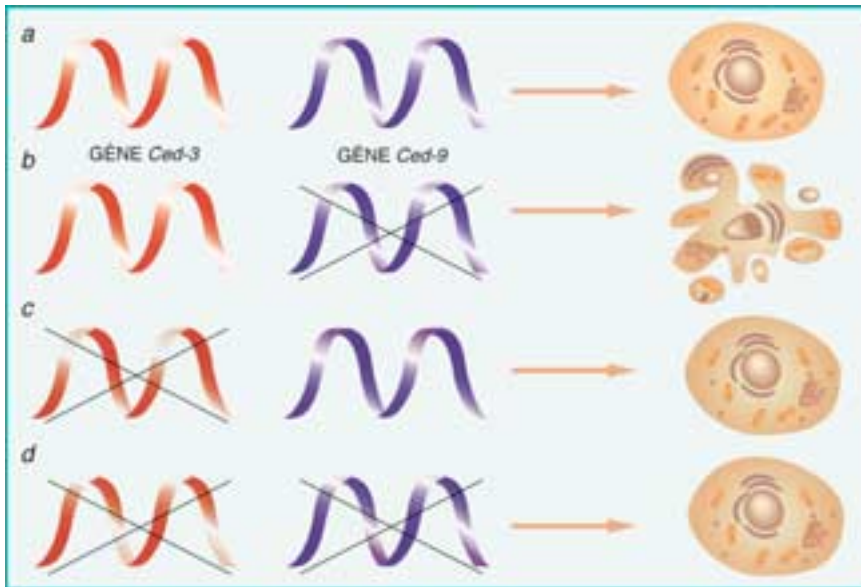




2. CHEZ LE VER CAENORHABDITIS ELEGANS, lorsque les gènes *Ced-3* et *Ced-9* s'expriment, les cellules survivent (a). Quand seul *Ced-3* s'exprime, la cellule se suicide (b). Quand *Ced-3* ne s'exprime pas, mais que *Ced-9* est activé, la cellule survit (c). On en déduit que l'expression du gène *Ced-3*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