

## **Systèmes de transport membranaires, génétique et nutrition ; l'exemple des anomalies congénitales du transport intestinal chez l'enfant**

J. F. DESJEUX, Martine HEYMAN, E. GRASSET

*Unité de Recherche sur le Diabète et la Nutrition chez l'Enfant, INSERM U 83, C.H.U. Villemin, 10, avenue de Verdun, 75010 Paris.*

---

**Summary.** *Systems of membrane transport, genetics and nutrition. The example of congenital anomalies of intestinal transport in children.*

As the plasma membrane of the cell, the intestinal epithelium ensures the selective functions of the entry and exit of nutriments or metabolites. These functions are controlled genetically by structural genes and eventually by regulatory genes which direct the expression of the former. The influence of some essential nutriments also plays a role. These aspects are illustrated for microorganisms. Selective, congenital intestinal malabsorptions, which are hereditary, occur in humans ; their study leads to a better understanding of the genetic and nutritional control of transport mechanisms. Known anomalies of the intestinal transport of basic amino acids have been studied by showing the probable relationships with selective reabsorption deficiencies in the renale tubule and possible disorders of the urea cycle. Amino acid transport through the intestinal epithelium may be under a dual genetic control *i.e.* at the brush border (co-transport with sodium) as well as at the basal-lateral membrane (diffusion). It is emphasized that small peptides must be present in dietary solutions of enteral origin for amino acid absorption to be optimal.

Selective malabsorption of glucose and galactose due to loss of the co-transport systems of glucose-sodium and galactose-sodium at the brush border is discussed. A comparison is made with anomalies of glucose reabsorption in the renal tubule. The digestive consequences (watery diarrhea) of the absence of sodium co-transport has been underlined. A generalization is proposed.

---

C'est par la membrane plasmique que la cellule échange énergie et information avec son environnement. En effet, la membrane sélectionne à la fois *l'entrée* des nutriments, qui sont la source d'énergie et de matériaux pour le maintien, le fonctionnement et la multiplication cellulaire et *la sortie* des métabolites produits par la cellule. Il faut rechercher la finesse de la sélectivité de la membrane dans la complexité de sa structure qui comprend un arrangement dynamique de lipides et de protéines spécifiques. Dans l'organisme entier les tissus épithéliaux jouent un rôle analogue à celui de la membrane plasmique pour la cellule. Ainsi, l'épithélium intestinal, en particulier celui de l'intestin grêle, est spécialisé dans l'absorption des nutriments.

Les membranes biologiques, comme les autres éléments cellulaires, dépendent d'un *contrôle génétique*. Chaque protéine de membrane et chaque enzyme impliquée dans la synthèse des lipides de membrane est en principe codée par un gène de structure dont la séquence des nucléotides détermine la séquence correspondante des acides aminés des protéines. De plus, il existe des exemples de gènes de régulation qui contrôlent le temps et le niveau d'expression du gène de structure. Ainsi, une mutation génétique peut provoquer la perte ou la modification sélective d'un système de transport par modification d'un acide aminé ou d'un groupe d'acides aminés ; cette modification se traduit au niveau de la membrane par une altération des protéines, des lipides ou d'une interaction lipides-protéines (pour revue voir Slayman, 1978).

En principe, les membranes biologiques sont aussi *influencées par les nutriments* puisque certains facteurs nutritionnels s'incorporent directement dans la membrane (lipides) tandis que d'autres sont indispensables à la synthèse des constituants (acides aminés et minéraux) et des gènes qui gouvernent cette membrane (bases puriques et pyrimidiques).

