

Hormones

- **Classification biochimique**
- **Synthèse, Catabolisme**
- **Mécanismes d'action**
- **Rétro-contrôle**
- **Dosage**
- **Pathologie**

Hormones

- **Classification biochimique**
- **Synthèse, Catabolisme**
- **Mécanismes d'action**
- **Rétro-contrôle**
- **Exploration Hormonale**
- **Pathologie**

Définition d'une hormone

- Molécules informatives agissant via des récepteurs spécifiques.
- Triade historique
 - Sécrétion à partir d'une glande endocrine
 - Transport par voie sanguine
 - Action à distance
- Toutes les hormones ne répondent pas à cette triade.

Règle: Toutes les hormones interagissent avec les cellules cibles en se fixant sur un récepteur qui peut être membranaire ou intra-cellulaire

Règle: Les récepteurs des hormones sont liés à des partenaires protéiques capables d'activer des voies de transduction

Règle: Une substance qui mime l'action d'une hormone sur un récepteur est un agoniste

R: Une substance qui prévient l'activation d'un récepteur par une hormone est un antagoniste

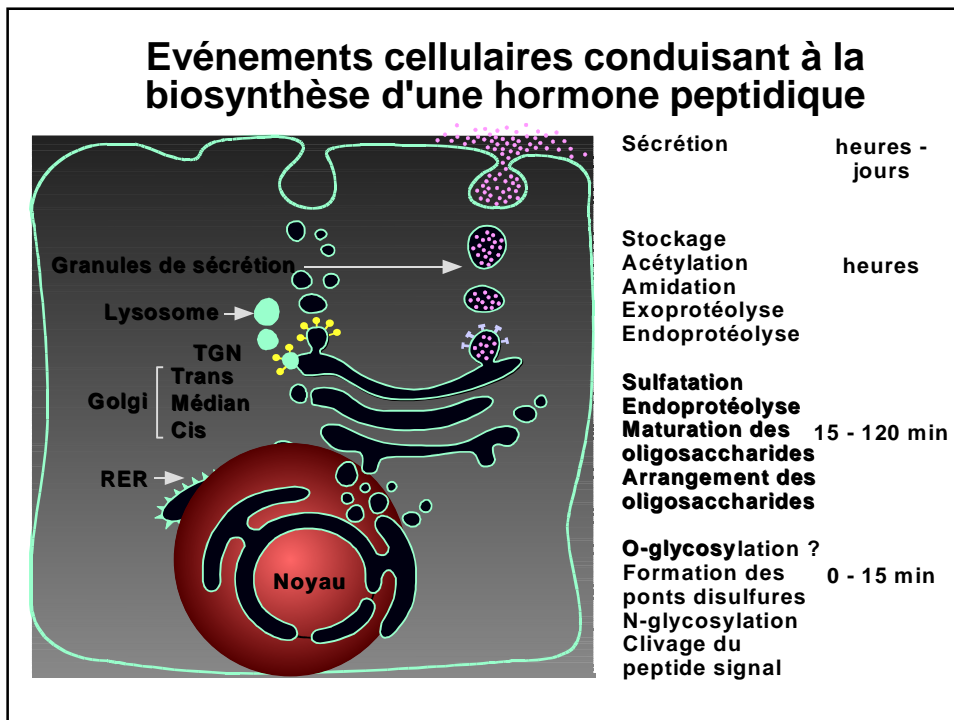
Hormones

- **Classification biochimique**
- **Synthèse, Catabolisme**
- **Mécanismes d'action**
- **Rétro-contrôle**
- **Exploration Hormonale**
- **Pathologie**

Synthèse des hormones

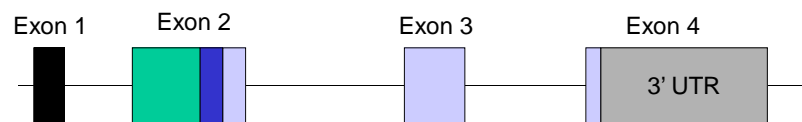
- Sources des hormones
 - Glandes endocrines : hypophyse, thyroïde, surrénales, pancréas.
 - Cellules endocrines au sein d'un tissu non endocrinien : estomac et la grheline.
 - Adipocytes.
- La nature chimique de l'hormone détermine son mode de synthèse
 - Hormone peptidique. Hormones stéroïdes. Dérivés des acides aminés.

Polypeptides		
Insulin	FSH	Oxytocine, Ghréline
glucagon	LH	TSH
somatotropine	vasopressine	ACTH
Stéroïdes		
Estrogen	Aldosterone	
testosterone	corticostérone	
cortisol	Progesterone	
Dérivés des acides aminés		
Epinephrine	Thyroxine, T3 and T4	
norepinephrine	Melatonin	
dopamine	Serotonin	



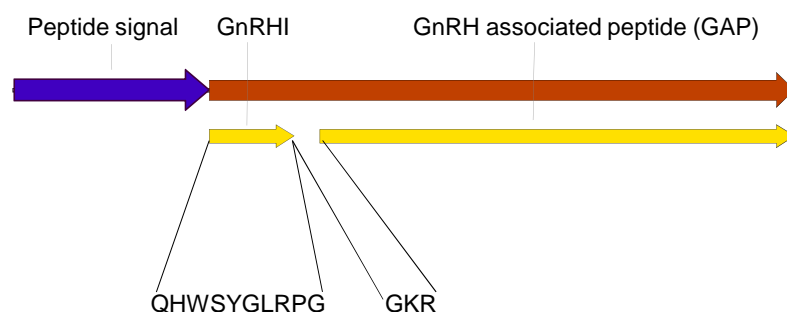
La GnRH I

- Décapeptide
 - pGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂
- Le gène est localisé sur le chromosome 8 en position 8p11.2. Il comprend quatre exons et trois introns
- Exprimé dans l'hypothalamus essentiellement, l'utérus les ovaires et le placenta

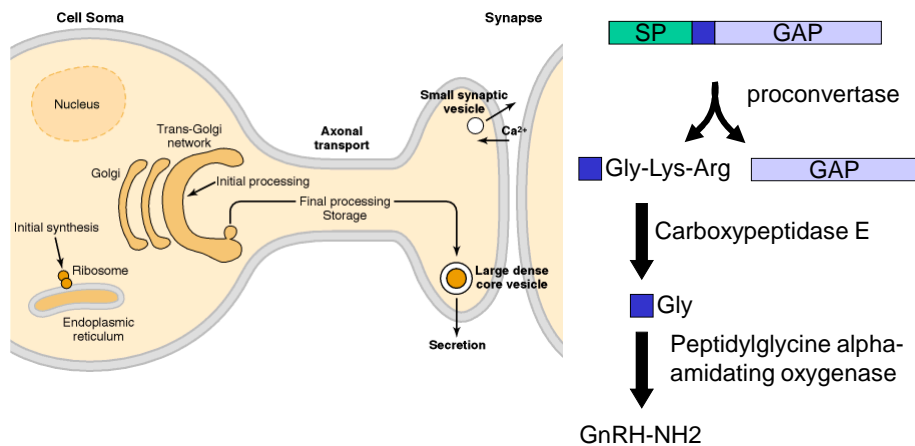


Synthèse de la GnRH

- Le gène de la GnRH code pour une pré-prohormone de 92 acides aminés.
- La maturation survient dans le reticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi



Synthèse de la GnRH



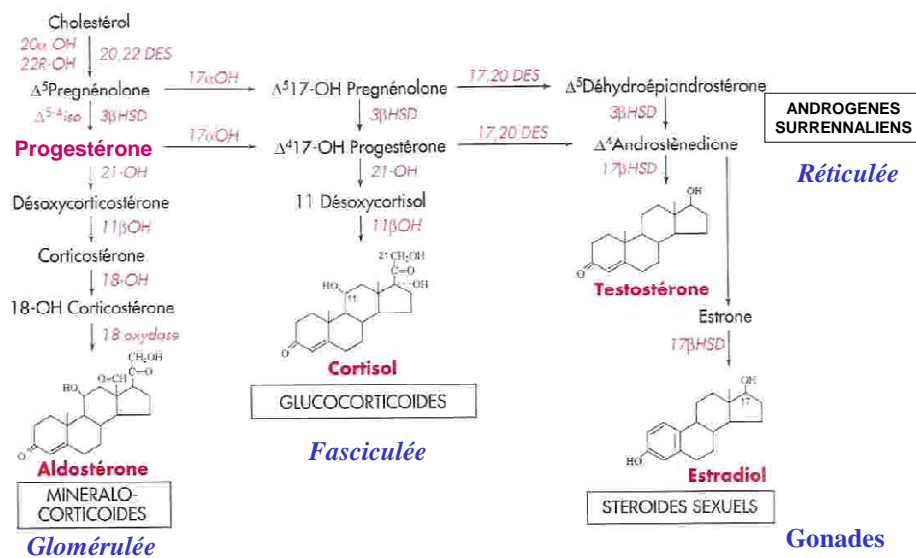
Diversité des hormones peptidiques

- Un même gène peut coder pour plusieurs hormones ayant des fonctions similaires ou très différentes.
 - Une maturation d'une prohormone en plusieurs peptides : POMC pro-opiomelanocortine.
 - Epissage alternatif.
 - Promoteur alternatif.
 - Glycosylation différente.

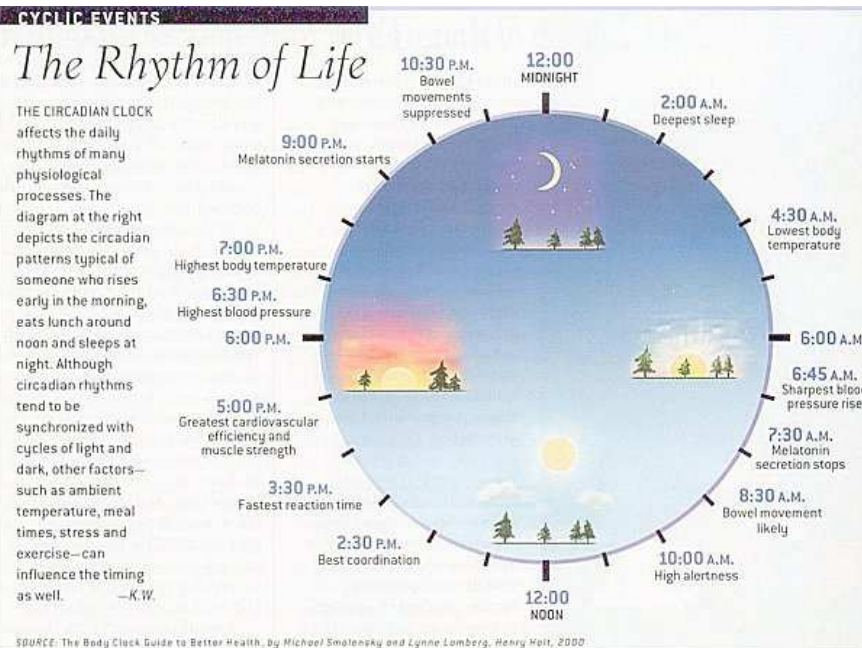
Les Hormones Stéroïdes

1. Glucocorticoïdes ► *Cortisol* (glucides,...)
2. Minéralocorticoïdes ► *Aldostérone* (Na⁺,...)
3. Oestrogènes ► *Oestradiol* (♀)
4. Androgènes ► *Testostérone* (♂)
5. Progestatifs ► *Progestérone* (grossesse)

Schéma général de biosynthèse des hormones stéroïdes

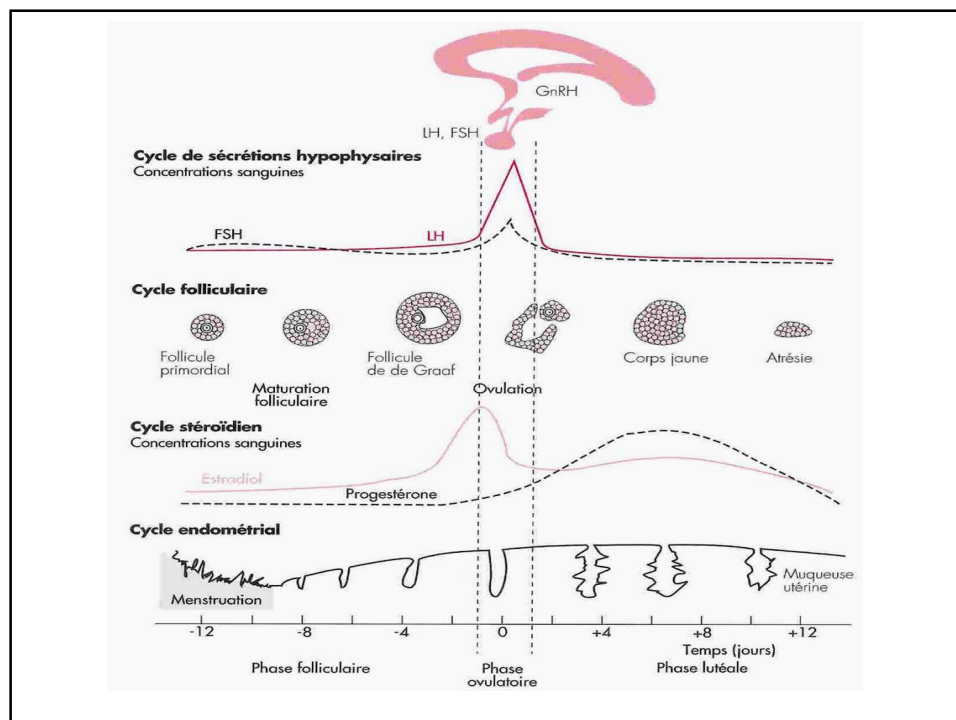


La synthèse hormonale : un mécanisme répondant à une régulation très précise



La synthèse hormonale peut être rythmée

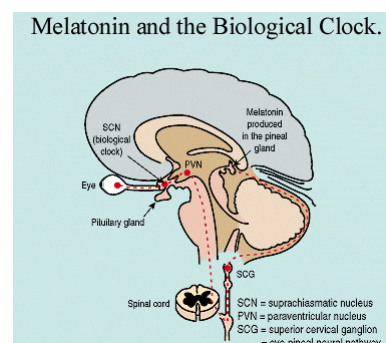
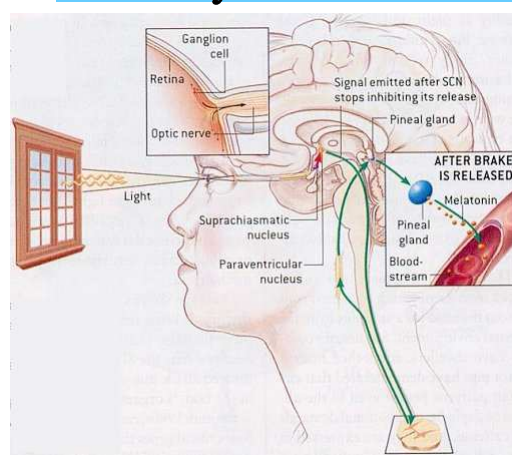
- Les concentrations plasmatiques des hormones peuvent varier sur plusieurs semaines.
- Les variations sont parfois observées au cours de la journée: rythme circadien.
 - Cette variation est fortement conservée entre les espèces
- Les variations peuvent être de quelques heures ou quelques dizaines de minutes: rythme ultradien.
- Il existe des pathologies associées à une perte du rythme de la synthèse hormonale.



