le type de cathepsine et, de façon générale, l'importance de la protéolyse lysosomale varie selon l'organe considéré : ce mode de dégradation est particulièrement important

dans les organes à renouvellement protéique rapide (foie). Il nécessite de l'énergie sous forme d'ATP pour maintenir le pH acide à l'intérieur des lysosomes.

Système calpaïne-calpastatine

Les calpaïnes (au nombre de trois) sont des protéases cytosoliques dont l'activité est étroitement fonction de la concentration intracellulaire en calcium. Elles sont plus spécialisées dans la dégradation des protéines du cytosquelette. La calpastatine est un inhibiteur puissant des calpaïnes, l'activité protéolytique globale dépendant de l'équilibre entre calpaïnes et calpastatine.

Protéasome (système ATP-dépendant)

Il s'agit d'un volumineux complexe enzymatique composé de nombreuses sous-unités, dont deux formes, le protéasome 20 S et le protéasome 26 S, ont été identifiées. Les substrats préférentiels de ce protéasome sont les protéines intracellulaires normales, qu'elles soient à demi-vie courte ou longue, mais aussi les protéines anormales. Un marquage préalable de la protéine à dégrader par l'ubiquitine est nécessaire avant l'action du protéasome 26 S. L'ubiquitine est un petit peptide de 76 acides aminés dont la séquence est extrêmement conservée chez les eucaryotes. Il se fixe sur les protéines à dégrader (par liaison covalente au niveau des résidus lysine de la protéine). Une fois la protéine polyubiquitinée, elle est reconnue par le protéasome qui la dégrade en acides aminés et en peptides courts, relâchant l'ubiquitine qui peut alors être réutilisée. L'ensemble de la réaction nécessite plusieurs enzymes, protéines porteuses et cofacteurs. Surtout, la réaction consomme de l'ATP à deux niveaux, d'une part au moment de l'ubiquitination, d'autre part au moment de l'intervention du protéasome. Cette voie ATP-dépendante représente probablement la majorité de la protéolyse au niveau musculaire. Elle est finement régulée par les circonstances nutritionnelles et hormonales.

Signaux de la protéolyse

Une question fondamentale et encore non résolue est la suivante : comment les différents systèmes protéolytiques savent-ils quelle protéine dégrader et à quelle vitesse ? En l'absence de tels systèmes de reconnaissance, on pourrait imaginer une protéolyse continue incontrôlable et rapidement létale. Il est clair qu'il existe un mécanisme de ciblage des protéines permettant de désigner à tel ou tel système ce qui doit être dégradé ou non. Ce ciblage est fonction du poids moléculaire, du degré de glycosylation, du point iso-

électrique, mais des systèmes plus spécifiques commencent à être identifiés :

- identité de l'acide aminé aminoterminal de la protéine : certains acides aminés aminoterminaux sont « stabilisants » (par exemple, méthionine, glycine) et portés par des protéines à demi-vie longue; d'autres sont « déstabilisants » (lysine, aspartate, tryptophane) et portés par des protéines à demi-vie courte. L'acide aminé aminoterminal peut, au cours de la vie de la protéine, être modifié (asparagine transformée en aspartate) ou peut recevoir un acide aminé déstabilisant supplémentaire ou peut, au contraire, être protégé par une acétylation (la désacétylation exposant alors un acide aminé déstabilisant);
- « séquences signal » : il a été mis en évidence de courtes séquences d'acides aminés dénommées selon la nomenclature des acides aminés avec une lettre (séquence KFERQ, ou PEST, le K correspondant à la glycine, le F à la phénylalanine, etc.). Ces motifs, inclus dans la séquence primaire de la protéine, deviendraient exposés au fur et à mesure du vieillissement de la protéine par modification des structures secondaires et tertiaires, l'apparition du motif étant alors le signal pour la dégradation de la protéine.

Cependant, à l'heure actuelle, ces deux mécanismes ne concernent que quelques protéines et les signaux conduisant à la dégradation de la majorité des protéines restent mystérieux.

