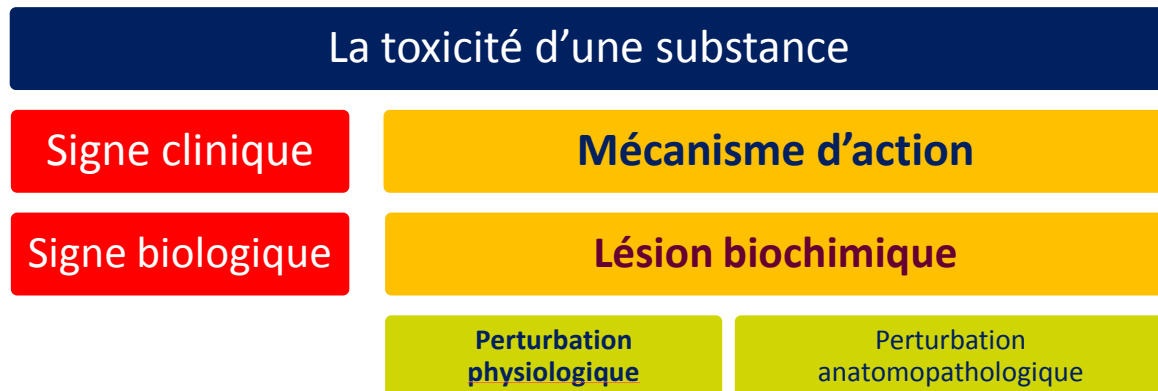


MODULE : Relation structure/Activités des Xénobiotiques

- Cellule cible et toxique (Apoptose , Nécrose et adaptation)

