

Introduction

Le vieillissement est un processus qui, au long des années, transforme un sujet adulte en bonne santé en un individu fragile, dont la compétence et les réserves d'énergie diminuent au niveau de la plupart des systèmes physiologiques. Ainsi il devient de plus en plus vulnérable à de nombreuses maladies, il est alors susceptible de mourir rapidement. Chez l'homme, l'espérance de vie s'est améliorée grâce aux conditions de vie, de travail, d'hygiène, de nutrition et aux progrès de la médecine. Nous allons d'abord étudier le vieillissement à travers celui d'une population de levures, puis nous allons nous intéresser au cas d'une cellule et enfin au cas de l'homme.

1) Etude de l'évolution d'une population de levures

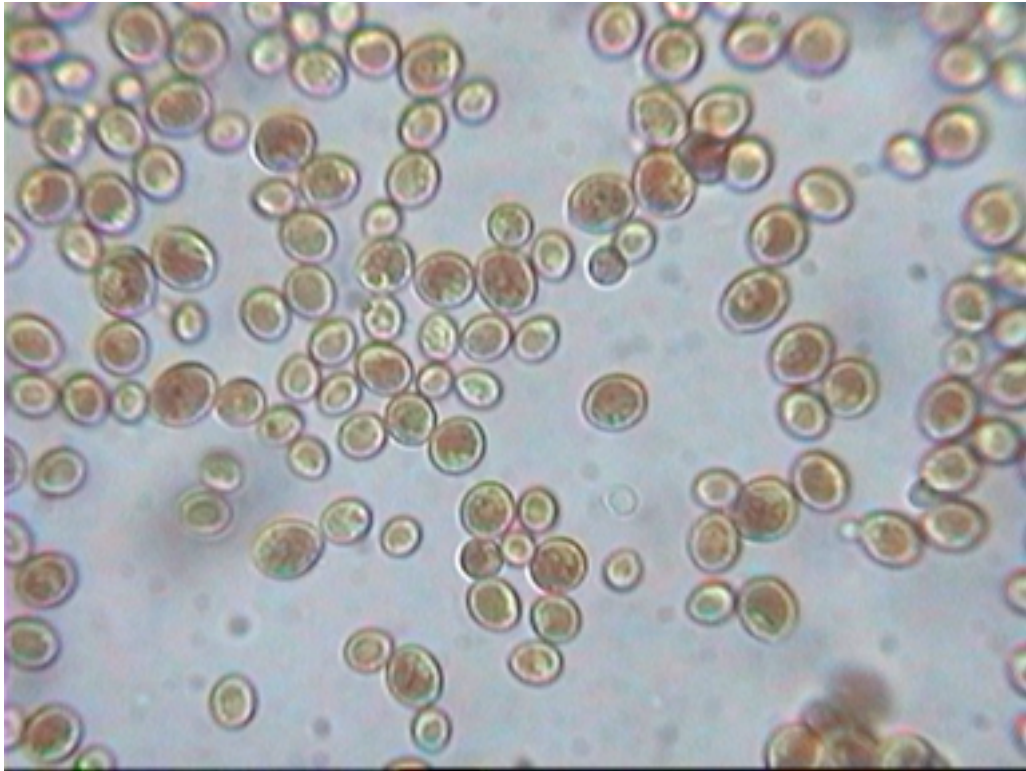
1.1) Introduction

On cherche à étudier les facteurs qui influent le vieillissement à travers des cultures de levures : on considère que la capacité de la population à augmenter ou à diminuer c'est-à-dire à se diviser ou non correspond à un vieillissement de la population. On va donc chercher l'influence de différents facteurs environnementaux sur le vieillissement de populations de levures.

1.2) Présentation du matériel biologique utilisé

On cherche à observer des levures.

Pour cela, on a préparé une solution de levures que l'on regarde au microscope optique entre lame et lamelle. Voici les clichés des levures (x1000) avec l'objectif à immersion. Les photos ont été prises avec le dispositif EXAO.



