

The painting 'The Triumph of Death' by Pieter Bruegel the Elder depicts a vast, desolate landscape where death has triumphed over life. The scene is filled with a chaotic and macabre crowd of skeletons and living people. In the foreground, a man in a red robe is seen from behind, pushing a large, heavy stone slab. The ground is littered with bones, weapons, and debris. In the background, a large, dark, arched structure, possibly a church or a fortress, stands amidst the ruins. The sky is a dark, stormy grey, and the overall atmosphere is one of grimace and despair. The text 'MORT CELLULAIRE' is superimposed in the center of the image in a bold, white, serif font.

# MORT CELLULAIRE

# PLAN

## **1 Introduction**

## **2 Nécrose**

## **3 Autophagie**

3.1 Caractéristiques morphologiques et biochimiques

3.2 Aspects moléculaires

## **4 Apoptose**

4.1 Caractéristiques morphologiques et biochimiques

4.2 Historique

4.3 Fonctions

4.4 Aspects moléculaires

## **5 Vieillessement**

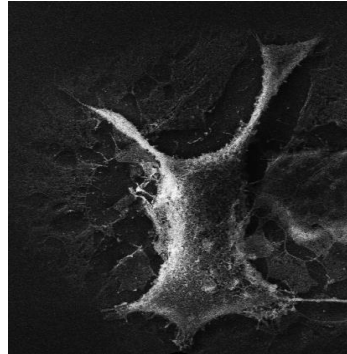
5.1 Généralités

5.2 Télomères

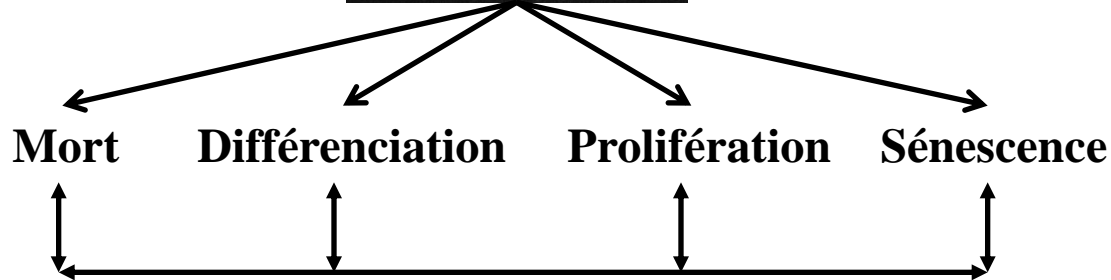
5.3 Vieillessement prématuré

5.4 Environnement (Radicaux libres)

# 1 INTRODUCTION



Cellules eucaryotes



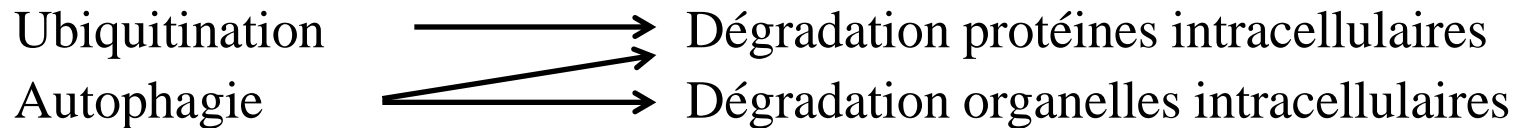
« La vie nécessite la mort »

- 2,5T de Moelle Osseuse
- 2 km<sup>2</sup> de peau
- 540 m de rectum
- 32 km intestin



# 1 INTRODUCTION

- **3 voies**
  - « **accidentelle** »: nécrose
  - « **programmées** »: apoptose – autophagie (ie détermination génétique)



- Nombreuses **interactions** entre elles  
(voies de passage dépendant du contexte et de l'évolution de l'environnement cf. déficit ATP)



# 2 NECROSE

## Caractéristiques morphologiques - biochimiques

La nécrose est une mort **anormale** de la cellule

### Causes possibles :

- Perte de l'homéostasie cellulaire
- Réduction de l'afflux sanguin
- Trop peu d'oxygène dans le sang
- Toxines, trauma, radiation, T° , etc..

### Conséquences :

#### Métaboliques:

- Déplétion d'ATP
- Synthèse et dégradation des phospholipides
- Fuite de calcium de la mitochondrie
- Dégradation aléatoire de l'ADN

#### Morphologiques

- Gonflement cellulaire
- Gonflement du noyau
- Perte précoce de l'intégrité membranaire
- Organites rapidement altérés

Signal « externe »



Modifications morphologiques

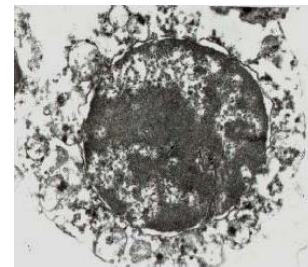


Lyse cellulaire et libération contenu



Réaction inflammatoire

MET



# 2 NECROSE

## « Nécroptose ? »

Séquences morphologique et moléculaire +/- spécifiques  
(s'oppose à nécrose accidentelle)

Rôle central?

RIP1 often  
required

Ca<sup>2+</sup> overload  
**Mitochondrial uncoupling:**  
Increase in oxygen consumption  
ATP depletion  
ROS generation

Receptor  
or damage  
signaling

Requirement  
for Cyclophilin D

Calpain  
activation

Cathepsin  
activation

Mitochondrial  
swelling

Perinuclear  
clustering  
of mitochondria

Lysosome  
rupture

Plasma  
membrane  
rupture

— Déclenchement

— Evènements morphologiques

— Evènements moléculaires

# 3 AUTOPHAGIE

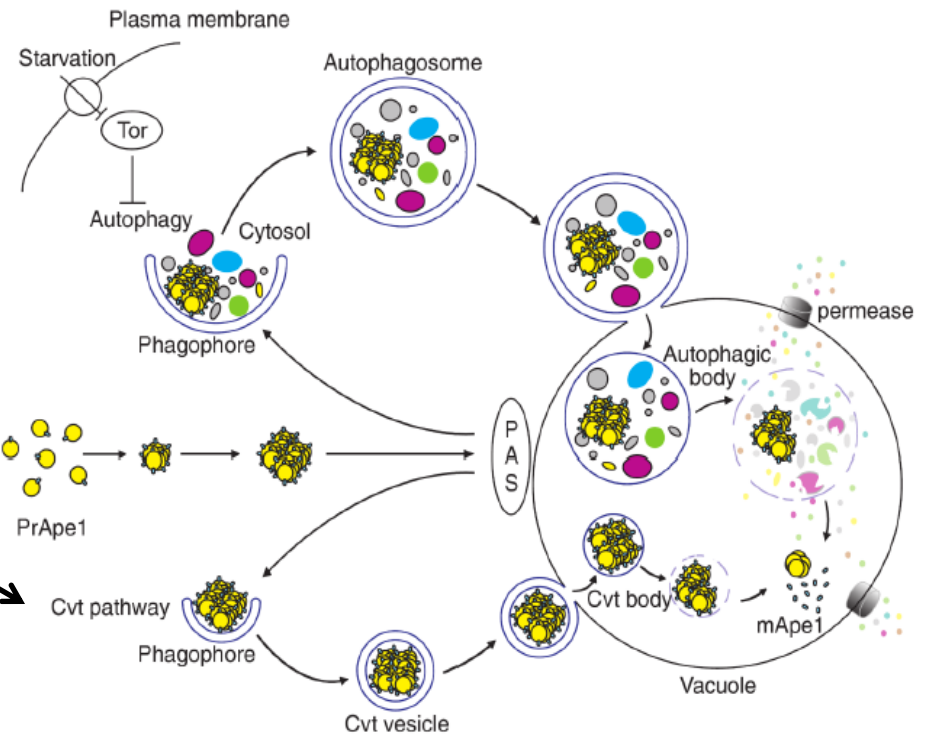
## Rappels

### Types autophagies:

- Macro-autophagie (microorganismes)
- Médiée par molécules chaperons (KFERQ)
- Micro-autophagie

Rôles **supplémentaires** classiques (microorganismes, éboueurs...)

**Balance:** excès ou défaut sont délétères



# 3 AUTOPHAGIE

## Caractéristiques morphologiques - biochimiques

L'autophagie est une mort **normale** de la cellule (mort cellulaire programmée) = « auto-cannibalisme »  
Phénomène conservé

### Causes possibles :

Signaux de déclenchement = manque de nutriments  
(phénomène actif)

### Conséquences :

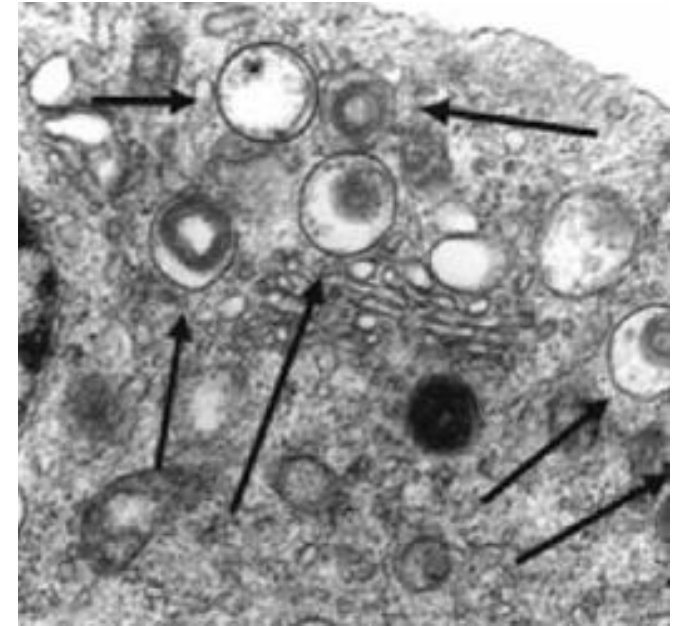
#### Métaboliques:

- Séquestration dans des auto-phagosomes (lysosomes)
- Réarrangement de la membrane
- Digestion des organelles intracellulaires

#### Morphologiques

- Pas de condensation cellulaire
- Pas de condensation de la chromatine
- Vacuoles cytoplasmiques

MET



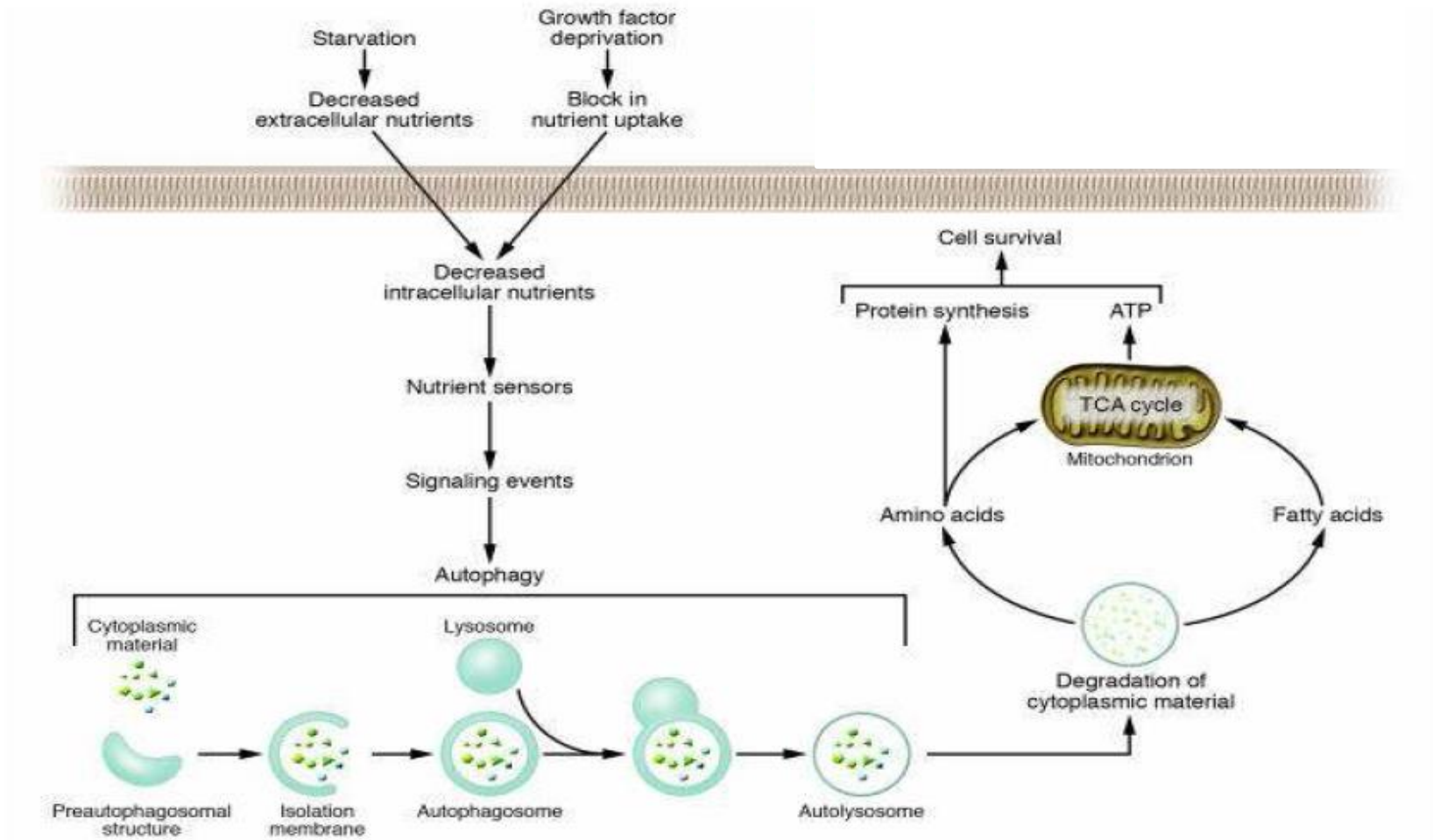
Phagocytose

**Pas de réaction inflammatoire**



# 3 AUTOPHAGIE

## Déroulement



# 3 AUTOPHAGIE

## Caractéristiques moléculaire

Protéines spécifiques :

Atg (31 isoformes) – Atg6 et Atg8 (LC-3) – mTOR (rôle senseur)

**Pas  
d'autophagie**

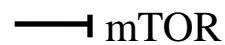
Facteurs de croissance,  
Nutriments...



Complexes Atg  
(Phosphorylation)

**Autophagie**

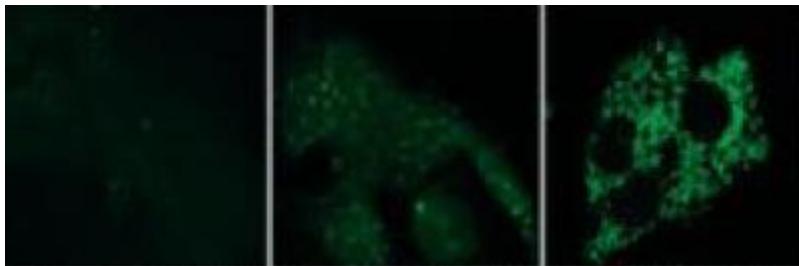
Déclenchement



nucléation  
= Atg6



Expression  
LC3



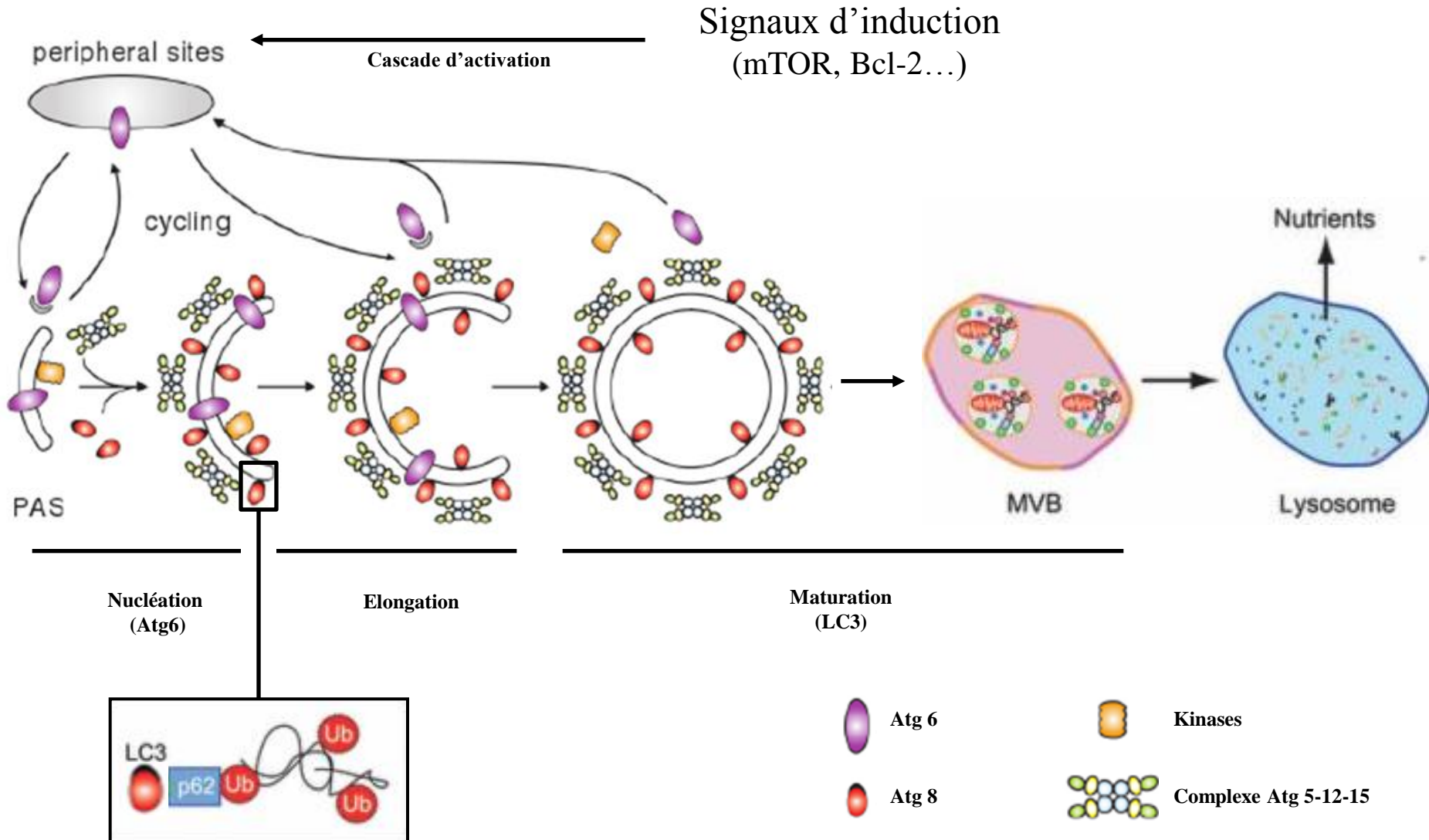
Immunohistochimie



Western blot

# 3 AUTOPHAGIE

## Caractéristiques moléculaire



# 4 APOPTOSE

## 4.1 Caractéristiques morphologiques - biochimiques

L'apoptose est une mort **normale** de la cellule (mort cellulaire programmée) = « suicide »

