

SCIENCE ET BIOMÉDECINE

Acides gras, acides aminés et peptides

prévention des maladies humaines

l'arginine,
la glutamine
le glutamate
la méthionine
le glutathion
les oméga-3

édité par Haim TAPIERO



Extrait de la publication

Science
et Biomédecine

Acides gras, acides aminés et peptides

**Prévention
des maladies humaines**

Vj ku' r ci g' k p v g p v k q p c m { ' i g h v' d r e p m

Science
et Biomédecine

Acides gras, acides aminés et peptides

**Prévention
des maladies humaines**

Haim Tapiero



Collection *Science et Biomédecine* dirigée par Haim Tapiero

Déjà paru dans la même collection

Les oligo-éléments - Prévention des maladies humaines

Éditions E.D.K.
10, villa d'Orléans
75014 PARIS
Tél. : 01 53 91 06 06
Fax : 01 53 91 06 07
edk@edk.fr
www.edk.fr

© Éditions EDK, Paris, 2006
ISBN : 2-84254-108-1

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement le présent ouvrage – loi du 11 mars 1957 – sans autorisation de l'éditeur ou du Centre Français du copyright, 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris.

Préface

Une médecine de prévention est-elle possible ?

Si les auteurs des chapitres de cette monographie m'ont prié de noter dans le présent éditorial les réflexions que m'a suscité leur lecture, c'est parce que j'ai moi-même mené à l'échelle humaine deux expériences de prévention :

- l'une a concerné des fumeurs qui se sont soumis à un examen histologique d'un prélèvement bronchique puis, en cas de positivité, à un traitement par un rétinoïde ; ils nous ont permis d'observer que celui-ci pouvait normaliser l'état des bronches, lequel ne persistait que si les sujets cessaient de fumer ;

- l'autre a concerné des jeunes femmes présentant une anomalie du col utérin secondaire à une infection chronique au papovavirus 16. Un traitement par un agoniste de la LH-RH a accéléré et complété l'effet de l'antiviral.

Dans ces deux cas, la prévention a porté sur des états pathologiques, ou prépathologiques et elle ne visait qu'à éviter une seule maladie : le cancer des bronches, d'une part, le cancer du col de l'utérus, d'autre part.

Or, dans les cas décrits par les auteurs, si le nombre d'éléments concernés apparaît faible puisque leur travail est limité à trois familles d'acides aminés, les effets qu'ils énumèrent comme possiblement bénéfiques de la régulation de leurs métabolismes, sont très variables et multiples ; c'est dire que les auteurs posent un nouveau problème de la définition de la médecine préventive telle qu'elle n'est pas appliquée, et dont on se demande si elle le sera un jour.

Il est évident qu'une telle prévention devra être scientifique, et ne pas relever de la boutique de parapharmacie. Elle devra se fonder sur une information abondante et rapide, et sur une permanente intégration des données de celle-ci. Deux mesures préventives, comme deux thérapeutiques, peuvent se potentialiser ou s'inhiber mutuellement.

Il est évident qu'une telle prévention, à visée forcément globale, ne pourra être assumée par les généralistes et qu'elle ne pourra relever que de spécialistes, à moins que des ordinateurs et des laboratoires de biologie puissent s'en charger. Reste que son coût risquant d'être exorbitant, elle ne pourra être financée ni par l'actuelle Sécurité Sociale ni par l'État ; elle ne pourra l'être que par les individus qui s'y soumettront, en espérant en bénéficier soit financièrement, soit en durée de vie. On peut imaginer que le choix entre une médecine curative et une médecine préventive soit donné aux citoyens et que ceux-ci choisissent cette dernière pour des raisons d'opinion personnelle. Reste à savoir ce que seuls des essais thérapeutiques pourront enseigner, si elle pourra allonger significativement, voire considérablement, la survie, ce dont le coût peut être évalué dès maintenant par les organismes d'assurances ou de retraites.

Au total, ces chapitres m'ont convaincu que la médecine était loin d'être parvenue à son optimum. Tel est leur apport principal et méritoire.