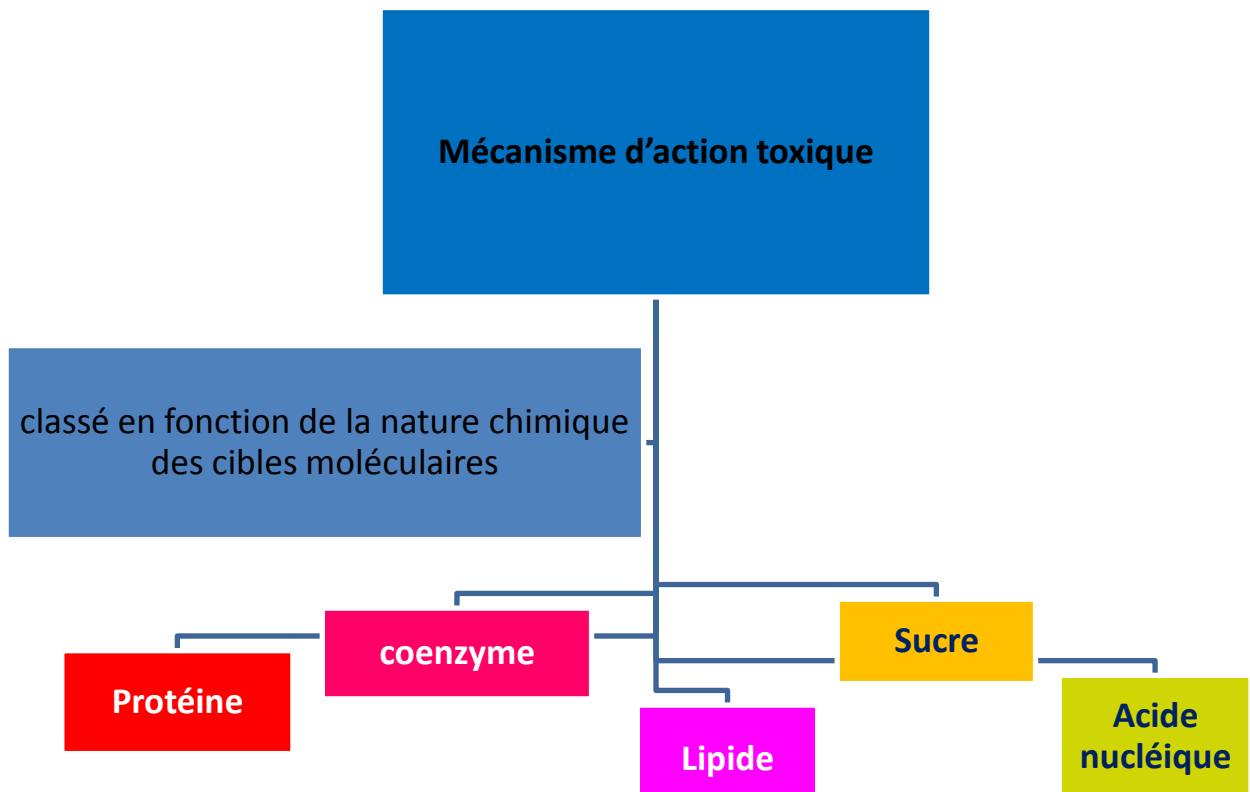
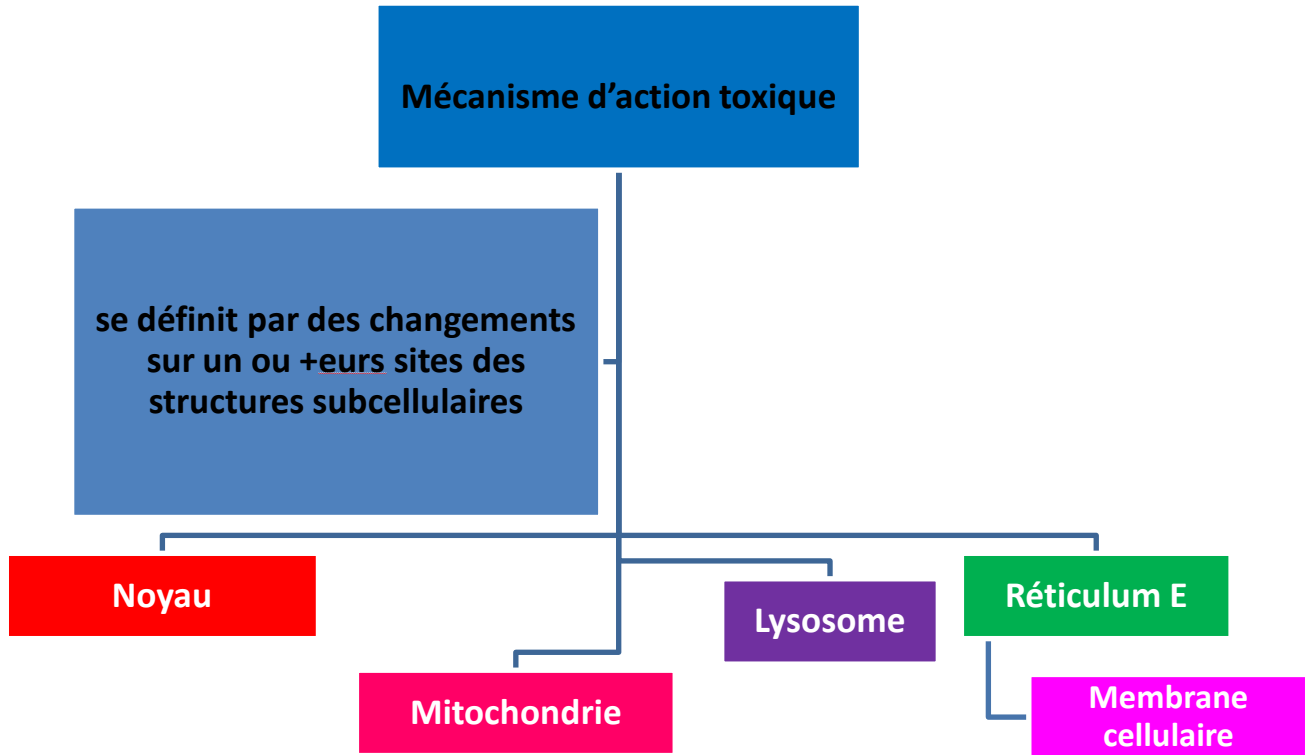
- Introduction



Un **signe clinique** ou **signe médical** est la manifestation d'une maladie, constatée objectivement par un médecin ou tout autre observateur. L'interprétation de cette observation permet au médecin « clinicien » de s'orienter vers un diagnostic.

Ex : Les signes biologiques de la mort désignent l'ensemble de signes qui surviennent lorsqu'une personne vient de décéder. La perte de conscience, l'arrêt cardiaque et respiratoire ainsi que l'absence de réflexe constituent les principaux signes.

