

maladies dégénératives auraient pour origine un dysfonctionnement des protéines dû aux dégâts oxydatifs accumulés au fil des ans. Certaines protéines peuvent aussi être dysfonctionnelles en raison de mutations génétiques héritées et, dans ce cas, la maladie survient dès la naissance.

Est-il possible que les dégâts oxydatifs soient la conséquence des maladies, et non leur cause ? Pour conforter notre hypothèse, nous devons identifier les protéines associées aux différentes maladies et décrire la façon dont leur oxydation expliquerait les symptômes. Une maladie cardio-vasculaire, par exemple, résulte d'une obstruction des artères, causée par une mauvaise évacuation des lipides. C'est un problème métabolique, et comme le métabolisme est orchestré par les protéines, il n'est pas surprenant qu'il soit perturbé par leur dysfonctionnement, mais les mécanismes précis restent mal connus.

Des prédispositions variées

Comment expliquer les différences individuelles de prédisposition aux maladies liées à l'âge ? Le protéome – l'ensemble des protéines d'une cellule – est dit polymorphe, c'est-à-dire qu'il est soumis à de petites variations entre les individus. Or les protéines des uns et des autres ont de grandes différences de sensibilité à l'oxydation. Avec A. Krisko, nous pensons que ces différences résultent du polymorphisme du protéome, lui-même issu des variations du code génétique, et qu'elles expliquent les différences de prédisposition.

En résumé, le vieillissement et les maladies survenant à un âge avancé refléteraient les dégâts oxydatifs subis par le protéome. Les phénotypes deviennent plus complexes et plus délétères avec l'accumulation des dégâts au cours de la vie. Ce concept pourrait expliquer toutes les manifestations du vieillissement, unifiant en quelque sorte les théories proposées. Par exemple, la baisse d'activité des enzymes télomérases (qui explique le raccourcissement des télomères à mesure des divisions cellulaires) serait due à l'oxydation de ces protéines ou de celles nécessaires à leur synthèse. En outre, les oxydants sont produits en grande quantité par diverses activités métaboliques (digestion, respiration...). La restriction calorique et les gènes qu'on fait muter pour allonger la vie de divers

animaux influent sur ce métabolisme, et pourraient freiner l'oxydation. Même si les mécanismes n'en sont pas toujours bien compris, plusieurs pistes existent : synthèse d'enzymes fabriquant des composés anti-oxydants, ralentissement du métabolisme et donc de la production de composés oxydants qu'il entraîne...

La lutte contre le vieillissement et les maladies liées à l'âge passera par plusieurs

LA LUTTE CONTRE L'OXYDATION des protéines nécessitera plusieurs étapes.

étapes : développer des mesures quantitatives pour diagnostiquer le dégât oxydatif des protéines de chaque individu ; identifier des protéines particulièrement sensibles à l'oxydation (autrement dit, développer des techniques de « profilage » biomédical pour déterminer la prédisposition de chacun aux maladies, en analysant la sensibilité à l'oxydation de ses protéines) ; isoler des molécules protectrices contre les dégâts oxydatifs chez les organismes qui résistent

le mieux ; évaluer par des essais cliniques l'effet de ces molécules sur la régénération moléculaire des cellules, des organes et de l'organisme humain. Examinons ces deux derniers points plus en détail.

Dans un organisme malade, les « réparations » peuvent être effectuées à trois niveaux : l'organe, la cellule ou les protéines. Parfois, on transplante à un malade un organe sain issu d'un donneur. L'organe du malade était défectueux à cause de la présence de cellules dysfonctionnelles. Une alternative à la transplantation consiste à introduire des cellules saines dans cet organe ; on parle de thérapie cellulaire. Dans certains cas, les tissus se régénèrent seuls : les épithéliums (des tissus tels que la peau) contiennent des cellules souches qui se divisent et se différencient ; mais avec l'âge, ces cellules souches meurent ou ne se divisent plus.

Au lieu de greffer des cellules saines, il serait encore plus intéressant de laisser les cellules en place et d'agir au niveau moléculaire, le plus fondamental. Ainsi, on

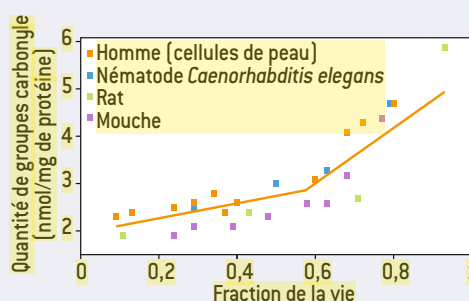
L'oxydation des protéines : cause du vieillissement ?

