

## **GLUT1 érythrocytaire** **Un mécanisme de compensation** **chez les mammifères incapables** **de synthétiser la vitamine C**

Amélie Montel-Hagen, Sandrina Kinet, Nicolas Manel, Cédric Mongellaz, Rainer Prohaska, Jean-Luc Battini, Jean Delaunay, Marc Sitbon, Naomi Taylor

Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, CNRS, Université Montpellier I et II, Montpellier France.  
[naomi.taylor@igmm.cnrs.fr](mailto:naomi.taylor@igmm.cnrs.fr)  
[amelie.montel@igmm.cnrs.fr](mailto:amelie.montel@igmm.cnrs.fr)

► Substrat essentiel de multiples processus physiologiques, l'acide ascorbique, ou vitamine C, est aussi un puissant antioxydant. Il est synthétisé à partir du glucose chez la plupart des mammifères, sauf chez l'homme et les autres primates du sous-ordre des haplorhiniens, chez le cobaye et les chauves-souris frugivores, espèces qui ont curieusement en commun d'avoir perdu cette capacité de synthèse. De fait, des mutations génétiques indépendantes, apparues respectivement il y a 40-50 et 25 millions d'années chez les primates et le cobaye, ont rendu inactive la gulonolactone oxydase (GLO), enzyme essentielle dans la voie de biosynthèse de l'acide ascorbique. Cette inactivation rend ces espèces totalement dépendantes d'un apport extérieur en acide ascorbique.

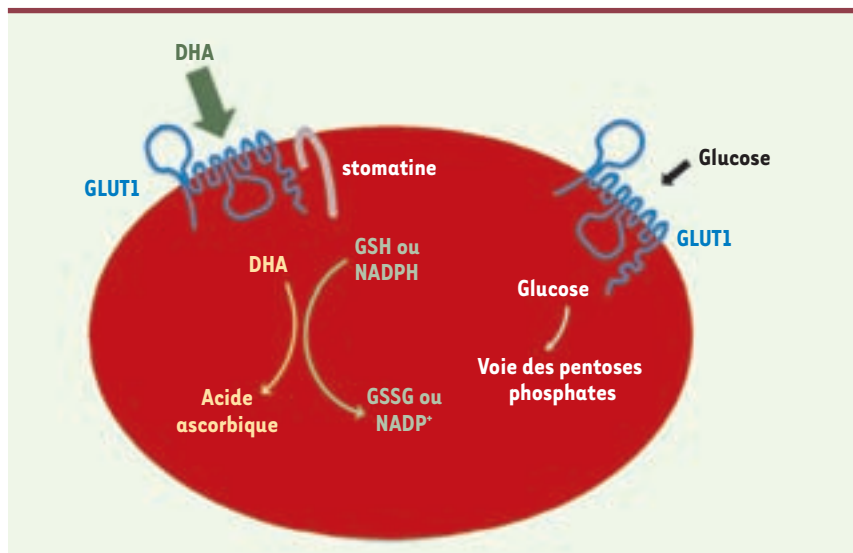
Ainsi, l'apport recommandé en vitamine C chez l'homme s'élève en moyenne à 1 mg/kg/jour. Cependant, cette dose reste débattue car elle est bien inférieure à ce que les autres mammifères synthétisent naturellement (par exemple jusqu'à 200 mg/kg chez la chèvre), et reste même très inférieure à ce que les autres primates consomment (entre 2 000 et 8 000 mg par jour). Quoi qu'il en soit, il est vraisemblable que toutes les espèces incapables de synthétiser la vitamine C aient développé des mécanismes efficaces pour son absorption, transport et maintien dans les différents tissus.

### **GLUT1 et stomatine dans le transport préférentiel de la vitamine C par les érythrocytes humains**

La vitamine C existe sous trois formes selon le degré d'oxydoréduction : la forme réduite ou acide ascorbique, la forme semi-réduite mono-oxydée ou acide monodéhydroascorbique, et la forme oxydée ou acide déshydroascorbique (DHA). Chaque étape d'oxydation est réversible et permet de redonner de l'acide ascorbique. Celui-ci est transporté à travers les membranes

cellulaires par les co-transporteurs spécialisés sodium-ascorbate SVCT1 et SVCT2, alors que le DHA, forme oxydée, entre dans les cellules par l'intermédiaire de GLUT1, GLUT3 ou GLUT4, transporteurs du glucose de la superfamille des GLUT qui comprend 14 membres.

Dans le sang, l'acide ascorbique plasmatique est oxydé en DHA. Le DHA est capté par les érythrocytes par l'intermédiaire de GLUT1 et y est immédiatement réduit en acide ascorbique



**Figure 1. GLUT1 et stomatine dans le recyclage du DHA en acide ascorbique par les érythrocytes humains.** Lors de sa captation par GLUT1 dans les érythrocytes, le DHA piégé à l'intérieur de la cellule est instantanément converti en acide ascorbique. Cette réduction du DHA en acide ascorbique dans les érythrocytes est dépendante du GSH et du NADPH. Cela génère, au moins de façon transitoire, un gradient d'acide ascorbique à travers la membrane de l'érythrocyte, favorisant la diffusion de l'ascorbate vers l'extérieur de la cellule (adapté de [7]).



