

Du duel au pluriel : réflexions sur les protéines régulatrices d'apoptose de la famille BCL-2 et sur la mort cellulaire

Abdel Aouacheria^{1,2}

¹ LBMC – Laboratoire de Biologie Moléculaire de la Cellule, École Normale Supérieure de Lyon, UMR 5239, CNRS, Université Lyon 1, HCL, 46 Allée d'Italie, 69364 Lyon Cedex 07, France

² ISEM – Institut des Sciences de l'Évolution de Montpellier, UMR 5554, Université de Montpellier, CNRS, IRD, EPHE, Place Eugène Bataillon, 34095 Montpellier, France

Auteur correspondant : Abdel Aouacheria, aouacheria.abdel@gmail.com ; abdel.aouacheria@umontpellier.fr

Reçu 19 septembre 2015

Résumé – La mort est souvent perçue comme la négation de la vie, la vie comme l'antithèse de la mort. La biologie, par l'étude de la mort cellulaire, a permis de transcender ce manichéisme. La mort n'apparaît plus comme extérieure à la vie, mais comme un processus tangible, à l'œuvre dans le vivant. Si la mort cellulaire peut être créatrice, son dysfonctionnement peut aussi être la cause de pathologies mortelles (cancer). Ce discours biologique peut-il vraiment être étendu pour raisonner, en général, sur les relations entre la vie et la mort ? N'est-il pas essentiellement métaphorique ? Ne sommes-nous pas en train de jouer sur les différents sens du mot « mort », en prenant le risque de vitaliser la mort ? Dans cet article, nous décrirons comment le champ disciplinaire de la mort cellulaire s'est construit autour d'une série de dichotomies, répétant l'opposition originelle entre vie et mort. Au travers de l'exemple des protéines de la famille de BCL-2, notre propos sera d'esquisser une voie pour sortir de ce dualisme, en s'appuyant sur les notions de multiplicité, de complexité, de diversité, d'histoire(s) évolutive(s) et de contingence.

Mots clés : Mort cellulaire / apoptose / famille BCL-2 / évolution moléculaire / dualisme

Abstract – From dualism to multiplicity: seeing BCL-2 family proteins and cell death with new eyes.

The concept of cell death has many links to the concept of death itself, defined as the opposite of life. Achievements obtained through research on apoptosis have apparently allowed us to transcend this Manichean view. Death is no longer outside, but rather inside living systems, as a constitutive force at work within the living matter. Whereas the death of cells can be positive and breed “creation” (*e.g.* during morphogenesis), its dysregulation can also cause or contribute to fatal diseases including cancer. It is tempting to apply this biological discourse to illuminate the relations between life and death, taken in general terms, but does this generalization actually hold? Is this discourse not essentially a metaphor? If cell death is considered as a vital aspect of various biological processes, then are we not faced with some vitalistic conception of death? Are there one or more meanings to the word “death”? Does the power to self-destruct act in opposition to other key features of living entities, or rather in juxtaposition to them? In this article, we first describe how the field of cell death has been developed on the basis of perceived and built dichotomies, mirroring the original opposition between life and death. We detail the limitations of the current paradigm of apoptosis regulation by BCL-2 family proteins, which nicely illustrate the problem of binary thinking in biology. Last, we try to show a way out of this dualistic matrix, by drawing on the notions of multiplicity, complexity, diversity, evolution and contingency.

Key words: Cell death / apoptosis / BCL-2 family / molecular evolution / dualism

« *Le passage des disciplines spécialisées vers la philosophie est partout en même temps passage de la pensée inconsciemment dialectique à la pensée qui assume sa dialectique.* »¹

Le concept de mort cellulaire entretient de nombreux liens avec le concept de mort lui-même, pris par opposition à la « vie », au vivant. La mort est souvent perçue comme la négation de la vie, la vie comme l'antithèse de la mort. La biologie contemporaine, par l'étude de la mort cellulaire, a apparemment permis de transcender ce manichéisme. La mort n'apparaît plus comme extérieure à la vie, mais comme un processus tangible, à l'œuvre dans le vivant. Si la mort peut être positive, « créatrice », son dysfonctionnement peut aussi être la cause de pathologies mortelles (comme le cancer). Mais ce discours biologique peut-il vraiment être étendu pour raisonner, en général, sur les relations entre la vie et la mort ? Si la mort cellulaire est un processus nécessaire au vivant, tout discours biologique sur la mort n'est-il pas voué à être métaphorique ? S'inspirer de faits biologiques pour penser la mort ne revient-il pas à vitaliser la mort ? Y-a-t-il une ou des morts ? La faculté d'autodestruction du vivant est-elle opposée ou juxtaposée aux autres pouvoirs du vivant ? Dans cet article, nous décrirons d'abord, par une approche historico-scientifique, comment le champ disciplinaire de la mort cellulaire s'est bâti sur l'omniprésence de dichotomies perçues et construites à divers niveaux, reflétant l'opposition originelle vie-mort. Nous pointerons plus particulièrement certaines limitations du paradigme actuel de régulation de l'apoptose par les protéines de la famille BCL-2, qui fournissent un bon modèle d'étude de la pensée dichotomique appliquée à une question biologique. Ce travail sera l'occasion de réfléchir à des pistes pour sortir de la conception dualiste, par le biais d'une approche consistant à reconnaître le multiple et le complexe, ainsi que la dimension historique et contingente du vivant.

1 Le dualisme dans l'étude de l'apoptose

L'apparition du concept de mort cellulaire (résumée dans Vaux, 2002 ; Curtin & Cotter, 2003 ; Maghsoudi *et al.*, 2012 ; voir aussi Cherlonneix, 2007) suit de près la découverte des cellules elles-mêmes, liée à la mise au point de microscopes permettant d'observer la structure fine des tissus. Au XIX^e siècle, l'histologiste allemand Carl Vogt notait le premier (dans un manuscrit publié en 1842²) la dégénérescence régulière des

tissus formant la queue du têtard. Vogt remarqua que des cellules avaient l'air de disparaître en même temps que la queue lors de la métamorphose de la grenouille. De manière remarquable, ce naturaliste prend soin de situer sa découverte en continuité avec la théorie cellulaire, qui avait été formulée seulement trois années auparavant par Schleiden et Schwann. Carl Vogt s'est peut-être dit qu'il était logique, si un être vivant pouvait mourir, qu'une cellule puisse également mourir. Ainsi, la mort cellulaire a dès le départ été conceptualisée comme étant un miroir de la « vie » cellulaire, formant un premier *axe de symétrie vie-mort*.

Un peu plus tard (en 1858), Rudolph Virchow, un cytologiste, observait la mort de cellules individuelles chez des patients atteints de phthisie (une forme de tuberculose), et employa les termes d'atrophie, de nécrose et de nécrobiose (qu'on assimilera plus tard à l'apoptose). En 1885, l'anatomiste Walther Flemming proposait des descriptions plus précises de ces événements de mort, et en particulier de la « chromatolyse » qu'il observe dans les follicules ovariens en cours de régression. Flemming recense sans le savoir et avant l'heure une grande partie des manifestations morphologiques de l'apoptose (redécouvertes et formellement cataloguées quasiment un siècle plus tard). Bien que l'on trouve quelques mentions isolées et sporadiques au début du XX^e siècle, ces premières descriptions d'événements de mort cellulaire durent attendre la deuxième moitié du XX^e siècle avant d'être reprises et étendues, pour conduire à la notion de mort cellulaire « programmée ». La communauté scientifique de l'époque avait sans doute du mal à s'intéresser à un phénomène dont on ne comprenait pas très bien ce qu'il avait à faire avec la biologie (la science de la « vie »). Le fait que les cellules vivantes aient la faculté paradoxale de mourir est une notion contre-intuitive, d'autant plus lorsque cette mort s'apparente à une *auto*-destruction, et l'on préférerait voir la mort cellulaire comme un phénomène marginal, un accident, ou une force contraire à la vie³. La mort cellulaire ne sortira pas vraiment de cet oubli relatif jusqu'à ce qu'un biologiste du développement allemand, Alfred Glücksmann, rédige en 1951 une revue dans laquelle il compile une grande partie de la littérature sur la mort cellulaire observée au

¹ Jonas Cohn (1993). *Théorie de la dialectique : doctrine des formes philosophiques*, L'Age d'Homme, p. 123.

² Vogt C (1842). *Untersuchungen über die Entwicklungsgeschichte der Geburtshelferkroete (Alytes obstetricans)*. Jent und Gassmann, Solothurn.

³ Cette vision d'une mort extérieure à la vie a connu un ancrage fort jusqu'à la deuxième moitié du XX^e siècle, comme en attestent les mots de Descartes (« rien ne se porte par l'instinct de sa nature, *ex natura sua ferri*, à son contraire, ou à la destruction de soi-même », Descartes, *Principes de la Philosophie*), puis ceux de Bichat (« La vie est la somme totale des fonctions qui résistent à la mort », Xavier Bichat, *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*) et August Weismann (« La mort n'est pas un attribut essentiel de la substance vivante... » *La vie et la mort*).

cours du développement des vertébrés (Glucksmann, 1951). Glucksmann suggère que ces événements de mort cellulaire, se produisant aux mêmes moments et aux mêmes endroits au cours du développement, et dont la survenue semble donc stéréotypée, pourraient jouer un rôle important au cours de l'embryogenèse et du développement. Quelques années plus tard, en 1964, les américains Richard Lockshin et Carroll Williams qualifient cette mort cellulaire développementale (qu'ils étudient dans des larves d'insecte) de mort cellulaire « programmée »^{4,5}.

Le terme d'apoptose apparaît pour la première fois en 1972 (Kerr *et al.*, 1972) pour qualifier un type de mort cellulaire au cours de laquelle les cellules se désintègrent en « corps apoptotiques » (correspondant à des débris cytoplasmiques et nucléaires entourés de membrane plasmique). John Kerr, Andrew Wyllie et Alistair Currie choisissent ce mot issu du grec ancien car ce dernier fait référence à la chute des feuilles en automne, un processus actif et dont le déroulement est programmé et rapide, comme le processus de mort qu'ils viennent de décrire dans leurs travaux. On notera que ce terme d'apoptose avait déjà été utilisé par Hippocrate quatre siècles avant J.-C. (dans son traité des *Instruments de réduction*) pour faire référence à la décomposition post-mortem des corps (cette réutilisation⁶ *a priori* involontaire du mot « apoptose » est comme un écho ironique à la redécouverte récurrente de la mort cellulaire depuis les travaux de Carl Vogt). Cette forme de mort apoptotique est différente de la nécrose, comprise à l'époque comme une mort cellulaire accidentelle, déclenchée par

une agression extérieure, physique ou chimique. Cette dichotomie entre apoptose, une forme de suicide cellulaire programmée, et nécrose⁷, une mort provoquée par endommagement, a imprégné pendant de nombreuses années le champ disciplinaire de la mort cellulaire. À une mort initiée « du dehors » s'opposait une mort initiée « du dedans ».

L'apoptose est un processus physiologique assurant l'élimination des cellules âgées, dysfonctionnelles, ou qui ne sont plus nécessaires, comme au cours du développement embryonnaire et fœtal. L'apoptose permet ainsi la disparition des cellules interdigitales présentes au niveau des pattes de la plupart des mammifères, ou des mains et des pieds chez l'humain, ce qui permet la formation de doigts et d'orteils individualisés. Cet exemple illustre bien le rôle joué par l'apoptose dans la sculpture des organes et des tissus, cette notion d'apoptose morphogénétique, de mort « créatrice »⁸, ayant été popularisée par Jean-Claude Ameisen à la fin du siècle dernier⁹. L'apoptose joue également un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie tissulaire, dans la réponse immunitaire, et des altérations de ce suicide cellulaire peuvent provoquer ou être le signe de graves dérèglements au niveau de l'organisme. Un excès d'apoptose a ainsi été associé à certaines maladies dégénératives, tandis que l'immense majorité des cellules tumorales

⁴ On notera que la notion de « programme » est ambiguë car elle peut aussi bien se référer au caractère stéréotypé de la mort cellulaire développementale qu'à l'existence d'une programmation génétique impliquée à la fois dans la mort développementale et dans celle provoquée par le stress. Certains chercheurs préfèrent l'appellation, que nous reprenons ici à divers endroits, de « mort cellulaire active » (Nedelcu, A.M., Driscoll, W.W., Durand, P.M., Herron, M.D., and Rashidi, A., 2011. On the paradigm of altruistic suicide in the unicellular world. *Evolution; Int J Org Evol*, 65, 3–20.) pour qualifier tout type de mort génétiquement commandée.

⁵ Cette *mort cellulaire programmée développementale* est souvent distinguée de la *mort cellulaire induite par le stress* (comme l'exposition aux radiations ultraviolettes, ou la privation en facteurs trophiques), formant ainsi une dichotomie supplémentaire.

⁶ On peut aussi déceler une mention indirecte à l'idée d'apoptose dans L'Iliade (~800 av. J.-C.) : « La génération des hommes est semblable à celle des feuilles. Le vent répand les feuilles sur la terre, et la forêt germe et en produit de nouvelles, et le temps du printemps arrive. C'est ainsi que la génération des hommes naît et s'éteint. » *L'Iliade, Chant 6*.

⁷ La nécrose a également pu être définie par la négative (selon le principe du tiers exclu), comme une mort cellulaire de « type 3 », à la fois non apoptotique mais également non autophagique, la mort autophagique (mort cellulaire de type 2) se distinguant de l'apoptose (mort cellulaire de type 1) par une vacuolisation massive du cytoplasme (Schweichel, J.U., and Merker, H.J., 1973. The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology*, 7, 253–266).

⁸ Cette notion de « mort créatrice », à comprendre comme un processus capable d'orchestrer l'absence, fait écho à la « soustraction créatrice » de Deleuze et Guattari (Gilles Deleuze et Félix Guattari, 1980. *Mille plateaux : Capitalisme et schizophrénie, Postulats de la linguistique*. Les Editions de Minuit, p. 125). Il est intéressant de noter que cette soustraction opérée par la mort cellulaire programmée modèle tout autant la forme des tissus dans des circonstances physiologiques (comme dans l'exemple emblématique du membre de vertébré en développement, avec la mort des cellules interdigitales conduisant à la formation des doigts) que dans des conditions pathologiques : certaines données récentes suggèrent en effet que dans le tissu cancéreux l'induction de l'apoptose laisserait des espaces vacants que viendraient alors combler les cellules tumorales qui prolifèrent le plus rapidement, correspondant vraisemblablement aux clones les plus agressifs (pour revue voir Labi, V., and Erlacher, M., 2015. How cell death shapes cancer. *Cell, Death Dis*, 6, e1675).

⁹ Jean-Claude Ameisen (1999). *La Sculpture du Vivant. Le suicide cellulaire ou la mort créatrice*, Éditions du Seuil.

présentent des défauts d'engagement de l'apoptose (Hanahan & Weinberg, 2011). De ce fait, les tissus normaux ont souvent été décrits comme le siège d'un équilibre entre événements d'apoptose d'une part, et de divisions cellulaires d'autre part, cet équilibre étant rompu au profit de la prolifération dans les tissus cancéreux. Cette vue, classiquement illustrée sous la forme d'une balance en équilibre ou en déséquilibre, donne lieu à un troisième niveau de séparation, entre *apoptose* et *prolifération*. La mort des cellules, c'est-à-dire l'arrêt de leur prolifération suivie de leur destruction, est dépeinte comme étant le contraire de la vie des cellules, représentée par la division et la croissance cellulaire¹⁰.

Au niveau cellulaire, deux grandes voies d'induction de l'apoptose ont été décrites chez les vertébrés : l'une impliquant la mitochondrie, appelée voie intrinsèque, et l'autre reposant sur l'activation de récepteurs dits de mort, appartenant à la famille du facteur de nécrose des tumeurs (TNF) (Riedl & Salvesen, 2007; Tait & Green, 2010; Czabotar *et al.*, 2014). Alors que la voie intrinsèque peut être activée dans quasiment toutes les cellules de l'organisme et par de nombreux stimuli, tels que des dommages à l'ADN ou une privation en facteurs trophiques, la voie extrinsèque est principalement impliquée dans l'élimination des cellules potentiellement dangereuses, notamment les lymphocytes auto-réactifs. L'apoptose connaît donc un niveau supplémentaire de clivage, entre *voie extrinsèque* et *voie intrinsèque* (Figure 1).

Au plan mécanistique, l'apoptose est traditionnellement découpée en deux grandes étapes, l'une *réversible* et l'autre *irréversible*. La phase réversible est subdivisée en une *phase dite d'initiation*, déclenchée par des stimuli cytotoxiques, et une *phase de contrôle* (ou de décision). La phase irréversible se compose quant à elle d'une *phase d'exécution* (correspondant à la dégradation des constituants cellulaires) et d'une *phase d'élimination* (phagocytose des débris cellulaires). L'étape de contrôle fait intervenir plusieurs régulateurs agissant de concert soit pour freiner soit au contraire pour faciliter le passage d'un point de non retour. Dans la voie intrinsèque d'apoptose, ce point critique correspond à la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe, qui provoque la sortie au niveau du cytosol de facteurs « apoptogènes », c'est-à-dire capables de mettre en œuvre la

cascade d'événements conduisant au démantèlement cellulaire.