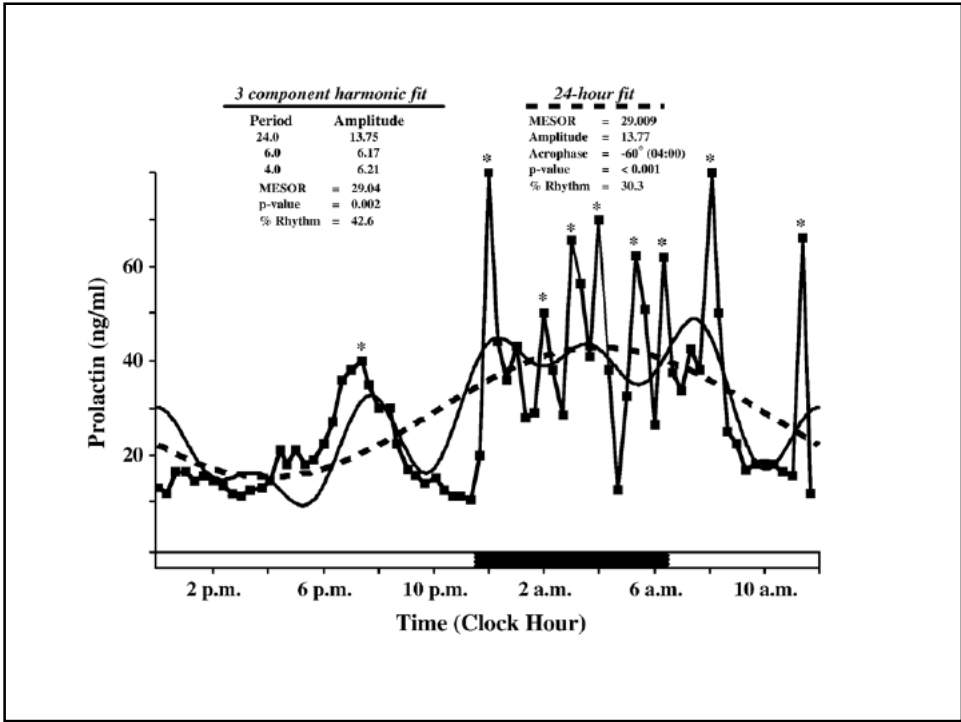
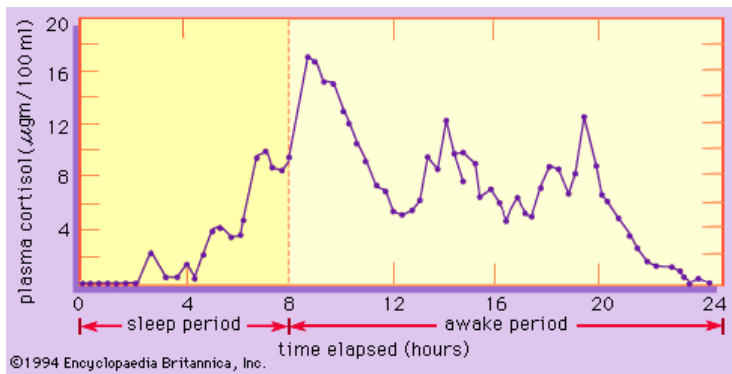
La synthèse hormonale peut dépendre du rythme circadien

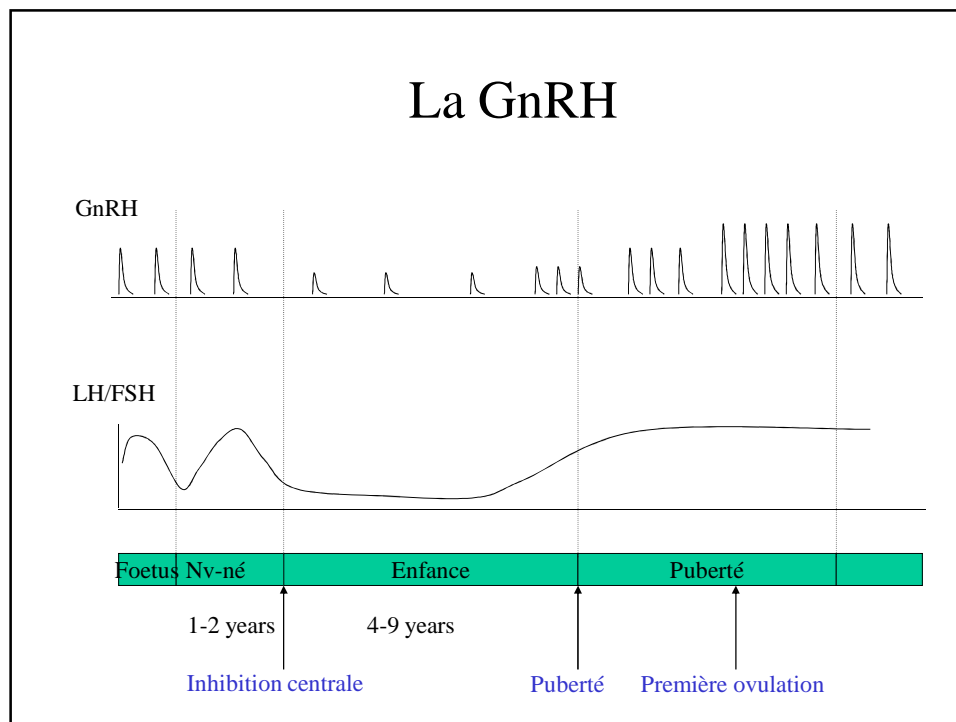
- Le cycle circadien rythme la journée.
- Il dépend d'un réseau de neurones hypothalamiques situés dans le noyau suprachiasmatique participant à la régulation de la synthèse de la mélatonine
- Il est synchronisé par l'alternance nuit-jour.

Le réseau neuroendocrinien de la synthèse de la mélatonine



Le rythme circadien du cortisol





Transport des hormones dans le sang

- Les hormones plasmatiques sont libres ou bien liées par des liaisons de faible énergie à des protéines de transport.
- Rôle de ces protéines de transport
 - Protection contre la dégradation
 - Réservoir tampon
 - Facilite le transfert membranaire.

