

COURS DE METABOLISME

Chapitre 10

Pr C. ZINSOU

METABOLISME DU FRUCTOSE ET DU GALACTOSE)

A l'attention des étudiants de PCEM1

1 - INTRODUCTION

2 - DIGESTION DES GLUCIDES

2.1 - DANS LA BOUCHE

2.2 - DANS L'INTESTIN GRELE

2.3 – ABSORPTION

2.4 – DEGRADATION ANORMALE DES DISACCHARIDES

3 – METABOLISME DU FRUCTOSE

3.1 – SOURCE ALIMENTAIRE DU FRUCTOSE

3.2 - PHOSPHORYLATION DE FRUCTOSE

3.3 - CLIVAGE DE FRUCTOSE 1-PHOSPHATE

3.4 - CONVERSION DU GLUCOSE EN FRUCTOSE VIA LE SORBITOL ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

3.5 - PATHOLOGIES LIEES AU METABOLISME DU FRUCTOSE

3.5.1 – Régime riche en fructose

3.5.2 - Déficiences héritées

4 – METABOLISME DU GALACTOSE

4.1 - INTRODUCTION

4.2 - PHOSPHORYLATION DU GALACTOSE

4.3 - FORMATION D'UDP-GALACTOSE ET SA CONVERSION EN UDP-GLUCOSE

4.4 – ROLE DE L'UDP-GALACTOSE DANS LES REACTIONS BIOSYNTHETIQUES

4.4.1 - Le rôle d'UDP-galactose dans les réactions biosynthétiques

4.4.2 - Les désordres du métabolisme de galactose

4.5 – PATHOLOGIES LIEES AU METABOLISME DU GALACTOSE

5 - METABOLISME DU LACTOSE

5.1 - INTRODUCTION

5.2 - SYNTHÈSE DU LACTOSE

5.3 - CONTRÔLE HORMONAL DE SYNTHÈSE DU LACTOSE

1 - INTRODUCTION

Il existe de nombreux monosaccharides dans la nature, mais seul un petit nombre intervient comme métabolite intermédiaire ou comme composant structural chez les mammifères. Le glucose est le glucide le plus consommé par les humains. Cependant, deux autres hexoses, le fructose et le galactose, peuvent être utilisés dans des proportions non négligeables dans le régime et peuvent apporter une contribution importante au métabolisme énergétique. En outre, le galactose est un constituant important des glucides membranaires. Les glucides arrivent dans notre alimentation sous forme polymérisée (glycogène, amidon) ou libre (saccharose, lactose, glucose, fructose, etc.). Les glucides polymérisés et les disaccharides subissent une digestion avant leur absorption.

Les différents sites de digestion des glucides sont la bouche et l'intestin. Les glucides alimentaires d'origine animale et végétale sont sous forme de disaccharides et de polysaccharides nécessitant des glycosidases et des endoglycosidases pour leur hydrolyse en oses. Ces enzymes sont habituellement spécifiques de la structure et du type de liaison à hydrolyser. Il existe deux types d'endoglycosidases : $\alpha(1-4)$ et $\beta(1-4)$. Les animaux ne produisent que le premier type et ne peuvent donc pas digérer les polymères, comme la cellulose, qui contiennent les liaisons $\beta(1-4)$ entre les résidus du glucose.

2 – DIGESTION DES GLUCIDES

2.1 - DANS LA BOUCHE

Les glucides alimentaires majeurs peuvent être d'origine animale (glycogène) ou végétale (amidon composé d'amylose et d'amylopectine). La digestion commence sous l'action de α -amylase salivaire (ptyaline). L'action de l'amylase sur les amidons et le glycogène contenant des liaisons $\alpha(1-)$ et $\alpha(1-6)$ délivre un mélange d'oligosaccharides ramifiés, de maltose et de glucose. L'hydrolyse par cette enzyme se poursuit jusqu'à l'estomac.

2.2 - DANS L'INTESTIN GRELE

La forte acidité de l'estomac arrête l'action de l' α -amylase salivaire. La digestion reprend dans la partie supérieure du jéjunum sous l'action de l' α -amylase pancréatique après neutralisation de l'acidité stomacale par les sécrétions du pancréas. L'hydrolyse complète est assurée par les enzymes de l'intestin. Ces enzymes sont constituées de glycosidases et d'oligosidases, sécrétées par les cellules muqueuses intestinales auxquelles elles demeurent fixées dans la lumière de l'intestin. Le processus de l'hydrolyse ralentit au fur à mesure que le bol alimentaire progresse dans l'intestin grêle. La digestion complète conduit à un mélange d'oses, absorbés dans l'intestin.

