

MAITRISE DES CONNAISSANCES (05 points)

MAITRISE DES CONNAISSANCES

En prenant l'exemple de cellules infectées par le VIH, rappelle les mécanismes responsables de l'immunité acquise faisant intervenir les lymphocytes T8.

INTRODUCTION

Trois à quatre semaines après le début de l'infection par le VIH, il y a une diminution de la charge virale liée à l'apparition d'effecteurs de l'immunité acquise en particulier les lymphocytes T8 cytotoxiques (CTL). Ces lymphocytes T cytotoxiques sont aussi actifs durant la phase asymptomatique de la maladie et contribuent à retarder l'apparition du sida.

Nous allons rappeler les caractéristiques des lymphocytes T8 pré-cytotoxiques (pré-CTL) puis les mécanismes qui assurent la production de lymphocytes T8 cytotoxiques à partir de lymphocytes T8 pré-cytotoxiques.

DEVELOPPEMENT

I - Les caractéristiques des lymphocytes T8 pré-cytotoxiques

Les lymphocytes T8 pré-cytotoxiques préexistent à tout contact avec le VIH. Ces lymphocytes sont caractérisés par la possession de molécules membranaires CD8, d'où leur nom, et par l'existence de récepteurs. Les lymphocytes T8 pré-cytotoxiques qui interviennent dans la réaction immunitaire à l'infection par le VIH sont des cellules qui possèdent des récepteurs capables de reconnaître spécifiquement un antigène du virus VIH. Ces récepteurs reconnaissent des fragments de protéines du virus que les cellules infectées (lymphocytes T4 et macrophages) expriment à leur surface.

II - La production de lymphocytes T8 cytotoxiques

La reconnaissance des cellules infectées par les lymphocytes T8 pré-cytotoxiques spécifiques du VIH a lieu dans les organes immunitaires, notamment dans les ganglions. Le contact entre cellules infectées et lymphocytes T8 pré-cytotoxiques spécifiques du virus, ainsi sélectionnés entraîne l'activation de ces lymphocytes T8 pré-cytotoxiques. Cette activation est insuffisante pour déclencher la formation de lymphocytes T8 cytotoxiques eux-mêmes spécifiques du VIH.

Cette production de lymphocytes T8 cytotoxiques nécessite l'intervention d'une autre catégorie de lymphocytes T, les lymphocytes T4.

Ces lymphocytes T4, qui préexistent à l'infection par le VIH, possèdent à leur surface des molécules d'un marqueur CD4 (d'où leur nom) et surtout des récepteurs capables de reconnaître les cellules infectées par le VIH.

A la suite de cette reconnaissance, les lymphocytes T4 ainsi sélectionnés sont activés, activation qui se traduit par leur multiplication et leur différenciation en cellules productrices d'interleukines et en lymphocytes T4 mémoire.

Les lymphocytes T8 pré-cytotoxiques sélectionnés ont acquis des récepteurs aux interleukines. Celles-ci se lient à ces récepteurs, ce qui déclenche la multiplication de ces lymphocytes T8 pré-cytotoxiques anti-VIH puis leur différenciation en lymphocytes T8 cytotoxiques.

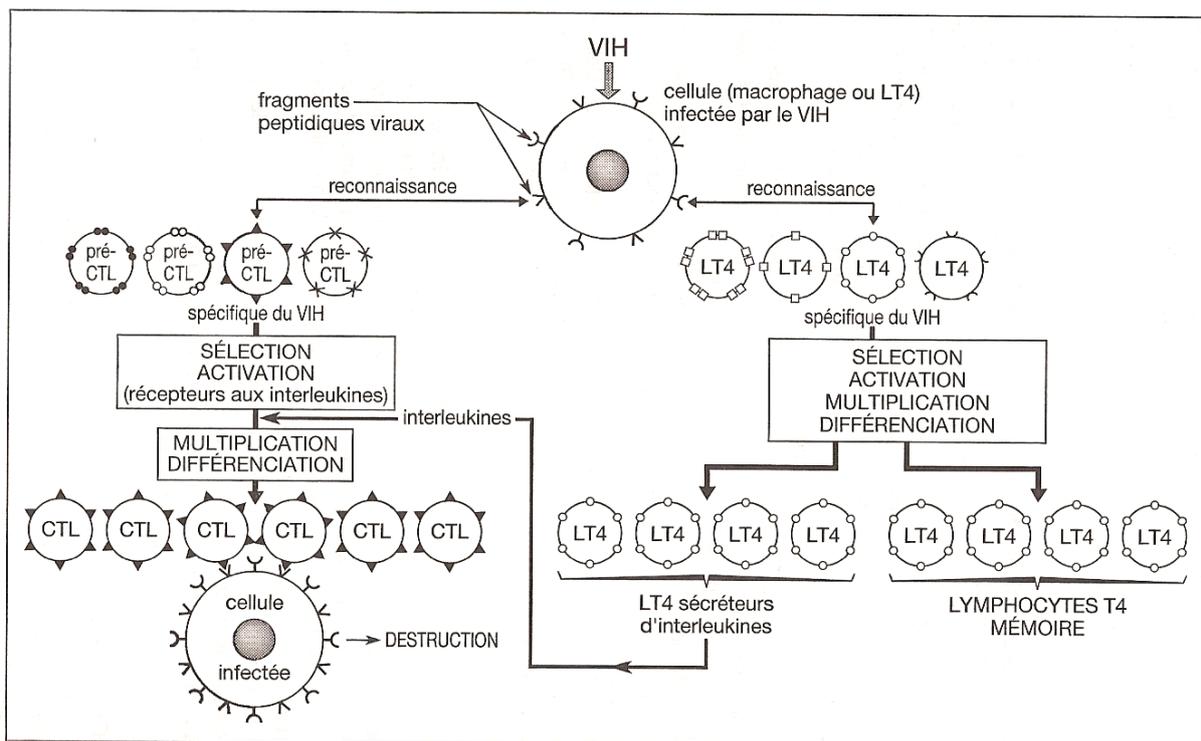
III - Mode d'action des lymphocytes T8 cytotoxiques

