



VOS OUTILS INTERACTIFS

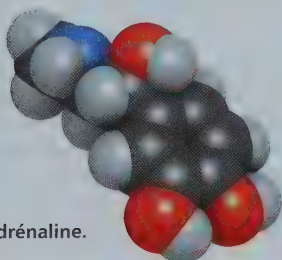


Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux animations, aux exercices et à la plateforme d'anatomie interactive.

▲ **Figure 11.1** Comment la communication cellulaire déclenche-t-elle la fuite désespérée de cet impala ?

CONCEPTS CLÉS

- 11.1** Les signaux externes sont convertis en réponses à l'intérieur de la cellule
- 11.2** La réception: une molécule de signalisation se lie à un récepteur protéique et en modifie la forme
- 11.3** La transduction: des cascades d'interactions moléculaires transmettent les signaux des récepteurs aux molécules cibles intracellulaires
- 11.4** La réponse: la communication cellulaire aboutit à la régulation de la transcription ou des fonctions cytoplasmiques
- 11.5** L'apoptose intègre de nombreuses voies de communication cellulaire



► Adrénaline.

La messagerie cellulaire

L'impala (*Aepyceros melampus*) que l'on voit à la **figure 11.1** fuit dans une tentative désespérée d'échapper au guépard (*Acinonyx jubatus*) qui l'a pris en chasse. Sa respiration est rapide, son cœur bat très fort et les muscles de ses pattes fonctionnent à plein régime. Ces modifications physiologiques font partie d'une réaction « de lutte ou de fuite » régulée par les hormones que libèrent les surrénales dans les moments de stress, comme celui où l'impala a décelé l'odeur du guépard. Quels systèmes permettent aux milliards de cellules de l'impala de se « parler » pour coordonner leurs activités ?

Les cellules peuvent communiquer entre elles et interpréter les signaux qu'elles reçoivent des autres cellules et de leur environnement. Il peut s'agir de signaux lumineux ou tactiles, mais ils sont le plus souvent de nature chimique. Ainsi, la réaction de lutte ou de fuite de l'impala de la figure 11.1 est déclenchée par une molécule de signalisation nommée adrénaline (on l'appelle également épinéphrine ; voir le modèle compact ci-contre). En étudiant la communication cellulaire, les biologistes ont découvert une foule de preuves qui montrent que toutes les formes de vie terrestre sont reliées et découlent d'une évolution. En effet, le même petit ensemble de mécanismes de communication cellulaire s'observe encore et encore chez les diverses espèces, dans des processus biologiques allant de la signalisation bactérienne au développement embryonnaire en passant par le cancer. Dans le présent chapitre, nous nous concentrerons sur les mécanismes principaux par lesquels les cellules reçoivent et traitent les signaux chimiques envoyés par d'autres cellules, et sur la façon dont elles y répondent. Nous jeterons aussi un coup d'œil sur l'*apoptose*, une forme de mort cellulaire programmée qui intègre de nombreuses voies de communication.

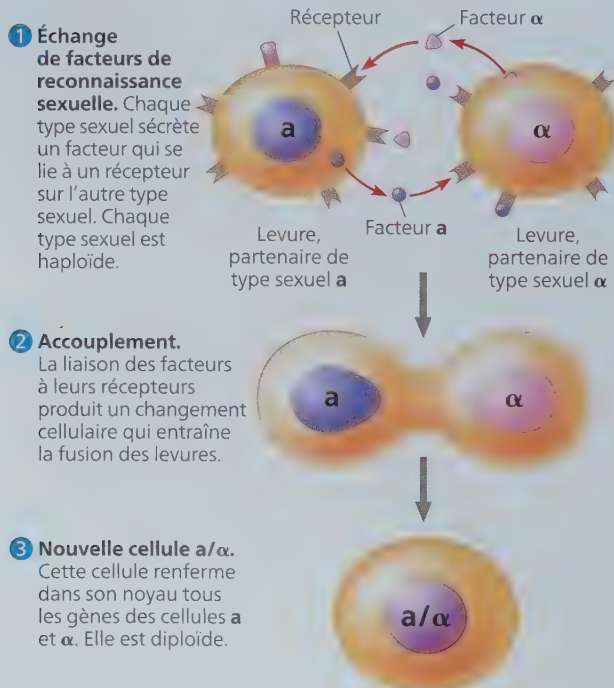
Les signaux externes sont convertis en réponses à l'intérieur de la cellule

Que dit une cellule qui « parle » à une cellule qui « écoute » ? Et comment cette dernière fait-elle pour répondre au message ? Nous aborderons ces questions en nous penchant d'abord sur la communication entre les microorganismes.

L'évolution de la communication cellulaire

ÉVOLUTION L'un des sujets de « conversation » des cellules est l'activité sexuelle. L'organisme unicellulaire *Saccharomyces cerevisiae*, une levure qui entre dans la fabrication du pain, du vin et de la bière, reconnaît son partenaire sexuel grâce à des signaux (ou stimulus) chimiques, en l'occurrence des phéromones. Ces substances chimiques sont libérées par un organisme dans le but d'influencer le comportement d'un autre individu de la même espèce (aux chapitres 46 et 51, nous traiterons de ces questions plus en détail). Chez cette levure, il existe deux types sexuels, que l'on appelle **a** et **α** (figure 11.2). Chaque type sexuel sécrète un facteur de reconnaissance sexuelle spécifique qui se lie seulement aux récepteurs de l'autre type sexuel. Dans les deux cas, il s'agit de cellules haploïdes, c'est-à-dire contenant un seul assortiment de chromosomes, *n* (nous approfondirons cette notion au chapitre 13). Lorsqu'elle est exposée aux facteurs de

▼ **Figure 11.2** La communication préalable à la fusion de deux cellules de levure. C'est au moyen d'un signal chimique que les cellules de la levure *Saccharomyces cerevisiae* identifient le type sexuel de leur partenaire éventuelle et qu'elles amorcent leur fusion. Les deux types sexuels et les signaux chimiques qui leur correspondent, soit les facteurs de reconnaissance sexuelle, sont nommés **a** et **α**.



reconnaissance sexuelle du type sexuel opposé, une cellule de levure change de forme, puis se déplace vers l'autre cellule de levure et fusionne. La nouvelle cellule de type **a/α** contient tous les gènes des deux cellules originales ; elle est diploïde. Cette combinaison de gènes procure des avantages aux descendants de la cellule fusionnée qui apparaissent lors de divisions cellulaires subséquentes. Lorsque la nourriture abonde, les cellules diploïdes subissent la mitose et produisent des cellules filles identiques. Au contraire, en cas de pénurie de nourriture, les cellules diploïdes subissent la méiose et produisent chacune quatre cellules filles haploïdes.

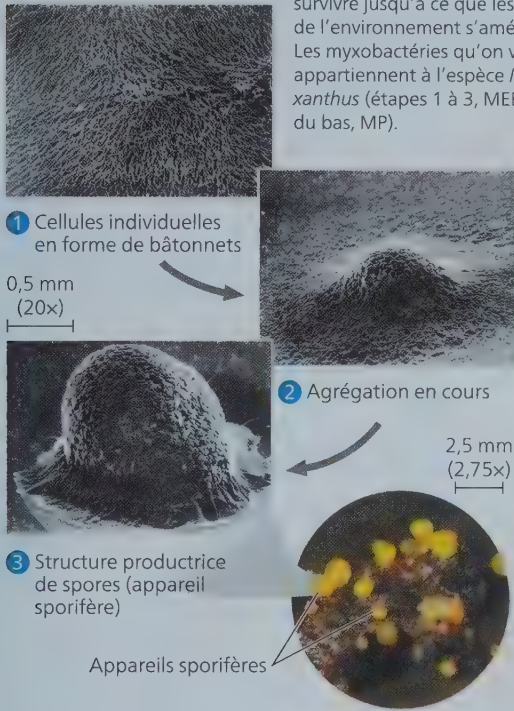
L'adéquation unique entre le facteur de reconnaissance sexuelle et le récepteur du facteur est essentielle pour que s'accouplent uniquement des cellules de la même espèce de levure. Récemment, des chercheurs ont réussi à modifier génétiquement des cellules de levure dont les facteurs et les récepteurs ont été altérés de manière que les protéines altérées puissent se lier les unes aux autres, mais pas aux protéines originales des cellules mères. Les cellules de levure génétiquement modifiées se sont effectivement accouplées les unes avec les autres, et pas avec des cellules de la population parentale. Cette expérience plaide en faveur de l'hypothèse soutenant qu'il est possible de créer de nouvelles espèces en modifiant les gènes qui codent pour les protéines de reconnaissance sexuelle (facteurs et récepteurs).

Une fois le facteur de reconnaissance sexuelle lié au récepteur à la surface de la cellule de levure, comment cette liaison provoque-t-elle la réponse cellulaire de l'accouplement ? En fait, cette réponse se déroule en une série d'étapes appelée *voie de transduction du signal*. De telles voies existent tant chez les levures que chez les animaux. En fait, du point de vue moléculaire, la transduction d'un signal chez ces deux types d'organismes est très similaire, bien que leur ancêtre commun le plus proche remonte à plus d'un milliard d'années. Ces similarités donnent à penser que les premiers mécanismes de communication cellulaire sont apparus sur la Terre bien avant l'apparition du premier organisme multicellulaire.

Selon certains scientifiques, les mécanismes de communication se sont manifestés chez de très anciens procaryotes et eucaryotes unicellulaires (comme les levures), puis, au fil de l'évolution, leurs descendants multicellulaires les ont adoptés et utilisés à de nouvelles fins. La communication cellulaire est également d'une importance cruciale chez les procaryotes. Par exemple, les cellules bactériennes sécrètent de petites molécules de communication que d'autres cellules bactériennes peuvent détecter (figure 11.3), ce qui leur permet d'évaluer la densité locale des cellules avoisinantes, un phénomène appelé la *détection du quorum*.

Grâce à la détection du quorum, les populations bactériennes peuvent coordonner leurs comportements et rendre possibles des activités qui ne sont productives que si un nombre donné de cellules s'y livrent en synchronie. La formation d'un *biofilm*, agrégation de cellules bactériennes adhérant à une surface, en est un exemple ; les cellules du biofilm tirent souvent leur nourriture de la surface où elles se trouvent. Les biofilms vous sont déjà familiers, qu'il s'agisse de la fine couche visqueuse qui se dépose sur les branches et les feuilles tombées au sol en forêt... ou de celle que vous sentez sur vos dents le matin. En fait, les biofilms sont responsables des caries et des maladies des gencives, d'où la nécessité de se brosser les dents et d'utiliser de la soie dentaire pour s'en débarrasser !

▼ **Figure 11.3 La communication entre bactéries.** Les myxobactéries, un ordre de bactéries vivant dans le sol, utilisent des signaux chimiques pour échanger de l'information sur la disponibilité des nutriments. Lorsque les aliments sont rares, les cellules affamées sécrètent une molécule de signalisation qui pousse les bactéries adjacentes à s'agréger, formant ainsi une structure appelée appareil sporifère. Cette structure produit des spores, c'est-à-dire des cellules à paroi épaisse capables de survivre jusqu'à ce que les conditions de l'environnement s'améliorent. Les myxobactéries qu'on voit ici appartiennent à l'espèce *Myxococcus xanthus* (étapes 1 à 3, MEB; photo du bas, MP).



La sécrétion de toxines par des bactéries infectieuses est un autre exemple de comportement bactérien qui relève de la détection du quorum et dont l'incidence en médecine est considérable. Parfois, on ne peut venir à bout d'une infection en raison de la résistance que certaines souches bactériennes ont acquise à l'égard des antibiotiques utilisés pour le traitement. Or, une méthode prometteuse pour traiter les infections réfractaires pourrait faire appel au blocage des voies de signalisation utilisées par la détection du quorum. Dans la rubrique **Résolution de problème**, vous aurez l'occasion de prendre part à la démarche scientifique inspirée par cette nouvelle méthode.

La communication à proximité et à distance

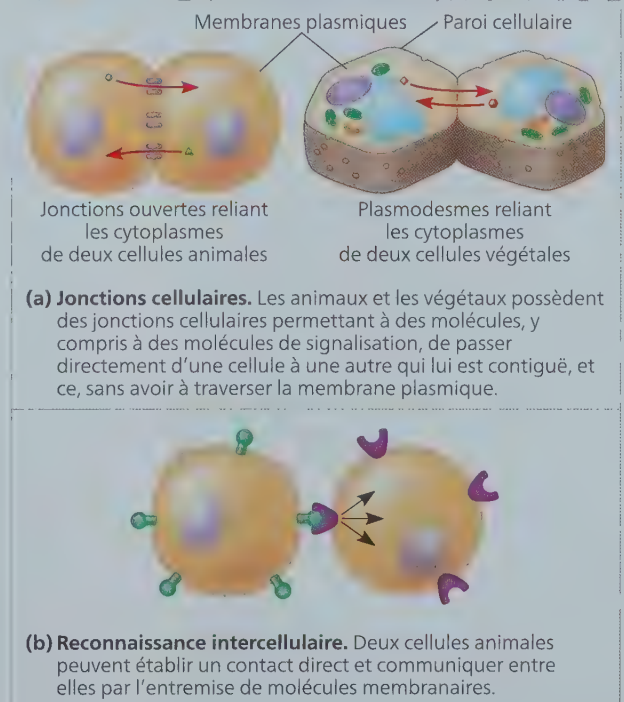
Comme les bactéries et les levures, les cellules d'un organisme multicellulaire communiquent généralement en libérant des molécules de signalisation, lesquelles ciblent des cellules adjacentes ou non. Comme on l'a vu aux concepts 6.7 et 7.1, les cellules eucaryotes peuvent communiquer par contact direct, l'une des formes de la communication locale (**figure 11.4**). Ainsi, un contact direct entre les cytoplasmes de cellules adjacentes est assuré par les jonctions ouvertes des cellules animales et par les plasmodesmes des cellules végétales (**figure 11.4a**); les substances de communication dissoutes dans le cytosol peuvent ainsi se propager librement entre cellules voisines. De plus, les cellules animales peuvent établir un contact entre elles

par l'entremise de molécules situées à leur surface (**figure 11.4b**). Appelé reconnaissance intercellulaire, ce type de communication joue un rôle crucial dans des processus comme le développement embryonnaire et la réponse immunitaire.

Dans de nombreux autres cas, la cellule qui doit émettre un message sécrète des molécules de signalisation. Certaines de ces molécules parcourent seulement de courtes distances; il s'agit de régulateurs locaux qui agissent sur les cellules avoisinantes. Chez les animaux, cette sorte de communication locale et généralement de courte durée est appelée *communication paracrine* (**figure 11.5a**). Les *facteurs de croissance*, une catégorie de régulateurs locaux que l'on trouve chez les animaux, sont des composés qui incitent des cellules cibles adjacentes à croître et à se diviser. De nombreuses cellules peuvent recevoir des facteurs de croissance libérés par une seule cellule située dans le voisinage et y répondre. Dans certaines situations, il arrive même que les molécules influent sur la cellule qui les a émises: on parle alors de *communication autocrine*.

Le système nerveux des animaux est le siège d'un autre type de communication locale spécialisée, appelée *communication synaptique* (**figure 11.5b**). Un potentiel électrique (signal électrique) propagé le long du neurone déclenche la sécrétion de molécules de neurotransmetteurs. Ces molécules agissent comme des signaux chimiques; elles diffusent dans la fente synaptique – l'espace étroit séparant le neurone et la cellule cible – et provoquent une réponse dans la cellule cible. Chez les végétaux, certaines facettes de la communication locale demeurent mystérieuses. À cause de la paroi cellulaire, les mécanismes de communication locale sont quelque peu distincts de ceux des animaux.

▼ Figure 11.4 La communication intercellulaire par contact direct.



« On dirait que cette égratignure que je me suis faite la semaine dernière durant le match s'est infectée. Je me demande si je devrais consulter un médecin ? » Les sports de contact peuvent être éprouvants pour le corps, même si vous êtes en grande forme. Il n'est pas rare que les coups reçus provoquent des lésions cutanées qui finissent par s'infecter. De telles infections peuvent devenir fatales si elles sont causées par une bactérie résistante aux antibiotiques.

L'acronyme SARM signifie *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, mais il désigne en réalité les souches bactériennes devenues résistantes à plusieurs types d'antibiotiques, et pas seulement à la méthicilline comme le laisse croire cette abréviation. Heureusement, la plupart des infections staphylococciques ne sont pas résistantes aux antibiotiques et se traitent à l'aide de ces médicaments.



Staphylococcus aureus (*S. aureus*) est une espèce bactérienne commune sans danger quand elle se trouve sur la peau saine, mais qui peut devenir dangereuse si elle s'introduit dans les tissus plus profonds à l'occasion d'une coupure ou d'une égratignure. Une fois à l'intérieur du corps, et si sa population atteint une certaine densité, *S. aureus* se met à sécréter une toxine qui détruit les cellules de l'hôte, provoque une forte inflammation et cause des dommages importants. Comme 1 personne sur 100 est porteuse d'une souche de *S. aureus* résistante aux antibiotiques courants, une infection mineure peut avoir des effets néfastes permanents, voire mortels.

