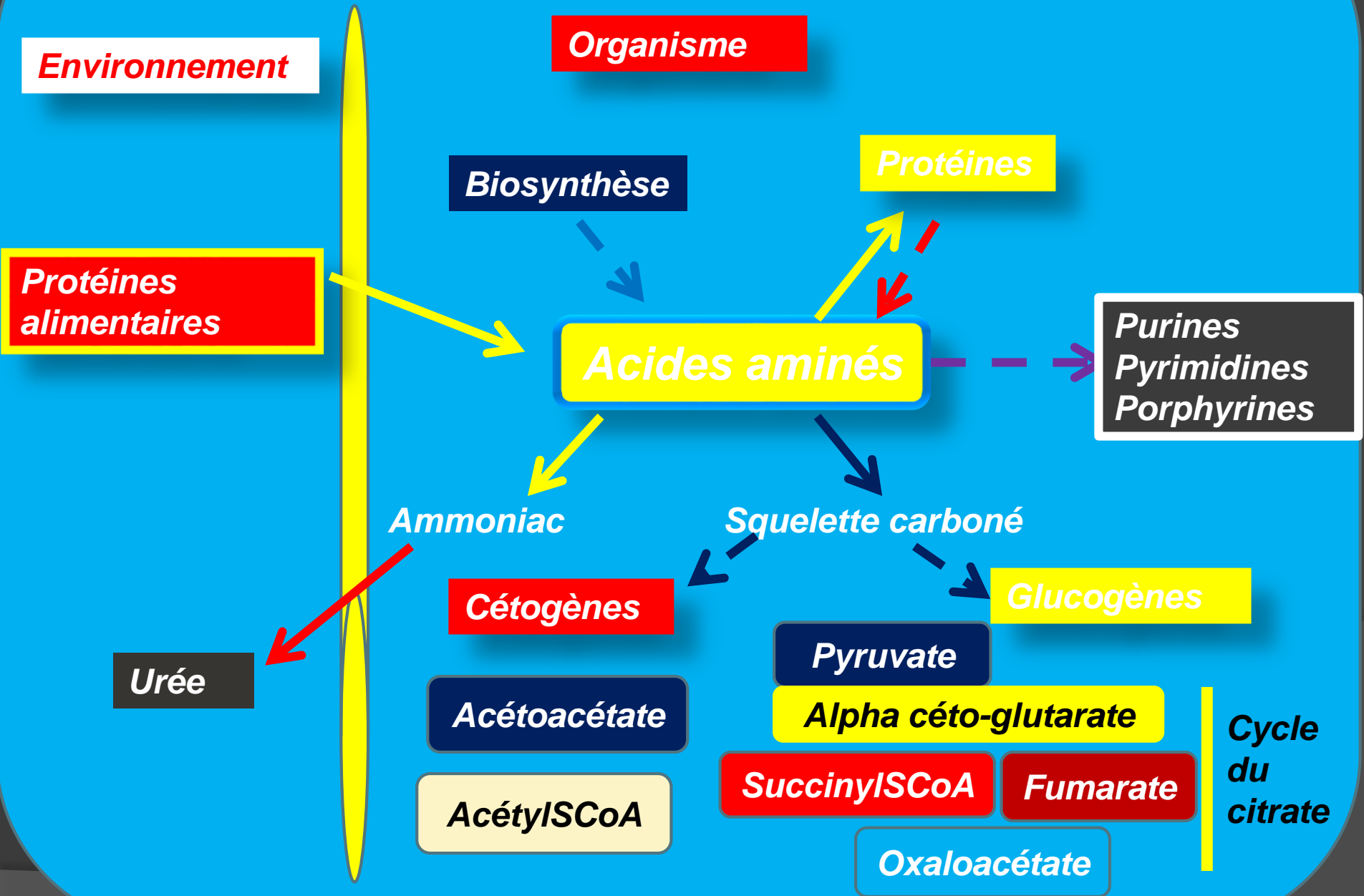


METABOLISME DES PROTEINES

Docteur BENZIDANE NADIA VVE DJENANE

- **Désamination oxydative des acides aminés.**
- **Cycle de la glutamine.**
- **Cycle de l'urée.**
- **protéolyse des protéines**
- **Synthèse des protéines**
- **Régulation du métabolisme des protéines.**

Vue d'ensemble du métabolisme des acides aminés



➤ **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 méthodes d'exploration du métabolisme protéique ont des limites qui doivent être considérées lors de leur application pour l'évaluation clinique ou la recherche fondamentale.

➤ Les besoins en protéines doivent être assurés par un apport suffisant à la fois en azote et en acides aminés essentiels, par l'ingestion de protéines d'origine animale et/ou végétale.

Métabolisme des protéines

Protéines alimentaires

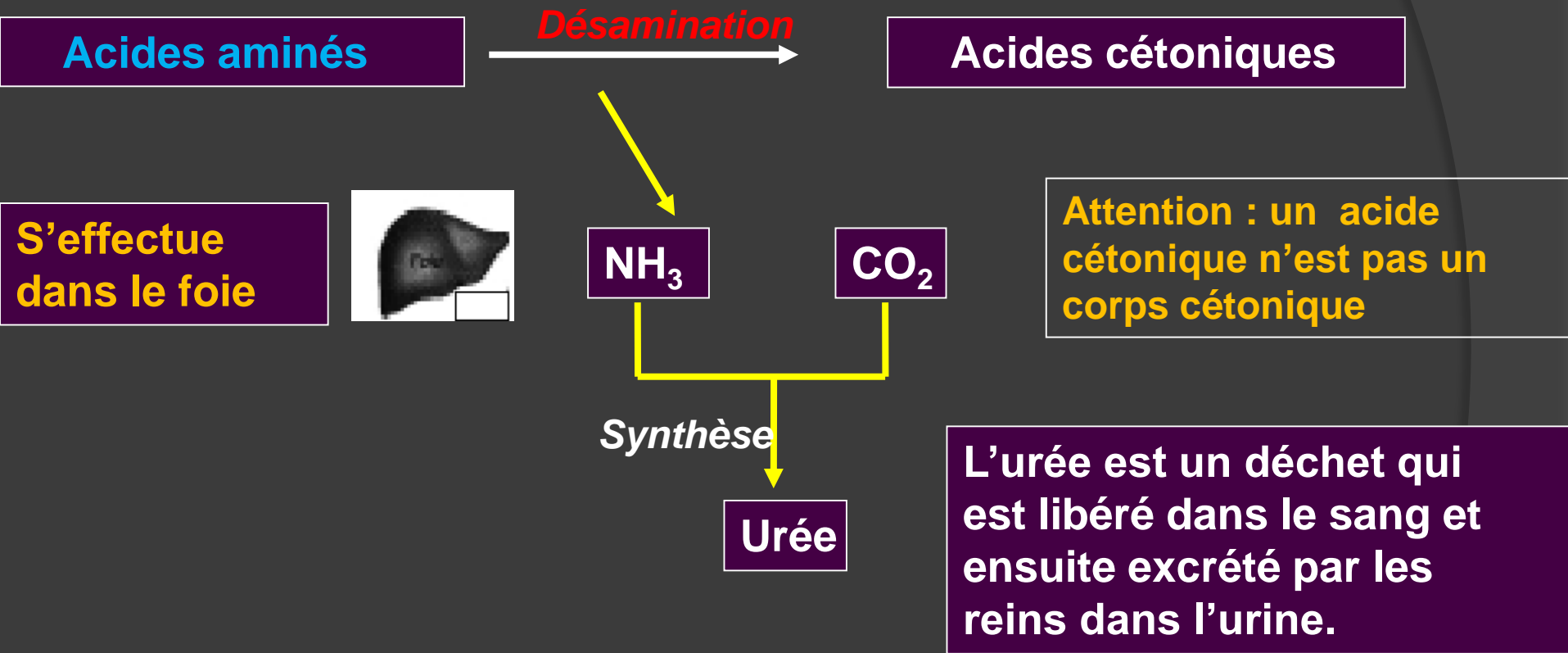
*Digestion et
Absorption* →

Acides aminés dans le sang

PRINCIPALES RÉACTIONS CHIMIQUES IMPLIQUANT LES PROTÉINES:

- - oxydation des acides aminés
- - désamination des acides aminés et synthèse de l'urée
- - Synthèse des protéines et protéolyse

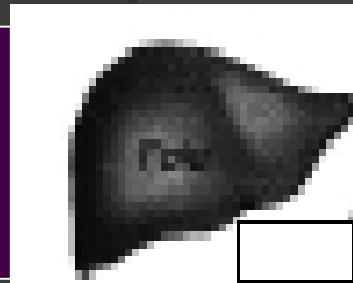
Désamination et synthèse de l'urée



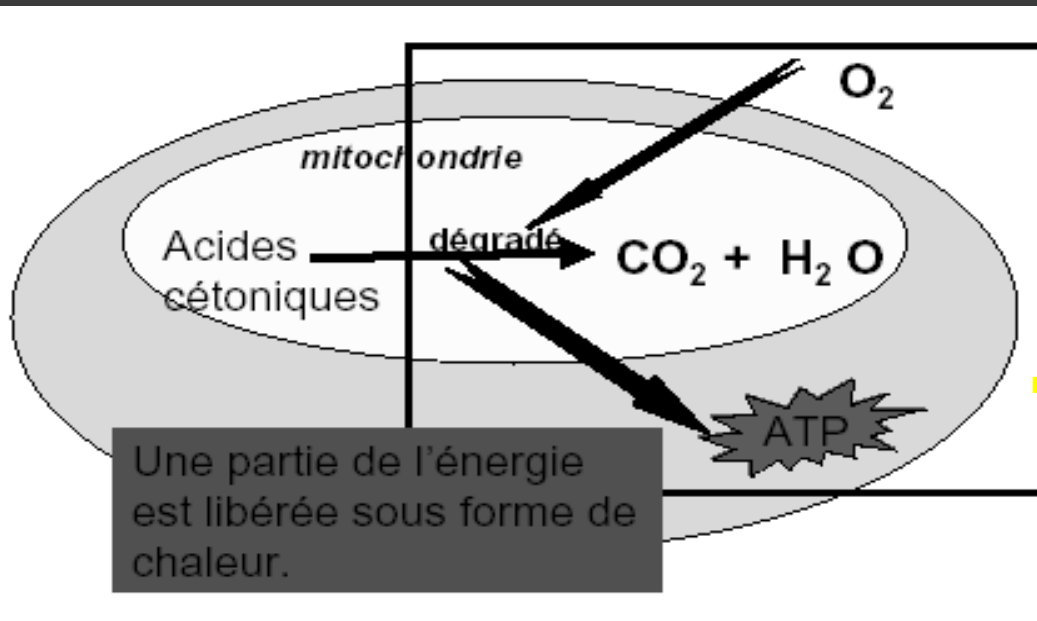
Les acides aminés doivent être désaminés (on leur enlève leur groupement amine et ils deviennent alors des acides cétoniques) avant d'être utilisés comme source d'énergie.

oxydation des acides aminés

Les acides cétoniques (acides aminés désaminés) peuvent être utilisés directement pour produire de l'énergie (rare):



S'effectue dans le foie



Cycle de Krebs (2ème étape de la respiration cellulaire)

Les acides cétoniques sont surtout utilisés pour produire:

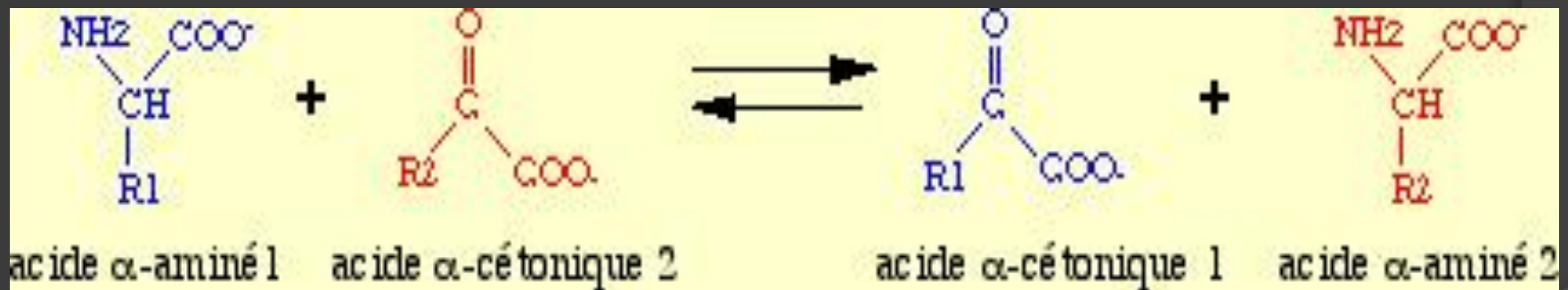
- - du nouveau glucose (néoglucogénèse à partir des acides aminés)
- - des triglycérides (lipogénèse à partir des acides aminés en excès)

Libération de l'énergie des protéines

- ⦿ Les acides aminés (AA), pour libérer de l'énergie, doivent être transformés.
- ⦿ La transamination consiste à enlever l'azote des AA
 - ➔ acide glutaminique
 - ➔ acide cétonique

Transaminations

- Réactions catalysées par des aminotransférases.
- Assurent les **échanges d'azote entre les acides aminés et les acides α -cétoniques** :
 - l'acide aminé, donneur du groupement amine, devient un acide α -cétonique
 - l'acide α -cétonique accepteur devient un acide α -aminé.



- **Les cellules contiennent des transaminases différentes, spécifiques de l'acide aminé donneur. La plupart utilise l' α -cétoglutarate comme groupement accepteur d'amine. Il y a, alors, production de L-glutamate.**

Désamination et entrée dans le cycle de Krebs

● La réaction de désamination du L-glutamate

Le L-glutamate, produit par les réactions de transamination, subit une désamination oxydative, (enzyme= L-glutamate déshydrogénase) qui éliminera finalement le groupement α -aminé sous forme de NH_4^+ .

