

SIGNIFICATION DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

Par souci d'uniformité, les conventions suivantes ont été adoptées :

- 1. Les sigles et acronymes désignant les gènes sont en italiques.*
- 2. Les sigles désignant les gènes humains sont en capitales et italiques.*
- 3. Les mutations sont désignées par les mêmes sigles ou acronymes que les gènes, éventuellement suivis d'un numéro. Des signes en exposant indiquent l'état des allèles, + désignant un allèle fonctionnel, ± un allèle hypomorphe*, - un allèle amorphe.*
- 4. Les sigles désignant les protéines sont en capitales.*
- 5. Les acronymes désignant les protéines commencent par une capitale.*
- 6. Les traits d'union précédant les numéros des gènes, des mutations ou des protéines sont omis, même chez *C. elegans*, contrairement à une habitude prise par les généticiens qui travaillent sur cet animal.*

****14-3-3.** Protéine à caractère acide, désignée à l'origine par les numéros des fractions où elle émerge des colonnes de chromatographie utilisées pour mener à bien sa purification, et de la bande qu'elle forme dans les gels d'électrophorèse employés pour vérifier sa pureté. Il existe de nombreuses protéines 14-3-3, qui remplissent des fonctions très diverses. Elles se lient à des motifs phosphorylés portés par d'autres protéines. Certaines retiennent les protéines phosphorylées dans le cytoplasme, où elles ne peuvent pas exercer leur action. C'est le cas notamment pour la phosphatase CDC25A** (*annexe XIV.A*) et pour le facteurs de transcription* FoxO3** (*annexe XXII.E*). Il arrive aussi qu'elles exercent leur action dans le noyau, en facilitant l'association entre deux autres protéines. C'est ce qui se produit dans certaines conditions pour les protéines 14-3-3 de *C.elegans*.

****53BP. P53 Binding Proteins.** Protéines capables de se lier à P53 et de renforcer son activité en tant que facteur de transcription*. Il en existe deux (53BP1 et 53BP2), qui ne présentent aucune homologie* l'une avec l'autre. La seconde constitue la partie terminale de la protéine ASPP2** (acides aminés n° 600 à 1128). Comme cette dernière, elle porte quatre motifs d'ankyrine* et un domaine SH3**.

****67LR. 67-kDa Laminin Receptor.** Protéine de 67 kDa** stabilisant l'interaction entre la laminine* et une variété d'intégrine, qui assure la liaison entre la matrice extracellulaire* et le cytosquelette. Chez les mammifères, le récepteur est présent à la surface de nombreux types de cellules, normales ou cancéreuses, dont il renforce le potentiel métastatique.



****ADH2. Alcool déshydrogénase 2.** Variété d'alcool déshydrogénase. Cet enzyme catalyse l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde. Les deux atomes de carbone de celui-ci peuvent être transférés au coenzyme A, puis éliminés sous la forme de CO₂ par le cycle de l'acide citrique, avec production concomitante de NADH** et de FADH₂**. Ces opérations n'ont lieu qu'en présence d'oxygène.

****Akt.** Protéine kinase* (aussi appelée PKB) spécifiée par l'oncogène* de même nom (*AKR T cell lymphoma*), porté par le rétrovirus* qui a transformé la lignée de cellules AKR de la souris.

****Alt** *Alternative Lengthening of Telomeres*. Acronyme désignant un mécanisme qui permet aux cellules eucaryotes d'entretenir leurs télomères* sans recourir à la télomérase.

****AP1**. *Activator Protein 1*. Famille* de facteurs de transcription* comportant deux sous-unités différentes, appartenant à quatre sous-familles distinctes, dont les plus connues sont les produits des proto-oncogènes* *jun* et *fos* ([annexe XXII.G](#)). Le facteur AP1 peut stimuler ou inhiber la prolifération cellulaire suivant la nature de la sous-unité Jun qu'il contient. La protéine c-Jun tend à accélérer le processus, tandis que JunB tend plutôt à le ralentir. La variété c-Jun participe aussi à la réponse des cellules au stress.

****APC**. *Anaphase-Promoting Complexes*. Complexes de protéines fonctionnant comme ubiquitine ligases*, actifs à la fin de la phase M et durant la majeure partie de la phase G1 du cycle cellulaire ([annexe XIII.B, C, D et E](#)). Il en existe deux variétés différentes, associant deux sous-unités distinctes, mais homologues* (CDC20 ou HCT1), à un cœur formé d'une dizaine d'éléments. Les complexes APC-CDC20 et APC-HCT1 sont activés l'un après l'autre. Ils déclenchent la destruction des cyclines* mitotiques (A et B).

****APOA1**. Gène de l'**apolipoprotéine A1**. Cette variété d'apolipoprotéine* fait partie des HDL**.

****APOB100**. **Apolipoprotéine B100**. Variété d'apolipoprotéine* faisant partie des VLDL, des IDL et des LDL**. L'APOB100 est synthétisée dans le foie. L'intestin en produit une variété plus courte (APOB48), à partir du même ARN messenger. Ce dernier subit une modification mineure : un codon CAA (spécifiant la glutamine) est remplacé par un codon UAA (STOP), ce qui arrête prématurément la traduction.

****APOC3**. Gène de l'**apolipoprotéine C3**. Cette variété d'apolipoprotéine* fait partie des chylomicrons et des VLDL. C'est aussi un composant mineur des HDL.

****APOE**. Gène de l'**apolipoprotéine E**. Cette variété d'apolipoprotéine* fait partie notamment des VLDL et des IDL.

****Arf**. *Alternative reading frame of Ink4a*. Produit d'un gène suppresseur de tumeur* occupant la même position que *ink4a*** dans le chromosome 9 humain et le chromosome 4 de la souris ([annexe XV.C](#)). La protéine Arf est quelquefois appelée P14 chez l'homme (P19 chez la souris), par référence à sa masse (± 14 kDa**). Elle renforce l'action de P53** en se liant au complexe P53-MDM2**, si bien que l'ubiquitine ligase* MDM2 ne peut plus déclencher la destruction de P53.

****ASPP.** *Apoptosis Stimulating Proteins of P53*. Petite famille de protéines stimulant les propriétés pro-apoptotiques de P53**. La famille comporte deux membres (ASPP1 et ASPP2). Tous deux portent plusieurs motifs d'ankyrine* et un domaine SH3**, grâce auxquels ils se lient à la protéine P53. Il existe une version inhibitrice des protéines ASPP, appelée iASPP. Celle-ci se lie à P53 au niveau des domaines B et C, qui contrôlent la liaison à l'ADN et l'apoptose ([annexe XVI.A](#)). L'interaction avec le domaine B se fait dans la région riche en proline de ce domaine, qui comporte cinq motifs PXXP (proline – acide aminé quelconque – acide aminé quelconque - proline).

****ATM.** *Ataxia Telangiectasia Mutated*. Gène suppresseur de tumeurs* qui est muté chez les personnes souffrant d'ataxie-télangiectasie. Le produit du gène est une protéine kinase* qui est activée par divers dommages infligés à l'ADN, et en particulier par les cassures* db**. L'enzyme participe à la réparation de l'ADN en phosphorylant la protéine NBS1**. Pendant que la réparation se fait, il peut bloquer le cycle cellulaire en trois points différents (R, S et T), en phosphorylant les protéines MDM2**, CHK2, P53** et BRCA1**. L'enzyme est également capable de se phosphoryler lui-même sur un seul acide aminé ([annexe XIV.A](#)). La kinase ATM a une troisième corde à son arc : elle contribue à entretenir les télomères*, mais son action est inhibée par la protéine télomérique TRF2**.

****ATR.** *ATM- and Rad3-related protein kinase*. Protéine kinase* homologue* de l'ATM**. Comme cette dernière, l'ATR est activé par différents dommages infligés à l'ADN, et en particulier par les cassures* sb** et diverses lésions infligées par les radicaux oxydants. Les deux kinases ont des propriétés qui se complètent et se chevauchent largement ([annexe XIV.A](#)). Chez l'homme, l'inactivation partielle du gène *ATR* est associée au syndrome de Seckel, qui se traduit surtout par un retard de développement intellectuel et physique, conduisant au nanisme.

B

****Bax.** *Bcl-2-associated X protein*. Protéine capable de promouvoir la libération de divers facteurs pro-apoptotiques par les mitochondries ([annexe III.C.2](#), [C.4](#) et [C.7](#)). L'action de Bax est contrecarrée par les protéines BCL2** et Ku70**, qui forment des complexes avec elle.

****BCL2.** Produit du proto-oncogène* de même nom (*B-cell lymphoma protein 2*), dont l'activation intempestive peut contribuer à la transformation* des lymphocytes B en cellules tumorales ([annexe III.C.2](#), [C.4](#) et [C.7](#)). Ces cellules ne peuvent plus entrer en apoptose quand les circonstances l'exigent et prolifèrent de façon incontrôlée.

****BLM.** Gène dont l'inactivation provoque le syndrome de Bloom. La protéine BLM a une activité d'ADN hélicase*. Elle joue notamment un rôle dans l'entretien des télomères*, la réplication de l'ADN et la recombinaison homologue*.

