

CHAPITRE 1

LES DIFFÉRENTS TYPES DE SÉNESCENCE ET DE MORT CELLULAIRES

La sénescence est un phénomène très répandu dans la nature, beaucoup plus qu'on ne le pensait il y a seulement quelques années.

SOMMAIRE

Page

1.1. Sénescence des organismes unicellulaires.....	3
1.1.1. Sénescence des bactéries.....	3
1.1.2. Sénescence des cellules végétatives des ciliés.....	4
1.1.3. Sénescence de la levure.....	4
1.2. La dichotomie soma/germen chez les organismes unicellulaires.....	6
1.3. Manifestations de la sénescence chez les animaux.....	6
1.4. Comparaison avec la sénescence des ciliés.....	8
1.5. Comparaison avec la sénescence de la levure.....	8
1.6. La nécrose et l'apoptose.....	9
1.7. Fonctions de l'apoptose.....	10
1.7.1. Fonctions au cours du développement.....	10
1.7.2. Fonctions chez l'adulte.....	10
1.8. Délimitation du sujet.....	11
1.9. Relation entre la sénescence réplivative et l'apoptose.....	12
1.9.1. Facteurs contrôlant la prolifération des cellules.....	12
1.9.2. Rôle de la protéine P53.....	12
1.10. Relation entre la sénescence métabolique et l'apoptose.....	13
1.10.1. Origine des mitochondries.....	13
1.10.2. Nocivité des mitochondries.....	14
Bibliographie.....	15

Toutes les cellules de notre corps ne sont pas vouées à la sénescence. En fait, l'organisme humain, comme celui de la plupart des animaux, comporte deux catégories de cellules différant par leur capacité de prolifération : le soma, qui est mortel, et le germe, qui est immortel, tout au moins potentiellement, parce qu'il peut produire des gamètes susceptibles d'engendrer de nouveaux individus (**fig. 1.1**).

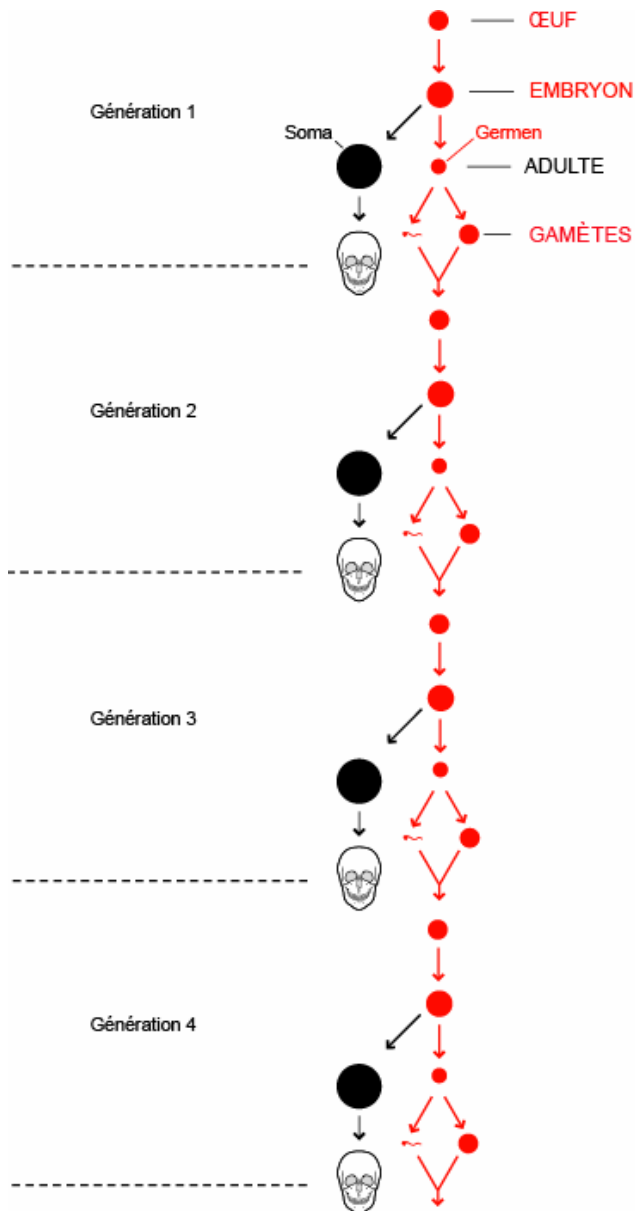


Fig. 1.1. Phénomène de mortalité chez les animaux.

À chaque génération, les cellules embryonnaires se partagent en deux lots, qui créeront le soma et le germe de l'adulte. Les cellules somatiques meurent après un laps de temps variable, sans laisser de descendance. Les cellules germinales sont potentiellement immortelles, parce qu'elles peuvent se transformer en gamètes, qui, en s'unissant, créent de nouveaux individus, et ce pendant un nombre apparemment illimité de générations.

À un stade de l'embryogenèse qui varie d'un groupe animal à l'autre, une partie des cellules somatiques restreint son pouvoir de division, tandis que les cellules germinales conservent ce potentiel. La dichotomie soma/germe est particulièrement précoce chez deux animaux de laboratoire très utilisés par les généticiens : le nématode *Caenorhabditis elegans* (un petit ver rond, facile à élever) et la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*). Dans les deux cas, les cellules germinales apparaissent dès les premières heures du développement. Chez la souris (*Mus*

musculus), la séparation de la lignée somatique et de la lignée germinale est beaucoup plus tardive. Elle devient manifeste vers la fin de la première semaine de gestation, qui dure au total 19 jours. D'une manière générale, les cellules fondatrices du germe, appelées gonocytes, apparaissent bien avant que les gonades se soient constituées, et les envahissent secondairement.

