

CHAPITRE 5 PROBLÈMES ÉVOLUTIFS

La découverte de mutations capables de prolonger la vie des animaux a posé des problèmes aux évolutionnistes, qui pouvaient difficilement admettre que l'activité d'un gène puisse avoir pour effet de réduire la longévité, donc d'abaisser le potentiel reproductif des animaux. Pourtant, la liste des gènes dont les produits tendent à raccourcir la vie s'allonge sans arrêt.

SOMMAIRE	Page
5.1. Problèmes relatifs aux organismes unicellulaires	2
5.1.1. Protection contre la sénescence.....	3
5.1.2. Avantages de la sénescence.....	3
5.2. Problèmes relatifs aux animaux	4
5.2.1. Origine de la dichotomie soma/germen.....	4
5.2.2. Avantages de la dichotomie soma/germen.....	5
5.2.3. Pérennité des systèmes anti-sénescence.....	5
5.2.4. Signification de la sénescence.....	6
5.3. Théories concernant l'origine de la sénescence	7
5.3.1. La théorie de Wallace.....	7
5.3.2. L'intuition de Haldane.....	8
5.3.3. Les théories modernes du vieillissement.....	9
5.3.4. Évaluation des théories.....	10
5.3.5. Les dangers de la vie sauvage.....	11
5.3.6. Mutations cumulatives ou pléiotropes ?.....	12
5.3.7. Gérontogènes instaurant la sénescence répllicative.....	12
5.3.8. Gérontogènes instaurant la sénescence métabolique.....	13
5.3.9. Double effet des facteurs capables de prolonger la vie.....	14
5.4. Origine de la ménopause	15
5.4.1. Théorie non adaptative.....	15
5.4.2. Théorie adaptative.....	6

5.5. Origine de l'apoptose.....7

 5.5.1. Relation entre l'apoptose et la mitose.....17

 5.5.2. Rôle des mitochondries dans l'apparition de l'apoptose.....17

 5.5.3. Difficultés d'interprétation.....18

5.6. Conclusion.....19

Bibliographie.....19

Pour Darwin et la quasi-totalité des biologistes contemporains, les êtres vivants ont évolué sous l'aiguillon de la sélection naturelle. Le critère sélectif réside dans la capacité des individus à survivre et à engendrer des descendants nombreux, pouvant se reproduire efficacement à leur tour. Ce qui importe, c'est l'aptitude de chacun à propager ses gènes. Certains darwinistes radicaux voient dans les gènes des entités « égoïstes », ayant comme seule préoccupation de se multiplier au détriment des autres. En somme, les organismes ne seraient que des vecteurs utilisés par les gènes pour se propager. Malgré son caractère réducteur et anthropomorphique, ce point de vue reflète au moins une partie de la réalité.

L'instauration de la sénescence pose des problèmes épineux. Ce phénomène a pour effet de restreindre la longévité des individus, donc de limiter le nombre de descendants qu'ils peuvent engendrer. Le succès reproductif étant le critère ultime de sélection, on peut se demander comment cette espèce de malthusianisme a pu apparaître et se maintenir dans diverses lignées d'êtres vivants. Cette question a suscité chez les évolutionnistes toutes sortes de réflexions visant à rendre l'instauration de la sénescence compatible avec l'orthodoxie darwinienne, aussi bien chez les organismes unicellulaires que chez les animaux. Une particularité de l'espèce humaine a soulevé beaucoup de discussions parmi les darwinistes. Il s'agit de la ménopause, dont l'origine est difficile à comprendre, parce qu'elle abolit la fécondité des femmes bien avant le terme normal de leur vie. L'origine de l'apoptose a également fait l'objet de nombreuses spéculations.

5.1. PROBLÈMES RELATIFS AUX ORGANISMES UNICELLULAIRES

On considère en général que les organismes unicellulaires sont épargnés par les deux formes de sénescence qui menacent les cellules des animaux. Mais ce n'est manifestement pas vrai, puisque les bactéries, la levure et les protozoaires peuvent souffrir de sénescence (*chapitre 1, section 1.1*). Ces constatations donnent à penser que ce phénomène existait déjà avant même que les animaux n'apparaissent. Toutefois, rien ne dit que la sénescence qui affecte les bactéries et les eucaryotes unicellulaires a quelque chose à voir avec celle qui condamne le soma des animaux à un dépérissement progressif.

5.1.1. PROTECTION CONTRE LA SÉNESCENCE

La plupart des bactéries ne peuvent pas souffrir de l'érosion des télomères, parce qu'elles ont des chromosomes en anneau. Les rares bactéries dont les chromosomes sont linéaires (*Streptomyces*, *Borrelia*, *Rhodococcus*) protègent les extrémités de ceux-ci grâce à des répétitions, non pas directes, comme chez les eucaryotes, mais palindromiques. Mais le mécanisme d'entretien de ces répétitions n'est pas encore élucidé. Les eucaryotes unicellulaires sont également préservés de la télotomie, car ils possèdent une télomérase qui est constamment active. La sénescence mitotique dont souffrent les cellules mères de levure et les cellules végétatives des ciliés* n'est pas due à des problèmes de télomères, mais à des divisions d'un type particulier, qui répartissent de manière inégale certaines macromolécules (ADN, protéines) entre les cellules filles.

Les bactéries semblent ignorer la sénescence métabolique. Elles se protègent contre les radicaux oxydants grâce à une superoxyde dismutase très efficace et à des polyamines, composés hydrocarbonés portant plusieurs fonctions -NH₂. La sénescence métabolique n'affecte pas non plus les eucaryotes unicellulaires. La levure ne craint pas les radicaux oxydants, puisqu'elle répond à la raréfaction du glucose en accroissant sa consommation d'oxygène (*chapitre 3, section 3.6.3*), ce qui n'empêche pas les cellules mères de produire davantage de bourgeons. Un moyen de défense efficace consiste à séquestrer les protéines oxydées dans les cellules mères, ce qui pourrait contribuer au dysfonctionnement général dont elles souffrent après une vingtaine de mitoses (*section 3.6.1*).

5.1.2. AVANTAGES DE LA SÉNESCENCE

Plusieurs types d'organismes unicellulaires compromettent la propagation de leurs gènes en limitant la capacité de prolifération de leurs cellules ou de leurs noyaux. Cette propriété les rend moins compétitifs dans un monde qui privilégie avant tout la vitesse de propagation. Elle n'aurait pas pu s'instaurer ni se maintenir si les organismes qui l'ont adoptée n'en tiraient quelque bénéfice.

La sénescence repérée chez les bactéries s'accompagne d'une asymétrie visible ou invisible des divisions (*chapitre 1, section 1.1.1*). Certains auteurs pensent que la partition inégale du contenu cellulaire est un moyen d'éliminer les macromolécules endommagées, ou trop coûteuses à remettre en état. Si l'on poursuit ce raisonnement, on peut même se demander si l'asymétrie des divisions n'est pas une conséquence plutôt qu'une cause du vieillissement inexorable de certains constituants des cellules. Si c'était le cas, l'immortalité cellulaire n'existerait pas vraiment.

En tout cas, l'effet protecteur des divisions asymétriques peut être invoqué chez la levure. Apparemment, les cellules mères préservent la viabilité et le potentiel prolifératif des bourgeons en évitant qu'ils héritent les macromolécules encombrantes ou nocives (ADN ribosomique, protéines oxydées) et les mitochondries non fonctionnelles qui s'accumulent entre les mitoses. En chargeant les cellules mères de déchets, les divisions inégales les condamnent à mourir, mais assurent - pour un temps tout au moins - la vitalité des bourgeons.

