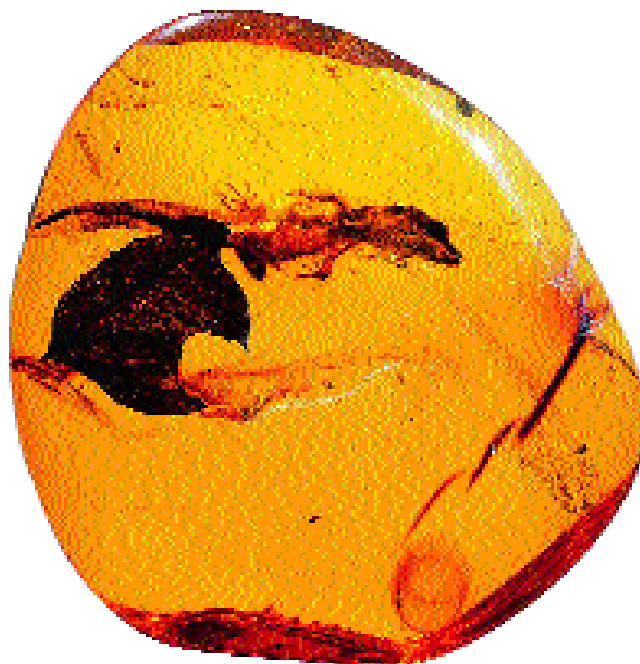


6. LES PLUS ANCIENNES FLEURS conservées dans l'ambre sont les chatons d'un chêne primitif (à gauche). Une plume (au milieu, en haut) est le plus ancien vestige d'un oiseau en Amérique du Nord. L'ambre du New Jersey contient aussi les plus anciens spécimens

de plusieurs insectes, tel ce diptère (au milieu, en bas). Près de l'ambre, de l'argile a préservé plusieurs fleurs, telle celle de *Detrusandra* (à droite), apparentée au magnolia, de deux millimètres de large, transformée en charbon par des feux de forêt.



7. UNE GRENOUILLE *ELEUTHRODACTYLUS* (à gauche) et un gecko *Sphaerodactylus* (à droite) sont piégés dans des morceaux d'ambre de 5,8 et 4,3 centimètres de diamètre, respectivement. Au-dessus de la grenouille, la carcasse décomposée d'une autre gre-

nouille est entourée de larves de mouches. La colonne vertébrale du gecko est brisée, probablement parce qu'il s'est débattu pour échapper à la résine. La feuille, à côté de lui, a été vraisemblablement découpée par une abeille mégachilide.

David GRIMALDI dirige le département d'entomologie du Muséum national américain d'histoire naturelle, à New York.

Svante PÄÄBO, *L'ADN des fossiles*, in *Pour la Science*, décembre 1993.

R. MACPHEE et David GRIMALDI, *Mammal Bones in Dominican Amber*, in *Nature*, vol. 380, pp. 489-490, 11 avril 1996.

David GRIMALDI, *Amber : Window to the Past*, Harry N. Abrams, 1996.

Le suicide des cellules

JEAN-CLAUDE AMEISEN

Les cellules sont perpétuellement en instance de mort ; elles ne restent en vie qu'à condition de recevoir des signaux de survie émis par leur environnement. Des anomalies de ces mécanismes seraient responsables de diverses pathologies, tels le cancer, le SIDA et les maladies neurodégénératives.

Pourquoi l'homme tombe-t-il malade, vieillit-il, meurt-il ? Toutes ces interrogations commencent à être élucidées par l'étude des mécanismes qui déterminent la survie et la mort des milliards de cellules qui le constituent.

Pendant longtemps, on a pensé que la mort des cellules, qu'elle soit massive ou limitée, intermittente ou quotidienne, ne pouvait résulter que d'agressions, de l'action du temps, de maladies ou du vieillissement. Puis l'étude de la toute première étape de la vie a progressivement balayé ce dogme : le développement de l'embryon est caractérisé par des phénomènes spectaculaires et incessants de multiplication, de différenciation et de migration des cellules, qui aboutissent à la transformation de l'œuf originel, formé d'une seule cellule, en un être pluricellulaire complexe. Paradoxalement, durant cette période, surviennent, en l'absence de toute maladie et de tout vieillissement, des épisodes massifs de mort cellulaire.

Observés pour la première fois à la fin du XIX^e siècle, ces phénomènes de mort cellulaire ont d'abord été négligés, et considérés comme la conséquence d'erreurs inévitables dues à l'énorme production de cellules qui caractérise la période embryonnaire. Or, ces phénomènes de mort cellulaire surviennent dans toutes les espèces d'organismes pluricellulaires étudiées, dans de très nombreux organes, aux mêmes endroits et aux mêmes moments dans tous les embryons d'une même espèce. Il y a une cinquantaine d'années, cette constatation a conduit les biologistes à supposer que la mort cellulaire fait partie intégrante du programme normal de déve-

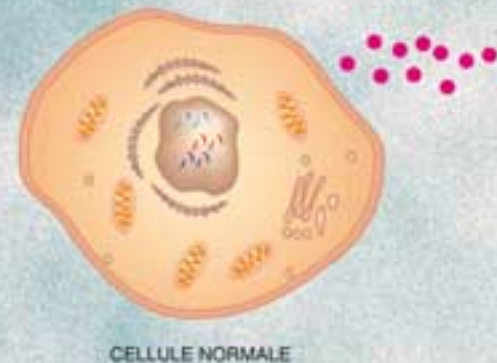
loppement de l'embryon. Cette hypothèse souleva de nombreuses questions quant au rôle possible de ce phénomène, à ses mécanismes et à son contrôle génétique.

On établit d'abord que la mort cellulaire, tel un sculpteur, modèle la forme de l'embryon par élimination de tissus. Ainsi, elle fait disparaître les tissus ancestraux qui n'ont plus de fonction dans l'espèce : la queue de l'embryon humain, par exemple, ou les branchies et la queue du têtard, utiles au cours du développement, mais qui disparaissent lors de la métamorphose en grenouille. Chez les mammifères et les oiseaux, la mort cellulaire sculpte les pattes, élimine les tissus qui joignent les doigts, individualisant ainsi les doigts (l'atténuation de ce phénomène aboutit à la formation des pattes palmées, chez les oiseaux aquatiques).

La mort cellulaire participe aussi à l'ouverture des orifices du tube digestif, à la formation des reins, au remodelage des os et des cartilages, et à la différenciation sexuelle. La mort programmée peut être commandée par des signaux émis par l'organisme : les biologistes l'ont compris quand ils ont découvert le rôle essentiel de certaines hormones dans le déclenchement de cette mort au cours de la métamorphose des insectes et des batraciens. Pourtant, c'est l'étude de la formation du système immunitaire et du cerveau – les deux organes de régulation les plus élaborés des oiseaux et des mammifères – qui a révélé la complexité des mécanismes de mort cellulaire. Dans ces organes, la mort cellulaire n'est pas destinée à sculpter une forme, mais à permettre l'émergence d'une fonction.