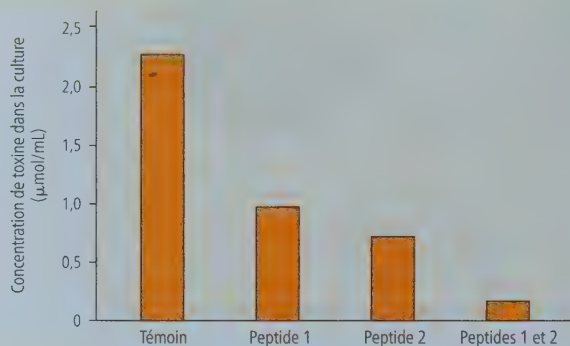
Dans cet exercice, vous allez étudier le mécanisme par lequel les cellules perçoivent la densité de leur propre population (appelé *détection du quorum*) afin de déterminer si le blocage de ce mécanisme permet d'empêcher *S. aureus* de produire sa toxine.

Votre méthode

Pour effectuer votre recherche, vous prenez connaissance des faits suivants. Chez *S. aureus*, la détection du quorum fait intervenir deux voies distinctes de transduction du signal qui mènent éventuellement à la production de la toxine. L'hypothèse de départ est que deux peptides synthétiques (protéines courtes), appelés peptide 1 et peptide 2, pourraient interférer avec ces voies de détection du quorum de *S. aureus*. Votre tâche consiste à tester ces deux inhibiteurs potentiels de la détection du quorum afin de déterminer s'ils bloquent une des deux voies (ou les deux) qui mènent à la production de la toxine.

Pour réaliser votre expérience, vous faites croître quatre cultures de *S. aureus* jusqu'à ce que leur population atteigne une densité élevée prédéterminée, puis vous mesurez la concentration de toxine dans chacune des quatre cultures. La culture témoin ne contient aucun peptide, tandis que dans les trois autres cultures, vous avez introduit dès le départ le peptide 1, le peptide 2 et les deux peptides, respectivement.

Vos données

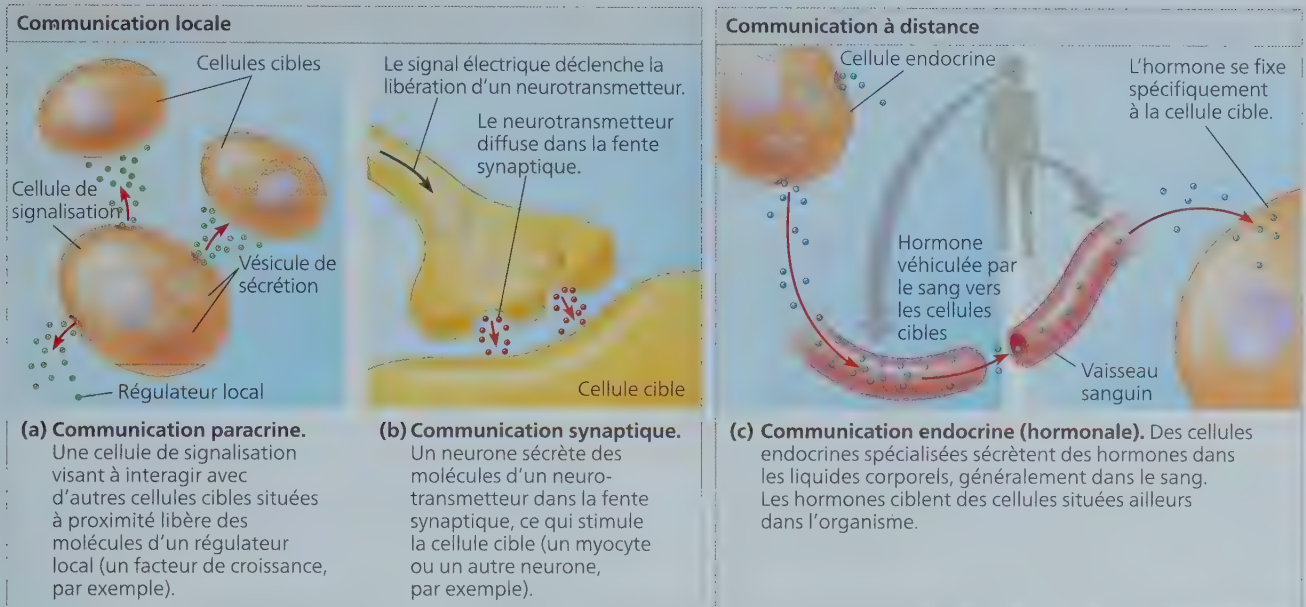


Source des données: N. Balaban et coll., Treatment of *Staphylococcus aureus* biofilm infection by the quorum-sensing inhibitor RIP, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51(6): 2226–2229 (2007).

Votre analyse

1. Classez les cultures selon leur production de toxine, en ordre décroissant.
2. Parmi les cultures renfermant des peptides, y en a-t-il une qui contient une concentration de toxine comparable à celle de la culture témoin ? Comment le savez-vous ?
3. Observez-vous un effet additif sur la production de toxine lorsque les peptides 1 et 2 sont tous deux présents dans le milieu de croissance ? Comment le savez-vous ?
4. À partir des données dont vous disposez, énonceriez-vous l'hypothèse que les peptides 1 et 2 agissent sur la même voie de détection du quorum ou qu'ils agissent sur deux voies différentes ? Expliquez votre raisonnement.
5. Les résultats de cette expérience ouvrent-ils la voie à la possibilité d'un traitement contre les infections par SARM ? Que vous faudrait-il savoir d'autre pour explorer plus avant cette possibilité ?

▼ **Figure 11.5** La communication cellulaire locale ou à distance chez les animaux. Dans la communication locale ou à distance, seules les cellules cibles reconnaissent le signal chimique et y répondent.



Les animaux, comme les végétaux, font appel à des molécules appelées **hormones** pour communiquer à distance. Au cours de la communication hormonale animale, aussi connue sous le nom de *communication endocrine*, des cellules spécialisées libèrent des hormones dans les vaisseaux du système cardiovasculaire, qui les acheminent vers les cellules cibles (**figure 11.5c**). Les régulateurs de croissance végétaux (souvent appelés *hormones végétales* ou *phytohormones*) empruntent parfois les tissus conducteurs de sève, mais, la plupart du temps, elles atteignent leur destination en passant de cellule en cellule ou diffusent sous forme de gaz dans l'atmosphère (voir le concept 39.2). La taille et la nature des hormones varient, tout comme celles des régulateurs locaux. Par exemple, le régulateur de croissance végétal appelé éthylène, un gaz qui stimule le mûrissement des fruits et qui aide à réguler la croissance, est un hydrocarbure qui contient seulement six atomes (C_2H_4) assez petits pour traverser les parois cellulaires. En comparaison, l'insuline, l'hormone animale qui régule la concentration de glucose sanguin, est une protéine formée de 51 acides aminés et donc de plusieurs centaines d'atomes.

Que se passe-t-il quand une cellule cible potentielle est exposée à un signal? En fait, la capacité d'une cellule de répondre dépend de la présence ou de l'absence d'une molécule réceptrice spécifique qui peut se lier à la molécule de signalisation. L'information véhiculée par cette liaison, le signal, doit être convertie sous une autre forme – c'est ce qu'on appelle la transduction – à l'intérieur de la cellule pour que cette dernière puisse répondre. Le reste de ce chapitre traite de ce processus, en s'attardant surtout aux cellules animales.

Les trois phases de la communication cellulaire: un aperçu

Les travaux pionniers d'Earl W. Sutherland, qui a d'ailleurs reçu un prix Nobel en 1971, sont à l'origine de nos connaissances sur les molécules de signalisation des voies de transduction du

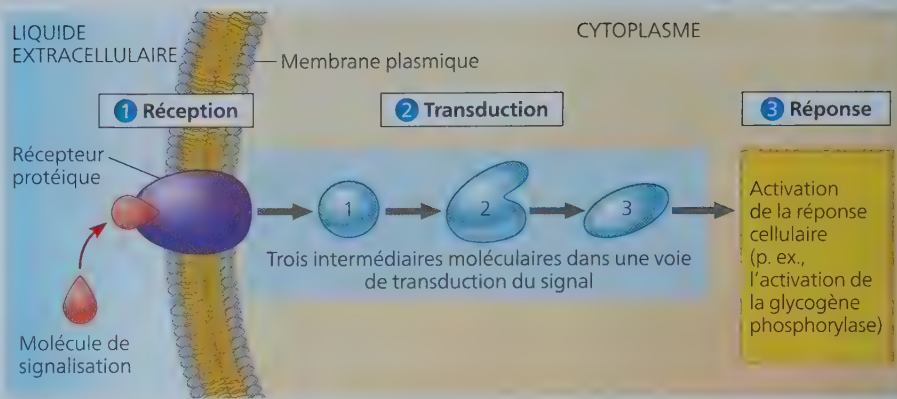
signal. Dans les années 1950, Sutherland et ses collègues de la Vanderbilt University ont étudié le mode d'action de l'adrénaline, une hormone animale. Plus précisément, ils se sont demandé comment l'adrénaline déclenchait la réaction «de lutte ou de fuite» en activant l'hydrolyse du glycogène stocké dans les cellules hépatiques ou musculaires. L'hydrolyse du glycogène libère du glucose-1-phosphate, que la cellule transforme en glucose-6-phosphate. Ce dernier, qui constitue un intermédiaire précoce de la glycolyse, peut servir à produire de l'énergie dans les cellules du foie et des muscles (voir la figure 9.9); il peut aussi se faire enlever son phosphate et sortir des cellules hépatiques pour se retrouver dans le sang sous forme de glucose destiné à d'autres cellules. Ainsi, en réaction à un stress physique ou émotionnel, l'adrénaline sécrétée par les glandes surrénales mobilise les réserves de combustible, que l'animal peut utiliser pour s'échapper (fuite) ou pour se défendre (lutte). (De toute évidence, l'impala de la figure 11.1 a choisi de fuir.)

L'équipe de Sutherland a découvert que l'adrénaline stimule la dégradation du glycogène en activant indirectement une enzyme cytoplasmique, la glycogène phosphorylase. Toutefois, l'ajout d'adrénaline à un mélange acellulaire contenant cette enzyme et son substrat (le glycogène) ne conduit pas à l'hydrolyse. Cette observation s'explique par le fait que l'hormone active la glycogène phosphorylase seulement lorsqu'elle est ajoutée à une solution physiologique contenant des cellules *intactes*. En se fondant sur ce résultat, Sutherland a tiré deux conclusions. Premièrement, l'adrénaline n'interagit pas directement avec l'enzyme de dégradation du glycogène, ce qui semble indiquer l'existence d'une étape intermédiaire, ou de plusieurs. Deuxièmement, la transmission du signal ne peut s'effectuer qu'en présence d'une cellule intacte et délimitée par une membrane.

Les travaux de Sutherland indiquent que la communication cellulaire comporte trois phases: la réception du signal, la transduction du signal et la réponse (**figure 11.6**).

► **Figure 11.6** Une vue d'ensemble de la communication cellulaire. Du point de vue de la cellule qui reçoit un « message », la communication cellulaire se divise en trois phases : la réception du signal, la transduction du signal et la réponse de la cellule. Lorsque la réception a lieu sur la membrane plasmique, comme illustré ici, la phase de transduction comprend habituellement une série de modifications successives faisant intervenir plusieurs molécules (on en voit trois dans l'illustration). C'est la dernière molécule de la voie de transduction qui déclenche la réponse cellulaire.

HABILETÉS VISUELLES ► Dans l'expérience de Sutherland, où devrait-on placer l'adrénaline dans ce schéma de la communication cellulaire ?



1 Réception. La réception consiste pour une cellule cible à détecter un signal externe. Un signal chimique est « détecté » lorsque la molécule de signalisation se lie à un récepteur protéique, situé à la surface de la cellule cible (ou à l'intérieur, comme nous le verrons plus loin).

2 Transduction. Lorsqu'elle se lie au récepteur protéique, la molécule de signalisation modifie celui-ci de façon à amorcer la phase de transduction. Pendant cette phase, le signal est converti en une forme capable d'engendrer une ou plusieurs réponses cellulaires. Dans le système étudié par Sutherland, l'union de l'adrénaline au récepteur protéique membranaire des cellules hépatiques mène à l'activation de la glycogène phosphorylase dans le cytosol. Parfois, la phase de transduction du signal s'effectue en une seule étape ; la plupart du temps, elle requiert des modifications successives de plusieurs molécules – ce que l'on appelle une **voie de transduction du signal**. Les molécules dans cette voie sont souvent appelées intermédiaires moléculaires ; la figure 11.6 en montre trois exemples.

3 Réponse. Dans la troisième phase, le signal transformé et parfois amplifié déclenche une réponse cellulaire particulière. Celle-ci peut prendre la forme de n'importe quelle activité au sein d'une cellule, notamment la catalyse par une enzyme (comme la glycogène phosphorylase), le réarrangement du cytosquelette ou l'activation de certains gènes du noyau. Grâce à la communication intercellulaire, des fonctions cruciales se produisent dans les cellules appropriées au moment opportun, ce qui garantit la coordination des activités des cellules de l'organisme. Approfondissons maintenant les mécanismes de la communication cellulaire, y compris les mécanismes de mise au point et de cessation de la réponse.

3. ET SI ? ► Si on mélange de l'adrénaline avec de la glycogène phosphorylase et du glycogène dans une éprouvette contenant une solution acellulaire, obtient-on du glucose-1-phosphate ? Pourquoi ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

CONCEPT 11.2

La réception : une molécule de signalisation se lie à un récepteur protéique et en modifie la forme

Un routeur sans fil diffuse son signal réseau dans toutes les directions, mais, souvent, seuls les ordinateurs possédant le mot de passe peuvent le capter : la réception du signal dépend du récepteur. De même, les signaux émis par une cellule de levure de type **a** ne sont « entendus » que par ses partenaires sexuelles éventuelles, les cellules **α**. Dans le cas de l'adrénaline qui circule dans tout le corps de l'impala de la figure 11.1, l'hormone rencontre plusieurs sortes de cellules à mesure qu'elle est véhiculée par le sang, mais elle n'est reconnue que par des cellules bien précises, chez qui elle provoque une réponse. Un récepteur protéique situé à la surface ou à l'intérieur de la cellule cible permet à la cellule de « percevoir » le signal et d'y répondre. Différents types de récepteurs sont associés à différents types de tissus et le nombre de récepteurs d'un type particulier peut varier au cours de la vie d'une cellule pour s'ajuster à ses besoins changeants. Un site spécifique du récepteur et la molécule de signalisation sont en fait complémentaires : ils peuvent se lier à la manière d'une main qui entre dans un gant ou d'un substrat qui se fixe sur le site actif d'une enzyme. La molécule de signalisation se comporte comme un **ligand** ; ce terme décrit une molécule qui s'attache de manière spécifique à une autre molécule, souvent plus grosse. Habituellement, la liaison d'un ligand modifie la forme du récepteur. Pour plusieurs récepteurs, ce changement de forme active le récepteur et déclenche une interaction avec d'autres molécules cellulaires. Cependant, pour d'autres types de récepteurs, la liaison d'un ligand a pour effet immédiat d'aboutir à l'agrégation de deux protéines réceptrices ou plus,

RETOUR SUR LE CONCEPT 11.1

1. Expliquez comment la communication fait en sorte que les cellules de levure ne fusionnent qu'avec des cellules du type sexuel opposé.
2. À l'intérieur des cellules du foie, la glycogène phosphorylase intervient dans une phase de la communication associée à un signal déclenché par l'adrénaline. Laquelle ?

ce qui provoque d'autres changements moléculaires dans la cellule. La majorité des récepteurs sont des protéines (glyco-protéines) membranaires, mais d'autres récepteurs sont situés à l'intérieur de la cellule. La section suivante porte sur ces deux types de récepteurs.

Les récepteurs situés dans la membrane plasmique

Les molécules qui constituent les récepteurs transmembranaires à la surface d'une cellule jouent un rôle crucial dans les systèmes biologiques des animaux. Chez l'humain, la plus grande famille de récepteurs de surface est celle des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG). Il en existe plus de 800. La **figure 11.7** en montre un exemple. Un autre exemple est le corécepteur que le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) détourne pour entrer dans les cellules immunitaires (voir la figure 7.8). Ce RCPG est d'ailleurs la cible du maraviroc, un médicament qui s'avère quelque peu prometteur pour le traitement du sida.

La plupart des molécules de signalisation hydrosolubles se lient à des sites particuliers sur des récepteurs membranaires qui transmettent l'information de l'extérieur de la cellule vers l'intérieur. Nous pouvons maintenant examiner le fonctionnement des récepteurs membranaires en nous penchant sur trois types de récepteurs importants : les récepteurs couplés à une protéine G (RCPG), les récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) et les récepteurs couplés à un canal ionique. Ces trois types de récepteurs sont décrits et illustrés à la **figure 11.8** qui occupe les prochaines pages. Prenez le temps d'étudier ces pages avant de poursuivre l'étude de ce chapitre.

