

Notions générales d'endocrinologie

PLAN DU CHAPITRE

| | | | |
|--|------------|---|------------|
| Hormones | 322 | Récepteurs hormonaux | 326 |
| Définition d'une hormone | 322 | Caractéristiques générales des récepteurs | 326 |
| Nature chimique des hormones | 322 | Définition d'un récepteur | 326 |
| Les hormones protéiques | 322 | Spécificité de reconnaissance et affinité | 326 |
| Les hormones dérivées d'un acide aminé | 322 | Nombre de récepteurs exprimés sur une cellule | 326 |
| Les hormones stéroïdes | 322 | Les deux types de récepteurs hormonaux | 326 |
| Synthèse et sécrétion des hormones | 322 | Récepteurs membranaires | 326 |
| Synthèse des hormones | 322 | Récepteurs se liant à l'ADN | 327 |
| Régulation de la synthèse | 325 | Mécanismes d'action des hormones | 328 |
| Rythmes de sécrétion | 325 | Hormones à récepteurs se liant à l'ADN | 328 |
| Formes circulantes et métabolisme des hormones | 325 | Hormones à récepteurs membranaires | 328 |
| Formes circulantes | 325 | Transmission par les protéines G trimériques | 329 |
| Métabolisme | 325 | Transmission par le récepteur lui-même | 330 |



Objectifs

Ce chapitre doit vous permettre d'avoir de bonnes connaissances sur la définition d'une hormone, les catégories d'hormones en fonction de leur nature chimique, les mécanismes généraux de synthèse et de sécrétion des deux grands types d'hormones, les généralités qui caractérisent les récepteurs hormonaux, la structure et le fonctionnement des deux types de récepteurs et, enfin, les mécanismes d'action des hormones peptidiques et stéroïdes.

Le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur est réalisé d'une part par le système nerveux végétatif et d'autre part par le système endocrinien, les hormones étant des messagers élaborés par les glandes endocrines pour agir le plus souvent à distance des organes qui les ont synthétisées.

Hormones

Définition d'une hormone

Les hormones sont des molécules qui sont sécrétées dans le milieu intérieur par des cellules spécifiques, les cellules endocrines, puis transportées par les liquides internes, en particulier le sang, pour agir sur des cellules cibles situées à distance en se fixant sur des récepteurs qui sont des protéines capables de les reconnaître de façon sélective. Cette définition correspond à l'endocrinie. Mais l'action des hormones peut s'exercer de façon paracrine (sur les cellules voisines) ou encore de façon autocrine (sur les cellules sécrétrices elles-mêmes) (figure 11.1).

Nature chimique des hormones

Selon la nature chimique des hormones, il est classique de distinguer les hormones protéiques, les hormones dérivant d'un acide aminé et les hormones stéroïdes.

Les hormones protéiques

Les hormones protéiques regroupent des peptides, des protéines et des glycoprotéines. Le nombre des acides aminés qui les composent est variable, allant de 3 pour la thyrolibérine à 250 pour l'inhibine A.

Le plus souvent, elles sont monocaténaïres, donc constituées par une seule chaîne d'acides aminés. Elles peuvent toutefois comporter deux sous-unités, qui sont alors réu-

nies par des ponts disulfures (insuline) ou par des liaisons faibles (hormones glycoprotéiques hypophysaires).

Les hormones dérivées d'un acide aminé

Certaines hormones dérivent d'un acide aminé particulier, comme la mélatonine sécrétée par l'épiphyse, l'adrénaline sécrétée par la médullosurrénale et les hormones thyroïdiennes sécrétées par la glande thyroïde.

Les hormones stéroïdes

Elles dérivent toutes du cholestérol (figure 11.2). Les hormones classiques ont quatre cycles carbonés (noyau cyclopentanoperhydrophénanthrénique) et comprennent une double liaison conjuguée en position 4-5 avec une fonction cétone en 3, ou un noyau A phénolique. Elles ont 18 atomes de carbone avec les œstrogènes, 19 atomes de carbone avec les androgènes ou 21 atomes de carbones avec les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et la progestérone. Certaines n'ont plus que trois cycles, le quatrième ayant été ouvert : c'est le cas du calcitriol et des sécostéroïdes.

Synthèse et sécrétion des hormones

En règle générale, les hormones sont synthétisées par des cellules spécialisées, les cellules endocrines. Toutefois certaines hormones peuvent être synthétisées par des cellules non spécialisées. C'est le cas de l'œstrone élaborée par les adipocytes.

Synthèse des hormones (figure 11.3)

Les hormones stéroïdes

La synthèse des hormones stéroïdes s'effectue à partir du cholestérol, qui est apporté aux cellules par les lipoprotéines de faible densité (LDL), la synthèse sur place étant très minime. Dans la cellule, le cholestérol est stocké sous forme d'esters dans des vésicules lipidiques. Lorsque les cellules endocrines sont stimulées, le cholestérol est transféré dans la mitochondrie grâce à des protéines de transport et est transformé en Δ^5 -prégnénolone après désacylation et clivage de la chaîne latérale. À partir de là, la synthèse des différents stéroïdes dépend des cellules et fait intervenir différents systèmes enzymatiques (hydroxylases fonctionnant avec les cytochromes P450 et $\Delta^5,4$ -isomérase microsomiale).

Les hormones stéroïdes sont libérées dans la circulation sanguine dès qu'elles sont synthétisées. Il n'existe pas de stockage pour ces hormones.