2.3 – ABSORPTION

Le duodénum et le jéjunum absorbent les monosaccharides. Cependant différents mécanismes interviennent. L'absorption du glucose et du galactose au niveau des cellules de la muqueuse intestinale se fait par le processus de cotransport, nécessitant de l'énergie et qui entraîne l'absorption simultanée de Na^+ . L'insuline n'est pas nécessaire au prélèvement du glucose. La libération des oses dans le flux sanguin se fait par transport facilité ou par simple diffusion.

2.4 – DEGRADATION ANORMALE DES DISACCHARIDES

Seuls les monosaccharides sont absorbés. Un défaut dans l'hydrolyse des disaccharides les fait passer dans le gros intestin. Ces produits sont osmotiquement actifs et entraînent un appel d'eau qui crée une diarrhée osmotique. En outre, ces composés alimentent la fermentation bactérienne dans le gros intestin avec comme conséquence un fort dégagement de CO₂ qui entraîne la flatulence. On l'observe dans les cas suivants :

- Défauts héréditaires – Des déficiences en disaccharidases ont été reportées chez des enfants qui présentent une intolérance à ces composés. Les enzymes sécrétées par les muqueuses ne restent pas fixées mais sont rapidement entraînées, causant la diarrhée mentionnée plus haut.

- Défauts généralisés - Ils sont souvent le fait de dommages causés à l'intestin par la maladie, les médicaments ou la malnutrition.

- Intolérance au lactose - Elle est particulièrement observée dans certaines races : 90 % des adultes africains et asiatiques présentent une intolérance au lactose. Elle n'est pas due à l'absence de lactase (β -galactosidase) mais plutôt à une production insuffisante. Elle semble déterminée génétiquement.

Le diagnostic des intolérances au disaccharide peut être réalisé pour chaque sucre en faisant un test spécifique de tolérance oral et en mesurant la quantité de gaz hydrogène dégagé dans l'air expiré. Ceci donne une bonne indication de la quantité de sucres non utilisés mais métabolisés par l'activité de la flore intestinale.

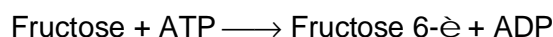
3 – METABOLISME DU FRUCTOSE

3.1 – SOURCE ALIMENTAIRE DU FRUCTOSE

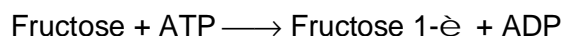
Dans les pays occidentaux 15 à 20 % des calories contenues dans le régime sont fournies par le fructose (à peu près 100 g/jour). La source majeure de fructose est le saccharose qui, après clivage, libère en quantité équimoléculaire du fructose et du glucose. Le fructose se trouve aussi sous forme libre dans beaucoup de fruits, légumes et dans le miel. L'entrée de fructose dans les cellules n'est pas insulino-dépendante, différant ainsi du glucose. Elle est facilitée par des transporteurs notamment les GLUT2 et GLUT5. Contrairement au glucose, le fructose ne déclenche pas la sécrétion d'insuline.

3.2 - PHOSPHORYLATION DU FRUCTOSE

Comme pour tous les hexoses, la métabolisation du fructose débute par sa phosphorylation. L'affectation d'un groupement phosphoryle peut être réalisée par l'hexokinase ou la fructokinase. L'hexokinase phosphoryle le glucose dans toutes les cellules compte tenu de sa forte affinité pour ce composé et tous les autres hexoses peuvent aussi lui servir de substrats. Cependant, elle a une affinité faible (c'est à dire un Km élevé) pour le fructose et la concentration en glucose est toujours saturante à l'état normal. Si la concentration intracellulaire en fructose devient exceptionnellement élevée, une faible quantité est convertie en fructose 6-è par l'hexokinase.

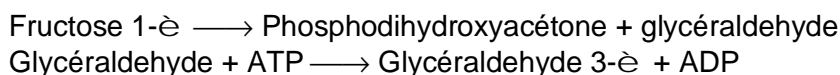


La fructokinase est l'enzyme principale de la phosphorylation du fructose. Elle se trouve dans le foie (qui traite la majeure partie du fructose alimentaire), dans le rein et dans l'intestin grêle. Elle convertit le fructose en fructose 1-è utilisant l'ATP comme donneur de phosphate.



