

ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE DE LYON

Concours d'admission session 2015

Filière universitaire : Second concours

COMPOSITION DE BIOLOGIE - BIOCHIMIE

Durée : 3 heures

L'usage de tout document et de calculatrice est interdit

Ce livret comprend 14 pages numérotées de 1 à 14

Cette épreuve comporte 2 parties dont les thématiques sont reliées mais qui peuvent être traitées de façon indépendante. Les temps prévisionnels qu'il est suggéré de consacrer à chacune des parties, et qui serviront de base à l'élaboration du barème, sont indiqués ci-dessous :

- Partie I. Le calcium dans l'organisme humain (2h à 2h15)
- Partie II. Le calcium dans les cellules animales (45 min à 1h)

Toute réponse devra être justifiée, même très brièvement.

Le calcium dans les cellules et l'organisme humain

Partie I. Le calcium dans l'organisme humain

(2h à 2h15)

A. Répartition du calcium dans l'organisme humain

La mesure de la calcémie (concentration en ions calcium dans le sang) chez des individus sains ou malades donne les valeurs suivantes :

	Concentration plasmatique en calcium	Symptômes
Calcémie normale	100 mg/l (2,5 mM)	-
Hypocalcémie	< 89 mg/l (2,2 mM)	Tremblements, crampes, tétanies, troubles du rythme cardiaque
Hypercalcémie	> 104 mg/l (2,6 mM)	Fatigue générale, tremblements, faiblesse musculaire

Tableau 1 : valeurs normales et pathologiques de la calcémie (concentration en calcium dans le sang) chez l'Homme et symptômes observés

Question 1

D'après le tableau 1, que pouvez-vous dire de la calcémie chez l'Homme ?
D'après les symptômes décrits lors d'une hyper et d'une hypocalcémie, quelle(s) hypothèse(s) pouvez-vous formuler sur les rôles du calcium dans l'organisme ?

L'étude de la répartition du calcium dans l'organisme humain donne les résultats suivants :

	Masse (g)
Liquides intracellulaires	10 à 15
Liquides extracellulaires	1 à 2
Os et dents	900 à 1400

Tableau 2 : répartition du calcium dans l'organisme humain (masse de calcium en grammes dans les différents compartiments).

Question 2

Commentez le tableau 2, en précisant sous quelle forme se trouve selon vous le calcium dans les différents compartiments.

L'os est un tissu vivant. Il est en permanence remanié par l'action de deux types cellulaires spécifiques : les ostéoclastes, qui le détruisent partiellement (résorption osseuse), et les ostéoblastes, qui le reforment (formation osseuse). Le bilan des pertes en calcium chez l'Homme présente les valeurs indiquées dans le tableau 3 :

	Pertes (mg/j)
Selles	350 à 1000
Urine	150 à 300
Sueur	100 à 200
total	600 à 1500

Tableau 3 : bilan des pertes calciques quotidiennes moyennes chez l'Homme (en mg par jour)

Question 3

En analysant les tableaux 2 et 3, indiquez à l'aide d'une figure quels pourraient être selon vous les rôles de l'intestin, des reins et des os dans le maintien/ les variations de la calcémie, en précisant les flux de calcium qui pourraient exister entre les différents compartiments/organes, ainsi qu'entre l'organisme et le milieu extérieur.

B. Métabolisme et rôles de la vitamine D₃

1. Observation du rachitisme

Le rachitisme se manifeste principalement par une déformation des membres inférieurs chez les enfants qui en sont atteints :



Figure 1 : photo (à gauche) et radiographie (à droite) d'un jeune enfant atteint de rachitisme

L'analyse des os de ces enfants montre une faible minéralisation de ceux-ci, conduisant à leur déformabilité.

Question 4

Proposez une ou plusieurs hypothèse(s) pour expliquer le rachitisme.

Le rachitisme est rare dans les pays ensoleillés, sauf chez les enfants très rarement exposés au soleil pour des raisons culturelles ou religieuses. Il était assez fréquent en Angleterre au XIX^{ème} siècle, probablement en raison du smog. Il fut alors traité par administration d'huile de foie de morue aux enfants, bien avant que l'on mette en évidence que la cause du rachitisme était en général une carence en vitamine D₃.

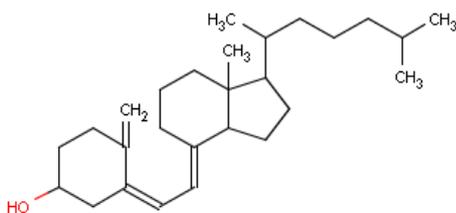


Figure 2 : formule chimique semi-développée de la vitamine D₃

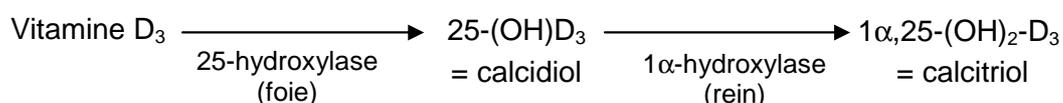
Question 5

Étant donnée la formule chimique de cette vitamine, vous paraît-il étonnant qu'elle soit concentrée dans l'huile de foie de morue ?

Proposez une hypothèse pour expliquer sa synthèse endogène à partir d'une molécule (que vous nommerez) présente dans le plasma humain.

2. Métabolisme de la vitamine D₃

Dans l'organisme humain, la vitamine D₃ subit plusieurs transformations successives :



Certaines formes de rachitisme se transmettent de manière héréditaire. Dans l'une d'elle, le gène touché est celui codant pour l'1 α -hydroxylase, une enzyme exprimée par les cellules rénales.

Question 6

Quelle est selon vous la forme active de la vitamine D₃ ?

3. Effets biologiques du calcitriol

Le calcitriol est une molécule qui circule dans le sang et qui exerce ses effets biologiques grâce à sa fixation sur un récepteur, présent sur ses cellules-cibles. L'expression de ce récepteur spécifique a été détectée sur différents types cellulaires, notamment osseuses, intestinales et rénales.

