

Notions générales d'endocrinologie (2)



Objectifs

Vous allez acquérir des connaissances générales sur la structure et le fonctionnement des différents types de récepteurs hormonaux, sur les mécanismes d'action des hormones peptidiques, aminés et stéroïdes. Nous aborderons également comment la sécrétion des hormones est régulée.

II. Sécrétion et action des hormones

II-1. Les modalités de diffusion

II-2. Récepteurs hormonaux

II-2-a. Glossaire des termes concernant les récepteurs

II-2-b. Propriétés des récepteurs hormonaux

II-3. Mécanismes de transduction du signal hormonal

II-3-a. Action via récepteurs membranaires

II-3-a-1. Les récepteurs possédant une activité enzymatique propre

II-3-a-2. Récepteurs couplés à des tyrosines kinases cytoplasmiques

II-3-a-3. Récepteurs couplés à des protéines G et seconds messagers

II-3-b. Action via récepteurs intracellulaires

II-4. Modulation de la sensibilité des récepteurs

II-5. Effets bénéfiques et indésirables des hormones

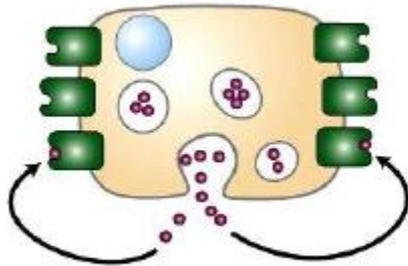
II-6. Mécanismes de régulation de la sécrétion hormonale

II-7. Régulation par rétrocontrôle

II-1. Les modalités de diffusion

Autocrine

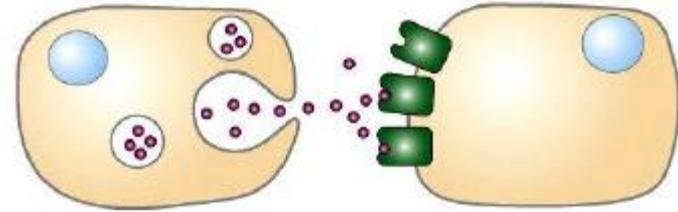
ex.: les leucotriènes, facteurs de croissance



La cible est la cellule sécrétrice

Paracrine

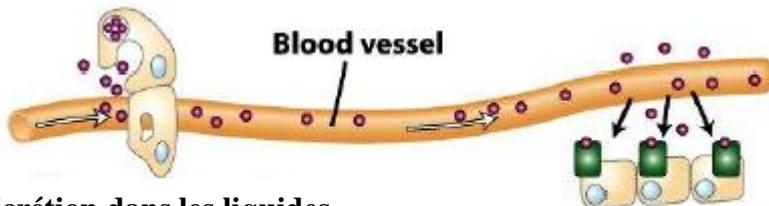
ex. testostérone, CCK, histamine



La cible est une cellule voisine

Endocrine

la plupart des hormones

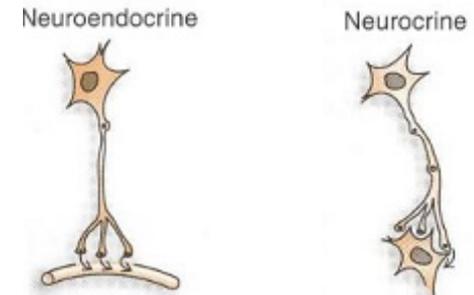


Sécrétion dans les liquides internes (sang)

Action sur cellules cibles à distance

Neurocrine

ex: hormones de l'hypothalamus et de la posthypophyse (ADH, ocytocine)



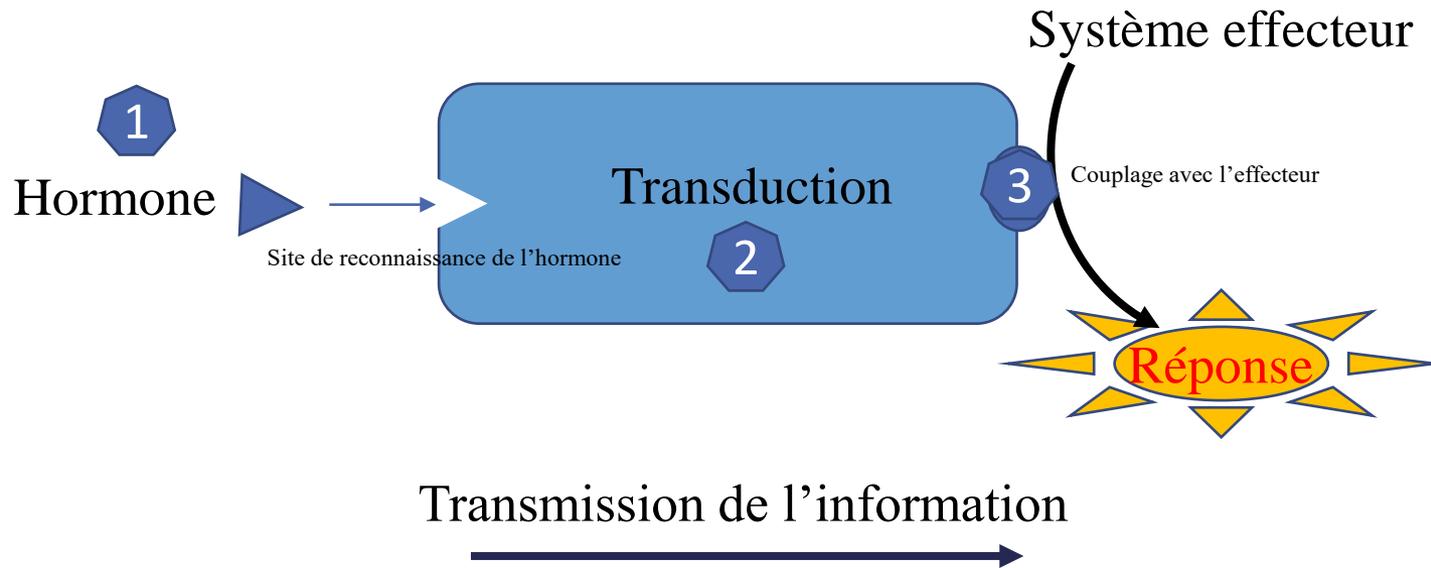
Les cellules sécrétrices sont des neurones

II-2. Récepteurs hormonaux

II-2-a. Glossaire des termes concernant les récepteurs

Terme	définition
Récepteur	Protéine membranaire ou intracellulaire qui possède trois fonctions: -Reconnait préférentiellement et spécifiquement une molécule ou une famille de molécules -Transmet l'information reçue -Contrôle l'efficacité d'un système effecteur à la base des effets biologiques
Spécificité	Un récepteur possède un ou des domaines spécifiques pour le ligand. Ainsi, il est sélectif c'est-à-dire capable de réagir à un seul type de molécule ou à un nombre restreint de molécules apparentés par leur structure. Il se crée des liaisons chimiques ligand-récepteur faible permettant la dissociation de l'hormone lorsque sa concentration diminue.
Saturation	Degré d'occupation des récepteurs par l'hormone. Si la moitié des récepteurs fixe leur ligand, elle est de 50%, de 100% lorsque complète.
Affinité	Facilité avec laquelle une substance se fixe sur son récepteur (un ligand est spécifique d'un récepteur qui le fixe de façon préférentielle car le récepteur a une affinité élevée pour une famille de molécules (mais non exclusive). La constante de dissociation (K_D) \approx concentration circulante.
Efficacité	L'efficacité d'une substance est caractérisée par l'effet biologique qu'elle produit (E_{max}).
Puissance	Elle est caractérisée par la CE_{50} .
Compétition	Capacité de différentes molécules de se lier à un même récepteur.
Agoniste	Substance ou médicament qui produit des effets identiques à ceux de l'hormone.
Antagoniste	Interagit avec un récepteur et bloque ou diminue l'effet de l'hormone.

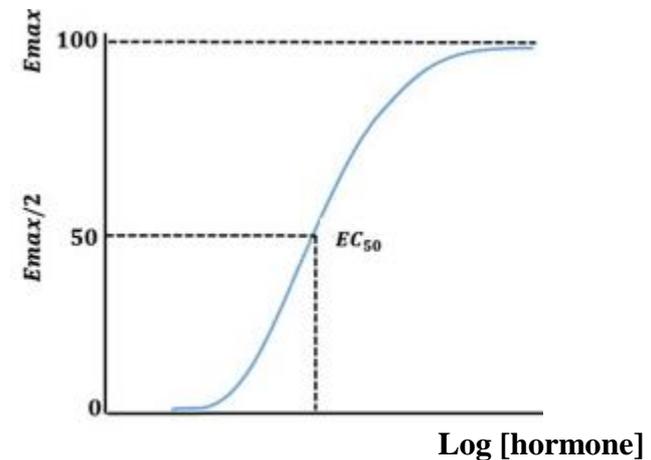
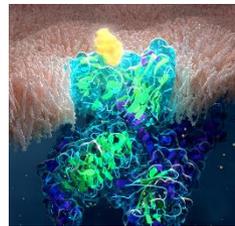
II-2. Récepteurs hormonaux



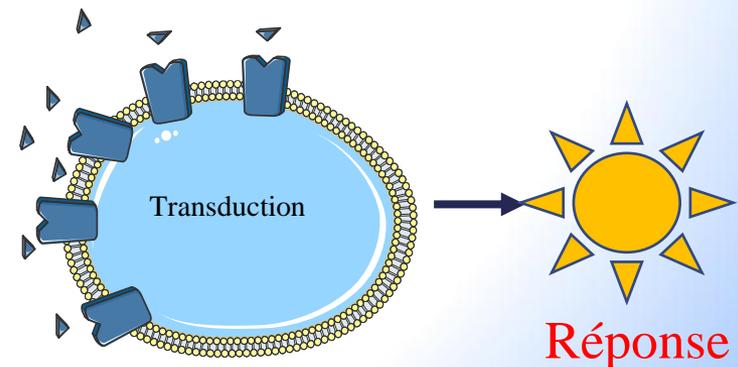
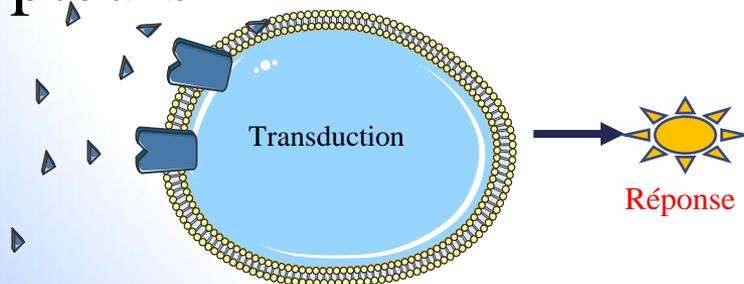
II-2-b. Propriétés des récepteurs hormonaux:

1. Affinité chimique déterminée par constante d'équilibre de liaison hormone-récepteur

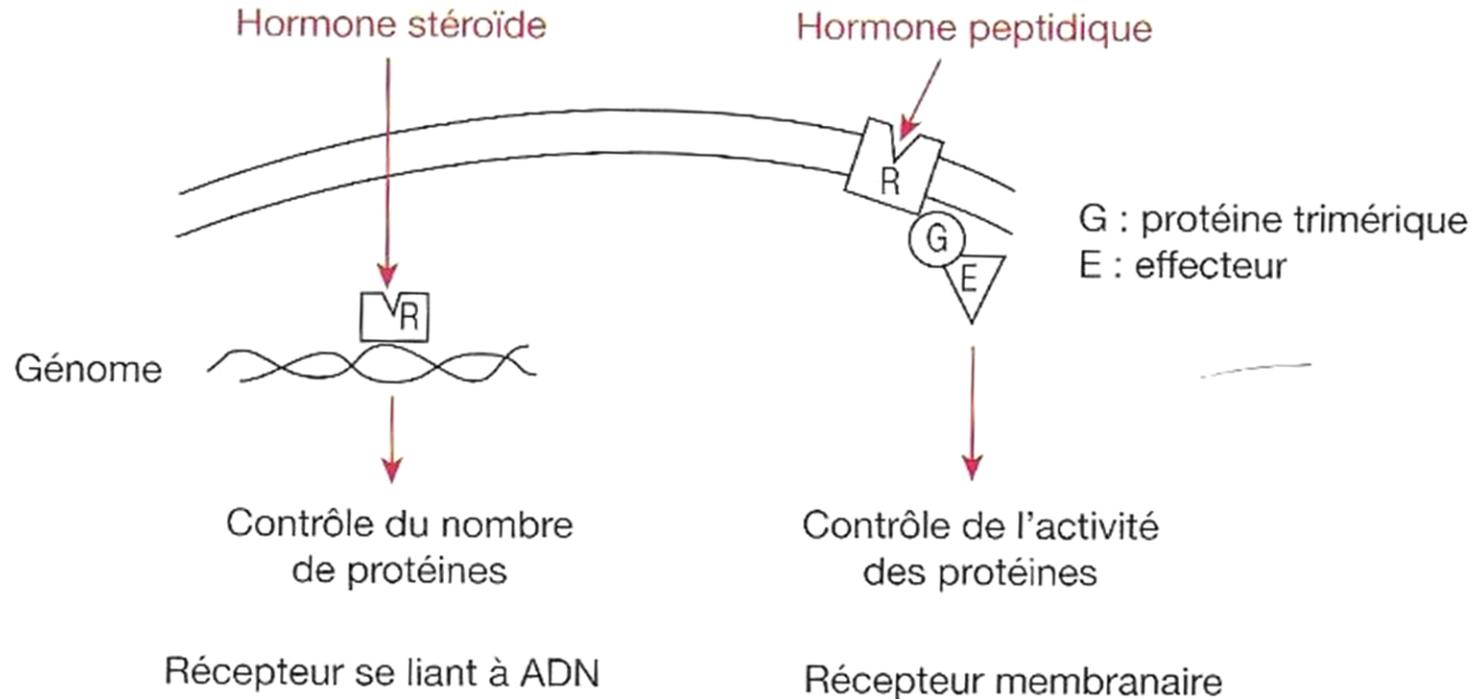
- i. $(K_d) \approx$ concentration circulante de l'hormone
- ii. Fixation réversible
- iii. Comportement michaelien



2. Capacité en récepteurs ou concentration cellulaire en sites récepteurs



II-3. Localisation au niveau cellulaire



II-3. Localisation au niveau cellulaire

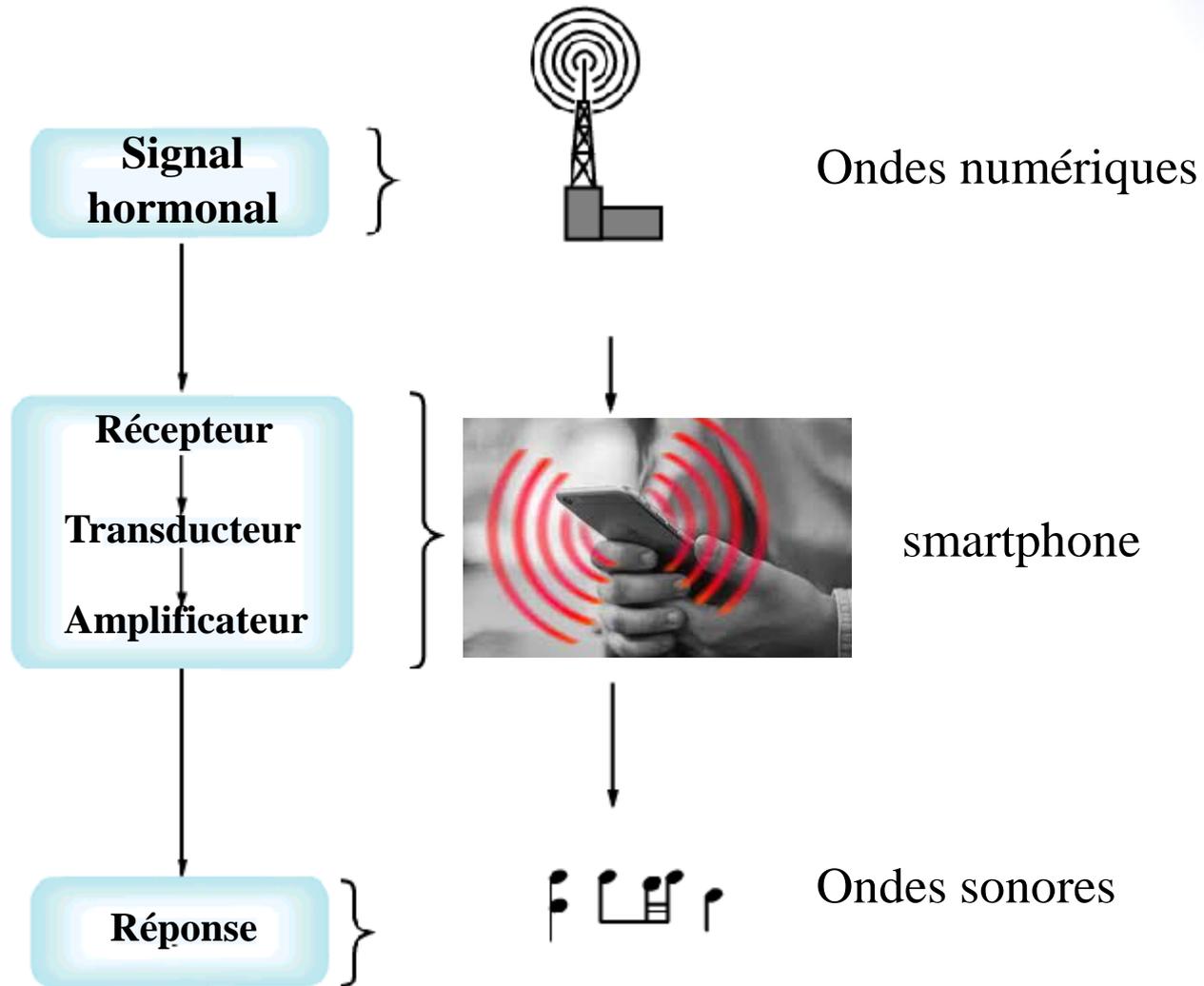
- récepteur membranaire

- i. concerne les hormones polypeptidiques et amines
- ii. protéine intrinsèque de la membrane
- iii. le complexe hormone-récepteur change l'activité des enzymes membranaires

-récepteur intracellulaire

- i. concerne les hormones liposolubles (thyroïdiennes, stéroïdes)
- ii. se trouve soit au niveau du noyau, soit dans le cytoplasme (dans ce cas HR migre ensuite dans le noyau)
- iii. agit sur le génome
- iv. induit la formation d'ARNm et protéine responsable de l'effet

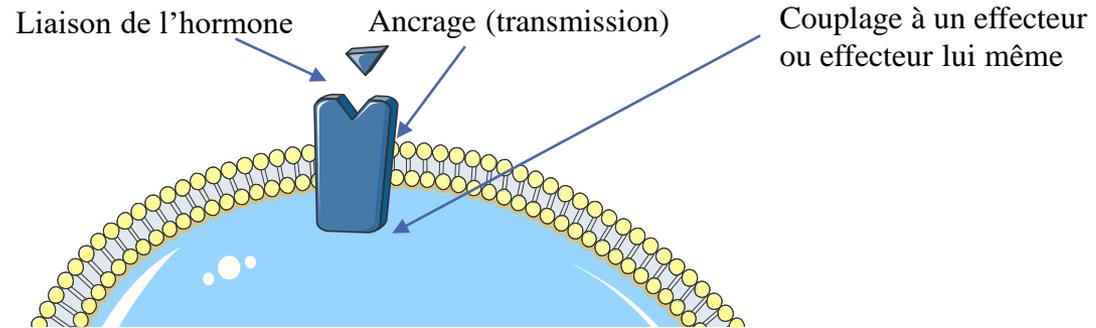
II-3. Mécanismes de transduction du signal hormonal



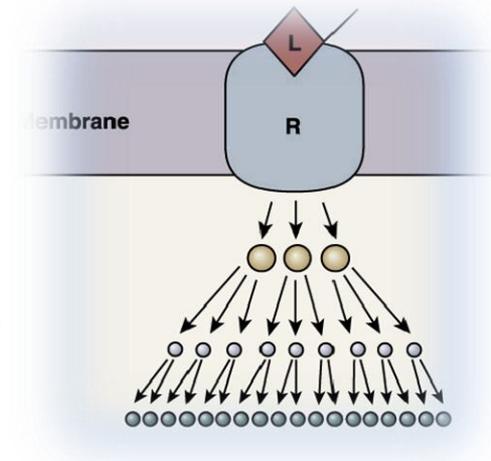
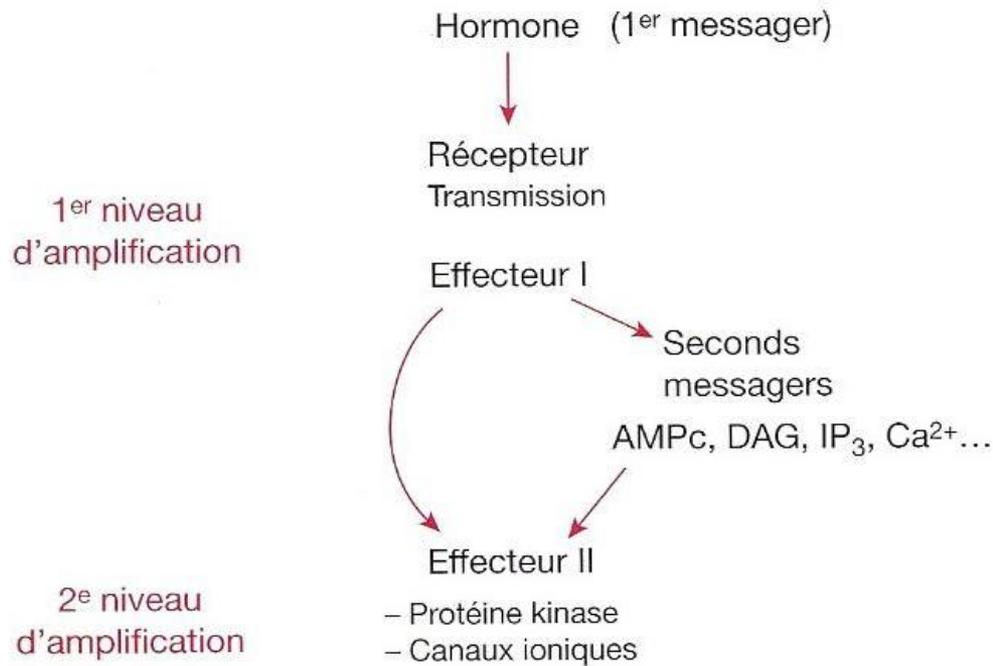
II-3-a. Action via récepteurs membranaires

- Récepteurs membranaires (majorité des cas)
- Glycoprotéines transmembranaires

→ domaines: extracellulaire, membranaire et intracellulaire.



