



**HAL**  
open science

## L'apoptose chez la drosophile : conservation et originalité

Sébastien Gaumer, Isabelle Guenal, Sylvain Brun, Bernard Mignotte

► **To cite this version:**

Sébastien Gaumer, Isabelle Guenal, Sylvain Brun, Bernard Mignotte. L'apoptose chez la drosophile : conservation et originalité. Médecine/Sciences, 2002. hal-03002807

**HAL Id: hal-03002807**

**<https://hal.science/hal-03002807>**

Submitted on 12 Nov 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

> Les gènes impliqués dans l'exécution par apoptose de la mort cellulaire programmée ont été conservés au cours de l'évolution. Toutefois, le contrôle de l'engagement dans ce processus varie selon les organismes. Chez *Caenorhabditis elegans*, l'approche génétique a permis de montrer que l'exécution de l'apoptose est essentiellement assurée par le gène *ced-3*, qui code pour une protéase à cystéine appartenant à la famille des caspases dont l'activité est contrôlée par les protéines CED-4 et CED-9. Ces gènes ont des homologues chez les mammifères, mais le contrôle de l'activation des caspases y est plus complexe. Un autre organisme modèle, la drosophile, présente une complexité intermédiaire entre le nématode et les mammifères pour la régulation et l'exécution de l'apoptose. L'objectif de cet article est de faire le point sur l'apport de la drosophile à notre compréhension de l'apoptose, et de montrer comment cet organisme pourrait permettre d'identifier des voies de signalisation et de régulation conservées chez les mammifères. <

C'est chez le nématode *Caenorhabditis elegans* que des gènes impliqués dans la mort cellulaire programmée ont d'abord été identifiés. Du fait de l'origine évolutive ancienne du processus d'apoptose [1] et de sa conservation au cours de l'évolution, il a pu être mis en évidence que l'oncogène *bcl-2* et les gènes qui lui sont apparentés chez les mammifères sont des homologues des gènes *ced-9* et *egl-1* qui contrôlent la mort cellulaire programmée chez le nématode (Tableau 1). De même, les gènes de mammifères codant pour les caspases (*cysteinyl aspartases*) et les activateurs de caspases de type Apaf-1 sont respectivement des homologues de *ced-3* [2] et de *ced-4* [3]. Chez les mammifères, au contraire de ce qui est observé chez le nématode, la régulation et l'exécution de l'apoptose font intervenir des protéines codées par des familles

Un glossaire regroupe l'ensemble des abréviations utilisées dans les articles traitant de l'apoptose, p. 881.

## L'apoptose chez la drosophile : conservation et originalité

Sébastien Gaumer, Isabelle Guenal, Sylvain Brun, Bernard Mignotte



multigéniques contenant plus d'une dizaine de membres comme, par exemple, les familles des gènes apparentés à *bcl-2* et

celle des caspases. L'évolution rapide de nos connaissances des mécanismes de l'apoptose résulte de la diversité des approches utilisées : biochimie, physiologie cellulaire *in vitro* et génétique des organismes modèles que sont le nématode et la drosophile. Nous nous efforcerons ici de faire le point sur l'apport de la drosophile pour l'étude de l'apoptose et de discuter la possibilité de transposition des données ainsi obtenues aux mammifères.

### RPR, HID et GRIM : un nouveau mode de régulation des caspases identifié chez la drosophile

Chez la drosophile, l'étude génétique de l'apoptose n'a commencé qu'au début des années 1990 avec la découverte de l'importance fondamentale de la région chromosomique 75C dans la mort cellulaire programmée survenant au cours du développement ou induite par une

Laboratoire de Génétique et de Biologie Cellulaire, Cnrs UPRES-A 8087, et Laboratoire de Génétique Moléculaire et de Physiologie de l'EPHE, Université de Versailles-St-Quentin-en-Yvelines, 45, avenue des États-Unis, 78035 Versailles Cedex, France.