Question 7

Comment qualifieriez-vous le calcitriol ?

a) Sur le tissu osseux

Dans une autre forme héréditaire de rachitisme, le récepteur au calcitriol (VDR) est déficient, ce qui confirme son rôle essentiel dans cette pathologie.

Question 8

Quelle(s) hypothèse(s) pourriez-vous formuler pour expliquer l'effet biologique du calcitriol sur les os ?

Afin de mieux comprendre le lien entre calcitriol et formation osseuse, des souris knock-out (KO) présentant une invalidation homozygote du gène VDR ont été obtenues. Leur croissance, leur calcémie et leurs os ont été comparés avec celles de souris sauvages :

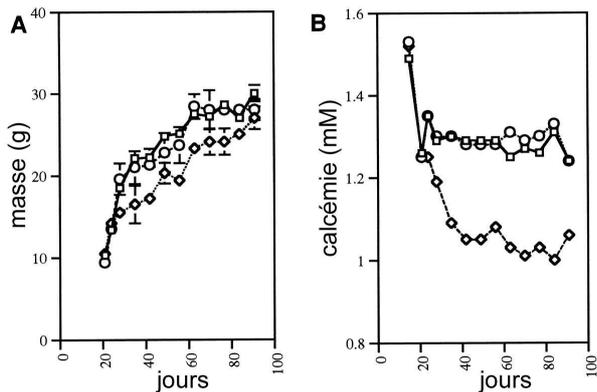


Figure 3 : comparaison de la masse (A) et de la calcémie (B) de souris VDR^{+/+} (ronds), VDR^{+/-} (carrés) et VDR^{-/-} (losanges). Les points représentent la moyenne de mesures effectuées sur 5 animaux, les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types lorsque ceux-ci dépassent 0,01.

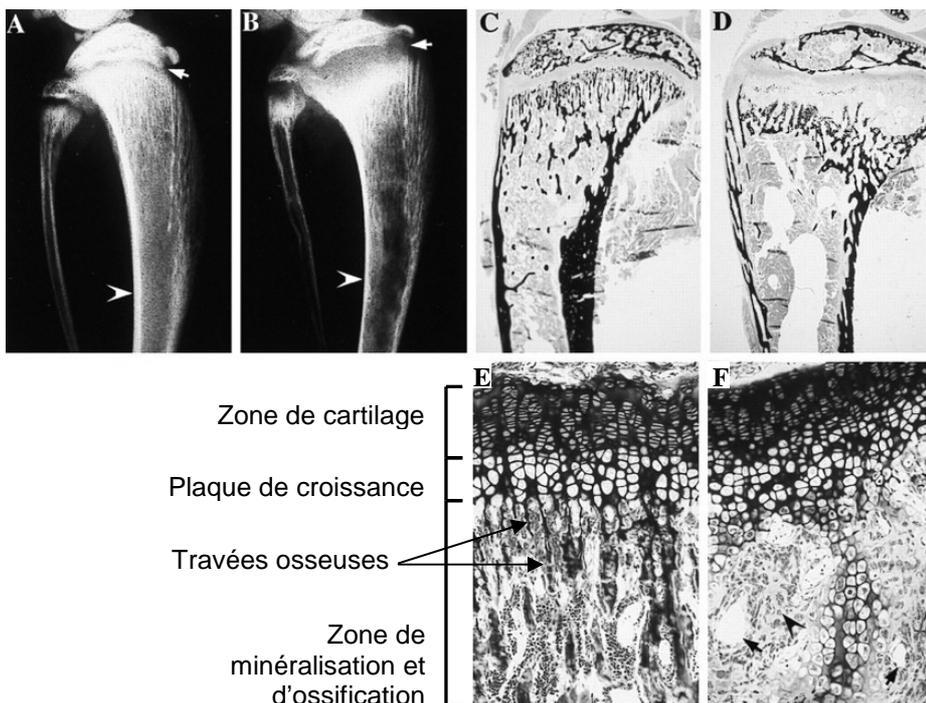


Figure 4 : radiographie du haut du tibia d'une jeune souris VDR^{+/+} (A) et VDR^{-/-} (B), coupe longitudinale du haut du tibia d'une souris VDR^{+/+} (C et E) et VDR^{-/-} (D et F), le grossissement est plus fort pour les images E et F.

Question 9

Interprétez les résultats obtenus.

Il est possible de rétablir une calcémie normale chez ces souris $VDR^{-/-}$ en leur apportant du calcium par perfusion. Les propriétés structurales et mécaniques des os des souris $VDR^{-/-}$, recevant ou non une perfusion de calcium, ont été comparées. Les résultats suivants ont été obtenus :

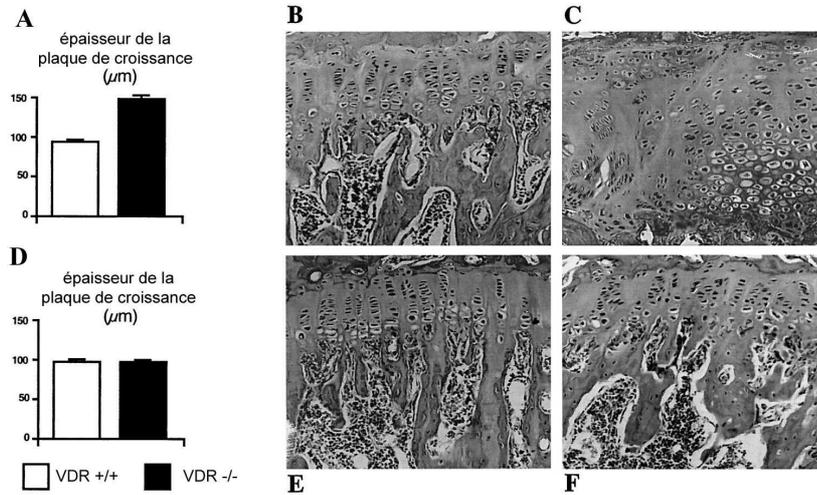


Figure 5 : mesure de l'épaisseur de la plaque de croissance (A et D), et préparations histologiques de coupes de haut de tibia de jeunes souris $VDR^{+/+}$ (histogrammes blancs, B, E) ou $VDR^{-/-}$ (histogrammes noirs, C, F), ces dernières recevant (D, F) ou non (A, C) une perfusion de calcium leur permettant de retrouver une calcémie semblable à celle des souris $VDR^{+/+}$. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