(Figure 1). Ce cycle induit la formation d'un gradient d'acide ascorbique à travers la membrane de l'érythrocyte et permet sa rediffusion vers le plasma [7].

GLUT1 est présent à la surface des globules rouges humains à raison de plus de 200 000 molécules par cellule [9]. Pour autant, la régulation de son expression restait méconnue, en grande partie du fait de l'absence d'anticorps fiables dirigés contre sa partie extracellulaire, partie peu immunogène et très conservée parmi les espèces [2]. L'identification de GLUT1 comme récepteur de l'enveloppe du rétrovirus de la leucémie T humaine (HTLV, *human T-cell leukemia virus*) [4, 6], a permis de contourner ce problème grâce au développement d'un nouveau ligand de surface de GLUT1, dérivé de la glycoprotéine d'enveloppe de HTLV [1]. Ce ligand, qui lie la boucle extérieure carboxy-terminale de GLUT1 [3] et est utilisable en cytométrie en flux, représente un outil unique pour la détection des molécules de

GLUT1 présentes à la surface cellulaire [2, 5, 10].

Grâce à ce nouveau ligand, nous avons suivi l'expression en surface de GLUT1 dans un modèle *ex vivo* de l'érythropoïèse humaine [8]. Nous avons observé que GLUT1 est exprimé dès le stade érythroblaste, avec une augmentation de l'expression au cours de la différenciation, pour atteindre un pic d'expression dans les érythrocytes matures énucléés. Nous avons découvert que cette augmentation corrélait avec une augmentation de la captation du DHA alors que, curieusement, le transport même du glucose diminuait. De fait, nous avons montré que contrairement à ce qui se passe dans les cellules nucléées, le glucose n'entre pas en compétition avec le DHA pour le transport par GLUT1 dans les érythrocytes. Cette prédilection des globules rouges pour le transport de la vitamine C, même en présence d'une concentration importante de glucose (5 mM dans le plasma), permet ainsi la captation immédiate de doses même

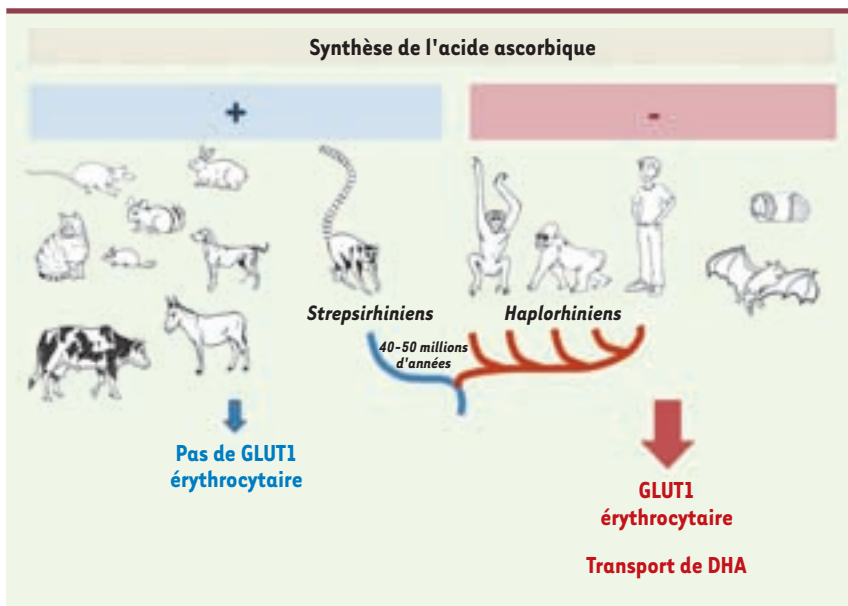
très faibles de DHA et concorde avec le processus de recyclage de l'acide ascorbique.

Nous avons mis en évidence que cette particularité des globules rouges humains était liée à la présence d'une autre protéine membranaire associée à GLUT1 : la stomatine. Cette protéine apparaissait en effet au cours de l'érythropoïèse, en parallèle avec la perte de l'effet compétitif du glucose sur la captation de DHA (Figure 1). De plus, la surexpression de stomatine dans une lignée cellulaire entraîne une diminution de la captation de glucose et une augmentation de celle du DHA. De fait, les érythrocytes de patients atteints de stomatocytose ont des niveaux d'expression très réduits de stomatine et montrent une augmentation du transport du glucose et une diminution de celui du DHA. Ces observations arguent en faveur d'un rôle de la stomatine dans le transport préférentiel de DHA [8].