Il existe chez l'homme des malabsorptions intestinales congénitales et sélectives qui ont souvent un caractère héréditaire. Elles portent sur un substrat ou un groupe de substrats dans toutes les catégories nutritionnelles : les glucides (disaccharides et monosaccharides), les protides (dipeptides et acides aminés), les lipides, les vitamines et les minéraux. Dans ces erreurs « innées » du transport intestinal les conséquences nutritionnelles de l'anomalie génétique sont le plus souvent évidentes. Par contre, les conséquences génétiques des anomalies nutritionnelles, qu'elles soient sélectives ou globales, en carence ou en excès, restent incertaines, au moins chez l'homme. L'étude des altérations congénitales et sélectives du transport intestinal devrait être particulièrement fructueuse en informations concernant les mécanismes de transport et leur contrôle génétique et nutritionnel. De plus, ces études devraient permettre de mieux préciser la fonction nourricière de l'épithélium intestinal. Ces anomalies sont rares ; elles représentent cependant une situation privilégiée naturelle, en attendant de pouvoir les reproduire et les contrôler *in vitro*. Les quelques exemples qui seront présentés illustrent cette richesse d'information.

## I. Micro-organismes.

Avant d'aborder les anomalies intestinales de l'homme, il semble intéressant de rassembler les principaux résultats obtenus sur les micro-organismes, afin d'évoquer la richesse de ce domaine. Il est facile d'obtenir des mutants des micro-organismes ; c'est pourquoi, il existe une littérature abondante sur le contrôle génétique des systèmes de transport des bactéries. Les informations obtenues sont d'ordre nutritionnel puisque le substrat peut être indispensable directement ou indirectement à la croissance cellulaire ; elles sont d'ordre génétique, puisqu'elles ont servi à établir la « cartographie » du chromosome de *E. coli* et *Salmonella*, des sept chromosomes de *Neurospora*, et des 17 chromosomes de *Saccharomyces Cerevisiae* (Radford, 1976 ; Sherman et Lawrence, 1974). L'étude

des mutations d'un gène a servi à déterminer le nombre de groupes de complémentation ou « cistrons » qui affectent un système de transport particulier. De plus, il est possible d'aborder maintenant la part respective du gène de structure et du gène de régulation sur le système de transport (Lowendorf et Slayman, 1975).

A l'inverse, les études des mutants ont permis de mieux comprendre les systèmes de transport. Ainsi, l'étude du système de transport du lactose d'*E. coli* a permis l'identification d'une protéine de transport (Kepes, 1971). Celle du transport de l'histidine de *Salmonella* a permis de mettre en évidence un système de transport multiple (Ames et Lever, 1970 ; Kustu et Ames, 1974). L'identification de la protéine impliquée dans le transport du galactose d'*E. coli* a permis de montrer qu'une même protéine peut avoir deux fonctions : en l'occurrence transport et propriétés chénotaxiques (Silverman et Simon, 1977).

## II. Anomalies congénitales et sélectives du transport intestinal.

Chez l'homme, les études des anomalies congénitales de l'absorption intestinale sont encore partielles. A titre d'exemple, nous présentons les anomalies du transport que nous avons le plus étudié chez l'enfant, à savoir celles des acides aminés di-aminés ou basiques d'une part et celles du transport des monosaccharides d'autre part.

### A. Acides aminés basiques.

Dans l'ensemble, les anomalies du transport intestinal se retrouvent, au moins qualitativement, au niveau de l'épithélium du tubule rénal. En pratique, très souvent le diagnostic d'une anomalie du transport intestinal est évoqué à l'examen des urines. En fait, la mise en évidence d'un acide aminé ou d'un groupe d'acides aminés en quantité importante dans l'urine, indique soit une augmentation plasmatique d'origine métabolique, soit un déficit sélectif de la réabsorption tubulaire ; dans ce cas un déficit jéjunal est souvent associé (Rosenberg et Scriver, 1977).

En ce qui concerne le déficit de transport des acides aminés basiques, il existe des constatations contradictoires ; la plus évidente est que l'excrétion urinaire du groupe des acides aminés basiques, à savoir lysine, arginine, ornithine avec ou sans cystine, se retrouvent dans des maladies génétiques dont les manifestations cliniques sont très différentes. Plus précisément, il y a 4 maladies différentes avec cette anomalie urinaire dont la cystinurie où la seule anomalie clinique est la formation de lithiase urinaire et l'intolérance aux protéines avec lysinurie (ou LPI) où les symptômes sont graves incluant une hyperammoniémie et une diarrhée.