Georges Mathé

Sommaire

| | |
|--|----|
| Préface | |
| Une médecine de prévention est-elle possible ? <i>Georges Mathé</i> | V |
| Avant-propos <i>Haim Tapiero</i> | IX |
| L-Arginine <i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i> | 1 |
| Glutamine et glutamate <i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i> | 9 |
| Acides aminés soufrés <i>Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew, Haim Tapiero</i> | 25 |
| Importance du glutathion dans les maladies humaines <i>Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew, Haim Tapiero</i> | 37 |
| Les acides gras poly-insaturés (AGPI) et les eicosanoïdes <i>Haim Tapiero, Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew</i> | 55 |

Remerciements

Les auteurs remercient Marie-Claude Feuillet, Mireille Tapiero et Jean-Marie Mutschler-Clor pour leur aide dans la réalisation de cette monographie.

Avant-propos

Les acides aminés et les acides gras poly-insaturés (AGPI) sont non seulement nécessaires à la croissance et au développement de l'organisme, mais jouent également un rôle important dans la prévention d'un grand nombre de maladies. En ce qui concerne les acides aminés, hormis la lysine, la thréonine et le tryptophane, considérés d'un point de vue métabolique comme « indispensables » ou « essentiels », les autres acides aminés ont un rôle fonctionnel mais sont considérés comme « non-essentiels » ou « conditionnellement essentiels » à l'organisme. L'arginine, par exemple, joue un rôle dans la production du monoxyde d'azote qui intervient dans le contrôle de la tension artérielle, la phénylalanine intervient dans le système adrénergique neuro-transmetteur et la méthionine, donneur de méthyle, dans la synthèse de la créatine et de la taurine, et dans la protection contre les radicaux libres, dont les peroxydes. Dans plusieurs affections, ou lorsque les individus sont exposés aux traumatismes, septicité ou stress, la concentration de certains acides aminés du plasma est parfois insuffisante pour couvrir les besoins des malades. Les concentrations de méthionine, thréonine, histidine, isoleucine, leucine et tryptophane sont, par exemple, significativement plus faibles chez les individus qui souffrent de VIH/Sida que chez les sujets sains. Chez les grands brûlés, les besoins de l'organisme en proline sont plus importants que sa biosynthèse, qui ne s'effectue, comme l'arginine, que dans certains tissus seulement.

Le tube digestif de l'homme est colonisé par plus de 400 espèces de bactéries, qui utilisent, pour leur croissance, de l'ammoniaque comme source d'azote. Le glutamate, formé à partir de l'ammoniaque, fournira de l'azote à la synthèse de la plupart des autres acides aminés. Ainsi, les protéines du plasma et des urines proviennent pour la plupart de sources microbiennes intestinales. Dans des conditions physiologiques, les bactéries adhèrent au mucus, mais pas aux cellules épithéliales de la paroi intestinale. L'adhérence à la paroi intestinale n'intervient que lors d'une invasion par les bactéries pathogènes.

Parmi les autres composés organiques qui interviennent dans la croissance cellulaire et dans la prévention des maladies humaines, les acides gras

essentiels, insaturés ou poly-insaturés (AGPI), distribués surtout chez les plantes et les poissons, jouent également un rôle important. Ils sont représentés par deux grandes familles qui s'opposent par leur action, les acides gras poly-insaturés n-6 (AGPI-n6) dont l'acide arachidonique (AA) et les acides gras poly-insaturés n-3 ou ω -3 (AGPI-n3) dont le pentaène (acide eicosapentaénoïque, AEP) et l'hexaène, (acide docosahexaénoïque, ADH). L'acide linoléique, issu de l'alimentation végétale, est désaturé chez l'animal pour former l'acide γ -linoléique, précurseur de l'acide arachidonique dans les tissus, alors que l'acide α -linoléique, issu également de l'alimentation, est précurseur de l'AEP et de l'ADH.

Le contenu lipidique d'un régime alimentaire se reflète dans la structure de base de la cellule, en particulier dans la composition des phospholipides de la membrane plasmique.

Alors que le commerce moderne de l'agro-alimentaire pourvoit des fourrages surtout riches en acides gras n-6 issus de l'acide linoléique (18 :2n-6) qui ne contiennent, de même que les herbages, que peu ou pas d'AGPI, certains poissons et fruits de mer, en particulier les poissons gras (harengs, sardines, saumon) riches en AGPI n-3, doivent être inclus dans le régime alimentaire de l'homme pour satisfaire l'organisme en acides gras essentiels et se prémunir contre certaines maladies.

