

## Régulation du métabolisme hépatique par le gonflement cellulaire

Louis Hue  
Vinciane Gaussin  
Alain Lavoinne  
Alfred J. Meijer

La synthèse du glycogène hépatique et des acides gras est augmentée par certains acides aminés (glutamine, alanine, proline). Le mécanisme de cette stimulation fait intervenir le gonflement de l'hépatocyte à la suite du co-transport de l'acide aminé et de  $\text{Na}^+$ . La diminution de volume compensatoire se fait par sortie de  $\text{K}^+$  et de  $\text{Cl}^-$  accompagnés d'eau. Il en résulte une augmentation de la concentration cellulaire de glutamate et d'aspartate et une réduction de celle de  $\text{Cl}^-$ . Or le glutamate et l'aspartate sont activateurs de la glycogène synthase et de l'acétyl-CoA carboxylase, deux enzymes clés de la synthèse du glycogène et de la lipogenèse. L'activation de ces enzymes serait sous la dépendance d'une protéine phosphatase de type 2A qui convertirait les enzymes inactives sous forme phosphorylée en leur forme active déphosphorylée. Cette voie de transmission du signal anabolisant rappelle celle décrite chez la levure, apparentée elle aussi à la régulation osmotique.

### ADRESSE

L. Hue : professeur ; V. Gaussin : chercheur à l'université catholique de Louvain. Unité hormones et métabolisme, International institute of cellular and molecular pathology et université catholique de Louvain, ICP boîte 7529, 75, avenue Hippocrate, B-1200 Bruxelles, Belgique. A. Lavoinne : professeur, UFR médecine-pharmacie de Rouen, 97, avenue de l'Université, 76800 Saint-Étienne-du-Rouvray, France. A.J. Meijer : docteur ès sciences, Academic medical center, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef, 15, NL-1105AZ Amsterdam, Pays-Bas.

L'étude des mécanismes responsables de la stimulation de la synthèse du glycogène par certains acides aminés dans le foie nous a conduits à considérer le volume cellulaire comme étant un élément régulateur du métabolisme hépatique. Cet article retrace brièvement notre parcours et résume également les observations récentes faites par d'autres groupes de chercheurs.

### Stimulation de la synthèse du glycogène et des lipides

Le foie peut stocker des quantités relativement importantes de glycogène

ne qu'il utilise pour alimenter la glycémie au cours du jeûne. Dans des préparations *ex vivo* (foie perfusé ou hépatocytes isolés), le glucose utilisé à des concentrations physiologiques (5-15 mM) n'est pas un bon substrat pour la synthèse du glycogène [1]. La capacité de synthèse peut cependant être augmentée lorsque certains acides aminés, tels que la glutamine, l'alanine et la proline, sont ajoutés à de telles préparations [2]. Cet effet est observé en présence de concentrations physiologiques en acides aminés et s'applique donc à la situation *in vivo*.

L'analyse de cette synergie métabolique a montré que ces acides aminés n'agissaient pas en tant que précurseurs néoglycogéniques, puisque la

## RÉFÉRENCES

1. Hue L, Bontemps F, Hers HG. The effect of glucose and of potassium ions on the interconversion of the two forms of glycogen phosphorylase and of glycogen synthetase in isolated rat liver preparations. *Biochem J* 1975; 152: 105-14.
2. Katz J, Golden S, Wals PA. Stimulation of hepatic glycogen synthesis by amino acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1976; 73: 3433-7.
3. Okajima F, Katz J. Effects of mercaptopicolinic acid and of transaminase inhibitors on glycogen synthesis by rat hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1979; 87: 155-62.
4. Rognstad R. Possible role for carbamoyl phosphate in the control of liver glycogen synthesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 130: 229-33.
5. Lavoine A, Baquet A, Hue L. Stimulation of glycogen synthesis and lipogenesis by glutamine in isolated rat hepatocytes. *Biochem J* 1987; 248: 429-37.
6. Carabaza A, Ricart MD, Mor A, Guinovart JJ, Ciudad CJ. Role of AMP on the activation of glycogen synthase and phosphorylase by adenosine, fructose, and glutamine in rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1990; 265: 2724-32.
7. Bode AM, Nordlie RC. Reciprocal effects of proline and glutamine on glycogenesis from glucose and ureagenesis in isolated, perfused rat liver. *J Biol Chem* 1993; 268: 16298-301.
8. Gustafson L, Romp N, van Woerkom GM, Meijer AJ. Carbamoyl phosphate and ureagenesis are not involved in amino-acid-stimulated glycogenesis. *Eur J Biochem* 1994; 223: 553-6.
9. Rognstad R. Effects of amino acid analogs and amino acid mixtures on glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Biochem Arch* 1986; 2: 185-90.
10. Hoffmann EK, Simonsen LO. Membrane mechanisms in volume and pH regulation in vertebrate cells. *Physiol Rev* 1989; 69: 315-82.
11. Baquet A, Lavoine A, Hue L. Comparison of the effects of various amino acids on glycogen synthesis, lipogenesis and ketogenesis in isolated rat hepatocytes. *Biochem J* 1991; 273: 57-62.
12. Guzman M, Velasco G, Castro J, Zammit VA. Inhibition of carnitine palmitoyltransferase I by hepatocyte swelling. *FEBS Lett* 1994; 344: 239-41.
13. Baquet A, Hue L, Meijer AJ, van Woerkom GM, Plomp PJAM. Swelling of rat hepatocytes stimulates glycogen synthesis. *J Biol Chem* 1990; 265: 955-9.
14. Baquet A, Maisin L, Hue L. Swelling of rat hepatocytes activates acetyl-CoA carboxylase in parallel to glycogen synthase. *Biochem J* 1991; 278: 887-90.

