

Reprise de la planche du cours précédent :

Cette planche montre les différentes nominations et localisation des structures C terminales à différent moment de la vie du collagène.

Donc dans le procollagène on parle de propeptine, dans le collagène lui-même il ya des extrémités identifiables qui sont capables de se pontées et capable de former des noyaux acide aminé.

Il y a toujours se décalage entre les différentes parties du tropocollagène et on observe toujours ces structures en noyaux dans ces différentes parties.

Ces structures en noyaux correspondent à l'association de plusieurs groupe de lisine hydroxilé portées par les chaines des protéines qui donne naissance à une structure hexagonale constitué d'un atome d'azote le reste sont des carbone et d'un hydroxile qui lui peut persister ou non il peut y avoir fixation d'un autre radicale à cet endroit là (exp :sucre).

Lors du renouvellement osseux il y a une dégradation du collagène grâce à des peptidases : la catépsine et la métalloprotéinase 9 (MTLP9) et va générer ces produits de dégradation.

Il y aura donc libération de fonctions carboxyliques mais aussi de fragments de peptides constitués de noyaux pyridium.

Le clinicien recherchera dans le sang et les urines cette molécule qui est un marqueur de la dégradation du collagène.

On a remarqué, lorsque l'on dose cette molécule, qu'au fur et à mesure du temps donc en fonction de l'âge, que sa concentration augmente au cour de la vie d'un individu.

A l'adolescence il y a un remodelage osseux et libération de produite de dégradation du collagène mais qui est compenser par la synthèse osseuse, à l'âge adulte il y a une certaine stabilisation de cette concentration puis chez la femme après la ménopose il ya une augmentation de cette concentration. Donc la concentration en produit de dégradation dans le sang chez la femme décrit une parabole chez l'homme la concentration augmente également avec l'âge mais elle est moins que chez la femme (schéma de la courbe).

Les autres protéines qui accompagne le collagène sont des protéines liés a des sucres un peu modifiés au niveau de lors fonction hydroxile.

Exp :

-**L'acide hyaluronique** qui est un polymère, on a des petites protéines de liaisons, on a des maillons et il ya a chaque fois une trame qui permet l'association de ces polymères sur longue chaine d'acide hyaluronique.

-Il y a d'autres protéines qui accompagnent le collagène qui sont agrégées à **l'acide syalique** qui a une N acétilation, un radical d'un glycérol et porte aussi un hydroxile qui permet un accrochage à d'autre structure et d'avoir des charges négatives qui vont permettre des interactions dans un milieu salin.

-**Les chondroïtines** sulfates peuvent être sulfatées en 4 ou en 6 ce sont des répétitions de polymères.

- **Les kératines sulfates** avec des polymères en forme de chaines autour du collagène.

Toutes ces protéines sont synthétisées dans le golgi.

Donc dans le collagène ses protéines liées à des sucres vont être jointes et on verra sortir vers l'extérieur les parties chargés de ces polymères. Ces protéines vont permettre une interaction avec le milieu aqueux.

Le collagène n'est donc pas le seul élément indispensable à la structure osseuse.

D'autres ensemble de protéines participent à la dynamique du tissu osseux c'est-à-dire les processus de synthèse et de dégradation :

L'ostéocalcine :

est un autre marqueur extrêmement important, qui intéresse beaucoup les cliniciens notamment en pédiatrie pour suivre la croissance des enfants.

Structure : C'est une protéine qui comporte sur une même chaîne des ponts disulfures et présente dans sa séquence 3 amino acides qui ont été modifiés ce sont 3 résidus glutamine carboxylés.

Cette modification fait partie des modifications post-traductionnelles de l'acide glutamique car il y a un apport d'un nouveau groupement carboxylique.

Une vitamine est impliquée dans ce mécanisme c'est la vitamine D qui active cette carboxylation.

Cette carboxylation est essentielle car elle va permettre à l'ostéocalcine de se lier à des cations bivalent tel que le calcium.

Sa fonction est de transporter du calcium dans la circulation sanguine jusqu'à l'os ainsi l'os sera le premier réservoir de calcium dans lequel puisera l'organisme quand il y aura un déficit en calcium circulant.

l'Intérêt pour le clinicien : est le dosage de l'ostéocalcine intacte (avec ces carboxylations car c'est qui sont responsables de la liaison au calcium) grâce à la radio-immunologie.

L'ostéocalcine est synthétisée dans les ostéoblastes, synthèse qui est activée par la vitamine D.

la vitamine D agit sur le gène de synthèse de l'ostéocalcine et stimule la synthèse d'ARNm et entraîne la synthèse de pro ostéocalcine.

La vitamine D :

Comment est et dans quels organes la vitamine D est-elle synthétisée ? (schéma de synthèse de la vitamine D)

Le cholestérol est un précurseur de la vitamine D.

