

cellulaires, par exemple au transport des ions à travers les membranes cellulaires, à la contraction des fibres musculaires ou encore à l'élaboration de protéines. La molécule est synthétisée à l'issue d'une série complexe de réactions, auxquelles participent divers complexes moléculaires localisés dans la membrane interne des mitochondries. Ces complexes utilisent l'oxygène pour tirer de l'énergie des éléments nutritifs et synthétiser l'ATP.

Malheureusement, la machinerie mitochondriale qui tire de l'énergie des éléments nutritifs fabrique aussi des radicaux libres ; on pense même que les mitochondries produisent la plupart des radicaux libres présents dans les cellules. L'un d'eux est le radical superoxyde O_2^- (le point représente un électron non apparié), destructeur par lui-même et susceptible d'être transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), qui forme facilement le radical libre hydroxyle (OH^-), extrêmement agressif.

Les radicaux libres endommagent les protéines, les lipides (les graisses) et l'ADN. Les constituants des mitochondries elles-mêmes, notamment la

machinerie de synthèse de l'ATP et l'ADN mitochondrial, qui code une partie des protéines nécessaires à cette machinerie, semblent les plus vulnérables. Ils sont particulièrement exposés parce qu'ils sont tout près du site de production des radicaux libres et qu'ils sont bombardés en permanence par des agents oxydants. En outre, l'ADN mitochondrial est dépourvu des protéines qui protègent l'ADN nucléaire contre les agents destructeurs. Les radicaux libres semblent endommager l'ADN mitochondrial plus que l'ADN nucléaire extrait du même tissu.

Ainsi les radicaux libres endommageraient les mitochondries, perturberaient la synthèse de l'ATP et favoriseraient la production de nouveaux radicaux libres ; à leur tour, ces derniers accéléreraient l'oxydation des constituants des mitochondries, inhibant encore davantage la synthèse d'ATP. Simultanément, les radicaux libres attaquaient les composants cellulaires situés à l'extérieur des mitochondries, perturbant également le fonctionnement des cellules. Les tissus et les organes perdraient leur efficacité, et l'équilibre physiologique serait menacé. L'organisme

tente de compenser les effets délétères des agents oxydants à l'aide d'enzymes antioxydantes, qui réparent les dommages causés par l'oxydation, mais ces systèmes n'ont pas une efficacité absolue, et les dommages s'accumulent au fil du temps.

Alimentation et radicaux libres

Plusieurs équipes ont étudié les relations entre le vieillissement et l'action des radicaux libres sur les mitochondries et sur divers composants cellulaires. Notamment Rajindar Sohal, William Orr et leurs collègues de l'Université méthodiste de Dallas ont observé que, chez des rongeurs, des mouches, des porcs ou des vaches, le vieillissement s'accompagne d'une production accrue de radicaux libres par les mitochondries ; simultanément la membrane mitochondriale interne (siège de la synthèse de l'ATP), ainsi que les protéines et l'ADN mitochondriaux subissent des attaques oxydatives. Chez plusieurs de ces espèces, plus la production de radicaux libres est rapide, plus la durée de vie moyenne et la durée de vie maximale diminuent.

De surcroît, la synthèse d'ATP dans le cerveau, dans le cœur et dans les muscles squelettiques, diminue avec l'âge : c'est compréhensible si l'on admet que les protéines et l'ADN mitochondriaux de ces tissus sont irrémédiablement endommagés par les radicaux libres. Chez l'homme, ces phénomènes seraient responsables des maladies dégénératives du système nerveux et du cœur, qui sont fréquentes chez les personnes âgées ; ils expliqueraient également pourquoi la masse musculaire et la force diminuent.

Les travaux de R. Sohal et de ses collègues indiquent que la restriction calorique retarderait le vieillissement en ralentissant les mécanismes oxydatifs dans les mitochondries : les concentrations en radical superoxyde et en peroxyde d'hydrogène, dans des mitochondries extraites du cerveau, du cœur et du rein de souris soumises au régime hypocalorique, sont inférieures à celles des souris alimentées normalement. De plus, la production de radicaux libres augmente moins avec l'âge dans le groupe soumis au régime que dans le groupe témoin ; les protéines et l'ADN mitochondriaux sont également moins endommagés.

