UE2 – Biologie Cellulaire : Apoptose

Apoptose	Nécrose
•Condensation de la chromatine puis, •fragmentation de l'ADN en segments réguliers •Fragmentation du noyau •Maintien de l'intégrité des organites •Fragmentation de la cellule en corps apoptotiques •Maintien de l'intégrité des membranes plasmiques •Pas de libération d'enzymes évitant toute destruction environnante •Absence de processus inflammatoire •Expression de signaux membranaires « eat-me signal» •Phagocytose des corps apoptotiques •Pas de cicatrisation : les cellules environnantes comblent l'espace laissé libre •Processus actif	•Gonflement des organites qui éclatent •Rupture de la membrane plasmique •Libération du cytoplasme et d'enzymes lysosomales entraînant la lésion des cellules voisines •Inflammation •Cicatrisation anarchique par prolifération des fibroblastes •Processus passif

Mort Cellulaire programmée :
- Celle maintenue entière
- Autophagosomes fusionnent avec lysosome = vacuoles d'autophagie
- Dégradation cytoplasmique précédant la destruction du noyau
- Condensation de la chromatine à moindre degré
- « Eat-me signal »

Interventions de l'apoptose :

- Au cours du **développement embryonnaire**
- Au cours de **processus physiologiques**
- Au cours de **pathologies**

Caspases

- Procaspases **initiatrices** s'auto-activent en réponse au signal apoptotique
- Devenues actives, elles activent d'autres **procaspases**, caspases **effectrices**
- Caspases effectrices clivent des protéines cibles cytoplasmiques ou nucléaires
- **Systèmes de contrôle** existent à différents niveaux

Voie mitochondriale de l'apoptose

C.Elegans a une cellule-œuf donnant 1090 ¢, dont 131 meurent par apoptose.

→ Mutation des **gènes ced-3 ou ced-4** : pas de mort cellulaire survie des 131 ¢
→ Mutation du **gène ced-9** : toutes les cellules qui naissent, meurent
→ Mutation des **3 gènes** : aucune cellule ne meure

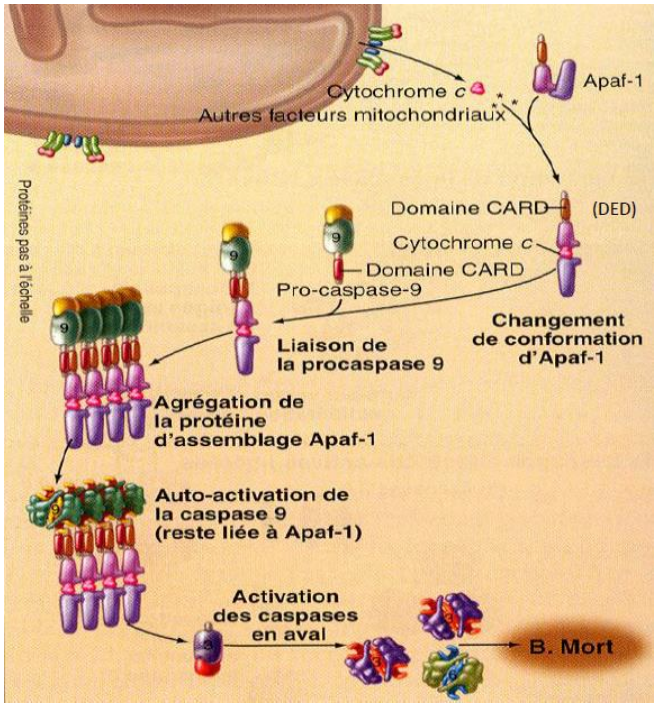
Présence de ced-9 n'est indispensable à la vie cellulaire que parce qu'elle empêche les protéines ced3 et ced4 d'entrainer la mort.

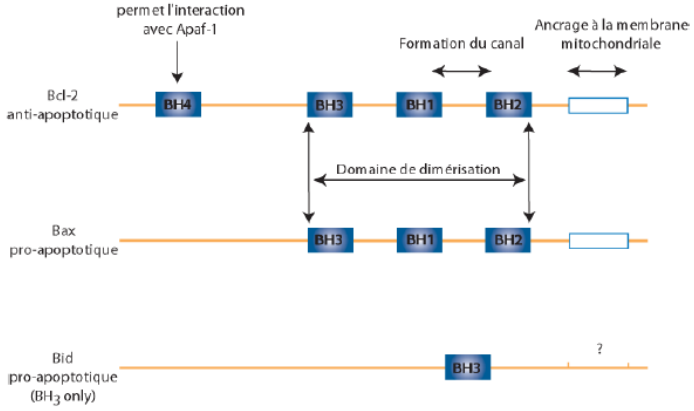
Gènes de C. Elegans	Gènes homologues chez Mammifères
Gènes pro-apoptotiques : exécution du programme	
Ced 3	**G de caspase 9**
Ced 4	**G de Apaf 1**
egl-1	**G de Bid**
Gènes anti-apoptotiques : inhibition du programme	
Ced 9	**G de Bcl-2**

Molécules du complexe protéique « Apoptosome » : molécule **Apaf-1** (homologue de ced-4, permet transmission du signal de mort entre la mitochondrie et les caspases), **procaspase 9**, **cytochrome c**…

Molécules de la famille Bcl-2 : rôle dans **déclenchement** et **contrôle** de voie mitochondriale

