

peut en espérer, avant de nous demander si nous devons avoir peur de la longévité.

Plusieurs dizaines de « théories » du vieillissement ont été proposées. L'une d'elles le lie aux télomères (du grec *telos*, fin, et *meros*, partie), des séquences d'ADN non codantes situées aux extrémités des chromosomes. Les télomères protègent les chromosomes, mais ils se raccourcissent à chaque division cellulaire, car l'enzyme télomérase, chargée de restaurer leur longueur, n'est pas assez efficace (elle est synthétisée en quantité insuffisante). Ils constitueraient ainsi une horloge biologique. Lorsqu'ils sont trop courts, la cellule cesse de se diviser et dégénère

peu à peu. Les études sur les télomères et la télomérase ont valu le prix Nobel de médecine et de physiologie aux biologistes Elizabeth Blackburn, Carol Greider et Jack Szostak en 2009.

D'autres théories associent le vieillissement à l'expression de certains gènes : en les faisant muter chez des vers, des mouches et des souris, on a augmenté la durée de vie de ces animaux, parfois d'un facteur deux. L'alimentation aurait également une influence : la restriction calorique semble ralentir le vieillissement.

Cependant, ces théories décrivent chacune un aspect particulier ou une conséquence du vieillissement plutôt que sa cause. Nous verrons que le concept que nous proposons (la détérioration des protéines) pourrait jouer un rôle explicatif et unificateur. L'idée que les altérations des molécules biologiques sont en cause a été énoncée par le biologiste américain Denham Harman en 1956, mais les chercheurs se sont longtemps focalisés sur l'ADN ; ce n'est que dans les années 1980 que l'Américain Earl Stadtman (1919-2008) commence à incriminer les protéines.

Le vieillissement est accompagné de multiples maladies dégénératives : cancers, ainsi que maladies cardio-vasculaires, neurodégénératives et immunitaires (telles les maladies auto-immunes, où le patient est attaqué par son propre système immunitaire). Leur fréquence augmente avec l'âge de façon exponentielle, quasiment à la même vitesse pour toutes les maladies, comme si elles avaient une cause commune. L'accumulation de certains éléments, tel

le goudron des cigarettes dans le cas des cancers du poumon, ne suffit pas à les expliquer toutes (bien qu'elle soit bien sûr un facteur aggravant) : si les non-fumeurs sont globalement moins victimes de ces cancers que les fumeurs, ils sont touchés par la même augmentation de leur fréquence à mesure qu'ils vieillissent.

Mieux vaut prévenir que guérir

Aujourd'hui, si la recherche biomédicale garde l'espoir de mettre au point des médicaments contre ces maladies liées à l'âge, l'enjeu est plus de trouver des molécules qui ralentiront les dégradations que de guérir les malades. La recherche de stratégies de prévention n'est pas assez encouragée et on se contente souvent de méthodes passives : on déconseille de consommer tel ou tel produit (cigarette, aliments riches en cholestérol, etc.). De surcroît, les biologistes tentent de comprendre les mécanismes moléculaires responsables des dysfonctionnements. Mais c'est une stratégie qui n'est pas applicable à un stade tardif, le nombre d'altérations moléculaires devenant trop important et leurs interactions trop complexes.

