

Université Pierre et Marie Curie

Métabolismes des molécules- signaux

Objectifs au cours de

Biochimie PCEM2

Biochimie métabolique et Régulations C1

2002 - 2003

Pr. A. Raisonnier (alain.raisonnier@upmc.fr)
Avec la collaboration de
F. Wright

Mise à jour : 8 janvier 2003

Plan du cours

3 Plan du cours

7 Objectifs

9 Chapitre 1 : Métabolisme des catécholamines

- 10 1.1 Métabolisme des catécholamines (I)
- 11 1.2 Dihydrobioptérine
- 12 1.3 Phénylalanine hydroxylase
- 13 1.4 Tyrosine hydroxylase
- 14 1.5 DOPA décarboxylase
- 15 1.6 Dopamine hydroxylase
- 16 1.7 Noradrénaline N-méthyl transférase
- 17 1.8 Adrénaline (Epinephrine)
- 18 1.9 Métabolisme des catécholamines (II)
- 19 1.10 Mono Amine Oxydase = MAO
- 20 1.11 Catéchol-O-Méthyl transférase
- 21 1.12 Catécholamines urinaires

23 Chapitre 2 : Métabolisme des angiotensines

- 24 2.1 Métabolisme de l'angiotensine
- 25 2.2 Rénine
- 26 2.3 Enzyme de conversion
- 27 2.4 Régulation du Sodium

29 Chapitre 3 : Métabolisme des eicosanoïdes

- 30 3.1 Arachidonate
- 31 3.2 Phospholipases
- 32 3.3 Prostaglandine E2
- 33 3.4 Leucotriène A4
- 34 3.5 Glutathion transférase
- 35 3.6 Prostaglandine F2 α
- 36 3.7 Prostacycline = PGI2
- 37 3.8 Thromboxane A2
- 38 3.9 Métabolisme de l'arachidonate
- 39 3.10 Malondialdéhyde et AG à 17C
- 40 3.11 Superoxyde dismutase

41 Chapitre 4 : Métabolisme des corticostéroïdes (DCEM1)

- 42 4.1 Métabolisme des corticostéroïdes
- 43 4.2 Régulation des surrénales
- 44 4.3 20,22-hydroxylase (I)
- 45 4.4 20,22 hydroxylase (II) = Desmolase
- 46 4.5 3 β -OH-stéroïde déshydrogénase Δ 4,5 isomérase
- 47 4.6 21-hydroxylase
- 48 4.7 11 β -hydroxylase
- 49 4.8 Corticostérone
- 50 4.9 18-hydroxylase
- 51 4.10 Aldostérone
- 52 4.11 17 α -hydroxylase (I)
- 53 4.12 17 α -hydroxylase (II) = Desmolase
- 54 4.13 Cortisol
- 55 4.14 Variation du cortisol plasmatique
- 56 4.15 11-déshydrogénase
- 57 4.16 Cortisone
- 58 4.17 Δ 4-Androstènedione ; Adrénostérone

59 Chapitre 5 : Métabolisme des gonadostéroïdes (DCEM1)

- 60 5.1 Métabolisme des gonadostéroïdes
- 61 5.2 Progestérone
- 62 5.3 17 β OH-stéroïde déshydrogénase
- 63 5.4 Testostérone
- 64 5.5 5 α -réductase
- 65 5.6 Aromatase (I)
- 66 5.7 Aromatase (II)
- 67 5.8 Œstradiol
- 68 5.9 Œstrone

69 Chapitre 6 : Métabolisme des hormones thyroïdiennes

- 70 6.1 Thyroxine (T4)
- 71 6.2 Tri-iodothyronine (T3)
- 72 6.3 Désiodases
- 73 6.4 Métabolisme des hormones thyroïdiennes
- 75 6.5 Métabolisme de l'iode

77 Chapitre 7 : Métabolisme de l'acétyl-choline

- 78 7.1 Acétyl-Choline
- 79 7.2 Cholinestérases

Objectifs

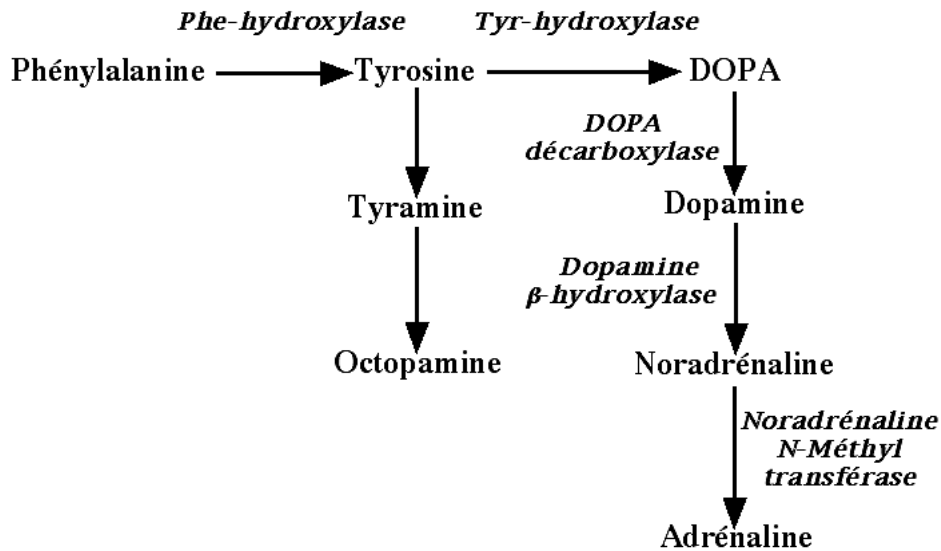
- Etablir un schéma d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques impliquées dans la synthèse et le catabolisme des catécholamines et des hormones vasopressives, des icosanoïdes, des hormones thyroïdiennes.
- *Etablir un schéma d'ensemble des carrefours et des voies métaboliques impliquées dans la synthèse des corticostéroïdes et des gonadostéroïdes.*
- Donner¹ des exemples d'enzymes du métabolisme des hormones propres aux cellules ou tissus suivants : foie, plaquettes, rein, ovaires, placenta, surrénales, testicules, thyroïde.

-
1. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.

Chapitre 1

Métabolisme des catécholamines

1.1 Métabolisme des catécholamines (I)

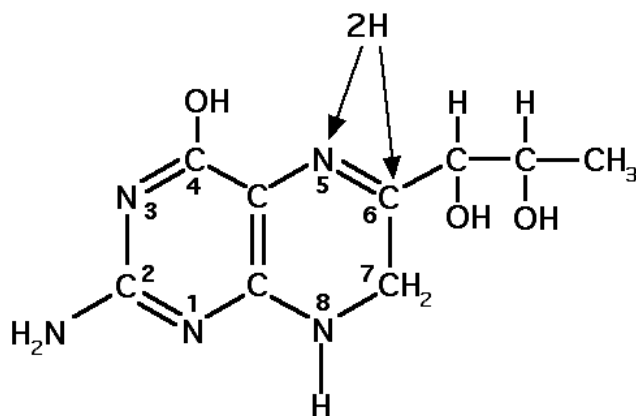


MM 01

- Les voies métaboliques conduisant à la synthèse des catécholamines partent de deux acides aminés essentiels la Phénylalanine et la Tyrosine. La tyrosine est le produit de la phénylalanine hydroxylase.
- Une tyrosine hydroxylase oxyde à nouveau le cycle aromatique de l'acide aminé pour produire la dihydroxyphénylalanine (= DOPA), précurseur direct des hormones du groupe des catécholamines.
- Une DOPA décarboxylase produit la dopamine, qui est ensuite oxydée en noradrénaline, puis méthyliée en adrénaline.
- Les mêmes enzymes peuvent métaboliser la tyrosine au lieu de la dopamine et aboutir à des analogues structuraux des catécholamines : tyramine et octopamine.

1.2 Dihydrobioptérine

239



Dihydrobioptérine

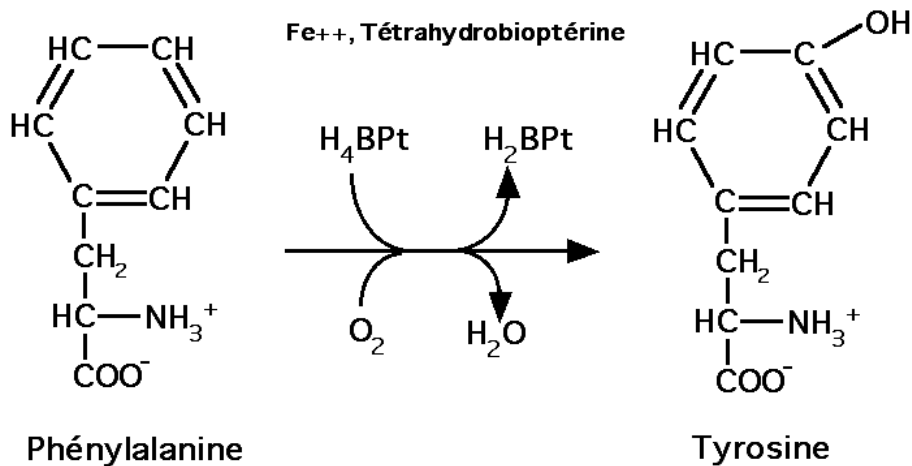
MM 02

- Les bioptérines sont des coenzymes transporteurs d'hydrogène. Dans notre organisme le noyau ptéridine est d'abord réduit sur les carbone 7 et azote 8 pour donner la dihydrobioptérine (H_2Bpt). Celle-ci peut alors servir de transporteur d'hydrogène en recevant deux autres atomes d'hydrogène sur les azote 5 et carbone 6. Le couple d'oxydo-réduction tétrahydrobioptérine / dihydrobioptérine (H_4Bpt/H_2Bpt) sert de coenzyme réducteur dans quelques voies métaboliques. Le NADPH peut réduire la dihydrobioptérine en tétrahydrobioptérine.
- La dihydrobioptérine est synthétisée à partir de la guanosine (GTP) dans le foie et dans le rein.
- La tétrahydrobioptérine est le coenzyme de certaines monooxygénases (1.14.16.n) comme la phénylalanine 4-hydroxylase, de la tyrosine 3-hydroxylase et de la tryptophane 5-hydroxylase, trois enzymes importantes du métabolisme des molécules-signal.

1.3 Phénylalanine hydroxylase

1.14.16.1

Phénylalanine hydroxylase

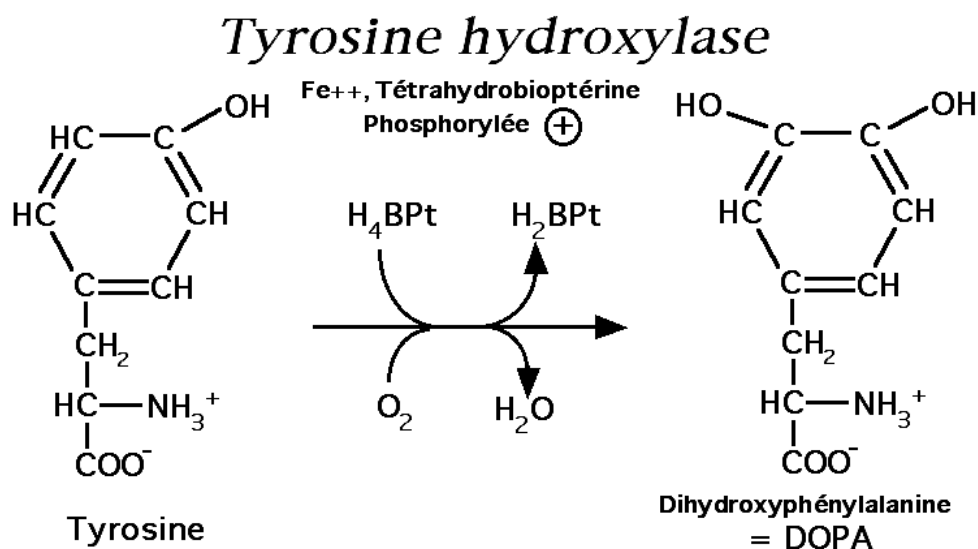


MM 03

- La phénylalanine hydroxylase catalyse la transformation irréversible de phénylalanine en tyrosine. Cette réaction nécessite la présence d'oxygène respiratoire, de fer ferreux et de la tétrahydrobioptérine (H₄BPt) comme coenzyme donneur d'hydrogène. Les hydrogènes réduisent un atome d'oxygène, tandis qu'un autre atome d'oxygène vient sur le carbone 4 du noyau aromatique de la phénylalanine.
- Le déficit en phénylalanine hydroxylase est responsable de l'Oligophrénie phényl-pyruvique ou phénylcétonurie. Les dérivés du catabolisme de la phénylalanine (phénylpyruvate) sont directement toxiques pour les neurones.

1.4 Tyrosine hydroxylase

1.14.16.2



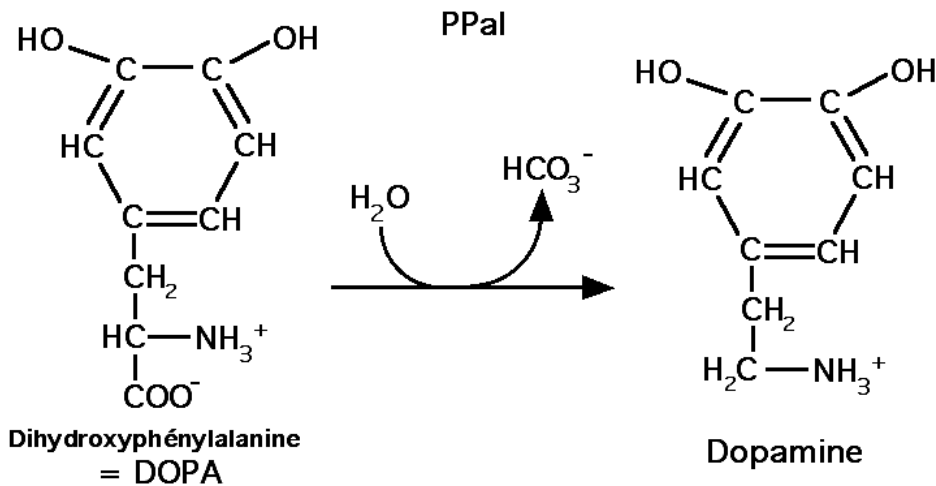
MM 04

- La tyrosine hydroxylase catalyse la transformation irréversible de la L-tyrosine en DihydroxyPhénylAlanine ou L-DOPA. Cette réaction nécessite la présence d'oxygène respiratoire, de fer ferreux et de la tétrahydrobioptérine (H₄Bpt) comme coenzyme donneur d'hydrogène. Les hydrogènes réduisent un atome d'oxygène, tandis qu'un autre atome d'oxygène vient sur le carbone 3 du noyau aromatique de la phénylalanine.

1.5 DOPA décarboxylase

4.1.1.28

DOPA décarboxylase



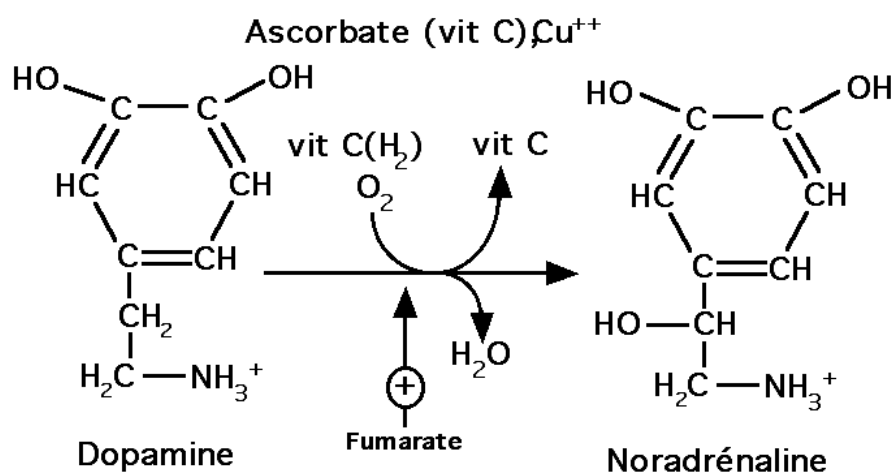
MM 05

- La DOPA décarboxylase est une décarboxylase à phosphate de pyridoxal (vitamine B6) qui transforme la L-DOPA en dopamine.
- La DOPA décarboxylase a aussi pour substrats la tyrosine qu'elle transforme en tyramine, le tryptophane en tryptamine et le 5-OH-tryptophane en sérotonine. Les amines issues du métabolisme de la L-DOPA ont en commun un noyau aromatique à deux fonctions phénol sur des carbones voisins du cycle : on les appelle les catécholamines.
- La dopamine est un neurotransmetteur pour les neurones dits dopaminergiques. Plusieurs types de récepteurs à dopamine ont été caractérisés dans la substance noire, les tubercules olfactifs ou le noyau caudé, ainsi que dans l'hypophyse.

