COMPRENDRE LES CAUSES BIOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT ET DE LA LONGÉVITÉ

CAUSES BIOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT

INTRODUCTION :

- *VIEILLISSEMENT_LONGÉVITÉ_1ON PEUT DÉFINIR LE VIEILLISSEMENT COMME L'ENSEMBLE DES MÉCANISMES QUI, AU COURS DU TEMPS, ALTÈRENT LES FONCTIONS D'UN ÊTRE, L'EMPÊCHENT DE MAINTENIR SON ÉQUILIBRE PHYSIOLOGIQUE, ET FINALEMENT ENTRAÎNENT SA MORT. CHEZ L'HOMME COMME CHEZ LA PLUPART DES ÊTRES VIVANTS, C'EST UN PROCESSUS COMPLEXE ET PROGRESSIF QUI IMPLIQUE DE NOMBREUX FACTEURS BIOLOGIQUES. CE PROCESSUS NATUREL PEUT ÊTRE AMPLIFIÉ PAR DES ÉVÉNEMENTS EXTÉRIEURS (POLLUTION, ALIMENTATION, TABAC…) TOUT AU LONG DE LA VIE.*
- *LES SCIENTIFIQUES SE SONT PARTICULIÈREMENT INTÉRESSÉS AU VIEILLISSEMENT LORS DE CES 30 DERNIÈRES ANNÉES. EN EFFET, GRÂCE AUX NOUVELLES AVANCÉES TECHNOLOGIQUES, IL A ÉTÉ PERMIS D'ÉTUDIER LES MÉCANISMES DU VIEILLISSEMENT PLUS EN DÉTAIL. PLUSIEURS ÉTUDES ÉMETTENT DIFFÉRENTS POSTULATS QUANT À*

- *IL A ALORS ÉTÉ POSSIBLE D'APPRÉHENDER LES CAUSES DU VIEILLISSEMENT EN COMPRENANT COMMENT IL AGIT SUR LES ÊTRES VIVANTS ET LES DIFFÉRENTS FACTEURS DÉTERMINANT L'ESPÉRANCE DE VIE. CELA POURRAIT PERMETTRE DE RALENTIR CE PROCESSUS NATUREL ET ALLONGER NOTRE ESPÉRANCE DE VIE.*
- *TOUT AU LONG DE CET ARTICLE, NOUS AVONS EXAMINÉ LES PRINCIPALES CAUSES BIOLOGIQUES DU VIEILLISSEMENT CIBLÉES PAR THÉRAPIES EXPÉRIMENTALES CONTRE LE VIEILLISSEMENT : LES LÉSIONS DU GÉNOME, LE RACCOURCISSEMENT DES TÉLOMÈRES, LES FACTEURS ÉPIGÉNÉTIQUES, LE DÉRÈGLEMENT DE LA RÉPONSE PROTÉIQUE, LE DYSFONCTIONNEMENT DES MITOCHONDRIES, LE DÉRÈGLEMENT DE LA DÉTECTION DE NUTRIMENTS, LA SÉNESCENCE CELLULAIRE, L'ÉPUISEMENT DES CELLULES SOUCHES ET L'INFLAMMATION CHRONIQUE LIÉE AU VIEILLISSEMENT. MAIS COMMENT AGISSENT CES DIFFÉRENTS PROCESSUS SUR LES CELLULES ET LES TISSUS ? ET QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES DE CES ALTÉRATIONS SUR LA*

LÉSIONS DE L'ADN : UNE CAUSE DU VIEILLISSEMENT

- DÉFINITION DU GÉNOME : LE GÉNOME REPRÉSENTE L'ENSEMBLE DES INFORMATIONS GÉNÉTIQUES D'UN ORGANISME. CES INFORMATIONS SONT PRINCIPALEMENT STOCKÉES DANS LE NOYAU DE CHACUNE DE NOS CELLULES. LE GÉNOME EST LE PLAN DE FABRICATION DE NOTRE ORGANISME, IL CONTIENT TOUTES LES INFORMATIONS QUI PERMETTENT À NOS CELLULES DE FABRIQUER ET DE FAIRE FONCTIONNER NOTRE ORGANISME. CES INFORMATIONS SONT STOCKÉES SOUS FORME D'ADN, ET CHAQUE FRAGMENT D'ADN REPRÉSENTE UNE CARACTÉRISTIQUE PRÉCISE D'UN INDIVIDU (GÈNE). LE GÉNOME HUMAIN CONTIENT ENTRE 25 000 ET 30 000 GÈNES. L'ADN SITUÉ DANS LE NOYAU EST ENROULÉ AUTOUR DE PROTÉINES APPELÉES HISTONES, CET ENSEMBLE ADN-HISTONE FORME LES CHROMOSOMES. CES CHROMOSOMES JOUENT LE RÔLE DE SUPPORT DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE ET SONT RÉPLIQUÉS LORS DE CHAQUE DIVISION CELLULAIRE AFIN DE TRANSMETTRE L'INFORMATION À LA CELLULE FILLE CRÉÉE.