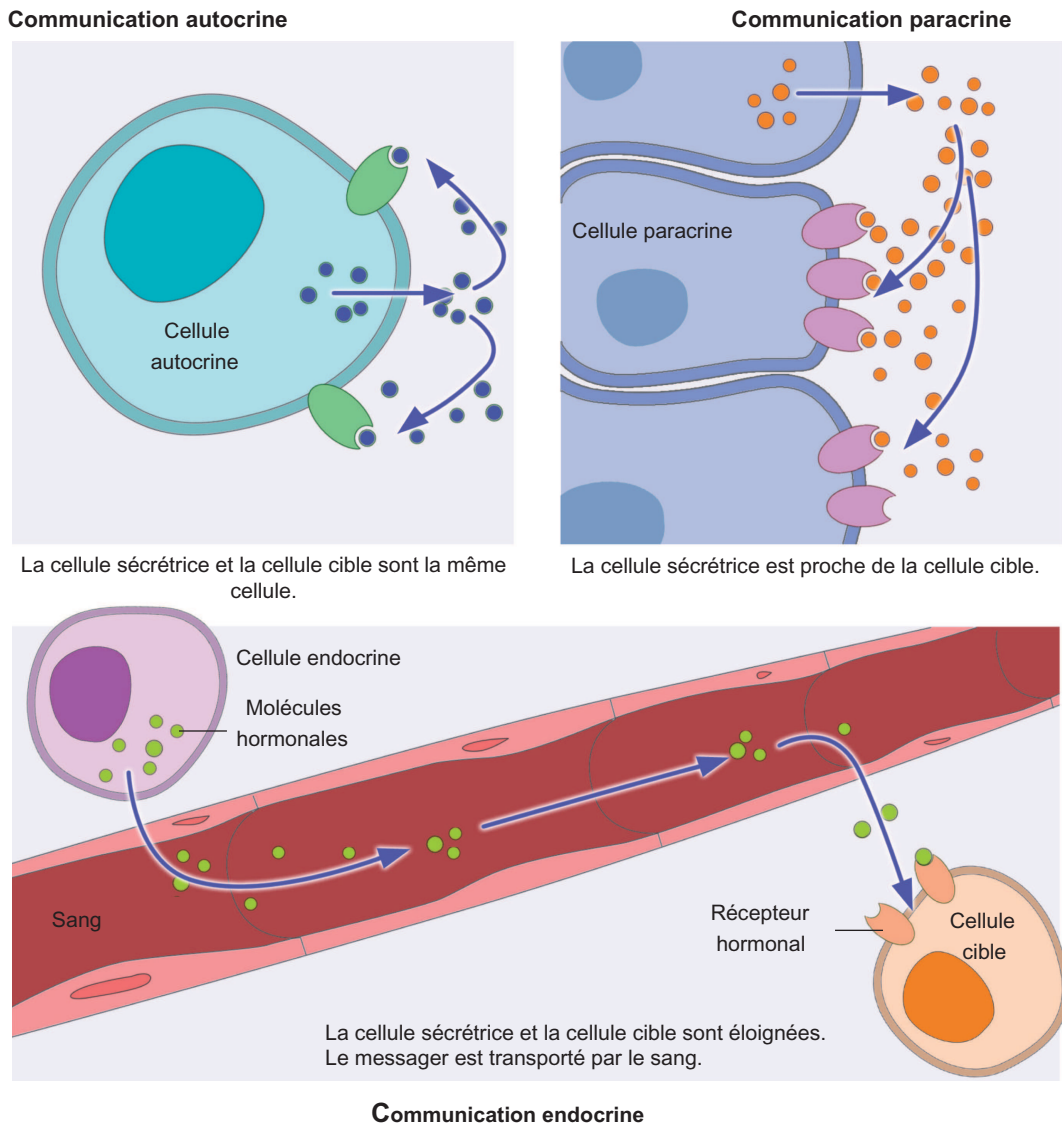


Figure 11.1

Les différents moyens de communication hormonale : endocrinie, autocrinie, paracrinie.

(In : Rousset S. et Perlemuter G. *Biologie fondamentale et génétique*. UE 2.1, UE 2.2. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2010.)

La synthèse de ces hormones fait intervenir de nombreux systèmes enzymatiques et donc de nombreux gènes. De ce fait, les anomalies génétiques sont fréquentes.

Les hormones protéiques

Le schéma de synthèse est commun à toutes les protéines sécrétées. Il part d'un gène codant qui contient les informations pour la synthèse de l'hormone elle-même et pour son routage intracellulaire jusqu'à la maturation. Le gène donne des transcrits ARNm qui codent la synthèse d'une pré-pro-hormone contenant une séquence signal de 25 acides aminés, qui assure la liaison de cette pré-pro-hormone au réticulum endoplasmique. Puis, cette séquence signal est

clivée, ce qui libère une pro-hormone, qui migre vers l'appareil de Golgi, où elle subit des modifications, en particulier des glycosylations. Enfin, des processus de protéolyse la transforment en hormone. Celle-ci est soit sécrétée directement dans le sang, soit empaquetée dans des granules de sécrétion. Dans ce dernier cas, l'hormone est libérée par exocytose, après fusion de la membrane des granules avec la membrane plasmique, généralement sous l'action d'une augmentation du Ca^{2+} cytosolique.

La synthèse des hormones protéiques a la particularité qu'un gène n'est pas à l'origine d'une seule protéine. En effet, les sites d'initiation peuvent être différents au sein d'un même gène et conduire à des molécules différentes