1.6 Dopamine hydroxylase

1.14.17.1

Dopamine hydroxylase



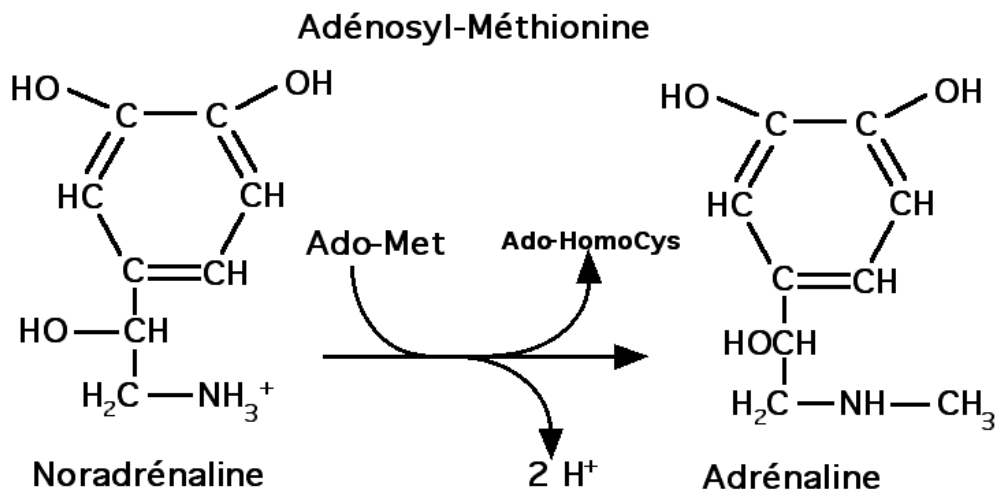
MM 06

- La dopamine β -hydroxylase est une autre monooxygénase qui catalyse l'oxydation du carbone β de la chaîne latérale des catécholamines. Cette réaction nécessite la présence d'oxygène respiratoire, du cuivre et d'ascorbate (vitamine C) comme coenzyme donneur d'hydrogène. Les hydrogènes réduisent un atome d'oxygène, tandis qu'un autre atome d'oxygène vient sur le carbone β de la chaîne latérale de la dopamine.
- Le produit est la noradrénaline (préfixe nor- = privé de méthyle).
- La noradrénaline est un neurotransmetteur des neurones noradrénergiques du système nerveux central et des neurones post-ganglionnaires du système orthosympathique.

1.7 Noradrénaline N-méthyl transférase

2.1.1.28

Noradrénaline N-méthyl transférase

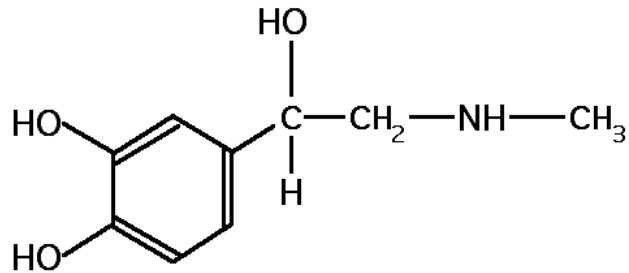


MM 07

- Dans la médullosurrénale enfin, la voie métabolique des catécholamines aboutit après une dernière méthylation à l'adrénaline, hormone du stress et de l'effort.
- La noradrénaline N-méthyl transférase catalyse le transfert du radical méthyl de la S-adénosyl-méthionine (S-Ado-Met), coenzyme transporteur de radicaux méthyles, sur la fonction amine primaire de la noradrénaline. Le coenzyme est libéré sous forme de S-adénosyl-homocystéine.

1.8 Adrénaline (Epinephrine)

183

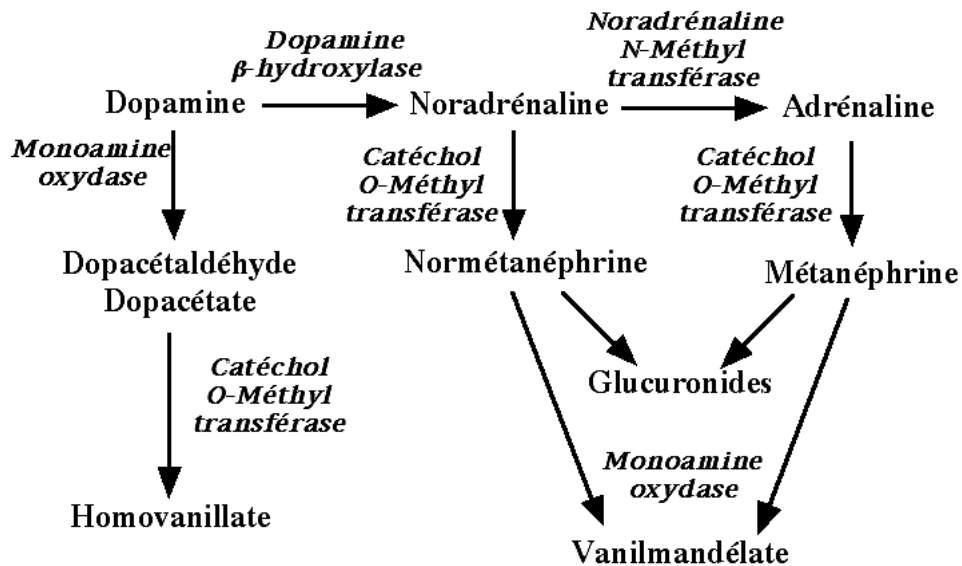


Adrénaline (Epinephrine)

MM 08

- L'adrénaline est une catécholamine (noyau aromatique, deux fonctions phénol, chaîne latérale) avec une fonction alcool sur le carbone β , et une amine en bout de chaîne, substituée par un radical méthyle.
- Hormone de réponse au stress, sécrétée par les glandes médullosurrénales., elle augmente le taux de l'AMPc dans les cellules-cibles, ce qui entraîne les effets suivants :
 - activation de la glycogénolyse
 - inhibition de la glycogénogénèse
 - activation de la gluconéogénèse (action antagoniste de celle de l'insuline)
 - activation de la lipolyse (lipase hormono-sensible)
 - inhibition de la lipogénèse.
- L'adrénaline est aussi sympathomimétique : elle accélère le cœur (effet inotrope positif), ce qui augmente le débit d'Oxygène pour la chaîne respiratoire mitochondriale.

1.9 Métabolisme des catécholamines (II)



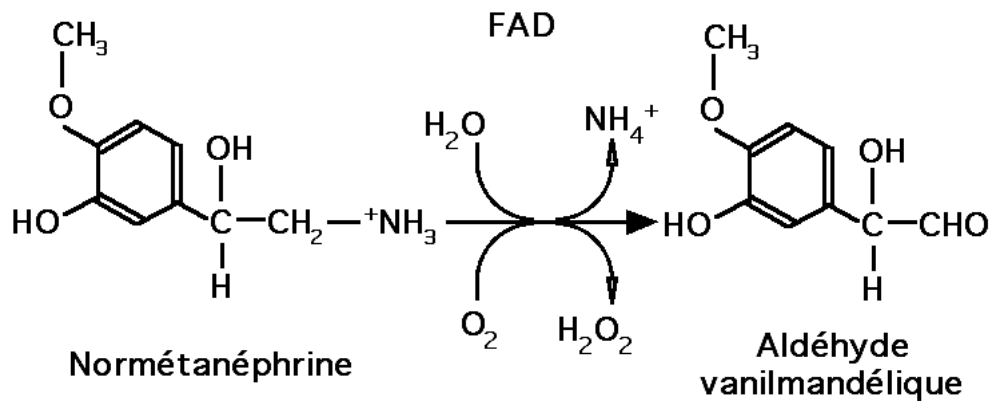
MM 09

- Le catabolisme des catécholamines (dopamine, noradrénaline et adrénaline) est catalysé par les deux enzymes : monoamine oxydase (MAO) et catéchol-O-méthyl transférase.
- Les composés éliminés normalement dans les urines sont les métanéphrines conjuguées à l'acide glucuronique (glucuronides) et l'acide vanilmandélique (VMA)

1.10 Mono Amine Oxydase = MAO

Isoenzymes

Mono Amine Oxydase = MAO

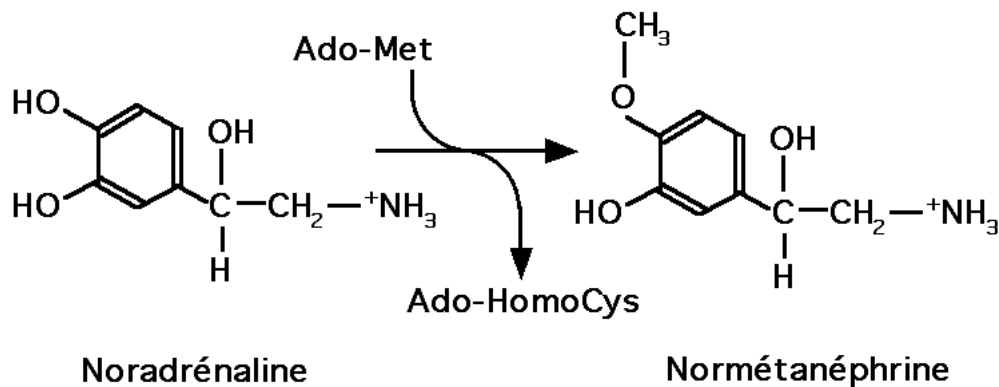


MM 10

- Enzyme (flavoprotéine à FAD) de la membrane externe des mitochondries, liée à une chaîne respiratoire (cytochrome, peroxydase).
- Il existe deux formes de monoamine oxydase (MAO) :
 - la MAO-A, digestive, qui oxyde les amines au cours de la digestion, pour éviter l'action pharmacologique d'amines contenues dans les aliments (fromage).
 - la MAO-B, cérébrale, qui oxyde les amines biologiques de notre métabolisme.
- Les inhibiteurs des MAO (amphétamines, déprényl, clorgyline) sont employés comme anti-dépresseurs.

1.11 Catéchol-O-Méthyl transférase

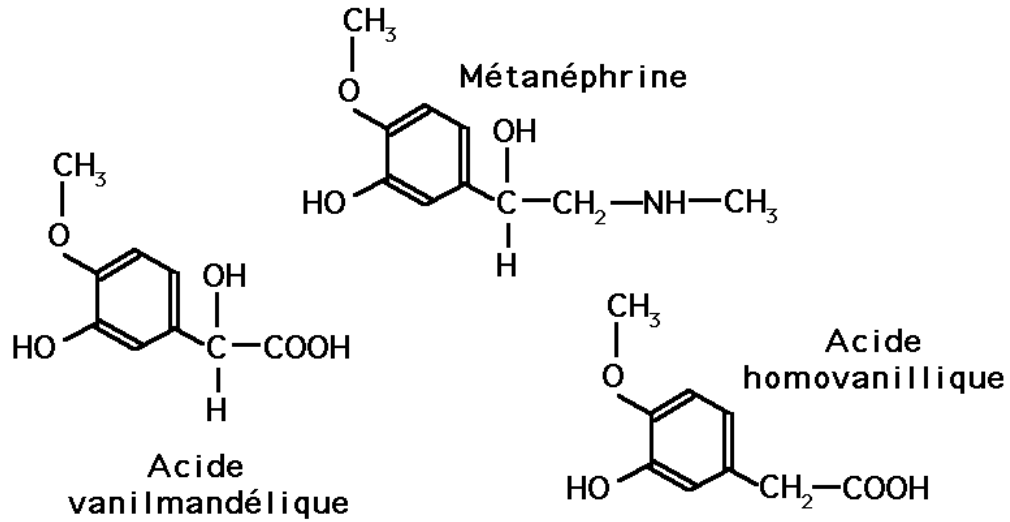
Catéchol-O-Méthyl transférase



MM 11

- La catéchol-O-méthyl transférase est la deuxième enzyme qui participe à l'inactivation des catécholamines et de la sérotonine.
- Elle agit avant ou après la MAO pour aboutir aux composés urinaires inactifs. Le produit final (aldéhyde) peut être excrété sous forme oxydée acide (vanil mandélate) ou sous forme réduite alcool (3-méthoxy,4-hydroxyphényl éthylène glycol) ;
- Elle peut aussi agir en dehors des neurones (fente synaptique) sur l'hormone et conduit alors à des produits méthylés inactifs : métanéphrine et normétanéphrine.

1.12 Catécholamines urinaires



Catécholamines urinaires

MM 12

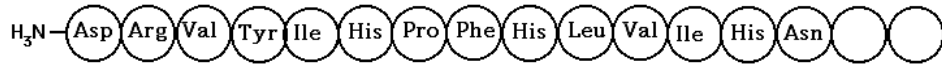
- Dans les urines, on recherche les produits finaux des voies de dégradation des catécholamines.
- On trouve principalement la métanéphrine issue de l'action de la COMT sur l'adrénaline, l'acide vanilmandélique issu de l'action de la MAO sur les métanéphrines et l'acide homovanillique, issu de l'action successive de ces deux enzymes sur la dopamine.

Chapitre 2

Métabolisme des angiotensines

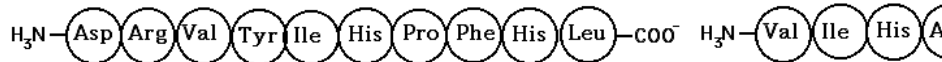
2.1 Métabolisme de l'angiotensine

Angiotensinogène



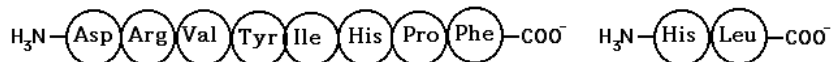
Angiotensine I

Rénine



Angiotensine II

Enzyme de conversion



Angiotensine III

exoprotéases



Angiotensines

MM 15

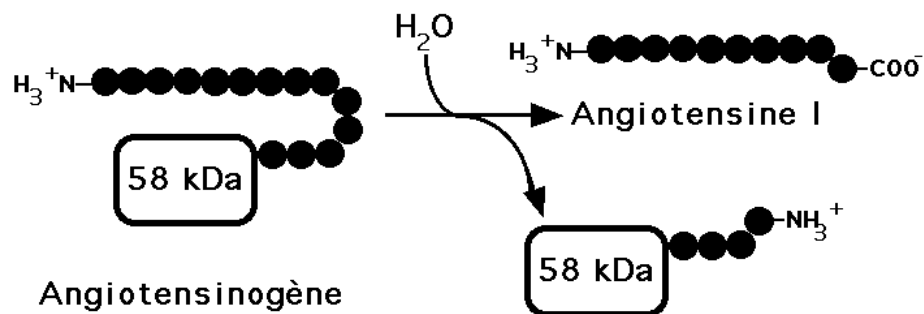
- L'angiotensine provient de la protéolyse partielle de l'angiotensinogène, protéine plasmatique qui est hydrolysée spécifiquement par la rénine pour produire un peptide de 10 acides aminés correspondant à l'extrémité NH₂-terminale : l'angiotensine I.
- L'angiotensine I est à nouveau hydrolysée, cette fois par l'enzyme de conversion, en perdant ses deux derniers acides aminés, pour donner l'angiotensine II, qui est l'hormone active.
- L'angiotensine II est rapidement attaquée par plusieurs exoprotéases, en particulier à son extrémité NH₂-terminale, pour donner l'angiotensine III, qui a perdu la plupart de ses effets hormonaux, et qui sera dégradée plus complètement dans le foie.

2.2 Rénine

44000

3.4.23.15

Rénine



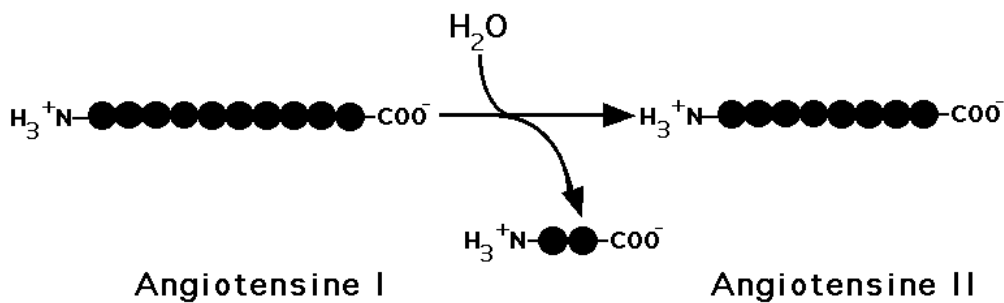
MM 15/1

- La rénine est une protéine plasmatique de 44 kDa, douée d'une activité de protéase sur les liaisons peptidiques situées du côté COOH des résidus Leucine.
- Elle est sécrétée dans le rein par les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, en cas d'hypotension, d'hypoxie, d'hyponatrémie ainsi que sous l'effet de l'adrénaline.
- La sécrétion sous forme de prorénine est suivie d'une activation dans le plasma par protéolyse.
- Le principal substrat est l'angiotensinogène, protéine plasmatique d'origine hépatique, d'une masse de 58 kDa. La rénine détache les 10 premiers acides aminés du côté NH_2 -terminal de ce substrat pour libérer l'angiotensinogène I.

