

ICOSANOÏDES ET PHOSPHOLIPASES

Hugues Chap

Professeur de biochimie à la faculté de médecine de Toulouse-Purpan, Université Paul-Sabatier.
Directeur de l'unité Inserm U. 101, biochimie des lipides

RÉFÉRENCES

1. Needleman P, Turk J, Jakschick B, Morrison AR, Lefkowitz JB. Arachidonic acid metabolism. *Ann Rev Biochem* 1986 ; 55 : 69-102.
2. Pace-Asciak CR, Martin JM. Hépoixilins, a new family of insulin secretagogues formed by intact rat pancreatic islets. *Prostaglandins Leukotrienes Med* 1984 ; 16 : 173-80.
3. Perret B, Chap H, Douste-Blazy L. Asymmetric distribution of arachidonic acid in the plasma membrane of human platelets. A determination using purified phospholipases and a rapid method for membrane isolation. *Biochim Biophys Acta* 1979 ; 556 : 434-46.

ADRESSE

H. Chap : Inserm U. 101, biochimie des lipides, hôpital Purpan, 31059 Toulouse Cedex, France.

Le terme d'icosanoïdes recouvre l'ensemble des dérivés d'oxygénation de l'acide arachidonique (AA ou acide icosatétranoïque) ou d'autres acides gras polydésaturés à 20 atomes de carbone. Ce groupe vaste et complexe comprend les prostaglandines (PG) et les thromboxanes (TX), formés sous l'action initiale de la cyclo-oxygénase, ainsi que tous les dérivés des lipoxygénases, incluant des acides gras hydroperoxylés, hydroxylés, des époxydes, les leucotriènes (LT), les lipoxines, les hépoixilines, les trioxilines [1, 2].

Pratiquement toutes les cellules expriment l'une ou l'autre des enzymes de la biosynthèse de ces composés ubiquitaires. On retrouve ainsi la PGE₂ dans les fibroblastes, le TXA₂ dans les plaquettes, la PGI₂ dans les cellules endothéliales, le LTB₄ dans les neutrophiles, les LTC₄ et LTD₄ dans certains mastocytes, des hépoixilines dans les cellules des îlots de Langerhans. L'intérêt pour les icosanoïdes serait purement académique si la plupart d'entre eux n'exerçaient de puissants effets biologiques : contraction de muscles lisses pour la PGF_{2α} ou le TXA₂, agrégation plaquettaire pour le même TXA₂, inhibition des fonctions plaquettaires, vasodilatation et effet cytoprotecteur vis-à-vis de la muqueuse gastrique pour la PGI₂, bronchoconstriction pour les LTC₄ et LTD₄, activité chimiotactique du LTB₄, stimulation de la sécrétion d'insuline par les hépoixilines.

Ceci explique le vaste engouement que suscitent ces composés à tous les niveaux de la biologie et de la médecine : réaction inflammatoire, hémostasie et thrombose, reproduction, endocrinologie, neurobiologie, néphrologie, cancer. Très tôt aussi, la recherche pharmaceutique a manifesté un vif intérêt pour les icosanoïdes, dont la découverte a permis de préciser le mécanisme d'action des anti-inflammatoires. Ainsi ont vu le jour diverses molécules, parmi lesquelles des dérivés stables de PGI₂, utilisés pour leurs effets cytoprotecteurs au niveau digestif, des inhibiteurs sélectifs de la TX synthétase ou des diverses lipoxygénases, des antagonistes des leucotriènes. Les résultats de ces efforts restent cependant, à ce jour, plutôt décevants.

4. Record M, El Tamer A, Chap H, Douste-Blazy L. Evidence for a highly asymmetric arrangement of ether- and diacyl-phospholipids in the plasma membrane of Krebs II ascites cells. *Biochim Biophys Acta* 1984 ; 778 : 449-56.

5. Thomas JMF, Hullin F, Chap H, Douste-Blazy L. Evidence for a two-step process in prostaglandin secretion. Intracellular accumulation of prostacyclin precedes its release from human endothelial cells in culture. *FEBS Lett* 1984 ; 176 : 202-6.

6. Burgoyne RD, Cheek TR, O'Sullivan AJ. Receptor-activation of phospholipase A₂ in cellular signalling. *Trends Biochem Sci* 1987 ; 12 : 332-3.

7. Cirino G, Flower RJ, Browning JL, Sinclair LK, Pepinsky RB. Recombinant human lipocortin 1 inhibits thromboxane release from guinea-pig isolated perfused lung. *Nature* 1987 ; 328 : 270-2.

8. Rothhut B, Comera C, Prieur B, Errasfa M, Minassian G, Russo-Marie F. Purification and characterization of a 32-kDa phospholipase A₂ inhibitory protein (lipocortin) from human peripheral blood mononuclear cells. *FEBS Lett* 1987 ; 219 : 169-75.

9. Fauvel J, Vicendo P, Roques V, et al. Isolation of two 67 kDa calcium-binding proteins from pig lung differing in affinity for phospholipids and in anti-phospholipase A₂ activity. *FEBS Lett* 1987 ; 221 : 397-402.

10. Davidson F, Dennis EA, Powell M, Glenney JR jr. Inhibition of phospholipase A₂ by « lipocortins » and calpactins. An effect of binding to the substrate phospholipids. *J Biol Chem* 1987 ; 262 : 1698-705.