Le facteur mitochondrial apoptogène le plus connu n'est autre que le cytochrome c, un transporteur de la chaîne respiratoire. Cette protéine très conservée au plan de l'évolution est séquestrée au niveau de l'espace inter-membranaire mitochondrial dans les cellules vivantes, et se trouve libérée au niveau du cytosol dans les cellules induites à mourir. Une fois dans le cytosol, le cytochrome c active des protéases de mort connues sous le nom de caspases, dont la fonction est de cliver un ensemble de substrats protéiques indispensables pour certains à la survie cellulaire. On notera cependant que l'apoptose peut parfois s'accomplir sans activation des caspases, ce qui a amené à distinguer deux formes d'apoptose : *dépendante* et *indépendante des caspases*. D'autres facteurs apoptogènes (comme l'endonucléase G ou la protéine Smac/Diablo) ont été identifiés à la suite du cytochrome c, et ces découvertes ont conduit à se représenter la mitochondrie comme une sorte de « boîte de Pandore » dont l'ouverture provoque le suicide cellulaire (Zamzami & Kroemer, 2001). Le cytochrome c constitue à la fois un transporteur vital d'électrons et l'une des molécules les plus cytotoxiques présentes dans les cellules animales, du fait qu'elle initie la phase exécutrice de l'apoptose. À l'instar du cytochrome c, la mitochondrie est un organite à deux faces, comme Janus, le Dieu romain des portes : en même temps un poumon cellulaire, une centrale énergétique (de par son rôle dans la production d'ATP) et une gélule déversant des « poisons cellulaires » lorsque son enveloppe (sa membrane externe) est rompue. Le processus de perméabilisation de la membrane mitochondriale externe permet donc de dégager une opposition entre « intérieur » et « extérieur » de la mitochondrie.

Cette idée que cytochrome c et mitochondries seraient en quelque sorte les « Dr Jekyll et Mr Hyde » de la cellule s'est développée parallèlement à l'identification des régulateurs impliqués dans le contrôle de la voie mitochondriale d'apoptose : les protéines de la famille de l'oncogène *bcl-2*. Le gène *bcl-2* a été découvert à un site de translocation chromosomique fréquemment retrouvé dans les lymphomes folliculaires à cellules B. Son mécanisme d'action était atypique pour un oncogène, car l'expression de la protéine BCL-2 favorise la survie des cellules au lieu de stimuler leur prolifération. Plus tard, il a été montré que cet oncogène anti-apoptotique agissait au niveau mitochondrial, une autre première pour l'époque. Quelques années après la caractérisation initiale de BCL-2, un aréopage de protéines présentant des similarités au niveau de leur séquence d'acides aminés a progressivement été identifié. En plus de présenter des similitudes structurales avec BCL-2, ces protéines étaient elles aussi capables de moduler

¹⁰ De façon symptomatique, on peut lire dans la publication originale par Kerr et coll. la phrase suivante : « The term apoptosis is proposed for a hitherto little recognized mechanism of controlled cell deletion, which appears to play a complementary but opposite role to mitosis in the regulation of animal cell populations » (Kerr, J.F., Wyllie, A.H., and Currie, A.R., 1972. Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Brit J Cancer*, 26, 239–257)

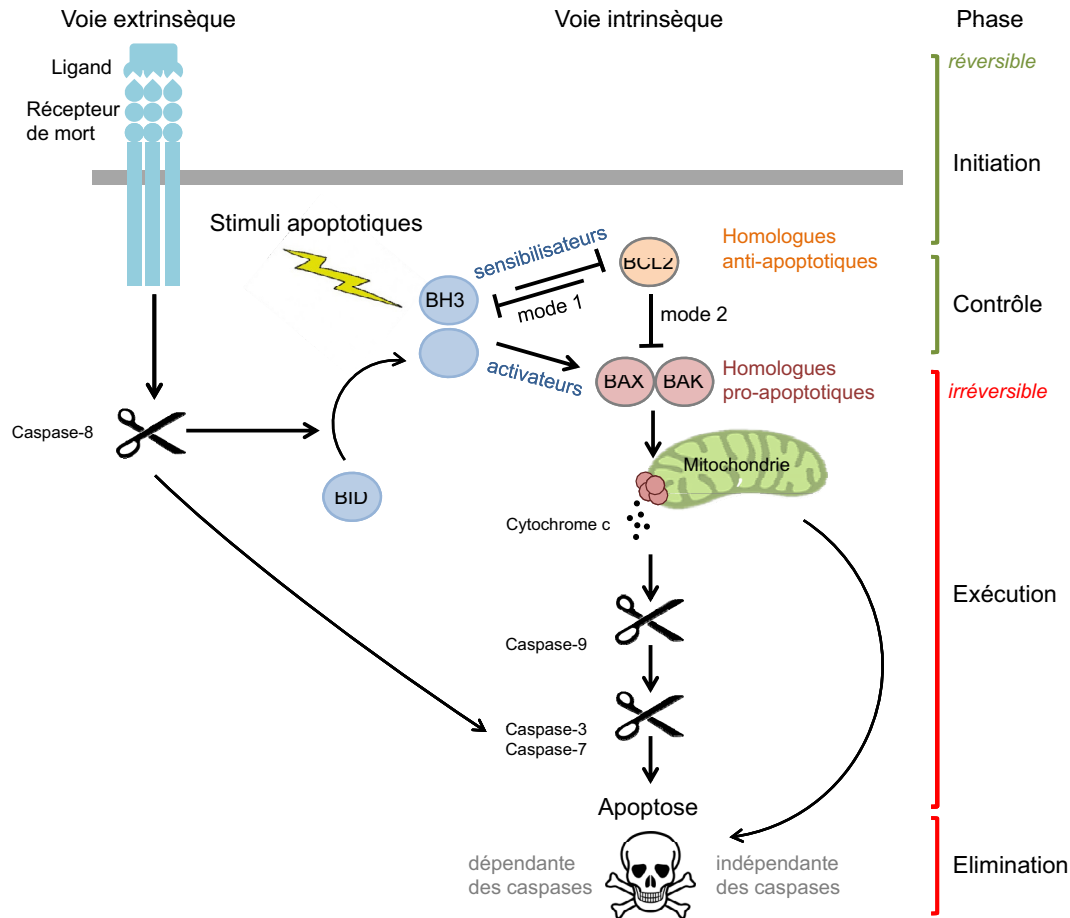


Fig. 1. Les voies d'activation de l'apoptose. Il existe deux voies majeures dans la signalisation apoptotique. La voie intrinsèque, également dite des récepteurs de mort (à gauche) est initiée par la fixation de ligands (comme Fas ligand ou le $\text{TNF-}\alpha$) sur leurs récepteurs (Fas ou TNF-R), ce qui déclenche l'activation de protéases baptisées caspases (caspase-8, initiateur, et caspase-3, effectrice) clivant leurs substrats au niveau d'un résidu aspartate. La voie mitochondriale (à droite) est initiée par divers signaux (dommages à l'ADN, carence en facteurs trophiques, hypoxie, irradiation, etc.) et aboutit à une modification de la perméabilité de la membrane externe des mitochondries. Les protéines de la famille BCL-2, selon qu'elles sont pro- (BAX/BAK et membres BH3-only) ou anti-apoptotiques (ex : BCL-2/BCL-xL), régulent positivement ou négativement la perméabilisation mitochondriale et la libération de facteurs apoptogènes, tel que le cytochrome c qui provoque l'activation des caspases (caspase-9, initiateur et caspases effectrices). L'activité des caspases aboutit au clivage de nombreux substrats cellulaires en parallèle. La protéine BID, dont le clivage par la caspase-8 libère la forme active tBID, constitue un relais entre les deux voies d'apoptose. Se rapporter au texte pour les autres détails (activateurs/sensibilisateurs, mode 1/2, phases du processus apoptotiques, apoptose indépendante des caspases).

la survie des cellules, donnant naissance à la « famille BCL-2 ». Étonnamment, certaines d'entre elles, comme la protéine BAX, se sont avérées avoir une fonction opposée à celle de BCL-2 : leur expression provoque l'apoptose au lieu de l'inhiber. La famille de BCL-2 a donc été divisée en deux clans opposés, dans lesquels ont été systématiquement catalogués, après des études fonctionnelles, les différents homologues découverts (on en compte aujourd'hui plus d'une dizaine, voir Aouacheria *et al.*, 2013). Un modèle dit du « rhéostat », formalisé en 1993 par Stanley Korsmeyer

(Korsmeyer *et al.*, 1993), a rapidement vu le jour, stipulant que l'entrée d'une cellule en apoptose serait conditionnée par l'abondance relative entre *membres anti-apoptotiques* (comme BCL-2) et *membres pro-apoptotiques* (tel que BAX) de la famille BCL-2. Les modèles les plus récents de régulation de l'apoptose par les protéines de la famille BCL-2 posent tous que la protéine pro-apoptotique BAX (ainsi que BAK, son homologue le plus proche) formerait des pores au niveau des membranes mitochondriales externes, laissant filtrer le cytochrome c, et que les protéines

Protéines multidomaines

Homologues cellulaires:

. anti-apoptotiques:

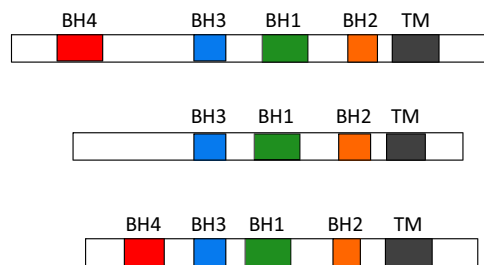
BCL-2, BCL-xL, MCL-1, BFL-1/A1, BCL2L10

. pro-apoptotiques:

BAX, BAK, BOK

Homologues viraux (anti-apoptotiques):

BHRF1, ORF16, E1B19K, M11



Protéines « BH3-only »

Protéines pro-apoptotiques à BH3 seulement:

. Activatrices: tBID, BIM, PUMA

. Sensibilisatrices: BAD, NOXA, BIK, HRK, BMF

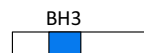


Fig. 2. Classification traditionnelle des protéines de la famille BCL-2. Les membres de cette famille sont définis par deux critères, l'un fonctionnel (activité anti- ou pro-apoptotique), et l'autre topologique, correspondant à la présence de un à quatre motifs d'homologie à BCL-2 appelés « boîtes BH » (de BH1 à BH4 dans l'ordre de leur découverte). Ces protéines sont ainsi réparties en 2 sous-groupes dont le premier englobe les protéines *multidomaines* (ou « à multi-BH ») qui peuvent être soit anti- soit pro-apoptotiques. On considère généralement que les protéines anti-apoptotiques possèdent les 4 motifs BH alors que les protéines pro-apoptotiques seraient dépourvues du motif BH4, bien que la présence de ce motif mal défini ne soit pas réellement discriminant (Aouacheria *et al.*, 2013). Un certain nombre d'homologues viraux de BCL-2 ont été découverts, tous anti-apoptotiques. La plupart des homologues de BCL-2 ont un segment C-terminal transmembranaire permettant leur ancrage au niveau des membranes intracellulaires, notamment mitochondriales. La seconde sous-famille regroupe les membres BH3-only, qui forment un conglomerat de protéines pro-apoptotiques ne comportant comme leur nom l'indique que le court motif BH3. Cette sous-famille est subdivisée en deux groupes de membres : les sensibilisateurs qui neutralisent les protéines de survie de la famille BCL-2, et les activateurs qui activent directement les protéines pro-apoptotiques BAX et BAK. On notera que certaines protéines ne trouvent pas leur place dans cette classification (comme par exemple la protéine BCL2L12 qui possède uniquement le motif BH2, ou BCL2L15 qui comporte les motifs BH3 et BH2).

anti-apoptotiques de type BCL-2 fonctionneraient en empêchant la formation de tels pores et la sortie mitochondriale du cytochrome c.

Dans la classification traditionnelle (Hardwick & Youle, 2009; Czabotar *et al.*, 2014; Moldoveanu *et al.*, 2014), les protéines de la famille BCL-2 sont caractérisées par la présence d'un à quatre « domaines d'homologie » à BCL-2 (BH1 à BH4, pour *Bcl-2 Homology*) (Figure 2). La distribution de ces domaines a conduit à distinguer deux sous-familles : une sous-famille de protéines « *multidomaines* » ou « à multi-BH », comme BCL-2 (qui contient les 4 motifs) et BAX (qui les contiendrait tous à l'exception du motif BH4), et une sous-famille de molécules pro-apoptotiques dites « à BH3 seulement », parce qu'elles contiennent seulement le motif BH3. Puis les résultats d'expériences de biochimie et de biologie cellulaire ont fait que ces protéines à BH3 ont elles-mêmes été réparties en deux groupes selon leur mode d'action : les protéines à BH3 seulement dites *sensibilisatrices* (comme BAD ou NOXA) agiraient en neutralisant les protéines de survie de la famille BCL-2, alors que les

protéines à BH3 seulement dites *activatrices* (comme BIM et PUMA) induiraient l'apoptose en activant directement les protéines pro-apoptotiques BAX et BAK (Shamas-Din *et al.*, 2011; Happon *et al.*, 2012). Les sensibilisateurs viendraient interagir, *via* leur motif BH3, avec une poche hydrophobe située à la surface des homologues anti-apoptotiques de BCL-2, ce qui a pour effet de neutraliser leur fonction pro-survie. Comment les homologues anti-apoptotiques de BCL-2 exercent-ils cette fonction ? Un modèle récent invoque l'existence de deux modes : soit en séquestrant les protéines à BH3 seulement activatrices (« *mode 1* »), soit en liant leurs homologues pro-apoptotiques BAX et BAK (« *mode 2* ») (Llambi *et al.*, 2011).

2 Les limites des conceptions dualistes de la mort cellulaire

La présentation que nous venons d'effectuer montre que la vision dichotomique est à l'évidence l'une des caractéristiques les plus profondes du champ

Tableau 1. Oppositions binaires retrouvées dans le domaine de la mort cellulaire.

Éléments du couple d'opposition (A <i>versus</i> B)	
Vie (concept)	Mort (concept)
(Sur)vie cellulaire	Mort cellulaire
Mort cellulaire programmée développementale	Mort cellulaire induite par le stress
Mort cellulaire	Prolifération
Apoptose (mort cellulaire active)	Nécrose (mort cellulaire passive)
Voie apoptotique intrinsèque	Voie apoptotique extrinsèque
Phase réversible de l'apoptose	Phase irréversible de l'apoptose
Étape d'initiation (phase réversible)	Étape de contrôle (phase réversible)
Phase irréversible d'exécution	Phase irréversible d'élimination
Apoptose dépendante des caspases	Apoptose indépendante des caspases
Membrane mitochondriale externe intègre	Membrane mitochondriale externe perméabilisée
Rôle de la mitochondrie dans la production d'énergie	Rôle de la mitochondrie dans le contrôle de l'apoptose
Rôle du cytochrome c dans la production d'énergie	Rôle du cytochrome c dans la formation de l'apoptosome
Membres anti-apoptotiques de la famille BCL-2	Membres pro-apoptotiques de la famille BCL-2
Protéines de la famille BCL-2 à multi-domaines	Protéines de la famille BCL-2 à BH3 seulement
Protéines à BH3 seulement activatrices	Protéines à BH3 seulement sensibilisatrices
Action des protéines anti-apoptotiques de la famille BCL-2 <i>via</i> le mode 1	Action des protéines anti-apoptotiques de la famille BCL-2 <i>via</i> le mode 2

disciplinaire de l'apoptose (Tableau 1). Ces dichotomies, directement perçues (comme dans le cas de la dualité entre une cellule vivante et une cellule morte), ou attestées par des faits expérimentaux plus fournis (comme ceux ayant permis de démontrer les caractéristiques à la fois vitales et mortifères des mitochondries), ont servi à construire des modèles perpétuant eux-mêmes une vision duelle¹¹. Nous prendrons ici l'exemple de la régulation de l'apoptose par les protéines de la famille BCL-2 comme un cas d'espèce permettant de questionner et éventuellement de dépasser ce dualisme. Comme nous l'évoquerons plus bas, ce dualisme trouve sans doute ses racines dans les modalités-mêmes par lesquelles s'exerce notre conscience, en tant qu'observateurs, ou notre intellect en tant que théoriciens cherchant à fonder des paradigmes rendant compte de la « réalité » observée. Chacune des dichotomies listées dans la partie précédente sera réévaluée (en les prenant dans l'ordre inverse), pour déboucher sur l'opposition originelle entre vie et mort (qui sera abordée dans la partie suivante). En parcourant ce chemin, notre objectif est de montrer que l'interprétation des faits expérimentaux selon une

grille de lecture duelle peut conduire à des paradigmes utiles, au moins pour un temps, mais qu'il paraît ensuite opportun de remettre en perspective dans le but d'accéder à une connaissance plus profonde des phénomènes observés.

2.1 Cas des protéines de la famille BCL-2

Pour commencer, plusieurs travaux scientifiques ont mis à mal la séparation entre membres pro- et anti-apoptotiques de la famille BCL-2, généralement présentée comme nette et stable, et supposée conduire à des combats fratricides entre les deux factions de protéines. Il a ainsi été rapporté que la plupart des protéines de survie de la famille BCL-2 pouvaient être converties en facteurs de mort à la suite d'un clivage protéolytique. La protéine de survie BCL-2 se comporte en effet comme une molécule pro-apoptotique après qu'elle a été coupée par la caspase-3, l'une des protéases apoptotiques (Cheng *et al.*, 1997). De la même façon, BCL-X_L, MCL-1, CED-9 (le seul homologue de BCL-2 présent chez le ver *Caenorhabditis elegans*), ou encore BFL-1/A1 peuvent toutes se mettre à exercer des fonctions pro-apoptotiques après une coupure protéolytique (Xue & Horvitz, 1997; Clem *et al.*, 1998; Michels *et al.*, 2004; Kucharczak *et al.*, 2005). En plus de cette régulation post-traductionnelle, les gènes des membres anti-apoptotiques (tels que *bcl-x* ou *mcl-1*) peuvent produire des isoformes pro-apoptotiques par un phénomène d'épissage alternatif. L'expression des isoformes longues BCL-x_L et MCL-1_L protège de l'apoptose, alors que celle des isoformes courtes BCL-x_S et MCL-1_S la provoque

¹¹ On trouve cette idée d'une contagion des couples à partir d'un couple fondateur chez Claude Lévi-Strauss : « Car entre l'être et le non être, il n'appartient pas à l'homme de choisir. Un effort mental consubstantiel à son histoire, [...], lui impose d'assumer les deux évidences contradictoires dont le heurt met la pensée en branle et, pour neutraliser leur opposition, engendre une série illimitée d'autres distinctions binaires qui, sans jamais résoudre cette antinomie première, ne font, à des échelles de plus en plus réduites, que la reproduire et la perpétuer. » Claude Lévi-Strauss (1997). *Mythologiques 4 : L'homme nu*, Plon.