2.3 Enzyme de conversion

3.4.15.1

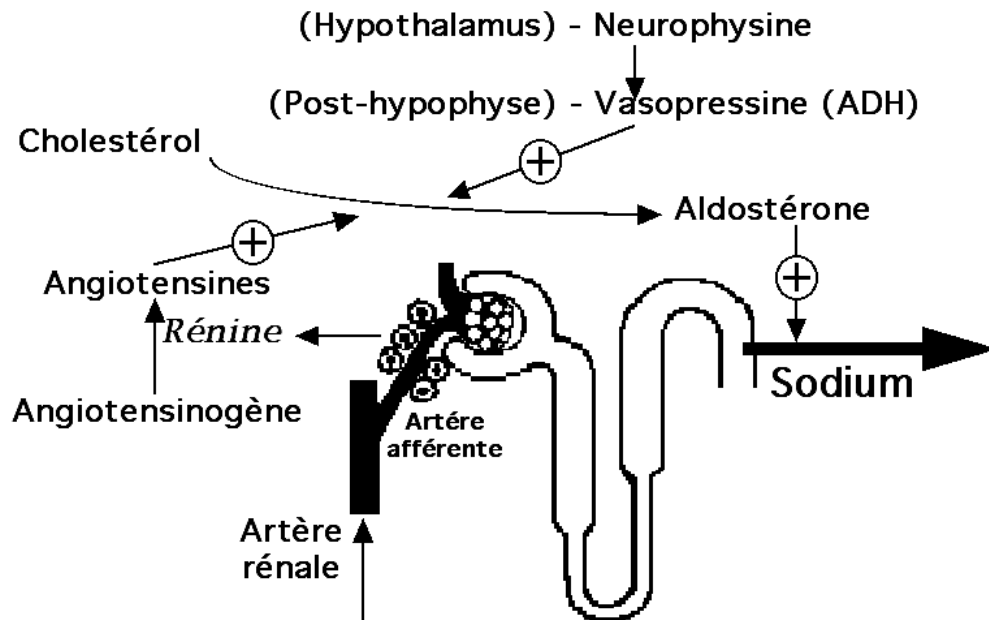
Enzyme de conversion



MM 15/2

- L'enzyme de conversion est une protéase à Zinc ancrée sur la face externe de la membrane plasmique des cellules endothéliales.
- En présence de Cl^- , elle hydrolyse la liaison Phe-His des peptides circulants. Son principal substrat est l'angiotensinogène I (10 acides aminés) dont elle détache les deux derniers, pour former l'angiotensine II (8 acides aminés)
- L'angiotensine II agit sur les cellules musculaires lisses (vasoconstriction) et sur les surrénales (synthèse et sécrétion de l'aldostérone).
- Des protéases plasmatiques hydrolysent rapidement (2 minutes) l'angiotensine II : extinction du signal.

2.4 Régulation du Sodium



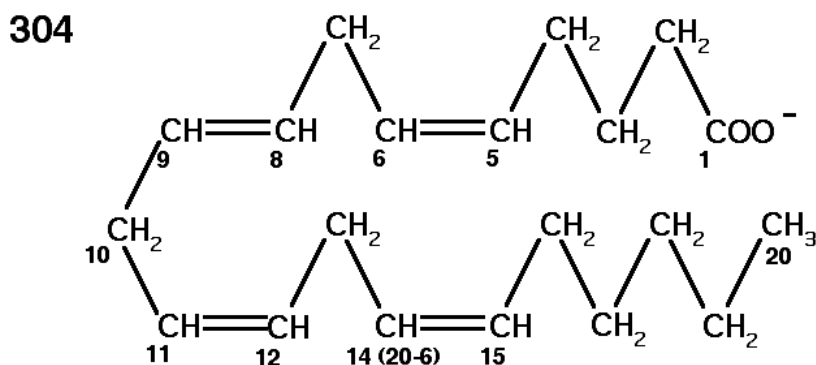
MM 16

- La production de la rénine plasmatique par le rein est stimulée par la diminution du débit sanguin rénal lors du passage de la position couchée à la position debout (hypotension).
- La rénine hydrolyse l'angiotensinogène plasmatique pour produire l'angiotensine I et l'enzyme de conversion transforme cette dernière en angiotensine II.
- Les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus hydrolysent une protéine la neurophysine pour produire l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine, qui est concentrée puis sécrétée par le lobe postérieur de l'hypophyse.
- Angiotensine II et Vasopressine activent la 20,22 hydroxylase par l'intermédiaire d'un récepteur à diglycérides et Calcium dans la zone glomérulée de la corticosurrénale, ce qui permet la production de l'aldostérone.
- L'aldostérone enfin active la réabsorption de l'ion Sodium et l'excrétion de l'ion Potassium dans les cellules du tubule rénal (anse de Henlé). L'eau qui accompagne les ions Sodium contribue à l'augmentation du volume plasmatique et restaure la pression artérielle.

Chapitre 3

Métabolisme des eicosanoïdes

3.1 Arachidonate



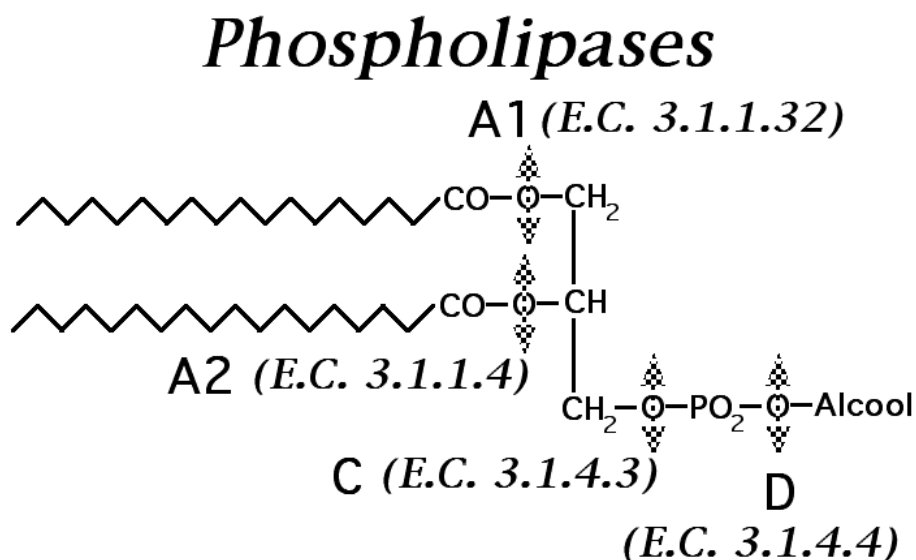
Arachidonate

- Acide gras (20:4) de la série n - 6

MM 20

- Les acides gras de la série n - 6 sont les produits du métabolisme d'un acide gras essentiel : l'acide linoléique. Ils ont en commun d'être des acides gras polyinsaturés ayant leur dernière liaison éthylénique au sixième Carbone avant la fin de la chaîne. Ainsi, l'acide arachidonique, dont la chaîne est de 20 Carbones, a la dernière de ses 4 doubles liaisons entre les Carbones n°14 (20 - 6 = 14) et n°15.
- Les eicosanoïdes (du grec εικοσα- qui veut dire vingt, comme dans icosaèdre) sont une famille de molécules informationnelles dérivées du métabolisme de l'acide arachidonique.
- Pour représenter les eicosanoïdes, on écrit habituellement leur formule développée comme ci-dessus avec l'extrémité polaire de la chaîne en haut à droite (Carbone n°1, acide carboxylique) et l'extrémité apolaire en bas à droite (Carbone n°20), la chaîne étant repliée autour des Carbones n° 8 à 12.

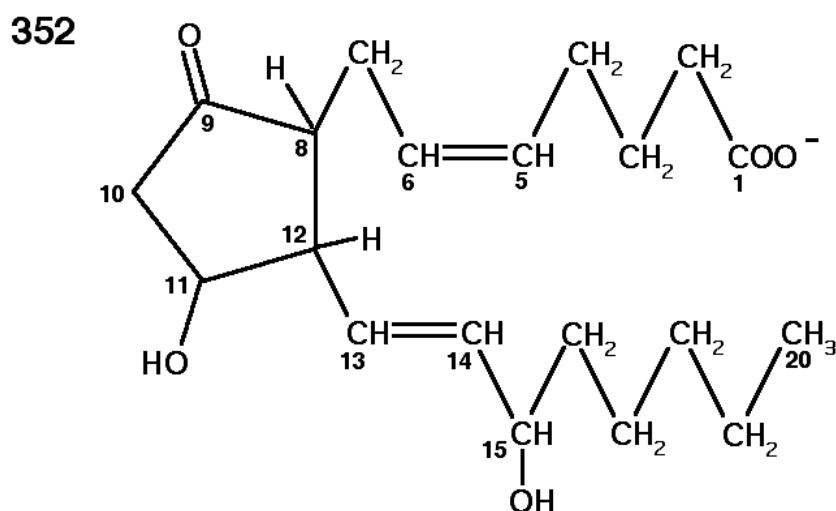
3.2 Phospholipases



MM 20/1

- Les phospholipases sont des enzymes qui hydrolysent les liaisons esters des phospholipides.
- Il existe quatre liaisons esters dans un phospholipide :
 - entre chacun des acides gras et le glycérol
 - entre le glycérol et le phosphate
 - entre le phosphate et l'alcool (choline, éthanolamine, sérine, glycérol, inositol, ...)
- Les phospholipases A1 hydrolysent l'acide gras de la fonction alcool primaire en C1, libérant un acide gras et un lysophospholipide ; les phospholipases A2 hydrolysent l'acide gras de la fonction alcool secondaire en C2, libérant deux acides gras et un lysophospholipide ; les phospholipases B hydrolysent les deux acides gras des fonctions alcool en C1 et en C2, libérant un acide gras et un glycérophosphoryl-alcool ; les phospholipases C hydrolysent le phosphate et l'alcool de la fonction alcool primaire en C3, libérant un diglycéride et un phospho-alcool ; les phospholipases D hydrolysent l'alcool de la fonction acide du phosphate, libérant un acide phosphatidique et un alcool.

3.3 Prostaglandine E₂



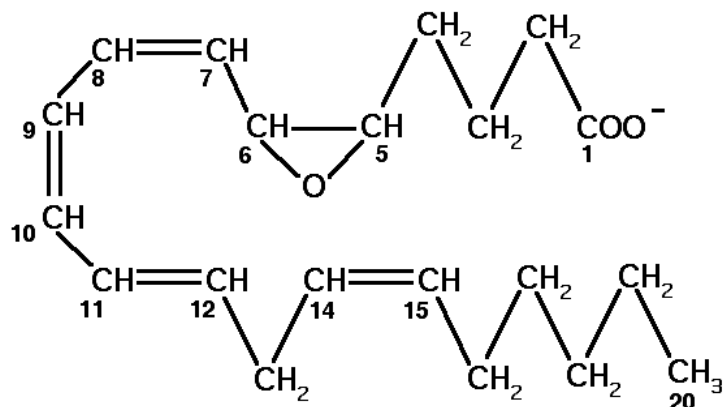
Prostaglandine E₂

MM 21

- Les prostaglandines de la série indice₂ sont des dérivés de l'acide arachidonique dont le squelette moléculaire est un acide aliphatique à 20 Carbones dont les Carbones 8 à 12 sont cyclisés.
- Les prostaglandines E (PGE) ont des fonctions cétone en 9 et alcool secondaire en 11 et 15.
- Les prostaglandines des séries indice₁ et ₃ sont des analogues structuraux dérivés respectivement des acides homo- γ -linoléinique et eicosapentaénoïque.
- Les prostaglandines sont des molécules informationnelles très actives agissant à la concentration de 10⁻⁹ gramme par gramme de tissu-cible.
- Elles agissent sur le déclenchement du travail (utérus gravide) et sont présentes dans le plasma séminal.
- Elles sont antagonistes des hormones adipocinétiques.
- La PGE₂ provoque des mouvements de vasodilatation des artérioles et de migration des leucocytes (syndrome inflammatoire).

3.4 Leucotriène A₄

318



Leucotriène A₄

MM 22

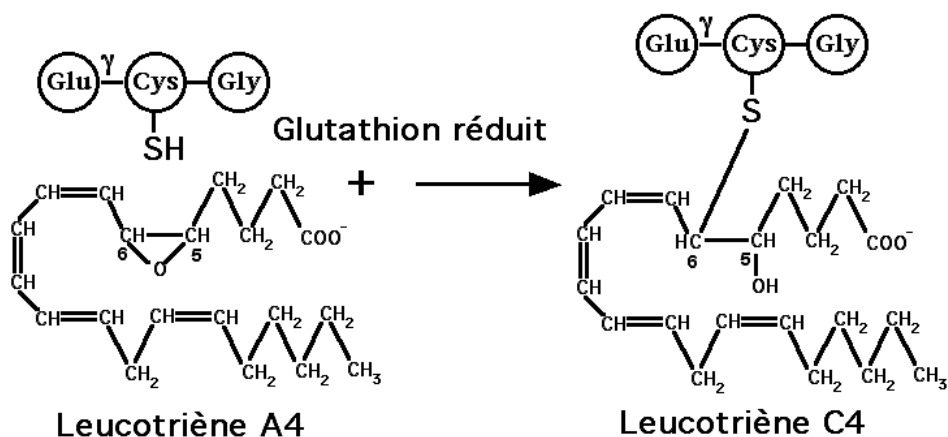
- Les leucotriènes sont des acides gras à trois liaisons éthyléniques conjuguées (Δ 7-8, Δ 9-10 et Δ 11-12).
- Ils interviennent dans les réactions d'anaphylaxie (hypersensibilité violente aux substances étrangères à l'organisme).

3.5 Glutathion transférase

kD

2.5.1.18

Glutathion transférase

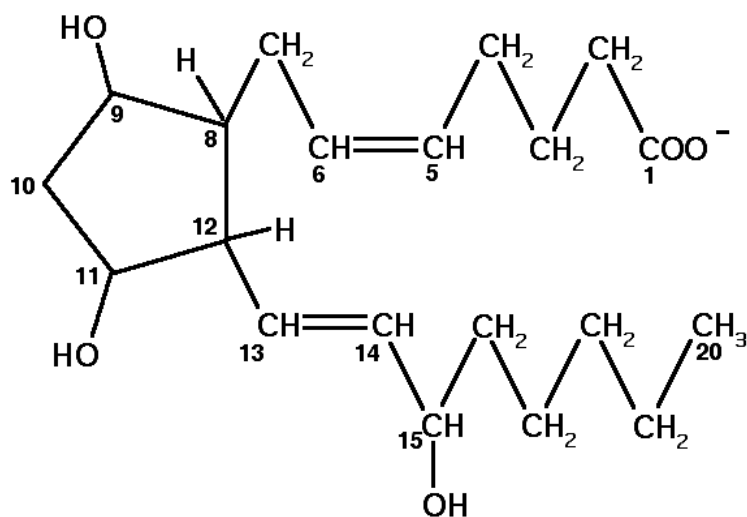


MM 22/1

- La glutathion transférase est une enzyme hépatique des voies de détoxification (phase II).
- Dans le métabolisme des dérivés de l'acide arachidonique elle intervient pour transformer le leucotriène A4 (époxy 5) en leucotriène C4 (conjugué) qui intervient dans les réactions d'anaphylaxie (*slow reacting substance*).
- Le dérivé conjugué, beaucoup plus polaire, diffuse plus dans les tissus que les dérivés libres.
- L'activité de la glutathion transférase est diminuée chez les alcooliques chroniques.