Au niveau de la peau le 7-déshydrocholestérol (ou pro vitamine D3) est clivé par les rayons UV et va passer dans le foie pour donner le cholécalférol qui se transforme ensuite en 25OH-D (la 25hydroxy vitamine D=vitamine D3) cette hydroxylation se fait dans les microsomes du foie puis va être prise en charge par le rein dans lequel se trouve une enzyme la cholécalférol 1-hydroxylase et celle-ci va conduire à la 1,25-di-hydroxy vitamine D (par hydroxylation sur la position 1 de la 25OHD= vitamine D3 active).

Il y a une autre voie qui permet d'obtenir des précurseurs de la vitamine D c'est par l'alimentation on obtiendra un ergocalcicérol (ou pro vitamine D2) que l'on trouve dans les végétaux.

Le rôle de cette 1.25di-hydroxi vitamine D va être intéressant au niveau de la réabsorption du Ca.

Régulation de la vitamine D : L'excès de synthèse de vitamine D va être capable de se rétro inhiber, la faible concentration de phosphate va stimuler la synthèse de la vitamine D et l'hormone parathyroïdienne la PTH va également stimuler celle-ci. Le mécanisme de la vitamine D est également dépendant de la concentration en Ca circulant.

Fonctionnement de La vitamine D : c'est une hormone stéroïdienne elle va se fixer sur son récepteur au niveau du noyau et sur des récepteurs de l'acide rétinoïque. Ainsi elle va déclencher l'activité d'un gène qui va conduire à la synthèse d'un ARNm qui est à l'origine d'une synthèse protéique qui s'appelle la calcium binding protéine dont le rôle est de récupérer du Ca logé au niveau des villosités intestinales. Le calcium ionisé va être alors libéré par le pôle basolatéral des cellules intestinales dans la circulation sanguine.

L'ostéocalcine viendra ensuite se lier par ses résidus de glutamine carboxylés au Ca circulant et le transportera jusqu'à l'os.

De plus il y a une autre hormone, la calcitonine qui elle diminue l'extraction du Ca à partir du tissu osseux.

La sécrétion de calcitonine est amplifiée lorsqu'il y a un excès de Ca dans le sang.

Le clinicien en connaissant les concentrations à l'état physiologique des vitamines mono hydroxylé et di-hydroxylé, il va doser celles-ci et pourra en déduire un problème au niveau rénal.

En effet c'est dans les cellules corticales du rein qu'est transformée cette vitamine mono hydroxylé (25OHD) en di-hydroxylé (1.25OHD). Donc le dosage de ces vitamines sera non seulement un marqueur de la calcification mais en plus un marqueur du bon fonctionnement rénal.

La diminution du Ca sérique, la PTH, la diminution en phosphate, la concentration faible de 1.25OHD, la prolactine, l'oestradiol, l'hormone de croissance, vont la cholécalciférol 1 hydroxylase donc la seconde hydroxylation de la vitamine D. En revanche si la concentration de cette vitamine est un peu trop élevée il y a une déviation du métabolisme vers une autre voie. Un excès de 1.25OHD va être compensé par une orientation différente de l'hydroxylation ; elle sera hydroxylé par une hydroxylase mais pas en position 1. Cette nouvelle hormone provoquera le stockage du Ca contrairement à la 1.25OHD qui s'occupe de la mise en circulation du Ca.

Synthèse de la vitamine D3

Elle forme un complexe dans le cytosol, puis rejoint le récepteur nucléaire de l'acide rétinoïque sur lequel elle va se fixer. S'en suit la synthèse d'ARNm, sa traduction, et tout ceci favorise la captation du calcium (rôle de la vitamine D3). Ce mécanisme est dépendant du calcium circulant.

Dans la régulation de la synthèse du calcitriol (= 1,25-dihydroxycholécalférol = 1,25-dihydroxyvitamine D), il y a deux familles de facteurs : les stimulants, et les inhibiteurs.

Facteurs + :

- hypocalcémie
- PTH
- hypophosphatémie
- prolactine
- hormones de croissance

Ils ont des effets stimulants sur l'hydroxylase.

