

Protéolyse et mort cellulaire

Définition de la protéolyse

Mécanismes de dégradation protéolytique

- Protéasome
- Autophagie
- Apoptose

Différents systèmes protéolytiques

Protéases cytosoliques

- Calpaïnes: protéases Ca^{2+} dépendantes
 - Caspases: cystéïnes-aspartases
- => dégradation des protéïnes cytosoliques

Système multi-enzymatique (dans le cytosol ou le noyau)

- le **protéasome** => dégradation protéïnes intracellulaires cytosoliques, réticulaires ou nucléaires

Système multi-enzymatique compartimenté (vacuoles + lysosomes)

- **autophagie** => dégradation protéïnes intracellulaires
- **endocytose** => dégradation protéïnes extracellulaires

PROTEOLYSE

Définition: Hydrolyse des protéïnes par coupure enzymatique

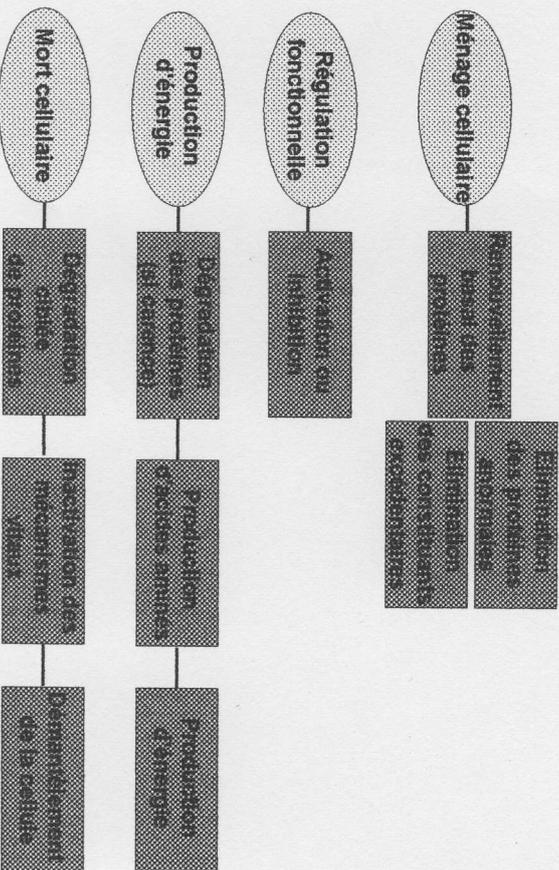
Enzymes appelées protéases
spécificité de coupure

=> protéolyse ménagée d'une protéïne qui permet soit son inactivation soit son activation.
ex: caspases

=> dégradation complète de la protéïne en ses acides aminés constitutifs.

ex: protéasome
autophagie ou dégradation lysosomale

Fonctions de la protéolyse



CHRONO DEGRADATION

Diversité des demi-vies protéiques

Protéines	Localisation principale	Demi-vie (heures)
Protéines de maintenance		
Acétyl CoA carboxylase	Cytosol	48
Arginase	Cytosol	96
Alamine aminotransférase	Mitochondrie	18
Catalase	Peroxisome	60
Cytochrome P450	Réticulum endoplasmique	50
Histones	Noyau	> 100
Hémoglobine	Cytosol	> 100
Protéines de régulation		
Oxithime D carboxylase	Cytosol	< 0,5
Hydroxyméthyl-glyaryl-CoA réductase	Réticulum endoplasmique	2
c-Myc	Noyau	< 0,5
c-Ros	Noyau	< 0,5
PS3	Noyau	< 1
Puñi tarazu	Noyau	< 0,1

Quel système pour quelle fonction?

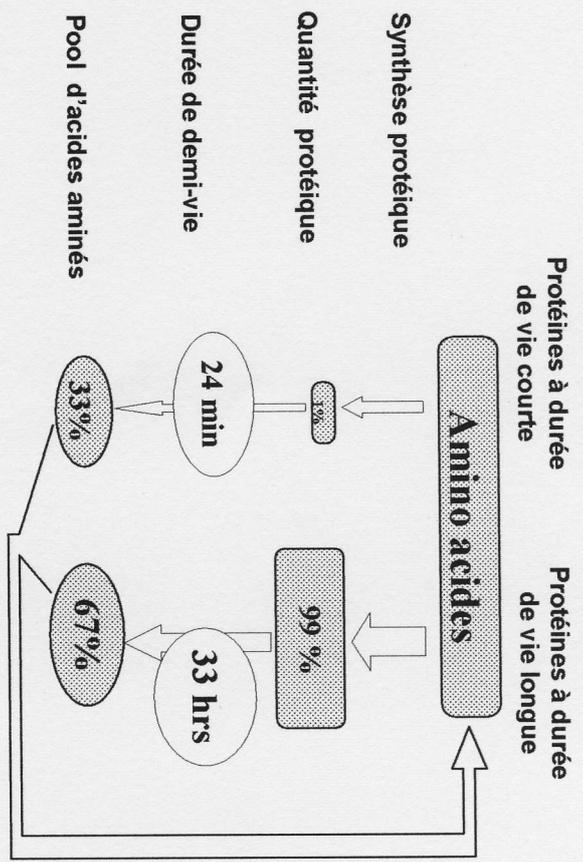
Dégradation spécifique:

