

prolonge l'effet de l'hormone. Par exemple, certains métabolites des PCB inhibent des enzymes, qui inactivent l'estradiol (un estrogène) et favorisent son élimination. La quantité d'estradiol présente est alors plus importante : ces métabolites ont des effets féminisants.

Après ces différentes étapes, les hormones arrivent sur leur site d'action essentiel : le noyau. Elles y régulent la transcription, c'est-à-dire l'activité des gènes, en se fixant sur des récepteurs qui appartiennent à une famille de protéines, les récepteurs nucléaires d'hormones ; ces derniers sont en effet situés dans le noyau des cellules et ce sont des facteurs de transcription. En présence du ligand qui lui est spécifique (la molécule qui se fixe sur le récepteur, et qui peut être une hormone, un facteur de croissance, etc.), le récepteur fixé sur l'ADN active certains gènes que l'on nomme gènes cibles. En absence de cette hormone, il n'active pas la transcription de ces gènes cibles, parfois même, il l'interdit (voir la figure 3).

Par exemple, les estrogènes activent la transcription des gènes de la vitellogénine chez les oiseaux, les amphibiens ou les poissons, de sorte que les femelles produisent des œufs riches en réserves énergétiques. Les estrogènes régulent aussi chez la femme de nombreux gènes qui contrôlent la prolifération cellulaire dans la glande mammaire ou les fonctions de reproduction dans les ovaires ou le cerveau.

Les récepteurs hormonaux : des cibles majeures

Mais comment les récepteurs des stéroïdes activent-ils de façon spécifique certains gènes ? Chaque récepteur est constitué d'un domaine fonctionnel reconnaissant l'hormone qui lui est spécifique, et d'un autre domaine qui se fixe sélectivement sur son gène cible.

Le domaine de fixation sur l'ADN est la signature des récepteurs nucléaires : il est très conservé d'un récepteur à l'autre et permet la fixation des récepteurs sous forme de dimères (les récepteurs se lient à l'ADN associés par deux). Chaque récepteur reconnaît une séquence d'ADN spécifique. Ainsi, le récepteur des estrogènes ne se fixe que sur la séquence AGGTCA, nommée ERE, alors que celui des glucocorticoïdes reconnaît la séquence AGAACA, nommée GRE (où A



4. LE DOMAINE DE FIXATION de l'hormone sur son récepteur nucléaire peut prendre trois conformations différentes. Sa structure en l'absence d'hormone montre une série d'hélices entrecroisées avec notamment l'hélice 12 (en rouge) située à l'extrémité du domaine (a). Quand l'hormone (b, en blanc) est présente, elle est recouverte par l'hélice 12. Un perturbateur endocrinien peut prendre la place de l'hormone dans la poche (c, en rose). Quand elle est volumineuse, cette molécule empêche la fermeture de l'hélice 12 qui occupe une autre position : la surface du récepteur est encore modifiée.

est le nucléotide adénine de l'ADN, T la thymine, G la guanine et C la cytosine).

Voilà comment un récepteur stéroïdien reconnaît des gènes spécifiques. Mais qu'en est-il de sa liaison au ligand ? Elle a lieu dans un grand domaine proche de l'extrémité de la protéine-récepteur. Ce domaine contient notamment une poche où se fixe le ligand, ce qui modifie la conformation du récepteur. Grâce à la détermination de la structure tridimensionnelle de ce domaine, obtenue par des méthodes de radiocristallographie aux rayons X, on a montré comment se déroule cette fixation. D'abord, la poche centrale, hydrophobe, fixe le ligand. La forme, la taille et la composition en acides aminés de chaque poche varient d'un récepteur à l'autre, ce qui assure la spécificité de la reconnaissance.

