



14 avril 2004

Les protéines de choc thermique

**Florence Poulletier de Gannes
Laboratoire PIOM
PESSAC**

f.poulletier@enscpb.fr

Les protéines de choc thermique

- Découvertes en 1962 chez la Drosophile après un choc thermique ($25^{\circ}\text{C} \Rightarrow 37^{\circ}\text{C}$, 30 min)
- 1974: Identification des protéines de choc thermique ou heat shock proteins (HSP)

Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion

Les protéines de choc thermique

- Classées en fonction de leur poids moléculaire
- Localisées dans des compartiments cellulaires spécifiques

Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion

HSP (Eu caryotes)	Procarotes	Localisation
Ubiquitine		Cytoplasme/ noyau
HSP10	<i>GroES</i>	Mitochondrie/c hloroplaste
HSP27		Cytoplasme/ noyau
HSP47		Réticulum endoplasmique
HSP60	<i>GroEL</i>	Mitochondrie/c hloroplaste
HSP70	<i>DNAK</i>	Cytoplasme/ noyau
HSP90 Grp94/gp96		Cytoplasme/ noyau Réticulum endoplasmique
HSP110		Cytoplasme/ noyau

Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion

- Présentes dans toutes les cellules et organismes
- Bien conservées au cours de l'évolution :
 - 60-78% d'homologies entre les cellules eucaryotes,
 - 40-60% d'homologies entre HSP70 eucaryotique et Escherichia coli DNAK

Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion

Impliquées dans les fonctions essentielles de la cellule: translocation, repliement et assemblage correct d'autres structures protéiques

Protéines « chaperones »

Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion

- Exprimées de manière **constitutive**
(5-10% protéines en conditions « normales »)

Exemple: Hsc70 (cognate)

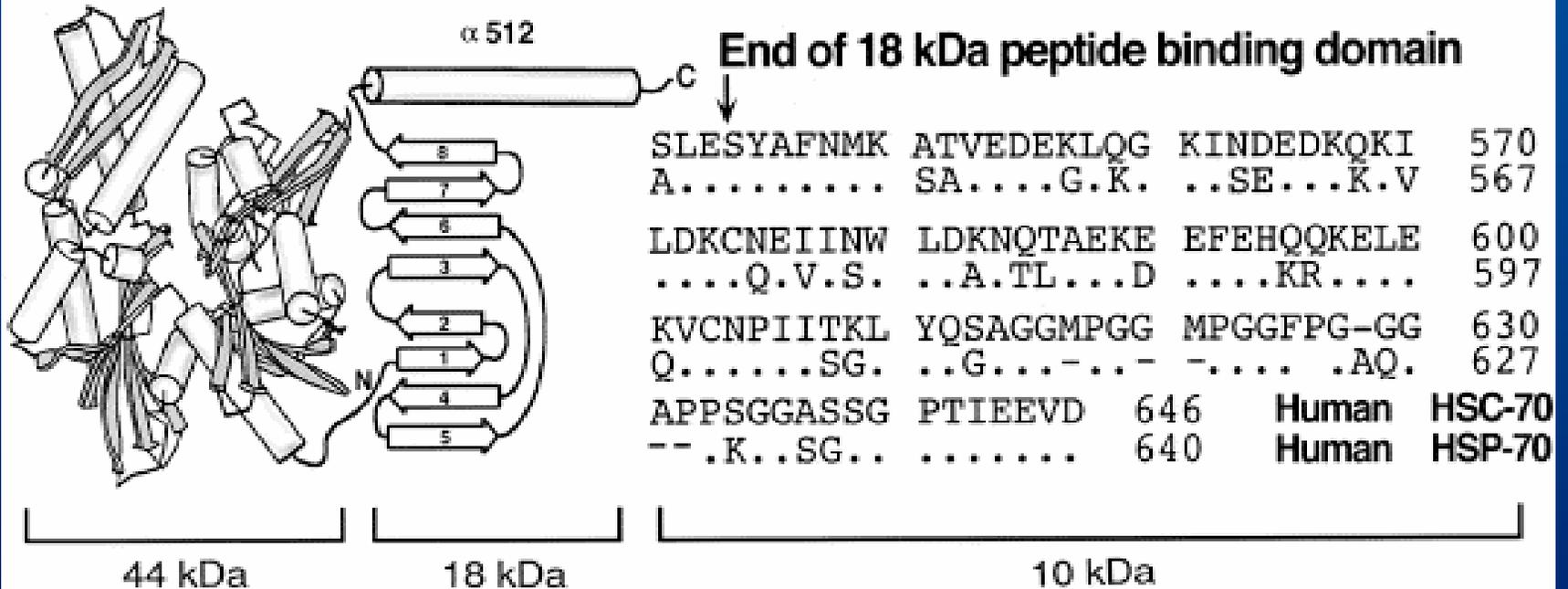
- **Inductibles** sous l'effet de différents stress
(> 15% protéines)

Exemple: Hsp70 (inductible)