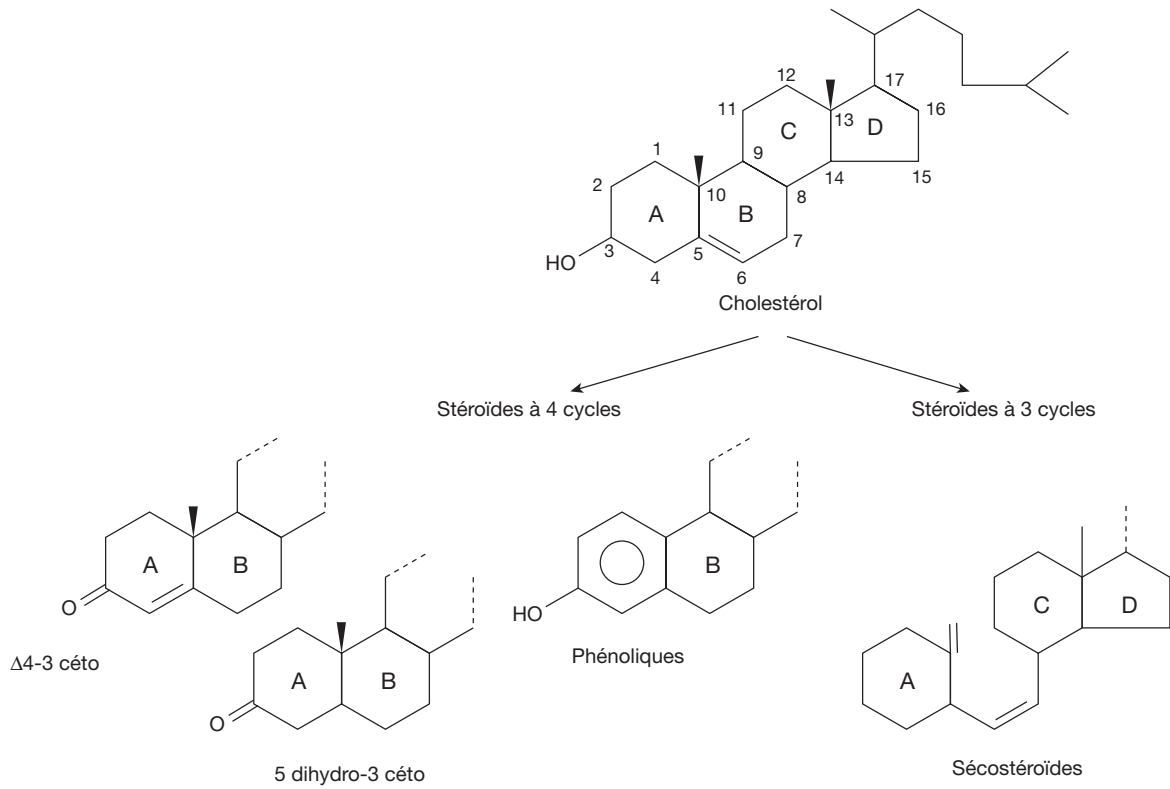


Figure 11.2
Les hormones stéroïdes.

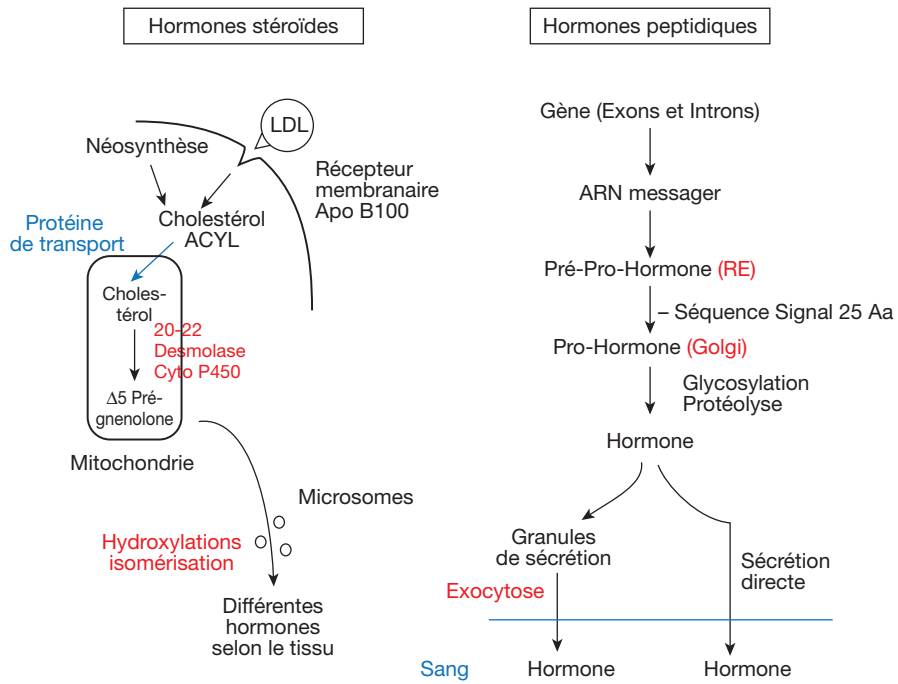


Figure 11.3
Représentation schématique de la synthèse des deux types d'hormones.

(calcitonine et CGRP). De plus, une même hormone existe parfois sous plusieurs isoformes, en raison des différences de taille des oligosides qu'elle contient (gonadotrophines).

La synthèse des hormones protéiques fait intervenir beaucoup moins de gènes que la synthèse des hormones stéroïdes. Il existe donc moins d'anomalies génétiques dans ce cas.

Régulation de la synthèse

Les cellules qui élaborent une hormone peuvent être la cible d'hormones produites par des cellules situées à distance ou des cellules voisines ou encore les cellules elles-mêmes. Ainsi, s'établissent des boucles de contrôle plus ou moins court et plus ou moins fin. Le système de rétrocontrôle le plus classique est négatif, mais il existe certains rétrocontrôles positifs, dans des cas bien précis — le rétrocontrôle positif ne peut pas être viable à long terme, puisqu'il entraînerait un emballement du système.

Rythmes de sécrétion

Les concentrations plasmatiques des hormones qui ne sont pas stockées dans les cellules endocrines peuvent varier de façon importante en fonction des variations de leur production. On distingue :

- des variations circannuelles : ainsi, les concentrations de calcifédiol (25-hydroxy-vitamine D) varient en fonction de l'ensoleillement et diffèrent donc en été et en hiver ;
- des variations sur plusieurs semaines, au cours du cycle menstruel ;
- des variations sur un jour, ce qui correspond à un rythme circadien : ainsi, les concentrations d'ACTH et de cortisol sont minimales en début de nuit et maximales au lever ;
- des oscillations ultradiennes correspondant à des variations sur quelques heures ou quelques minutes : ainsi, varient les concentrations de GH et de gonadotrophines.

Formes circulantes et métabolisme des hormones

Les hormones sécrétées sont distribuées dans la totalité de l'organisme par la circulation générale ou, parfois, dans des territoires restreints irrigués par des systèmes portes (axe hypothalamo-antéhypophysaire). Les hormones peuvent également diffuser autour des cellules et avoir des actions paracrines ou autocrines.