Les icosanoïdes ont également suscité l'intérêt des nutritionnistes, puisque les acides gras précurseurs dépendent pour une large part des apports diététiques (voir l'article de synthèse de G. Béréziat dans ce même numéro, p. 8). Les troubles consécutifs à un déficit en acides gras essentiels seraient liés à un défaut de synthèse d'icosanoïdes. Cette hypothèse reste néanmoins très controversée.

A l'heure actuelle, les icosanoïdes ont tendance à être considérés par beaucoup comme des substances quelque peu secondaires. Comment concilier en effet leur localisation ubiquitaire, leurs puissantes actions biologiques, avec les échecs thérapeutiques enregistrés jusqu'ici ? Comment admettre que PG et TX jouent un rôle essentiel face à des consommateurs quotidiens d'aspirine qui ne semblent présenter, la plupart du temps, aucun trouble important ? Une meilleure compréhension du rôle effectif joué par les icosanoïdes peut venir d'un examen attentif de leur biochimie au niveau cellulaire. Tous ont en commun de nécessiter pour leur synthèse la libération d'acide arachidonique (AA) à partir des phospholipides membranaires (voir l'article de synthèse de G. Béréziat dans ce même numéro, p. 8). La voie majeure de libération de l'AA impliquerait une phospholipase A₂ (PLA₂) agissant vraisemblablement sur la face interne de la membrane plasmique ou sur d'autres membranes intracellulaires, où est concentrée la grande majorité des phospholipides à AA [3]. Cette situation a un certain nombre de conséquences : (a) si la libération d'AA est couplée à celle d'éther-lysophosphatidylcholines présentant la même localisation [4], ceci conduit à la synthèse d'un autre médiateur lipidique, le facteur activant les plaquettes ou PAF-acéther (*m/s n° 9, vol. 3, p. 508*) ; (b) les icosanoïdes seraient produits à l'inté-

rieur de la cellule et libérés secondairement dans le milieu extracellulaire, vraisemblablement par diffusion à travers la membrane [5]. Ils joueraient ainsi un rôle de messagers extracellulaires, le plus souvent au niveau local, en particulier pour les plus instables d'entre eux. Leurs effets impliqueraient des récepteurs membranaires, mis en évidence par des expériences de liaison spécifique, et couplés à la phospholipase C (PLC) ou à l'adénylcyclase, suivant les cas ; (c) la PLA₂, dont l'activité dépend le plus souvent du calcium, serait activée par des processus intracellulaires consécutifs à la mise en jeu de la PLC. Celle-ci conduit en effet à l'apparition d'inositol-1, 4, 5-trisphosphate (IP₃), qui mobilise le calcium vers le cytoplasme, et de diacylglycérol, qui induit la phosphorylation de la lipocortine par la protéine kinase C (*m/s n° 5, vol. 3, p. 282*).

Les icosanoïdes seraient donc surtout des facteurs accessoires, amplificateurs de la réponse cellulaire aux agents stimulant la voie de l'hydrolyse des phosphoinositides.

Cette notion est cependant en train d'évoluer à partir de divers travaux [6] suggérant que la PLA₂ pourrait être couplée, par l'intermédiaire de protéines G, à des récepteurs. Les médiateurs lipidiques s'élèveraient alors à la dignité de « seconds messagers » autonomes.

Pour terminer, l'essor de la recherche biochimique sur les icosanoïdes a surtout été le fait de lipidologues, dont les efforts ont porté sur la caractérisation de ces composés, parfois par des techniques analytiques sophistiquées telles que la spectrométrie de masse. Pour ces raisons, les techniques du génie génétique sont restées étrangères à ce domaine. On peut penser que, dans les prochaines années, des expériences de mutagenèse dirigée et de transfert des

gènes des diverses enzymes du métabolisme des icosanoïdes permettront éventuellement d'obtenir des réponses plus précises à la question du rôle biologique de ces composés. Un aspect de ce problème, celui des lipocortines, fait dès à présent exception à cette règle (*m/s n° 5, vol. 3, p. 282*). Ces protéines, définies comme des inhibiteurs naturels de PLA₂ induits par les glucocorticoïdes, apparaissent pour certains comme une possibilité thérapeutique nouvelle capable, comme les anti-inflammatoires stéroïdiens (mais sans présenter leurs effets secondaires), d'inhiber l'ensemble de la synthèse des icosanoïdes et du PAF-acéther. Des expériences intéressantes à l'aide de lipocortine humaine recombinante viennent d'être récemment rapportées [7]. La possibilité qu'une protéine exogène puisse inhiber la PLA₂, confirmée récemment sur un modèle *in vitro* [8], remet en cause le modèle du métabolisme intracellulaire de l'AA que nous avons discuté plus haut, ou pose le problème d'un transfert éventuel de la lipocortine à l'intérieur de la cellule. Ceci n'est qu'une des multiples questions suscitées par les lipocortines, qui appartiennent en fait à un plus vaste groupe de protéines se liant aux phospholipides en présence de calcium. De ce fait, toutes ces protéines inhibent la PLA₂ [9], vraisemblablement par un mécanisme non spécifique d'empêchement stérique au niveau de l'interface lipidique [10]. Ceci expliquerait également leurs propriétés anticoagulantes, que nous avons récemment mises en évidence (H. Chap *et al.*, soumis pour publication). Gageons qu'apparaîtront rapidement des solutions à ces questions, qui débordent largement le simple problème de la synthèse des icosanoïdes et touche celui des facteurs de croissance, les lipocortines étant substrats de diverses tyrosine kinases (*m/s, suppl n° 7, vol. 3, p. 23*) ■