Il existe des animaux où il n'existe aucune séparation reconnaissable entre le soma et le germe. L'hydre d'eau douce en est un bon exemple. Cet animal peut se régénérer complètement à partir de presque toutes les parties de son corps. Il contient des cellules totipotentes disséminées à peu près partout, aptes à reconstruire l'organisme, ou à se transformer en gamètes. Apparemment, l'hydre ne vieillit pas. Sa capacité de reproduction ne semble jamais fléchir et ses cellules restent en bon état pendant de nombreuses années.

La sénescence paraît donc réservée à l'élément somatique des organismes animaux, quand il est bien constitué. Cependant, les cellules animales ne sont pas les seules dans le monde vivant à souffrir de la sénescence. En fait, ce phénomène est assez fréquent. Il peut même affecter les organismes unicellulaires.

1.1. SÉNESCENCE DES ORGANISMES UNICELLULAIRES

On pourrait penser que les organismes qui se multiplient par simple bipartition sont épargnés par la sénescence, puisqu'ils peuvent proliférer indéfiniment. Mais ce n'est pas toujours vrai. Des phénomènes de sénescence ont été observés dans plusieurs groupes d'eucaryotes unicellulaires, et même chez des bactéries. Ces phénomènes ne doivent pas être considérés comme de simples curiosités de laboratoire, car leur étude a permis de mieux comprendre les causes du vieillissement qui affecte le soma des animaux et des êtres humains. Les travaux menés sur les protozoaires ciliés* et la levure de boulangerie (*Saccharomyces cerevisiae*) ont été particulièrement fructueux.

Le partage des fonctions entre soma et germe n'est pas non plus une exclusivité des animaux. Comme nous allons le voir, un tel partage s'observe chez les ciliés, certains foraminifères* et quelques phytomonadines*.

1.1.1. SÉNESCENCE DES BACTÉRIES

Certaines bactéries, telles que *Caulobacter crescentus*, se divisent de manière asymétrique. Elles sont successivement mobiles, puis fixées par un pédoncule à un substrat solide. Les cellules propagatrices, propulsées par un flagelle, ne peuvent pas se diviser. Seules les cellules pédonculées peuvent le faire. Leurs descendantes sont mobiles, mais se fixent au bout d'un certain temps. Au début, les cellules mères se divisent fréquemment. Par la suite, les divisions s'espacent et certaines d'entre elles finissent par devenir stériles. Elles souffrent donc de sénescence répllicative, comme les cellules animales.

La sénescence peut même affecter les bactéries qui se divisent de manière apparemment symétrique. C'est le cas pour *Escherichia coli*, l'espèce la plus étudiée par les microbiologistes. Avant de se diviser, la cellule mère (qui a la forme d'un bâtonnet) s'allonge, puis se coupe en deux à mi-distance entre les pôles. Chaque cellule fille hérite un pôle que l'on peut qualifier d'ancien et s'en

construit un nouveau, qui se forme au milieu du bâtonnet. Les pôles anciens subsistent et se transmettent au cours des générations successives. On peut les repérer en marquant la cellule fondatrice d'un clone par une substance fluorescente, visible au microscope. En étudiant la transmission des pôles pendant huit générations, des chercheurs français ont pu constater qu'une bactérie dont un pôle est ancien se multiplie un peu moins vite qu'une bactérie à pôles plus récents. Elle souffre apparemment d'une forme subtile de sénescence répllicative, qui pourrait entraîner l'arrêt des divisions au bout de 100 générations. Mais en fait, très peu de cellules (une sur environ 2000) cessent définitivement de se diviser et peuvent être considérées comme mortes, tout au moins quand la culture est menée dans un milieu favorisant une prolifération rapide. La cause de la sénescence demeure inconnue. On peut penser que des molécules en mauvais état restent confinées aux régions polaires et sont transmises de génération en génération.

1.1.2. SÉNESCENCE DES CELLULES VÉGÉTATIVES DES CILIÉS

Les ciliés ont un cycle vital très complexe. Leurs cellules contiennent deux sortes de noyaux, appelés macronucléus et micronucléus, différant par leur taille et leur contenu en ADN. Comme beaucoup de protozoaires, les ciliés font alterner reproduction végétative et reproduction sexuée. La reproduction végétative est conforme au modèle général : elle consiste en des séries de mitoses. Mais la reproduction sexuée diffère de celle que mettent en œuvre la majorité des protozoaires. Au lieu de convertir périodiquement leurs cellules végétatives en gamètes, puis de les faire fusionner deux à deux en une cellule unique (le zygote), les ciliés pratiquent la conjugaison, qui consiste en un échange de noyaux haploïdes entre deux cellules appariées, ou conjugants (*annexe II*).

Chez beaucoup d'espèces, un phénomène de sénescence apparaît durant la phase végétative du cycle vital. Après avoir accompli un certain nombre de mitoses, les cellules semblent se fatiguer. Elles se divisent de plus en plus rarement, puis cessent de le faire et commencent à mourir. Le recours périodique à la sexualité prévient la sénescence et « rajeunit » les souches.

1.1.3. SÉNESCENCE DE LA LEVURE

L'activité mitotique et le métabolisme de la levure dépendent de la richesse du milieu où elles vivent. Tant qu'elles disposent d'un approvisionnement suffisant en carbone organique, sous la forme de glucose ou de fructose, les cultures croissent de manière exponentielle. Pendant cette période, les cellules recourent à la **fermentation*** alcoolique, si bien que le milieu s'enrichit peu à peu en éthanol.

Quand la population cellulaire devient trop forte et que l'approvisionnement en glucose s'amenuise, tandis que l'éthanol s'accumule, son métabolisme change. Les cellules font désormais appel à la **respiration*** pour se procurer l'énergie qui leur est nécessaire. Elles survivent en oxydant l'éthanol présent dans le milieu. Lorsque cette source de carbone est à son tour épuisée, les divisions cessent. Cette période d'arrêt mitotique est appelée phase stationnaire. Si le glucose devient de nouveau disponible, les divisions reprennent.