Mort cellulaire, système immunitaire et cerveau

L'efficacité remarquable de nos défenses contre la multitude des agents infectieux environnants est due à l'extraordinaire diversité des mécanismes de reconnaissance du système immunitaire. Chacun des quelques centaines de millions de lymphocytes qui le composent porte un récepteur qui lui est propre, et qui lui permet de reconnaître un agent infectieux capté par les cellules de l'organisme. Pour créer cette diversité, l'organisme utilise la formi-



1. UNE CELLULE est sans cesse entre la vie et la mort. Quand elle ne reçoit pas, de son environnement, les signaux qui la maintiennent en vie, elle se suicide : son noyau se condense et se fragmente, sa membrane bourgeonne et son cytoplasme se divise en petits ballonnets (les corps apoptotiques) ; une telle cellule bourgeonnante a été photographiée au microscope électronique à balayage (en bas à l'extrême droite). Une cellule apoptotique exprime à sa surface des molécules qui permettent aux cellules voisines de les identifier et d'absorber les corps apoptotiques. Les cellules en apoptose disparaissent sans laisser de traces.

dable puissance du hasard : il permet à un nombre limité de gènes de s'associer de toutes les façons possibles.

Toutefois, cette solution n'est pas dénuée de risques : un lymphocyte dont le récepteur a été produit à la suite d'une telle loterie risque de se tromper d'adversaire et d'attaquer les constituants de l'organisme. Chaque récepteur lymphocytaire doit être capable de distinguer les molécules qui appartiennent à l'individu (les molécules du soi) et qui ne doivent pas activer le système immunitaire, et les molécules des agents infectieux (le non-soi) qui doivent activer le système immunitaire : la survie de l'individu en dépend.

L'embryon n'a aucun moyen de distinguer *a priori* les récepteurs spécifiques du soi et du non-soi. Pendant la grossesse, à l'abri des agressions extérieures et des agents infectieux, l'embryon fait subir aux lymphocytes encore immatures une étape de sélection obligatoire, où la mort joue un rôle essentiel. Quand un lymphocyte reconnaît trop bien certains constituants de l'organisme, il risque d'attaquer les tissus de l'organisme et de déclencher une maladie auto-immune : il est dangereux et doit mourir. Au contraire, quand un lymphocyte ne reconnaît pas les constituants de l'or-

ganisme, il est incapable d'interagir avec une cellule qui a capté un agent infectieux : il est inutile et doit aussi périr. Plus de 90 pour cent des lymphocytes meurent au cours de cette sélection. L'organisme ne permet qu'aux lymphocytes capables de remplir leur fonction de survivre.

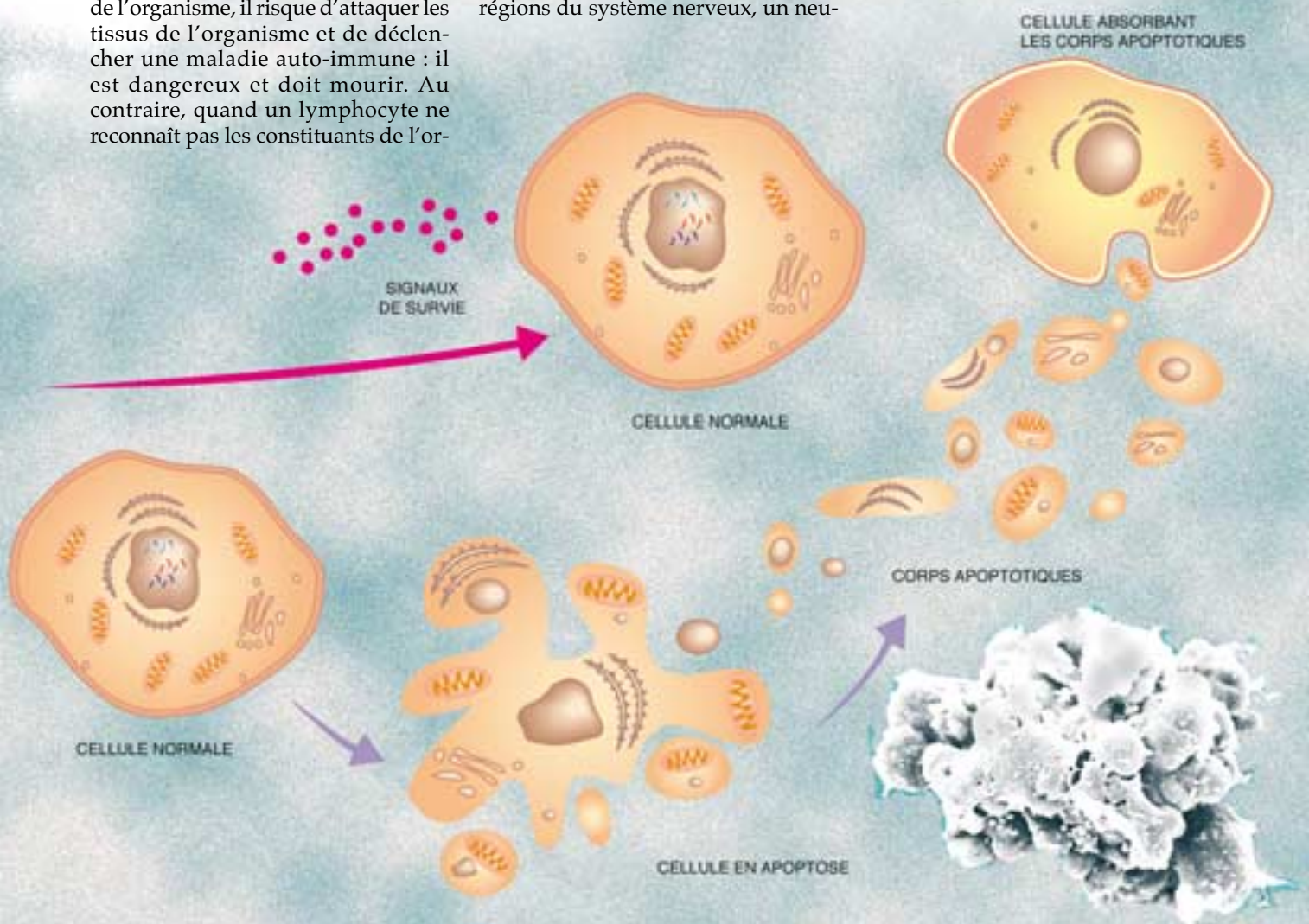
Vie et mort des neurones

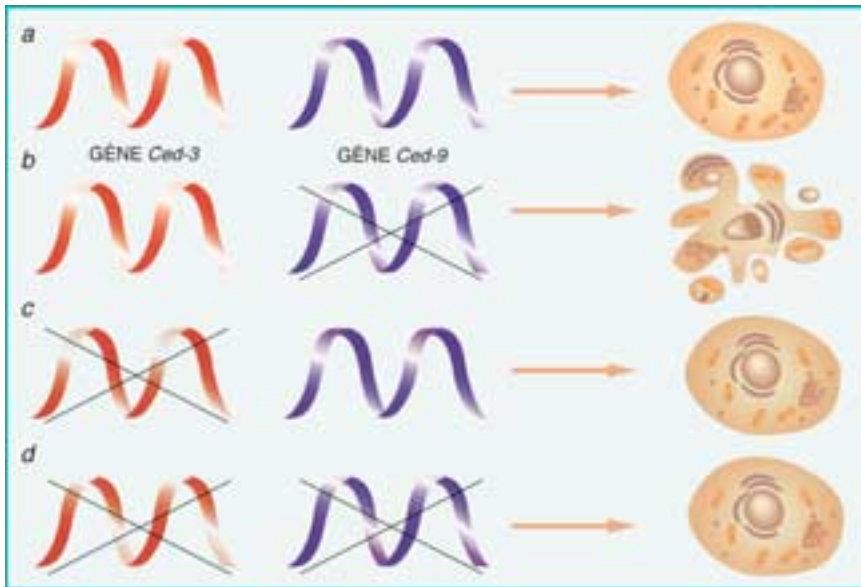
De même, dans le système nerveux, l'organisation extrêmement complexe du cerveau émerge d'un apprentissage fondé sur un dialogue entre les cellules et sanctionné par la mort. Dans l'embryon, les cellules nerveuses (les neurones) se multiplient, se déplacent et envoient des prolongements (les axones) qui leur permettent d'établir des connexions (les synapses) avec d'autres populations cellulaires (les muscles ou d'autres neurones) ; les neurones constituent ainsi, de proche en proche, les réseaux de communication qui permettent le fonctionnement du système nerveux. Dans la plupart des régions du système nerveux, un neu-

rone sur deux en moyenne meurt pendant la période où s'établissent ces contacts.

