

# Métabolisme protéique

---

**Collège des Enseignants de Nutrition**

**Date de création du document    2010-2011**

## **Table des matières**

<b>I Généralités .....</b>	<b>3</b>
<b>II La synthèse protéique .....</b>	<b>7</b>
<b>III La dégradation irréversible des acides aminés (ou catabolisme oxydatif des acides aminés, à ne pas confondre avec la protéolyse) .....</b>	<b>9</b>
<b>IV La protéolyse (ou catabolisme protéique) .....</b>	<b>11</b>
<b>V Les apports en acides aminés exogènes .....</b>	<b>13</b>
<b>VI Synthèse des acides aminés non essentiels .....</b>	<b>14</b>
<b>VII Les moyens d'exploration du métabolisme protéique in vivo .....</b>	<b>16</b>
<b>VIII Régulation du métabolisme des protéines .....</b>	<b>20</b>
<b>IX Besoins en azote et en acides aminés et sources protéiques alimentaires .....</b>	<b>25</b>
<b>NOTE(S) DU CHAPITRE .....</b>	<b>30</b>
<b>X Annexes.....</b>	<b>30</b>

## Points à comprendre

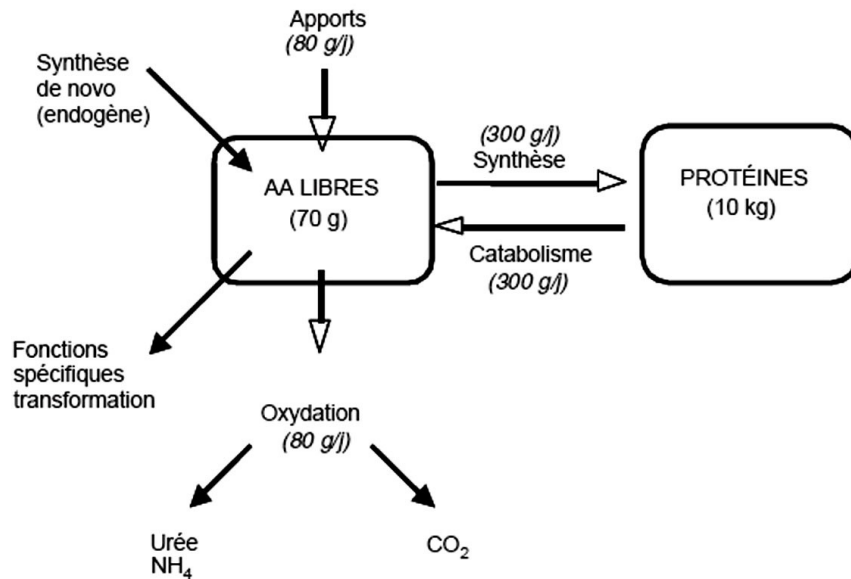
- Les protéines sont renouvelées en permanence par des processus biochimiques consommant de l'énergie et associant synthèse et catabolisme protéique. Le renouvellement protéique est modulé par de multiples facteurs nutritionnels et hormonaux et au cours de diverses situations pathologiques.
- Le maintien 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.

## I GÉNÉRALITÉS

---

**Une protéine est une molécule comportant de l'azote et composée d'une séquence d'acides aminés** (au nombre de 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 schématisé sur la **figure 1**.

## 1. Schéma général du métabolisme protéique chez l'homme



### ⇒ Paramètres cinétiques du métabolisme protéique

Les principales voies de production et d'utilisation des acides aminés et des protéines sont indiquées sur le schéma et les chiffres indiqués à titre indicatif **correspondent approximativement aux valeurs observées chez l'adulte en bonne santé** :

- 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 extra-cellulaire et intracellulaire, ce dernier représentant environ 95 % des acides aminés libres et étant le véritable précurseur de la synthèse,
- la **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 CO<sub>2</sub>
- les apports protéiques compensent 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 dizaines 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 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 très 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). Ces pourcentages indicatifs varient en fonction de l'âge, et probablement de l'espèce. D'un point de vue nutritionnel, il est habituel de considérer l'ensemble du métabolisme protéique selon ce schéma général dont le **caractère très (trop) global doit cependant 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 kg de poids corporel, ce qui correspond à environ 4 g de protéine synthétisée et dégradée par kg 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 h.

## ⇒ **Les variations du renouvellement protéique**

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/jour), la synthèse étant supérieure à la protéolyse, ce qui résulte en un gain protéique 1 à 1,5 g de protéine/kg/jour (correspondant à un gain pondéral de 20 à 30 g/jour composé de 12 % de protéines). Chez le sujet âgé, le renouvellement protéique semble ralenti mais est habituellement normal si la réduction de masse maigre est considérée.
- **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 3 à 4, la protéolyse étant cependant supérieure à la synthèse protéique et résultant en 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 considérerons 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.