### Causes possibles :

Signaux de déclenchement (phénomène actif)

### Conséquences :

#### Métaboliques:

Fragmentation DNA (« échelle »)

Sécrétion de cytokines inhibant inflammation

Exposition sur la membrane externe de phosphatidylsérine (Annexine V)

#### Morphologiques

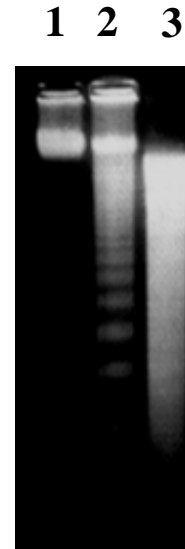
Condensation cellulaire

Condensation de la chromatine

« blebbing » de la membrane = bourgeonnement

Organites longtemps intacts

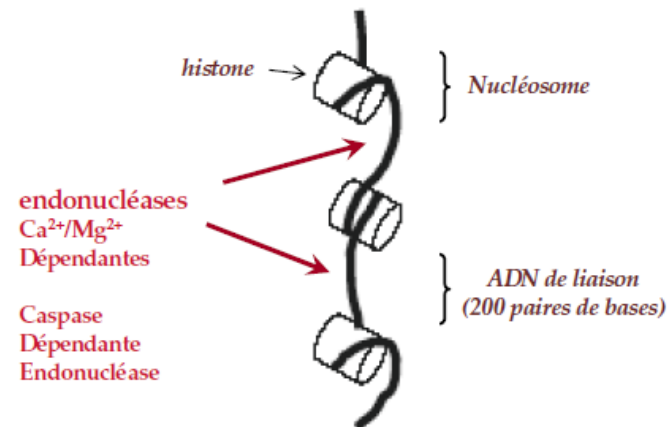
Fragmentation en corps apoptotiques



1: ADN de haut poids moléculaire (cellule normale)

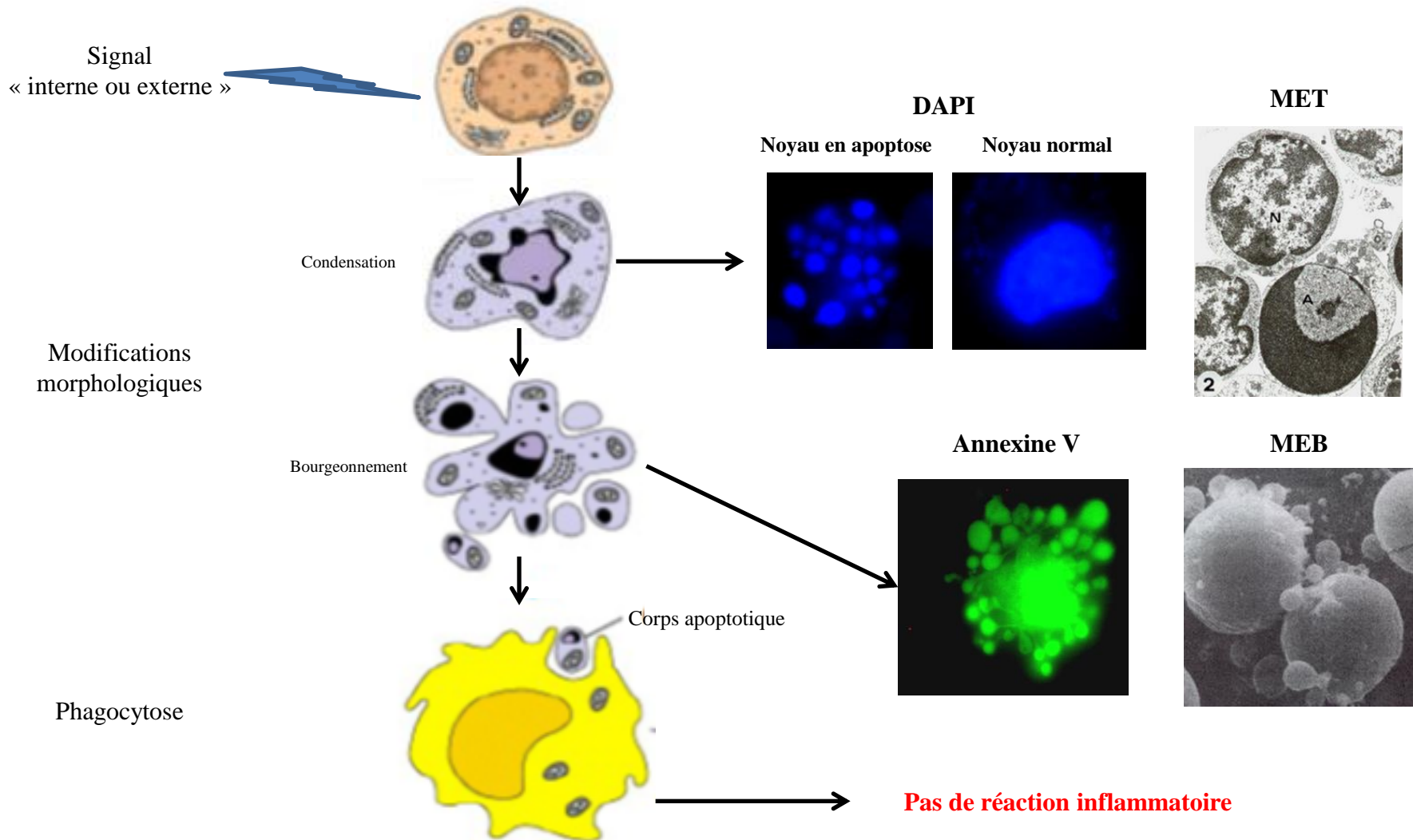
2: ADN fragmenté (Cellule en apoptose)

3: ADN dégradé (cellule en nécrose)



# 4 APOPTOSE

## 4.1 Caractéristiques morphologiques - biochimiques





# 4 APOPTOSE

## 4.2 Historique

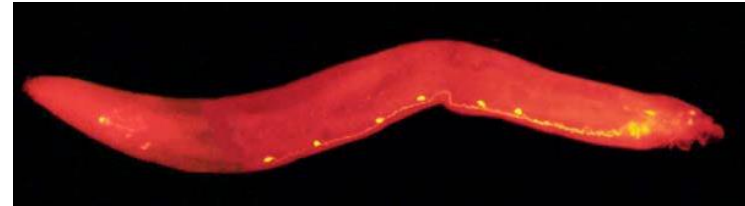
Description initiale: **1972** (Kerr, Wyllie et Currie)

Ce mot provient d'une locution grecque évoquant la « chute des feuilles »

(Apo = feuille et Ptose = chute)

Très **conservée** des espèces les plus élémentaires aux mammifères

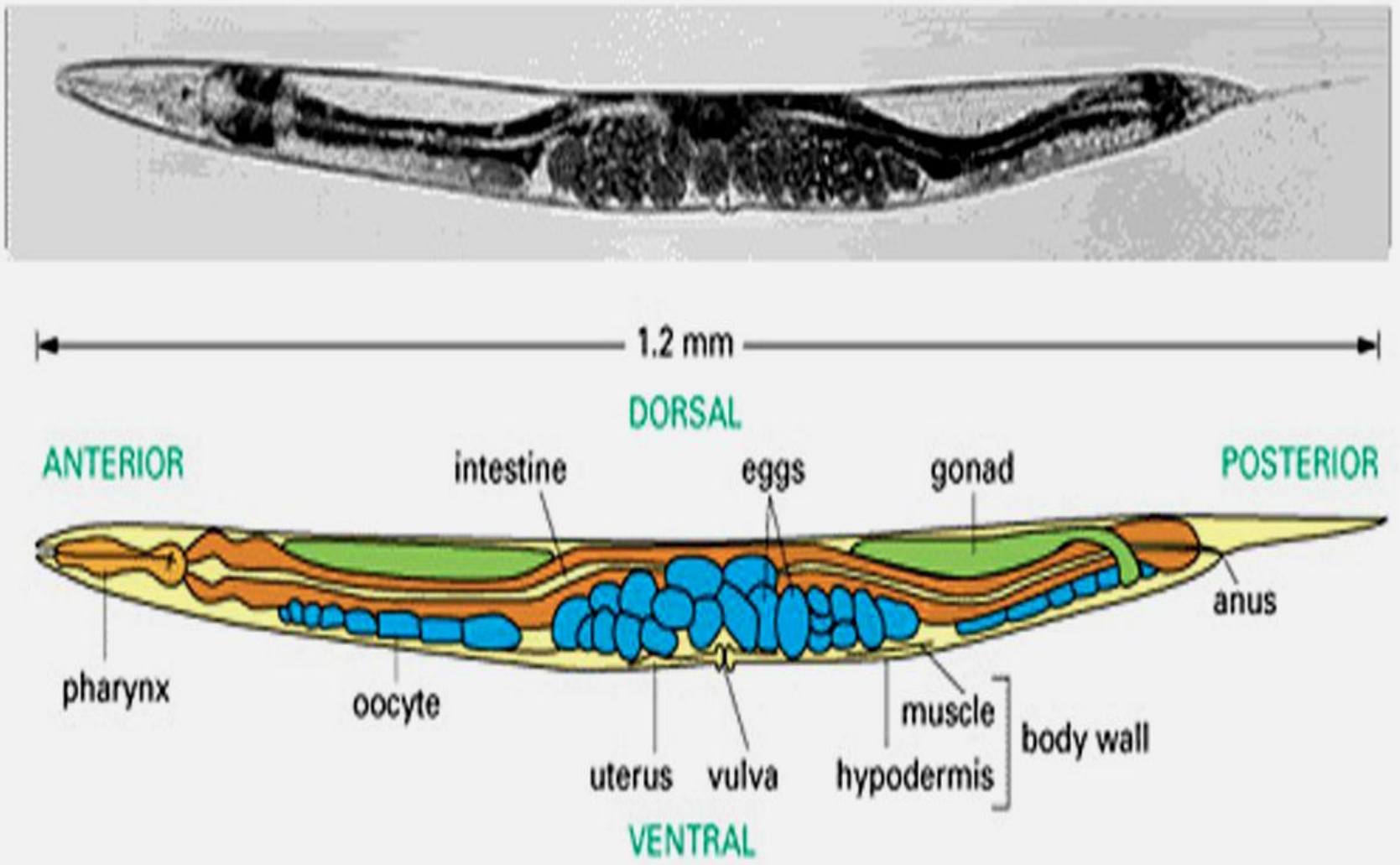
Premières études chez *Caenorhabditis elegans*



- 2 gènes *ced-3* et *ced-4* = «killer gene»; 1 gènes *ced-9* = «survival gene»
- Nobel en 2002 pour Horvitz

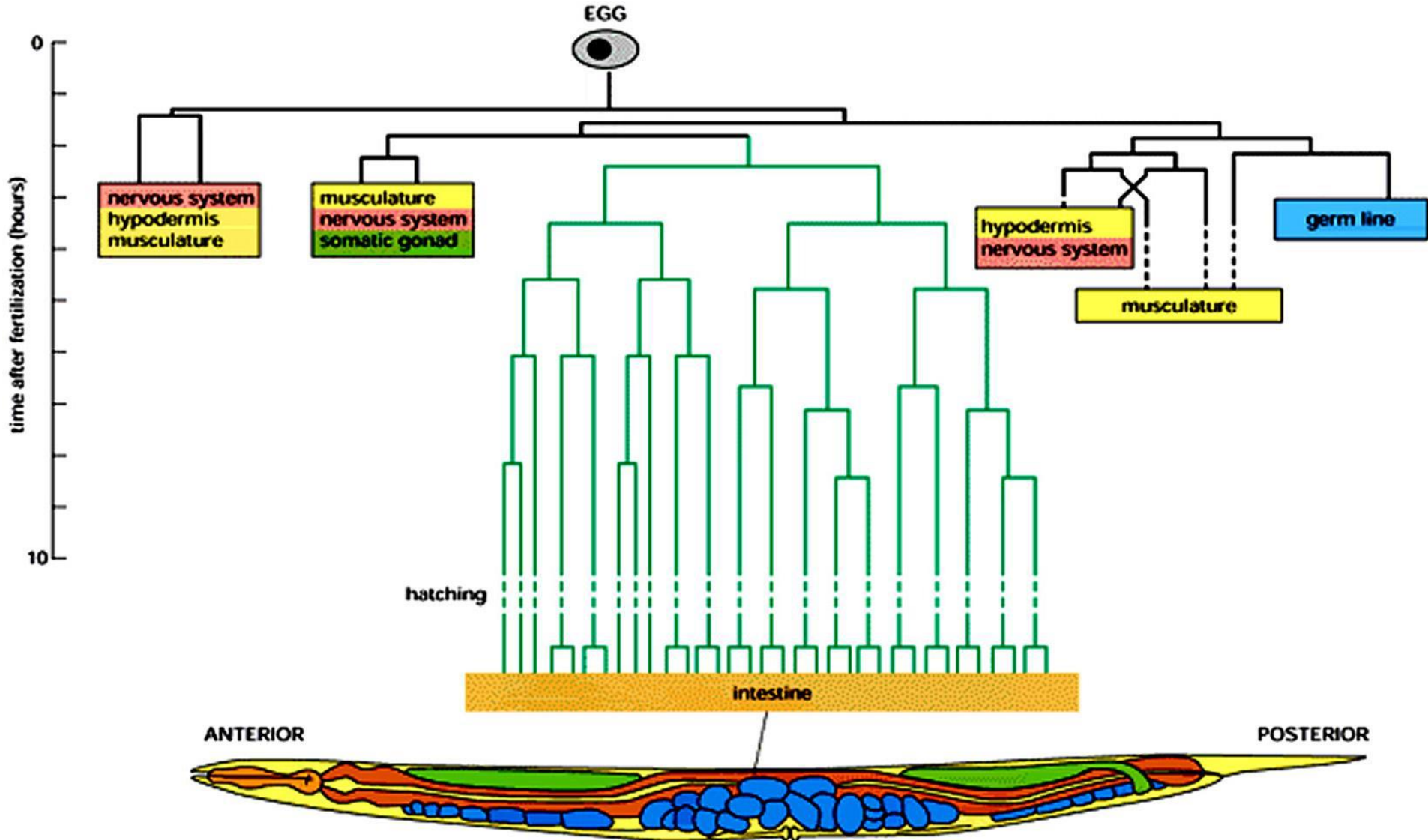
# 4 APOPTOSE

## 4.2 Historique



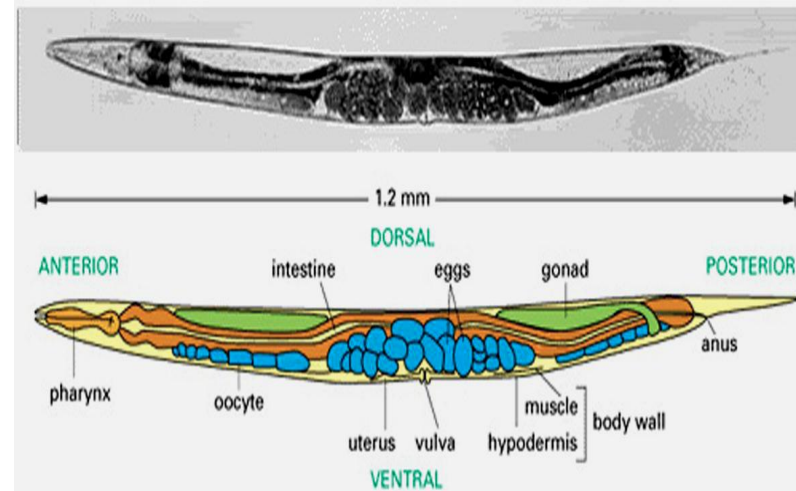
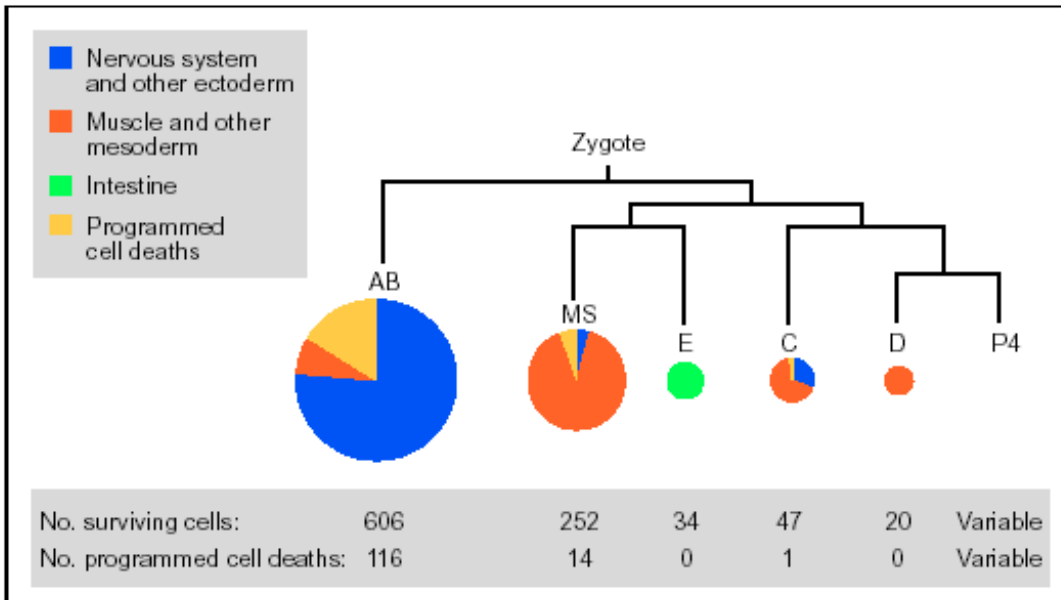
# 4 APOPTOSE