Les lymphocytes T8 cytotoxiques reconnaissent les cellules infectées (T4 et macrophages) grâce à leurs récepteurs, identiques à ceux des lymphocytes T8 pré-cytotoxiques. Contrairement aux lymphocytes T8 pré-cytotoxiques, ils sont capables de déclencher le suicide des cellules infectées en particulier en sécrétant une protéine, la perforine, qui provoque la formation de pores dans la membrane de cellules cible.

Cette destruction des cellules infectées empêche la production de virus par celles-ci et limite donc la charge virale.

L'action des lymphocytes T8 cytotoxiques spécifiques du VIH contribue à la baisse du nombre de lymphocytes T4 durant la phase asymptomatique.

Les mécanismes assurant la production de lymphocytes T8 cytotoxiques anti-VIH, limitant la prolifération du virus durant la phase asymptomatique, sont visualisés sur le schéma ci-après :



CONCLUSION.

Les lymphocytes T8 interviennent la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Les lymphocytes T8 (LT8) sont spécifiques à un antigène donné, ils se transforment en lymphocytes tueurs lorsqu'ils sont activés pour détruire spécifiquement un antigène

EXERCICE 1

Situation d'intégration

Document 1 : fonctionnement de la pompe sodium-potassium

La membrane plasmique d'un neurone contient des protéines appelées pompes. En effet, ces protéines fixent 3 ions de sodium (Na^+) pris dans le cytoplasme et les rejettent dans le milieu extracellulaire. Par contre, elles prélèvent 2 ions de K^+ (potassium) dans le milieu extracellulaire pour les transférer dans le cytoplasme ; la pompe réalise donc un échange $3\text{Na}^+/2\text{K}^+$.

Dans une cellule en présence de digitaline, c'est-à-dire d'un inhibiteur de l'hydrolyse de l'ATP :

- la concentration du cytoplasme en sodium est plus de quatre fois plus importante.
- la concentration en potassium deux fois moins importante.

Donc la pompe ne fonctionne pas: le sodium n'est plus expulsé dans le milieu extracellulaire et le potassium n'y entre plus.

Cet échange consomme de l'énergie issue de l'ATP. La pompe hydrolyse l'ATP en $\text{ADP} + \text{P}_i$, et utilise l'énergie libérée pour faire l'échange ionique.

Document 2 : effets du cyanure sur la consommation en O_2 du neurone.

On cultive des neurones et on mesure le taux d' O_2 du milieu de culture. La concentration en O_2 du milieu de culture diminue au cours du temps (de 50% à 20%) jusqu'à l'ajout de cyanure. Donc l' O_2 est consommé par les neurones, donc les neurones respirent.

Quand on ajoute le cyanure, la concentration en O_2 reste stable à 20% : le dioxygène n'est donc plus consommé par les neurones.

Document 3 : effets du cyanure et de l'ATP sur des neurones

Le document montre que :

- la vitesse de sortie est de 0,002 dans l'eau de mer. C'est la situation témoin.
- la vitesse chute rapidement quand on ajoute du cyanure dans l'eau de mer ; la pompe cesse de fonctionner.
- la vitesse augmente faiblement lors de la 1^{ère} injection d'ATP à 1.2 mmol/L, mais pendant peu de temps (15 minutes), avant de revenir à la vitesse très faible au bout d'une heure.
- lors de la 2^{ème} injection d'une quantité d'ATP cinq fois plus concentré, la vitesse de sortie du sodium augmente immédiatement jusqu'à 0,001, puis rediminue lentement pendant les 2 heures suivantes.
- dès que le cyanure est éliminé la vitesse augmente à nouveau.

La sortie du sodium nécessite donc de l'ATP. L'ATP ajouté à l'eau de mer n'a aucun effet. L'ATP doit être dans le neurone pour être utilisé c'est-à-dire hydrolysé par la pompe. Quand celui-ci est hydrolysé par la pompe, il doit être régénéré, d'où une vitesse constante en eau de mer. Le cyanure empêche cette régénération de l'ATP, et en quelques minutes l'ATP présent dans la cellule est totalement consommé, la pompe cesse de fonctionner.

