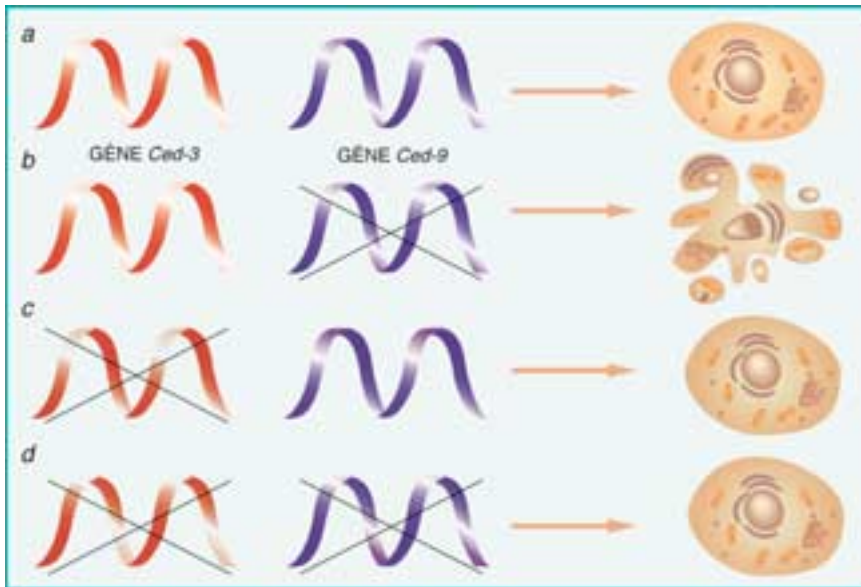




2. CHEZ LE VER CAENORHABDITIS ELEGANS, lorsque les gènes *Ced-3* et *Ced-9* s'expriment, les cellules survivent (a). Quand seul *Ced-3* s'exprime, la cellule se suicide (b). Quand *Ced-3* ne s'exprime pas, mais que *Ced-9* est activé, la cellule survit (c). On en déduit que l'expression du gène *Ced-3* 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 enrayer 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-