

La mort cellulaire

Sommaire:

- **Principaux types de mort cellulaire**
 - **Apoptose**
 - **Necrose**
 - **Autophagie**

La mort cellulaire

- la mort cellulaire programmée est indispensable à l'élimination de cellules potentiellement dangereuses (lymphocytes T auto-réactifs, cellules endommagées ou infectées).
 - ✓ génétiquement contrôlée
 - ✓ indispensable au développement des organismes pluricellulaires
- Par l'élimination des cellules surnuméraires,
- ✓ l'homéostasie des tissus est garantie et la taille des organes est maîtrisée

Principaux types de mort cellulaire

- Apoptose Autophagie Nécrose

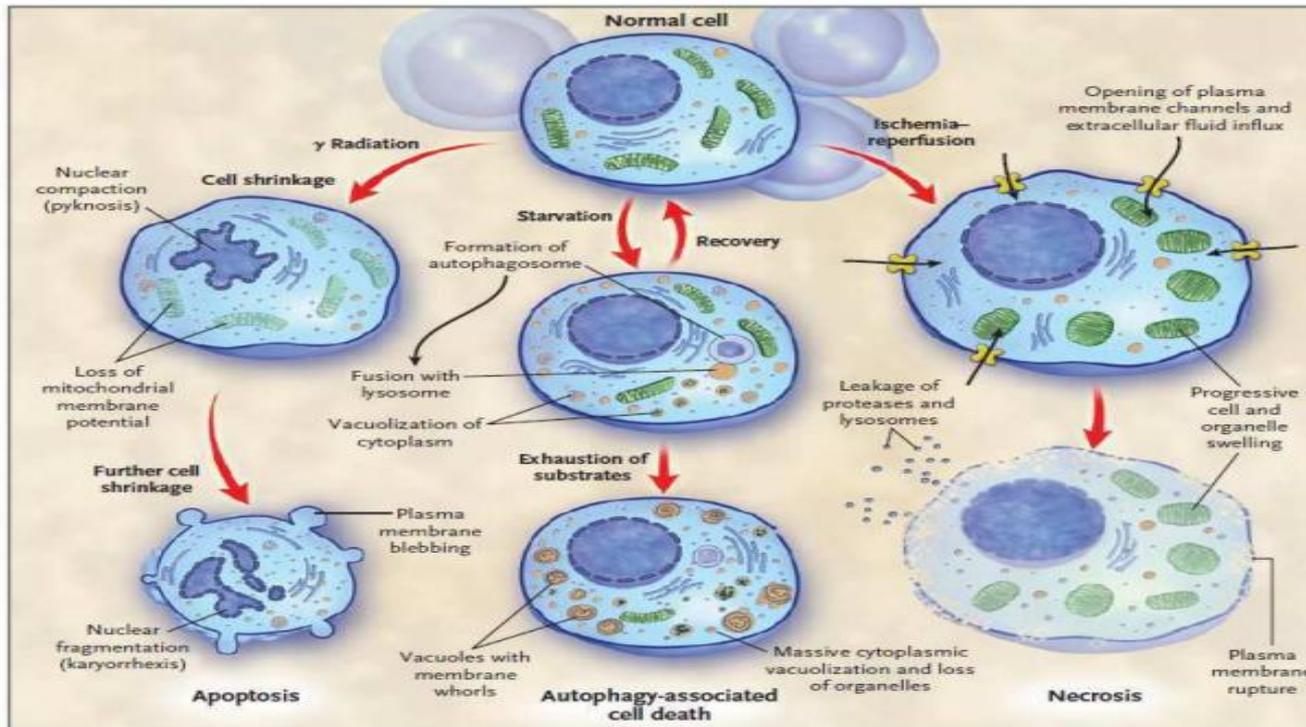


Figure 1 : Les trois principaux types de mort cellulaire : apoptose, autophagie et nécrose.

- **L'autophagie:** constitue un mécanisme de survie de la cellule à une carence en nutriments.

L'auto-digestion de ses organites permet à la cellule de pallier ses besoins en substrats.

- ❖ Lorsque la carence persiste, la cellule enclenche un processus de mort cellulaire (« autophagyassociated cell death »).

Apoptose et Necrose

- **L'apoptose** est généralement considérée comme une mort programmée, garantissant l'homéostasie tissulaire, alors que la **nécrose** est décrite comme une mort accidentelle non physiologique.

1. L'apoptose

- La mort cellulaire apoptotique est impliquée dans l'élimination de cellules au cours du développement embryonnaire et foetal.
- **Caractéristiques de l'apoptose**

Différentes techniques permettent d'observer et de quantifier des phénomènes spécifiques de l'apoptose tels que :

- l'intégrité de la membrane plasmique,
- l'exposition des phosphatidyl sérines sur la face externe de la membrane plasmique,
- la fragmentation de l'ADN

L'apoptose est souvent considérée comme une mort **caspases-dépendante**,



c'est-à-dire, nécessitant l'activation de la **cascade protéolytique** des **caspases** lors de la phase exécutive de l'apoptose.

Il est vrai que les caspases différencient clairement l'apoptose de la nécrose notamment, car la déplétion en ATP, caractéristique de la nécrose, ne permet pas l'activation des caspases.

- Les **caspases** sont des protéases possédant un résidu cystéine dans leur site actif et un résidu aspartate dans leur site de clivage (en anglais « cysteinyl-aspartate-cleaving proteases »).

