

3. BIOCHIMIE CELLULAIRE

3.3. COMMUNICATION CELLULAIRE

3.3.2- COMMUNICATION HORMONALE

1. Les glandes endocrines, lieu de synthèse et de sécrétion des hormones	2
1.1. Glandes dépourvues de canaux excréteurs richement vascularisés	2
1.1.1. Mise en évidence de l'activité endocrine.....	2
1.1.2. Définition	2
1.2. Organes individualisés ou tissus diffus	2
2. Les hormones, messagers chimiques	3
2.1. Molécules véhiculées par le sang (en faible concentration).....	3
2.1.1. Méthodes d'étude des hormones.....	3
2.1.2. Modes de transport des hormones	3
a. Cas des hormones hydrophiles	3
b. Cas des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes	3
2.2. Molécules synthétisées et sécrétées par les cellules endocrines	4
2.2.1. Stimulation des cellules endocrines	4
a. Stimuli hormonaux	4
b. Stimuli humoraux	4
c. Stimuli nerveux.....	4
2.2.2. Synthèse et sécrétion.....	5
a. Spécificité des cellules sécrétrices.....	5
b. Activité sécrétrice des cellules endocrines	5
2.3. Molécules de nature chimique variée.....	5
2.3.1. Hormones hydrophiles	5
a. Dérivant des acides aminés.....	5
b. Polypeptides et glycoprotéines	5
2.3.2. Hormones lipophiles (stéroïdiennes et thyroïdiennes).....	6
3. Modes d'action des hormones	7
3.1. Liaison à des récepteurs	7
3.1.1. Membranaires pour les médiateurs hydrophiles	7
a. Les récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G.....	7
b. Les récepteurs à activité enzymatique.....	7
c. Les récepteurs des cytokines	8
d. Les récepteurs canal	8
3.1.2. Intracellulaires pour les médiateurs lipophiles	8
3.1. Transduction du signal	9
3.1.1. Action via un second messenger.....	9
3.1.2. Action sur l'expression des gènes.....	10
3.2. Diversité des effets	12
3.2.1. Sur la cellule cible.....	13
a. A court terme	13
b. À long terme	13
3.2.2. Sur la cellule endocrine.....	13

Dans un organisme, les différentes populations cellulaires fonctionnent de manière **coordonnée** grâce à la **communication intercellulaire** qui fait intervenir les **messages nerveux et hormonaux**.

On se limitera à l'étude des hormones humaines mais les hormones sont une constante chez les organismes multicellulaires du règne animal et végétal :

- Hormones des animaux à sang (Vertébrés) ou à hémolymphe (Invertébrés) : hormone de mue (ecdysone : H stéroïde) des insectes : larve, nymphe dans chrysalide, papillon (adulte ou imago)
- Hormones des plantes (phytohormones : auxine, hormone de croissance, traumatine, hormone de cicatrisation)
- Traitement de la ménopause grâce au soja.

1. Les glandes endocrines, lieu de synthèse et de sécrétion des hormones

Une glande est un ensemble de cellules qui élaborent un ou plusieurs produits qu'elles sécrètent

- soit dans le milieu intérieur qui les baigne (liquide interstitiel, sang, lymphe),
endo- : à l'intérieur ; *-crine* : sécréter, libérer = glandes **endocrines**
- soit à l'extérieur par l'intermédiaire de canaux excréteurs.
exo- : à l'extérieur = glandes **exocrines**

1.1. Glandes dépourvues de canaux excréteurs richement vascularisées

1.1.1. Mise en évidence de l'activité endocrine

L'**ablation** de la glande provoque des troubles spécifiques.

L'ablation est compensée par une **greffe** (ou un branchement de l'organe à la circulation sanguin) ou par l'injection intraveineuse d'extraits de cette glande.

1.1.2. Définition

Les glandes endocrines sont des organes ou un ensemble de tissus richement vascularisés qui sécrètent directement leur produit dans le milieu intérieur (sang), en absence de canal excréteur, contrairement aux glandes exocrines.

1.2. Organes individualisés ou tissus diffus

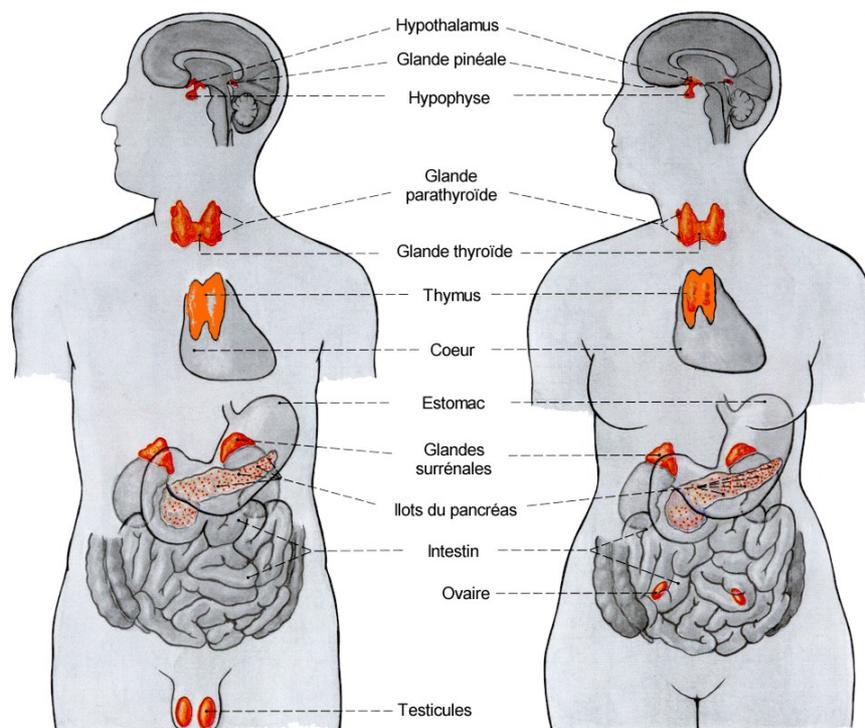


Figure 1 : localisation anatomique des principales glandes endocrines

<http://www.corpshumain.ca/endocrinien.php#img1>

L'individualité anatomique n'est pas un caractère obligatoire d'une glande endocrine.