- essentiellement assurée par le protéasome
- concerne les protéines à durée de vie courte
- spécificité déterminée par:
 - acide aminé N-terminal
 - séquences d'acides aminés spécifiques (ex: PEST)
 - modification post-traductionnelle (ex: ubiquitine)

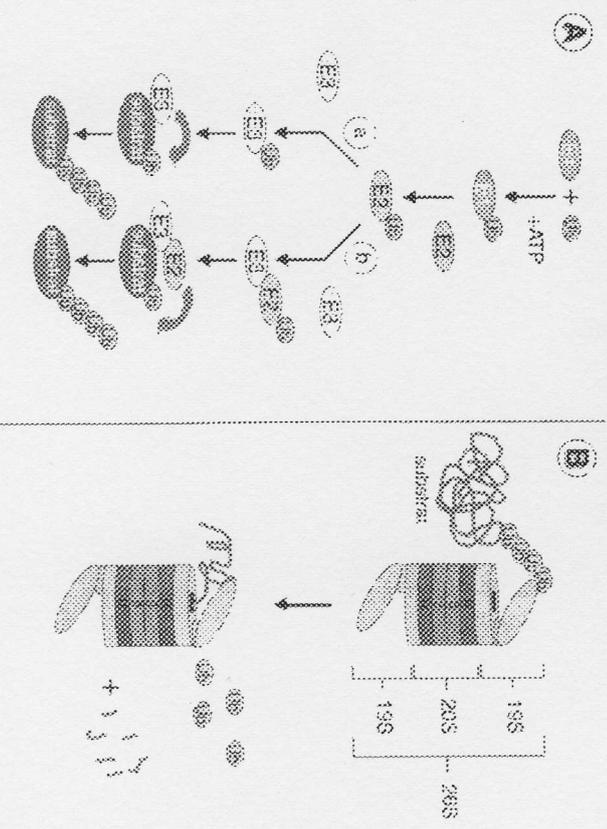
Dégradation non spécifique :

- essentiellement assurée par la dégradation lysosomale ou autophagie
- concerne les protéines à durée de vie longue
- pas de spécificité apparente connue

Métabolisme Protéique



PROTEASOME



AUTOPHAGIE = processus de survie

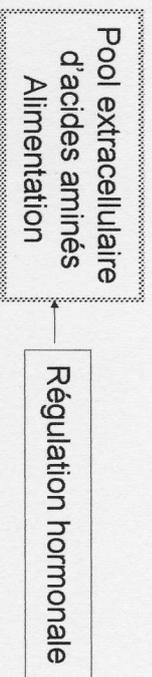
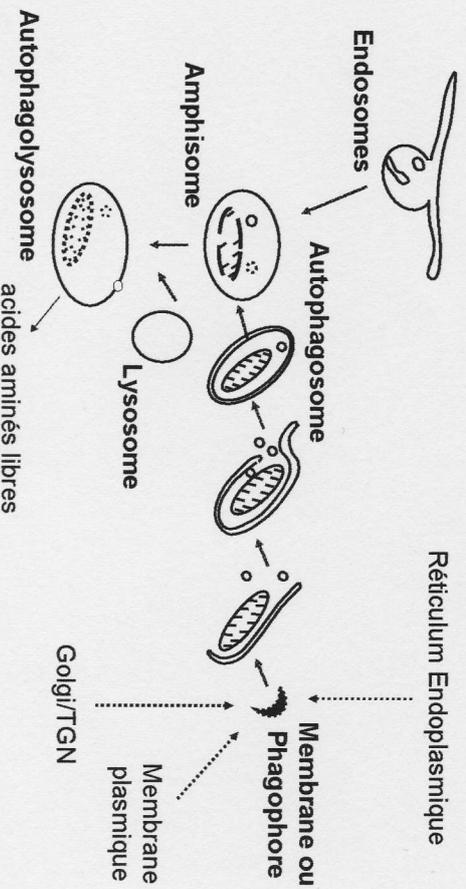
Niveau basal => renouvellement du contenu cytoplasmique.

