

Le phosphore influence-t-il le métabolisme de la parathormone?

La parathormone, ses effets biologiques, sa structure et son gène sont de mieux en mieux connus. De nombreuses questions persistent néanmoins à propos des effets biologiques de fragments de l'hormone et de l'influence du phosphore sur son métabolisme.

David Goltzman

Professeur à la faculté de médecine, McGill University, Montréal, Canada.

RÉFÉRENCES

1. Habener JF, Kemper B, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. *Recent Prog Horm Res* 1977; 33: 249-308.
2. Cohn DV, Elting J. Biosynthesis, processing and secretion of parathormone and secretory protein-I. *Recent Progr Horm Res* 1983; 39: 181-211.
3. Walter P, Ibrahim I, Blobel G. Translocation of proteins across the endoplasmic reticulum. 1. signal recognition protein (SRP) binds to in vitro-assembled polysomes synthesizing secretory protein. *J Cell Biol* 1981; 91: 545-50.

ADRESSE

D. Goltzman : Department of Medicine, McGill University, 1033 av des Pins, Montréal, Canada H3A 1A1.

m/s n° 9, vol. 2, novembre 86

L'hormone parathyroïdienne (PTH) est généralement perçue comme un modulateur du métabolisme du calcium. Pourtant, son rôle dans l'homéostasie du phosphate inorganique est indéniable et celui-ci pourrait avoir un effet de rétroaction sur les mécanismes de synthèse, de maturation et de sécrétion de l'hormone.

Nous discuterons, dans cet article, du métabolisme intra- et extraglandulaire de la PTH responsable de la production des formes moléculaires actives et inactives de l'hormone, et de l'influence du phosphate inorganique sur ces processus. Nous aborderons ensuite certains aspects du métabolisme du phosphate inorganique et, plus particulièrement, le site d'action des espèces moléculaires biologiquement actives de la parathormone dans la régulation homéostatique de cet anion.

Métabolisme de la PTH

La forme mature et active de la parathormone est constituée d'une

chaîne peptidique de 84 acides aminés, la PTH-(1-84) [1, 2]. Le produit du gène codant pour la PTH à l'intérieur de la cellule parathyroïdienne est un long précurseur de l'hormone appelé « préproPTH » contenant 31 résidus supplémentaires à partir de l'extrémité N-terminale de la PTH (figure 1). La séquence peptidique des 25 premiers résidus de l'extrémité N-terminale, appelée « peptide de signal », « séquence directrice » ou « préséquence » déclenche le transport du peptide naissant à travers la membrane des citernes du réticulum endoplasmique. Dès qu'elle émerge du polyribosome, cette séquence se lie à une particule de reconnaissance interagissant avec une protéine ancrée dans la membrane du réticulum endoplasmique [3]. Lorsque la séquence directrice a traversé la membrane, un premier clivage protéolytique en provoque l'élimination et permet l'entrée dans les citernes de la molécule restante*. Celle-ci est égale-

* Voir nouvelle m/s n° 6, vol. 2, p. 341.

RÉFÉRENCES

4. Goltzman D, Callahan EN, Tregear GW, Potts JT Jr. Conversion of preparathyroid hormone to parathyroid hormone: studies in vitro with trypsin. *Biochemistry* 1976; 15: 5076-82.
5. Peytremann A, Goltzman D, Callahan EN, Tregear GW, Pott JT Jr. Metabolism and biological activity of preparathyroid hormone and synthetic analogues in renal cortical membranes. *Endocrinology* 1975; 97: 1270-6.
6. Rabbani SA, Kremer R, Bennett HPJ, Goltzman D. Phosphorylation of parathyroid hormone by human and bovine parathyroid glands. *J Biol Chem* 1984; 259: 2949-55.
7. Mayer GP, Keaton JA, Hurst JG, Habener JF. Effect of plasma calcium concentrations on the relative proportion of hormone and carboxyl fragments in parathyroid venous blood. *Endocrinology* 1979; 104: 1788-94.
8. Flueck JA, DiBella FP, Edis AJ, Kehrwald JM, Arnaud CD. Immunoheterogeneity of parathyroid hormone in venous effluent serum from hyperfunctioning parathyroid glands. *J Clin Invest* 1977; 60: 1367-75.
9. Hanley DA, Takatsuki K, Sultan JM, Schneider AB, Sherwood LM. Direct release of parathyroid hormone fragments from functioning bovine parathyroid glands in vitro. *J Clin Invest* 1978; 62: 1247-54.
10. Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. Direct regulation by calcium of cytoplasmic messenger ribonucleic acid coding for pre-preparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *J Clin Invest* 1983; 72: 1851-5.
11. Silver J, Russell J, Sherwood LM. Regulation by vitamin D metabolites of messenger ribonucleic acid and for prepreparathyroid hormone in isolated bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 4270-3.
12. Shoback DM, Thatcher J, Leombruno R, Brown EM. Relationship between parathyroid hormone secretion and cytosolic calcium concentration in dispersed bovine parathyroid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 3113-7.
13. Sherwood LM, Mayer GP, Ramberg DF, Kronfeld DS, Aurbach GD, Potts JT Jr. Regulation of parathyroid hormone secretion: proportional control by calcium, lack of effect of phosphate. *Endocrinology* 1968; 83: 1043-51.
14. D'Amour P, Segre GV, Roth SI, Potts JT Jr. Analysis of parathyroid hormone and its fragments in rat tissues: chemical identification and microscopical localization. *J Clin Invest* 1979; 63: 89-98.
15. Silverman R, Yalow RS. Heterogeneity of parathyroid hormone: clinical and physiologic implications. *J Clin Invest* 1973; 52: 1958-71.
16. Segre GV, Niall HD, Habener JF, Potts JT Jr. Metabolism of parathyroid hormone: physiological and clinical significance. *Am J Med* 1974; 56: 774-85.

