

LES CORRELATIONS HORMONALES

Régulation de l'activité de α .

Revenir aux flux lents mais action plus durable $\rightarrow$ vie végétative -

vie humaine : début du siècle.

I Notion d'Hormone.

II Biosynthèse et relâchement des Hormones

A) Cas des hormones peptidiques. α Insuline. hypoglycémisante.

α β des îlots de Langerhans pancréas. Petite amas inclus de cellules.

Ex-thèse d'unique α - β insuline.

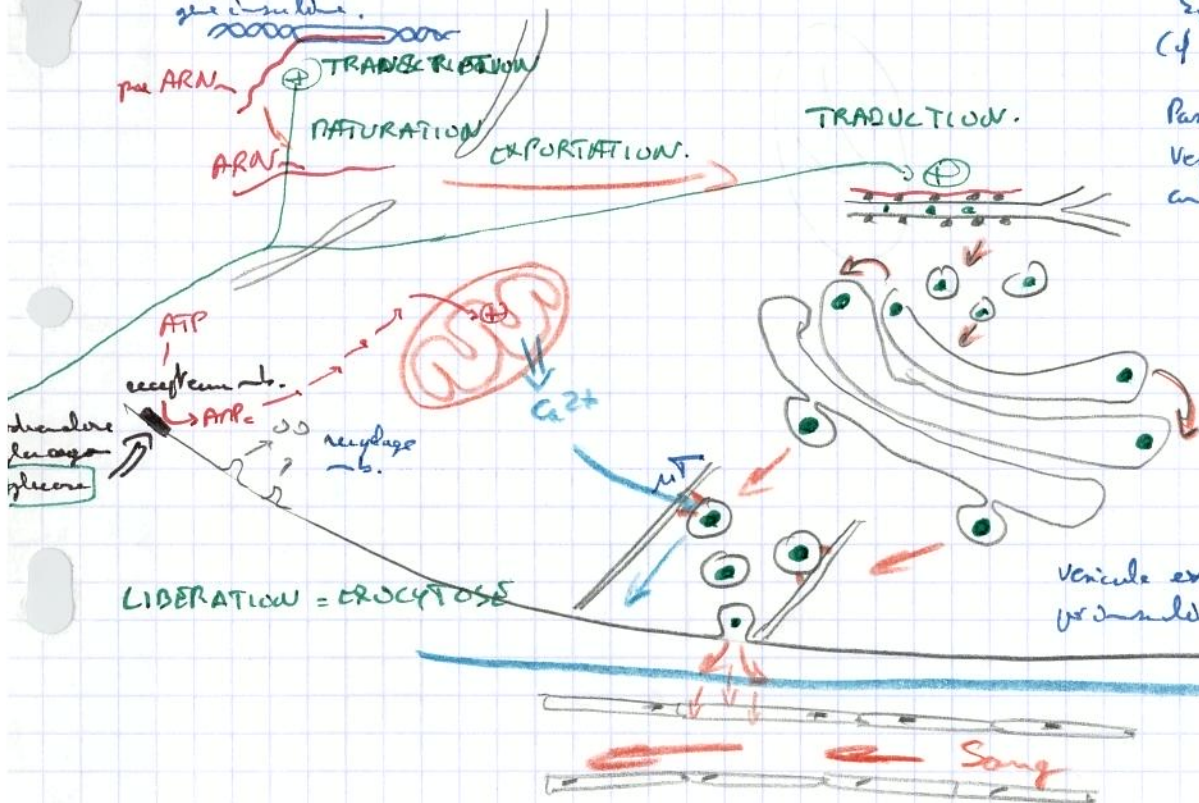
Ex-thèse pré-pro-insuline
(cf maturation α)

Passage RER
Vesicules d'exportation
contenant pro-insuline.
MATURATION

STOCKAGE

Vesicule exocytose contenant la pro-insuline.

M₆ α β γ
M₆ basale.



M₆ basale : structure conjuguée, fibres non α + α conjuguées - primitives.

1) Biosynthèse

2) Le relâchement

3) Régulation

la libération n'est pas continue $\rightarrow$ libération en flots de cellules de Langerhans.

Facteur régulateur : Autot H : glucagon - adrénaline stimulent la libération

et le glucose $\oplus$ Ces substances agissent sur récepteurs $\rightarrow$ message intra α AMPc
Régulation à distance : agit sur le stock.

TABLEAU 11. — Principales hormones des vertébrés, leurs sites d'élaboration et leurs actions principales.

Nature des hormones	Origine	Exemples	Actions principales
Dérivés d'acides aminés	Follicules thyroïdiens	T ₃ T ₄	Stimulation du métabolisme oxydatif. de la métamorphose des amphibiens.
	Médullo-surrénale	Adrénaline Noradrénaline	Stimulation générale sympathique (vasomotricité ; hyperglycémie).
	Épiphyse	Mélatonine	Agrégation des granules pigmentaires.
Polypeptides	Hypothalamus	Corticolibérine (ou CRH) Gonadolibérine (FSH/LH-RH) Thyrolibérine (TRH) Somatolibérine (SRH ou GH-RH) ⁽¹⁾ Somatostatine Prolactostatine (PIF ou PIH) ⁽²⁾	- Les « libérines » stimulent la libération des hormones hypophysaires. - Les « statines » bloquent la sécrétion.
	Hypophyse antérieure (ou glandulaire)	Corticotropine (ACTH) Follitropine (FSH) Lutropine (LH) Somatotropine (STH ou GH)	Stimule le cortex surrénalien. Stimule le développement des follicules ovariens et des tubules séminifères du testicule. Provoque la maturation des follicules en corps jaune ; stimule la sécrétion de testostérone par les testicules. Stimule la croissance globalement, via des facteurs de croissance comme les somatomédines. Stimule la thyroïde. Stimule la production de lait.
	Hypophyse postérieure (ou neurohypophyse)	Thyrotropine (TSH) Prolactine (PRL) Ocytocine	Contraction des muscles lisses (utérus, canaux galactophores...).
	Placenta	Vasopressine (ADH) Hormones gonadotropes et Stimulines apparentées aux hormones de l'hypophyse antérieure.	Réabsorption d'eau par le rein. Actions comparables à celles des hormones hypophysaires.
Polypeptides	Syst. gastro intestinal	Sécrétine Cholecystokinine-pancréozymine (CCK-PZ) Gastrine Peptide intestinal vasoactif (VIP)	Stimule sécrétion pancréatique Stimule la sécrétion des enzymes pancréatiques. Stimule la sécrétion de suc gastrique. Vasodilatateur local (vaisseaux porte hépatiques).
Polypeptides	Pancréas endocrine	Insuline Glucagon	Hypoglycémiant par stockage des glucides. Hyperglycémiant : mobilise le glycogène hépatique.
	Parathyroïdes	Somatostatine Polypeptide pancréatique	Inhibe la sécrétion d'insuline et de glucagon.
	Cellules C thyroïdiennes	Parathormone (PTH) Calcitonine	Action inconnue. Hyper-calcémiant (mobilise le calcium).
	Rein	Erythropoïétine	Hypo-calcémiant.
	Foie	Angiotensine II ⁽³⁾ Somatomédines	Stimule la formation d'érythrocytes. Vasoconstriction ; stimulant de la sécrétion d'aldostérone. Stimulent la croissance.
	Testicule	Inhibine	Stimulent la croissance.
Stéroïdes	Foie + rein	Dérivés des vitamines D (25-hydroxycholecalciférol, 24-25 et 1-25 dihydroxy-cholecalciférols).	Rétrocontrôle de la libération de FSH. Stimulent l'accrétion de calcium dans l'organisme.
	Corticosurrénales	Cortisol Corticostérone Aldostérone + androgènes	Régulation du métabolisme glucidique. Stimule la réabsorption de sodium par le rein.
	Testicules	Testostérone Androstènedione	Développement des organes sexuels et des caractères sexuels mâles.
	Ovaires	Œstradiol 17 β Œstrone Œstriol Progestérone	Développement et maintien des caractères sexuels femelles. Prépare l'organisme à la gestation.

(*) Signification des abréviations retenues :

T₃ = tri-iodothyronine ; T₄ = tétra-iodothyronine ou thyroxine ; CRH = corticotropin releasing hormone ; FSH = follicle stimulating hormone ; LH = luteinizing hormone ; TRH = thyrotropin-releasing hormone ; SRH = somatotropin releasing hormone ; GH-RH = growth hormone releasing hormone ; PIF (PIH) = prolactin release-inhibiting factor (hormone) ; ACTH = adrenocorticotrophic hormone ; STH = somatotrophic hormone ; GH = growth hormone ; TSH = thyroid-stimulating hormone ; ADH = antidiuretic hormone ; VIP = vasoactive intestinal peptide ; PTH = parathyrin.

(1) En cours d'isolement - (2) Plusieurs facteurs probablement.

(3) Hormone formée à partir d'un substrat présent dans le foie, d'abord clivée par une enzyme d'origine rénale (rénine), puis par une enzyme abondante surtout au niveau des poumons.

A- LES ETAPES HISTORIQUES DE LEUR DECOUVERTE.

C'est en étudiant le déterminisme de la sécrétion pancréatique que les corrélations hormonales ont été mises en évidence et que les hormones ont été découvertes.

1°) Le problème.

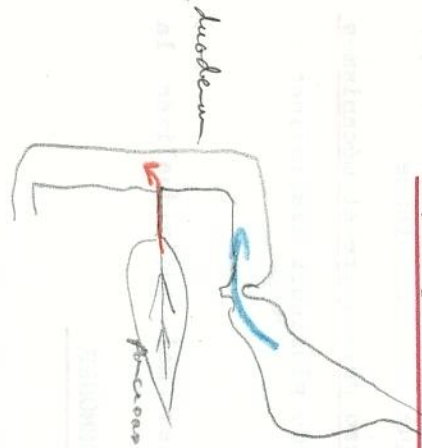
Il avait été observé que lorsque le chyme stomacal arrivait dans le duodénum il déclenchait la sécrétion du suc pancréatique destiné à assurer sa digestion.

Le chyme stomacal est constitué du mélange des aliments ingérés : eau + sels minéraux + protéides + lipides + glucides + vitamines auxquels se sont ajoutés les sécrétions gastriques : HCL + suc gastrique.

La question se posa de savoir si tous les constituants du chyme étaient capables de déclencher la sécrétion pancréatique.