stimulation de la synthèse du glycogène n'était pas supprimée en présence d'inhibiteurs de la néoglucogénèse [3]. Il a donc été proposé que la stimulation résultait de l'apparition (ou de la disparition) de substances dont la concentration pouvait être modifiée par ces acides aminés. La liste de ces substances comprend certains métabolites de ces acides aminés, des intermédiaires de la synthèse des purines, l'AMP, le carbamoylphosphate, des sucres aminés, ou ces acides aminés eux-mêmes [4-8]. Une étape importante a été franchie dans la compréhension du mécanisme lorsqu'on a montré que la synthèse du glycogène pouvait être stimulée par l'acide amino-isobutyrique [9], un analogue non métabolisable d'acide aminé qui est transporté avec l'ion sodium vers l'intérieur de la cellule, comme le sont la glutamine, la proline et l'alanine. Cela suggérerait que le transport de ces acides aminés dépendant du sodium, et/ou les modifications ioniques qui en résultent, étaient impliqués dans le mécanisme de stimulation de la synthèse du glycogène. Il est bien établi que les conséquences ioniques d'un tel transport se traduisent notamment par un gonflement cellulaire [10]. En effet, le gradient de sodium entre l'extérieur et l'intérieur des cellules permet l'accumulation intracellulaire de l'acide aminé co-transporté. Cela augmente la pression osmotique intracellulaire et ce d'autant plus que l'acide aminé transporté est transformé en métabolites non diffusibles à travers la membrane (*figure 1*). Il restait donc à démontrer que l'effet stimulant de certains acides aminés sur la synthèse du glycogène était lié au gonflement cellulaire qu'ils induisent.

Par ailleurs, il est apparu que, parmi les acides aminés capables de stimuler la synthèse du glycogène, la glutamine, la proline et, dans une moindre mesure, l'alanine pouvaient également stimuler la lipogénèse et inhiber la cétogénèse [5, 11, 12]. Les enzymes clés de la synthèse du glycogène et de la lipogénèse sont respectivement la glycogène synthase et l'acétyl-CoA carboxylase. Ces enzymes sont interconvertibles par phosphorylation/déphosphorylation et sont actives sous forme déphosphorylée.

## Le gonflement cellulaire active la glycogène synthase et l'acétyl-CoA carboxylase

Dans des hépatocytes isolés, une relation simple et directe a pu être établie entre le gonflement cellulaire et la synthèse du glycogène (ou l'activité de la glycogène synthase) induits par les acides aminés dont le transport est dépendant du sodium (*figure 2A*) [13]. Il faut cependant remarquer que la proline stimule plus la synthèse du glycogène que ce qui correspondrait au gonflement induit (*figure 2A*). Il n'y a pas d'explication simple pour cette observation, si ce n'est d'admettre que la stimulation de la synthèse du glycogène par cet acide aminé ne dépend pas uniquement du gonflement cellulaire.

