

APOPTOSE

I - CONCEPTS DE L'APOPTOSE

***II - ACTEURS ET VOIES MOLECULAIRES DE
L'APOPTOSE***

III - APOPTOSE ET PATHOLOGIES

IV - PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

I - CONCEPTS DE L'APOPTOSE

A. Définition

B. Circonstances de survenue de l'apoptose

1°) Apoptose physiologique

2°) Apoptose pathologique

C. Modifications morphologiques et biochimiques

D. Déroulement de l'apoptose

1°) Phase d'initiation

2°) Phase de décision

3°) Phase de dégradation

I - A : Définition

- **Mort cellulaire programmée**
 - **Forme active de mort cellulaire,**
 - **Sous contrôle génétique,**
 - **Résulte de l'activation d'un programme préétabli d'interactions cellulaires en réponse à stimuli,**
 - **Pas de phénomènes inflammatoires.**
- **Processus physiologique fondamental et Mode suicidaire de réponse à une agression**
- **Dérèglement ⇒ pathologie**

I - B : Circonstances de survenue de l'Apoptose

I-B-1 : Apoptose physiologique

DEVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Remodelage des organes et des tissus :

- Formation des membres, Participation à l'ouverture des orifices du tube digestif, Participation au remodelage des os et du cartilage, Différenciation des organes reproducteurs.

Maturation du système nerveux central

- Elimination des neurones en surnombre pour aboutir à un système nerveux fonctionnel.

PROCESSUS PHYSIOLOGIQUE CHEZ L'ADULTE

Homéostasie cellulaire

- Maintien d'un nombre constant de cellules

Destruction des cellules endomagées

- infections, dommages de l'ADN, cellules sénescents

Système immunitaire

- Sélection des lymphocytes fonctionnels (-95% production journalière)

I - B : Circonstances de survenue de l'Apoptose

I-B-2 : Apoptose pathologique

APOPTOSE SURACTIVEE

Maladies neuro-dégénératives :

Alzheimer, Huntington, Parkinson, Sclérose latérale amyotrophique.

Ischémie-reperfusion :

Infarctus du myocarde, Accidents vasculaires cérébraux.

Désordres immunitaires :

SIDA, Diabète, thyroïdite...

