



**Université Paris-VI**

# **Molécules informationnelles**

**Objectifs au cours de**

**Biochimie PCEM2**

**Biochimie métabolique et Régulations C1**

**2002 - 2003**

**Pr. A. Raisonnier** ([raisonni@ccr.jussieu.fr](mailto:raisonni@ccr.jussieu.fr))

**Avec la collaboration de**

**F. Wright**

**Mise à jour : 7 janvier 2003**



# Plan du cours

## 3 Plan du cours

## 7 Objectifs

## 9 Partie I : Les voies de transduction

### 11 Chapitre 1 : Définitions

- 12 1.1 Molécule informationnelle
- 13 1.2 Corticotropine = ACTH
- 14 1.3 Prostaglandine E2
- 15 1.4 Adénosine
- 16 1.5 Molécules informationnelles (I)
- 17 1.6 Molécules informationnelles (II)
- 18 1.7 Glande endocrine
- 19 1.8 Hormone
- 20 1.9 Adrénaline (épinephrine)
- 22 1.10 Cortisol
- 23 1.11 Sécrétine
- 24 1.12 Cellule-cible
- 25 1.13 Récepteur
- 26 1.14 Récepteurs (I)
- 27 1.15 Récepteur à 7 domaines transmembranaires
- 28 1.16 Protéines G
- 30 1.17 Protéine Gs
- 31 1.18 Cycle des protéines G
- 32 1.19 Effecteur
- 33 1.20 Adénylate cyclase
- 34 1.21 Second messenger
- 35 1.22 Molécules informationnelles (III) ; seconds messagers
- 36 1.23 AMP cyclique
- 37 1.24 GMP cyclique
- 38 1.25 Protéine-(Ser/Thr)-kinases
- 39 1.26 Protéine kinase A
- 40 1.27 Protéine kinase G
- 41 1.28 Protéine kinase Ca<sup>++</sup>-calmoduline dépendante
- 42 1.29 Protéine-(Tyr)-kinases
- 43 1.30 Protéine tyrosine kinase
- 44 1.31 Protéine-phosphatases
- 45 1.32 Phosphoprotéine phosphatase 1

46	1.33	Canal
47	1.34	Canal Calcium
48	1.35	Pompe

## 49 **Chapitre 2 : Voies des nucléotides cycliques**

50	2.1	Adrénaline (épinephrine)
52	2.2	Glucagon
53	2.3	Peptide natriurétique
54	2.4	AMP cyclique
55	2.5	Activation des Protéines kinases A
56	2.6	Substrats de la PKA
57	2.7	GMP cyclique
58	2.8	Activation de la protéine kinase G
59	2.9	Métabolisme du NO
60	2.10	Substrats de la PKG
61	2.11	Phosphodiesterase

## 63 **Chapitre 3 : Voie des diglycérides, de l'inositol-P3 et du calcium**

64	3.1	Cholécystokinine-Pancréozymine (CCK-PZ)
65	3.2	Angiotensine II
66	3.3	Gastrine
67	3.4	Histamine
68	3.5	Activation par les Diglycérides et le Calcium (I)
70	3.6	Phospholipases
71	3.7	Phosphatidyl inositol diphosphate = PIP2
72	3.8	Diglycéride
73	3.9	Inositol triphosphate
74	3.10	Régulation du Calcium intracellulaire
75	3.11	Récepteur ryanodine
76	3.12	Canal Calcium
77	3.13	Calmoduline (+ Calcium)
78	3.14	Pompes à Calcium
79	3.15	Cycle des phosphoinositides

## 81 **Chapitre 4 : Voies du récepteur de l'insuline**

82	4.1	Insuline
83	4.2	Récepteur de l'Insuline
84	4.3	PI3 kinase
85	4.4	Domaine Y-kinase
86	4.5	Activation des MAP-kinases

## 87 **Chapitre 5 : Voies des récepteurs nucléaires**

- 88 5.1 Progesterone
- 89 5.2 Tri-iodothyronine (T3)
- 90 5.3 Calcitriol (1,25 diOH-vitamine D3)
- 91 5.4 Rétinoate
- 92 5.5 Récepteurs nucléaires
- 93 5.6 Protéines chaperonnes
- 94 5.7 T4/T3->erb-A->découplants

## 95 **Chapitre 6 : Stimulines, libérines, neurotransmetteurs**

- 96 6.1 Stimuline
- 97 6.2 Corticotropine = ACTH
- 98 6.3 Hormone Folliculo Stimulante = FSH
- 99 6.4 Hormone Luteinisante = LH
- 100 6.5 Thyréotropine = TSH
- 101 6.6 Hormone de croissance = GH
- 102 6.7 Régulation des surrénales
- 103 6.8 Régulation des gonadostimulines
- 104 6.9 Régulation des gonades
- 105 6.10 Régulation des hormones thyroïdiennes
- 106 6.11 Neuropeptide
- 107 6.12 Somatolibérine = GH-RH
- 108 6.13 Exemple de libérine : la corticolibérine (CRH)
- 109 6.14 Thyréolibérine = TRH
- 110 6.15  $\beta$ -endorphine
- 111 6.16 Proopiomélanocortine (POMC)
- 112 6.17 Régulation de la POMC
- 113 6.18 Neurotransmetteur
- 114 6.19 Sérotonine
- 115 6.20 Noradrénaline (Norepinephrine)
- 116 6.21 Gamma Amino-Butyric Acid = GABA
- 117 6.22 Acétyl-Choline
- 118 6.23 Récepteur nicotinique

## 119 **Partie II : Autres molécules informationnelles**

### 121 **Chapitre 7 : Les immunoglobulines**

- 122 7.1 Sous-unités des Immunoglobulines
- 123 7.2 Immunoglobulines G
- 124 7.3 Immunoglobulines A
- 125 7.4 Immunoglobulines M

126 7.5 Chaîne lourde

127 **Chapitre 8 : Facteurs de croissance**

- 128 8.1 Cycline
- 129 8.2 Cycle cellulaire
- 130 8.3 Molécules d'adhésion
- 131 8.4 Facteurs de croissance
- 132 8.5 PréproEGF → EGF
- 133 8.6 Insulin-like Growth Factor
- 134 8.7 Récepteurs tyrosine kinases
- 135 8.8 Activation par les Diglycérides et le Calcium (II)
- 136 8.9 Cytokine
- 138 8.10 Cytokines (I)
- 139 8.11 Erythropoïétine
- 140 8.12 Cytokines (II)
- 141 8.13 Interleukine- $I\beta$
- 142 8.14 Cytokines (III)
- 143 8.15 Tumor Necrosis Factor  $\alpha$
- 144 8.16 Oncogènes
- 145 8.17 Protéine ras
- 146 8.18 Antioncogènes = gènes suppresseurs de tumeurs
- 147 8.19 Perte d'allèle
- 148 8.20 Transposition bcr/abl

149 **Chapitre 9 : Les bactéries et les virus**

- 150 9.1 Toxines bactériennes
- 151 9.2 ADP-ribosyl transférase
- 152 9.3 Virus

# Objectifs

- Définir<sup>1</sup> les termes suivants : hormone, récepteur, effecteur, second messenger, canal ionique, pompe. Donner des exemples<sup>2</sup> de chacune de ces classes.
- Montrer le mécanisme<sup>3</sup> de la transduction du signal d'une hormone sur les cellules-cibles par la voie des nucléotides cycliques : récepteur, protéines G, adénylate-cyclase et protéines-kinases AMPc-dépendantes.
- Montrer le mécanisme de la transmission du signal Calcium : récepteur, protéines G, phospholipases C, protéines-kinases dépendantes du Ca<sup>++</sup>-calmoduline ou des diglycérides.
- Montrer le mécanisme de la transmission du signal par la voie des Tyrosine-kinases : récepteur, cascades d'activations, effets de l'Insuline.
- Montrer le mécanisme de la transduction du signal d'une hormone dans les cellules-cibles à récepteurs nucléaires : fixation au récepteur, fixation au DNA, transcription des messagers.
- Donner des exemples d'hormones agissant par chacun de ces mécanismes.
- Définir les stimulines, les libérines (neuropeptides) et les neurotransmetteurs. Donner des exemples de chacune de ces classes.
- Montrer le mécanisme de l'amplification d'un signal dans l'axe hypothalamo-endocrinien.
- Définir les facteurs de croissance, les cytokines, les oncogènes. Donner des exemples de chacune de ces classes.
- Dans une liste de corps chimiques, désigner ceux qui répondent aux définitions indiquées ci-dessus.

- 
1. **Définir** : préciser dans une phrase concise l'essence d'un objet ou les limites d'un concept en excluant toute notion étrangère et en comprenant toutes les variations possibles de l'objet ou du concept cerné.
  2. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.
  3. **Montrer le mécanisme** (d'une réaction) ou **Décrire les étapes** (d'une voie métabolique) : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.





# Partie I

## Les voies de transduction

### Rappel des objectifs

- Définir<sup>1</sup> les termes suivants : hormone, récepteur, effecteur, second messenger, canal ionique, pompe. Donner des exemples<sup>2</sup> de chacune de ces classes.
- Montrer le mécanisme<sup>3</sup> de la transduction du signal d'une hormone sur les cellules-cibles par la voie des nucléotides cycliques : récepteur, protéines G, adénylate-cyclase et protéines-kinases AMPc-dépendantes.
- Montrer le mécanisme de la transmission du signal Calcium : récepteur, protéines G, phospholipases C, protéines-kinases dépendantes du Ca<sup>++</sup>-calmoduline ou des diglycérides.
- Montrer le mécanisme de la transmission du signal par la voie des Tyrosine-kinases : récepteur, cascades d'activations, effets de l'Insuline.
- Montrer le mécanisme de la transduction du signal d'une hormone dans les cellules-cibles à récepteurs nucléaires : fixation au récepteur, fixation au DNA, transcription des messagers.
- Donner des exemples d'hormones agissant par chacun de ces mécanismes.
- Définir les stimulines, les libérines (neuropeptides) et les neurotransmetteurs. Donner des exemples de chacune de ces classes.
- Montrer le mécanisme de l'amplification d'un signal dans l'axe hypothalamo-endocrinien.

- 
1. **Définir** : préciser dans une phrase concise l'essence d'un objet ou les limites d'un concept en excluant toute notion étrangère et en comprenant toutes les variations possibles de l'objet ou du concept cerné.
  2. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.
  3. **Montrer le mécanisme** (d'une réaction) ou **Décrire les étapes** (d'une voie métabolique) : définir les corps chimiques en présence, écrire et équilibrer la (les) réaction(s) ; faire le bilan chimique et énergétique.



# Chapitre 1

# Définitions

# 1.1 Molécule informationnelle

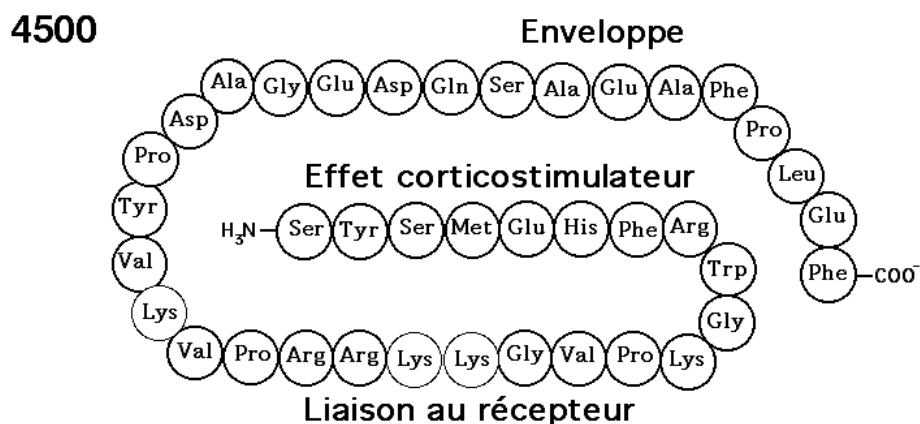
## MOLECULE INFORMATIONNELLE

- **Corps chimique produit par une cellule vivante pour transmettre un signal à une autre cellule qui reçoit ce signal par un récepteur spécifique.**

### MI 01

- Un organisme pluricellulaire est constitué de molécules ayant des fonctions variées.
- Certaines molécules constituent la structure même de l'organisme, et maintiennent sa forme extérieure (squelette, muscles, ...).
- D'autres ont une activité chimique et participent au métabolisme (enzymes, activateurs, inhibiteurs, ...).
- D'autres enfin, ont à transmettre une information, au minimum un signal, c'est à dire une information simple concernant un état de l'organisme ou un événement interne ou externe.
- Les corps chimiques qui transmettent les informations les moins complexes, simples signaux, sont qualifiées de molécules informationnelles (ou molécules-signaux). Ces molécules sont produites par des cellules qui ont une information à transmettre. Elles sont ensuite diffusées dans la cellule elle-même, vers les cellules voisines ou sécrétées dans le milieu intérieur, voire à l'extérieur. Elles sont enfin reconnues par les cellules qui reçoivent ce signal et le traitent pour le traduire en un effet prédéterminé.
- Les acides nucléiques sont les corps chimiques qui transmettent l'information génétique entre individus qui se reproduisent et jusqu'à l'expression de cette information sous forme de protéines. Ce sont aussi par excellence des molécules informationnelles.

## 1.2 Corticotropine = ACTH

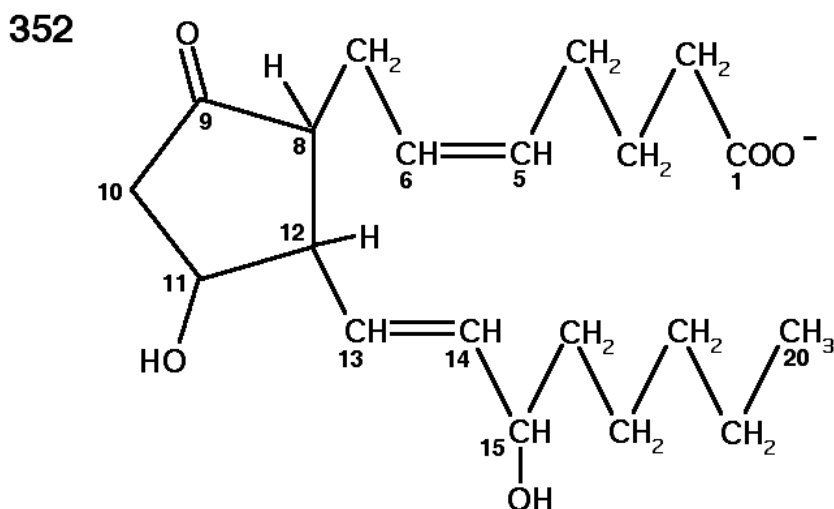


### Corticotropine = ACTH

#### MI 02

- La corticostimuline ou hormone adrénocorticotrope (ACTH) est un peptide de 39 acides aminés d'une masse de 4500 daltons résultant de l'hydrolyse partielle du domaine central de la proopiomélanocortine (POMC).
- Elle est sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulée par la *corticotropin releasing hormone* (= CRH). Sa synthèse est rétroinhibée par les produits de ses cellules-cibles, les glucocorticoïdes (cortisol, cortisone, prednisolone, triamcinolone, dexaméthasone).
- La molécule comporte trois domaines : de l'acide aminé 1 à l'acide aminé 10 le message corticostimulateur, du 11 au 24 la partie reconnue par le récepteur et du 25 au 39 un domaine extérieur responsable de l'antigénicité et de la liaison avec les protéines du plasma.
- La corticostimuline ou ACTH agit sur les corticosurrénales, par l'intermédiaire de l'adényl-cyclase :
  - augmentation du poids de la glande
  - activation de la voie de synthèse des glucocorticoïdes
  - activation de la synthèse de l'aldostérone.

## 1.3 Prostaglandine E<sub>2</sub>



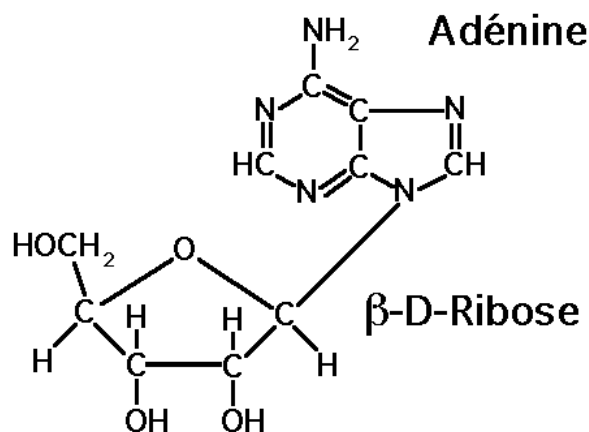
### Prostaglandine E<sub>2</sub>

#### MI 02/1

- Les prostaglandines de la série indice<sub>2</sub> sont des dérivés de l'acide arachidonique dont le squelette moléculaire est un acide aliphatique à 20 Carbones dont les Carbones 8 à 12 sont cyclisés. Les prostaglandines E (PGE) ont des fonctions cétone en 9 et alcool secondaire en 11 et 15. Les prostaglandines des séries indice<sub>1</sub> et <sub>3</sub> sont des analogues structuraux dérivés respectivement des acides homo- $\gamma$ -linoléinique et eicosapentaénoïque.
- Les prostaglandines sont des molécules informationnelles très actives agissant à la concentration de 10<sup>-9</sup> gramme par gramme de tissu-cible. Elles agissent localement, dans le tissu qui les a produites (paracrines). Leur signal est transmis par l'intermédiaire de l'AMPc (second messenger).
- Elles agissent sur le déclenchement du travail (utérus gravide) et sont présentes dans le plasma séminal. Elles sont antagonistes des hormones adipocinétiques. La PGE<sub>2</sub> provoque des mouvements de vasodilatation des artérioles et de migration des leucocytes (syndrome inflammatoire).

## 1.4 Adénosine

267



### MI 02/2

- L'adénosine est un nucléoside, produit du catabolisme des nucléotides adényliques, par l'action des phosphatases (5' nucléotidases) sur l'AMP.
- L'adénosine libérée par les cellules en cas de manque d'Oxygène (hypoxie), est reconnue par des récepteurs spécifiques comme un signal d'urgence d'inhibition de la respiration. L'effet obtenu varie avec le type de récepteur : certains sont inhibiteurs de l'adényl-cyclase et entraînent une diminution du taux d'AMPc intracytoplasmique, d'autres sont au contraire activateurs.
- L'adénosine produite dans le muscle cardiaque en hypoxie agit de façon paracrine sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins pour produire une vasodilatation et de façon autocrine sur le cœur lui-même pour ralentir son rythme.

## 1.5 Molécules informationnelles (I)

### Molécules informationnelles (I)

- **Dérivés d'acides aminés** : Amines, Catécholamines, Iodotyrosines, GABA
- **Alcools dérivés des Phospholipides** : Acétyl-choline
- **Nucléotides, Acides nucléiques** : Adénosine, Virus
- **Acides gras** : Prostaglandines, Thromboxanes, Leucotriènes, Rétinoate

#### MI 03

- Les molécules informationnelles appartiennent à toutes les classes de corps chimiques.
- Les dérivés de décarboxylation des acides aminés (amines biologiques) et plusieurs familles de dérivés des acides aminés aromatiques (Phe, Tyr, Trp) produisent des hormones.
- Un alcool rencontré dans la structure des lipides complexes, la choline, elle-même précurseur de l'acétyl-choline.
- Quelques nucléosides et nucléotides ont des propriétés informationnelles. On peut aussi assimiler les acides nucléiques des virus à des molécules informationnelles.
- Les eicosanoïdes (dérivés de l'acide arachidonique = prostaglandines et prostacycline, leucotriènes et thromboxanes) et les dérivés de la vitamine A (rétinoïdes) sont des molécules-sigaux.



## 1.6 Molécules informationnelles (II)

### Molécules informationnelles (II)

- **Stéroïdes, Stérols** : Aldostérone, Cortisol, Testostérone, Progestérone, Œstradiol, 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamine D
- **Peptides** : Neurohormones, Opioïdes, Hormones digestives
- **Polypeptides, Protéines, Glycoprotéines** : Hormones, Stimulines, Facteurs de croissance, Immunoglobulines, Toxines

#### MI 03/1

- Les stéroïdes et certains stérols font partie des hormones les plus importantes.
- De nombreux peptides sont sécrétés par les tissus pour transmettre des signaux (exemple : insuline)
- Enfin, de nombreuses hormones ou stimulines sont des protéines ou des glycoprotéines complexes avec plusieurs chaînes d'acides aminés.

## 1.7 Glande endocrine

### GLANDE ENDOCRINE

- **Ensemble de cellules dont l'activité permet de contrôler l'augmentation du taux d'une hormone dans le milieu extracellulaire.**

#### MI 05

- Les tissus capables de produire des molécules biologiques hors de leurs cellules sont des glandes.
- Celles des glandes dont la production de molécules informationnelles diffuse dans la totalité du milieu intérieur (liquide intercellulaire, lymphe, sang, liquide céphalo-rachidien, ...) sont des glandes « endocrines » (= qui sécrètent à l'intérieur).
- On qualifie parfois de glandes endocrines des tissus (exemple : rein) qui produisent une ou plusieurs enzymes (une voie métabolique) catalysant des réactions dont le produit est une molécule informationnelle (hormone). Si une de ces enzymes catalyse l'étape limitante (enzyme-clé) de la synthèse de l'hormone, alors la synthèse de cette enzyme équivaut à une émission indirecte du signal.

## 1.8 Hormone

### HORMONE

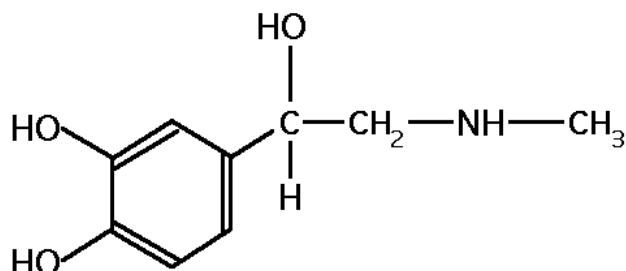
- **Molécule informationnelle produite par une glande endocrine, transportée dans le milieu extracellulaire et reconnue par un récepteur d'une cellule-cible en vue de produire sur le métabolisme un effet spécifique de cette cellule et de l'hormone.**

#### MI 06

- Les molécules informationnelles produites par les glandes endocrines (hormones) diffusent dans tout l'organisme (liquides extra-cellulaires, lymphes, sang, et quelquefois liquide céphalo-rachidien, excréments, ...).
- La présence d'une hormone est détectée au-dessus d'un certain taux par les cellules (cellules-cibles) qui possèdent une protéine (récepteur) capable de la reconnaître spécifiquement.
- La liaison du récepteur (protéine) et de l'hormone (ligand) produit dans la cellule un certain nombre d'effets : entrée de l'hormone dans la cellule, activation ou inhibition d'enzymes, induction ou répression de gènes, etc... Ces effets sont spécifiques parce qu'ils dépendent de la nature de l'hormone et du métabolisme de cette cellule.
- Les hormones sont enfin captées par des cellules (foie, rein, ...) qui les inactivent, les détruisent (catabolisme) ou les excrètent.

## 1.9 Adrénaline (épinephrine)

183



### Adrénaline (Epinephrine)

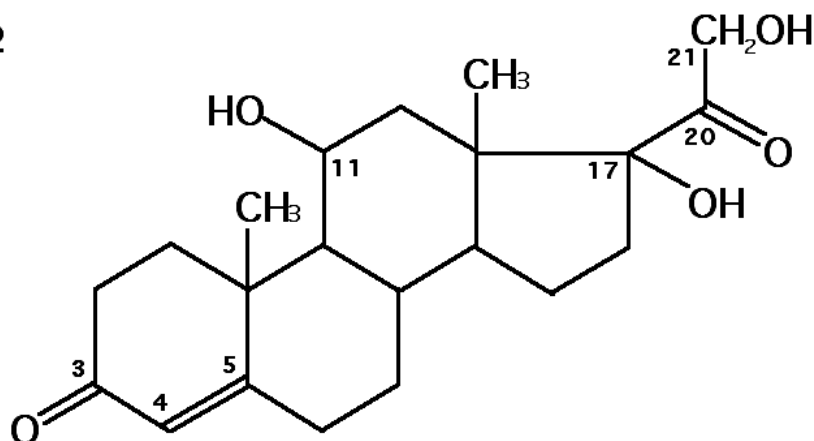
#### MI 07

- L'adrénaline est une catécholamine (noyau aromatique, deux fonctions phénol, chaîne latérale) avec une fonction alcool sur le carbone  $\beta$ , et une amine en bout de chaîne, substituée par un radical méthyle.
- Hormone de réponse au stress, sécrétée par les glandes médullosurrénales., elle augmente le taux de l'AMPc dans les cellules-cibles, ce qui entraîne les effets suivants :
  - activation de la glycogénolyse (foie, muscles)
  - inhibition de la glycogénogénèse (foie, muscles)
  - activation de la gluconéogénèse (foie, action antagoniste de celle de l'insuline)
  - activation de la lipolyse (tissu adipeux, lipase hormono-sensible)
  - inhibition de la lipogénèse (foie, tissu adipeux).
- L'adrénaline est aussi sympathomimétique : elle accélère le cœur (effet inotrope positif), ce qui augmente le débit d'Oxygène pour la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Il existe plusieurs types de récepteurs adrénergiques (dont l'adrénaline est le ligand spécifique) :
  - $\alpha 1$ -récepteurs, agissant par l'intermédiaire de la  $Ca^{++}$ -calmoduline (foie, cœur, vaisseaux, utérus)
  - $\alpha 2$ -récepteurs, inhibiteurs de l'adénylate-cyclase (tissu adipeux, rein, pancréas, glandes salivaires, vaisseaux, tube digestif, plaquettes sanguines)

- $\beta$ 1-récepteurs, activateurs de l'adénylate-cyclase (tissu adipeux, glandes salivaires, cœur)
- $\beta$ 2-récepteurs, activateurs de l'adénylate-cyclase (foie, muscles striés, rein, pancréas, vaisseaux, tube digestif, utérus, bronches, globules blancs et plaquettes sanguines).

## 1.10 Cortisol

362



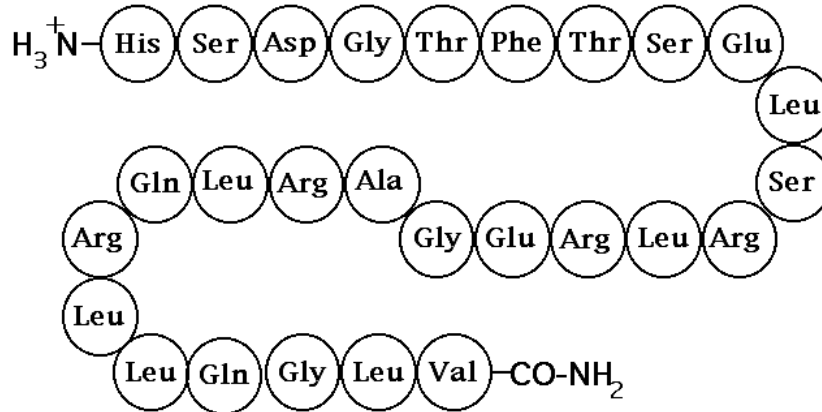
**Cortisol**

### MI 07/1

- Hormone stéroïde (3 céto et  $\Delta_{4,5}$ ) à 21 carbones avec deux fonctions cétone (3 et 20) et trois fonctions alcool (11, 17 et 21).
- Le cortisol est synthétisé à partir du cholestérol des lipoprotéines, par les corticosurrénales (zone fasciculée).
- Les hydroxylases qui participent à la synthèse du cortisol agissent sur les Carbones 20, 22, 17, 21 et 11.
- Hormone glucocorticoïde, le cortisol active les facteurs de transcription des gènes des enzymes propres de la gluconéogénèse dans le foie (antagoniste de l'insuline) :
  - transaminases
  - pyruvate carboxylase
  - phosphoénolpyruvate carboxykinase
  - fructose-1,6-diphosphatase
  - glucose-6-phosphatase.

## 1.11 Sécrétine

3055



### Sécrétine

MI 07/2

- Hormone peptidique de 27 acides aminés
- Sécrétée par la paroi du duodénum, lors de la digestion, en présence de chyme acide et hypertonique.
- Active la sécrétion du suc pancréatique (eau et bicarbonates), par l'intermédiaire d'une élévation du taux de l'AMPc dans les cellules des acini.

## 1.12 Cellule-cible

### CELLULE-CIBLE

- **Cellule pourvue d'un récepteur capable de traduire le signal d'une molécule informationnelle en un effet spécifique de cette cellule et de la molécule reconnue.**

#### MI 08

- La cellule qui grâce à une protéine spécifique (récepteur) reconnaît un ligand transporteur d'un signal (hormone, neurohormone, etc... ) est une cellule-cible.
- Cette fixation (*binding* en anglais) va produire dans la cellule un effet qui dépend :
  1. de la nature de l'hormone reconnue, car les cellules-cibles peuvent posséder plusieurs récepteurs reconnaissant chacun une hormone différente ;
  2. du métabolisme de la cellule-cible elle-même car, en fonction de la différenciation cellulaire, la réponse à la fixation de la même hormone peut concerner une activité propre à chaque cellule (contraction ou relâchement, activation ou inhibition, induction ou répression, ...).



## 1.13 Récepteur

### RECEPTEUR

- **Protéine ayant pour ligand une molécule informationnelle provenant du milieu extracellulaire.**

#### MI 09

- La membrane plasmique des cellules est une barrière physiologique limitant les milieux extra- et intracellulaires, qui constitue un obstacle pour certaines molécules informationnelles du milieu extérieur.
- Dans un grand nombre de cellules, les membranes sont recouvertes de protéines dont certaines (récepteurs membranaires) sont génétiquement déterminées pour reconnaître et lier de façon stéréospécifique une molécule informationnelle du milieu extérieur. Chaque récepteur ne reconnaît en général qu'une seule molécule-signal.
- La formation du complexe récepteur membranaire - molécule informationnelle déclenche soit l'internalisation de l'ensemble, soit l'activation de voies métaboliques ou d'enzymes catalysant dans le cytoplasme la production d'une autre molécule informationnelle (second messager). Cette molécule transmet le signal au métabolisme de la cellule et déclenche dans celui-ci un effet spécifique (activation ou inhibition).
- Pour d'autres molécules informationnelles la membrane plasmique peut être franchie, grâce à des transporteurs qui permettent le passage dans le cytoplasme et dans le noyau.
- La reconnaissance spécifique de la molécule informationnelle est alors faite par un récepteur nucléaire. Le complexe récepteur nucléaire - molécule informationnelle ainsi constitué se fixe sur l'ADN du noyau et permet alors de transmettre le message aux facteurs activateurs des gènes (induction ou repression).

## 1.14 Récepteurs (I)

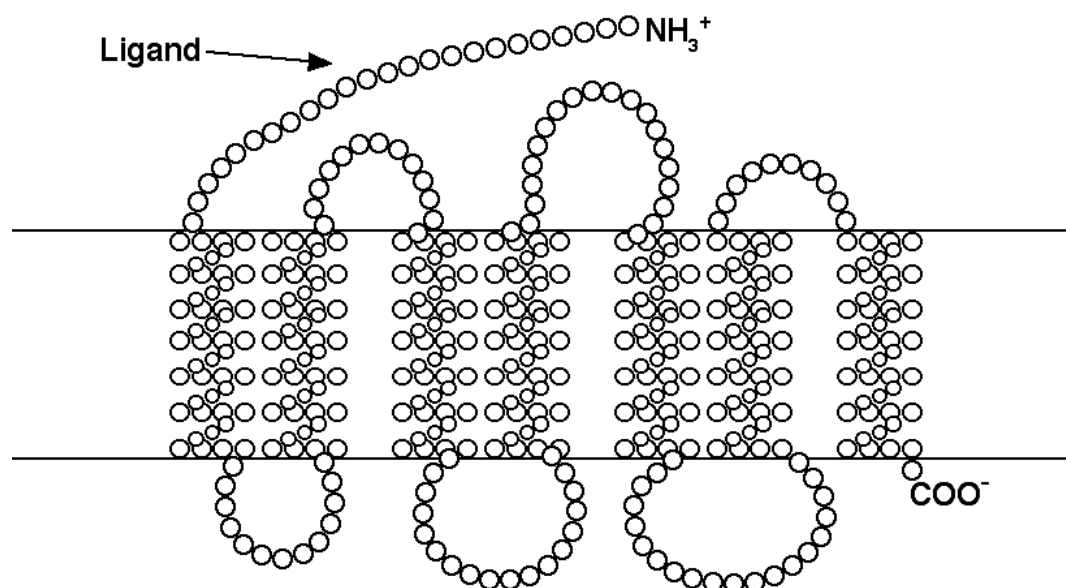
### Récepteurs (I)

- **Canaux et pompes**
- **Récepteurs nucléaires**
- **Transporteurs**
- **Récepteurs à sept domaines transmembranaires**
  - couplés à l'adényl-cyclase
  - couplés à d'autres enzymes

#### MI 10

- Certains récepteurs exercent des fonctions de perméation dans les membranes sous l'effet de leurs ligands. Cette perméation peut-être passive (canaux) ou active (pompes).
- D'autres récepteurs exercent une activité enzymatique lorsqu'il sont liés à leur ligand : protéine tyrosine-kinase, guanyl-cyclase, ...
- Les récepteurs nucléaires fixent leur ligand dans le cytoplasme et produisent l'induction de l'expression d'un ou de plusieurs gènes dans la cellule. Cet effet peut être direct lorsque le complexe récepteur-ligand se transporte dans le noyau et agit comme un facteur trans-activateur sur le promoteur des gènes, ou indirect lorsque l'effet trans-activateur est lié à une cascade d'événements consécutifs à la liaison récepteur-ligand.
- Les transporteurs membranaires sont des récepteurs dont les ligands ne sont pas des molécules informationnelles mais des protéines plasmatiques transporteuses de nutriments essentiels pour la cellule : cholestérol des LDL, fer de la transferrine, ...