Après leur sécrétion, les hormones sont modifiées et peuvent même parfois être plus ou moins dégradées avant d'arriver dans les cellules cibles. En général, elles sont dégradées dans les cellules cibles elles-mêmes ou après avoir quitté les cellules cibles. Les métabolites produits sont toujours éliminés dans les urines ou dans la bile.

Formes circulantes

Dans le sang, les hormones circulent libres ou associées de façon non covalente à des protéines de transport (albumine ou protéines spécifiques), la liaison s'effectuant alors selon la loi d'action de masse. L'albumine transporte de grandes quantités de nombreuses hormones stéroïdes malgré une affinité basse, car sa concentration plasmatique est élevée. Les protéines de transport spécifiques ne transportent que certaines hormones avec une affinité très élevée. Par exemple, la SBP (*Sex Binding Protein*) lie la testostérone et l'œstradiol avec une constante d'affinité K_d de 10^{-9} M, alors que la liaison avec l'albumine est de 10^{-5} M.

Dans la mesure où seule la fraction libre est capable de diffuser à travers la paroi des capillaires sanguins et est donc physiologiquement active, on peut dire que la liaison aux protéines assure trois fonctions, une fonction de protection de l'hormone contre la dégradation, une fonction tampon comme réservoir d'hormone et une fonction de facilitation du transport transmembranaire de l'hormone vers ou dans certaines cellules cibles.

Certaines hormones peptidiques présentent un polymorphisme (chaîne polypeptidique plus ou moins longue) qui ne doit pas être confondu avec les isoformes (liées à la longueur de la chaîne glycanique).

Métabolisme

Le métabolisme d'une hormone conduit généralement à des formes dégradées inactives. Parfois il conduit à des formes ayant une activité atténuée (cas de l'œstrone), voire une activité augmentée (cas de la dihydrotestostérone).

Le métabolisme principal des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes fait intervenir une conjugaison dans le foie des catabolites de ces hormones avec l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique, ce qui favorise l'élimination rénale ou hépatobiliaire ultérieure des dérivés. Parfois la conjugaison se fait avant tout métabolisme, permettant une élimination biliaire et un cycle entéro-hépatique. Parfois l'élimination urinaire porte sur des hormones qui ont échappé à la dégradation, donc sans aucune transformation.

Le métabolisme hormonal peut être exploré par la mesure du débit de clairance métabolique, ou MCR (*Metabolic Clearance Rate*), qui correspond au volume de plasma totalement épuré de l'hormone par unité de temps. À partir de cette valeur, on peut définir la demi-vie d'une hormone, qui correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique de l'hormone diminue de moitié.

Récepteurs hormonaux

Caractéristiques générales des récepteurs

Définition d'un récepteur

Un récepteur est une protéine qui a trois fonctions (figure 11.4) :

- la reconnaissance préférentielle d'une molécule ou d'une famille de molécules (les ligands);
- la transmission de l'information reçue;
- le contrôle de l'efficacité d'un système effecteur à la base des effets biologiques.

Le récepteur possède donc des domaines spécifiques, parmi lesquels un domaine pour le ligand et au moins un domaine pour la reconnaissance du ou des éléments du système effecteur. Il se crée donc des liaisons hormone-récepteur et récepteur-effecteur qui sont des liaisons chimiques faibles, permettant une dissociation lorsque les concentrations diminuent. En règle générale la constante de dissociation, ou K_D , d'une hormone pour son récepteur est de l'ordre de grandeur de la concentration de sa forme circulante libre, c'est-à-dire compris entre 10^{-12} et 10^{-6} M selon les hormones. Il existe parfois des systèmes de coopérativité positive ou négative, qui augmente ou diminue l'affinité.

Tout déficit génétique d'un récepteur entraîne des pathologies similaires à l'absence de sécrétion de l'hormone au niveau de l'organe cible.

Spécificité de reconnaissance et affinité

Le récepteur reconnaît une hormone de façon préférentielle, mais non exclusive. Ainsi, le récepteur a une affinité élevée pour une hormone et moindre pour les hormones voisines. Il a aussi une affinité élevée pour les agonistes de synthèse et pour les anti-hormones, ce qui conduit à la notion d'activation et de blocage des récepteurs par différentes substances.

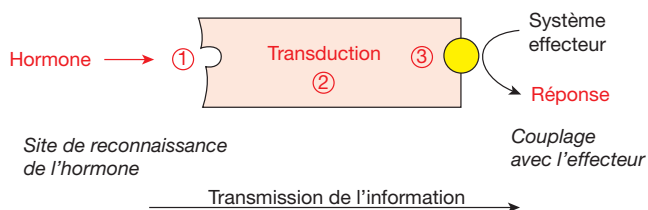


Figure 11.4

Représentation schématique d'un récepteur avec ses trois fonctions.

Nombre de récepteurs exprimés sur une cellule

Le nombre de récepteurs ou de sites de liaison exprimés sur une cellule est limité, de l'ordre de 10^3 à 10^5 récepteurs par cellule cible. Ce nombre peut ne pas être homogène dans toutes les cellules qui constituent l'organe cible (l'utérus et les récepteurs de l'œstradiol exprimés dans les cellules de l'endomètre). Ce nombre de récepteurs peut être régulé par des signaux positifs ou négatifs, voire l'hormone elle-même. Ainsi, l'œstradiol et la testostérone diminuent le nombre de leurs récepteurs. La FSH augmente le nombre des récepteurs de la LH exprimés dans les cellules de la granulosa.

Les deux types de récepteurs hormonaux

Les récepteurs sont membranaires ou intracellulaires selon la nature hydrophile ou lipophile de l'hormone.