3.6 Prostaglandine F_{2α}

354

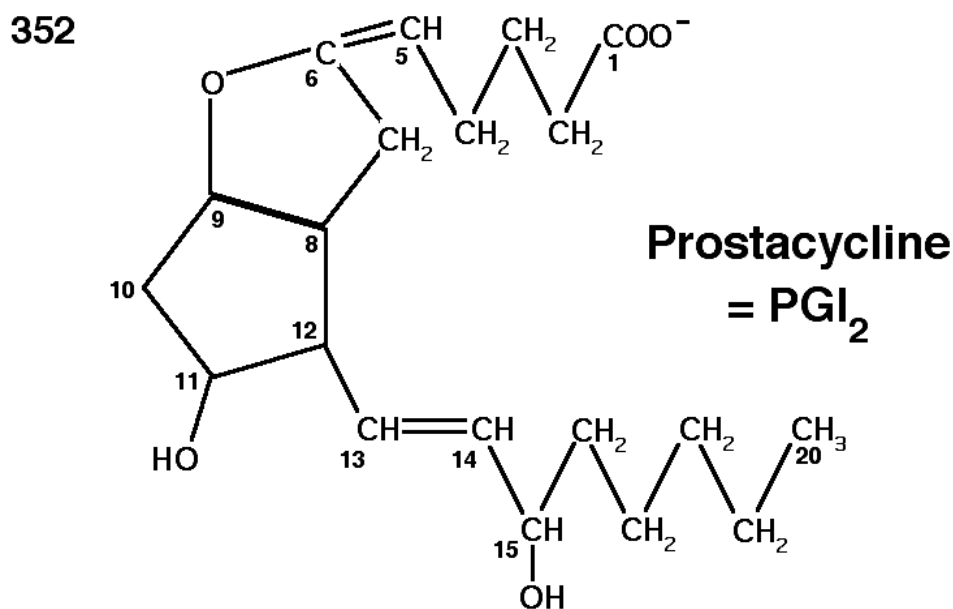


Prostaglandine F_{2α}

MM 23

- La prostaglandine F_{2α} est un dérivé prostanoïque de l'acide arachidonique possédant trois fonctions alcool secondaire en 9, 11 et 15. Les deux fonctions alcool du cycle prostanoïque sont orientées en arrière du plan de ce cycle tel qu'il est représenté sur cette image (espace α).
- La PGF_{2α} est la prostaglandine la plus active sur l'utérus (ocytocique). Elle induit un mouvement de vasoconstriction des veinules (syndrome inflammatoire).

3.7 Prostacycline = PGI₂

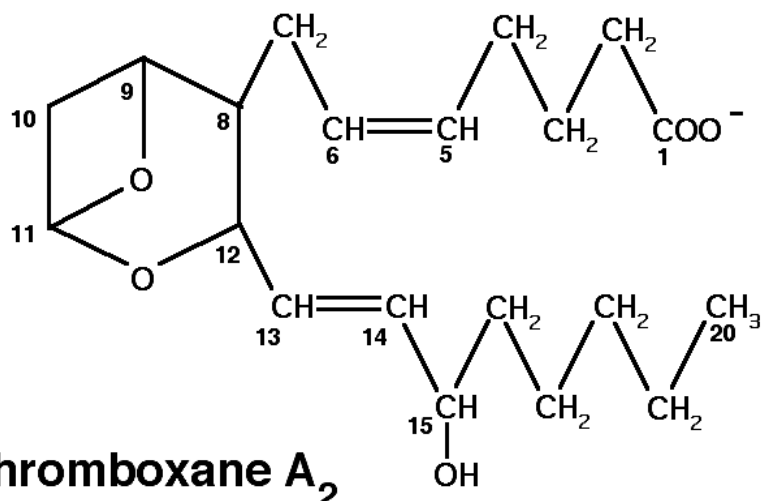


MM 23/1

- La prostacycline ou PGI₂ est un époxyde dérivé d'une prostaglandine qui comprend une fonction énole en 6 et trois fonctions alcool secondaire en 9, 11 et 15. Toutes ces fonctions sont orientées vers l'espace α .
- La PGI₂ qui est synthétisée par la paroi des artères a une action antiagrégante vis-à-vis des plaquettes : cette action est transmise dans les plaquettes par l'augmentation du taux de l'AM-Pc (second messenger). Elle diminue la pression artérielle en inhibant la vasoconstriction artériolaire (antagoniste des thromboxanes).

3.8 Thromboxane A₂

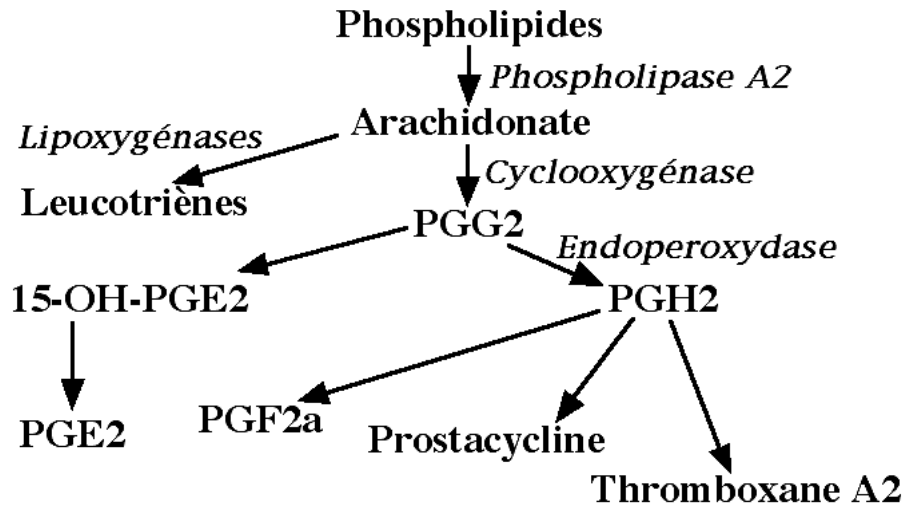
352



MM 24

- Le thromboxane A₂ (TXA₂) est un dérivé des prostaglandines dont le cycle a été ouvert par deux ponts époxyde entre les Carbones 9 - 11 et 11 - 12.
- Cette molécule produite par la paroi des vaisseaux sanguins est antagoniste de la PGI₂ (prostacycline). Elle active l'agrégation des plaquettes (diminution du taux d'AMPc) et déclenche la coagulation. Elle engendre une augmentation de la pression artérielle par vasoconstriction des artérioles.
- La durée de vie des TXA₂ est inférieure à une minute dans le sang : elles sont rapidement inactivées en TXB₂ (ouverture du pont époxyde en 9 - 11).

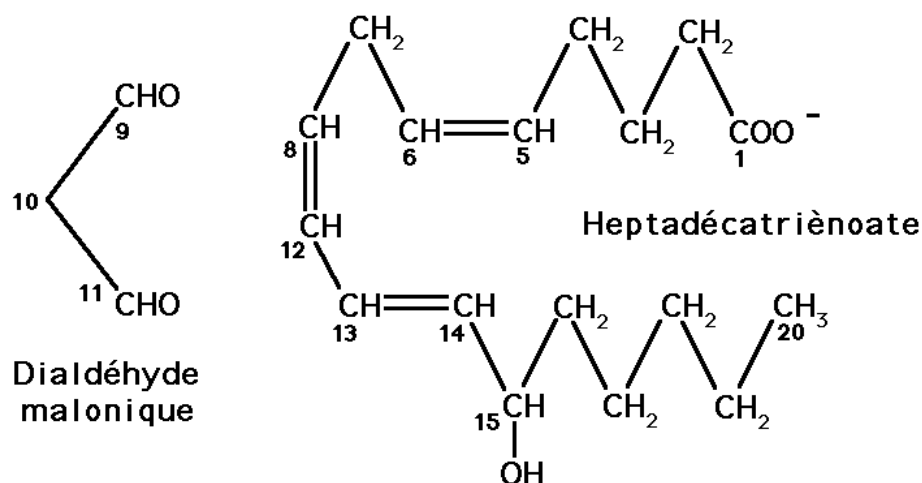
3.9 Métabolisme de l'arachidonate



MM 25

- Les dérivés informationnels de l'acide arachidonique sont produits dans les membranes à partir de phospholipides dont l'acide gras en position 2 (alcool secondaire) est un acide arachidonique.
- Cet acide arachidonique est libéré par une phospholipase A2.
- Il peut être le substrat de diverses lipoxygénases qui conduisent à la formation de leucotriènes.
- L'acide arachidonique est aussi le substrat de la cyclooxygénase, enzyme qui forme le cycle prostanoïque de la PGG2. Cette PGG2 est réoxydée par une endoperoxydase en PGH2.
- La PGH2 est le carrefour métabolique des voies qui conduisent aux prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes.
- Le catabolisme des prostaglandines se fait avec ouverture du cycle prostanoïque, libérant un malondialdéhyde (MDA) et un acide gras insaturé à 17 Carbones.
- Les inhibiteurs des enzymes de ces voies métaboliques ont une grande importance en pharmacologie : ainsi, les inhibiteurs de la cyclooxygénase (les anti-inflammatoires non stéroïdiens = AINS), comme l'acide acétylsalicylique (Aspirine).

3.10 Malondialdéhyde et AG à 17C



Malondialdéhyde et AG à 17C

MM 26

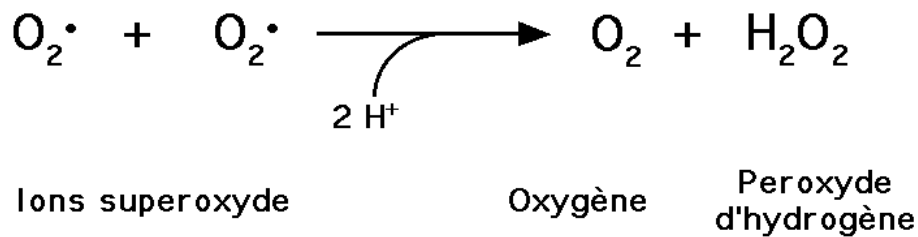
- Les prostaglandines ont une durée de vie très brève (une à deux minutes) et sont rapidement oxydées dans leurs cellules cibles.
- Cette oxydation conduit à l'ouverture du cycle prostanoïque pour libérer un acide gras insaturé et hydroxylé à 17 carbones dont le catabolisme sera complet (β -oxydation, ...) et à un malondialdéhyde qu'on retrouve dans le plasma ou dans les urines, et qui sert de témoin de cette dégradation des eicosanoïdes.

3.11 Superoxyde dismutase

1.15.1.1

Superoxyde dismutase

Zn^{++}, Cu^{++}



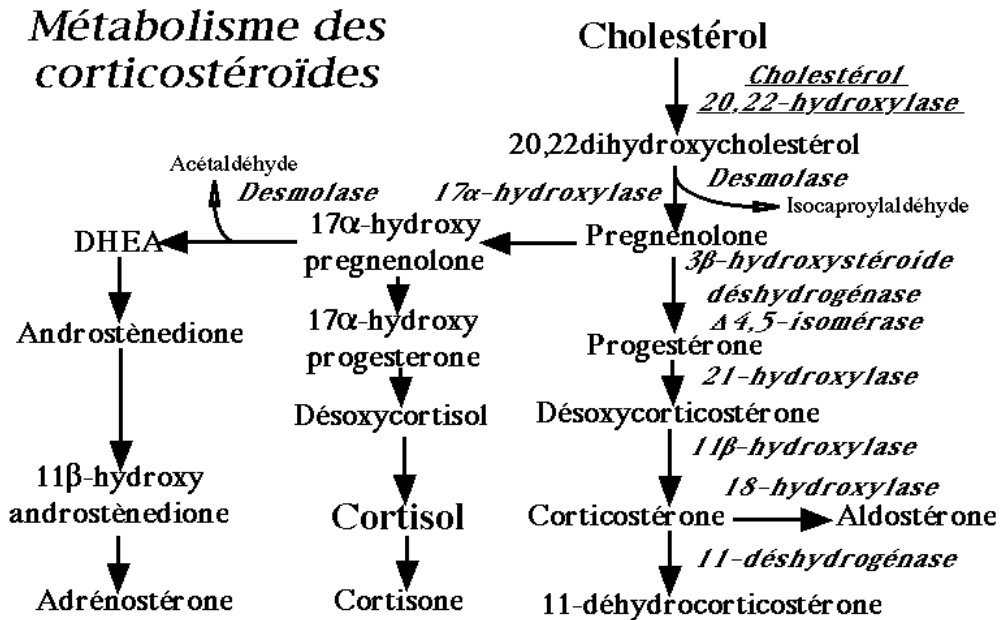
MM 27

- Les anions superoxyde (oxygène moléculaire ionisé par addition d'un électron supplémentaire) sont générés par diverses enzymes NADPH oxydase des macrophages, xanthine oxydase, cytochrome oxydase,... Ces radicaux libres de durée de vie très brève, sont très toxiques pour les molécules biologiques, en particulier les acides gras polyinsaturés, sur lesquels ils produisent des peroxydations en chaîne.
- La superoxyde dismutase lie deux de ces ions à deux ions hydrogène pour produire de l'oxygène moléculaire et de l'eau oxygénée, neutres et moins toxiques.

Chapitre 4

Métabolisme des corticostéroïdes (DCEM1)

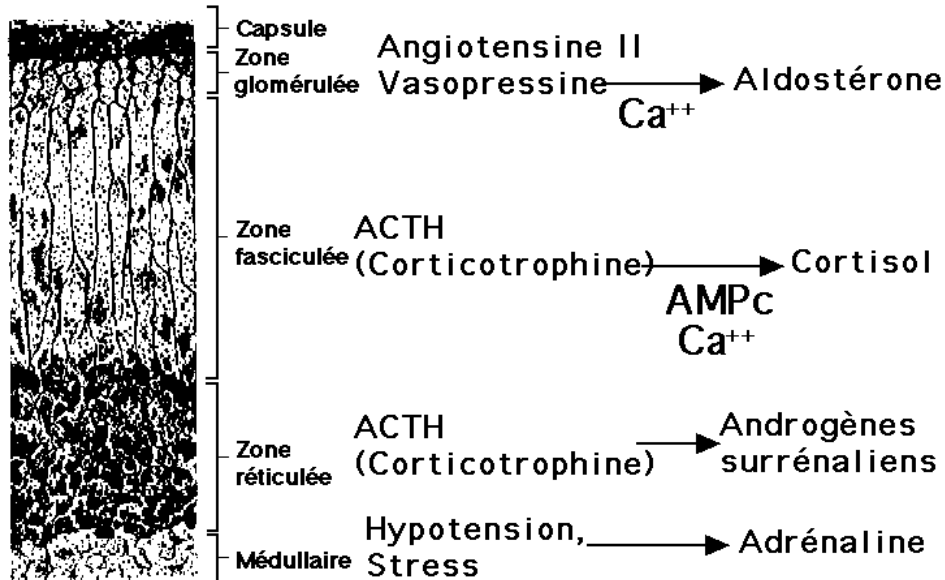
4.1 Métabolisme des corticostéroïdes



MM 28

- Dans les corticosurrénales, les voies métaboliques conduisant à la synthèse et à la sécrétion des hormones corticoïdes (cortisol, corticostérone, aldostérone, ...) ont pour origine le cholestérol capté des LDL plasmatiques.
- L'enzyme-clé est la cholestérol 20,22 hydroxylase, qui est activée spécifiquement sous l'effet de la corticostimuline (ACTH).
- La voie métabolique comporte une desmolase qui réduit le squelette carboné à 21 Carbones.
- Des enzymes spécifiques permettent l'oxydation des carbones 21, 11 et 18.
- Le catabolisme des hormones corticoïdes se fait dans le foie.

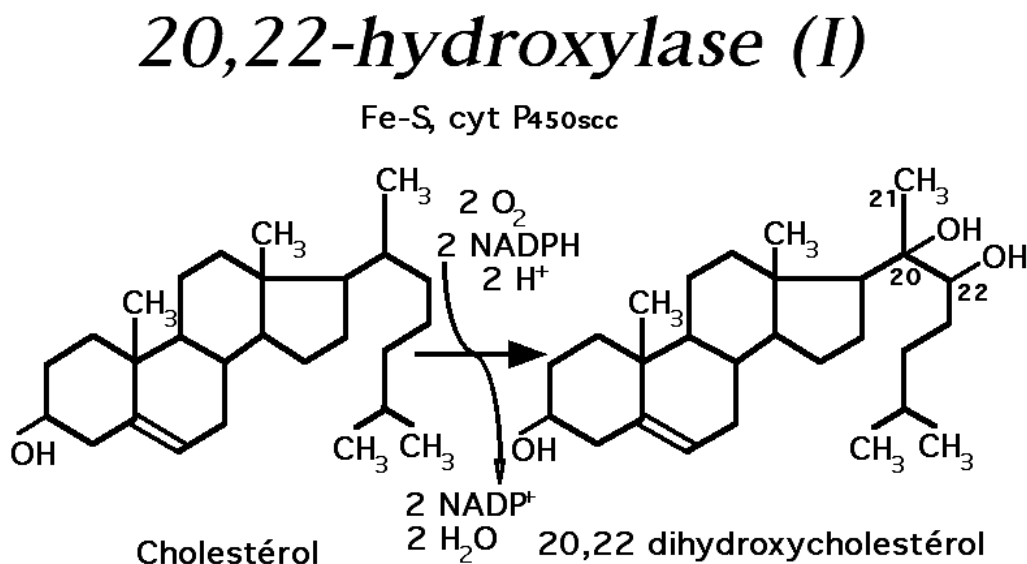
4.2 Régulation des surrénales



MM 28/1

- La régulation de la production des stéroïdes surrénaliens est un exemple d'axe hypothalamo-hypophyso-endocrinien.
- L'enzyme-clé des voies de biosynthèse des minéralocorticostéroïdes (aldostérone) ou des glucocorticostéroïdes (cortisol, cortisone, corticostérone) est la 20,22-cholestérol hydroxylase.
- Dans la zone glomérulée de la corticosurrénale l'angiotensine II ou la vasopressine activent par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à une phospholipase et à une protéine kinase C, la synthèse de l'aldostérone et sa sécrétion.
- Dans la zone fasciculée, l'ACTH ou les peptides analogues activent par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à l'adényl-cyclase et à une protéine kinase A, la synthèse du cortisol et sa sécrétion.
- Dans la zone réticulée, l'ACTH active la synthèse des androgènes surrénaliens (déhydroépiandrostérone ou DHEA, sulfate de DHEA, 11β OH-androstènedione et adrénostérone) qui ont un rôle mineur d'hormones masculinisantes.
- Dans la médullaire enfin, l'hypotension artérielle ou les autres formes de stress, permettent la synthèse et la sécrétion de l'adrénaline.