(Boise *et al.*, 1993; Bae *et al.*, 2000). Une situation analogue semble exister chez les membres pro-apoptotiques, dont la fonction peut être commutée vers un rôle protecteur sous certaines conditions ou dans certaines cellules. Ainsi, la protéine BAX a pu être décrite comme jouant un rôle protecteur vis-à-vis de l'apoptose induite par des virus dans certaines population de cellules neuronales (Lewis *et al.*, 1999). L'identification de la protéine BAK, dont la séquence est proche de BAX, a été publiée par trois équipes de recherche différentes dans le même numéro de la prestigieuse revue *Nature* en 1995 (Chittenden *et al.*, 1995; Farrow *et al.*, 1995; Kiefer *et al.*, 1995). Alors que deux équipes s'accordent pour attribuer un rôle majoritairement pro-apoptotique à BAK, l'un des articles rapporte que cette protéine peut également exercer une fonction anti-apoptotique dans certains types cellulaires (Kiefer *et al.*, 1995). Plusieurs autres membres de la famille (tels que BCL2L10 ou BOK) ont de la sorte pu être décrits comme étant soit pro-apoptotique soit anti-apoptotique au moment de leur caractérisation initiale (Inohara *et al.*, 1998; Song *et al.*, 1999; Aouacheria *et al.*, 2001; Ke *et al.*, 2001; Lee *et al.*, 2001; Zhang *et al.*, 2001) ou ultérieurement (comme Bcl-rambo/BCL2L13) (Jensen *et al.*, 2014). Ces exemples montrent que la scission entre membres pro- et anti-apoptotiques de la famille BCL-2 ne revêt pas un caractère définitif et absolu.

De façon surprenante, quatre ans après que la structure tridimensionnelle de la protéine de survie BCL-x_L a été résolue par cristallographie aux rayons X (Muchmore *et al.*, 1996), révélant une organisation semblable à celle de certaines toxines bactériennes formant des pores membranaires, la communauté découvrait que la protéine pro-apoptotique BAX partageait le même repliement tridimensionnel (Suzuki *et al.*, 2000). Avec la résolution des structures protéiques des autres membres de la famille, on s'est peu à peu rendu compte que virtuellement tous les homologues de BCL-2 possédaient une structure globulaire analogue, composée d'un paquet de six à neuf hélices- α (l'hélice- α est un motif de structure secondaire présent dans les protéines). Les membres pro- et anti-apoptotiques de la famille BCL-2 présentent donc une structure similaire, en dépit de leur fonction opposée. Les structures sont tellement similaires que les coordonnées atomiques des acides aminés de deux protéines homologues, prises au hasard dans la famille, peuvent dans la plupart des cas être superposées dans l'espace, y compris lorsque les protéines comparées (par exemple BCL-x_L et BID) se ressemblent peu au niveau de leur séquence et ont des fonctions antagonistes (Figure 3). Ces observations indiquent que l'asymétrie fonctionnelle entre membres pro- et anti-apoptotiques de la famille BCL-2 n'est pas visible au plan structural. On ne connaît toujours pas à ce jour

les déterminants moléculaires exacts à la base de la divergence fonctionnelle entre ces deux classes d'homologues, semblables par leur structure (Petros *et al.*, 2004) et par leur origine phylogénétique commune (Aouacheria *et al.*, 2005), même si différentes régions candidates ont été proposées (région BH4, hélices centrales d'insertion membranaire, ou plus récemment motif BH3) (Guillemin *et al.*, 2010; Bleicken *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2014).

Les différentes données contradictoires que nous avons présentées jusqu'ici peuvent être réconciliées en passant d'un schéma dualiste d'opposition entre protéines de survie et protéines de mort de la famille BCL-2 à une symbolique de type Yin et Yang, permettant de rendre compte de l'antisymétrie inhérente à ces deux groupes de protéines. Cette représentation permet d'illustrer le fait que les protéines des deux factions présentent des structures semblables tout en ayant généralement des fonctions opposées : les deux « gouttes » du symbole du Yin et du Yang ont des formes identiques, mais l'une est blanche et l'autre noire. La faculté qu'ont les représentants d'une faction de pouvoir être convertis en molécules dont le rôle pro- ou anti-apoptotique est inversé est retranscrite visuellement par les deux points, noir et blanc, présents dans chacune des gouttes. L'opération que nous venons de décrire revient à intégrer les contraires, ce qui correspond à une première porte de sortie du dualisme, le passage du deux vers l'un.

La deuxième approche pour sortir de la vision duelle, qui nous intéressera davantage, consiste à reconnaître le multiple, en passant cette fois-ci non pas du deux à l'un (qui correspond à une sorte d'amalgame simplificateur), mais du deux au trois, puis au quatre, etc. Dans le cas de la famille BCL-2, cette reconnaissance du *pluriel* est rendue possible à plusieurs niveaux.

Le premier niveau découle du constat initial que l'oncogène *bcl-2* régule négativement l'entrée des cellules en apoptose. Or, de nombreux résultats se sont accumulés au cours des années montrant que BCL-2, ainsi que plusieurs de ses homologues anti- et pro-apoptotiques, exercent d'autres fonctions physiologiques dans les cellules vivantes (c'est-à-dire dans les cellules non induites à mourir) (Hardwick & Soane, 2013). Certaines de ces fonctions ont été découvertes en étudiant les mécanismes apoptotiques, et d'autres en examinant l'activité des protéines de la famille BCL-2 dans des cellules saines en l'absence de tout stimulus apoptotique. La protéine BID, par exemple, en plus de jouer un rôle de connecteur entre les voies extrinsèque et intrinsèque d'apoptose (ce qui montre au passage le caractère réducteur de cette séparation), fonctionne dans la réponse aux dommages à l'ADN, et ce indépendamment de son rôle pro-apoptotique (Gross, 2006). Cet exemple est l'arbre

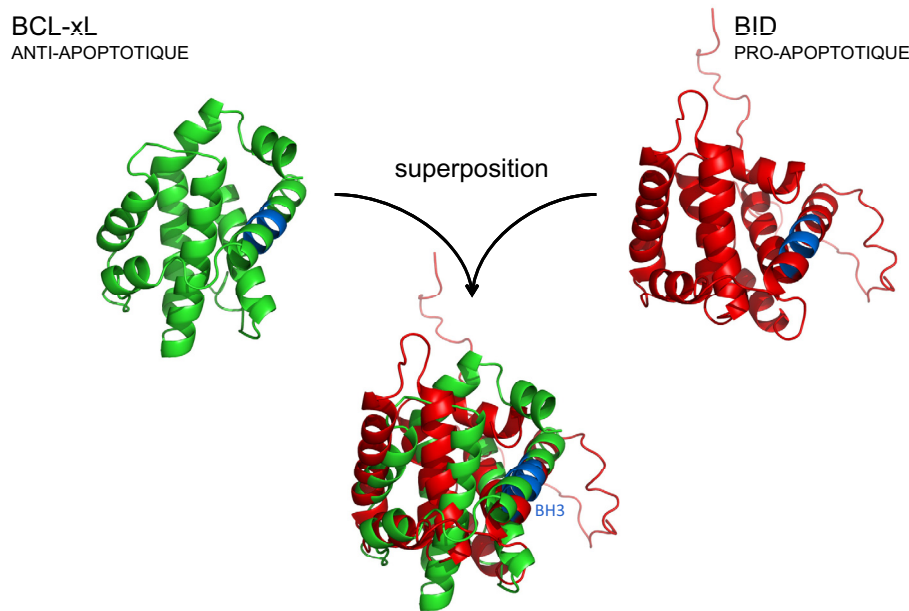


Fig. 3. Superposition des structures 3D de BCL-xL et de BID. Superposition des coordonnées atomiques de BCL-xL (code PDB : 1af3) et de BID (code PDB : 2bid) réalisée avec DALI Server. On notera que le score Z est de 7.6 et le RMSD de 3.4 Å (deux paramètres attestant d'une ressemblance significative dans l'organisation des deux protéines dans l'espace), alors que l'identité entre les séquences n'est que de 13%.

qui cache la forêt : la protéine BAX a été rapportée comme étant l'un des acteurs moléculaires contrôlant la dynamique mitochondriale (Karbowski *et al.*, 2006; Autret & Martin, 2009), et on sait depuis maintenant plus d'une décennie que la protéine BCL-2 régule les flux calciques intracellulaires (Pinton & Rizzuto, 2006), en plus d'affecter elle aussi le maintien de la stabilité du génome (Laulier & Lopez, 2012). La protéine de survie BCL-B/BCL2L10 contrôle quant à elle les mouvements mitochondriaux lors de la gastrulation chez le poisson-zèbre (Popgeorgiev *et al.*, 2011). De plus, les protéines anti- et pro-apoptotiques de la famille BCL-2 joueraient par ailleurs un rôle important dans la régulation de l'élimination des mitochondries par mitophagie (une forme d'autophagie sélective) (Hollville *et al.*, 2014; Murakawa *et al.*, 2015). Un variant spécifique de la protéine MCL-1, localisé au niveau de la matrice mitochondriale, module la respiration mitochondriale et l'assemblage de la chaîne de transfert d'électrons (Perciavalle *et al.*, 2012; Wang *et al.*, 2013). Les protéines BCL-2 et BCL-xL sont toutes deux capables de stimuler la respiration mitochondriale, la première en augmentant l'activité du complexe IV (Chen & Pervaiz, 2007), et la seconde en interagissant avec l'ATP synthase au niveau de la membrane mitochondriale interne (Alavian *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2011). Plusieurs articles ont également indiqué que BCL-2 et BAX pouvaient adopter une localisation nucléaire (Hoetelmans

et al., 2000), ce qui signifie que ces protéines peuvent être situées au niveau d'un compartiment subcellulaire complètement différent des membranes mitochondriales, et partant, qu'elles pourraient y exercer des activités indépendantes de la régulation de l'apoptose par la voie intrinsèque. Au final, outre leur rôle d'arbitres de l'intégrité mitochondriale, les protéines de la famille BCL-2 peuvent donc exercer des fonctions non apoptotiques importantes, voire vitales, pour la cellule. Ce concept s'applique également aux protéines à BH3 seulement (Gimenez-Cassina & Danial, 2015), comme par exemple BAD (Danial *et al.*, 2003) et NOXA (Lowman *et al.*, 2010) qui interviennent dans le métabolisme du glucose. Il s'applique aussi à d'autres acteurs de l'apoptose, comme certaines caspases qui, bien qu'appartenant à la famille des protéases apoptotiques, participent à des processus aussi divers que l'immunité innée, l'immunité adaptative, l'inflammation, la migration cellulaire et la différenciation (Los *et al.*, 2001; Shalini *et al.*, 2015). La caspase-3, souvent prise comme prototype de « guillotine moléculaire », participe à la différenciation des cellules du cristallin, indépendamment de toute activité pro-apoptotique (Ishizaki *et al.*, 1998). Même lorsqu'elles participent à l'apoptose, les caspases peuvent simultanément exercer d'autres activités, comme celui d'éviter que l'ADN mitochondrial ne déclenche une réaction inflammatoire (Rongvaux *et al.*, 2014; White *et al.*, 2014). Cette propriété que peuvent avoir certaines protéines d'être

polyfonctionnelles, de jouer plusieurs rôles dans les cellules s'appelle la pléiotropie. La reconnaissance de la notion de pléiotropie, qui est la prise en compte de la présence du multiple dans le fonctionnement des protéines, fournit une autre voie permettant de sortir du clivage duel entre membres pro- et anti-apoptotiques de la famille BCL-2.

Le deuxième niveau de reconnaissance du multiple est lié au fait que les divers homologues de BCL-2 ont vraisemblablement partagé un même et unique ancêtre avant de se diversifier¹². Une approche phylogénomique montre que les protéines pro- et anti-apoptotiques de la famille BCL-2 forment un groupe monophylétique, présent chez les animaux pluricellulaires et certains virus à ADN capables de les infecter, et absent des autres branches taxonomiques du vivant (Aouacheria *et al.*, 2005). L'émergence ou l'acquisition d'une protéine BCL-2 ancestrale a donc sans doute été concomitante de l'apparition de la multicellularité animale, le gène codant cette protéine « proto-BCL-2 » s'étant par la suite dupliqué de nombreuses fois pour conduire au répertoire actuel d'homologues de BCL-2 (qui comprend une douzaine de paralogues chez l'humain, et un bon millier d'homologues à l'échelle des espèces de métazoaires, voir <https://bcl2db.ibcp.fr/BCL2DB/> (Rech de Laval *et al.*, 2014). Selon notre compréhension actuelle de l'évolution protéique, ces cycles successifs de duplication génique conduisent à chaque fois à l'accumulation de petites différences entre les copies des gènes nouvellement générés (que l'on appelle des paralogues). Ces différences peuvent conduire à une divergence fonctionnelle, c'est-à-dire que les protéines produites par chacune des copies géniques peuvent se mettre à exercer des fonctions plus ou moins différentes entre elles, ou par rapport à la protéine codée par le gène ancestral dont elles sont issues. En ce sens, la diversité des différents homologues de BCL-2 permet en partie de rendre compte de la notion de poly-fonctionnalité précédemment évoquée, car différents paralogues évoluent souvent vers différentes fonctions. Dans le cas de la famille BCL-2, il se trouve que la divergence fonctionnelle entre paralogues peut prendre une forme extrême : celle d'une opposition de fonctions vis-à-vis de la survie ou de la mort cellulaire. Cette opposition de fonctions s'éclaire à la lueur de l'hypothèse selon laquelle les protéines anti-apoptotiques se comporteraient comme des « dominants négatifs » des protéines pro-apoptotiques (Reed, 2006; Westphal *et al.*, 2014). Dans cette hypothèse, le rôle majeur (dans l'apoptose) des protéines anti-apoptotiques de type BCL-2 serait de se lier physiquement aux protéines pro-apoptotiques de type BAX pour les empêcher de former des complexes suffisamment larges ou struc-

turés pour déstabiliser la membrane mitochondriale externe. On comprend aisément que toute tentative infructueuse d'induire l'activation de BAX et la perméabilisation mitochondriale, deux événements provoquant normalement l'apoptose, ne peut se traduire que par le phénotype opposé, c'est-à-dire la survie cellulaire, conduisant naturellement à affubler les protéines inhibant le facteur de mort BAX d'une fonction « anti-mort ». Il est toutefois important de ne pas perdre de vue que les activités respectivement anti- et pro-apoptotiques de BCL-2 et de BAX correspondent en réalité à une seule et même fonction : la régulation de l'entrée en apoptose, l'activité protectrice étant la suppression *active* de l'activité mortifère¹³. Comme cette fonction conditionne la réalisation ou l'inhibition d'un phénotype extrême : la destruction de la cellule, il devient difficile de reconnaître d'autres fonctions pour ces protéines, un peu à la manière de la lumière solaire réfléchi par la lune, qui devient négligeable lorsque les rayons du soleil illuminent directement la planète pendant la journée (ce phénomène, appliqué aux acteurs moléculaires, est parfois appelé *protein moonlighting*, Ravid & Arama, 2011). Cette configuration un peu particulière explique sans doute le retard pris dans l'étude des fonctions non apoptotiques des protéines de la famille BCL-2.

L'application de ces deux niveaux de reconnaissance du multiple fait également sens dans le cas des protéines à BH3 seulement. Les classifications usuelles font état de huit protéines à BH3 seulement chez l'humain, réparties en activateurs et sensibilisateurs. À la différence des homologues de BCL-2, qui partagent une même structure tridimensionnelle et des similarités sur l'ensemble de leur séquence en acides aminés, ces huit protéines à BH3 seulement ne partagent apparemment aucun lien phylogénétique (elles ne dériveraient *a priori* pas d'un même ancêtre) et n'ont en commun qu'une similarité de séquence limitée au niveau de leur motif BH3. Nous avons récemment procédé au recensement exhaustif de toutes les protéines au sein desquelles un motif BH3 a été identifié et en avons dénombré plus de quarante (Aouacheria *et al.*, 2013), ce qui étaye la diversité intrinsèque de ce groupe. La majorité de ces protéines contenant un motif BH3 appartiennent à d'autres familles protéiques, distinctes de celle de BCL-2 et sont la plupart du temps impliquées dans des fonctions cellulaires sans lien avec l'apoptose, ramenant à l'idée de pléiotropie. Par exemple, la protéine BECLIN1, qui est un effecteur de l'autophagie (une voie de dégradation du matériel cellulaire par les lysosomes), possède un motif BH3 qui lui permet

¹² Reconnaître le multiple revient à reconnaître la notion de devenir, et donc d'évolution.