Les injections d'ATP permettent à la pompe de réaliser les échanges ioniques, mais l'ATP est consommé sans être régénéré, et la pompe cesse plus ou moins vite de fonctionner.

Document 4 : mesures des concentrations intracellulaires en Na^+ et K^+

- Avec du glucose, la concentration en sodium intracellulaire est plus de 4 fois plus faible, et celle de K^+ est 2 fois plus importante que sans glucose : le glucose permet donc à la pompe de fonctionner, c'est-à-dire d'expulser le sodium et d'absorber du potassium.

- Mais si au glucose on ajoute un inhibiteur de la glycolyse, on a les mêmes résultats que sans glucose : trop de sodium et pas assez de potassium, donc la pompe ne fonctionne pas.

- Si alors on ajoute du pyruvate, produit final de la glycolyse, on a presque les mêmes résultats qu'avec le glucose, donc la pompe fonctionne.

Le glucose est le substrat de la glycolyse qui produit du pyruvate et un peu d'ATP.

Connaissance :

Le pyruvate est dégradé dans les mitochondries par respiration cellulaire en consommant du dioxygène.

Synthèse

Le neurone possède des pompes membranaires sodium/potassium qui maintiennent le potentiel de repos à -70mV . Pour fonctionner, ces pompes consomment de l'ATP qu'elles hydrolysent (documents 1 et 3).

L'ATP doit être régénérée en permanence dans la cellule (document 3). Pour ce faire, le neurone consomme du glucose, substrat de la glycolyse (document 4).

Puis le pyruvate, produit final de la glycolyse, est dégradé dans les mitochondries qui consomment du dioxygène. C'est la respiration cellulaire qui produit de grande quantité d'ATP. Le cyanure inhibe cette étape (document 2)

EXERCICE 2

HEREDITE HUMAINE

1°) Le document 5 montre que II2 est malade. Le document 6 montre que II2 n'a que l'allèle A1. Donc l'allèle A1 est responsable de la maladie.

III2 est sain (document 5) et n'a que l'allèle A2 (document 6). Donc l'allèle A2 commande le phénotype sain.

2°) **Hypothèse 1**. Dans cette hypothèse, les malades sont homozygotes A1//A1 et les sujets sains ont le génotype A2//A2 ou A2//A1.

III2 hériterait l'allèle A1 de sa mère et prendrait l'allèle A2 de son père (document 5). Le document 6 montre qu'il n'a que l'allèle A2. Cette hypothèse est donc à rejeter.

Hypothèse 2 : Dans cette hypothèse II2 hériterait de l'allèle A2 de son père homozygote et de l'allèle A1 de sa mère hétérozygote. Le document 6 montre que II2 n'a que l'allèle A1. Donc cette hypothèse n'est pas recevable.

Hypothèse 3 : Dans cette hypothèse les femmes atteintes ont le génotype $X^{A1}X^{A1}$. Leurs fils qui hériteraient de X^{A1} de leur mère malade et de Y de leur père seraient tous atteints. Or II3 est un fils sain d'une mère malade I3. L'hypothèse 3 est donc infirmée. (Autre procédé = échiquier).

Hypothèse 4 : Dans cette hypothèse, un homme sain a le génotype $X^{A2}Y$ et un homme atteint $X^{A1}Y$.

Une femme saine a le génotype $X^{A2}X^{A2}$ alors qu'une femme malade a $X^{A1}X^{A1}$ ou $X^{A1}X^{A2}$. Les informations fournies par les documents 5 et 6 sont en accord avec cette hypothèse car la femme III1 hériterait l'allèle morbide de son père II2 qui, lui, l'aurait hérité de sa mère I3.

3°) I2 : $X^{A2}Y$; II1 : $X^{A2}X^{A2}$; III1 : $X^{A1}X^{A2}$; III2 : $X^{A2}Y$.

4°) Génotypes des parents : II3 : $X^{A2}Y$ II4 : $X^{A1}X^{A2}$

Gamètes des parents : $\frac{1}{2} X^{A2}$; $\frac{1}{2} Y$ $\frac{1}{2} X^{A1}$ $\frac{1}{2} X^{A2}$.

	$\frac{1}{2} X^{A2}$	$\frac{1}{2} Y$
$\frac{1}{2} X^{A1}$	$\frac{1}{4} X^{A1}X^{A2}$	$\frac{1}{4} X^{A1}Y$
$\frac{1}{2} X^{A2}$	$\frac{1}{4} X^{A2}X^{A2}$	$\frac{1}{4} X^{A2}Y$

Décompte : 1 / 4 d'hommes sains : 1 / 4 d'hommes malades

1 / 4 de femmes saines 1 / 4 de femmes malades.

Conclusion : L'enfant à naitre a 50 % de chance d'être sain et 50 % de malchance d'être atteint.