## 4.2 Historique



# 4 APOPTOSE

## 4.2 Historique



- **1090** cellules somatiques
- **131** meurent par apoptose
- **116** de ces 131 appartiennent au système nerveux et à l'ectoderme
- **959** se développent en tissus

# 4 APOPTOSE

## 4.3 Fonctions

- Toutes cellules en trop doit disparaître
- Différenciation cellulaire implique que toute cellule soit au bon endroit au bon moment
- Processus **physiologique, actif, consommateur d'énergie, normal** intervenant dans:
  - Développement des organismes pluricellulaires
  - Homéostasie tissulaire chez l'adulte
  - Défense contre des agents pathogènes



# 4 APOPTOSE

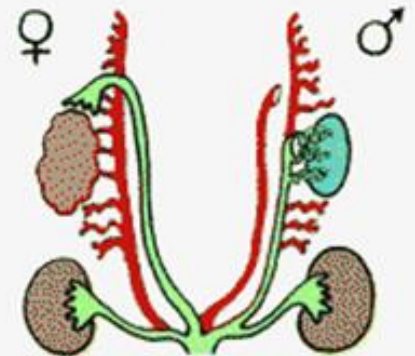
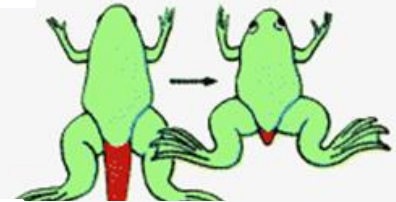
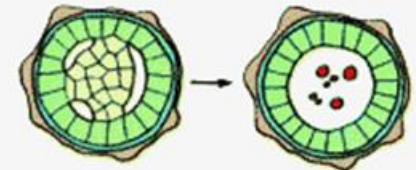
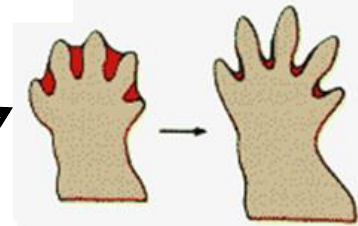
## 4.3 Fonctions

- **Modelage d'organes (processus morphogénétique):**

- Formation des doigts
- Mise en place d'une cavité au sein d'un organe initialement "plein"

- **Élimination de structures (processus phylogénétique):**

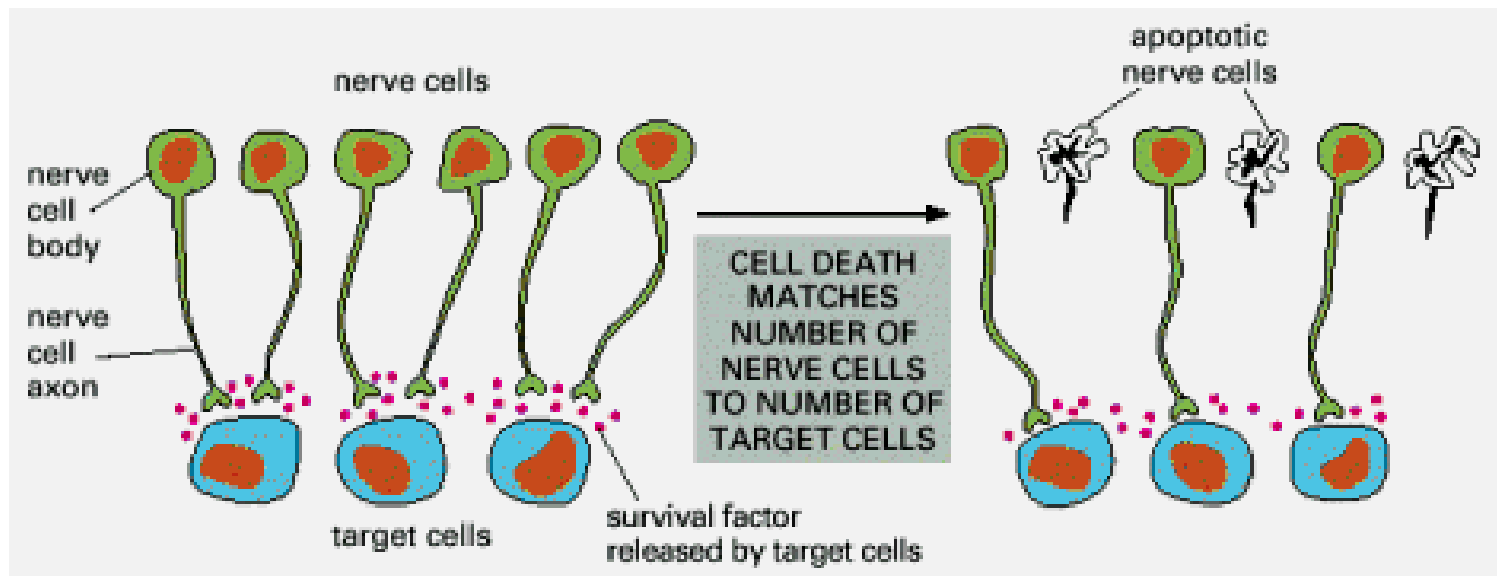
- Structures "vestiges" nécessaires à une espèce ancestrale
- À un stade donné du développement (ex: queue du têtard)
- Dans un sexe donné (ex: canal de Müller éliminé chez les mâles, canal de Wolf éliminé chez les femelles)



# 4 APOPTOSE

## 4.3 Fonctions

- **Ajustement du nombre de cellules (processus histogénétique):**
  - Système nerveux: neurones, oligodendrocytes (élimination de 50% d'oligodendrocytes pour adapter leur nombre exactement à celui de neurones.)



# 4 APOPTOSE

## 4.3 Fonctions

### Quelques exemples dans le Système nerveux:

#### - Mort phylogénétique dans le système nerveux:

*Suppression de cellules qui ont une fonction transitoire:*

Chez la sauterelle, deux neurones pionniers envoient leurs axones du SNC au bourgeon de membre, puis meurent une fois que ces axones ont permis le guidage des axones des autres neurones et ont formé le nerf principal de la patte

*Suppression de cellules qui ne sont plus nécessaires:*

Chez les vertébrés: mort des neurones dans la partie caudale de la moelle épinière permettant de ne laisser que des cellules gliales

#### - Mort histogénétique dans le système nerveux

Très fréquent : correction des erreurs de connexion.

- Plasticité dans le cerveau adulte

- Mort des neurones impliqués dans la production du chant saisonnier du canari

# 4 APOPTOSE

## 4.3 Fonctions

- **Contrôle de la “qualité” des cellules (processus histogénétique):**
  - Élimination de cellules anormales, non fonctionnelles, mal localisées ou dangereuses pour l'organisme
  - Élimination de cellules endommagées ne pouvant pas être réparées

### **Exemple du système immunitaire: (95% des cellules du système immunitaire)**

- constitution du répertoire T par sélection clonale dans le thymus)
- l'apoptose est responsable de la délétion des cellules T auto-réactives (permettant la tolérance du soi), et la sélection des lymphocytes B responsables de la réponse immunitaire

# 4 APOPTOSE

## 4.3 En pathologie

- **Inhibition:**

- **Cancers:**

- Accumulation de cellules
    - Résistance aux thérapies
    - Surveillance défectueuse du Système immunitaire (lymphome, tumeurs hormono-dépendants...)

- **Infections virales:**

- Non élimination des cellules infectées
    - virus de l'herpès

- **Activation:**

- **SIDA:** Déplétion des lymphocytes T

- **Maladies neurodégénératives** (Alzheimer = perte des neurones cholinergiques; Parkinson = perte des neurones dopaminergiques)

- **Mort excessive dans des organes spécifiques = Lésions ischémiques**

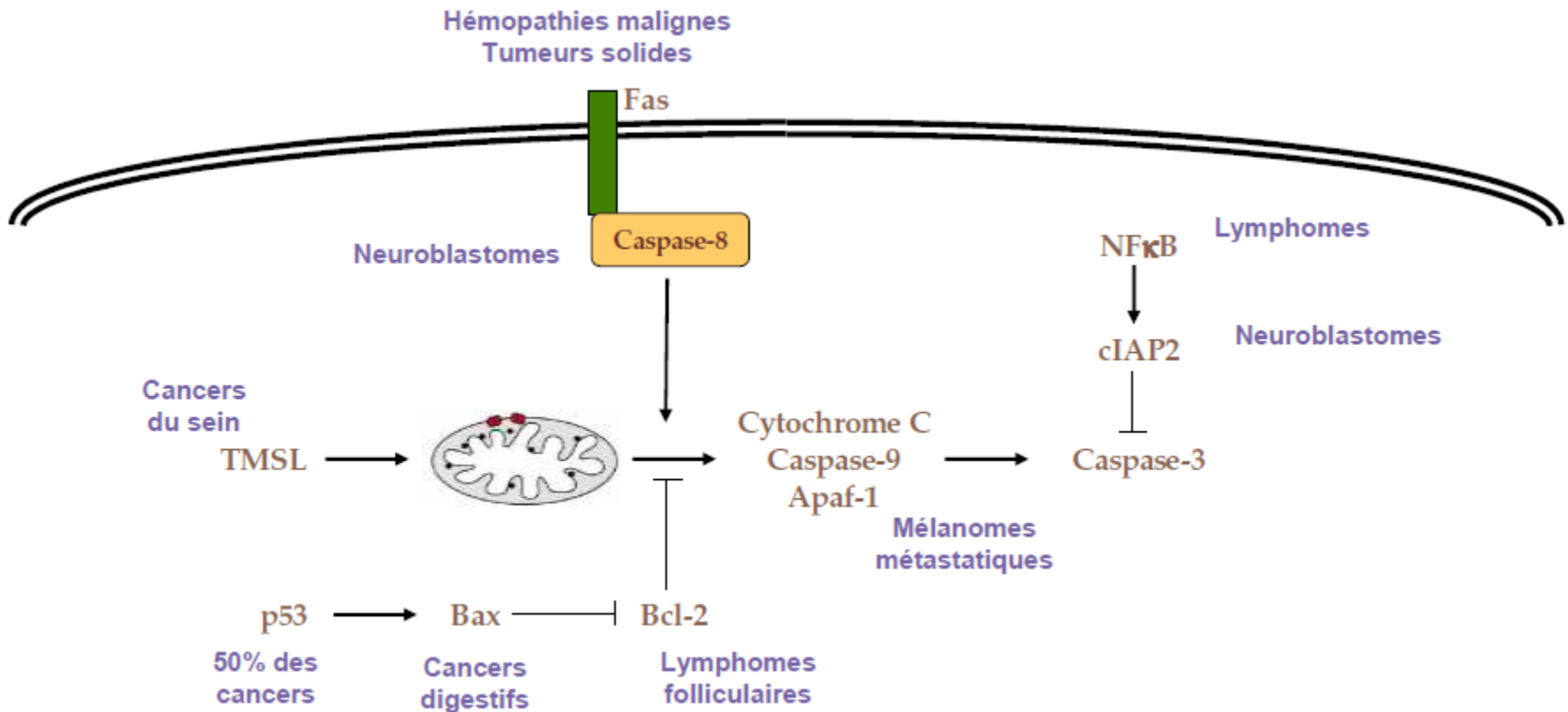
- Infarctus du myocarde
    - Accidents vasculaires cérébraux



# 4 APOPTOSE

## 4.3 En pathologie

Exemples de gènes mutés (agissant sur les voies de signalisation et exécution de l'apoptose) et impliqués dans le développement de cancer



# 4 APOPTOSE

## 4.3 En pathologie

Désordre	Exemples	Apoptose
Maladie neurodégénérative	Alzheimer Sclérose latérale amyotrophique Parkinson	} Suractivée
Désordre immunitaire	Maladies autoimmunes SIDA Diabète Thyroïdite	Inhibée Suractivée Suractivée Suractivée
Néoplasies	Lymphome Astrocytome Hépatome Mélanome	} Inhibée
Divers	Vieillesse Alopécie	} Suractivée

# 4 APOPTOSE

## 4.4 Aspects moléculaires

- **3 phases**

### **1. Phase de déclenchement = induction** (parfois longue)

Signaux externes

1. Récepteurs de mort cellulaire
2. Enzymes des lymphocytes (Granzymes)

Signaux internes = mitochondries

### **2. Phase effectrice**

Enzymes spécifiques = Caspases

Point de contrôle = Bcl-2/p53

### **3. Phase active de dégradation des substrats = irréversible**

# APOPTOSE

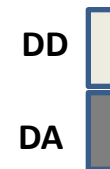
## 4.4 Induction = Récepteurs de mort cellulaire

- Signal extrinsèque
- Récepteurs transmembranaires
- Trimérisation
- Famille TNF
  - domaine EC = riche en cystéine
  - domaine IC = séquences appelées « Death Domain » (DD)
- Protéines adaptatrices (domaine DD et Domaine Adaptation « DA »)
- Caspase 8 (DA et Sites Actifs « SA »)