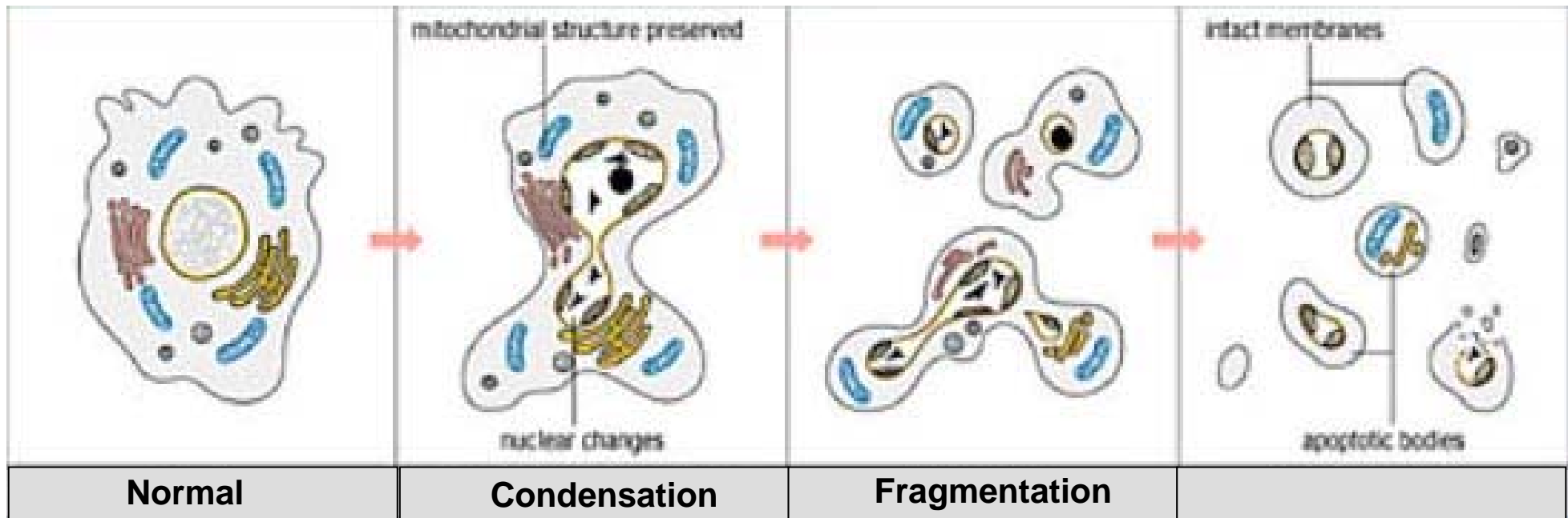
APOPTOSE INHIBEE

Cancer : Lymphomes, hépatomes, mélanomes.....

Désordres immunitaires : Maladies auto-immunes...

I - C : Modifications morphologiques et biochimiques au cours de l'apoptose

- **Condensation du cytoplasme et de la chromatine, bourgeonnement de la membrane plasmique, perte de contact, fragmentation en vésicules (corps apoptotiques).**

