

Action comparée de divers composés glucidiques et azotés sur le transfert intestinal du calcium

par Sylviane TARDIVEL

EPHE, Physiologie-Métabolisme minéral des Mammifères, ERA-CNRS 070572
Faculté de Pharmacie 92290 Châtenay-Malabry.

Summary. *The comparative action of various carbohydrate and nitrogenous compounds on intestinal calcium transfer.*

Some carbohydrates increase calcium absorption probably because they are phosphate-acceptors. Can phosphorylatable nitrogen compounds also increase calcium transfer ? When administered to adult rats, several nitrogenous compounds such as lysine, arginine creatine and creatinine increased calcium absorption, measured with a ^{45}Ca tracer. The activation of calcium absorption by L-lysine, as by carbohydrates, seemed to be saturated with high concentrations of that amino acid. All these molecules were more effective in the ileum than in the jejunum. L-lysine increased calcium transfer, if the terminal ϵNH_2 was ionized. Phosphorylated forms of arginine and creatine are known and the same terminal ϵNH_2 was phosphorylated in those molecules.

Introduction.

L'absorption intestinale du calcium est activée par certains composés glucidiques tels le sorbitol, l'arabinose, le xylose. Elle est inhibée par les phosphates (Fournier *et al.*, 1976a). L'activité d'une enzyme de la muqueuse intestinale, la phosphatase alcaline, est modulée de la même façon par ces mêmes effecteurs (Fournier *et al.*, 1976b). La phosphatase alcaline est douée de propriétés transphosphorylantes. Elle pourrait donc jouer un rôle au niveau de l'absorption intestinale du calcium en phosphorylant le glucide, neutralisant ainsi l'effet inhibant des phosphates sur l'absorption du minéral. D'autres molécules non glucidiques phosphorylables, tels la choline et l'inositol, accroissent également le transfert intestinal du calcium (Fournier, 1955 ; Fournier, 1956). En 1956, Wasserman *et al.* montrent, chez le rat, que parmi 18 acides aminés, la lysine et l'arginine augmentent le transfert du calcium. Ces substances agiraient-elles sur l'absorption du calcium par un mécanisme identique à celui proposé pour les glucides ? L'arginine-phosphate jouant dans le muscle des Invertébrés le même rôle que la créatine-phosphate chez les Vertébrés, la créatine ne serait-elle pas aussi active sur l'absorption du calcium ?

Conditions expérimentales.

Premier type d'expérience. — Deux ml de solution renfermant 20 μ moles de CaCl_2 et 0,2 μCi de ^{45}Ca et pouvant ou non contenir la substance azotée étudiée, sont administrés par intubation gastrique à des rats Wistar mâles de 5 mois, à jeun depuis 12 h. Les animaux sont sacrifiés 24 h après l'intubation ; un fémur est prélevé et incinéré ; la radioactivité des cendres est déterminée. Un coefficient de rétention calcique fémorale est évalué de la manière suivante :

$$\frac{{}^{45}\text{Ca du fémur}}{{}^{45}\text{Ca administré}} \times 1000 .$$

Deuxième type d'expérience. — Un ml d'une solution de même composition que la précédente est injectée dans une anse ligaturée *in situ* de l'intestin grêle. L'anse de 12 cm est faite au niveau jéjunal ou iléal. Deux heures après l'injection les animaux sont sacrifiés, l'anse ligaturée est prélevée et incinérée ; la radioactivité des cendres est déterminée. Un coefficient d'absorption calcique est défini de la manière suivante :

$$\frac{({}^{45}\text{Ca injecté} - {}^{45}\text{Ca de l'anse}) \times 100}{{}^{45}\text{Ca injecté}} .$$

Diverses molécules azotées sont administrées selon les procédés expérimentaux précédemment décrits :

- la L-lysine, en anse intestinale, est donnée à la concentration 50 mM. Cette solution est injectée telle quelle, c'est-à-dire à pH 10,0 ou après avoir été ajustée à pH 7,0 par addition de HCl. Elle est également administrée *per os* à concentrations croissantes (12,5 à 250 mM) ;
- la D-lysine est étudiée, en anse, à des concentrations de 100 et 150 mM ;
- arginine, créatine et créatinine sont données en anses intestinales et *per os* aux concentrations respectives de 100, 50 et 50 mM.