## II LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE

---

### ⇒ Pénétration intracellulaire des acides aminés

Les acides aminés libres circulant pénètrent d'abord à l'intérieur des cellules à l'aide de **transporteurs** dont il existe au moins quatre types, chacun étant commun à plusieurs acides aminés. On distingue :

- un transporteur pour les acides aminés neutres dont il existe plusieurs formes. La plupart de ces transporteurs sont sodium-dépendants et consomment de l'énergie,
- un transporteur pour les acides aminés basiques : lysine (et cystéine),
- un transporteur pour les acides aminés dicarboxyliques (aspartate, glutamate),
- un transporteur pour les imino acides (proline).

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 aminoacyl-ARNt

Ce compartiment est en fait **le véritable précurseur de la synthèse protéique** et de taille extrêmement réduite. Avant d'être utilisé pour la synthèse protéique, un acide aminé doit être activé ou « chargé » par un ARNt sous l'influence d'une aminoacyl-ARNt synthétase. Il existe vingt aminoacyl-ARNt synthétases, chacune étant spécifique d'un acide aminé. La controverse persiste pour savoir si l'activation par l'ARNt se fait exclusivement à partir du pool d'acide aminé intracellulaire libre ou également et au moins partiellement à partir du pool d'acide aminé extra-cellulaire.

### ⇒ La synthèse protéique proprement dite

Seules les grandes étapes en seront rappelées ici :

- transcription de l'ADN en ARNm : initiation puis élongation, catalysée par l'ARN polymérase. L'ARNm contient des parties qui s'expriment (exons) ou non (introns) puis les introns sont éliminés.
- traduction de l'ARNm en un peptide : cette traduction se fait sur les ribosomes (qui sont les « établis » de la synthèse protéique). En général, il existe plusieurs ribosomes sur un même brin d'ARNm qui est donc traduit simultanément. Cette

agrégation de ribosomes en polysomes peut être visualisée en microscopie électronique et constitue un témoin morphologique de l'activité de synthèse protéique intracellulaire. L'interaction entre les groupes de trois bases de l'ARNm (codons) et les anti-codons de l'ARNt correspond à la lecture du code génétique. Les trois étapes successives de la synthèse d'un peptide sont l'initiation, l'élongation et la terminaison qui nécessitent à ces différents niveaux des facteurs spécifiques (IF, EF, RF), des enzymes (peptides transférases) et surtout de l'énergie sous forme de GTP et d'ATP. On distingue classiquement la capacité de traduction et son efficacité : la **capacité** ribosomale correspond aux possibilités de synthèse maximum d'une protéine par une cellule et s'exprime en quantité d'ARN disponible par rapport à la quantité de protéine tissulaire. L'**efficacité** ribosomale correspond à l'activité de la synthèse protéique rapportée à la quantité d'ARN présent.

- la maturation : elle correspond aux multiples phénomènes post-traductionnels qui vont permettre d'obtenir une protéine fonctionnelle à partir du peptide détaché de l'ARNm et qui pour l'instant n'a qu'une structure primaire. Cette protéine peut rester intracellulaire mais peut également être exportée vers d'autres tissus suivant alors la voie sécrétoire du réticulum endoplasmique puis de l'appareil de Golgi. Au cours de ces différentes étapes à l'intérieur de la cellule, les protéines subissent donc différentes modifications :
- acquisition des structures secondaires, tertiaires et quaternaires (par exemple, acquisition de ponts disulfures),
- glycosylation,
- coupures de pré-protéines pour arriver à la forme fonctionnelle (par exemple, coupure de la pro-insuline en insuline),
- modifications de certains acides aminés (par exemple, méthylation de l'histidine conduisant à la 3 méthyl-histidine, hydroxylation de la proline en hydroxyproline...). 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.



### III LA DÉGRADATION IRRÉVERSIBLE DES ACIDES AMINÉS (OU CATABOLISME OXYDATIF DES ACIDES AMINÉS, À NE PAS CONFONDRE 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.

AA - NH<sub>2</sub> + alpha-cétoglutarate → cétoacide + glutamate 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 (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, telle 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, hydrosoluble et concentrée (l'urée comprenant 2 atomes d'azote par molécule). Les deux atomes d'azote qui seront éliminés viennent pour l'un de l'ammoniac dérivé du glutamate, 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.

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 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 site 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 purique et pyrimidique... Ces voies de transformation sont quantitativement minimales en terme de « nutrition protéique » stricto sensu, ce qui n'enlève rien à leurs rôles physiologiques essentiels.

Du point de vue du métabolisme protéique, **la notion essentielle 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 « remonter » à un acide aminé par réamination, l'acide aminé pouvant être réincorporé dans une protéine. Par contre, 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 des acides aminés branchés sont indiquées ci-dessous.

