



médicine/sciences 1987 ; 3 : 566-7

LES MESSAGERS INTRACELLULAIRES DE L'ACTION HORMONALE

Louis Hue
Mark H. Rider

Le fonctionnement et le développement harmonieux des organismes multicellulaires exigent un échange constant d'informations. La communication entre cellules se fait par l'intermédiaire de substances chimiques porteuses d'information telles que les hormones et les neurotransmetteurs. La grande majorité des hormones sont hydrophiles et ne peuvent donc pas traverser la membrane plasmique des cellules cibles. C'est à Sutherland que l'on doit la première hypothèse concernant le mécanisme de transmission de l'information hormonale à travers la membrane cellulaire (transduction de signal). D'après ce concept, la liaison de l'hormone (premier messenger) à son récepteur membranaire spécifique mène à la synthèse d'un second messenger qui peut influencer directement plusieurs processus cellulaires. Cette hypothèse du second messenger hormonal a été appliquée avec succès à l'élucidation du mode d'action de nombreuses hormones et il existe une analogie frappante entre certains systèmes de transduction de signal. Ces études ont également mis en évidence le rôle primordial joué par la membrane plasmique dans la production et le contrôle du message transmis.

Jusqu'à il y a quelques années, on classait les récepteurs (et les hormones correspondantes) en deux grands groupes : ceux agissant par l'intermédiaire de l'AMP cyclique et les autres. Dans ce dernier groupe, il est apparu par la suite que le Ca^{++} cytoplasmique pouvait servir de second messenger. La stimulation hormonale de la glycogénolyse hépatique constitue un bel exemple de cette dualité de contrôle : le glucagon et les agents β -adrénergiques agissent par l'intermédiaire de l'AMP cyclique, tandis que l'action des agents α -adrénergiques et de la vasopressine impliquent des mouvements de Ca^{++} . Les mécanismes de synthèse de ces seconds messagers sont maintenant bien connus [1] et on sait notamment que le calcium peut être considéré plutôt comme un « troisième messenger » dont la libération à partir des réserves du réticulum endoplasmique est stimulée par l'inositol triphosphate (IP3) [2], second messenger issu, avec le diacylglycérol

RÉFÉRENCES

1. Cohen P, Houslay MD. *Molecular mechanisms of transmembrane signalling*. Amsterdam : Elsevier, 1985 : 487 p.
2. Berridge MJ. Inositol triphosphate and diacylglycerol : two interacting second messengers. *Ann Rev Biochem* 1987 ; 56 : 159-93.
3. Edelman AM, Blumenthal DK, Krebs EG. Protein serine/threonine kinases. *Ann Rev Biochem* 1987 ; 56 : 567-613.
4. Gilman AG. G proteins : transducers of receptor-generated signals. *Ann Rev Biochem* 1987 ; 56 : 615-49.

ADRESSE

L. Hue : ICP, unité hormones et métabolisme, université catholique de Louvain (UCL 75-29) et international institute of cellular and molecular pathology, 75, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique.

(DAG), de l'hydrolyse du phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate par la phospholipase C (voir *m/s* n° 4, vol. 1, p. 192 ; n° 5, vol. 1, p. 255 ; n° 3, vol. 3, p. 175).

Le mode d'action des seconds messagers implique toujours, directement ou indirectement, la modulation de l'activité d'une protéine kinase [3] ou de l'état d'ouverture de canaux ioniques. La transduction du signal hormonal est une des caractéristiques de la membrane plasmique. Ce n'est pas la seule fonction qu'elle exerce dans la transmission de l'information. En effet, la membrane sert également au stockage des précurseurs de messagers ou même d'hormones. De fait, le second messenger de l'insuline pourrait bien être formé à partir des constituants de la membrane. Rappelons également que les eicosanoïdes (prostaglandines, prostacyclines, thromboxanes et leucotriènes) sont des dérivés de l'acide arachidonique, un constituant des lipides membranaires. Par ailleurs, la membrane plasmique joue un rôle capital dans la régulation du pH et des mouvements d'ions (Na^+/K^+ -ATPase, Na^+/H^+ -antiport, canaux ioniques...), autant de facteurs cruciaux dans le contrôle du métabolisme cellulaire et la transmission de l'influx nerveux. Enfin, rappelons que les membranes sont porteuses de signaux d'identification cellulaire et que certains de leurs domaines, tels que les gap-junctions, sont spécialisés dans le transfert d'informations entre cellules voisines, alors que d'autres sont le siège de phénomènes d'endocytose qui permettent la rétro-régulation de récepteurs hormonaux.