Les AGPI n-3 et n-6 servent de substrats dans le métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique (AA) pour la formation d'eicosanoïde. L'acide arachidonique ainsi que d'autres AGPI à carbone 20 ou 22 sont des précurseurs de molécules de signalisation, nécessaires au fonctionnement de la cellule normale, mais qui interviennent aussi dans le développement de certaines maladies dont les maladies inflammatoires, l'athérosclérose et les cancers. En intervenant dans la synthèse de l'acide arachidonique, l'acide linoléique et γ -linoléique des plantes sont aussi indispensables au métabolisme de l'organisme. Une carence en AA, ou en composés pouvant être transformés en AA, pourrait compromettre la synthèse des prostaglandines (PG) et favoriser le développement de ces maladies. Ainsi, une alimentation équilibrée qui tient compte des AGPI peut, dans le cadre d'une prévention active, prévenir en grande partie ces maladies.

Dans cette deuxième monographie, nous avons choisi de décrire le rôle de certains acides aminés dont l'arginine, la glutamine, les acides aminés soufrés et le glutathion. Ces acides aminés et ce peptide à courte chaîne interviennent dans l'inhibition du stress oxydatif et dans la prévention d'un grand nombre de maladies chroniques. Cependant, une alimentation équilibrée, qui tient compte aussi des AGPI, peut, dans le cadre d'une prévention active, prévenir en grande partie ces maladies.

L-Arginine

Biosynthèse et distribution

La L-Arginine (Arg) est un acide aminé « essentiel » pour les oiseaux, les carnivores et les jeunes mammifères et « conditionnellement essentiel » pour les mammifères adultes. Elle est transformée par l'arginase en L-ornithine, précurseur des polyamines et urée (*Figure 1A et 1B*). L'arginine endogène est biosynthétisée dans l'intestin, à partir de la citrulline, précurseur de la créatine, qui joue un rôle essentiel dans le système nerveux, les testicules et dans le métabolisme énergétique du muscle. Elle influence également la fonction immunitaire et accroît la sécrétion de l'hormone de croissance [1]. Chez les rats diabétiques, l'accumulation d'hémoglobine glyquée est inhibée par l'arginine et la spermidine [2].

Au cours de l'allaitement, lorsque l'apport d'arginine au nouveau-né, fourni uniquement par le lait, est insuffisant, l'arginase endogène est réprimée et les enzymes nécessaires à la production d'arginine à partir de la citrulline, telles que l'arginosuccinate synthétase (ASS) et l'arginosuccinate lyase (ASL), sont alors exprimées dans les entérocytes. Après le sevrage, l'ASS et l'ASL des entérocytes sont réprimés, l'intestin ne synthétise plus que de la citrulline et l'arginase endogène est de nouveau exprimée. Dans les tissus qui expriment l'ASS et l'ASL, l'arginine est synthétisée à partir de la citrulline.

La biosynthèse de l'arginine endogène chez l'animal adulte se fait principalement dans le rein, à partir de la citrulline, alors que, dans l'intestin, elle se fait à partir de la glutamine et de la proline.

Chez les mammifères, il existe deux isoformes d'arginase codées par des gènes différents : l'arginase cytosolique ou type I et l'arginase mitochondriale ou type II [3]. L'arginase cytosolique est exprimée dans le foie. Elle est impliquée dans la synthèse de l'urée et dans la désintoxication de l'ammoniaque. L'arginase mitochondriale, faiblement exprimée dans les tissus extra-hépatiques, est impliquée dans les fonctions de biosynthèse de l'ornithine, de la