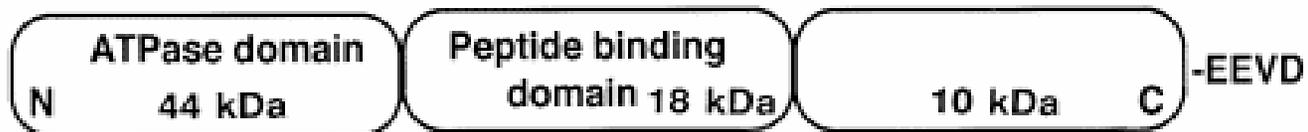
Protéines de stress

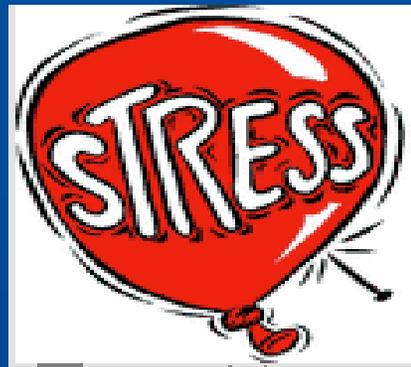
(demi-vie = 48h)

(A) Structure moléculaire des HSC70 et HSP70



(B)





14 avril 2004

Pathologiques

- Infections
- Fièvre
- Inflammation
- Ischémie
- Stress oxydatif
- Cancer
- Auto-immunité

Physiologiques

- Cycle cellulaire
- Facteurs de croissance
- Différenciation cellulaire
- Stimulation hormonale

Environnementaux

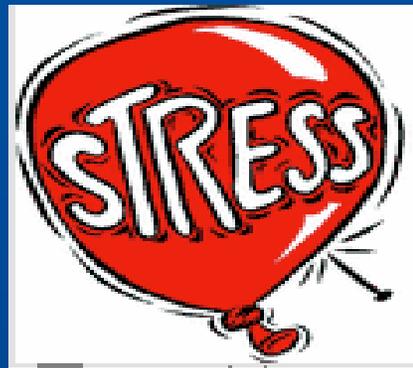
- Choc thermique
- Irradiation UV
- Métaux lourds
- Arsénite
- Ethanol
- Antibiotiques
- Radiofréquences?

Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion



14 avril 2004

Les protéines de choc thermique se lient à des protéines dégradées par un stress et **évitent leur agrégation et rétablissent leur fonctions**

Généralités

Pathologie

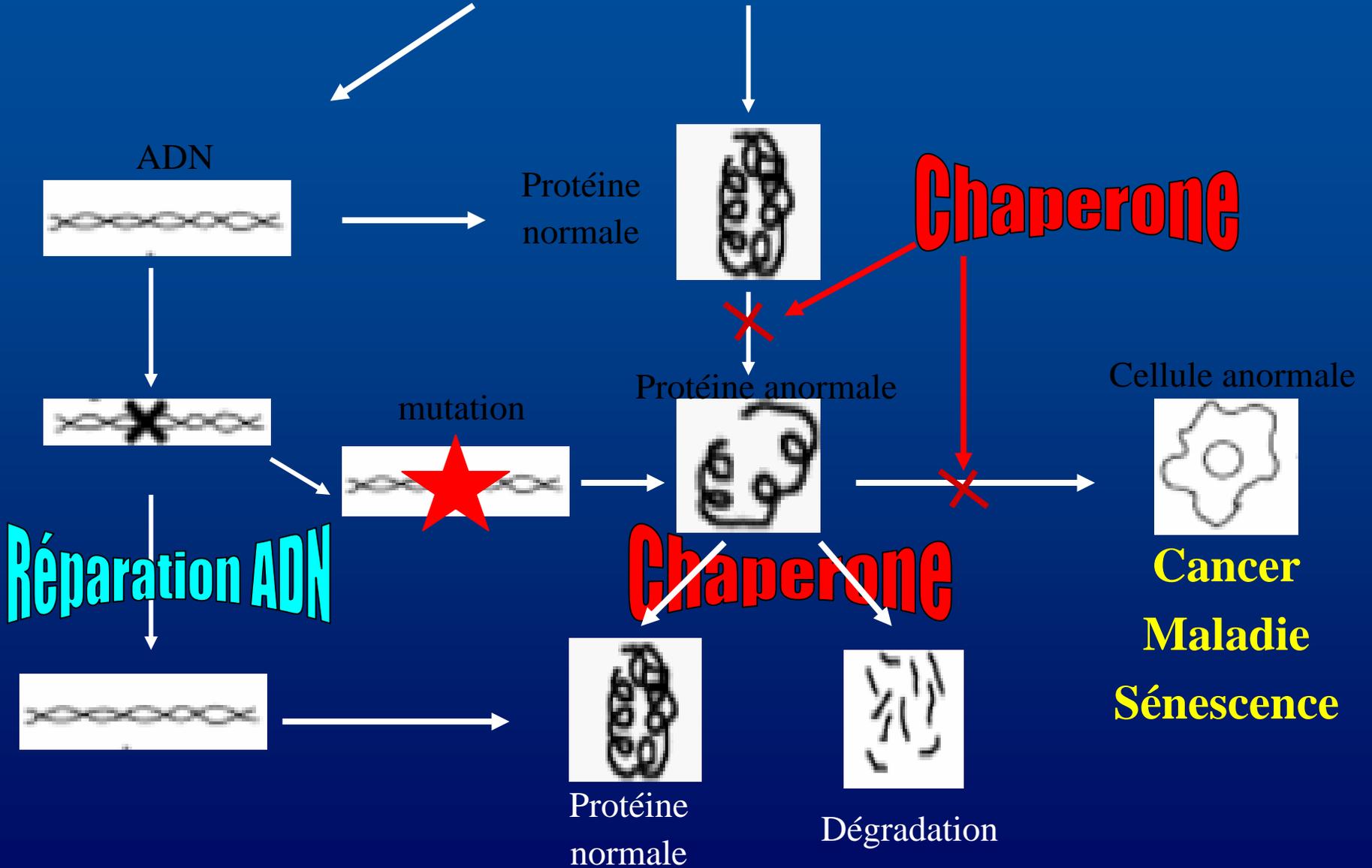
Thérapeutique

Conclusion



14 avril 2004

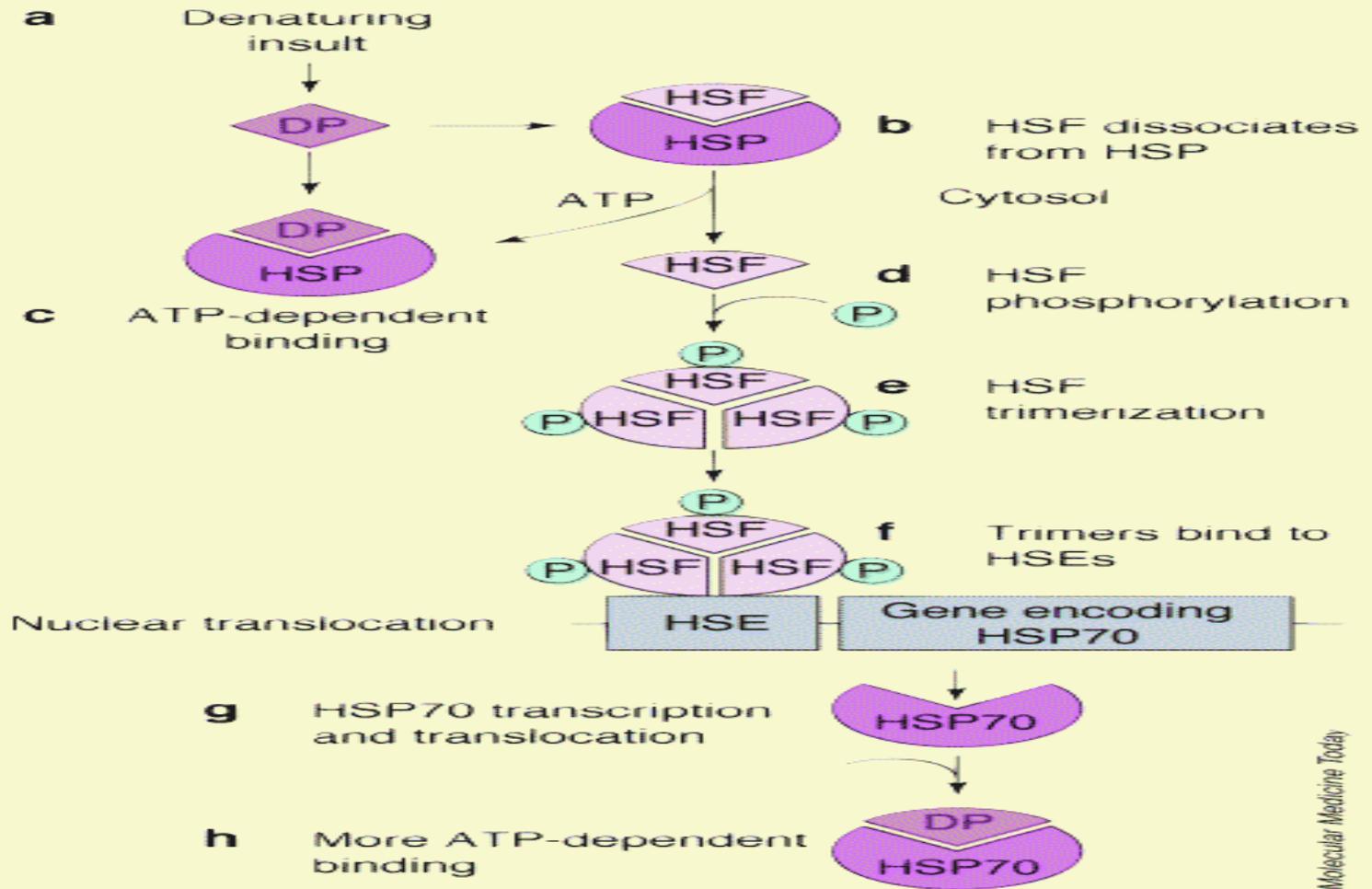
Stress Cellulaire



Exemple de l'induction de HSP70 à la suite d'un stress

Les éléments en présence:

- HSF (Heat Shock transcription factor)
- HSE (Heat Shock Element)





14 avril 2004

Protéine	Phénotype	Fonctions
Ubiquitine		Dégradation des protéines
HSP 10	Tolérance à l'ischémie	
HSP 27	Résistance aux médicaments de chimiothérapie, à H ₂ O ₂ , aux UV, au TNF Tolérance à l'ischémie, à l'hyperthermie	Contrôle de la polymérisation de l'actine Chaperone
HSP 47		Chaperon des collagène
HSP 60	Tolérance à l'hyperthermie et à l'ischémie	Chaperon de protéines en général
HSP 70	Résistance à H ₂ O ₂ , aux UV, à l'apoptose Tolérance à l'ischémie, à l'hyperthermie Réduction de l'infarctus cardiaque après ischémie	Protège contre la cytotoxicité Chaperon moléculaire
HSP 90	Tolérance à l'ischémie, à l'hyperthermie et à l'apoptose	Se lie au récepteur des stéroïdes pour les stabiliser
HSP 110	Tolérance à l'hyperthermie	

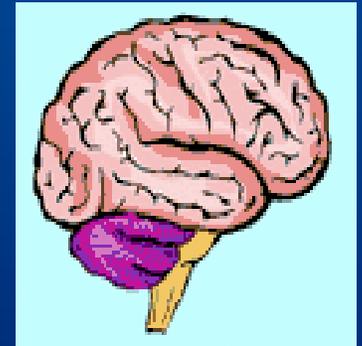
Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion

- HSP90
 - HSP 27 (astrocytes, neurones, cellules endothéliales)
 - HSP 70: protéine majoritaire
 - forme constitutive (Hsc70 ou Hsc73)
Forme « neuronale »
 - forme inductible (Hsp70 ou Hsp72)
Forme « gliale » avec transfert possible vers les neurones
- ⇒ induction par ischémie

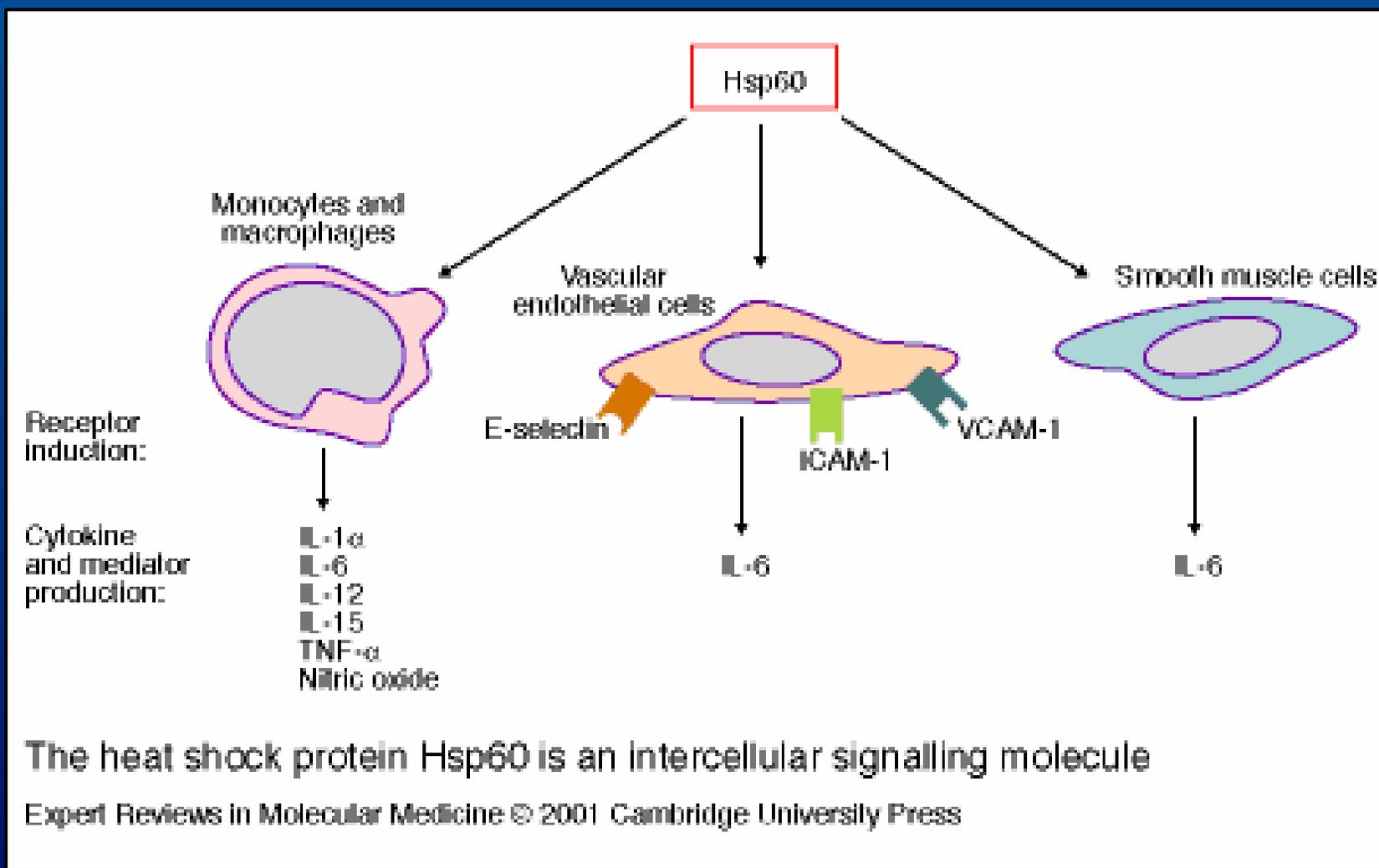


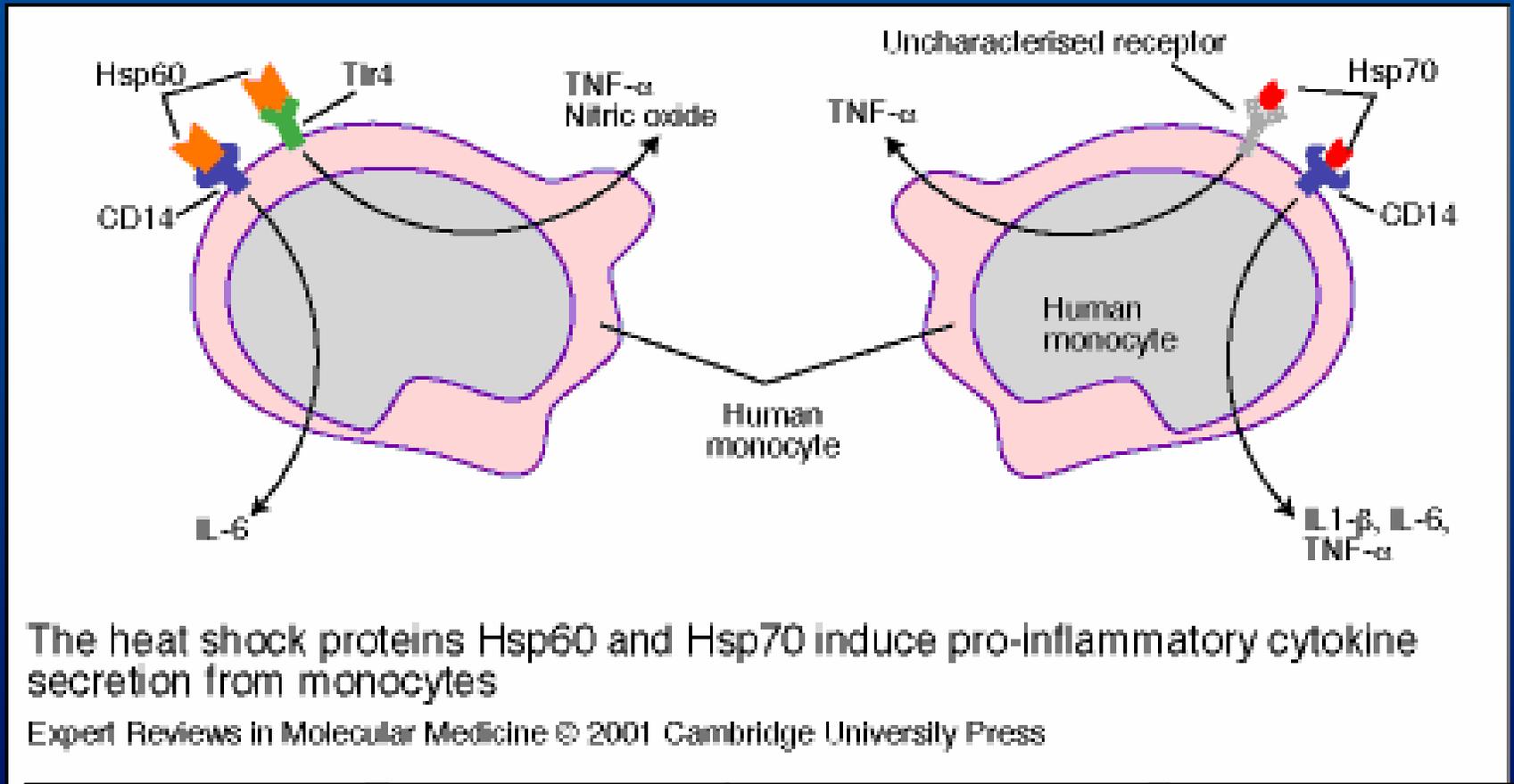
QuickTime™ and a
Photo - JPEG decompressor
are needed to see this picture.

- HSP 27: associée à la différenciation des kératinocytes (↑ vers couches supérieures de l'épiderme)
- HSP 70 : Hsp72 présentes « sans stress » dans les kératinocytes de l'épiderme exclusivement.
Après stress, Hsp72 est exprimée dans toutes les cellules du derme et de l'épiderme
⇒ UV inducteur privilégié

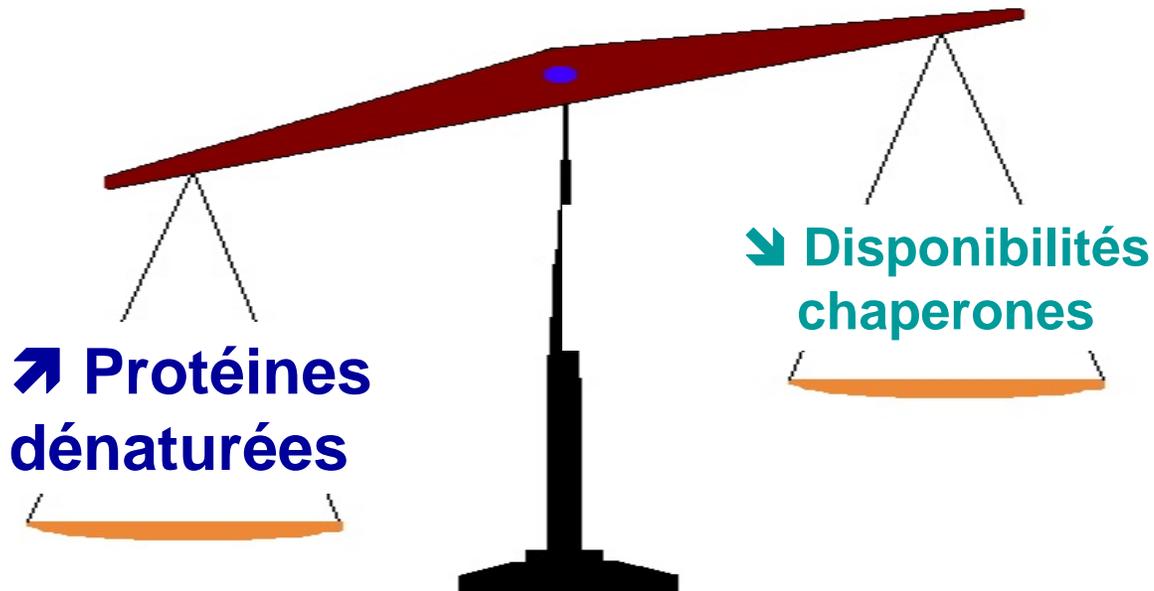
Pathologies

- Expression à la surface des membranes cellulaires de HSP60, HSP70 ou HSP90
- Caractère immunogène
 - ⇒ Réponse des lymphocytes B avec production d'anticorps anti-HSP
- ⇒ Maladies auto-immunes ou inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde)
- Mauvais « chaperons »
 - ⇒ Encéphalopathie spongiforme





« Surcharge » des Chaperones



Altérations des fonctions vitales



14 avril 2004

<u>Chaperone</u>	<u>Change/model system</u>	References
Hsp27	Heat induction is impaired in human peripheral blood lymphocytes	Rao et al 1999
Hsp32	Oxygen damage induction is impaired in liver of senescence-accelerated mice	Nakanishi and Yasumoto 1997
Hsp60	Heat induction is impaired in human peripheral blood lymphocytes	Rao et al 1999
Hsp70	Heat, ischemia, restraint stress and mitogen induction are impaired in liver, adrenal cortex, and lymphocytes of humans, mice, and rats	Daguchi et al 1988; Faassen et al 1989;
Hsp70	Heat and exercise induction is maintained in rat skeletal muscle and liver, respectively	Kegel and Moseley 1996; Locke 2000