Même en phase exponentielle, chaque cellule ne se multiplie pas indéfiniment. Cela vient du fait que les mitoses se font d'une façon particulière, appelée bourgeonnement. Une cellule mère produit une cellule fille plus petite, qui grossit, puis bourgeonne à son tour. Mais après environ 10

mitoses, le bourgeonnement ralentit. Il cesse totalement au bout de quelque 20 divisions. La cellule entre alors en **SÉNESCENCE RÉPLICATIVE** (fig. 1.2).

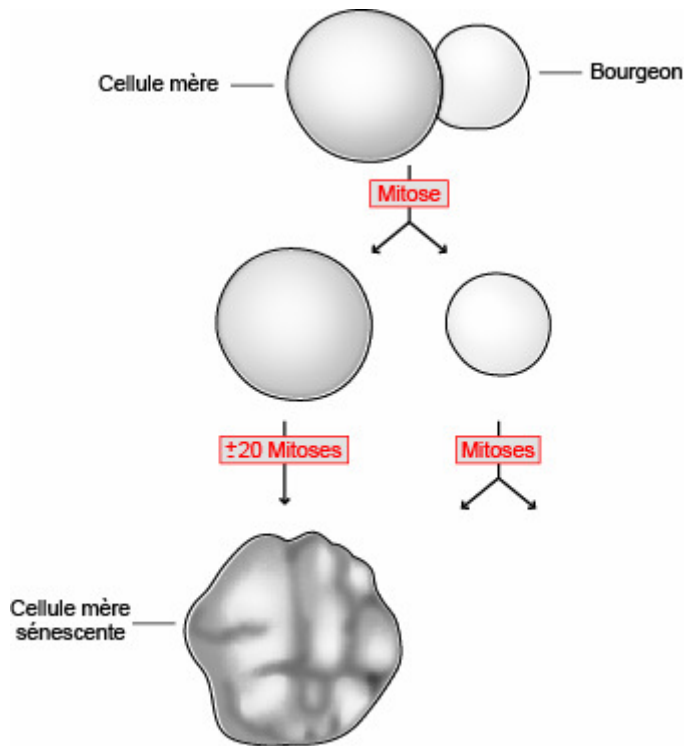


Fig. 1.2. Sénescence réplivative des cellules mères de levure.

Les cellules de levure se divisent de manière asymétrique. Une cellule mère produit une cellule plus petite, appelée bourgeon. Il est possible d'enlever les bourgeons à l'aide d'un micromanipulateur et de compter combien en peut émettre une cellule mère. Il apparaît qu'au bout de quelque 20 mitoses, la cellule mère devient stérile. Elle s'agrandit et sa surface devient irrégulière.

Les cellules en phase stationnaire souffrent aussi de sénescence. À mesure que le temps passe, une proportion croissante d'entre elles devient incapable de se remettre à bourgeonner et à fonder de nouvelles colonies* lorsqu'elles sont de nouveau approvisionnées en glucose. Cette fraction inclut les cellules mères qui avaient épuisé leur capacité de prolifération à la fin de la phase exponentielle. Les cellules les plus résistantes conservent leur aptitude à bourgeonner pendant plusieurs jours, voire plusieurs semaines. La diminution de cette aptitude est appelée **SÉNESCENCE CHRONOLOGIQUE**.

Typiquement, la phase de croissance exponentielle dure de 24 à 48 heures, et la phase stationnaire de cinq à sept jours, tout au moins lorsque les cellules sont cultivées dans le milieu synthétique standard, qui n'est pas trop riche en substances nutritives.

1.2. LA DICHOTOMIE SOMA/GERMEN CHEZ LES ORGANISMES UNICELLULAIRES

Le macronucléus des ciliés correspond au soma des animaux, tandis que le micronucléus correspond au germe. Comme le soma, le macronucléus est mortel, car il est détruit lors de la conjugaison et remplacé par un nouveau (*annexe II*). Le micronucléus peut être considéré comme immortel, puisqu'il engendre des lignées de noyaux aptes à se diviser indéfiniment.

Certains foraminifères partagent avec les ciliés le privilège de contenir deux catégories de noyaux, mortels et immortels. Chez plusieurs espèces du genre *Rotaliella*, les cellules végétatives contiennent un noyau de grande taille, qui correspond au macronucléus des ciliés, et trois noyaux plus petits, qui correspondent au micronucléus. Le noyau somatique est détruit lors du processus sexuel. Il entame la méiose, mais ne la termine pas et ses chromosomes se désagrègent. Les trois noyaux germinatifs poursuivent la méiose jusqu'à son terme et engendrent 12 noyaux haploïdes, qui sont ensuite inclus dans des cellules indépendantes, aptes à se transformer en gamètes.

Chez certaines phytomonadines telles que *Volvox*, le partage des fonctions ne se fait pas à l'intérieur des cellules, mais au sein de petites communautés, appelées colonies*. Celles-ci comportent un nombre variable suivant les espèces de cellules somatiques, disposées à la surface d'une sphère, et quelques cellules beaucoup plus grandes (les gonidies), qui sont de nature germinale. Les gonidies peuvent donner naissance à d'autres communautés en se divisant à l'intérieur même de la sphère parentale, ou se transformer en gamètes (spermatozoïdes ou ovules), dont l'union produira des œufs. Quand s'achève un cycle de reproduction végétative ou sexuée, la colonie se disloque. Ses éléments somatiques disparaissent, tandis que les nouvelles colonies ou les cellules sexuelles sont libérées.

On peut conclure de ce bref tour d'horizon que le partage des fonctions vitales entre deux catégories de noyaux ou de cellules entraîne la mortalité de l'élément somatique.