4.3 20,22-hydroxylase (I)



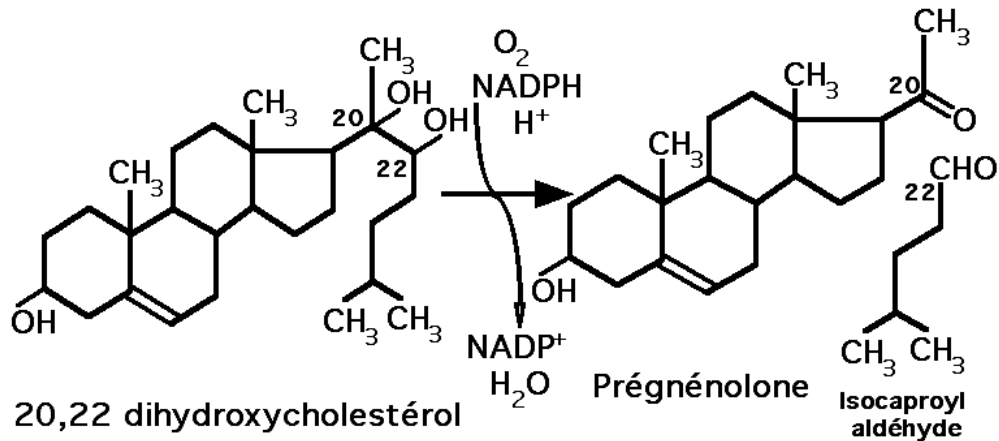
MM 29

- Les organes synthétisant et produisant des stéroïdes (corticosurrénales, gonades, placenta) utilisent le cholestérol comme substrat initial de la voie métabolique conduisant aux hormones. Ces voies métaboliques commencent toutes par la 20,22-hydroxylase mitochondriale, enzyme-clé dont l'activité dépend des stimulines.
- La 20,22 hydroxylase est en fait une chaîne respiratoire comprenant :
 - une NADPH-cyt c oxydoréductase (EC ...; MM 54000)
 - l'adrénodoxine, protéine à Fe-S (MM 12000)
 - le cytochrome P450 scc (MM) qui catalyse l'hydroxylation du stérol
- La double hydroxylation catalysée par la 20,22-hydroxylase prépare la coupure de la chaîne latérale du cholestérol au delà des Carbones 20 et 21. C'est une hydroxylase qui dissocie deux molécules d'Oxygène respiratoire pour fixer un atome d'Oxygène sur chacun des Carbones 20 et 22. Les autres atomes d'Oxygène sont les oxydants de cette chaîne respiratoire à cytochrome P450scc qui oxyde deux NADPH.
- Le NADPH mitochondrial provient d'une enzyme malique à NADP des mitochondries des surrénales.

4.4 20,22 hydroxylase (II) = Desmolase

20,22 hydroxylase (II) = Desmolase

Fe-S, cyt P450_{scc}



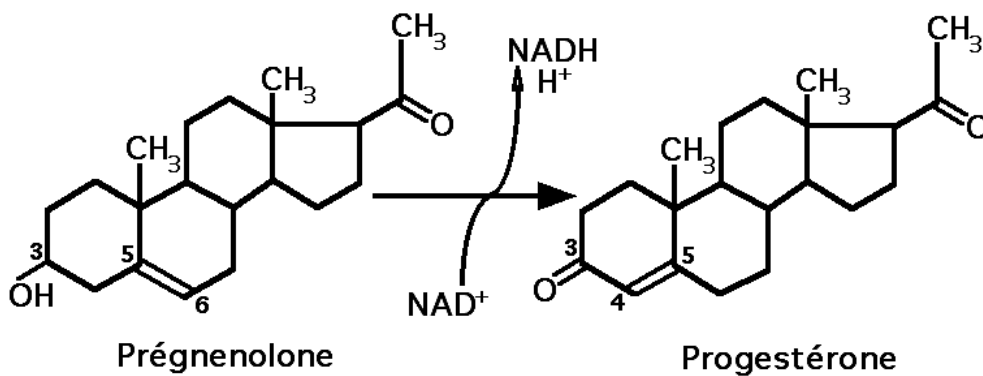
MM 29/1

- La 20,22 hydroxylase poursuit l'oxydation des carbones 20 et 22 en séparant le noyau du reste de la chaîne latérale. Elle agit alors comme une desmolase, mais il s'agit toujours de la même protéine à cytochrome P450_{scc}.
- L'isocaproylaldéhyde est le produit de l'enzyme constitué des Carbones 22 à 27 du cholestérol. Cet aldéhyde est oxydé en isocaproyl-CoA pour aboutir à l'acétyl-CoA et au succinyl-CoA.

4.5 3 β -OH-stéroïde déshydrogénase Δ 4,5 isomérase

Isoenzymes

3 β - OH-stéroïde déshydrogénase Δ 4,5 isomérase



MM 31

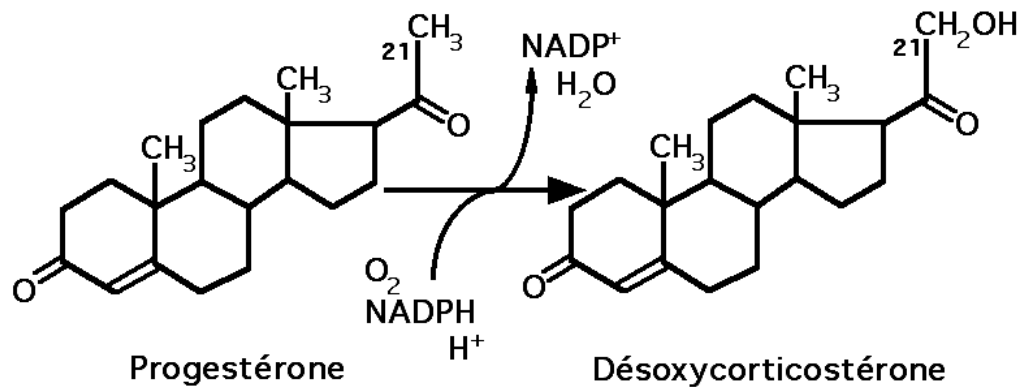
- La prégnenolone est ensuite oxydée sur le Carbone 3 tandis que la liaison éthylénique passe de C5-C6 en C4-C5. Le produit est la progestérone.
- La 3 β -OH-stéroïde déshydrogénase Δ 4,5 isomérase est une enzyme à NAD⁺.
- Dans beaucoup de cellules, la progestérone n'est qu'un intermédiaire de la synthèse des autres stéroïdes, mais n'est pas sécrétée elle-même.
- La progestérone n'est sécrétée que par quelques glandes endocrines : surrénales (0,3 à 1 mg/24h), corps jaune (3 à 5 mg/24h), placenta (30 à 50 mg/24h).

4.6 21-hydroxylase

1.14.99.10

21-hydroxylase

cyt P450 c21



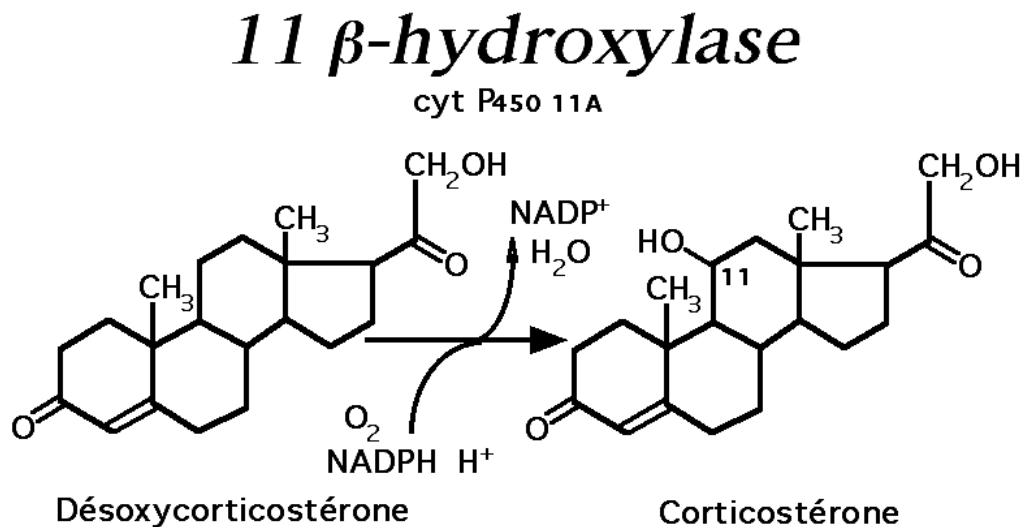
MM 32

- La 21-hydroxylase est une enzyme du reticulum endoplasmique des corticosurrénales qui participe aux voies métaboliques de synthèse de l'aldostérone et des glucocorticoïdes.
- Elle catalyse une oxydation spécifique du Carbone 21 en fonction alcool primaire, en dissociant une molécule d'Oxygène respiratoire pour fixer un atome d'Oxygène sur son substrat. L'autre atome d'Oxygène est l'oxydant d'une chaîne respiratoire microsomiale à cytochrome P450 c21 qui oxyde un NADPH et libère une molécule d'eau.
- Les déficits génétiques en 21-hydroxylase sont assez fréquents et conduisent à une insuffisance surrénalienne grave avec augmentation de la synthèse des androgènes surrénaliens qui sont la cause d'une virilisation dès avant la naissance.

4.7 11 β -hydroxylase

50000

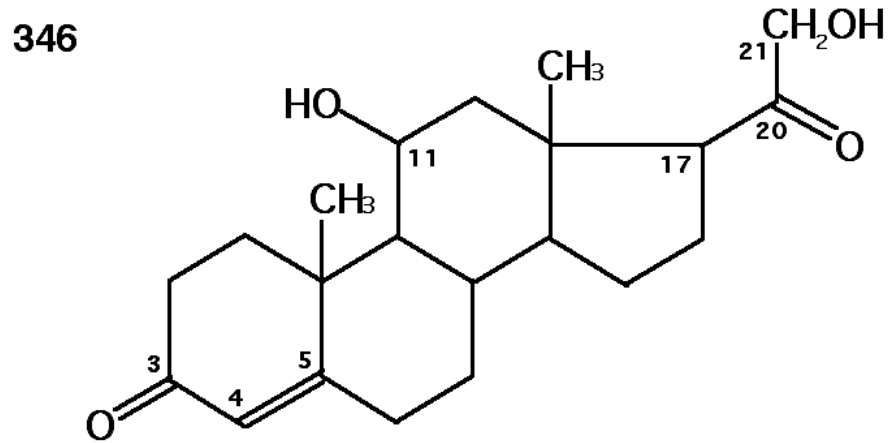
1.14.99.



MM 33

- La 11 β -hydroxylase est une enzyme spécifique des mitochondries des corticosurrénales qui participe aux voies métaboliques de synthèse de l'aldostérone et des glucocorticoïdes.
- La 11 β -hydroxylase est en fait une chaîne respiratoire comprenant :
 - une NADPH-cyt c oxydoréductase (EC ...; MM 54000)
 - l'adrénodoxine, protéine à Fe-S (MM 12000)
 - le cytochrome P450 11A (MM) qui catalyse l'hydroxylation du stérol
- Elle catalyse une oxydation spécifique du Carbone 11 en fonction alcool primaire dont l'hydroxyle est orienté vers l'espace β (en avant de l'écran). Elle dissocie une molécule d'Oxygène respiratoire pour fixer un atome d'Oxygène sur son substrat.
- Le NADPH mitochondrial provient d'une enzyme malique à NADP des mitochondries des surrénales.

4.8 Corticostérone



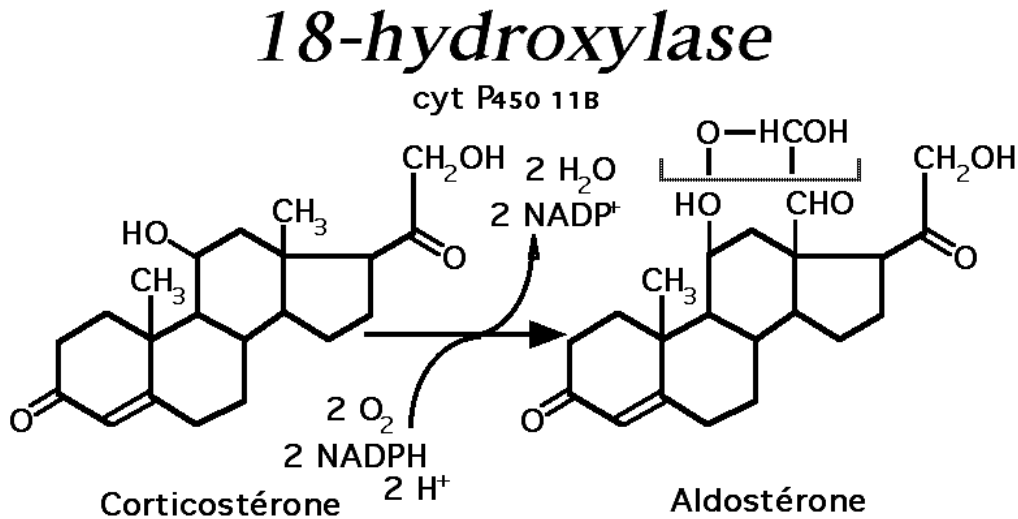
Corticostérone

MM 34

- La corticostérone est un stéroïde (3 céto et Δ 4,5) à 21 carbones avec une deuxième fonction cétone en 20 et deux fonctions alcool en 11 et 21.
- La corticostérone et la 11-déhydrocorticostérone sont des hormones mineures sécrétées par les corticosurrénales.
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse de la corticostérone agissent sur les Carbones 20, 22, 21 et 11.
- Elles agissent sur les reins comme des minéralocorticoïdes (réabsorption du Sodium et de l'eau), mais les doses utiles sont 50 à 100 fois plus grandes que celle de l'aldostérone pour obtenir un effet comparable.
- Elles ont aussi un effet glucocorticoïde sur le foie (voir « Cortisol » page 54).

4.9 18-hydroxylase

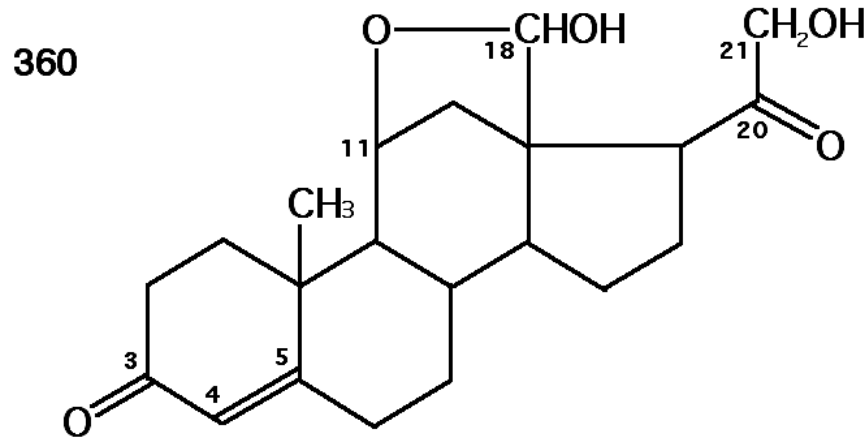
1.14.99.



MM 35

- La 18-hydroxylase est une enzyme spécifique des mitochondries de la zone glomérulée des corticosurrénales qui participe à la voie métabolique de synthèse de l'aldostérone.
- Elle catalyse une oxydation spécifique du Carbone 18 en fonction alcool primaire, qui est ensuite réoxydée en fonction aldéhyde, par la même enzyme.
- Il se forme un pont oxygène (hémiacétal) entre la fonction aldéhyde du Carbone 18 et la fonction alcool secondaire du Carbone 11 (au dessus du crochet sur l'image). Le produit final de cette voie est l'aldostérone (minéralocorticoïde).
- L'aldostérone est sécrétée par les cellules de la zone glomérulée des corticosurrénales (0,2 mg/24h).

