

# Mort cellulaire

## Quelques généralités

Il existe **plusieurs formes** de mort cellulaire : nécrose, apoptose, autophagie, nécroapoptose, ...

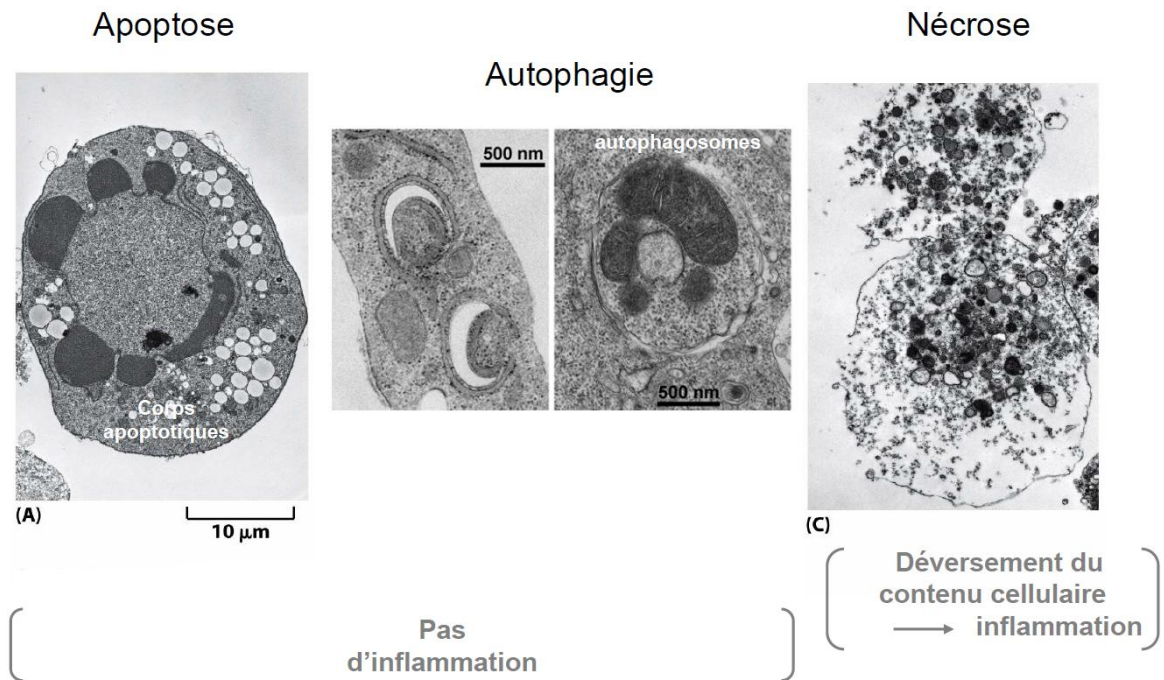
Rôles physiologiques variés : morphogenèse, élaboration du système immunitaire, réponse à une carence nutritionnelle, protection contre un stress cellulaire, ...

Dérégulation en + ou - → Pathologie

## Les différents types de mort cellulaire

- **Mort cellulaire programmée : Apoptose, autophagie**  
« Programme interne » déclenché par la cellule
- **Mort cellulaire subie par la cellule : Nécrose**  
Toujours pathologique (mort accidentelle)

Les **changements morphologiques** cellulaires observés dans ces différentes formes de mort cellulaire sont différents.



# Mort cellulaire par apoptose

## Généralités

Mort cellulaire programmée : **mécanisme actif** dépendant de protéases appelées **caspases**

**Pas de réaction inflammatoire**

**Mécanismes très conservés** au cours de l'évolution (eucaryotes)

L'apoptose est induite en réponse à différents **signaux intra-ou extra-cellulaires** :

- ⇒ Privation en facteurs de croissance
- ⇒ Lésions de l'ADN (radiations UV, génotoxiques,...)
- ⇒ Perturbation du cycle cellulaire, stress cellulaire (hypo-oxygénation,...)
- ⇒ Drogues diverses (agents anti-tumoraux,...)
- ⇒ Transmission d'un signal de mort (TNF, Fas,...)

