

CHAPITRE 4 CORRÉLATIONS

Chez plusieurs espèces d'animaux, on a observé que les individus qui vivent plus longtemps que La moyenne des autres sont souvent plus petits, moins actifs et moins féconds. Cependant, la corrélation est loin d'être constante. Il faut donc se garder de voir dans la réduction de la taille, du métabolisme énergétique ou de la fécondité la cause directe de l'allongement de la vie.

SOMMAIRE

Page

4.1. Points communs entre les diverses formes de mort cellulaire.....	2
4.2. Facteurs agissant sur les diverses formes de mort cellulaire.....	3
4.2.1. Effets de la protéine P53.....	3
4.2.2. Effets de l'immortalisation.....	3
4.2.3. Effets de la sirtuine.....	3
4.3. Facteurs déterminant la longévité des animaux.....	4
4.4. Relation entre la croissance et la sénescence.....	5
4.4.1. Relation entre la taille du soma et la longévité.....	5
4.4.2. Effet des mutations.....	7
4.5. Relation entre le métabolisme et la sénescence.....	7
4.5.1. Effet de l'état de la chaîne respiratoire.....	7
4.5.2. Effet de l'intensité du métabolisme.....	8
4.6. Relation entre la reproduction et la sénescence.....	9
4.6.1. Relation entre la période de fécondité et la durée de la vie.....	9
4.6.2. Effet de l'alimentation.....	10
4.6.3. Effet des interventions qui prolongent la vie.....	11
4.6.4. Le cas des animaux vivant en colonie.....	12
4.7. Relation entre le cancer et la sénescence.....	3
4.8. Conclusion.....	13
Bibliographie.....	1
	4

En matière de vieillissement, comme en beaucoup d'autres domaines de la biologie, il est difficile de discerner les causes et les effets. Deux phénomènes concomitants ne sont pas nécessairement liés par une relation de causalité. Ils peuvent être la conséquence d'un troisième phénomène.

Pour tenter d'y voir plus clair, un moyen simple consiste à s'assurer que la corrélation entre deux phénomènes est toujours vérifiée. Si toute modification naturelle ou expérimentale d'un phénomène A va de pair avec une modification parallèle d'un phénomène B, on peut raisonnablement conclure que B est la conséquence de A. Si ce n'est pas le cas, c'est que les phénomènes corrélés dépendent d'un troisième (C), et que les liens de causalité C → A et C → B peuvent être facilement rompus.

4.1. POINTS COMMUNS ENTRE LES DIVERSES FORMES DE MORT CELLULAIRE

Commençons par examiner les liens qui unissent les diverses formes de mort qui compromettent la survie des cellules animales et entraînent, à plus ou moins brève échéance, leur disparition ou l'extinction de leur lignée : la sénescence réplivative, la sénescence métabolique et l'apoptose. À première vue, il n'y a rien de commun entre ces différents phénomènes, si ce n'est que dans tous les cas, les cellules sont elles-mêmes responsables de leur mort. Elles laissent leurs chromosomes raccourcir en mettant hors service l'enzyme chargé de l'entretien des télomères. Elles laissent s'accumuler les dommages produits par les dérivés agressifs de l'oxygène en cessant de produire les enzymes capables de les éliminer. Elles se suicident en mettant en marche le mécanisme qui les tue en les détruisant par l'intérieur.

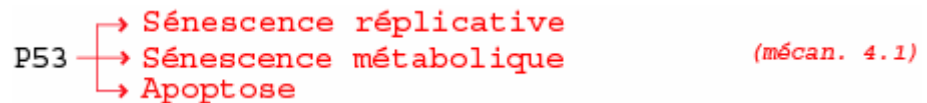
Il existe un autre point commun entre les trois formes de mort cellulaire : elles peuvent affecter toutes les cellules quel que soit leur statut en matière de prolifération et de différenciation. La sénescence réplivative et l'apoptose ne concernent pas seulement les cellules qui prolifèrent activement. Les cellules en repos mitotique peuvent également subir une érosion de leurs télomères (*chapitre 2, sections 2.4.5 et 2.9.5*) ou se suicider (*chapitre 1, section 1.7.2*). La sénescence métabolique n'affecte pas uniquement les cellules qui ne se divisent plus. Celles qui continuent à proliférer ne sont pas à l'abri des dommages provoqués par les radicaux oxydants. Seules les cellules immortalisées sont capables de réparer ces dégâts.

4.2. FACTEURS AGISSANT SUR LES DIVERSES FORMES DE MORT CELLULAIRE

Plusieurs protéines peuvent agir sur toutes les formes de mort cellulaire. C'est vrai non seulement pour les accélérateurs de sénescence tels que la protéine P53, mais aussi pour les retardateurs, tels que les agents immortalisants et la sirtuine.

4.2.1. EFFETS DE LA PROTÉINE P53

La protéine P53 des mammifères contrôle les deux formes de sénescence, ainsi que l'apoptose :



La protéine accélère la sénescence répllicative en stimulant la l'activité de nombreux gènes (*annexe XIV.B*). Elle accélère la sénescence métabolique en inhibant la synthèse de plusieurs enzymes de désintoxication (*chapitre 3, section 3.9.3*). Elle contraint les cellules au suicide en stimulant la synthèse de divers facteurs pro-apoptotiques (*annexe III.C.2*).