1) Leucine + alpha-cétoglutarate ↔ cétoisocaproate + glutamate (réversible)

2) cétoisocaproate → isovaleryl CoA (irréversible) + CO<sub>2</sub>

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

### ⇒ Rôle « signalling » des acides aminés

De plus en plus de travaux évoquent la possibilité que les acides aminés remplissent une fonction de signalisation vis à vis de certains phénomènes cellulaires. Ainsi la leucine aurait la capacité de stimuler dans le muscle la phosphorylation de certaines protéines impliquées dans l'initiation de la traduction cellulaire. Ces voies de signalisation seraient communes avec celles de l'insuline. De la même manière, les neurones pourraient répondre à des concentrations variables en acides aminés par l'activation de voies spécifiques. Malgré la solidité des travaux dans ces domaines, le mode de transmission du signal reste encore inconnu (senseur, récepteur).

## **IV LA PROTÉOLYSE (OU CATABOLISME PROTÉIQUE)**

---

Elle constitue **la principale source d'acides aminés pour l'organisme** (75 % contre 25 % pour les apports). Ses mécanismes ont été beaucoup moins étudiés que ceux de la synthèse protéique, en particulier en raison de difficultés méthodologiques mais il s'agit certainement du domaine où la progression des connaissances a été la plus rapide au cours des dix dernières années. En règle générale, les protéines sont dégradées par des enzymes protéolytiques, les protéases (ou hydrolases) réparties en trois systèmes principaux :

### ⇒ Le 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 extra cellulaires**. L'endocytose peut également concerner un fragment d'organe voire un organe entier (macro autophagie). 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.

### ⇒ **Le système calpaïne-capastatine**

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.

### ⇒ **Le 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. Préalablement à l'action du protéasome 26 S, **un marquage préalable de la protéine à dégrader par l'ubiquitine** est nécessaire. L'ubiquitine est un petit peptide de 76 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 poly-ubiquitinée, 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 co-facteurs. 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.

### ⇒ **Les 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 isoélectrique, mais des systèmes plus spécifiques commencent à être identifiés :

- Identité de l'acide aminé N-terminal de la protéine : certains acides aminés N terminaux sont « stabilisants » (par exemple méthionine, glycine) et portés par des protéines à demi-vie longue, d'autres sont « déstabilisants » (lysine, aspartate, tryptophane) et donc portés par des protéines à demi-vie courte. L'acide aminé N terminal 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).

- les « 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 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. Au total, les points essentiels à retenir sur la protéolyse sont :

- **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, un coût énergétique du 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.

## V LES APPORTS EN ACIDES AMINÉS EXOGÈNES

---

Ceci correspond 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 carboxypeptidase, libérant ainsi des acides aminés et des di- et tripeptides qui sont absorbés au niveau des villosités (cf. cours Physiologie Digestive). Les apports représentent chez un adulte en pays développé de 1 g à 1,5 g de protéine/jour (soit 70 g à 100 g).

Seules quelques remarques permettant une meilleure compréhension du métabolisme protéique seront faites ici :

- la quantité d'acides aminés absorbée par le grêle n'est pas de 70 g à 100 g mais comprend en plus des protéines ingérées les protéines « sécrétées » par le tube digestif sous forme d'enzymes, de mucus, de débris cellulaires... 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. Ce phénomène **d'extraction splanchnique**
- 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.

## **VI SYNTHÈSE DES ACIDES AMINÉS NON ESSENTIELS**

---

La première étape de la dégradation des acides aminés est habituellement une désamination. Cette réaction est bi-directionnelle et un radical carboné (céto acide ou « céto-analogue ») 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 I**. 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 des novo, par exemple 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 céto-analogues qui n'amènent pas d'azote mais vont toutefois pouvoir être réaminés 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 par le glutamate 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 → Glutamate) et la glutamine syn-thétase (Glutamate → 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**

Tableau I. Acides aminés essentiels et non essentiels

Essentiels	Non essentiels
Histidine	Alanine
Leucine	Glutamine
Isoleucine	Glutamate
Valine	Aspartate
Isoleucine	Asparagine
Méthionine	Cystéine
Phénylalanine	Proline
Tryptophane	Glycine
Théronine	Arginine
	Tyrosine
	Sérine

## VII LES 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).

### ⇒ Le 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 représente 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**
- 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...) 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 **3 à 5 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.**

#### ⇒ **La 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 plasma-tiques ne représentant 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.

#### ⇒ **Les 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.

##### **Les méthodes dynamiques locales (différences artério-veineuses)**

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.

##### **Les 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. 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'inconvénient de nécessiter pour le dosage un spectromètre de masse, appareil complexe et coûteux.

Le principe général de la méthode est celui de la **dilution isotopique (Annexe I)**. Le débit de production d'un acide aminé est calculé en mesurant la dilution d'un acide aminé marqué introduit dans l'organisme. Le rapport de dilution (acide aminé marqué/non marqué) est inversement proportionnel au débit de production de l'acide aminé. À l'état stationnaire (concentrations stables), ce débit de production est égal au débit d'utilisation. L'ensemble production-utilisation constituant le débit de renouvellement de l'acide aminé.

La destinée de l'acide aminé peut également être quantifiée dans certaines voies métaboliques si l'on suit le traceur dans l'organisme. **On mesure ainsi l'oxydation d'un acide aminé** en collectant dans les gaz expirés le CO<sub>2</sub> marqué récupéré après administration d'un acide aminé marqué au carbone 13.

