

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

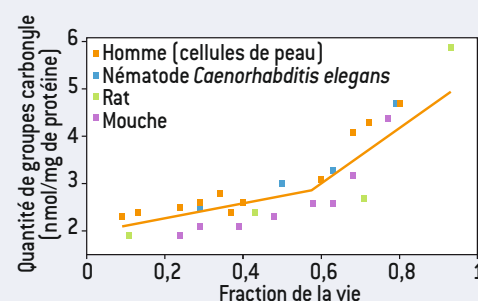
L'oxydation des protéines : cause du vieillissement ?

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; Inake-Reed et al., 1989; Sohal et al., 1993