## 1.15 Récepteur à 7 domaines transmembranaires

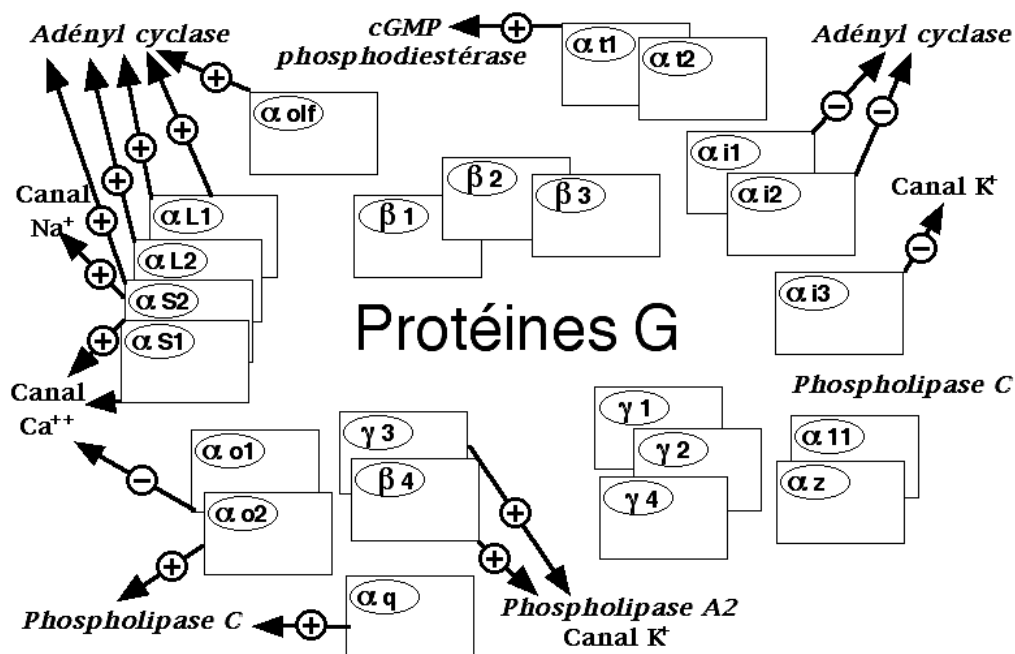


### Récepteur à 7 domaines transmembranaires

#### MI 11

- De nombreux récepteurs membranaires sont constitués de sept domaines hydrophobes par lesquels la chaîne d'acides aminés traverse successivement la membrane d'une face à l'autre.
- Les acides aminés situés entre ces domaines forment trois boucles sur chaque face de la membrane.
- L'extrémité N-terminale et les boucles extracellulaires forment le site de liaison du ligand (hormone, molécule-signal). L'extrémité C-terminale est située dans le cytoplasme, en relation avec le cytosquelette.
- La sous-unité  $\alpha$  des protéines G couplée aux GDP et aux deux autres sous-unités se place dans la membrane et se lie latéralement au récepteur, attendant de recevoir de celui-ci le signal activateur.
- Les récepteurs à sept domaines transmembranaires sont des récepteurs couplés aux protéines G dont l'effet est produit par l'activité d'un effecteur spécifique :
  - soit par ouverture ou fermeture d'un canal ;
  - soit par activation ou inhibition de l'adényl-cyclase ;
  - soit par activation ou inhibition d'une phospholipase C ;
  - soit par activation ou inhibition d'une phosphodiesterase.

## 1.16 Protéines G



MI 12

- Les protéines G sont formées de trois sous-unités. Il existe de nombreuses isoformes de chacune de ces sous-unités, formant ensemble une grande variété de protéines G dont les effets sont différents.

La sous-unité  $\alpha$  porte :

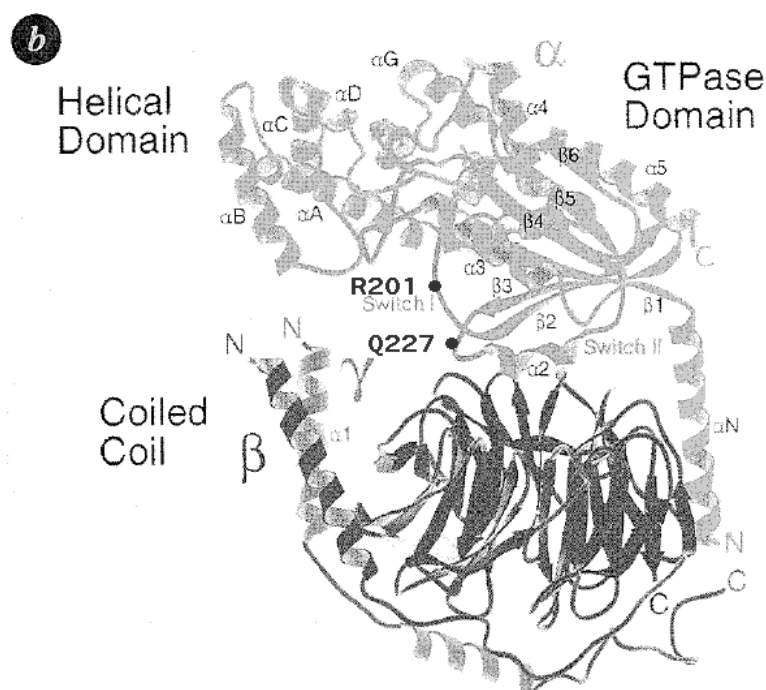
- le site de liaison avec le récepteur ;
- le site catalytique d'hydrolyse du GTP ;
- le site de liaison avec l'adénylate cyclase.

Les sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  portent aussi des sites de liaisons avec d'autres effecteurs.

- Certaines protéines G participent directement à la traduction des ARNm comme facteurs d'initiation ou d'élongation.
- D'autres protéines G, de petite masse moléculaire (20-35 kDa : ras, rho, rab ...) participent à des « cascades » de transduction cytoplasmiques.
- Les protéines G de transduction transmettent le signal à un effecteur voisin.
- Lorsqu'elles sont liées au GDP les protéines G sont inactives et la transmission du signal est liée à la fixation d'un GTP suivi de son hydrolyse. Il en résulte une dissociation des sous-unités permettant à la sous-unité  $\alpha$  de se lier à l'adénylate cyclase. Des protéines spécifiques activent ou inhibent la liaison du GTP ou la dissociation du GDP, permettant la régulation de l'activité des protéines G.
- Les sous-unités  $\alpha$  sont les substrats de l'activité ADP-ribosyl transférase des toxines bactériennes.

riennes cholérique et pertussique. Cette propriété, variable d'une protéine G à l'autre, a permis de faire la classification des nombreuses isoformes des ces sous-unités.

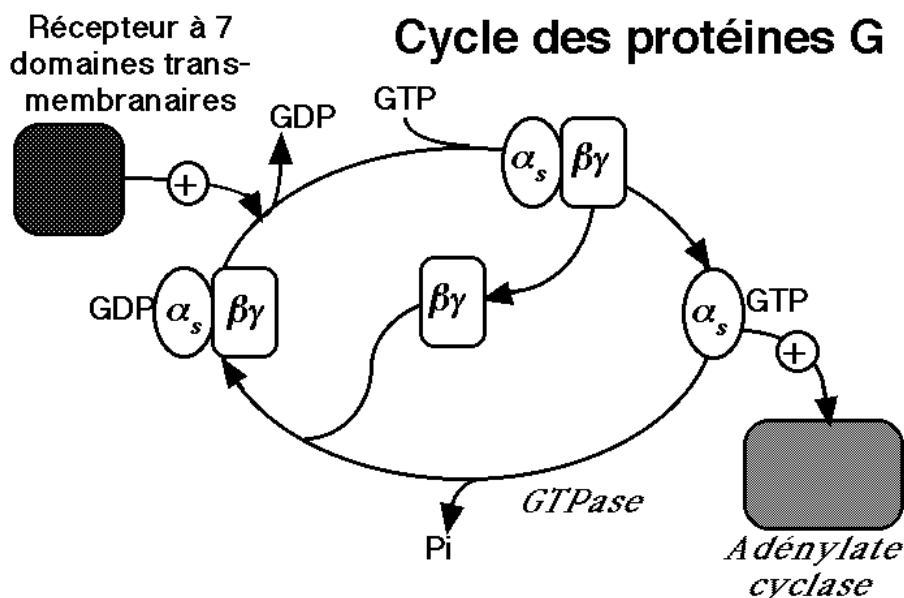
## 1.17 Protéine Gs



### MI 12/1

- La protéine Gs est formée de trois chaînes d'acides aminés : les chaînes  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , liées ensemble par des liaisons électrostatiques et hydrophobes.
- La chaîne  $\alpha$  est située en haut de cette image. l'hélice  $\alpha$  de son extrémité NH<sub>2</sub> terminale assurant la liaison avec les autres sous-unités. Cette chaîne  $\alpha$  est responsable de la fixation du GTP et le l'hydrolyse de ce cofacteur (activité GTPase).
- La chaîne  $\beta$  et la chaîne  $\gamma$  sont étroitement liées entre elles et avec la sous-unité  $\alpha$ , ce qui permet la liaison de la protéine G entière avec le récepteur.

## 1.18 Cycle des protéines G



### MI 12/2

- Les protéines G sont des protéines membranaires qui participent aux voies de transduction des signaux, en recevant ceux-ci d'un récepteur membranaire et en les transmettant à un effecteur.
- Les protéines G sont formées de trois sous-unités :  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , chacune de ces trois sous-unités ayant de nombreuses isoformes.
- En l'absence du signal, les trois sous-unités sont liées et la sous-unité  $\alpha$  lie une molécule de GDP.
- L'apparition du signal active la libération de ce nucléotide et son remplacement par un GTP qui active la protéine G. Cette activation permet la libération de la sous-unité  $\alpha$  qui seule va se lier à l'effecteur.
- La sous-unité  $\alpha$ , activée par le GTP lié, transmet le signal à l'effecteur (adénylate cyclase, phospholipase, etc...) en l'activant ou en l'inhibant.
- La sous-unité  $\alpha$ , liée à l'effecteur, hydrolyse le GTP en GDP + phosphate (extinction du signal), ce qui la détache de l'effecteur et permet la réassociation des trois sous-unités de la protéine G qui reprend sa structure initiale au contact du récepteur.

## 1.19 Effecteur

### EFFECTEUR

- **Protéine qui traduit le signal reçu par le récepteur membranaire en un effet intracellulaire : transport passif ou actif, synthèse d'un second messenger, etc...**

#### MI 13

- Lors de la transduction d'un signal à travers une membrane, plusieurs protéines interviennent : récepteur, protéines G, effecteurs.
- Le récepteur membranaire reçoit le signal sur la face extracellulaire de la membrane. Les protéines G conduisent le signal sans quitter la membrane.
- Le signal est diffusé dans le cytoplasme par un effecteur. Cet effecteur peut être un canal ou une pompe qui permet le passage vers le cytoplasme d'un second messenger, comme l'ion  $\text{Ca}^{++}$ .
- L'effecteur peut aussi être une enzyme qui catalyse la synthèse dans le cytoplasme d'un second messenger, comme l'AMP cyclique.



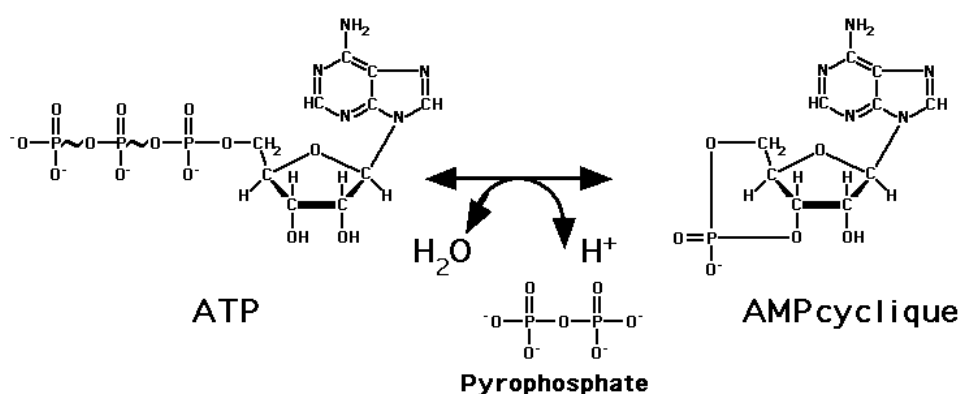
## 1.20 Adénylate cyclase

160000  
Isoenzymes

4.6.1.1

### Adénylate cyclase

$Mg^{++}$



#### MI 14

- L'adénylate cyclase est une enzyme de la membrane plasmique des cellules qui participe à la transduction des signaux vers le cytoplasme. Elle synthétise l'AMP cyclique (second messenger) à partir de l'ATP, en présence de  $Mg^{++}$  et libère du pyrophosphate. Le pyrophosphate est aussitôt hydrolysé par une pyrophosphatase, rendant la réaction irréversible.
- Elle est activée spécifiquement par la sous-unité  $\alpha$  de la protéine Gs ( $Gs\alpha$ ). Il existe de nombreuses isoenzymes exprimées dans différents tissus à partir de gènes différents, qu'on distingue par leurs activateurs ou inhibiteurs :  $Ca^{++}$ ,  $Ca^{++}$ -calmoduline, sous-unités des protéines G, calcineurine, ...
- Les adénylates cyclases sont des protéines hydrophobes dont la structure révèle de nombreux passages transmembranaires. Elles sont activées par la fixation de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G liée au GTP du côté cytoplasmique de la membrane.

## 1.21 Second messenger

### SECOND MESSENGER

- **Corps chimique produit dans une cellule-cible lors de la fixation d'une hormone sur son récepteur et qui conduit le signal à travers les compartiments de cette cellule.**

#### MI 15

- La membrane plasmique des cellules-cibles constitue un obstacle pour la diffusion des hormones.
- Souvent, certaines hormones sont internalisées avec leur récepteur membranaire ou bien traversent la membrane grâce à une protéine transporteuse pour se lier à un récepteur nucléaire.
- Dans beaucoup de cellules-cibles, la liaison à l'extérieur de la cellule de l'hormone avec un récepteur membranaire active la production d'une autre molécule dans le cytoplasme de la cellule. Cette autre molécule cytoplasmique (second messenger) transmettra à son tour le signal aux organites et aux enzymes intracellulaires régulatrices du métabolisme.

## 1.22 Molécules informationnelles (III) ; seconds messagers

### Molécules informationnelles (III) Seconds messagers

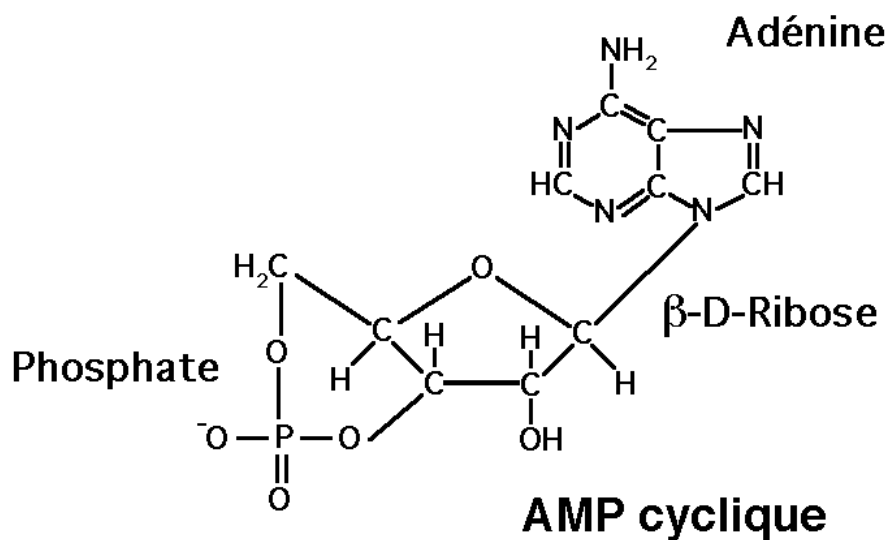
- **Ions** :  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{H}^+$
- **Alcools dérivés des Phospholipides** :  
Inositol-phosphates
- **Nucléotides** : AMPc, GMPc, cADP-ribose
- **Lipides** : Diglycérides, Cholestérol, Céramide

#### MI 16

- Les seconds messagers appartiennent aussi à diverses catégories de corps chimiques
- Des ions ( $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{H}^+$ ,  $\text{Fe}^{++}$ ) servent de signaux intracellulaires.
- Des esters phosphoriques d'alcools rencontrés dans la structure des lipides complexes, comme l'inositol.
- Des nucléotides particuliers sont les plus importants des messagers intracellulaires.
- Enfin, des lipides membranaires peuvent intervenir pour transmettre le signal reconnu par un récepteur.

## 1.23 AMP cyclique

329

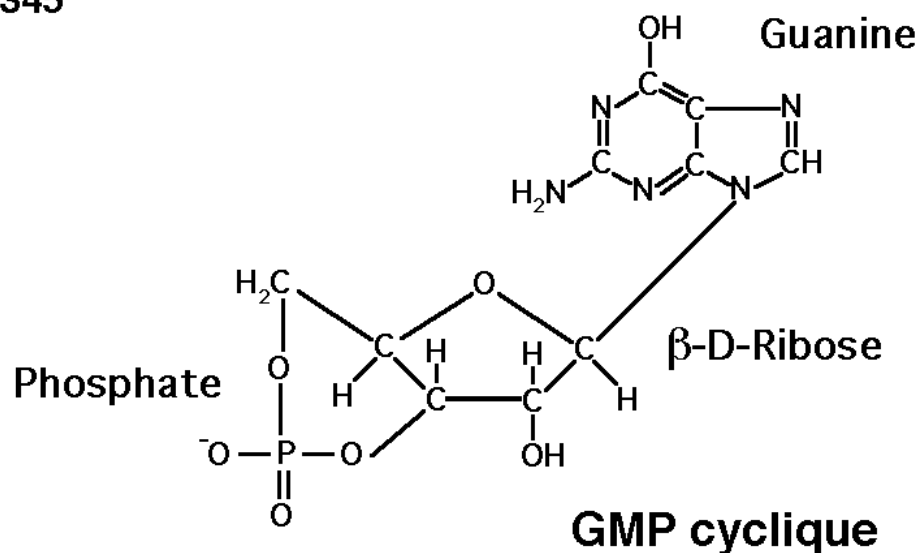


### MI 17

- L'AMP cyclique est le produit de l'adénylate cyclase qui hydrolyse l'ATP en formant une liaison ester interne entre le phosphate restant qui reste lié au Carbone n°5', et la fonction alcool secondaire du Carbone n°3'.
- L'AMP cyclique est un second messenger, qui en se liant avec la sous-unité régulatrice des protéine-kinases A, libère les sous-unités catalytiques. Ces sous-unités catalysent la phosphorylation des enzymes de plusieurs voies métaboliques : glycolyse, lipolyse, glycogénolyse, gluconéogénèse, etc...

## 1.24 GMP cyclique

345



MI 17/1

- Le GMP cyclique est le produit de la guanylate cyclase qui hydrolyse le GTP en formant une liaison ester interne entre le phosphate restant qui reste lié au Carbone n°5', et la fonction alcool secondaire du Carbone n°3'.
- Le GMP cyclique est un second messenger, qui agit en antagoniste de l'AMP cyclique sur l'activité des protéines kinases.

## 1.25 Protéine-(Ser/Thr)-kinases

### *Protéine-(Ser/Thr)-kinases*

2.7.1.37

- *Protéine-kinase A (types I et II)*
- *Protéine kinase G dépendante du cGMP*
- *Myosin-light-chain kinase (Ca<sup>++</sup>:calmoduline) (2.7.1.123)*
- *Protéine kinase C (2G)*
- *Caséine kinase (type I et II)*
- *RNA-polymérase kinase (2.7.1.141)*
- *Phosphorylase kinase (2.7.1.38)*
- *Glycogène synthase kinase*
- *Protéine kinase dépendante du 5'AMP*
- *Protéine kinase dépendante de l'hème*
- *Protéine kinase dépendante des interférons*

#### MI 18

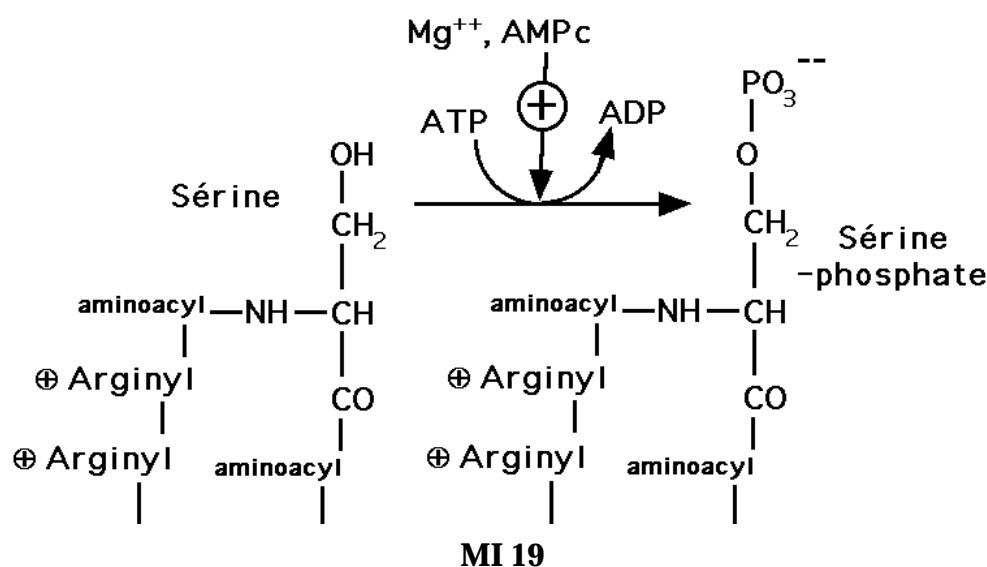
- Les enzymes activées par les seconds messagers sont aussi diverses. La plupart du temps ce sont des kinases qui transfèrent un radical acide phosphorique de l'ATP sur une protéine (phosphorylation des protéines).
- Sur la protéine ainsi activée l'acide phosphorique estérifie une fonction du radical d'un acide aminé : alcool d'une sérine ou d'une thréonine, phénol d'une tyrosine. On parle de Ser/Thr protéine-kinase et de Tyr protéine-kinase.
- Parmi les Ser/Thr protéines-kinases, certaines sont activées par l'AMP cyclique, d'autres par le GMP cyclique. D'autres sont activées par les autres second messagers : Ca<sup>++</sup>, diglycérides (2G), etc...
- Certaines protéines-kinases sont activées par phosphorylation sous l'effet d'une autre protéine-kinase, de sorte qu'il se crée des cascades de protéines-kinases qui amplifient l'effet de phosphorylation des protéines.

## 1.26 Protéine kinase A

4 sous-unités

2.7.1.37

### Protéine kinase A



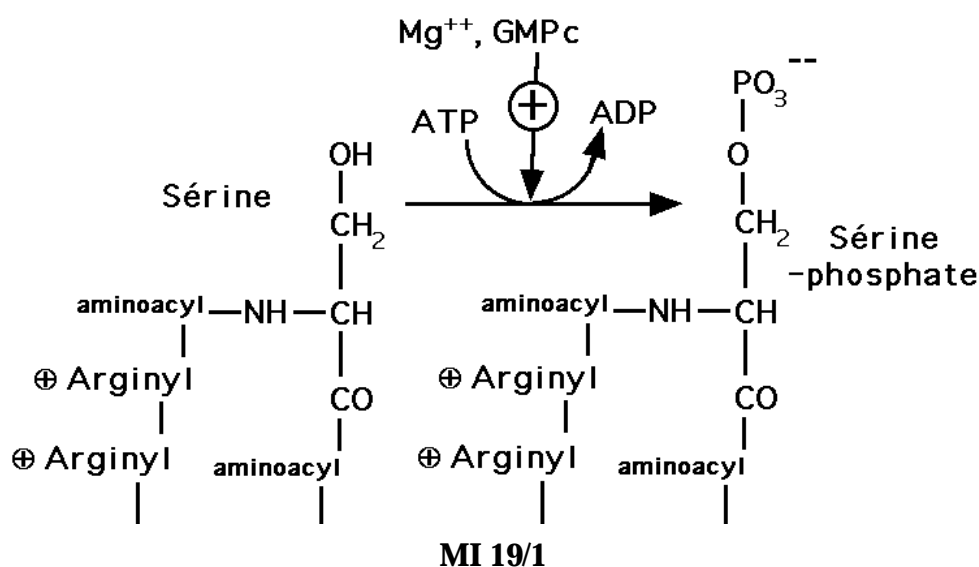
- La protéine kinase A est une enzyme du cytoplasme. Elle est composée de 4 sous-unités : deux unités catalytiques et deux unités régulatrices.
- Les sous-unités régulatrices inhibent l'activité de l'enzyme. Elles ont une affinité pour l'AMP cyclique à raison de deux molécules par sous-unité. Cette liaison entraîne la dissociation des sous-unités catalytiques, qui sont alors libérées de l'inhibition par les sous-unités régulatrices.
- Chacune des sous-unités catalytiques catalyse le transfert du phosphate  $\gamma$  d'une molécule d'ATP sur une protéine substrat : au niveau de la fonction alcool primaire du radical d'une sérine ou au niveau de la fonction alcool secondaire du radical d'une thréonine.
- Cette sérine ou cette thréonine sont toujours incluses dans une séquence spécifiquement reconnue par la protéine kinase A : Arg-Arg-Xxx-Ser (RRXS) ou Arg-Arg-Xxx-Thr (RRXT).
- Si le taux d'AMP cyclique diminue, les sous-unités régulatrices perdent leur ligand et reprenant leur liaison avec les sous-unités catalytiques, les inhibent à nouveau.

## 1.27 Protéine kinase G

2 sous-unités  
Isoenzymes

2.7.1.37

### Protéine kinase G



- La protéine kinase G est une Ser/Thr kinase, homologue de la protéine kinase A, mais activée par le GMPC. Elle est située dans la fraction soluble du cytoplasme. Elle n'est formée que de deux sous-unités, identiques, chacune comprenant un site catalytique et deux sites de fixation du GMPC.
- La protéine kinase GI est exprimée dans les vaisseaux et l'intestin, les plaquettes sanguines le cervelet et les corps caverneux. Elle provoque un relâchement des fibres musculaires lisses (hypotension, ralentissement du transit intestinal, ...) et inhibe l'aggrégation plaquettaire.
- La protéine kinase GII est exprimée dans l'intestin grêle, le cerveau et les cartilages.

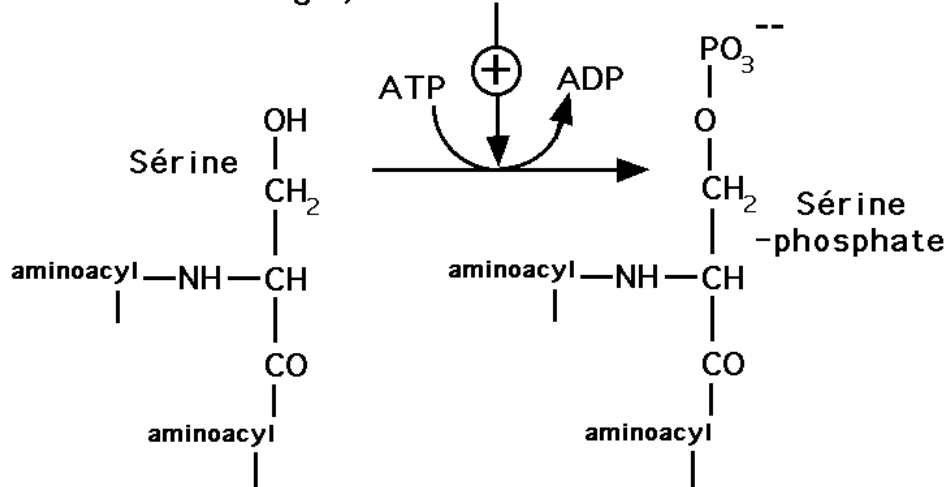


# 1.28 Protéine kinase $\text{Ca}^{++}$ -calmoduline dépendante

2.7.1.123

## Protéine kinase $\text{Ca}^{++}$ -calmoduline dépendante

$\text{Mg}^{++}$ ,  $\text{Ca}^{++}$ -calmoduline



MI 19/2

- Les protéines kinases  $\text{Ca}^{++}$ -calmoduline dépendantes (CAM kinases) sont des enzymes présentes dans de nombreuses cellules et dont l'activité est liée au Calcium porté par la calmoduline.
- Les CAM kinases sont impliquées dans des organes variés (cerveau, médullosurrénale, ...), mais principalement dans les muscles striés où elles agissent en synergie avec la protéine kinase A (contraction).
- Les CAM kinases participent principalement au métabolisme énergétique. Leurs substrats sont des enzymes du métabolisme du glycogène (glycogène synthétase, phosphorylase kinase, myosine kinase, ...), du métabolisme des catécholamines (tyrosine hydroxylase), etc...

## 1.29 Protéine-(Tyr)-kinases

### *Protéine-(Tyr)-kinases*

2.7.1.112

- *Récepteur de l'insuline*
- *Récepteur des facteurs de croissance*
- *c-Src et v-Src*
- *Tyrosine kinase 2*
- *Janus kinase*

#### MI 20

- Les enzymes activées par les seconds messagers sont aussi diverses. La plupart du temps ce sont des kinases qui transfèrent un radical acide phosphorique de l'ATP sur une protéine (phosphorylation des protéines).
- Sur la protéine ainsi activée l'acide phosphorique estérifie une fonction du radical d'un acide aminé : alcool d'une sérine ou d'une thréonine, phénol d'une tyrosine. On parle de Ser/Thr protéine kinases et de Tyr protéine kinases.
- Parmi les Tyr protéine kinases, certaines sont activées directement par les récepteurs (insuline, facteurs de croissance).
- Certaines protéines kinases sont activées par phosphorylation sous l'effet d'une autre protéine kinase, de sorte qu'il se crée des cascades de protéine kinases qui amplifient l'effet de phosphorylation des protéines.

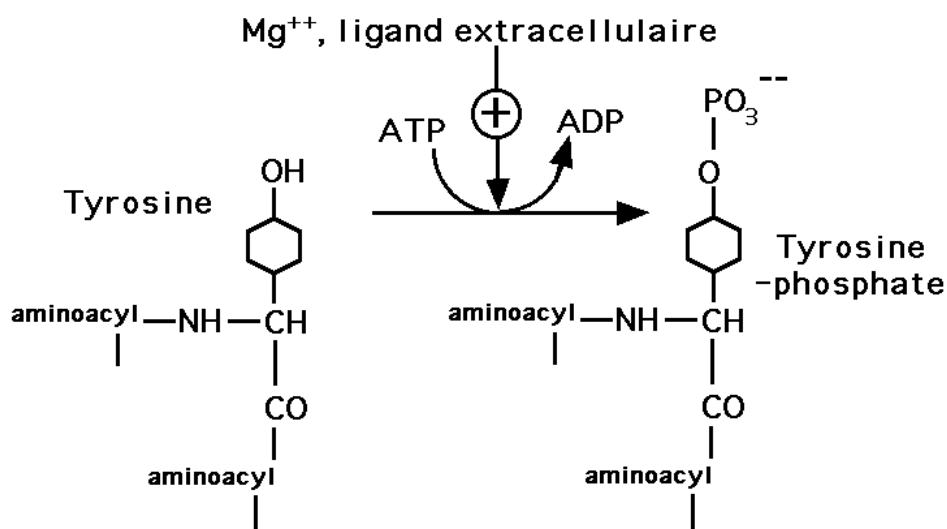
## 1.30 Protéine tyrosine kinase

*2 sous-unités*

*2.7.1.112*

*Isoenzymes*

### Protéine tyrosine kinase



- Certains récepteurs membranaires sont capables d'une activité enzymatique à type de protéine tyrosine kinase (Y-kinase) : récepteurs des facteurs de croissance, récepteur de l'insuline.
- Lors de la fixation du ligand, ces récepteurs se groupent en dimères et leur activité tyrosine kinase permet la phosphorylation d'une tyrosine de l'autre protomère (autophosphorylation).
- Ces récepteurs exercent aussi leur activité tyrosine kinase sur des substrats protéines du cytoplasme, qui transmettent à leur tour le signal aux cascades de phosphorylation de la cellule.

## 1.31 Protéine-phosphatases

### *PhosphoProtéine-phosphatases*

3.1.3.16

- *Protéine phosphatase 1*
- *Protéine phosphatase 2A*
- *Protéine phosphatase 2B ou calcineurine*
- *Protéine phosphatase 2C*
- *Protéine Tyr-phosphatases (3.1.3.48) membranaires :*
  - *CD 45*
  - *LAR*
  - *type III*
- *Protéine Tyr-phosphatases (3.1.3.48) cytoplasmiques :*
  -

#### MI 22

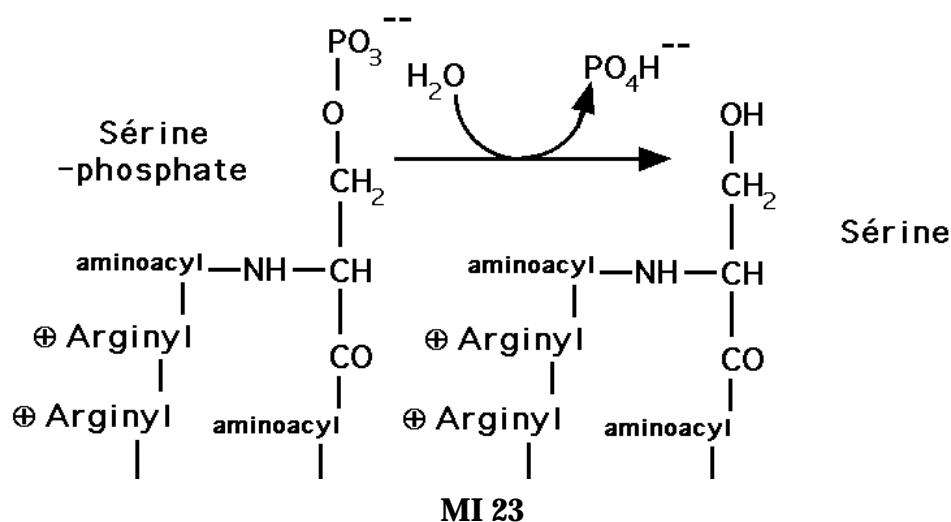
- Dans toutes les voies de transduction faisant appel à une phosphorylation de protéine, catalysée par une protéine kinase, l'extinction du signal est sous la dépendance d'une enzyme qui hydrolyse la liaison ester entre le phosphate et la protéine : c'est une protéine phosphatase.
- Certaines protéines phosphatases déphosphorylent les sérines ou les thréonines, d'autres sont spécifiques des tyrosines phosphorylées.

## 1.32 Phosphoprotéine phosphatase 1

3 sous-unités

3.1.3.16

### Phosphoprotéine phosphatase 1



- Les phosphoprotéine phosphatases sont des enzymes qui déphosphorylent les sérines ou les thréonines des protéines substrats des protéine-kinases, contribuant à l'extinction des signaux dans la cellule.
- Les phosphoprotéine phosphatases 1 sont spécifiques des protéines substrats de la protéine kinase A. Elles sont inhibées par un inhibiteur spécifique, lui-même activé par phosphorylation grâce à la protéine kinase A.
- Les phosphoprotéine phosphatases 2A sont les plus exprimées : elles sont formées de trois sous-unités dont une sous-unité régulatrice, variable selon les cellules et interviennent dans de nombreuses voies de signalisation.
- La phosphoprotéine phosphatase 2B ou calcineurine est spécifique des protéines substrats de la protéine kinase  $\text{Ca}^{++}$ -calmoduline dépendante.
- Il existe aussi des phosphoprotéine tyrosine-phosphatases de plusieurs types qui participent à l'extinction des signaux des tyrosines kinases. L'activation d'une tyrosine phosphatase pourrait être responsable de résistances à l'insuline.