Du point de vue anatomique, le système endocrinien comporte :

- un certain nombre d'organes individualisés, les « glandes vasculaires closes » des anciens auteurs

Ex : glande thyroïde

- des cellules isolées ou groupées, se trouvant dans des tissus qui n'ont pas de fonction endocrine.

Ex : rein : rôle dans l'excrétion de l'urine et pourtant synthétise et sécrète l'érythropoïétine EPO (contrôle de la production des hématies)

Les glandes endocrines participent au bon fonctionnement de l'organisme : sécrétrices d'hormones, elles maintiennent, avec le système nerveux, l'équilibre du milieu intérieur via le système endocrinien.

2. Les hormones, messagers chimiques

2.1. Molécules véhiculées par le sang (en faible concentration)

2.1.1. Méthodes d'étude des hormones

L'ablation de l'organe entraîne des troubles spécifiques.

La greffe d'organe (lien humoral) compense les effets de l'ablation.

L'injection intraveineuse d'extraits de l'organe rétablit sa fonction.

Dans les extraits d'organe, on peut purifier et isoler la substance responsable des effets : l'hormone.

L'injection de l'hormone pure rétablit aussi les effets.

Le terme d'hormone (« *hormôn* » : exciter) a été proposé en 1905 par Bayliss et Starling pour désigner les substances qui assurent la liaison entre les organes par voie sanguine.

2.1.2. Modes de transport des hormones

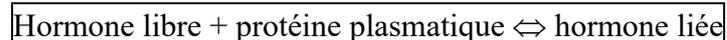
a. Cas des hormones hydrophiles

En général, l'adrénaline et les hormones peptidiques circulent toutes à l'état libre dans le plasma.

Elles restent donc peu de temps dans la circulation après leur sécrétion car elles sont rapidement excrétées (urines) ou dégradées par les enzymes du sang et des tissus.

b. Cas des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes

Elles sont principalement liées aux protéines plasmatiques (T4 : 1 % est libre).



Ainsi leur solubilité apparente en milieu aqueux est accrue.

Seule la fraction libre de l'hormone peut traverser la plupart des parois capillaires pour quitter le plasma et exercer ses effets sur les cellules cibles.

Ces hormones persistent dans le plasma et ne sont pratiquement ni excrétées ni métabolisées par les enzymes.

En conséquence, la fraction efficace d'hormone est faible soit parce qu'elle est dégradée ou excrétée soit parce qu'elle est liée à des protéines plasmatiques.

Exercice : un sujet qui ingère 50 g de glucose dans 200 mL d'eau voit son insulïnémie augmenter de 2 à 6 μg par litre.

Calculer le nombre de molécules d'insuline contenue dans le sang en réponse à l'hyperglycémie provoquée ? Nombre de molécules d'insuline sécrétées ?

$MM(\text{insuline}) = 6\,000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$N_A = 6,02 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$

Une **hormone** est un médiateur chimique :

- produite par les cellules des **glandes endocrines**,
- efficace à de très **faibles concentrations sanguines** (μg , ng par L).

2.2. Molécules synthétisées et sécrétées par les cellules endocrines

2.2.1. Stimulation des cellules endocrines

Leur activité sécrétoire n'est pas continue mais sous la dépendance de stimuli :

a. Stimuli hormonaux

Les ovaires répondent aux hormones libérées par l'adénohypophyse (antérieur) comme la FSH (Hormone Folliculo stimulante) qui intervient dans la maturation des follicules et stimule la sécrétion des œstrogènes.

b. Stimuli humoraux

Les variations des taux sanguins de certains ions (Na^+ , Ca^{2+} , ...) et de certains nutriments (glucose) entraînent la libération d'hormones.

Humeur : liquides organiques (sang, bile, ...)

Humorale : car substances chimiques qui diffusent dans le sang et le liquide interstitiel mais qui ne sont pas des hormones.

c. Stimuli nerveux

L'excitation nerveuse de la médullosurrénale sous l'action du système nerveux sympathique entraîne la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline (réponse au stress).

L'ocytocine et l'ADH sont produites par la neurohypophyse en réaction à des influx nerveux provenant des neurones hypothalamiques.

Ainsi, la tétée d'un nourrisson amorce, par un arc réflexe passant par le système nerveux central, la production d'ocytocine, hormone neurohypophysaire qui déclenche la sécrétion de lait par la glande mammaire.

