

Biochimie
le 17/12/07 à 8h30
Professeur: De Thé
Roneotypeuse : PAIS Prescilla

Synthèse des Hormones

Plan du cours

I) Hormones thyroïdiennes

- A) Propriétés
- B) Synthèse
- C) Récepteurs et Transport
- D) Médicaments antithyroidiens
- E) contrôle de la fonction thyroïdienne
- F) Illustrations

II) Hormones Stéroïdes

- A) Stéroïdes métaboliques dans les surrénales
- B) Stéroïdes sexuels

III) Vitamine D3

- A) Synthèse
- B) Rôles
- C) Pathologies

IV) Hormones rétinoides

V) Pathologies

- A) Pathologies de synthèse
- B) Pathologies liées à des mutations de récepteur

I) Hormones thyroïdiennes

A) Propriétés

- Augmentation du métabolisme de base se fait par découplage de synthèse d'ATP dans la mitochondrie. Sous l'effet d'hormones thyroïdiennes, on utilise plus d'énergie pour même quantité d'ATP.

Hyperthyroïdie : on maigrit

Hypothyroïdie : on grossit

Signes d'hyperthyroïdie : chaleur

Rythme Cardiaque élevé

agité

yeux exorbités

- Rôle dans l'établissement de connections nerveuses pendant le développement embryonnaire et foetal. Carence en iode ou en hormones thyroïdiennes entraîne donc un manque de connections nerveuses (maladie de l'intelligence). C'est pourquoi dépistage néonatal de l'hypothyroïdie et si carence alors compléments apportés rapidement.
- Glande thyroïde à la base du cou se présente comme une cavité entourée de couches cellulaires. Activité fondamentale de la glande : capter l'iode par un processus actif contre un gradient grâce à un canal symporteur Iode/ Na^+ (facteur x500 dans la thyroïde) sur face apicale.
Permet :
 - Visualisation du fonctionnement de la thyroïde par substances radioactives qui se concentrent dans la thyroïde (2 types de masses : une qui fixe, l'autre non)
 - Cancer de la thyroïde : en thérapie, fixation de l'iode radioactive sur quelques cellules qui restent après ablation de la thyroïde et destruction des cellules par rayonnement apporté par iode radioactive. Ne fonctionne que si le patient n'est pas plein d'iode!
 - Base de la prévention d'accidents radioactifs : plein d'iode pour saturer la thyroïde et éviter que l'iode radioactive ne s'y fixe.
 - Expression de cotransporteur Iode/ Na^+ : caractéristique de cellule thyroïdienne (seule protéine qui fixe l'iode)
- Thyroïde sécrète une grosse protéine : Thyroglobuline bourrée de résidus de tyrosines et sécrétée par la cavité coloïde.
- Peroxydase spécifique de la thyroïde : à la face basale de la cellule thyroïdienne, produit eau oxygénée H_2O_2 .

B) Synthèse

Action combinée de la thyroglobuline, de l'iode et de l' H_2O_2 conduit à l'unification de l'iode et à sa fixation sur chaînes latérales de tyrosine:

- Sur thyroglobuline, fixation d'une ou deux molécules d'iode sur chaînes latérales de tyrosine dans la cavité centrale
- Réaction de couplage entre les chaînes latérales
- Élimination d'une molécule d'eau
- Formation d'une liaison covalente à l'intérieur de la protéine et donc de 2 cycles iodés côte à

- côte = dérivé stable fortement iodé
- Pinocytose de ce composé par les cellules et digestion
- Libération de dérivés d'acides aminés iodés et en particulier avec ces 2 cycles iodés = précurseur aux hormones
- Ces acides aminés excrétés dans la circulation sous forme d'une pro hormone : T4 (avec 4 iodes)
- Forme de l'hormone active : T3 qui se lie sur Récepteur nucléaire

C) Récepteurs et Transporteur

2 types de Récepteurs : TR α et TR β qui forment hétérodimères : TR α RXR et TR β RXR activent transcription.

