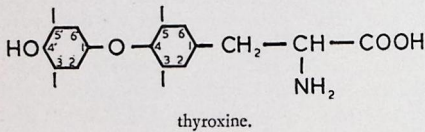






(fig. 1). Par condensation du 3,4,5-triiodo-nitrobenzène avec du *p*-méthoxy-phénol, ils ont obtenu le dérivé nitré I qu'ils ont transformé en l'acide II. Cet acide prend deux atomes d'iode quand on le traite, en solution ammoniacale, par l'iode; les deux atomes d'iode ne peuvent se fixer qu'en *ortho* par rapport au groupe OH phénolique : on obtient ainsi III et, par méthylation, IV. Les 4 atomes d'iode de l'acide IV sont attachés aux carbones 3,5,3' et 5'. La thyroxine méthylée et oxydée donne le même acide IV, comme le montrent la composition élémentaire des produits et les points de fusion des acides et de leurs esters méthyliques et éthyliques. La thyroxine est donc la 3,5,3',5'-tétraiodo-thyronine.



Cette formule de la thyroxine a été confirmée par synthèse (fig. 2). Partant de l'aldéhyde V préparée à partir du dérivé nitré I (voir fig. 1), Harington et Barger (1927) ont obtenu, par condensation avec l'acide hippurique, l'azolactone VI; celle-ci, par réduction suivie d'hydrolyse, a donné la 3,5-diiodothyronine VII qui, traitée par l'iode en solution ammoniacale, a donné la thyroxine VIII.

Cependant, ni la thyroxine isolée de la thyroïde par Kendall, ni la thyroxine synthétisée par Harington et Barger, ne sont le principe actif tel qu'il existe dans l'organisme. La synthèse donne un racémique et l'hydrolyse alcaline utilisée par Kendall racémise la thyroxine naturelle. En 1930, Harington et Salter, utilisant une digestion protéolytique de la thyroïde, ont montré que la thyroxine naturelle était la L-thyroxine, apparentée à la L-tyrosine. Nous désignerons la variété optique naturelle par le simple nom de thyroxine.

#### *Biosynthèse des principes actifs de la thyroïde*

Les cellules de l'épithélium thyroïdien sont traversées par deux courants de matière de sens opposé. Le premier courant va du sang vers la cavité de la vésicule et conduit à la formation

de la colloïde; le deuxième représente l'utilisation de la colloïde pour la production des hormones qui sont déversées dans le sang. Les deux courants sont largement indépendants l'un de l'autre ce qui permet des variations de la quantité de colloïde des vésicules thyroïdiennes.

A. — Nous commencerons par étudier le premier de ces courants.

L'iode ( $I^-$ ) est beaucoup plus concentré dans l'épithélium thyroïdien que dans le plasma et cependant nous savons que le mouvement de cet ion se fait du plasma vers les cellules thyroïdiennes. Cette observation est pleine d'intérêt; elle indique que l'iode n'est pas libre dans les cellules thyroïdiennes, mais lié à d'autres molécules qui diminuent considérablement son activité, c'est-à-dire sa concentration apparente; il faut en effet que l'activité de l'iode dans la cellule soit inférieure à ce qu'elle est dans le plasma, pour que l'ion diffuse du plasma dans la cellule. Le problème est donc de connaître les molécules qui « complexent » l'iode; ce sont peut-être les enzymes qui catalysent son oxydation. Ces molécules qui « complexent » l'iode ont aussi une affinité pour d'autres anions, comme le thiocyanate ou le perchlorate, qui peuvent déloger l'iode de la thyroïde.

La thyroïde est très riche en enzymes qui oxydent l'iode en iode et hypoiodite. Les peroxydases, l'enzyme de Schardinger, la cytochrome-oxydase peuvent catalyser cette oxydation; mais on ignore encore la nature des enzymes thyroïdiens.

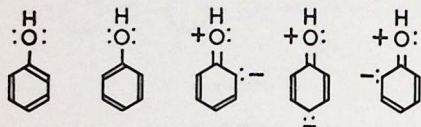
Il est évident que la transformation de l'iode en iode maintient un déséquilibre au niveau de la membrane cellulaire et est la cause de la pénétration continue de l'iode du plasma; c'est là l'amorçage du courant de matière qui traverse les cellules thyroïdiennes et conduit à la formation d'une protéine iodée qui est stockée dans la cavité des vésicules (colloïde). Ce courant est provoqué par la différence des potentiels énergétiques (contenu en énergie libre) des substances qui entrent dans la cellule thyroïdienne et de celles qui en sortent. Il atteint un équilibre dynamique (que l'on appelle *steady state*), c'est-à-dire que son intensité est la même en tout point de la chaîne métabolique, et cette intensité dépend de la résistance que les



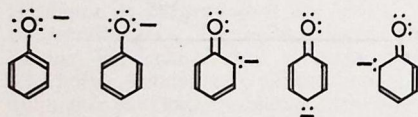


phénomènes physiques de diffusion et les phénomènes chimiques de transformation moléculaire opposent au courant de matière. Tout facteur extra-thyroïdien qui modifie la résistance de cette chaîne d'événements physiques et chimiques, change l'intensité du courant de matière et la production de protéine iodée.

