

Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg
Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles
Band: 44 (1954)

Artikel: Recherches sur l'activité de l'hexokinase intestinale chez les rats normaux et diabétiques
Autor: Broquet, Georges
DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308322>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 28.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Recherches sur l'activité de l'hexokinase intestinale chez les rats normaux et diabétiques

par GEORGES BROQUET

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	187
Partie théorique	188
Partie expérimentale	197
Exposé de la méthode.	197
Exposé des expériences	198
Discussion	211
Résumé	213
Bibliographie	214

INTRODUCTION

Actuellement, pour expliquer les causes de l'hyperglycémie dans le diabète, deux théories sont encore admises comme base de discussion. L'une admet que l'hyperglycémie est provoquée par un ralentissement de l'utilisation du glucose, notamment dans le tissu musculaire¹. L'autre explique l'hyperglycémie diabétique par une formation exagérée de glucose due à un trouble du métabolisme des hydrates de carbone au niveau du foie².

Comme le degré de combustion du sucre, entre certaines limites, est proportionnel à la glycémie³, STAUB estime que les deux points de vue sont partiellement justes. Dans le diabète, l'utilisation du sucre étant diminuée, le foie produirait, en compensation, davantage de sucre afin de tenter d'amener la combustion du sucre à un niveau voisin de la norme.

Supposons, avec la plupart des auteurs, que l'utilisation du sucre est diminuée dans le diabète. Quels seraient alors les facteurs suscepti-

bles d'expliquer cette diminution de l'utilisation du sucre ? On ne peut concevoir que trois éventualités : ou bien la pénétration du glucose à l'intérieur des cellules est ralentie, ou bien la dégradation de ce glucose à l'intérieur des cellules est partiellement inhibée, ou bien enfin ce sont ces deux possibilités qui interviennent ensemble. La troisième hypothèse devrait être la plus probable ; on a peine à croire, en effet, que l'inhibition de la dégradation du glucose intracellulaire puisse être seule responsable de la diminution de l'utilisation du sucre. Dans ce cas la concentration du glucose à l'intérieur des cellules atteindrait une valeur anormalement élevée. Or, si la pénétration est normale, on ne devrait pas trouver une hyperglycémie dans le diabète. Cette diminution de l'utilisation du sucre ne peut donc être logiquement imputable qu'à l'intervention des deux éventualités, d'autant plus que celles-ci sont vraisemblablement régies par le même processus biochimique, et que l'une ne peut se dérouler sans l'autre.

Dans ce travail, nous nous sommes précisément occupés de la question de la pénétration du sucre dans la cellule et nos résultats seront discutés en relation avec les théories énoncées ci-dessus.

Partie théorique

C'est un fait bien établi que des substances aux propriétés physico-chimiques semblables ne passent pas toutes à travers la paroi intestinale avec la même facilité. Ceci est dû à l'action importante des ferments dans les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale. L'action des ferments se manifeste par une transformation sélective des substances devant être absorbées et la formation d'autres combinaisons chimiques. Ainsi donc, le passage de certaines substances à travers la membrane cellulaire n'obéit pas qu'aux lois de la diffusion pure.

Cette différence entre les diverses vitesses d'absorption de corps physico-chimiques semblables fut déjà constatée par HEDON⁴ et par NAGANO⁵, qui découvrirent que les hexoses étaient plus rapidement absorbés que les pentoses, pourtant de poids moléculaire plus faible.

Dix ans plus tôt, en 1889 déjà, HÖBER⁶ avait constaté que la molé-

cule de glucose, quoique plus grande que celle du sulfate de magnésie, était plus rapidement résorbée que cette dernière. Il en avait conclu que des processus actifs influençaient l'absorption des sucres. Bien plus tard, en 1925, CORI⁷ établit le rapport existant entre les vitesses d'absorption des différents monosaccharides. Ses valeurs furent quelque peu modifiées par les expériences de WILBRANDT et LASZT⁸, dont les résultats furent confirmés par WESTENBRINK⁹.

VERZÁR¹⁰ explique aussi, comme HÖBER, les différentes vitesses de résorption par une transformation des sucres dans la muqueuse intestinale. En 1931 également, MAGEE et REID¹¹ remarquent que de faibles concentrations de phosphate accélèrent la vitesse d'absorption du glucose et non celle du xylose. Un peu plus tard, WILBRANDT et LASZT⁸ traitent certains de leurs animaux avec l'acide mono-iodo-acétique, qui est un poison pour les ferments et qui inhibe ainsi indirectement la phosphorylation des sucres. L'absorption des hexoses était nettement ralentie, alors que celle des pentoses n'était pas influencée, ce qui prouve que la différence entre les diverses vitesses d'absorption était due à la phosphorylation des hexoses dans la paroi intestinale. LUNDSGAARD¹² confirmait ces résultats, en inhibant l'hexokinase avec la phlorrhizine, et précisait aussi le rôle de la phosphorylation du glucose lors de la réabsorption au niveau des tubes contournés du rein, le diabète dû à la phlorrhizine étant provoqué par une inhibition au niveau de ces tubes. En 1935, LASZT et SÜLLMANN¹³ prouvent qu'il y a formation d'esters phosphoriques dans la muqueuse intestinale pendant l'absorption des hexoses. En 1942, BECK¹⁴ constate que, chez les animaux traités à la phlorrhizine, cette formation d'esters phosphoriques n'a pas lieu. La même année, KJERULF-JENSEN KAJ¹⁵ démontre, grâce à l'acide phosphorique marqué (P radioactif), la phosphorylation quantitative du fructose dans la muqueuse intestinale durant la phase d'absorption. Ainsi, nous savons qu'il n'y a pas d'absorption de fructose sans phosphorylation. Les recherches de CSAKY¹⁶ également en 1942, nous incitent à admettre la formation d'esters 1, 6-phosphoriques des hexoses, puisque la vitesse d'absorption diminue lorsque les positions 1 et 6 sont bloquées par méthylation. De leur côté, BISSEGGER et LASZT¹⁷ réussirent à prouver, à l'aide d'extraits de muqueuse intestinale de lapins et de chats, que la phosphorylation du sucre a aussi lieu « in vitro », et que l'ordre des vitesses de phosphorylation des différents

sucres est le même que lors de la phosphorylation au cours de la résorption intestinale. Ils trouvent enfin que les vitesses de phosphorylation correspondent aux vitesses de résorption, à une exception près pour le fructose. Celui-ci n'est pas résorbé le plus vite bien qu'il ait la vitesse de phosphorylation la plus grande. KALCKAR¹⁸ explique cette particularité par le fait que la vitesse de scission de l'ester fructose-phosphorique serait plus faible que celle des autres sucres, et par là-même, la résorption du fructose serait ralentie. Et HELE¹⁹ a établi qu'il y a une certaine relation entre les vitesses relatives de phosphorylation « in vitro » de certains sucres à une concentration de 0,0055 mol d'une part et entre les vitesses relatives d'absorption « in vivo » de ces sucres à partir d'une solution isotonique 0,3 mol. Ces vitesses relatives d'absorption seraient déterminées par l'affinité de l'hexokinase pour les différents sucres.

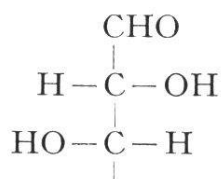
De plus MINIBECK H. et VERZÁR F.²⁰ ont aussi établi que les hexoses disparaissent du sang à des vitesses différentes et selon le même ordre des vitesses que lors de la résorption intestinale ; ceci prouve que la pénétration du sucre dans les cellules des organes dépend aussi de processus fermentatifs.

Cherchant à préciser le mécanisme de pénétration des sucres à l'intérieur des cellules, en particulier des cellules musculaires, LEVINE, GOLDSTEIN, HUDDLESTUN et KLEIN²¹, travaillant sur des animaux éviscérés, ont étudié l'influence de l'insuline sur la pénétration du galactose dans ces cellules.

Or, on sait que le galactose est un sucre qui n'est pas métabolisé dans le muscle et que personne n'a été en mesure de mettre en évidence un ferment transformant le galactose, par exemple une galactokinase. Cependant, ces auteurs ont trouvé que, après administration d'insuline, la disparition du galactose dans le sang est beaucoup plus importante que sans insuline, autrement dit, que l'hormone pancréatique accélère notablement la pénétration du galactose dans les cellules musculaires. Or, comme il n'existe aucun ferment susceptible d'intervenir dans ce processus, il était logique de penser que l'insuline agit, non par voie enzymatique, mais par une transformation de la structure cellulaire activant la pénétration du galactose.

