

Chapitre 5: Régulation hormonale du métabolisme protéique

1. Généralités

Les protéines

- Des molécules comportant de l'azote
- Composées de séquence d'acides aminés (à partir de 20 acides aminés)
- 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

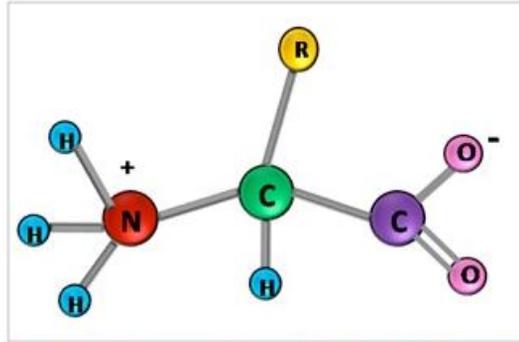
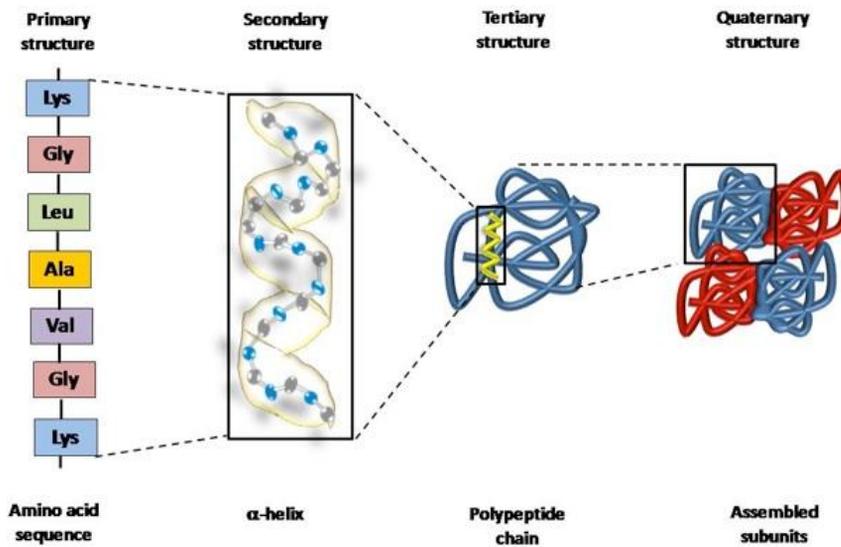
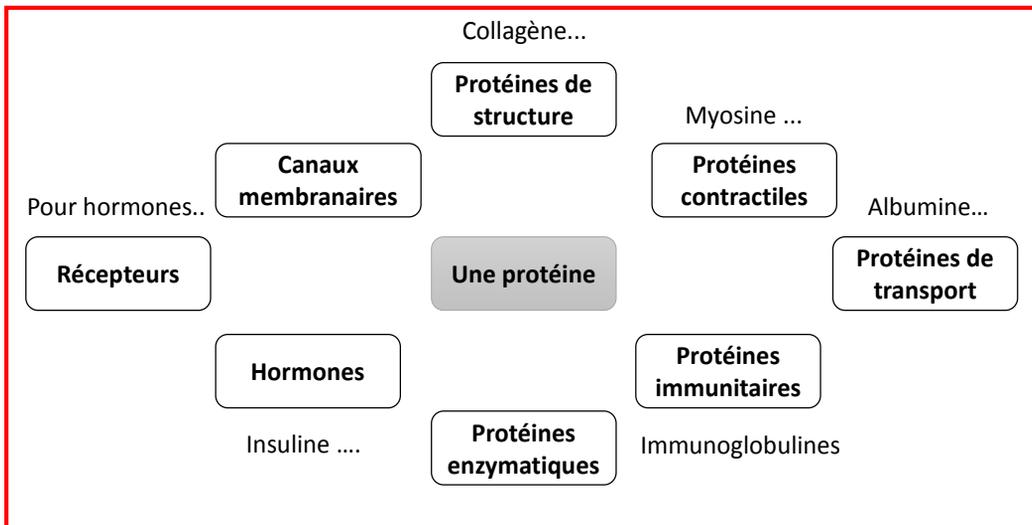


Fig1: General structure of amino acid: An amino group, carboxylic group and R-group side chain.