On sait que les phénols sont facilement iodés en positions *ortho* et *para*. Grâce au système de doubles liaisons conjuguées du noyau benzène et à la planéité de la molécule, des électrons de la couche électronique de valence de l'oxygène qui ne sont pas mis en commun avec d'autres atomes, peuvent voyager dans la molécule et faire apparaître des centres d'électro-négativité sur les carbones *ortho* et *para*; le phénol est une molécule qui résonne entre les formes suivantes :

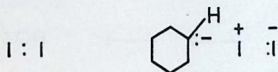


et l'ion phénolate :



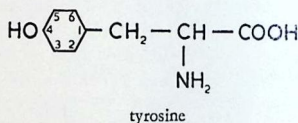
La présence d'une charge électronique (négative) partielle sur les atomes de carbone *ortho* et *para* dirige les attaques des réactants électrophiliques (c'est-à-dire chargés positivement). Lorsqu'une molécule d'iode approche

d'un carbone *ortho* ou *para* qui porte une charge négative partielle, la molécule est polarisée : la liaison entre les deux atomes d'iode, qui était covalentielle, devient partiellement ionique, l'ion iode + étant tourné vers le carbone - :



et c'est I<sup>+</sup> qui est le réactant électrophilique; lorsqu'il s'est suffisamment approché du carbone, l'hydrogène s'en détache sous la forme de H<sup>+</sup>.

La tyrosine, qui est un phénol, ne peut être facilement iodée qu'en *ortho* parce que la position *para* est occupée par une chaîne latérale : on obtient ainsi successivement la 3-monoiodotyrosine et la 3,5-diiodotyrosine; la position des atomes d'iode dans ces molécules est celle que l'on trouve dans les deux iodotyrosines naturelles.



L'iode, ou tout autre agent oxydant, est capable de provoquer une condensation oxydative de deux molécules de diiodotyrosine avec formation de thyroxine, d'acide pyruvique et de NH<sub>3</sub>. La figure 3 donne l'équation globale de la réaction.

Les deux atomes d'iode *ortho* de la diiodotyrosine renforcent l'acidité du groupe OH phénolique; celui-ci est largement ionisé au

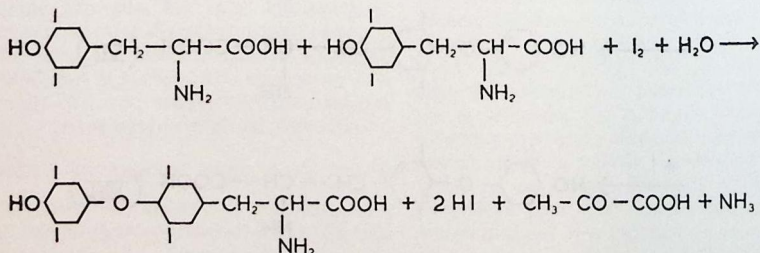


FIG. 3.

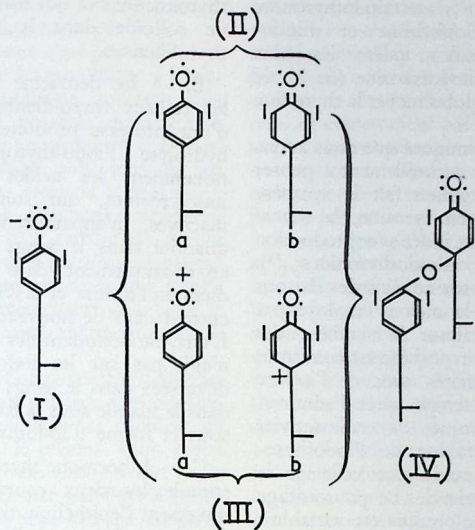


FIG. 4.

pH neutre. La molécule ionisée de diiodotyrosine (I) peut être oxydée par perte d'un électron en un radical II (qui est l'équivalent d'une semi-quinone), ou, par perte de 2 électrons, en un ion  $+$  III (qui est l'équivalent d'une quinone) (fig. 4).

Grâce au système de doubles liaisons conjuguées, l'électron non apparié du radical II peut migrer dans la molécule; le radical II résonne entre les deux formes *a* et *b*. Deux radicaux peuvent réagir pour donner la molécule IV qui, en perdant de la déhydroalanine, donne de la thyroxine.

Pour les mêmes raisons, l'ion  $+$  III existe également sous deux formes *a* (oxonium) et *b* (carbonium); l'affinité de l'oxygène pour les électrons explique que la forme carbonium soit quantitativement plus importante que la forme oxonium. L'ion III qui porte donc une charge positive appréciable sur le carbone *para* peut subir une attaque nucléophile de la part d'un ion négatif I; le résultat de la réaction est aussi la molécule IV.