Protéine de transport : TBG

0,3% de forme active. Variation pendant la grossesse donc variation de la quantité totale mais seule la fraction forme libre et donc active reste constante.

D) Médicament antithyroidien

Hyperthyroïdie: maladie fréquente chez la femme

Pour cela, médicaments qui agissent à 2 niveaux :

- Blocage de la prise d'iode
- Blocage de la peroxydase

Donc permet une modulation de la fonction thyroïdienne et en particulier, la production d'hormones thyroïdiennes.

E) Contrôle de la Fonction thyroïdienne

Se fait par un mécanisme de retrocontrôle passant par l'axe Hypothalamo-Hypophysaire:

- contrôle principal par une hormone peptidique synthétisé par hypophyse : TSH qui a comme second messenger AMPc . TSH active les 3 principales propriétés : canal échangeur, thyropéroxydase et thyroglobuline. TSH a un effet trophique (augmentation du nombre de cycles cellulaires) entraînant une augmentation du volume de la glande: Goitre
- TSH est elle même sous le contrôle d'une hormone hypothalamique: TRH.

- Contrôle des 2 hormones TSH et TRH par complexe hormone/récepteur:

Si le complexe est bien formé, il est censeur par imprégnation hormonale de l'organisme et alors freine la production de TSH et TRH.

Quand il n'y a pas assez d'hormones, le complexe est mal formé et alors TSH et TRH sont déreprimés entraînant une augmentation de TSH très forte (x30-40). Donc si on a une forte augmentation de TSH, cela veut dire pas assez d'hormone.

F) Illustrations

Meilleur reflet d'une synthèse correcte d'hormone n'est pas la mesure de l'hormone libre (très difficile à mesurer) mais la mesure de la TSH .

Alimentation : des substances goitrigènes (choux) donne des goitres car bloquent transporteur

Iode/Na⁺ donc carence en iode donc pic de TSH. Rare dans les pays développés car sel de consommation courante est supplémentée en iode.

États Unis, il y a 20 ans : Patient avec syndrome malfomatif non compréhensible (défaut majeur d'intelligence) Un interne a l'idée de lui faire un bilan thyroïdien. Résultat: Forte TSH. Donc l'interne s'attend alors à trouver une carence en hormones thyroïdiennes. Or Hormones thyroïdiennes

s'avèrent élevées. Explication : Mutation (dominante) des récepteurs dans le domaine de fixation à l'hormone donc pas de connections nerveuses.(explique défaut majeur d'intelligence)

II)Hormones stéroïdes

Historiquement, ce fut un des premiers systèmes avec récepteurs nucléaires découvert.

Le problème des hormones stéroïdes : se ressemblent toutes mais ont fonctions différentes .

Constituent également un enjeux industriel

C'est un système d'interdépendance et d'interconnection : stéroïdes sexuels:oestrogènes et testostérone se convertissent en une seule réaction enzymatique y compris dans les tissus non stéroïdiens comme la graisse. Dans le cancer du sein, la synthèse des stéroïdes chez une femme postménopause se fait de manière locale et à partir d'androgènes.

2 types d'hormones stéroïdes :

- Stéroïdes métaboliques produits dans les surrénales.
- Stéroïdes sexuels produits dans les ovaires ou les testicules.

A) Stéroïdes métaboliques dans les surrénales

3 types d'hormones :

- au coeur : medullosurrénale où est produit dérivé d'adrénaline donc dérivé d'acides aminés
- à la surface : cortico surrénale où sont produits le 2 grands stéroïdes : cortisol et aldostérone (produit plus précisément dans la glomerulaire)
- minerocorticoides

Les glucocorticoides

Les glucocorticoides (cortisol) sont des molécules impliquées dans le stress et qui :

- Fabriquent du sucre (quand il n'y a plus) à partir de protéines ou de graisses (fabrique nutriment quand il n'y en a pas)
- Détruisent le système immunitaire : tuent les lymphocytes et activent les granuleux.
- Suppriment l'inflammation

Donc sont utiles pour :

- maladies auto immunes mais problème: en même temps cassent des protéines donc pendant des mois , des années, appauvrissement du capital protéique et en particulier celui de l'os, ce qui conduit à une ostéoporose grave rebelle (à 40 ans se casse le col du fémur)
- cancer des lymphocytes: chez enfant, leucémies lymphoïdes sont traités avec cocktail de chimiothérapie (qui empêche synthèse d'adné) + glucocorticoides.
- Stade avancé de cancer pour bloquer l'inflammation mais du coup le patient devient

immunodéprimé car en même temps ses lymphocytes sont tués.