1.3. MANIFESTATIONS DE LA SÉNESCENCE CHEZ LES ANIMAUX

Aucun animal ne peut vivre indéfiniment. Dans la nature, il mourra tôt ou tard, victime d'un prédateur, de maladie, de faim, de soif ou de froid, et plus rarement de vieillesse. S'il est soustrait dans un laboratoire, un aquarium ou un jardin zoologique aux dangers qui le menacent, il pourra subsister plus longtemps, mais, après un nombre assez prévisible de jours, de mois ou d'années, il présentera les signes d'une décrépitude qui entraînera inexorablement sa mort. La durée de la vie est donc un caractère phénotypique, qui dépend à la fois de l'environnement et du génotype.

L'expérience de la vieillesse nous enseigne qu'aucune partie de l'organisme n'échappe à son empire. Les tissus et les organes dont les cellules se renouvellent en permanence sont affectés tout autant que ceux dont les cellules se renouvellent rarement, ou pas du tout. La peau se creuse de rides, les cheveux blanchissent et tombent, le cerveau fonctionne de moins en moins bien, parce que beaucoup de neurones meurent sans être remplacés.

Les travaux conduits sur les cellules humaines et sur celles de divers animaux ont montré que deux formes de sénescence menacent la survie des cellules (**fig. 1.3**). La première affecte au premier chef les cellules qui continuent à se diviser chez l'adulte, et en particulier les **cellules souches***. La seconde affecte les cellules qui renoncent à se multiplier quand elles se différencient. Par souci de clarté, nous appellerons **SÉNESCENCE RÉPLICATIVE** ou **MITOTIQUE** l'ensemble des mécanismes qui empêchent les cellules mortelles de proliférer sans fin. C'est le phénomène qu'ont découvert Hayflick et Moorhead. Nous appellerons **SÉNESCENCE MÉTABOLIQUE** l'ensemble des processus qui altèrent le fonctionnement des cellules qui ne se divisent pas, ou se divisent rarement. Les cellules qui ne se divisent plus sont en quelque sorte empoisonnées par les sous-produits de leur métabolisme, et notamment par les dérivés très réactifs de l'oxygène, qui se fixent sur certains de leurs constituants et perturbent leurs fonctions. Ces dérivés apparaissent dans les mitochondries, qui utilisent l'oxygène pour produire l'essentiel de l'énergie dont les cellules ont besoin.

La plupart des recherches sur la sénescence réplivative ont été réalisées chez les mammifères. Les petits animaux de laboratoire tels que *Caenorhabditis elegans* (un petit ver, appartenant au phylum des nématodes) et *Drosophila melanogaster* (la mouche du vinaigre) n'ont guère été utilisés. Plusieurs raisons expliquent ce manque d'intérêt. En premier lieu, les cellules de ces animaux se prêtent mal à la culture in vitro, la technique la plus utile pour les travaux sur la sénescence réplivative. Par ailleurs, l'absence ou la rareté des cellules en prolifération active chez l'adulte ne permet pas d'étudier quel effet la sénescence réplivative exerce sur le vieillissement général de l'organisme. En revanche, *C. elegans* et la drosophile constituent le matériel de choix pour les recherches sur la sénescence métabolique, en raison de la brièveté de leur vie.

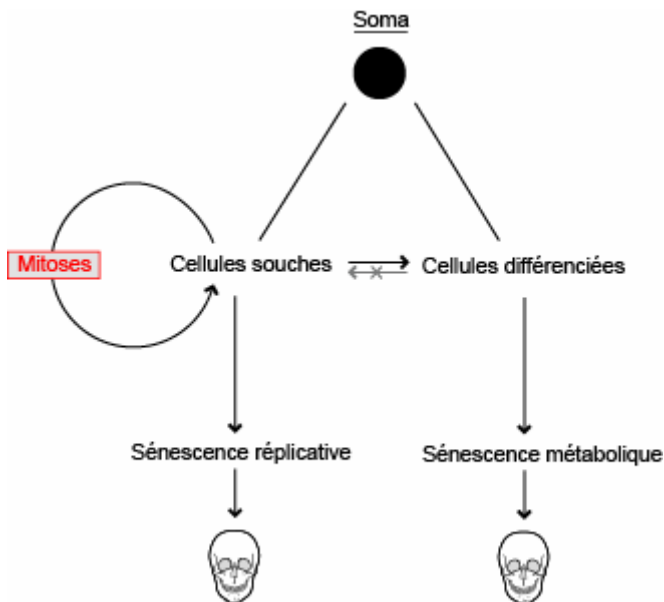


Fig. 1.3. Formes de sénescence affectant le soma des animaux.

Le soma comporte toute une gamme de cellules différant par leur capacité de prolifération. Aux deux extrémités de la gamme, on trouve des cellules souches, qui continuent à se diviser jusqu'à la fin de la vie, et des cellules différenciées qui ne peuvent plus se diviser. En principe, seules les cellules souches sont capables d'accomplir un nombre de mitoses suffisant pour épuiser leur capacité de prolifération et souffrir de sénescence réplivative. Les cellules différenciées devraient être davantage affectées par la sénescence métabolique, parce qu'elles renoncent à se diviser. De ce fait, leurs éléments constitutifs ne se renouvellent pas constamment et se détériorent peu à peu.

La proportion de cellules souches et de cellules en repos mitotique varie d'un groupe animal à l'autre. Par exemple, le soma adulte de *C. elegans* ne comporte pas de cellules souches. Celui de la drosophile en contient assez peu. Mais celui des mammifères en contient beaucoup, notamment dans la peau, la moelle osseuse et l'intestin grêle.