## 1.33 Canal

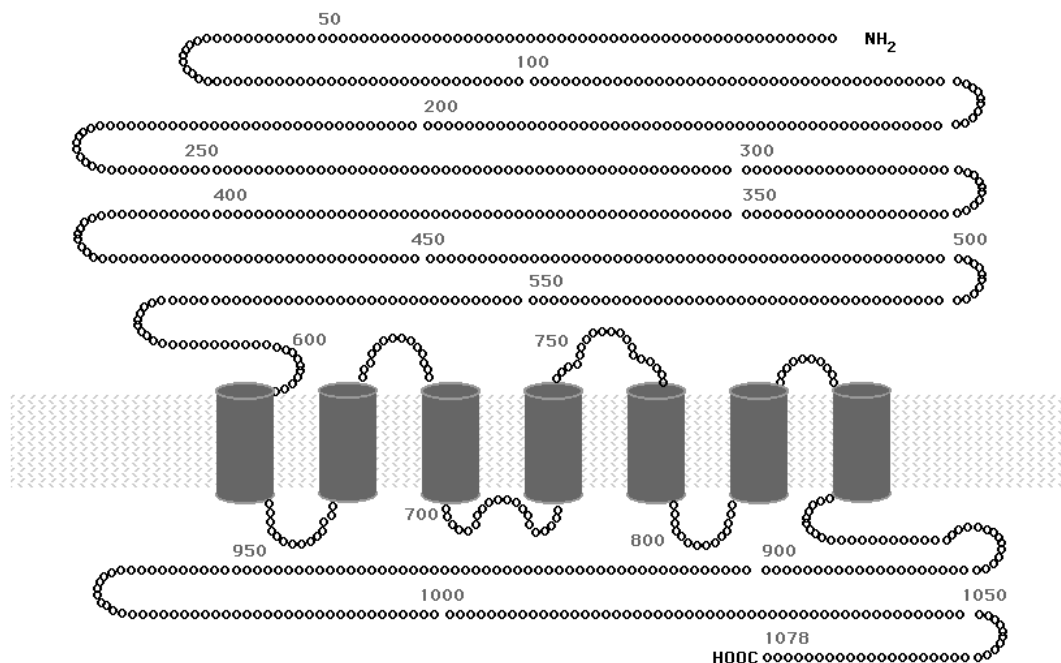
### CANAL

- **Protéine transmembranaire qui permet le passage à travers une membrane de corps chimiques chargés dans le sens du gradient.**

#### MI 24

- Les canaux membranaires sont des protéines dont la (ou les) chaîne(s) d'acides aminés traverse(nt) plusieurs fois la membrane et qui ménagent dans cette structure tertiaire une ouverture facilitant le passage de substances hydrophiles à travers la membrane.
- Les corps chimiques qui transitent par le canal vont en fonction des taux, du compartiment le plus concentré vers le compartiment le plus dilué, le canal ne faisant que faciliter le passage. Lorsque le transport concerne une molécule chargée électriquement, la charge de la membrane intervient en fournissant l'énergie motrice.
- Le plus souvent ces corps chimiques sont des ions :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Cl}^-$ , ...
- De nombreux canaux ne laissent passer spécifiquement qu'un ion et dans un seul sens. D'autres permettent le passage dans un sens de deux corps chimiques ensemble (glucose et  $\text{Na}^+$ , par exemple) ou dans des sens opposés (échanges  $\text{Na}^+$  contre  $\text{K}^+$ ).
- Les canaux sont très nombreux dans la membrane plasmique des cellules différenciées, mais on en trouve aussi dans les membranes des organites subcellulaires : mitochondries, reticulum endoplasmique.

## 1.34 Canal Calcium



### MI 25/1

- Le canal calcium ou canal calcique est une protéine transmembranaire responsable du passage facilité de l'ion  $\text{Ca}^{++}$  du milieu extracellulaire vers le cytoplasme.
- La concentration du Calcium dans le milieu extracellulaire est de  $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ . Celle du cytoplasme est relativement très faible, environ  $1 \text{ }\mu\text{mol.L}^{-1}$ . De ce fait le Calcium tend à diffuser spontanément à travers le canal qui ne sert qu'à perméabiliser la membrane à l'ion  $\text{Ca}^{++}$ . C'est un mécanisme de diffusion facilitée.
- Le canal présente un domaine extracellulaire,  $\text{NH}_2$ -terminal, pour fixer les ions  $\text{Ca}^{++}$  ; sept domaines transmembranaires formant un canal pour conduire les ions à travers la barrière imperméable des phospholipides et un domaine intracellulaire  $\text{COOH}$ -terminal où se trouvent les sites de régulation commandant l'ouverture ou la fermeture du canal.

## 1.35 Pompe

### POMPE

- **Protéine transmembranaire qui permet le transport actif à travers une membrane de corps chimiques chargés à contre-gradient.**

#### MI 24/1

- Les pompes membranaires sont des protéines membranaires dont la fonction est de transporter des substances hydrophiles à travers la membrane.
- La plupart du temps ce transport se fait à contre-gradient, c'est à dire du compartiment le plus dilué vers le compartiment le plus concentré. Pour vaincre cette différence de concentration une pompe doit consommer de l'énergie (transport actif), qu'elle acquiert en utilisant le potentiel électrique de la membrane ou bien en hydrolysant des liaisons riches en énergie (AT-Pase).
- Le plus souvent les corps chimiques transportés sont des ions :  $H^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{++}$ , ...
- Certaines pompes ne laissent passer spécifiquement qu'un ion et dans un seul sens. D'autres permettent le passage dans un sens de deux corps chimiques ensemble (glucose et  $Na^+$ , par exemple) ou dans des sens opposés (échanges  $Na^+$  contre  $K^+$ ).
- Les pompes sont très fréquentes dans la membrane plasmique de toutes les cellules différenciées.

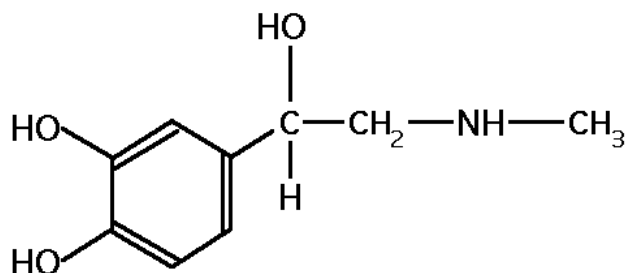


# Chapitre 2

# Voies des nucléotides cycliques

## 2.1 Adrénaline (épinephrine)

183



### Adrénaline (Epinephrine)

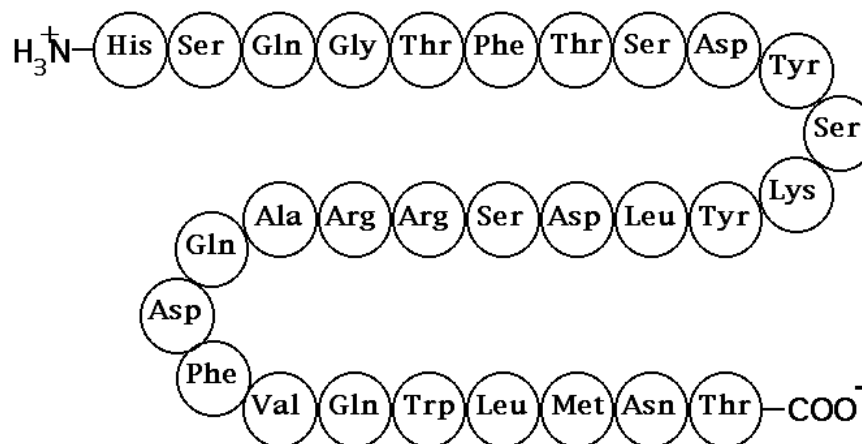
#### MI 30

- L'adrénaline est une catécholamine (noyau aromatique, deux fonctions phénol, chaîne latérale) avec une fonction alcool sur le carbone  $\beta$ , et une amine en bout de chaîne, substituée par un radical méthyle.
- Hormone de réponse au stress, sécrétée par les glandes médullosurrénales., elle augmente le taux de l'AMPc dans les cellules-cibles, ce qui entraîne les effets suivants :
  - activation de la glycogénolyse (foie, muscles)
  - inhibition de la glycogénogénèse (foie, muscles)
  - activation de la gluconéogénèse (foie, action antagoniste de celle de l'insuline)
  - activation de la lipolyse (tissu adipeux, lipase hormono-sensible)
  - inhibition de la lipogénèse (foie, tissu adipeux).
- L'adrénaline est aussi sympathomimétique : elle accélère le cœur (effet inotrope positif), ce qui augmente le débit d'Oxygène pour la chaîne respiratoire mitochondriale.
- Il existe plusieurs types de récepteurs adrénergiques (dont l'adrénaline est le ligand spécifique) :
  - $\alpha 1$ -récepteurs, agissant par l'intermédiaire de la  $Ca^{++}$ -calmoduline (foie, cœur, vaisseaux, utérus)
  - $\alpha 2$ -récepteurs, inhibiteurs de l'adénylate-cyclase (tissu adipeux, rein, pancréas, glandes salivaires, vaisseaux, tube digestif, plaquettes sanguines)

- $\beta$ 1-récepteurs, activateurs de l'adénylate-cyclase (tissu adipeux, glandes salivaires, cœur)
- $\beta$ 2-récepteurs, activateurs de l'adénylate-cyclase (foie, muscles striés, rein, pancréas, vaisseaux, tube digestif, utérus, bronches, globules blancs et plaquettes sanguines).

## 2.2 Glucagon

3485



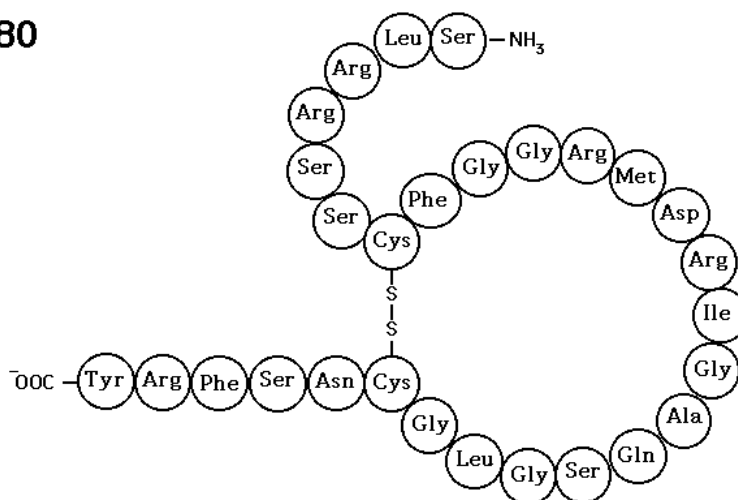
### Glucagon

MI 30/1

- Hormone peptidique de 29 acides aminés.
- Sécrété par le pancréas (cellules A des îlots de Langerhans), dès que le taux de glucose dans le sang (glycémie) est inférieur à  $4 \cdot 10^{-3}$  M. Cette sécrétion est aussi stimulée par les acides aminés libres du plasma.
- Hormone hyperglycémiant : elle favorise le retour de la glycémie à la valeur basale de  $5 \cdot 10^{-3}$  M.
- Le glucagon augmente le taux de l'AMPc, surtout dans le foie, ce qui entraîne les effets suivants (par l'intermédiaire d'une activation des protéine-kinases A, AMPc dépendantes) :
  - activation de la glycogénolyse
  - inhibition de la glycogénogénèse
  - activation de la gluconéogénèse (action antagoniste de celle de l'insuline)
  - inhibition de la lipogénèse et de la synthèse du cholestérol
  - activation de la lipolyse

## 2.3 Peptide natriurétique

3080



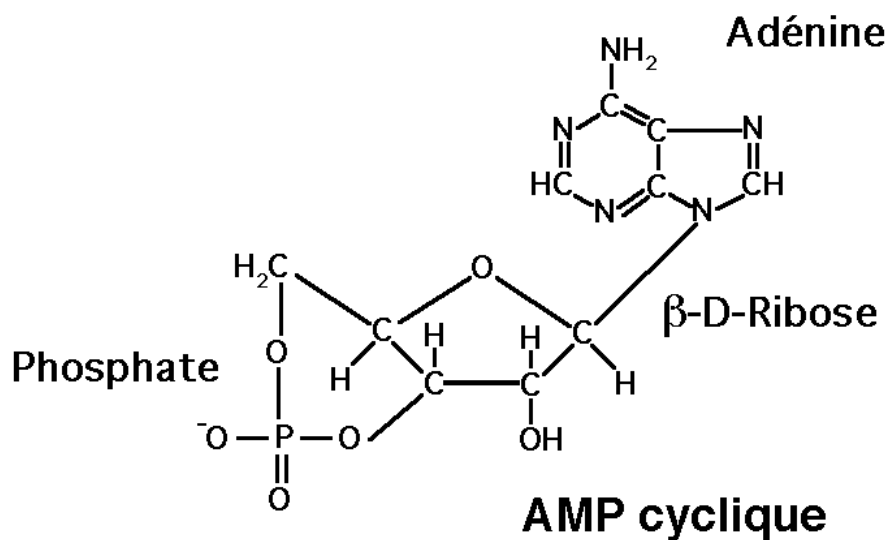
### Peptide natriurétique

#### MI 30/2

- Hormone peptidique de 28 acides aminés, avec un pont disulfure.
- Le peptide natriurétique est sécrété par l'atrium de l'oreillette cardiaque lorsque le volume sanguin s'accroît.
- Le peptide natriurétique agit en provoquant une vasodilatation rénale, s'accompagnant d'un accroissement de la diurèse, ainsi que l'inhibition de la sécrétion de l'aldostérone.
- Des neuropeptides hypothalamiques, inhibiteurs des pompes à Sodium rénales ont un effet analogue.

## 2.4 AMP cyclique

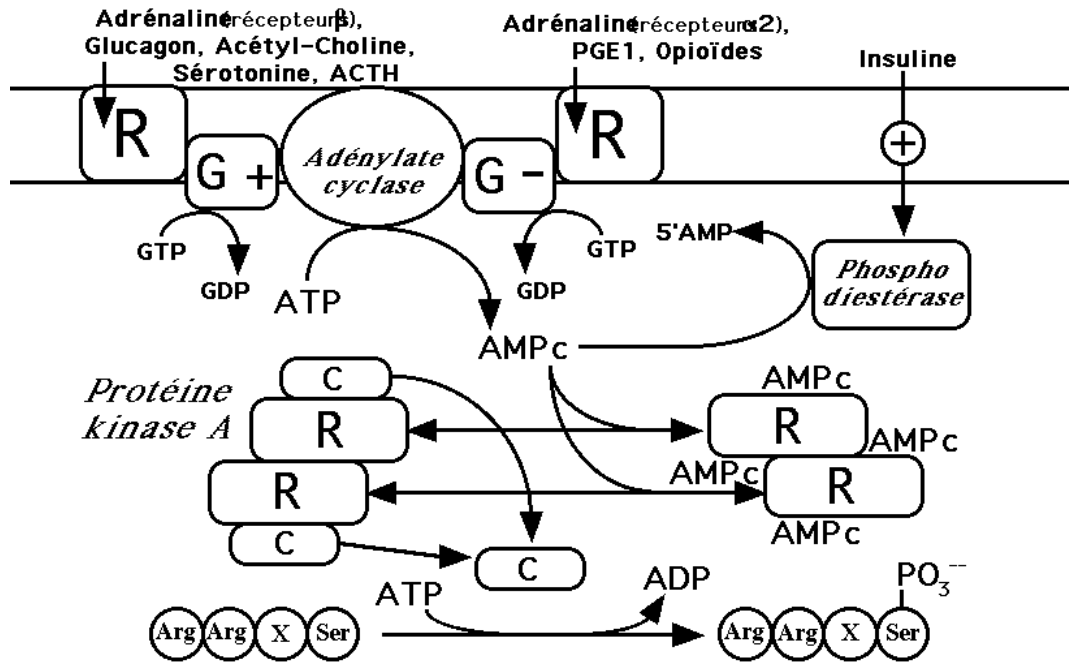
329



### MI 31

- L'AMP cyclique est le produit de l'adénylate cyclase qui hydrolyse l'ATP en formant une liaison ester interne entre le phosphate restant qui reste lié au Carbone n°5', et la fonction alcool secondaire du Carbone n°3'.
- L'AMP cyclique est un second messenger, qui en se liant avec la sous-unité régulatrice des protéine-kinases A, libère les sous-unités catalytiques. Ces sous-unités catalysent la phosphorylation des enzymes de plusieurs voies métaboliques : glycolyse, lipolyse, glycogénolyse, gluconéogénèse, etc...

## 2.5 Activation des Protéines kinases A



MI 32

- Une classe de récepteurs à sept domaines transmembranaires présents dans de nombreuses cellules et spécifiques d'hormones telles que les catécholamines (exemple : récepteur β-adrénérgique) ou l'acétyl-choline ont pour second messenger l'AMP cyclique (AMPc).
- Ces récepteurs sont couplés avec des enzymes membranaires hydrolysant le GTP : les protéines G. Ces protéines transmettent le signal aux adényl-cyclases, autres enzymes membranaires qui produisent l'AMPc à partir de l'ATP dans le cytoplasme.
- L'AMPc a pour fonction d'activer les protéines kinases A (PKA) dites AMPc dépendantes. Ces PKA sont formées de 4 sous-unités : 2 sous-unités catalytiques (C) et 2 sous-unités régulatrices (R). Dans cet état elles sont inactives. L'AMPc en se liant aux sous-unités R, dissocie et libère les sous-unités C qui deviennent actives.
- Les sous-unités C de la PKA ont pour fonction de phosphoryler les protéines en un site de séquence RRXS, l'ATP étant le donneur de phosphate et d'énergie. La phosphorylation des enzymes-clés par ce mécanisme permet d'activer ou d'inhiber les réactions catalysées et donc de réguler les voies métaboliques. La phosphorylation des molécules trans-régulatrices permet de réguler la transcription de certains gènes.
- L'AMPc (second messenger) est hydrolysé en 5'AMP par une phospho-diesterase (activée par l'Insuline) ce qui entraîne l'extinction du signal.

## 2.6 Substrats de la PKA

### Substrats de la PKA

#### Phosphorylées ⊕

*Phosphorylase kinase*  
*Fructose 1,6-P2 phosphatase*  
*Fructose 2,6-P2 phosphatase*  
*Triglycéride lipase*  
*Cholestérol estérase*  
*Phe hydroxylase*  
*Tyr hydroxylase*  
 Inhibiteur des P-protéine  
 phosphatases  
 Facteurs trans-activateurs :  
*PEPCK*  
 Thyroglobuline  
 prolactine  
 Histone H1

#### Phosphorylées ⊖

*Glycogène synthétase*  
*Fructose 6-P 2-kinase*  
*Pyruvate kinase*  
*Acétyl-CoA carboxylase*  
*ATP-citrate lyase*  
*cGMP phosphodiesterase*

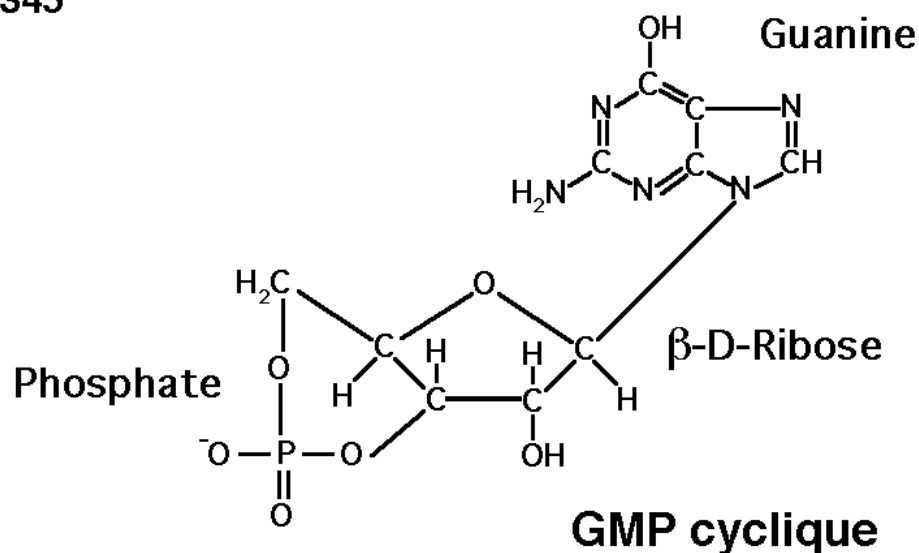
### MI 33

- La protéine kinase A (PKA) phosphoryle des protéines sur un site dont la structure est formée de deux acides aminés basiques, suivis d'un neutre puis de la sérine ou de la thréonine à phosphoryler et enfin d'un acide aminé hydrophobe.
- Exemple : -Arg-Arg-Gly-Ser-Val- Il y a environ 100 protéines substrats de la PKA.
- Certaines de ces protéines substrats de la PKA sont activées par phosphorylation : elles appartiennent aux voies métaboliques du jeûne ou de l'effort : glycogénolyse, gluconéogenèse, lipolyse, synthèse d'hormones : catécholamines, hormones thyroïdiennes.
- D'autres sont au contraire inhibées par phosphorylation : ce sont des enzymes de la glycogénogenèse ou de la lipogénèse, actives pendant les périodes post-prandiales.



## 2.7 GMP cyclique

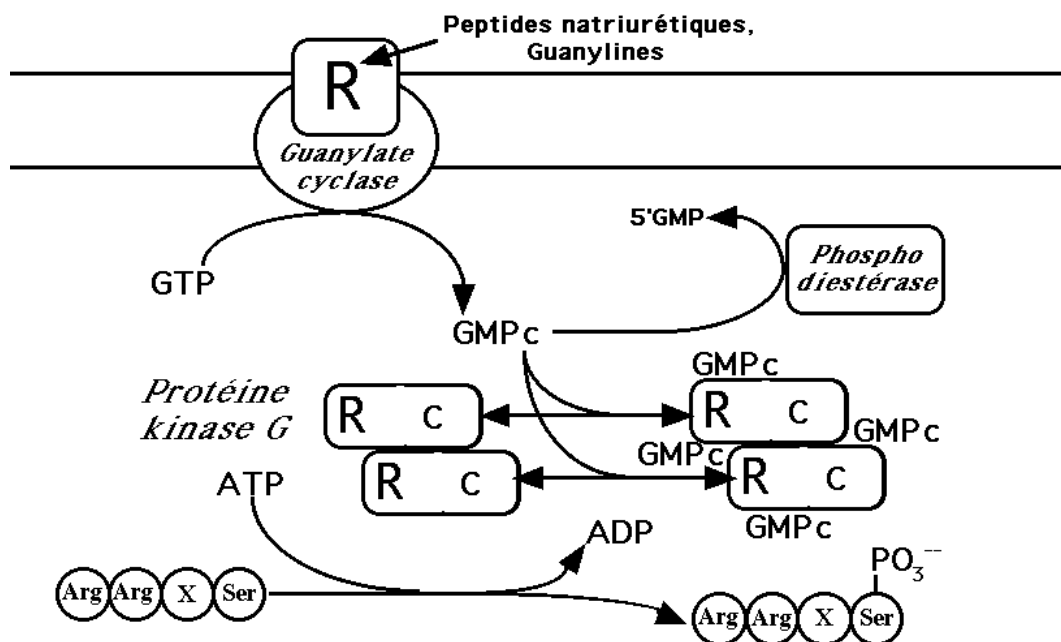
345



### MI 31/1

- Le GMP cyclique est le produit de la guanylate cyclase qui hydrolyse le GTP en formant une liaison ester interne entre le phosphate restant qui reste lié au Carbone n°5', et la fonction alcool secondaire du Carbone n°3'.
- Le GMP cyclique est un second messenger, qui agit en antagoniste de l'AMP cyclique sur l'activité des protéines kinases.

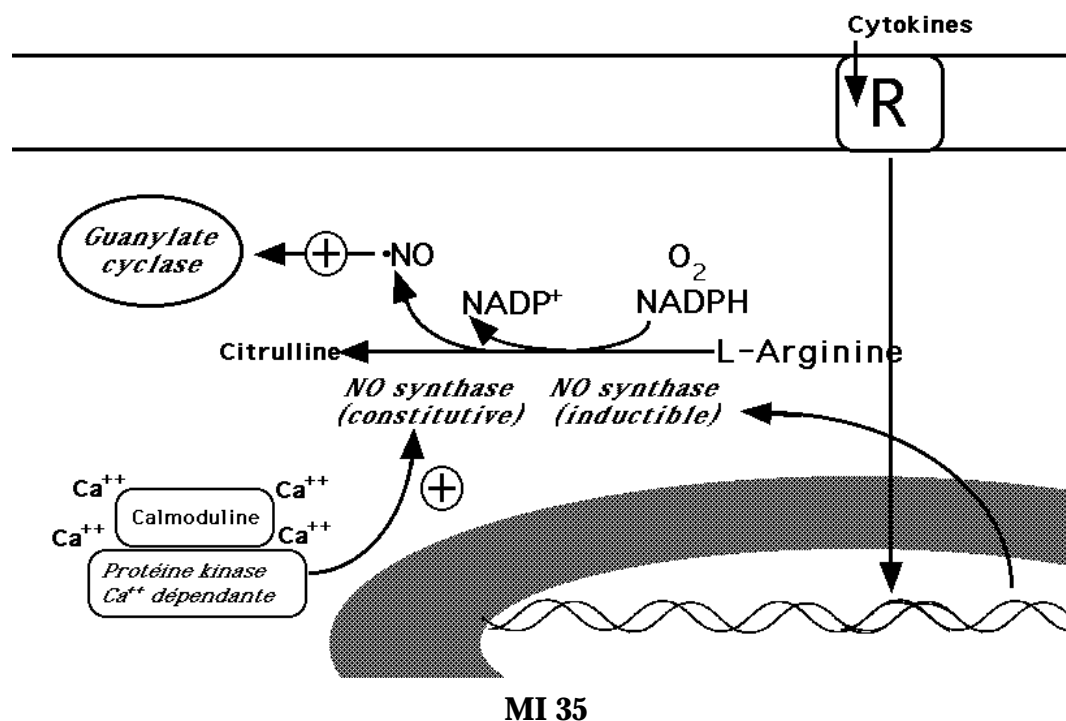
## 2.8 Activation de la protéine kinase G



MI 34

- Quelques récepteurs membranaires présents dans de nombreuses cellules et spécifiques d'hormones telles que le peptide natriurétique ont pour second messager le GMP cyclique (GMPc).
- Ces récepteurs ont une activité enzymatique de guanylyl-cyclases membranaires. Lorsqu'ils sont activés par leur ligand, ces récepteurs produisent le GMPc à partir du GTP dans le cytoplasme. D'autres guanylyl-cyclases peuvent aussi être solubles dans le cytoplasme, où elles sont activées par le protoxyde d'azote (NO)
- Le GMPc a pour fonction d'activer les protéines kinases G (PKG) dites GMPc dépendantes. Ces PKG sont formées de 2 sous-unités à la fois catalytiques (C) et régulatrices (R). Dans cet état elles sont inactives. Le GMPc en se liant aux sous-unités, active la PKG.
- La PKG a pour fonction de phosphoryler les protéines en un site de séquence homologue de celui reconnu par les PKA, l'ATP étant le donneur de phosphate et d'énergie. La phosphorylation des enzymes, des pompes ou des canaux par ce mécanisme permet d'activer les réactions ou les transports catalysés.
- Le GMPc (second messager) est hydrolysé en 5'GMP par une phospho-diestérase spécifique ce qui entraîne l'extinction du signal.

## 2.9 Métabolisme du NO



- Le monoxyde d'azote ( $\cdot\text{NO}$ ) est un radical libre qui provient de l'oxydation enzymatique du noyau guanidinium de l'arginine en présence d'oxygène et de NADPH, par une NO synthase (E.C. 1.14.13.39) cytoplasmique.
- Il existe plusieurs isoenzymes de NO synthase. Une forme constitutive (exprimée en permanence) dépendante du Calcium (second messenger) et activée par la protéine kinase  $\text{Ca}^{++}$ -calmoduline dépendante, et une forme inducible dont l'expression dépend d'un récepteur de cytokines par l'intermédiaire d'une cascade de phosphorylations.
- Le radical  $\cdot\text{NO}$  produit et excrété est une molécule informationnelle paracrine ou autocrine car sa durée de vie est très brève : quelques secondes. Il active les guanylyl-cyclases cytoplasmiques et permet l'augmentation du taux de GMPc dans les cellules réceptrices.
- Ce GMPc par l'intermédiaire des PKG est responsable du relachement des cellules musculaires lisses : vasodilatation, hypotension, ...

## 2.10 Substrats de la PKG

### Substrats de la PKG

#### Phosphorylées ⊕

*Pompes à Ca<sup>++</sup> (muscles)*

Canaux Na<sup>+</sup> (œil)

Histone H2b

#### Phosphorylées ⊖

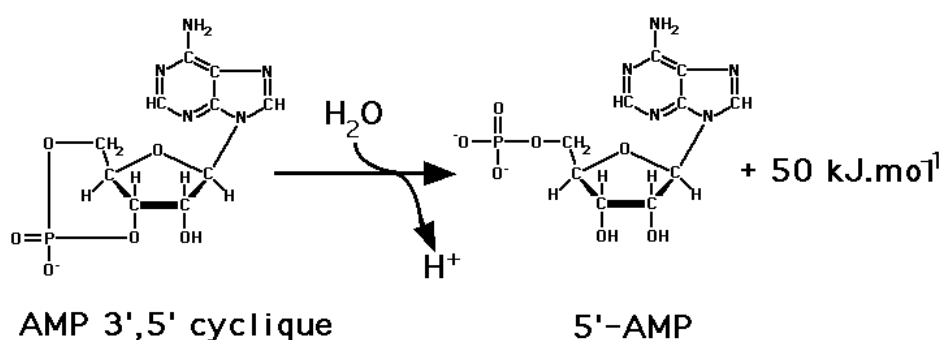
#### MI 36

- La protéine kinase G (PKG) phosphoryle des protéines sur un site dont la structure est proche de celle des protéines substrats de la PKA.
- Dans les cellules musculaires lisses, la PKG phosphoryle des pompes à Ca<sup>++</sup>, qui s'en trouvent activées et contribuent à la sécrétion active du Ca<sup>++</sup> hors de la cellule. Or le Ca<sup>++</sup>, lié à la troponine, est un facteur essentiel de la contraction. L'élimination du Ca<sup>++</sup> entraîne donc un relâchement des muscles lisses (vasodilatation, hypotension artérielle)
- Dans les cellules de la rétine, la PKG phosphoryle et ouvre un canal Na<sup>+</sup> qui dépolarise la membrane. Le catabolisme du GMPc par une phosphodiesterase spécifique entraîne la fermeture de ces canaux et la formation de l'influx nerveux.
- Dans les corps caverneux, l'oxyde nitrique active une guanylate cyclase, qui produit du GMPc. En présence de ce second messager la PKG provoque le relâchement des muscles lisses de la paroi des vaisseaux ce qui aboutit à l'afflux du sang dans le pénis.

## 2.11 Phosphodiesterase

3.1.4.17

### Phosphodiesterase



#### MI 38

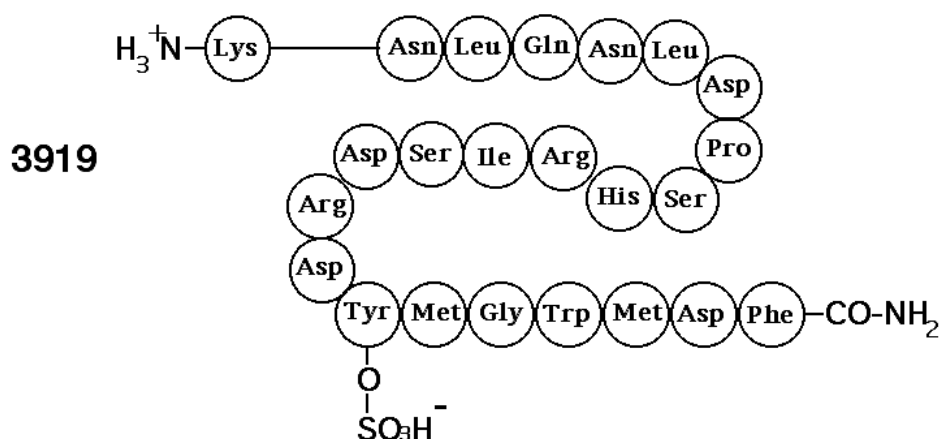
- Les phosphodiesterases sont les enzymes qui catabolisent les nucléotides cycliques, seconds messagers : AMPc et GMPc.
- Il existe des phosphodiesterases spécifiques de l'AMPc ou du GMPc et d'autres non spécifiques.
- L'enzyme hydrolyse la liaison ester entre le carbone 3' du ribose et le phosphate, produisant un nucléotide 5' phosphate. La réaction est très exergonique ce qui permet l'extinction rapide du signal de ces second messagers.
- L'enzyme n'agit que sur les nucléotides cycliques libres. De ce fait, c'est la vitesse de dissociation du second messenger d'avec la protéine kinase qui contrôle l'extinction du signal.
- Les méthylxanthines, comme la caféine, sont des inhibiteurs de l'AMPc phosphodiesterase. Cette inhibition empêche le catabolisme du second messenger entraînant une prolongation du signal et de l'activation des effecteurs.



# Chapitre 3

## Voie des diglycérines, de l'inositol-P<sub>3</sub> et du calcium

## 3.1 Cholécystokinine-Pancréozymine (CCK-PZ)



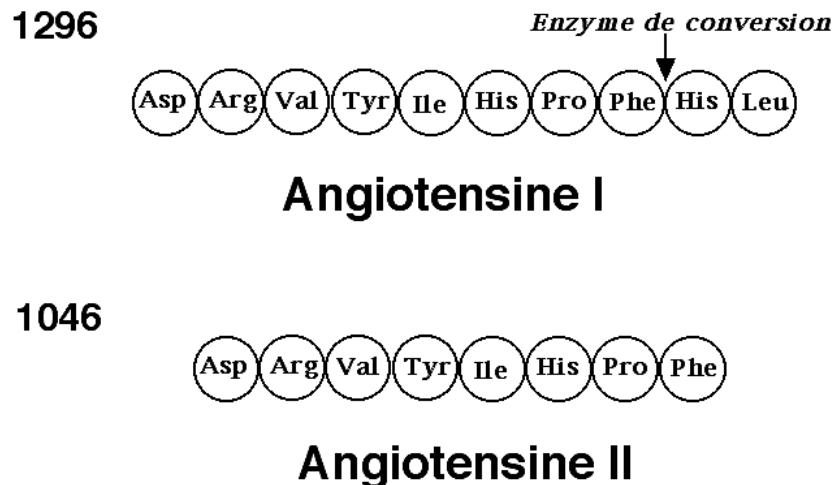
### Cholécystokinine-Pancréozymine (CCK-PZ)

#### MI 40

- Hormone peptidique de 33 acides aminés dont la séquence est partiellement homologue de celle de la gastrine.
- Sécrétée par la paroi du duodénum, lors de la digestion en présence de lipides, surtout insaturés.
- Active la sécrétion des enzymes pancréatiques : trypsine, chymotrypsine, amylase, lipase, ribonucléase, etc... La CCK-PZ agit dans les cellules des acini pancréatiques par l'intermédiaire du  $\text{Ca}^{++}$ -calmoduline (second messenger).
- La CCK-PZ provoque aussi la contraction de la vésicule biliaire, au début de la digestion.



