



Les dérivés de l'acide arachidonique et l'AMPc plaquettaire

M Hatmi, B Boris-Vargaftig

► To cite this version:

M Hatmi, B Boris-Vargaftig. Les dérivés de l'acide arachidonique et l'AMPc plaquettaire. Veterinary Research, 1993, 24 (4), pp.348-351. hal-00902137

HAL Id: hal-00902137

<https://hal.science/hal-00902137>

Submitted on 11 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Fischer E, Couturier C, Weiss L, Kazatchkine MD (1991) Structure et fonctions des récepteurs pour les fragments du composant C3 du complément. *Néphrologie* 12, 169-178

Frank MM, Fries LF (1991) The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today* 12, 322-326

Jouvin MH, Kazatchkine MD (1987) Le système du complément. *Rev Med Interne* 8, 47-61

Sim RB, Reid KBM (1991) C1: molecular interactions with activating systems. *Immunol Today* 12, 307-311

Les dérivés de l'acide arachidonique et l'AMPc plaquettaire. M Hatmi et B Boris-Vargaitig (Unité associée Institut Pasteur/INSERM N° 285, Unité de pharmacologie cellulaire, 25, rue du Dr-Roux, 75015 Paris, France)

Métabolisme oxydatif de l'acide arachidonique

Les dérivés de l'acide arachidonique constituent, avec le PAF (*platelet activating factor*), les médiateurs lipidiques de l'inflammation. Ils sont synthétisés et libérés par l'organisme dans des circonstances physiopathologiques très diverses, en particulier lors de la réaction inflammatoire. L'hydrolyse des phospholipides conduit à la génération d'acide arachidonique libre et des lysophospholipides, en particulier le lyso-PAF, qui est le précurseur immédiat du PAF. De nombreuses cellules de l'organisme, telles que les polynucléaires neutrophiles, les macrophages et les plaquettes sanguines, produisent de l'acide arachidonique lorsqu'elles sont stimulées.

L'acide arachidonique présent en quantité importante dans les phospholipides de membrane cellulaire est libéré essentiellement par la phospholipase A₂, et en moindre importance par le système enzymatique phospholipase C diglycéride lipase. Deux classes d'écosanoides sont formées à partir de l'acide arachidonique : les prostanoïdes et les leucotriènes par deux systèmes enzymatiques distincts : la cyclo-oxygénase qui aboutit à la synthèse des prostaglandines (PGs) et de thromboxane (Tx) A₂, et les lipoxygénases qui donnent naissance aux dérivés hydroperoxydés et aux leucotriènes

(LTs). L'acide arachidonique peut aussi, après sa libération, être réintégré au sein des phospholipides de membrane (réacylation), ou être capté par l'albumine plasmatique, ou encore subir l'action du système enzymatique à cytochrome P450 (Fitzpatrick et Murphy, 1989; Holtzman, 1991).

Voie de la cyclo-oxygénase

En 1969, Piper et Vane avaient montré que le choc anaphylactique provoqué sur des poumons de cobayes était suivi de la libération d'une substance capable de contracter l'aorte de lapin : *Rabbit aorta-contracting substances* (RCS). Plus tard, la RCS a été identifiée à un mélange de thromboxane A₂ et de PGs, substances provenant de l'oxydation de l'acide arachidonique par la cyclo-oxygénase.

La PGG₂/H₂ synthétase qui est composée d'une protéine unique possède deux activités enzymatiques distinctes, la cyclo-oxygénase proprement dite qui catalyse l'oxygénation et la cyclisation de la molécule d'acide arachidonique pour former la PGG₂, et l'hydroperoxydase qui réduit la PGG₂ en PGH₂ (Smith et Marnett, 1991). L'aspirine, qui est un anti-inflammatoire non stéroïdien, inhibe irréversiblement l'activité cyclo-oxygénase en acétylant un résidu sérine situé dans le site actif de l'enzyme. Les PGs G₂ et H₂ qui sont des substances instables sont transformées, selon le type cellulaire, en TxA₂ par la thromboxane synthétase, en prostacycline (PGI₂) par la prostacycline synthétase ou encore en PGs E₂, D₂ et F₂α par des isomérases et des réductases selon le schéma de la figure 1. Le TxA₂ est une substance très instable qui s'hydrolyse spontanément en une substance inactive et stable, le TxB₂. De même, la PGI₂ est relativement peu stable et est convertie en 6-céto PGF₁α. Ces deux produits de dégradation stables sont employés en routine pour le dosage radio-immunologique de leurs précurseurs instables, le TxA₂ et la PGI₂.

