

MÉCANISME D'ACTION DES HORMONES

Pr SAADI AMALL SOULEF

1- DEFINITION

L'action d'une hormone sur sa cellule cible comporte essentiellement trois étapes:

- l'hormone doit être reconnue et liée à un récepteur cellulaire spécifique.
- il y a formation d'un complexe hormone-récepteur qui détermine des modifications de conformation du récepteur (intra ou extra cellulaire).
- transduction du signal: apparition de changements intracellulaire essentiellement modification de l'activité enzymatique et modification de l'expression génique.

Les récepteurs intracellulaires et intranucléaires sont essentiellement dédiés à provoquer des réactions directes avec le génome.

2- NOTION DE RECEPTEUR :

L'hormone est le premier messenger, sa liaison au récepteur est responsable de la transduction du signal vers un deuxième messenger (ou plusieurs).

Les récepteurs transmembranaires sont des molécules exprimées en nombre limité qui ont quatre caractéristiques particulières: elles forment avec leur ligand une liaison stéréospécifique, de haute affinité qui est saturable et réversible.

- a- Stéréospécificité : La conformation du récepteur est l'image en miroir de l'hormone.
- b- Affinité : C'est la probabilité qu'un ligand qui se lie à son récepteur le quitte, se libère.
- c- Saturabilité : un nombre fixe de récepteurs, chaque récepteurs fixe une molécule hormonale On ne peut pas lier plus de molécule hormonales qu'il n'y a de récepteurs
- d- Réversibilité : L'hormone peut quitter le récepteur sans dommage, en conservant son intégrité (différent des enzymes).
- e- Relation entre liaison et activité biologique : la liaison du ligand avec son récepteur spécifique suffit à entraîner une action biologique (l'insuline avec son récepteur).d'autres molécules peuvent se lier à un récepteur sans entraîner d'action. Un récepteur peut avoir un site de fixation et d'activation confondus ou différents.

3- RECEPTEURS MEMBRANAIRES

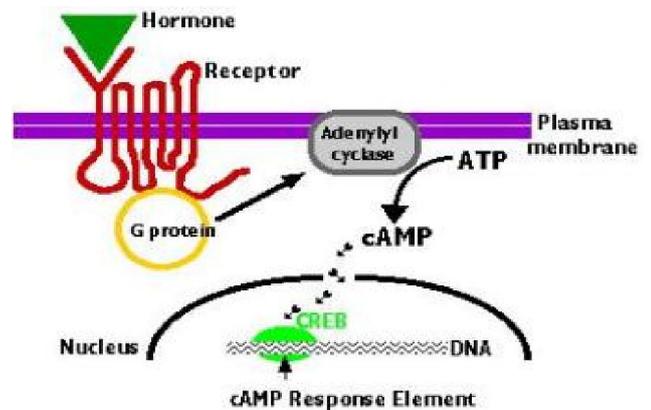
Ce sont les récepteurs aux hormones peptidiques et aux Catécholamines. Ce sont le plus souvent des polymères qui comportent une partie extracellulaire, une partie transmembranaire et une partie intracellulaire couplée au système de signalisation intracellulaire.

Fonctions :

- transmission de l'information et amplification du signal (plusieurs milliers de fois).
- action de signalisation rapide : modifications de composants intracellulaires ; les effets sont fugaces (de quelques secondes à quelques minutes).
- action génomique : modulent la synthèse de novo de protéines.

Transduction du message : Il existe trois classes de récepteurs transmembranaires : récepteurs couplés au protéine G (7 domaines transmembranaires) , récepteurs à activité enzymatique, canaux ioniques