La relation entre le gonflement cellulaire et la stimulation de la synthèse du glycogène est confirmée par le fait que l'incubation des hépatocytes en milieu hypertonique empêche à la fois le gonflement cellulaire et l'activation de la glycogène synthase. En outre, l'incubation d'hépatocytes en milieu hypotonique, même en absence d'acides aminés, fait gonfler les cellules et active la glycogène synthase. Dans ce cas, la même relation entre la variation du volume cellulaire et la stimulation de la synthèse du glycogène a pu être établie (*figure 2B*). Dans ce cas également, le rétablissement de l'isotonie supprime à la fois le gonflement cellulaire et l'activation de la glycogène synthase [13].

Ce qui vient d'être décrit pour la glycogène synthase est valable pour l'acétyl-CoA carboxylase [14]. De plus, la similitude frappante de la cinétique d'activation de ces deux enzymes dans des cellules incubées en présence de glutamine ou de proline suggère qu'il existe un mécanisme régulateur commun déclenché par le gonflement cellulaire.

## Transduction du signal

Notre première hypothèse était que l'activation de la glycogène synthase pouvait résulter d'une diminution de la concentration en AMPc et (ou) en calcium, puisqu'il est bien établi que ces seconds messagers favorisent la glycogénolyse. Cette hypothèse a été

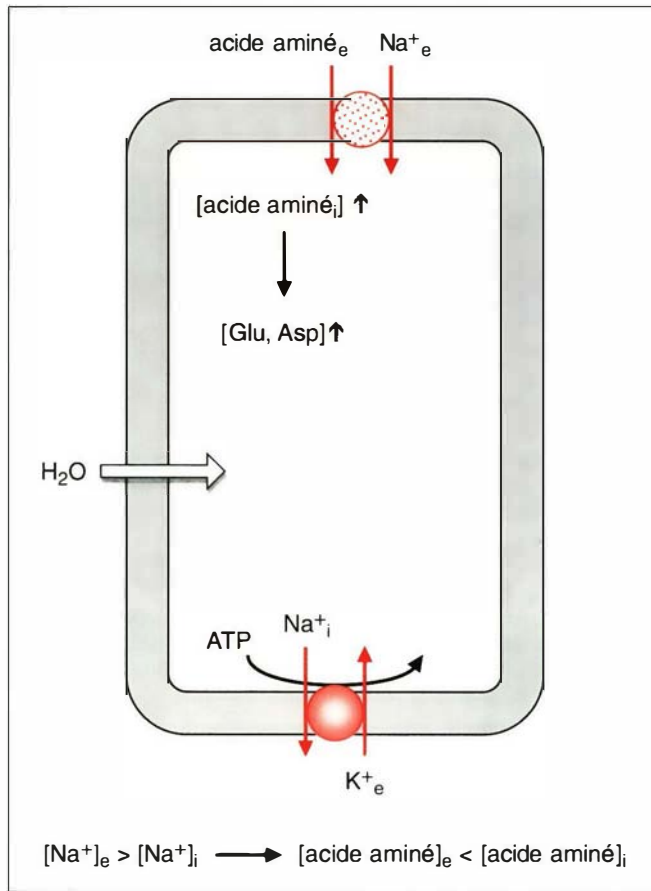


Figure 1. **Gonflement des hépatocytes induit par les acides aminés dont le transport dépend du sodium.** Le co-transport acide aminé- $\text{Na}^+$  vers l'intérieur de la cellule augmente l'osmolarité cellulaire, compensée par une entrée d'eau.

rapidement éliminée [15]. En effet, une légère augmentation, et non une diminution, de la concentration en AMPc, en inositol 1,4,5-triphosphate et en calcium libre a été observée dans des hépatocytes ou des foies perfusés soumis à un choc hypotonique [15, 16]. Le gonflement cellulaire peut donc déclencher un mécanisme capable de stimuler la synthèse du glycogène – et d'activer la glycogène synthase – malgré l'augmentation du calcium et de l'AMPc. Ce mécanisme devrait également permettre l'activation de l'acétyl-CoA carboxylase dans ces conditions. Le mécanisme liant le gonflement cellulaire à l'activation de la glycogène synthase et de l'acétyl-CoA carboxylase pouvait, par ailleurs, être induit par la réponse cellulaire au gonflement. Cette réponse tend à restaurer le volume initial des cellules et a été étudiée en détail dans différents types cellulaires. Ainsi, des hépatocytes soumis à un choc hypotonique réagissent d'abord comme un osmomètre et gonflent. Ensuite des mécanismes de « diminution compensatoire de volume » (*regulatory*