Les récepteurs de surface cellulaire accomplissent beaucoup de fonctions importantes dans les systèmes biologiques, et il n'est donc pas étonnant que leurs dysfonctions soient associées à de nombreuses maladies humaines, notamment le cancer, les

maladies cardiaques et l'asthme. Pour mieux comprendre et mieux traiter ces maladies, les équipes de recherche des universités et des entreprises pharmaceutiques ont consacré beaucoup de ressources à l'étude de la structure et de la fonction des récepteurs de surface cellulaire.

Pourtant, même si les récepteurs de surface cellulaire représentent 30 % de toutes les protéines humaines, il s'est avéré difficile de caractériser leur structure : à ce jour, les récepteurs de surface cellulaire ne représentent que 1 % des protéines dont on a réussi à établir la structure grâce à la radiocristallographie (voir la figure 5.21). Il faut dire que les récepteurs de surface sont souvent flexibles et foncièrement instables, et donc difficiles à cristalliser. Il a fallu des années de travail acharné aux chercheurs pour arriver à déterminer la structure des quelques premiers récepteurs, comme le RCPG illustré à la figure 11.7. Dans ce cas précis, le récepteur β -adrénergique était suffisamment stable pour être cristallisé, mais seulement lorsqu'il se trouvait parmi des molécules membranaires et en présence d'une molécule imitant son ligand.

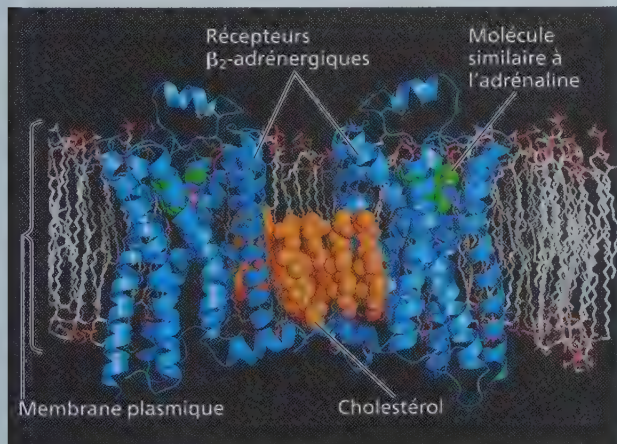
Le fonctionnement anormal des récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK) est associé à de nombreux types de cancers. Par exemple, le pronostic est plus pessimiste chez les patientes atteintes de cancer du sein qui présentent des taux excessifs d'un récepteur à activité tyrosine kinase appelé HER2 (voir la fin du concept 12.3 et la figure 18.27). En recourant à des techniques de biologie moléculaire, les chercheurs ont mis au point une protéine appelée trastuzumab, qui se lie au HER2 sur les cellules et inhibe leur division, ce qui enraie le développement tumoral. Des études cliniques indiquent que le taux de survie des patientes traitées par le trastuzumab s'est amélioré de plus du tiers. L'un des objectifs des recherches en cours sur ces récepteurs de surface et autres protéines de communication cellulaire est la mise au point de nouveaux traitements plus efficaces.

Les récepteurs intracellulaires

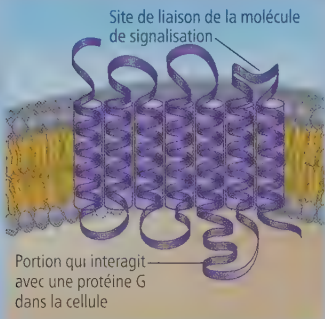
Les récepteurs protéiques intracellulaires logent soit dans le cytoplasme, soit dans le noyau des cellules cibles. Pour les atteindre, les molécules de signalisation doivent traverser la membrane plasmique de la cellule cible. Beaucoup de molécules de signalisation importantes y parviennent parce qu'elles sont suffisamment hydrophobes (liposolubles) ou suffisamment petites pour traverser les phospholipides (voir le concept 7.1). Parmi les molécules de signalisation hydrophobes, citons les hormones stéroïdes et thyroïdiennes animales et la vitamine D. Le monoxyde d'azote (NO) est une autre molécule de signalisation reconnue par un récepteur intracellulaire ; la molécule de ce gaz est très petite et se glisse aisément entre les phospholipides membranaires. Le NO intervient notamment dans la dilatation des vaisseaux sanguins, la contraction des parois de l'intestin et l'érection. Une fois qu'une hormone est à l'intérieur d'une cellule, sa liaison avec un récepteur intracellulaire transforme ce récepteur en complexe récepteur d'hormone capable de déclencher une réponse, c'est-à-dire, dans beaucoup de cas, d'activer ou de désactiver certains gènes.

Le comportement de l'aldostérone est représentatif du fonctionnement des hormones stéroïdes. Sécrétée par les cellules des glandes surrénales situées juste au-dessus des reins, l'aldostérone circule dans le sang et pénètre dans toutes les cellules du corps. Toutefois, seules les cellules cibles y répondent, c'est-à-dire les

▼ **Figure 11.7** La structure d'un récepteur couplé à une protéine G (RCPG). L'illustration montre un modèle de récepteur β_2 -adrénergique humain qui se lie à l'adrénaline et qu'on a pu cristalliser en présence d'une molécule similaire à l'adrénaline (en vert) et de cholestérol dans la membrane (en orange). Remarquez aussi (de chaque côté) deux molécules réceptrices (en bleu) en forme de ruban. La caféine peut aussi se lier à ce récepteur ; reportez-vous à la question 10 à la fin du présent chapitre.



Les récepteurs couplés à une protéine G

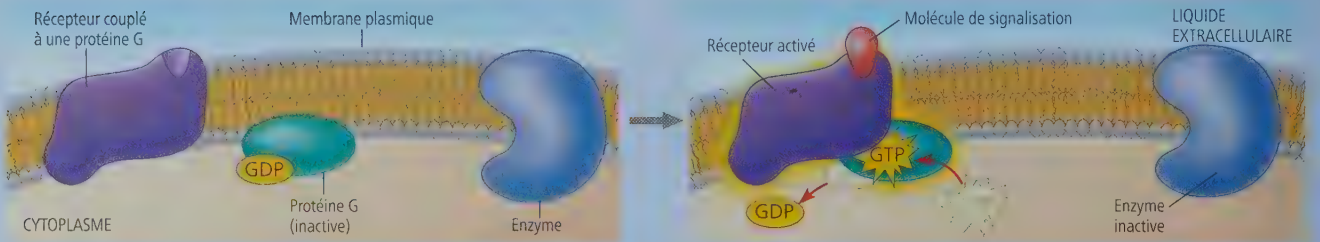


Un **récepteur couplé à une protéine G** (RCPG) est un récepteur de surface transmembranaire qui fonctionne à l'aide de la **protéine G**, laquelle se lie à la molécule GTP riche en énergie. Beaucoup de molécules de signalisation se lient aux RCPG, notamment les facteurs de reconnaissance sexuelle des levures et les neurotransmetteurs ainsi que l'adrénaline et de nombreuses autres hormones.

Bien que la similarité de leur structure soit frappante, ces récepteurs diffèrent par leur site de liaison à leur ligand et par leur capacité à reconnaître différentes protéines G internes. Les RCPG constituent une grande famille de récepteurs des cellules eucaryotes et se caractérisent par leur structure secondaire composée d'un polypeptide (représenté ici par un modèle en ruban) replié en sept hélices α transmembranaires (schématisées par des cylindres et disposées côte à côte par souci de clarté). Les boucles entre les hélices (ici, celles à droite) forment les sites de liaison des molécules de signalisation extracellulaires ou des protéines G intracellulaires.

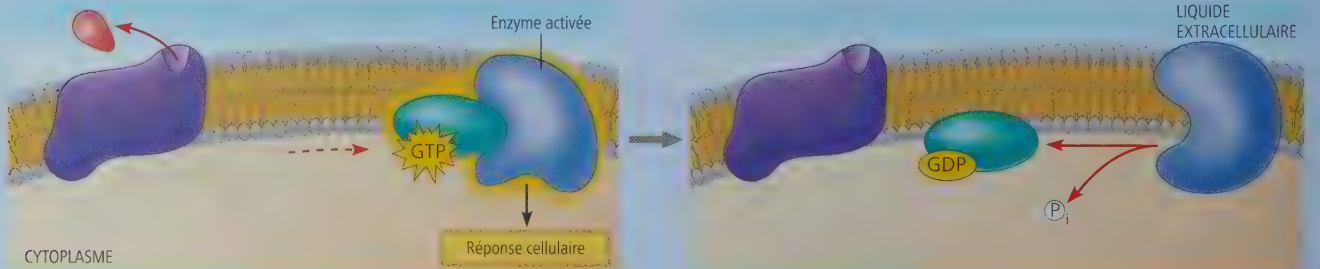
Les systèmes comportant des RCPG sont très répandus et remplissent des fonctions très variées. Ils jouent notamment un rôle important dans le développement de l'embryon, l'immunité et la réception des sensations. Chez les humains, par exemple, le fonctionnement des sens (comme la vue, l'odorat et le goût) dépend des RCPG (voir le concept 50.4). Les diverses protéines G ainsi que les récepteurs qui y sont couplés ont une structure apparentée qui laisse croire qu'ils sont apparus très tôt dans l'évolution chez les eucaryotes.

Beaucoup de maladies humaines, incluant les infections bactériennes, impliquent un dysfonctionnement des protéines G associées. Par exemple, les bactéries responsables du choléra (*Vibrio cholerae*), de la coqueluche (*Bordetella pertussis*) et du botulisme (*Clostridium botulinum*) sécrètent des toxines qui nuisent au bon fonctionnement des protéines G. Jusqu'à 60% de tous les médicaments utilisés de nos jours exercent leurs effets grâce à leur action sur les voies où les protéines G interviennent.



1 Retenue au récepteur sur le côté cytoplasmique de la membrane par des liaisons suffisamment faibles pour permettre le déplacement, la protéine G fonctionne comme un interrupteur qui est activé ou inactivé selon le nucléotide qui y est attaché : elle est inactivée par le GDP (guanosine diphosphate), mais activée par le GTP (guanosine triphosphate). (C'est la guanosine qui a donné son nom à la «protéine G».) Le récepteur et la protéine G agissent conjointement avec une autre protéine, habituellement une enzyme.

2 Lorsque la molécule de signalisation se lie à la partie extracellulaire du récepteur, celui-ci est activé et change de forme. La protéine G change aussi de forme et se lie à une molécule de GTP (celle-ci prend la place d'une molécule de GDP). La protéine G se trouve ainsi activée.



3 La protéine G activée se détache du récepteur, diffuse le long de la membrane, puis se lie à une enzyme dont elle modifie la forme et l'activité. Une fois activée, l'enzyme peut déclencher l'étape suivante, entraînant une réponse cellulaire. Les molécules de signalisation se lient de manière réversible : comme les autres ligands, elles se lient et se dissocient plusieurs fois. La concentration du ligand à l'extérieur de la cellule détermine combien de fois ce ligand se lie et communique un signal.

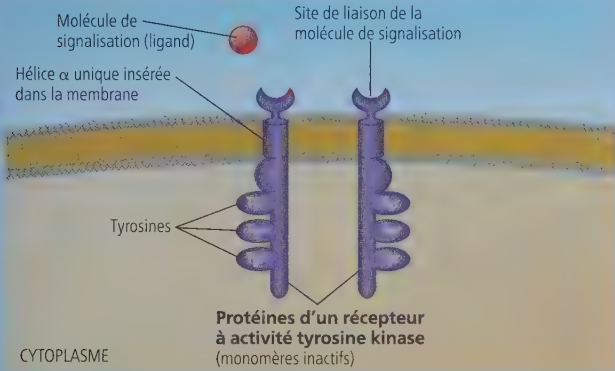
4 Les changements au sein de l'enzyme et de la protéine G sont temporaires, car une des sous-unités de la protéine G agit également comme une GTPase (une enzyme) : elle hydrolyse le GTP qui lui est fixé en GDP et en P_i . Elle se trouve ainsi inactivée, et elle se libère de l'enzyme. Les sous-unités de la protéine G se réassocient et celle-ci est à nouveau disponible. La GTPase permet d'arrêter rapidement la transduction à l'arrêt du signal, c'est-à-dire lorsque la molécule de signalisation n'est plus présente.

Les récepteurs à activité tyrosine kinase

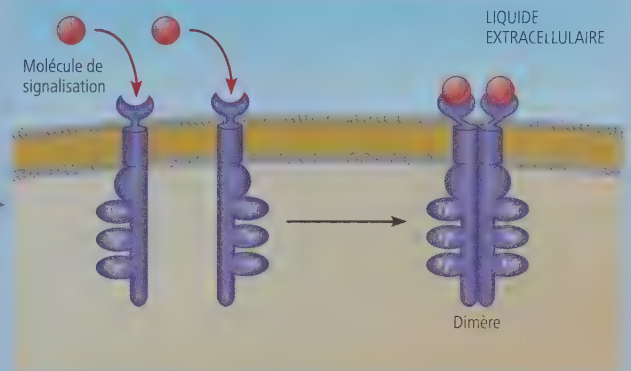
Le **récepteur à activité tyrosine kinase** (RTK) appartient à l'une des principales familles de récepteurs membranaires: les récepteurs enzymatiques. Un RTK est une *protéine kinase*, c'est-à-dire une enzyme qui catalyse le transfert de groupements phosphate. Le *domaine* (région d'une protéine) du récepteur qui donne sur le cytoplasme agit plus spécifiquement comme une tyrosine kinase, une enzyme qui catalyse le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP à l'acide aminé tyrosine d'une protéine. En somme, les RTK sont des récepteurs membranaires enzymatiques qui attachent du phosphate aux molécules de tyrosine. Les végétaux ont des récepteurs similaires, quoique leurs kinases agissent sur les sérines et les thréonines.

Une fois lié à un ligand tel qu'un facteur de croissance, un seul RTK peut activer simultanément plus de 10 protéines intracellulaires différentes et

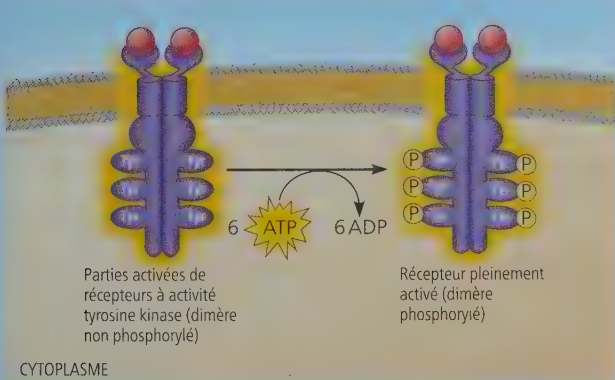
déclencher autant de voies de transduction et de réponses cellulaires. Souvent, deux ou plusieurs voies de transduction du signal peuvent se déclencher en même temps, ce qui aide la cellule à réguler et à coordonner de nombreux aspects de la croissance et de la reproduction cellulaires. La distinction fondamentale entre les RCPG et les RTK repose sur la capacité de ces derniers à déclencher différentes voies, alors que les RCPG n'activent habituellement qu'une seule voie de transduction du signal. Ainsi, l'insuline, qui se fixe à un récepteur de ce type, agit sur le glucose en amenant les molécules de transport du glucose vers la membrane plasmique; elle peut également stimuler la synthèse de protéines ou de lipides, la division cellulaire et la transcription de gènes particuliers. Certains cancers résultent de la présence de RTK déficients qui fonctionnent même en l'absence de ligand et laissent les cellules se multiplier de façon anarchique.



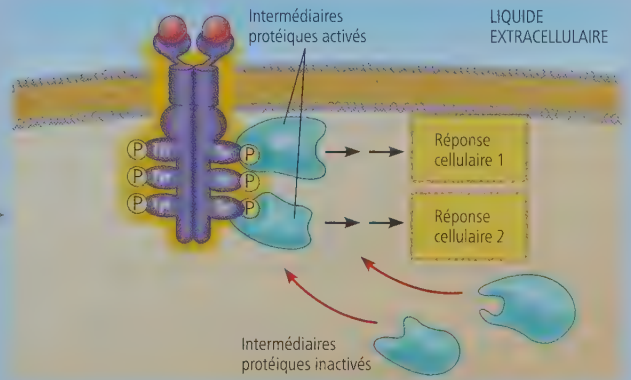
- De nombreux récepteurs à activité tyrosine kinase ont une structure identique à celle de cette figure. Avant que les molécules de signalisation se lient à eux, les récepteurs à activité tyrosine kinase existent sous la forme de polypeptides individuels (monomères). Chaque monomère possède un site de liaison extracellulaire, une seule hélice α traversant la membrane et une queue intracellulaire constituée de plusieurs molécules de tyrosine.