#### Les érythrocytes de la souris adulte n'expriment pas GLUT1 mais GLUT4

Les mesures de transport de glucose dans les globules rouges humains ont toujours montré une captation significativement plus élevée par rapport à celle des autres espèces. Par extrapolation, on supposait que cela était dû à la densité plus importante de GLUT1 observée sur les érythrocytes humains. Mais, de façon inattendue, nous avons aussi découvert que les érythrocytes de souris, qui expriment GLUT1 juste après la naissance, perdent cette propriété en quelques jours. En fait, nous avons montré que la capture de glucose par les érythrocytes murins adultes était assurée par GLUT4, et non GLUT1 [8].

**GLUT1 érythrocytaire et captation de DHA sont caractéristiques des espèces incapables de synthétiser la vitamine C** C'est cette grande disparité d'expression entre globules rouges humains et murins qui nous a conduits à chercher



**Figure 2. GLUT1 érythrocytaire et captation de DHA chez les espèces incapables de synthétiser la vitamine C.** Chez les mammifères, seules les espèces dont le gène de la GLO (gulonolactone oxydase) est muté (cobaye, chauve-souris frugivores, humains et primates haplorhiniens) expriment GLUT1 à la surface de leurs globules rouges. Chez l'homme, nous avons montré que la stomatine est impliquée dans la captation efficace du DHA par GLUT1 [8].

les pressions de sélection qui auraient permis de maintenir l'expression de GLUT1 dans les érythrocytes humains. Nous avons ainsi émis l'hypothèse que la captation de DHA par le GLUT1 des globules rouges humains pouvait être liée à l'incapacité de l'homme à synthétiser la vitamine C. Effectivement, nous avons observé que seules les espèces dont le gène de la GLO est muté (humains, primates supérieurs, chauve-souris frugivores, et cobaye) exprimaient GLUT1 à la surface de leurs érythrocytes, alors que nous n'avons détecté aucune expression de GLUT1 sur les globules rouges de nombreuses espèces qui synthétisent la vitamine C (Figure 2). En accord avec ces observations, nous avons déterminé que bien que le transport de glucose soit équivalent dans les érythrocytes de souris et de cobaye, seuls ces derniers montrent une captation efficace du DHA [8].

Notre hypothèse s'est vérifiée plus avant : l'inactivation de la GLO est apparue à la divergence entre les strepsirhiniens (dont font partie les lému-

riens) qui synthétisent la vitamine C, et les haplorhiniens (dont font partie les primates supérieurs et les humains) qui ont perdu cette capacité. Aussi avons-nous montré que les érythrocytes des lémuriniens n'expriment pas GLUT1 à leur surface et ne transportent pas significativement le DHA, contrairement à tous les autres primates haplorhiniens testés (Figure 2).

Le maintien d'un GLUT1 érythrocytaire chez l'adulte, accompagné d'un mécanisme de recyclage préférentiel de l'acide ascorbique au lieu du glucose, semble donc avoir émergé parallèlement à la perte de capacité de synthèse de la vitamine C au cours de l'évolution, conférant une propriété commune inattendue aux primates supérieurs, aux cobayes et aux chauve-souris frugivores. ♦

### Red cell GLUT1 compensates for the lack of vitamin C synthesis in mammals

#### RÉFÉRENCES

1. Kim FJ, Manel N, Garrido EN, et al. HTLV-1 and -2 envelope SU subdomains and critical determinants in receptor binding. *Retrovirology* 2004 ; 1 : 41.

2. Kinet S, Swainson L, Lavanya M, et al. Isolated receptor binding domains of HTLV-1 and HTLV-2 envelopes bind Glut-1 on activated CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells. *Retrovirology* 2007 ; 4 : 31.
3. Manel N, Battini JL, Sitbon M. Human T cell leukemia virus envelope binding and virus entry are mediated by distinct domains of the glucose transporter GLUT1. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 29025-9.
4. Manel N, Kim FJ, Kinet S, et al. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell* 2003 ; 115 : 449-59.
5. Manel N, Kinet S, Battini JL, et al. The HTLV receptor is an early T-cell activation marker whose expression requires de novo protein synthesis. *Blood* 2003 ; 101 : 1913-8.
6. Manel N, Kinet S, Kim FJ, et al. GLUT-1 est le récepteur des rétrovirus humains HTLV. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 277-9.
7. May JM. Ascorbate function and metabolism in the human erythrocyte. *Front Biosci* 1998 ; 3 : d1-10.
8. Montel-Hagen A, Kinet S, Manel N, et al. Erythrocyte Glut1 triggers dehydroascorbic acid uptake in mammals unable to synthesize vitamin C. *Cell* 2008 ; 132 : 1039-48.
9. Mueckler M. Facilitative glucose transporters. *Eur J Biochem* 1994 ; 219 : 713-25.
10. Swainson L, Kinet S, Manel N, et al. Glucose transporter 1 expression identifies a population of cycling CD4<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> human thymocytes with high CXCR4-induced chemotaxis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 12867-72.

#### TIRÉS À PART

A. Montel-Hagen



ISBN : 2-84254-111-1 86 pages

### Bon de commande

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex  
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Stress oxydatif et alicaments** : 14 € + 3 € de port = **17 € TTC**

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature : .....

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | |