médecine/sciences 1997; 13 : 73-80

Le monde ancestral des procaryotes

Il y a plus de 3,5 milliards d'années, la vie apparaissait sur la terre. Pendant très longtemps, elle n'était représentée que par des procaryotes,* Archaea *puis* Bacteria. *Ces cellules ont donc beaucoup à nous apprendre sur l'origine des processus biologiques des êtres vivants d'aujourd'hui.
Ainsi, on sait que l'apoptose, ou mort programmée, est un processus extrêmement ancien chez les eucaryotes. Peut-on considérer qu'il dérive, en fait, d'un phénomène procaryotique ancestral dont on observerait les indices modernes sous la forme de la mort « post-ségrégationnelle » de* E. coli *? Ou bien, l'aptitude à répondre à certaines circonstances par le suicide a-t-elle une telle valeur évolutive pour les communautés cellulaires qu'elle a été inventée plusieurs fois au cours de l'évolution ? Peut-être peut-on attendre beaucoup d'éléments de réponse à des questions de ce type avec le séquençage des génomes d'archaéobactéries, dont certaines sont de véritables fossiles vivants, permettant d'espérer remonter aux racines de l'arbre de la vie.

La mort des bactéries : provoquée ou programmée ? Subie ou voulue ?

Philippe Boutibonnes

Pour contrôler la ségrégation et l'équipartition de leurs plasmides, les bactéries ont recours à divers mécanismes. Cependant, dans certaines lignées cellulaires, des programmes d'élimination par des processus internes de mort peuvent occasionnellement être mis en œuvre ; cette mort vise les bactéries qui, au cours de la division, ont perdu leur plasmide résident. Trois modes de mort programmée ont été, à ce jour, identifiés chez Escherichia coli *: le système poison-contrepoison ou toxine-antidote (modèles ccd et hok) ; le système de restriction-modification (modèle rm) ; le système de létalité-immunité (système MccB17). Les deux premiers modes concernent une seule et même cellule : il s'agit par conséquent de modèles intracellulaires* stricto sensu *; le troisième fait intervenir, au sein d'une même population, une cellule « tueuse » détentrice du plasmide et une cellule « victime » (tuée) qui en est exempte. A l'inverse des organismes eucaryotes chez lesquels le suicide cellulaire est sous la stricte dépendance de l'activation de systèmes géniques, la mort programmée des procaryotes est assujettie à une régulation négative : c'est la perte de gènes portés par un plasmide qui déclenche le mécanisme tueur.*

La mort programmée qui impliquerait un mécanisme rappelant l'apoptose [1-3] existe-t-elle chez les cellules bactériennes ? La question vaut d'être posée. En effet, les bactéries *(Bacteria)* constituent, avec les archéobactéries *(Archaea)*, le domaine des procaryotes, et la structure de ces organismes est très divergente de celle des cellules qui composent nos tissus. Ils présentent un certain nombre de traits singuliers dont le plus remarquable est un génome composé de deux types de réplicon : le « nucléoïde » et les plasmides. Ces derniers, formés comme le chromosome unique d'ADN bicaténaire généralement circulaire, sont le plus souvent de petite taille. Leurs gènes codent pour les fonctions de relation des cellules entre elles et avec le milieu extérieur.
La question capitale relative à l'existence d'une mort « prescrite » renvoie à une autre question corollaire : l'évolution a-t-elle mis en place, dès « l'invention » des premières cellules, un processus de suicide qu'elle conservera par la suite ? Ce qui supposerait, persistant à travers les âges et les règnes, une équivalence structurale et/ou fonctionnelle des entités, gènes et protéines, qui déterminent ce mécanisme.

Une « autre mort bactérienne »...

La mort ordinaire des bactéries n'est jamais celle d'individus qu'il faudrait discerner de leurs semblables. La mort accidentelle concerne des populations, en tout ou parties : il s'agit d'une « démographie cellulaire » qui s'accomplit dans le temps. Cette mort provoquée – par un phage, par une carence nutritionnelle durable ou par un agent bactéricide – n'est jamais immédiate ; elle est, au contraire, gra-

duelle et se déroule selon une cinétique exponentielle: à intervalles de temps identiques, la population est réduite de la même fraction.

A cette mort occasionnelle et différée, peut-on opposer dans le monde microbien, une mort « écrite », dont l'exécution, au moins dans certaines lignées cellulaires, serait prévisible... ? Les exemples ne manquent pas; mais ils sont mal documentés car on méconnaît le mécanisme intime de l'élimination des cellules indésirables, celles qui, par exemple, participent, de près ou de loin, à l'édification d'appareils reproducteurs rudimentaires. Ainsi, chez les Myxococcales, une forte proportion des cellules agrégées en tumulus sur lesquels s'érigeront les hampes porteuses des corps de fructification meurent [4, 5]. Chez les *Bacillaceae*, après une septation asymétrique, la cellule mère, abritant la préspore puis la spore mûre, disparaît [6].

Pourtant, un tel programme d'élimination dirigée s'applique, chez *Escherichia coli*, à des lignées cellulaires particulières, désignées comme cibles d'un processus interne de mort. Cette mort, dite postségrégationnelle, est un dispositif d'éradication visant les bactéries qui, au cours de la partition, ont perdu, avec le plasmide résident, la capacité de régler leurs fonctions sociales [7-9]. Avant d'en arriver à cette extrémité, les cellules recourent à des mécanismes de surveillance de la ségrégation et de l'équipartition plasmidique; dénommés sop (pour *stability of plasmid* sur le plasmide F) ou par (pour *partitioning* sur le plasmide R1), ces systèmes participent à l'élaboration de partisomes dont le fonctionnement est assimilable au mécanisme qui, chez les cellules diploïdes, dirige la migration des chromosomes au cours de l'anaphase.

Trois modes de mort postségrégationnelle visant toute bactérie ayant perdu son plasmide ont été, à ce jour, identifiés: le système poison-contrepoison ou toxine-antidote; le système de restriction-modification; le système de létalité-immunité.

Les deux premiers concernent une seule et même cellule: il s'agit par conséquent d'un système intracellulaire, *stricto sensu*; le troisième fait intervenir, au sein d'une même population, une cellule « tueuse » détentrice du plasmide et une cellule « tuée » ou victime qui en est exempte.

La mort postségrégationnelle: toxine et antidote

Dans son principe général, la mort cellulaire du premier type est conférée par une structure duelle associant une protéine toxique (ou l'ARNm qui code pour elle), stable et persistante, et un « antidote » ou contrepoison (ou un ARNm antisens), labile et éphémère.

Deux modalités participent de cette stratégie: la première, à régulation post-traductionnelle, exploite l'antagonisme protéine/protéine; la seconde, à régulation post-transcriptionnelle, oppose un ARNm à un ARN antisens (ARNas).

La maintenance d'entités réplicatives ou, au contraire, l'élimination des cellules défectueuses exemptes de réplicon, établie par le système toxine/antidote, a été repérée chez quatre plasmides d'*E. coli* [10]. Il s'agit des systèmes ccd [10] du plasmide F, par D [11] du plasmide R1, par E [11] du plasmide RP4 et pem [12] du plasmide R100. Dans tous les cas, les gènes codant pour les deux protéines incriminées sont organisés en petit opéron; le gène du contrepoison est toujours situé en amont (5').

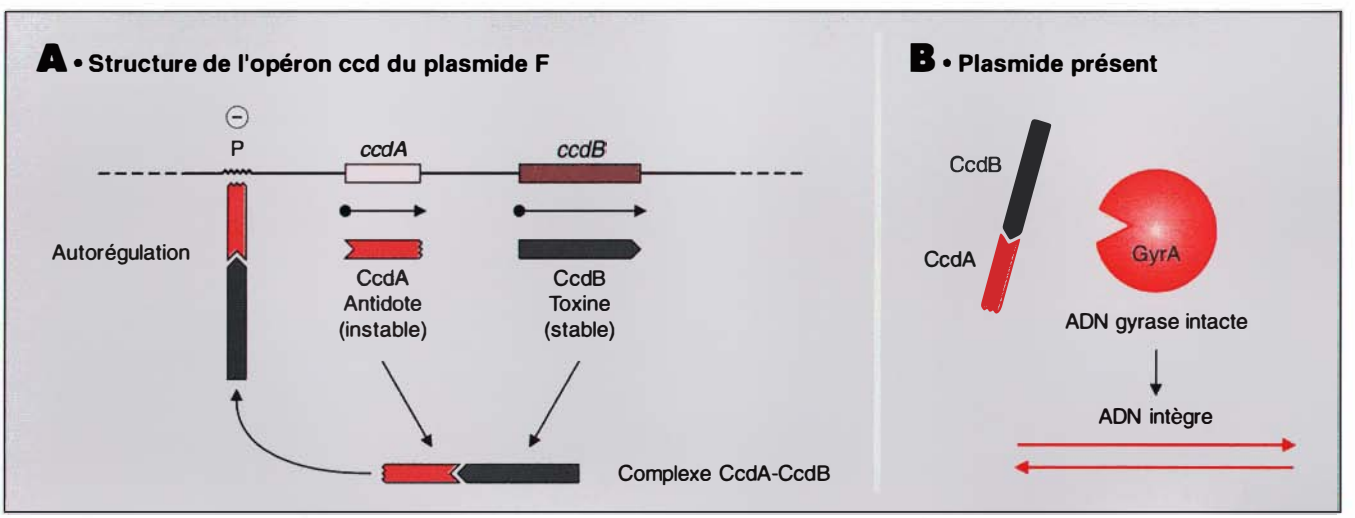
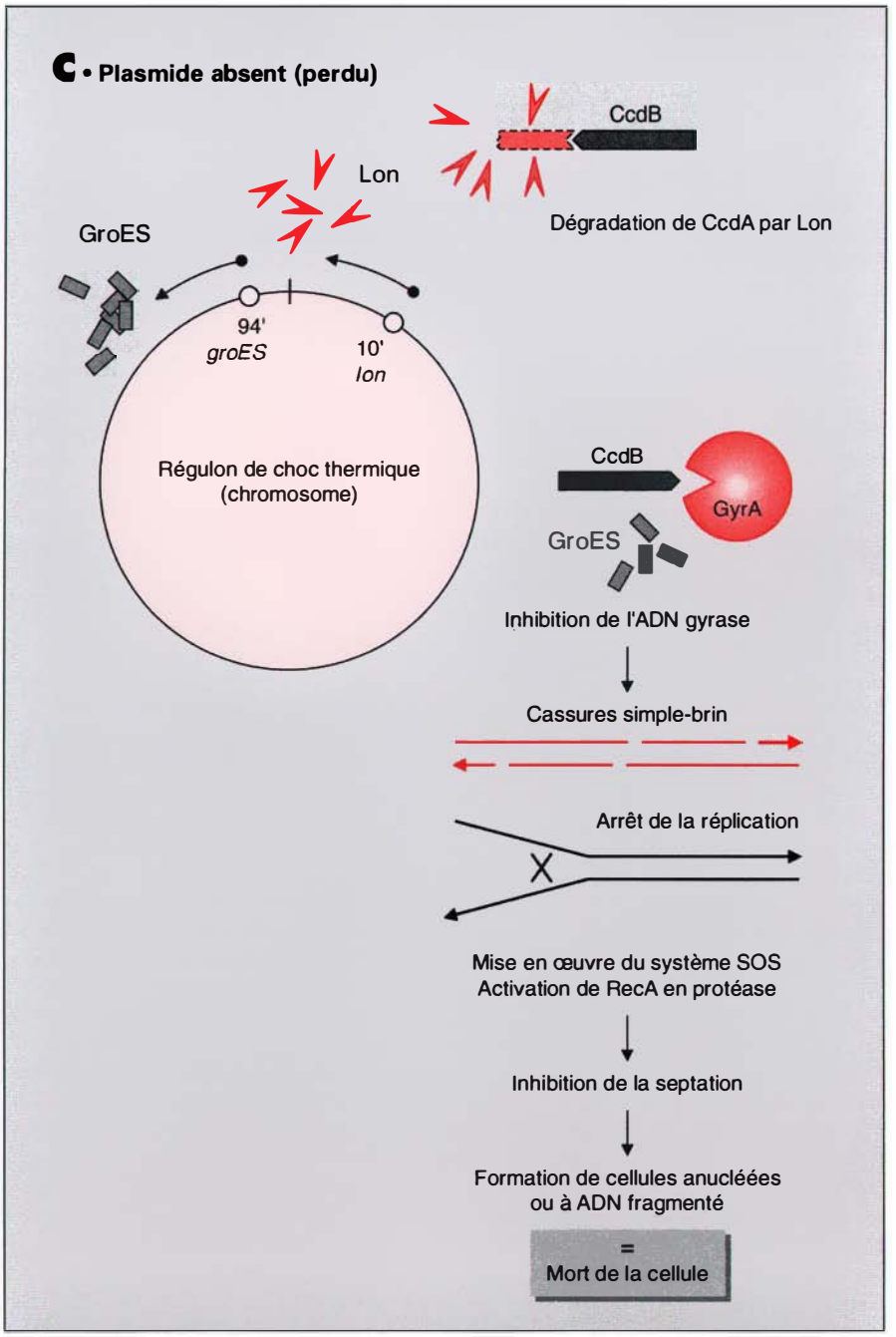