En situation de carence nutritionnelle => favorise la dégradation protéique et fournit des acides aminés essentiels.

En situation de stress => élimination des macromolécules et structures cellulaires altérées (ex: protéines oxydées).

Persistance => mort cellulaire.

AUTOPHAGIE (ou macroautophagie)



27 gènes appelés Atg (autophagy gene)

Complexe Protein Kinase mTor et Atg1

Atg1, Atg13, Atg17, Atg11

Complexe PI3 Kinase et Atg6

Atg6, Atg14, Vps15, Vps34

Atg12 et Système de Conjugaison

Atg12, Atg7, Atg10, Atg5, Atg16

Atg8 et Système de Lipidation

Atg8, Atg4, Atg7, Atg3

autres

Atg2, Atg9, Atg18 (Sec, Vac, Vps)

27 gènes appelés Atg (autophagy gene)

Complexe Protein Kinase mTor et Atg1
Atg1, Atg13, Atg17, Atg11

Complexe PI3 Kinase et Atg6
Atg6, Atg14, Vps15, Vps34

Atg12 et Système de Conjugaison
Atg12, Atg7, Atg10, Atg5, Atg16

Atg8 et Système de Lipidation
Atg8, Atg4, Atg7, Atg3

autres

Atg2, Atg9, Atg18 (Sec, Vac, Vps)

27 gènes appelés Atg (autophagy gene)

Complexe Protein Kinase mTor et Atg1
Atg1, Atg13, Atg17, Atg11

Complexe PI3 Kinase et Atg6
Atg6, Atg14, Vps15, Vps34

Atg12 et Système de Conjugaison
Atg12, Atg7, Atg10, Atg5, Atg16

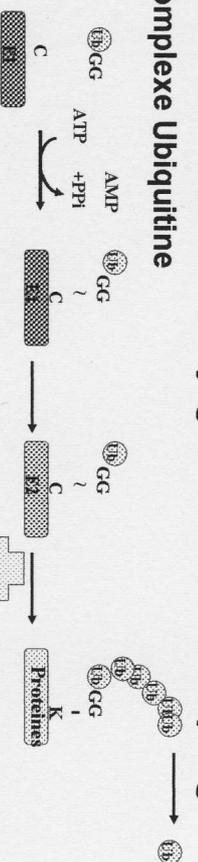
Atg8 et Système de Lipidation
Atg8, Atg4, Atg7, Atg3

autres

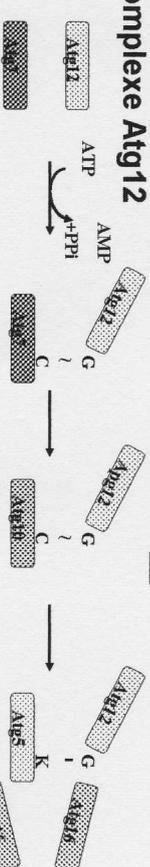
Atg2, Atg9, Atg18 (Sec, Vac, Vps)