- La liaison d'une molécule de signalisation (un facteur de croissance, par exemple) entraîne un rapprochement puis l'association étroite de deux polypeptides récepteurs, ce qui forme un dimère au cours d'un processus appelé dimérisation. (Dans certains cas, des amas plus volumineux se forment. L'association des monomères fait l'objet de recherches à l'heure actuelle.)



- La dimérisation active la tyrosine kinase de chaque polypeptide. Chacune de ces enzymes ajoute alors un groupement phosphate provenant d'une molécule d'ATP aux tyrosines de la queue de l'autre polypeptide, ce qui produit une réaction d'autophosphorylation.



- Maintenant qu'il est activé, le récepteur est reconnu par des intermédiaires protéiques intracellulaires spécifiques. Chaque intermédiaire protéique se fixe à une tyrosine phosphorylée particulière et il s'active en changeant de forme. Chaque protéine activée amorce une voie de transduction qui aboutit à une réponse cellulaire.

Suite ►

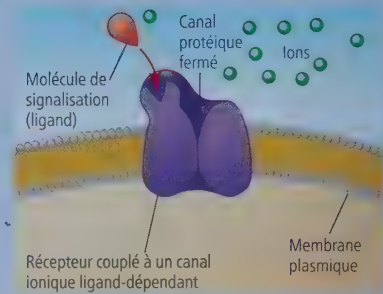
Les récepteurs couplés à un canal ionique

Un **canal ionique ligand-dépendant** (aussi appelé canal ionique à ouverture régulée par un ligand ou encore récepteur ionotrope) est un type de récepteur membranaire doté d'un canal protéique qui sert d'« écluse » quand le récepteur change de forme. Lorsqu'un ligand se lie à ce type de récepteur, le canal protéique s'ouvre ou se ferme de manière sélective pour faire pénétrer ou non des ions tels que Na⁺, K⁺ ou Ca²⁺. Comme les autres récepteurs que nous venons d'étudier, les récepteurs couplés à un canal ionique fixent leur ligand sur un site particulier de leur domaine extracellulaire.

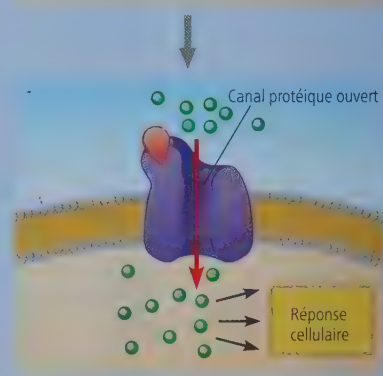
Les canaux ioniques à ouverture régulée jouent un rôle crucial dans le système nerveux. Par exemple, les neurotransmetteurs agissant comme ligands et libérés à la synapse reliant deux neurones (voir la figure 11.5b) se lient aux canaux ioniques de la cellule réceptrice, ce qui déclenche l'ouverture de ces canaux. Les ions entrent alors (ou parfois sortent) et déclenchent un signal électrique qui se propage sur toute la longueur de la cellule réceptrice. L'ouverture de certains canaux ioniques est régulée par un potentiel électrique plutôt que par un ligand ; ces canaux ioniques dits voltage-dépendants (tensiodépendants) jouent également un rôle essentiel dans le fonctionnement du système nerveux, comme nous le verrons au chapitre 48. Certains canaux ioniques sont présents sur les membranes d'organites, comme le RE.

FAITES DES LIENS ► Le flux d'ions dans un canal ionique ligand-dépendant est-il un exemple de transport actif ou de transport passif ? (Revoyez les concepts 7.3 et 7.4.)

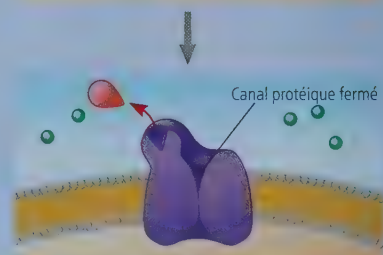
1 Ici, on voit un récepteur couplé à un canal ionique ligand-dépendant qui demeure fermé jusqu'à ce qu'un ligand s'y lie.



2 Quand le ligand se fixe au récepteur, le canal s'ouvre à un ion particulier. Ce passage provoque une modification immédiate de la concentration de cet ion dans la cellule. Ce changement peut influencer directement sur certaines fonctions cellulaires.



3 Quand le ligand se dissocie du récepteur, le canal protéique se referme et bloque le passage aux ions.



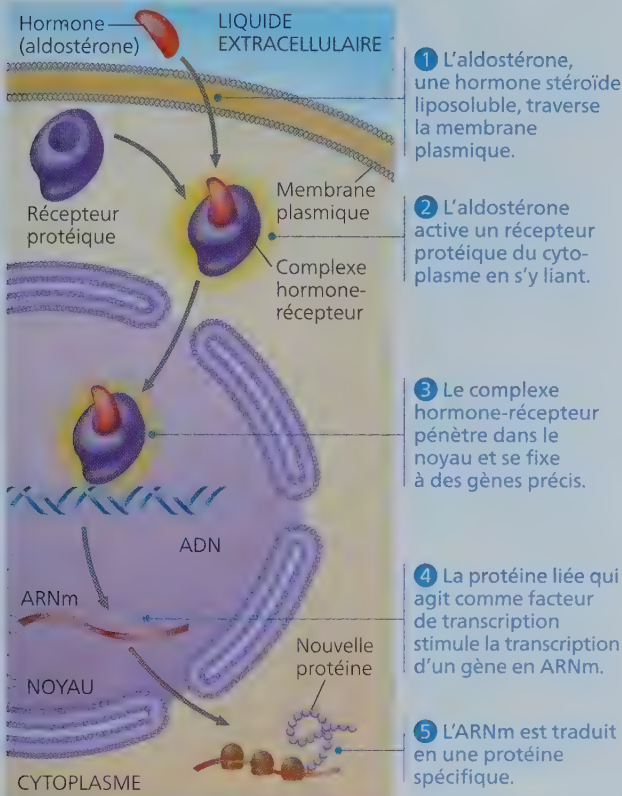
cellules rénales, qui portent les molécules réceptrices de l'aldostérone. Une fois dans les cellules rénales, l'aldostérone s'attache à un récepteur protéique spécifique et l'active. Le complexe formé de l'hormone et du récepteur activé se rend alors dans le noyau, où il active les gènes responsables du passage de l'eau et du sodium dans les cellules rénales, ce qui influe sur le volume sanguin (figure 11.9).

Comment ce complexe active-t-il les gènes en question ? Rappelez-vous que les gènes, ces portions d'ADN d'une cellule, sont transcrits en ARN messager (ARNm). Celui-ci quitte le noyau pour être traduit en une protéine spécifique par les ribosomes cytoplasmiques (voir la figure 5.22). Des protéines spécialisées appelées *facteurs de transcription* déterminent les gènes à activer, c'est-à-dire qui seront transcrits en ARNm à un moment précis, dans une cellule donnée. Une fois activé, le récepteur de

l'aldostérone se comporte comme un facteur de transcription qui stimule des gènes précis. (Vous en apprendrez davantage sur les facteurs de transcription aux chapitres 17 et 18.)

En agissant comme un facteur de transcription, le récepteur de l'aldostérone assure à lui seul toute la partie transduction de la voie de signalisation. D'autres récepteurs intracellulaires jouent leur rôle en activant des enzymes, mais la majorité fonctionne de la même manière que le récepteur de l'aldostérone, à la différence que beaucoup d'entre eux logent déjà dans le noyau (comme les récepteurs des hormones thyroïdiennes). Il est intéressant de noter la similarité de structure de plusieurs récepteurs intracellulaires. Cette similitude évoque une origine commune au regard de l'évolution. Au chapitre 45, nous examinerons en détail les hormones qui se fixent aux récepteurs intracellulaires.

▼ **Figure 11.9** L'interaction entre une hormone stéroïde et un récepteur intracellulaire.



FAITES DES LIENS ► Pourquoi l'hormone aldostérone pénètre-t-elle dans la cellule sans l'intervention d'une protéine réceptrice de surface ?

RETOUR SUR LE CONCEPT 11.2

1. Le facteur de croissance neuronal (*nerve growth factor*, ou NGF) est une molécule de signalisation hydrosoluble. À votre avis, le récepteur du NGF est-il situé dans la cellule ou dans la membrane plasmique ? Pourquoi ?
2. **ET SI ?** ► Que se passerait-il si une cellule fabriquait des protéines réceptrices à activité tyrosine kinase incapables de dimérisation ?
3. **FAITES DES LIENS** ► En quoi la liaison avec un ligand est-elle similaire au processus de régulation allostérique des enzymes ? (Reportez-vous à la figure 8.20.)

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

CONCEPT 11.3

La transduction : des cascades d'interactions moléculaires transmettent les signaux des récepteurs aux molécules cibles intracellulaires

Quand les récepteurs des molécules de signalisation sont des protéines membranaires, comme c'est le cas de la plupart

des récepteurs que nous avons étudiés, la transduction du signal comporte une série d'étapes à laquelle participent beaucoup de molécules. Ces étapes comportent souvent l'activation de protéines par l'ajout ou le retrait de groupements phosphate ou par la libération d'autres petites molécules ou d'ions agissant comme molécules de signalisation. Ces étapes multiples ont l'avantage de permettre une amplification considérable d'un signal. Par exemple, si chaque molécule transmet un signal à de nombreuses molécules de l'étape subséquente, il en résulte une augmentation exponentielle du nombre de molécules activées à la fin de la voie (voir la figure 11.16). En outre, contrairement aux voies plus simples, les voies à multiples étapes facilitent la coordination et la régulation, ce qui permet de régler plus précisément la réponse, comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre.

Les voies de transduction du signal

La liaison d'une molécule de signalisation à un récepteur membranaire déclenche la première étape de la voie de transduction, c'est-à-dire de la chaîne d'interactions moléculaires qui provoque la réponse cellulaire. Le récepteur activé stimule une autre protéine, qui active à son tour une autre molécule, et ainsi de suite, jusqu'au déclenchement de l'activation de la protéine responsable de la réponse cellulaire (effet en cascade). Les molécules intermédiaires qui transmettent l'« information » sont généralement des protéines. Les interactions entre protéines sont fondamentales dans la communication cellulaire. De fait, toute la régulation cellulaire repose sur des interactions protéiques.

Gardez à l'esprit que la molécule de signalisation ne se déplace pas physiquement le long de la voie de transduction. La plupart du temps, elle ne pénètre même pas dans la cellule. Les intermédiaires se transmettent l'information et non la molécule captée par le récepteur. À chaque étape de la voie, les produits prennent une forme différente de celle des réactifs. Souvent, ce changement de forme est dû à une phosphorylation.

La phosphorylation et la déphosphorylation des protéines

Dans les chapitres précédents, nous avons vu qu'une protéine peut être activée par l'ajout d'un ou de plusieurs groupements phosphate (voir la figure 8.10a). À la figure 11.8, nous avons exposé le rôle de la phosphorylation dans l'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase. La phosphorylation et la déphosphorylation des protéines sont des mécanismes cellulaires régulateurs de l'activité protéique très répandus. On appelle généralement **protéine kinase** une enzyme qui transfère des groupements phosphate de l'ATP vers une protéine. Plus particulièrement, une kinase échange le groupement phosphate contre un groupement hydroxyle (OH) d'un acide aminé qui en contient dans sa chaîne latérale ; ce sont les acides aminés polaires sérine, thréonine et tyrosine (voir la figure 5.14) qui interviennent dans ces échanges. Rappelez-vous qu'un récepteur à activité tyrosine kinase est un type particulier de kinase qui phosphoryle les tyrosines de l'autre récepteur à activité tyrosine kinase dans un dimère. Cependant, la majorité des protéines kinases cytoplasmiques agissent sur des protéines différentes d'elles-mêmes. Autre particularité, la plupart de ces enzymes phosphorylent leurs substrats sur des sérines ou des thréonines,

plutôt que sur des tyrosines. Ces sérines ou thréonines kinases interviennent largement dans les voies de transduction dans les cellules animales et végétales, ainsi que chez les eumycètes.

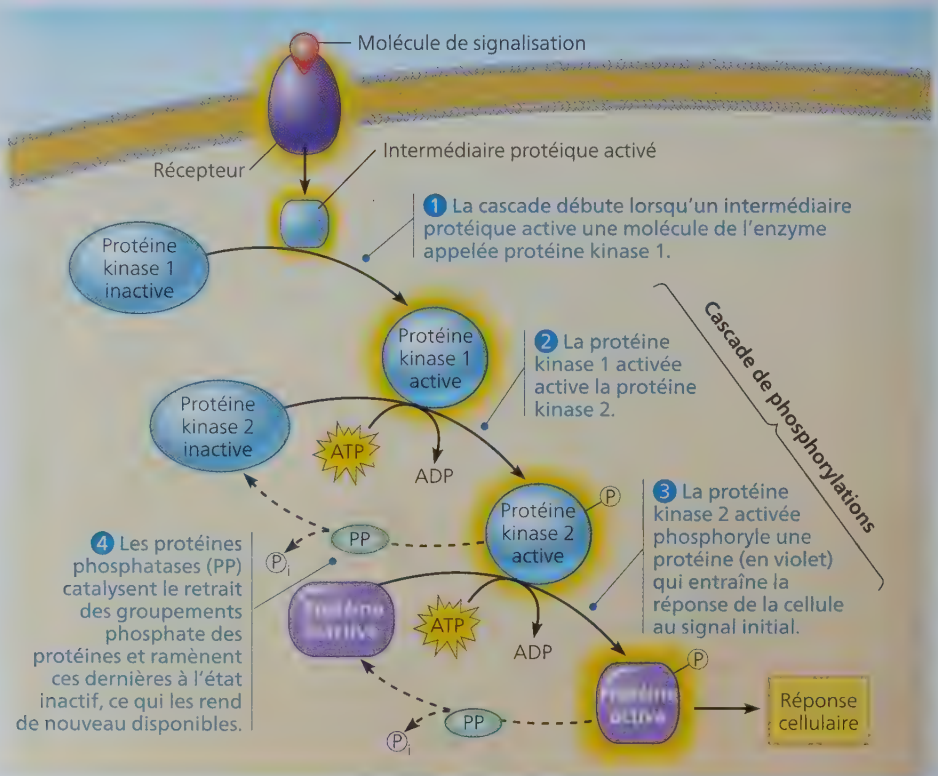
De nombreux intermédiaires des différentes voies sont des protéines kinases, qui agissent souvent sur d'autres protéines kinases se trouvant sur la même voie. La **figure 11.10** décrit une voie hypothétique constituée de deux protéines kinases différentes créant une **cascade de phosphorylations**. La séquence d'étapes illustrée dans cette figure ressemble à beaucoup de voies connues, notamment à celles que les facteurs de reconnaissance sexuelle déclenchent chez les cellules de levures et à celles que de nombreux facteurs de croissance stimulent dans les cellules animales. L'activation engendrée par un signal se transmet par une cascade de phosphorylations protéiques; chaque phosphorylation entraîne un changement de forme de la protéine phosphorylée résultant de l'interaction entre le groupement phosphate chargé et des acides aminés polaires ou chargés sur la protéine en cours de phosphorylation (voir la figure 5.14). Sous l'effet de ce changement, la fonction de la protéine se modifie; le plus souvent, il activera cette fonction, mais il arrive que la phosphorylation la *diminue*. Par ailleurs, des chercheurs ont récemment montré que la phosphorylation ne produit pas toujours que deux états de la substance phosphorylée, comme un interrupteur qui ne pourrait être qu'à la position OUVERT (forme activée) ou à la position FERMÉ (forme inhibée). En effet, on a découvert qu'une protéine pouvait comporter un nombre variable de sites phosphorylés, ce qui lui permet d'agir à la manière d'un rhéostat qui module une activité cellulaire par le biais de phosphorylations graduelles.

Près de 2% de nos gènes codent pour des protéines kinases, ce qui est considérable. Une seule cellule peut en contenir plusieurs centaines de types différents dans son cytoplasme ou dans sa membrane plasmique, chacune phosphorylant un substrat protéique particulier. Ensemble, elles contrôlent probablement une proportion élevée des milliers de protéines renfermées dans une cellule. Parmi celles-ci figurent les protéines qui régissent la division cellulaire. Le mauvais fonctionnement de telles kinases cause souvent une division cellulaire anormale et contribue à l'apparition des cancers.

Les **protéines phosphatases** jouent également un rôle important dans la cascade de phosphorylations. On a identifié plus d'une centaine de phosphatases différentes chez l'humain. Ces enzymes retirent rapidement les groupements phosphate des protéines, un processus appelé déphosphorylation; certaines phosphatases sont très spécifiques quant à leur substrat, alors que d'autres déphosphorylent plusieurs protéines différentes. Lorsqu'elles inactivent des protéines kinases en les déphosphorylant, les phosphatases désactivent la voie de transduction du signal quand le signal initial disparaît. Les phosphatases rendent également les protéines kinases disponibles à nouveau, ce qui permet à la cellule de répondre une nouvelle fois à un signal extracellulaire. Le système de phosphorylation-déphosphorylation agit donc comme un interrupteur moléculaire qui active ou inactive les processus en cours dans la cellule, selon les besoins. En tout temps, l'activité d'une protéine donnée contrôlée par phosphorylation repose sur l'équilibre, au sein de la cellule, entre la proportion de protéines kinases actives et celle de protéines phosphatases actives.