Protéines plasmatiques de transport

Nom	Hormone	Remarque
CBG	Glucocorticoïdes	Corticosteroid binding protein
SBP	Testostérone Oestradiol	Sex steroid binding protein.
TBG	T3, T4	Thyroxine binding globulin
DBP	25-OH-cholécalciférol	Vitamin D binding protein
Orosomucoïde	Progestérone	
GH BP	GH	Growth hormone binding protein
IGF BPs	IGF-1 et IGF-2	Insuline like growth factor binding protein
CRF BP	CRF	CRF binding protein
Neurophysine I, II	Vasopressine, Ocytocine	Proteine commune avec le ligand transporté.

Métabolisme des hormones

- Transformation des hormones
 - Forme active
 - Atténuée
 - Estrone à partir de l'estradiol, cortisone à partir du cortisol
 - Augmentée
 - 5 β -dihydroandrogènes à partir de la testostérone
 - Forme inactive
 - Protéolyse : hormones peptidiques.
 - Oxydoréductase. Hydroxylase: hormones stéroïdes
 - Desiodase et décarboxylase : hormones thyroïdiennes.
 - Monoamine oxydase pour les cathcholamines.
- Elimination rénale ou hépatique
 - Après transformation (hormones stéroïdes, thyroïdiennes)
 - Sans transformation (LH, FSH, hCG, aldostérone).

Hormones

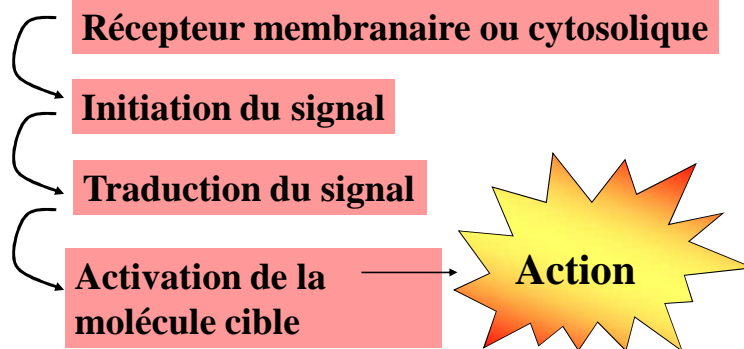
- Classification biochimique
- Synthèse, Catabolisme
- **Mécanismes d'action**
- Rétro-contrôle
- Exploration Hormonale
- Pathologie

Mécanismes d'action des Hormones

- Les hormones de la même classe biochimique ont des mécanismes d'action similaires.
- Les cellules doivent posséder le récepteur spécifique de l'hormone.
- Les hormones se lient sur les récepteurs avec une très forte affinité.
- Les récepteurs hormonaux sont facilement saturable.
- Le signal hormonal peut subir une désensibilisation

Transduction du signal

Définition: La suite des évènements qui participent à la transmission du signal extracellulaire vers l'intérieur de la cellule.

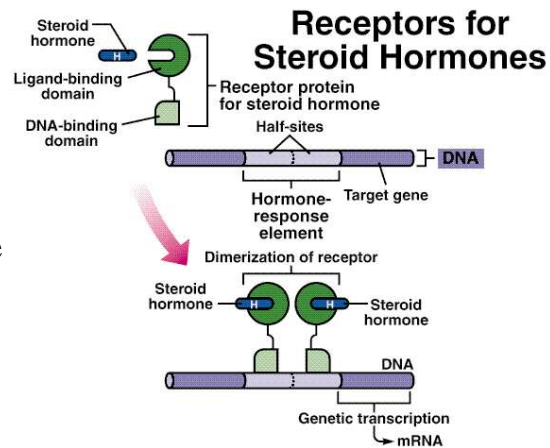


Les hormones des récepteurs nucléaires

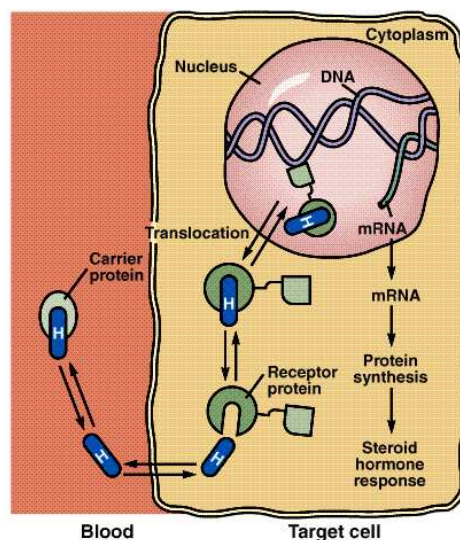
- Les hormones stéroïdes ou thyroïdes se détachent des protéines de transport.
- Elles passent à travers la membrane cytoplasmique grâce à leurs propriétés hydrophobes ou lipophiles.
- Les récepteurs des hormones lipophiliques sont des récepteurs nucléaires ou cytoplasmiques.

Mécanismes d'action des hormones stéroïdes

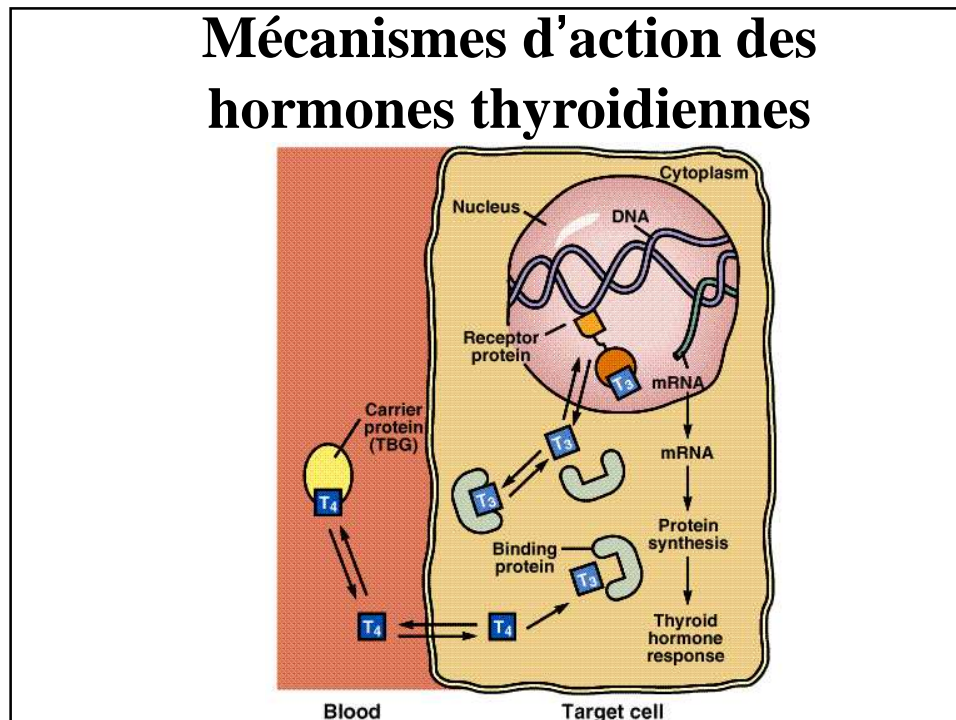
- Localisation dans le cytoplasme.
- Fixation de l'Hormone
- Dimérisation
- Navette vers le noyau.
- Fixation sur les éléments de réponse de l'ADN
- Stimulation ou inhibition de la transcription.



