

ALVIN TAUROG (1915-2006)

BIOSYNTHESE DES HORMONES THYROÏDIENNES

Charles Oliver (Marseille)

Joël D. Taurog *(Dallas, Texas)

Alvin Taurog, un géant dans le domaine de la biochimie et de la physiologie thyroïdienne, un scientifique modèle d'après P Reed Larsen (1). Ses travaux sur la thyroïde s'étendent sur 55 ans, de 1944 à sa dernière publication en 1999, couvrant toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, l'iodation de la thyroglobuline, l'action de la thyroperoxydase. Des travaux originaux réalisés avec sa compétence et sa rigueur de chimiste, dans le département de physiologie de l'University of California Berkeley, puis au département de pharmacologie de l'école de médecine de l'University of Texas Southwestern (UTSW).

Un petit rappel sur la synthèse des hormones thyroïdiennes :

La synthèse des hormones thyroïdiennes nécessite l'apport quotidien d'iode par l'alimentation et l'action d'une enzyme, la thyroperoxydase (TPO) pour son oxydation, pour sa fixation sur les radicaux tyrosine de la thyroglobuline afin de former des mono-iodotyrosines (MIT), des diiodotyrosines (DIT) et pour le couplage des MIT et DIT afin de former les hormones thyroïdiennes. La captation de l'iode, son oxydation, son organification par la TPO sont des phénomènes essentiels dans la synthèse de ces hormones. Alvin Taurog a consacré sa vie scientifique à ce chapitre majeur de l'étude de la thyroïde.

Que savait-on de la synthèse des hormones thyroïdiennes en 1944 lorsque Alvin Taurog débuta ses travaux de recherche ? On savait qu'il y avait dans la thyroïde des concentrations élevées d'iode, de la thyroglobuline iodée et que son hydrolyse produisait un corps appelé iodothyronine. La thyroxine avait été isolée en 1914 par W.C. Kendall et synthétisée en 1927 par C Harrington.

*Joel D. Taurog, MD Rheumatic Diseases Division Department of Internal Medicine University of Texas Southwestern Medical Center Dallas, TX 75390

. Alvin Taurog, origines et formation

Alvin Taurog était né en 1915 à St.Louis (Missouri) où ses parents Herman Taurog et Bessie, née Leibson avaient émigré en 1905 de Lituanie dont ils fuyaient les pogroms et les restrictions économiques et culturelles. En 1928, la famille s'était installée à Los Angeles, en Californie où Alvin Taurog fit des études de chimie à l'Université de Californie Los Angeles (UCLA). Il y obtint une licence (*bachelor's degree*) en 1937 et une maîtrise (*master's degree*) en 1939. En 1940, à la fin de ses études, il se maria avec Ethel Barryte, dont le père avait émigré de Lituanie et la mère de la ville de Mir, près de la Lituanie, dans ce qui est aujourd'hui la Biélorussie.

Laboratoire de I.L. Chaikoff ; le cyclotron de Berkeley

En 1940, Alvin Taurog intégra comme *graduate student*, le laboratoire d'I. L. Chaikoff, à Berkeley. Chaikoff avait acquis, entre 1925 et 1929, une formation de physiologiste et de biochimiste à Toronto dans le laboratoire de MacLeod qui avait découvert l'insuline en 1922 avec Banting, Best et Collip. Chaikoff était surtout intéressé par les régulations métaboliques. A son arrivée à Berkeley en 1930, son laboratoire bénéficia de la présence sur le site du premier cyclotron et de son inventeur, Ernest O. Lawrence (prix Nobel de Physique en 1939). Le cyclotron produisait 3 radioisotopes d'intérêt pour la biologie, le carbone-11, le phosphore-32 et l'iode-131. Chaikoff réalisa l'intérêt du phosphore-32 et de l'iode-131 pour son laboratoire. Le P32 fut utilisé pour étudier l'effet de l'insuline sur les concentrations des lipides dans le sang et le foie d'animaux rendus diabétiques. Alvin Taurog fut intégré à l'équipe utilisant le phosphore-32. Il y prépara un *PhD* qu'il soutint en 1943 sur le métabolisme des phospholipides dans le foie de rat, *PhD* qui donna 5 articles dans *Journal of Biological Chemistry* et 1 article dans *Endocrinology* (Fig 1)