4.10 Aldostérone



Aldostérone

MM 36

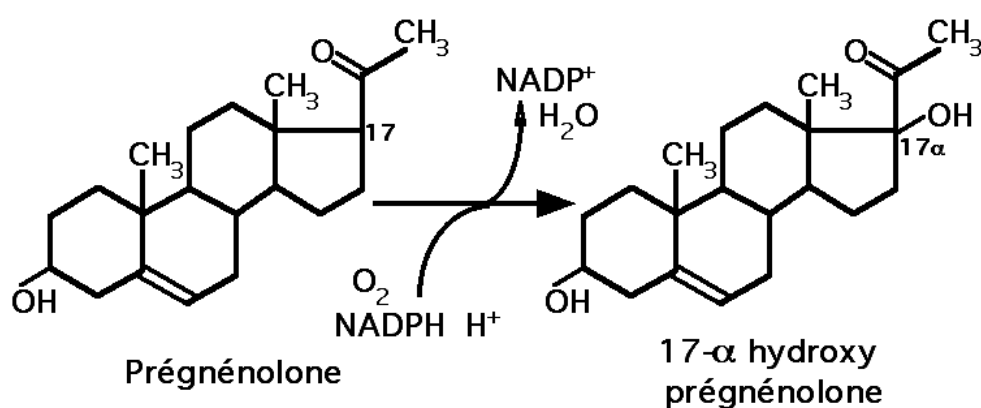
- L'aldostérone est un stéroïde (3 céto et $\Delta_{4,5}$) à 21 carbones avec une deuxième fonction céto en 20, une fonction aldéhyde en 18 et une fonction alcool en 11. Il se forme un pont oxygène (hémiacétal) entre la fonction aldéhyde du carbone 18 et la fonction alcool secondaire du carbone 11.
- L'aldostérone est synthétisée à partir du cholestérol des lipoprotéines, par les corticosurrénales (zone glomérulée).
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse de l'aldostérone agissent sur les Carbones 20, 22, 21, 11 et 18.
- Hormone minéralocorticoïde, l'aldostérone active la réabsorption du Sodium par les tubules des reins, ce qui entraîne une rétention d'eau dans l'espace extracellulaire.

4.11 17 α -hydroxylase (I)

1.14.99.

17 α -hydroxylase (I)

cyt P450 17



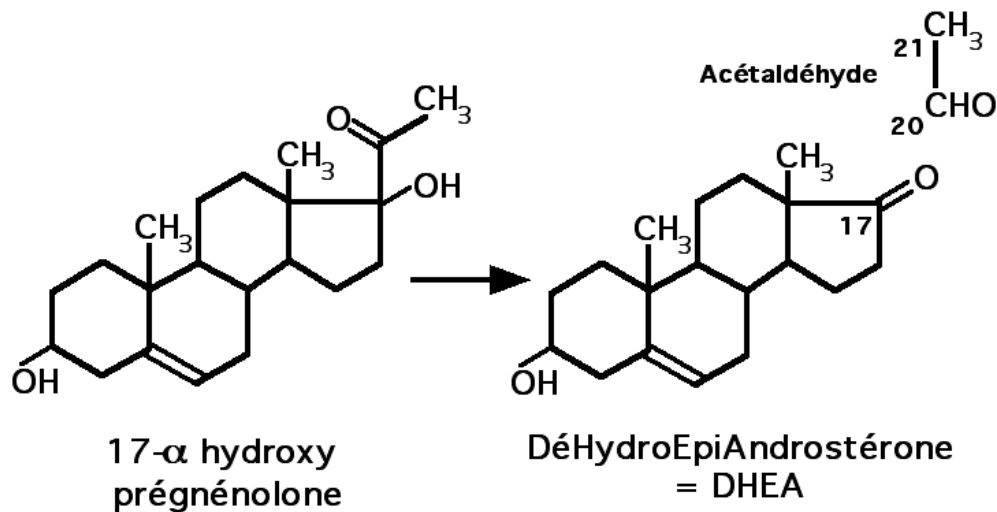
MM 37

- Dans les glandes surrénales (zone fasciculée de la corticale), la prégnénolone est d'abord oxydée sur son Carbone 17 avant même l'action de la 3 β -OH-stéroïde déshydrogénase Δ 4,5 isomérase.
- La chaîne latérale du cholestérol est orientée vers l'espace β c'est à dire en avant du plan du noyau cyclopentano- phénanthrène. En conséquence, la fonction alcool tertiaire créée par l'oxydation du Carbone 17 est orientée en arrière du plan de la molécule (espace α).
- Dans les testicules, l'enzyme a pour substrat la prégnénolone et ouvre la voie de synthèse de la testostérone (voie Δ 5).
- Dans les ovaires, l'oxydation du Carbone 17 peut aussi se produire sur la progestérone comme substrat (voie Δ 4). Cette réaction initie la synthèse des œstrogènes.

4.12 17 α -hydroxylase (II) = Desmolase

4.1.3.

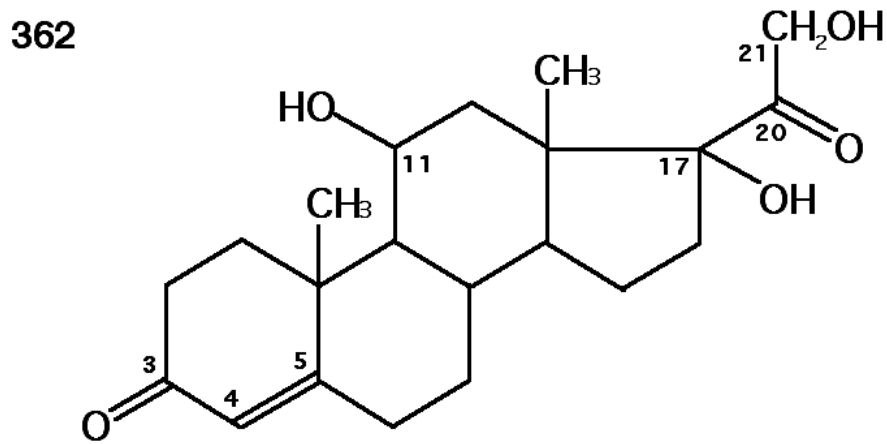
17 α -hydroxylase (II) = Desmolase



MM 37/1

- Dans les glandes surrénales (zone fasciculée de la corticale), la 17-hydroxyprégnénolone dès sa formation, perd aussitôt sa chaîne latérale (C20 et C21) grâce à l'activité de la même enzyme.
- La perte de la chaîne latérale résulte de l'oxydation des Carbones 17 et 20. La réaction de soustraction est catalysée par la même enzyme (17 α -hydroxylase). Le fragment détaché (acétaldéhyde) sera oxydé en acétyl-CoA.
- Dans les testicules, la desmolase conduit au stéroïde à 19 carbones, la déhydroépiandrostérone = DHEA (voie $\Delta 5$).
- Dans les ovaires, la perte de la chaîne latérale se produit aussi sur la 17-hydroxyprogestérone comme substrat (voie $\Delta 4$).
- Les stéroïdes à 19 Carbones de la corticosurrénale sont les androgènes surrénaux. Ils sont sulfoconjugués par la surrénale et sécrétés sous forme de sulfate de DHEA (15 mg/24h), androstènedione (1 à 5 mg/24h) et 11 β -hydroxy-androstènedione (2 mg/24h). Les hydroxylases qui participent à la synthèse de la 11 β -hydroxyandrostènedione concernent les Carbones 20, 22, 17 et 11.

4.13 Cortisol

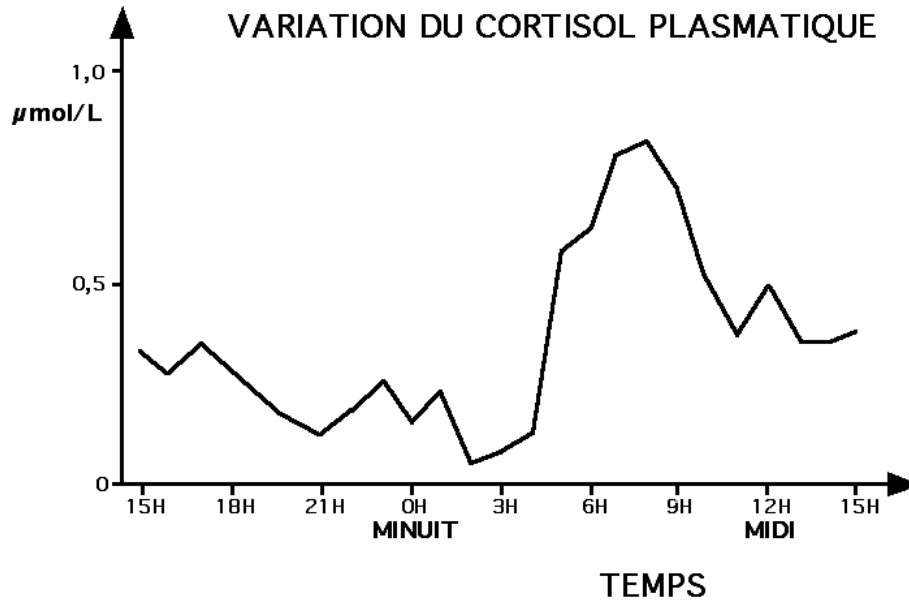


Cortisol

MM 38

- La cortisol est un stéroïde (3 céto et Δ 4,5) à 21 carbones avec une deuxième fonction cétone en 20 et trois fonctions alcool en 11, 17 et 21.
- Le cortisol est synthétisé à partir du cholestérol des lipoprotéines, par les corticosurrénales (zone fasciculée).
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse du cortisol agissent sur les Carbones 20, 22, 17, 21 et 11.
- Hormone glucocorticoïde, le cortisol active les facteurs de transcription des gènes des enzymes propres de la gluconéogénèse dans le foie (antagoniste de l'insuline) :
 - transaminases
 - pyruvate carboxylase
 - phosphoénolpyruvate carboxykinase
 - fructose-1,6-diphosphatase
 - glucose-6-phosphatase.

4.14 Variation du cortisol plasmatique

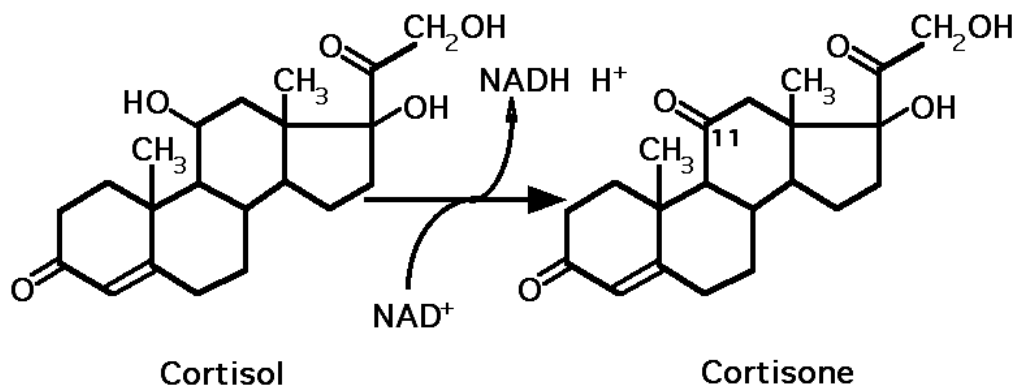


MM 38/1

- La production du cortisol plasmatique par les surrénales suit un rythme circadien, avec un maximum en fin de nuit.
- Le stimulus (stress, hypoglycémie, syndrome inflammatoire) correspond à la période de jeûne la plus longue. Le cortisol produit favorise dans cette période la synthèse du glucose à partir des acides aminés (gluconéogenèse).
- L'hyperglycémie inhibe la production de l'hormone. La demi-vie de l'hormone étant d'environ 3 heures (catabolisme hépatique) les taux sont réduits durant et après les trois principaux repas.

4.15 11-déshydrogénase

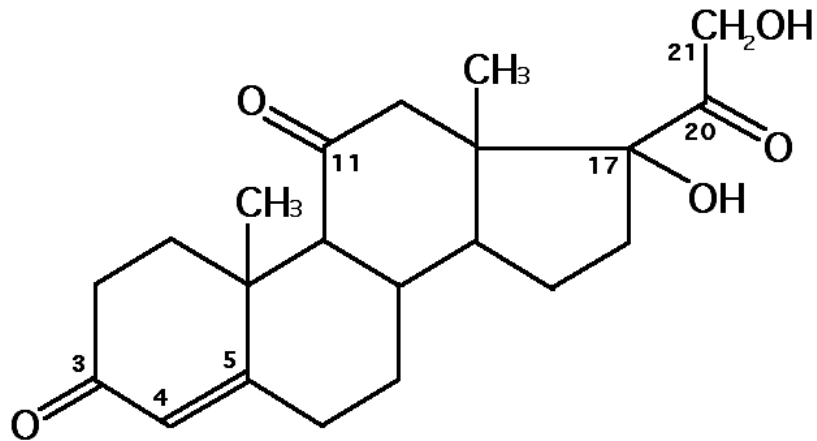
11-déshydrogénase



MM 39

- Dans les glandes surrénales, la 17-hydroxyprégnénolone poursuit la voie métabolique qui conduit aux glucocorticostéroïdes : 21-hydroxylase, 11 β -hydroxylase, pour aboutir au cortisol.
- Le cortisol est le substrat de la 11-déshydrogénase qui oxyde la fonction alcool du Carbone 11 en cétone. Le produit est un autre corticostéroïde : la cortisone.
- La sécrétion des glucocorticostéroïdes par les surrénales est de l'ordre de 20 mg/24h.

4.16 Cortisone



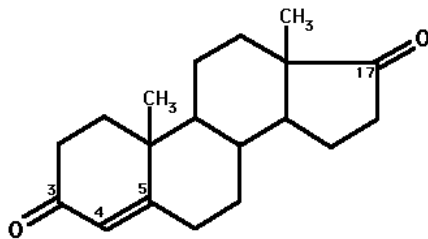
Cortisone

MM 40

- La cortisone est un stéroïde (3 céto et Δ 4,5) à 21 carbones avec deux autres fonctions céto en 11 et 20 et deux fonctions alcool en 17 et 21.
- La cortisone est un dérivé oxydé du cortisol également sécrété par les corticosurrénales.
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse de la corticostérone agissent sur les Carbones 20, 22, 17, 21 et 11.
- Hormone glucocorticoïde mineure, son taux de sécrétion est 7 fois plus petit que celui du cortisol.
- En pharmacologie la cortisone est employée comme anti-inflammatoire.

