

METABOLISME DES ACIDES AMINES ET DES PROTEINES

OBJECTIFS DU CHAPITRE :

Constitue un préalable à la biochimie clinique et nutrition.

Les étudiants doivent être Capables de décrire les principales voies métaboliques, leurs Régulations et les Conditions de leur fonctionnement normal et d'évoquer les circonstances d'un dysfonctionnement.

Préparer les étudiants à une bonne compréhension de la physiopathologie des maladies et l'intérêt de leurs explorations biochimiques dans un but diagnostique et thérapeutique.

PLAN :

I/ GENERALITES (DIGESTION DES PROTEINES ALIMENTAIRES)

II/ PARAMETRES CINETIQUES DU METABOLISME PROTEIQUE

CONCLUSION

III/ DEGRADATION IRREVERSIBLE DES ACIDES AMINES

1/ TRANSAMINATION

2/ DESAMINATION OXYDATIVE

a/ GLUTAMATE DESHYDROGENASE

b/ OXYDASES DES ACIDES AMINES

3/ DEVENIR DE L'AMMONIAC

4/ UREOGENESE ou CYCLE DE L'ORNITHINE

a / ETAPES DU CYCLE

b / BILAN ENERGETIQUE

c / ANOMALIES DU CYCLE (DEFICITS ENZYMATIQUES)

5/ DEVENIR DU GROUPEMENT CARBOXYLIQUE

6/ CATABOLISME DU RADICAL CARBONE DES ACIDES AMINES

IV/ BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES

a/ BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES NON INDISPENSABLES

V/ REGULATION DU METABOLISME DES PROTIDES

a/ REGULATION HORMONALE

b/ NUTRITIONNELLE

VI/ EXPLORATION DU METABOLISME DES PROTEINES PLASMATIQUES

I/ GENERALITES : une protéine est une molécule comportant de l'azote et composée d'une séquence d'acides aminés (20) reliés par des liaisons peptidiques. La séquence 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 50 acides aminés est appelée peptide. La taille d'une protéine est extrêmement variable de quelques centaines à plusieurs millions de kilo-daltons. De même, les protéines ont de très nombreuses fonctions : protéines de structure (collagène), protéines contractiles (myosine) protéines de transport (albumine) protéines immunitaires (immunoglobulines) protéines enzymatiques hormones, récepteurs, etc. Malgré ces structures et fonctions très variables, toutes les protéines ont en commun une propriété, leur **renouvellement permanent**.

DIGESTION DES PROTEINES ALIMENTAIRES

Les protéines sont catabolisées en acides aminés par des enzymes protéolytiques, appelés protéases ou peptidases. Ces enzymes ont une spécificité plus ou moins grande vis-à-vis de la position de la liaison peptidique dans la chaîne et / ou de la nature des acides aminés engagés dans cette liaison.

- Les endopeptidases hydrolysent les liaisons peptidiques à l'intérieur de la chaîne,

- Les exopeptidases hydrolysent les liaisons peptidiques en bout de chaîne,

La digestion des protéines alimentaires a lieu en 3 étapes :

- étape intraluminaire, où les protéines sont catabolisées en acides aminés et peptides.

Les enzymes protéolytiques, synthétisés par les cellules exocrines de l'appareil digestif, sous la forme de proenzymes inactifs sont : + sécrétés par l'estomac : la pepsine ;

+ sécrétés par le pancréas : la trypsine, la chymotrypsine, l'élastase et des carboxypeptidases ;

+ sécrétés par l'intestin grêle : des aminopeptidases ;

- Etape membranaire, où les peptides sont hydrolysés par les aminopeptidases de la bordure en brosse des entérocytes en acides aminés, di- et tri peptides, absorbés grâce à des transporteurs spécifiques ;
- Etape cytosolique, où les di et tri peptides sont hydrolysés par des di- et tri peptidases en acides aminés.

Tous les acides aminés passent dans la veine porte, les $\frac{1}{4}$ sont captés par le foie, le $\frac{3}{4}$ restant, par les tissus extra-hépatiques.

La demi-vie des protéines tissulaires est très variable, de quelques dizaines de secondes à plus de 100 jours (hémoglobine). Leur catabolisme peut être extracellulaire : par des protéases sécrétées par des cellules spécialisées ;

Intracellulaire, selon 2 voies différentes :

- Voie lysosomale, ATP-Indépendante, surtout hépatique (protéines phagocytées et protéines à demi-vie longue)
- Voie cytosolique, ATP-dépendante, surtout musculaire (protéine anormales et protéines à demi-vie courte). Voie médiée par l'ubiquitine. La protéine ubiquitylée est dégradée par un complexe protéasique, le protéasome.

II/ PARAMETRES CINETIQUES DU METABOLISME PROTIDIQUE :

☐ La 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 2 pools, extracellulaire et intracellulaire, ce dernier représentant environ 95% des acides aminés libres et étant le véritable précurseur de la synthèse.

☒ La **protéolyse** (dégradation protéique) libérant des acides aminés dans le pool,

☒ 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 compensent les pertes d'acides aminés, la différence entre apports et pertes constituant le **bilan protéique** (bilan azoté) et correspondant également à la différence entre synthèse et dégradation protéique à condition que la taille du pool d'acides aminés ne varie pas. Les 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 (accrétion protéique) une protéolyse supérieure à la synthèse résultera en une diminution de la masse protéique.

Renouvellement des protéines : il existe plusieurs dizaines de milliers de protéines, différentes dans leurs structures et leurs fonctions.

Ces protéines participent de façon très variable au renouvellement protéique global en fonction de :

- L'importance quantitative de la protéine considérée et 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 ainsi, le renouvellement des protéines musculaires représente environ 20% du renouvellement protéique total, celui du foie environ 10% (la masse hépatique est inférieure à la masse musculaire mais ses protéines sont renouvelées beaucoup plus rapidement), les protéines de la peau et du tube digestif constituant les deux autres participants importants (environ 15% chacun).

LES VARIATIONS DU RENOUVELLEMENT PROTEIQUE :

Elles sont importantes en fonction de l'état physiologique et de différents états pathologiques :

- selon l'âge : le renouvellement protéique est beaucoup plus rapide chez le nouveau né (10 à 15 g /kg/j) la synthèse étant supérieur à la protéolyse, gain protéique de 1 à 1,5 g de protéine/kg/j. Sujet âgé le renouvellement protéique semble ralenti.

- Selon l'état nutritionnel : le renouvellement protéique diminue au cours du jeun, protéolyse supérieure à la synthèse protéique induisant un **bilan protéique négatif**.

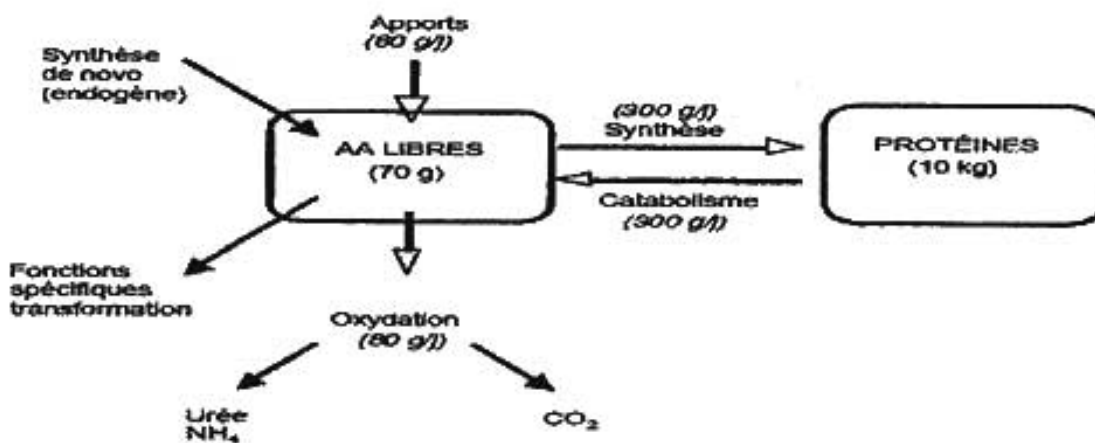
- Selon l'état pathologique : en règle générale les situations dites cataboliques comme un syndrome inflammatoire, un traumatisme ou un sepsis, entraînent une augmentation importante du renouvellement protéique qui peut être multiplié par 3 à 4, la protéolyse étant supérieure à la synthèse et résultant en 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 et une synthèse protéique d'autre part : une synthèse protéique élevée (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 global (synthèse de protéines inflammatoires), le muscle devenant majoritairement producteur d'acides aminés (stimulation de la protéolyse musculaire).

QUELLE EST LA FINALITE DU RENOUVELLEMENT PROTEIQUE ?

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. Le pool d'acides aminés libres est considéré comme élément central du métabolisme protéique.

IMPORTANCE BIOMEDICALE :

L'importance vitale du métabolisme protéique est illustrée non seulement par l'abondance des protéines dans l'organisme (plus de 10 Kg) et la vitesse de leur renouvellement (300 g/j chez un adulte jeune qui mange 100 g de protéine/j) mais surtout par le fait que l'état des réserves protéiques conditionne souvent la morbidité et la mortalité au cours de la dénutrition ou des maladies aiguës sévères (septicémies, chirurgies lourdes, brûlures étendues, etc.)



CONCLUSION (vue d'ensemble du métabolisme)

Comme les glucides et les lipides, les protéines constituent des substrats énergétiques de la période post prandiale et de l'adaptation au jeûne.