¹³ Jean-Claude Ameisen. *La Sculpture du Vivant*, op. cit. Voir aussi Laurent Cherlonneix (2008). *L'équivocité vive, une nouvelle représentation du vivant*, L'Harmattan.

d'interagir physiquement avec BCL-2. De façon surprenante, l'interaction entre BECLIN et BCL-2 n'a pas pour conséquence d'induire l'apoptose, mais permet à BCL-2 de moduler l'autophagie, en l'inhibant (Sinha & Levine, 2008; Marino *et al.*, 2014). Ainsi, le groupe des protéines à motif BH3 ne serait pas restreint à un « club » de huit membres, mais correspondrait à un conglomérat, en pleine expansion, de protéines *pouvant* moduler positivement l'entrée en apoptose, grâce à leur motif BH3, mais jouant par ailleurs d'autres rôles dans les cellules (à l'instar de BAD et de NOXA dans l'homéostasie du glucose, voir *supra*). Cette strate de protéines à motif BH3, située en amont de la régulation strictement mitochondriale de l'apoptose par les homologues de BCL-2, interviendrait dans la transduction des multiples signaux en provenance des milieux extra- et intracellulaires, et permettrait la mise en place d'une réponse coordonnée et spécifique pour chaque situation rencontrée par les cellules. Nos travaux les plus récents indiquent par ailleurs que les motifs BH3 présents dans ces différentes protéines pourraient trouver leur origine dans divers processus évolutifs : évolution divergente (à partir d'un motif BH3 ancestral), évolution convergente, au hasard ou par brassage d'exons (Aouachria *et al.*, 2015). Enfin, le motif BH3, que l'on croyait jusque-là homogène, pourrait en réalité se subdiviser en plusieurs types de motifs BH3 (au moins trois), caractérisés chacun par des déterminants de séquence particuliers (Lee *et al.*, 2014). Une nouvelle lecture de la famille BCL-2 est donc en train de voir le jour, moins duelle, moins figée sur l'établissement de classes rigides, et plus ouverte sur les relations qu'entretiennent les divers acteurs entre eux, sur leurs rôles cellulaires au-delà de la régulation de l'apoptose et sur leur composante évolutive (historique).

2.2 Cas plus généraux en lien avec la mort cellulaire

Voyons maintenant comment ce dépassement du duel par le multiple peut s'appliquer à certaines des autres dichotomies présentées dans la première partie. À titre de premier exemple, la fonction vitale de la mitochondrie et son rôle critique dans le déclenchement et l'exécution de l'apoptose peuvent se lire autrement que comme une opposition diamétrale. En effet, en plus de produire de l'énergie sous forme d'ATP, la mitochondrie est également connue pour être impliquée dans la régulation de l'état d'oxydo-réduction de la cellule, dans la régulation de la thermogenèse, dans la synthèse des hormones stéroïdes, du noyau hème, et toutes ces fonctions ne sont pas *opposées* à l'intervention de la mitochondrie dans le déroulement de la mort par apoptose, elles lui sont *juxtaposées*. Le rôle apoptotique de la mitochondrie n'est qu'un rôle parmi ses

autres rôles vitaux, un rôle mortifère mais au service du vivant, et joué dans la cellule tandis que celle-ci est *encore* en vie.

Le second exemple que nous prendrons développe cette même idée selon laquelle certaines paires d'opposés peuvent en réalité correspondre à deux éléments d'une série plurielle. La pureté de la duplication historique entre apoptose et nécrose a été troublée ces dernières années par la démultiplication des modalités de mort cellulaire décrites par les chercheurs. Ces modalités sont aujourd'hui si nombreuses (on en compte pas moins de quinze) qu'un Comité de Nomenclature de la mort cellulaire s'est créé pour statuer¹⁴ sur les stigmates morphologiques et les caractéristiques biochimiques propres à chacune d'elles (Kroemer *et al.*, 2009; Galluzzi *et al.*, 2012, 2015). Outre l'apoptose et la nécrose, on a ainsi recensé des morts cellulaires par anoïkis, paraptose, nétose, excitotoxicité, pyroptose, entose, nécroptose, cornification, pyronécrose, parthanatos, catastrophe mitotique, dégénérescence wallérienne, sans oublier la mort avec autophagie, ou encore la « charontose » (du nom de Charon, le passeur des Enfers dans la mythologie grecque, Tichy *et al.*, 2013). Par conséquent, l'apoptose n'apparaît plus comme une modalité de mort opposable à la nécrose, mais comme un type particulier de mort cellulaire parmi d'autres. Les modalités du déclenchement de l'apoptose sont elles-mêmes multiples, puisque d'autres voies d'apoptose (en plus des voies intrinsèque et extrinsèque) ont été décrites. Par exemple, dans la voie dite des récepteurs à dépendance, des signaux de prolifération, de différenciation ou de migration sont transmis lorsqu'un ligand particulier est lié à son récepteur à la surface des cellules, et c'est l'absence d'interaction entre le ligand et son récepteur qui provoque l'activation du suicide cellulaire (Goldschneider & Mehlen, 2010). On trouve par ailleurs la voie perforine/granzyme, utilisée par certaines cellules immunitaires pour éliminer les cellules infectées ou pré-cancéreuses, au cours de laquelle une protéine perforatrice de membrane plasmique (la perforine) permet à une enzyme protéolytique (le granzyme) de cliver divers substrats (dont des caspases et la protéine BID) (Voskoboinik *et al.*, 2006). Les modes opératoires empruntés par une cellule en chemin

¹⁴ Cette approche adoptée par les biologistes moléculaires et cellulaires peut être qualifiée « d'essentialiste » dans la mesure où elle revient à émettre des définitions opérationnelles de ce « qu'est » tel ou tel type de mort cellulaire aux plans morphologique et biochimique. Il faut préciser que plusieurs de ces types de mort cellulaire partagent des caractéristiques communes, suggérant l'existence possible d'un continuum.

vers sa destruction sont donc multiples¹⁵, et il sera intéressant à l'avenir de déterminer si, comme dans le cas de l'apoptose, les autres modes de mort cellulaire peuvent eux aussi être initiés par plusieurs voies. On remarquera que la dichotomie apoptose-nécrose a définitivement été mise à mal par la découverte de la nécrose programmée (nécroptose) (Pasparakis & Vandenabeele, 2015), une forme de mort active dont la mise en œuvre fait appel à une machinerie moléculaire, contrairement à la nécrose « classique » (passive et traumatique).

Enfin, on mentionnera la découverte de l'existence de multiples formes de mort cellulaire active en dehors des métazoaires, chez les plantes (van Doorn *et al.*, 2011), les eucaryotes unicellulaires, notamment les protistes et les levures (Ameisen *et al.*, 1995; Frohlich & Madeo, 2000; Deponte, 2008), le phytoplancton (Bidle & Falkowski, 2004) et les bactéries (Lewis, 2000; Tanouchi *et al.*, 2013; Allocati *et al.*, 2015). La plupart des auteurs ont décrit ces voies de mort par comparaison à l'apoptose se produisant chez les métazoaires, en examinant quels stigmates et effecteurs étaient communs. Une approche de reconnaissance du multiple insistera plutôt sur leur degré de différence, et non de similarité, avec l'apoptose. Par exemple, chez les bactéries, la mort cellulaire fait appel à des modules dits « d'addiction », mettant en jeu une toxine (un poison, stable) et une antitoxine (un antidote, labile). Bien que les modèles dichotomiques de régulation de l'apoptose par les membres anti- et pro-apoptotiques de la famille BCL-2 rappellent ces systèmes, aucun module d'addiction n'a pour l'instant été retrouvé en dehors des procaryotes. De la même manière, bien que les protéines de la famille BCL-2 partagent une structure tridimensionnelle *analogue* à celle de certaines toxines bactériennes (comme le fragment de translocation de la toxine diphtérique ou certaines colicines perforatrices de membranes), rien ne laisse à penser que ces deux types de protéines sont homologues (c'est-à-dire partagent un ancêtre commun) ni qu'ils déstabilisent les membranes par des mécanismes identiques (Cosentino *et al.*, 2015). Il semble plus raisonnable de supposer que cette analogie reflète le fait qu'il existe dans l'univers des repliements protéiques un nombre limité de solutions thermodynamiquement acceptables au problème de l'interaction avec les membranes biologiques (la structuration en globule composé d'hélices- α amphiphiles en

étant une). Le nombre des effecteurs impliqués dans la mort cellulaire à travers l'arbre du vivant croît régulièrement, et nombre d'entre eux ne présentent pas de similarités avec les protéines et les domaines impliqués dans la réalisation de l'apoptose chez les métazoaires¹⁶. Plutôt que de voir dans l'existence d'une mort programmée chez les unicellulaires et les plantes la preuve d'une certaine immanence d'un programme génétique de mort, apparu dans les premières cellules vivantes et retrouvé sous une forme vestigiale dans les cellules animales contemporaines, il est raisonnable de penser que cette diversité est le fruit d'histoires évolutives complexes (d'un « bricolage »¹⁷), pour partie uniques à certains lignages¹⁸.

En conclusion, on voit comment les expressions alternatives « membre pro-apoptotique *versus* membre anti-apoptotique de la famille BCL-2 », « fonction vitale *versus* fonction apoptotique de la mitochondrie », « voie extrinsèque *versus* voie intrinsèque d'apoptose », « apoptose *versus* nécrose », grillagent une réalité simplifiée, faite de couples binaires mutuellement exclusifs, niant la diversité et le multiple. Ces couples « soit ceci, soit cela », « ceci ou cela », ne sont souvent que l'ombre de la multiplicité, et il peut être pertinent de chercher à voir en eux la promesse du « et », de rechercher la pluralité cachée sous le masque de la dualité. La lecture duelle a certes permis des avancées fécondes dans le champ disciplinaire de l'apoptose, en permettant d'ouvrir de nouveaux axes de recherche et de nouvelles possibilités thérapeutiques¹⁹, mais nous pensons qu'il existe un vif intérêt à poursuivre en parallèle la reconnais-

¹⁶ Quelques classes de protéines ou de domaines protéiques impliquées dans la mort cellulaire « active » sont retrouvées en dehors des métazoaires, comme par exemple les métacaspases (des protéases à cystéines proches des caspases, mais dont le rôle actif dans la mort cellulaire d'espèces non métazoaires reste à prouver (Shrestha, A., Megeney, L.A., 2012. The non-death role of metacaspase proteases. *Front Oncol*, 2, 78), ainsi que plusieurs facteurs apoptogènes mitochondriaux, dont il existe des homologues chez d'autres eucaryotes (qui, comme les cellules animales, possèdent des mitochondries) et dans le monde bactérien (ce qui paraît logique dans le cadre de la théorie endosymbiotique).

¹⁷ Au sens de F. Jacob, 1977. *Evolution and tinkering*. *Science*, 196, 1161–1166.

¹⁸ Le fait que des altérations nucléaires ou mitochondriales aient pu être décrites dans la mort cellulaire active d'eucaryotes non métazoaires peut être vu comme une conséquence inévitable de la présence de ces organites-clés (noyau et mitochondrie) dans ces espèces, de leur organisation cellulaire intime (similaire à celle des cellules animales).

¹⁹ Comme la mise au point d'une nouvelle classe de molécules chimiques appelées « mimétiques du motif BH3 » (*BH3 mimetics*), dont font partie l'ABT-737 (Olters-

¹⁵ Un article paru en 1999 montre que la mort des cellules interdigitales dans la patte d'embryon de souris, l'exemple le plus connu de mort cellulaire morphogénétique, peut se produire par nécrose lorsque l'apoptose est bloquée (Chautan, M., Chazal, G., Cecconi, F., Gruss, P., and Golstein, P., 1999. Interdigital cell death can occur through a necrotic and caspase-independent pathway. *Curr Biol*, 9, 967–970).

sance du multiple et même à la systématiser pour que la dynamique de recherche joue à plein. Il serait particulièrement intéressant d'essayer de revisiter les résultats expérimentaux disponibles avec un regard neuf, en faisant l'effort de s'affranchir des tableaux dichotomiques qui ont servi à les interpréter, de manière à faire émerger d'autres corrélations, d'autres associations potentielles, d'autres modèles explicatifs. À titre d'exemple, nous pensons que la séparation des protéines à BH3 seulement en membres activateurs et membres sensibilisateurs ne résisterait pas longtemps à une analyse sans préjugés, tant cette scission paraît peu justifiée au plan moléculaire (les deux types de protéines ne possédant pas de motifs BH3 que l'on soit capable de distinguer par des techniques bio-informatiques ou par analyse de la structure), ce que commencent à confirmer certaines études expérimentales (Hockings *et al.*, 2015).

3 La mort cellulaire programmée comme processus « vitafère »²⁰

La question des fondements de la vision dichotomique dépasse le propos du présent article, et ne sera évoquée que de façon tangentielle pour souligner que les conceptions dualistes de l'apoptose ne sont sans doute que le reflet d'un trait fondamental de la psyché humaine, une sorte de *geste de bissection*, nous incitant à penser par paires, de contraires, d'opposés, d'inverses. La liste des antonymies est in-tarissable, aussi bien en sciences naturelles (normal et pathologique, soi et non soi, inné et acquis, *in vitro* et *in vivo*, soma et germen, mâle et femelle, structure et fonction, expérience et théorie, quantitatif et qualitatif, organique et inorganique, unicellulaire et multicellulaire, fondamental et appliqué, vitalisme et mécanisme...) qu'en général (lumière et obscurité, sommeil et éveil, être et néant, tout et partie, terre et ciel, éternité et temps, concret et abs-

dorf, T., Elmore, S.W., Shoemaker, A.R., Armstrong, R.C., Augeri, D.J., Belli, B.A., Bruncko, M., Deckwerth, T.L., Dinges, J., Hajduk, P.J., Joseph, M.K., Kitada, S., Korsmeyer, S.J., Kunzer, A.R., Letai, A., Li, C., Mitten, M.J., Nettesheim, D.G., Ng, S., Nimmer, P.M., O'Connor, J.M., Aleksijew, A., Petros, A.M., Reed, J.C., Shen, W., Tahir, S.K., Thompson, C.B., Tomaselli, K.J., Wang, B., Wendt, M.D., Zhang, H., Fesik, S.W., and Rosenberg, S.H., 2005. An inhibitor of BCL-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature*, 435, 677–681). et ses successeurs (ABT-263, ABT-199), capables d'inhiber sélectivement certaines protéines anti-apoptotiques de la famille BCL-2, et d'induire l'apoptose des cellules tumorales qui en renferment de grandes quantités.

²⁰ Je remercie mon collègue et ami le philosophe Joachim Dupuis, qui a eu l'idée de ce néologisme.

trait, guerre et paix, chaud et froid, présence et absence, nature et culture, sacré et profane, *software* et *hardware*...). Il n'est également pas évident de savoir lequel de ces binômes subsume tous les autres²¹. Plusieurs auteurs et courants de pensée ont tenté d'exprimer et de formaliser ce qui tient vraisemblablement du « nœud sémantique », à l'instar du structuralisme qui pose que les pensées sont construites autour de couples d'équivalence ou d'oppositions, et du principe de « différence » pointé par le philosophe Jacques Derrida, principe de différenciation qui tend à produire des oppositions binaires²². Une fois posé le fait que notre pensée a pour geste fondamental de « fendre en deux », de découper le réel en couples d'oppositions, il s'agit de déterminer si un mode de pensée non duel peut être appliqué à la compréhension du phénomène de mort cellulaire, par l'intégration du multiple et donc en reconnaissant les notions de complexité, de contingence et de complémentarité.

3.1 Apoptose et autophagie : deux processus-miroirs

Lorsqu'une cellule entre en apoptose, l'une des premières manifestations morphologiques observable est la formation d'invaginations au niveau de la membrane plasmique, donnant l'impression que cette dernière « bourgeonne ». Ces bourgeons membranaires vont rapidement évoluer pour prendre la forme de petits ballonnets : la cellule se fragmente en « corps apoptotiques » (Figure 4), des vésicules possédant une membrane plasmique intacte et contenant du matériel cytoplasmique et nucléaire ainsi que des organites dégradés (Kerr *et al.*, 1972). *In vivo*, ces corps apoptotiques sont phagocytés par des macrophages ou des cellules voisines. On a souvent vu dans ce phénomène de phagocytose la marque que l'apoptose était une « mort propre » (contrairement à la nécrose), car le cytoplasme de la cellule apoptotique n'est pas directement libéré dans le milieu environnant, ce qui évite le déclenchement d'une réaction inflammatoire (Allen *et al.*, 1997). Mais ce n'est pas tant le phénomène de phagocytose qui nous intéressera ici que la *libération de ressources* que permet l'apoptose dans le milieu environnant, que celui-ci soit cellulaire ou « inanimé ». Ces ressources sont libérées à partir d'une entité biologique (une cellule), et pourront être utilisées soit par d'autres cellules comme les macrophages, soit par des

²¹ On citera par exemple le dualisme orphico-platonicien de l'âme et du corps, en sachant que d'autres pistes ont été proposées, par exemple : « De toutes ces polarités, celle de l'être et du non-être est la plus fondamentale. » Hans Jonas (2005). *Evolution et Liberté*, Rivages.

²² Jacques Derrida (1967). *La Voix et le phénomène*, P.U.F.