► **Figure 11.10 Une cascade de phosphorylations.** Dans une cascade de phosphorylations, une variété de molécules protéiques sont phosphorylées tour à tour: chacune ajoute un groupement phosphate à la protéine située en aval. Ici, la phosphorylation active chaque protéine, et la déphosphorylation la ramène à sa forme inactive. Pour vous rappeler que les molécules changent généralement de forme lorsqu'elles sont activées, nous vous présentons les protéines actives et les protéines inactives sous des formes différentes.

ET SI ? ► Qu'arriverait-il si une mutation dans la protéine kinase 2 la rendait incapable d'être phosphorylée ?



Les petites molécules et les ions servant de seconds messagers

Tous les éléments d'une voie de transduction du signal ne sont pas nécessairement des protéines. De petites molécules solubles d'origine non protéique et des ions interviennent aussi dans de nombreuses voies de transduction. Ils sont appelés **seconds messagers**, par opposition aux « premiers messagers » que sont les molécules de signalisation extracellulaires (les ligands) qui s'attachent aux récepteurs membranaires. Étant donné leur petite taille et leur hydrosolubilité, ils diffusent facilement dans le milieu intracellulaire. Par exemple, un second messenger appelé AMP cyclique transmet l'information du signal généré par l'adrénaline à travers la membrane plasmique d'une cellule hépatique ou musculaire jusqu'à son cytoplasme. Cette opération déclenche la dégradation du glycogène à l'intérieur de la cellule cible. Les seconds messagers prennent part aux voies amorcées par les récepteurs couplés à une protéine G et à celles amorcées par les récepteurs à activité tyrosine kinase. Les deux seconds messagers les plus courants sont l'AMP cyclique et les ions calcium (Ca^{2+}). La variation de la concentration cytosolique de ces substances influe sur une grande variété d'intermédiaires protéiques.

L'AMP cyclique

Après avoir établi que l'adrénaline cause la dégradation du glycogène à l'intérieur d'une cellule, et ce, sans traverser la membrane plasmique, Earl Sutherland s'est mis à chercher un « second messenger » (l'expression est de lui) responsable de la transmission de l'information entre la membrane plasmique et les voies métaboliques du cytoplasme.

Sutherland a constaté que la fixation de l'adrénaline à la membrane plasmique des cellules hépatiques provoque l'augmentation de la concentration cytosolique d'**AMP cyclique** (ou **AMPc**: adénosine monophosphate cyclique). Comme le montre la **figure 11.11**, l'**adénylate cyclase**, une enzyme enchâssée dans la membrane plasmique transforme l'ATP en AMPc en réponse à un signal extracellulaire – l'adrénaline dans le cas qui nous concerne. Toutefois, l'adrénaline ne stimule pas directement l'adénylate cyclase. Quand l'adrénaline extracellulaire se lie à un RCPG, c'est ce dernier qui active l'adénylate cyclase, laquelle peut alors catalyser la synthèse de nombreuses molécules d'AMPc. Ainsi, la concentration cellulaire d'AMPc

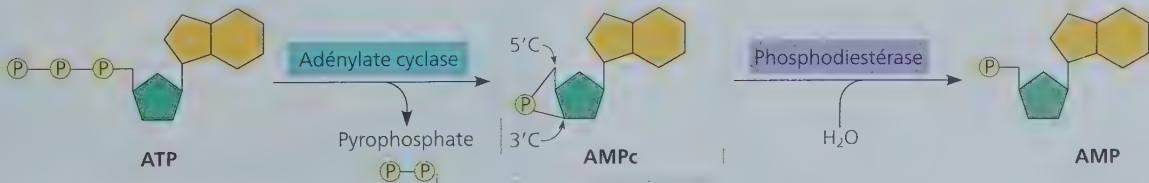
peut devenir 20 fois plus grande en quelques secondes. L'AMPc transmet l'information au cytoplasme. En l'absence d'adrénaline, la durée de vie de l'AMPc est très courte, car l'enzyme phosphodiesterase convertit l'AMPc en un produit inactif, l'AMP. Il faut qu'une nouvelle poussée d'adrénaline se produise pour augmenter de nouveau la concentration cytosolique de l'AMPc.

Des recherches ultérieures ont montré que l'adrénaline et de nombreuses autres molécules de signalisation entraînent l'activation de l'adénylate cyclase par des protéines G et la formation d'AMPc (**figure 11.12**). L'effet immédiat habituel de l'AMPc est l'activation d'une sérine-thréonine kinase appelée *protéine kinase A* (PKA). L'AMPc se fixe à un site allostérique d'une sous-unité de régulation de la PKA (voir le concept 8.5). Celle-ci phosphoryle alors d'autres protéines, dont la nature dépend de la cellule. Les protéines phosphorylées peuvent donc varier selon le type de cellule, de sorte que les réponses produites seront différentes: c'est ce qui explique qu'une même hormone puisse induire des réponses différentes selon le type de tissu sur lequel elle agit. (La voie conduisant à la dégradation de glycogène en réponse à une stimulation provoquée par l'adrénaline dans les cellules hépatiques est illustrée à la figure 11.16.)

Des mécanismes mettant en jeu des protéines G *inhibant* l'adénylate cyclase permettent de réguler plus finement le métabolisme cellulaire. Dans ces systèmes, une molécule de signalisation spécifique active un récepteur qui active à son tour une protéine G *inhibitrice* qui bloque l'activation de l'adénylate cyclase.

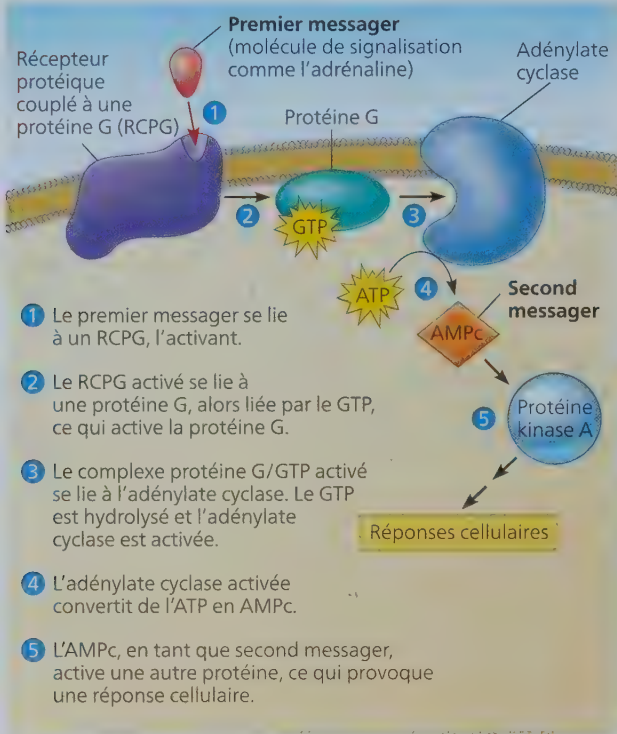
Maintenant que nous connaissons le rôle de l'AMPc dans les voies de transduction faisant intervenir des protéines G, nous pouvons expliquer, sur le plan moléculaire, l'étiologie de certaines maladies d'origine bactérienne. Prenons l'exemple du choléra, une maladie contagieuse qu'on attrape lorsqu'on boit de l'eau contaminée par des matières fécales de personnes contaminées. La maladie est causée par le vibron cholérique, *Vibrio cholerae*, une bactérie qui sécrète une toxine et qui colonise les cellules épithéliales de l'intestin grêle (en y formant un biofilm). La toxine cholérique est constituée d'une enzyme qui modifie chimiquement une protéine G régulant la sécrétion d'eau et de sels dans la lumière intestinale. Incapable d'hydrolyser le GTP en GDP, la protéine G modifiée demeure active et stimule continuellement l'adénylate cyclase, qui ne cesse de produire de l'AMPc (voir la question de la figure 11.12). Sous l'effet de ces concentrations élevées d'AMPc, les intestins se mettent à sécréter

▼ **Figure 11.11** L'AMP cyclique. L'adénylate cyclase, une enzyme de la membrane plasmique, produit le second messenger AMP cyclique (AMPc) et le pyrophosphate (deux phosphates inorganiques liés) à partir de l'ATP. Notez que le groupement phosphate de l'AMPc est attaché au carbone 5' autant qu'au carbone 3'; la molécule tire son nom de cette disposition cyclique. La molécule d'AMPc est inactivée par la phosphodiesterase, une enzyme qui la transforme en AMP.



ET SI ? ► Que se passerait-il si on introduisait dans la cellule une molécule qui inactive la phosphodiesterase ?

▼ **Figure 11.12** L'AMPc, un second messenger dans une voie de transduction où les protéines G interviennent.



FAITES UN DESSIN ► La bactérie qui cause le choléra produit une toxine qui maintient la protéine G dans son état activé. Réexaminez la figure 11.8, puis redessinez la figure ci-dessus en y indiquant les modifications causées par la présence de la toxine du choléra. (Vous n'avez pas besoin de dessiner la molécule de la toxine.)

d'énormes quantités de sels qui entraînent l'eau par osmose. Cette eau passe dans les selles, causant rapidement une diarrhée intense qui peut être mortelle si elle n'est pas traitée.

La recherche sur les voies de transduction faisant intervenir l'AMP cyclique ou des messagers apparentés a permis de mettre au point des traitements pour certaines maladies humaines. Une de ces voies de transduction utilise le *GMP cyclique*, ou *GMPC*, une molécule de communication semblable à l'AMPc qui est produite par une cellule musculaire en réponse au monoxyde d'azote (NO) après que celui-ci a été libéré par une cellule voisine. Le GMPC agit alors comme un second messenger et favorise notamment la relaxation des muscles lisses, comme ceux des parois artérielles. Un composé issu de cette recherche inhibe l'enzyme qui catalyse l'hydrolyse du GMPC en GMP, ce qui a pour effet de maintenir une concentration élevée de GMPC et de prolonger le signal. À l'origine, on prescrivait ce produit aux personnes atteintes de douleurs thoraciques (angine) parce qu'il relaxait les vaisseaux sanguins et augmentait la circulation sanguine vers le cœur. Commercialisé sous le nom de Viagra, ce composé est maintenant un traitement très connu de la dysfonction érectile. Le Viagra, ainsi que d'autres médicaments du même genre, provoque une dilatation des vaisseaux sanguins, ce qui accroît l'apport sanguin vers le pénis, créant de ce fait des conditions physiologiques favorables à l'érection.

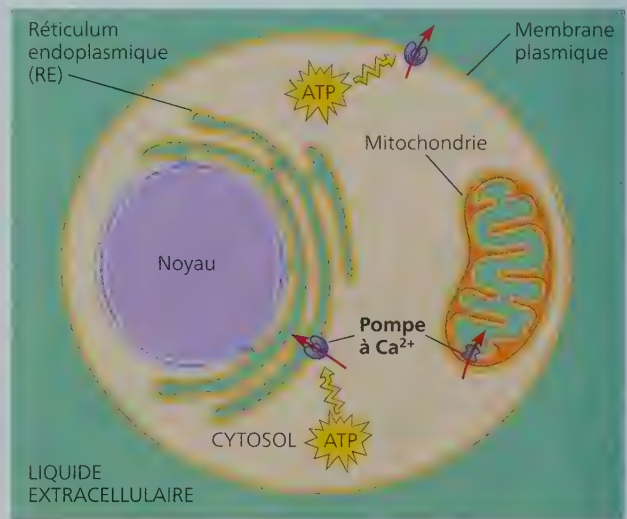
Les ions calcium et l'inositol triphosphate

Chez les animaux, un grand nombre de molécules de signalisation, notamment les neurotransmetteurs, les facteurs de croissance et certaines hormones, suscitent des réponses cellulaires grâce à des voies de transduction du signal qui augmentent la concentration cytosolique d'ions calcium (Ca^{2+}). Bien que l'AMPc ait été découvert en premier, les recherches ont montré que le calcium est un second messenger beaucoup plus commun que l'AMPc. L'augmentation de la concentration d'ions Ca^{2+} peut déclencher plusieurs types de réponses chez les cellules animales, notamment la contraction, l'exocytose de molécules (sécrétion) ou la division cellulaire. Chez les cellules végétales, toutes sortes de signaux hormonaux et environnementaux provoquent de brèves augmentations de la concentration de Ca^{2+} dans le cytosol, ce qui amorce diverses voies de transduction, par exemple celle du verdissement en réaction à la lumière (voir la figure 39.4). Que ce soit dans les cellules animales ou végétales, le calcium réalise ses différentes fonctions en s'unissant d'abord à une protéine comme la calmoduline. En se liant à quatre ions calcium, la molécule de calmoduline change sa forme, ce qui la rend apte à activer d'autres protéines cellulaires, notamment des kinases. Les cellules utilisent ce second messenger dans les voies activées par des RCPG et des RTK.

Bien que les cellules contiennent toujours du calcium, celui-ci peut agir en tant que second messenger parce que, en temps normal, sa concentration dans le cytosol est beaucoup plus faible que sa concentration extracellulaire (figure 11.13). De

▼ **Figure 11.13** La régulation de la concentration de calcium dans le cytosol des cellules eucaryotes.

La concentration de calcium dans le cytosol est habituellement beaucoup plus faible (partie en orangé clair) que la concentration de calcium dans le liquide extracellulaire ou dans le RE (en vert). En effet, des pompes protéiques alimentées par l'ATP et insérées dans la membrane plasmique et dans la membrane du RE transportent le calcium du cytosol à l'extérieur de la cellule et dans la lumière du RE. Quant aux pompes mitochondriales, elles fonctionnent grâce à la chimiosmose (voir le concept 9.4). Elles transfèrent les ions Ca^{2+} à l'intérieur des mitochondries quand la concentration cytosolique augmente sensiblement.



Légende

■ Concentration de Ca^{2+} élevée

□ Concentration de Ca^{2+} faible

fait, la quantité de Ca^{2+} dans le sang et à l'extérieur des cellules est souvent 10 000 fois supérieure à celle du cytosol. Des pompes protéiques transportent activement les ions calcium hors de la cellule, ou encore du cytosol au réticulum endoplasmique ou à la vacuole (et, dans certaines conditions, aux mitochondries et aux chloroplastes). Par conséquent, la concentration de calcium dans le RE ou dans la vacuole est habituellement bien supérieure à celle du cytosol. Comme ce dernier contient une faible concentration de calcium, une toute petite augmentation ou une diminution infime du nombre de ses ions calcium modifie de manière importante la concentration de cet élément.

En réponse à un signal et grâce à un mécanisme libérant des ions Ca^{2+} du RE ou de la vacuole, la concentration de calcium peut augmenter dans le cytosol. Une des voies qui conduisent à cet état fait intervenir deux autres seconds messagers, l'**inositol triphosphate (IP_3)** et le **diacylglycérol (DAG)**. Ceux-ci dérivent de l'hydrolyse d'un phospholipide particulier de la membrane plasmique, le PIP_2 (phosphatidylinositol 4,5-diphosphate). La **figure 11.14** illustre comment un signal conduit l' IP_3 à stimuler la libération de calcium par le RE. Puisque l' IP_3 agit avant le calcium dans cette voie, ce dernier pourrait être considéré comme un *troisième messager*. Cependant, les

scientifiques utilisent le terme *second messenger* pour décrire tout élément non protéique de petite taille qui joue un rôle dans les voies de transduction du signal.

RETOUR SUR LE CONCEPT 11.3

1. Qu'est-ce qu'une protéine kinase et quel est son rôle dans une voie de transduction du signal ?
2. Lorsqu'une voie de transduction du signal fait intervenir une cascade de phosphorylations, comment la réponse cellulaire prend-elle fin ?
3. En quoi consiste le véritable « signal » qui subit une transduction dans toutes les voies, comme celles que montrent les figures 11.6 et 11.10 ? De quelle manière cette information est-elle transmise de l'extérieur à l'intérieur de la cellule ?
4. **ET SI ?** ► Supposez que vous exposez une cellule à un ligand qui se lie à un récepteur et active la phospholipase C. Prédisez l'effet que le canal calcique ligand-dépendant à ouverture régulée par l' IP_3 aurait sur la concentration de Ca^{2+} dans le cytosol.

