

Chapitre V : L'apoptose -Aspect moléculaire et gènes impliqués

V. Définition

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée, distinct de la nécrose, physiologiquement actif, au cours duquel la cellule prend activement à sa propre destruction. Ce "suicide cellulaire" n'intervient pas uniquement à la suite d'une agression de la cellule, mais participe également aux processus de développement, d'homéostasie et de différenciation. L'apoptose est caractérisée par un ensemble de modifications morphologiques stéréotypées et propres à ce type de mort cellulaire.

V.2. Caractéristiques de l'apoptose

L'apoptose est un type de mort cellulaire actif hautement régulé, faisant intervenir un ensemble de gènes impliqués dans l'intégration d'une grande variété de signaux de stress intra- et extracellulaires de la cellule. Cette forme de mort cellulaire aujourd'hui très bien caractérisée, se distingue par la singularité de ses caractéristiques morphologiques. En effet, les cellules en apoptose dégradent leur ADN, se condensent et subissent une vésicularisation importante de leur membrane plasmique qui englobe et fragmente leur cytoplasme.

La formation de ces corps apoptotiques en empêchant le relargage du contenu cytoplasmique des cellules, participe au caractère non inflammatoire de l'apoptose. L'apoptose peut être induite par une voie intrinsèque sensible à de très nombreux signaux de stress intracellulaires (dommages à l'ADN, prolifération incontrôlée) ou de façon extrinsèque par la stimulation de récepteurs impliqués dans la mort cellulaire. Les mitochondries occupent une place centrale dans la signalisation de la plupart des morts cellulaires par apoptose, l'intégration de multiples signaux de stress conduit en effet à la modulation de la perméabilité de la membrane externe des mitochondries et à la libération de facteurs pro-apoptotiques contenus par les mitochondries vers le cytoplasme. Cet événement est essentiel à l'activation des protéases spécifiques de l'apoptose, les caspases, et de nucléases impliquées dans le démantèlement des cellules (figure 1).