L'organisme humain contient plus de 10 000 milliards de milliards (10^{22}) de protéines, distribuées dans 10^{14} cellules. Les protéines assurent de multiples fonctions vitales : lecture de l'ADN, catalyse des réactions métaboliques, transport de l'oxygène... Elles sont victimes de nombreuses agressions chimiques, notamment par des composés oxydants nommés radicaux libres. Ces derniers portent un ou plusieurs électrons célibataires, ce qui les rend très réactifs. Ils peuvent être produits par interaction avec le milieu extérieur (les rayonnements ultraviolets et les polluants, par exemple, trans-

forment certaines molécules en radicaux libres) ou intérieur : les réactions métaboliques créent de nombreux radicaux libres, notamment lors de la synthèse des molécules d'ATP, qui véhiculent l'énergie cellulaire. Dans la cellule, les principaux radicaux libres sont les espèces réactives de l'oxygène, tel l'hydroxyle $\text{OH}^\bullet$ (le point en exposant désigne l'électron célibataire).

Pendant la jeunesse, les radicaux libres en excès sont neutralisés par des composés antioxydants, avec lesquels ils réagissent : enzymes, métabolites (des produits intermédiaires du métabolisme), vitamines... Ain-

si, les protéines sont protégées et restent fonctionnelles. Malgré tout, les dégâts oxydatifs s'accumulent peu à peu. Le système de renouvellement des protéines en synthétise de nouvelles à partir des informations contenues dans l'ADN et détruit les molécules abîmées. Mais il est lui-même constitué de protéines et subit des dysfonctionnements, de sorte que l'accumulation devient exponentielle. Les cellules, qui contiennent de plus en plus de protéines oxydées, vieillissent, finissent par arrêter de se diviser et meurent. Des organes entiers sont touchés. Et, à la fin, l'organisme meurt...



La carbonylation (une forme d'oxydation des protéines) augmente exponentiellement avec l'âge, et ce chez des espèces variées. La mortalité augmentant de la même façon, l'oxydation des protéines serait en cause dans le vieillissement. Lorsqu'elles sont trop carbonylées, les protéines n'assurent plus leur fonction.

D'après Oliver et al., 1987/Adachi et al., 1987/Inke-Reed et al., 1989/Sohal et al., 1993

Une fontaine de jouvence dans les organismes robustes ?

La bactérie *Deinococcus radiodurans* résiste à des rayonnements plusieurs milliers de fois plus intenses que la dose mortelle pour les humains. Des tardigrades (de petits animaux aquatiques) ont survécu deux semaines dans l'espace, où ils étaient exposés au vide, aux rayonnements (cosmiques, ultraviolets) et à des températures extrême-

ment basses. Les rotifères bdelloïdes, d'autres animaux aquatiques microscopiques, sont aussi très robustes.

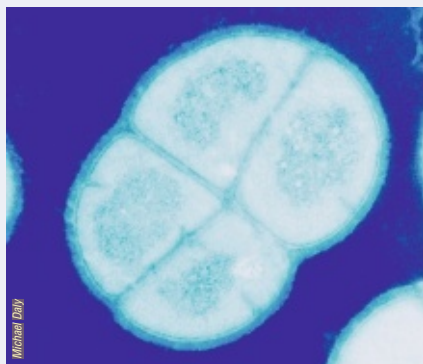
Ces organismes ont attiré l'attention des biologistes qui étudient le vieillissement. En effet, les agressions auxquelles ils résistent se traduisent par des attaques sur leurs protéines, notamment via la production de compo-

sés oxydants. Or c'est également l'oxydation des protéines qui causerait le vieillissement. On cherche alors à identifier les composés chimiques à l'origine de la résistance de ces organismes, afin d'élaborer des cocktails antioxydants qui protégeraient les protéines.

On commence seulement à comprendre les mécanismes à l'œuvre et

les composés impliqués. En outre, ils semblent varier entre les organismes. Ainsi, les ions manganèse joueraient un rôle dans la résistance de *Deinococcus radiodurans*, en empêchant la formation de certains radicaux libres. Mais les tardigrades et les cellules souches embryonnaires, notamment humaines (où l'oxydation des protéines est si faible qu'elle est quasi indétectable), ne contiennent presque pas de manganèse. Leur résistance à l'oxydation a donc une autre origine.