- La réponse cellulaire à une agression dépend du type de l'agression, de sa durée et de sa sévérité.
- Les conséquences sur la cellule dépendent de son type, de son état et de ses capacités d'adaptation.



Dans la cellule quatre systèmes sont particulièrement vulnérables aux agressions et liés entre eux:

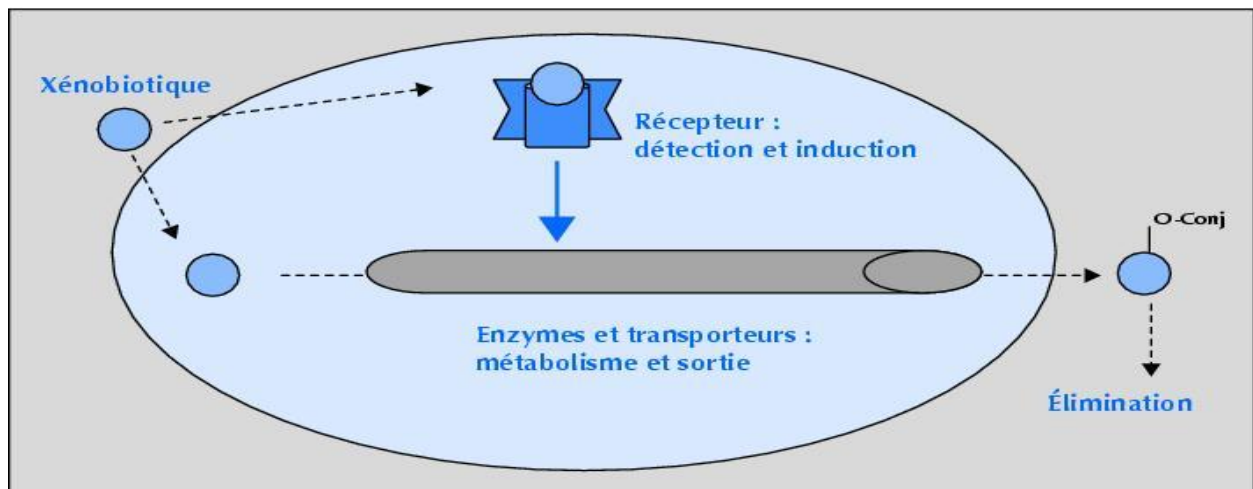
- Le maintien de l'intégrité des membranes cellulaires,
- La respiration aérobie,
- Les synthèses protéiques
- La préservation de l'intégrité de l'appareil génétique.

- **Notion de stress**

Origine du mot

- Physique: réponse d'un métal à la déformation.
- Physiologique: ensemble de réponses à une situation extrême (adrénaline).
- Cellulaire: réponse de la cellule à une agression.
- Psycho-sociologique: manifestations comportementales ou clinique chez un individu ou une population.
- Le stress est une réponse adaptative à une situation extrême .

