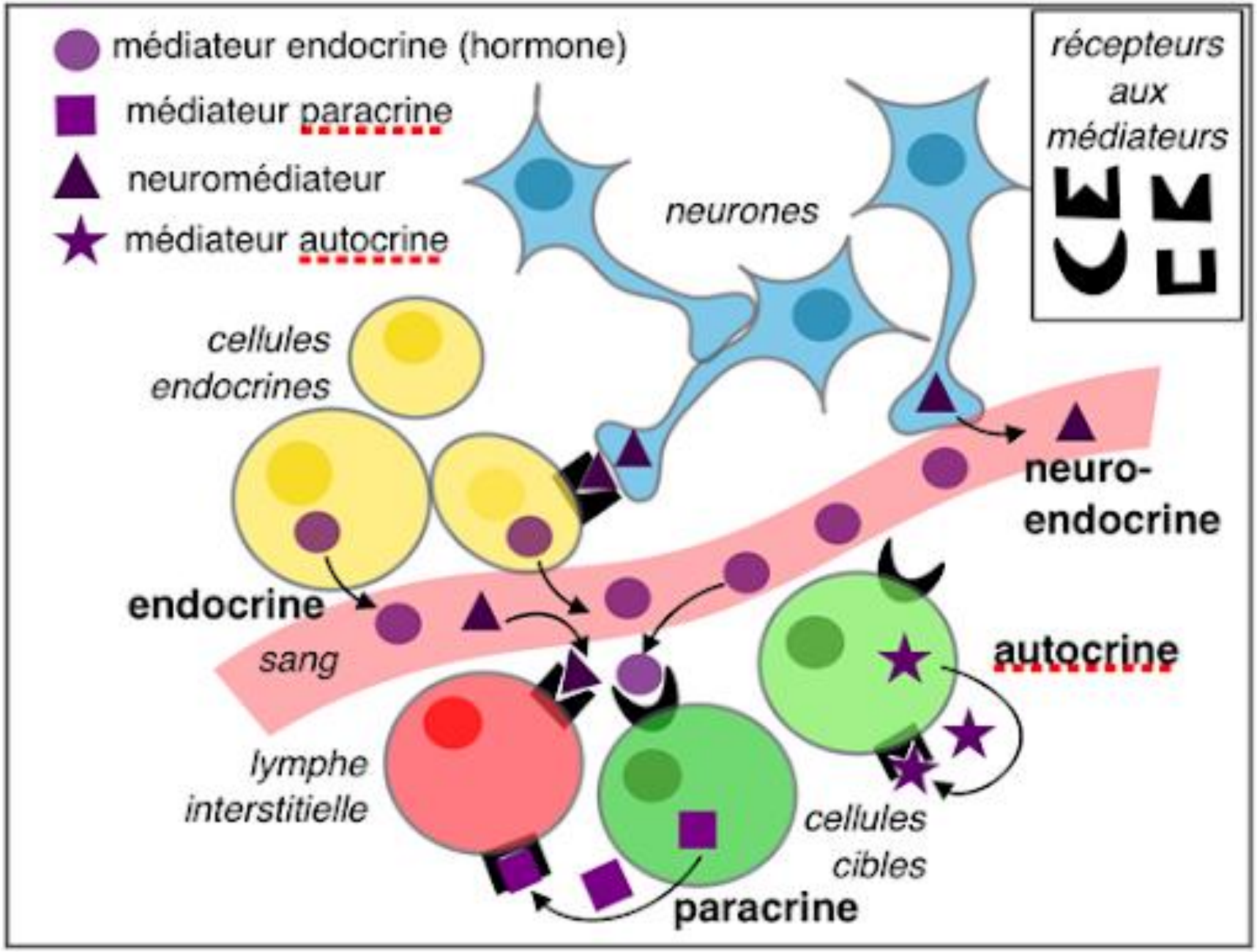
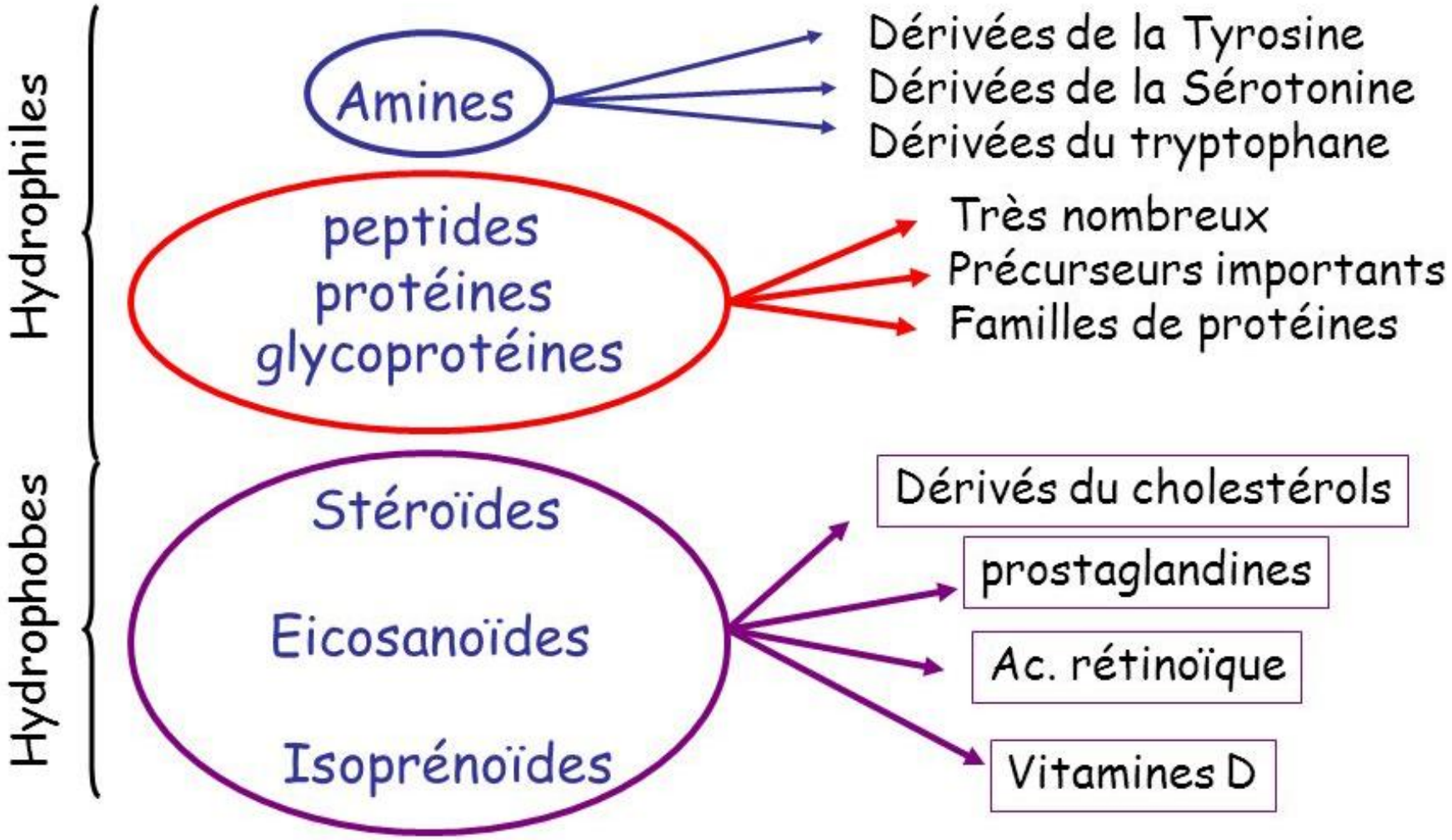

médiateur endocrine (hormone)
médiateur paracrine
neuromédiateur
médiateur autocrine
récepteurs aux médiateurs
neurones
cellules endocrines
neuro-endocrine
endocrine
sang
autocrine
lymphe interstitielle
cellules cibles
paracrine

-I.3 Classification des hormones

→ 3 classes chimiques



Les hormones sont classées en 3 principales catégories :

- Dérivés d'acides amines (noradrénaline, adrénaline, T3..)
- Polypeptides (insuline, glucagon…)
- Stéroides.

Toutes les **hormones stéroïdiennes** dérivent à partir du **cholestérol**.

Oestrogènes
Progestérone
Glucocorticoides
Minéralocorticoides
Androgènes

L'hypothalamus et l'hypophyse interviennent dans la synthèse de plusieurs hormones différentes.

Hypophyse :

- Anté-hypophyse (hypophyse antérieure)

- Post-hypophyse (hypophyse postérieure) : sécrète 2 nonapeptides (**ocytocine** et **ADH**)

L'**ocytocine** déclenche les **contractions utérines** lors de la parturition et **l'éjection du lait** lors de l'allaitement. Cette hormone déclenche la phosphorylation de la chaîne légère de myosine par la **MLCK (*Mysosin Light Chain Kinase*).**

ADH (hormone antidiurétique) = vasopressine : augmentation de la réabsorption de l'eau.

Il y a beaucoup d'hormones qui font partie de **l'axe hypothalamo-hypophysaire.**

Exemple1

Hypothalamus : GnRH (gonadolibérine)

Antéhypophyse : FSH, LH

Ovaires : Synthèse des oestrogènes et progestérone
Testicules :
LH : synthèse de testostérone (cellules de Leydig)
FSH : synthèse d'ABP (Androgen Binding Protein) par les cellules de Sertoli.

LH = Hormone lutéinisante ; FSH = Hormone de développement folliculaire

Exemple 2

Hypothalamus : **Corticolibérine** (CRH)
Antéhypophyse : **Corticotropine**
Corticosurrénale : **cortisol, corticostérone**

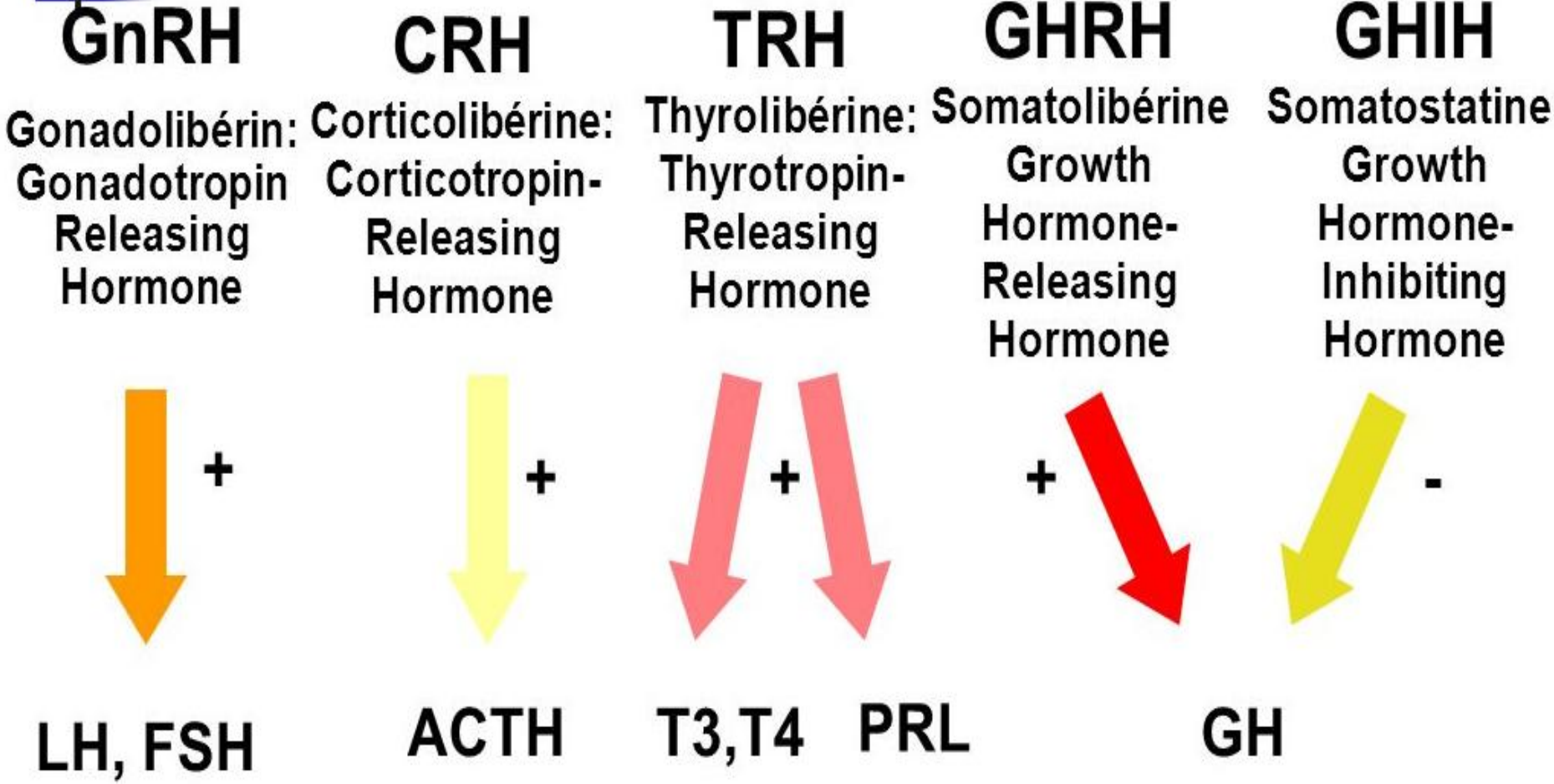
Cortisol & Corticostérone : **glucocorticoides**

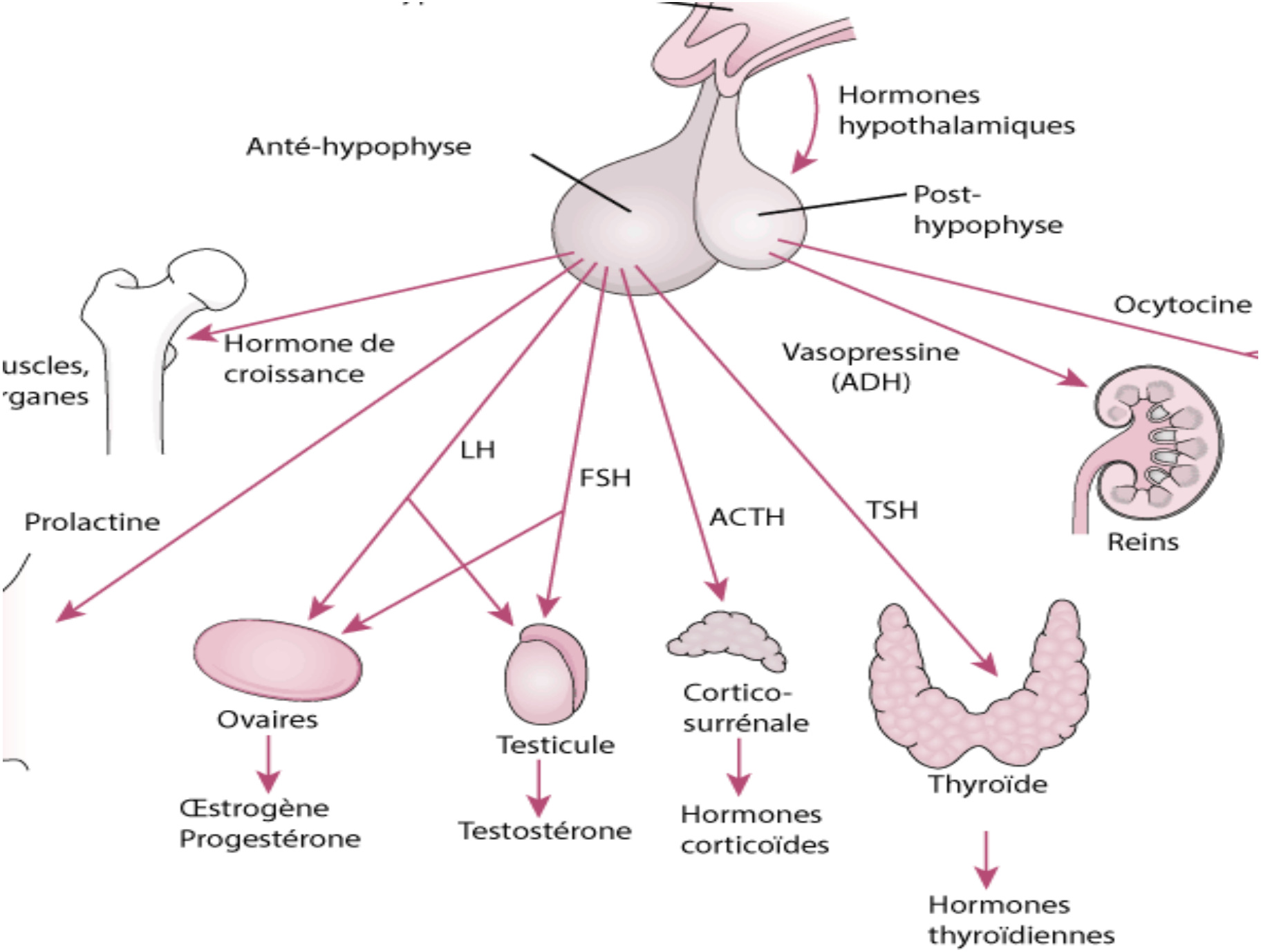
Exemple 3

Hypothalamus : **Thyrolibérine** (TRH)
Antéhypophyse : **Thyrotropine** (TSH)
Glande thyroide : T3 et T4.