Levures (x1000, MO)

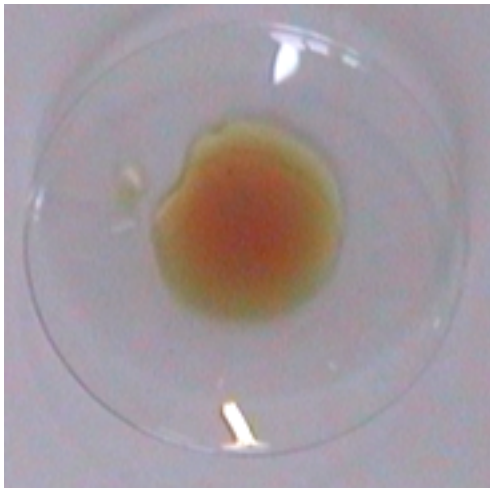
On cherche à savoir comment nourrir une population de levures. Sachant que le glucose est le substrat par excellence des cellules, on suppose que les levures peuvent utiliser le glucose comme source d'énergie.

Pour confirmer cela, on se propose de voir si les levures sont capables de métaboliser du glucose. On place des levures dans une solution de glucose très concentrée et on cherche à savoir si les levures ont utilisé le glucose excès pour faire des réserves.

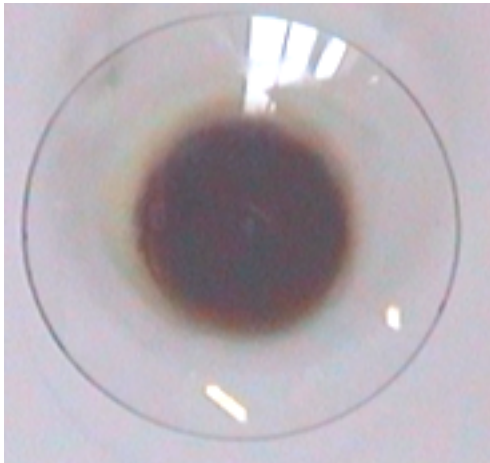
On fait pour cela plusieurs tests à l'eau iodée.



Solution de levures



Solutions de levures à jeun
+ Eau iodée
(même couleur avec
glucose seul + Eau iodée)



Levures + Glucose + Eau iodée

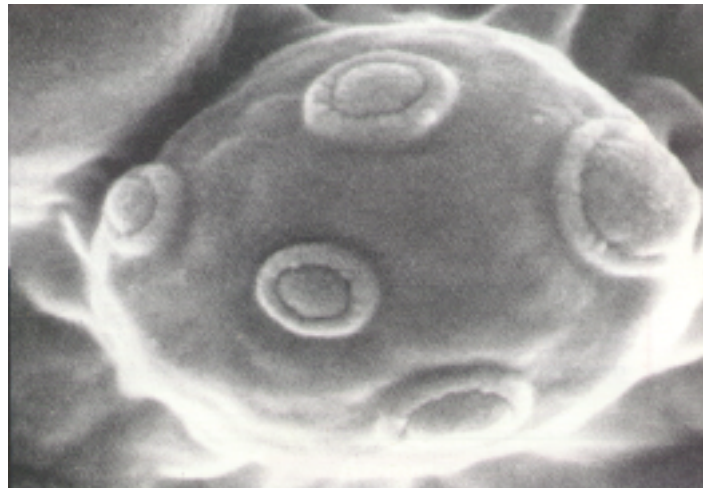
Interprétation : le test à l'eau iodée est un test qui permet de mettre en évidence les polymères de glucose. Avec du glucose seul et avec des levures à jeun, le test est négatif. Par contre, le test est positif avec les levures + glucose. On en conclut que les levures peuvent métaboliser le glucose.

On pourra donc les nourrir avec ce substrat.

On a pu trouver des électronographies de levures : (MEB)



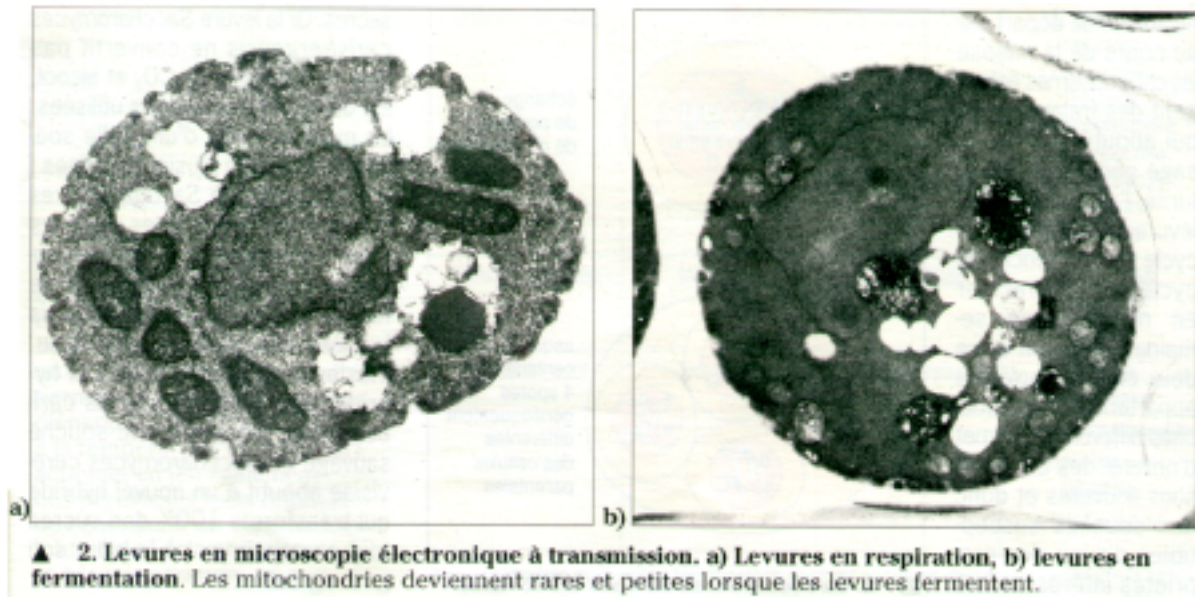
Levures *Hansenula anomala* (MEB x6500)



Levures *Saccharomyces cerevisiae* (MEB x11000)

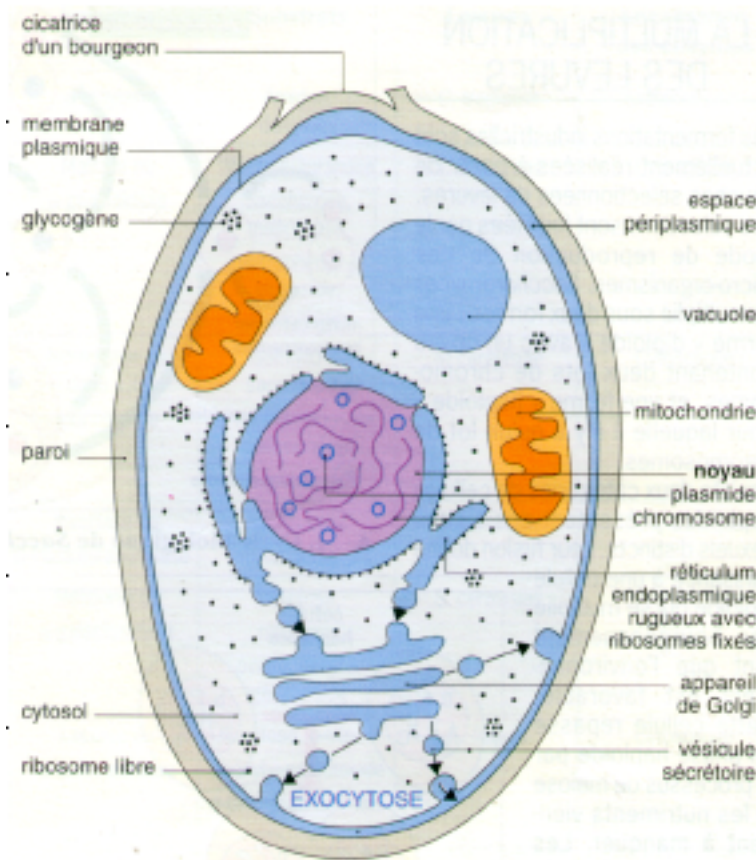
On peut constater que les levures bourgeonnent. Il s'agit en effet d'un champignon unicellulaire.