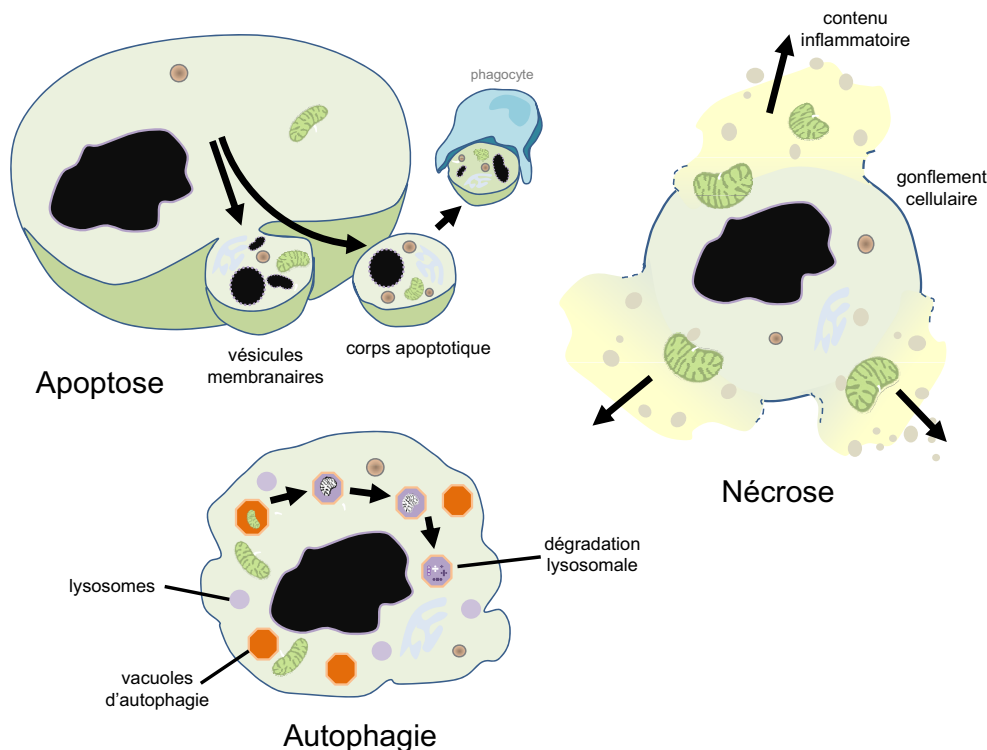


Fig. 4. Directionnalité du flux de constituants cellulaires dans le cas de l'apoptose, de la nécrose et de l'autophagie. L'apoptose est une forme de mort cellulaire active caractérisée par un ensemble de spécificités biochimiques et morphologiques, dont la formation de vésicules apoptotiques aboutissant à la formation de corps apoptotiques. Ces derniers sont éliminés par phagocytose, sans induire d'inflammation. La nécrose est généralement considérée comme un type de mort cellulaire passive (même si des formes de nécrose programmée ont pu être décrites), caractérisée par un gonflement cytoplasmique et la perte d'intégrité de la membrane plasmique. La rupture de cette membrane provoque le déversement du contenu cellulaire au niveau du milieu extracellulaire, ce qui provoque le déclenchement d'une réaction inflammatoire. Alors que le flux de ressources se retrouve au niveau d'une autre cellule (phagocyte) dans le cas de l'apoptose, les matériaux cellulaires sont libérés dans l'environnement dans le cas de la nécrose. L'autophagie correspond à un processus catabolique jouant principalement un rôle pro-survie, mais qui peut dans certaines circonstances accompagner ou conduire à la mort cellulaire. Les ressources sont recyclées en interne, de manière intracellulaire.

cellules voisines, présentes par exemple au niveau de tissus en croissance (sans que cela soit une nécessité). Même lorsqu'une cellule meurt par apoptose sans être ensuite phagocytée, on peut quand même dire que ses constituants sont mis en circulation dans le milieu environnant et que l'individualité cellulaire (sa forme et son ipsité) est perdue en même temps que s'effectue cette nouvelle répartition des ressources. Et même lorsque la cellule ne meurt pas par apoptose, tant qu'il y a mort cellulaire, ce qui vient d'être énoncé est vrai. En ce sens, l'apoptose, tout comme les autres types de mort cellulaire, propulse activement les composants cellulaires « vers le dehors », induit leur transformation en les faisant circuler. On notera le cas particulier de la cornification, le processus par lequel s'établit la fonction barrière de la peau, séparant notre organisme du milieu extérieur. Les kératinocytes, produits en permanence dans les couches profondes de l'épiderme, vont se différencier en cornéocytes au niveau de la

couche cornée, ces cellules quittant ensuite le corps par desquamation (à la manière de l'écorce de certains arbres). Le maintien dynamique de la forme de notre corps peut donc aussi être vu comme un passage des constituants cellulaires vers le milieu extérieur.

L'apoptose, vue comme un phénomène au cours duquel la cellule se fragmente en vésicules avant d'être « digérée » par l'extérieur, constitue une sorte d'image en négatif d'un autre processus, impliquant lui aussi une libération de ressources faisant appel à la formation de vésicules : l'autophagie. Au cours de l'autophagie, les constituants cellulaires sont digérés cette fois-ci « de l'intérieur », le matériel à dégrader est « emballé » dans des autophagosomes (des vésicules à double membrane) qui fusionnent ensuite avec les lysosomes, des vacuoles digestives riches en enzymes hydrolytiques (Figure 4). Le processus autophagique permet à partir des constituants ainsi digérés de générer des précurseurs (acides aminés,

acides gras,...) qui entreront dans la fabrication de nouvelles macromolécules. On considère aujourd'hui que l'autophagie permet la survie cellulaire dans la plupart des situations où elle est activée : elle servirait à compenser des déficits énergétiques, à assurer le contrôle qualité des constituants cellulaires en recyclant les protéines et les organites endommagés, à favoriser l'élimination d'agents infectieux, etc. (Galluzzi *et al.*, 2008 ; Wirawan *et al.*, 2012). On remarquera que, de par leur activité catabolique, les lysosomes jouent également un rôle dans la phagocytose, et arrivent donc à la conclusion à la fois du phénomène d'apoptose et du processus d'autophagie. Cependant, l'apoptose, prise en tant que processus mortifère impliquant un recyclage *externe* des constituants cellulaires et la disparition de la cellule, semble parfaitement s'opposer à l'autophagie, phénomène pro-survie, permettant un recyclage *interne* des ressources intracellulaires et le maintien de l'individualité cellulaire.

Une fois posée cette duplication opposante, l'application d'un mode de pensée non duel nous permet de concevoir que ces deux processus-miroirs ne seraient en réalité pas opposés, qu'autophagie et apoptose procèderaient toutes deux d'un seul et même mouvement du vivant, consistant à digérer du matériel, à libérer des ressources, de l'intérieur et de l'extérieur de la cellule respectivement. De ce point de vue, ce qui est normalement pris pour de la mort, c'est-à-dire l'effacement cellulaire, peut être assimilé à une expression différente d'un même processus, vital, de mise en mouvement avec ou sans préservation de l'identité cellulaire. Partant, il n'y aurait pas de processus de *néantisation* cellulaire, mais seulement des phénomènes « vitaferes » de libération de ressources, de réinjection dans l'environnement (biotique dans le cas de l'apoptose *in vivo*²³, abiotique dans le cas par exemple d'une nécrose des tissus superficiels, intracellulaire dans le cas de l'autophagie), de retour vers l'informe et l'indifférencié²⁴. Ce point de vue implique un primat ontologique de la vie sur la mort²⁵, qui ne peut plus être définie dans le sens de cessation « active » ou « positive », ce qui permet d'éviter les écueils d'un certain vitalisme de la mort. La mort cel-

lulaire, prise à tort pour un passage menant au « non être », retrouve son rang de processus, de variation d'une fonction vitale de commutation de ressources. La confusion, pointée ici, entre mort et néantisation trouve l'une de ses sources dans l'usage massif par les spécialistes de la mort cellulaire de métaphores et le recours fréquent à des analogies à résonance anthropomorphique : *mort* cellulaire plutôt que destruction cellulaire, démantèlement cellulaire ou dégénérescence, *suicide* cellulaire²⁶,... (voir à ce sujet Reynolds, 2014). En considérant l'apoptose pour ce qu'elle est : un processus actif de désintégration cellulaire, il devient possible de penser l'apoptose et l'autophagie non plus comme deux processus opposés, l'un de désintégration (symbolisé par « -1 ») et l'autre de survie (correspondant au pôle « +1 »), mais comme faisant partie d'un même mouvement, entretenant entre eux un autre rapport qu'une opposition formelle, participant d'un « zéro » qui est d'une autre dimension, de l'ordre de la permanente impermanence, qui caractérise les systèmes dynamiques.

Le fait qu'il existe des liens étroits, sur le plan moléculaire, entre apoptose, autophagie et également nécrose (White, 2008 ; Nikolettoulou *et al.*, 2013 ; Marino *et al.*, 2014) appuie la thèse que nous venons d'avancer. En effet, on s'est rendu compte que, dans plusieurs systèmes, l'autophagie représentait une sorte d'étape charnière, préalable à l'apoptose ou à la nécrose. Par exemple, la protéine BCL-2, dont la fonction anti-apoptotique est abondamment caractérisée, exerce également une activité pro-autophagique permettant à la cellule de rester au stade de l'autophagie et de ne pas progresser vers l'autodestruction (Levine *et al.*, 2008). Avec les progrès qui seront réalisés dans les techniques d'imagerie cellulaire et de protéomique, il est probable que les années à venir verront s'allonger encore davantage la liste des différents types de mort cellulaire. Comme les processus de mort cellulaire sont essentiellement de nature épistatique (impliquant le concours de plusieurs gènes), le niveau d'intrication moléculaire entre les cascades de transduction associées aux différentes modalités de mort cellulaire pourrait devenir vertigineux (Marino *et al.*, 2014), surtout s'il continue d'être modélisé sous la forme de « circuits » génétiques ou de « programmes » faisant intervenir plusieurs acteurs de façon séquentielle, comme

²³ L'apoptose, parce qu'elle est active, est à distinguer d'un processus entropique, comme le serait la mort nécrotique accidentelle.

²⁴ Cette interprétation est proche de la pensée de Marc Aurèle, qui l'exprimait par : « tout est changement, non pour ne plus être, mais pour devenir ce qui n'est pas encore. »

²⁵ La mort suppose la vie de quelque chose : la vie est première, la mort est seconde ; la mort ne peut diriger, de l'intérieur, la vie (ce qui supposerait un certain vitalisme de la mort, l'existence d'une sorte de « principe mortel métabiologique ») alors que la vie utilise la mort pour « faire disparaître ».

²⁶ Bien que « suicide cellulaire » et « mort cellulaire programmée par apoptose » soient souvent utilisés de façon synonyme, il n'est évidemment pas raisonnable de prêter aux cellules une quelconque « intention », et de comparer le déclenchement de l'apoptose à un « passage à l'acte » (voir à ce sujet Jean-Claude Ameisen, *Nous vivons dans l'oubli de nos métamorphoses*, XXIX^e Conférence Marc-Bloch, 12 juin 2007).

on peut le voir dans la littérature²⁷. C'est ce qu'a bien compris le Comité de Nomenclature de la mort cellulaire qui, dans ses dernières recommandations, se fait plus discret sur la multiplicité des modalités de mort cellulaire en réinstaurant la dichotomie primitive entre mort cellulaire « accidentelle » (nécrose classique) et mort cellulaire « régulée », c'est-à-dire faisant appel à des acteurs codés génétiquement et caractérisée phénotypiquement par un ensemble de manifestations biochimiques et morphologiques (Galluzzi *et al.*, 2015).

3.2 L'évolutivité de la mort cellulaire

La tâche de lister tous les sous-types de mort cellulaire, ainsi que leurs caractéristiques respectives, leurs acteurs moléculaires, est cruciale et nécessaire, notamment pour ouvrir des pistes d'action thérapeutique, mais nous préférons voir dans cette complexité la marque de l'existence de « programmes vitaux pléiotropiques », comme l'avait observé Jean-Claude Ameisen (2005). Alors que ce dernier avait replacé dans un cadre évolutif l'apparition et le maintien des outils moléculaires impliqués dans la mort cellulaire (notamment dans le contexte de conflits hôte-pathogène), nous orienterons ici notre propos sur une conséquence importante de leur pléiotropie prouvée (comme dans le cas des protéines du groupe de BCL-2 ou des caspases) ou supposée (par généralisation aux autres exécuteurs ou régulateurs de la vie-mort cellulaire). L'idée que nous avançons ici est celle que les différents types de mort cellulaire ne seraient en réalité que le reflet du recrutement « contingent », dans le contrôle et l'exécution d'une mort cellulaire, de certaines protéines normalement impliquées dans des activités utiles ou nécessaires pour la cellule. L'identité des protéines recrutées varierait en fonction du type et du contexte cellulaire, de son protéome, et des perturbations du microenvironnement intra- ou extracellulaire. Nous parlons de « contingent » car même si la réponse cellulaire peut paraître stéréotypée lorsque les conditions sont analogues (selon une clause de *ceteris paribus*), le type de mort cellulaire engagé est sous la dépendance des outils moléculaires effectivement présents (ou mobilisables) à l'intérieur de la cellule à un moment donné, et actifs dans d'autres processus vitaux avant d'être recrutés dans l'accomplissement de la mort cellulaire. Plutôt que d'envisager l'enclenchement et le déroulement des diverses modalités de mort cellulaire comme faisant appel à des « cascades de transduction » mobilisant des acteurs mortifères

ultra-spécialisés²⁸, il s'agit là d'imaginer que certaines protéines utiles ou vitales, dont l'identité et les quantités sont variables selon les cellules et leur contexte, verront leur activité commutée pour accomplir la destruction cellulaire. C'est la variabilité dans le recrutement de tels ou tels outils moléculaires, impliqués dans le fonctionnement cellulaire normal mais *pouvant* être utilisés pour désintégrer les cellules, qui expliquerait l'apparente diversité des modalités de mort cellulaire. En d'autres termes, plusieurs protéines, jusqu'alors accaparées par leur exercice « routinier » deviendraient responsables (à la suite d'un stress ou lors d'une phase spécifique du développement) d'un certain effet phénotypique, en l'occurrence de conduire à la destruction cellulaire. Dans ce modèle, il n'existerait pas à proprement parler de machineries génétiques spécialement dédiées au contrôle et à l'exécution des différents types de mort cellulaire, mais des acteurs dont le cocktail (la présence et l'abondance relative) permettrait dans certaines conditions le passage de la cellule en apoptose, en autophagie ou en nécrose (ou dans une autre modalité de mort cellulaire). En d'autres termes, à chaque modalité de mort cellulaire correspondrait une *histoire* cellulaire particulière, un enchaînement causal particulier, partant d'une condition initiale pour aboutir, *via* la mobilisation de tels ou tels acteurs, à la destruction cellulaire. Cette analyse est corroborée par l'existence de nombreuses voies de mort cellulaire, utilisées pour aboutir au même résultat final, l'effacement de la cellule, et à la « transsubstantiation » de ses constituants tel que décrit plus haut. On pourrait pousser ce modèle plus loin, en imaginant l'interactome cellulaire comme constitutivement proche d'un point critique, avec différents modules ou sous-réseaux (dont feraient par exemple partie les protéines à BH3 seulement) susceptibles de faire basculer la cellule vers la mort cellulaire à l'occasion d'une transition de phase. Ce changement d'un niveau global d'organisation cellulaire vers un autre pourrait être provoqué par des protéines situées à distance dans l'interactome (c'est le cas des protéines à BH3 seulement, considérées de ce fait comme des « sentinelles »), qui en fonction de leur état propre, de

²⁷ Le métissage des différentes voies de mort cellulaire a mis du temps à être pensé par la communauté des biologistes car il était porteur de désordre, et le désordre fait toujours obstacle à la discipline.

²⁸ L'existence de tels acteurs est également mise en doute par Jean-Claude Ameisen : « Les acteurs qui participent au suicide ont vraisemblablement chacun, comme Janus, le dieu romain des portes, un double visage, participant, selon les circonstances, à la vie de la cellule, ou à certaines des cascades susceptibles de provoquer la mort. Ainsi, de manière paradoxale, après plus de vingt ans de quête d'un programme génétique dont la seule fonction serait la mort, il se pourrait que la notion même d'un tel « programme de mort » corresponde à une illusion ». Jean-Claude Ameisen (2003). *Quand la forme en une autre s'en va... la mort et la sculpture du vivant*, Études sur la mort, L'Esprit du temps.

l'état du réseau protéique cellulaire, et des signaux en provenance de l'environnement, assureraient la transduction d'un message d'autodestruction au niveau de certains effecteurs moléculaires compétents pour la mettre en œuvre²⁹.

Se pose à ce stade la question de savoir ce qui est sélectionné au regard de l'évolution : la fonction « physiologique » ou la fonction mortifère des outils moléculaires présents dans les cellules ? Nous prendrons à nouveau l'exemple de la famille BCL-2 pour tenter de montrer comment des gènes vraisemblablement sélectionnés d'abord pour leur rôle dans l'optimisation d'une ou plusieurs fonctions cellulaires pourraient secondairement avoir été sélectionnés pour leur activité dans le contrôle de la mort cellulaire. Nous avons déjà mentionné qu'il était probable, selon les données de la phylogénomique, que les protéines de la famille BCL-2, que l'on sait être spécifiques des métazoaires (les multicellulaires animaux) (Aouacheria *et al.*, 2005), soient toutes dérivées d'une protéine ancestrale unique, dont le gène a pu être légué par un autre organisme, par transfert horizontal depuis un procaryote, ou latéral *via* un virus. Ce gène ancestral a ensuite produit le répertoire actuel d'homologues par le jeu d'événements successifs de duplications et de spéciations. La fonction de la protéine « proto-BCL-2 » ancestrale est inconnue, et on ne sait pas dans quel contexte le gène correspondant, ou les homologues qui en ont découlé, ont été recrutés dans le contrôle de l'apoptose, et s'ils ont permis ou contribué à la « domestication » de la mitochondrie dans un « programme » de mort cellulaire de type apoptotique. Quoiqu'il en soit, l'argument téléologique selon lequel la famille de BCL-2 serait apparue *pour* réguler l'apoptose est douteux. Les protéines contrôlant l'apoptose n'ont sans doute

pas été sélectionnées en premier lieu pour leur fonction dans la mort cellulaire mais pour leur implication dans des fonctions cellulaires vitales ou dans la régulation d'autres adaptations cellulaires. De toute évidence, il y a bien eu sélection de gènes impliqués dans l'apoptose mais sans que l'on puisse toutefois avancer que ces gènes aient été sélectionnés pour leur fonction dans l'apoptose (« sélection *de* » ne doit pas être confondu avec « sélection *pour* »). Selon nous, il n'est pas nécessaire de penser que ces gènes ont d'abord été sélectionnés pour leur fonction dans la régulation de l'apoptose car cette observation est faite par rapport au contexte actuel. On peut au contraire supposer que la fonction première des gènes de la famille BCL-2 ait été de favoriser, exécuter ou contrôler une autre fonction cellulaire, non apoptotique, et que le fait qu'elles aient *aussi* été utilisées pour réguler l'apoptose soit une exaptation. Cela revient à dire que les protéines BCL-2 ont pu être sélectionnées dans un certain contexte pour optimiser une certaine fonction (en lien avec la mitochondrie ou le réticulum endoplasmique par exemple³⁰) et que, par la suite, en fonction de l'évolution du contexte, leur utilisation a pu être étendue à d'autres tâches telles que l'arbitrage de l'intégrité des mitochondries. Alors qu'il semble intuitif d'avancer que les protéines de la famille BCL-2 aient pu contribuer à l'émergence de la multicellularité animale, en permettant ou en favorisant l'apparition d'un programme d'apoptose, indispensable à la coordination des différents tissus d'un animal pluricellulaire (Aouacheria *et al.*, 2005), l'hypothèse inverse est tout aussi plausible : on peut en effet imaginer que ce soit l'émergence de la multicellularité animale qui ait permis ou contribué au fait que les protéines BCL-2 se soient adaptées ou aient été cooptées au cours de

²⁹ Cette capacité qu'ont certaines perturbations mineures d'entraîner des changements à plus large échelle s'appelle la *criticité*. Les recherches les plus récentes suggèrent que les systèmes biologiques opèreraient souvent à proximité des points critiques, répondant ainsi de manière rapide et efficace aux fluctuations environnementales. Cette criticité trouve aussi une illustration dans le fait que les mimétiques chimiques du motif BH3 (comme l'ABT-737) s'avèrent capables d'induire une entrée rapide en apoptose de certains types de cellules cancéreuses dites « apprêtées » pour la mort cellulaire (« *primed for death* » en anglais). Dans ces cellules, les protéines anti-apoptotiques de type BCL-2, bien que présentes en abondance, se trouvent être massivement complexées aux protéines à BH3 seulement actives, ce qui favorise l'action cytotoxique des mimétiques du motif BH3 (Certo, M., Del Gaizo Moore, V., Nishino, M., Wei, G., Korsmeyer, S., Armstrong, S.A., and Letai, A., 2006. Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members. *Cancer Cell*, 9, 351–365).

³⁰ Il a été découvert ces dernières années que plusieurs protéines du virus de la vaccine possédaient un repliement tridimensionnel semblable à celui de BCL-2, sans montrer de similarités au niveau de leur séquence en acides aminés. Certaines de ces protéines (comme A52, B14, A49, C6, N2, K7) semblent être utilisées non pas pour bloquer l'apoptose mais pour inhiber l'activité de facteurs de transcription, dont NF- κ B (Graham, S.C., Bahar, M.W., Cooray, S., Chen, R.A., Whalen, D.M., Abrescia, N.G., Alderton, D., Owens, R.J., Stuart, D.I., Smith, G.L., and Grimes, J.M., 2008. Vaccinia virus proteins A52 and B14 share a BCL-2-like fold but have evolved to inhibit NF-kappaB rather than apoptosis. *PLoS pathogens*, 4, e1000128 ; Neidel, S., Maluquer de Motes, C., Mansur, D.S., Strnadova, P., Smith, G.L., and Graham, S.C., 2015. Vaccinia Virus Protein A49 Is an Unexpected Member of the B-cell Lymphoma (Bcl)-2 Protein Family. *J Biol Chem*, 290, 5991–6002.). Bien que l'homologie entre ces protéines virales et BCL-2 ne soit pas démontrée, ces travaux laissent à penser que le repliement globulaire de BCL-2 ait pu originellement servir à des fonctions non apoptotiques.

l'évolution pour intervenir dans un processus de mort cellulaire programmée impliquant les mitochondries. Comme ce processus de mort s'avère avantageux car il permet à un niveau phénotypique d'organiser les cellules en tissus et de coordonner leurs fonctions cellulaires, la fonction mortifère des outils moléculaires que sont les protéines de la famille BCL-2 peut secondairement faire l'objet d'une sélection. Dit autrement, le contexte cellulaire ayant changé avec l'apparition de plusieurs tissus différenciés, la fonctionnalité de ces protéines a pu changer en conséquence, avec l'émergence et la sélection de fonctions liées à la destruction cellulaire. La complexité de la régulation des différents types de mort cellulaire et leur niveau d'intrication pourraient trouver leur origine dans l'histoire évolutive singulière de chacune des familles d'outils moléculaires impliqués dans leur déroulement, ces outils ayant d'abord été sélectionnés pour des fonctions vitales ou d'optimisation cellulaire puis seulement ensuite pour des activités mortifères, lorsque ces dernières deviennent avantageuses pour l'organisme considéré. Dans cette perspective, des activités mortifères ont la possibilité d'apparaître dans des outils moléculaires exerçant d'autres fonctions cellulaires, sans que les deux catégories d'activités soient opposées. Dans le scénario inverse, posant que des fonctions de mort ont pu être sélectionnées avant que ne le soient d'autres fonctions, il devient impossible de disjoindre l'apparition d'activités mortifères de l'apparition d'activités inhibitrices de la mort (au niveau de la même molécule ou au niveau d'autres protéines), car le fonctionnement incontrôlé d'acteurs « pro-mort » conduit nécessairement à la destruction de la cellule. Ce scénario peut conduire à un sophisme, dont le principe repose sur l'exploitation de ces antagonismes fonctionnels pour recommander l'intégration de la mort à la vie, l'inséparabilité de la mort et de la vie³¹). Ce n'est qu'en retraçant l'histoire évolutive de ces outils moléculaires que l'on pourra approcher la manière par laquelle ceux-ci ont pu se mettre à changer pour éventuellement acquérir de nouvelles potentialités fonctionnelles, dont la régulation ou l'exécution de la mort cellulaire n'est qu'une déclinaison parmi d'autres.

Au-delà des protéines de la famille BCL-2, on peut se demander si ces réflexions ne pourraient pas être étendues à l'apoptose, dont on ne connaît pas la fonction originale au moment de son apparition. Ce que l'on sait en revanche, c'est que son enclenchement physiologique permet le développement harmonieux des organismes pluricellulaires contemporains et

le maintien de leur homéostasie et de leur intégrité. Les métazoaires tirent donc un bénéfice de la mort de cellules individuelles par apoptose, et il est tentant de spéculer que ce soit cette fonction « vitafore » de l'apoptose qui ait été sélectionnée, et non pas directement sa fonction mortifère³². Tout comme l'on retrouve, dans la nature, différents modes de reproduction³³, on pourrait interpréter l'existence de diverses modalités de mort comme autant de « formules » de mort au service du vivant³⁴.

4 Les limites du discours biologique sur la mort

La thèse que nous avons déployée conduit donc à envisager la mort cellulaire comme un processus vital, c'est-à-dire se déroulant *du vivant* d'une cellule, avec des acteurs tangibles, ayant évolué au cours de l'histoire du vivant. Ce processus est doublement vital, dans le sens additionnel d'*essentiel* à la vie des organismes, si l'on considère le fait qu'il joue un rôle critique au cours du développement, dans le maintien de l'homéostasie tissulaire et la résistance aux infections. Si la mort cellulaire est un processus « vitafore » plus que « mortifère »³⁵, si elle est partie prenante du vivant, peut-on utiliser le discours biologique sur la mort cellulaire pour penser les relations entre la vie et la mort, ou plus simplement pour penser « la Mort » (le concept de la mort) ?

Pourquoi ne pas s'atteler, là encore, à tenter de reconnaître le multiple, mais cette fois-ci dans la

³² Une telle thèse défendant l'idée d'une convergence phénotypique met en doute l'existence d'une faculté d'autodestruction venue du fond des âges, depuis le moment de l'apparition des premières cellules vivantes et retrouvée de façon vestigiale mais homologue dans toutes les cellules contemporaines, au profit de l'évolution de cette faculté à plusieurs reprises et de façon indépendante au cours de l'histoire du vivant, par la mise en place d'acteurs moléculaires polyfonctionnels dans différents groupes phylogénétiques.

³³ Nous préférons éviter le terme finaliste de « stratégie ».

³⁴ Un article récent fait état de l'induction de l'apoptose *in vivo* chez la drosophile comme levier pour éliminer les cellules les moins « adaptées », de façon à limiter leur contribution à la population tissulaire (Meyer, S.N., Amoyel, M., Bergantinos, C., de la Cova, C., Schertel, C., Basler, K., and Johnston, L.A., 2014). An ancient defense system eliminates unfit cells from developing tissues during cell competition. *Science*, 346, 1258236.).

³⁵ On peut considérer la mort cellulaire programmée comme mortifère mais seulement dans les cas non physiologiques où son dérèglement conduit à la mort de l'organisme (résistance des cellules tumorales déficientes pour l'apoptose, ou à l'inverse apoptose excessive associée aux pathologies dégénératives).

³¹ V. Jankelevitch pointait dans son livre *La Mort* (*opt. cit*) : « Mais ces représentations ne sont-elles pas grossièrement métaphoriques ? On insinue que la mort pourrait bien être emboîtée dans la vie, à la manière dont l'âme est emboîtée dans le coffret du corps ».

notion de mort elle-même? On notera que si l'on parle sans difficulté de « morts » pour désigner une certaine quantité de cadavres, on ne lit nulle part « Morts » au pluriel, ce qui signifie qu'il existe une difficulté, voire une impossibilité, à se référer à différentes « idées » de la mort. Or, on touche sans doute là au cœur du problème, qui est la nécessité de reconnaître différentes classes de mort, ou différents niveaux d'opérabilité pour la mort (si on considère qu'il s'agit d'une seule et même notion traversant les différents niveaux de l'individualité biologique). La tâche est rendue compliquée par le caractère intuitif ou pré-cognitif de la notion de mort³⁶, qui en surdétermine les usages et les modes supposés de fonctionnement. Dans le cadre de cet article, on distinguera au moins trois grands niveaux de réalité phénoménale pour la mort, qui traversent différentes échelles du vivant. Tout d'abord, un niveau infra-cellulaire, représenté par exemple par l'expression « mort d'un gène » (*gene death*) par opposition à la « naissance » d'un gène (*gene birth*). Les gènes peuvent en effet être désactivés et finir leur course sous la forme de pseudogènes, qui ne présentent plus le pouvoir de coder des protéines. Ces pseudogènes peuvent être assimilés à des « cadavres génomiques ». Le niveau suivant est cellulaire et correspond à l'apoptose et aux autres formes de morts cellulaires impliquant une détermination génétique. On trouve ensuite différents niveaux supra-cellulaires, incluant les tissus (les communautés de cellules, qui correspondent au niveau auquel opère le contrôle social de l'apoptose), la mort des organismes pluricellulaires, la disparition de sociétés ou de civilisations, l'extinction des espèces... On peut enfin imaginer une catégorie « épicellulaire », située « au-delà » de la cellule³⁷, et dont ferait par exemple partie la mort d'un sentiment (mais aussi d'un souvenir, d'une langue, d'une étoile), ou ce qui a trait à la « mort de l'autre » ou à sa propre mort en tant que sujet³⁸. La plupart du temps, le même terme de « mort » est utilisé pour ces notions dont on se rend compte à quel point elles recouvrent des réalités distinctes, à quel point elles correspondent à des acceptions différentes. La mort d'un organisme au complet, comme peut l'être celle d'un humain, est différente de la mort de l'une de ses parties³⁹, la dis-

parition d'une civilisation n'a pas grand-chose à voir avec l'inactivation d'un gène, si ce n'est l'idée de « cessation d'être » ou de « disparition irréversible ». On devine en outre que la notion de mort peut se référer à un état (être mort), un processus (le fait de mourir) ou un événement (le fait qu'il y ait eu disparition), et qu'une différence est à faire entre ce qu'*est* la mort, et ce qu'elle *signifie*.

Lorsque la mort est implicitement considérée comme une notion homogène, ou lorsque son usage et sa signification ne sont pas rapportés à un référentiel⁴⁰, alors la tentation est grande de vouloir tirer des enseignements transversaux sur les différents « attributs » de la mort, et notamment à partir du discours biologique sur l'apoptose, qui en théorie ne devrait concerner que la désintégration « vitaïfère » des cellules⁴¹. Bien que l'on conçoive aisément que les individualités biologiques soient traversées de dimensions collectives (comme le prouve le contrôle *social* de l'apoptose au sein des communautés de cellules que sont les organismes), le pas semble grand à franchir que d'affirmer qu'un programme de mort, codé génétiquement, serait aussi à l'œuvre chez les organismes complexes⁴², ou pour le dire plus clairement, que les protéines de l'apoptose seraient *nécessairement* impliquées dans le vieillissement et la mort des animaux, par une sorte d'entrecroisement entre mort

(vu comme le tout), sauf dans le cas de dérèglements pathologiques. Il peut à ce titre exister une communauté de destins entre le tout et la partie, comme l'illustrent les cas de la rhabdomyolyse, de la défaillance multiviscérale, ou encore du syndrome de lyse tumorale, au cours desquels la détérioration d'une partie (muscle, organe, tumeur) peut être fatale à l'organisme dans son entier.

⁴⁰ Sur l'importance de contextualiser le discours sur la mort, on se souviendra du mot de Gilles Deleuze : « Ce sont les organismes qui meurent, pas la vie », Gilles Deleuze (2003). *Pourparlers 1972-1990*, Editions de Minuit.

⁴¹ Cette confusion entre différentes catégories de mort est illustrée ci-après, par les propos (selon nous à dessein) de Jean-Claude Ameisen (qui s'attachera, à d'autres endroits, à mettre en garde contre de telles simplifications) : « 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 – sur notre vie et notre mort – nous renvoie à une interrogation sur la vie et la mort des cellules qui nous composent. » Jean-Claude Ameisen (2003). *Quand la forme en une autre s'en va... la mort et la sculpture du vivant*, Études sur la mort, L'Esprit du temps.

⁴² Les recherches sur le vieillissement organismique n'ont pas réussi à mettre en évidence un tel programme d'autodestruction individuelle, mais seulement l'existence de gènes très divers ayant pour point commun d'avoir « quelque chose à voir » avec le vieillissement.

³⁶ On peut aussi qualifier cette perception de « prélogique » ou d'affective, pour reprendre une terminologie de Roger Bastide.

³⁷ Même si les différents niveaux peuvent se recouper, comme par exemple la mort d'un souvenir par suite de la mort (physique) de certaines populations neuronales.

³⁸ Sur ce thème, se référer par exemple à Vladimir Jankelevitch (2008). *La Mort*, Flammarion.

³⁹ Il semble logique qu'il y ait une distinction entre mort des parties et mort du tout, car le tout n'est pas réductible à la somme de ses parties. La mort des cellules (parties) par apoptose n'implique pas forcément celle de l'organisme

cellulaire et mort individuelle. De telles suppositions ne sont que le reflet de la distorsion cognitive dénoncée plus haut, de ce dualisme rémanent qui tente de faire entrer la mort « du dehors » (l'image de la Faucheuse, incontrôlable et irrésistible) à l'intérieur de la cellule (c'est-à-dire dans l'intimité de l'organisme, sous la forme d'un programme, contrôlant la décision mortelle, et devant être enclenché), en même temps qu'il essaie de faire entrer en résonance la mort « du dedans » (la mort vécue, avec résignation) avec un possible programme de mort individuel (qu'il s'agirait alors de contrôler, pour atteindre l'immortalité ou tout du moins pour maintenir les conditions qui préservent la jeunesse). La tentation apparaît en outre de faire émerger une « métabiologie »⁴³, basée sur une généralisation du discours biologique et son utilisation pour penser les relations entre les concepts de vie et de mort, indépendamment de toute contextualisation et sans tenir compte de la polysémie du mot « mort »⁴⁴.