Evènements de la conjugaison dans l'autophagie

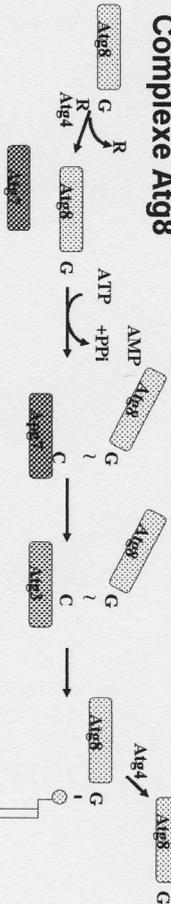
Complexe Ubiquitine



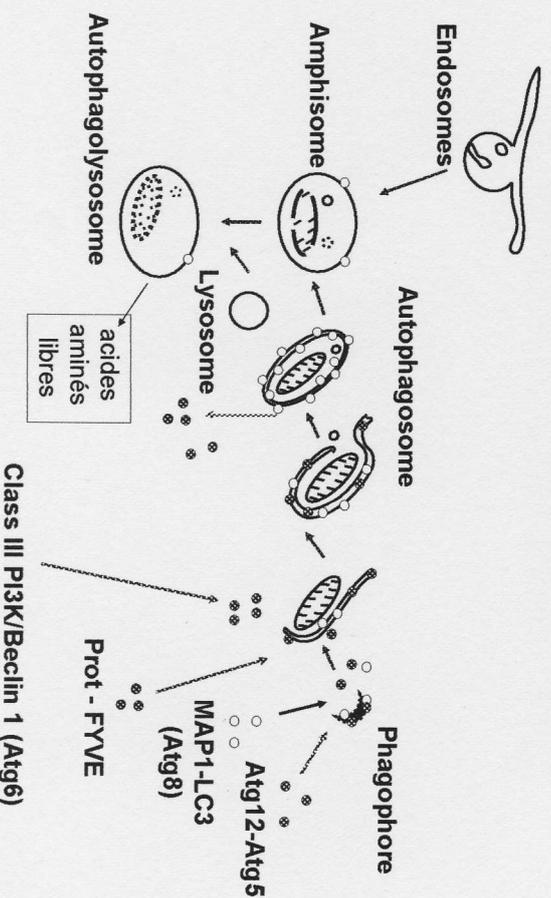
Complexe Atg12



Complexe Atg8



Implication des Atg dans la formation de l'autophagosome



27 gènes appelés Atg (autophagy gene)

Complexe Protein Kinase mTor et Atg1
Atg1, Atg13, Atg17, Atg11

Complexe PI3 Kinase et Atg6

Atg6, Atg14, Vps15, Vps34

Atg12 et Système de Conjugaison

Atg12, Atg7, Atg10, Atg5, Atg16

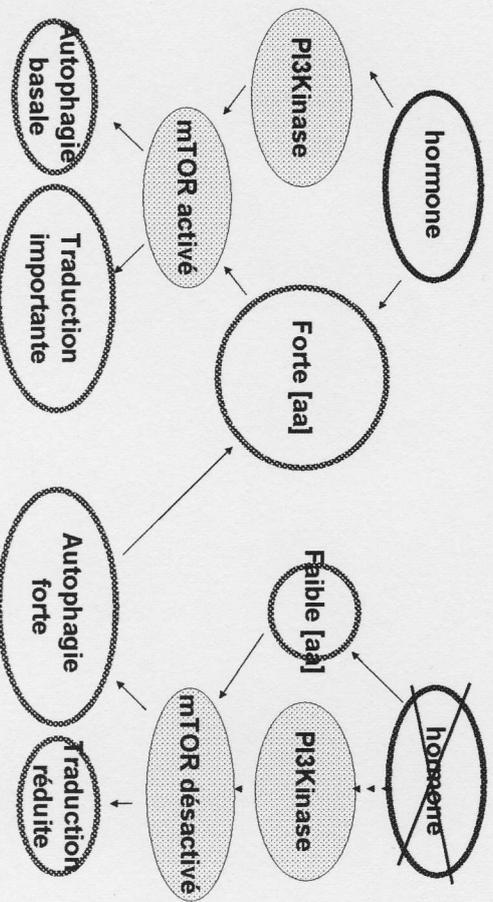
Atg8 et Système de Lipidation

Atg8, Atg4, Atg7, Atg3

autres

Atg2, Atg9, Atg18 (Sec, Vac, Vps)

