

Métabolisme des protéines I

- Les protéines sont macromolécules dont les unités de base sont les acides amines.
- Les protéines (**P**) ont les rôles:
 - **principal - plastique** (structure de base de la matière vivante)
 - **fonctionnel** (molécules actives: enzymes, hormones, protéines de transport, récepteurs, etc.)
 - **secondaire - énergétique** (~20%)

Le nécessaire de protéines de l'organisme par unité de temps est déterminé:

- quantitativement
- qualitativement

Quantitativement:

- L'azote représente 16,5% de la masse du **P**. **N** est éliminé par l'urine (95% comme urée), sueur, excréments.
- En mesurant la teneur en azote des aliments ingérés on peut obtenir l'azote alimentaire, tandis que la mesure d'azote dans les produits d'excrétion (urée et ammoniac dans l'urine et la sueur, protéines non digérées dans les selles) donne l'azote excrété.

- **BALANCE AZOTÉE** = la différence entre l'azote d'apport alimentaire et l'azote excrété
- Cela peut avoir les valeurs suivantes:
 - 0 (zéro) - corps sain, adulte;
 - + (positif) - croissance, grossesse, allaitement, convalescence;
 - - (négatif) - maladie de consomptible, saignements, alimentation déséquilibrée.
- **En termes qualitatifs**, le besoin en protéines dépend du type d'acides aminés contenus dans la protéine, en termes de possibilité de l'organisme de les synthétiser. Ainsi, des 21 acides aminés protéinogènes:
 - **11 (Gly, Ala, Ser, Cys, Tyr, Glu, Gln, Asp, Asn, Pro, Se-Cys)** sont biosynthétisés (peut être synthétisé par le corps);
 - **2 (Arg, His)** sont partiellement biosynthétisés (l'apport exogène n'est nécessaire que dans la croissance, le corps d'un adulte capable de synthétiser la totalité de ses besoins en acides aminés);
 - **8 (Val, Leu, Ile, Met, Lys, Phe, Trp, Tre)** sont non-synthétisables (indispensable), leur apport exogène est nécessaire.

- Si un seul acide aminé non-synthétisable est manquant, certaines protéines ne peuvent pas être synthétisées et le bilan azoté dans ces conditions est négatif, quel que soit le contenu d'autres acides aminés. Dans ce type de déficience, l'hydrolyse des protéines de structure se produit dans les muscles pour libérer l'acide aminé essentiel déficitaire, et le reste d'acides aminés résultés par hydrolyse sont catabolisés avec l'élimination de l'azote.
- **La valeur biologique des protéines alimentaires** est mesurée en comparant la proportion d'acides aminés essentiels dans la nourriture avec la proportion nécessaires à une bonne nutrition.
- La valeur biologique des protéines (VB) est un indicateur de leur qualité et représente la quantité d'azote protéique retenu par l'organisme d'une certaine protéine.

$$\text{V.B.} = (\text{Nretenu} / \text{Ningéré}) \times 100$$

- Une valeur biologique 100 signifie qu'une certaine protéine ingérée est entièrement utilisée par le corps, sans aucune perte.
- La valeur biologique des protéines alimentaires est variable et dépend de plusieurs facteurs tels que l'apport calorique, l'exercice, la quantité de protéines ingérées.

Source de protéine	Valeur biologique
Oeufs (blancs d'œufs)	100
Lait	93
Poisson, viande de bœuf	75
Maïs	72
Blé	44

Un régime normal, avec un mélange de protéines végétales et animales a une valeur biologique globale de 70, et nécessite 1 g de protéines / kg corps / jour pour un adulte avec un bilan azoté nul.

Si la valeur biologique de protéine est inférieure a 70, le nécessaire sera d'autant plus grand. En général, les protéines animales (sauf le collagène) ont une valeur biologique plus élevée que les protéines végétales.

Dans le cas des **végétariens**, pour avoir les acides aminés essentiels en quantité optimale, il est nécessaire que la diète de ces personnes comprenne à la fois **des céréales et des légumes**, car ils ont un contenu différent d'acides aminés essentiels. **Les légumes et les céréales contiennent valine, thréonine, phénylalanine, leucine. Les céréales, contrairement aux légumes sont pauvres en lysine et isoleucine, mais elles sont d'excellentes sources de méthionine et de tryptophane.**

La digestion et l'absorption des protéines

- Les protéines alimentaires sont **enzymatiquement hydrolysées** dans le tube digestif **jusqu'aux acides aminés** qui sont absorbés par la muqueuse intestinale.
- **Les enzymes protéolytiques (peptidases)** agissent sur les liaisons peptidiques des protéines et peuvent être divisés en:
 - **Endopeptidases** - coupent la chaîne polypeptidique à l'intérieur;
 - **Exopeptidases** (aminopeptidases et carboxypeptidases) - clivent les acides aminés N- ou C-terminale.
- La plupart de ces enzymes sont synthétisées sous la forme **catalytiquement inactive appelée zymogène** ou **proenzyme** pour éviter l'hydrolyse de leur propre structure. Pour cette raison, l'activation ne se produit que dans la cavité de l'estomac ou la lumière intestinale et les enzymes activées agissent ainsi uniquement sur les protéines alimentaires.
- **L'activation** de proenzymes est un processus d'élimination d'une partie de la chaîne polypeptide qui bloque ou qui permet la pliage du polypeptide, un **processus qui démasque le centre actif** de l'enzyme protéolytique qui devienne catalytique active.

- L'hydrolyse des **protéines exogènes** est nommée **digestion protéique** et se déroule dans le système digestif, tandis que l'hydrolyse des **protéines endogènes** se déroule intracellulaire sous l'action des **peptidase cellulaire** (cathepsines, proteosomases).

La digestion gastrique

- La première action dans la digestion des protéines, c'est leur contact avec l'acide chlorhydrique du jus gastrique acide, ce qui les dénature (destruction de leur structure tertiaire, le déroulage des chaînes polypeptidiques \Rightarrow deviennent accessibles à l'attaque enzymatique d'endopeptidases dans l'estomac. Le jus gastrique contient les ci-dessous endopeptidases:
- **La pepsine** - est sécrétée par la muqueuse gastrique sous forme inactive de pepsinogène ; au contact avec l'HCl ou autocatalytiquement, est activée à la pepsine.
- **La gastricsine** – a 1/3-1/2 de l'action peptidique gastrique chez l'adulte et pour les nourrissons, presque entièrement. L'enzyme agit de façon optimale à un pH de 3-4.
- **La chymosine** (labferment) - est une enzyme spécifique au nourrisson, elle agisse à pH 4-5 et a le rôle de coaguler le lait, le retenant dans l'estomac environ deux heures. Pendant ce temps, il y a l'action de la gastricsine qui hydrolyse partiellement les protéines du lait et les peptides résultées peuvent traverser le paroi de l'estomac, atteignant la circulation sanguinaire.

- Les enzymes gastriques, étant **endopeptidases**, scindent 1/10 - 1/5 du total de liaisons peptidiques de protéines alimentaires, résultant des **polypeptides courtes**.
- Les polypeptides générés par l'action de la pepsine stimulent la sécrétion de la **cholécystokinase** dans le duodénum, processus qui **induit la sécrétion biliaire et intestinale**.