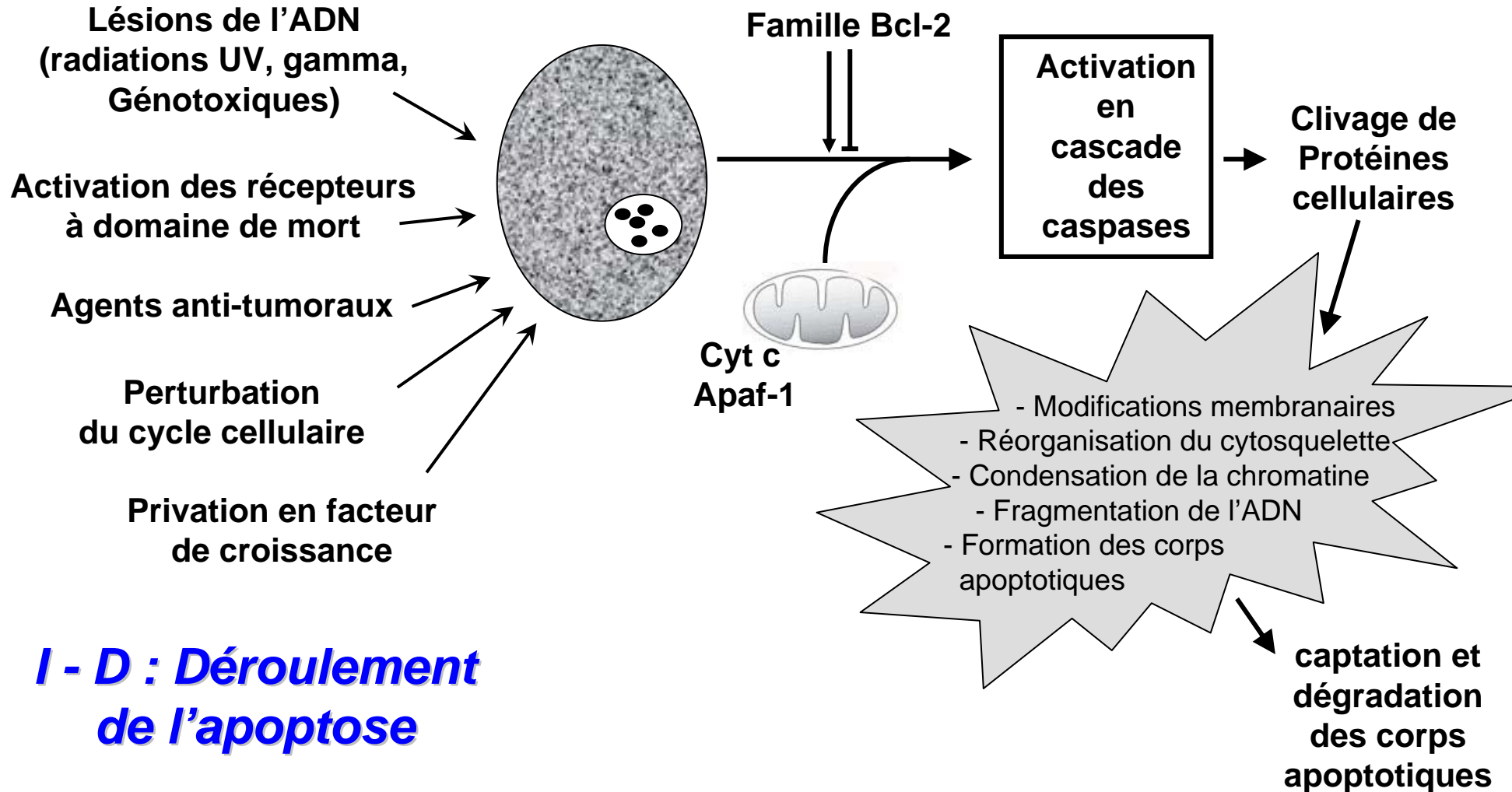


- **Modification membranaire : translocation de phosphatidyl-sérine sur la face externe.**
Modification nucléaire : clivage de l'ADN au niveau régions inter-nucléosomales.

PHASE D'INITIATION (réversible)

PHASE DE DÉCISION (régulable)

PHASE DE DÉGRADATION (irréversible)