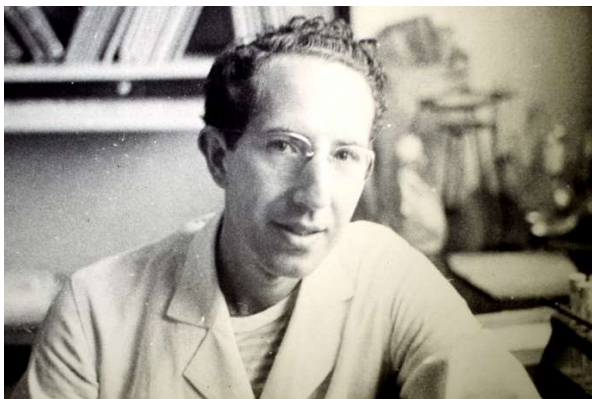


Figure 1 Alvin Taurog, pendant ses premières années dans le laboratoire de Chaikoff

Le laboratoire de Chaikoff disposa dès 1941 d'iode radioactif il fut ainsi pionnier dans son application à l'étude de la fonction thyroïdienne (Fig 2). Les premières études portèrent sur l'absorption, la distribution et l'excrétion d'I131 après son injection à des rats.

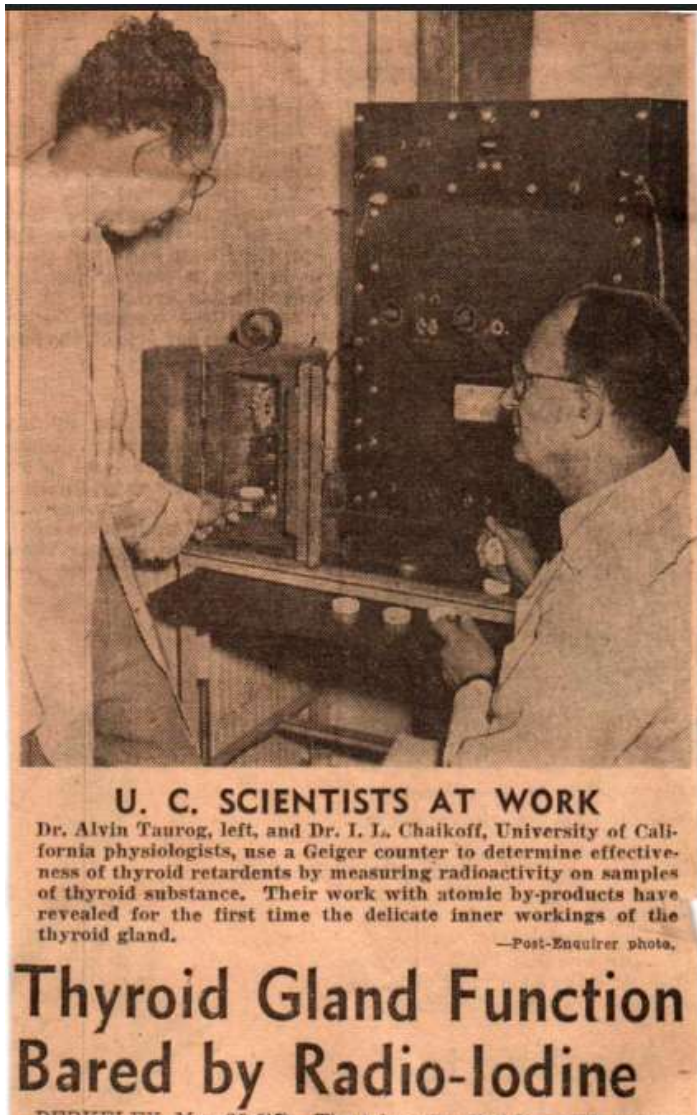


Figure 2 Oakland Post Enquirer 26 mai 1945

Dès son intégration à l'équipe, Taurog apporta des améliorations significatives à deux techniques essentielles pour l'étude de la fonction thyroïdienne : le dosage du PBI (Protein binding iodine) dans le plasma et le dosage de l'iode dans les échantillons tissulaires.

Alvin Taurog mit au point une technique permettant de doser à la fois l'iode et le PBI dans le plasma. Le dosage du PBI était utilisé comme index du taux des hormones thyroïdiennes. Ce dosage lui permit ainsi qu'à d'autres chercheurs du laboratoire d'étudier les effets de différents facteurs sur la

fonction thyroïdienne, hypophysectomie, TSH, substances antithyroïdiennes, surcharge iodée. Jan Wolff, à qui il avait appris la méthode, utilisa ce dosage pour décrire l'autorégulation de l'iode sur la thyroïde, l'effet Wolff-Chaikoff, bien connu des endocrinologues.