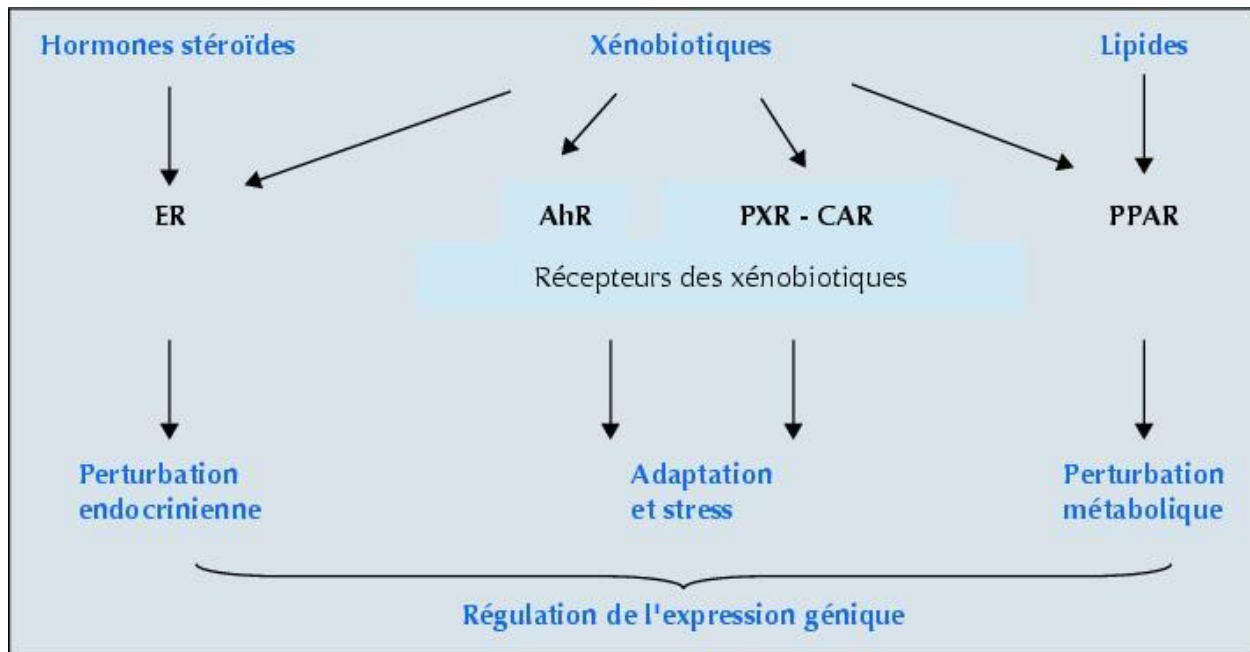
Stress d'exposition aux xénobiotiques



Polluants chimiques, comme tous les xénobiotiques, peuvent déclencher une réponse adaptative des cellules.

Cette réponse implique la régulation de nombreux gènes ; en conséquence, l'expression des gènes est profondément modifiée par l'afflux de xénobiotique.

Adaptation et stress



Les xénobiotiques interagissent avec des récepteurs propres, responsables du déclenchement du stress d'exposition aux xénobiotiques.

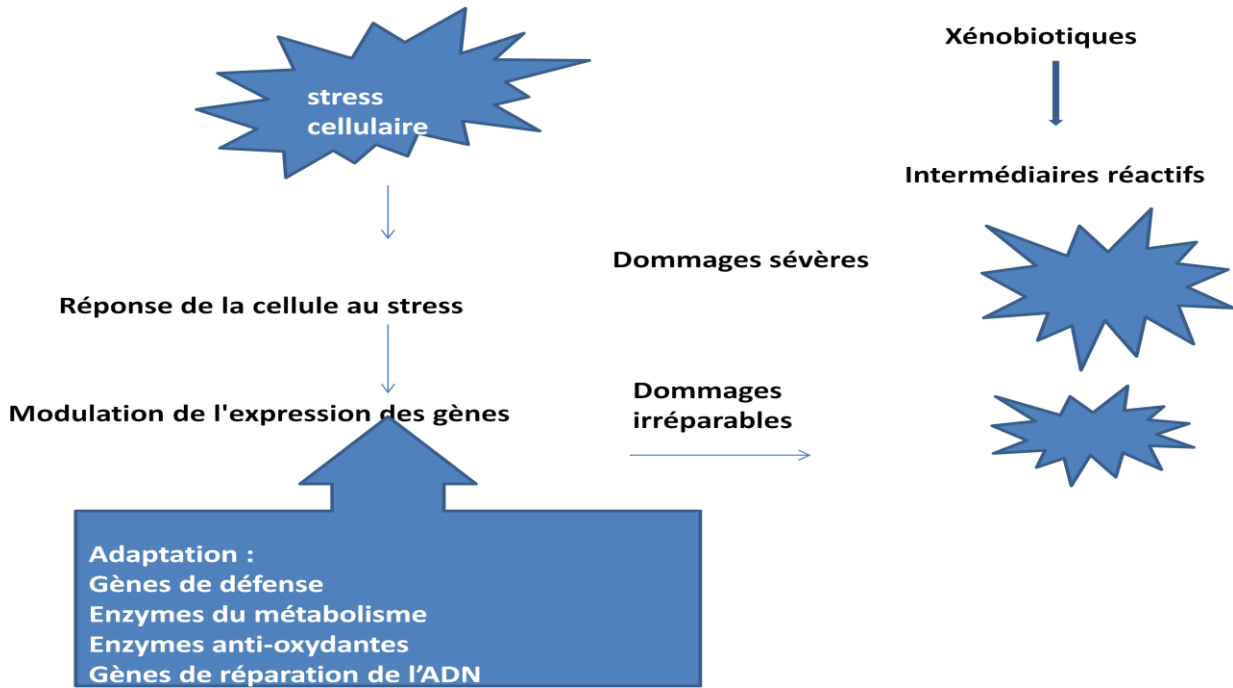
AhR (dioxine et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP)).