Récepteurs membranaires

Organisation fonctionnelle

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires monomériques ou oligomériques, qui traversent la membrane une ou plusieurs fois et possèdent trois domaines :

- un domaine extracellulaire qui permet de lier l'hormone;
- un domaine membranaire d'ancrage, qui assure la transmission des changements de structure induits par la liaison de l'hormone au récepteur. Il s'agit du processus de transduction du message de l'extérieur jusqu'à l'intérieur de la cellule;
- un domaine intracellulaire, qui a pour fonction le couplage à un ou plusieurs effecteurs. Parfois une partie de ce domaine est l'effecteur lui-même.

Localisation de ces récepteurs

En l'absence d'hormone, les récepteurs sont localisés de façon homogène dans la membrane plasmique. Après avoir fixé une hormone, ils diffusent latéralement et se regroupent dans des régions qui délimitent des invaginations ou puits tapissés de clathrine. Ils se retrouvent à la face interne de la membrane limitant des vésicules d'endocytose, qui migrent et peuvent retourner à la membrane pour fusionner de nouveau avec elle ou être internalisés, puis dégradés.

Les différents récepteurs membranaires

On peut distinguer les récepteurs qui n'ont qu'un seul segment d'ancrage par chaîne peptidique et ceux qui ont plusieurs segments d'ancrage.

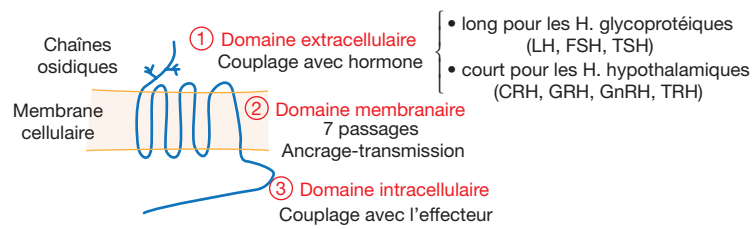


Figure 11.5

Représentation schématique d'un récepteur membranaire à sept domaines transmembranaires.

Les récepteurs n'ayant qu'un seul segment d'ancrage peuvent être monomériques (cas de l'hormone de croissance) ou polymériques (cas de l'insuline). Ils possèdent une activité tyrosine kinase propre ou ils sont couplés à des protéines plasmatiques qui ont une activité tyrosine kinase.

Les récepteurs à plusieurs segments d'ancrage sont monomériques et ont sept domaines transmembranaires (figure 11.5). Ils sont couplés aux protéines G trimériques (G pour guanine nucléotides). On distingue deux groupes de récepteurs selon la longueur du domaine extracellulaire, des récepteurs longs pour les hormones glycoprotéiques LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone stimulant le follicule) et TSH (hormone stimulant la thyroïde), et des récepteurs courts pour les hormones peptidiques hypothalamiques CRH (hormone libérant la corticotrophine), GHRH (hormone libérant l'hormone de croissance), GnRH (hormone libérant les gonadotrophines) et TRH (hormone libérant la TSH).

Enfin, il existe des protéines membranaires qui lient les stéroïdes. Elles sont différentes du récepteur classique des stéroïdes et joueraient un rôle dans les effets non génomiques des hormones stéroïdes.

Récepteurs se liant à l'ADN

Les différents récepteurs

Ces récepteurs se liant à l'ADN se caractérisent par une très grande diversité et l'existence de nombreuses isoformes.

On peut distinguer des récepteurs longs et des récepteurs courts. Les récepteurs longs à GS (glycine-sérine) sont constitués par environ 900 acides aminés et lient les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes, les progestatifs et les androgènes. Les récepteurs courts à EG (glutamine-glycine) sont constitués par environ 500 acides aminés et lient les œstrogènes, le calcitriol, les hormones thyroïdiennes et les acides rétinoïques, en particulier l'acide 9-*trans*-rétinoïque.

Pour certains récepteurs, il existe plusieurs isoformes, qui sont codées par différents gènes et ont des distributions

tissulaires différentes, ce qui laisse supposer que chaque isoforme pourrait exercer des fonctions spécifiques.

Localisation

La plupart de ces récepteurs sont localisés dans le noyau avant l'arrivée de l'hormone dans la cellule, d'autres dans le cytosol, à proximité du noyau, dans la région péri-nucléaire.

Structure et fonction

Ce type de récepteur est formé par une protéine monocaténaire non glycosylée permettant de lier l'hormone à l'ADN (figure 11.6).

On distingue différents domaines qui présentent des spécificités propres :

- un domaine C qui correspond à la zone de liaison du récepteur à l'ADN. Ce domaine est très riche en cystéines et présente deux boucles ou doigts contenant chacun en son centre un atome de zinc et quatre cystéines. Les récepteurs courts et longs diffèrent entre eux au niveau des acides aminés qui composent la première boucle ;
- un domaine E qui contient le site de liaison de l'hormone et des régions avoisinantes qui se chevauchent, l'une servant à la dimérisation (le plus souvent réalisée avec un récepteur homologue, mais parfois avec un récepteur

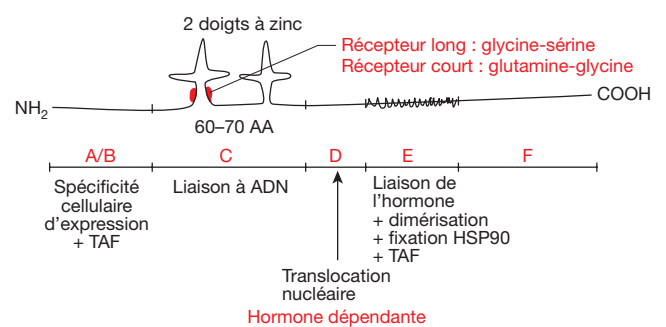


Figure 11.6

Représentation schématique d'un récepteur se liant à l'ADN.

hétérologue comme pour l'acide rétinoïque et les hormones thyroïdiennes), les autres à la fixation de la protéine HSP90 comme dans le cas des hormones stéroïdes, au contrôle la transcription et à la localisation nucléaire des récepteurs;

- un domaine D qui contient le site impliqué dans la localisation nucléaire du récepteur;
- un domaine A/B qui participe à la détermination de la spécificité cellulaire d'expression du génome.