3.3 - CLIVAGE DU FRUCTOSE 1-è

Le fructose 1-è n'est ni isomérisé en fructose 6-è, ni phosphorylé en fructose-1,6-bisè. Il est clivé par **fructose 1-è aldolase (ou aldolase 2)** en phosphodihydroxyacétone (PDHA) et D-glycéraldéhyde. PDHA peut entrer dans la glycolyse ou dans la néoglucogenèse après isomérisation en glycéraldéhyde 3-è. Le D-glycéraldéhyde peut être métabolisé, après phosphorylation en présence de l'ATP, par **D-glycéraldéhyde kinase**.

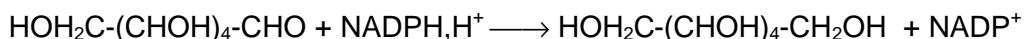


Malgré une activité faible de l'aldolase 2 par rapport à celle de l'Aldolase 1 (de la glycolyse) qui clive le fructose-1,6-bisè, la vitesse de métabolisation du fructose est supérieure à celle du glucose parce que le fructose 1-è contourne la Phosphofructokinase 1, site de contrôle le plus important de la glycolyse. Les niveaux élevés de fructose dans un régime augmentent considérablement la vitesse de production de l'acétyl-CoA et par voie de conséquence celle de la lipogenèse dans le foie (figure 1).

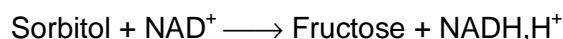
3.4 - CONVERSION DU GLUCOSE EN FRUCTOSE VIA LE SORBITOL ET PATHOLOGIES ASSOCIEES

La plupart des hexoses sont rapidement phosphorylés dès leur entrée dans les cellules. Ils sont de ce fait piégés dans les cellules, parce que les composés phosphorylés ne peuvent pas circuler librement à travers les membranes. Un autre moyen pour empêcher un hexose de traverser la membrane consiste à réduire la fonction carbonyle en fonction alcool, ce qui augmente ainsi son hydrophilie

L'**aldohexose réductase** réduit le glucose en sorbitol. Cette enzyme se rencontre dans beaucoup de tissus tels que le cristallin, la rétine, les cellules de Schwann, les nerfs périphériques, le rein, le placenta, les globules rouges, les ovaires et les testicules.



Dans le foie, les ovaires et les testicules il y a une seconde enzyme, la **sorbitol déshydrogénase**, qui peut oxyder le sorbitol en fructose. La séquence des deux réactions transforme le glucose en fructose dans les cellules des testicules, pour lesquelles le fructose constitue la source d'énergie préférentielle. La conversion du sorbitol en fructose dans le foie permet au sorbitol alimentaire d'être converti en un substrat de la glycolyse ou de la néoglucogenèse.