PXR (pesticides et nombreux médicaments).

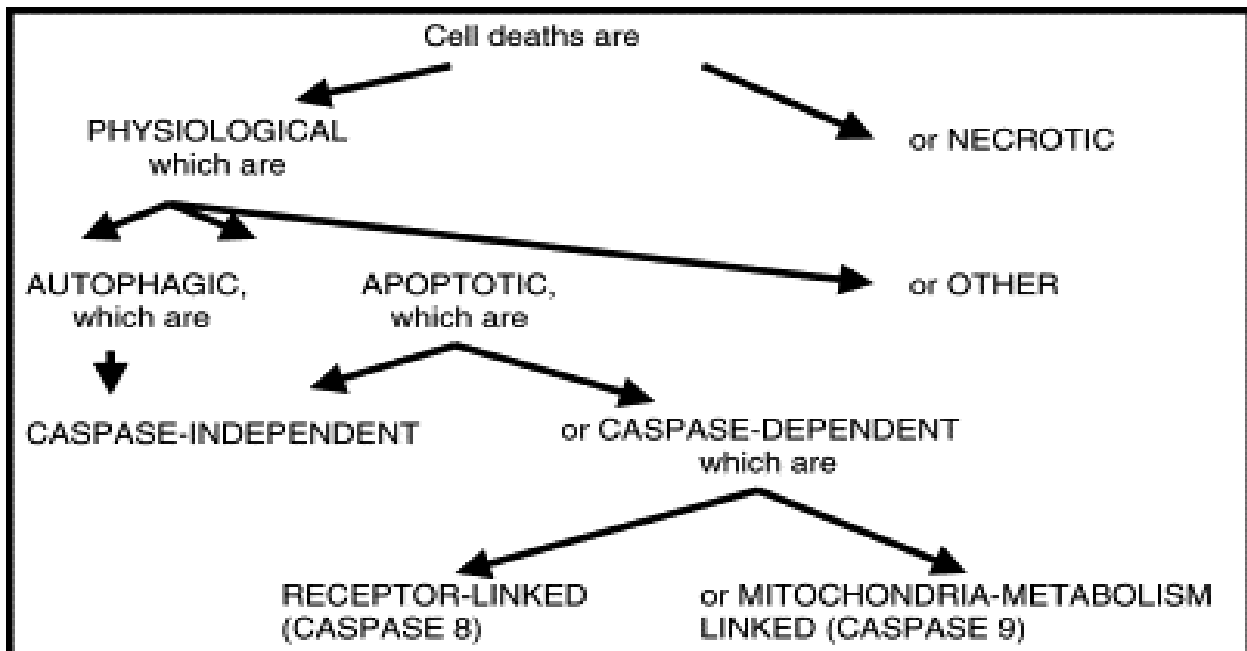
CAR (constitutive androstane receptor) (certains médicaments).

ER, récepteur de l'œstradiol.

PPAR (peroxisome proliferator activated receptor).

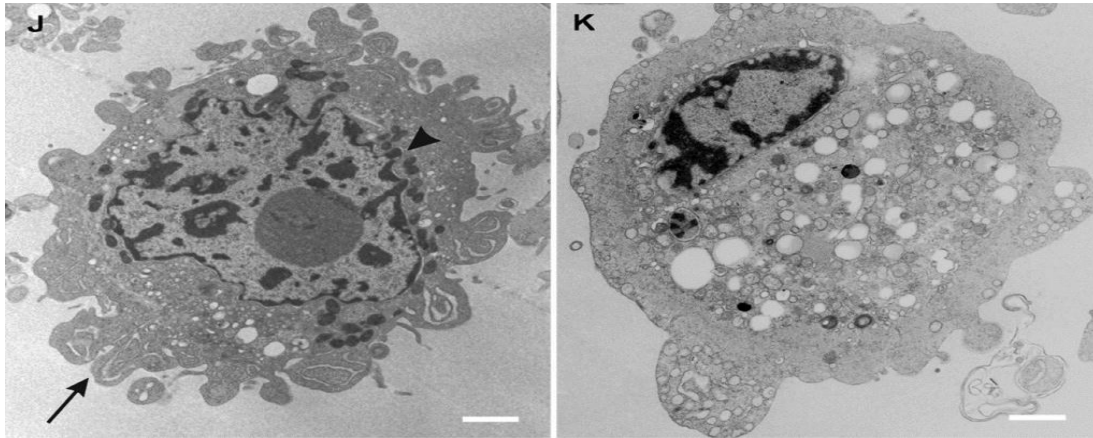


- Différents types de morts cellulaires



(Lockshin & Zakeri (2004). *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36: 2405)