En introduisant indépendamment, directement dans le duodénum, les divers constituants du chyme on observa que seule l'injection de HCL déclenchait la sécrétion pancréatique.

Comment HCL, en agissant sur la muqueuse duodénale, pouvait-elle déclencher la sécrétion, d'un organe situé à quelque distance ?



2°) Rejet de l'hypothèse d'un mécanisme nerveux.

On imagina un mécanisme de type réflexe (Pavlov).

a) Hypothèse :

L'HCL exciterait les terminaisons nerveuses duodénales, un message nerveux apparaîtrait, serait conduit jusqu'au pancréas qui excité, sécréterait le suc pancréatique, destiné à hydrolyser les aliments arrivant dans l'intestin.

b) Vérification de l'hypothèse.

Après section de tous les nerfs autour du pancréas l'introduction d'HCL dans le duodénum déclenche toujours la sécrétion pancréatique.

c) Conclusion.

L'hypothèse n'est pas vérifiée. Il ne s'agit pas d'une corrélation nerveuse (ou si celle-ci existe elle n'est pas essentielle et n'est pas la seule à intervenir).

3°) Hypothèse d'un mécanisme humoral.

Les deux seules possibilités de corrélations entre organes sont :

- la circulation par voie sanguine.

On pense donc à une action de l'HCL par voie sanguine.

a) Rejet de l'hypothèse d'un transport d'HCL par le sang du duodénum jusqu'au pancréas.

- Hypothèse.

L'HCL diffuse dans le sang au niveau du duodénum, est transporté par le flux sanguin jusqu'au pancréas où il stimule la sécrétion du suc pancréatique.

- Vérification de l'hypothèse.

En injectant directement dans le sang de l'HCL à 4 % (concentration gastrique), on ne déclenche aucune sécrétion pancréatique.

- Conclusion.

HCL ne passe pas directement dans le sang pour aller stimuler le pancréas.

c) Hypothèse de l'existence d'un intermédiaire véhiculé par voie humorale.

Cette hypothèse fut émise par deux chercheurs anglo-saxons BAYLISS ET STARLING qui étudiaient ce problème de 1902 à 1904.

- Hypothèse de BAYLISS ET STARLING.

HCL stimule des cellules du duodénum, qui sécrètent alors dans le sang une substance chimique. Cette substance véhiculée par le sang va agir sur le pancréas pour le stimuler et provoquer la sécrétion pancréatique.

- Vérification d'hypothèse.

Un fragment de duodénum est prélevé et mis en contact d'HCL à 4%. Le fragment est ensuite broyé. Par filtration on élimine les débris cellulaires et on recueille la phase liquide.

Cette phase liquide est injectée dans le sang d'un animal à jeun, une sécrétion pancréatique est observée.

Un filtrat de duodénum non préalablement mis en contact avec de l'HCL ne déclenche aucune sécrétion.

- Conclusion.

L'hypothèse est vérifiée.

Il existe un intermédiaire chimique :

- fabriqué au niveau des cellules du duodénum stimulées par HCL gastrique
- véhiculé par le sang
- agissant sur le pancréas pour qu'il libère les enzymes de la digestion.

La première corrélation humorale venait d'être mise en évidence. Cette substance a été appelée la sécrétine.

B- DEFINITION D'UNE HORMONE.

Le terme d'hormone a été créé en 1905 par HARDY.
Hormone vient d'hormao = j'excite.

Un certain nombre de critères doivent être rassemblés pour qu'une substance puisse être qualifiée d'hormone.

- avoir une spécificité d'origine.

La substance doit être produite par un groupe de cellules spécialisées.

Le plus souvent ces cellules sont groupées en une petite glande dite endocrine. Une glande endocrine ne possède pas de canal excréteur. Le produit de sécrétion diffuse dans les capillaires sanguins abondants à son niveau.

Parfois les groupes cellulaires sont mal délimités et noyés dans d'autres tissus (cellules des flots de Langerhans sécrétant l'insuline, cellules interstitielles des testicules sécrétant la testostérone etc.....).

- être transporté par voie sanguine.

La substance est déversée dans le sang qui va la distribuer dans tout l'organisme.

Un glande endocrine est donc fortement irriguée.

- avoir une spécificité d'action.

Bien que véhiculée dans tout le corps l'hormone n'agit que sur certaines cellules dites cellules cibles. Ceci suppose l'existence de mécanismes de reconnaissance.

- agir à très faibles doses.

Ces concentrations sont de l'ordre de 10^{-6} à 10^{-10} moles/litre.

Ces définitions sont anciennes et dans certains cas particuliers il est difficile que toutes ces conditions soient remplies. Dans certains cas limites il est difficile de faire la différence entre un neuromédiateur et une hormone. (au niveau de l'encéphale en particulier).

C- METHODE DE MISE EN EVIDENCE D'UN EFFET HORMONAL.

- 1°) Ablation de la glande supposée endocrine.

- observation des conséquences et des symptômes.
- déductions quant-àux rôles physiologiques de la glande.

- 2°) Greffe de la glande après ablation.

Seuls les contacts vasculaires sont rétablis, pas les contacts nerveux.

On doit observer le retour à la normalité :

- ce qui confirme le rôle physiologique de la glande.
- ce qui permet d'exclure une régulation nerveuse.
- ce qui suppose une régulation par voie humorale.

- 3°) Injection d'extraits glandulaires après ablation.

Si ces extraits à eux seuls compensent l'absence de la glande, l'action par voie humorale est confirmée :

- la glande est donc bien endocrine.
- la substance qu'elle produit est une hormone.

4°) Isolement et identification de l'hormone.

Ce sont des méthodes biochimiques longues et délicates qui débouchent sur la détermination chimique de la substance.

5°) Etude des effets au niveau cellulaire et mécanismes d'action.

Ces études nécessitent l'intégration de plusieurs disciplines :

- biochimie.
- génétique.
- microscopie électronique.

-R- Dans le cas de groupes de cellules mal individualisés la greffe n'est pas possible.

D- CLASSIFICATION CHIMIQUE DES HORMONES.

3 grands groupes :

1°) Les hormones peptidiques.

- les hormones hypothalamiques (releasing-factors).
- les hormones adéno-hypophysaires (stimulines hypophysaires).
- la parathormone des glandes parathyroïdiennes ---- } métabolisme
- la calcitonine de la glande thyroïdienne ----- } du calcium
- les hormones gastro-intestinales (dont la sécrétine).
- les hormones pancréatiques: glucagon et insuline. (regul. glycémie)

2°) Les hormones stéroïdes.

Elles dérivent du cholestérol.

- les glucocorticoïdes : cortisol.... (régulation glucidique)
- les minéralocorticoïdes : aldostérone et corticostérone (régulation hydrominérale).
- les hormones sexuelles : androgènes, oestrogènes, progestérone.

3°) Les hormones dérivées d'acides aminés.

- les hormones thyroïdiennes (2 tyrosines iodées liées).
- les catécholamines (adrénaline dérivée de la tyrosine).
- la sérotonine (dérivée du tryptophane).

Différentes étapes interviennent dans les relations hormonales :

- biosynthèse de l'hormone } existence d'une
- libération par la cellule } régulation.
- transport sanguin.
- reconnaissance de la cellule cible.
- réponse de la cellule cible.
- inactivation et destruction.

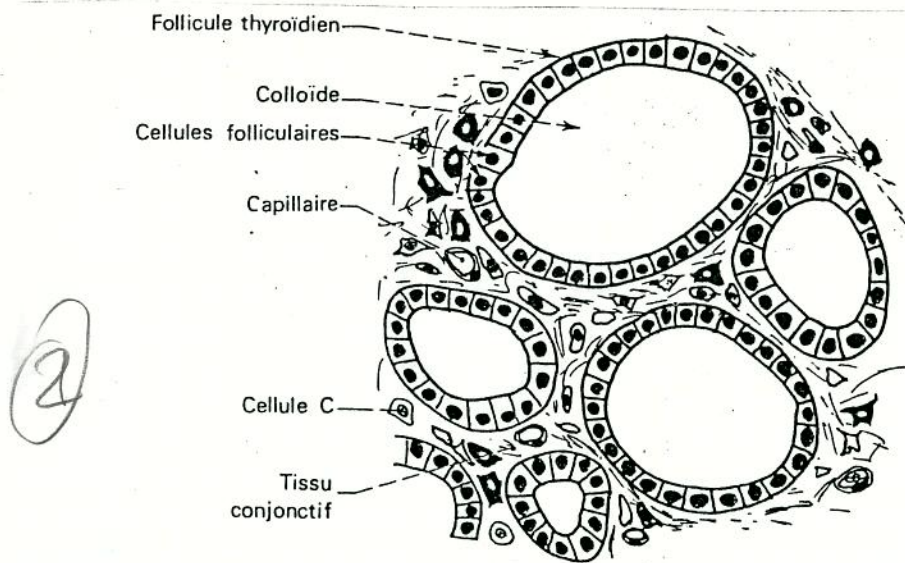
Nous allons étudier chacune de ces étapes pour chacun des trois grands groupes chimiques d'hormones. Ces étapes sont en effet généralement semblables pour les hormones d'un même groupe chimique.

le glucose a une 2^e action : l'activité de la 4^e et vient stimuler la transcription et la traduction.

B) Cas des Hormones dérivant d'acides aminés.

H Thyroïdiennes, et Catecholamines.

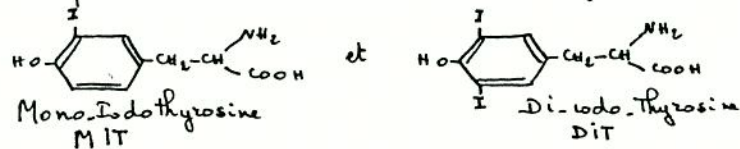
a) Cas des H Thyroïdiennes cf début d'année.



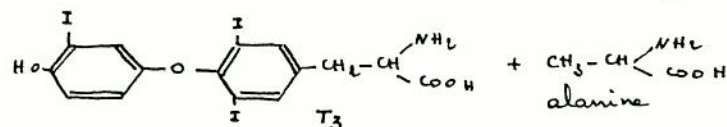
— Coupe de thyroïde de Mammifère observée en microscopie optique.
La lumière de chaque follicule (formation close) est occupée par la colloïde. Les cellules C sont les cellules à calcitonine.