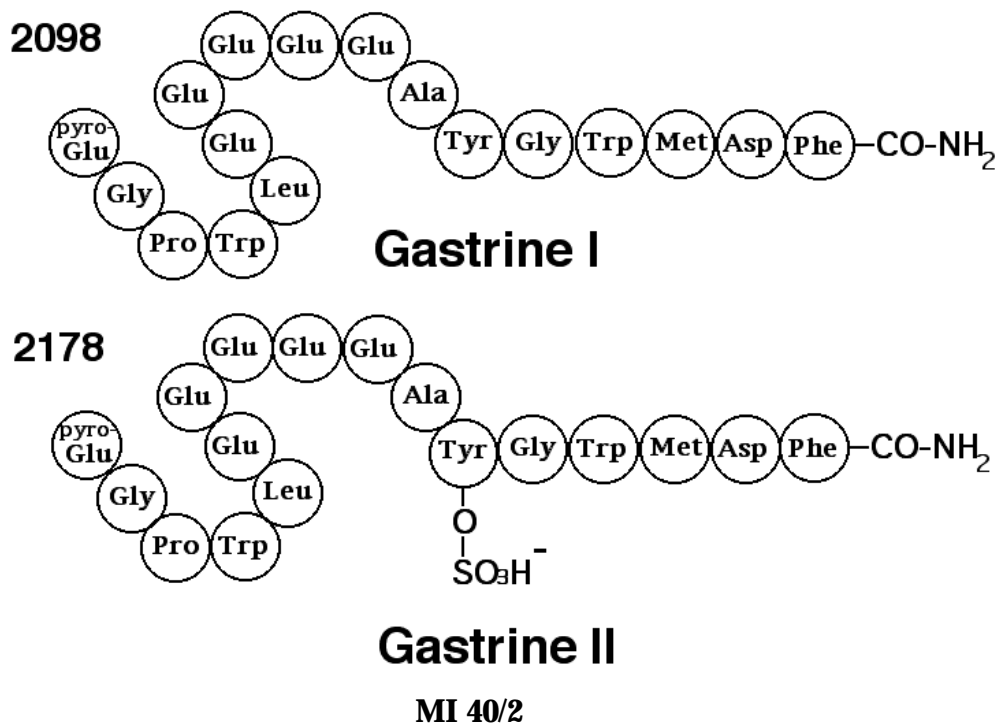
## 3.2 Angiotensine II



### MI 40/1

- L'angiotensine II est une stimuline hypertensive de 8 acides aminés, qui agit en activant la synthèse et la sécrétion de l'aldostérone.
- Dans le plasma, l'angiotensine I est produite par l'action de la rénine sur l'angiotensinogène qui est une protéine plasmatique sécrétée par le foie. L'angiotensine I est à nouveau hydrolysée par l'enzyme de conversion qui enlève les deux derniers acides aminés pour produire l'hormone active.
- Le récepteur de l'angiotensine II est couplé à des protéines G activatrices des phospholipases C membranaires. L'action de ces enzymes produit l'inositol triphosphate, qui déclenche l'ouverture des canaux calciques et l'apparition du signal Calcium.
- L'angiotensine II est catabolisée par des peptidases qui sont responsables de l'extinction du signal.

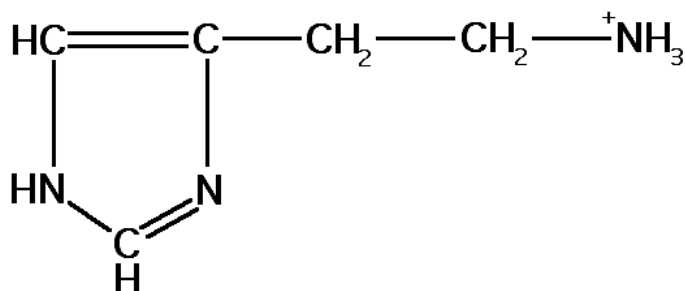
### 3.3 Gastrine



- Hormone peptidique de 17 acides aminés dont la partie active est à l'extrémité COOH-terminale. Il en existe deux isoformes différant par la sulfatation d'une tyrosine, et un précurseur de 34 acides aminés : la *big gastrin*
- Sécrétées par l'estomac (cellules G de l'antrum), lors des repas, dès que les protéines s'accumulent dans la poche gastrique ou même avant sous l'action du nerf pneumogastrique (acétylcholine).
- Les gastrines activent la sécrétion du suc gastrique par l'intermédiaire de l'AMPC et de l'inositol triphosphate synergiquement. Elles augmentent :  
la sécrétion d'acide chlorhydrique,  
la sécrétion de pepsine,  
la sécrétion du facteur intrinsèque (cofacteur protéique de l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub>).
- La gastrine II, dont la partie COOH-terminale ressemble le plus à celle de la CCK-PZ, stimule aussi en plus la sécrétion des enzymes digestives par le pancréas.

## 3.4 Histamine

111

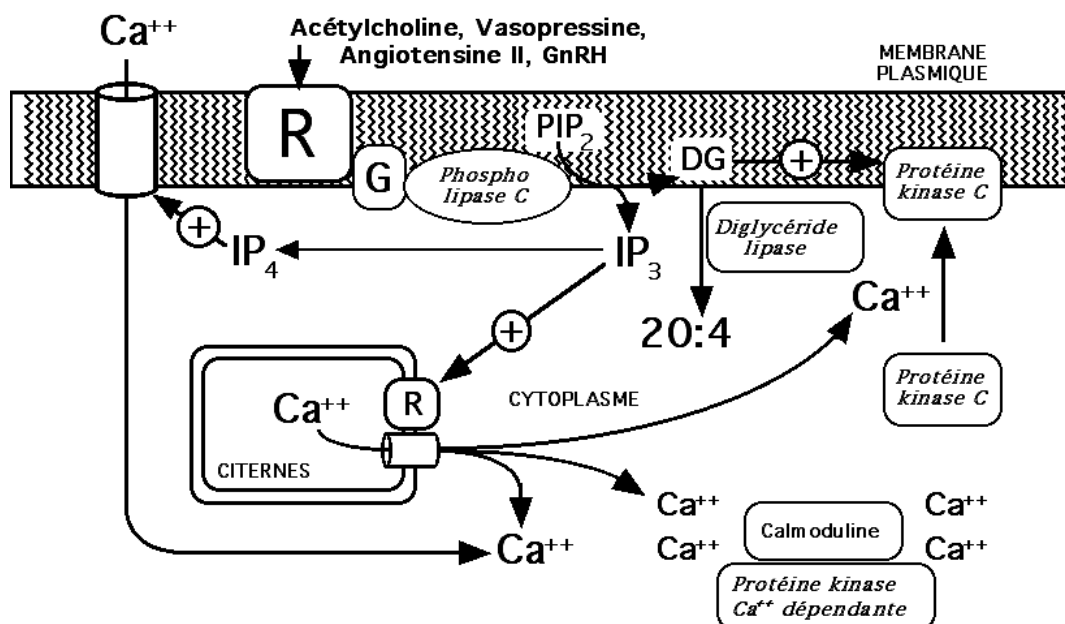


### Histamine

#### MI 40/3

- L'histamine est un dérivé de l'histidine, par décarboxylation.
- L'histamine est produite par les mastocytes.
- L'histamine est reconnue par deux types de récepteurs les récepteurs H1 de l'estomac et les récepteurs H2 des manifestations allergiques. Les inhibiteurs respectifs de ces deux types de récepteurs sont employés en thérapeutique (antihistaminiques).
- Elle agit sur les deux voies de transduction : AMPc, diglycérides, inositol triphosphate et Ca<sup>++</sup>.
- Elle active la production de l'acide chlorhydrique dans le suc gastrique. Elle est responsable des manifestations allergiques : vasodilatations, œdèmes, bronchoconstriction, etc...
- Le catabolisme de l'histamine est dû à une histaminase.

## 3.5 Activation par les Diglycérides et le Calcium (I)



### MI 41

- Certains récepteurs à protéines G sont liés non pas à l'adényl-cyclase mais à des phospholipases C, dont l'activation, en réponse au signal, déclenche l'hydrolyse des phosphoinositides.
- Le phosphatidyl-inositol bisphosphate (PIP<sub>2</sub>) membranaire est hydrolysé par cette phospholipase en libérant les seconds messagers du système :

1. l'inositol-1,4,5-triphosphate (IP<sub>3</sub>) qui est libéré dans le cytoplasme pour être reconnu par un récepteur situé dans les membranes du réticulum endoplasmique. Ces membranes au repos pompent les ions Ca<sup>++</sup> du cytoplasme vers la lumière du réticulum (citernes), créant une réserve de Ca<sup>++</sup> séquestré. Lorsque le récepteur reconnaît l'IP<sub>3</sub>, il ouvre brusquement un canal Calcium libérant les ions Ca<sup>++</sup>, dont la concentration cytoplasmique augmente alors fortement. L'IP<sub>3</sub> ou l'IP<sub>4</sub> encore plus phosphorylé, activent aussi des canaux situés dans la membrane plasmique, permettant l'entrée des ions Ca<sup>++</sup> extracellulaires dans le cytoplasme.

L'augmentation du taux de Ca<sup>++</sup> dans le cytoplasme entraîne :

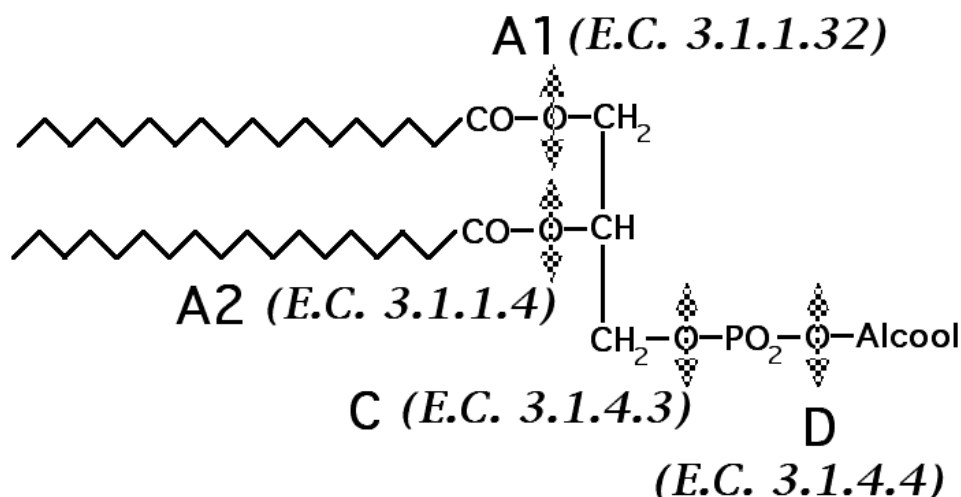
- a. la fixation des ions Ca<sup>++</sup> sur la calmoduline qui active alors des protéine-kinases Ca<sup>++</sup>-calmoduline dépendantes ;
- b. le transport (translocation) d'une protéine kinase C inactive du cytoplasme vers la membrane plasmique, où elle est rendue active par la présence de diglycérides issus

de l'hydrolyse du PIP<sub>2</sub>.

2. les diglycérides (2G) qui activent la protéine-kinase C sont aussi hydrolysés par une diglycéride lipase qui libère l'acide arachidonique (20:4).

## 3.6 Phospholipases

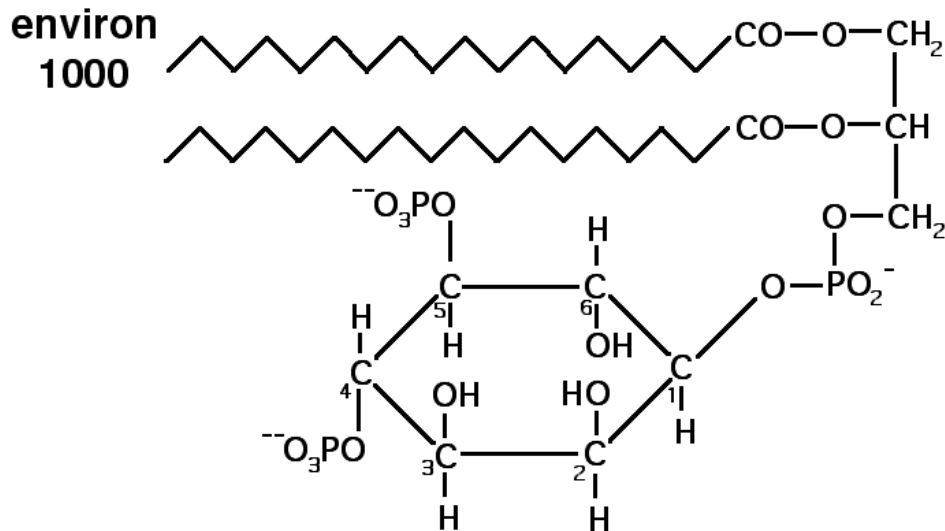
### Phospholipases



#### MI 42

- Les phospholipases sont des enzymes qui hydrolysent les liaisons esters des phospholipides.
- Il existe quatre liaisons esters dans un phospholipide :
  - entre chacun des acides gras et le glycérol
  - entre le glycérol et le phosphate
  - entre le phosphate et l'alcool (choline, éthanolamine, sérine, glycérol, inositol ...)
- Les phospholipases A1 hydrolysent l'acide gras de la fonction alcool primaire en C1, libérant un acide gras et un lysophospholipide ;  
 les phospholipases A2 hydrolysent l'acide gras de la fonction alcool secondaire en C2, libérant un acide gras et un lysophospholipide ;  
 les phospholipases B (E.C. 3.1.1.5) hydrolysent les deux liaisons ester en C1 et en C2, libérant deux acides gras et un glycérophosphoryl-alcool ;  
 les phospholipases C hydrolysent la liaison entre le phosphate et la fonction alcool primaire en C3, libérant un diglycéride et un phospho-alcool ;  
 les phospholipases D hydrolysent la liaison entre l'alcool et la fonction acide du phosphate, libérant un acide phosphatidique et un alcool.

## 3.7 Phosphatidyl inositol diphosphate = PIP2



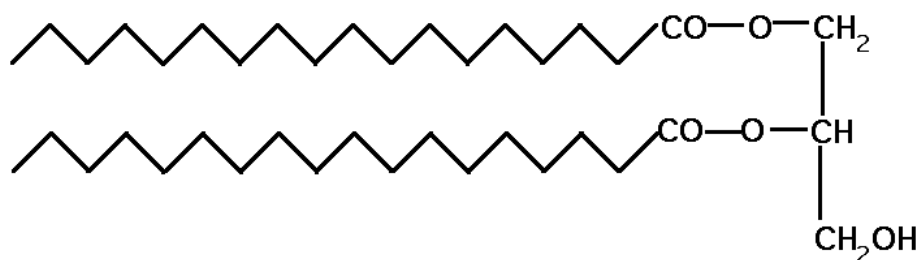
### Phosphatidyl inositol diphosphate = PIP2

#### MI 43

- Le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP2) est un phospholipide membranaire, dont l'hydrolyse par les phospholipases C, fait apparaître les second messagers : diglycériles et inositol 1,4,5,-triphosphate (IP3)
- Il existe plusieurs espèces de phospholipases C :  
 phospholipases C β, activée par des récepteurs à protéines G  
 phospholipases C γ, activées par des récepteurs à tyrosine kinase  
 phospholipase C δ, activées par l'IP3
- Le phosphatidyl-inositol membranaire est resynthétisé à partir des diglycériles et des inositol-phosphates par le cycle des phosphoinositides.

## 3.8 Diglycéride

environ  
620



**Diglycéride**

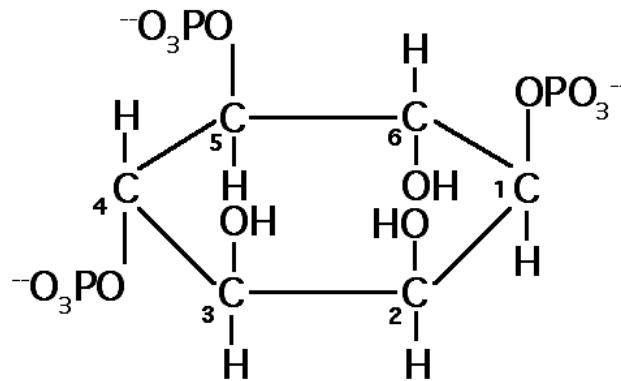
### MI 43/1

- Les diglycérides sont des seconds messagers membranaires, produits de l'hydrolyse du phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP<sub>2</sub>) par la phospholipase C. Cette réaction est commandée par plusieurs types de récepteurs, liés aux phospholipases C.
- Les diglycérides membranaires agissent en activant les protéines kinases C.
- L'extinction du signal peut se faire par :
  - une diglycéride lipase, hydrolysant le diglycéride en monoglycéride
  - une diglycéride kinase, qui transforme le diglycéride en phosphatidate soluble (cycle des phosphoinositides).



## 3.9 Inositol triphosphate

420

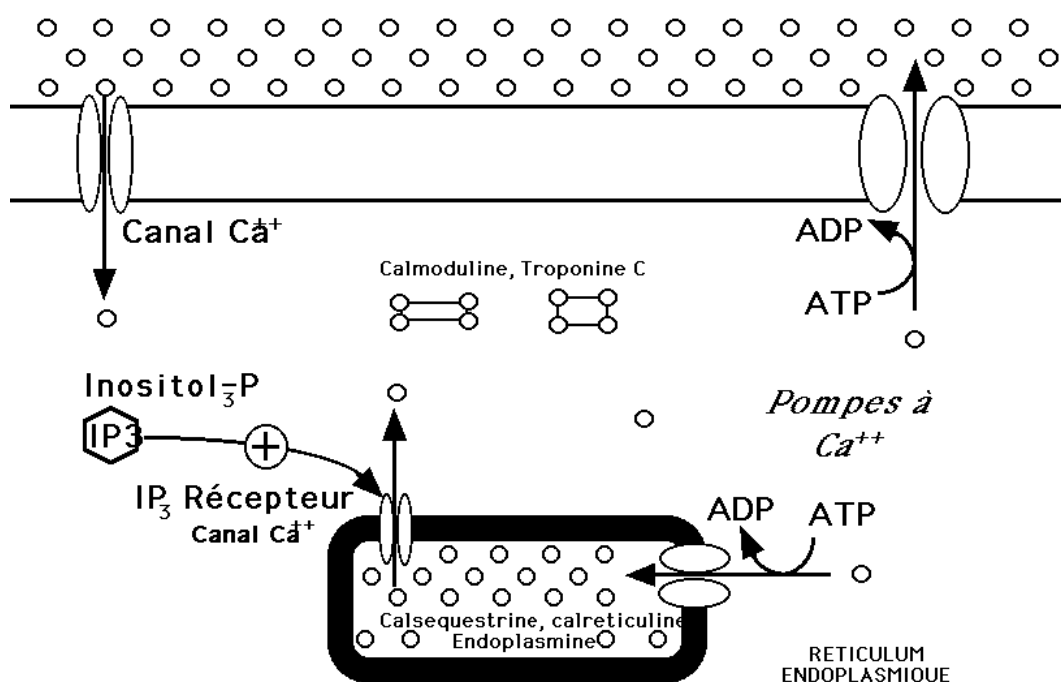


### Inositol triphosphate

#### MI 43/2

- L'inositol triphosphate (1,4,5-triphosphate) est le résultat de l'hydrolyse d'un phospholipide membranaire le phosphatidyl-inositol-diphosphate (PIP2) par une phospholipase C. Cette réaction est commandée par plusieurs types de récepteurs.
- L'inositol triphosphate est un second messenger, qui facilite la libération du Calcium contenu dans les citernes du reticulum endoplasmique.
- La dégradation de l'inositol 1,4,5-triphosphate par une inositol 5-phosphatase provoque l'extinction du signal.
- L'inositol 1,3,4,5-tétraphosphate (IP4) est obtenu par une nouvelle phosphorylation de l'IP3. Il agirait plus spécifiquement sur des canaux Calcium de la membrane plasmique permettant l'entrée du  $\text{Ca}^{++}$  extracellulaire.
- Les autres inositol-phosphates (1,3,4-IP3, 1,4-IP2, 1-IP et 4-IP) sont des intermédiaires du cycle des phosphoinositides, obtenus par hydrolyses successives des phosphates du 1,4,5-IP3 et 1,3,4,5-IP4 actifs.

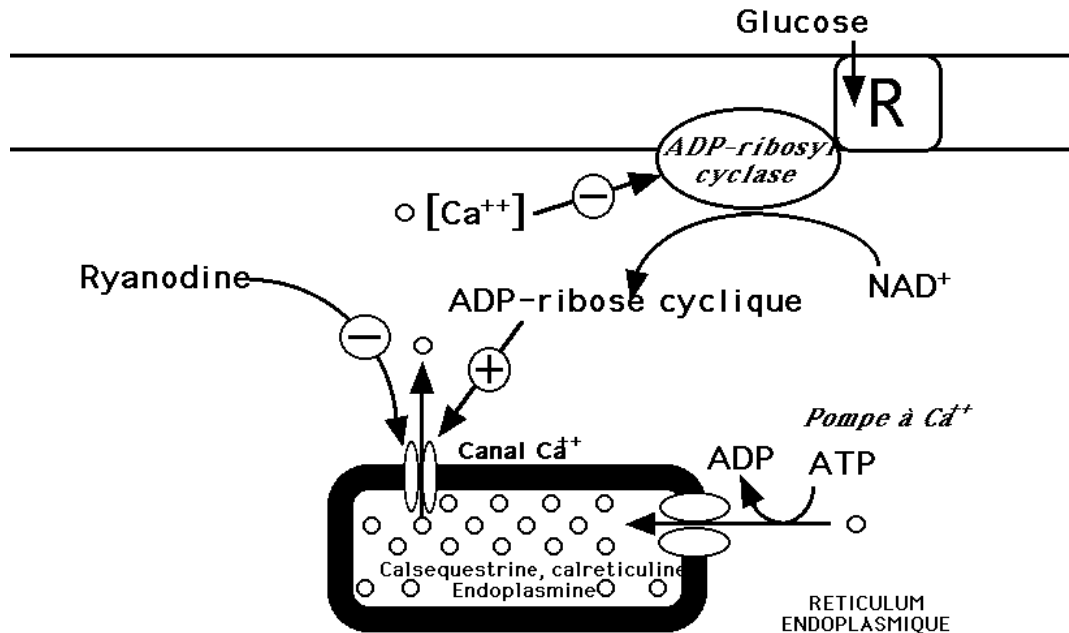
## 3.10 Régulation du Calcium intracellulaire



MI 44

- Le signal Calcium est lié à la concentration cytoplasmique de l'ion Calcium. A l'extérieur de la cellule le Calcium est à une concentration relativement élevée :  $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$  dont un tiers environ est lié à des protéines (sérumalbumine). La concentration est aussi élevée dans les citernes du reticulum endoplasmique et les autres organites, où le Calcium est lié à diverses protéines : calséquestrine, calréticuline, endoplasmine. Dans le cytoplasme au contraire la concentration de l'ion  $\text{Ca}^{++}$  est abaissée jusqu'à  $0,15 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$ , mais elle peut s'élever rapidement ( $10 \text{ } \mu\text{mol.L}^{-1}$ ) ce qui constitue le signal Calcium.
- La transduction du signal des hormones se fait par des récepteurs dont l'effet sur des phospholipases membranaires (effecteurs) aboutit à la production de l'inositol 1,4,5,-triphosphate ( $\text{IP}_3$ ), second messenger. L' $\text{IP}_3$  à son tour est lié par un récepteur de la membrane du reticulum qui fait fonction de canal  $\text{Ca}^{++}$  à travers cette membrane, libérant les réserves de Calcium des citernes vers le cytoplasme. Il en est de même des canaux calciques de la membrane plasmique qui s'ouvrent pour laisser entrer le Calcium dans la cellule.
- L'extinction du signal Calcium est très rapide par suite de l'activité permanente de pompes à  $\text{Ca}^{++}$  qui grâce à l'énergie de l'ATP enferment à nouveau les ions  $\text{Ca}^{++}$  dans le reticulum ou l'échangent avec des ions  $\text{Na}^+$  pour le faire sortir de la cellule.

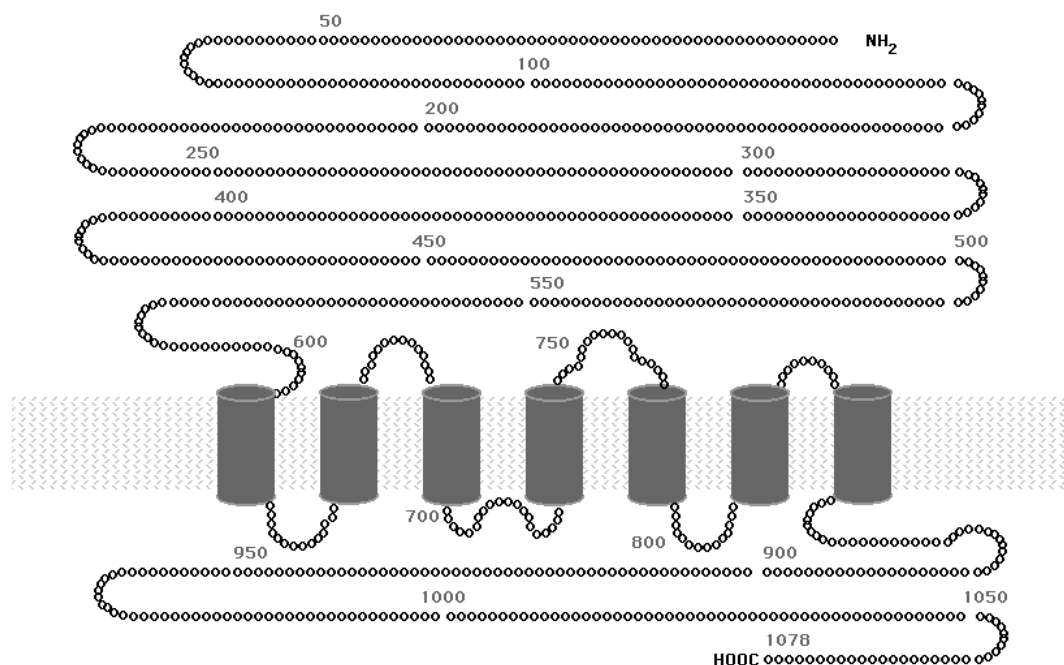
## 3.11 Récepteur ryanodine



### MI 45

- Dans les cellules musculaires et dans les cellules du pancréas exocrine, il existe des canaux calciques indépendants de l'IP3 et qui sont inhibés spécifiquement par un alcaloïde végétal, la ryanodine, d'où leur nom de récepteurs-ryanodine.
- Ces récepteurs répondent à un second messager propre à ces tissus : l'ADP-ribose cyclique.
- L'ADP-ribose cyclique est produit par hydrolyse du  $NAD^+$  en ADP-ribose cyclique et nicotinamide. l'enzyme responsable de cette hydrolyse, l'ADP-ribosyl cyclase est sous la dépendance du taux de  $Ca^{++}$  intracellulaire ou de récepteurs membranaires propres. Lorsque le taux de  $Ca^{++}$  est très abaissé, l'ADP-ribosyl cyclase produit ce second messager pour ouvrir les canaux ryanodine.

## 3.12 Canal Calcium

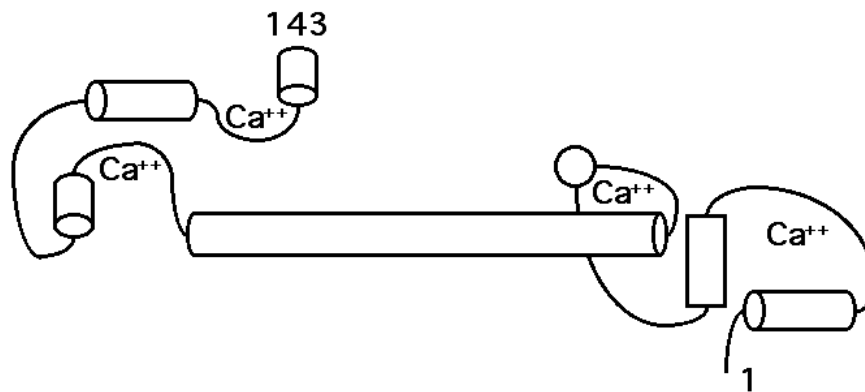


### MI 46

- Le canal calcium ou canal calcique est une protéine transmembranaire responsable du passage facilité de l'ion  $\text{Ca}^{++}$  du milieu extracellulaire vers le cytoplasme.
- La concentration du Calcium dans le milieu extracellulaire est de  $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ . Celle du cytoplasme est relativement très faible, environ  $1 \text{ }\mu\text{mol.L}^{-1}$ . De ce fait le Calcium tend à diffuser spontanément à travers le canal qui ne sert qu'à perméabiliser la membrane à l'ion  $\text{Ca}^{++}$ . C'est un mécanisme de diffusion facilitée.
- Le canal présente un domaine extracellulaire,  $\text{NH}_2$ -terminal, pour fixer les ions  $\text{Ca}^{++}$  ; sept domaines transmembranaires formant un canal pour conduire les ions à travers la barrière imperméable des phospholipides et un domaine intracellulaire  $\text{COOH}$ -terminal où se trouvent les sites de régulation commandant l'ouverture ou la fermeture du canal.

## 3.13 Calmoduline (+ Calcium)

16700

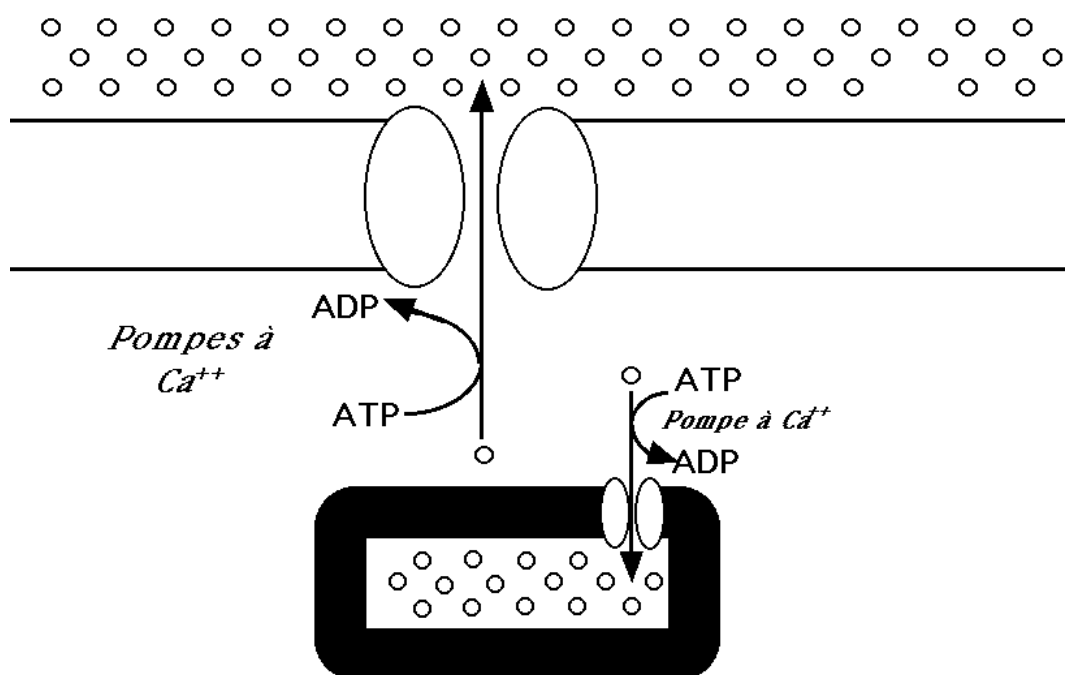


### Calmoduline (+ Calcium)

#### MI 47

- Le Ca<sup>++</sup> du cytoplasme est normalement accumulé (séquestré) dans les citernes du reticulum endoplasmique par une pompe à Ca<sup>++</sup> (ATPase). Il est libéré instantanément sous l'action d'un second messenger : l'inositol triphosphate. Dans le cytoplasme le Ca<sup>++</sup> est fixé par la calmoduline, protéine d'une masse de 16680 daltons (143 acides aminés), proche de la troponine C.
- Liée au Ca<sup>++</sup> à la concentration de 10<sup>-6</sup> M, la calmoduline :
  - active la phosphodiesterase (EC 3.1.4.17)
  - contracte les fibres musculaires lisses
  - stimule les mouvements du fuseau achromatique
  - active la glycogénolyse
  - inhibe la glycogénogénèse

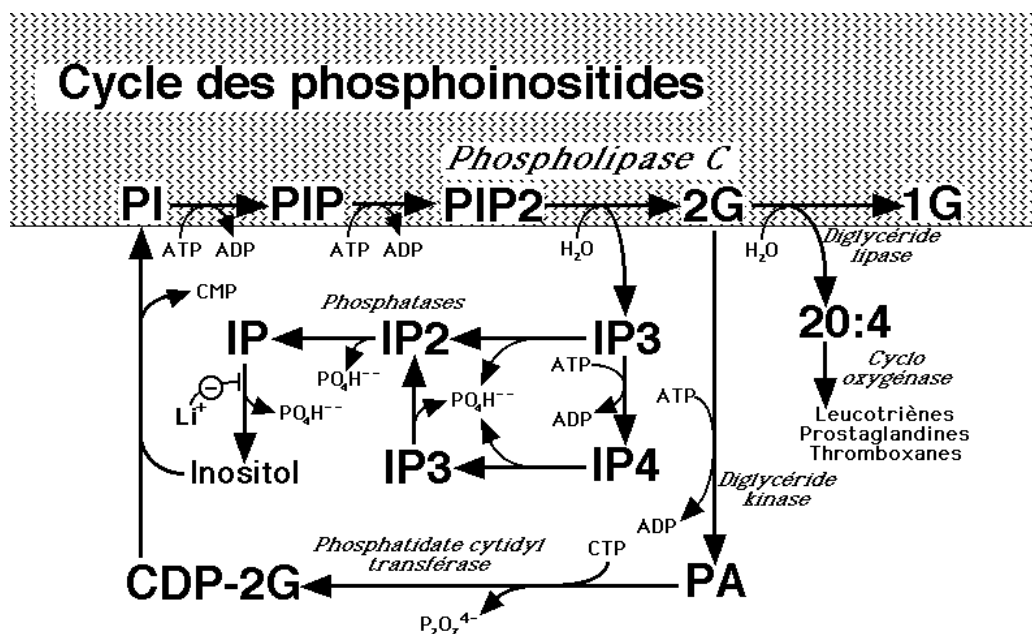
## 3.14 Pompes à Calcium



MI 48

- Lors de l'arrêt du signal Calcium, les canaux calciques se ferment dans les membranes des organites intracellulaires ou dans la membrane plasmique.
- De puissants transporteurs actifs, hydrolysant de l'ATP pour fournir de l'énergie, permettent alors de vider le cytoplasme des ions  $\text{Ca}^{++}$  jusqu'à l'extinction du signal.
- Ces pompes à  $\text{Ca}^{++}$  sont activées par la protéine kinase G.
- La concentration du  $\text{Ca}^{++}$  intracellulaire au repos est abaissée jusqu'à  $0,15 \mu\text{mol.L}^{-1}$ , très inférieure à la concentration plasmatique : calcémie =  $2,5 \text{ mmol.L}^{-1}$ , dont les  $2/3$  sous forme ionisée.

## 3.15 Cycle des phosphoinositides



- Les phospholipases C produisent les second messagers, diglycérides (DG) et inositol 1,4,5-triphosphates (IP3). L'extinction du signal et la reconstitution des phosphoinositides membranaires se fait par une voie métabolique appelée cycle des phosphoinositides.
- L'IP3 et l'IP4 sont plusieurs fois hydrolysés par des phosphatases jusqu'au stade de l'inositol. La phosphatase qui hydrolyse l'inositol-1-phosphate (IP) est inhibée par l'ion  $\text{Li}^+$ . L'inositol peut aussi provenir de l'alimentation, dont il constitue un nutriment essentiel (vitamine du groupe B).
- Les diglycérides, comme beaucoup de glycérides membranaires peuvent être hydrolysés par une lipase en libérant l'acide arachidonique (20:4), précurseur des eicosanoïdes (autre classe de molécules informationnelles, dont les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes).
- Les diglycérides peuvent aussi quitter la membrane en étant activés par une diglycérine kinase qui libère un phosphatidate (PA) dans le cytoplasme. Ce phosphatidate est à nouveau activé par une phosphatidate cytidyl-transférase à CTP, qui produit un CDP-diglycérine (CDP-2G).
- L'inositol et le CDP-diglycérine sont liés ensemble par la phosphatidyl-inositol synthétase qui fait la synthèse du phosphatidyl-inositol (PI), à nouveau membranaire. Le PI enfin sera phosphorylé deux fois pour reconstituer le PIP2 du départ, prêt à recommencer le cycle en fonction du signal.