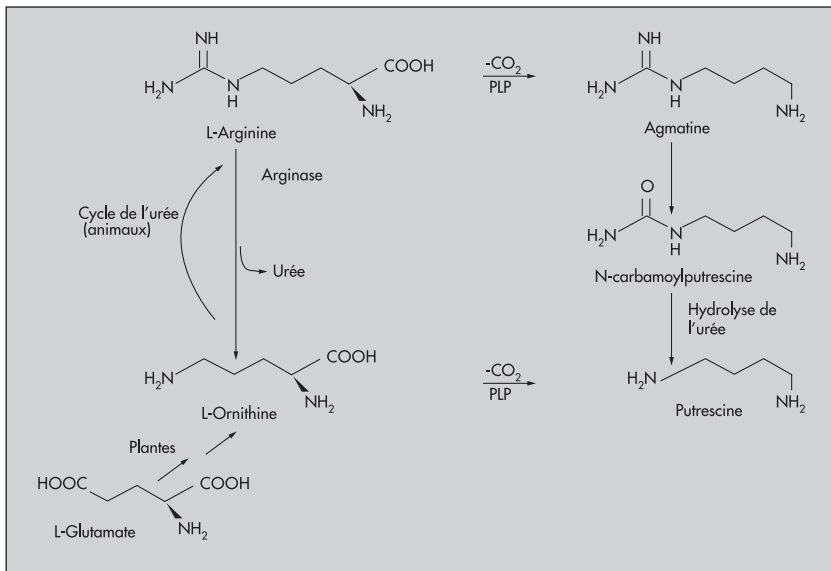


Figure 1A. Métabolisme de l'arginine. Transformation de la L-arginine en L-ornithine - précurseur des polyamines et de l'urée -, composé important du cycle de l'urée.

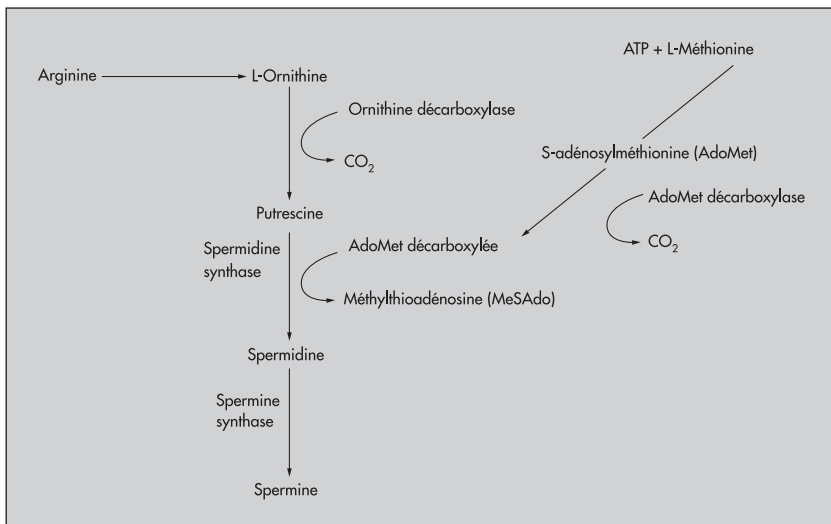


Figure 1B. Biosynthèse des polyamines. L'ornithine est décarboxylée pour former la putrescine. L'ajout d'un groupe aminopropyle (à partir de l'adénylméthionine) à la putrescine formera la spermidine et l'ajout d'un groupe d'aminopropyle supplémentaire à la spermidine formera la spermine.

proline et du glutamate [4]. Malgré les concentrations de polyamines, qui sont 2 à 3 fois plus importantes dans les tumeurs du sein que dans les tissus normaux périphériques, le rôle de l'arginase dans la biosynthèse des polyamines et le développement des cancers du sein est peu connu [5].

La concentration d'arginine du plasma humain varie entre 95 à 250 mol/l en fonction des aliments absorbés et de l'âge de l'individu. Lorsque les concentrations d'arginine endogènes sont insuffisantes pour une croissance optimale, la source principale d'arginine provient alors de l'alimentation.

Rôle et mécanisme d'action

L'action principale de l'arginine est son rôle de précurseur dans la synthèse du monoxyde d'azote (NO). Le NO est un radical libre, synthétisé dans toutes les cellules et le plasma, à partir de l'arginine, par la NO synthétase (NOS) [12]. L'administration d'Arg par voie systémique ou orale améliore les fonctions cardiovasculaires, réduit l'ischémie du myocarde des individus qui souffrent de maladies cardiovasculaires ou coronariennes [6, 7], baisse la tension des hypertendus et réduit la résistance vasculaire dans le cas d'insuffisance rénale [8]. Elle peut aussi inverser complètement le dysfonctionnement endothélial des patients hypercholestérolémiques, bien que la concentration d'arginine dans le plasma de ceux-ci ne soit pas modifiée [9]. L'augmentation du cholestérol total et du LDL-cholestérol, conséquence d'une alimentation riche en méthionine et en lysine, peut être réduite par l'arginine. On peut donc supposer que le rapport lysine/arginine élevé, conséquence d'une carence en arginine, peut être responsable de l'athérosclérose [10, 11].