II- ACTEURS ET VOIES MOLECULAIRES DE L'APOPTOSE

A. Les récepteurs membranaires

B. Les protéines de la famille Bcl2

C. Les acteurs cytoplasmiques de l'apoptose

1°) La protéine Apaf1

2°) Les Caspases

3°) Les protéines régulatrices de caspases

4°) Les récepteurs leurres

D. Les protéines mitochondriales

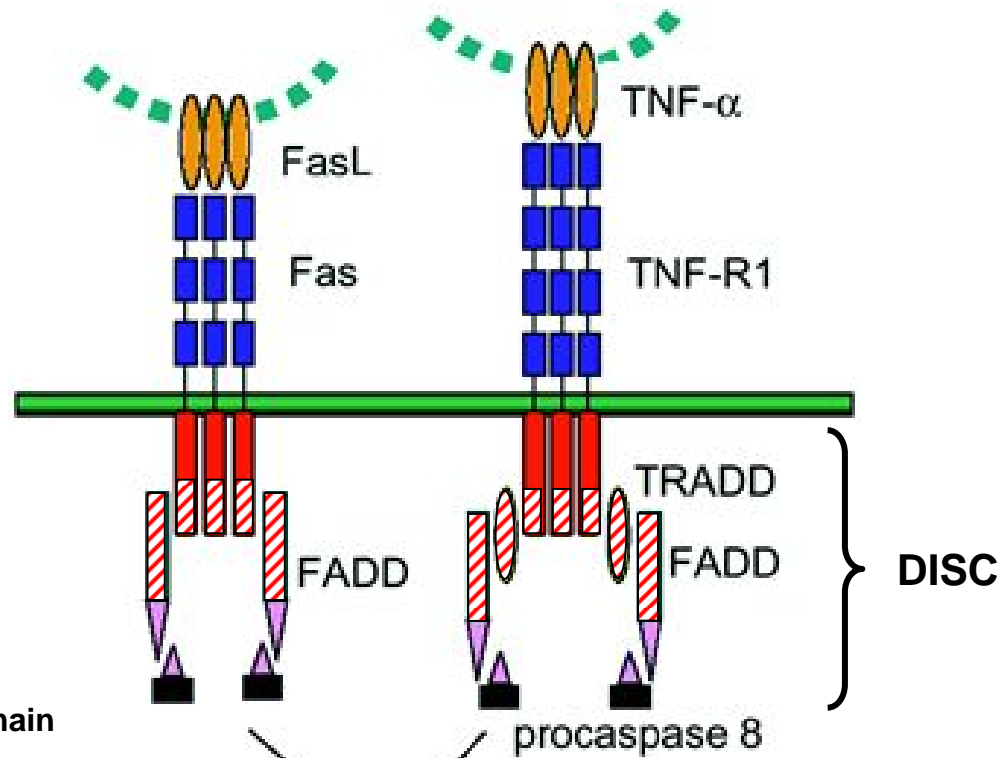
1°) Le cytochrome c

2°) La protéine Smac/DIABLO

3°) La protéine AIF

E. Le gène suppresseur de tumeur p53

F. Organisation générale de la machinerie apoptotique



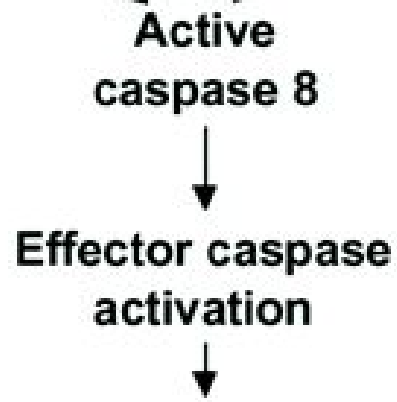
 DD : Death domain

 DED : Death effector domain

FADD: Fas associating protein with death domain

DISC : Death-inducing signalling complex

II - A : Les récepteurs membranaires de « mort »



APOPTOSIS

II - B : Les protéines de la famille Bcl2

- **Anti-apoptotiques = protéines de survie (Bcl₂, Bcl_{xL}.....)**
Pro-apoptotiques = protéines de mort (Bax, Bad, Bid...)
- **Localisation : réticulum endoplasmique, enveloppe nucléaire, membrane mitochondriale ou cytoplasme.**
- **Formation d'homo- ou d'hétéro-dimères**
Rapport anti/pro détermine susceptibilité à l'apoptose
Bcl₂ > Bax ⇒ survie Bax > Bcl₂ ⇒ apoptose
- **Régulation :**
Par phosphorylation/déphosphorylation : Bad
Par protéolyse : Bid
- **Rôle double :**
Contrôle ouverture pores membrane mitochondriale
Protéines d'ancrage pour les régulateurs de l'apoptose
(Bcl_{xL} ⇔ Cytc ; Bcl₂ ⇔ Apaf1)