Niveaux d'amplification du signal



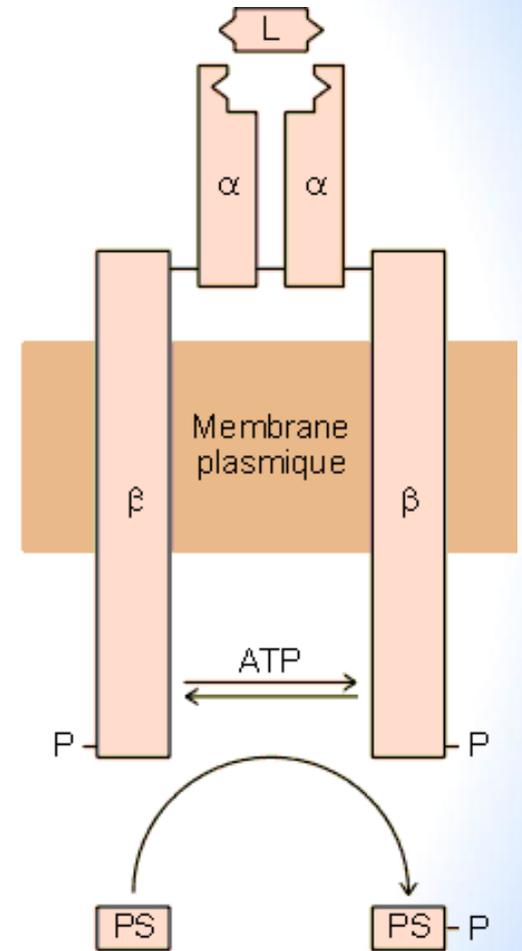
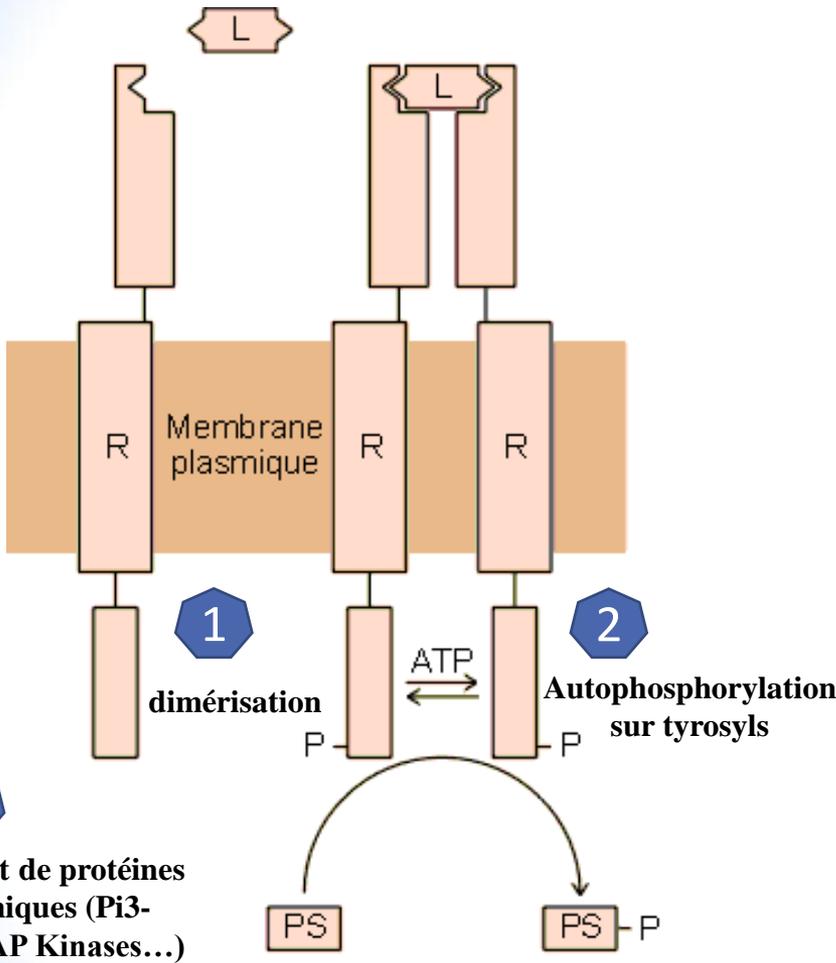
D'après Livre Physiologie de Bernard Lacour et Jean-Paul Belon 2015 Elsevier Masson

Trois catégories des récepteurs membranaires:

1. Les récepteurs **possédant une activité enzymatique propre** (tyrosine kinases - des protéines kinases qui phosphorylent spécifiquement les résidus tyrosines des protéines)
2. Les récepteurs **couplés directement à des tyrosine kinases cytoplasmiques**
3. Les récepteurs **couplés à des protéines G**

II-3-a-1. Les récepteurs possédant une activité enzymatique propre

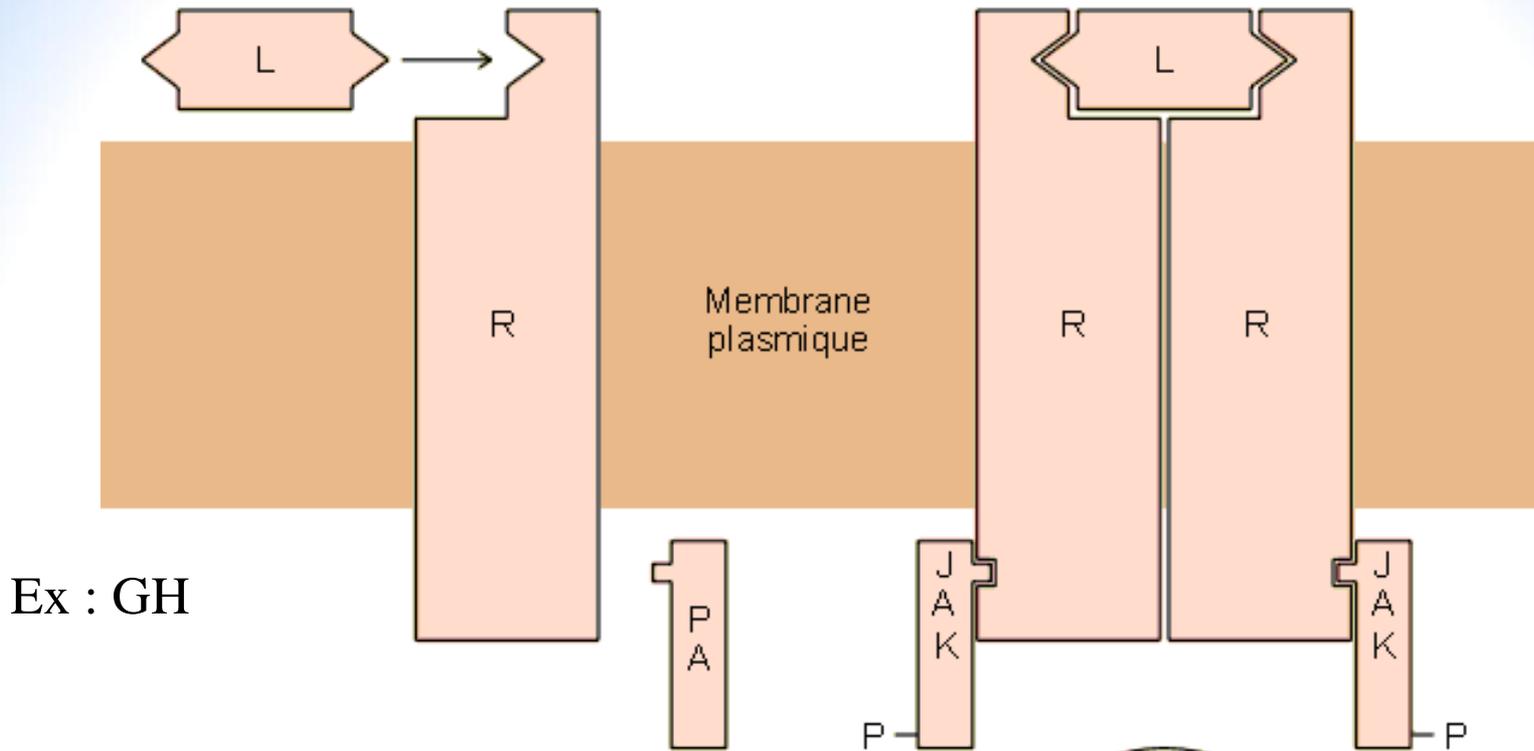
Transmission par le récepteur lui même



Ex : facteurs de croissance (IGF, PDGF, FGF...)