****BRCA1.** Produit du gène suppresseur de tumeur* de même nom (*Breast Cancer susceptibility gene 1*), dont l'inactivation limitée à un seul allèle prédispose les femmes à souffrir de cancers du sein (*breast*) ou de l'utérus. La mutation se transmet de génération en génération. Curieusement, les hommes porteurs de la mutation n'ont qu'un risque faiblement accru de souffrir d'un cancer. Toutefois, les fœtus *BRCA*^{-/-} ne sont pas viables. La protéine BRCA1 remplit de multiples fonctions. Elle interagit avec plusieurs dizaines de protéines contrôlant la rotation du cycle cellulaire (ATM**, ATR**, CHK2, P300**, P53**, 53BP1**, RB**, E2F1** et diverses CDK**), la mitose, la recombinaison (Rad51**), l'apoptose (P53**) et la réparation de l'ADN (ATM**). Elle possède un domaine Ring qui lui confère une activité d'ubiquitine ligase*, et un domaine BRCT, qui lui confère une affinité pour certaines protéines phosphorylées.

Le gène *BRCA2* est également un suppresseur de tumeur. Son produit se lie à la protéine Rad51, qui intervient dans la recombinaison homologue. Les cellules *BRCA2*^{-/-} ne peuvent pas réparer par ce moyen les cassures* db** survenant dans leur ADN.



****CDC.** Protéines spécifiées par les gènes de même nom (*Cell Division Control*), initialement caractérisés par des mutations qui arrêtent les divisions cellulaires chez la levure. Il en existe plusieurs dizaines de variétés. Pour quelques-unes d'entre elles, un même sigle désigne une protéine de la levure et une protéine homologue* des animaux. Les CDC ont des structures et des fonctions très diverses. Par exemple, CDC2 est une protéine kinase* ; CDC20 est une sous-unité adaptatrice de l'ubiquitine ligase* APC** ([annexe XIII.B, E](#)) ; les trois variétés de CDC25 (A, B et C) sont des phosphatases, jouant chacune un rôle différent au cours du cycle cellulaire ([annexe XIII.B](#)).

****CDK. Cyclin-Dependent Kinase.** Sous-unité catalytique de diverses protéine kinases* dont l'activité est contrôlée par une sous-unité régulatrice, appelée cycline*. On a identifié une dizaine de CDK dans les cellules animales ([annexes XIII.B, XIII.C](#) et [XIV.B](#)).

****CDKI. CDK Inhibitor.** Inhibiteur de CDK. Les trois CDKI principaux sont les protéines P21, P27 et INK4a. Tous trois sont des suppresseurs de tumeur, pouvant bloquer le cycle cellulaire aux points R et T ([annexes XIII.C](#) et [XIV.C](#)).

****CETP. Cholesteryl Ester Transfer Protein.** Protéine capable de transférer le cholestérol* des HDL** aux LDL**, ce qui accroît la proportion de « mauvais » cholestérol dans le sang.

****clk. clock.** Groupe de gènes caractérisés chez *C. elegans*, dont l'inactivation perturbe le fonctionnement des horloges biologiques et ralentit le développement.

Cop1. *Constitutively photomorphogenetic protein 1*. Ubiquitine ligase découverte initialement chez les plantes. La protéine Cop1 a une action similaire à celle de MDM2** ([annexe XIV.A](#)). Elle est activée par la kinase ATM** et déclenche la dégradation de la protéine P53**. En retour, l'activité du gène *cop1* est stimulée par P53, ce qui crée une boucle de rétroaction qui contrôle la concentration intracellulaire de cette protéine.

****CTL.** *Catalase*. Enzyme convertissant le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène.

****cyr1.** *cyclic AMP requirement*. Gène de la levure spécifiant l'adénylate cyclase. Il est inclus dans le locus *cyr*, ainsi appelé parce que l'inactivation de l'un de ses éléments entraîne une dépendance vis-à-vis de l'AMP cyclique.



****daf.** *dauer formation defect*. Groupe de gènes de *C. elegans*, dont l'inactivation perturbe la formation des larves durables (*dauer larvae*, de l'allemand *Dauer*, qui signifie *durée*). Certains gènes de cette catégorie contrôlent également la longévité des adultes.

****db.** *double-brin*. État normal de l'ADN dans la cellule. Dans l'ADN db, deux filaments de polarité inverse (5' → 3' pour l'un ; 3' → 5' pour l'autre) s'enroulent côte à côte autour d'un axe commun, décrivant une double hélice dans l'espace. Les brins sont unis par appariements entre bases complémentaires*, stabilisés par deux ou trois liaisons hydrogène. La rupture des appariements par des moyens physiques ou chimiques (température ou pH élevé) provoque l'ouverture de la double hélice et la séparation des brins.

****DHEAS.** *Déhydroépiandrosterone Sulfate*. Forme circulante d'une hormone stéroïde sécrétée par le cortex surrénalien chez l'homme et les primates. Le DHEAS et son précurseur non sulfaté (la DHEA) peuvent être converties en androgènes chez les mâles ou en œstrogènes chez les femelles.

****DKC1.** *Dyskeratosis Congenita gene 1*. Gène du chromosome X humain spécifiant la dyskérine*.

****DMC1.** *Disrupted Meiotic cDNA clone 1*. Une des protéines eucaryotes qui présentent une homologie* de séquence avec la recombinaison* bactérienne RecA ([annexe VI.A](#)). DMC1 a plusieurs paralogues, dont Rad51**, Rad51B, Rad51C et Rad51D. Les protéines Rad51 et DMC1 ont des propriétés voisines. Elles se lient aux extrémités de l'ADN présentant une extrémité 3' saillante. La forme active de DMC1 est un octamère en forme d'anneau, qui entoure l'ADN.

****DNA-PK.** *DNA-dependent Protein Kinase*. Protéine kinase* activée par l'ADN. Cet enzyme comporte une sous-unité régulatrice, qui est le dimère Ku**. Elle intervient dans la réparation des cassures* db** dans l'ADN ([annexe VII.A](#)), ainsi que dans l'entretien des télomères*. Les souris dépourvues de cet enzyme (*dnapk^{-/-}*) souffrent de troubles immunitaires et sont hypersensibles au rayonnement ionisant (X et γ).

****DNMT1. DNA Methyltransferase 1.** Enzyme des cellules eucaryotes capable de fixer un groupement méthyle sur le carbone 5' des désoxycytosines faisant partie des courts palindromes CG/CG. Les mammifères possèdent deux autres transférases (DNMT3a et DNMT3b).

****dp. doublement de population.** Multiplication par deux de l'effectif cellulaire dans une culture, estimée en évaluant la dispersion imposée lors de chaque repiquage et la densité de la population parvenue à confluence. Le nombre de doublements (ΔD) est fourni par la relation :

$$\Delta D = \log (n_1/n_0) / \log 2,$$

où n_0 représente le nombre initial de cellules, et n_1 nombre final. En principe, ΔD équivaut au nombre de divisions accomplies par les cellules. Toutefois, cette mesure sous-estime le nombre des mitoses, parce que les cellules qui meurent ne sont pas comptabilisées.

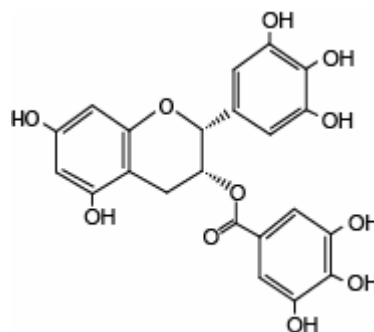


****E2F1.** Produit de l'oncogène* de même nom, découvert initialement dans des cellules humaines infectées par un adénovirus. La protéine E2F1 est un facteur de transcription* agissant sur le promoteur* E2 du virus. Mais elle est aussi présente dans les cellules non infectées, où elle participe à la régulation du cycle cellulaire, en relayant l'action du suppresseur de tumeur* RB** (*annexe XIV.B*). La protéine RB forme avec E2F1 un complexe qui la rend inactive. Quand elle est phosphorylée, elle libère E2F1, qui s'associe avec une autre protéine, appelée DP, pour stimuler l'activité de nombreux gènes. Pour ce faire, elle forme un complexe avec diverses histones acétylases*, telles que P300** et CBP. La protéine E2F1 appartient à une petite famille* de facteurs, dont certains (E2F1, E2F2, E2F3) stimulent la transcription, tandis que d'autres (E2F4, E2F5, E2F6) la répriment. Cependant, E2F1 peut agir à la fois comme activateur et comme répresseur de la transcription.

****E6-E6AP.** Ubiquitine ligase formée par le produit de l'oncogène E6 du papillomavirus 16 et de la protéine cellulaire E6AP.

****ECR. Ecdysone Receptor.** Récepteur nucléaire* de l'ecdysone* chez les insectes. La protéine forme un hétérodimère avec le produit du gène *ultraspiracle (usp)*, un autre membre de la même famille*, qui pourrait aussi servir de récepteur pour l'hormone juvénile (JH**). Les gènes *ecr* et *usp* sont exprimés dans toutes les cellules.

****EGCG. Épigallocatechine-3-Gallate.** Polyphénol* présent en abondance dans le thé vert. Il est formé par une molécule de gallate (trihydroxybenzoate), unie par une liaison ester à une molécule de gallocatéchine. Au total, l'EGCG porte huit fonctions alcool.