Conclusion

La notion que la protéolyse consomme de l'énergie. En raison de la multiplicité des systèmes protéolytiques et de la moins bonne connaissance de la stoechiométrie des différentes réactions, il est difficile d'estimer, comme pour la synthèse protéique, le coût énergétique de la protéolyse protéique. En tout état de cause, ce coût est probablement élevé.

La protéolyse est tout autant que la synthèse protéique un phénomène très bien régulé par les conditions nutritionnelles et hormonales, même si cette régulation est actuellement mal connue.

Apports en acides aminés exogènes

Les apports en acides aminés exogènes correspondent à l'apport alimentaire en protéines qui subissent après leur ingestion une dénaturation par l'acide chlorhydrique gastrique, une digestion enzymatique par la pepsine et surtout

les enzymes pancréatiques (trypsine, chymotrypsine, élastase) et la carboxypeptidase, libérant ainsi des acides aminés et des dipeptides et tripeptides qui sont absorbés au niveau des villosités (cf. UE « Digestif »). Les apports représentent chez un adulte en pays développé de 1 g à 1,5 g de protéine/kg par jour (soit 70 g à 100 g).

Seules quelques remarques permettant une meilleure compréhension du métabolisme protéique sont faites ici.

La quantité d'acides aminés absorbée par le grêle est très supérieure aux apports, car elle comprend en plus les protéines « sécrétées » par le tube digestif sous forme d'enzymes, de mucus, de débris cellulaires, etc. Ces protéines « sécrétées » représentent environ 50 g et c'est donc un total quotidien de 150 g d'acides aminés qui vont arriver dans la veine porte.

Le premier organe rencontré par les acides aminés absorbés est le foie. Seule une fraction des acides aminés absorbés passe dans la circulation générale, le reste étant transaminé, oxydé ou incorporé dans les synthèses protéiques hépatiques, c'est le phénomène d'extraction splanchnique. Il concerne 60 voire 80 % des acides aminés absorbés (à l'exception des acides aminés branchés, dont l'extraction est d'environ 20 %). Il permet à l'aminocidémie de rester dans des limites raisonnables même au cours d'une charge protéique alimentaire importante. L'**extraction splanchnique** est affectée par l'âge et l'état nutritionnel.

Enfin, il est intéressant de constater qu'à partir d'une protéine alimentaire de structure extrêmement complexe, l'organisme dégrade cette protéine en ses unités constitutives (les acides aminés), pour reconstruire ultérieurement une protéine tout aussi complexe qui peut être à peine différente structurellement (par exemple pour les protéines myofibrillaires) de la protéine ingérée. Ce phénomène de dégradation et de synthèse est rendu indispensable par la spécificité d'espèce des différentes protéines et va nécessiter une importante dépense énergétique.

Synthèse des acides aminés non essentiels

La première étape de la dégradation des acides aminés est habituellement une désamination. Cette réaction est bidirectionnelle et un radical carboné (cétoacide ou « cétoanalogue ») peut récupérer une fonction amine pour resynthétiser un acide aminé. Seule la lysine et la

thréonine ne peuvent être resynthétisées à partir du radical carboné.

Un acide aminé est dit essentiel lorsqu'il ne peut être synthétisé par l'organisme, ce qui implique qu'il doit être apporté par l'alimentation. La liste des **acides aminés essentiels et non essentiels** chez l'Homme est indiquée sur le **tableau 5.1**. Dans certaines circonstances, un acide aminé peut devenir conditionnellement essentiel en raison, par exemple, d'un besoin particulièrement élevé ou d'une immaturité des voies enzymatiques de synthèse *de novo*, comme chez le nouveau-né.