Ex : Insuline,
2 insulines/récepteurs

II-3-a-2. Récepteurs couplés à des tyrosines kinases cytoplasmiques



PA – protéine associée

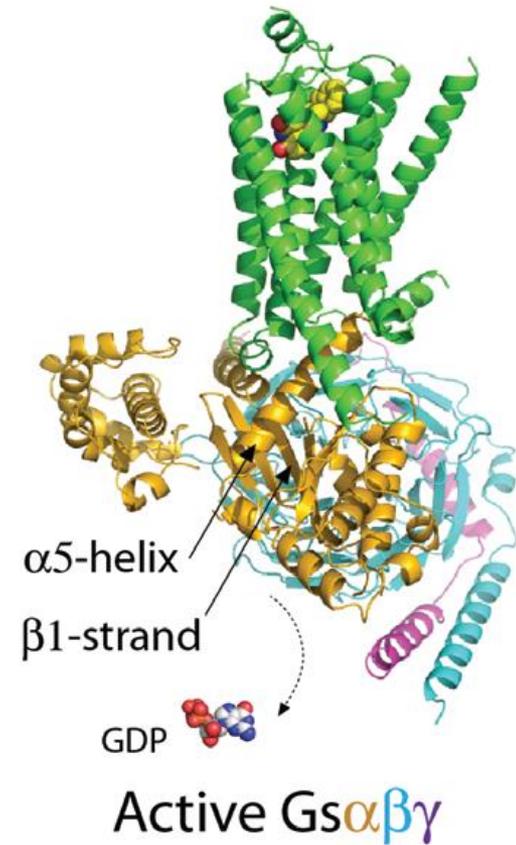
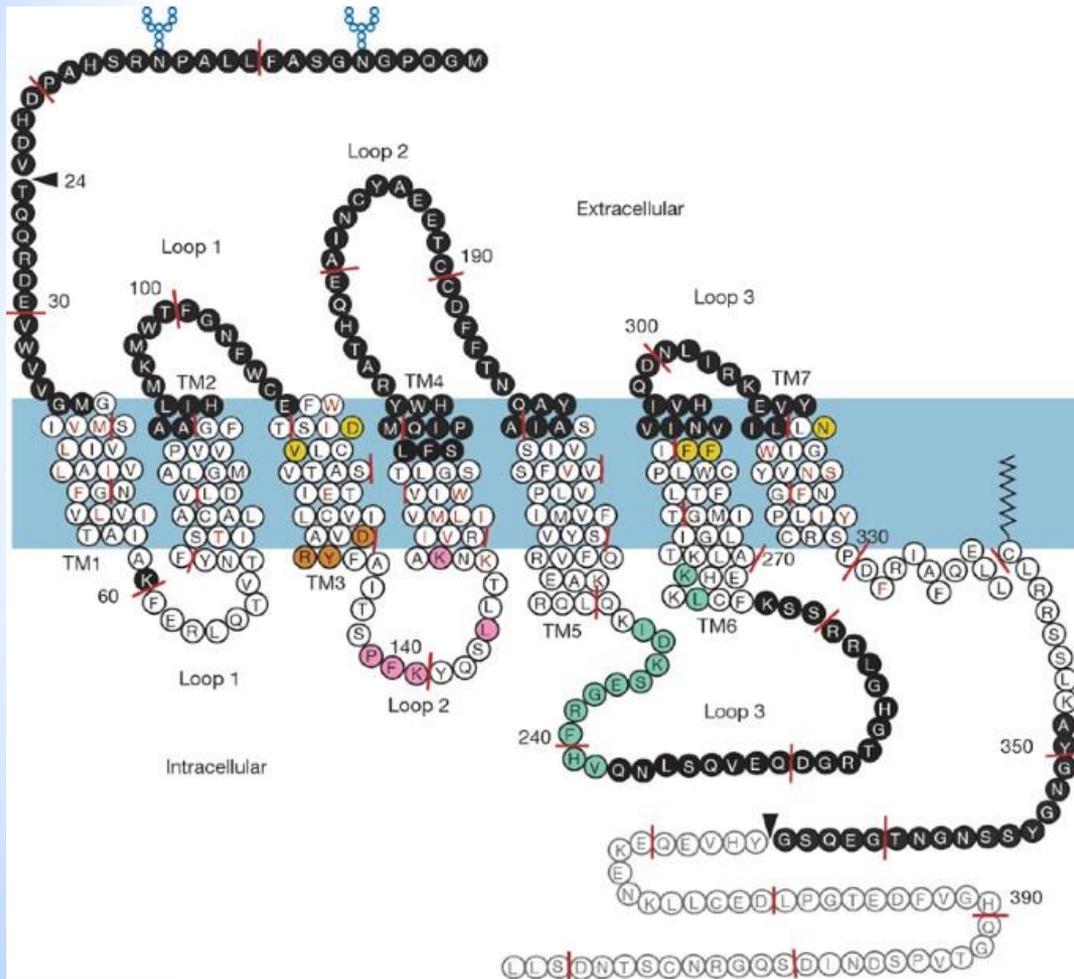
JAK - *Janus kinase*
- *just another kinase*

STAT - **S**ignal **T**ransducer and **A**ctivator of **T**ranscription

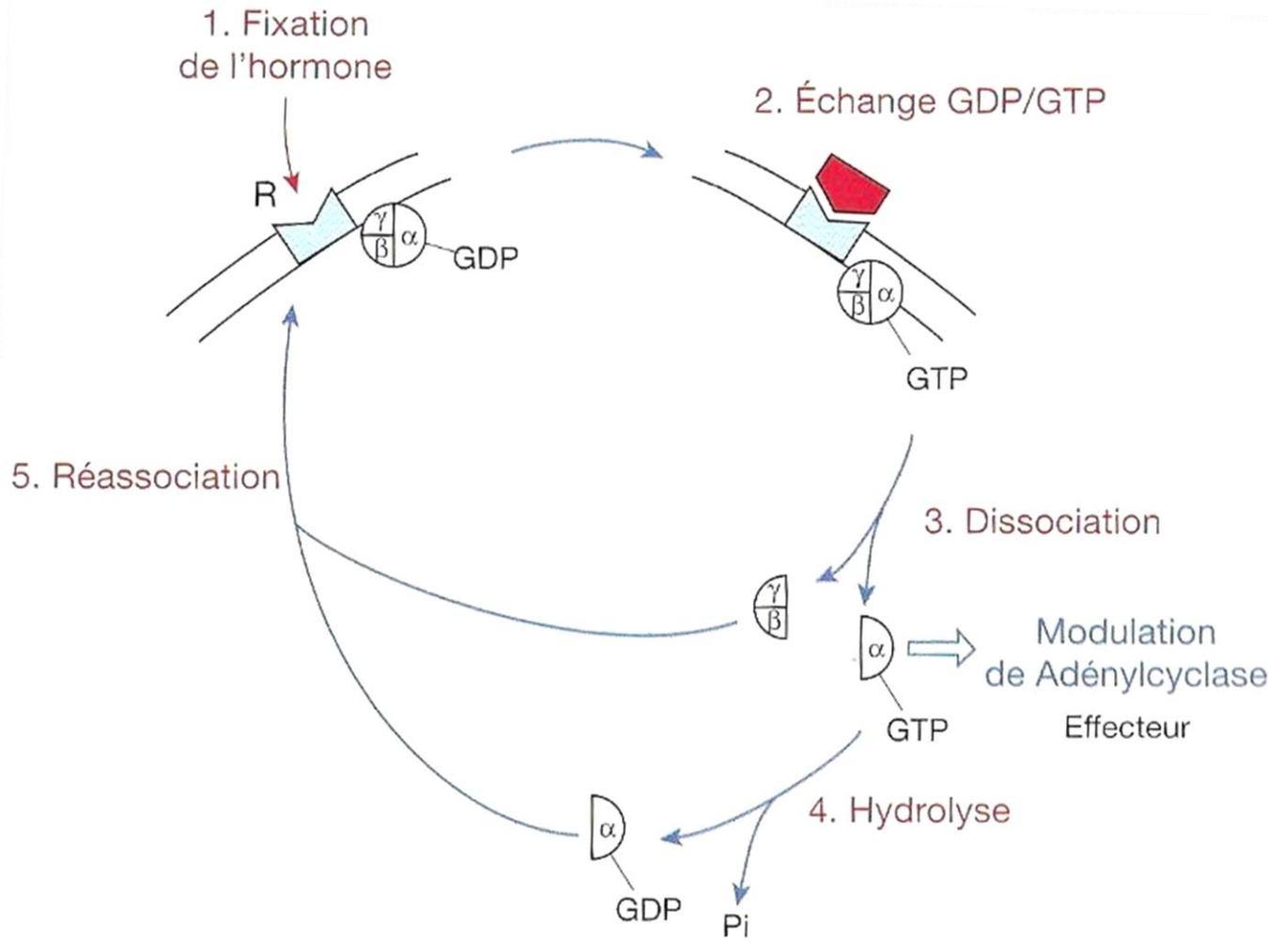
II-3-a-3. Récepteurs couplés à des protéines G et seconds messagers

La structure des récepteurs couplés à des protéines G

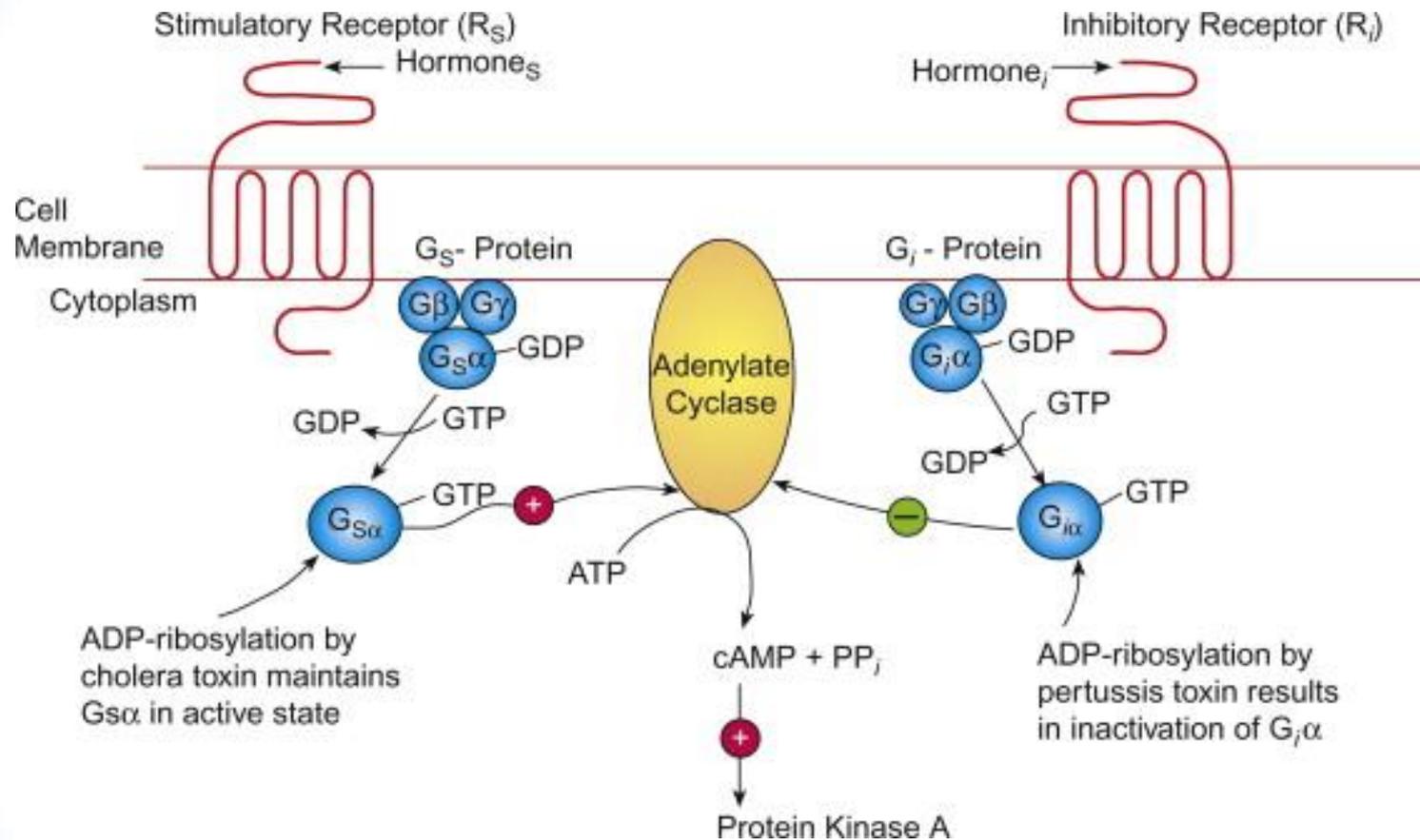
Plus de la moitié des agents pharmacologiques agissent sur les RCPG => importance thérapeutique majeure.