Dans un travail récent, GOLDSTEIN, HENRY, HUDDLESTUN et LEVINE²², élargissant le cadre de leurs recherches à différents sucres, sont arrivés à la conclusion que la pénétration des hydrates de car-

bone à l'intérieur des cellules dépend de la structure de ces hydrates de carbone, et que l'insuline par un « système de transfert », n'agit que sur les hydrates de carbone ayant, au niveau des carbones 1, 2 et 3, la structure suivante :



En effet, ils ont constaté qu'en utilisant différents sucres, d-fructose, d-mannose, l-sorbose, d-arabinose, l-sorbitol, l-rhamnose, d-galactose, d-xylose, l-arabinose, seuls certains sucres étaient plus rapidement transférés que d'autres sous l'influence de l'insuline. Ils ont trouvé, entre autre, que la pénétration du galactose est aussi accélérée par l'addition d'insuline. Mais, comme nous l'avons vu plus haut, étant donné que le galactose n'est pas métabolisé à l'intérieur des cellules, ces auteurs auraient dû le trouver à très forte concentration dans le muscle. Or, ils reconnaissent eux-mêmes d'après leurs résultats, que la concentration du galactose intra-cellulaire est pareille, avec ou sans insuline. C'est donc dire que le galactose doit être métabolisé.

DRURY et WICK²³ ont repris les mêmes expériences sur des lapins éviscérés avec différents hexoses contenant du carbone radioactif C₁₄.

Ils trouvent que la concentration intracellulaire de ces sucres est différente pour chacun après administration d'insuline, et expliquent ces différences de la façon suivante : concernant le d-glucose, la faible concentration intracellulaire de ce sucre avec ou sans administration d'insuline est due au fait que cet hexose est rapidement métabolisé aussitôt après sa pénétration dans la cellule, à tel point que la concentration intracellulaire du glucose est sensiblement pareille, avec ou sans insuline. Quant au sorbitol, sa concentration intracellulaire ne varie pas suivant que l'on a ou non administré de l'insuline. Mais l'explication est toute différente. Reprenant les conclusions de LEVINE et ses collaborateurs, ces auteurs constatent que cet hexose a une structure telle que l'insuline n'a pas d'action sur lui, et que le sorbitol donc ne pénètre pratiquement pas à l'intérieur des cellules. En ce qui concerne le d-galactose, DRURY et WICK, à l'instar de LEVINE et ses collaborateurs, trouvent que l'administration d'insuline n'augmente pas sa concentration intracellulaire, alors que la structure de cet hexose pouvait laisser prévoir le contraire, car on sait que le

galactose est sensé ne pas être métabolisé. Or ces auteurs, s'éloignant des conceptions généralement admises, expliquent cette similitude de concentration par le fait que le galactose est métabolisé, oxydé en CO_2 , et pensent que le transfert de différents sucres par la cellule est le résultat de l'action de ferments plutôt qu'un processus purement physique.

Tout récemment, SOLS et CRANE ²⁴ ont trouvé que le galactose commercial contient une impureté qui empêche sa phosphorylation.

HAFT, MIRSKY et PERSUTTI ²⁵, étudiant le problème du transfert du sucre sur le diaphragme du rat, trouvent, comme LEVINE et coll., que l'insuline augmente le transfert, entre autre, du d-galactose et l-arabinose, mais pensent, par contre, que le mécanisme d'action de l'insuline est différent : l'hormone pancréatique, selon eux, n'aurait pas son point d'impact sur la réaction à l'hexokinase. ROSS ²⁶ constatant que la diffusion du glucose dans le cristallin est augmentée jusqu'à 350 % sous l'action de l'insuline, conclut que l'action de l'insuline, en accélérant la vitesse de transfert du glucose à travers la barrière sang-humeur aqueuse, est donc le résultat d'un effet accélérateur de l'insuline sur la réaction à l'hexokinase.

Dans le diabète, selon le schéma du métabolisme intermédiaire (p. 193), le métabolisme peut être troublé en trois endroits :

1. Lors de l'entrée du glucose dans la cellule.
2. Au cours de la phase anaérobe.
3. Lors de la phase aérobie (phosphorylation oxydatrice) dans le cycle de Krebs.

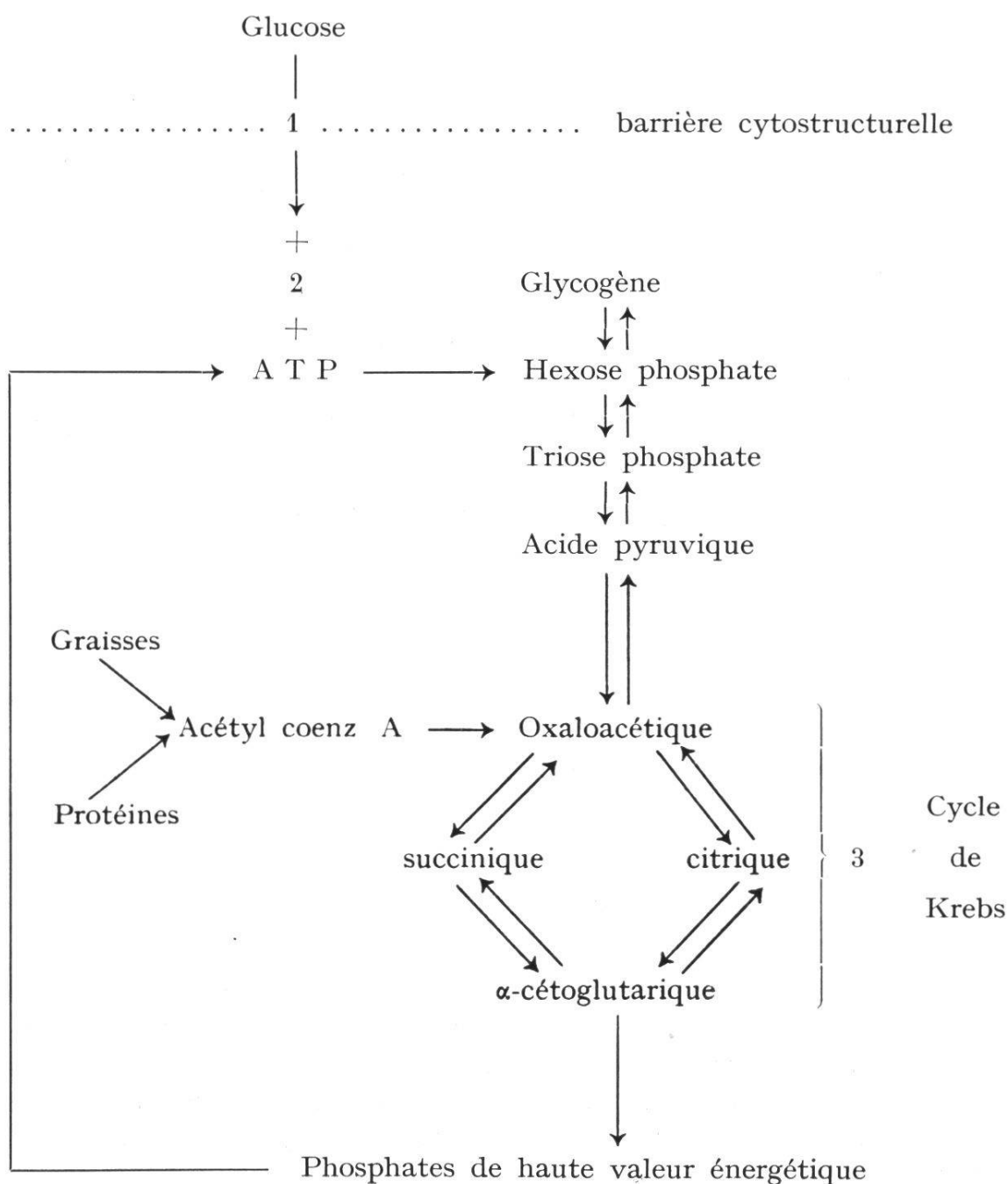
On ne peut expliquer les dérangements métaboliques dans le diabète que par le dérangement d'un de ces mécanismes. Aussi, dans ce travail nous occuperons-nous essentiellement du point 2, c'est-à-dire de l'action de l'hexokinase.