Ainsi, il nous faudra encore beaucoup de temps pour disposer de cocktails antioxydants efficaces dans l'environnement chimique des cellules humaines. En outre, il faudra prouver que la protection des protéines contre l'oxydation est efficace pour lutter contre le vieillissement, d'abord sur des cultures de cellules, puis sur des modèles animaux, et peut-être un jour par des études cliniques sur l'homme.



La bactérie *Deinococcus radiodurans* (à gauche) a été surnommée Conan la bactérie, en référence au film Conan le barbare, tant elle est résistante. Elle mesure un à deux micromètres. Les tardigrades (à droite), des animaux aquatiques d'environ un demi-millimètre, sont aussi particulièrement robustes.

cherche à renouveler les protéines usées, ou plus exactement à stimuler leur renouvellement naturel par les cellules. Pour y parvenir, il faudrait protéger contre les dégâts chimiques le système qui assure ce renouvellement (l'ensemble des protéines qui dégradent les protéines usées et qui « lisent » le génome pour en synthétiser de nouvelles). Ainsi, les cellules fonctionneraient mieux et plus longtemps.

Empêcher l'oxydation

La protection du protéome contre les dégâts oxydatifs pourrait s'effectuer par la consommation d'antioxydants (des composés chimiques qui empêchent la formation des espèces réactives de l'oxygène ou les neutralisent). Il ne faudra pas supprimer totalement les composés oxydants, dont l'activité est parfois nécessaire au métabolisme, mais maintenir le degré d'oxydation des protéines au même niveau que pendant la jeunesse.

Une nouvelle génération d'antioxydants pourrait être inspirée de ceux des organismes robustes, tels la bactérie *Deinococcus radiodurans* et de minuscules animaux nommés tardigrades (voir l'encadré ci-dessus). Ces organismes résistent à des conditions

extrêmes (froid, rayonnements...). Ils ne remplacent pas leurs cellules, comme les épithéliums évoqués, mais ils les régénèrent en réparant leurs protéines et leur ADN. Leur robustesse biologique est notamment assurée par un cocktail de métabolites – de petites molécules antioxydantes produites par le métabolisme et qui protègent les protéines contre la corrosion moléculaire. Les cellules robustes ont des molécules protectrices plus nombreuses et plus variées que les cellules humaines. Leur stratégie est donc assez commune dans le monde vivant, mais elle est poussée à l'extrême, ce qui entraîne un coût énergétique élevé. En conséquence, les organismes robustes sont de petite taille (un à deux micromètres pour *Deinococcus radiodurans*, un demi-millimètre pour les tardigrades).

Même après avoir été soumises à d'intenses rayonnements, les protéines de ces organismes restent actives : ces rayonnements transforment certaines molécules en espèces réactives de l'oxygène, mais les protéines des organismes résistants sont protégées. Elles réparent alors l'ADN et recyclent toutes les autres molécules endommagées. Les molécules vitales sont ainsi renouvelées, de sorte que la cellule se régénère, parfois même ressuscite d'un état de « mort clinique »

où son métabolisme s'est totalement arrêté pendant un certain temps.

Diverses expériences ont montré que ces métabolites antioxydants pouvaient être utilisés pour protéger les protéines d'autres espèces, y compris l'espèce humaine : de l'extrait de *Deinococcus radiodurans*, ajouté dans le milieu de culture de bactéries *Escherichia coli* ou de cellules humaines, a diminué leur taux de mortalité après irradiation. D'où notre intérêt particulier pour ces molécules !

Un seul type de molécule protectrice ne suffirait pas. Le métabolisme produisant une grande variété d'agents oxydants nocifs, il existe une panoplie de molécules protectrices pour les neutraliser, particulièrement chez les organismes robustes. On cherche à les isoler, afin de fabriquer des cocktails antioxydants, qui pourraient être administrés comme un complément alimentaire. Ingérés assez tôt, ils pourraient prévenir les maladies et prolonger la jeunesse. Pris plus tard dans la vie, ils enclencheraient même peut-être un certain rajeunissement de l'organisme, par la régénération moléculaire des cellules. Si l'on diminue la mortalité des cellules due au vieillissement, il faudra toutefois contrôler leur prolifération, afin qu'elles ne deviennent pas cancéreuses. Cela passera par une régulation des mécanismes