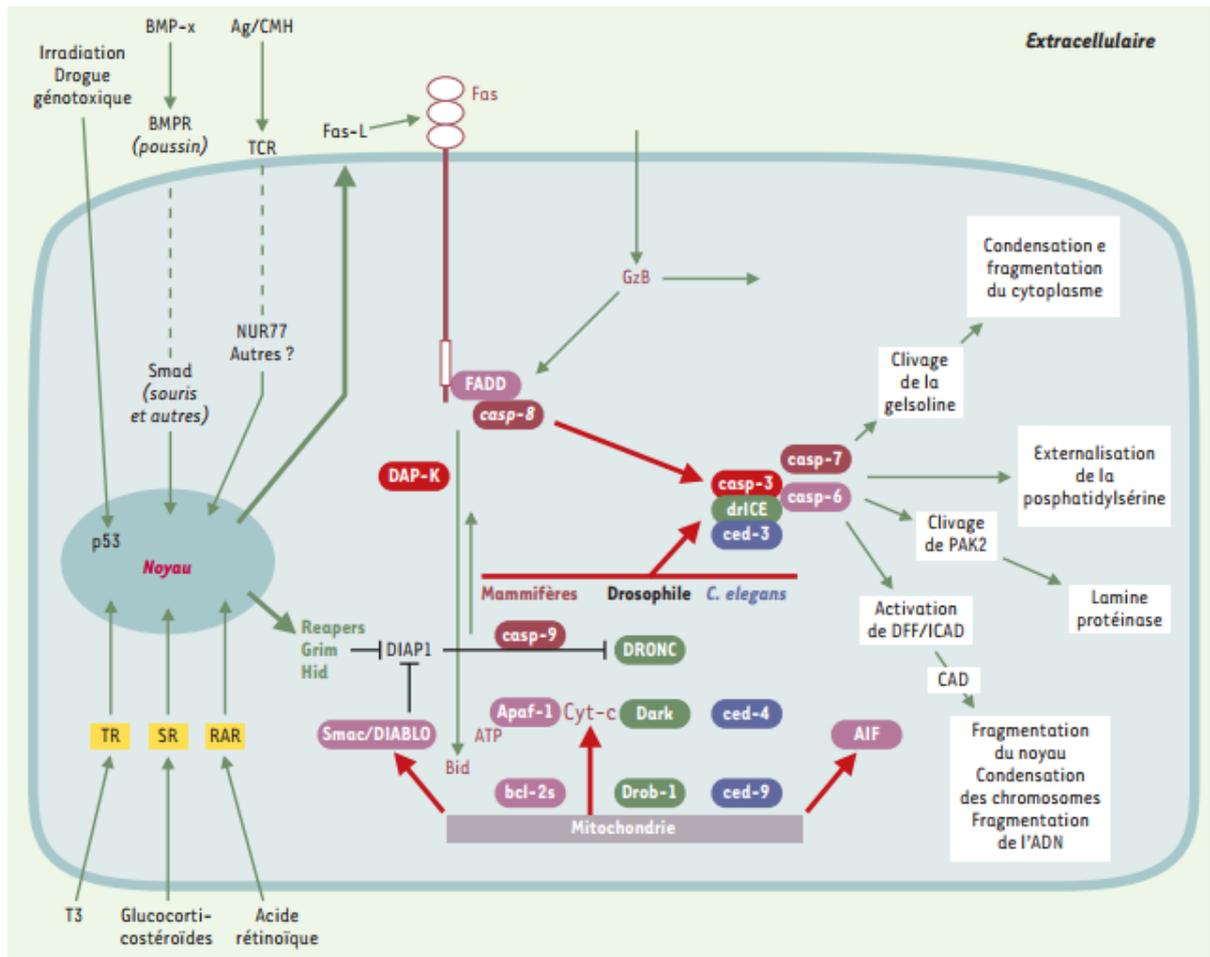


Figure 1: Quelques voies gouvernant la mort cellulaire dépendante des caspases.

V.3. Aspect moléculaire de l'apoptose

V.3.1. Les effecteurs de l'apoptose : les caspases

Bien que les caspases présentent des homologies importantes entre elles, chaque caspase présente une spécificité de substrat, ce qui impose que leurs contributions individuelles dans l'apoptose ne soient pas équivalentes. La fonction principale de la caspase 9, en tant que caspase initiatrice, repose sur la maturation protéolytique des caspases exécutrices 3 et 7. La caspase 8 peut également activer les caspases 3 et 7 cependant, son activité pro-apoptotique s'exerce également à travers l'activation de la protéine proapoptotique Bid. La caspase 8 génère une forme tronquée cette protéine, tBid, qui peut alors interagir avec les mitochondries, où elle inhibe la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Cette activité permet aux protéines pro-apoptotiques Bax et Bak

pour induire la fuite de facteurs pro-apoptotiques séquestrés dans les mitochondries, tels que le cytochrome c. Contrairement aux caspases 8 et 9, la caspase 2 n'active pas les caspases exécutrice. Son activité pro-apoptotique s'exerce en fait en activant Bid . De plus, la caspase 2 participe directement à la perméabilisation de la membrane mitochondriale. Les caspases exécutrices 3 et 7, à l'origine des modifications morphologiques irréversibles et rapides qui accompagnent l'apoptose, s'attaquent notamment aux protéines structurales du cytosquelette, et plus indirectement à la chromatine en activant la Dnase CAD .Ces caspases participent d'autre part à la perméabilisation des mitochondries, en convertissant l'activité anti-apoptotique des protéines Bcl-2 et Bcl-XL en activité pro-apoptotique , et en participant à l'activation de Bax. La perméabilisation des mitochondries et l'activation des caspases sont par conséquent deux évènements interconnectés dans une boucle d'auto-amplification à l'origine de l'exécution rapide de l'apoptose.