****eIF4F. *eukaryotic Initiation Factor 4F***. Facteur d'amorçage de la synthèse protéique, faisant partie d'un complexe réunissant plusieurs autres facteurs eIF4, la petite sous-unité du ribosome (40S), ainsi qu'un ARN de transfert particulier, qui transporte la méthionine. Le complexe interagit avec l'extrémité 5' des ARN messagers, qui porte une coiffe m⁷Gppp, fixée au cours du processus de maturation*.

****eNOS. *endothelial NO Synthase***. Enzyme catalysant la synthèse de monoxyde d'azote* (NO), à partir de L-arginine et d'oxygène, avec le NADPH comme fournisseur d'électrons, et la citrulline comme produit final. Il s'agit d'un enzyme de très grande taille, qui est en fait un dimère, dont chaque sous-unité comporte plus de 1000 acides aminés. Il n'en faut pas moins pour fabriquer un des produits biosynthétiques les plus petits que l'on connaisse (30 daltons). Chez les mammifères, l'enzyme existe sous plusieurs formes : endothéliale (eNOS), neuronale (nNOS) et inductible (iNOS).

***ERCC. Excision Repair Cross Complementation group).**

****Erk. *Extracellular signal-regulated kinase***. Variété de Map kinase** activée par les facteurs mitogènes ([annexe XXII.B, G et H](#)).

****ES (cellules). *Embryonic Stem cells***. Cellules souches* de souris obtenues par mise en culture d'embryons de stade blastocyste*. Ces cellules sont immortelles* et pluripotentes : quand on les injecte dans un autre blastocyste, elles peuvent s'intégrer à toutes les parties de l'embryon et même coloniser sa lignée germinale, donc se transformer en spermatozoïdes ou en ovules. Suivant les conditions de culture, les cellules ES demeurent pluripotentes ou se différencient en formant des amas inorganisés où l'on peut reconnaître plusieurs types de tissus.

****Est1. *Ever shorter telomere protein 1***. Protéine de la levure indispensable à l'entretien des télomères*. En son absence, les télomères raccourcissent et les cellules deviennent sénescents. La protéine Est2 est l'orthologue de la sous-unité TERT** de la télomérase des mammifères.

F

****FAD.** **Flavine Adénine Dinucléotide.** Molécule organique servant de transporteur d'électrons dans de nombreuses réactions d'oxydo-réduction cellulaires ([annexe XXI](#)). Le transporteur peut capter deux électrons et deux protons. Il passe alors sous forme réduite (FADH₂).

****FoxO.** **Forkhead box transcription factors of the O class.** Sous-famille de facteurs de transcription* appartenant à une famille* beaucoup plus vaste, initialement caractérisée chez la drosophile, grâce à une mutation (*fork head*) faisant apparaître des structures céphaliques dans l'intestin de l'embryon. Il existe au total 15 sous-familles de protéines Fox (FoxA, FoxB, FoxC, etc.). Les facteurs Forkhead possèdent un domaine* d'environ 110 acides aminés, qui se lie à l'ADN. La sous-famille FoxO inclut le produit du gène *daf16* de *C. elegans*, ainsi que les facteurs FoxO1, FoxO3, FoxO4 et FoxO6 de la souris. Le facteur FoxO3 inhibe la croissance des cellules, mais renforce leur résistance aux radicaux oxydants. Il peut être phosphorylé (notamment par la kinase PKB) ou acétylé (par la protéine P300**). La phosphorylation a pour effet de le retenir dans le cytoplasme, où il ne peut pas exercer son activité en tant que facteur de transcription ([annexe XXII.E, G et H](#)). Chez la drosophile, la phosphorylation par l'intermédiaire de la Map kinase JNK** a l'effet inverse : elle incite le paralogue de FoxO3 à rester dans le noyau. L'acétylation augmente ou diminue, suivant les cas, l'activité de FoxO3 en tant que facteur de transcription.

G

****Gap.** **GTPase activating proteins.** Protéines favorisant la conversion de la forme active de Ras** en forme inactive. Elles contiennent deux domaines* SH2** qui reconnaissent les motifs phosphorylés du récepteur INR** ([annexe XXII.B](#)).

****GFP.** **Green Fluorescent Protein.** Protéine d'une méduse (*Aequoria victoria*), qui émet une lueur verte quand elle est éclairée dans l'UV.

****GH.** **Growth Hormone.** Hormone de nature protéique sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse des vertébrés. Elle stimule la croissance de l'organisme.

****GHR.** **Growth Hormone Receptor.** Récepteur de l'hormone de croissance. Les souris dont les deux allèles de ce gène ont été invalidés (*ghr^{-/-}*) reproduisent le syndrome humain de Laron. Les personnes présentant ce syndrome souffrent de nanisme, d'obésité et d'hypercholestérolémie, mais leur longévité moyenne est égale ou même supérieure à celle des êtres humains normaux.

****GHRF.** **Growth Hormone Releasing Factor.** Hormone de nature protéique sécrétée par l'hypothalamus des vertébrés, qui stimule la libération de l'hormone de croissance par les cellules de l'hypophyse.

****gld1.** *Defective in germ line development 1*. Gène suppresseur de tumeur de *C. elegans* dont l'inactivation provoque une prolifération incontrôlée des cellules germinales femelles, qui finissent par rompre la gonade et envahir le corps.

****GluT.** *Glucose Transporters*. Protéines transmembranaires* transportant le glucose à travers la membrane plasmique ([annexe XXI.A](#)). Les mammifères possèdent au moins cinq types de transporteurs (GluT1 à GluT5), fonctionnant dans divers types de cellules. La variété GluT4 s'insère dans la membrane plasmique des cellules sensibles à l'insuline* (adipocytes, myocytes).

****GPCR.** *GTP binding Protein-Coupled Receptors*. Famille de récepteurs membranaires formés par des protéines « serpentines », ainsi appelées parce qu'elles traversent sept fois la membrane plasmique des cellules. Le prototype des récepteurs GPCR est la rhodopsine, qui capte les photons dans les cellules photosensibles. Les récepteurs de la famille perçoivent aussi différents signaux véhiculés par des peptides ou des protéines, et même par le glucose (chez la levure). Chaque récepteur est associé à un complexe de trois protéines G* (G α , G β et G γ), lié à la face interne de la membrane. Lorsqu'il est activé, le récepteur active (ou inactive) par l'intermédiaire de la protéine G α un enzyme, lui aussi lié à la membrane, qui peut faire apparaître à l'intérieur de la cellule un médiateur ou messenger secondaire. Un médiateur important est l'AMP cyclique (adénosine 3', 5'-monophosphate). Celui-ci est synthétisé à partir de l'ATP par l'adénylate cyclase, qui est elle-même activée par la protéine G α . L'AMP cyclique active notamment la protéine kinase A, ou PKA**.

****GRB2.** *Growth factor Receptor-Bound protein 2*. Protéine adaptatrice contenant un domaine* SH2**, qui reconnaît les motifs phosphorylés d'une protéine SHC** et forme avec elle un complexe recrutant le facteur d'échange Sos** ([annexe XXII.B](#)).



****HDL.** *High Density Lipoproteins*. Lipoprotéines de haute densité, formées par des apolipoprotéines* de type A1 ou A2 et des esters de cholestérol*, provenant de cellules mortes ou de cellules vivantes qui renouvellent les constituants de leurs membranes. Les HDL transportent le « bon » cholestérol, peu susceptible de favoriser le dépôt de plaques d'athérome.

****HeLa.** Cellules tumorales propagées dans les laboratoires du monde entier à partir d'un carcinome du col utérin, enlevé en 1951 à une jeune patiente de Baltimore, appelée **Henrietta Lacks**.

****HSF1.** *Heat Shock transcription Factor 1*. Facteur de transcription* capable de stimuler l'activité des gènes spécifiant plusieurs petites protéines de choc thermique (SHSP**). Le facteur se lie à de courtes séquences d'ADN (8 pb**) faisant partie des promoteurs* des gènes *shsp*

****HSP. *Heat Shock Proteins*.** Protéines dont la synthèse est fortement accrue dans les cellules soumises à des températures trop élevées. Les cellules eucaryotes en possèdent plusieurs variétés. Les petites protéines de choc thermique (SHSP**) ont comme fonction principale d'inhiber l'agrégation des protéines dénaturées. Les HSP60 et HSP70 servent de chaperons moléculaires, en ce sens qu'elles aident d'autres protéines à recouvrer ou acquérir leur conformation* native. Les chaperons de la classe HSP60 permettent aux protéines dénaturées de se replier correctement. Ils construisent des structures en forme de barrique, comportant huit sous-unités différentes, où les protéines tentent de retrouver leur conformation normale, grâce à des séries de dépliements et de repliements entraînés par l'hydrolyse de l'ATP. Les chaperons de la classe HSP70 agissent sur les protéines naissantes lorsqu'elles émergent des ribosomes. Les chaperons de la classe HSP90 activent certains enzymes, tels que la kinase PKB, et favorisent l'assemblage de diverses protéines comportant de nombreuses sous-unités, tels que la télomérase et les récepteurs nucléaires*. Le chaperon HSP90 des mammifères forme avec le facteur P23/SBA1 et d'autres protéines un complexe d'assemblage, quelquefois appelé *foldosome*.

