

Programme de mort ou programme de vie ? A la recherche des origines de la mort cellulaire programmée au cours de l'évolution du vivant

par Jean-Claude Ameisen

Unité INSERM E9922, faculté de Médecine Xavier Bichat, 16, rue Henri Huchard, 75780 Paris Cedex 18.
E-mail : ameisen.jc@gmail.com

Reçu le 12 octobre 2005

« Rien n'a de sens en biologie, si ce n'est à la lumière de l'évolution (...)
Vue à la lumière de l'évolution, la biologie est peut-être la science la plus satisfaisante
et la plus exaltante qui soit sur le plan intellectuel. Privée de cette lumière, elle devient une somme
de faits disparates – certains intéressants ou curieux, mais dépourvus de toute signification globale ».
Theodosius Dobzhanski. *American Biology Teacher*, 1973, 35, 125-129.

SUMMARY Selective “death programs” or pleiotropic “life programs”? Looking for programmed cell death in the light of evolution

“Nothing in biology makes sense except in the light of evolution”, wrote Theodosius Dobzhansky, one of the founders of the Modern Synthesis that led to the unification of evolutionary theory and genetics in the midst of the 20th century.

Programmed cell death is a genetically regulated process of cell suicide that is central to the development, homeostasis and integrity of multicellular organisms. Conversely, the dysregulation of mechanisms controlling cell suicide plays a role in the pathogenesis of a wide range of diseases. While great progress has been achieved in the unveiling of the molecular mechanisms of programmed cell death, a new, and somehow puzzling level of complexity has recently begun to emerge, suggesting *i*) that several different self destruction pathways may exist and operate in parallel in our cells, and *ii*) that molecular effectors of cell suicide might also perform other functions unrelated to cell death induction and crucial to cell survival, such as cell differentiation, metabolism, and the regulation of the cell cycle. These new findings, with important physiopathological and therapeutic implications, seem at odds with the paradigm of programmed cell death derived from the studies of *Caenorhabditis elegans*, which led to the concept of the existence of selective, *bona fide* death genes that emerged and became selected for their sole capacity to execute or repress cell death.

In this review, I will argue that this new level of complexity might only make sense and be understood when considered in a broader evolutionary context than that of our phylogenetic divergence from *C. elegans*. A new view of the regulated cell death pathways emerges when one attempts to ask the question of when and how they may have become selected during a timeline of 4 billion years, at the level of ancestral single-celled organisms, including the bacteria. I will argue that there may be no such thing as a *bona fide* genetic cell death program. Rather, in the framework of a model that I have termed the “original sin” hypothesis, I have proposed the existence of an initial pleiotropy of the molecular tools involved in the control and execution of self-destruction – an ancestral involvement in both pro-life and pro-death activities.

I will discuss how this hypothesis may be reconciled with the *C. elegans* paradigm of programmed cell death. Finally I will discuss how an ancestral level of pleiotropic functions of the molecular tools involved in the control of cell death, aging and genetic diversification might have favored their initial selection, their constant availability for *de novo* selection, and their progressive propagation in most – if not all – species during the course of evolution.

L'une des plus grandes révolutions scientifiques des 150 dernières années a probablement été la (re)découverte, près de 20 siècles après le *De Natura Rerum* de Lucrèce, de la notion que l'ensemble de l'Univers, y

compris l'univers vivant qui nous entoure et nous inclut, a émergé et évolué en dehors de tout projet, de toute intentionnalité et de toute finalité. Depuis son origine, ce que nous nommons la vie, ou le vivant, se déploie sur

notre planète en l'absence de toute finalité préexistante. Si le vivant est nature, et la nature, *natura*, littéralement «ce qui est en train de naître», cela fait environ quatre milliards d'années que le vivant est en train de naître. Le vivant est émergence, transformation, métamorphose, devenir. Et jusqu'à aujourd'hui, la vie n'a jamais disparu, ne s'est jamais interrompue. La vie, en tant que telle, n'est jamais morte.

Mais cet extraordinaire voyage à travers le temps s'est accompagné de phénomènes innombrables et incessants de disparition, et la trame de continuité de la vie est tissée d'innombrables discontinuités.

Quelle est la nature des relations que la vie entretient avec la mort ?

Il y a plus de deux siècles, le physiologiste Xavier Bichat définissait la vie comme «*l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort*». Et plus près de nous, le philosophe Vladimir Jankélévitch poursuivait : «*quant à la mort, elle n'implique aucune positivité d'aucune sorte : le vivant est aux prises avec la stérile et mortelle antithèse, et se défend désespérément contre le non-être ; la mort est le pur, l'absolu empêchement de se réaliser*». Cet antagonisme absolu, cette opposition radicale traduisent-ils et résumant-ils à eux seuls cet enchevêtrement de continuité et de discontinuités qui caractérise la propagation du vivant ?

Il y a plus de 25 ans, le biologiste et philosophe Henri Atlan prenait le contre-pied de cette vision traditionnelle, écrivant : «*Bichat disait autrefois : "la vie est l'ensemble des fonctions qui résistent à la mort", aujourd'hui on aurait plutôt tendance à dire que la vie est l'ensemble des fonctions capables d'utiliser la mort* ».

Depuis son origine, c'est sous la forme de cellules, que le vivant s'est propagé à travers le temps. La véritable généalogie qui sous-tend la continuité du vivant, depuis près de quatre milliards d'années, est une généalogie cellulaire. Et nous ne représentons que l'une des innombrables variations que les cellules ont réalisées sur le thème de la complexité. Chacun de nous est, lui-même, généalogie : une succession de générations, «*un petit univers*, écrivait Darwin, *constitué d'une multitude d'organismes qui se reproduisent, incroyablement petits, et aussi nombreux que les étoiles dans le ciel.* » Nous naissons, chacun, d'une cellule unique – la cellule œuf – elle-même née de la fusion de deux cellules, et nous nous transformons, chacun, progressivement, en une nébuleuse vivante, constituée de plusieurs dizaines de milliers de milliards de cellules, dont les interactions engendrent notre corps et notre esprit. Pour cette raison, toute interrogation sur la vie et la mort nous renvoie à une interrogation sur la vie et la mort des cellules qui nous composent.

L'AUTODESTRUCTION AU CŒUR DU VIVANT

Pendant longtemps, on a pensé que la disparition de nos cellules, comme notre propre disparition, ne pouvait résulter que d'accidents et de destructions, d'une inca-

pacité intrinsèque à résister à l'usure, au passage du temps et aux agressions de l'environnement. Mais les concepts de «mort cellulaire programmée», de «suicide cellulaire», et d'«apoptose» ont profondément transformé notre vision des relations que la vie entretient avec la mort. Après plus d'un siècle de perplexité a progressivement émergé, depuis une quarantaine d'années, la notion contre-intuitive que toutes nos cellules possèdent, à tout moment, la capacité de déclencher leur autodestruction, leur mort prématurée. C'est à partir de leurs gènes que nos cellules produisent les «exécuteurs» moléculaires capables de précipiter leur fin, et les «protecteurs» capables un temps de neutraliser ces exécuteurs. Et la survie de chaque cellule dépend, en permanence, de la nature des interactions provisoires qu'elle est capable d'engager avec d'autres cellules de notre corps, qui seules leur permettent de réprimer le déclenchement de l'autodestruction.

Ces données ont commencé à modifier, au niveau cellulaire, la notion même de vie. La vie, habituellement perçue comme un phénomène positif, semble résulter de la répression continue d'un événement négatif – l'autodestruction. Et, phénomène perçu jusqu'alors comme individuel, la vie semble nécessiter la présence continue des autres, ne pouvant être conçue que comme un événement collectif. Nous sommes des sociétés cellulaires dont chacune des composantes vit en sursis, et dont aucune ne peut vivre seule. La survie de chacune de nos cellules dépend continuellement de la nature des liens provisoires qu'elle a tissés avec son environnement. Et c'est de cette précarité même, et de l'interdépendance absolue qu'elle fait naître que dépend notre existence en tant qu'individu. Mais ce couplage du destin de chaque cellule à celui de la collectivité à laquelle elle appartient ne représente que l'une des dimensions du «contrôle social» de la vie et de la mort. A un autre niveau, chaque cellule constitue, à elle seule, une société hétérogène complexe. Et l'autodestruction peut naître de l'intérieur même d'une cellule, d'interactions moléculaires traduisant une atteinte à son intégrité, provoquant ainsi la disparition d'une cellule génétiquement altérée ou infectée.

Si la présence de la collectivité qui l'entoure est nécessaire à la survie de chaque cellule, elle n'est pas suffisante. Et la disparition prématurée d'un grand nombre de cellules permet à notre corps de se construire, puis de se reconstruire en permanence, et de s'adapter à des environnements changeants. Dès les premiers jours qui suivent notre conception, alors que nous ne sommes qu'une petite sphère constituée d'une centaine de cellules souches embryonnaires, la mort cellulaire commence à participer aux métamorphoses successives de notre corps en devenir. Puis elle continue à sculpter notre forme interne et externe, celle de nos bras et de nos jambes. Elle élimine les tissus séparant nos doigts, aboutissant à leur individualisation. Elle participe à l'émergence de notre identité sexuelle, faisant disparaître les ébauches des organes génitaux du sexe opposé initialement présentes dans notre corps. Dans les ébauches de notre cerveau et de notre système immunitaire, l'organe qui nous protège des microbes, la mort cellulaire est partie intégrante d'un

processus épigénétique d'auto-organisation dont l'aboutissement n'est pas la sculpture de notre forme mais celle de notre complexité, de notre mémoire et de notre identité. Après notre naissance, et durant toute notre existence, nos cellules continuent à produire les « outils » moléculaires qui leur permettent à tout moment de s'engager sur le chemin de l'autodestruction. Notre corps d'enfant puis d'adulte est pareil à un fleuve sans cesse renouvelé. Le sentiment que nous avons de notre pérennité correspond pour partie à une illusion. Chaque jour, plusieurs dizaines de milliards de nos cellules s'autodétruisent et sont remplacées par des cellules nouvelles. Nous sommes, à tout moment, pour partie en train de mourir et pour partie en train de renaître. Et les territoires qui – un temps – persistent en nous sont aussi fragiles que ceux qui disparaissent et renaissent chaque jour.

Cette fragilité joue un rôle essentiel dans notre plasticité, permettant, à chaque instant, à nos corps de se recomposer et de s'adapter à un environnement perpétuellement changeant. C'est le déclenchement du suicide cellulaire qui évite, habituellement, que notre système de défense immunitaire n'attaque notre propre corps, et qu'une cellule qui a subi des altérations génétiques ne s'engage sur le chemin qui mène au cancer.