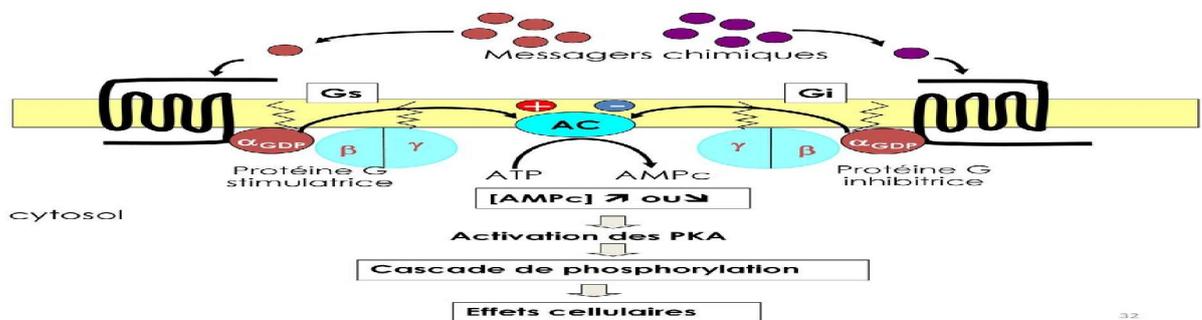
-1- **Récepteurs couplés aux protéines G :** Ce sont des protéines lourdes (centaines d'acides aminés). Récepteurs prédominants pour les Catécholamines, le PTH, le Glucagon et les hormones hypophysaires. Ils possèdent une partie N-terminale vers l'extérieur (site de liaison à l'hormone) et une partie C-terminale intracellulaire couplée au système de signalisation (protéine G). On décrit 14 protéines G dont Gs, Gi et Gq.



Il y a 2 grandes voies de signalisation :

A - Voie de l'adénylate-cyclase et de la protéine Kinase A(PKA) :

- De nombreuses hormones (en particulier, antéhypophysaires) sont couplées à l'activité adényl-cyclase ; cette activité peut être activée ou inhibée par des récepteurs couplés aux protéines Gs ou Gi. Gs activera de cette activité et Gi l'inhibera.
- L'augmentation de la concentration du second messager intracellulaire ; l'AMP_c, activera la PKA qui phosphorylera les protéines. Son effet est immédiat.
- La voie de l'AMP_c peut agir directement sur le génome. En effet il existe dans le cytosol des protéines CREB qui peuvent fixer l'AMP_c, changer leurs conformations et ainsi agir sur le génome. C'est le cas de l'ADH qui agit via l'AMP_c



B- Voie de la Phospholipase C (PLC) et de la PKC.

La PLC est couplée à la protéine Gq, elle sera à l'origine de trois types de second messagers : deux dérivent du PIP₂(EPS et DAG). DAG activera la PKC et IP₃ augmentera le Ca⁺⁺ intracellulaire en agissant sur les canaux calciques du REG. Ca⁺⁺ représente le troisième type de second messager, (il sera à l'origine de l'initiation de la contraction des muscles lisses).

-2- **Récepteurs à activité enzymatique :** Ils appartiennent à la superfamille des récepteurs des facteurs de croissance. Ce sont soit des monomères, soit des dimères, soit des tétramères. Il en existe deux types :

- **Récepteurs à activité tyrosine kinase :**

L'activité se situe sur la partie C-terminale ; celle-ci est nulle quand le ligand n'est pas lié au récepteur. Quand le ligand se lie, on a une modification conformationnelle du récepteur qui décachette le site d'action de la tyrosine kinase. Il y aura alors autophosphorylation de l'extrémité C-terminale du R. L'activité TK va s'amplifier et phosphoryle les protéines environnantes.

- **Récepteurs à l'IGFI et à l'insuline :**

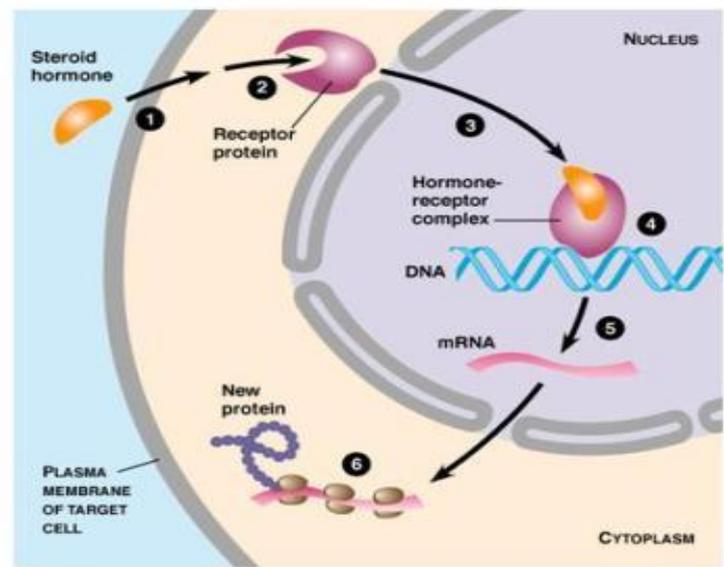
Les protéines sont des IRS (Insuline Receptor Substrate). Ce sont des protéines riches en tyrosine, qui « stockent » les phosphorylations. L'action finale de cette activité enzymatique sera médiée par un triple motif protéique enzymatique : MAP Kinases. Elles permettront la transduction du signal jusqu'au noyau. La mise au repos de ces récepteurs correspond soit à la rupture de la liaison ligand-récepteur, soit lorsque des protéines phosphatases interrompent les chaînes de phosphorylation.