- *VIEILLISSEMENT_LONGÉVITÉ_2TOUT AU LONG DE LA VIE, LES CELLULES SE DIVISENT UN GRAND NOMBRE DE FOIS, ET DES ANOMALIES GÉNÉTIQUES APPARAISSENT, NOTAMMENT CHEZ LES ORGANISMES ÂGÉS[1]. CES MUTATIONS ARRIVENT PRINCIPALEMENT LORS DE LA RÉPLICATION DE L'ADN ET PEUVENT TOUCHER DES GÈNES IMPORTANTS OU ENCORE ENTRAÎNER DES PROBLÈMES DE TRANSCRIPTION. UNE FOIS QU'IL Y A EXPRESSION DE CES GÈNES MUTÉS, ILS ENTRAÎNENT DES DYSFONCTIONNEMENTS CELLULAIRES, POUVANT ENTRAÎNER DES DÉRÈGLEMENT DANS L'ENSEMBLE DU TISSU, LORSQU'IL N'Y A PAS ACTIVATION DES MÉCANISMES DE PROTECTION ET DE RÉPARATION TELS QUE L'APOPTOSE (MORT CELLULAIRE) OU LA SÉNESCENCE CELLULAIRE (DÉGRADATION DES FONCTIONS DE LA CELLULE).*
- *DE RÉCENTES ÉTUDES ONT MONTRÉ QUE LES SYSTÈMES DE RÉPARATION DE L'ADN POUVAIT ÊTRE IMPLIQUÉS DANS LE VIEILLISSEMENT. EN EFFET, UN SYSTÈME DE CONTRÔLE EXISTE AFIN DE RÉPARER L'ADN ENDOMMAGÉ AU COURS D'UNE RÉPLICATION. CES SYSTÈMES UTILISENT DES PROTÉINES ET DES ENZYMES AFIN DE RÉPARER LA CELLULE MODIFIÉE. CES PROTÉINES, EN PLUS DE MODIFIER L'ADN CORROMPU, ONT D'AUTRES IMPACTS : CONSOMMATION DE NAD+ (VOIR : DÉFINITIONS) OU DES LIENS AVEC LE FONCTIONNEMENT DES MITOCHONDRIES[2]. DES ÉTUDES ONT MONTRÉ QUE CES PROTÉINES RÉPARANT L'ADN (PARP) SONT PRÉSENTES EN PLUS GRAND NOMBRE DANS LES*

- D’AUTRES SYSTÈMES DE RÉGULATION DU FONCTIONNEMENT CELLULAIRE PEUVENT AVOIR UN EFFET NÉGATIF À LONG TERME, TELS QUE LA PROTÉINE P53. ELLE EST RESPONSABLE DE LA SUPPRESSION DES CELLULES CANCÉRIGÈNES ET PERMET DONC DE PRÉSERVER LES ORGANES, EN ÉVITANT LE DÉVELOPPEMENT DE CANCER. MAIS LORSQU’IL Y A SUREXPRESSION DE CETTE PROTÉINE, CELA ACCÉLÈRE LE VIEILLISSEMENT ET LE NOMBRE DE CELLULES DÉTRUITES DEVIENT TROP IMPORTANT, IL Y A PERTE D’HOMOGÉNÉITÉ DANS LES TISSUS [4][5].
- CES DEUX PROCÉDÉS, QUI SONT À L’ORIGINE BÉNÉFIQUES POUR LE CORPS, DEVIENNENT DÉLÉTÈRES AVEC L’ÂGE.
- UNE INTERPRÉTATION POSSIBLE SERAIT QUE LES LÉSIONS DE L’ADN PEUVENT CROÎTRE EXPONENTIELLEMENT DUS AUX MUTATIONS QUI PEUVENT TOUCHER DES GÈNES INDISPENSABLES AU FONCTIONNEMENT CELLULAIRE OU DU SYSTÈME DE RÉPARATION DE L’ADN. L’ACTIVATION DE PARP, QUI PROTÈGE L’ORGANISME CONTRE LES DÉGÂTS DE L’ADN DANS LES

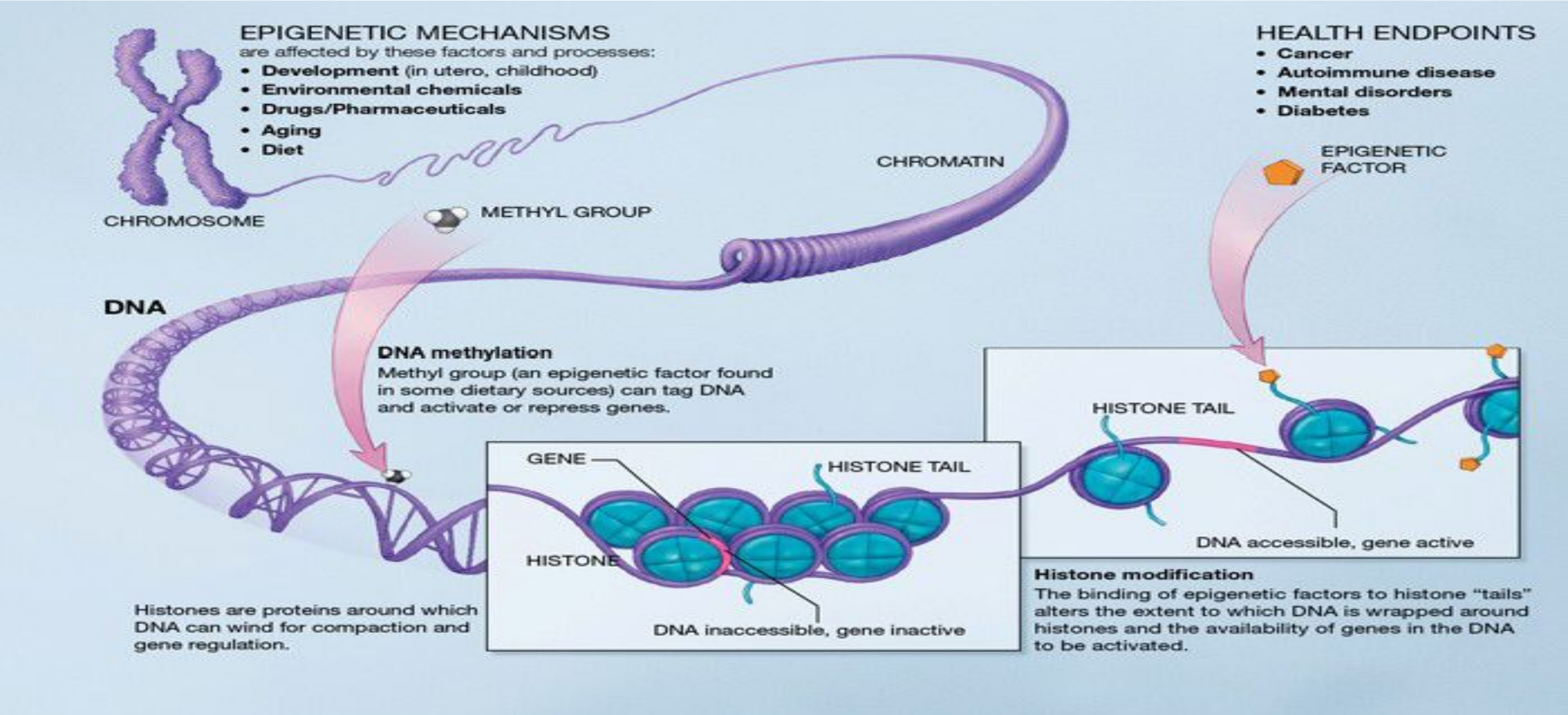
RÉTRÉCISSEMENT DES TÉLOMÈRES : LIEN AVEC L'ESPÉRANCE DE VIE ET LE VIEILLISSEMENT