La théorie expliquant le diabète par une non-utilisation du sucre, a reçu au cours de ces dernières années un appui sérieux grâce aux recherches de CORI C. F., de CORI G. T. et coll. ^{27, 28}. Ces auteurs ont étudié l'influence de différentes hormones sur l'hexokinase, qui est le ferment transférant le phosphate de l'ATP sur le glucose. Ce ferment est indispensable au déroulement normal du métabolisme du sucre. Ces auteurs aboutirent aux conclusions suivantes :

1. Dans les muscles et dans le foie de rats alloxane-diabétiques, l'activité de l'hexokinase est diminuée. Elle peut être ramenée à la normale par l'adjonction d'insuline.

2. L'hormone anté-hypophysaire provoque une inhibition de l'hexokinase, inhibition insulino-réversible. Des expériences « in vitro » donnent le même résultat.
3. L'extrait de cortex surrénalien inhibe l'action de l'hexokinase dans un extrait de muscle provenant de rat diabétique. Avec l'extrait de muscle du rat normal, il n'y a aucun effet, sauf si l'on a ajouté de l'hormone anté-hypophysaire. A ce moment, l'action de l'hormone anté-hypophysaire se trouve renforcée. Dans tous les cas, l'inhibition de l'hexokinase peut être levée par l'adjonction d'insuline. Ainsi l'insuline libérerait l'hexokinase d'une inhibition, sans pour autant en augmenter l'activité.

Schéma du métabolisme intermédiaire



Contrairement à l'avis de STADIE ²⁹, qui estime que la structure cellulaire est nécessaire à l'action de l'insuline ou d'autres hormones, CORI ³⁰ a cité des expériences avec des extraits sans cellule au cours desquelles l'insuline produisait une augmentation très marquée de l'utilisation du glucose, à tel point que la plus grande partie du glucose disparaissait de la préparation. A la lumière de la récente démonstration faite par SLEIN, CORI et CORI ³¹ de l'existence dans le muscle et dans le foie de deux ferments provoquant la phosphorylation, soit la gluco-hexokinase et la fructo-hexokinase, CORI interprète ces expériences en pensant que l'insuline agit uniquement sur la gluco-hexokinase ; cela expliquerait la raison pour laquelle, chez le diabétique, le fructose est mieux toléré que le glucose. De leur côté, LEUTHARDT et TESTA ^{32, 33} ont également réussi à démontrer que la phosphorylation du fructose et du glucose dans le foie de rat se fait par deux ferments distincts. Ils divisent de ce fait les hexokinases en aldo- et céto-kinases.

Des conceptions semblables furent émises par CHERNICK et CHAIKOFF ³⁴, qui montrèrent que les tranches de foie de diabétiques ont une faculté diminuée d'oxyder le glucose en CO_2 ou de l'incorporer dans le cycle des acides gras. Au contraire, la formation de CO_2 à partir du fructose n'était pas altérée, quoique celui-ci ne fût pas incorporé dans le cycle des acides gras. En supposant que le foie contient deux hexokinases spécifiques, pour le glucose et le fructose, et aussi spécifiques pour l'insuline, CHERNICK et CHAIKOFF pensent que la conversion du fructose en fructose-1-phosphate n'est pas altérée, mais bien la conversion du glucose. Ainsi l'altération de l'utilisation du glucose dans le foie diabétique se situerait au stade de la réaction à l'hexokinase, et la gluco-hexokinase provoquerait la phosphorylation en C_6 , alors que la fructo-hexokinase le ferait en C_1 .

Plusieurs auteurs ³⁵⁻⁴⁰ étudièrent l'influence inhibitrice d'un facteur de l'hypophyse antérieure sur la vitesse de disparition du glucose, à l'aide d'une préparation isolée de diaphragme de rat. En résumé, ils constatèrent que :

1. La vitesse de disparition du glucose chez les rats alloxane-diabétiques est inhibée et que cette inhibition est abolie par l'insuline, par l'extirpation des surrénales et par l'hypophysectomie.
2. Chez les rats hypophysectomisés, la vitesse de disparition du glucose est accélérée et peut être ramenée à la normale par l'injection d'extraits hypophysaires en doses infimes.

3. L'action inhibitrice de l'extrait hypophysaire et de l'hormone de croissance est annihilée par l'administration simultanée de stéroïdes surrénaliens, qui en eux-mêmes, seraient sans effet.

CORI et coll. dans leurs expériences « in vitro » pensent que l'insuline agit directement sur l'hexokinase. Or, d'autres auteurs croient plutôt que l'action des hormones se manifeste par la formation d'un facteur inhibiteur dans le sang. En effet, pour TUERKISCHER et WERTHEIMER ⁴¹, il semble que la substance inhibitrice se trouve dans le sérum, et cela, sous certaines conditions expérimentales. Car, dans l'expérience « in vitro », la disparition du glucose n'est ralentie que si le principe inhibiteur est ajouté. Il doit être présent dans le sérum des rats alloxane-diabétiques et disparaître après l'extirpation des surrénales et de l'hypophyse. Il apparaît dans le sérum après l'injection d'hormone de croissance et de stéroïdes surrénaliens. Ces hypothèses furent confirmées par les travaux de BORNSTEIN et PARK ⁴² qui précisent que la cortisone rétablit également l'inhibition chez le rat alloxane-diabétique hypophysectomisé. Ils concluent que le principe inhibiteur de la disparition du glucose dans le sang de rats diabétiques est le résultat d'une activité endogène de l'hypophyse et du cortex surrénalien. A la même époque, BORNSTEIN ⁴³ publie un article où il émet l'hypothèse que ce principe inhibiteur est un complexe protéino-stéroïdien, qui serait associé à la fraction lipoprotéinique du sérum. Or, ONCLEY, GURD et MELIN ⁴⁴ avaient montré que la plupart des stéroïdes en circulation dans le sang se trouvaient dans la fraction riche en lipoprotéines du plasma et plus particulièrement dans la lipoprotéine B₁. BORNSTEIN établit, après avoir isolé la fraction lipoprotéinique du sérum, que le principe inhibiteur est associé à la lipoprotéine B₁ et qu'il est inactivé par congélation ou par un séjour dans un bain glacé. Le sérum de rats diabétiques duquel on avait extrait les lipoprotéines ne présentait plus de pouvoir inhibiteur. D'autre part, la synthèse du glutathion, qui est un tripeptide avec cystéine, acide glutamique et glycine, était inhibée dans des tranches de foie de rats incubées dans un milieu contenant du glucose par l'adjonction de la fraction lipoprotéinique obtenue à partir du sérum de rats diabétiques. Comme cette inhibition aurait été partiellement réversible par l'addition d'insuline et qu'un groupe thiol était présent, il semble que cette inhibition, considérée comme insulino-réversible, se situerait au niveau du système de l'hexokinase

si l'on admet que l'hexokinase est activée par l'insuline. Car il est certain que l'activité de plusieurs ferments, qui interviennent lors de la phosphorylation et la dégradation des sucres, dépend de la présence d'un groupe thiol. Déjà BACQ⁴⁵ a pu prouver que l'activité de l'hexokinase dépend de la présence d'un groupe thiol. Par oxydation ou blocage de ce groupe, l'activité enzymatique peut être ralentie ou même abolie. SOLS et CRANE⁴⁶ travaillant sur l'hexokinase obtenue à partir du tissu cérébral par extraction au glycérol, prouvent également la nécessité de la présence du groupe sulfhydryl libre dans la réaction à l'hexokinase, car l'inhibition de l'hexokinase par le p-chloromercuribenzoate est réversible par adjonction de cystéine.

Mais COLOWICK, CORI et SLEIN⁴⁷ ne trouvent que dans environ 50 % des cas (de l'extrait du cortex surrénalien « ACE » était ajouté à tous les extraits de muscle) une augmentation significative de la réaction d'hexokinase lorsque l'insuline était présente dans l'extrait. Pour BROH-KAHN et MIRSKY⁴⁸, l'addition d'insuline n'a d'action ni sur les extraits musculaires normaux, ni sur les extraits diabétiques. Cependant, l'inhibition de l'action de l'hexokinase par l'APE (extrait du lobe antérieur de l'hypophyse) ou par des extraits de rate était abolie par l'insuline. Mais l'inhibition insulino-réversible était inconstante et ne correspondait nullement au pouvoir diabétogène de l'extrait glandulaire. SMITH⁴⁹ rapporte que sur douze extraits de rats diabétiques, une seule fois, il y eut augmentation nette de l'activité de l'hexokinase après adjonction d'insuline.