L'Aldostérone

L'Aldostérone est une hormone du stress mais son but est de récupérer du sel pour maintenir une Pression artérielle en arrêtant l'excrétion de sel par le rein grâce à des pompes Na^+ / K^+ , qui récupèrent Na^+ dans l'organisme. Donc l'aldostérone est une hormone réactionnelle qui sauve le sel pour maintenir eau dans la circulation.

Comment ces hormones sont elles synthétisées?

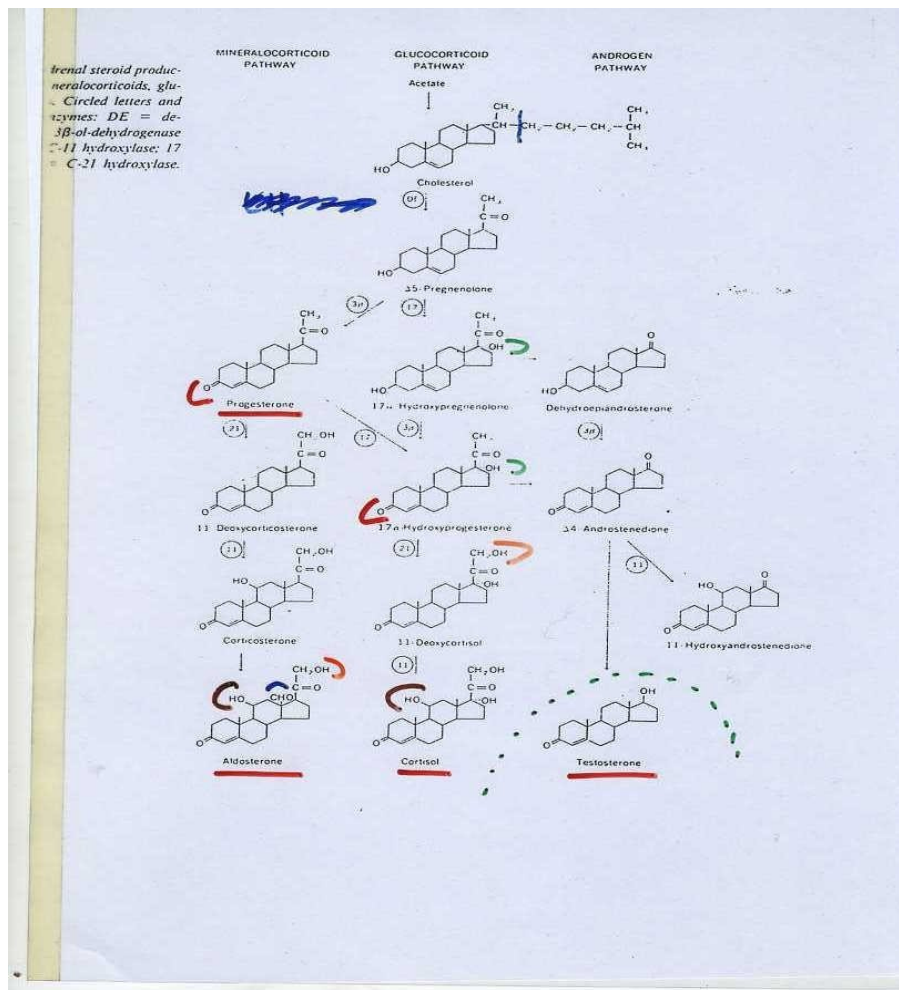
A partir de cholestérol (4 noyaux cycliques + 1 grande branche) qui est transformé en $\Delta 5$ prégnénolone grâce à une enzyme débranchante, qui enlève la chaîne latérale du cholestérol.