Figure 1. ***Modèle schématique de fonctionnement d'un opéron de « gènes tueurs » à régulation post-traductionnelle, l'opéron Ccd du plasmide F. A.*** *Organisation de l'opéron Ccd réglé par le complexe CcdA-CcdB.* ***B.*** *Dans la cellule abritant le plasmide F, CcdA instable est continuellement produit et s'associe à CcdB; le complexe CcdA-Ccd B n'a pas accès à la sous-unité GyrA de la gyrase.* ***C.*** *Dans la cellule-fille n'ayant pas hérité du plasmide, l'antidote CcdA est rapidement hydrolysé par la protéase Lon ou La; la toxine CcdB inhibe, en présence de GroES, l'activité de l'ADN gyrase; l'arrêt de réplication et les cassures simple-brin induisent le système SOS conduisant à la mort les cellules filamenteuses, anucléées ou à l'ADN fragmenté. La position des gènes* groES *et* lon *sur le chromosome bactérien est indiquée en « minutes ».*

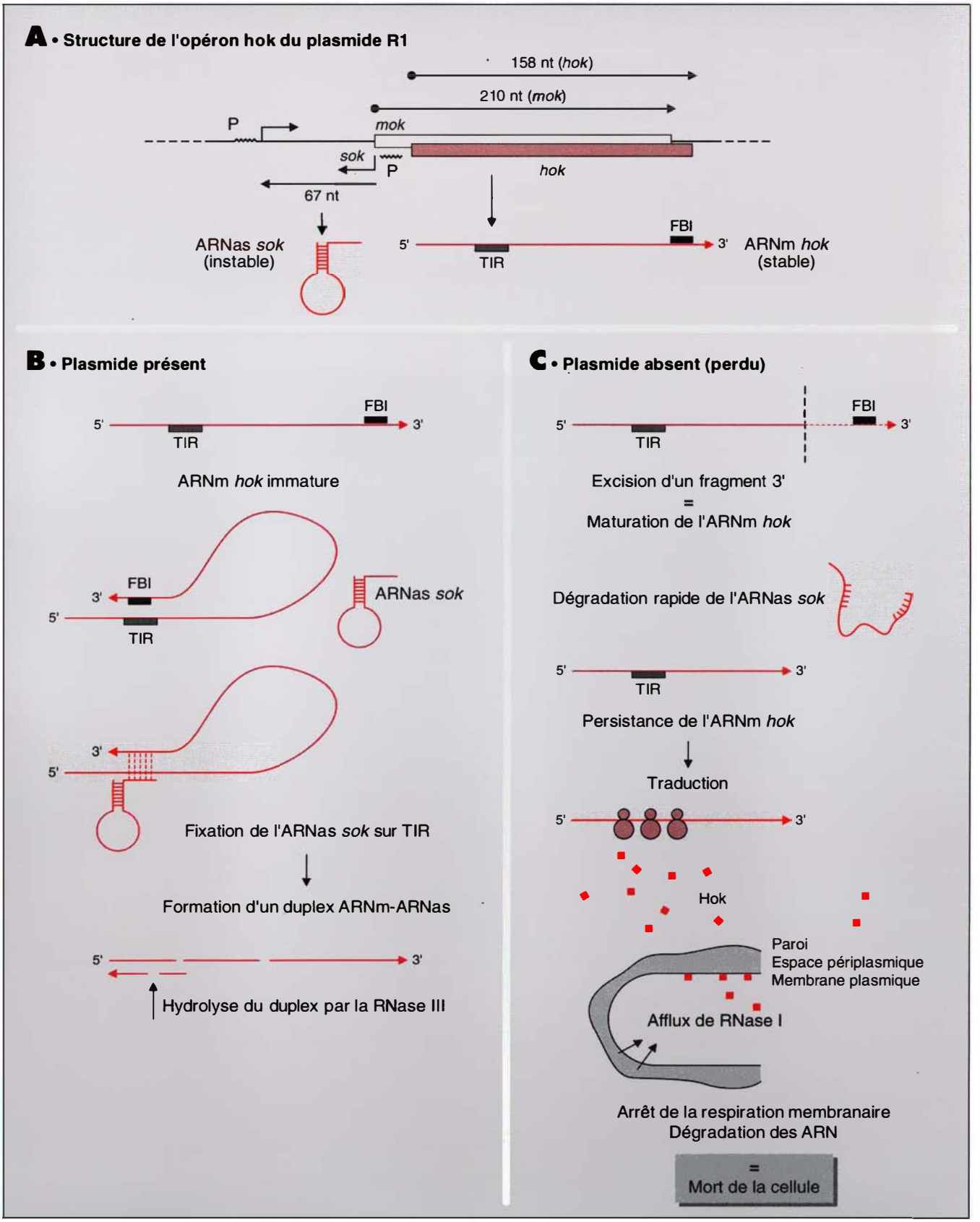


Toxine et antidote protéiques : le modèle Ccd

Dans le système ccd *(coupled cell division to plasmid proliferation) (figure 1A)*, la synthèse simultanée de toxine (MM = 11,7 kDa) produit de *ccdB* et de contrepoison (MM = 8,7 kDa) produit de ccdA prévient tout incident *(figure 1B)*. CcdA, instable mais continuellement produit par l'opéron, forme avec CcdB un complexe étroit, annulant la fonction « létale » de cette dernière. De plus, ce complexe règle l'expression des deux gènes. A la suite d'une partition fautive *(figure 1C)*, l'une des deux cellules-filles n'hérite que des deux seuls produits des gènes, à l'exclusion des déterminants génétiques chargés de les produire. La protéine CcdA est rapidement dégradée par une protéase endocellulaire, la protéine Lon ou La, produit du gène *lon*, lequel appartient, comme *groES*, au régulon de choc thermique ; la protéine CcdB résistante à l'endoprotéase persiste et conduit son œuvre de mort. Comment ? Après dégradation de CcdA *(figure 1C)*, CcdB se fixe sur la sous-unité A de la gyrase (produit du gène *gyrA* ou *nal*). Le repliement orthodoxe de CcdB ou son interaction avec la cible n'est possible qu'en présence de GroES, chaperon moléculaire dont le gène appartient au régulon de choc thermique. Le piégeage de la gyrase et son inhibition fonctionnelle bouleversent la topologie de l'ADN chromosomique surenroulé négativement, entraînant la formation des cassures simple-brin et l'inhibition de la réplication.

Les lésions multiples et l'arrêt de la progression de la fourche de réplication sont responsables de l'induction du système SOS [13] ; la cascade des événements débute par l'activation de la protéine RecA en protéase. Cette dernière clive, par protéolyse ciblée, le répresseur Lex A, commun à la vingtaine de gènes du régulon SOS. L'un de ceux-ci, le gène *sfiA* code pour une protéine inhibitrice de la septation dans la zone centrale de la cellule. Des cellules allongées ou filamenteuses se forment ; la majeure partie d'entre elles, dépourvue de nucléoïde ou possédant un chromosome fragmenté, est vouée à la mort.