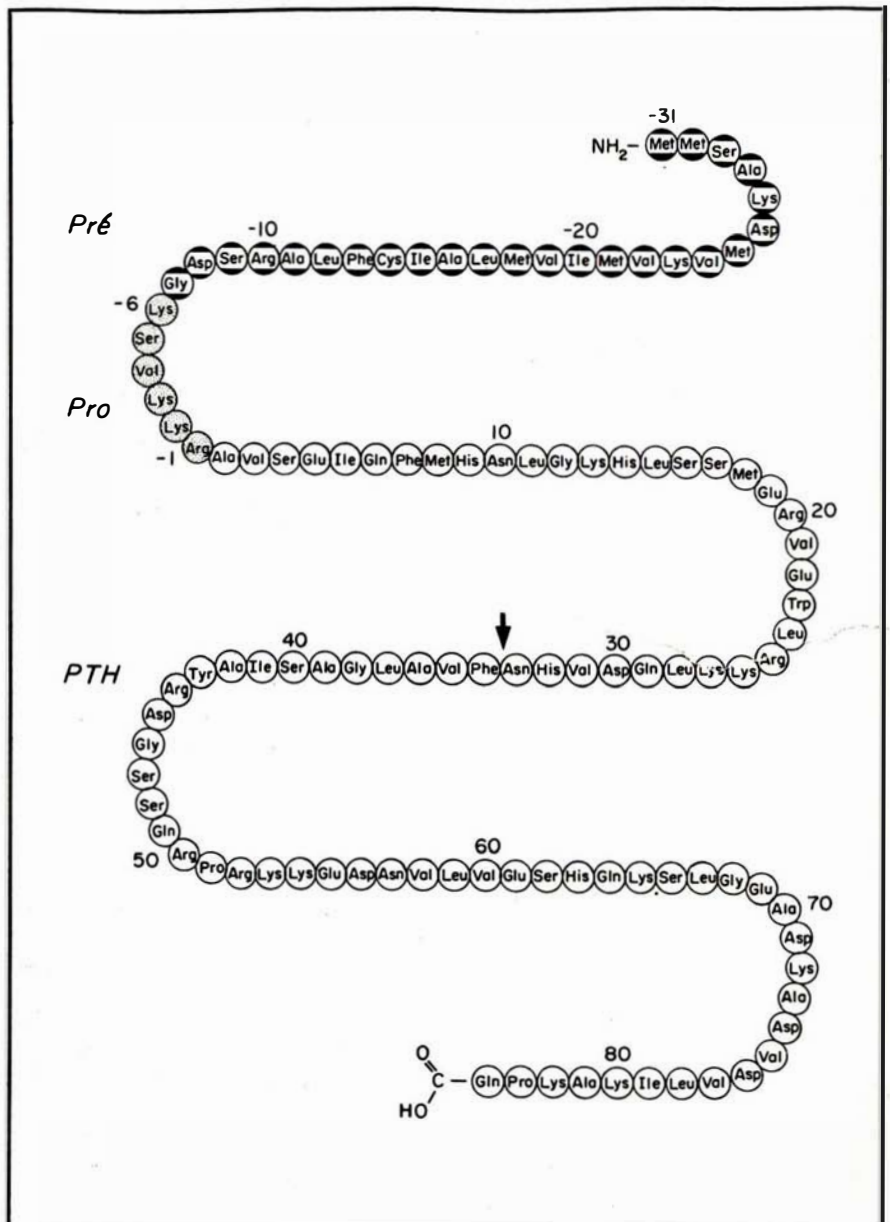


Figure 1. **Séquence des acides aminés de la pré-pro PTH.** La préséquence est indiquée par des cercles estompés, la proséquence est indiquée par des cercles pointillés et la séquence de la PTH, la forme glandulaire majeure de l'hormone, est indiquée par des cercles clairs. On pense que le premier clivage de la PTH-(1-84) au niveau du foie a lieu entre les acides aminés 33 et 34 (flèche). Par la suite, d'autres clivages ont lieu à l'extrémité carboxyle. Par conséquent, les fragments circulants N-terminaux se composent, probablement, d'au moins les 33 premiers résidus. Des études sur la relation structure-fonction ont montré que toute la bioactivité de la PTH-(1-84) était présente dans la partie N-terminale comprenant les 34 premiers acides aminés mais que l'activité biologique n'était plus présente dans la molécule ne comprenant que les 26 premiers acides aminés. Par conséquent, les fragments bioactifs de PTH doivent contenir au moins les 27 premiers acides aminés et un fragment N-terminal endogène comprenant au moins les premiers 33 acides aminés devrait posséder une activité biologique. Les fragments synthétiques de la région centrale ou de la région C-terminale de la molécule de PTH-(1-84) sont biologiquement inactifs. On pense donc que les fragments circulants endogènes, tel le fragment 34-84 qui contient la région centrale et la région C-terminale de la molécule, sont des entités inactives de la PTH.