L'organisme peut puiser sur sa masse maigre, en cas de jeûne prolongé, ce qui aboutit à une réduction de la masse musculaire. Les acides aminés doivent être également facilement échangeables entre les tissus, certains organes étant capables de les synthétiser et de les utiliser, notamment le foie, d'autres étant plus des utilisateurs EX : le muscle. Certains acides aminés constituent une monnaie d'échange pour le métabolisme pour d'autres macronutriments. Il existe un dialogue métabolique entre les organes, on cite comme EX :

le cycle glucose-alanine entre le muscle et le foie. L'alanine est synthétisée dans le muscle par transamination du pyruvate.

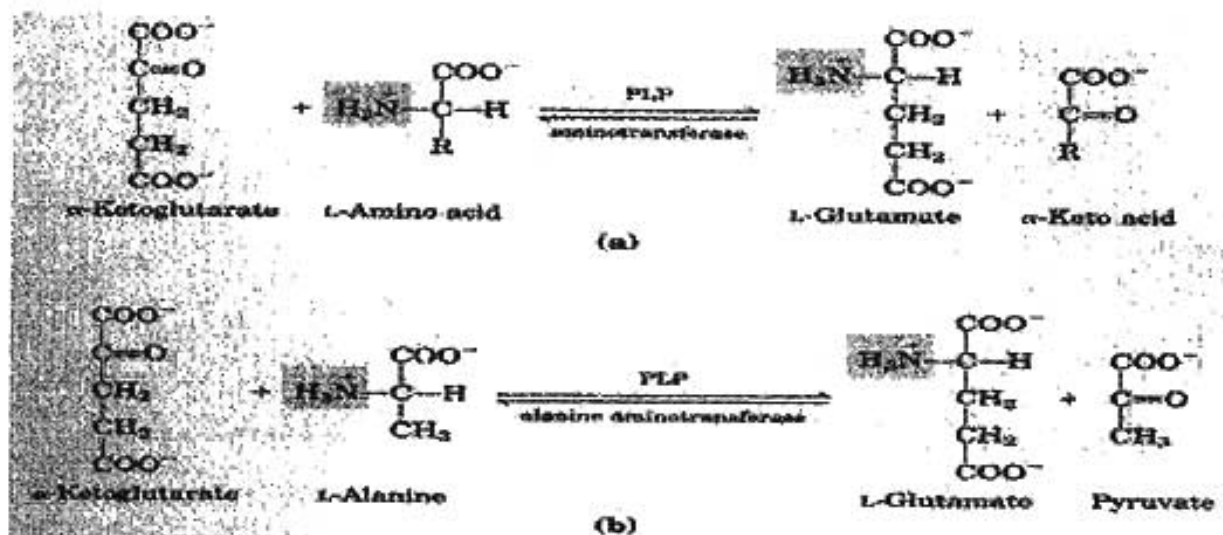
LA DEGRADATION IRREVERSIBLE DES ACIDES AMINES

(CATABOLISME OXYDATIF DES ACIDES AMINES)

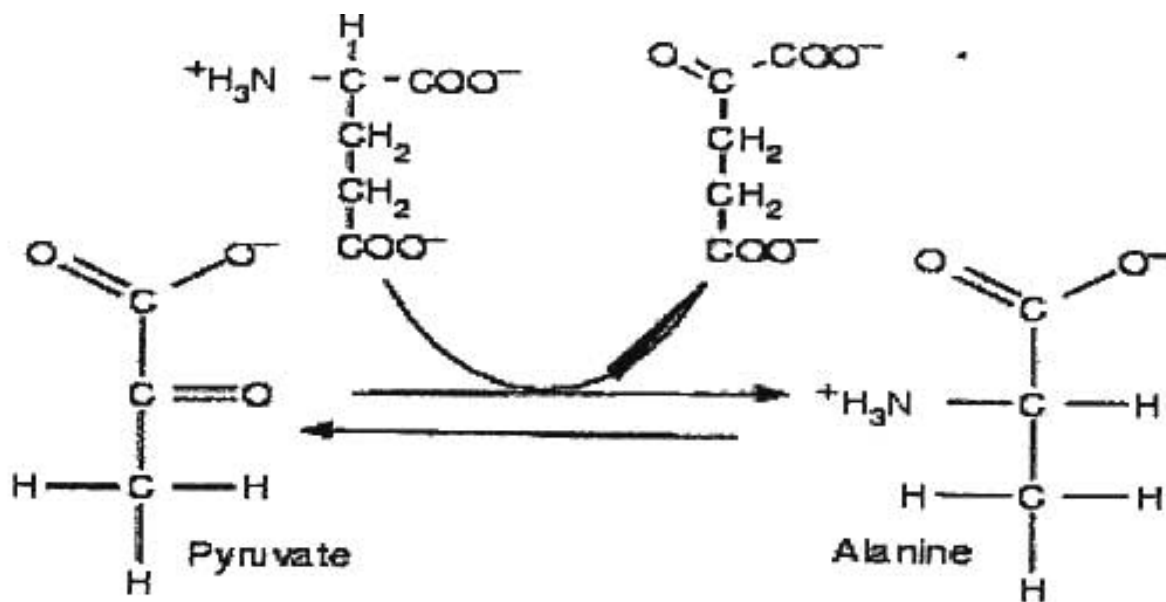
Les acides aminés en excès par rapport aux besoins nécessaires à la synthèse des protéines et d'autres molécules ne peuvent pas être stockés (contrairement aux glucides et lipides). Ils subissent une première dégradation qui enlève le groupement α-aminé soit par transamination, soit par oxydation. L'ion ammonium est récupéré et recyclé pour former un autre acide aminé ou éliminé par excrétion ou par l'uréogénèse. Le squelette carboné obtenu après le départ du groupement aminé peut aussi être récupéré pour synthétiser l'acide aminé correspondant ou servir de précurseur à la synthèse des glucides ou convertis en acétyl-CoA pour la synthèse des acides gras (acides aminés cétogènes). La dégradation des acides aminés consiste essentiellement en l'arrachement du groupe aminé NH₂ ou désamination qui se fait selon des processus : désamination oxydative et transamination.

1-TRANSAMINATION

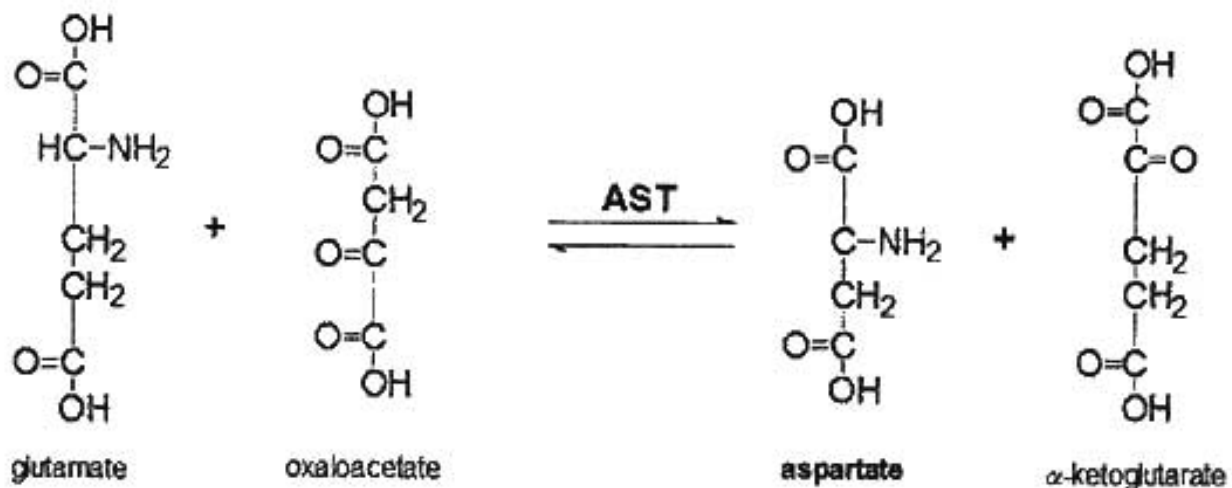
La transamination est la réaction générale du métabolisme des acides aminés. C'est le processus qui conduit à un échange du groupement α-aminé et un α-cétoacide. Les enzymes qui catalysent ces réactions sont appelées aminotransférases ou transaminases, existent dans tous les tissus. Dans les réactions de transamination l'accepteur du groupement α-aminé est toujours l'α-cétoglutarate. Il en résulte la formation d'un glutamate.



Chacune des transaminases est spécifique d'une seule paire d'acides α-aminés et α-cétoniques. Il existe deux aminotransférases à intérêt clinique :



Alanine aminotransférase (ALAT) ou transaminase glutamo-pyruvique (TGP)



Aspartate aminotransférase (ASAT) ou transaminase Glutamo-oxaloacétique (TGO)

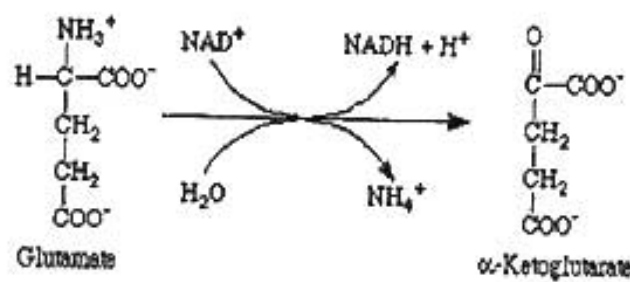
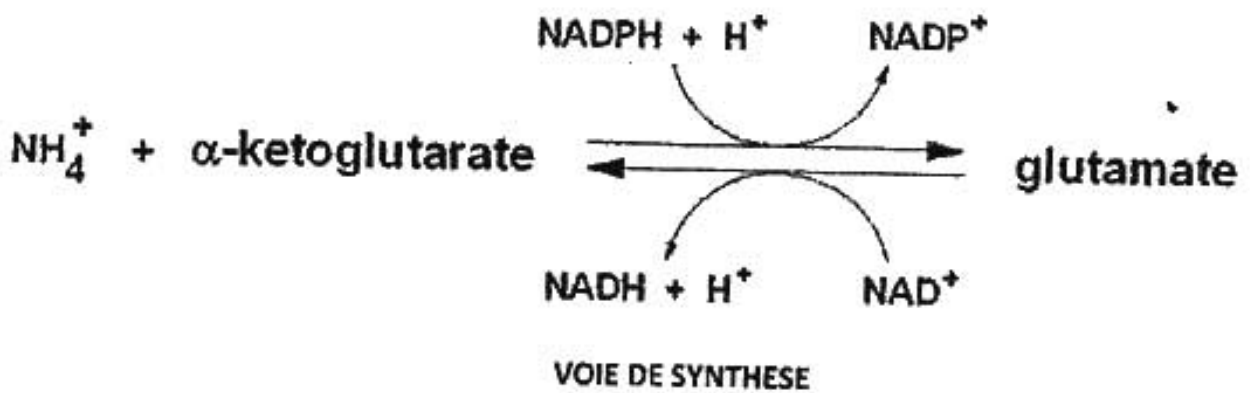
2/ DESAMINATION OXYDATIVE :