Autophagie induite par la carence
= processus auto-régulé



Apport Nutritionnel
ou Amino acides

Régulation
Hormonale
PI3K Classe I

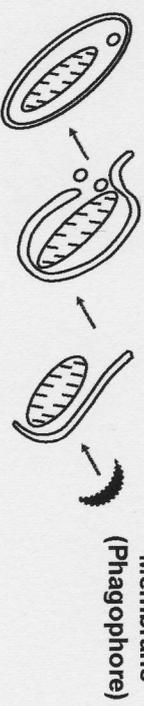
Energie ou
taux d'AMP/ATP

Synthèse protéique
Croissance cellulaire

mTOR

Atg1

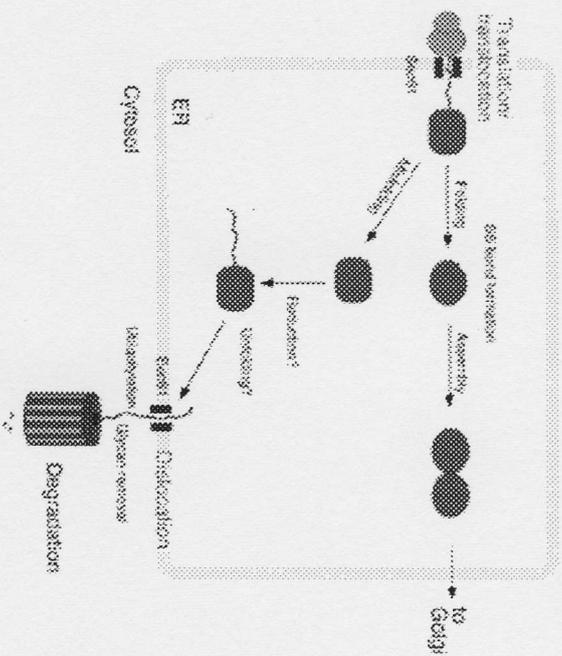
Autophagosome



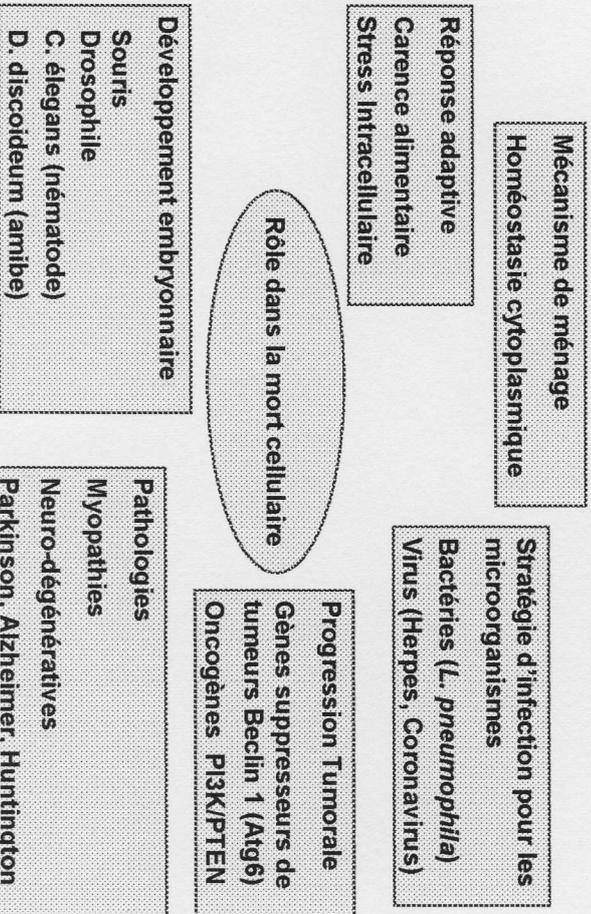
Exemple de maladie neuro-dégénérative:
la maladie d'huntington

- Synthèse d'une forme mutée de la protéine huntingtine (ajout de poly-Glu)
- Accumulation de cette protéine, qui devient toxique pour la cellule nerveuse, par défaut de dégradation (protéasome et autophagie)
- Ajout d'inducteur de l'autophagie (lithium) diminue l'accumulation et augmente la viabilité cellulaire

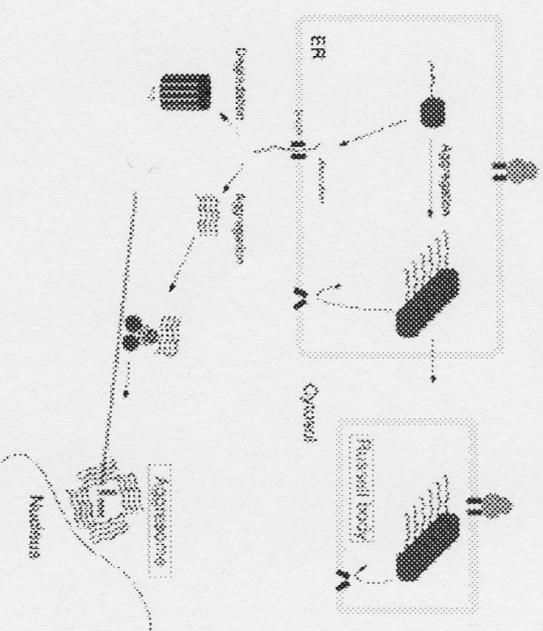
Dégradation de protéines réticulaires « non-conformes » par le protéasome



Fonctions de l'Autophagie



Formation d'agrégates: élimination par autophagie

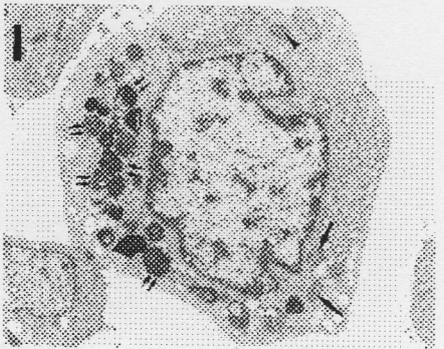


Inducteurs de l'autophagie ou mort cellulaire programmée de type II

- Carence alimentaire ou en acides aminés
 - Carence en facteurs de croissance ou hormones
 - Stress intracellulaire (dommage ADN)
 - Drogues ou agents chimiothérapeutiques
 - Infections virales
 - Choc thermique
 - Radiations UV ou γ
- ⇒ Si l'induction est maintenue et reste importante
⇒ la mort cellulaire programmée est déclenchée