Mécanismes d'action des hormones stéroïdes

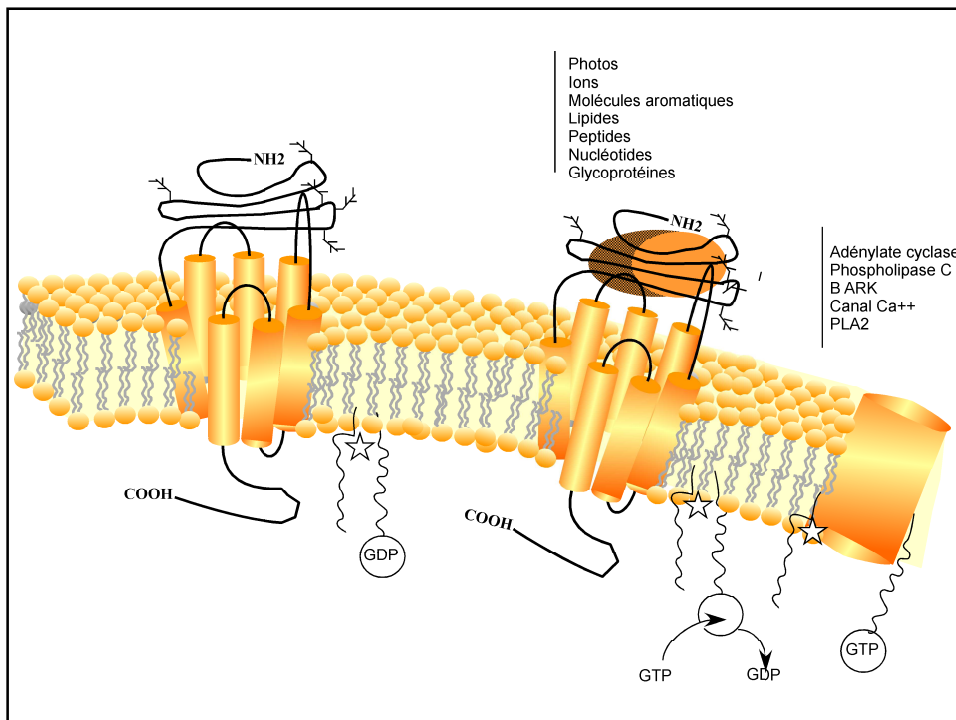
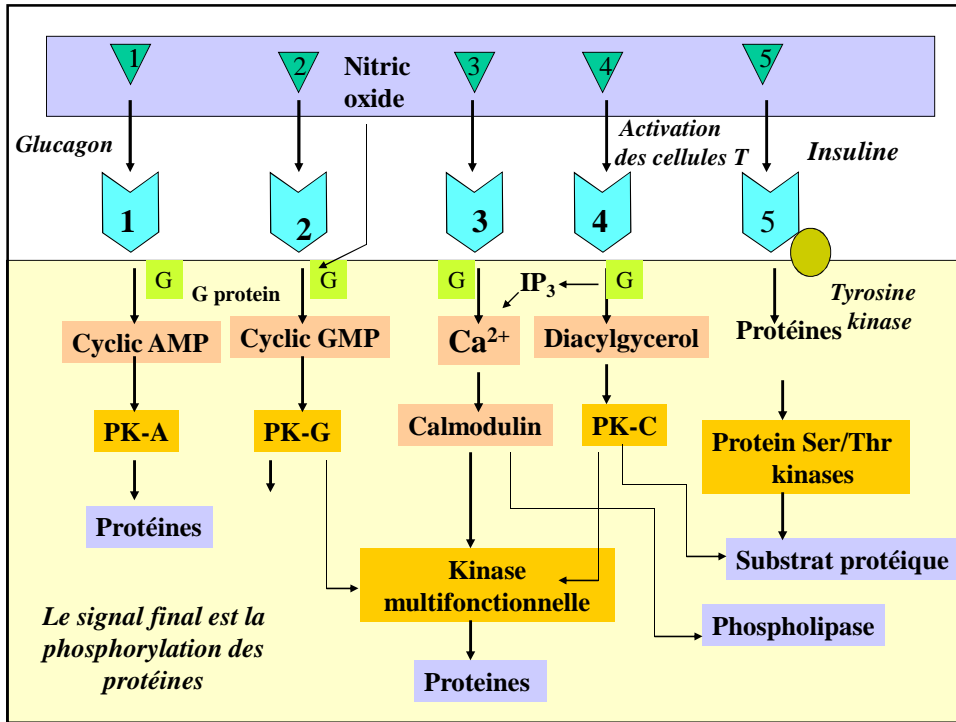


Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes



Les récepteurs hormonaux membranaires

- Hormones hydrophiles: ne passent pas la membrane cytoplasmique.
- Catecholamines, polypeptides, and glycoproteins activent des récepteurs situés à la surface des cellules.
- Le signal extracellulaire est traduit en un signal intracellulaire par le récepteur.
- Le second messenger active de nouveaux signaux cellulaires dans le cytoplasme ou dans le noyau.



Récepteurs couplés aux protéines G

• Super famille comprenant plusieurs centaines de membres > 1000

- Une architecture moléculaire commune
 - Sept domaines transmembranaires reliés par des boucles extra-cellulaires et intra-cellulaires
 - Un domaine extracellulaire
 - Un domaine intracellulaire
- Des modifications post-traductionnelles non spécifiques
 - Glycosylation. Sulfatation. Phosphorylation. Clivage.
- Des mécanismes d'activation communs: la protéine G.
- Des mécanismes de désensibilisation

Les protéines G

Une famille de protéines capables de fixer le GTP.

Hétérotrimériques ou monomériques

Une forme active et une forme inactive

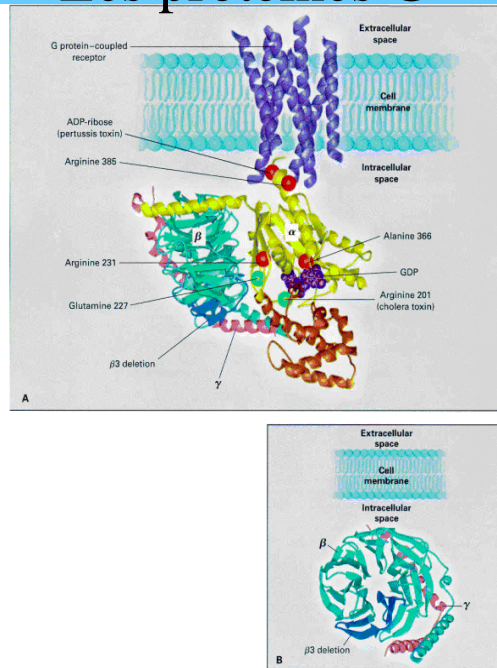
Activées par de très nombreux récepteurs

Peuvent stimuler ou inhiber un signal intracellulaire

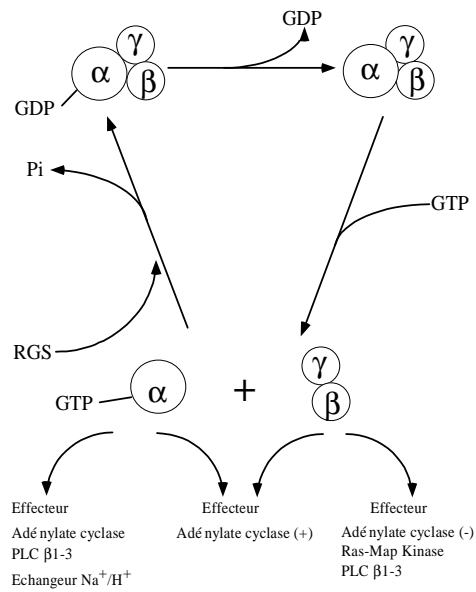
La forme active est la forme ayant fixé le GTP