T3 et T4 : Hormones thyroidiennes

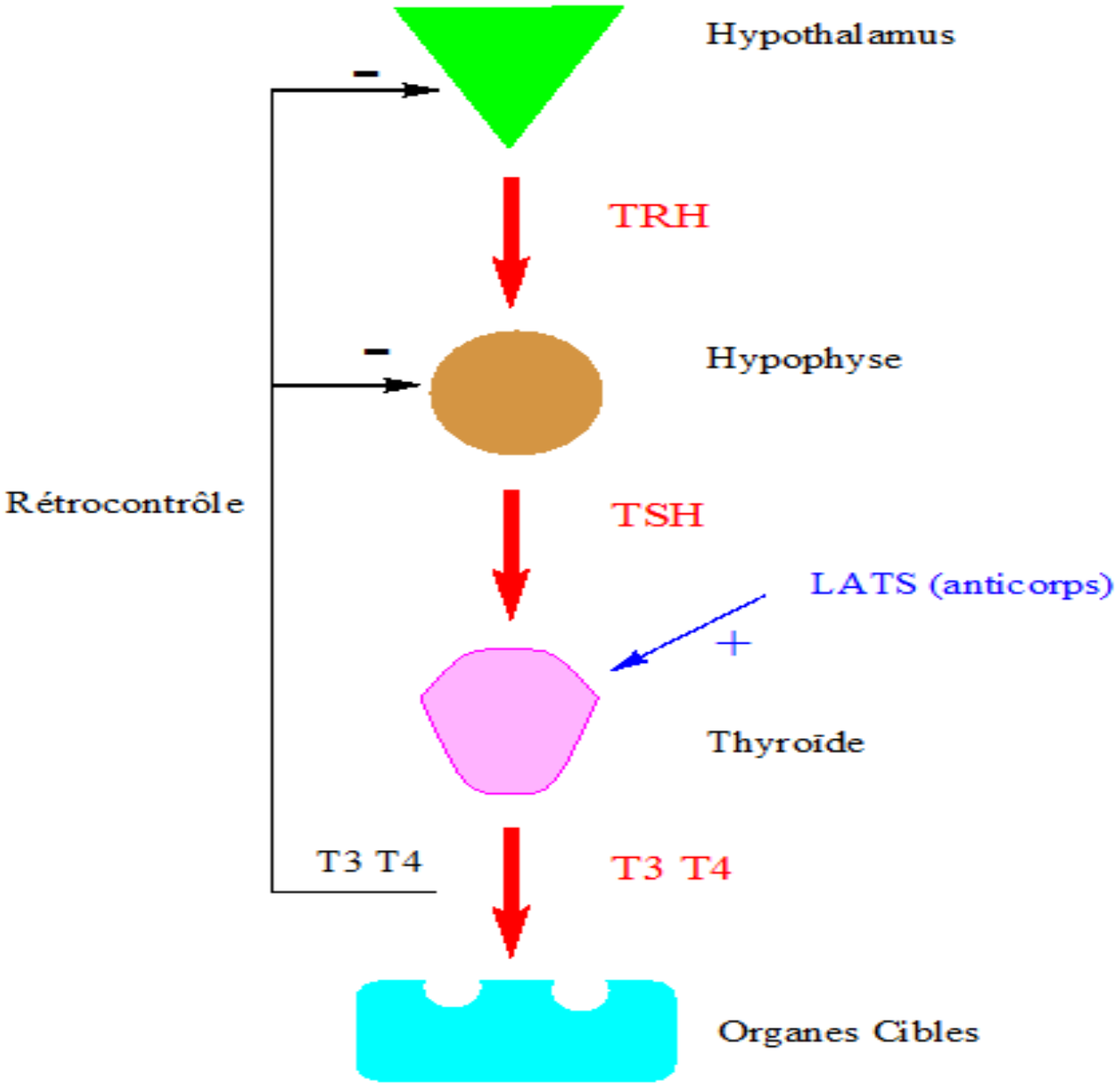
Hormones hypothalamiques

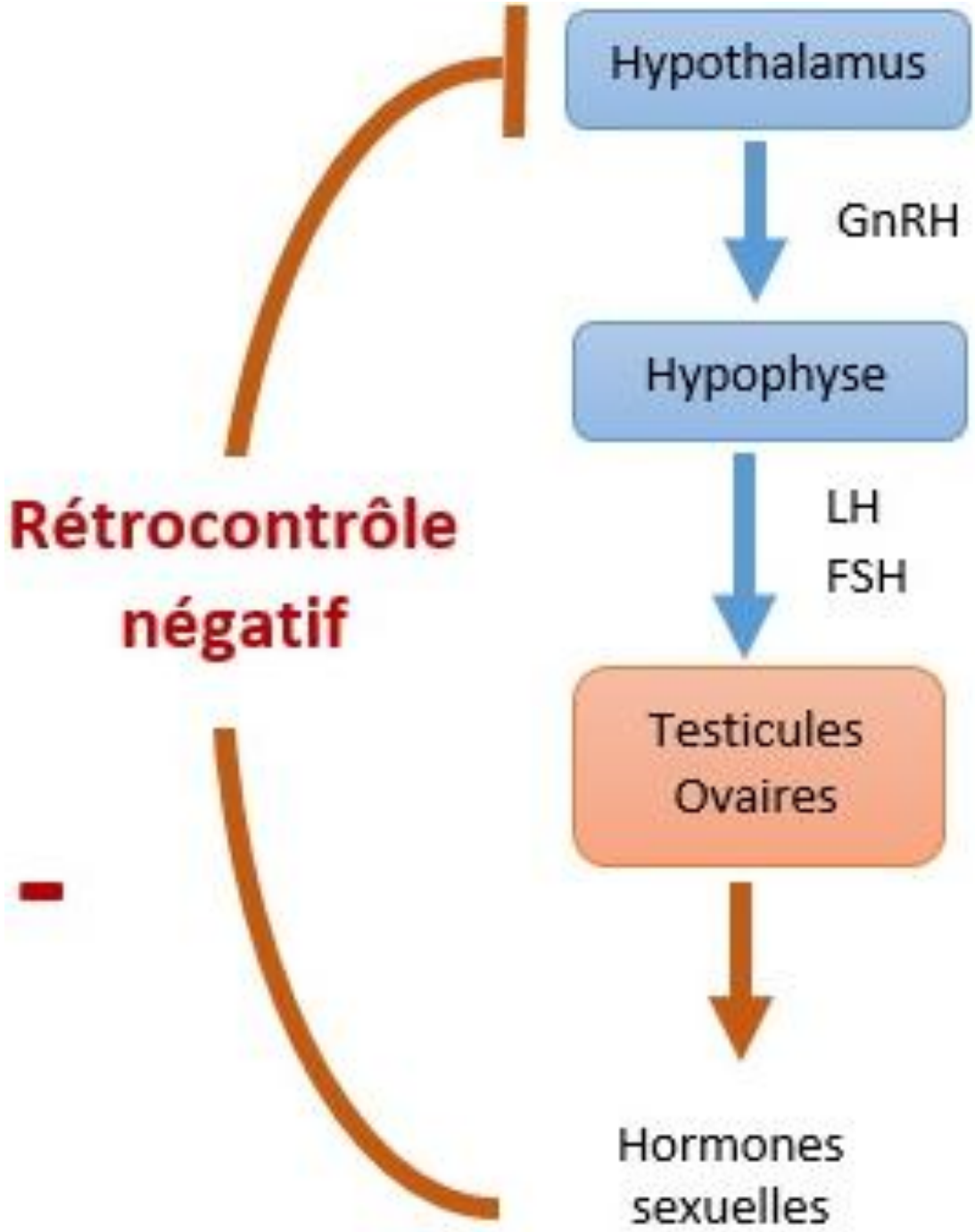


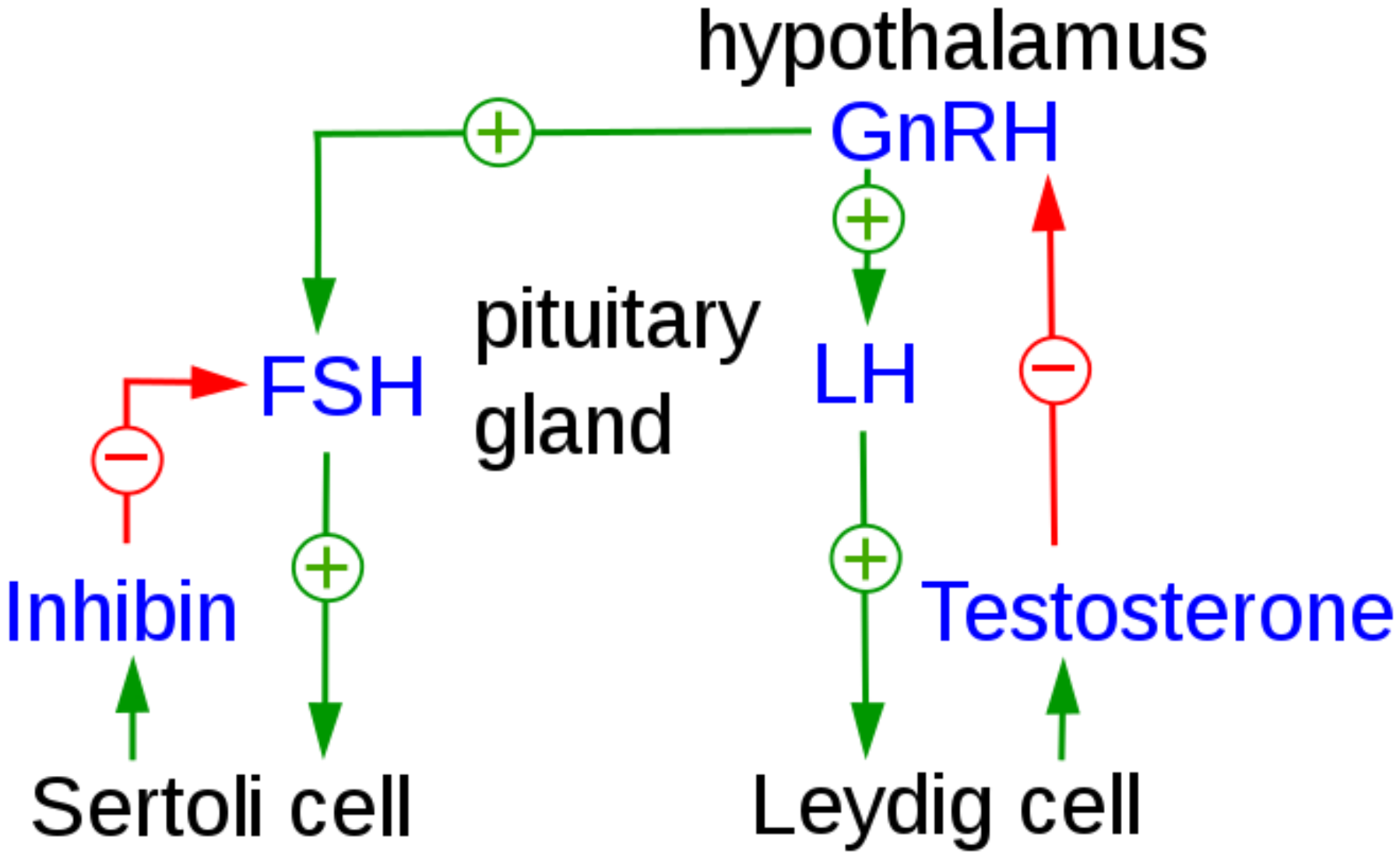

Hormones
hypothalamiques
Anté-hypophyse
Post-
hypophyse
Ocytocine
uscles,
ganes
Hormone de
croissance
Vasopressine
(ADH)
LH
FSH
Prolactine
ACTH
TSH
Reins
Ovaires
Testicule
Cortico-
surrénale
Thyroïde
Œstrogène
Progestérone
Testostérone
Hormones
corticoïdes
Hormones
thyroïdiennes

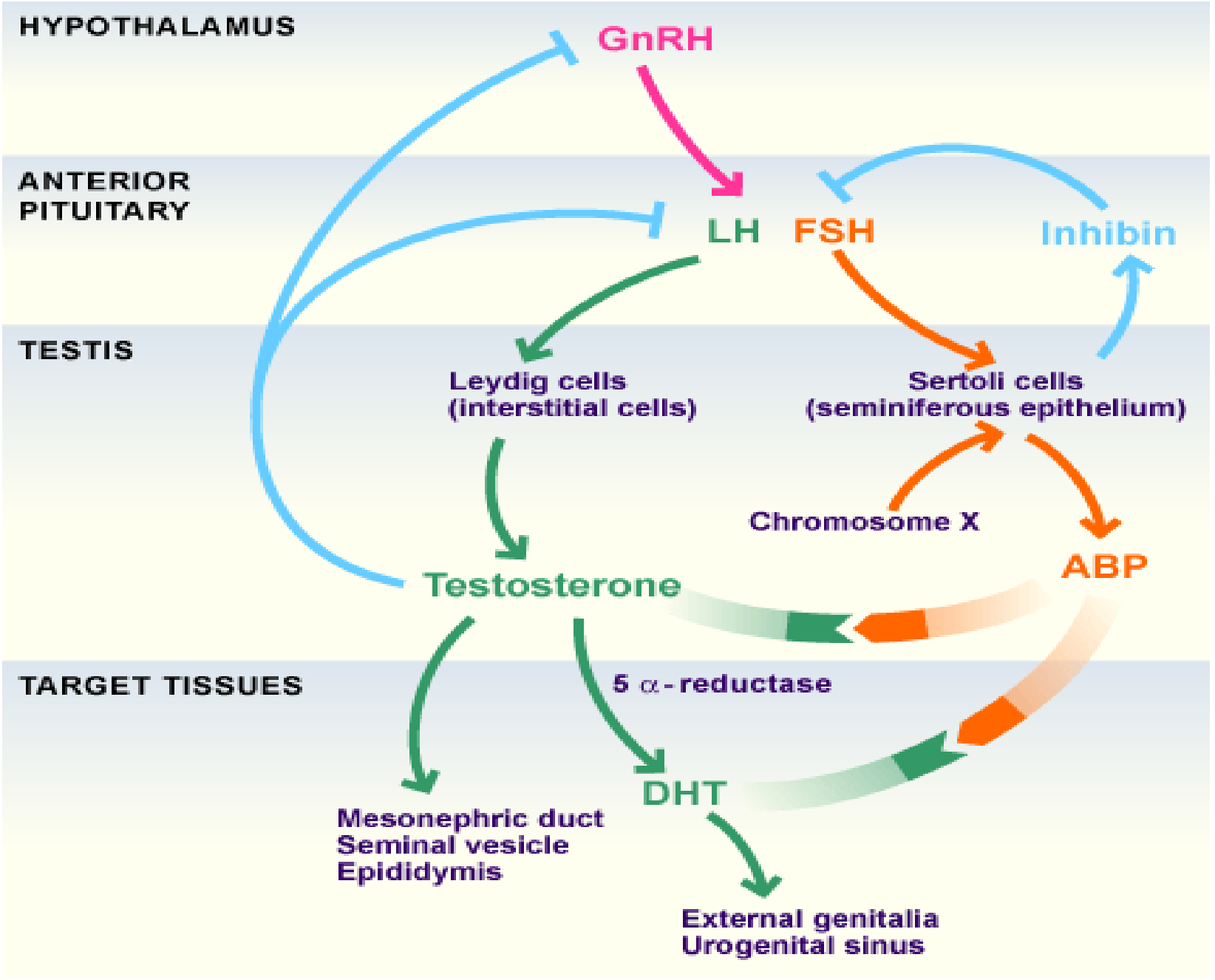
La sécrétion de la plupart des hormones antéhypophysaires et celle des releasing hormones hypothalamiques est soumise à un **rétrocontrôle** ou **feed-back négatif** exercé par les hormones périphériques sécrétées par leurs tissus cibles.

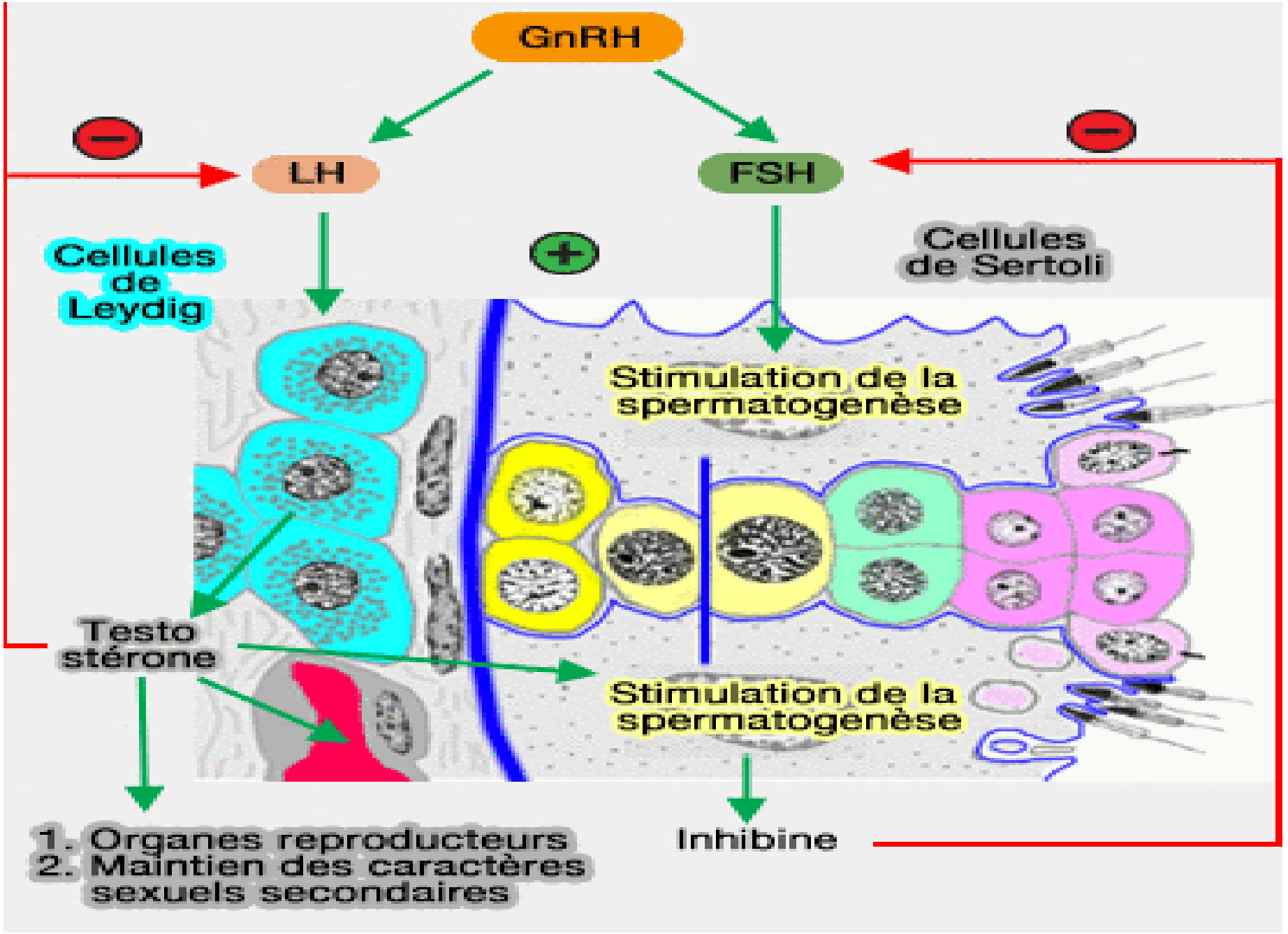
La testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en réprimant l'expression du gène de GnRH.


Hypothalamus
-
TRH
-
Hypophyse
Rétrocontrôle
TSH
LATS (anticorps)
+
Thyroïde
T3 T4
T3 T4
Organes Cibles


Hypothalamus
GnRH
Hypophyse
LH
FSH
Testicules
Ovaires
Hormones
sexuelles
Rétrocontrôle
négatif
-

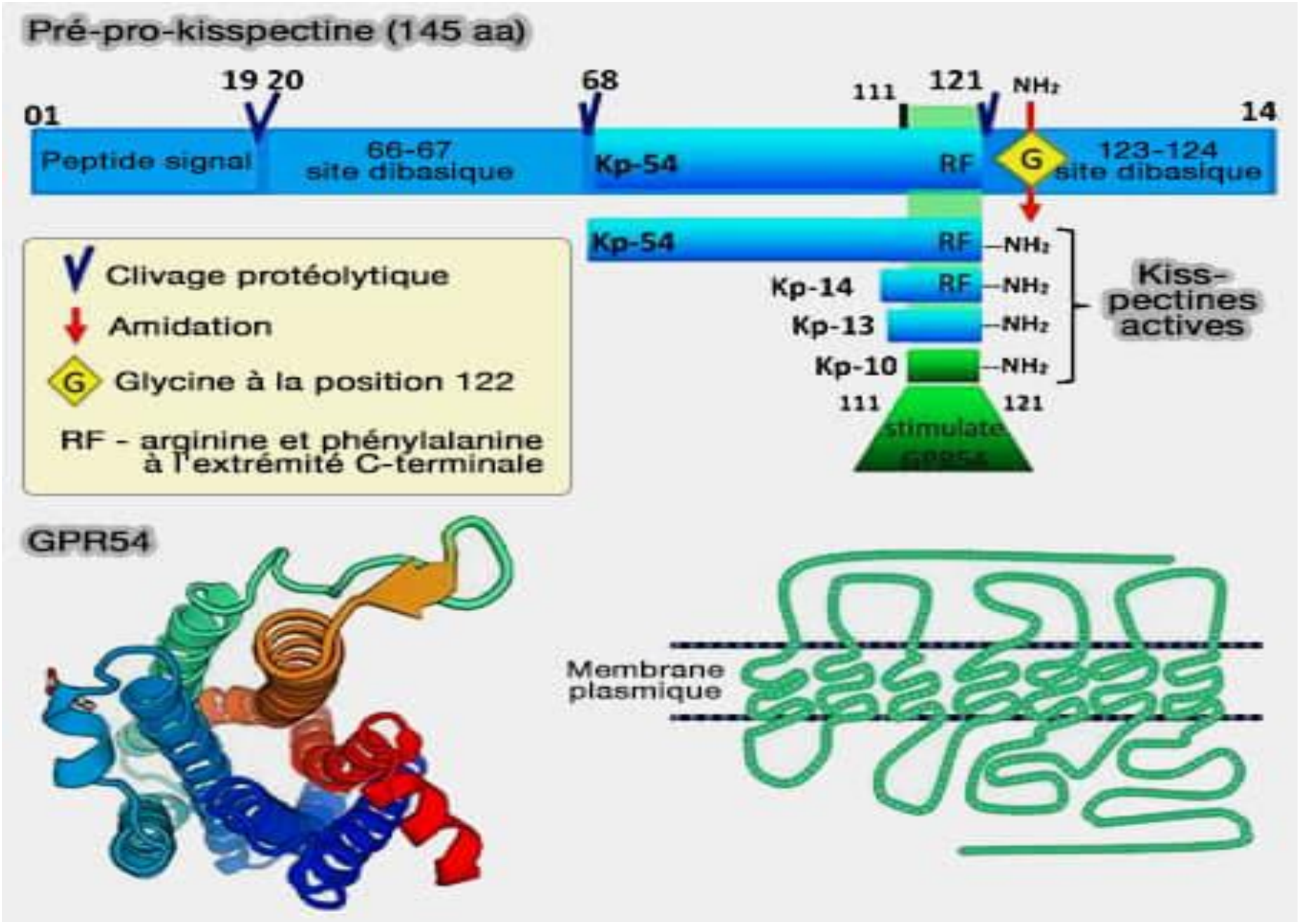

hypothalamus
GnRH
pituitary gland
FSH
LH
Inhibin
Testosterone
Sertoli cell
Leydig cell

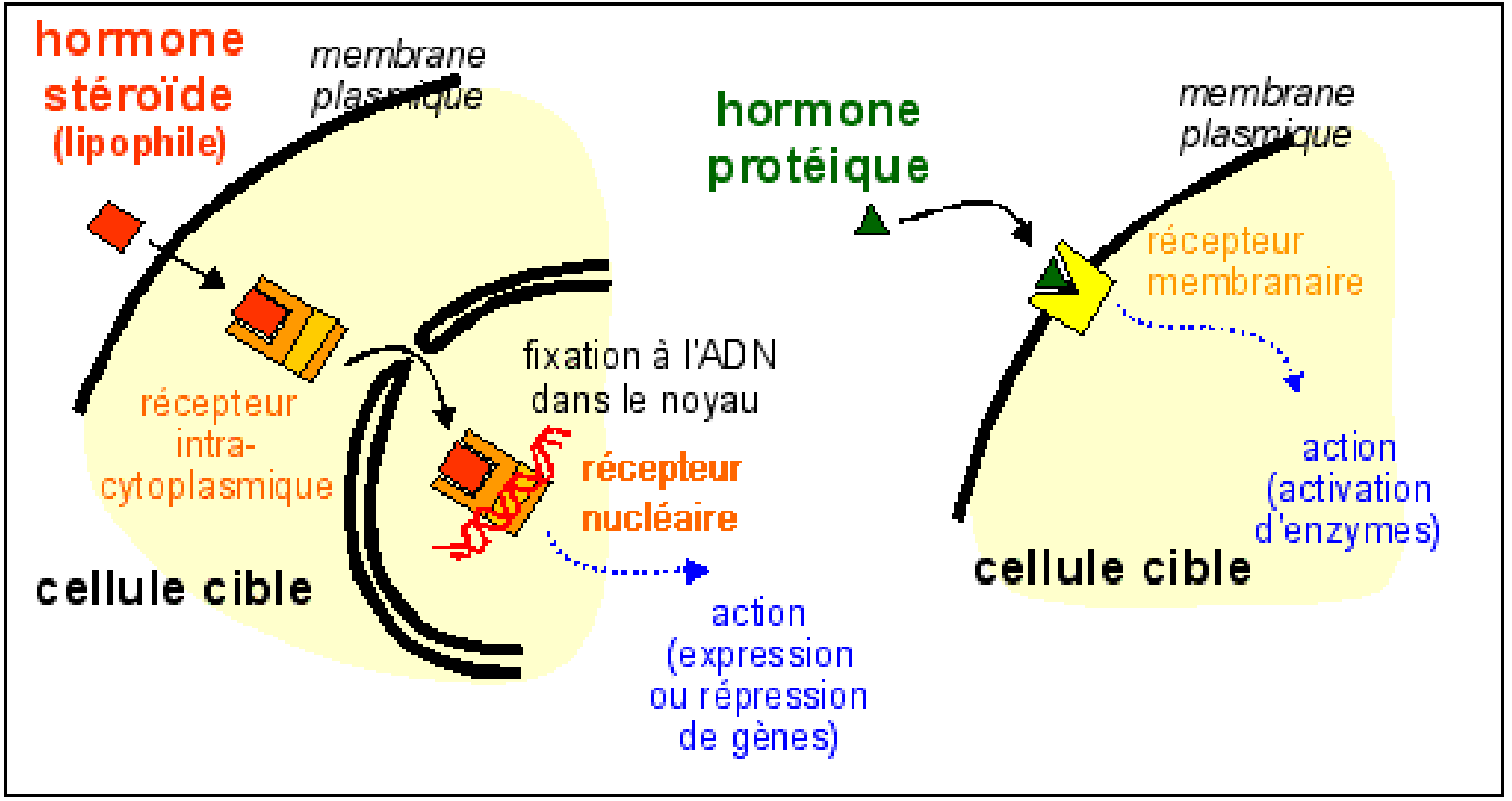

HYPOTHALAMUS
GnRH
ANTERIOR PITUITARY
LH
FSH
Inhibin
TESTIS
Leydig cells (interstitial cells)
Sertoli cells (seminiferous epithelium)
Chromosome X
ABP
Testosterone
5 α-reductase
TARGET TISSUES
DHT
Mesonephric duct
Seminal vesicle
Epididymis
External genitalia
Urogenital sinus