L'étude du transport de la lysine et de la cystine au niveau de l'épithélium intestinal isolé a permis de clarifier en partie la situation (Coicadan *et al.*, 1980). Normalement, la L-lysine est absorbée de la lumière vers le sang par un mécanisme qui fait intervenir une accumulation cellulaire contre un gradient de concentration et une dépendance de cette accumulation vis-à-vis du gradient de sodium

entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule. Ceci traduit vraisemblablement l'existence d'un co-transport sodium-lysine au niveau de la bordure en brosse. Au niveau de la membrane baso-latérale, la sortie se fait vraisemblablement par diffusion facilitée. Dans l'épithélium jéjunal isolé de sujets atteints de cystinurie, le transport de la lysine est profondément altéré puisqu'il n'y a plus d'accumulation cellulaire dépendant du sodium et que la perméabilité de la bordure en brosse pour la lysine est considérablement réduite aussi bien en présence qu'en l'absence de sodium. Ces résultats suggèrent une perte spécifique du système de co-transport lysine-sodium au niveau de la bordure en brosse dans la cystinurie.

L'épithélium de sujets atteints de LPI se comporte différemment (Desjeux *et al.*, 1980). En effet, bien qu'il existe une malabsorption de la lysine, l'épithélium accumule cet acide aminé contre un gradient de concentration et en fonction du gradient de sodium. De plus, la membrane luminale est perméable à la lysine. En fait, l'anomalie se situe au niveau de la membrane baso-latérale où il y a une diminution de la perméabilité de sortie de la lysine.

Ces résultats sont intéressants sur le plan génétique car ils indiquent que le transport des acides aminés à travers l'épithélium intestinal, peut dépendre d'un double contrôle génétique, l'un au niveau de la bordure en brosse pour le système de co-transport avec le sodium, l'autre au niveau de la membrane baso-latérale pour le système de diffusion facilitée. L'absence de l'un de ces deux systèmes de transport entraîne une malabsorption pour cet acide aminé.

En fait, la carence en lysine dans l'organisme n'existe que dans la LPI. Ceci est dû au fait que la lysine peut entrer dans la cellule épithéliale par deux voies parallèles : l'une sous forme de lysine pure, l'autre sous forme de di-peptide. Le peptide est ensuite hydrolysé. La lysine ne quitte la cellule que par un seul système de transport. Ainsi, chez le sujet avec cystinurie, la lysine est absorbée à partir de di-peptides (Desjeux *et al.*, 1977), tandis que chez le sujet atteint de LPI, le déficit de transport s'exprime indépendamment de la forme où se présente la lysine à l'intestin. Cette constatation est probablement très importante sur le plan nutritionnel si elle est généralisée à l'absorption des acides aminés. Elle suggère que la solution nutritionnelle destinée à une absorption optimale des acides aminés doit contenir des acides aminés libres et sous forme de peptides, ceci se produit au cours de l'hydrolyse intestinale des protéines, *in vivo* (Schmitz et Triadou, 1982). Cette étude a également une conséquence thérapeutique exemplaire. Il a été montré qu'une partie des symptômes de la LPI étaient dus à une hyperammoniémie par carence en arginine et en ornithine, deux acides aminés nécessaires au fonctionnement du cycle de l'urée. Or, la citruline qui est un substrat de ce cycle ne partage pas le même contrôle génétique au niveau du transport intestinal. L'addition de citruline dans l'alimentation permet une meilleure tolérance aux protéines : chez ces malades traités « à la citruline », les signes d'hyperammoniémie et de carence aux protéines régressent de manière spectaculaire.