1.4. COMPARAISON AVEC LA SÉNESCENCE DES CILIÉS

Assez peu d'études ont été consacrées à la sénescence des ciliés, parce qu'elle ne présente guère de points communs avec celle qu'éprouvent les cellules somatiques des animaux. Apparemment, la sénescence des cellules végétatives résulte de la manière dont le macronucléus se divise. Avant chaque mitose, ce dernier réplique son ADN. Mais l'enveloppe nucléaire ne disparaît pas et aucun fuseau mitotique ne se constitue. Le noyau s'étire et se rétrécit en son milieu, puis se scinde en deux moitiés, qui se partagent de manière quelque peu imprécise les molécules d'ADN. Il s'ensuit que le macronucléus des cellules filles devient progressivement **aneuploïde***, parce qu'il renferme certaines molécules d'ADN en nombre excédentaire et d'autres en nombre insuffisant. L'aneuploïdie entraîne l'arrêt des divisions, puis la mort des cellules.

Malgré tout, l'étude du macronucléus des ciliés a été très instructive, car elle a permis de comprendre comment les cellules immortelles des animaux se protègent contre la sénescence répllicative. Comme nous le verrons par la suite (*chapitre 2, section 2.4.1*), les chromosomes linéaires que contiennent les cellules eucaryotes raccourcissent par une extrémité lors de chaque division. Le macronucléus compense ces pertes et maintient ses chromosomes en bon état grâce à un mécanisme qui est fort actif chez certaines espèces, donc assez facile à caractériser, parce que ce type de noyau renferme des molécules d'ADN très courtes, présentant de nombreux **télomères***. À cet égard, les spirotriches (*Oxytricha, Stylonychia, Euplotes*) ont été particulièrement utiles. Les oligohyménophores (*Tetrahymena, Paramecium*) offrent moins d'avantages, parce que leurs molécules d'ADN sont beaucoup plus longues.

1.5. COMPARAISON AVEC LA SÉNESCENCE DE LA LEVURE

Les deux formes de sénescence de la levure ont fait l'objet de nombreux travaux, en raison des similitudes qu'elles présentent avec celles dont souffrent les cellules animales. Chez la levure aussi bien que chez les animaux, la sénescence répllicative diminue progressivement la capacité de prolifération des cellules. La sénescence chronologique de la levure et la sénescence métabolique des animaux réduisent peu à peu la viabilité des cellules qui ont cessé de se diviser.

Il y a d'autres points communs. Les cellules mères de levure mettent en œuvre un système qui leur permet de se diviser davantage de fois lorsque le milieu où elles vivent est pauvre en éléments nutritifs. Chez les animaux aussi, la privation de nourriture retarde la sénescence. Toutefois, elle affecte, non pas la sénescence répllicative, comme chez la levure, mais la sénescence métabolique. Les similitudes concernent également les mécanismes qui contrôlent la vitalité. Ainsi, des protéines **homologues***, appartenant à la **famille*** des **sirtuines*** gouvernent les deux formes de sénescence de la levure, mais uniquement la sénescence métabolique des animaux. Puisque la sénescence répllicative de la levure ressemble à beaucoup d'égards à la sénescence métabolique des animaux, elle sera traitée dans le chapitre consacré à ce dernier phénomène.

L'étude de la levure offre un intérêt supplémentaire : au cours de la sénescence répliquative, les chromosomes deviennent instables et présentent un nombre croissant d'aberrations, ressemblant à celles dont souffrent les cellules humaines en cours de cancérisation. Les recherches sur le cancer peuvent donc profiter des connaissances acquises sur un organisme simple, capable de se diviser toutes les deux heures.

1.6. LA NÉCROSE ET L'APOPTOSE

La sénescence répliquative et la sénescence métabolique font mourir lentement les cellules. Deux autres formes de mort conduisent beaucoup plus rapidement les cellules à leur perte : la nécrose et l'apoptose. Longtemps confondus, ces deux phénomènes ont en réalité peu de choses en commun. Un troisième phénomène présente certains caractères communs avec l'apoptose. Il s'agit de l'autophagie. Toutefois, ce processus n'entraîne pas inévitablement la mort des cellules, mais permet souvent de l'éviter.

La nécrose résulte de traumatismes divers (blessures, infections), pouvant survenir aussi bien chez l'embryon que chez l'adulte. Elle se traduit dans le noyau par la formation de petits agrégats de **chromatine***. Dans le cytoplasme, elle se manifeste par l'apparition de vacuoles et la dilatation des mitochondries. Le processus se termine par la rupture de la membrane plasmique et la libération du contenu de la cellule, ce qui déclenche une réaction inflammatoire, tout au moins chez les mammifères.

L'apoptose n'est pas un processus pathologique. Elle peut se définir comme une mort « volontaire » des cellules, une sorte de suicide, souvent appelé « mort cellulaire programmée », parce qu'elle nécessite la mise en activité d'un certain nombre de gènes. L'enveloppe nucléaire des cellules se plisse et des agrégats denses de chromatine apparaissent en périphérie du noyau. En fait, des nucléases attaquent la chromatine en coupant l'ADN entre les **nucléosomes***, où il est protégé par son association avec les **histones***. La digestion de l'ADN crée des fragments de ± 200 **pb**** ou de multiples de cette longueur, facilement détectés par une électrophorèse en milieu gélatiné. Dans le cytoplasme, l'apoptose se manifeste par une sorte de bouillonnement de la membrane plasmique. Mais elle n'entraîne pas de modification immédiate des mitochondries. Le processus s'achève par la formation de corps apoptotiques, enveloppant dans une membrane des fragments de noyau, des mitochondries et divers constituants du cytoplasme. Ces débris disparaissent rapidement parce qu'ils sont engloutis par d'autres cellules. L'apoptose est donc une mort « propre » et rapide, une sorte d'implosion qui ne déclenche pas de réponse inflammatoire. Bien qu'elles disparaissent en peu de temps, les cellules en apoptose peuvent être repérées sur les animaux vivants car elles absorbent les colorants vitaux (non toxiques), ce qui les rend visibles au microscope, pourvu que les tissus de l'organisme soient assez transparents.