● L'acide cétonique peut ensuite entrer dans le CK

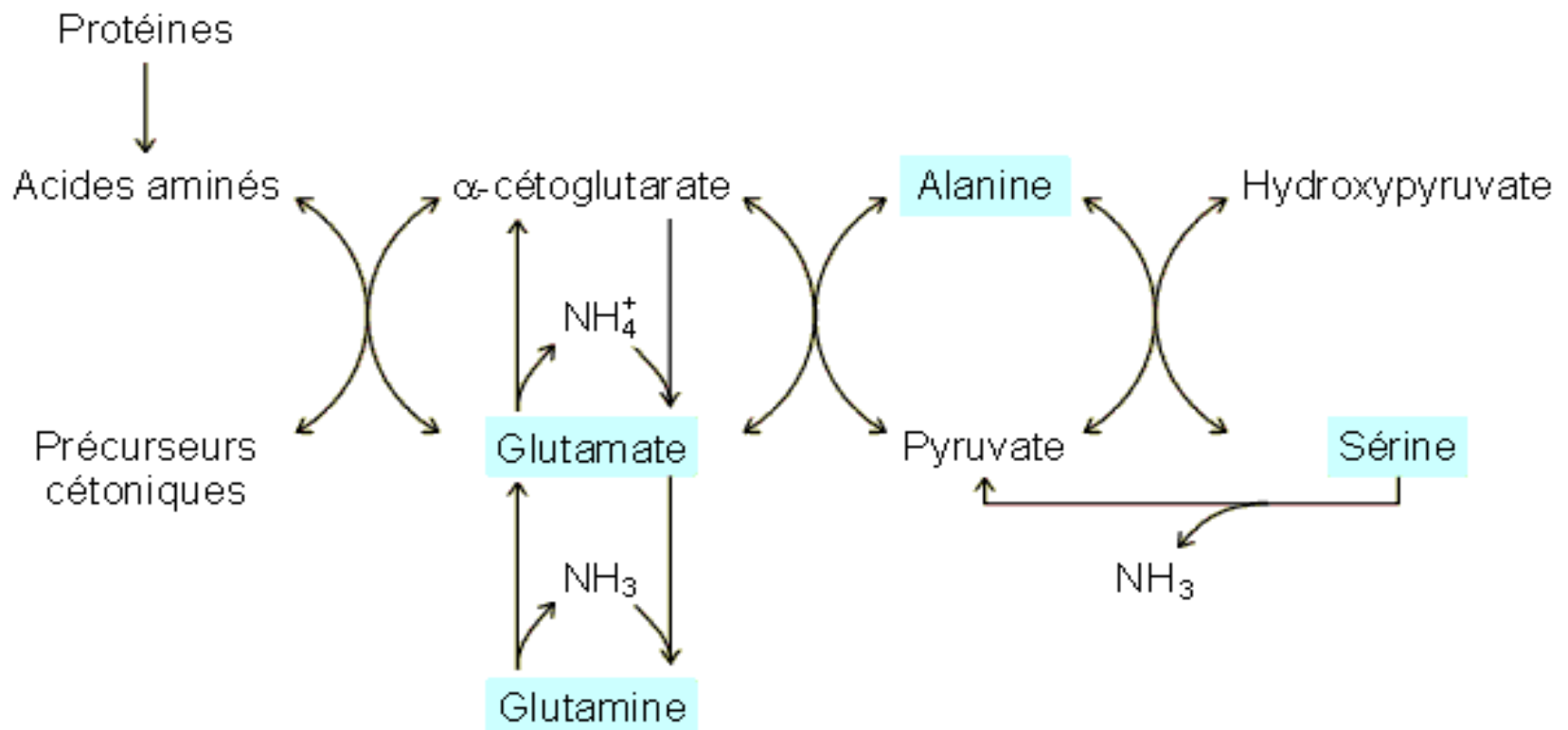


Schéma général du métabolisme protéique chez un adulte sain de 70 kg (tiré de « Enseignement de la Nutrition », B. Beaufrère, Collège des enseignants de Nutrition)

Voies métaboliques

**Protéines
≈ 11 kg**

Protéolyse

Synthèse protéique

**300 g/j
Renouvellement des protéines**

**Apports
Exogènes
(70 g/j)**

Acides aminés disponibles

**Dégradation
irréversible
(70 g/j)**

**Urée
NH₄
CO₂**

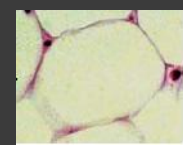
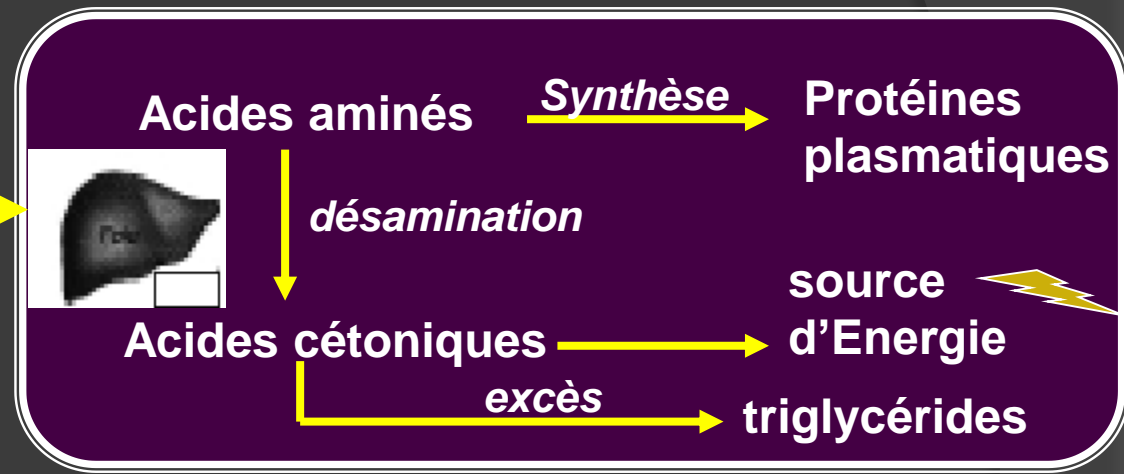
**Synthèse
endogène**

**Fonctions spécifiques
(néogluco pour l'alanine,
hormones pour tyrosine...)**

Etat post-prandial

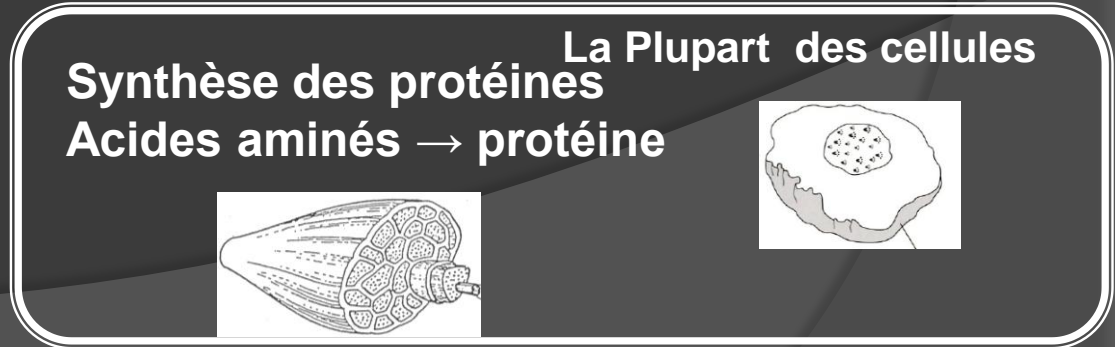
Que deviennent les acides aminés absorbés dans le sang?

Les acides aminés alimentaires passent par le foie en premier lieu.



transférés vers

La majeure partie des acides aminés est utilisée pour :



Rôle du foie dans le métabolisme des protéines

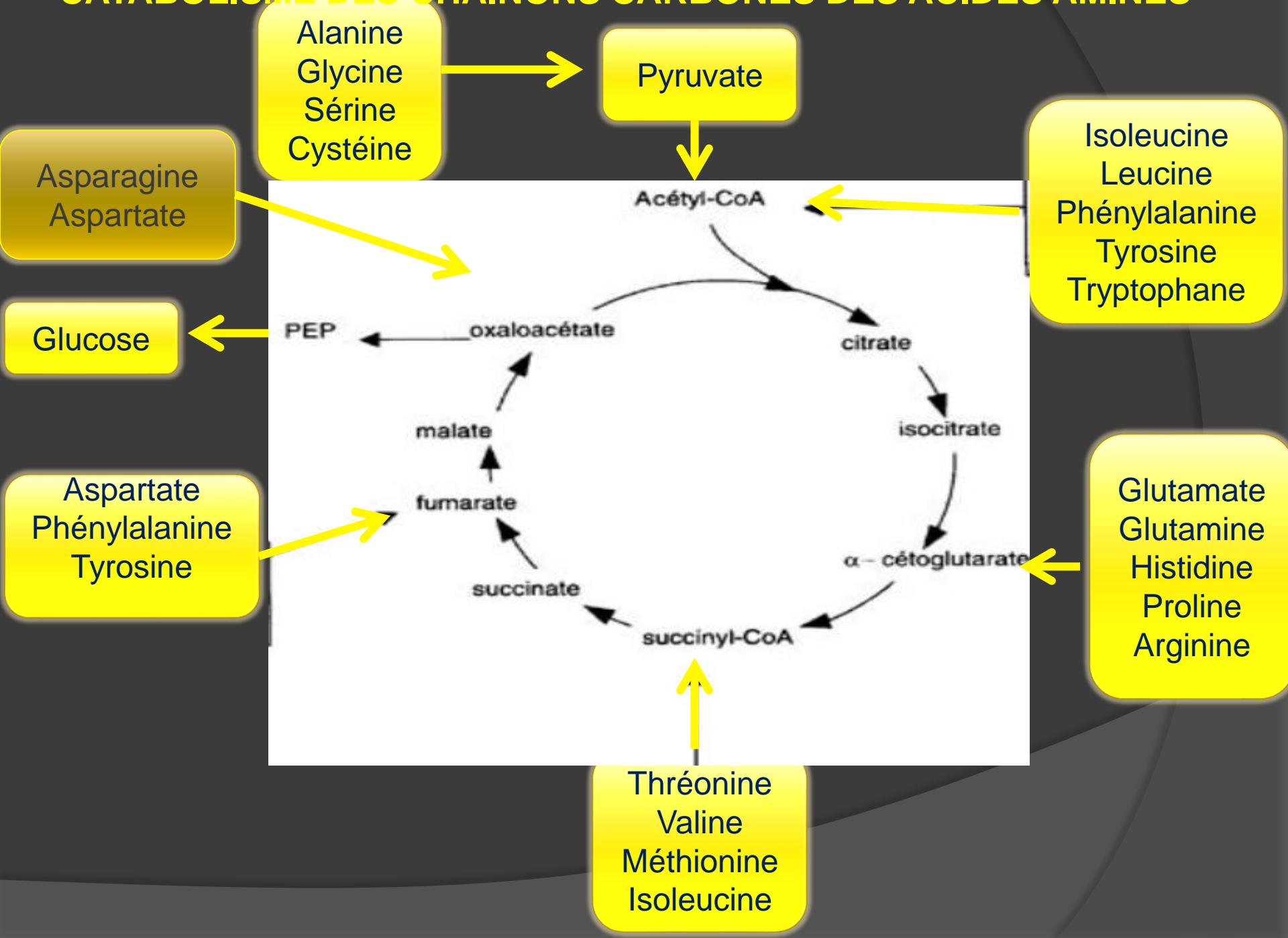
Fonctions métaboliques générales

1. Désamination des acides aminés (pour conversion en glucose ou synthèse d'ATP)
2. Formation de l'urée avant son excrétion par le rein; sinon (cirrhose, hépatite), accumulation d'ammoniac dans le sang

3. Formation des protéines plasmatiques (sauf gammaglobulines); si diminution [protéines plasmatiques] → mitose rapide des hépatocytes (volume du foie augmente) + synthèse accrue

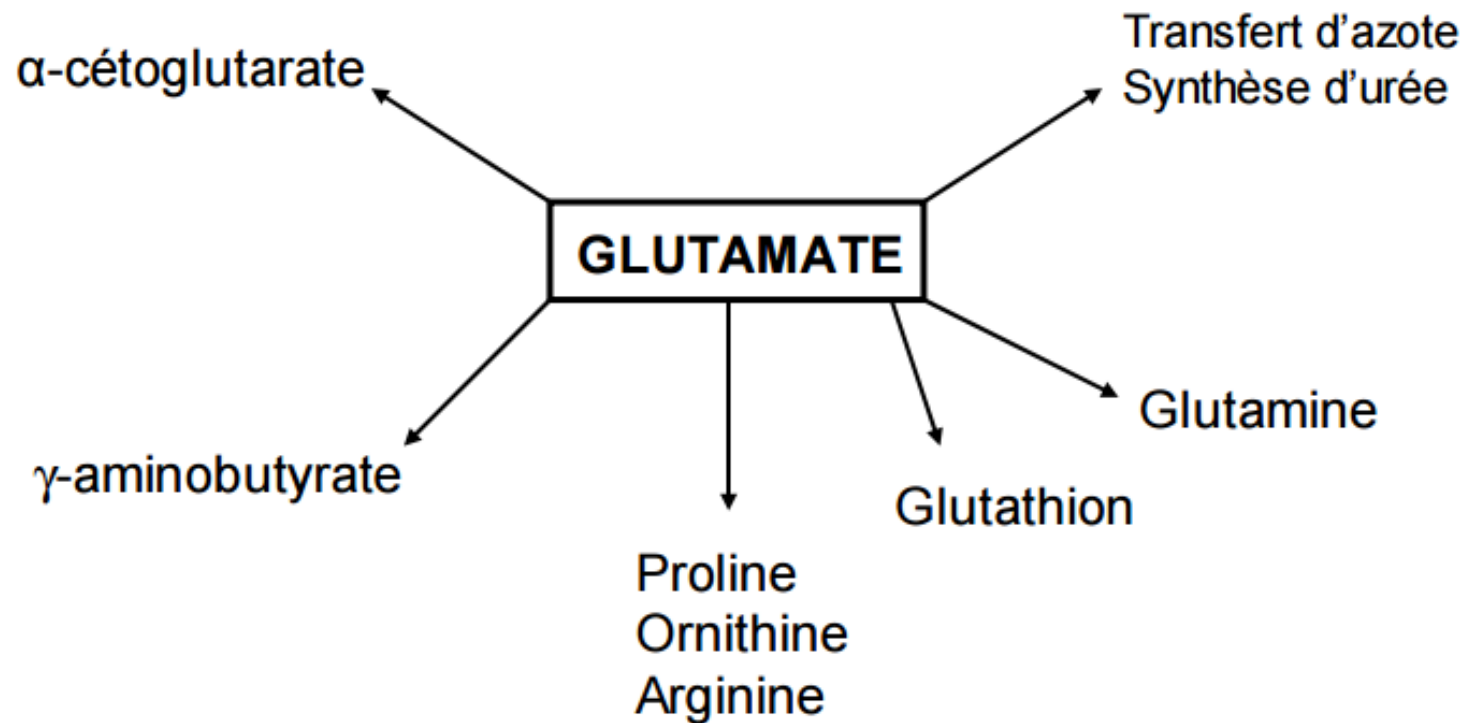
4. Transamination: interconversion des acides aminés non essentiels