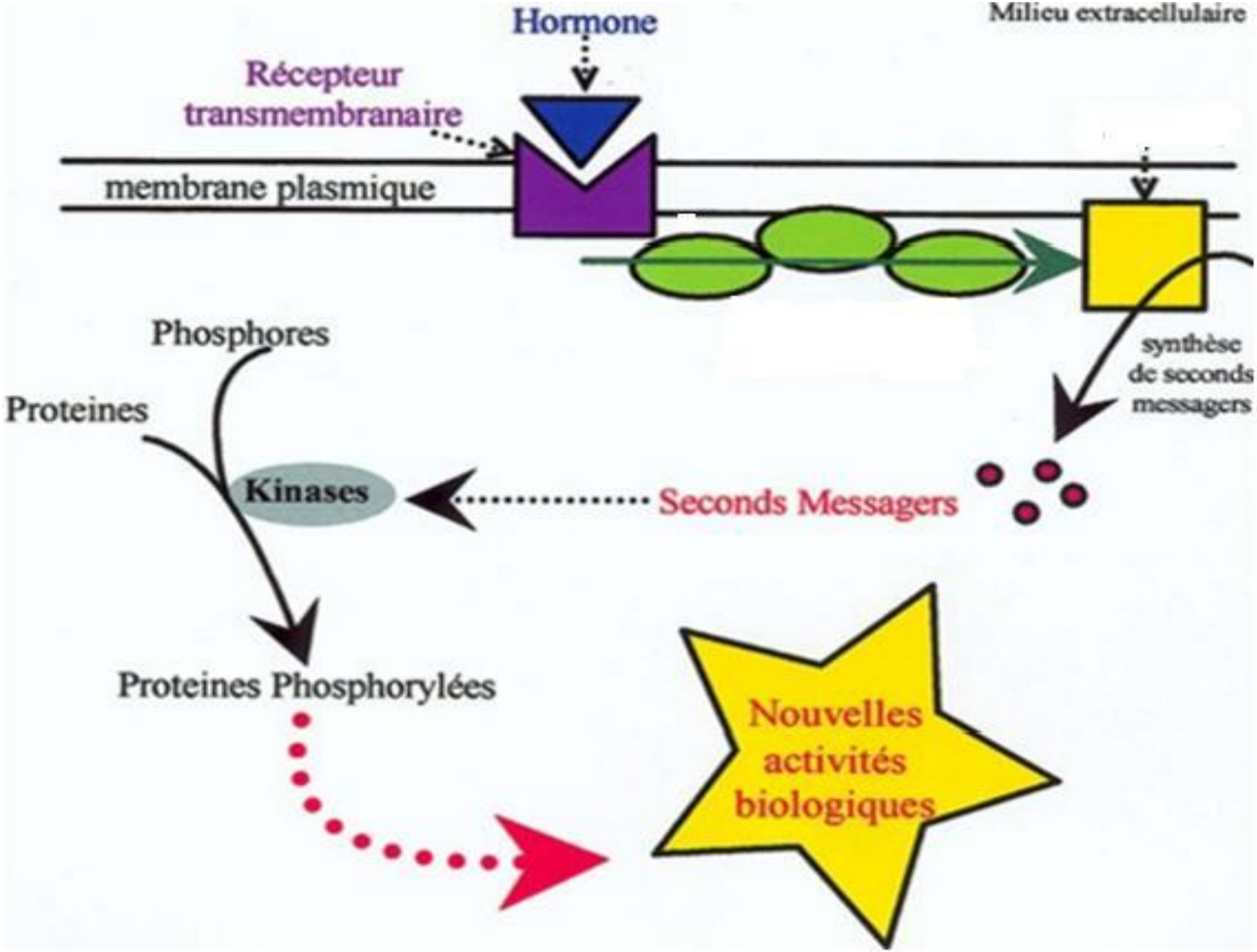

GnRH
LH
FSH
Cellules de Leydig
Cellules de Sertoli
Stimulation de la spermatogenèse
Testo stérone
Stimulation de la spermatogenèse
1. Organes reproducteurs
2. Maintien des caractères sexuels secondaires
Inhibine

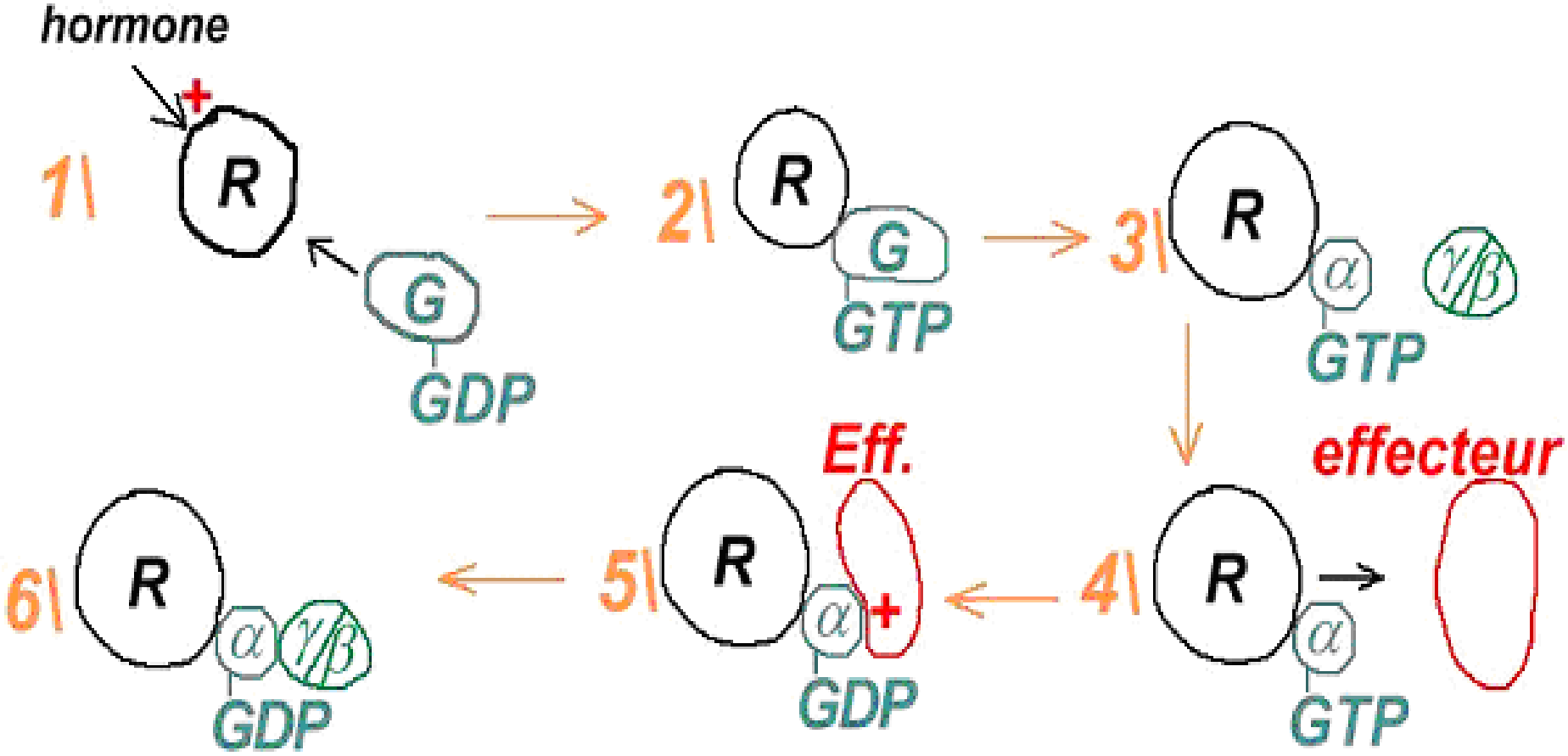
La kisspeptine ou métastine est un neuropeptide codé par le gène *KISS1* qui se lie aux récepteurs couplés aux protéines G.

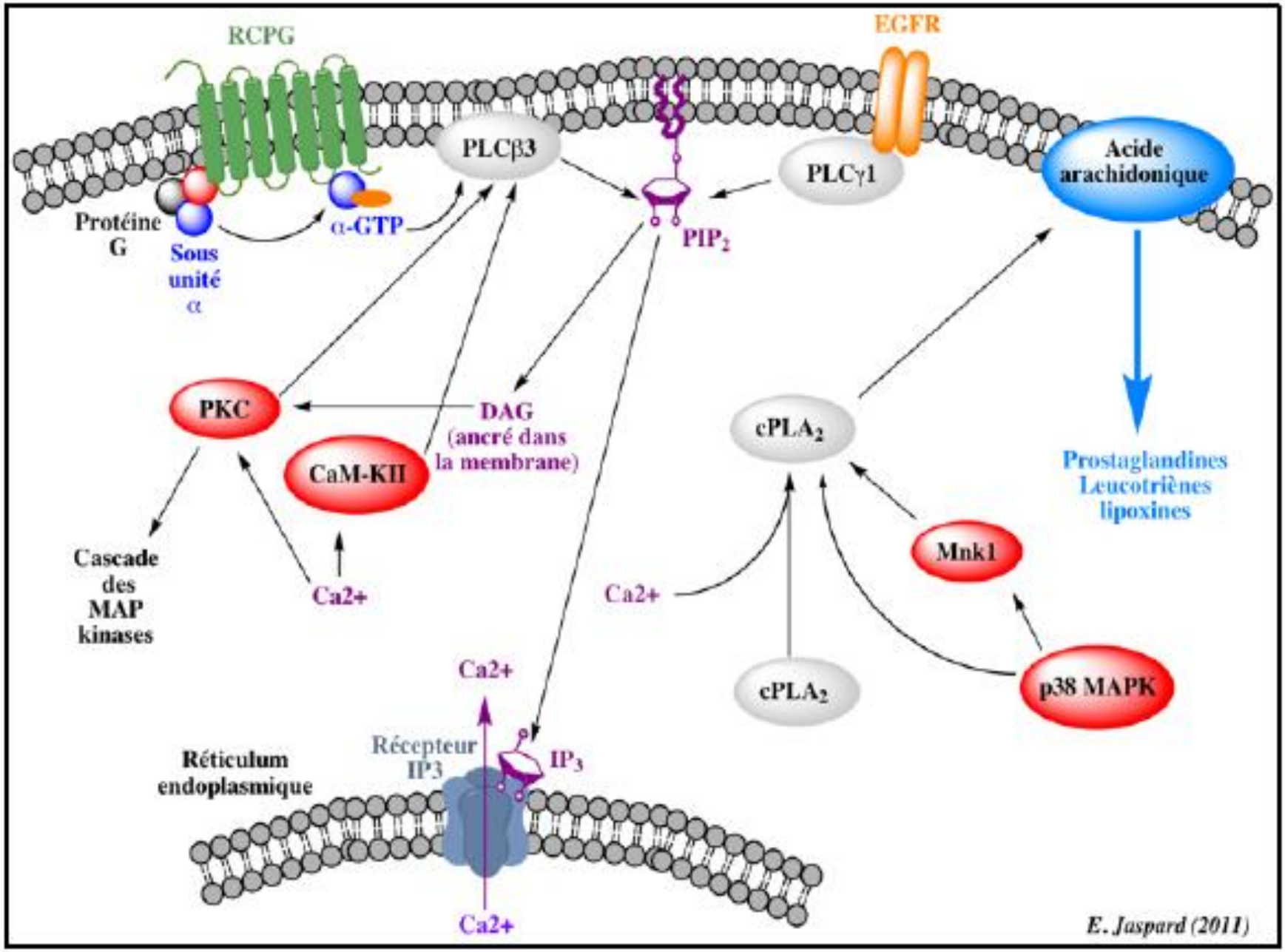
La kisspeptine intervient dans la régulation de la sécrétion en GnRH, augmentant la libération de cette dernière qui rétroagit en jouant sur la concentration en ARN messager de *KISS1*.

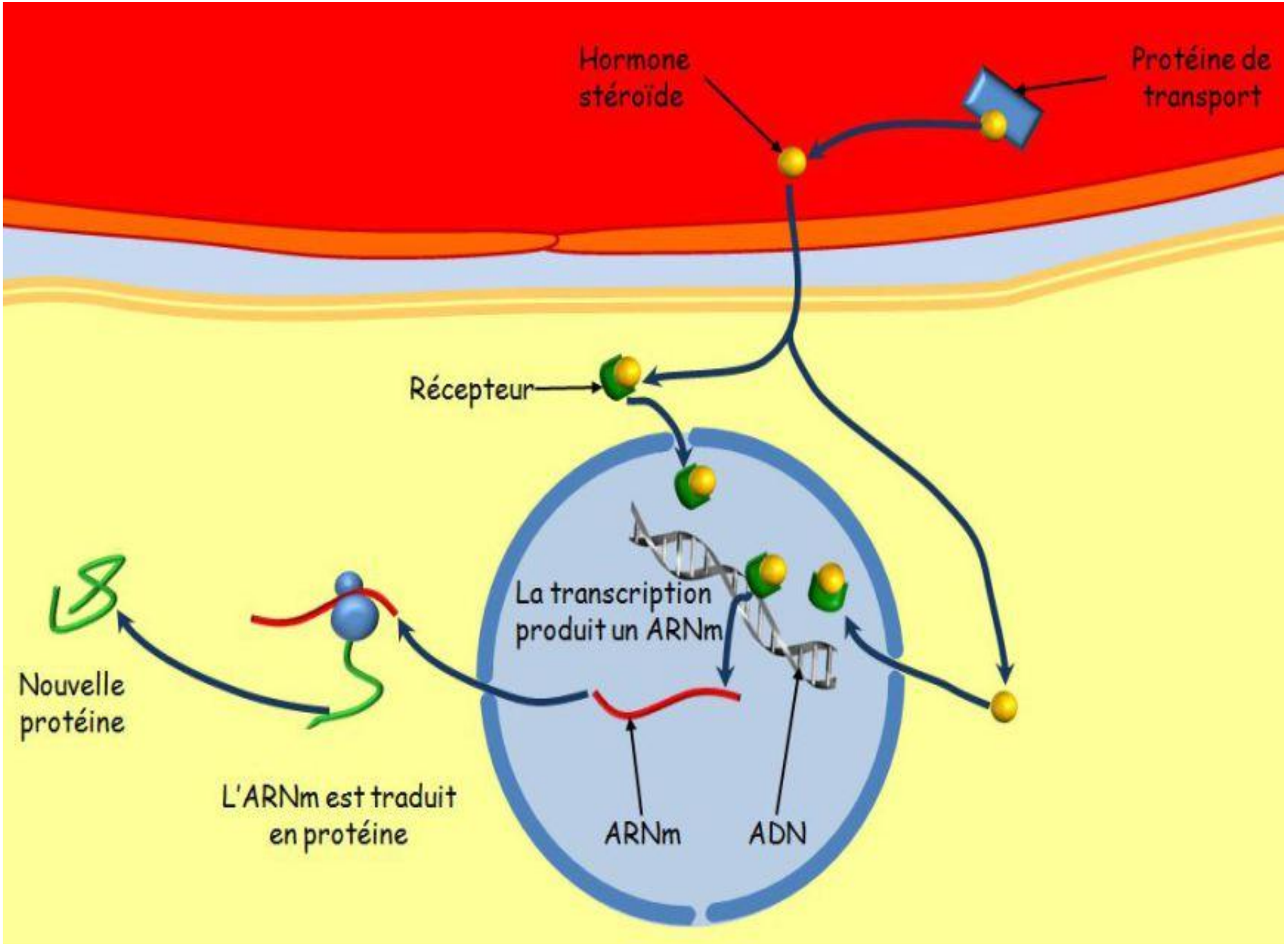

Pré-pro-kisspectine (145 aa)
01
19 20
68
111
121
NH2
14
Peptide signal
66-67
site dibasique
Kp-54
RF
G
123-124
site dibasique
Kp-54
RF
NH2
Kp-14
RF
NH2
Kp-13
NH2
Kp-10
NH2
Kiss-
pectines
actives
111
121
Clivage protéolytique
Amidation
G
Glycine à la position 122
RF - arginine et phénylalanine
à l'extrémité C-terminale
GPR54
Membrane
plasmique


hormone stéroïde (lipophile)
membrane plasmique
récepteur intra-cytoplasmique
fixation à l'ADN dans le noyau
récepteur nucléaire
action (expression ou répression de gènes)
cellule cible
hormone protéique
membrane plasmique
récepteur membranaire
action (activation d'enzymes)
cellule cible


Hormone
Milieu extracellulaire
Récepteur transmembranaire
membrane plasmique
synthèse de seconds messagers
Phosphores
Proteines
Kinases
Seconds Messagers
Proteines Phosphorylées
Nouvelles activités biologiques


hormone
+
1|
R
G
GDP
2|
R
G
GTP
3|
R
α
γ/β
GTP
4|
R
α
GTP
effecteur
5|
R
α
+
GDP
Eff.
6|
R
α
γ/β
GDP


RCPG
EGFR
PLCβ3
PLCγ1
Acide arachidonique
Protéine G
Sous unité α
α-GTP
PIP2
PKC
DAG (ancré dans la membrane)
CaM-KII
Cascade des MAP kinases
Ca2+
cPLA2
Prostaglandines
Leucotriènes
lipoxines
Mnk1
p38 MAPK
Réticulum endoplasmique
Récepteur IP3
IP3
E. Jaspard (2011)

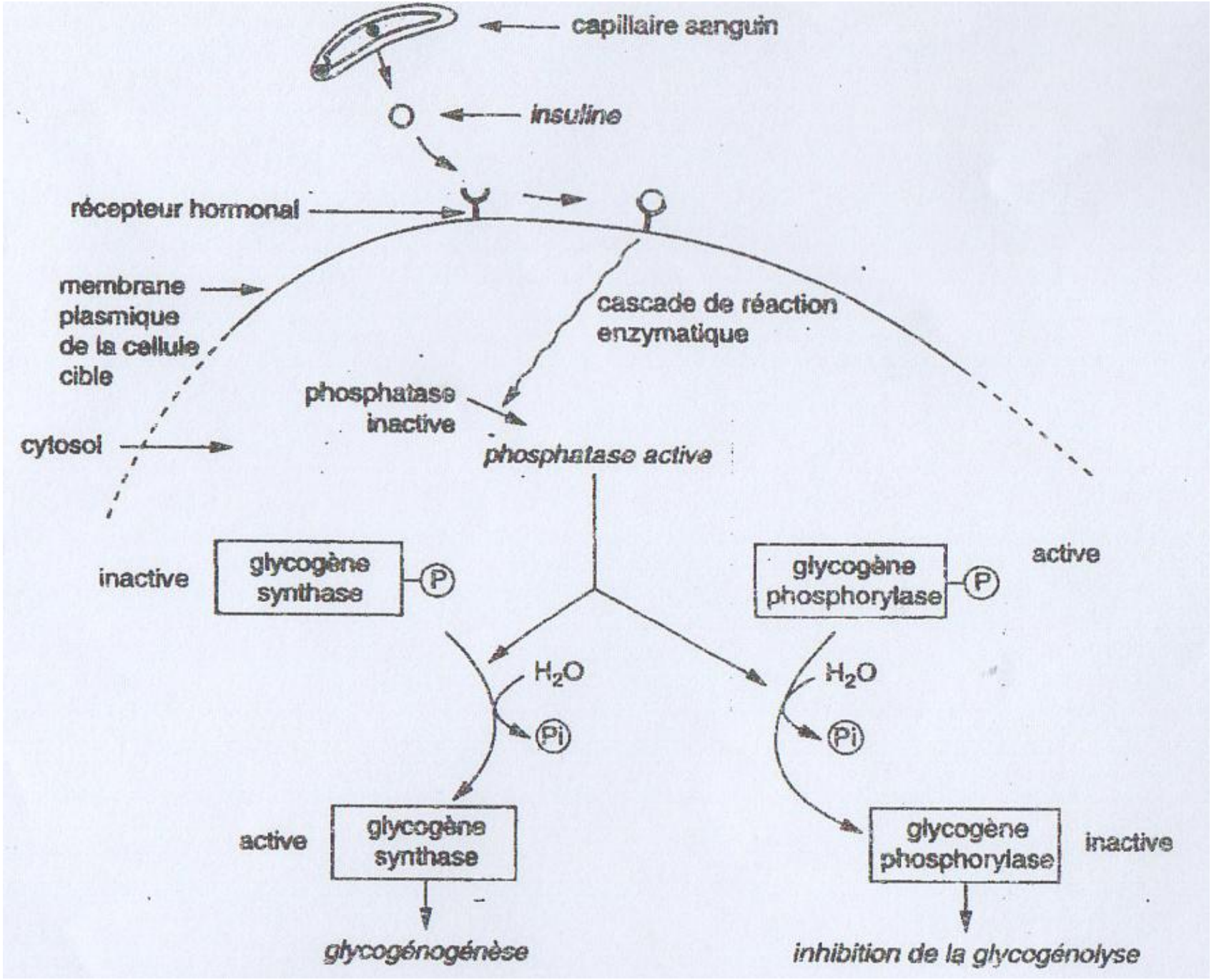

Hormone stéroïde
Protéine de transport
Récepteur
La transcription produit un ARNm
Nouvelle protéine
L'ARNm est traduit en protéine
ARNm
ADN

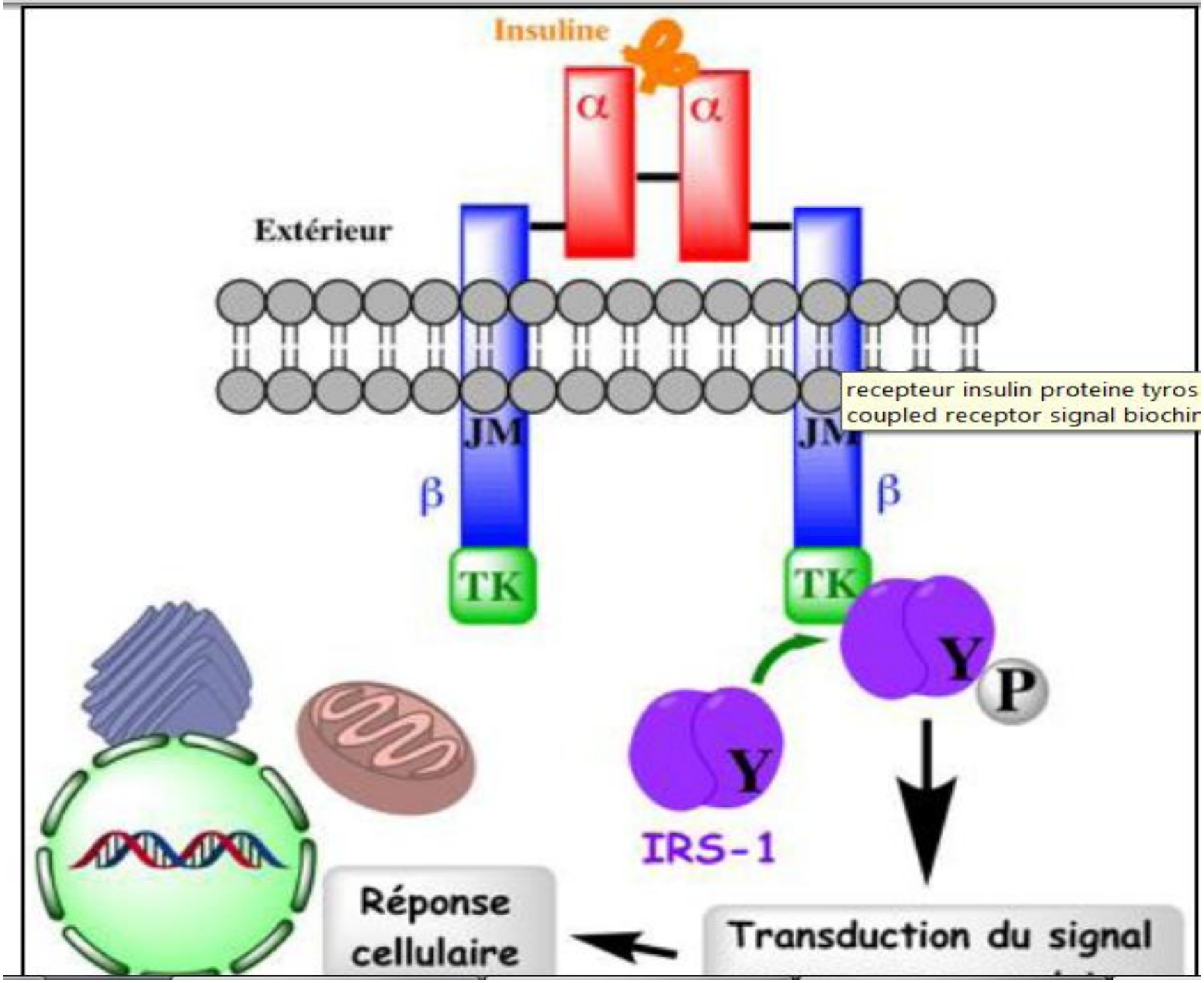
Insuline : hormone peptidique hétérodimérique formée de chaîne A (21 aa) et d'une chaîne B (30 aa). C'est une hormone hypoglycémiante.

Insuline (+ = activation ; - = inhibition)

+ Glycolyse
+ Glycogénogenèse
- Glycogénolyse

+ Synthèse du cholestérol en activant HMG CoA réductase (forme active déphosphorylée).


capillaire sanguin
insuline
récepteur hormonal
membrane plasmique de la cellule cible
cascade de réaction enzymatique
phosphatase inactive
cytosol
phosphatase active
inactive
glycogène synthase
P
active
glycogène phosphorylase
P
H2O
Pi
H2O
Pi
active
glycogène synthase
glycogène phosphorylase
inactive
glycogénogénèse
inhibition de la glycogénolyse


Insuline
α
α
Extérieur
JM
JM
β
β
TK
TK
recepteur insulin proteine tyros
coupled receptor signal biochir
Y
P
Y
IRS-1
Réponse cellulaire
Transduction du signal

L’insuline possède un **récepteur** membranaire **à tyrosine kinase.**

La liaison de l’insuline à l’une des 2 chaînes alpha de son récepteur entraîne sa transconformation qui active le domaine tyrosine kinase des chaînes béta.