****HTERT. *Human Telomerase Reverse Transcriptase*.** Sous-unité catalytique de la télomérase humaine.

****HTR. *Human Telomerase RNA*.** Sous-unité structurale de la télomérase humaine.



****IGF. *Insulin-like Growth Factors*.** Facteurs de croissance* apparentés à l'insuline* ([annexe XXII.B](#)). Les mammifères possèdent deux IGF. L'IGF1 (ou somatomédine) relaie l'action de l'hormone de croissance chez l'adulte et agit sur différents tissus. L'IGF2 stimule le développement du placenta.

****IGF1R. *IGF1 Receptor*.** Récepteur de l'IGF1**, une des trois variétés principales d'INR** chez les vertébrés ([annexe XXII.I](#)). Il comporte deux sous-unités α et deux sous-unités β . Chacune des sous-unités dérive d'un précurseur commun, qui est coupé en deux fragments.

****ILP. *Insulin-Like Peptides*.** Peptides apparentés à l'insuline* ([annexe XXII.J](#)). Il en existe près de 40 variétés chez *C. elegans*, sept chez la drosophile (ILP1 à ILP7), et une dizaine chez les mammifères, dont l'insuline elle-même et deux facteurs de croissance* (l'IGF1** et l'IGF2**).

****Indy. *I'm not dead yet*.** Gène dont une mutation à caractère dominant prolonge la vie des drosophiles.

****INK4a. Inhibitor of CDK4 protein a.** Suppresseur de tumeur* qui renforce l'action de la protéine RB**, en inhibant l'activité du complexe cycline D-CDK4. Le gène *INK4a* est inactivé dans les cellules de nombreuses tumeurs humaines (mélanomes, carcinomes). La protéine INK4a est quelquefois appelée P16, par référence à sa masse (± 16 kDa**). Elle a plusieurs paralogues* chez l'homme et la souris : INK4b (P15), INK4c (P18) et INK4d (P19). Toutes les protéines de cette famille* sont des CDKI ** ([annexe XIV.B](#)). En se liant à la kinase CDK4, la protéine INK4a y induit un changement de conformation qui l'empêche de s'associer à la cycline D. Le gène *INK4a* contient l'information nécessaire pour construire une seconde protéine (Arf**), dont la séquence diffère totalement ([annexe XV.C](#)). Chez l'homme, les gènes *INK4a/ARF* et *INK4b* font partie d'un locus compact, porté par le chromosome 9.

****INR. Insulin/IGF-1 Receptor.** Récepteur des cellules animales activé par l'insuline* ou l'IGF1** ([annexe XXII.B, C, E et I](#)).

****INS7. Insulin-like peptide 7.** Un des nombreux peptides apparentés à l'insuline* (ILP**) que sécrètent les cellules de *C. elegans*.

****IR. Insulin Receptor.** Récepteur de l'insuline*, une des trois variétés principales d'INR** chez les vertébrés.

****IRS. Insulin Receptor Substrate.** Famille* de protéines qui sont des cibles du récepteur INR**.

****isp1. iron sulfur protein 1 gene.** Gène spécifiant une protéine intégrée au complexe III de la chaîne respiratoire. Elle contient un complexe Fe-S, dont l'ion fer passe de la forme oxydée (Fe^{3+}) à la forme réduite (Fe^{2+}) quand il capte un électron.



****JH. Juvenile Hormone.** Hormone sécrétée par les corps allates des insectes. Sa structure varie quelque peu d'un groupe d'insectes à l'autre. Elle est construite à partir de trois unités isoprène (C_5H_8). Il s'agit donc d'un composé hydrophobe. L'hormone de la drosophile contient une fonction carboxyméthyle ($-COOCH_3$) terminale et deux fonctions époxy, créées par deux atomes de carbone unis directement, ainsi que par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène. L'hormone remplit de multiples fonctions, qui concernent notamment la croissance et la métamorphose de la larve, l'entrée en diapause et la reproduction de l'adulte, le comportement migratoire chez les espèces qui se déplacent à longue distance, et la détermination des castes chez les espèces sociales (fourmis, termites).

****JNK. Jun N-terminal kinase.** Variété de Map kinase** activée par le stress. La kinase JNK phosphoryle la protéine c-Jun sur des acides aminés proches d'une de ses extrémités ([annexe XXII.B et H](#)).

K

**** kb. kilobases.** Unité de longueur des acides nucléiques, correspondant à 10^3 pb** dans l'ADN ou à 10^3 bases dans l'ARN.

**** kDa. kilodalton.** Unité de masse des macromolécules, équivalant approximativement à celle de 1000 protons. Dans les protéines, un kDa correspond à peu près à la masse de neuf acides aminés.

****kri1. *krev-1 interaction trapped gene 1*.** Gène aussi connu sous le nom de *CCM1*, parce son inactivation chez l'homme provoque des malformation cérébrales de type caverneux. La fonction de la protéine Kri1 reste mal connue. Elle comporte des répétitions de type ankyrine (comme la tankyrase), qui constituent des sites d'interaction entre protéines.

****Ku70.** Acronyme désignant un antigène (Ku) reconnu par les anticorps produits par certains patients atteints d'une maladie auto-immune. Le suffixe 70 se réfère à la masse approximative de la protéine, exprimée en kDa**. La protéine Ku70 remplit au moins trois fonctions. Elle protège les cellules contre l'apoptose en séquestrant la protéine BCL2**. Elle s'associe avec une protéine un peu plus grosse (Ku80, aussi appelée Ku86) pour former des complexes en forme d'anneau qui participent à la réparation des cassures* db** dans l'ADN, en se liant aux extrémités libres de celui-ci (*annexe VII.A*). Les dimères Ku contribuent également à l'entretien des télomères*, en coopération avec la protéine TRF1**. Les souris dépourvues de protéine Ku 70 ou Ku80 (*ku70^{-/-}* ou *ku80^{-/-}*) souffrent d'un retard de croissance, de troubles immunitaires et sont hypersensibles au rayonnement ionisant (X et γ).

L

****Lap2 α . *Lamina-associated polypeptide 2 α* .** Protéine associée à l'enveloppe nucléaire. Chez les mammifères, il existe trois versions de Lap2 (α , β et γ), spécifiées par un même gène, grâce à un processus d'épissage différentiel de l'ARN pré-messager. La plus longue (α) forme un complexe avec les lamines* A/C et le suppresseur de tumeur* RB**, qu'elle retient dans le noyau et protège contre la destruction par le protéasome.

****LDL. *Low Density Lipoproteins*.** Lipoprotéines de faible densité, qui sont les principaux transporteurs de cholestérol* dans le sang. Elles associent une seule molécule d'ApoB100** à de nombreuses molécules de cholestérol d'origine endogène, estérifié ou non. Les LDL transportent le « mauvais » cholestérol, favorisant le dépôt de plaques d'athérome. Les individus ne possédant pas de récepteur fonctionnel pour les LDL souffrent d'athérosclérose* dès le plus jeune âge et meurent prématurément d'infarctus.

****lin. *Lineage abnormal mutation*.** Groupe de gènes de *C. elegans*, dont l'inactivation perturbe le développement de l'embryon ou la croissance de la larve. Certaines cellules adoptent un mode de division ou de différenciation incorrect.



****MAD1.** Acronyme désignant un gène dont le produit est capable de former avec Max** un complexe (Mad-Max) qui se comporte comme répresseur de transcription.

****Map kinases** ou **Map K. Mitogen activated protein kinases.** Dans les cellules eucaryotes, kinases terminales d'une voie de transmission ouverte par différents types de signaux extracellulaires, ainsi que par le stress. Il existe plusieurs types de Map kinases, capables de phosphoryler de nombreux substrats, et en particulier les facteurs de transcription* AP1** et Myc** (*annexe XXII.B, C, E, G et H*).

****Max.** Acronyme formé par dissonance avec Myc**, désignant une protéine qui forme avec ce facteur un complexe (Myc-Max) qui active la transcription. La protéine Max reconnaît dans le promoteur* des gènes la séquence palindromique CACGTG/CACGTG (aussi appelée boîte E). Deux séquences de ce type sont présentes dans le promoteur du gène *HTERT***.

****Mb. Mégabase.** Unité de longueur de l'ADN, correspondant à 10^6 pb**.

****MCM. Minichromosome Maintenance protein complex.** Hélicase* participant à la séparation des brins de l'ADN en cours de réplication. La forme active est un double hexamère entourant l'ADN db. Elle propage les fourches de réplication dans les deux sens et réclame pour fonctionner la fourniture d'énergie sous la forme d'ATP.