Est une réaction de transfert du groupement α -aminé, la désamination oxydative libère l'ammoniac avec formation du squelette α -céto acide correspondant. Elle est très active dans le foie et dans les reins. Deux types d'enzymes interviennent : la glutamate déshydrogénase et l'acide aminé oxydase :

2.1- GLUTAMATE DESHYDROGENASE

Dans le cas de la désamination oxydative qui est précédé par la transamination dans le catabolisme des acides aminés, la glutamate déshydrogénase intervient et fonctionne en sens inverse de la réaction dans laquelle elle intervient pour l'assimilation de l'ammoniac. Cette enzyme utilise

préférentiellement le NADP⁺ dans l'assimilation de l'ammoniac (voie de synthèse) et le NAD⁺ dans la désamination oxydative (voie de dégradation).

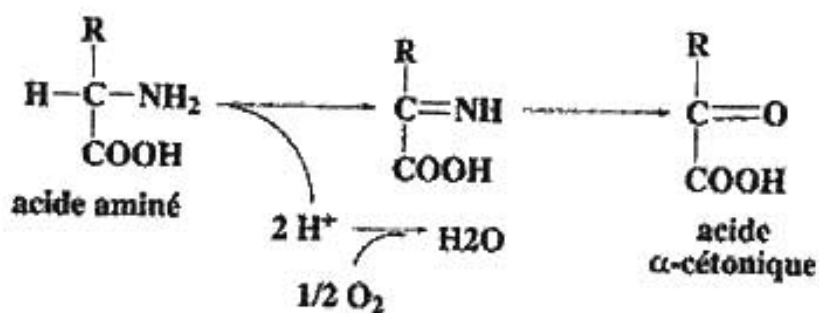


VOIE DE DÉGRADATION

2.2-OXYDASES DES ACIDES AMINÉS

Il existe deux flavoprotéines (enzymes) : l'une à FMN et l'autre à FAD qui interviennent dans l'oxydation directe des acides aminés. Cette voie est secondaire par rapport à celle de la transamination.

L-aminoacide oxydase : est une enzyme hépatique à FMN comme coenzyme. Elle oxyde les acides aminés en transférant directement les électrons récupérés par le coenzyme à l'oxygène moléculaire. Il en résulte la formation de l' α -cétoacide correspondant, de NH₃ et la formation de H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène) décomposé par les catalases.



E. Jaspard (2001)

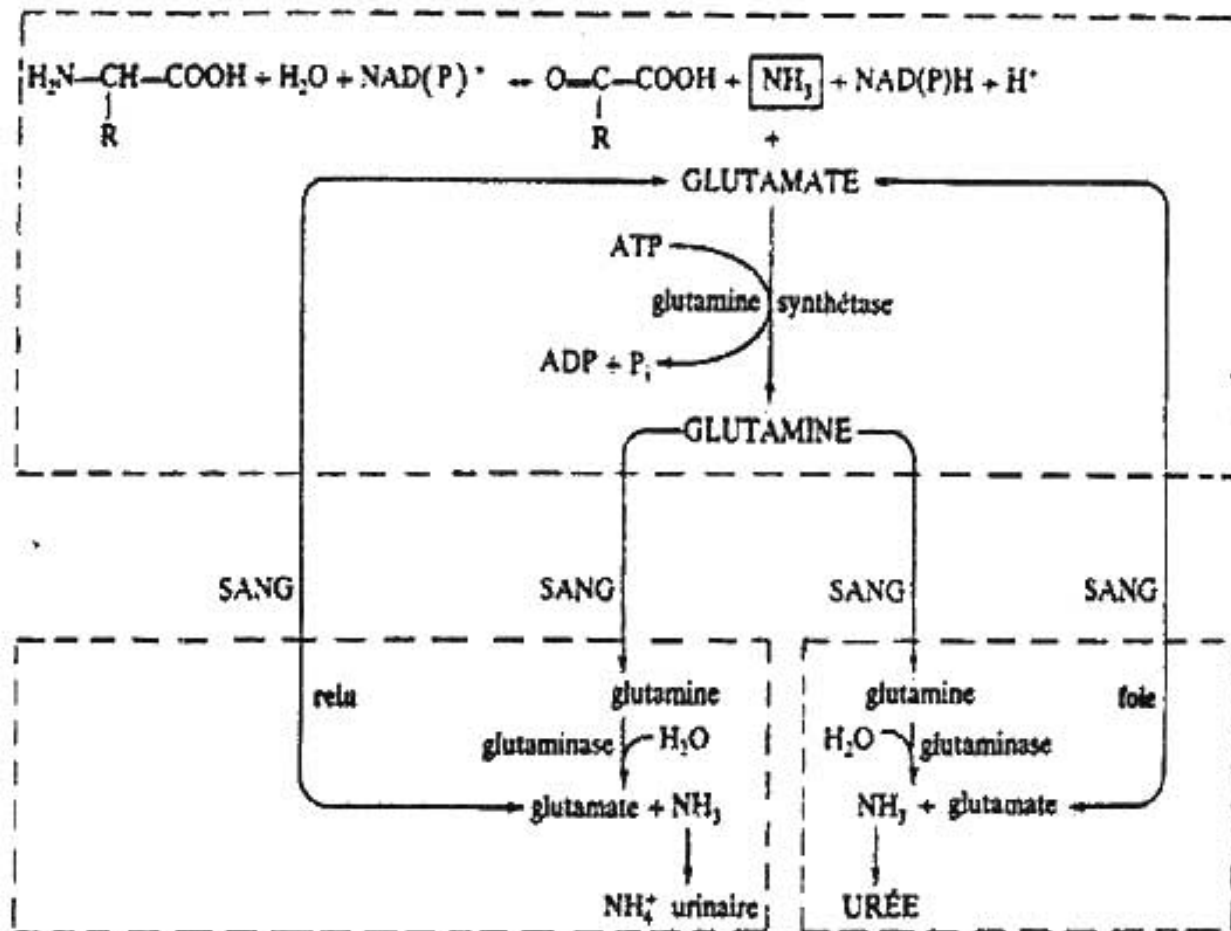
D-aminoacide oxydase : rencontrée dans le foie et dans les reins qui oxyde les D-acides aminés fonctionnent avec le coenzyme FAD.

DEVENIR DE L'AMMONIAC NH₃

La désamination oxydative aboutit à la formation d'ammoniac, produit très toxique présent dans différents tissus de l'organisme et dont la transformation en produit atoxique s'effectue uniquement dans le foie.

1^{ère} étape est représentée par le transport de NH₃ par le sang jusqu'au foie sous forme de glutamine :

AU NIVEAU DES TISSUS



La glutamine est véhiculée jusqu'au foie et le rein où s'effectue l'hydrolyse de la glutamine. Dans le foie le NH₃ est transformé en urée (uréogénèse) et dans le rein en ammoniac éliminé (ammoniogénèse).

UREOGENESE OU CYCLE DE L'UREE (Cycle de l'ornithine)

Les acides aminés sont la principale source de formation de l'ammoniac dans l'organisme. L'excès d'ammoniac doit être éliminé sous forme d'urée. La séquence des réactions comporte une phase mitochondriale et une phase cytosolique, qui ne se déroule que dans le foie.

PHASE MITOCHONDRIALE

1-SYNTHESE DU CARBAMOYLPHOSPHATE :

Dans les mitochondries la carbamoylphosphate synthétase utilise le CO₂, le NH₃ et 2 ATP comme substrats pour former le carbamoylphosphate, 2 liaisons phosphates riches en énergie sont consommées.



2-SYNTHESE DE LA CITRULLINE

Une fois le carbamoylphosphate formé, il est rejoint par l'ornithine transportée du cytosol sous l'action de l'ornithine carbamoyltransférase. Le radical carbamoyl est transféré sur l'ornithine pour former la citrulline.



PHASE CYTOSOLIQUE

3- FORMATION DE L'ARGINOSUCCINATE.

La citrulline obtenue est transportée dans le cytosol. Sous l'action de l'arginosuccinate synthétase la citrulline se condense avec l'aspartate pour donner l'arginosuccinate avec consommation de deux liaisons phosphate riche en énergie, d'une molécule d'ATP.



4- FORMATION DE L'ARGININE

Elle est catalysée par une arginosuccinate lyase qui assure le clivage en L-arginine et en fumarate. Cette réaction intervient aussi la synthèse de l'arginine.



Le fumarate est transporté dans les mitochondries et repris par le cycle de krebs qui l'oxyde en oxaloacétate. Ce dernier sera transaminé en aspartate par l'aspartate aminotransférase. Ainsi est crée un lien entre les deux cycles de Krebs et de l'urée.