La réaction de condensation oxydative de deux molécules de diiodotyrosine est beaucoup plus rapide quand les fonctions aminées et

carboxyliques sont engagées dans des liaisons amides. Les charges électriques présentes sur ces fonctions quand elles sont libres, empêchent le rapprochement des molécules qui doivent réagir ou, tout au moins, les placent dans une mauvaise orientation, augmentant ainsi la valeur de l'énergie d'activation nécessaire pour produire la réaction.

On comprend donc facilement que toute protéine qui contient de la tyrosine, traitée par un excès d'iode, donne naissance à de la thyroxine qui peut être libérée par hydrolyse. En 1939, Ludwig et von Mutzenbecher avaient obtenu de la thyroxine en traitant de la caséine par l'iode. Le rendement en thyroxine dépend de la richesse en tyrosine de la protéine et de la disposition spatiale des molécules de tyrosine qui doivent réagir deux à deux pour donner la thyroxine.

La colloïde des vésicules thyroïdiennes est formée principalement par une protéine appelée l'iodo-thyroglobuline. Cette protéine est riche en iode qui se trouve dans les acides aminés suivants : 3-monoiodotyrosine, 3,5-diiodotyrosine, 3,5'-diiodothyronine, 3,3'-diiodothyronine, 3,5,3'-triiodothyronine, 3,3',5'-tri-



iodothyronine, 3,5,3',5'-tétraiodothyronine (thyroxine), monoiodohistidine et diiodohistidine. Les molécules iodées les plus abondantes sont la diiodotyrosine (60 % de l'iode de l'iodo-thyroglobuline) et la thyroxine (20 %).

Les observations chimiques que nous avons rapportées conduisent naturellement à penser que l'épithélium thyroïdien fait la synthèse d'une protéine riche en tyrosine, la thyroglobuline, qui est ensuite iodée avec production d'iodotyrosines, puis d'iodothyronines (1). L'engagement de la tyrosine dans des liaisons péptidiques est donc le moyen employé par l'organisme pour catalyser la synthèse des iodothyronines. Cette hypothèse est confirmée par des expériences faites avec de l'iodeur radioactif : peu de temps après l'administration d'iodeur marqué, la radioactivité spécifique de la thyroxine de l'iodothyroglobuline est plus grande que celle de la thyroxine libre de la glande. Le pourcentage d'iode de l'iodo-thyroglobuline est variable : il dépend de l'intensité de la synthèse de la protéine et de la quantité d'iode présente dans la cellule; les antithyroïdiens de synthèse, comme la thiourée, qui empêchent l'oxydation de l'iodeur en iode, ne ralentissent pas la production de la thyroglobuline et la colloïde des animaux traités par la thiourée est très pauvre en iode.

La formation d'iodothyronines et, en particulier, de thyroxine, est donc un phénomène assez banal puisqu'il demande simplement la présence d'iode et d'une protéine qui contient de la tyrosine; toutes les cellules contiennent de l'iodeur et possèdent des enzymes capables d'oxyder l'iodeur en iode. Aussi n'est-il pas surprenant que des animaux sans thyroïde soient capables de fabriquer de petites quantités de thyroxine. Ce qui est unique dans la glande thyroïde, c'est de créer localement une grande concentration d'iode et de produire une protéine dont l'ioduration donne un excellent rendement en iodothyronines.

Nous terminons ainsi l'étude du premier courant de matière qui traverse les cellules

(1) Pour NADLER et LEBLOND, de même que pour ROCHE et ses collaborateurs, l'ioduration de la thyroglobuline ne se produit pas dans l'épithélium thyroïdien, mais dans la cavité des vésicules.

thyroïdiennes et qui conduit à l'accumulation de colloïde dans la cavité des vésicules thyroïdiennes.

B. — Le deuxième courant qui traverse les cellules thyroïdiennes est dû à l'action d'une protéase produite par ces cellules qui hydrolyse l'iodo-thyroglobuline et libère notamment les acides aminés iodés. Les iodotyrosines, qui sont physiologiquement inactives, n'apparaissent qu'en très petite quantité dans le sang; elles sont désiodées enzymatiquement dans les cellules thyroïdiennes; l'iodeur et la tyrosine ainsi récupérés entrent dans de nouveaux cycles de synthèse. L'enzyme désiodant des cellules thyroïdiennes n'agit pas sur les iodothyronines qui sont déversées dans le sang; tout l'iode qui entre dans la glande sous la forme d'iodeur, en sort sous la forme d'iodothyronines.