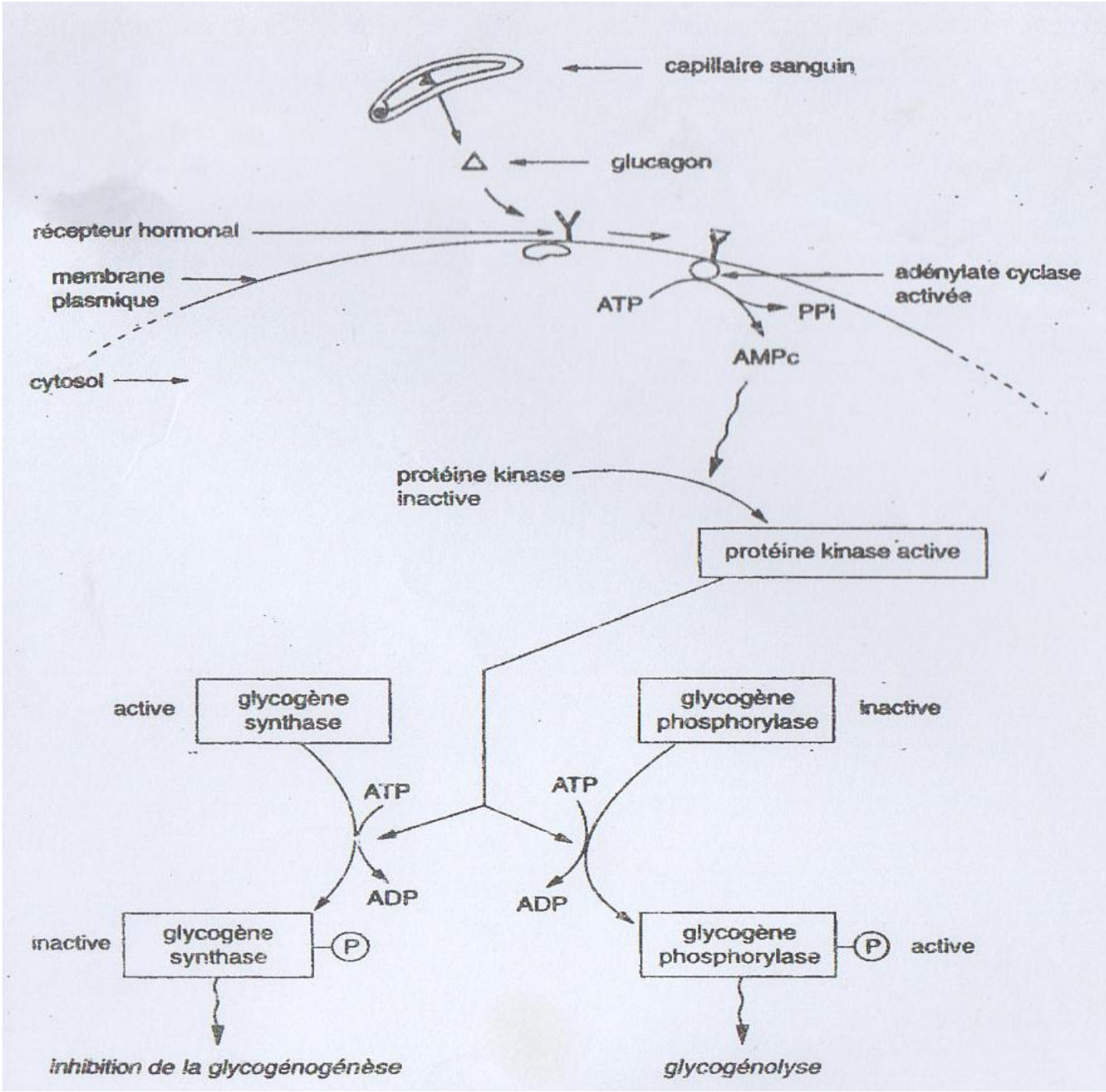
IRS = substrat du récepteur de l’insuline.

Glucagon

- **Polypeptide de 29 acides aminés.**
- **Hormone hyperglycémiante.**
- **Sécrétion par les cellules alpha des ilôts alpha de Langerhans du pancréas.**

Période post-prandiale : inhibition de sécrétion de glucagon.

Période de jeûne : sécrétion de glucagon.


capillaire sanguin
glucagon
récepteur hormonal
membrane plasmique
cytosol
adénylate cyclase activée
ATP
PPi
AMPc
protéine kinase inactive
protéine kinase active
active
glycogène synthase
glycogène phosphorylase
inactive
ATP
ATP
ADP
ADP
inactive
glycogène synthase
P
glycogène phosphorylase
P
active
Inhibition de la glycogénogénèse
glycogénolyse

Glucagon : (+ = activation ; - = inhibition)

+ *Glycogénolyse* : favorise la **dégradation du glycogène** par activation de la **glycogène phosphorylase** (forme phosphorylée).

+ *Néoglucogenèse* : **synthèse de Glc (glucose) à partir de substances non glucidiques.**

+ *Lipolyse* : favorise le **catabolisme des lipides** par activation de la **triglycéride lipase** (forme phosphorylée).

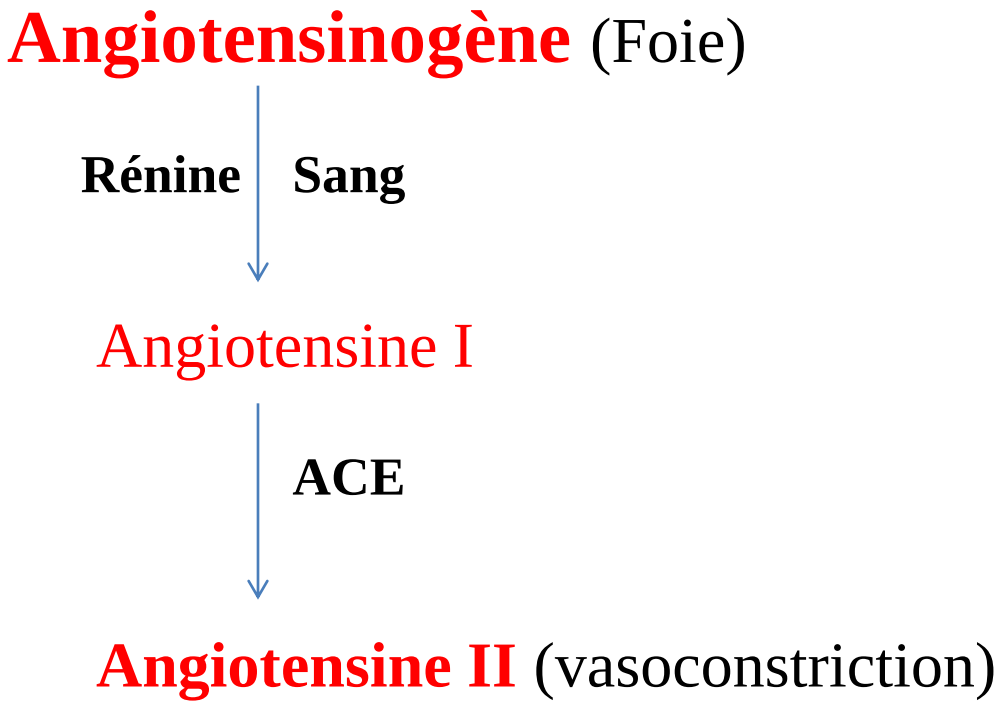
- *Glycolyse* (dimiution de l'activité de la **pyruvate kinase** et **phosphofructokinase**).

- *Glycogénogenèse* : freine le catabolisme du glycogène par inactivation de la **glycogène synthase**.

GH (somatotropine) = hormone de croissance
+ néoglucogenèse
+ lipolyse
+ synthèse protéique

La **prolactine est l'objet d'une inhibition permanente**, hormis les périodes de lactation, **par l'hypothalamus**. **Cette glande synthétise des facteurs d'inhibition de prolactine (PIF) dont le principal est la dopamine.**

La prolactine inhibe la sécrétion hypothalamique de FSH et LH, interrompant ainsi, au cours de la lactation, le cycle ovarien.



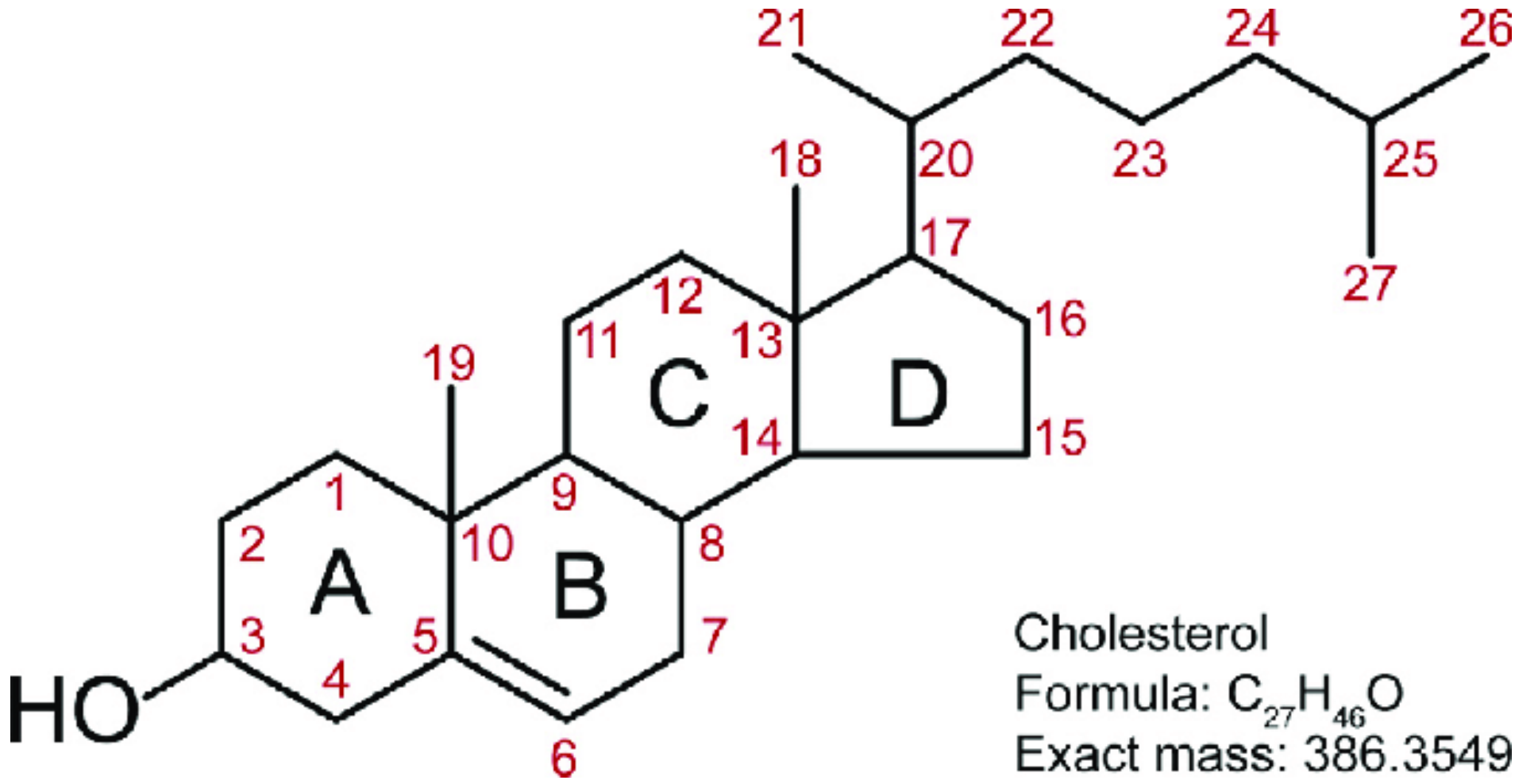
Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** sont des médicaments qui sont utilisés dans le **traitement de l'hypertension artérielle.**

Hormones lipophiles

- Hormones thyroïdiennes (**T3**, T4)
- Hormones stéroïdiennes

    *Œstrogènes (18 C, **17 beta oestradiol**, oestrone, estriol)*
    Progestérone (21 C)
    *Glucocorticoïdes (21 C, **cortisol**, corticostérone)*
    Minéralocorticoides (21 C, aldostérone)
    Androgènes (19 C, testostérone)

Toutes les hormones stéroïdiennes dérivent à partir du **cholestérol** qui possède 27 carbones.



Cholesterol

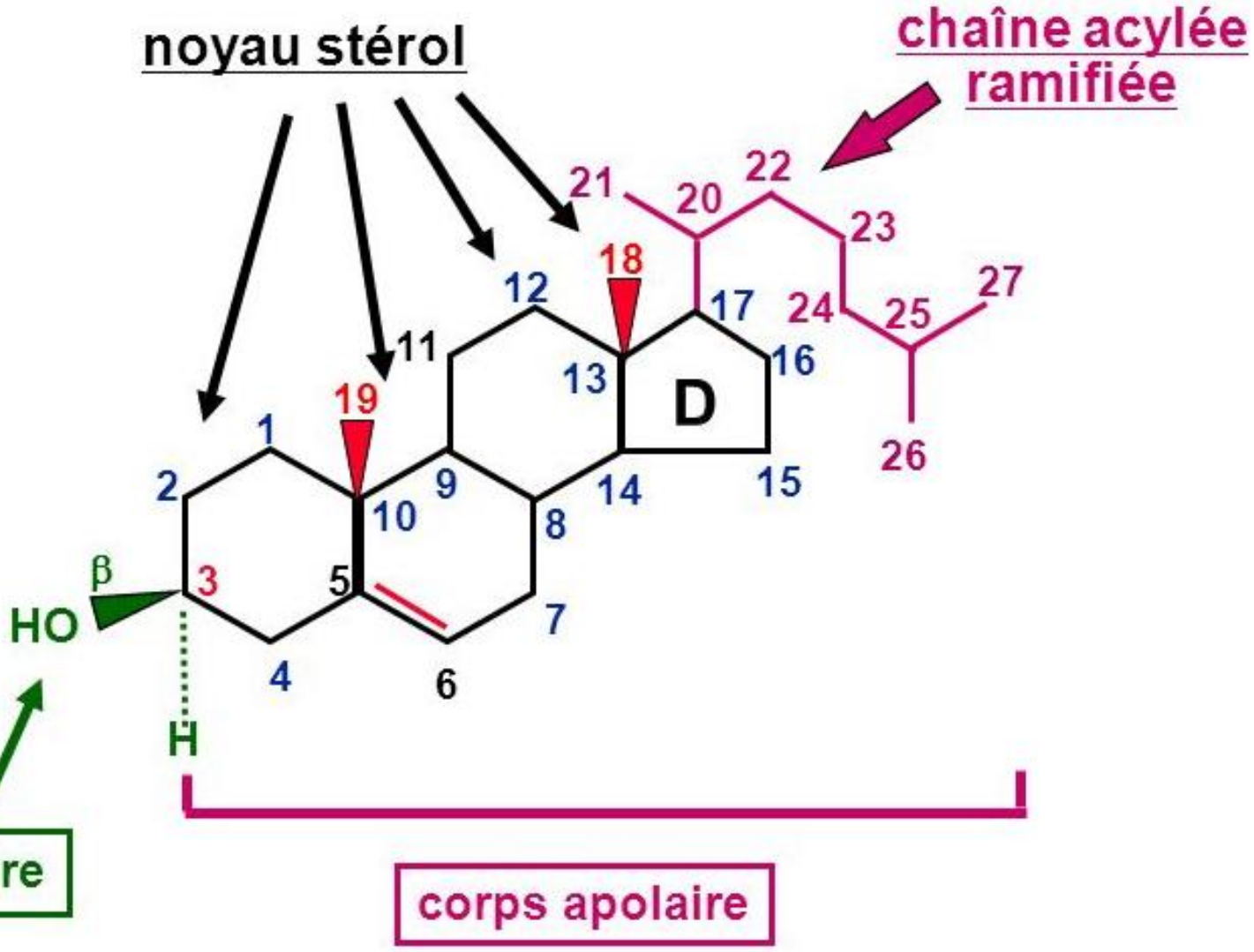
Formula: $C_{27}H_{46}O$

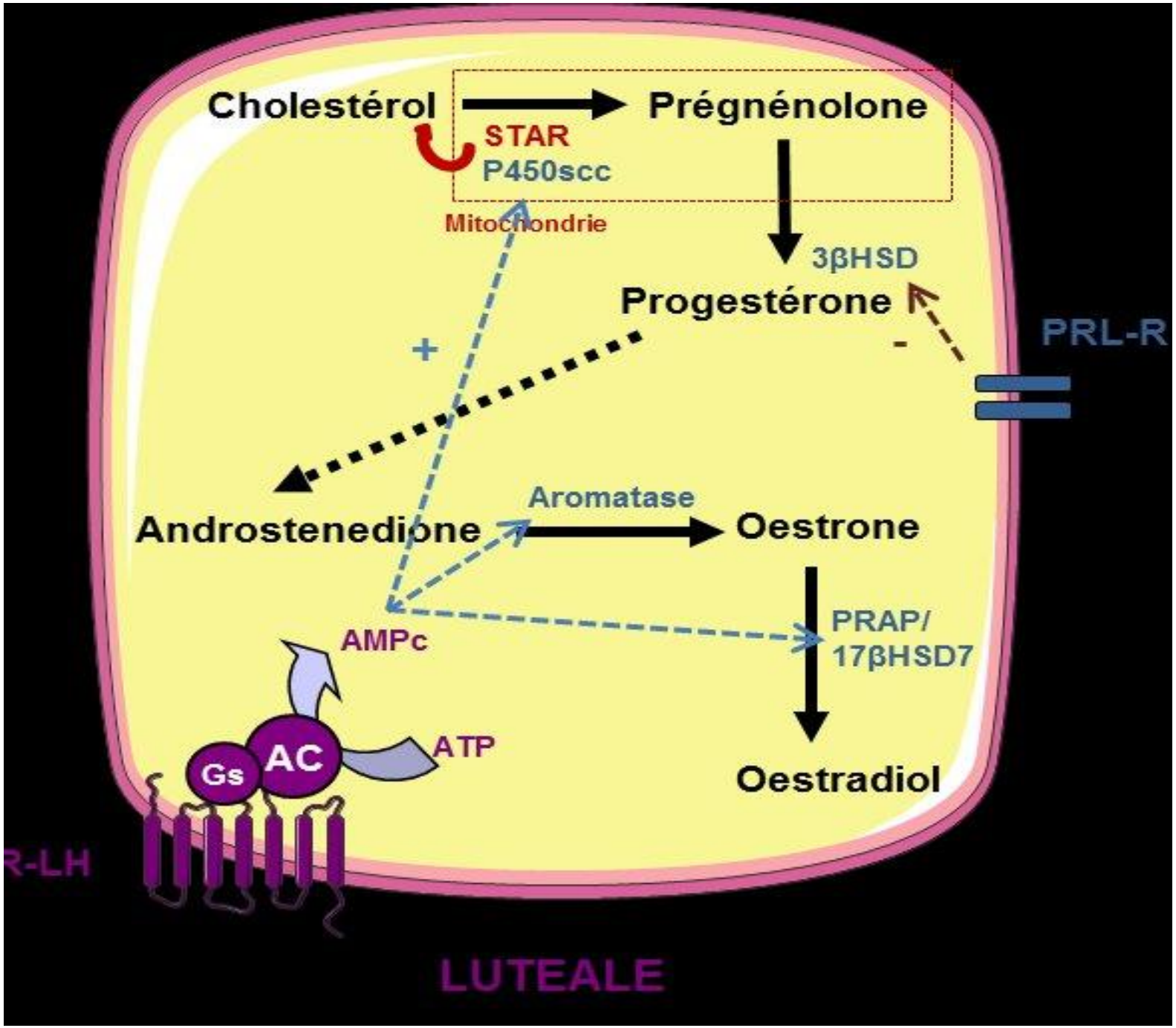
Exact mass: 386.3549

6 : CH

1,2... : CH_2

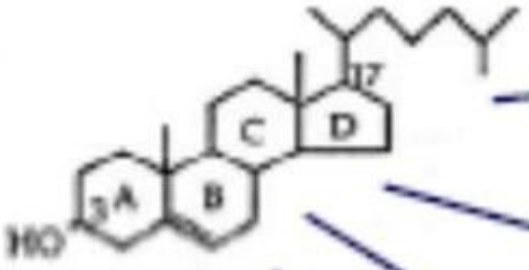
18,19... : CH_3



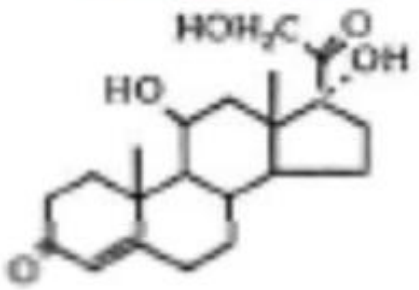

Cholestérol
STAR
P450scc
Prégnénolone
Mitochondrie
3βHSD
Progestérone
+
-
PRL-R
Aromatase
Androstenedione
Oestrone
AMPc
PRAP/
17βHSD7
ATP
Gs
AC
Oestradiol
R-LH
LUTEALE