Facteurs - :

- Rétrocontrôle négatif du calcitriol
- Hypercalcémie
- Calcitonine
- Hyperphosphatémie
-

La calcitonine a des fonctions biologiques au niveau de l'intestin, mais surtout au niveau de l'os et du rein. Elle diminue la résorption ostéoclastique au niveau de l'os, diminue le rejet de calcium par le système des ostéocytes, diminue la résorption de calcium et de phosphate au niveau du rein

PTH : hormone para-thyroïdienne

Généralités

La PTH est une hormone qui joue sur cette balance calcique, on s'y intéresse en endocrino, en rhumato, en pédiatrie, ... Il y a d'abord une préhormone, qui va être hydrolysée, et seule une partie sera circulante. C'est une hormone polypeptidique de 84 aa. L'activité a été mise en évidence dans la partie N-term, des aa 1 à 34. Les chercheurs ont mis en évidence une corrélation entre l'activité et cette extrémité N-term. La demie-vie est courte, 2 à 4 minutes (imaginez un peu la galère pour maintenir une concentration constante !). Pour doser la PTH, les biologistes ont trouvé différents moyens ; par exemple, ils ont fait des AC dirigés contre des épitopes (séquence d'aa spécifique), et ainsi ils ont découvert que la partie la plus antigénique, celle qui attirait le plus les AC, était la partie centrale, en plein milieu entre C- et N-term. Puis, au fur et à mesure des années, on a réussi à coincer une sorte de double AC qui réussissait à marquer la PTH intacte. C'est un bon marqueur de fonctionnement de l'hormone. Donc on n'avait que des AC dirigés contre la partie moyenne, la plus antigénique, et aujourd'hui on peut doser la PTH dans sa totalité.

Synthèse

Dans sa synthèse, avant la PTH, on passe par la préproPTH, puis la proPTH, parce qu'au fur et à mesure de sa synthèse, de sa migration au sein du réticulum, du golgi, il y aura des clivages et aussi une sorte d'emballage pour favoriser son exocytose. La sécrétion sera favorisée si la concentration en calcium est basse. L'hormone sera à ce moment-là emballée dans des vésicules, et par un mécanisme AMPc dépendant, il y aura sécrétion et libération de la forme active de la PTH. A l'inverse, s'il y a trop de calcium, les vésicules de PTH seront dégradées.

Régulation

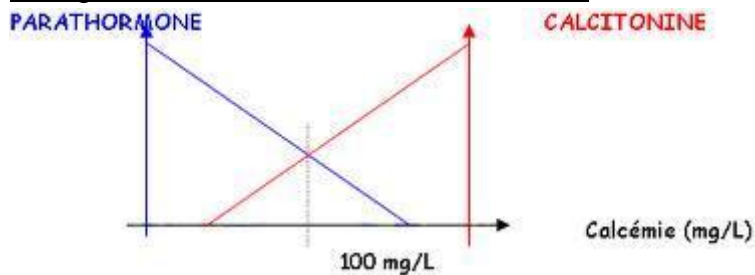
La concentration de PTH est régulée directement par la fraction ionisée de calcium (Ca^{2+}) plasmatique. Une diminution de cette dernière entraîne une augmentation de la sécrétion de la PTH, alors qu'une augmentation induit l'effet contraire. Au niveau moléculaire, une augmentation de la fraction ionisée du calcium plasmatique se lie à un récepteur membranaire au calcium, qui, via des protéines G, diminue la concentration intracellulaire d'AMPc et augmente celle d'inositol triphosphate (IP3), entraînant une inhibition de l'exocytose des granules, et donc inhibition de la sécrétion de PTH. Le contraire a lieu lors d'une diminution de la fraction ionisée de calcium plasmatique. *(merci Wiki !)*

Intérêt diagnostic

Pour gérer un diagnostic, il faut s'intéresser à la balance calcique.

Certains cancers, le carcinome épidermoïde du poumon par exemple, vont stimuler la synthèse d'un homologue de la PTH, une sorte de pseudo-PTH appelée PTH-rp. Elle va avoir les mêmes effets que la PTH normale, stimule les ostéoblastes, amplifie la fonction osseuse de façon anormale.

Antagonisme de PTH et de la calcitonine



Lorsque la concentration en calcium est faible, la PTH est élevée et la calcitonine faible.

Lorsque la concentration en calcium augmente, la calcitonine augmente et la PTH diminue.

Rôle

La PTH a surtout une action au niveau de l'os et du rein. Elle stimule la résorption ostéoclastique, la destruction de la masse osseuse, ce qui permet le rejet du calcium par le système des ostéocytes au niveau de l'os (donc augmentation de la calcémie) ; elle inhibe la réabsorption rénale de phosphate au niveau du rein.

PTH = hormone hypercalcémiante, hypophosphorémiante

Au niveau de l'os : ostéoformation / résorption

L'antagonisme entre les hormones permet d'assurer un turn over entre les types cellulaires ostéoblaste et ostéoclaste. Au cours du remodelage osseux, il y a une succession d'inversion entre activation des fonctions ostéoclastique et ostéoblastique.