Dans aucune circonstance, soit à plus ou moins brève échéance après l'injection d'alloxane, soit en variant le temps d'incubation, STADIE et HAUGAARD⁵⁰ ne purent démontrer une différence dans l'activité de l'hexokinase des extraits de muscle prélevés sur des animaux normaux ou diabétiques, ne trouvant ainsi aucune différence significative entre les vitesses avec ACE ou bien avec ACE et insuline. Pour CHRISTENSEN, PLIMPTON et BALL⁵¹, il n'y avait aucun effet des hormones du pancréas, des surrénales ou de l'hypophyse sur l'activité de l'hexokinase obtenue à partir d'érythrocytes de rats normaux, alloxane-diabétiques ou hypophysectomisés. Il est intéressant de noter que l'adjonction de plasma inhibait l'activité du ferment. Mais les auteurs n'attribuent pas cette inhibition à une action hormonale.

Il est difficile de dire si ces résultats sont en contradiction avec les expériences de CORI. Cela prouve du moins une chose, c'est l'extrême labilité du principe inhibiteur. De toute façon, l'inhibition insulino-réversible de l'extrait hypophysaire antérieur sur l'hexokinase pure est certaine. Dans l'extrait organique, le facteur d'inhibition est détruit avec le temps et, naturellement, l'activité enzymatique augmente, même sans insuline. D'une façon générale, pour KRAHL ⁵², l'action principale de l'insuline se manifesterait plutôt sur la vitesse de formation des peptides.

Or, en 1946 déjà, LASZT et VOGEL ⁵³ avaient constaté que, chez des rats atteints de diabète alloxanique, la vitesse de résorption augmente parallèlement à l'intensité du diabète et qu'elle redevient normale après injection d'insuline. Ainsi, ce dernier point de vue ne correspond pas aux opinions qui viennent d'être exposées ci-dessus, à savoir que la cause de l'hyperglycémie diabétique résiderait soit dans un ralentissement de l'utilisation du glucose soit dans la présence dans le sang du diabétique d'un facteur inhibiteur.

C'est un fait acquis que la résorption du glucose à travers la paroi intestinale est augmentée chez le diabétique. Quant à l'insuline, elle diminue ou normalise cette résorption accélérée. Or, si l'on admet que la résorption du glucose dépend de l'activité de l'hexokinase et qu'elle est augmentée chez le diabétique, il faut bien attribuer cette augmentation à l'activité de l'hexokinase, activité qui n'est pas ralentie, mais, au contraire, bien plus intense.

C'est pourquoi il nous a semblé intéressant d'étudier la relation possible entre la résorption du glucose et l'activité de l'hexokinase sous l'influence de différentes hormones.

Partie expérimentale

Exposé de la méthode

Nous avons utilisé pour nos expériences des rats mâles et femelles restés à jeun. Les animaux sont tués par choc et l'on dégage rapidement l'intestin grêle, dont on mesure la longueur, et dont on rince la lumière avec environ 25 cc d'eau distillée à 20° C. Après avoir ouvert l'intestin et l'avoir encore passé rapidement dans un récipient avec

de l'eau distillée à 2° C, on absorbe l'eau en surplus entre deux feuilles de papier filtre. Puis on prélève la muqueuse que l'on broie dans un mortier à la température de 0° C, pendant 4 à 5 minutes, après avoir pesé la quantité de muqueuse recueillie et tout en ajoutant peu à peu, à raison de 5 cc par gramme de muqueuse, la quantité nécessaire de solution tampon (37 cc de phosphates m/15, H₂O ad 75 cc, NaCl 1 % ad 100 cc, pH 7,79 à 7,85), conservée également à 2° C. Selon l'expérience en vue, on emploie l'extrait tel quel, ou bien on en centrifuge une partie pendant environ 4 à 5 minutes afin d'obtenir un homogénéisat.

L'extrait ainsi obtenu est amené en quelques minutes à la température de 35° C (bain-marie). On a préparé préalablement le milieu d'incubation, qui est maintenu à 35° C dans un tube à incubation qui contient 1 cc 0,1 n NaHCO₃, 0,5 cc 0,035 m glucose, 0,5 cc 0,08 m MgCl₂ et 0,5 cc 0,5 m NaF. Avant l'expérience, on ajoute 0,2 cc d'ATP, correspondant à 20 mg, et 2 cc d'extrait. On mélange immédiatement le tout et on prélève 1 cc que l'on dilue dans 15 cc d'eau distillée où l'on ajoute rapidement 2 cc d'hydroxyde de barium et 2 cc de sulfate de zinc, selon la méthode de NELSON⁵⁷ afin de précipiter les albumines et les esters phosphoriques des sucres. Pendant ce temps, le verre à incubation est placé à une température ambiante de 35° C et l'on y prélève, après différentes durées d'incubation, 1 cc pour déterminer la quantité de glucose non encore phosphorylé. Après filtration, on détermine dans 1 cc de filtrat d'après la méthode de NELSON (loc. cit.) la quantité de glucose non phosphorylé au moyen du photomètre électrique.

La différence entre la valeur obtenue avant l'incubation et celle obtenue après incubation nous donne la quantité de glucose phosphorylé.

Exposé des expériences

1. Relation entre l'activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale et la durée d'incubation.

Nous avons essayé de déterminer la durée d'incubation nécessaire pour obtenir une activité maximum de l'hexokinase. Dans ce but, nous avons prélevé des échantillons dans le milieu d'incubation après 5, 8 et 11 minutes comme cela est indiqué dans le tableau 1.

Tab. 1. Intensité de l'activité de l'hexokinase intestinale du rat normal après différentes durées d'incubation

Poids de l'animal en g	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait avec cellules broyées après une incubation de		
	5 min.	8 min.	11 min.
150	304,56	442,74	470,00
165	345,92	456,84	470,00
145	373,55	525,46	691,84
180	68,62	304,56	317,72
160	373,55	539,56	580,92

Selon ces résultats, c'est donc aux environs de 8 minutes que l'hexokinase a atteint son maximum d'activité. C'est la raison pour laquelle nous avons fait, par la suite, toutes nos mesures après 8 minutes d'incubation.

2. Marge d'erreur.

Pour déterminer l'exactitude de la méthode, nous avons fait quelques expériences en double. Les valeurs obtenues sont reproduites dans le tableau 2.

Tab. 2. Activité de l'hexokinase intestinale du rat normal. Expériences parallèles

Poids de l'animal en g	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait			
	Extrait avec cellules broyées		Extrait centrifugé (homogénéisé)	
	sans insuline	+ 1 mg insuline	sans insuline	+ 1 mg insuline
150	304,56 (290,46)	165,44 (152,28)	—	—
150	608,18 (595,02)	386,98 (317,72)	484,10 (470,0)	235,0 (220,90)
165	885,48 (876,38)	733,20 (705,94)	235,00 (262,26)	82,72 (68,62)

Le chiffre entre parenthèses est la quantité de glucose phosphorylé par le prélèvement de contrôle. Nous obtenons ainsi une marge d'erreur se situant entre 0,8 et 17,5 %.

3. Comparaison entre l'activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale avec cellules broyées et l'activité de l'hexokinase dans l'homogénéisat chez le rat normal.