1.7. FONCTIONS DE L'APOPTOSE

D'une manière générale, l'apoptose contribue à modeler la forme de l'embryon, en éliminant des cellules surnuméraires. Elle entretient aussi la santé de l'adulte, en le débarrassant de cellules devenues inutiles, non fonctionnelles ou dangereuses pour lui.

1.7.1. FONCTIONS AU COURS DU DÉVELOPPEMENT

Il est difficile de décrire en peu de mots toutes les manifestations embryologiques de l'apoptose. Contentons-nous d'en énumérer quelques-unes, qui ont lieu dans l'embryon et le fœtus humains.

L'apoptose provoque la formation de cavités dans des masses compactes de cellules. Elle découpe les doigts à l'extrémité des membres, qui ont à l'origine la forme de palettes. Dans les espaces interdigitaux, des rangées de cellules meurent par apoptose, ce qui contribue à sculpter la main et le pied. L'apoptose participe également à la formation du système nerveux. Un grand nombre de neurones cérébraux se suicident au cours de la vie fœtale, parce qu'ils ne parviennent pas à établir des connexions stables avec d'autres neurones, ou qu'ils sont exposés à des concentrations insuffisantes de facteurs trophiques, indispensables à leur survie.

1.7.2. FONCTIONS CHEZ L'ADULTE

Chez les femmes, l'apoptose réduit la taille de l'utérus et des seins après la grossesse et l'allaitement. Chez tous les individus, elle maintient l'homéostasie des tissus et des organes. Le phénomène a une importance insoupçonnée. On estime que le corps humain produit $\pm 10^5$ cellules par seconde et en détruit tout autant, si bien qu'au terme d'une vie normale, plus de 99 % des cellules apparues depuis la naissance sont mortes. Ce gaspillage apparent vient en partie du fait que le système générateur des cellules sanguines fonctionne en surproduction permanente. Les cellules en surnombre doivent être éliminées. En fait, elles se suicident. Il s'agit d'un mécanisme essentiel pour les cellules productrices d'anticorps. Les lymphocytes meurent par apoptose s'ils n'arrivent pas à synthétiser des molécules d'anticorps fonctionnelles, ou produisent des anticorps dirigés contre les antigènes de l'individu. Une autre fonction importante de l'apoptose est de défendre l'organisme contre le cancer en forçant à se suicider les cellules qui commencent à proliférer sans frein.

L'apoptose a donc un effet bénéfique. Elle n'a des conséquences fâcheuses que si des facteurs externes, des accidents ou des mutations la déclenchent de manière intempestive ou perturbent son déroulement. Prenons de quelques exemples. Une maladie auto-immune se déclare si quelque événement dérange le système qui pousse à s'autodétruire les lymphocytes produisant des anticorps dirigés contre des constituants normaux des cellules. Une tumeur se développe lorsqu'un dérèglement d'origine génétique empêche de se suicider les cellules qui se sont mises à proliférer de manière incontrôlée. La maladie de Parkinson ou d'Alzheimer commence à ravager le cerveau quand un nombre croissant de neurones se suicident dans telle ou telle région cérébrale (substance noire, hippocampe). Enfin, une apoptose excessive dans divers types de cellules peut entraîner un

vieillesse prématuré de l'organisme, vieillissement qui présente beaucoup de points communs avec la sénescence métabolique.

Ces observations montrent que l'apoptose ne concerne pas seulement les cellules qui se divisent de manière continue, comme cela se produit au cours du développement embryonnaire. Les cellules qui ont renoncé depuis longtemps à se diviser, comme les neurones, peuvent aussi commettre le suicide.

1.8. DÉLIMITATION DU SUJET

Dans la suite du texte, nous examinerons les mécanismes responsables de deux formes de sénescence qui compromettent le fonctionnement des cellules animales et conduisent inexorablement à la mort. L'apoptose sera traitée de façon succincte, parce qu'elle ne présente que des relations assez lointaines avec la sénescence répliquative et la sénescence métabolique (*annexe III*). L'autophagie sera traitée de la même façon (*annexe IV*).

Comme il est expliqué brièvement ci-après, le lien entre la sénescence répliquative et l'apoptose est assuré par la protéine P53^{**}, initialement découverte chez l'homme. Mais cette protéine ne contrôle pas les divisions cellulaires dans tout le règne animal. Chez *C. elegans* et la drosophile, elle n'intervient que dans l'apoptose.

En ce qui concerne la sénescence métabolique, le lien avec l'apoptose est encore plus ténu. Il est assuré par les mitochondries, qui provoquent la sénescence en libérant des dérivés nocifs de l'oxygène, et contribuent aussi à déclencher certaines formes d'apoptose.

Par ailleurs, il existe chez l'homme et la souris des mutations qui ont pour effet d'accélérer le vieillissement global de l'organisme, sans que l'on puisse affirmer qu'elles agissent préférentiellement sur l'une ou l'autre forme de sénescence cellulaire. Pour des raisons pratiques, leur description a été disjointe. Les symptômes affectant les êtres humains seront décrits dans le chapitre 2, qui traite de la sénescence répliquative. Les symptômes affectant les souris seront décrits dans le chapitre 3, qui traite de la sénescence métabolique.