Les hormones thyroïdiennes:

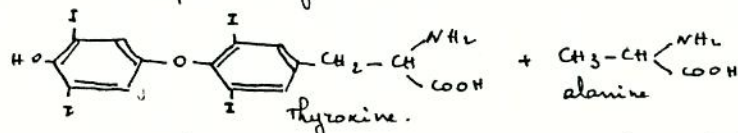
* Elles proviennent de la liaison de deux thyrosines iodées:



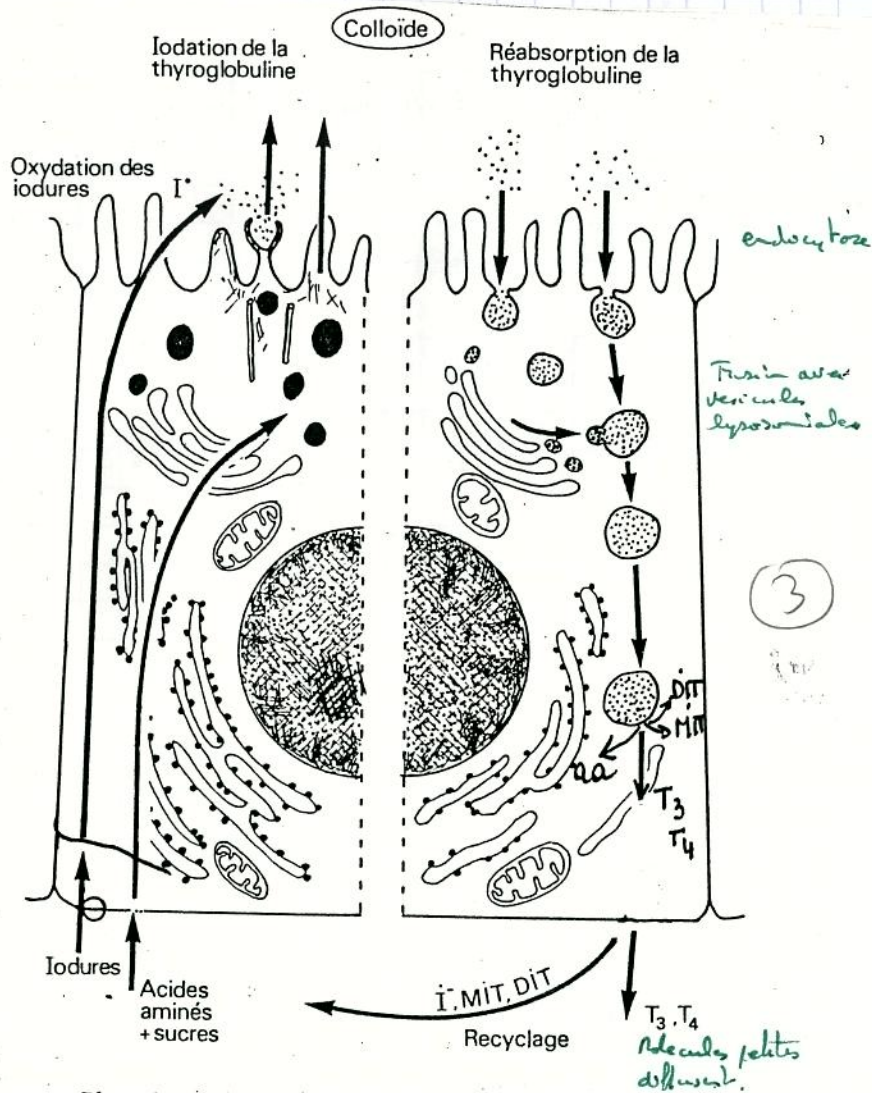
* L'union de MIT + DIT donne la tri-iodothyronine: T₃



* L'union de DIT + DIT donne la tétra-iodo-thyronine encore appelée thyroxine ou T₄.



T₄ est la plus abondante et T₃ la plus active

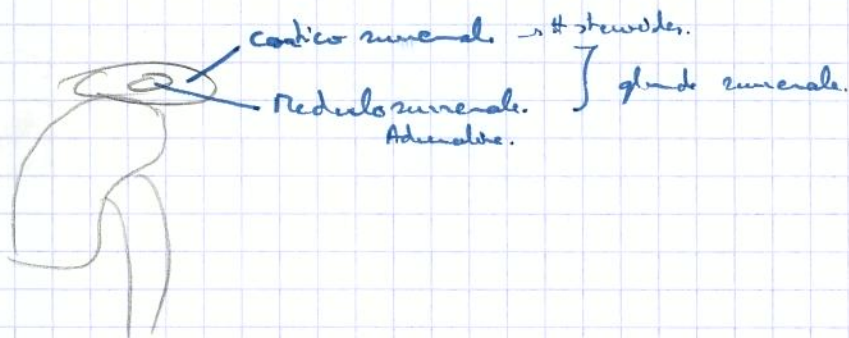


Physiologie des cellules thyroïdiennes. Synthèse et iodation de la thyroglobuline (à gauche), suivie de sa réabsorption et d'une hydrolyse lysosomale (à droite). Les diverses phases se déroulent dans la même cellule.

2) Cas de l'adrenaline (glande adrénales).

Il qui ressemble à la Noradrénaline (nor-éphédrine)

Fabriquée par la médula surrénale.



a) Reisynthese des Catecholamins.

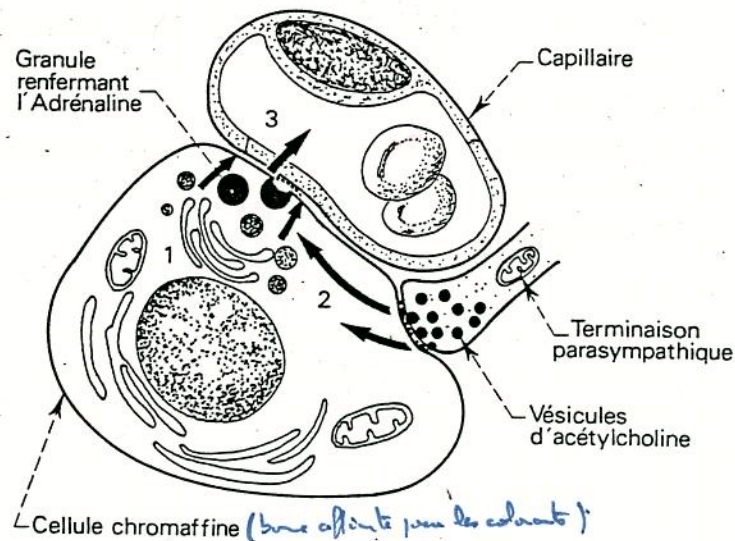
Value unit $\Rightarrow$ computation time or storage.

b) liberatitate de Catechismes.

As les 4 de la matriz muerde:

Redutlo zinnale: zink gluch qm wil zinn antide nersene.

glucose endocrine regulation too rapid.



— *Sécrétion d'adrénaline par une cellule chromaffine.*

(1) Synthèse de l'adrénaline; (2) déclenchement de l'exocytose des granules par stimulation parasympathique; (3) passage d'adrénaline dans un capillaire.

Comme on se le rappelle, on a obtenu la trace de la dérivée

Le PA provoque une augmentation des ventricles acutylcoline $\rightarrow$ récepteur $\rightarrow$ α diminue =

Carb. inorgan. qui s'oxyde $\rightarrow$ laissent entre Na^+ et $\text{Ca}^{2+} \Rightarrow$ exocytose + potentiel

de plaque qui excite les cellules s'attachent dépendant $\rightarrow$ Ca^{2+} entre $\rightarrow$ exocytose.

4 de recyclage des $\rightarrow$ par 4 d'endocytose (équilibre mb). $\rightarrow$ ven golgi en destruction.

Les ventricles > Adhèrent au ventricule et à la paroi de l'utérus
adventice lisse → couche mince de souffrance

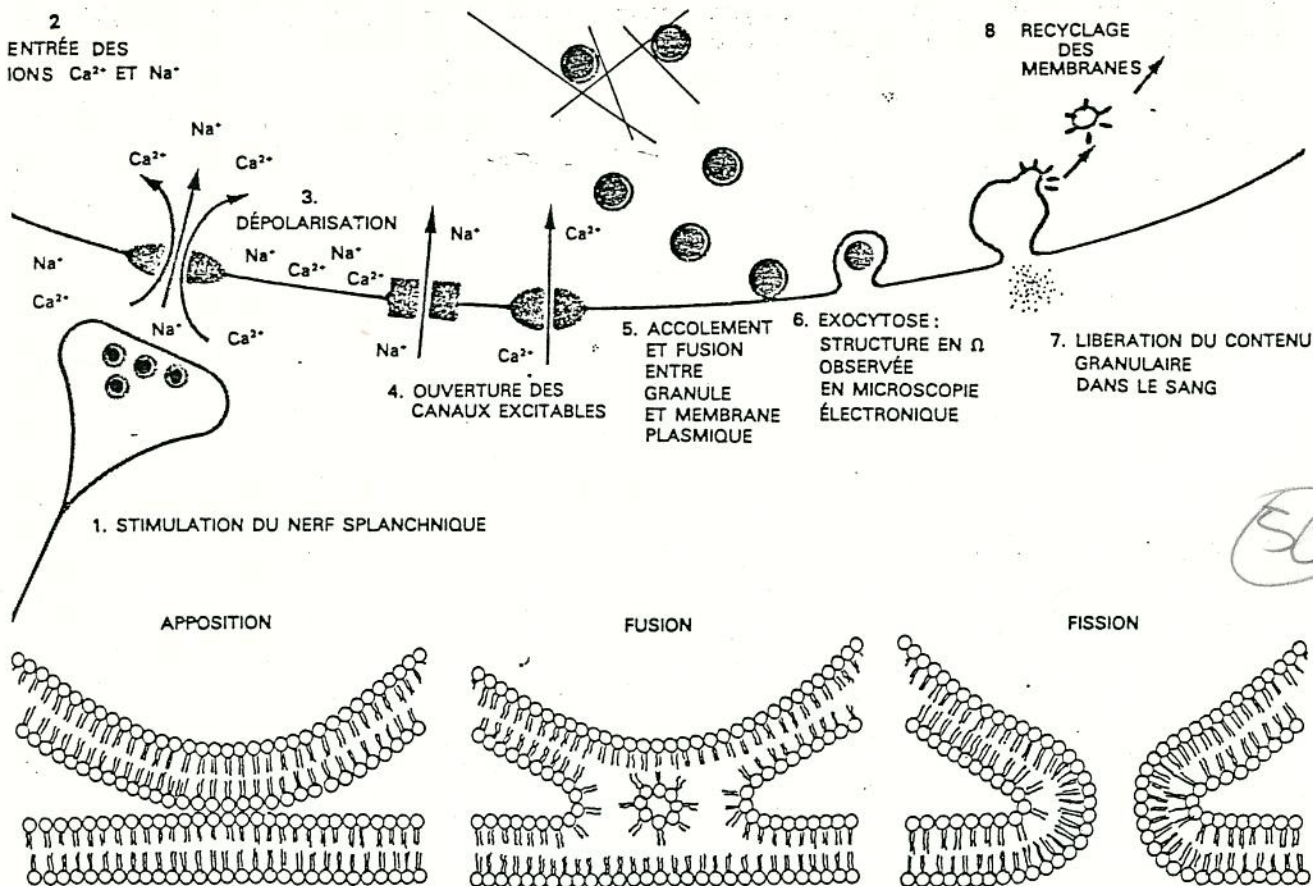
est adhésive → rejoint les stries: adhérence