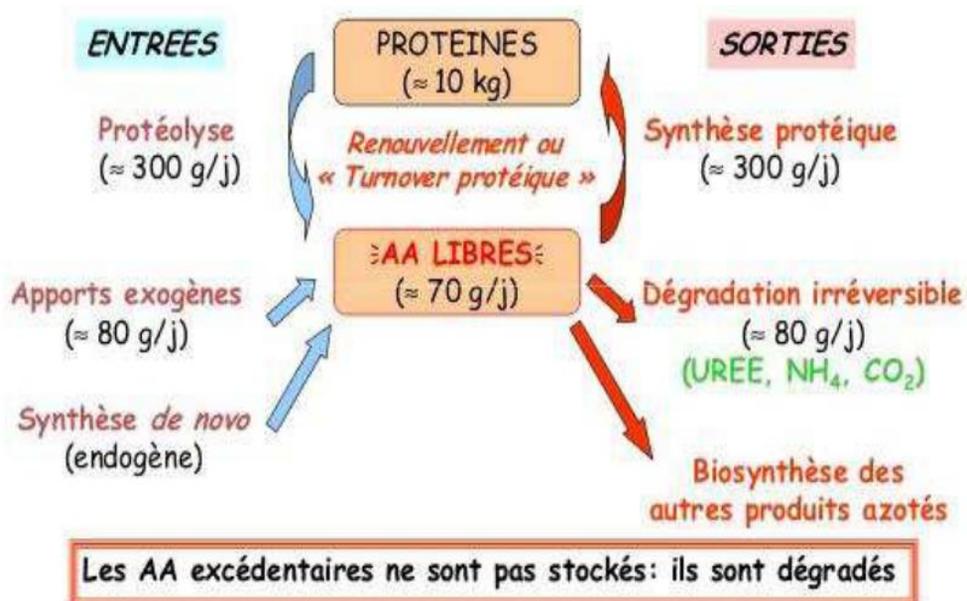
Levels of structural complexity of proteins

1. Généralités (fonctions des protéines)



Renouvellement permanent

1. Généralités



1. Généralités (points essentiels)

- **La synthèse protéique** : se fait à partir d'un **pool** (compartiment) d'aa **libres** d'environ 70 g (soit moins de 1 % des aa 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** (ou dégradation protéique) libérant des acides aminés dans le pool d'aa
- Les deux phénomènes de **synthèse** protéique et de **protéolyse** sont simultanés et constituent le **renouvellement** (turnover) **protéique (les protéines ont une demi vie très variable)**
- **La dégradation irréversible des acides aminés** correspond à l'oxydation de ces derniers et résulte en une production d'azote et de CO₂
- **Le bilan protéique (ou bilan azoté)**: la différence entre apports et pertes ou différence entre synthèse et protéolyse protéique (à condition que la taille du pool d'aa libres ne varie pas; 70 g)
- Les apports protéiques (alimentaires) compensent les pertes d'acides aminés

1. Généralités (points essentiels)

Le renouvellement protéique

- La dégradation des protéines et leur resynthèse (= « **turnover** ») est un phénomène constant dans l'organisme.
- **Les protéines ont une demi-vie très variable** :
 - Hb : vie du globule rouge (**≈ 120 jours**)
 - cristalline : **≈ vie de l'individu**
- **Le renouvellement des protéines dépend** :
 - De la quantité de la protéine considérée et des organes:
 - Muscles : 20% du renouvellement protéique total
 - Foie 10% (masse hépatique < à celle musculaire mais renouvellement plus rapide)
 - Peau et intestin =15% chacune

1. Généralités (points essentiels)

Le renouvellement protéique

- De la rapidité du renouvellement de chaque protéine considérée individuellement (l'ApoB100 des LDL est renouvelée 3 x j): Durée de vie variable.
- **Les variations du renouvellement sont en fonction:**
 - **De l'état Physiologique:**
 - âge =rapide chez le nouveau né : la synthèse > la protéolyse
 - état nutritionnel : au cours du jeûne le catabolisme > synthèse => bilan protéique (-)
 - **De divers états pathologiques :**
 - dans les états cataboliques (syndromes inflammatoires), le renouvellement protéique qui peut être multiplié par 3 à 4 avec un catabolisme > synthèse → pertes protéiques massives avec réduction de la masse protéique musculaire