Les ostéoclastes solubilisent, hydrolisent, et éliminent. Il y a inversion à peu près tous les 12-13 jours. Des signaux hormonaux et physiques vont stimuler la synthèse ostéoblastique ou ostéoclastique, et il y a alternance entre régénération et résorption de la masse osseuse. C'est un exemple de relation entre la vie cellulaire, la biologie cellulaire, la biochimie, le métabolisme, le cycle cellulaire, etc.

Au cours de la différenciation des préostéoblastes en ostéoblastes, l'activité de la PTH est faible, par contre celle de la phosphatase alcaline est assez constante (coupe et libère du phosphate). L'ostéopontine et une protéine sialinée (PSP) sont surtout actives sur les ostéoblastes différenciés.

L'ostéoblaste a un double rôle : construire l'os, et activer l'ostéoclaste. Cette activation de l'ostéoclaste se fait via la sécrétion du RANK ligand. Le RANK ligand se fixe sur le récepteur membranaire RANK de l'ostéoclaste. L'ostéoprotégérine (OPG), est un récepteur soluble qui se lie à RANK ligand, et bloque ainsi l'interaction avec le récepteur RANK (interaction responsable de la différenciation et de l'activation des ostéoclastes).

La calcitonine a un effet négatif sur l'activité ostéoclastique, ce qui diminue la résorption osseuse et donc augmente le stockage du calcium dans l'os (donc diminution de la calcémie).

Dans la résorption osseuse, on retrouve des lysosomes, chargés de protéases (cathepsine, métalloprotéase, TRAP), des échangeurs de protons, de Cl^- / bicarbonate.

Au niveau de la stimulation de l'OPG on retrouve les oestrogènes, l'interleukine 1 alpha.

Dans la formation du collagène

On a étudié la formation des os de la boîte crânienne chez le jeune, et on a trouvé un certain nombre de facteurs de transcription et de stimulants qui régulaient la synthèse des os qui devaient se rencontrer (le frontal avec le pariétal par exemple), et on a vu qu'il y avait une cinétique bien déterminée dans les rôles consécutifs de tous ces facteurs de transcription. Le clinicien est bien évidemment intéressé par la connaissance de ces mécanismes ; on étudie encore le métabolisme de la formation osseuse, les activités enzymatiques (fonction de la concentration en phosphate, souvent), les hormones, les cytokines, les différentes entités impliquées dans la synthèse et la dégradation.

Dans la néo-synthèse du collagène, il faut différentes enzymes pour hydroxyler, glycosyler, des peptidases pour cliver de part et d'autre, pour enfin arriver à générer le tropocollagène. La déficience de ces enzymes est bien sûr préjudiciable et responsable de pathologies.

La constante de la concentration en calcium est la pierre de voûte du cycle de synthèse / dégradation de la masse osseuse. Ses variations vont favoriser l'activation de facteurs stimulants la formation ou la dégradation de la masse osseuse, afin de garder la concentration en calcium dans les limites physiologiques, pour éviter tout trouble lié à l'hyper/l'hypocalcémie.

Marqueurs de la dégradation : phosphatase alcaline, PTH, calcitonine, vit D3.

Il y a aussi implication de gènes : le récepteur de la vit D, le récepteur des œstrogènes, des chaînes alpha, des chaînes de collagène, le facteur bêta, etc.

Applications cliniques

Traitements de l'insuffisance de calcification

On a besoin d'un dérivé stéroïdien pour réguler la synthèse. On peut utiliser des statines qui vont jouer sur le métabolisme de la synthèse des stéroïdes. On a aussi utilisé des analogues de phosphate.

L'ostéoporose

Pathologie fréquente, associée au vieillissement et à la ménopause. Peut être aussi associée au défaut de la fonction rénale, à la diminution de l'apport alimentaire (dénutrition du sujet âgé), à la diminution de la synthèse de facteurs de croissance.

Elle est associée à une chute de la vitamine D, de la PTH, et à une hypocalcémie. S'en suit l'augmentation du ratio RANK ligand / OPG, que l'on peut doser pour diagnostiquer l'ostéoporose. L'activité ostéoclastique augmente, et l'ostéoformation diminue. L'activation du récepteur RANK induit la maturation et l'activation des ostéoclastes et provoque une résorption osseuse contribuant à l'apparition de l'ostéoporose. Expérimentalement l'OPG, administrée en injection, réduit la résorption osseuse et est donc susceptible de réduire la perte osseuse et l'ostéoporose. Des essais cliniques de l'OPG sont en cours mais on ne sait pas encore quelle place pourra avoir l'OPG dans le traitement de l'ostéoporose. Il faut noter que la concentration d'ostéoprotégérine plasmatique s'élève au cours du vieillissement, chez les personnes bien portantes et plus encore chez les ostéoporotiques. Cette augmentation est-elle une réaction de défense avec des conséquences bénéfiques ou un simple témoin de l'activation de réactions de type immuno-inflammatoire ?