Il est plus facile d'estimer l'avantage que procure aux ciliés, aux foraminifères et aux phytomonadines* l'acquisition d'un soma et d'un germen, malgré la perte de l'immortalité qui en résulte pour une partie de leurs noyaux ou de leurs cellules. En fait, la division des tâches entre soma et

germen leur a permis de construire des cellules ou des colonies mieux armées pour survivre et se multiplier. Les ciliés et les foraminifères ont accru le volume de leur cytoplasme en confiant la gestion du métabolisme à un ou plusieurs noyaux spécialisés, qui acquièrent de nombreuses copies de chacun de leurs gènes, mais deviennent mortels. Certaines phytomonadines ont partagé leurs cellules en deux catégories, les unes protégeant les autres pendant la période vulnérable où elles construisent de nouvelles colonies ou se transforment en gamètes. La protection que le soma offre au germe a un coût, qui est la mortalité de ses éléments.

Puisqu'elle revêt des modalités très variées, il semble que la dichotomie soma/germe et la mortalité qu'elle entraîne sont apparues à plusieurs reprises dans diverses lignées d'eucaryotes : au moins trois fois chez les unicellulaires (ciliés, foraminifères, phytomonadines), et une fois encore chez les animaux.

5.2. PROBLÈMES RELATIFS AUX ANIMAUX

L'origine des animaux reste mystérieuse. Beaucoup de chercheurs pensent qu'ils se sont formés il y a plus d'un milliard d'années à partir de protozoaires flagellés. Ils fondent leur conviction sur l'existence d'un certain nombre de caractères communs entre les représentants actuels de ces deux groupes. En fait, les animaux ont reçu de leurs ancêtres unicellulaires un vaste héritage, dont on retrouve des traces dans les lignées collatérales issues des eucaryotes les plus anciens.

L'inventaire de l'héritage n'est pas facile à établir. Il faut évidemment y inclure tous les gènes qui gouvernent l'organisation des chromosomes, l'exécution et le contrôle de la mitose et de la méiose, le fonctionnement et la multiplication des mitochondries, etc. D'autres caractères semblent exclus de l'héritage parce qu'ils sont propres aux animaux. Apparemment, ceux-ci ont inventé la dichotomie soma/germe et les mécanismes vouant leur soma à la mortalité. Toutefois, les choses ne sont pas aussi simples, parce que certains processus garantissant l'immortalité des eucaryotes unicellulaires ont été conservés par les animaux, mais remaniés de telle façon qu'ils déterminent chez eux la longévité du soma, comme nous allons le voir (*section 5.2.3*).

5.2.1. ORIGINE DE LA DICHOTOMIE SOMA/GERME

Puisqu'elle existe chez presque tous les animaux, il est probable que la dichotomie soma/germe s'est instaurée dès le début de leur évolution et maintenue dans la plupart des groupes. Mais il n'est pas exclu qu'elle existait déjà chez les protozoaires fondateurs, sous la forme de deux catégories de noyaux, les uns voués à la gestion des affaires courantes, les autres à la propagation des gènes, comme cela se passe notamment chez les ciliés (*annexe II*).

La formation du soma correspond à la phase de multiplication végétative des protozoaires, à cela près que les cellules produites par l'œuf quand il se segmente ne se dispersent pas, mais restent associées et construisent un embryon. La formation du germe réunit les deux types de reproduction (végétative et sexuée) qui alternent au cours du cycle vital des protozoaires. Elle commence au cours du développement par une série de mitoses et se termine chez l'adulte par la différenciation des gamètes. De la sorte, le germe prolonge à travers chaque individu la lignée d'êtres vivants qui se sont succédé sans interruption, tout en évoluant sans cesse, depuis près de quatre milliards d'années.

5.2.2. AVANTAGES DE LA DICHOTOMIE SOMA/GERMEN

L'acquisition d'un soma « jetable » a favorisé l'apparition d'animaux de plus en plus complexes. Débarrassées de la fonction reproductrice, les cellules somatiques ont pu s'engager de manière irréversible dans un processus de différenciation, créateur de fonctions nouvelles, parce qu'elles ne devaient plus se convertir en gamètes. Certaines cellules renoncent définitivement à se diviser quand elles se différencient, parce que leur état leur interdit de réaliser les transformations morphologiques nécessaires à l'accomplissement de la mitose. On peut dire que la vie n'a pu évoluer vers les formes complexes que nous connaissons à présent, sans inventer la mort.

Parmi les fonctions prises en charge par le soma des animaux, la nutrition revêt une importance primordiale, parce c'est pour eux le seul moyen de se procurer les molécules organiques indispensables à la construction de leurs cellules, ainsi qu'à la production d'énergie. Pour se nourrir, les animaux ont organisé leur soma autour d'une cavité ouverte sur l'extérieur, où ils introduisent et digèrent les proies qu'ils peuvent capturer. Ce mode de vie crée un danger permanent, car tout prédateur peut devenir à son tour une proie pour un organisme plus grand, plus agile ou mieux armé que lui.

La prédation a instauré une lutte pour la vie, qui constitue un des moteurs de l'évolution. Seules ont prospéré les lignées d'individus qui ont réussi à se reproduire, donc à transmettre leurs gènes, avant de succomber à la voracité de leurs ennemis naturels, ou à tout autre péril : infection bactérienne ou virale, disette prolongée, sécheresse, chaleur ou froid excessif...

5.2.3. PÉRENNITÉ DES SYSTÈMES ANTI-SÉNESCENCE

Les eucaryotes les plus divers utilisent deux systèmes généraux de protection contre la sénescence. On peut donc penser que ces systèmes ont été mis au point par un représentant très ancien de ce groupe et conservés par les innombrables générations qui ont suivi. La plupart des animaux continuent à les employer, mais certains y ont introduit des modifications. Ils se protègent contre la sénescence répliquative par l'action de la télomérase. Ils se protègent contre la sénescence métabolique grâce à la sirtuine. Le gène de la télomérase confère l'immortalité ; celui de la sirtuine a le pouvoir de prolonger la vie.

En adoptant pour leurs chromosomes une structure linéaire, les eucaryotes ont condamné leurs cellules à souffrir de la sénescence répliquative, car les télomères ont une fâcheuse tendance à fusionner et à raccourcir. Pour combattre ces fléaux, ils ont adapté un système préexistant, qui servait à réparer les cassures db dans l'ADN. Le dimère Ku**, les kinases DNA-PK** et ATM**, le complexe MRN** et la protéine TRF2 témoignent de ce bricolage évolutif, car tous participent à des degrés divers, non seulement à la réparation de l'ADN ([annexe VII.B](#)), mais aussi l'entretien des télomères. Pour compenser l'érosion de leurs chromosomes, les eucaryotes ont réutilisé la rétrotranscriptase*, un enzyme très ancien, dont l'origine remonte probablement à l'époque où l'ADN a supplanté l'ARN en tant que vecteur de l'information génétique. Tous les groupes d'eucaryotes (protozoaires, champignons, plantes vertes, animaux) utilisent la télomérase pour se protéger contre la télotomie. Partout, l'enzyme comporte deux sous-unités de nature différente (un ARN et une protéine), et ajoute

des séries de nucléotides à l'extrémité de l'ADN, ce qui crée des queues sb, riches en guanylates. Toutefois, certains animaux ont abandonné ce système et en ont adopté un autre, qui présente malgré tout des similitudes avec le système ancestral. Les insectes diptères, et en particulier la drosophile, recourent à des **rétrotransposons*** pour maintenir l'intégrité de leurs chromosomes. Ces éléments mobiles sautent de télomère en télomère et propagent des séquences répétées. La transposition fait intervenir un ARN et une rétrotranscriptase, comme le système d'entretien des télomères employé par la majorité des eucaryotes.