L'apoptose survient dans des **circonstances physiologiques et pathologiques**

## Rôle physiologiques

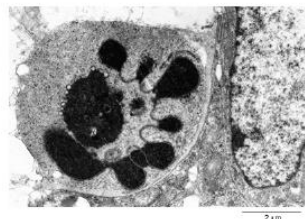
- Développement (organismes pluricellulaires)
- Construction du système immunitaire
- Elimination des cellules infectées, anormales ou endommagées
- En réponse à des drogues

**Pathologie** : trop ou pas assez d'apoptose

*Exemple* : cancer, maladies neurodégénératives

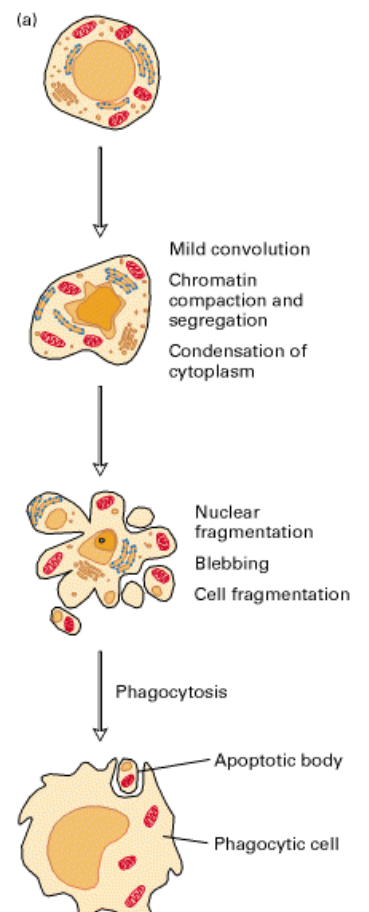
## Aspects morphologiques de l'apoptose

1. Compaction et marginalisation de la chromatine nucléaire  
Condensation du cytoplasme
2. Fragmentation du noyau et relargage des corps apoptotiques  
(éléments cytoplasmiques et nucléaires)



3. Phagocytose par les cellules voisines, sans réaction inflammatoire

**Pas de trace !**



## Apoptose vs Nécrose

Nécrose	Apoptose
En réponse à une lésion des cellules	Processus physiologique (induit ou spontané)
Gonflement	Rétrécissement cellulaire
Rupture de la membrane	Maintient de l'intégrité de la membrane
Explosion de la cellule	Pas de libération du contenu cellulaire
Libération du contenu cellulaire (enzymes lysosomiales, ...)	Fragmentation de l'ADN
Inflammation dans le tissu avoisinant	Pa d'inflammation
Métabolisme compromis	Métabolisme intact

## Marquage biochimique de l'apoptose

L'ADN est clivé par une DNase spécifique, activée par l'apoptose.

- On peut observer lors de l'apoptose une **échelle d'ADN**.
- On peut aussi marquer des extrémités d'ADN libérées par la DNase : **technique «TUNEL»**

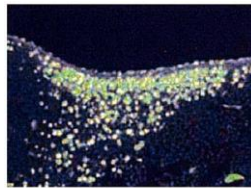


Figure 18-4b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

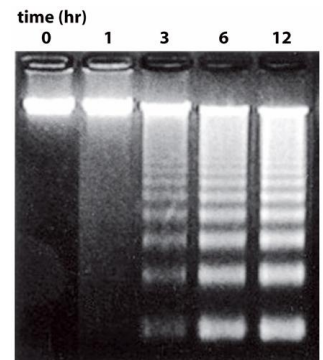


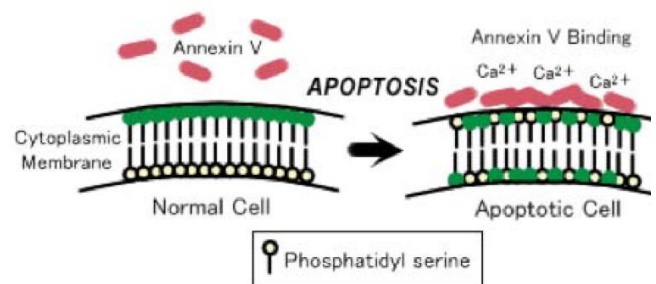
Figure 18-4a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Lors de l'apoptose, on observe des **changements de la structure de la MP**.

- ⇒ **Inversion de polarité** : bascule de la phosphatidyl-sérine de la face interne à la face externe de la membrane
- ⇒ **Possibilité de lier l'annexine V**

Cette inversion de polarité est un signal envoyé vers les cellules voisines : **signal « eat me »** de phagocytose par les macrophages.

On peut marquer par des anticorps anti-annexine V les cellules apoptotiques.



Les **enzymes PARP** (Poly-ADP-Ribose-Polymerase) sont des systèmes de réparation dans la cellule. Lors de l'apoptose, les caspases (= protéases) vont cliver ces enzymes PARP.