II - C : Les protéines cytoplasmiques de l'apoptose

II – C-1 : La protéine Apaf-1

Facteur 1 d'activation des protéines apoptotiques

Cytc + Apaf-1 + pro-caspase 9 en présence d'ATP

⇒ formation complexe = Apoptosome

Activation de la pro-caspase 9 en caspase 9

II – C-2 : Les caspases

II – C-3 : Les protéines régulatrices de caspases

IAP : protéines inhibitrices de l'apoptose

Liaison aux caspases initiatrices ou effectrices

Empêchent le clivage et l'activation

II – C-4 : Les récepteurs leurres

FLIP : compétition avec les caspases

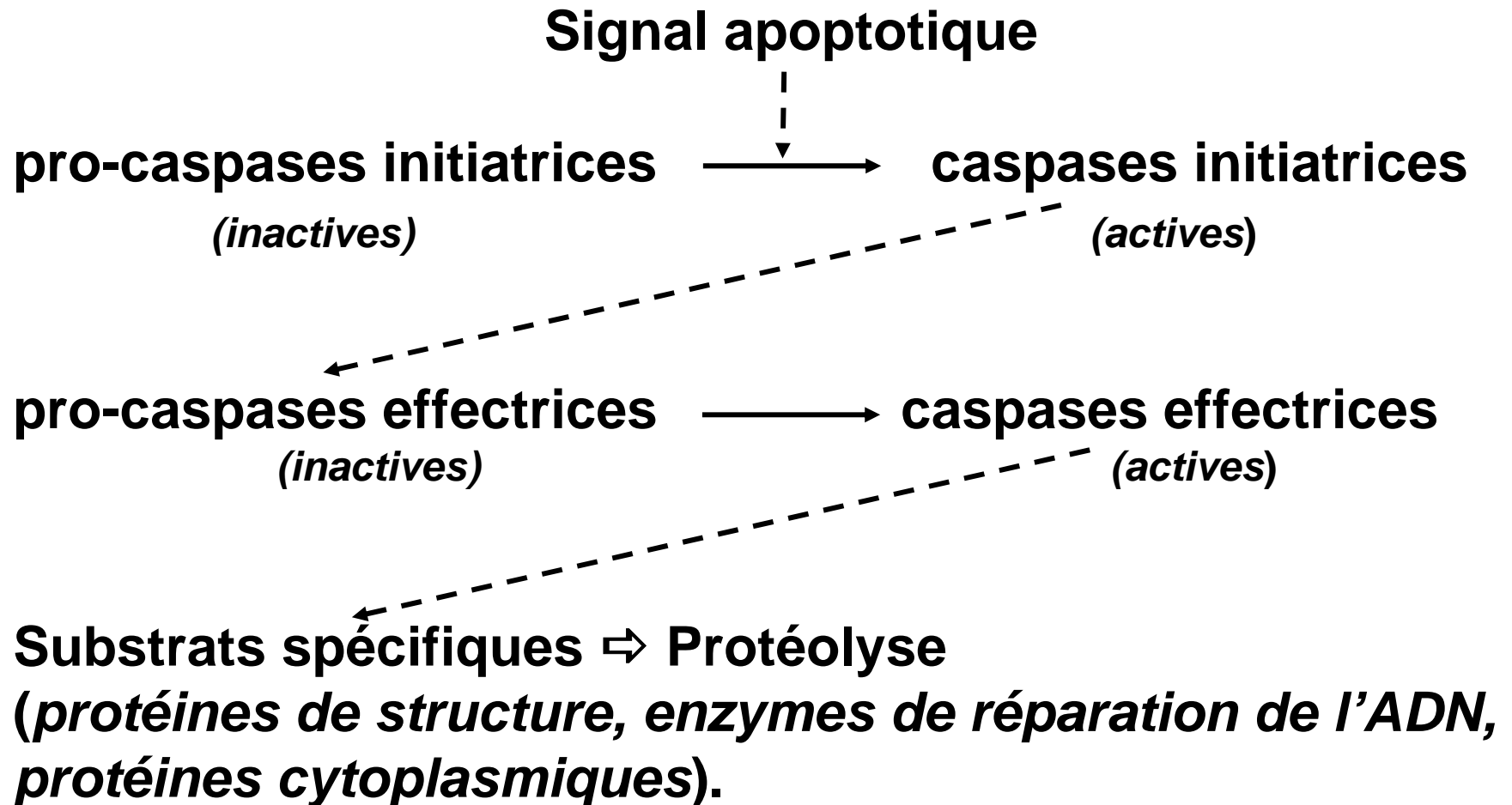
Formes solubles de récepteurs

II - C-2 : Les caspases

- **Chez l'Homme, 14 caspases différentes**
- **Protéines cytoplasmiques**
Sous forme de pro-caspases immatures
Activation par coupures protéolytiques
- **Caspases INITIATRICES (caspases 2, 8, 10 et 9)**
Séquences d'interaction protéine-protéine
Propriétés d'auto-activation
- **Caspases EFFECTRICES (caspases 3, 6 et 7)**
Activation par les caspases initiatrices

II - C-2 : Les caspases

➤ Cascade d'activation des caspases



II - C : Les protéines cytoplasmiques de l'apoptose

II – C-1 : La protéine Apaf-1

Facteur 1 d'activation des protéines apoptotiques

Cytc + Apaf-1 + pro-caspase 9 en présence d'ATP

⇒ formation complexe = Apoptosome

Activation caspase 9

II – C-2 : Les caspases

II – C-3 : Les protéines régulatrices de caspases

IAP : protéines inhibitrices de l'apoptose

Liaison aux caspases initiateuses ou effectrices

Empêchent le clivage donc l'activation

II – C-4 : Les récepteurs leurres

FLIP : récepteur leurre de FADD

Formes solubles de récepteurs

Compétition avec les caspases

II - D : Les protéines mitochondriales

II – D-1 : Cytochrome c

Liaison à Apaf-1 pour former l'apoptosome

II – D-2 : Protéine Smac/DIABLO

Répresseur d'inhibiteur de caspases

Liaison à IAP et inactivation

II – D-3 : Protéine AIF (apoptosis inducing factor) et Endo G (endonucléase G)