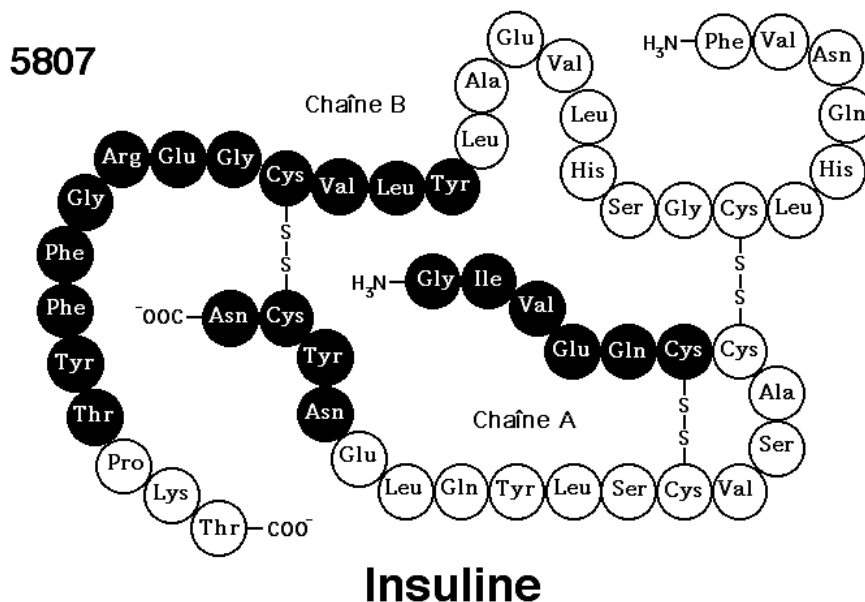




# Chapitre 4

# Voies du récepteur de l'insuline

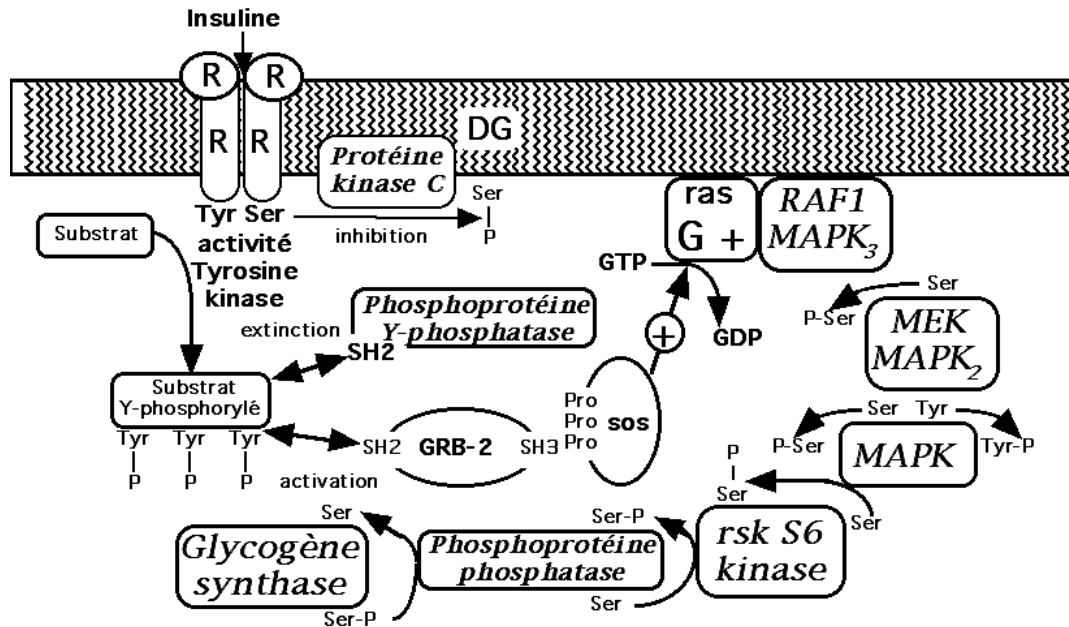
## 4.1 Insuline



### MI 50

- Hormone peptidique à deux chaînes d'acides aminés : une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés.
- Sécrétée par le pancréas (cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans) au cours de la digestion, dès que le taux de glucose dans le sang (glycémie) dépasse  $6.10^{-3}$  M.
- Hormone hypoglycémiante : elle favorise le retour de la glycémie à la valeur basale de  $5.10^{-3}$  M.
- L'insuline active le mouvement des transporteurs de glucose dans les membranes plasmiques, ce qui favorise le transport actif du glucose vers le cytoplasme.
- L'insuline diminue les taux des messagers secondaires dans de nombreux tissus : AMPc et  $Ca^{++}$ , ce qui entraîne les effets suivants :
  - activation de la glycogénogénèse
  - inhibition de la glycogénolyse
  - inhibition de la gluconéogénèse (action antagoniste de celle du glucagon et du cortisol)
  - activation de la lipogénèse
  - inhibition de la lipolyse

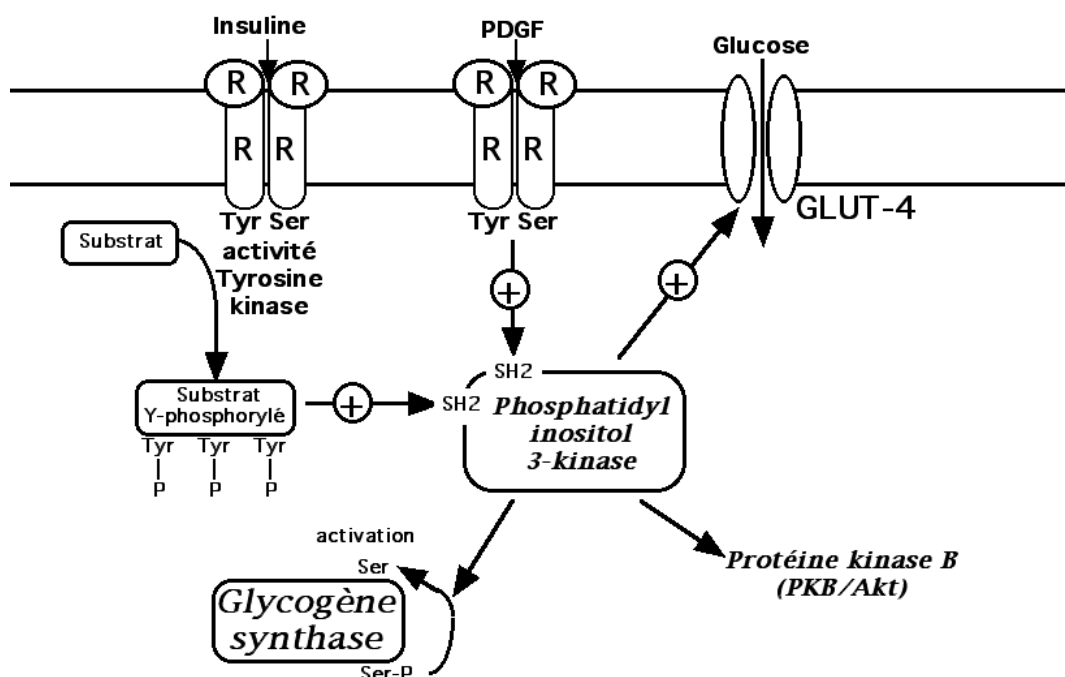
## 4.2 Récepteur de l'Insuline



### MI 51

- En présence de son ligand, le récepteur de l'insuline est un dimère présentant plusieurs sites de phosphorylation dans son domaine cytoplasmique. Il y a sur le récepteur de l'insuline une sérine qui, lorsqu'elle est phosphorylée par une protéine-kinase C (voir « MI 41 » page 68), inhibe la transmission du signal. Lorsque cette sérine n'est pas phosphorylée, elle déclenche une activité enzymatique du récepteur de type tyrosine-protéine-kinase (Y-kinase), qui phosphoryle une tyrosine du récepteur lui-même (autophosphorylation). Cette activité de Y-kinase entraîne la phosphorylation d'autres tyrosines sur des protéines cytoplasmiques. Cette cascade de phosphorylations s'achève par la phosphorylation d'une protéine-kinase spécifique de la stimulation par l'insuline (sur une sérine cette fois). La dernière protéine-kinase stimulée par l'insuline est une sérine-protéine-kinase, qui phosphoryle spécifiquement les phosphoprotéines-phosphatases cytoplasmiques. Celles-ci enfin, hydrolyseront (par exemple) plusieurs sérines phosphorylées de la glycogène synthase, qui deviendra indépendante de taux intracellulaire du glucose-6-phosphate, donc beaucoup plus active.
- Le signal de l'insuline se traduit d'abord par une activité Y-kinase qui contrôle une série de déphosphorylations par les phosphoprotéines-phosphatases.
- L'extinction du signal viendra de la dissociation du couple insuline-récepteur, qui entraîne la dissociation des deux protomères du récepteur, ce qui permettra l'arrêt de l'activité Y-kinase et donc la rephosphorylation des protéines qui avaient été déphosphorylées (exemple : glycogène synthase) sous l'effet de sérine-protéines-kinases dépendant soit de l'AMPc (PKA), soit des diglycérides (PKC) ou du  $Ca^{++}$  (protéine-kinase Calcium-calmoduline dépendante).

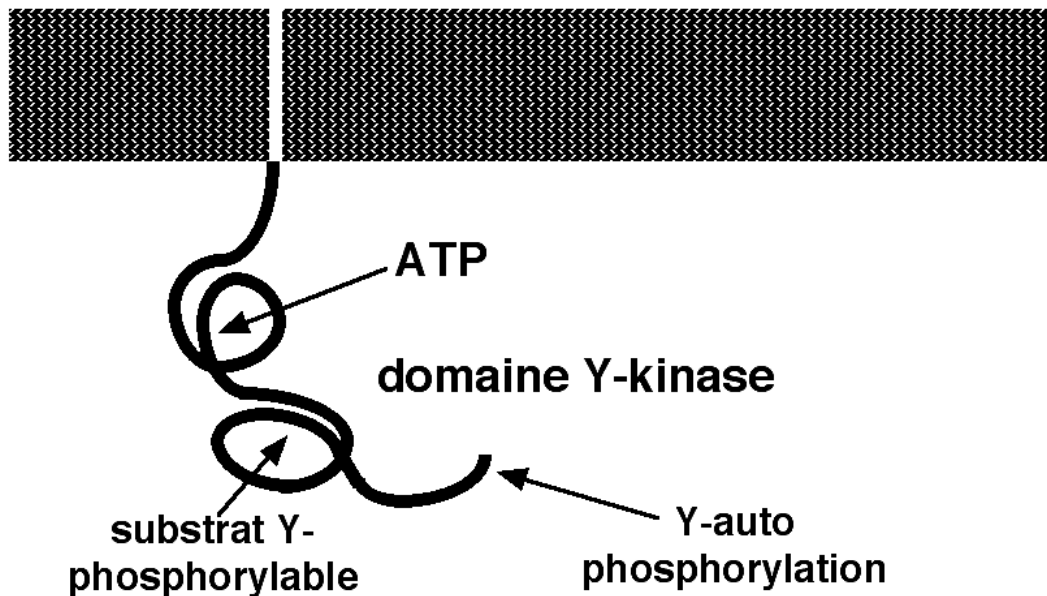
## 4.3 PI3 kinase



### MI 51/1

- Le récepteur de l'insuline phosphoryle les tyrosines des substrats cytoplasmiques. Ces substrats vont à leur tour activer des protéines-kinases, mais aussi d'autres enzymes comme la phosphatidyl-inositol 3-kinase (PI3-kinase), enzyme dont une sous-unité régulatrice (p85) est pourvue de domaine SH2.
- Les récepteurs des facteurs de croissance (PDGF, IGF) par leur activité tyrosine kinase sont capables d'activer également la PI3-kinase.
- La PI3-kinase est une enzyme qui transfère un phosphate de l'ATP sur le carbone 3' de l'inositol des phosphatidyl inositol membranaires.
- L'action de la PI3-kinase sur les phospholipides membranaires conduit à plusieurs effets :
  - translocation des transporteurs GLUT4 vers la membrane, où ils faciliteront le passage du glucose dans la cellule
  - activation de la protéine kinase B (PKB/Akt), point de départ d'une cascade (AKT, S6 kinase) activant les enzymes cibles du cytoplasme.

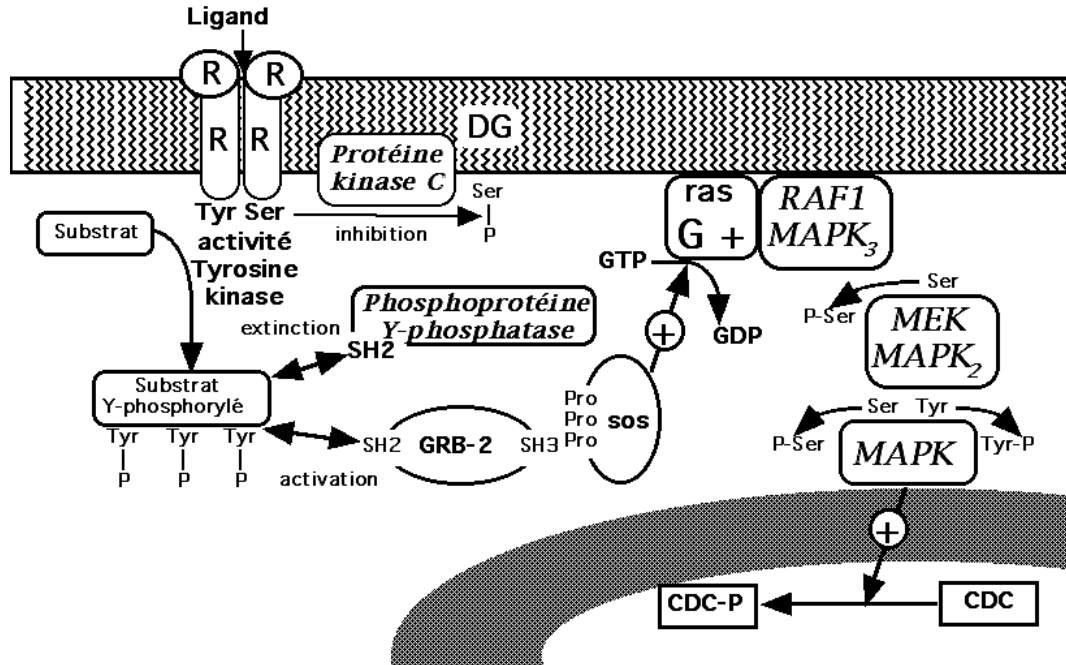
## 4.4 Domaine Y-kinase



### MI 52

- Les récepteurs à activité de protéine tyrosine kinases (Y-kinases) ont, après le domaine transmembranaire, un domaine cytoplasmique responsable de cette activité.
- Dans ce domaine on retrouve un site de liaison de l'ATP, coenzyme donneur de phosphate et un site de liaison du substrat, protéine dont une tyrosine va être phosphorylée sur la fonction phénol. Les récepteurs à activité Y-kinase sont des dimères et chaque protomère est capable de phosphoryler une tyrosine à l'extrémité COOH-terminale de l'autre protomère (auto-phosphorylation).
- En l'absence de ligand, le récepteur retourne à l'état de monomère (déphosphorylé par une protéine-tyrosine-phosphatase), l'autophosphorylation n'est donc plus possible. La refixation du ligand réunit deux protomères du récepteur et déclenche la réaction d'autophosphorylation des deux protomères et la phosphorylation des substrats.

## 4.5 Activation des MAP-kinases



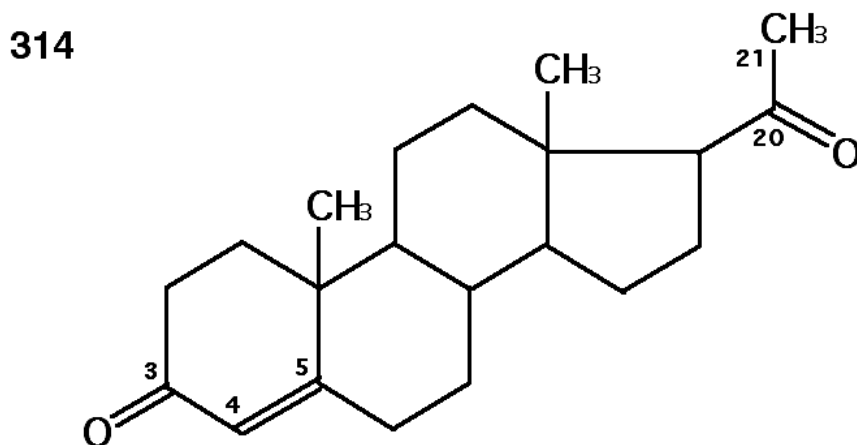
MI 53

- Les MAP-kinases sont des protéine-kinases qui catalysent la phosphorylation des protéines MAP (*mitogen activated proteins*). On les désigne aussi par le sigle ERK (*extracellular signal regulated kinase*).
- Les MAP-kinases s'activent les unes les autres en cascade : la MAP-kinase est activée par une MAP-kinase-kinase, elle-même activée par d'autres : MAP-kinase-kinase, MAP-kinase-kinase-kinase.
- Les MAP-kinases phosphorylent des facteurs trans-activateurs du noyau, mais activent aussi des kinases cytoplasmiques comme la S6-kinase qui active une protéine (S6) de la petite sous-unité des ribosomes.

# Chapitre 5

# Voies des récepteurs nucléaires

## 5.1 Progestérone



**Progesterone**

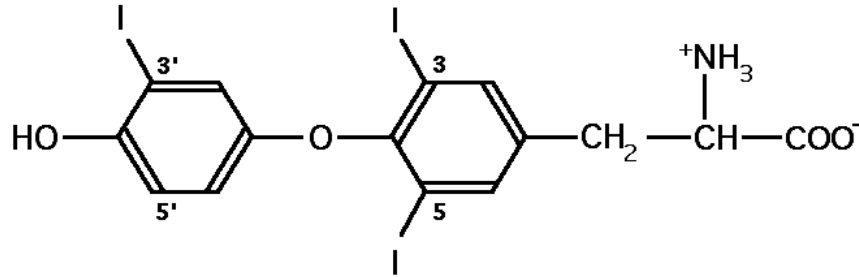
### MI 55

- Hormone stéroïde (3 céto et  $\Delta_{4,5}$ ) à 21 carbones avec deux fonctions cétone (3 et 20)
- La progestérone est synthétisée à partir du cholestérol des LDL, par les ovaires (corps jaune) et le placenta. Elle agit sur les cellules-cibles par l'intermédiaire d'un récepteur nucléaire.
- Hormone progestative, elle favorise la nidation et la grossesse.
- Elle a un effet sur la thermogénèse et provoque un décalage de la température au milieu du cycle menstruel.



## 5.2 Tri-iodothyronine (T3)

651

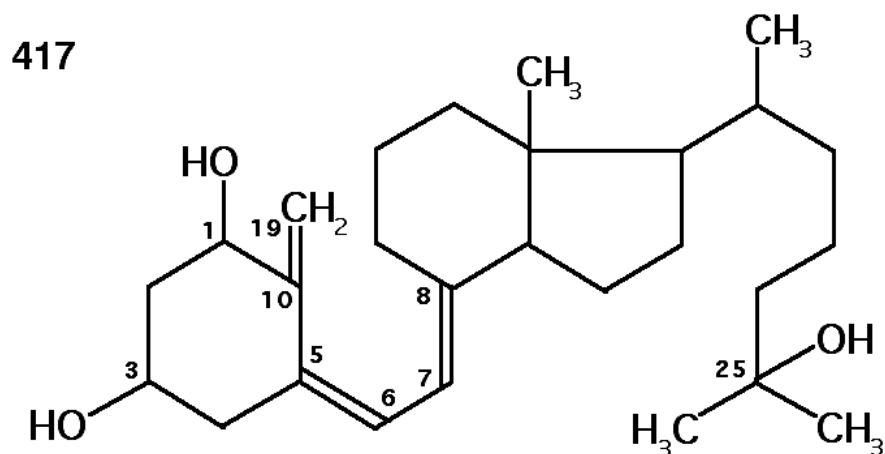


**Tri-iodothyronine  
(T3)**

MI 55/1

- Dérivée de la tyrosine, la 3,5,3' triiodothyronine ou T3 possède en plus un deuxième noyau aromatique et 3 atomes d'iode. Elle est synthétisée et sécrétée par la glande thyroïde.
- Les hormones thyroïdiennes sont des découplants de la chaîne respiratoire mitochondriale, ce qui entraîne une activation des oxydations respiratoires, sans synthèse supplémentaire d'ATP, mais avec production accrue de chaleur.  
Cette activation des oxydations cellulaires entraîne l'activation des voies métaboliques énergétiques : glycolyse et lipolyse.
- Les hormones thyroïdiennes sont aussi des facteurs activateurs de la transcription de certains gènes : par exemple la transcription du gène de la glycérophosphate déshydrogénase des mitochondries, enzyme propre à la navette du glycérophosphate, est induite par les hormones thyroïdiennes.
- La T3 est reconnue par un récepteur nucléaire spécifique. Elle est produite à partir de la T4 (3,5,3',5' tétraiodothyronine) par une désiodase périphérique.

## 5.3 Calcitriol (1,25 diOH-vitamine D<sub>3</sub>)



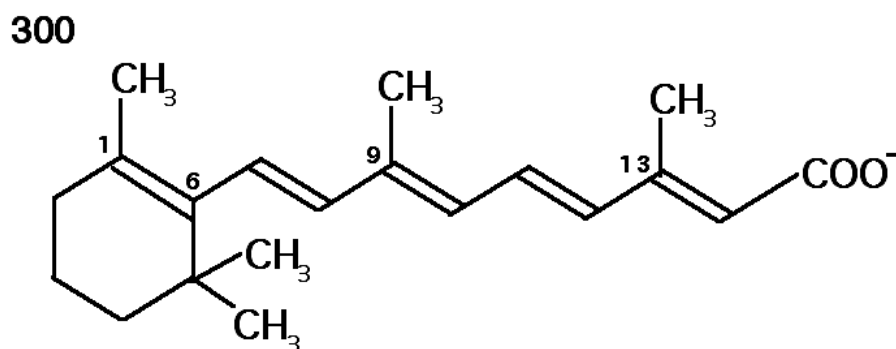
**Calcitriol**

(1, 25 diOH-vitamine D<sub>3</sub>)

**MI 55/2**

- Stérol dérivé des vitamines D avec deux fonctions alcool supplémentaires (1 et 25).
- Le calcitriol est synthétisé à partir de la vitamine D, par le foie et par le rein. Il est reconnu dans les cellules-cibles par un récepteur nucléaire.
- Hormone hypercalcémiante, le calcitriol augmente le taux du Calcium dans le sang.
- Il induit la synthèse des protéines qui fixent et transportent le Calcium. Il augmente le renouvellement du Calcium osseux et favorise l'ossification. Il favorise l'absorption digestive du Calcium.

## 5.4 Rétinoate

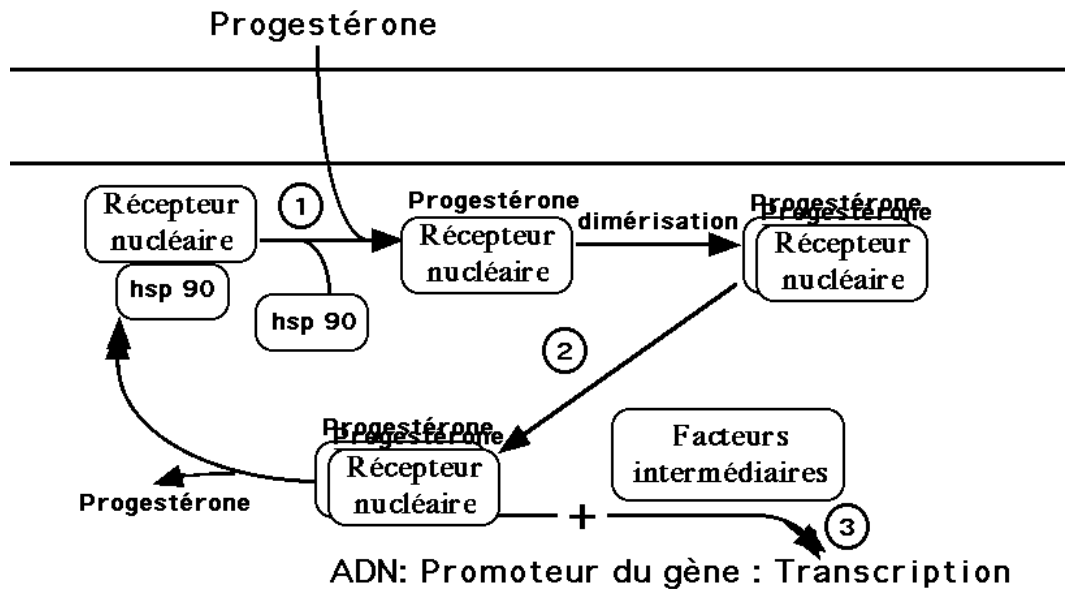


### Rétinoate

#### MI 55/3

- La découverte d'un récepteur nucléaire (CRABP) fixant l'acide rétinoïque, dérivé oxydé de la vitamine A (trans rétinol) a conduit à rechercher les propriétés de cette molécule informationnelle potentielle.
- L'acide rétinoïque, reconnu par son récepteur nucléaire, joue un rôle comme facteur activateur de la transcription pour les gènes capables de fixer le complexe CRABP-rétinoate.
- L'acide rétinoïque est impliqué dans le maintien de l'intégrité de la peau, d'où son emploi pharmacologique actuel (kératolytique).

## 5.5 Récepteurs nucléaires



### MI 56

- Les molécules informationnelles hydrophobes (stéroïdes, stéroïdes, acides gras, rétinol ...) sont capables de franchir les membranes et vont se lier à des récepteurs intracellulaires, les récepteurs nucléaires. Certains de ces récepteurs se lient à l'hormone dans le cytoplasme d'autres dans le noyau.
- Ceux-ci sont normalement liés à une « protéine du choc thermique » (HSP 90) qui les inactive. La formation du complexe récepteur-hormone libère l'hsp 90 et permet à deux récepteurs avec leurs ligands de s'associer en dimère.
- Le complexe va alors se lier à l'ADN en reconnaissant des séquences nucléotidiques spécifiques du promoteur (HRE = Hormone Responsive Element). Cette liaison permet au récepteur d'activer la transcription du gène subséquent. Des facteurs intermédiaires sont quelquefois nécessaires à cette activation de la transcription.
- Des antihormones peuvent inhiber cette voie de transmission du signal en plusieurs points
  1. en inhibant la dissociation de l'hsp 90
  2. en inhibant la liaison du complexe récepteur-hormone sur l'ADN (exemple : RU-486)
  3. en inhibant l'activation de la transcription.

## 5.6 Protéines chaperonnes

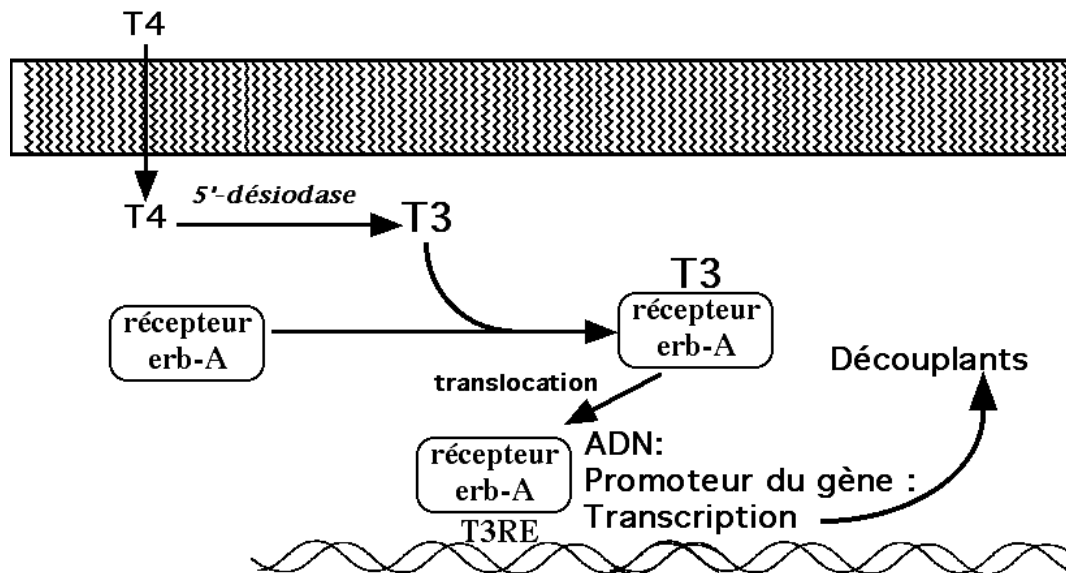
### Protéines chaperonnes

- **Protéines qui par leur liaison avec d'autres protéines permettent d'imposer à ces dernières une structure secondaire, tertiaire ou quaternaire spécifique.**
- Certaines sont induites par la chaleur (choc thermique)
- Conformation des protéines naissantes (HSP60), Transport transmembranaire des protéines, Démantèlement des vésicules → endosomes (HSP 70), Inhibition des récepteurs nucléaires (HSP90),...

#### MI 57

- Les molécules chaperonnes sont des protéines qui se lient aux protéines naissantes à la sortie des ribosomes pour leur permettre de prendre une configuration spatiale spécifique. De la même façon elles inhibent certaines liaisons protéine-protéine indésirables pour la fonction. Elles permettent aussi de transconformer certaines protéines pour assurer le passage au travers des membranes comme la membrane interne des mitochondries.
- La protéine HSP70 (70 kDa) est une des protéines du complexe majeur d'histocompatibilité. Elle joue un rôle spécifique dans l'évolution des vésicules membranaires vers les endosomes.
- La protéine HSP90 (90 kDa) est l'inhibiteur physiologique des récepteurs de certaines hormones stéroïdes (progestérone, glucocorticostéroïdes). Elle se fixe sur le domaine de ces récepteurs nucléaires qui permet la liaison avec l'ADN des promoteurs (élément trans-activateur) ; elle est détachée de ce domaine par l'hormone, ce qui permet la dimérisation du récepteur et sa fixation sur l'élément cis-régulateur du promoteur.

## 5.7 T4/T3->erb-A->découplants



### MI 58

- Les hormones thyroïdiennes franchissent la membrane plasmique grâce aux transporteurs spécifiques des acides aminés.
- Parvenue dans le cytoplasme, la thyroxine (T4) est activée par une 5' désiodase qui la transforme en T3. La T3 passe alors dans le noyau.
- Les récepteurs des hormones thyroïdiennes sont fixés au DNA, comme des facteurs trans régulateurs, sur un élément cis régulateur T3RE du promoteur d'un gène. Lors de la liaison de l'hormone sur le récepteur, le gène situé en aval sera induit ou réprimé.
- Les gènes dont la transcription est régulée par les hormones thyroïdiennes sont des gènes de la thermogénèse : protéines découplantes, cycles futiles, navette du glycéro-phosphate, mais aussi des gènes intervenant dans l'embryogénèse, la croissance (expression du gène de l'hormone de croissance) et le développement cérébral.

# Chapitre 6

## Stimulines, libérines, neurotransmetteurs

## 6.1 Stimuline

### STIMULINE

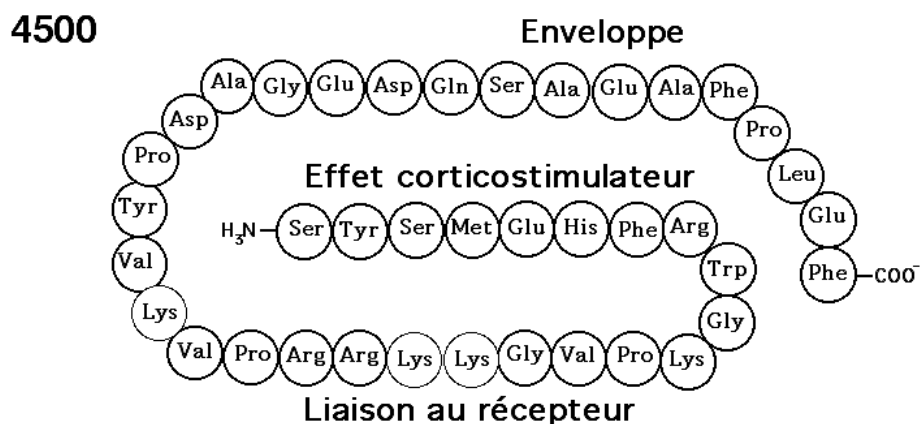
- **Hormone dont le tissu-cible est une glande endocrine.**

#### MI 60

- Les glandes endocrines produisent souvent les hormones en réponse à un signal qui leur est porté par une autre hormone (stimuline).
- L'hypophyse est une glande endocrine qui produit de nombreuses stimulines.
- Les glandes endocrines qui reçoivent le signal d'une stimuline, amplifient ce signal en produisant spécifiquement une hormone.



## 6.2 Corticotropine = ACTH

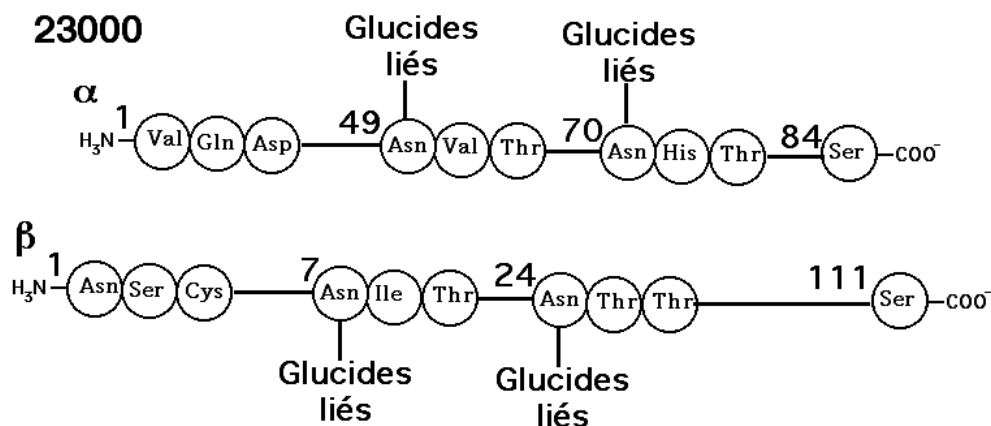


### Corticotropine = ACTH

#### MI 61

- La corticostimuline ou hormone adrénocorticotrope (ACTH) est un peptide de 39 acides aminés d'une masse de 4500 daltons résultant de l'hydrolyse partielle du domaine central de la proopiomélanocortine (POMC).
- Elle est sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulée par la *corticotropin releasing hormone* (= CRH). Sa synthèse est rétroinhibée par les produits de ses cellules-cibles, les glucocorticoïdes naturels : cortisol, cortisone, ou synthétiques : prednisolone, triamcinolone, dexaméthasone.
- La molécule comporte trois domaines : de l'acide aminé 1 à l'acide aminé 10 le message corticostimulateur, du 11 au 24 la partie reconnue par le récepteur et du 25 au 39 un domaine extérieur responsable de l'antigénicité et de la liaison avec les protéines du plasma.
- La corticostimuline ou ACTH agit sur les corticosurrénales, par l'intermédiaire de l'adényl-cyclase :
  - augmentation du poids de la glande
  - activation de la voie de synthèse des glucocorticoïdes
  - activation de la synthèse de l'aldostérone.