Hormones stéroïdes structure

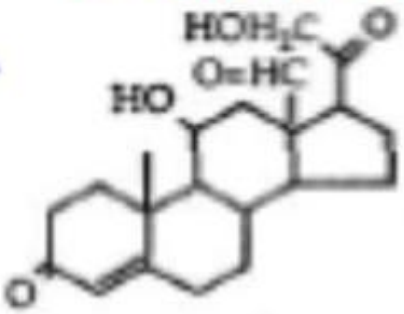
cholesterol C27



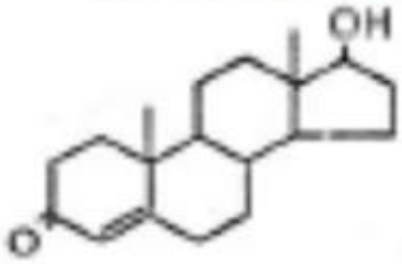
cortisol C21



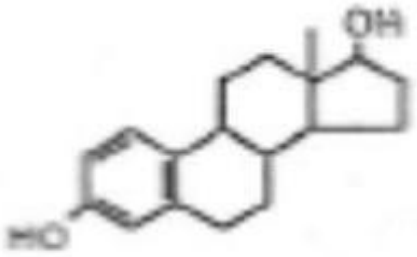
aldostérone C21



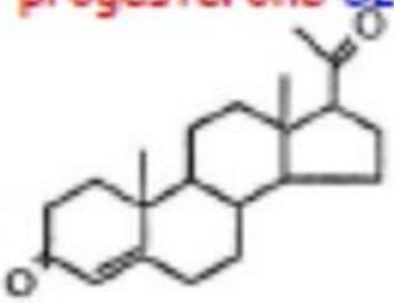
testostérone C19

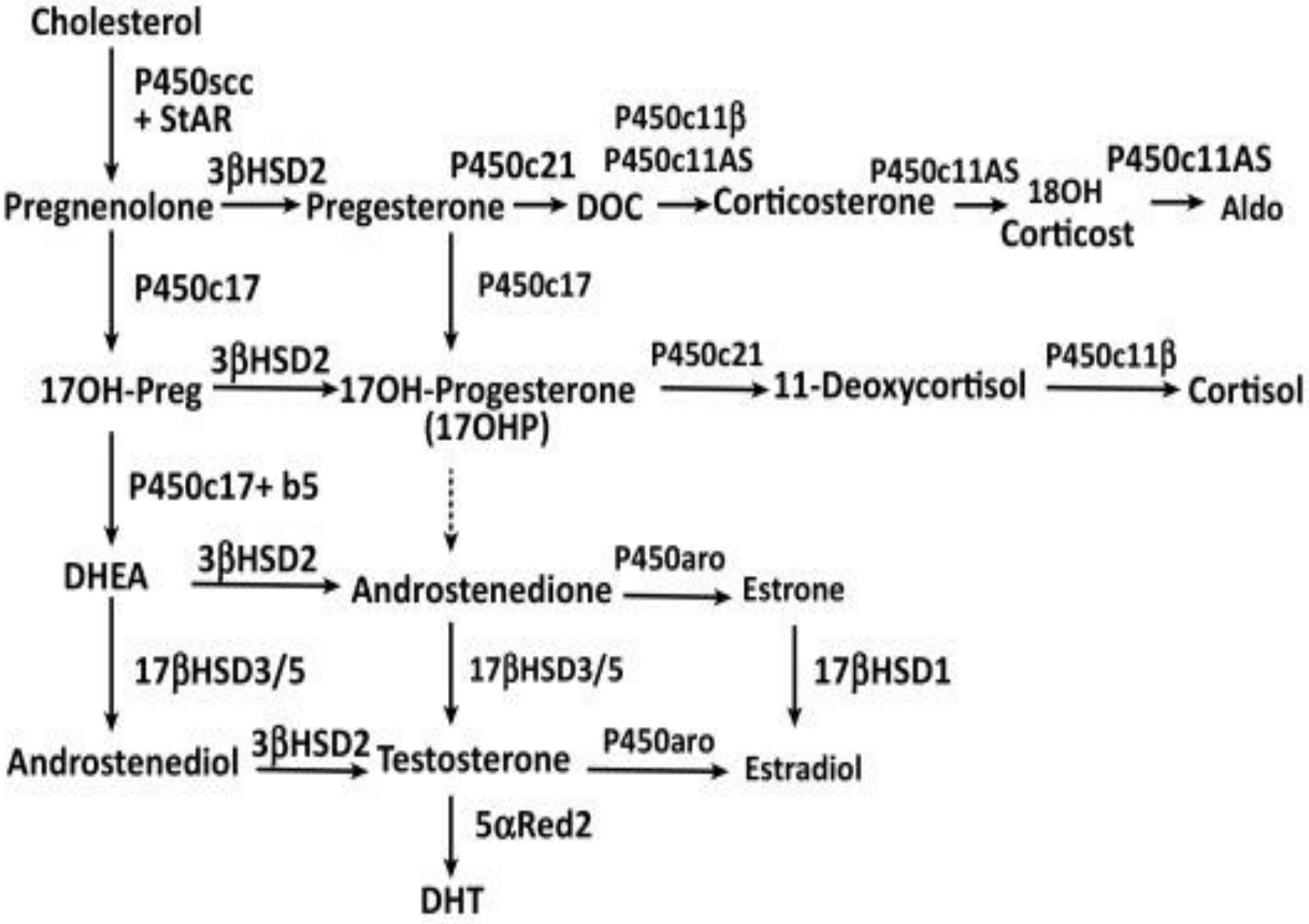


estradiol C18

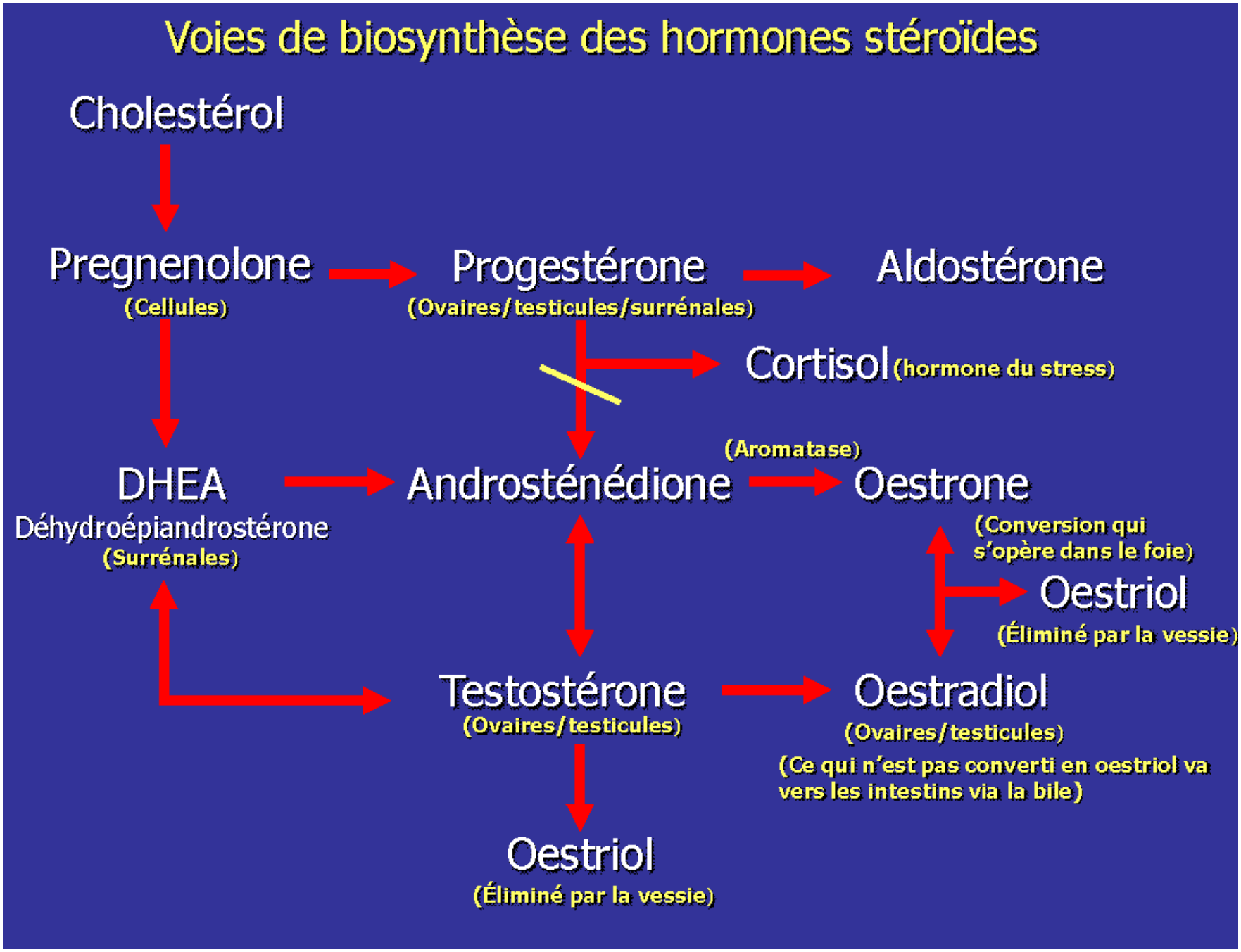


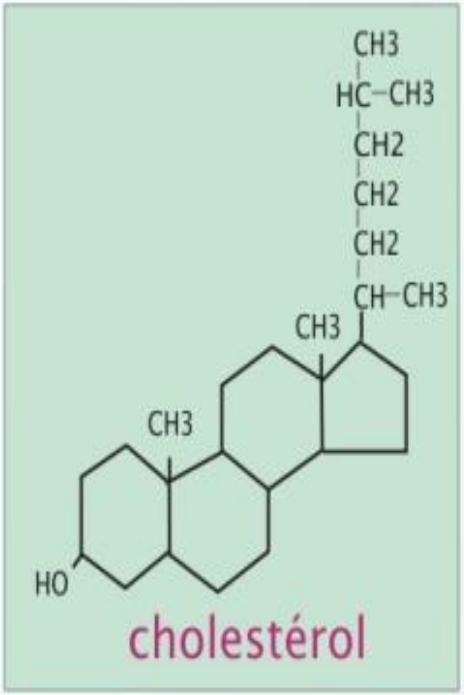
progesterone C21





P450scc = cytochrome P450 side chain clivage

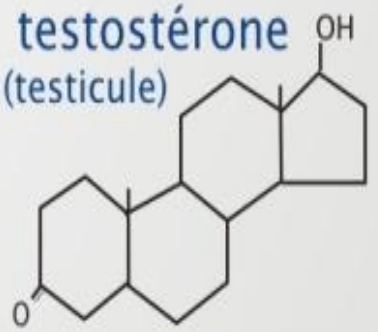

Voies de biosynthèse des hormones stéroïdes
Cholestérol
Pregnenolone
(Cellules)
Progestérone
(Ovaires/testicules/surrénales)
Aldostérone
Cortisol (hormone du stress)
DHEA
Déhydroépiandrostérone
(Surrénales)
Androsténédione
(Aromatase)
Oestrone
(Conversion qui s'opère dans le foie)
Oestriol
(Éliminé par la vessie)
Testostérone
(Ovaires/testicules)
Oestradiol
(Ovaires/testicules)
(Ce qui n'est pas converti en oestriol va vers les intestins via la bile)
Oestriol
(Éliminé par la vessie)



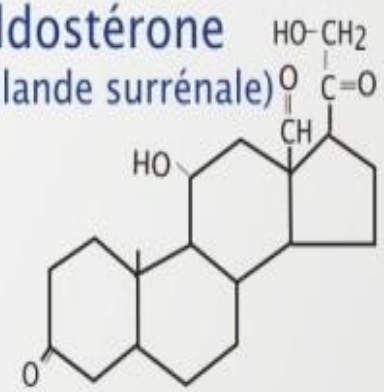
cholestérol

cortisol
(glande surrénale)

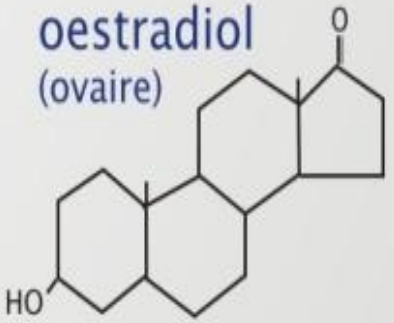
testostérone
(testicule)



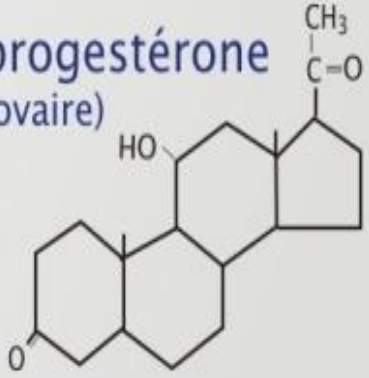
aldostérone
(glande surrénale)



oestradiol
(ovaire)



progestérone
(ovaire)



cholestérol, précurseur dans la synthèse des hormones stéroïdes

4. Synthèse des estrogènes (C18)

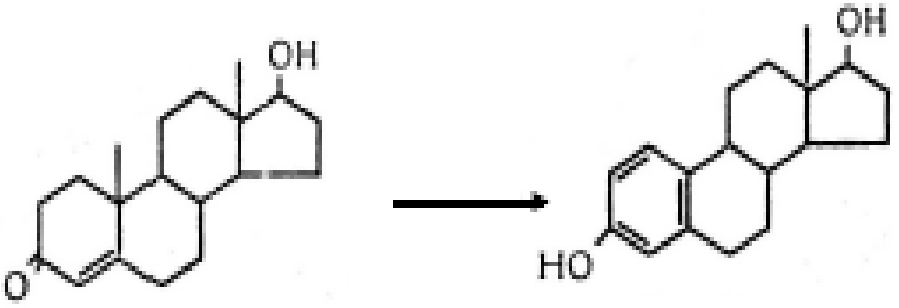
- hydrogénation en C3
- perte du C19
- réarrangement phénolique cycle A

- 1 structure: P450 aro (gène = CYP19A1) = aromatase
- nombreux promoteurs géniques, régulations différentes en fonction du tissu (granulosa, placenta,… testicule,+++ tissu périphériques)

androstenedione

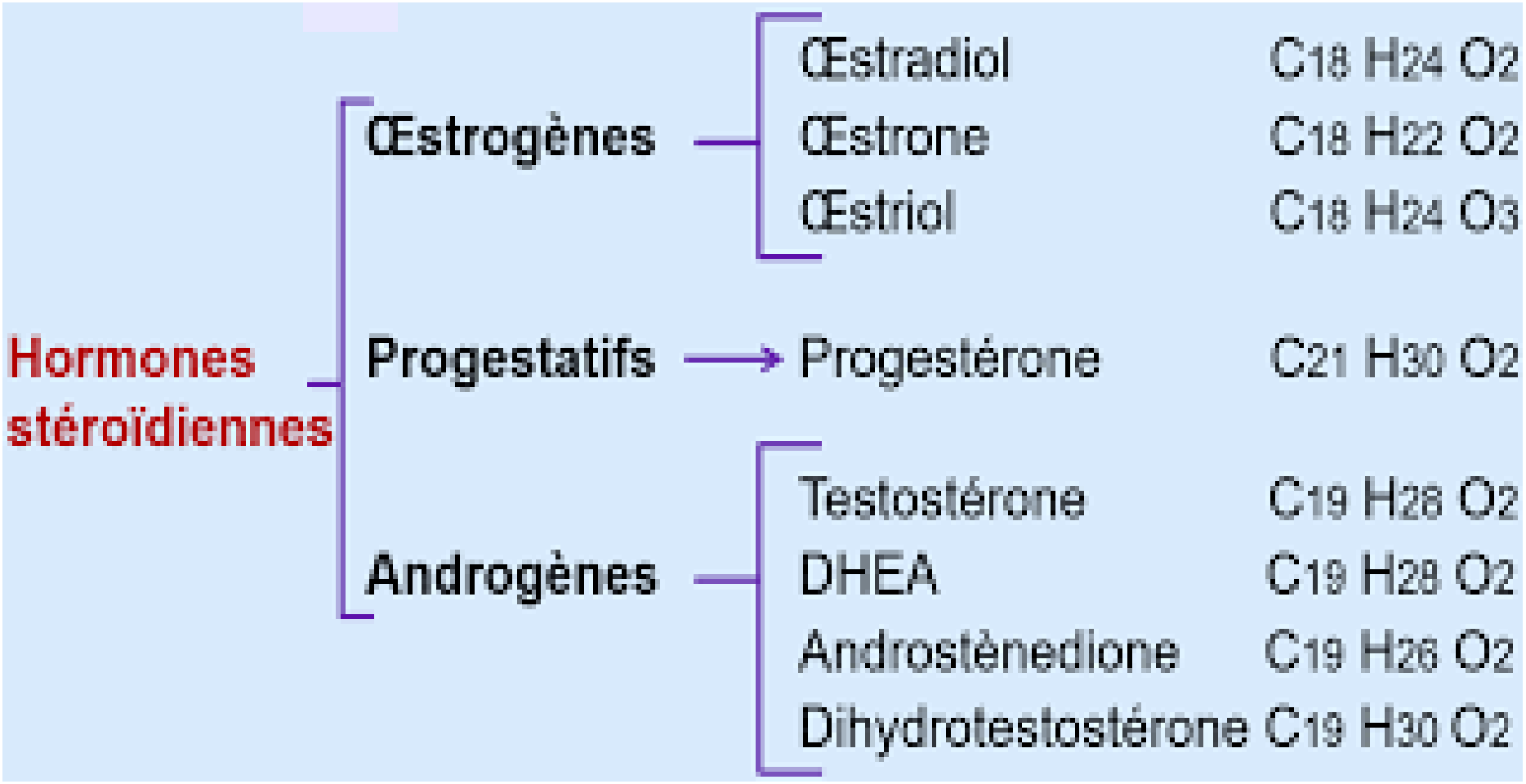
estrone (E1)

testostérone



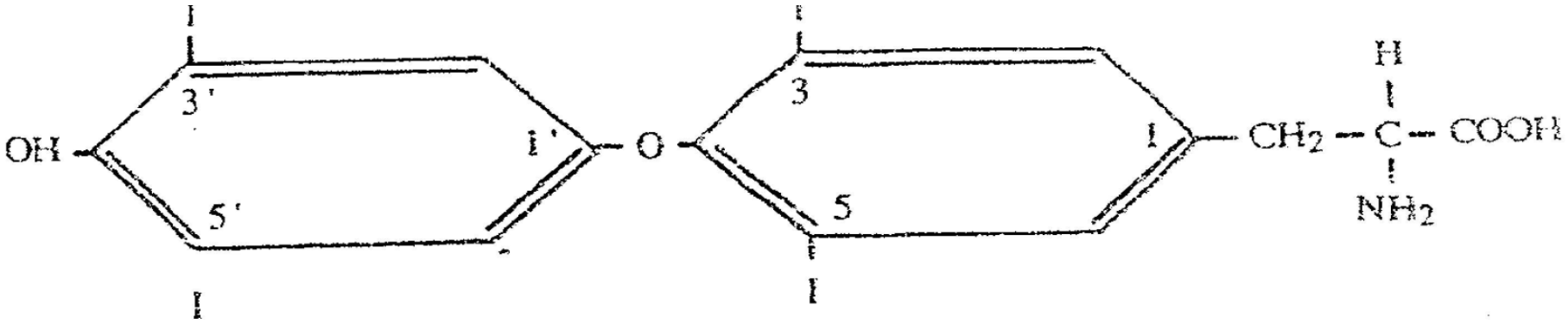
estradiol (E2)

les estrogènes dérivent des androgènes

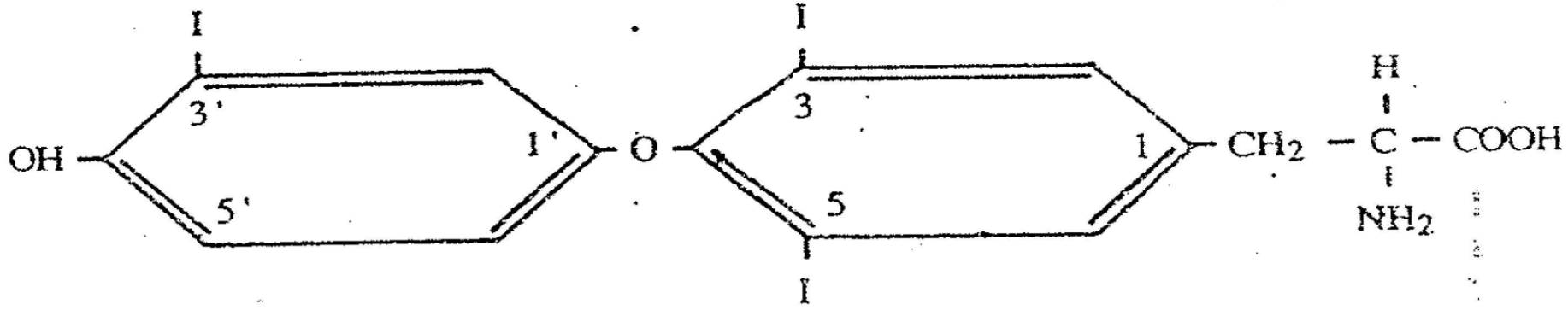


L'oestradiol (E2) est **l'oestrogène fort** car il se fixe avec une **grande affinité à son récepteur**.

L'oestriol exerce une faible activité oestrogénique et c'est la forme de dégradation de l'oestradiol et l'oestrone.



L 3 - 5 - 3' - 5' - Tétraiodothyronine ou thyroxine



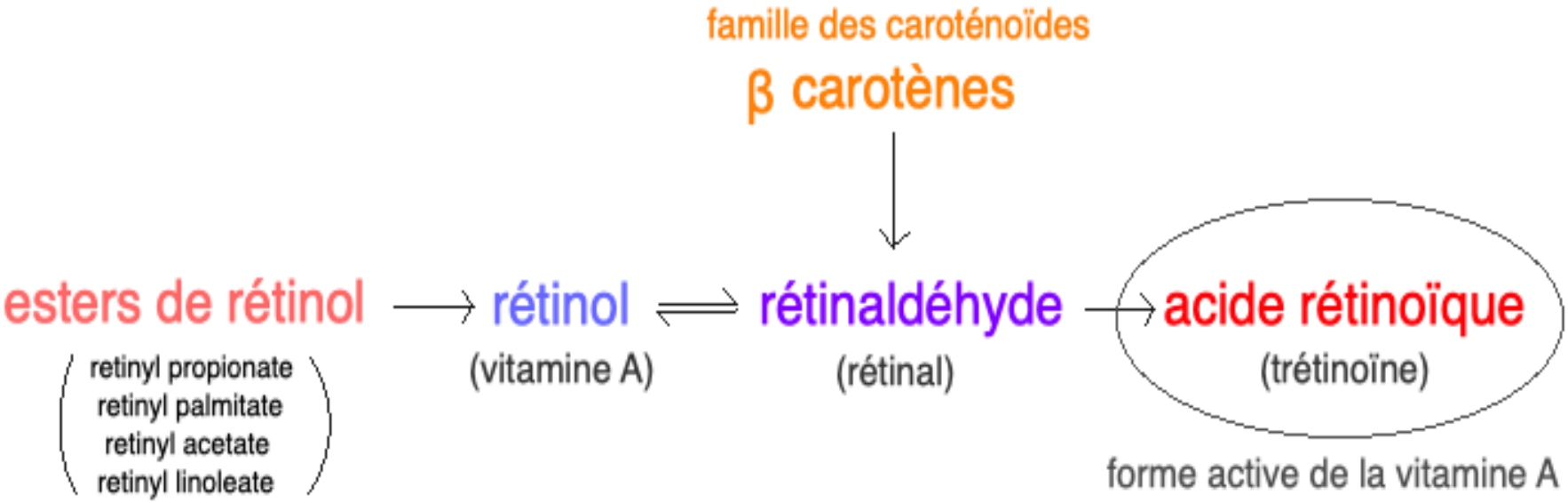
L 3 - 5 - 3' - Triiodothyronine

Il existe une autre forme, 3, 3', 5'de triiodothyronine qui est biologiquement inactive.

Une **hormone lipophile** possède un **récepteur intracytoplasmique (nucléaire)** monocaténaire à plusieurs domaines fonctionnels.

Les hormones lipophiles possèdent des récepteurs qui appartiennent à la **superfamille des récepteurs nucléaires :**

- **Récepteurs des hormones stéroidiennes.**
- **Récepteurs de la vitamine D3 (cholécalciférol).**
- **Récepteurs des hormones thyroidiennes (T3, T4).**
- **Récepteurs de l'acide rétinoique.**
- **Récepteurs orphelins.**



Les **dérivés naturels** de la vitamine A sont l'**acide rétinoïque** et son isomère l'**acide 9-cis-rétinoique**[1]. Ces molécules liposolubles influencent le développement embryonnaire chez plusieurs vertébrés via une action régulatrice sur l'expression de gènes cibles. Plus spécifiquement, ils jouent un rôle durant la gastrulation, l'organogénèse et la formation de tissus.