Les résultats obtenus pour la lysine expliquent assez bien les anomalies observées pour l'arginine et l'ornithine qui ainsi partageraient à trois le même contrôle génétique au niveau de la bordure en brosse. Par contre, ils ne permettent pas d'expliquer la *sécrétion tubulaire de cystine* observée dans la cystinurie. Les résultats obtenus sur le jéjunum de sujets atteints de cystinurie indiquent une

perte de l'accumulation intracellulaire de cystine (ou de cystéine), une conservation de la perméabilité d'entrée au niveau cellulaire. De plus, il semble exister une augmentation de la perméabilité de sortie de la cystine de la cellule vers la lumière intestinale. Plus précisément, dans l'intestin témoin, au niveau de la bordure en brosse, la perméabilité d'entrée dans la cellule est 5 fois supérieure à la perméabilité de sortie vers la lumière ; ceci explique l'absorption nette vers la cellule. Dans la cystinurie, il y a perte de cette asymétrie, la perméabilité d'entrée est égale à celle de la sortie ; il n'y a plus de système d'absorption de la cystine, non pas par défaut de perméabilité, mais par perte de l'asymétrie fonctionnelle.

### B. *Monosaccharides glucose et galactose.*

L'étude de la malabsorption congénitale et sélective pour le glucose et le galactose est également riche d'enseignement. Cette maladie se révèle dès les premiers jours de vie par une diarrhée aqueuse entraînant une déshydratation intense, avec une perte de poids de 15 % en moyenne en quelques heures (pour les 8 malades que nous avons étudiés). La malabsorption du glucose et du galactose est mise en évidence par la présence de sucres réducteurs dans les selles aqueuses et acides et par l'augmentation de l'hydrogène expiré après ingestion de glucose et de galactose, mais pas de fructose (Douwes *et al.*, 1981).

L'anomalie est une perte du système de transport du glucose et du galactose au niveau de la bordure en brosse. En effet, les très belles autoradiographies quantitatives de Stirling *et al.* (1972), montrent l'absence de fixation de galactose sur la bordure en brosse et l'absence de gradient de concentration cellulaire. Les études isotopiques sur des fragments isolés confirment l'absence du pouvoir de concentration cellulaire pour le glucose et le galactose et la forte diminution de perméabilité d'entrée au niveau de la bordure en brosse. De plus, le glucose ne stimule pas le courant de court-circuit (témoin de la stimulation de l'absorption du sodium). Ainsi, l'anomalie semble être une perte du système de co-transport glucose-sodium au niveau de la bordure en brosse (Grasset *et al.*, 1979 et 1982).

Cette erreur « innée » du transport intestinal nous renseigne sur la sélectivité du contrôle génétique du transport du glucose et du galactose. En effet, il n'y a pas d'anomalie associée du transport des acides aminés (alanine ou leucine). De plus, la suppression du glucose et du galactose de l'alimentation remplacés par le fructose entraîne une guérison rapide de ces symptômes ; ceci indique qu'il n'y a pas d'atteinte du système de transport du fructose. Enfin, l'absorption du xylose, analogue très proche du glucose, n'est pas modifié *in vivo* et *in vitro* dans cette maladie (Heyman *et al.*, 1981).

La comparaison du transport du glucose dans l'intestin et dans le rein est intéressante. En effet, dans la malabsorption intestinale du glucose et du galactose, il existe souvent (5 fois sur 8 dans notre expérience) une glycosurie, mais elle est quantitativement faible et intermittente. A l'inverse, dans le diabète rénal qui est une anomalie génétique de réabsorption tubulaire du glucose, il n'y a pas de symptôme digestif (Lestrade *et al.*, 1979) et pas d'anomalie évidente du transport intestinal. Ces résultats peuvent indiquer qu'il y aurait deux systèmes de transport du glucose sous contrôle génétique au niveau de ces épithéliums, mais

chacun de ces systèmes serait dominant dans un organe. Cette conclusion est en accord avec les résultats électrophysiologiques obtenus chez l'animal. Surtout, cette anomalie génétique indique bien à quel point le transport glucose-sodium est important pour la conservation de l'eau et du sodium, au moins chez le nourrisson. En effet, au moment de l'alimentation, une grande quantité d'eau se trouve dans la lumière intestinale du fait du volume du lait maternel et des sécrétions digestives stimulées par l'alimentation. Normalement, le glucose et le galactose libérés au contact de la bordure en brosse sous l'action de la lactase stimulent la réabsorption du sodium et ainsi de l'eau qui suit passivement les mouvements du sodium. A l'inverse, en l'absence de co-transport glucose-sodium et de galactose-sodium, l'eau intestinale passe directement dans les selles (Desjeux *et al.*, 1977). Ces notions peut-être encore trop simples dans leur formulation, sont cependant largement utilisées avec succès pour le traitement des enfants ayant une diarrhée d'une autre origine.