Récepteur TNF



Protéines adaptatrices

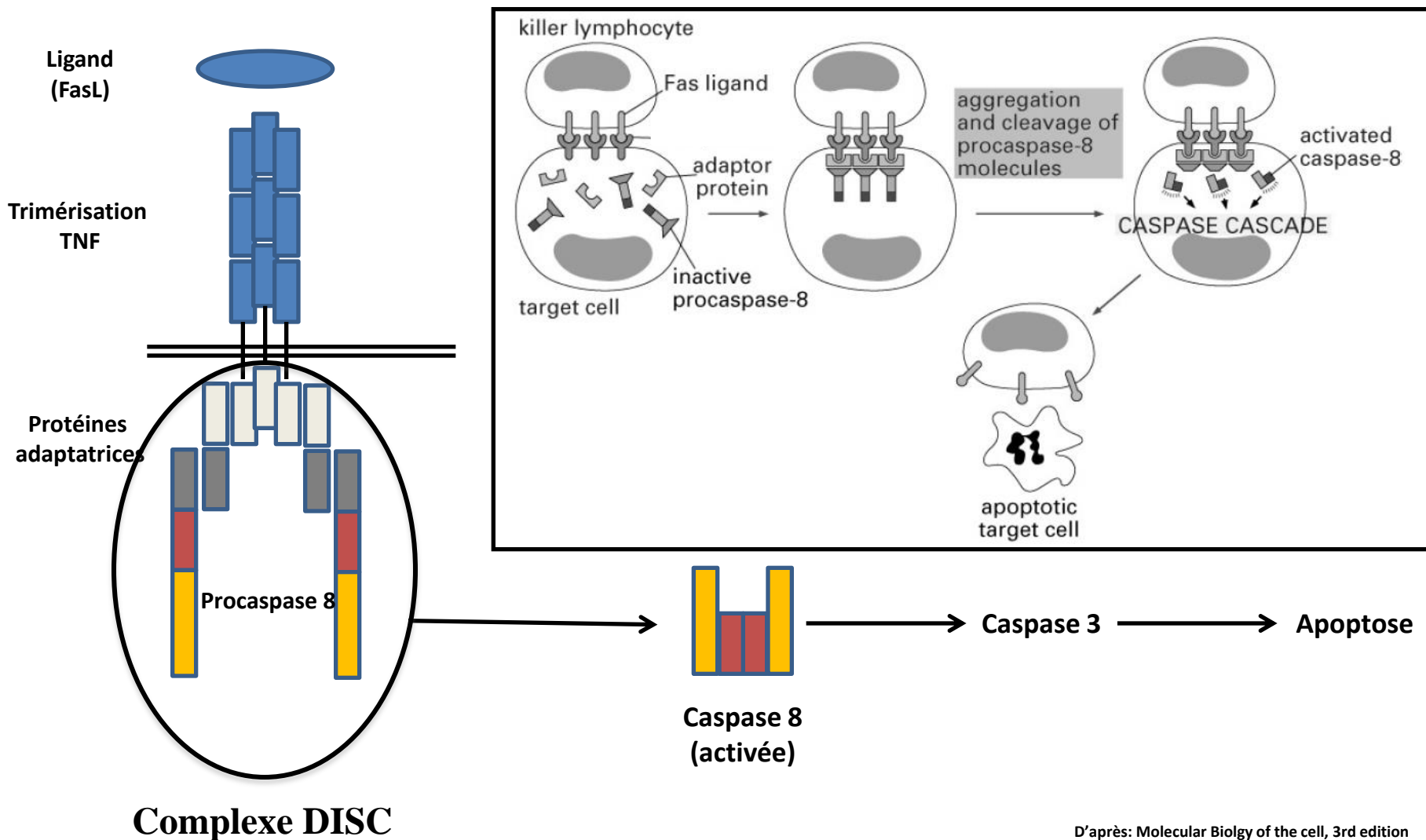


Caspase 8



# 4 APOPTOSE

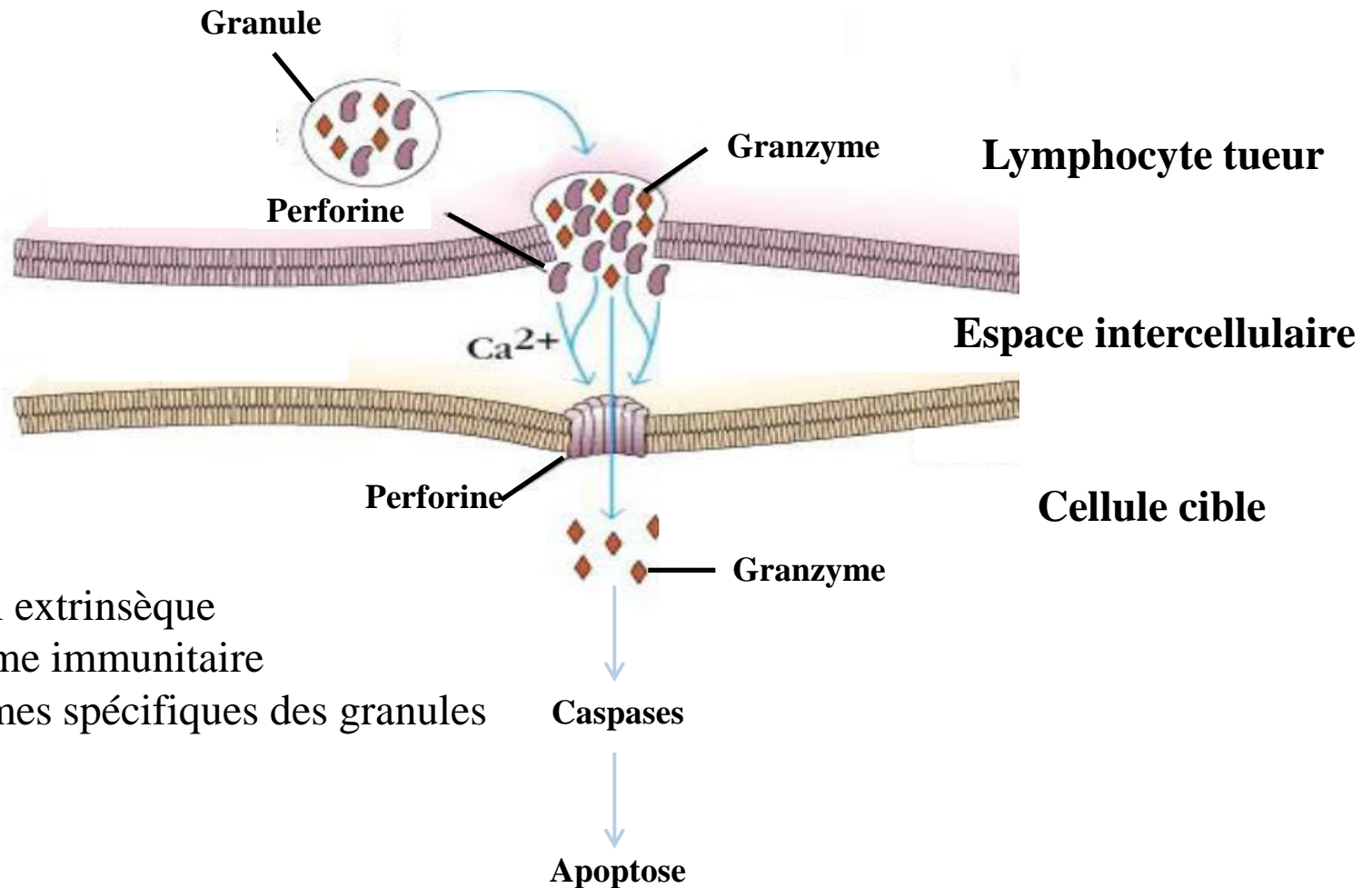
## 4.4 Induction = Récepteurs de mort cellulaire





# 4 APOPTOSE

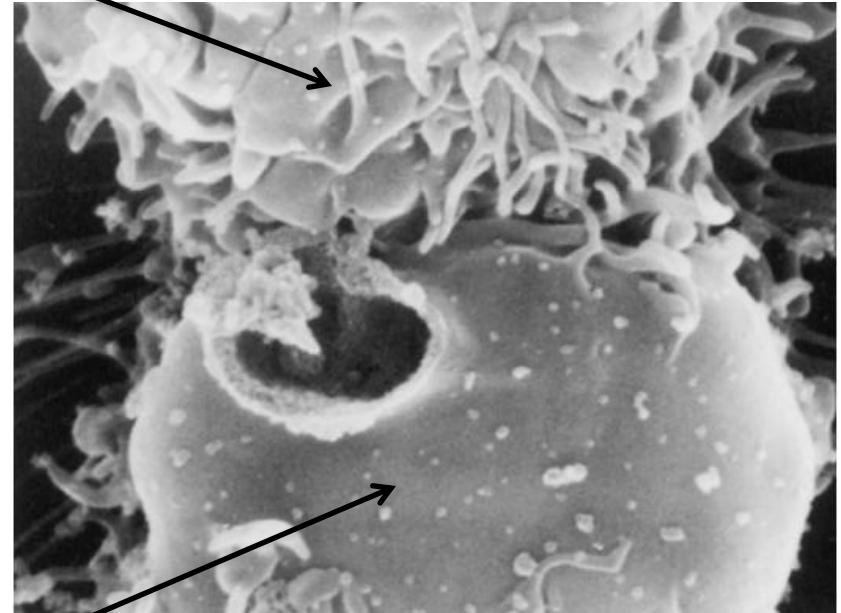
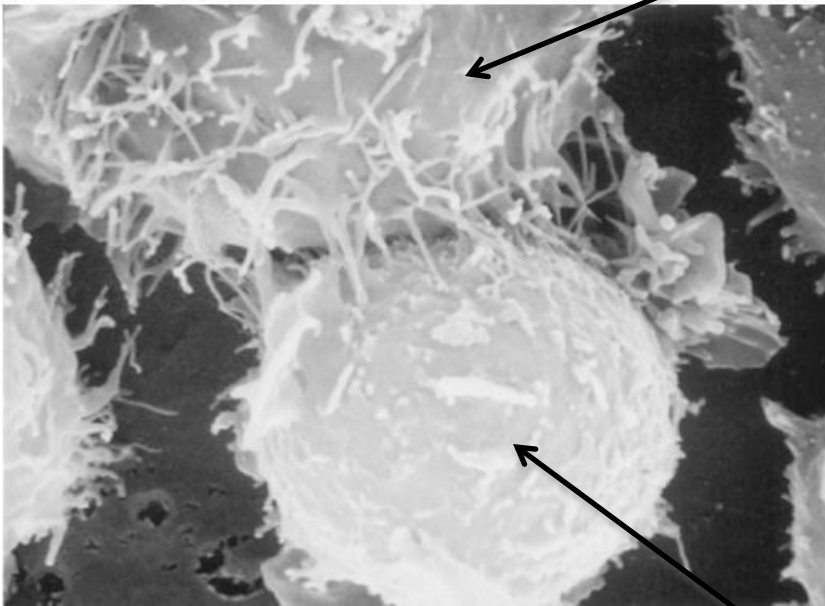
## 4.4 Induction = Granzymes



# 4 APOPTOSE

## 4.4 Induction = Granzymes

Lymphocyte Tueur

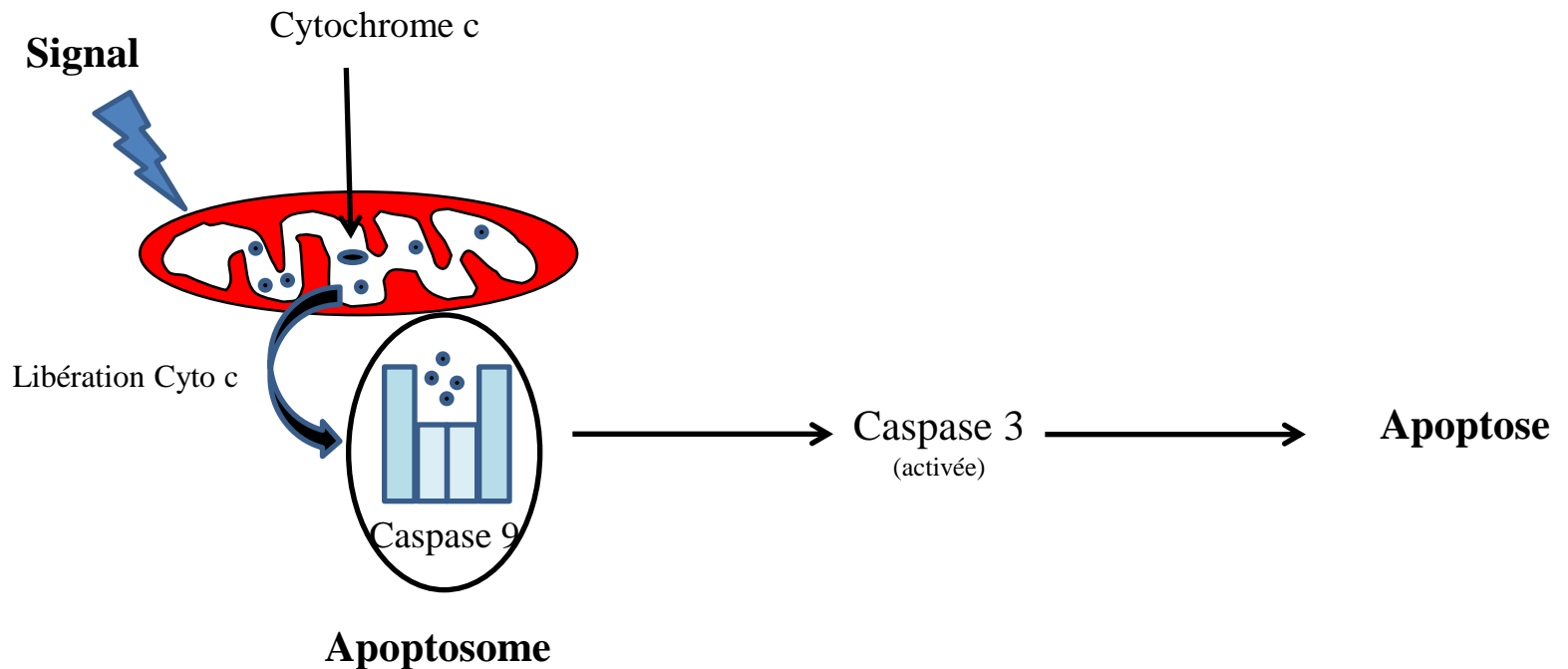


Cellule cible

# 4 APOPTOSE

## 4.4 Induction = Mitochondries

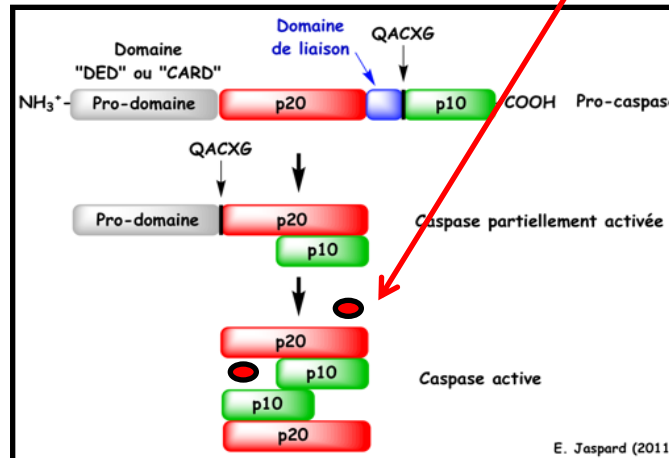
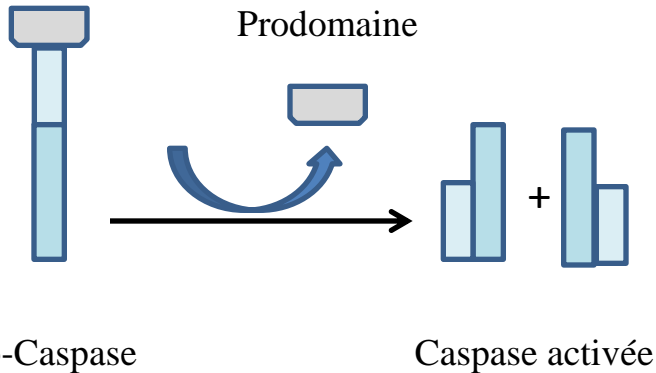
- Signal intrinsèque
- La mitochondrie est impliquée dans l'exécution et joue un rôle pivot
- Contient des facteurs apoptogènes qui vont activer des caspases (cytochrome c)



# 4 APOPTOSE

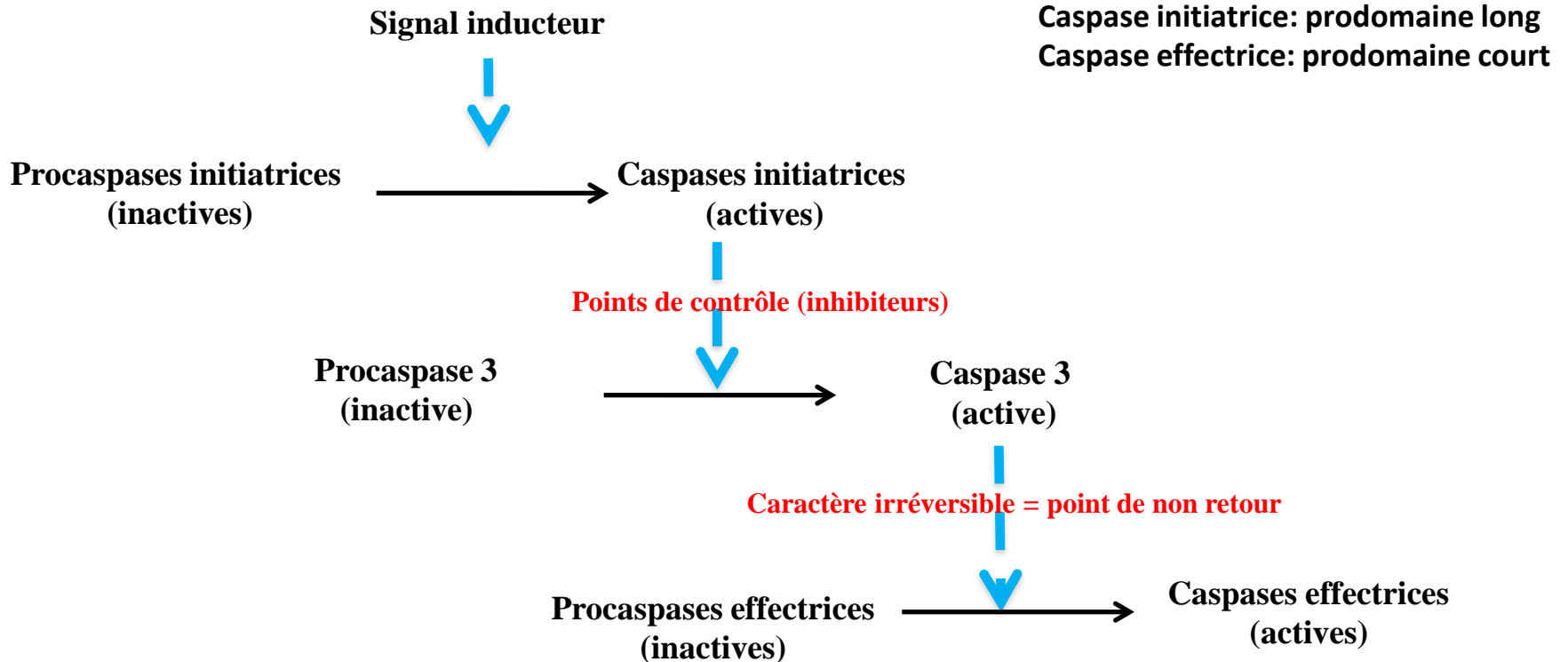
## 4.4 Exécution = Caspases

- Cysteinyl aspartate specific protease = protéases à cystéines clivant après un résidu aspartique
- Phase effectrice
- Existe sous forme inactive = **procaspase**
- Activation par **clivage** et dimérisation
- Régulation:
  - Activation en **cascade** (amplification du signal)
  - Présence d'inhibiteurs (protéasome...)