La digestion intestinale

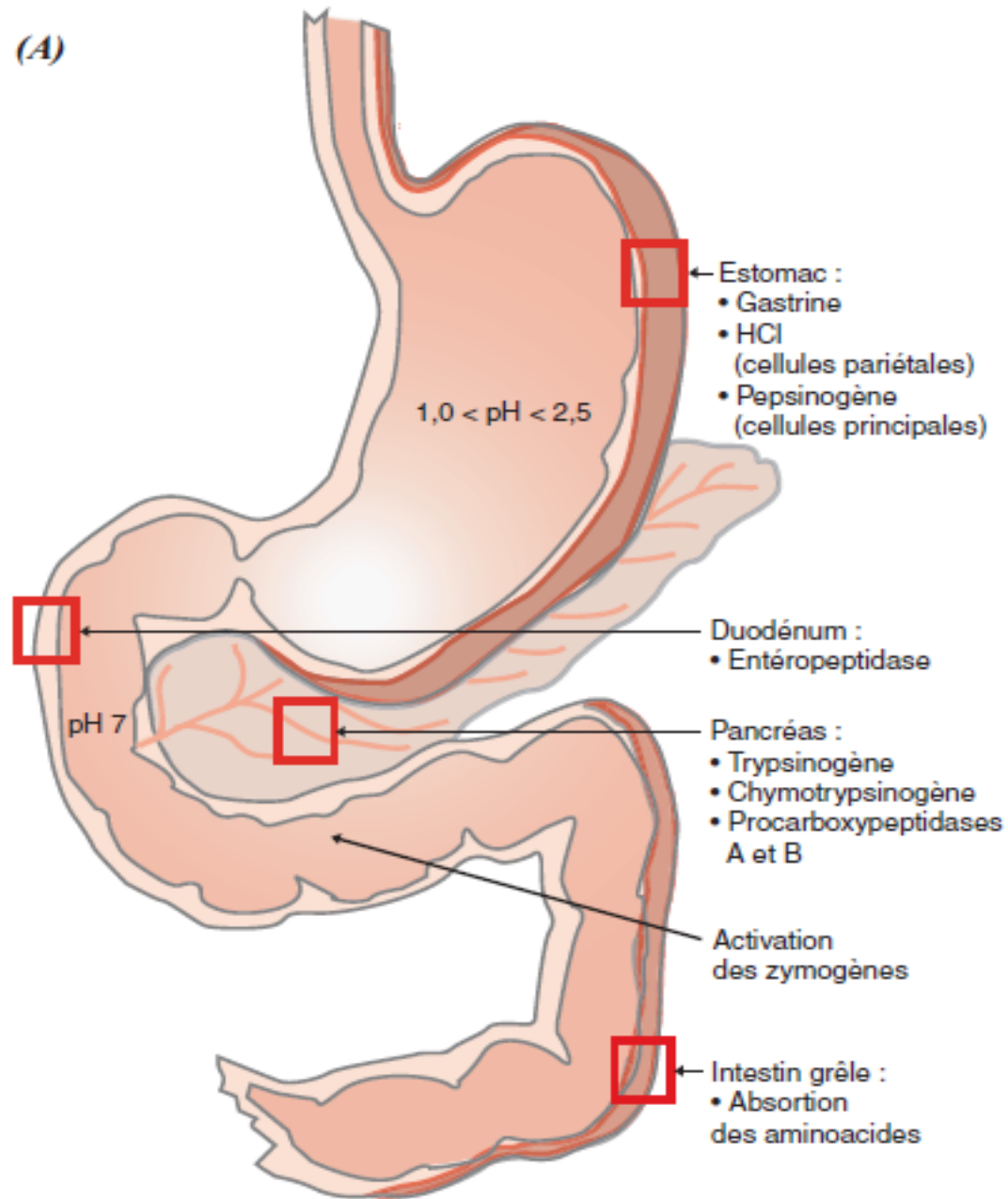
- Dans la lumière intestinale, les produits de digestion gastrique, des polypeptides, sont soumis à l'action **d'enzymes pancréatiques et d'enzymes de la muqueuse intestinale**, les dernières agissant au niveau des villosités intestinale et même dans les cellules de la muqueuse intestinale.

Les enzymes du jus pancréatiques

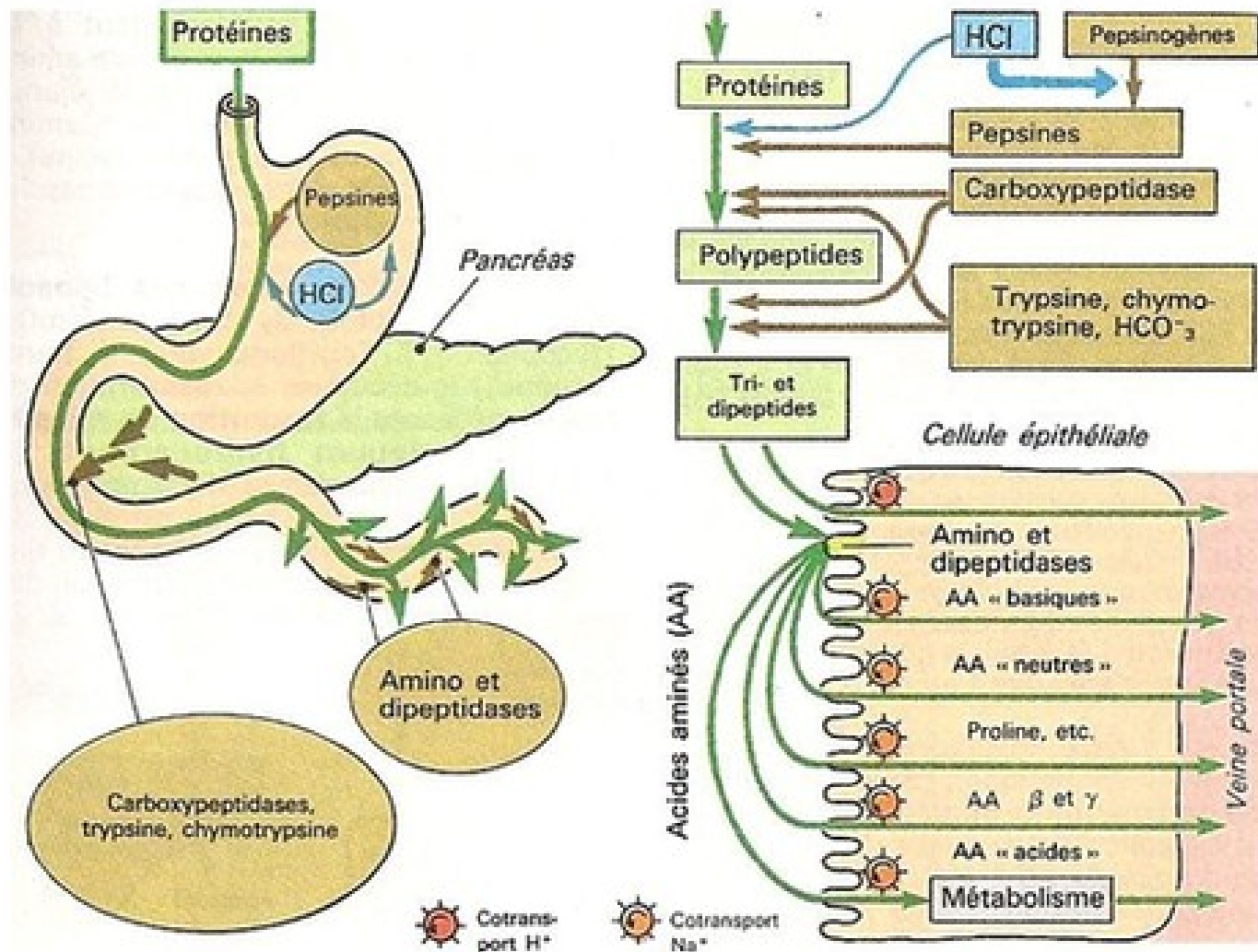
- **La trypsine** - sécrétée du pancréas sous forme inactive, trypsinogène, est activée dans l'intestin sous l'action d'**entérokinase intestinale**, puis autocatalytique. Elle est une endopeptidase. Pour éviter les lésions qui peuvent être causés par une activation possible du trypsine sur la voie pancréas – intestine, le jus pancréatique contient des **inhibiteurs (antitrypsine)** qui inactivent la trypsine pancréatique, activée accidentellement dans le pancréas ou dans les canaux pancréatiques.
- **La chymotrypsine** – est sécrétée dans le pancréas comme chymotrypsinogène, et est activée dans l'intestin sous l'action de la trypsine. Elle est une endopeptidase.
- **La élastase** – est sécrétée comme proélastase et est activée par la trypsine dans l'intestin. Elle est une endopeptidase agissant sur les élastines et les protéines contenant des acides aminés neutres hydrophobiques Gly, Ala.
- **La carboxypeptidase** – est une exopeptidase produite par l'activation de la forme inactive, procarboxypeptidase et est activée par la trypsine dans l'intestin. Comme action catalytique, elle est une exopeptidase qui détache l'acide aminé de l'extrémité C - terminale du peptide.
- **Les produits finaux de l'action du jus pancréatique sont des acides aminés, di- et tripeptides.**

- **Les enzymes du jus intestinal**
- Les acides aminés, les di- et tripeptides peuvent traverser la paroi intestinale par l'intermède du **system de transport des acides aminés** et, par conséquent, l'action des peptidases intestinale se déroule à la surface et à l'intérieur de cellules de la muqueuse intestinale.
- Il a été établi que **la plupart des protéines alimentaires sont absorbées sous forme de petits peptides qui sont hydrolysés en acides aminés dans les entérocytes.**
- Les peptidases principales agissant à ce niveau sont les suivants:
- **Les aminopeptidases** - sont des enzymes qui hydrolysent les liaisons peptidiques d'acides aminés N-terminaux, en les détachant de la chaîne peptidique.
- **Les dipeptidases** - sont des peptidases qui hydrolysent les liaisons peptidiques des dipeptides, avec la formation de deux acides aminés.

