



UNIVERSITE BATNA 2
DEPARTEMET DE BILOGIE DES ORGANISMES
LICENCE BIOLOGIE ANIMALE

MODULE ENDOCRINOLOGIE
FONCTIONNELLE

DR.BABA AHMED F
2020

Table des matières

Liste des figures :	3
<i>Chapitre 1 : Généralité sur le fonctionnement du système endocrinien.</i>	<i>1</i>
1. Définition et Historique	1
2. Système de coordination :	2
3. Communication intercellulaire :	2
3.1. Les différents modes de communication entre les cellules	2
4. Activité glandulaire :	3
4.1. Glandes endocrines	3
4.2. Glandes exocrines	3
5. Contrôle endocrinologique :	3
5.1. Rôle des boucles de rétroaction	3
6. Classification des hormones :	4
6.1. Les hormones hydrophiles	4
6.2. Les hormones lipophiles	4
7. Biosynthèse des hormones	5
8. Principes voies de transport intracellulaire des hormones :	5
8.1. Les hormones hydrophiles (non stéroïdien)	5
8.2. Hormones Liposoluble (stéroïdes) :	5
9. Sécrétion	6
10. Transport	6
11. Les récepteurs membranaires	6
11.1. Les récepteurs canaux ioniques	7
11.2. Les récepteurs enzymes	7
11.3. Les récepteurs couplés aux protéines G (R-CPG)	8
11.4. Les récepteurs de la superfamille des cytokines	9
12. Régulation de la production hormonale	10

Liste des figures :

Figure 1: Chronologie de certaines avancées en endocrinologie. ATD, médicaments antithyroïdiens; CAH, hyperplasie surrénale congénitale; DA, dopamine; I-, iode; OCP, pilules contraceptives orales; phéo, phéochromocytome; RAI, iode radioactif; Rx, traitement; Sms	1
Figure 2: Modes de communication entre cellules	2
Figure 3: Boucle de rétroaction négative. La libération de glucocorticoïdes surrénals est stimulée par la libération d'hormones de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Cette signalisation est inhibée lorsque les niveaux de glucocorticoïdes deviennent élevés.....	4
Figure 4: Principes voies de transport intracellulaire des hormones.....	6
Figure 5: Représentation schématique d'un récepteur canal ionique.....	7
Figure 6: Récepteur enzyme: insuline.....	8
Figure 7: Les récepteurs couplés aux protéines	8
Figure 8: Représentation schématique de la cascade de processus impliqués dans l'activation de récepteurs liés à des protéines G. (Ca-Calm : calcium-calmoduline ; PKA : protéine kinase A ; PKC : protéine kinase C ; PKG : protéine kinase G)	9
Figure 9: Mécanisme de la transduction du signal par les récepteurs des cytokines JAK : Janus activated kinase ; STAT : signal transducers and activators of transcription.....	10

Chapitre 1 : Généralité sur le fonctionnement du système endocrinien.

1. Définition et Historique

Le terme endocrinien a été inventé par Starling pour opposer les actions des hormones sécrétées en interne (endocrine) à celles sécrétées en externe (exocrine) ou dans une lumière, comme le tractus gastro-intestinal. Cette terminologie se poursuit aujourd'hui mais rend la spécialité quelque peu opaque au grand public, qui connaît mieux le terme hormone et les troubles particuliers du système endocrinien.

Le terme hormone est dérivé du verbe grec hormao, qui signifie «mettre en mouvement». Cette phrase capture les propriétés dynamiques des hormones et leur capacité à provoquer une cascade de réponses physiologiques en agissant sur des tissus cibles spécifiques.

Bien que les concepts de fertilité et de reproduction remontent aux temps anciens, la majeure partie de notre compréhension actuelle de l'endocrinologie a évolué au cours des 150 dernières années. Les structures des principales glandes et conduits ont été initialement capturées dans des dessins d'anatomistes et d'artistes de la Renaissance.

La publication de *De Humani Corporis Fabrica* en 1543 par Vesalius marque un tournant dans les études d'anatomie humaine.

Fallopio, également de l'école de Padoue, a publié *Observationes Anatomicae* en 1561, qui comprenait une description détaillée du «passage séminal mince et étroit qui provient de la corne de l'utérus».

À la fin des années 1800, les manifestations cliniques de nombreux troubles endocriniens ont été décrites. Le rapport sur le myxœdème de la Clinical Society de Londres (1888) est un exemple remarquable du pouvoir d'une observation clinique astucieuse. En plus de reconnaître que le trouble adulte du myxœdème partageait certaines caractéristiques cliniques du crétinisme, un lien ténu avec le dysfonctionnement de la glande thyroïde a été proposé.