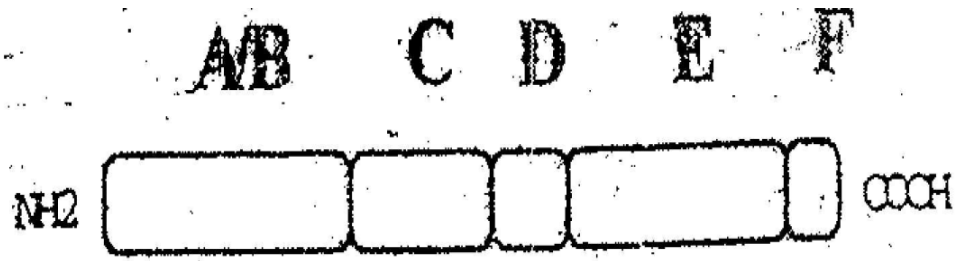
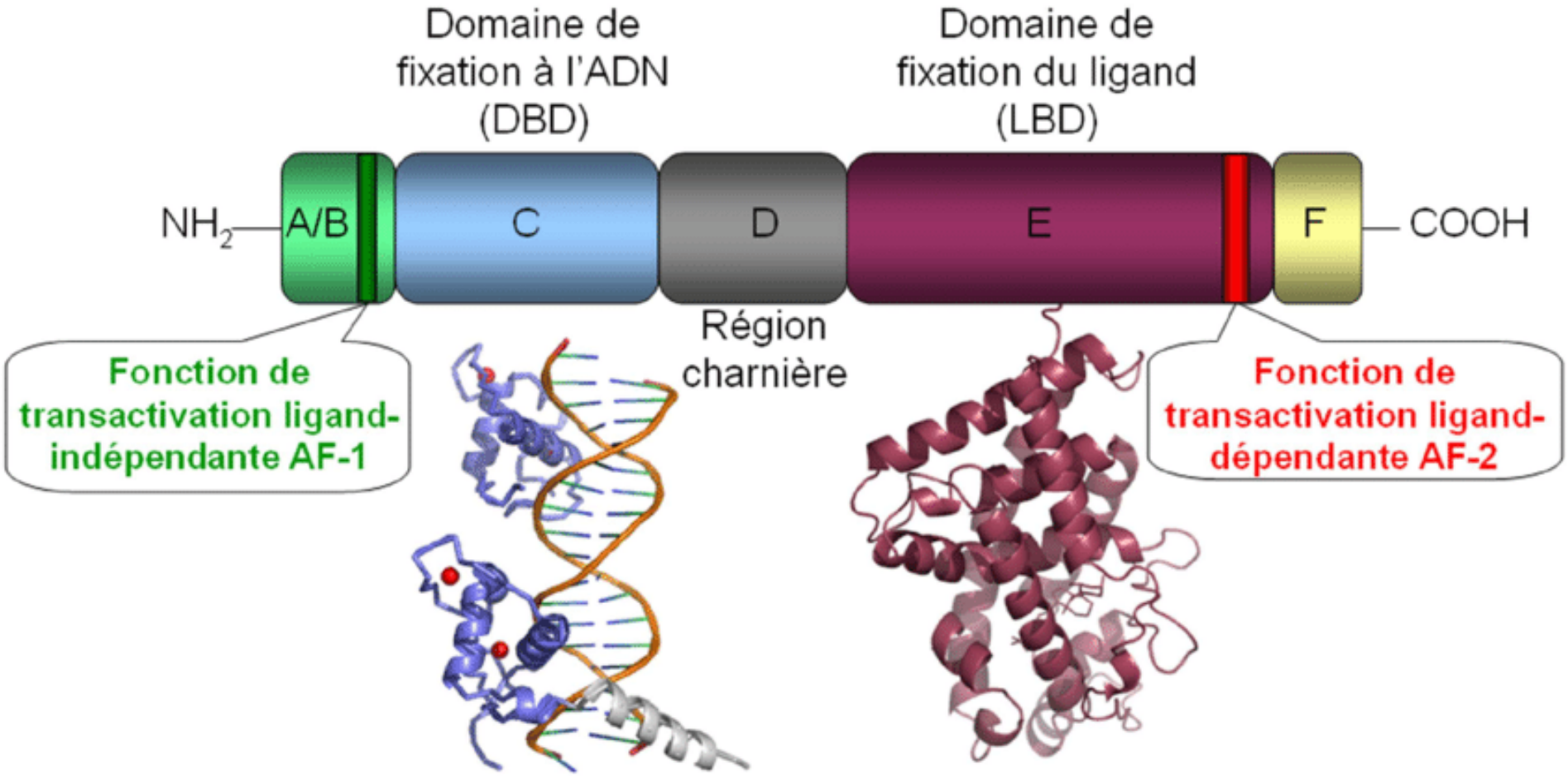
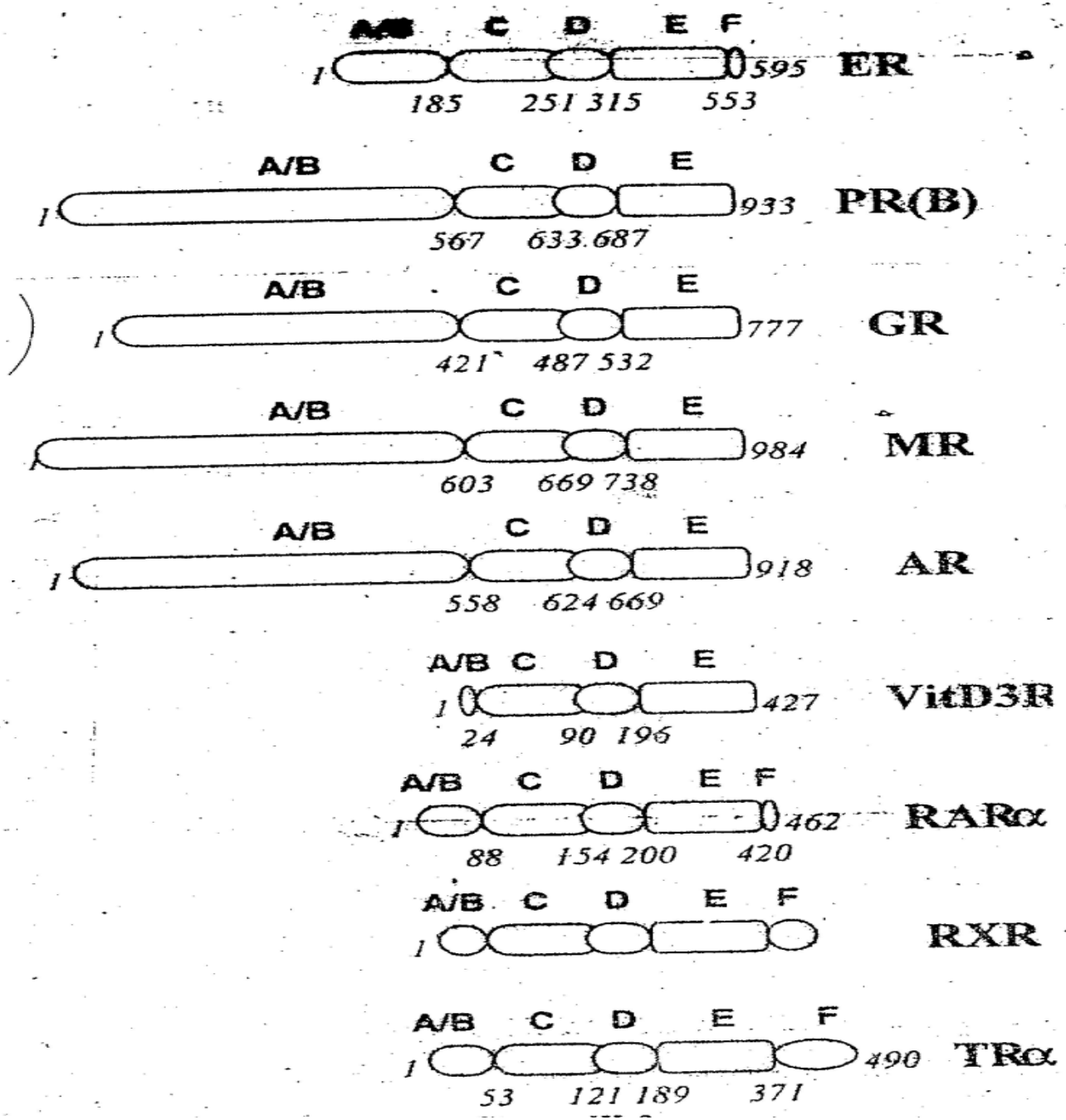


Figure III-2

Organisation générale des récepteurs nucléaires

- la région A/B est une région d'activation ou de modulation transcriptionnelle,
- la région C est la région de liaison à l'ADN ,
- la région D est une région jouant un rôle important dans la localisation nucléaire des récepteurs,
- la région E est la région de liaison du ligand mais est également une région de régulation transcriptionnelle et de dimérisation du récepteur,
- la région F n'est pas toujours présente et joue un rôle mal défini.

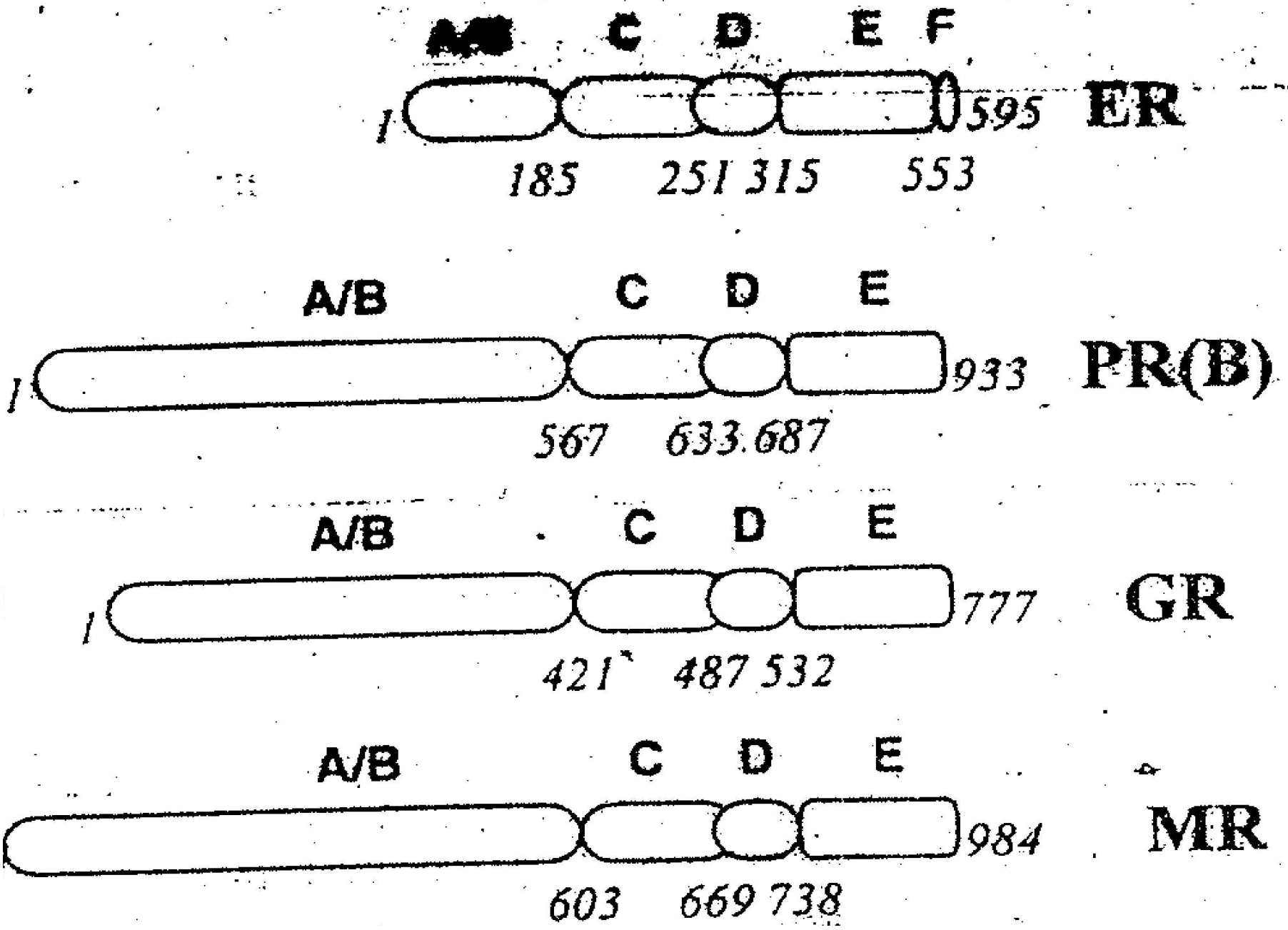

Domaine de fixation à l'ADN (DBD)
Domaine de fixation du ligand (LBD)
NH2
A/B
C
D
E
F
COOH
Région charnière
Fonction de transactivation ligand-indépendante AF-1
Fonction de transactivation ligand-dépendante AF-2

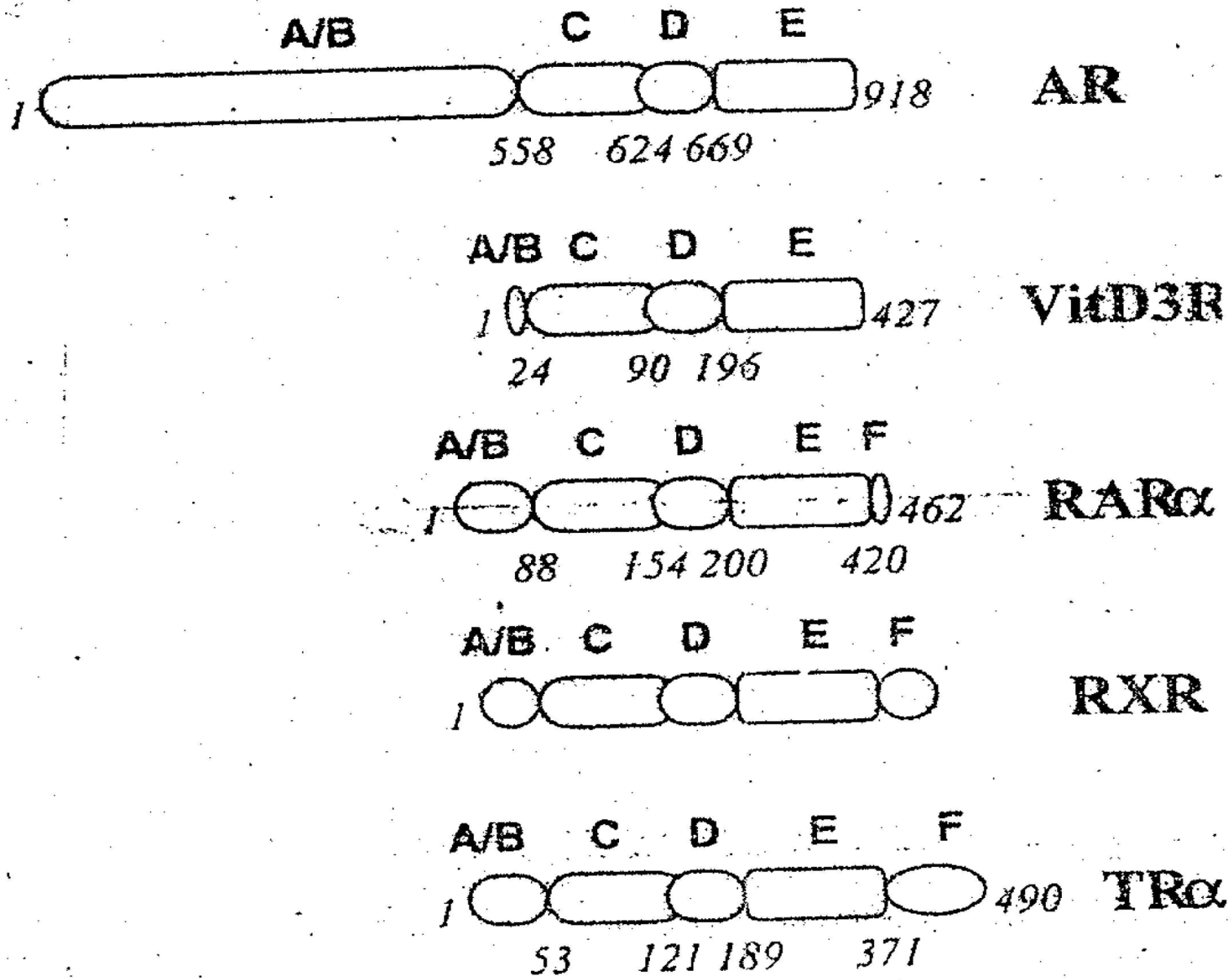

A/B C D E F
1
595
ER
185 251 315 553
A/B C D E
1
933
PR(B)
567 633 687
A/B C D E
1
777
GR
421 487 532
A/B C D E
984
MR
603 669 738
A/B C D E
1
918
AR
558 624 669
A/B C D E
1
427
VitD3R
24 90 196
A/B C D E F
1
462
RARα
88 154 200 420
A/B C D E F
1
RXR
A/B C D E F
1
490
TRα
53 121 189 371

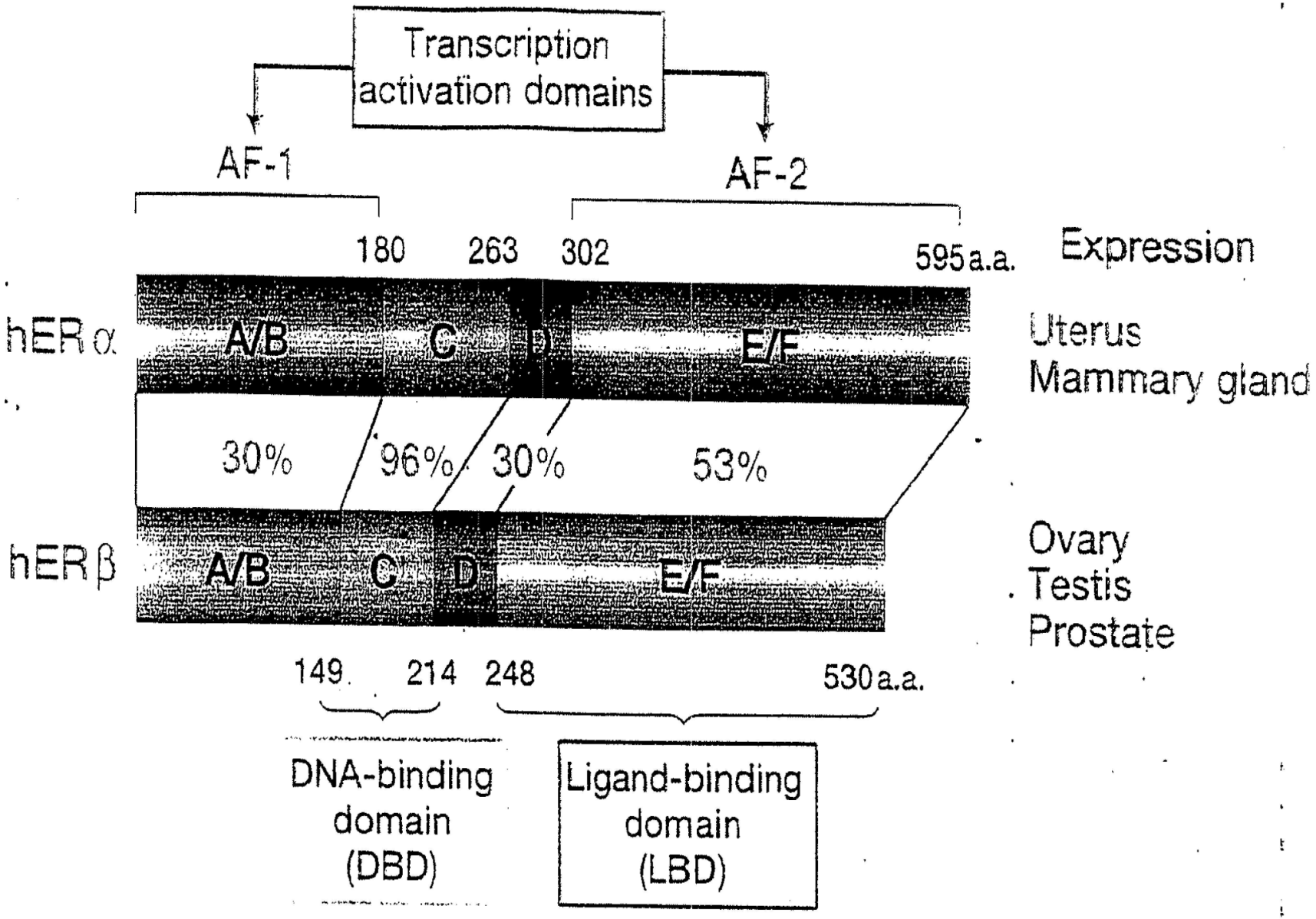
Présentation schématique de la structure des récepteurs nucléaires humains:

ER : récepteur des oestrogènes.
PR (B) : forme B du récepteur de la progestérone.
GR : récepteur des glucocorticoides.
MR : récepteur des minéralocorticoides.
AR : récepteur des androgènes.
VitD3R : récepteur de la vitamine D3.
RAR : récepteur de l'acide rétinoique (trans).
RXR : récepteur de l'acide rétinoique (cis).
TR : récepteur des hormones thyroidiennes.

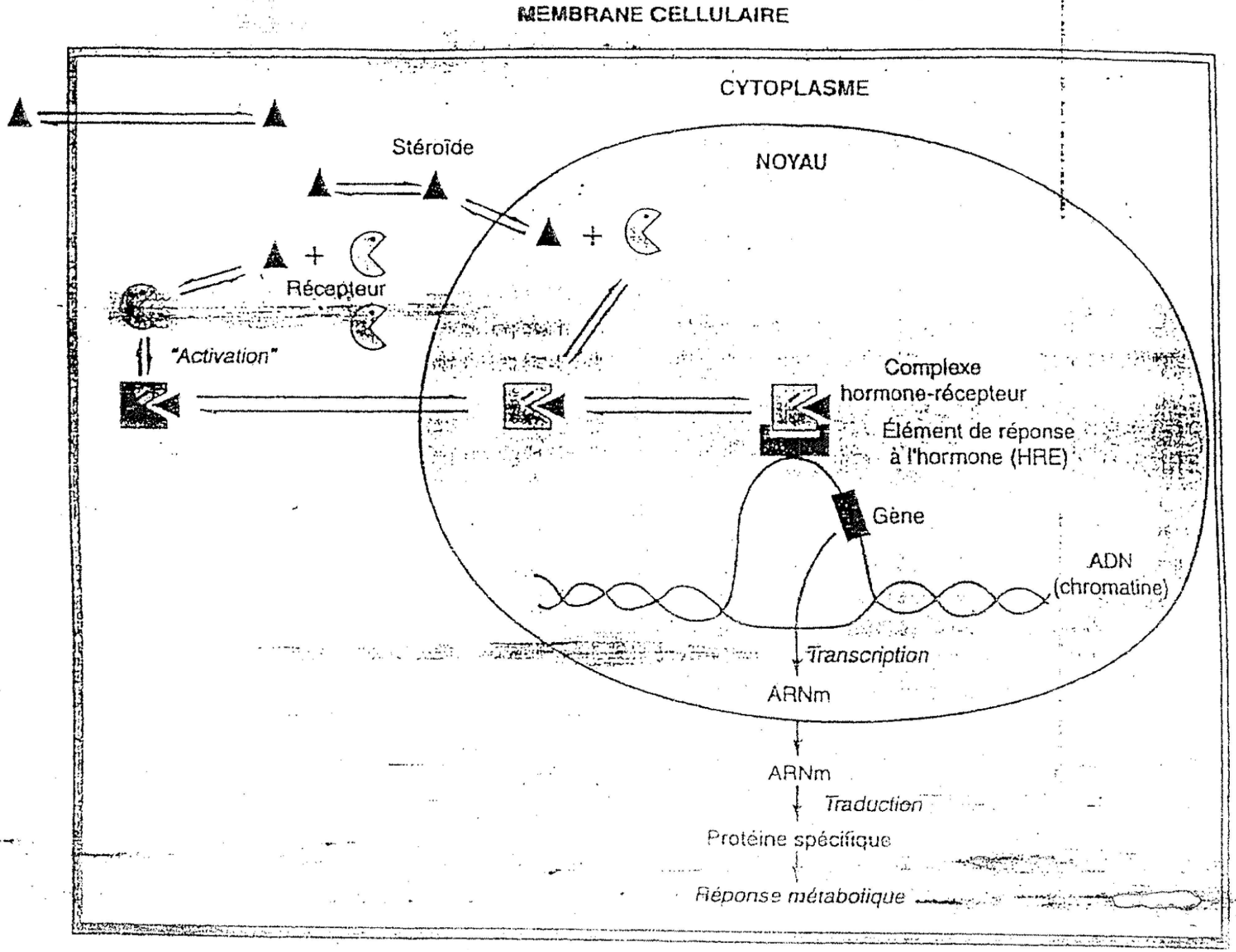
Les nombres indiquent les positions des résidus d'acides aminés aux frontières des différents domaines.