La protéine P53 est donc bien un contrôleur général de la mort cellulaire. Rappelons qu'un renforcement de son activité peut abrégier la vie des êtres humains et des souris, bien qu'elle diminue les risques de développer un cancer (*chapitre 2, section 2.10.3*).

4.2.2. EFFETS DE L'IMMORTALISATION

L'immortalisation protège les cellules contre les deux formes de sénescence. Ces cellules sont protégées contre l'érosion de leurs télomères. Elles ne souffrent pas non plus, ou souffrent très peu des dommages causés par les dérivés nocifs de l'oxygène, sans doute parce qu'elles possèdent des enzymes de désintoxication très efficaces (superoxyde dismutase, catalase).

L'immortalisation peut être instaurée par différents moyens, naturels ou expérimentaux. Les cellules humaines deviennent immortelles lorsqu'elles sont infectées par un virus oncogène*, tel que celui du papillome de type 16 (*chapitre 2, section 2.5.8*). Les fibroblastes le deviennent aussi quand ils sont transformés* au moyen d'un gène *HTERT* piloté par un promoteur puissant, ce qui remet en fonction la télomérase (*section 2.5.8*). Les cellules de souris peuvent être immortalisées par invalidation d'un gène suppresseur de tumeur tel que *ink4a*** (*section 2.10.6*).

4.2.3. EFFETS DE LA SIRTUINE

Comme la protéine P53, la sirtuine apparaît comme un régulateur général de la sénescence (*tabl. 4.1*). Elle agit même chez la levure, où elle exerce des effets contradictoires sur la sénescence répllicative et sur la sénescence chronologique. Chez *C. elegans* et la drosophile, la sirtuine ralentit la sénescence métabolique. Elle a le même effet chez les mammifères. Mais elle inhibe également l'apoptose et favorise la survie des neurones.

La diversification des cibles de la sirtuine chez les mammifères explique peut-être pourquoi les vers *sir2.1^{-/-}* et les drosophiles *sir2^{-/-}* sont viables, alors que les souris *sirt1^{-/-}* souffrent de nombreuses anomalies, qui peuvent conduire à une mort prématurée (*annexe XXV.A*).

Tabl. 4.1. Propriétés des sirtuines de la levure et des mammifères

Espèce	Facteur(s) capable(s) d'accroître l'activité de la sirtuine	Cibles de la sirtuine	Propriété des cibles modifiée	Mécanisme cellulaire modifié	Processus modifié
Levure	Duplication du gène <i>sir2</i>	Histones	Affinité pour l'ADN	Recombinaison ↘	Sénescence répllicative ↘
		ADH2	Activité ↘	Métabolisme énergétique	Sénescence chronologique ↗
Homme et souris	Restriction calorique Resvératrol	Facteur FoxO3	Activité ↗	Élimination des radicaux oxydants ↗	Sénescence métabolique ↘
		Facteur PPARγ	Activité ↘	Adipogenèse ↘	Sénescence métabolique ↘
		Protéine P53	Activité ↘	Perméabilisation des mitochondries ↘	Apoptose ↘
		Protéine Ku70	Affinité pour Bax ↗	Assemblage de l'apoptosome ↘	Apoptose ↘
		?	?	?	Dégénérescence des neurones ↘

4.3. FACTEURS DÉTERMINANT LA LONGÉVITÉ DES ANIMAUX

Les études menées sur *C. elegans*, la drosophile et la souris ont révélé que les traitements ou les mutations susceptibles de retarder la sénescence, donc de prolonger la vie, s'accompagnent souvent d'un retard de croissance, d'un ralentissement du métabolisme ou d'une réduction de la fécondité.

La croissance, le métabolisme, la fécondité et la longévité varient en général de façon concomitante parce qu'ils sont soumis à une régulation hormonale faisant intervenir des voies de communication ouvertes par le récepteur INR** ou IGF1R**. *C. elegans* met en œuvre deux relais hormonaux, agissant en amont et en aval du récepteur INR. Ces relais sont véhiculés par des peptides apparentés à l'insuline : les produits des gènes *daf28* et *ins7* (*section 3.7.12*). La drosophile utilise deux relais, agissant aussi en amont et en aval du récepteur INR (*section 3.8.3*). Le premier fait intervenir un peptide apparenté à l'insuline, tandis que le second recourt à un composé hydrophobe de petite taille (l'hormone juvénile). La souris met en œuvre trois relais, agissant en amont du récepteur (*section 3.9.3*). Tous trois sont assurés par des hormones de nature peptidique ou protéique.

Rappelons que *C. elegans* utilise un système de communication particulier pour transmettre au soma les ordres émis par les cellules germinales concernant de la durée de la vie (*section 3.7.10*). Cette voie de signalisation utilise une hormone hydrophobe, probablement de nature stéroïde.

Toutefois, les variations naturelles et expérimentales de la longévité ne vont pas toujours de pair avec un retard de la croissance, une réduction de la taille du soma, un ralentissement du métabolisme et une baisse de la fécondité. En ce qui concerne le métabolisme, la corrélation peut être inversée, comme par exemple chez les souris soumises à la restriction calorique ou traitées par le resvératrol.

4.4. RELATION ENTRE LA CROISSANCE ET LA SÉNESCENCE

Pour étudier dans quelle mesure la croissance a un effet sur la longévité des animaux, on peut simplement essayer de voir s'il existe dans les populations naturelles une corrélation quelconque entre la taille du soma et la durée de la vie. Une autre manière de procéder consiste à voir si les mutations qui prolongent la vie des animaux ralentissent leur croissance et réduisent leur taille.

4.4.1. RELATION ENTRE LA TAILLE DU SOMA ET LA LONGÉVITÉ

Au sein d'une même espèce, on a souvent remarqué que les individus les plus petits tendent à vivre plus vieux que les individus les plus grands. Ce phénomène s'observe chez les êtres humains : les centenaires sont presque toujours des personnes menues. Il s'observe aussi chez certains animaux d'élevage ou de laboratoire tels que chiens, chevaux, rats et souris. Les chiens de grande taille (danois, terre-neuve, saint-bernard) vivent moins longtemps que les chiens plus petits, en partie parce qu'ils développent beaucoup plus fréquemment des cancers, et en particulier des ostéosarcomes. Cette propension est probablement due à l'intense sélection qui leur a été imposée pour induire une forte croissance, donc une prolifération cellulaire accélérée. D'autre part, l'accroissement de la taille nécessite une sécrétion accrue d'hormone de croissance, donc d'IGF1**, ce qui doit accélérer la sénescence métabolique (*chapitre 3, section 3.9.2*).

La relation entre le poids du corps et la durée de la vie a été mesurée avec précision sur les rongeurs (rats et souris) élevés en laboratoire. En ce qui concerne les souris, on a constaté que les animaux les plus gros vivent deux fois moins longtemps que les plus petits (*fig. 4.1*). Un doublement du poids réduit la longévité maximale d'environ 25 %. Le record de longévité est apparemment détenu par une souris naine (*pit1^{-/-}*), qui a dépassé l'âge de 1500 jours (quatre ans). L'animal devait être préservé du froid, car il souffrait d'une importante déperdition de chaleur, due à un rapport surface/volume défavorable. Remarquons cependant qu'une réduction de la taille n'entraîne pas nécessairement une augmentation de la longévité. En effet, les souris transformées* par une version courte (*p44***) du gène *p53* sont plus petites que les témoins, mais vieillissent plus rapidement (*chapitre 2, section 2.7.6*).

Mais entre les espèces, la corrélation entre la taille et la longévité ne tient plus. Certes, les animaux les plus grands vivent en général plus vieux que les petits. C'est compréhensible, car il leur faut plus de temps pour atteindre leur taille définitive. Toutefois, les oiseaux ont une longévité bien supérieure à celles des mammifères de même poids : un canari peut vivre jusqu'à 13 ans, soit 6 fois plus longtemps qu'une souris. Cette différence s'explique au moins en partie par le fait que les oiseaux souffrent moins souvent de cancer. De même, les chauves-souris vivent 10 à 15 fois plus longtemps que leurs cousines à longue queue. L'homme jouit d'une longévité exceptionnelle eu égard à sa taille : il peut atteindre l'âge de 120 ans, soit 2,7 fois plus que les chimpanzés et 2,2 fois plus que les gorilles, qui sont pourtant deux fois plus gros.

L'absence d'une corrélation absolue entre la taille du soma et la durée de la vie donne à penser que ce n'est pas le pouvoir de prolifération des cellules qui est le déterminant principal de la longévité.

Si c'était le cas, les cellules somatiques des animaux les plus petits devraient posséder des télomères plus courts que celles des animaux les plus grands, si bien qu'elles devraient accomplir moins de mitoses avant de devenir sénescences. Mais la longueur des télomères n'est pas proportionnelle aux dimensions du soma, car ceux des souris de laboratoire sont beaucoup plus longs que ceux des êtres humains. Il est donc probable que le déterminant principal de la longévité est la sénescence métabolique et l'aptitude plus ou moins forte des cellules à résister aux dégâts causés par les radicaux oxydants.

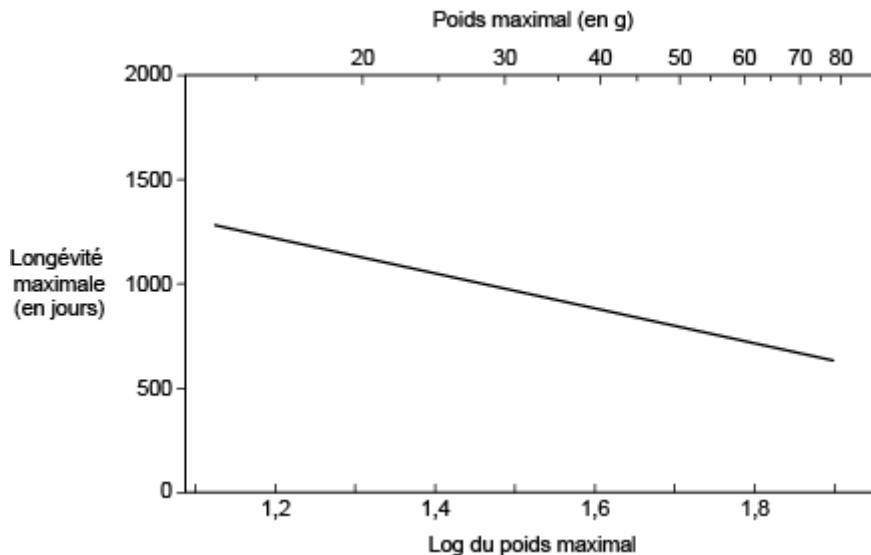


Fig. 4.1. Relation entre le poids et la durée de vie des souris.

Ce graphique rassemble les mesures réalisées pendant tout le XX^e siècle sur diverses souches de souris élevées en laboratoire. La dispersion des données est considérable, mais la droite de régression obtenue obéit aux critères imposés par le calcul statistique.

(D'après Rollo CD. *Evol Dev* 2002 ; 4 : 55-61, modifié)

4.4.2. EFFET DES MUTATIONS

Les mutations *clk1*^{**} et *isp1*^{**} de *C. elegans* freinent la croissance, mais ne diminuent pas la taille des animaux, qui comportent un nombre fixe de cellules. La taille du soma n'est pas non plus affectée de manière significative par les autres mutations qui prolongent la vie : *daf2/inr*^{**}, *age1/daf23*^{*}, *pdk1*^{**}, *sgk1*^{**}, *daf15/raptor*^{**}, *lin14*^{**}, *eat2* et *eif4e*^{**}.

Chez la drosophile, les mutations *inr* et *chico/irs* réduisent la croissance des larves et la taille des adultes, mais augmentent la longévité des femelles, en diminuant la sécrétion de l'hormone juvénile (*chapitre 3, section 3.8.3*). Toutefois, la corrélation entre réduction de la taille et allongement de la vie ne vaut pas pour les mouches à sénescence retardée obtenues par sélection (*chapitre 3, section 3.5.1*), ni pour les mutants *ecr*^{**}, *p53*, *puc*^{**}, *Indy*^{**}, *mth*^{**}, *sun*^{**} et *or83b*^{**}. Les mouches *mth*^{±/±} sont même plus grosses que les témoins. Il est probable que ces mutations n'affectent pas la sécrétion de l'hormone juvénile, qui empêche les larves de se métamorphoser et prolonge leur croissance.

Chez la souris, les mutants *pit1*^{**}, *prop1*^{**} et *ghr*^{**} souffrent de nanisme parce que leur foie ne sécrète pas assez d'IGF1^{**} (*chapitre 3, section 3.9.3*), ce qui ralentit le rythme des divisions dans tout le corps. Les mutants dont les cellules adipeuses expriment un gène du récepteur de l'insuline (*ir*^{**}) tronqué, ont un poids corporel réduit d'environ 20 % par rapport aux témoins. En revanche, les mutants *igf1r*^{**} et *shc1*^{**} ont une taille normale. Il en va de même pour les souris dont les cellules surexpriment le gène *klotho*^{*}. Ces mutations prolongent la vie des souris en agissant sur les voies PKB/Akt^{**} et Erk^{**}. La voie PKB/Akt contrôle, par l'intermédiaire du facteur FoxO3^{**}, la synthèse des enzymes de désintoxication, qui permettent aux cellules de résister au stress oxydatif, donc aux animaux de vivre plus longtemps (*chapitre 3, section 3.9.4*). Le rôle de la voie Erk, et en particulier de la kinase JNK^{**} (*annexe XXII.I*), n'est pas clairement établi.

On peut conclure de ce bref tour d'horizon que les mutations qui prolongent la vie n'affectent pas nécessairement la croissance des animaux. Tout au plus peut-on remarquer que ce type de mutation augmente rarement la taille du soma.

4.5. RELATION ENTRE LE MÉTABOLISME ET LA SÉNESCENCE

Il est indéniable que les radicaux oxydants sont en grande partie responsables de l'instauration de la sénescence métabolique. Puisque les radicaux sont produits par la chaîne respiratoire, on pourrait s'attendre que plus le transit des électrons le long de la chaîne est intense, plus forte est la production de radicaux oxydants, et plus rapide la sénescence. Cependant, les choses ne sont pas aussi simples, comme le montrent des études portant sur l'état de la chaîne respiratoire et sur l'intensité du métabolisme.

4.5.1. EFFET DE L'ÉTAT DE LA CHAÎNE RESPIRATOIRE

Des comparaisons interspécifiques ont montré que le foie des mammifères à vie brève contient davantage de mitochondries par unité de poids que celui des mammifères à vie longue. Il y aurait donc chez ces derniers moins de sites producteurs de radicaux libres. Par ailleurs, les mitochondries des animaux à vie courte produisent davantage d'anions superoxyde que celles des animaux qui vivent plus longtemps. Ces études confirment l'importance du rôle que jouent les radicaux oxydants en ce qui concerne la détermination de la longévité.

Toutefois, il existe des observations discordantes. La restriction calorique, dont l'imposition prolonge notablement la vie des souris (*chapitre 3, section 3.4.4*), stimule la biogenèse des mitochondries (*section 3.9.2*). Le resvératrol, qui améliore l'état de santé des animaux obèses, produit le même effet (*section 3.9.6*). Ce n'est donc pas tant la densité des mitochondries qui influencerait la rapidité de la sénescence que leur propension à produire des radicaux oxydants. Cette propension augmente avec l'âge, mais sa cause demeure incertaine. En tout cas, il est impossible d'affirmer qu'elle résulte d'une détérioration de l'ADN mitochondrial (*section 3.9.8*).