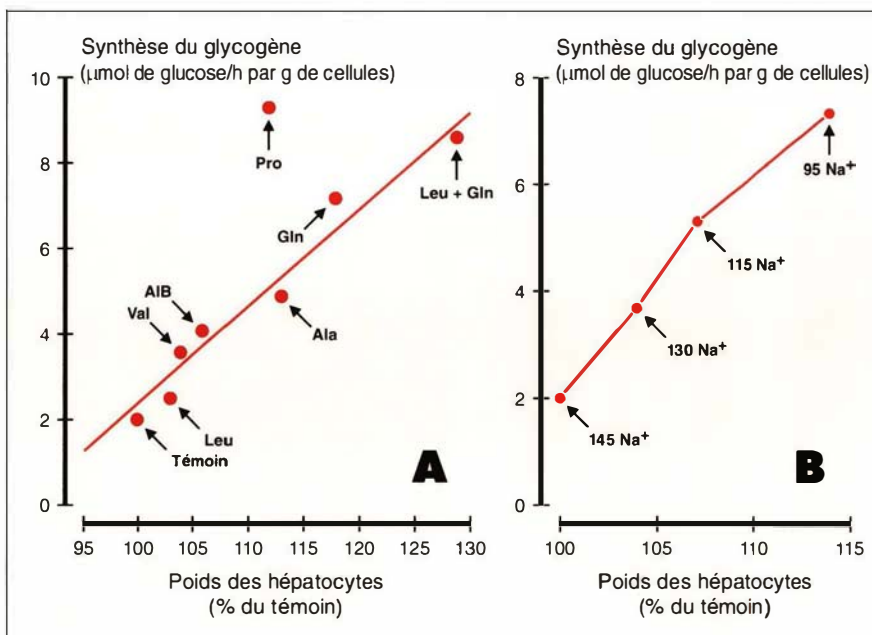


Figure 2. **Relation entre la stimulation de la synthèse du glycogène et le gonflement cellulaire.** A. Les hépatocytes ont été incubés en présence des acides aminés comme indiqué. L'augmentation de la synthèse du glycogène est corrélée au gonflement des hépatocytes (augmentation du poids) induit par le co-transport acides aminés- $\text{Na}^+$ . Il faut noter que la proline stimule plus la synthèse du glycogène que ne le voudrait le gonflement induit. AIB: amino-iso-butyrates. B. Les hépatocytes ont été incubés dans des milieux hypotoniques dont la concentration en  $\text{Na}^+$  est indiquée. La synthèse de glycogène est aussi directement corrélée au gonflement des hépatocytes incubés dans des solutions hypotoniques. Le gonflement active aussi l'acétyl-CoA carboxylase, augmentant la lipogenèse. (Adapté de [13].)

## RÉFÉRENCES

15. Baquet A, Meijer AJ, Hue L. Hepatocytes swelling increases inositol 1,4,5-trisphosphate, calcium and cyclic AMP concentration but antagonizes phosphorylase activation by  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent hormones. *FEBS Lett* 1991; 278: 103-6.
16. vom Dahl S, Hallbrucker C, Lang F, Häussinger D. Role of eicosanoids, inositol phosphates and extracellular  $\text{Ca}^{2+}$  in cell-volume regulation of rat liver. *Eur J Biochem* 1991; 198: 73-83.
17. Häussinger D, Lang F. Cell volume in the regulation of hepatic function: a mechanism for metabolic control. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1071: 331-50.
18. Meijer AJ, Baquet A, Gustafson L, van Woerkom G, Hue L. Mechanism of activation of liver glycogen synthase by swelling. *J Biol Chem* 1992; 267: 5823-8.
19. Baquet A, Gaussin V, Bollen M, Stalmans W, Hue L. Mechanism of activation of liver acetyl-CoA carboxylase by cell swelling. *Eur J Biochem* 1993; 217: 1083-9.
20. Cohen P. The structure and regulation of protein phosphatases. *Annu Rev Biochem* 1989; 58: 453-508.
21. Weekes J, Ball KL, Caudwell FB, Hardie DG. Specificity determinants for the AMP-activated protein kinase and its plant homologue analysed using synthetic peptides. *FEBS Lett* 1993; 334: 335-9.
22. Hardie DG, MacKintosh RW. AMP-activated protein kinase. An archetypal protein kinase cascade? *Bio Essays* 1992; 14: 699-704.
23. Dent P, Lavoine A, Nakielny S, Caudwell FB, Watt P, Cohen P. The molecular mechanism by which insulin stimulates glycogen synthesis in mammalian skeletal muscle. *Nature* 1990; 348: 302-8.
24. Lavoine A, Erikson E, Maller JL, Price DL, Avruch J, Cohen P. Purification and characterization of the insulin-stimulated protein kinase from rabbit skeletal muscle; close similarity to S6 kinase II. *Eur J Biochem* 1991; 199: 723-8.
25. Brewster JL, de Valoir T, Dwyer ND, Winter E, Gustin MC. A osmosensing signal transduction pathway in yeast. *Science* 1993; 259: 1760-3.
26. Maeda T, Wurgler-Murphy SM, Saito H. A two-component system that regulates an osmosensing MAP kinase cascade in yeast. *Nature* 1994; 369: 242-5.
27. Galcheva-Gargova Z, Dérjard B, Wu IH, Davis RJ. An osmosensing signal transduction pathway in mammalian cells. *Science* 1994; 265: 806-8.