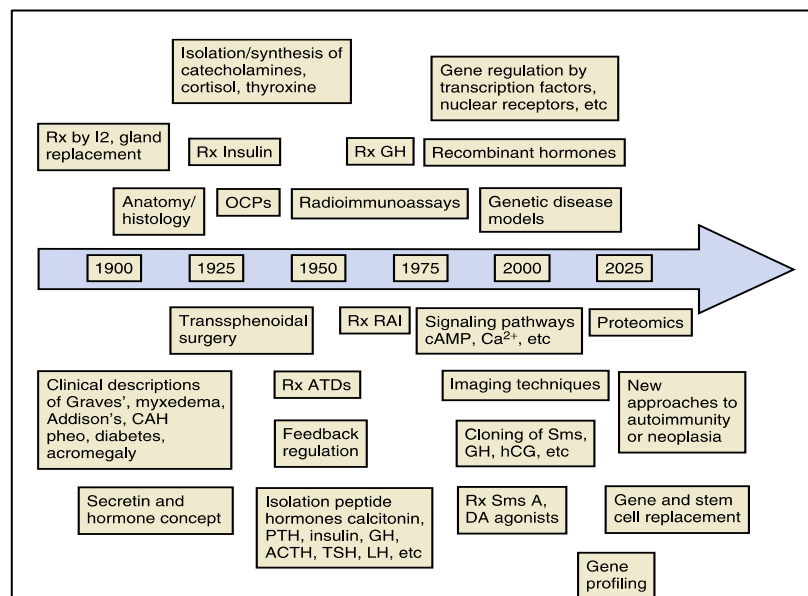


Figure 1: Chronologie de certaines avancées en endocrinologie. ATD, médicaments antithyroïdiens; CAH, hyperplasie surrénale congénitale; DA, dopamine; I-, iode; OCP, pilules contraceptives orales; phéo, phéochromocytome; RAI, iode radioactif; Rx, traitement; Sms

2. Système de coordination :

Le système endocrine et le système nerveux central sont les systèmes fondamentaux dans la régulation des grandes fonctions organiques pour leur interaction et leur adaptation à l'environnement :

- Le Système Nerveux (SN) par les régulations de la vie relationnelle avec l'environnement par une régulation rapides et des réponses brèves.
- Le système endocrine (SE) par un contrôle lent mais plus durable.

3. Communication intercellulaire :

La communication entre cellules met en jeu une cellule émettrice productrice du message (essentiellement chimique) et une cellule réceptrice (ou cellule cible) capable de traduire le message.

Les cellules émettrices d'un même message peuvent être rassemblées pour constituer une glande ou, au contraire, être réparties dans l'ensemble de l'organisme (cas de l'endothélium vasculaire), ou être isolées (cas des terminaisons nerveuses).

De même, les cellules réceptrices peuvent être regroupées dans un organe spécifique ou disséminées dans l'ensemble de l'organisme.

Le message émis par les cellules productrices peut être de nature chimique variée (de la très petite molécule comme NO jusqu'à la protéine) et peut avoir une durée de vie brève (quelques secondes) ou longue (quelques jours). Il peut agir à proximité de son lieu de production ou à distance (dans ce cas, il est convoyé par le sang).

3.1. Les différents modes de communication entre les cellules

La figure 2 schématise les différents types de communication entre la cellule productrice et la cellule cible.

Lorsque le message émis agit au voisinage de la cellule cible, ou lorsque la cellule productrice est elle-même la cellule cible, il s'agit de communications paracrine ou autocrine.

Le terme de communication endocrine est utilisé pour traduire le fait que les cellules productrices (cellules endocrines) généralement rassemblées dans une glande (glande endocrine) déversent leur message dans le sang. Dans ce cas, le message est une hormone au sens classique du terme.

Le messenger chimique ainsi véhiculé par le sang peut transiter (lié ou non à des protéines binding proteins qui le protègent des dégradations) jusqu'au niveau des cellules cibles.

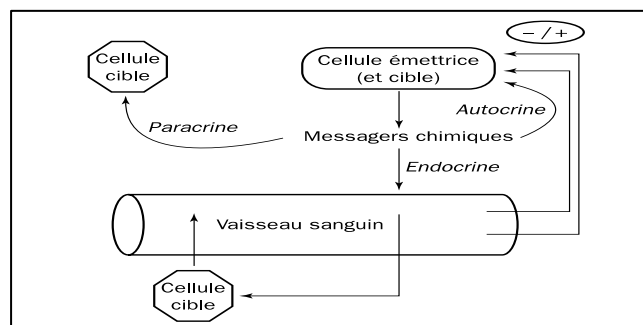


Figure 2: Modes de communication entre cellules

4. Activité glandulaire :

4.1. Glandes endocrines

Glandes endocrines c'est une glandes qui déverse ses produits de sécrétion dans le sang (sécrétion interne).

Les glandes endocrines (Cellule ou groupe de cellule) suite à une stimulation, secrètent par exocytose leurs produits (les hormones) dans l'espace interstitiel (milieu extracellulaire = milieu intérieur) qui entoure les cellules sécrétrices (et non dans des canaux). Les sécrétions diffusent ensuite dans des capillaires sanguins et sont transportées par le sang.

Les glandes endocrines constituent un système de communication entre les différentes cellules organiques leur permettant de coordonner leurs actions en vue du maintien de l'homéostasie ; de leur croissance et leur développement.

4.2. Glandes exocrines

Les glandes exocrines sont en relation avec la surface de l'organisme (glande sudoripare, sébacée) ou la lumière d'un organe creux par l'intermédiaire d'un canal excréteur (pancréas, vésicule biliaire). C'est par l'intermédiaire de ce canal excréteur que sera drainé le produit de la sécrétions glandulaire. Cependant il existe des glandes exocrines situées dans l'épaisseur d'un épithélium de revêtement ; c'est le cas des glandes exocrines unicellulaires et des glandes exocrines de surface.

5. Contrôle endocrinologique :

Pour éviter des niveaux hormonaux anormaux et un état pathologique potentiel, les niveaux hormonaux doivent être étroitement contrôlés. Le corps maintient ce contrôle en équilibrant la production et la dégradation des hormones. Les boucles de rétroaction régissent l'initiation et le maintien de la plupart des sécrétions d'hormones en réponse à divers stimuli.

5.1. Rôle des boucles de rétroaction

Les boucles de rétroaction positive sont caractérisées par la libération d'hormones supplémentaires en réponse à une libération d'hormones originale. La libération d'ocytocine pendant l'accouchement est une boucle de rétroaction positive. La libération initiale d'ocytocine commence à signaler la contraction des muscles utérins, ce qui pousse le fœtus vers le col de l'utérus, ce qui provoque son étirement. Ceci, à son tour, signale à l'hypophyse de libérer plus d'ocytocine, provoquant une intensification des contractions du travail. La libération d'ocytocine diminue après la naissance de l'enfant.

La méthode de régulation hormonale la plus courante est la boucle de rétroaction négative. La rétroaction négative est caractérisée par l'inhibition de la sécrétion supplémentaire d'une hormone en réponse à des niveaux adéquats de cette hormone. Cela permet de réguler les taux sanguins de l'hormone dans une plage étroite. Un exemple de boucle de rétroaction négative est la libération d'hormones glucocorticoïdes par les glandes surrénales, comme indiqué par l'hypothalamus et l'hypophyse. À mesure que les concentrations de glucocorticoïdes dans le sang augmentent, l'hypothalamus et l'hypophyse réduisent leur signalisation aux glandes surrénales pour empêcher une sécrétion supplémentaire de glucocorticoïdes. Figure 3.

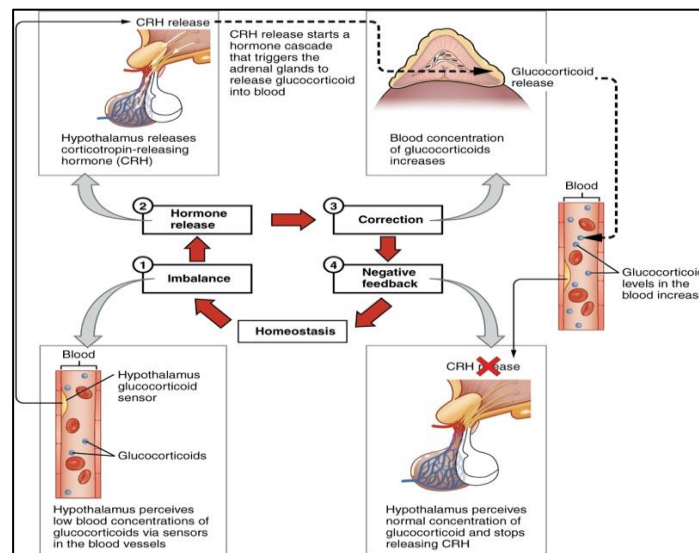


Figure 3: Boucle de rétroaction négative. La libération de glucocorticoïdes surrénales est stimulée par la libération d'hormones de l'hypothalamus et de l'hypophyse. Cette signalisation est inhibée lorsque les niveaux de glucocorticoïdes deviennent élevés.

6. Classification des hormones :

Les hormones ont été définies par Starling en 1905. Il considérait qu'une hormone était une substance excitatrice. Hormone vient du grec hormon c.a d. exciter. C'est bien la définition de départ, mais il faut savoir que les hormones peuvent aussi être inhibitrices.

On trouve en fait deux familles de molécules informatives à mode d'action différent :

6.1. Les hormones hydrophiles

Elle comprend les hormones peptidique et des monoamines comme les catécholamines (Adré Noradré) et la sérotonine. Dans ce cas, une glande va sécréter un premier messenger qui va agir sur la cellule cible par l'intermédiaire d'un récepteur. Ce dernier n'est pas capable de générer un effet biologique dans la cellule. Le récepteur va récupérer le signal extérieur, sa liaison avec le messenger primaire va activer une enzyme permettant la synthèse d'un second messenger. Un récepteur est spécifique à une molécule. La formation du couple messenger/récepteur entraîne l'activation d'un système de transduction qui peut stimuler une enzyme, un canal ionique afin de provoquer une réponse intracellulaire. Elle agit donc par modification de protéines préexistantes. Elle circule le plus souvent librement dans le sang.

6.2. Les hormones lipophiles

Elles comprennent les stéroïdes et les hormones thyroïdiennes. Toutes ces hormones lipophiles sont des dérivés soit des acides gras (cholestérol pour les stéroïde (Corticostéroïdes Gluco et minéralocorticoïde et gonadostéroïde, acide arachidonique pour les eicosanoïdes), soit de la tyrosine pour les hormones hypophysaires. Elles circulent dans le sang lié à une protéine de transport (albumine...)

Les glucocorticoïdes ont pour cible le noyau où ils effectuent une régulation génique. Comme le cytoplasme est hydrophile, ces GC ont besoin d'une protéine réceptrice pour le transport dans le cytoplasme et de protéines chaperons (HSP) au repos.

7. Biosynthèse des hormones

Les hormones peptidiques sont généralement produites par des cellules sécrétoires contenant des quantités substantielles de réticulum endoplasmique rugueux (RER) et de sacs de Golgi, qui représentent les sites où les hormones peptidiques sont synthétisées et conditionnées. Ces cellules contiennent souvent des vésicules sécrétoires très abondantes, qui sont formées à partir de l'appareil de Golgi et stockent les hormones synthétisées avant leur sécrétion en réponse à des stimuli appropriés.

La plupart des hormones peptidiques sont composées d'une seule chaîne d'acides aminés ou de l'association de deux sous-unités peptidiques ou plus codées par un seul gène. Inversement, certaines hormones peptidiques glycosylées (glycoprotéines), par exemple l'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH), la gonadotrophine chorionique (hCG) et l'hormone thyroïdienne (TSH), sont constituées de deux sous-unités liées de manière non covalente codées par des gènes sur des chromosomes séparés

Bien que chaque hormone peptidique individuelle ait un profil distinct d'actions moléculaires et de fonctions physiologiques, de nombreuses hormones peptidiques sont reconnues comme appartenant à des familles qui partagent des homologies génétiques et structurales peptidiques dans des sites qui sont essentiels pour certains aspects de leur conformation et de leur activité biologique. Les exemples incluent la famille des hormones de croissance (hormone de croissance (GH), lactogène placentaire et prolactine) la famille des hormones glycoprotéiques (FSH, LH, hCG et TSH) et la famille des facteurs de croissance analogues à l'insuline (insuline, IGF-1 et IGF-2). On pense que les homologies dans ces familles d'hormones peptidiques reflètent leur émergence évolutive d'un gène ancestral commun.

La synthèse des hormones peptidiques implique souvent plusieurs étapes se produisant dans le noyau et le cytoplasme des cellules sécrétoires. Ces étapes comprennent:

- Transcription de gènes pour former le précurseur d'acide ribonucléique nucléaire hétérogène (ARNn)
- Modifications post-transcriptionnelles de la transcription de l'ARN hn
- Traduction de l'ARN messager mature (ARNm) dans le peptide codé chaîne
 - Modifications cotranslationnelles et post-traductionnelles des chaînes peptidiques

8. Principes voies de transport intracellulaire des hormones :

8.1. Les hormones hydrophiles (non stéroïdien)

Une hormone non stéroïdienne atteint la cellule cible, se lie à un récepteur membranaire. La liaison au récepteur active une enzyme dans la membrane cellulaire (adénylate cyclase) Cette dernière convertit l'ATP en monophosphate d'adinosine cyclique (AMPc) qui est un deuxième messager qui favorise une série de réactions menant à la cellule changements associés à l'action de l'hormone

8.2. Hormones Liposoluble (stéroïdes) :

Libérées sous forme de précurseurs (pré-hormones), Ces hormones traverse la membrane plasmique et se lie a des récepteurs situe dans le cytosole ou le noyau. Le complexe hormono-recepteur interagit avec le noyau en déclenchant la syunthèse des protéines

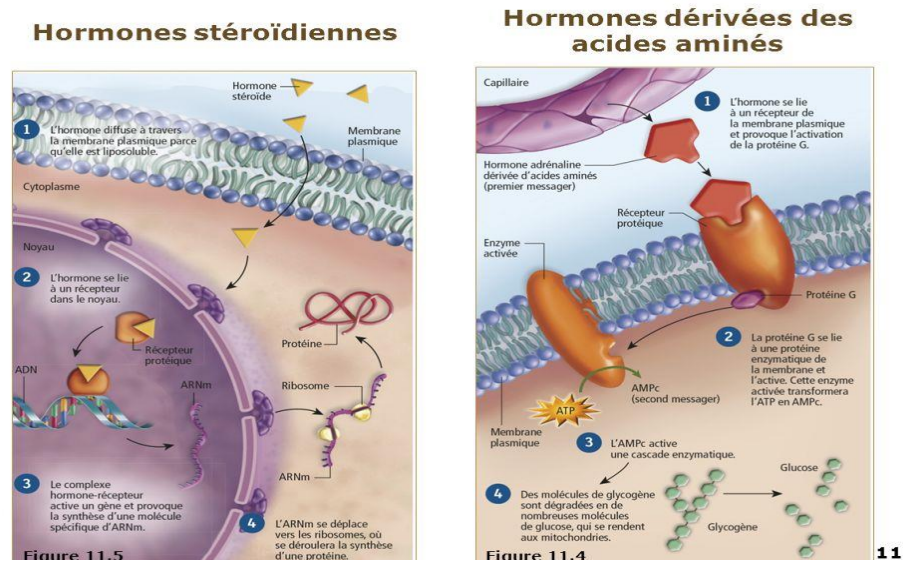


Figure 4: Principes voies de transport intracellulaire des hormones

9. Sécrétion

Des évènements complexes sont impliqués, on aura un stimulus initial, qui va être de nature hormonale, électrique ou une entrée de calcium. On induit alors la migration de granules sécrétoires, qui vont migrer dans la membrane plasmique, guidés par les microtubules assez souvent, et on aura processus d'exocytose. Le stimulus peut aussi déclencher la sécrétion sans intervention des granules sécrétoires.

10. Transport

Une faible partie est transportée sous forme libre, du niveau du nano ou pico gramme. La forme libre est la forme minoritaire du transport. Donc majoritairement, il y aura transport lié. Ce sont des globulines, la plupart du temps, qui se lient aux hormones, ce sont les molécules de transport. On a des globulines spécifiques suivant le type d'hormones.

Pour les hormones thyroïdes, on trouve la TBG (thyroid binding globulin). La SHBG (sex hormon binding globulin) fixe spécifiquement les hormones sexuelles, testostérone et œstradiol.

A côté de toutes ces globulines spécifiques, il y en a une non spécifique, la sérumalbumine est une globuline qui fixe de manière non spécifique toutes les hormones, mais le transport est moins efficace. Il y a fixation par liaison non covalente, faible. Il faut que l'hormone puisse se lier, mais se détacher. Donc il faut une faible affinité. La dissociation s'effectue à proximité de la cellule cible. Cette molécule de transport va protéger les hormones dans le compartiment sanguin, pour éviter leur dégradation.

11. Les récepteurs membranaires

Les récepteurs membranaires sont des glycoprotéines complexes fichées dans la membrane plasmique. Leurs fonctions principales sont de reconnaître le message chimique, de le traduire et de l'amplifier. Il existe quatre types de récepteurs membranaires : les récepteurs canaux ioniques, les récepteurs enzymes, les récepteurs couplés à des protéines G et les récepteurs de la superfamille des cytokines.