La finalité des réactions de transamination est de redistribuer l'azote ingéré de façon adéquate entre les différents acides aminés nécessaires à la synthèse protéique. Cette redistribution d'azote a été bien démontrée par l'administration d'azote ^{15}N qui, quelle que soit la forme sous laquelle il est administré (^{15}N -glycine, par exemple), se retrouve rapidement sur l'ensemble des acides aminés libres de l'organisme. Ce phénomène peut être mis à profit au cours de l'insuffisance rénale, circonstance dans laquelle les apports d'azote doivent être limités pour éviter une augmentation trop importante de l'urée plasmatique mais doivent cependant être suffisants pour permettre une synthèse protéique correcte et un bon état nutritionnel. On peut alors remplacer l'apport en acides aminés essentiels par l'apport de leur cétoanalogue qui n'amènent pas d'azote mais vont toutefois pouvoir être ré-aminés en acides aminés utilisés dans la synthèse protéique (sauf pour la lysine et la thréonine).

Parmi les acides aminés non essentiels, deux sont considérés comme particulièrement importants, l'alanine et la glutamine :

- le radical carboné de l'alanine est fourni par le pyruvate lui-même issu de la glycolyse musculaire. Le pyruvate est transaminé à partir de la glutamine pour former de l'alanine. L'alanine formée, libérée par le muscle, va être utilisée par le foie où son radical carboné servira à la néoglucogénèse, son azote étant transféré sur le glutamate établissant ainsi un cycle alanine-glucose;
- la glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le plasma. Glutamate et glutamine sont interconvertis par la glutaminase (Glutamine \rightarrow Glutamate) et la glutamine synthétase (Glutamate \rightarrow Glutamine), chaque organe privilégiant l'une ou l'autre voie, ce qui conduit à la notion d'organe exportateur et importateur de glutamine. Sa fonction principale est le transport d'azote sous forme neutre. La glutamine est produite par plusieurs organes, essentiellement le muscle, et est utilisée principalement par l'entérocyte dont elle représente le substrat énergétique majoritaire.

Moyens d'exploration du métabolisme protéique *in vivo*

La quantification de la masse protéique totale de l'organisme est effectuée par des méthodes de composition corporelle. À l'exception de la mesure de l'azote corporel total par activation neutronique, méthode lourde exclusivement destinée à la recherche, il n'existe pas de mesure directe de la masse protéique, qui est déduite de la mesure d'autres compartiments (masse grasse, eau corporelle).

Bilan azoté

L'équation de base du bilan azoté est la suivante :

$$\text{Bilan} = \text{Apport d'azote} - (\text{Azote urinaire} + \text{Azote fécal} + \text{Autres pertes azotées}).$$

Par définition, le bilan azoté indique l'évolution nette de la masse protéique, sous réserve que le compartiment de l'azote non protéique (c'est-à-dire le compartiment d'acides aminés libres et surtout l'urée) reste stable pendant la période de mesure. Il est positif lorsque la masse protéique s'accroît, c'est le cas en période de croissance, proche de zéro chez un adulte dont la masse protéique est constante, et négatif dans des circonstances pathologiques accompagnées d'une fonte protéique.

Bien que conceptuellement simple, le bilan azoté est de réalisation délicate si une bonne précision est recherchée. Parmi les problèmes pratiques, on peut citer :

- l'azote urinaire représentant la majeure partie de l'excrétion azotée (90 % chez l'adulte), le recueil des urines doit être méticuleux. Le simple dosage d'urée urinaire (80 % de l'azote urinaire, mais cette proportion peut varier) peut être une indication suffisante en clinique, mais le dosage de l'azote total doit lui être préféré quand il est possible;
- la quantification des apports est difficile en dehors des situations de nutrition artificielle, le dosage effectif de l'azote ingéré (méthode des plateaux dupliqués) est préférable à celui de l'estimation par les tables de composition alimentaire;
- l'excrétion azotée fécale est en principe faible (10 % à 15 % des pertes azotées). Il ne faut pas oublier de prendre en compte l'excrétion azotée des fistules digestives lorsqu'elles existent;
- les pertes insensibles (sueurs, desquamations, phanères, etc.) représentent environ 10 mg d'azote par kg par jour dans des circonstances normales.

