



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.