Ces récepteurs existent sous différentes isoformes plus ou moins phosphorylées, ce qui détermine leur capacité de liaison avec l'hormone d'une part et avec l'ADN d'autre part.

Mécanismes d'action des hormones

Le mécanisme d'action correspond à la façon dont le complexe hormone-récepteur déclenche les effets précoces (figure 11.7). Ces effets sont localisés au niveau du génome pour les hormones à récepteurs se liant à l'ADN et ils permettent de contrôler le nombre d'unités de protéine produite. Ils sont localisés au niveau de la membrane pour les hormones à récepteur membranaire et permettent de contrôler dans ce cas l'activité de protéines enzymatiques en place.

Hormones à récepteurs se liant à l'ADN

Ces hormones ont pour effet majeur de contrôler la transcription des gènes de type II en précurseurs d'ARNm. De façon schématique, on peut dire que la fixation de l'hormone sur le récepteur entraîne une interaction avec l'ADN et une activation ou répression de l'expression d'un gène.

La fixation de l'hormone sur le récepteur entraîne une transformation, un changement de propriétés de l'ensemble (figure 11.8). Ainsi, la fixation d'œstradiol sur son récepteur entraîne la dissociation de la protéine HSP90 du récepteur, puis la dimérisation du récepteur et enfin une augmentation d'affinité du dimère pour l'ADN. Le dimère se fixe sur des segments d'ADN situés en amont de la région du promoteur qui contrôle l'initiation de la transcription, segments qui sont appelés HRE, pour *Hormone Responsive Elements*.

L'activation de la transcription peut s'expliquer par deux mécanismes différents selon que HRE est libre ou occupé par le récepteur avant l'arrivée de l'hormone. Lorsque HRE est libre avant l'arrivée de l'hormone, alors le complexe récepteur-hormone activé se lie sous forme dimérique à HRE et stimule le complexe de transcription. Lorsque HRE est occupé avant l'arrivée de l'hormone (c'est le cas des hormones thyroïdiennes), alors le récepteur exerce un effet inhibiteur sur la transcription. Lorsque l'hormone se fixe sur le récepteur, il y a levée de l'inhibition.

Certaines hormones à récepteurs se lient à l'ADN inhibent la transcription. Ainsi, les glucocorticoïdes inhibent la transcription du gène de la pro-opiomélanocortine, en raison de l'impossibilité d'action des facteurs de transcription indispensables après la fixation du complexe hormone-récepteur sur le HRE du gène.

Hormones à récepteurs membranaires

L'hormone se fixe sur son récepteur, ce qui entraîne un changement de conformation qui se répercute sur un effecteur primaire. Celui-ci contrôle, par des messagers, l'activité d'effecteurs secondaires. On a donc classiquement deux niveaux d'amplification (figure 11.9).

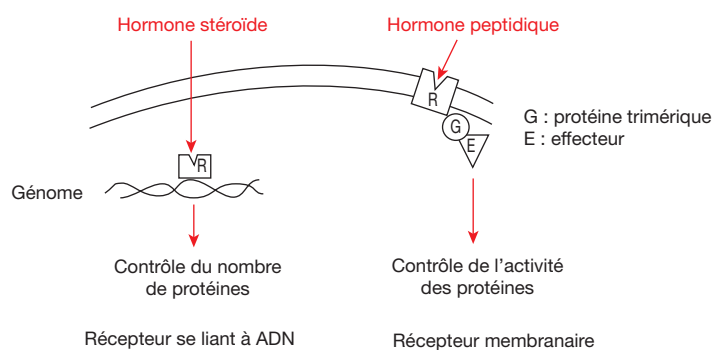


Figure 11.7

Les deux grands mécanismes d'action des hormones.

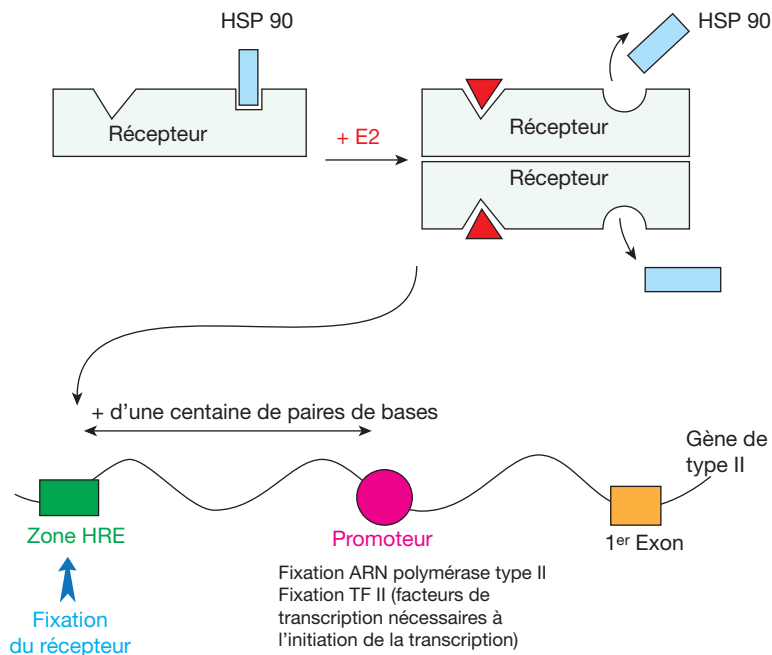


Figure 11.8

Mécanismes d'action des hormones à récepteur se liant à l'ADN.
E2, œstradiol (par exemple); HRE, *Hormone Responsive Element*.