C. — L'hormone thyroïdienne hypophysaire stimule les deux courants de matière qui traversent l'épithélium thyroïdien; elle accroît donc la production de l'iodo-thyroglobuline et la sécrétion des iodo-thyronines. Il suffit pour cela que l'hormone hypophysaire diminue la résistance de la chaîne métabolique qui conduit de l'iodeur plasmatique à l'iodo-thyroglobuline de la colloïde ou de celle-ci aux iodothyronines. On a décrit de multiples points d'action de l'hormone thyroïdienne : stimulation de l'enzyme qui oxyde l'iodeur en iode, stimulation de la synthèse de la protéine qui sert de substrat à l'ioduration (thyroglobuline), stimulation de la protéase qui libère les iodothyronines.

#### *Les hormones thyroïdiennes*

Les iodothyronines, substances physiologiquement actives puisqu'elles peuvent faire disparaître les symptômes consécutifs à la thyroïdectomie, peuvent être appelées les *hormones thyroïdiennes*. Elles sont en effet déversées par la thyroïde dans le sang et c'est sous cette forme qu'elles sont transportées par le sang jusqu'aux tissus où elles exercent leur action. Roche distingue actuellement 4 hormones thyroïdiennes : la 3,3'-diiodothyronine, la 3,5,3'-triiodothyronine, la 3,3',5'-triiodothyronine et la 3,5,3',5'-tétraiodothyronine (thyroxine). La thyroxine représente 90 à 95 % de la sécrétion interne de la thyroïde



et la thyroïde de l'Homme adulte produit environ 300 µg. de thyroxine par jour.

La thyroxine du plasma n'est pas dialysable, elle est précipitée avec les protéines; à l'électrophorèse, elle accompagne toujours une protéine. Mais il est possible d'extraire la thyroxine du complexe protéique en se servant de butanol; ceci montre qu'il n'existe pas de liaisons peptidiques entre la thyroxine et la protéine plasmatique; elles sont simplement liées par des forces plus faibles de nature électrostatique ou de type liaison hydrogène; la diminution d'activité physique qui résulte de cette liaison est extrêmement utile pour le transport de l'hormone qui est très peu soluble dans l'eau.

Le métabolisme des hormones thyroïdiennes peut être résumé en deux phrases. Les iodothyronines sont désiodées dans les cellules; les iodures libérés dans le plasma sont repris par la thyroïde ou excrétés dans l'urine. De la thyroxine, libre ou étherifiée par l'acide glucuronique, passe dans la bile; elle est en partie réabsorbée et en partie excrétée dans les fèces.

#### *Action physiologique des hormones thyroïdiennes*

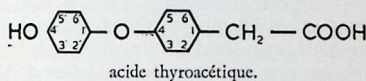
Elles stimulent le métabolisme cellulaire, accroissent la consommation d'oxygène et la thermogénèse.

Quels sont les « effecteurs », c'est-à-dire les agents chimiques de cette action métabolique? Sont-ce les hormones elles-mêmes ou un de leurs dérivés? La question n'est pas encore résolue.

On a pensé, par exemple, que la 3,5,3'-triiodothyronine était l'agent chimique qui stimule le métabolisme, et que la thyroxine devait être désiodée en triiodothyronine avant d'exercer son action. La triiodothyronine est en effet 3 à 4 fois plus active que la thyroxine sur la thermogénèse et le temps de latence de son action sur l'organisme entier est plus court que celui de la thyroxine. Barac et coll. ainsi que des auteurs américains ont observé des myxœdémateux dont le métabolisme n'était pas stimulé par l'administration de thyroxine, mais bien de triiodothyronine. Les antithyroxiniens (comme le 4-hydroxy-3,5-diiodobenzoate de butyle) qui empêchent l'action de la thyroxine et renforcent celle de la triiodothyronine, inhibent l'enzyme cellulaire qui désiode les iodothyronines: les antithy-

roxiniens supprimeraient l'action de la thyroxine en empêchant sa désioduration en triiodothyronine, tandis qu'ils renforceraient l'action de cette dernière substance en s'opposant à sa destruction. Tous ces arguments ne sont évidemment pas suffisants pour établir que la triiodothyronine est l'effecteur thyroïdien qui agit sur le métabolisme; mais ils semblent indiquer que la triiodothyronine est un plus proche parent de cet effecteur que la thyroxine.

Les acides 3,5,3',5'-tétraiodothyroacétique et 3,5,3'-triiodothyroacétique, qui pourraient être des produits du métabolisme de la thyroxine et de la triiodothyronine (désamination oxydative suivie de décarboxylation et d'oxydation), ont une action immédiate sur la respiration des tissus, tandis que la thyroxine et la triiodothyronine n'agissent qu'après un temps de latence. On a pensé que ces acides iodothyroacétiques pourraient être les agents chimiques qui agissent sur le métabolisme. On n'a cependant pas encore pu les mettre en évidence dans les tissus, pas plus d'ailleurs que les enzymes qui pourraient les produire; on doit actuellement les classer comme des agents pharmacologiques.



