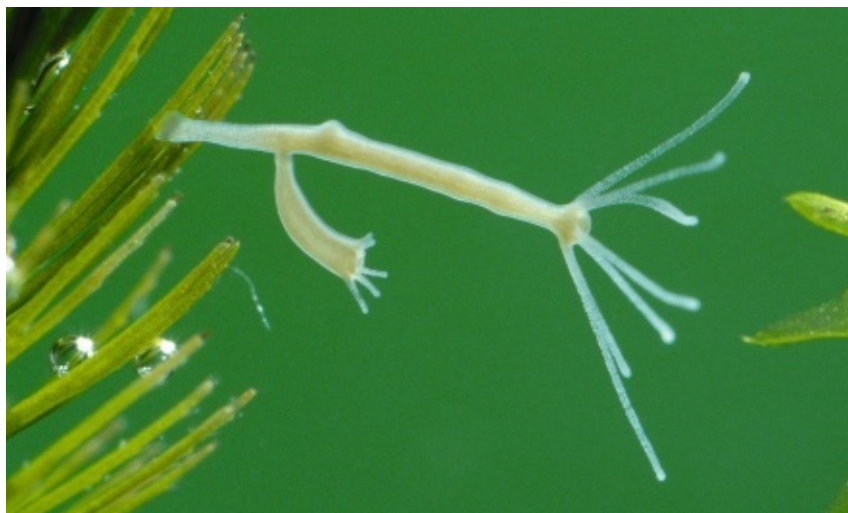




L'HYDRE *HYDRA VULGARIS* ne montre aucun signe de vieillissement : pour des raisons mal connues, son taux de mortalité ne varie pas avec l'âge (il n'est pas nul en raison de prédateurs, de maladies... sauf en laboratoire, si ces facteurs sont éliminés).

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