Sa deuxième réalisation fut la mise au point d'une méthode sensible de quantification de l'iode dans des échantillons tissulaires. J. Wolff, ne se souvient que trop bien de cette méthode fastidieuse, *Il fallait faire bouillir les échantillons dans de l'acide chromique, etc., les distiller, puis déterminer la couleur par la méthode du cérat : J'ai passé de nombreuses heures à réaliser cette technique.* Jan Wolff, décrit Alvin Taurog comme un « *expérimentateur méticuleux* », une caractéristique qui a perduré tout au long de sa carrière et qu'il tentait d'inculquer à ses étudiants. Jan se souvient que pour Taurog, pourtant grand amateur de musique classique, un concert en soirée n'était pas une excuse pour quitter le laboratoire tôt, sous peine d'entendre *Le travail ne t'intéresse pas ?* P Reed Larsen dira plus tard *Taurog était la seule personne qui avait un dosage de l'iode suffisamment sensible pour déterminer le réel contenu en iode des régimes pauvres en iode des rats dans des protocoles expérimentaux.*

Parmi les nombreux travaux de Taurog dans le laboratoire de Chaikoff, citons deux résultats originaux. Le premier, la démonstration que la T4 est sécrétée sous forme libre et non sous la forme d'un fragment de thyroglobuline. Dans la circulation sanguine, une grande partie de la T4 se fixe sur une protéine de transport. Le second résultat, la démonstration que la MIT est initialement formée lors de l'iodation de la thyroglobuline, la DIT est formée secondairement, le couplage des deux molécules de DIT formant ensuite la T4. Un résultat important, obtenu après la mise au point de la chromatographie sur papier et qui corrigeait le schéma admis jusque-là. Un résultat qui fut peut-être à l'origine des études ultérieures d'Alvin Taurog sur la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

Alvin Taurog était le chimiste référent du laboratoire de Chaikoff avec qui il travailla en étroite collaboration de 1940 à 1959. Pendant cette période, il fut l'auteur de 44 articles sur la fonction thyroïdienne en addition aux 6 articles sur les phospholipides cités plus haut.

Laboratoire de pharmacologie de l'UTSW à Dallas

En 1959, il quitta le laboratoire de I.L. Chaikoff pour le département de pharmacologie de la Faculté de médecine de l'UTSW, à Dallas où il était recruté comme professeur associé. Il y fut nommé professeur de pharmacologie en

1963 et professeur émérite en 1996. Alvin Taurog a toujours travaillé « à la paillasse ». Son laboratoire ne comprenait que deux grandes salles, son équipe se limitait à une *senior research associate* (équivalent à ingénieur de recherche), Martha L Dorris et à un poste de technicien à mi-temps. Les compétences et le dévouement de Martha L Dorris étaient remarquables, elle avait toute la confiance d'Alvin et elle cosigna 33 de ses articles. Alvin Taurog et Martha Dorris effectuèrent une grande partie du travail du laboratoire avec une succession de stagiaires postdoctoraux et de scientifiques invités (Fig. 3,4). En outre, il y a eu de nombreuses collaborations avec d'autres chercheurs dans d'autres départements de l'UTSW et dans d'autres institutions". Il reçut en 1963 du NIH le prestigieux Career Research Award dont il beneficia jusqu'à la fin du programme en 1989.



Fig 3 Alvin Taurog dans son laboratoire, avec à sa droite Martha Dorris et à sa gauche Hanna Engler, en stage post-doctoral.

. Alvin Taurog consacra la majorité de ses travaux à la TPO, à sa purification, et à ses caractéristiques physico-chimiques (2,3). Il étudia aussi l'adaptation de la thyroïde à la carence iodée, les mécanismes d'action des antithyroïdiens, la fonction thyroïdienne des amphibiens.