CATABOLISME DES CHAINONS CARBONES DES ACIDES AMINES

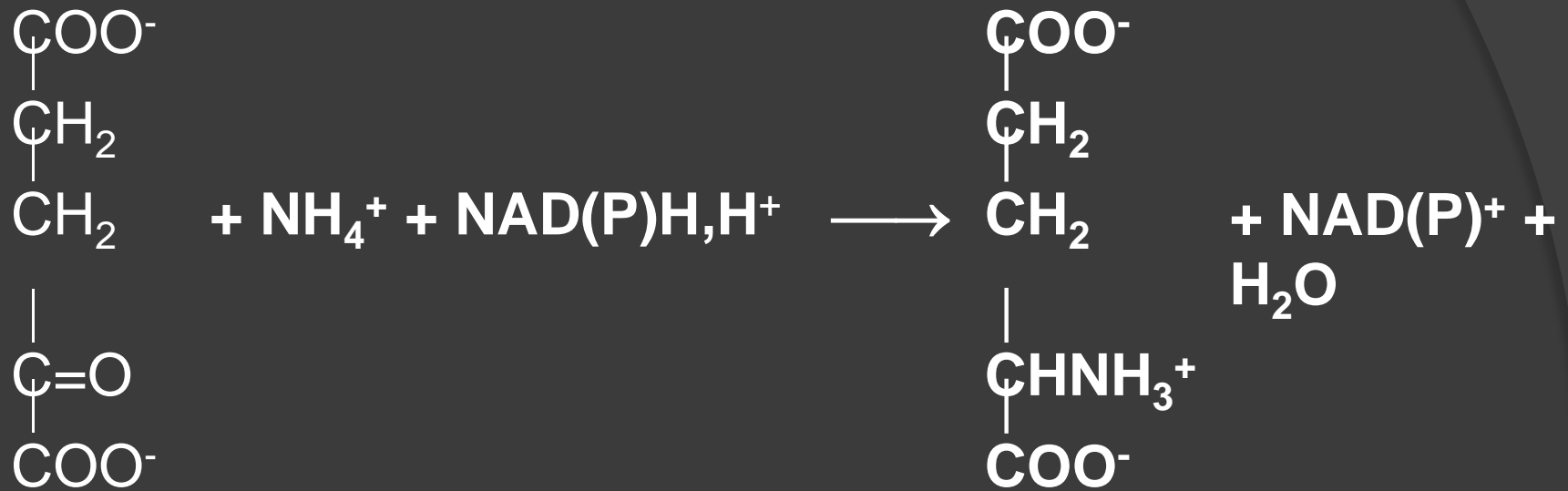


GLUTAMATE

- Ses principaux rôles



L'ammoniac est assimilé dans les aminoacides par l'intermédiaire du glutamate et de la glutamine

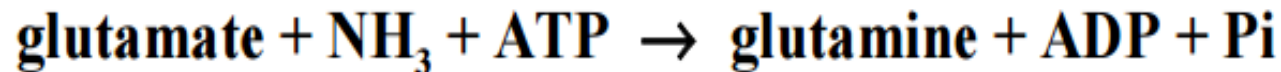


Le sens de la réaction dépend des concentrations relatives du glutamate, de l' α -cétoglutarate, de NH_3 et du rapport des formes réduites et oxydées des coenzymes ($\text{NADPH, H}^+/\text{NADP}^+$ et $\text{NADH, H}^+/\text{NAD}^+$). Elle intervient donc aussi bien dans la réaction d'assimilation de l'ammoniac que dans celle du catabolisme des acides aminés.

La glutamate déshydrogénase est très active dans le foie et les reins. Elle fait l'objet d'une régulation allostérique, inhibée par ATP et GTP mais activée par ADP et GDP.

LA GLUTAMINE

- La synthèse:

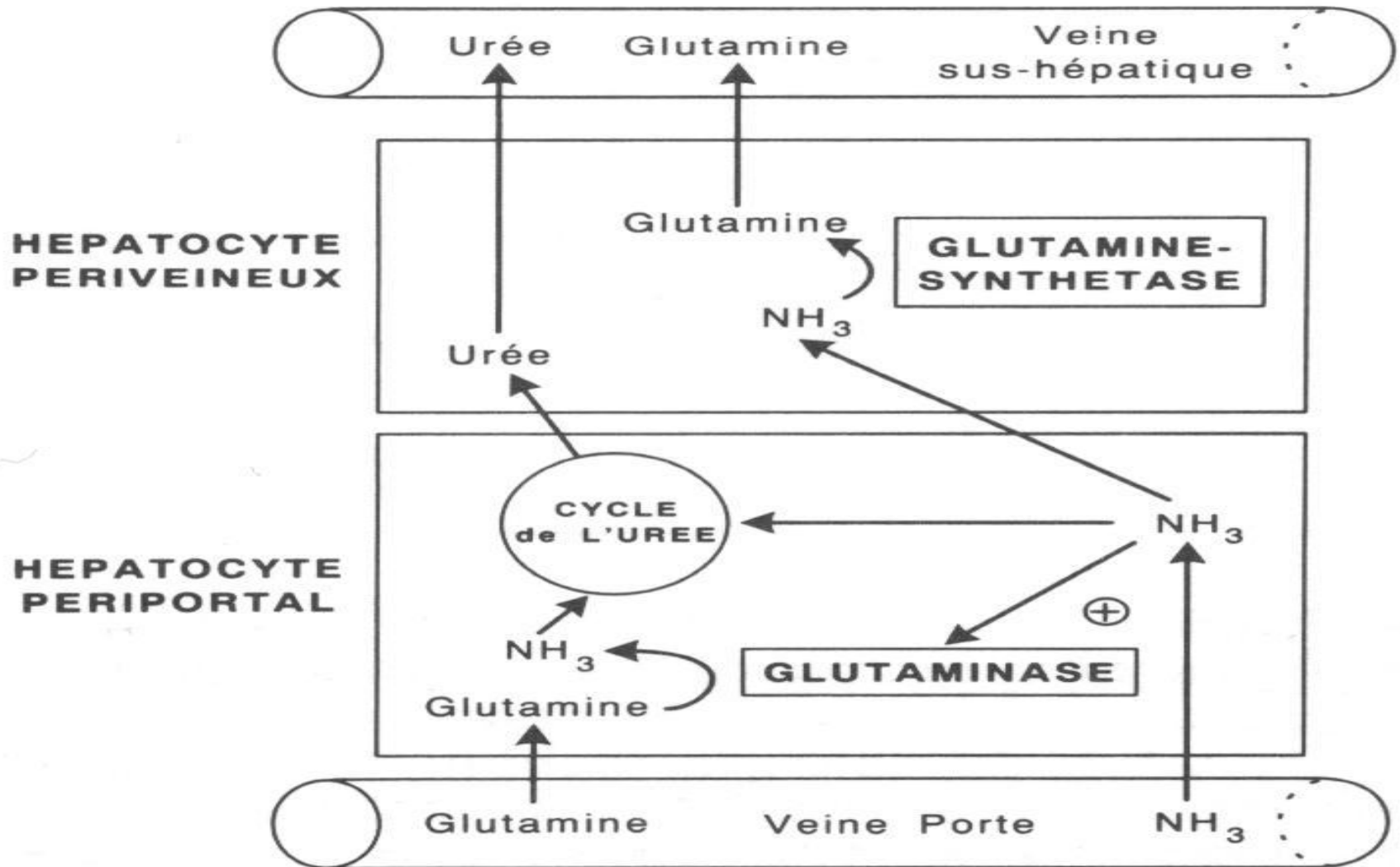


réaction catalysée par la glutamine synthétase

enzyme active dans tous les tissus à l'exception de l'intestin et du rein

produite en grande quantité par le muscle et le foie (hépatocytes périveineux)

Métabolisme hépatique de la glutamine d'après D. Haüssinger (tiré du « Traité de Nutrition pédiatrique, Maloine)



Rôle de la Glutamine

- transporteur de l'azote entre les tissus:

- ♦ **fixation et export de l'azote des tissus périphériques**
- ♦ **apport de l'azote au foie pour transformation en urée**
⇒ **uréogénèse**
- ♦ **apport de l'azote au rein pour la balance acido-basique (acidose)**
⇒ **ammoniogénèse**

Rôle de la Glutamine

- utilisation:

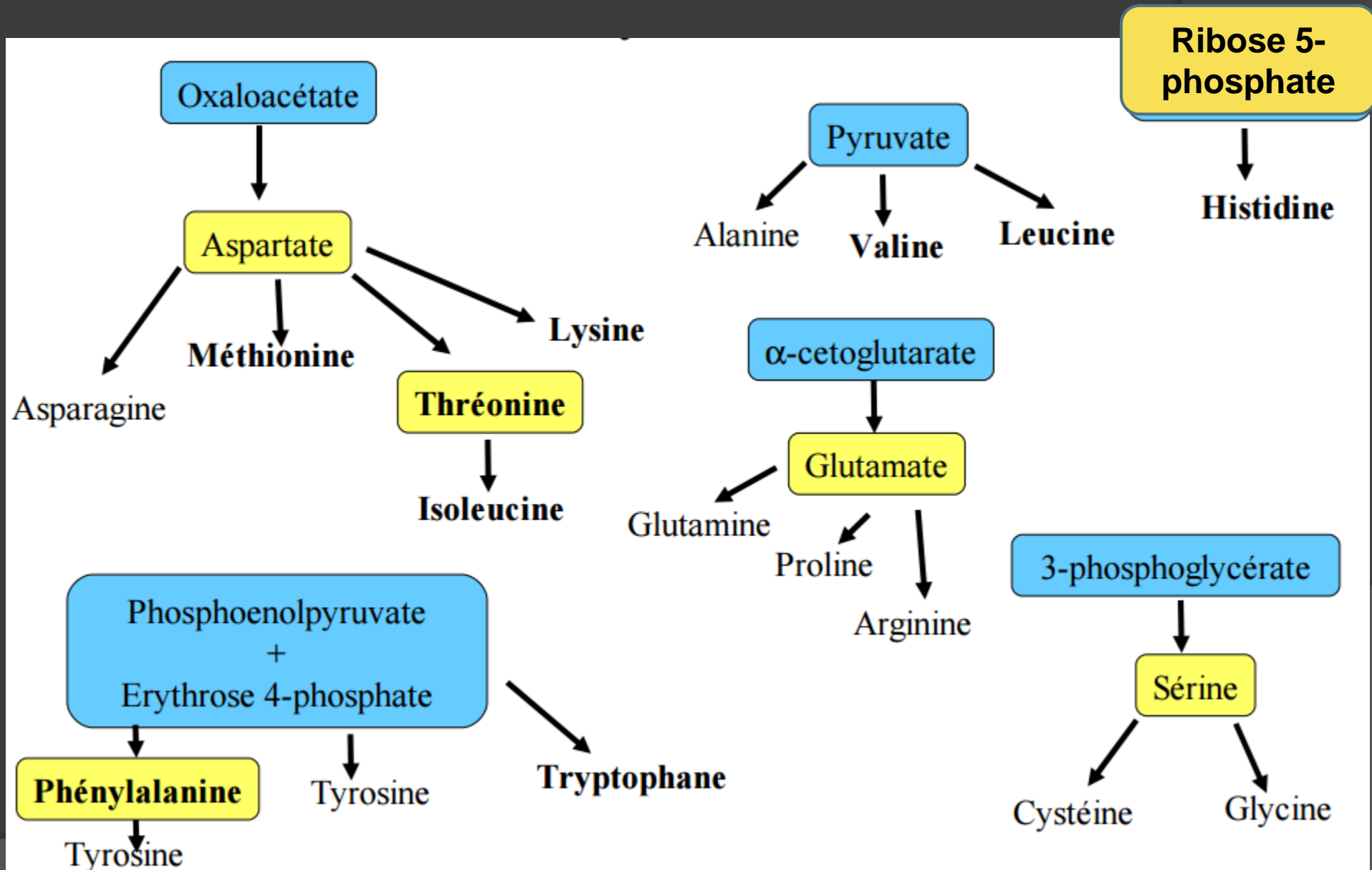
- **substrat énergétique pour le tissu intestinal (glutaminase)**
- **substrat de l'ammoniogénèse rénale pour la régulation acido-basique (glutaminase)**
- **donneur d'ammoniaque pour la synthèse d'urée hépatique (glutaminase)**
- **substrat dans la synthèse des bases puriques et pyrimidiques**
- **précurseur de proline, ornithine et arginine**

SYNTHESE DES AMINOACIDES

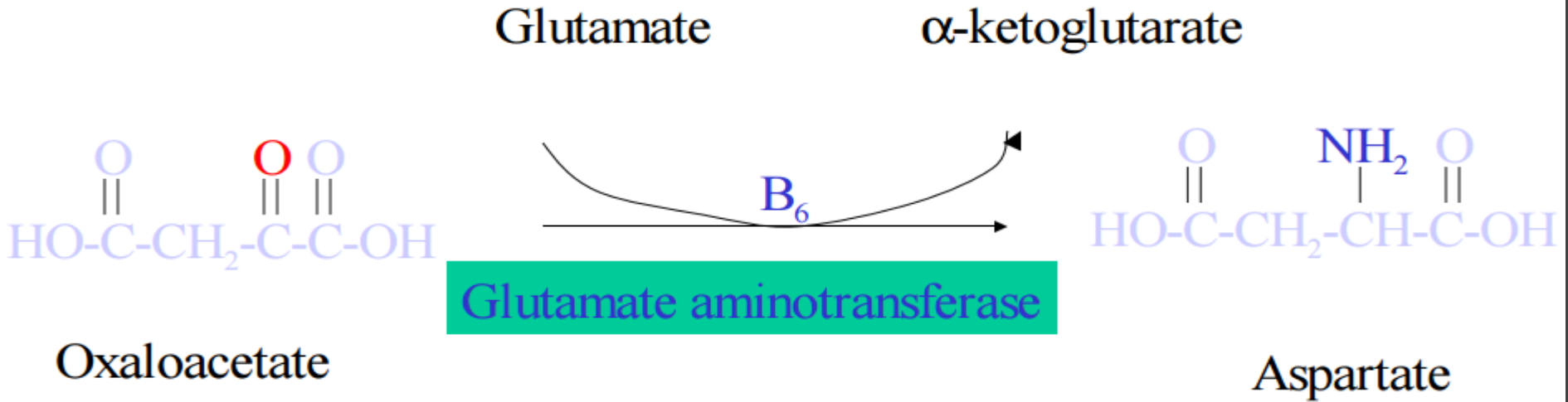
Interaction avec le cycle de l'acide citrique