4.5.2. EFFET DE L'INTENSITÉ DU MÉTABOLISME

Pour résister au vieillissement, certains animaux choisissent de vivre au ralenti en évitant d'utiliser l'oxygène pour la production d'énergie. C'est ce que fait avec succès la palourde océanique *Arctica islandica*, qui peut s'enfouir pendant plus de deux siècles dans les sédiments du fond et y subsister en anaérobiose presque totale, ce qui l'oblige à recourir à la fermentation*. Quand elle émerge enfin de son bain de boue, la bestiole réactive son métabolisme. Elle vieillit alors au même rythme que les palourdes d'autres espèces, incapables de vivre sans respirer.

Les larves durables de *C. elegans* et les drosophiles en diapause hivernale recourent à un stratagème similaire : elles diminuent leur consommation d'oxygène, ce qui réduit la production de radicaux oxydants, donc les dégâts infligés aux composants de leurs cellules. Les animaux dont le métabolisme est ralenti prennent une précaution supplémentaire : ils augmentent la résistance de leurs cellules aux radicaux oxydants.

Toutefois, l'augmentation de la longévité obtenue chez les animaux de laboratoire par la privation de nourriture ou par d'autres moyens ne s'accompagne pas nécessairement d'une baisse du métabolisme (*chapitre 3, section 3.10.1*). Il existe des traitements qui accroissent aussi bien la durée de la vie que l'activité des animaux. C'est le cas notamment chez *C. elegans* pour les anticonvulsifs*, tels que la triméthadione. Par ailleurs, la plupart des mutations qui prolongent la vie de *C. elegans* et de la drosophile n'ont aucun effet notable sur l'intensité du métabolisme. Chez la souris, l'invalidation du *igf1r* ne modifie pas ce paramètre. Par contre, celle du gène *ir*** a un effet stimulant (*chapitre 3, section 3.9.1*). Chez ce même animal, la restriction calorique fait baisser la température corporelle, mais accroît la consommation d'oxygène. La même absence de corrélation entre la longueur de la vie et l'intensité du métabolisme apparaît quand on compare les oiseaux avec les mammifères terrestres. Les oiseaux ont une température corporelle plus élevée et un métabolisme plus intense que les mammifères de même taille. Malgré cela, ils vivent en moyenne beaucoup plus longtemps.

De tout cela, il ressort que les animaux disposent de deux moyens principaux pour se préserver de la sénescence métabolique : (1) vivre au ralenti, en recourant à la fermentation pour couvrir leurs besoins énergétiques (2) se protéger contre les radicaux oxydants. Ceux qui ne peuvent pas se priver d'oxygène n'ont pas d'autre choix que de recourir au second moyen. Si cette hypothèse est correcte, les cellules des animaux qui vivent le plus longtemps devraient posséder des enzymes de désintoxication ou de réparation plus efficaces que celles des animaux à vie brève. De fait, une telle corrélation a été observée en ce qui concerne le mécanisme de réparation où interviennent les poly(ADP-ribose) polymérases (*chapitre 3, section 3.3.4*).

Une dernière observation concernant le métabolisme mérite d'être soulignée. Chez tous les animaux de laboratoire examinés, les cellules stockant les lipides jouent un rôle crucial dans la détermination de la longévité. Ces cellules sont localisées dans l'intestin chez *C. elegans*, dans le corps gras chez drosophile et dans le corps adipeux blanc chez la souris. Il suffit de réduire ou de supprimer l'action du récepteur INR** dans ces cellules pour prolonger notablement la vie de ces animaux (*chapitre 3, sections 3.7.5, 3.8.2 et 3.9.1*).

4.6. RELATION ENTRE LA REPRODUCTION ET LA SÉNESCENCE

Pour éprouver la robustesse des liens qui unissent la reproduction et la sénescence, on peut se contenter d'observer la nature ou recourir à la méthode expérimentale, en essayant de voir si toute intervention capable de prolonger la vie des animaux influence également leur fécondité.

4.6.1. RELATION ENTRE LA PÉRIODE DE FÉCONDITÉ ET LA DURÉE DE LA VIE

Les animaux ne peuvent perpétuer leur lignée que s'ils parviennent à retarder les progrès de la sénescence jusqu'à ce qu'ils aient pu engendrer assez de descendants. Ceux qui n'arrivent pas à maintenir leur soma en bonne condition pendant une durée suffisante disparaissent sans laisser de trace. Les animaux à vie courte, tels que *C. elegans* et la drosophile commencent à se reproduire peu après que la dernière mue a transformé la larve en adulte. Les souris deviennent fécondes vers l'âge de six semaines. Les grands animaux atteignent la maturité sexuelle plus tardivement, parce leur croissance est plus longue.

La relation temporelle entre la période de fécondité et la longévité varie d'une espèce à l'autre. Chez les animaux semelpares, qui ne se reproduisent qu'une fois au cours de leur vie (éphémères, seiches, poulpes, anguilles, saumons), la reproduction précède immédiatement la mort. Mais cette situation est exceptionnelle.

Les animaux multipares ont généralement une durée de vie qui dépasse de loin leur période de fécondité maximale. C'est évident chez la drosophile, dont la fécondité culmine durant la première semaine après l'éclosion, puis diminue très vite, si bien que la majorité des mouches meurent environ deux semaines après être devenues virtuellement stériles (*fig. 4.2*). Nous avons vu que la sélection peut retarder la période de fécondité et la sénescence (*chapitre 3, section 3.5.1*), ce qui indique tout au plus que les deux phénomènes sont soumis à des facteurs génétiques. La prolongation de la vie après la période de fécondité pourrait se comprendre si les mouches aidaient leur progéniture à survivre en prenant soin pendant plusieurs jours de leurs œufs et de leurs larves. Mais elles n'en font rien.