5- HYDROLYSE DE L'ARGININE

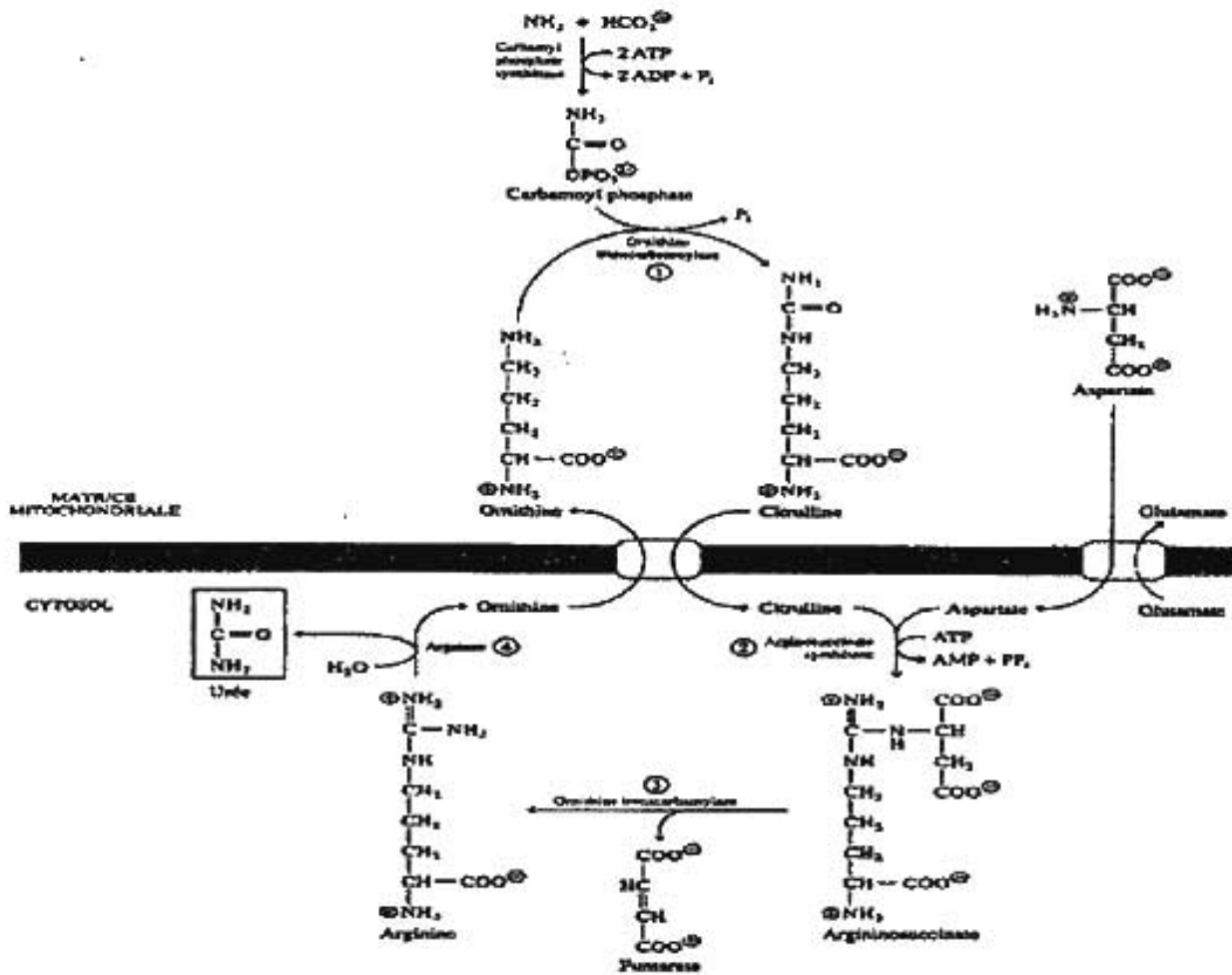
L'hydrolyse de l'arginine termine le cycle. Il se forme de l'urée et de l'ornithine. La réaction est catalysée par l'arginase :



Alors que l'urée est excrétée pour être éliminée par les urines, l'ornithine est transportée dans les mitochondries pour réinitier le cycle.

BILAN ENERGETIQUE DU CYCLE

Le bilan brut du cycle est :



Cycle de l'ornithine

LES ANOMALIES DU CYCLE DE L'ORNITHINE :

1/ DEFICIENCES HEREDITAIRES : ces déficiences peuvent affecter une ou plusieurs enzymes du cycle de l'urée et bloquer ainsi l'uréogénèse. On estime qu'à la naissance 1/30 000 avec déficit enzymatique et sont souvent responsables de retard mental au cours de la croissance de l'enfant.

2/ ANOMALIES ACQUISES : tout dysfonctionnement du foie causé par différentes affections (hépatite, alcoolisme.....etc) et en absence de traitement, il y'a altération du rôle de détoxification du foie, donc l'uréogénèse. Il s'ensuit une élévation de l'ammoniac dans la circulation sanguine on parle d'**HYPERAMMONIEMIE**.

L'excès d'ammoniac peut provoquer des dommages irréversibles dans le cerveau, le coma et la mort. Il entraîne par voie de conséquence une élévation excessive du glutamate et de la glutamine.

TOXICITE DE L'AMMONIAC :

Le mécanisme qui explique la toxicité de l'ammoniac au niveau du cerveau réside dans l'augmentation du glutamate et de la glutamine en cas d'hypèrammoniémie. En effet la formation excessive du glutamate entraîne un déplacement de l'équilibre de la réaction catalysée par la glutamate déshydrogénase dans le sens de l'assimilation de l'ammoniac

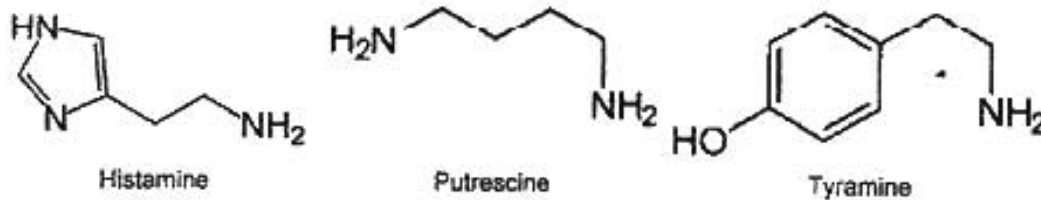


Ceci se traduit par un prélèvement excessif de l' α -cétoglutarate, intermédiaire essentiel du cycle de Krebs. La réduction de ce composé affecte fortement le fonctionnement de ce cycle et par voie de conséquence l'ensemble du processus de production de l'énergie dont le cerveau est grand consommateur.

DEVENIR DU GROUPEMENT CARBOXYLIQUE

biochimiquement les amines biogènes proviennent pour la plupart de la décarboxylation d'acides aminés sous l'action de décarboxylases assistées de phosphate de pyridoxal de levures et de bactéries. Les amines biogènes sont donc associées à une origine fermentaire.

Acide aminé	Amine(s) biogène(s) associée(s)
Arginine	Spermidine Putrescine Spermine
Cystéine	Mercaptoéthylamine
Histidine	Histamine
Phénylalanine	Phényléthylamine
Sérine	Ethanolamine
Ornithine	Putrescine
Tryptophane	Sérotonine
Lysine	Cadavérine
Tyrosine	Tyramine



EXEMPLES DE DECARBOXYLATION DE QUELQUES ACIDES AMINES

LE CATABOLISME DU RADICAL CARBONE DES ACIDES AMINES

Après le départ du groupe α -aminé, les vingt acides aminés retrouvés dans les protéines, libèrent chacun l' α -cétoacide correspondant. La dégradation des 20 squelettes carbonés conduit à la formation de sept composés à savoir : α -cétooglutarate, oxaloacétate, fumarate, acétoacétylCoA, succinylCoA, pyruvate, et acétylCoA. Ils rentrent dans le métabolisme intermédiaire pour la production de l'énergie ou pour la synthèse des glucides ou des lipides. Suivant le devenir des squelettes carbonés on classe les acides aminés en 3 groupes.

Les acides aminés glucoformateurs : le catabolisme de ces acides aminés peut rejoindre la néoglucogenèse hépatique : + soit au niveau du pyruvate,

+ Soit au niveau d'un intermédiaire du cycle de l'acide citrique ;

Les acides aminés cétoformateurs : leur catabolisme peut rejoindre la céto-genèse hépatique :

+ soit au niveau d'un précurseur des corps cétoniques,

+ soit au niveau d'un corps cétonique lui-même.

Un acide aminé peut avoir l'un ou l'autre, ou les deux caractères. Dans ce dernier cas, le radical carboné s'est scindé au cours de son catabolisme en deux parties, l'une rejoignant la néoglucogenèse, l'autre la céto-genèse.