ment un précurseur de la PTH (« proPTH ») qui possède un hexapeptide attaché à l'extrémité N-terminale de l'hormone. La formation du principal composé hormonal de la glande, la PTH-(1-84), a lieu dans l'appareil de Golgi sous l'action d'une endopeptidase possédant une spécificité semblable à celle de la trypsine [4]. Ce deuxième clivage protéolytique supprime donc l'hexapeptide caractéristique de la proPTH. L'hormone, maintenant sous sa forme mature, est emmagasinée à l'intérieur de granules sécrétoires et sera libérée hors des cellules parathyroïdiennes par exocytose**. Jusqu'à présent, nous ne connaissons pas le rôle que pourrait exercer le calcium ou le phosphate inorganique sur l'élimination de la séquence directrice ni sur la conversion de la proPTH en PTH. Notons que ces précurseurs de l'hormone sont biologiquement inactifs [5] et qu'ils ne semblent pas s'accumuler à l'intérieur des cellules glandulaires. Leur principale fonction serait donc de servir au transport de l'hormone à travers le cytosquelette de la cellule.

La structure primaire de la PTH peut être modifiée par une réaction de phosphorylation [6]. Mais on n'a pas encore bien établi l'impact de ce mécanisme biochimique sur l'activité biologique de l'hormone ou sur son transport à travers la cellule. L'hormone mature est également sujette à une dégradation intracellulaire. En effet, seule une faible quantité de PTH-(1-84) est emmagasinée à l'intérieur des cellules parathyroïdiennes. En l'absence de stimulus activant sa sécrétion, l'hormone est dégradée en fragments COOH-terminaux, en fragments intermédiaires ou en acides aminés constitutifs. Cependant, le composé moléculaire majeur issu des cellules, la PTH-(1-84) [7] est sécrété sous l'influence d'une hypocalcémie. Au contraire, l'hypercalcémie provoque une sécrétion de la portion intermédiaire et inactive de l'hormone ainsi que de fragments

carboxyles dans le sang veineux de la glande [8, 9]. Le calcium semble donc intervenir dans la régulation de la concentration intraglandulaire de la PTH-(1-84) disponible pour une éventuelle libération en modulant le métabolisme local de l'hormone.

La synthèse et la sécrétion de PTH sont probablement contrôlées par le calcium et par le dérivé le plus actif de la vitamine D, la 1,25 dihydroxy-vitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Certaines études rapportent une diminution réversible de la quantité d'ARNm et de préproPTH à la suite d'une augmentation de calcium [10] ou de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [11], indiquant que ces effecteurs exercent un effet direct sur le mécanisme de transcription génétique. D'autre part, la sécrétion de PTH est également directement modulée par la calcémie. La réduction de la concentration extracellulaire de cet ion, et par conséquent, de sa concentration cytosolique dans les cellules parathyroïdiennes, diminue la dégradation intracellulaire de l'hormone et en active la sécrétion [12]. Ce dernier mécanisme serait par contre inhibé par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Cet effet direct de la vitamine D sur la sécrétion de PTH mérite d'être approfondi, car cette action de la vitamine D apparaît paradoxale en regard du rôle général de cette vitamine.

Le phosphate inorganique pourrait influencer la libération de PTH puisque la quantité d'hormone circulante augmente à la suite de l'administration intraveineuse ou orale de cet ion. Cependant, une hausse de la concentration sanguine de phosphate est toujours accompagnée d'une baisse de la calcémie, laquelle est probablement liée à un dépôt accentué de calcium dans les os et les tissus mous. Lorsque le phosphate inorganique sérique est élevé par administration intraveineuse et que la calcémie est maintenue normale par perfusion simultanée de calcium, on n'observe aucune augmentation de la sécrétion de PTH [13]. Il semble donc que l'effet du phosphate inorganique sur la sécrétion de PTH soit indirect et associé aux modifications de la calcémie. La situation inverse, soit une diminution de la concentration de

phosphate, entraînerait une inhibition de la sécrétion de PTH puisqu'elle serait alors à l'origine d'une augmentation de la calcémie.

Les effets directs éventuels du phosphate inorganique sur les processus de transcription et de traduction n'ont pas encore fait l'objet d'études expérimentales. Mais nous pouvons supposer que cet anion module indirectement le taux d'ARNm codant pour le précurseur de la PTH, la « propréPTH », étant donné qu'il exerce une influence sur la concentration extracellulaire de calcium et sur la synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Ainsi, l'augmentation de la concentration sérique de phosphate inorganique, telle qu'on l'observe lors d'une insuffisance rénale, réduirait le taux de calcium ionisé, réprimerait la synthèse de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et supprimerait l'inhibition de la transcription exercée par le calcium et la vitamine D. Ce mécanisme mérite d'être vérifié directement.