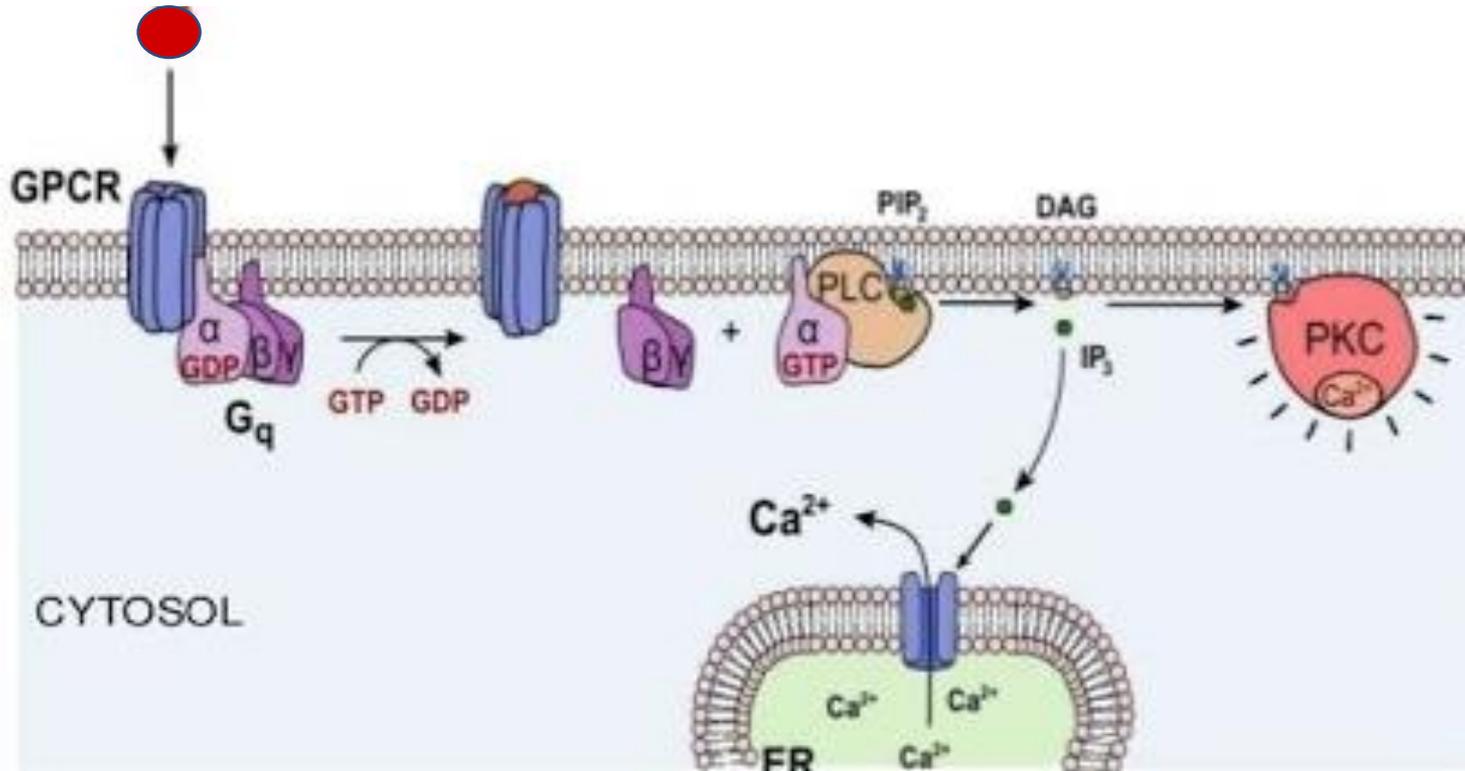
II-3-a-3. Récepteurs couplés à des protéines G et seconds messagers



II-3-a-3. Récepteurs couplés à des protéines G et seconds messagers

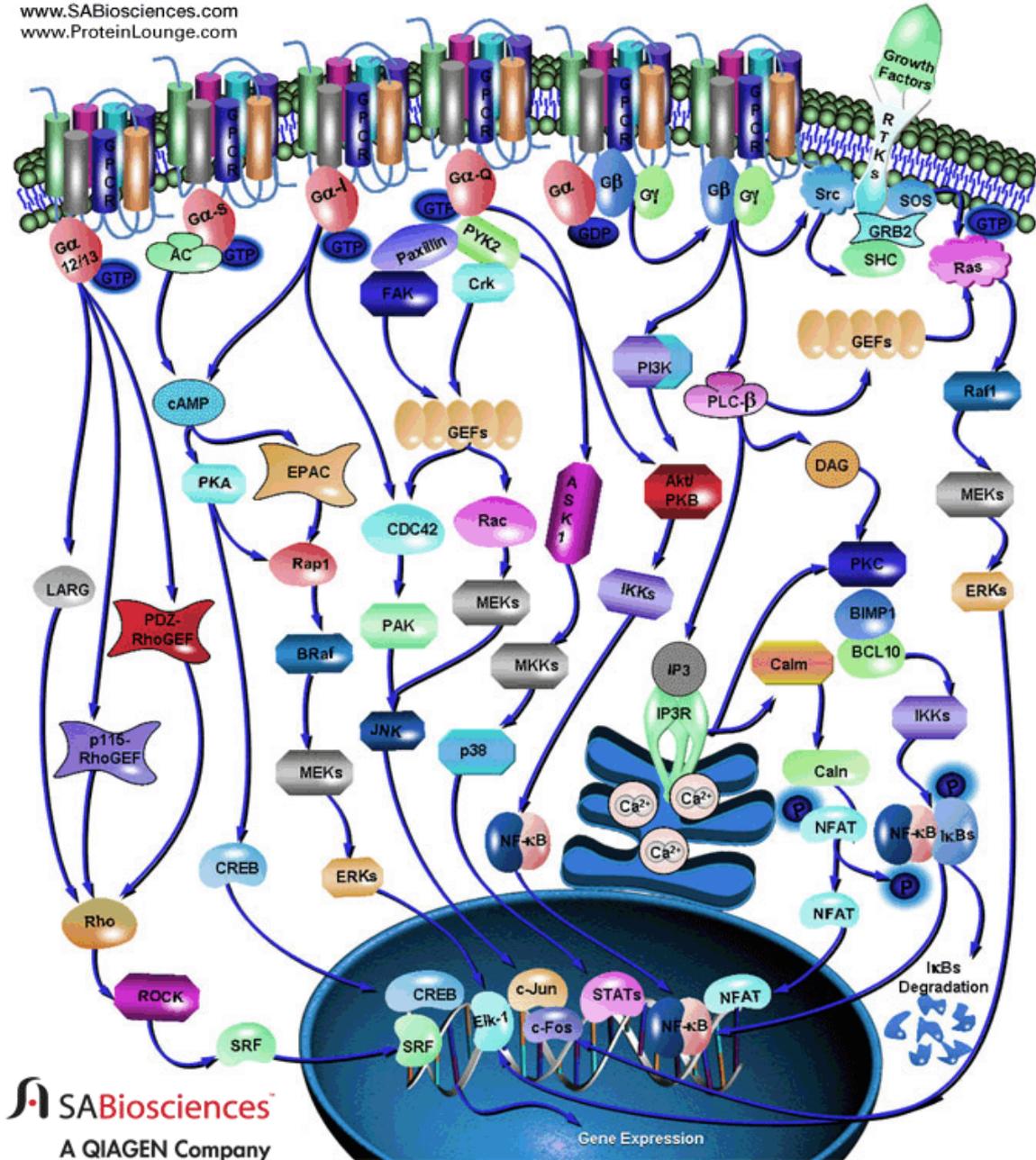


II-3-a-3. Récepteurs couplés à des protéines G et seconds messagers



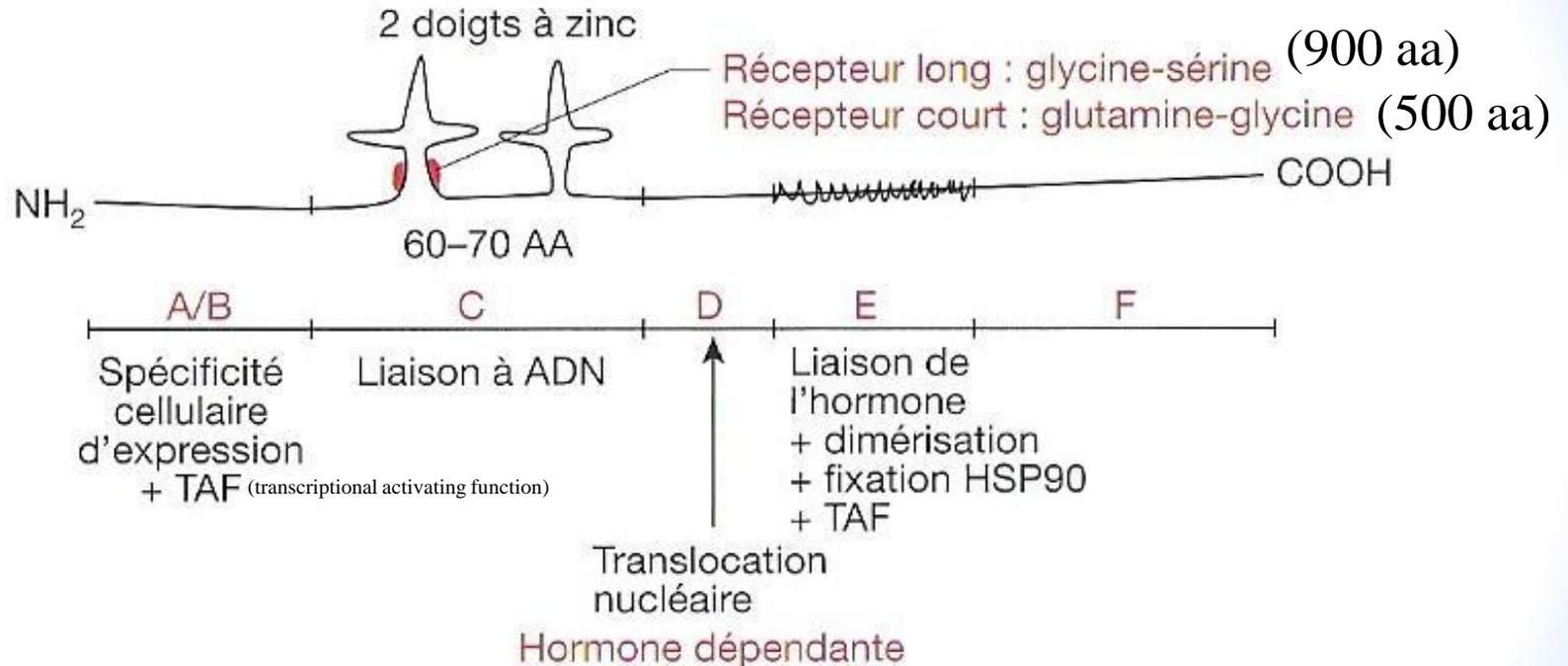
II-3-a-3. Récepteurs couplés à des protéines G et seconds messagers