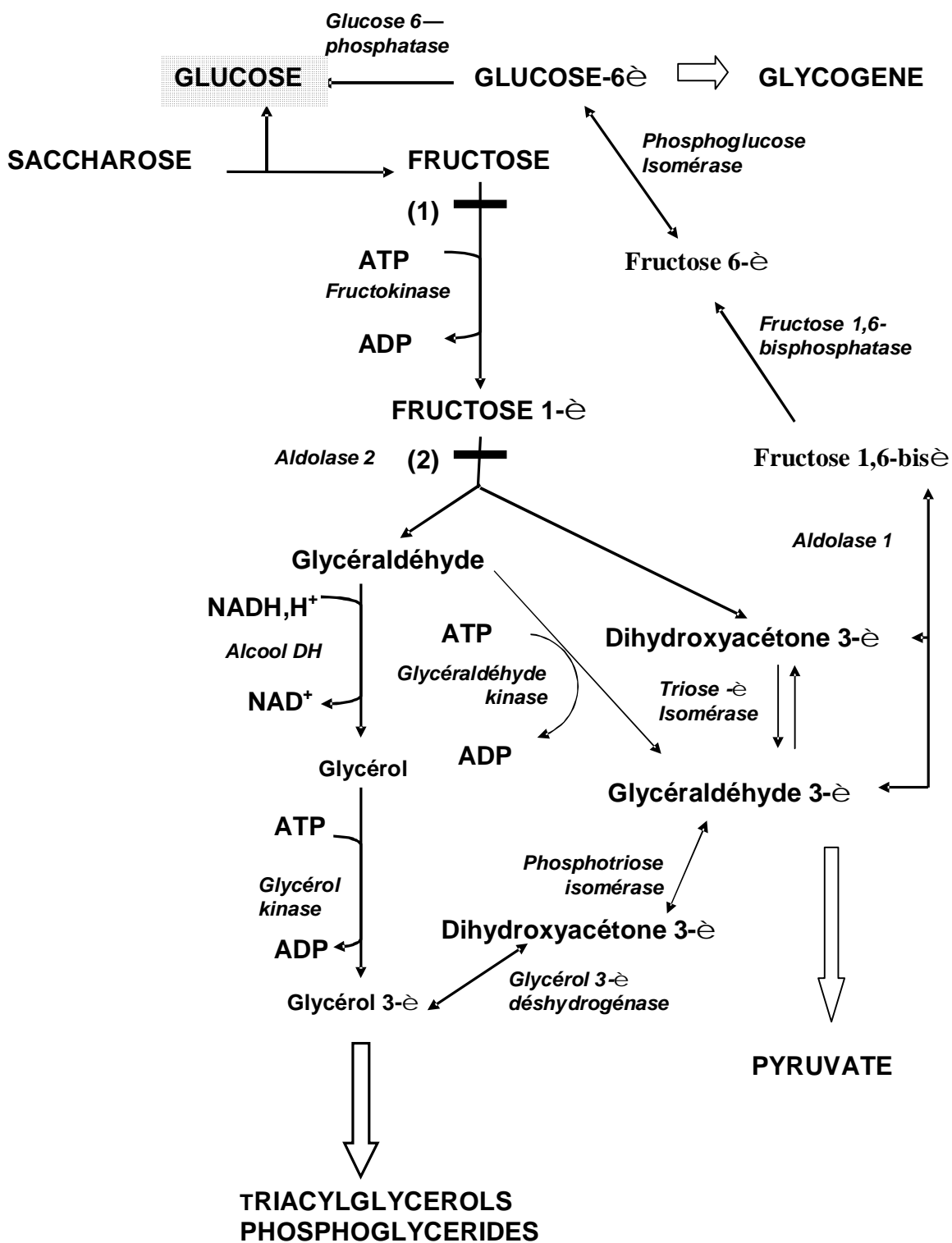


Figure 1 : Résumé du métabolisme du fructose et des sites susceptibles d'être affectés par des déficiences.

Comme l'insuline n'est pas requise pour son entrée, de grandes quantités de glucose peuvent entrer dans les cellules des organes cités plus haut, en cas d'hyperglycémie, diabète non traité par exemple. En présence de concentrations élevées en glucose intracellulaire et avec un approvisionnement adéquat en NADPH,H⁺, **l'aldohexose réductase** provoque un accroissement significatif du sorbitol qui reste piégé à l'intérieur de la cellule. Le phénomène est exacerbé quand l'activité de la sorbitol déshydrogénase est faible ou inexistante, comme donc la rétine, le cristallin, le rein, et les cellules nerveuses.

Dans ces conditions l'accumulation du sorbitol cause de forts effets osmotiques et la forte rétention d'eau qui en découle provoque le gonflement des cellules. Certaines modifications pathologiques associées au diabète peuvent être attribuées à ce phénomène, incluant la formation de cataracte, la neuropathie périphérique et les problèmes vasculaires conduisant à la néphropathie et à la rétinopathie.

3.5 – PATHOLOGIES LIEES AU METABOLISME DU FRUCTOSE

Les désordres cliniques liés au métabolisme du fructose peuvent résulter d'un apport excessif de fructose supérieur à la capacité de transformation du fructose en métabolites intermédiaires dans l'organisme. Ils peuvent aussi être la conséquence des déficiences héréditaires dans la synthèse des enzymes-clés du métabolisme du fructose qui peuvent avoir des effets cliniques sévères.