Métabolisme extraglandulaire de la PTH

Activité métabolique en présence d'une fonction rénale normale. Même si les fragments carboxyles et les fragments intermédiaires de la PTH peuvent être produits à l'intérieur des cellules parathyroïdiennes par suite de modifications de la calcémie [7-9], ces deux métabolites sont issus en majeure partie du métabolisme périphérique de la PTH-(1-84). Le rein et le foie constituent les principaux organes d'élimination de la PTH-(1-84). Les dérivés de l'hormone produits dans le rein ne constituent pas la source principale des fragments C-terminaux ou intermédiaires retrouvés dans le compartiment sanguin puisqu'ils sont éliminés sur place. Par contre, dans les cellules de Kupffer du foie, la PTH-(1-84) peut subir un clivage entre les positions 33 et 34 de la séquence peptidique ainsi qu'à des niveaux plus rapprochés de l'extrémité C-terminale. Les portions carboxyles et intermédiaires de l'hormone ainsi formées empruntent alors le courant sanguin pour être finalement éliminées par le rein. Comme ces composés possèdent une demi-vie considérable-

** Externalisation du contenu d'une vésicule cytoplasmique dont la membrane s'incorpore à la membrane plasmique.

RÉFÉRENCES

17. Arnaud CD, Goldsmith RS, Bordier PJ, Sizemore GW, Larsen JA, Oldham SB. Influence of immunoheterogeneity of circulating parathyroid hormone on radioimmunoassays of serum in man. *Am J Med* 1974; 56: 785-93.
 18. Reiss E, Canterbury JM. Emerging concepts of the nature of circulating parathyroid hormones: implications for clinical research. *Rec Progr Horm Res* 1974; 30: 391-404.
 19. Neuman WF, Neuman MW, Lane K, Miller LL, Sammon J. The metabolism of labeled parathyroid hormone V. Collected biological studies. *Calif Tissues Res* 1975; 18: 271-86.
 20. Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, Klahr S, Slotopolsky E. The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1979; 301: 1092-8.
 21. Tregear GW, van Rietschoten J, Greene E, et al. Bovine parathyroid hormone: minimum chain length of synthetic peptide required for biological activity. *Endocrinology* 1973; 93: 1349-53.
 22. Chambers DJ, Dunham J, Zanelli JM, Parsons JA, Bitensky L, Chayen J. A sensitive bioassay of parathyroid hormone in plasma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1978; 9: 375-9.
 23. Goltzman D, Henderson B, Loveridge N. Cytochemical bioassay of parathyroid hormone: characteristics of the assay and analysis of circulating hormonal forms. *J Clin Invest* 1980; 65: 1309-17.
 24. Goltzman D, Bennett HPJ, Koutsilieris M, Mitchell J, Rabhani SA, Rouleau MF. Studies of the multiple forms of bioactive parathyroid hormone and parathyroid hormone-like substances. *Recent Prog Horm Res* 1986 (sous presse).
 25. Grunbaum D, Wexler M, Antos M, Gascon-Barré M, Goltzman D. Bioactive parathyroid hormone in canine progressive renal insufficiency. *Am J Physiol* 1984; 247: E442-8.
 26. Goltzman D, Gomolin H, Delcan A, Wexler M, Meakins JL. Discordant disappearance of bioactive and immunoreactive parathyroid hormone after parathyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 70-3.
 27. Papapoulos SE, Hendy GN, Tomlinson S, Lewin IG, O'Riordan JLH. Clearance of exogenous parathyroid hormone in normal and uraemic man. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 211-5.
 28. DeLuca HF. Metabolism and molecular mechanism of action of vitamin D. *Biochem Soc Trans* 1981; 10: 147-59.
 29. Martin KJ, Freitag JJ, Conrades MB, Hruska KA, Klahr S, Slotopolsky E. Selective uptake of the synthetic amino terminal fragment of bovine parathyroid hormone by isolated perfused bone. *J Clin Invest* 1978; 62: 256-61.
 30. Rizzoli RE, Somerman M, Murray TM, Aurbach GD. Binding of radioiodinated parathyroid hormone to cloned bone cells. *Endocrinology* 1983; 113: 1832-7.
- ment plus longue que celle de la PTH-(1-84), leur concentration sanguine dépasse largement le taux de l'hormone circulante [14-20]. On ne possède aucune certitude quant au rôle régulateur éventuel du calcium et du phosphate inorganique sur le métabolisme hépatique de la PTH, et l'on n'est pas en mesure de déterminer le sort des fragments N-terminaux issus de ces processus. L'importance du métabolisme de la PTH est reliée au fait que la séquence peptidique complète de l'hormone n'est pas essentielle à son action biologique [21]. En effet, la portion N-terminale, constituée d'environ un tiers de la chaîne peptidique, semble suffisante pour induire des effets biologiques. De plus, un composé synthétique formé de 34 résidus rattachés à l'extrémité N-terminale, la PTH-(1-34), est aussi doté d'une pleine activité biologique. Au contraire, les fragments carboxyles et intermédiaires facilement mesurables par dosage radio-immunologique sont inactifs. Il semble donc que seules les entités moléculaires contenant l'extrémité N-terminale, tels les dérivés du métabolisme hépatique et, bien sûr, la PTH(1-84), soient capables d'induire des effets biologiques. Quoi qu'il en soit, les dosages radio-immunologiques utilisés pour détecter la présence dans le sang de séquences spécifiques n'ont pu mettre en évidence que la PTH-(1-84). Tout récemment, on a tenté d'évaluer la diversité moléculaire de la PTH, par l'emploi de techniques cytochimiques très sensibles [22-23]. Ces techniques sont basées sur la propriété que possède cette hormone de stimuler in vitro la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) de tubules rénaux de cobaye. Les résultats obtenus ont confirmé que le composé actif majeur retrouvé dans le compartiment sanguin est identique ou similaire au produit hormonal issu de la glande, la PTH-(1-84) (figure 2).
- Activité métabolique lors d'une insuffisance rénale.** Comme le rein assure normalement l'élimination des métabolites de la PTH, on assiste à une augmentation importante de fragments carboxyles et intermédiaires de la PTH dans le milieu intérieur lors d'une insuffisance rénale. Dans la mesure où l'insuffisance rénale s'accompagne d'une sécrétion accrue de PTH, il est vraisemblable que la sécrétion d'hormone et l'augmentation de la production hépatique de ces fragments contribuent à ces taux circulants élevés (figure 2). En effet, on retrouve dans le sang périphérique des fragments bioactifs de faible poids moléculaire, correspondant probablement à des fragments N-terminaux (dosages cytochimiques combinés à des analyses par filtration sur gel), alors que ces fragments ne sont pas présents dans le sang veineux de la parathyroïde d'insuffisants rénaux [24]. Il faut les imputer à une production périphérique accrue, probablement dans le foie. Selon des études réalisées chez des chiens en insuffisance rénale chronique, l'apparition de ces fragments est liée à la sévérité et à la durée de l'insuffisance rénale [25]. Puisque la demi-vie des portions actives [26] et de l'activité immunologique liée à l'extrémité N-terminale [27] peut être normale chez des patients au terme d'une maladie rénale, les processus métaboliques extra-rénaux contribuent progressivement au catabolisme de l'hormone et de ses fragments actifs lorsque la fonction rénale s'altère.