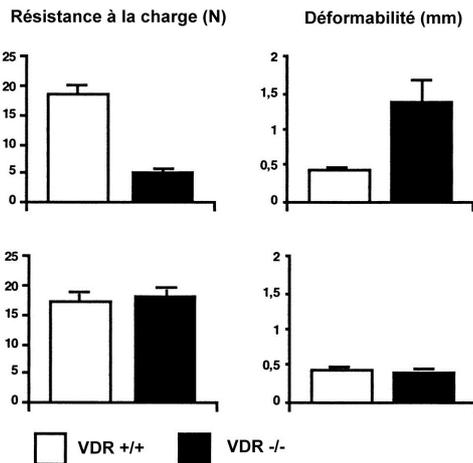


Figure 6 : mesure de la résistance à la charge (exprimée en Newton), et de la déformabilité (en mm) de fémurs de jeunes souris $VDR^{+/+}$ (en blanc) ou $VDR^{-/-}$ (en noir), ces dernières recevant (panneaux du bas) ou non (panneaux du haut) une perfusion de calcium. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

Question 10

Interprétez les résultats obtenus. Que pouvez-vous dire de l'importance du calcium, et du calcitriol sur la minéralisation osseuse ?

b) Sur l'intestin

Afin de mieux comprendre les rôles biologiques du calcitriol, la variation de la calcémie suite à une ingestion de calcium a été comparée chez différentes souris :

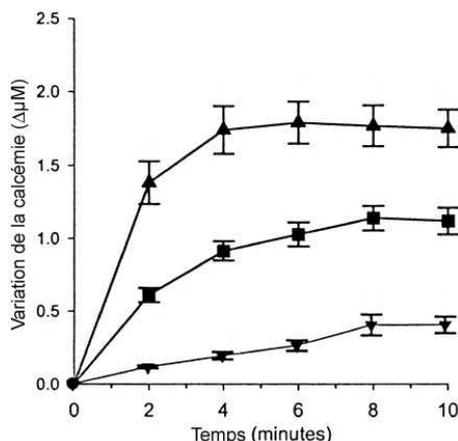


Figure 7 : la variation de la calcémie (exprimée en μM) a été mesurée suite à l'ingestion de calcium par des souris $VDR^{+/+}$ (carrés), $VDR^{-/-}$ (triangles dirigés vers le bas) ou $VDR^{+/+}$ ayant reçu une injection de calcitriol (triangles dirigés vers le haut). Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

Question 11

Interprétez les résultats obtenus.

La localisation intestinale de différentes protéines capables d'interagir avec l'ion Ca^{2+} a été étudiée. Pour cela, des coupes histologiques d'intestins de lapin ont été effectuées, et ont ensuite été incubées avec des anticorps fluorescents reconnaissant spécifiquement trois de ces protéines. Les résultats suivants ont été obtenus :

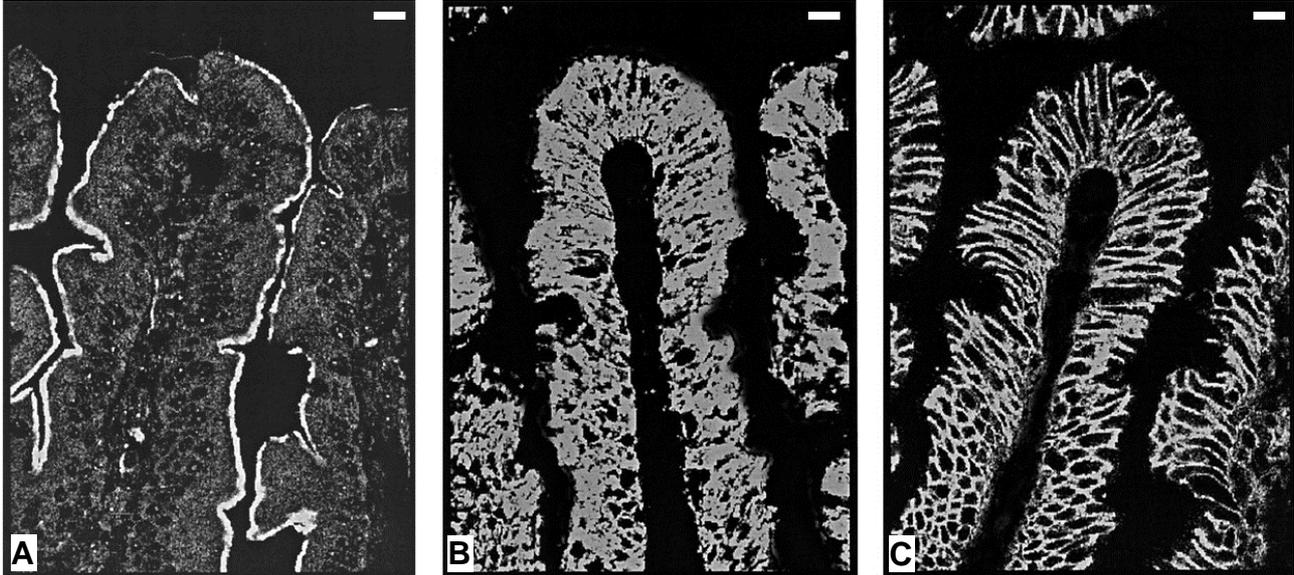


Figure 8 : détection par immunofluorescence des protéines TRPV (Transient Receptor Potential Vanilloïd, A), CaBP (Calcium Binding Protein, B) et PMCA (Plasma Membrane Ca^{2+} -ATPase, C), sur des coupes transversales de duodénum de lapin. La barre représente 40µm.