3.5.1 – Régime riche en fructose

Un apport excessif du fructose dans le régime alimentaire peut affecter le fonctionnement du foie. La phosphorylation du fructose en fructose 1-è est rapide, tandis que la réaction de clivage du fructose 1-è par l'aldolase 2 est relativement lente. Le fructose 1-phosphate peut ainsi s'accumuler, avec une diminution des niveaux intracellulaires du phosphate inorganique (Pi). Comme le pool de phosphate est limité, il en résulte une séquestration d'une grande partie du phosphate disponible, une diminution de la production de l'ATP à partir de ADP et de Pi dans le foie. ADP et AMP non converti en ATP s'accumulent et subissent une dégradation plus profonde avec comme conséquence une hyperuricémie et la goutte

3.5.2 - Déficiences hérédités

L'absence de l'une des enzymes-clés nécessaires à l'entrée du fructose dans les voies métaboliques peut entraîner des conséquences graves. :

- Ø L'insuffisance ou le manque de **fructokinase** provoque une fructosurie, accumulation du fructose dans les urines
- Ø L'absence de **l'aldolase 2**, qui clive le fructose 1-è intracellulaire, entraîne son piégeage dans le foie et le dysfonctionnement de ce dernier, ce qui peut s'accompagner d'hypoglycémie sévère, de vomissement, de jaunisse, et d'hémorragie ;.

Le traitement pour ce groupe de maladies consiste à limiter strictement l'apport du fructose donc du saccharose dans le régime.

4 - METABOLISME DU GALACTOSE

4.1 – INTRODUCTION

La source majeure de galactose est le lactose contenu dans les produits lactés et le lait. L'hydrolyse du lactose est assurée par la β -galactosidase (lactase) fixée sur la membrane externe des cellules muqueuses de l'intestin. Le galactose peut aussi provenir de la dégradation lysosomale des glycoprotéines et des glycolipides, constituants importants des membranes, et aussi du renouvellement des constituants cellulaires de l'organisme. Comme pour le fructose, l'entrée du galactose dans les cellules n'est pas insulino-dépendante. Le transport facilité est assuré par les GLUT1 et GLUT2. Il peut faire aussi l'objet de cotransport comme le glucose.

4.2 - PHOSPHORYLATION DU GALACTOSE

Comme les autres hexoses le galactose doit être phosphorylé avant d'être métabolisé. La plupart des tissus ont l'enzyme spécifique dans ce but, la **galactokinase**. Le galactose qui arrive par le flux sanguin est phosphorylé par la galactokinase hépatique en galactose 1-è. L'ATP est le donneur du phosphate.

4.3 - FORMATION D'UDP-GALACTOSE ET SA CONVERSION EN UDP-GLUCOSE

Le galactose 1-è ne peut pas entrer dans la voie glycolytique. Pour ce faire il faut qu'il soit converti en glucose 1-è. La conversion est obtenue à travers une séquence de réactions (figure 2). Elle conduit à la formation d'un intermédiaire très important, UDP-galactose. Ce dernier est obtenu à partir d'un transfert de l'UDP entre l'UDP-glucose et le galactose 1-è avec libération du glucose 1-è. La réaction est catalysée par l'**UDP-glucose galactose 1-è uridylyltransferase**.