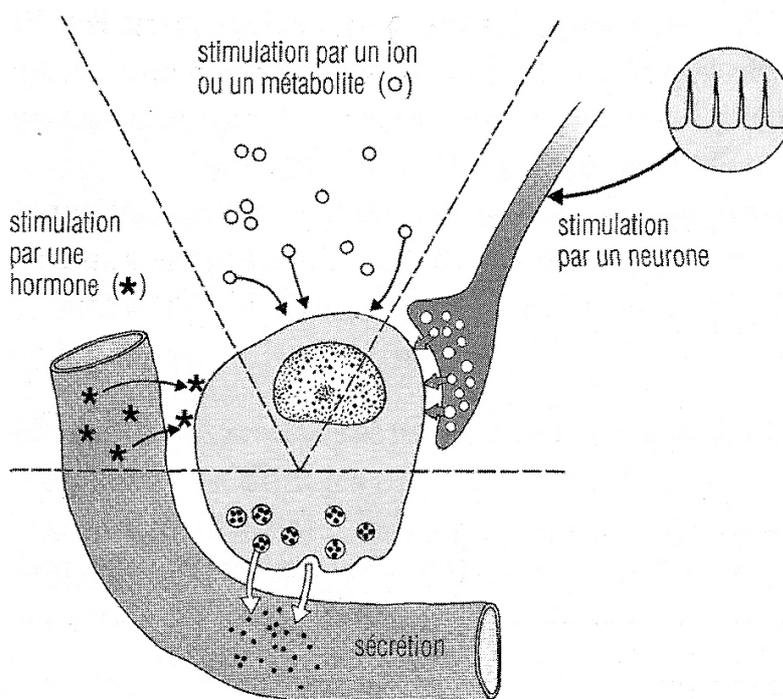


Figure 2 : les trois types de stimulation d'une cellule endocrine

2.2.2. Synthèse et sécrétion

a. Spécificité des cellules sécrétrices

En règle générale, chaque hormone est élaborée par un type cellulaire bien défini dans la glande endocrine.

- Les glandes qui ne sécrètent qu'une hormone sont constituées de cellules appartenant à une seule catégorie.

Ex : le placenta sécrète la gonadotrophine chorionique (hCG)

- Les glandes qui sécrètent plusieurs hormones comportent, dans la grande majorité des cas, plusieurs types cellulaires.

Ex : les cellules α et β du pancréas endocrine, qui produisent le glucagon et l'insuline.

b. Activité sécrétrice des cellules endocrines

Les cellules glandulaires, qui sont des cellules épithéliales, possèdent en grand nombre les organites (réticulum endoplasmique et appareil de Golgi) nécessaires à leur fonction sécrétrice.

Selon que la substance synthétisée est de nature protéique ou lipidique, la cellule glandulaire ne présente pas les mêmes ultrastructures.

- Cas des hormones peptidiques

Le mécanisme de sécrétion est le même que pour toutes les protéines.

Ribosomes sur la membrane du REG, vésicules de transition, appareil de Golgi, vésicules de sécrétion.

- Cas des hormones stéroïdiennes

Les cellules glandulaires spécialisées dans le métabolisme des lipides ont la particularité de posséder un réticulum endoplasmique lisse (REL), sans ribosomes.

2.3. Molécules de nature chimique variée

2.3.1. Hormones hydrophiles

a. Dérivant des acides aminés

Adrénaline (noradrénaline méthylée) : 1 tyrosine

Hormones thyroïdiennes : 2 tyrosines

- T3 : 3, 5, 3' tri-iodothyronine
- T4 : 3, 5, 3', 5' tétra-iodothyronine = thyroxine

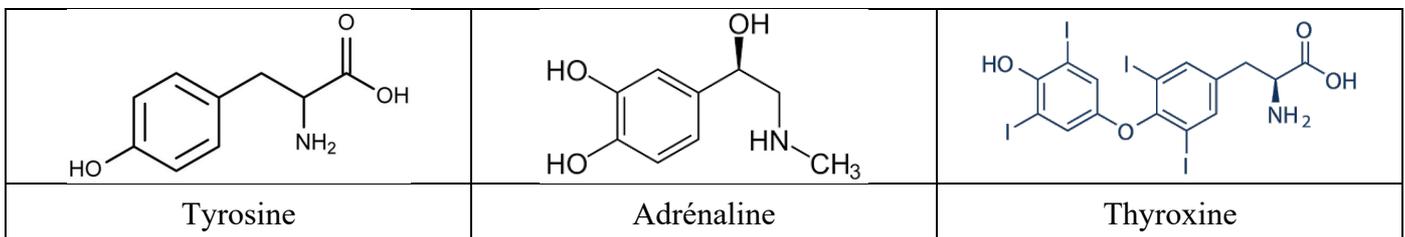


Figure 3 : structure des hormones dérivant la tyrosine

b. Polypeptides et glycoprotéines

Grande variété de taille : de 3 aa pour l'hormone de libération de la thyrostimuline (TRH, tripeptide) jusqu'à 191 acides aminés pour l'hormone de croissance (GH, growth hormone).

Les hormones sont libérées dans la circulation sanguine par des cellules endocrines en réponse à un stimulus. Bien qu'elles atteignent la plupart des tissus, une hormone donnée agit sur un nombre restreint de cellules appelées cellules cibles.

3. Modes d'action des hormones

3.1. Liaison à des récepteurs

3.1.1. Membranaires pour les médiateurs hydrophiles

Les médiateurs hydrophiles ne peuvent pas traverser la membrane plasmique. Or l'information doit être transférée de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule cible. Ceci s'effectue grâce à un (ou plusieurs) intermédiaire(s).

Le premier intermédiaire est le **récepteur membranaire**.