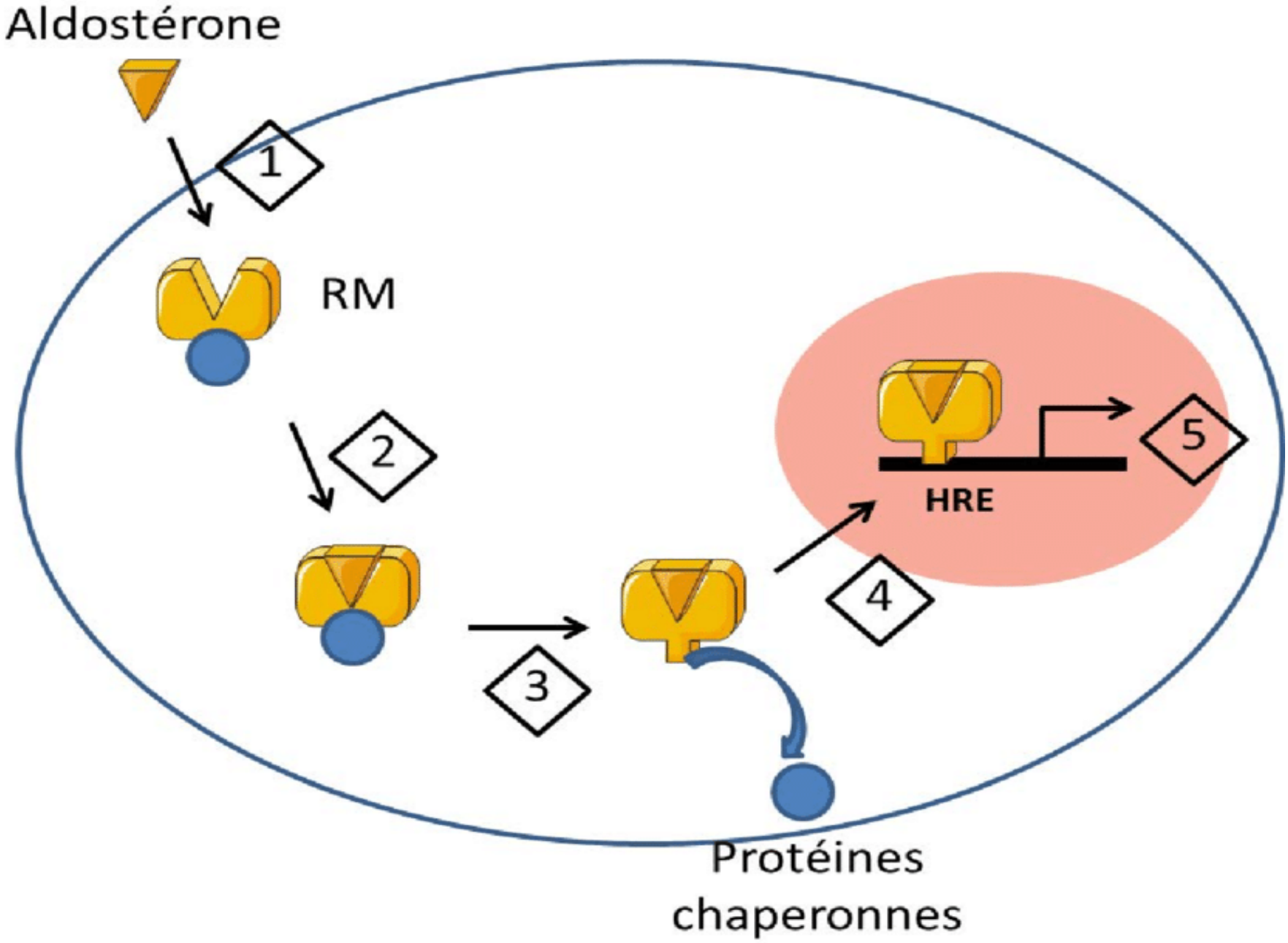

C
D
E
F
1
595
ER
185
251
315
553
A/B
C
D
E
1
933
PR(B)
567
633
687
A/B
C
D
E
1
777
GR
421
487
532
A/B
C
D
E
984
MR
603
669
738

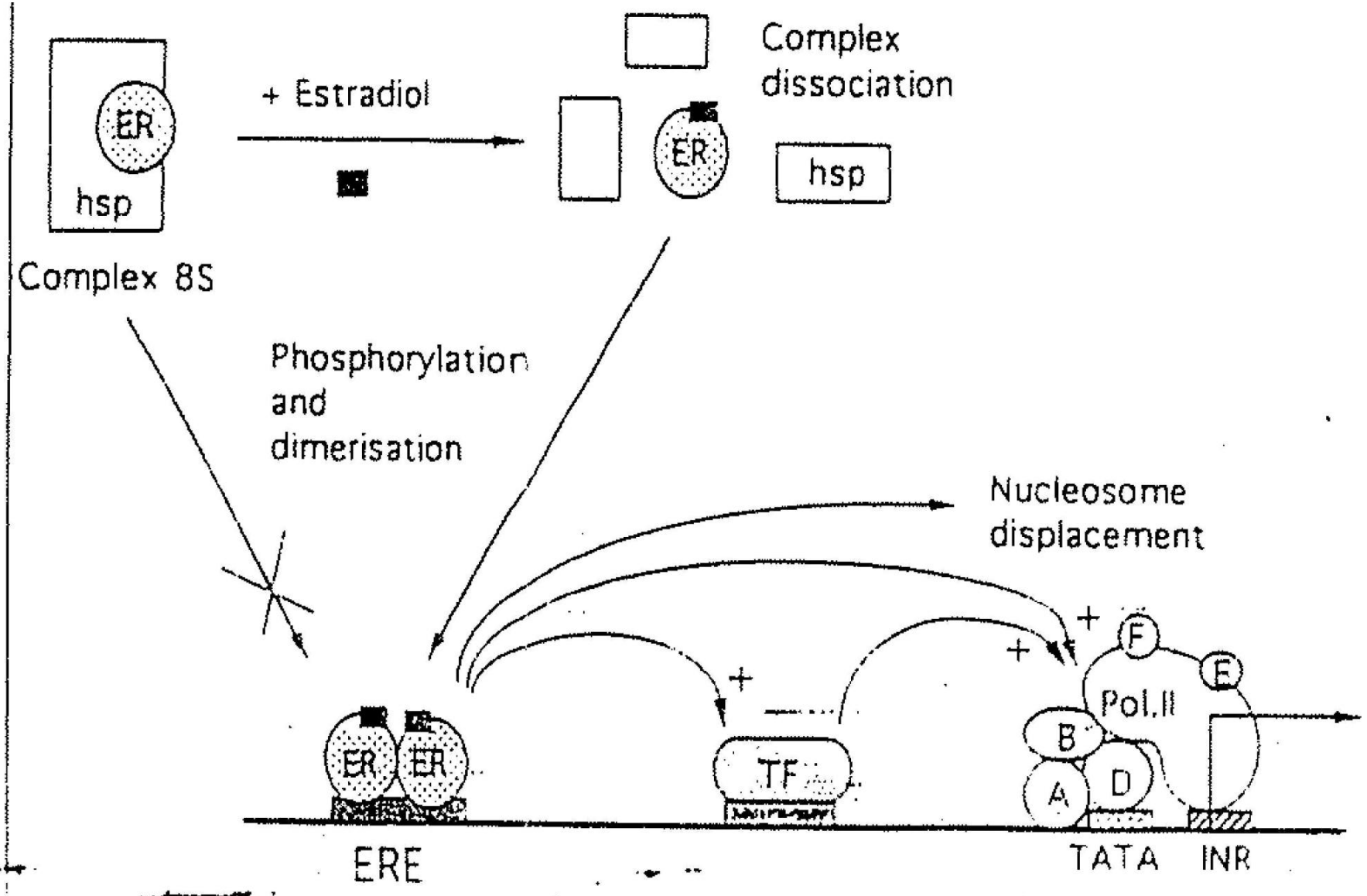

A/B
C
D
E
1
918
AR
558
624
669
A/B
C
D
E
1
427
VitD3R
24
90
196
A/B
C
D
E
F
1
462
RARα
88
154
200
420
A/B
C
D
E
F
1
RXR
A/B
C
D
E
F
1
490
TRα
53
121
189
371

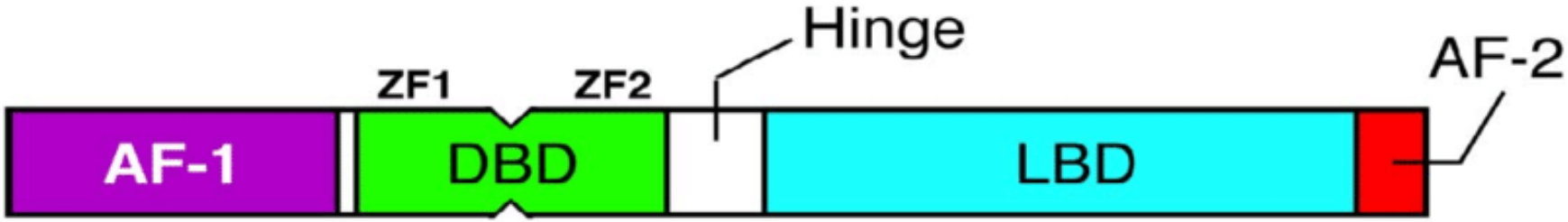


Human estrogen receptor alpha
Human estrogen receptor beta

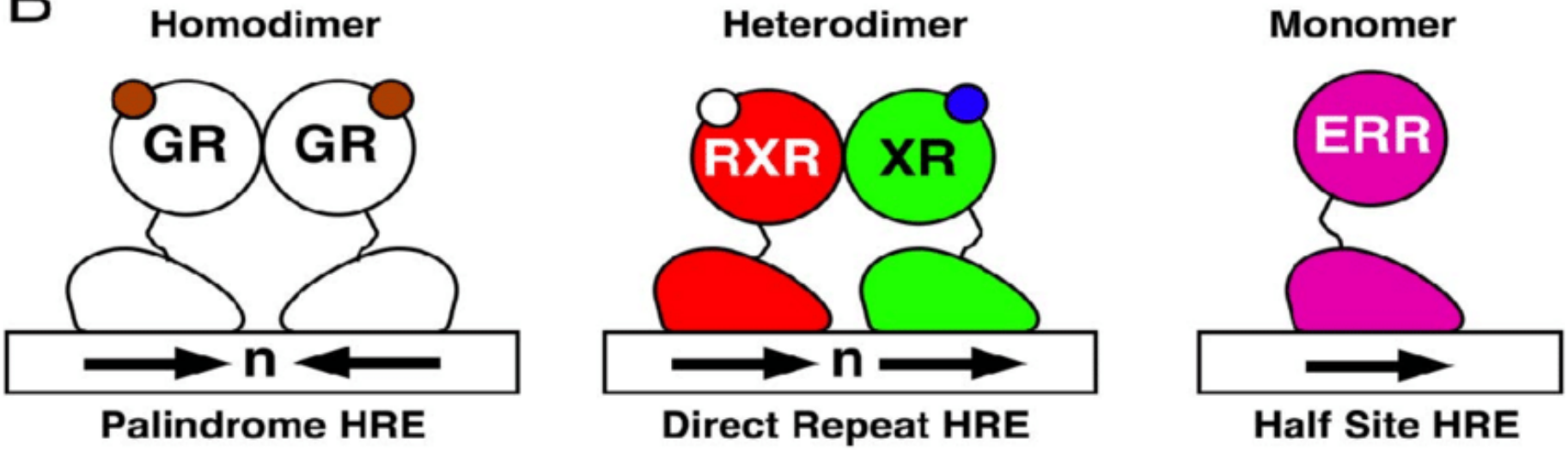

MEMBRANE CELLULAIRE
CYTOPLASME
Stéroïde
NOYAU
Récepteur
"Activation"
Complexe
hormone-récepteur
Élément de réponse
à l'hormone (HRE)
Gène
ADN
(chromatine)
Transcription
ARNm
ARNm
Traduction
Protéine spécifique
Réponse métabolique


Aldostérone
1
RM
2
3
4
HRE
5
Protéines
chaperonnes


ER
hsp
+ Estradiol
Complex dissociation
ER
hsp
Complex 8S
Phosphorylation and dimerisation
Nucleosome displacement
ER ER
TF
F
E
Pol.II
B
A
D
ERE
TATA
INR
5'-GGTCANNNTGACC-3'
reinitiation complex
of transcription


Hinge
ZF1
ZF2
AF-2
AF-1
DBD
LBD

B


Homodimer
Heterodimer
Monomer
GR
GR
RXR
XR
ERR
n
n
Palindrome HRE
Direct Repeat HRE
Half Site HRE

Mécanisme d'action des hormones lipophiles

Etat inactif : Récepteur+ HSP (protéines de choc thermique)

Etat actif : Récepteur + Hormone (dissociation des HSP).

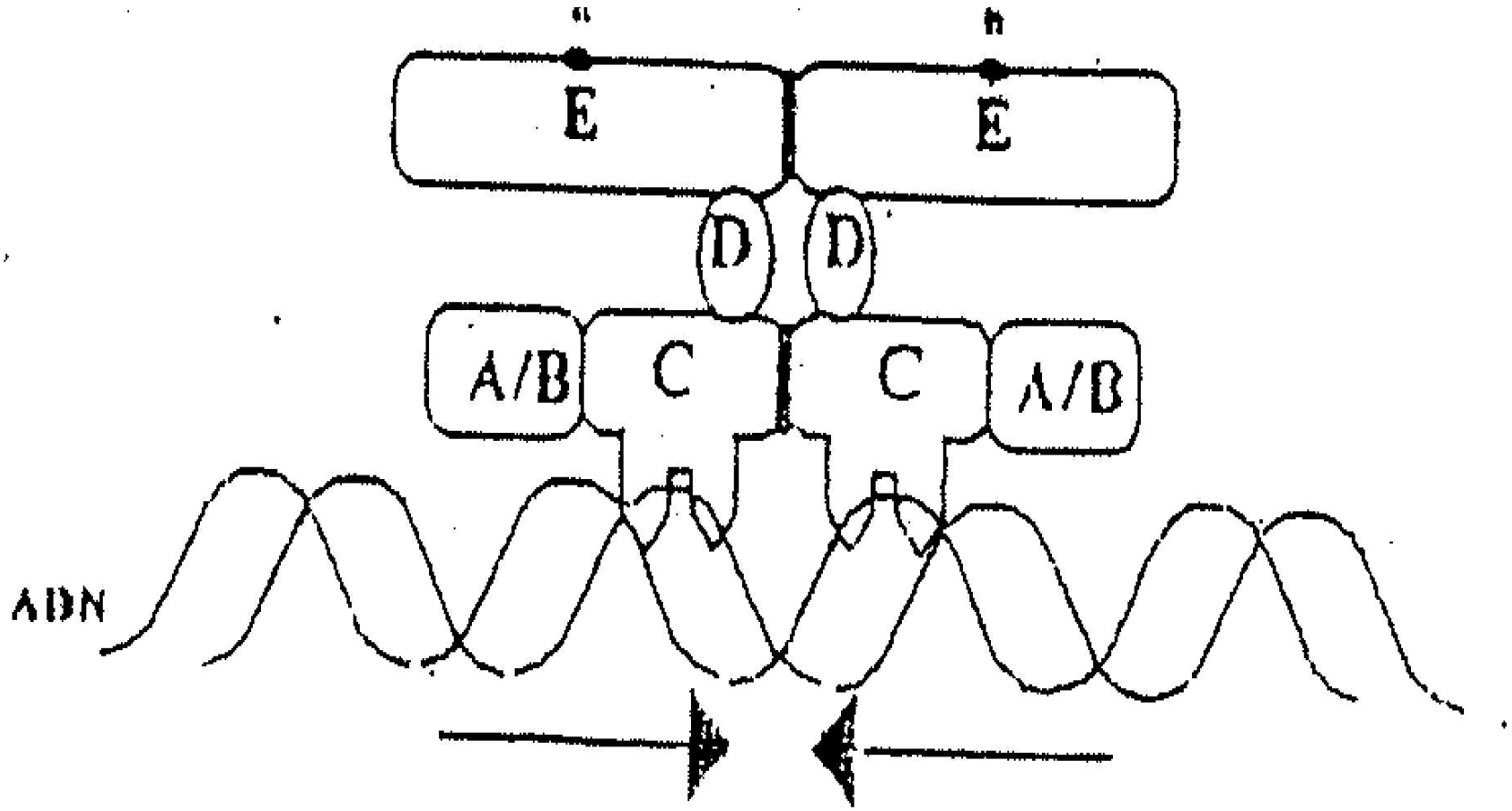
4 étapes : **Phosphorylation, Dimérisation, Liaison à l'ADN, Action transcriptionnelle (activation ou inhibition de la transcription).**

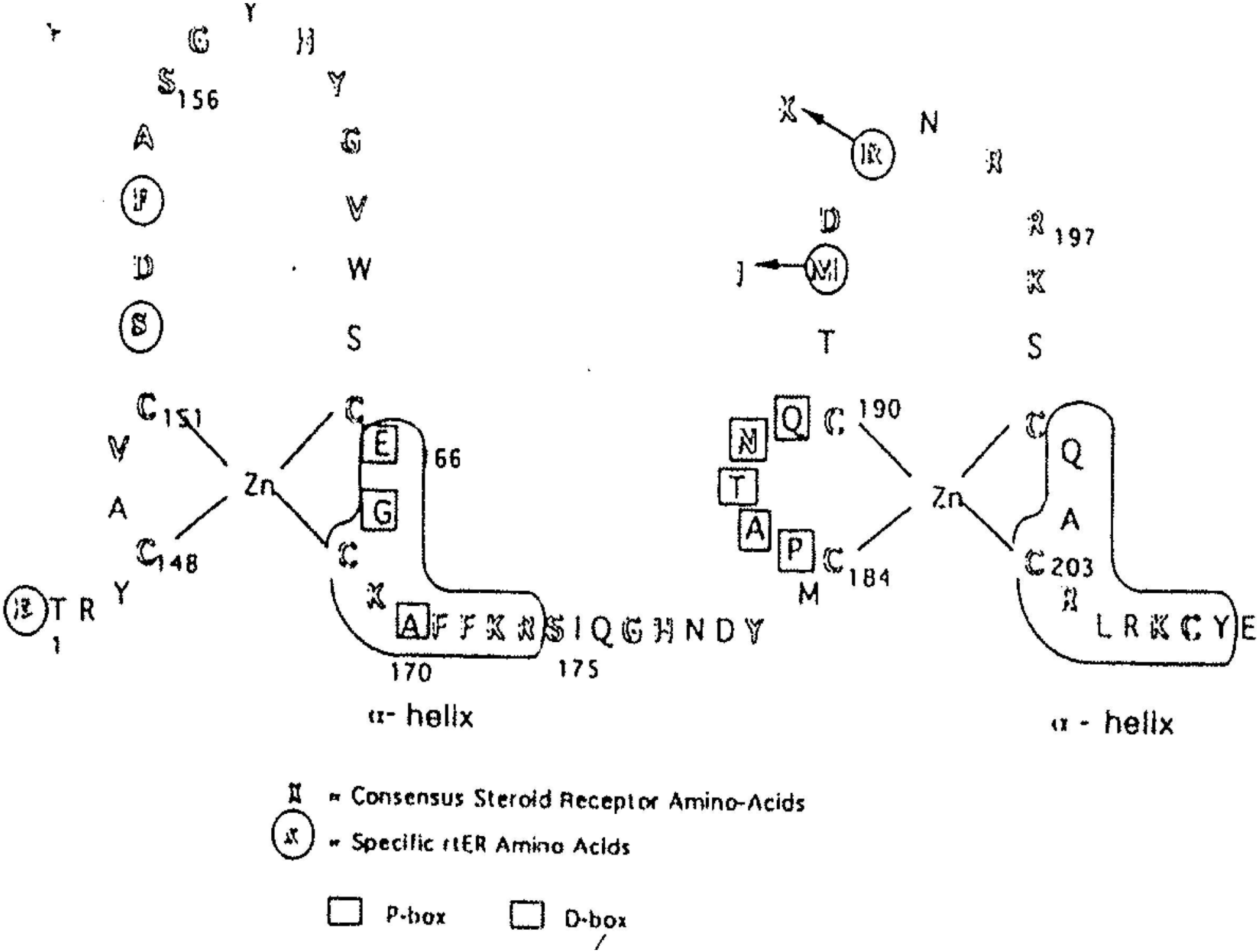
Action transcriptionnelle

Formation de complexe de préinitiation de la transcription

↓ =

Récepteur+Hormone+facteurs de transcription+ARN polymerase II


E
E
D
D
A/B
C
C
A/B
ADN


Zn
Zn
α- helix
α - helix
= Consensus Steroid Receptor Amino-Acids
= Specific rtER Amino Acids
P-box
D-box

Domaine C (66 aa) = domaine conservé entre les espèces.

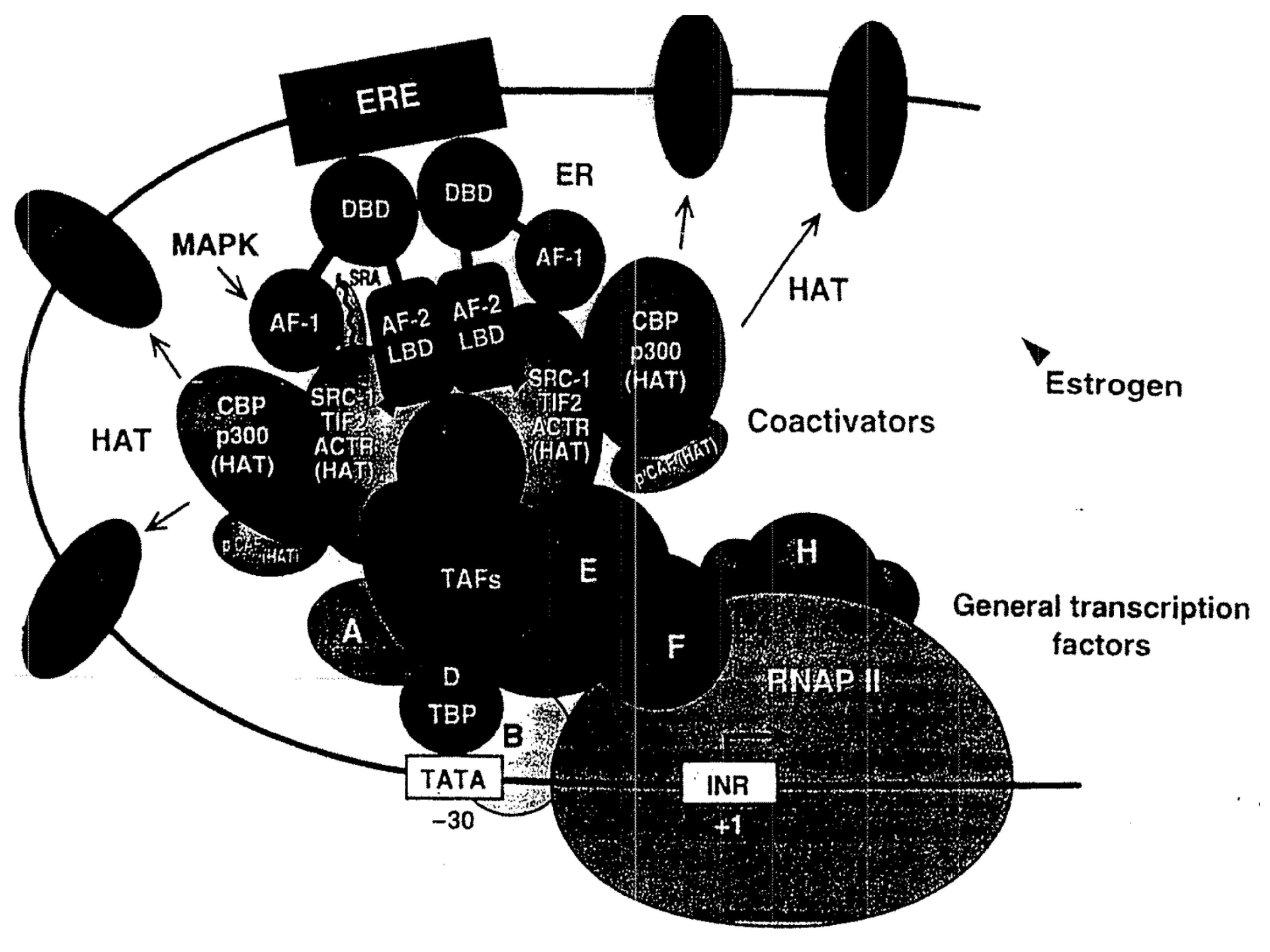
Le domaine C a deux doigts de zinc. Cet atome se lie à 4 cystéines.