Afin de pouvoir étudier l'influence de l'insuline sur l'activité de l'hexokinase, nous avons d'abord cherché à voir quelle est la phosphorylation moyenne obtenue tant avec des extraits contenant des

*Tab. 3. Activité de l'hexokinase
dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat normal*

N°	Nombre d'ani- maux	Poids en g	Longueur de l'intestin grêle en cm	Quantité de muqueuse recueillie en g	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait		Phosphory- lation totale de toute la muqueuse intestinale
					Extrait avec cellules broyées	Extrait centrifugé (homogénéisé)	
1	1	177	91	1,120	373,55	—	1008,45
2	1	160	88	2,050	304,56	—	1552,95
5	1	150	72	1,320	428,64	—	1371,52
6	1	170	78	1,720	345,92	—	1452,78
8	2	150; 155	85; 92	2,320	414,54	373,55	2404,10
9	2	155; 145	91; 77	3,170	414,54	—	3274,55
10	2	175; 155	91; 85	3,090	498,20	760,46	3836,14
11	2	165; 160	99; 80	3,950	456,84	280,36	4475,97
12	1	150	78	1,635	—	304,56	1248,45
14	2	140; 160	85; 90	3,560	580,92	484,10	5170,01
15	2	160; 165	86; 99	3,320	—	235,00	1950,50
16	2	145; 170	75; 91	3,100	428,64	—	3300,22
17	2	140; 145	73; 91	2,950	525,46	317,72	3835,42
18	1	145	96	2,110	304,56	—	1583,40
20	1	160	92	1,750	539,56	—	2319,85
25	1	135	81	2,200	360,02	—	1944,00
27	1	140	83	2,490	428,64	55,46	2657,32
30	1	145	92	2,150	428,64	401,38	2271,58
31	1	140	88	2,190	262,26	345,92	1415,88
32	1	155	92	2,015	—	331,82	1659,10
33	1	145	99	2,200	—	373,55	2054,25
34	1	145	85	1,790	—	428,64	1885,84
35	1	170	90	1,150	498,20	—	1395,96
36	1	170	91	1,850	—	304,56	1400,70
37	1	135	85	1,350	373,55	—	1232,55
39	1	212	92	2,050	498,20	—	2540,82
40	1	170	76	1,850	608,18	—	2798,72
41	1	204	86	2,020	290,46	—	1442,30
42	1	275	96	3,000	595,02	—	4460,65
43	1	150	76	1,760	498,20	—	2192,08
44	1	170	83	2,450	428,64	—	2613,70
46	1	185	83	2,300	137,66	—	784,32
47	1	170	78	1,600	456,84	—	1827,36
48	1	170	96	1,750	373,55	—	1606,26
50	1	195	95	2,400	386,98	220,90	2321,88
85	1	175	87	2,050	553,66	—	2823,66
86	2	185; 170	91; 88	3,800	456,84	345,92	4339,60
87	2	150; 160	76; 81	4,000	525,46	373,55	5254,60

cellules broyées qu'avec l'homogénéisat de muqueuse intestinale. Comme le montre le tableau 3, chez des animaux normaux et dans les conditions données, on obtient avec l'homogénéisat une phosphorylation moyenne de 349,26 gammas après 8 minutes d'incubation. Tandis qu'avec l'extrait contenant des cellules broyées, cette phosphorylation moyenne se monte à 430,53 gammas. C'est-à-dire que l'activité de l'hexokinase est beaucoup plus élevée dans les extraits avec cellules broyées que dans les homogénéisats. Cela provient probablement du fait que, avec la méthode employée, l'hexokinase intestinale ne peut pas être extraite complètement, ce que LONG avait déjà signalé en 1952 ⁵⁵.

4. *Influence des ions Na et K sur l'activité de l'hexokinase de la muqueuse intestinale chez le rat normal.*

LONG (loc. cit.) a démontré qu'il existe une relation entre les ions Na et K d'une part et l'activité de l'hexokinase d'autre part, en ce sens que le ion Na ralentit l'activité de l'hexokinase. Dans les expériences déjà mentionnées, on a préparé aussi bien l'extrait avec cellules que l'homogénéisat avec un mélange de phosphate de potassium primaire et de phosphate de sodium secondaire avec adjonction d'une solution de NaCl.

Dans les expériences du tableau suivant, nous avons employé une solution tampon phosphatique avec des sels de potassium et en ajoutant du KCl au lieu de NaCl. De plus, dans le milieu d'incubation préalablement préparé, nous avons remplacé le NaF par du KF. La moyenne obtenue après 8 minutes d'incubation est de 491,88 gammas. Elle est donc légèrement plus élevée que celle obtenue avec une solution tampon contenant du sodium (430,53 gammas).

Tab. 4. Activité de l'hexokinase intestinale du rat normal dans un milieu contenant du K

N°	Poids en g	Quantité de muqueuse recueillie en g	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait avec cellules broyées
65	145	1,280	525,46
66	190	1,850	595,02
78	140	1,550	566,82
79	145	1,350	401,38
80	175	2,250	470,00
81	195	2,290	317,72
82	195	2,250	566,80

Ainsi, la présence du ion K a une importance certaine pour l'activité de l'hexokinase, du moins dans un extrait contenant des cellules broyées.

5. *Comparaison entre l'activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale avec cellules broyées et l'activité de l'hexokinase dans l'homogénéisat chez le rat diabétique.*

Il s'agit d'un diabète provoqué par l'injection d'alloxane à raison de 15 mg par 100 g de poids de l'animal. L'expérience n'avait lieu que 2 à 3 semaines après l'injection.

Comme chez le rat normal, nous constatons la même différence : soit une activité plus grande de l'hexokinase dans l'extrait avec cellules broyées que dans l'homogénéisat. Cependant, le fait important est que les valeurs moyennes de glucose phosphorylé sont nettement augmentées chez les rats diabétiques. C'est ainsi que nous obtenons dans un extrait avec cellules broyées, en moyenne, une

Tab. 5. Activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat diabétique

N°	Poids en g	Longueur de l'intestin grêle en cm	Quantité de muqueuse recueillie en g	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait		Phosphorylation totale de toute la muqueuse intestinale
				Extrait avec cellules broyées	Extrait centrifugé (homogénéisat)	
7	130	85	2,350	747,30	—	4334,34
13	150	110	3,160	304,56	—	2405,55
19	180	101	3,550	580,92	—	5111,92
22	160	121	4,150	691,84	—	7125,54
24	140	115	3,950	899,58	—	8825,10
26	180	123	3,640	636,38	—	5891,24
52	138	91	3,100	—	691,84	5188,50
53	150	115	4,900	—	484,10	5906,02
54	145	120	4,350	733,20	636,38	6873,12
72	120	106	3,700	1065,02	—	9798,00
73	160	109	3,680	580,92	—	5344,46
88	170	110	3,900	899,58	622,28	8725,15
89	160	111	3,500	901,46	525,46	7842,18
90	150	105	3,300	857,28	719,10	7029,86
91	170	118	3,200	899,58	677,74	7196,80
92	140	115	5,200	677,74	498,20	8810,10

phosphorylation de 747,49 gammas. Donc, en comparaison avec l'activité de l'hexokinase chez le rat normal, il y a une augmentation d'environ 70 %. Il en est de même avec l'homogénéisat puisque la phosphorylation moyenne chez le diabétique est de 606,8 gammas, tandis que chez le rat normal elle est de 349,26 gammas (tableau 5).

LASZT⁵⁶ avait déjà été frappé par la longueur de l'intestin grêle chez le rat diabétique. Comme l'indique le tableau 6, il y a allongement caractéristique de l'intestin chez le rat diabétique. A poids égal, nous obtenons les valeurs suivantes :

Tab. 6. Comparaison entre la longueur de l'intestin grêle chez le rat normal et chez le rat diabétique

Poids de l'animal en g	Longueur de l'intestin	
	Rat normal en cm	Rat diabétique en cm
180	88	121
170	87	123
160	88	121
140	85	115
135	85	122
	Moyennes = 86,6	120,4

Donc, en moyenne, l'intestin grêle du rat diabétique est de 39 % plus long que l'intestin normal.