11.1. Les récepteurs canaux ioniques

Un certain nombre de récepteurs essentiellement activables par des neuromédiateurs (acétylcholine, glutamate, gamma-amino-butyric acid [GABA]) sont des canaux ioniques. L'activation de ces récepteurs provoque des variations locales de potentiel qui peuvent conduire à des modifications à court (ou à long terme) du fonctionnement cellulaire (potentiels post-synaptiques excitateur [PPSE] ou inhibiteur [PPSI]), et peuvent participer aux mécanismes de potentialisation à long terme (LTP). Figure 4.

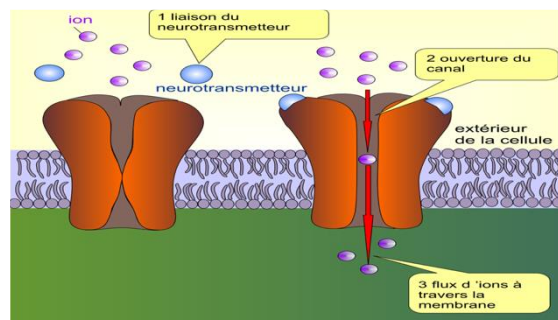


Figure 5: Représentation schématique d'un récepteur canal ionique

La fixation d'un messenger chimique sur un canal récepteur induit un changement de conformation de la protéine qui entraîne l'ouverture du canal. Suivant le type d'ions mis en jeu, ce changement de perméabilité provoque des modifications de la composition ionique intracellulaire, qui génèrent une hyperpolarisation ou une dépolarisation de la membrane et, finalement, des modifications du comportement des canaux ioniques sensibles au voltage. Lorsque ces modifications affectent les canaux calciques, les répercussions sur le métabolisme cellulaire peuvent être majeures.

11.2. Les récepteurs enzymes

Ces récepteurs enzymes sont soit des protéine tyrosine kinases (cas des récepteurs aux facteurs de croissance), soit des enzymes capables d'induire directement la synthèse d'un second messenger cyclique (cas des récepteurs au facteur natriurétique atrial ou ANF).

La fixation du ligand (facteurs de croissance, insuline) sur les récepteurs tyrosine kinases provoque (lorsqu'ils ne sont pas déjà des dimères) une dimérisation et une transphosphorylation des récepteurs.

Les récepteurs tyrosine kinases ainsi activés phosphorylent différentes enzymes sur des résidus tyrosine (les autres kinases phosphorylent généralement sur des résidus sérine ou théonine). Ces phosphorylations peuvent conduire à la synthèse de seconds messagers (inositol [1,4,5] triphosphate [IP3], diacylglycérol [DAG]), ainsi qu'à l'activation en cascade d'une grande variété d'enzymes impliquées dans les processus de différenciation et / ou proliférations cellulaires. Figure 5.

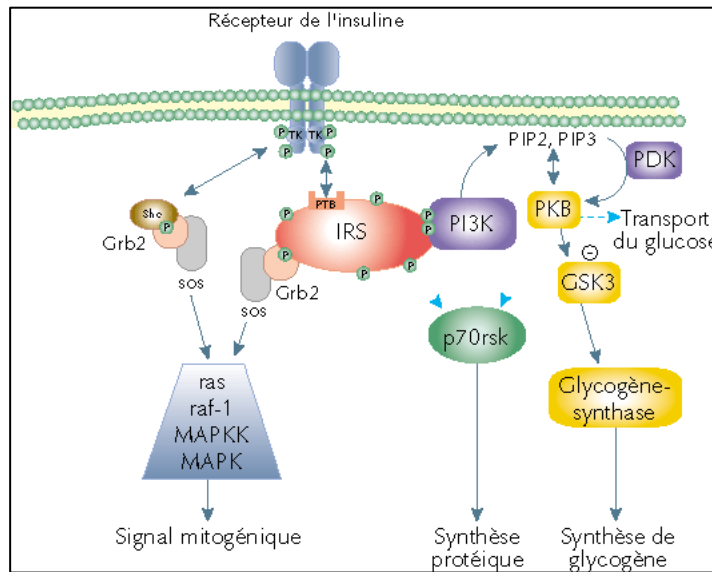


Figure 6: Récepteur enzyme: insuline

Le récepteur pour l'anf est une guanylate cyclase membranaire. Son activation entraîne la transformation du GTP (guanosine triphosphate) en gmpc (guanosine monophosphate cyclique) capable d'agir directement sur différentes perméabilités ioniques ou d'activer des protéine kinases G (PKG). Les rôles des PKG sont peu connus. Toutefois, leur implication a été démontrée dans la régulation de différentes perméabilités ioniques membranaires, ainsi que dans l'homéostasie calcique via la stimulation des Ca-atpases du réticulum et probablement du sarcolemme.