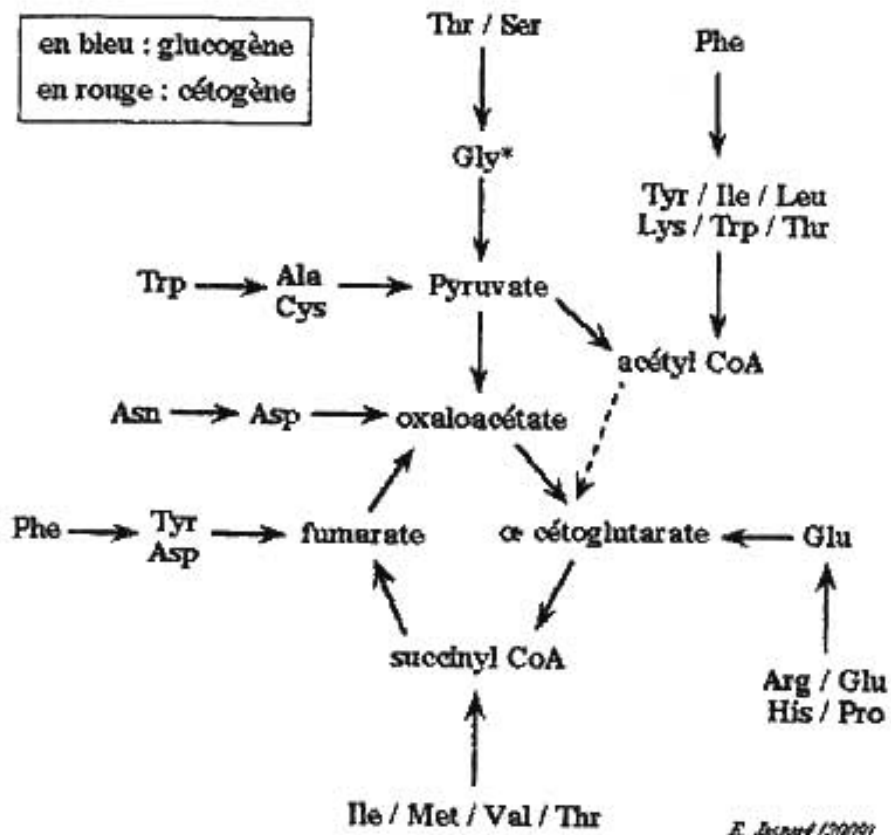
- Un seul acide aminé est cétoformateur pur : **la leucine** ;
- 5 acides aminés sont mixtes, à la fois cétoformateurs et glucoformateurs : **isoleucine, lysine, phénylalanine, tryptophane et tyrosine** ;
- Les 14 autres acides aminés sont glucoformateurs purs ;
- Donc tous les acides aminés, sauf la leucine, sont glucoformateurs.

Le catabolisme du radical carboné rejoint le métabolisme intermédiaire ou convergent glucides et lipides. Selon les besoins, le radical carboné est dirigé :

- + vers la production d'énergie, via le cycle de l'acide citrique et les oxydations phosphorylantes ;
- + vers la néoglucogenèse
- + vers la céto-genèse
- + vers la synthèse des lipides.

Les acides aminés glucoformateurs dont le catabolisme rejoint un intermédiaire du cycle de l'acide citrique : cet intermédiaire doit quitter le cycle sous forme de malate qui, après un détour cytosolique via la malate déshydrogénase rentre dans la mitochondrie sous forme de pyruvate que la pyruvate déshydrogénase transforme en acétyl-coenzyme A.

Le catabolisme du radical carboné a lieu surtout dans le foie et un peu dans les muscles et les reins. Dans des conditions physiologiques et nutritionnelles normales, il est **quantitativement peu important** : ne sont catabolisés que les acides aminés issus du **turnover protéique**. Il ne devient important que dans certaines circonstances.



*Gly : voie majeure --> 5, 10-méthylène tétrahydrofolate

BIOSYNTHESE DES ACIDES AMINES

Huit acides aminés sont dits indispensables ou essentiels : ils ne peuvent être synthétisés chez l'Homme et les animaux et doivent être apportés par l'alimentation : leucine, thréonine, lysine, tryptophane, phénylalanine, valine, méthionine, isoleucine.

Ces acides aminés ne peuvent être synthétisés faute d'acides α cétoniques correspondants susceptibles d'être aminés ou transaminés, ou parce que les ac α -cétoniques correspondants ne peuvent être ni aminés ni transaminés.

Les 12 autres ac aminés peuvent être synthétisés à partir d'intermédiaires métaboliques.

Les voies de synthèse des ac aminés sont diverses. Elles ont cependant un caractère commun : le squelette carboné provient d'intermédiaires de la voie des pentoses phosphate, de la glycolyse ou du cycle de l'acide citrique, (les 6 précurseurs suivants

- Le ribose-5-phosphate
- Le PEP de la glycolyse et l'érythrose 4-phosphate
- Le 3-phosphoglycérate de la glycolyse ;
- Le pyruvate de la glycolyse ;
- L'oxaloacétate du cycle de l'acide citrique ;
- L' α -cétoglutarate du cycle de l'acide citrique.

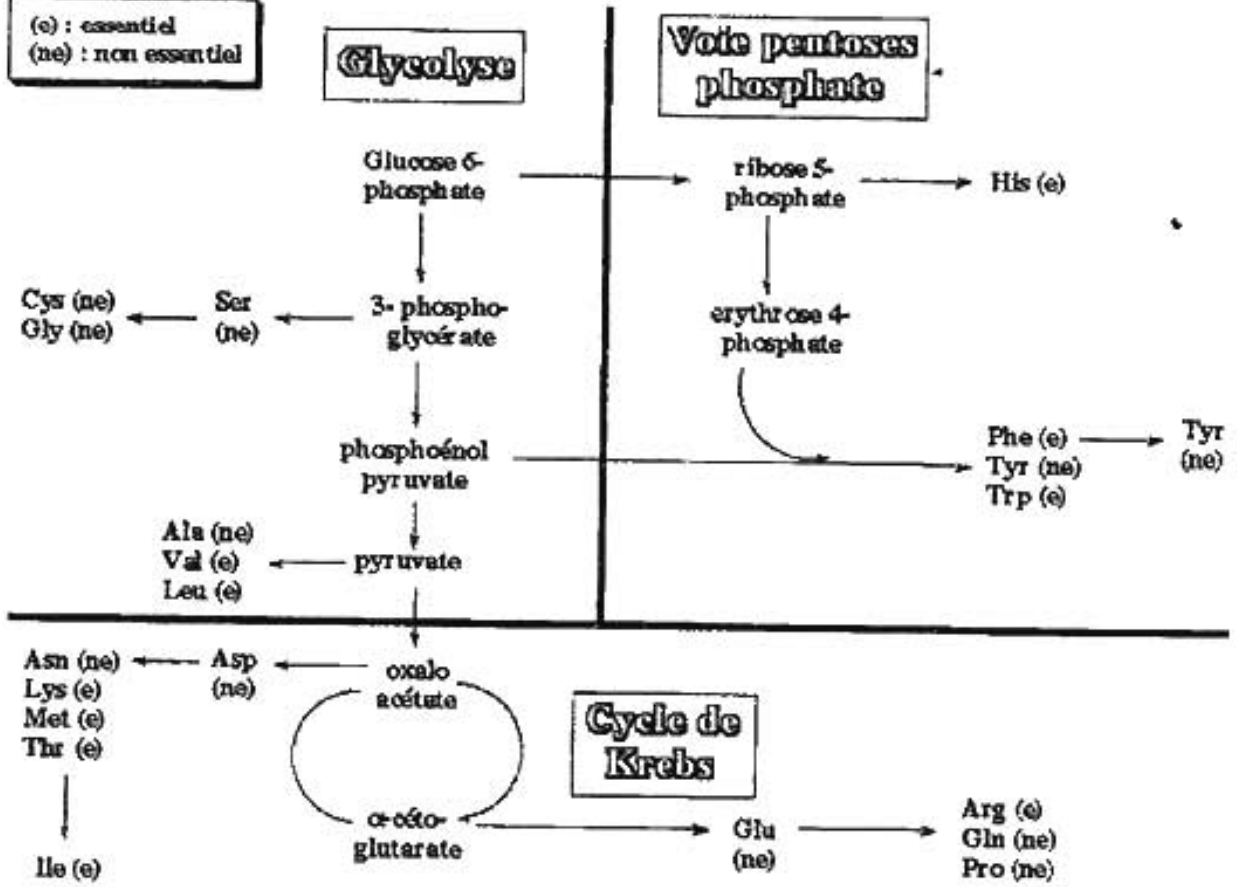
LA SYNTHÈSE DES ACIDES AMINES

Sur les 12 acides aminés non indispensables,

- 2 sont synthétisés à partir d'acides aminés indispensables :
 - + la tyrosine : phénylalanine \longrightarrow tyrosine
 - + la cystéine : Méthionine \longrightarrow cystéine
- 5 sont synthétisés à partir d'intermédiaires métaboliques appartenant :
 - + Ou à la voie des pentoses phosphate :
 - Histidine : R5P
 - + Ou à la glycolyse :
 - * la sérine : 3-PG
 - * l'alanine : pyruvate
 - + Ou au cycle de l'acide citrique :
 - * l'aspartate : oxaloacétate
 - * le glutamate : α -cétoglutarate
- 5 sont synthétisés à partir d'acides aminés non indispensables :
 - + le glycocolle : sérine
 - + l'asparagine : aspartate
 - + la glutamine, la proline et l'arginine, issus du glutamate ;

La glutamate déshydrogénase, la glutamine synthétase et les transaminases occupent des positions centrales dans la biosynthèse des acides aminés. Conjointement elles ont pour effet de catalyser la transformation de l'ion ammonium inorganique en atome d'azote α -aminé organique de différents acides aminés.

(e) : essentiel
(ne) : non essentiel



LA REGULATION DU METABOLISME DES PROTIDES

Cette régulation est d'une part hormonale, d'autre nutritionnelle. Cette distinction est artificielle puisque dans la majorité des circonstances physiologiques, ces 2 modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire.

☒ **REGULATION HORMONALE** : Les hormones peuvent être anabolisantes (favorisant le gain protéique) ou catabolisantes.

-1-INSULINE : il s'agit d'une hormone anabolisante indispensable au gain protéique et à la croissance. Son mécanisme d'action en terme de synthèse et de protéolyse continue (cependant controversé). Un gain protéique peut en effet être obtenu par augmentation de la synthèse protéique par réduction de la protéolyse ou par les deux phénomènes combinés.

Au niveau 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 surtout in vitro.

