

Chapitre 1

Quand l'organisme vieillit... Quels marqueurs biologiques ? Quelles interactions avec l'environnement ?

Anne Marcilhac

Maître de conférences HDR en Neurosciences
à l'École Pratique des Hautes Études
Directrice de l'Institut Transdisciplinaire d'Étude du Vieillissement

L'objectif de ce chapitre est d'expliquer les modifications cellulaires et moléculaires majeures qui sont impliquées dans les processus du vieillissement de l'organisme et d'amener le lecteur à comprendre que nous ne sommes pas tous égaux face au vieillissement qui dépend à la fois du patrimoine génétique, de facteurs biologiques, de l'environnement et de la complexité de leurs interactions.

Du point de vue du biologiste, le vieillissement est le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps, conduisant à la perte progressive de différentes fonctions biologiques assurées par les cellules, tissus et organes d'un individu, pouvant ainsi entraîner une dégradation progressive des capacités physiques et mentales et une majoration du risque de maladie.

Plus précisément le vieillissement se caractérise alors par :

- une perte régulière de la capacité d'adaptation de l'organisme aux conditions variables de l'environnement ;
- une diminution du nombre de cellules ;
- une perte de cohésion de l'organisme ;

- une perte de l'équilibre entre les phénomènes de dégradation (qui augmentent) et de réparation (qui diminuent) au sein de l'organisme.

Toutefois, ces changements ne sont pas linéaires, ne répondent pas à une logique claire et n'ont que peu de rapport avec l'âge de la personne en années.

Nous vieillissons donc parce qu'en première ligne les molécules (lipides, protéines, glucides et acides nucléiques) qui composent nos cellules sont progressivement endommagées. Cette altération moléculaire va alors compromettre le fonctionnement de nos cellules puis entraîner des perturbations dans le fonctionnement de nos organes et des grands systèmes physiologiques. Cette succession d'événements rend l'organisme moins adaptable et plus susceptible à certaines pathologies.

Modifications cellulaires et moléculaires caractéristiques du vieillissement : régulation par l'environnement

Si les facteurs biologiques intervenant dans le processus du vieillissement sont complexes et multifactoriels, les progrès de la recherche ont permis de caractériser un corpus d'anomalies dont l'intensité augmente avec l'âge et qui sous-tendent les déficits précédemment cités.

Dans leur revue publiée dans « Cell » en 2013, Carlos Lopez-Otin et ses collègues ont identifié et catégorisé les anomalies cellulaires et moléculaires caractéristiques du vieillissement. Ils ont listé neuf processus qui sont généralement considérés comme contribuant au vieillissement, déterminant ainsi son phénotype (c'est-à-dire ses caractères observables). Ces processus comprennent l'instabilité génomique, les altérations épigénétiques, le raccourcissement des télomères, le dysfonctionnement mitochondrial, la perte de l'homéostasie des protéines, la sénescence cellulaire, l'altération de la communication intercellulaire, l'épuisement des cellules souches et la dérégulation de la détection des nutriments (Lopez-Otin, Blasco, Partridge, Serrano & Kroemer, 2013).

Dans un souci de clarté, nous aborderons seulement quatre des

plus célèbres mécanismes moléculaires et cellulaires caractérisant les processus du vieillissement – à savoir l'instabilité du génome en zoomant sur les télomères, la théorie des radicaux libres, le dysfonctionnement mitochondrial et l'altération de la structure et de la fonction des protéines – et nous nous intéresserons à leur régulation par l'environnement.

L'instabilité du génome et le raccourcissement des télomères

Le mot « génome » vient de la combinaison des mots « gène » et « chromosome » et se définit comme l'ensemble de l'information génétique d'un organisme contenu dans chacune de ses cellules sous la forme de chromosomes. Son support matériel est l'ADN (acide désoxyribonucléique), sauf chez certains virus où il s'agit d'ARN (acide ribonucléique).

L'accumulation de dommages génétiques tout au long de la vie constitue un dénominateur commun du vieillissement. En effet, l'intégrité et la stabilité de l'ADN sont continuellement mises au défi par des agents physiques, chimiques et biologiques exogènes, ainsi que par des menaces endogènes, comprenant par exemple les erreurs de réplication de l'ADN et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) que nous produisons et dont nous reparlerons plus tard. Les lésions génétiques résultant de ces dommages extrinsèques ou intrinsèques sont variées.

Pour minimiser ces lésions, les organismes ont mis en place un réseau complexe (1) de mécanismes de réparation de l'ADN qui sont collectivement capables de réparer la plupart des dommages infligés à l'ADN nucléaire, (2) de mécanismes spécifiques pour maintenir la longueur appropriée et la fonctionnalité des télomères et pour assurer l'intégrité de l'ADN mitochondrial (ADNmt). Ces mécanismes de réparation sont également altérés lors du vieillissement.

Certaines régions des chromosomes, comme les télomères, sont particulièrement sensibles à l'âge. Les télomères (*telos*, fin et *meros*, partie) sont des structures nucléoprotéiques aux extrémités de nos chromosomes qui ont pour rôle de protéger leurs extrémités de la dégradation contribuant ainsi à la préservation de l'intégrité de l'information génétique. Une enzyme spécialisée,