irradiation [4]. Cette région contient quatre gènes sans homologues connus chez les mammifères : *rpr* (*reaper*), *hid* (*head involution defective*), *grim* et *sickle* [5]. Les protéines RPR, HID et GRIM sont apparentées : leur domaine N-terminal est fortement conservé, et les partenaires nécessaires à leur activité pro-apoptotique sont sans doute conservés puisque l'expression de RPR, HID et GRIM dans des cellules de mammifères ou des systèmes acellulaires de vertébrés induit l'apoptose. L'apoptose induite par ces trois protéines peut être inhibée par les inhibiteurs de caspases comme la protéine de baculovirus p35 ou les protéines de type IAP (*inhibitor of apoptosis protein*) que sont DIAP1, DIAP2 et la Détérine chez la drosophile [6] ou c-IAP1 et c-IAP2 chez les mammifères [7]. La protéine DIAP1 inhibe les caspases avec lesquelles elle interagit *via* son domaine BIR1 (*baculovirus IAP repeat*). RPR, HID et GRIM sont capables de supprimer cette inhibition en se liant au domaine BIR2 de DIAP1 [8]. Ces observations ont conduit à un modèle d'induction de l'apoptose dans lequel RPR, HID et GRIM agissent en levant l'inhibition des caspases par les IAP (Figure 1).

### Rôle de la mitochondrie dans la mort induite par RPR, HID et GRIM

Chez *C. elegans*, les mitochondries semblent ne jouer aucun rôle ou seulement un rôle mineur dans l'apoptose. Au contraire, chez les mammifères, on observe au cours de l'apoptose une augmentation de la perméabi-

lité des membranes mitochondriales conduisant au flux sortant de protéines de l'espace intermembranaire vers le cytoplasme [9, 10]. C'est le cas du cytochrome c, de Smac/DIABLO, de AIF (*apoptosis inducing factor*), de l'endonucléase G et de Omi/HtrA2. L'association du cytochrome c ainsi relargué des mitochondries avec la protéine Apaf-1 conduit à la formation d'un complexe cytochrome c/Apaf-1/caspase 9 appelé « apoptosome » permettant l'activation de la caspase 9. Les protéines de la famille Bcl-2 sont les principaux modulateurs du relargage dans le cytoplasme des molécules pro-apoptotiques mitochondriales ainsi que de l'activation de l'apoptosome.

Dans un système acellulaire constitué d'extraits d'œufs de xénope, RPR et la protéine cytosolique Scythe de xénope coopèrent pour induire le relargage du cytochrome c [11]. Scythe se lie également à GRIM et à HID, et un homologue de *scythe* a été découvert chez *D. melanogaster* [12].

Cependant, deux études menées chez la drosophile s'opposent quant à la relocalisation du cytochrome c hors de la mitochondrie lors de l'apoptose. À partir d'expériences de fractionnement cellulaire, une étude suggère que la surexpression de *rpr* induit une activation des caspases associée à un flux sortant de cytochrome c [13]. Au contraire, la seconde ne détecte aucun relargage du cytochrome c hors de la mitochondrie dans les cellules S2 et lors de l'apoptose des cellules nourricières au cours de l'ovogenèse. Cependant,

	<i>C. elegans</i>	Mammifères	Drosophile	Fonction
	CED-3	Caspases 9, 3...	DREDD, DRONC, DECAP, DrICE...	Caspases (aspartases à cystéine)
	CED-4	Apaf-1, FADD...	Dapaf-1, DFADD	Activateurs de caspases
Famille Bcl-2	Anti-apoptotiques CED-9	Bcl-2, Bcl-x <sub>L</sub> ...	?	Régulateurs de la perméabilité des membranes intracellulaires et/ou de l'activation de l'apoptosome
	Pro-apoptotiques	Bax, Bak, Bok...	Dbok	
	Pro-apoptotiques contenant le seul domaine BH3	EGL-1	Bik, Bad...	?
		c-IAP1, c-IAP2...	DIAP1, DIAP2, Détérine	Inhibiteurs de caspases
		Smac/DIABLO	RPR, HID, GRIM, SICKLE...	Inhibiteurs de IAP

**Tableau 1. Fonctions des protéines impliquées dans la mort cellulaire programmée dépendante des caspases.** Les trois familles de protéines impliquées dans l'apoptose chez le nématode sont conservées chez les mammifères et la drosophile : les protéines de nématode CED-3, -4, -9 (*cell death*) ont pour homologues, respectivement, les caspases, les adaptateurs/activateurs de caspase apparentés à Apaf-1 (*apoptosis activating factor 1*) et les protéines de la famille Bcl-2 (*B cell lymphoma 2*). Chez la drosophile et les mammifères, des protéines inhibitrices de caspases (IAP, *inhibitor of apoptosis proteins*) et des protéines permettant de lever cette inhibition participent aussi au contrôle de l'activité des caspases.

dans ces cellules, l'expression de *rpr* ou de *grim* déclenche une activité caspase qui provoque l'exposition d'un épitope du cytochrome c, un événement qui précède les premiers signes d'apoptose [14]. Cette exposition d'épitope pourrait refléter une modification des protéines associées au cytochrome c ou un changement de sa conformation. Des études complémentaires restent donc nécessaires afin de déterminer si un relargage du cytochrome c est impliqué dans l'apoptose chez la drosophile.

Les interactions de RPR, HID et GRIM avec les membres de la famille Bcl-2 dans des systèmes hétérologues suggèrent l'existence d'une voie d'apoptose mitochondriale chez la drosophile. En effet, l'apoptose induite par surexpression de *rpr* chez la mouche est inhibée par Bcl-2 et, comme chez les mammifères, cette inhibition est associée au maintien de l'homéostasie mitochondriale [15]. De plus, au cours de l'apoptose de cellules en culture, il y a transfert de GRIM et de HID à la mitochondrie, événement sans doute essentiel puisque Bcl-x<sub>L</sub>, qui inhibe l'activité pro-apoptotique de HID, inhibe également sa relocalisation mitochondriale. L'ensemble de ces résultats suggère qu'une voie mito-

chondriale d'induction de l'apoptose par *rpr*, *hid* et *grim* pourrait exister chez la drosophile.

### Un homologue de la protéine Apaf-1/Ced-4

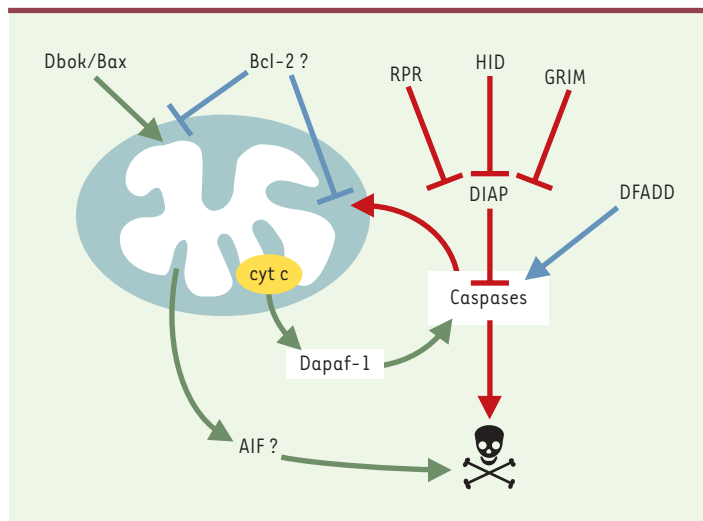
Un homologue de la protéine Apaf-1/Ced-4, appelé DARK, HAC-1 ou Dapaf-1, a été caractérisé chez la drosophile par plusieurs laboratoires [13, 16, 17]. L'analyse de mutants de Dapaf-1 et des expériences d'interférence par ARN double-brin montrent que l'expression de ce gène est requise pour le maintien d'un profil normal d'apoptose au cours de l'embryogenèse [13, 16]. Par ailleurs, l'apoptose induite par une surexpression de RPR, HID ou GRIM dans l'œil de drosophile semble faire intervenir Dapaf-1 [16, 17]. RPR, HID, GRIM et Dapaf-1 agiraient donc dans une même voie d'induction de l'apoptose, et le cytochrome c pourrait être le lien entre RPR, HID et GRIM d'une part et Dapaf-1 d'autre part.

Le mode d'action de Dapaf-1 est-il le même que celui de la protéine Apaf-1 ? Dapaf-1 existe sous deux formes, Dapaf-1S et Dapaf-1L, issues d'un épissage alternatif. Comme Apaf-1, Dapaf-1L contient des répétitions WD (tryptophane-aspartate) nécessaires à la régulation de son activité par le cytochrome c. En revanche, Dapaf-1S en est dépourvu, ce qui le rapproche de CED-4 de ce point de vue. Par conséquent, DAPAF-1L et DAPAF-1S pourraient représenter deux voies d'activation des caspases dont une seule serait dépendante du cytochrome c [13].

### Des homologues de Bcl-2/Ced-9 ?

S'il existe un homologue de la protéine Apaf-1 chez l'insecte, on pouvait se poser la question de l'existence d'un homologue de Bcl-2/Ced-9. Au début de l'année 2000, la publication de la séquence du génome de *D. melanogaster* a permis d'identifier deux membres présumés de la famille *bcl-2*. Seul l'un d'eux a été étudié, appelé *debcl*, *dborg-1*, *dbok* ou *drob-1* [18-21]. La protéine codée par ce gène est plus proche de la protéine pro-apoptotique Bok que de tout autre membre de la famille Bcl-2 découvert jusqu'à présent, aussi la nommerons-nous Dbok.

Comme Bok, Dbok a une structure proche de celle de Bax, contient les domaines BH (*Bcl-2 homology*) 1 à 3 et un domaine d'ancrage aux membranes. La technique d'interférence par ARN double-brin a permis de montrer que cette protéine est nécessaire à la mort cellulaire au cours de l'embryogenèse [20]. Comme la plupart des membres de sa famille, Dbok est localisée au niveau des membranes intracellulaires, et principalement des membranes mitochondriales, dans les cellules de mammifères et de drosophile [19, 21]. L'utilisation de cel-



**Figure 1. Modèle d'action des molécules impliquées dans le programme de mort cellulaire chez la drosophile.** Les protéines RPR, HID et GRIM permettent l'activation des caspases en se liant aux protéines de type IAP (*inhibitor of apoptosis protein*), ce qui libère les pro-caspases. Bax et son homologue Dbok agiraient sur la mitochondrie, activant ainsi la voie cytochrome c/Dapaf-1 et une voie indépendante des caspases qui pourrait par exemple faire intervenir l'homologue du facteur AIF (*apoptosis inducing factor*) de mammifère. La question de l'existence d'un membre anti-apoptotique de la famille Bcl-2 chez la drosophile reste posée mais l'inhibition de l'apoptose par la protéine Bcl-2 humaine est associée au maintien de l'homéostasie mitochondriale. Enfin, la protéine DFADD, est probablement impliquée dans une voie de type récepteur de mort permettant l'activation des caspases.

lules de mammifères a également permis d'observer que la mort induite par Dbok est inhibée par Bcl-2 et Bcl-x<sub>L</sub> [20]. De plus, Dbok s'associe spécifiquement aux membres anti-apoptotiques de la famille Bcl-2, et pas à ses membres pro-apoptotiques.

L'étude des interactions génétiques entre *dbok* et les autres modulateurs de l'apoptose connus chez la drosophile indique que Dbok et Dapaf-1 agirait dans la même voie d'induction de l'apoptose alors que RPR, HID et GRIM correspondraient à une voie d'induction différente [20]. L'importance des caspases dans la mort induite par Dbok n'est toutefois pas clairement établie et il est probable que Dbok peut induire l'apoptose, comme Bax chez les mammifères, par deux voies dont l'une serait indépendante des caspases (Figure 1).

### Une protéine p53 essentiellement vouée à l'apoptose

Un homologue de la protéine suppresseur de tumeur p53, Dmp53, a été identifié chez la drosophile [22, 23]. Les domaines d'activation de la transcription et de fixation à l'ADN de la protéine p53 humaine sont conservés dans Dmp53. Cependant, Dmp53 possède une région N-terminale qui lui est spécifique, et qui ne contient pas de site de liaison à la protéine MDM2, un facteur de régulation négatif de la protéine p53 non identifié chez la drosophile.

Bien que la surexpression de Dmp53 induise l'apoptose *in vitro* et *in vivo* chez la drosophile, l'utilisation de mutants dominant négatif de Dmp53 indique que cette protéine n'est pas absolument nécessaire au processus d'apoptose observé au cours du développement. Elle est néanmoins indispensable à l'induction de l'apoptose *in vivo* après irradiation, condition dans laquelle elle active la transcription de *rpr*. Toutefois, l'inactivation de *rpr* ou l'expression de l'inhibiteur de caspase p35 n'affectent pas l'apoptose induite par une surexpression de Dmp53 [22-24]. L'aptitude de p53 à induire une mort cellulaire indépendante des caspases est également caractéristique de la protéine p53 du nématode *C. elegans* [25].