Question 12

Rappelez schématiquement l'organisation d'une villosité intestinale sur une figure devant comporter les légendes : *villosité, entérocyte (cellule intestinale), pôle apical/luminal, pôle basolatéral, vaisseau sanguin.*

Question 13

Quelles sont les localisations cellulaires respectives des trois protéines étudiées ? Proposez une fonction pour les protéines TRPV et PMCA correspondant à leur localisation.

Question 14

Sachant que la concentration en calcium libre cytosolique est maintenue (hors cas particulier) à une valeur voisine de 100nM, proposez une fonction pour la protéine CaBP compte-tenu de sa localisation.

L'effet du calcitriol sur ces protéines a été étudié. Pour cela les ARNm codant pour TRPV et CaBP ont été purifiés et quantifiés dans les cellules intestinales de souris $\text{VDR}^{+/-}$, $\text{VDR}^{-/-}$ et $\text{VDR}^{-/-}$ dans lesquelles le gène VDR a été réintroduit par transgénèse :

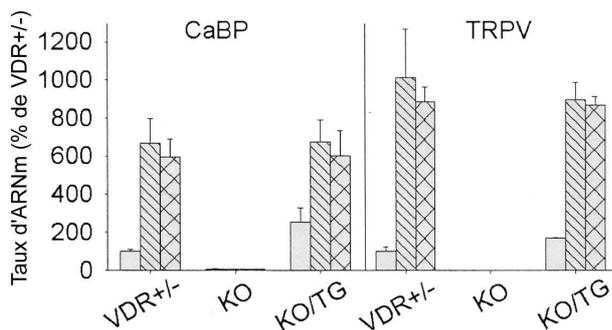


Figure 9 : Comparaison des quantités d'ARNm de CaBP et de TRPV dans des cellules intestinales de souris $\text{VDR}^{+/-}$, $\text{VDR}^{-/-}$ (KO) et $\text{VDR}^{-/-}$ transgéniques pour VDR (KO/TG) traitées par différentes doses de calcitriol : 0 (barres unies), 25 (barres hachurées) ou 100ng (barres quadrillées) pour 100g de masse d'animal. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

Question 15

Interprétez les résultats obtenus.

Question 16

Que pourrait-on s'attendre à trouver dans les promoteurs des gènes CaBP et TRPV ?

Question 17

Représentez l'action du calcitriol sur les cellules intestinales à l'aide d'une figure.

C. Métabolisme et rôles de l'hormone parathyroïdienne

1) Découverte de la parathormone

Des crânes d'embryons de souris ont été prélevés et incubés en présence d'extraits de parathyroïdes (petites glandes situées à la surface de la thyroïde). La concentration des os en calcium, ainsi que la concentration du milieu en calcium et en hydroxyproline (un acide aminé présent en abondance dans la matrice organique osseuse) ont été mesurées en fonction du temps. Les résultats suivants ont été obtenus :

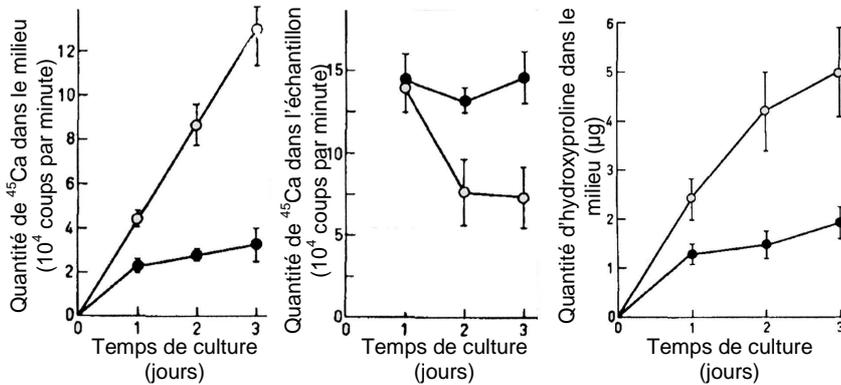


Figure 10 : du calcium radioactif ⁴⁵Ca a été injecté à des souris gestantes 3 jours avant leur sacrifice. Leurs embryons ont été récupérés, et leurs crânes ont été placés dans un milieu de culture, en présence (ronds vides) ou en absence (ronds pleins) d'extrait de glande parathyroïdienne. La présence de ⁴⁵Ca dans le milieu de culture (A) ou dans l'échantillon (B) a été mesurée ainsi que la présence d'hydroxyproline dans le milieu de culture (C). Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

L'hypertrophie d'une glande parathyroïdienne provoque chez l'homme une hypercalcémie, des déformations du squelette et un risque élevé de fracture. Une radiographie peut révéler les images suivantes :



Figure 11 : radiographie des doigts d'une main de sujet sain (à gauche) et d'un sujet souffrant d'hyperparathyroïdisme (à droite).

La protéine responsable de ces effets a été nommée parathormone (PTH).

Question 18

Analysez les résultats obtenus dans les figures 10 et 11. Quel est selon vous le rôle de la parathormone ? Comment pourrait-elle l'exercer ?

2) Contrôle de la sécrétion de la parathormone

Afin de comprendre le rôle physiologique de la parathormone, sa concentration sanguine a été mesurée chez des patients dont on a artificiellement fait varier la calcémie :

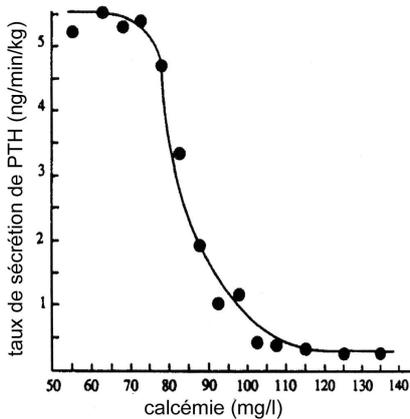


Figure 12 : mesure de la concentration sanguine en parathormone (en $\text{ng}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) en fonction de la concentration en calcium sanguin chez un volontaire.

Question 19

Comment qualifieriez-vous cette courbe ?

En quoi sa forme vous paraît-elle adaptée à la fonction de la parathormone ?