Globalement, un bilan azoté fiable doit être pratiqué sur une période minimum de trois à cinq jours. Il s'agit donc d'un examen relativement lourd en pratique clinique. On peut lui substituer le seul dosage d'azote urinaire déjà

très informatif pour le suivi d'une alimentation artificielle. Signalons enfin que, compte tenu de la tendance à la surestimation des entrées et à la sous-estimation des pertes, les bilans azotés sont quasi systématiquement surévalués.

Chromatographie des acides aminés

La mesure des concentrations plasmatiques en acides aminés est parfois proposée comme témoin de l'état nutritionnel. Bien que cette concentration soit abaissée au cours des malnutritions protéiques sévères, son intérêt est minime en pratique courante : les acides aminés plasmatiques ne représentent qu'un faible pourcentage des acides aminés totaux et leur concentration dépend de l'équilibre entre synthèse, protéolyse et oxydation, ce qui la rend d'interprétation difficile. Il s'agit de plus d'un dosage assez délicat. La 3-méthylhistidine peut permettre cependant d'estimer la dégradation protéique musculaire notamment myofibrillaire.

Méthodes dynamiques

Ces méthodes ont en commun d'être plus invasives et de nécessiter des techniques analytiques plus lourdes; elles sont encore réservées au domaine de la recherche.

Méthodes dynamiques locales (différences artérioveineuses)

La méthode consiste à établir un bilan des acides aminés de part et d'autre d'un organe ou d'un tissu. Chez l'homme, la méthode a été essentiellement pratiquée sur des segments de membres (avant-bras et membre inférieur) et reflète donc surtout le métabolisme protéique musculaire. Connaissant les concentrations artérielles et veineuses des différents acides aminés ainsi que le débit sanguin, on peut déduire pour chaque acide aminé un bilan net, positif ou négatif selon l'état nutritionnel. L'adjonction de traceurs permet également l'accès à la synthèse et à la protéolyse musculaire. Le transport des acides aminés dans le muscle peut aussi être calculé si une biopsie est ajoutée. L'inconvénient de la méthode est d'ordre pratique puisqu'elle nécessite un cathétérisme artériel.

Méthodes dynamiques globales

Elles donnent accès à la synthèse et à la protéolyse au niveau du corps entier ainsi qu'à l'oxydation des acides aminés (figure 5.3). Elles nécessitent l'utilisation de traceurs qui, en France, sont exclusivement des acides aminés marqués avec des isotopes stables non radioactifs (carbone 13, deutérium ou azote 15). Ces traceurs, inoffensifs, ont l'incon-

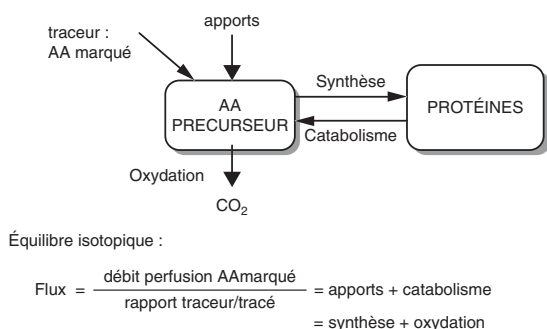


Figure 5.3

Principe de dilution isotopique.

vénient de nécessiter pour le dosage un spectromètre de masse, appareil complexe et coûteux.

Mesures de synthèse de protéines spécifiques

Après introduction d'un traceur dans l'organisme (soit par perfusion continue, soit par la méthode dite « de surcharge »), on peut mesurer l'incorporation du traceur au cours du temps dans la protéine considérée. En dehors de réelles difficultés analytiques, la méthode est relativement facile pour la mesure des débits de synthèse de protéines circulantes (albumine, apolipoprotéine, etc.), mais s'avère plus difficile pour la mesure de synthèse de protéines tissulaires comme le muscle puisqu'on doit alors recourir à une biopsie. Il est également nécessaire de distinguer les différentes fractions protéiques au sein d'un tissu, c'est-à-dire de développer des méthodes permettant l'analyse fine de la régulation des protéines spécifiques musculaires. À partir d'une biopsie musculaire, il est possible de séparer les protéines myofibrillaires, mitochondriales et sarcoplasmiques pour mesurer leur vitesse de synthèse respective. Dans un avenir proche, des méthodes plus sophistiquées devraient permettre l'identification, la purification et la mesure de très faibles quantités de protéines pour l'étude de leur régulation et de leurs fonctions dans l'organisme. Cette nouvelle ère de recherche dont le développement est assimilable à l'étude du génome préfigure ce domaine effervescent que l'on nomme le protéome ou le métabolome.