Homéostasie du phosphate

Le rein, le tissu osseux et l'intestin jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie du phosphate inorganique. La PTH exerce une action directe ou indirecte sur ces trois organes. Lors d'une élévation de la concentration sanguine de PTH, l'absorption intestinale de phosphate s'accroît. Il s'agit cependant d'un effet hormonal indirect provoqué par l'augmentation de la synthèse rénale de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sous l'influence de la PTH [28]. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ joue surtout un rôle important pour l'absorption intestinale du calcium. Cependant, une déficience de ce dérivé vitaminique actif, au cours d'une insuffisance rénale par exemple, n'altère pas l'absorption intestinale de phosphate car celle-ci est en grande partie déterminée par

l'apport alimentaire. Contrairement à son action prépondérante sur la régulation du calcium, l'intestin ne contribue donc que de façon très limitée à l'homéostasie du phosphate inorganique. Néanmoins l'absorption intestinale de phosphate peut causer une augmentation de la phosphatémie même si cette dernière est « tamponnée » par l'entrée couplée de l'anion et du glucose* dans les cellules des tissus mous et par un dépôt accru de sels phosphocalciques dans l'os. L'hyperphosphorémie entraîne alors une diminution de la calcémie et une sécrétion de PTH.

Le rein est sans aucun doute l'organe le plus important impliqué dans ce processus. Il se charge d'ajuster les pertes en fonction de l'apport alimentaire de l'anion. L'élimination urinaire de phosphate dépend principalement du taux de filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire. Celle-ci varie sous l'influence de deux mécanismes, l'un associé à l'action phosphaturique de la PTH qui permet une correction rapide de l'hyperphosphorémie; l'autre consiste en un changement d'origine indéterminée des capacités tubulaires intrinsèques à réabsorber le phosphore, il est indépendant de la PTH et s'adapte plus lentement.

En plus de sa capacité à induire une réponse rénale phosphaturique régulatrice, la PTH stimule le

renouvellement osseux. Si la sécrétion de PTH atteint des niveaux suffisamment élevés, la résorption osseuse prédomine et produit une mobilisation du phosphate et du calcium. Dans des conditions physiologiques normales ou lors d'une insuffisance rénale légère, l'augmentation de la phosphatémie secondaire à l'action stimulante de la PTH sur l'ostéorésorption est compensée par la diminution de la réabsorption tubulaire rénale de phosphate sous l'influence de l'hormone. Cependant ce mécanisme de protection contre une surcharge en phosphate n'est efficace qu'à condition que la quantité d'anion filtrée par le glomérule soit au moins égale à l'apport fourni par l'alimentation et le tissu osseux. En présence d'une insuffisance rénale plus sévère, la

* Avec, par conséquent, formation intracellulaire d'hexoses-phosphates puis d'AMP, ADP et ATP.