- ***La squelette carboné des aminoacides provient des intermédiaires de la glycolyse, de la voie des pentoses phosphate ou du cycle de l'acide citrique.***
- ***Aminoacides essentiels: Alimentation (H, I, L, K, M, F, T, W, V)***
- ***Aminoacides non essentiels: synthèse endogène. (A, R, N, D, C, Q, E, G, P, S, Y)***

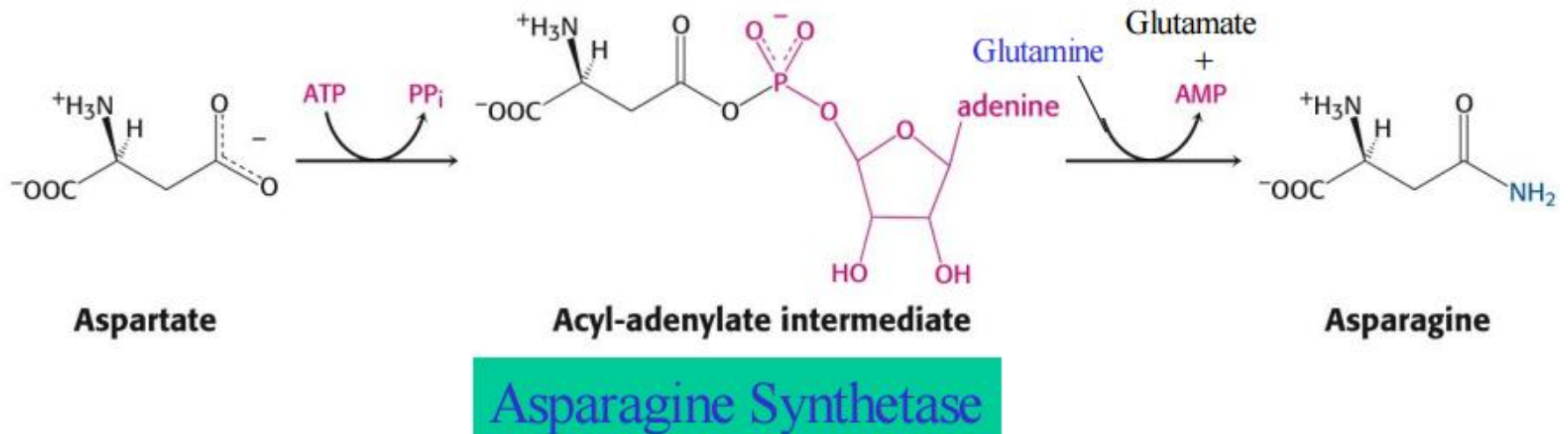
VOIE DE SYNTHÈSE DES AMINOACIDES



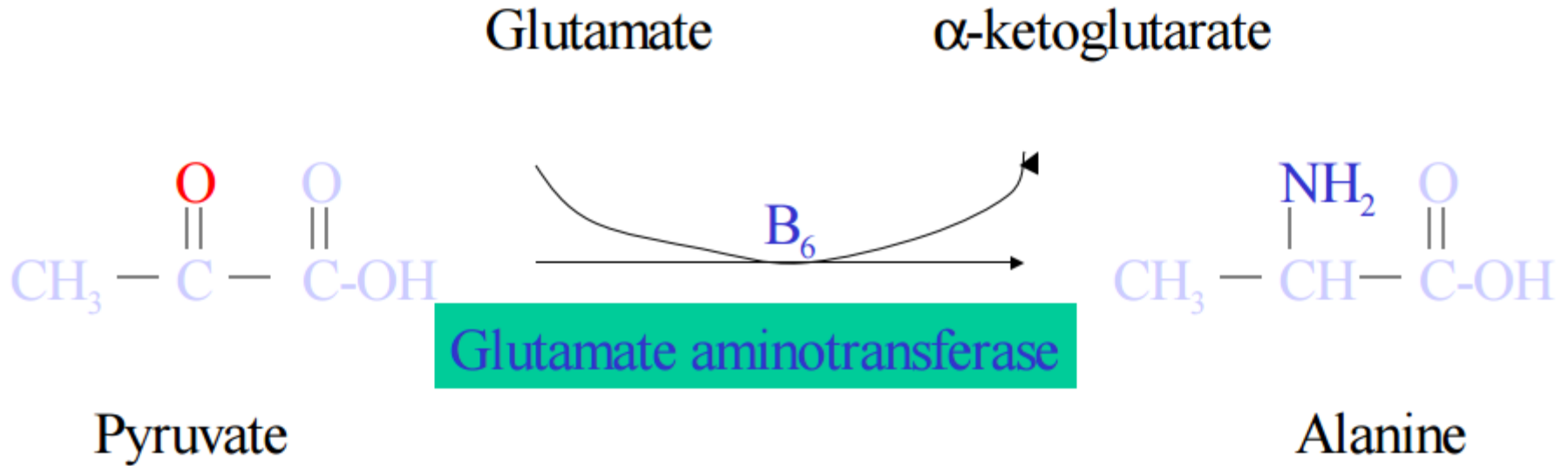
SYNTHESE DE L'ASPARTATE



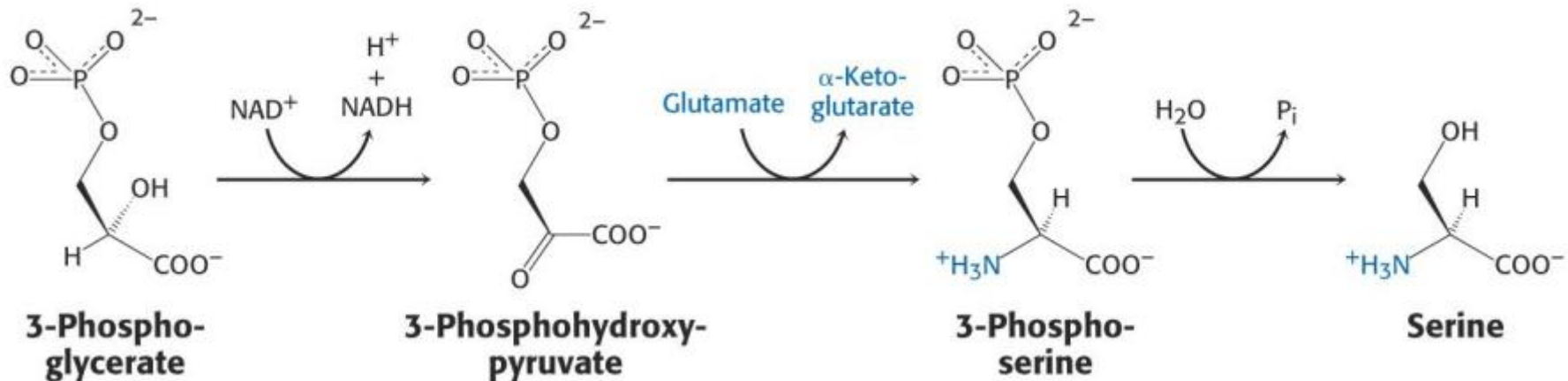
SYNTHESE DE L'ASPARAGINE



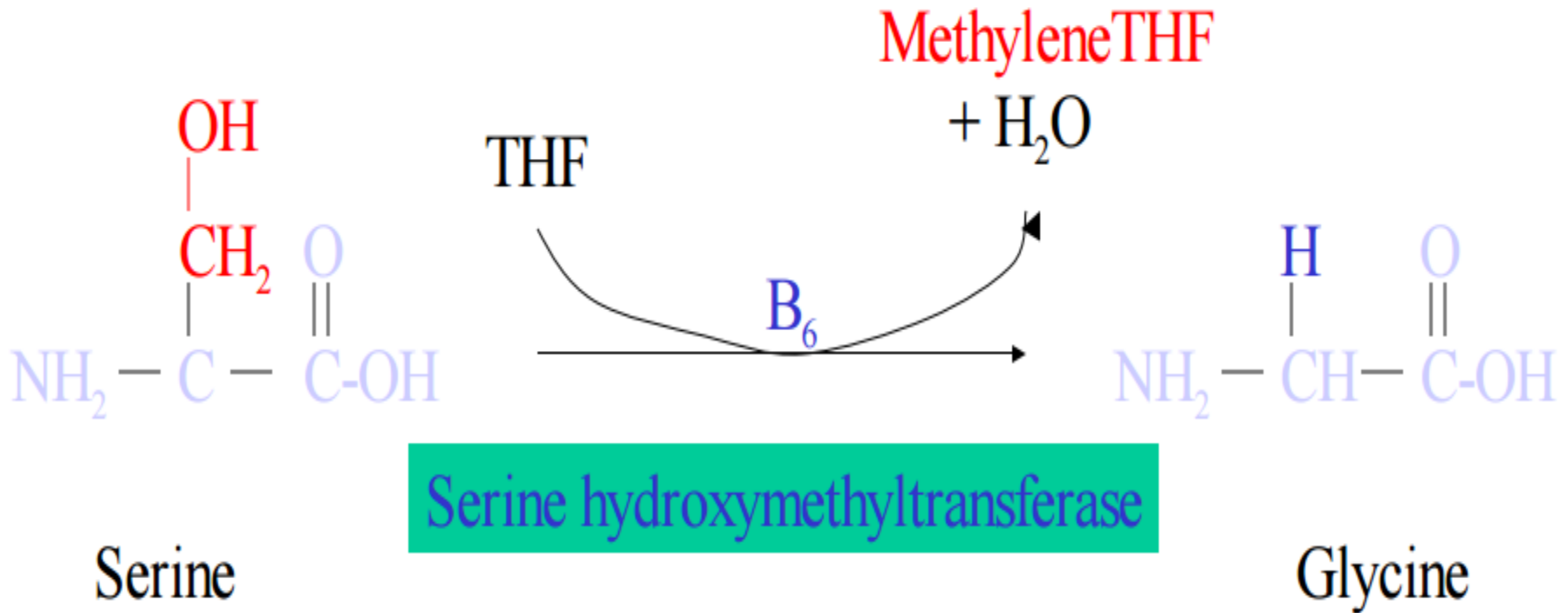
SYNTHESE DE L'ALANINE



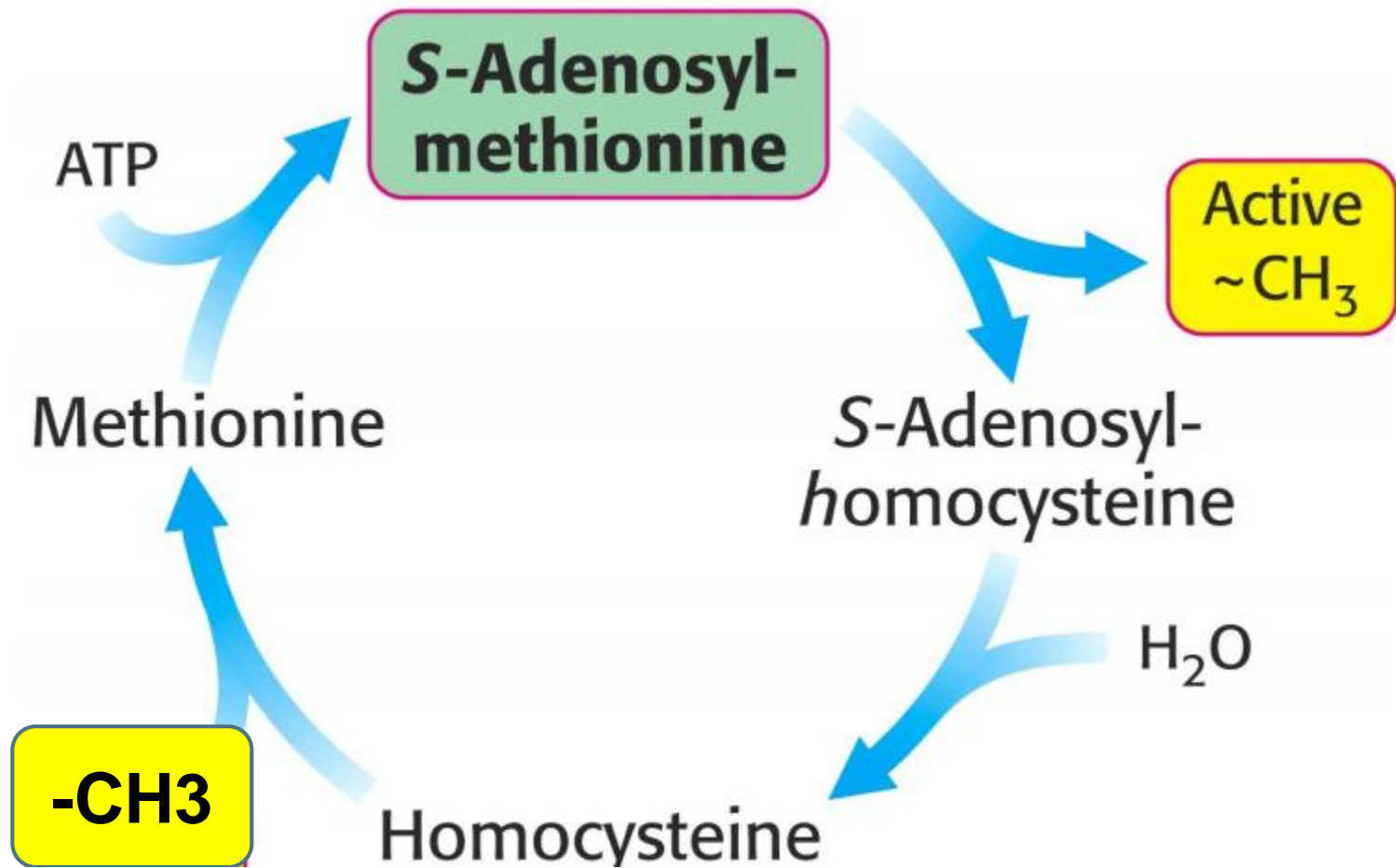
SYNTHESE DE LA SERINE



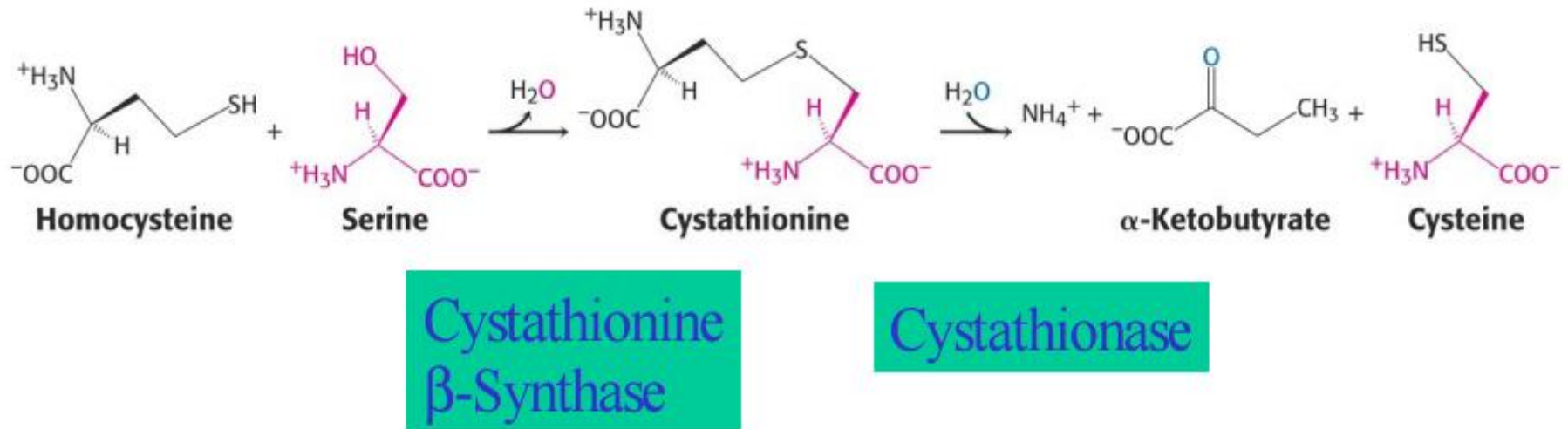