Cette première réaction est régulée par une hormone ACTH .

Puis il y a un jeu de structure par rajout d'OH un peu partout avec plein d'enzymes qui agissent sur position différente. Suivant l'endroit où OH est ajouté, on obtient différents stéroïdes.

3 filières principales :

- aldostérone n'est synthétisé que dans la partie sous corticale car seul endroit avec toutes les hydroxylases nécessaires
- Cortisol synthétisé par une activité 17 hydroxylase (spécifique)
- Voie des androgènes : glande secrète $\Delta 4$ androstenedione, qui normalement n'est pas fabriqué à grande concentration et qui diffuse pour donner testostérone. Il existe une série de maladies appelées Blocs, qui sont des maladies rares, récessives où déficit d'une enzyme. Une des plus connues: bloc 21 hydroxylase qui entraîne une absence de cortisol. Conséquence : pendant la vie embryonnaire, mécanisme de retrocontrôle hypophysaire n'existe pas et donc on a hyperplasie congénitale des surrénales (augmentation de volume) . La glande est énorme car beaucoup d'androstenedione, qui donne des androgènes et on assiste alors à une virilisation précoce prématuré où il y a une ambiguïté sexuelle complète : OGE masculin + génotype féminin. Si diagnostic n'est pas réalisé de suite, on peut assister à une puberté précoce à 3-4 ans par accumulation d'androgènes. Précurseur des androgènes diffuse et est à l'origine des stéroïdes sexuels.



De plus, un chaos des récepteurs aux glucocorticoïdes entraîne une mort par hypoglycémie à la naissance car ils sont nécessaires à la mise en route de la néoglucogenèse.

Contrôle de la synthèse des ces hormones se fait par l'ACTH, qui fait proliférer la glande. ACTH est lui même contrôlé par le cortisol.

Qui contrôle l'aldostérone? Certes ACTH mais aussi, 2 systèmes qui jouent en plus :

- Concentration de K^+ dans le sang (effet de l'aldostérone qui fait sortir K^+ pour capter Na^+) qui règle l'excitabilité des cellules , en particulier cardiaques.
- Angiotensine II
Système rénine-angiotensine est un système peptidique, qui contrôle la pression artérielle par l'intermédiaire d'une protéase circulante synthétisée par le rein hypoperfusé (ne reçoit pas assez de sang): la rénine . La rénine clive dans le plasma l'angiotensine pour donner angiotensine I, qui sera ensuite clivée une seconde fois par une enzyme de conversion pour donner angiotensine II. Angiotensine II a un effet important pour contracter les artérioles et sécréter l'aldostérone.

Ce système est donc nécessaire pour

- contrôler la volémie (volume de sang) puisque rénine est fabriquée par le rein hypoperfusé.
Donc c'est un système de sauvegarde la pression artérielle.

- Sécréter l'aldostérone : ce qui est logique car aldostérone récupère Na^+ pour augmenter le volume circulaire et donc la pression artérielle.

Cependant, il existe des hypertension à rétine haute :

- liées à des sténoses de l'artère rénale ou à des plaque d'athérome qui bouche l'artère rénale (voie d'hypertension curable)
- dont on ne connaît pas l'origine.

Ce système a donné naissance à des médicaments :

- inhibiteurs compétitifs de la rénine = antihypertenseurs. Mais leur injection chez la souris provoque la mort donc soit inhibiteurs bloquent autres Récepteurs soit il faut un minimum de rénine pour vivre.
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion (ubiquitaire) : excellent antihypertenseur pour rénine haute et basse.

B) Stéroïdes sexuels.

Oestrogènes

Synthétisés principalement dans les ovaires donc la synthèse sera très liée à la régulation hormonale du cycle.

Sous contrôle de deux hormones : FSH et LH

Dans follicule , principal synthétiseur, il y a 2 compartiments :

- Partie externe: la thèque
Sous l'influence de FSH, s'y déroule la synthèse jusqu'à l'androstenedione.
Ensuite, ce dernier diffuse.
- Partie interne: Granulosa
Sous l'influence de FSH, androstenedione (qui a diffusé) est transformé en oestrogènes.