RÉGIME NORMAL

- **Apport alimentaire** : 688 calories par jour
- **Poids** : 15,5 kilogrammes
- **Proportion de graisses par rapport au poids** : 25 pour cent

MARQUEURS BIOLOGIQUES

- **Tension artérielle** : 129/60 (systolique/diastolique)
- **Glycémie** : 71 (en milligrammes par décilitre de sang)
- **Insulinémie** : 93 (en micro-unités par millilitre de sang)
- **Triglycérides** : 169 (en milligrammes par décilitre de sang)

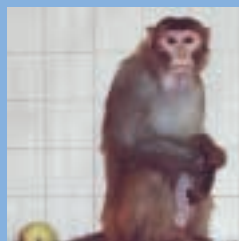


RÉGIME HYPOCALORIQUE

- **Apport alimentaire** : 477 calories par jour
- **Poids** : 10,5 kilogrammes
- **Proportion de graisses par rapport au poids** : 10 pour cent

MARQUEURS BIOLOGIQUES

- **Tension artérielle** : 121/51 (systolique/diastolique)
- **Glycémie** : 56 (en milligrammes par décilitre de sang)
- **Insulinémie** : 29 (en micro-unités par millilitre de sang)
- **Triglycérides** : 67 (en milligrammes par décilitre de sang)



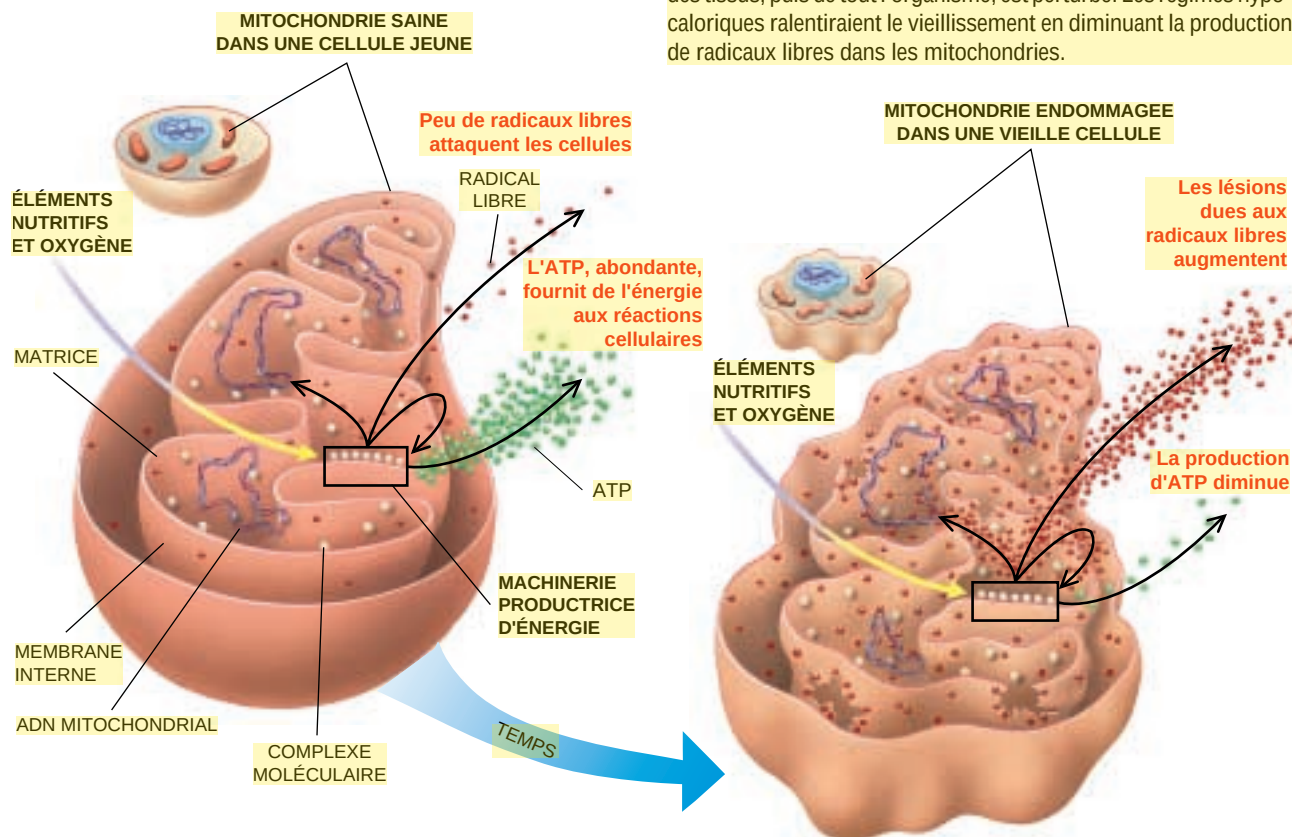
3. LES RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES d'études en cours sur la restriction calorique chez le singe rhésus n'ont pas encore révélé si un régime hypocalorique prolonge la durée de la vie. Toutefois, en comparant un groupe témoin (à gauche) avec des animaux soumis depuis cinq ans à un régime drastique (à droite), on constate que certaines constantes biologiques qui augmentent habituellement avec l'âge évoluent moins vite chez les animaux mis au régime. La tension artérielle est ici légèrement inférieure chez les animaux soumis à la restriction calorique, mais la baisse a été plus marquée pendant une grande partie de la durée de l'étude.