3) Effets biologiques de la parathormone

a) Sur l'os

Afin de mieux comprendre les effets de la parathormone, une étude a été réalisée chez des rats auxquels on a retiré les glandes parathyroïdiennes (parathyroïdectomie ou PX), puis injecté de la parathormone. Leur calcémie a été mesurée, et le nombre d'ostéoclastes présents dans le haut du tibia a été évalué. Les résultats suivants ont été obtenus :

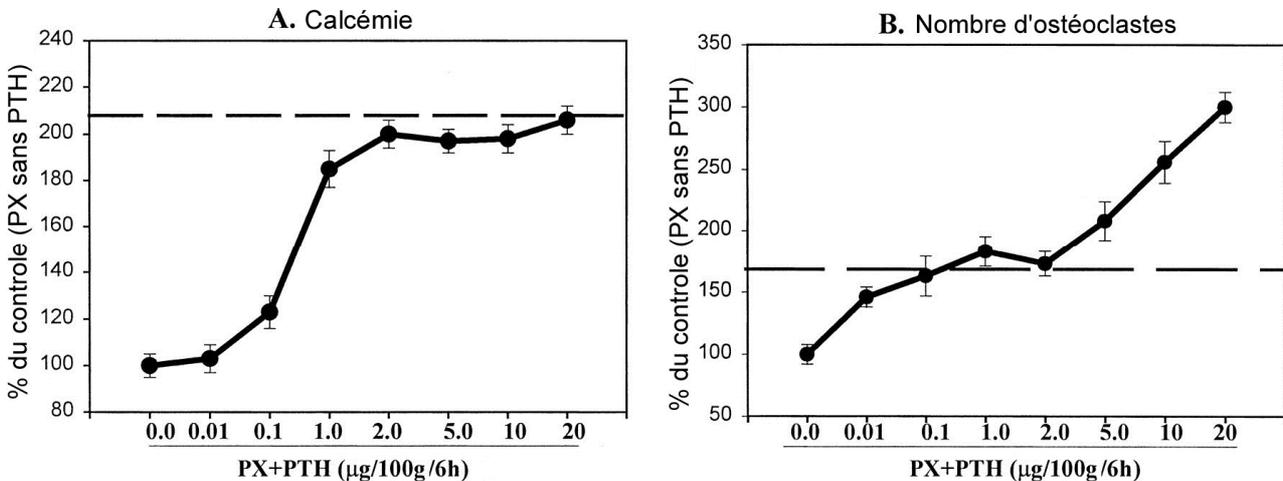


Figure 13 : des rats ont été soumis à une parathyroïdectomie puis ont été perfusés avec différentes doses de parathormone (dose exprimée en μg pour 100g d'animal pendant 6h). La calcémie des animaux (A) et le nombre d'ostéoclastes présents dans le haut du tibia (B) sont exprimés en % des valeurs obtenues pour les rats PX ne recevant pas de PTH. Les lignes pointillées correspondent aux valeurs obtenues avec les rats contrôles (sans PX ni injection de PTH).

Question 20

Interprétez les résultats obtenus et proposez un mode d'action de la PTH sur les os.

La parathormone exerce son action en se liant sur un récepteur. La présence de ce récepteur a été détectée à la surface des ostéoblastes, mais pas au niveau des ostéoclastes.

Question 21

En quoi cela peut-il sembler paradoxal avec les effets attendus de la parathormone sur le tissu osseux ?

L'expression de deux gènes particuliers, OPG et RANKL, a été analysée dans la même expérience que précédemment :

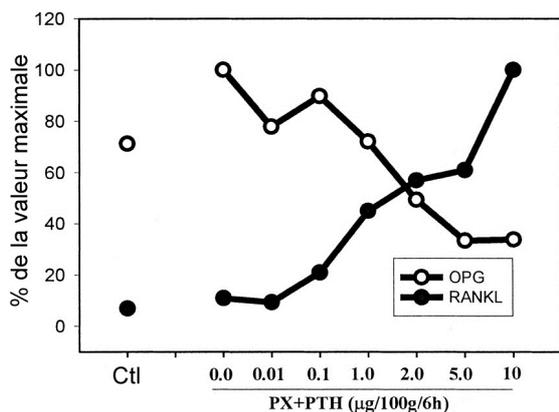


Figure 14 : les ARNm d'OPG (ronds vides) et de RANKL (ronds pleins) ont été dosés dans les cellules extraites des parties hautes du tibia de rats contrôle (Ctl) ou ayant subi une PX puis une injection de différentes doses de PTH (indiquées en bas de la figure). Les valeurs obtenues sont exprimées en pourcentage de la valeur maximale mesurée.

Question 22

Analysez les résultats obtenus et proposez à l'aide d'une figure un modèle d'action de la PTH sur les os, sachant que :

- RANKL code pour une protéine sécrétée par les ostéoblastes, qui fait partie de la famille du TNF (Tumor Necrosis Factor, un facteur de croissance). Lorsqu'elle se fixe sur un récepteur membranaire porté par des cellules osseuses précurseurs des ostéoclastes, elle induit leur différenciation en ostéoclastes.
- ONP code également pour une protéine sécrétée par les ostéoblastes et fait partie de la famille des récepteurs au TNF.

b) Sur le rein

L'analyse des rats obtenus dans les expériences précédentes a été complétée par une étude de leur production de calcitriol :

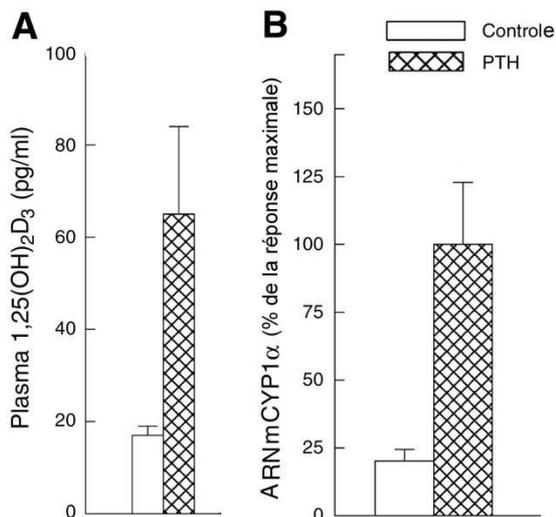


Figure 15 : des rats ayant subi une parathyroïdectomie ont été traités (PTH) ou non (Contrôle) avec de la parathormone. Leur concentration sanguine en calcitriol (A, en pg/ml) et la production d'ARN de CYP1, une sous-unité de la 1- α hydroxylase par les cellules rénales (B, en % de la réponse maximale) sont représentées. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

Question 23

Interprétez les résultats obtenus et présentez sur une figure un bilan des effets de la parathormone.