# 4 APOPTOSE

## 4.4 Exécution = Caspases



### Protéolyse des substrats

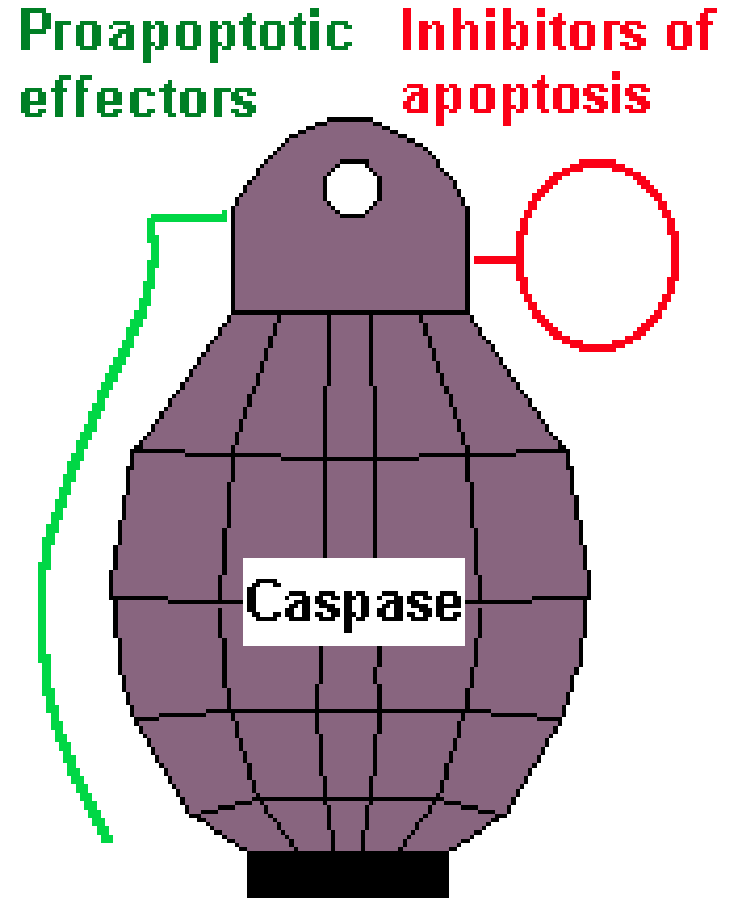
- Protéines de structures (FI...)
- Protéines impliquées dans la réparation
- Protéines du cycle cellulaire...
- Mb Nx



# 4 APOPTOSE

## 4.4 Contrôle +++

En raison de la cascade d'activation/autoactivation il est essentiel d'avoir des régulateurs négatifs (anti-apoptotique) très fort pour empêcher la mort par inadvertance, ainsi que des mécanismes pro apoptotique bien contrôlés pour l'initier quand nécessaire.



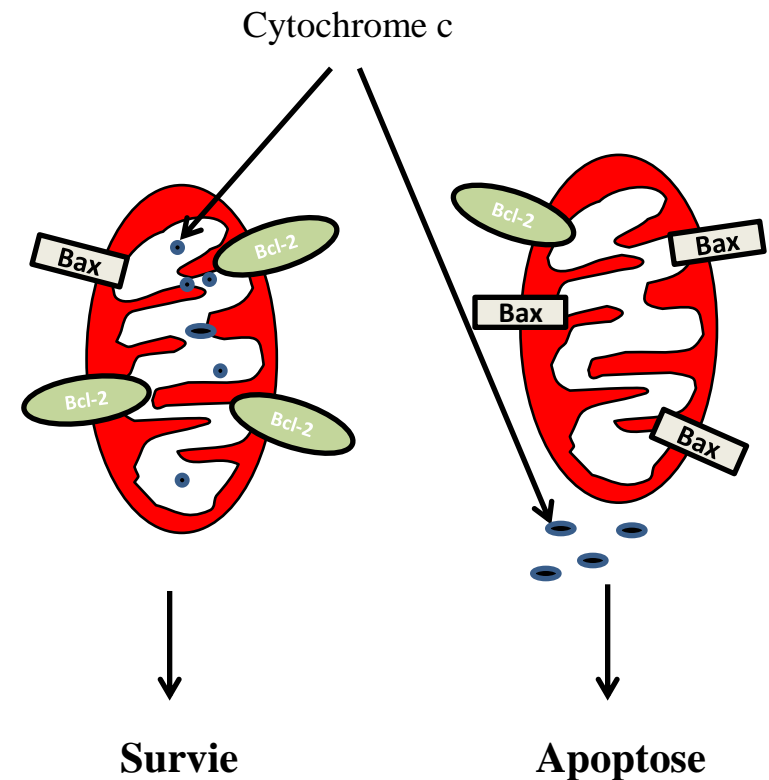
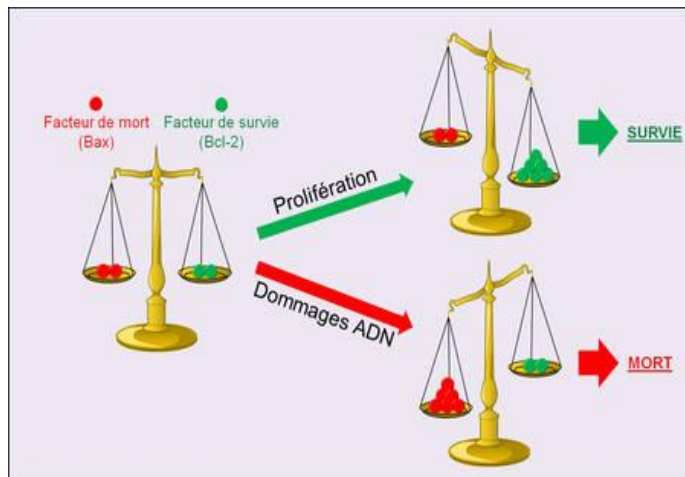


# 4 APOPTOSE

## 4.4 Contrôle = exemple de Bcl-2

- **Famille** de 15 membres
- **2** sous groupes
  - Anti-apoptotique (Bcl-2)
  - Pro-apoptotique (Bax)
- Contrôle mitochondrial
- Homo ou hétérodimères

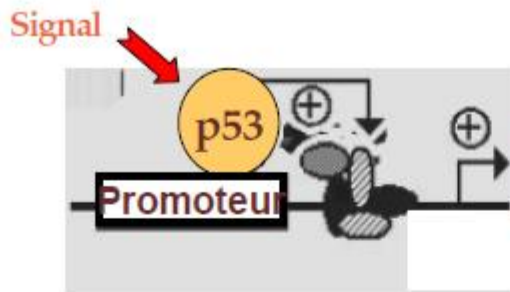
(Bax/Bax); (Bcl2/Bcl-2); (Bax/Bcl-2)



# 4 APOPTOSE

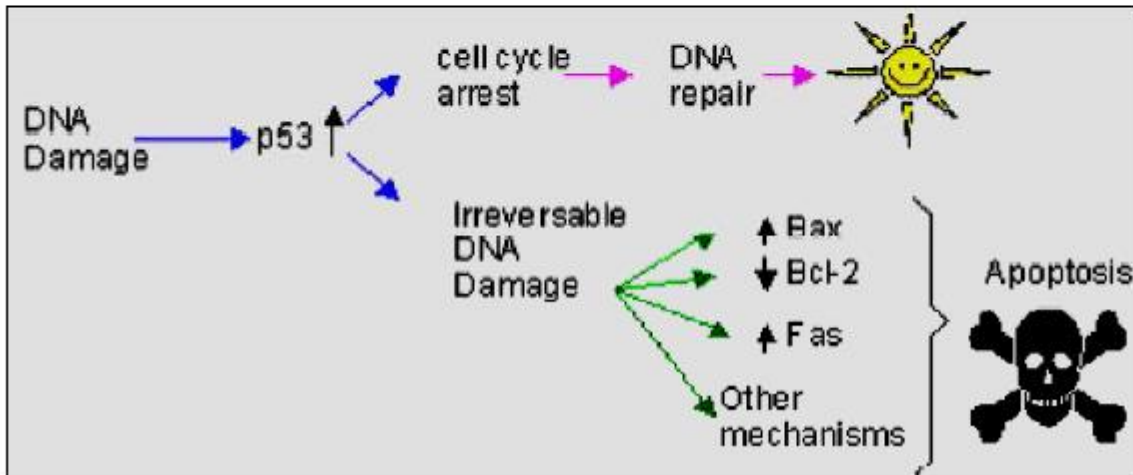
## 4.4 Contrôle = exemple de p53

(gardien du génome)



Effecteur pro-apoptotique

Bax  
AIP  
récepteur de la mort



## Signaux externes

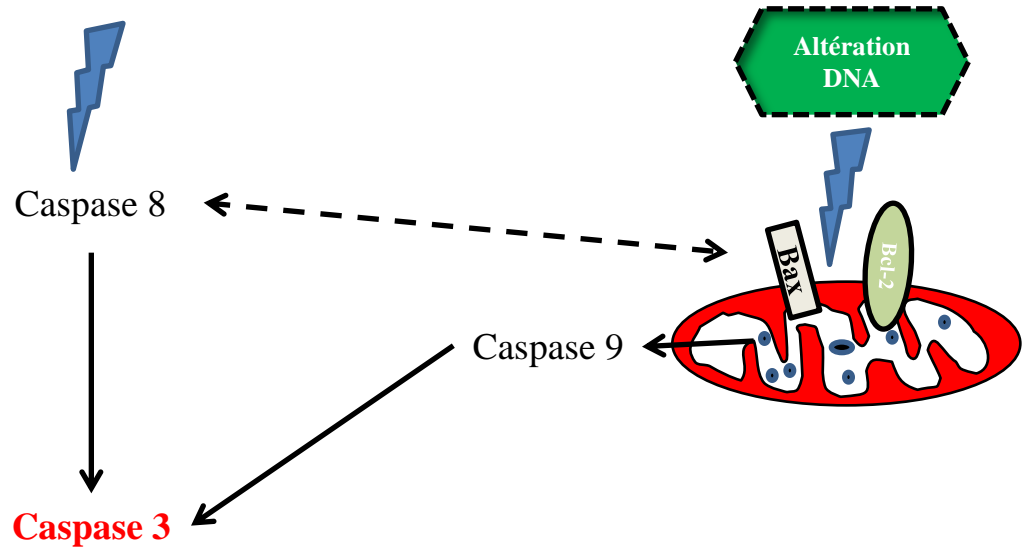
## Signaux internes

Déclenchement



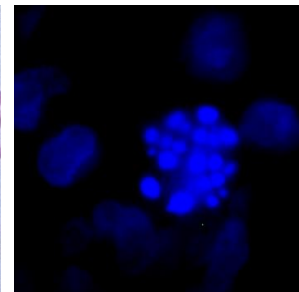
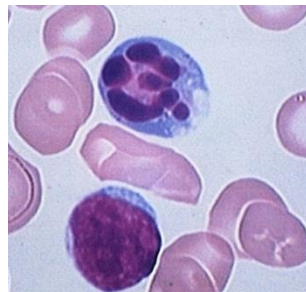
Induction  
Régulation  
(inhibiteurs = XIAP)

Point de contrôle



Effecteurs

Apoptose



# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.1 Généralités

- **Définition:** ensemble des processus moléculaires, histologiques, physiologiques, psychologiques accompagnant l'avancée en âge
- Processus inéluctable et irréversible (?), évolutif, universel, intrinsèque, progressif, normal, présent dès la naissance, nuisible (?)
- Modifications morphologiques variables à l'échelon de la cellule et de l'organe
- Amène à:
  - Diminution/non remplacement (ou faible) de cellules
  - Dérégulation de la biologie de la cellule (et donc de l'organe)

# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.1 Généralités

### Plusieurs hypothèses (non exclusives)

➤ Programmation génétique = sénescence répllicative (Hayflick - Nbre de divisions limité)

- famille de centenaire
- maladie monogénique
- durée de vie fonction des espèces

Espèce	Espérance de vie (en années)	Nombre de doublings
Tortue	150	90-125
Homme	110	40-60
Cheval	46	82
Macaque	34	60
Chat	31	92
Poulet	30	15-35
Souris	3,5	14-28

➤ Hypothèse métabolique:

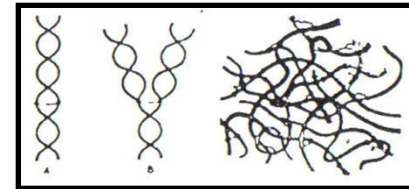
- Radicaux libres (Harman, oxydation mol voisines – susceptibilité lipides +++ → régime et anti oxydants)
- IGF1 (sirtuines et stimule production R<sup>o</sup> )
- Myostatine (inhibe prolifération des myoblastes → cachexie)

# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.1 Généralités

Plusieurs hypothèses (non exclusives)

- Cross links entre macromolécules (Bjorksten)
- Altération du pouvoir réparateur (Hart; notamment ADN)
- Autophagie (autophagolysosome = lipofuscine)
- Hypothèse stochastique = théorie de l'usure (accumulation d'erreurs de mitoses en mitoses → message illisible)
- Hypothèse de la « belle au bois dormant » (blocage mitotique des cellules dans tissus vieillissants → mort cellulaire)
- Hypothèse dérégulation génique = p53- p16 (Rb) – NFκb

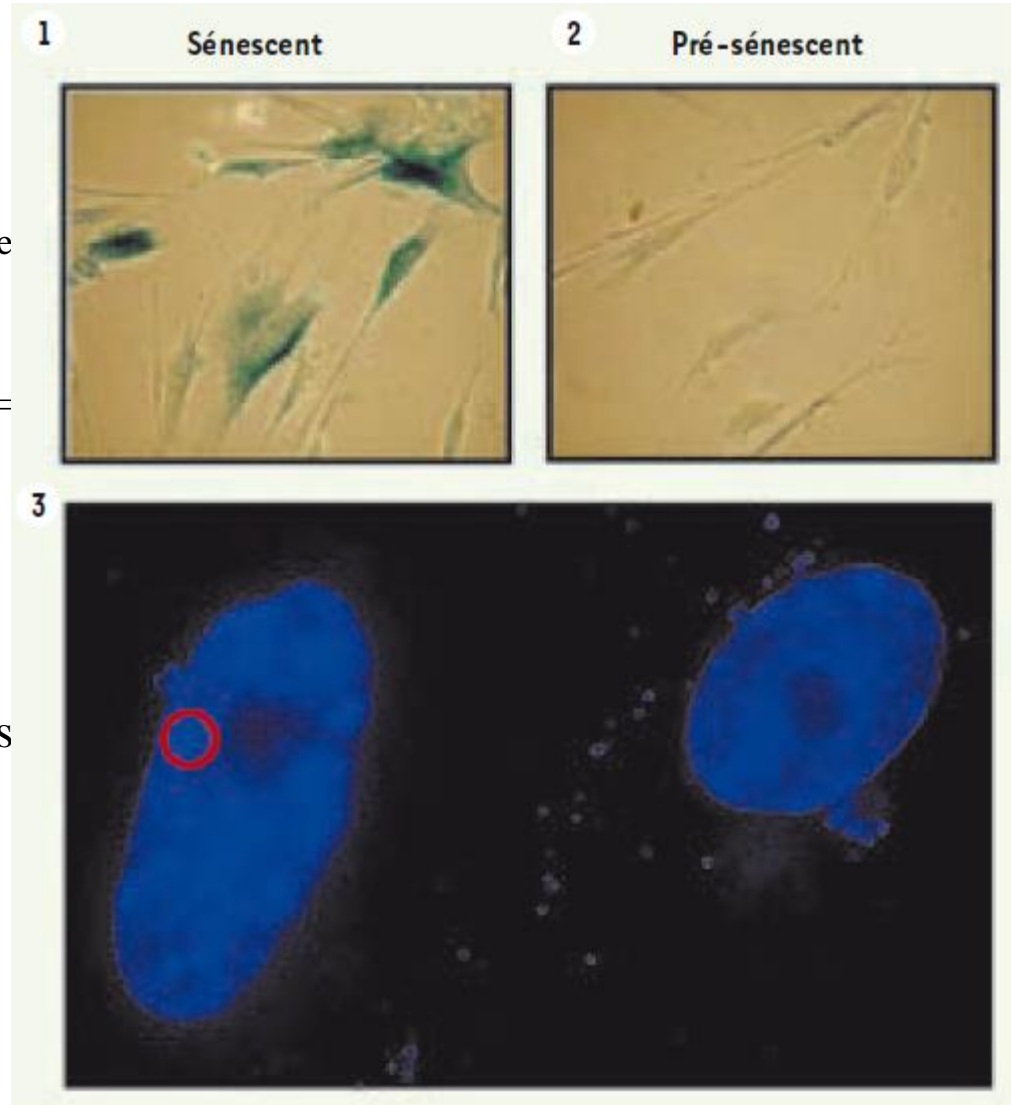


**Paradoxe:** à court terme permet éviter à cellule « anormale » de proliférer mais à long terme modification environnement et favorise Tumorigénèse