Autophagic cell death : mort cellulaire par autophagie



L'autophagie est le processus par lequel les organites et les autres constituants cellulaires sont dégradés par les lysosomes. Le cytoplasme est activement détruit bien avant que des changements soient observables dans le noyau. Morphologiquement elle se caractérise par une vacuolisation du cytoplasme et la formation de vésicules autophagiques.

C'est un mode de résistance au stress, permettant à la fois la survie au cours de carences nutritionnelles et la mort des cellules endommagées au carencées en facteurs de survie.

- Apoptose

La mort cellulaire programmée désigne une mort cellulaire physiologique impliquant un processus actif et sous le contrôle d'un programme codé génétiquement par la cellule elle-même.

L'apoptose est un cas de mort cellulaire programmée suivant une séquence d'évènements cellulaires, cytologiques, bien précis, constitue le cas le mieux connu de mort cellulaire programmée.

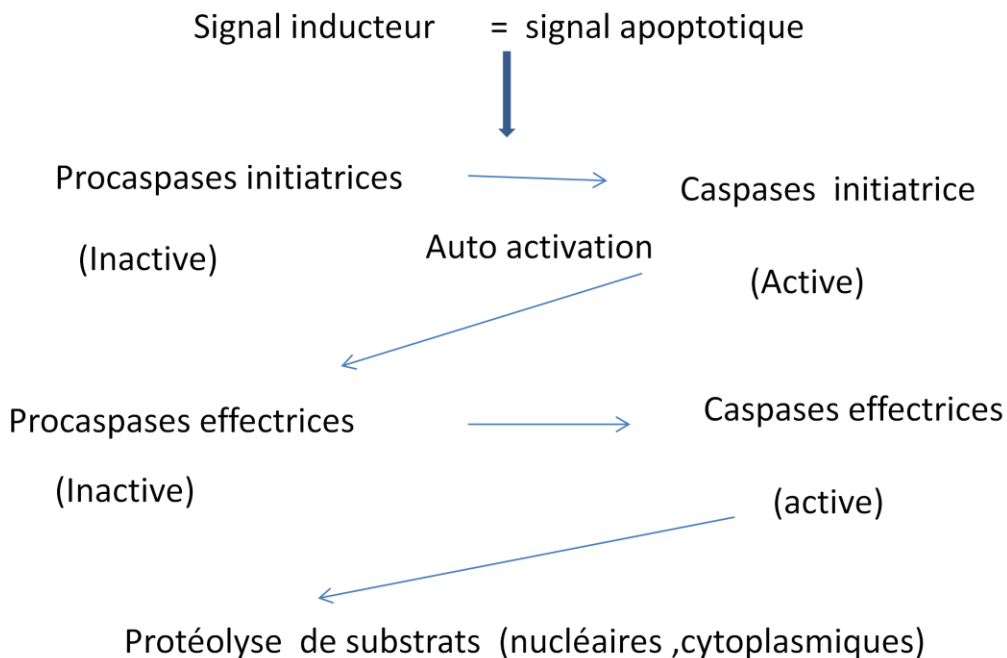
l'apoptose affecte en général des cellules isolées, aboutissant à un processus de condensation et de fragmentation.

Induction intrinsèque de l'apoptose
Induit en réponse à des stimulation de mort
(activation d'oncogène, ADN dégradée)
Caractérisée par l'engagement des mitochondries (et caspase-dépendante)

Induction extrinsèque de l'Apoptose Initiaté par la fixation d'un ligand de mort "death ligand" (e.g. FasL) à un récepteur de mort "death receptor" (e.g. Fas). Apoptose médiée par récepteur, apoptose Caspase-Dependante.

- **Mécanismes de l' apoptose**

Une famille protéique occupe une place centrale dans le mécanisme moléculaire de l'apoptose: les caspases.