Durant cette période, tous les neurones sont programmés pour mourir, et leur destin – la survie ou la mort – dépend de leur capacité à établir un contact avec leur cible. Dès qu'un neurone établit ce contact, un signal de survie, produit par ses partenaires cellulaires, empêche la mise en route du programme de mort. Sont éliminés les neurones inutiles ayant établi des circuits peu performants qui parasiteraient les circuits efficaces, et les neurones dangereux ayant établi des connexions aberrantes avec des cellules qui ne sont pas des partenaires naturels et ne libèrent pas les signaux indispensables à leur survie.

Progressivement, les circuits performants nés de ces dialogues élémentaires forment de multiples réseaux éphémères, dont la stabilisation détermine la survie des neurones. Ainsi naît





2. CHEZ LE VER CAENORHABDITIS ELEGANS, lorsque les gènes *Ced-3* et *Ced-9* s'expriment, les cellules survivent (a). Quand seul *Ced-3* s'exprime, la cellule se suicide (b). Quand *Ced-3* ne s'exprime pas, mais que *Ced-9* est activé, la cellule survit (c). On en déduit que l'expression du gène *Ced-3* provoque la mort, tandis que celle de *Ced-9* l'empêche. Dans les mutants où aucun de ces deux gènes ne s'exprime (d), toutes les cellules survivent : l'expression de *Ced-3* est nécessaire, mais non suffisante, pour déclencher la mort.

la structure du système nerveux, formé de quelques dizaines de milliards de neurones spécialisés, chacun étant en moyenne relié à une dizaine de milliers d'autres neurones. La quantité d'informations nécessaires à l'élaboration des systèmes immunitaires et nerveux dépasse les capacités de stockage du génome. Pour tourner cette difficulté, le programme génétique propose des règles du jeu incontournables et un mécanisme drastique de correction des erreurs. Parce qu'il oblige tous les partenaires cellulaires à engager un dialogue, chaque organe doit s'auto-organiser et sélectionner, parmi toutes les configurations possibles, celle qui lui permettra d'assurer au mieux sa fonction.

Ainsi, au cours du développement embryonnaire des organismes pluricellulaires, le destin de chaque cellule n'est pas prédéterminé. C'est le langage cellulaire – l'émission ou la réception de signaux spécifiques – qui détermine la survie ou la mort des cellules. Par quels mécanismes le dialogue qui s'établit entre les différentes populations cellulaires au cours du développement de l'embryon détermine-t-il la survie, ou la mort, des cellules ? Et, tout d'abord, comment les cellules meurent-elles ?

Il y a plus de 20 ans, John Kerr et Andrew Wyllie, de l'Université d'Édimbourg, ont remarqué le caractère stéréotypé de la mort cellulaire

programmée, très différent de l'aspect anarchique de la nécrose ; ils ont décrit ce mécanisme sous le nom d'apoptose, d'après le mot grec désignant la chute des feuilles en automne.

Nécrose et apoptose

La nécrose est un phénomène de mort cellulaire, spectaculaire et catastrophique, connu depuis longtemps et associé à diverses maladies. Les cellules, attaquées par un poison ou par un agent infectieux, ou menacées par un manque d'oxygène, gonflent ; la membrane se rompt et les enzymes toxiques contenues dans les cellules sont libérées ; ces substances tuent les cellules environnantes, déclenchant une réaction inflammatoire et une cicatrisation fibreuse (un tissu fibreux anormal se forme), laquelle dénature l'architecture du tissu et de l'organe.

La mort cellulaire programmée est très différente : des millions de cellules meurent en quelques heures sans entraîner ni inflammation ni lésion dans les tissus où elles disparaissent. Ainsi, un tiers environ des thymocytes, les précurseurs immatures des lymphocytes T, meurent chaque jour pendant le développement embryonnaire sans que leur disparition entraîne la moindre lésion dans le thymus.

Parce qu'elle constitue un phénomène rapide et discret, la mort cellulaire programmée est parfois difficile

à détecter. La cellule qui se suicide se détache des cellules voisines, puis se désintègre de façon ordonnée : son noyau se condense, puis se fragmente, les chromosomes et le génome se brisent en fragments réguliers, et le cytoplasme se divise en petits ballonnets, rapidement ingérés par les cellules voisines. La surface cellulaire prend un aspect «bouillonnant», mais la membrane de la cellule ne se rompt pas, évitant toute libération de constituants intracellulaires toxiques dans l'environnement. L'expression de certaines molécules à la surface de la cellule mourante permet aux cellules voisines ou à des macrophages de les identifier et de les ingérer.

Il y a une quinzaine d'années, on a montré que l'on peut enlever les mécanismes d'apoptose au moyen de substances chimiques qui interdisent à la cellule d'exprimer ses gènes et de synthétiser des protéines : c'était la preuve que les cellules participent de façon active à leur propre destruction et qu'elles activent leur programme de suicide, en réaction à un signal donné. Aujourd'hui, on sait que les armes de l'autodestruction existent sous forme inactive dans de nombreuses cellules et qu'elles sont prêtes à être utilisées dès qu'elles reçoivent le signal adéquat. La décision de vie ou de mort dépend de l'environnement extérieur de la cellule : des signaux de survie, dont la nature varie au cours du temps, peuvent bloquer le déclenchement du suicide. Le destin de chaque cellule, celui de chaque organe, dépend en permanence de la qualité du dialogue que les cellules entretiennent avec leurs partenaires et qui, seul, prolonge leur survie.

Les gènes du suicide cellulaire

C'est l'étude d'un des plus petits organismes pluricellulaires, un ver transparent (le nématode *Caenorhabditis elegans*), qui a permis, il y a 10 ans, à Robert Horvitz et à son équipe de l'Institut de technologie du Massachusetts d'apporter la première preuve que le suicide cellulaire est commandé par des gènes. Sur les 1 090 cellules produites pendant le développement embryonnaire de *Caenorhabditis elegans*, 131 meurent.

L'analyse de très nombreux mutants génétiques de *Caenorhabditis elegans* a permis aux généticiens d'iden-



3. LA MORT CELLULAIRE est indispensable à la formation de l'embryon. Elle intervient notamment pour façonner le cerveau, le système immunitaire ou encore les doigts. Un embryon de quelques

semaines (à gauche) a les doigts reliés par une membrane. Les cellules qui la constituent s'autodétruisent, le tissu disparaît, laissant les doigts bien séparés (à droite).

tifier 14 gènes dont l'expression commande toutes les étapes du suicide cellulaire : on a montré – sans toutefois identifier la cascade des événements moléculaires – que certains interviennent dans la décision de la cellule de s'engager ou non dans la voie du suicide ; certains participent directement à l'autodestruction ; d'autres enfin permettent l'ingestion des cellules en apoptose par les cellules voisines.