→ Acht mediate (und eventuelle) → variablen, effekte

vaso dilatable ^{avec} Vaso en laive $\rightarrow$ sang $\rightarrow$ zones muettes la réaction, l'activité $\heartsuit$ $\heartsuit$,

adulte respiratoire $\rightarrow$ (hyperpnée) $\rightarrow$ réaction douloureuse des cordes

2 ENTRÉE DES IONS Ca^{2+} ET Na^{+}



LA LIBÉRATION DES CATÉCHOLAMINES (a) débute avec la fixation sur un récepteur de la cellule chromaffine de l'acétylcholine, un neuromédiateur libéré par le nerf splanchnique (1). Cette fixation permet l'ouverture d'un canal du récepteur qui laisse entrer dans la cellule les ions sodium (Na^{+}) et les ions calcium (Ca^{2+}) (2). L'entrée des ions sodium dépolarise la cellule (3), ce qui entraîne l'ouverture de canaux, respectivement spécifiques des ions sodium et calcium, sensibles au potentiel électrique (4). L'ensemble de ces phénomènes fait augmenter la concentration en ions calcium intracellulaires au voisinage de la membrane cellulaire; ces ions calcium provoqueraient la séparation des granules du réseau du cytosquelette et l'exocytose par un mécanisme encore inconnu. L'exocytose elle-

même s'effectue en trois étapes: l'apposition (5) de la membrane granulaire contre la membrane cellulaire (toutes deux constituées de phospholipides), la fusion du feuillet interne de la membrane cellulaire avec le feuillet externe de la membrane granulaire, et la fission du feuillet externe de la membrane cellulaire et du feuillet interne de la membrane granulaire; cette fission conduit à la formation du trou d'exocytose (7) qui produit les images caractéristiques en Ω que l'on observe en microscopie électronique. Lors de l'exocytose, l'ensemble du contenu granulaire est libéré dans le sang, qui transporte les hormones vers les organes cibles (8). La membrane du granule n'est pas incorporée de façon permanente à la membrane cellulaire, mais récupérée dans la cellule chromaffine par le phénomène d'endocytose.

C) Cas des stéroïdes

Revient du cholestérol (cf lipides)

H de la corticostéroïde

glucocorticoïdes $\rightarrow$ action sur métabolisme des glucides

Minélocorticoïdes $\rightarrow$ agissent plutôt sur régulation hydrique

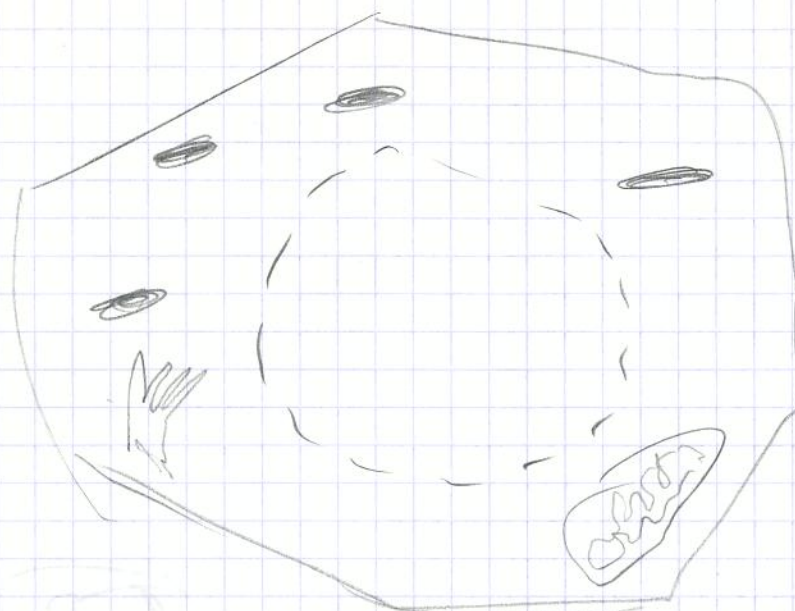
H sexuelles (ovaires, placenta, testicules)

glandes endocrines des insectes: ecdysone

1) Biosynthèse

Les 4 qui fabriquent des stéroïdes $\rightarrow$ morphologiquement $\rightarrow$ forme polyédrique
organe central volumineux, beaucoup d'endosomes lipidiques (noirâtres par mb.)
RE line très développée. Relativement peu de ROR (faiblement par mb.)
Mitochondries particulières: lames et tubules.

R⁵



Autres cretes tubulaires.

La synthèse s'effectue à partir du cholestérol : rép. = élémentaire (dérivés)
 soit fabriqué par le foie. Cholestérol véhiculé par le sang, lié à un car. insoluble
 Absorbé par le foie et les autres et stéroïdes.

Si le taux de Ch est insuffisant ces q. stéroïdogènes sont capables de
 fabriquer du cholestérol à partir de l'Acétyl CoEA.

Synthèse coopération de 2 organes : ROL (reliculum endoplasmique lisse)
 et Mitochondries.

Reaction de couplage.

La réaction : Desmolase E qui détermine la chaîne latérale du cholestérol.

2) Leucémie.

Co H ne sont pas des vésicules (ly. cytoplastes) → granules. Différents am. faiblement
 libérés par simple diffusion. Mais pas revêtus d'une membrane.

3) Régulation.

Régulation par d'autres H, souvent ^{hypophysaires.} ~~hypophysaires~~ (FSH...)

Régulation par les produits qu'ils doivent réguler

Le glucose intervient dans la régulation glucocorticoïde.

rapport Na⁺/K⁺ → régulation minéralocorticoïde.

la majorité de H. ROR $\rightarrow$ HT.

Hyalopline et vésicules $\rightarrow$ catécholamines.

REL et Adonchides $\rightarrow$ stéroïdes.

Secrétion: 2 modalités. Ocytose pour vésicules: peptidique et catécholamine.

Diffusion à travers la $\rightarrow$ H-stéroïdes et thyroïdiens
(petite molécule hydrophobe).

Régulation: $\neq$ exocrine.

- Libération.

- Synthèse

Régulation $\rightarrow$ Contrôle hormonal supérieur

$\rightarrow$ Contrôle par la substance régulée.

III. Transport humoral des hormones.

Transportés de façon très diluée. 10^{-6} à 10^{-9} mol/l.

Modalités de transport.

Eluement car en H nature soluble.

Les HT vésiculaires sont forme libre: solubles.

Les HT stéroïdes et thyroïdiens Δ peu solubles ne peuvent circuler que liés à des HT vésiculaires. ex la thyroxine est liée à une globuline du plasma ou à une préalbumine.

Les glucocorticoïdes liés à HT spécifique = transcortine

Les stéroïdes sexuels $\rightarrow$ glyco HT

Les albumines semblent pouvoir lier les HT thyroïdiens et catécholstéroïdes.

Ces HT peuvent se lier au $\rightarrow$ à des globules rouges.

Ces liaisons avec HT $\neq$ covalentes $\rightarrow$ liaisons faibles: interaction hydrophobe ou liaisons H (faibles car hydrophobe).

peu synth.

$H + P \rightleftharpoons H - P$
H libre + transport $\rightleftharpoons$ complexe H-transport: eq déséquilibre
Une petite partie de H est libre $\rightarrow$ abondant.

Complexe H-transport: réserve de la zone. eq déséquilibre

Seules les H libres franchissent les parois des capillaires pour aller au contact des récepteurs.

B) Modification des hormones en cours de transport

1) Activation des hormones

Pour beaucoup d'HP, l'activation se fait au niveau de la zone ciliaire.

Pour les parathormones activation en cours de transport.

(glandes parathyroïdes $\rightarrow$ stimulation de Ca^{2+} sanguin)

Elles subissent ds le sang une dernière phase de activation = prothormone (allat d'aa)

l'angiotensine I est activée ds circulation sanguine lors de passage ds la circulation pulmonaire

La $T_4 \rightarrow T_3$ par ablation d'un atome d'iode ds le sang.
chondrocytes $\rightarrow$ très active.

2) Les inactivations des H.

4 de dégradation des H. Ds le sang $\exists$ protéolytiques qui détruisent les HP peptidiques.

$\frac{1}{2}$ vie HP ≈ 30 min.

Les autres H ne sont pas détruits au protéolyses mais éliminés soit au niveau du rein sous forme inactive, ou au niveau de la bile (H thyroïdiennes), les H stéroïdes ne peuvent (seules).

être éliminés que liés à B et F ds le sang, les régulateurs de la dégradation des H

le taux d'H circulant ds le sang : régulation de la synthèse et secretion mais aussi d'une régulation de leur destruction.

IV Mécanisme d'action des hormones au niveau des cibles.

H véhiculés ds l'organisme, au contact de B, les q de l'organisme peuvent agir sur certaines cibles $\rightarrow$

- Pl de reconnaissance de la cible grâce à récepteurs q sont à l'environnement $\neq$ soit $\rightarrow$ externe.

Soit cytoplasmiques (l'H doit pénétrer ds la c).

- Ces récepteurs ont une très forte affinité pour les H [1 faible].