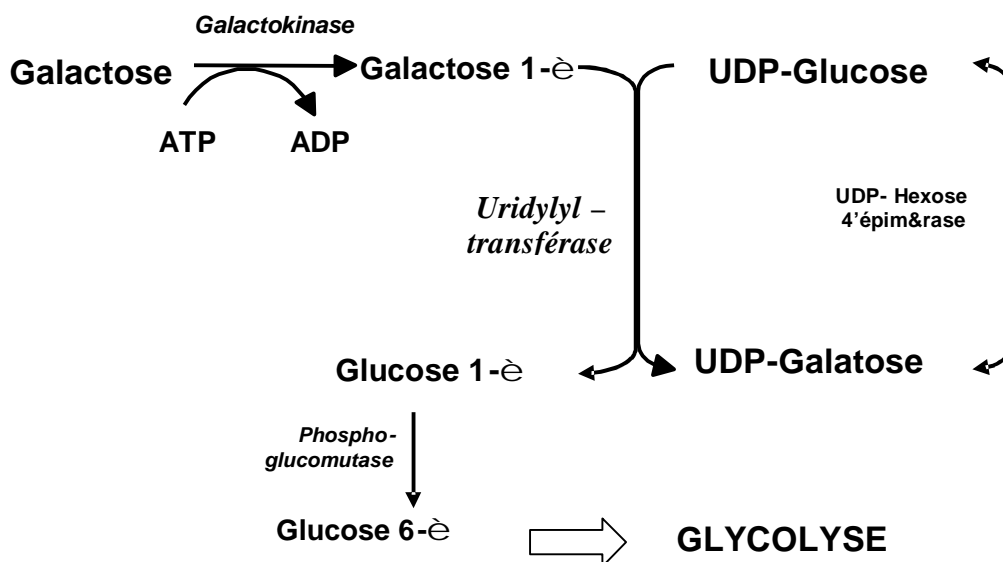


Figure 2 : Voie annexe de conversion du galactose en glucose

L'UDP-galactose formé peut être converti en UDP-glucose par l'UDP-hexose 4' épimérase. Le nouvel « UDP-glucose » et un galactose 1-è servent de substrats à l'uridylyltransférase pour la formation de l'UDP-galactose avec libération du glucose 1-è. L'UDP-galactose est ensuite converti en UDP-glucose et le processus se poursuit. L'ensemble constitue une voie annexe de conversion de galactose 1-è en glucose 1-è. Ce dernier peut alimenter directement la synthèse du glycogène, être isomérisé en glucose 6-è pour approvisionner la glycolyse ou être hydrolysé dans le foie en glucose, excrété dans le flux sanguin (figure 2).

4.4 - ROLE DE L'UDP-GALACTOSE DANS LES REACTIONS BIOSYNTHETIQUES

Outre sa transformation en UDP-glucose, il est le donneur d'unités de galactose dans un nombre de voies biosynthétiques, incluant la synthèse du lactose, des glycoprotéines, des glycolipides et des glycosaminoglycanes. En cas d'absence du galactose dans le régime les besoins en galactose peuvent être satisfaits par le système d'interconversion de UDP-glucose en UDP-galactose assurée par l'UDP-hexose 4-épimérase qui catalyse une réaction réversible.

4.5 - PATHOLOGIES LIEES AU METABOLISME DU GALACTOSE

Plusieurs désordres dans le métabolisme du galactose peuvent être observés. Les sites responsables sont connus et indiqués sur la figure 3

- Déficience en **galactokinase** : Cette déficience s'accompagne de galactosémie et de galactosurie. Lorsque le galactose est présent dans le régime, il peut être réduit, par l'**aldohexose réductase**, en présence de NADPH,H⁺, en galactitol dans le foie, le cristallin, le tissu nerveux et les vésicules séminales. Une quantité élevée de galactitol peut provoquer la cataracte.
- Déficience en **uridylyltransférase** : Elle provoque une galactosémie et une galactosurie. On observe aussi une accumulation de galactose 1-è et de galactitol dans le foie, les reins, le cristallin, le tissu nerveux, pouvant entraîner un dysfonctionnement du foie, un retard mental et la cataracte.
- Intolérance au lactose : Trois types sont observés et liés aux déficiences et désordres suivants :
 - Dysfonctionnement de la muqueuse intestinale
 - Chez les enfants prématurés (déficience passagère ou congénitale)
 - Déficience liée à l'ablation d'une partie de l'intestin grêle
 - Déficience provenant de dommages causés aux muqueuses de l'intestin grêle.
 - Déficience en enzymes des cellules muqueuses de l'intestin grêle qui élimine les sources de galactose contenu dans le régime.
 - Production par l'organisme de UDP-GALACTOSE grâce à son UDP-hexose 4'-épimérase.

5 - METABOLISME DU LACTOSE

5.1 - INTRODUCTION

Le lactose est un disaccharide, qui consiste en une molécule de β -galactose attaché par une liaison $\beta(1-4)$ au glucose. Donc, le lactose est le galactosyl $\beta(1,4)$ -glucose. Il est produit par les glandes mammaires de certains mammifères. Le lait et les produits laitiers sont les sources alimentaires de lactose.

5.2 - SYNTHÈSE DU LACTOSE

Le lactose est synthétisé par la lactose synthase (UDP-galactose - glucose galactosyltransférase), qui transfère le galactose de UDP-galactose sur le glucose, libérant UDP. Cette enzyme est composée de deux protéines, A et B. La protéine A est la galactosyltransférase, rencontrée dans de nombreux tissus de l'organisme. Dans les tissus autres que les glandes mammaires allaitantes, cette enzyme transfère le galactose d'UDP-galactose sur la N-acétyl-D-glucosamine pour former la N-acétyl-lactosamine, un constituant structural important des glycoprotéines. En revanche, la protéine B est exprimée uniquement dans les glandes mammaires allaitantes. Elle représente l' α -lactalbumine du lait.