****MDM2.** Produit de l'oncogène* *mdm2* (*murine double minute gene 2*), découvert dans des fibroblastes* transformés de souris, qui en portaient de nombreux exemplaires sur des minichromosomes. La protéine MDM2 possède plusieurs fonctions. C'est avant tout une ubiquitine ligase* contenant un domaine Ring (*annexe X.A*). Elle agit sur plusieurs cibles, dont elle-même et P53** (*annexe XIV.A*). Elle peut aussi promouvoir la destruction par le protéasome de certaines protéines telles que RB, sans recourir à son activité d'ubiquitine ligase. MDM2 peut encore se lier à P53 et inhiber son fonctionnement. Elle est soumise à de nombreuses régulations. Sa synthèse est stimulée par P53. Elle est une cible pour les kinases ATM** et PKB**. La phosphorylation par la kinase ATM rend MDM2 moins apte à reconnaître et à détruire P53. La phosphorylation par la kinase PKB a l'effet inverse : elle permet à MDM2 de pénétrer dans le noyau, où elle peut ubiquitiner P53. Suivant le nombre d'unités d'ubiquitine reçues, P53 migre dans le cytoplasme, ou est détruite par le protéasome. Enfin, MDM2 peut être sumoylée ou neddylée, ce qui a des effets contradictoires sur ses propriétés (*annexe X.C et X.E*).

****MEN1. Multiple Endocrine Neoplasia type 1.** Gène suppresseur de tumeur*, dont l'inactivation, à caractère dominant, provoque différents cancers des glandes endocrines ou exocrines, et en particulier du pancréas, de l'hypophyse et de la parathyroïde. La protéine Men1 (aussi appelé ménine) empêche de fonctionner plusieurs facteurs de transcription*, dont AP1**.

****mev1. methyl viologen sensitive gene 1.** Gène de *C. elegans* dont l'inactivation rend l'animal sensible au méthyl viologène, aussi appelé paraquat.

****MKRN1. Makorin Ring finger protein 1.** Ubiquitine ligase* des mammifères ayant comme cible la sous-unité catalytique (TERT**) de la télomérase, ce qui condamne celle-ci à être détruite par le protéasome*.

****MORF4. Mortality Factor from chromosome 4.** Gène dont le produit peut rendre mortelles certaines cellules immortalisées.

****MPF. Meiosis-Promoting Factor.** CDK** découverte chez la grenouille *Rana pipiens*, où elle provoque la reprise de la méiose dans les oocytes arrêtés en prophase de la première division. Par la suite, on s'est aperçu que le MPF déclenche aussi l'entrée en mitose des cellules somatiques ([annexes XIII.B, XIII.C, XIII.D, XIII.E](#) et [XIV.B](#)).

****MRE11.** Protéine spécifiée par le gène de même nom (**Meiotic Recombination defective gene 11**). Une mutation dans le gène *mre11* de la levure perturbe la recombinaison. La protéine MRE11 fait partie du complexe MRN** ([annexes VI.A](#) et [VII.A](#)). Elle a une activité d'exonucléase* 3' → 5', ce qui peut paraître paradoxal, puisque le complexe MRN raccourcit les molécules d'ADN db dans le sens 5' → 3', créant ainsi des extrémités 3'-saillantes. L'inactivation partielle du gène *MRE11* humain provoque le syndrome **ATLD (Ataxia Telangectasia-Like Disorder)**. Les patients *MRE11*^{±/±} sont prédisposés à souffrir de cancers du sang (leucémies, lymphomes). Les souris *mre11*^{-/-} ne sont pas viables.

****MRN.** Complexe formé par trois protéines (**MRE11****, **Rad50**** et **NBS1****), qui interviennent dans trois processus importants : la recombinaison homologue, la réparation des cassures* db** dans l'ADN et l'entretien des télomères* ([annexes VI.A](#) et [VII.A](#)). Le complexe est capable de raccourcir les molécules d'ADN grâce à son activité de nucléase. Elle peut aussi promouvoir deux opérations apparemment contradictoires : la séparation des deux brins de l'ADN, grâce à ses propriétés d'hélicase*, et la réassociation des brins séparés.

****mth. mathuselah** (Mathusalem). Gène dont l'inactivation partielle prolonge la vie des drosophiles.

****MTP. Microsomal Transfer Protein.** Protéine du réticulum endoplasmique participant à l'assemblage de certaines lipoprotéines, et notamment des chylomicrons et des VLDL. Elle favorise l'insertion de l'APOB** et des triglycérides dans ces particules.

****MTR. Mouse Telomerase RNA.** Sous-unité structurale de la télomérase de souris.

****MTERT. Mouse Telomerase Reverse Transcriptase.** Gène spécifiant la sous-unité catalytique de la télomérase de souris.

****Myc.** *Avian myelocytomatosis virus gene*. Produit d'un oncogène* découvert dans des cellules de poulet infectées par un virus qui cancérisse les myélocytes (cellules mères des leucocytes). Le produit du proto-oncogène* correspondant est un facteur de transcription* agissant sous la forme d'un hétérodimère avec Max** et un troisième facteur (*annexe XIV.B, C et D*). Sa synthèse est stimulée par divers facteurs de croissance*. La protéine Myc a une durée de vie assez courte, car elle est rapidement dégradée par le système ubiquine-protéasome*.



****NAD.** Nicotinamide Adénine Dinucléotide. Molécule organique remplissant plusieurs fonctions dans le cytoplasme et le noyau des cellules eucaryotes. Dans le cytosol* et les mitochondries, le NAD transporte les électrons échangés lors de nombreuses réactions d'oxydo-réduction intégrées à la glycolyse, au cycle de l'acide citrique et à la dégradation des acides gras. Au cours de ces réactions, le NAD passe alternativement de la forme oxydée (NAD) à la forme réduite (NADH), qui transporte deux électrons et un proton. Dans le noyau, le NAD fournit un groupement ADP-ribose aux Parp** qui les transfèrent à diverses protéines. Il accepte aussi le groupement acétyle enlevé à différentes protéines par la sirtuine (*annexe XXIII*). Les deux dernières réactions entraînent la destruction de la molécule.

****NBS1.** Protéine (aussi appelée nibrine) spécifiée par le gène qui est muté chez les personnes atteintes d'un syndrome (*Nijmegen Breakage Syndrome*), dont les manifestations ressemblent à celles de l'ataxie-télangiectasie (causée par une mutation dans le gène *ATM***). Ces manifestations consistent surtout en des bris de chromosomes. La protéine NBS1 fait partie du complexe MRN** (*annexe VII.A*). Chez les mammifères, elle remplit une fonction essentielle, car les souris *nbs1^{-/-}* ne sont pas viables.

****NFX1.** *Nuclear Factor which binds to the X1 box*. Facteur de transcription* qui réprime les gènes *MHC (Major Histocompatibility Complex)* de classe II, en se liant à la boîte X1, une séquence de 14 pb**, située dans les promoteurs* de ces gènes. Le facteur existe sous deux formes, créées par épissage différentiel (*annexe XV.C*) : une forme longue (NFX-123), qui comporte 1120 acides aminés, et une forme courte (NFX-91), qui n'en comporte que 833. La première forme active le gène *HTERT***, en synergie avec le facteur Myc**, tandis que la seconde le réprime.

****NMNAT1.** Nicotinamide Mononucléotide Adénylyltransférase 1. Enzyme catalysant dans le noyau des cellules des mammifères la synthèse du NAD** à partir du nicotinamide mononucléotide, ou NMN (*annexe IX.B*).



P21.** Protéine caractérisée par sa masse, exprimée en kDa**. Cette protéine est le produit du gène suppresseur de tumeur* *CIP1* (aussi appelé *WAF1*). Elle est capable de bloquer le cycle cellulaire aux points de contrôle R et T. C'est un CDKI** à large spectre, agissant sur les kinases cycline B-CDK1, cycline D-CDK4 et cycline E-CDK2. Elle inhibe aussi la réplication de l'ADN. Mais la kinase cycline D-CDK4 peut l'empêcher d'agir en se liant à elle. La synthèse de la protéine P21 est stimulée par P53**, mais cet effet est transitoire, car P21 a une durée de vie est très courte ([annexes XIII.C, XIV.A et XIV.B](#)).

****P27.** Produit du gène suppresseur de tumeur* *KIP1*. Comme P21**, la protéine P27 inhibe l'activité de la kinase cycline E-CDK2 et est elle-même inhibée par la kinase cycline D-CDK4. C'est un frein intégré au cycle cellulaire, que les facteurs cytostatiques, tels que P53**, ne peuvent pas mettre en action, contrairement à ce qui se passe pour P21 ([annexes XIII.C et XIV.C](#)).

****P38.** Map kinase activée par différents dommages infligés aux cellules, et notamment par les rayons UV et γ . Elle active directement et indirectement la protéine P53** et inhibe plusieurs CDK**. Elle tend donc à bloquer le cycle cellulaire ([annexe XIV.A et B](#)).

****P44.** Forme courte de la protéine P53**, amorcée à partir d'un codon de départ (AUG) interne. Cette forme est plus stable que la protéine complète, parce qu'elle est dépourvue de site d'interaction avec la coprotéase* MDM2**, qui ne peut donc pas déclencher sa destruction par le protéasome ([annexe XVI.E](#)).

****P53.** Suppresseur de tumeur* remplissant une fonction pro-apoptotique chez les nématodes et les insectes ; une fonction cytostatique et une fonction pro-apoptotique chez les mammifères. Le gène *P53* (aussi appelé *TP53*) est le suppresseur de tumeur le plus fréquemment muté chez l'homme. Lors de sa découverte (en 1979), il a été considéré comme un proto-oncogène*, jusqu'à ce que son pouvoir anti-transformant soit reconnu (vers 1990). Une mutation dans un allèle de *P53*, transmise par la lignée germinale, provoque le syndrome de Li-Fraumeni, caractérisé par l'apparition précoce de différents types de cancers. La protéine P53 est avant tout un activateur de transcription. Elle est normalement localisée dans le noyau, mais elle peut aussi agir dans le cytoplasme. Sa forme active est un tétramère. Elle se lie à l'ADN des gènes dont elle contrôle la transcription au niveau de deux motifs décarnériques, séparés par un intervalle de 0 à 13 pb**.