Caractéristiques de la mort autophagique (type II)

- Condensation partielle de la chromatine possible
- Accumulation de vacuoles autophagiques
- Ouverture possible du pore de transition mitochondrial
- Bourgeonnement membranaire (blebbing)



APOPTOSE

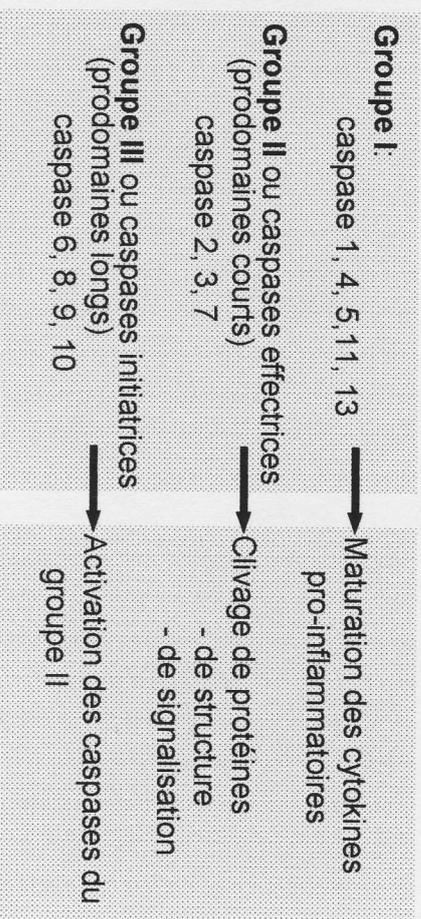
Mort cellulaire programmée

Implication dans le développement embryonnaire, morphogénèse de l'organisme, établissement du système nerveux, maintien du système immunitaire, homéostasie cellulaire, élimination de cellules "anormales" ...

Caspases: Cysteine aspartases

- Protéases cytosoliques qui possèdent dans leur site catalytique une cystéine,
- ont une spécificité de coupure après un acide aspartique,
 - constituent une famille de 14 gènes
 - sont synthétisées sous forme de précurseurs inactifs dans la cellule,
 - sont activées lors du processus apoptotique ou mort cellulaire programmée de type I et responsables de la destruction de la cellule

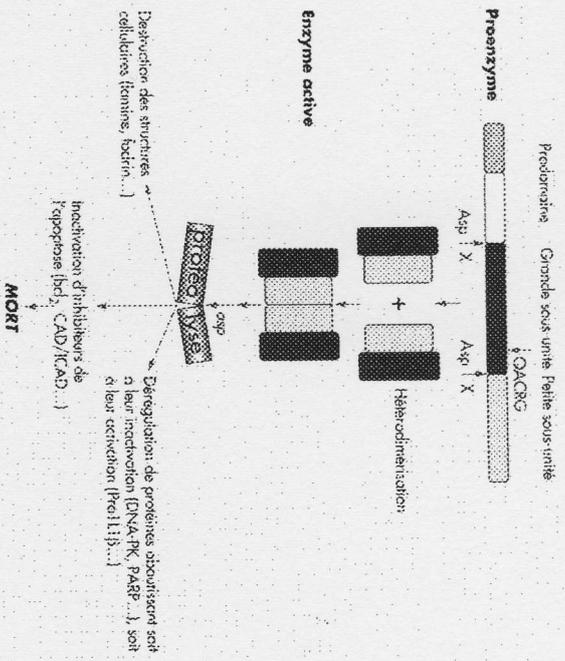
Classification des caspases



Rem: Caspase 12 non identifiée chez l'homme

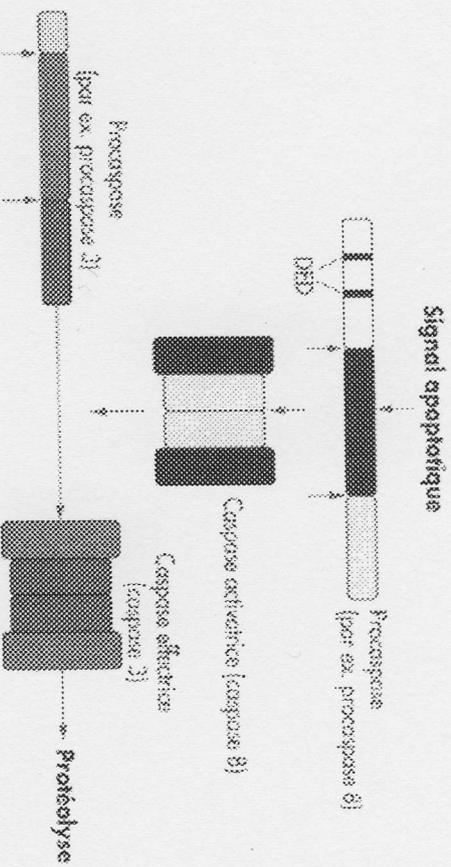
Exemple d'activation de caspases

Activation par clivage et dimérisation:



Exemple d'activation de caspases

Activations en cascade:

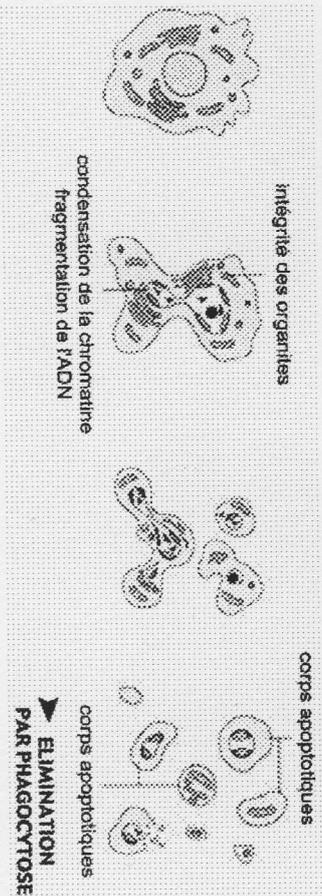


Inducteurs d'apoptose ou de mort cellulaire programmée (type I)

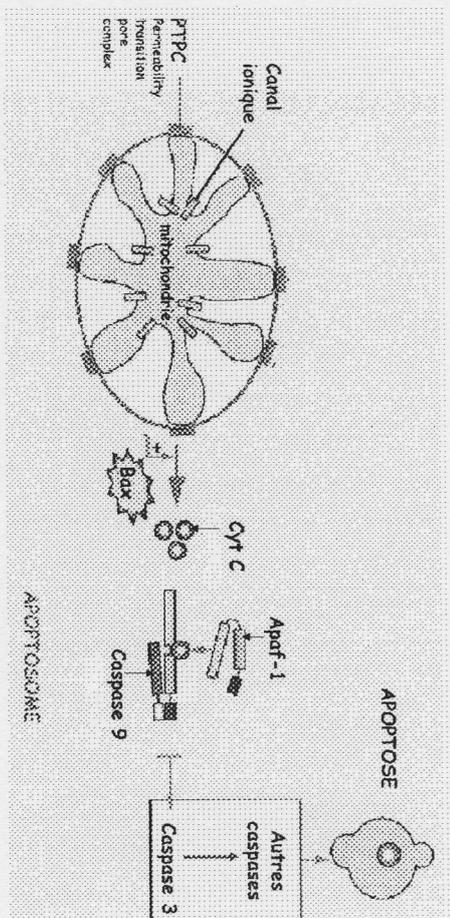
- Carence alimentaire ou en acides aminés
- Carence en facteurs de croissance ou hormones
- Stress intracellulaire (dommage ADN)
- Drogues ou agents chimiothérapeutiques
- Infections virales
- Choc thermique
- Radiations UV ou γ

Caractéristiques de la mort apoptotique (type I)

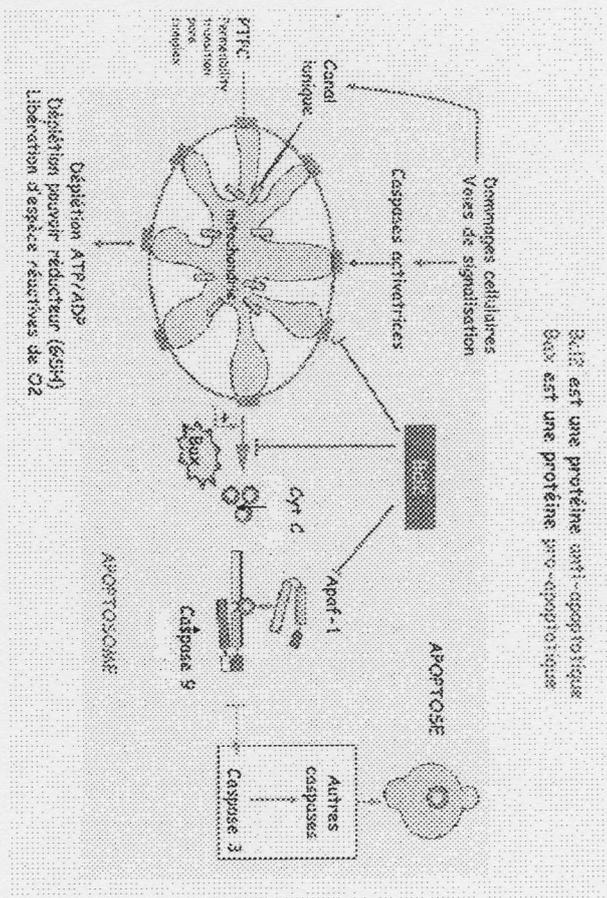
- Condensation de la chromatine avec fragmentation d'ADN
- Condensation du cytoplasme
- Ouverture du pore de transition mitochondrial
- Activation des caspases
- Bourgeonnement membranaire (blebbing)