## 6.3 Hormone Folliculo Stimulante = FSH

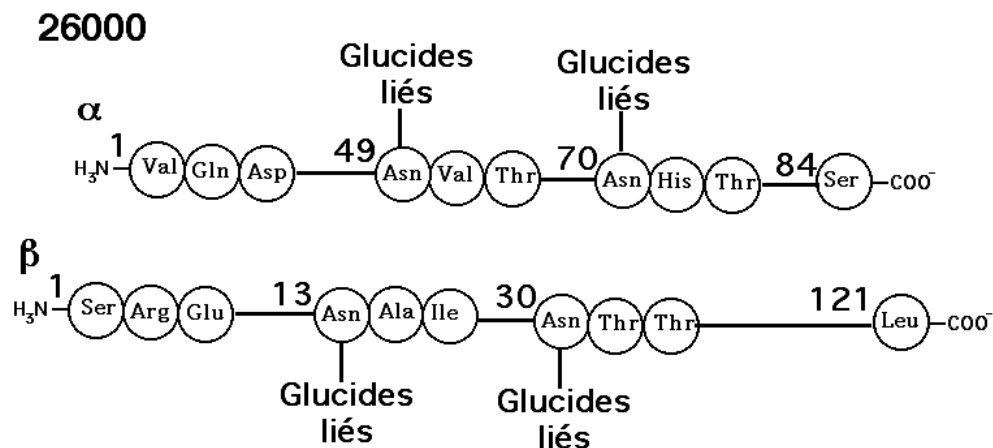


### Hormone Folliculo Stimulante = FSH

#### MI 61/1

- L'hormone folliculo-stimulante (FSH) est une glycoprotéine à deux sous-unités ( $\alpha$  et  $\beta$ ) d'une masse totale de 23000 daltons. La sous-unité  $\alpha$  est commune à plusieurs hormones : TSH, FSH, HCG...
- Elle est sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulée par la *gonadotrophine releasing hormone* (= Gn-RH). Sa synthèse est rétroinhibée par les produits de ses cellules-cibles, les hormones sexuelles (œstradiol, testostérone, ...) et par l'inhibine (libérine antagoniste de la Gn-RH).
- L'hormone folliculo-stimulante ou FSH agit sur les ovaires :
  - croissance et maturation du follicule
  - augmentation du nombre de récepteurs de la LH
  - croissance des cellules productrices de stéroïdes
- ou sur les testicules : augmentation du poids des glandes.
- L'hormone folliculo-stimulante agit aussi sur le système cardio-vasculaire : elle est la cause des bouffées de chaleur de la ménopause.
- Les effets de la FSH sont transmis par l'AMPC et l'inositol triphosphate. Elle inhibe la production du GMPc dans les cellules-cibles.

## 6.4 Hormone Luteinisante = LH

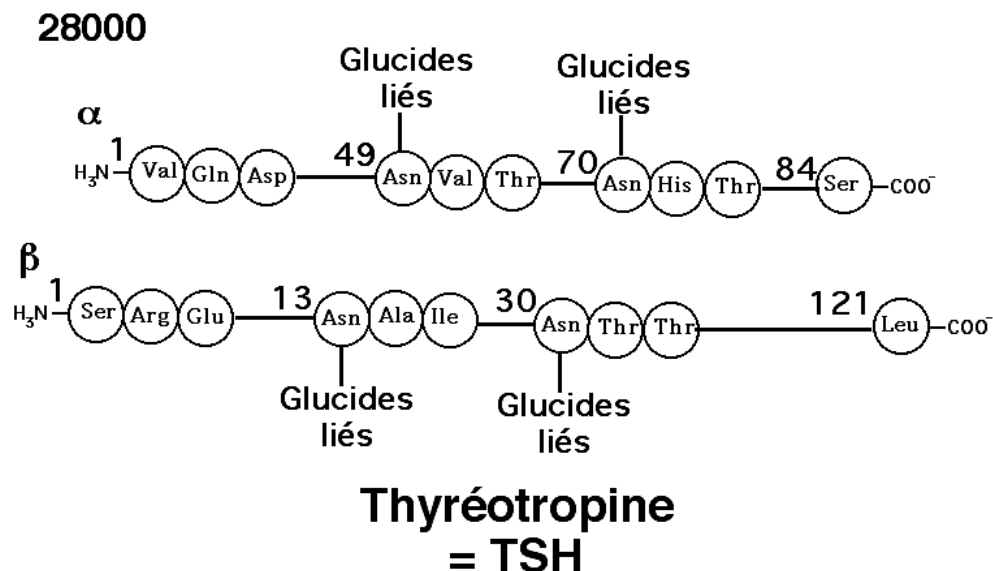


### Hormone Luteinisante = LH

#### MI 61/2

- L'hormone luteinisante (LH ou ICSH) est une glycoprotéine à deux sous-unités ( $\alpha$  et  $\beta$ ) d'une masse totale de 26000 daltons. La sous-unité  $\alpha$  est commune à plusieurs hormones : TSH, FSH, HCG...
- Elle est sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulée par la *gonadotrophine releasing hormone* (= Gn-RH). Sa synthèse est rétroinhibée par les produits de ses cellules-cibles, les hormones sexuelles (progestérone, œstradiol, testostérone, ...).
- L'hormone luteinisante agit sur de nombreux organes-cibles :
  - testicules : maturation des spermatozoïdes, augmentation du tissu interstitiel, activation de la sécrétion de testostérone
  - prostate : augmentation de poids
  - ovaire : en synergie avec la FSH, sécrétion d'œstrone, œstradiol, ponte ovulaire
  - corps jaune : production de progestérone, œstradiol, 17 $\alpha$ -OH-progestérone, androstènedione

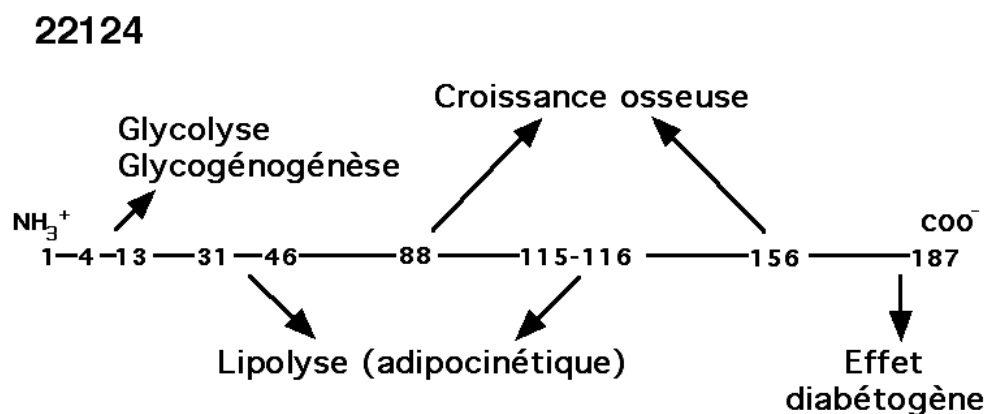
## 6.5 Thyréotropine = TSH



### MI 61/3

- La thyrotropine (TSH) est une glycoprotéine à deux sous-unités ( $\alpha$  et  $\beta$ ) d'une masse totale de 28000 daltons. La sous-unité  $\alpha$  est commune à plusieurs hormones : LH, FSH, HCG...
- Elle est sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulée par la *thyrotropin releasing hormone* (= TRH). Sa synthèse est rétroinhibée par les produits de ses cellules-cibles, les hormones thyroïdiennes (T4 et surtout T3).
- La thyrotropine agit sur la thyroïde en y augmentant le taux de l'AMP cyclique :
  - action sur la synthèse des hormones thyroïdiennes : captation de l'iode, synthèse de MIT et de DIT, condensation des radicaux aromatiques, protéolyse de la thyroglobuline, recyclage de l'iode
  - activation du métabolisme général de la glande thyroïde : respiration, glycolyse et voie des pentoses, renouvellement des phospholipides, transcription, pompes à Sodium.
- La thyrotropine est aussi une hormone adipocinétique.

## 6.6 Hormone de croissance = GH

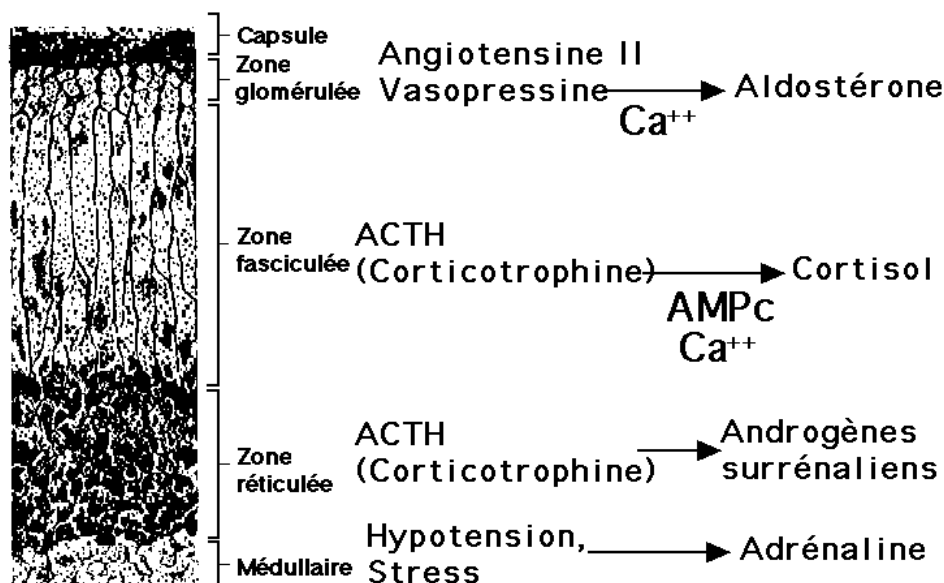


### Hormone de croissance = GH

#### MI 61/4

- L'hormone de croissance (somatotropine) naturelle est une protéine de 187 acides aminés d'une masse de 22124 daltons.
- Elle est sécrétée par l'hypophyse antérieure stimulée par la somatolibérine (= GH-RH) lors de l'effort ou d'une baisse du taux de glucose dans le sang (hypoglycémie) et inhibée par la somatostatine.
- L'hormone de croissance agit sur de nombreux organes-cibles :
  - augmentation de la captation des acides aminés du glucose et de la synthèse des protéines, en synergie obligatoire avec l'insuline
  - augmentation de l'activité des cartilages de conjugaison
  - augmentation du renouvellement du collagène (→ hydroxyprolinurie)
  - hydrolyse des triglycérides du tissu adipeux (adipocinétique).

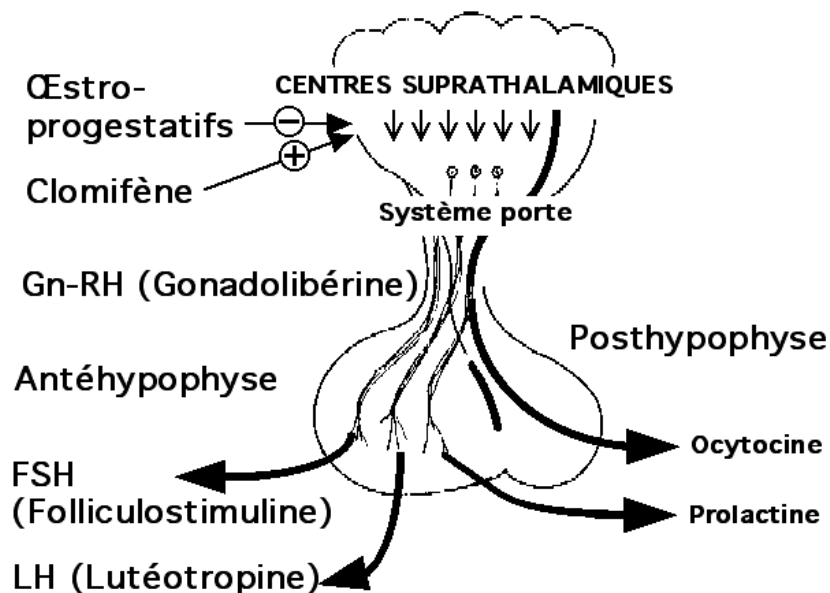
## 6.7 Régulation des surrénales



### MI 62

- La régulation de la production des stéroïdes surrénaliens est un exemple d'axe hypothalamo-hypophyso-endocrinien.
- L'enzyme-clé des voies de biosynthèse des minéralocorticostéroïdes (aldostérone) ou des glucocorticostéroïdes (cortisol, cortisone, corticostérone) est la 20,22-cholestérol hydroxylase.
- Dans la zone glomérulée de la corticosurrénale l'angiotensine II ou la vasopressine activent par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à une phospholipase et à une protéine kinase C, la synthèse de l'aldostérone et sa sécrétion.
- Dans la zone fasciculée, l'ACTH ou les peptides analogues activent par l'intermédiaire d'un récepteur couplé à l'adényl-cyclase et à une protéine kinase A, la synthèse du cortisol et sa sécrétion.
- Dans la zone réticulée, l'ACTH active la synthèse des androgènes surrénaliens (déhydroépiandrostérone ou DHEA, sulfate de DHEA, 11 $\beta$ OH-androstènedione et adrénostérone) qui ont un rôle mineur d'hormones masculinisantes.
- Dans la médullaire enfin, l'hypotension artérielle ou les autres formes de stress, permettent la synthèse et la sécrétion de l'adrénaline.

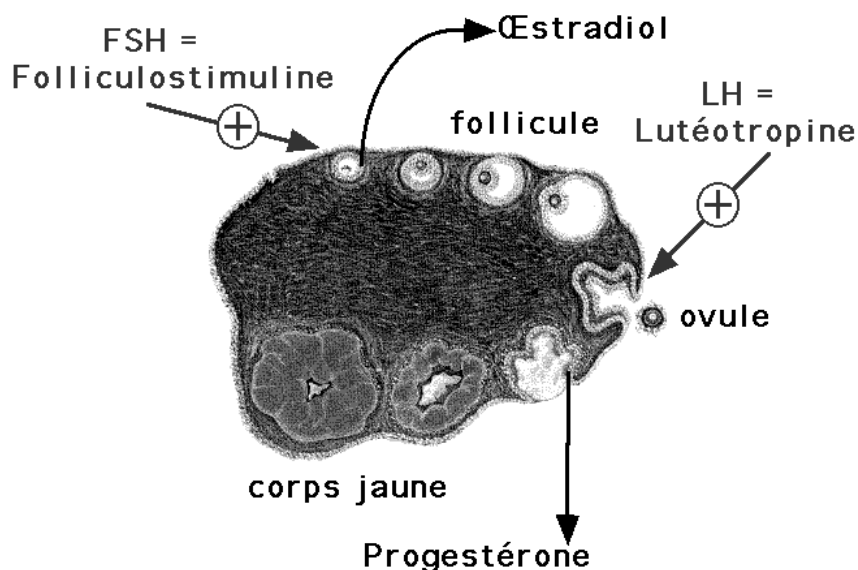
## 6.8 Régulation des gonadostimulines



MI 62/1

- L'hypophyse participe à la régulation des hormones du cycle menstruel et de la grossesse, sous l'effet des neurohormones. C'est un exemple d'axe hypothalamo-hypophyso-endocrinien.
- L'hypothalamus possède des récepteurs sensibles aux œstrogènes dont le taux, s'il est bas, entraîne la production de GnRH (*gonadic releasing hormone*). Un apport pharmacologique d'œstrogènes (pilule anticonceptionnelle) empêche cette synthèse. Le clomifène est un médicament inhibiteur de ces récepteurs hypothalamiques, utilisé pour déclencher artificiellement une ovulation chez les femmes infertiles.
- La GnRH est un peptide de 10 acides aminés (pyroGlu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-CONH<sub>2</sub>) qui active la production des gonadostimulines (FSH et LH) par l'antéhypophyse.
- Le récepteur de la GnRH dans l'antéhypophyse transmet le message permettant la synthèse des stimulines.
- L'hypothalamus produit à la fin de la grossesse un peptide appelé ocytocine, qui est transporté vers la post hypophyse puis sécrété dans le plasma pour induire la contraction utérine. Ensuite l'ocytocine agit aussi sur les glandes mammaires pour induire la lactation.
- Au moment de la lactation l'antéhypophyse sécrète aussi la prolactine, protéine hormonale de 198 acides aminés, qui agit sur la glande mammaire en synergie avec l'ocytocine et les gonadostéroïdes. La prolactine, à doses élevées, inhibe l'ovulation.

## 6.9 Régulation des gonades

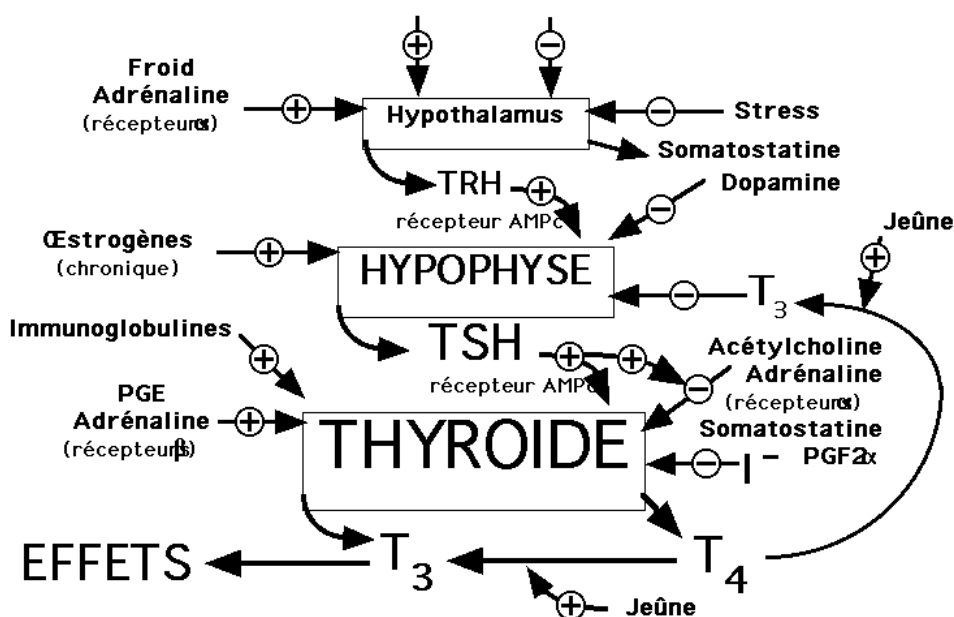


### MI 62/2

- Au début du cycle menstruel, la FSH produite par l'hypophyse active le développement d'un follicule (phase folliculaire) et induit l'expression des récepteurs de la LH. L'œstradiol produit par le follicule déclenche la sécrétion rapide de LH vers le 14<sup>ème</sup> jour du cycle, qui conduit à l'ovulation.
- La LH durant la seconde partie du cycle poursuit la stimulation du corps jaune qui produit de la progestérone et des œstrogènes (phase lutéale), hormones qui permettent la nidation et le début de la grossesse.
- Les testicules répondent aussi à la stimulation par la LH (ou ICSH) en présence de la FSH par une activation de la maturation des spermatozoïdes et une activation de la production des hormones androgènes par le tissu interstitiel. La prostate augmente de poids.
- La FSH a aussi une action vasomotrice (bouffées de chaleur).



## 6.10 Régulation des hormones thyroïdiennes



### MI 62/3

- La régulation de la production des hormones thyroïdiennes est un exemple d'axe hypothalamo-hypophysaire-endocrinien.
- L'hypothalamus reçoit des signaux noradrénergiques qui activent la production d'une libérine, la TRH pour activer l'hypophyse. La production de somatostatine a un effet opposé.
- L'hypophyse reçoit les signaux de la TRH (récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à l'acétyl cyclase) pour synthétiser et sécréter la TSH. Un taux élevé de T<sub>4</sub> (transformé en T<sub>3</sub> dans la glande) rétroinhibe cette production. Les œstrogènes ont aussi un effet activateur, et l'inhibition peut résulter aussi de l'action directe de T<sub>3</sub>, de la somatostatine et de la dopamine.
- La thyroïde enfin répond à la TSH grâce à un récepteur à sept domaines transmembranaires couplé à l'acétyl cyclase, qui a de multiples effets allant de la captation de l'iode à la sécrétion de T<sub>4</sub> et de T<sub>3</sub>. Cette production est aussi activée par des immunoglobulines thyrostimulantes et inhibée par les iodures. Les catécholamines (récepteur β) et les prostaglandines ont un effet activateur, la somatostatine et l'acétyl-choline sont inhibitrices.
- Le jeûne enfin favorise la 5' désiodase qui permet l'activation du signal au niveau des cellules-cibles (T<sub>4</sub> → T<sub>3</sub>) et les effets de ces hormones.

## 6.11 Neuropeptide

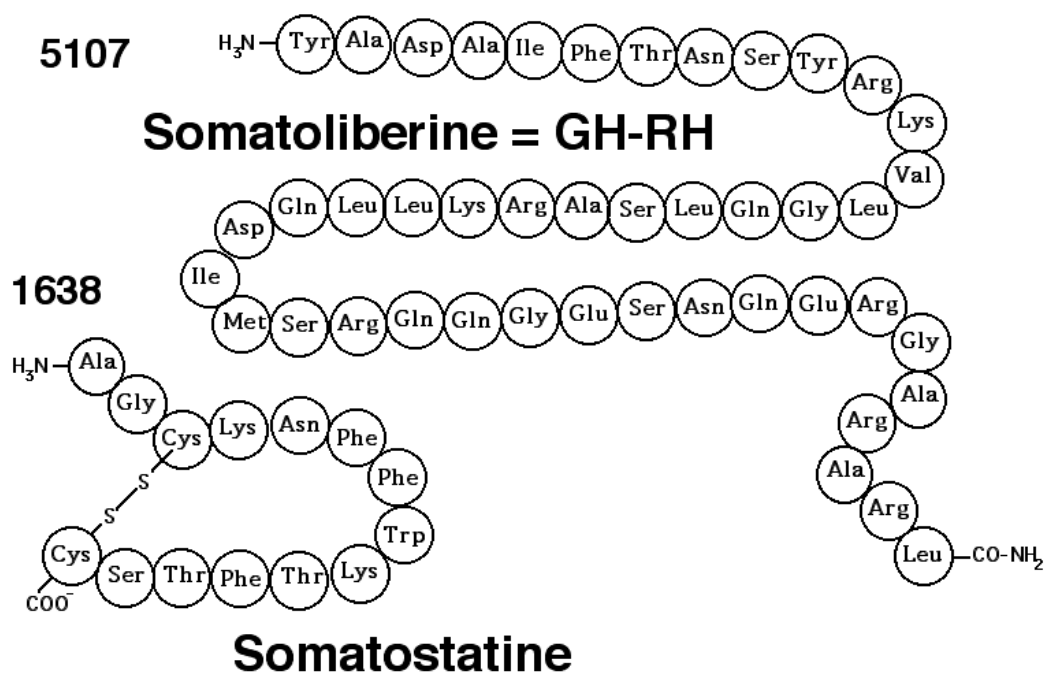
### NEUROPEPTIDE

- **Hormone ou stimuline produite par des cellules du système nerveux.**

#### MI 63

- Le système nerveux est capable de produire de nombreuses molécules informationnelles.
- Certaines de ces molécules seront reconnues par des cellules-cibles en dehors du système nerveux : ce sont les neuropeptides.
- Les neuropeptides de l'hypothalamus sont reconnus par une glande endocrine, l'hypophyse et agissent comme des stimulines. On les appelle les libérines ou inhibines (« *releasing factors* » ou « *releasing hormones* »).

## 6.12 Somatolibérine = GH-RH

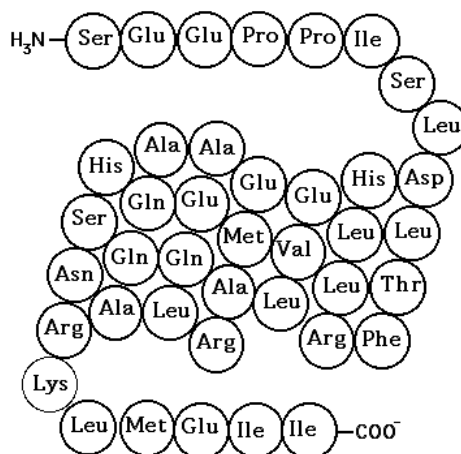


### MI 64

- Peptide de 44 acides aminés synthétisé par l'hypothalamus et diffusant dans le système porte hypothalamo-hypophysaire.
- Son organe-cible est l'hypophyse où elle stimule la synthèse et la sécrétion de l'hormone de croissance (somatotropine).
- La somatostatine est un peptide de 14 acides aminés (masse 1638 daltons) qui par la même voie inhibe au contraire la production de l'hormone de croissance et agit également sur le pancréas endocrine pour inhiber la sécrétion de l'insuline et du glucagon.

## 6.13 Exemple de libérine : la corticolibérine (CRH)

4757

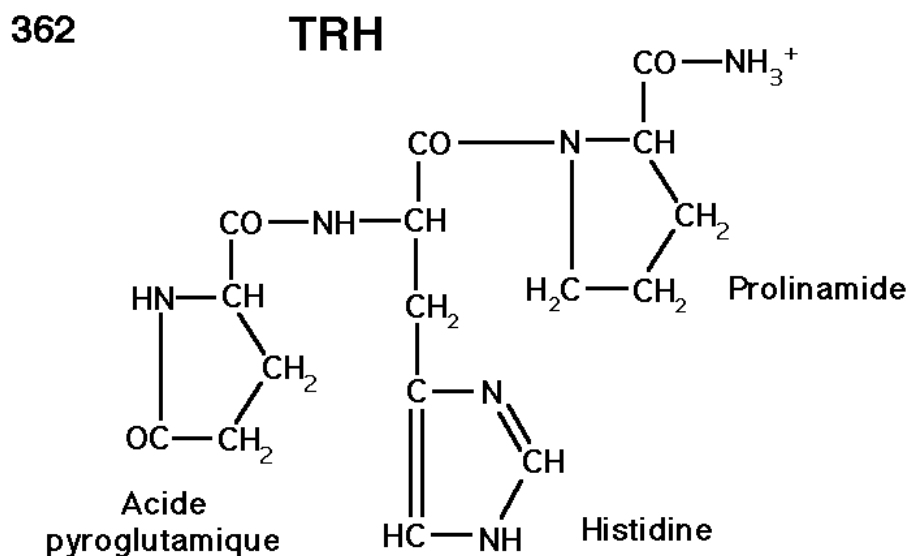


**Corticolibérine**  
= CRF

**MI 64/1**

- Peptide de 41 acides aminés synthétisé par l'hypothalamus et diffusant dans le système porte hypothalamo-hypophysaire.
- Son organe-cible est l'hypophyse où elle stimule la synthèse et la sécrétion de la proopiomélanocortine.
- Par protéolyse, la proopiomélanocortine sera ensuite fragmentée en plusieurs peptides hormonaux dont la corticostimuline.

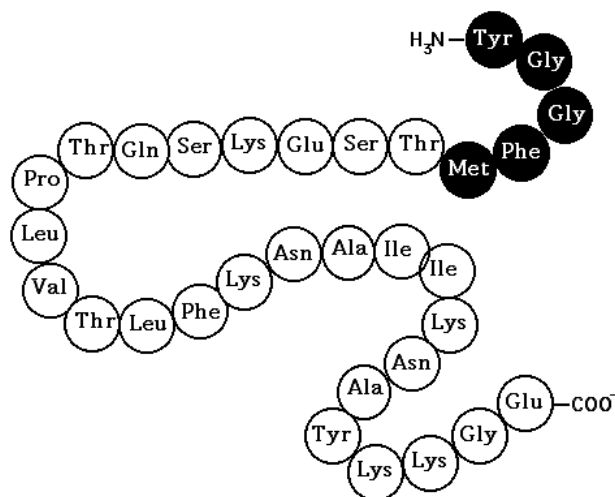
## 6.14 Thyréolibérine = TRH



### MI 64/2

- Dans le corps humain des peptides synthétisés et sécrétés par les cellules nerveuses servent à transmettre des signaux entre les cellules (molécules informationnelles). Beaucoup de ces peptides sont protégés à leur extrémités pour être résistants aux enzymes protéolytiques : aminopeptidases et carboxypeptidases.
- La *Thyrotropin Releasing Hormone* est un tripeptide constitué de l'acide pyroglutamique, de l'histidine et de la proline, liés par des liaisons peptidiques. La fonction amine de l'acide glutamique est bloquée par la formation du cycle pyroglutamique, et la fonction acide de la proline est bloquée par une molécule d'ammoniaque (amidification). La TRH est donc la pyroglutamyl-histidinyl-prolinamide. Noter la similitude des trois cycles.
- La TRH est produite par les cellules de l'hypothalamus et agit sur l'hypophyse pour stimuler la production de la thyrostimuline (thyrotropin).

## 6.15 $\beta$ -endorphine



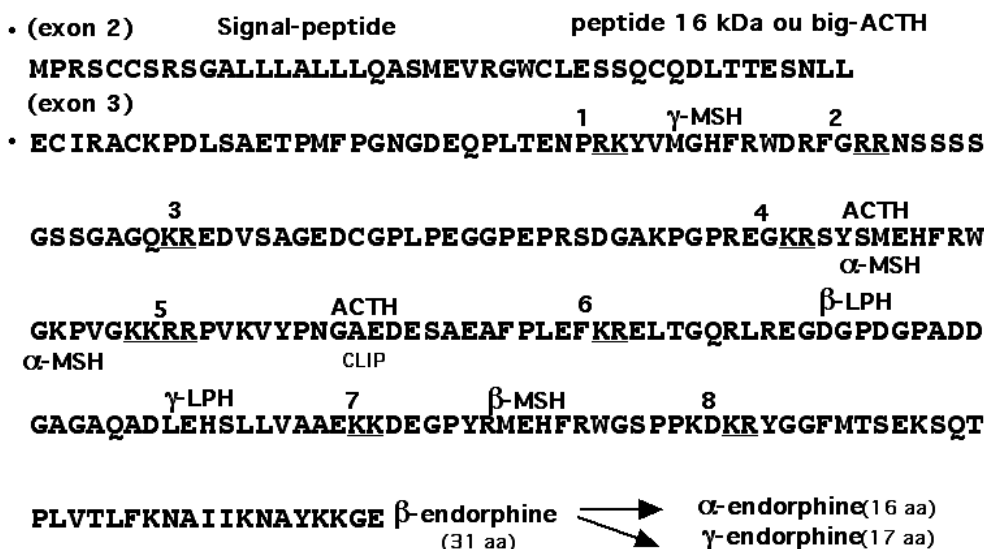
### $\beta$ -endorphine

#### MI 65

- La  $\beta$ -endorphine est un opioïde naturel de 31 acides aminés, résultant de l'hydrolyse partielle du fragment COOH-terminal de la proopiomélanocortine (POMC).
- L'extrémité N-terminale (les cinq premiers acides aminés) ou enképhaline a une fonction d'opioïde naturel (augmentation du seuil de la douleur) d'où le nom de la molécule, tiré de l'anglais : endogenous morphine.
- Elle est sécrétée par le système nerveux central (striatum) mais aussi par la médullosurrénale.

## 6.16 Proopiomélanocortine (POMC)

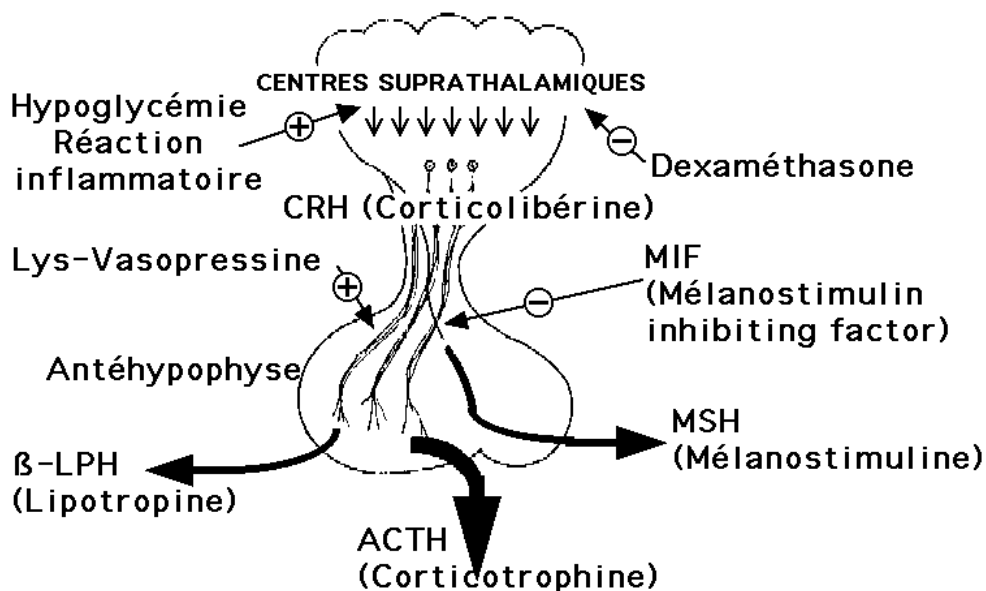
### Proopiomélanocortine (POMC)



#### MI 66

- La proopiomélanocortine (POMC) est le produit d'un gène exprimé dans l'hypophyse. La protéolyse de la POMC aboutira à la sécrétion de plusieurs peptides hormonaux ou stimulines. Après la coupure du peptide d'adressage et une première hydrolyse (site 6), la prohormone ou big-ACTH a encore une masse de 16 kilodaltons. Les protéases reconnaissent ensuite les sites (1 à 8) formés de deux acides aminés basiques : LysLys (KK), LysArg (KR), ArgLys (RK) et ArgArg (RR).
- L'ACTH, sécrété par le lobe antérieur contient 39 acides aminés (entre les sites d'hydrolyse 4 et 6).
- Dans le lobe intermédiaire à partir de l'ACTH, l'hydrolyse du site 5 isole l' $\alpha$ -MSH ou hormone mélanostimulante et le CLIP (*cortotropin like intermediate lobe peptide*). La partie NH<sub>2</sub>-terminale du big-ACTH est le précurseur de la  $\gamma$ -MSH (11 aa entre les sites 1 et 2).
- La partie COOH-terminale de la POMC est le précurseur des lipotropines ( $\beta$ -LPH = 91 aa après le site 6, puis  $\gamma$ -LPH = 58 aa entre les sites 6 et 8), de la  $\beta$ -MSH (= 22 aa entre les sites 7 et 8) et des endorphines ( $\beta$ -endorphine = 31 aa après le site 8, dont la partie NH<sub>2</sub>-terminale donne les  $\gamma$ -endorphine = 17aa et  $\alpha$ -endorphine = 16aa). Les lipotropines sont des hormones adipocinétiques sécrétées par l'hypophyse antérieure. Les endorphines sont des peptides opioïdes sécrétées par l'encéphale.