Généralités

Pathologie

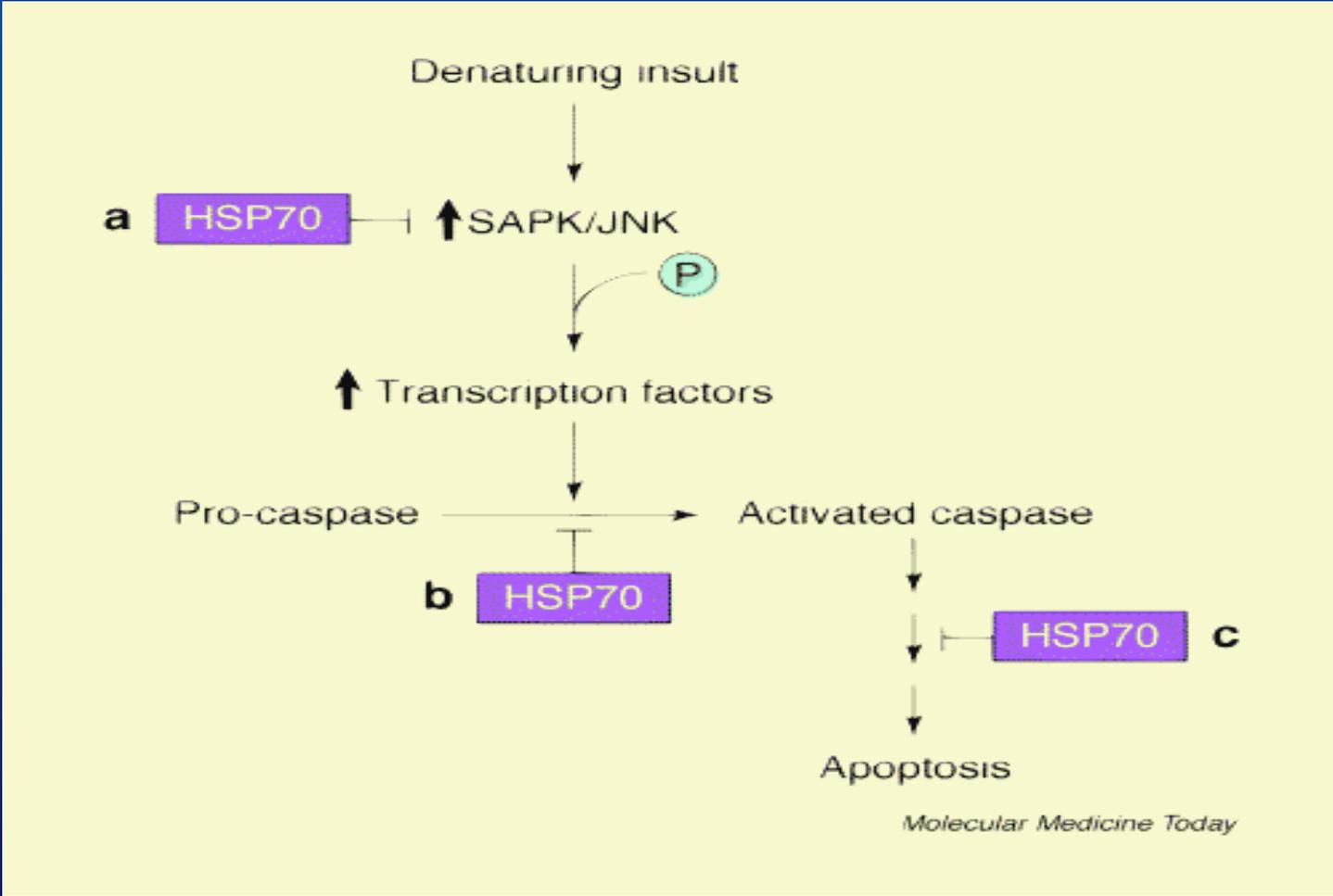
Thérapeutique

Conclusion

- Niveau anormal des HSP dans les tumeurs
- ⇒ Perte du contrôle du cycle cellulaire et inhibition de l'apoptose
- HSP70 et HSP90 s'expriment à la surface de certaines tumeurs (antigène) activant le système immunitaire

Thérapie des cancers

Apoptose



L'induction des HSP par un premier stress (choc thermique) conduit les cellules, tissus ou organes à être plus résistants à une seconde agression (second choc thermique ou ischémie/reperfusion)