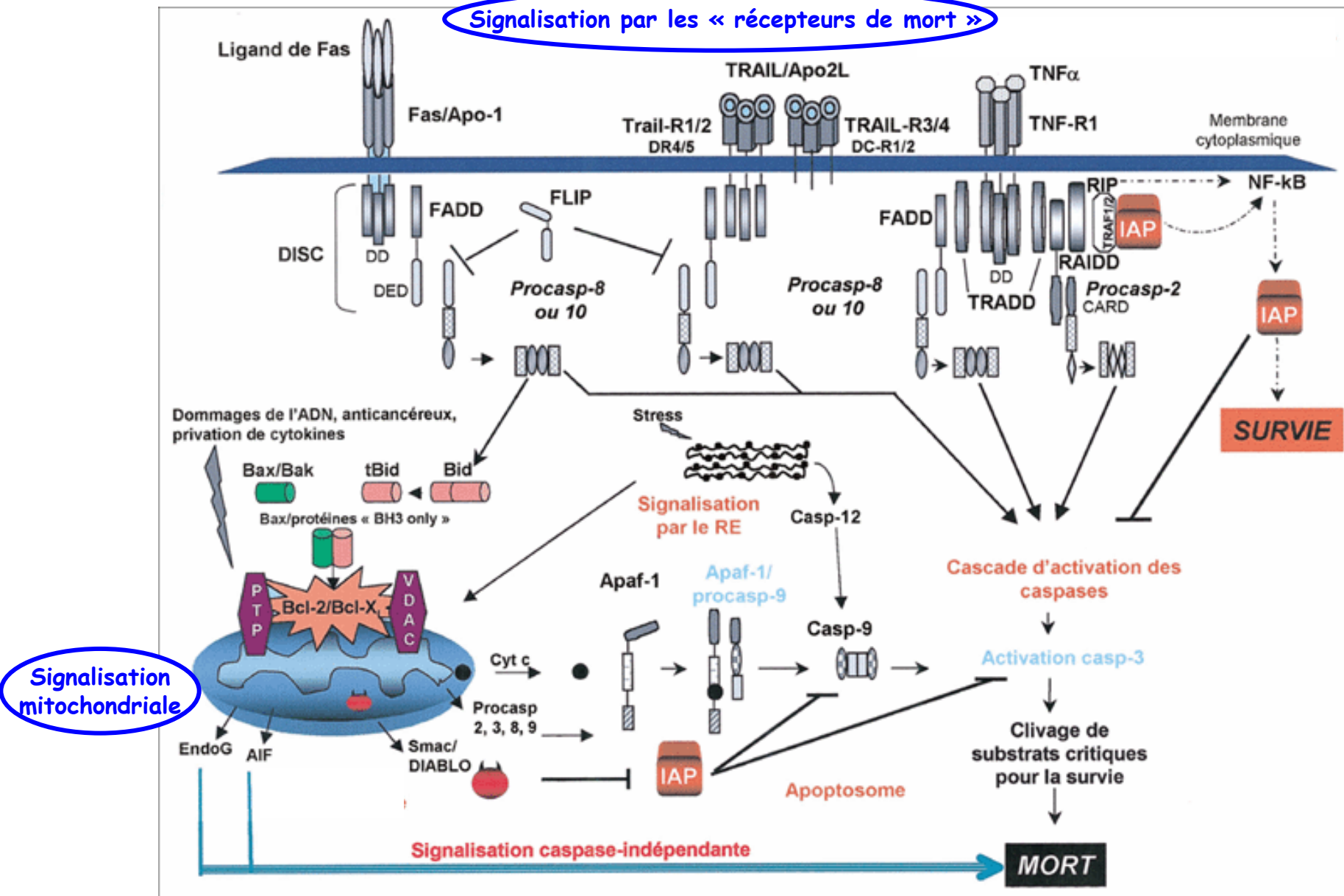
Induction de l'apoptose caspase-indépendante