(A)



Digestion des protéines et absorption des acides aminés et des oligopeptides



L'absorption des acides aminés

- Se fait dans l'intestin grêle, étant **absorbés seulement les acides aminés de la série L.**
- L'absorption se fait par **transport actif, dépend d'énergie** et de la température (le transport peut être faite aussi par mécanisme passif, par diffusion, mais c'est un mécanisme minoritaire).
- Ils ont été identifiés sept systèmes de transport d'acides aminés, différenciés selon le type d'acides aminés.
- Par absorption, les acides aminés passent dans **la veine porte, le foie, la circulation systémique** ; la concentration d'acides aminés de sang varie de 20 à 30 mg%.
- Du milieu extracellulaire, les acides aminés passent dans des cellules par un processus de transport actif contre le gradient de concentration parce que la concentration intracellulaire d'acides aminés est de 10 fois plus élevée que dans la circulation sanguinaire.
- **Les acides aminés sont réabsorbés de l'urine primaire** dans le tubule rénal par un processus actif.
- Substances (**médicaments**) ayant structure similaire peuvent **compétitionner** avec les acides aminés pour l'absorption.

- Le fœtus et le nouveau-né peuvent absorber des peptides par la paroi de l'estomac et, à travers la paroi intestinale (intestin grêle), les protéines intactes peuvent être absorbées par pinocytose.
- Ce processus est important pour **le transfert des anticorps de la mère au fœtus**, un processus responsables de l'immunité dans la période néonatale 0 - 6 mois.
- **Des peptides assez gros peuvent être absorbés intacts**, soit par capture dans les cellules épithéliales muqueuses (transcellulaire), soit en passant entre les cellules épithéliales (paracellulaire).
- Un grand nombre de ces peptides sont assez grands pour **stimuler la formation d'anticorps**, et sont la cause de **réactions allergiques à des aliments**.

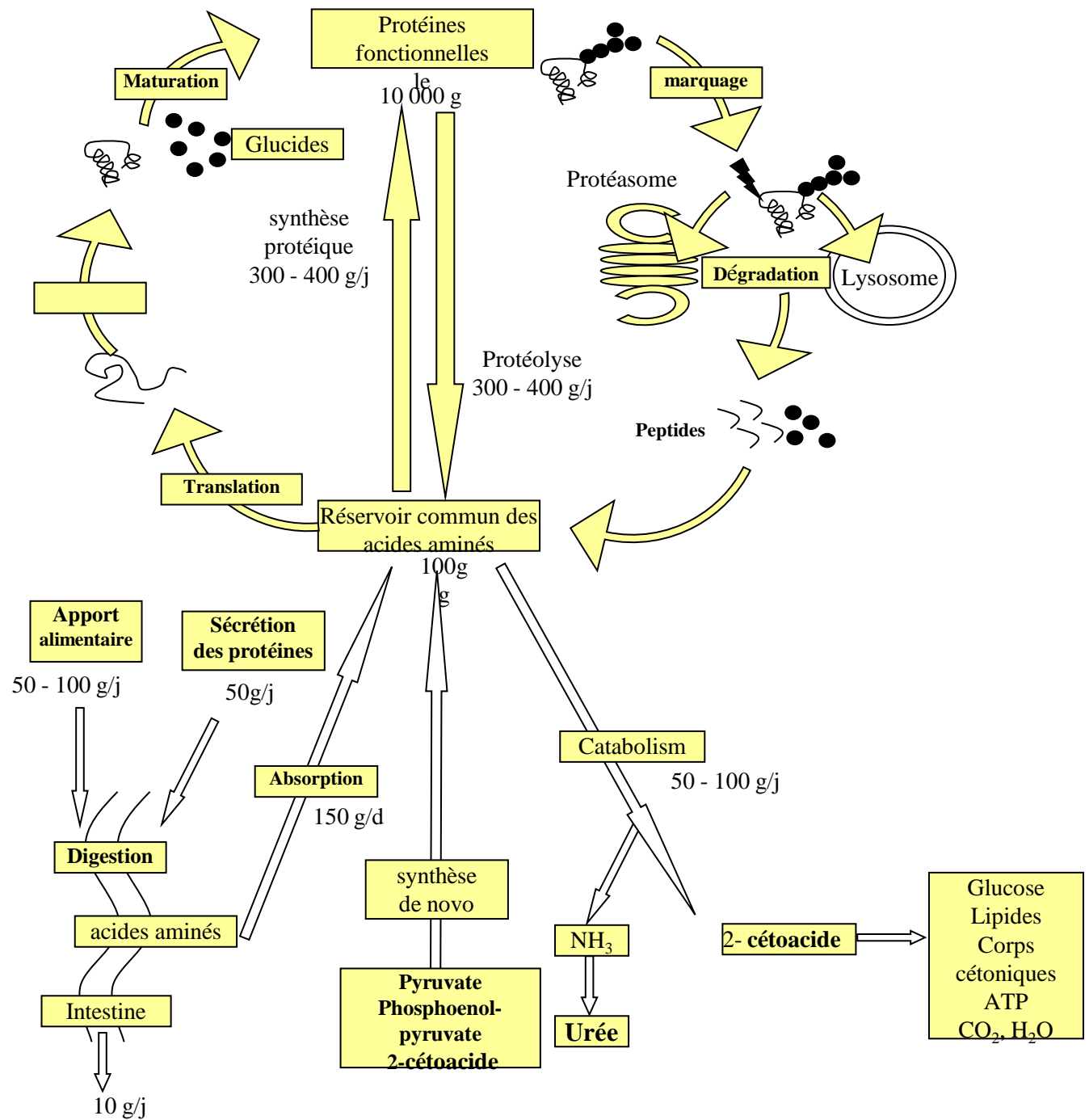
- Normalement tous les acides aminés sont absorbés avant la valvule iléocaecale et les composés azotés présents dans le côlon proviennent du mucus, des sécrétions, des leucocytes et des cellules épithéliales desquamées. Leurs transformations sont effectuées par la **flore bactérienne colique** au cours de la putréfaction.
- **La dégradation incomplète du gluten**, principale protéine du blé, est responsable, chez certains enfants, de l'absorption puis du passage dans le sang de polypeptides qui entraînent l'apparition d'anticorps, créant des lésions de la muqueuse intestinale (atrophie villositaire), **des troubles de l'absorption avec une diarrhée particulière** (selles « bouseuses »), puis des **troubles généraux, un arrêt de la croissance pondérale**, le tout caractéristique de la **maladie coeliaque**.
- Le traitement est préventif, par la suppression des farines de céréales de l'alimentation de l'enfant.
- La maladie coeliaque est aussi observée chez l'adulte. **Le syndrome de malabsorption** et la diarrhée s'accompagnent **d'ostéomalacie ou d'anémie de carence**.

Transformations métaboliques des acides aminés

- La réserve totale d'acides aminés qui se trouvent dans le milieu interne et intracellulaire est d'environ 50 g; c'est **le fond commun des acides aminés**.
- Un acide aminé individuel passe par ce fond **5-6 fois** jusqu'à ce qu'il soit irrémédiablement catabolisé.
- Les principales sources d'approvisionnement du fonds commune avec les acides aminés sont: l'apport alimentaire (absorption intestinale), la biosynthèse endogène et le catabolisme des protéines endogènes.

Les principales utilisations des acides aminés sont les suivants:

- la **synthèse des protéines et peptides** - processus prioritaire et majoritaire ;
- la synthèse de composés importante nonprotéiques: **l'hème, des bases puriques, bases pyrimidiques, coenzymes, amines biogènes**, etc.
- secondairement, **substrat énergétique** (capacité thermique - 5,5 kcal / g).