Deux gènes jouent un rôle essentiel dans la régulation de la mort cellulaire : *Ced-3*, dont l'expression provoque la mort cellulaire, et *Ced-9*, dont l'expression empêche cette mort. *Caenorhabditis elegans* perd 131 cellules au cours du développement embryonnaire normal parce que *Ced-3* s'exprime dans ces cellules, tandis que *Ced-9* n'est pas activé. Dans les 959 cellules qui survivent, *Ced-9* empêche *Ced-3* d'entraîner la mort.

Dans les mutants où *Ced-3* ne s'exprime pas, l'ensemble des 1 090 cellules survivent ; inversement, dans les mutants génétiques où *Ced-9* ne s'exprime pas, l'ensemble des cellules de l'embryon meurent. Enfin, dans les mutants où ni *Ced-3* ni *Ced-9* ne s'expriment, aucune cellule ne meurt au cours du développement ; l'expression de *Ced-3* est donc nécessaire, mais non suffisante, pour déclencher la mort : son action ne s'exerce qu'en l'absence d'expression de *Ced-9* (voir la figure 2). *Ced-3* code une cystéine protéase, c'est-à-dire une enzyme qui découpe certaines protéines en petits morceaux. Si la destruction de certaines protéines

semble un des mécanismes essentiels de l'autodestruction cellulaire, on ignore comment *Ced-9* exerce son effet préventif.

Ainsi certains gènes ont pour fonction d'interrompre prématurément la vie d'une cellule, et d'autres de lui permettre de survivre, et les gènes de survie ont un effet dominant : c'est seulement en l'absence des molécules codées par les gènes de survie que les produits des gènes tueurs entraînent le suicide.

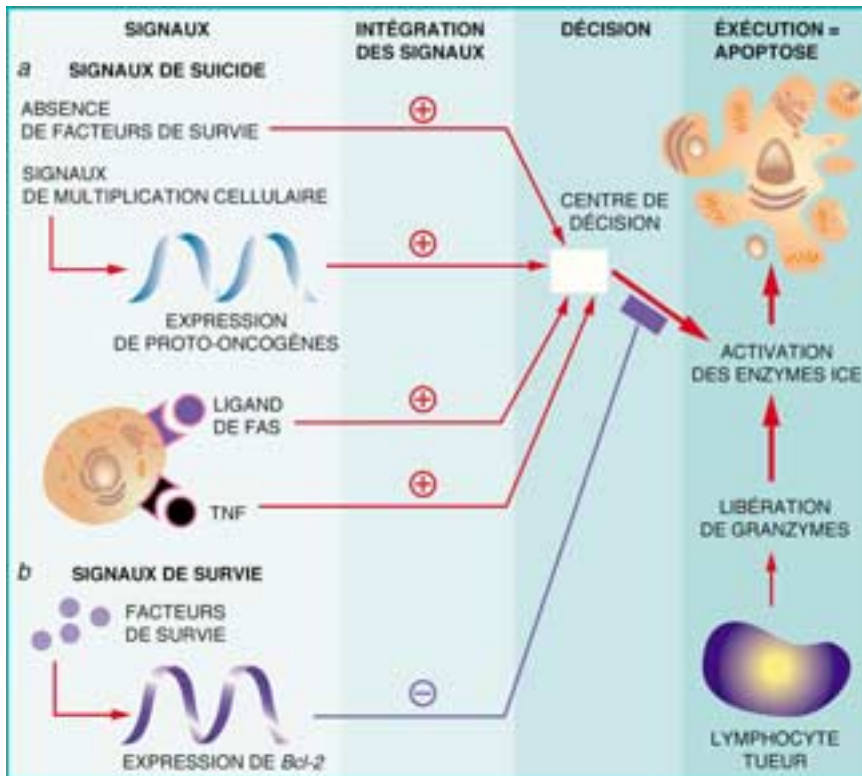
Quels sont les gènes qui contrôlent la mort cellulaire dans les organismes plus complexes que *Caenorhabditis elegans* ? L'homme a deux gènes très semblables à ceux de *Caenorhabditis elegans*, les gènes *ICE* et *Bcl-2*. *ICE*, comme *Ced-3*, code une cystéine protéase. On ignore comment *Bcl-2* agit. On a réussi à faire exprimer le gène *Bcl-2* humain par l'embryon de *Caenorhabditis elegans*, et l'on a obtenu le même effet préventif sur la mort cellulaire qu'avec le gène *Ced-9* ; ainsi, *Bcl-2* et *Ced-9* agissent tous deux sur une même cible, présente à la fois chez *Caenorhabditis elegans* et chez l'homme. Les gènes qui contrôlent le suicide cellulaire ont été remarquablement conservés au cours de l'évolution : ils jouent certainement un rôle essentiel dans le développement embryonnaire de toutes les espèces.

On a longtemps pensé que ces programmes de suicide cellulaire n'étaient opérationnels que pendant la période du développement embryonnaire et cessaient de l'être après la naissance.

Cette idée tenait à des facteurs expérimentaux (les phénomènes de mort cellulaire programmée sont difficiles à mettre en évidence quand ils ne sont pas massifs), et surtout à des facteurs psychologiques (les biologistes acceptaient difficilement une telle précarité des cellules chez l'adulte). Ce sont les recherches sur les mécanismes de certaines maladies, tels le cancer et le SIDA, qui ont progressivement révélé que les programmes de suicide cellulaire continuaient à jouer un rôle déterminant, même chez l'adulte.

Mort cellulaire chez l'adulte

Dans toutes les populations cellulaires d'un organisme, le nombre de cellules résulte à tout moment d'un équilibre entre les phénomènes de multiplication et de suicide des cellules. Les signaux qui assurent la survie cellulaire, en empêchant le déclenchement du suicide cellulaire, ne sont pas obligatoirement des facteurs de croissance, c'est-à-dire des molécules qui déclenchent la multiplication cellulaire. Toutes les cellules de mammifères étudiées jusqu'à présent, qu'elles proviennent d'un embryon, d'un enfant ou d'un adulte, s'autodétruisent dès qu'elles sont privées de contacts avec d'autres cellules ; la survie de chacune des cellules de l'organisme semble dépendre de la réception permanente, ou à intervalles réguliers, de signaux de survie émis par d'autres cellules et qui empêchent la mise en route du programme de suicide cellulaire.



4. LE SUICIDE CELLULAIRE est commandé par divers signaux. Les signaux de suicide (a) sont, notamment, une absence de facteurs de survie, les signaux de la multiplication cellulaire qui déclenchent l'expression de proto-oncogènes, ou encore deux molécules nommées le ligand de Fas et le TNF (le facteur nécrosant des tumeurs) : ils favorisent le déclenchement du suicide cellulaire, car ils activent les enzymes de la famille ICE. Toutefois, des facteurs de survie (b), qui déclenchent l'expression de gènes tels que *Bcl-2*, s'opposent à l'activation ou aux effets des enzymes ICE et peuvent bloquer le suicide cellulaire. Les lymphocytes tueurs (ou cytotoxiques) court-circuitent tous ces mécanismes en libérant des enzymes (les granzymes) qui pénètrent dans la cellule cible et activent directement les enzymes ICE.

Un tel mode de fonctionnement lie très étroitement le destin de chaque cellule à celui de l'organisme tout entier. Il permet à l'organisme d'adapter rapidement la taille d'une population cellulaire à ses besoins : par exemple, lors d'une infection, le nombre des lymphocytes augmente notablement, mais, une fois l'infection jugulée, la situation se normalise par un phénomène massif de suicide cellulaire qui n'épargne qu'un petit pourcentage de lymphocytes spécifiques de l'agent infectieux, garants de la mémoire immunologique.