La synthèse de NO varie selon le type de cellules et dépend des enzymes qui utilisent du NADPH comme co-facteur. L'isoforme neuronale de NOS est exprimée dans les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins et dans le système nerveux central. Les cellules endothéliales des vaisseaux qui expriment une NOS constitutive ont, après activation immunologique, le potentiel d'exprimer une NOS inductible (iNOS) produite en réponse aux endotoxines, cytokines ou aux facteurs de l'inflammation. iNOS est exprimée dans les macrophages, les hépatocytes, les cellules endothéliales des muscles et des vaisseaux sanguins [13]. Le NO synthétisé par l'intermédiaire d'iNOS contribue à l'activité cytotoxique des macrophages contre les bactéries, les protozoaires [13, 15] et les cellules tumorales [16-21]. Les macrophages expriment de l'arginase qui transforme la L-Arg en L-ornithine, laquelle, *via* l'ornithine décarboxylase, formera les polyamines, composés essentiels, non seulement de la prolifération et de la différenciation cellulaire, mais aussi de la transformation cancéreuse des cellules de mammifères [20, 21]. Les macrophages situés au niveau de la tumeur peuvent donc être soit nuisibles, soit

bénéfiques à la croissance tumorale en fonction de l'influence de l'arginase et d'iNOS. Le produit final de NO, chez l'animal, est le nitrate, et son excrétion dans les urines est utilisée comme indicateur de la synthèse *in vivo* de NO à partir de l'Arg. La production de NO est en relation aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* avec le métabolisme des cyclo-oxygénases (COX) [22, 23]. iNOS est impliqué dans le contrôle de l'activité de COX-2 qui, *via* la synthèse des prostaglandines et de l'angiogénèse, joue un rôle central dans la progression d'une variété de cancers. Chez l'homme, une forte expression d'iNOS est associée à la rectocolite hémorragique [28], à l'adénome du côlon [29], aux carcinomes, aux tumeurs gynécologiques, aux cancers du sein et du système nerveux central [30-33]. NO stimule l'angiogénèse de la tumeur et la perméabilité vasculaire des tumeurs solides [27]. Ainsi, les activités de NO et de COX-2 peuvent jouer un rôle dans la progression des cancers [24] et, dans le cadre d'une stratégie de chimio-prévention, il a été suggéré l'administration d'un inhibiteur sélectif de COX-2 [34].

La suppression d'iNOS peut être utilisée dans la prévention du cancer colorectal. Cette suppression est obtenue non seulement par l'aminoguanidine, inhibiteur sélectif d'iNOS, mais aussi par la restriction d'aliments riches en L-Arg, substrat d'iNOS ainsi que par le *knock-out* de son gène. Hormis son action sur la tumeur, NO joue aussi le rôle de neurotransmetteur et de médiateur des réactions immunitaires. Il est la forme principale du facteur de relaxation de l'endothélium, EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*). NO et EDRF sont issus de l'oxydation de la L-Arg et possèdent une structure et des propriétés pharmacologiques similaires. La synthèse et le relargage du NO cellulaire sont provoqués par des agents vasodilatateurs dont l'acétylcholine, l'ATP ou la bradykinine, qui induisent un récepteur favorisant l'influx du Ca^{2+} . Cette réaction active la guanidine-cyclase contenue dans l'hème soluble et produit du GMP cyclique (GMPc) dans les plaquettes sanguines et dans les muscles lisses des vaisseaux sanguins [14]. Le GMPc favorise la relaxation des muscles lisses vasculaires, inhibe l'agrégation des plaquettes sanguines et leur adhérence à l'endothélium. L'athérosclérose, l'hypercholestérolémie, l'hypertension et le dysfonctionnement cardiovasculaire sont, en partie, la conséquence de la détérioration de la relaxation de l'endothélium des vaisseaux sanguins. Les mécanismes associés à cette détérioration sont, entre autres, la carence en arginine, une mauvaise diffusion de NO, l'altération des cellules endothéliales par l'oxygène réactif, ROS (*reactive oxygen species*), et l'inactivation du NO par l'anion superoxyde (O_2^-) (Figure 2). L'implication de l'anion superoxyde est suggérée par la capacité de la superoxyde dismutase (SOD) à réduire la lésion endothéliale provoquée par l'inflammation, le métabolisme xénobiotique, l'ischémie/reperfusion ainsi que par certaines maladies. L'interaction de l'électron non apparié du NO avec les anions superoxydes