D. Bilan sur le calcium dans l'organisme

Question 24

En reprenant l'ensemble des résultats obtenus, représentez à l'aide d'une figure les mécanismes de contrôle de la calcémie chez l'Homme.

L'ostéoporose se caractérise par une perte de densité osseuse et un risque accru de fractures (col du fémur, vertèbres) chez certaines femmes ménopausées.

L'effet de l'estradiol (un œstrogène) sur différentes cultures cellulaires a été étudié :

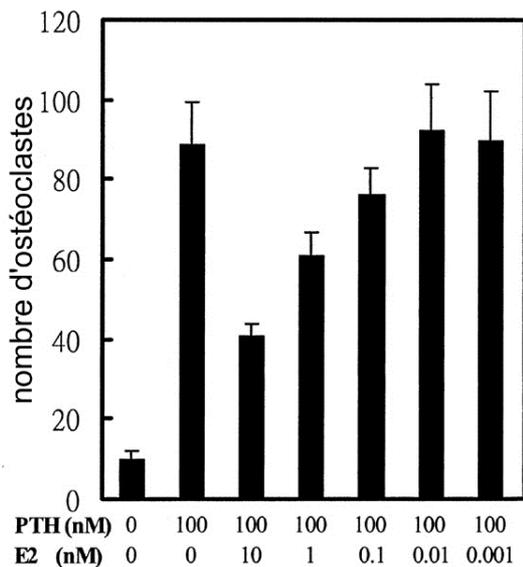
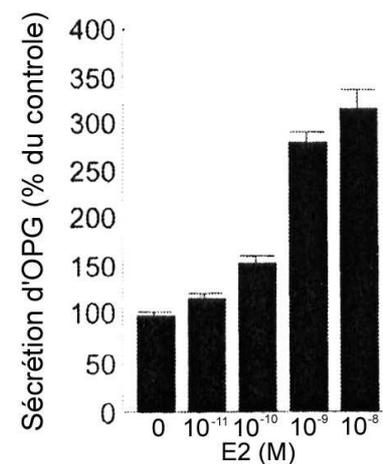


Figure 16 : de la PTH (0 ou 100nM) seule ou avec de l'estradiol (E2, 0,001 à 10nM) ont été ajoutés à une culture de cellules osseuses, et le nombre d'ostéoclastes obtenus au bout de 21 jours de culture a été déterminé. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

Figure 17 : des ostéoblastes en culture ont été soumis pendant 24h à des doses croissantes d'estradiol (de 10^{-11} à 10^{-7} M). La sécrétion d'OPG dans le milieu de culture a été quantifiée et exprimée en % du contrôle. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.



Question 25

Interprétez les résultats obtenus et proposez une ou plusieurs hypothèse(s) pour les expliquer.

Question 26

Au vu de l'ensemble des résultats obtenus, quels traitements pourriez-vous envisager pour traiter l'ostéoporose ?

II. Partie 2 : le calcium dans les cellules

(45min à 1h)

A. Généralités sur le calcium dans les cellules

L'étude de la répartition du calcium à l'intérieur des cellules animales donne les résultats suivants :

Compartiments	[Ca ²⁺] mesurées
Cytosol	10 - 100nM
Réticulum endoplasmique	250 - 600µM
Mitochondrie	5 - 300µM

Tableau 4 : répartition du calcium dans les cellules animales

Question 27

Analysez les résultats présentés dans le tableau 4.

B. Mécanisme de sécrétion de la parathormone

1) Rôle de CaSR

Afin de comprendre le mécanisme de contrôle de la sécrétion de la parathormone (une hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes et impliquée dans la régulation de la calcémie, voir figure 12), la concentration en calcium intracellulaire de cellules parathyroïdiennes en culture a été mesurée en fonction de la concentration en calcium du milieu. Les résultats suivants ont été obtenus :

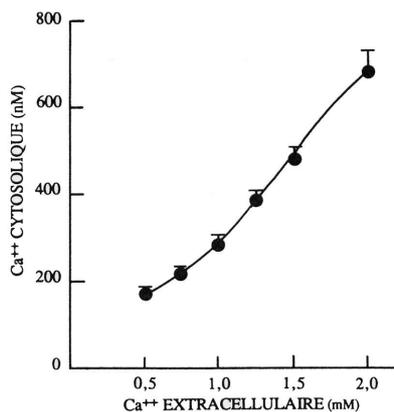


Figure 18 : mesure de la concentration en calcium cytosolique dans des cellules parathyroïdiennes en culture en fonction de la concentration en calcium du milieu de culture. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

Question 28

Analysez les résultats obtenus. Quelles sont les deux hypothèses que vous pouvez formuler pour les expliquer ?