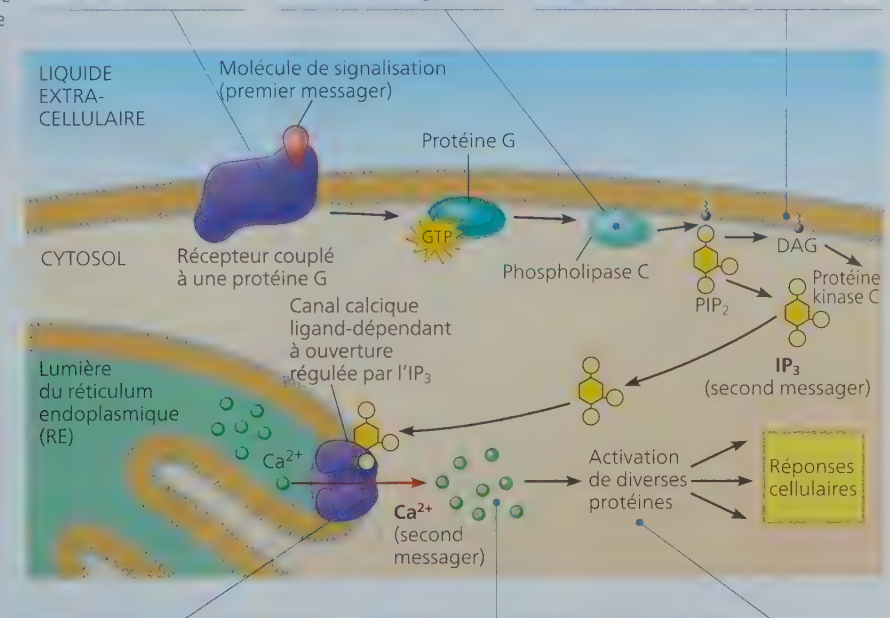
Voir les réponses proposées à l'appendice A.

► **Figure 11.14** Le rôle du calcium et de l'inositol triphosphate dans les voies de transduction du signal. Les ions calcium (Ca^{2+}) et l'inositol triphosphate (IP_3) sont des seconds messagers dans beaucoup de voies de transduction du signal. Dans cette figure, la transmission de l'information est amorcée par la liaison d'une molécule de signalisation sur un récepteur couplé à une protéine G. Un récepteur à activité tyrosine kinase (non illustré) peut également amorcer cette voie en activant la phospholipase C.

1 Une molécule de signalisation se lie à un récepteur, ce qui active la phospholipase C, du côté interne de la membrane.

2 La phospholipase C scinde un phospholipide de la membrane appelé PIP_2 en DAG et en IP_3 .

3 Le DAG, molécule hydrophobe, reste près de la membrane et y joue un rôle de second messenger; il active la protéine kinase C dans d'autres voies de transduction (non illustrées) intervenant dans le contrôle de la croissance et de la différenciation cellulaire.



4 L' IP_3 diffuse rapidement dans le cytosol, où il se lie à un canal protéique spécifique inséré dans la membrane du RE et réservé au déplacement du calcium. Cette liaison déclenche l'ouverture du canal.

5 Les ions calcium quittent le RE dans le sens de leur gradient de concentration; celle-ci augmente alors dans le cytosol.

6 Les ions calcium activent la protéine de l'étape subséquente d'une ou de plusieurs voies de transduction.

La réponse: la communication cellulaire aboutit à la régulation de la transcription ou des fonctions cytoplasmiques

Examinons maintenant la réponse de la cellule au signal extracellulaire transporté par la molécule de signalisation. Quelle est la nature de la dernière phase de la communication cellulaire ?

Les réponses cytoplasmiques et nucléaires

De nombreuses voies de transduction du signal aboutissent à la régulation d'une ou de plusieurs fonctions cellulaires. À la fin de la voie, la réponse peut avoir lieu dans le noyau ou dans le cytoplasme de la cellule.

Un grand nombre de voies de transduction aboutissent à la régulation de la *synthèse* de protéines, habituellement par l'activation ou la désactivation de gènes particuliers dans le noyau. À l'instar d'un récepteur de stéroïdes activé (voir la figure 11.9), la dernière molécule activée d'une voie de transduction peut servir de facteur de transcription. La **figure 11.15** illustre l'exemple d'une voie de transduction qui active un facteur de transcription, lequel active à son tour un gène. La réponse au signal du facteur de transcription est la synthèse d'une ou de plusieurs molécules d'ARNm spécifiques, lesquelles seront traduites dans le cytoplasme en protéines spécifiques. Dans d'autres cas, le facteur de transcription peut réguler un gène en le désactivant. Souvent, le facteur de transcription régule plusieurs gènes différents.

Parfois, une voie de transduction régule l'*activité* de protéines plutôt que de causer leur synthèse en activant l'expression de gènes. Ce mécanisme influe directement sur des protéines qui agissent à l'extérieur du noyau. Ainsi, un signal peut déclencher l'ouverture ou la fermeture d'un canal ionique membranaire dans la membrane plasmique ou entraîner la modification de l'activité d'une enzyme métabolique. Comme on l'a vu, l'adrénaline contribue à la régulation du métabolisme énergétique des cellules hépatiques. En se liant à un récepteur protéique membranaire, cette hormone déclenche une voie de transduction dont la dernière étape active une enzyme catalysant la dégradation du glycogène. La **figure 11.16** schématise toute la voie qui mène à la production de glucose-1-phosphate à partir de glycogène. Notez que chaque étape de la réponse est amplifiée; nous y reviendrons plus loin.

Tous les récepteurs, molécules intermédiaires et seconds messagers participent à diverses voies et déclenchent des réponses tant nucléaires que cytoplasmiques, y compris la division cellulaire. Le dysfonctionnement d'une voie amorcée par un facteur de croissance, comme celle de la figure 11.15, peut favoriser la division anormale des cellules et l'apparition d'un cancer. Nous y reviendrons au concept 18.5.

La régulation de la réponse cellulaire

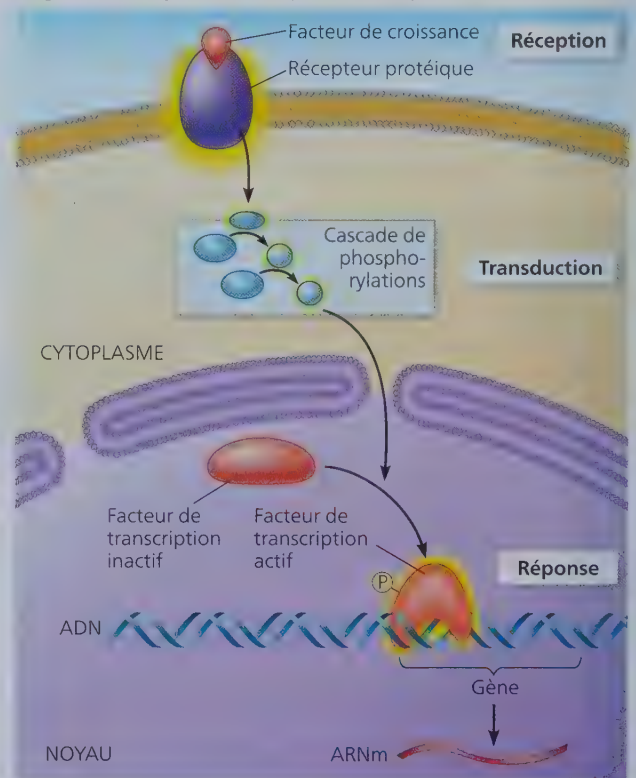
Qu'elle se produise dans le noyau ou dans le cytoplasme, la réponse n'est pas seulement activée ou inactivée. L'ampleur et la spécificité de la réponse sont régulées de multiples manières. Nous examinerons ici quatre aspects de cette régulation.

Premièrement, on l'a vu, les voies de signalisation ont habituellement pour effet d'amplifier la réponse cellulaire à l'égard d'un seul événement de signalisation. Le degré d'amplification dépend de la fonction du type de molécules se trouvant dans la voie. Deuxièmement, les nombreuses étapes d'une voie à étapes multiples constituent autant de points de contrôle qui permettent de réguler plus finement la réponse cellulaire et, donc, de la rendre plus spécifique et d'en améliorer la coordination avec d'autres voies de signalisation. Troisièmement, la présence de protéines appelées *protéines d'échafaudage* augmente l'efficacité de la réponse. Quatrièmement, la cessation du signal est une étape cruciale du réglage de la réponse cellulaire.

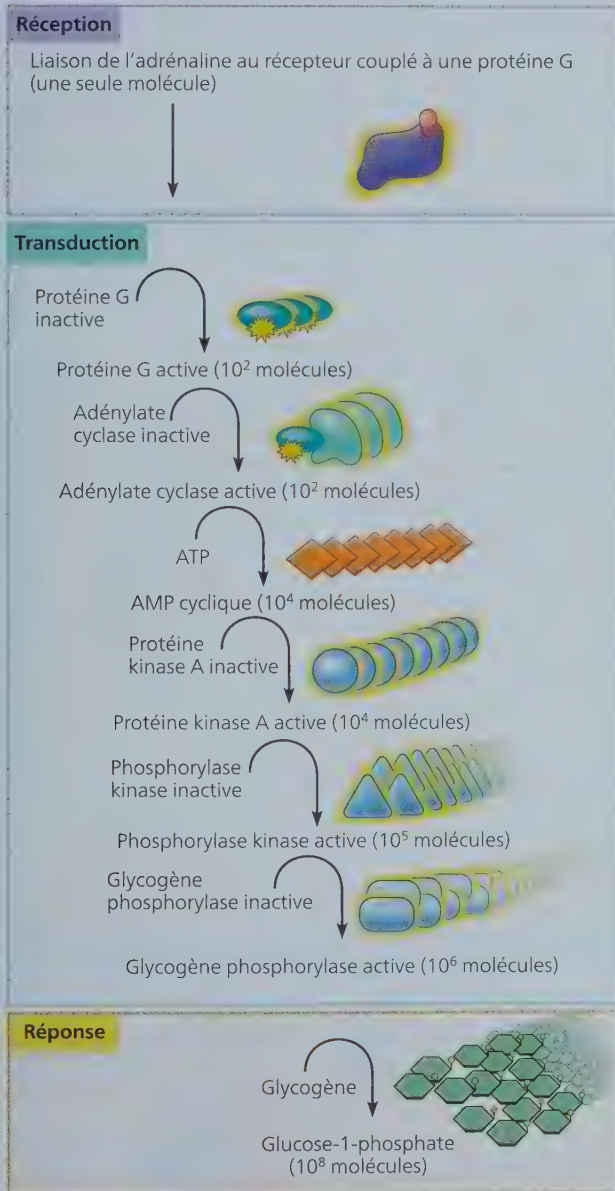
L'amplification du signal

Une cascade enzymatique élaborée amplifie la réponse de la cellule à un signal, car le nombre de produits activés augmente à chaque étape catalysée. Par exemple, dans la voie déclenchée par l'adrénaline à la figure 11.16, chaque molécule d'adénylate cyclase catalyse la formation d'une centaine de molécules d'AMPc; chaque molécule de protéine kinase A phosphoryle une

▼ **Figure 11.15** La réponse du noyau à un signal extracellulaire: l'activation d'un gène précis par un facteur de croissance. Ce schéma montre une voie de transduction typique menant à la régulation d'un gène dans le noyau. La molécule de signalisation, ici un facteur de croissance, déclenche une cascade de phosphorylations, comme dans la figure 11.10. (Les molécules d'ATP et les groupements phosphate ne sont pas illustrés.) Une fois phosphorylée, la dernière kinase de la séquence pénètre dans le noyau et active un facteur de transcription, lequel stimule la transcription d'un gène (ou de gènes) en particulier, ce qui donne lieu à la synthèse d'un ARNm. Cet ARNm dirige ensuite la synthèse d'une protéine bien précise.



▼ **Figure 11.16 L'activation de la dégradation de glycogène par l'adrénaline: la réponse cellulaire à un signal.** Dans cette voie de communication, l'adrénaline se fixe à un récepteur couplé à une protéine G, ce qui entraîne l'activation d'une série d'intermédiaires, dont l'AMPc et deux protéines kinases (voir aussi la figure 11.12). La dernière protéine qui est activée est la glycogène phosphorylase, une enzyme qui utilise du phosphate inorganique pour libérer des monomères de glucose du glycogène sous forme de molécules de glucose-1-phosphate. Cette voie amplifie un signal hormonal, parce que le récepteur protéique peut activer une centaine de molécules de protéine G et que chaque enzyme de la voie peut transformer un très grand nombre de molécules de substrat en des produits qui deviennent les réactifs suivants de la cascade. Nous avons estimé le nombre de molécules activées à chaque étape.



HABILITÉS VISUELLES ► Dans cette figure, combien de molécules de glucose-1-phosphate sont libérées en réponse à une seule molécule de signalisation? Calculez le facteur par lequel la réponse est amplifiée d'une étape à l'autre.

dizaine de kinases qui agiront à l'étape subséquente, et ainsi de suite. L'amplification découle du fait que ces protéines restent assez longtemps sous une forme active pour transformer de nombreuses molécules de substrat, avant de redevenir inactives. L'amplification des signaux résultant de la liaison d'un petit nombre de molécules d'adrénaline aux récepteurs membranaires d'une cellule hépatique ou musculaire se traduit donc par la libération de centaines de millions de molécules de glucose produites à partir de glycogène. C'est ce phénomène qui explique pourquoi les hormones en général peuvent agir à des doses très faibles.

La spécificité de la communication cellulaire et la coordination de la réponse

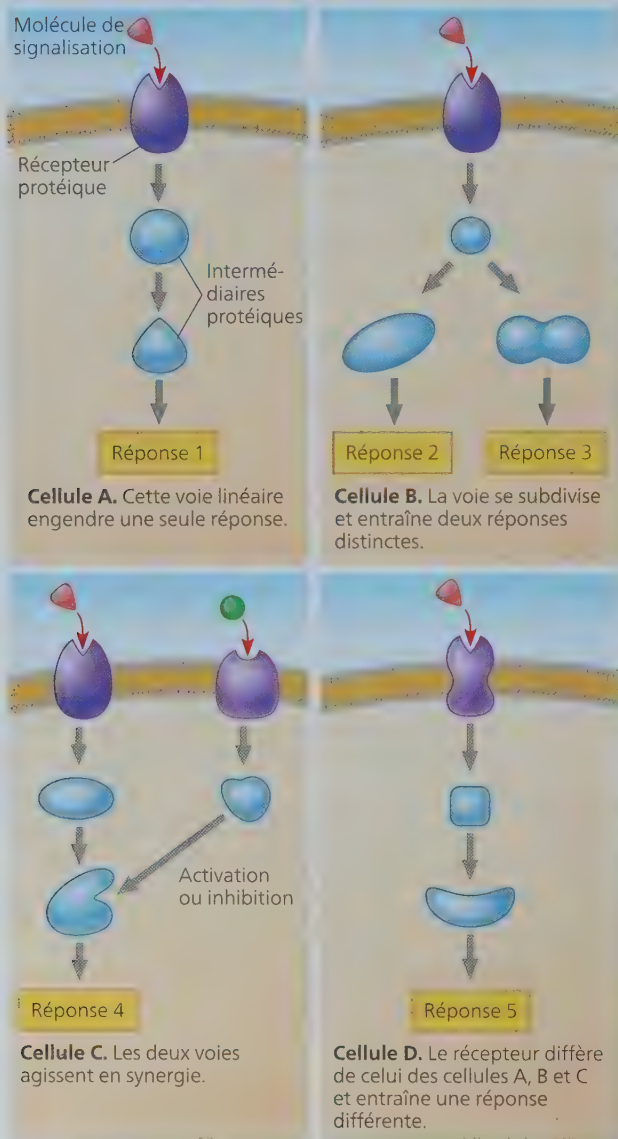
Prenons deux cellules différentes de l'organisme: une cellule hépatique et une cellule musculaire cardiaque. Les deux sont irriguées par le sang et sont, par conséquent, toujours exposées aux effets d'hormones diverses, de même qu'aux régulateurs locaux sécrétés par les cellules voisines. Pourtant, la cellule hépatique, tout comme la cellule cardiaque, répond uniquement à certains signaux. Par ailleurs, les mêmes signaux peuvent entraîner des réponses distinctes chez des cellules différentes. Par exemple, l'adrénaline pousse les cellules hépatiques à dégrader le glycogène, alors qu'elle stimule la contraction des cellules musculaires cardiaques, ce qui augmente le pouls. Comment est-ce possible?

En fait, la spécificité que montrent les réponses cellulaires aux signaux s'explique de la même façon que la plupart des autres différences entre les cellules: parce que différents types de cellules activent différents types de gènes, *les différents types de cellules ont chacun un ensemble unique de protéines*. Une cellule répond à un signal en fonction de ses récepteurs protéiques, de ses intermédiaires protéiques et de ses protéines cytoplasmiques. Une cellule hépatique, par exemple, est prête à répondre à l'adrénaline parce qu'elle produit toutes les protéines énumérées à la figure 11.16, ainsi que celles qui servent à fabriquer le glycogène.