$\rightarrow$ récepteurs de nature π : affinité et spécificité.

- si récepteur externe $\rightarrow$ Transduction du message

Comment un signal externe peut avoir un effet interne.

A) Action par l'intermédiaire de récepteurs membranaires externes.

H = message véhiculé par voie sanguine → action sur le pt d'une c.

H lipidiques car guéres solubles et Adrenaline.

H se fixe sur récepteur externe → état lié → transduction du message au niveau de la m. 2 voies : $AMPc$ et IP_3

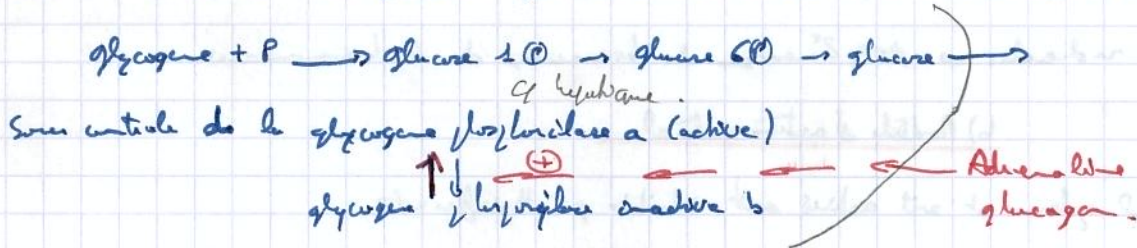
1) la voie de l' $AMPc$.

a) Rôle de l' $AMPc$ comme 2^e message cellulaire.

Sutherland 1950

* Observations :

Etude de la libération du glucose hépatique sous l'action de l'Adrenaline et du glucagon



⇒ ↑ [glucose] sang hyperglycémie.

2 hypothèses : - l'H pénètre dans la c. → active l'EC.

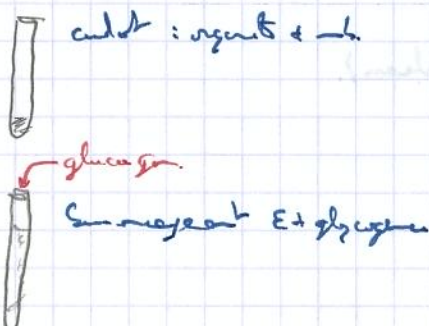
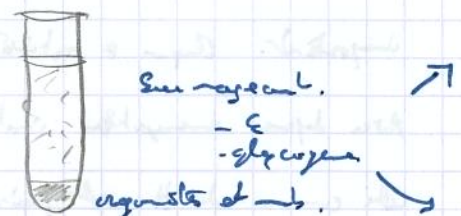
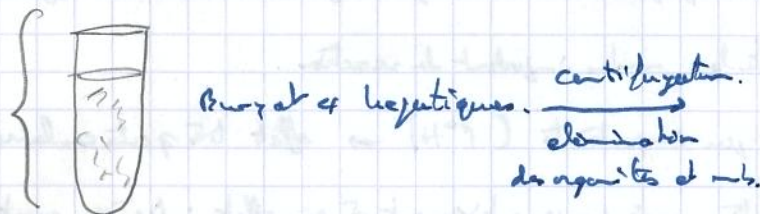
- l'H reste à l'ext. → intermédiaire.

* Expérimentation.

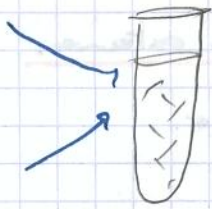


⇒ ↑ hydrolyse glycogène = ↑ [glucose]

intégrité et non indispensable à la réaction.



Il paraît donc que ↑ [glucose] amène à la 1^{re} exp. ou par le glycogène libre et par ↑ [glucose]



rennification de
2 tubes

$\rightarrow 3 \text{ glycogénolyses} \rightarrow 3 [\text{glucose}]$.

* Interprétation

Le glycogène n'agit pas directement sur les E pour les activer, la $\rightarrow$ glucosylase est essentielle à cette action. Le glycogène agit en fait sur la $\rightarrow$ glucosylase et permet l'apparition d'un 2^e message intra ϕ . Recherche de cette substance qui apparaît = AMPc qui se forme à partir de l'ATP sous l'action d'un E = Adényl cyclase c'est un $\rightarrow$ $\rightarrow$ normalement inactive, activée lorsque l'H se fixe sur son récepteur, inactivée lorsque l'H quitte son récepteur.

D'autres recherches $\rightarrow$ AMPc 2^e message de beaucoup de ϕ kinasases.

b) Mode de l'action actual.

L'adényl cyclase est soit activée soit inhibée par H différents.

1^{er} message = H (extra ϕ). 2^e message : AMPc intra ϕ .

c) Action intra ϕ de l'AMPc

Agit sur $\rightarrow$ π kinases $\left\{ \begin{array}{l} \text{250.} \\ \text{régulatrice.} \\ \text{Exécutive} \end{array} \right.$

Action de l'AMPc $\rightarrow$ fixation sur S₀ régulatrice $\rightarrow$ changement de conformation $\rightarrow$ libération

S₀ catalytique (E) $\rightarrow$ changement de conformation $\rightarrow$ E active

Cascade de réaction.

Intérêt de cette cascade : Retardatoire : Plusieurs étapes $\rightarrow$ Plusieurs interactions (métabolisme).

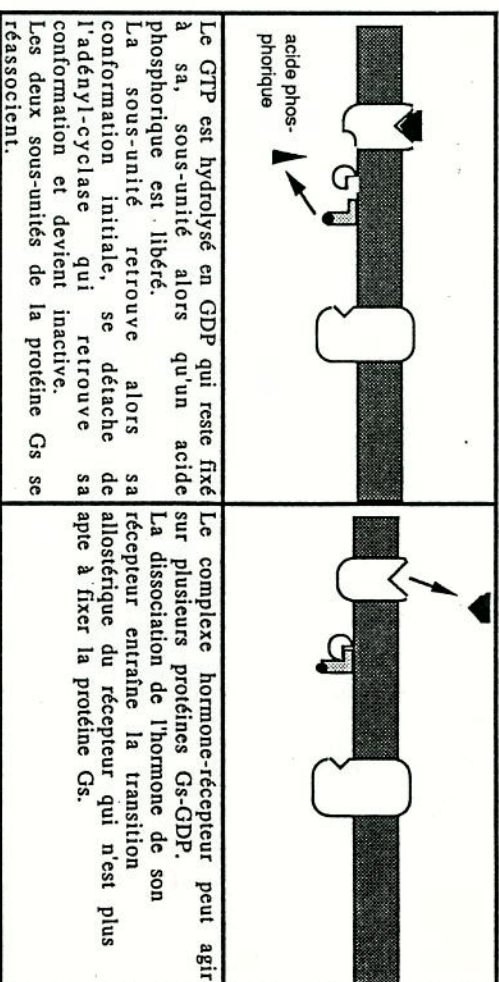
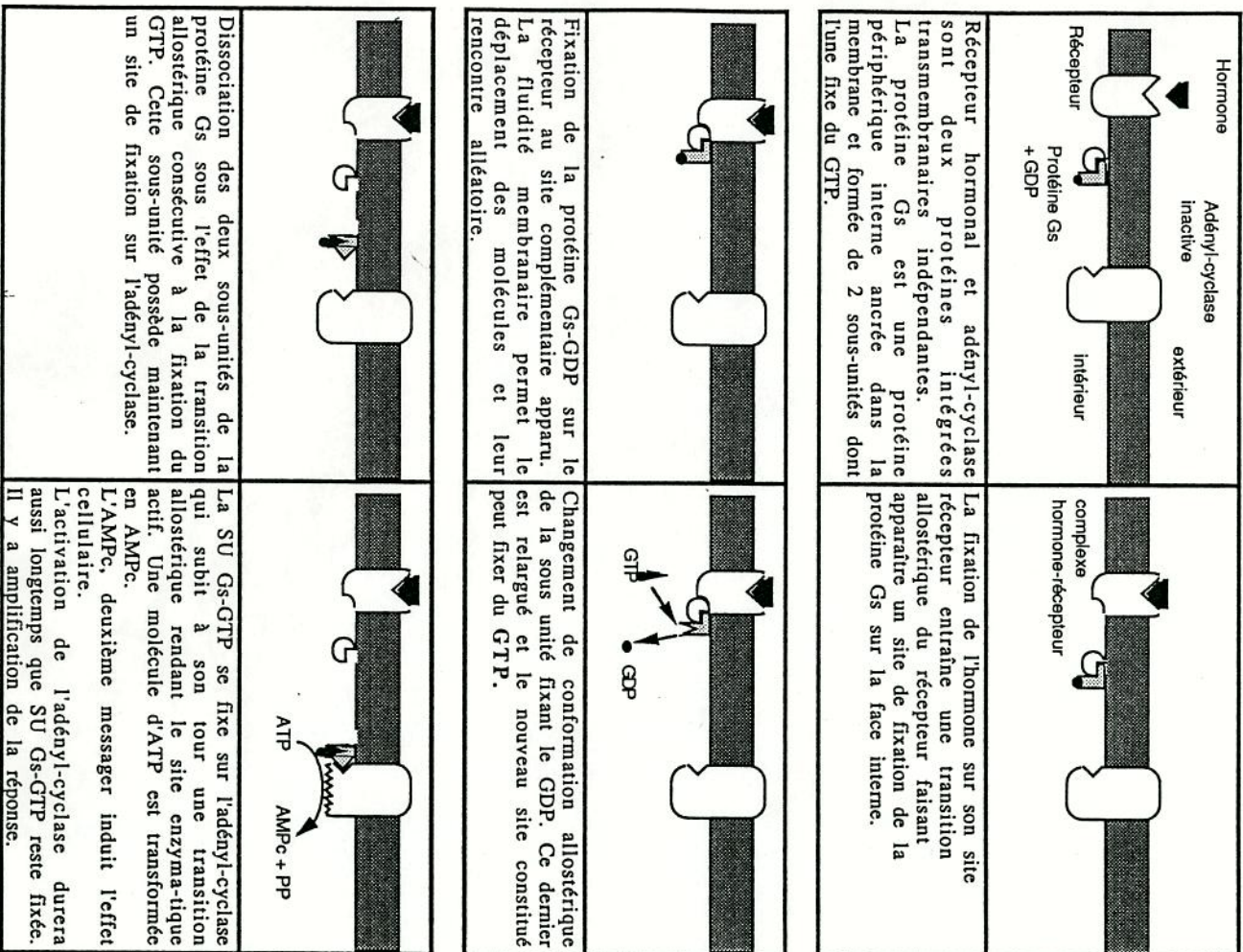
Cascade $\rightarrow$ à chaque étape il y a amplification. Très petite quantité d'H $\rightarrow$ effet ϕ important. Chaque E active catalyse une importante réaction.