Un autre fait à signaler est que la muqueuse de l'intestin grêle du rat diabétique est macroscopiquement nettement épaissie, ce qui est confirmé par le poids de la muqueuse recueillie. Pour des rats de poids égal, en calculant le poids de muqueuse recueillie pour 50 cm d'intestin, on obtient les valeurs suivantes :

Tab. 7. Comparaison entre le poids de la muqueuse intestinale chez le rat normal et chez le rat diabétique pour 50 cm d'intestin

Poids de l'animal en g	Poids de la muqueuse	
	Rat normal en g	Rat diabétique en g
180	0,902	1,479
170	1,102	1,380
140	1,153	1,717
135	0,905	1,782
	Moyennes = 1,015	1,589

Tab. 8. Activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat normal avec et sans adjonction d'insuline

N°	Dose d'insuline dans 5 cc du milieu d'incubation en mg	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait			
		Extrait de cellules broyées		Extrait centrifugé (homogénéisé)	
		sans insuline	avec insuline	sans insuline	avec insuline
5	0,2	428,64	373,55	—	—
	1,0	428,64	290,46	—	—
6	0,2	345,92	331,82	—	—
	1,0	345,92	317,72	—	—
8	2,0	414,54	124,08	373,55	207,74
10	2,0	498,20	386,98	760,46	442,74
11	1,0	456,84	317,72	280,36	152,28
14	1,0	580,92	360,02	484,10	428,64
15	1,0	—	—	235,00	0,0
16	1,0	428,64	152,28	—	—
17	1,0	525,46	456,84	317,72	110,92
18	0,2	304,56	280,36	—	—
20	0,2	539,56	304,56	—	—
	1,0	539,56	428,64	—	—
25	0,1	360,02	68,62	—	—
25	0,2	360,02	235,00	—	—
27	2,0	428,64	280,36	—	—
28	0,2	—	—	456,84	498,20
29	0,2	—	—	456,84	249,10
30	2,0	—	—	401,38	280,36
31	2,0	262,26	220,90	345,92	96,82
32	0,1	—	—	331,82	124,08
	0,2	—	—	331,82	207,74
	1,0	—	—	331,82	82,72
33	0,1	—	—	373,55	165,44
	0,2	—	—	373,55	220,90
34	0,1	—	—	428,64	280,36
	0,2	—	—	428,64	304,56
85	1,0	553,66	290,46	—	—
86	1,0	456,84	386,98	345,92	317,72
87	0,5	525,46	280,36	373,55	373,55
Phosphorylation moy.		439,21	296,50	391,13	239,15

Ainsi, en moyenne, le poids de la muqueuse de l'intestin grêle du rat diabétique est de 56,5 % plus élevé que celui de la muqueuse normale.

6. Influence de l'insuline sur l'activité de l'hexokinase intestinale chez le rat normal.

Notre but principal était d'examiner si l'insuline avait « in vitro » une influence quelconque sur l'hexokinase intestinale. Nous avons procédé de la façon suivante : l'extrait obtenu à partir du même rat est utilisé pour deux expériences parallèles, l'une sans insuline, l'autre avec une dose d'insuline cristalline * fraîchement dissoute dans du NaHCO_3 .

Ainsi qu'il ressort du tableau 8, l'action de l'insuline dans l'homogénéisat est bien plus irrégulière que dans l'extrait contenant des cellules broyées, puisque parfois l'activité de l'hexokinase est nettement diminuée, alors que d'autres fois cette inhibition n'est pratiquement pas décelable. Il est à remarquer que l'effet inhibiteur de l'insuline sur l'activité de l'hexokinase dépend de la dose administrée, puisque l'inhibition est relativement plus marquée avec de petites doses.

La présence de cellules n'est donc pas absolument indispensable à l'action de l'insuline ; pourtant une certaine relation existe puisque l'insuline agit mieux en présence de cellules.

7. Influence de l'insuline sur l'activité de l'hexokinase chez le rat diabétique.

Selon les résultats du tableau 9, nous voyons que l'action inhibitrice de l'insuline sur l'activité de l'hexokinase se manifeste également chez le rat diabétique. Relevons pourtant une différence avec les résultats obtenus avec les extraits de rat normal, en ce sens que l'insuline agit aussi bien dans l'homogénéisat que dans l'extrait avec cellules broyées et que son action semble plus régulière.

8. Influence de la synthaline sur l'activité de l'hexokinase chez le rat normal.

La synthaline A, qui est un produit synthétique (décaméthylènediguanide), a été employée autrefois en tant que substance anti-

* Fournie par l'Institut séro-thérapeutique de Berne.

Tab. 9. *Activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat diabétique avec et sans adjonction d'insuline*

N°	Dose d'insuline dans 5 cc du milieu d'incubation en mg	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait			
		Extrait de cellules broyées		Extrait centrifugé (homogénéisé)	
		sans insuline	avec insuline	sans insuline	avec insuline
7	0,4	747,30	317,72	—	—
	2,0	747,30	0,0	—	—
13	1,0	304,56	290,46	—	—
19	0,2	580,92	386,98	—	—
	1,0	580,92	414,54	—	—
22	0,2	691,84	290,46	—	—
24	0,1	899,58	622,28	—	—
	0,2	899,58	525,46	—	—
26	0,1	636,38	360,02	—	—
	0,2	636,38	456,84	—	—
45	0,1	—	—	345,92	137,67
	0,2	—	—	345,92	55,46
	1,0	—	—	345,92	137,67
49	0,2	—	—	249,10	96,82
52	0,1	—	—	691,84	249,10
52	0,2	—	—	691,84	290,46
	1,0	—	—	691,84	317,72
53	0,2	—	—	484,10	442,74
	2,0	—	—	484,10	235,00
54	2,0	733,20	498,20	636,38	373,55
72	1,0	1065,02	815,92	—	—
73	1,0	580,92	304,56	—	—
88	1,0	899,58	414,54	622,28	553,66
89	1,0	901,46	525,46	525,46	484,10
90	0,5	857,28	553,66	719,10	553,66
91	0,5	899,58	691,84	677,74	525,46
92	1,0	677,74	525,46	498,20	456,84
Phosphorylation moy.		741,64	444,13	533,98	327,33

diabétique dans le traitement du diabète. Son mode d'action a été jusqu'ici assez peu étudié. Selon les dernières recherches, il semblerait que la synthaline A agit sur les cellules A des îlots de Langerhans et provoquerait leur destruction, ayant ainsi une action antagoniste à celle de l'alloxane. En effet, RUNGE⁵⁷ a montré que, 8 à 23 heures

après l'administration sous-cutanée de fortes doses de synthaline A, les granulations des cellules A disparaissent et que ces cellules sont oedématisées et vacuolisées tandis que les cellules B restent inaltérées. Il en résulterait une surproduction relative de l'hormone sécrétée par les cellules B. Cependant, la synthaline ne peut pas n'avoir que cette action-là, puisqu'elle diminue aussi le taux de glucose sanguin et la glucosurie chez des animaux dépancréatisés. C'est pourquoi nous avons essayé de déceler si la synthaline avait une action sur l'hexokinase. Comme cela est visible dans le tableau 10, la synthaline a un effet freinateur sur l'activité de l'hexokinase lorsqu'elle est administrée à petites doses, tandis qu'à doses élevées elle bloque complètement l'hexokinase et empêche ainsi toute phosphorylation.

Ainsi la décaméthylènediguanidine a une action inhibitrice absolument certaine sur l'activité de l'hexokinase. Donc, son action hypoglycémiante peut, du moins en partie, être expliquée par une diminution de la phosphorylation du sucre.

Tab. 10. *Activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat normal avec et sans adjonction de synthaline*

N°	Dose de synthaline mol/cc	Phosphorylation en gammas glucose par 2 cc d'extrait avec cellules broyées	
		sans synthaline	avec synthaline
42	$3,39 \cdot 10^{-4}$	595,02	124,08
	$6,58 \cdot 10^{-4}$	595,02	0,0
	$13,16 \cdot 10^{-4}$	595,02	0,0
43	$0,60 \cdot 10^{-4}$	498,20	484,10
	$1,21 \cdot 10^{-4}$	498,20	165,44
	$3,39 \cdot 10^{-4}$	498,20	124,08
44	$3,39 \cdot 10^{-4}$	428,64	262,26
47	$3,39 \cdot 10^{-4}$	456,84	290,46
48	$6,58 \cdot 10^{-4}$	373,55	165,44
50	$6,58 \cdot 10^{-4}$	386,98	220,90

9. *Influence de la cortisone « in vitro » sur l'activité de l'hexokinase dans la muqueuse intestinale du rat normal.*

Plusieurs auteurs ont constaté que la résorption intestinale du sucre comme sa disparition après injection intraveineuse étaient

considérablement diminuées chez les animaux dont on avait extirpé les surrénales et aussi dans la maladie d'ADDISON. LASZT a aussi remarqué une diminution de l'activité de l'hexokinase dans la muqueuse intestinale chez des animaux surrénalectomisés. L'administration de désoxycorticostérone normalise de nouveau la résorption du sucre (REICHSTEIN, LASZT, VERZÁR). Cependant, CORI et coll., de leur côté et sous certaines conditions d'expérience, estiment que l'extrait du cortex surrénalien diminue l'activité de l'hexokinase dans le muscle et dans le foie et que cette activité redevient normale lorsqu'on ajoute de l'insuline. D'autre part, PLETSCHER et von PLANTA⁵⁸ ont trouvé que certains corticoïdes, telle la cortisone, diminuent la pénétration du sucre dans la cellule musculaire du diaphragme isolé du rat.