La levure, *C. elegans*, la drosophile et les mammifères utilisent la sirtuine pour retarder ou ralentir la sénescence de leurs cellules. Cette protéine agit partout sur les histones, mais elle a des fonctions assez différentes chez ces divers organismes (*chapitre 4, section 4.2.2*). La protéine Sir2 de la levure semble fonctionner uniquement comme répresseur de transcription. La sirtuine des mammifères (Sirt1) se comporte, non seulement comme répresseur, mais aussi comme activateur de transcription. Apparemment, elle s'est procuré une nouvelle cible au cours de l'évolution de ces animaux (la protéine P53), ce qui lui permet d'agir à la fois sur la sénescence des cellules et sur l'apoptose.

5.2.4. SIGNIFICATION DE LA SÉNESCENCE

Les animaux réservent à leur soma les inconvénients de la sénescence. Celle-ci peut s'interpréter comme une restriction imposée par la vie en société, qui empêche les cellules de se diviser trop de fois ou de vivre trop longtemps.

Pour les cellules somatiques, la sénescence n'est pas une fatalité, mais l'effet d'un acte « volontaire », qu'elles accomplissent dès le début de leur vie. Cet acte requiert la mise en activité de plusieurs gènes, dont quelques-uns ont été identifiés. C'est ce qui explique le caractère dominant de la mortalité sur l'immortalité, révélée par les expériences de génétique somatique (*chapitre 2, sections 2.5.10 et 2.5.17*). En ce qui concerne la sénescence répliquative, les produits des gènes conférant la mortalité ont pour cible le gène de la télomérase (*tert*), qu'ils répriment (*chapitre 2, section 2.5.12*). Si l'un de ces gènes est muté, les cellules somatiques retournent à l'état d'immortalité propre aux organismes unicellulaires. Les gènes qui instaurent la sénescence métabolique réduisent la résistance des cellules aux dérivés nocifs de l'oxygène. Si l'un d'entre eux est muté, la résistance se renforce et les animaux vivent plus longtemps (*chapitre 3, section 3.10*). Notons encore que les cellules en division sont naturellement sensibles aux radicaux oxydants, parce qu'elles ralentissent, par l'intermédiaire du facteur FoxO3**, la synthèse de plusieurs enzymes de désintoxication (*annexe XXII.I et K*).

Ces remarques conduisent à une conclusion qui peut sembler paradoxale : dès le début de leur vie, les animaux préparent activement leur fin en limitant la capacité de prolifération de leurs cellules, ainsi que leur aptitude à limiter les dégâts provoqués par les radicaux oxydants. Les gérontogènes responsables de ces effets agissent en permanence et leur activité n'augmente pas nécessairement avec l'âge. C'est ce qu'a montré une étude par la technique des biopuces sur l'ensemble des gènes de *C. elegans* : les produits des gènes *daf2/inr*** et *age1/daf23** figurent parmi ceux que l'on trouve en quantités constantes dans les cellules des animaux jeunes ou âgés.

5.3. THÉORIES CONCERNANT L'ORIGINE DE LA SÉNESCENCE

La découverte des gérontogènes a plongé certains biologistes dans la perplexité. Mais les évolutionnistes se sont vite ressaisis. À vrai dire, ils n'avaient pas attendu les années 1980 pour réfléchir sur l'origine de la mortalité et construire des théories visant à expliquer ce phénomène à la lumière de la sélection naturelle. La première de ces théories a vu le jour avant même que les conceptions de Darwin ne connaissent le succès.

5.3.1. LA THÉORIE DE WALLACE

Concernant l'origine de la sénescence, Alfred Russel Wallace, co-inventeur avec Darwin de la théorie de la sélection naturelle, fit une proposition qui peut sembler pertinente, reprise quelques années plus tard par August Weismann, le fondateur de la théorie du plasmogerminal. Selon ces auteurs, la mort des individus favorise le succès de l'espèce dont ils font partie. La limitation de la longévité accélère le renouvellement des générations, ce qui facilite l'adaptation des animaux à des modifications rapides de l'environnement. En se condamnant à mourir, les individus âgés aideraient les jeunes à survivre, parce qu'ils n'entrent pas en compétition avec eux pour l'espace et les ressources alimentaires, qui sont toujours limités. Mais cette explication teintée d'idéologie ne résiste pas à un examen sérieux. On peut lui opposer au moins deux arguments.

Le premier argument relève de l'observation. Il ne semble pas que la sénescence limite tant soit peu la durée de vie des animaux sauvages. La plupart meurent prématurément d'accidents divers. On estime que les souris de nos régions atteignent rarement l'âge de deux ans. Plus de 90 % succombent dans leur première année, avant d'éprouver les premières atteintes de la vieillesse.

Le second argument est de nature théorique. L'idée de Wallace et de Weismann fait appel aux notions d'**altruisme*** et de **sélection de groupe***. Les théories faisant appel à ces notions soulèvent des difficultés parce qu'elles sont confrontées au problème des « tricheurs ». Dans le cas particulier du vieillissement, si des mutations conféraient aux tricheurs l'aptitude à vivre plus longtemps, ils pourraient tirer parti du sacrifice des autres membres de leur groupe. Mais à supposer que de telles mutations se répandent dans les populations animales, elles devraient tôt ou tard supprimer l'avantage dont les tricheurs bénéficiaient au début. De toute façon, les darwinistes soutiennent que la sélection naturelle ne travaille pas pour le bien des espèces, mais pour celui des individus, ou plutôt de leurs descendants. Elle tend à accroître la fréquence des gènes propagés par les individus les plus aptes, au détriment des gènes propagés par les individus les moins adaptés. Si un animal limite la durée de sa vie, il contribuera peut-être à propager ses gènes, en faisant « place nette » pour sa progéniture. Mais on peut difficilement imaginer comment il pourrait faire en sorte que sa mort ne profite qu'à ses descendants, plutôt qu'à ses concurrents, apparentés ou non, honnêtes, ou tricheurs.

Seuls quelques rares animaux réservent à leurs descendants le bénéfice de leur mort. Ils se laissent tout simplement dévorer par eux. Ce phénomène, appelé **matriphagie**, est assez rare, mais Aristote le connaissait déjà. Il se rencontre chez certains arachnides, animaux réputés pour leur propension au cannibalisme, pratiqué par les femelles de plusieurs espèces au détriment des mâles.

Chez les araignées sociales appartenant au genre *Diaea*, les jeunes sucent l'hémolymphe de leur mère au niveau des articulations de ses pattes, puis la dévorent entièrement. Chez les acariens des genres *Siteroptes*, *Acarophenax* et *Adactylidium*, les femelles ne pondent pas. Les embryons éclosent dans leur corps : les larves croissent en mangeant les organes internes de leur mère, qui finit par périr, laissant subsister une carcasse vide, que sa progéniture, devenue adulte, s'empresse de quitter. Mais ces cas extrêmes d'altruisme maternel ne suffisent pas pour rendre crédible l'idée de Wallace et Weismann.

5.3.2. L'INTUITION DE HALDANE

Pour de nombreux évolutionnistes contemporains, la durée de la vie ne constitue pas un caractère adaptatif, de nature à influencer la propagation des gènes dans un environnement déterminé. Elle n'est ni avantageuse, ni désavantageuse, mais neutre, parce qu'elle n'est que la conséquence d'une sélection opérant sur d'autres caractères. Tout le problème est de savoir quels sont ces caractères.