Comme les drosophiles, les mammifères peuvent vivre longtemps après avoir cessé de se reproduire. Les lionnes sauvages deviennent stériles vers l'âge de 13 ans, mais meurent en moyenne vers 17, soit trois ans après que l'élevage de leurs derniers jeunes est terminé. Un décalage similaire s'observe chez les babouins, dont les femelles vivent jusqu'à 27 ans, mais passent les cinq derniers sans faire de jeunes, ni s'occuper d'eux.

Dans l'espèce humaine, le décalage est encore plus important. La fécondité des hommes décroît dès l'âge de 30 ans. Celle des femmes est abolie vers l'âge de 50. Pourtant, les uns et les autres ont une espérance de vie qui approche ou dépasse les 80 ans, lorsqu'ils sont correctement nourris et protégés contre les maladies contagieuses. La prolongation de la vie bien au-delà de la période de fécondité est en rapport avec l'allongement de l'enfance, période qui réclame un soin attentif de la part des parents. Suivant certains évolutionnistes, cette prolongation aurait contribué à faire apparaître la ménopause dans la lignée dont sont issus les êtres humains actuels.

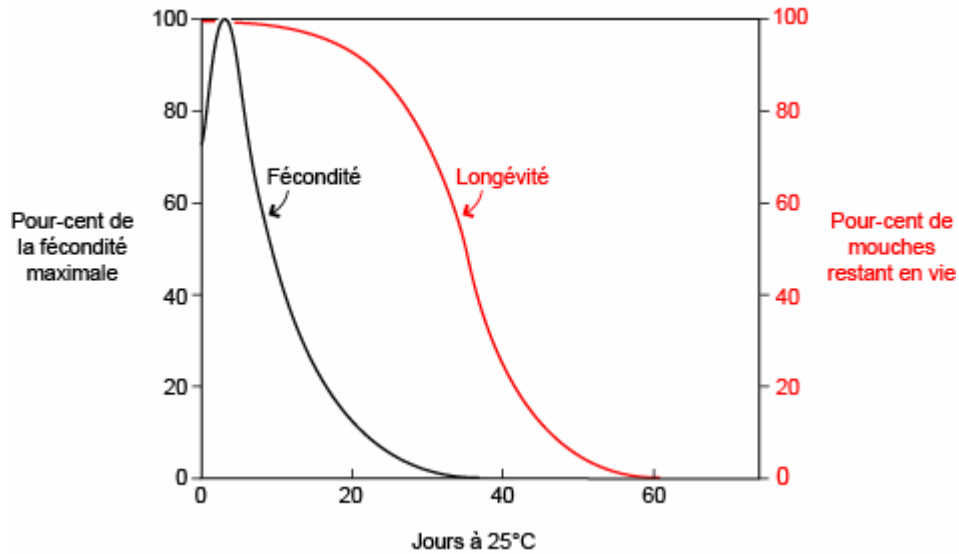


Fig. 4.2. Comparaison entre la fécondité et la durée de vie des drosophiles.

La fécondité a été mesurée en comptant le nombre d'œufs qu'une femelle pond en un jour. Le maximum (presque 20 œufs) est atteint durant la première semaine de vie. On obtient une courbe de fécondité semblable en déterminant la production journalière d'un couple, définie par le nombre de mouches qui éclosent dans un tube où les œufs ont été déposés.

(D'après Tatar M *et al. Genetics* 1996 ; **143** : 849-58, modifié)

4.6.2. EFFET DE L'ALIMENTATION

La restriction calorique ralentit la sénescence de tous les animaux de laboratoire étudiés jusqu'à présent. L'influence qu'elle exerce sur la fécondité a été étudiée avec soin chez *C. elegans*, la drosophile et les rongeurs (rats et souris).

Les études menées chez *C. elegans* et la drosophile ont donné des résultats concordants. Plus la nourriture est abondante ou riche, plus grande est la fécondité des hermaphrodites ou des femelles, évaluée par le nombre d'œufs qu'ils pondent durant leur vie (**fig. 4.3**). C'est compréhensible, parce que l'oogenèse réclame un approvisionnement régulier en substances nutritives. L'alimentation influence différemment la longévité. Chez la drosophile, la durée moyenne de vie est maximale pour des apports en calories correspondant à environ la moitié des rations fournies normalement aux mouches.

La restriction calorique réduit globalement la fécondité des rats. Elle affecte moins les mâles que les femelles, probablement parce que la gestation et la lactation exigent de celles-ci un investissement en énergie considérable. Des résultats similaires ont été obtenus chez la souris.