SYNTHESE DE LA GLYCINE



La Cysteine est synthétisée à partir de la sérine et la méthionine via la synthèse de l'homocystéine



SYNTHESE DE LA CYSTEINE

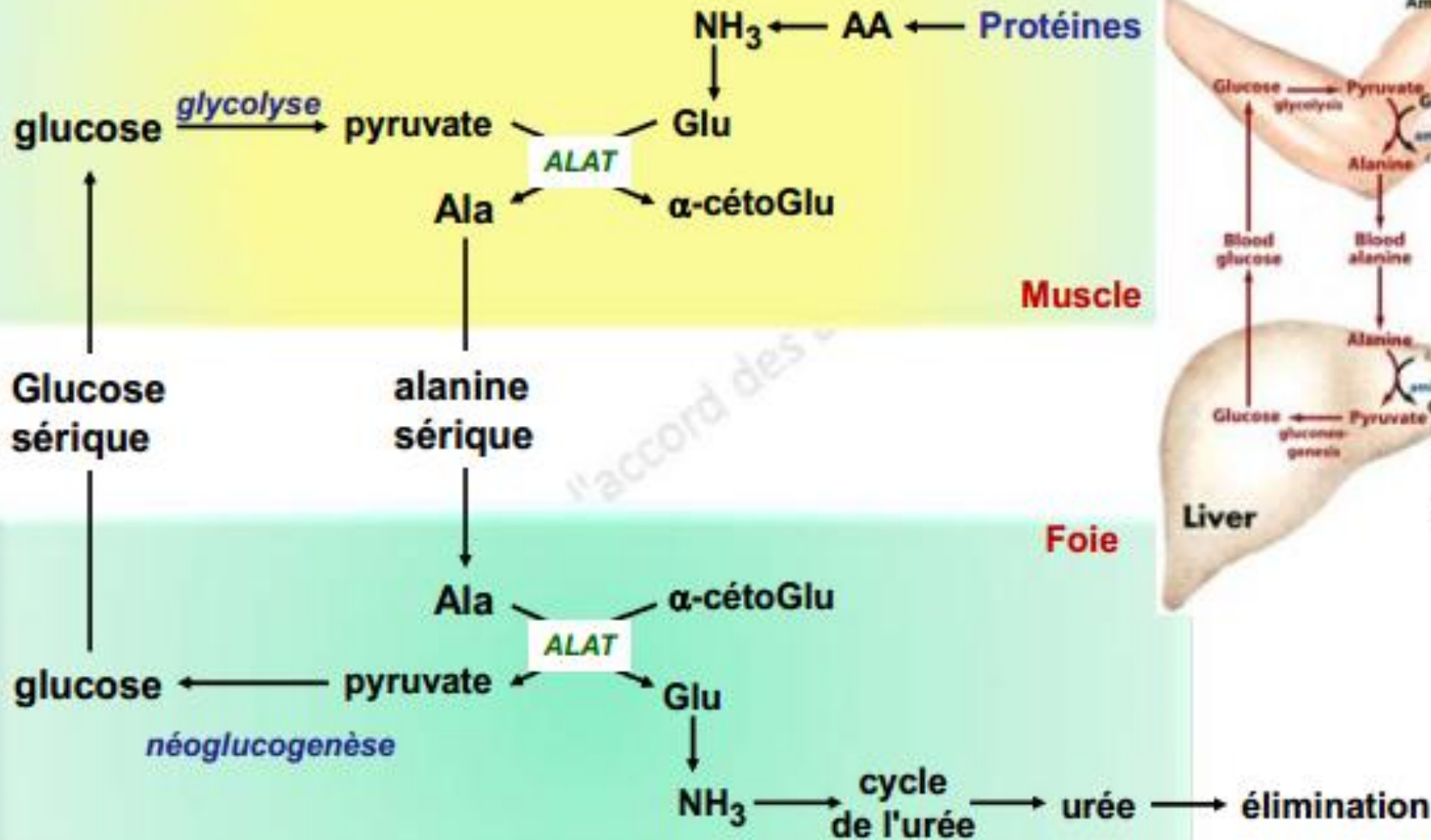


SYNTHESE DE L'UREE

- L'urée est synthétisée par le cycle de l'urée.
- Principe
 - Un atome d'azote est transféré à partir de l'aspartate
 - L'autre atome vient de l'ion NH₄⁺ libre – Le carbone vient du HCO₃⁻

TRANSPORT PLASMATIQUE DES $-NH_3$

Cycle glucose - alanine



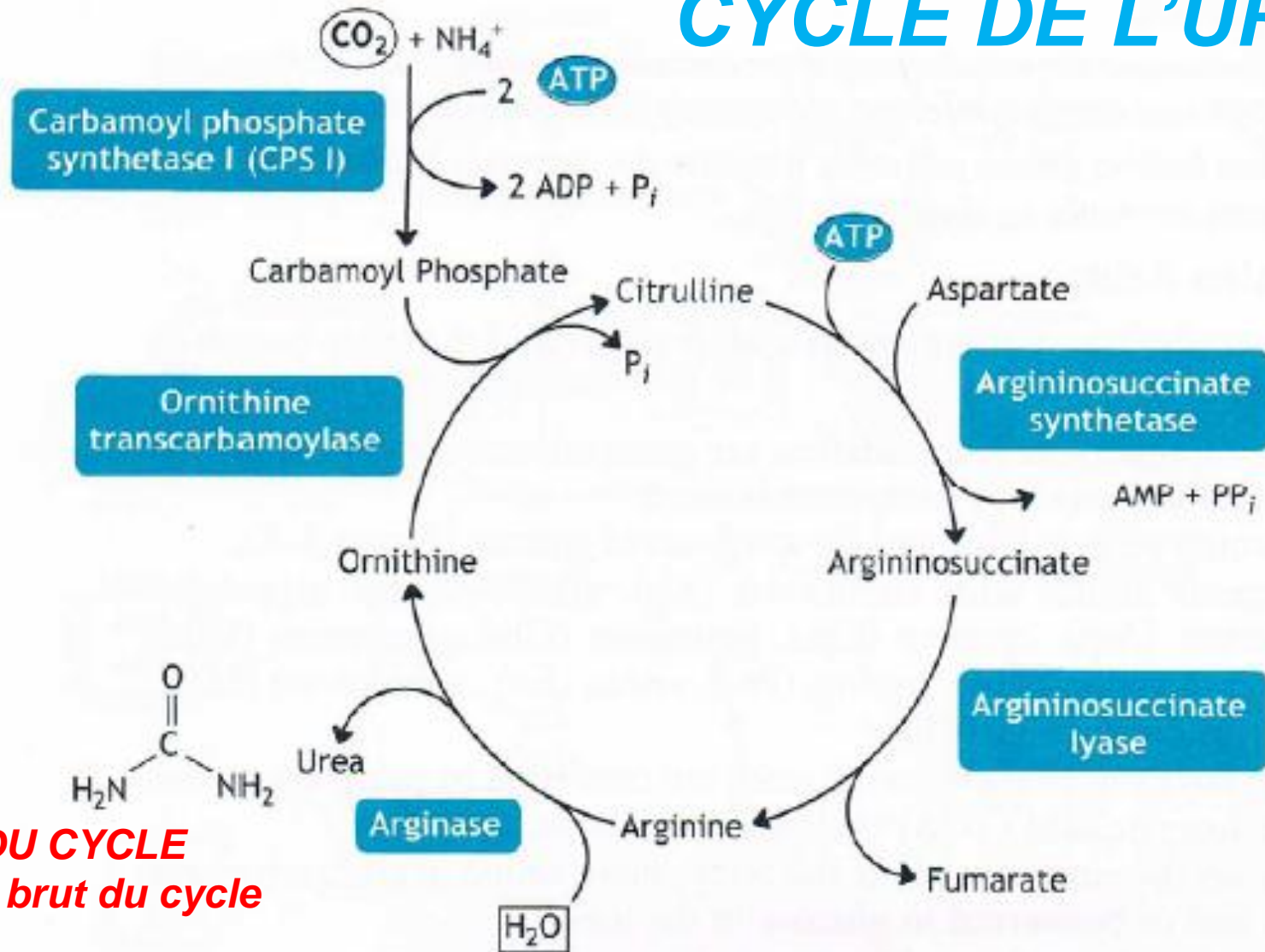
Ala : alanine

AA : acides aminés

α -cétoGlu : α -cétooglutarate

Alat : Alanine aminotransférase

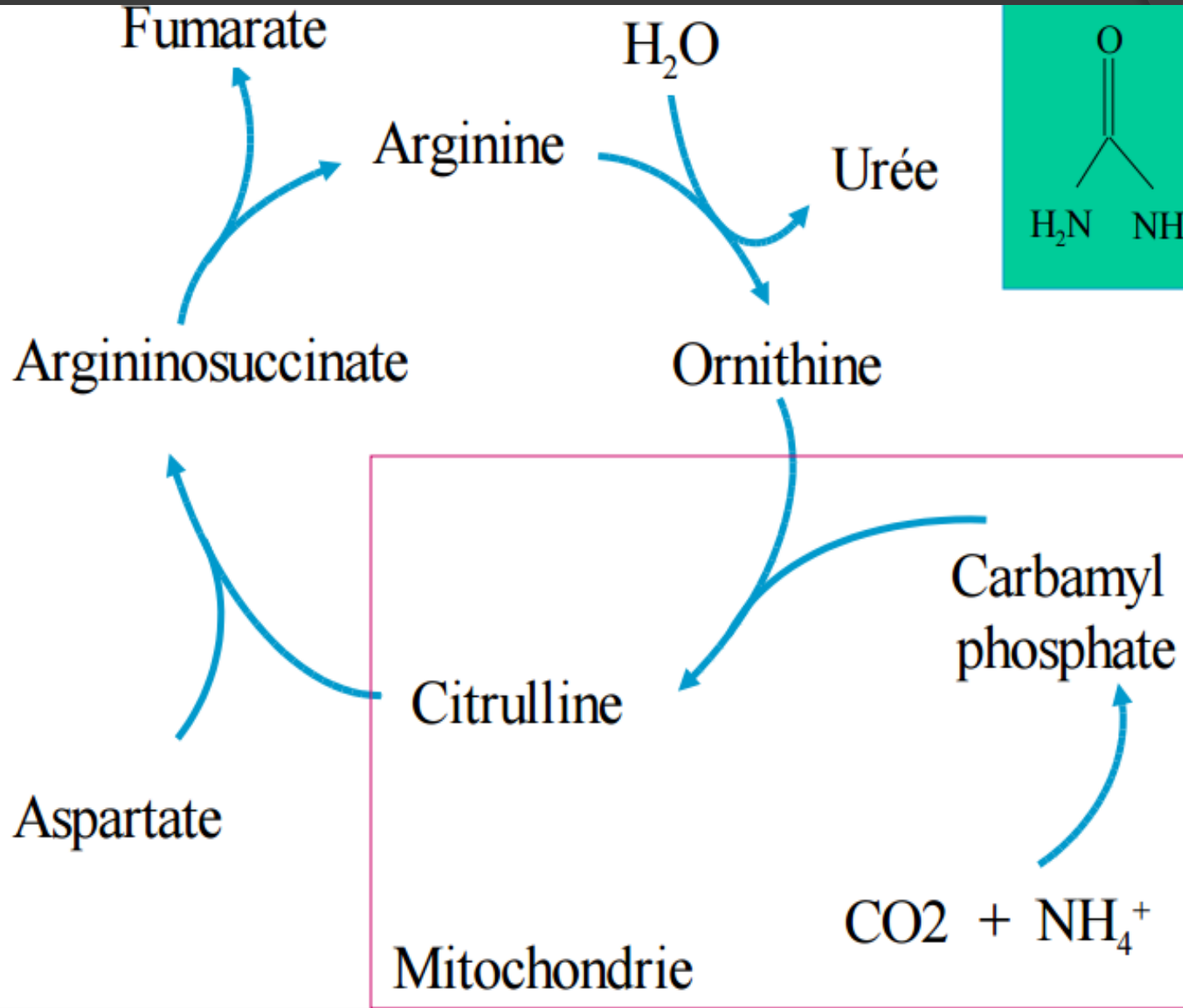
CYCLE DE L'UREE



BILAN DU CYCLE
Le bilan brut du cycle
s'écrit :