## 6.17 Régulation de la POMC



### MI 66/1

- L'expression du gène de la proopiomélanocortine est un exemple d'axe hypothalamo-hypophysé-endocrinien.
- L'hypothalamus reçoit des signaux neuroendocriniens en réponse au stress, à l'hypoglycémie et au syndrome inflammatoire. Il en résulte une production de CRH dans les vaisseaux portes de la tige pituitaire. Les glucocorticoïdes circulants (cortisol, dexaméthasone) inhibent la sécrétion de la CRH.
- La CRH active la synthèse et la maturation de la POMC dans les différents lobes de l'hypophyse. Il en résulte une sécrétion de lipotropines et d'ACTH par le lobe antérieur et de mélanotropines par le lobe intermédiaire. L'ACTH ayant toujours des effets secondaires de type minéralocorticoïde ou mélanostimulant, les vasopressines activent l'effet du CRH et le MIF l'inhibe.



## 6.18 Neurotransmetteur

### NEUROTRANSMETTEUR

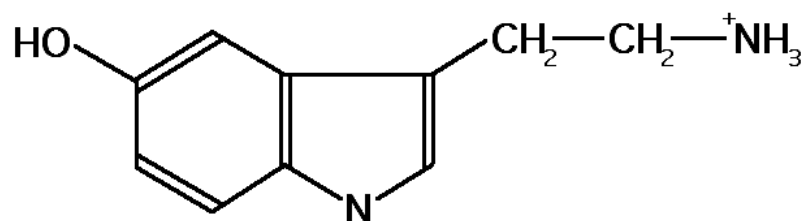
- **Molécule informationnelle sécrétée par un neurone au niveau d'une synapse et reconnue par un récepteur du neurone distal pour déclencher une dépolarisation de sa membrane : transmission de l'influx nerveux**

#### MI 70

- D'autres molécules informationnelles émises par les cellules nerveuses (neurotransmetteurs ou neuromédiateurs) sont destinées à transmettre un signal d'un neurone à un neurone voisin (synapse).
- Les neurotransmetteurs sont synthétisés par le premier neurone puis accumulés dans des vésicules présynaptiques juste en-dessous de la membrane synaptique. Lors de l'arrivée de l'onde de dépolarisation (influx nerveux), ces vésicules fusionnent avec la membrane et libèrent les neurotransmetteurs dans l'espace interneuronal. Les neurotransmetteurs sont reconnus par des récepteurs spécifiques du neurone distal ce qui déclenche dans la membrane de ce neurone distal une nouvelle onde de dépolarisation. Le signal a été transmis.

## 6.19 Sérotonine

176



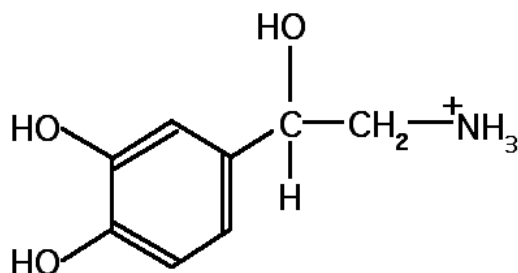
### Sérotonine

#### MI 71

- La sérotonine ou 5-OH-tryptamine est un dérivé du tryptophane, par hydroxylation du Carbone n°5 (5-OH-tryptophane) puis décarboxylation. Cette voie métabolique existe dans les neurones sérotoninergiques dont cette molécule est le neurotransmetteur spécifique.
- La sérotonine intervient dans les mécanismes nerveux du sommeil. Elle est vasoconstrictrice et hypertensive. Elle est libérée également lors du processus inflammatoire et du choc anaphylactique.
- La sérotonine est synthétisée par les cellules argentaffines de l'intestin, puis transportée par les plaquettes et les mastocytes et enfin stockée dans les tissus.

## 6.20 Noradrénaline (Norepinephrine)

169



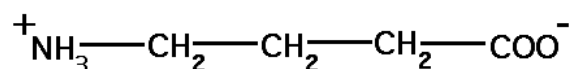
**Noradrénaline  
(Norepinephrine)**

### MI 71/1

- La noradrénaline est une catécholamine (noyau aromatique, deux fonctions phénol, chaîne latérale) avec une fonction alcool sur le carbone  $\beta$  et une amine en bout de chaîne.
- La noradrénaline est un neurotransmetteur dérivé de la Phénylalanine ou de la Tyrosine et sécrétée par les synapses des neurones noradrénergiques du système nerveux central, par les neurones post-ganglionnaires du système orthosympathique et par la médullosurrénale.
- Les neurones noradrénergiques post-ganglionnaires du système orthosympathique commandent principalement les muscles lisses des vaisseaux sanguins, des bronches et de nombreux viscères abdominaux.

## 6.21 Gamma Amino-Butyric Acid = GABA

103



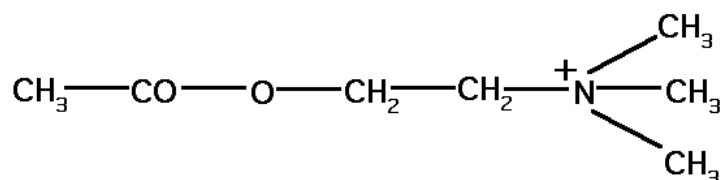
### Gamma Amino-Butyric Acid = GABA

#### MI 71/2

- L'acide  $\gamma$ -amino-butyrique est produit par décarboxylation de l'acide glutamique (Glu décarboxylase, *E.C. 4.1.1.15*) ou par transamination du succinaldéhyde. Il est le neurotransmetteur spécifique des neurones « gabaergiques », exerçant un effet inhibiteur sur les autres neuro-transmissions.
- Il est employé en pharmacologie comme antihypertenseur.

## 6.22 Acétyl-Choline

146

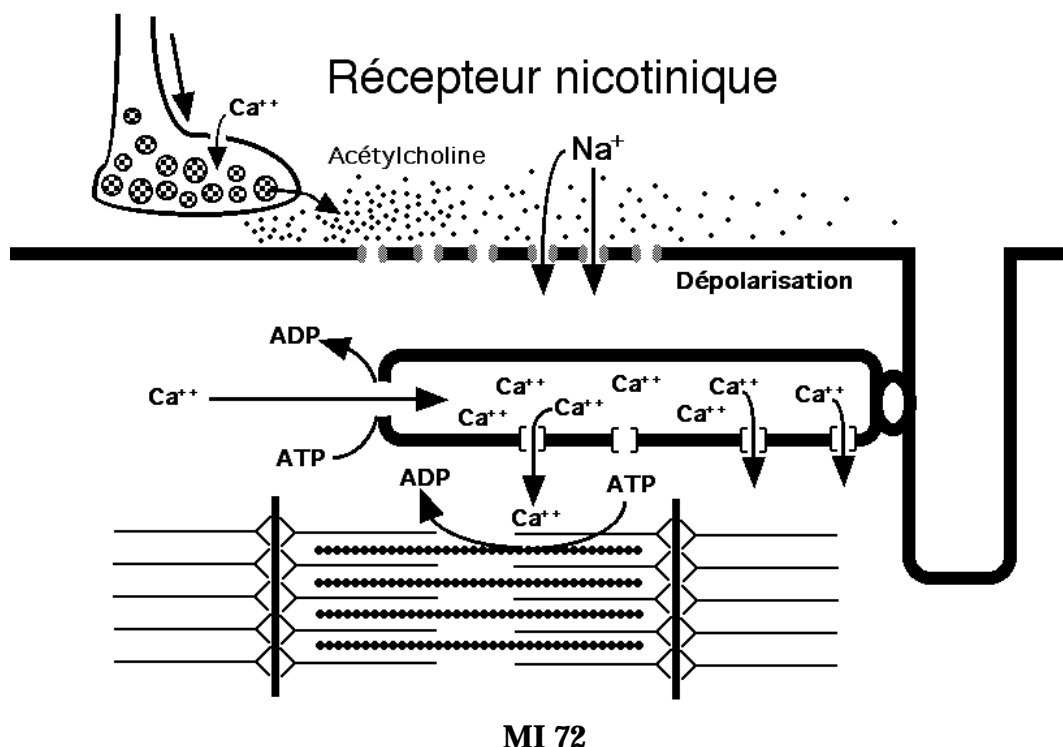


### Acétyl-Choline

#### MI 71/3

- L'acétyl-choline est le produit de la choline acétyl transférase des neurones cholinergiques.
- Elle est sécrétée dans les espaces intersynaptiques comme neuro médiateur. Elle agit par l'intermédiaire de l'AMP cyclique ou du système  $\text{Ca}^{++}$ -calmoduline (second messagers). Elle provoque une dépolarisation de la cellule nerveuse distale par ouverture de canaux ioniques laissant entrer le  $\text{Na}^+$  et sortir le  $\text{K}^+$ .
- Les récepteurs cholinergiques (dont l'acétyl-choline est le ligand) sont appelé récepteurs nicotiniques (inhibés par la nicotine, alcaloïde du tabac). Ils sont présents dans le cerveau, la moelle épinière, les fibres nerveuses parasympathiques et dans la synapse entre le premier et le second neurone des fibres sympathiques. Ils agissent directement sur l'ouverture des canaux ioniques.
- D'autres récepteurs cholinergiques, dits récepteurs muscariniques (inhibés par la muscarine, alcaloïde de *Amanita muscarina*, champignon vénéneux) agissent soit en inhibant l'adénylcyclase par une protéine  $\text{Gi}$ , soit en activant la phospholipase C membranaire. On en rencontre dans le cerveau les glandes exocrines et les muscles lisses.
- L'acétyl-choline est rapidement détruite par la cholinestérase dans la fente synaptique.

## 6.23 Récepteur nicotinique



- L'influx nerveux qui commande la contraction musculaire, ouvre les canaux Calcium qui permettent l'entrée du  $\text{Ca}^{++}$  dans l'extrémité de l'axone moteur. A ce signal, des vésicules de cet axone contenant l'acétyl-choline (neurotransmetteur) viennent s'ouvrir dans la membrane de la plaque neuromusculaire.
- Les molécules d'acétylcholine libérées diffusent vers la membrane du muscle où se trouvent les récepteurs nicotiniques qui fixent le neurotransmetteur. Au repos le sarcoplasme est pauvre en ions Sodium, pompés vers le liquide extracellulaire par des pompes à Sodium. Les récepteurs nicotiniques qui sont des canaux Sodium, s'ouvrent en présence du ligand pour permettre l'entrée et la diffusion du Sodium dans le sarcoplasme. Cette entrée d'ions dépolarise la membrane plasmique et cette dépolarisation se propage rapidement à toute la membrane et en particulier aux stries T.
- Dans les stries T la membrane plasmique est en contact avec la membrane du reticulum sarcoplasmique dans lequel, au repos le Calcium s'est accumulé grâce aux pompes à Calcium. La dépolarisation de la membrane plasmique entraîne l'ouverture des canaux Calcium du reticulum et la libération du Calcium dans le sarcoplasme tout autour des myofibrilles.

# Partie II

## Autres molécules informationnelles

### Rappel des objectifs

- Définir les facteurs de croissance, les cytokines, les oncogènes. Donner des exemples<sup>1</sup> de chacune de ces classes.
- Dans une liste de corps chimiques, désigner ceux qui répondent aux définitions indiquées ci-dessus.

---

1. **Donner un exemple** : choisir, décrire et expliquer une situation où un concept ou un corps défini joue le rôle principal et met en évidence ses propriétés essentielles.





# Chapitre 7

# Les immunoglobulines

## 7.1 Sous-unités des Immunoglobulines

### Chaînes légères

$\kappa$	70 %	23000	214 aa	Inv(1), Inv(2), Inv(3)
$\lambda$	30 %	23000	212 aa	Oz+, Oz-

### Chaînes lourdes

$\gamma$		50000	450 aa	20 groupes Gm, groupe Isf	
	$\gamma 1$ 68 %	$\gamma 2$ 20 %	$\gamma 3$ 8 %	$\gamma 4$ 4 %	
$\alpha$		65000		$\alpha 1, \alpha 2$	
$\mu$		70000	570 aa	2 types	
$\delta$	$\epsilon$				

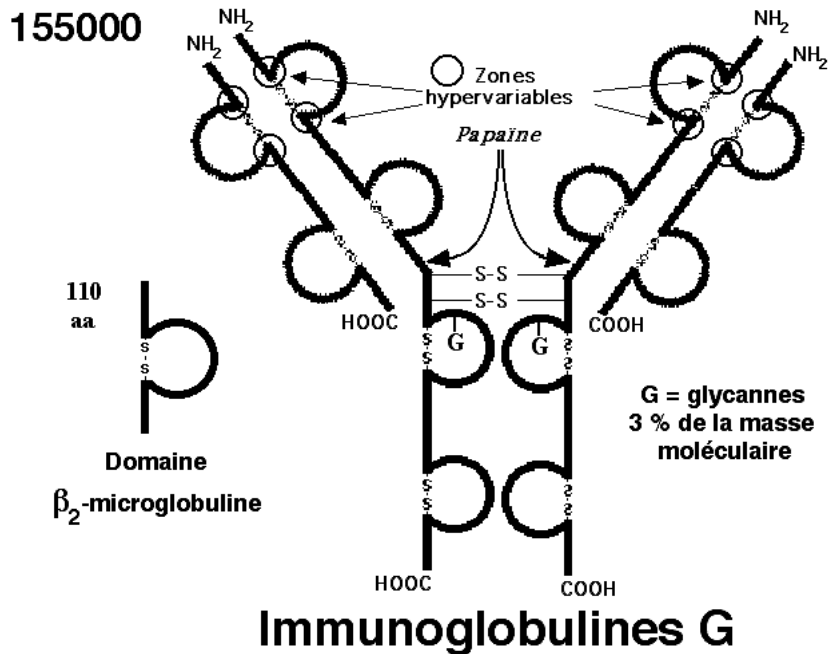
### Pièces intermédiaires

J	15000	IgA, IgM
S		IgA

### MI 75

- Les immunoglobulines (Ig) ou anticorps sont des molécules informationnelles destinées à reconnaître puis à complexer des macromolécules étrangères à l'organisme (antigènes). Elles fixent et activent les protéines du complément, qui déclenchent les réactions de défense de l'organisme.
- Les Ig sont synthétisées par les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes en présence de l'antigène. Elles sont véhiculées par le sang et diffusent dans les espaces extracellulaires. Les IgA peuvent être excrétées dans les liquides biologiques et certaines IgG peuvent franchir le placenta.
- Leurs sous-unités sont constituées de répétitions de domaines de 110 acides aminés environ dont la structure est variable en fonction du lymphocyte qui les produit. Les chaînes légères (masse = 23000) et les chaînes lourdes (masse > 50000) sont de plusieurs types. Elles présentent des sous-groupes variant selon les individus et des zones hypervariables dépendant de l'antigène qu'elles reconnaissent. Des pièces intermédiaires facilitent l'établissement d'une structure quaternaire (oligomères IgA et IgM) ou la sécrétion par les glandes exocrines.

## 7.2 Immunoglobulines G

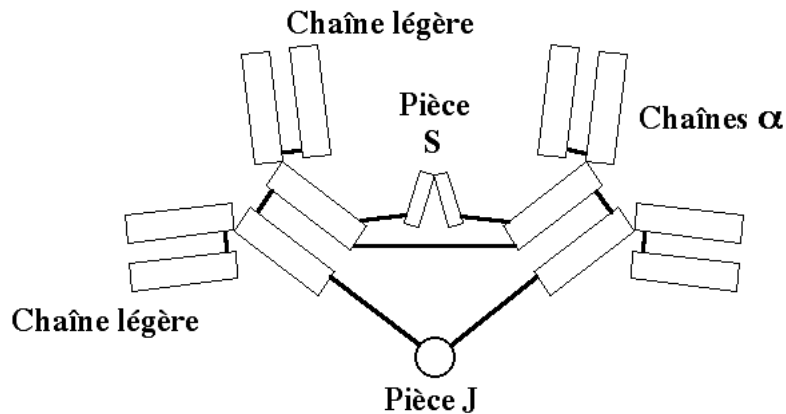


MI 76

- La majorité des anticorps sont des immunoglobulines G (IgG). Ce sont des anticorps à action prolongée contre des antigènes solubles : antibactériens, antiviraux, anti-Rh, etc... Leur structure associe des chaînes d'acides aminés formées de répétitions d'un domaine de 110 acides aminés ( $\beta_2$ -microglobuline) dont la structure tertiaire est tenue par un pont disulfure.
- Les chaînes légères sont formées de deux domaines de 110 acides aminés.
- Les chaînes lourdes sont formées de quatre domaines de 110 acides aminés. Dans la boucle formée par le troisième domaine existe un oligosaccharide lié à une Asparagine de la chaîne lourde.
- La masse moléculaire des IgG est de 155000 daltons.
- Au niveau du premier domaine des chaînes légères ou des chaînes lourdes, des zones de structure variable d'une IgG à l'autre, contiennent la structure spécifique permettant la reconnaissance d'un antigène.
- L'hydrolyse des IgG par la papaïne produit trois fragments : deux fragments Fab comprenant une chaîne légère et les deux premiers domaines d'une chaîne lourde ; un fragment Fc comprenant les deux derniers domaines des deux chaînes lourdes.
- Les IgE et les IgD ont une structure proche de celle des IgG. Les IgE participent aux réactions anaphylactiques (allergies aux poussières, aux pollens, etc...).

## 7.3 Immunoglobulines A

400000

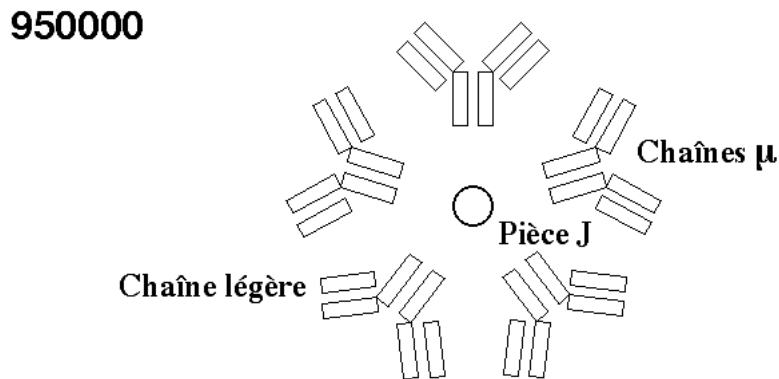


### Immunoglobulines A

MI 76/1

- Les immunoglobulines A (IgA) sont les anticorps excrétés dans les liquides biologiques : salive, sucs digestifs, sécrétions bronchiques, larmes, colostrum et lait, etc... Exemple : anticorps antidiphthérique et antitétanique, anti-insuline, etc...
- Leur masse moléculaire avoisine 400000 daltons.
- Elles comportent cinq types de sous-unités : des chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$ , des chaînes lourdes de type  $\alpha$  et deux petites sous-unités les pièces J et S. Les chaînes lourdes sont groupées deux par deux associées entre elles et aux chaînes légères par des ponts dissulfure. L'ensemble est répété deux fois et les deux monomères sont associés par d'autres ponts disulfure avec les petites sous-unités : la pièce J qui assure la jonction du dimère et la pièce S, indispensable à la sécrétion de l'ensemble par les glandes exocrines.
- Chacune des chaînes lourdes liée avec une des chaînes légères porte une zone hypervariable, site de reconnaissance de l'antigène. De sorte qu'une IgA porte quatre sites de liaison de l'antigène.

## 7.4 Immunoglobulines M

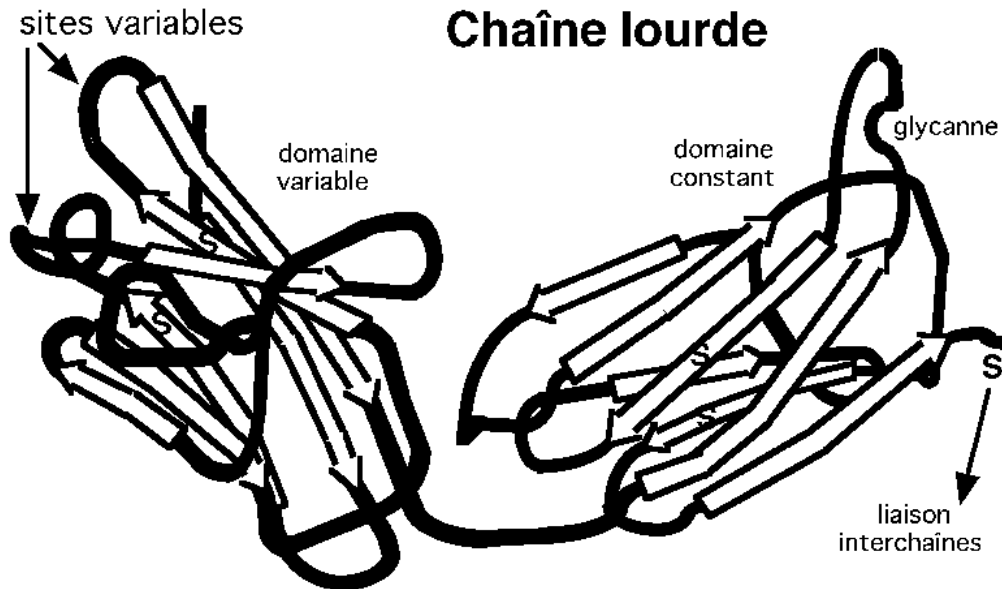


### Immunoglobulines M

#### MI 76/2

- Les immunoglobulines M (IgM) sont les plus lourds des anticorps circulant dans le plasma ; on les appelle macroglobulines. Ce sont des anticorps de première réaction à l'antigène. Exemple : antityphoïdes (TAB). Les autoanticorps sont aussi des IgM.
- Leur masse moléculaire avoisine 950000 daltons.
- Elles comportent quatre types de sous-unités : des chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$ , des chaînes lourdes de type  $\mu$  et une petite sous-unité la pièce J. Les chaînes lourdes sont groupées deux par deux associées entre elles et aux chaînes légères par des ponts disulfure. L'ensemble est répété cinq ou six fois. Les cinq monomères sont associés par d'autres liaisons covalentes avec la petite sous-unité ou pièce J qui assure la jonction du pentamère.
- Chacune des chaînes lourdes liée avec une des chaînes légères porte une zone hypervariable, site de reconnaissance de l'antigène. De sorte qu'une IgM porte dix sites de liaison de l'antigène.

## 7.5 Chaîne lourde



### MI 77

- Les chaînes lourdes des immunoglobulines ont des masses moléculaires qui vont de 50000 à 70000 daltons et sont formées de 450 à 570 acides aminés.
- On distingue deux domaines : un du côté  $\text{NH}_2$ -terminal, dit domaine variable et un en  $\text{COOH}$ -terminal dit domaine constant. Dans chacun de ces domaines se trouvent deux feuillets  $\beta$  unis par un pont disulfure.
- Trois des boucles de l'extrémité distale du domaine variable sont différentes pour les immunoglobulines produites par chaque lymphocyte selon sa compétence et donc l'antigène contre lequel il a été sélectionné. Elles forment avec une chaîne légère un des sites anticorps de l'immunoglobuline.
- Le domaine constant est porteur du site de fixation du complément, du site de fixation tissulaire et du site de perméation placentaire. Les différentes classes de chaînes lourdes se distinguent par de petites différences de structure au niveau de ce domaine constant : nombre de ponts disulfure, allotypes de la séquence primaire (Groupes Gm ou ISf des chaînes  $\gamma$ ), affinité pour les protéines du complément.

# Chapitre 8

# Facteurs de croissance

## 8.1 Cycline

### Cycline

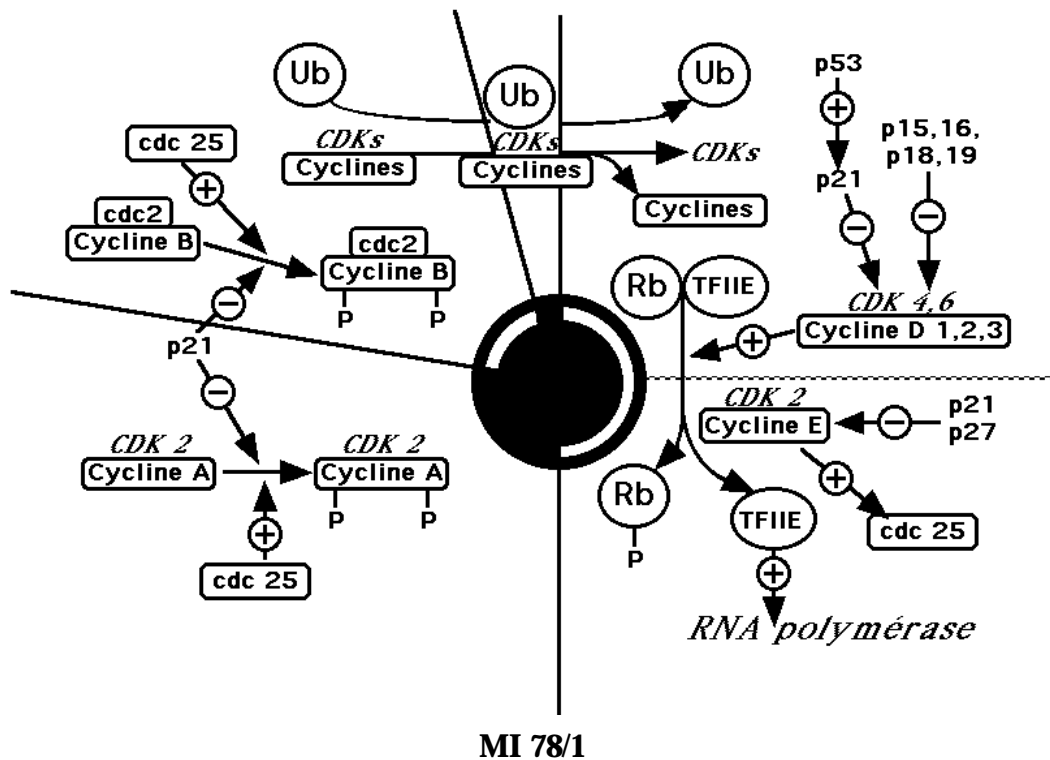
- **Protéine jouant un rôle essentiel dans le cycle de division cellulaire.**
- **cdc2 :**  
**protéine qui est indispensable au passages G1 → S et G2 → M.**
- **CDK :**  
**protéine Ser/Thr kinase qui participe à la phosphorylation des cyclines**

#### MI 78

- Les cyclines sont des protéines qui participent au déclenchement, à la progression et à la régulation des phases du cycle cellulaire jusqu'à la division cellulaire.
- On distingue plusieurs types de cyclines :
  - cycline A qui sous l'effet des protéines CDK 2 (*cycling dependant kinase*) et cdc25 forme un complexe phosphorylé durant la phase S où se déroule la réplication de l'ADN ;
  - cycline B1 qui en présence des protéines cdc2 et cdc25 forme un complexe phosphorylé qui permet à la cellule d'entrer en métaphase avant la division ;
  - cyclines D1, D2, D3 et E qui sont activées par les CDK2, 4 et 6 pour permettre la libération du facteur de transcription TFIIE qui permet la transcription des gènes.



## 8.2 Cycle cellulaire



- Le cycle cellulaire se déroule en fonction du temps sous l'influence de facteurs protéiques : les cyclines et d'enzymes : les kinases dépendant des cyclines (cdc, CDK)
- Une cellule au repos (phase G0) est contrôlée par une cycline D, en présence des CDK 4 et 6. L'initiation du cycle est limitée par des protéines régulatrices (p15 à p21), elles-mêmes activées par d'autres (p53). La cycline E dissocie le complexe entre la protéine du rétinoblastome (Rb) et le facteur de transcription TFIIE. Ce dernier active l'initiation de la transcription (phase G1).
- L'activation de la kinase cdc25 permet la phosphorylation du complexe CDK2-cycline A qui contrôle l'activité de la DNA-polymérase (phase S).
- Après la synthèse d'ADN, la cdc25 phosphoryle encore un complexe cdc2-cycline B permettant le retour à la transcription (phase G2)
- Enfin il se forme un complexe d'initiation de l'anaphase comprenant une protéine, l'ubiquitine, des kinases et des cyclines. la formation de ce complexe induit la mitose puis se dissocie dans les cellules filles.

## 8.3 Molécules d'adhésion

### Molécules d'adhésion

- **Protéines des jonctions membranaires permettant l'accolement des cellules d'un tissu ou la communication intercellulaire.**
  - Intégrines : permettant de relier une protéine extracellulaire et une protéine du cytosquelette;
  - Sélectines : permettant de relier la membrane aux résidus glucidiques de la membrane d'une autre cellule;
  - Molécules de présentation du complexe majeur d'histocompatibilité.

#### MI 79

- Les protéines d'adhésion d'une cellule peuvent reconnaître chacune la même protéine de l'autre cellule (homophiles), ou bien une autre protéine de celle-ci de manière réciproque (hétérophiles symétriques) ou dans un seul sens (hétérophiles asymétriques). Elle peuvent aussi reconnaître une molécule extracellulaire intermédiaire entre les deux cellules (adhésion médiée).
- Les intégrines sont des protéines d'adhésion dont le domaine intracellulaire est en liaison avec le cytosquelette. Elles sont formées de deux sous-unités  $\alpha$  (12 types) et  $\beta$  (20 types).
- Les sélectines reconnaissent les résidus glucidiques des glycanes des cellules voisines en présence de  $\text{Ca}^{++}$ . Il existe des isoformes dans les leucocytes, les plaquettes ou l'endothélium vasculaire.
- Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou système HLA) comporte des molécules transmembranaires liant les peptides antigéniques pour les présenter aux lymphocytes T possédant des récepteurs CD4 ou CD8 pour les reconnaître.

## 8.4 Facteurs de croissance

### Facteurs de croissance


- T.G.F. $\alpha$      *Transforming Growth Factor  $\alpha$*  (50 aa)
  - E.G.F.         *Epidermal Growth Factor* (53aa)
  - I.L.G.F.2      *Insulin-like Growth Factor II* (67 aa)
  - I.L.G.F.1      *Insulin-like Growth Factor I* (70 aa)
  - T.G.F. $\beta$       *Transforming Growth Factor  $\beta$*  (112 aa)
  - F.G.F.         *Fibroblast Growth Factors 1 à 9* (> 120aa)
- 
- P.D.G.F.      *Platelet Derived Growth Factor* (30kDa)  
AA,AB,BB
  - N.G.F.         *Nerve Growth Factor* (130kDa)  
Sous-unités  $\alpha_2$   $\beta_1\gamma_2$

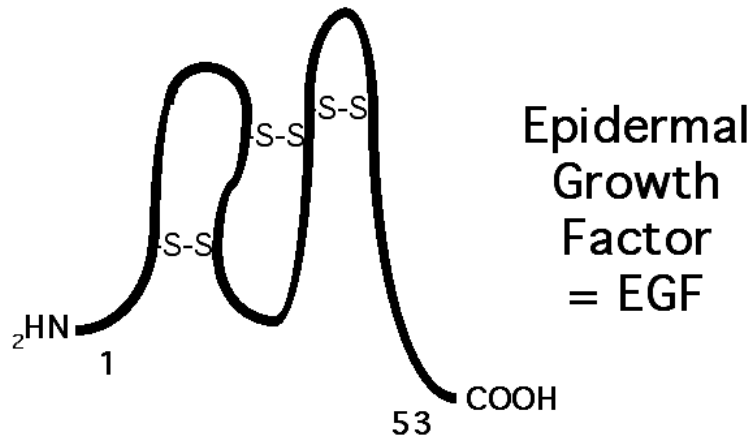
#### MI 80

- Les facteurs de croissance sont des polypeptides ou des protéines de faible poids moléculaire (< 30000 daltons) qui stimulent la multiplication cellulaire des tissus.
- Il en existe plusieurs espèces la plupart découvertes fortuitement dans des tumeurs. Ces facteurs sont reconnus par des récepteurs membranaires spécifiques qui sont le plus souvent des tyrosine kinases.
- Les FGF, par exemple, ont un effet sur la croissance des vaisseaux sanguins et des neurones. Ils participent à la vision (rétine), à la régulation de la sécrétion gastrique et à la production d'hormones comme la prolactine ou la TSH.
- D'autres facteurs de croissance interviennent au cours du développement de l'embryon. Lorsque des mutations surviennent dans la structure des facteurs de croissance ou de leurs récepteurs on peut assister à un dérèglement de la multiplication cellulaire (cancer).

## 8.5 PréproEGF → EGF

préproEGF

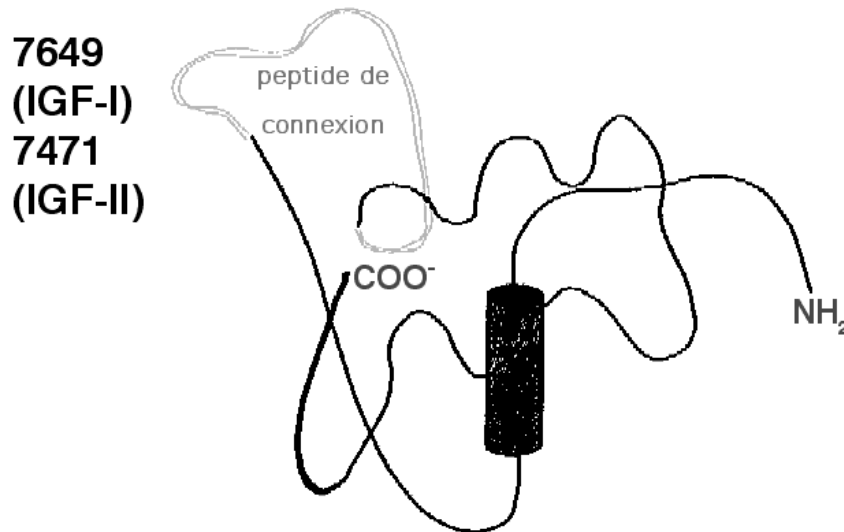

  
 signal-peptide    N-propeptide    EGF    C-propeptide



### MI 81

- Facteur de croissance pour l'épiderme, l'EGF (*epidermal growth factor*) est un peptide de 53 acides aminés comportant trois ponts disulfure.
- Il est dérivé par protéolyses successives d'une protéine précurseur le préproEGF.
- D'abord isolé de l'urine (sous le nom de  $\beta$ -urogastrone) il fut reconnu comme un inhibiteur de la sécrétion gastrique. Il agit comme un facteur de croissance pour de nombreux tissus d'origine ectodermique ou mésenchymateux.
- Il agit par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire à activité protéine-(Tyr)-kinase.