# 5 VIEILLISSEMENT

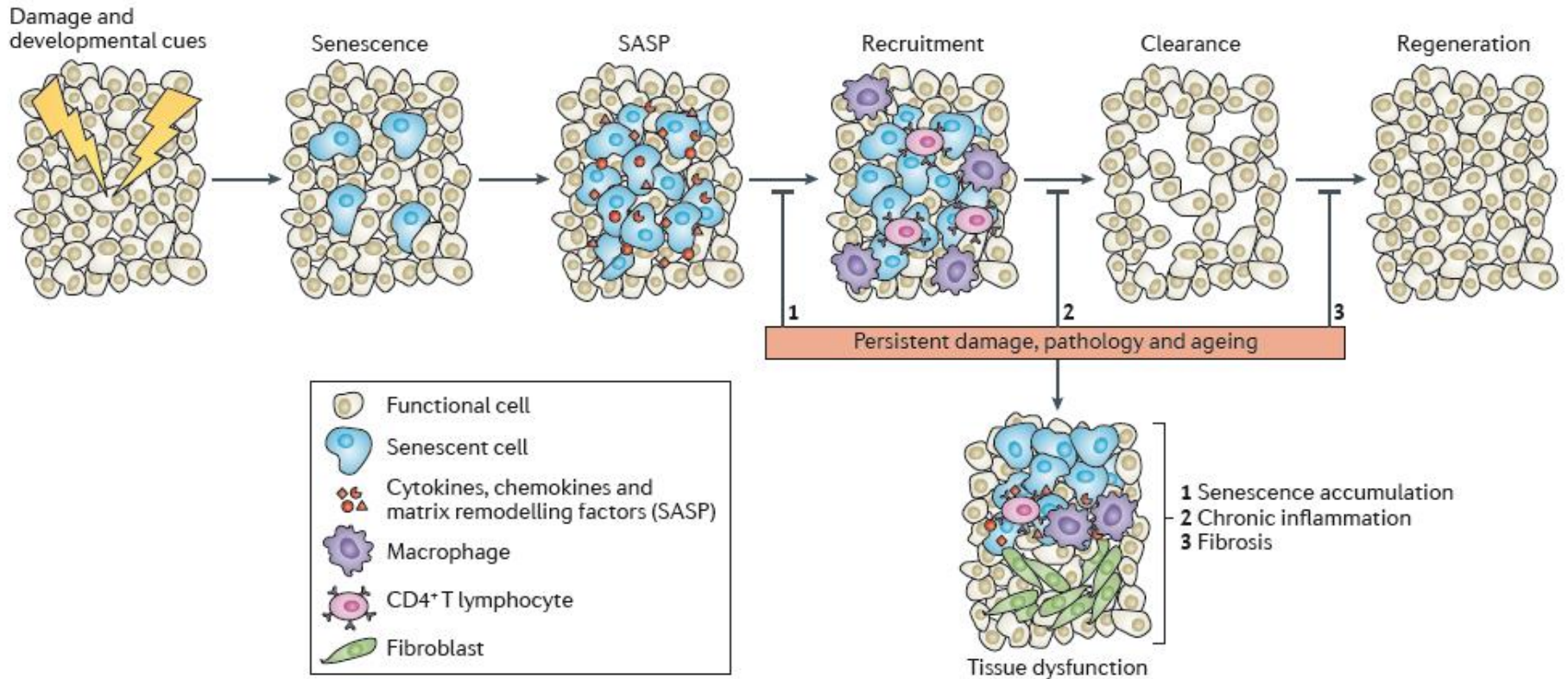
## 5.1 Modifications cellulaires

- Expression  $\beta$ -D-galactosidase (enzyme lysosomes)
- Foyer hétérochromatine (remodelage) = histones méthylées
- p53/p16 (voie de la sénescence ?)
- Modification transcriptome: cytokines pro-inflammatoires (action auto et paracrine)



# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.1 Modifications cellulaires

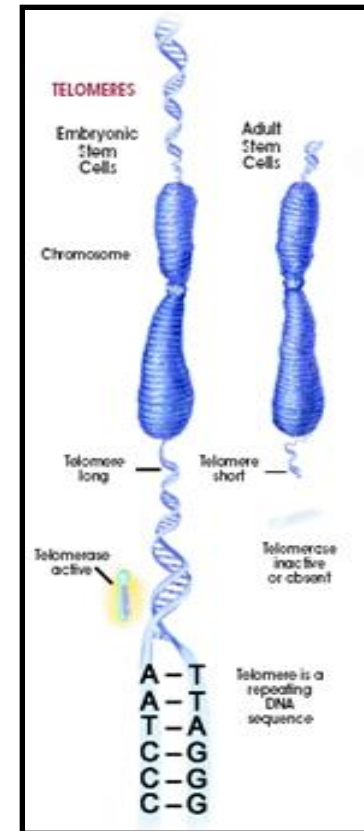
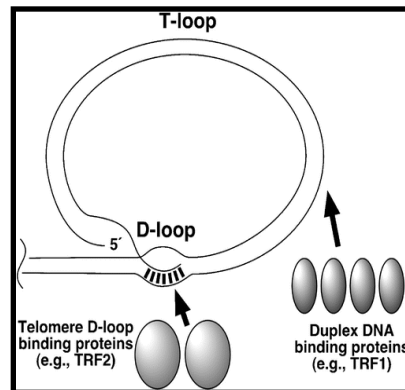
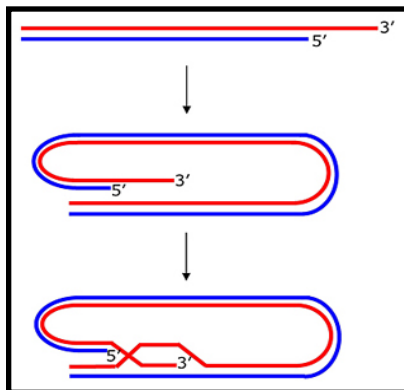




# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.2 Les télomères

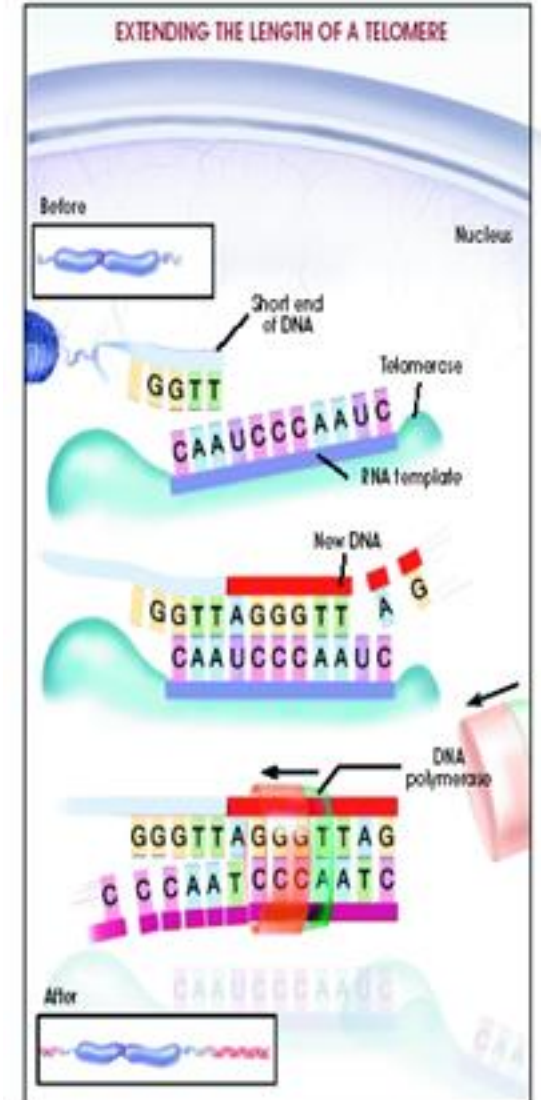
- Sénescence/immortalité (50 cycles) → Point de Hayflick (1961)  
Sauf: cellules cancéreuses, germinales, souches
- Séquences répétées: hétérochromatine –  $(TTAGGG)_n$
- Linéarité = fragilité (→ en boucle avec protéines stabilisatrices = D loop)
- Protéines de capping (protection)



# 5 VIEILLISSEMENT

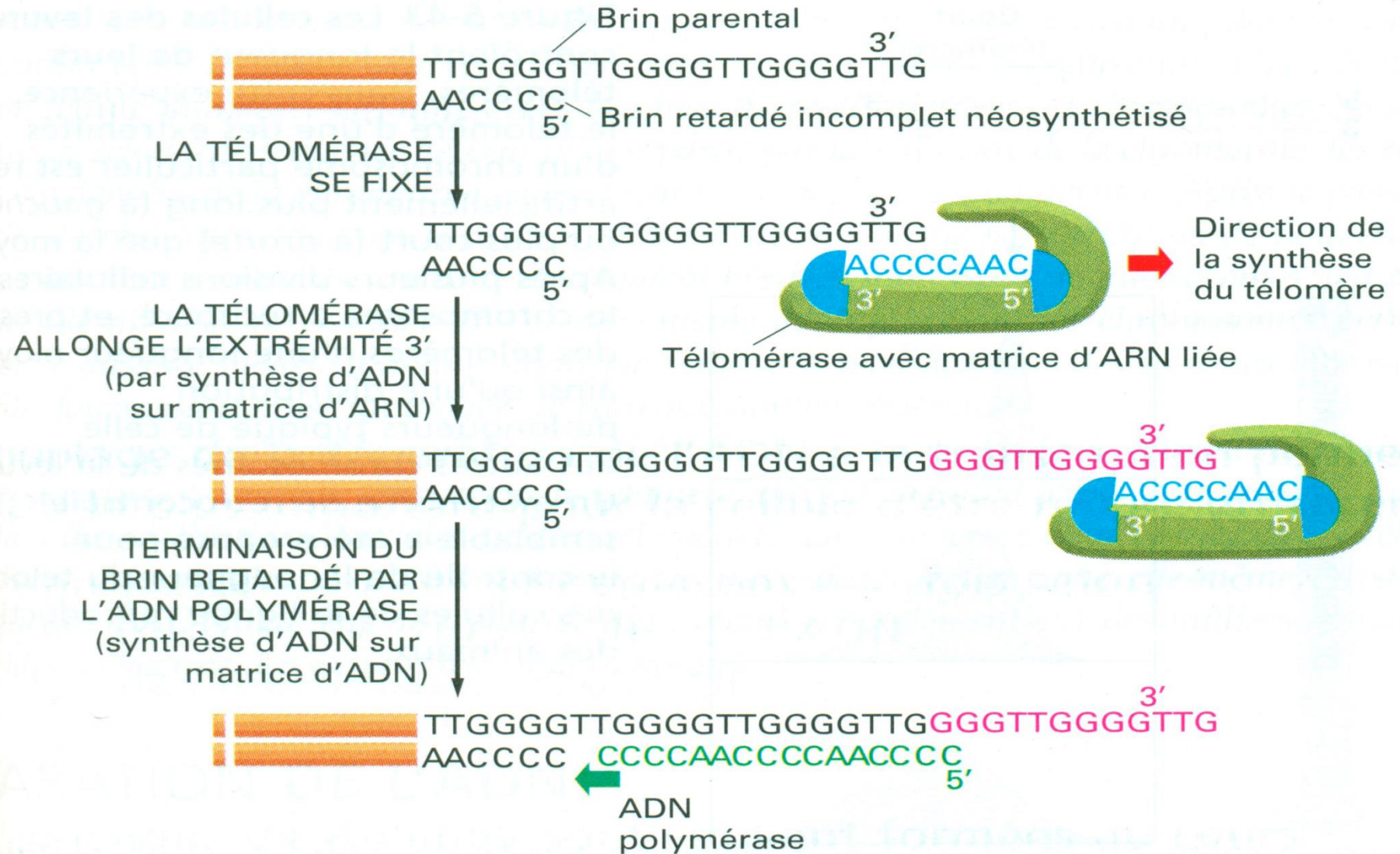
## 5.2 Les télomères

- Protéines spécifiques: TRF 1 et 2
- Télomérases: complexe protéique à activité de transcriptase inverse à partir d'un brin ARN
  - TERC (composant RNA) et
  - TERT (composant enzymatique)
- non exprimées (cellules somatique) mais +++ dans ES et cellules Tumorales
- Régulation (bFGF, TGF $\beta$ )



# 5 VIEILLISSEMENT

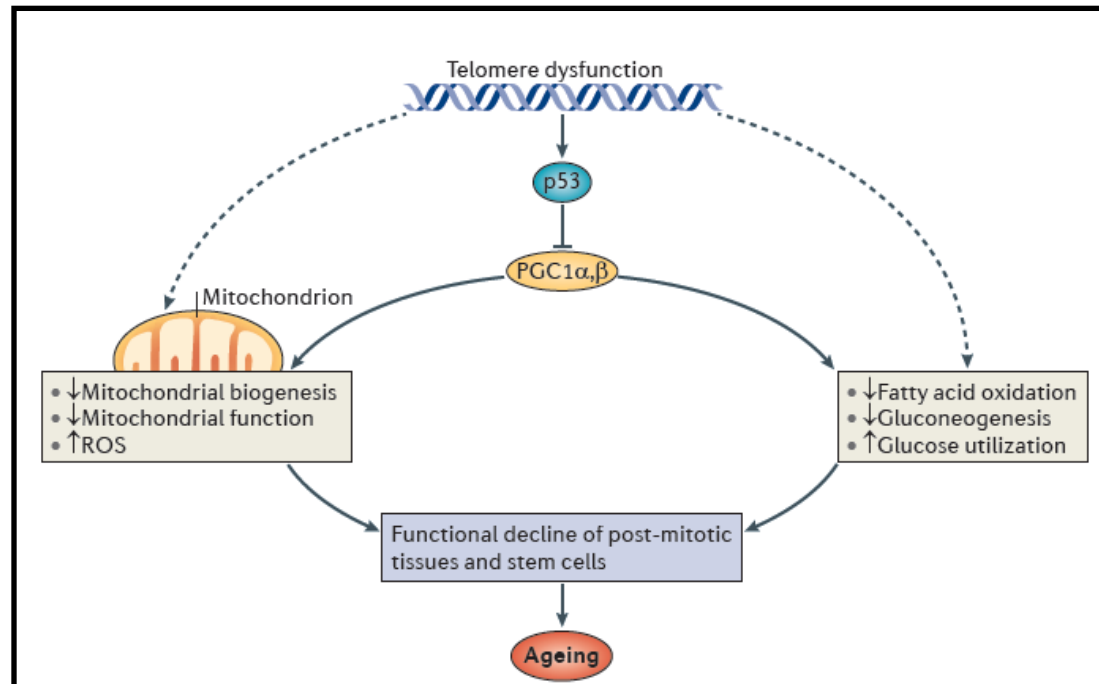
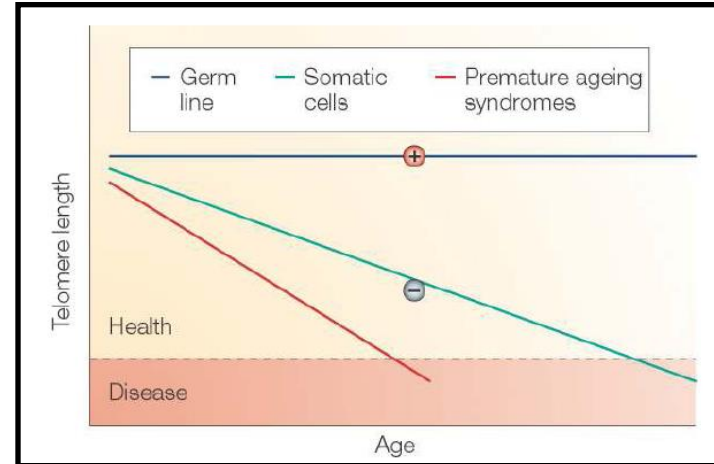
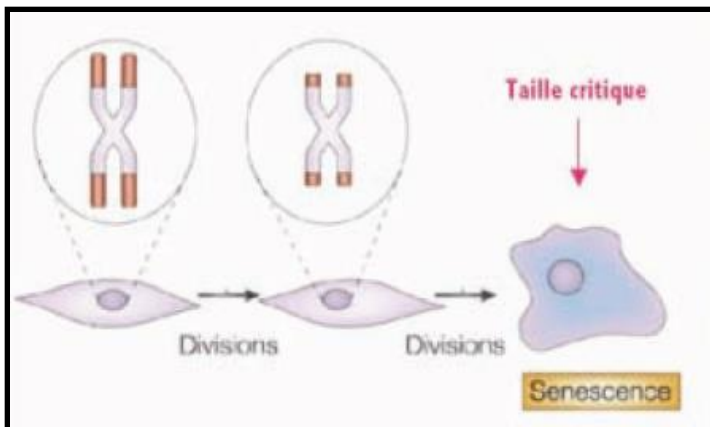
## 5.2 Les télomères



# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.2 Les télomères

- Absence: 15-50 nt/an
- Taille critique = plus de formation de boucle
- Raccourcissement = cassure → activation p53



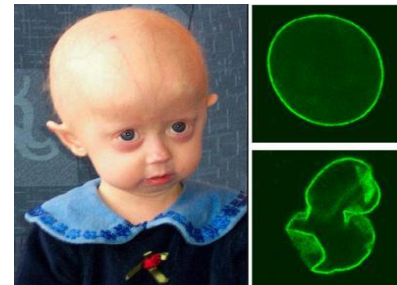
# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.3 Vieillesse prématurée

