

Métabolisme et nutrition

Après des décennies d'incertitude sur la fonction réelle de l'insuline dans la régulation du métabolisme, les progrès sont aujourd'hui rapides... et aboutissent à des résultats que beaucoup jugeront surprenants. Au niveau du foie, et peut-être des adipocytes et du muscle, l'insuline est avant tout l'hormone de la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate, à partir duquel seraient engendrés les métabolites réglant véritablement les flux métaboliques aux niveaux transcriptionnels ou post-transcriptionnels. Les implications de ce concept sont potentiellement considérables : tout sucre permettant d'accumuler du glucose 6-phosphate indépendamment de l'insuline pourrait considérablement améliorer le métabolisme énergétique chez les diabétiques. De même, l'activation des systèmes de phosphorylation du glucose indépendants de la glucokinase, enzyme cible de l'insuline dans le foie, pourrait constituer une intéressante piste thérapeutique.

L a fonction limitée, mais essentielle, de l'insuline dans le métabolisme hépatique

L'insuline reste une hormone dont l'action est bien mystérieuse. Certes, on n'ignore plus grand-chose de son récepteur et on commence à comprendre certains des mécanismes de la transmission intracellulaire du signal qu'elle engendre. Au niveau métabolique, il existe principalement trois tissus sensibles à l'insuline : le tissu adipeux, le muscle et le foie. Dans les deux premiers tissus, l'insuline provoque la translocation à la membrane du transporteur de glucose Glut4 [1]. En revanche, l'insuline n'a pas d'action sur le transport du glucose dans le foie dont le transporteur principal est Glut2, qui n'est pas directement contrôlé par cette hormone. Ici l'insuline induit la transcription du gène de la glucokinase, la forme largement prédominante d'hexokinases dans le foie, enzyme responsable de la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate (G6-P) [2]. L'insuline influence également, à différents niveaux (transcriptionnel et post-transcriptionnel), l'expression de gènes codant pour des enzymes de la glycolyse, de la gluconéogenèse, de la céto-genèse, de la lipogenèse, de la lipolyse, etc. Cependant, il est souvent bien difficile de différencier, surtout *in vivo*, l'action de l'insuline de l'action du glucose [2]. Bruno Doiron a expliqué récemment dans ces colonnes que le glucose lui-même était un régulateur très important de la transcription de gènes hépatiques et adipocytaires, principalement impliqués dans la glycolyse et dans la lipogenèse [2]. Le rôle de l'insuline sur l'expression de ces gènes dans le foie semble principalement de stimuler la transcription du gène de glucokinase, et donc de permettre la phos-

phorylation du glucose en glucose 6-phosphate d'où proviennent les intermédiaires glycolytiques responsables de l'effet transcriptionnel [2-4]. Cependant, de nombreuses publications avaient rapporté un effet direct de l'insuline sur l'inhibition de la transcription des gènes de la gluconéogenèse (tel celui codant pour la phosphoénolpyruvate carboxykinase, PEPCK) et de la céto-genèse. De fait, persistaient d'importantes incertitudes quant aux rôles respectifs de l'insuline et des métabolites du glucose 6-phosphate dans la régulation des gènes hépatiques. Ferre *et al.* du laboratoire de Fatima Bosch et d'Alfons Valera (Barcelone, Espagne) viennent de jeter un redoutable pavé dans la mare de ces discussions ininterrompues depuis plusieurs décennies [5]. En effet, ces auteurs ont créé des souris transgéniques dans lesquelles le gène de la glucokinase est placé sous le contrôle des régions régulatrices du gène de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK). Des souris non transgéniques et transgéniques ont ensuite été rendues diabétiques par intoxication à la streptozotocine, un antibiotique toxique pour les cellules β des îlots de Langerhans. Les désordres métaboliques liés au diabète sont la conséquence conjointe de la carence en insuline et d'une hypersécrétion de glucagon, entraînant un blocage de la glycolyse, de la lipogenèse et au contraire, une stimulation de la gluconéogenèse, de la lipolyse et de la céto-genèse. En l'absence d'insuline et en présence de glucagon, l'activité de la glucokinase hépatique est très faible, le foie ne synthétise pas de glucose 6-phosphate, n'accumule pas de glycogènes.

Chez les souris transgéniques, ces conditions métaboliques sont favorables à la stimulation de la transcription du transgène contrôlé par les séquences régulatrices du gène de la PEPCK. Les auteurs observent en effet que chez l'animal normal diabétique, le G6-P est très bas alors qu'il est pratiquement normal chez les animaux transgéniques. Cette situation permet de répondre à la question de celles des anomalies hépatiques qui dépendent directement de la carence en insuline, et de celles qui sont la conséquence de l'insuffisance de production de glucose 6-phosphate et de ses métabolites actifs. Les résultats sont absolument spectaculaires : chez ces animaux transgéniques diabétiques, totalement carencés en insuline, le métabolisme hépatique est pratiquement normalisé ! En effet, les gènes codant pour des enzymes glycolytiques sont actifs, ceux codant pour les enzymes de la cétogenèse et de la gluconéogenèse sont inhibés, le foie accumule du glycogène et des lipides, il n'existe pas de cétose, ni d'hypertriglycéridémie secondaire à la lipolyse et, enfin, la glycémie est pratiquement normalisée. Ce dernier résultat indique que la production massive de glucose par le foie des animaux diabétiques est normalement le responsable principal de l'hyperglycémie. Par conséquent, tout se passe comme si le rôle unique, ou du moins principal, de