Le discours métabiologique s'est pour l'instant contenté de revisiter l'opposition entre vie et mort à l'aune de l'outil dialectique, c'est-à-dire d'un fondement philosophique datant du XIX^e siècle. Ce que nous ont enseigné les recherches sur l'apoptose, c'est que la vie peut certes être vue comme un bouton *ON* (thèse), et la mort comme un bouton *OFF* (antithèse), mais surtout que le fait de « vivre » et l'acte de « mourir » sont deux processus vitaux à l'œuvre dans les tissus, donc non opposables de ce point de vue. La vie ne peut être intégrée à la mort, qui est sa négation⁴⁵; en revanche, le mourir étant une forme cryptique du vivre, vivant (*ON-GOING*)⁴⁶ et mort « vitafer » (*OFF-GOING*) s'entremêlent pour for-

mer un processus biologique ambivalent (synthèse)⁴⁷. Cette prise en compte de l'ambivalence du vivant, qui intègre le fait de mourir, correspond à une résolution dialectique permettant de dépasser la dichotomie principale vie-mort. Mais la reconnaissance de la notion de multiple rend possible une autre lecture, dans laquelle la mort à l'œuvre dans les organismes constitue seulement *l'un* des aspects du vivant, parmi d'autres. Dans cette perspective, le pouvoir d'autodestruction n'est pas opposé ni simplement intégré au vivant, mais *juxtaposé* aux autres pouvoirs du vivant, au nombre desquels figurent les facultés d'auto-organisation et d'auto-renouvellement. Comme ces facultés s'exercent à plusieurs niveaux, sur différentes échelles, il en serait de même pour le pouvoir d'autodestruction, d'où l'existence de différents niveaux d'opérabilité pour la mort. Cette thèse, qui stipule que le mourir serait l'une des facettes de l'arsenal du vivant, un levier supplémentaire au service de la vie, est par ailleurs une métabiologie du « local ». Plutôt que de chercher à penser de façon globale les relations existant entre le concept de vie et celui de mort, pris dans leur sens le plus général, il s'agit plutôt de chercher à comprendre comment le concept de désorganisation joue localement à chaque niveau. Cette métabiologie⁴⁸ s'avère intéressante pour mieux articuler les liens existant entre mort et évolution aux différentes échelles du vivant. Ainsi, chez les animaux pluricellulaires, la mort cellulaire par apoptose ne peut pas être la *cause* de l'évolution (des organismes)⁴⁹, c'est plutôt la mort des organismes qui contribue à l'évolution (en modulant les compositions génétiques des populations). La mort cellulaire, elle, peut être vue comme une *conséquence* de l'évolution, notamment moléculaire, dans le sens où ses acteurs ont évolué, se sont mis en place de façon historique (en suivant une chronologie d'apparition et de façonnement).

5 Conclusion

L'objectif de cet article était de montrer comment l'épistémologie de la mort cellulaire s'est constituée à partir de systèmes binaires, à l'image de l'opposition vie-mort. Ce travail, en s'appuyant sur des questions

⁴³ Le terme est utilisé par Laurent Cherlonneix (2013). *Nouvelles représentations de la vie en biologie et philosophie du vivant*, De Boeck.

⁴⁴ Nous avons pointé les limitations linguistiques inhérentes à l'utilisation du terme « mort », mais il en va de même pour celui de « vie » qui, pris dans son sens général, ne recouvre pas exactement la notion de « vivant », et n'illumine pas non plus ses différentes *échelles*. On retrouve un problème comparable avec la notion de temps, souvent confondue avec les *phénomènes* temporels.

⁴⁵ Une clarification lacunaire des termes du processus dialectique peut mener à des impasses logiques : si la mort (par apoptose) peut être au service de la vie (c'est-à-dire des organismes vivants), la réciprocité n'est pas claire : en quoi la vie peut-elle être « utile » à la mort ?

⁴⁶ Plusieurs travaux ont montré que, pour une cellule, rester en vie suppose la suppression permanente de l'activité de certaines protéines impliquées dans l'exécution de la mort cellulaire (voir JC Ameisen, *la Sculpture du vivant*, op. cit. pour cette notion de « sursis permanent »). Cette observation a pu être interprétée comme une preuve de l'immanence de la mort dans les processus vitaux.

⁴⁷ Ce que Laurent Cherlonneix nomme « l'Équivocité Vive ».

⁴⁸ Nous reprenons ce terme car il nous semble que la théorie que nous développons est infalsifiable, dans le sens où elle paraît impossible à prouver ou à réfuter par l'expérience.

⁴⁹ Laurent Cherlonneix voudrait « penser (...) la mort (...) comme une cause première de l'évolution comme l'est la sélection ». Laurent Cherlonneix (2008). *La mort cellulaire et la vie. Biologie du XXI^{ème} siècle – Evolution des concepts fondateurs*, De Boeck.

spécifiques telles que le rôle des protéines de la famille BCL-2 ou les différents types de mort cellulaire, nous a amené, par glissements progressifs⁵⁰, à une problématique plus générale, touchant aux fondements de la cognition. Cette problématique a trait à l'utilisation de la pensée dichotomique, cette activité « dédoublante » ou « contrastante » que déploie l'intellect à son insu et avec laquelle il construit et interprète la réalité, en la simplifiant. La biologie ne permet pas de répondre au problème abyssal de ce qu'est la mort, prise dans son sens général d'anéantissement définitif, opposé à la vie, à l'être. Elle a toutefois permis de savoir *en quoi* la mort cellulaire *consiste*, et ce mystère du terme de nos cellules s'est révélé, de façon paradoxale, être un processus participant au vivant, un processus *du vivant*⁵¹. En ce sens, on peut dire que toute biologie de la mort cellulaire est une biologie du vivant, que toute biologie de la mort cellulaire ne fait que décrire la vie. Cette biologie rénouée, reconnaissant la mort cellulaire comme un processus « vital », aux multiples déclinaisons, aux multiples acteurs, ouvre sur la complexité du réel⁵², qui se laissera de plus en plus difficilement saisir par le savant, par la masse des données disponibles, par l'intrication des phénomènes observés, par la pluralité et la complémentarité des acteurs moléculaires⁵³, par l'importance de la contingence dans les histoires évolutives. L'exercice consistant à interroger les contradictions puis à chercher à les dépasser, en mettant l'accent sur l'intégration du multiple niché « au cœur du vivant », peut être assimilé au passage du « noir et blanc » à la couleur, un effort intellectuel que nous impose la complexité des systèmes biologiques.

⁵⁰ Voir l'incipit.

⁵¹ Ce qui ne signifie pas que la mort soit une « propriété » du vivant.

⁵² Un cheminement similaire est à l'œuvre dans d'autres disciplines, comme par exemple en évolution moléculaire, qui, après avoir modélisé les relations de parenté entre séquences biologiques sous la forme d'arbres phylogénétiques, présentant des *bi-furcations* (des nœuds), en est aujourd'hui venue à d'autres représentations, de type réticulé, un « réseau » de la vie étant plus à même de rendre compte des événements de transfert de gènes entre espèces souvent éloignées. L'expression de « buisson » de la vie a commencé de remplacer celle de « arbre » de la vie, et certains évolutionnistes ont pu utiliser le terme de « rhizome » de la vie (Ramulu, H.G., Raoult, D., and Pontarotti, P., 2012. The rhizome of life : what about metazoa? *Front Cell Infect Microbiol*, 2, 50).

⁵³ Je remercie le philosophe Paul-Antoine Miquel d'avoir attiré mon attention sur le lien existant entre pluralité et complémentarité, ainsi que sur la notion de criticité (voir *supra*).

Remerciements. Je tiens à exprimer ma plus vive gratitude à Joachim Dupuis, Paul-Antoine Miquel, Laurent Cherlonneix, Pierre Colas, Loris Baggetto et Stephen Baghdigian pour leur lecture critique et attentive de ce texte. Je remercie également Valentine Rech de Laval pour certains éléments d'illustrations.

Références

- Alavian, K.N., Li, H., Collis, L., Bonanni, L., Zeng, L., Sacchetti, S., Lazrove, E., Nabili, P., Flaherty, B., Graham, M., Chen, Y., Messerli, S.M., Mariggio, M.A., Rahner, C., McNay, E., Shore, G.C., Smith, P.J., Hardwick, J.M., and Jonas, E.A. (2011). Bcl-xL regulates metabolic efficiency of neurons through interaction with the mitochondrial F1FO ATP synthase. *Nat Cell Biol*, 13, 1224-1233.
- Allen, R.T., Hunter, W.J., 3rd, and Agrawal, D.K. (1997). Morphological and biochemical characterization and analysis of apoptosis. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 37, 215-228.
- Allocati, N., Masulli, M., Di Ilio, C., and De Laurenzi, V. (2015). Die for the community: an overview of programmed cell death in bacteria. *Cell Death Dis*, 6, e1609.
- Ameisen, J.C. (2005). Selective “death programs” or pleiotropic “life programs”? Looking for programmed cell death in the light of evolution. *J Soc Biol*, 199, 175-189.
- Ameisen, J.C., Idziorek, T., Billaut-Mulot, O., Loyens, M., Tissier, J.P., Potentier, A., and Ouassii, A. (1995). 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 Differ*, 2, 285-300.
- Aouacheria, A., Arnaud, E., Venet, S., Lalle, P., Gouy, M., Rigal, D., and Gillet, G. (2001). Nr1h, a human homologue of Nr-13 associates with Bcl-Xs and is an inhibitor of apoptosis. *Oncogene*, 20, 5846-5855.
- Aouacheria, A., Brunet, F., and Gouy, M. (2005). Phylogenomics of life-or-death switches in multicellular animals: BCL-2, BH3-Only, and BNip families of apoptotic regulators. *Mol Biol Evol*, 22, 2395-2416.
- Aouacheria, A., Rech de Laval, V., Combet, C., and Hardwick, J.M. (2013). Evolution of BCL-2 homology motifs: homology versus homoplasy. *Trends Cell Biol*, 23, 103-111.
- Aouacheria, A., Combet, C., Tompa, P., and Hardwick, J.M. (2015). Redefining the BH3 Death Domain as a “Short Linear Motif”. *Trends Biochem Sci*, 40, 736-48.
- Autret, A., and Martin, S.J. (2009). Emerging role for members of the BCL-2 family in mitochondrial morphogenesis. *Mol Cell*, 36, 355-363.
- Bae, J., Leo, C.P., Hsu, S.Y., and Hsueh, A.J. (2000). MCL-1S, a splicing variant of the antiapoptotic BCL-2 family member MCL-1, encodes a proapoptotic protein possessing only the BH3 domain. *J Biol Chem*, 275, 25255-25261.

- Bidle, K.D., and Falkowski, P.G. (2004). Cell death in planktonic, photosynthetic microorganisms. *Nat Rev Microbiol*, 2, 643-655.
- Bleicken, S., Wagner, C., and Garcia-Saez, A.J. (2013). Mechanistic differences in the membrane activity of Bax and Bcl-xL correlate with their opposing roles in apoptosis. *Biophys J*, 104, 421-431.
- Boise, L.H., Gonzalez-Garcia, M., Postema, C.E., Ding, L., Lindsten, T., Turka, L.A., Mao, X., Nunez, G., and Thompson, C.B. (1993). bcl-x, a bcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death. *Cell*, 74, 597-608.
- Certo, M., Del Gaizo Moore, V., Nishino, M., Wei, G., Korsmeyer, S., Armstrong, S.A., and Letai, A. (2006). Mitochondria primed by death signals determine cellular addiction to antiapoptotic BCL-2 family members. *Cancer Cell*, 9, 351-365.
- Chen, Y.B., Aon, M.A., Hsu, Y.T., Soane, L., Teng, X., McCaffery, J.M., Cheng, W.C., Qi, B., Li, H., Alavian, K.N., Dayhoff-Brannigan, M., Zou, S., Pineda, F.J., O'Rourke, B., Ko, Y.H., Pedersen, P.L., Kaczmarek, L.K., Jonas, E.A., and Hardwick, J.M. (2011). Bcl-xL regulates mitochondrial energetics by stabilizing the inner membrane potential. *J Cell Biol*, 195, 263-276.
- Chen, Z.X., and Pervaiz, S. (2007). BCL-2 induces pro-oxidant state by engaging mitochondrial respiration in tumor cells. *Cell Death Differ*, 14, 1617-1627.
- Cheng, E.H., Kirsch, D.G., Clem, R.J., Ravi, R., Kastan, M.B., Bedi, A., Ueno, K., and Hardwick, J.M. (1997). Conversion of BCL-2 to a Bax-like death effector by caspases. *Science*, 278, 1966-1968.
- Cherlonneix, L. (2007). Research on self-initiation of cell death towards the end of the 19th century. *Gesnerus*, 64, 193-218.
- Chittenden, T., Harrington, E.A., O'Connor, R., Flemington, C., Lutz, R.J., Evan, G.I., and Guild, B.C. (1995). Induction of apoptosis by the BCL-2 homologue Bak. *Nature*, 374, 733-736.
- Clem, R.J., Cheng, E.H., Karp, C.L., Kirsch, D.G., Ueno, K., Takahashi, A., Kastan, M.B., Griffin, D.E., Earnshaw, W.C., Veliuona, M.A., and Hardwick, J.M., 1998. Modulation of cell death by Bcl-XL through caspase interaction. *Proc Nat Acad Sci USA*, 95, 554-559.
- Cosentino, K., Ros, U., and Garcia-Saez, A.J. (2015). Assembling the puzzle : Oligomerization of alpha-pore forming proteins in membranes. *Biochim Biophys Acta*, DOI : 10.1016/j.bbamem.2015.09.013. [Epub ahead of print]
- Curtin, J.F., and Cotter, T.G. (2003). Apoptosis : Historical perspectives. *Essays Biochem*, 39, 1-10.
- Czabotar, P.E., Lessene, G., Strasser, A., and Adams, J.M. (2014). Control of apoptosis by the BCL-2 protein family : implications for physiology and therapy. Nature reviews. *Mol Cell Biol*, 15, 49-63.
- Danial, N.N., Gramm, C.F., Scorrano, L., Zhang, C.Y., Krauss, S., Ranger, A.M., Datta, S.R., Greenberg, M.E., Licklider, L.J., Lowell, B.B., Gygi, S.P., and Korsmeyer, S.J. (2003). BAD and glucokinase reside in a mitochondrial complex that integrates glycolysis and apoptosis. *Nature*, 424, 952-956.
- Deponte, M. (2008). Programmed cell death in protists. *Biochim Biophys Acta*, 1783, 1396-1405.
- Farrow, S.N., White, J.H., Martinou, I., Raven, T., Pun, K.T., Grinham, C.J., Martinou, J.C., and Brown, R. (1995). Cloning of a bcl-2 homologue by interaction with adenovirus E1B 19K. *Nature*, 374, 731-733.
- Frohlich, K.U., and Madeo, F. (2000). Apoptosis in yeast—a monocellular organism exhibits altruistic behaviour. *FEBS Lett*, 473, 6-9.
- Galluzzi, L., Morselli, E., Vicencio, J.M., Kepp, O., Joza, N., Tajeddine, N., and Kroemer, G. (2008). Life, death and burial : multifaceted impact of autophagy. *Biochem Soc Trans*, 36, 786-790.
- Galluzzi, L., Vitale, I., Abrams, J.M., Alnemri, E.S., Baehrecke, E.H., Blagosklonny, M.V., Dawson, T.M., Dawson, V.L., El-Deiry, W.S., Fulda, S., Gottlieb, E., Green, D.R., Hengartner, M.O., Kepp, O., Knight, R.A., Kumar, S., Lipton, S.A., Lu, X., Madeo, F., Malorni, W., Mehlen, P., Nunez, G., Peter, M.E., Piacentini, M., Rubinsztein, D.C., Shi, Y., Simon, H.U., Vandenabeele, P., White, E., Yuan, J., Zhivotovsky, B., Melino, G., and Kroemer, G. (2012). Molecular definitions of cell death subroutines : recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ*, 19, 107-120.
- Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J.M., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Alnemri, E.S., Altucci, L., Andrews, D., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Baehrecke, E.H., Bazan, N.G., Bertrand, M.J., Bianchi, K., Blagosklonny, M.V., Blomgren, K., Borner, C., Bredesen, D.E., Brenner, C., Campanella, M., Candi, E., Cecconi, F., Chan, F.K., Chandel, N.S., Cheng, E.H., Chipuk, J.E., Cidlowski, J.A., Ciechanover, A., Dawson, T.M., Dawson, V.L., De Laurenzi, V., De Maria, R., Debatin, K.M., Di Daniele, N., Dixit, V.M., Dynlacht, B.D., El-Deiry, W.S., Fimia, G.M., Flavell, R.A., Fulda, S., Garrido, C., Gougeon, M.L., Green, D.R., Gronemeyer, H., Hajnóczky, G., Hardwick, J.M., Hengartner, M.O., Ichijo, H., Joseph, B., Jost, P.J., Kaufmann, T., Kepp, O., Klionsky, D.J., Knight, R.A., Kumar, S., Lemasters, J.J., Levine, B., Linkermann, A., Lipton, S.A., Lockshin, R.A., Lopez-Otin, C., Lugli, E., Madeo, F., Malorni, W., Marine, J.C., Martin, S.J., Martinou, J.C., Medema, J.P., Meier, P., Melino, S., Mizushima, N., Moll, U., Munoz-Pinedo, C., Nunez, G., Oberst, A., Panaretakis, T., Penninger, J.M., Peter, M.E., Piacentini, M., Pinton, P., Prehn, J.H., Puthalakath, H., Rabinovich, G.A., Ravichandran, K.S., Rizzuto, R., Rodrigues, C.M., Rubinsztein, D.C., Rudel, T., Shi, Y., Simon, H.U., Stockwell, B.R., Szabadkai, G., Tait, S.W., Tang, H.L., Tavernarakis, N., Tsujimoto, Y., Vanden Berghe, T., Vandenabeele, P., Villunger, A., Wagner, E.F., Walczak, H., White, E., Wood, W.G., Yuan, J., Zakeri, Z., Zhivotovsky, B., Melino, G., and Kroemer, G. (2015). Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ*, 22, 58-73.