- *LES CHROMOSOMES, SITUÉS DANS LE NOYAU, SONT LE SUPPORT DE L'INFORMATION GÉNÉTIQUE. LEUR EXTRÉMITÉ, APPELÉE TÉLOMÈRE, EST UNE RÉGION NE POSSÉDANT PAS D'INFORMATION GÉNÉTIQUE. DES ÉTUDES ONT MONTRÉ QUE LA LONGUEUR DES TÉLOMÈRES DIMINUAIT PROGRESSIVEMENT AVEC L'ÂGE ET QUE CE RÉTRÉCISSEMENT AUGMENTAIT LE RISQUE DE DÉVELOPPEMENT DE MALADIES LIÉES À L'ÂGE (FIBROSE PULMONAIRE, DÉGÉNÉRESCENCE DES TISSUS…)[6][7][8].*

FONCTIONNEMENT DU RÉTRÉCISSEMENT DES TÉLOMÈRES

4LORS DE SON CYCLE CELLULAIRE (ENSEMBLE DES ÉTAPES QUI CONSTITUENT LA VIE D'UNE CELLULE), UNE CELLULE SE DIVISE ET RÉPLIQUE SON ADN AFIN DE TRANSFÉRER L'INFORMATION GÉNÉTIQUE À LA NOUVELLE CELLULE CRÉÉE. LORS DE CE PROCESSUS DE RÉPLICATION, SYSTÉMATIQUEMENT, IL N'Y A PAS RÉPLICATION D'UNE PARTIE DE L'EXTRÉMITÉ DU CHROMOSOME, LE TÉLOMÈRE. CECI ENTRAÎNE UN RÉTRÉCISSEMENT PROGRESSIF DES TÉLOMÈRES À CHAQUE DIVISION CELLULAIRE. UNE ENZYME APPELÉE TÉLOMÉRASE PERMET LA SYNTHÈSE D'ADN TÉLOMÉRIQUE. CETTE ENZYME N'EST PAS PRÉSENTE DANS TOUT L'ORGANISME MAIS DANS CERTAINES CELLULES, TELLES QUE LES CELLULES EMBRYONNAIRES OU LES CELLULES SOUCHES. ELLE PERMET LA RÉPLICATION ENTIÈRE DU TÉLOMÈRE ET DONC SON MAINTIEN AU COURS DES DIVISIONS CELLULAIRES. SA PRÉSENCE DANS LES CELLULES CANCÉREUSES EXPLIQUE LEUR IMMORTALITÉ : ELLES PEUVENT SE DIVISER À L'INFINI, SANS RISQUE DE DÉGRADATION ET DE MORT CELLULAIRE. LE FONCTIONNEMENT DE CETTE ENZYME EST DONC TRÈS INTÉRESSANT POUR LES

LES FACTEURS ÉPIGÉNÉTIQUES DE VIEILLISSEMENT



DIFFÉRENTS FACTEURS POUVANT CHANGER LA LECTURE D'UN GÈNE :