### C. Généralisation.

Les anomalies du transport des acides aminés peuvent se manifester pour les acides aminés basiques, iminés, neutres ou acides, qu'ils soient pris en groupe ou isolément (Rosenberg et Scriver, 1977). Ceci suggère que le contrôle génétique peut s'exercer à différents niveaux pour un même acide aminé. Dans l'ensemble, le mode de transmission se rapproche du mode autosomique et récessif, mais des études plus précises sont nécessaires pour le confirmer. Sur le plan nutritionnel, il est intéressant de noter que dans l'ensemble, les conséquences sont minimales. Ceci suggère à quel point l'apport des acides aminés sous forme de peptides est important *in vivo*.

En ce qui concerne les monosaccharides, il ne semble pas exister de déficit en transport du fructose, dont le mécanisme chez l'homme est encore peu connu. Par contre, il existe des anomalies congénitales sur la perte d'activité lactase ou saccharase-isomaltase. La mise en évidence de la perte d'une fraction protéique au niveau de la bordure en brosse dans cette dernière anomalie a été une étape importante pour expliquer la perte d'une activité membranaire (Schmitz *et al.*, 1974). Cette observation privilégiée ne peut cependant s'étendre aux autres anomalies des systèmes de transport du fait de la très petite quantité de protéines membranaires impliquées dans ces systèmes et du fait que la modification fonctionnelle n'est pas nécessairement liée à l'absence de protéine dans la membrane.

Sur le plan nutritionnel, les conséquences sont très voisines de celles de la perte du transport des monosaccharides ; à la différence près que les disaccharides peuvent être remplacés par les monosaccharides qui eux sont limitants dans l'absorption des glucides. L'interaction disaccharides-monosaccharides reste encore un domaine à explorer.

Le rôle des vitamines a été mis en évidence initialement à partir de modèles de carences sélectives alimentaires. L'étude des déficits sélectifs du transport intestinal pourrait compléter les informations dans ce domaine.

En ce qui concerne les minéraux, les mécanismes du transport intestinal restent encore peu connus. Cependant, les anomalies sélectives du transport ont

permis de préciser l'importance et la spécificité de plusieurs minéraux. Il en est ainsi du zinc dont la perte sélective du transport intestinal se traduit par une maladie appelée « Acrodermatitis Enteropathica ». Les enfants qui en sont atteints présentent une diarrhée avec malabsorption intestinale, un retard de croissance et des anomalies cutanées assez caractéristiques. Tous ces signes disparaissent après restauration du pool de zinc. Par la suite, des anomalies cliniques voisines dues à une carence d'apport en zinc ont pu être corrigées également par la correction de ces déficits.

## Conclusion.

La mise en évidence et l'étude des anomalies génétiques du transport intestinal contribuent à préciser l'importance de la sélectivité de l'épithélium intestinal sur l'état nutritionnel. La prise en considération de ces anomalies doit permettre d'enrichir nos connaissances nutritionnelles.