Chez l'adulte et en particulier chez l'homme, l'insuline est anabolisante essentiellement par une réduction de la protéolyse que ce soit au niveau du corps entier ou du muscle.

-2- HORMONE DE CROISSANCE : elle est anabolisante essentiellement par un effet stimulant de la synthèse protéique agissant directement et par l'intermédiaire des facteurs de croissance (IGF1). Cette propriété pourrait être exploitée chez l'homme pour prévenir la fonte musculaire du sujet âgé. Utilisée de façon illégale dans les milieux sportifs pour augmenter la masse musculaire.

-3- LES CATECHOLAMINES : il est bien démontré maintenant que les catécholamines ne sont pas des hormones catabolisantes vis-à-vis du métabolisme protéique. Selon les auteurs elles réduisent la protéolyse ou augmentent la synthèse protéique.

-4- les glucocorticoides: 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 hypérocotismes ou des traitements glucocorticoides au long cours.

-5-LES HORMONES THYROIDIENNES ET LE GLUCAGON

Ils ont des effets plus complexes : ☒ en ce qui concerne les hormones thyroïdiennes, l'hypéthyroïdie 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 ces hormones comme anabolisantes ou catabolisantes et l'on peut dire qu'un niveau optimal moyen d'hormones thyroïdiennes est nécessaire à un bon équilibre entre synthèse et dégradation.

☒ En ce qui concerne le 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.

-6- LES CYTOKINES (TNF, Interleukines)

Elles sont catabolisantes au niveau du muscle. Leurs effets varient selon les cytokines et les tissus. Les cytokines comme le TNF 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.

REGULATION NUTRITIONNELLE : envisagée sous deux aspects

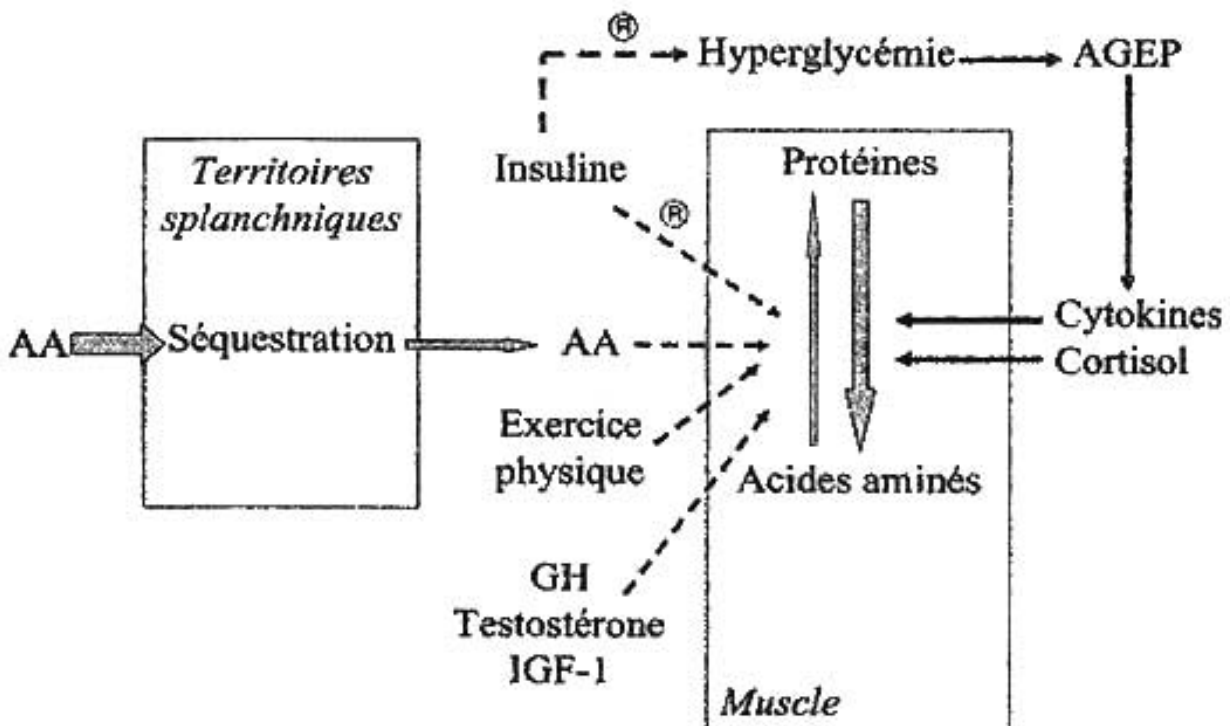
▣ D'abord la régulation par les substrats eux-mêmes, qu'il s'agisse des acides aminés ou des autres substrats énergétiques,

▣ ensuite l'évolution du métabolisme protéique au cours des différentes circonstances nutritionnelles que sont le repas et le jeûne.

1/ REGULATION PAR LES SUBSTRATS

a / les 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.

b / les 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 supérieure à celui des lipides au moins dans des circonstances d'apport énergétique limité.



EXPLORATION DU METABOLISME DES PROTEINES PLASMATIQUES

1/INTRODUCTION

Les protéines représentent la plus grande partie des matières solides du plasma. En dehors du fibrinogène, protéine fibreuse, ce sont toutes des protéines globulaires.

Seule l'albumine est une holoprotéine, toutes les autres étant des hétéroprotéines pouvant contenir des lipides (lipoprotéines), des métaux (métalloprotéines) et surtout des glucides, la plupart des protéines plasmatiques sont en effet des glycoprotéines.

2/METHODES D'EXPLORATION DES PROTEINES

Elles reposent sur les propriétés fondamentales des protéines :

- liaison peptidique CO-NH méthodes chimiques.
- caractère amphotère techniques électrophorétiques.
- caractère immunogène techniques basées sur la réaction Ag-Ac.

→PRELEVEMENT : sur sérum obtenu à partir de sang veineux prélevé à jeun.

2.1/DOSAGES PROTEIQUES

▣ Dosage des protéines totales : par spectrophotométrie réaction du biuret plus ou moins modifiée pour s'adapter aux analyseurs biochimiques multiparamétriques.

Taux normal : 65-80g/l

▣ Dosage des protéines : **les dosages isolés** : toutes les protéines peuvent être dosées individuellement, par des méthodes immunométriques. Leur dosage est habituellement demandé à l'occasion d'un syndrome ou d'une maladie particulière.

Sur le plan technique, diverses méthodes sont utilisables : - dosage turbidimétrique ou nephelométrique laser après immuno précipitation.

Dosage radio-immunologique avec marqueur isotopique.

Dosage avec marqueur enzymatique, composé chimiluminéscent.

Le profil protéique : le dosage isolé d'une protéine est difficile à corréler à une pathologie précise, pour plusieurs raisons : - les protéines peuvent exprimer plusieurs fonctions physiologiques de sorte que c'est la représentation graphique des dosages de plusieurs protéines, exprimés en g/l ou mieux en pourcentage de la normale en fonction de l'âge et du sexe du sujet.

Deux types de profils peuvent être envisagés :

1/ Un profil élargi, à 8 ou 10 protéines, dit d'orientation comportant une série de protéines très différentes en ce qui concerne leur origine, demi vie, leur fonctions ou leur régulation.

Ce type de bilan est destiné à mettre en évidence un maximum d'information biologique utile au diagnostic ou au dépistage de complications. Il sera toujours accompagné d'une électrophorèse.

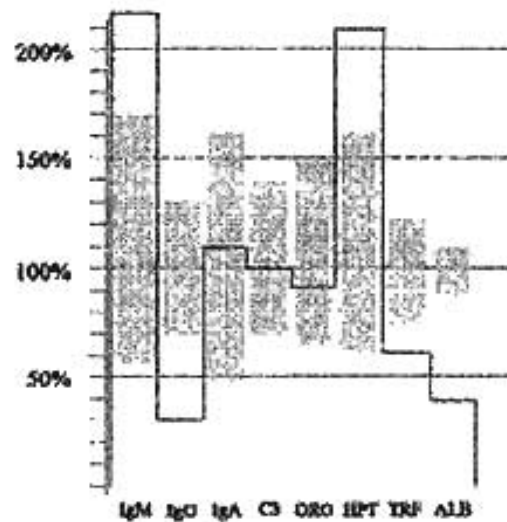
INDICATIONS DU PROFIL ELARGI : - caractériser la nature et l'étiologie d'une anémie.

- préciser la fuite protéique en cas d'entéropathie exsudative ;
- débrouiller des hypothèses diagnostiques suggérées par une VS accélérée, une fièvre prolongée, une altération inexplicée de l'état général des algies diffuses avec ou sans syndrome inflammatoire

clinique.

-mettre en évidence un déficit immunitaire au cours d'infections chroniques ou récidivantes.

2/ Profil minimum ou ciblé, de 2 à 3 protéines, destiné essentiellement au suivi évolutif d'un syndrome inflammatoire, d'une intervention, d'un état de dénutrition profonde ou d'une hémolyse chronique.