La méthode la plus couramment utilisée chez l'homme est celle dite des précurseurs où l'acide aminé utilisé est la leucine. Le modèle est décrit sur la figure en annexe I. Dans cette situation, le **débit de leucine issu des protéines** est un index de la dégradation protéique. Le débit d'utilisation de la leucine comporte deux composantes : le flux de **leucine incorporé dans les protéines**, index de la synthèse protéique, et **l'oxydation de la leucine**. Cette oxydation de la leucine est mesurée, on en déduit par soustraction un index de la synthèse protéique.

Lors de la prise alimentaire, l'adjonction d'un traceur dans le repas permet de mesurer **l'extraction splanchnique** des acides aminés et de corriger la protéolyse pour la quantité d'acides aminés utilisée au niveau des tissus splanchniques (foie, intestin). Les flux d'acides aminés détournés vers la synthèse ou provenant de la protéolyse peuvent être convertis en flux de protéines sur la base d'un contenu moyen de l'acide aminé choisi dans les protéines totales de l'organisme (8 % pour la leucine et 4 % pour la phénylalanine). La représentativité de l'acide aminé vis-à-vis du métabolisme protéique « corps entier » est donc un point crucial et va déterminer le choix de cet acide aminé.

La plupart des études utilisent la leucine, acide aminé essentiel, dont la dégradation oxydative est simple, se déroule à la fois dans le foie et dans le muscle (alors que la majeure partie des autres acides aminés ont une oxydation essentiellement hépatique), et dont l'analyse en spectrométrie de masse est relativement facile.

Ce modèle largement utilisé et dont ont été dérivés les chiffres indiqués dans l'introduction pose cependant un certain nombre de problèmes :

- L'acide aminé réellement précurseur de la synthèse protéique n'est pas un acide aminé plasmatique mais un acide aminé intracellulaire et plus précisément un acide aminé lié à l'ARNt. Ce pool n'est pas accessible au prélèvement chez l'homme à moins de pratiquer des biopsies. On peut s'en approcher en mesurant le marquage

non plus dans la leucine plasmatique mais dans le cétoisocaproate, produit de transamination de la leucine plus représentatif du marquage intracellulaire.

- Une mesure quantitative précise de l'oxydation de la leucine est difficile (récupération incomplète du CO<sub>2</sub>)
- Il s'agit de mesures au niveau du corps entier ne renseignant pas sur l'évolution du métabolisme protéique au niveau d'un tissu donné.

### **Les mesures de synthèse de protéines spécifiques**

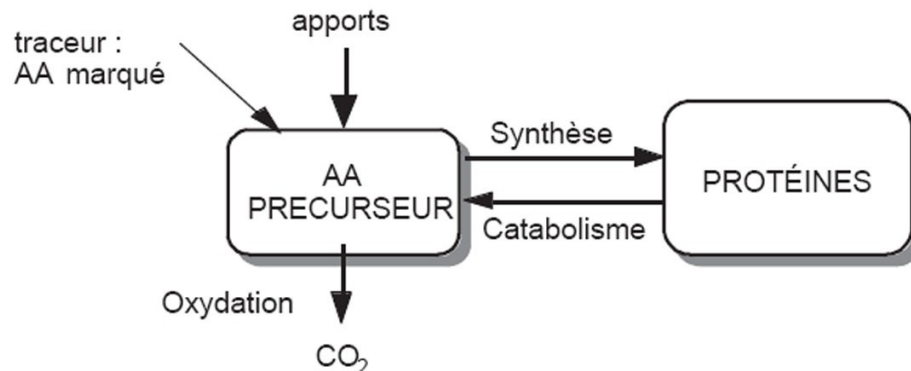
Après introduction d'un traceur dans l'organisme (soit par perfusion continue, soit par la méthode dite « de sur-charge »), on peut mesurer l'incorporation du traceur au cours du temps dans la protéine considérée. En dehors de réelles difficultés analytiques, la méthode est relativement facile pour la mesure des débits de synthèse de protéines circulantes (albumine, apolipoprotéine...) mais s'avère plus difficile pour la mesure de synthèse de protéines tissulaires comme le muscle puisque l'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 alimentation 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 spécifique).
- 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 masse protéique qu'il faudra pratiquer (cf. composition corporelle).
- enfin, les études portant sur la régulation de la synthèse et du protéolyse protéique nécessiteront l'utilisation de méthodes dynamiques éventuellement associées à des techniques de biologie moléculaires. Cette approche intégrative permet de préciser

les mécanismes intimes à l'origine d'un gain ou d'une perte d'une ou plusieurs protéines.