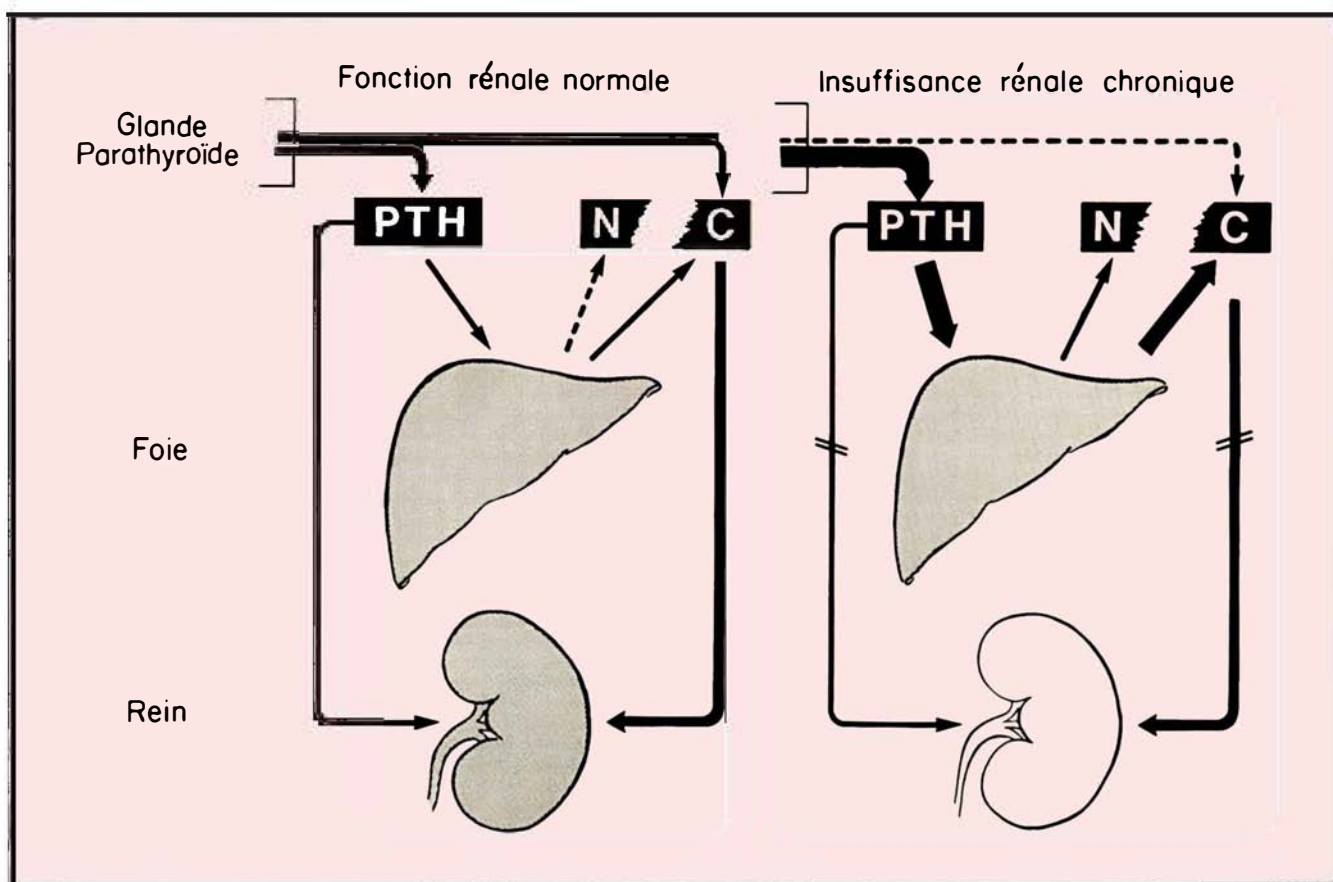
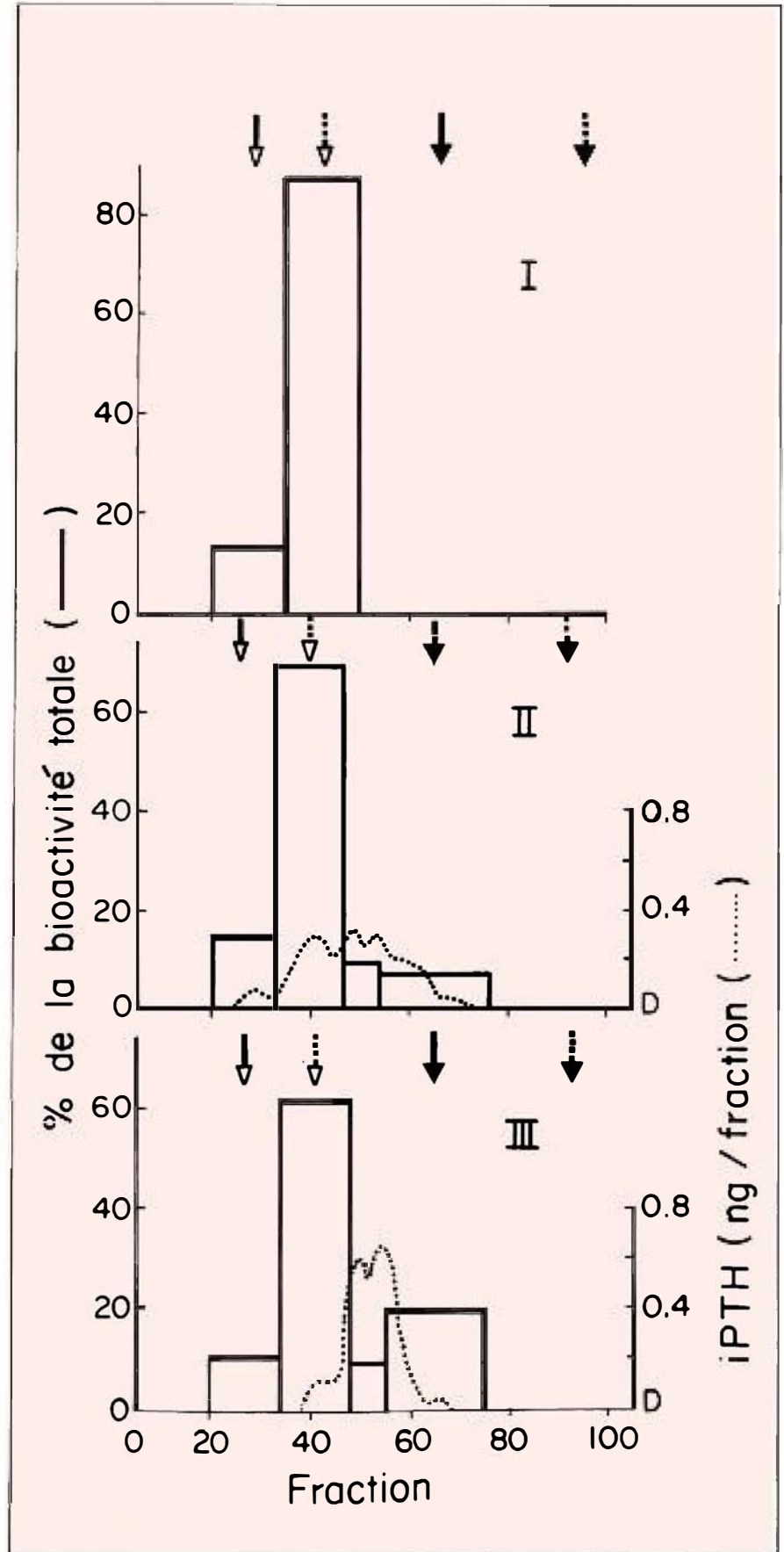