Une vision nouvelle, plus dynamique, de nos corps commence à apparaître : notre pérennité dépend d'un équilibre permanent entre des processus de déconstruction et de reconstruction, d'autodestruction et de renouvellement. Et à l'image ancienne de la mort comme une faucheuse surgissant du dehors pour détruire, s'est surimposée, au niveau cellulaire tout au moins, une image nouvelle, celle d'un sculpteur, au cœur du vivant, à l'œuvre dans l'émergence de sa forme et de sa complexité.

« ÊTRE OU NE PAS ÊTRE » : LA VIE, LA MORT ET LES GÈNES

De manière tout d'abord implicite, puis de manière explicite à partir de la description par A. Glücksmann au milieu du 20^{ème} siècle, d'un rôle majeur joué par la mort cellulaire dans différentes étapes cruciales du développement embryonnaire, a émergé la notion d'une relation entre les processus de mort cellulaire physiologiques et l'évolution du vivant. D'une part, l'existence de processus de mort cellulaire au cours du développement d'animaux appartenant à des espèces aussi différentes que les insectes, les poissons, les batraciens, les oiseaux et les mammifères suggérait l'existence d'une conservation au cours de l'évolution de ces processus et de leur rôle. D'autre part, le fait, par exemple, que le déclenchement de la mort cellulaire dans les tissus interdigitaux des ébauches de pattes aboutisse à l'individualisation des doigts (chez les embryons d'oiseaux et de mammifères terrestres), et que l'absence ou l'atténuation de ces phénomènes aboutisse à la formation de pattes palmées (chez les embryons d'oiseaux et de mammifères aquatiques), suggérait que des variations aléatoires du

contrôle des phénomènes de mort cellulaire pourraient avoir joué un rôle dans l'apparition et la propagation de propriétés nouvelles au cours de l'évolution, et donc à l'émergence d'espèces nouvelles. Mais la première preuve d'une réelle conservation des processus de mort cellulaire au cours de l'évolution allait surgir non pas d'une interrogation sur leur rôle, mais d'une interrogation sur la nature des mécanismes moléculaires qui les soutendent.

Il y a plus de 40 ans, Richard Lockshin proposait à la fois le terme et le concept de « mort cellulaire programmée ». Mais quelle pouvait être la nature d'un tel « programme » ? Et quelle pouvait être la nature des « exécuteurs » moléculaires responsables, dans des espèces animales très différentes, des modifications stéréotypées du phénotype des cellules en train de mourir ? Ce phénotype caractéristique, décrit pour la première fois au milieu du 19^{ème} siècle sous le nom de chromatolyse, puis oublié, et redécouvert à de multiples reprises jusqu'à sa redécouverte définitive, plus d'un siècle après la première, par John Kerr puis Andrew Wyllie, qui lui donneront le nom d'apoptose, et en proposerons des implications physiologiques et pathologiques majeures, est caractérisé à la fois par une fragmentation nucléaire et cytoplasmique et par l'expression, à la surface de la cellule en train de mourir, de molécules permettant aux cellules voisines de l'ingérer encore vivante, évitant ainsi la survenue de lésions environnantes.

Les premiers éléments indiquant que la « mort cellulaire programmée » était un processus dépendant, non seulement à un niveau global, du « programme » de développement embryonnaire, mais aussi, à un niveau beaucoup plus élémentaire, du « programme » génétique de chaque cellule, ont été révélés, il y a quarante ans, par des expériences réalisées de manière indépendantes par J. R. Tata et R. Lockshin. Ces travaux, indiquant que des inhibiteurs de transcription ou de synthèse protéique avaient pour effet d'empêcher ou de retarder la survenue de phénomènes de mort cellulaire physiologique au cours de la métamorphose de batraciens et d'insectes, suggérait l'idée contre-intuitive et apparemment paradoxale que la mort cellulaire programmée était un phénomène d'autodestruction.

Quelle pouvait être la nature des gènes que les cellules utilisaient lorsqu'elles s'engageaient sur la voie de l'autodestruction ? Comme souvent en sciences, la réponse à ce problème complexe émergea d'un détour par la simplicité. D'un pari audacieux débuté il y a près de 30 ans et couronné en 2002 par un prix Nobel attribué à Sydney Brenner, John Sulston et Bob Horvitz : le pari que l'étude d'un des animaux les plus simples et les plus ancestraux pourrait, du fait même de sa simplicité, révéler certains des mystères du développement embryonnaire des organismes plus complexes. Le nématode *Caenorhabditis elegans* est un petit ver transparent dont le corps adulte est composé de moins de mille cellules somatiques, et dont les lointains ancêtres ont commencé à diverger des nôtres au cours de l'évolution il y a probablement 600 à 700 millions d'années. Au cours de son développement embryonnaire, un peu plus de 15 % de ses cellules vont

s'autodétruire, avec un phénotype proche de l'apoptose, et être ingérées, encore vivantes, par des cellules voisines. L'étude d'embryons porteurs de mutations génétiques artificiellement provoquées a révélé que la vie et la mort de chaque cellule dépend de la présence de quatre protéines que les cellules fabriquent à partir de quatre gènes : *ced-3*, *ced-4*, *ced-9*, et *egl-1*. La protéine Ced-3, qui paraît jouer à la fois le rôle d'« exécuter » du suicide et de son phénotype apoptotique, est une cystéine protéase à substrat aspartate (une caspase), synthétisée sous la forme d'un précurseur inactif. Ced-4 est un « activateur » du suicide qui, en se liant à Ced-3, et en formant des agrégats, permet à Ced-3 de déclencher son clivage autocatalytique qui aboutit à sa transformation de précurseur inactif en caspase active. Ced-9 est un « protecteur » qui, en se fixant à l'activateur, l'empêche d'activer Ced-3. Et Egl-1 est un antagoniste de Ced-9 qui, en se fixant à lui, neutralise son effet protecteur, permettant à Ced-4 d'activer Ced-3, et déclenchant l'autodestruction. Ainsi la vie et la mort de chaque cellule de *C. elegans* dépendent à tout moment des modalités d'interactions entre ces quatre protéines, c'est à dire de leurs quantités respectives que fabrique chaque cellule au cours du développement de l'embryon.

Ce qui est vrai pour la bactérie est vrai pour l'éléphant, a écrit Jacques Monod. Ce qui semblait vrai pour *C. elegans*, concernant la mort cellulaire programmée, pouvait-il aussi l'être pour nous ? A partir de 1992, des homologues des gènes et des protéines impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire programmée chez *C. elegans* ont été découverts chez la Drosophile, chez la Souris et chez l'Homme. Chez l'Homme, une vingtaine d'homologues du « protecteur » Ced-9 et de son antagoniste Egl-1 (la famille Bcl-2/Bax), une quinzaine d'homologues de l'« exécuter » Ced-3 (la famille des caspases) et au moins un homologue de l'« activateur » Ced-4 (Apaf-1) ont été identifiés, témoignant de la très grande diversification qui a accompagné, au cours de l'évolution, ce remarquable degré de conservation. Ainsi s'est progressivement révélée la vertigineuse diversité des variations que nos cellules peuvent accomplir sur le thème du contrôle moléculaire de la vie et de la mort en fonction de leur état de différenciation, des interactions qu'elles établissent avec les autres cellules de notre corps, et de leur degré d'intégrité.

Durant ces dix dernières années, *C. elegans* a représenté un modèle remarquable pour l'identification et la hiérarchisation des cascades moléculaires complexes impliquées dans l'autodestruction des cellules d'insectes et de mammifères. Dans le même temps, les recherches menées sur la Drosophile, la Souris et l'Homme ont révélé l'implication de plusieurs acteurs moléculaires, voies de signalisation, et organites intracellulaires dont la participation à la mort cellulaire n'avait pas été identifiée chez *C. elegans*. Il s'agit, par exemple, des protéines de la famille p53, les « gardiens du génome », qui peuvent déclencher, de l'intérieur de la cellule, la mort cellulaire programmée en réponse à des atteintes à l'intégrité génétique ; des ligands et récepteurs de mort de la famille du TNF/CD95/TRAIL, exprimés à la surface cellulaire ; des

inhibiteurs de l'apoptose (IAP), qui répriment l'activité enzymatique des caspases ; des inhibiteurs des IAPs, tels Reaper chez la Drosophile et Smac/Diablo chez les mammifères ; des mitochondries et de leurs protéines intermembranaires, telles que le cytochrome *c*, chez les mammifères ; et, chez la Drosophile, de micro-ARN non codants (miRNA) qui partagent des propriétés communes avec les ARN interférents (RNAi). Pourtant, durant les 5 dernières années, les recherches sur la mort cellulaire chez *C. elegans* et chez les mammifères ont aussi commencé à faire apparaître des similitudes jusque-là insoupçonnées. Ainsi, un nouvel effecteur moléculaire de la mort cellulaire programmée, la protéine mitochondriale Endonucléase G, a été identifié simultanément chez *C. elegans* et chez les mammifères. Et un homologue de l'AIF ("apoptosis inducing factor") a été identifié comme effecteur de la mort cellulaire chez *C. elegans*, suggérant que la mitochondrie, qui joue un rôle crucial dans la mort cellulaire programmée chez les mammifères, pourrait aussi participer, d'une manière qui reste encore mal comprise, à la régulation de la mort cellulaire programmée chez *C. elegans*.

Et le degré de conservation des gènes et des mécanismes moléculaires impliqués dans les phénomènes de mort cellulaire programmée chez *C. elegans* et les mammifères ne se limite pas aux processus qui contrôlent la mort cellulaire, mais concerne aussi les processus d'ingestion des cellules mourantes par les cellules voisines vivantes.

LES TENTATIONS DE L'ANTHROPOMORPHISME OU LES AMBIGUÏTÉS DE LA TERMINOLOGIE

Confirmant, comme une image en miroir, l'importance de ces phénomènes dans le fonctionnement normal de nos corps, de très nombreuses maladies se sont révélées être liées à des dérèglements des mécanismes qui contrôlent le suicide cellulaire. Il n'est plus un domaine de la biologie ou de la médecine qui ne soit en cours de réinterprétation à l'aide de cette nouvelle grille de lecture, transformant nos concepts en matière de santé et de maladies, et faisant naître de nouveaux espoirs thérapeutiques.

Pourtant, la puissance même de ces concepts et la richesse de leurs implications ont favorisé le déploiement d'un langage scientifique riche de métaphores et de résonances anthropomorphiques, et empreint de notions de projet, d'intentionnalité et de finalité qu'illustrent des termes tels que « mort programmée », « suicide cellulaire », « altruisme cellulaire », « décision de vivre ou de mourir »... traduisant à la fois la fascination exercée par ces phénomènes et une profonde difficulté à en appréhender la réelle nature.