En 1941, John Haldane fit une remarque judicieuse à propos de la sénescence qui compromet tôt ou tard la survie des êtres humains et des animaux. Sa réflexion se fondait sur les propriétés d'une maladie héréditaire qui entraîne chez l'homme une dégénérescence progressive du cerveau. Il s'agit de la chorée de Huntington*. Cette maladie présente deux caractères exceptionnels. En premier lieu, elle est due à une mutation dominante. En second lieu, elle frappe ses victimes à un âge assez avancé (35 à 45 ans), lorsque la plupart ont déjà eu des enfants, dont la moitié a reçu le gène altéré et développera la maladie. D'habitude, les mutations dominantes à effet délétère disparaissent rapidement des populations humaines ou animales, car elles réduisent l'aptitude des individus à se reproduire. Mais ce n'est pas le cas en ce qui concerne la chorée de Huntington, qui affecte environ un nouveau-né sur 10 000 en Europe, en Amérique et en Australasie. Manifestement, l'évolution ne peut pas purger les populations des gènes létaux si les effets des mutations qu'elles ont subies se manifestent après la période de reproduction.

Partant de cette idée, Haldane se demanda comment l'évolution peut agir sur les mutations qui exercent leurs effets encore plus tardivement que la chorée de Huntington. D'après lui, l'évolution peut difficilement éliminer de telles mutations. Prenons l'exemple de la drosophile. Toute mutation qui diminuerait la vitalité des mouches après l'âge de trois semaines n'a aucune chance d'être extirpée des populations naturelles (*chapitre 4, section 4.6.1*). En fait, la sélection agit sur les individus avec une force décroissante à mesure qu'ils vieillissent, parce que le nombre de descendants qu'ils peuvent engendrer diminue constamment. Devenu stérile, un individu perd toute valeur du point de vue évolutif. Sa disparition sera sans conséquence pour l'avenir de sa lignée - à moins qu'il ne reste quelque temps encore utile à la survie de sa progéniture.

5.3.3. LES THÉORIES MODERNES DU VIEILLISSEMENT

Trois théories s'inspirent plus ou moins directement des conceptions de Haldane. Elles essaient d'expliquer comment la sélection naturelle a pu retenir des mutations qui ont modelé des gènes capables d'écourter la vie des animaux, ce qui paraît impossible. Leurs formulations se ressemblent, car elles font appel à des mutations agissant de manière variable suivant l'âge des individus (*tabl. 5.1*).

Tabl. 5.1. Les principales théories du vieillissement

Théorie	Auteur	Énoncé
Altruisme	Wallace	En mourant, les animaux favorisent le succès reproductif de leur espèce, parce qu'ils évitent d'entrer en compétition avec leurs congénères plus jeunes pour l'espace et les ressources disponibles.
Soma jetable	Kirkwood	Il est préférable pour un animal d'investir dans la reproduction la part de l'énergie qui pourrait être consacrée à l'entretien du soma, puisque celui-ci est condamné à disparaître tôt ou tard.
Accumulation de mutations	Medawar	La sélection naturelle élimine les mutations défavorables avec une efficacité décroissant avec l'âge des individus qui en souffrent, si bien que les mutations accélérant la sénescence s'accumulent et additionnent leurs effets.
Pléiotropie antagoniste	Williams	La sélection naturelle retient les mutations favorisant la viabilité des individus jeunes, mais défavorisant celle des individus âgés, parce que les avantages procurés aux jeunes l'emportent sur les inconvénients dont souffrent les vieux.

La théorie du soma jetable invoque un compromis que les animaux doivent maintenir entre deux exigences fondamentales : l'entretien du corps et la reproduction. Les animaux consacrent l'énergie dont ils disposent à maintenir leur soma en bonne condition, mais pas au-delà d'une limite fixée par leurs chances de survie dans la nature. Passé cette limite, l'entretien du soma devient inutile. Il peut sans inconvénient disparaître. En somme, la sélection naturelle agit sur les animaux en favorisant leur survie jusqu'à ce que la reproduction soit assurée. Une fois cette tâche accomplie, le sort du soma ne l'intéresse plus. Cela revient à dire que, du point de vue sélectif, la prolongation de la vie au-delà d'une limite fixée par le milieu naturel n'offre aucun avantage. Chez certains animaux semelpares, comme les saumons, le soma dépérit sitôt la reproduction assurée.

Les deux autres théories du vieillissement font appel à des mutations ayant pour effet de promouvoir la sénescence après un certain âge, ce qui est la marque distinctive des gérontogènes. Toutes deux supposent que la sélection naturelle accroît la fréquence de certaines mutations qui apparaissent spontanément chez les animaux, bien qu'elles aient pour conséquence d'abrégé leur vie. Ces mutations ont été retenues parce qu'elles accroissent d'une manière ou d'une autre le succès reproductif des animaux qui les ont subies.

L'une de ces théories invoque des mutations purement délétères, qui s'accumulent dans les populations animales et additionnent leurs effets (*fig. 5.1*). La sélection se contenterait d'éliminer plus efficacement les mutations qui compromettent la viabilité des individus jeunes que celles qui affaiblissent les individus âgés. La dernière théorie fait appel à des mutations **pléiotropes***, ayant un effet bénéfique au début de la vie, mais préjudiciable à la fin. La sélection conserverait les mutations

diminuant la vitalité les individus devenus vieux, pourvu qu'elles augmentent les chances de survie des jeunes. Suivant ce point de vue, la longévité des animaux serait fixée par un subtil équilibre entre les effets contradictoires d'un certain nombre de gérontogènes.

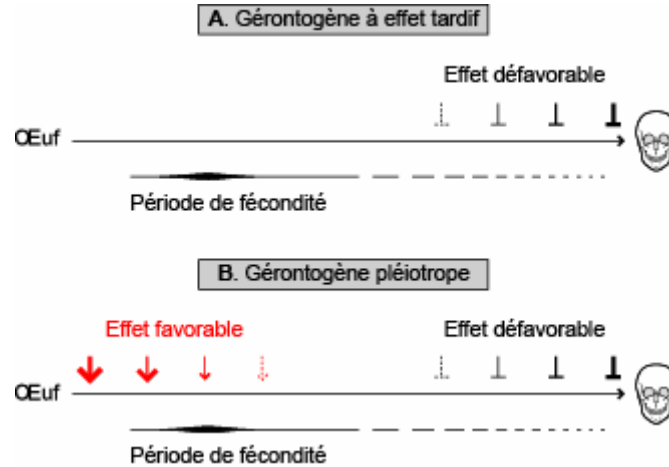


Fig. 5.1. Modes d'action des gérontogènes.

A. Suivant la théorie des mutations cumulatives, les gérontogènes n'agissent que sur les individus âgés.
B. Suivant la théorie des mutations pléiotropes, les gérontogènes agissent à la fois sur les jeunes et sur les vieux, renforçant la vitalité des uns, mais affaiblissant celle des autres. Comme les animaux se reproduisent avec une efficacité décroissante au cours de leur vie, tout effet défavorable se manifestant après la période de fécondité peut difficilement être éliminé par la sélection naturelle, parce que les mutations produisant cet effet ne sont pas transmissibles. Par ce mécanisme, les populations d'animaux animales auraient intégré un certain nombre de gérontogènes qui fixent la durée de leur vie.

5.3.4. ÉVALUATION DES THÉORIES

Les trois théories expliquent de façon satisfaisante la manière dont les gènes contrôlent le début et la fin de la vie. Les chromosomes contiennent un « programme » de développement très détaillé, sous la forme d'un ensemble de gènes qui gouvernent de manière rigoureuse le modelage de l'embryon et le fonctionnement de ses cellules. Mais ils ne renferment aucun « programme » de mort qui ferait disparaître l'organisme à un moment précis et d'une manière prévisible. L'œuf « sait » par avance comment bâtir un organisme apte à propager efficacement ses gènes, mais ne « sait » pas comment le déconstruire de manière ordonnée, une fois cette tâche accomplie. Tout cela se comprend, parce que la sélection naturelle n'intervient plus après la période de reproduction. Elle a donc été incapable de retenir les mutations qui auraient permis d'élaborer un programme de mort qui fonctionnerait de la même façon chez tous les animaux d'un même groupe.