1. Généralités (points essentiels)

Le renouvellement protéique

Intérêt du renouvellement :

L'existence d'un renouvellement \pm rapide permet

1. Meilleure adaptation aux différentes circonstances nutritionnelles et physiopathologiques.
2. Elimination de protéines vieilles ne remplissant plus leurs fonctions.
3. Rôle dans la reconnaissance immunitaire par la génération de peptides (signaux)

1. Généralités

Balance azotée

$$\text{Balance azoté} = \text{Azote ingéré} - \text{Azote excrété}$$

(protéine) (urée)

Balance azotée = 0 (équilibre azoté)

Synthèse protéique = Dégradation protéique

Balance azotée positive

Synthèse protéique > Dégradation protéique

Balance azotée négative

Synthèse protéique < dégradation protéique

2. Synthèse des protéines

Pénétration intracellulaire des acides aminés

1. Un transport actif: couplé à la pompe ATPase

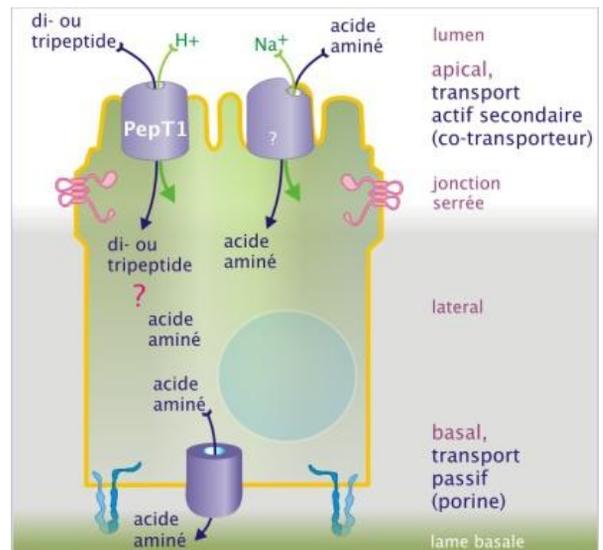
(Na⁺/K⁺) == les isomères naturel **L**

Plusieurs systèmes

- Un transporteur pour les **AA neutres**
- Un transporteur pour les **AA basiques**
- Un transporteur pour les **AA acides**
- Un transporteur pour les **imino acides (proline)**

2. Simple diffusion (transport passif): pour les

isomères naturels **D**



2. Synthèse des protéines

Chargement des acides aminés

- Les aminoacyl-ARNt sont le véritable précurseur de la synthèse protéique
- 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

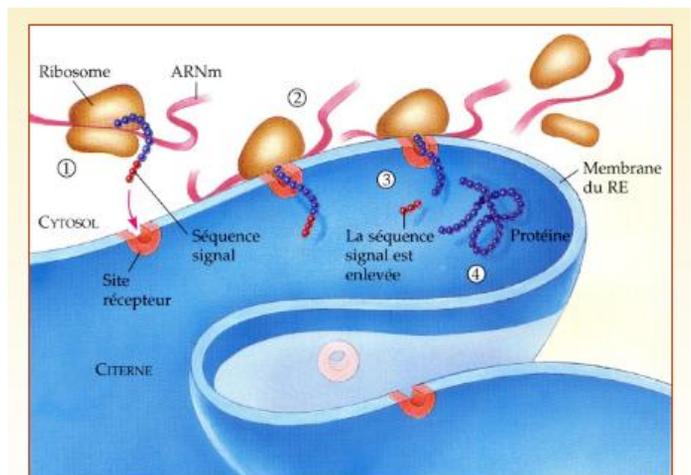
La synthèse protéique « proprement dite »