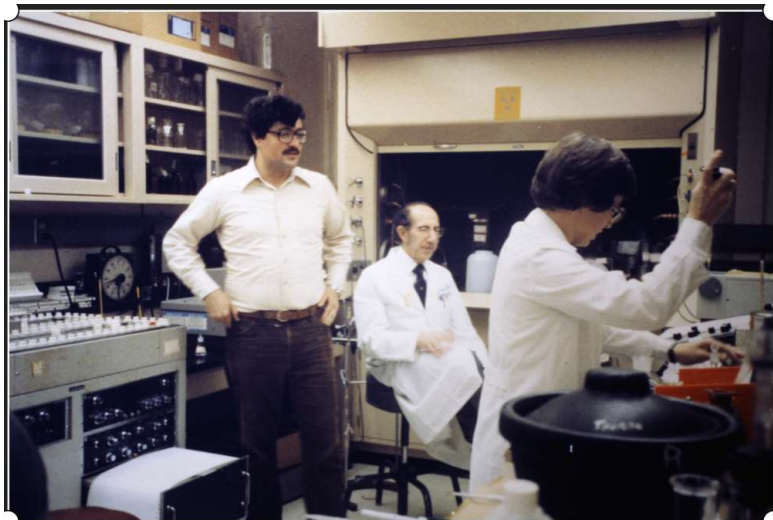


Figure 4 De gauche à droite : R Magnusson, chercheur postdoctoral , A Taurog and M Dorris

Alvin Taurog fut le premier à purifier la TPO en 1967 à partir de thyroïdes de

porc. Une procédure nécessitant 3 mois de travail soutenu pour obtenir 25 mg de TPO à partir de 40 kg de thyroïde de porc. Alvin Taurog et Martha Dorris étaient souvent aidés par un étudiant en stage pendant l'été. Ils améliorèrent régulièrement la technique jusqu'à atteindre la perfection en 1974, à la septième préparation, un succès qu'Alvin fêta en personnalisant la plaque d'immatriculation de sa voiture (Fig 5).



Figure 5 Plaque minéralogique de la voiture d'Alvin Taurog

Avec un de ses anciens élèves, R. Magnusson, il clona le gène de la TPO et rapporta que la TPO porcine était une protéine de 926 acides aminés. Il en précisa les caractères physico-chimiques et les mécanismes d'action dans l'iodation et le couplage des iodotyrosines, en utilisant une thyroglobuline pauvre en iode, extraite d'un volumineux goitre obtenu dans une collaboration avec une équipe brésilienne. Il étudia d'autres peroxydases, la TPO humaine, la myéloperoxydase, la lactoperoxydase et montra qu'elles avaient en commun avec la TPO de porc un pourcentage élevé de séquences identiques, 73 % entre les TPO humaine et porcine.

Alvin Taurog était passionné par la science. Allen Rawitch, qui avait collaboré avec lui sur la structure de la TPO se souvient : *c'était un scientifique attentif et minutieux, qui n'en attendait pas moins des autres. Il m'a souvent étonné par sa connaissance approfondie des réactions de chimie organique alors que nous essayions de comprendre le mécanisme d'iodation de la TPO et de couplage de l'iodotyrosine pour former l'hormone .*

Alvin Taurog s'est aussi intéressé à la métamorphose des amphibiens, un processus physiologique qui fait intervenir la thyroïde. Il a décrit avec ses collaborateurs l'augmentation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes pendant la métamorphose. Il s'est notamment intéressé à l'axolotl (*Ambystoma mexicanum*), un amphibie néoténique, qui ne produit pas assez d'hormones thyroïdiennes et qui ne métamorphose pas spontanément. Il avait émis l'hypothèse que l'axolotl ne sécrétait pas de Thyrotropin Releasing Hormone (TRH), (hormone hypothalamique qui stimule la sécrétion de la Thyroïd Stimulating Hormone (TSH) hypophysaire qui stimule à son tour la sécrétion

des hormones thyroïdiennes) . L'un de nous (C. Oliver) avait mit au point le dosage de la TRH et mis en evidence avec Taurog des concentrations élevées de TRH non seulement dans l'hypothalamus, mais aussi dans l'ensemble du cerveau. Ce résultat était la première démonstration de la présence d'une hormone hypothalamique dans le cerveau, en dehors de l'hypothalamus, une propriété qui sera retrouvée avec d'autres hormones hypothalamiques (4). L'hypothèse d'un déficit en TRH était écartée, s la cause de l'absence de métamorphose des axolotls restait inexpliquée, peut être une insensibilité hypophysaire à la TRH.