- Ainsi, la synthèse de protéines est de 200-400 grammes par jour (et la même quantité est dégradée), tandis que l'apport alimentaire nécessaire est <100 grammes.
- Les hormones de stress (cortisol, adrénaline) ou les cytokines, dont les concentrations augmentent dans des différentes conditions de stress, stimule le catabolisme de protéines et diminuent leur synthèse.

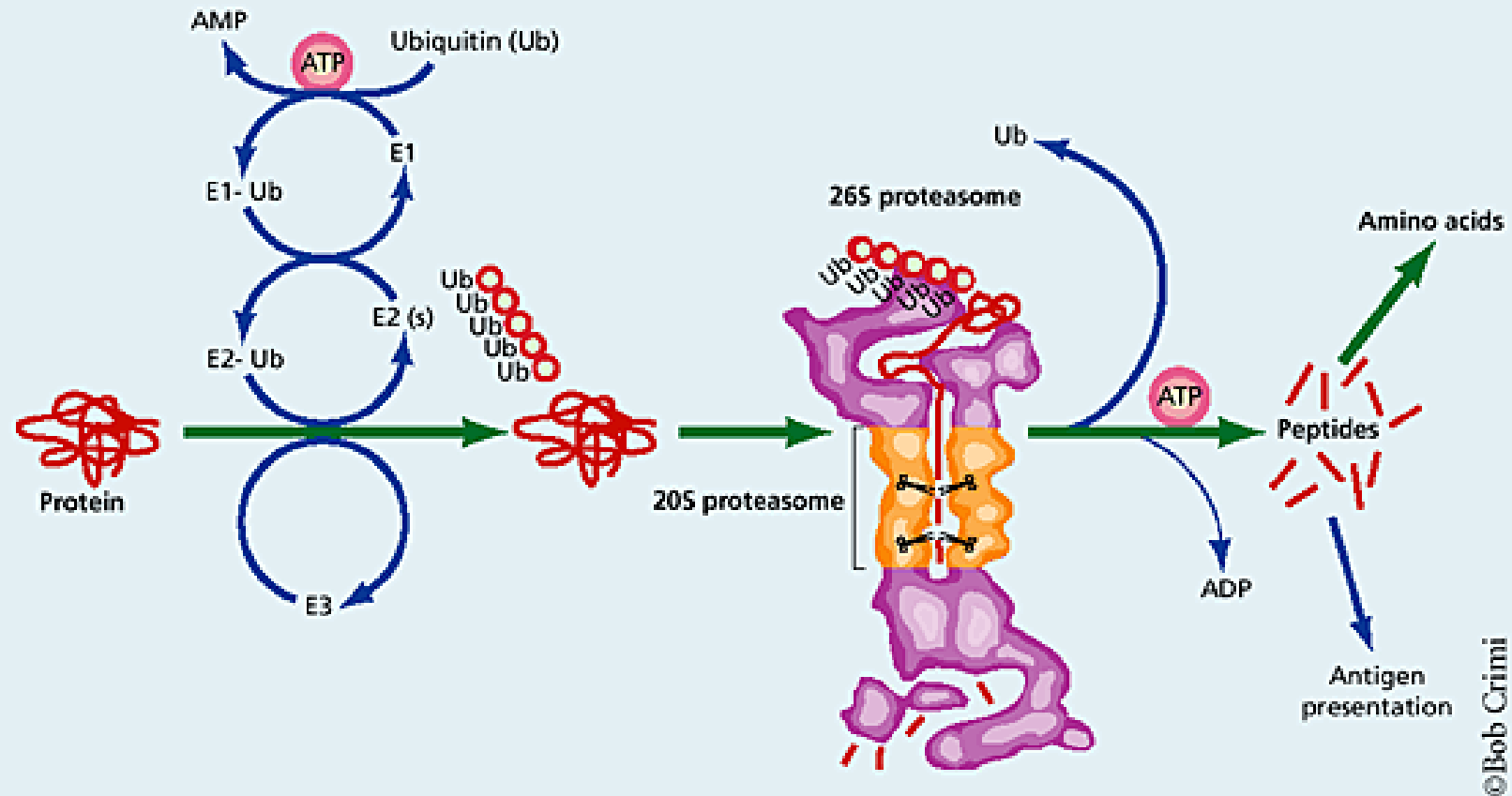
La régénération des protéines

- Dans l'ensemble du processus de régénération continue des structures cellulaires, les cellules meurent et sont détruites dans un processus de mort programmée (apoptose), et, dans le même temps, les molécules de composants, y compris les protéines, sont métabolisés aussi.
- Les protéines sont renouvelées sans cesse - état soi-disant dynamique de la protéine qui est déterminée à l'aide d'isotope ^{15}N (^{15}N turnover). Le temps de renouvellement est différent :
 - 4 jours – fibrinogène ;
 - 10 jours - protéines dans le foie, l'intestin, le pancréas, le plasma ;
 - 100 jours - protéines musculaires, hémoglobine, cytochromes ;
 - 300 jours - collagène.

- La régénération des protéines est basée sur un processus de catabolisme rapide de protéines, conçus pour éliminer les protéines dont la structure a été affectée au cours de leur fonctionnement normal, les protéines contenant dans la structure primaire l'insert d'acide aminé de façon incorrecte, ou les enzymes agissant sur les points de contrôle des voies métaboliques.
- Chez les eucaryotes, ce processus est basé sur un **mécanisme ATP-dépendant**, impliquant une petite protéine (8,5 kD) globuleuse appelée **ubiquitine**.
- **L'ubiquitine** se trouve dans toutes les cellules eucaryotes (d'où elle tire son nom), et sa structure est la même dans la plupart des espèces. Son rôle est de marquage des protéines avant être catabolisées. Elle forme une liaison covalente avec la protéine à cataboliser.
- La dégradation d'une protéine implique non seulement une seule molécule d'ubiquitine, mais quatre ou plusieurs molécules. Elles forment des réels chaînes
- La dégradation réelle des protéines marquées d'ubiquitine est obtenue par un complexe protéasique appelé **protéasome**. Il se compose de deux composantes: une composante avec activité catalytique et une composante régulateur.