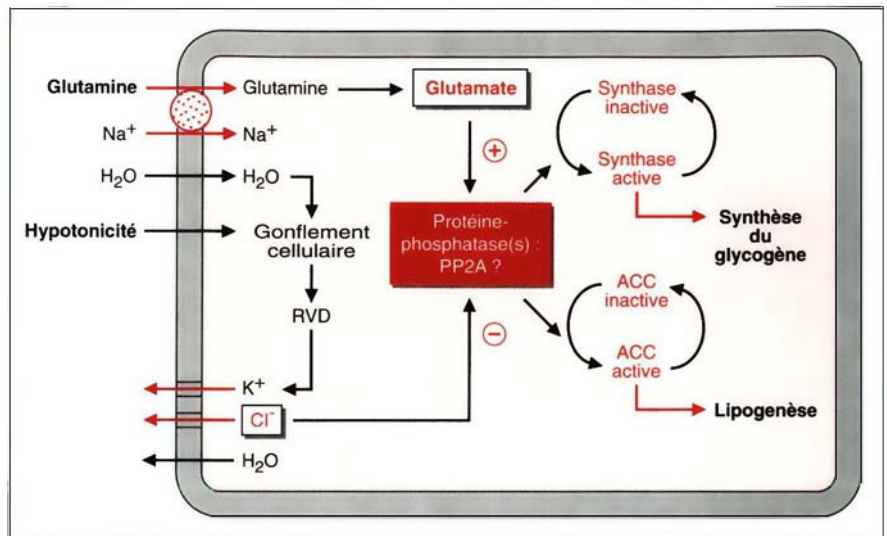


Figure 3. **Mécanisme liant le gonflement cellulaire et la stimulation de la synthèse du glycogène et des lipides.** La synthèse de glycogène et la lipogenèse sont contrôlées par les deux enzymes clés, la glycogène synthase et l'acétyl-CoA carboxylase. Ces enzymes, inactives sous forme phosphorylée, sont activées lors de leur déphosphorylation par une phosphoprotéine phosphatase de type 2A. L'activité de cette phosphatase est stimulée par le glutamate et inhibée par le chlorure. La glutamine, co-transportée avec le  $\text{Na}^+$ , est transformée en glutamate, anion non diffusible, et l'élévation de l'osmolarité qui en résulte entraîne un gonflement cellulaire. Le volume cellulaire revient à la normale par flux sortant de  $\text{K}^+$  couplé à celui de  $\text{Cl}^-$  (RVD : regulatory volume decrease, diminution de volume compensatoire). La concentration de glutamate augmente encore de ce fait, activant la phosphatase, alors que la diminution de la concentration de chlorure lève l'inhibition que cet anion exerçait sur l'activité phosphatase.

volume decrease) mènent à un flux sortant électrogénique de potassium (figure 3). Celui-ci entraîne une sortie des ions chlorure suivant le potentiel de membrane; l'eau accompagne cette sortie d'ions [10, 17]. Dans des hépatocytes soumis à un choc hypotonique ou incubés en présence d'acides aminés co-transportés avec le sodium, la concentration intracellulaire en ions chlorure tombe de 40 mM à 10 mM [18]. Par ailleurs, l'incubation en présence de glutamine ou de proline provoque une accumulation intracellulaire importante de glutamate (20 mM) et d'aspartate (5 mM). Enfin, il est frappant de constater que la cinétique de ces modifications ioniques est la même que celle de l'activation de la glycogène synthase et de l'acétyl-CoA carboxylase [18]. L'effet des ions chlorure et glutamate sur l'activation des deux enzymes a donc été étudié *in vitro* [18, 19].