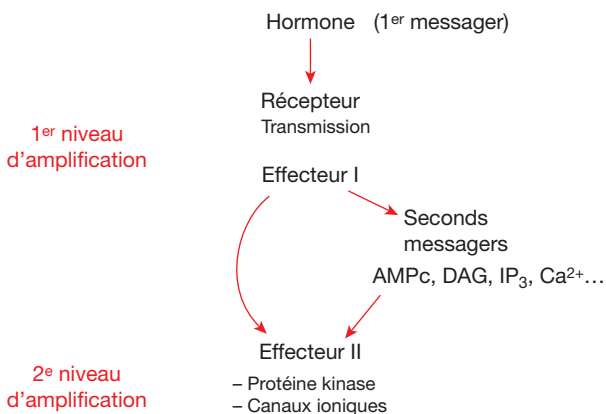


Figure 11.9

Mécanismes d'action des hormones à récepteurs membranaires.

Il ne faut pas oublier qu'une hormone peut délivrer un message par plusieurs voies et que plusieurs hormones peuvent avoir le même effecteur primaire ou secondaire.

Transmission par les protéines G trimériques

On appelle protéines G des protéines qui lient les nucléotides guanyliques (figure 11.10). Elles présentent une très grande diversité, mais les protéines G trimériques comportent toutes trois sous-unités α , β , γ , la sous-unité α

permettant de lier le GDP. La fixation de l'hormone sur le récepteur induit des modifications structurales et fonctionnelles des protéines G, en particulier un échange entre GDP et GTP qui entraîne une dissociation des trois sous-unités, la sous-unité α -GTP modulant l'activité d'une enzyme effectrice. Ensuite l'hydrolyse du GTP permet de reformer la sous-unité α -GDP qui peut alors s'associer de nouveau avec les deux autres sous-unités libres pour reformer la protéine G trimérique initiale.

Les enzymes effectrices des protéines G trimériques sont principalement les adénylcyclases et les phospholipases C.

Pour les protéines G couplées à l'adénylcyclase, on distingue classiquement celles qui stimulent l'enzyme (G_s), celles qui l'inhibent (G_i) et celles qui sont sans effet (G_o). Les adénylcyclases sont des glycoprotéines membranaires qui catalysent la formation d'AMPc à partir de l'ATP. L'AMPc se fixe sur les deux sous-unités régulatrices des protéines kinases A, ce qui induit la dissociation des deux sous-unités catalytiques et leur activation. Elles catalysent alors le transfert d'un phosphate de l'ATP sur des résidus sérils ou thréonyles de très nombreuses protéines substrats, dont l'activité est alors modifiée.

Les phospholipases C sont des phosphodiesterases membranaires ou cytosoliques qui clivent le phosphatidylinositol diphosphate en diacylglycérol (DAG) et inositol triphosphate (IP_3). L' IP_3 agit en mobilisant le Ca^{2+} à partir des réserves du réticulum endoplasmique après ouverture de

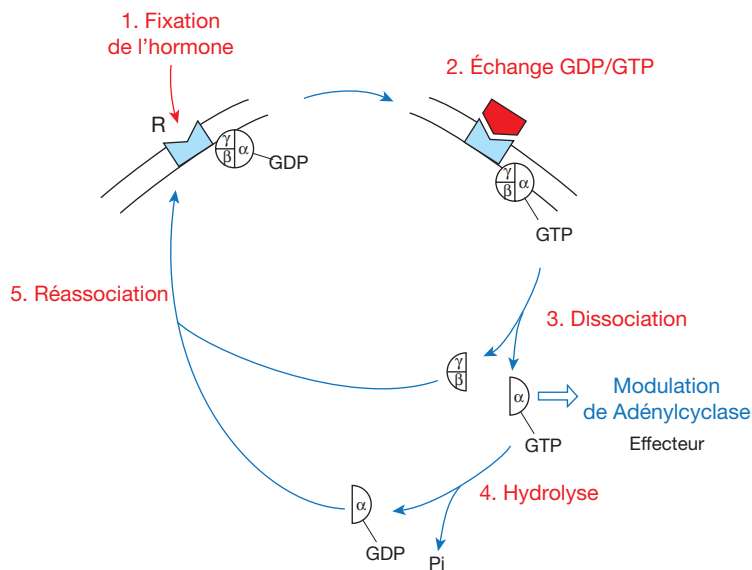


Figure 11.10

La voie des protéines G trimériques.

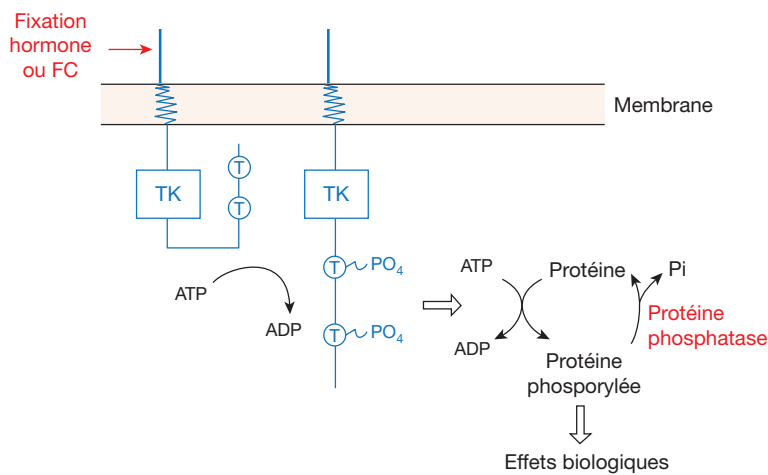


Figure 11.11

Voie de transmission par le récepteur lui-même.

FC, facteur de croissance; TK, domaine à activité tyrosine kinase.

canaux calciques. Le Ca^{2+} agit directement sur l'activité de différents systèmes effecteurs ou sur différentes protéines qui fixent le calcium. Le DAG agit sur l'activité des protéines kinases C (PKC).

Transmission par le récepteur lui-même

Dans ce cas, la fixation de l'hormone sur le récepteur induit une activité enzymatique du récepteur. Ce mécanisme concerne surtout la tyrosine kinase et la guanylcyclase.