Un récepteur est une protéine transmembranaire ancrée dans la membrane plasmique sur la face externe dont le rôle est de recevoir un message.

On distingue :

a. Les récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G

Ces protéines présentent une structure commune à sept hélices α transmembranaires. Il existe 3 boucles extracellulaires (E1, E2 et E3) et 3 boucles intracellulaires (I1, I2 et I3).

L'extrémité amino-terminale de la protéine est extracellulaire et l'extrémité carboxy-terminale est intracellulaire.

Figure 7 : structure simplifiée d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires

Les ligands de ces récepteurs sont très variés : **hormones** (glucagon, calcitonine, parathormone, LH, FSH, TSH,...), **neurotransmetteurs** (adrénaline, noradrénaline, opiacés), ions **calcium**, **odeurs**, **photons**,...

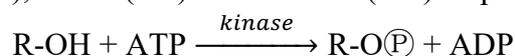
Ces récepteurs sont appelés récepteurs couplés à une protéine G (hétérotrimère α , β , γ) ou RCPG, car ils activent ces protéines après liaison du ligand.

b. Les récepteurs à activité enzymatique

Il existe trois types de récepteurs à activité enzymatique intrinsèque : guanylate cyclase, tyrosine kinase et sérine-thréonine kinase.

Les protéines kinases représentent environ 2 % des protéines codées par le génome des eucaryotes. Elles représentent la 3^{ème} protéine la plus commune dans le génome humain.

Elles catalysent le transfert du dernier phosphate (en position γ) de l'ATP sur des résidus tyrosines (Tyr), sérine (Ser) ou thréonine (Thr) de protéines cibles.



Les récepteurs qui possèdent une activité tyrosine kinase intrinsèque catalysent le transfert du phosphate de l'ATP sur des résidus tyrosines. Ils ont un rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire, de la migration cellulaire, du métabolisme cellulaire (ex : récepteur de l'insuline), de la prolifération et la différenciation cellulaire.

c. Les récepteurs des cytokines

Ils sont généralement des inhibiteurs de l'apoptose, inducteurs de la prolifération cellulaire et inducteurs ou inhibiteurs de la différenciation cellulaire.

Les ligands sont très variés : ce sont en majorité des facteurs de croissance et des hormones des systèmes hématopoïétique et immunitaire (interleukines, interférons, érythropoïétine, hormone de croissance).

Les récepteurs des cytokines ne possèdent pas d'activité enzymatique intrinsèque.

Lors de la liaison de la cytokine, la kinase JAK (Janus kinase) qui est associée au récepteur dans le domaine intracellulaire est activée par trans-phosphorylation. Elle phosphoryle alors le récepteur sur des tyrosines permettant ainsi la liaison de protéines STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) par leur domaine SH2.

d. Les récepteurs canal

On distingue :

- les récepteurs canaux cationiques : récepteurs de l'acétylcholine (type nicotinique : nACh-R ; récepteurs de la sérotonine (type 5-HT 3-R) ; récepteurs du glutamate (iGlu-R) et de l'aspartate

- les récepteurs canaux anioniques : récepteurs de l'acide γ amino-butérique (GABA) ; récepteurs de la glycine

La liaison du ligand induit un changement conformationnel de la protéine canal. L'ouverture d'un pore dans la protéine permet une entrée ou une sortie d'ions selon le gradient électrochimique au travers la membrane plasmique.

L'activation de cette voie de signalisation régule positivement ou négativement la réponse de la cellule.

3.1.2. Intracellulaires pour les médiateurs lipophiles

Les médiateurs lipophiles traversent la membrane plasmique et se trouvent alors dans le compartiment cytoplasmique. Les récepteurs sont donc intracellulaires : cytoplasmiques ou le plus souvent nucléaires.

- Si R cytoplasmique : le complexe R-H migre vers le noyau pour agir sur l'expression des gènes.
- Si R nucléaire : l'hormone migre vers le noyau, se fixe au récepteur et le complexe R-H agit sur l'expression des gènes.

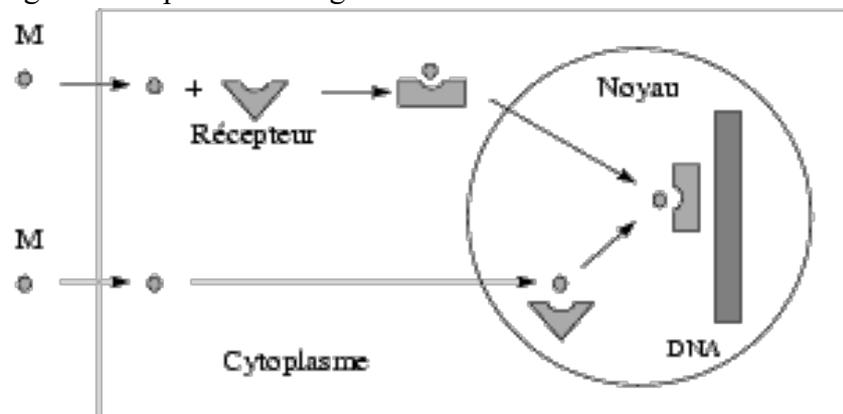


Figure 8 : localisation des récepteurs intracellulaires

<http://www.pharmacorama.com/pharmacologie/medicaments-generalite/communications-intercellulaires/recepteurs/>

3.1. Transduction du signal

3.1.1. Action via un second messenger

Pour les hormones à récepteur membranaire, l'hormone constitue le premier messenger alors que la liaison de l'hormone au récepteur est à l'origine d'un second messenger intracytoplasmique. Le second messenger le plus fréquent est l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