Ubiquitin conjugation

Protein degradation

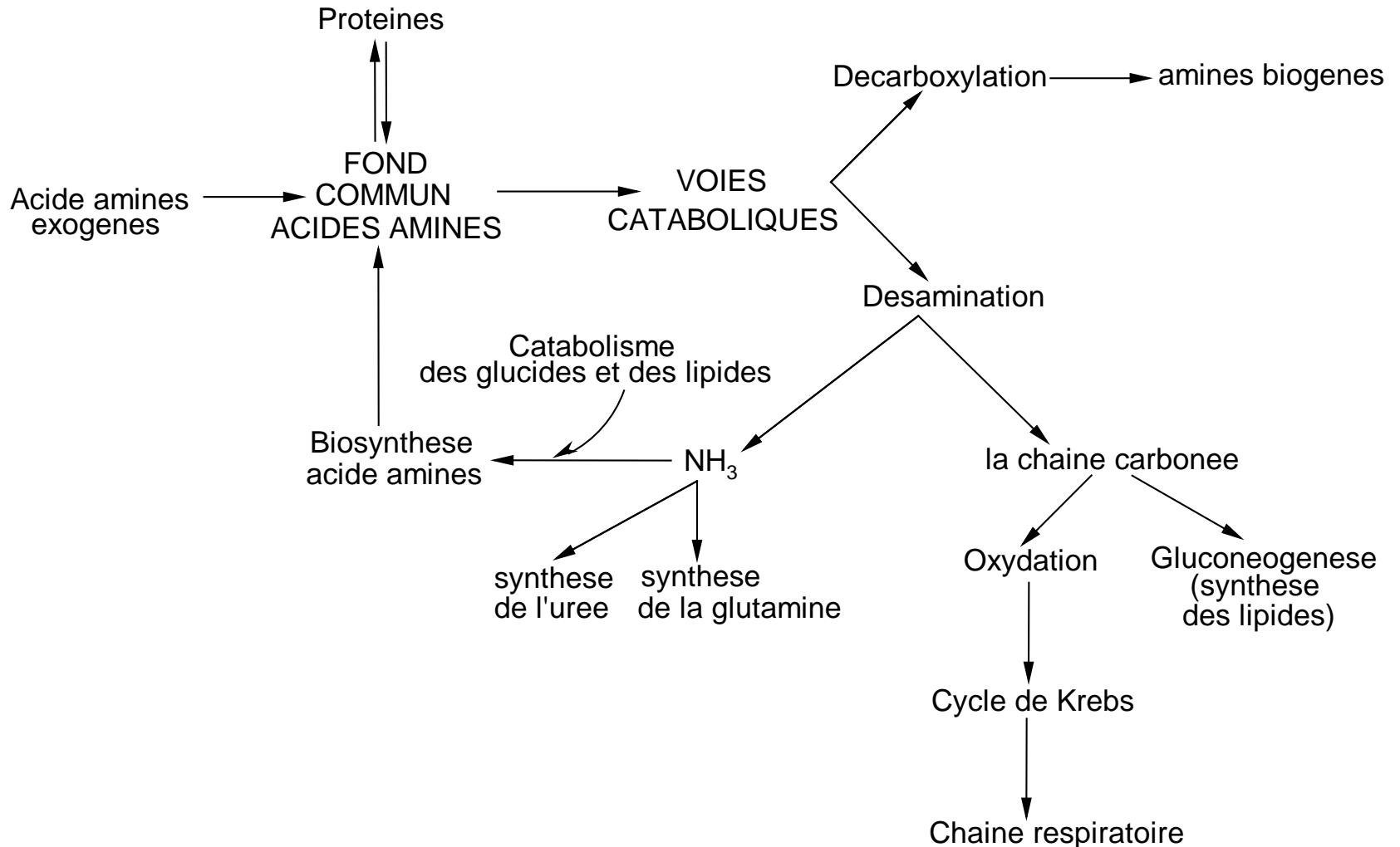


- Bien que on n'a pas encore identifié tous les signaux qui déclenchent la ubiquitinylation des protéines, on est capable de mettre en évidence certains d'entre eux.
- À cet égard, il a été constaté que **la durée de vie** ($t_{1/2}$) des protéines **cytosoliques** est fortement influencée par le type d'acides aminés trouvés au **fin N-terminal** (règle N-terminal).
- Par exemple, une protéine, contenant de la méthionine à son fin N-terminal, a une demi-vie de plus de 20 heures, tandis qu'une protéine avec de l'arginine à ce poste a une demi-vie d'environ 2 minutes.

L'importance médicale de la régénération des protéines

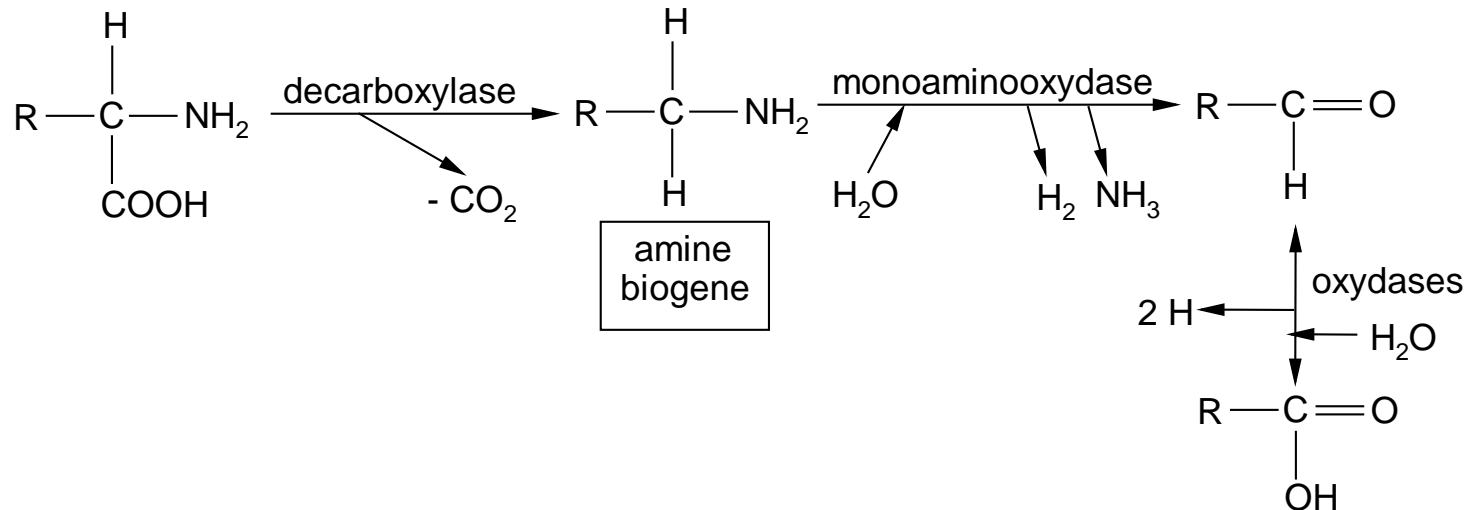
- Une série de processus normaux et pathologiques sont **contrôlées en partie par le catabolisme des protéines**: la transcription des gènes, le cycle cellulaire, l'organogenèse, la réponse inflammatoire, la suppression des tumeurs, le métabolisme du cholestérol et des antigènes.
- En dehors du processus du **cancer**, d'autres troubles impliquent la destruction rapide ou inefficace des protéines: **maladie des reins, l'asthme, les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson** - associée à la formation de structures de protéines caractéristiques dans les neurones), la **fibrose kystique**, le **syndrome de Liddle** (l'absence de canaux de sodium dans des lésions rénales \Rightarrow une absorption accrue de Na^+ et l'installation d'hypertension artérielle).
- Actuellement, il est prévu de développer des traitements qui prennent effet **inhibiteur pour le protéasome**. Ex. **bortezomib** utilisé dans le **myélome multiple réfractaire**.

Le catabolisme d'acides aminés



A. La décarboxylation des acides aminés

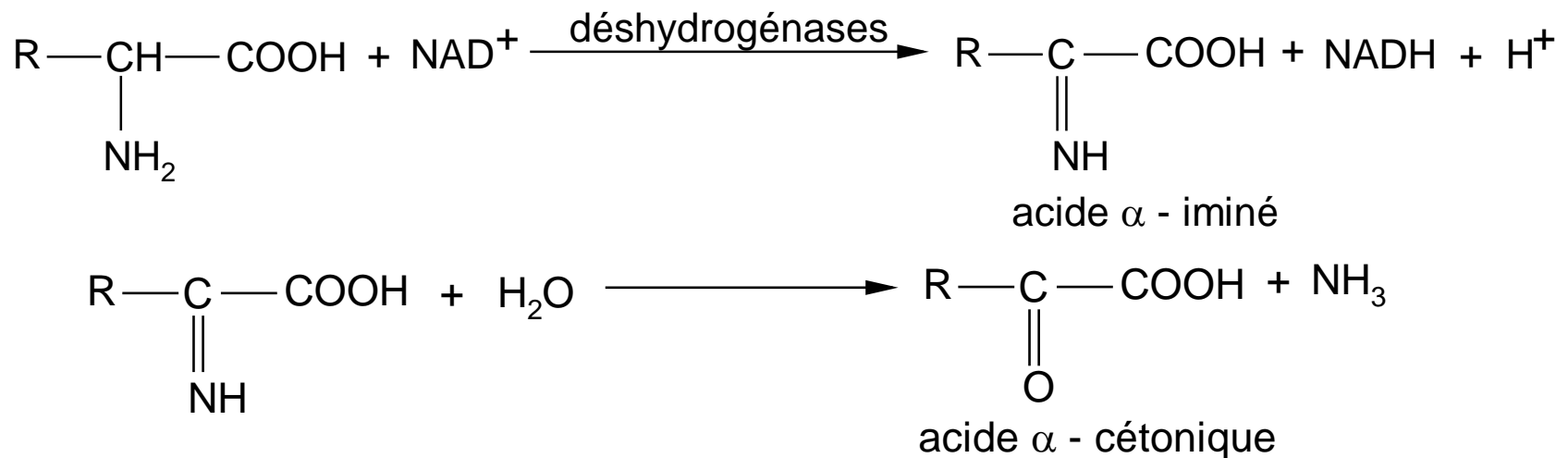
- Ce processus, quantitativement peu important, a une signification physiologique, parce que les amines résultées sont très actives, étant nommées **amines biogènes**.
- Ce n'est que le carbone en position C α qui est décarboxylé. L'enzyme est appelé **acide aminé décarboxylase**, **pyridoxal-phosphate** dépendante. L'exception est la méthionine décarboxylase, qui a pyruvate comme cofacteur ; la méthionine est d'abord activée à S-adénosyl-méthionine.
- Les amines biogènes formés sont rapidement dégradées par **monoaminoxydases (MAO)** ou **diaminoxydases (DAO)**.