- ✓ Transcription de l'ADN en ARNm : catalysée par l'ARN polymérase: ARN pré messager (exons et introns), puis élimination des introns: ARNm
- ✓ Traduction de l'ARNm en un peptide : se fait sur les ribosomes (plusieurs étapes)

2. Synthèse des protéines

La maturation des protéines

- Multiples phénomènes post-traductionnels qui vont permettre d'obtenir une protéine fonctionnelle à partir du peptide qui pour l'instant n'a qu'une structure primaire.
- À l'intérieur de la cellule (RER, AG) les protéines subissent différentes modifications:



- Acquisition des structures secondaires, tertiaires et quaternaires
- Glycosylation
- Coupures de pré-protéines pour arriver à la forme fonctionnelle
- Modifications de certains acides aminés (méthylation, hydroxylation,...)

3. Protéolyse (catabolisme protéique)

- Constitue la principale source d'AA (75 % contre 25 % pour les apports)
- Les AA libérés de la protéolyse:
 - ¾ réutilisées (protéosynthèse)
 - ¼ dégradées irréversiblement === perte = pour la synthèse de:
 - ✓ Molécules azotées non protéiques (urée)
 - ✓ AA non essentiels
 - ✓ Molécules non azotées = corps cétoniques, glucose...
 - ✓ Énergie (substrats énergétiques oxydables)

3. Protéolyse (catabolisme protéique)

Les protéines sont dégradées par des enzymes protéolytiques, les protéases (ou hydrolases) réparties en plusieurs systèmes:

- ✓ Protéolyse extracellulaire
- ✓ Protéolyse intracellulaire:
 - La voie lysosomale
 - La voie cytosolique: - Le système calpaïne-calpastatine
 - Le protéasome
 - Les caspases

3. Protéolyse (catabolisme protéique)

Les protéines sont dégradées par des enzymes protéolytiques, les protéases (ou hydrolases) réparties en plusieurs systèmes:

- ✓ **Protéolyse extracellulaire:** des protéases secrétées par des cellules spécialisées, en fonction de l'aa du site actif:
 - Cystéine protéases: caspases
 - Aspartate protéases: pepsines...
 - Sérine protéases: trypsine, chymotrypsine....
 - Thréonine protéase: taspases

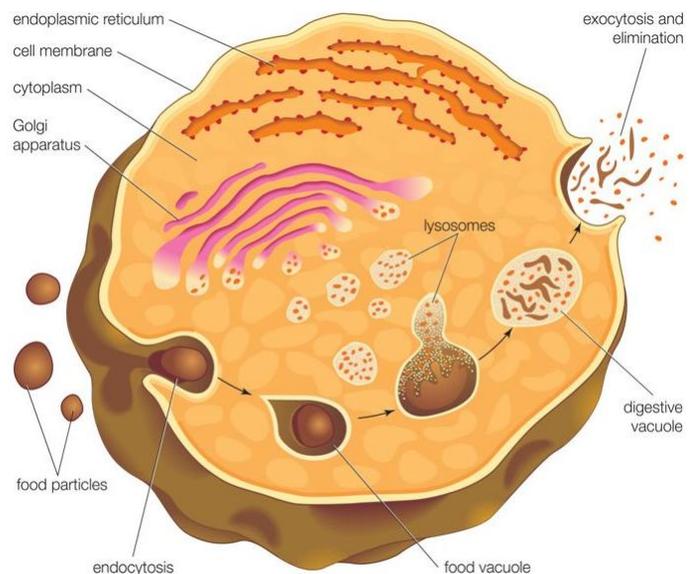
3. Protéolyse (catabolisme protéique)

✓ Protéolyse intracellulaire

La voie lysosomale (système ATP dépendant)

Des protéases actives en milieu acide, (les **cathepsines**), localisées essentiellement à l'intérieur des vésicules lysosomales qui incorporent par endocytose les protéines à dégrader, en peptides et en acides aminés libérés dans le cytosol

- Organes à renouvellement protéique rapide (foie)