Dans des préparations enzymatiques partiellement purifiées, l'ajout de KCl à des concentrations élevées (> 50 mM) inhibe complètement l'activation de la glycogène synthase, et inhibe de 20 % à 30 % l'activation de l'acétyl-CoA carboxylase, alors que des concentrations inférieures à 15 mM n'ont pas d'effet détectable. Par ailleurs, le glutamate et l'aspartate stimulent l'activation des deux enzymes proportionnellement à leur concentration; en présence de 20 à 25 mM glutamate, la stimulation est de 500 % pour l'acétyl-CoA carboxylase et de 30 % à 50 % pour la glycogène synthase. Par conséquent, nous proposons que la transduction du signal correspond à la réponse cellulaire au gonflement et implique une chute de la concentration intracellulaire en ions chlorure de même qu'une augmentation de la concentration intracellulaire en ions glutamate et aspartate, ces ions

**Tableau I**  
**EFFETS DU GONFLEMENT CELLULAIRE SUR LE FOIE**

<b>Métabolisme</b>		<b>Références</b>
Stimule	synthèse du glycogène lipogenèse synthèse des protéines alcanisation des lysosomes uréogenèse cycle des pentoses phosphates flux biliaire et excrétion du taurocholate	[13, 29, 31] [14] [17, 32] [33] [17] [34] [35]
Inhibe	glycogénolyse glycolyse protéolyse cétogenèse	[17] [17] [17, 36] [11, 12, 17]
Seconds messagers	augmentent AMPc, Ca <sup>2+</sup> , IP <sub>3</sub>	[15, 16]
Cytosquelette	stimule la polymérisation de l'actine stabilise le réseau de microtubules	[37] [38]
Transport	stimule le transport des acides aminés	[17]
Polyamines	stimulent la synthèse	[39]

étant des régulateurs de l'activation des deux enzymes. Le glutamate pourrait également inhiber la carnitine-palmitoyl-transférase et ainsi expliquer l'inhibition de la cétogenèse provoquée par le gonflement cellulaire [12].

### **Mécanisme enzymatique commun**

L'activation de la glycogène synthase et de l'acétyl-CoA carboxylase par le gonflement cellulaire implique la stimulation de protéine phosphatase(s) et (ou) l'inhibition de protéine kinase(s). L'implication de protéine phosphatases est démontrée par le fait que, dans les hépatocytes, l'activation de ces deux enzymes est inhibée par la microcystine, un inhibiteur de certaines protéine phosphatases [14]. En tirant parti de la stimulation de l'activation de l'acétyl-CoA carboxylase par le glutamate, nous avons purifié,

en collaboration avec M. Bollen et W. Stalmans (Leuven), une protéine phosphatase agissant sur cette enzyme. Cette protéine phosphatase appartiendrait au groupe des protéine phosphatases de type 2A, d'après la classification de P. Cohen [20]. Son activité sur l'acétyl-CoA carboxylase dépend de façon linéaire de la concentration en acides dicarboxyliques tels que le glutamate. D'après les résultats préliminaires, elle serait également capable de déphosphoryler un peptide synthétique dont la séquence correspond à un segment de l'acétyl-CoA carboxylase, segment qui contient un site spécifique de phosphorylation par la protéine kinase stimulée par l'AMP [21]. Il reste à démontrer que ce site est bien le même que celui qui est déphosphorylé dans la cellule intacte à la suite du gonflement cellulaire induit par la glutamine.

La protéine kinase stimulée par

l'AMP, qui ne doit pas être confondue avec la protéine kinase dépendant de l'AMPc (PKA), inactive par phosphorylation non seulement l'acétyl-CoA carboxylase, mais également la glycogène synthase et l'HMG-CoA réductase, l'enzyme clé de la synthèse du cholestérol [22]. Cette pluralité de substrats s'explique en fait par la présence, dans chacune des protéines cibles, d'un site consensus de phosphorylation répondant aux exigences de spécificité de cette protéine kinase. Si la protéine phosphatase stimulée par le glutamate, et mentionnée plus haut, possède la même spécificité vis-à-vis de ce site de phosphorylation, un mécanisme enzymatique commun peut donc être proposé pour l'activation par déphosphorylation de la glycogène synthase et de l'acétyl-CoA carboxylase. Par extension, ce mécanisme pourrait s'appliquer à l'activation de l'HMG-CoA réductase et donc à la régulation de la synthèse du cholestérol. Par ailleurs, ce mécanisme souligne le rôle fondamental joué par le glutamate dans la stimulation de la protéine phosphatase de type 2A. Ces considérations n'excluent pas nécessairement d'autres mécanismes. Un mécanisme semblable à celui proposé pour l'activation de la glycogène synthase du muscle par l'insuline, et impliquant la MAPKAP kinase-1 [23, 24] (protéine kinase activée par la MAP kinase), est de fait envisagé. Dans ce contexte, il faut signaler que la levure possède un système d'osmorégulation particulier impliquant une cascade de protéine kinases et notamment la Hog-1 kinase qui est un membre de la famille des MAP kinases [25, 26]. De plus, dans la famille des MAP kinases, on trouve deux protéine kinases de mammifères, Jnk-1 (jun-kinase) et p38, qui sont phosphorylées en réponse au stress ou lorsque l'osmolarité du milieu est augmentée (*m/s n°3, vol. 11, p. 467*) [27, 28]. Il est donc possible que les cellules de mammifères possèdent une voie de signalisation apparentée à celle de l'osmorégulation chez la levure.