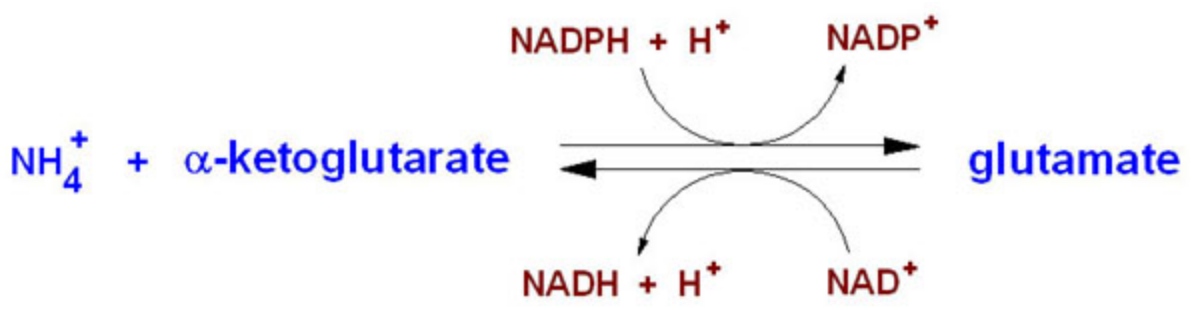
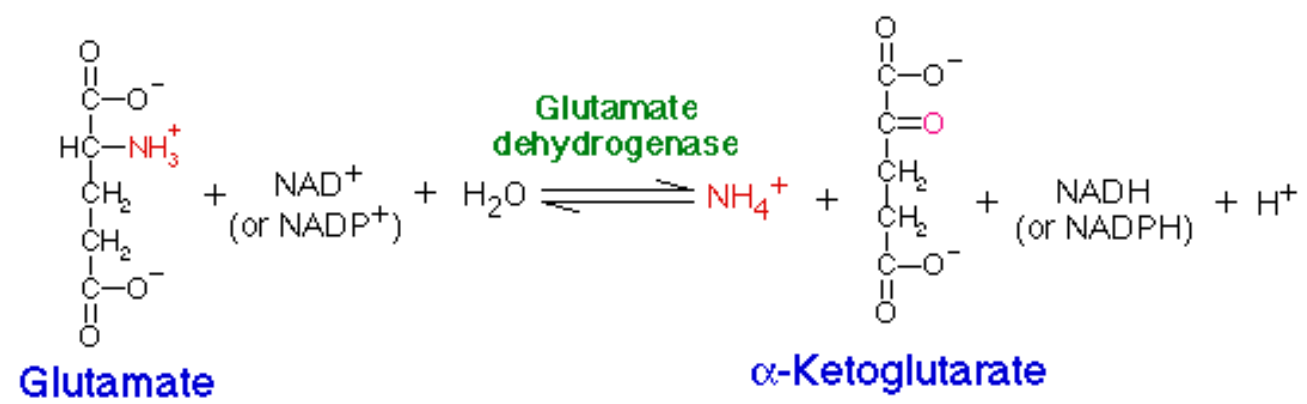
Acide aminé décarboxylé	Amine dérivée	Rôle biologique
Tyrosine	Tyramine Adrénaline	Hormone tissulaire Catécholamine
Tryptophane	Tryptamine ↓ Sérotonine ↓ mélatonine	Hormones tissulaires Transmetteur de l'influx nerveux Hormones tissulaires
Histidine	Histamine	Hormone tissulaire
Cystéine	Cystéamine Taurine	Composant du CoA Acides biliaires conjugués
Acide aspartique	β-Alanine	- Composant d'acide pantothénique - Carnosine, ansérine
Acide glutamique	Acide γ-amino butirique	Transmetteur de l'influx nerveux
Sérine	Ethanolamine (choline)	Phospholipides (céphaline)
Lysine	Cadavérine	Produit de dégradation bactérienne.

B. La désamination des acides aminés

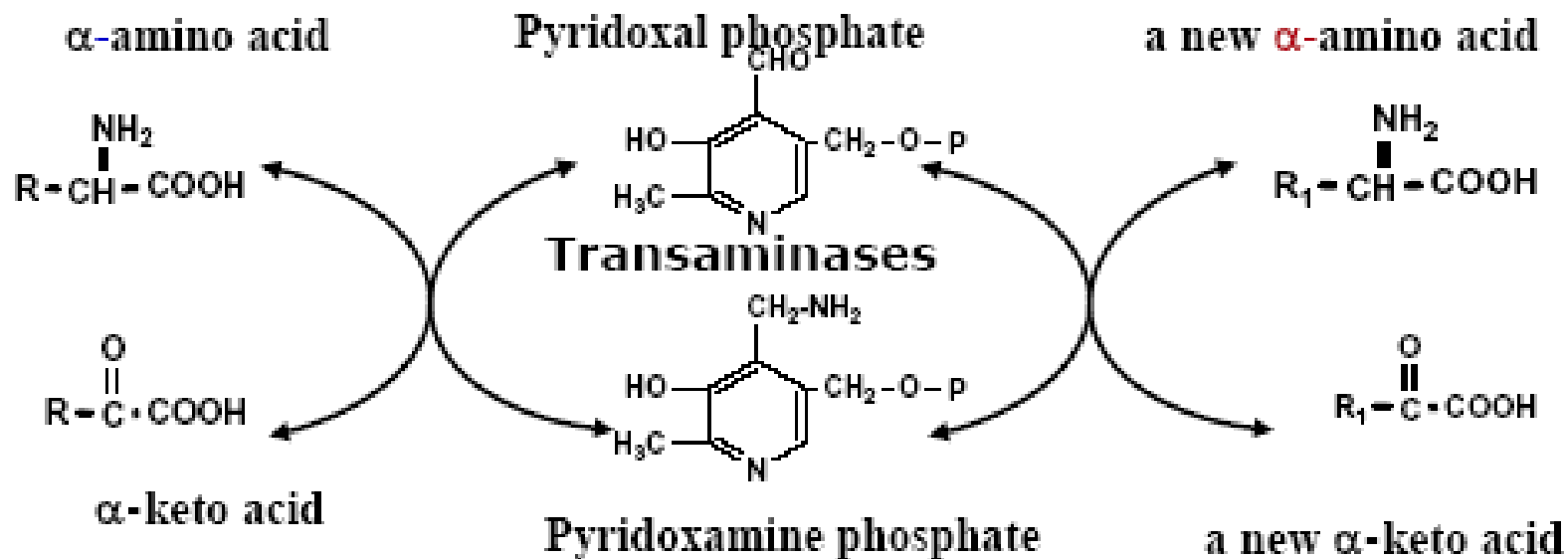
- Représente la principale voie de catabolisme des acides aminés.
- On a été trouvé des différents mécanismes de désamination oxydative des acides aminés, qui les transforment dans des acides α -cétoniques et d'ammoniaque.
- **D-aminoacide oxydases flaviniques (FAD)** agissent dans le tissu rénal. Elles sont spécifiques pour les D-acides aminés, agissant ainsi que sur la glycine.
- **L-aminoacide oxydases flaviniques (FMN)** agissant dans les tissus du rein, du foie. Ont une action faible. Elles n'agissent pas sur les acides aminés: Gly, les acides aminés β - hydroxylés (Ser, Thr), les diacides (Glu, Asp), les acides diamines (Lys).