- *LA MÉTHYLATION D'UN GÈNE : LA MÉTHYLATION EST UN PHÉNOMÈNE ÉPIGÉNÉTIQUE DANS LEQUEL CERTAINS GÈNES **PEUVENT ÊTRE MODIFIÉS PAR L'ADDITION OU LA SUPPRESSION D'UN GROUPE MÉTHYLE. CELA PEUT STIMULER OU INHIBER L'EXPRESSION D'UN GÈNE OU ACCROÎTRE LE RISQUE DE MUTATIONS. LES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES LIÉES À LA MÉTHYLATION AUGMENTENT AVEC L' ÂGE, POUVANT ENTRAÎNER DE GRAVES PROBLÈMES (TAUX DE CHOLESTÉROL, RISQUES CARDIO-VASCULAIRES…)[9].***
- ***REMODELAGE DE CHROMATINE : LA CHROMATINE EST LA FORME SOUS LAQUELLE SE PRÉSENTE L'ADN DANS LE NOYAU, ELLE PERMET L'EMPAQUETAGE DE L'ADN AVEC LES PROTÉINES. AVEC L'ÂGE, LA QUANTITÉ DE FACTEURS ENTRAÎNANT LE REMODELAGE DE LA CHROMATINE DIMINUE ET CELA AFFECTE LA STABILITÉ DES CHROMOSOMES[10]. EN EFFET, DES ÉTUDES ONT MONTRÉ QUE LA RÉGULATION DE CHROMATINE ÉTAIT UN FACTEUR INFLUENÇANT LA LONGUEUR DES TÉLOMÈRES. CETTE ALTÉRATION ÉPIGÉNÉTIQUE PEUT ENTRAÎNER UN VIEILLISSEMENT ACCÉLÉRÉ À TRAVERS LE RÉTRÉCISSEMENT DES TÉLOMÈRES (VOIR LA PARTIE RÉTRÉCISSEMENT DES TÉLOMÈRES).***
- *MODIFICATION D'HISTONES : LES HISTONES SONT LES PROTÉINES AUTOUR DESQUELLES S'ENROULE L'ADN, ELLES SONT LES PRINCIPAUX CONSTITUANTS DES CHROMOSOMES. UNE MODIFICATION DES COMPOSANTS PRÉSENTS SUR L'HISTONE (GROUPE ACÉTYLE) PEUT AVOIR UN EFFET IMPORTANT SUR*

DÉTÉRIORATION DE LA RÉPONSE PROTÉIQUE : UNE CAUSE DE VIEILLISSEMENT

- ***PROTÉINE : LES PROTÉINES SONT DES ACTEURS MAJEURS DANS DE NOMBREUX MÉCANISMES CELLULAIRES. ELLES SONT LES « BRIQUES » DE NOTRE CORPS ET STRUCTURENT NOS CELLULES. EN TANT QU'ANTICORPS OU HORMONES, ELLES ONT AUSSI UN RÔLE ACTIF AU SEIN DU CORPS, EN TANT QUE MESSAGÈRES DE NOS CELLULES.***
- ***ACIDE AMINÉ : CE SONT LES CONSTITUANTS DES PROTÉINES. CHAQUE ACIDE AMINÉ CONFÈRE À LA PROTÉINE DES PROPRIÉTÉS CHIMIQUES SPÉCIFIQUES ET LEUR ORDRE D'ASSEMBLAGE LUI DONNE À LA PROTÉINE UNE FONCTION BIEN PRÉCISE.***
- *LE FONCTIONNEMENT DES PROTÉINES SE FAIT PRINCIPALEMENT GRÂCE À LEUR FORME. CETTE FORME PERMET À LA PROTÉINE D'ÊTRE RECONNUE ET DE POUVOIR ASSURER SA FONCTION. LE REPLIEMENT DE LA PROTÉINE LUI PERMET DE PRENDRE SA FORME EFFECTIVE. CE REPLIEMENT DES PROTÉINES EST UN PROCESSUS PHYSIQUE GRÂCE AUQUEL UNE PROTÉINE VA ACQUÉRIR SA STRUCTURE SPATIALE AVEC LAQUELLE ELLE EST FONCTIONNELLE. CHAQUE PROTÉINE A UNE FORME DÉPLIÉE, IL S'AGIT D'UNE CHAÎNE LINÉAIRE D'ACIDES AMINÉS, QUI N'EST PAS FONCTIONNELLE. ELLE PREND SA FORME GRÂCE AUX PROPRIÉTÉS CHIMIQUES DE CHAQUE ACIDE AMINÉ, ET CETTE FORME EST INDISPENSABLE AFIN D'ASSURER SA FONCTION AU SEIN DE LA CELLULE.*