On a également trouvé des électronographies (MET) :



On peut remarquer sur ces deux électronographies la présence de mitochondries (organites responsables de la respiration), d'un noyau et d'autres organites cellulaires.

Voici un schéma d'interprétation de la structure d'une levure :

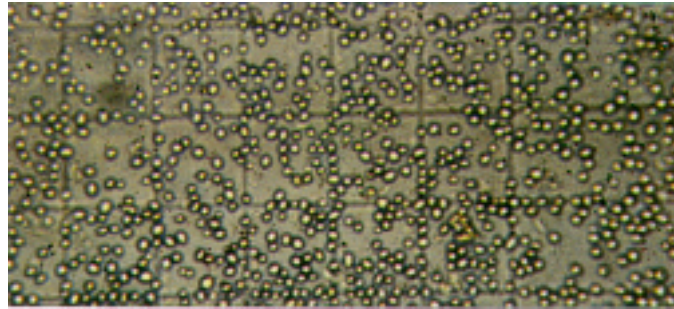


Il s'agit d'une cellule eucaryote.

1.3) Expérience n° 1

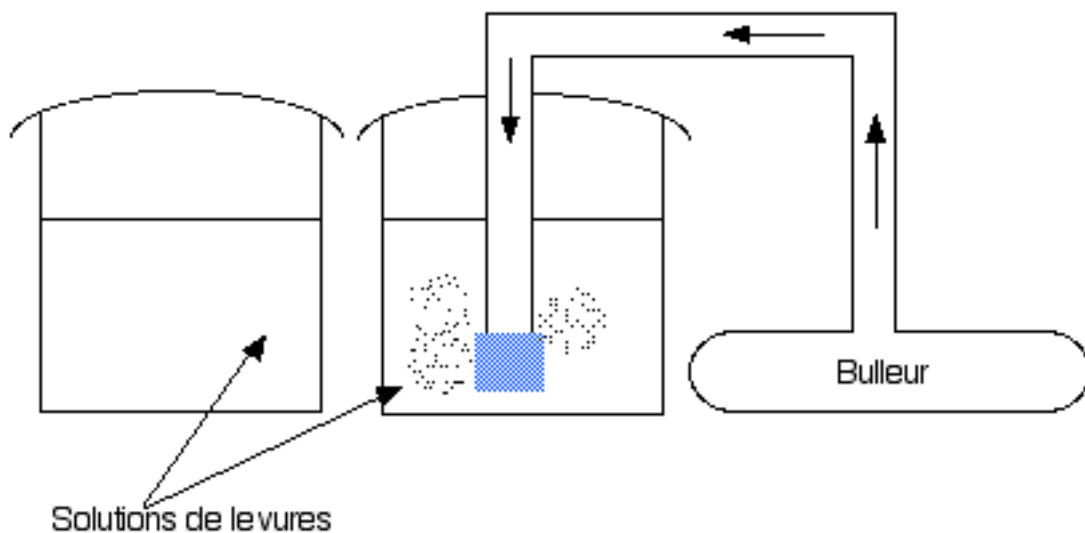
a) Protocole expérimental

Pour toutes les expériences, on mesurera la concentration de levures grâce à un hématimètre :



Levures dans un hématimètre (MO x400)

L'hématimètre est une lamelle quadrillée.
On connaît les dimensions de chaque carré.
Lorsqu'on aura mesuré la quantité de levures par carré, on pourra ensuite faire un rapport pour connaître la quantité de levure dans le béccher.



On a donc deux béchers avec des solutions de levures de même concentration.

Le premier bécher est l'expérience témoin.