Résultats.

La figure 1 montre l'action de la L-lysine sur l'absorption du calcium, mesurée par la rétention fémorale. L'activation de cette rétention semble présenter un caractère saturable.

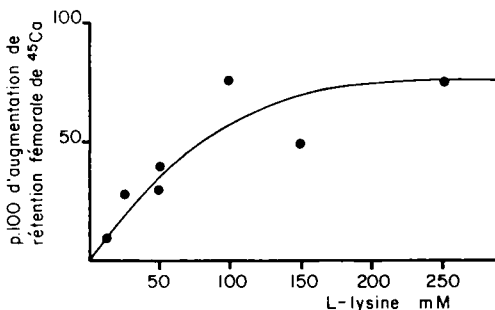


FIG. 1. — Effet de la L-lysine sur l'absorption de ^{45}Ca mesurée par la rétention fémorale.

La L-lysine (50 mM) accroît le coefficient d'absorption du calcium de 53,8 p. 100 au niveau jéjunal, de 90,8 p. 100 au niveau iléal (tabl. 2), tandis que la D-lysine, dans l'iléum, accroît ce même coefficient de 92,5 p. 100 et de 137 p. 100 pour des concentrations respectives de 100 et 150 mM. Le pH des solutions de lysine doit être inférieur à 10 pour que la molécule soit active. A un pH de 10, aucune action n'est observée.

La L-arginine (50 et 100 mM) augmente la rétention fémorale du calcium de 10,5 p. 100 et 31,5 p. 100 (tabl. 1) tandis que la créatinine se montre plus active à des concentrations équivalentes (tabl. 1).

TABLEAU 1

Action de divers composés azotés sur la rétention fémorale de ^{45}Ca administré per os

Molécule	Concentration mM	^{45}Ca du fémur p. 1 000 de la dose reçue per os		p. 100 d'augmentation par rapport au lot 0
0	0	11,05 ± 1,10 *		
L-lysine	{ 50 100	15,10 ± 0,84	p < 0,05 **	36,6
		19,46 ± 0,50	p < 0,001	76,1
L-arginine	{ 50 100	12,21 ± 0,58	p < 0,01	10,5
		14,53 ± 2,30	p < 0,05	31,5
Créatine	50	12,70 ± 1,01	NS	14,9
Créatinine	50	15,90 ± 1,39	p < 0,001	43,9

* : $M \pm SM$ (n = 6 à 25).

** : p calculé selon le test de Student.

L'arginine n'a pu être étudiée en anse intestinale car elle entraîne des flux d'eau importants qui entravent la mesure d'un coefficient d'absorption. Créatine et créatinine, étudiées en anse intestinale, sont plus actives au niveau idéal qu'au niveau jéjunal (tabl. 2).

TABLEAU 2

Action de divers composés azotés sur l'absorption iléale ou jéjunale de ^{45}Ca

Molécule concentration (50 mM)	Coefficient d'absorption du ^{45}Ca en p. 100 de la dose reçue			
	Jéjunum	p. 100 d'augmen- tation/lot 0	Iléum	p. 100 d'augmen- tation/lot 0
0	29,44 ± 1,82 *		18,74 ± 1,09	
L-lysine.....	45,30 ± 3,10	p < 0,01 **	53,8	35,76 ± 5,41 p < 0,001
Créatine	30,30 ± 2,24	NS	2,9	33,28 ± 8,59 p < 0,001
Créatinine	34,92 ± 1,03	NS	18,6	29,18 ± 3,18 p < 0,01

* $M \pm SM$ (n = 6 à 25) ;

** p calculé selon le test de Student.

Discussion.

Plusieurs corrélations peuvent être établies entre l'action des glucides et des molécules azotées étudiées sur le transfert intestinal du calcium.