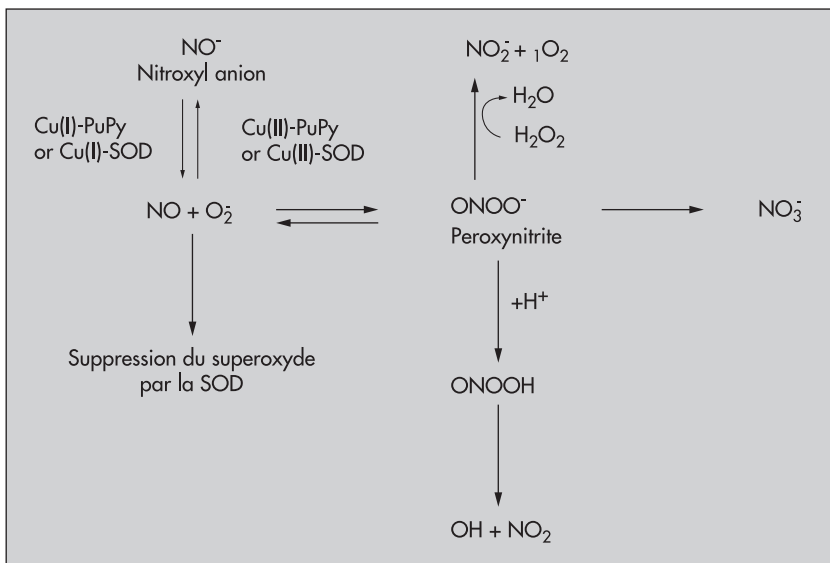


Figure 2. Le monoxyde d'azote (NO) est constitué d'un électron non apparié qui réagira avec l'anion superoxyde (O_2^-) pour former du peroxynitrite (ONOO^-). Les réactions indépendantes de l' O_2^- et du NO, pour former du ONOO^- sont déterminantes dans l'initiation et le maintien de l'athérosclérose et contribuent au défaut de la vasorelaxation.

aboutira à la formation, dans les compartiments intracellulaires et extracellulaires, des peroxynitrites (ONOO^-). Les peroxynitrites sont des médiateurs de la relaxation des cellules endothéliales et responsables de l'initiation et du maintien de l'état athérosclérotique (*Figure 3*) [25]. Ils sont aussi responsables, par des mécanismes directs ou indirects, des dommages causés à l'ADN et de la mutation de certains gènes, dont le gène *p53*, suppresseur de tumeur [26].

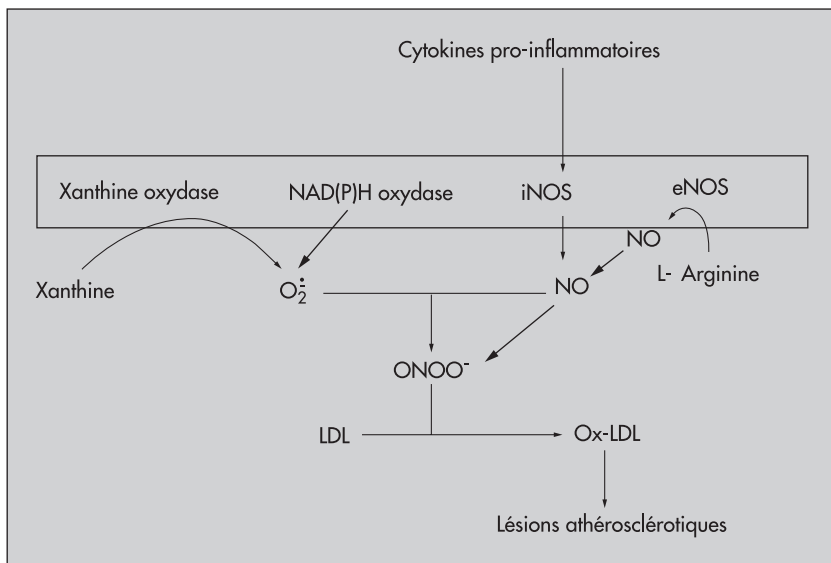


Figure 3. Le peroxynitrite (ONOO⁻) est un oxydant formé par une réaction entre l'anion superoxyde (O₂⁻) et le monoxyde d'azote (NO). O₂⁻ est engendré à partir du métabolisme des purines, dont la xanthine, et/ou de la réduction d'oxygène par les NAD(P)H oxydases localisées au niveau de la membrane. NO est synthétisé par la NO synthétase, stimulée par un processus calcium-calmoduline-dépendant ou par des cytokines pro-inflammatoires. Le peroxynitrite joue un rôle dans l'oxydation du LDL-cholestérol responsable des lésions athérogènes de la paroi des vaisseaux sanguins