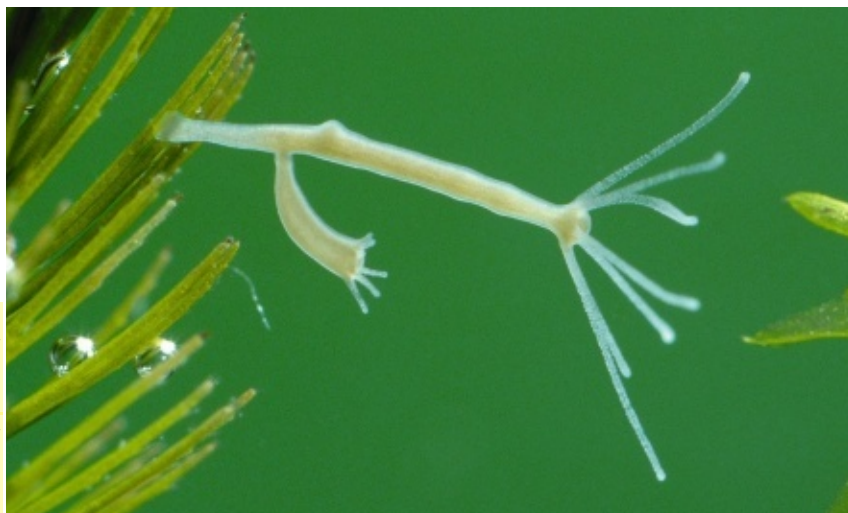
Ma démarche se situe en amont et consiste à explorer la ou les causes du vieillissement, qui, selon moi, sont simples, similaires d'une espèce à l'autre et susceptibles d'être modulées. Toute vie étant cellulaire, nous devons analyser les mécanismes à l'œuvre à l'échelle de la cellule. Chacune est une usine biochimique autonome, qui produit son énergie et synthétise les molécules nécessaires à différentes fonctions. On sait aujourd'hui que les maladies dégénératives commencent au niveau cellulaire, parfois plusieurs dizaines d'années avant l'apparition des symptômes provoqués par le dysfonctionnement d'un organe. Pour la maladie d'Alzheimer, par exemple, les symptômes surviennent le plus souvent vers 80 ans (50 ans chez les personnes présentant une prédisposition). Or la dégénérescence cellulaire commence bien plus tôt : on a observé ses prémices lors d'autopsies de personnes jeunes (décédées accidentellement et présentant une prédisposition à cette maladie en raison d'antécédents familiaux).

On nomme vieillissement intrinsèque les dégâts cellulaires liés à l'âge, par opposition au vieillissement extrinsèque, causé par des facteurs externes (telle l'exposition

L'ESSENTIEL

- De multiples théories du vieillissement existent, mais elles en décrivent plus les effets que les causes.
- La principale cause serait l'oxydation des protéines, qui entraînerait leur dysfonctionnement, puis la mort des cellules, des organes et de l'organisme.
- On pourrait lutter contre le vieillissement et les maladies liées à l'âge en protégeant les protéines contre l'oxydation.
- Pour ce faire, on cherche à produire de nouveaux antioxydants, inspirés de ceux d'organismes très résistants.

© George Shelley/Cordis



L'HYDRE *HYDRA VULGARIS* ne montre aucun signe de vieillissement : pour des raisons mal connues, son taux de mortalité ne varie pas avec l'âge [il n'est pas nul en raison de prédateurs, de maladies... sauf en laboratoire, si ces facteurs sont éliminés].

au Soleil pour la peau). Ses conséquences délétères augmentent exponentiellement avec l'âge au sein des cellules, dont un nombre croissant subit des dysfonctionnements ; l'organe contenant ces cellules, puis l'organisme entier finissent par être perturbés. La complexité de cette avalanche de défauts fonctionnels croît avec l'âge. À l'apparition des symptômes, elle est telle qu'elle interdit d'identifier les mécanismes à l'œuvre et de ralentir (ou encore moins de guérir) les maladies dégénératives. Notons que plus l'organisme est complexe, plus les conséquences du vieillissement le sont aussi, d'où l'intérêt de commencer par des études sur des organismes simples, telles les bactéries.