Une protéine particulière a été caractérisée à la surface des cellules parathyroïdiennes et nommée CaSR. Afin d'étudier les propriétés fonctionnelles de cette protéine, des chercheurs ont injecté des ovocytes de Xénope avec les ARNm qui lui correspondent. Ces cellules constituent un modèle d'étude particulier : elles possèdent des canaux membranaires qui s'ouvrent lors d'une augmentation de la concentration intracellulaire en Ca²⁺, et qui laissent rentrer des ions Cl⁻, provoquant un courant entrant mesurable. Les résultats suivants ont été obtenus :

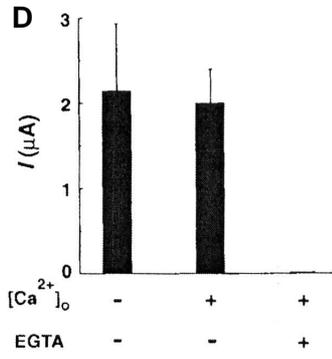
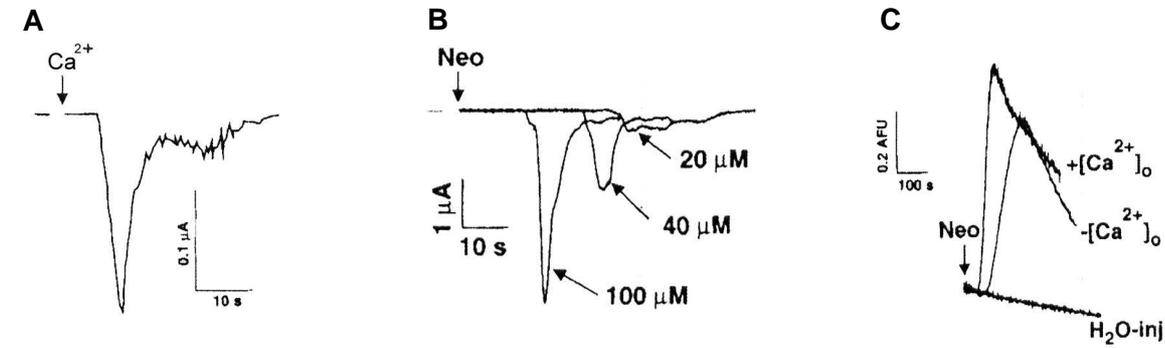


Figure 19 : étude fonctionnelle de la protéine CaSR

A. mesure du courant entrant (en μ Ampères) dans des ovocytes de Xénope dans lesquels ont été injectés les ARNm de CaSR lorsque du calcium est brusquement ajouté au milieu de culture (5mM).

B. mesure du courant entrant (en μ Ampères) dans des ovocytes de Xénope dans lesquels ont été injectés les ARNm de CaSR lorsque de la néomycine est brusquement ajoutée au milieu de culture. Les trois courbes correspondent à trois doses successives de néomycine.

C. mesure de la fluorescence (AFU : unités arbitraires de fluorescence) émise par des ovocytes de Xénope dans lesquels ont été injectés du fluo3 (une molécule qui émet de la fluorescence en présence de calcium) ainsi que les ARNm de CaSR (deux courbes du haut) ou de l'eau (courbe du bas), lorsque de la néomycine est ajoutée au milieu de culture contenant ($+[Ca^{2+}]_o$) ou non ($-[Ca^{2+}]_o$) du calcium.

D. quantification du courant entrant (en μ Ampères) dans des ovocytes de Xénope dans lesquels ont été injectés les ARNm de CaSR ainsi que de l'EGTA (un chélateur des ions calcium, EGTA +) ou non (EGTA -) lorsque de la néomycine est brusquement ajoutée au milieu de culture contenant ($[Ca^{2+}]_o +$) ou non ($[Ca^{2+}]_o -$) du calcium. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

Question 29

La néomycine est un antibiotique polycationique pouvant parfois mimer les effets des ions calcium. Quel est l'intérêt de l'utiliser dans cette étude ?

Question 30

Interprétez les résultats obtenus.

L'étude a été poursuivie par un dosage de l'IP₃ cytoplasmique dans les ovocytes étudiés, après injection des ARNm de CaSR, ou d'eau, ou des ARNm de CaSR ainsi que de Toxine Pertussique (PT), un inhibiteur des protéines G. Les résultats suivants ont été obtenus :

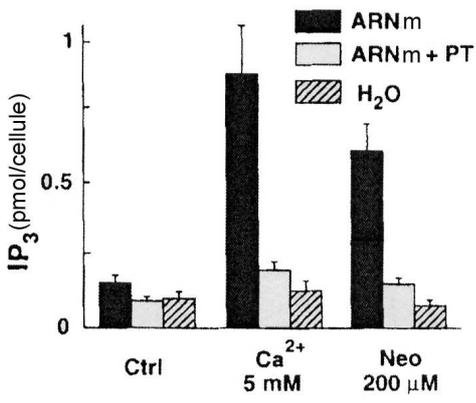
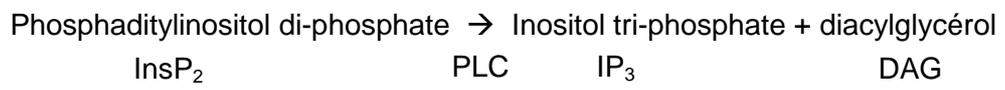


Figure 20 : des ovocytes de Xénope ont été injectés avec de l'eau (barres hachurées), les ARNm de CaSR seuls (barres noires) ou avec de la toxine pertussique (barres grises). Les ovocytes ont été placés dans un milieu de culture normal (Ctrl) ou dans lequel a été brusquement ajouté 5mM de Ca²⁺ ou 200μM de néomycine. Le contenu cellulaire en IP₃ a ensuite été quantifié et exprimé en pmol par cellule. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

On rappelle que l'IP₃ est obtenu dans les cellules par action de la PLC, une enzyme catalysant la réaction suivante :



Question 31

Qu'est-ce que l'InsP₂ ? Où le trouve-t-on dans les cellules ?

Question 32

Interprétez les résultats et proposez à l'aide d'une figure un modèle de fonctionnement pour CaSR.