www.SABiosciences.com
www.ProteinLounge.com

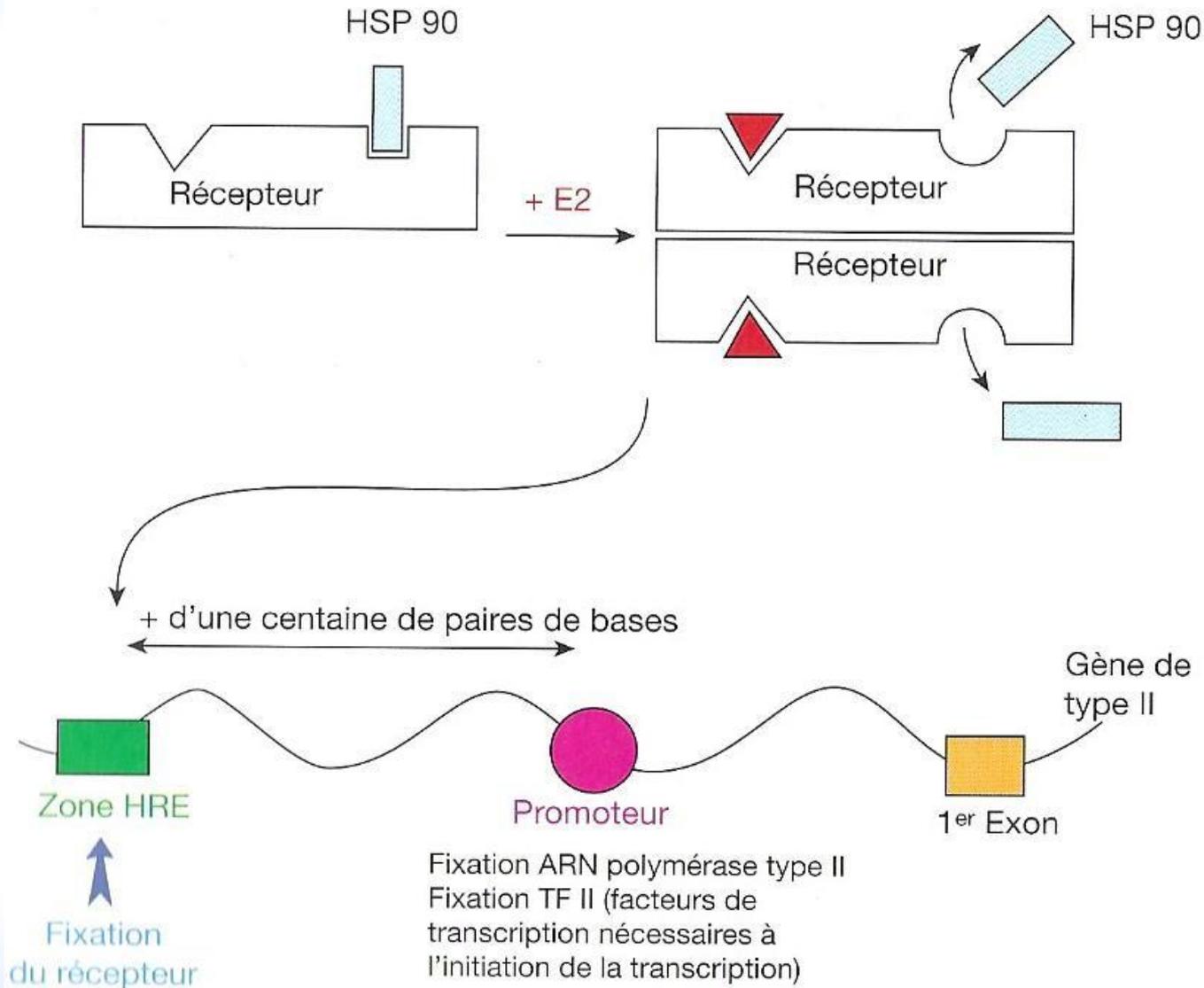


II-3-b. Action via récepteurs intracellulaires

Récepteur à ADN=Protéine monocaténaire non glycosylée permettant de lier l'hormone à l'ADN



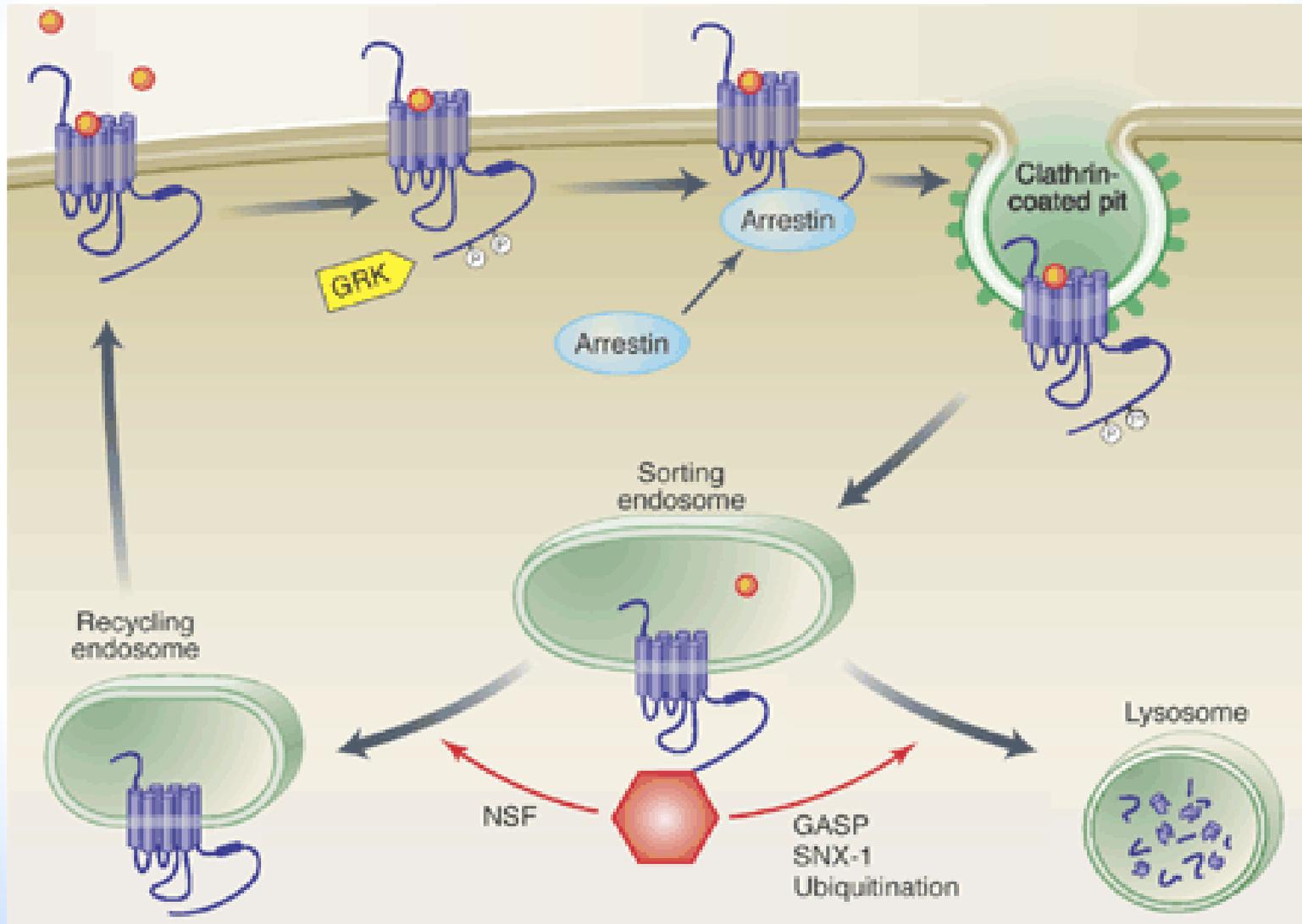
II-3-b. Action via récepteurs intracellulaires



II-4. Modulation de la sensibilité des récepteurs

Régulation-en-baisse

Désensibilisation des récepteurs

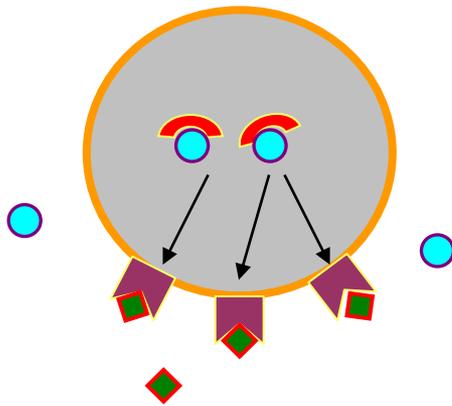


II-4. Modulation de la sensibilité des récepteurs

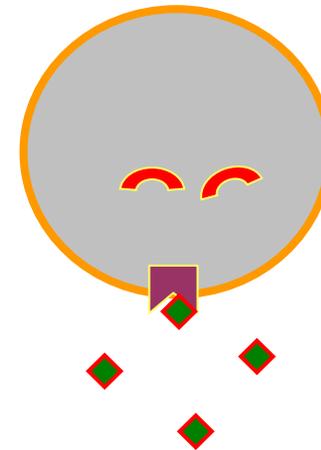
Régulation-en-baisse

- Hormone 1 ⤴ son récepteur
- ◆ Hormone 2 ▾ son récepteur

L'hormone 1 diminue la synthèse des récepteurs de l'hormone 2



Les effets de l'hormone 2 sont importants (beaucoup de récepteurs)



Les effets de l'hormone 2 sont plus faibles (moins de récepteurs)

Ex : effet négatifs de l'oestradiol et de la testostérone sur l'expression de leurs récepteurs

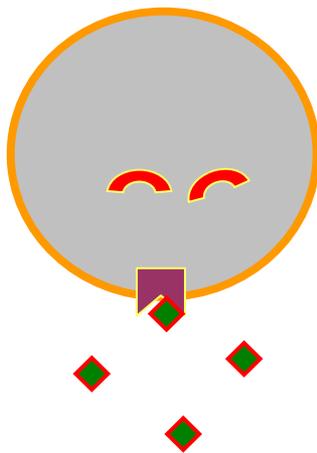
II-4. Modulation de la sensibilité des récepteurs