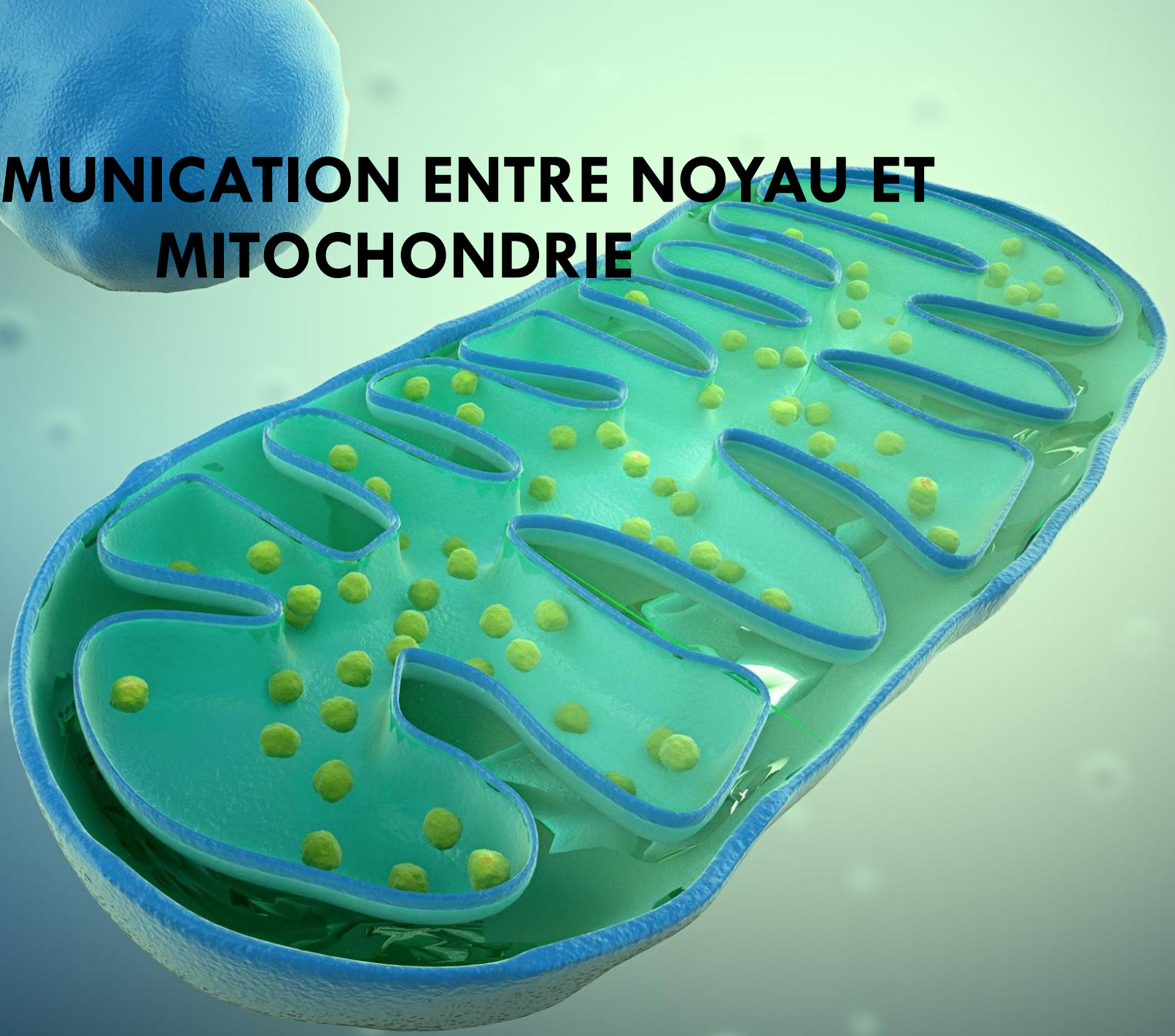
PROTÉINES CHAPERONNES

- *LES PROTÉINES CHAPERONNES SONT INDISPENSABLES À L'ASSEMBLAGE, AU TRANSPORT ET À LA DESTRUCTION DES PROTÉINES. ELLES ONT DONC UN RÔLE CLÉ DANS LE FONCTIONNEMENT DU CORPS [14]. LE VIEILLISSEMENT RÉDUIT LEUR ACTIVITÉ ET LEUR SYNTHÈSE, CELA CRÉE DONC DES PROBLÈMES DE GESTION DES PROTÉINES [15](ACCUMULATION DE PROTÉINES DÉFECTUEUSES AU SEIN DES CELLULES, REPLIEMENT DE PROTÉINES DÉNATURÉES…). DEUX CAUSES PROBABLES DU DYSFONCTIONNEMENT DES PROTÉINES CHAPERONNE SONT LE MAUVAIS APPORT EN ATP, NÉCESSAIRE À LEUR FONCTIONNEMENT, OU UNE MODIFICATION DE SON « CAPTEUR » PEUT EMPÊCHER LA PROTÉINE CHAPERONNE D'IDENTIFIER SA CIBLE[16].VIEILLISSEMENT_LONGÉVITÉ_12*
- *AFIN D'EMPÊCHER L'ACCUMULATION DE PROTÉINES DÉPLIÉES OU MAL REPLIÉES, IL Y A ACTIVATION DE VOIES DE SIGNALISATION ENTRE LE NOYAU ET LES MITOCHONDRIES, AFIN DE DÉTRUIRE CES PROTÉINES DÉFECTUEUSES. CETTE COMMUNICATION SE DÉGRADE LORS DU VIEILLISSEMENT (VOIR DYSFONCTIONNEMENT DES MITOCHONDRIES) CE QUI ENTRAÎNE UNE ACCUMULATION DE PROTÉINES NON-FONCTIONNELLES AU SEIN DES CELLULES.*
- *LE RÔLE ESSENTIEL DES PROTÉINES DANS NOTRE ORGANISME (MESSAGÈRES, ANTICORPS, HORMONE…) FAIT DE CE DYSFONCTIONNEMENT UNE CAUSE PRINCIPALE DU*