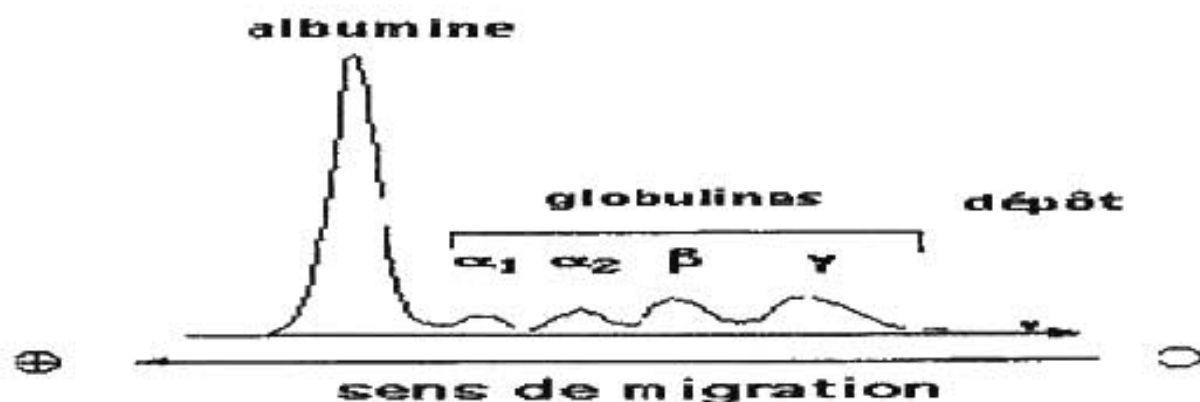
ELECTROPHORESE DES PROTEINES PLASMATIQUES :

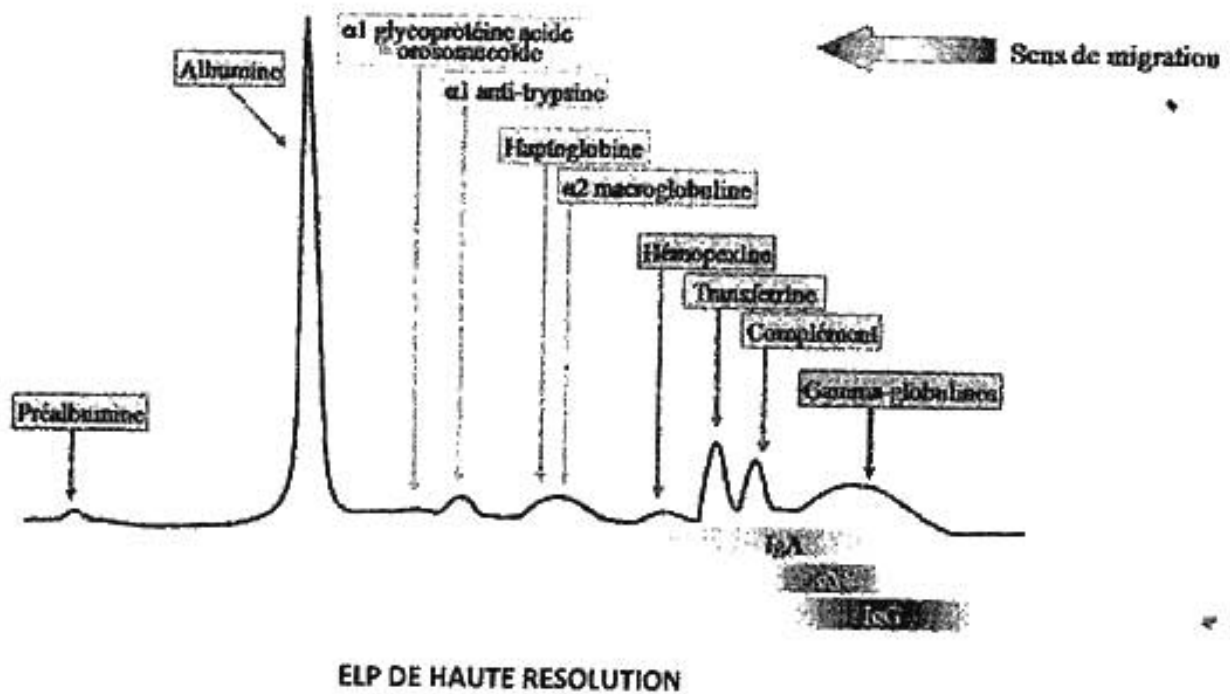
L'électrophorèse consiste à faire migrer et à fractionner grâce à un champ électrique, au sein d'un milieu variable et dans un tampon de PH déterminé, les protéines séparées par leur charge électrique.

Le choix du support est essentiel, le tampon généralement à PH 8,6 auquel les protéines s'ionisent comme des anions, migrant donc vers l'anode, à laisser migrer durant un temps variable puis fixation et coloration après transpiration du support, la lecture photo densitométrique de chaque bande colorée donne le tracé classique où apparaissent les 5 pics : albumine, α_1 , α_2 , β et gamma globulines.

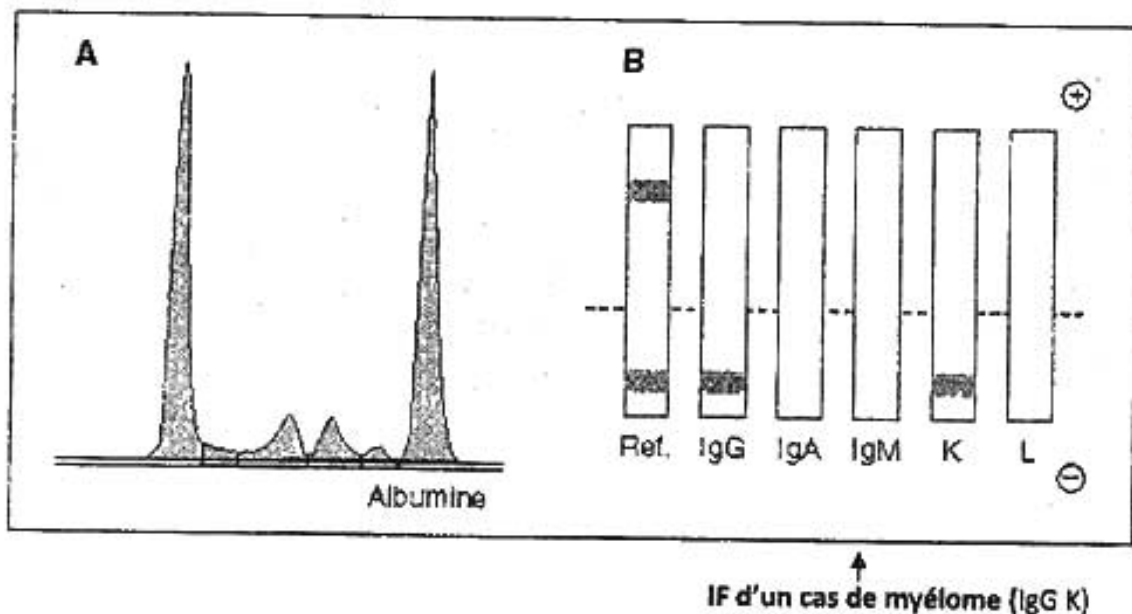
Les valeurs de référence des différentes fractions de l'électrophorèse :

α_1 globuline : 1 – 3g/l α_2 globuline : 3 – 6g/l β globuline : 6 – 9g/l γ globuline : 9 – 14g/l





IMMUNOELECTROPHORESE et IMMUNOFIXATION : l'analyse immuno électrophorèse combine les principes de l'électrophorèse des protéines et de l'immunodiffusion après séparation des protéines, on dépose les anticorps (immun sérum : antiprotéines plasmatiques humaines spécifiques dans la gouttière à l'axe de migration. La rencontre Ag-Ac se traduit, après diffusion, par un arc de précipitation.



NB la recherche de protéines peut se faire dans différents liquides (LCR, urines, liquide pleural, ascite.....etc) but : orienter le diagnostic étiologique.

ÉTUDE DE LA PROTEINURIE : au-delà de la protéinurie physiologique < à 150mg/24h.

La protéinurie est pathologique et elle constitue un marqueur sensible et précoce de toute affection rénale. Son étude apporte un complément non négligeable au dossier clinique et biologique.

En effet, d'une part la quantité de protéines éliminées dépend de l'étiologie et de la gravité des lésions et d'autre part la nature de ces protéines ainsi que leurs proportions renseignent sur la localisation de l'atteinte rénale, glomérulaire, tubulaire ou mixte.

Le dosage des protéines urinaires, détectés par la positivité de la bandelette spécifique est toujours difficile.

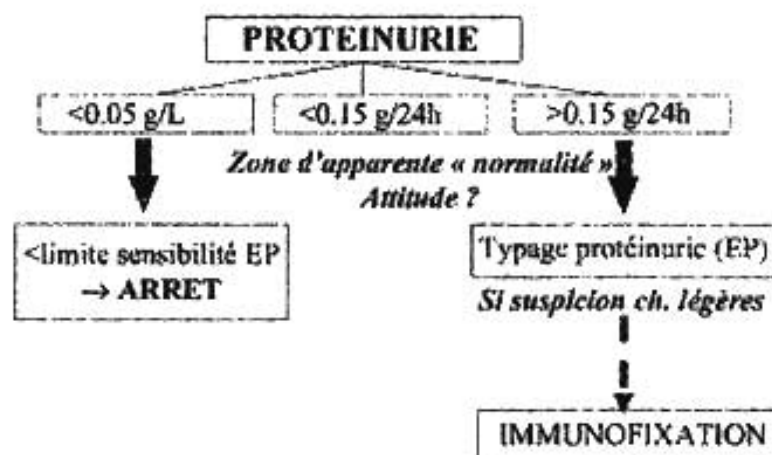
L'électrophorèse des urines : méthode de choix, permet de visualiser toutes les protéines présentes, nécessitant toujours une concentration préalable.

L'étude qualitative de la protéinurie permet de définir de la classer en fonction de son origine.

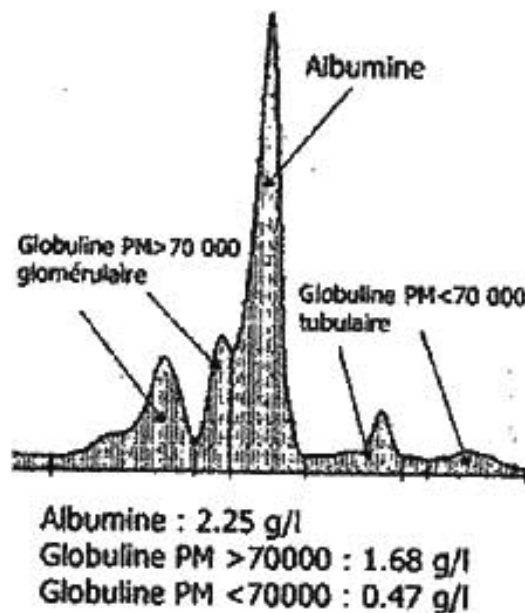
* **protéinurie tubulaire :** comportant peu d'albumine, mais toutes les globulines du sérum.