SYNTHÈSE DE UREE



Les 5 étapes du cycle de l'urée

➤ Dans la mitochondrie

1- Synthèse du carbamoyl-phosphate

Condensation NH_3 et HCO_3^-
2 ATP consommés
irréversible

2- Synthèse de la citrulline

Transport de la citrulline de la mitochondrie vers le cytosol

➤ Dans le cytosol

3- Synthèse de l'arginosuccinate

Transfert NH_3 de l'aspartate sur la citrulline
2 liaisons riches de l'ATP consommées
Irréversible

4- Synthèse de l'arginine et recyclage du fumarate

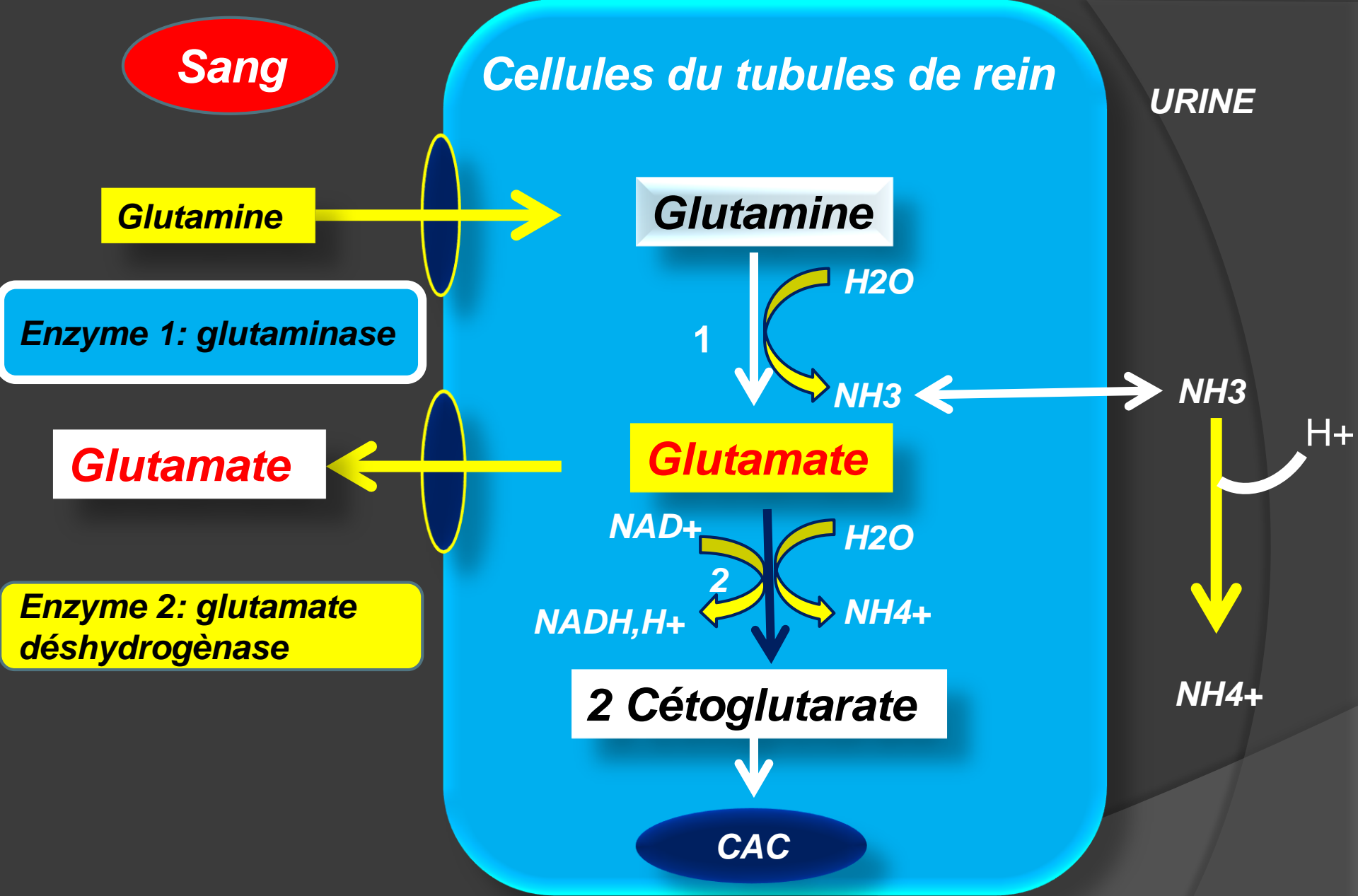
5- Synthèse de l'urée

Régulation de l'uréogenèse

Les enzymes impliquées dans le cycle de l'urée sont synthétisées en grande quantité quand les protéines sont utilisées pour produire de l'énergie (jeûne, absence de lipides et ou de glucides

La carmaylphosphate synthétase 1 (CPS 1) est régulée de manière allostérique par le N-acétyl glutamate (effecteur positif)

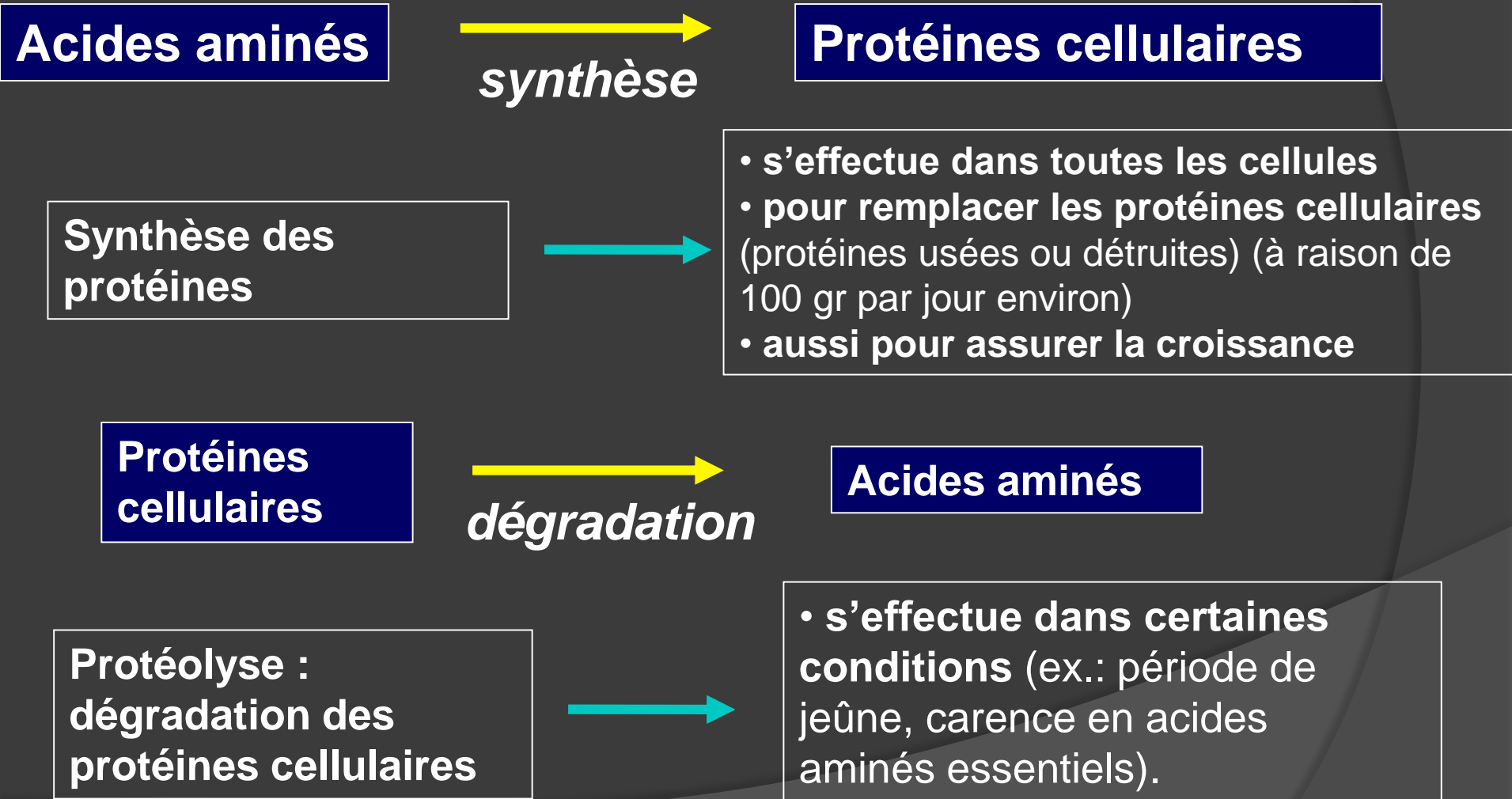
La N-acétyl glutamate est synthétisé à partir de l'acétyl-CoA et du glutamate quand la concentration cellulaire de ce dernier est très importante → excès d'acides aminés libres provenant d'une protéolyse des protéines alimentaires



Excrétion de l'ammoniaque au niveau des reins

Métabolisme des protéines :

Synthèse des protéines et protéolyse



Les protéines et AA corporels

- Poids corporel: pour ~ 70 kg : 30 kg muscle
- Durée de vie : qq h à 120 j, voire 1 an
- Captation AA: 3-400 g/j (2-300 recyclés+ 100 catabolisés, à remplacer)

METABOLISME DES PROTEINES

Protéolyse « Catabolisme protéique »

- **Généralités**
- **Systemes protéolytiques (sys multiples & spécifiques)**
 - Voie lysosomale
 - Voie calcium dépendante
 - Voie ubiquitine-protéazome dépendante
- **Signaux responsables de la dégradation des protéines**
- **Conclusion**

● Généralités

- Protéolyse a de multiples fonctions

* Ménage cellulaire

- Renouvellement basal des protéines

- Elimination des protéines anormales

- Elimination des constituants excédentaires des structures multimériques

* Genèse des peptides antigéniques à partir des protéines endogènes et exogènes

* Production d'énergie à partir des protéines en situation de carence (néoglucogenèse)

* Régulation de l'abondance tissulaire des protéines

Systemes protéolytiques

→ Voie lysosomale (abondants dans foie et rein, ATP dép)

- 1. Ciblage sélectif des protéines

- Séquence KFERQ (= Lys-Phe-Glu-Arg-Gln)

- Surtout en cas de carence nutritionnelle

- 2. Macroautophagie

- * *Enveloppement d'une portion entière de cytoplasme*

- * *Provient d'une projection du RE → vésicule fermée (autophagosome)*

- * *Fusionnement autophagosome avec lysosome (dégradation)*

- 3. Microautophagie

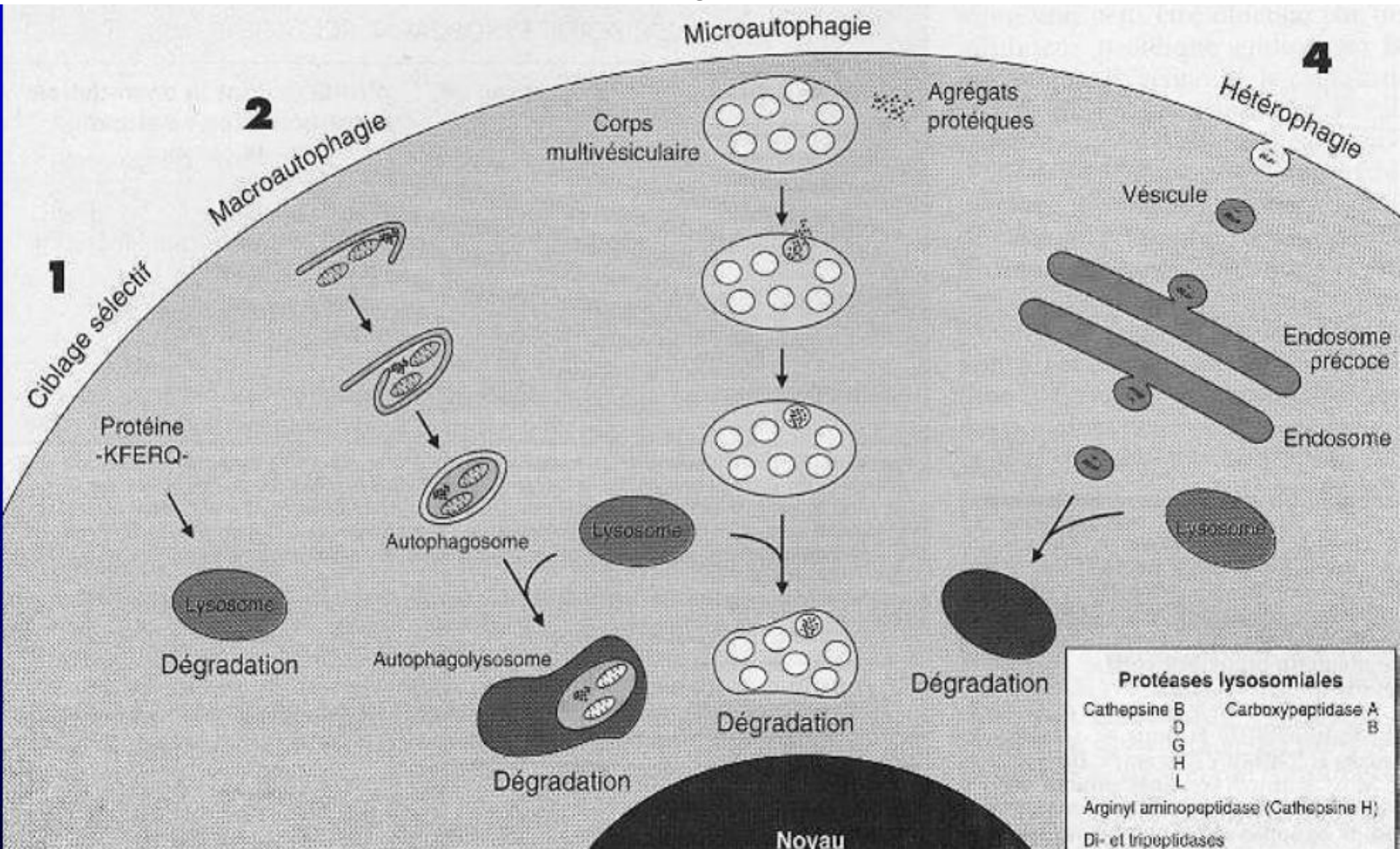
- * Invagination de corps multivésiculaire (origine endosomique)
- * Permet internalisation de protéines ou d'agrégats de protéines intracellulaires
- * Fusion avec lysosome quand nombre de vésicules suffisant

- 4. Hétérophagie

- * Internalisation de protéines extracellulaires → vésicules
 - * Migration des hétérophagosomes vers la périphérie du noyau
 - * Fusion avec lysosomes (hétérophagolysosomes)
- Action des protéases lysosomales (cathepsines, carboxypeptidases...)