Une théorie du vieillissement

Pourquoi vieillissons-nous ? Certains physiologistes incriminent les radicaux libres (en rouge) produits dans les mitochondries, les centrales qui fournissent leur énergie aux cellules. Des radicaux libres se forment (à gauche) lorsque la machinerie produisant l'énergie dans les mitochondries (petit cartouche noir) utilise de l'oxygène et des substances nutritives pour synthétiser de l'ATP (l'adénosine triphosphate), la molécule (en vert) qui fournit l'énergie nécessaire à la plupart des activités cellulaires. Ces radicaux endommagent irré-

versiblement la machinerie elle-même et l'ADN mitochondrial, qui code une partie des éléments constitutifs. Ils peuvent également attaquer d'autres composants mitochondriaux et cellulaires.

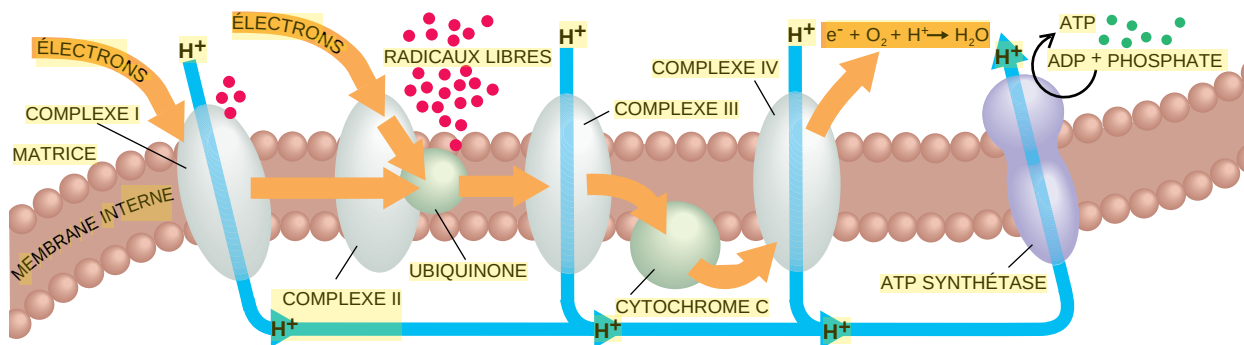
Progressivement (à droite), les lésions accumulées dans les mitochondries réduisent la production d'ATP et accélèrent la formation de radicaux libres et, par conséquent, la destruction des composants cellulaires. Lorsque les cellules sont endommagées et qu'elles manquent d'énergie, leur efficacité diminue. Le fonctionnement des tissus, puis de tout l'organisme, est perturbé. Les régimes hypocaloriques ralentiraient le vieillissement en diminuant la production de radicaux libres dans les mitochondries.



Production d'énergie... et de radicaux libres

La machinerie qui produit de l'énergie dans les mitochondries est une chaîne de transport d'électrons, constituée de quatre gros complexes moléculaires (en gris) et de deux complexes plus petits (en vert clair). Les complexes I et II (à gauche) extraient des électrons des aliments (flèches orange) et les transfèrent à l'ubiquinone, le principal site de production de radicaux libres. L'ubiquinone envoie des électrons vers le complexe IV, où ils interagissent

avec des atomes d'oxygène et d'hydrogène pour former de l'eau. Des protons (H^+) migrent vers un autre complexe (flèches bleues), celui de l'ATP synthétase (en violet), qui utilise l'énergie fournie par les protons pour synthétiser de l'ATP (en vert foncé). Des radicaux libres se forment lorsque des électrons s'échappent de la chaîne de transport et se combinent avec des atomes d'oxygène du voisinage.