1.9. RELATION ENTRE LA SÉNESCENCE RÉPLICATIVE ET L'APOPTOSE

Les organismes unicellulaires se multiplient tant que le milieu où ils vivent leur procure l'énergie et les matières premières indispensables à l'élaboration de leur propre substance. Les choses se passent différemment chez les animaux. Dès le début de l'embryogenèse, ils doivent limiter la prolifération de leurs cellules, ce qui conduit la plupart d'entre elles à devenir tôt ou tard sénescents. En fait, des mécanismes complexes autorisent les cellules de l'embryon à se diviser là où il le faut et quand il le faut. Au terme du développement et de la croissance, c'est le nombre de mitoses accomplies par les cellules qui détermine la taille de l'organisme et la forme de ses organes. L'apoptose joue un rôle beaucoup moins important.

1.9.1. FACTEURS CONTRÔLANT LA PROLIFÉRATION DES CELLULES

Les cellules de l'embryon ne se divisent que si d'autres cellules, proches ou éloignées, les incitent à le faire. Les inducteurs et les **facteurs de croissance*** véhiculent ces injonctions. Le contrôle des mitoses continue à fonctionner lorsque la croissance est terminée. Il évite que des tumeurs n'apparaissent et ne mettent en danger la vie de l'animal. Le péril est grand chez les mammifères, parce que beaucoup de leurs organes contiennent des cellules souches, qui se divisent en permanence et contribuent à les maintenir en bon état pendant des années. Il est moindre chez les nématodes et les insectes, dont la totalité ou la plupart des cellules somatiques renoncent définitivement à se diviser quand le stade adulte est atteint. Ces animaux souffrent rarement de cancer, si ce n'est dans la lignée germinale, dont les cellules continuent à se diviser chez l'animal parfait. Chez la drosophile, des tumeurs de la lignée somatique peuvent se développer durant la vie larvaire. Elles affectent surtout les cellules du cerveau.

Le système distribuant les permissions de se diviser fonctionne en réseau, avec des doubles circuits, qui le rendent plus efficace. L'étude de son dérèglement dans les cellules cancéreuses a fourni beaucoup d'informations concernant son mécanisme. C'est pourquoi les principaux gènes et protéines gouvernant ce processus vital sont désignés par des noms empruntés au vocabulaire de la cancérologie. Les **proto-oncogènes*** contrôlent l'émission des signaux déclenchant les mitoses ainsi que la réponse des cellules à ces signaux. Les **suppresseurs de tumeur*** empêchent les cellules de réagir à ces ordres, ou à d'autres sollicitations dues, par exemple, à la transformation d'un proto-oncogène en **oncogène***, dont le produit, appelé **oncoprotéine***, délivre une impulsion mitogène aberrante. Tant que les produits des proto-oncogènes l'emportent sur ceux des suppresseurs de tumeur, les cellules peuvent continuer à se diviser. Si les suppresseurs de tumeur l'emportent, les mitoses s'arrêtent. L'organisme doit donc en permanence maintenir un équilibre fragile entre les effets exercés par ces deux classes de gènes antagonistes.

1.9.2. RÔLE DE LA PROTÉINE P53

Chez les mammifères, la protéine P53 est le suppresseur de tumeur par excellence. Tant que la machinerie cellulaire se trouve en bon état, son rôle reste discret. Elle n'intervient que lorsque certains constituants de la cellule, et en particulier l'ADN, sont endommagés par des agents extérieurs ou intérieurs, et notamment par les dérivés nocifs de l'oxygène produits par les mitochondries.

Suivant les circonstances et la gravité des lésions, la protéine P53 oblige la cellule à interrompre les mitoses jusqu'à ce que les dégâts soient réparés, ou à se suicider sur le champ. Si la cellule arrive à réparer son ADN, elle est autorisée à se diviser de nouveau. Si la convalescence ne se passe pas bien, elle cesse définitivement de se diviser et devient sénescence. Elle ne meurt pas tout de suite, mais finit quand même par périr après une longue agonie, qui peut durer des années.

La protéine P53 a donc un droit de vie ou de mort sur la cellule. Elle surveille en permanence l'état du génome. Elle est en quelque sorte la gardienne de son intégrité. En empêchant de se diviser ou en condamnant à mort les cellules dont l'ADN est endommagé, la protéine P53 réduit la fréquence globale des mutations dans les différents organes.

1.10. RELATION ENTRE LA SÉNESCENCE MÉTABOLIQUE ET L'APOPTOSE

Il peut sembler bizarre que les mitochondries puissent provoquer la mort des cellules, en libérant des substances délétères. Pour comprendre les effets néfastes de ces organites, il convient de s'intéresser à leur origine.

1.10.1. ORIGINE DES MITOCHONDRIES

Vers la fin des années 1970, il est devenu évident pour les biologistes que les mitochondries ont une origine bactérienne. Leurs ancêtres ont envahi les cellules dont dérivent tous les eucaryotes actuels : protozoaires, protophytes, métazoaires, métaphytes, champignons. Il semble bien que les rares eucaryotes dont les cellules ne contiennent pas de mitochondries les ont perdues secondairement. Ces organismes ne peuvent pas utiliser l'oxygène pour la production d'énergie.

Les avis divergent concernant la manière dont l'invasion a eu lieu. Suivant une hypothèse plausible, c'est l'invasion qui aurait donné naissance aux cellules eucaryotes. Mais si les bactéries impliquées dans la fusion étaient, comme à l'heure actuelle, pourvues d'une paroi rigide, il est difficile d'imaginer comment elles ont pu mener cette opération à bien.