Une substance chimique peut être considérée comme un second messenger hormonal si : (a) elle influence les fonctions cellulaires de la même façon que l'hormone elle-même ; (b) sa concentration intra-

cellulaire est influencée par l'hormone ; (c) la cellule peut inactiver cette substance de façon à mettre fin au signal hormonal. Ces deux dernières conditions concernent donc la régulation de la synthèse et de la dégradation des seconds messagers. Ici encore on peut, comme au niveau de la transduction du signal hormonal, relever des analogies intéressantes entre le DAG, l'IP3 et l'AMP cyclique. On sait comment la liaison de l'hormone à son récepteur permet, grâce à une G-protéine [4], la synthèse des seconds messagers (transduction de signal). La disparition de l'AMP cyclique dépend de l'activité d'une phosphodiesterase. En ce qui concerne l'IP3 et le DAG, une série de réactions permet la destruction de ces messagers et ensuite leur réincorporation dans le pool des phospholipides membranaires. A chaque instant, la concentration intracellulaire de ces messagers dépend de l'équilibre entre l'activité des systèmes de synthèse et de dégradation. Ceci explique que, toutes choses égales par ailleurs, une inhibition de la dégradation du messenger puisse augmenter ou prolonger la réponse hormonale. C'est ainsi que l'on explique l'action de la caféine et d'autres méthylxanthines qui sont des inhibiteurs de la phosphodiesterase de l'AMP cyclique. On peut de même amplifier l'augmentation de la concentration en IP3 et DAG en utilisant des inhibiteurs appropriés. Les sels de Li^+ inhibent la dégradation de l'IP3 et il existe des inhibiteurs puissants de la DAG kinase (R59022 et divers analogues du DAG).

Ensuite, la situation se complique car, dans certaines conditions, il existe une interaction ou même un antagonisme entre différents seconds messagers. Par exemple, le phorbol myristate acétate, un activateur de la protéine kinase C, est capable de stimuler la phosphatase qui détruit l'IP3. La possibilité d'interaction entre le Ca^{++} et l'AMP cyclique existe

également. De fait, une augmentation de la concentration en Ca^{++} pourrait mener à une diminution de la concentration en AMP cyclique dans les tissus qui possèdent une phosphodiesterase de l'AMP cyclique sensible au Ca^{++} . Inversement, le Ca^{++} pourrait favoriser la synthèse d'AMP cyclique dans le cerveau qui contient une adénylate cyclase dépendant du Ca^{++} . Enfin, il n'est pas exclu que la protéine kinase dépendant de l'AMP cyclique puisse interférer avec la production ou la dégradation de l'IP3 et/ou du DAG. On sait également que la stimulation de la protéine kinase C par les esters de phorbol peut causer soit une activation, soit une inhibition de l'adénylate cyclase en fonction du type cellulaire étudié. Il semble donc qu'il existe une interaction (*cross-talk*) entre les mécanismes de synthèse des différents seconds messagers et que la régulation soit beaucoup plus compliquée qu'elle n'apparaissait de prime abord.

Acôté des seconds messagers décrits plus haut, la cellule possède de nombreux régulateurs de l'activité des enzymes. Parmi ceux-ci, il en est un, le fructose-2,6-bisphosphate (F-2,6-BP), qui possède les caractéristiques d'une molécule « signal ». En effet, le F-2,6-BP n'est pas à proprement parler un métabolite intermédiaire ni un précurseur d'une voie métabolique et, jusqu'à preuve du contraire, sa seule fonction connue est d'être un stimulateur de la glycolyse. Ceci le distingue de l'AMP cyclique qui contrôle, grâce à la protéine kinase, plusieurs processus cellulaires différents. De plus, l'AMP cyclique est capable de contrôler le F-2,6-BP tandis que l'inverse n'est pas vrai. Il existe donc une hiérarchie entre ces deux molécules et, en ce sens, le F-2,6-BP peut être considéré comme un messenger d'un troisième type ■