Il était donc du plus haut intérêt d'examiner si l'administration de corticoïdes pouvait avoir une influence sur l'activité de l'hexokinase dans la muqueuse intestinale.

Il nous est difficile de nous prononcer sur l'effet « in vitro » de la cortisone, car les chiffres obtenus et reproduits dans les tableaux 11 et 12 ne nous permettent pas de tirer des conclusions à l'abri de toute critique. En effet, le solvant de notre première préparation de cortisone ralentit nettement l'activité de l'hexokinase.

Tab. 11. Activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat normal avec ou sans adjonction de cortisone (dans propylenglycol)

N°	Dose de cortisone dans 0,1 cc de propylenglycol, ou quantité de propylenglycol sans cortisone	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait avec cellules broyées	
		sans cortisone sans solvant	avec cortisone avec solvant
35	0,025 mg cortisone	498,20	249,10
	0,05 » »	498,20	280,36
37	0,25 » »	373,55	27,60
	0,50 » »	373,55	0,0
38	0,50 » »	677,74	498,20
	0,10 cc solvant	677,74	280,36
39	0,005 mg cortisone	498,20	373,55
	0,10 cc solvant	498,20	207,74

Quant à la cortisone en suspension cristalline, dans quelques expériences avec des doses élevées, elle ralentit l'activité de l'hexokinase.

Tab. 12. Activité de l'hexokinase dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat normal avec ou sans adjonction de cortisone (suspension de cristaux) et avec ou sans insuline

N°	Dose de cortisone (0) ou d'insuline (1) dans 5 cc du milieu d'incubation	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait avec cellules broyées	
		sans cortisone ni insuline	avec cortisone ou insuline
40	50 γ C	608,18	317,73
	100 γ C	608,18	456,84
	50 γ C + 0,5 mg I	608,18	345,92
41	50 γ C	290,46	220,90
	100 γ C	290,46	110,92
	50 γ C + 0,5 mg I	290,46	262,26
Phosphorylation par 2 cc d'homogénéisat			
93	5 γ C	428,64	442,74
	50 γ C	428,64	414,54
	200 γ C	428,64	386,98
94	10 γ C	386,98	373,55
	100 γ C	386,98	414,54
	200 γ C	386,98	360,02
95	5 γ C	414,54	442,74
	100 γ C	414,54	442,74
	200 γ C	414,54	414,54

10. Influence de la cortisone « in vivo » sur l'activité de l'hexokinase dans la muqueuse intestinale du rat normal.

Nous avons alors cherché à déterminer l'action de la cortisone en l'administrant par voie intraveineuse à raison de 5 mg et en la laissant agir durant des laps de temps variables.

*Tab. 13. Influence sur l'activité de l'hexokinase
dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat normal
de 5 mg de cortisone injectés par voie intraveineuse avant l'expérience*

N°	Poids en g	Nombre de minutes écoulées entre l'injection et l'expérience	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait avec cellules broyées	
			sans insuline	avec adjonction de 1 mg d'insuline « in vitro »
51	145	30	428,64	—
58	145	30	442,74	—
59	180	30	401,38	—
60	145	30	373,55	—
61	140	30	428,64	—
70	180	50	912,74	456,84
71	175	80	414,54	262,26
74	175	60	484,10	249,10
75	150	60	885,48	595,02
83	145	60	595,02	360,02
84	145	60	677,74	498,20

Comme il ressort du tableau 13, nous ne pouvons pas établir une action nette de la cortisone, 30 minutes après son injection. Mais, si l'on tente de rechercher son action 50 ou 60 minutes après son injection, on constate que la cortisone provoque une augmentation de l'activité de l'hexokinase, et que cette activité revient à une valeur normale si l'on administre de l'insuline.

11. Influence « in vivo » du glucoside de désoxycorticostérone sur l'activité de l'hexokinase dans la muqueuse intestinale du rat normal.

Les expériences suivantes furent faites dans un milieu d'incubation à base de potassium. On injecta, 30 minutes avant l'expérience, 5 mg de désoxycorticostérone hydrosoluble par voie intraveineuse, puis on préleva la muqueuse selon la méthode habituelle. On obtint ainsi une exaltation de l'activité de l'hexokinase, à tel point que la vitesse de phosphorylation dépasse celle qui est observée chez les rats diabétiques et est environ le double de celle qui est observée chez le rat normal avec des extraits faits dans les mêmes conditions.

Tab. 14. Influence de 5 mg de glucoside de désoxycorticostérone administrés par voie intraveineuse 30' avant l'expérience sur l'activité de l'hexokinase dans la muqueuse intestinale du rat normal

N°	Poids en g	Quantité de muqueuse recueillie	Phosphorylation en gammas de glucose par 2 cc d'extrait avec cellules broyées
62	140	1,450	721,10
63	150	1,550	760,46
64	150	1,420	926,84
67	170	1,710	815,92
68	170	1,830	1037,76
Phosphorylation moyenne			852,42

Ainsi donc, la relation entre les corticoïdes surrénaliens et l'activité de l'hexokinase est prouvée, puisqu'il y a une augmentation considérable de la phosphorylation après injection d'hormones du cortex surrénalien par voie intraveineuse.

Discussion

Comme nous l'avons exposé dans l'introduction, certains auteurs sont d'avis que la pénétration du sucre dans la cellule dépend de la structure du sucre en question, en ce sens qu'il existerait une relation entre la structure cellulaire et la structure dudit sucre ; tandis que d'autres auteurs estiment que le passage du sucre dans la cellule est en relation avec l'activité de l'hexokinase. Dans la première hypothèse, l'insuline agirait par conséquent sur la structure cellulaire, alors que dans l'autre éventualité elle agirait sur l'activité de l'hexokinase. Selon ces deux conceptions, dans le diabète, la pénétration du sucre dans la cellule serait ralentie, ce qui pourrait expliquer une diminution de l'utilisation du sucre.

Actuellement, comme nous l'avons mentionné, l'opinion généralement admise est que la vitesse de résorption des différents sucres par la paroi intestinale dépend de leur vitesse de phosphorylation, qui, elle-même, dépend de l'activité de l'hexokinase.

Or, nos expériences établissent qu'il y a correspondance entre l'augmentation de la vitesse de résorption du sucre dans l'intestin du diabétique et l'activité de l'hexokinase, qui est également augmentée.

Il en est de même lors d'administration d'insuline, car la vitesse de résorption et l'activité de l'hexokinase sont alors toutes deux diminuées. D'ailleurs, cette action de l'insuline a été démontrée aussi bien dans l'extrait de muqueuse intestinale du rat normal que dans l'extrait de muqueuse du rat diabétique.

Comme l'insuline, la synthaline, substance synthétique à action hypoglycémiante et, comme telle, antidiabétogène, a aussi une action inhibitrice sur l'hexokinase de la muqueuse intestinale.

D'autres auteurs pensent avoir décelé une influence de l'insuline sur l'activité de l'hexokinase dans le muscle et dans d'autres organes et arrivent à des conclusions absolument opposées aux résultats que nous avons obtenus avec des extraits de muqueuse intestinale. Si tel était le cas, il faudrait admettre qu'il y a plusieurs sortes d'hexokinase et que l'insuline accélérerait ou ralentirait l'action de l'hexokinase selon que celle-ci se trouve dans différents organes. De telles variations ne nous semblent pas très vraisemblables. Mais on pourrait aussi concevoir que l'activité de l'hexokinase, qui est augmentée au début, soit ralentie peu à peu par le fait que l'hexose-6-phosphate, formé au cours de l'absorption du sucre, diminue l'activité de l'hexokinase (SOLS et CRANE, loc. cit.). Pour l'interprétation de nos expériences, cette possibilité n'entre pas en ligne de compte, car l'hexose-6-phosphate formé dans la muqueuse intestinale est aussitôt dégradé par la phosphatase, ferment dont l'activité est aussi augmentée dans le diabète.

