

HORMONES PEPTIDIQUES

Hormones antéhypophysaires

LES HORMONES DÉRIVÉES DE LA PRO-OPIOMÉLANOCORTINE

La **pro-opiomélanocortine** ou POMC est codée par un gène principalement exprimé de façon normale dans les cellules corticomélanotropes de l'hypophyse antérieure, certaines cellules de l'hypothalamus (cellules du noyau arqué, et quelques neurones dorso-médians), et dans les mélanocytes. Le gène est situé sur le chromosome 2 humain.

La POMC est une pro hormone protéique de 241 acides aminés dont le précurseur (pré-POMC) possède 265 AA chez les bovins et 267 AA chez l'homme. La POMC est le précurseur de très nombreuses hormones polypeptidiques. En effet sa maturation par des endoprotéases spécifiques, appelées pro-hormone convertases ou PC, aboutit selon les types cellulaires à la production de différentes hormones polypeptidiques dont les plus importantes sont :

- Dans les cellules corticotropes de l'hypophyse :
 - l'hormone adrénocorticotrope ou ACTH ;
 - la β -Lipotropine ou β -LPH ;
 - la β -endorphine.
- Dans les cellules mélanotropes de l'hypophyse :
 - les mélanotropines ou α -MSH et β -MSH. La synthèse de β -MSH existe chez l'homme mais pas chez les rongeurs, car leur POMC ne possède pas le site de clivage enzymatique adéquat.
- Dans les mélanocytes :
 - la mélanotropine ou α -MSH.

1. L'ACTH (adrenocorticotropin hormone) ou hormone corticotrope ou corticotrophine

Caractéristiques générales

C'est un polypeptide de 39 AA (PM 4 500) dont les 24 premiers ne varient jamais et constituent la fraction active de l'ACTH ; les autres (25 à 39) varient selon les espèces animales. La séquence des acides aminés chez l'homme est la suivante:
**NH₂-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-Arg-Try-Gly-Lys-Pro-Val-Gly-Lys-Lys-Arg
Arg-Pro-Val-Lys-Val-Tyr-Pro-Asp-Ala-Gly-Glu-Asp-Glu-Ser-Ala-Glu-Ala-Phe-
Pro-Leu-Glu-Phe-COOH**

Les treize premiers résidus correspondent à la séquence de l' α -MSH (*Melanocyte Stimulating Hormone*). Les seize premiers résidus de l'ACTH déterminent son activité stéroïdène, et le pentapeptide de 6 à 10 son activité mélanostimulante.

La concentration plasmatique de l'ACTH chez l'adulte normal est en moyenne de 20 à 50 pg / ml (4,4 à 11 pmol / l) et sa demi-vie est d'environ 15 min. L'ACTH présente un rythme nyctéméral de sécrétion avec un pic à 120 pg / ml 2 h avant le lever. Dans l'insuffisance surrénalienne, il peut s'élever à 400 pg / ml (88 pmol / l).

L'ACTH présente également une sécrétion pulsatile qui se greffe sur le rythme circadien, avec des élévations épisodiques toutes les 2 h environ. La réactivité du cortisol à l'ACTH varie également selon que l'on est au début ou en fin de nuit, et suivant la nature de la stimulation.

Remarque :

Le rythme nyctéméral est un cycle biologique influencé par l'intensité de la lumière naturelle et la production de mélatonine pour gérer les rythmes éveil-sommeil. Il concerne toutes les espèces vivantes qui sont influencées dans leur cycle par la luminosité du soleil et la température, comme les hommes, les animaux diurnes ou nocturnes. Le rythme nyctéméral se différencie du rythme circadien par le fait qu'il est géré par l'intensité de la lumière et qu'il ne concerne pas les animaux vivant dans les profondeurs marines par exemple.

Action

L'ACTH stimule les trois zones du cortex de la glande surrénale :

- la zone glomérulée de façon aiguë, qui produit les minéralocorticoïdes : aldostérone et corticostérone ;
- la zone fasciculaire, qui produit les glucocorticoïdes : cortisol et répond le plus vivement à cette stimulation ;
- la zone réticulaire, qui produit les androgènes : DHEA (déhydroépiandrostérone), androstènedione, et accessoirement un peu de testostérone.

Remarque :

L'ACTH n'a pas d'action importante sur les cellules de la zone glomérulaire (sécrétant l'aldostérone). L'hypophysectomie entraîne une diminution de 90% de la sécrétion des hormones glucocorticoïdes.