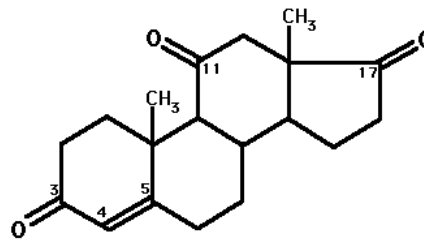
4.17 Δ 4-Androstènedione ; Adrénostérone

286



Δ 4-Androstènedione

300



Adrénostérone

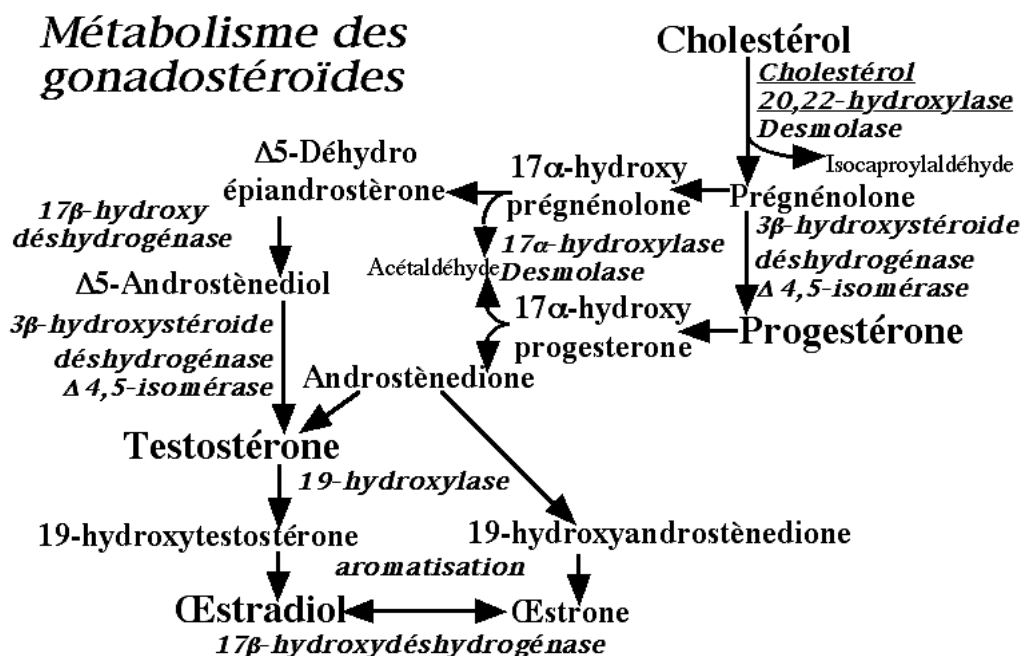
MM 42

- La Δ 4-Androstènedione et l'adrénostérone sont des stéroïdes (3-céto et Δ 4,5) à 19 carbones avec une ou deux fonctions cétoe supplémentaires en 17 et 11.
- Hormones androgènes peu actives, le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHEA), l'androstènedione, la 11β -hydroxyandrostenedione et l'adréno-stérone sont sécrétés par les cortico-surrénales (androgènes surrénaliens) et les testicules (androstènedione).
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse des androgènes surrénaliens agissent sur les Carbones 20, 22 et 17.
- Ce sont des hormones virilisantes (caractères sexuels masculins) et des anabolisants (croissance de la masse musculaire et du squelette, synthèse de protéines)

Chapitre 5

Métabolisme des gonadostéroïdes (DCEM1)

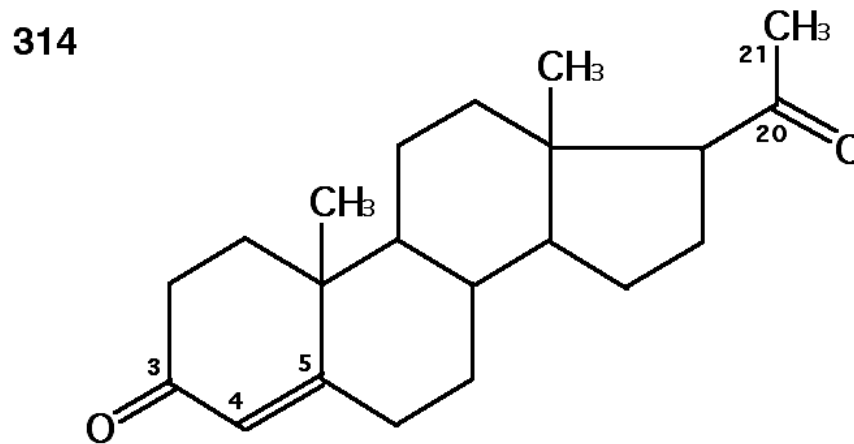
5.1 Métabolisme des gonadostéroïdes



MM 43

- Dans les gonades, les voies métaboliques conduisant à la synthèse et à la sécrétion des hormones sexuelles (progesterone, testostérone, œstrone, œstradiol, ...) ont pour origine le cholestérol capté des LDL plasmatiques.
- L'enzyme-clé est la cholestérol 20,22 hydroxylase, qui est activée spécifiquement sous l'effet des gonadostimulines.
- La voie métabolique comporte deux desmolases qui réduisent le squelette carboné à 19 Carbones.
- Des enzymes spécifiques permettent la réduction de la fonction cétone en 17 (testicules, ovaires) et l'aromatisation du cycle A (ovaires, placenta).
- Le catabolisme des hormones sexuelles se fait dans le foie.

5.2 Progestérone



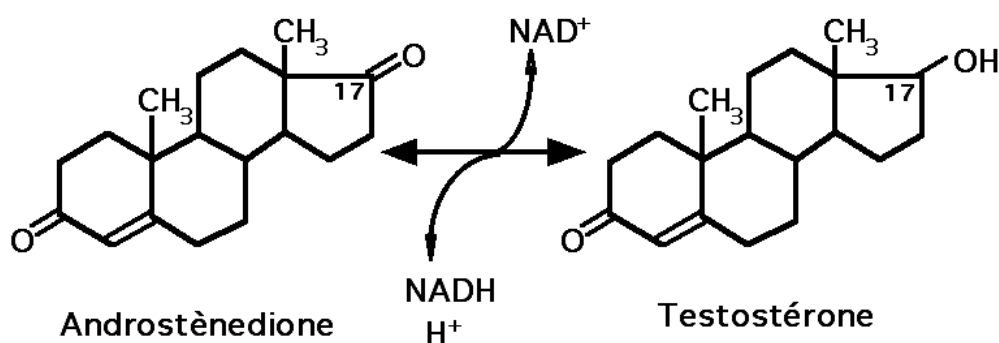
Progestérone

MM 44

- La progestérone est un stéroïde (3 céto et $\Delta_{4,5}$) à 21 carbones avec une autre fonction cétone en 20.
- La progestérone est synthétisée à partir du cholestérol des lipoprotéines, par les ovaires (corps jaune) et le placenta. Elle n'est donc présente dans le sang que dans la deuxième partie du cycle menstruel (phase lutéale) ou lors d'une grossesse.
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse de la progestérone agissent sur les Carbones 20 et 22.
- Hormone progestative, elle favorise la nidation et la grossesse.
- Elle a un effet sur la thermogénèse (léger découplage de la chaîne respiratoire mitochondriale) et provoque un décalage de la température dès le milieu du cycle menstruel et durant toute la phase lutéale.

5.3 17 β OH-stéroïde déshydrogénase

17 β OH-stéroïde déshydrogénase

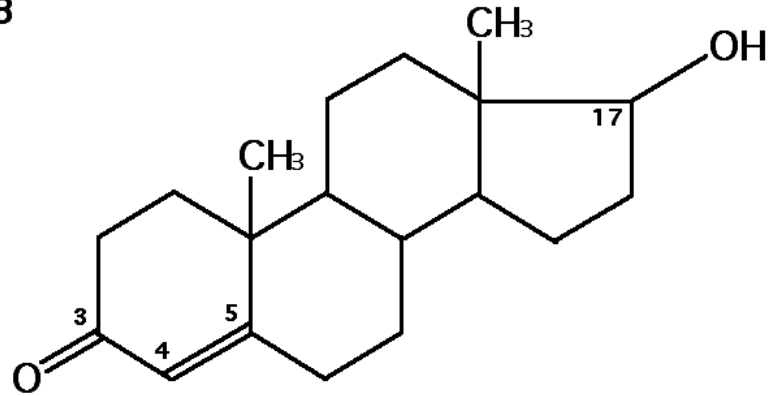


MM 45

- Dans les ovaires, la voie de synthèse conduisant aux stéroïdes sexuels, passe par la réduction de la fonction cétone du Carbone 17. Les ovaires utilisent comme substrat la Δ^4 -androsténone (voie Δ^4) ; les testicules réduisent de préférence la DHEA (voie Δ^5).
- Dans les testicules intervient à ce moment seulement la 3 β -OH-stéroïde déshydrogénase $\Delta^4,5$ isomérase qui achève la synthèse de la testostérone.
- La formation de cette fonction alcool orientée vers l'espace β (en avant de l'écran) conduit à la testostérone.
- Les testicules sécrètent la testostérone à raison de 5 à 10 mg/24h. Les ovaires en sécrètent moins de 1 mg/24h.

5.4 Testostérone

288



Testostérone

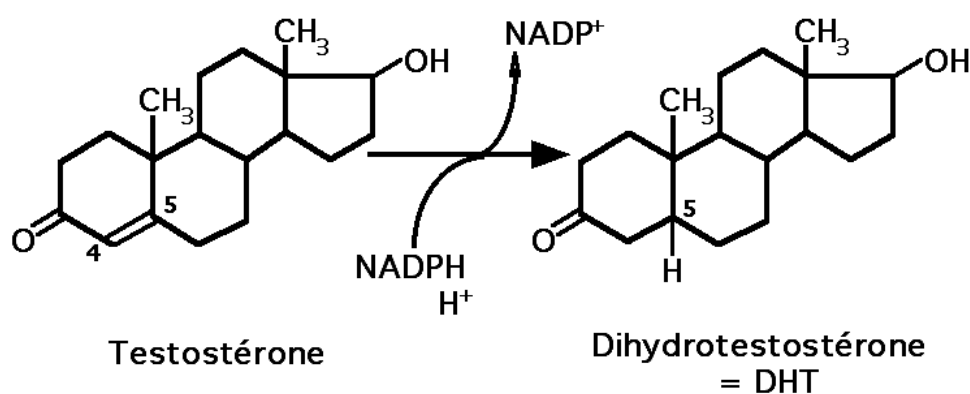
MM 46

- La testostérone est un stéroïde (3 céto et $\Delta_{4,5}$) à 19 carbones avec une fonction alcool en 17.
- La testostérone est synthétisée à partir du cholestérol des lipoprotéines, par les testicules.
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse de la testostérone agissent sur les Carbones 20, 22 et 17.
- Hormone androgène, elle favorise la spermatogénèse, la maturation des spermatozoïdes et permet le développement des caractères sexuels masculins, primaires et secondaires.
- Hormone anabolisante, elle active la biosynthèse des protéines (muscles).
- Elle n'est cependant, dans la plupart des tissus-cibles qu'une prohormone bien qu'elle puisse se lier au récepteur des androgènes.

5.5 5 α -réductase

1.3.1.22

5 α -réductase



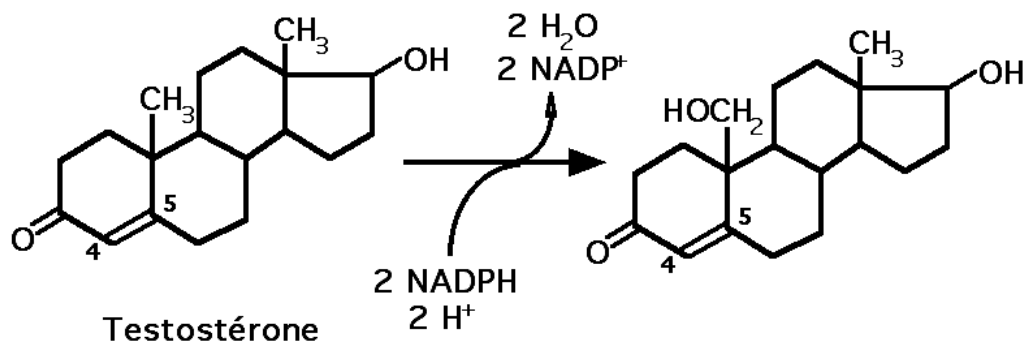
MM 47

- La forme active de la testostérone dépend de sa transformation intracellulaire en 5 α -dihydrotestostérone (DHT). Le récepteur nucléaire a plus d'affinité pour la dihydrotestostérone que pour la testostérone. Dans le muscle, c'est néanmoins la testostérone qui serait l'hormone active car la DHT y semble très rapidement catabolisée.
- La 5 α -réductase est une enzyme des tissus-cibles des androgènes (prostate, appareil génital, peau) et du reticulum endoplasmique du foie. Il en existe plusieurs isoenzymes dont certains participent à l'apparition des caractères sexuels secondaires (cuir chevelu) et d'autres aux caractères sexuels primaires (testicules, prostate).
- Les inhibiteurs de la 5 α -réductase sont un des traitements des adénomes de la prostate, mais aussi de la calvitie !

5.6 Aromatase (I)

19-hydroxylase (I)

cyt P450 19

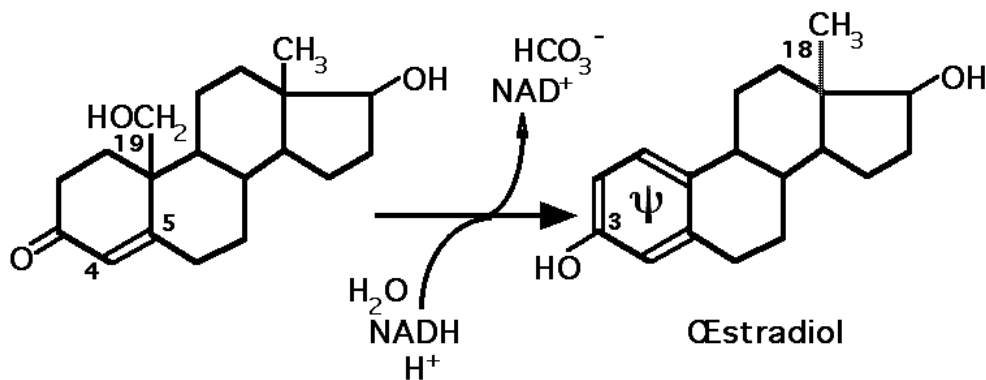


MM 48

- L'aromatase (19-hydroxylase) est une enzyme des ovaires et du placenta qui oxyde le carbone 19 des androgènes synthétisés par ces glandes.
- L'oxydation du Carbone 19 se poursuit jusqu'à l'élimination de ce radical et le produit obtenu n'aura plus que 18 Carbones (19-nortestostérone).
- Les substrats sont la testostérone ou la Δ 4-androstènedione, et conduiront respectivement à l'œstradiol ou à l'œstrone.

5.7 Aromatase (II)

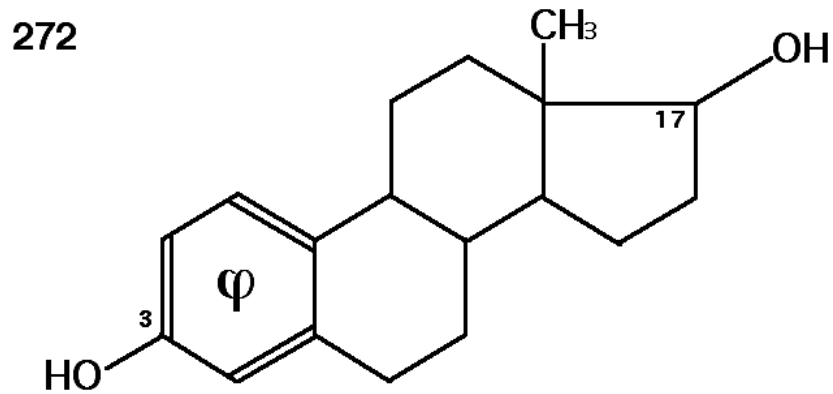
19-hydroxylase (II) = Aromatase



MM 48/1

- La perte du radical méthyle conduit à l'aromatation du cycle A et à la transformation de la fonction cétone du Carbone 3 en fonction phénol : on désigne alors les stéroïdes à 18 Carbones issus de l'activité de la 19-hydroxylase sous le nom de phénolstéroïdes.
- Dans les ovaires, l'action de l'aromatase sur la testostérone conduit ainsi à l'œstradiol (E2) et sur l'androsténone à l'œstrone (E1).
- Une 16α -hydroxylase du foie conduit à l'œstriol (E3), le principal métabolite urinaire des phénolstéroïdes.

5.8 Œstradiol

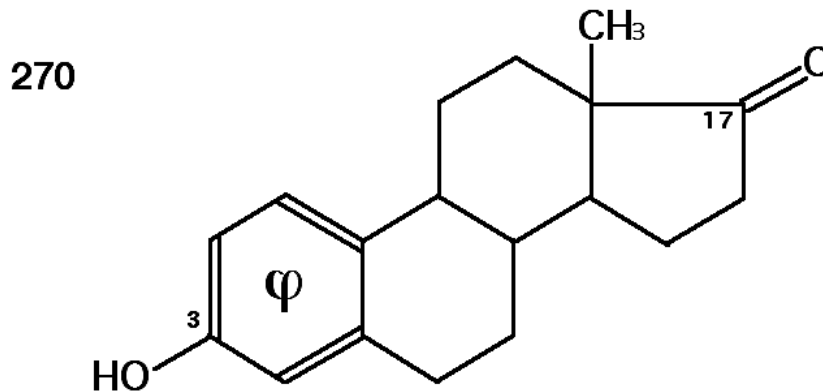


Œstradiol

MM 49

- L'œstradiol est une hormone stéroïde à 18 carbones avec un cycle A aromatique et une fonction phénol en 3, ainsi qu'une fonction alcool en 17.
- L'œstradiol (folliculine) est synthétisée à partir du cholestérol des lipoprotéines, par les ovaires (follicule de GRAAF).
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse des œstrogènes agissent sur les Carbones 20, 22, 17 et 19. La fonction alcool du carbone 17 est en position β : 17β -œstradiol.
- Hormone œstrogène, elle favorise la maturation et la ponte de l'ovule et permet le développement des caractères sexuels féminins, primaires et secondaires.
- L'œstradiol active la lipogénèse et la synthèse de nombreuses protéines (foie).