De même, ce phénomène participe à l'expansion et à la contraction régulière de certains organes : le remodelage cyclique de l'utérus, qui survient chez la femme en l'absence de fécondation, résulte d'épisodes réguliers de suicide cellulaire, liés à la chute brutale des hormones sexuelles qui bloquent le suicide cellulaire durant 21 jours. Enfin, la mort cellulaire programmée permet, nous le verrons, l'élimination de cellules devenues anormales et présentant, de ce fait, un

danger pour l'organisme, qu'il s'agisse de cellules infectées, de cellules présentant des anomalies génétiques, ou de cellules en voie de cancérisation. Ainsi, la survie ou la mort d'une cellule résulte d'une combinaison de facteurs internes (la nature des gènes qui s'expriment) et de facteurs externes (la nature des signaux reçus). Certains signaux augmentent la probabilité de déclenchement du suicide, tandis que d'autres signaux la diminuent.

Le déclenchement de la mort

Comment les signaux émis ou reçus déterminent-ils la vie ou la mort des cellules ? Chez *Caenorhabditis elegans* et chez la drosophile, l'expression de certains gènes (*ces-1* et *egl-1*, *reaper* et *hid*) enclenchent la décision de suicide. Dans les cellules de mammifères, on ignore encore où est prise une telle décision. En revanche, on connaît plusieurs situations qui augmentent la probabilité de survenue d'un suicide cellulaire. Dans la première, déjà décrite, la cellule reçoit moins de signaux de

survie, de sorte que l'expression des gènes inhibiteurs du suicide, tel *Bcl-2*, diminuent.

Dans la deuxième situation, la cellule reçoit des signaux qui déclenchent la multiplication cellulaire, c'est-à-dire, d'une part, l'expression de gènes nommés proto-oncogènes, tels *c-myc*, *c-fos* et *c-ras*, qui amorcent la multiplication cellulaire et, d'autre part, l'activation d'enzymes, les cyclines, qui assurent le bon déroulement des différentes étapes du cycle cellulaire. Paradoxalement, ces événements déclenchent aussi le suicide cellulaire : la cellule qui reçoit les signaux de multiplication s'autodétruit, sauf si elle reçoit, préalablement ou simultanément, des signaux de survie, qui déclenchent l'expression de gènes tels que *Bcl-2*. Plus une cellule est engagée dans la voie de la multiplication, plus elle a besoin de signaux de survie pour ne pas s'autodétruire. Ce contrôle drastique de la multiplication cellulaire, longtemps méconnu, est un des principaux mécanismes qui évitent le développement des cancers, comme nous l'explicitons plus loin.

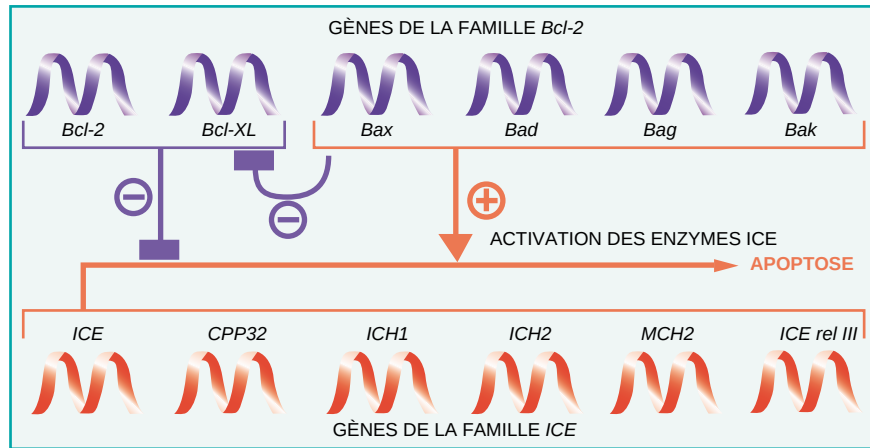
Enfin, une troisième catégorie de signaux favorise le déclenchement de la mort : ce sont des molécules de surface qui agissent lors des contacts entre cellules ou qui sont libérées dans le milieu et se fixent à distance sur les récepteurs de surface des cellules cibles. Les membres les plus étudiés de cette famille sont deux molécules exprimées par les cellules du système immunitaire : le facteur nécrosant des tumeurs, le TNF, et le ligand du récepteur Fas.

Ces deux molécules déclenchent la mort très rapidement, car la cellule cible ne peut résister qu'à condition d'avoir préalablement synthétisé des « anti-dotes » à ces molécules. L'expression du gène *Bcl-2* empêche le suicide seulement si cette expression a précédé la réception du signal. Ainsi, la survie ou la mort d'une cellule dépend non seulement de la nature des signaux qu'elle reçoit à un moment donné, mais aussi de ceux qu'elle a reçus auparavant : la survie ou la mort d'une cellule dépend à la fois de sa situation présente et de son histoire passée.

Pourtant, exception à cette règle, le système immunitaire peut obliger une cellule à s'autodétruire, quels que soient les signaux qu'elle a reçus de son environnement et quels que soient les gènes de survie qu'elle exprime. Lorsque des agents infectieux, tels les virus, cer-

taines bactéries, et de nombreux parasites, sont capables de se multiplier à l'intérieur des cellules de l'organisme, le système immunitaire les élimine en tuant les cellules infectées. C'est aussi en les tuant qu'il élimine les cellules cancéreuses. Pour ce faire, les lymphocytes tueurs (ou cytotoxiques) libèrent, au contact des cellules qu'ils reconnaissent comme anormales ou infectées, des protéines (des granzymes et des perforines) qui pénètrent dans la cellule cible. Les granzymes activent, en les coupant, les précurseurs des protéases de la famille ICE de la cellule anormale ; elles déclenchent directement l'autodestruction de la cellule cible en court-circuitant tous les mécanismes régulateurs du suicide. Ce mécanisme a un intérêt considérable : lorsque le système immunitaire identifie une cellule anormale ou infectée, c'est de lui seul que doit dépendre l'arrêt de mort de la cellule cible, et non de la nature des signaux que la cellule a reçus de son environnement. Toutefois, et nous y reviendrons, certains virus ont réussi à trouver des parades pour échapper à cette stratégie.

Quelles que soient les situations conduisant au suicide cellulaire, les mécanismes moléculaires qui déterminent la décision de survie ou de mort des cellules de mammifères se sont révélés beaucoup plus complexes que ne le laissaient soupçonner les résultats obtenus par l'étude de *Caenorhabditis elegans*. La famille des protéases humaines ICE, qui activent la machinerie d'autodestruction, compte au moins six membres (ICE, CPP32, ICH1, ICH2, MCH2 et ICE rel III). Ils agissent peut-être séparément, simultanément, ou en cascade, et certains semblent capables d'exercer sur les autres des effets tantôt activateurs, tantôt inhibiteurs. Ils ne seraient pas tous exprimés par l'ensemble des cellules de l'organisme, et leur participation au suicide cellulaire dépendrait de la nature de la population cellulaire. On ignore encore quelles sont les protéines cibles qu'ils découpent lorsqu'ils sont activés ; si la destruction de certaines de ces protéines cibles joue un rôle direct dans le suicide ; si les protéases de la famille ICE représentent la machinerie terminale d'autodestruction, ou si elles ne font qu'activer une autre machinerie de mort de nature encore inconnue ; enfin si les protéases de la famille ICE ont d'autres fonctions que de tuer la cellule.