****P63.** Protéine paralogue* de P53**, présente chez les vertébrés. Son organisation ressemble à celle P53, mais elle est plus longue. Contrairement à P53, P63 ne semble pas être un suppresseur de tumeur*, car elle est rarement mutée dans les cellules cancéreuses. Toutefois, elle renforce, comme le fait P53, l'activité des gènes *mdm2*** et *p21***. Comme P53 également, elle peut déclencher l'apoptose en stimulant la transcription du gène *bax***. Apparemment, elle joue un rôle essentiel pour le maintien de l'intégrité de l'information génétique dans la lignée germinale, puisqu'elle oblige à se suicider les oocytes dont l'ADN a été endommagé. Ces cellules risquent de subir de tels dommages parce qu'elles restent longtemps bloquées en prophase de la première division méiotique.

****P66.** L'un des produits du gène *shc1*** chez la souris. La protéine P66 suscite la formation de peroxyde d'hydrogène dans les mitochondries.

****P73.** Protéine paralogue* de P53** et de P63**. Cette protéine possède la même organisation que P63, mais elle est encore plus longue. Ce n'est pas non plus un suppresseur de tumeur*. Elle peut déclencher l'apoptose indépendamment de P53, en réponse aux dommages infligés à l'ADN.

****P130.** L'un des protéines paralogues* de RB** chez l'homme et la souris, l'autre étant P107. Les protéines P107 et P130 ont des fonctions semblables à celles de RB. Comme cette dernière, elles se lient à des facteurs de transcription* de la famille* E2F**. Toutefois, les gènes *p107* et *p130* ne peuvent pas entièrement se substituer à *rb*, car les souris *rb^{-/-}* ne sont pas viables. Les homozygotes *p107^{-/-}* ou *p130^{-/-}* sont viables et normales. Mais les doubles mutants *p107^{-/-}; p130^{-/-}* meurent peu après la naissance.

****P300.** Enzyme capable, comme son homologue* le plus proche (la protéine **CBP**, pour **CREB-Binding Protein**), de fixer des groupements acétyle sur différents substrats, et notamment sur les histones*, P53**, FoxO3** et Ku70**. En modifiant la structure des histones dans la chromatine*, elle coopère avec différents facteurs (P53, E2F1**) pour stimuler la transcription des gènes cibles de ces facteurs. En fait, la protéine P300 collabore avec P53 de deux manières : elle stimule son activité et rend plus accessible à l'appareil de transcription l'ADN enfoui dans la chromatine. L'acétylation de P53 est renforcée par le suppresseur de tumeur PTEN. Elle tend à inhiber la prolifération des cellules, tandis que celle de FoxO3 a plutôt l'effet contraire. En revanche, l'acétylation de P53 et celle de Ku70 concordent à promouvoir l'apoptose ([annexes XIV.A, XIV.A, XIV.C, XIV.D, XVI.A, XVI.G, et XVI.H](#)).

****Parp.** Poly(ADP-ribose) polymérase. Enzymes dont la fonction consiste à transférer des groupements d'ADP-ribose à diverses protéines, dont elles-mêmes.

****pb.** paire de bases. Dans l'ADN db**, groupe de deux bases complémentaires* (A-T ou G-C) situées en regard sur chacun des brins, et unies par des liaisons hydrogène.

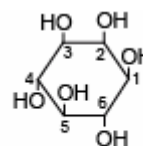
****PDCD4** (*Programmed Cell Death Protein 4*). Suppresseur de tumeur inhibant la synthèse protéique en agissant sur le facteur d'amorçage eIF4A**.

****PK1. Phosphoinositide-Dependent Kinase 1.** Protéine kinase* dont l'activité dépend de la présence d'un PIP** phosphorylé sur son carbone n° 3, tel que le PIP3 ([annexe XXII.B](#)).

****PGC1α. PPAR Gamma Coactivator 1α.** Facteur défini à l'origine comme adjuvant du récepteur nucléaire PPARγ**. En réalité, son spectre d'action est beaucoup plus large. Le facteur PGC1α contrôle de multiples façons le métabolisme des cellules, en particulier dans le foie. Il réprime notamment les gènes de la glucokinase et de la pyruvate kinase (deux enzymes de la glycolyse), mais active celui de la phosphoénolpyruvate carboxykinase (un enzyme clé de la voie de synthèse du glucose). Le facteur stimule également la production de chaleur dans le corps adipeux* brun de la souris en renforçant la synthèse de la protéine UCP1**. Il est lui-même activé par le froid et par la sirtuine, qui enlève les groupements acétyle qui inhibent son fonctionnement.

****PI3K. Phosphoinositide 3-Kinases.** Famille* de kinases capables de phosphoryler les PIP** dont le carbone n° 3 est libre. Toutes les PI3K comportent une sous-unité catalytique et une sous-unité régulatrice. Il en existe trois sous-familles principales. Les PI3K kinases de classe I contrôlent de nombreux mécanismes en activant la kinase PKB ([annexe XXII.B](#)). Elles stimulent la croissance et la prolifération cellulaires lorsque l'apport en éléments nutritifs est suffisant. La kinase PI3K de classe III stimule l'autophagie en cas de privation, ce qui conduit les cellules à réduire leur volume en digérant leur propre substance ([annexe IV.D](#)).

****PIP. Phosphatidyl Inositol Phosphates.** Lipides membranaires dont la partie hydrophobe, intégrée dans la bicouche lipidique, est formée par deux chaînes comportant de nombreux groupements méthylène (-CH₂-), et dont le pôle hydrophile, en contact avec la phase aqueuse, est le phosphoinositol. Il existe six variétés de PIP : deux PIP1, trois PIP2 et un PIP3. Les PIP1 sont phosphorylés sur le carbone 4 ou le carbone 5 de l'inositol ; les PIP2, sur les carbones 3 + 4, 3 + 5 ou 4 + 5 ; le PIP3, sur les carbones 3 + 4 + 5 ([annexe XXII.B et C](#)).



Structure de l'inositol

****pit1. pituitary-specific transcription factor 1.** Gène de la souris spécifiant un facteur de transcription* qui stimule le développement de l'hypophyse. Une mutation de ce gène, découverte en 1929 par George Snell, réduit la taille des animaux, mais prolonge leur vie. Les souris naines de Snell (*pit1*^{-/-}) deviennent obèses en vieillissant.

****PKA. Protéine Kinase A.** Protéine kinase* activée par l'AMP cyclique. Elle présente une faible similitude de séquence avec la kinase PKB**. L'enzyme comporte deux sous-unités régulatrices et deux sous-unités catalytiques. Son activité dépend de la voie de transduction* GPCR**. La kinase contrôle l'activité de certains gènes en modifiant divers facteurs de transcription. Chez la levure, elle réprime de nombreux gènes dont le promoteur contient un ou plusieurs éléments **STRE (Stress Responsive Elements)**, de séquence CCCCT/AGGGG.

****PKB. Protéine Kinase B.** Protéine kinase* cytosolique* spécifiée par le proto-oncogène* de même nom. Chez la levure, elle perçoit la concentration de glucose dans le milieu nutritif. Chez les animaux, elle transmet à l'intérieur des cellules les ordres véhiculés par différents types de signaux extracellulaires ([annexe XXII.B, C, D, E, G, H et I](#)).

****Pot1. Protection of telomeres protein 1.** Protéine se liant à la queue sb** des télomères*. Les êtres humains possèdent un seul gène *POT1*, tandis que les souris en possèdent deux (*pot1a* et *pot1b*). Les deux protéines Pot1 n'ont pas tout à fait les mêmes fonctions. Ainsi, les foetus *pot1a*^{-/-} meurent dès le début de la gestation, tandis que les souris *pot1b*^{-/-} sont viables et fertiles.

****PPARγ. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ.** Facteur de transcription* appartenant à la famille* des récepteurs nucléaires*. Son activité est indispensable à la différenciation des préadipocytes en adipocytes. Le facteur PPARγ stimule également la lipogenèse* dans les adipocytes différenciés ([annexe XXII.C, E et F](#)).

****PQN. Prion-like Q/N-rich domain-bearing proteins.** Vaste famille de protéines jouant le rôle de chaperons moléculaires, comme les protéines HSP**. Ces protéines possèdent un domaine riche en glutamine (Q) et en asparagine (N). Elles aideraient les protéines du réticulum endoplasmique à se replier correctement.

****prop1. prophet of pit1.** Gène de fonction similaire à celle de *pit1***. Les souris portant deux allèles mutés de ce gène (*prop1*^{-/-}) souffrent du syndrome d'Ames, semblable à celui de Snell.