Condensation et fragmentation de la chromatine

II - E : La protéine p53

Lésions de l'ADN \Rightarrow P53 \uparrow , arrêt cycle phase G1,
réparation de l'ADN

Si réparation impossible, p53 induit l'apoptose



II – F : Organisation générale de la machinerie apoptotique

(Bulletin du cancer, Vol 90 N°1, 9-17, 2003)

VDAC : Pore mitochondrial

Apaf1 : facteur 1 Activation Protéases Apoptotiques

AIF : facteur induisant l'apoptose

PP2B : Phosphoprotéine phosphatase 2B

Kinases : PKA, PKC, AKT = PkB

PI3K, p90SRK = Ribosomal S6 kinase

ERK1/2 = MAPK

Protéines Bcl2 : Anti-apoptotiques : Bcl2, Bcl-XL

Pro-apoptotiques : Bax, Bad, Bid, Bim

Caspases : Caspases initiatrices ou activatrices : 8, 9, 10

Caspases effectrices : 3, 6, 7

PARP : Poly (ADP-ribose) polymérase

CAD : Désoxyribonucléase activée par les caspases

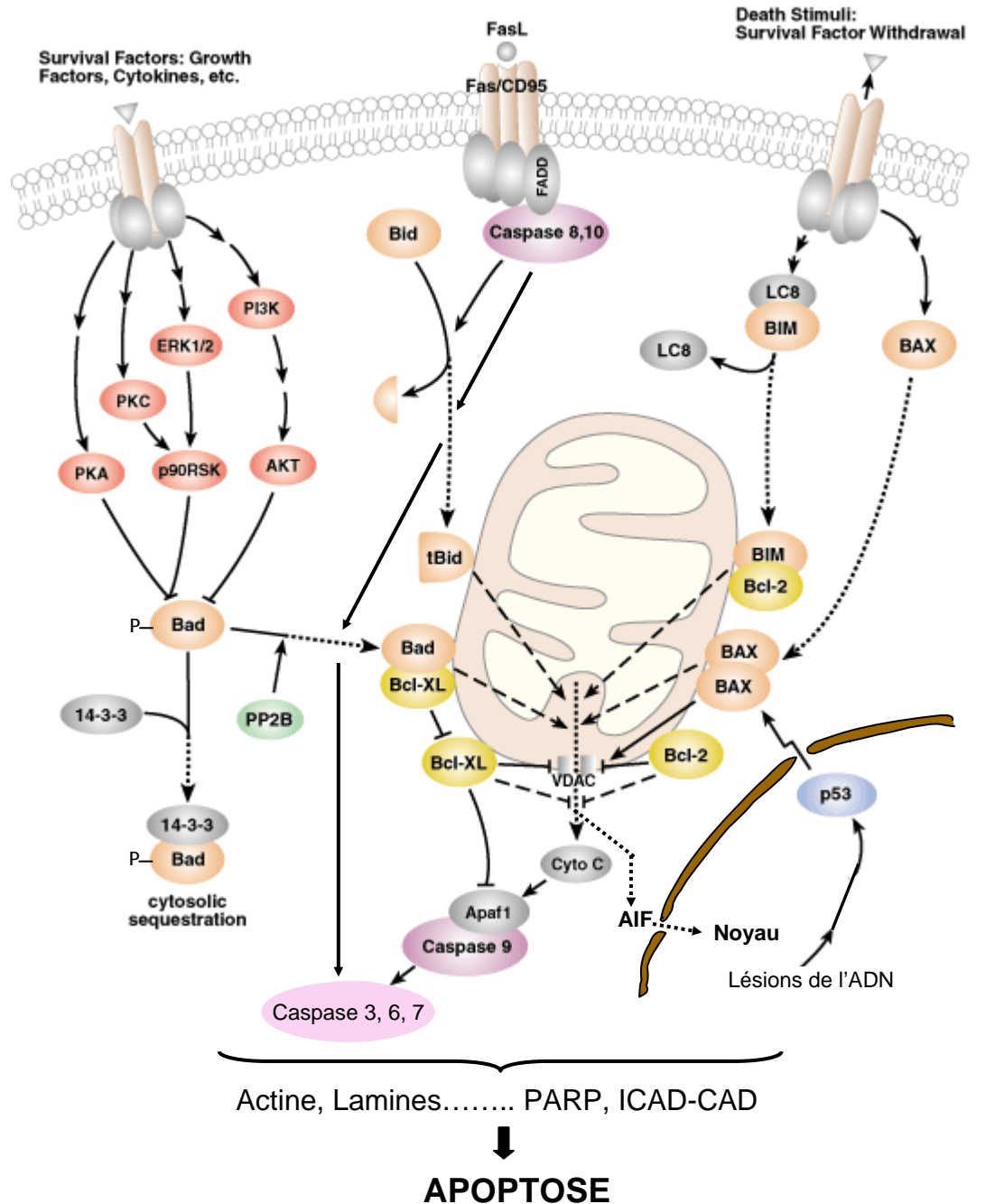
ICAD : Inhibiteur de la Dnase activée par les caspases