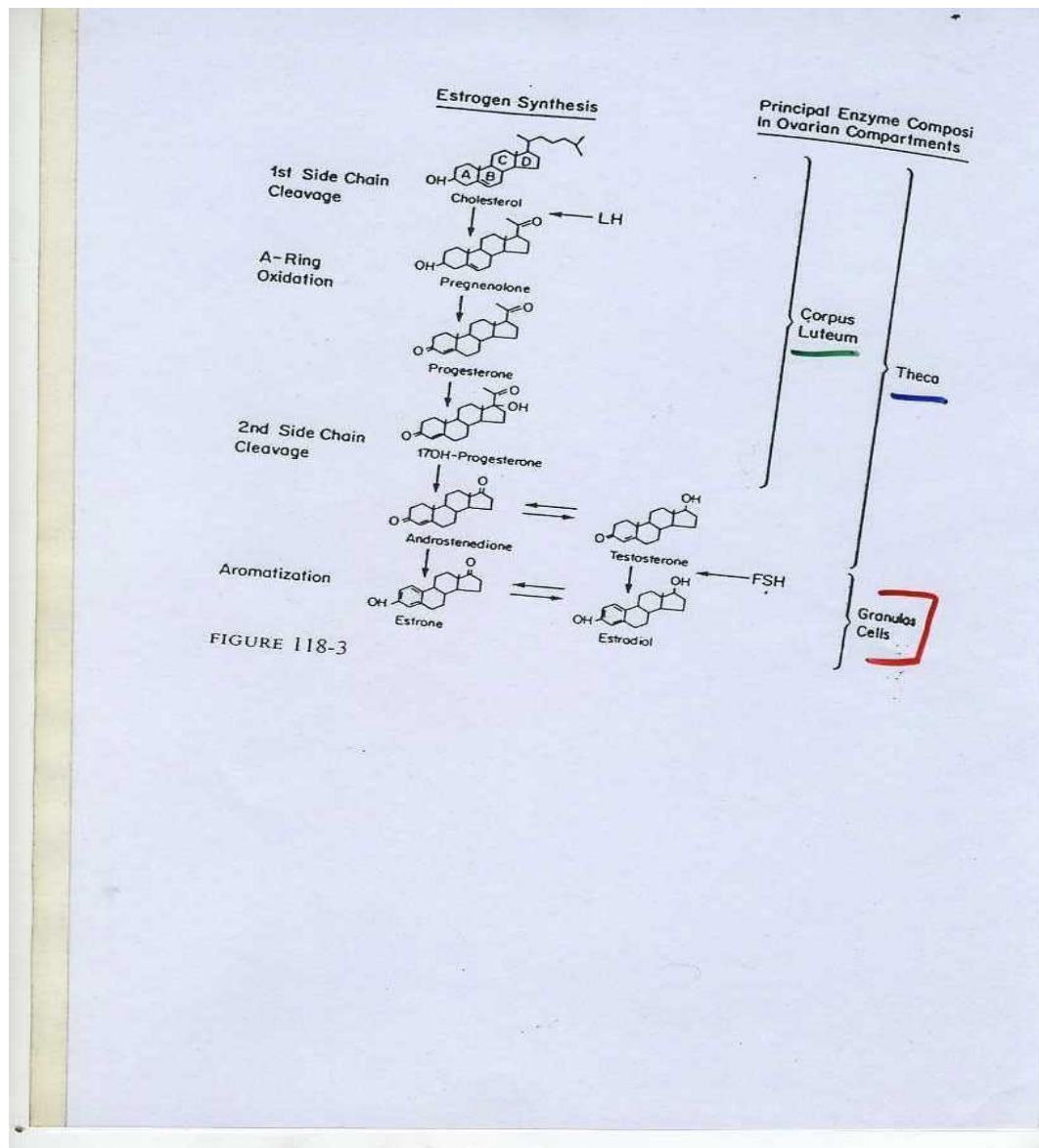
Donc on a une synthèse en 2 temps :

thèque : androgènes

Granulosa : oestrogènes

A l'ovulation, le follicule s'ouvre et la granulosa est transformé en corps jaune. Entre temps, sous l'action d'oestrogènes, il y a acquisition de récepteurs à LH. Donc sous dépendance de LH (2ème Phase du cycle), le corps jaune s'arrête une étape plus haute : la progestérone.