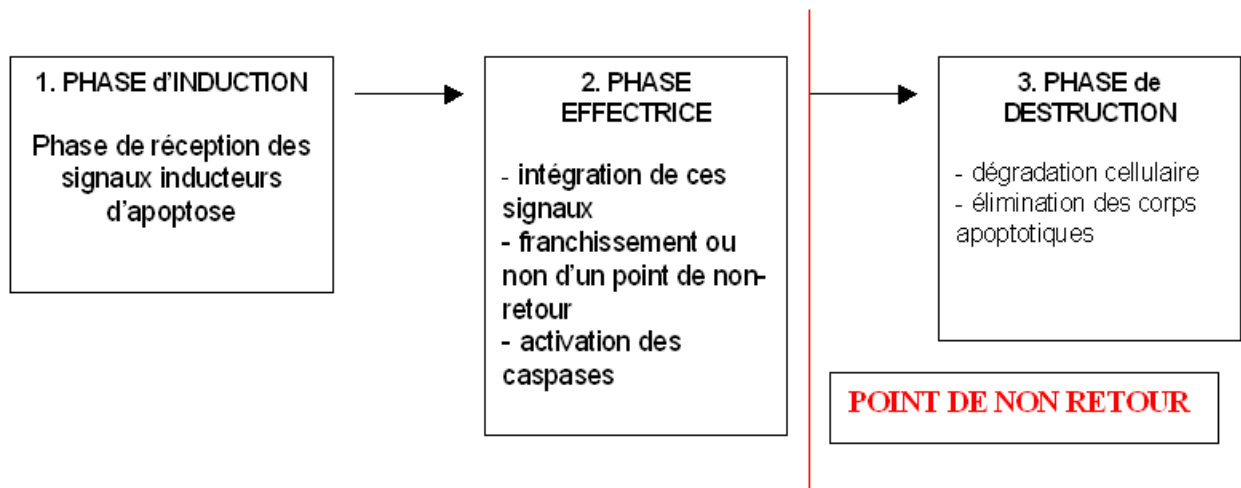


Schéma récapitulatif des 3 phases de déroulement de l'apoptose. Si la cellule dépasse le point de non-retour, les caspases (enzymes) agissent et sont les protéines effectrices de l'apoptose qui dégradent les substances cellulaires.

- **Induction de l'apoptose**

- Mort cellulaire programmée impliquée dans l'élimination de cellules qui sont produites en excès (lymphocytes, neurones, ..).
- Stimulus toxique (virus, produit chimique, radiation ionisante).
- Signaux extracellulaires.
- ADN endommagé.

La caspase 8 est une caspase dite "initiatrice", sa fonction est d'activer les caspases effectrices, telles que la caspase 3 et la caspase 7, qui mèneront la cellule à son autodestruction par le processus d'apoptose. La caspase 8 est impliquée dans l'apoptose par la voie extrinsèque, déclenchée par les récepteurs de mort.

On distingue :

- Les caspases dites initiatrices / activatrices (caspase-8 et -9 et -10) et les caspases dites exécutrices / effectrices (caspase-3 mais aussi caspase-6 et caspase-7).

- Les **récepteurs de mort** sont des récepteurs cellulaires qui induisent l'apoptose lorsqu'ils sont activés par leurs ligands.

Le signal de mort cellulaire est médié par des facteurs solubles. Ils vont activer des mécanismes intracellulaires mettant en jeu les caspases.

- Nécrose

La nécrose est une forme rapide et violente de populations cellulaires étendues, caractérisée par un gonflement du cytoplasme, la destruction de tout les organites et la rupture de la membrane.