Dans les mastocytes humains, la PGD₂ est le produit principal de la cyclo-oxygénase. Après sa libération, la PGD₂ peut subir des réactions de réduction et de β- et ω-oxydations. Elle peut également générer, sous l'action de la PGF₂α synthétase, un stéréo-isomère de la PGF₂α. Cette PGF₂α se comporte biologiquement comme celle issue directement de la PGH₂.

La PGE₂ résulte d'une isomérisation de la PGH₂ par une enzyme microsomale partielle-

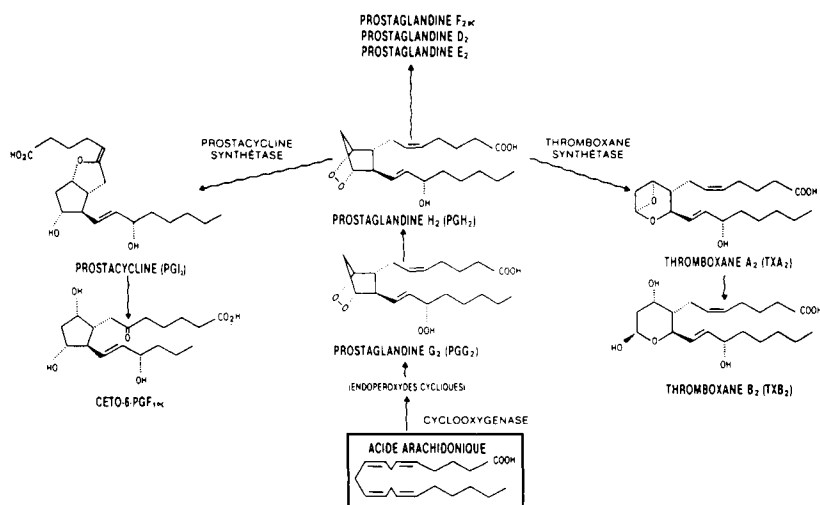


Fig 1. Schéma du métabolisme de l'acide arachidonique : voie de la cyclo-oxygénase.

ment purifiée à partir de vésicules séminales bovines, la PGE2 isomérase. La PGE2 est produite en quantité importante par le macrophage. Elle potentialise la perméabilité vasculaire induite par l'histamine et la bradykinine et induit la relaxation des muscles lisses des voies aériennes par un effet direct sur la libération de l'acétylcholine.

La PGF_{2α} qui peut être formée directement à partir de la PGH₂ par une réductase ou encore, comme nous l'avons mentionné plus haut, à partir de la PGD₂, est un agent constructeur potentiel des muscles lisses des voies aériennes.

La PGI₂ est synthétisée à partir de la PGH₂ par la prostacycline synthétase, notamment dans l'endothélium vasculaire. C'est une substance antithrombotique très puissante *in vivo*. Elle inhibe l'agrégation des plaquettes en réponse aux différents agents agrégeants, et elle est aussi capable de désagréger un agrégat de plaquettes déjà formé. L'action de la PGI₂ est médiée par l'adénylate cyclase, enzyme qui génère de l'AMPc à partir de l'ATP. La synthèse de PGI₂ est diminuée chez les sujets atteints d'artériosclérose.

Le TxA₂ est synthétisé par une synthétase spécifique à partir de la PGH₂. C'est un agent vasoconstricteur et prothrombotique très puis-

sant. Il induit l'agrégation des plaquettes sanguines. Sa synthèse peut être inhibée par des inhibiteurs spécifiques qui réorientent alors le métabolisme des PGs intermédiaires (PGG₂ et PGH₂) vers la synthèse de PGs de «la série 2», notamment les PGs D₂, E₂ et I₂ qui sont des anti-agrégants plaquettaires.

Voie de la lipoxygénase

L'acide arachidonique peut être oxydé aussi par la voie de la lipoxygénase (fig 2). Contrairement à la cyclo-oxygénase qui est la même quel que soit le type cellulaire considéré, les lipoxygénases constituent un ensemble hétérogène d'enzymes. On distingue la 5-, la 11-, la 12- et la 15- lipoxygénases. Les lipoxygénases chez l'homme ont surtout été décrites dans les leucocytes où elles produisent, d'une part, des facteurs chimiotactiques, les dérivés hydroxylés de l'acide arachidonique, dont le plus puissant est le LTB₄, et, d'autre part, des facteurs bronchoconstricteurs et perméabilisants, les LTC₄, D₄ et E₄. Les leucotriènes sont des molécules qui possèdent trois doubles liaisons conjuguées leur conférant d'importantes propriétés chimiques et biologiques. Les premiers dérivés décrits ont été les dérivés dihydroxylés, dont le LTB₄, ainsi que ses analogues inactifs. Ensuite ont été caractérisés les sulfidoleucotriènes,

d'autres agonistes physiologiques, s'accompagne d'une diminution du taux d'AMPc. L'analogue stable de la PGH₂ (U46619), un puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire, n'a pas d'effet sur la variation du taux d'AMPc.