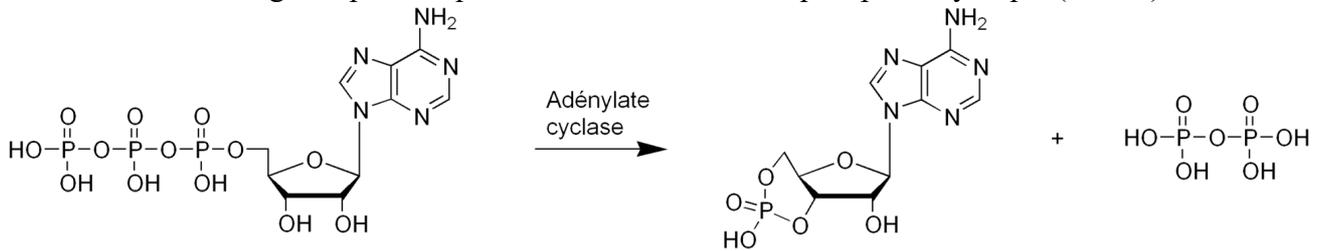
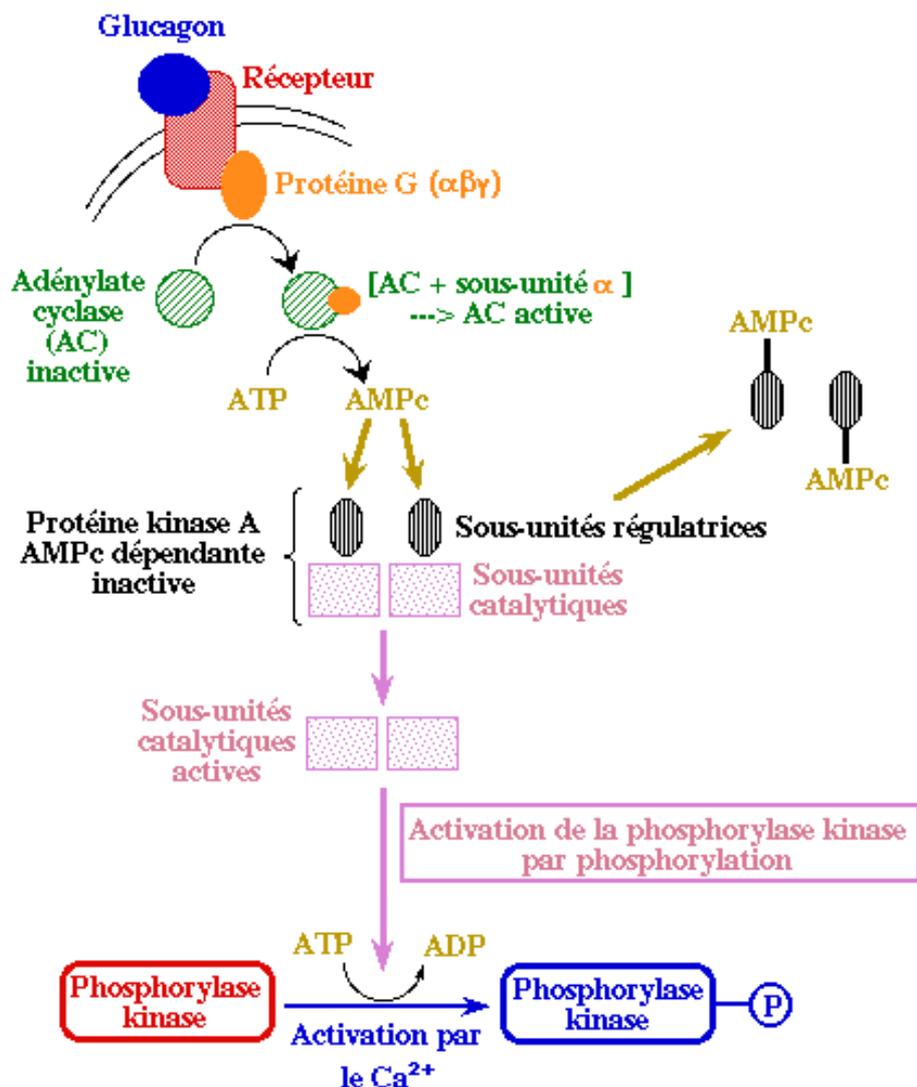


Figure 9 : transduction du signal par activation de l'adénylate cyclase et production d'AMPc

https://fr.wikipedia.org/wiki/Ad%C3%A9nosine_monophosphate_cyclique#/media/File:Biosynthesis_of_cAMP_-_fr.png

L'AMPc permet la réalisation de réactions enzymatiques, activatrices ou inhibitrices, qui déclenche la réponse de la cellule cible.

L'AMPc peut activer à son tour des enzymes comme la PKA (Protéine Kinase A) qui phosphoryle des protéines spécifiques. L'AMPc est donc un intermédiaire essentiel dans les cascades de voies de transduction intracellulaires.



E. Jaspard (2006)

Figure 10 : mode d'action du glucagon médié par l'AMPc

<http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/3MetabolismGlucose/2Glycogenolyse/1Glycogenolyse.htm>

L'AMPc induit la contraction au niveau des muscles squelettiques.

L'AMPc peut moduler les propriétés de certaines protéines par interaction directe (exemple des protéines-canal activées).