La Dmp53 diffère aussi de la p53 des vertébrés par sa capacité d'induction de l'apoptose sans arrêt du cycle cellulaire. L'expression d'un mutant dominant négatif de Dmp53 dans des cellules irradiées n'abolit pas le blocage du cycle cellulaire induit par irradiation et, contrairement à la situation observée chez les mammifères, la protéine Dmp53 n'active pas la transcription de *p21/dacapo*, un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines. Le blocage du cycle cellulaire de cellules irradiées serait donc indépendant de Dmp53. Chez

*C. elegans* aussi, p53 peut induire l'apoptose en l'absence d'effet sur le cycle cellulaire [26], ce qui suggère que le contrôle du cycle cellulaire par les protéines de la famille p53 chez les vertébrés serait apparu après la dichotomie arthropodes/vertébrés. L'étude de la protéine p53 chez les invertébrés offre donc des modèles d'apoptose dépendante de p53 mais déconnectée du cycle cellulaire.

### La drosophile : un modèle pour l'étude de la régulation de l'apoptose chez les mammifères ?

Les mécanismes qui contrôlent l'induction et l'exécution de l'apoptose chez la drosophile et les mammifères présentent donc de très nombreux points communs. Comme chez les mammifères, l'induction de la mort cellulaire chez la drosophile peut emprunter différentes voies, qui impliquent ou non la mitochondrie. Par ailleurs, une voie d'apoptose semblable à celle que déclenche l'activation des récepteurs « de mort » de la famille CD95 (Fas) chez les mammifères semble exister chez la drosophile [27], mais l'importance de cette voie et sa relation avec les protéines RPR, HID et GRIM ne sont pas encore connues. L'apport essentiel de la drosophile à l'étude de l'apoptose est probablement lié à la découverte des gènes *rpr*, *hid* et *grim*. Bien que l'existence d'homologues de RPR, HID et GRIM chez les mammifères soit encore spéculative, des résultats récents rapprochent les voies de signalisation et d'exécution de l'apoptose chez la drosophile de celles décrites chez les mammifères. En effet, la protéine Smac/DIABLO de mammifères semble participer à l'activation des caspases selon un mécanisme proche de celui qui est mis en jeu par RPR, HID et GRIM. Cette protéine, séquestrée dans l'espace intermembranaire des mitochondries des cellules vivantes, migre dans le cytoplasme au cours de l'apoptose, interagit avec des IAP et participe à l'activation des caspases ainsi libérées de l'effet inhibiteur des IAP [28]. La différence essentielle avec les protéines de drosophile, qui sont cytoplasmiques, réside dans le fait que Smac/DIABLO est localisée dans l'espace intermembranaire des mitochondries et qu'elle migre dans le cytoplasme après l'induction de l'apoptose, contribuant ainsi à l'activation des caspases. L'importance de RPR, HID, GRIM et SICKLE dans le contrôle de l'apoptose chez la drosophile laisse entrevoir que d'autres protéines homologues non encore caractérisées pourraient jouer un rôle majeur chez les mammifères.

Une autre découverte originale faite chez la drosophile concerne l'existence de caspases dont l'activité protéasique est insensible à p35 [29]. L'existence de



telles caspases chez les mammifères pourrait expliquer pourquoi certains morts cellulaires sont insensibles aux inhibiteurs de caspases. Une activité de ce type pourrait peut-être expliquer le rôle de la caspase 9 dans la mort cellulaire non apoptotique ou para-apoptose [30].

Par ailleurs, chez la drosophile, le mode d'action des protéines de la famille Bcl-2 et les interactions qui régissent ces voies *in vivo* restent à préciser. Aucun membre anti-apoptotique de la famille Bcl-2 n'a encore été identifié chez cet organisme (Tableau 1). Néanmoins, l'expression hétérologue des gènes *bcl-2* et *bax* de mammifères montre que ces protéines sont fonctionnelles chez la drosophile [31]. De plus, *rpr* et *bax* déclenchent deux voies différentes d'induction d'apoptose [15]. Toutes deux affectent la mitochondrie et sont inhibées par l'expression du gène *bcl-2* humain. Par conséquent, la drosophile fournit un modèle de choix pour l'étude du contrôle de l'apoptose et, en particulier, du mode d'action de l'oncogène *bcl-2*.