Le **complexe hormone-récepteur** se lie à l'ADN au niveau de **l'élément de réponse à l'hormone (ERH =** séquence Cis).

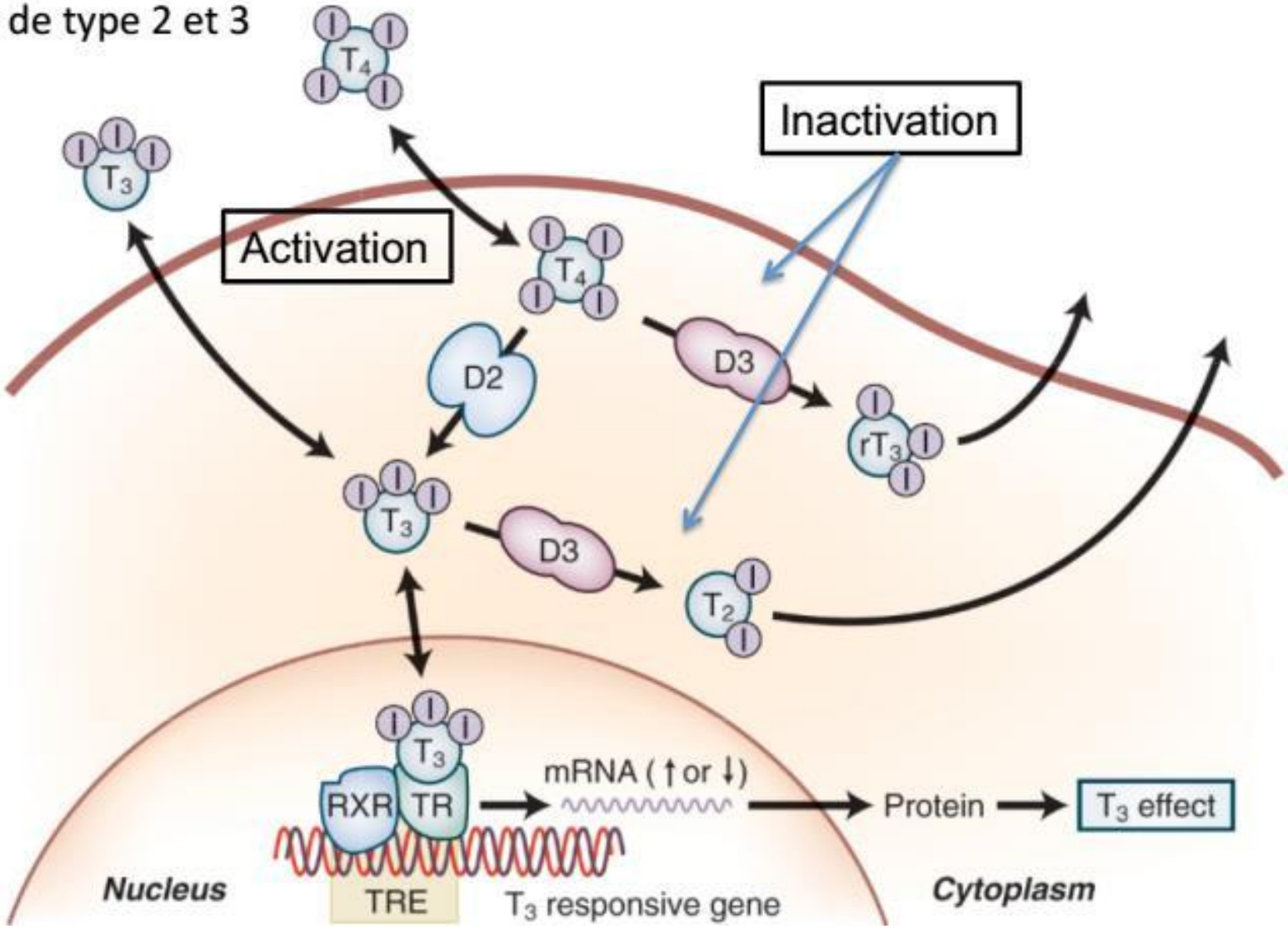
ERE = élément de réponse aux estrogènes
ERG = élément de réponse aux glucocorticoides

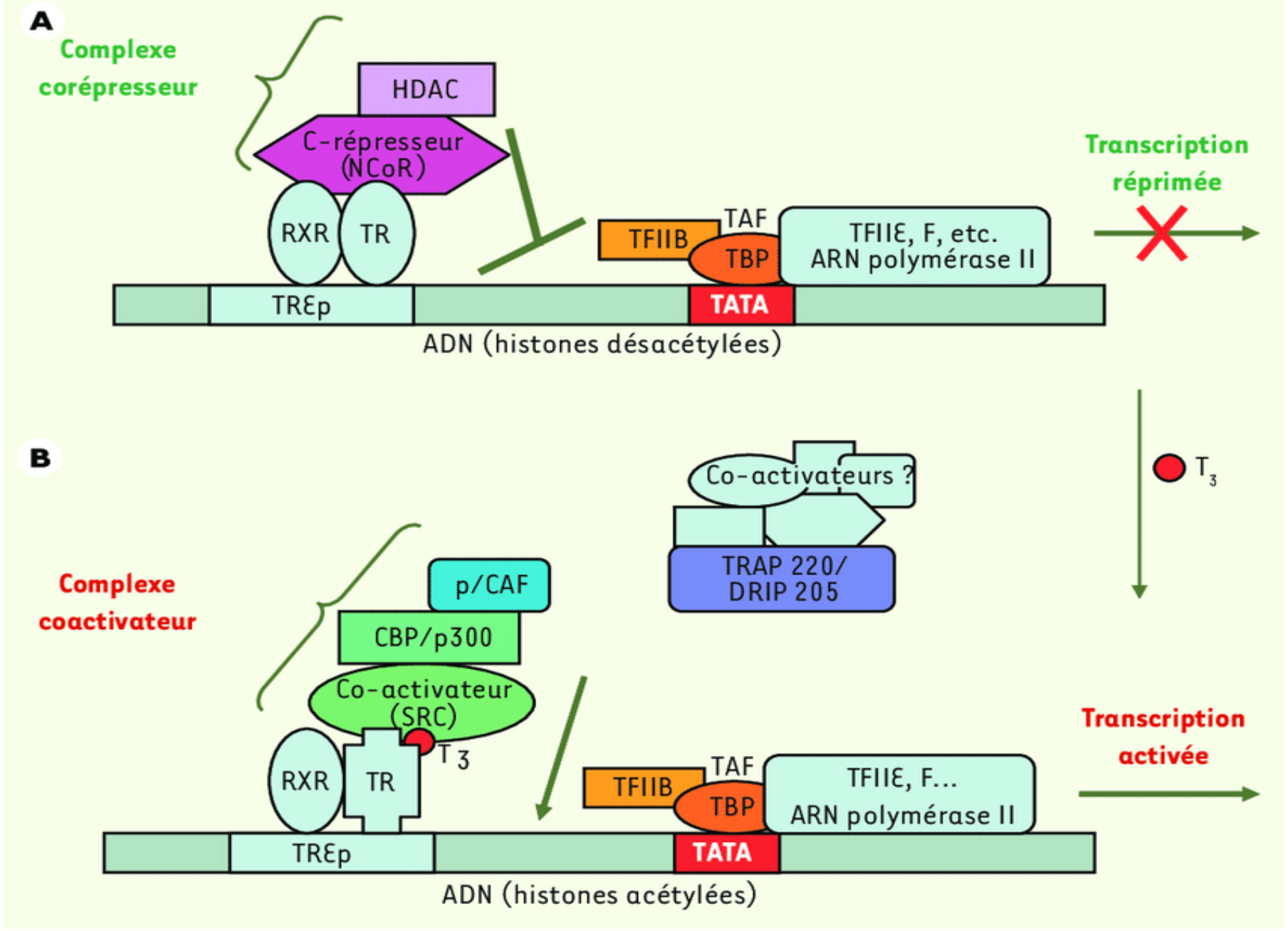
ERH = séquence palindromique

Récepteur nucléaire = protéine à doigt de zinc


ERE
ER
DBD
DBD
AF-1
MAPK
SRA
AF-1
AF-2
LBD
AF-2
LBD
HAT
CBP
p300
(HAT)
SRC-1
TIF2
ACTR
(HAT)
Estrogen
Coactivators
HAT
CBP
p300
(HAT)
SRC-1
TIF2
ACTR
(HAT)
p/CAF (HAT)
p/CAF (HAT)
TAFs
E
H
A
F
General transcription
factors
D
TBP
RNAP II
B
TATA
INR
–30
+1

Exemple d'activation ou d'inactivation des HT dans un type cellulaire qui exprime les désiodases de type 2 et 3

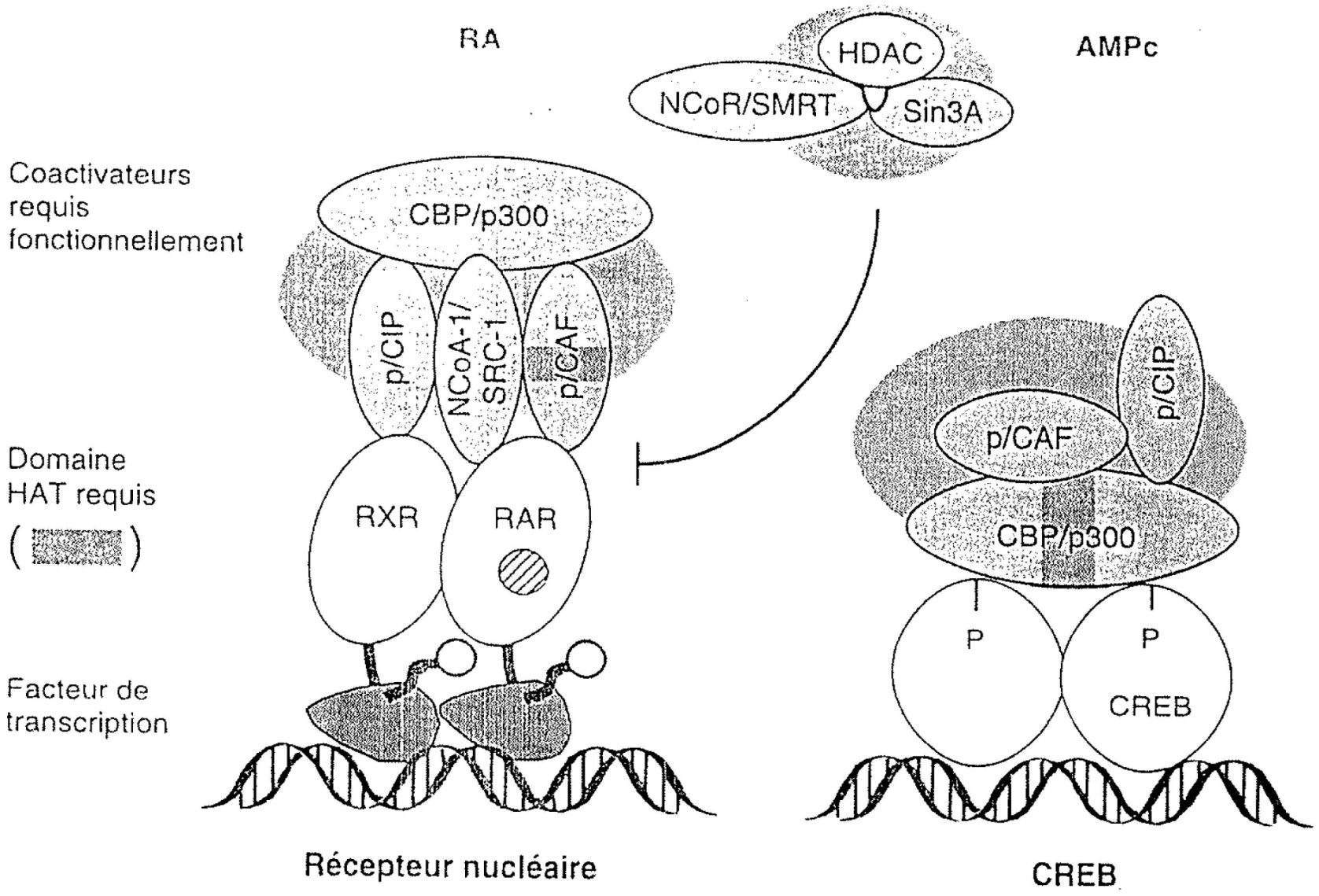



A
Complexe corépresseur
HDAC
C-répresseur (NCoR)
RXR
TR
TRE p
TFIIB
TAF
TBP
TFIIE, F, etc.
ARN polymérase II
TATA
Transcription réprimée
ADN (histones désacétylées)
B
Co-activateurs ?
TRAP 220/ DRIP 205
T3
Complexe coactivateur
p/CAF
CBP/p300
Co-activateur (SRC)
T3
RXR
TR
TRE p
TFIIB
TAF
TBP
TFIIE, F...
ARN polymérase II
TATA
Transcription activée
ADN (histones acétylées)

Les **récepteurs des hormones thyroidiennes se fixent toujours à l'ADN** et non aux HSP. En absence de leurs ligands, ils se lient à des **corépresseurs** (Sin3A, SMRT, NCoR) pour empêcher la transcription de gène. Ces corépresseurs ont l'activité de **désacétyler les histones**.

Coactivateurs :

Acétylation des histones (activation de la transcription).



HAT : histone acetyltransfesase

HDAC : histone desacetylase

Oestrogènes

Les oestrogènes provoquent la stimulation de la transcription de plusieurs gènes :

-Stimulation de la ***transcription de qènes de cyclines*** (G1 à S : cycline A ; G2 à M : cycline B).

-Synthèse des ***protéines de blanc d'œuf*** (ovalbumine, conalbumine) dans l'oviducte de poule.

-Induction indirecte de la synthèse des ***protéines du jaune d'œuf*** (phosvitine, lipovitilines alpha et béta). Le précurseur de ces protéines s'appelle vitéllogénine.

-Synthèse des ***récepteurs de la progestérone*** dans l'utérus.

- Induction de la synthèse du ***récepteur de la prolactine*** dans les glandes mammaires.

Progestérone

-Entraîne la formation des ***protéines du blanc d'œuf*** (avidine, ovomucoide).

-Provoque la synthèse d'enzymes qui dégradent les couches cellulaires qui entourent l'ovule (***impliquée dans l'ovulation*** : exemple (collagénase).

-Inhibe la synthèse des *récepteurs de l'ocytocine* au niveau de l'utérus.

-Inhibe la synthèse des *protéines du lait* (caséines)) du milieu jusqu'à la fin de la gestation.

-Induit la synthèse des ***protéines du blanc d'œuf*** (avidine, ovomucoide).

- **Entraîne** la formation des ***récepteurs de la prolactine*** dans les glandes mammaires.

Testostérone

Les androgènes entraînent la synthèse d'enzymes (**aldose réductase, sorbitol deshydrogénase**) **impliquées dans la formation du fructose dans les vésicules séminales. Le liquide séminal contient 1 à 2 g/l de fructose.**

Glucocortocoides

- Ils sont **impliqués dans la synthèse** des ***enzymes spécifiques de la néoglucogenèse*** (pyruvate carboxylase, glucose 6 phosphatase, fructose 1, 6 biphosphatase, phosphoénolpyruvate carboxykinase).

- Ils sont **responsables de la synthèse** de la **glycogène synthase**).

Le cortisol joue plusieurs rôles dans l'organisme, et participe notamment :

- Au métabolisme des glucides, des lipides et des protéines: il permet de réguler la glycémie en augmentant la synthèse de glucose par le foie (néoglucogenèse), mais aussi de stimuler la libération des lipides et des protéines dans la plupart des tissus
- A la réaction anti-inflammatoire.
- A la régulation de la pression artérielle.
- A la croissance osseuse.
-A la réponse au stress : le cortisol est souvent surnommé l'hormone de stress. Son rôle est d'aider l'organisme à y faire face, en mobilisant l'énergie nécessaire pour nourrir les muscles, le cerveau mais aussi le cœur.

Notons que le taux de cortisol varie en fonction des heures du jour et de la nuit : il est maximal le matin et diminue au long de la journée pour atteindre son niveau le plus bas le soir.

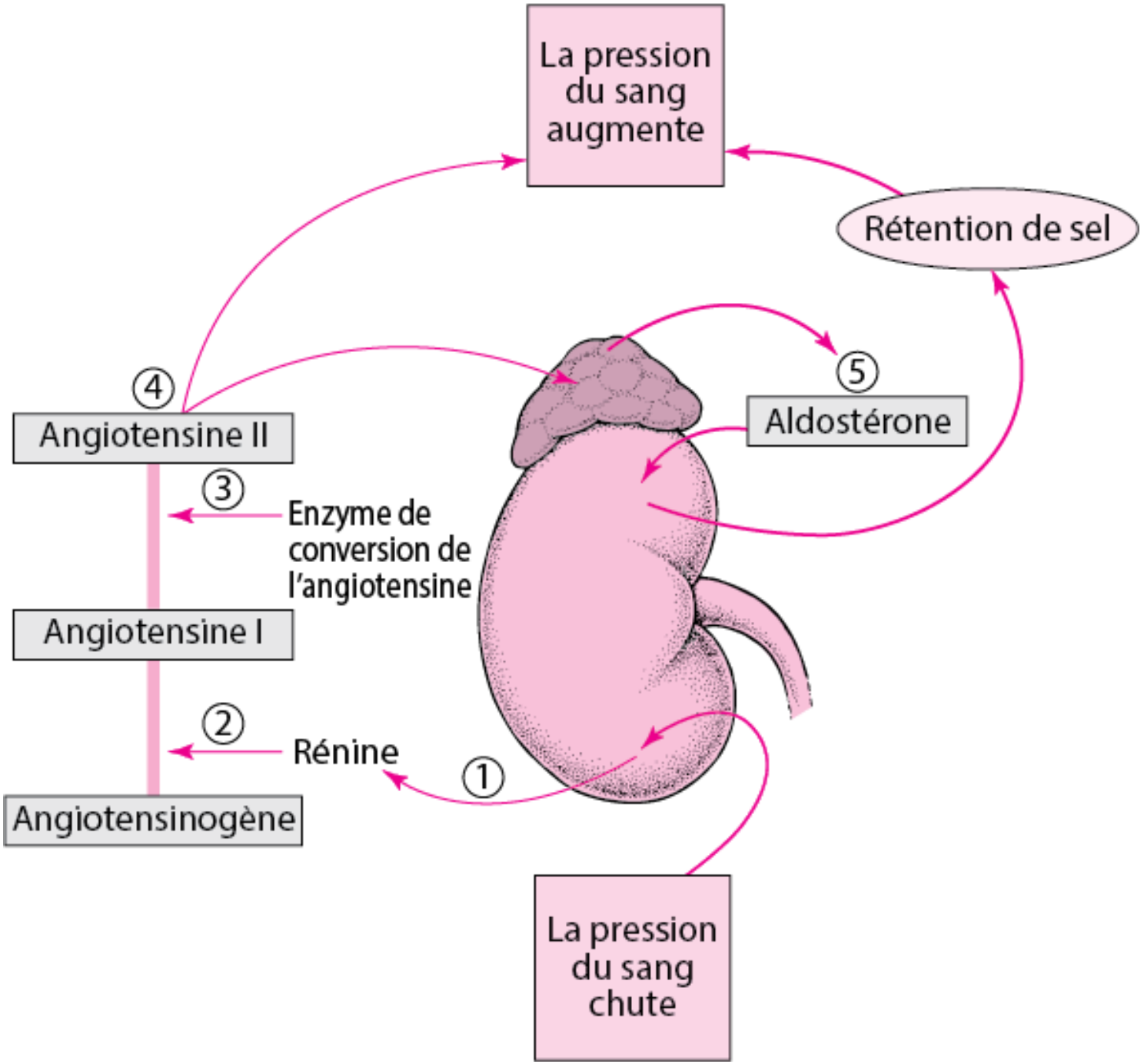
Hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes sont impliquées dans **l'activation de plusieurs gènes** (**récepteur de LDL, enzymes de la néoglucogenèse, hormone de croissance, HMG CoA réductase et glucokinase).**

Minéralocorticoides (effets non génomiques)

- Provoquent la rétention des ions Na^+ et la sécrétion de K^+ et H^+ par le rein.

- Induisent le transport des ions dans les glandes sudoripares (synthèse de la sueur).


La pression du sang augmente
Rétention de sel
5
Aldostérone
4
Angiotensine II
3
Enzyme de conversion de l'angiotensine
Angiotensine I
2
Rénine
1
Angiotensinogène
La pression du sang chute

L'**aldostérone** est une hormone minéralocorticoïde sécrétée par la zone glomérulée du cortex des glandes surrénales principalement en réponse à une stimulation par l'angiotensine 2 ou à une élévation de la kaliémie. Elle a un rôle crucial dans le maintien de la volémie plasmatique et de la tension artérielle, ainsi que de la kaliémie, via son action de réabsorption du sodium urinaire et de sécrétion de potassium dans l'urine, au niveau des tubes contournés distaux du rein. Elle est un composant majeur du système rénine-angiotensine-aldostérone.

La synthèse d'aldostérone est principalement activée par l'angiotensine II (système rénine-angiotensine-aldostérone), par le potassium, par l'ACTH, et l'endothéline 1.

L'aldostérone agit grâce à un récepteur spécifique, appelé récepteur minéralocorticoïde (MR), dont la fonction essentielle est la régulation de la balance hydro-sodée (réabsorption active de sodium et passive d'eau) et en conséquence de la pression artérielle qui lui est liée. **Ce récepteur est exprimé au niveau du tubule contourné distal du rein et régule directement l'expression des gènes codants les protéines qui contrôlent la réabsorption de sodium (Na^+) et l'élimination du potassium (K^+). Ces protéines sont principalement le canal épithélial à sodium (ENaC), et la pompe sodium-potassium.**