DYSFONCTIONNEMENT DES MITOCHONDRIES ET EFFET SUR LE VIEILLISSEMENT

- *LES MITOCHONDRIES SONT DES ORGANITES (ÉLÉMENTS CONSTITUANT LA CELLULE TELS QUE LE NOYAU, LA MITOCHONDRIE, ETC.). ELLES SONT PRÉSENTES DANS LES CELLULES ET LEUR RÔLE EST DE MAINTENIR LA RESPIRATION CELLULAIRE ET LA CRÉATION D'ATP, SOURCE D'ÉNERGIE INDISPENSABLE POUR TOUS LES MÉCANISMES DU CORPS HUMAIN. ELLES SONT CONSIDÉRÉES COMME DES CENTRALES ÉNERGÉTIQUES DES ÊTRES VIVANTS. LEUR RÔLE EST DONC PRIMORDIAL ET LEUR DYSFONCTIONNEMENT PEUT AMENER À LA MORT DE LA CELLULE.*
- *LE MTADN*
- *LES MITOCHONDRIES SONT LES SEULS ORGANITES À POSSÉDER LEUR PROPRE ADN, LE ADNMT.*
- *DES ÉTUDES ONT ÉTÉ FAITES SUR L'ÉVOLUTION DU FONCTIONNEMENT DES MITOCHONDRIES À DIFFÉRENTS STADES DE LA VIE ET LEUR DYSFONCTIONNEMENT SEMBLE ÊTRE UNE MARQUE INÉVITABLE DU VIEILLISSEMENT. DES CHERCHEURS ONT DÉMONTRÉ QUE LE DYSFONCTIONNEMENT DES MITOCHONDRIES SURVENAIT ALORS QU'IL N'Y AVAIT PAS DE MODIFICATIONS SIGNIFICATIVES SUR L'ADNMT, CELA SUGGÈRE*

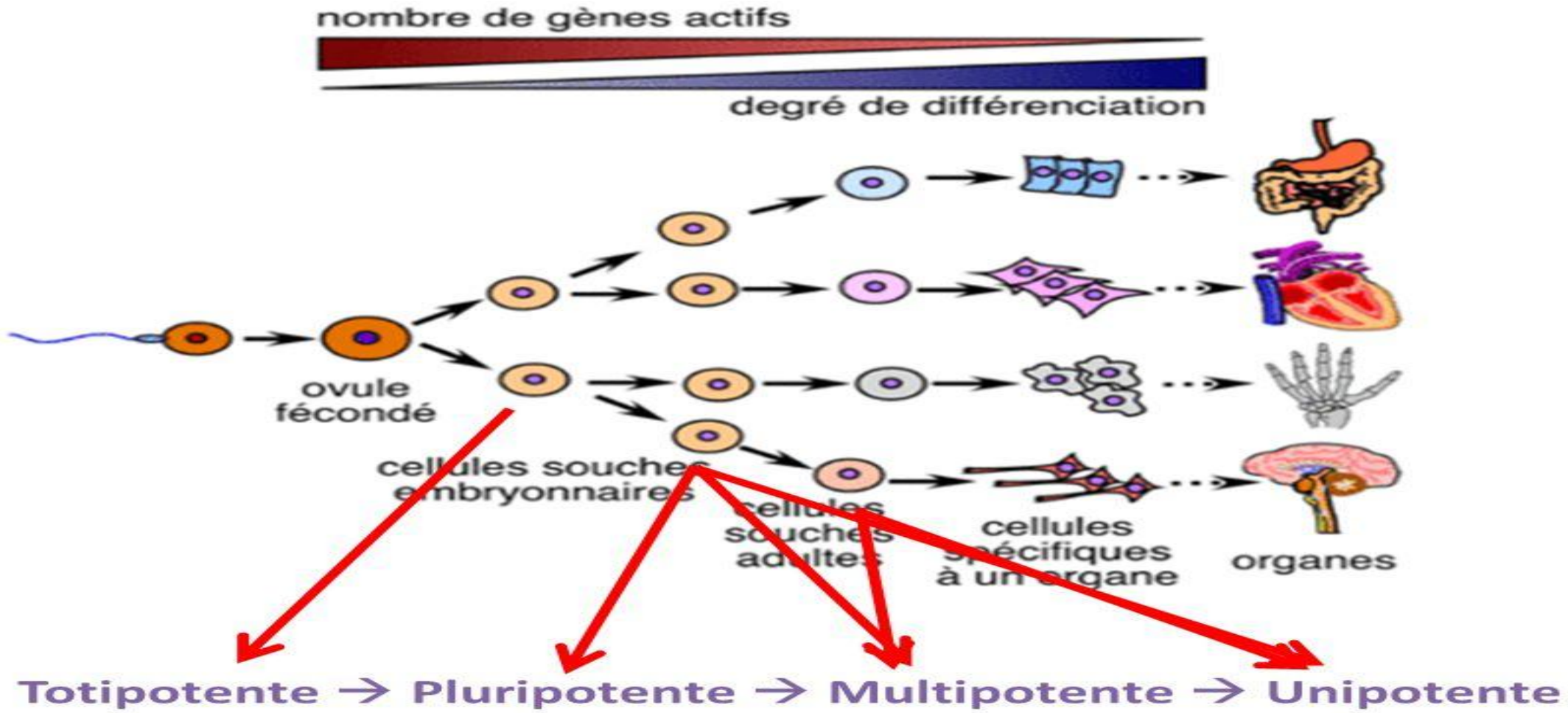
COMMUNICATION ENTRE NOYAU ET MITOCHONDRIE