→ Effet stimulateur

—| Effet inhibiteur

↳ Stimulation transcriptionnelle

.....→ Translocation



Régulation de l'apoptose

III - APOPTOSE et PATHOLOGIES

III – A . Apoptose et cancers ↪ Inhibition

- Mutations du gène p53 (60 à 70 % cancers du colon),
- Surexpression de Bcl₂ (lymphomes folliculaires, cancers du poumon),
- ↘ expression ou inactivation de Fas,
- Surexpression des inhibiteurs de l'apoptose médiée par fas (FLIP).

III – B . Apoptose et maladies auto-immunes ↪ Inhibition

- Mutations du gène Fas + présence forme soluble de Fas (lupus érythémateux disséminé, syndrome lymphoprolifératif auto-immun)

III – C . Apoptose et infections virales ↪ Activation

- Hépatite fulminante, surexpression Fas,
- Infections HIV, intervention Fas/FasL,

III – D . Apoptose et maladies SNC ↪ Activation

- SEP, surexpression fas et destruction des oligodendrocytes
- Alzeihmer, peptide β-amyloïde inhibiteur Bcl₂ et activateur Bax

IV - PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

BUT : restaurer une apoptose déficiente ou freiner l'apoptose

NIVEAUX d'ACTION : Initiation (récepteurs)
 Régulation (protéines de la famille BCL2)
 Exécution (caspases)

ESSAIS THERAPEUTIQUES :

- Analogues de ligands de certains « récepteurs de mort », anticorps anti-récepteurs ou forme soluble de récepteurs.
- Inhibiteurs synthétiques de caspases.
- Oligonucléotides antisens de Bcl2
- **Thérapie génique** :
Vecteurs adénoviraux exprimant le gène p53 sauvage.
- **Vaccins** :
Virus atténués synthétisant des protéines anti-apoptotiques

ABBREVIATIONS APOPTOSE

AIF :	Facteur Inducteur de l' A poptose.
Apaf-1 :	Facteur 1 A ctivateur des P rotéases A poptotiques.
Bcl :	B Cell Leukemia
Caspase :	Cystéine Protéase à spécificité acide aspartique.
CAD :	D NAse A ctivée par les C aspases
DD :	Domaine de mort (D eath D omain)
DED :	Domaine effecteur de mort (D eath E ffector D omain).
DISC :	Complexe de S ignalisation Induisant la M ort.
FADD :	F as- A ssociating protein with D eath D omain.
FLIP :	Protéine I nhibitrice de F Lice (Flice = caspase)
IAP :	Protéines I nhibitrices de l' A poptose.
ICAD :	Inhibiteur de CAD
p53 :	gène suppresseur de tumeur / facteur de transcription.
PARP :	P oly (A DP- R ibose) P olymérase
Smac :	S econd M itochondria-derived A ctivator of C aspases = DIABLO