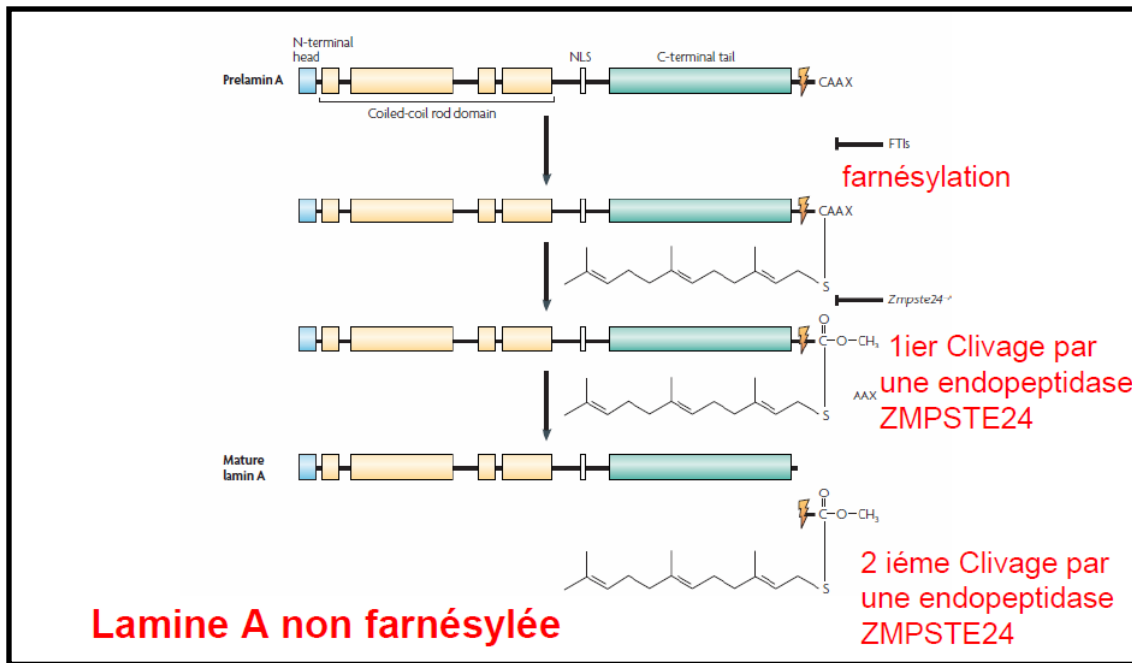
Syndrome de Werner (mutation sur TRF2)



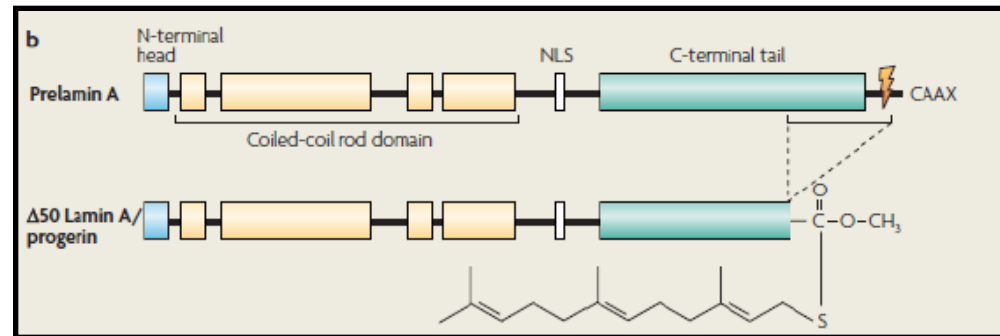
Progéria (mutation sur Lamine A)



Trisomie 21 (APP = Alzheimer; – SOD)



**Progérine:**  
(délétion partielle bloquant de farnésylation)



## Conséquences:

- Anomalie mb nucléaires
- Epuisement cellules souches (raccourcissement télomères → différenciation → mort cellulaire accélérée)

**Viellissement:** Production de progérine



# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.3 Vieillesse prématurée

Syndrome de Werner (mutation sur TRF2)



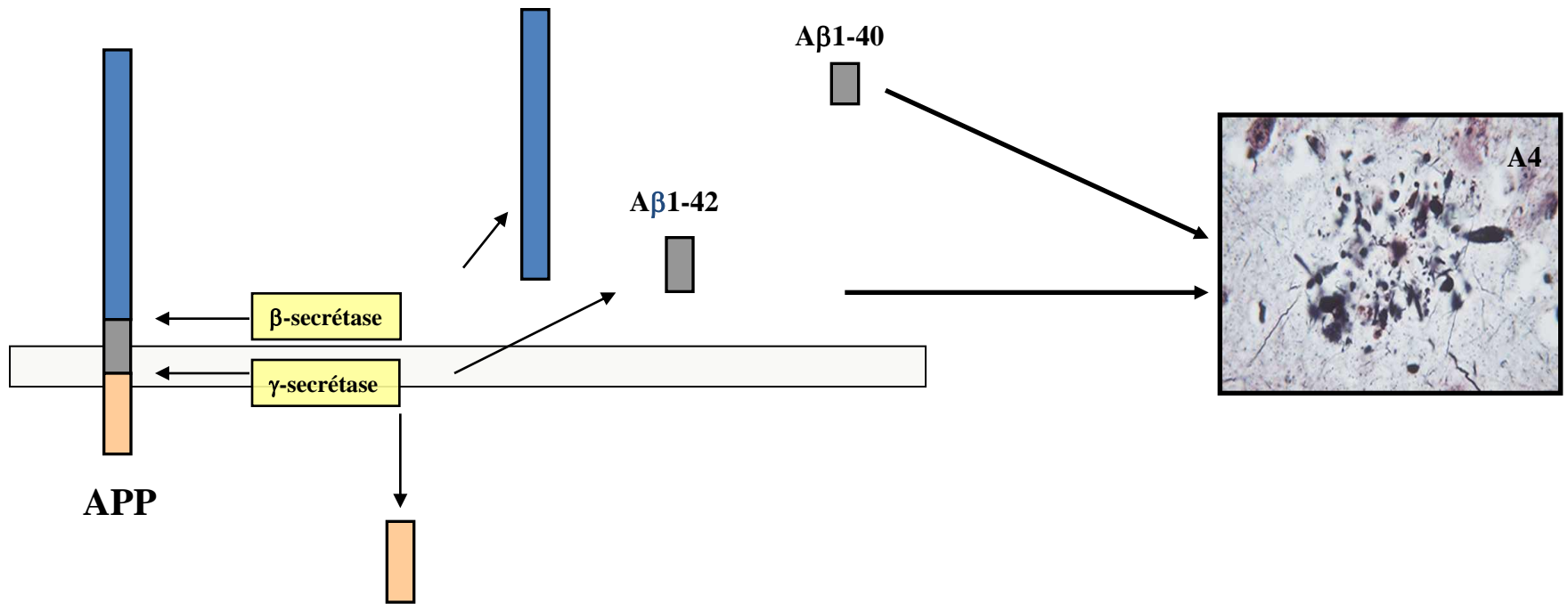
Progéria (mutation sur Lamine A)



Trisomie 21 (SOD - APP = Alzheimer)

# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.2 Les télomères



Voie amyloïdogène de l'APP



# 5 VIEILLISSEMENT

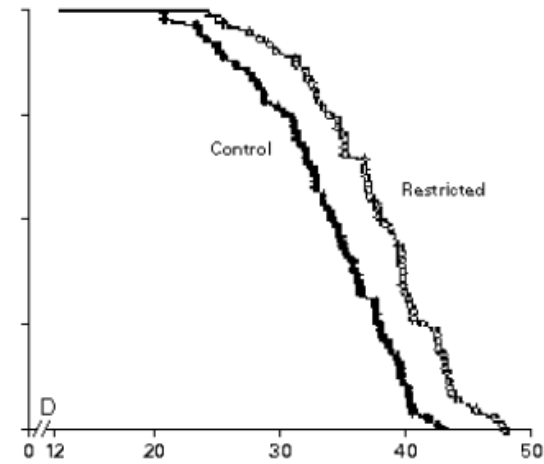
## 5.3 Vieillessement prématuré

- **Gène(s) du vieillissement?**
  - Dominant/récessif ?
  - Plusieurs chromosomes/gènes ?
  - Mécanisme(s) impliqué(s) spécifiques ou non
  - Gènes connus (APP, SOD, APOE) mais limite normal/pathologique
- **Piste:** gènes et produits impliqués dans processus ubiquitaires et oncogéniques (cycle cellulaire, caspases, p53, Rb...)

# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.4 Rôle de l'environnement

- Restriction calorique → augmente durée de vie en diminuant radicaux libres (par sirtuines/resveratrol)
- L'oxygène est indispensable à la vie de la plupart des organismes, qui sont dits aérobies
- Cependant, l'oxygène est toxique pour les organismes
- Son utilisation requiert des mécanismes protecteurs
- Radicaux libres de l'oxygène ou espèces réactives de l'oxygène (« ROS ») = **PRODUITS ACCIDENTELS DE RÉACTIONS NORMALES**



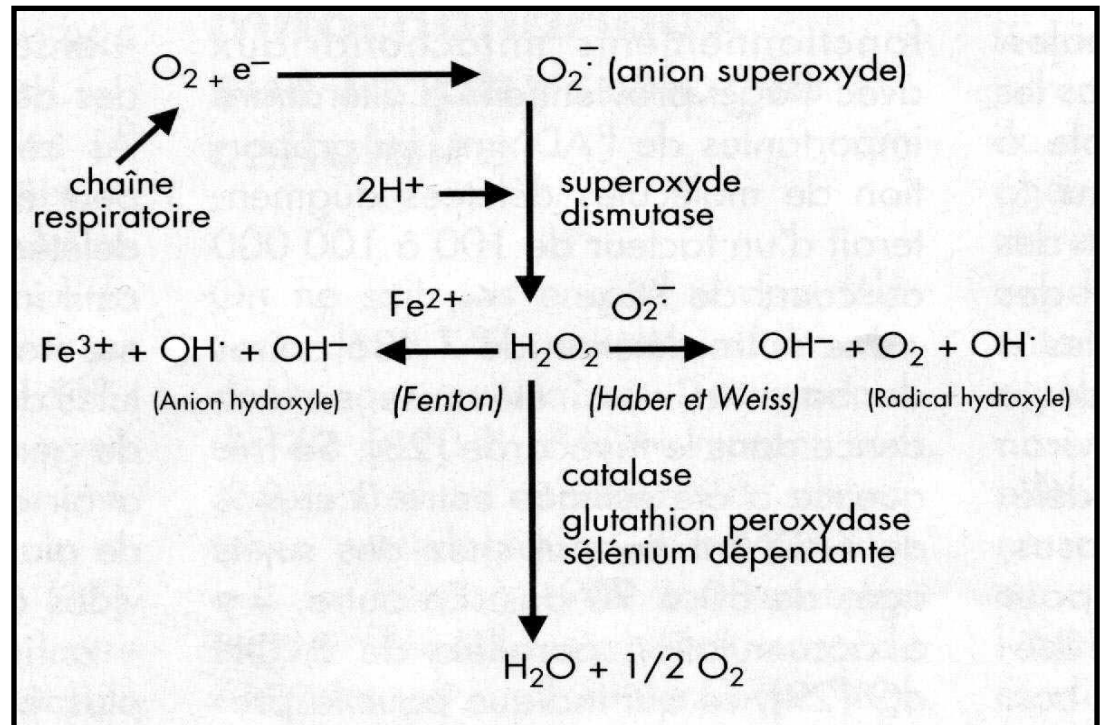
# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.4 Rôle de l'environnement

- Radical libre = atome ou groupe d'atome, possédant un électron non apparié (célibataire) sur couche externe → cherche dans environnement un électron pour former molécule stable

- Principaux ROS

- Ion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )
- Radical hydroxyle ( $OH^{\cdot}$ )
- Anion hydroxyle ( $OH^-$ )
- Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ )



# 5 VIEILLISSEMENT

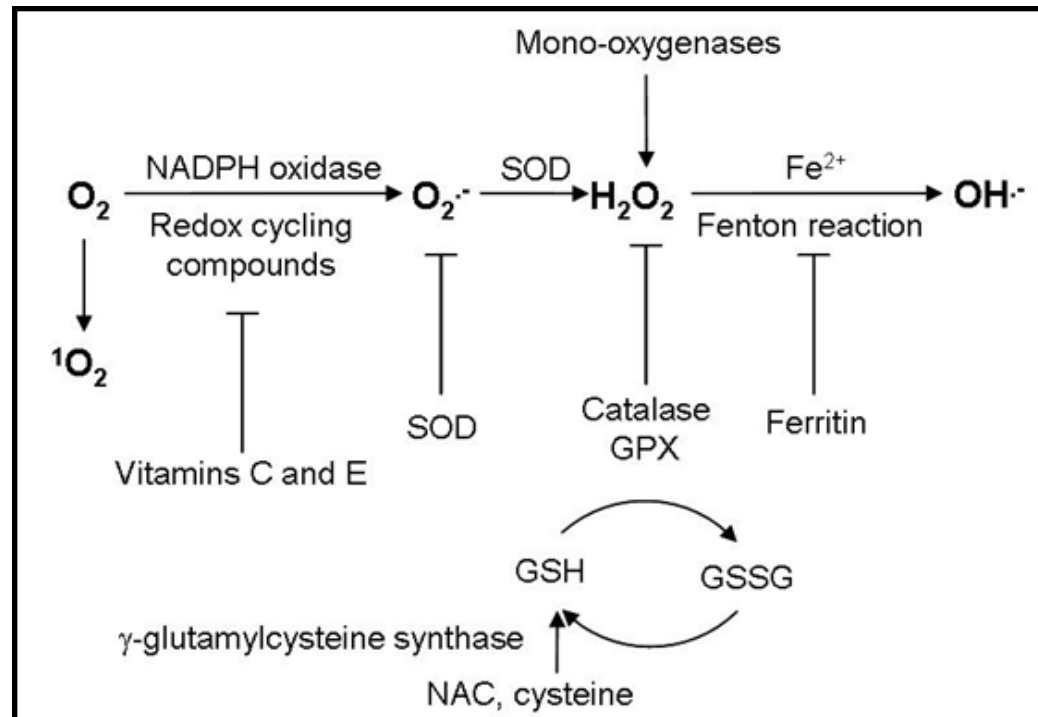
## 5.4 Rôle de l'environnement

- **Conséquences:**

- oxydation ADN (cassures, mutations, réduction longueur télomères...)
- Peroxydation des lipides (altération fluidité mb)
- Altération des protéines (glycation, peroxydation, inhibition fonctionnelle...)
- Perturbent la transduction des signaux
- Modulent les gènes et les protéines de stress régulant la prolifération, la différenciation cellulaire et l'apoptose

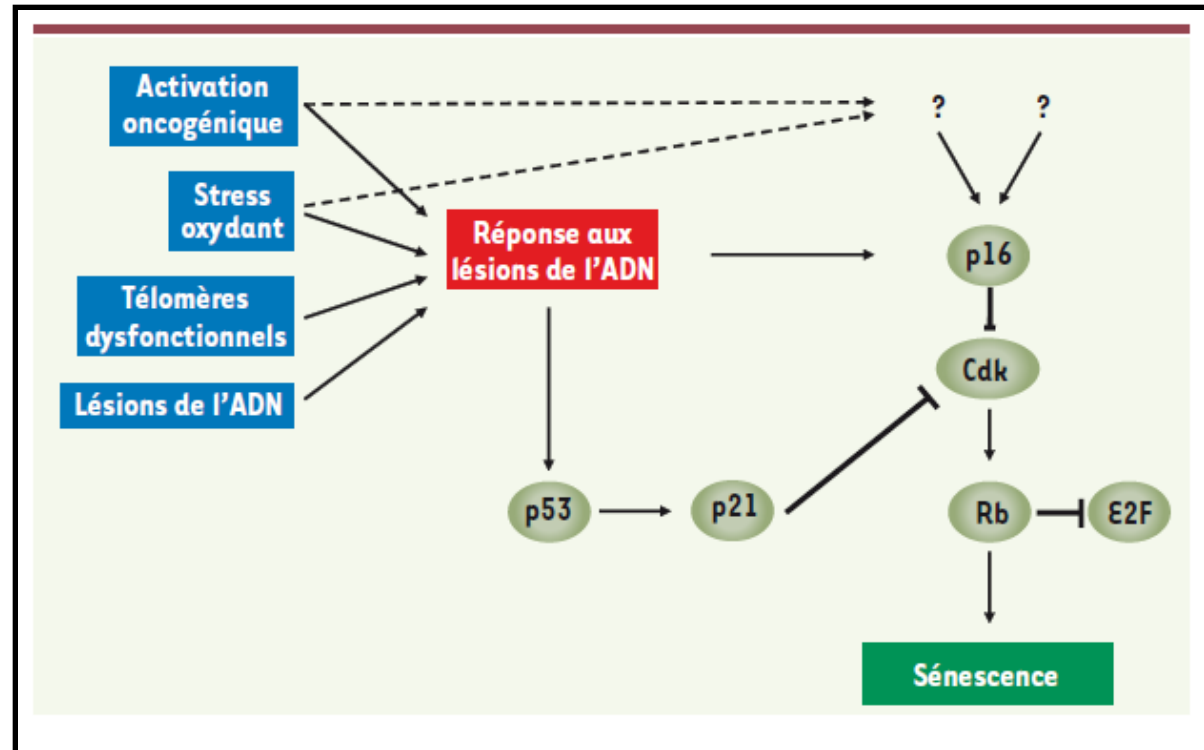
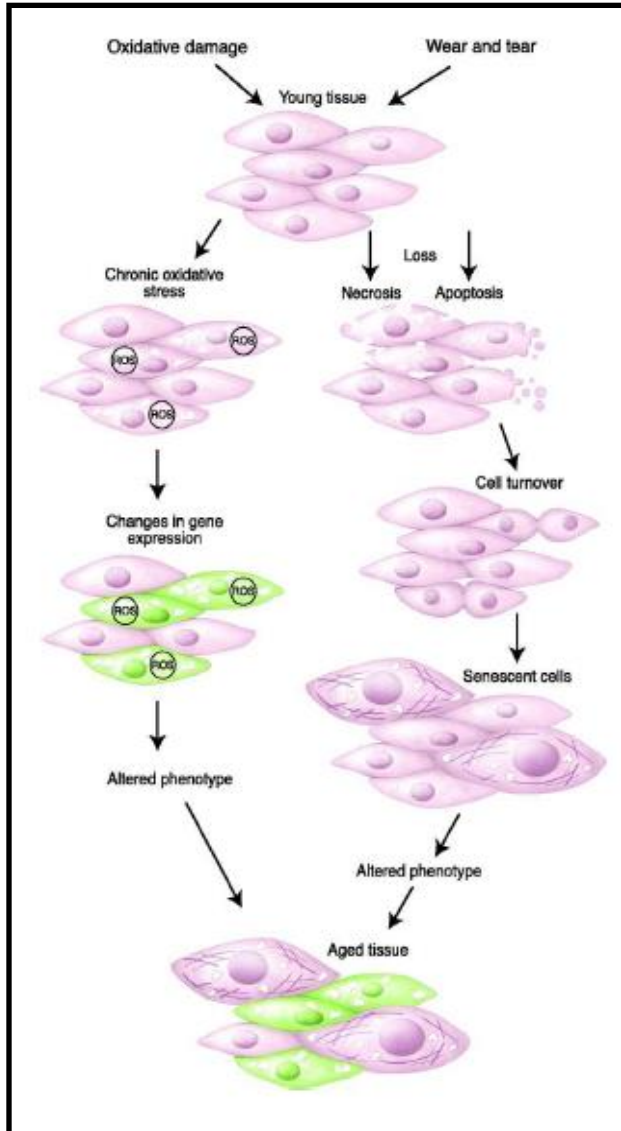
- **Détoxification:**

