



**HAL**  
open science

## Effets non protéinogènes des acides aminés

Dominique Dardevet

► **To cite this version:**

Dominique Dardevet. Effets non protéinogènes des acides aminés. Université d'Eté de Nutrition, Centre de Recherche en Nutrition Humaine (CRNH). Clermont-Ferrand, FRA., Sep 2012, Clermont-Ferrand, France. hal-02805755

**HAL Id: hal-02805755**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02805755>**

Submitted on 6 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Université d'Eté de Nutrition 2012

## Clermont-Ferrand

### Effets non protéinogènes des acides aminés

Dominique DARDEVET

Unité de Nutrition Humaine, UNH, UMR1019

Les acides aminés sont les constituants de bases des protéines corporelles. Ils sont au nombre de 20 (Acide aspartique, Acide glutamique, Alanine, Arginine, Asparagine, Cystine, Glutamine, Glycine, Histidine, Isoleucine, Leucine, Lysine, Méthionine, Phénylalanine, Proline, Sérine, Thréonine, Tyrosine, Tryptophane, Valine). Même si certains d'entre eux peuvent être synthétisés par l'organisme, cette synthèse endogène est souvent insuffisante et l'apport en acides aminés est donc directement dépendent de la consommation de protéines alimentaires qu'elle soient d'origine animale ou végétale. Ils existe d'autres acides aminés qui ne sont pas retrouvés dans les protéines et qui peuvent être soit synthétisés par l'organisme soit être consommés. A titre d'exemple, nous pouvons citer la Citrulline, l' Ornithine, la Taurine, la Carnitine , la Créatine .....).

Après leur ingestion et/ou la protéolyse des protéines alimentaires, les acides aminés se retrouvent dans le compartiment sanguin et vont être captés par les tissus. Ceux-ci vont servir de substrats pour synthétiser les protéines tissulaires via la synthèse protéique. Cependant, certains acides aminés, une fois entrés dans les cellules peuvent avoir des fonctions autres et influencer l'activité cellulaire via 1) des fonctions signal (comme une hormone) en modulant l'activité de voies de signalisation spécifiques à tel ou tel métabolisme ; 2) être utilisé dans la synthèse de composés actifs mais qui ne mets pas en jeu la protéosynthèse ou 3) via leur catabolisme, générer des métabolites actifs. A titre d'exemple, la leucine et la citrulline seront développés pour les voies de signalisation ; la cystéine en tant que précurseur du glutathion et l'arginine en tant que générateur d'oxyde nitrique (NO).

#### **Modulation de voies de signalisation et sarcopénie**

Avec l'âge, il y a des modifications de la réponse du métabolisme protéique pendant la période de transition de l'état post-absorptif (a jeun) à l'état post-prandial (nourri). La prise alimentaire inhibe moins la dégradation des protéines et stimule moins la synthèse des protéines musculaires chez la personne âgée et ceci quel que soit le sexe. Cette perte de l'effet anabolique du repas pourrait donc en partie expliquer le déclin de la masse musculaire au cours de l'âge (sarcopénie) puisqu'une partie des protéines musculaires perdue au cours de la phase post-absorptive ne serait pas complètement compensée durant la prise alimentaire chez la personne âgée. Ce défaut de régulation de l'anabolisme protéique musculaire a pu être mis en relation

avec la perte de l'effet non protéinogène d'un acide aminé : le leucine. Parmi les acides aminés, les acides aminés à chaîne ramifiée et en particulier la leucine, jouent un rôle important dans la stimulation de la synthèse des protéines musculaires. En effet cet acide aminé, en plus d'être un substrat, est également un « acide aminé signal » puisqu'il stimule spécifiquement des facteurs et kinases intracellulaires impliqués dans des voies de signalisation contrôlant la traduction des protéines i.e la voie mTOR. Des stratégies nutritionnelles ont donc été envisagées à partir de ces observations. En effet, in vitro, la protéosynthèse musculaire du rat âgé est toujours capable de répondre à l'effet signal de la leucine mais avec des concentrations en cet acide aminé 2 à 3 fois supérieures à celles qui sont normalement obtenues avec un repas normo protéique. A partir de ces résultats, il a été fait l'hypothèse qu'une augmentation importante de la leucinémie au moment du repas pourrait contrecarrer la diminution de sensibilité du muscle squelettique et améliorer la régulation du métabolisme protéique post-prandial des individus âgés.

Un autre acide aminé a été étudié : la citrulline. Cet acide aminé non protéique est retrouvé dans certains aliments (la pastèque) mais il peut être aussi synthétisé par le tube digestif à partir de l'ornithine. D'ailleurs, cet acide aminé a été utilisé pour rendre compte de la masse intestinale puisque sa concentration est directement dépendante de la masse de ce tissu. Dans les autres tissus, la citrulline est produite à partir de l'arginine. Des études récentes ont également montré que la citrulline pouvait, comme la leucine, moduler l'activité de la voie de signalisation mTOR. Des stratégies nutritionnelles basées sur la supplémentation en citrulline ont été conduites chez le rat âgé dénutri en phase de re-nutrition. Il s'est avéré que de telles supplémentsations permettaient de stimuler plus efficacement la synthèse des protéines musculaires et permettaient une amélioration de la masse musculaire.