Retenons trois particularités de ce système d'élimination des cellules qui, au cours de la division, ont perdu leur réplicon plasmidique : (1) le fonctionnement de « l'opération suicide » est assuré par des produits de gènes appartenant à trois opérons ou régulons intriqués : l'opéron plasmidique Ccd (CcdA et CcdB), le régulon chromosomique de choc thermique (GrosES et Lon) et le régulon SOS (SfiA) ; (2) la « puissance » exécutrice n'est pas directement associée à un gène du réplicon perdu (tel *ccdB*) ; ce dernier est une composante déterminante du dispo-


A • Structure de l'opéron hok du plasmide R1
158 nt (hok)
210 nt (mok)
P
mok
sok
P
hok
67 nt
ARNas sok
(instable)
5'
TIR
FBI
3'
ARNm hok
(stable)
B • Plasmide présent
5'
TIR
FBI
3'
ARNm hok immature
3'
FBI
5'
TIR
ARNas sok
3'
5'
Fixation de l'ARNas sok sur TIR
Formation d'un duplex ARNm-ARNas
5'
3'
Hydrolyse du duplex par la RNase III
C • Plasmide absent (perdu)
5'
TIR
FBI
3'
Excision d'un fragment 3'
=
Maturation de l'ARNm hok
Dégradation rapide de l'ARNas sok
5'
TIR
3'
Persistance de l'ARNm hok
Traduction
5'
3'
Hok
Paroi
Espace périplasmique
Membrane plasmique
Afflux de RNase I
Arrêt de la respiration membranaire
Dégradation des ARN
=
Mort de la cellule

sitif de mise à feu : l'accomplissement à retardement de l'acte de mort est confié à l'un des gènes majeurs *(sfiA)* d'un régulon habituellement stimulé en d'autres occasions ; (3) la mort provoquée par CcdB est moins « efficace » et moins rapide que celle qui est conférée par les autres dispositifs de sabordage cellulaire dont il sera question ci-après.

Toxine et antidote ribonucléiques : le modèle Hok

Les dispositifs fonctionnant par l'entremise d'un ARNm ultérieurement traduit en toxine, et d'un ARNas antagonique, sont réunis en quatre ensembles autour du modèle Hok (pour *host-killing*) du plasmide R1 [14]. Ils concernent les modèles : Flm (pour *F leading maintenance*) du facteur sexuel F (associé à Hok dans le groupe 1) ; Pnd (pour *promotion of nucleic acid degradation*) des plasmides R483 et R16 (groupe 2) ; Srn-B' (pour *stable RNA*) du plasmide F (groupe 3). Ces systèmes interviennent en dégradant les ARN et en provoquant des lésions membranaires. Enfin deux autres systèmes (groupe 4) pourtant codés par des gènes chromosomiques *relF* (pour *relaxation of DNA*) et *gef* (pour *gene family*) présentent de grandes analogies avec les précédents ; néanmoins les modalités occasionnant la perte de viabilité cellulaire en sont encore obscures.