- Gimenez-Cassina, A., and Danial, N.N. (2015). Regulation of mitochondrial nutrient and energy metabolism by BCL-2 family proteins. *Trends Endocrinol Metab*, 26, 165-175.
- Glucksmann, A. (1951). Cell deaths in normal vertebrate ontogeny. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 26, 59-86.
- Goldschneider, D., and Mehlen, P. (2010). Dependence receptors: a new paradigm in cell signaling and cancer therapy. *Oncogene*, 29, 1865-1882.
- Graham, S.C., Bahar, M.W., Cooray, S., Chen, R.A., Whalen, D.M., Abrescia, N.G., Alderton, D., Owens, R.J., Stuart, D.I., Smith, G.L., and Grimes, J.M., (2008). Vaccinia virus proteins A52 and B14 Share a BCL-2-like fold but have evolved to inhibit NF-kappaB rather than apoptosis. *PLoS Pathog*, 4, e1000128.
- Gross, A. (2006). BID as a double agent in cell life and death. *Cell Cycle*, 5, 582-584.
- Guillemin, Y., Lopez, J., Gimenez, D., Fuertes, G., Valero, J.G., Blum, L., Gonzalo, P., Salgado, J., Girard-Egrot, A., and Aouacheria, A. (2010). Active fragments from pro- and antiapoptotic BCL-2 proteins have distinct membrane behavior reflecting their functional divergence. *PLoS One*, 5, e9066.
- Hanahan, D., and Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer : the next generation. *Cell*, 144, 646-674.
- Happo, L., Strasser, A., and Cory, S. (2012). BH3-only proteins in apoptosis at a glance. *J Cell Sci*, 125, 1081-1087.
- Hardwick, J.M., and Youle, R.J. (2009). SnapShot : BCL-2 proteins. *Cell*, 138, 404, 404 e401.
- Hardwick, J.M., and Soane, L. (2013). Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, 5, a008722.
- Hockings, C., Anwari, K., Ninnis, R.L., Brouwer, J., O'Hely, M., Evangelista, M., Hinds, M.G., Czabotar, P.E., Lee, E.F., Fairlie, W.D., Dewson, G., and Kluck, R.M. (2015). Bid chimeras indicate that most BH3-only proteins can directly activate Bak and Bax, and show no preference for Bak versus Bax. *Cell Death Dis*, 6, e1735.
- Hoetelmans, R., van Slooten, H.J., Keijzer, R., Erkeland, S., van de Velde, C.J., and Dierendonck, J.H. (2000). BCL-2 and Bax proteins are present in interphase nuclei of mammalian cells. *Cell Death Differ*, 7, 384-392.
- Hollville, E., Carroll, R.G., Cullen, S.P., and Martin, S.J. (2014). BCL-2 family proteins participate in mitochondrial quality control by regulating Parkin/PINK1-dependent mitophagy. *Mol Cell*, 55, 451-466.
- Inohara, N., Gourley, T.S., Carrio, R., Muniz, M., Merino, J., Garcia, I., Koseki, T., Hu, Y., Chen, S., and Nunez, G. (1998). Diva, a BCL-2 homologue that binds directly to Apaf-1 and induces BH3-independent cell death. *J Biol Chem*, 273, 32479-32486.
- Ishizaki, Y., Jacobson, M.D., and Raff, M.C. (1998). A role for caspases in lens fiber differentiation. *J Cell Biol*, 140, 153-158.
- Jacob, F. (1977). Evolution and tinkering. *Science*, 196, 1161-1166.
- Jensen, S.A., Calvert, A.E., Volpert, G., Kouri, F.M., Hurley, L.A., Luciano, J.P., Wu, Y., Chalastanis, A., Futerman, A.H., and Stegh, A.H. (2014). Bcl2L13 is a ceramide synthase inhibitor in glioblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111, 5682-5687.
- Karbowski, M., Norris, K.L., Cleland, M.M., Jeong, S.Y., and Youle, R.J. (2006). Role of Bax and Bak in mitochondrial morphogenesis. *Nature*, 443, 658-662.
- Ke, N., Godzik, A., and Reed, J.C. (2001). Bcl-B, a novel BCL-2 family member that differentially binds and regulates Bax and Bak. *J Biol Chem*, 276, 12481-12484.
- Kerr, J.F., Wyllie, A.H., and Currie, A.R. (1972). Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Brit J Cancer*, 26, 239-257.
- Korsmeyer, S.J., Shutter, J.R., Veis, D.J., Merry, D.E., and Oltvai, Z.N. (1993). BCL-2/Bax : a rheostat that regulates an anti-oxidant pathway and cell death. *Semin Cancer Biol*, 4, 327-332.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E.S., Baehrecke, E.H., Blagosklonny, M.V., El-Deiry, W.S., Golstein, P., Green, D.R., Hengartner, M., Knight, R.A., Kumar, S., Lipton, S.A., Malorni, W., Nunez, G., Peter, M.E., Tschopp, J., Yuan, J., Piacentini, M., Zhivotovsky, B., and Melino, G. (2009). Classification of cell death : recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ*, 16, 3-11.
- Kucharczak, J.F., Simmons, M.J., Duckett, C.S., and Gelinas, C. (2005). Constitutive proteasome-mediated turnover of Bfl-1/A1 and its processing in response to TNF receptor activation in FL5.12 pro-B cells convert it into a prodeath factor. *Cell Death Differ*, 12, 1225-1239.
- Laulier, C., and Lopez, B.S. (2012). The secret life of BCL-2 : apoptosis-independent inhibition of DNA repair by BCL-2 family members. *Mutat Res*, 751, 247-257.
- Lee, E.F., Dewson, G., Evangelista, M., Pettikiriachchi, A., Gold, G.J., Zhu, H., Colman, P.M., Fairlie, and W.D. (2014). The functional differences between pro-survival and pro-apoptotic B cell lymphoma 2 (BCL-2) proteins depend on structural differences in their BCL-2 homology 3 (BH3) domains. *J Biol Chem*, 289, 36001-36017.
- Lee, R., Chen, J., Matthews, C.P., McDougall, J.K., and Neiman, P.E. (2001). Characterization of NR13-related human cell death regulator, Boo/Diva, in normal and cancer tissues. *Biochim Biophys Acta*, 1520, 187-194.
- Levine, B., Sinha, S., and Kroemer, G. (2008). BCL-2 family members : dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy*, 4, 600-606.
- Lewis, J., Oyler, G.A., Ueno, K., Fannjiang, Y.R., Chau, B.N., Vornov, J., Korsmeyer, S.J., Zou, S., and Hardwick, J.M. (1999). Inhibition of virus-induced neuronal apoptosis by Bax. *Nat Med*, 5, 832-835.
- Lewis, K. (2000). Programmed death in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 64, 503-514.
- Llambi, F., Moldoveanu, T., Tait, S.W., Bouchier-Hayes, L., Temirov, J., McCormick, L.L., Dillon, C.P., and Green, D.R. (2011). A unified model of mammalian BCL-2 protein family interactions at the mitochondria. *Mol Cell*, 44, 517-531.

- Lockshin, R.A., and Williams, C.M. (1964). Programmed cell death. II. Endocrine potentiation of the breakdown of the intersegmental muscles of silkworms. *J Insect Physiol* 10, 643-649.
- Los, M., Stroh, C., Janicke, R.U., Engels, I.H., and Schulze-Osthoff, K. (2001). Caspases: more than just killers? *Trends Immunol*, 22, 31-34.
- Lowman, X.H., McDonnell, M.A., Kosloske, A., Odumade, O.A., Jenness, C., Karim, C.B., Jemmerson, R., and Kelekar, A. (2010). The proapoptotic function of Noxa in human leukemia cells is regulated by the kinase Cdk5 and by glucose. *Mol Cell*, 40, 823-833.
- Maghsoudi, N., Zakeri, Z., and Lockshin, R.A. (2012). Programmed cell death and apoptosis—where it came from and where it is going: from Elie Metchnikoff to the control of caspases. *Exp Oncol*, 34, 146-152.
- Marino, G., Niso-Santano, M., Baehrecke, E.H., and Kroemer, G. (2014). Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15, 81-94.
- Meyer, S.N., Amoyel, M., Bergantinos, C., de la Cova, C., Schertel, C., Basler, K., and Johnston, L.A. (2014). An ancient defense system eliminates unfit cells from developing tissues during cell competition. *Science*, 346, 1258236.
- Michels, J., O'Neill, J.W., Dallman, C.L., Mouzakiti, A., Habens, F., Brimmell, M., Zhang, K.Y., Craig, R.W., Marcusson, E.G., Johnson, P.W., and Packham, G. (2004). Mcl-1 is required for Akata6 B-lymphoma cell survival and is converted to a cell death molecule by efficient caspase-mediated cleavage. *Oncogene*, 23, 4818-4827.
- Moldoveanu, T., Follis, A.V., Kriwacki, R.W., and Green, D.R. (2014). Many players in BCL-2 family affairs. *Trends Biochem Sci*, 39, 101-111.
- Muchmore, S.W., Sattler, M., Liang, H., Meadows, R.P., Harlan, J.E., Yoon, H.S., Nettesheim, D., Chang, B.S., Thompson, C.B., Wong, S.L., Ng, S.L., and Fesik, S.W. (1996). X-ray and NMR structure of human Bcl-xL, an inhibitor of programmed cell death. *Nature*, 381, 335-341.
- Murakawa, T., Yamaguchi, O., Hashimoto, A., Hikoso, S., Takeda, T., Oka, T., Yasui, H., Ueda, H., Akazawa, Y., Nakayama, H., Taneike, M., Misaka, T., Omiya, S., Shah, A.M., Yamamoto, A., Nishida, K., Ohsumi, Y., Okamoto, K., Sakata, Y., and Otsu, K. (2015). BCL-2-like protein 13 is a mammalian Atg32 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation. *Nat Commun*, 6, 7527.
- Nedelcu, A.M., Driscoll, W.W., Durand, P.M., Herron, M.D., and Rashidi, A., 2011. On the paradigm of altruistic suicide in the unicellular world. *Evolution*, 65, 3-20.
- Neidel, S., Maluquer de Motes, C., Mansur, D.S., Strnadova, P., Smith, G.L., Graham, S.C. (2015). Vaccinia Virus Protein A49 Is an Unexpected Member of the B-cell Lymphoma (Bcl)-2 Protein Family. *J Biol Chem*, 290, 5991-6002.
- Nikolopoulou, V., Markaki, M., Palikaras, K., and Tavernarakis, N. (2013). Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta*, 1833, 3448-3459.
- Oltersdorf, T., Elmore, S.W., Shoemaker, A.R., Armstrong, R.C., Augeri, D.J., Belli, B.A., Bruncko, M., Deckwerth, T.L., Dinges, J., Hajduk, P.J., Joseph, M.K., Kitada, S., Korsmeyer, S.J., Kunzer, A.R., Letai, A., Li, C., Mitten, M.J., Nettesheim, D.G., Ng, S., Nimmer, P.M., O'Connor, J.M., Oleksijew, A., Petros, A.M., Reed, J.C., Shen, W., Tahir, S.K., Thompson, C.B., Tomaselli, K.J., Wang, B., Wendt, M.D., Zhang, H., Fesik, S.W., and Rosenberg, S.H. (2005). An inhibitor of BCL-2 family proteins induces regression of solid tumours. *Nature*, 435, 677-681.
- Pasparakis, M., and Vandenabeele, P. (2015). Necroptosis and its role in inflammation. *Nature*, 517, 311-320.
- Percivalle, R.M., Stewart, D.P., Koss, B., Lynch, J., Milasta, S., Bathina, M., Temirov, J., Cleland, M.M., Pelletier, S., Schuetz, J.D., Youle, R.J., Green, D.R., and Opferman, J.T. (2012). Anti-apoptotic MCL-1 localizes to the mitochondrial matrix and couples mitochondrial fusion to respiration. *Nat Cell Biol*, 14, 575-583.
- Petros, A.M., Olejniczak, E.T., and Fesik, S.W. (2004). Structural biology of the BCL-2 family of proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1644, 83-94.
- Pinton, P., and Rizzuto, R. (2006). BCL-2 and Ca²⁺ homeostasis in the endoplasmic reticulum. *Cell Death Differ*, 13, 1409-1418.
- Popgeorgiev, N., Bonneau, B., Ferri, K.F., Prudent, J., Thibaut, J., and Gillet, G. (2011). The apoptotic regulator Nr2 controls cytoskeletal dynamics via the regulation of Ca²⁺ trafficking in the zebrafish blastula. *Dev Cell*, 20, 663-676.
- Ramulu, H.G., Raoult, D., and Pontarotti, P. (2012). The rhizome of life: what about metazoa? *Frontiers Cell Infect Microbiol*, 2, 50.
- Ravid, L., and Arama, E. (2011). There is more to life than death: a moonlighting function of a BCL-2 member. *Dev Cell*, 20, 575-576.
- Rech de Laval, V., Deleage, G., Aouacheria, A., and Combet, C. (2014). BCL2DB: database of BCL-2 family members and BH3-only proteins. *Database (Oxford)*, 6, 2014.
- Reed, J.C. (2006). Proapoptotic multidomain BCL-2/Bax-family proteins: mechanisms, physiological roles, and therapeutic opportunities. *Cell Death Differ*, 13, 1378-1386.
- Reynolds, A.S. (2014). The deaths of a cell how language and metaphor influence the science of cell death. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*, 48, 175-184.
- Riedl, S.J., and Salvesen, G.S. (2007). The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nature reviews. Mol Cell Biol*, 8, 405-413.
- Rongvaux, A., Jackson, R., Harman, C.C., Li, T., West, A.P., de Zoete, M.R., Wu, Y., Yordy, B., Lakhani, S.A., Kuan, C.Y., Taniguchi, T., Shadel, G.S., Chen, Z.J., Iwasaki, A., and Flavell, R.A. (2014). Apoptotic caspases prevent the induction of type I interferons by mitochondrial DNA. *Cell*, 159, 1563-1577.

- Schweichel, J.U., and Merker, H.J. (1973). The morphology of various types of cell death in prenatal tissues. *Teratology*, 7, 253-266.
- Shalini, S., Dorstyn, L., Dawar, S., and Kumar, S. (2015). Old, new and emerging functions of caspases. *Cell Death Differ*, 22, 526-539.
- Shamas-Din, A., Brahmabhatt, H., Leber, B., and Andrews, D.W. (2011). BH3-only proteins: Orchestrators of apoptosis. *Biochim Biophys Acta*, 1813, 508-520.
- Shrestha, A., and Megeney, L.A. (2012). The non-death role of metacaspase proteases. *Front Oncol*, 2, 78.
- Sinha, S., and Levine, B. (2008). The autophagy effector Beclin 1: a novel BH3-only protein. *Oncogene*, 27 Suppl 1, S137-148.
- Song, Q., Kuang, Y., Dixit, V.M., and Vincenz, C. (1999). Boo, a novel negative regulator of cell death, interacts with Apaf-1. *EMBO J*, 18, 167-178.
- Suzuki, M., Youle, R.J., and Tjandra, N. (2000). Structure of Bax: coregulation of dimer formation and intracellular localization. *Cell*, 103, 645-654.
- Tait, S.W., and Green, D.R. (2010). Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 11, 621-632.
- Tanouchi, Y., Lee, A.J., Meredith, H., and You, L. (2013). Programmed cell death in bacteria and implications for antibiotic therapy. *Trends Microbiol*, 21, 265-270.
- Tichy, E.D., Stephan, Z.A., Osterburg, A., Noel, G., and Stambrook, P.J. (2013). Mouse embryonic stem cells undergo charontosis, a novel programmed cell death pathway dependent upon cathepsins, p53, and EndoG, in response to etoposide treatment. *Stem Cell Res*, 10, 428-441.
- van Doorn, W.G., Beers, E.P., Dangl, J.L., Franklin-Tong, V.E., Gallois, P., Hara-Nishimura, I., Jones, A.M., Kawai-Yamada, M., Lam, E., Mundy, J., Mur, L.A., Petersen, M., Smertenko, A., Talianky, M., Van Breusegem, F., Wolpert, T., Woltering, E., Zhivotovsky, B., and Bozhkov, P.V. (2011). Morphological classification of plant cell deaths. *Cell Death Differ*, 18, 1241-1246.
- Vaux, D.L. (2002). Apoptosis timeline. *Cell Death Differ*, 9, 349-354.
- Voskoboinik, I., Smyth, M.J., and Trapani, J.A. (2006). Perforin-mediated target-cell death and immune homeostasis. *Nat Rev Immunol*, 6, 940-952.
- Wang, X., Bathina, M., Lynch, J., Koss, B., Calabrese, C., Frase, S., Schuetz, J.D., Reh, J.E., and Opferman, J.T. (2013). Deletion of MCL-1 causes lethal cardiac failure and mitochondrial dysfunction. *Genes Dev*, 27, 1351-1364.
- Westphal, D., Kluck, R.M., and Dewson, G. (2014). Building blocks of the apoptotic pore : how Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis. *Cell Death Differ*, 21, 196-205.
- White, E. (2008). Autophagic cell death unraveled : Pharmacological inhibition of apoptosis and autophagy enables necrosis. *Autophagy*, 4, 399-401.
- White, M.J., McArthur, K., Metcalf, D., Lane, R.M., Cambier, J.C., Herold, M.J., van Delft, M.F., Bedoui, S., Lessene, G., Ritchie, M.E., Huang, D.C., and Kile, B.T. (2014). Apoptotic caspases suppress mtDNA-induced STING-mediated type I IFN production. *Cell*, 159, 1549-1562.
- Wirawan, E., Vanden Berghe, T., Lippens, S., Agostinis, P., and Vandenabeele, P. (2012). Autophagy : for better or for worse. *Cell Res*, 22, 43-61.
- Xue, D., and Horvitz, H.R. (1997). *Cænorhabditis elegans* CED-9 protein is a bifunctional cell-death inhibitor. *Nature*, 390, 305-308.
- Zamzami, N., Kroemer, G. (2001). The mitochondrion in apoptosis: how Pandora's box opens. *Nature reviews. Mol Cell Biol*, 2, 67-71.
- Zhang, H., Holzgreve, W., and De Geyter, C. (2001). Bcl2-L10, a novel anti-apoptotic member of the BCL-2 family, blocks apoptosis in the mitochondria death pathway but not in the death receptor pathway. *Hum Mol Genet*, 10, 2329-2339.