

Revue générale

# Régulation du métabolisme protéique intestinal par les nutriments

## *Nutrients and intestinal protein metabolism*

Naouel Tennoune<sup>a</sup>, Julien Bertrand<sup>a</sup>, Alexis Goichon<sup>a</sup>, Pierre Déchelotte<sup>a,b</sup>, Moïse Coëffier<sup>a,\*,b</sup>

<sup>a</sup> ADEN EA4311, IFRMP23, université de Rouen, institut de recherche biomédicale, 22, boulevard Gambetta, 76183 Rouen, France

<sup>b</sup> Unité de nutrition clinique, centre hospitalier universitaire de Rouen, 1, rue de Germont, 76031 Rouen, France

Reçu le 1<sup>er</sup> juillet 2011 ; accepté le 1<sup>er</sup> juillet 2011

Disponible sur Internet le 17 août 2011

### Résumé

Au cours de différentes situations physiopathologiques, l'intestin est au cœur de la réponse métabolique et inflammatoire de l'organisme. Le maintien ou la restauration des fonctions intestinales et en particulier de la fonction de barrière intestinale est un élément clé dans le devenir du patient. Le renouvellement cellulaire et protéique au niveau des muqueuses intestinales est important. Le renouvellement protéique au niveau de la muqueuse duodénale est ainsi estimé à environ 50 %/jour chez l'homme. Or, il apparaît que le métabolisme protéique intestinal peut être modifié au cours de différentes situations physiopathologiques, ce qui pourrait contribuer à altérer la fonction de barrière intestinale. Le métabolisme protéique intestinal est également sensible à la qualité et à la quantité de nutriments ingérés. Cette revue présente les données disponibles sur la régulation du métabolisme protéique intestinal au cours de diverses situations physiopathologiques et l'impact des nutriments.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Intestin ; Métabolisme protéique ; Protéasome ; Nutriments ; Acides aminés

### Abstract

The gut plays a central role in some pathophysiological conditions and the preservation or restoration of gut function, such as gut barrier, is a major issue. Cellular removal and protein turnover are high. Indeed, approximately 50% of proteins are synthesized every day in the human duodenal mucosa. During catabolic or inflammatory states, intestinal protein metabolism seems to be deregulated that could be involved in gut barrier dysfunction. Gut protein metabolism can also be affected by nutrients according to the type or the amount. An increasing number of studies focus on this topic but data are still limited and remain controversial. This paper aims to review the available data on the regulation of intestinal protein metabolism during pathophysiologic conditions and the influence of nutrients.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Intestine; Protein metabolism; Proteasome; Nutrients; Amino acids

## 1. Introduction

Outre son rôle dans la digestion et l'absorption des nutriments, l'intestin contribue également à la défense de l'organisme vis-à-vis du milieu extérieur. Il constitue une barrière contre les agents pathogènes présents dans la lumière intestinale. Cette fonction de barrière est assurée par la monocouche de cellules épithéliales constituant une barrière physique mais également par d'autres systèmes comme la couche de mucus, le système du

glutathion et la réponse immunitaire innée. L'intestin referme, en effet, au sein de la muqueuse environ 60 à 70 % des cellules immunitaires de l'organisme. La barrière physique que joue l'épithélium est finement régulée par la réponse dynamique des jonctions serrées par des processus d'ouverture et de fermeture de ces jonctions mais également par une homéostasie du renouvellement des cellules épithéliales. Cette barrière intestinale peut être altérée au cours de différentes situations physiopathologiques comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, le syndrome de l'intestin irritable ou des conditions d'agression métabolique. La muqueuse intestinale, et en particulier l'épithélium, est un tissu possédant un renouvellement protéique important puisque environ 50 % des protéines

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : moise.coeffier@univ-rouen.fr (M. Coëffier).

de la muqueuse intestinale sont renouvelées chaque jour chez l'homme [1,2], ce taux étant plus important que dans d'autres organes tel que le foie et le muscle. La balance entre la synthèse protéique et la dégradation protéique ou protéolyse joue donc un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale. De plus, des données récentes suggèrent le rôle de la protéolyse dans la régulation de nombreux processus cellulaires dont la réponse inflammatoire.

La dégradation des protéines intervient dans le renouvellement basal des protéines, elle joue également un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité des cellules, notamment par l'élimination des protéines synthétisées en excès ou des protéines atypiques, mais aussi par la régulation des signaux de transduction, des signaux du cycle cellulaire. La protéolyse intervient également dans le mécanisme d'autophagie, mécanisme de survie cellulaire, lors de conditions de privation de la cellule, fournissant ainsi de l'énergie et des acides aminés. Dans la cellule eucaryote, la dégradation des protéines est réalisée par des protéases intracytoplasmiques impliquées dans la dégradation sélective des protéines intracellulaires. Ces protéases sont impliquées dans trois voies majeures : la voie lysosomale, la voie des calpains ou  $Ca^{2+}$  dépendante et la voie du protéasome ou ATP-ubiquitine-dépendante ou système ubiquitine-protéasome.