Les récepteurs hormonaux à activité tyrosine kinase sont les plus nombreux. Généralement la fixation de l'hormone

induit une oligomérisation (dimérisation) du récepteur et l'autophosphorylation de certains résidus tyrosyls qu'il contient ou la transphosphorylation d'un autre récepteur de l'oligomère (figure 11.11). Il s'ensuit une augmentation de l'affinité pour différentes protéines cytoplasmiques : certaines possèdent des régions dénommées SH2 affines pour les tyrosines phosphorylées (comme la phosphatidyl-inositol 3-kinase, PI3K); d'autres protéines sont dépourvues de régions SH2 (comme des sérine kinases, les MAP kinases, etc.). Ces différentes protéines substrats sont phosphorylées.

Le récepteur de la GH a également besoin de se dimériser mais n'a pas d'activité tyrosine kinase propre : il fixe

une protéine JAK2 qui possède une activité tyrosine kinase et, ainsi, la fixation de GH entraîne la phosphorylation de différentes protéines par l'intermédiaire de JAK2.

Le récepteur de l'insuline a besoin de fixer deux molécules d'insuline pour être activé. Il possède intrinsèquement une activité tyrosine kinase et donc ainsi activé, il peut phosphoryler lui-même différentes protéines.

Les récepteurs hormonaux couplés à l'activité guanylcyclase ont un fonctionnement qui n'est pas encore très bien connu. La fixation d'ANP (peptide atrial natriurétique) sur son récepteur lèverait l'inhibition exercée par la portion juxtamembranaire intracellulaire du récepteur sur l'activité guanylcyclase.



À retenir

- Une hormone est un messager élaboré par des cellules endocrines.
- Il existe deux types différents d'hormones selon leur nature chimique, peptidique ou stéroïde.
- La synthèse des hormones stéroïdes se fait à partir du cholestérol et implique différents systèmes enzymatiques. Elles ne sont pas stockées dans les cellules endocrines productrices.
- La synthèse des hormones protéiques passe par une préprohormone, puis une prohormone et se déroule dans différents compartiments cellulaires. Ces hormones peuvent être stockées dans des gra-

nules sécrétoires ou ne le sont pas et ont alors des rythmes de sécrétion.

- Les hormones circulantes sont pour partie libre, physiologiquement actives, et pour partie liée à différentes protéines de transport avec des constantes d'affinité plus ou moins grande.
- Les récepteurs sont de deux types, membranaires pour les hormones peptidiques, et cytosoliques, se liant à l'ADN pour les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes.
- Les récepteurs membranaires peuvent avoir un seul segment d'ancrage et aboutir à une activation d'une activité tyrosine kinase, ou avoir plusieurs segments d'ancrage et être couplés à des protéines G membranaires.
- Les récepteurs se liant à l'ADN sont de deux types, longs à GS ou courts à EG. Ils doivent se dimériser pour se fixer sur des éléments de réponse aux hormones situés sur les gènes.
- Les mécanismes d'action sont différents. Les récepteurs se liant à l'ADN modifient le nombre d'unités protéiques à travers une modulation de la transcription des gènes cibles (activation ou répression). Les récepteurs membranaires modifient l'activité d'enzymes en place avec deux niveaux d'amplification, soit par l'intermédiaire des G protéines trimériques (adénylcyclase et phospholipase C), soit par l'intermédiaire du récepteur lui-même (tyrosine kinase et guanylcyclase).

ENTRAÎNEMENT 11 QCM

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes concernant une hormone, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Une hormone est un messager qui ne peut être élaboré que par des cellules spécialisées appelées cellules endocrines.
- B** Une hormone peut agir sur les cellules qui la synthétisent.
- C** Les hormones stéroïdes ne peuvent pas être stockées dans les cellules endocrines qui les élaborent.
- D** Les hormones protéiques sont toujours stockées sous forme de granules sécrétoires dans les cellules qui les élaborent.
- E** Seule la synthèse des hormones protéiques se déroule dans différents compartiments intracellulaires.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes concernant une hormone, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

- A** Le métabolisme des hormones aboutit systématiquement à des formes moins actives.
- B** Seules les hormones stéroïdes circulent dans le sang en étant liées à des protéines de transport.
- C** La conjugaison des hormones ou de leurs métabolites peut faciliter dans certains cas leur élimination rénale.
- D** Les rythmes de sécrétion d'une hormone ne concernent que les hormones protéiques.
- E** La Δ^5 -prégnénolone est le métabolite commun à partir duquel sont élaborées toutes les hormones stéroïdes.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les récepteurs d'une hormone, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

- A** Un récepteur pour une hormone est spécifique de cette hormone et ne reconnaît que cette hormone.

(Suite)

ENTRAÎNEMENT 11 Suite

B Un récepteur pour une hormone possède toujours un site de contrôle de l'efficacité de ou des effecteurs.

C Les récepteurs des hormones hydrophiles sont membranaires ou cytosoliques.

D Un récepteur pour une hormone a pour rôle d'assurer la transduction des hormones qui se fixent sur ce récepteur.

E Le nombre de récepteurs exprimés sur une cellule endocrine peut être modifié par les hormones élaborées par cette cellule.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les récepteurs membranaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les récepteurs membranaires à plusieurs segments d'ancrage sont différents selon la nature glycoprotéique ou peptidique de l'hormone.

B Les récepteurs membranaires à un seul segment d'ancrage se caractérisent tous par une activité tyrosine kinase propre.

C Les récepteurs membranaires à un seul segment d'ancrage peuvent être monomériques ou polymériques.

D Les récepteurs membranaires des hormones contrôlent l'activité de différentes protéines enzymatiques.

E Les récepteurs membranaires des hormones liposolubles peuvent agir en modulant l'activité d'une guanylylcyclase.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les récepteurs se liant à l'ADN, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Ces récepteurs ont besoin d'être dimérisés avant d'agir.

B Ils se fixent à l'ADN au niveau d'éléments de réponse aux hormones.

C Les récepteurs se liant à l'ADN contrôlent l'activité d'unités protéiques enzymatiques.

D Certains des récepteurs liant l'ADN peuvent présenter différentes isoformes.

E Tous les récepteurs se liant à l'ADN sont capables de fixer indistinctement toutes les hormones liposolubles.