Il reste à comparer les trois théories du vieillissement. Comme elles se réfèrent à des événements survenus dans un passé lointain, il est très difficile de réaliser des expériences qui pourraient les confirmer ou les infirmer. Faute de mieux, essayons de voir comment les théories s'accordent avec les observations glanées dans la nature et avec les propriétés des gérontogènes que l'étude des animaux de laboratoire a permis de découvrir (*chapitre 3, section 3.10*).

5.3.5. LES DANGERS DE LA VIE SAUVAGE

La théorie du soma jetable s'inspire des observations, déjà mentionnées, concernant la longévité des animaux sauvages. Revenons aux souris naines *pit1*** ou *prop1*** (*chapitre 3, section 3.9.1*). Imaginons qu'une mutation retarde la sénescence d'un individu sauvage, en réduisant la sécrétion d'hormones par l'hypophyse ou le foie. Une telle mutation n'a guère de chances d'être adoptée par l'ensemble des souris, car les mutantes seront mortes - le plus souvent de froid, étant donné leur taille réduite - bien avant d'avoir pu profiter de la prolongation de la vie dont elles pourraient jouir.

La théorie a été utilisée pour essayer de comprendre pourquoi les animaux qui sont exposés durant toute leur vie à de grands périls ont une longévité potentielle inférieure à celle des animaux qui en sont protégés grâce à leur taille, leur agilité ou leur intelligence. Suivant ce point de vue, les souris vieillissent rapidement parce que la sélection n'a pas éliminé chez leurs ancêtres les mutations ayant pour effet de réduire l'efficacité des systèmes de protection contre la sénescence, comme celui qui mobilise la *Parp*** (*section 3.3.4*). Dès le début de leur vie, les dégâts causés par les radicaux oxydants s'accumulent et réduisent peu à peu la viabilité du soma. On peut penser que les oiseaux et les chéiroptères vivent longtemps parce que le vol les protège mieux contre les prédateurs que les vertébrés terrestres, et qu'ils ont conservé ou développé des systèmes anti-sénescence efficaces.

Cette proposition semble raisonnable. Cependant, elle est contredite par des mesures faites sur des poissons de rivière (guppys) qui vivent dans un environnement plus ou moins dangereux, c'est-à-dire plus ou moins riche en prédateurs. Les animaux les plus exposés à la prédation, qui meurent donc en moyenne plus jeunes, ont en aquarium une longévité supérieure à celles des animaux les moins exposés. Les auteurs de l'étude appellent à une révision de la théorie. Le moins qu'on puisse dire est qu'elle ne paraît pas valable pour la totalité des animaux.

Quoi qu'il en soit, la notion incluse dans la théorie du soma jetable offre un moyen d'évaluer correctement le succès reproductif des animaux. Reprenons l'exemple des mutants *daf2/inr*** de *C. elegans*. Les hermaphrodites normalement constitués pondent près de 300 œufs au cours de leur vie, tandis que les mutants *daf2* en pondent 200 à 250, mais en 40 jours, au lieu de 20. Si les animaux à vie prolongée étaient relâchés dans la nature, leur succès reproductif serait moindre que celui de leurs congénères normaux, car ils risqueraient davantage de périr avant d'avoir donné naissance à tous les descendants qu'ils peuvent engendrer. En limitant la durée de vie des animaux, sans accroître notablement leur fécondité, le gérontogène *daf2* a donc pour effet paradoxal d'augmenter leur potentiel reproductif.

5.3.6. MUTATIONS CUMULATIVES OU PLÉIOTROPES ?

Les deux dernières théories ont inspiré de nombreuses expériences, menées principalement sur la drosophile. Les résultats sont en total désaccord. Ils soutiennent l'une ou l'autre théorie, suivant la nature des facteurs étudiés pour l'influence qu'ils exercent sur la longévité des mouches : fécondité, croisements consanguins, etc. Leur interprétation fait appel aux subtilités de la génétique des populations, peu accessibles aux non-spécialistes.

À défaut de départager les deux camps sur des bases expérimentales, essayons de voir s'il existe des gérontogènes répondant aux spécifications de l'une ou de l'autre théorie. Si un gérontogène obéit aux critères de la théorie des mutations cumulatives, son inactivation devrait prolonger la vie, sans affecter les individus avant leur période de pleine maturité sexuelle (*section 5.3.3, fig. 5.1*). S'il se conforme aux critères de la théorie des mutations pléiotropes, un renforcement de son activité devrait avoir des avantages pour les jeunes, mais des inconvénients pour les vieux. Inversement, une mutation prolongeant la vie devrait avoir certains désavantages pour les jeunes.

En fait, beaucoup de gérontogènes se comportent donc comme le prévoit la théorie des mutations pléiotropes. On peut le vérifier en examinant, comme nous allons le faire, les propriétés des gènes qui favorisent l'une et l'autre forme de sénescence. Par ailleurs, les traitements qui prolongent la vie des animaux ont aussi des inconvénients pour ceux qui les subissent. Ici encore, une certaine forme de pléiotropie apparaît. Mais ces observations ne permettent pas de rejeter en bloc la théorie des mutations cumulatives. De fait, une de ses principales implications - l'effet additif de nombreux gènes sur la détermination de la durée de la vie - a été vérifiée chez *C. elegans* par l'analyse détaillée de l'activité des gènes contrôlés par le produit de *daf2/inr*.

5.3.7. GÉRANTOGÈNES INSTAURANT LA SÉNESCENCE RÉPLICATIVE

Chez l'homme et la souris, la protéine P53 protège contre le cancer, mais tend à accélérer la sénescence. C'est ce qu'a révélé l'étude d'un polymorphisme au niveau du gène *P53* humain : les personnes portant deux allèles « forts » du gène (génotype *P53^{72R/R}*) souffrent moins fréquemment de cancer que celles qui portent deux allèles « faibles » (génotype *P53^{72P/P}*), mais meurent en moyenne plus tôt (*chapitre 2, section 2.10.3*). De même, les souris dont la protéine P53 a une activité renforcée (génotype *p53^{+m}*) souffrent moins souvent de cancer que les témoins, mais vieillissent plus vite. Inversement, les animaux de génotype *p53^{-/-}* devraient vivre plus longtemps, s'ils pouvaient échapper aux nombreux cancers que l'absence de protéine P53 laisse rapidement se développer.

Dans les deux cas évoqués ci-dessus, le gène *p53* agit conformément à ce que prévoit la théorie de la pléiotropie antagoniste. Son action a un effet favorable pour les individus jeunes, puisqu'elle les protège contre le cancer, mais défavorable pour les vieux, puisqu'elle les fait mourir plus rapidement. En somme, la protéine P53, ainsi que d'autres mécanismes limitant la prolifération cellulaire, empêcheraient les animaux (et les êtres humains) de mourir jeunes d'un excès de cellules fonctionnant mal, mais les ferait peu à peu dépérir d'un déficit de cellules fonctionnant bien. Si ces mécanismes sont inopérants, des cancers peuvent apparaître dès le plus jeune âge, comme cela se produit chez les enfants qui portent une mutation dans le gène *RB*. Plus tard dans la vie, les fonctions

de l'organisme se détériorent, parce que le renouvellement de certaines cellules souches* n'est plus assuré. La sénescence répliquative imposée aux cellules somatiques serait donc essentiellement un mécanisme suppresseur de tumeur.