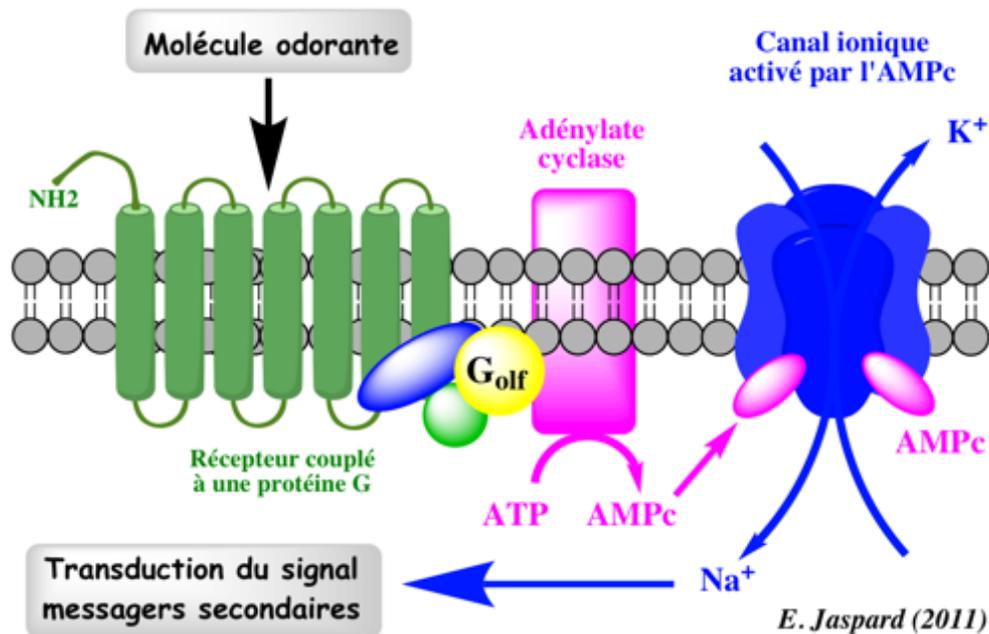


Figure 11 : transduction du signal par activation de l'adénylate cyclase et production d'AMPc.

<http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/5Signalisation/4RCPGetProteinesG/1RCPGetProtG.htm>

3.1.2. Action sur l'expression des gènes

Pour les hormones à récepteur intracellulaire, on se bornera à indiquer que leur liaison à un récepteur nucléaire modifie l'expression de certains gènes.

Le complexe R-H se fixe sur le promoteur de gènes en activant ou inhibant la transcription de celui-ci. On a donc modification de l'expression des gènes et donc du métabolisme de la cellule en réponse à l'hormone.