De plus, certains auteurs ont constaté que la résorption intestinale du sucre est diminuée chez des animaux dont on a extirpé les surrénales. Mais, de nouveau, d'autres auteurs ont établi que, au contraire, sous certaines conditions, l'extrait du cortex surrénalien diminue l'activité de l'hexokinase dans le muscle et dans la cellule hépatique. Or, selon les résultats obtenus dans nos expériences « in vitro », il est difficile de se prononcer sur l'action accélératrice ou inhibitrice de la cortisone. Il semblerait peut-être que, à hautes doses, il y ait un certain effet freinateur. Ceci correspondrait aux travaux de PLETSCHER et von PLANTA (loc. cit.), qui ont remarqué que la cortisone diminuait d'une façon nette la diffusion du sucre dans la cellule musculaire du diaphragme isolé de rat. En revanche, nos expériences prouvent que la cortisone et la désoxycorticostérone, administrées par voie intraveineuse, provoquent une exaltation de l'activité de

l'hexokinase, d'ailleurs plus marquée après la désoxycorticostérone qu'après la cortisone.

Pour expliquer l'action différente des corticoïdes « in vivo » et « in vitro », on pourrait se représenter que les corticoïdes n'agissent pas tels quels sur l'activité de l'hexokinase, mais qu'ils n'agissent qu'indirectement en provoquant la formation d'une substance active ; ou bien qu'ils sont métabolisés et qu'alors les métabolites exerceraient leur action. Cette interprétation pourrait s'appuyer sur les travaux de LASZT ⁵⁹, qui a démontré la disparition rapide des corticoïdes peu après l'injection, car il était impossible de les retrouver comme tels dans l'organisme.

De toutes les opinions qui viennent d'être exposées, il résulte que les surrénales, le pancréas et l'hypophyse interviennent tous trois dans le métabolisme du glucose, en agissant notamment sur la phosphorylation. L'équilibre existant normalement entre ces différentes hormones est rompu chez le diabétique. Et les résultats de nos expériences nous permettent de concevoir que la diminution ou l'absence d'insuline dans l'organisme provoque une augmentation relative des hormones du cortex surrénalien et, par là, une hyperactivité de l'hexokinase, d'où accélération de la phosphorylation et augmentation de la résorption du sucre.

RÉSUMÉ

Etudiant l'activité de l'hexokinase dans la muqueuse intestinale de rats normaux et de rats diabétiques, nous avons constaté que :

1. L'activité de l'hexokinase est plus élevée dans la muqueuse intestinale des rats diabétiques que dans celle des rats normaux.
2. L'insuline diminue « in vitro » l'activité de l'hexokinase, aussi bien chez le rat normal que chez le rat diabétique.
3. La synthaline a également une action inhibitrice.
4. L'adjonction « in vitro » de cortisone n'a pas d'action très nette sur l'activité de l'hexokinase.
5. L'administration intraveineuse de cortisone provoque, au contraire, une augmentation de l'activité de l'hexokinase.
6. Il en est de même pour le glucoside de désoxy-corticostérone, lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse.

Bibliographie

1. SCHULTZEN, Berl. Klin. Wschr. N° 35 (1872).
2. CLAUDE BERNARD, Leçons sur le diabète, Paris 1877.
3. SOSKIN S. et LEVINE R., Amer. J. Physiol. 120, 761 (1937). Voir STAUB H., Hdb. d. norm. u. path. Physiol. VI, 557 (1930).
4. HEDON E. C. R., Soc. biol. 52, 41 (1900).
5. NAGANO J., Pflügers Arch. 90, 389 (1902).
6. HÖBER R., Pflügers Arch. 47, 246 (1889).
7. CORI C. F., J. biol. Chem. 66, 691 (1925).
— — Proc. Roy. Soc., Londres 22, 497 (1925).
8. WILBRANDT W. et LASZT L., Biochem. Z'schr. 259, 398 (1933).
9. WESTENBRINK H. T. K., Arch. néerl. Physiol. 21, 433 (1936).
10. VERZÁR F., Ergebn. der Physiol. 32, 391 (1931).
11. MAGEE H. E. et REID E., J. Physiol. (Brit.) 73, 181 (1931).
12. LUNDSGAARD E., Biochem. Z. 246, 221 (1933).
13. LASZT L. et SÜLLMANN H., Biochem. Z. 278, 401 (1935).
14. BECK L. V., J. biol. Chem. 143, 403 (1942).
15. KJERULF-JENSEN KAJ, Act. physiol. scand. 4, 225 (1942).
16. CSAKY T., Z. physiol. Chem. 277, 47 (1942).
17. BISSEGGER A. et LASZT L., Helv. Physiol. Acta 9, C 60 (1951).
18. KALCKAR H., Nature 76 (1938).
19. HELE M. P., Biochem. J. 55, 864 (1953).
20. MINIBECK H. et VERZÁR F., Helv. med. Acta, pars physiol. Suppl. V 7, 7 (1940).
21. LEVINE R., GOLDSTEIN M. S., HUDDLESTUN B. et KLEIN S., Am. J. Physiol. 163, 70 (1950).
22. GOLDSTEIN M. S., HENRY W. L., HUDDLESTUN B. et LEVINE R., Am. J. Physiol. 173, 211 (1953).
23. DRURY D. R. et WICK A. N., Am. J. Physiol. 166, 159 (1951).
24. SOLS A. et CRANE R. K., J. biol. Chem. 210, 581 (1954).
25. HAFT D. I., MIRSKY A. et PERSUTTI G., Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 82, 60 (1953).
26. ROSS E. J., Nature, London 171, 125 (1953).
27. PRICE W. H., CORI C. F. et COLOWICK S. P., J. biol. Chem. 160, 633 (1945).
28. PRICE W. H., SLEIN M. W., COLOWICK S. P. et CORI G. T., Federation Proc. 5, 150 (1946).
29. STADIE W. C., Ann. N. Y. Acad. of Sciences 54, 671 (1951).
30. CORI C. F., First Internat. Congr. of Biochem. 9, 25 (1949).
31. SLEIN M. W., CORI G. T. et CORI C. F., J. biol. Chem. 186, 763 (1950).
32. LEUTHARDT F. et TESTA E., Helv. physiol. pharm. Acta 8, C 67 (1950).
33. — — Helv. chim. Acta 34, 93 (1951).
34. CHERNICK S. S. et CHAIKOFF I. L., J. biol. Chem. 188, 389 (1951).
35. KRAHL M. E. et CORI C. F., J. biol. Chem. 170, 607 (1947).
36. VILLEE C. A. et HASTINGS A. B., J. biol. Chem. 179, 673 (1949).

37. KRAHL M. E. et PARK C. R., J. biol. Chem. 174, 939 (1948).
 38. PARK C. R. et KRAHL M. E., J. biol. Chem. 181, 247 (1949).
 39. PARK C. R. et DAUGHADAY W. H., Federation Proc. 9, 212 (1950).
 40. PARK C. R., BROWN D. H., CORNBLATH M., DAUGHADAY W. H. et KRAHL M. E., J. biol. Chem. 197, 151 (1952).
 41. TUEBKISCHER E. et WERTHEIMER E., Biochem. J. 42, 603 (1948).
 42. BORNSTEIN J. et PARK C. R., J. biol. Chem. 205, 503 (1953).
 43. BORNSTEIN J., J. biol. Chem. 205, 513 (1953).
 44. ONCLEY J. L., GURD F. R. N. et MELIN M., J. Am. Chem. Soc. 72, 458 (1950).
 45. BACQ C. M., Enzymologia 10, 48 (1941).
 46. SOLS A. et CRANE R. K., J. biol. Chem. 206, 925 (1954).
 47. COLOWICK S. P., CORI G. T., et SLEIN M. W., J. biol. Chem. 168, 583 (1947).
 48. BROH-KAHN R. H. et MIRSKY I. A., Science 106, 148 (1947).
 49. SMITH R. H., Biochem. J. 44, 13 (1949).
 50. STADIE W. C. et HAUGAARD N., J. biol. Chem. 177, 311 (1949).
 51. CHRISTENSEN W. R., PLIMPTON C. H. et BALL E. G., J. biol. Chem. 180, 791 (1949).
 52. KRAHL M. E., J. am. Diab. Assoc. 2, 26 (1953).
 53. LASZT L. et VOGEL H., Nature 157, 551 (1946).
 54. NELSON N., J. biol. Chem. 153, 375 (1944).
 55. LONG C., Biochem. J. 50, 407 (1952).
 56. LASZT L., Symposium Freiburg in Br. (1952).
 57. RUNGE, Klin. Wo'schrift 31/32 (1954).
 58. PLETSCHER A. et von PLANTA P., Helv. Physiol. et Pharm. Acta 12, 8 (1954).
 59. LASZT L., Helv. Physiol. Acta 11, C 21 – C 23 (1953).
-