Mais cette proposition soulève des difficultés. Continuons à raisonner au sujet de la protéine P53. Toute augmentation de son activité ou de sa concentration intracellulaire n'entraîne pas nécessairement une accélération de la sénescence (*chapitre 2, section 2.10.3*). Par ailleurs, la protéine P53 n'agit pas chez tous les animaux comme suppresseur de tumeur. Chez *C. elegans* et la drosophile, son rôle se limite au déclenchement de l'apoptose. Au surplus, le risque pour ces animaux de développer un cancer est très restreint, voire inexistant, parce que leur vie est brève et que leur soma se compose en totalité ou en majorité de cellules qui ne se divisent plus.

5.3.8. GÉRONTOGÈNES INSTAURANT LA SÉNESCENCE MÉTABOLIQUE

Parmi les mutations susceptibles de ralentir la sénescence métabolique, beaucoup ont des effets défavorables, qui se manifestent dès la métamorphose ou la naissance, et même plus tôt. Les mutants ont une croissance ralentie, souffrent d'une diminution de la fécondité, de torpeur, d'une carence alimentaire ou de nanisme (*tabl. 5.2*). Du point de vue sélectif, les mutants sont donc moins aptes à survivre que les animaux de génotype normal. Relâchés dans la nature, ils devraient rapidement disparaître, sans laisser de descendants. Une expérience réalisée en laboratoire sur *C. elegans* étaye ce point de vue. Si des mutants *daf2* à vie prolongée sont élevés en présence d'animaux sauvages, ils disparaissent en quatre générations, même si l'apport en nourriture est suffisant.

Puisque les mutations qui ralentissent la sénescence ont des inconvénients, c'est que les gérontogènes qu'elles neutralisent ont un effet favorable au début de la vie. L'avantage que procure l'activité de ces gènes consiste à stimuler la croissance des jeunes. Parmi les gérontogènes découverts par mutagenèse aléatoire ou dirigée, près de la moitié agit en facilitant la pénétration du glucose dans les cellules par l'intermédiaire de la voie de transduction* contrôlée par l'insuline ou les IGF : *daf28*, *daf2/inr*, *age1/daf23**, *pdk1*** et *sgk***1* chez *C.elegans* ; *inr* et *chico/irs* chez la drosophile ; *pit1***, *prop1***, *ir***, *ghr***, *igfr1*** et *shc1*** chez la souris (*chapitre 3, section 3.10*). Mais l'activité de ces gènes diminue la résistance des cellules aux dégâts provoqués par les radicaux oxydants, ce qui accélère le vieillissement.

Tabl. 5.2. Effets de quelques mutations ralentissant la sénescence métabolique

Espèce	Gène muté	Fonction réelle ou supposée du gène	Effet favorable	Effet(s) défavorable(s)
<i>C. elegans</i>	<i>clk1</i>	Contrôle de la synthèse du coenzyme Q	Prolongation de la vie	Ralentissement de la croissance ; diminution de la fécondité
	<i>daf2/inr</i>	Contrôle de la croissance	Prolongation de la vie	Diminution de la fécondité ; torpeur
	<i>age1/daf23, pdk1, sgk1</i>	Contrôle de la croissance	Prolongation de la vie	Diminution de la fécondité
	<i>eat2</i>	Contrôle de la contraction des muscles du pharynx	Prolongation de la vie	Carence alimentaire
	<i>isp1</i>	Contrôle du fonctionnement de la chaîne respiratoire	Prolongation de la vie	Ralentissement de la croissance ; diminution de la fécondité
Drosophile	<i>inr, chico/lirs</i>	Contrôle de la croissance	Prolongation de la vie	Nanisme ; diminution de la fécondité
Souris	<i>pit1, prop1, ghr</i>	Contrôle de la croissance	Prolongation de la vie	Nanisme ; diminution de la fécondité

5.3.9. DOUBLE EFFET DES FACTEURS APTES À PROLONGER LA VIE

Deux types de traitements ont sur la longévité des animaux des effets contrastés, comme les mutations pléiotropes qui ralentissent la sénescence. Il s'agit de la restriction calorique et la stérilisation. Le premier type de traitement est efficace chez de nombreux animaux. Il prolonge la vie et peut, de ce fait, accroître l'efficacité de la reproduction, mais retarde la croissance. La stérilisation n'a été expérimentée avec succès que chez *C. elegans* et la drosophile. Elle permet aux animaux de vivre plus vieux, mais au prix de la perte de la fonction essentielle du point de vue évolutif.

Comme beaucoup de mutations qui prolongent la vie, la privation de nourriture ferme partiellement la voie de transduction commandée par le récepteur INR. Cette coïncidence n'est pas le fruit du hasard. En fait, la carence alimentaire gouverne un mécanisme crucial, qui optimise la reproduction en dépit des fluctuations que subit l'apport en éléments nutritifs. Ce système fonctionne chez de nombreux organismes hétérotrophes*.

La levure a adopté un tel système, puisque la privation de glucose oblige les cellules mères à grossir moins vite et à se diviser moins souvent, mais leur permet de le faire davantage de fois (*chapitre 2, section 3.4.1*). La restriction calorique a un autre effet favorable : elle prolonge aussi la survie des cellules en phase stationnaire, qui peuvent attendre plus longtemps que l'abondance revienne pour recommencer à bourgeonner. Les cellules aptes à mettre en œuvre de telles compensations ont une descendance plus nombreuse que les cellules incapables de le faire, ce qui constitue un avantage décisif. Il convient de rappeler que la restriction calorique agit par l'intermédiaire d'une protéine (la sirtuine) qui a des effets opposés sur les deux types de sénescence (*chapitre 3, sections 3.6.5 et 3.6.6*). Elle retarde la sénescence répliquative, parce qu'elle augmente la capacité de

reproduction des cellules durant la période de croissance exponentielle, mais accélère la sénescence chronologique, en réduisant leur capacité de bourgeonner de nouveau durant la phase stationnaire.

Les animaux soumis à une carence alimentaire modérée se reproduisent plus tardivement, mais vivent plus vieux. Si l'abondance revient, ils pourront engendrer une progéniture plus nombreuse que leurs congénères incapables d'augmenter la durée de leur vie quand la nourriture devient rare. Cela montre que les animaux ne subissent pas la sénescence métabolique comme une fatalité. Ils ont acquis le moyen de la retarder lorsque les ressources alimentaires deviennent moins abondantes, ce qui préserve leur potentiel reproductif. Certains d'entre eux, tels que *C. elegans*, ont perfectionné cette stratégie en arrêtant les progrès de la sénescence tant que les ressources alimentaires ne leur permettent pas de croître normalement (*chapitre 3, section 3.4.2*).

Chez *C. elegans*, la perte du pouvoir reproducteur due à l'élimination du germen prolonge la vie des adultes grâce à un système de communication entre cellules faisant appel à une hormone hydrophobe (*section 3.7.9*). L'avantage d'un tel mécanisme paraît évident. Si l'appareil génital tarde à devenir fonctionnel, les animaux tendent à vivre plus longtemps, ce qui accroît leurs chances de devenir féconds.

5.4. ORIGINE DE LA MÉNOPAUSE

Dans toutes les communautés humaines, les femmes deviennent stériles vers l'âge de 50 ans. Même dans les tribus africaines de chasseurs-cueilleurs, censées perpétuer un mode de vie primitif, de nombreuses femmes dépassent l'âge de 60 ans et participent activement à la collecte de nourriture. La prolongation de la vie au-delà de la période de fécondité n'est donc pas propre aux sociétés dites industrielles.

Les évolutionnistes ont des opinions divergentes concernant l'origine de la ménopause. Les uns dénie à ce phénomène toute valeur adaptative. Les autres estiment au contraire que son apparition a renforcé le succès reproductif de la lignée de primates dont dérivent les êtres humains actuels.