« Il n'est pas possible de faire de la science sans utiliser un langage empli de métaphores » a écrit le généticien Richard Lewontin, « mais le prix à payer est une éternelle vigilance ». La notion même de programme (étymologiquement : pré-écrit) est profondément ambi-

guë en biologie, favorisant une confusion entre l'existence de gènes utilisables par les cellules, et les nombreuses manières différentes dont les cellules et les corps peuvent les utiliser. Ambiguïté que soulignait Henri Atlan il y a plus de 25 ans : « *Il s'agit d'un programme qui a besoin des produits de sa lecture et de son exécution (...) pour pouvoir être lu et exécuté* ». Le destin individuel de nos cellules n'est pas « programmé ». En revanche, ce dont elles héritent, c'est une capacité à déclencher ou à réprimer l'autodestruction en fonction de leurs interactions contingentes passées et présentes avec la collectivité qui les entoure, et de leur degré d'intégrité. La notion de « suicide cellulaire », elle aussi est ambiguë, favorisant la confusion entre l'acte de se tuer, que réalise effectivement la cellule en utilisant les exécuteurs qu'elle possède, et le déclenchement de cet acte, qui dépend de la nature de son environnement externe et interne. Quant au terme « apoptose » (la « chute », en référence à celle des feuilles en automne), ce qu'il désigne est un phénotype, la série de modifications stéréotypées qui transforme le plus souvent, mais pas toujours, la cellule en train de se détruire, et qui semble dépendre, pour une grande part, de la mise en jeu de l'activité protéolytique de certaines caspases effectrices. Certains processus de mort cellulaire « programmée », qui ne s'accompagnent probablement pas d'une activation optimale des caspases effectrices, et mettent en jeu par exemple des mécanismes d'autophagie, ont des phénotypes qui peuvent être très différents de l'apoptose. Et l'utilisation fréquente du terme d'apoptose comme synonyme des termes « mort cellulaire programmée » ou « suicide cellulaire » a favorisé une confusion entre les « exécuteurs » moléculaires responsables de la mort et les « outils » moléculaires qui peuvent être simplement impliqués dans les transformations qui accompagnent l'autodestruction sans pour autant la causer.

De même la confusion fréquente entre les termes de « mort cellulaire programmée » et de « suicide cellulaire », ou d'« autodestruction », n'est pas non plus toujours dépourvue d'ambiguïtés. Par exemple, certaines cellules de notre système immunitaire possèdent la capacité de provoquer la mort de nos cellules infectées ou génétiquement altérées. Cette « exécution » met en jeu un mélange subtil de processus impliquant d'une part des molécules telles que les ligands de la famille TNF/CD95L/TRAIL, qui déclenchent les mécanismes physiologiques de l'autodestruction, et d'autre part, l'injection, à l'intérieur des cellules cibles, de protéines telles que la perforine et les granzymes, qui sont étrangères à ces cellules cibles, et provoquent leur destruction. Un autre exemple de cette ambiguïté concerne les mécanismes d'ingestion par les cellules voisines des cellules apoptotiques, en train de mourir. Pendant près de 20 ans, ce processus d'ingestion a été considéré comme une simple conséquence du déclenchement de l'autodestruction. Depuis 5 ans, il a été découvert que les mécanismes moléculaires qui contrôlent l'ingestion pourraient aussi influencer, « de l'extérieur », sur la survie ou la mort des cellules qui ont déclenché, « à l'intérieur », les mécanismes qui les engagent sur la voie de l'autodestruction. Ces travaux ont modifié les

notions concernant l'existence d'un « point de non-retour » sur la voie conduisant à la mort cellulaire programmée. Ils suggèrent que l'irréversibilité ne dépend pas seulement de la nature, de l'intensité et de la durée de la réponse de la cellule aux modifications de son environnement, mais aussi de la nature, de l'intensité et de la durée de la réponse des cellules voisines vivantes aux modifications de la cellule qui a commencé à s'engager sur le chemin qui peut mener à l'« autodestruction ». Une cellule peut osciller un certain temps entre la vie et la mort, son destin dépendant en définitive de son ingestion ou non par des cellules voisines. Ainsi, le concept de « contrôle social » de la vie et de la mort n'implique pas seulement la notion de disponibilité extracellulaire en molécules de survie, permettant ou non à une cellule de réprimer le déclenchement de son autodestruction, mais devrait aussi prendre en compte la notion de comportements « prédateurs » des cellules voisines – introduisant une dimension de relations « prédateur/proie » dans la vision « altruiste » longtemps prédominante des mécanismes contrôlant la mort cellulaire programmée.

UNE HYPOTHÈSE DE LA « REINE ROUGE » POUR LA DIVERSIFICATION DES MÉCANISMES MOLÉCULAIRES DE LA MORT CELLULAIRE AU COURS DE L'ÉVOLUTION

Il y a plus de 30 ans, Leigh van Valen proposait que la métaphore de la « Reine Rouge » fournissait un cadre conceptuel utile, dans le contexte des interactions « proie/prédateur », pour appréhender la nature des pressions de sélection qui ont pu conditionner de nombreux phénomènes de diversification génétiques et phénotypiques au cours de l'évolution du vivant. Dans « *De l'autre côté du miroir* » de Lewis Carroll, la Reine Rouge fait découvrir à Alice qu'il faut « courir de toute la vitesse de ses jambes » pour parvenir à « simplement demeurer là où l'on est ». De même, les animaux et les plantes, et les microbes qui les colonisent développent sans cesse de nouvelles armes, défenses et contre-attaques dont le seul effet est de leur permettre de « simplement demeurer là où ils sont », c'est-à-dire de persister et de se propager.

J'ai proposé il y a 15 ans qu'un dérèglement des mécanismes qui contrôlent la « mort cellulaire programmée » pourrait jouer un rôle crucial dans la pathogenèse de nombreuses maladies caractérisées par des phénomènes de disparition et de dysfonctionnement cellulaire, dont des maladies infectieuses telles que le sida. L'étude des maladies infectieuses, dont certaines ne conduisent pas obligatoirement à des modifications spectaculaires du nombre des cellules de l'hôte, allait révéler la fascinante complexité des jeux avec la vie et la mort que se livrent depuis longtemps, dans l'ensemble des espèces vivantes, les microbes et les corps qu'ils infectent. Le déclenchement d'un processus d'autodestruction cellulaire en réponse à l'entrée d'un microbe est un mécanisme de défense efficace, ancestral et répandu. De nombreuses

plantes utilisent cette « stratégie de la terre brûlée » répondant aux infections par des réactions d'hypersensibilité qui impliquent des phénomènes localisés de mort cellulaire dont le seuil de déclenchement est génétiquement contrôlé. Chez les insectes, l'existence d'une « stratégie » similaire de « terre brûlée » a été révélée par la découverte que la capacité des baculovirus à se propager dans le corps des insectes dépend de la présence de deux protéines virales (p35 et IAP), qui bloquent l'activité des caspases, empêchant les cellules de déclencher leur mort en réponse à l'infection. La plupart des virus, certaines bactéries et certains parasites qui se propagent dans l'espèce humaine possèdent des gènes permettant la fabrication de protéines qui empêchent leurs cellules cibles de mourir en réponse non seulement à l'infection mais aussi aux attaques du système immunitaire. Et certains virus, bactéries et parasites possèdent aussi la capacité de déclencher la mort des cellules du système immunitaire qui les menacent. Ainsi, le contrôle de la vie et de la mort cellulaires est au centre des combats qui déterminent chaque jour, dans nos corps, la persistance ou l'élimination des microbes, et le développement ou non de maladies infectieuses.

Mais ces combats ont probablement eu des effets d'une autre nature, influençant, de génération en génération, l'évolution et la diversification des mécanismes moléculaires qui contrôlent la mort cellulaire. Il est difficile de comprendre les innombrables raffinements, apparemment absurdes, de ces mécanismes si l'on n'envisage pas qu'ils aient pu résulter, pour partie au moins, d'une série de modifications sélectionnées au cours de la vertigineuse succession d'attaques, de défenses et de contre-attaques que se sont livrés nos innombrables ancêtres et les microbes avec lesquels ils ont co-évolué.

Mais cette capacité apparemment paradoxale de déclencher leur mort prématurée, quelles qu'aient pu être ses modalités de diversification, comment a-t-elle pu initialement émerger ?

À LA RECHERCHE DES ORIGINES DE L'AUTODESTRUCTION : LES ORGANISMES EUCARYOTES UNICELLULAIRES

« Rien n'a de sens en biologie, si ce n'est à la lumière de l'évolution » a écrit Theodosius Dobzhansky, l'un des théoriciens de la Synthèse Moderne qui fut réalisée au milieu du 20^{ème} siècle entre la théorie darwinienne et la génétique. Si nous voulons véritablement essayer d'appréhender la raison d'être d'une propriété apparemment mystérieuse de nos cellules ou de nos corps, il vaut mieux ne pas s'interroger sur la nature de son « rôle » apparent, de son utilité, de sa « fonction », ce à quoi elle nous semble servir aujourd'hui, mais partir à la recherche de ses origines, de la manière dont elle a pu initialement apparaître et se propager au cours de l'évolution du vivant. Et, selon les mots d'Edgar Morin, « le problème le plus passionnant, plus mystérieux encore que celui de

l'origine de la vie, est bien celui de l'origine de la mort ».

Quand, au cours de l'évolution du vivant, a pu émerger pour la première fois la capacité de s'autodétruire ? Y a-t-il eu une période initiale durant laquelle la mort ne pouvait surgir que de destructions aléatoires provoquées par l'environnement ? Puis une période ultérieure à partir de laquelle la capacité de s'autodétruire est soudain devenue une propriété intrinsèque du vivant ? Et si tel est le cas, où se situe cette frontière ?

L'histoire de l'évolution de la mort cellulaire programmée ne se limite pas aux 700 derniers millions d'années qui nous séparent de la divergence phylogénétique de *Caenorhabditis elegans*. Depuis le début des années 1990, diverses formes de mort cellulaire programmée ont été identifiées dans un grand nombre d'espèces appartenant à des branches de l'arbre de l'évolution qui ont divergé longtemps avant l'ancêtre commun le plus récent que nous partageons avec *C. elegans*. Des phénomènes de mort cellulaire programmée ont été découverts dans toutes les espèces animales qui ont été étudiées à ce jour, incluant les éponges, les cnidaires, les nématodes, les insectes, les amphibiens, les poissons, les oiseaux et les mammifères. Et certains homologues des gènes impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire chez *C. elegans* ont été identifiés non seulement chez *Drosophila melanogaster*, la Souris et l'Homme, mais aussi chez les éponges, *Hydra vulgaris*, et le poisson zèbre. Des phénomènes de mort cellulaire programmée ont été identifiés dans de nombreuses plantes multicellulaires, et jouent un rôle majeur dans leur développement, leur reproduction sexuée, et leur résistance aux infections. Mais l'existence d'un degré éventuel de parenté entre les gènes et les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la mort cellulaire chez les animaux et chez les plantes reste pour l'instant à explorer.