L'opéron *hok* s'organise en trois phases ouvertes de lecture *(figure 2A)* : celle de *hok stricto sensu* de 158 nt et celle de *mok* (pour *modulator of killing*) de 210 nt, à quoi s'ajoute un fragment transcrit sur l'autre brin de 67 nt produit de *sok* (pour *suppression of killing*). Le transcrit complet de *hok* est inactif ; il constitue un ARN de réserve. Son extrémité 3' contient un motif FBI (pour *fold back inhibitory*) qui s'apparie étroitement au module TIR (pour *translational initiation region*) de *mok*. La traduction de l'ARNm *hok* est subordonnée à celle de l'ARNm *mok*. Dans la cellule pourvue du plasmide R1 *(figure 2B)*, exprimant donc les deux entités antagonistes, le blocage de la composante douée, après traduction, de l'activité tueuse (Hok) a lieu à un stade précoce. L'ARNas *sok* labile adopte une conformation en tige-et-boucle qui ressemble à celle d'un terminateur et qui présente une forte affinité pour l'ARNm *hok* dans la zone du duplex FBI-TIR ; ce réseau constitue un frein à la traduction ou à la transcription de *hok*. Une telle structure bipartite ARNm *hok*-ARNas *sok* est rapidement dégradée par la RNase III. En l'absence de plasmide R1 *(figure 2C)*, la maturation de l'ARN *hok*, qui se traduit par l'amputation de l'extrémité 3' portant FBI, conduit à l'élimination de la boucle consécutive à la soudure FBI-TIR [15]. Après disparition de l'ARNas labile, le transcrit tronqué peut être alors traduit en une protéine Hok qui cause la mort cellulaire par arrêt de la respiration membranaire, lésions de l'assise plasmique et afflux de RNase I, suivi de la dégradation des ARNm. L'analogie d'organisation a permis à Thisted *et al.* [15] d'inférer que les ARNm de Pnd et SrnB seraient réglés selon un même processus.

Figure 2. ***Modèle schématique de fonctionnement d'un opéron de « gènes tueurs » à régulation post-transcriptionnelle : l'opéron* hok-mok-sok *du plasmide R1. A.*** *Organisation de l'opéron* hok *du plasmide R1 avec production du transcrit* hok/mok *et du contre transcrit (ARNas) sok.* ***B.*** *Dans la cellule possédant le plasmide, l'ARNas* sok, *en se fixant sur les zones complémentaires FBI-3'* (fold back inhibitory) *et TIR* (translational initiation region) *de mok, prédispose le duplex à l'hydrolyse par la RNase III.* ***C.*** *Dans la cellule-fille n'ayant pas hérité du plasmide, l'ARNas* sok *est rapidement dégradé ; la maturation de l'ARNm* hok, *l'amputant de l'extrémité 3', empêche la formation d'une boucle ; la synthèse de Hok, protéine à affinité membranaire, bloque la respiration et provoque un afflux de RNase I depuis le compartiment périplasmique, amenant la mort de la cellule, après dégradation des ARN.*

Un couple enzymatique : le système rm

Les systèmes bactériens de restriction (r) modification (m) *(figure 3A)*, systèmes binaires composés d'un gène codant pour une endonucléase (r), et d'un gène codant pour une méthylase (m), sont connus depuis longtemps. Leur fonction habituelle est double : dégrader par la nucléase les ADN étrangers qui pénétreraient dans la cellule, et protéger l'ADN chromosomique et plasmidique de l'hôte contre l'hydrolyse enzymatique par méthylation des sites-cibles (par exemple, au niveau de la N_6 de l'adénine ou du C_5 de la cytosine). Tel un vigile, un dispositif rm est le garant de l'intégrité stricte des génomes dont il assure la permanence *(figure 3B)*, sauvegardant l'endogénote aux dépens d'exogénotes qu'il inactive ou éradique.

Le clonage des gènes rm-PaeR7 de *Pseudomonas aeruginosa* et leur introduction dans divers plasmides augmentent chez *E. coli* la stabilité de ces derniers : c'est l'enzyme de restriction de type II, fonctionnant sans ATP mais nécessitant l'apport de Mg^{2+} qui en est surtout responsable [16]. Lorsqu'un plasmide porteur des gènes *r* et *m* est présent, les deux enzymes antagonistes sont élaborées, créant une situation d'équilibre précaire *(figure 3B)*. Lors d'un défaut de partition, l'une des cellules-filles n'hérite que des seuls produits solubles *(figure 3C)*, la méthylase et l'endonucléase [16]. La première, fragile, disparaît très vite. En son absence, la seconde, stable, fragmente l'ADN de l'hôte ; une fraction réduite de la population répare sans doute les lésions double-brins ; l'autre fraction meurt...

Il ne s'agit plus alors de processus de surveillance ; le couple rm est assimilé à un symbionte, une « unité génétique égoïste » [16] vis-à-vis de laquelle la cellule hôte montre une dépendance absolue [17]. Nul remède à l'absence, à la perte ou au curage du réplicon plasmidique ; la cellule ne peut être sevrée de ce « manque » qui la mène à la mort.

Cellules « tueuse » et « victime » : le modèle MccB17

Le dernier exemple est d'un autre ordre ; la cellule qui a perdu le plasmide résident – en l'occurrence celui qui porte les gènes de synthèse et d'immunité – est éradiquée par ses congénères [18] : la perte du réplicon plasmidique est un signe la désignant irrémédiablement comme victime. L'accomplissement de l'œuvre de mort est subordonné à la conservation du plasmide dans la plus grande partie de la population qui devient une « faction tueuse ». Comment fonctionne cette machine à donner la mort ? Elle n'intéresse, tout d'abord, que les espèces bactériennes élaborant des métabolites secondaires, cytolytiques ou cytotoxiques à structure protéique – bactériocines (colicine) et antibiotiques polypeptidiques (microcine) – vis-à-vis desquels elles sont prémunies – « immunes » dit-on improprement – par la présence d'un composé endocellulaire de contrepartie ; celui-ci fait écran à l'agent létal néoformé l'empêchant d'atteindre sa cible. Par voie de conséquence, le gène assurant l'immunité de la cellule productrice est étroitement couplé à celui qui commande la synthèse de protéine létale ; ils sont indissociables : la perte du premier signifiant la mort inévitable de la bactérie.