Nous ne pensons pas que la plus grande rapidité d'action de ces acides iodothyroacétiques sur la respiration cellulaire soit une preuve de parenté plus étroite avec l'agent chimique qui agit sur le métabolisme; le délai d'action de la thyroxine peut s'expliquer de plusieurs façons: ou bien la thyroxine doit être transformée avant d'agir, ou bien, à cause de sa faible solubilité dans l'eau, il lui faut longtemps avant de réaliser une concentration suffisante au lieu de son action.

Rien ne s'oppose actuellement à ce qu'il y ait de multiples effecteurs d'origine thyroïdienne qui agissent sur le métabolisme. Cette idée est d'ailleurs plus agréable au chimiste organicien qui n'est pas habitué à obtenir des rendements de 100% dans ses opérations. Dans la cellule comme partout, toutes les réactions qui sont thermodynamiquement possibles doivent se passer; leur importance relative relève de facteurs de



cinétique; ceux-ci sont, dans la cellule, en partie contrôlés par des enzymes qui interviennent pour orienter le métabolisme dans certaines directions et simplifier la chimie cellulaire grâce à leur spécificité. Malgré cette restriction due à l'action des enzymes, l'hypothèse d'une famille d'agents chimiques, hormones thyroïdiennes ou leurs dérivés qui auraient gardé la structure indispensable à la fonction métabolique, reste très attirante.

Toutes les cellules de l'organisme ne sont pas touchées de la même manière par les hormones thyroïdiennes; la solubilité des iodothyronines intervient pour localiser leur action et les 4 iodothyronines n'ont pas des actions physiologiques identiques. D'une manière analogue, des substances comme le dicoumarol ou le dinitrophénol, qui ont la même action biochimique sur les mitochondries que les hormones thyroïdiennes mais possèdent des solubilités très différentes, exercent un tout autre effet sur l'organisme entier.

On a actuellement une idée du mécanisme de l'action des agents chimiques d'origine thyroïdienne sur le métabolisme cellulaire. Martius a montré que des cellules ou des mitochondries soumises à l'action des hormones thyroïdiennes, consommaient plus d'oxygène, mais stockaient relativement moins d'énergie sous la forme de molécules d'ATP. On dit que les hormones thyroïdiennes provoquent le découplage des phosphorylations oxydatives.

On sait que le catabolisme cellulaire comprend un grand nombre de réactions de déshydrogénation. L'hydrogène libéré se combine finalement avec l'oxygène pour former de l'eau; l'énergie produite par cette réaction représente une restitution de l'énergie empruntée au soleil au moment de la photolyse chlorophyllienne de l'eau. L'atome d'hydrogène est formé par un proton et un électron; les protons qui sont abondants en solution aqueuse (proton =  $H^+$ ) ne nous occuperont pas ici parce que le milieu cellulaire est aqueux; nous ne nous intéresserons, dans notre discussion, qu'au sort des électrons. Les électrons libérés par la réaction de déshydrogénation sont transportés jusqu'à l'oxygène par toute une série de systèmes oxydo-réducteurs de potentiel électrique croissant qui forme ce que l'on appelle une chaîne

respiratoire; il est préférable pour la simplicité de notre discussion de ne pas nommer ces systèmes oxydo-réducteurs et de les appeler simplement A, B, C, D, etc... Le système A est formé par un mélange de la forme oxydée A et de la forme réduite  $A^-$ . On peut représenter la situation par un circuit électrique (fig. 5).

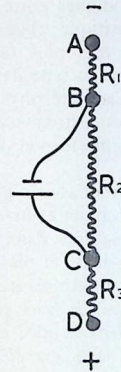


Fig. 5.

Les potentiels des points B et C de la chaîne électrique dépendent des potentiels de A et D, et des résistances  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$ . La résistance  $R_1$ , par exemple, dépend des concentrations en  $A^-$  et en B et de l'énergie d'activation de la réaction  $A^- + B \rightarrow A + B^-$ ; des conditions de cinétique interviennent donc pour régler le niveau des potentiels B et C.

Il existe dans la cellule des possibilités de passage direct de A à C, de B à D et de A à D, mais les résistances le long de ces voies sont tellement grandes que l'électron préfère aller de A à B à C à D. Ce n'est donc pas pour le plaisir de débiter l'énergie par petites tranches que l'électron suit ce chemin, mais par simple commodité : l'introduction des systèmes oxydo-réducteurs B et C catalyse le passage des électrons de A à D.

Si le montage électrique, dans la cellule, n'était pas plus compliqué, les électrons en allant de A à D libéreraient simplement une quantité de chaleur égale à  $eV_{AD}$  ( $e$  = charge de l'électron;  $V_{AD}$  = d. d. p. entre A et D). Aucun travail ne pourrait être produit puisque la chaleur n'est pas utilisable iso-



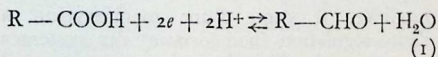
thermiquement et que la cellule travaille avec toutes ses parties à la même température.

