

Le lien entre reproduction et longévité... chez *C. elegans*

Le nématode *Caenorhabditis elegans* est un bon modèle génétique d'étude de la longévité [1, 2]. Sa durée de vie est d'une quinzaine de jours en moyenne et c'est une hermaphrodite qui s'autoféconde, ce qui facilite l'obtention de lignées isogéniques. C'est le premier métazoaire chez lequel on a trouvé des mutations augmentant la longévité.

Parmi les « théories du vieillissement », il en est une selon laquelle la durée de vie est sélectionnée de façon à ce que les adultes postreproducteurs ne consomment pas les ressources [3, 4]. Chez *C. elegans*, l'hermaphrodite en conditions favorables pond seulement pendant les 3 premiers jours de sa vie adulte [5]. Ses propres spermatozoïdes sont alors épuisés, et la reproduction s'arrête sauf en cas de croisement avec un mâle. On pourrait s'attendre à un lien entre capacité de reproduction et durée de vie. Une lettre récente de Hsin et Kenyon publiée dans *Nature* met en effet en évidence une régulation de la longévité par l'appareil reproducteur [6].

A l'éclosion de la larve, l'ébauche de la gonade comprend 4 cellules (figure 1A) : Z1 et Z4 sont les précurseurs de la gonade somatique, Z2 et Z3 de la lignée germinale. Lorsque ces 4 cellules sont détruites par un laser, la durée de vie des animaux n'est pas modifiée [7]. En revanche, l'ablation de Z2 et Z3 seulement augmente la durée de vie de 60 % (figure 1B). La lignée germinale émet donc normalement un signal qui accélère le vieillissement.

La durée de vie de *C. elegans* est aussi allongée par une mutation de *daf-2* (homologue du récepteur de l'insuline) [7] (*m/s* 1997, n° 10, p. 1204). Le gène *daf-2* limite normalement la longévité en inhibant l'effet de *daf-16* (facteur de transcription du type forkhead) [4] par une cascade conservée [8], relayée en aval par un autre signal

intercellulaire [9]. On ne sait presque rien de ce qui les contrôle en amont. Il était donc particulièrement intéressant d'étudier si l'un de ces gènes servait d'intermédiaire à l'effet de la lignée germinale sur la longévité.

En ce qui concerne *daf-16*, la durée de vie du mutant, qui est courte, n'est pas allongée par l'ablation de Z2 et Z3. Les auteurs en concluent que la lignée germinale agit en inhibant *daf-16*. Une autre interprétation est que *daf-2* et *daf-16* agissent par des voies parallèles. En ce qui concerne *daf-2*, l'ablation de Z2-Z3 chez le mutant provoque un allongement de la durée de vie qui est supérieure à celle de chacun séparément (*daf-2* et Z2-Z3), suggérant une synergie et donc l'utilisation de voies différentes. Les auteurs concluent que la lignée germinale émet un signal qui limite la longévité en inhibant *daf-16*, sans passer par *daf-2* (figure 1B, 1C).

Comment expliquer que l'ablation de la gonade entière n'influence pas la longévité ? La gonade somatique étant nécessaire au développement de la lignée germinale, on ne peut tester directement son effet sur la longévité. Mais chez un mutant *daf-16* (durée de vie courte) chez lequel le signal de la lignée germinale ne peut être transmis, l'ablation de Z1-Z4 raccourcit encore la durée de vie : cela suggère qu'un signal de la gonade somatique allonge la vie, indépendamment de *daf-16* et de la lignée germinale. Cet effet est supprimé par certains allèles de *daf-2*, ce qui indique que ce signal inhibe *daf-2* (figure 1C).

daf-2 et *daf-16* règlent aussi l'entrée en dauer, un stade larvaire facultatif adopté lors de conditions défavorables (sous-alimentation, surpopulation) [10]. Le développement de la dauer est suspendu, le métabolisme ralentit, et la résistance au stress aug-

mente (comme chez les adultes *daf-2*). Les signaux mis en jeu restent inconnus, et il est possible que la gonade influence indirectement la longévité, par exemple *via* le métabolisme. Comme chez le rat, la restriction calorique prolonge la vie adulte de *C. elegans*, probablement en utilisant la même voie que l'entrée en dauer [4] (*m/s* 1999, n° 11, p. 1292). Van Voorhies et Ward ont rapporté* que les adultes à longue vie comme *daf-2* ont un métabolisme réduit. Ce métabolisme redevient normal ainsi que la durée de vie chez un double mutant *daf-2-daf-16*. Il devient nécessaire d'étudier le métabolisme de plus près pour savoir ce qui est cause et conséquence chez ces mutants.