## Les effecteurs de l'apoptose : les caspases

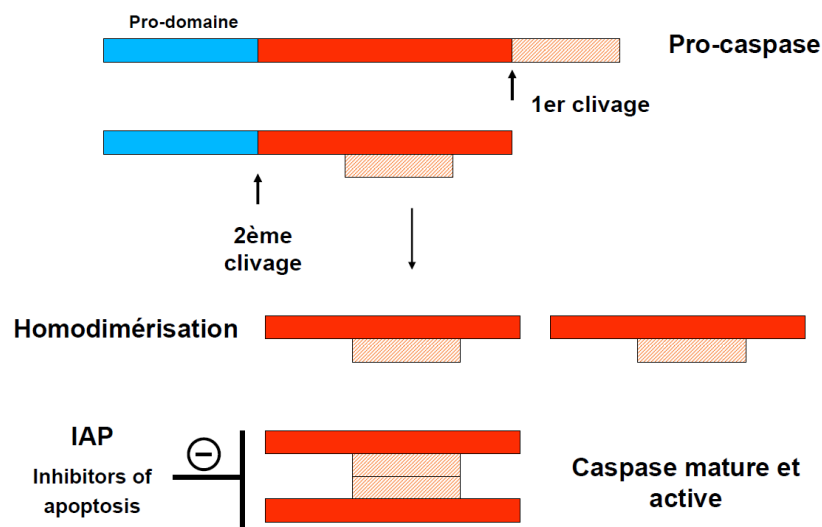
Ce sont des **protéases** qui possèdent un site catalytique comprenant un **résidu cystéine**.  
(14 caspases différentes chez l'homme)

Ces enzymes existent sous forme inactive dans la cellule : **pro-caspases**.

Elles sont **activées par protéolyse** par des caspases ou d'autres enzymes.

Elles sont inhibées par des protéines appelées **IAP** (Inhibitors of Apoptosis)

### Activation des caspases



### Deux types de caspases

- **Caspases initiatrices**

Elles sont activées sous l'effet de signaux intra ou extracellulaires.

- **Caspases effectrices**

Elles sont activées par les caspases initiatrices.

Elles sont responsables des modifications morphologiques observées : condensation et fragmentation du cytoplasme, compaction de la chromatine, fragmentation du noyau, modification de la membrane plasmique, coupure de différentes protéines, de l'ADN...

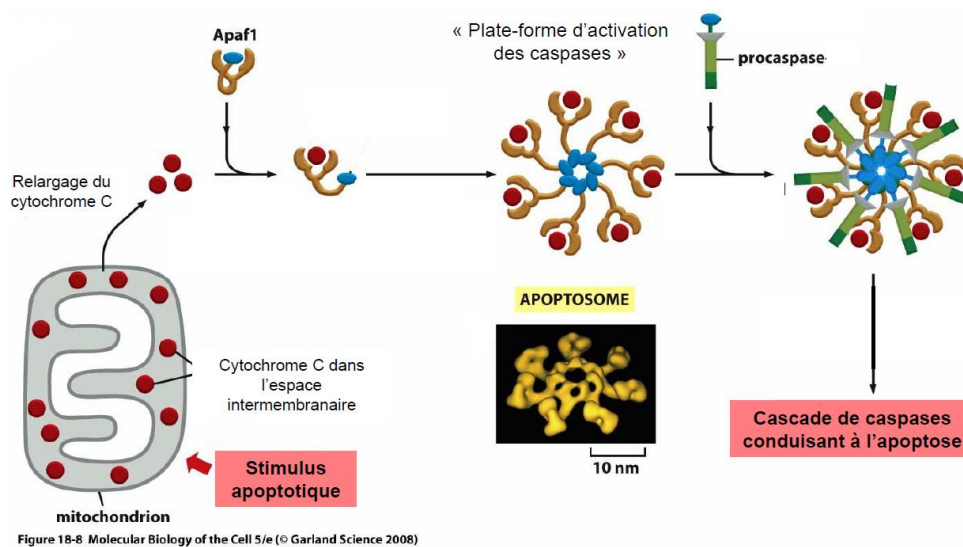
## Les mécanismes moléculaires de l'apoptose

Il existe deux mécanismes d'apoptose :

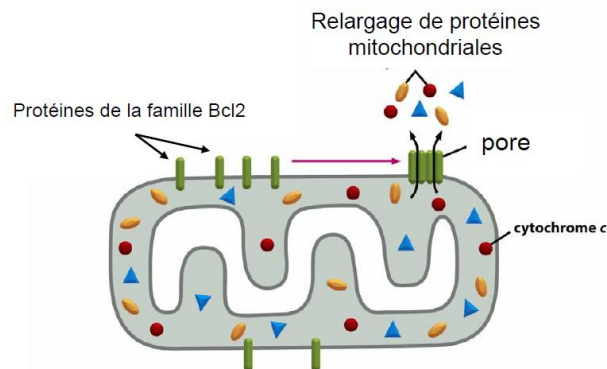
- La **voie intrinsèque** passant par la mitochondrie
- La **voie extrinsèque** passant par des récepteurs de mort

Ces deux formes d'apoptose sont strictement régulées par des signaux intra- et extra-cellulaires.