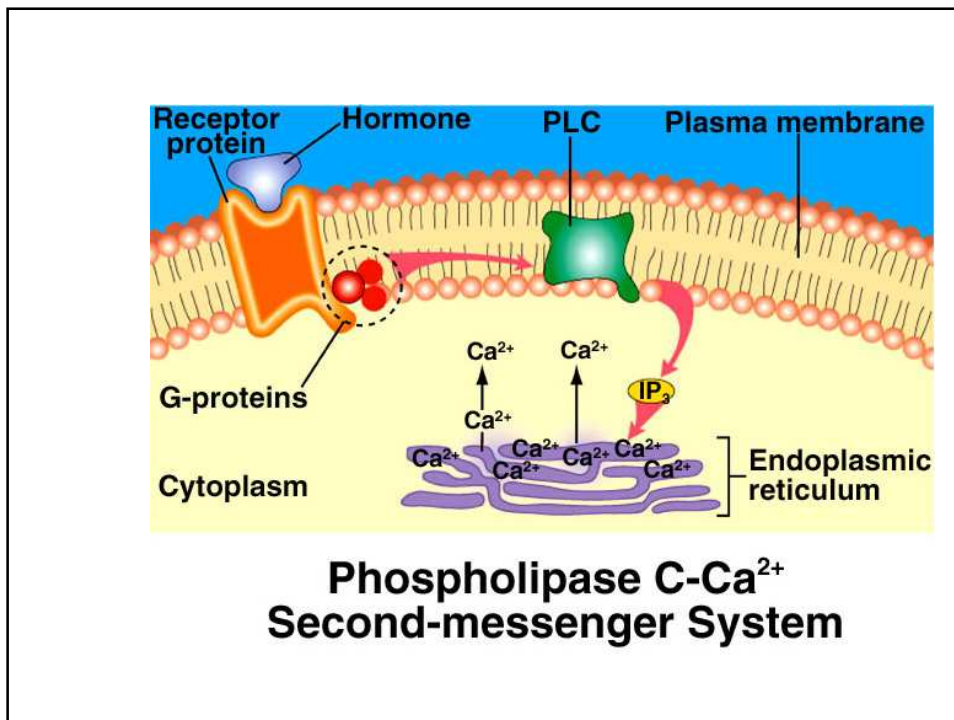
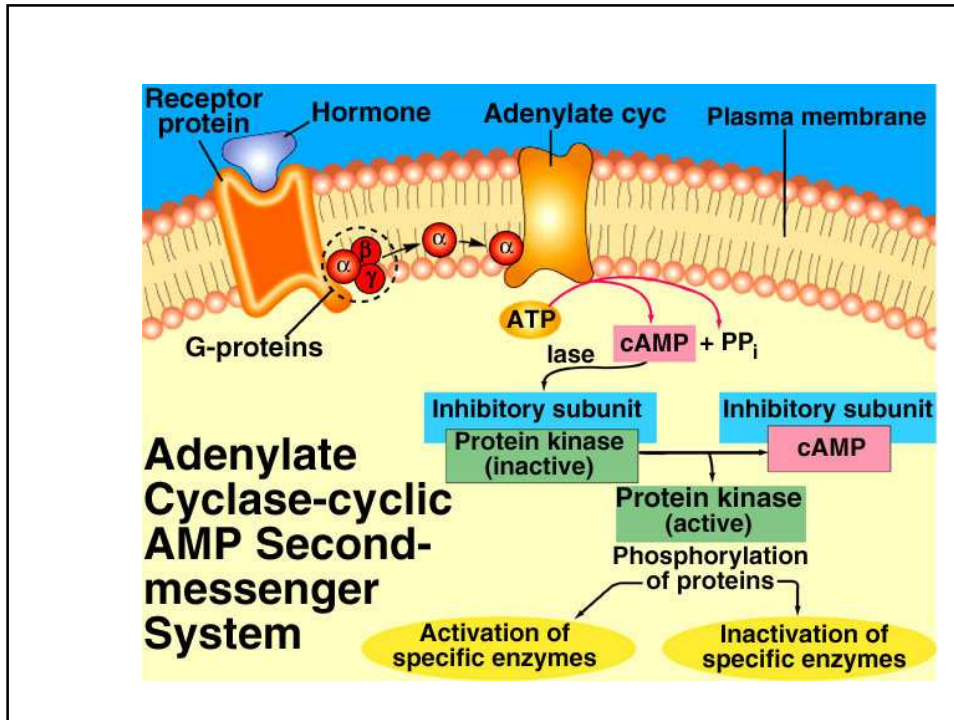
Après hydrolyse du GTP en GDP, le signal est arrêté.