Donc la synthèse des oestrogènes est sectorisée. De plus, une conversion périphérique d'androstenedione en oestrogènes peut avoir lieu dans le tissu gras et peut expliquer désordres hormonaux retrouvés dans l'obésité pathologique.



Testostérone et DHT

Même voie de synthèse dans les testicules

La testostérone s'occupe de la régulation des gonadotrophines, de la spermatogenèse et de l'induction des canaux de Wolff

La DHT (D hydrotestostérone) est responsable de la virilisation des OGE et de la croissance des organes génitaux mâles à la puberté.

Maladie : déficit en 5 α réductase conduit à un déficit en DHT mais présence de testostérone donc phénomène du « testicule féminisant » = patient avec génotype mâle et OGE féminins.

III) Vitamine D3

C'est un dérivé du cholestérol.

A) Synthèse

- Coupure latérale qui enlève la chaîne latérale
- Isomérisation induite par UV dans la peau . Donc le besoin en vitamine D3 ne sera pas le même selon qu'on se situe en Afrique où il y a beaucoup de soleil (aucun problème de synthèse) ou si on est une population qui ne voit jamais le soleil donc nécessité de compléments alimentaires (huile de morue)

Vitamine D vient :

- soit du soleil
- soit de l'alimentation: permet de récupérer précurseur déjà activé avec une oxotropie c'est à dire besoin absolue du précurseur
- Jeu d'hydroxylation dans le foie puis dans le rein

La forme active est le 1,25 OH vitD3. On ne sait pas bien la synthétise. Or dans maladies rénales, l'insuffisance rénale terminale fait que le rein n'hydroxyle plus la vitamine D entraînant un problème osseux.

B) Rôle

Le rôle de la vitamine D3 est de maintenir Ca ²⁺ et Phosphate dans la circulation. Pour cela :

- augmente l'absorption de Ca²⁺ et de Phosphate par l'intestin
- détruit de l'os

C) Pathologies

Enfant avec une insuffisance en vitamine D : Rachitisme = défaut de calcification des os par absorption de Ca ²⁺ et de phosphate.

Hypervitaminose avec remodelage osseux conduit à une hypercalcémie ; vue surtout en pathologies psychiatriques.

IV)Hormones rétinoïdes

L'Acide rétinoïque a un rôle important dans les événements précoces de l'embryogénèse. On le qualifie de morphogène = molécule qui donne la forme. Ce rôle a été découvert par une expérience très simple (période où on adorait prendre un petit morceau d'embryon et le mettre à un autre endroit pour voir ce qui se passait et quelle hormone agissait) .Chez le poulet , au moment du développement embryonnaire de l'aile, des petites capsules avec acide rétinoïque ont été déposées sur bourgeon de l'aile. Résultat : Perte de Polarisation Donc l'information positionnelle est sous la dépendance d'acide rétinoïque : sur les bourgeons, cellules fabriquent déjà acide rétinoïque (si bcq conduit à un pouce et si peu conduit à un petit doigt) et donc en rajoutant les capsules on modifie les doses et donc la polarité.

Chaque tissu fait son propre acide rétinoïque.

Acide Rétinoïque est un des plus forts tératogènes car interfère avec le programme génétique de mise en place.

Synthèse locale d'acide rétinoïque avec système d'autorégulation.

Acide rétinoïque arrive dans le sang par vitamine A : rétinol. Dans les cellules, oxydation par

aldéhyde déshydrogénase en 2 temps puis transport vers récepteurs. TOUT est régulé par l'acide rétinique ! (synthèse, dégradation...) Cela permet une synthèse locale et un gradient de concentration de l'acide rétinique .