Deux cellules qui répondent différemment au même signal se distinguent par une ou plusieurs protéines convertissant le signal ou y répondant. Remarquez à la **figure 11.17** que des voies dissemblables peuvent faire intervenir un certain nombre de molécules semblables. Par exemple, les cellules A, B et C utilisent toutes la même récepteur protéique pour lier la molécule de signalisation orange. Cependant, leur réponse au signal diffère, car elles ne possèdent pas toutes les mêmes protéines. Dans la cellule D, un récepteur protéique différent sert pour la même molécule de signalisation, ce qui provoque une nouvelle réponse. Dans la cellule B, un seul signal déclenche une bifurcation de la voie, ce qui entraîne deux réponses. Les voies qui se ramifient mettent souvent en jeu des récepteurs à activité tyrosine kinase (activant plusieurs intermédiaires protéiques) ou des seconds messagers (régulant un grand nombre de protéines). Dans la cellule C, deux signaux distincts amorcent deux voies convergentes qui modulent une seule réponse. La ramification et la convergence des voies jouent un rôle important dans la régulation et la coordination de la réponse cellulaire consécutive à la réception d'une information provenant de divers endroits de l'organisme. (Vous en apprendrez davantage sur cette coordination dans le concept 11.5.) En outre, l'utilisation des mêmes protéines dans plusieurs voies permet à la cellule de diminuer le nombre de protéines à synthétiser.

L'efficacité de la communication cellulaire : les protéines d'échafaudage et les complexes de communication

Les voies de transduction de la figure 11.17 (de même que d'autres illustrations dans ce chapitre) sont très simplifiées. Les schémas montrent peu d'intermédiaires protéiques et, pour plus de clarté,



▲ Figure 11.17 La spécificité de la communication cellulaire.

Les protéines que possède une cellule déterminent le type de signaux auxquels elle répondra et la façon dont elle le fera. Les quatre cellules illustrées dans ces schémas sont stimulées par la même sorte de molécule de signalisation (triangle orangé), mais elles ne réagissent pas de la même manière, parce que chacune possède un ensemble unique de protéines (en vert et en violet). Remarquez que certaines protéines peuvent intervenir dans plus d'une voie.

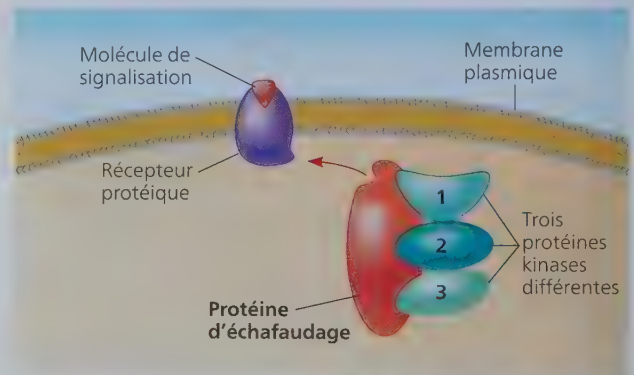
HABILITÉS VISUELLES ▶ Étudiez la voie de transduction illustrée à la figure 11.14 et expliquez comment la situation décrite ci-dessus pour la cellule B pourrait s'appliquer à cette voie.

les représentent étalés dans le cytosol. Or, si ces protéines baignaient simplement dans le cytosol, les voies de transduction seraient inefficaces, parce que la plupart des intermédiaires protéiques sont trop volumineux pour diffuser rapidement dans le cytosol, qui est visqueux. Alors, comment une protéine kinase trouve-t-elle la protéine qui est son substrat ?

De récentes recherches indiquent que, dans bien des cas, des **protéines d'échafaudage** (ou protéines adaptatrices) facilitent la transduction d'un signal. Il s'agit d'intermédiaires de grande taille qui rassemblent plusieurs autres intermédiaires protéiques (**figure 11.18**). Des chercheurs ont trouvé dans des cellules encéphaliques des protéines d'échafaudage qui maintiennent ensemble de manière *permanente* des réseaux de protéines de communication dans les synapses. Ce « câblage » des protéines augmente la vitesse et la précision de la transmission de l'information entre les cellules parce que la vitesse de l'interaction protéine-protéine n'est pas limitée par le temps de diffusion. En outre, les protéines d'échafaudage elles-mêmes peuvent parfois activer directement les intermédiaires protéiques.

Le rôle crucial joué par les intermédiaires protéiques au carrefour des voies de transduction est mis en évidence par les problèmes résultant de leur carence ou de leur déficience. Par exemple, la maladie héréditaire appelée syndrome de Wiskott-Aldrich (ou WAS), qui se caractérise par l'absence d'un intermédiaire protéique particulier, conduit à diverses manifestations cliniques, comme des saignements anormaux, de l'eczéma, une prédisposition aux infections et à la leucémie, etc. On soupçonne que ces symptômes découlent principalement de l'absence de cet intermédiaire protéique dans les cellules du système immunitaire. Dans les cellules normales, la protéine WAS est située juste en dessous de la membrane plasmique. Elle interagit avec les microfilaments du cytosquelette et avec plusieurs éléments des voies de transduction qui transmettent l'information à partir de la membrane (notamment les voies régulant la prolifération des cellules immunitaires). Cet intermédiaire protéique aux multiples fonctions est donc au cœur d'un réseau complexe de voies de transduction du signal qui régit le comportement des cellules immunitaires. En son

▼ **Figure 11.18 Une protéine d'échafaudage.** La protéine d'échafaudage illustrée ici se lie simultanément à un récepteur membranaire précis activé et à trois protéines kinases distinctes. Cet arrangement favorise la transduction du signal par ces molécules. Les numéros 1, 2 et 3 sur les protéines kinases représentent la séquence des étapes de la transduction du signal.



absence, le cytosquelette présente un défaut de structure, et les voies de transduction sont altérées, ce qui explique les symptômes de la maladie de Wiskott-Aldrich.

La cessation du signal

Pour simplifier la figure 11.17, nous n'avons pas indiqué les mécanismes d'*inactivation*, même s'ils sont essentiels à toutes les voies de la communication cellulaire. Mais rappelez-vous que, pour que les cellules d'un organisme multicellulaire restent alertes et capables de répondre à des signaux, chaque modification moléculaire qui survient dans une voie de communication doit être brève. Comme vous l'avez vu dans l'exemple du choléra, si un intermédiaire protéique reste bloqué dans un état – que celui-ci soit actif ou inactif –, un déséquilibre de l'organisme pourrait s'ensuivre.

La capacité d'une cellule à recevoir de nouveaux signaux dépend de la réversibilité des changements qu'ont entraînés les signaux précédents. Ainsi, l'association des molécules de signalisation et des récepteurs est réversible. Lorsque la concentration externe des molécules de signalisation diminue, moins de récepteurs sont liés à tout moment, et les récepteurs qui ne sont pas liés reviennent à leur forme inactive. La réponse cellulaire ne se produit que lorsque la concentration des récepteurs portant des molécules de signalisation dépasse un certain seuil. Lorsque le nombre de récepteurs actifs tombe sous ce seuil, la réponse cellulaire cesse. Puis, par différents moyens, les intermédiaires protéiques reprennent leur forme inactive : l'activité GTPase inhérente à la protéine G hydrolyse le GTP lié ; l'enzyme phosphodiesterase transforme l'AMPc en AMP ; les protéines phosphatases inactivent les protéines kinases phosphorylées ainsi que d'autres protéines, et ainsi de suite. Il s'ensuit que la cellule est rapidement prête à répondre à un autre signal. Enfin, un processus d'*internalisation* peut également inactiver les RTK. Les récepteurs sont invaginés dans une vésicule d'endocytose puis dégradés dans le cytoplasme.

Dans cette section, nous avons exploré la complexité du début et de la fin de la communication cellulaire dans une seule voie de transduction, et nous avons vu que les voies de transduction peuvent se croiser. Dans la prochaine section, nous nous pencherons sur un réseau de voies particulièrement important dans la cellule.

RETOUR SUR LE CONCEPT 11.4

1. Comment la réponse d'une cellule cible à une seule molécule d'hormone peut-elle être amplifiée de telle sorte qu'elle affecte un million d'autres molécules ?
2. **ET SI ?** ► Supposons deux cellules dont les protéines d'échafaudage sont différentes. Expliquez comment elles pourraient réagir différemment à la même molécule de signalisation.
3. **ET SI ?** ► Certaines maladies humaines sont associées au dysfonctionnement des protéines phosphatases. Comment de telles protéines influent-elles sur les voies de transduction ? (Relisez le passage sur les protéines phosphatases au concept 11.3 et revoyez la figure 11.10.)

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

CONCEPT 11.5

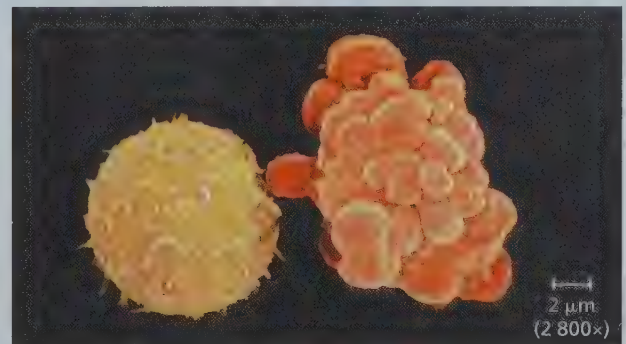
L'apoptose intègre de nombreuses voies de communication cellulaire

Lorsque les chercheurs ont découvert les voies de communication, ils les croyaient linéaires et indépendantes. On comprend beaucoup mieux la communication cellulaire depuis qu'on s'est rendu compte que les composants des voies de communication sont plutôt interdépendants et qu'ils interagissent de toutes sortes de manières. Pour qu'une cellule exprime la réponse appropriée, il faut souvent que les protéines cellulaires intègrent des signaux multiples. En guise d'exemple, examinons de plus près un processus cellulaire important : le suicide cellulaire.

Les cellules infectées, endommagées ou arrivées à la fin de leur vie utile subissent souvent une mort cellulaire programmée (figure 11.19). Le type de suicide cellulaire programmé que nous comprenons le mieux est l'**apoptose**. Ce terme vient du grec *apo* (« distant, éloigné ») et *ptôsis* (« chute ») ; en grec ancien, le mot *apoptosis* désignait la chute des feuilles des arbres en automne. Durant l'apoptose, des agents cellulaires coupent l'ADN et fragmentent les organites et autres composants cytoplasmiques. La cellule rétrécit et forme des lobes, et les diverses parties de la cellule sont emballées dans des vésicules, puis avalées et digérées par des cellules phagocytaires voisines, qui n'en laissent aucune trace. L'apoptose protège les cellules avoisinantes des dommages qu'elles subiraient si une cellule à l'agonie se vidait de son contenu, notamment de ses nombreuses enzymes digestives.

Le signal qui déclenche l'apoptose peut provenir de l'extérieur ou de l'intérieur de la cellule. À l'extérieur de la cellule, des molécules de signalisation libérées par d'autres cellules peuvent activer une voie de transduction du signal, et celle-ci, à son tour, active les gènes et les protéines responsables d'induire la mort cellulaire. À l'intérieur d'une cellule dont l'ADN est irrémédiablement endommagé, une série d'interactions protéine-protéine peut transmettre un signal qui déclenche lui aussi la mort cellulaire. Quelques exemples d'apoptose vous aideront à voir comment les voies de communication sont intégrées dans les cellules.

▼ **Figure 11.19** L'apoptose de leucocytes humains. On voit ici un leucocyte normal (à gauche) et un leucocyte subissant l'apoptose (à droite). La cellule apoptotique rétrécit et forme des protubérances (lobes) qui finissent par se séparer sous forme de fragments cellulaires liés à la membrane (MEB colorisée).



L'apoptose chez le ver *Caenorhabditis elegans*

Les mécanismes moléculaires de l'apoptose ont été examinés en détail par des chercheurs qui étudiaient le développement embryonnaire d'un petit ver vivant dans le sol, un nématode appelé *Caenorhabditis elegans*. Comme le ver adulte ne possède que 1 000 cellules environ, les chercheurs ont pu étudier toute la lignée cellulaire dérivant de chacune des cellules. Le suicide cellulaire programmé survient précisément 131 fois au cours du développement normal de *C. elegans*, et ce, toujours à la même génération dans la lignée cellulaire de chaque nouvel individu. Chez les vers et d'autres espèces, des signaux déclenchent l'activation d'une cascade de protéines de « suicide » dans les cellules destinées à mourir.

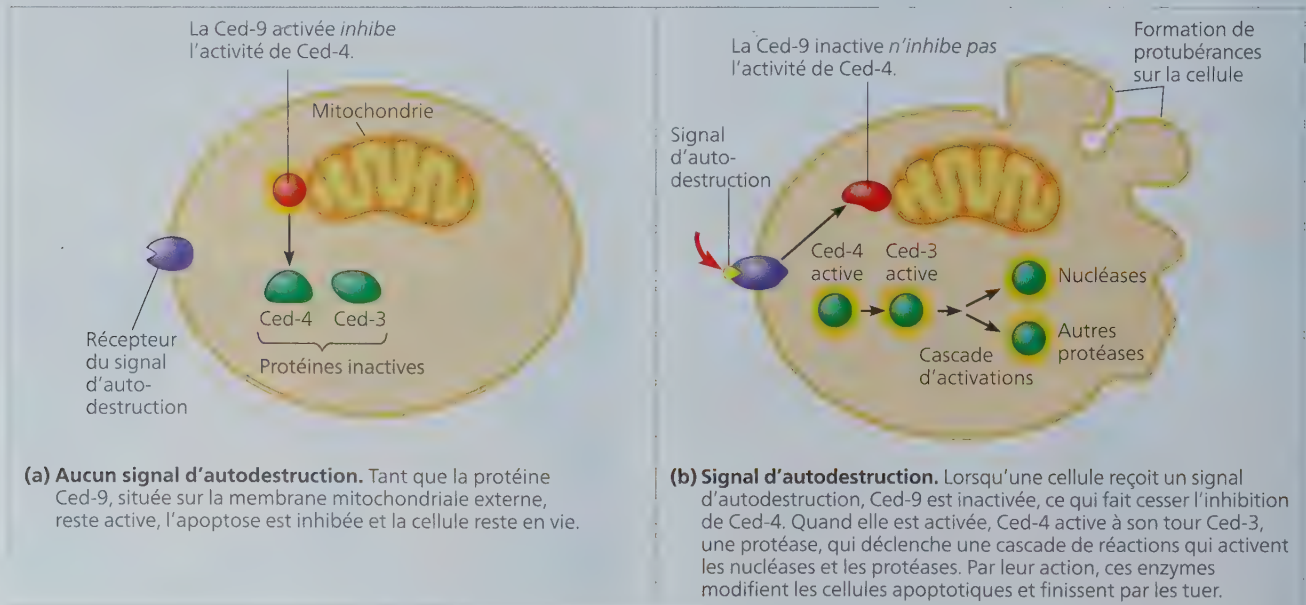
Le criblage génétique de *C. elegans* a d'abord mené à la découverte de deux gènes clés de l'apoptose : *ced-3* et *ced-4* (*ced*, pour *cell death*, « mort cellulaire »). Ces gènes codent pour les protéines essentielles à l'apoptose, qui portent respectivement les noms de Ced-3 et de Ced-4. Les protéines Ced-3 et Ced-4, de même que la plupart des autres protéines intervenant dans l'apoptose, sont continuellement présentes dans les cellules, mais sous une forme inactive. C'est donc l'activité des protéines qui est régulée dans ce cas et non la transcription ou la traduction. Chez *C. elegans*, une protéine de la membrane mitochondriale externe, la protéine Ced-9 (produit du gène *ced-9*) est le régulateur principal de l'apoptose. Elle agit comme un frein en l'absence d'un signal favorisant la mort des cellules (figure 11.20). Si une cellule reçoit le signal de son autodestruction, la transduction du signal entraîne une modification de la protéine Ced-9 qui désactive ce frein, et la voie de l'apoptose active des protéases et des nucléases, des enzymes découpant respectivement les protéines et l'ADN de la cellule. Les protéases principales de l'apoptose sont appelées *caspases*. Chez les nématodes, la caspase principale est la protéine Ced-3.

Les voies apoptotiques et les signaux qui les activent

Chez les humains et les autres mammifères, plusieurs voies différentes, qui font intervenir environ 15 caspases, peuvent mener à l'apoptose. La voie empruntée dépend du type de cellule et du signal particulier qui déclenche l'apoptose. Une voie importante met en jeu des protéines mitochondriales qui déclenchent la formation de pores dans la membrane mitochondriale externe, provoquant des fuites et libérant d'autres protéines apoptotiques. Étonnamment, ces dernières incluent le cytochrome *c* qui assure le transport d'électrons dans les cellules saines (voir la figure 9.15), mais qui agit comme facteur de destruction cellulaire lorsqu'il est libéré par les mitochondries. L'apoptose mitochondriale des mammifères fait intervenir des protéines homologues à celles qui sont présentes chez les vers : Ced-3, Ced-4 et Ced-9. On peut concevoir ces dernières comme des intermédiaires protéiques capables d'effectuer la transduction du signal de destruction.