Les protéines, essentielles à la vie

Si nous ignorons encore de nombreux détails, nous pensons que les molécules en cause dans le vieillissement appartiennent à la grande famille des protéines. La biologie moléculaire est certes dominée par la notion d'information, codée par les séquences de nucléotides dans l'ADN et l'ARN, mais cette information n'est essentielle à la vie que dans la mesure où elle est traduite en protéines (constituées d'acides aminés, dont les séquences correspondent aux séquences de nucléotides). Celles-ci assurent, directement ou indirectement, toutes les fonctions vitales : catalyse des réactions métaboliques (enzymes), défense de l'organisme (anticorps), transport de

substances spécifiques (telle l'hémoglobine, qui véhicule l'oxygène)... L'intégrité du génome reste nécessaire, car la vie requiert le renouvellement des protéines et l'adaptation à un contexte changeant : pour répondre à une situation particulière (digestion, stress...), les gènes codant les protéines adaptées s'expriment. Mais cette intégrité dépend elle aussi de protéines, qui réparent en permanence le génome et corrigent ses mutations. De façon générale, tout le fonctionnement de la cellule, y compris l'expression des gènes, est assuré par des protéines.

Or la cellule est le siège d'une chimie corrosive omniprésente, nécessaire à son métabolisme, mais qui « attaque » les protéines, perturbe leurs interactions et réduit leurs activités catalytiques (voir l'encadré page ci-contre). Les protéines finissent par se dégrader et assurer de moins en moins efficacement leurs fonctions, ce qui entraîne le vieillissement des cellules et, finalement, leur mort. Les gènes seraient aussi souvent touchés, car la machinerie enzymatique qui les réplique et les répare (notamment en corrigeant les mutations) se dégrade, mais l'effet ne serait pas notable : pour que cela influe sur le fonctionnement d'un organe, il faudrait que les deux copies d'un gène portent des altérations délétères, et ce dans la majorité des cellules de cet organe ; on n'a jamais observé une telle quantité de mutations dans le cadre du vieillissement.

Ces dégâts oxydatifs irréversibles sur les protéines seraient la cause chimique fondamentale du vieillissement et de la

mort cellulaire. En effet, d'une part, en 1985, E. Stadtman a mis en évidence une corrélation entre l'oxydation des protéines et l'âge. D'autre part, lors des deux dernières années, avec Anita Krisko, de l'INSERM, nous avons montré sur des bactéries et des invertébrés que les dégâts oxydatifs finissent par entraîner la mort cellulaire.

En particulier, la carbonylation des protéines serait une raison majeure du vieillissement : cette forme particulière d'oxydation transforme les groupes C-H de certains acides aminés en groupes C=O. Les acides aminés hydrophiles deviennent alors hydrophobes (sans affinité pour l'eau), ce qui entraîne un mauvais fonctionnement des protéines.

Les dégâts oxydatifs s'accumulent exponentiellement avec l'âge, et ce pour différentes espèces, quelle que soit leur espérance de vie (voir l'encadré page ci-contre). Pourtant, la cellule remplace constamment ses protéines, qui ont pour la plupart une durée de vie très courte (une journée en moyenne, certaines ne durent que quelques minutes) par rapport à celle des cellules (de deux à trois semaines en moyenne), et, *a fortiori*, de l'organisme entier ; la variabilité est grande, certaines protéines et cellules durent aussi longtemps que l'organisme.

Des dégâts qui empirent

La cellule décompose les protéines usées et « brûlées » par l'oxydation et en synthétise de nouvelles à partir de l'information contenue dans son ADN. Ces tâches sont elles-mêmes assurées par des protéines vulnérables à l'oxydation. Quand ces dernières sont endommagées ou débordées par des stress oxydatifs successifs ou chroniques, les protéines oxydées s'agrègent et s'accumulent dans les cellules, formant des « décharges biochimiques » visibles au microscope. C'est ce qu'on observe notamment dans les neurones des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson. Dès lors, le vieillissement s'accélère.

Plus généralement, de nombreuses maladies dégénératives sont associées à une carbonylation élevée des protéines : la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique (aussi nommée maladie de Charcot, elle entraîne une dégénérescence progressive des neurones moteurs et, finalement, la paralysie), le psoriasis (une maladie auto-immune de la peau), le diabète... Ainsi, les