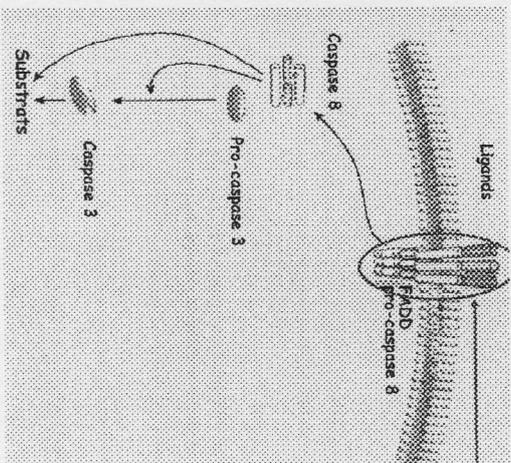
Voie intrinsèque ou mitochondriale



Les protéines de la famille Bcl-2



Voie extrinsèque ou voie des récepteurs de mort



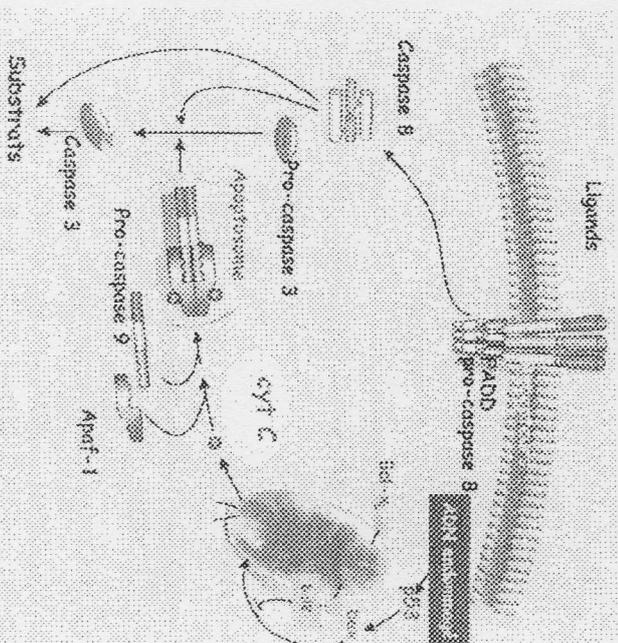
Fixation ligands de la famille du TNF ou Fas aux récepteurs de mort

=> recrutement d'une procaspase initiateur via séquence DED (Death Effector Domain)

=> activation de la procaspase

=> cascade d'activation des caspases

Régulation des voies de l'apoptose



Inducteurs de la mort cellulaire: comparaison

- Type I**
- Carence alimentaire ou en acides aminés
 - Carence en facteurs de croissance ou hormones
 - Stress intracellulaire (dommage ADN)
 - Drogues ou agents chimiothérapeutiques
 - Infections virales
 - Choc thermique
 - Radiations UV ou γ

- Type II**
- Carence alimentaire ou en acides aminés
 - Carence en facteurs de croissance ou hormones
 - Stress intracellulaire (dommage ADN)
 - Drogues ou agents chimiothérapeutiques
 - Infections virales
 - Choc thermique
 - Radiations UV ou γ

Caractéristiques de la mort cellulaire: comparaison

- Type I**
- Condensation de la chromatine avec fragmentation d'ADN
 - Pas d'accumulation de vacuoles
 - Condensation du cytoplasme
 - Ouverture du pore de transition mitochondrial
 - Activation des caspases
 - Bourgeonnement membranaire

- Type II**
- Condensation partielle de la chromatine possible sans fragmentation d'ADN
 - Accumulation de vacuoles
 - autophagiques
 - Ouverture possible du pore de transition mitochondrial
 - Pas d'activation de caspases
 - Bourgeonnement membranaire

Connexion entre les morts programmées de type I et II