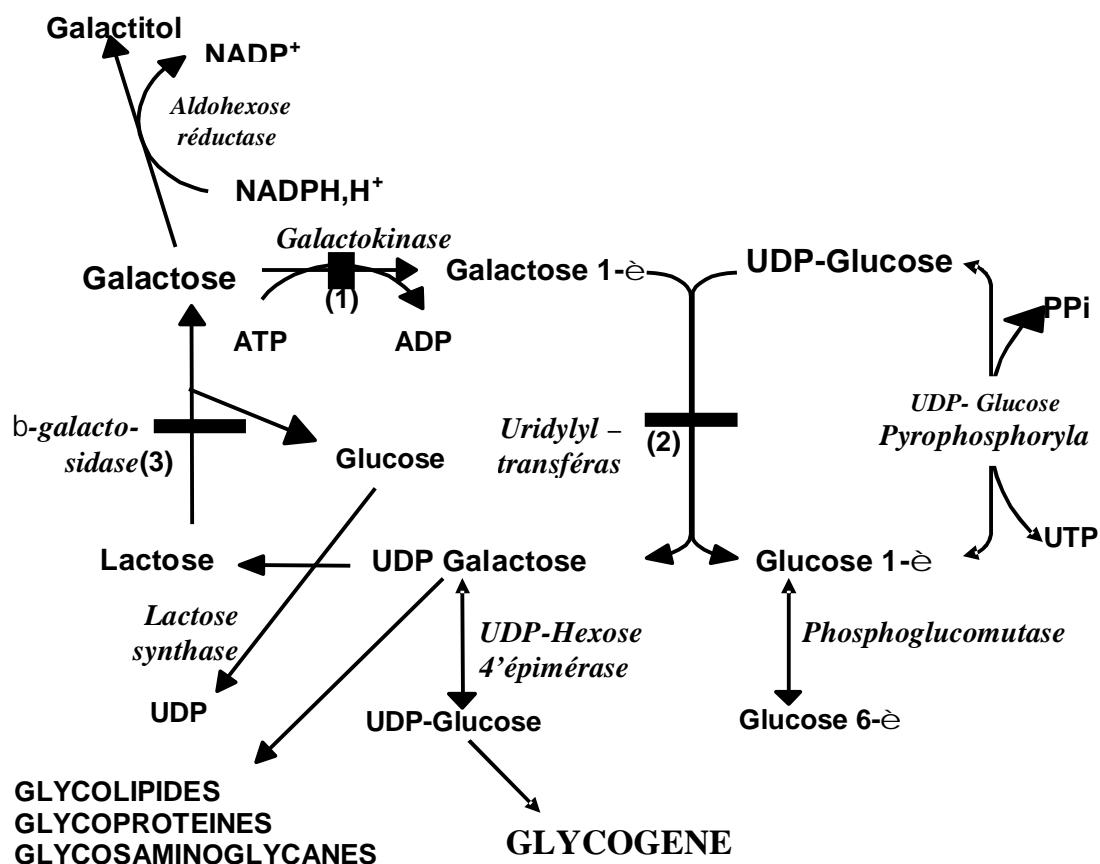


Figure 3 : Résumé du métabolisme du galactose et du lactose et des sites affectés par des déficiences.

5.3 - CONTROLE HORMONAL DE LA SYNTHÈSE DU LACTOSE

La glande mammaire synthétise la N-acetyl-lactosamine avant et pendant la grossesse. Pendant cette période la progestérone inhibe la synthèse de la protéine B (α -lactalbumine). Après la naissance, l'inhibition est levée par la chute du niveau de la progestérone et par la forte stimulation de la synthèse de la prolactine. Cette dernière, à son tour, active la synthèse de l' α -lactalbumine (protéine B). Cette dernière se comporte comme une protéine régulatrice de la protéine A (enzyme). L'association de la protéine B à la protéine A (formation d'un complexe) modifie la spécificité de l'enzyme et la transforme en lactose synthase. Le transfert du galactose se fait alors sur le glucose (formation du lactose) plutôt que sur la N-acétyl-glucosamine.