La lignée germinale n'agit toutefois pas par un effet simple de la production de descendants (comme le pompage des ressources intestinales en vitellus), puisque l'ablation de la gonade entière n'a pas d'effet. Les ablations ont été faites à l'éclosion et on ne sait pas si la gonade agit au cours du développement ou chez l'adulte. Des mutants sans spermatozoïdes ont une durée de vie identique à celle des animaux sauvages [7]. Qu'en est-il de mutants de prolifération ou de différenciation de la lignée germinale ?

Le nombre de spermatozoïdes formés au début de l'âge adulte chez l'hermaphrodite est sans doute optimisé pour un temps de génération court dans de bonnes conditions de croissance : en produire plus allonge le cycle de reproduction [11]. Les conditions extérieures comme la nourriture contrôlent ensuite la vitesse de ponte. La régulation de la longévité par le système reproducteur est-elle utilisée en cas de varia-

* Lors de leur communication au Congrès international sur *C. elegans*, Madison, Wisconsin, USA, 1999.

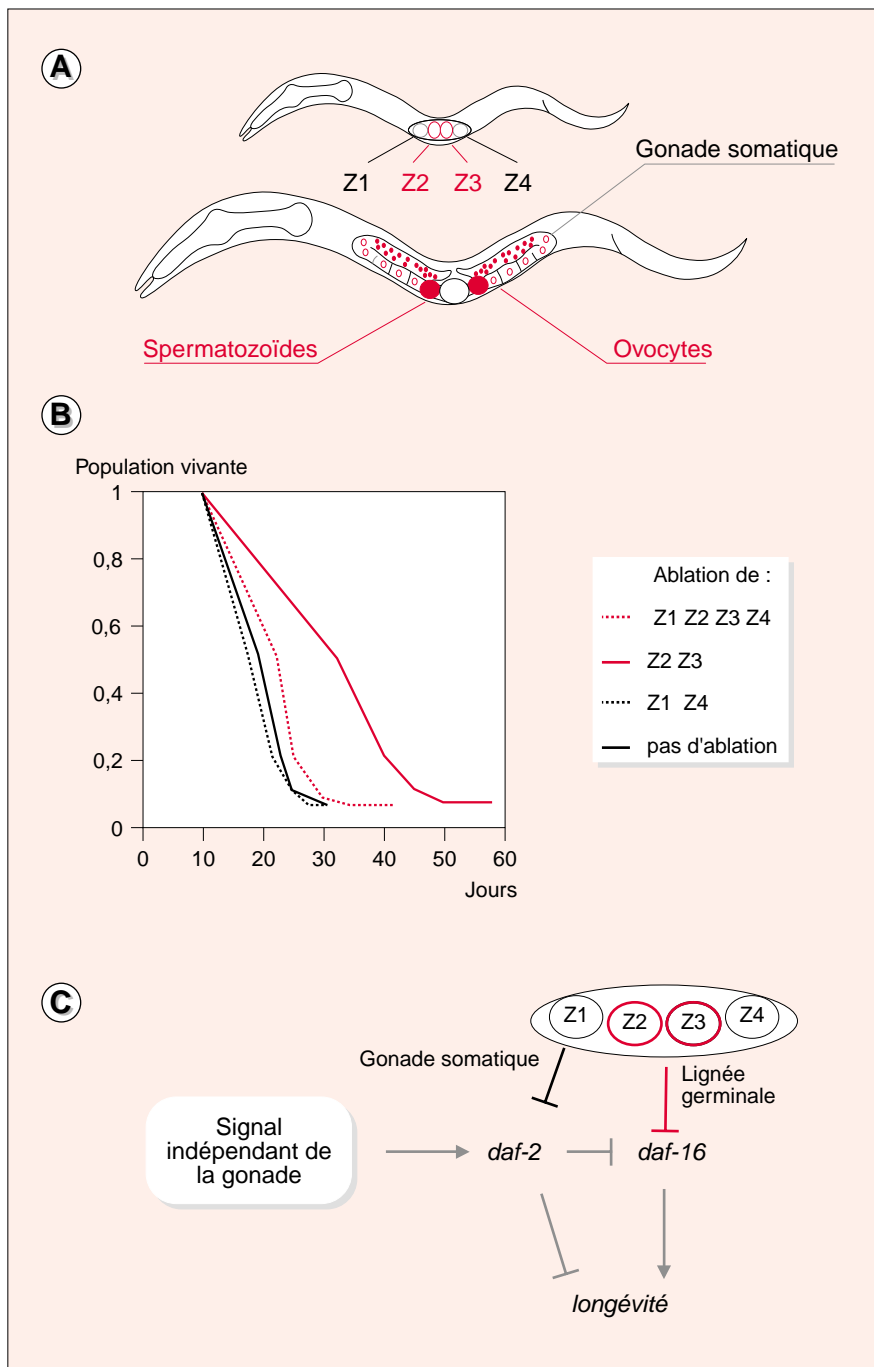


Figure 1. **Récapitulation des données suggérant l'influence de l'appareil reproducteur sur la longévité.** **A.** Morphologie de la gonade de *C. elegans* après l'éclosion et chez l'adulte. Les cellules précurseurs Z1 et Z4 donnent naissance à la gonade somatique (en gris), les cellules Z2 et Z3 à la lignée germinale (en rouge). **B.** Courbes de survie de *C. elegans* après ablation des cellules précurseurs de la lignée germinale et de la gonade somatique. **C.** Modèle de régulation de la longévité par l'appareil reproducteur via les gènes *daf-2* (homologue du récepteur de l'insuline) et *daf-16* (facteur de transcription).

tions physiologiques dans d'autres conditions de croissance ? Ou peut-être n'a-t-elle pas été sélectionnée directement, mais ajoute-t-elle une possibilité de co-évolution entre âge de reproduction et longévité ? S'agit-il d'un mécanisme commun à d'autres animaux ? Au niveau moléculaire, on ne sait pas si le rôle de la voie de l'insuline dans la longévité est conservé. Mais, en amont, l'effet de la restriction calorique semble l'être, et en aval la résistance au stress [4]. Il se pourrait que l'influence de la gonade le soit aussi. Dans une perspective évolutive, les conditions écologiques spécifiques de chaque espèce doivent être importantes. Certains animaux meurent rapidement après la période de reproduction (saumons, papillons), d'autres moins. Les mécanismes mis en évidence dans cet article sont un point de départ pour comprendre ce lien entre reproduction et longévité.

- Hekimi S, Garcia M. Les mécanismes génétiques du vieillissement. *Med Sci* 1999; 15: 392-6.
- Legouis R, Quintin S, Labouesse M. Séquençage du génome de *C. elegans*: les éclats du ver. *Med Sci* 1999; 15: 695-700.
- Holliday R. *Understanding ageing*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- Kenyon C. Environmental factors and gene activities that influence lifespan. In: Riddle DL, Albert PS, eds. *C. elegans II*. New York: Cold Spring Harbor Press, 1997: 791-813.
- Larsen PL, Albert PS, Riddle DL. Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 1995; 139: 1567-83.
- Hsin H, Kenyon C. Signals from the reproductive system regulate the lifespan of *C. elegans*. *Nature* 1999; 399: 362-6.
- Kenyon C, Chang J, Gensch E, Rudner A, Tabtiang R. A *C. elegans* mutant that lives twice as long as wild type. *Nature* 1993; 366: 461-4.
- Ogg S, Ruvkun G. The *C. elegans* PTEN homolog, DAF-18, acts in the insulin receptor-like metabolic signaling pathway. *Mol Cell* 1998; 2: 887-93.
- Apfeld J, Kenyon C. Cell nonautonomy of *C. elegans daf-2* function in the regulation of diapause and life span. *Cell* 1998; 95: 199-210.
- Riddle DL, Albert PS. Genetic and environmental regulation of dauer larva development. In: *C. elegans II*. New York: Cold Spring Harbor Press, 1997: 739-68.
- Hodgkin J, Barnes T. More is not better: brood size and population growth in a self-fertilizing nematode. *Proc Roy Soc Lond B* 1991; 246: 19-24.

Sophie Louvet-Vallée
Marie-Anne Félix

Institut Jacques-Monod, Cnrs, Universités Paris 6 et 7, Tour 43, 2, place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05, France.