Figure 2. Schéma décrivant le métabolisme de la PTH en absence et en présence d'une insuffisance rénale chronique. Dans le panneau de gauche, décrivant la situation normale, la PTH sécrétée est métabolisée par le rein et le foie; des fragments amino (N) ou carboxyles (C) terminaux de l'hormone sont libérés, puis métabolisés par le rein. Au cours de l'insuffisance rénale chronique (panneau de droite), ces mécanismes sont altérés, accroissant la détoxification hépatique de l'hormone et aussi le niveau circulant de ses fragments.

Figure 3. Elution par filtration sur gel des molécules de PTH immunoréactives (carboxyles terminales, courbes pointillées) et de l'activité biologique de la PTH (épreuve cytochimique, rectangles) du plasma de chiens soumis à trois degrés progressifs d'insuffisance rénale chronique expérimentale (I, II, III). Les concentrations de PTH n'étaient pas assez élevées au stade I pour permettre la détection de la PTH immunoréactive après fragmentation du plasma par chromatographie sur gel. La hauteur des colonnes représente la fraction de l'activité totale (celle du plasma avant fractionnement) retrouvée dans les différentes fractions, alors que la largeur des colonnes indique le volume d'éluat utilisé par les mesures. Les flèches verticales indiquent respectivement : ↓ le site d'éluat du volume mort, ↓ le site d'éluat de PTH bovine (1-84) marquée à 131 iode, ↓ le site d'éluat de PTH (1-34); et ↓ le site d'éluat du volume total. Au cours d'une insuffisance rénale modérée (I) l'activité se retrouve surtout sous forme PTH (1-84) alors qu'au cours de l'insuffisance rénale chronique sévère (III), on détecte une activité dont l'éluat coïncide avec celle des fragments (1-34). Quoique cette activité soit probablement due à la présence de fragments de faible poids moléculaire N-terminaux, son identification précise devra attendre l'extraction, la purification et l'analyse de la séquence en acides aminés des molécules actives.



RÉFÉRENCES

31. Demay M, Mitchell J, Goltzman D. Comparison of renal and osseous binding of parathyroid hormone and hormonal fragments. *Am J Physiol* 1985; 249: E 437-46.
32. Goltzman D, Peytremann A, Callahan EN, Segre GV, Potts JT Jr. Metabolism and biological activity of parathyroid hormone in renal cortical membranes. *J Clin Invest* 1976; 57: 8-19.
33. Goltzman D. Examination of the requirement for metabolism of parathyroid hormone in skeletal tissue before biological action. *Endocrinology* 1978; 102: 1555-62.
34. Rao LG, Murray TM. Binding of intact parathyroid hormone to rat osteosarcoma cells: major contribution of binding sites for the carboxyl-terminal region of the hormone. *Endocrinology* 1985; 117: 1632-8.

défaillance de ce mécanisme d'adaptation entraîne le développement d'une hyperphosphatémie qui, à son tour, aggrave l'hyperparathyroïdie et la déminéralisation osseuse.