Aujourd'hui nous savons que la mort cellulaire programmée est à l'œuvre dans la sculpture des corps des animaux et des plantes multicellulaires, dont les derniers ancêtres communs ont divergé il y a plus d'un milliard d'années. Mais nous avons aussi découvert, depuis une dizaine d'années, que diverses formes de mort cellulaire régulée semblent aussi sculpter la complexité des innombrables formes de sociétés invisibles à l'œil nu que bâtissent les êtres vivants les plus simples : non seulement les organismes eucaryotes unicellulaires, apparus il y a environ deux milliards d'années, les ancêtres des animaux et des plantes, mais aussi les bactéries qui ont probablement émergé il y a trois à quatre milliards d'années.

Les organismes unicellulaires eucaryotes chez lesquels des processus régulés de mort cellulaire ont été identifiés incluent des kinétoplastides, tels que les trypanosomes et les leishmanies, qui représentent probablement une des formes ancestrales de vie eucaryote, et qui ont la particularité de n'avoir qu'une mitochondrie géante ; des moisissures, telles que *Dictyostelium discoideum* ; des ciliés, tels que *Tetrahymena thermophila* ; des dinoflagellés, tels que *Peridinium gatunense* ; des eucaryotes qui ont

perdu leurs mitochondries, tels que *Trichomonas*; et la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

La régulation de la mort cellulaire implique des interactions intercellulaires qui répondent à des changements dans l'environnement, et pourrait participer au renforcement des processus de différenciation cellulaire, à la sélection des cellules les plus adaptées à un environnement donné, à la capacité de parasites, tels que les kinétoplastides, à coloniser leurs hôtes, et à la capacité de *Dictyostelium* de construire des corps multicellulaires transitoires constitués pour partie de cadavres cellulaires intègres, qui favorisent la persistance de spores résistantes, métaboliquement inactives et à longue durée de survie. L'existence de mécanismes moléculaires ancestraux de mort cellulaire programmée, conservés au cours de l'évolution, a été suggérée par l'identification d'une implication de cystéines protéases chez les kinétoplastides et les dinoflagellés, d'un homologue de l'AIF chez *Dictyostelium*, et d'une métacaspase chez la levure.

À LA RECHERCHE DES ORIGINES DE L'AUTODESTRUCTION DANS L'UNIVERS BACTÉRIEN

C'est l'étude des bactéries qui fournit aujourd'hui, à mon sens, le modèle le plus fascinant pour aborder la question de l'émergence et de la sélection des phénomènes de mort cellulaire programmée au cours de l'évolution. Les myxobactéries, par exemple, sont capables, lorsque leur environnement devient défavorable, de s'assembler rapidement pour construire des corps multicellulaires qui peuvent prendre la forme de petits arbres. Le «tronc» rigide est constitué de cellules qui se sont autodétruites. Au sommet, les «feuilles» ou «fruits» sont constitués de cellules qui se sont transformées en spores, résistantes, capables de survivre longtemps sans se nourrir, à l'abri, et qui, lorsque l'environnement sera redevenu favorable, donneront naissance à une nouvelle colonie. Ainsi, l'autodestruction d'une partie de la collectivité permet à ces cellules ancestrales de voyager à travers le temps, et d'échapper à la destruction inéluctable de l'ensemble de la colonie.

La capacité à s'autodétruire semble être profondément ancrée au cœur du vivant. Mais ses origines ont-elles un rapport avec l'«utilité», le «rôle» et la «fonction» qu'elle nous semble exercer, aujourd'hui, que ce soit dans les colonies de myxobactéries ou dans les corps des animaux et des plantes? Les mécanismes génétiques et moléculaires qui participent au contrôle de la mort cellulaire chez la bactérie sont très divers et brouillent la plupart des frontières conceptuelles que l'on a tendance à tracer entre les notions de mort déclenchée «de l'intérieur» et «de l'extérieur», entre les notions d'«altruisme» et d'«égoïsme», de «coopération» et de «compétition», d'environnement extérieur et de communication intercellulaire, entre les notions d'infection et de symbiose, entre les notions de comportements unicellulaire et multicellulaire.

LES MODULES DE « DÉPENDANCE » : DES INFECTIONS AUX SYMBIOSES

Il est possible que les relations actuelles entre la plupart des espèces bactériennes et les parasites (virus et plasmides) qui les colonisent fournissent un exemple de la manière dont les combats entre ces parasites et leurs hôtes ont pu, à eux seuls, donner naissance aux premiers ancêtres des exécuteurs et des protecteurs impliqués aujourd'hui dans l'autodestruction.

La plupart des bactéries secrètent des toxines qui leur permettent de tuer des bactéries appartenant à d'autres espèces avec lesquelles elles sont en compétition pour l'exploitation des ressources nutritives de l'environnement. Les bactéries qui secrètent ces toxines sont protégées par des antidotes qui demeurent à l'intérieur des cellules qui les fabriquent. Les modules génétiques permettant la fabrication de ces toxines et de ces antidotes procurent un avantage aux bactéries qui les possèdent. Mais la plupart de ces modules génétiques qui ont été identifiés ne sont pas constitutifs du chromosome bactérien. Ils appartiennent à des éléments génétiques mobiles, infectieux – des plasmides ou des virus (bactériophages) – et le premier effet de ces modules n'est pas de donner un avantage aux bactéries infectées, mais tout simplement de donner un avantage aux agents infectieux qui les colonisent. Ces modules toxine/antidote provoquent la mort des bactéries non infectées. Certains modules codent pour des exécuteurs paracrines, qui provoquent la mort «de l'extérieur», les bactéries infectées libérant une toxine qui tue les bactéries de la colonie qui ne sont pas encore infectées, ou qui ont par hasard «guéri» de leur infection en inactivant le plasmide ou le bactériophage, ou qui n'en ont pas hérité lors de la division cellulaire. Les cellules infectées sont protégées par l'antidote qui neutralise l'effet de la toxine, et qui n'est pas libéré à l'extérieur. Ainsi, un plasmide peut s'implanter dans l'ensemble d'une colonie, en raison non seulement de son pouvoir infectieux, mais aussi de sa capacité à éliminer toutes les cellules non infectées de la colonie. Ce mécanisme assure aussi une forme d'irréversibilité à l'infection : si une bactérie cesse d'être infectée (soit qu'elle ait par hasard inactivé le plasmide ou le bactériophage, ou qu'elle n'en ait pas hérité lors de la division cellulaire), l'avantage en termes de croissance que pourrait lui procurer l'absence de dépense énergétique liée à la synthèse des protéines du plasmide, est annulé par la perte de fabrication de l'antidote qui, seul, peut la protéger de l'action létale de la toxine secrétée par ses voisins infectés.

Une toxine est l'équivalent d'un exécuteur; et un antidote, l'équivalent d'un protecteur. La différence entre ces modules toxine/antidote et les modules exécuteur/protecteur impliqués dans la mort cellulaire programmée est que ces derniers sont des effecteurs d'une autodestruction, qui opère de l'intérieur. Pourtant, il est tentant de spéculer que les premiers ancêtres moléculaires des effecteurs «altruistes» impliqués dans des phénomènes de «suicide cellulaire» aient pu être des effecteurs

«égoïstes» impliqués dans des phénomènes de «meurtre cellulaire» dans le cadre de rapports proie/prédateur.

D'autres modules génétiques – les modules de «dépendance» – présentent des similitudes encore plus intéressantes avec les modules exécuteur/protecteur impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire programmée. La plupart des plasmides possèdent des modules génétiques de «dépendance», qui codent pour une toxine et un antidote qui demeurent tous deux à l'intérieur de la bactérie infectée et ne sont pas libérés. Ces modules entraînent la fabrication par la bactérie infectée d'une toxine (un exécuteur) d'une grande stabilité, et d'un antidote (un protecteur) rapidement dégradé, qui ne peut durablement neutraliser la toxine que s'il est constamment re-fabriqué par la bactérie à partir des gènes du plasmide. La toxine est une protéine. L'antidote est soit un ARN antisens, qui interfère avec la traduction de l'ARN codant pour la toxine (module de dépendance de type I) ou une protéine labile qui neutralise l'effet de la toxine (module de dépendance de type II). Dans les modules de type II (la majorité des modules identifiés à ce jour), l'antidote est clivé par une serine protéase bactérienne de la famille Lon ou Clp. La survie de la bactérie infectée est donc couplée en permanence à la synthèse continue de l'antidote, et donc à l'expression continue du module génétique toxine/antidote. Si une bactérie inactive par hasard le plasmide, ou échappe à sa ségrégation pendant la division cellulaire, cette bactérie «guérie» de l'infection cesse soudain de produire et la toxine et l'antidote. L'antidote synthétisé avant la «guérison» est rapidement dégradé, libérant la toxine stable, qui exécute alors, de l'intérieur, la bactérie «guérie».

Ainsi, la bactérie infectée devient une collectivité dont la survie dépend désormais du maintien de la présence, en elle, d'un autre, le plasmide, qui seul permet à cette nouvelle entité de réprimer son autodestruction. Et c'est peut-être au cœur des combats «égoïstes» que se livrent depuis la nuit des temps des prédateurs (les plasmides) et leurs proies (les bactéries) que sont apparus, de manière paradoxale, les premiers ancêtres des «exécuteurs» et des «protecteurs» qui participent aujourd'hui aux phénomènes apparemment «altruistes» du «suicide cellulaire».

Toute cellule – de la plus simple à la plus complexe – est un mélange d'êtres vivants hétérogènes, d'origines diverses, un métissage, une cohabitation de différences, dont la pérennisation n'a probablement eu le plus souvent pour alternative que la mort. Les bactéries et leurs modules de dépendance d'origine plasmidique, les cellules eucaryotes et leurs mitochondries d'origine bactérienne, en représentent quelques exemples spectaculaires. Et j'ai proposé que c'est peut-être au rythme de ces symbioses – de ces épisodes souvent irréversibles de fusion des altérités en de nouvelles identités – que se sont propagés et diversifiés les enchevêtrements successifs des exécuteurs et des protecteurs qui aujourd'hui déterminent la vie et la mort de nos cellules.