En 1980, les travaux scientifiques d'Alvin Taurog ont été reconnues par l'American Thyroid Association qui l'a nommé *Homme de l'année* et l'a invité à donner la conférence Parke-Davis lors de sa réunion annuelle (Fig 6)

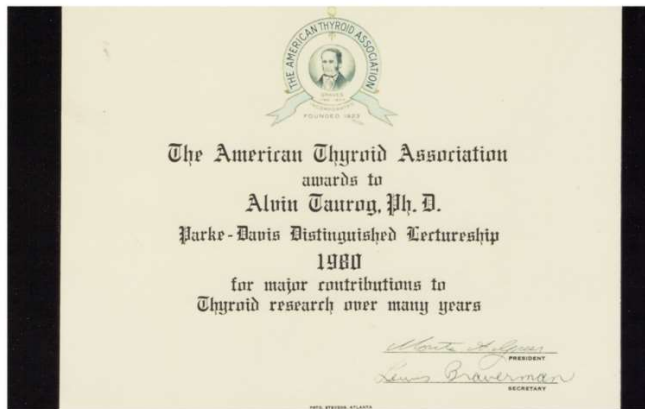


Fig 6. Reconnaissance par l'American Thyroid Association des contributions d'Alvin Taurog à la recherche sur la thyroïde

Lors de son *départ à la retraite officielle* ; en 1995, ses importantes contributions scientifiques furent reconnues par la création de la **chaire Alvin Taurog en pharmacologie** et par **l'annuel Alvin Taurog's Lectureship in Pharmacology à l'UTSW**. Pour le Pr AG. Gilman, titulaire de la chaire de pharmacologie, 'la passion d'Alvin Taurog pour la recherche n'avait pas d'égale.

A sa retraite, sa fidèle collaboratrice, Martha L Dorris fut affectée au laboratoire du fils du Dr Taurog, Joel D. Taurog, dans le département de médecine interne de l'UTSW. Alvin Taurog conservait son bureau où il alla sans interruption jusqu'au dernier jour sa vie. Il adapta son activité scientifique à sa nouvelle situation, il n'avait plus de laboratoire, mais il avait un ordinateur et l'accès à internet. Il passa de la chimie à la bio-informatique et il s'initia à l'alignement des séquences protéiques. Il montra que cinq peroxydases de mammifères et six d'invertébrés avaient en commun les séquences protéiques importantes pour l'activité peroxydase. Il en conclut que l'on pouvait parler de la famille des peroxydases animales, plutôt que des peroxydases de

mammifères et d'invertébrés. Les peroxydases végétales, fongiques et bactériennes s'en différencient, elles ne sont pas de la même famille, mais leur évolution converge vers une activité enzymatique commune (5).

Dix ans après sa retraite officielle, au cours de la grande fête organisée dans le département de pharmacologie à l'occasion de son 90^e anniversaire, Alvin déclara qu'à son grand désarroi, *il arrivait plus tard et quittait son bureau plus tôt qu'il y a quelques années.*

Conclusion

Alvin Taurog a réalisé ses travaux avec une petite équipe, très efficace, avec des stagiaires, post-doctoraux ou chercheurs confirmés et des collaborations ponctuelles avec de nombreux laboratoires et avec le soutien financier constant du National Institute of Health. Son enthousiasme pour la science, sa connaissance encyclopédique de la fonction thyroïdienne, sa rigueur dans l'analyse des résultats expérimentaux étaient contrebalancés par une grande humanité, un amour de la vie et un merveilleux sens de l'humour. Pendant de nombreuses années, il fut un joueur de tennis passionné. Il fut aussi pendant 46 ans un membre assidu et dévoué du groupe choral de la synagogue, à Dallas. Alvin Taurog a été un grand amateur de musique classique et je ne fus pas surpris de le voir gagner en 1992 le concours organisé au Congrès International d'Endocrinologie de Nice en reconnaissant les airs de musique classique diffusés lors des pauses entre les sessions.

REFERENCES

1. Larsen PR. In memoriam Dr Alvin Taurog 1915-2006 Thyroid 2006 ; 16 : 941-942
2. Taurog A. Hormone synthesis, thyroid iodine metabolism. In : LE Braverman, RD Utiger, Werner and Ingbar's the thyroid, 8th ed. Philadelphia, Lippincott-Williams, 1996, p.61-85.
3. Taurog A. . Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. Recent Prog Horm Res. 1970 ; 26:1 89-247.
4. Taurog A, Oliver C, Eskay RL, Porter JC, McKenzie JM. The role of TRH in the neoteny of the Mexican axolotl (*Ambystoma mexicanum*). Gen Comp Endocrinol. 1974 ; 24 : 267-79
5. Taurog A. Molecular evolution of thyroid peroxidase. Biochimie. 1999;81:557-62

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Madame Martha L Dorrrris pour les précieuses informations et les photographies du laboratoire d'Alvin Taurog