5. SIX MEMBRES composent la famille des gènes *Bcl-2* et six autres celle des gènes *ICE*. *Bcl-2* et *Bcl-XL* favorisent la survie (signe -) en bloquant l'activation ou les effets des enzymes ICE. Au contraire, *Bax*, *Bad*, *Bag* et *Bak* favorisent le suicide (signe +), en s'opposant aux effets de *Bcl-2* et de *Bcl-XL*, activant ainsi les enzymes ICE.

Autant de questions qui se posent quant au fonctionnement des gènes de la famille *Bcl-2*, les gènes inhibiteurs de la mort. Aujourd'hui, on connaît six membres de la famille *Bcl-2* (*Bcl-2*, *Bcl-XL*, *Bax*, *Bad*, *Bag* et *Bak*), mais la plupart d'entre eux ont des effets antagonistes : certains, tels *Bcl-2* et *Bcl-XL*, favorisent la survie ; d'autres, tel *Bax*, favorisent le suicide. Ces protéines antagonistes se lient les unes aux autres, et c'est leur quantité respective qui détermine le seuil de déclenchement du suicide. On ignore si *Bcl-2* et *Bcl-XL* sont des inhibiteurs du suicide, dont l'effet est bloqué par *Bax*, ou si *Bax* est un inducteur du suicide dont l'effet est bloqué par *Bcl-2* et par *Bcl-XL*.

En revanche, on sait que la survie d'une population cellulaire particulière est assurée, à des moments différents de l'existence, par l'expression de différents gènes de la famille *Bcl-2*. Ainsi, l'expression de *Bcl-XL* est indispensable à la survie des lymphocytes embryonnaires, et celle de *Bcl-2* à la survie des lymphocytes adultes. Chez les souris qui ne possèdent pas le gène *Bcl-2*, les lymphocytes se développent, survivent normalement jusqu'à la naissance, mais quelques jours après, l'ensemble des lymphocytes s'autodétruit et disparaît.

À cette spécialisation des gènes qui contrôlent la mort cellulaire se superpose la diversité des réactions cellulaires à un signal donné : un même signal pouvant déclencher l'expression de différents gènes dans des populations cellulaires différentes, il sera responsable de la mort de telle population cellulaire, mais favorisera la survie de telle autre. Le contrôle génétique et moléculaire du suicide cellulaire

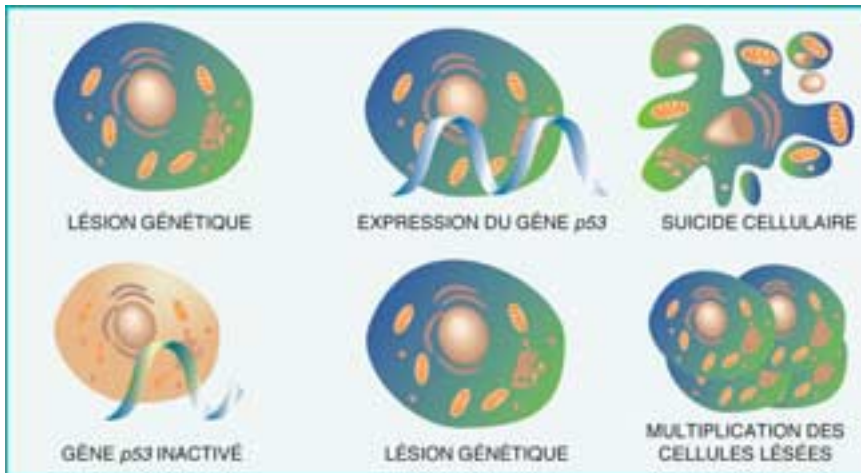
semble aussi complexe que celui de la différenciation et de la multiplication des cellules.

Le dérèglement des mécanismes du suicide cellulaire est-il à l'origine de certaines pathologies ? En 1990, j'ai proposé que diverses maladies, le SIDA notamment, caractérisées par la disparition de certaines populations cellulaires, résultent d'anomalies du fonctionnement des programmes de suicide cellulaire.

Apoptose, SIDA et cancers

Au cours du SIDA, le nombre des lymphocytes *T* CD4 et celui des neurones cérébraux (qui ne sont pas infectés par le virus) diminuent, ce qui aboutit à un déficit immunitaire et, dans certains cas, à une atrophie cérébrale et à une démence. Lors des hépatites virales, les cellules du foie (les hépatocytes) disparaissent brutalement ; parfois, le tissu hépatique est détruit progressivement et une cirrhose apparaît ; l'alcoolisme chronique a les mêmes effets. De même, les amyotrophies spinales de l'enfant, responsables de paralysies, ainsi que de nombreuses maladies dégénératives du système nerveux, qui entraînent un vieillissement cérébral prématuré, telles les maladies d'Alzheimer, de Creutzfeldt-Jakob et de Parkinson, sont dues à la disparition de certaines populations de neurones.

Dans toutes ces maladies, des travaux récents indiquent que la disparition excessive des cellules est associée à des phénomènes anormaux de suicide cellulaire. On commence à en connaître certains mécanismes. Ainsi les produits de l'expression de certains



6. LE GÈNE P53 est un gardien de l'intégrité des cellules : lorsqu'une cellule subit une lésion génétique, il s'exprime et déclenche son autodestruction (en haut). En revanche, lorsque ce gène est inactivé, les cellules génétiquement lésées se multiplient à l'excès, subissant des altérations chromosomiques qui ne sont pas éliminées. Dans de nombreux cancers humains, le gène suppresseur de tumeur p53 est inactivé par mutation.

gènes du virus du SIDA (*gp120* et *Tat*) favoriseraient le déclenchement du suicide cellulaire ; certaines maladies neurodégénératives seraient dues à des mutations inactivant des gènes (*NAIP*, *ALG3*) qui, normalement, empêchent le suicide des neurones.

Ainsi, la mort anormale de certaines populations cellulaires au cours de ces maladies ne serait pas due, comme on le pensait naguère, à des phénomènes de destruction cellulaire, mais à l'absence d'expression de gènes qui, normalement, bloquent le déclenchement du suicide cellulaire. Inversement, diverses maladies sont dues à une augmentation anormale du nombre de certaines populations cellulaires. Une augmentation du nombre de cellules résulte soit d'un excès de la multiplication cellulaire, soit d'un suicide cellulaire insuffisant. Aujourd'hui, on sait que le blocage excessif des programmes de suicide cellulaire joue un rôle notable dans ces maladies, notamment dans les cancers.

On a longtemps cru que la transformation cancéreuse d'une cellule résultait uniquement de l'expression anormale de proto-oncogènes, des gènes qui déclenchent la multiplication cellulaire. Deux découvertes successives ont remis en question ces dogmes : premièrement, le gène *Bcl-2*, dont l'expression anormale est à l'origine des cancers lymphocytaires humains les plus fréquents, inhibe le déclenchement du suicide cellulaire, mais est dépourvu de tout effet sur la multiplication cellulaire. Deuxièmement, l'expression anormale de proto-

oncogènes suffit, à elle seule, à déclencher le suicide cellulaire. Ces gènes n'entraînent la multiplication cellulaire qu'à condition que d'autres gènes soient aussi exprimés pour bloquer le suicide cellulaire. Ainsi, l'inhibition du suicide cellulaire est une étape essentielle de la cancérisation.