5.4.1. THÉORIE NON ADAPTATIVE

Les partisans de cette théorie considèrent la ménopause comme une conséquence inéluctable du vieillissement. Il s'agirait d'un processus que la sélection naturelle a laissé apparaître car elle n'agit pas sur les mutations qui compromettent le fonctionnement de l'organisme après un certain âge. L'apparition de la ménopause serait liée à l'extrême dépendance des jeunes enfants vis-à-vis de leurs parents, et en particulier de leur mère, pour se procurer les produits de la chasse ou de la cueillette. En matière de nutrition, l'autonomie ne devient effective qu'après l'âge de 10 ans. Les femmes doivent donc s'occuper pendant plusieurs années de leurs enfants pour assurer leur survie. Comme la grossesse et l'accouchement entraînent des dangers croissant à mesure que les femmes vieillissent, la prolongation de la fécondité au-delà d'une certaine limite augmente pour chacune d'elles le risque de laisser des orphelins incapables de subvenir à leurs besoins alimentaires. Bien qu'elle semble avoir pour effet de diminuer le nombre total d'enfants qu'une femme peut engendrer au cours de sa vie, la ménopause n'a pas en fin de compte aucun impact sur la fécondité globale. Elle serait donc neutre du point de vue sélectif.

Il est évidemment impossible de faire des expériences pour évaluer le bien-fondé de cette théorie. Certains biologistes font des simulations reposant sur des données démographiques censées caractériser les sociétés primitives de chasseurs-cueilleurs. Mais la valeur de ces spéculations est difficile à estimer. Par exemple, il suffit pour ruiner le raisonnement esquissé ci-dessus d'admettre que les orphelins étaient pris en charge par leurs proches parents, ce qui leur évitait de mourir avant de pouvoir assurer leur subsistance.

D'autres biologistes se tournent vers la nature et comparent la manière de se reproduire des mammifères sauvages avec celle des êtres humains. Un groupe de chercheurs a observé pendant près de 30 ans les lions et les babouins vivant dans un parc naturel de Tanzanie. Il constate que les femelles de ces animaux éprouvent une diminution abrupte de leur fécondité, vers l'âge de 13 ans pour les unes et de 20 pour les autres. Après avoir pris soin de leur dernier jeune pendant plus d'un an (chez les lions) ou de deux (chez les babouins), elles prennent leur « retraite » et vivent encore plusieurs années. Les chercheurs notent aussi que les lionceaux ou les jeunes babouins qui ont perdu leur mère pendant leur première année ont des chances de survie très réduites. Ils concluent que la ménopause n'est pas une caractéristique propre aux femmes. À leurs yeux, la dépendance des jeunes vis-à-vis de leur mère suffit pour expliquer pourquoi les femelles vivent en général assez longtemps après avoir cessé de se reproduire. Mais d'autres auteurs, observant des populations naturelles de chimpanzés, nient l'existence d'une ménopause chez ces animaux, parce que le taux de fécondité des femelles diminue parallèlement à leur chances de survie et qu'elles continuent à se reproduire jusqu'à un âge avancé.

5.4.2. THÉORIE ADAPTATIVE

Pour les tenants de cette théorie, la ménopause aurait augmenté le succès reproductif des femmes parce qu'elle leur laisse le loisir, non seulement d'élever leurs propres enfants, mais aussi de s'occuper de leurs petits-enfants, ce qui accroît les chances de survie de ceux-ci, tout en déchargeant leurs filles des soins que réclament les enfants en bas âge.

De nouveau, il est difficile d'évaluer la pertinence de ce raisonnement, parce qu'on ne dispose pas de données fiables concernant les sociétés primitives de chasseurs-cueilleurs. Faute de mieux, une double équipe de démographes a essayé de mesurer l'importance de l'« effet grand-mère » dans deux populations très différentes, l'une vivant en Finlande aux XVIII^e et XIX^e siècles, l'autre au Québec vers la fin du XIX^e siècle. Il s'agissait de dénombrer les petits-enfants qu'ont eus les femmes ayant dépassé la cinquantaine, en fonction de l'âge où elles sont mortes. Il apparaît que les femmes qui ont vécu le plus longtemps ont eu la descendance la plus nombreuse. Par exemple, les finlandaises qui sont mortes vers 50 ans ont eu en moyenne 10 petits-enfants, mais celles qui ont atteint l'âge de 80 en ont eu cinq de plus. Cette différence pourrait simplement signifier que les femmes qui ont atteint l'âge le plus avancé ont eu des fils ou des filles robustes, aptes à engendrer de nombreux descendants. Mais cette explication n'est pas entièrement valable. En effet, les auteurs observent que les grands-mères qui vivaient dans le même village que leurs fils ou leurs filles ont eu davantage de petits-enfants que celles qui vivaient loin d'eux, c'est-à-dire à 20 km ou plus. À leurs yeux, cela signifie que la présence d'une grand-mère améliore le succès reproductif de ses enfants.

Toutefois, rien ne dit que l'entraide entre générations existait chez les hominiens où la ménopause est apparue, avant qu'ils se dispersent à partir de l'Afrique. Par ailleurs, les conditions de vie de ces hommes n'ont sans doute pas grand-chose à voir avec celles qui prévalaient naguère en Finlande et au Canada.

5.5. ORIGINE DE L'APOPTOSE

À première vue, l'existence de l'apoptose ne devrait pas poser trop de problèmes aux évolutionnistes, car elle favorise la reproduction des animaux en participant à la construction et à l'entretien du soma. Mais l'origine du phénomène reste mystérieuse. Certains chercheurs orientent leurs réflexions en se laissant guider par les rapports qui existent entre l'apoptose et la mitose. D'autres spéculent sur le rôle des mitochondries dans l'apparition du phénomène.

5.5.1. RELATION ENTRE L'APOPTOSE ET LA MITOSE

L'apoptose présente des similitudes avec la mitose, particulièrement en ce qui concerne les mécanismes de régulation. Par exemple, la protéine P53 des mammifères contrôle à la fois l'entrée en division et le déclenchement de l'apoptose. Ces ressemblances incitent à considérer l'apoptose comme une mitose dévoyée. Sur la voie qui la conduit à se diviser, toute cellule serait donc forcée de choisir en permanence entre la vie et la mort.

Ce point de vue ne semble pas justifié, au moins pour deux raisons. En premier lieu, la participation de la protéine P53 au contrôle de la mitose n'est pas un phénomène général, puisqu'elle ne s'observe ni chez *C. elegans*, ni chez la drosophile. C'est apparemment une innovation propre aux vertébrés. En second lieu, les cellules en arrêt mitotique peuvent aussi se suicider, comme cela se produit notamment au cours de l'embryogenèse de *C. elegans*. Il n'y a donc pas de lien général entre la mitose et l'apoptose.

5.5.2. ROLE DES MITOCHONDRIES DANS L'APPARITION DE L'APOPTOSE

D'autres réflexions sont nées du fait que les mitochondries prennent souvent part à l'exécution de l'apoptose. Certains auteurs voient dans cette participation le vestige d'une guerre intestine qui aurait opposé les proto-mitochondries aux cellules qu'elles essayaient d'envahir. À la longue, les partenaires ont fini par conclure la paix, à tel point qu'ils ne peuvent plus vivre les uns sans les autres, tout au moins dans les milieux riches en oxygène. Mais la paix est fragile et les hostilités peuvent reprendre lorsque les circonstances l'exigent et, en particulier, quand la cellule a subi des lésions irréparables.

Cette proposition paraît judicieuse. Mais elle crée un problème de chronologie. Si l'apoptose est réellement la conséquence d'un conflit intérieur, elle a dû apparaître dès le début de l'évolution des eucaryotes et se maintenir pendant l'énorme intervalle de temps (de l'ordre du milliard d'années) qui a précédé l'apparition des animaux. On devrait donc retrouver chez les eucaryotes unicellulaires des formes d'apoptose et peut-être des traces d'apoptosome.