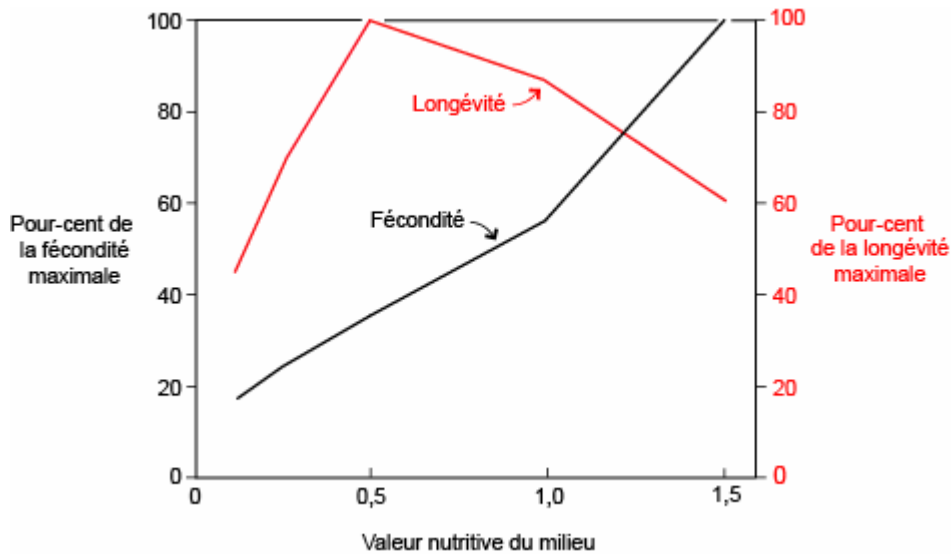


Fig. 4.3. Influence de l'alimentation sur la fécondité et la longévité des drosophiles.

En faisant varier le contenu en glucose et en levure du milieu dont se nourrissent les mouches, on modifie leur fécondité, ainsi que leur longévité. L'enrichissement du milieu accroît la fécondité des femelles, mesurée par le nombre d'œufs qu'elles pondent pendant toute leur vie. Il a un effet plus complexe sur la longévité, évaluée en dénombrant jour après jour les mouches qui survivent après l'imposition du régime. La longévité maximale est obtenue quand le milieu standard utilisé dans les laboratoires est dilué de moitié. Au-dessous et au-dessus de cette concentration, la longévité décroît.

(D'après Chapman T et Partridge L. *Proc R Soc Lond B* 1996 ; **263** : 755-9, modifié)

4.6.3. EFFET DES INTERVENTIONS QUI PROLONGENT LA VIE

Les traitements et les mutations qui accroissent la longévité la ont souvent pour effet de rendre les animaux moins féconds. Par ailleurs, la stérilisation peut prolonger la vie, tout au moins chez *C. elegans* (*chapitre 3, section 3.4.9*) et la drosophile. Apparemment, le lien entre la reproduction et la sénescence est assuré chez ces animaux par deux voies de transduction* différentes : la voie Daf9-Daf12-Daf16 en ce qui concerne *C. elegans*, et la voie ouverte par le récepteur INR** en ce qui concerne la drosophile (*sections 3.7.7 et 3.8.1*).

Chez *C. elegans*, c'est un facteur de transcription de la famille FoxO** (la protéine Daf16) qui assure le couplage entre la sénescence et la reproduction. Cette protéine déclenche l'entrée en diapause de la larve en réponse à un apport insuffisant de nourriture, ce qui bloque l'évolution des cellules germinales, ainsi que le vieillissement. Chez l'adulte, elle traduit les messages anti-vieillessement émis par les cellules germinales (*chapitre 3, section 3.7.10*). D'autres observations plaident en faveur de l'existence d'une connexion entre la voie Daf2-Daf16 et le système reproducteur. Chez les mutants *daf2* à vie prolongée, la synthèse de la vitellogénine* est ralentie, ce qui entrave l'accroissement des oocytes (*chapitre 3, section 3.7.12*). Cette corrélation est confirmée par le fait que la mise hors service des gènes *vit2* ou *vit5* accroît la longévité des animaux (*section 3.7.15*).

Chez la drosophile, c'est l'hormone juvénile sécrétée par les corps allates qui maintient la connexion entre la reproduction et la sénescence. Durant l'hiver, le froid, l'absence de lumière et de nourriture suspendent la production de l'hormone, ce qui arrête l'accroissement des oocytes chez les

femelles et ralentit la sénescence (*chapitre 3, section 3.8.3*). Puisque le blocage de l'oogenèse prolonge également la vie des mouches élevées dans des conditions favorables, on peut penser que c'est la prolifération des oocytes qui accélère la sénescence, comme cela se produit chez *C. elegans* (*section 3.4.9*). Il est probable que le rôle d'agent de couplage rempli par le facteur Daf16 chez *C. elegans* est assuré chez la drosophile par le facteur FoxO.

Mais il n'existe nulle part de lien automatique entre la reproduction et la durée de la vie. Les mutants *daf2/inr* de *C. elegans* ont une fécondité presque normale. Aucune baisse de fécondité n'a été notée chez les mutants *ecr***, *puc***, *p53*, *Indy*** et *mth*** de la drosophile, ni chez les mutants *igfr1* et *shc1*** de la souris. Il est donc assez facile de rompre les liens qui unissent la reproduction et la sénescence.