Par quels mécanismes un régime hypocalorique diminue-t-il la production de radicaux libres? On l'ignore, mais on suppose que, lorsque l'apport calorique est limité, les mitochondries de toutes les cellules ou d'une partie d'entre elles consomment moins d'oxygène ou l'utilisent de façon plus efficace, limitant la production de radicaux libres par unité d'oxygène consommée.

Et l'homme?

Les médecins ne préconiseront pas de régime hypocalorique draconien tant qu'ils ne seront pas convaincus par des expériences rigoureuses menées sur des primates. Néanmoins, ils donnent déjà quelques conseils : toute restriction alimentaire serait préjudiciable aux enfants, puisqu'elle retarde la croissance chez les rongeurs. De plus, les enfants supportent moins bien le jeûne que les adultes, et ils seraient plus sensibles aux effets négatifs potentiels d'un régime hypocalorique (même si la restriction calorique n'est pas équivalente au jeûne). En revanche, un régime hypocalorique commencé vers l'âge de 20 ans devrait allonger la durée maximale de vie.

De combien devrait-on réduire l'apport calorique? Lors des premières expériences, les rats qui commençaient leur régime à l'âge adulte ne vivaient pas plus longtemps que les autres, sans doute parce qu'ils étaient mis trop rapidement au régime ou parce que ce régime était trop strict. Nous avons montré qu'une diminution progressive de l'apport calorique jusqu'à 65 pour cent de sa valeur usuelle augmentait la survie de souris âgées de un an.

Comment déterminer l'apport calorique optimal pour notre espèce? Une extrapolation des résultats obtenus sur des rongeurs est difficile, mais diverses observations indiquent que de nombreuses personnes se porteraient bien en réduisant leur poids de 10 à 15 pour cent par rapport à leur «valeur d'équilibre». La détermination du poids de référence de chaque individu est difficile et, plutôt que d'essayer de l'estimer, les personnes qui se soumettraient à un régime hypocalorique devraient (avec l'aide de leur médecin) trouver par approximations successives l'apport calorique qui abaisse leur glycémie ou leur concentration en cholestérol, ou qui modifie d'autres paramètres liés à l'état de santé.

Les recherches faites sur les animaux montrent qu'un régime hypocalorique raisonnable pour l'homme correspondrait à un apport quotidien de un gramme de protéines et d'un demi-gramme environ de lipides par kilogramme de poids corporel. On ajusterait la quantité de glucides complexes (les longues molécules formées par enchaînement de sucres simples), afin d'obtenir la quantité de calories voulue. Pour obtenir les doses nécessaires en éléments nutritifs indispensables, on devrait choisir avec soin les aliments à consommer et ajouter notamment des vitamines.

Les personnes qui suivraient des régimes hypocaloriques devraient être suivies par un médecin, car ces régimes ont des inconvénients pires que la seule sensation de faim : la perte de poids qui résulterait du régime très strict provoquerait des stérilités, en bloquant l'ovulation ; de surcroît, un état anovulatoire prolongé, accompagné d'une diminution de la production d'œstrogènes, risque d'augmenter les risques d'ostéoporose (la raréfaction du tissu osseux) et de fonte de la masse musculaire au cours de la vieillesse. Enfin, les régimes trop stricts risquent de diminuer la résistance à divers stress, par exemple aux infections. La résistance aux stress n'ayant guère été étudiée chez les rongeurs soumis à un régime hypocalorique, on en ignore les conséquences.

Il faudra peut-être encore 10 ou 20 ans pour que les biologistes sachent si la restriction calorique est aussi bénéfique pour l'homme qu'elle l'est pour le rat, pour la souris et pour divers autres animaux. D'ici là, on comprendra mieux les mécanismes du vieillissement et l'on aura peut-être trouvé des moyens de le retarder, par des régimes, par des médicaments ou par tout autre méthode qui reste à découvrir.

Richard WEINDRUCH, professeur de médecine, dirige l'Institut de recherches sur le vieillissement de Madison.

Richard WEINDRUCH et Roy L. WALFORD, *The Retardation of Aging and Disease by Dietary Restriction*, Charles C. Thomas, 1988.

Free Radicals in Aging, sous la direction de Byung P. Yu, CRC Press, 1993.

Modulation of Aging Processes by Dietary Restriction, sous la direction de Byung P. Yu, CRC Press, 1994.