Un tel scénario étend le concept de «contrôle social» de la vie et de la mort cellulaire en considérant chaque cellule, en elle-même, comme une société en évolution,

dans laquelle la compétition et la coopération entre des génomes, des organites, et des constituants hétérogènes influe sur le destin cellulaire en termes de vie et de mort.

LES BRISURES DE SYMÉTRIE : DE LA COMPÉTITION À LA COOPÉRATION

Un effacement des frontières entre «meurtre» et «autodestruction», «coopération» et «combat», «prédateur» et «proie» peut aussi être observé chez les bactéries dans des situations qui n'impliquent ni infection par un plasmide, ni aucune différence génétique entre les cellules. La plupart des espèces bactériennes peuvent adopter, en réponse à des modifications défavorables de l'environnement, des comportements collectifs complexes impliquant des processus coordonnés de différenciation cellulaire. La différenciation est régulée, à un niveau global, par des phénomènes de communication intercellulaires tels que la libération de facteurs de «quorum», qui modifient l'expression de nombreux gènes, et dont l'effet dépend de la concentration, c'est-à-dire du nombre et de la densité des bactéries individuelles qui les secrètent en réponse aux changements de l'environnement qu'elles perçoivent. Les différentes formes de développement résultant de ces phénomènes de différenciation peuvent se traduire par la formation de corps multicellulaires, ou de «biofilms», et impliquer l'induction de phénomènes de mort dans une partie de la colonie. Les cellules mourantes peuvent être dégradées, et ingérées par les cellules survivantes, leur apportant ainsi de nouvelles ressources énergétiques; les constituants des cellules mourantes peuvent être intégrés à la matrice extracellulaire que fabriquent les bactéries, comme dans le cas des biofilms; ou encore les cellules mortes peuvent rester intègres, et constituer les monticules ou les «troncs» protégeant les spores, comme dans les corps multicellulaires des myxobactéries. Dans d'autres cas, comme chez *Bacillus subtilis* le couplage de la mort cellulaire et de la différenciation en spore survient en l'absence de formation de corps multicellulaires.

Tous ces processus de différenciation cellulaire coordonnés, qui ressemblent à des programmes de développement embryonnaires, impliquent une succession d'étapes de brisure de symétrie au niveau de la colonie. Ainsi, chez *Bacillus subtilis*, un environnement défavorable (une décroissance en ressources énergétiques disponibles) induit dans certaines cellules – les futures cellules survivantes – l'expression d'un facteur de différenciation (le facteur de sporulation SpoA) qui provoque la production d'au moins trois molécules. La première, libérée par la cellule, est un facteur qui augmente la production d'énergie à la fois dans la cellule qui la fabrique et dans les cellules voisines qui l'absorbent. La deuxième molécule, elle aussi libérée, est une pseudo toxine, qui, en présence de la première, provoque la mort cellulaire. La troisième molécule, qui demeure à l'intérieur de la cellule qui la fabrique, agit comme un antidote et la protège contre l'effet de la pseudo toxine. Les cellules de la colo-

nie qui n'ont pas encore produit SpoA, et n'ont donc pas encore produit l'antidote, vont mourir, constituant pour les cellules ayant, les premières, exprimé SpoA des nutriments qui vont favoriser leur survie. Ainsi, SpoA peut être considéré à la fois comme une « arme » et comme une « armure », agissant à la fois comme un « exécuter » de l'extérieur pour les cellules qui ne l'ont pas exprimé, et comme un « protecteur » à l'intérieur des cellules qui l'ont, les premières, synthétisé. Une fois que l'ensemble de la colonie est entièrement constitué de survivants qui ont initialement répondu au changement défavorable de l'environnement en exprimant SpoA, et si les conditions demeurent défavorables, une autre étape de différenciation alternative va continuer à briser la symétrie chez les cellules survivantes, entraînant leur différenciation soit en cellules mourantes soit en spores. Les cellules exprimant SpoA initient un processus de division cellulaire asymétrique incomplet. À travers la membrane qui sépare la grande cellule mère de la petite cellule fille, une série d'étapes d'échanges réciproques de facteurs de transcription va provoquer la différenciation coordonnée de la cellule fille en spore, et de la cellule mère en cellule morte. Devons-nous considérer ces étapes successives de brisure de symétrie, couplant la survie d'une partie de la colonie à la mort d'une autre, comme des exemples de « meurtres égoïstes », permettant à certaines cellules (les cellules ayant les premières exprimé SpoA, puis les futures cellules filles) de survivre en tuant leurs voisins ? Ou devons-nous considérer ces étapes comme des exemples de programmes d'« autodestruction altruiste », régulés par des interactions intercellulaires entre des cellules génétiquement identiques, et sélectionnés sous la forme de programmes génétiques permettant la survie d'une partie de la colonie aux dépens du sacrifice d'une autre partie ?

De véritables processus d'autodestruction semblent aussi exister chez les bactéries. En effet, certaines bactéries possèdent dans leur chromosome des modules génétiques de « dépendance » isolés qui ne sont pas, ou plus depuis longtemps, associés à un plasmide. Ce qui déclenche l'arrêt de la fabrication par la bactérie de la toxine et de l'antidote, et donc la dégradation de l'antidote résiduel et la mort provoquée, de l'intérieur, par la toxine stable soudain libérée de l'antidote, c'est une réponse de la bactérie à une modification défavorable de l'environnement, telle qu'une diminution en ressources énergétiques. Face à la famine à venir, le déclenchement, de l'intérieur, d'un processus de mort prématurée – d'une autodestruction – dans une partie de la colonie va favoriser la survie du reste de la colonie, non seulement parce qu'elle disposera soudain d'une plus grande concentration de nutriment par cellule vivante, mais aussi parce qu'elle disposera, comme ressource énergétique supplémentaire, des bactéries qui se seront autodétruites.

Il est intéressant de noter que de telles conditions d'environnement défavorable peuvent aussi déclencher dans les bactéries un processus de mutation génétique et de réarrangement de l'ADN chromosomique opérant « de l'intérieur » et génétiquement « programmé » : la « réponse SOS ». Ainsi, il est d'autant plus surprenant

que malgré l'existence d'un mécanisme aussi puissant de génération de diversification génétique, des mutants d'« échappement à l'autodestruction » n'apparaissent pas rapidement, et ne deviennent pas rapidement majoritaires dans de telles conditions d'environnement défavorable. De fait, des mutants génétiques d'« échappement à la mort », qui se différencient exclusivement en spores dans les conditions d'environnement défavorables, ont été identifiés dans certaines espèces de myxobactéries. Mais leur propagation dépend de la présence continue de voisines qui conservent la capacité de mourir, et de construire les structures multicellulaires de cadavres cellulaires sur lesquelles reposent les spores, impliquant ainsi l'existence de contraintes limitant la propagation de tels mutants d'échappement, et contre-sélectionnant l'émergence de colonies qui seraient entièrement constituées de ces mutants. L'émergence et l'évolution de processus de mort cellulaire régulés, incluant des phénomènes d'autodestruction, pourraient ne représenter qu'un exemple particulier et extrême de l'émergence et de l'évolution de divers processus de coopération dans de nombreuses espèces bactériennes. Des études récentes suggèrent que ces diverses formes de coopération cellulaire chez les bactéries pourraient être soumises à une forte pression de sélection, et pourraient avoir constitué malgré leur coût individuel élevé, ce que John Maynard-Smith a nommé une stratégie stable du point de vue de l'évolution.

L'HYPOTHÈSE DU « PÉCHÉ ORIGINEL » : DE L'AUTODESTRUCTION COMME CONSÉQUENCE INÉLUCTABLE DE L'AUTO-ORGANISATION

Il est possible que l'origine de la capacité d'autodestruction soit encore plus ancienne, et que les toxines et les antidotes des modules de dépendance des plasmides ne représentent que des variations extrêmes sur un thème ancestral qui a débuté avec la naissance même du vivant. Il y a près de 10 ans, j'ai proposé l'hypothèse du « péché originel », selon laquelle le pouvoir de s'autodétruire pourrait avoir été, dès le début, une conséquence inéluctable du pouvoir d'auto-organisation qui caractérise la vie. Vivre, se construire et se reproduire, c'est utiliser en permanence des « outils » moléculaires qui risquent à tout moment de provoquer la mort. Et les outils qui participent à la vie possèdent probablement, depuis l'origine, le pouvoir de provoquer l'autodestruction.

L'existence d'une pléiotropie ancestrale des exécuteurs de l'autodestruction – une implication à la fois dans des activités de survie et de mort cellulaire – est un facteur qui aurait pu jouer un rôle essentiel dans la sélection constante des mécanismes d'autodestruction. Dans une perspective évolutionniste de ce type, les avantages sélectifs que de tels outils moléculaires pléiotropiques ont pu procurer au niveau de la colonie (en termes d'optimisation de la survie d'une partie de la collectivité aux dépens de la mort prématurée d'une autre partie) auraient

été considérablement renforcés par les avantages sélectifs que ces outils moléculaires procureraient à chaque cellule de la colonie (en termes d'optimisation de leur survie individuelle). Une telle multifonctionnalité pourrait non seulement fournir une explication à la sélection continue de gènes et de molécules impliquées dans la mort cellulaire au cours de l'évolution, mais aussi fournir une explication de son origine. L'hypothèse du « péché originel » postule que la plupart des gènes et des molécules (les molécules « architectes ») impliqués dans des fonctions vitales telles que le métabolisme, la différenciation ou le cycle cellulaire, sont capables de provoquer, de manière stochastique, l'autodestruction dans n'importe quelle cellule (y compris dans les premières cellules qui ont émergé sur notre planète) si leur activité n'est pas régulée par d'autres molécules capables d'agir comme des antagonistes partiels. Dans une telle hypothèse, les « exécuteurs » potentiels de la mort cellulaire programmée sont déjà présents, dans chaque cellule, depuis le début, parmi la plupart des molécules « architectes » impliquées dans diverses activités vitales, et les « protecteurs » potentiels sont déjà présents parmi la plupart des antagonistes partiels, qui sont eux-mêmes impliqués dans d'autres activités vitales. La capacité d'autodestruction serait une conséquence ancestrale, dans les premières cellules, de leur capacité à s'auto-organiser, à produire et utiliser l'énergie, à persister et à se reproduire.

Qu'en est-il aujourd'hui ? Je pense que les acteurs qui participent à l'autodestruction ont chacun, comme Janus, le dieu romain des portes, un double visage, participant, selon les circonstances, à des interactions moléculaires qui permettent la vie de la cellule, ou à d'autres qui au contraire provoquent la mort.