APOPTOSE et NECROSE

Nécrose

Déclenchée par des traumatismes, des infections, des poisons, une ischémie

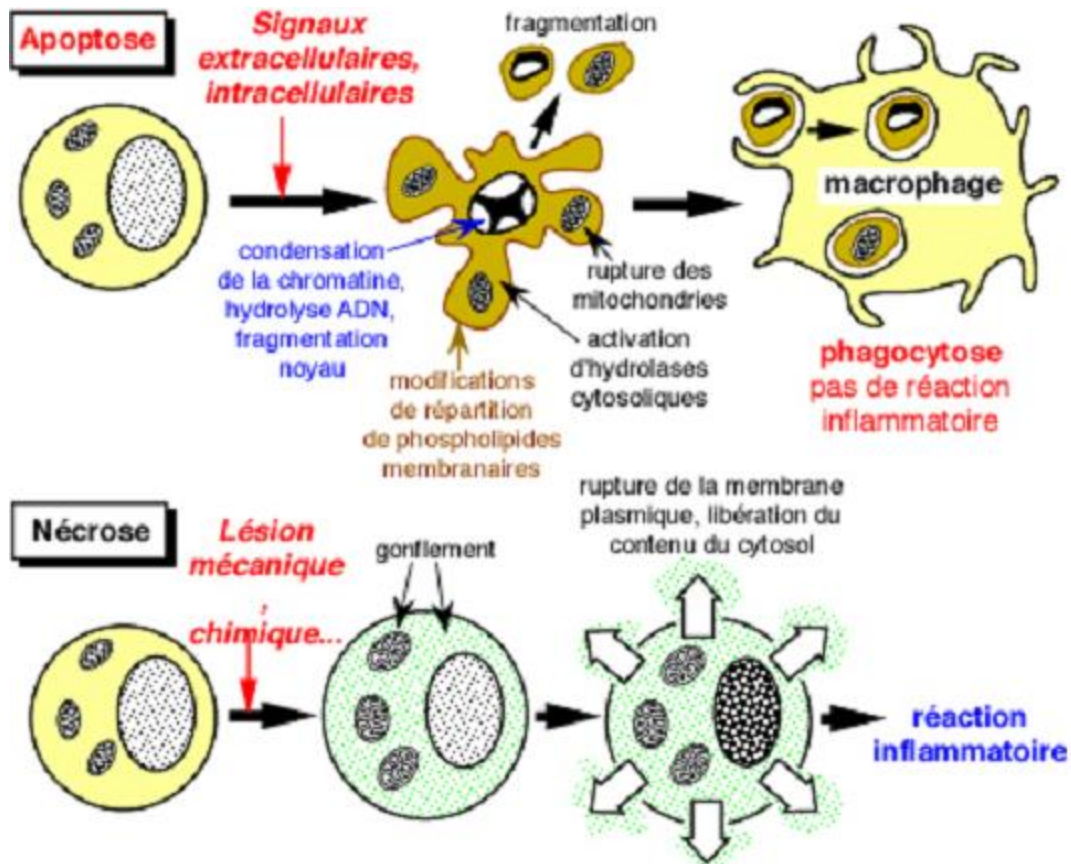
(arrêt ou insuffisance de la circulation du sang dans un tissu ou un organe)

- concerne des groupes de cellules voisines
- pas d'activité endonucléasique observée
- dilatation de certains organites et compartiments
- dilatation cytoplasmique
- rupture des membranes - réaction inflammatoire

Apoptose

Déclenchée par des infections, des maladies, le vieillissement, au cours du développement,...

- intervient dans des cellules isolées
- activité endonucléasique
- les organelles restent en général intacts
- condensation nucléaire et cytoplasmique
- formation de corps apoptotiques -pas de réaction inflammatoire



La nécrose est considérée comme une mort cellulaire « passive » par opposition à l'apoptose, processus dans lequel la cellule joue un rôle actif.

Principales différences entre apoptose et nécrose		
	APOPTOSE	NECROSE
Evénement	Actif, programmé (activation de gènes spécifiques)	Passif, accidentel
Stimulus	Physiologique ou pathologique	Pathologique
Morphologie		
Volume cellulaire	Diminution	Augmentation
Chromatine	Condensation	Pas de condensation
Organites	Maintien global	Dilatation du RE, des mitoch
Membrane plasmique	Perte tardive d'asymétrie membranaire: la phosphatidylsérine passe sur le feuillet externe Bourgeonnement, constitution de corps apoptotiques	Rupture cellulaire
Cellules voisines	Phagocytose des corps apoptotiques par les macrophages	Libération du contenu intracellulaire (dont substances inflammatoires au contact des cellules voisines qui sont lésées)
Inflammation	Non	Oui, nécessite une réparation
ADN	Fragmentation internucléosomale régulière (échelle)	Fragmentation irrégulière et aléatoire

- Conclusion

«La mort du système fait partie de la vie, non pas seulement sous la forme d'une potentialité dialectique, mais comme une partie intrinsèque de son fonctionnement et de son évolution; sans perturbation, sans désorganisation, pas de réorganisation adaptatrice au nouveau: sans processus de mort contrôlée, pas de processus de vie ». **Henri ATLAN**