l'insuline dans le foie était bien de stimuler la phosphorylation du glucose en glucose 6-phosphate par l'intermédiaire de son action sur le gène de glucokinase. Quant à la totalité des autres phénomènes de régulation métabolique, qu'il s'agisse de l'activation de la glycolyse, de la glyco-génogenèse et de la lipogenèse ou de l'inhibition de la gluconéogenèse, de la lipolyse ou de la cétogenèse, ils seraient sous le contrôle des métabolites du G6-P plus que de l'insuline. Ces spectaculaires résultats confirment les données de Doiron *et al.* [2, 3] et de Lefrançois-Martinez *et al.* [4] quant au rôle de l'insuline et de la glucokinase sur la régulation de la transcription de gènes de la glycolyse et de la lipogenèse dans le foie, mais ils les étendent à toutes les autres voies métaboliques. Foufelle *et al.* ont également démontré que, dans les adipocytes, le véritable régulateur des enzymes de la lipogenèse était un dérivé du glucose 6-phosphate, et non l'insuline dont la fonction pourrait être, ici, principalement limitée à l'augmentation du transport du glucose *via* la translocation du transporteur Glut4 [6]. Un schéma émerge donc dans lequel l'insuline contrôlerait le métabolisme énergétique de l'organisme en agissant principalement, sinon uniquement, à deux niveaux : la phosphorylation du glucose dans le foie, son transport dans les adipocytes et le muscle. L'essen-

tiel de ses autres actions sur les métabolismes pourraient être relayés par la synthèse du glucose 6-phosphate aboutissant à l'accumulation d'un ou de plusieurs intermédiaires métaboliques jouant un ou des rôles différents dans le contrôle du métabolisme, au niveau transcriptionnel (cette nouvelle) ou post-transcriptionnel [7].

A.K.

1. Guerre-Millo M. Les transporteurs d'hexoses. *médecine/sciences* 1995 ; 11 : 1111-9.
2. Doiron B. Métabolisme, diabète et obésité. *médecine/sciences* 1996 ; 12 : 503-8.
3. Doiron B, Cuif MH, Kahn A, Diaz-Guerra MJM. Respective roles of glucose, fructose and insulin on the regulation of the liver-specific pyruvate kinase gene promoter. *J Biol Chem* 1994 ; 269 : 10213-6.
4. Lefrançois-Martinez AM, Diaz-Guerra MJM, Vallet V, Kahn A, Antoine B. Glucose-dependent regulation of the 1-pyruvate kinase gene in a hepatoma cell line is independent of insulin and cyclic AMP. *FASEB J* 1994 ; 8 : 89-96.
5. Ferre T, Pujol A, Riu E, Bosch F, Valera A. Correction of diabetic alterations by glucokinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996 ; 93 : 7225-30.
6. Foufelle F, Lepetit N, Bosc J, Delzenne N, Morin J, Raymondjean M, Ferré P. DNAase I hypersensitivity sites and nuclear protein binding on the fatty acid synthase gene : identification of an element with properties similar to known glucose-responsive element. *Biochem J* 1995 ; 308 : 521-7.
7. Nishimura M, Uyeda K. Purification and characterisation of a novel xylulose 5-phosphate-activated protein phosphatase catalyzing dephosphorylation of fructose-6-phosphate, 2-kinase : fructose-2,6, biphosphatase. *J Biol Chem* 1995 ; 270 : 26341-6.

FONDATION PIERRE LOUIS et ADELFF Épidémiologie du vieillissement : dix ans de recherche

La **Fondation Pierre Louis** qui, sous l'égide de la Fondation de France, contribue depuis plus de 10 ans au développement de la formation et de la recherche en épidémiologie, va cesser son activité en 1996. A cette occasion, un colloque sur le thème « **Épidémiologie du Vieillissement : Dix Ans de Recherche** » se tiendra à Montpellier les 3 et 4 avril 1997 organisé conjointement par la **Fondation Pierre Louis** et l'**Association des Épidémiologistes de Langue Française (ADELF)**. Ce colloque est organisé en parallèle avec le 22^e Congrès de l'ADELF.

Trois grands thèmes seront abordés : épidémiologie du vieillissement normal et pathologique des fonctions cognitives, épidémiologie des maladies dégénératives liées à l'âge (ostéoporose, emphysème, pathologies oculaires, etc.), recherche-action dans le domaine du vieillissement. Chacun de ces thèmes sera introduit par un conférencier invité et illustré par des communications orales. Un numéro spécial de la Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique (RESP) sera consacré au colloque.

Comité scientifique

A. Alperovitch (Paris), F. Blanchard (Reims), B. Cassou (Paris), A. Colvez (Montpellier), J.F. Dartigues (Bordeaux), B. Fauchoux (Paris), D. Hémon (Villejuif), F. Kauffmann (Villejuif)

Comité d'organisation

C. Berr (Paris), Y. Charpak (Paris), P.E. Goussard (Paris), B. Ledesert (Montpellier).

Les personnes souhaitant présenter une communication à ce colloque sont invitées à soumettre un résumé avant le **15 octobre 1996**. Pour obtenir les documents nécessaires ou un dossier d'inscription s'adresser à : Société internationale de Congrès et Services, 10, rue Charles-Amans, 34000 Montpellier, France.

Tél. : (33) 67 58 59 03 - Télécopie : (33) 67 58 31 60 - E-Mail : algcsi@mnet.fr