* **protéinurie glomérulaire sélective :** protéines de bas poids moléculaires : albumine 80% et un pic transferrine.

* **protéinurie glomérulaire non sélective :** dans laquelle toutes les protéines du plasma sanguin peuvent être représentées.



Electrophorèse urinaire



VARIATIONS PATHOLOGIQUES

Des hypo et hypéprotéïnémies peuvent être rencontrées

A/ LES HYPOPROTEINEMIES : portent surtout sur la sérum albumine et les immunoglobulines.

a/ Défauts de synthèse : * carences nutritionnelles : par défaut d'apport protéique :

-Kwashiorkor et marasme

-Malabsorption

* atteintes hépatocellulaires graves : cirrhose, ictères graves.

* syndrome inflammatoire : les cellules parenchymateuses réagissent à l'inflammation en modulant leur production en protéines plasmatiques et la sécrétion de celle-ci. Les protéines plasmatiques formées par le foie peuvent réagir à une inflammation de diverses façons différentes.

- augmentation de 2 à 10 fois : orosomucoïde α_1 , α_1 antitrypsine haptoglobine, fibrinogène.

- augmentation de 50% : céruloplasmine, C3.

Augmentation de plus de 100 fois : CRP, SAA

Le fibrinogène sert à la cicatrisation, C3 et CRP opsonisation ou phagocytose des bactéries.

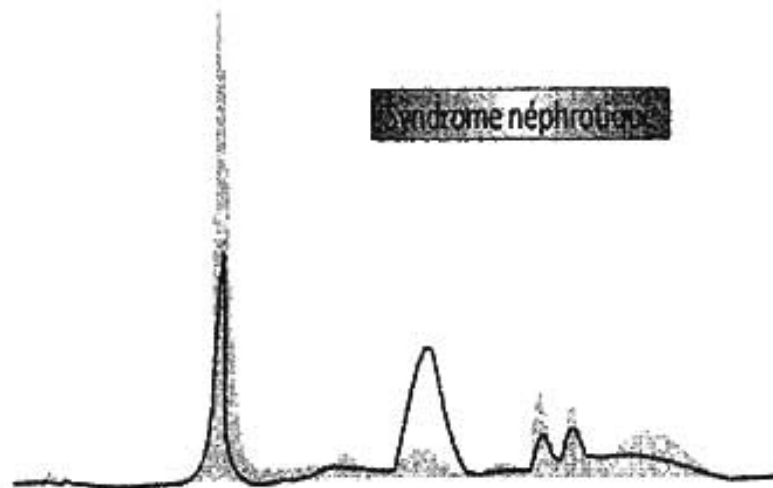
Anti protéinases (limiter dans le temps les phénomènes de protéolyse et induire les opérations de reconstruction.

Leur existence est utile pour apprécier l'intensité de l'inflammation.

b/ Déperditions : sont les plus fréquentes

Pertes rénales : syndrome néphrotique (protéinurie massive) le tracé électrophorétique est très

évocateur avec un effondrement du pic d'albumine et une diminution généralisée de toutes les protéines à l'exception des α_2 macroglobuline et d'un pic en zone β lié à la présence de β -lipoprotéine en excès.



- **Pertes digestives** : au cours des entéropathies exsudatives : causes nombreuses
malabsorption intraluminaire
malabsorption par atteinte de la muqueuse intestinale : causes nombreuses

- **Pertes cutanées** : dans les brûlures étendues

Les hypogammaglobulinémies : acquises ou congénitales

1/ Hypo et agammaglobulinémies acquises : les causes rénales ou digestives.

Quant aux défauts de synthèse on peut les voir lors des syndromes d'épuisement du système immunoformateur ou lors des thérapeutiques immunosuppressives (corticoïdes, IS).

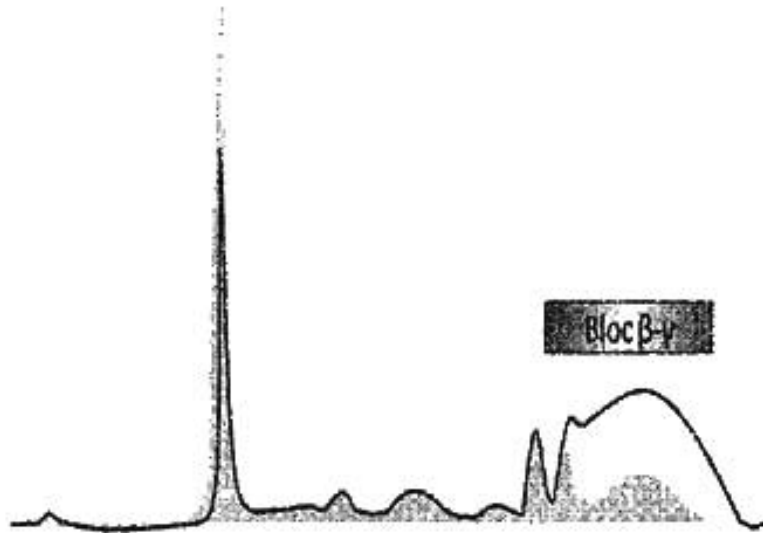
2/ Hypo ou agammaglobulinémies primitives : il s'agit de déficits immunitaires spécifiques, touchant l'immunité humorale (lymphocyte B) surtout les déficits immunitaires combinés sévères d'origine génétique. Le diagnostic biologique se fait par le dosage pondéral des immunoglobulines.

B/ HYPERPROTIDEMIES : sont dominées toujours par les hyper gammaglobulinémies

B1/ Hyper gammaglobulinémie diffuses et polyclonales : affections diverses à l'électrophorèse elles affectent soit plusieurs zones, soit la zone gamma exclusivement :

▣ infections aiguës ou chroniques, dans les infestations parasitaires, on note une augmentation concomitante des α_2 et des gamma globulines.

▣ Cirrhose, l'élévation des β et gamma globulines en (dos de chameau) est très caractéristique. Elle est due à l'augmentation des IgA et IgM qui dépasse celle des IgG qui se positionne à l'ELP entre β et gamma globulines.

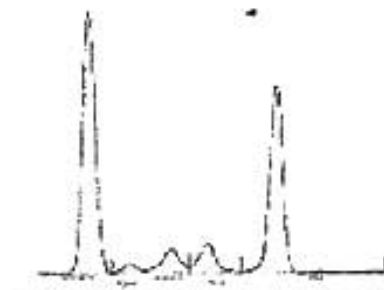
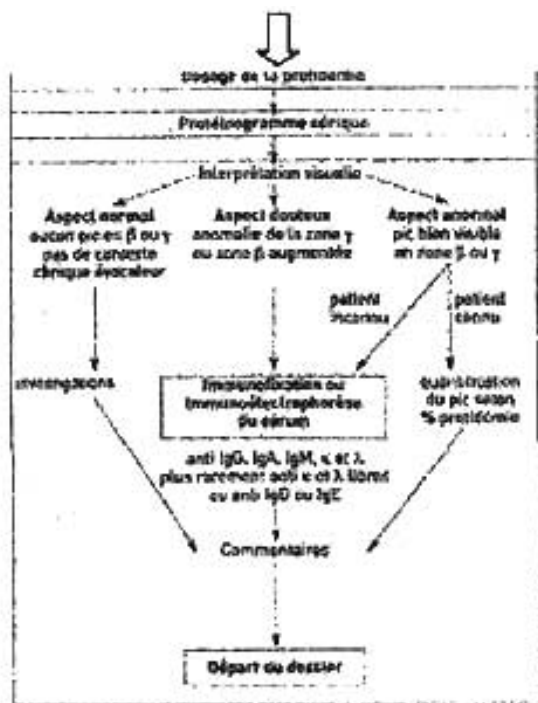


BLOC BETA- GAMMA (cirrhose)

▣ L'augmentation isolée des gamma globulines se présente à l'ELP comme une courbe arrondie et étalée. Elle s'observe fréquemment dans les infections maladie auto-immunes, maladies allergiques.

B2/ Dysglobulinémies monoclonales : ou gammopathies monoclonales, correspondent à la synthèse d'une seule immunoglobuline par un clone cellulaire d'origine lymphocytaire B en voie de multiplication anarchique. Sur le tracé électrophorétique une bande mince, étroite et très homogène est objectivée ou une courbe densitométrique montrant un pic aigu et étroit dit monoclonal.

Plusieurs entités cliniques et biologiques : myélome plasmocytaire, macroglobulinémie, LLC, maladie des chaînes lourdes et les gammopathies bénignes.



Protéides totaux = 94.0 g/l A/G = 0.77

Fraction	%	g/l	Normes %	g/l
Albumine	43.0	40.9	54-62	38-44
Alpha 2	8.2	7.1	1.1-2.1	1.5-2.1
Alpha 1	5.4	5.0	4.5-10	6-12
Beta	7.9	7.4	6.5-15	6-12
Gamma	28.2	26.6	12-18	12-15

Commentaires : Présence d'une bande de zone gamma
délux associée à
des Ig gammaglobulines



L'examen clé est l'électrophorèse montrant une bande étroite qui évoque la présence d'une sécrétion d'immunoglobuline monoclonale plus immunofixation pour le typage des immunoglobulines et un dosage pondéral des immunoglobulines polyclonales.