### Apoptose par la voie intrinsèque

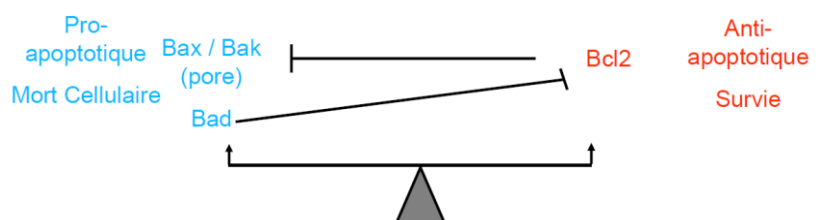


Le **relargage des protéines mitochondriales** (dont le cytochrome C) se fait par des pores constitués de protéines de la famille Bcl-2 situés sur la membrane externe de la mitochondrie.



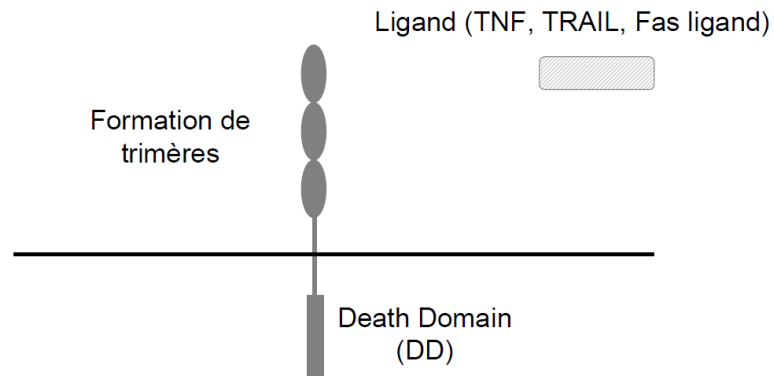
La famille Bcl2 : protéines ayant des homologies de séquence mais des rôles différents **pro- ou anti-apoptotiques**.

L'apoptose dépend de l'équilibre entre ces différentes protéines de la famille Bcl2.

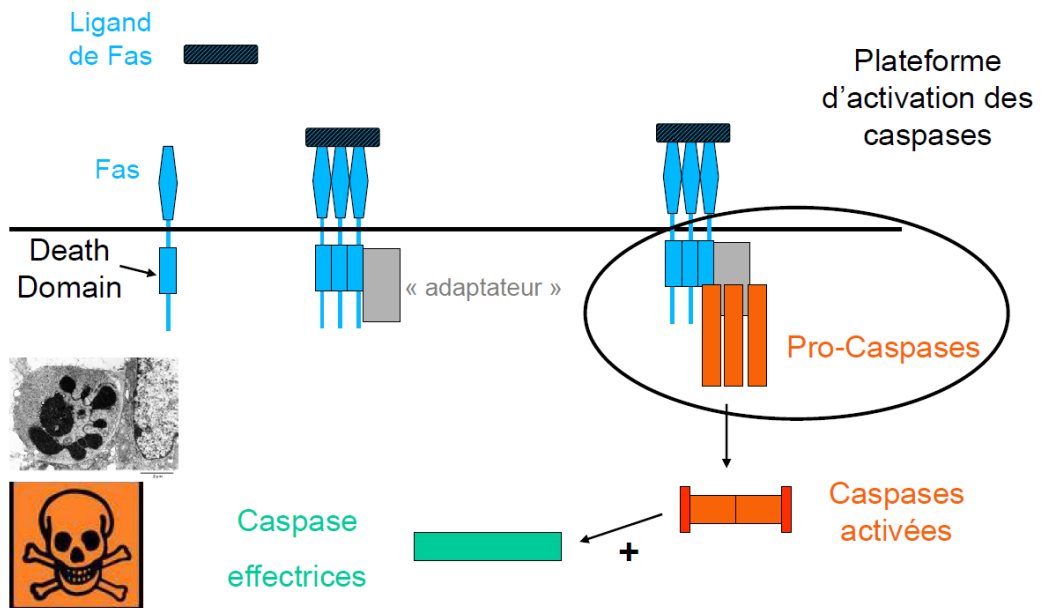


## Apoptose par la voie extrinsèque

- Structure générale des récepteurs de mort



- Exemple de Fas



## Conclusion sur la mort cellulaire

Il existe plusieurs formes de mort cellulaire : programmées (apoptose, autophagie) ou subies (nécrose)

Les morts cellulaires programmées ont des fonctions physiologiques variées, indispensables à la vie des organismes.

Apoptose : mort cellulaire programmée

⇒ Voie intrinsèque (mitochondrie) / Voie extrinsèque (récepteur)

Dérégulation de l'apoptose en pathologie et en thérapeutique.

L'équilibre entre prolifération cellulaire / mort cellulaire est indispensable à l'homéostasie des organismes multicellulaires.