## 2. Le système ubiquitine-protéasome

Brièvement, le système ubiquitine-protéasome est décrit comme étant à l'origine de la majeure partie de la protéolyse intracellulaire chez les eucaryotes, aussi bien en termes de quantité qu'en termes de fonction [3] et peut alors représenter jusqu'à 80 % de la protéolyse intracellulaire. Ce système, qui est ATP et ubiquitine dépendant, a été décrit par Aaron Ciechanover, Avram Hershko et Irwin Rose, qui ont reçu le prix Nobel 2004 de Chimie. Deux étapes se succèdent dans cette voie : l'ubiquitination des protéines qui correspond à un ciblage des protéines à dégrader et la dégradation des séquences peptidiques proprement dite par le protéasome.

### 2.1. L'ubiquitination

L'ubiquitination est un processus indispensable à la dégradation des protéines par le protéasome [4]. L'ubiquitine (Ub) est une protéine de faible poids moléculaire (8,6 kDa) comprenant 76 acides aminés et dont la séquence est très conservée chez les eucaryotes. Elle est extrêmement stable à l'action des protéases à pH neutre. L'ubiquitination des protéines est un processus complexe mettant en jeu de nombreuses étapes et consommateur d'énergie. La première étape est prise en charge par l'enzyme E1 (*ubiquitin-activating enzyme*). Elle active l'ubiquitine de façon ATP dépendante en formant avec elle une liaison thioester de haute énergie entre le groupement SH d'un résidu cystéine de E1 et le groupement carbonyle C-terminal de l'Ub. Par le même processus, l'Ub activée lie une des isoformes d'E2 (*ubiquitin conjugating enzyme*), qui va transférer l'Ub activée au substrat. Avant sa liaison à l'Ub, le substrat a été précédemment reconnu, de façon très spécifique, par une des multiples enzymes E3 (*ubiquitin-protein ligases*). La spécificité réelle de cette cascade

enzymatique est donc assurée par les enzymes E3 dont le nombre est estimé à environ 1000 isoformes différentes. Ces enzymes jouent un rôle central dans cette cascade enzymatique. Dans la plupart des cas, cette étape d'ubiquitination est répétée une ou plusieurs fois pour aboutir à une forme polyubiquitinée de substrat ; il s'agit de la polyubiquitination. Un autre type de protéines ligases, E4 (*ubiquitin chain elongation factor*) a été décrit et peut aussi participer directement à l'élongation des chaînes de poly-ubiquitines. Cela se traduit par l'addition sur le substrat, d'une véritable chaîne d'Ub, qui va ensuite servir de signal de dégradation pour le protéasome.

### 2.2. La dégradation par le protéasome 26S

Le protéasome est un complexe multi-protéique de structure cylindrique, au sein duquel se déroule la digestion de protéines cibles poly-ubiquitinées en peptides courts. Plusieurs formes ont été identifiées dont le principal est le protéasome 26S. Il est constitué d'un protéasome 20S ayant les activités protéolytiques et peptidasiques et de deux complexes régulateurs 19S [4]. Le protéasome 20S est formé de quatre anneaux. Chaque anneau est composé de sept sous-unités. Les deux anneaux internes sont constitués de sous-unités  $\beta$ , qui contiennent les sites actifs responsables des activités protéolytiques et les anneaux externes sont formés de sous-unités  $\alpha$ , qui lient les complexes régulateurs du protéasome 20S. Dans les cellules eucaryotes, l'activité catalytique du protéasome est portée par trois des sous-unités  $\beta$  de chaque anneau interne  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$ . Les trois sites portés par les sous-unités  $\beta$  clivent préférentiellement certaines liaisons peptidiques : après des acides aminés acides pour  $\beta 1$  (activité proche des caspases), après des acides aminés basiques pour  $\beta 2$  (activité proche de la trypsine) et après des acides aminés hydrophobes pour  $\beta 5$  (activité proche de la chymotrypsine). L'utilisation de substrats et d'inhibiteurs spécifiques a permis de mettre en évidence, au niveau du protéasome 20S, cinq activités peptidasiques différentes [4] : une activité équivalente à celle de la trypsine (*trypsin-like*), une activité équivalente à celle de la chymotrypsine (*chymotrypsin-like*), une activité peptidyl-glutamyl peptide hydrolase équivalente à celle des caspases (PGPH ou *caspase-like*), une activité ciblant préférentiellement les acides aminés avec des chaînes latérales ramifiées et une activité ciblant préférentiellement les acides aminés neutres.

## 3. Relation entre protéolyse et réponse inflammatoire intestinale

Dans les cellules eucaryotes, ces trois sous-unités  $\beta$  présentent chacune un homologue dont l'expression est induite par l'IFN $\gamma$ , ainsi, ces sous-unités inductibles  $\beta 1$ /LMP2 (*Large multifunctional protease 2*),  $\beta 2$ /MECL/LMP10 (*multicatalytic endopeptidase complex subunit 1*) et  $\beta 5$ /LMP7 (*large multifunctional protease 7*) prennent respectivement la place des sous-unités  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\beta 5$  et sont incorporées ensemble pour former des protéasomes particuliers, ou immunoprotéasomes, spécialisés dans la dégradation de peptides plus longs et leur présentation par le complexe majeur d'histocompatibilité de Classe I [4]. Dans une étude de notre groupe, l'IFN $\gamma$  augmentait l'activité

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2688773>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2688773>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)