Avec de peu d'enzymes initiale peu importante (1^{er} H) $\rightarrow$ effet très spectaculaire.

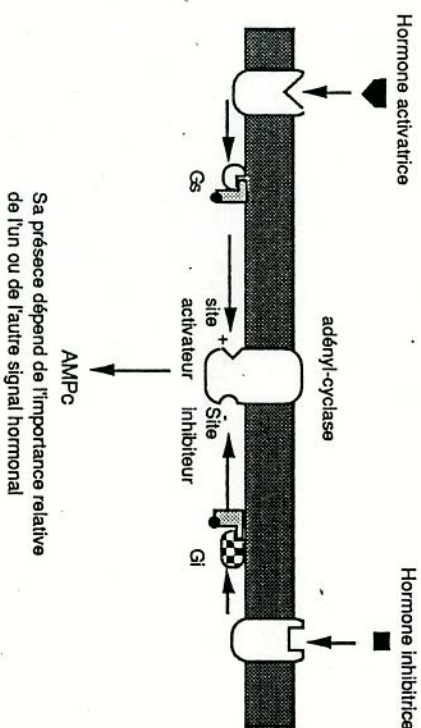
Cette commande H est puissante $\rightarrow$ est comparativement à ses effets : les peu nombreux en E

Effets de l'AMPc pour d'autres H (cf tableau).

TRANSDUCTION DU MESSAGE HORMONAL : VOIE DE L'AMPc.



Tous ces phénomènes sont possibles grâce à la fluidité membranaire qui permet les rencontres entre les différentes protéines impliquées.

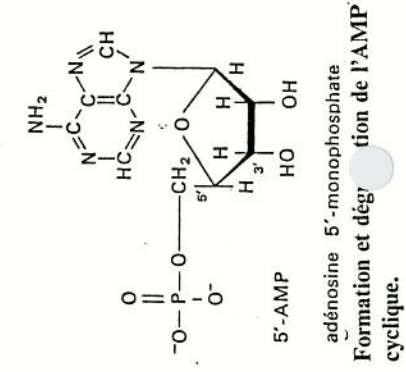
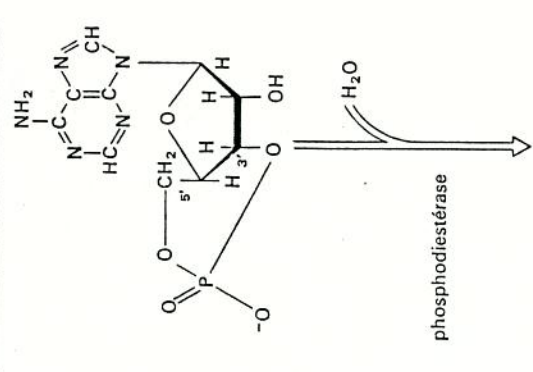
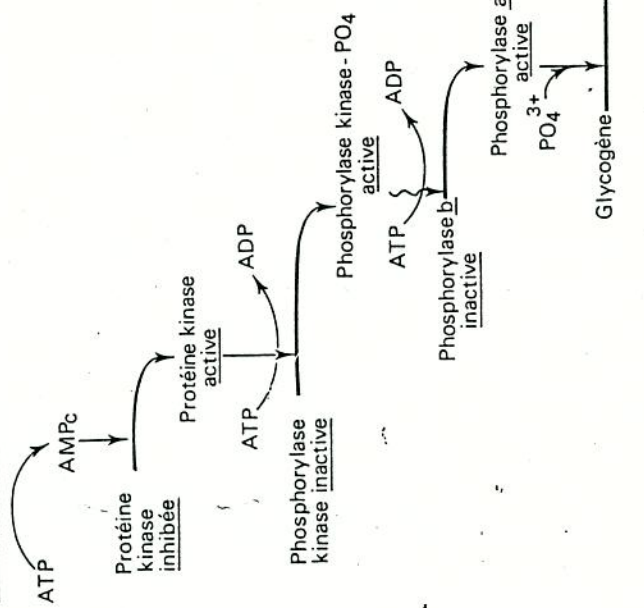
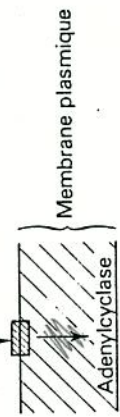
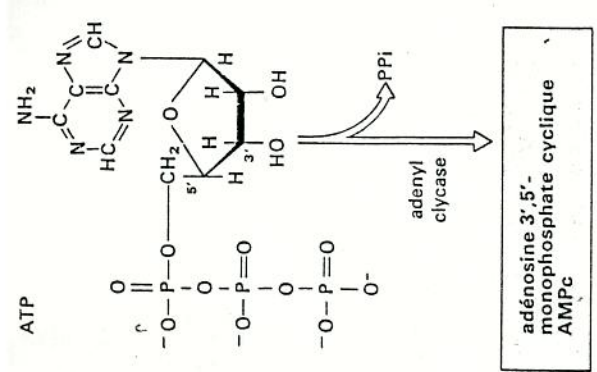
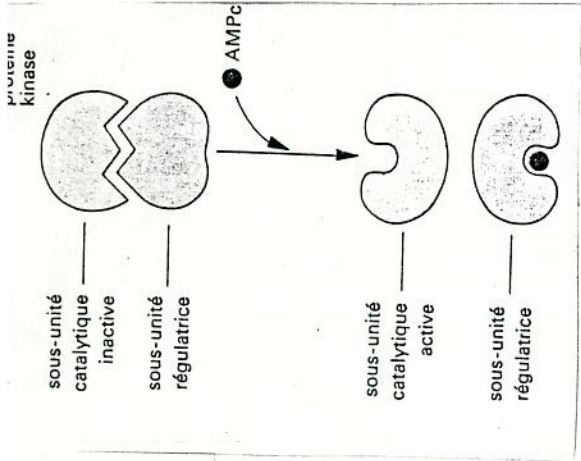


L'adényl-cyclase est souvent sous contrôle de deux hormones antagonistes agissant chacune par une protéine G différente.

- la protéine Gs agit sur un site activateur de l'adényl-cyclase et provoquera la formation d'AMPc suivi d'une activation de la réponse cellulaire,
- la protéine Gi agit sur un site inhibiteur de l'adényl-cyclase et empêchera la formation de l'AMPc atténuant ou bloquant la réponse cellulaire

Hormone	Réponse
Effet hormonal provoqué par une augmentation de l'AMP-cyclique	
Catécholamines (effets β)	activation de la phosphorylase (foie, cœur) inotropisme positif lipolyse augmentation de la gluconéogenèse (foie) relaxation musculaire lisse activation de la phosphorylase (foie) lipolyse
Glucagon	stéroïdogénèse (cortex surrénalien) lipolyse
ACTH	stéroïdogénèse (testicule, ovaire)
LH	modifications de la perméabilité (vessie de crapaud)
Vasopressine	diffusion des mélanophores (peau de grenouille)
α -MSH	production d'hormone thyroïdienne
TSH	activation de la phosphofructokinase (douve du foie)
Sérotonine	production d'acide chlorhydrique
Gastrine	production d'acide chlorhydrique
Histamine	augmentation du calcium sanguin
PTH	
Effet hormonal provoqué par une baisse de l'AMP-cyclique	
Prostaglandines	inhibition de la lipolyse
Catécholamines (action α)	inhibition de la sécrétion d'insuline agrégation des mélanophores (peau de grenouille)
Mélatonine	agrégation des mélanophores (peau de grenouille)
Insuline (?)	inhibition de la lipolyse inhibition de la gluconéogenèse (foie)
Effet hormonal apparemment non médié par une variation de l'AMP-cyclique	
Angiotensine II	contraction musculaire lisse stéroïdogénèse (cortex surrénalien)

Contrôle de l'activité des protéines kinases.
La fixation de l'AMP cyclique sur la sous-unité régulatrice entraîne la libération et l'activation de la sous-unité catalytique.



Cascade des réactions menant de l'interaction hormone-récepteur à la glycogénolyse, dans le cas d'une cellule hépatique. Dans cet exemple, l'hormone pourrait être le glucagon ou l'adrénaline. La succession des réactions enzymatiques, au cours de ce processus, entraîne une amplification importante du signal initial.

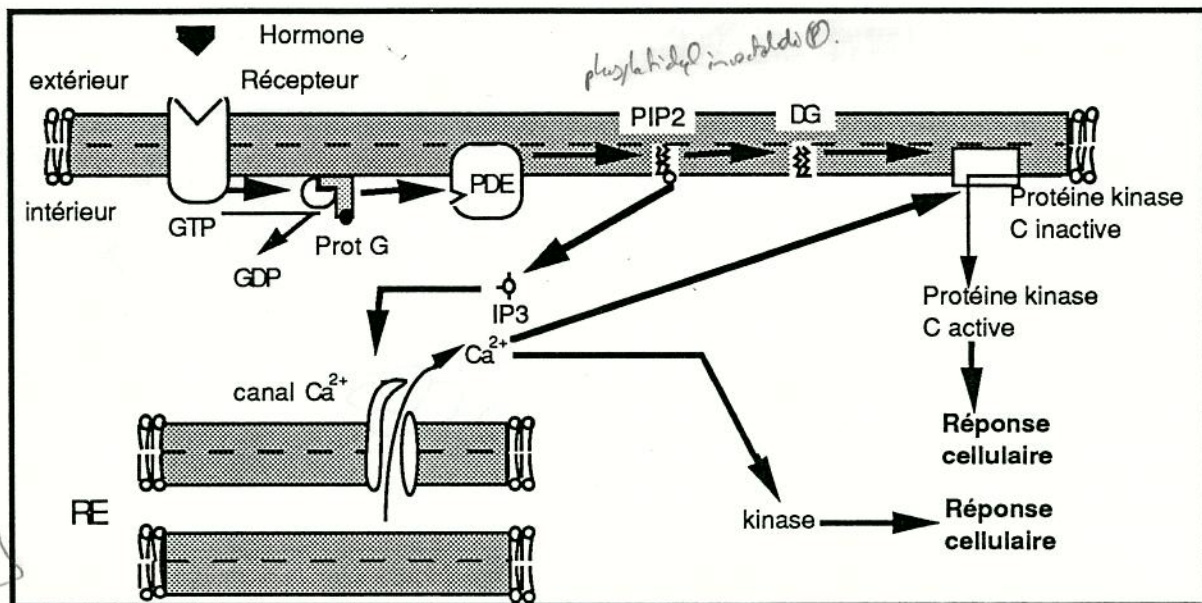
52

2/ la voie de l'IP₃

IP₃ = Inositol triphosphate.