Dans le deuxième bécher, on modifie un facteur dans le milieu : on augmente l'oxygénation grâce à un bulleur.

b) Résultats

Lors de chaque mesure, on compte le nombre de levures à partir de plusieurs échantillons. Les valeurs ne sont pas très précises.

Pour obtenir la courbe ci-dessus, on a gardé toutes les valeurs sous forme de nuage de points et tracé une courbe qui passe par le plus grand nombre de points possibles.

On peut constater une différence entre la population de levures oxygénées et la population témoin. On peut donc supposer que l'oxygénation des levures a influé sur le vieillissement de la population.

Pour le vérifier, nous allons appliquer à cette population un test statistique, le test du χ_2 , il s'agit d'un test qui permet de vérifier que deux populations sont distinctes, c'est à dire si les différences que l'on constate ne sont pas uniquement des fluctuations d'une même population. Si les populations sont différentes, cela signifie que la modification d'un facteur du milieu extérieur a influé sur le vieillissement de la population.

On calcule le χ_2 et on compare la valeur à celle des tables.

Soit O_i la valeur de la population oxygénée au temps i

Soit T_i la valeur de la population témoin au temps i

$$k = 9$$

$$v = k - 1 = 8$$

$$\chi_2 = \sum_{i=1}^9 \frac{(O_i - T_i)^2}{T_i} = 3,159 \cdot 10^9$$

Or pour $v = 8$ et $\alpha = 0,01$, la valeur dans la table

est de 20,09. Le nombre que l'on trouve étant

beaucoup plus grand, on peut affirmer avec

certitude que les deux populations sont différentes.

La modification du milieu extérieur a donc influé sur le vieillissement de la population.

1.4) Expérience n° 2

a) Protocole expérimental

La technique de mesure de la concentration est la même que pour l'expérience n° 1.

On va mesurer maintenant l'influence de la température.

On place des solutions de levures à l'air ambiant, dans une étuve (33 °C) et au frigo (4° C). Et on fait des mesures pendant une semaine.

b) Résultats

c) Interprétations des résultats

Nous avons négligé les résultats de l'étuve à partir du temps 117 h car la température n'est plus resté constante (elle est retombée à 23 °C et n'est remontée qu'à la fin de l'expérience).

On constate que plus la température est élevée, plus la population croît. Pour le vérifier, nous allons appliquer à cette population un test statistique, le test du χ_2 , il s'agit d'un test qui permet de vérifier que deux populations sont distinctes, c'est à dire si les différences que l'on constate ne sont pas uniquement des fluctuations d'une même population.

On calcule le χ_2 et on compare la valeur à celle des tables.

Soit Q_i la valeur de la population de l' étuve au temps i

Soit F_i la valeur de la population du frigo au temps i

Soit T_i la valeur de la population témoin au temps i

$$k = 8$$

$$v = k - 1 = 7$$

$$\chi_2 = \sum_{i=1}^8 \frac{(Q_i - T_i)^2}{T_i} = 7,101 \cdot 10^8$$

Or pour $v = 7$ et $\alpha = 0,01$, la valeur de la table est 18, 47.

La valeur que nous obtenons est très supérieure.

On est donc sûr que les deux populations sont différentes.

La modification du milieu extérieur a donc influé sur le vieillissement de la population.

$$\chi_2 = \sum_{i=1}^8 \frac{(F_i - T_i)^2}{T_i} = 1,343 \cdot 10^9$$

On est donc sûr que les deux populations sont différentes.

La modification du milieu extérieur a donc influé sur le vieillissement de la population.

1.5) Conclusion

D'après ces deux expériences, on peut supposer que les facteurs environnementaux tels que l'oxygénation et la température influencent l'évolution d'une population de levure et donc son vieillissement.

Pb: Comment cela se passe-t-il à l'échelle d'une cellule ?

2) Le vieillissement au niveau de la cellule

2.1) La mort cellulaire programmée

La mort cellulaire programmée est un phénomène fréquent et normal chez les organismes multicellulaires.