11.3. Les récepteurs couplés aux protéines G (R-CPG)

De nombreux récepteurs sont couplés à une classe de protéine liée au GDP (guanosine diphosphate) ou protéine G. Les protéines G sont des hétérotrimères membranaires composés de sous-unités appelées : $G\alpha$ - $G\beta$ - $G\gamma$. Il a été identifié environ vingt types de sous-unités α , 4 de β et 7 de γ . En l'absence de ligand, la sous-unité α est liée à du GDP. L'activation du récepteur génère des modifications au niveau de la protéine G : le remplacement du GDP porté par la sous-unité α par du GTP (il ne s'agit pas d'une phosphorylation) et la dissociation de la protéine G. Figure 6.

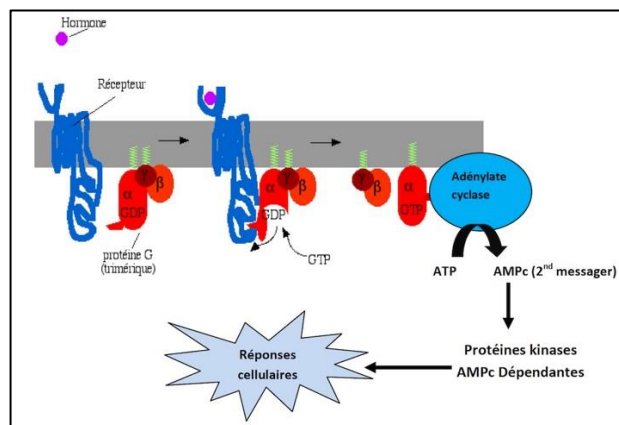


Figure 7: Les récepteurs couplés aux protéines

Selon le type de récepteur, la sous-unité α activée (α -GTP) peut alors agir sur différentes enzymes (adénylate cyclase, guanylate cyclase, phospholipase A ou C) pour stimuler ou inhiber (protéines Gs ou Gi dans le cas de l'adénylate cyclase) la synthèse de seconds messagers, ou agir directement sur divers types de canaux ioniques tels que certains canaux potassiques ou calciques. Ce dernier type d'action a aussi été mis en évidence pour les sous-unités β et γ qui semblent agir de concert. La sous-unité α est douée d'activité GTPasique, ce qui limite dans le temps son action.

L'utilisation d'analogues non-hydrolysables du GTP (ALF3-gtpys...) Permet de maintenir en activité les protéines G. De plus, un certain nombre de protéines G sont sensibles à la toxine du choléra (*Vibrio cholerae*) qui inhibe l'activité gtpasique de la sous-unité α et / ou à la toxine de la coqueluche (*Bordetella pertussis*) qui découple la liaison récepteur / protéine G. Comme le montre le tableau 2.1 (non-exhaustif), un grand nombre de messagers chimiques activent des récepteurs membranaires couplés à des protéines G. Il semble que la majorité de ces récepteurs possèdent sept domaines transmembranaires.

11.4. Les récepteurs de la superfamille des cytokines

Ce sont les récepteurs de l'érythropoïétine, de la GH, de la prolactine, de l'hcg, de la leptine... Ces récepteurs ne possèdent pas de fonction tyrosine kinase. Cependant, leur activation met en jeu des mécanismes similaires à celui des récepteurs tyrosine kinases : dimérisation du récepteur, activation de protéines à fonction tyrosine kinase. Ceci donne lieu à une transphosphorylation de ces protéines et à la phosphorylation du récepteur. La suite de la cascade similaire à celle résultant de l'activation des récepteurs à fonction tyrosine kinase conduit à la prolifération et / ou la différenciation tissulaire. Figure 7.8.