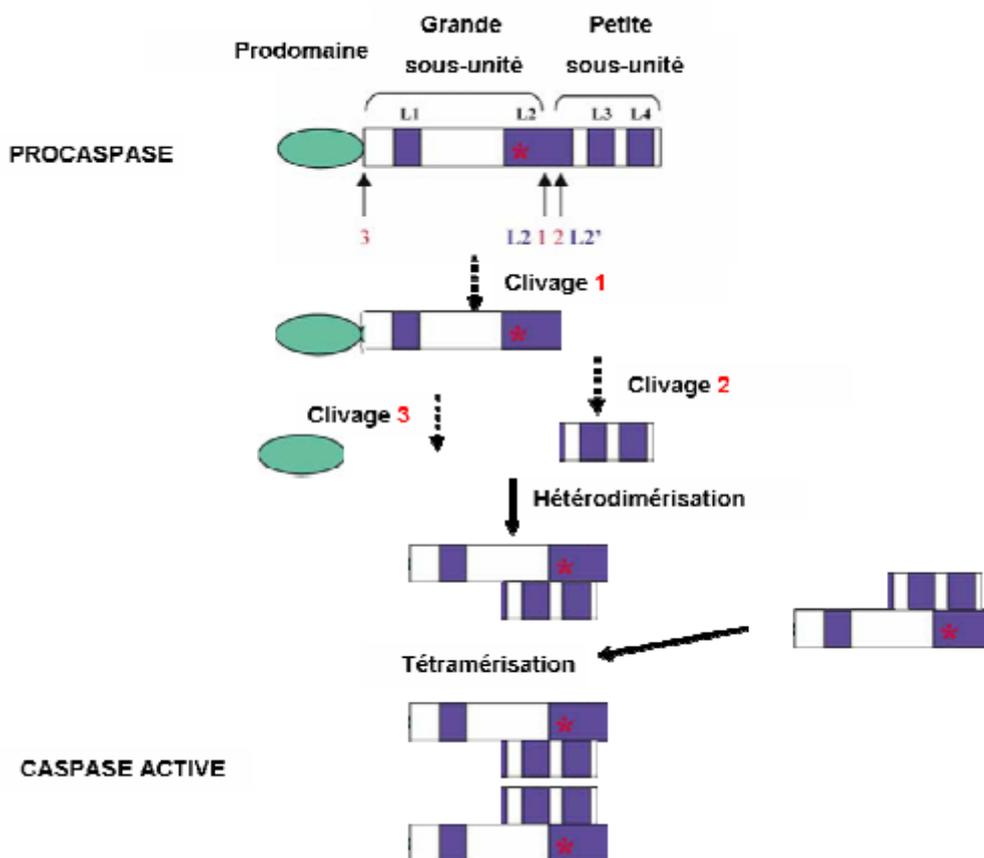


Figure 2 : Activation des pro-caspases

V.3.2. Les régulateurs de l'apoptose : La famille Bcl-2

Le gène *bcl-2* a été initialement caractérisé dans des cellules de lymphome de cellules B humaines de type 2. Dans cette pathologie, le gène transloqué est sous la dépendance du promoteur du gène codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines. Cette surexpression bloque l'apoptose et provoque la résistance des cellules suite à différents stimuli en facteur de croissance, l'irradiation ou les molécules anticancéreuses). Le gène *bcl-2* a été le premier membre décrit d'une famille de gènes codant pour des régulateurs de l'apoptose. Ils possèdent de nombreux orthologues au sein des organismes invertébrés et des mammifères. Les membres de cette famille se divisent en deux sous-groupes fonctionnels, les membres pro-apoptotiques et les membres anti-apoptotiques.

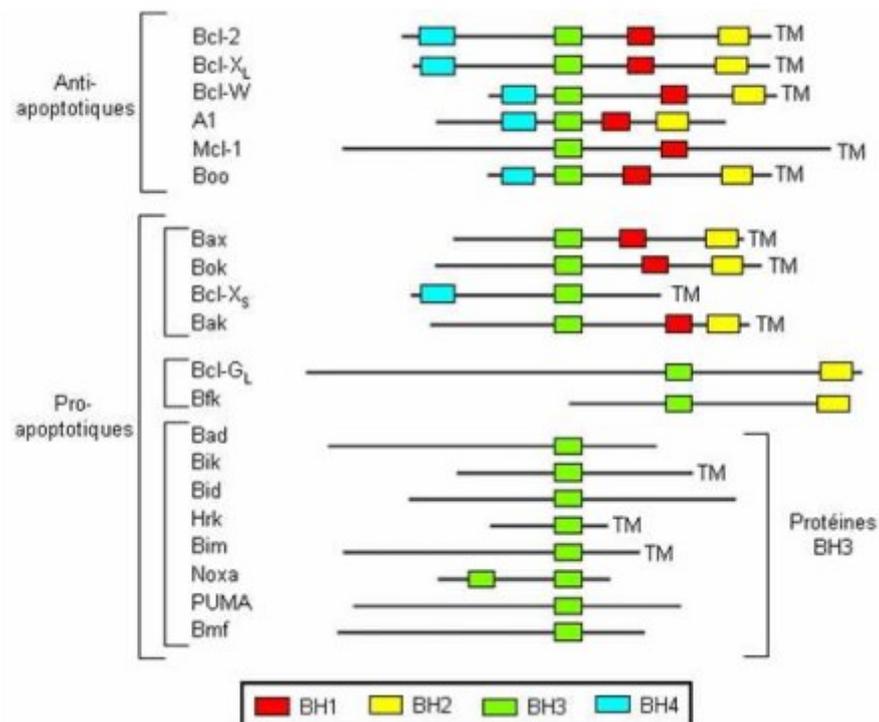


Figure 3 : Représentation schématique de la structure de différents membres de la famille Bcl-2.

V.3.2.1. Les membres pro-apoptotiques

Les protéines dont la fonction est de promouvoir l'apoptose sont représentés principalement par : Bax, Bcl-xs, Bik, Bak, Bad, Bid et Noxa. Ils possèdent plusieurs des domaines d'homologie (protéines à « multi-domaines ») à Bcl-2, notamment BH3. Ce domaine est suffisant pour qu'elles interagissent leur interaction avec les membres anti-apoptotiques, ainsi que pour exercer leur fonction pro-apoptotiques. Les protéines dites « BH3-only», comme Bad ou Bid sont également des activateurs potentiels de la mort cellulaire comme nous le verrons plus loin.

V.3.2. 2. Les membres anti-apoptotiques

Ceux-ci incluent majoritairement : Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1, Mcl-1 et Bcl-2. Les domaines d'homologie BH1 et BH2 sont essentiels à leur fonction anti-apoptotique et à leur interaction avec Bax. Le domaine BH4 de Bcl-2 est indispensable à son hétéro-dimérisation avec Bax et à l'inhibition de l'apoptose. Celui-ci correspond à la première hélice- α de ces membres et est largement responsable du contrôle de leurs activités anti-apoptotiques.