La cellule est l'unité de base de la vie. Dans l'organisme, on constate qu'il y a interaction entre les cellules, elles s'entraident, s'entre-tuent, se reproduisent, se déplacent, obéissent à des règles, échangent des signaux. En effet le comportement d'une cellule dans un animal est dicté par des signaux émis par d'autres cellules.

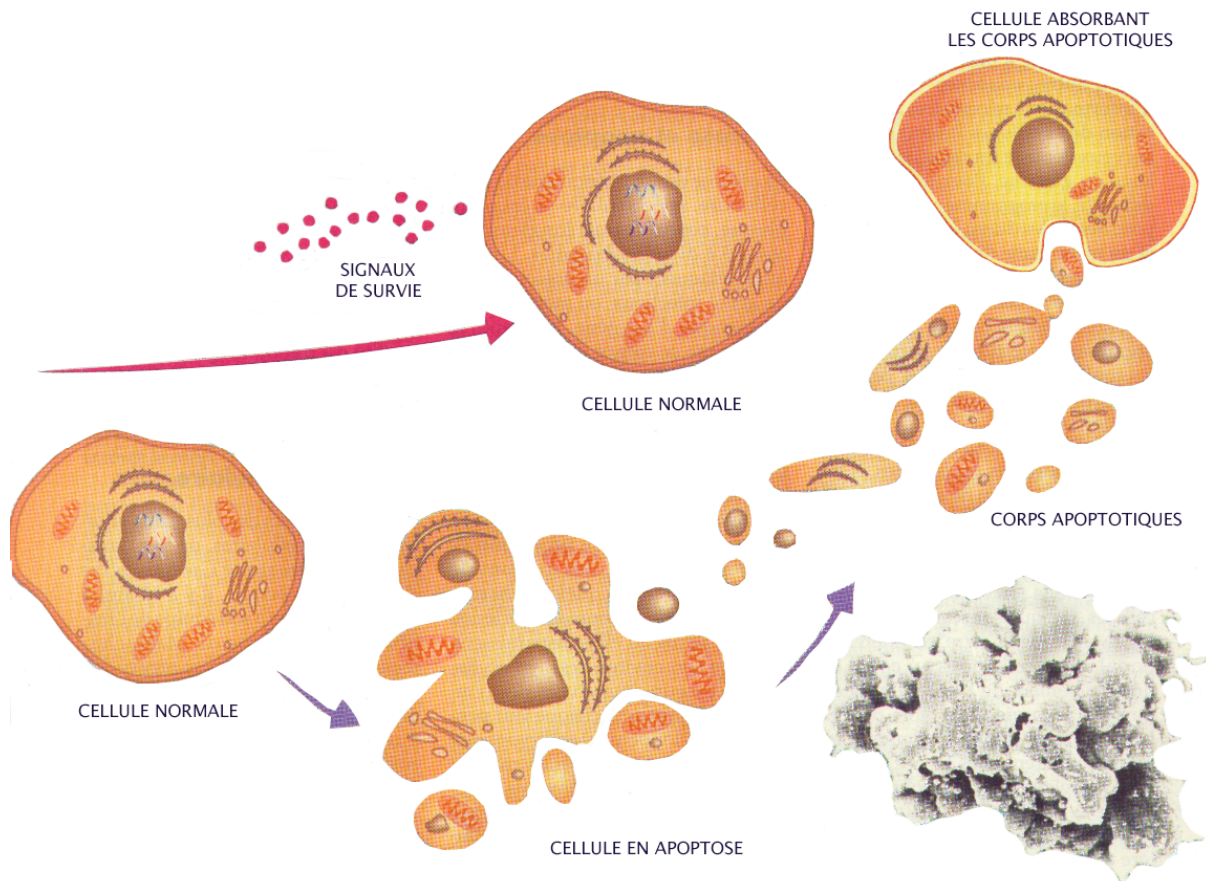
Les cellules de notre corps meurent continuellement et leur mort peut être considérée comme un suicide. Un signal provenant d'autres cellules déclenche une série d'événements coordonnés et la cellule synthétise de nouvelles molécules qui provoquent sa mort. Elle est donc tuée proprement sans risque d'inflammation dangereuse pour l'animal : il s'agit d'un programme de mort utile.