### **Synthèse de composés actifs et insulino-résistance**

La cystéine est un acide aminé soufré non essentiel puisque sa synthèse peut être assurée à partir de la méthionine. Son métabolisme, outre son incorporation dans les protéines, peut donner de la taurine mais elle est également utilisée pour produire un tri-peptide : le glutathion (GSH). C'est un tripeptide présent dans les cellules à des concentrations comprises entre 0,5 et 10,0 mM. Le glutathion est synthétisé dans le cytosol à partir du glutamate, de la cystéine et de la glycine. La proportion de cystéine utilisée par la synthèse de GSH est très importante puisqu'elle représente entre 30 et 50 % de l'utilisation totale de cet acide aminé chez l'homme. Par ailleurs, il a été rapporté chez le volontaire sain qu'un apport alimentaire restreint en acides aminés soufrés diminuait de manière marquée le taux de synthèse du GSH circulant. Le glutathion intervient dans diverses fonctions physiologiques telles le contrôle des concentrations intracellulaires d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), l'élimination des réactifs électrophiles exogènes par conjugaison et le transport des acides aminés. En ce qui concerne le contrôle des ERO, il est connu que leur excès est délétère pour les cellules car les

ERO réagissent en modifiant toutes les classes de macromolécules, une caractéristique qui est à l'origine d'effets cytotoxiques et/ou mutagènes.

La réduction du glutathion érythrocytaire observée chez le diabétique est essentiellement due à une augmentation très importante de son utilisation, que ne parvient pas à compenser l'augmentation de la synthèse observée chez ces sujets. De ce fait, il a été postulé que l'insulino-résistance qui se développe chez ces patients pourrait être due à une diminution des défenses anti-oxydantes et qu'une supplémentation en cystéine pour restaurer le pool de GSH pourrait représenter une stratégie nutritionnelle de prévention. Ainsi, une supplémentation en cystéine d'un régime obésifiant comme le régime de type western, permet de prévenir le développement du stress oxydant, de prévenir l'apparition de l'insulino-résistance et de prévenir l'altération des voies de signalisation intracellulaires de l'insuline assurant le bon fonctionnement du transport du glucose.

### **Métabolites secondaires et risques cardio-vasculaires.**

L'arginine, acide aminé classé conditionnellement indispensable, est utilisée pour la synthèse des protéines corporelles et intervient dans d'autres voies métaboliques d'importance que sont la synthèse d'urée, de monoxyde d'azote (NO) via la NO synthase (NOS). La production de NO est quantitativement faible par rapport au flux d'arginine. Elle correspond à environ 1 % du flux plasmatique d'arginine en condition normale chez l'homme.

La production et l'activité normale du NO est le témoin d'un fonctionnement normal des tissus qui expriment NOS. Au niveau vasculaire, le NO est un élément clé du fonctionnement. Il est le principal vasodilatateur produit par l'endothélium vasculaire. Il contrôle également l'adhésion leucocytaire, l'agrégation plaquettaire, la thrombose, la prolifération des cellules musculaires vasculaires, l'angiogenèse, le remodelage artériel, ainsi que la libération d'autres substances paracrines par l'endothélium. Le bon fonctionnement de l'endothélium vasculaire est étroitement lié à cette capacité de production de NO, de manière basale et sous provocation. Le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire n'est pas seulement présent chez les patients souffrant de maladies cardiovasculaires mais également chez les sujets à risque (tabac, hypertension, hypercholestérolémie, obésité, diabète, etc.) sans manifestation clinique. Il est intéressant de noter que chez le sujet sain, une dysfonction endothéliale transitoire apparaît pendant la phase postprandiale après un repas (ou une charge) riche en sucre ou en graisse. L'excursion triglycéridémique ou glycémique postprandiale semble expliquer la dysfonction constatée. La moindre production et/ou activité du NO est ainsi un marqueur primaire du risque cardiovasculaire et pourrait également être largement impliquée dans l'étiologie d'autres pathologies comme le syndrome métabolique ou le diabète de type II. L'intérêt d'un apport supplémentaire en arginine est très largement démontré dans diverses situations pathologiques. Chez le sujet sain, à risque ou

malade, un apport massif d'arginine (voie orale ou intraveineuse) augmente la production de NO et améliore les fonctions liées, comme la dilatation de l'artère brachiale à l'hyperhémie, la résistance périphérique totale, etc. Chez le sujet sain ou à risque, à doses supra-nutritionnelles « raisonnables », les données pour juger de l'intérêt de l'arginine sont moins nombreuses et restent assez contradictoires. Chez la femme post-ménopausée, une supplémentation de 9 g d'arginine ne semble pas augmenter la production de NO et ne s'accompagne d'aucune amélioration de la fonction endothéliale.

### **Conclusions :**

Les acides aminés ne sont que des substrats pour la synthèse des protéines corporelles. Leurs effets non protéinogènes sont aussi variés que le sont les acides aminés eux-mêmes. De ce fait, le besoin en acides aminés qui est aujourd'hui établi de façon global (en quantité de protéines alimentaires i.e 1g/kg/jour) pourrait être décliné pour chaque acide aminé en fonction de l'état physiologique de la personne qui les consomme. Ainsi, même si le besoin est théoriquement globalement couvert, l'apport en certains acides aminés pourrait être optimisé en terme de prévention nutritionnelle chez des sujet à risque ou vieillissants.