Synthèse de **Bax** et **Bcl-2** est contrôlée par **p53** (stimulée pour Bax, inhibée pour Bcl-2)





1. Clivage de Bid par caspase 8
2. Synthèse de Bax stimulée par p53 lorsque ADN est endommagé

=> **Libération du cytochrome c** par **mitochondries**

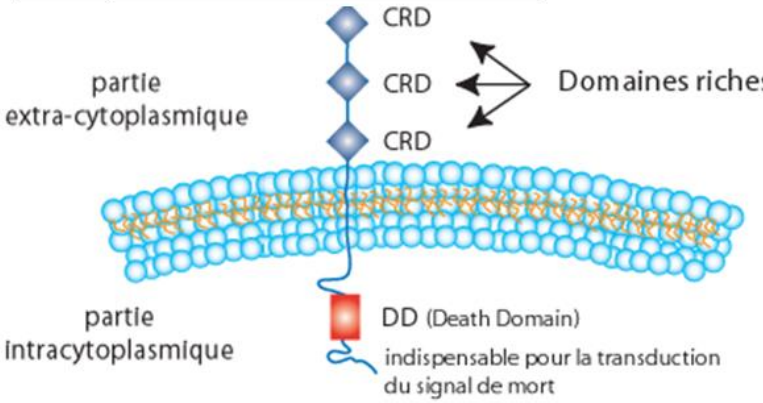
Activation caspase 3 par :
→ Voie de la caspase 8
→ Voie de la caspase 9

Souris surexprimant Bcl-2 : cerveau plus grand

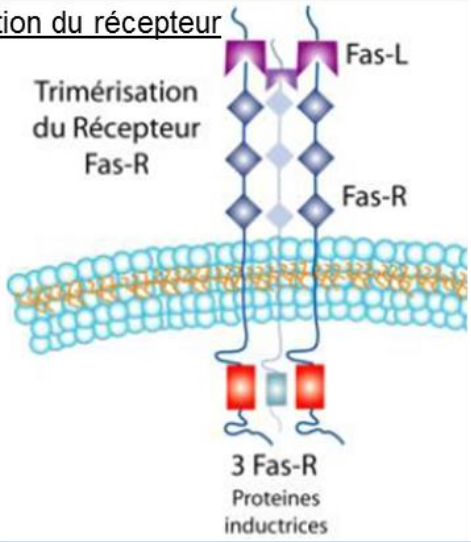
Voie des récepteurs de mort

Déclenchement

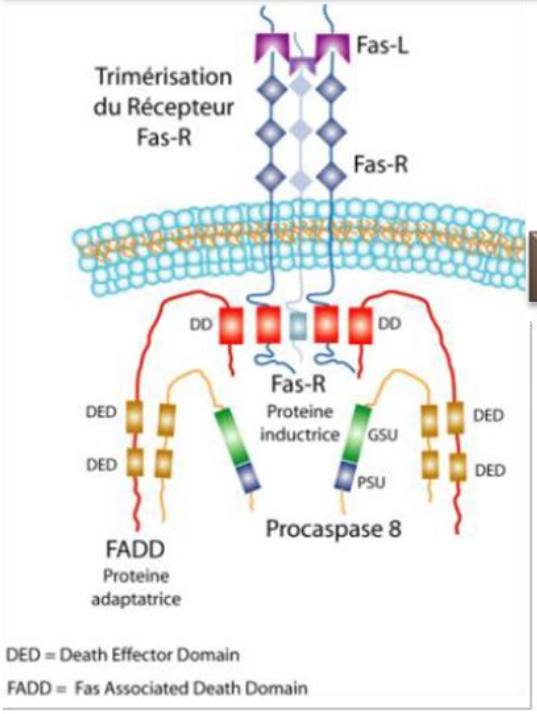
1.Récepteur de mort transmembranaire



2. Trimérisation du récepteur



Transduction du signal

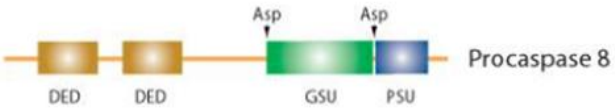


3. Mise en place du complexe sous membranaire DISC :

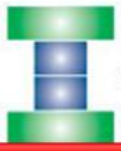
- Association homophile de FADD, molécule adaptatrice, et de Fas-R, par leur domaine DD
- Association homophile de procaspases-8 et de FADD, par leurs domaines DED

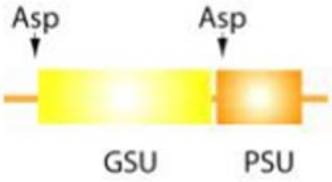
=> Agrégation de procaspases-8

Conséquences de formation de DISC



4.Auto-activation des procaspases-8 au sein du complexe DISC





5. Activation en cascade des procaspases 3 par les caspases 8 devenues actives

Phase effectrice

Elle correspond à l'activation des caspases effectrices qui vont ensuite **déstructurer** la cellule de façon ordonnée.
Mode d'action de caspase 3 : clivage de séquence DEVD, Asp-Glu-Val-Asp des protéines cibles cytoplasmiques ou nucléaires.
Conséquences :
Activation de protéines de l'apoptose (procaspase→caspase ; ICAD complexe inactif ; Bid activé par caspase 8)
Inactivation de protéines de structure de la cellule : lamines ; gelsoline-actine)
Inactivation de protéines du cycle cellulaire ou de réparation de ADN (PARP inactivé (↓synth de poly-ADP-ribose ; P Rb)