

COOPÉRATION ET COMPARTIMENTATION DES CELLULES HÉPATIQUES

Jacques Hanoune

RÉFÉRENCES

1. Blouin A, Bolender RP, Weibel ER. Distribution of organelles and membranes between hepatocytes and nonhepatocytes in the rat liver parenchyma. *J Cell Biol* 1977 ; 72 : 441-55.
2. Rappaport AM. The structural and functional unit of the human liver (liver acinus). *Anat Rec* 1958 ; 130 : 637-86.
3. Gumucio JJ. Hepatocyte heterogeneity : the coming of age from the description of a biological curiosity to a partial understanding of its physiological meaning and regulation. *Hepatology* 1989 ; 9 : 154-60.
4. Jungermann K, Katz N. Functional specialization of different hepatocyte populations. *Physiol Rev* 1989 ; 69 : 708.
5. Nijijima A. Nervous regulations of metabolism. *Progr Neurobiol* 1989 ; 33 : 135-47.
6. 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.
7. Nolan EM, Masters JN, Dunn A. Growth hormone regulation of hepatic glutamine synthetase mRNA levels in rats. *Mol Cell Endocrinol* 1990 ; 69 : 101-10.
8. Lamers WH, Been W, Charles R, Moorman AFM. Hepatocytes explanted in the spleen preferentially express carbomoyl-phosphate synthetase rather than glutamine synthetase. *Hepatology* 1990 ; 12 : 701-9.
9. Yeldandi AV, Tan X, Dwivedi RS, et al. Coexpression of glutamine synthetase and carbomoylphosphate synthase I genes in pancreatic hepatocytes of rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 881-5.
10. Agius L, Tosh D. Acinar zonation of cytosolic but not organelle-bound activities of phosphoenolpyruvate carboxykinase and aspartate aminotransferase in guinea-pig liver. *Biochem J* 1990 ; 271 : 387-91.

L'un des dogmes non écrits de la biochimie classique s'est écroulé silencieusement au cours des dix dernières années. Organe mou, massif et plein, le foie comporte toutes les voies métaboliques. On ne peut apprendre la biochimie sans devenir un hépatologue et l'homogénéisation rituelle du foie de rat dans un *Potter* ou un *Dounce* glacé a souvent été le premier contact du jeune biochimiste avec sa discipline. Mais de ce fait même, l'hépatologie se résumait le plus souvent à un abrégé indigeste d'un manuel de biochimie. Grâce aux apports de la biologie cellulaire, cette situation a maintenant complètement changé. Le foie, soumis aux nécessités de la « zonation » et de l'hétérogénéité cellulaire, peut enfin revendiquer sa spécificité.

A côté des hépatocytes, le foie contient en effet d'autres types cellulaires, cellules endothéliales, cellules de Kupffer, cellules de Ito. D'après les données stéréologiques déjà anciennes de l'équipe de Weibel [1], les hépatocytes constituent 77,8 % du volume total du foie, les cellules non hépatocytaires 6,3 %, et les espaces intercellulaires 15,9 %. La contribution des différentes cellules ne se reflète cependant pas dans la répartition des organites cellulaires. En particulier, les membranes atteignent le total impressionnant d'une dizaine de mètres carrés par gramme de foie auxquels les hépatocytes contribuent pour 94 % au niveau du réticulum endoplasmique et seulement pour 73,5 % au niveau des membranes plasmiques. Ces dernières sont formées pour 26,5 % par les cellules non hépatocytaires. Cette proportion importante par rapport au volume (6,3 %) est due à la relative petite taille de ces cellules. Elle rend compte de la richesse des échanges entre les différents types cellulaires que décrivent J. Rosenbaum *et al.* dans le présent numéro de *m/s*. Qu'il s'agisse du métabolisme du fer ou de la vitamine A, de la régulation de la glycolyse ou de la multiplication des cellules, les différents types cellulaires collaborent en échangeant métabolites et signaux. Les hépatocytes eux-mêmes ne sont, en outre, pas homogènes. Depuis les travaux de Rappaport [2, 3], on sait que le classique lobule hépatique polygonal, centré par sa veine sus-hépatique et dont les coins contiennent veinules portes et artérioles hépatiques, n'a pas d'existence en tant qu'entité micro-circulatoire. L'unité fonctionnelle est l'*acinus* hépatique, masse tridimensionnelle dont tous les hépatocytes sont perfusés avec du sang provenant de la veine porte et de l'artère hépatique par l'intermédiaire de sinusoides fenestrés et communiquant avec les espaces de Disse. Le sang sort de l'*acinus* par les veinules hépatiques. Le flux sanguin est donc unidirectionnel et séquentiel.

De très nombreuses données enzymatiques et physiologiques sous-tendent un modèle de « zonation » métabolique du parenchyme hépatique [4]. Ce modèle propose que :

— les *hépatocytes périportaux* catalysent le métabolisme oxydatif, la β -oxydation des acides gras, la dégradation des acides aminés et l'uréogénèse, la gluconéogénèse, la glycogénéogénèse et la glycogénolyse, la formation de la bile, la synthèse du cholestérol et du glutathion ;

— les *hépatocytes périveineux* catalysent la captation du glucose, la glycolyse, la lipogénèse, la cétogénèse, la formation de glutamine et le métabolisme des xénobiotiques.