Si inactivation de l'enzyme qui dégrade ou qui synthétise, alors mort embryonnaire!

V) Pathologies

A) Pathologies de synthèse

- Déficit en 21 hydroxylase: hyperplasie congénitale des surrénales.
- Déficit en 5 α réductase : testicule féminisant
- Déficit en 1 hydroxylase: Rachitisme héréditaire de type I (vitamine D)
Autosomique récessive avec perte de fonction
Traitement : inondation de vitamine D
Problème: on ne savait pas faire la forme active . Donc activité résiduelle à la forme active permet en inondant de vitamine D d'avoir un agoniste partiel. Mais si on en a 100 fois plus, on récupère fonction.
- Pathologies de stimulation :
 - maladie thyroïdienne: maladie de Basedow.
Hypothyroïdie d'origine auto immune: autoAc stimulent les récepteurs de TSH. Cela entraîne une grosse thyroïde car trop d'hormones
 - Syndrome paranéoplasique
Dans cancer, il y a beaucoup de désordres d'expression de gènes, et en particulier sécrétion inappropriée d'hormones comme ACTH par la tumeur. Cela conduit à une hyperplasie surrénale d'origine paranéoplasique, qui accompagne le cancer et donc à une synthèse exagérée de cortisol.
Typiquement : faciès rond, rouge + modification de la distribution des graisses : poche de bison.

B) Pathologies liées à des mutations de récepteur

- Rachitisme vitaminorésistant lié à des mutations dans Récepteur à vitamine D dans domaine de liaison à l'ADN (autosomique récessif). On ne peut rien y faire.
- Mutation dans Récepteurs aux oestrogènes touche la région E (de liaison à l'hormone). Elle se manifeste par diminution statistique de fixation de l'hormone (hormone se détache trop vite) donc la constante de dissociation augmente. Cela conduit à une insuffisance de signalisation androgénique, qui donne naissance à une ambiguïté sexuelle.
- Mutation dans Récepteurs aux Hormones thyroïdiennes (débilité) : association entre augmentation de TSH et taux normal des hormones thyroïdiennes. Cette mutation touche les récepteurs β dans leurs sites de liaison à l'hormone et est à caractère dominant.
- Anomalie acquise des récepteurs nucléaires.

Leucémies liées à une translocation touchant récepteur de l'acide rétinoïque
Oncogène viral : v-erb touche récepteur d'hormones thyroïdiennes.

- Cancers hormonaux dépendants : cancer du sein et de la prostate

Physiopathologie proche liée à une signalisation anormalement élevée du récepteur aux oestrogènes et du récepteur aux androgènes.

Avant, on pensait que Récepteur aux oestrogènes ne pouvait être un oncogène car il n'était pas muté, mais pourtant, on s'est aperçu qu'il était un traducteur d'autres événements oncogéniques comme activation de kinase qui phosphoryle les récepteurs et alors récepteurs phosphorylés participent à la prolifération de la tumeur, ou encore amplification génomique de coactivateurs.

Exemple :

dans cancer du sein , AIP = oncogène connu=coactivateur du Récepteur aux oestrogènes
Cycline D1 = coactivateur du Récepteur aux oestrogènes

Donc Récepteurs aux oestrogènes et aux androgènes sont des noeuds d'intégration de signaux oncogéniques, qui sont ensuite responsables du signal de prolifération.

Applications :

- lignée cancers du sein + Si RNA contre Récepteurs aux oestrogènes= mort de la lignée cellulaire, qui est donc dépendante de cette signalisation (idem pr prostate)
- cancer du sein chez la femme ou cancer de la prostate chez l'homme s'arrêtent quand antagoniste tamoxifen ou antiandrogènes sont administrés.

Les Formules chimiques présentes dans les documents ne sont pas à connaître.

Le cours sur les hormones stéroïdes et les éicosanoïdes de M. Le Roux ne compte pas pour l'examen écrit , M. De Thé faisant l'examen, c'est son cours qui compte.