Le gène p53

La transformation cancéreuse est parfois liée à l'inactivation anormale d'une autre famille de gènes, les anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs, qui, normalement, freinent la multiplication cellulaire. Or, le gène suppresseur de tumeur *p53*, dont l'inactivation par mutation est très fréquente dans les cancers humains, participe au déclenchement du suicide cellulaire. Comme l'activation du gène *Bcl-2*, l'inactivation du gène *p53* favorise la survie anormale des cellules. Le gène *p53* veille à l'intégrité du génome cellulaire : lorsque survient une altération génétique, il oblige la cellule à interrompre sa multiplication et à réparer la lésion génétique ; quand la lésion est trop importante, *p53* déclenche le suicide cellulaire. Les mutations inactivant le gène *p53* permettent aux cellules lésées de se multiplier et de subir de nouveaux remaniements génétiques qui favorisent la transformation tumorale. La quasi-totalité des traitements anticancéreux, de la radiothérapie aux chimiothérapies, agissent en forçant les cellules cancéreuses à s'autodétruire. Toutefois, l'accumulation d'altérations génétiques favorise éga-

lement la résistance aux traitements anticancéreux.

Le blocage anormal des programmes de suicide cellulaire participe aussi à la dissémination des cellules cancéreuses dans l'organisme, un des mécanismes qui font la gravité des cancers. Une cellule normale qui migre dans un organe autre que le sien s'y suicide, parce qu'elle n'y trouve pas les signaux de survie nécessaires au blocage de son programme d'autodestruction. En revanche, une cellule cancéreuse dont le programme de suicide est anormalement bloqué peut survivre en l'absence de signaux appropriés, et coloniser de nouveaux organes en formant des métastases. Tous les intermédiaires existent entre des tumeurs où les cellules meurent en grand nombre, mais se multiplient plus qu'elles ne meurent, et les tumeurs les plus agressives, où les cellules se multiplient sans mourir.

Le dérèglement des programmes de suicide cellulaire jouent aussi un rôle essentiel dans les maladies infectieuses. Le déclenchement des mécanismes de suicide cellulaire dans les cellules infectées et dans les cellules avoisinantes, après pénétration d'un agent infectieux, représente un mécanisme de défense ancestral de la plupart des organismes ; cette « stratégie de la terre brûlée » empêche l'agent infectieux de coloniser l'hôte. Toutefois, de nombreux virus ont contre-attaqué en exprimant des gènes qui bloquent le suicide des cellules qu'ils infectent. Le virus d'Epstein-Barr (l'agent de la mononucléose infectieuse) exprime deux gènes qui inhibent le suicide cellulaire, *BHRF1*, qui ressemble à *Bcl-2* et exerce la même action, et *LMP1*, qui déclenche l'expression de *Bcl-2* dans la cellule infectée. Le papillomavirus (à l'origine de certains cancers génitaux) exprime le gène *E6*, qui dégrade la protéine codée par le gène *p53*. L'adénovirus exprime le gène *E1A* qui déclenche la multiplication de la cellule infectée, mais aussi (comme les proto-oncogènes cellulaires) le suicide cellulaire, et le gène *E1B* qui inactive *p53* et prévient le suicide ; cette coexpression permet au virus d'entraîner la survie et la multiplication de la cellule infectée, et de se propager. D'autres virus, tel le virus du SIDA, expriment des gènes qui leur permettent de provoquer le suicide de lymphocytes non infectés, et de perturber les réactions immuni-

taires. Outre ces virus, des bactéries et des parasites peuvent aussi dérégler les programmes de suicide, soit dans les cellules infectées, soit dans les lymphocytes non infectés. Ainsi, l'activation ou l'inhibition des phénomènes de suicide cellulaire déterminerait la persistance ou l'élimination des agents infectieux et serait une nouvelle cible pour le traitement des maladies infectieuses.

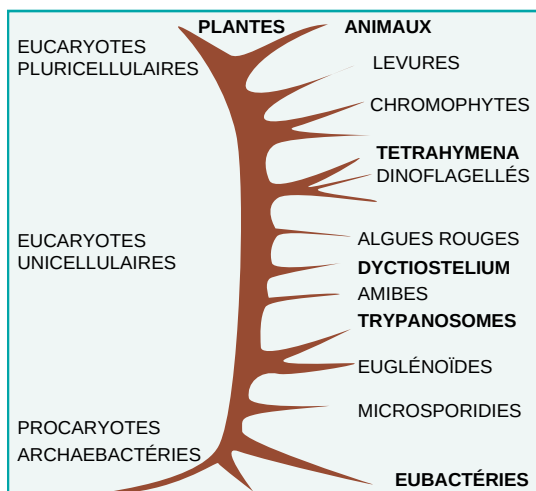
Enfin, les programmes de suicide cellulaire sont peut-être liés au vieillissement, cette frontière floue et ultime entre la santé et la maladie. Le vieillissement résulte-t-il uniquement d'une accumulation aléatoire d'erreurs au cours du temps ou est-il, en partie, génétiquement programmé? La sénescence cellulaire conduit-elle au suicide cellulaire? Dans la plupart des organes, le vieillissement s'accompagne d'une diminution du nombre des cellules, et le suicide cellulaire excessif pourrait intervenir dans les phénomènes naturels de la sénescence.

Apoptose et évolution

Ayant découvert que toutes les cellules de l'organisme sont programmées pour s'autodétruire et que leur survie dépend en permanence de la répression de ce programme par des signaux de l'environnement, les biologistes ont radicalement revu leur conception de la santé et des maladies. Leur représentation de l'évolution du monde vivant en a aussi été profondément modifiée.

Les premiers êtres vivants, nés il y a environ trois milliards d'années, étaient des organismes unicellulaires procaryotes, de la famille des bactéries. Puis, il y a quelque deux milliards d'années, sont apparus des organismes unicellulaires plus complexes, les eucaryotes. Enfin, il y a environ 700 millions d'années, ont surgi les premiers organismes pluricellulaires.

À quel moment de l'évolution les premiers gènes permettant à une cellule de s'autodétruire sont-ils apparus? La plupart des biologistes ont pensé que l'origine des programmes de suicide cellulaire, c'est-à-dire d'une forme de régulation sociale de la survie et de la mort des cellules, était contemporaine de l'apparition des organismes pluricellulaires. En d'autres termes, la précarité et l'altruisme cellulaire seraient apparus lorsque les cellules



7. DANS L'ARBRE PHYLOGÉNIQUE de l'évolution du vivant, des organismes appartenant à diverses branches (en caractères gras) présentent des formes de mort cellulaire programmée. On estime que les bactéries sont apparues entre 2 et 3,5 milliards d'années, les trypanosomes entre 1,5 et 2 milliards d'années, et les organismes pluricellulaires il y a environ 700 millions d'années.

se sont condamnées à vivre ensemble. Nos recherches ainsi que celles d'autres équipes, ont montré que l'origine des programmes de suicide cellulaire est beaucoup plus ancienne : ces programmes sont opérationnels dans des eucaryotes unicellulaires, notamment des parasites, responsables de maladies graves chez l'homme. Ainsi, l'existence de programmes de suicide cellulaire, et d'un contrôle social de la survie cellulaire, semble être une composante essentielle et ancestrale de l'adaptation des êtres vivants à leur environnement. Des formes plus primitives de mort programmée existeraient chez les bactéries : elles joueraient un rôle dans les défenses contre les infections virales, et dans les luttes entre différentes colonies bactériennes, pour l'appropriation des ressources. Des médicaments qui déclencheraient le suicide des agents infectieux représenteraient de nouveaux traitements des maladies infectieuses.