Dans le cas de la microcine B17 (MccB17) (MM < 5 kDa), c'est un opéron complexe de sept gènes *(mcbA à G)* qui règle l'équilibre de la toxine et de la molécule écran *(figure 4A)* : produite avec une séquence de tête *(mcbA)*, la microcine (MccB17) subit une modification post-traductionnelle sous l'effet des produits des gènes *mcbB, C, D* : elle devient la pro-Mcc, ultérieurement activée en MccB17 après clivage du peptide N terminal par la protéase PmbA. La protéine est alors exportée grâce aux protéines McbE et McbF à travers la membrane cytoplasmique puis la membrane externe. Dans la bactérie intègre, la cible de la MccB17, l'ADN gyrase, est protégée par le produit du gène *mcbG (figure 4B)*. Après la perte du plasmide *(figure 4C)*, les molécules de MccB17 libérées dans le milieu extérieur pénètrent dans l'espace périplasmique par la protéine-canal OmpF. La MccB17 est alors internalisée par la protéine membranaire SmbA ; elle s'immobilise sur la sous-unité B de la gyrase (produit de *gyrB* ou *cou*) dont elle inhibe la fonction entraînant la cassure de brins et l'inhibition de la réplication. La mort s'ensuit... Il ne s'agit pas alors véritablement de suicide mais de meurtre perpétré par une cellule de la « faction tueuse ». L'acte cependant vise toujours l'élimination d'une cellule « coupable » qui, au cours de la division ou après curage, a perdu le plasmide.

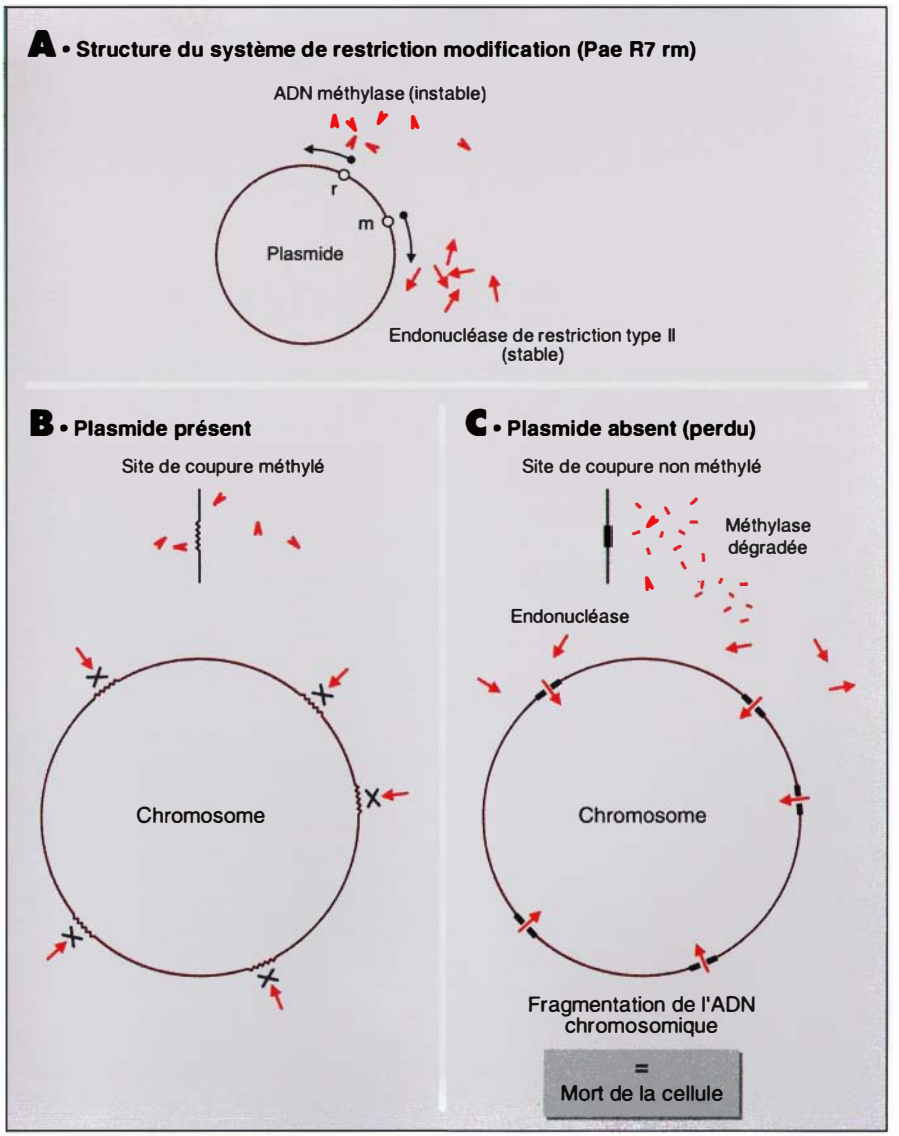


Figure 3. ***Système suicide de cellules ayant perdu le plasmide porteur du système de restriction modification. A.*** *Plasmide porteur du système* r^+m^+ *PaeR7 et synthèse des deux enzymes.* ***B.*** *Dans la cellule conservant le plasmide la protection de l'ADN chromosomique est assurée par la méthylase sur le site 5'CTCGAC3'.* ***C.*** *Dans la cellule-fille ayant perdu le plasmide, l'enzyme de restriction de type II, stable, clive les sites non protégés condamnant la cellule à ADN fragmenté, à la mort (r: restriction ; m: méthylation).*