En conclusion, le choix d'une méthode d'exploration du métabolisme protéique va essentiellement dépendre des possibilités techniques disponibles et de la question posée :

- en pratique clinique, dans le cas par exemple d'une nutrition artificielle, la méthode choisie doit être simple et rapide. On choisira de suivre, par exemple l'azote (ou l'urée) urinaire, la 3-méthyl-histidine ou encore l'évolution des protéines de transport (cf. chapitre 11);

- lorsqu'un bilan protéique net à court terme (quelques jours) doit être mesuré, le bilan azoté est l'examen de choix;
- lorsqu'un bilan protéique net sur plusieurs semaines doit être évalué, c'est une estimation de la masse protéique par l'analyse de la composition corporelle qu'il faudra pratiquer (cf. chapitre 10);
- enfin, les études portant sur la régulation de la synthèse et de la protéolyse protéique nécessiteront l'utilisation de méthodes dynamiques éventuellement associées à des techniques de biologie moléculaire. Cette approche intégrative permet de préciser les mécanismes intimes à l'origine d'un gain ou d'une perte d'une ou plusieurs protéines.

Régulation du métabolisme des protéines

Cette régulation est d'une part hormonale, d'autre part nutritionnelle (c'est-à-dire par les substrats eux-mêmes). Cette distinction est artificielle puisque dans la majorité des circonstances physiologiques, ces deux modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire.

Régulation hormonale

Les hormones peuvent être anabolisantes (favorisant le gain protéique) ou catabolisantes (favorisant la perte protéique).

Insuline

Il s'agit d'une hormone anabolisante indispensable au gain protéique et à la croissance. Un gain protéique peut être obtenu par augmentation de la synthèse protéique, par réduction de la protéolyse ou par les deux phénomènes combinés. Aux niveaux cellulaire et moléculaire, l'insuline augmente la synthèse protéique en stimulant la transcription et la traduction. Au niveau tissulaire, l'insuline stimule la synthèse protéique musculaire, en particulier chez l'animal jeune en croissance ou lorsqu'elle est utilisée à dose pharmacologique ou lorsque de l'insuline est ajoutée dans une situation d'insulinopénie (déficit de sécrétion d'insuline). Cette dernière situation est fréquente *in vitro* où sont volontiers comparés des milieux « avec » et « sans » insuline ne reflétant pas la réalité physiologique où l'insuline n'est jamais complètement absente. Chez l'adulte, en particulier chez l'homme, l'insuline est anabolisante essentiellement par une réduction de la protéolyse au niveau du corps entier. Son effet anabolique est majeur au niveau du muscle.

Hormone de croissance

L'hormone de croissance est anabolisante essentiellement par un effet stimulant de la synthèse protéique, agissant directement et par l'intermédiaire des facteurs de croissance (IGF-1). Cette propriété pourrait être exploitée chez l'homme pour prévenir la perte protéique dans différentes situations (vieillesse, maladies aiguës ou chroniques), mais sa tolérance et ses effets secondaires en réduisent l'intérêt.

Catécholamines

Contrairement à l'idée couramment reçue, il est bien démontré maintenant que les catécholamines ne sont pas des hormones catabolisantes vis-à-vis du métabolisme protéique. Elles réduisent la protéolyse ou augmentent la synthèse protéique, l'application la plus classique de ces propriétés anabolisantes étant l'utilisation de bêta-agonistes de type clenbutérol pour la production de viande de boucherie. En tout état de cause, ce ne sont donc pas les catécholamines «hormones de stress» qui sont responsables de la fonte musculaire des patients de réanimation.

Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont catabolisants par l'augmentation de la protéolyse musculaire et par l'inhibition de la traduction des protéines comme en témoignent les fontes protéiques constatées lors des hypercorticismes (maladie de Cushing) ou des traitements glucocorticoïdes au long cours.

Hormones thyroïdiennes

L'hyperthyroïdie induit une fonte musculaire, suggérant une augmentation de la protéolyse et également une réduction des synthèses protéiques dans différents tissus. Cependant, ces phénomènes et en particulier la réduction de synthèse protéique sont retrouvés également dans les situations d'hypothyroïdie et l'on sait également que les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la croissance. Il est donc difficile de classer les hormones thyroïdiennes comme anabolisantes ou catabolisantes et on peut dire qu'un niveau optimal moyen d'hormones thyroïdiennes est nécessaire à un bon équilibre entre synthèse et dégradation.

Glucagon

Son importance réelle dans la régulation du métabolisme protéique est contestée et semble se situer surtout au niveau du métabolisme splanchnique des acides aminés. Malgré des données contradictoires, un effet catabolisant semble prédominant.

76

Cytokines (TNF, interleukines)

Leurs effets varient selon les cytokines et les tissus. Les cytokines comme le TNF α agissent en synergie avec le cortisol et la combinaison de leurs effets provoque une protéolyse rapide et massive à l'origine d'une fonte protéique musculaire.

Régulation nutritionnelle

La régulation nutritionnelle est envisagée ici sous deux aspects :

- d'abord la régulation par les substrats eux-mêmes, qu'il s'agisse des acides aminés ou des autres substrats énergétiques;
- ensuite l'évolution du métabolisme protéique au cours des différentes circonstances nutritionnelles que sont le repas et le jeûne.

Régulation par les substrats

Acides aminés

Que ce soit *in vitro* ou *in vivo*, les acides aminés stimulent globalement la synthèse protéique. Cet effet est particulièrement net pour les acides aminés branchés, cette spécificité ne s'étant toutefois pas traduite par une efficacité particulière des solutés enrichis en acides aminés branchés en raison d'une possible compétition entre les acides aminés.

Autres substrats énergétiques

De façon générale, **un apport énergétique suffisant est indispensable au maintien d'un bilan azoté neutre ou positif**. La source des apports énergétiques n'est pas indifférente et, classiquement, les glucides auraient un effet d'épargne azotée supérieur à celui des lipides, au moins dans des circonstances d'apport énergétique limité. Cette notion est très discutée voire erronée pour certains et, de toute façon, n'est plus vraie lorsque les apports énergétiques sont excédentaires.

Cette liaison entre apports énergétiques et métabolisme protéique relève de plusieurs mécanismes complémentaires :

- le renouvellement protéique (synthèse mais aussi protéolyse) est un consommateur d'énergie important : une limitation de l'apport énergétique se traduit donc par son ralentissement;
- les acides aminés et le glucose sont en compétition au niveau de l'oxydation mitochondriale : un déficit d'apports en ces substrats énergétiques entraîne donc une oxydation plus importante des acides aminés qui ne seront plus disponibles pour la synthèse protéique;

- les substrats énergétiques agissent enfin par l'intermédiaire des hormones, en particulier par l'insuline (Glucose → Insuline → Réduction de la protéolyse).

Régulation du métabolisme protéique au cours de différents états nutritionnels

On définit trois états successifs en physiologie de la nutrition :

- l'**état nourri** correspond à la période pendant laquelle des nutriments ingérés arrivent du tube digestif dans la circulation; selon le type de nutriments, il dure entre 3 et 8 heures après un repas;
- l'**état postabsorptif** correspond aux 12 à 16 heures suivant l'état nourri, c'est-à-dire le matin «à jeun»;
- il est suivi par le **jeûne**, soit court (1 à 3 jours), soit prolongé (supérieur à 3 jours).

L'évolution générale du métabolisme protéique est la suivante.