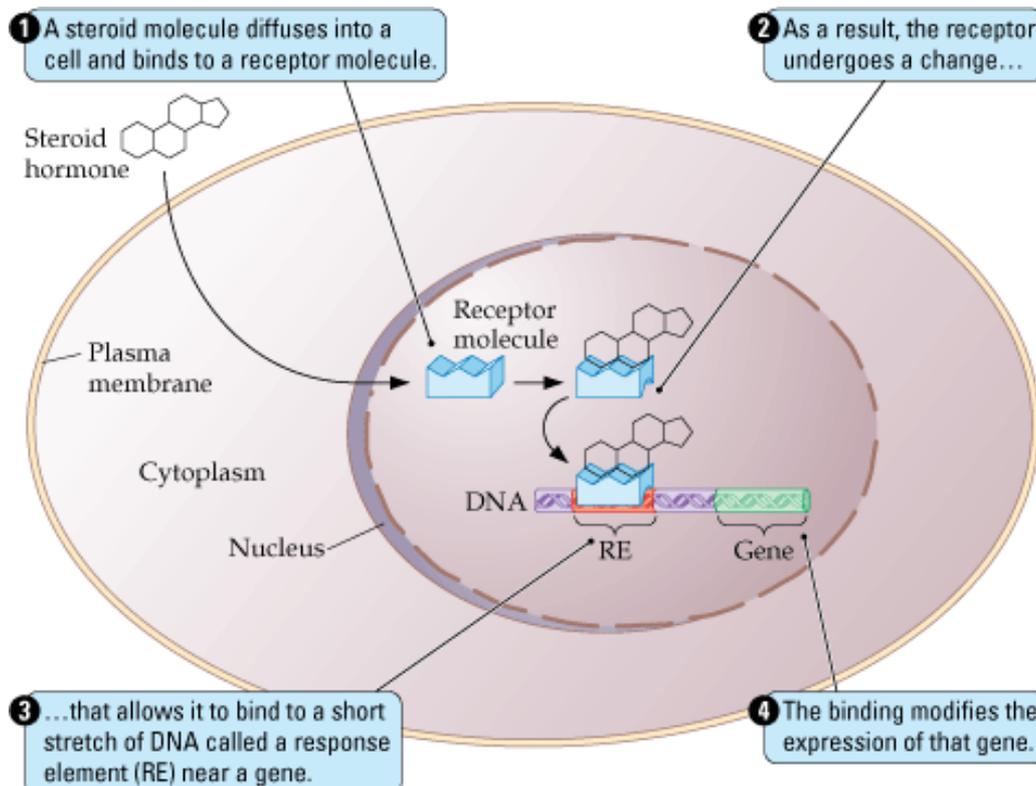


Figure 12 : régulation hormonale de l'expression des gènes

<https://levay4e.sinauer.com/webtopic05.01.html>

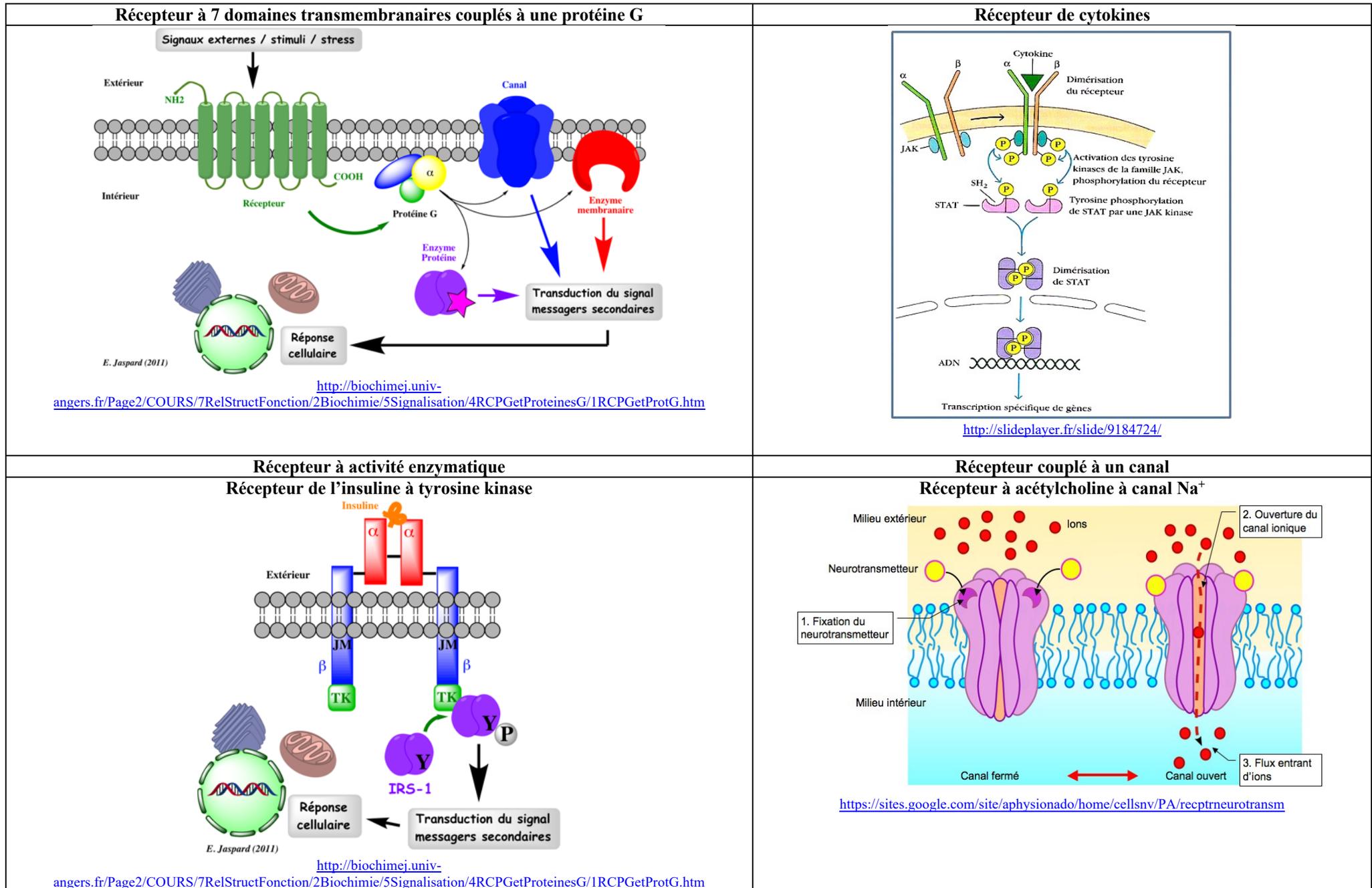


Figure 13 : exemples de structure des principaux récepteurs membranaires

3.2. Diversité des effets

Les rôles des hormones sont multiples : régulation de l'homéostasie (équilibre interne) et du métabolisme de l'organisme, contrôle de la croissance et de la différenciation des tissus ; elles sont également impliquées dans la reproduction, et notamment, chez les animaux, dans les comportements qui y sont associés. En général, les effets des hormones ne se produisent que sur des organes ou des tissus cibles déterminés, qui possèdent des récepteurs spécifiques de l'hormone impliquée.