L'hypothèse du « péché originel » prédit qu'aussi longtemps que les « outils architectes » qui sont progressivement sélectionnés à partir de leur propriétés d'« exécuteurs » de la mort cellulaire (par exemple dans le cadre des rapports prédateur/proie entre les agents infectieux et leurs hôtes bactériens) conservent certaines au moins de leurs fonctions vitales, ce degré persistant de pléiotropie renforcera leur sélection positive. Cette hypothèse suggère aussi l'existence de liens entre, d'une part l'évolution des mécanismes qui contrôlent le déclenchement et la répression de la mort cellulaire et, d'autre part l'évolution des mécanismes qui contrôlent la réparation et la diversification génétique. Enfin, cette hypothèse fait plusieurs prédictions testables. Dans leur formulation la plus extrême, ces prédictions sont les suivantes : 1) dans chaque espèce vivante, il devrait y avoir plus d'une voie moléculaire conduisant à l'autodestruction ; et 2) il ne devrait pas exister d'effecteur moléculaire impliqué dans l'exécution de la mort cellulaire qui ne participe pas, par ailleurs, à certaines fonctions essentielles à la survie de la cellule qui l'exprime.

Ainsi, de manière paradoxale, après près de 40 ans de quête d'un « programme » génétique spécifique dont la seule fonction possible serait la mort, il se pourrait que l'idée même d'un tel « programme de mort » et de tels « gènes de mort » corresponde tout simplement à une

illusion. Se dessinent alors les contours d'une nouvelle complexité, fondée sur l'intrication et l'interchangeabilité, au cours de la longue histoire de l'évolution du vivant, et au cœur de chacune de nos cellules, des mécanismes moléculaires qui contrôlent la vie et la mort. Ces notions n'ont pas qu'un intérêt d'ordre théorique : elles ont aussi des implications physiopathologiques et thérapeutiques potentiellement importantes.

Mais une telle vision de l'évolution de la « mort cellulaire programmée » peut-elle être réconciliée avec les implications du paradigme de la mort cellulaire programmée chez *C. elegans* ?

CAENORHABDITIS ELEGANS : LE PARADIGME ET LE PARADOXE

Parmi les nombreux travaux concernant la mort cellulaire programmée chez *C. elegans*, deux séries d'expériences ont eu des implications conceptuelles majeures. Il s'agit des études des mutants ayant une perte de fonction des gènes *ced-3* ou *ced-4*, et des mutants ayant une double perte de fonction *ced-3* et *ced-9*, ou *ced-4* et *ced-9*. Les conclusions de ces études étaient : 1) qu'il n'y a qu'une seule voie moléculaire conduisant à la mort cellulaire programmée chez *C. elegans* ; et surtout 2) que l'« exécuteur » moléculaires de la mort cellulaire programmée (*Ced-3*), l'« activateur » (*Ced-4*), et le « protecteur » (*Ced-9*) ne peuvent pas avoir d'autres fonctions que l'exécution ou la répression de la mort cellulaire. Ces résultats ont donné naissance à l'idée qu'il existait des gènes (« exécuteurs » et « protecteurs ») sélectivement impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire, qui ont émergé et ont été sélectionnés au cours de l'évolution sur leur seule capacité de déclencher ou de réprimer l'autodestruction. En d'autres termes, le « protecteur » *Ced9* ne serait nécessaire à la vie cellulaire que parce qu'il réprime l'effet de « l'exécuteur » *Ced3*. Chez les mutants dépourvus à la fois d'exécuteur et de protecteur, le phénotype ancestral se révèle : la vie, dont rien ne peut, de l'intérieur de la cellule, empêcher la persistance. Seuls les accidents, les maladies et la destruction peuvent provoquer la mort cellulaire. À cause de leur diversification évidente chez la *Drosophile* et les mammifères, ces « gènes de mort » de *C. elegans* ont été longtemps considérés comme étant probablement très proches de leurs premiers ancêtres, qui auraient émergé dans les premiers organismes multicellulaires, chez lesquels l'unité de sélection aurait cessé d'être la cellule individuelle pour devenir soudain le corps multicellulaire.

Pourtant ces résultats spectaculaires révélaient aussi un paradoxe : la mort cellulaire ne semblait jouer aucun rôle significatif au cours du développement et de la vie adulte de *C. elegans*.

Comment expliquer que des gènes dont le seul effet apparent est de contrôler le déclenchement de la mort cellulaire aient été conservés tout au long de l'évolution de *C. elegans* alors qu'ils n'apportent aucune contribution détectable à la survie de l'organisme ? Pendant une

longue période, ce problème surprenant a été rarement soulevé, probablement parce que le pouvoir explicatif du modèle et du paradigme, et la puissance de ses prédictions l'emportaient de loin sur ce paradoxe. Pourtant, bien que des organismes modèles ancestraux permettent souvent de révéler l'existence de degrés inapparents de simplicité dans les organismes plus complexes, des niveaux cryptiques de complexité sont souvent découverts dans les organismes ancestraux qui paraissent si simples mais qui ont, comme nos ancêtres, évolué et été soumis à la sélection naturelle tout au long de leur divergence phylogénique. Et des travaux récents suggèrent que le caractère pléiotropique des activités des molécules impliquées dans l'induction de la mort cellulaire programmée pourrait être une propriété commune à des espèces appartenant à des branches très divergentes de l'évolution, des bactéries aux mammifères, en passant par *C. elegans* lui-même.

**« PROGRAMMES SÉLECTIFS » DE MORT OU
« PROGRAMMES PLÉIOTROPIQUES » DE VIE ?
UN BREF VOYAGE À TRAVERS
DES BRANCHES TRÈS DIVERGENTES
DE L'ARBRE DE L'ÉVOLUTION**

Chez les mammifères, y compris chez l'Homme, de nombreux travaux ont indiqué 1) que de nombreuses voies moléculaires de mort cellulaire programmée coexistent en parallèle, opérant soit de manière simultanée soit de manière alternative ; et 2) qu'un grand nombre de protéines impliquées dans l'induction ou l'exécution de la mort cellulaire programmée ont aussi d'importantes fonctions vitales, participant à la production et à l'utilisation d'énergie, à la différenciation cellulaire ou au cycle cellulaire. De nombreux inducteurs d'amont de la mort cellulaire programmée ont de telles activités pléiotropiques, par exemple les ligands et récepteurs de la famille du TNF, les caspases initiatrices comme la caspase 8, le suppresseur de tumeur p53, ou le cytochrome c qui, suivant sa localisation, joue un rôle vital quand il est localisé à l'intérieur de la mitochondrie et participe au déclenchement de la mort quand il sort de la mitochondrie. De manière plus surprenante, des protéines considérées comme de véritables « exécuteurs » de la mort cellulaire, comme la caspase 3 ou l'AIF, semblent aussi pouvoir jouer un rôle important dans la survie cellulaire. Plus récemment, Bad et Bid, deux membres pro-apoptotiques à domaine unique BH3 de la famille Bax/Bcl2 – dont le seul rôle connu était de participer aux phénomènes de perméabilisation de la membrane externe de la mitochondrie conduisant à la mort cellulaire – ont été décrits comme ayant des fonctions vitales. Ainsi, Bad joue un rôle important dans la régulation du métabolisme au niveau du corps entier : l'absence d'expression de Bad, *in vivo*, induit chez la souris une forme de diabète. Bad ne permet pas seulement un couplage du déclenchement de la mort cellulaire aux modifications de l'environnement extra cellulaire : il participe aussi à l'élaboration de

cet environnement. Un environnement favorable (un niveau de glucose sanguin approprié) induit la phosphorylation de Bad par la kinase Akt, inactivant les propriétés tueuses de Bad, et permettant à Bad de participer à la régulation de cet environnement en modifiant l'ingestion et l'utilisation du glucose par les cellules. Un environnement défavorable (des niveaux bas de glucose circulant), auquel Bad phosphorylé a pu lui-même contribuer, va provoquer la déphosphorylation de Bad, déclenchant son activité « tueuse ». Mais les modalités de communication intercellulaire peuvent se surimposer à l'environnement extra-cellulaire (la quantité de glucose circulant). Des facteurs de survie cellulaire, exprimés ou libérés par des cellules voisines, peuvent induire l'expression de Bcl2 ou de BclXL, neutralisant ainsi l'effet de Bad déphosphorylé, et permettant, malgré un défaut de glucose, aux cellules de survivre dans un état d'activité métabolique plus réduite. Concernant Bid, des résultats très récents suggèrent qu'il aurait une activité importante dans le contrôle de la réparation de l'ADN lors de l'entrée dans la phase S du cycle cellulaire. Cette activité, qui serait indépendante de sa capacité à induire la mort cellulaire, jouerait un rôle important dans la prévention de la dérive génétique qui favorise la transformation cancéreuse.

Je pense qu'une des questions importantes qui restent à explorer concerne la nature des activités des deux acteurs pro-apoptotiques essentiels de la famille Bcl2 qui sont impliqués dans la mort mitochondriale – Bax et Bak. Ont-ils aussi des activités vitales, pour l'instant soupçonnées, ou représentent-ils deux exemples réels de sélection, au cours de l'évolution, de « gènes de mort » sélectifs ? La découverte récente de leur rôle possible dans la fission mitochondriale au cours de la mort cellulaire, et le rôle possible de la fission dans les mécanismes de la division mitochondriale, essentielle à la survie cellulaire, suggèrent un des modes possibles de fonction vitale auxquelles pourraient participer ces deux exécuteurs centraux de la voie mitochondriale de la mort cellulaire programmée.

L'existence d'effets pléiotropiques des exécuteurs moléculaires de la mort cellulaire programmée pourrait ne pas être une particularité des organismes complexes que sont les mammifères. Des travaux récents suggèrent en effet l'existence, chez les bactéries, d'un degré inattendu de pléiotropie des toxines, considérées jusque là comme n'ayant pas d'autre fonction possible que l'exécution de la mort.