Références

1. Lewis B, Langkamp-Henken B. Arginine enhances *in vivo* immune responses in young, adult and aged mice. *J Nutr* 2000 ; 130 : 1827-30.
2. Méndez JD, Balderas FL. Inhibition by L-arginine and spermidine of hemoglobin glycation and lipid peroxidation in rats with induced diabetes. *Biomed Pharmacother* 2006 (sous presse).
3. Jenkinson CP, Grody WW, Cederbaum SD. Comparative properties of arginases. *Comp Biochem Physiol* 1996 ; 114B : 107-32.
4. Gotoh T, Sonoki T, Nagasaki A, Terada K, Takiguchi M, Mori M. Molecular cloning of cDNA for nonhepatic mitochondrial arginase (Arginase II) and comparison of its induction with nitric acid synthase in a murine macrophage cell line. *FEBS Lett* 1996 ; 395 : 119-22.
5. Chanda R, Ganguly AK. Polyamines in relation to human breast, rectal and squamous cell carcinoma. *Cancer Lett* 1988 ; 39 : 311-8.

6. Maxwell AJ, Cooke JP. Cardiovascular effects of L-arginine. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998 ; 7 : 63-70.
7. Wu G, Meininger CJ. Arginine nutrition and cardiovascular function. *J Nutr* 2000 ; 130 : 2626-9.
8. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, *et al.* Effect of L-arginine infusion on systemic and renal hemodynamics in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1999 ; 12 : 8-15.
9. Maxwell AJ, Anderson B, Zapien MP, Cooke JP. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is reversed by a nutritional product designed to enhance nitric oxide activity. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000 ; 14 : 309-16.
10. Cooke JP. Is atherosclerosis an arginine deficiency disease. *J Invest Med* 1998 ; 46 : 377-80.
11. Giroux I, Kurowska EM, Caroll KK. Role of dietary lysine, methionine and arginine in the regulation of hypercholesterolemia in rabbits. *J Nutr Biochem* 1999 ; 10 : 166-71.
12. Morris SM Jr. Arginine synthesis, metabolism and transport : regulators of nitric oxide synthesis. In : Laskin J, Laskin D, eds. *Cellular and molecular biology of nitric oxide*. New York : Marcel Dekker, 1998 : 57-85.
13. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. Glucocorticoides inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 10043-7.
14. Lopez-Jaramillo P, Gonzales MC, Palmer RMJ, Moncada S. The crucial role of physiological Ca²⁺ concentrations in the production of endothelial nitric oxide and the control of vascular tone. *Br J Pharmacol* 1990 ; 101 : 489-93.
15. Macmicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 1997 ; 15 : 323-50.
16. Duerksen Hughes PJ, Gooding LR. Macrophage-mediated cytotoxicity. In : Sitkovsky MV, Henkart PA, eds. *Cytotoxic cells*. Boston : Birkhäuser, 1993 : 439-67.
17. Lala PK. Significance of nitric oxide in carcinogenesis, tumor progression and cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev* 1998 ; 17 : 1-6.
18. Xie K, Fiedler IJ. Therapy of cancer metastasis by activation of the inducible nitric oxide synthase. *Cancer Metastasis Rev* 1998 ; 17 : 55-75.
19. Tapiero H, Mathé G, Couvreur P, Tew KD. Free amino acids in human health and pathologies. I. Arginine. *Biomed Pharmacother* 2002 ; 56 : 439-44.
20. Auvinen M, Passinen A, Anderson LC, Hölttä E. Ornithine decarboxylase activity is critical for cell transformation. *Nature* ; 1992 ; 360 : 355-8.
21. Davidson NE, Hahm HA, McCloskey DE, Woster PM, Casero RA Jr. Clinical aspects of cell death in breast cancer : the polyamine pathway as a new target for treatment. *Endocr Relat Cancer* 1999 ; 6 : 69-73.
22. Salvemini D, Misko TP, Masferrer JL, Seibert K, Currie MG, Needleman P. Nitric oxide activates cyclooxygenase enzymes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 7240-4.
23. Salvemini D, Seibert K, Masferrer JL, Settle SL, Misko TP, Currie MG, Needleman P. Nitric oxide and the cyclooxygenase pathway. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukotriene Res* 1995 ; 23 : 491-3.
24. Bing RJ, Miyataka M, Rich KA, *et al.* Nitric oxide, prostanoids, cyclooxygenase and angiogenesis in colon and breast cancer. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 3385-92.
25. White CR, Brock TA, Chang LY, *et al.* Superoxide and peroxynitrite in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 1044-8.
26. Chazotte-Aubert L, Hainaut P, Ohshima H. Nitric oxide nitrates tyrosine residues of tumor suppressor p53 protein in MCF-7 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 ; 267 : 609-13.
27. Jenkins DC, Charles IG, Thomsen LL, *et al.* Roles of nitric oxide in tumor growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 4392-6.