3. **L-amino acid oxydases NAD⁺ dépendantes** - sont très actives, étant présentes dans toutes les cellules à l'exception des cellules musculaires.
- La plus importante est la **glutamate déshydrogénase NAD⁺-dépendante**. Elle est régulée allostériquement comme suit:
 - Les facteurs inhibiteurs sont: ATP, GTP, NADH
 - Les facteurs stimulateurs sont: ADP



- Parce que la **glutamate déshydrogénase est la plus active**, 70% des acides aminés sont désaminés par l'action couplé d'une transaminase avec la L-glutamate déshydrogénase.
- **Les transaminases** catalysent le transfert d'un groupe amine d'un acide aminé sur un α -cétoacide. L'enzyme a comme cofacteur le **pyridoxal-phosphate**.
- La réaction générale est:



1. Les transaminases se trouvent dans toutes les cellules, les plus communes étant:

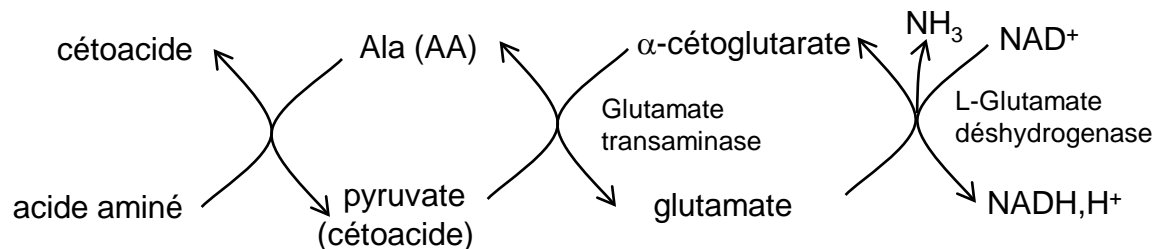
a. **alanine transaminase** (ALAT, ALT, GPT, TGP), qui catalyse la réaction:

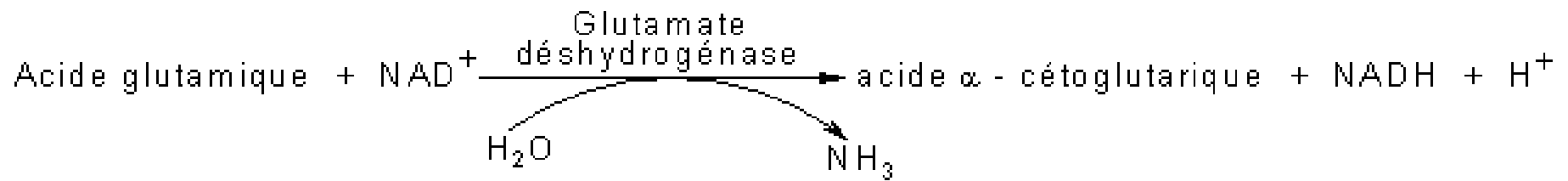


b. **glutamate transaminase** (ALT, ASAT, GOT, TGO), qui catalyse la réaction:

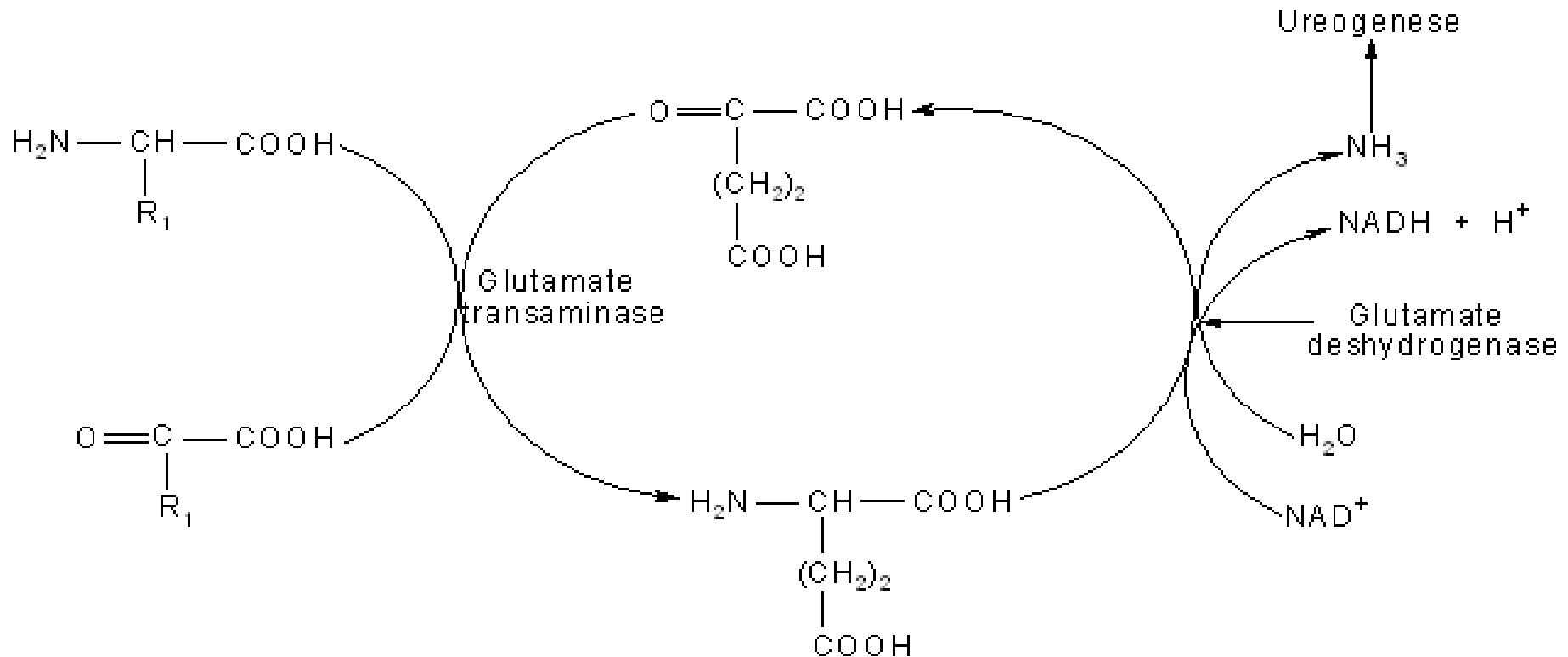


- Parce que la **glutamate transaminase est la plus répandue** et les vitesses de réaction les plus élevées, la désamination de la majorité des acides aminés est atteint dans un processus couplé :