La conformation du récepteur et, par conséquent, son activité changent selon que l'hormone est présente ou absente (voir la figure 4). Les perturbateurs endocriniens modifient également la conformation de ces récepteurs. Même si la reconnaissance de l'hormone naturelle devrait être spécifique, les perturbateurs endocriniens parviennent à se loger dans la poche de fixation du ligand, à la place de l'hormone naturelle. Notons toutefois que l'affinité du perturbateur pour le site actif est inférieure à celle de l'hormone naturelle. Par exemple, le bisphénol A se fixe sur les récepteurs des estrogènes avec une affinité environ 10 000 fois inférieure à celle du ligand naturel, le 17 bêta-estradiol. Pourtant, même si cette différence semble importante, le bisphénol A se lie au récepteur et provoque le changement de conformation quand l'hormone est présente en faible quantité ou absente.

Cela a été étudié dans le cas des récepteurs des estrogènes. On a examiné la structure de leur domaine de fixation en présence de nombreux ligands : le ligand naturel, l'estradiol, le diéthylstilbestrol, l'agent actif du distilbène, la génistéine, le principal antioxydant du soja qui est aussi une molécule estrogénique, ou le tamoxifène, un antagoniste des estrogènes utilisé dans le traitement du cancer du sein. La conformation du récepteur change avec chaque ligand. Dans certains cas, la conformation adoptée déclenche l'activation des gènes cibles. Au contraire, dans le cas du tamoxifène, le ligand est si volumineux qu'il empêche le replie-

ment correct de la molécule : les gènes cibles ne sont pas activés.

De surcroît, il existe de nombreux coactivateurs qui modulent l'efficacité des réactions d'activation des gènes. Et comme les coactivateurs diffèrent d'un organe à l'autre, certains ligands engendrent des réactions plus ou moins efficaces selon les organes. De fait, les pharmacologues, qui tentent de développer des médicaments de plus en plus ciblés, exploitent ces phénomènes. Et les perturbateurs endocriniens aussi ! C'est pour cette raison que des molécules différentes ont des effets variés, même si comme le bisphénol A et la génistéine, elles reconnaissent les mêmes récepteurs.

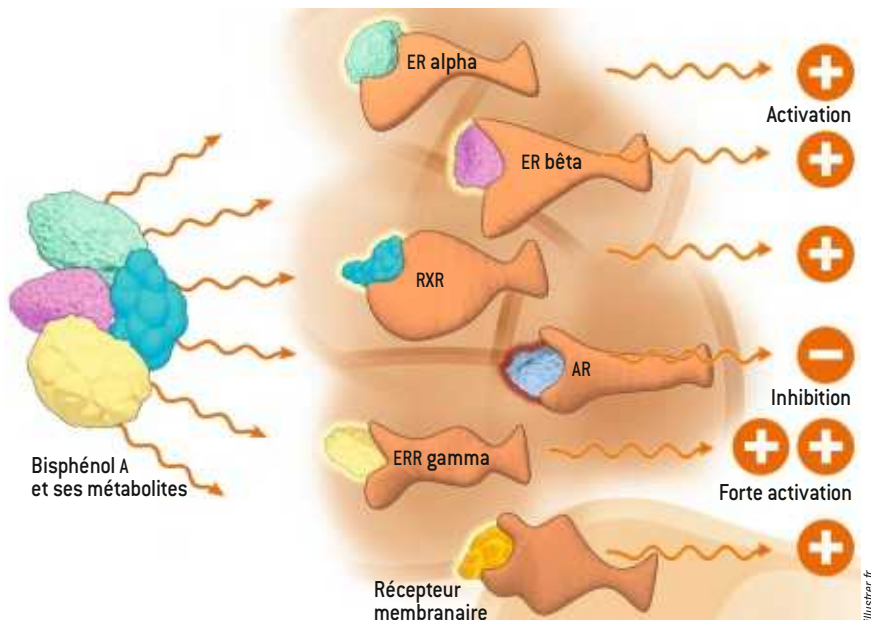
En se fixant sur un même récepteur, ces molécules ont des effets spécifiques, puisqu'elles ont des affinités différentes pour leur récepteur et une répartition variable dans les tissus, et qu'elles provoquent divers changements de conformation. On comprend mieux la diversité de leurs effets !