En conclusion, tout comme l'approche génétique chez le nématode, qui a permis de caractériser les gènes impliqués dans l'exécution du programme de mort cellulaire, l'identification des gènes de mammifères apparentés à *rpr* et aux *iap* permet d'espérer que l'étude génétique de l'apoptose chez la drosophile permettra d'identifier des voies de signalisation et de régulation conservées chez les mammifères. ♦

## RÉFÉRENCES

- Mignotte B, Zamzani N, Petit PX, Vayssière JL, Kroemer G. Contrôle mitochondrial de l'apoptose : la mort cellulaire programmée est-elle apparue à la suite de l'événement endosymbiotique à l'origine des mitochondries ? *Med Sci* 1998 ; 14 : 54-60.
- Mignon A, Rouquet N, Joulin V. Les caspases, les protéases à cystéine de l'apoptose : un enjeu thérapeutique pour demain ? *Med Sci* 1998 ; 14 : 9-17.
- Kahn A. Presque tout sur CED-4, un chaperon pro-apoptogène du ver à l'homme. *Med Sci* 1997 ; 13 : 1342-6.
- White K, Grether ME, Abrams JM, Young L, Farrell K, Steller H. Genetic control of programmed cell death in *Drosophila*. *Science* 1994 ; 264 : 677-83.
- Christich A, Kauppila S, Chen P, Sogame N, Ho SI, Abrams JM. The damage-responsive *Drosophila* gene *sickle* encodes a novel IAP binding protein similar to but distinct from *reaper*, *grim* and *hid*. *Curr Biol* 2002 ; 12 : 137-40.
- Hay BA, Wassarman DA, Rubin GM. *Drosophila* homologs of baculovirus inhibitor of apoptosis proteins function to block cell death. *Cell* 1995 ; 83 : 1253-62.
- McCarthy JV, Dixit VM. Apoptosis induced by *Drosophila reaper* and *grim* in a human system. Attenuation by inhibitor of apoptosis proteins (IAPs). *J Biol Chem* 1998 ; 273 : 24009-15.

## SUMMARY

### Apoptosis in *Drosophila*: Conservation and originality

It is now established that the genes involved in the execution of programmed cell death by apoptosis are conserved throughout evolution. However, the control of commitment to apoptosis exhibits some differences between organisms. In *C. elegans*, genetic studies have led to the identification of the *ced* genes (cell death) *ced-3* and *ced-4* that are essential to trigger cell death and *ced-9* that antagonizes the activities of *ced-3* and *ced-4*. CED-3 is a caspase (cysteiny aspartase) and CED-9 is homologous to proteins of the Bcl-2 family. In mammals, regulation of apoptosis by the *bcl-2* family genes is more complex and most data suggest that this family controls caspase activation by regulating mitochondrial membrane permeability. In *Drosophila*, the genetic approach has resulted in the discovery of new apoptosis regulators encoded by genes located on the 75C region of the third chromosome. The products of these genes (RPR, HID, GRIM and SICKLE) act through binding to IAPs (Inhibitors of Apoptosis Proteins), which prevents inhibition of caspase activation. Their action on IAPs is similar to that of mammalian Smac/diablo and Omi/HtrA2 but, unlike these, they act upstream of mitochondria. Finally, a homologue of the p53 protein, which is involved in DNA damage-induced apoptosis, has also been identified in *Drosophila*. In this paper, we review the regulation of apoptosis in *Drosophila*, and we discuss the extent to which the data obtained in this organism can be transposed to mammals. ♦

## REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Jean-Luc Vayssière pour sa lecture critique du manuscrit. Nos travaux bénéficient du soutien de la LCC (Comité des Yvelines) et de l'ARC (contrat 4480).

- Goyal L, McCall K, Agapite J, Hartwig E, Steller H. Induction of apoptosis by *Drosophila reaper*, *hid* and *grim* through inhibition of IAP function. *EMBO J* 2000 ; 19 : 589-97.
- Juin P, Vallette F. Modifications de la perméabilité membranaire mitochondriale induite au cours de l'apoptose : ouverture ou rupture ? *Med Sci* 2000 ; 16 : 261-4.
- Haouzi D, Kroemer G. Les mitochondries : organes cibles du suicide cellulaire, exécutrices de la cytothanatose. *Med Sci* 2001 ; 17 : 225-9.
- Evans EK, Kuwana T, Strum SL, Smith JJ, Newmeyer DD, Kornbluth S. Reaper-induced apoptosis in a vertebrate system. *EMBO J* 1997 ; 16 : 7372-81.
- Thress K, Evans EK, Kornbluth S. Reaper-induced dissociation of a Scythe-sequestered cytochrome c-releasing activity. *EMBO J* 1999 ; 18 : 5486-93.
- Kanuka H, Sawamoto K, Inohara N, Matsuno K, Okano H, Miura M. Control of the cell death pathway by Dapaf-1, a *Drosophila* Apaf-1/Ced-4-related caspase activator. *Mol Cell* 1999 ; 4 : 757-69.