Les gènes commandant la mort des organismes unicellulaires ont peut-être d'abord eu pour fonction de lutter contre d'autres espèces. Il s'agirait de gènes codant des toxines, et de gènes codant des antidotes permettant de se protéger contre ces toxines. Ensuite, ces gènes auraient été utilisés par les organismes unicellulaires pour contrôler leur propre survie et éliminer les cellules les moins performantes.

Une autre hypothèse, que j'ai proposée, stipule que l'autodestruction de la cellule est causée par des gènes qui

participent à la multiplication cellulaire : l'origine du suicide cellulaire serait aussi ancienne que celle de la multiplication cellulaire, c'est-à-dire que l'origine de la première cellule. L'évolution aurait sélectionné, simultanément, des mécanismes qui permettent d'empêcher le suicide des cellules pour augmenter l'efficacité de leur multiplication, et des mécanismes qui favorisent le suicide cellulaire pour éliminer les cellules génétiquement altérées et optimiser l'adaptation de la colonie à son milieu.

À une époque et dans une société où tout ce qui a trait à la mort est le plus souvent occulté et rejeté, l'étude du suicide cellulaire révèle qu'au plus intime de chaque être vivant les gènes entretiennent avec la mort une relation active, étrange et complexe, qui fait partie intégrante de notre vie.

Qu'il s'agisse de la survie des cellules ou de la durée de la vie, la capacité de l'homme à en repousser les frontières dépendra de son aptitude à comprendre les mécanismes moléculaires qui gouvernent la mort, et non à vouloir seulement leur résister. S'il se confirme que le dérèglement des programmes de suicide cellulaire joue un rôle essentiel dans de nombreuses maladies telles que les cancers, les maladies neurodégénératives, le SIDA, l'élaboration de stratégies thérapeutiques capables de modifier ces programmes deviendrait un des objectifs de la médecine de demain.

J.-C. AMEISEN est responsable du programme *Apoptose et pathogenèse des maladies infectieuses* dans l'Unité INSERM 13 de l'hôpital Bichat, à Paris, et maître de conférences-praticien hospitalier, à la Faculté de médecine de Lille.

J.-C. AMEISEN, J. ESTAQUIER et T. IDZIOREK, *From AIDS to Parasite Infection : Pathogen-mediated Subversion of Programmed Cell Death as a Mechanism for Immune Dysregulation*, in *Immunological Reviews*, vol. 142, pp. 9-51, 1994.

H. STELLER, *Mechanisms and Genes of Cellular Suicide*, in *Science*, vol. 267, pp. 1445-1449, 1995.

C.B. THOMPSON, *Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease*, in *Science*, vol. 267, pp. 1456-1462, 1995.

J.-C. AMEISEN et al, *Apoptosis in a Unicellular Eukaryote*, in *Cell Death and Differentiation*, vol. 2, pp. 285-300, 1995.

Des jeux infinis et des grands ensembles

JEAN-PAUL DELAHAYE

Des relations inattendues entre les jeux, les systèmes informatiques et la théorie axiomatique des ensembles amènent les grands cardinaux.

Le jeu commence avec un paquet de 20 jetons : chacun des deux joueurs à tour de rôle enlève un, deux, trois ou quatre jetons ; celui qui prend le dernier jeton gagne. Comment bien jouer ? La stratégie gagnante consiste à laisser à l'adversaire un nombre de jetons multiple de 5. Comme celui qui commence a un tel nombre de pions devant lui, il est certain de perdre, si, bien sûr, le second joueur joue correctement, c'est-à-dire applique la stratégie indiquée.

Dans un tel jeu « fini, à information complète, sans partie nulle », une stratégie gagnante existe toujours : une façon de jouer assure à l'un des deux joueurs de gagner quoi que fasse l'autre. Il est, dans le cas des 20 jetons, facile d'établir une stratégie et de l'appliquer et il est également intéressant de savoir que, dans tous les cas, une telle stratégie existe : cela nous encourage à la chercher.

Pour les jeux « finis, à information complète avec parties nulles », comme le jeu d'échecs et le jeu de dames, mais pas le bridge ou le poker où l'information n'est pas parfaite, car on ne sait pas ce que sont les cartes des autres, soit il existe une stratégie gagnante pour l'un des joueurs, soit chaque joueur est certain de pouvoir au moins faire nul à chaque partie (si les deux joueurs jouent bien, toutes les parties sont nulles). Pour le jeu d'échecs ou les dames, ces stratégies optimales sont trop complexes pour être calculées effectivement, mais elles existent ; si quelqu'un réussit un jour à les expliciter, alors ce sera la mort de ces jeux, plus sûrement encore que si un ordinateur devient champion du monde.

Nous avons examiné des jeux finis, où le nombre de parties possibles est immense : dans le cas des échecs, ce nombre de parties possibles est supérieur au nombre d'électrons dans l'Univers visible. Aussi paradoxal que cela paraisse, la complexité de ces stratégies optimales finies est supérieure à celle des stratégies optimales pour certains jeux infinis. Ces jeux sont au cœur des derniers développements de la théorie des ensembles.

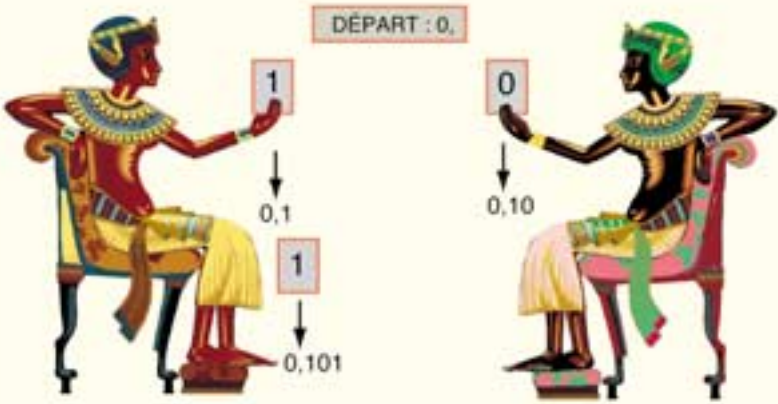
Nous avons tout le temps

Prenons un ensemble A de nombres réels, chacun compris entre 0 et 1. Par exemple : $A = \{0, 1, 1/2, 1/4, 1/8, \dots\}$. Le joueur I choisit un chiffre '0' ou '1' ; imaginons que c'est '1', et que ce joueur commence le développement binaire d'un nombre réel : 0,1. Le joueur II choisit un chiffre '0' ou '1' ; imaginons que c'est '0', et il le juxtapose aux chiffres précédents, ce qui donne : 0,10. Etc.

1. LE JEU DES PHARAONS

L'ensemble A contient tous les nombres inférieurs à 1 dont le développement binaire ne comporte jamais trois 0 ou trois 1 consécutifs. L'ensemble A contient par exemple $2/3 = 0,10101010\dots$, $6/7 = 0,110110110\dots$

DÉPART : 0,



Le premier pharaon choisit un chiffre, 0 ou 1, et commence à écrire le développement binaire, 0,1 par exemple. Le second pharaon choisit à son tour un chiffre, 0 ou 1, et le juxtapose : 0,10, et ainsi de suite. Le but du premier pharaon est que le nombre obtenu à la fin de la partie infinie soit un élément de l'ensemble A . Le but du second pharaon est que ce nombre ne soit pas dans l'ensemble A . Ici le premier pharaon gagne en choisissant toujours l'inverse de ce que vient de jouer le second pharaon. Lorsqu'il existe une stratégie gagnante pour un des deux joueurs, on dit que le jeu est déterminé et que l'ensemble A est déterminé. L'affirmation que tout ensemble est déterminé est un indécidable de la théorie des ensembles.