Des perturbateurs qui se fixent sur plusieurs récepteurs

On a même constaté que les perturbateurs endocriniens reconnaissent souvent plusieurs récepteurs. Au début, ce sont surtout les récepteurs des estrogènes et, dans une moindre mesure, ceux des androgènes qui ont été étudiés. Mais depuis quelques années, plusieurs initiatives ont diversifié les études sur les mécanismes d'action des perturbateurs endocriniens. Les acteurs du réseau européen *Cascade* dont nous faisons partie cherchent à savoir si ces molécules agissent sur les autres récepteurs nucléaires d'hormones.

Il existe 48 gènes codant des récepteurs nucléaires dans le génome humain : les récepteurs des stéroïdes, des hormones thyroïdiennes, mais aussi des rétinoïdes ou des dérivés des acides gras. Dans le foie, certains récepteurs nucléaires ont même pour rôle de reconnaître des molécules étrangères toxiques tels les xénobiotiques ; ils déclenchent alors des réactions de dégradation de ces molécules.

Revenons au cas du bisphénol A. Cette molécule est un ligand de faible affinité des deux récepteurs des estrogènes ER alpha et ER bêta. Mais on a montré qu'il se fixe aussi sur le récepteur des andro-



5. LE BISPHÉNOL A EST UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN. Il agirait (lui ou ses métabolites) dans l'organisme en se fixant sur différents récepteurs : les récepteurs ER alpha et ER bêta des estrogènes sur lesquels se fixe l'hormone naturelle (il activerait ces récepteurs) ; un autre récepteur, ERR gamma, dont la fonction est inconnue, mais pour lequel le bisphénol A présente une forte affinité ; le récepteur des androgènes – AR – dont il bloquerait l'activité ; le récepteur nucléaire RXR activé aussi par la vitamine A ; et même certains récepteurs membranaires. Et il reste probablement d'autres cibles du bisphénol A à découvrir... La plupart des perturbateurs endocriniens ont de multiples effets, car, comme le bisphénol A, ils se lient à plusieurs récepteurs.

gènes, qu'il bloque, avec une affinité plus de 1000 fois inférieure à celle du ligand naturel. Depuis peu, on sait également que le bisphénol A est un ligand du récepteur ERR gamma – un autre récepteur proche de ceux des estrogènes dont le rôle *in vivo* n'est pas connu –, mais avec une affinité forte, proche de celle d'un ligand classique, tel le 17 bêta-estradiol sur le récepteur ER alpha (voir la figure 5).

Cette observation est intéressante, car le récepteur ERR gamma partage de nombreux gènes cibles avec les récepteurs ER alpha et ER bêta. Cela expliquerait en partie certains effets des perturbations endocrines dues au bisphénol A qui ne sont pas compatibles avec sa faible interaction avec les récepteurs ER. Et d'autres résultats laissent penser que le bisphénol A ou ses dérivés (par exemple, le tétrabromobisphénol A) interagiraient avec la voie de signalisation des hormones thyroïdiennes, même si une fixation du bisphénol A sur le récepteur des hormones thyroïdiennes est exclue. Et la liste n'est pas close... Des dérivés du bisphénol A semblent agir sur les récepteurs PPAR, des récepteurs nucléaires des acides gras et de leurs dérivés.

Cette liste de récepteurs possibles pour le bisphénol A peut dans une certaine

✓ BIBLIOGRAPHIE

M.-H. Perrard et al., *Analyse de la spermatogenèse ex vivo. Application à l'analyse de la toxicité testiculaire*, *Médecine/Sciences*, vol. 26, pp. 305-310, 2010.

M. M. Tabb et B. Blumberg, *New modes of action for endocrine-disrupting chemicals*, *Molecular Endocrinology*, vol. 20, pp. 475-482, 2008.

J.-P. Cravedi et al., *Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine*, *Médecine/Sciences*, vol. 23, pp. 198-204, 2007.

J. A. McLachlan, *Environmental signaling: what embryos and evolution teach us about endocrine disrupting chemicals*, *Endocrine Reviews*, vol. 22, pp. 319-341, 2001.

T. Colborn, J. P. Meyers et D. Dumanoski, *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence and Survival? A Scientific Detective Story*, Plume Books, 1997.