Dans certaines espèces bactériennes, la répression de l'expression d'au moins deux modules toxine/antidote chromosomiques (déclenchée dans une partie de la colonie en réponse à un défaut de nutriment, et provoquant une dégradation de l'antidote, et donc une libération de la toxine) peut selon les circonstances avoir deux conséquences opposées en termes de vie et de mort. Soit la toxine libre provoque la mort de la bactérie qui la contient, soit paradoxalement, la toxine libre favorise la survie de cette bactérie. La survie peut être favorisée par un effet sélectif de la toxine sur l'activité des ribosomes, inhibant la synthèse protéique, et la consommation d'énergie, et permettant ainsi à la bactérie de vivre au ralenti. Si l'envi-

ronnement redevient ultérieurement favorable, la réexpression du module toxine/antidote provoquera une nouvelle synthèse d'antidote conduisant à une neutralisation de la toxine, et permettant à la bactérie de reprendre une synthèse protéique et une activité métabolique habituelles. Ainsi, dans des conditions d'environnement défavorable, les toxines codées par les modules chromosomiques de « dépendance » des bactéries peuvent favoriser la survie de la colonie de deux façons apparemment contradictoires : soit en précipitant la mort « altruiste » des cellules qui ont perdu la capacité de synthétiser l'antidote, apportant ainsi un surcroît de nutriments aux cellules qui ont continué de synthétiser l'antidote ; soit en favorisant la capacité de survie « égoïste » des cellules dont l'antidote a été dégradé.

Quand on parcourt de telles échelles de distances évolutives, s'étendant des bactéries aux mammifères, je pense que la question la plus importante n'est pas d'essayer de déterminer si une telle pléiotropie a pu résulter de la sélection d'activités favorisant la survie à partir d'outils moléculaires qui étaient initialement des « effecteurs de mort », ou d'un processus inverse en d'autres termes d'identifier la nature précise des modalités possibles d'exaptation, dans le sens du terme proposé par Stephen Jay Gould – mais plutôt de tenter d'explorer jusqu'à quel point la pléiotropie est une propriété générale dans la plupart – si ce n'est la totalité – des organismes possédant des mécanismes de mort cellulaire « programmée ».

En ce qui concerne *C. elegans* lui-même, des résultats récents suggèrent que le degré de complexité pourrait être plus grand qu'il n'a été initialement supposé. Ainsi, il pourrait y avoir d'autres voies menant à la mort cellulaire que la seule voie Egl-1/Ced-9/Ced-4/Ced-3. Par exemple, CEP-1, l'homologue chez *C. elegans* du suppresseur de tumeur p53 des mammifères, peut induire la mort par un mécanisme indépendant de Ced-3/Ced-4. ICD-1, un inhibiteur additionnel de la mort cellulaire programmée, identifié récemment chez *C. elegans*, a une activité indépendante de celle de Ced-9 et semble pouvoir inhiber des phénomènes de mort dépendant de Ced-4 mais ne dépendant pas de Ced-3, suggérant ainsi l'implication chez *C. elegans* d'autres caspases que Ced-3 dans l'exécution de la mort cellulaire programmée. En ce qui concerne la pléiotropie, l'homologue CEP-1 de p53 joue un rôle crucial dans la méiose, indépendamment de son activité d'inducteur de la mort cellulaire, et semble par ailleurs nécessaire à la survie de l'animal entier dans des conditions d'environnement défavorables. D'autre part, Ced3 et Ced4 joueraient un rôle important dans la survie de l'animal entier en permettant la résistance à des pathogènes infectieux. Il reste à déterminer si cette implication de Ced3 et Ced4 dans les défenses anti-infectieuses résulte d'une activité d'induction de mort cellulaire chez l'animal adulte, similaire à la réponse d'hyper-sensibilité chez les plantes, ou si elle résulte d'une activité autre de Ced3 et Ced4, indépendante de son rôle dans la mort cellulaire.

Ainsi, en révélant un niveau de complexité jusque-là insoupçonné, *C. elegans* continue à fournir un modèle

toujours aussi intéressant dans la quête d'une compréhension de l'évolution et de la nature des mécanismes de la mort cellulaire programmée. Ce modèle, avec d'autres, devrait permettre de continuer à explorer jusqu'à quel point la pléiotropie et la multifonctionnalité postulée par l'hypothèse du « péché originel » rend compte des mécanismes impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire.

DÉCONSTRUCTIONS ET RECONSTRUCTIONS DU VIVANT : DES ORIGINES DE LA MORT CELLULAIRE AUX ORIGINES DU VIEILLISSEMENT

Ces relations anciennes que nos cellules entretiennent avec la mort prématurée sont-elles aussi à l'œuvre dans la sculpture de notre longévité ? Le vieillissement, cette ultime frontière entre la santé et la maladie, est-il uniquement dû à une usure inévitable et à une accumulation progressive d'erreurs au cours du temps ? Ou notre mort, comme la mort des cellules qui nous composent, pourrait-elle procéder d'une forme d'autodestruction ?

Les frontières apparemment infranchissables de la longévité « naturelle » maximale ont commencé à révéler, dans certaines espèces animales, leur extraordinaire degré de plasticité. De manière remarquable, l'augmentation de la longévité causée aussi bien par des modifications de certains gènes ou de l'environnement ne se traduit pas par une augmentation de la durée de la vieillesse mais par une prolongation de la durée de la jeunesse et de la fécondité. Les frontières arbitraires de la longévité naturelle maximale de chaque espèce semblent s'être établies de manière contingente par les confrontations successives, de génération en génération, entre les individus et leur environnement. Elles apparaissent comme des points d'équilibre, des formes de compromis entre des conflits que se livrent, à l'intérieur même des corps, des phénomènes « protecteurs » qui favorisent la pérennité des individus, et des phénomènes « exécuteurs » qui abrègent la durée de vie des individus, mais favorisent leur développement et leur capacité à engendrer une descendance. L'existence et la sélection, au cours de l'évolution, de gènes codant pour des « exécuteurs » impliqués dans de tels effets pléiotropiques avaient été postulées il y a près de 50 ans par George Williams dans le cadre de sa théorie évolutionniste du vieillissement.

Le choix il y a 30 ans de *C. elegans* comme organisme modèle n'a pas seulement permis des avancées essentielles concernant l'identification de gènes impliqués dans la régulation de la mort cellulaire, mais aussi plus récemment, depuis une dizaine d'années environ, l'identification de gènes impliqués dans la régulation du vieillissement de l'organisme entier. Des mutations dans des gènes impliqués dans le développement de *C. elegans* peuvent provoquer des extensions spectaculaires de la durée de jeunesse et de fécondité de l'organisme, retardant son vieillissement et doublant sa durée de vie. Certaines des voies moléculaires influant sur la longévité

de *C. elegans*, et en particulier celles qui impliquent l'homologue de l'insuline et de l'insuline growth factor (IGF-1) – un très bon exemple d'hormones à effets pléiotropiques – influent aussi sur la longévité d'espèces très divergentes, telles que la Drosophile et la Souris.

Parce que les mutants de *C. elegans* ayant une perte de fonction des gènes *ced-3*, *ced-4* et *ced-9*, impliqués dans le contrôle de la mort cellulaire n'ont pas de phénotype particulier apparent en matière de longévité, et parce que les mutants ayant une perte de fonction des gènes *age-1*, *daf-2* et *daf-16* impliqués dans le contrôle de la réponse à l'insuline et à l'IGF-1 et du vieillissement n'ont pas de phénotype particulier apparent concernant la mort cellulaire, il a été proposé qu'il n'existait aucune relation entre les mécanismes moléculaires impliqués dans la régulation de la mort cellulaire et dans la régulation du vieillissement du corps entier. Néanmoins, les résultats récents indiquant que Ced-3, Ced-4 et l'homologue CEP-1 de p53 influent sur la longévité de *C. elegans* dans des conditions d'environnement défavorables suggèrent l'existence possible de telles relations. Chez la souris, les protéines p66^{shc} et p53, qui sont toutes deux impliquées dans la régulation de la mort cellulaire programmée, jouent aussi un rôle dans le vieillissement et la longévité de l'animal. Ceci suggère soit l'existence d'une relation entre ces deux processus, soit l'existence d'un niveau additionnel de pléiotropie – de multifonctionnalité – dans les gènes, protéines, et cascades moléculaires impliqués.

Mais qu'en est-il de l'origine même du vieillissement ? Pendant longtemps, le vieillissement – que ce soit au niveau des corps ou des cellules qui les composent – a été considéré comme un « prix » payé par le vivant, il y a environ un milliard d'années, à l'émergence de la complexité – l'apparition des premiers corps multicellulaires des animaux et des plantes. Pourtant, nous savons aujourd'hui qu'une forme obligatoire de vieillissement est à l'œuvre dans des organismes unicellulaires ancestraux – la levure *Saccharomyces cerevisiae*, et au moins deux espèces bactériennes, *Caulobacter*, et sous une forme moins marquée, *Escherichia coli*. Et l'origine du vieillissement cellulaire est peut-être aussi ancienne que celle de l'autodestruction cellulaire.

Chez *S. cerevisiae*, où la cellule-« mère » est aisément distinguable par sa taille de la cellule-« fille » en train de naître, chaque cellule donne naissance à un nombre limité de cellules filles, puis vieillit, devient stérile, et disparaît. Ainsi, la capacité potentiellement illimitée d'une colonie de levures à se reproduire ne tient pas à une éternelle jeunesse ni à une éternelle fécondité de chacune des cellules qui la composent, mais aux enfantements successifs de cellules à durée de vie limitée. Chaque cellule de levure naît, se reproduit, vieillit et meurt, comme un animal ou une plante.

Le vieillissement et la longévité semblent régulés, chez la levure comme chez beaucoup d'animaux, par le métabolisme du glucose et l'activité oxydative des mitochondries. Et de manière remarquable, l'expression de la déacétylase Sir-2 (“silent information regulator-2”), qui retarde le vieillissement et augmente la longévité chez la

levure, a le même effet au niveau d'un animal, *C. elegans*.

À mesure que chaque cellule de levure donne naissance à une nouvelle cellule-fille, elle ne répartit pas de manière égale la moitié de ses constituants dans la cellule-fille : en particulier, elle retient en elle-même certains constituants, des équivalents d'« exécuteurs ». Le vieillissement chez la levure semble impliquer une distribution asymétrique de certains constituants moléculaires tels que des protéines altérées et des mini-cercles d'ADN ribosomal, dont l'accumulation progressive chez la cellule-mère précipite le déclenchement du vieillissement, de la stérilité puis de la mort, alors que leur absence initiale, dans les cellules-filles, leur confère une capacité de jeunesse, de fécondité et de longévité identique à celle qu'avait leur cellule-mère au moment de sa naissance. Dans un tel contexte, les notions de vieillissement cellulaire et d'autodestruction cellulaire semblent se rejoindre.