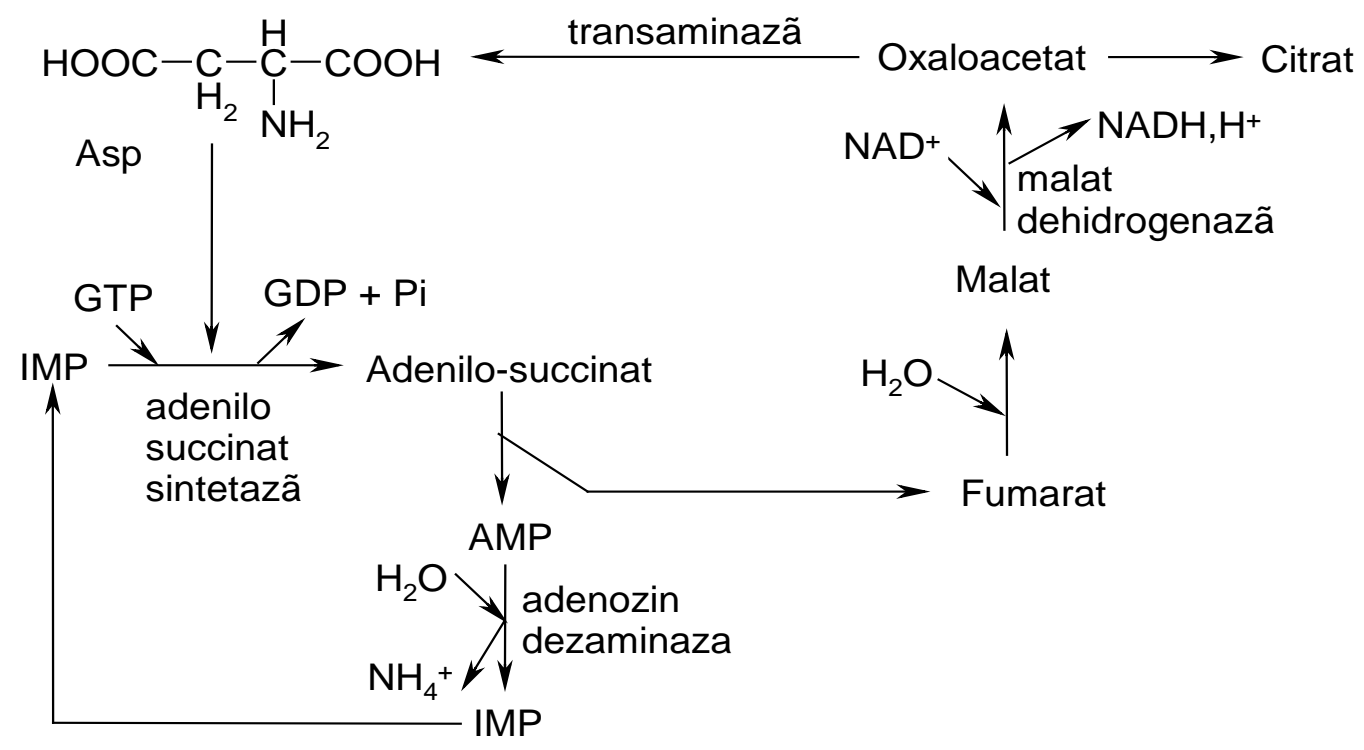


L'action du glutamate déshydrogénase est couplée avec l'action des transaminases.



70% des acides aminés sont désaminés par cette procédure. Pour les autres acides aminés il y a des mécanismes particuliers (action basse).

- Ce processus de désamination existe dans tous les tissus à **l'exception du tissu musculaire** ou l'activité de la glutamate déshydrogénase est très faible.
- Dans ce tissu la désamination se déroule par un mécanisme spécifique nommé **le cycle des purinenucléotides**. Le donneur de groupe amine est l'aspartate qui se transforme en oxaloacetate.



Signification médicale des transaminases

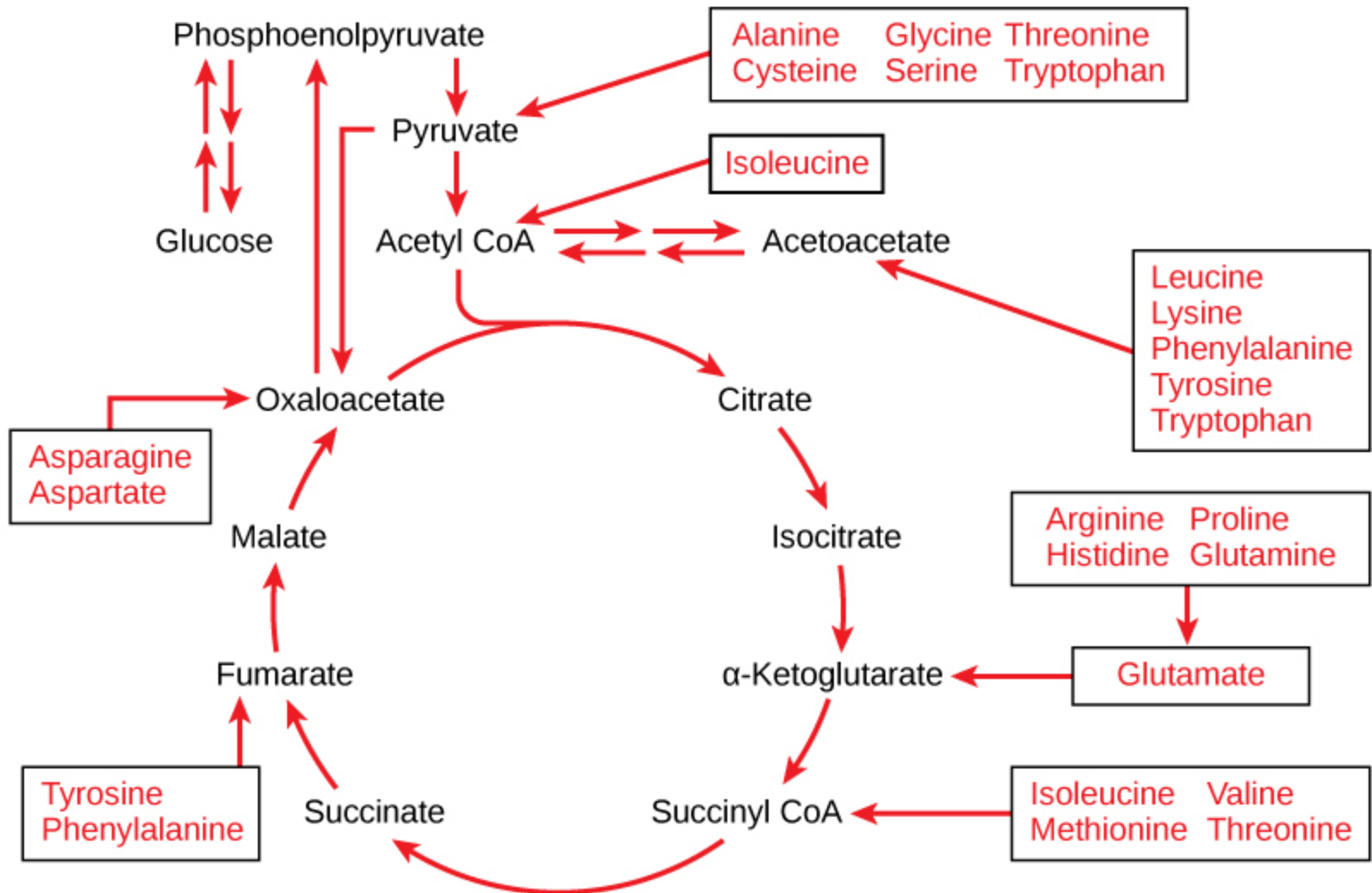
- En clinique, usuellement on fait le dosage des premières deux transaminases en ordre de leur affinité pour le substrat, GOT (ASAT) et GPT (ALAT).
- Les enzymes sont liées à des structures cellulaires, leur **concentration étant 10.000 fois plus élevé dans les cellules que dans le sérum**. Leur présence en forte concentration dans le sérum indique:
 - A) **Lésions cellulaires** - soit de nature inflammatoire ou de nature ischémique (nécrose)
 - B) **L'emplacement des tissus lésés** :
 - GOT - préférentiel aux cellules du muscle cardiaque
 - GTP – préférentiel aux cellules du foie

Valeurs normales: 10-40 μ K / ml (K-katal)

- GOT: 2-20 UI / L
- GPT: 2-16 UI / L

Possibilités de catabolisme du squelette hydrocarboné

- Ils sont catabolisés spécifiquement pour chaque acide aminé à des composés différents.
- La découverte des voies métaboliques a permis l'explication biochimique du phénomène :
- Les acides aminés **glucoplastiques purs** produisent, par le catabolisme de leur squelette hydrocarboné, des intermédiaires de la gluconéogénèse (acide pyruvique, l'acide alpha-cétoglutarique, l'acide fumarique, le succinyl-CoA, l'acide oxalacétique) : **Ala, Gly, Cys, Ser, Hys, Thr, Asp, Asn, Glu, Gln, Met, Val, Arg, Pro.**
- Les acides aminés **cétoplastiques purs** produisent par le catabolisme de leur squelette hydrocarboné acétyl-CoA ou acétoacétyl-CoA : **Leu, Lys.**
- Les acides aminés **mixtes** produisent par le catabolisme de leur squelette hydrocarboné d'intermédiaire de la gluconéogénèse et acétyl-CoA ou acétoacétyl-CoA : **Trp, Ile, Phe, Tyr**



- Les squelettes hydrocarbonés résultés par désamination peuvent libérer des **unités monocarbone** (formyle, formimine, méthyle, méthylène) dans le processus de catabolisme, des unités transférées à l'intermédiaire de la **coenzyme FolH4**.
 - - N5N10-**methylene**-FolH4 ← **Ser**
 - - N10-ph**ormyl** FolH4 ← **His**
 - - N5-ph**ormimino** FolH4 ← **His**
 - - N5-**methyl** FolH4 ← **Met**

Utilisés dans:

- Synthèse des bases puriques
- Synthèse des bases pyrimidiques,
- Reconstruction de Met,
- Méthylations: cholamine → choline,
noradrénaline → adrénaline