Les protéines G

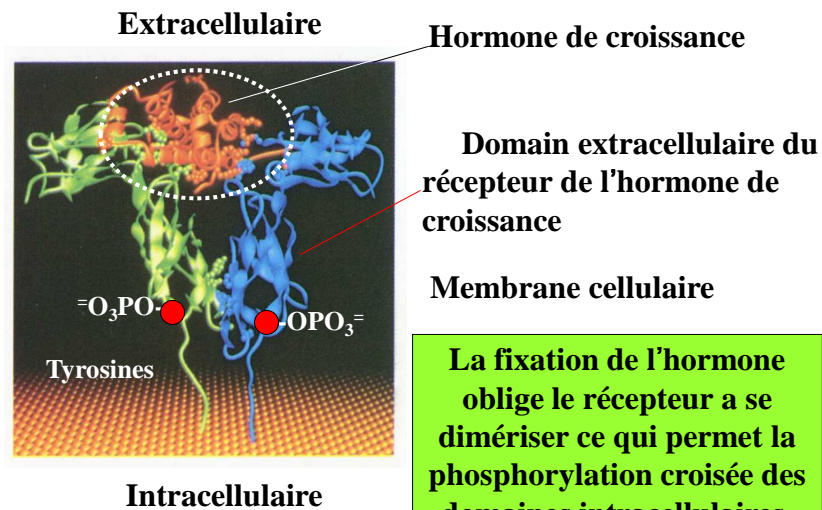


Le cycle des protéines G



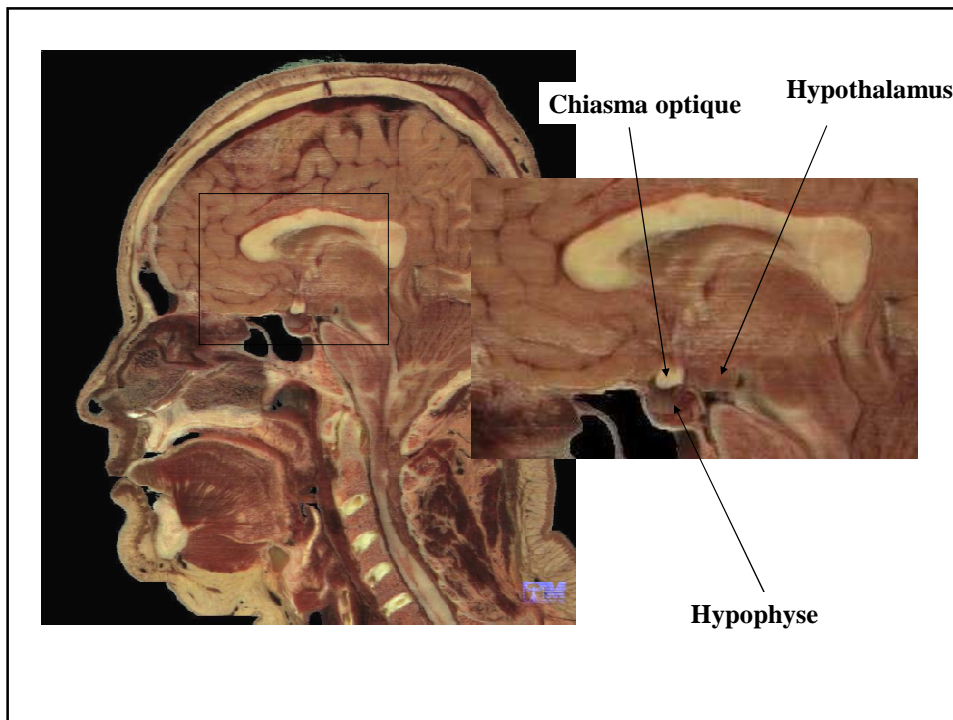


Le récepteur de l'hormone de croissance

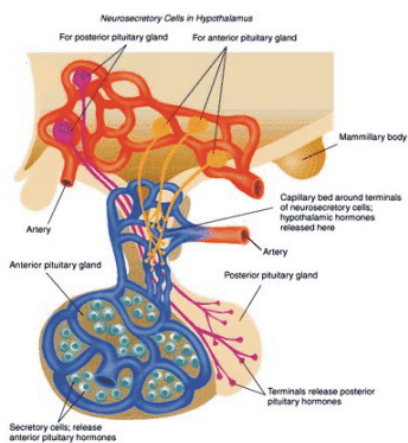


Hormones

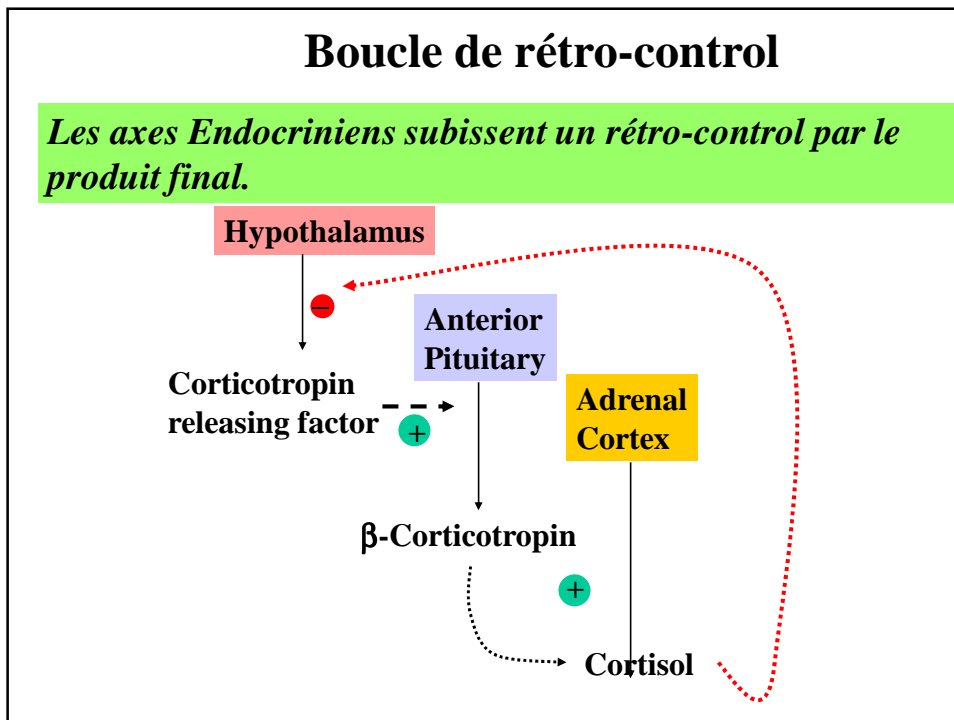
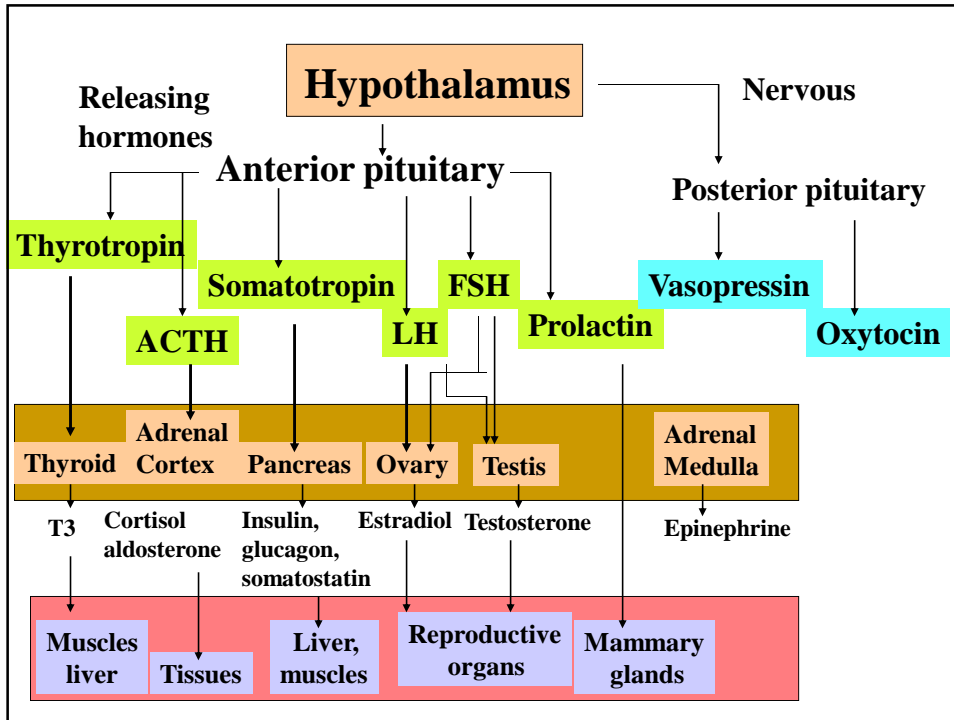
- Classification biochimique
- Synthèse, Catabolisme
- Mécanismes d'action
- **Rétro-contrôle**
- Dosage
- Pathologie



Le système porte hypothalamo-hypophysaire



- **Système vasculaire entre l'hypothalamus et l'hypophyse.**
- **Très développé chez l'homme.**



Hormones

- Classification biochimique
- Synthèse, Catabolisme
- Mécanismes d'action
- Rétro-contrôle
- **Exploration hormonale**
- Pathologie

La concentration plasmatique ou urinaire des hormones : un reflet de leur activité

- La concentration plasmatique des hormones est un reflet de la sécrétion.
- La demi-vie d'une hormone:
 - Le temps requis pour diminuer de moitié la concentration hormonale.
- Les concentrations physiologiques sont responsables des effets physiologiques.
- Les variations physiologiques de la concentration hormonale modifient la réponse des effecteurs.