On peut placer entre B et C (fig. 5), de manière à le charger, un accumulateur de f. e. m. inférieure à  $V_{BC}$ ; cet accumulateur constitue un shunt entre B et C. Arrivés au point B, les électrons ont le choix entre deux voies :  $R_2$  et l'accumulateur; ils suivront de préférence la voie de moindre résistance; si c'est l'accumulateur, la plupart des électrons s'y précipiteront et le traverseront en y laissant une partie de leur énergie sous la forme d'énergie chimique.

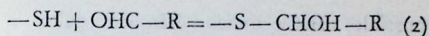
C'est dans des shunts de ce genre que se produit, dans la cellule vivante, le couplage énergétique qui permet de garder une partie de l'énergie des électrons sous la forme d'énergie chimique potentielle dans des liaisons anhydride d'ATP; ces liaisons sont dites « riches » parce que leur hydrolyse libère environ 12.000 cal./mole. Ces shunts diminuent la résistance de la chaîne respiratoire et augmentent le potentiel électrique du premier membre de la chaîne ce qui draine plus d'électrons des étapes antérieures, c'est-à-dire active le métabolisme.

On ignore le mécanisme du couplage énergétique qui permet de garder une partie de l'énergie des électrons, mais on sait comment, au cours de la glycolyse, une partie de l'énergie provenant de l'oxydation de la phosphoglyceraldéhyde en acide phospho-3-glycérique est mise en réserve dans des liaisons riches d'ATP. En s'inspirant du mécanisme de ce processus, il est possible d'imaginer une suite de réactions qui permettrait de faire la synthèse d'ATP à partir d'ADP (adénosine diphosphate) et de P (phosphate inorganique) grâce à l'énergie des électrons cheminant le long des chaînes respiratoires et qui illustrerait les schémas généraux proposés par Lipmann (1946) et Racker (1952).

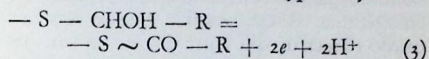
Supposons un système oxydo-réducteur formé par un acide et son aldéhyde : l'acide en acceptant 2 électrons se transforme en aldéhyde :



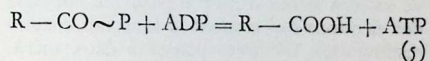
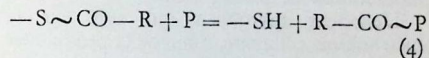
L'aldéhyde peut réagir avec une fonction —SH (d'une protéine ou du coenzyme A par exemple) pour donner un thioéther alcool :



Ce thioéther alcool, en cédant deux électrons à un système oxydo-réducteur de potentiel plus élevé, donne naissance à un thioester qui contient une liaison riche de type anhydride :



Deux substitutions successives qui gardent la liaison riche, permettent de former une molécule d'ATP à partir d'ADP et de P, tandis que l'acide et le thiol font leur réapparition et sont prêts à catalyser de nouveaux couplages :



Pour que ce couplage énergétique fonctionne, il suffit que le thioéther alcool cède plus facilement deux électrons que l'aldéhyde libre; en d'autres termes, le thiol catalyse l'oxydation de l'aldéhyde. Mais cette catalyse se paie par la conservation d'une partie de l'énergie dans une liaison riche thioester (3). La plus grande rapidité des réactions de phosphorylation (4) et de transfert de phosphate (5) par rapport aux réactions d'hydrolyse, assure le transfert de la liaison riche dans une molécule d'ATP. On constate que les électrons passent à travers le système, mais qu'une partie de leur énergie est retenue dans la liaison riche.

La formation d'une liaison riche d'ATP requiert environ 0,50 eV par molécule (équivalent à 12.000 cal./mole) et le couplage énergétique fait intervenir simultanément deux électrons; il faut donc que les potentiels des membres de la chaîne respiratoire entre lesquels s'établit le shunt où se produit le couplage énergétique, diffèrent au moins de 0,25 volt. Mais il est évident que n'importe quel membre de la chaîne respiratoire dont le potentiel électrique est inférieur à celui du système acide : aldéhyde peut céder des électrons à ce système, et que n'importe quel membre dont le potentiel est supérieur à celui du système thioéther alcool : thioester peut prendre des électrons à ce système; ce sont donc les vitesses relatives des différentes réactions



possibles dans le milieu hétérogène qu'est la cellule qui localiseront les points de la chaîne respiratoire entre lesquels le shunt s'établira.

L'hypothèse que nous venons d'exposer nous a permis de discuter les conditions thermodynamiques et cinétiques du couplage énergétique. Il est possible que le système oxydo-réducteur qui entre en jeu ne soit pas formé par un acide et son aldéhyde, mais par les vitamines K et E en équilibre avec leur forme oxydée.