- Chez les mammifères, il existe 14 caspases (dont 12 chez l'Homme) que l'on classe en trois sous-types :

- ❖ les caspases initiatrices

- ❖ les caspases exécutrices (ou effectrices) apoptotiques

- ❖ les caspases inflammatoires.

- **Voies d'induction de l'apoptose**

L'apoptose peut classiquement être divisée en trois phases :

- ❖ une phase d'induction ou d'initiation,
- ❖ une phase d'exécution et
- ❖ une phase de dégradation.

La phase d'initiation de l'apoptose est un phénomène réversible au cours duquel le signal apoptotique (intra- ou extracellulaire) est transmis aux caspases initiatrices par des molécules adaptatrices. Ces caspases interviennent dans l'exécution de l'apoptose et conduisent à la dégradation de la cellule

Il existe deux voies principales d'induction de l'apoptose :

- la voie des récepteurs de mort (ou voie extrinsèque)
- et la voie mitochondriale (ou voie intrinsèque).

Voie des récepteurs de mort (Voie extrinsèque)

L'activation de la voie extrinsèque de l'apoptose se fait en réponse à la fixation de ligands spécifiques, de type cytokines, sur des récepteurs de surface appelés récepteurs de mort.

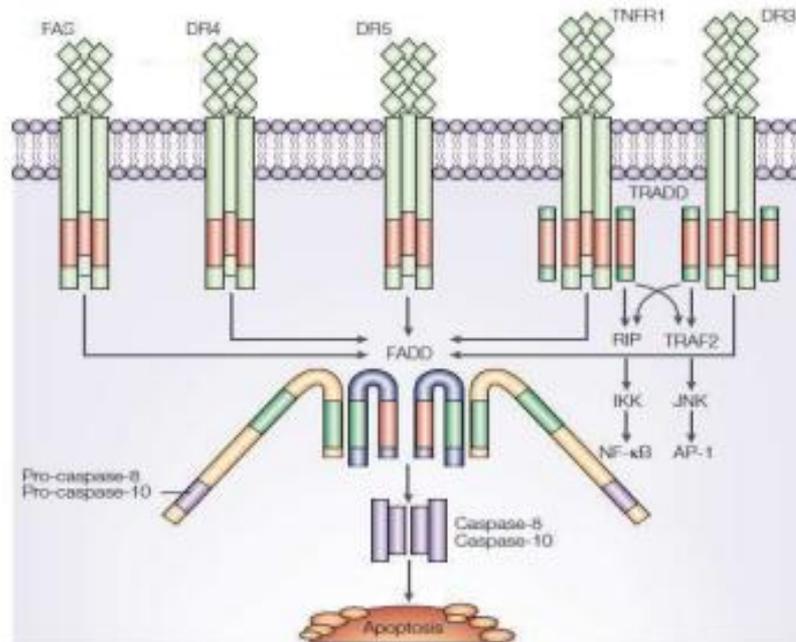


Figure 3A : La voie des récepteurs de mort

- - **Voie mitochondriale (Voie intrinsèque)**

La voie mitochondriale de l'apoptose est induite par des signaux de stress cellulaire tels que l'exposition à des radiations UV, une déprivation en facteurs de survie ou encore suite à l'action d'oncoprotéines, de protéines suppresseurs de tumeurs ou de protéines virales. Enfin, la voie mitochondriale est activée par la plupart des agents chimiothérapeutiques

- Au cours de l'apoptose mitochondriale, de l'eau et différents solutés pénètrent dans la mitochondrie provoquant son gonflement et l'altération de la membrane externe conduisant au relargage dans le cytosol de protéines mitochondriales localisées dans l'espace intermembranaire

2. La nécrose

- La nécrose est considérée comme une mort incontrôlée et non souhaitable car elle déclenche une réponse immunitaire inflammatoire.

Les caractéristiques de la nécrose

La nécrose est caractérisée par

- ❖ une augmentation du volume de la cellule (oncosis),
- ❖ un gonflement des organelles et
- ❖ une rupture précoce de la membrane plasmique avec perte du contenu intracellulaire.

- Une différence importante avec l'apoptose, outre les changements morphologiques, est l'absence d'activation de la cascade des caspases, la mort par nécrose faisant généralement suite à un traumatisme comme un stress mécanique, chimique ou des températures extrêmes.

3. ROS et mort cellulaire.

- L'état redox d'une cellule dépend de la balance entre sa production des ROS et sa capacité à contenir leur toxicité. Une dérégulation de cette balance peut mener à une accumulation des ROS et à un stress oxydant. Les altérations qui s'en suivent touchent majoritairement les acides nucléiques, les protéines et les lipides et sont principalement attribués à l'action du radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$). Les dommages cellulaires massifs induits par les ROS ont longtemps été associés à une mort de la cellule par nécrose. Néanmoins, le stress oxydant est également à l'origine du déclenchement de l'apoptose. A titre d'exemple, des concentrations d' H_2O_2 supérieures à $500\mu\text{M}$ déclenchent de la nécrose alors que des concentrations entre 25 et $500\mu\text{M}$ d' H_2O_2 déclenchent l'apoptose. Les ROS peuvent en effet induire la mort cellulaire et interviennent au niveau de la mitochondrie.