#### Annexe 1 : Principe de dilution isotopique



Équilibre isotopique :

$$\text{Flux} = \frac{\text{débit perfusion AA marqué}}{\text{rapport traceur/tracé}} = \text{apports} + \text{catabolisme} = \text{synthèse} + \text{oxydation}$$

## VIII 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).

### L'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 à faire l'objet d'une vive controverse. 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 ou lorsqu'elle est utilisée à dose pharmacologique ou lorsque de l'insuline est rajoutée à partir d'une situation totalement insulino-prive. 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, 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. Dans cette situation, l'insuline ne semble pas avoir d'effet sur la synthèse protéique. En dehors de problèmes méthodologiques, cette apparente dissociation des effets de l'insuline semble être liée essentiellement à l'âge, les études animales ayant lieu presque exclusivement sur des animaux en croissance alors qu'à l'inverse, aucune étude de ce type n'est disponible chez l'enfant. Par ailleurs, l'effet stimulant de l'insuline sur un tissu peut être contrebalancé par un effet inhibiteur sur la synthèse protéique d'autres tissus comme le suggèrent des études récentes de cathéterismes tissulaires multiples.

### **L'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 (et de façon illégale dans les milieux sportifs pour augmenter la masse musculaire). L'hormone de croissance bovine dont le mécanisme d'action est similaire est largement utilisée pour augmenter la production de lait chez la vache.

### **Les 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. Selon les auteurs, 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.

### **Les glucocorticoïdes**

Ils 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.

## Les hormones thyroïdiennes et le glucagon

Ils ont des effets plus complexes :

- en ce qui concerne les **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 l'on peut dire qu'un niveau optimal moyen d'hormone thyroïdienne 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.

## Les cytokines (TNF, interleukines)

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

## Régulation nutritionnelle

Elle sera 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**

### ⇒ Régulation 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, 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.

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 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 traduira donc par son ralentissement.
- les acides aminés et le glucose sont en compétition au niveau de l'oxydation mitochondriale par un mécanisme similaire à celui du cycle de Randle entre glucose et lipides. Un déficit d'apports en ces substrats énergétiques se traduira donc par une oxydation plus importante des acides aminés qui ne seront plus disponibles pour la synthèse protéique.
- certains substrats (acides gras à chaîne moyenne par exemple) peuvent avoir un effet spécifique d'activation des enzymes de dégradation des acides aminés.
- les substrats énergétiques agissent enfin par l'intermédiaire des hormones et 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 post-absorptif** correspond aux 12 à 18 heures suivant l'état nourri, c'est-à-dire le matin à jeun.
- Il est suivi par le **jeûne**, soit **court** (2 à 3 jours), soit **prolongé** (supérieur à 3 jours).

**L'évolution générale du métabolisme protéique est la suivante :**

a) À l'état *post-absorptif*,

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 précédant, 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.

b) *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 nycthémère (état nourri + état post absorptif) d'un bilan azoté nul. Ceci explique l'impossibilité d'augmenter la masse protéique de l'organisme par simple augmentation des apports protéiques.

En ce qui concerne la synthèse et la protéolyse, le gain protéique est obtenu au niveau du foie, essentiellement par réduction de la protéolyse et au niveau du muscle (qui à l'état nourri stocke des acides aminés) par augmentation de la synthèse protéique, au moins chez l'animal jeune en croissance. Au niveau du corps entier, les données restent plus controversées : il existe indiscutablement une réduction de la protéolyse globale au moment du repas et peut être une augmentation modérée de synthèse.

c) *L'organisme repasse ensuite à l'état post absorptif puis au jeûne court :*

De multiples modifications hormonales (diminution de l'insulinémie) et des métabolismes (augmentation de la néoglucogénèse, de la lipolyse puis de la céto-génèse) vont survenir. Lors du jeûne court, la 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 néo-glucogénèse et la synthèse protéique diminue lentement.

d) *Au cours du jeûne long,*

l'excrétion azotée va diminuer pour se stabiliser aux environs de 50 mg/kg/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 post absorptif. 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. Il permet une survie prolongée de 40 à 60 jours, le décès survenant lorsque la masse protéique descend en dessous d'une valeur que l'on peut estimer à 50 %-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.



## IX BESOINS EN AZOTE ET EN ACIDES AMINÉS ET SOURCES PROTÉIQUES ALIMENTAIRES

---

⇒ Les besoins en azote et acides aminés

### Définitions

Le besoin d'un individu en un nutriment (ici azote ou acide aminé) est la quantité de ce nutriment nécessaire au maintien d'une fonction physiologique satisfaisante. Pour les protéines, on considère que le maintien d'un bilan azoté positif en phase de croissance ou nul chez l'adulte, témoigne d'un besoin satisfait. Sa valeur varie bien sûr selon les individus et leur état physiopathologique (âge, sexe...). L'apport idéal pour un individu est celui qui couvre ses besoins.

Les apports conseillés (Recommended Dietary Allowances ou RDA pour les USA et les ANC pour la France) sont ceux qui permettent la couverture des besoins d'une population donnée. Par définition, ces apports sont supérieurs aux besoins de la majorité (*cf.note : (97,5 %)*) des individus composant cette population. On considère en effet, tout au moins en ce qui concerne l'azote et les acides aminés, qu'il n'y a pas d'inconvénient à apporter une quantité supérieure aux besoins réels. Les niveaux « officiels » des besoins et apports font l'objet de conférences de consensus régulières entre les grands organismes internationaux (OMS, FAO, etc.). Les chiffres varient donc légèrement au fil des années. En ce qui concerne les protéines, les besoins doivent être envisagés à deux niveaux, d'une part en terme de besoin azoté total, d'autre part en terme d'acides aminés essentiels, la qualité de l'azote amené n'étant pas indifférente.

