

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.

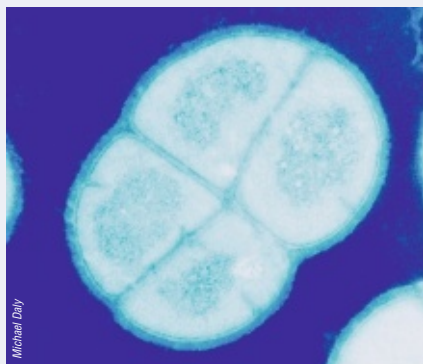
Ces organismes ont attiré l'attention des biologistes qui étudient le vieillissement. En effet, les agressions auxquelles ils résistent se traduisent par des attaques sur leurs protéines, notamment via la production de compo-

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

d'apoptose (une autodestruction cellulaire), qui reste un défi.

Nos études récentes sur les bactéries *Deinococcus radiodurans* et *Escherichia coli* montrent que tant que la membrane cellulaire reste intacte, la cellule est récupérable, même si l'ADN est brisé en une centaine de morceaux – sa réparation peut durer plusieurs jours. Ainsi, quelle que soit la gravité des dégâts moléculaires associés à une maladie dégénérative, on pourra peut-être les réparer et ainsi arrêter (ou au moins ralentir) sa progression à n'importe quelle étape.

Quand les molécules protectrices des organismes robustes seront isolées, nous devrons encore évaluer par des essais cliniques leurs effets sur la régénération moléculaire des cellules et des organes chez l'homme. Des antioxydants sont déjà consommés comme compléments alimentaires, mais les diverses études effectuées pour évaluer leur impact, notamment sur la prévention des maladies dégénératives, ont eu des résultats contradictoires. Toutefois, leurs effets sur le vieillissement n'ont pas été analysés. En outre, aucune n'a suivi en détail les effets sur les oxydants cellulaires et sur le degré d'oxydation des protéines. Enfin, les composés antioxydants des organismes robustes sont beaucoup plus efficaces.

Les conséquences d'une vie plus longue

Nous espérons donc que ces composés permettront de ralentir le vieillissement et auront un effet préventif sur les maladies liées à l'âge, à l'instar de l'effet des vaccins contre les infections. Si nous y parvenons, l'humanité atteindra santé et longévité par un renouvellement moléculaire naturel : le vieillissement, la maladie et la mort ne seraient plus inéluctables ! En théorie, nous pourrions accéder à une forme d'immortalité, comme la méduse *Turritopsis nutricula*. Bien sûr, le système ne sera sans doute pas parfaitement efficace, de sorte que si nous n'atteignons pas l'immortalité, du moins l'espérance de vie serait notablement augmentée.

Un tel projet suscite inquiétudes et objections. La récupération des innovations du monde vivant que nous espérons effectuer est-elle un égoïsme biologique de notre espèce ? Oui, mais pas plus que la vaccination et les médicaments d'origine végétale, fongique ou bactérienne, tels les antibiotiques.

Plus généralement, comme à chaque innovation, on anticipe les questions qu'elle soulèvera. Tout le monde pourra-t-il accéder aux traitements contre le vieillissement, ou seront-ils réservés aux plus riches ? Les plus jeunes pourront-ils trouver un emploi, si leurs aînés n'en libèrent plus en partant à la retraite ? L'augmentation de la durée de vie entraînera-t-elle une surpopulation qui épuisera les ressources de la Terre ? Impossible de répondre aujourd'hui à ces questions. En matière d'emploi, rappelons seulement que jusqu'à présent, chaque innovation scientifique ou technique marquante (automobile, Internet...) a créé plus d'emplois qu'elle n'a détruit de métiers obsolètes.

Personnellement, je laisserai les générations qui profiteront d'une longue vie en bonne santé s'y adapter elles-mêmes. Peu de gens se plaignent de l'augmentation de la durée de vie survenue au cours des 150 dernières années. Nous avons fait chuter la mortalité due aux maladies infectieuses, essentiellement par la prévention. Nous utilisons sans états d'âme les prothèses mécaniques, électroniques et chimiques (les médicaments) pour pallier nos déficiences biologiques. Pourquoi aurions-nous peur de les résoudre par des méthodes biologiques ?

Vivre longtemps et en bonne santé profiterait non seulement à l'individu, mais aussi à la société : la sécurité sociale comblerait ses déficits, la vie active durerait plus longtemps, etc. Il s'agirait d'une révolution sanitaire et culturelle, portée par de « jeunes vieillards » ayant derrière eux de nombreuses décennies d'apprentissage et d'expérience de la vie. Aujourd'hui, c'est la dégradation biologique qui empêche les vieillards de rester physiologiquement jeunes et productifs. Il nous semble donc souhaitable de chercher à freiner cette dégradation. Mais n'oublions pas qu'il reste de multiples difficultés scientifiques et éthiques, et que sur les milliers de molécules à visée thérapeutique élaborées chaque année, seule une infime proportion deviennent des médicaments homologués. Les antioxydants sur lesquels nous travaillons seront-ils un jour disponibles en pharmacie ? Nous en sommes convaincus, mais, si ce n'était pas le cas, nos travaux auraient au moins eu un intérêt scientifique notable : proposer les fondements d'une théorie biologique du vieillissement. ■

TANT QUE LA MEMBRANE CELLULAIRE reste intacte, la cellule est récupérable, même si l'ADN est brisé en une centaine de morceaux.

L'AUTEUR



Miroslav RADMAN dirige l'équipe Biologie de la robustesse, à l'Université Paris Descartes, et est membre de l'Académie des sciences.

BIBLIOGRAPHIE

C. Oliver et al., Age-related changes in oxidized proteins, *Journal of biological chemistry*, vol. 262, pp. 5488-5491, 1987.

E. Sahin et al., Telomere dysfunction induces metabolic and mitochondrial compromise, *Nature*, vol. 470, pp. 359-365, 2011.

M. Radman, Au-delà de nos limites biologiques, Plon, 2011.

J. Plotkin, The lives of proteins, *Science*, vol. 31, pp. 683-684, 2011.

A. Krisko et al., Protein damage and death by radiation in *Escherichia coli* and *Deinococcus radiodurans*, *PNAS*, vol. 107, n° 32, pp. 14373-14377, 2010.

T. Kirkwood, Understanding the odd science of aging, *Cell*, vol. 120, pp. 437-447, 2005.

H. Aguilaniu et al., Asymmetric inheritance of oxidatively damaged proteins during cytokinesis, *Science*, vol. 299, pp. 1751-1753, 2003.