Dans le principe c'est la même chose : 1^{re} messagerie = inositol b.p. (P).

TRANSDUCTION D'UN MESSAGE HORMONAL PAR LA VOIE DE L'IP₃ ET DU DG



1- Fixation du signal chimique sur le récepteur dont la conformation se modifie par transition allostérique. Apparition d'un site de fixation de la protéine G-GDP qui est une protéine périphérique.

2- La protéine G subit à son tour une transition allostérique, le GDP est relargué et une molécule de GTP peut se fixer. Le changement de conformation qui résulte de la fixation de GTP entraîne la séparation des deux sous-unités et l'apparition d'un site de fixation sur la **phosphodiesterase**.

3- La fluidité membranaire permet la rencontre de la S.U-G-GTP et de la phosphodiesterase ou **PDE**. La PDE qui est une protéine membranaire intégrée à l'hémi-membrane cytoplasmique subit à ce contact une transition allostérique et devient active.

4- La PDE activée hydrolyse le **phosphatidylinositol diphosphate, PIP₂**, libérant de l'**inositol triphosphate, IP₃** dans le cytoplasme, et du **diacylglycérol, DG** qui reste dans la membrane.

A partir de là deux voies distinctes : chaque substance aura son action :

5- Le **DG** grâce à la fluidité membranaire va activer, en provoquant une transition allostérique, une **protéine kinase C membranaire**.

6- Cette protéine kinase C activée va être à l'origine d'une cascade de réactions qui constituent l'effet cellulaire du message reçu.

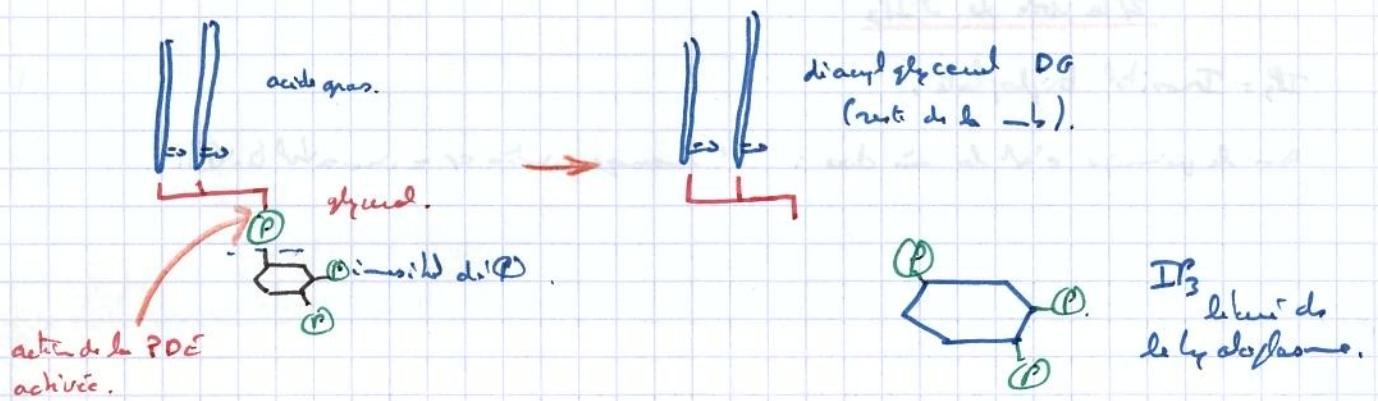
5'- L'**IP₃** agit sur des canaux chimiodépendants à Ca²⁺ de la membrane du réticulum. Le Ca²⁺ plus concentré dans le RE diffuse dans le hyaloplasme.

6'- Le Ca²⁺ va avoir deux rôles :

- il active la **protéine kinase C membranaire** et renforce l'effet du **DG** et son **effet cellulaire**.

- il agit directement sur des **protéines kinases hyaloplasmiques** qui sont activées et sont à l'origine d'une cascade de réactions qui correspondent à l'effet cellulaire.

Plus, l'hydrolyse de diP .



Les 2 molécules qui viennent de se former ont une action.

DG $\rightarrow$ π kinase $\rightarrow$ réaction cellulaire.

IP₃ $\rightarrow$ RE ne fait que π $\rightarrow$ RE = canaux de ions dépendant au Ca^{2+}

$\Rightarrow$ ouverture de ces canaux. Il amplifie l'effet du DG + action directe sur une autre π kinase $\rightarrow$ réponse α .

Molécules "signal" transmises par la voie de l'IP₃-DG

SIGNAL EXTERNE	TISSU	RÉPONSE CELLULAIRE
VASOPRESSINE	FOIE	HYDROLYSE DU GLYCOGÈNE
ACÉTYLCHOLINE	PANCRÉAS	SÉCRÉTION D'AMYLASE
ACÉTYLCHOLINE	MUSCLES LISSES	CONTRACTION
ACÉTYLCHOLINE	OVOCYTES (<i>XENOPUS</i>)	PERMÉABILITÉ AUX IONS CHLORURE
ACÉTYLCHOLINE	CELLULES BÉTA PANCRÉATIQUES	SÉCRÉTION D'INSULINE
SÉROTONINE	GLANDES SALIVAIRES (MOUCHE DE LA VIANDE)	SÉCRÉTION DE LIQUIDES
THROMBINE	PLAQUETTES	AGRÉGATION DES PLAQUETTES
ANTIGÈNE	LYMPHOCYTES	SYNTHÈSE D'ADN
ANTIGÈNE	MASTOCYTES	SÉCRÉTION D'HISTAMINE
FACTEURS DE CROISSANCE	FIBROBLASTES	SYNTHÈSE D'ADN
LUMIÈRE	PHOTORÉCEPTEURS (<i>LIMULUS</i>)	PHOTOTRANSDUCTION
SPERMATOZOÏDES	ŒUFS D'OURSIN	FÉCONDATION
FACTEUR STIMULANT LA LIBÉRATION D'HORMONE THYRÉOTROPE (THR)	LOBE ANTÉRIEUR DE L'HYPOPHYSE	SÉCRÉTION DE PROLACTINE

Comment se fait-il qu'il y a des H qui ont des effets et que d'autres non ?

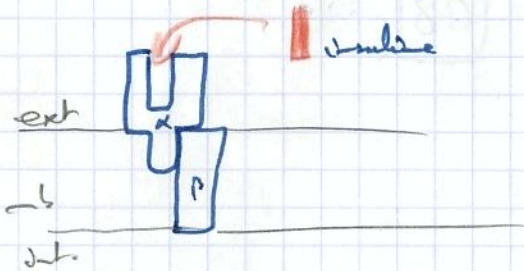
→ dépend des π dimères présents et des ε présents de ces φ . → plus de la différenciation et la régulation de l'info gène de certains groupes α .

3) Cas particulière de l'insuline.

On connaît l'hyperglycémie, l'hypertension, l'effet stéroïdien sur la transcription hépatique ?

H hépatique on ne sait pas si elle agit par l'intermédiaire de l'AMPc.

On pense que le récepteur est une glycoprotéine constituée de 2 SU



Se fixe sur α .

SU se pourrait avoir une action ε → déclencherait les effets φ peut être par l'AMPc.

Autre originalité. L'insuline est absorbée par endocytose. Fixation au récepteur → φ

de l'endocytose déclenchée. $\approx$ endocytose régulée par récepteur. Pourquoi ?

Façon de désactiver l'insuline, évite son action ? L'insuline ne passe jamais dans le lysosome.

B) Action des hormones par l'intermédiaire d'un récepteur interne.

Si le récepteur est interne → l'H peut pénétrer à l'intérieur de la φ .

Seules les H stéroïdes hydrophiles et thyroïdiennes à partir hydrophiles peuvent diffuser à travers la $\rightarrow$ et pénétrer à l'intérieur des φ .

Or ces H vont diffuser de toutes les φ de l'organisme mais agir que sur les φ cibles.

Reconnaissance → récepteurs intra φ dont seuls les φ cibles sont dotés.

Soit ils sont dans le lysosome (pour H stéroïdes) ou nucléaires (H thyroïdiennes)

1) Formation du complexe H-Récepteur: cas des H stéroïdes.

Le récepteur doit avoir une très φ de affinité pour l'H et doit posséder une très forte spécificité. Les H stéroïdes ont des formules très proches.

Il semble que certaines H stéroïdes peuvent engendrer des effets qui normalement ne sont pas les leurs: ce phénomène est observé chez l'aldostérone peut avoir des effets de glucocorticoïde (métabolisme des glucides) observation expérimentale (doses d'aldostérone supra physiologiques.) Cas normal → très peu de données que ça se produise.

38

Ces récepteurs de nature π sont difficiles à isoler car associés de l'autre à glycoprotéine
pour former des agrégats. Lorsque l' H se lie à un récepteur, le complexe
 H -récepteur échappe à l'aggrégat.

2) On observe une migration des complexes H -récepteur vers le noyau.

Recherché par stéroïdes radioactifs. Migration rapide vers le noyau. Pourquoi?
Tous sont affectés par l'ADN?

Cas de H thyroïdienne : vient directement de la thyroïde sans se lier au récepteur
glycoprotéine ces récepteurs de la thyroïde sont donc déjà liés au l'ADN
(π non histone) PCNH π chromatinienne non histone.

3) Effets métaboliques.

Régulation génique

a) Le complexe hormone active la transcription.