****PTEN. (Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten).** Gène suppresseur de tumeur*, qui peut provoquer des cancers du cerveau, de la vessie, de la prostate, de l'utérus et du sein quand il est inactivé ou perdu à la suite d'une délétion. Le gène *PTEN* est, après *P53***, un des suppresseurs de tumeur les plus fréquemment mutés chez l'homme. Une mutation transmise par la lignée germinale provoque plusieurs maladies héréditaires, dont la maladie de Cowden et le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. L'enzyme peut déphosphoryler le lipide membranaire PIP3** et peut être aussi certaines protéines, ce qui tend à fermer la voie PKB/Akt ([annexes XVI.H, XXII.B et XXII.I](#)). Il joue un rôle crucial au cours du développement, car les foetus de souris *pten*^{-/-} meurent in utero. La protéine PTEN interagit également avec l'acétylase P300**, ce qui a pour effet de maintenir élevé le taux d'acétylation de la protéine P53, donc de la rendre plus active.

****puc. pucker.** Gène de la drosophile spécifiant une phosphatase capable de déphosphoryler la Map kinase** JNK** (appelée Basket ou BSK chez cet animal), donc de fermer la voie de signalisation ouverte par différents types de stress (oxydatif*, thermique, osmotique).



****Rad50.** Protéine spécifiée par le gène de même nom (*radiation sensitive 50*). Une mutation dans le gène *rad50* de la levure altère l'aptitude des cellules à réparer les lésions infligées à leur ADN par les rayons X et les agents qui établissent des ponts entre les deux brins de l'ADN. La protéine Rad50 fait partie du complexe MRN** ([annexe VII.A](#)). C'est une ADN hélicase, capable de dérouler l'ADN db. Cette opération réclame la fourniture d'énergie, que l'enzyme obtient en hydrolysant l'ATP en ADP + P_i. Chez les mammifères, la protéine Rad50 remplit une fonction essentielle, car les souris *rad50*^{-/-} ne sont pas viables.

****Rad51.** Une des recombinases* paralogue* de DMC1**. Rad51 faciliterait la fixation de la protéine DMC1** sur l'ADN ([annexe VI.A](#)).

****Rap1.** *Repressor/activator protein 1*. Protéine se liant aux répétitions* télomériques par l'intermédiaire de TRF2**. Elle doit son nom au fait que la protéine orthologue* de la levure fonctionne à la fois comme répresseur et comme activateur de transcription. Chez les mammifères, la protéine Rap2 remplit une fonction essentielle, car les souris *Rap1*^{-/-} ne sont pas viables.

****Ras.** *Rat sarcoma*. Produit du premier oncogène* que l'on a identifié (en 1981). Il est homologue* d'une oncoprotéine* découverte précédemment dans un virus de rat susceptible de provoquer des tumeurs. Chez l'homme, il existe trois proto-oncogènes* *RAS* : *H-RAS* (*Harvey*), *K-RAS* (*Kirsten*) et *N-RAS* (*Neuroblastome*), qui sont étroitement apparentés. L'état de l'un de ces gènes est altéré dans plus d'un quart des tumeurs apparaissant chez l'homme. Les produits des gènes *RAS* sont des petites protéines G*, qui sont liées à la membrane plasmique, parce qu'elles portent une chaîne hydrocarbonée hydrophobe (le farnésyle). Ce sont des GTPases, capables de catalyser l'hydrolyse du GTP en GDP et P_i. Les oncoprotéines Ras fournissent en permanence une impulsion mitogène parce qu'une mutation leur a fait perdre leur activité GTPasique, si bien qu'elles ne se séparent plus du GTP et restent toujours actives ([annexe XXII.B](#)). La levure possède deux protéines Ras, qui font partie de la voie PKA**. Elles activent l'adénylate cyclase Cyr1**.

****Raptor.** *Regulatory associated protein of mTor*. L'une des protéines qui peut s'associer avec la kinase Tor**. Elle participe à l'activation de cet enzyme, notamment par les acides aminés ([annexe XXII.E](#)).

****RB.** Gène du rétinoblastome, tumeur de l'œil qui affecte environ 90% des enfants porteurs d'une mutation inactivant un allèle du gène *RB*. Ce gène est le premier suppresseur de tumeur* découvert chez l'homme (en 1986). Il spécifie une protéine nucléaire qui fonctionne comme répresseur de transcription, parce qu'elle empêche le facteur E2F1** de fonctionner ([annexe XIV.A, B et C](#)). La protéine RB intervient aussi dans la modification de certaines histones* de la chromatine*. Elle est inactivée par phosphorylation et détruite par le produit du proto-oncogène MDM2**. L'absence de gène *rb* fonctionnel provoque de graves perturbations de la mitose, génératrices d'aneuploïdies*.

****RET. Receptor Tyrosine kinase gene.** Oncogène* transmissible présent chez certaines personnes prédisposées à développer des cancers de la thyroïde.

****RNases. Ribonucléases.** Enzymes capables de dégrader l'ARN. Il en existe de nombreuses variétés. En général, leur cible est un ARN sb**. Mais ce n'est pas toujours le cas. Par exemple, la protéine Dicer et la RNase H coupent l'ARN db**. La RNase H détruit aussi la partie ribonucléique des hybrides ADN/ARN. Lors de la réplication de l'ADN, c'est elle qui élimine les amorces présentes dans les fragments d'Okazaki.

****rpd3. Reduced potassium dependency factor 3.** Gène spécifiant un enzyme découvert à l'origine chez la levure, où il contrôle la dépendance des cellules vis-à-vis du potassium. La protéine RPD3 est une histone* désacétylase*, qui modifie la conformation de la chromatine* et réprime certains gènes.



****S6K. S6 kinase.** Kinase activée par le facteur Tor**, qui peut elle-même phosphoryler la protéine S6, élément constitutif de la petite sous-unité (40S) du ribosome ([annexe XXII.E](#)). Les mammifères possèdent deux formes de la kinase S6K (S6K1 et S6K2).

****sb. simple-brin.** État transitoire de l'ADN créé par séparation de ses deux brins. L'ADN passe sous forme sb chaque fois qu'il doit être répliqué, transcrit ou recombinaison.

****SCF. Skp1-Cdc53/Cullin-F-Box protein.** Complexe de protéines fonctionnant comme ubiquitine ligase*, actif pendant tout le cycle cellulaire ([annexes X.A, X.C, XIII.B, XIII.C et XIII.D](#)). Une des sous-unités du complexe contient un domaine* Ring, qui manipule l'ubiquitine, tandis qu'une autre (la culline) active l'ensemble quand elle reçoit une marque sous la forme d'une chaîne de NEDD8. Le complexe SCF déclenche la destruction des cyclines* de phase G1 (D et E).

****sch9. Saccharomyces cerevisiae homologous gene 9.** Gène de la levure dont le produit est orthologue de kinase PKB des animaux.

****SGK1. Serum- and Glucocorticoid-inducible Kinase 1.** Protéine kinase* dont la synthèse est stimulée par différents stimulus, et en particulier par les hormones stéroïdes et par les facteurs de croissance* présents dans le sérum sanguin ([annexe XXII.B](#)). Elle est apparentée à la kinase PKB et agit de concert avec elle, mais son mode d'action diffère quelque peu. Comme PKB, la protéine SGK1 peut être phosphorylée par la kinase PDK1**.

****SH2. SRC Homology domain 2.** Domaine* d'environ 100 acides aminés présent dans l'oncoprotéine* SRC (*Sarcoma*), produit du gène transformant véhiculé par le virus du sarcome de Rous (*v-src*). Le domaine SH2 se retrouve dans diverses protéines participant à la transduction* des signaux extracellulaires. Il adopte une conformation* qui lui permet de se fixer sur les motifs phosphorylés que portent d'autres protéines ([annexe XXII.B](#)).

****SH3. 2. SRC Homology domain 3.** Domaine* d'environ 50 acides aminés présent dans l'oncoprotéine* SRC. Il ne présente aucune homologie* avec le domaine SH2. Le domaine SH3 se retrouve dans diverses protéines participant à la transduction* des signaux extracellulaires, ainsi que dans certaines protéines du cytosquelette. Il interagit avec les régions riches en proline de différentes protéines, telles que 53BP1 et 53BP2.

****SHC. SRC Homology domain 2-Containing proteins.** Famille* de protéines portant un domaine* SH2* et deux domaines d'homologie* avec le collagène. Les protéines SHC sont phosphorylées par les divers récepteurs membranaires activés par les facteurs de croissance* ([annexe XXII.B](#)). Chez la souris, la protéine SHC1 peut exister sous trois formes distinctes (P46, P52 et P66). Le produit primaire du gène *shc1* donne naissance par épissage différentiel à deux ARN messagers de longueurs différentes. L'ARN messenger court spécifie deux protéines de 46 et 52 kDa*, amorcées à partir de deux codons de départ (AUG) différents. L'ARN messenger long produit une protéine de 66 kDa (P66*), qui contient un domaine d'homologie avec le collagène, spécifié par un exon qui est éliminé dans l'ARN messenger court.

****SHSP. Small Heat Shock Proteins.** Petites protéines de choc thermique (16-40 kDa**) capables de maintenir la solubilité des protéines dénaturées, notamment par la chaleur. Elles les empêchent de former des agrégats et coopèrent avec d'autres HSP** pour favoriser le rétablissement de leur conformation* native.