Action permissive des hormones

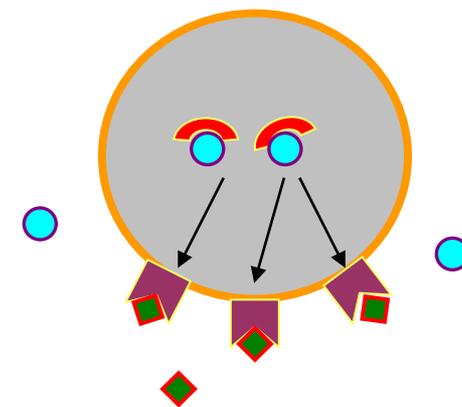
● Hormone 1 ⤴ son récepteur

◆ Hormone 2 ▮ son récepteur

L'hormone 1 induit la synthèse des récepteurs de l'hormone 2



Les effets de l'hormone 2 sont faibles (peu de récepteurs)



Les effets de l'hormone 2 sont importants (plus de récepteurs)

Ex : effet permissif des hormones thyroïdiennes sur l'effet des catécholamines, de la FSH sur les effets de la LH

II-5. Effets bénéfiques et indésirables des hormones

Exemples

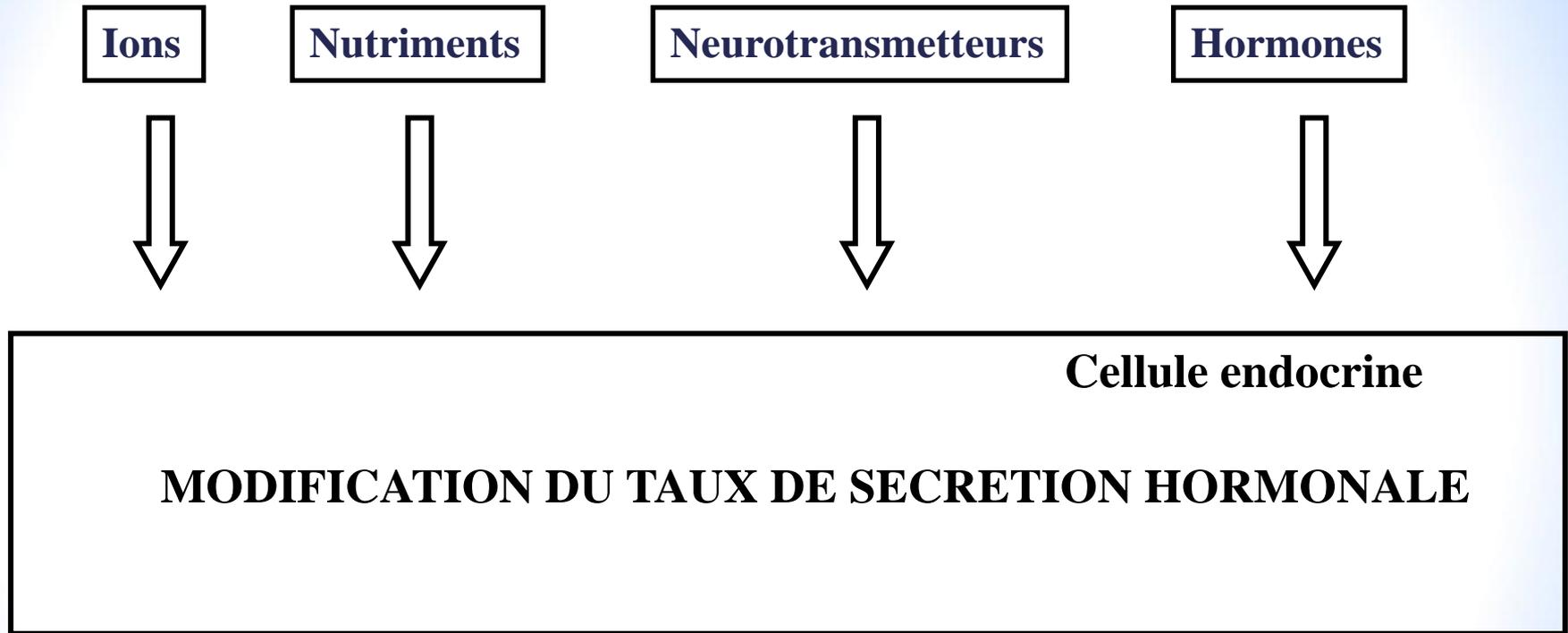
Glucocorticoïdes :

- effet anti-inflammatoire 
- effets indésirables => troubles métaboliques, désordres hydroélectrolytiques, atrophie musculaire, osseuse. 

Insuline:

- effet anti-diabétique 
- effet indésirable - lipohypertrophie 

II-6. Mécanismes de régulation de la sécrétion hormonale



Exemples:

↑↑ potassium
plasmatique

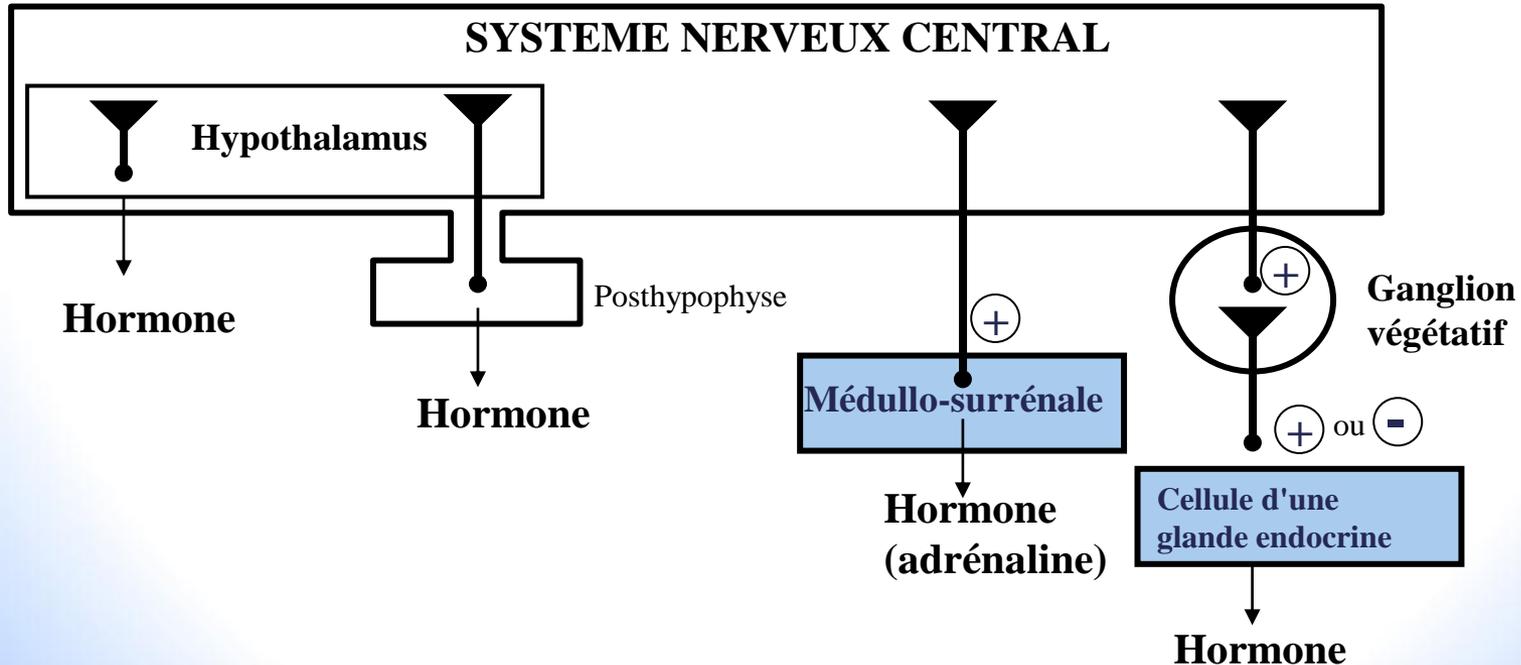


Cortex surrénal
**SECRETION
D'ALDOSTERONE**

↑↑ concentration
plasmatique de
glucose

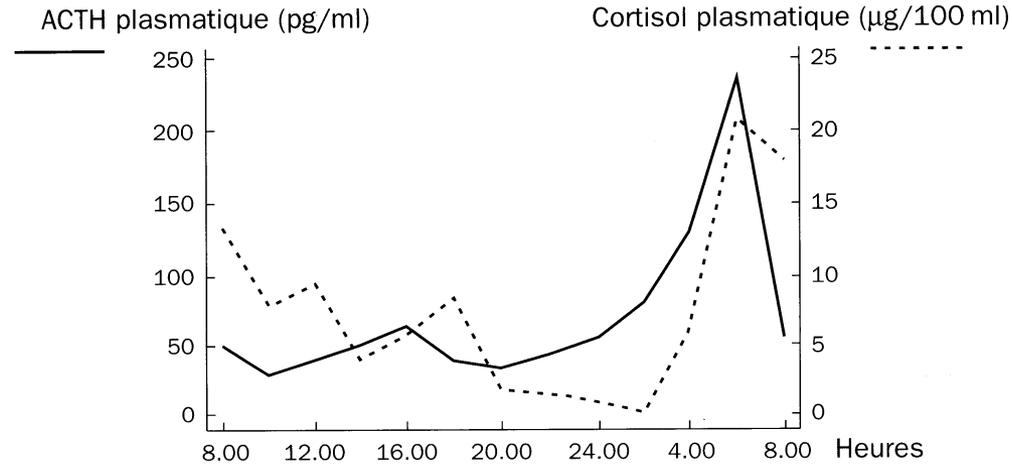


Cellules sécrétrices d'insuline
**SECRETION
D'INSULINE**

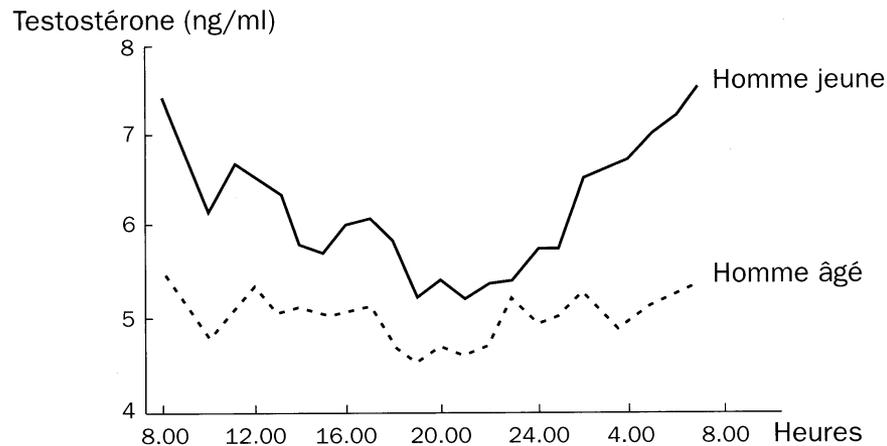


Influence du SNC (Axe hypothalamo-hypophysaire)

Ex : au réveil (=stress)