Effet de la concentration des hormones

- Effet de “priming”
 - Augmentation du nombre de récepteurs dans les cellules cibles.
 - Augmentation de la réponse cellulaire.
- Désensibilisation
 - Diminution du nombre de récepteurs à la surface de la cellule.
 - Diminution de la réponse cellulaire.
- La sécrétion pulsatile prévient la désensibilisation.

Dosage des hormones

- Evaluer le niveau sécrétoire du tissu endocrine : exploration statique
- Evaluer l'activité de l'hormone au niveau des tissus cibles : exploration dynamique.

Les prélèvements

- Milieux biologiques
 - Sang
 - Veineux périphérique, parfois sinus pétreux.
 - Urines
 - Diurèse des 24heures.
 - Plus rare : la salive,
 - Exceptionnel : LCR, liquide d'ascite, pleural, de kyste.

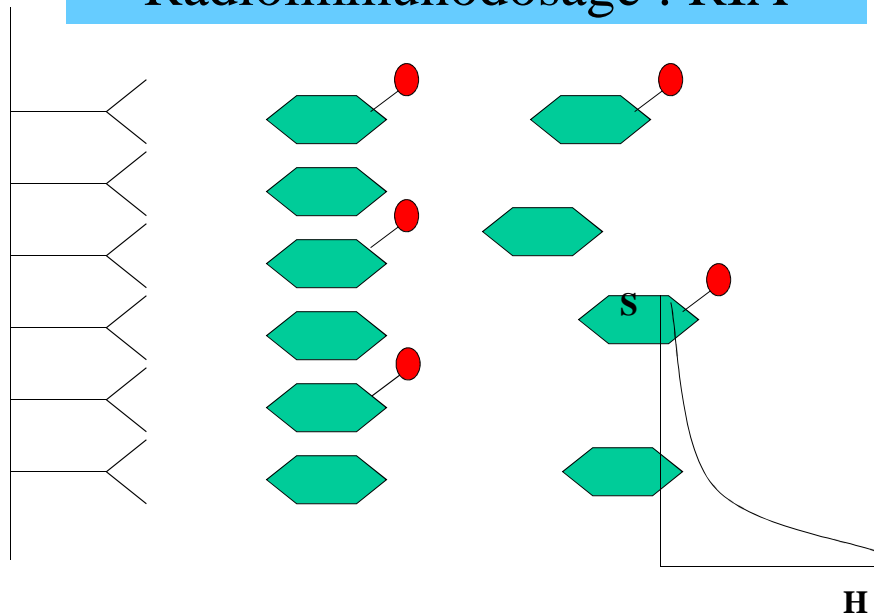
Les méthodes

- Dosage biologique: analyser l'activité biologique d'une hormone.
 - Rares.
 - Difficile a mettre en œuvre.
 - Manque de spécificité et de sensibilité.
 - Domaine de la recherche sauf pour les anticorps dirigés contre le récepteur de la TSH.

Les méthodes

- Quantifier l'antigène plasmatique ou sérique.
 - Méthode par compétition.
 - Un anticorps spécifique polyclonal ou monoclonal
 - Un antigène marqué
 - Radioactive : radioimmunos dosage
 - Fluorescent, Luminescent, Enzyme
 - Biotine.
 - L'anticorps est en défaut.
 - L'échantillon contenant l'hormone à doser.
 - Amplification
 - Méthode simple pour les petites molécules.

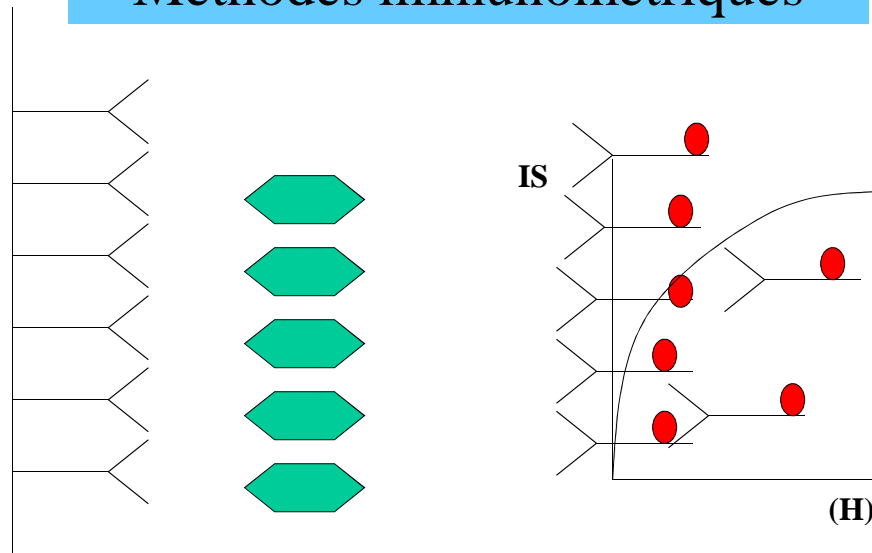
Radioimmunos dosage : RIA



Les méthodes

- Méthode par sandwich.
 - Deux anticorps spécifique polyclonal ou monoclonal dont l'un est marqué.
 - Radioactive : radioimmunos dosage
 - Fluorescent, Luminescent, Enzyme
 - Biotine.
 - Les anticorps sont en excès.
 - L'échantillon contenant l'hormone à doser
 - L'hormone aura été extraite ou non
 - Méthode de choix Spécifique et sensible.

Méthodes immunométriques



Hormones

- **Classification biochimique**
- **Synthèse, Catabolisme**
- **Mécanismes d'action**
- **Rétro-contrôle**
- **Exploration Hormonale**
- **Pathologie**

La pathologie hormonale

- **Témoin d'un défaut de régulation de la synthèse hormonale**
 - **Excès de synthèse**
 - Hyperactivation
 - Croissance anormale de la glande endocrine
 - **Défaut de synthèse**
 - Anomalie du développement
 - Anomalie enzymatique
 - Atrophie de la glande.
 - Iatrogène.

Take Home

- Une hormone permet la transmission de l'information entre deux tissus
- Les hormones ont des structures physicochimiques bien précises
- Les hormones sont synthétisées par les glandes endocrines.
- Elles agissent sur des tissus cibles périphériques ou endocriniens.
- Elles subissent un catabolisme spécifique ou non
- Toutes les hormones agissent par l'intermédiaire d'un récepteur
- Les structures des récepteurs dépendent en partie de la structure biochimique de l'hormone.

Take Home (2)

- Les récepteurs sont membranaires pour les hormones hydrophyles et cytoplasmiques ou nucléaires pour les hormones lipophiles.
- Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription hormono-dépendant.
- Les récepteurs membranaires activent des voies de transduction intra-cellulaire
- Les hormones constituent des axes endocriniens régulés par des rétro-contrôles négatifs.

Take Home (3)

- La concentration plasmatique des hormones est le reflet combiné de la sécrétion et du catabolisme.
- Le bilan hormonal est basé sur le dosage des concentrations hormonales de base et après stimulation des axes endocriniens.
- La pathologie hormonale signe un défaut de production hormonale (excès ou défaut).

Les récepteurs nucléaires

- Fonctionnent comme des facteurs de transcription
- Les récepteurs nucléaires sont activés par la liaison de l'hormone avant de se fixer sur une région spécifique de l'ADN appelée élément de réponse hormonale ou HRE.
 - Les HRE sont fréquemment situés dans les promoteurs de gène cible mais également à distance des régions régulatrices.