Les raisons d'être de cette zonation ne sont pas encore claires : on peut impliquer des gradients d'oxygène, de substrats et d'hormones lors de la traversée du sang à travers l'*acinus*. On ne peut négliger non plus le rôle toujours méconnu, mais bien démontré, de la régulation nerveuse du métabolisme par les nerfs vague et splanchnique [5], ni même les effets purement mécaniques, plus récemment mis en évidence, de l'hypertrophie osmotique de l'hépatocyte [6]. Deux exemples de l'importance fonctionnelle de la « zonation » sont particulièrement démonstratifs. Ils concernent le métabolisme des acides aminés et le métabolisme glucidique. Les hépatocytes périportaux utilisent les acides aminés pour la gluconéogénèse, et l'azote et l'ammoniaque pour la synthèse de l'urée. Les hépatocytes périveineux distaux orientent le NH_3 vers la formation de glutamine qui est libérée dans la circulation générale, pour être reprise par les hépatocytes périportaux et redonner de l'urée.

Cette « zonation » s'appuie sur une distribution particulière de la carbamyl-phosphate-synthétase (CPS) et de la glutamine-synthétase (GS). La CPS, première enzyme, limitante, du cycle de l'urée, est retrouvée dans un large compartiment périportal. La GS se trouve exclusivement dans un petit compartiment périveineux complémentaire. Tôt dans le développement, ces deux enzymes sont présen-

tes dans tous les hépatocytes, mais au cours de la maturation fœtale, leur répartition se réduit aux deux zones indiquées. La GS est induite par les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance uniquement dans les cellules exprimant l'enzyme de manière constitutive [7]. Quant aux hépatocytes isolés qui sont transplantés soit dans la rate, soit dans le tissu adipeux interscapulaire, ils expriment uniquement la CPS dans le premier cas, la GS dans le second [8]. A l'inverse, les hépatocytes qui apparaissent dans le pancréas au cours d'un régime alimentaire pauvre en cuivre [9] ne présentent pas d'architecture en *acinus* et expriment les deux activités enzymatiques GS et CPS. Il apparaît donc clairement que le micro-environnement fournit les signaux permissifs nécessaires à l'expression spécifique de l'une ou l'autre enzyme.

Notre connaissance du métabolisme glucidique a été transformée par un ensemble de travaux provenant en particulier du groupe de Jungermann [4]. La zone périportale est riche en PEP-carboxykinase, fructose-1,6-bisphosphatase et glucose-6-phosphatase, trois enzymes de la gluconéogénèse, et contient aussi la forme cytosolique, inductible, de l'aspartate aminotransférase [10]. En revanche, la zone périveineuse est riche en enzymes de la glycolyse, glucokinase et pyruvate kinase. Pendant la phase post-prandiale, le glucose est capté par les hépatocytes périveineux pour y être converti en glycogène et dégradé en lactate par la glycogénolyse. Le lactate, libéré dans la circulation générale, est repris par les hépatocytes périportaux pour y être retransformé en glycogène par la voie de la gluconéogénèse. A l'inverse, pendant le jeûne, le glycogène est dégradé en lactate dans les hépatocytes périveineux. Les hépatocytes périportaux assurent la production de glucose par la glycogénolyse ou par

la gluconéogénèse à partir du lactate et de l'alanine circulant. Ces données rendent compte du « paradoxe glucose » qui veut que, dans le foie, le glucose ne puisse pas se transformer en glycogène directement, mais pour la plus grande part après un passage des composés en C_3 , et donc par la gluconéogénèse. La glycolyse et la gluconéogénèse doivent être activées en même temps, phénomène contraire aux mécanismes régulateurs classiques qui impliquent que les deux voies soient mutuellement exclusives, mais qui s'explique maintenant de façon correcte par le modèle de « zonation ».

Le foie est donc fonctionnellement beaucoup plus qu'un simple amas d'hépatocytes. Les grandes voies métaboliques, décrites parfaitement depuis 50 ans, ne peuvent plus être considérées maintenant comme coexistant dans un tissu homogène, où il suffirait de les décrire les unes après les autres. Cette vue classique qui est à la base de tout notre enseignement, est trop simple. Le parenchyme hépatique est hétérogène, et toutes les voies métaboliques classiques ne coexistent pas au même moment et au même endroit. Les flux métaboliques observés résultent d'interactions beaucoup plus fines et ne peuvent donc pas être tous reproduits par des systèmes cellulaires isolés, coupés de leurs connexions nerveuses ou cellulaires, et libérés de tout gradient nutritionnel ou hormonal. On peut prévoir, sans trop de risques de se tromper, qu'à la description classique, figée, des voies métaboliques linéaires et de leurs régulations, doit se surimposer un éclairage orthogonal où l'hétérogénéité fonctionnelle est essentielle ■

ADRESSE ET TIRÉS A PART

J. Hanoune : directeur de l'unité 99 de l'Inserm. Inserm U. 99, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France.