Les avis divergent également en ce qui concerne l'époque où l'invasion a eu lieu. Le problème est d'importance, car la teneur en oxygène de l'atmosphère terrestre, faible ou nulle lorsque la vie est apparue, a augmenté peu à peu pour atteindre le taux actuel (environ 20 %). Selon certains chercheurs, la colonisation se serait produite avant que le taux d'oxygène n'atteigne un niveau suffisant pour que les cellules puissent en tirer parti pour se procurer l'énergie qui leur est nécessaire. Mais il est plus probable qu'elle s'est instaurée beaucoup plus tardivement, lorsque certaines bactéries avaient acquis le pouvoir d'employer l'oxygène pour couvrir leurs besoins énergétiques. Suivant cette conception, les bactéries envahissantes avaient cette aptitude et auraient été acceptées par les cellules envahies parce que les unes et les autres tiraient profit de l'association. De la sorte, une véritable symbiose se serait instaurée et perpétuée jusqu'à nos jours. À l'heure actuelle, la symbiose consiste pour la cellule hôte à fournir des molécules organiques aux occupants de son cytoplasme, qui les combinent à l'oxygène et rétrocèdent une fraction de l'énergie produite par la combustion, sous la forme d'un composé chimique (l'adénosine triphosphate ou ATP). L'hydrolyse de l'ATP en ADP + P_i (phosphate inorganique) ou en AMP + PP_i (pyrophosphate) libère beaucoup d'énergie, dont la dissipation entraîne les réactions biochimiques irréalisables sans cet apport.

Les symbiotes qui sont à l'origine des mitochondries appartiennent à un groupe bactérien dont il existe encore des représentants à l'heure actuelle (les rickettsies). Ces dernières ont conservé leur propension à parasiter les cellules eucaryotes. Chez certains arthropodes, une bactérie de ce groupe (*Wolbachia*) féminise les mâles, ce qui favorise sa transmission par les ovules, seuls vecteurs d'infection « verticale », c'est-à-dire d'une génération à la suivante. Chez l'homme, une autre bactérie du même groupe (*Rickettsia prowazekii*) propage le typhus par l'intermédiaire des poux.

1.10.2. NOCIVITÉ DES MITOCHONDRIES

Plusieurs particularités des mitochondries attestent leur origine bactérienne. Elles possèdent une double membrane, un chromosome et un appareil de synthèse protéique. La membrane interne peut être assimilée à celle de la bactérie englobée et la membrane externe à celle de la cellule englobante. Le chromosome mitochondrial dérive de celui de la bactérie colonisatrice, mais ses gènes ont été perdus ou transférés aux chromosomes de la cellule hôte, à l'exception de quelques-uns (5 à 100 suivant les espèces). L'appareil de synthèse protéique travaille sous les ordres des gènes mitochondriaux qui subsistent et construit plusieurs éléments de la chaîne productrice d'énergie. Chez la plupart des animaux, l'ADN mitochondrial se présente sous la forme de cercles d'environ 16 000 pb, portant 37 gènes, dont 13 spécifient des protéines, et les autres des ARN intraduisibles (ARN ribosomique et ARN de transfert).

En envahissant le cytoplasme des cellules eucaryotes, les mitochondries y ont créé le danger parce qu'elles manipulent l'oxygène et ne peuvent éviter qu'une partie de celui-ci ne se transforme en dérivés agressifs, qui attaquent divers éléments constitutifs de leurs hôtes. Elles peuvent aussi leur fournir des armes pour se suicider, en libérant des protéines capables déclencher l'apoptose (*annexe III*). L'une de ces protéines amorce l'assemblage d'un complexe dévastateur, appelé *apoptosome**. On comprend que les cellules doivent empêcher leurs mitochondries de « fuir ». Chez les mammifères, plusieurs protéines, dont *Ku70*** et *BCL2***, veillent à ce que ces organites restent bien étanches. La première de ces protéines est la cible d'un facteur anti-vieillesse (la sirtuine*) qui a le pouvoir de retarder la sénescence aussi bien chez la levure que chez plusieurs espèces d'animaux de laboratoire. La seconde est le produit d'un proto-oncogène*. Les deux protéines ont partie liée, car elles empêchent l'une et l'autre le facteur *Bax*** de rendre poreuse la paroi des mitochondries.

Les mitochondries n'ont pas seulement un rapport avec la sénescence métabolique et l'apoptose. Elles ont aussi quelque chose à voir avec l'autophagie. La protéine *BCL2*, qui empêche l'irruption de divers facteurs pro-apoptotiques dans le cytoplasme, peut aussi moduler l'autophagie, en interagissant avec une partenaire appelée *bécline**. Celle-ci doit retenir l'attention, parce qu'elle fait partie du mécanisme qui contrôle les progrès de la sénescence métabolique, tout au moins chez certains animaux.

BIBLIOGRAPHIE

Organismes unicellulaires

Ackermann M, Stearns SC, Jenal U. Senescence in a bacterium with asymmetric division. *Science* 2003; **300**: 1920.

Grell KG. *Protozoology*. Berlin: Springer, 1973.

Guarente L, Kenyon C. Genetic pathways that regulate ageing in model organisms. *Nature* 2000; **408**: 255-62.

Steward EJ, Madden R, Paul G, Taddei F. Aging and death in an organism that reproduces by morphologically symmetric division. *PLoS Biol* 2005; **3**: 295-300.

Apoptose

Jacobson MD, Weil M, Raff MC. Programmed cell death in animal development. *Cell* 1997; **88**: 347-54.

Solary É, Bettaieb A, Dubrez-Daloz L, Garrido C. Implications physiopathologiques des altérations des gènes impliqués dans la régulation de la mort cellulaire. *Med Sci* 2002; **18**: 861-73.

Vaux DL, Korsmeyer SJ. Cell death in development. *Cell* 1999; **96**: 245-54.

Mitochondries

Andersson SGE, Zomorodipour A, Andersson JO, Sicheritz-Pontén T *et al.* The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature* 1998; **396**: 133-40.

Dyall SD, Brown MT, Jonhson PJ. Ancient invasions: from endosymbionts to organelles. *Science* 2004; **304**: 253-7.

Masui S, Kamoda S, Sasaki T, Ishikawa H. Distribution and evolution of bacteriophage WO in *Wolbachia*, the endosymbiont causing sexual alterations in arthropods. *J Mol Evol* 2000; **51**: 491-7.