### Les besoins en azote

Ils ont été déterminés en mesurant la **quantité minimum d'azote ingéré** sous forme de protéines d'oeufs ou de lait (protéine de haute qualité) qui permet de garder un bilan azoté neutre (chez l'adulte). Le chiffre obtenu sur un petit groupe d'individus adultes en bonne santé est en moyenne de 0,6 g de protéines/kg/j. Le coefficient de variation de cette moyenne est de 12,5 %, qui correspond à des apports individuels variant de 0,45 à 0,75 g/kg/j (0,75 g/kg. j correspondant donc à la moyenne + 2 DS). Ce dernier chiffre, arrondi à **0,8 g/kg/j** est donc retenu comme l'apport conseillé permettant de couvrir les besoins d'une population normale adulte. Ce besoin est très largement couvert dans les pays développés où les apports sont de l'ordre de 1,2 à 1,5 g/kg/j. Les apports conseillés (et les besoins) sont plus élevés chez le nourrisson (2,2 g/kg/j), décroissent progressivement jusqu'à l'âge adulte (0,8 g/kg/j), augmentent au cours de la grossesse et au cours de la lactation (+ 5 à + 15 g de protéine/j). Lorsque les besoins sont exprimés en valeurs absolues, ils sont à peu près constants pendant la première année de vie ( 10 g/j). Ils restent mal connus chez le

sujet âgé probablement peu différents de ceux de l'adulte voire supérieurs (1 à 1,2 g/kg/j).

**L'exactitude des bilans azotés** est ici un élément essentiel pour apprécier ces besoins puisque la surestimation de la balance conduira à la sous-estimation des besoins. De même une **attention particulière doit être apportée au contenu énergétique du régime** sous lequel a été déterminé le besoin : un apport énergétique excédentaire résultera en une déposition protéique (ce qui correspond à l'augmentation de la masse maigre au cours de l'obésité) et résultera en une sous-estimation des besoins.

### **Les besoins en acides aminés**

Ils sont déterminés par la méthode suivante : des sujets reçoivent une alimentation parfaitement équilibrée contenant tous les nutriments et tous les acides aminés en quantité suffisante à l'exception de l'acide aminé dont on veut mesurer le besoin. En l'absence de cet acide aminé, le bilan azoté est négatif ce qui illustre le fait que l'absence d'un seul acide aminé suffit à ralentir la synthèse protéique (notion d'acide aminé limitant). L'apport en cet acide aminé est alors progressivement augmenté : lorsque le bilan azoté se positive, le besoin est alors couvert.

Là encore, la qualité des résultats obtenus dépend de l'exactitude du bilan azoté. Les résultats obtenus par cette méthode sont actuellement contestés par certains groupes qui ont proposé de mesurer non plus le bilan azoté mais l'oxydation de l'acide aminé par des méthodes isotopiques. Cette oxydation reste minimale tant que les besoins de la synthèse protéique ne sont pas couverts puis augmente régulièrement dès que le besoin est atteint. Les résultats obtenus par cette méthode sont deux à trois fois supérieurs à ceux obtenus classiquement. Pour l'instant, les recommandations alimentaires internationales s'en tiennent aux chiffres obtenus par la méthode classique.

Les besoins de chacun des neuf acides aminés pour l'ensemble des acides aminés essentiels sont, selon l'acide aminé, de 30 à 150 mg/kg/j chez le nourrisson (au total 750 mg/kg/j) et seulement de 5 à 15 mg/kg/j (au total 80 mg/kg/j) chez l'adulte. Ceci correspond aux besoins importants de la synthèse protéique en période de croissance. **Les acides aminés essentiels doivent donc représenter chez le nourrisson plus du tiers de l'azote total apporté** (ce qui signifie que les protéines alimentaires devront être de haute qualité, cf infra). Chez l'adulte, c'est seulement 10 % de la ration azotée qui devra être composée d'acides aminés essentiels.

Enfin certains acides aminés peuvent être **conditionnellement essentiels**, ce qui signifie que, à l'occasion d'une circonstance physiopathologique donnée, leur synthèse endogène n'est pas suffisante pour couvrir les besoins. C'est le cas de la **cystéine** et de la **tyrosine** qui peuvent normalement être obtenues à partir de la méthionine et de la phénylalanine

respectivement. Dans des circonstances telles que la prématurité et l'insuffisance hépatique, ces conversions seront insuffisantes pour couvrir les besoins et un apport exogène devient donc nécessaire. De la même façon, il est probable que les acides aminés du cycle de l'urée (**arginine**, ornithine et citrulline) deviennent conditionnellement essentiels au cours des insuffisances hépatiques et peut être pour l'arginine en période de croissance rapide. Il faut enfin citer le cas de la **taurine**, acide aminé libre abondant dans l'organisme mais non incorporé dans les protéines. La taurine est amenée en quantité suffisante par le lait de femme mais pas par le lait de vache et un déficit d'apport en taurine peut résulter en des anomalies de la fonction rétinienne.