L'acide arachidonique, contrairement à l'U46619, est capable de réverser au cours du temps l'effet antiagrégant d'une concentration seuil de PGI₂.

Cette capacité de l'acide arachidonique de baisser le niveau intracellulaire d'AMPc est médiée par des métabolites de la cyclo-oxygénase : les PGs E₂ et F₂α; la PGH₂ ainsi que le TxA₂ et le TxB₂ n'étant pas impliqués dans ce processus. En effet, l'aspirine qui inhibe la cyclo-oxygénase supprime totalement l'effet inhibiteur de l'acide arachidonique sur l'AMPc lorsque celui-ci est augmenté au préalable par la PGI₂. Ainsi, ni l'acide arachidonique lui-même ni ses dérivés lipoxygénases ne sont responsables de cette diminution du taux d'AMPc. Les TxA₂ et B₂ ne semblent pas non plus jouer un rôle dans ce processus puisque l'inhibition de la TxA₂ synthétase par le ridogrel (l'acide (E)-5-[[[3-(3-pyridinyl) 3-(trifluorométhyl) phényle]méthyle] amino] oxy] pentanoïque) semble, au contraire, potentialiser cet effet. Cette inhibition de l'étape TxA₂ synthétase réoriente le métabolisme des PGs intermédiaires (G₂ et H₂) vers la synthèse des PGs D₂ et E₂ connues pour leur activité stimulatrice de l'adénylate cyclase.

La substitution de l'acide arachidonique par la PGE₂ ou la PGF₂α reproduit le même effet que l'acide arachidonique lui-même; la PGD₂ n'étant pas efficace. Ces propriétés différentes des PGs E₂ et F₂α, d'une part, et de la PGD₂, d'autre part, pourraient être attribuées à une différence de récepteurs membranaires. En effet, les PGs E₂ et F₂α, moins actives sur l'adénylate cyclase, entreraient en compétition (récepteur commun) avec la PGI₂ potentiellement active et diminueraient ainsi le niveau d'AMPc. La PGD₂, qui possède un récepteur différent de celui de la PGI₂, n'affecterait pas, par conséquent, le niveau d'AMPc. La forskoline, un activateur direct de l'adénylate cyclase, potentialise au contraire l'effet de la PGI₂, favorisant ainsi l'hypothèse attribuant à des récepteurs différents pour les PGs l'effet observé au niveau de l'AMPc.

La thrombine, un agent agrégant très puissant et dont l'action est médiée en partie par les dérivés proagrégants de l'acide arachidonique, est capable de décroître le niveau d'AMPc. Cet

effet est légèrement inhibé par l'aspirine, ce qui conforte le rôle évoqué pour les PGs E₂ et F₂α dans ce processus. Ce rétrocontrôle négatif exercé sur une production excessivement élevée d'AMPc joue certainement un rôle important dans la modulation de l'activation plaquettaire.

Références

- Fitzpatrick FA, Murphy RC (1989) Cytochrome P-450 metabolism of arachidonic acid : formation and biological actions of "epoxygenase"-derived eicosanoids. *Pharmacol Rev* 40, 229-241
- Holtzman MJ (1991) Arachidonic acid metabolism : implications of biological chemistry for lung function and disease. *Am Rev Respir Dis* 143, 188-208
- Piper PJ, Vane JR (1969) Release of additional factors in anaphylaxis and its antagonism by anti-inflammatory drugs. *Nature* 223, 29-35
- Smith WL, Marnett LJ (1991) Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochem Biophys Acta* 1083, 1-17

Les polynucléaires neutrophiles. P Raignard (*Institut national de la recherche agronomique, Centre de recherches de Tours, Laboratoire de pathologie infectieuse et immunologie, 37380 Nouzilly, France*)

Les polynucléaires neutrophiles constituent une défense cellulaire essentielle de l'organisme contre les bactéries. Pour remplir sa fonction, le neutrophile est doté de propriétés de locomotion, d'ingestion de particules et de digestion. L'importance de ce système de défense peut se mesurer par la sévérité des infections bactériennes ou fongiques récurrentes qui mettent en danger l'existence des sujets atteints de déficience congénitale sérieuse d'une de ces propriétés (Malech et Gallin, 1987). Les messagers qui attirent les neutrophiles sont souvent générés par une infection, mais pas nécessairement. Les signaux produits par une réaction antigène-anticorps induisent également une infiltration de neutrophiles, et les conséquences en terme d'inflammation en sont comparables. Les neutrophiles sont, en effet, des partenaires et des protagonistes actifs de la réaction inflammatoire.