### **Effet anabolique général du gonflement cellulaire**

Indépendamment de notre travail, les laboratoires de D. Häussinger et

## RÉFÉRENCES

28. Han J, Lee JD, Bibbs L, Ulevitch RJ. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. *Science* 1994; 265: 808-11.
29. Al-Habori M, Peak M, Thomas TH, Agius L. The role of cell swelling in the stimulation of glycogen synthesis by insulin. *Biochem J* 1992; 282: 789-96.
30. Gaussin V, Baquet A, Hue L. Cell shrinkage follows rather than mediates the short-term effects of glucagon on carbohydrate metabolism. *Biochem J* 1992; 287: 17-20.
31. Peak M, al-Habori M, Agius L. Regulation of glycogen synthesis and glycolysis by insulin, pH and cell volume. Interactions between swelling and alkalization in mediating the effects of insulin. *Biochem J* 1992; 282: 797-805.
32. Stoll B, Gerok W, Lang F, Häussinger D. Liver cell volume and protein synthesis. *Biochem J* 1992; 287: 217-22.
33. Völkl H, Busch GL, Häussinger D, Lang F. Alkalization of acidic cellular compartments following cell swelling. *FEBS Lett* 1994; 338: 27-30.
34. Saha N, Stoll B, Lang F, Häussinger D. Effect of anisotonic cell-volume modulation on glutathione-S-conjugate release, t-butylhydroperoxide metabolism and the pentose-phosphate shunt in perfused rat liver. *Eur J Biochem* 1992; 209: 437-44.
35. Hallbrucker C, Lang F, Gerok W, Häussinger D. Cell swelling increases bile flow and taurocholate excretion into bile in isolated perfused rat liver. *Biochem J* 1992; 281: 593-5.
36. Meijer AJ, Gustafson LA, Luiken JJ, Blommaart PJ, Caro LH, Van Woerkom GM, Spronk C, Boon L. Cell swelling and the sensitivity of autophagic proteolysis to inhibition by amino acids in isolated rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1993; 215: 449-54.
37. Theodoropoulos PA, Stournaras C, Stoll B, Markogiannakis E, Lang F, Gravanis A, Häussinger D. Hepatocyte swelling leads to rapid decrease of the G-actin/total actin ratio and increases actin mRNA levels. *FEBS Lett* 1992; 311: 241-5.
38. Häussinger D, Stoll B, vom Dahl S. Effect of hepatocyte swelling on microtubule stability and tubulin mRNA levels. *Biochem Cell Biol* 1994; 72: 12-9.
39. Tohyama Y, Kameji T, Hayashi S. Mechanisms of dramatic fluctuations of ornithine decarboxylase activity upon tonicity changes in primary cultured rat hepatocytes. *Eur J Biochem* 1991; 202: 1327-31.
- F. Lang en Allemagne ont entrepris une étude systématique des effets du gonflement cellulaire sur le métabolisme hépatique (pour une revue complète, voir [17]). Une liste non exhaustive de ces effets est reprise dans le *Tableau 1* et montre que, d'une manière générale, le gonflement cellulaire provoque dans le foie des effets métaboliques dont le caractère anabolique est frappant. En ce qui concerne le mécanisme moléculaire responsable de cette orientation anabolique générale, il n'est pas possible d'affirmer à l'heure actuelle qu'on ait affaire dans tous les cas à un mécanisme semblable à celui décrit plus haut.
- On peut, par ailleurs, se demander si tout gonflement cellulaire entraîne nécessairement une réponse anabolique. Il semble que cela ne soit pas le cas et que la nature de l'élément causal soit déterminant. Ainsi, le gonflement induit par certains acides aminés stimule la lipogénèse, alors que le gonflement induit par l'hypotonie ne le fait pas, bien que tous deux activent l'acétyl-CoA carboxylase [11, 14]. Il n'y a pas d'explication simple à proposer pour le fait que l'activation de l'acétyl-CoA carboxylase ne se traduise pas par une stimulation de la lipogénèse en conditions hypotoniques. De plus, certains gonflements cellulaires reflètent des circonstances anormales, voire même pathologiques (abaissement de température, anoxie, hépatotoxicité), dont la caractéristique métabolique générale n'est certainement pas une orientation anabolique du métabolisme. Nous pensons donc que, grâce à l'accumulation intracellulaire de glutamate qu'ils provoquent, certains acides aminés tels que la glutamine, la proline ou l'alanine créent une situation métabolique relativement unique et différente de celle obtenue en conditions hypotoniques.