14. Varkey J, Chen P, Jemmerson R, Abrams JM. Altered cytochrome c display precedes apoptotic cell death in *Drosophila*. *J Cell Biol* 1999 ; 144 : 701-10.
15. Brun S, Rincheval V, Gaumer S, Mignotte B, Guénel I. *rpr* and *bax* initiate two different apoptotic pathways affecting mitochondria and antagonized by *bcl-2* in *Drosophila*. *Oncogene* 2002 (sous presse).
16. Zhou I, Song Z, Tittel J, Steller H. HAC-1, a *Drosophila* homolog of Apaf-1 and Ced-4, functions in developmental and radiation-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 1999 ; 4 : 745-55.
17. Rodriguez A, Oliver H, Zou H, Chen P, Wang X, Abrams JM. Dark is a *Drosophila* homologue of Apaf-1/CED-4 and functions in an evolutionarily conserved death pathway. *Nat Cell Biol* 1999 ; 1 : 272-9.
18. Brachmann CB, Jassim OW, Wachsmuth BD, Cagan RL. The *Drosophila* *bcl-2* family member dBorg-1 functions in the apoptotic response to UV-irradiation. *Curr Biol* 2000 ; 10 : 547-50.
19. Zhang H, Huang Q, Ke N, et al. *Drosophila* pro-apoptotic Bcl-2/Bax homologue reveals evolutionary conservation of cell death mechanisms. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 27303-6.
20. Colussi PA, Quinn LM, Huang DC, et al. Debcl, a proapoptotic Bcl-2 homologue, is a component of the *Drosophila melanogaster* cell death machinery. *J Cell Biol* 2000 ; 148 : 703-14.
21. Igaki T, Kanuka H, Inohara N, et al. Drob-1, a *Drosophila* member of the bcl-2/CED-9 family that promotes cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 662-7.
22. Brodsky MH, Nordstrom W, Tsang G, Kwan E, Rubin GM, Abrams JM. *Drosophila* p53 binds a damage response element at the *reaper* locus. *Cell* 2000 ; 101 : 103-13.
23. Ollmann M, Young LM, Di Como CJ, et al. *Drosophila* p53 is a structural and functional homolog of the tumor suppressor p53. *Cell* 2000 ; 101 : 91-101.
24. Peterson C, Carney GE, Taylor BJ, White K. *reaper* is required for neuroblast apoptosis during *Drosophila* development. *Development* 2002 ; 129 : 1467-76.
25. Derry WB, Putzke AP, Rothman JH. *Caenorhabditis elegans* p53: role in apoptosis, meiosis, and stress resistance. *Science* 2001 ; 294 : 591-5.
26. Schumacher B, Hofmann K, Boulton S, Gartner A. The *C. elegans* homolog of the p53 tumor suppressor is required for DNA damage-induced apoptosis. *Curr Biol* 2001 ; 11 : 1722-7.
27. Hu S, Yang X. dFADD, a novel death domain-containing adapter protein for the *Drosophila* caspase DREDD. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 30761-4.
28. Ekert P, Silke J, Hawkins C, Verhagen A, Vaux D. Diablo promotes apoptosis by removing miha/xiap from processed caspase 9. *J Cell Biol* 2001 ; 152 : 483-90.
29. Hawkins CJ, Yoo SJ, Peterson EP, Wang SL, Vernoooy SY, Hay BA. The *Drosophila* caspase DRONC cleaves following glutamate or aspartate and is regulated by DIAP1, HID, and GRIM. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 27084-93.
30. Sperandio S, de Belle I, Bredesen DE. An alternative, nonapoptotic form of programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 14376-81.
31. Gaumer S, Guénel I, Brun S, Théodore L, Mignotte B. Bcl-2 and Bax mammalian regulators of apoptosis are functional in *Drosophila*. *Cell Death Differ* 2000 ; 7 : 804-14.

---

**TIRÉS À PART**  
B. Mignotte

**PUB**