- 1) Comme pour les glucides, les diverses molécules aminées étudiées sont toujours plus actives dans l'iléum que dans le jéjunum.
- 2) L'activation présente un caractère saturable aussi bien pour les formes D que les formes L.
- 3) Les composés naturels et non naturels se montrent aussi actifs (énantiomorphes de la lysine).
- 4) Arginine et surtout créatine augmentent l'absorption du calcium. Toutes deux sont éminemment phosphorylables.

Nous nous sommes donc interrogés sur quelle partie de ces molécules pouvait porter la phosphorylation. Nous rappelons (fig. 2) les formules des différentes molécules étudiées.

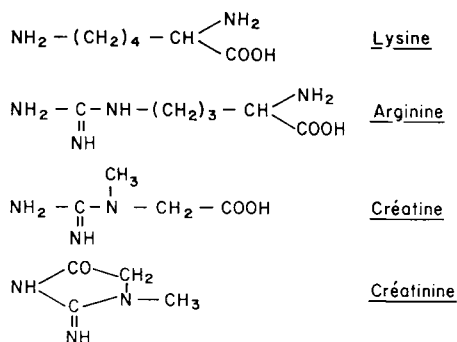


FIG. 2. — Formules des molécules étudiées.

Nous avons vu que la lysine n'était active, en anse intestinale, que si le pH de la solution était inférieur à 10 (voir chap. résultats). Dans ces conditions le ϵNH_2 de la molécule est ionisé. On peut supposer que ce même NH_2 terminal que l'on retrouve dans toutes les molécules étudiées ou le $-\text{NH}-$ de la liaison peptidique de la créatine est la fonction à considérer. L'arginine et la créatine possèdent justement leurs dérivés phosphorylés en cette position.

De plus, on a pensé que l'effet inhibant des phosphates sur le transfert du calcium serait de précipiter le calcium sous forme de phosphate de calcium et ceci d'autant plus que le pH est alcalin. Cependant, le fait que l'on observe, en présence d'une solution très alcaline de lysine (pH 10), non pas la suppression de l'absorption calcique mais l'absorption de base que l'on observe en absence de l'acide aminé, semble indiquer qu'il n'y a pas d'insolubilisation quand la solution calcique administrée est à pH très alcalin. La lysine intervient donc autrement que par son action sur le pH.

En résumé, diverses molécules : lysine, arginine, créatine, créatinine, certaines éminemment phosphorylables, accroissent l'absorption du calcium. Le but d'études

ultérieures sera de mettre en évidence, de la même manière que cela a déjà été fait pour des composés glucidiques, notamment le sorbitol, la formation de ces composés azotés phosphorylés au niveau de la muqueuse intestinale.

Commission CNERNA Digestion-Absorption/Association des Physiologistes, Paris 5-6 octobre 1978.

References

- FOURNIER P., 1955. De l'action commune, ostéogène et lipotrope de la choline et du lactose. *C.R. Acad. Sci. Paris*, **241**, 903-905.
- FOURNIER P., 1956. Le pouvoir ostéogène du méso-inositol et la notion de substrat de croissance. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **242**, 1221-1224.
- FOURNIER P., DUPUIS Y., FOURNIER A., 1976a. Etude, en anses intestinales *in situ*, de la modulation par un glucide et par un phosphate de l'absorption du calcium. *C. R. Soc. Biol.*, **170**, 304-309.
- FOURNIER P., DUPUIS Y., FOURNIER A., 1976b. Etude, au niveau de la muqueuse jéjunale, de effets de divers composés glucidiques sur l'activité de quelques enzymes localisées dans les bordures en brosse. Accroissement d'activité phosphatasique. *C. R. Soc. Biol.*, **170**, 739-744.
- WASSERMAN R. H., COMAR C. L., NOLD M. M., 1956. The influence of amino-acids and other organic compounds on the gastrointestinal absorption of calcium and strontium in the rat. *J. Nutr.*, **59**, 371-383.
-