*Journées Ingestion, Digestion, Absorption  
de l'Association française de Nutrition.  
Strasbourg, 20-21 octobre 1983.*

## Références

- AMES G. F., LEVER J., 1970. Component of histidine transport : histidine binding proteins and his P protein. *Proc. nat. Acad. Sci.*, **66**, 1096-1103.
- COICADAN L., HEYMAN M., GRASSET E., DESJEUX J. F., 1980. Cystinuria : reduced lysine permeability at the brush border of intestinal membrane cells. *Pediatr. Res.*, **14**, 109-112.
- DESJEUX J. F., TANNENBAUM C., TAI Y. H., CURRAN P. F., 1977. Effects of sugars and amino acids on sodium movement across small intestine. *Am. J. Dis. Child.*, **131**, 331-340.
- DESJEUX J. F., RAJANTIE J., SIMELL O., DUMONTIER A. M., PERHEENTUPA J., DESJEUX J. F., 1980. Lysine fluxes across jejunal epithelium in lysinuric protein intolerance. *J. clin. Invest.*, **65**, 1382-1387.
- DOUWES A. C., VAN CAILLIE M., FERNANDES J., BIJLEVED C. M. A., DESJEUX J. F., 1981. Interval breath hydrogen test in glucose-galactose malabsorption. *Eur. J. Pediatr.*, **137**, 273-276.
- GRASSET E., HEYMAN M., DUMONTIER A. M., LÉSTRADET H., DESJEUX J. F., 1979. Possible sodium and D-glucose cotransport in isolated jejunal epithelium of children. *Pediatr. Res.*, **13**, 1240-1246.
- GRASSET E., EVANS L. A. R., DUMONTIER A. M., FABERGER B., BEAU J. P., DESJEUX J. F., 1982. La malabsorption intestinale du glucose et du galactose. *Arch. fr. Pediatr.*, **39**, 729-733.
- HEYMAN M., DESJEUX J. F., GRASSET E., DUMONTIER A. M., LÉSTRADET H., 1981. Relationship between transport of D-xylose and other monosaccharides in jejunal mucosa of children. *Gastroenterology*, **80**, 758-762.
- KEPES A., 1971. In *Current topics in membranes and transport*, p. 101-134. Acad. Press, New York.
- KUSTU S. G., AMES G. F., 1974. The histidine-binding protein J, a histidine transport component, has two different functional sites. *J. biol. Chem.*, **249**, 6976-6983.
- LÉSTRADET H., LABRUNE B., DUVAL C., DESCHAMPS I., 1979. Le diabète rénal. A propos de 103 observations chez l'enfant. *Arch. fr. Pediatr.*, **36**, 760-766.
- LOWENDORF H. S., SLAYMAN C. W., 1975. Genetic regulation of phosphate transport system II in neurospora. *Biochim. biophys. Acta*, **413**, 95-105.

- MATTHEWS D. M., ADIBI S. A., 1976. Peptide absorption. *Gastroenterology*, **71**, 151-161.
- RADFORD A., 1976. *C.R.C. Handbook of biochemistry and molecular biology*, p. 739-761. Chemical Rubber Co, Cleveland, Ohio.
- ROSENBERG L. E., SCRIVER C. R., 1977. *Duncan's Diseases of Metabolism*, 7<sup>e</sup> ed., p. 465-654. Saunders, Philadelphia.
- SCHMITZ J., COMMEGRAIN C., MAESTRAGGI D., REY J., 1974. Absence of brush border sucrase-isomaltase complex in congenital sucrose intolerance. *Biomedicine*, **21**, 440-443.
- SCHMITZ J., TRIADOU N., 1982. Digestion et absorption intestinales des peptides. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, **6**, 651-661.
- SHERMAN F., LAWRENCE C. W., 1974. *Handbook of Genetics*, p. 359-393. Plenum, New York.
- SILVERMAN M., SIMON M., 1977. Identification of polypeptides necessary for chemotaxis in *Escherichia Coli*. *J. Bacteriol.*, **130**, 1317-1325.
- SLAYMAN C. W., 1978. Genetic determination of membrane transport, 238-257. In G. GIEBISCH, D. C. TOSTESON and H. H. USSING. *Membrane transport in biology*. Springer-Verlag, Berlin.
- STIRLING C. E., SCHNEIDER A. J., WONG M. D., KINTER W. B., 1972. Quantitative autcradiography of sugar transport in intestinal biopsies from normal humans and a patient with glucose-galactose malabsorption. *J. clin. Invest.*, **51**, 438-451.
-