Enfin, il faut se souvenir que les **critères d'essentialité sont étroitement fonction de l'état physiologique**. Il est très probable que les besoins réels de plusieurs acides aminés au cours des états cataboliques, ou septiques sont différents des besoins décrits ici qui se rapportent uniquement à l'individu normal.

⇒ **Les sources protéiques alimentaires**

### **Notion de qualité d'une protéine**

Toutes les protéines ne sont pas équivalentes pour remplir les besoins. La qualité (ou **valeur nutritionnelle**) d'une protéine se définit comme l'efficacité avec laquelle cette protéine satisfait au besoin à la fois en azote et en acides aminés. Le critère le plus classique de qualité est la valeur biologique définie comme suit :

- **valeur biologique** = fraction de l'azote apporté retenu par l'organisme/ azote absorbé par l'intestin une valeur biologique de 100 est donc une protéine dont l'azote absorbé est efficace à 100 % pour remplacer les pertes azotées endogènes. Un autre critère couramment utilisé est l'utilisation protéique nette :
- utilisation protéique nette = fraction de l'azote retenu/ azote ingéré.

D'autres paramètres tels que le coefficient d'efficacité protéique (CEP) ou le coefficient d'efficacité protéique net (basés sur les gains pondéraux) sont également couramment utilisés. La mesure de ces différents paramètres est plus ou moins facile selon le dosage requis (gain de poids ou dosage d'azote). Surtout, elle dépend du niveau d'apport protéique puisque à niveau d'apport protéique élevé, la proportion d'azote retenu ne sera pas augmentée et la valeur biologique de la protéine sera donc sous-estimée. Enfin la qualité d'une protéine a été volontiers testée chez l'animal de laboratoire, en particulier chez le rat, dont les besoins sont différents de ceux de l'homme.

Cette valeur biologique globale dépend en fait de la structure intrinsèque de la protéine et également de la façon dont les acides aminés constituants sont absorbés par le tube digestif.

a) *L'indice chimique* :

il est inhérent à une protéine donnée et se définit comme suit :

- **indice chimique** = mg d'un acide aminé essentiel dans 1 g de protéine / mg du même acide aminé essentiel dans 1 g de protéine de référence.

La protéine de référence la plus courante est l'albumine de l'œuf. Par exemple, si on considère la quantité de lysine contenue dans la farine de blé (35 mg/g de protéine) rapportée à celle contenue dans l'albumine (70 mg/g de protéine) on arrive à un indice chimique pour la lysine et pour la protéine de blé de 50 % (35/70). En théorie, l'indice chimique doit être déterminé pour chaque acide aminé essentiel dans une protéine donnée. En pratique, on se contente d'indiquer l'indice chimique le plus bas parmi ceux des différents acides aminés, cet acide aminé étant appelé **acide aminé limitant** (en pratique sont concernés, la lysine, les acides aminés soufrés et le tryptophane). L'albumine de l'œuf a été longtemps utilisée comme protéine de référence, mais actuellement la composition de la protéine de référence est déterminée en fonction des besoins propres à chaque situation (nouveau-nés, nourrissons, enfants...).

b) *La digestibilité* est définie comme la capacité du tube digestif à absorber effectivement l'azote ingéré et se calcule comme suit :

$$\text{digestibilité} = \frac{\text{azote ingéré} - \text{azote fécal} \times 100}{\text{azote ingéré}}$$

La digestibilité « vraie » inclue de plus une correction pour les pertes azotées fécales obligatoires. La digestibilité dépend de la structure de la protéine elle-même mais également des éventuelles modifications que cette structure a pu subir au cours de la préparation des aliments. La modification la plus classique est celle obtenue par la réaction de Maillard. Il s'agit de la liaison d'un sucre réducteur avec le groupe aminé libre de la lysine résultant en un « blocage » de celle-ci. Cette lysine ne pourra donc plus être absorbée et 10 % à 40 % de la lysine ingérée (ce chiffre variant selon le mode de cuisson) seront donc non disponibles, ce qui réduit d'autant la digestibilité de la protéine. Enfin, les interactions avec d'autres nutriments (en particulier les fibres et les polyphénols) peuvent jouer sur la digestibilité d'une protéine.

Au total, la digestibilité est de 95 % à 98 % pour les protéines animales et de 75 % à 95 % pour les protéines végétales.

**L'utilisation protéique nette se résume donc au produit de la digestibilité par l'indice chimique** : elle est de 40 % environ pour les protéines végétales de type maïs ou mil, 70 % pour les protéines de viande, 87 % pour l'albumine de l'œuf et 95 % pour le lait de femme.