À certains points clés du programme apoptotique, des intermédiaires protéiques intègrent les signaux provenant de diverses sources et peuvent aiguiller une cellule vers l'apoptose. Souvent, le signal provient de l'extérieur de la cellule ; ainsi, la molécule porteuse du signal d'autodestruction décrite à la figure 11.20b a probablement été libérée par une cellule voisine. Lorsqu'un ligand apoptotique occupe un récepteur de surface, cette liaison active les caspases et d'autres enzymes apoptotiques sans faire intervenir la voie mitochondriale. Ce processus de réception du signal, de sa transduction et de la réponse cellulaire qu'il induit, ressemble à celui que nous avons déjà décrit dans ce chapitre. Dans une variation du scénario classique, deux autres types de signal d'alarme pouvant commander l'apoptose proviennent de l'intérieur de la cellule plutôt que d'un récepteur de surface.

▼ **Figure 11.20** Le fondement moléculaire de l'apoptose chez *C. elegans*. Trois protéines (Ced-3, Ced-4 et Ced-9) sont essentielles à l'apoptose et à sa régulation chez le nématode. L'apoptose est plus complexe chez les mammifères, mais elle fait intervenir des protéines semblables à celles de *C. elegans*.



Le premier type de signal vient du noyau et il est généré lorsque l'ADN a subi une lésion irréparable; le deuxième vient du réticulum endoplasmique et se manifeste lorsqu'il y a trop de mauvais repliements de protéines. Les cellules des mammifères prennent des « décisions » de vie ou de mort en intégrant les signaux de vie et les signaux de destruction qu'ils reçoivent de ces sources externes et internes.

Le mécanisme intégré du suicide cellulaire est essentiel au développement et à l'entretien de tous les animaux. Les ressemblances entre les gènes de l'apoptose chez les nématodes et chez les mammifères, ainsi que le constat que l'apoptose a lieu chez les eumycètes multicellulaires et les levures unicellulaires, montrent que ce mécanisme fondamental est apparu au début de l'évolution des eucaryotes. L'apoptose est essentielle au développement normal du système nerveux des vertébrés, au bon fonctionnement de leur système immunitaire et à la morphogenèse des mains et des pieds des humains, et des pattes chez d'autres mammifères (**figure 11.21**). Un niveau inférieur d'apoptose dans les membres en voie de développement explique les pattes palmées des canards et d'autres oiseaux aquatiques, contrairement aux poulets et aux autres oiseaux terrestres qui n'ont pas ce type de pattes. Dans le cas des humains, l'absence d'apoptose normale peut entraîner la formation de doigts et d'orteils palmés.

Des résultats de recherche indiquent que l'apoptose pourrait être en cause dans certaines maladies dégénératives du système nerveux comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer. Dans la maladie d'Alzheimer, une accumulation de

protéines agrégées dans les neurones active une enzyme qui déclenche l'apoptose, d'où la perte de fonction cérébrale chez les personnes atteintes de la maladie. Le cancer, lui, pourrait résulter d'un échec du suicide cellulaire; ainsi, il y aurait un lien entre certains cas de mélanome humain et des formes défectueuses de la version humaine de la protéine Ced-4 de *C. elegans*. Il n'est donc pas surprenant que les voies qui mènent à l'apoptose soient assez élaborées. Après tout, la question de la vie ou de la mort est la plus fondamentale pour une cellule.

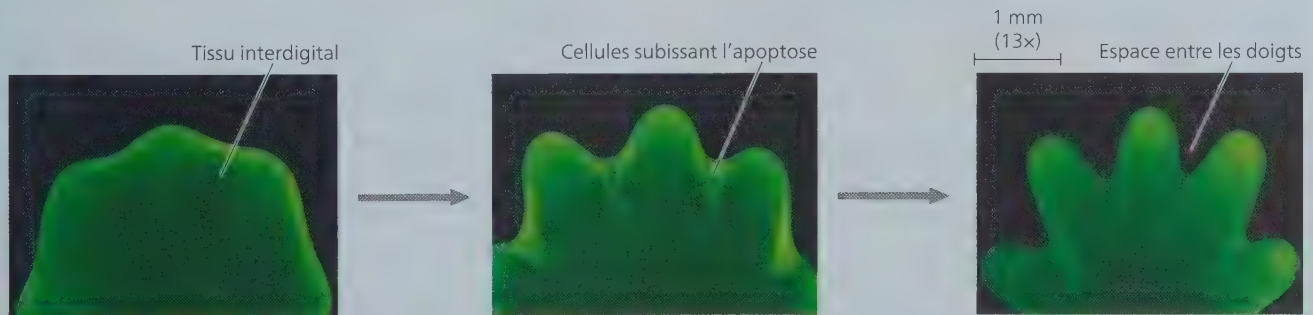
Ce chapitre vous a permis de découvrir plusieurs mécanismes généraux de la communication, comme la liaison des ligands, les interactions protéine-protéine ainsi que les changements de forme, les cascades d'interactions et la phosphorylation des protéines. Vous trouverez de nombreux exemples de communication cellulaire durant votre étude de la biologie.

RETOUR SUR LE CONCEPT 11.5

1. Donnez un exemple d'apoptose au cours du développement embryonnaire et expliquez sa fonction chez l'embryon en développement.
2. **ET SI ?** ► Quel type de défectuosité protéique pourrait entraîner une apoptose qui n'a pas lieu d'être ? Inversement, quel type pourrait entraîner l'absence d'une apoptose qui devrait avoir lieu ?

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

▼ **Figure 11.21** L'effet de l'apoptose pendant le développement des pattes chez la souris. Chez la souris, l'humain et d'autres mammifères, de même que chez les oiseaux terrestres, la région de l'embryon qui se développe pour former des pieds ou des mains présente à l'origine une structure solide en forme de plaque. L'apoptose élimine les cellules dans les régions interdigitales, formant ainsi les doigts. Les pattes de la souris embryonnaire illustrées dans ces micrographies prises en lumière fluorescente sont colorées de sorte que les cellules qui subissent l'apoptose apparaissent en vert brillant. L'apoptose des cellules commence à la limite de chaque région interdigitale (à gauche), atteint un maximum quand le tissu de ces régions est en voie de destruction (au centre) et n'est plus visible une fois le tissu interdigital éliminé (à droite).



RÉVISION DU CHAPITRE 11



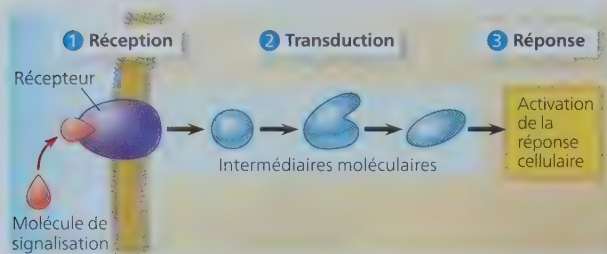
Consultez votre MANUEL NUMÉRIQUE, qui vous donne accès aux **animations**, aux **exercices** et à la plateforme d'**anatomie interactive**.

Résumé des concepts clés

CONCEPT 11.1

Les signaux externes sont convertis en réponses à l'intérieur de la cellule (p. 232 à 236)

- Les **voies de transduction du signal** jouent un rôle crucial dans de nombreux processus de communication cellulaire. La communication cellulaire qui survient lors de la reproduction sexuée des levures ressemble beaucoup à celle qui a lieu dans les organismes multicellulaires, ce qui donne à penser que la communication cellulaire est apparue très tôt dans l'histoire de la vie. Les cellules bactériennes sécrètent de petites molécules que d'autres cellules bactériennes peuvent détecter. Ces molécules de communication pouvant être perçues par des bactéries permettent à ces dernières d'évaluer la densité locale des cellules (*détection du quorum*).
- Chez les animaux, les cellules voisines communiquent entre elles par contact direct ou par l'entremise de régulateurs locaux comme les facteurs de croissance ou les neurotransmetteurs. Lorsqu'elles doivent communiquer à distance, les cellules tant animales que végétales transmettent des signaux chimiques sous forme d'**hormones**; les cellules animales propagent également des signaux électriques le long des neurones.
- Comme l'adrénaline, d'autres hormones qui se lient à des récepteurs de surface déclenchent un processus de communication en trois étapes :



- Qu'est-ce qui détermine si une cellule répond ou non à une hormone comme l'adrénaline, et qu'est-ce qui détermine la manière dont elle y répond ?

CONCEPT 11.2

La réception: une molécule de signalisation se lie à un récepteur protéique et en modifie la forme (p. 236 à 241)

- La liaison entre une molécule de signalisation (**ligand**) et le récepteur est très spécifique. Un changement spécifique dans la forme d'un récepteur constitue souvent la transduction initiale du signal.
- Il existe trois grands types de récepteurs de surface transmembranaires. (1) Les **récepteurs couplés à une protéine G (RCPG)** fonctionnent avec l'aide de **protéines G** cytoplasmiques. La liaison à un ligand active le récepteur, ce qui active une protéine G spécifique, laquelle active à son tour une autre protéine, propageant le signal. (2) Les **récepteurs à activité tyrosine kinase (RTK)** réagissent à la liaison de molécules de signalisation en formant des dimères, puis en ajoutant des

groupements phosphate aux tyrosines de la portion cytoplasmique de l'autre monomère. Les tyrosines phosphorylées activent des intermédiaires protéiques en s'y liant. C'est ainsi que ce type de récepteur déclenche simultanément plusieurs voies. (3) Certaines **molécules de signalisation** provoquent l'ouverture et la fermeture de **canaux ioniques ligand-dépendants**, ce qui contrôle le flux d'un ion spécifique à travers la membrane.

- L'activité des trois types de récepteurs est essentielle; les RCPG et les RTK anormaux sont associés à de nombreuses maladies humaines.
- Les récepteurs intracellulaires sont des protéines cytoplasmiques ou nucléaires. Les molécules de signalisation qui sont hydrophobes ou suffisamment petites pour traverser la membrane plasmique se lient à ces récepteurs à l'intérieur de la cellule.

- En quoi les structures d'un RCPG et celles d'un RTK se ressemblent-elles? Quelle est la différence clé entre ces deux types de récepteurs quant au déclenchement des voies de transduction du signal?

CONCEPT 11.3

La transduction: des cascades d'interactions moléculaires transmettent les signaux des récepteurs aux molécules cibles intracellulaires (p. 241 à 245)

- À chacune des multiples étapes d'une voie de transduction du signal, le signal prend une forme différente, qui, le plus souvent, suppose un changement de forme d'une protéine. Beaucoup de voies de transduction du signal comprennent des **cascades de phosphorylations**, au cours desquelles de nombreuses **protéines kinases** ajoutent tour à tour un groupement phosphate à la protéine kinase en aval afin de l'activer. Des enzymes appelées **protéines phosphatases** éliminent rapidement les groupements phosphate. L'équilibre entre la phosphorylation et la déphosphorylation régule l'activité des protéines qui interviennent dans les étapes successives de la voie de transduction du signal.
- Les **seconds messagers**, tels que l'**AMP cyclique (AMPc)** et le Ca^{2+} , diffusent rapidement dans le cytosol; par conséquent, ils accélèrent la transmission de l'information. De nombreuses protéines G activent l'**adénylate cyclase**, l'enzyme qui fabrique de l'AMPc à partir d'ATP. Les cellules utilisent les ions Ca^{2+} comme seconds messagers tant dans les voies des RCPG que celles des RTK. Les voies des RTK peuvent également comporter deux autres seconds messagers, le **diacylglycérol (DAG)** et l'**inositol trisphosphate (IP₃)**. L'IP₃ peut entraîner une augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} .

- Quelle est la différence entre une protéine kinase et un second messenger? Les deux peuvent-ils agir dans la même voie de transduction du signal?

CONCEPT 11.4

La réponse: la communication cellulaire aboutit à la régulation de la transcription ou des fonctions cytoplasmiques (p. 246 à 249)

- Certaines voies de signalisation aboutissent à une réponse nucléaire: elles régulent des gènes en activant des facteurs de transcription, c'est-à-dire les protéines qui activent ou inhibent certains gènes. D'autres voies assurent une régulation cytoplasmique.

- Les réponses cellulaires ne sont pas simplement activées ou inactivées, elles sont finement réglées par les multiples étapes du processus. Chaque protéine catalytique d'une voie de transduction amplifie le signal reçu en activant plusieurs copies de la protéine qui lui succède dans la voie. Dans le cas de voies plus complexes, l'amplification peut se traduire par la libération de plusieurs millions de molécules. Par ailleurs, une cellule renferme une combinaison unique de protéines qui lui confère une spécificité quant à la réception d'un signal et à la réponse. Des **protéines d'échafaudage** rassemblent plusieurs éléments d'une voie et accroissent ainsi l'efficacité de la transduction. Les embranchements des voies favorisent aussi la coordination des signaux et des réponses. L'association des molécules de signalisation et des récepteurs est réversible; lorsque le ligand est libéré, le signal cesse rapidement.

? Quels mécanismes intracellulaires mettent fin à la réponse de la cellule et maintiennent sa capacité de répondre à de nouveaux signaux ?

CONCEPT 11.5

L'apoptose intègre de nombreuses voies de communication cellulaire (p. 249 à 251)

- L'**apoptose** est un type d'autodestruction cellulaire programmée au cours de laquelle les composants cellulaires sont éliminés de manière coordonnée, et ce, sans endommager les cellules voisines. Les études sur le ver de terre *Caenorhabditis elegans* ont éclairé certains aspects moléculaires du mécanisme de l'apoptose. Un signal de destruction permet l'activation des caspases et des nucléases, principales enzymes de l'apoptose.
- Les cellules des humains et d'autres mammifères comportent plusieurs voies apoptotiques et il existe plusieurs façons de les déclencher. Les signaux responsables de cette réponse peuvent provenir de l'extérieur ou de l'intérieur de la cellule.

? Comment peut-on expliquer les similarités entre les gènes qui régulent l'apoptose chez les levures, les nématodes et les mammifères ?

Évaluation

NIVEAU 1: CONNAISSANCES ET COMPRÉHENSION

- Quel type de récepteur modifie la répartition des ions de part et d'autre de la membrane quand une molécule de signalisation s'y lie ?
 - Les récepteurs protéiques intracellulaires.
 - Les récepteurs couplés à une protéine G.
 - Les dimères de tyrosine kinase phosphorylés.
 - Les canaux ioniques ligand-dépendants.
- L'activation d'un récepteur à activité tyrosine kinase se caractérise par :
 - une dimérisation et des phosphorylations.
 - une dimérisation et la liaison d'IP₃.
 - une cascade de phosphorylations.
 - l'hydrolyse de GTP.

- Les molécules de signalisation liposolubles, comme l'aldostérone, traversent les membranes cellulaires de toutes les cellules; pourtant, elles n'exercent des effets que sur les cellules cibles. Pourquoi ?
 - Parce que seules les cellules cibles contiennent les portions d'ADN nécessaires.
 - Parce que les récepteurs intracellulaires ne se trouvent que dans les cellules cibles.
 - Parce que seules les cellules cibles possèdent les enzymes qui dégradent l'aldostérone.
 - Parce que c'est seulement dans les cellules cibles que l'aldostérone est capable d'engager la cascade de phosphorylations qui active des gènes.
- Dans la voie suivante: adrénaline → récepteur couplé à une protéine G → protéine G → adénylate cyclase → AMPc, quel est le second messenger ?
 - L'AMPc.
 - La protéine G.
 - Le GTP.
 - L'adénylate cyclase.
- L'apoptose comporte tous ces mécanismes sauf un. Lequel ?
 - La fragmentation de l'ADN.
 - Des voies de communication cellulaire.
 - La lyse de la cellule.
 - La digestion du contenu cellulaire par des cellules phagocytes.

NIVEAU 2: APPLICATION ET ANALYSE

- Quelle observation a conduit Sutherland à conclure que la stimulation des cellules hépatiques par l'adrénaline faisait intervenir un second messenger ?
 - L'activité enzymatique était proportionnelle à la quantité de calcium ajoutée à un extrait sans cellules.
 - Les études portant sur les récepteurs montraient que l'adrénaline était un ligand.
 - Quand de l'adrénaline était ajoutée à des cellules intactes, du glycogène était hydrolysé.
 - Une dégradation du glycogène résultait de la combinaison de l'adrénaline et de la glycogène phosphorylase.
- La phosphorylation des protéines s'observe dans tous les événements cellulaires suivants, sauf un. Lequel ?
 - L'activation de récepteurs à activité tyrosine kinase.
 - L'activation de protéines kinases.
 - L'activation de récepteurs couplés à une protéine G.
 - La régulation de la transcription par des molécules de signalisation extracellulaires.

NIVEAU 3: SYNTHÈSE ET ÉVALUATION

- FAITES UN DESSIN** ► Dessinez la voie apoptotique suivante, que l'on observe dans les cellules immunitaires humaines. Lorsqu'une molécule appelée Fas se lie à son récepteur de surface, la cellule reçoit un signal de destruction. La liaison de nombreuses molécules Fas à leurs récepteurs cause une agglomération de récepteurs. Une fois réunies, les régions intracellulaires des récepteurs s'attachent à des protéines appelées protéines d'échafaudage. À leur tour, ces protéines se lient à des molécules de caspase-8 inactives; celles-ci sont alors activées; l'activation des caspases-8 provoque celle des caspases-3. Ces dernières déclenchent l'apoptose.

Voir les réponses proposées à l'appendice A.