- **Récepteurs à activité guanylate-cyclase :** Ce sont les récepteurs qui participent à la vision (fonctionnement de la rétine) Et les récepteurs des facteurs natriurétiques (ANF).

4- Récepteurs intracellulaires :

Le plus souvent ils sont intranucléaires mais il en existe des intra-cytosoliques. Ce sont des protéines à trois domaines : domaine de liaison avec l'hormone, domaine de liaison à l'ADN et domaine régulateur.

Le premier messager (liposoluble) traverse la membrane plasmique après diffusion dans tout l'organisme. Il y a couplage au récepteur et modification de conformation de celui-ci qui augmente l'affinité du domaine de liaison pour le site promoteur de l'ADN. Il peut y avoir alors couplage à l'ADN, initiation de la transcription puis traduction.



5- Modulation du signal hormonal :

Surtout obtenue par les boucles de rétrocontrôle et les phénomènes de sécrétion rythmée.

A- Régulation de la sécrétion hormonale : Boucles de rétrocontrôle : « feed-back »

Permettent d'ajuster la sécrétion hormonale à l'effet final de l'hormone sur l'organe cible.

Mécanisme : Après stimulation, la glande endocrine sécrète une quantité croissante et en excès d'hormone. Ce message hormonal agit sur l'organe cible de façon croissante, ce qui permet d'atteindre un niveau de fonctionnement de l'organe cible suffisant pour aboutir à l'activité physiologique. Lorsque l'activité physiologique est suffisante, la glande transmettra l'information aux systèmes qui la contrôlent ; ceci entrainera un arrêt de sécrétion hormonale.

Exp : Les hormones thyroïdiennes arrêtent d'être sécrétées lors que la thermogénèse ou la lipolyse sont suffisantes, (dosage possible de TSH/T4)

B- Variation de la sensibilité des cellules cibles : On peut faire varier la sensibilité d'une cellule cible à une hormone cependant le moyen utilisé sera différent selon qu'il s'agit de récepteurs intracellulaire ou transmembranaire.

- pour les récepteurs intracellulaires le nombre de récepteurs est très important ; plus une cellule a de récepteurs plus elle sera sensible à l'hormone.
- pour les récepteurs transmembranaires le nombre de récepteurs ne joue pas un rôle important car l'action maximale d'une hormone sur des récepteurs transmembranaire est obtenue pour une saturation à 20% de ces récepteurs.

C- Elimination du signal hormonal : permet de faire varier la concentration plasmatique d'hormone qui dépend de la sécrétion et de la vitesse d'inactivation de l'hormone.

L'inactivation peut se faire soit par transformation (carboxylation, hydroxylation au niveau du foie essentiellement) soit par excrétion rénale.

Le catabolisme peut aussi impliquer les cellules cibles ; lorsque l'hormone arrive sur la cellule cible, il y a des récepteurs qui vont « leurrer » l'hormone. Ce sont des récepteurs non couplés à un système de transduction. Dans ce cas l'ensemble hormone-récepteur sera internalisé. Il y a élimination de l'excédant d'hormone.

Pour protéger certaines hormones et donc augmenter leurs demi-vies, il existe deux mécanismes :

- liaison des hormones à des protéines porteuses (les hormones liposolubles).
- Glycosylation (les hormones peptidiques comme les hormones hypophysaires)

Excrétion rénale : certaines hormones ont des taux de sécrétion qui varient selon l'influence de différents « stress ». (Catécholamines).