Dégradation lysosomiale d'après S. Carillo et al. (Médecine/Sciences 1995, 11 : 723-734)

3



Protéases lysosomiales

Cathepsine B	Carboxypeptidase A
D	B
G	
H	
L	

Arginyl aminopeptidase (Cathepsine H)

Di- et tripeptidases

Systemes protéolytiques

→ Voie calcium dépendante

- 2 calpaïnes cytosoliques (activité fonction de la concentration en Ca)
- Spécialisées dans la dégradation des protéines du cyto-squelette
- La calpastatine est un inhibiteur puissant de ces calpaïnes
- Activité protéolytique fonction de l'équilibre calpaïnes /calpastatine

→ Voie ubiquitine-protéasome dépendante (ATP dép)

→ Ubiquitination des substrats

- Ubiquitine = protéines de 76 AA
- Substrat = **protéines intra-cell normales et anormales**
- Fixation covalente aux prot-cibles (U-COOH ter ↔ NH₂ ter-Lys-prot)
- Ubiquitination nécessite plusieurs enzymes (E3s pas toujours)
- * E1 (**« ubiquitine activating enzyme »**) + ATP active l'ubiquitine
- * E2s catalysent la liaison avec substrat (**« ubiquitine activating enzymes »**)
- * E3s ont des sites pour substrat (**« ubiquitine protein ligases »**) → Formation de complexes multiubiquitinés

→ Voie ubiquitine-protéasome dépendante (ATP dép) → Protéasome

-Intervient dans

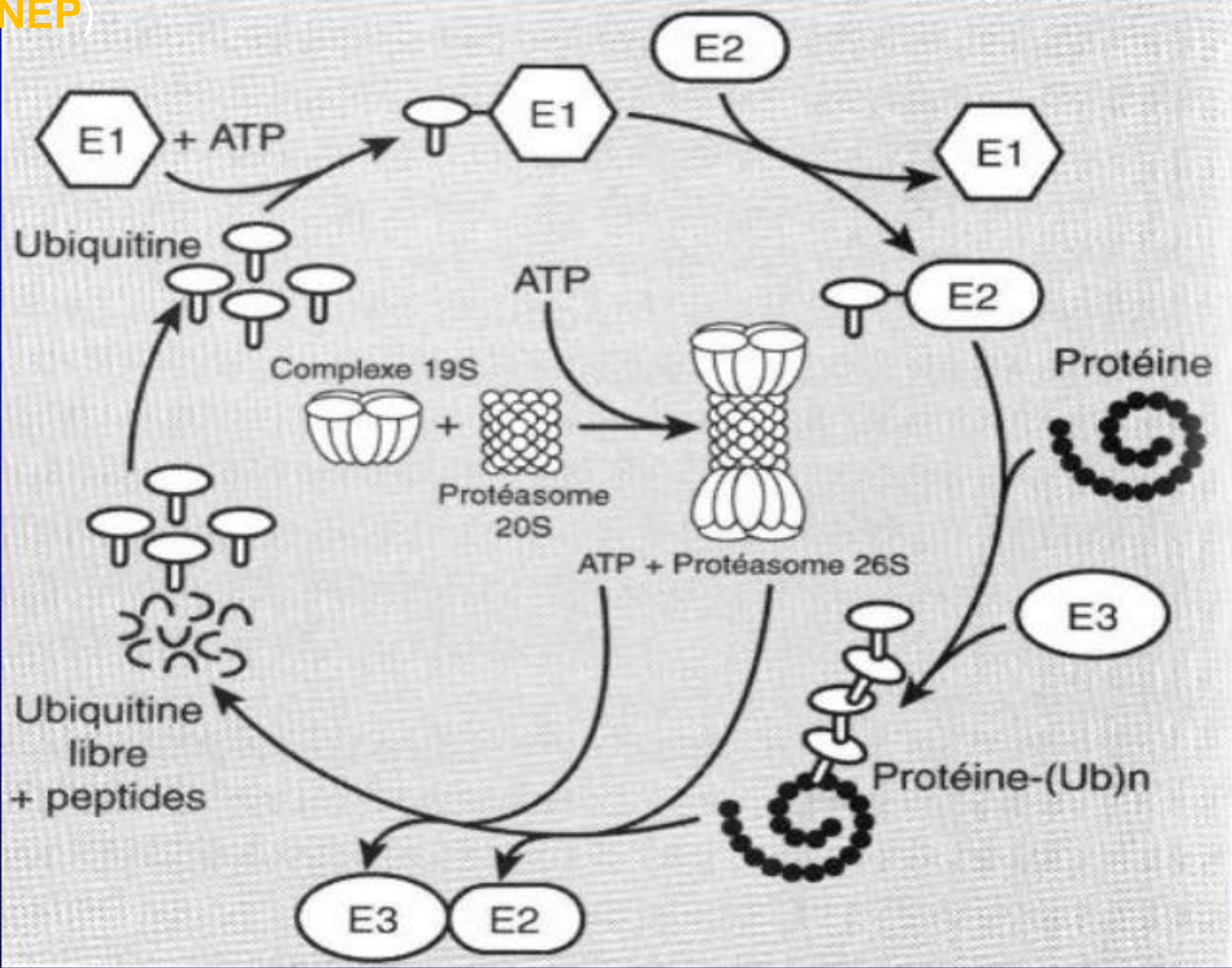
-* Dégradation enzy limitantes et de protéines régulatrices

-* Dégradation prot anormales

-* Présentation des Ag aux molécules de classe I du CMH

- Augmente en état catabolique

Schéma de la voie ubiquitine-protéasome dépendante d'après B. Beaufrère (tiré du « Traité de Nutrition Artificielle de l'Adulte », SFNEP)



Signaux responsables de la dégradation des protéines

- Protéolyse lysosomale généralement non sélective (sauf prot KFERQ)
- Séquences PEST (Pro-Glu-Ser-Thr) et voie calcium dépendante
- AA de l'extrémité N-ter (prot musculaires)
 - * Déstabilisants (Arg, Lys, His) → demi-vie courte
 - * Stabilisants (Met, Ser) → demi-vie longue

Conclusion

- ❑ La protéolyse consomme beaucoup d'énergie
- ❑ Sa régulation est tout autant fine que celle de la protéosynthèse

Synthèse protéique

- **Transcription**

- **Traduction**

- Conditions nécessaires

- Pénétration intracellulaire des AA

- Activation des acides aminés

- Initiation

- **Elongation**

- Principe

- Terminaison

- Modifications post-traductionnelles & adressage

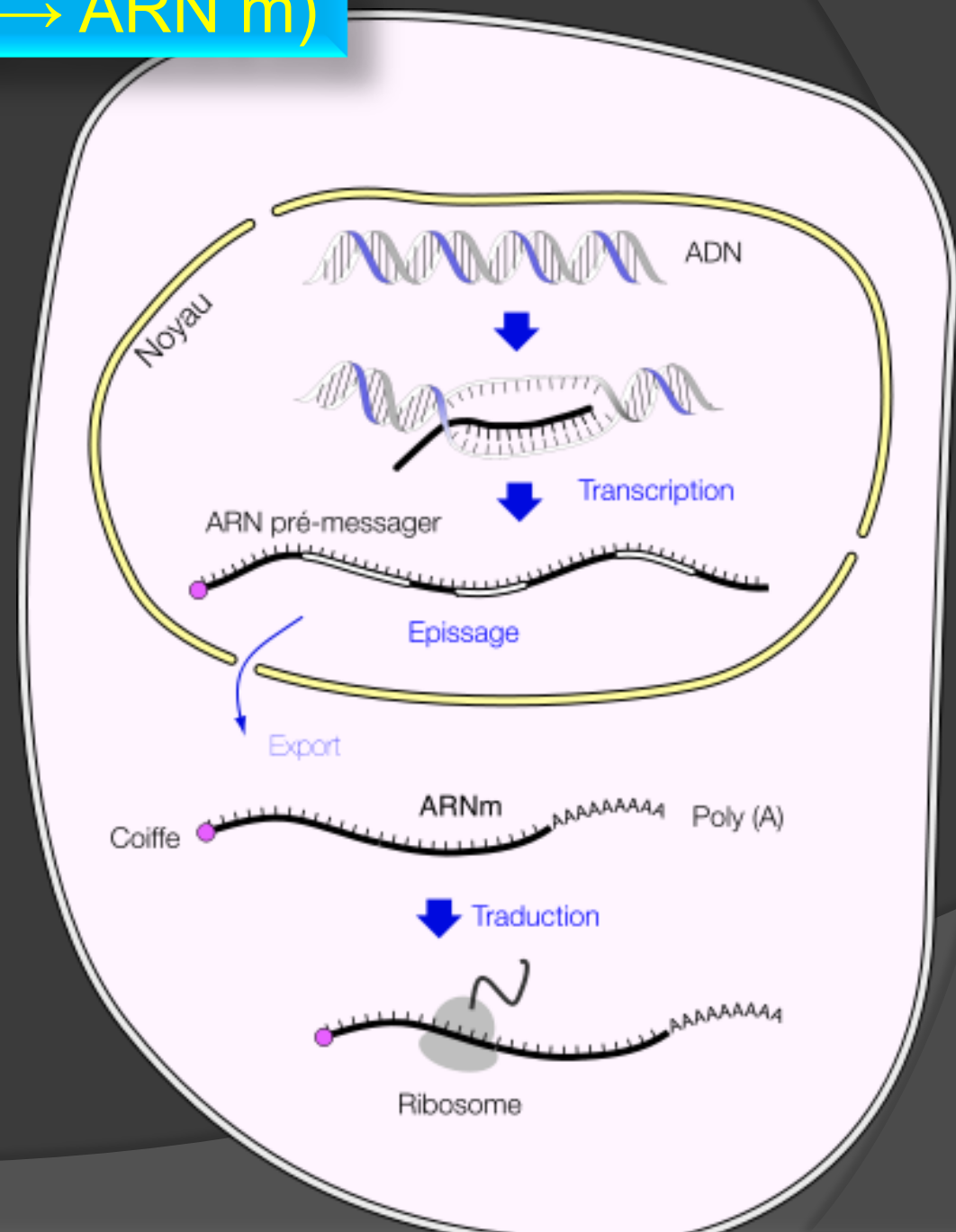
- Remarques sur la synthèse protéique

● Transcription (ADN → ARNm)

- Localisée dans le noyau de la cellule
- Code génétique = séquence ADN (ou ARNm) ↔ séquence AA
- 3 bases = 1 codon, 64 types et 20 AA
- 3 codons stop
- ADN → ARNm grâce à l'ADN-polymérase
- Seuls les exons sont exprimés dans l'ARNm mature
- L'essentiel du contrôle cellulaire de la synthèse des protéines est transcriptionnel
- Régulation fine par les facteurs de transcription (complexes protéiques)

ARNm témoins de la synthèse des protéines

Transcription (ADN → ARN m)



● Traduction (ARNm → protéines)

→ Conditions nécessaires

- *Eléments nécessaires (cytosol)*

- * AA
- * ARNm à traduire
- * ARN de transfert (ARNt)
- * Enzymes et facteurs de transduction
- * Ribosomes (complexes constitués de protéines et d'ARNr, 40S et 60S)
- * Energie +++

- *Dans le cytosol*

- * Sur ribosomes libres
- * Sur ribosomes liés (REG)

● Traduction (ARNm → protéines)

→ Pénétration intracellulaire des AA

- *AA libres circulants pénètrent dans la cellule (transporteurs)*

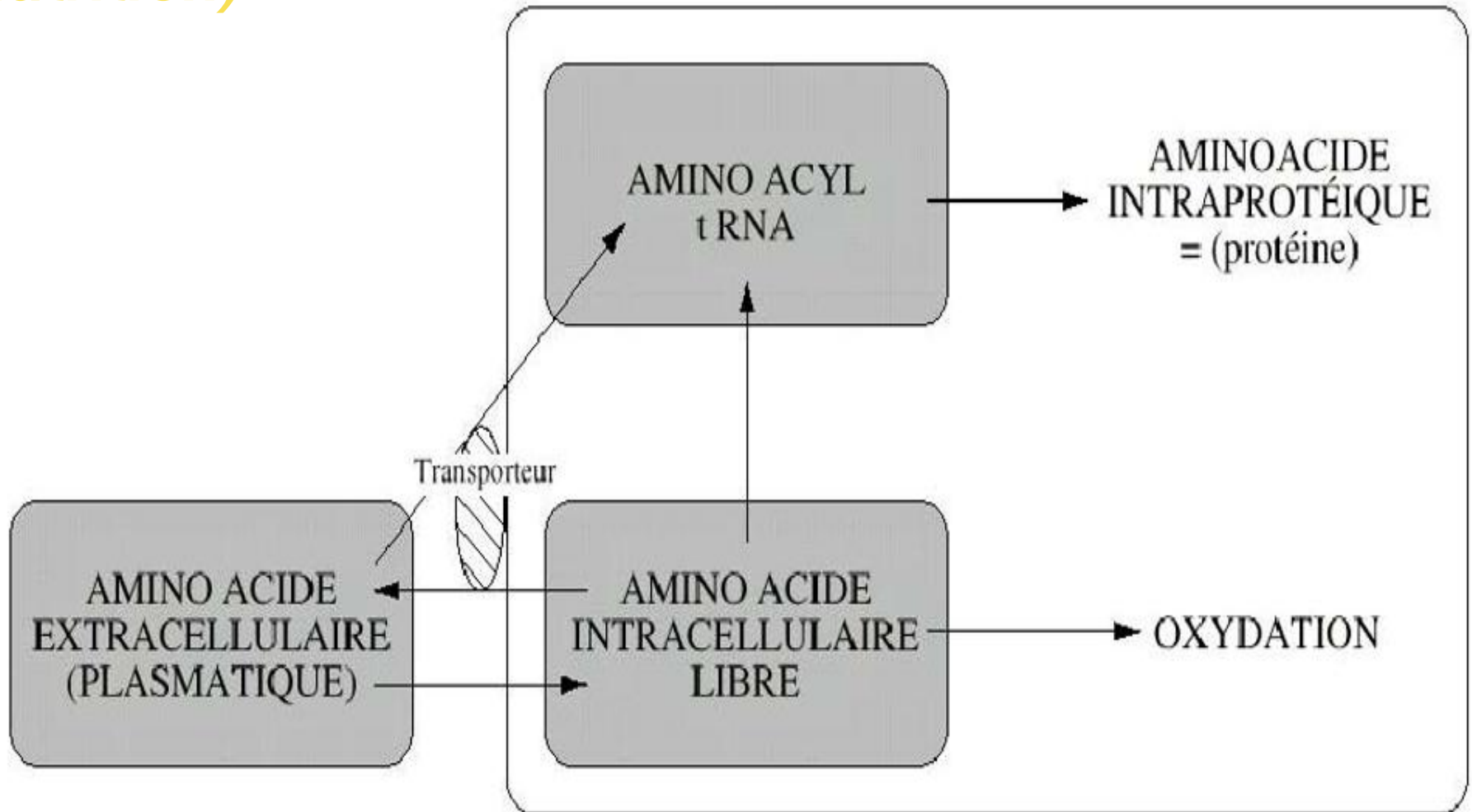
* Pour AA neutres (Leu, Gly) , surtout Na-dép