## 8.6 *Insulin-like Growth Factor*

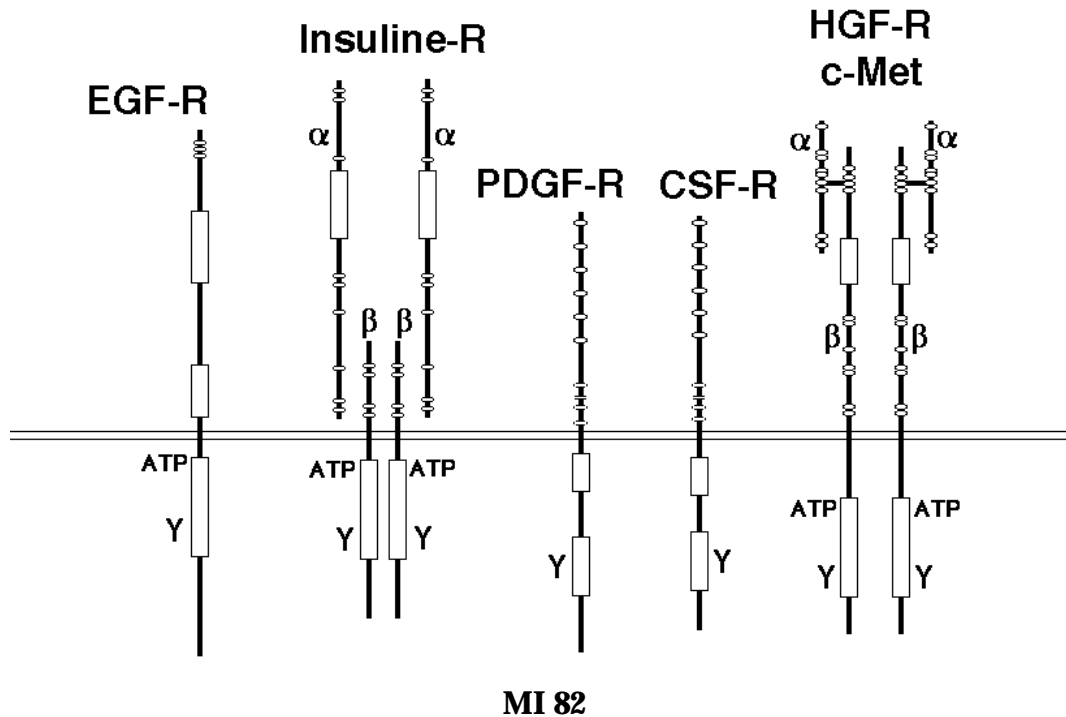


### *Insulin-like Growth Factor*

#### MI 81/1

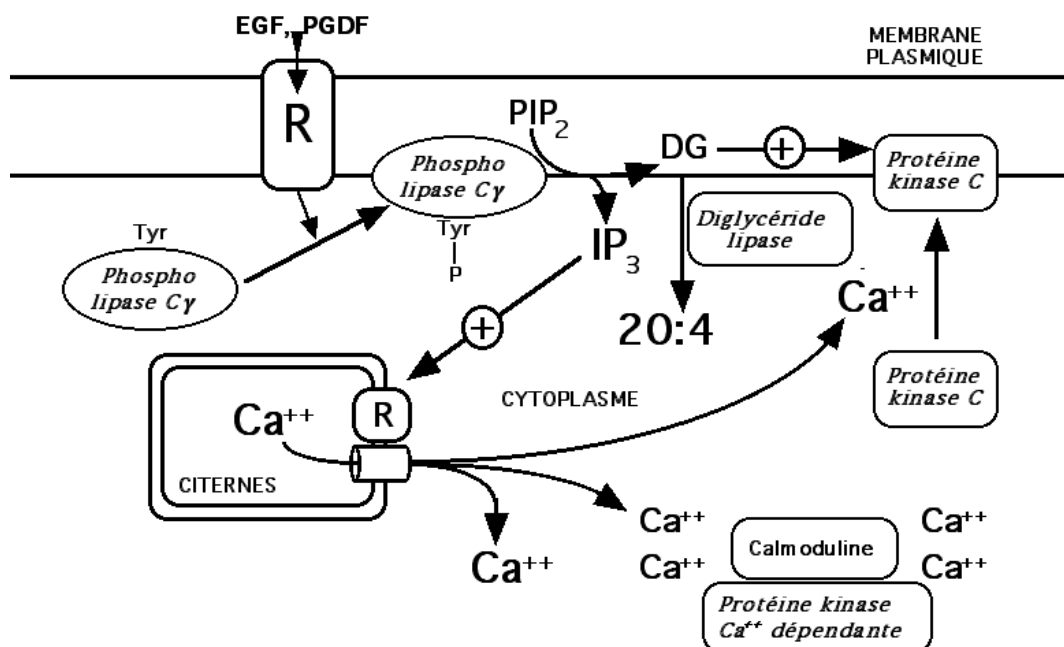
- Les *Insulin-like Growth Factors* (IGF) sont des facteurs de croissance dont la structure et le mode d'action ressemblent à ceux de l'insuline.
- Deux peptides de ce type sont connus l'IGF-I de 70 acides aminés et l'IGF-II de 67 acides aminés qui sont homologues sur plus de la moitié de leur séquence. Ils sont liés par des ponts dissulfure comme l'insuline.
- Les IGF sont sécrétés par le foie et ils sont reconnus par des récepteurs des cartilages, dont ils induisent la croissance, tout en activant le métabolisme du glucose.

## 8.7 Récepteurs tyrosine kinases



- L'insuline et les facteurs de croissance sont reconnus par des récepteurs à activité protéine tyrosine kinase.
- Certains de ces récepteurs sont constitués d'une seule chaîne d'acides aminés : récepteur de l'EGF (*epidermal growth factor*), au PDGF (*platelet derived growth factor*), au CSF (*colony stimulating factor*) qui est exprimé par l'oncogène c-fms.
- D'autres sont des dimères constitués de quatre sous-unités ( $\alpha_2\beta_2$ ) : récepteur de l'insuline, récepteur de l'HGF (hepatocyte growth factor) qui est exprimé à partir de l'oncogène c-Met.

## 8.8 Activation par les Diglycérides et le Calcium (II)



### MI 83

- Il existe plusieurs espèces de phospholipases C capables de produire les diglycérides et l'inositol-1,4,5-triphosphate :
  1. Phospholipase C  $\beta$ , activée par les protéines G : protéine G<sub>q</sub> du récepteur de l'acétylcholine par exemple ;
  2. Phospholipase C  $\delta$ , activée par l'IP<sub>3</sub> lui-même ;
  3. Phospholipase C  $\gamma$ , activée par les tyrosine-protéine-kinases, elle-mêmes activées par les récepteurs à activité tyrosine-protéine-kinase (par exemple récepteur des facteurs de croissance EGF ou PGDF. Les facteurs de croissance sont des molécules informationnelles dont l'effet est de provoquer la division de leurs cellules-cibles). Ces récepteurs activent une tyrosine d'une phospholipase C  $\gamma$  inactive, située dans le cytoplasme. Cette phosphorylation provoque la translocation de la phospholipase C  $\gamma$  dans la membrane plasmique, où elle devient active en hydrolysant le PIP<sub>2</sub>.
- Les récepteurs des facteurs de croissance interviennent également par leur activité de tyrosine kinases pour mettre en route des cascades de protéines kinases, exactement comme le récepteur de l'insuline.

## 8.9 Cytokine

### CYTOKINE

- **Protéine ou polypeptide secrété par une cellule et agissant sur la cellule elle-même ou sur les cellules du même tissu en vue de produire un effet spécifique de la cytokine et de la cellule qui la reçoit**

#### MI 85

- Les molécules informationnelles qui ne diffusent pas dans tout l'organisme (voir Hormone) ont un effet sur la cellule elle-même (autocrine) ou sur les cellules voisines (paracrine).
- De nombreuses cellules, principalement des globules blancs (leucocytes), produisent des protéines ou des polypeptides (cytokines) dont le signal est reconnu par des récepteurs des cellules voisines ou du même tissu. Beaucoup de cytokines transmettent un signal entre les cellules du sang (leucocytes surtout).
- On distingue parmi les cytokines :
  - des monokines (produites par les monocytes)
  - des lymphokines (produites par les lymphocytes)
  - des interleukines (produites par les leucocytes en général)
  - des facteurs de croissance comme les CSF (*colony stimulating factors*), le SCF (*stem cell factor*), les LIF (*leukemia inhibitory factor*), les IGF (*insulin-like growth factors*)
  - les TNF (*tumor necrosis factors*), les IFN (interférons), les TGF (*transforming growth factors*), les MIP (*macrophage inflammatory proteins*) ou l'OSM (oncostatine M) sont aussi rangées dans les cytokines.
- Les cytokines peuvent aussi être produites par d'autres tissus et leur effet se faire à plus grande distance, comme l'érythropoïétine (produite par le rein) ou l'interleukine I (produite par la peau) ou les IGF (produits par le foie)
- Les cytokines ont des effets multiples mais leur action est le plus souvent en rapport avec les



réponses inflammatoire ou immunitaire de l'organisme.

## 8.10 Cytokines (I)

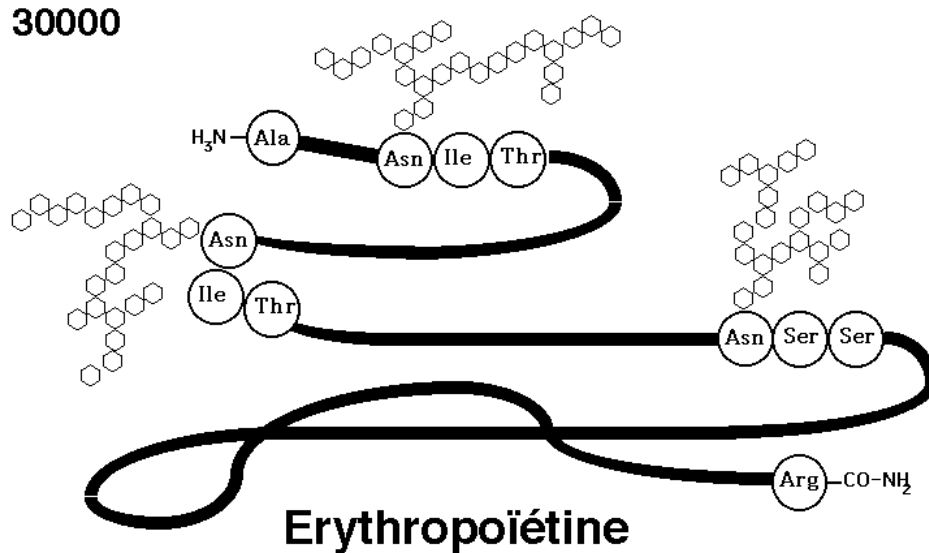
### Cytokines (I)

Erythropoïétine	30	Rein	Erythroblastes	Croissance
Thrombopoïétine	-	-	Plaquettes	Croissance
<b>Colony Stimulating Factors :</b>				
CSF-1	x2	id.	Leucocytes	Croissance
G-CSF	19	id.	Granulocytes	Croissance
M-CSF	21	id.	Macrophages	Croissance
GM-CSF	23	id.	Granulocytes et Macrophages	Croissance
LIF	-	id.	Leucémies	Inhibition
SCF	-	Moelle	Cellules-souches	Croissance
IGF-I	9	Foie	Chondrocytes	Anabolisme
IGF-II	8	Foie	et Fibroblastes	

#### MI 86

- Parmi les cytokines, certaines sont des facteurs de croissance intervenant dans la multiplication des globules rouges (érythropoïétine) ou des plaquettes (thrombopoïétine).
- D'autres interviennent dans la croissance des lignées de globules blancs : *colony stimulating factors*. Le CSF-1 est impliqué dans le développement des cancers.
- Le LIF (*leukemia inhibitory factor*) est produit par les leucocytes et exerce un effet inhibiteur sur le développement des leucémies.
- Le SCF (*stem cell factor*) est un facteur de croissance qui intervient au niveau de la multiplication des cellules souches de la moelle osseuse.
- Certains facteurs de croissance, reconnus par des récepteurs homologues de celui de l'insuline sont appelés *insulin-like growth factors*. Synthétisés par le foie, ils favorisent la multiplication, la croissance et l'anabolisme de nombreuses cellules : chondrocytes, fibroblastes, etc... en synergie avec d'autres facteurs de croissance (PDGF).

## 8.11 Erythropoïétine



### MI 87

- L'érythropoïétine (EPO) est une protéine formée d'une chaîne de 166 acides aminés, complétée de trois chaînons de glucides, dont la masse moléculaire atteint 30 kDa.
- L'érythropoïétine est produite par les tissus en hypoxie (manque d'oxygène) et par le rein en particulier.
- L'érythropoïétine agit sur la multiplication des cellules de la lignée rouge de la moelle osseuse pour augmenter le nombre des érythrocytes, ce qui se traduit par une augmentation du transport de l'oxygène.

## 8.12 Cytokines (II)

### Cytokines (II)

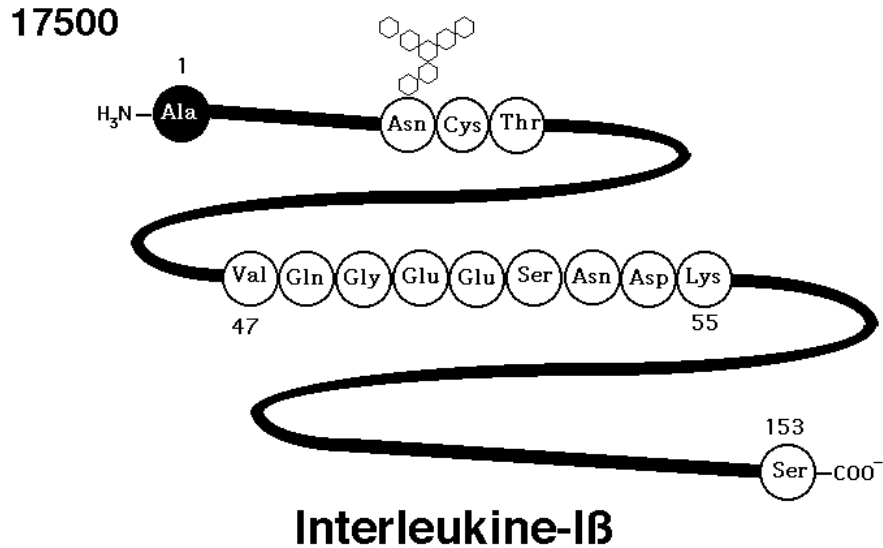
#### Interleukines :

IL-1 $\alpha$	17	-	Lymphocytes	Inflammation
IL-1 $\beta$	17	-	et Hépatocytes	Inflammation
IL-2	15	TH1	Lymphocytes	Cytolyse
IL-3	15	CD4+	Granulocytes	Croissance
IL-4	20	TH2	Mastocytes	IgE
IL-5	45	TH2	Eosinophiles	Croissance
IL-6	21		Hépatocytes	Inflammation
IL-7	17	Moelle	Lymphoblastes	Croissance
IL-8	8	-	Polynucléaires	Phagocytose
IL-9	16	-	-	-
IL-10	37	TH2	TH1	Inhibition
IL-11	23	-	-	Inflammation
IL-13	-	-	-	Inhibition

#### MI 86/1

- Les interleukines sont des cytokines qui transmettent des signaux entre les différentes lignées de globules blancs (leucocytes).
- Certaines interleukines (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11) ont pour effet de permettre la synthèse par le foie et les lymphocytes des protéines plasmatiques spécifiques de la phase aigüe de la réaction inflammatoire (orosomucoïde,  $\alpha$ 1-antiprotéase, haptoglobine, protéine C réactive, sérum amyloïde A) et l'expression de protéines d'adhésion sur la paroi des capillaires.
- D'autres interleukines (IL-3, IL-7) sont des facteurs de croissance pour les lignées de leucocytes. L'interleukine 2 favorise spécifiquement la multiplication des lymphocytes T cytotoxiques. L'interleukine 4 au contraire favorise la multiplication des lymphocytes B et des mastocytes, producteurs d'immunoglobulines principalement de type IgE. Toutes ces fractions interviennent dans la régulation des phénomènes d'immunité.
- Des interleukines (IL-10, IL-13) ont un effet antiinflammatoire en inhibant les activations précédentes.
- L'interleukine 8 active la sensibilité chimiotactique des polynucléaires pour induire les mouvements de phagocytose.

## 8.13 Interleukine-1 $\beta$



### MI 88

- Les interleukines I (IL-1 $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ) sont des glycopeptides homologues d'une masse moléculaire de 17500 Da.
- Elles sont sécrétées par de nombreux types cellulaires au cours de l'initiation du processus inflammatoire : macrophages, monocytes, lymphocytes, polynucléaires, endothélium, fibroblastes, kératinocytes, etc... L'IL-1 $\beta$  est synthétisée avec 269 acides aminés, puis la partie NH<sub>2</sub>-terminale est retirée par une protéase (enzyme de conversion de l'IL-1)
- En synergie avec le TNF $\alpha$ , elle stimule la fièvre, l'expression des molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales, la multiplication des cellules sanguines (hématopoïèse), la synthèse hépatique des protéines de l'inflammation, la résorption osseuse, etc...

## 8.14 Cytokines (III)

### Cytokines (III)

#### Tumor Necrosis Factors :

TNF $\alpha$	51	Macrophages	Nécrose
TNF $\beta$	75	Macrophages	Nécrose

#### Interférons :

IFN- $\alpha$ 1	24	Macrophages	Antiviral
IFN- $\alpha$ 2	24	Macrophages	Antiviral
IFN- $\beta$	23	Macrophages	Antiviral
IFN- $\gamma$	16x3	Macrophages	Antiviral
IFN- $\omega$	-	-	-

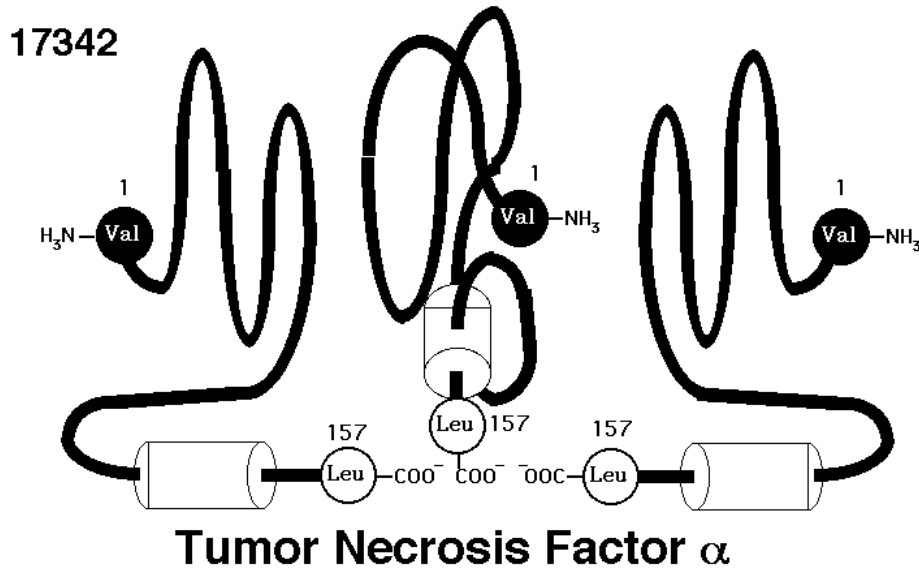
#### Transforming Growth Factors :

TGF- $\alpha$	8	Mélanomes	Croissance
TGF- $\beta$ 1	25	-	-
TGF- $\beta$ 2	25	-	-
TGF- $\beta$ 3	25	-	-

#### MI 86/2

- Certaines cytokines sont en relation directe avec le développement des tumeurs cancéreuses.
- Les TNF sont produits par les macrophages au cours de la réaction inflammatoire. Le TNF  $\alpha$  ou cachectine est capable d'inhiber l'activité de la lipoprotéine-lipase et provoque la nécrose des tissus cancéreux.
- Les interférons sont des cytokines produites par les animaux et qui ont un effet spécifiquement antiviral. Ils sont employés en thérapeutique dans le traitement des maladies dues à des virus (SIDA en particulier).
- On a découvert au contraire que les tumeurs cancéreuses elle-mêmes peuvent produire des facteurs de croissance qui favorisent leur développement : ce sont les TGF. Ces peptides sont capables de transformer les cellules, c'est à dire de leur donner la capacité de se multiplier indéfiniment de façon anarchique. Leur structure est voisine de celle d'autres facteurs de croissance des cellules normales comme l'EGF.

## 8.15 Tumor Necrosis Factor $\alpha$



### MI 89

- Les facteurs de nécrose des tumeurs (TNF $\alpha$  ou cachectine, TNF $\beta$  ou lymphotoxine) ont été découverts à partir de leur propriétés cytotoxiques, capables de provoquer la regression des tumeurs expérimentales.
- Les TNF sont sécrétés par les macrophages et sont des activateurs du processus inflammatoire agissant en synergie avec l'IL-1 ou l'IL-6. Le TNF $\alpha$  est activé par le clivage de son précurseur sous l'action d'une protéase.
- Les TNF sont aussi des facteurs de croissance pour les lymphocytes ou les fibroblastes, mais ils n'activent pas l'hématopoïèse.
- Les TNF sont activés au cours de la phase terminale de l'évolution des tumeurs malignes produisant une nécrose de tissus à l'origine de l'état de cachexie.

## 8.16 Oncogènes

### Oncogènes

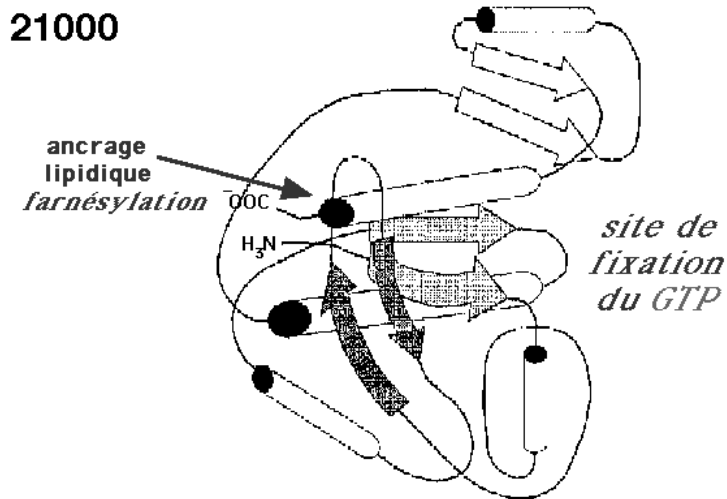
- **Facteur de croissance : sis**
- **Récepteurs de facteurs de croissance : erb-B1, erb-B2, fms, kit**
- **Protéine G : ras**
- **Protéine tyrosine kinase : src**
- **Facteurs de transcription : erb-A, fos, jun, myb, myc, ski**

#### MI 90

- Les proto-oncogènes et les oncogènes viraux sont des gènes qui sont transcrits pour produire des facteurs intervenant dans la transduction des signaux.
- Certains comme la protéine codée par le proto-oncogène sis sont de véritables molécules informationnelles, sécrétées par la cellule et reconnues par un des récepteurs d'une autre cellule.
- D'autres oncogènes correspondent à des facteurs intermédiaires du mécanisme de transduction du signal : récepteurs, protéines G, tyrosine kinases, récepteurs nucléaires ou facteurs de transcription. Leur intervention modifie le signal normalement exprimé par nos cellules.
- Les oncogènes existent sous deux formes : les protooncogènes ou oncogènes cellulaires (c-oncogènes) qui sont présents dans le génome des eucaryotes et les oncogènes viraux (v-oncogènes) qui sont inclus dans l'acide nucléique d'un virus. Les virus semblent capables de transposer les v-oncogènes dans les cellules eucaryotes où ils peuvent s'implanter et devenir c-oncogènes transmis dans le patrimoine génétique des espèces infectées par ces virus.
- Ces protooncogènes peuvent subir des mutations, soit dans une de nos cellules, soit dans un virus qui nous transmet un oncogène muté, et cette mutation peut être la cause d'une transformation cellulaire (cancer).



## 8.17 Protéine ras



### Protéine ras

#### MI 91

- La protéine ras est l'expression du c-oncogène ras.
- C'est une petite protéine G, à une seule chaîne de 150 acides aminés pour une masse de 21 kDa.
- Pour être active ras doit être ancrée à la face interne de la membrane plasmique. Cette fixation se fait par l'adjonction post-traductionnelle d'un radical farnésyl (voir les intermédiaires de la biosynthèse du cholestérol).
- La protéine ras hydrolyse le GTP en GDP pour transmettre le signal des récepteurs à tyrosine kinase vers la cascade des MAP kinases.

## 8.18 Antioncogènes = gènes suppresseurs de tumeurs

**Antioncogènes**  
= Gènes suppresseurs de tumeurs

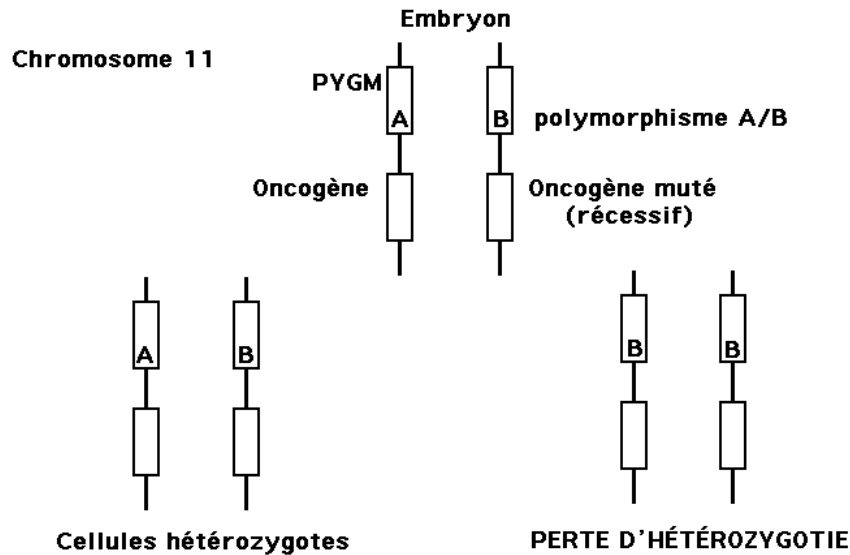
- **Gènes dont l'expression donne des protéines dont l'activité s'oppose au passage des phases du cycle cellulaire.**

**Exemples : p53, p105 (ou pRb),  
p107, p130**

### MI 92

- Les oncogènes par leur expression induisent la formation de tumeurs. Cette activité est normalement régulée de façon à ce que ces oncogènes se limitent à un rôle d'activateurs du cycle cellulaire dans un tissu donné et à un moment précis de la différenciation ou du développement.
- La régulation de l'expression des oncogènes est variable et peut dépendre d'un ligand ou d'une transconformation au contact d'une autre protéine.
- Les inhibiteurs des oncogènes lorsqu'ils sont de nature protéique sont synthétisés au cours de l'expression d'un gène qui joue donc un rôle antagoniste de l'oncogène. C'est pourquoi on appelle ces gènes régulateurs des antioncogènes.
- La perte de fonction d'un antioncogène aboutit à la non-production de l'inhibiteur d'un oncogène et donc à une expression accrue de celui-ci qui aboutit au processus tumoral.

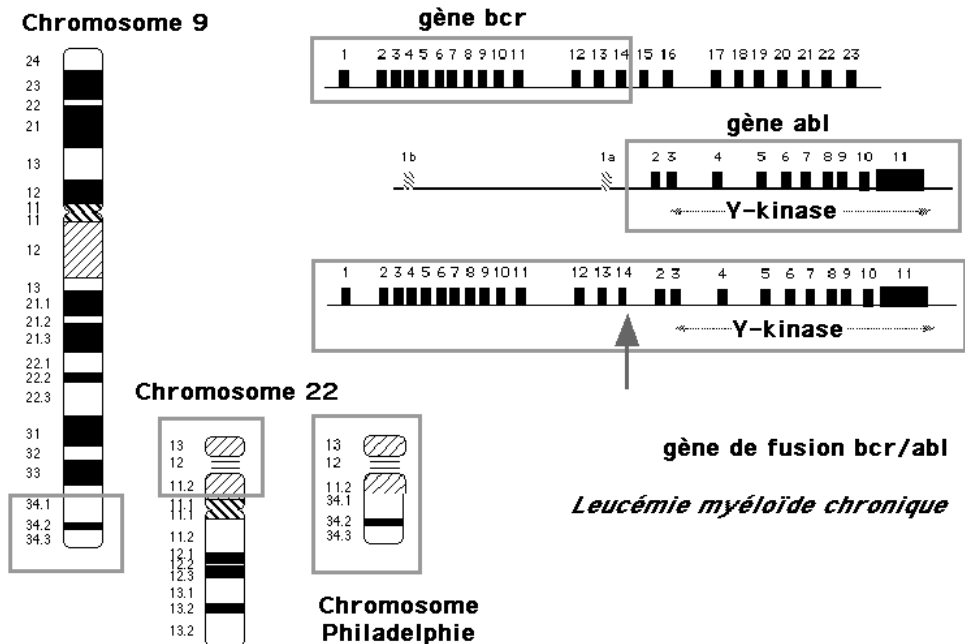
## 8.19 Perte d'allèle



### MI 92/1

- Le développement des tumeurs peut être lié à l'activation d'un oncogène silencieux, dont l'expression donne le signal activant le cycle cellulaire.
- Dans le diagnostic illustrant cette situation on observe un oncogène grâce à un polymorphisme situé sur un gène situé au même endroit du chromosome 11. Ce gène présente un marqueur mis en évidence par le polymorphisme A ou B.
- Chez certains sujets bien portants l'allèle B du gène PYGM est lié avec un allèle muté de l'oncogène mais cette mutation récessive ne s'exprime pas.
- Les cellules de ce sujet sont normalement hétérozygotes et n'expriment que le phénotype normal sans tumeur.
- Par suite d'une mitose anormale, un clone cellulaire reçoit sur les deux chromosomes 11 le même allèle : le polymorphisme dans ces cellules est alors de type BB et l'oncogène muté devient homozygote, s'exprime et déclenche l'apparition des tumeurs.

## 8.20 Transposition bcr/abl



### MI 93

- Certaines transpositions chromosomiques peuvent en liant le début d'un gène et la fin d'un autre produire des gènes « de fusion » dont l'expression peut conduire au dérèglement du cycle cellulaire.
- Dans la leucémie myéloïde chronique on aperçoit souvent un petit chromosome anormal dit chromosome Philadelphie : il résulte de la transposition de la partie distale du bras long du chromosome 9 (à partir de la bande 34.1 où se trouve le gène abl) à la place de la majeure partie du bras long du chromosome 22 (à partir de la bande 11.2 où se trouve le gène bcr).
- A la limite de ces deux parties de chromosomes il se forme un gène qui comprend les exons 1 à 14 du gène bcr (chromosome 22) suivis des exons 2 à 11 du gène abl (chromosome 9).
- La protéine de fusion (210 kDa) comporte un domaine tyrosine kinase (Y-kinase) qui est normalement contrôlé par le promoteur et les exons 1 (alternatifs) du gène abl, mais qui se trouvera par cette transposition sous la dépendance de l'expression du gène bcr (récepteur d'antigènes) : cette absence de contrôle de la protéine tyrosine kinase permet l'activation de la cascade des MAP kinases, qui dérèglent le cycle cellulaire.

# Chapitre 9

# Les bactéries et les virus

## 9.1 Toxines bactériennes

### Toxines bactériennes

- **Toxine cholérique (Protéine Gs)**
- **Toxine pertussique (Protéine Gi)**
- **Toxine diphtérique (Facteur EF2)**
- **Toxine tétanique (Neurotransmetteur)**
- **Toxine botulinique (ligand de l'actine)**

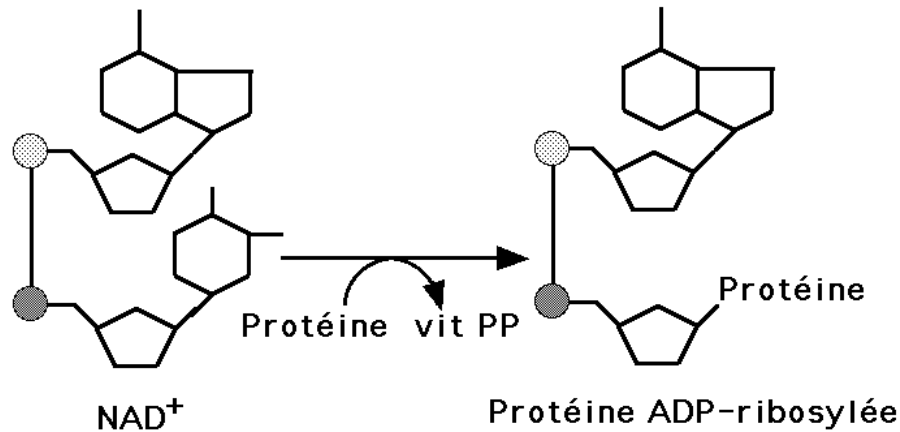
#### MI 95

- Les toxines bactériennes sont des protéines sécrétées par les germes infectieux qui se développent dans notre organisme et dont les effets sont pathogènes. Elles se lient aux gangliosides de la membrane plasmique et pénètrent dans les cellules.
- La plupart de ces toxines sont capables de catalyser une réaction d'ADP-ribosylation, dans laquelle un radical composé d'adénine, de ribose, de deux phosphates et d'un deuxième ribose (ADP-ribosyl-) est transféré du coenzyme NAD, donneur d'ADP-ribosyl, sur une protéine.
- Lorsque cette protéine est une sous-unité d'une protéine G inhibitrice par exemple, l'ADP-ribosylation la rend inactive et modifie la transmission du signal vers l'adényl-cyclase ou les phospholipases C qui produisent les messagers secondaires.
- Ainsi la toxine de Bordetella pertussis (agent de la coqueluche), inhibe l'action d'une protéine G inhibitrice qui intervient dans la sécrétion de l'insuline : il en résulte une hypoglycémie (diminution du taux de glucose dans le sang).
- D'autres toxines agissent sur d'autres GTPases, en dehors du mécanisme de transduction du signal (exemple : facteur d'élongation EF<sub>2</sub> de la synthèse des protéines, inhibé par la toxine diphtérique), ou encore sur les protéines qui permettent la sécrétion des neurotransmetteurs (toxine tétanique) ou les mouvements cellulaires (toxine botulinique).

## 9.2 ADP-ribosyl transférase

2.4.2.30

### *ADP-ribosyl transférase*



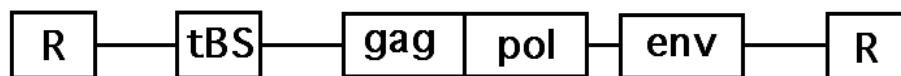
#### MI 96

- Les ADP-ribosyl transférases catalysent le transfert d'un radical ADP-ribosyl depuis le NAD<sup>+</sup> sur le radical d'un acide aminé d'une protéine, réalisant une ADP-ribosylation, ou bien sur le carbone n°2 du ribose de l'ADP d'un ADP-ribose précédemment transféré, réalisant une poly-ADP-ribosylation.
- Ces enzymes sont présentes dans les toxines bactériennes qui inhibent de cette façon les protéines à activité GTPase : protéines G de transduction, facteur d'élongation EF2 de la synthèse des protéines, ...

## 9.3 Virus

### RNA du virus HIV

8500 paires de bases



### Virus

#### MI 99

- L'acide ribonucléique du virus HIV lorsqu'il pénètre dans le sang est reconnu par le récepteur CD4 des lymphocytes T4. La formation du complexe récepteur CD4 - virus entraîne la fusion de l'enveloppe du virus et de la membrane du lymphocyte, et par conséquent l'entrée du virus dans le cytoplasme.
- Ce noyau contient une enzyme la reverse transcriptase et un ARN viral porteur de l'information génétique. L'enzyme catalyse la rétrotranscription de l'ARN viral en ADN et l'incorporation de cet ADN (provirus) dans l'ADN du lymphocyte.
- Le provirus engendre de nouvelles particules virales par transcription et traduction et la mort de la cellule par destruction de son ADN. Les particules virales nouvelles sont libérées pour transmettre le « signal » à d'autres lymphocytes T4.
- Le nombre de lymphocytes T4 diminue jusqu'à ce que les défenses immunitaires du sujet deviennent insuffisantes (SIDA) ce qui entraîne le développement d'infections opportunistes et à terme la mort du sujet atteint.