4.6.4. LE CAS DES ANIMAUX VIVANT EN COLONIE

La fragilité des liens censés unir la longévité et la reproduction est évidente chez les insectes sociaux, comme les fourmis et les abeilles. Les ouvrières d'une ruche, qui sont stériles, ne vivent que quelques semaines, tandis que la reine, qui pond sans arrêt, peut vivre plusieurs années. Il est intéressant de noter que l'aptitude à vivre longtemps n'est pas inscrite dans le patrimoine génétique des abeilles, car toutes les larves femelles peuvent devenir reines ou ouvrières, suivant que les aliments qu'elles reçoivent contiennent plus ou moins de gelée royale, élaborée par les nourrices dans une glande céphalique. La longévité des reines s'explique au moins en partie par le fait que leur hémolymphes contient de grandes quantités de vitellogénine, sécrétée par le tissu adipeux*. Apparemment, la vitellogénine possède des propriétés anti-oxydantes.

La même absence de corrélation a été observée chez une espèce de rat-taupe appartenant au genre *Cryptomys*. Ces mammifères africains vivent dans des terriers et possèdent un système de castes, comme les fourmis, les abeilles et les termites. Il existe des individus reproducteurs (en général un mâle et une femelle par colonie) et des ouvriers qui s'occupent de l'élevage des jeunes, de l'entretien des galeries et de l'approvisionnement en nourriture. On a observé que les individus reproducteurs vivent en moyenne deux fois plus longtemps que les ouvriers, soit environ dix ans, au lieu de cinq.

Chez les insectes et les mammifères sociaux, il est donc évident que la reproduction « n'use » pas l'organisme et ne le fait pas mourir plus vite. Au contraire, elle tend à le protéger contre la sénescence.

4.7. RELATION ENTRE LE CANCER ET LA SÉNESCENCE

Chez l'homme et la souris, une augmentation de l'efficacité de la protéine P53 peut réduire le risque pour l'organisme de développer un cancer. Mais cette protection a un coût : le vieillissement est accéléré et la durée de vie moyenne réduite de manière significative (*chapitre 2, section 2.10.3*).

Toutefois, cette corrélation n'est pas toujours observée. Dans les deux cas où la durée de la vie est diminuée de manière sensible par l'état de P53, cette réduction va de pair avec une augmentation, probablement modeste, de l'activité de la protéine. Au contraire, il semble qu'un accroissement de la concentration intracellulaire de P53 n'a pas d'effet sur la longévité. La cause de cette différence demeure inconnue.

Rappelons encore que chez *C. elegans*, l'accroissement de longévité provoqué par la mutation *daf2* va de pair avec une protection accrue contre les tumeurs (*chapitre 3, section 3.7.3*). Cependant, l'importance de cette observation ne doit pas être surestimée, car le risque de développer des tumeurs est restreint chez cet animal, et limité aux cellules germinales femelles.

4.8. CONCLUSION

Malgré la coordination assurée par le système hormonal, les animaux à sénescence retardée ne souffrent pas toujours d'un retard de croissance, d'une baisse du métabolisme ou d'une réduction de la fécondité. Pour vivre vieux, ils ne doivent pas nécessairement rester petits, consommer peu d'énergie ou être stériles.

Si la prolongation de la vie s'accompagne parfois d'une diminution de la taille ou de l'intensité du métabolisme, c'est qu'une cause commune provoque ces différents effets. En l'occurrence, une utilisation défectueuse des ressources alimentaires réduit la formation des radicaux oxydants et atténue les dégâts qu'ils provoquent, mais ralentit la croissance et restreint la production d'énergie. Lorsque la prolongation de la vie s'accompagne d'un retard ou d'une baisse de la fécondité, on peut souvent invoquer une cause unique – une alimentation insuffisante – pour expliquer ces effets, mais la reproduction peut à son tour influencer la longévité, ce qui établit un double lien entre ces deux caractères.

BIBLIOGRAPHIE

Croissance et longévité

Carter CS, Ramsey MM, Sonntag WE. A critical analysis of the role of growth hormone and IGF-1 in aging and lifespan. *Trends Genet* 2002; **18**: 295-301.

Galis F, Metz JAJ. Anti-cancer selection as a source of developmental and evolutionary constraints. *BioEssays* 2003; **25**: 1035-9.

Kenyon C. Ponce d'elegans: genetic quest for the fountain of youth. *Cell* 1996; **84**: 501-4.

Métabolisme et longévité

Abele D. The radical life-giver. *Nature* 2002; **420**: 27.

Kenyon C. A conserved regulatory system for aging. *Cell* 2001; **105**: 165-8.

Passos JF, von Zglinicki T, Kirkwood TBL. Mitochondria and ageing: winning and losing in the numbers game. *BioEssays* 2007; **29**: 908-17.

Reproduction et longévité

Corona M, Verlade RA, Remolina S, Mora-Lauter A *et al.* Vitellogenin, juvenile hormone, insulin signaling, and queen honeybee longevity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; **104**: 7128-33.

Damman P, Burda H. Sexual activity and reproduction delay ageing in a mammal. *Curr Biol* 2006; **16**: R117-8.

Hughes KA, Alipaz JA, Drnevich JM, Reynolds RM. A test of evolutionary theories of aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; **99**: 14286-91.

Partridge L, Gems D, Withers DJ. Sex and death: what is the connection? *Cell* 2005; **120**: 461-72.

Promislow DEL, Tatar M, Khazaeli AA, Curtsinger JW. Age-specific patterns of genetic variance in *Drosophila melanogaster*. I. Mortality. *Genetics* 1996; **143**: 839-48.

Reznick DN, Ghalambor C. Sex and death. *Science* 1999; **286**: 2458-9.

Sherman PW. The evolution of menopause. *Nature* 1998; **392**: 759-61.