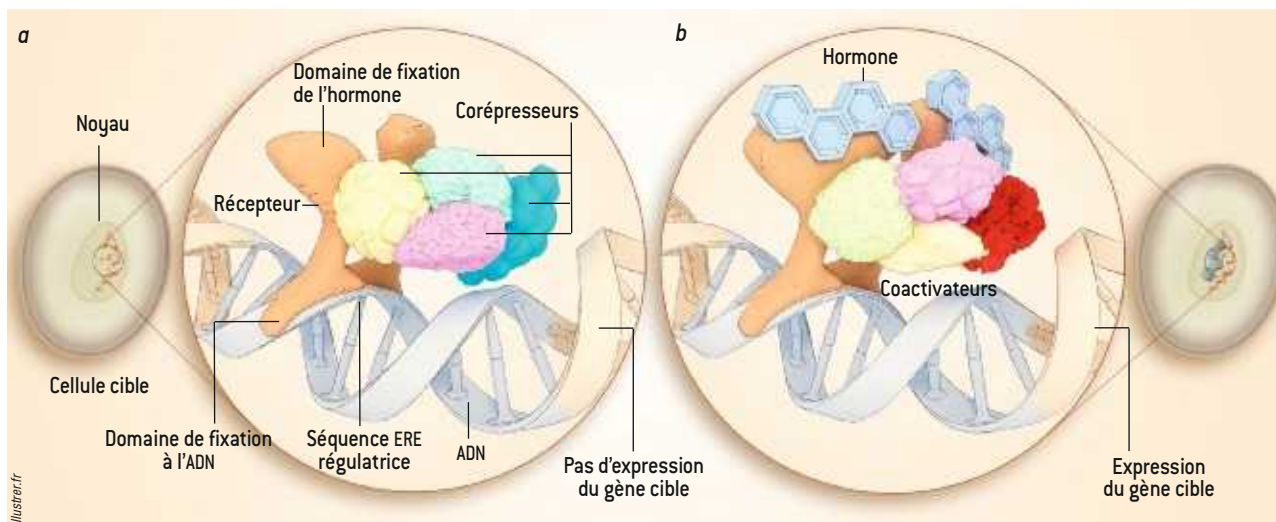




3. LES HORMONES STÉROÏDIENNES naturelles – ou leurs analogues de synthèse – se fixent sur des récepteurs présents dans les noyaux cellulaires. Les récepteurs sont des facteurs de transcription, c'est-à-dire des protéines qui contrôlent l'activité des gènes sur lesquels elles se fixent. Ces facteurs (*en orange*) se fixent par deux sur la séquence dite régulatrice d'un gène. Ils présentent un domaine de liaison à l'ADN qui reconnaît une séquence particulière [nommée ERE pour le récepteur des estrogènes].

Ils contiennent un autre domaine, où se lie l'hormone. Ce domaine change de forme selon que l'hormone est présente ou non. En l'absence d'hormone, la surface du récepteur reconnaît des molécules nommées corépresseurs qui inhibent l'activité du gène (*a*) ; en présence d'hormone (*en bleu*), la surface du récepteur fixe des coactivateurs qui activent le gène, permettant la synthèse d'ARN messager (*b*), celui-ci donnant par exemple une enzyme qui peut avoir des effets féminisants.

entre deux femelles ou entre un mâle et une femelle. Or les androgènes sont responsables de la mise en place des caractères sexuels secondaires mâles, y compris dans le cerveau où ils jouent un rôle important pour le « masculiniser ». Les femelles ayant reçu plus d'androgènes *in utero* sont plus agressives et ont un instinct maternel moins développé.

Les quantités d'hormones qui passent d'un fœtus à l'autre au cours de la grossesse sont infimes, comparées à la quantité produite de façon endogène par chaque embryon. Toutefois, ces petites différences pendant le développement sont suffisantes pour changer le comportement des animaux adultes. On imagine sans peine que des produits présents dans l'environnement et capables d'agir sur les récepteurs hormonaux peuvent avoir des effets importants, surtout lorsque l'exposition a lieu à des périodes critiques du développement. Mais comment les perturbateurs endocriniens agissent-ils ?

Nous ne pouvons comprendre les modes d'action des perturbateurs endocriniens qu'en étudiant ceux des hormones, notamment celles qui contrôlent la reproduction. Ce sont les estrogènes (par exemple l'estradiol), les androgènes (surtout la testostérone) et la progestérone, toutes des hormones stéroïdiennes (les autres étant les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes). Les stéroïdes dérivent d'un composant lipi-

dique des membranes cellulaires, le cholestérol, qui provient de l'alimentation. Des séries complexes de réactions chimiques – que l'on regroupe sous le nom de stéroïdogenèse –, catalysées par des enzymes, transforment le cholestérol en hormones actives, tels les estrogènes ou les androgènes.

Synthèse et transports des hormones

La stéroïdogenèse a lieu dans différents organes, par exemple les gonades – les testicules ou les ovaires. Certaines de ces voies métaboliques sont très importantes parce qu'elles transforment un stéroïde inactif du point de vue hormonal en une molécule biologiquement active, c'est-à-dire capable de se fixer sur un récepteur spécifique. D'autres étapes convertissent une hormone active en une autre hormone active, mais en se fixant sur un récepteur différent. Par exemple, l'aromatase change des androgènes en estrogènes.