### Relais de l'action du glucagon et de l'insuline par variation du volume cellulaire

L'orientation anabolique du métabolisme causée par le gonflement cellulaire ressemble fortement aux effets anaboliques de l'insuline. Par ailleurs, la diminution du volume cel-

lulaire induite par un milieu hypertonique déclenche une réponse catabolique semblable à celle obtenue par un traitement au glucagon. Cela est vrai pour le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines [17, 29]. Dès lors, la question se pose de savoir si l'action de ces hormones exige une variation du volume cellulaire [17] ou, au contraire, si cette variation de volume est une conséquence de l'action hormonale.

On admet généralement que la stimulation de la glycogénolyse par le glucagon est relayée par une augmentation de l'AMPc qui active la PKA et règle ainsi le flux métabolique à travers cette voie. La comparaison de l'évolution de ces phénomènes et du changement de volume dans les minutes qui suivent un traitement par le glucagon a montré que l'augmentation de l'AMPc et l'activation de la glycogène phosphorylase sont indépendantes de la variation du volume cellulaire et que, lorsqu'elle survient, la diminution de volume suit toujours la glycogénolyse [30]. En outre, près de la moitié de cette diminution de volume s'expliquait par la disparition du glycogène. La diminution de volume est donc un épiphénomène et n'est pas requise pour l'action à court terme du glucagon. La même conclusion a pu être tirée pour l'action à court terme de l'insuline sur le foie, c'est-à-dire l'inhibition des effets de doses sous-optimales de glucagon [30]. En ce qui concerne les effets à plus long terme de l'insuline seule, par exemple la stimulation de la synthèse du glycogène dans des hépatocytes en culture [29, 31], il est possible que l'augmentation de volume participe à l'effet métabolique. En effet, cette augmentation de volume résulte en partie d'une stimulation du transport de certains acides aminés et de l'entrée de potassium.

### Conclusion

Les acides aminés, dont le transport dépend du sodium, et les milieux hypotoniques entraînent un gonflement cellulaire qui déclenche un signal anabolique menant à une stimulation de la synthèse du glycogène et des acides gras, et à une inhibition de la protéolyse. Ce signal anabolique fait partie d'un mécanisme

général qui permet de diminuer la concentration des molécules osmotiquement actives. La transduction du signal de glycogénogenèse et de lipogenèse implique des variations de la concentration de certains ions et métabolites qui, à leur tour, stimulent la (ou les) protéine phosphatase(s) responsable(s) de l'activation de la glycogène synthase et de l'acétyl-CoA carboxylase. Le mécanisme fin de l'inhibition de la protéolyse n'a pas encore été élucidé; il pourrait impliquer une alcalinisation des lysosomes ■

## Summary

### Regulation of liver metabolism by cell swelling

Liver swelling caused by incubating hepatocytes in hypotonic media or with amino acids that are co-transported with sodium ion stimulates glycogen synthesis and lipogenesis, and inhibits proteolysis. Thus, liver swelling can be regarded as an anabolic signal. The signal transduction for glycogen synthesis and lipogenesis involves changes in ionic composition of the cells that follow cell swelling, and leads to the activation of glycogen synthase and acetyl-CoA carboxylase, the rate-controlling enzymes in these pathways. The ionic changes result from the accumulation of metabolites of amino acids and from the cellular response to swelling which causes the extrusion of KCl. These ionic changes stimulate the protein phosphatase(s) responsible for the activation of glycogen synthase and acetyl-CoA carboxylase.

## TIRÉS À PART

---

L. Hue.

*m/s n° 9, vol. 11, septembre 95*