À l'état postabsorptif

La synthèse, la protéolyse et l'oxydation sont à leur niveau basal, la protéolyse étant légèrement supérieure à la synthèse et l'organisme étant donc en bilan négatif. Ce niveau basal de renouvellement protéique dépend des apports protéiques des jours précédents : il est accéléré en cas d'apports importants, réduit en cas d'apports faibles. Au niveau tissulaire, dans cette circonstance, le muscle est un producteur net d'acides aminés en quantité modérée.

Lors d'un repas (état nourri)

Par des mécanismes liés à la fois à l'apport en substrats et à l'hyperinsulinisme, l'organisme est alors en bilan positif. L'oxydation des acides aminés dans le muscle (pour les acides aminés branchés) et surtout dans le foie augmente massivement, ce qui correspond à un azote urinaire élevé. Cette augmentation est proportionnelle aux apports protéiques et correspond pour l'organisme à un moyen d'éliminer les acides aminés excédentaires, le but recherché étant l'obtention à la fin d'un nyctémère (cumulant état nourri et état postabsorptif) d'un bilan azoté nul. Ceci explique l'impossibilité d'augmenter la masse protéique de l'organisme par simple augmentation des apports protéiques.

Lors du jeûne court

L'organisme repasse ensuite à l'état postabsorptif puis au jeûne court : de multiples modifications hormonales (diminution de l'insulinémie) et des métabolismes (augmentation de la néoglucogenèse, de la lipolyse puis de la cétogenèse) vont survenir. Lors du jeûne court, le bilan

azoté est initialement fortement négatif avec des pertes azotées importantes. À cette phase, la protéolyse est élevée, le muscle fournissant des acides aminés pour la néoglucogenèse, et la synthèse protéique diminue lentement.

Au cours du jeûne long

L'excrétion azotée va diminuer pour se stabiliser aux environs de 50 mg/kg par jour, ce qui constitue les pertes azotées obligatoires. La protéolyse reste bien sûr supérieure à la synthèse (d'où le bilan négatif) mais, globalement le renouvellement protéique tend à diminuer avec des valeurs de protéolyse qui sont rapidement inférieures à ce qu'elles sont à l'état postabsorptif. Cette épargne azotée relative, permettant de minimiser la réduction de la masse protéique, est un mécanisme essentiel de défense au cours du jeûne chez l'homme et les mammifères. Ce mécanisme d'épargne est mis en défaut lorsqu'il y a inflammation. Il permet une survie prolongée de quarante à soixante jours, le décès survenant lorsque la masse protéique descend en dessous d'une valeur qu'on peut estimer à 50 à 60 % de la masse initiale. Le mécanisme d'épargne azotée relative reste inconnu, il ne semble pas hormonal, mais dépendrait plutôt des substrats énergétiques privilégiés au cours du jeûne que sont les acides gras et les corps cétoniques.



L'essentiel à retenir

- Les protéines sont renouvelées en permanence par des processus biochimiques consommant de l'énergie et associant synthèse et catabolisme protéique. Le renouvellement protéique est modulé par de multiples facteurs nutritionnels et hormonaux et au cours de diverses situations pathologiques.
- Le maintien de la masse des protéines corporelles résulte de l'équilibre entre synthèse et catabolisme protéique selon un rythme dépendant des apports alimentaires. La régulation du métabolisme protéique par les hormones et les substrats énergétiques s'exerce soit sur la synthèse, soit sur le catabolisme, soit sur les deux pour promouvoir l'anabolisme ou un catabolisme protéique net.
- Les besoins en protéines doivent être assurés par l'ingestion de protéines d'origine animale et/ou végétale et couvrir à la fois les besoins en azote et en acides aminés essentiels.
- Les méthodes d'exploration du métabolisme protéique ont des limites, certaines peuvent être suffisantes pour l'évaluation clinique, d'autres sont réservées à la recherche fondamentale.

ENTRAÎNEMENT 5 QCM

QCM 1

Concernant les protéines, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A Ce sont des macromolécules comportant de l'azote.
- B Ce sont des macromolécules comportant du carbone.
- C Ce sont des macromolécules composées d'acides aminés.
- D Ce sont des macromolécules comportant parfois des glucides.
- E Ce sont des macromolécules comportant des liaisons peptidiques.