- Système enzymatique: Super Oxyde Dismutase (SOD – 3 isoformes), Glutathion reductase et peroxydase, catalases (mitochondries – peroxysomes)
- Système non enzymatique: vitamines (A, C et E), oligoéléments (Cuivre, Sélénium, Manganèse...)



# 5 VIEILLISSEMENT

## 5.5 Vieillessement inéluctable ? - Vieillessement et cancer



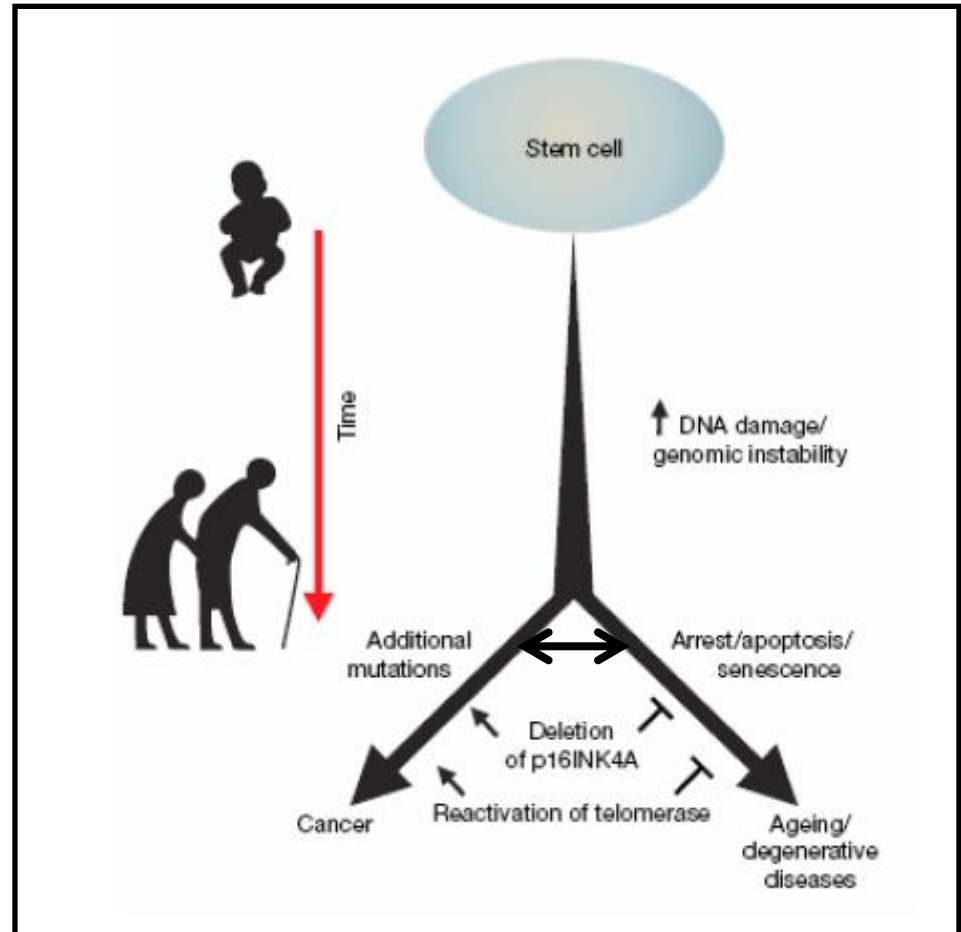
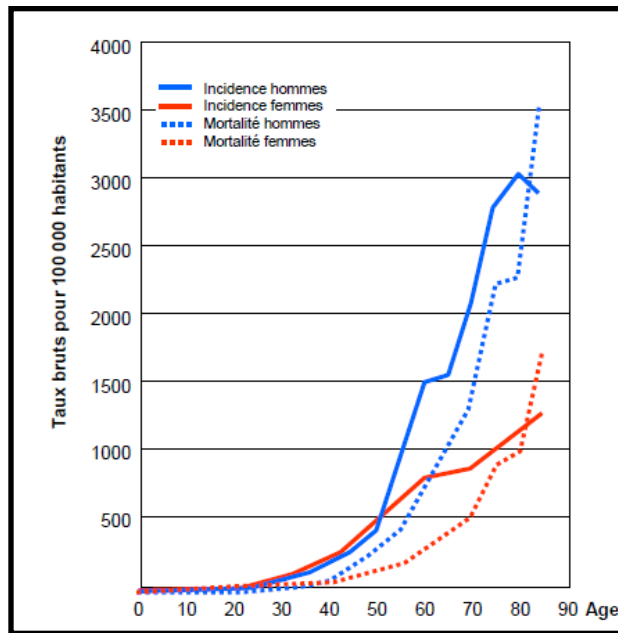
**Réversibilité ?**

si voie via p53 oui, si via p16 non

# 5 VIEILLISSEMENT

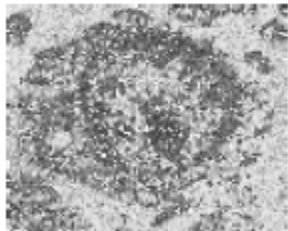
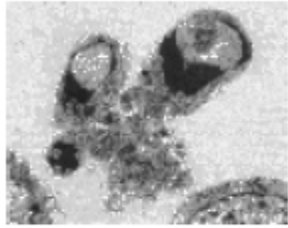
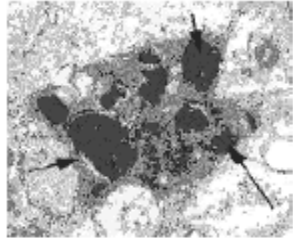
## 5.5 Vieillesse inéluctable ? - Vieillesse et cancer

- Liens épidémiologiques
- Liens biologiques: oncogènes – altérations génomique et épigénétique
- 2 complices, mais pas une fatalité (biologie du vieillissement peut faire le lit ou aggraver l'oncogénèse – mécanismes communs)



# 6 CONCLUSION

## Les différents type de mort cellulaire

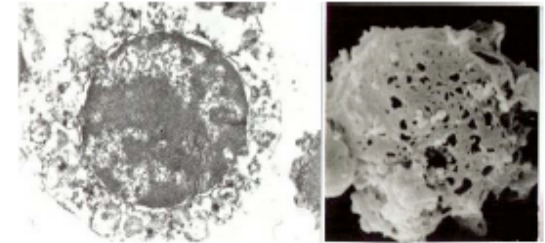
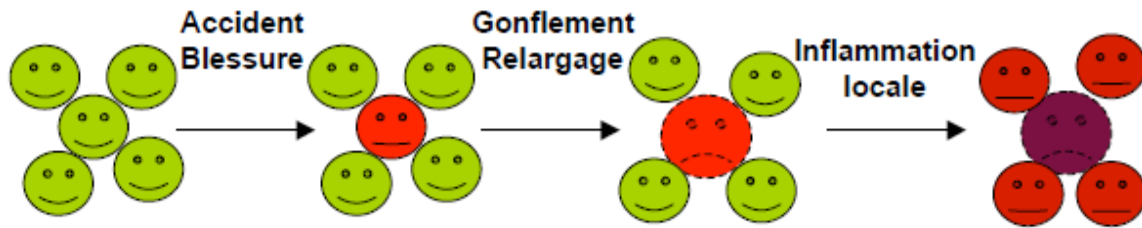
Type de mort	Changements morphologiques				Caractéristiques
	membrane	cytoplasme	noyau		
Nécrose	Gonflement de la cellule et des organelles, Rupture	Vacuolisation Dégénérescence des organelles Gonflement des mitochondries	Dégradation aléatoire de l'ADN		Induit une inflammation
Apoptose	Vésicules (Blebbing)	Formation de corps apoptotiques contenant des fragments de cyto et de noyau	Condensation de la chromatine Fragmentation nucléaire Echelle d'ADN		Mécanisme actif, « programmé » Dépendant des caspases Aucune inflammation
Autophagie	Vésicules (Blebbing)	Vésicules autophagiques	Condensation partielle de la chromatine Pas d'échelle d'ADN		Indépendant des caspases Activité lysosomale accrue
Sénescence	-	Granulation Aplatissement	Structure hétérochromatique	Arrêt de réplication	Activité $\beta$ -Gal associée à la sénescence



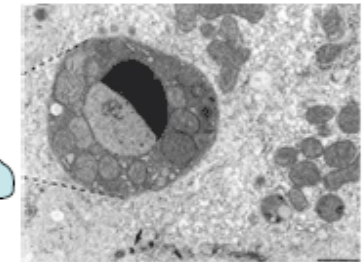
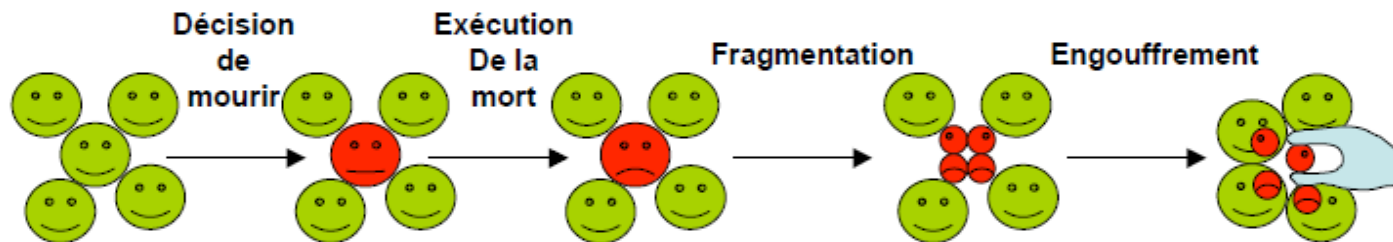
# 6 CONCLUSION

## Les différents type de mort cellulaire

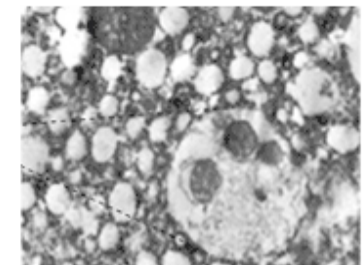
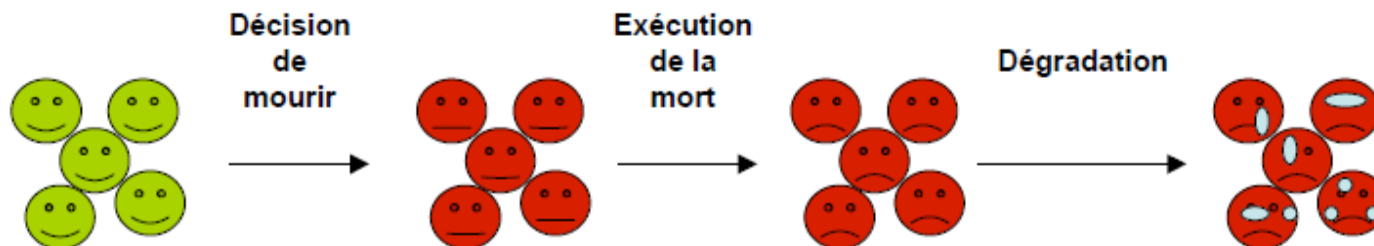
### NECROSE



### APOPTOSE

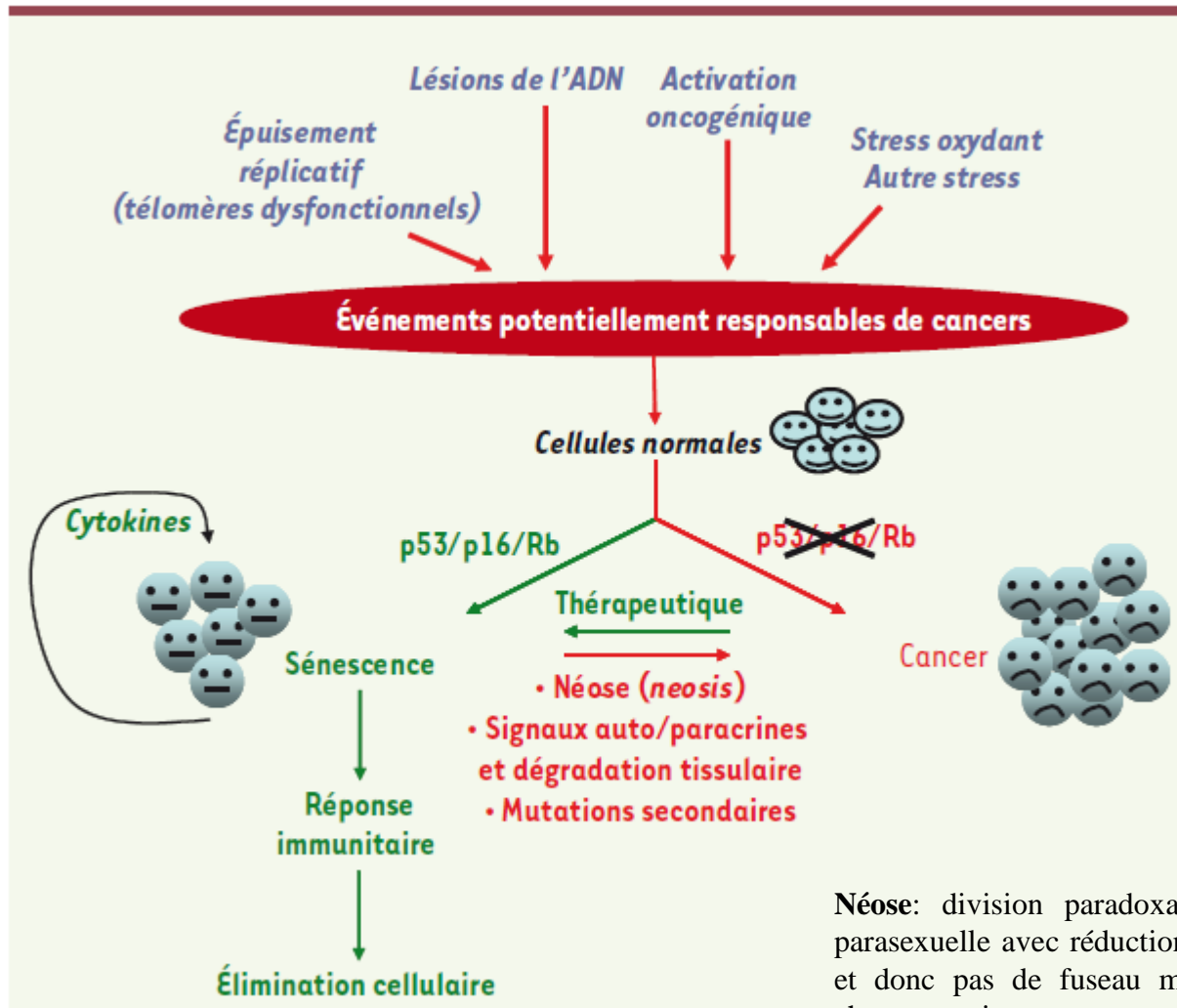


### AUTOPHAGIE



# 6 CONCLUSION

mort cellulaire – sénescence - cancer



**Néose:** division paradoxale identique à division parasexuelle avec réduction 2<sup>nd</sup> semblable à méiose et donc pas de fuseau mitotique mais instabilité chromosomique