* Pour AA basiques : Lysine et Histidine

* Pour AA dicarboxyliques (Asp, Glu)

* Pour les iminoacides (Pro)

Transfert intracellulaire des acides aminés pour la synthèse protéique (tiré de «Enseignement de la Nutrition», B. Beaufrère Collège des enseignants de Nutrition)



→ Activation des acides aminés

- Les aminoacyl ARNt sont les véritables précurseurs de la synthèse des protéines
- Fixation d'1 AA à l'extrémité 3'd'1 ARNt (AA-ARNt synthétases) + ATP
- Vingt AA-RNAt synthétases (spécifiques chacun d'1 AA)
- Les ARNt possèdent un anticodon complémentaire du codon d'ARNm à traduire
- Importance d'une bonne reconnaissance de l'AA-ARNt synthétases

→ Initiation

- Codon d'initiation de l'ARNm correspond toujours à la méthionine (souvent clivé après)
- Fixation sur le codon initiateur de Met-ARNt au sein de la petite sous-unité 40S
 - * Facteurs spécifiques d'initiation (eIF2)
 - * Enzymes (peptides transférases)
 - * Beaucoup d' E (GTP et ATP)
- Fixation de la 60S à la 40S pour former un ribosome complet

● Elongation

→ Principe

- 2 sites de fixation voisins sur chaque ribosome
- A la fin de l'initiation ARNt Met est sur le site «peptidique»
- Le 2^{ème} AA se fixe sur le site «acide aminé»
- Liaison peptidique entre les 2 premiers AA (peptidyl transférase)
- Le 1^{er} ARNt délivré de Met peut alors se détacher
- Le ribosome avance d'un codon («translocation») ...
- Contrôle par facteurs d'élongation et de translocation
- Plusieurs ribosomes pour traduction d'un ARNm (polyribosomes)

→ Modifications post-traductionnelles & adressage

- Multiples phénomènes post-traductionnels (maturation)
- Les protéines peuvent rester intracellulaire
- Protéines peuvent aussi être exportées via le RE puis le Golgi (séquences signal)
- Différentes modifications à l'intérieur de la cellule
 - * Acquisition des structures 2aire , 3teraire et 4ternaire (ponts S-S)
 - * Glycosylations (golgi)
 - * Acquisition de signaux pour le ciblage (vers mitoch ou lysosomes)
 - * Coupures de pré-protéines (pro-insuline →insuline)
 - * Modifications AA (His→3MH, Pro →OH-Pro)

→ Remarques sur la synthèse protéique

- **Diminution ou absence d'un seul AA suffit à ralentir ou à bloquer la synthèse des protéines**
- **Besoins d'énergie +++ (calcul: 0,85 kcal/g de synthèse de protéines, in vivo chez l'homme : 1 kcal/g)**

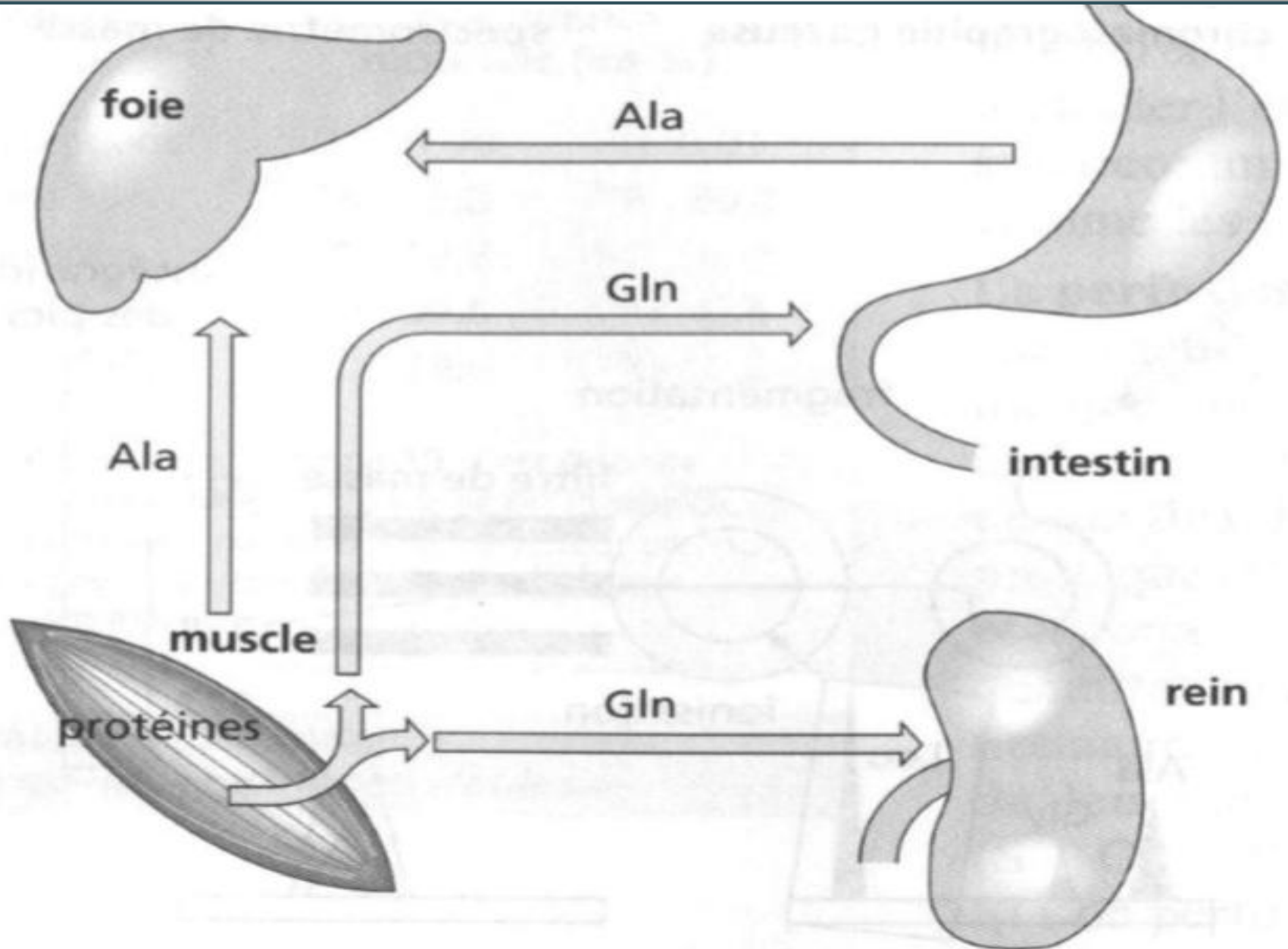
Physiologie du Métabolisme protéique

● *Régulation par les nutriments*

→ **Etat post-absorptif (à jeun)**

- 25% du glucose provient de la néoglucogénèse (\nearrow si >18 h jeûne)
- Les Flux d'AA se dirigent de la périphérie vers les viscères (intestin, foie)
- Le muscle squelettique exporte des Q \nearrow d'AA (\nearrow protéolyse, \searrow Σ prot)
- Ala et Gln = 2/3 des AA totaux libérés par muscle
 - il y a une synthèse de novo de ces AA dans le muscle
 - Ala gagne le foie (néoglucogénèse)
 - Gln gagne l'intestin où il sert de carburant
- En situation de pénurie l'organisme a 2 priorités
 - * Fournir de l'Ala au foie (néoglucogénèse)
 - * Fournir de la Gln aux tissus à renouvellement rapide

Echange inter organes d'AA chez l'homme sain à jeun

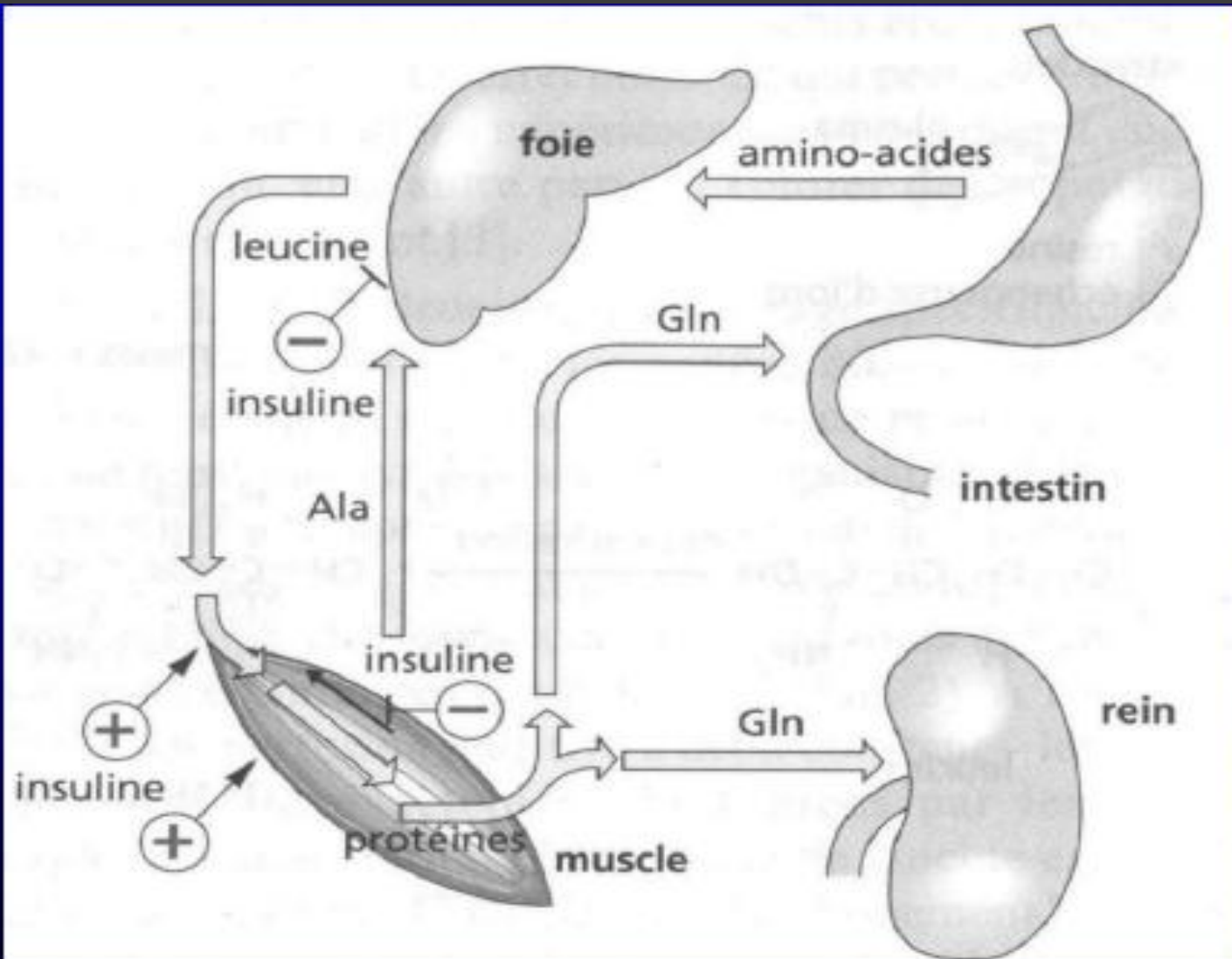


•Régulation par les nutriments

→Etat post-prandial (nourri)

- Approvisionnement par glucides ingérés (glycogène et TG)
- Lipolyse périphérique freinée
- L'intestin devient une source d'AA
- AA captés par le foie
- Exception pour les ramifiés (Leu, Ile, Val) qui gagnent le muscle
- Repas
 - * Freine la dégradation protéique (insuline)
 - * $\nearrow \Sigma \text{prot}$ (lié à \nearrow des AA circulants)
 - * \nearrow apport énergétique (adaptée aux besoins) \nearrow la balance azoté

Echographie abdominale et du A. A. chez l'adulte et le nouveau-né



• Régulation hormonale

→ Insuline (anabolisante)

- ↗ la captation intracellulaire des AA
- ↗ Σ prot (difficile à démontrer *in vivo*)
- ↘ protéolyse (effet le plus important)

→ Hormone de croissance (médiée par l'IGF-

- 1)
- ↗ Σ prot
 - ↘ protéolyse

→ Stéroïdes sexuels

- Anabolisantes (testostérone)

• Régulation hormonale

→ Catécholamines

- Adrénaline et noradré anabolisantes (lipo et glycogénolytiques)
- ↗ Σ prot
- ↘ protéolyse

→ Hormones thyroïdiennes

- Euthyroïdie indispensable à la croissance
- L'hyperthyroïdie provoque une fonte musculaire ↗ protéolyse

→ Glucagon

- ↗ protéolyse
- Effet modeste (inhibition de cet effet par insuline)

Régulation hormonale

→ Glucocorticoïdes

- Hormones catabolisantes les plus puissantes (→ hyperinsulinisme)
- ↗ protéolyse
- ↘ Σ prot

→ Cytokines

- Globalement catabolisantes
- ↗ Σ prot de l'inflammation dans le foie

**JE VOUS REMERCIE DE VOTRE
AIMABLE ATTENTION**