QCM 2

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ? Parmi les fonctions des protéines, on trouve :

- A des hormones.
- B des protéines contractiles.
- C des protéines de transport.
- D des récepteurs.
- E des protéines enzymatiques.

QCM 3

Concernant les acides aminés, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A Ils sont appelés essentiels quand on peut les synthétiser.
- B Ils ne contiennent que du carbone.
- C Ils peuvent être toxiques s'ils s'accumulent dans le sang.
- D Ils participent uniquement à la synthèse des protéines.
- E Ils sont renouvelés en permanence.

QCM 4

Concernant les acides aminés, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A L'oxydation de la plupart des acides aminés nécessite le transfert alpha-aminé sur l'alpha-cétoglutarate.
- B L'oxydation de la plupart des acides aminés se termine avec la désamination.
- C L'oxydation de la plupart des acides aminés produit du glutamate.
- D L'oxydation de la plupart des acides aminés commence par la décarboxylation.
- E L'oxydation de la plupart des acides aminés empêche la réamination en un acide aminé identique en fin de réaction.

QCM 5

Concernant le foie, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A L'alanine y est un précurseur gluconéoformateur.
- B La glutamine y redonne du glutamate et de l'ammoniac.
- C Le cycle de l'urée permet l'élimination de l'excès d'ammoniac.
- D La créatinine y est éliminée.

E L'urée est hydrosoluble et concentre deux atomes d'azote par molécule.

QCM 6

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ? Les acides aminés essentiels sont :

- A l'arginine.
- B la leucine.
- C la lysine.
- D la proline.
- E le tryptophane.

QCM 7

Concernant la synthèse protéique, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A Elle nécessite très peu d'énergie.
- B Elle nécessite des acides aminés essentiels uniquement.
- C Elle peut être contrôlée par des hormones.
- D Elle est ralentie en l'absence d'acides aminés essentiels.
- E Elle est généralement activée dans les tissus par le repas.

QCM 8

Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ? Les systèmes protéolytiques sont :

- A peroxysomal.
- B lysosomal.
- C mitochondrial.
- D protéasome-dépendant.
- E calpaïne-capastatine.

QCM 9

Concernant le bilan azoté, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A L'équation de base est Bilan = Apport N – Oxydation.
- B Le bilan azoté indique l'évolution nette de la masse musculaire.
- C Le bilan azoté est conditionné par la stabilité du compartiment d'acides aminés libres et surtout l'urée.
- D Le bilan azoté est positif lorsque la masse protéique décroît.
- E Le bilan azoté est aussi maintenu par un apport énergétique.

QCM 10

Concernant le besoin protéique d'un individu, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) correcte(s) ?

- A C'est la quantité de nutriment nécessaire au maintien de la fonction rénale.
- B Il est déterminé par le maintien d'un bilan azoté nul chez l'adulte.
- C C'est le même chez l'adulte et l'enfant.
- D Il dépend du type de protéine consommée.
- E Il est modifiée en situation inflammatoire.

Bibliographie

- Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments), 2007. Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations (<http://www.afssa.fr>)
- Attaix D, Boirie Y. Métabolisme protéique. In : Cano N, Barnoud D, Schneider S, Vasson M-P, Hasselmann M, Leverve X. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. 3^e édition. Paris : Springer; 2007. p. 75–92.
- Boirie Y. À quoi servent les protéines alimentaires? NAFAS; décembre 2008; 6.
- Gryson C, Walrand S, Guillet C, Boirie Y. Protéines fonctionnelles : le nouvel « Eldorado » des aliments santé? *Médecine des Maladies métaboliques* 2008; 2 : 355–62.
- Apports Nutritionnels Conseillés pour la population française. 3^e édition. Martin A. (coordonnateur). Paris : TEC & DOC, Lavoisier; 2001.
- WHO (World Health Organization) 2007. Protein and amino acids requirements in human nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation. WHO Technical Report Series N° 935.