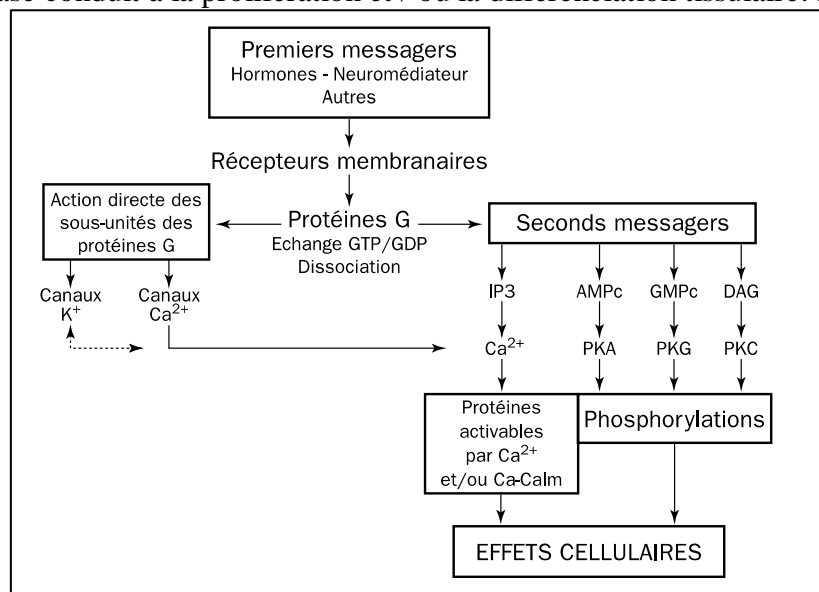


Figure 8: Représentation schématique de la cascade de processus impliqués dans l'activation de récepteurs liés à des protéines G. (Ca-Calm : calcium-calmoduline ; PKA : protéine kinase A ; PKC : protéine kinase C ; PKG : protéine kinase G)

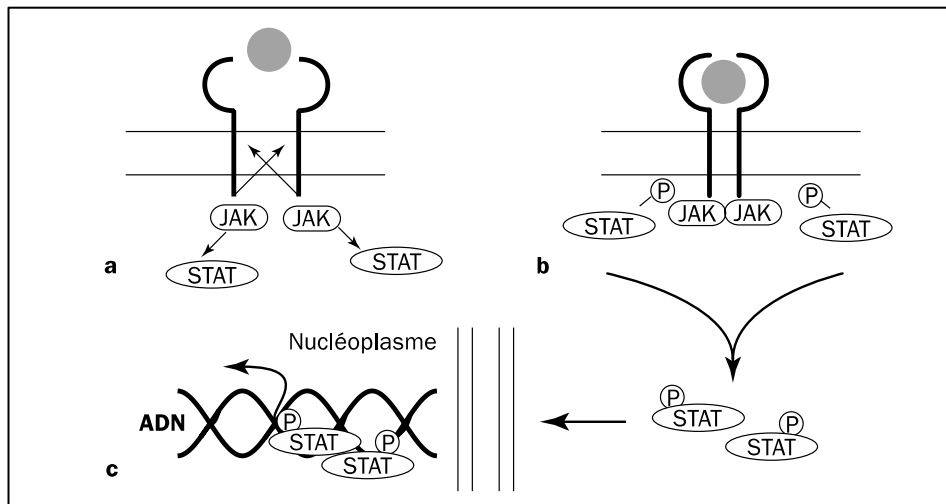


Figure 9: Mécanisme de la transduction du signal par les récepteurs des cytokines JAK : Janus activated kinase ; STAT : signal transducers and activators of transcription.

A - La liaison du ligand au récepteur entraîne la dimérisation de celui-ci.

B - Elle entraîne en outre l'activation de protéines JAK associées au récepteur. Ces protéines se transphosphorylent et phosphorylent le récepteur qui devient un site de liaison pour des protéines cytoplasmiques, les protéines STAT.

C - La liaison des protéines STAT au récepteur entraîne leur activation par phosphorylation. Les protéines STAT activées forment des homo- ou hétérodimères, sont transloquées dans le noyau où elles lient des séquences spécifiques d'ADN et activent une série de gènes cibles.

12. Régulation de la production hormonale.

La synthèse des hormones peptidiques est finement régulée à une ou plusieurs des quatre étapes de biosynthèse impliquées dans l'expression des gènes, garantissant ainsi que la production d'hormones peptidiques spécifiques correspond aux besoins sécrétoires des glandes endocrines dans différentes conditions physiologiques. Au niveau transcriptionnel, par exemple, l'interaction entre les protéines de liaison à l'ADN et les éléments régulateurs influence le taux de production de la transcription d'ARN initiale. L'épissage alternatif post-transcriptionnel dans le noyau et les modifications post-traductionnelles dans l'appareil ER et Golgi régulent la synthèse des variantes hormonales spécifiques aux tissus. Des exemples supplémentaires de points de contrôle comprennent le transport d'ARN du noyau au cytoplasme (la régulation de la stabilité de l'ARNm et la quantité résultante à l'état d'équilibre de l'ARNm actif dans le cytoplasme, la formation du complexe d'initiation pendant la traduction et le contrôle de la libération des granules sécrétoires.