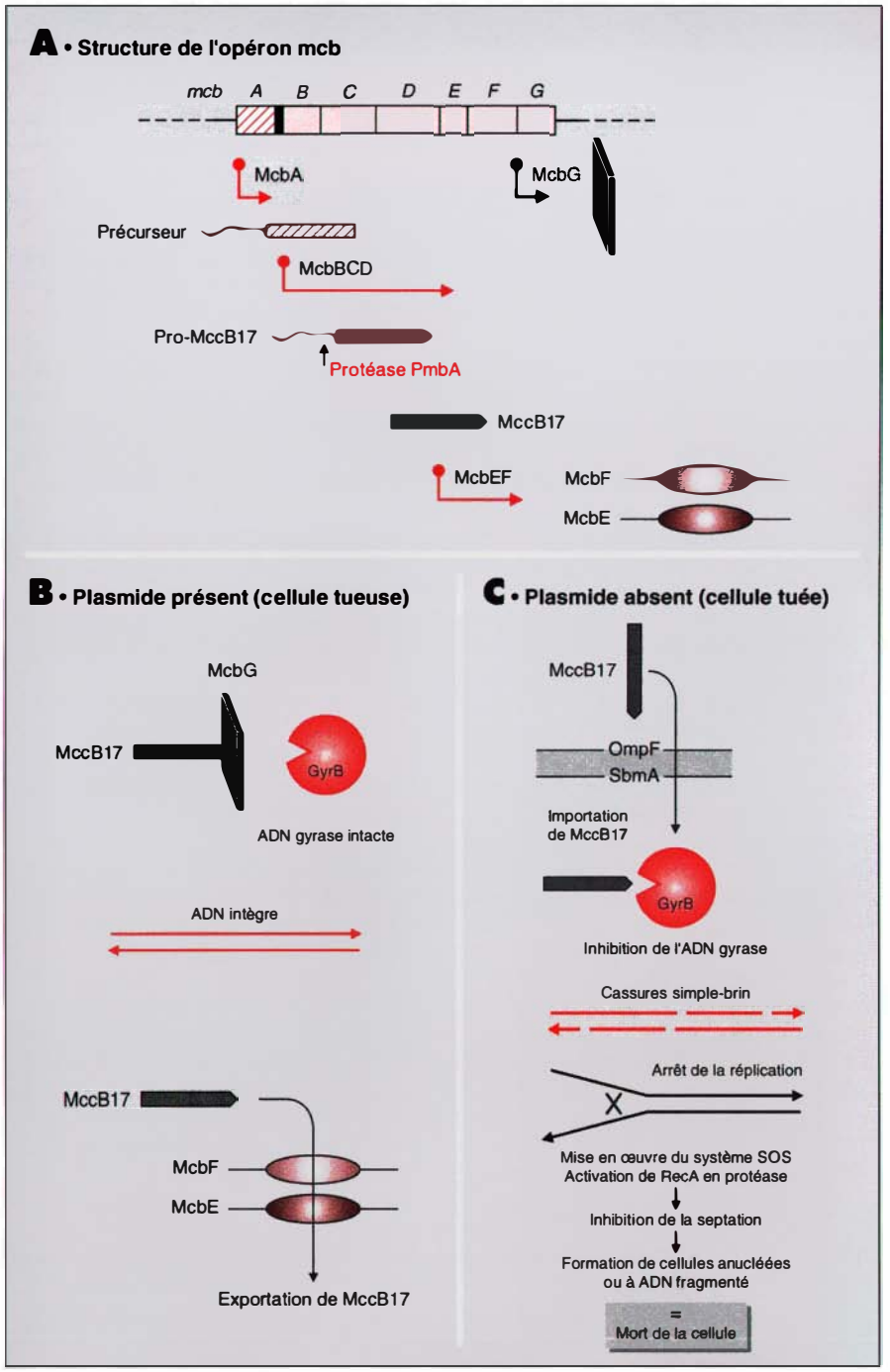


Figure 4. ***Système d'élimination de cellules ayant perdu leur plasmide mcb.*** ***A.*** *Opéron mcb, transcription précoce puis maturation aboutissant à la production de MccB17 mûr.* ***B.*** *Dans la cellule possédant le plasmide, McbG fait écran à MccB17, l'empêchant d'atteindre la cible, la sous-unité GyrB de la gyrase. La microcine MccB17 est exportée par McbF et McbE.* ***C.*** *Dans la cellule sans plasmide, OmpF (dans la paroi) et SbmA (dans la membrane plasmique) permettent l'internalisation de MccB17 synthétisée par les cellules de la « faction tueuse ». La microcine bloque l'activité de la gyrase. L'arrêt de réplication et les cassures simple-brin induisent le système SOS conduisant les cellules filamenteuses, anucléées ou à ADN fragmenté, à la mort (MccB17 : microcine B17).*

Idées reçues, certitudes ou controverses...

Les mécanismes décrits chez les bactéries sous le nom de mort post-ségrégationnelle ressemblent-ils à la mort programmée? L'anticipent-elles? Représentent-ils, encore balbutiantes, des tentatives destinées à contrôler le devenir des groupements cellulaires? Seraient-ils à l'origine de la mort nucléaire d'autres microorganismes plus évolués [19]?

Il est difficile de rapprocher les processus apoptotiques des organismes eucaryotes du suicide contrôlé des cohortes bactériennes. Chez les organismes supérieurs, la maîtrise de la mort programmée siège dans le noyau, mais le déclenchement de l'apoptose est le plus souvent un mécanisme post-traductionnel, comme dans les systèmes bactériens évoqués ici. Les mitochondries seraient également impliquées dans ce mécanisme de mort. Chez les procaryotes, on l'a vu, aucun gène chromosomique ne participerait directement au déclenchement du programme, mais des régulons chromosomiques, comme celui du choc thermique, peuvent être impliqués dans son exécution. Le plan de mort est, au contraire, asservi au contrôle négatif de gènes des réplicons plasmidiques. La raison d'être de cette mort «suspecte» mise en œuvre dans les populations bactériennes et prescrite par la perte d'unités codantes est toujours une énigme, si l'on se réfère aux cellules entières. Elle est moins mystérieuse si l'on considère séparément ces unités génomiques indépendantes que sont les plasmides.

Les plasmides pourraient alors être assimilés à des «entités égoïstes» [16] dont le seul projet serait la propagation et l'envahissement de toutes les cellules de la population. L'élimination des cellules qui en seraient exemptes participerait de ce projet en augmentant la proportion des cellules abritant ces réplicons. En somme, la conservation par confinement de certaines unités génétiques a valeur de loi irréductible, qui punirait de mort toute cellule fautive. Ce dessein hégémonique, les plasmides l'accomplissent au travers d'une stratégie pernicieuse: l'équilibre toujours précaire entre une entité cytotoxique (protéine ou ARNm qui la spécifie) de vie plus longue que son antagoniste ou antidote. La rupture de cet équilibre conduira sans appel la cellule à la mort ■

RÉFÉRENCES

1. Wyllie AH. Cell death : the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980 ; 68 : 251-306.

2. Arends MJ, Wyllie A H. Apoptosis : mechanisms and roles in pathology. *Int Rev Exp Pathol* 1991 ; 32 : 223-54.

3. White E. Life, death and the pursuit of apoptosis. *Genes Dev* 1996 ; 10 : 1-15.

4. Wireman JW, Dworkin M. Developmentally induced autolysis during fruiting body formation by *Myxococcus xanthus*. *J Bacteriol* 1977 ; 129 : 796-802.