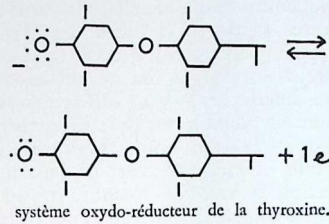
L'énergie des molécules d'ATP est utilisée par la cellule pour des travaux de synthèse, de transport actif de molécules et d'ions, de modification de forme, etc...

L'effecteur thyroïdien qui agit sur le métabolisme cellulaire, diminue la production de liaisons riches d'ATP à partir de l'énergie des électrons qui courent le long des chaînes respiratoires. On peut penser à deux mécanismes d'action :

a) L'agent chimique bloque un enzyme qui catalyse la formation de la liaison riche. Dans notre image électrique, il empêche le shunt de fonctionner.

b) Il met en court-circuit B et C. La thyroxine et ses dérivés physiologiquement actifs semblent, en effet, pouvoir fonctionner comme des systèmes oxydo-réducteurs : l'enlèvement d'un électron à la thyroxine donne un radical stabilisé par résonance qui est une semi-quinone (1). L'endroit où un tel système oxydo-réducteur peut se greffer sur la chaîne respiratoire est réglé par la valeur E' de son potentiel qui dépend des proportions de l'effecteur et de sa semi-quinone dans le milieu cellulaire. Dès lors, dans la chaîne respiratoire, tout système oxydo-réducteur de potentiel inférieur à E' pourra donner des électrons à la semi-quinone, et tout système de potentiel supérieur pourra en recevoir de l'effecteur; ce sont encore une fois des conditions de cinétique qui établiront les points précis entre lesquels le système oxydo-réducteur de l'effecteur produira un court-circuit.

(1) L'effecteur est libre ou fixé sur un support, protéique p. ex., qui agirait comme catalyseur et accélérerait la vitesse de transfert de l'électron; l'affinité spécifique d'un support pour une molécule particulière de la famille des hormones thyroïdiennes, pourrait donner un sens à l'hypothèse d'un effecteur unique par opposition à l'hypothèse de la pluralité des effecteurs que nous avons énoncée antérieurement.



La deuxième hypothèse sur le mécanisme d'action de l'effecteur thyroïdien paraît la plus correcte. La première équivaut à la suppression d'un shunt qui favoriserait le métabolisme. Le court-circuit, au contraire, en diminuant davantage encore la résistance de la chaîne ABCD, va accélérer tous les catabolismes. L'hypothèse du court-circuit explique les deux conséquences de l'action des hormones thyroïdiennes : diminution relative de la production de liaisons riches en énergie et augmentation de la thermogénèse. Cela paraît excellent pour le chauffage de l'organisme et nul doute que les homéothermes aient davantage besoin d'hormones thyroïdiennes que les poikilothermes.

Martius remarque que des doses modérées de thyroxine qui accroissent le métabolisme, ne modifient guère la production absolue de molécules d'ATP. Martius suggère que c'est précisément parce que l'organisme désire maintenir constante la production d'ATP qu'il y a accroissement du métabolisme quand la thyroxine provoque le découplage des phosphorylations oxydatives. Cette logique biologique ne fait que recouvrir une logique physico-chimique plus fondamentale. Nous nous sommes efforcé de montrer comment l'augmentation de la thermogénèse et de la consommation d'oxygène résulte très naturellement d'une diminution de la résistance de la chaîne respiratoire; nous devons maintenant expliquer pourquoi, bien qu'il y ait diminution de la production relative d'ATP (molécules d'ATP formées par molécule d'oxygène consommée), la production absolue n'est guère modifiée. Il s'agit d'une manifestation à l'auto-régulation (homéostasie) des systèmes ouverts en équilibre dynamique (steady state) que sont les cellules vivantes : la diminution de la résistance de la chaîne des événements physiques et chimiques est compensée par une



augmentation d'intensité qui restaure partiellement les potentiels énergétiques aux différents points de la chaîne. Dans la chaîne respiratoire, les faibles modifications de potentiel qui résultent de l'action de doses modérées de thyroxine, n'empêchent pas le fonctionnement à peu près normal des shunts où se produit le couplage énergétique.

Un excès de thyroxine perturbe la chaîne respiratoire et diminue considérablement la production d'ATP. Le même résultat est obtenu dans les cellules hépatiques après administration de dicoumarol : la diminution de la production d'ATP ralentit les synthèses et en particulier celle du thrombogène nécessaire à la coagulation sanguine ce qui entraîne l'apparition d'un syndrome hémorragique.

Des doses modérées de thyroxine sont nécessaires à la croissance, à la maturation sexuelle et à la métamorphose du têtard. Ces processus qui reposent sur des synthèses ont besoin de liaisons riches d'ATP pour se réaliser; or, nous venons de voir que la thyroxine, même à dose modérée, tend à diminuer la production d'ATP. Ce n'est donc pas dans la formation de liaisons riches d'ATP qu'il faut chercher l'explication de l'action des hormones thyroïdiennes sur la croissance. Mais rien ne sert d'avoir des réserves d'énergie pour les synthèses s'il n'y a pas de matériaux pour bâtir les acides nucléiques, les protéines, etc... Ces matériaux ne sont abondants que lorsque le courant de matière et d'énergie qui traverse l'organisme est intense; ce courant est la vie. Les effecteurs thyroïdiens qui provoquent des courts-circuits dans les chaînes respiratoires et précipitent les électrons sur l'oxygène, attisent la vie et fournissent, en abondance, les briques nécessaires à la construction des macromolécules.