****SIP1. Smad-Interacting Protein 1 gene.** Gène humain dont le produit interagit avec les protéines Smad, dont certaines sont phosphorylées par le récepteur de TGFβ**.

****sir2. silent information regulator gene 2.** Gène initialement caractérisé chez la levure, dont le produit réduit au silence certains sites chromosomiques, et en particulier l'organisateur nucléolaire* et les télomères*. La protéine Sir2 rend la chromatine* plus compacte en modifiant la structure des nucléosomes*, qui peuvent se lier plus étroitement les uns aux autres. Au niveau des télomères, les protéines Sir3, Sir4 et Ku** coopèrent avec Sir2 pour compacter la chromatine.

****Smurf2. Smad ubiquitination regulatory factor 2.** Facteur décrit à l'origine comme ayant une activité d'ubiquitine ligase* dirigée contre certains facteurs Smad, qui exécutent les ordres fournis par le récepteur de TGFβ**. En déclenchant la destruction de Smad, la protéine Smurf2 annule les ordres transmis par le récepteur.

****Sod. Superoxyde dismutases.** Enzymes capables de convertir l'anion superoxyde* et le radical* hydroxyperoxyde en molécules moins dangereuses (peroxyde d'hydrogène et oxygène).

****Sos.** Produit du gène *son of sevenless*. Ce gène tire son nom d'une mutation affectant la formation de l'œil chez la drosophile, et en particulier de la cellule phoréceptrice n°7 des ommatidies ([annexe XXII.B](#)).

****Stacs. *Sirtuin activating compounds***. Polyphénols d'origine végétale, capables d'activer la sirtuine. Tous comportent deux noyaux benzéniques portant un nombre variable de groupements hydroxyle.

****sun. *stunted***. Gène de la drosophile spécifiant deux peptides (SunA et SunB) de 60 et de 56 acides aminés, grâce à un processus d'épissage optionnel de l'ARN pré-messager. Le gène est porté par le chromosome X, de sorte que les mâles $sun^{-/Y}$ ne sont pas viables, tandis que les femelles hétérozygotes $sun^{+/-}$ le sont.

****SV40. *Simian Virus 40***. Virus oncogène* capable de transformer les cellules des primates.



****TIF-IA (*Transcription Initiation Factor IA*)**. Facteur de transcription activé par la kinase Tor**, capable de stimuler la synthèse des ARN ribosomiques 28S, 18S et 5,8S par l'ARN polymérase I*.

****TGFβ. *Transforming Growth Factor β***. Famille de facteurs de croissance* et de différenciation, comprenant une trentaine de membres chez les vertébrés. Ce sont des médiateurs locaux, diffusant à peu de distance. Suivant les types de cellules et leur état, ils peuvent stimuler ou inhiber les mitoses, stimuler ou inhiber la formation de tumeurs. Ils peuvent aussi favoriser la formation des os ou de la matrice extracellulaire*, ou encore exercer un pouvoir attractif sur les cellules mobiles. Le récepteur de TGFβ est une protéine transmembranaire*, comme celui des IGF**. Il possède une activité de sérine/thréonine kinase qui a pour cibles différents facteurs de la famille* **Smad** (acronyme formé par contraction à partir de **Sma** et de **Mad**). Ces derniers s'associent avec un autre membre de la famille (Smad4), qui se comporte comme un médiateur commun. Ils pénètrent dans le noyau, où ils activent la transcription de plusieurs gènes.

****Tin2. *TRF1-interacting nuclear protein 2***. Protéine se liant aux répétitions* terminales de l'ADN par l'intermédiaire de TRF1**et de TRF2**. Elle peut aussi former un complexe ternaire avec TRF1 et la tankyrase*, et empêcher celle-ci de modifier TRF1. Chez les mammifères, la protéine Tin2 remplit une fonction essentielle, car les souris $Tin2^{-/}$ ne sont pas viables.

****Tor. Target of rapamycin.** Protéine kinase* (aussi appelée Frap, Raft ou Rapt) qui contrôle la croissance, la différenciation et la prolifération cellulaires, ainsi que l'autophagie et l'angiogenèse ([annexe XXII.E](#) et [F](#)). Elle agit sous la forme d'un complexe avec trois autres protéines, dont Raptor**. Le complexe Tor-Raptor stimule la synthèse des protéines et des ribosomes, ainsi que l'adipogenèse quand les cellules se trouvent dans des conditions favorables, parce qu'elles reçoivent suffisamment d'éléments nutritifs ou sont exposées à des facteurs de croissance*. Dans les mêmes conditions, la kinase Tor inhibe l'autophagie en activant la protéine ATG1. Son action est stimulée par les acides aminés, mais contrecarrée par la rapamycine, un fongicide produit par la bactérie du sol *Streptomyces hygroscopicus*, que l'on emploie comme médicament immunosuppresseur, destiné à combattre le rejet des greffons lors des transplantations d'organes. La rapamycine inhibe la phosphorylation de la kinase S6K1** (une cible de Tor) et de la protéine ribosomique S6 (une cible de S6K1), ce qui a pour effet de ralentir la synthèse protéique. En tant qu'immunosuppresseur, la rapamycine bloquerait la multiplication des lymphocytes, en ralentissant la synthèse de certaines protéines qui contrôlent la rotation du cycle cellulaire.

****TPP1.** Sigle formé à partir des initiales de trois autres sigles désignant la même protéine : Tint1, Pip1 et Ptop. La protéine TPP1 est capable de se lier aux répétitions* terminales de l'ADN par l'intermédiaire de Pot1**.

****TR. Telomerase RNA.** Sous-unité structurale de la télomérase.

****TRF1. Telomere Repeat Factor 1.** Protéine se liant aux répétitions* terminales de l'ADN. Elle inhibe l'action de la télomérase en contribuant à maintenir les télomères* sous forme inaccessible (en lasso). La protéine peut interagir avec de nombreuses protéines, dont le dimère Ku**, Tin2** et la tankyrase*, qui lui fait perdre son affinité pour l'ADN. Chez la souris, la protéine TRF1 remplit une fonction essentielle, car les animaux *trf1*^{-/-} ne sont pas viables.

****TRF2. Telomere Repeat Factor 2.** Protéine se liant aux répétitions* terminales de l'ADN, ainsi qu'aux cassures db survenues accidentellement dans l'ADN. Elle contribue avec TRF1** à maintenir les télomères* sous forme inaccessible, ce qui empêche d'agir les enzymes qui pourraient les allonger, les raccourcir ou les faire fusionner. Elle inhibe la réparation des cassures db ([annexe VII.A](#)) et les recombinaisons qui peuvent se produire au sein des télomères. Comme TRF1, TRF2 peut interagir avec de nombreuses protéines, dont Tin2**, Rap1**, Apollo, WRN** et BLM**. La protéine TRF2 remplit une fonction essentielle, car les souris *trf2*^{-/-} ne sont pas viables.

U

****UCP. *Uncoupling Proteins***. Protéines insérées dans la membrane mitochondriale qui découplent la respiration et la production d'ATP dans les cellules du corps adipeux* brun des petits mammifères. Elle agissent en rendant la membrane interne des mitochondries perméable aux protons. La différence de pH et de potentiel ($\Delta\psi$) que le flux d'électrons entretient entre l'intérieur et l'extérieur des mitochondries n'est plus maintenue. Les mitochondries ne produisent pas d'ATP, mais uniquement de la chaleur. Chez la souris, il existe trois protéines UCP, appelées UCP1, UCP2 et UCP3. Des orthologues* de UCP2 et UCP3 ont été identifiées chez l'homme. Elles jouent un rôle dans la régulation du métabolisme énergétique et dans la biogenèse des mitochondries.

****UPA. *Urokinase-type Plasminogen Activator***. Protéase capable de déclencher une cascade de protéolyses, en convertissant le plasminogène (une protéine du plasma sanguin) en plasmine, une autre protéase à plus large spectre.

W

****WRN**. Gène dont les deux allèles sont mutés chez les personnes souffrant du syndrome de **Werner**. La protéine WRN est une ADN hélicase* qui intervient notamment dans l'entretien des télomères*, la réplication de l'ADN et la recombinaison homologue*.

X

****XRCC3**. Protéine spécifiée par le gène de même nom (***X-Ray Cross Complementation group 3***), appartenant au groupe de complémentation 3, défini par des expériences de fusion entre fibroblastes* humains et fibroblastes de hamster incapables réparer leur ADN endommagé par les rayons X. La protéine XRCC3 forme avec la protéine Rad51C** un complexe qui intervient dans une étape cruciale de la recombinaison homologue*, consistant à résoudre les jonctions de Holliday ([annexe VI.A](#)).

****XRCC4**. Protéine associée à l'ADN ligase* IV, qui participe à la réparation des cassures* db** dans l'ADN ([annexe VII.A](#)).

Z

****ZMPSTE24. *Zinc Metalloprotease PSTE24-related***. Protéase paralogue du produit du gène *pste24* de la levure, qui intervient dans la coupure d'une phéromone* sexuelle. Cet enzyme intervient dans la maturation de la pré-lamine A ([annexe XVII.B](#)). Chez la souris, l'invalidation des deux allèles du gène *zmste24* provoque une forme de laminopathie particulièrement sévère ([annexe XVII.E](#)).