Les ciliés* et les foraminifères* pratiquent une espèce d'apoptose. Au début du processus sexuel, le ou les noyaux somatiques se détruisent, tandis que le ou les noyaux de nature germinale entrent en méiose (*chapitre 1, section 1.2* et *annexe II*).

Les cellules de levure possèdent des orthologues de certains facteurs pro-apoptotiques identifiés chez les mammifères, tels que les protéines HTRA2 et AIF (*annexe III.C.2*). Elles possèdent au moins une caspase, appelée YCA1 (*Yeast Caspase 1*). Quand elles meurent victimes de l'une et l'autre forme de sénescence (répllicative et chronologique), les cellules de levure présentent certains signes caractéristiques de l'apoptose, et notamment une fragmentation rapide de la chromatine (*section 1.6*).

Un phénomène semblable a été observé chez certains flagellés parasites appartenant au groupe des trypanosomes quand ils subissent diverses agressions à un stade déterminé de leur cycle vital.

5.5.3. DIFFICULTÉS D'INTERPRÉTATION

Chez les ciliés, l'existence d'une forme d'apoptose nucléaire ne pose pas de problème évolutif sérieux. Elle assure le renouvellement du matériel génétique employé durant la phase de multiplication végétative qui précède le recours au processus sexuel (*annexe II*). Cette amputation a sans doute procuré un avantage sélectif aux cellules qui l'ont adoptée, parce qu'elle leur a permis construire des noyaux et donc des cellules de très grande taille, mais incapables d'accomplir la méiose. Ces noyaux sont détruits lors de la conjugaison, puis reconstitués.

En revanche, on voit mal quel bénéfice peut procurer à la levure ainsi qu'aux trypanosomes la mort qu'ils sont censés s'infliger, à moins de supposer que la disparition d'une partie des cellules profite à celles qui restent en vie. Mais cette interprétation recourt au concept d'altruisme* et de sélection de groupe*, dont il faut se méfier. Certains spécialistes de l'apoptose chez la levure s'efforcent de rester dans l'orthodoxie darwinienne. Ils font remarquer que dans les colonies vieillissantes poussant sur un milieu solide, ce sont les cellules du centre qui meurent préférentiellement. Ils assimilent ces communautés à des organismes multicellulaires dont certains éléments entameraient une sorte de différenciation conduisant à la mort. Ce sacrifice bénéficierait à l'ensemble de la colonie, notamment parce qu'elle éviterait de consommer des substances nutritives indispensables à la survie des cellules de la périphérie. Il s'agirait donc bien d'une sorte d'altruisme, difficile à admettre par les darwinistes. On voit que l'origine de l'apoptose pose des problèmes qui sont loin d'être résolus.

5.6. CONCLUSION

La découverte des gérontogènes a déconcerté beaucoup de biologistes, qui ne concevaient pas que de tels gènes puissent exister, car leurs produits contribuent à écourter la vie des animaux, donc à compromettre leur succès reproductif. La découverte de l'apoptose en tant que mécanisme de mort « volontaire » a été moins dérangement, parce qu'elle n'interfère pas directement avec la reproduction.

Mais les darwinistes peuvent être rassurés. En fait, la plupart des mutations qui accroissent de manière notable la longévité des animaux ont pour eux des inconvénients qui se manifestent dès le début de leur vie. On peut donc penser que la sélection naturelle a pu consentir à ce que des gènes aient des effets néfastes, parce que leurs produits ont un effet bénéfique pour les individus avant qu'ils ne deviennent aptes à se reproduire.

BIBLIOGRAPHIE

Systemes anti-sénescence

Blackburn EH, Greider CW. *Telomeres*. Ouvrage collectif. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1995.

Chattopadhyay MK, Tabor CW, Tabor H. Polyamines protect *Escherichia coli* cells from the toxic effect of oxygen. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 2261-5

Guarente L. Sir2 and aging-the exception that proves the rule. *Trends Genet* 2001; **17**: 391-2.

Lue NF, Jiang S. Reverse transcriptase at bacterial telomeres. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; **101**: 14307-8

Altruisme

Aristote. *Histoire des animaux*. Traduction de Tricot J. Paris: Vrin, 1987.

Evans TA, Wallis EJ, Elgar MA. Making a meal of mother. *Nature* 1995; **376**: 299.

Hamilton WD. Extraordinary sex ratios. *Science* 1967; **156**: 477-88.

Mayr E. The objects of selection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; **94**: 2091-4.

Sigmund K, Hauert C. Altruism. *Curr Biol* 2002; **12**: R270-2.

West SA, Gardner A, Griffin AS. Altruism. *Curr Biol* 2006; **16**: R482-3.

Théories du vieillissement

Flatt TF, Promislow DEL. Still pondering an age-old question. *Science* 2007; **318**: 1251256-7.

Haldane JBS. *New paths in genetics*. Londres: Allen et Unwin, 1941.

Kirkwood TBL. Understanding the old science of aging. *Cell* 2005; **120**: 437-47.

Kirkwood TBL. Evolution of ageing. *Nature* 1977; **370**: 301-4.

Kirkwood TBL, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000; **408**: 233-8.

Medawar PB. *An unsolved problem in biology*. Londres: Lewis, 1952.

Reznick DN, Bryant MJ, Roff D, Ghalambor CK, Ghalambor DE. Effect of extrinsic mortality on the evolution of senescence in guppies. *Nature* 2004; **431**: 1095-9

Wallace AR. Cité dans Weismann A. *Essays upon heredity and kindred biological problems*. Oxford: Clarendon Press, 1889.

Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution* 1957; **11**: 398-411.

Origine de la ménopause

Hawkes K. The grandmother effect. *Nature* 2004; **428**: 128-9.

Lahdenperä M, Lummaa V, Helle S, Tremblay M, Russell AF. Fitness benefits of prolonged post-reproductive lifespan in women. *Nature* 2004; **428**: 178-81.

Packer C, Tatar M, Collins A; Reproduction cessation in female mammals. *Nature* 1998; **392**: 807-11.

Shanley DP, Kirkwood TBL. Evolution of the human menopause. *BioEssays* 2001; **23**: 282-7.

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

Thomson ME, Jones JH, Pusey AE, Brewer-Marsden S *et al*. Aging and fertility patterns in wild chimpanzees provide insights into the evolution of menopause. *Curr Biol* 2007; **17**: 2150-6.

Origine de l'apoptose

Ameisen JC. *La sculpture du vivant*. Paris: Seuil, 1999.

Ameisen JC, Idziorek T, Billaut-Mulot O, Loyens M, Tissier J-P, Potentier A, Ouaiissi A. Apoptosis in a unicellular eukaryote (*Trypanosoma cruzi*): implications for the evolutionary origin and role of programmed cell death in the control of cell proliferation, differentiation and survival. *Death Differ* 1995; **2**: 285-300.

Blackstone NW, Green DR. The evolution of a mechanism of cell suicide. *BioEssays* 1999; **21**: 84-8.

Büttner S, Eisenberg T, Herker E, Carmona-Gutierrez D *et al*. Why yeasts cells can undergo apoptosis: death times of peace, love, and war. *J Cell Biol* 2006; **175**: 521-5.

Lawen A. Apoptosis-an introduction. *BioEssays* 2003; **25**: 888-96.

Melino G. The sirens' song. *Nature* 2001; **412**: 23.

Welburn SC, Dale C, Ellis D, Beecroft R, Pearson TW. Apoptosis in procyclic *Trypanosoma brucei rhodesiense* *in vitro*. *Death Differ* 1996; **3**: 229-36.

Wysocki R, Kron SJ. Yeast cell death during DNA damage arrest is independent of caspase or reactive oxygen species. *J Cell Biol* 2004; **166**: 311-6.