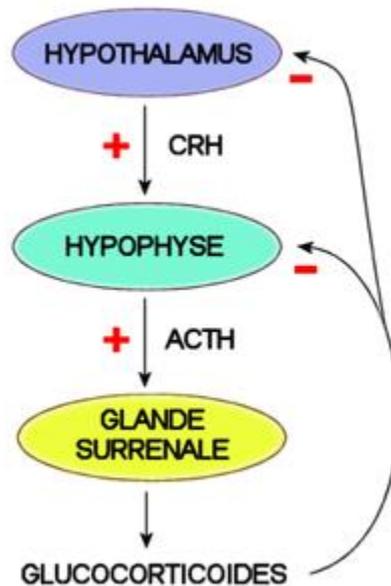
L'hypersécrétion d'ACTH provoque un syndrome de Cushing par hypersécrétion des hormones glucocorticoïdes (ensemble de symptômes dus à un excès de sécrétion d'une hormone cortico-surrénalienne ex cortisol).

L'ACTH a une faible activité mélanotrope (synthèse de mélanine) mais il peut être, seul ou associé à la β -LPH (Lipotropic Hormone), la cause majeure d'une hyperpigmentation quand les taux de la POMC plasmatique sont élevés.

Régulation

La sécrétion d'ACTH est sous le contrôle d'une CRH hypothalamique (*Corticotropin-releasing hormone*), dont la séquence a été identifiée chez l'homme (elle est analogue à celle du rat) : 41 AA. En situation de stress physique ou psychologique (infection, fièvre, douleur, fatigue, peur ou variation de température), la sécrétion de CRH en particulier est fortement augmentée, ce qui, par l'intermédiaire de l'ACTH, induit une libération de glucocorticoïdes au niveau des glandes surrénales.

Inversement, il existe un rétrocontrôle négatif par les glucocorticoïdes, qui agissent principalement sur l'hypophyse ou l'hypothalamus en inhibant l'expression du gène de la POMC et en bloquant la libération d'ACTH dans la circulation sanguine.



Mode d'action

L'ACTH est une hormone à rythme circadien et sécrétion pulsatile, c'est-à-dire variant selon l'heure du jour et de la nuit. Sa concentration sanguine est maximale juste avant le pic de cortisol se situant chez l'homme avant le réveil (vers 6 h 0 du matin), et minimal le soir (vers 23 h 0) avant le coucher. Chez les animaux nocturnes (rongeurs...), les pics sont inversés (maximaux vers 20 h 0 et minimaux vers 7 h 0). L'ACTH se fixe sur des récepteurs membranaires de la glande corticosurrénale. Cette liaison entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire en $AMPc$, puis une activation de protéines kinases qui, à leur tour, activent les enzymes responsables de la transformation du cholestérol en prégnénolone qui est le précurseur des hormones stéroïdiennes naturellement synthétisées dans notre corps. Elle est notamment le précurseur du cortisol.

2. La LPH (*lipotropic hormone*)

La LPH existe sous deux formes :

- une β -LPH de PM 9 500 (91 AA), qui a été isolée chez le mouton, le porc et l'homme. La séquence comprend la totalité de la β -MSH (segment 41-58) et la séquence de la

β -endorphine ; elle est sécrétée en quantités équimoléculaires avec l'ACTH ; elle possède une faible activité lipolytique mais son rôle serait plutôt d'être le précurseur des β -endorphines.

- une γ -LPH, analogue chez le mouton à la β -LPH, en ce qui concerne les 48 premiers AA.

La concentration plasmatique de la β -LPH est de 10-40 pg / ml.

3. La MSH (*melanocyte stimulating hormone*) ou hormone mélanotrope

Caractéristiques générales

Elle est classiquement sécrétée dans le lobe intermédiaire. C'est un polypeptide de faible PM. On distingue deux MSH :

- une α -MSH, à faible activité corticotrope : 13 AA. Elle a été entièrement synthétisée. Ces 13 AA correspondent aux 13 premiers AA de l'ACTH.
- une β -MSH (18 AA) qui n'existerait pas chez l'homme. La concentration plasmatique de la MSH est d'environ 20 pg / ml.

Action

Elle provoque l'hyperpigmentation chez le porc. Mais l' α MSH n'existe pas comme une hormone distincte dans l'espèce humaine et la mélanodermie de la maladie d'Addison semble due essentiellement à l'hypersécrétion d'ACTH. Elle favorise, chez le Mammifère, l'état trophique (nutritif) de la neurohypophyse.

Elle intervient dans le métabolisme de l'eau chez les animaux désertiques qui ont un lobe intermédiaire très développé (Rongeurs désertiques, chameau).

Mode d'action

Elle agit sur la répartition des mélanosomes (grains de mélanine) autour du noyau : les grains de mélanine se dispersent de façon homogène dans le cytoplasme au lieu de rester concentrés au voisinage du noyau. Elle stimule la mélanogenèse (synthèse des mélanosomes, qui met en jeu plusieurs enzymes dont une tyrosinase).