Les molécules impliquées dans la stéroïdogenèse représentent une première série de cibles pour les perturbateurs endocriniens (voir l'encadré page 37) ; en effet, les enzymes transformant ces stéroïdes ont un site dit actif, c'est-à-dire une séquence d'acides aminés qui reconnaît le substrat (la molécule à transformer) et catalyse sa modi-

fication chimique. Toute molécule chimique qui peut prendre la place du substrat naturel perturbe la production normale des hormones actives. C'est par exemple le cas de l'atrazine, un herbicide souvent utilisé dans la culture du maïs, qui contamine les eaux souterraines ou de surface. Par des mécanismes complexes, l'atrazine active la synthèse de l'aromatase, ce qui engendre une surproduction d'estrogènes et des effets féminisants.

Les hormones fabriquées par un tissu – par exemple la testostérone dans les testicules – sont transportées par le sang vers leurs tissus cibles, parfois éloignés. Les androgènes agissent sur les testicules, mais aussi sur la prostate, le cerveau, les muscles et à d'autres endroits de l'organisme. Comme ces hormones ne sont solubles que dans les lipides, elles sont transportées sur leurs sites d'action sous forme de complexe avec des protéines de transport.

Arrivées à destination, les hormones stéroïdiennes agissent *via* des récepteurs situés dans le noyau des cellules. Pour ce faire, elles rentrent dans la cellule en franchissant la bicouche lipidique qui forme l'enveloppe de chaque cellule. Ce transport fait intervenir d'autres protéines. Dans la cellule, les hormones sont prises en charge par des protéines spécifiques jusqu'à leur récepteur. Ces protéines intracytoplasmiques permettent de « cibler » une hormone donnée vers un récepteur

✓ SUR LE WEB

Le réseau européen Cascade :
<http://www.cascadenet.org/>

Le site e.hormone :
<http://e.hormone.tulane.edu/>

<http://nurexbase.prabi.fr>

précis et peuvent stocker temporairement une hormone, alors utilisée selon les besoins.

Tous les acteurs nécessaires à la distribution des hormones dans l'organisme contiennent un site de fixation des hormones. Ces protéines sont le plus souvent peu spécifiques, c'est-à-dire qu'elles se lient à n'importe quelle hormone stéroïdienne (les estrogènes, les androgènes ou les corticoïdes). Des molécules ressemblant aux hormones peuvent donc « profiter » aussi de ces transporteurs.

On a découvert il y a quelques années que les PCB sont des perturbateurs de la fonction thyroïdienne (la thyroïde est une glande produisant des hormones qui interviennent dans la croissance et le développement du cerveau). Les PCB représentent un bon exemple de la multitude des voies d'action des perturbateurs endocriniens ; ils peuvent entrer en compétition avec les hormones thyroïdiennes vis-à-vis de leurs protéines de transport sanguines, telle la transthyrétine chez le rat. Mais, chez l'homme, un autre transporteur des hormones thyroïdiennes est utilisé, la globuline, pour lequel les PCB ont beaucoup moins

d'affinité. En d'autres termes, les PCB se lient moins bien à la globuline qu'à la transthyrétine ; ils ne modifient donc pas l'efficacité de la protéine de transport humaine.

En fait, ce ne sont pas tant les PCB eux-mêmes, mais plutôt leurs métabolites, c'est-à-dire leurs produits de transformation par l'organisme, qui ont des effets perturbateurs. Ces métabolites modifient non seulement la fonction thyroïdienne, mais aussi celle des estrogènes : contrairement aux PCB, ils activent les récepteurs des estrogènes. De même, d'autres métabolites se fixent sur les récepteurs des corticoïdes et perturbent le fonctionnement des glandes surrénales (situées sur les reins).

Qui plus est, diverses enzymes de l'organisme dégradent les hormones, mais les vitesses et l'efficacité de ces réactions métaboliques varient. Les perturbateurs endocriniens sont eux-mêmes capables de modifier l'efficacité de ces systèmes enzymatiques inactivant les hormones. Un perturbateur ralentissant la dégradation d'une hormone augmente la concentration ou la durée d'action de cette dernière : ce perturbateur stimule ou

le collège universcience
universcience.fr

Symbiose : unis pour la vie
Cité des sciences et de l'industrie
—
5 octobre à 18 h 30
L'entraide entre espèces
—
12 octobre à 18 h 30
Plantes et champignons
—
19 octobre à 18 h 30
La symbiose dans le monde animal

Biodiversité : drôles de bêtes
Palais de la découverte
—
12 octobre à 15 h
L'inventaire de la faune et de la flore sur les terrains du Conservatoire du littoral
—
9 novembre à 15 h
Les limaces de mer
—
16 décembre à 15 h
La biodiversité sur les terrains du Conservatoire outre-mer

Le clonage animal à l'épreuve de l'éthique
Cité des sciences et de l'industrie
Conférence Campus Condorcet
—
21 octobre à 18 h 30

En partenariat avec Conservatoire du littoral

Coorganisé par

Avec le soutien de
 SCIENCE FUTURA-SCIENCES ANIMAUX ENCYCLO culture