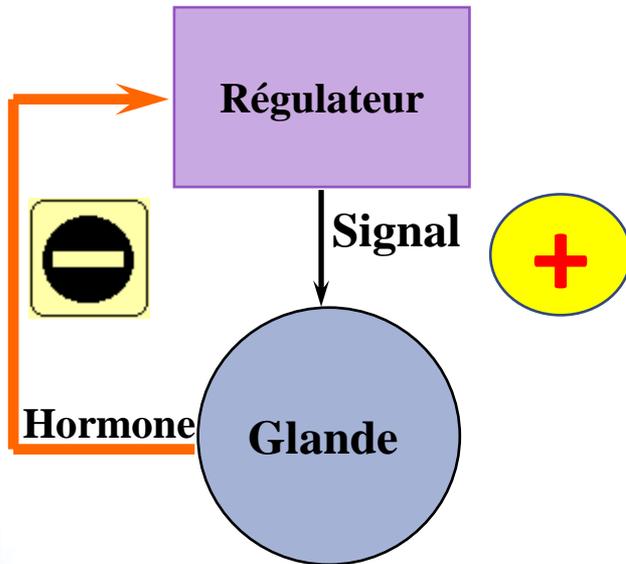
a - Rythme circadien de l'ACTH et du cortisol chez un homme normal
(d'après Matsukura et coll., 1971)



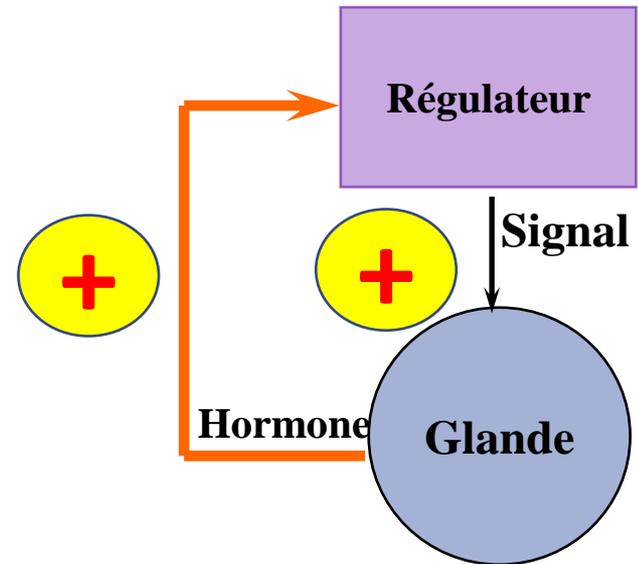
b - Rythme circadien de la testostérone chez un homme jeune et un homme âgé
(d'après Bremner et coll., 1983)

II-7. Régulation par rétrocontrôle

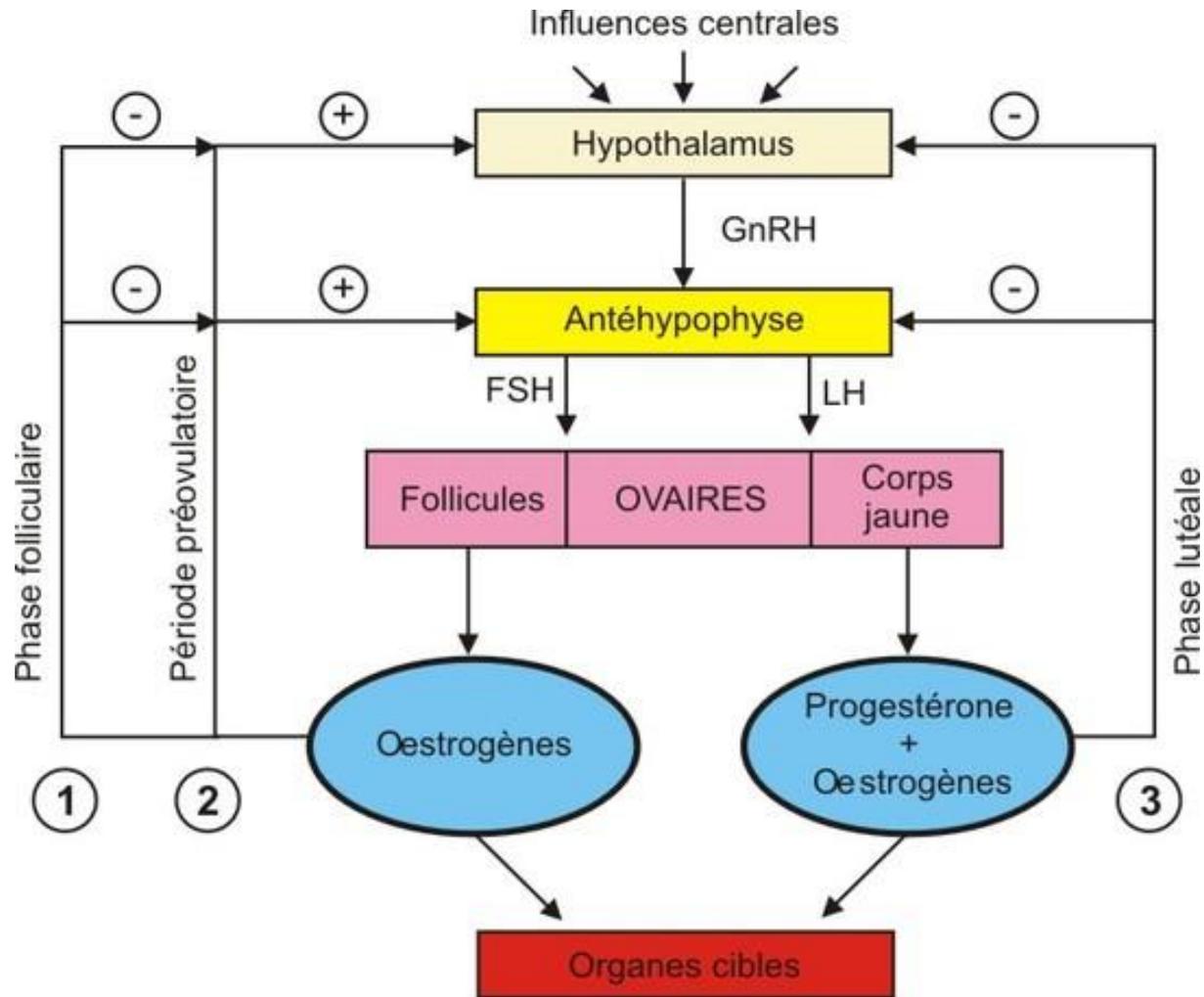
Rétrocontrôle négatif



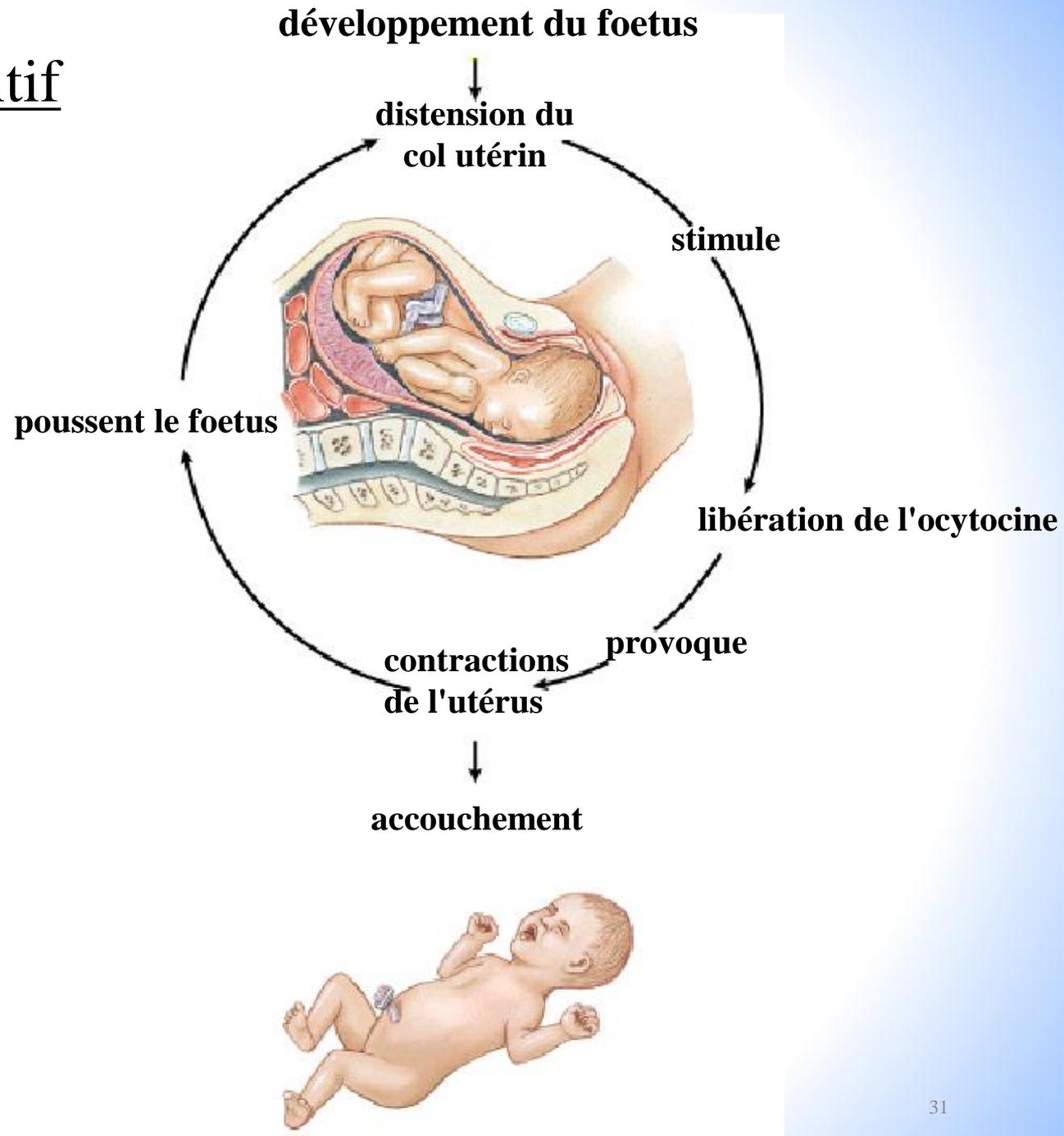
Rétrocontrôle positif



Rétrocontrôle



Rétrocontrôle positif (exemple)



Ce qu'il faut retenir

- Il existe plusieurs modalités de diffusion des hormones
- Les hormones élaborées se fixent à des récepteurs spécifiques qui permettent la transduction de l'information
- Les récepteurs sont membranaires (pour hormones peptidiques et amines) ou intracellulaires (stéroïdes)
- Les récepteurs sont de trois types à activité enzymatique propre, couplés directement à des tyrosine kinases cytoplasmiques ou bien couplés à des protéines G
- Le taux des hormones circulantes est régulé par les ions, les nutriments, des neurotransmetteurs ou bien par des hormones
- Des mécanismes de régulation à la baisse, de rétrocontrôles positif et négatif permettent un maintien de l'homéostasie