Organe ou tissu endocrine	Noms des hormones	Effets des hormones
Hypothalamus	Hormones de libération : TRH, GnRH, ...	Contrôle de la sécrétion des hormones libérées par l'adénohypophyse
Neurohypophyse	Hormone diurétique : ADH Ocytocine	Régulation des pertes en eau au niveau des reins ; Éjection du lait si lactation
Adénohypophyse	Gonadotrophines : FSH, LH Thyréostimuline : TSH H corticotrope : ACTH H de croissance : GH Prolactine	Régulation de la sécrétion de la testostérone, des œstrogènes et de la progestérone, de l'ovulation Régulation de la production des hormones thyroïdiennes Régulation de la production de cortisol Contrôle de la croissance, effet anabolisant Biosynthèse du lait après parturition
Thyroïde	Hormones thyroïdiennes Calcitonine	Maturation nerveuse, croissance ; contrôle de la thermogenèse Régulation de la calcémie
Corticosurrénales	Cortisol Aldostérone	Stress Régulation : natrémie, kaliémie ; homéostasie hydrominérale
Médullosurrénales	Adrénaline	Régulation de la fonction cardio-vasculaire Réaction fuite-combat
Rein	Érythropoïétine	Contrôle de la production des hématies
Pancréas endocrine	Insuline Glucagon	Hormone hypoglycémiante Hormone hyperglycémiante
Tube digestif	Sécrétine Cholécystokinine Somatostatine	Sécrétion hydrique et bicarbonatée du pancréas exocrine Sécrétion des enzymes digestives du pancréas exocrine Contrôle de la motilité et des sécrétions digestives
Ovaires	Oestrogènes Progestérone	Régulation de la croissance et du développement ; contrôle du fonctionnement du système reproducteur féminin Contrôle de la préparation et du maintien de la gestation
Testicules	Testostérone	Régulation de la croissance et du développement ; contrôle du fonctionnement du système reproducteur masculin Contrôle de la libido
Placenta endocrine	Gonadotrophine chorionique (hCG)	Contrôle du maintien de la gestation

Figure 14 : tableau non exhaustif des principales hormones et de leurs effets biologiques
« Précis de physiologie » de Calas, Perrin, Plas et Vanneste

3.2.1. Sur la cellule cible

Selon leur modalité de fixation, les hormones induisent des effets à court ou à long terme dans les tissus cibles.

a. A court terme

Les différences de perméabilité membranaire, les modifications du transport transmembranaire ou de l'activité enzymatique constituent autant d'exemples de réponses à court terme induites par les changements à la surface des membranes cellulaires.

b. À long terme

Les réponses à long terme sont dues généralement à l'intervention des complexes hormone-récepteur sur les acides nucléiques, notamment la transcription de l'ADN et la stabilité de l'ARN messenger, ainsi que sur la synthèse protéique ; les conséquences sont nombreuses : variations quantitatives d'enzymes spécifiques, altérations morphogénétiques (dont la prolifération et la croissance cellulaire), différenciation, maturation tissulaire et organique, ainsi que des modifications du comportement en général.

3.2.2. Sur la cellule endocrine

La fabrication des hormones ainsi que tous leurs effets spécifiques sont soumis à plusieurs modes de régulation, exigés par le maintien de l'homéostasie de l'organisme et l'adaptation des besoins en fonction de l'environnement.

Le principal processus met en jeu une action en retour (positive ou négative) des effets de l'hormone sur la production de celle-ci.

Ce phénomène de « rétroaction négative » est un mode très courant de régulation.

Une **hormone** (« hormôn » = exciter) est un médiateur chimique :

- produite par les cellules des **glandes endocrines**,
- efficace à des très **faibles concentrations** sanguines (μg , ng par L),
- qui se **fixe** sur les **récepteurs** de certaines cellules, dites **cellules cibles**, dont elle **modifie**

l'activité.

La reconnaissance de l'hormone par le récepteur entraîne une cascade de réactions intracellulaires qui débute par la production d'un second messenger pour les hormones hydrophiles. Cette cascade de réactions permet une amplification du signal qui aboutit à une réponse adaptée de la cellule cible.

3. BIOCHIMIE CELLULAIRE

QUESTIONS RECUEILLIES DANS LES ANNALES DE BTS ABM

SUJET 2011 : QUELQUES COMPLICATIONS DE LA GROSSESSE

1.1.3. L'absorption intestinale du glucose au niveau des entérocytes met en jeu d'une part un transport actif secondaire sodium-dépendant permettant l'entrée du glucose dans l'entérocyte et d'autre part un transport facilité du glucose permettant son passage dans le capillaire sanguin.

1.1.3.1. Présenter sous forme d'un schéma annoté l'absorption intestinale du glucose, en précisant l'orientation des gradients électrochimiques du glucose et du sodium.

1.1.3.2. Donner les caractéristiques de chacun des transports schématisés.

Le traitement du diabète gestationnel associe des injections d'insuline à un régime alimentaire jusqu'à l'accouchement.

L'insuline est une hormone peptidique.

1.3.1. Préciser l'organe et les cellules produisant l'insuline.

1.3.2. Indiquer et justifier la localisation du récepteur d'une hormone protidique sur une de ses cellules cible.

SUJET 2008 : LES MALADIES CARDIO-VASCULAIRES

1.4.4. Les effets cellulaires du BNP

Le BNP se fixe sur un récepteur avec une activité guanylate cyclase qui conduit à l'augmentation cytoplasmique de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Cette molécule va agir sur des protéines kinases intracellulaires qui vont conduire à un effet biologique.

1.4.4.1. Préciser et justifier la localisation cellulaire de ce récepteur.

1.4.4.2. Donner le nom générique des molécules comme le GMPc.

1.4.4.3. Expliquer le mode d'action général et l'intérêt sur la régulation des protéines kinases.

1.4.4.4. Préciser un intérêt de cette succession d'intervenants.

SUJET 2012 : L'HYPOTHYROÏDIE LIÉE À UNE CARENCE EN IODE

1.5. Présenter le mode d'action des hormones thyroïdiennes. Citer une autre famille d'hormones agissant de la même manière.

SUJET 2015 : LE SYSTÈME ENZYMATIQUE GLUCOSE-6-PHOSPHATASE

Au niveau cellulaire, le glucagon agit grâce à un récepteur.

4.2.3. Justifier la localisation de ce récepteur.