2) Suite du signal

L'effet de l'IP₃ sur les cellules a été évalué. Un modèle de cellules en culture a été développé : leur membrane plasmique a été perméabilisée ce qui permet de modifier leur cytosol par perfusion. Par ailleurs de l'aequorine (une molécule émettant de la lumière en présence de calcium) a été introduite spécifiquement dans le réticulum endoplasmique de ces cellules. Les résultats suivants ont été obtenus :

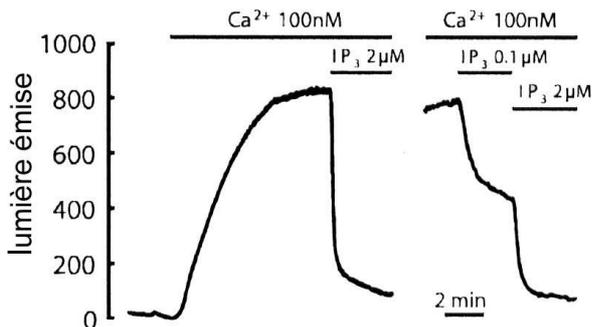


Figure 21 : mesure de la lumière émise (unités arbitraires) en fonction du temps par des cellules perméabilisées contenant de l'aequorine dans leur réticulum endoplasmique et perfusées par un milieu dépourvu de calcium (début de l'expérience), puis contenant 100nM du Ca²⁺ et éventuellement de l'IP₃ comme indiqué.

Question 33

Interprétez les résultats obtenus.

Le lien entre la concentration en calcium extra- et intracellulaire des cellules parathyroïdiennes et la sécrétion de parathormone a été étudié. Les résultats suivants ont été obtenus :

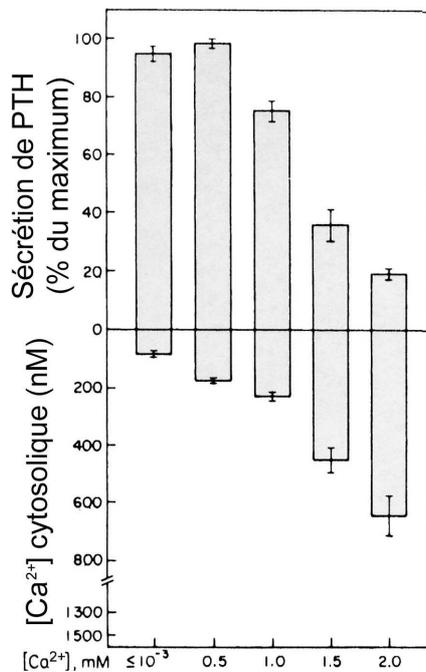


Figure 22 : la concentration cytosolique en calcium (exprimée en nM) de cellules parathyroïdiennes en culture a été mesurée ainsi que la sécrétion de parathormone (en % de la sécrétion maximale) lors de la variation de la concentration en calcium du milieu extracellulaire (indiquée en bas en mM).

Question 34

Interprétez les résultats obtenus.

Question 35

En vous remémorant le modèle de la synapse neuromusculaire, dites en quoi ces résultats peuvent paraître surprenants.

Le même type d'expérience a été réalisé mais en ajoutant des activateurs ou des inhibiteurs de polymérisation de l'actine au milieu de culture. La sécrétion de PTH a été quantifiée :

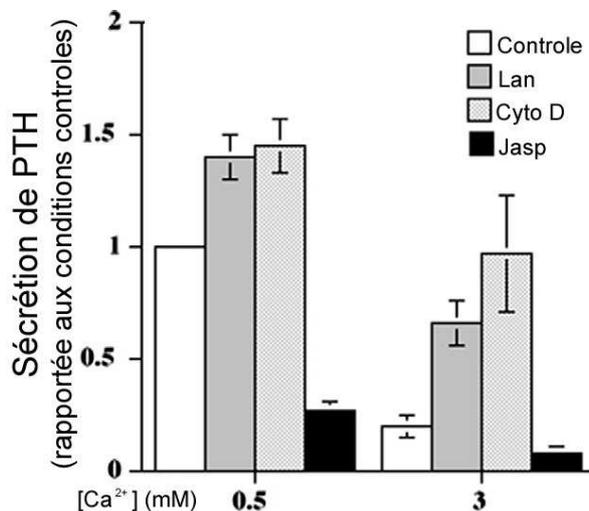


Figure 23 : des cellules parathyroïdiennes en culture ont été traitées par de la Lantrunculine (Lan), ou de la Cytochalasine D (Cyto D), des agents provoquant la dépolymérisation des filaments d'actine, ou de la Jasplakinolide (Jasp), un agent provoquant la polymérisation des filaments d'actine pendant 1h à 37°C, puis incubées pendant 1h supplémentaire en présence de 0,5 ou 3mM de calcium. Les surnageants de culture ont été récoltés, et la PTH produite est exprimée par rapport à celle dosée dans les conditions contrôles. Les éventuelles barres d'erreur représentent les écarts-types.

Question 36

Interprétez les résultats obtenus.

Question 37

Sachant que des études par immunofluorescence ont détecté près de la membrane plasmique des cellules parathyroïdiennes des vésicules de sécrétion associées à un réseau de microfilaments d'actine, proposez sur une figure un modèle général de contrôle de la sécrétion de la parathormone par la concentration en calcium extracellulaire.

Références bibliographiques (figures librement adaptées de :)

- Hofbauer L et al., *Endocrinology* (1999), **140** : 4367-4370
- Liu BY et al., *Endocrinology* (2002), **143** : 627-635
- Quinn S et al., *Biochem. and Biophysical Research Communications* (2007), **354** : 8-13
- Brown E et al., *Nature* (1993), **366** : 575-580
- Alvarez J et al., *Cell Calcium* (2002), **32** : 251-260
- Yanfei L et al., *Endocrinology* (2001), **142** : 4047-406
- Vaes G, *J. Cell. Biol.* (1968), **39** : 676-697
- Shoback D et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1984), **81** : 3113-3117
- Van Cromphaut S et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2001), **98** : 13324-13329
- Amling M et al., *Endocrinology* (1999), **140** : 4982-4987
- Li YC et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1997), **94** : 9831-9835
- Hofbauer L et al., *Endocrinology* (1999), **140** : 4367-4370
- Liu BY et al., *Endocrinology* (2002), **143** : 627-635
- Armbrecht HJ et al., *Am J Physiol Renal Physiol* (2003), **284** : 1032-1036
- Hoenderop JGJ et al., *J Am Soc Nephrol* (2000), **11** : 1171-1178
- Xue Y & Fleet JC, *Gastroenterology* (2010), **136**(4) : 1317-1327