Les cellules-mères se sacrifient-elles au profit de la survie de leurs cellules-filles, ou les cellules-filles forcent-elles leurs cellules mères à garder en elles les molécules délétères qui précipitent leur fin ? Il faut éviter de céder à la tentation d'adopter des termes et des concepts anthropomorphiques, ou propres à décrire des comportements animaux, tels qu'« altruisme » ou « égoïsme », où affleurent des notions de conscience, et d'intentionnalité. L'important est de réaliser que la disparition prématurée d'une des deux cellules, la cellule-mère, est probablement l'un des mécanismes fondamentaux de rupture de symétrie qui a permis un jour par hasard, et continue à permettre, l'émergence de ce phénomène moléculaire apparemment paradoxal et encore mystérieux que nous appelons la jeunesse. Phénomène qui permet à chaque cellule-fille qui naît toujours plus vieille que sa mère, au long d'une généalogie de plusieurs centaines de millions ou de plusieurs milliards d'années, de débiter son existence avec la même espérance de vie et la même fécondité que chacune de ses ancêtres, disparues depuis longtemps.

Je pense que ce phénomène de brisure de symétrie, qui a dû être essentiel à la propagation de la vie, opère dans la plupart – si ce n'est la totalité – des organismes unicellulaires, et que le caractère le plus souvent apparemment symétrique du processus de production d'une cellule-fille par une cellule-mère masque des mécanismes subtils de ségrégation inégale des constituants entre les cellules. Est-ce que des processus similaires opèrent dans nos cellules souches, avec des phénomènes de division asymétrique qui aboutissent à la production de cellules-mères vieillissantes et moins fécondes, s'engageant sur le chemin de la différenciation, et de cellules-filles, initialement dotées de jeunesse et de fécondité, qui deviennent à leur tour de nouvelles cellules souches ?

Inversement, certaines de nos familles cellulaires, comme les fibroblastes, qui semblent globalement vieillir à mesure qu'elles se divisent, finissent-elles par atteindre la limite de Hayflick parce qu'elles ont perdu cette capacité ancestrale de briser la symétrie ?

Je pense que ces questions, où les concepts de mort cellulaire et de vieillissement se rejoignent, gagneraient

à être reposées avec un regard neuf, en essayant de prendre du recul par rapport à des idées prédominantes souvent anciennes.

Le vieillissement progressif d'une cellule, à mesure qu'elle enfante des cellules un temps plus jeunes et plus fécondes ; l'autodestruction brutale d'une partie des cellules aboutissant à la survie du reste de la collectivité ; le vieillissement d'un corps capable d'engendrer des corps nouveaux, un temps plus jeunes et plus féconds, tous ces phénomènes ressemblent à autant de variations sur un même thème. Pouvons-nous essayer de comprendre le comportement de nos cellules et de nos corps, et tenter de les modifier, si nous ne réalisons pas que ce qui nous fait vieillir et disparaître est peut-être ce qui, en d'autres, avant nous, nous a permis de naître ?

AU-DELÀ DES TENTATIONS DE VITALISME

Si nous voulons pouvoir progresser dans notre compréhension du vivant, il nous faudra probablement faire l'effort de nous défaire des dernières notions de vitalisme qui transparaissent encore aujourd'hui, de manière implicite et confuse, dans certaines représentations habituelles de la théorie darwinienne de l'évolution, et plus généralement dans la biologie.

Il nous faudra abandonner l'idée que certaines des molécules qui composent le vivant sont, par elles-mêmes, vivantes : un gène n'est pas « vivant ». Ce que nous appelons la vie n'est présent dans aucune molécule, mais émerge des interactions entre ces molécules. Il nous faudra abandonner les notions de « besoin » et d'« intérêt », de « succès » et d'« échec », quand elles font référence à des molécules, à des gènes ou à des cellules ; et remplacer la notion ambiguë de « nécessité » (nécessaire à qui ou à quoi ?) par celle de contraintes... Pour mieux percevoir ce qui persiste de l'ancienne vision vitaliste dans nos représentations du vivant, il peut être intéressant d'imaginer l'effet que produirait l'utilisation des mêmes termes et des mêmes notions pour rendre compte, par exemple, de la course des planètes à travers le ciel. Le fait que la Terre tourne depuis longtemps autour du soleil ne nous conduit plus, aujourd'hui, à imaginer que la Terre exprime un « besoin » ou un « intérêt » à tourner, ni qu'il s'agit de son « but », ou que cette trajectoire constitue pour notre planète, ou pour le soleil, un « succès » évolutif. Pourquoi nous faut-il alors être confusément persuadés que le voyage d'une bactérie, à laquelle nous ne prêtons aucune conscience ni intention, vers un environnement favorable traduit l'« intérêt », le « besoin » qu'elle a d'éviter de disparaître ? Nous n'imaginons pas qu'une étoile ait « intérêt » à ne pas disparaître, ni que sa disparition s'apparente, pour elle-même ou pour l'univers, à un « échec ». Pourtant, persiste toujours, de manière implicite, dans la biologie contemporaine, la notion d'intentionnalité, de l'« *horror autotoxicus* » d'Ehrlich au « *gène égoïste* » de Dawkins. Si la vie n'a pas de but, la mort ne peut être vue comme un échec (à part pour les êtres capables, comme nous, d'imaginer

qu'elle les fera un jour disparaître...). Un des pièges récurrents du réductionnisme est la tentation de prêter aux éléments qui composent un ensemble des propriétés qui n'émergent qu'au niveau de l'ensemble lui-même. Dans un univers vivant dont nous pensons qu'il a émergé en dehors de tout projet, de toute intentionnalité et de toute finalité, la mort, qu'elle surgisse de l'extérieur sous la forme d'une destruction ou qu'elle surgisse de l'intérieur sous la forme d'un processus d'autodestruction, ne peut être considérée ni comme un « échec » ni comme un « succès » : elle est, plus simplement, le nom que nous donnons aux innombrables phénomènes de déconstruction qu'a subi, depuis l'origine, ce que nous appelons la vie.

« IL Y A DE LA GRANDEUR DANS CETTE VISION DE LA VIE... »

La survenue de variations aléatoires, à chaque génération, résultant de processus de diversifications et de recombinaisons génétiques lors de la reproduction, et la survie ou la mort des organismes, avant l'âge de leur fécondité, résultant de leurs confrontations aléatoires avec leur environnement représentent les caractéristiques majeures de la théorie darwinienne de la sélection naturelle et de l'évolution du vivant. Dans un tel cadre conceptuel, la « mort cellulaire programmée » et le vieillissement pourraient représenter deux cas particuliers où la sélection de mécanismes permettant le déclenchement régulé, « de l'intérieur », de phénomènes de mort prématurée, pourrait avoir contribué à favoriser l'adaptation et la survie face à des conditions d'environnement extérieur inhospitalières à la propagation de la vie, et face aux dommages internes que le métabolisme inflige aux molécules, aux cellules et aux corps. Parallèlement, l'émergence et la sélection de mécanismes permettant l'induction régulée, « de l'intérieur », de phénomènes de diversification génétique, tels que la « réponse SOS » et la sexualité a donné aux cellules – et aux organismes – une capacité accrue de changer d'identité en réponse à des environnements défavorables, toujours changeants. Un niveau initial de pléiotropie dans les activités des acteurs moléculaires impliqués dans le contrôle, « de l'intérieur », de la mort, du vieillissement et de la diversification génétique pourrait avoir favorisé leur sélection continue, leur disponibilité pour des processus de sélection *de novo*, et leur propagation à travers les branches du vivant.

Il y a près de cent cinquante ans, Charles Darwin concluait *L'Origine des espèces* par ces mots : « *Ainsi, des guerres de la nature, de la famine et de la mort, ont directement résulté les réalisations les plus extraordinaires que nous puissions concevoir, c'est à dire l'émergence des animaux supérieurs. Il y a de la grandeur dans cette vision de la vie...* »

Il y a probablement aussi une certaine grandeur dans l'idée que l'émergence et l'évolution d'une forme contrôlée de déconstruction, inscrite au cœur même du vivant, a pu paradoxalement contribuer à sa capacité à résister,

dans un combat perdu d'avance, à l'usure et aux agressions permanentes de l'environnement.

Il nous faut désormais essayer d'appréhender jusqu'à quel point cette forme aveugle, contingente et de plus en plus complexe de jeu avec la mort – avec sa propre fin – a pu être un déterminant essentiel du long voyage qu'a accompli à ce jour le vivant à travers le temps, et de sa capacité à faire émerger et évoluer, selon les mots de Charles Darwin, « à partir d'un début si simple », le foisonnement « sans fin des formes les plus belles et les plus merveilleuses ».

POUR EN SAVOIR PLUS

- Ameisen J. C., *La Sculpture du vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Paris, Éditions du Seuil, 1999, 4^e éd. révisée 2003, coll. Points Sciences.
- Ameisen J. C. & Capron A., Cell dysfunction and depletion in AIDS: the programmed cell death hypothesis. *Immunology Today*, 1991, 12, 102-105.
- Ameisen J. C., Estaquier J. & Idziorek T., From AIDS to parasite infection: pathogen-mediated subversion of programmed cell death as a mechanism for immune deregulation. *Immunological Reviews*, 1994, 14, 9-51.
- Ameisen J. C., Idziorek T., Billaut-Mulot O., Loyens M., Tissier J. P., Potentier A. & Ouaiissi M. A., Apoptosis in a unicellular eukaryote (*Trypanosoma cruzi*): implications for the evolutionary origin and role of programmed cell death in the control of cell proliferation, differentiation and survival. *Cell Death and Differentiation*, 1995, 2, 285-300.
- Ameisen J. C., The origin of programmed cell death. *Science*, 1996, 272, 1278-1279.
- Ameisen J. C., Apoptosis subversion: HIV-Nef provides both armor and sword. *Nature Medicine*, 2001, 7, 1181-1182.
- Ameisen J. C., On the origin, evolution, and nature of programmed cell death: a timeline of four billion years. *Cell Death and Differentiation*, 2002, 9, 367-393.
- Ameisen J. C., Lelièvre J. D. & Pleskoff O., HIV/host interactions: new lessons from the Red Queen's country. *AIDS*, 2002, 16 (suppl. 4 : 2002, A year in review) : S25-S31.
- Ameisen J. C., Pleskoff O., Lelièvre J. D. & De Bels F., Subversion of cell survival and cell death: viruses as enemies, tools, teachers and allies. *Cell Death and Differentiation*, 2003, 10, 3-6.
- Ameisen J. C., Looking for death at the core of life in the light of evolution. *Cell Death and Differentiation*, 2004, 11, 4-10.
- Hayes F., Toxins-antitoxins: plasmid maintenance, programmed cell death, and cell cycle arrest. *Science*, 2003, 301, 1496-1499.
- Lockshin R. & Zakeri Z., Programmed cell death and apoptosis: origins of the theory. *Nature Reviews Molecular and Cellular Biology*, 2001, 2, 545-550.