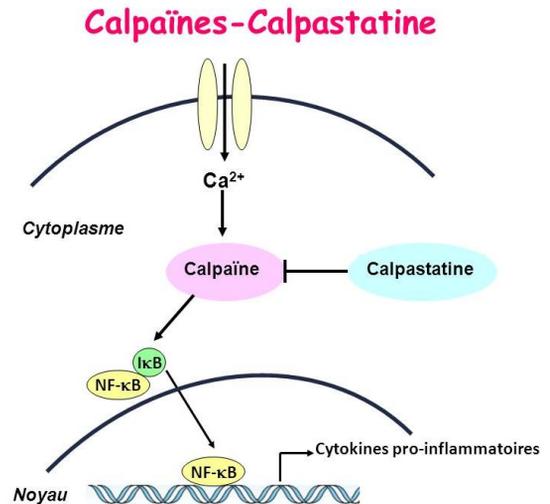


3. Protéolyse (catabolisme protéique)

✓ Protéolyse intracellulaire

Le système calpaïne-calpastatine (système calcium dépendant)

- Les calpaïnes sont des protéases cytosoliques
- Dégradation des protéines du cytosquelette portant la séquence (**PEST**=Pro-Glu-Ser-Thr)
- La calpastatine est un inhibiteur puissant des calpaïnes
- L'activité protéolytique globale dépendant de l'équilibre entre calpaïnes et calpastatine

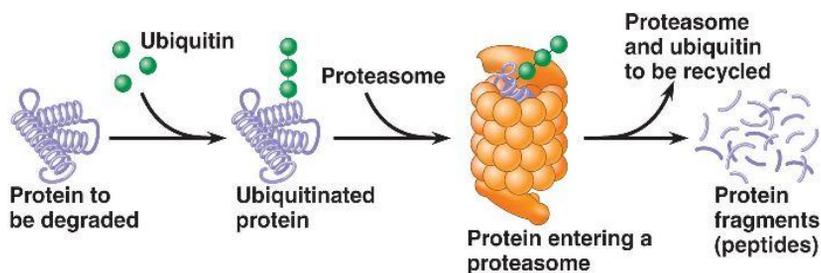


3. Protéolyse (catabolisme protéique)

✓ Protéolyse intracellulaire

Le protéasome (système ATP-dépendant)

- Volumineux complexe enzymatique polymérique (le protéasome 20 S et le protéasome 26 S)
- Substrats: protéines musculaires, protéines anormales, présentations des AG au CMHI
- Un marquage préalable de la protéine à dégrader par l'ubiquitine est nécessaire avant l'action du protéasome 26 S



3. Protéolyse (catabolisme protéique)

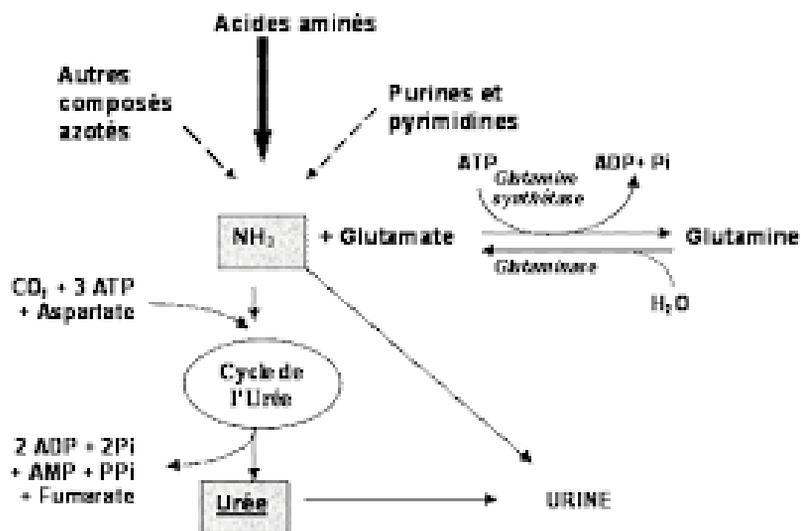
✓ Protéolyse intracellulaire

Les caspases

Cystéines protéases, synthétisées sous forme de zymogènes, impliquées dans:

- La réponse inflammatoire
- L'apoptose (mort cellulaire programmée)

4. Dégradation irréversible des acides aminés



5. Régulation du métabolisme protéique

La régulation du métabolisme des protéines:

- **Hormonale**
- **Nutritionnelle** (les substrats eux-mêmes)

Ces deux modes de régulation sont simultanés et agissent en synergie lors de la prise alimentaire

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

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation nutritionnelle

Par les substrats 'Acides aminés'

- ✓ Les acides aminés stimulent globalement la synthèse protéique

Par autres substrats énergétiques

- ✓ De façon générale, un apport énergétique suffisant est indispensable au maintien d'un bilan azoté neutre ou positif

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation nutritionnelle (état nutritionnel)

En période postprandiale

- ✓ Réduction de la protéolyse globale et augmentation modérée de synthèse
- ✓ Augmentation de l'oxydation des acides aminés dans les muscles et foie
- ✓ Augmentation de l'élimination de l'azote urinaire
- ✓ Augmentation de l'élimination des AA excédentaires

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation nutritionnelle (état nutritionnel)

En période de jeûne

- ✓ Protéolyse élevée: le muscle fournissant d'aa pour la néoglucogénèse
- ✓ Synthèse protéique diminuée
- ✓ Bilan azoté fortement négatif
- ✓ 2 priorités:
 - Fournir l'Ala au foie (néoglucogénèse)
 - Fournir de la Gln aux tissus à renouvellement rapide

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation hormonale

L'insuline

- Principale hormone de l'anabolisme protéique (indispensable au gain protéique et à la croissance; responsable du maintien de la balance azotée)
- Elle exerce son action anabolique au niveau musculaire et hépatique :
- ✓ Stimule la captation intracellulaire des acides aminés
- ✓ Stimule la synthèse protéique à partir d'acides aminés plasmatiques
- ✓ Inhibe la néoglucogenèse à partir d'acides aminés glucoformateurs
- ✓ Inhibe la protéolyse par diminution de la synthèse d'urée
- ✓ Stimule la formation de somatomédines, qui sont des médiateurs de l'hormone de croissance

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation hormonale

L'hormone de croissance

Anabolisante

- ✓ Stimule la synthèse protéique
- ✓ Inhibe la protéolyse par l'intermédiaire des facteurs de croissance (IGF-1)

NB: exploitée chez l'homme pour prévenir la fente musculaire du sujet âgé et de façon illégal chez les sportifs pour augmenter la masse musculaire

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation hormonale

Les catécholamines

Anabolisantes

Elles réduisent la protéolyse ou augmentent la synthèse protéique

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation hormonale

Les hormones sexuelles

Les androgènes en particulier la testostérone ont un effet anabolisant puissant par stimulation de la synthèse protéique

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation hormonale

Les glucocorticoïdes

Catabolisants les plus puissants par:

- ✓ Augmentation de la protéolyse musculaire
- ✓ Inhibition de la traduction des protéines comme en témoignent les fentes protéiques constatées lors des hypercorticismes (maladie de Cushing) ou des traitements glucocorticoïdes au long cours.

Au niveau hépatique, leur effet est plutôt inverse (augmentation de synthèse de l'albumine)

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation hormonale

Le glucagon

Effet catabolisant par augmentation de la protéolyse

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation hormonale

Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont anabolisantes (normes), mais;

L'hyperthyroïdie induit une fonte musculaire suggérant une stimulation de la protéolyse et une réduction des synthèses protéiques dans différents tissus >>>>
effet catabolisant

Toutefois, la réduction de synthèse protéique est retrouvée également dans les situations d'**hypothyroïdie** >>>> effet catabolisant

5. Régulation du métabolisme protéique

✓ Régulation hormonale

En résumé

- **Insuline** :
↗ la captation intracellulaire des aa : effet anabolisant
↗ la synthèse des protéines et ↘ la protéolyse
- **Glucagon** : ↗ la protéolyse
- **Hormone de croissance : GH**
↗ la synthèse protéique et ↘ la protéolyse
- **Glucocorticoïdes** :
Hormones catabolisantes les plus puissantes : ↗ la protéolyse
- **Hormone Stéroïdes : testostérone**
Hormone anabolisante : ↗ la protéosynthèse ↘ la protéolyse