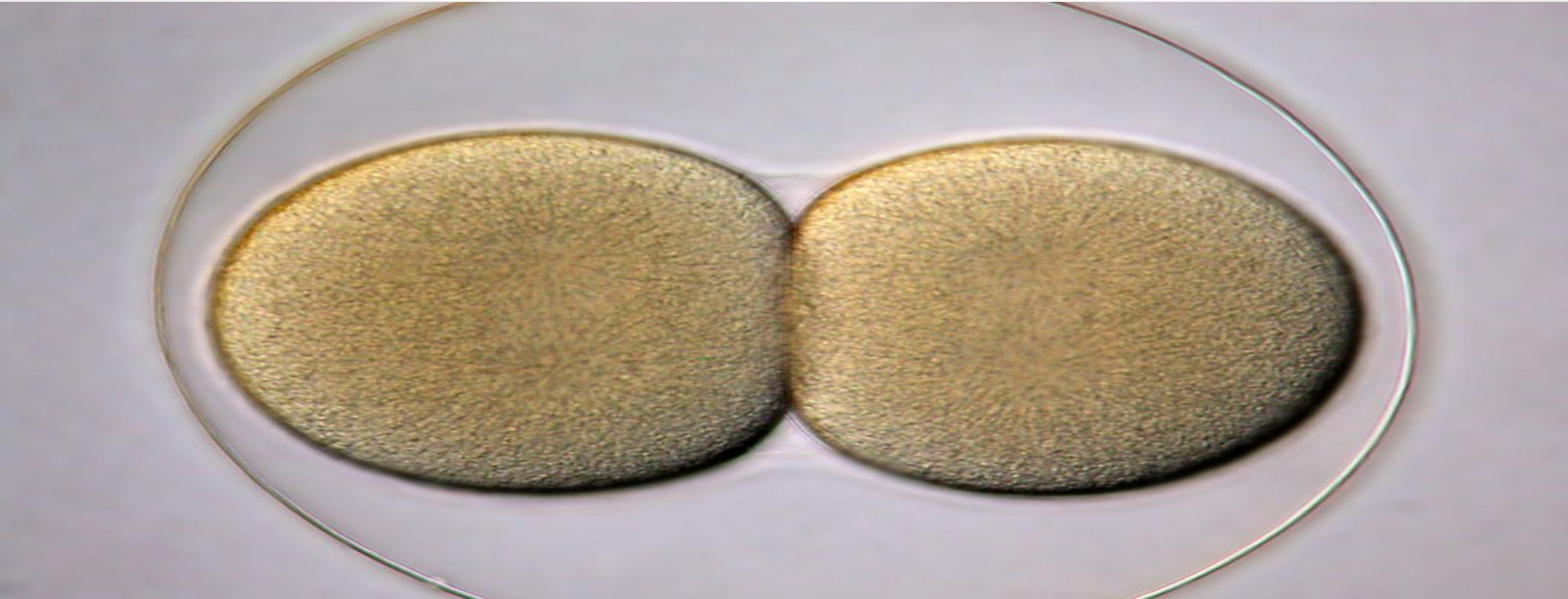
SÉNESCENCE CELLULAIRE ET VIEILLISSEMENT

gnu - www.aquaportail.com

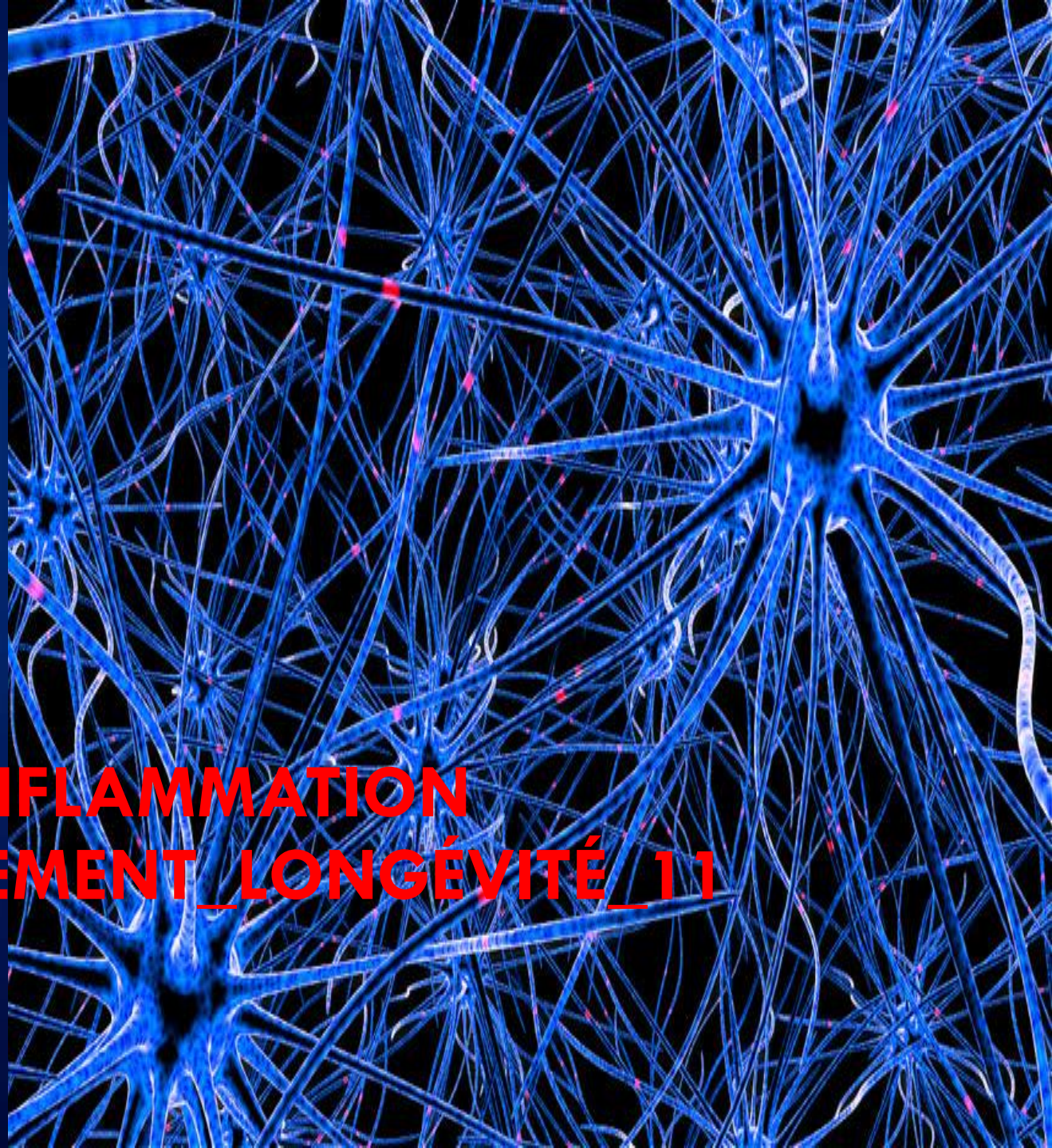
ÉPUISEMENT DES CELLULES SOUCHES : UNE CAUSE DU VIEILLISSEMENT



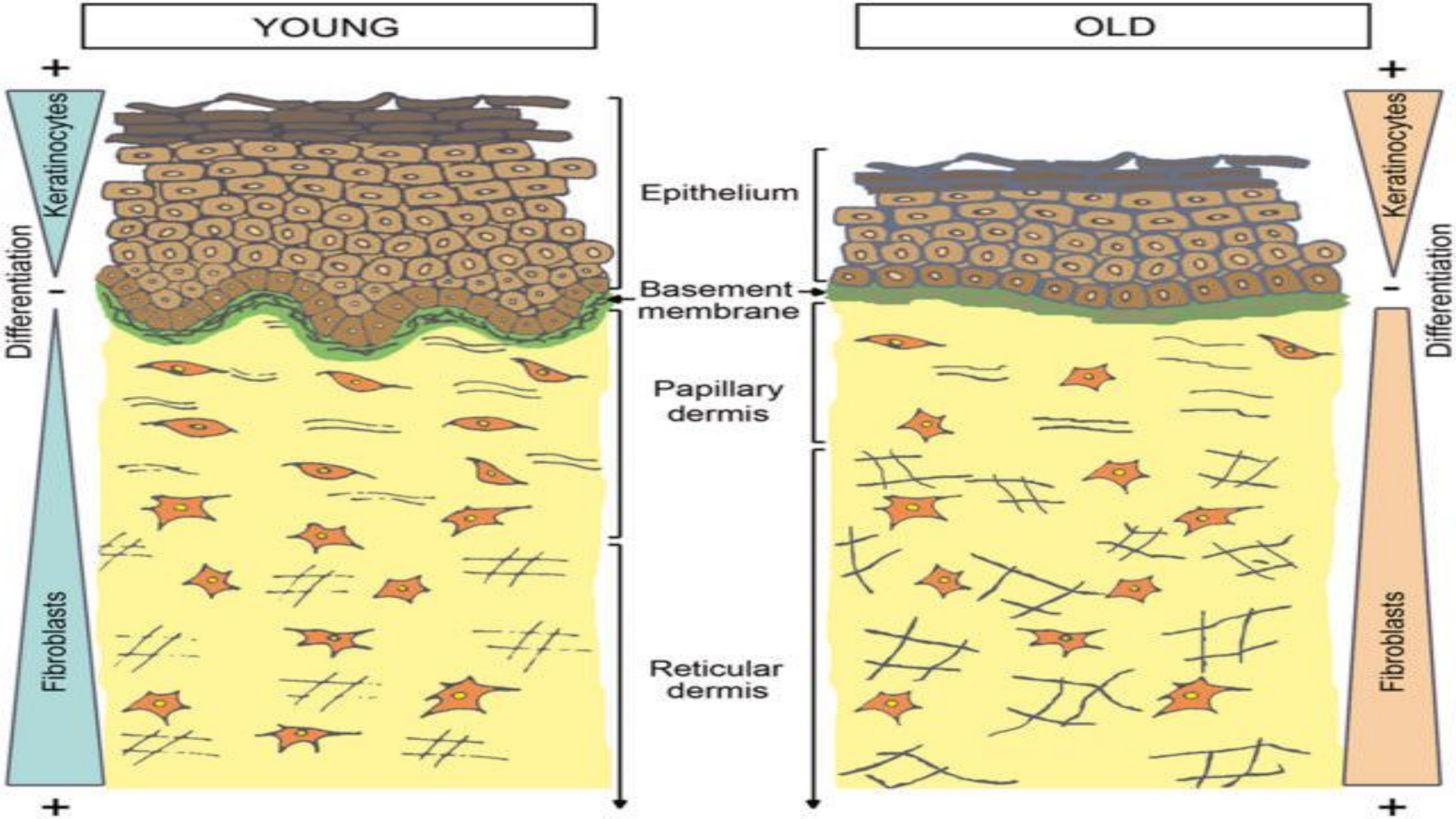
ÉPUISEMENT DES CELLULES SOUCHES : LE LIEN AVEC LA LONGÉVITÉ



DÉTECTION DE NUTRIMENTS : LA RESTRICTION CALORIQUE POUR PROLONGER LA DURÉE DE VIE



LE CAS DE L'INFLAMMATION CHRONIQUEVIEILLISSEMENT_LONGÉVITÉ_11


YOUNG
OLD
+
Differentiation
Keratinocytes
-
Fibroblasts
+
Epithelium
Basement membrane
Papillary dermis
Reticular dermis
+
Differentiation
Keratinocytes
-
Fibroblasts
+