## Les sources protéiques alimentaires

Les protéines alimentaires sont classiquement divisées en protéines animales (viande, poisson, laitage et œufs) et en protéines végétales (céréales et légumineuses). La richesse en protéines des aliments varie considérablement (pain 2,7 % ; viande 18 % ; fromage et légumes secs : environ 25 % , exprimée en pourcentage du poids total de l'aliment).

Comme vu plus haut, la qualité de la protéine est également importante à considérer.

**Classiquement les protéines végétales sont de qualité inférieure aux protéines animales** en raison d'une digestibilité plus basse et d'un moindre contenu en acides aminés essentiels, en particulier lysine et acides aminés soufrés. La densité protéique basse et la faible qualité des protéines végétales expliquent très largement l'extrême fréquence des malnutritions protéiques dans les pays en voie de développement en particulier chez l'enfant, très sensible à des apports insuffisants en acides aminés essentiels. Il est cependant tout à fait possible d'obtenir un apport en acides aminés essentiels suffisant avec des protéines végétales en prenant simplement soin de combiner des protéines dont l'acide aminé limitant n'est pas le même (protéines de céréales pauvre en lysine mais normalement riche en acides aminés soufrés et protéines de légumineuses pauvres en acides aminés soufrés mais normalement riches en lysine). Cette « tactique » est volontiers adoptée dans les régimes végétariens.

Le principe de dilution isotopique est le suivant (*prenons ici l'exemple de la leucine*). On souhaite mesurer le débit de production de la leucine, c'est-à-dire la quantité de leucine arrivant dans le plasma par unité de temps (*leucine issue soit de la protéolyse, soit de la prise alimentaire*). On introduit dans le plasma un traceur, la leucine marquée (Débit Leu\*) à un débit connu et constant (en  $\mu\text{mol/kg/min}$ ) à l'aide d'un pousse seringue. Lorsque l'état d'équilibre est atteint (*stabilité des enrichissements isotopiques mesurés à posteriori*), on démontre que le rapport des débits de production de leucine marquée et non marquée est égal au rapport de leurs concentrations respectives, ce qui s'écrit :

$$\text{Production Leucine} / \text{Débit Leu}^* = \text{Leu} / \text{Leu}^*$$

ou encore

$$\text{Production Leucine} = \text{Débit Leu}^* / (\text{Leu}^* / \text{Leu})$$

Le débit de traceur étant connu, le rapport  $[\text{Leu}^* / \text{Leu}]$  mesuré (*spectrométrie de masse*), on en déduit le débit de Production de leucine. Cette équation simple n'est valable qu'à l'état stationnaire, c'est-à-dire lorsque ni  $[\text{Leu}]$  ni  $[\text{Leu}^*]$  ne varient pendant la période de mesure. Dans ces conditions, le débit de production (*correspondant à la somme apports exogènes + protéolyse*) est égal au débit d'utilisation (*soit synthèse protéique + oxydation*). En d'autres termes, à l'état stationnaire le pool plasmatique ne variant pas, « ce qui entre est égal à ce qui sort ». Cette contrainte d'obtention d'un état stationnaire est l'une des limites de l'utilisation des traceurs, évidente par exemple au cours de l'étude des repas où la stabilité

des concentrations est difficile à obtenir. La nécessité de travailler une fois l'équilibre atteint explique le délai imposé (environ 2 heures pour la leucine) après le début de la perfusion pour obtenir des prélèvements significatifs.

### NOTE(S) DU CHAPITRE

(97,5 %) : Les apports recommandés sont définis comme les apports couvrant les besoins moyens + 2 déviations standards (soit, par définition, 97,5 % de la population) + un supplément variable selon les experts.

## X ANNEXES

---

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] Devlin TM Ed., : Textbook of Biochemistry. Wiley Liss, New York 1992. Biochimie de la synthèse protéique (régulations).
- [2] Young V.R., Yu Y.M., Fukagawa N.K. : Energy and protein turnover. In « Energy metabolism », JM. Kinney, H.N. Tucker ed., Raven Press, New York, 1992 (relations énergie/protéines).
- [4] Beaufrere B., Attaix D. : Métabolisme protéique. In « Traité de Nutrition artificielle de l'adulte » SFNEP, X. Leverve, J. Cosnes, P. Erny, M. Hasselmann Ed., 2001, 63-80.
- [5] Dossiers scientifiques de l'IFN : « les protéines » n° 9 □ Tome I et II.
- [6] Martin A. : Apports nutritionnels conseillés. Tec & Doc. Lavoisier, Paris 2001.
- [7] Boirie Y, Walrand S, Beaufrère B. : Control of amino acid metabolism by lipids, ketone bodies, and glucose substrates. In Metabolic and therapeutic aspects of amino acids in Clinical Nutrition, LA Cynober Ed, CRC Press, Boca Raton 2004, 241-252
- [3] Mc Nurlan M.A., Garlick P. : Influence of nutrient intake on protein turnover. Diab. Metab. Rev., 1989, 5, 165-189 (régulation nutritionnelle).