#### BIBLIOGRAPHIE

- BARAC, G., BRAKIER, T., CARLIER, J. et LEPÉ, Ch. — Inefficacité de la thyroïdine et effet favorable de la triiodothyronine dans un cas d'hypothyroïdie. *Rev. Méd. Lg.*, 1954, 9, 742.
- BEST, C. H. et TAYLOR, N. B. — The physiological basis of medical practice. Baillière, Tyndall et Cox (London), 1945.
- FLORKIN, M. — Aspects biochimiques communs aux êtres vivants. Masson, 1956.
- FREEDBERG, A. S., KURLAND, G. S. et HAMOLSKY, M. W. — Effect of l-triiodothyronine alone and combined with l-thyroxine in non myxoedematous hypometabolism. *New England J. Med.*, 1955, 253, 57.
- GROSS, J. et PITT-RIVERS, R. — Recent knowledge of the biochemistry of the thyroid gland. *Vitamins and Hormones*, 1953, 11, 159.
- HARRINGTON, C. R. — Chemistry of thyroxine. I. — Isolation of thyroxine from the thyroid gland. *Biochem. Journ.*, 1926, 20, 293; II. — Constitution and synthesis of desiodo-thyroxine. *Biochem. Journ.*, 1926, 20, 300.
- HARRINGTON, C. R. et BARGER, G. — Chemistry of thyroxine. III. — Constitution and synthesis of thyroxine. *Biochem. Journ.*, 1927, 21, 169.
- HARRINGTON, C. R. et SALTER, W. T. — The isolation of l-thyroxine from the thyroid gland by the action of proteolytic enzymes. *Biochem. Journ.*, 1930, 24, 456.
- KENDALL, E. C. — Isolation of the iodine compound which occurs in the thyroid. *J. Biol. Chem.*, 1919, 39, 125.
- LIÉBECQ, C. — Quelques aspects du transfert d'énergie dans les réactions biologiques. *Industrie chimique belge*, 1956, 21, 47.
- LUDWIG, W. et von MUTZENBECHER, P. — Die Darstellung von Thyroxin, Monojodyrosin und Dijodyrosin aus jodiertem Eiweiss. *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, 1939, 258, 195.
- MARTIUS, C. — Die Wirkungsweise des Schilddrüsenhormones. *Coll. Gesellsch. physiol. Chem.*, Mosbach, 1954, p. 144.
- MARTIUS, C. — Thyroxin und oxydative Phosphorylierung. *Rapp. III Congrès Intern. Biochimie*, Bruxelles, 1955, p. 1.
- MICHEL, R. — Aspects actuels de la biochimie thyroïdienne. II<sup>e</sup> Congrès Intern. Biochimie, Paris, 1952, Symp. hormones protéiques et dérivées des protéines, p. 75.
- NADLER, N. J. et LEBLOND, C. P. — The site and rate of formation of thyroid hormone. *Brookhaven Symposia in Biology*, n° 7, 1955, p. 40.
- PITT-RIVERS, R. — Mode of action of antithyroid compounds. *Physiol. Rev.*, 1950, 30, 194.
- RAWSON, R. W. — Present concepts of thyroid physiology as revealed with modern tools of study. *Federation Proc.*, 1954, 13, 663.
- RAWSON, R. W., RALL, J. E. et SONENBERG, M. — The chemistry and physiology of the thyroid. *The Hormones*, éd. Pincus et Thimann, 1955, 3, 433.
- ROCHE, J., MICHEL, R., NUNEZ, J. et WOLF, W. — Sur deux constituants hormonaux nouveaux du corps thyroïde : la 3 : 3'-diiodothyronine et la 3 : 3' : 5'-triiodothyronine. *Biochim. Biophys. Acta*, 1955, 18, 149.
- SALTER, W. H. — The chemistry and physiology of the thyroid hormone. *The Hormones*, éd. Pincus et Thimann, 1950, 2, 181.
- SLATER, E. C. — Respiratory chain phosphorylation. *Rapp. III Congrès Intern. Biochimie*, Bruxelles, 1955, p. 264.
- SPROTT, W. E. et MACLAGAN, N. F. — Metabolism of thyroid hormones. *Biochem. Journ.*, 1955, 59, 288.
- THIBAUT, O. et PITT-RIVERS, R. — Immediate effects of thyroxine analogues on biological oxidation *in vitro*. *The Lancet*, 1955, p. 285.