5. Hartzell PL, Youderian P. Genetics of gliding motility and development in *Myxococcus xanthus*. *Arch Microbiol* 1995 ; 164 : 309-23.

6. Errington J. Sporulation in *Bacillus subtilis* : regulation of gene expression and control of morphogenesis. *Microbiol Rev* 1993 ; 57 : 1-33.

7. Koyama AH, Yura T. Plasmid mutations affecting self-maintenance and host-growth in *Escherichia coli*. *J Bacteriol* 1975 ; 122 : 80-8.

8. Ogura T, Hiraga S. Mini F plasmid genes that couple host cell division to plasmid proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 4784-8.

9. Nordström K, Austin S J. Mechanisms that contribute to the stable segregation of plasmids. *Annu Rev Genet* 1989 ; 23 : 37-69.

10. Jensen RB, Gerdes K. Programmed cell death in bacteria : proteic plasmid stabilization systems. *Mol Microbiol* 1995 ; 17 : 205-10.

11. Jensen RB, Grohmann E, Schwab H, Diaz-Orejas R, Gerdes K. Comparison of *ccd* of F, *parE* of RP4 and *parD* of R1 using a novel conditional replication control system of plasmid R1. *Mol Microbiol* 1995 ; 17 : 211-20.

12. Tsuchimoto S, Nishimura Y, Ohtsubo E. The stable maintenance system Pem of plasmid R100 : degradation of PemI protein may allow Pem K protein to inhibit cell growth. *J Bacteriol* 1992 ; 174 : 4205-11.

13. Devoret R. Mécanisme de la mutagenèse SOS chez les bactéries. *Med Sci* 1993 ; 9 : I-VII.

14. Gerdes K, Poulsen LK, Thisted T, Nielsen A K, Martinussen J, Andreasen P H. The hok killer gene family in Gram-negative bacteria. *New Biol* 1990 ; 2 : 946-56.

15. Thisted T, Nielsen AK, Gerdes K. Mechanism of post-segregational killing : translation of Hok, SrnB and Pnd mRNAs of plasmid R1, F and R483 is activated by 3'-end processing. *EMBO J* 1994 ; 13 : 1950-9.

16. Naito T, Kusano K, Kobayashi I. Selfish behavior of restriction modification systems. *Science* 1995 ; 267 : 897-9.

17. Yarmolinsky MB. Programmed cell death in bacterial populations. *Science* 1995 ; 267 : 836-7.

18. Liu J. Microcin B17 : post-translational modifications and their biological implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 4618-20.

19. Denis H, Mignotte B. L'apoptose dérive-t-elle de la mort nucléaire programmée mise en œuvre par les protistes ? *Med Sci* 1994 ; 10 : 687-95.

20. Franch T, Gerdes K. Programmed cell death in bacteria : translational repression by mRNA end-pairing. *Mol Microbiol* 1996 ; 21 : 1049-60.

Note ajoutée aux épreuves

Dans le modèle Hok, les motifs FBI de l'ARNm immature se fixent sur les éléments *tac (translational activator)*, situés en 5'. Cette « sequestration » d'activateurs empêche la traduction de l'ARNm *hok* [20].

Remerciements

L'auteur remercie très vivement Brigitte Sola et Cathy Staedel pour leurs encouragements, leurs critiques et leurs conseils ; Sigrid Flahaut pour la composition des figures ; Marie-Cécile Dubourg pour la frappe du manuscrit.

P. Boutibonnes

Professeur de microbiologie à l'université de Caen, Laboratoire de génétique microbienne, Université de Caen, 14032 Caen, France.

Accès à la base de données internationale en Immunogénétique : IMGT

La base de données internationale ImMunoGeneTics, IMGT, initiée et coordonnée par Marie-Paule Lefranc, Montpellier, France, est accessible sur le serveur WWW du CNUSC (**http://imgt.cnusc.fr**). IMGT comprend deux bases de données : LIGM-DB (Immunoglobulines et Récepteurs T) et MHC/HLA-DB. IMGT/LIGM-DB contient à ce jour plus de 19 000 séquences (13 798 séquences d'Immunoglobulines et 5850 séquences de récepteurs T) de 78 espèces différentes. Les fichiers à plat sont accessibles sur le serveur ftp anonyme d'EMBL-EBI (ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/imgt).

Contact :
Prof. Marie-Paule Lefranc, Coordinateur de IMGT
Tel. : +33 (0)4 67 61 36 34 - Fax : +33 (0)4 67 04 02 31/45
E-mail : lefranc@ligm.crbm.cnrs-mop.fr

Summary

Cell deathin bacterial populations : caused or programmed ? Accepted or deliberate ?

In bacterial cells, plasmids are stabilized by numerous different mechanisms. Here we describe three different ways which mediate plasmid maintenance by selectively killing plasmid free cells. In the first system, plasmid genes encode a stable toxic protein (or the stable corresponding mRNA) and an unstable antidote (or a small unstable antisens RNA which inhibits the translation of the messenger). The expression of the lethality is regulated post-translationally (e.g. ccd system from plasmid F in *Escherichia coli*) or post-transcriptionally (e.g. hok system from plasmid R1 in *E. coli*). In the second system (e.g. rm genes of *Pseudomonas aeruginosa* R7) plasmid genes encode a stable type II restriction enzyme and the unstable cognate methylase which offers protection from endonucleolytic attack by the restriction enzyme. The third system is composed of a complex operon (e.g. MccB17 system in *E. coli*) whose genes encode the synthesis and maturation of a cytotoxic protein and for a polypeptide which confers resistance or « immunity » to the killer cell by an unknown mechanism. The plasmid-free cells are killed by the cytotoxic protein excreted by bacteria carrying the plasmid. The set of two or more genes carried by a plasmid responsible for the lethal consequences of plasmid loss can be viewed as an « addiction module » or a « selfish symbiot » according to Yarmolinsky and Naito, respectively ; the loss of these genomic units lead the cells to an unavoidable death.

TIRÉS À PART

P. Boutibonnes.