= Thermotolérance

- Transplantation d'organes

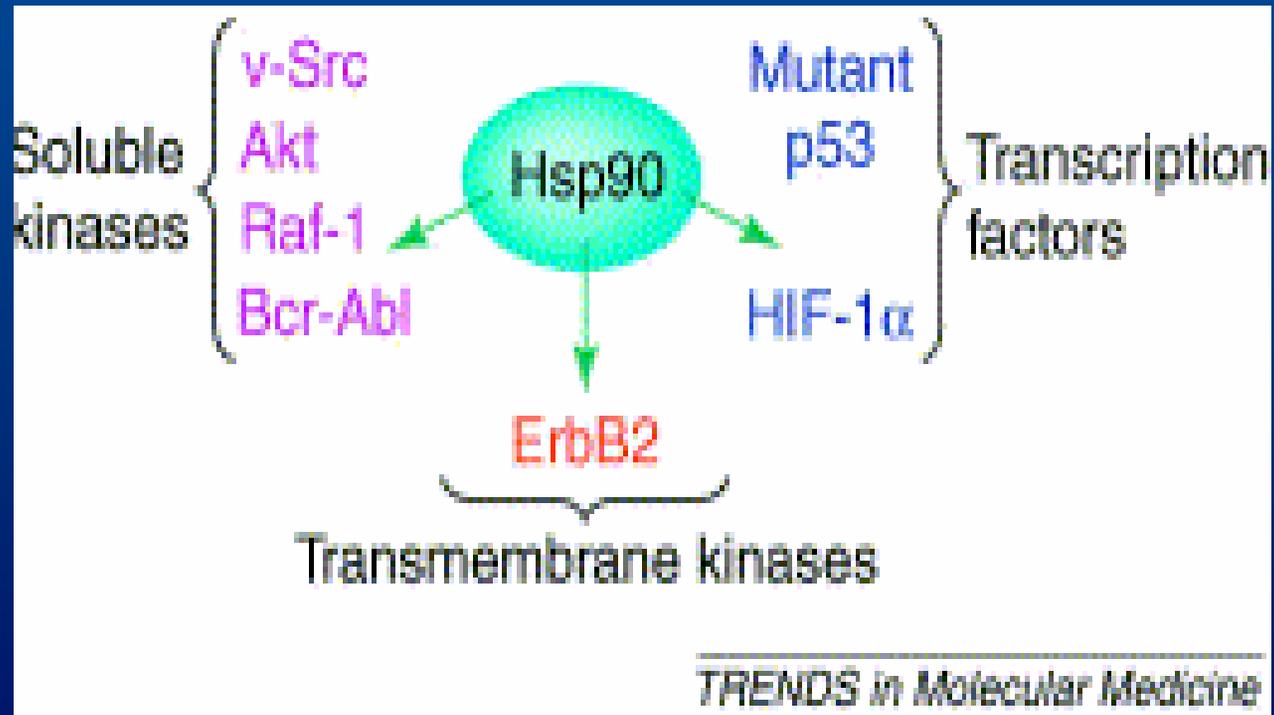
cf: thermotolérance

- Immunothérapies

cancers, maladies auto-immunes
et inflammatoires

Choix, dose et origine de l'HSP= SUCCES

HSP et pharmacologie

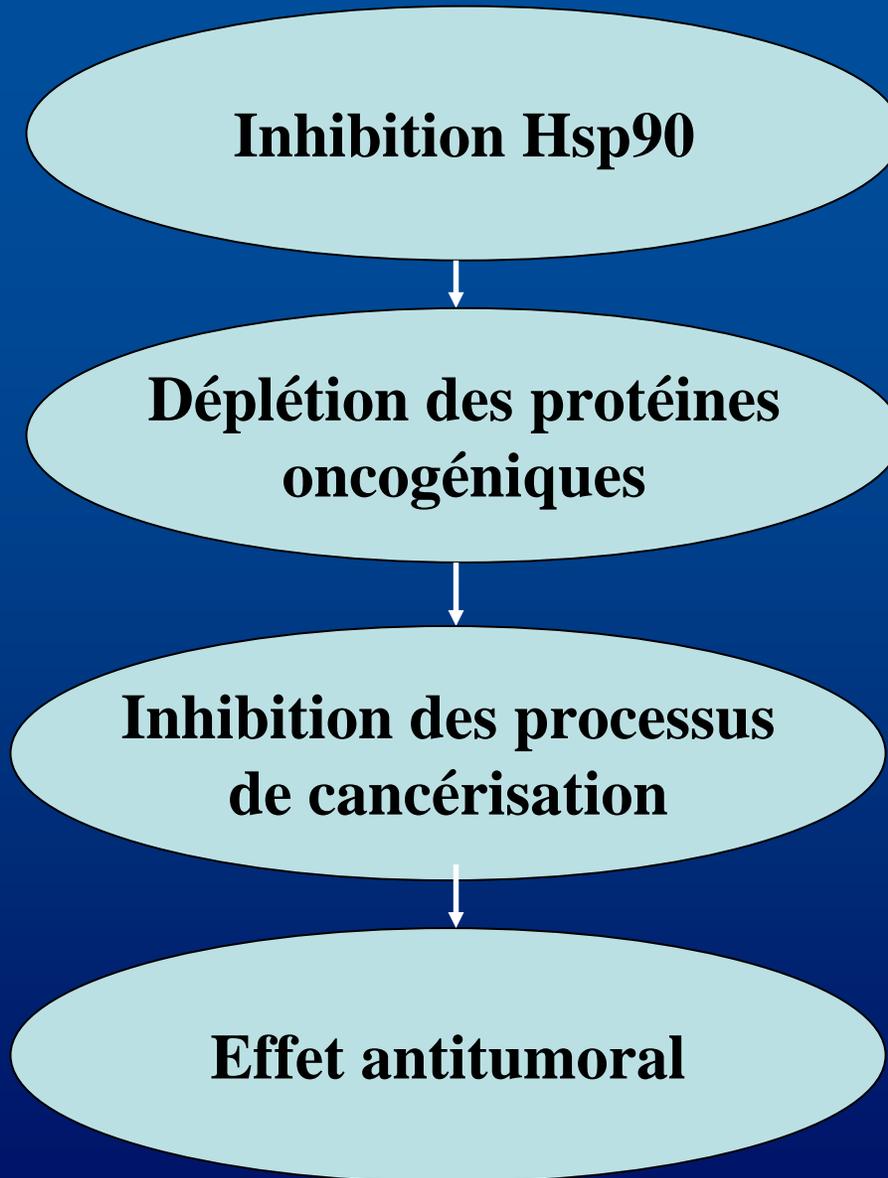


Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion



Les protéines de choc thermique

Des protéines multifonctionnelles

Jouant un rôle décisif pour la cellule

Généralités

Pathologie

Thérapeutique

Conclusion