5.9 Œstrone



Œstrone

MM 50

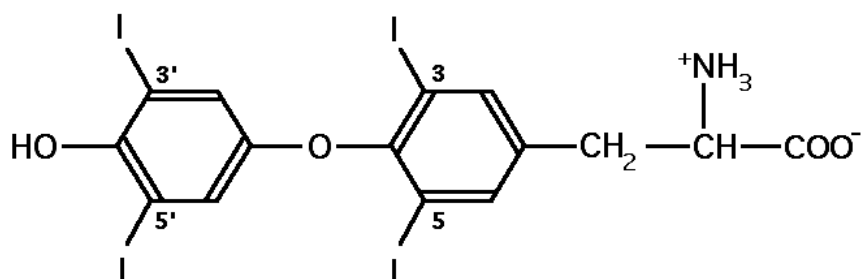
- L'œstrone est une hormone stéroïde à 18 carbones avec un cycle A aromatique et une fonction phénol en 3, ainsi qu'une fonction cétone en 17.
- L'œstrone est synthétisée dans les ovaires à partir de l'androstenedione (aromatase) puis réduite en œstradiol (17βOH-stéroïde déshydrogénase).
- Au cours du catabolisme, l'œstradiol (E2) peut être oxydé en œstrone (E1), ou réduit (16α hydroxylase) en œstriol (E3) avant d'être éliminé sous forme de glucuro- ou sulfoconjugués : les phénolstéroïdes urinaires. Le rapport [E2]/[E1] dans les urines de 24 h est un reflet de l'activité de la 17βOH-stéroïde déshydrogénase.

Chapitre 6

Métabolisme des hormones thyroïdiennes

6.1 Thyroxine (T4)

777



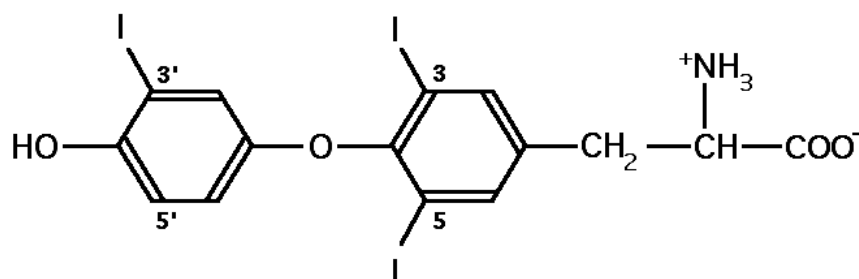
**Thyroxine
(T4)**

MM 60

- La 3,5,3',5' tétraiodothyronine (thyroxine ou T4) est une prohormone, sécrétée par la glande thyroïde.
- La T4 est activée par une 5' désiodase en T3 (3,5,3' triiodothyronine), qui est reconnue par le récepteur nucléaire spécifique. La désiodation en 5 conduit à la 3,3',5' triiodothyronine ou reverse T3 (rT3) qui est inactive.
- Les hormones thyroïdiennes sont des découplants de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une activation des oxydations respiratoires, sans synthèse supplémentaire d'ATP, mais avec production accrue de chaleur.
- Cette activation des oxydations cellulaires entraîne l'activation des voies métaboliques énergétiques : glycolyse et lipolyse.
- Les hormones thyroïdiennes sont aussi des facteurs activateurs de la transcription de certains gènes : par exemple la transcription du gène de la glycérophosphate déshydrogénase des mitochondries, enzyme propre à la navette du glycérophosphate, est induite par les hormones thyroïdiennes.

6.2 Tri-iodothyronine (T3)

651



**Tri-iodothyronine
(T3)**

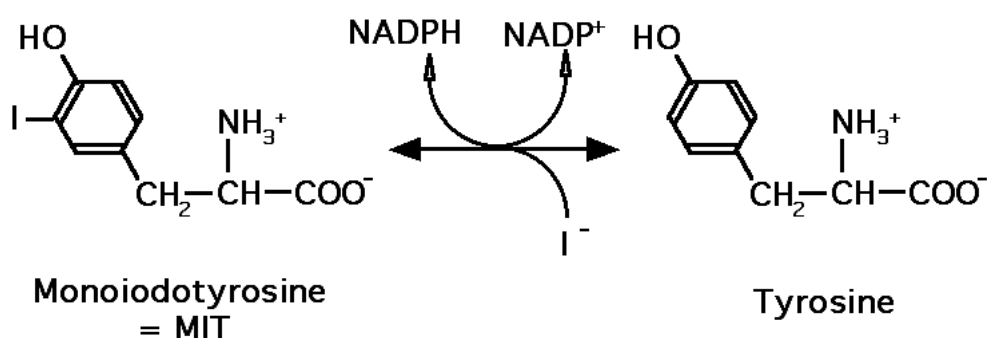
MM 61

- Dérivée de la tyrosine, la 3,5,3' triiodothyronine ou T3 possède en plus un deuxième noyau aromatique et 3 atomes d'iode. Elle est synthétisée et sécrétée par la glande thyroïde.
- Les hormones thyroïdiennes sont des découplants de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une activation des oxydations respiratoires, sans synthèse supplémentaire d'ATP, mais avec production accrue de chaleur.
- Cette activation des oxydations cellulaires entraîne l'activation des voies métaboliques énergétiques : glycolyse et lipolyse.
- Les hormones thyroïdiennes sont aussi des facteurs activateurs de la transcription de certains gènes : par exemple la transcription du gène de la glycérophosphate déshydrogénase des mitochondries, enzyme propre à la navette du glycérophosphate, est induite par les hormones thyroïdiennes.
- La T3 est reconnue par un récepteur nucléaire spécifique. Elle est produite à partir de la T4 (3,5,3',5' tétraiodothyronine) par une 5' désiodase périphérique.

6.3 Désiodases

Isoenzymes

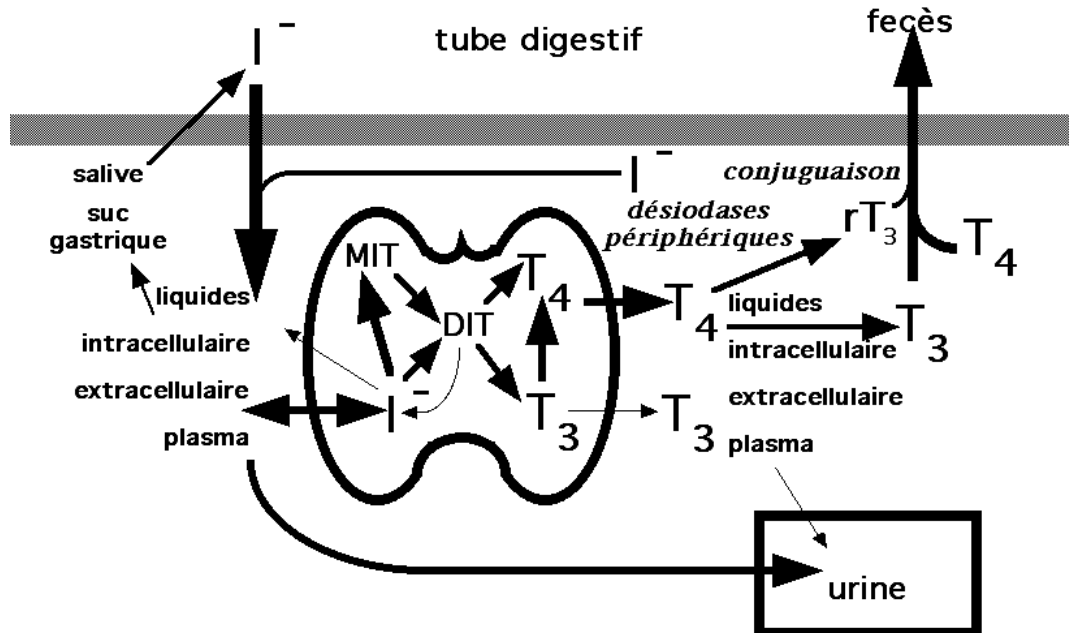
Désiodases



MM 62

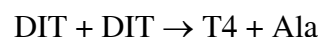
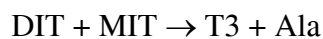
- Les désiodases sont des enzymes du système nerveux central, du tissu adipeux, du foie et des reins, qui participent au catabolisme des hormones thyroïdiennes et à la détoxification.
- Les désiodases catalysent une réaction de transhalogénéation. La 5' désiodase transforme la 3,5,3',5' tétraiodothyronine (T4, prohormone) en 3,5,3' triiodothyronine (T3, hormone active) dans les cellules. Elles catabolisent également les acides aminés rT3, DIT et MIT ainsi que leurs dérivés transaminés (monoiodohydroxyphénylpyruvate, MIHPPA).
- L'iode issu de ces réactions est transporté sous forme d'iodure vers la glande thyroïde qui le recapte.

6.4 Métabolisme des hormones thyroïdiennes



MM 63

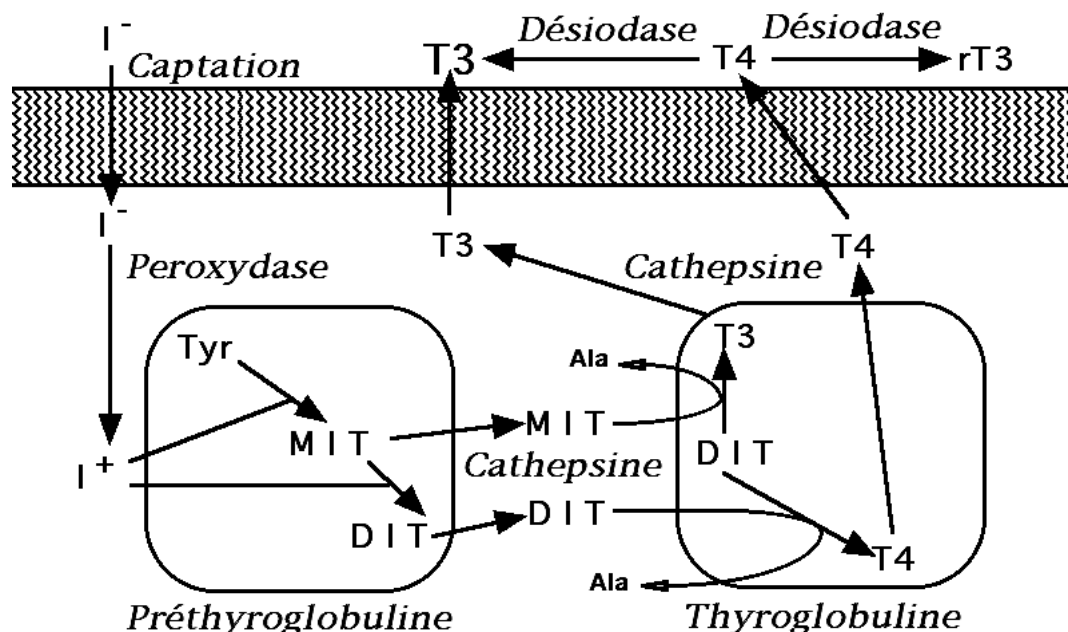
- Les iodures, absorbés par l'intestin et transportés par le sang, sont captés par la glande thyroïde.
- La glande thyroïde, activée par la TSH (stimuline), métabolise les iodures pour produire les hormones thyroïdiennes.
- La glande thyroïde synthétise une protéine spécifique : la préthyroglobuline. L'iode, préalablement oxydé par une peroxydase, est substitué aux hydrogènes des noyaux phénol des tyrosines de la préthyroglobuline. Celle-ci comprend alors deux espèces d'acides aminés iodés : la monoiodotyrosine (MIT) et la diiodotyrosine (DIT). Les cathepsines, protéases intracellulaires, hydrolysent cette protéine et libèrent MIT et DIT dans le cytoplasme.
- Le noyau phénol de ces acides aminés est transféré sur les autres molécules de préthyroglobuline, pour faire les synthèses :



- La synthèse de la thyroglobuline ainsi achevée, elle est conservée dans des vésicules intracellulaires (colloïde).
- Les cathepsines qui hydrolysent la thyroglobuline, libèrent les hormones thyroïdiennes T₃ et T₄ qui sont sécrétées dans le plasma.

- La thyroxine (prohormone) est le substrat des désiodases qui produisent T3 (hormone active) et rT3. Les désiodases catabolisent ces hormones et libèrent aussi l'iode des acides aminés MIT et DIT pour qu'il soit recapté par la glande thyroïde.

6.5 Métabolisme de l'iode



MM 64

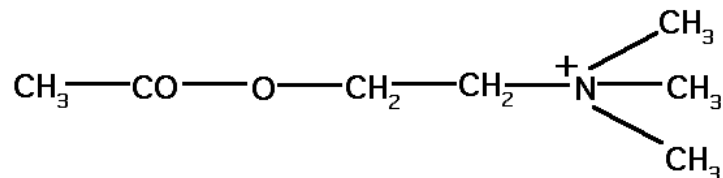
- L'iode est un nutriment indispensable. Le besoin est de 70 µg/24h. Le sel de cuisine est iodé à 5 mg/kg. L'iode est absorbé par l'intestin sous forme d'iodures.
- La captation des iodures, grâce à un transport actif, est l'étape-clé du métabolisme des hormones thyroïdiennes. Certains anions sont des inhibiteurs compétitifs des iodures (ex. thiocyanates, chlorates, goitrine)
- L'iode est d'abord oxydé par une peroxydase. Lors de la synthèse de la préthyroglobuline, les radicaux de tyrosine sont iodés en monoiodotyrosine (MIT) puis diiodotyrosine (DIT).
- Certains radicaux de MIT ou de DIT, perdent leur noyau aromatique iodé, qui est transféré sur la fonction phénol d'autres radicaux MIT ou DIT selon les réactions suivantes : $DIT + DIT \rightarrow T4$ sur la thyroglobuline $DIT + MIT \rightarrow T3$ sur la thyroglobuline. Des cathepsines lysosomiales activées par la TSH, hydrolysent la thyroglobuline pour libérer les hormones T4 et T3 ainsi que des iodopeptides (jusqu'à 3500 d.)
- La 5' désiodase produit la T3 ou 3',3,5-triiodothyronine, seule forme active reconnue par le récepteur. La rT3 (5',3,5-triiodothyronine) est présente dans la circulation mais inactive, tout comme les MIT et DIT.
- Les désiodases périphériques permettent le recyclage de l'iode circulant en vue de sa recapture par la glande. Une partie de ces molécules iodées est éliminée dans les fèces.

Chapitre 7

Métabolisme de l'acétyl- choline

7.1 Acétyl-Choline

146



Acétyl-Choline

MM 70

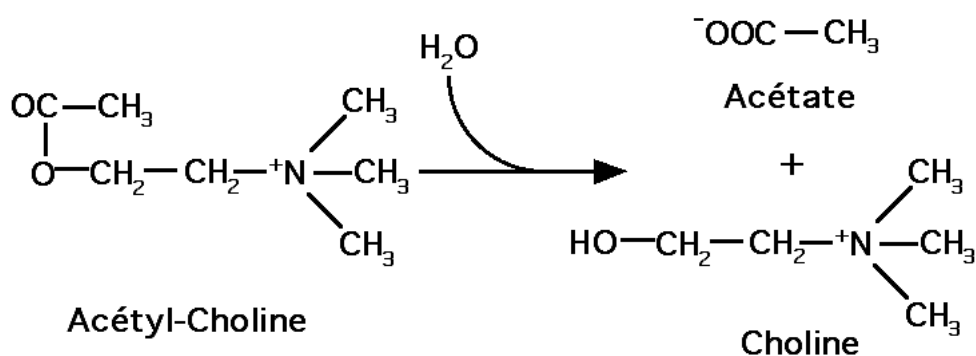
- L'acétyl-choline est le produit de la choline acétyl transférase des neurones cholinergiques.
- Elle est sécrétée dans les espaces intersynaptiques comme neuro médiateur. Elle agit par l'intermédiaire de l'AMP cyclique ou du système Ca^{++} -calmoduline (second messagers). Elle provoque une dépolarisation de la cellule nerveuse distale par ouverture de canaux ioniques laissant entrer le Na^+ et sortir le K^+ .
- Les récepteurs cholinergiques (dont l'acétyl-choline est le ligand) sont appelés récepteurs nicotiques (activés également par la nicotine, alcaloïde du tabac). Ils sont présents dans le cerveau, la moelle épinière, les fibres nerveuses parasympathiques et dans la synapse entre le premier et le second neurone des fibres sympathiques. Ils agissent directement sur l'ouverture des canaux ioniques.
- D'autres récepteurs cholinergiques, dits récepteurs muscariniques (activés par la muscarine, alcaloïde de *Amanita muscarina*, champignon vénéneux) agissent soit en inhibant l'adényl-cyclase par une protéine Gi , soit en activant la phospholipase C membranaire. On en rencontre dans le cerveau les glandes exocrines et les muscles lisses.
- L'acétyl-choline est rapidement détruite par la cholinestérase dans la fente synaptique.

7.2 Cholinestérases

300000
Isoenzymes

3.1.1.8

Cholinestérases



MM 71

- Il existe deux enzymes catalysant cette réaction :
 1. l'acétyl-cholinestérase, spécifique des esters de choline, se rencontre dans les globules rouges et dans le système nerveux où elle détruit le neuromédiateur dès qu'il agit sur le neurone distal ;
 2. la butyryl-cholinestérase (3.1.1.8), du foie et du pancréas, enzyme qui hydrolyse aussi les esters de la choline mais de façon non spécifique.