28. Hussain SP, Amstad P, Raja K, *et al.* Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis : a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 3333-7.
29. Ambs S, Merriam WG, Bennett WP, *et al.* Frequent nitric oxide synthase-2 expression in human colon adenomas : implication for tumor angiogenesis and colon cancer progression. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 334-41.
30. Kojima M, Morisaki T, Tsukahara Y, *et al.* Nitric acid synthase expression and nitric acid production in human colon carcinoma tissue. *J Surg Oncol* 1999 ; 70 : 222-9.
31. Thomsen LL, Lawton FG, Knowles RG, Beesley JE, Riveros-Moreno V, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human gynaecological cancer. *Cancer Res* 1994 ; 54 : 1352-4.
32. Thomsen LL, Miles DW, Happerfield L, Bobrow LG, Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthase activity in human breast cancer. *Br J Cancer* 1995 ; 72 : 41-4.
33. Cobbs CS, Brenmen JE, Aldape KD, Bredt DS, Israel MA. Expression of nitric oxide synthase in human central nervous system tumors. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 727-30.
34. Rao CV, Indranie C, Simi B, Manning PT, Connor JR, Reddy BS. Chemopreventive properties of a selective inducible nitric oxide synthase inhibitor in colon carcinogenesis, administered alone or in combination with celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 165-70.

Glutamine et glutamate

Besoins et rôles de la glutamine

La glutamine, source d'énergie oxydative, est l'acide aminé le plus abondant dans le plasma [1]. Elle sert de précurseur métabolique dans la biosynthèse des nucléotides, du glucose et des protéines et joue donc un rôle important non seulement dans la croissance des fibroblastes, des lymphocytes et des entérocytes, mais aussi dans l'homéostasie du glutathion (*Figure 1*). La glutamine, le glutamate, la proline, l'histidine, l'arginine et l'ornithine constituent la « famille des glutamates » et représentent plus de 25 % des acides aminés consommés (*Figure 2*). Lorsque les concentrations d'arginine sont faibles, notamment après un traumatisme, l'administration de glutamine peut rétablir les taux physiologiques d'arginine [2].

La concentration de glutamine dans le plasma est en moyenne de 650 $\mu\text{Mol/l}$. Lorsque la concentration est trop faible pour satisfaire la demande de l'organisme, la synthèse de glutamine s'effectue alors à partir des muscles et du foie. La glutamine se décompose facilement dans l'intestin et le rein en ammoniacque et glutamate ou pyroglutamate. Elle est l'un des substrats les plus importants de l'ammoniogenèse et du contrôle de l'homéostasie acide-base [3]. Le passage de l'ammoniacque dans les tissus implique la transamination et la désamidation de la glutamine qui, *via* la glutaminase, produit du glutamate, précurseur d'acide γ -amino-butyrique et inhibiteur de la neurotransmission. La glutamine est transformée par la glutaminase en α -céto-glutarate, composant du cycle de l'acide citrique, de l'acide folique polyglutaminé et du glutathion (*Figure 3*). L'azote de l'amide de la glutamine est impliqué dans la biosynthèse des purines et des pyrimidines (*Figure 4A*) et dans la production des hexosamines (*Figure 4B*). L'excès de glutamine dans les protéines, dû à une expansion du codon CAG, est responsable des maladies neurodégénératives. Les protéines, constituées de séquences répétées de plus

Vj ku' r ci g' k p v g p v k p c m (' i g h ' d r e p m

Achévé d'imprimer par Corlet Numérique - 14110 Condé-sur-Noireau
N° d'imprimeur : 26952 - Dépôt légal : janvier 2006 - *Imprimé en France*