Formes moléculaires actives de la PTH

Puisque les actions directes de la PTH sur les tubules rénaux et sur le tissu osseux influencent considérablement l'homéostasie du phosphate, il faut déterminer la nature des composés hormonaux actifs circulants et la sélectivité de leur action au niveau osseux ou rénal.

On ne connaît pas encore le potentiel relatif ni le spectre d'action des deux formes moléculaires actives de la PTH mises en évidence au cours d'une insuffisance rénale, soit la PTH-(1-84) et un fragment de faible poids moléculaire (*figure 3*), quoique ce fragment semble être un fragment N-terminal de la PTH-(1-84) dont la séquence n'a pas encore été déterminée. Les résultats de Martin *et coll.* suggèrent que le dérivé N-terminal synthétique, la PTH-(1-34), induit dans le tissu osseux perfusé une production plus marquée d'AMP cyclique (AMPC) que la PTH-(1-84) [29]. Ces auteurs ont donc suggéré que les fragments N-terminaux agiraient préférentiellement au niveau de l'os et que le clivage de la PTH-(1-84) serait un pré-requis pour son action à ce niveau. Toutefois, d'autres études ont rapporté que ni la liaison de l'hormone à son récepteur, ni l'activation de l'adénylate cyclase ne requièrent le clivage de la PTH-(1-84) aussi bien dans le tissu rénal que dans le tissu osseux [30-33]. Il n'existe donc aucune preuve définitive indiquant que les fragments actifs de la PTH ont une action sélective liée à un organe-cible.

Bien que l'on reconnaisse généralement l'inactivité biologique des fragments carboxyles terminaux, les dosages radio-immunologiques dirigés contre les épitopes C-terminaux ont permis des mesures qui reflètent la sévérité d'une hyperparathyroïdie. Dans le cas d'une hyperactivité parathyroïdienne associée à une fonction rénale normale, on a suggéré que les dosages de fragments C-terminaux circulants consti-

tueraient le meilleur outil pour évaluer l'activité sécrétrice de la glande à long terme. Par contre, le dosage radio-immunologique évaluant la quantité de dérivés N-terminaux de demi-vie beaucoup plus courte que celle des fragments C-terminaux, serait plus adéquat pour estimer les variations aiguës de PTH. La détermination des taux de PTH par dosages des fragments C-terminaux a permis de montrer qu'en cas d'urémie, la quantité d'hormone en circulation est bien corrélée avec l'intensité de la résorption osseuse [17]. Des études récentes in vitro ont par ailleurs mis en évidence des sites de liaison spécifiques pour la région C-terminale de la PTH [31, 34] dans le rein et dans le tissu osseux. Ces résultats suggèrent donc que la portion carboxyle de la PTH pourrait jouer un rôle, jusqu'ici inconnu, dans l'action qu'exerce l'hormone sur l'os. Ceci expliquerait pourquoi les dosages radio-immunologiques mesurant les dérivés carboxyles permettent de déceler une hyperparathyroïdie. Il est aussi possible que l'augmentation de la PTH telle qu'elle est mesurée par les techniques s'adressant au radical C-terminal, reflète la production accrue des portions N-terminales actives. D'autres études devront donc clarifier l'éventuel rôle physiologique des fragments carboxyles et intermédiaires de l'hormone parathyroïdienne.

Conclusion

La PTH exerce des effets marqués sur la régulation homéostatique du phosphate. La compréhension du rôle et du mode d'action des diverses formes moléculaires de la PTH pourrait mettre en lumière un contrôle homéostatique de la PTH sur la phosphorémie impliquant différents organes. De son côté, le phosphate influence, bien qu'indirectement, la libération de la PTH. Les effets de cet anion sur la synthèse et sur le métabolisme intra- et extra-glandulaire de la PTH constituent un domaine inexploré qui pourrait éventuellement nous permettre de mieux comprendre le rôle précis du phosphate dans la régulation de la fonction parathyroïdienne.

Summary

Parathyroid hormone (PTH) undergoes substantial intraglandular metabolism which results in the production of the mature hormone, PTH-(1-84), from the amino-terminally extended precursors, preproPTH and proPTH. Subsequent intraglandular degradation of PTH-(1-84) to carboxyl fragments may occur. Inorganic phosphate can control PTH secretion; however, this effect is believed to be indirect, via the calcium ion. Direct effects of phosphate on transcription, translation or intraglandular PTH metabolism have not been assessed. Extraglandular metabolism of bioactive PTH-(1-84), chiefly in the liver, can result in the production of circulating mid-region and carboxyl fragments and, in renal failure, in the apparent production of bioactive amino-terminal fragments. Direct effects of phosphate on these processes are unknown. In view of the importance of PTH in influencing the function of tissues involved in phosphate homeostasis, the precise nature and role of the bioactive amino-terminal moieties and of the mid-region and carboxyl fragments of PTH are essential in understanding both normal physiology and pathophysiology.

TIRÉS A PART

D. Goltzman : Department of Medicine, McGill University, 1033 av des Pins, Montréal, Canada H3A 1A1.