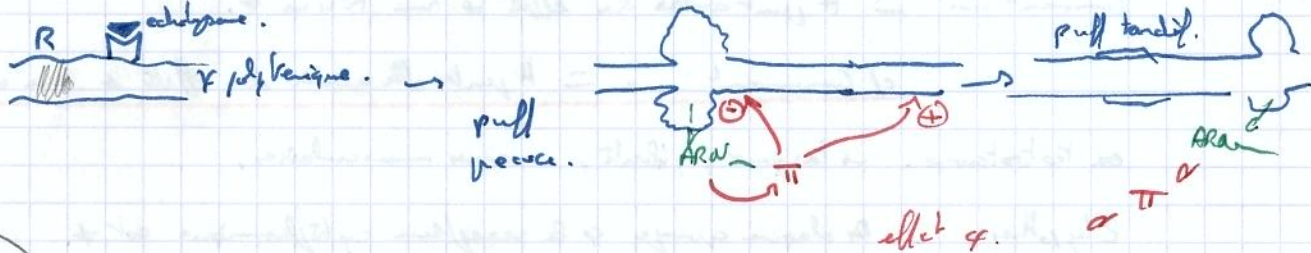
* Argument expérimental.

lors d'une action hormonale, $\uparrow$ taux ARN

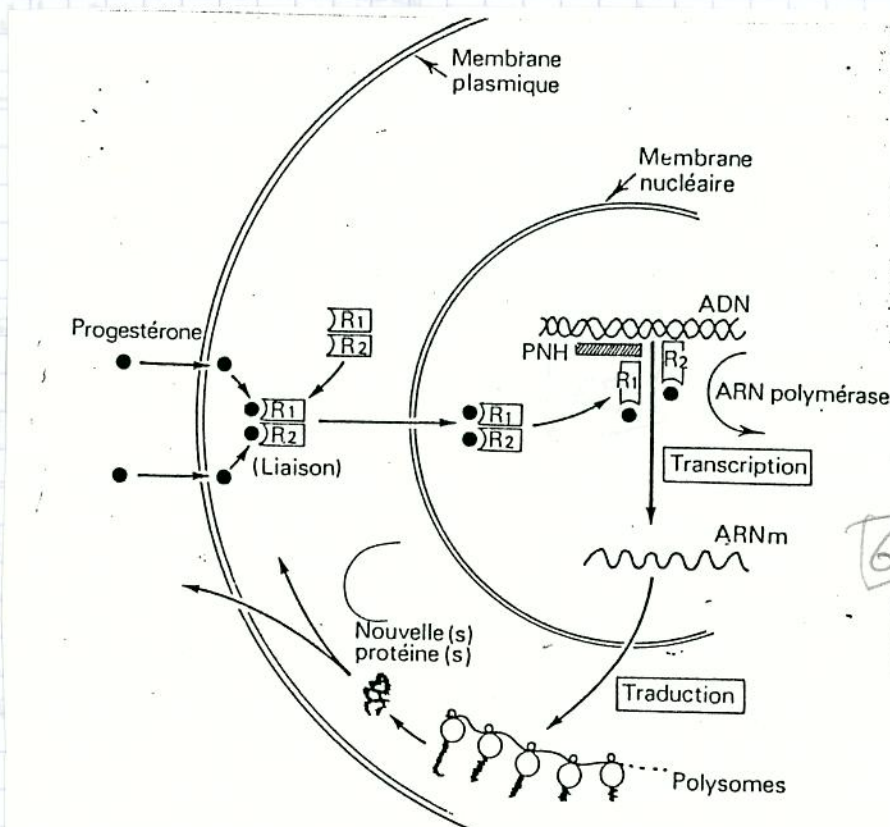
Si on ajoute de l'Actinomycine D = inhibiteur de la transcription $\rightarrow$ l'eff est sans effet
l'eff agit par l'intermédiaire de la transcription.

* Argument de microscopie électronique.

on observe la fixation de puff sous l'action d'eff stéroïdes. ex. Eclypse.



b) Un modèle possible



— Mécanisme d'action des hormones stéroïdes. Schéma construit à partir de l'action de la progestérone sur les cellules de l'oviducte de poule. Après une injection de progestérone tritiée à une poule, le devenir de la radioactivité est suivi, dans le cytosol et le noyau des cellules de l'oviducte, parallèlement à la sécrétion d'avidine (l'une des protéines de l'œuf) par l'oviducte.

Le récepteur cytosolique de la progestérone est formé de deux sous-unités peptidiques, R_1 et R_2 , fixant chacune une molécule de progestérone. Après une translocation du récepteur « activé » vers le noyau de la cellule, la sous-unité R_1 , chargée de progestérone, se fixe non pas à l'ADN mais aux protéines non histones (PNH) qui lui sont associées, tandis que la sous-unité R_2 agit sur l'ARN polymérase pour induire la synthèse d'ARNm. Les protéines néoformées modifient le fonctionnement cellulaire ou sont libérées par la cellule.

(D'après L. CHAN et B. W. O'MALLEY, *New Engl. J. Med.*, 1976, 294, 1322-1328.)

Comment le complexe H-récepteur agit-il sur l'ADN.

Une des SC prouve es liée à une PCNH qui serait un inhibiteur du gène (inhibiteur silencieux) → évite d'activation

Rôle de la 2^e SC → active sur les séquences régulatrices (enhancer) → stimuler la transcription.

Action hormonale → régulatrice de l'info génétique

Permettrait d'être le compendium de différenciation & croissance des diff. embryonnaires

Comment une H peut avoir des effets & sur les tissus &.

c) Comment une H peut elle avoir des effets & sur des tissus &.

ex testostérone. → larynx, pharynx, muscles, os, testicules.

2 hypothèses - De chaque genre & le récepteur cytoplasmique est &.

- Les récepteurs cytoplasmiques sont identiques mais ils ont de la région se joignant sur des gènes & qui servent de marqueurs attractifs &.

Il semblerait que le récepteur cytoplasmique soit identique pour une H donnée de tous les & → 2^e Hyp.

Argument: Syndrome de féminisation testiculaire.

Certains mâles génétiques XY ont des testicules normales → testostérone mais pas de caractères sexuels extérieurs secondaires

Aucun des tissus cibles de la testostérone n'est sensible à la testostérone

Inten de la mutation du gène qui code pour le récepteur cytoplasmique et ce récepteur identique de tous les &.

Le genre est contrôlé par ce gène si il y a récepteurs de tous les &.

d) les effets cytoplasmiques

Le gène qui est régulé code souvent pour une E & modif de métabolisme de la &.

gls principaux de la régulation: Régulation dès la 1^{re} étape: No fabrication de E que si elle en a besoin.

La plus de H qui agissent par l'intermédiaire de cAMP et de IP₃ peuvent avoir un effet sur l'expression des gènes. En principe plutôt action cytotypique sur E déjà existante.

Y a t il une $\neq$ fondamentale entre conduction hormonale et nerveuse.

Pertinence de cette distinction.

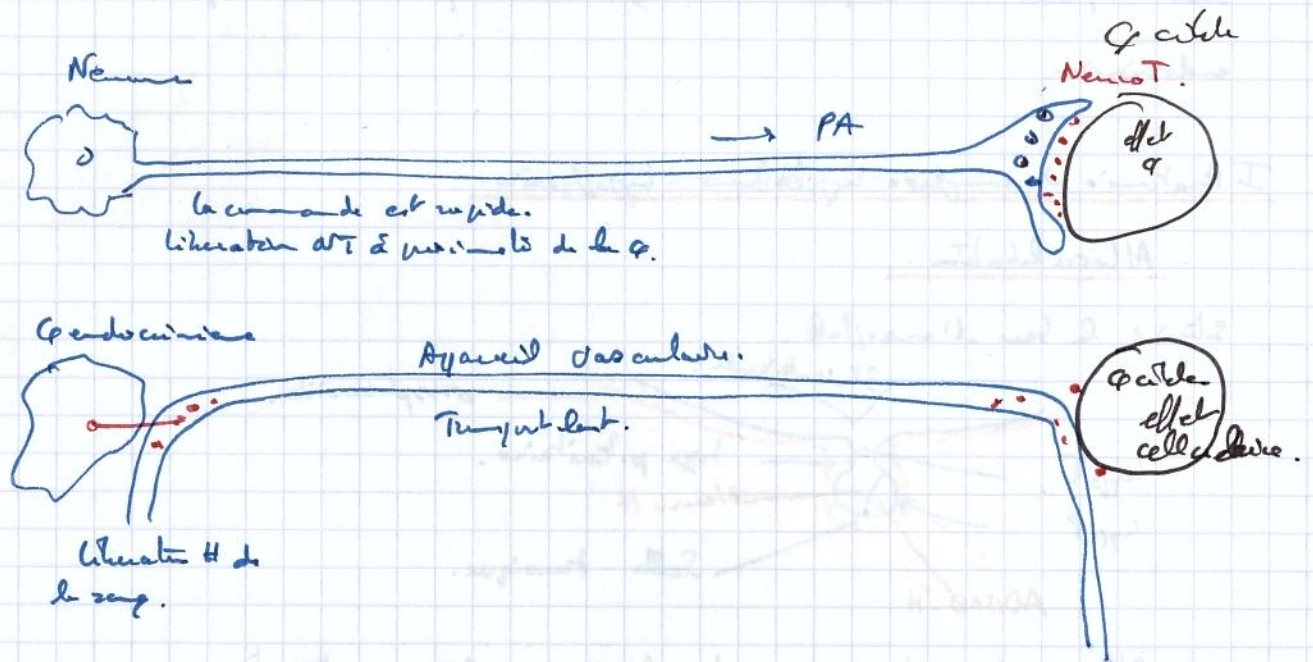
Les structures intervenant sont $\neq$ (Nerveuses) Les $\neq$ morphologiques et structurales $\rightarrow \neq$.

Amplitude des effets : Nerveux : rapides, brefs.

(+ lents durables } Distinction.

Par pt de vue de la $\neq$ cible Par degré $\neq$ entre un neurotransmetteur ou H.

Recommandes identiques.



En tous les cas la $\neq$ cible reçoit une information par l'intermédiaire d'une molécule chimique.

Par pt de vue de la $\neq$ cible la distinction ne se justifie plus.

Sujets :

Hormone et effet hormonal

La A H a l'effet hyp $\rightarrow$ effet.

Les molécules informatives.

La transmission des messages reçus.

Les messages intra $\neq$.

Comparaison message H et nerveux.

Reception et effets des messages par les $\neq$ cibles