Au cours de son développement, l'individu élimine une partie de ses cellules produites en excès pour optimiser son fonctionnement et survivre : la mort est nécessaire à la vie. Ainsi la mort cellulaire permet de sculpter les doigts chez l'homme qui sont des palmes au début de la gestation. Chez le têtard, une hormone thyroïdienne dont le taux augmente permet la métamorphose en grenouille en ordonnant aux cellules de la queue du têtard de se suicider. On peut aussi noter le cas de la desquamation cutanée à un stade supérieur du développement ou encore le fonctionnement du système immunitaire qui détecte les cellules étrangères ou cancéreuses et les tue.

On peut distinguer deux types de mort cellulaire :

(i) L'apoptose : Celle-ci serait induite par une molécule, un ligand, qui se fixerait à son récepteur spécifique et provoquerait l'activation de gènes et ainsi la mort de la cellule. Elle est initiée par un signal extracellulaire acheminé à l'intérieur de la cellule. Le signal est interprété et permet la synthèse de macromolécules.

Celles-ci entraînent une condensation du cytoplasme, de profondes invaginations de la membrane, une condensation de la chromatine sous la membrane et la modification de la forme du noyau. La cellule se fragmente alors (ainsi que son ADN) et les débris sont éliminés par des cellules phagocytaires qui reconnaissent une modification de sa surface. C'est un mécanisme cellulaire actif. On ignore cependant la nature des signaux inducteurs et des récepteurs cellulaires.



Lorsqu'une cellule ne reçoit pas de son environnement les signaux qui la maintiennent en vie, elle se suicide. Son noyau se condense et se fragmente, son cytoplasme se divise (apparition de corps apoptotiques). Les cellules apoptotiques expriment des molécules qui vont leur permettre d'être éliminées.

(ii) La nécrose : Une molécule perce la membrane de son hôte. Le cytoplasme est désintégré mais le noyau et la chromatine ne sont pas modifiés : la destruction cellulaire est passive.

Il y a également des hypothèses liées aux gènes :

- Les télomères sont les extrémités des bras des chromosomes. Ils seraient eux aussi responsables de la mort cellulaire programmée. En effet ils sont raccourcis à chaque division cellulaire. Lorsqu'ils deviennent trop courts, ils déstabiliseraient les chromosomes et entraîneraient une destruction du noyau. Cependant cette hypothèse est encore peu fiable.

- Les gérontogènes seraient eux aussi responsables de la sénescence. Ils agiraient à partir d'un certain âge en faisant apparaître ou augmentant simplement l'activité de certaines enzymes qui dégraderaient les constituants cellulaires. Mais quels sont les signaux qui déclenchent l'expression de ces gènes et quand devient-elle irréversible ? Une question à laquelle s'est intéressée la biologie moléculaire mais que

nous ne traiterons pas ici.

- Le mécanisme de transcription est de moins en moins fidèle : les erreurs sont de plus en plus fréquentes, il y a alors apparition et accumulation de produits non conformes et le fonctionnement cellulaire est de plus en plus difficile.

Nous allons maintenant nous intéresser au rôle des mitochondries dans la sénescence.

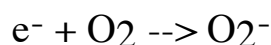
2.2) Le rôle des mitochondries

On peut constater que des gènes présents dans les mitochondries interviennent dans la sénescence (les mitochondries sont les centrales énergétiques de la cellule). On a découvert en 1963 que les mitochondries possédaient leurs propres gènes. Des anomalies dans l'ADN mitochondrial pourraient donc être responsables de certaines pathologies de la vieillesse. On a ainsi noté qu'une perturbation de ces gènes était responsable du vieillissement ou de certaines maladies dégénératives comme la maladie d'Alzheimer. Une délétion dans la séquence de l'ADN peut entraîner des maladies musculaires, des mutations ont pour conséquence le diabète ou des insuffisances cardiaques.

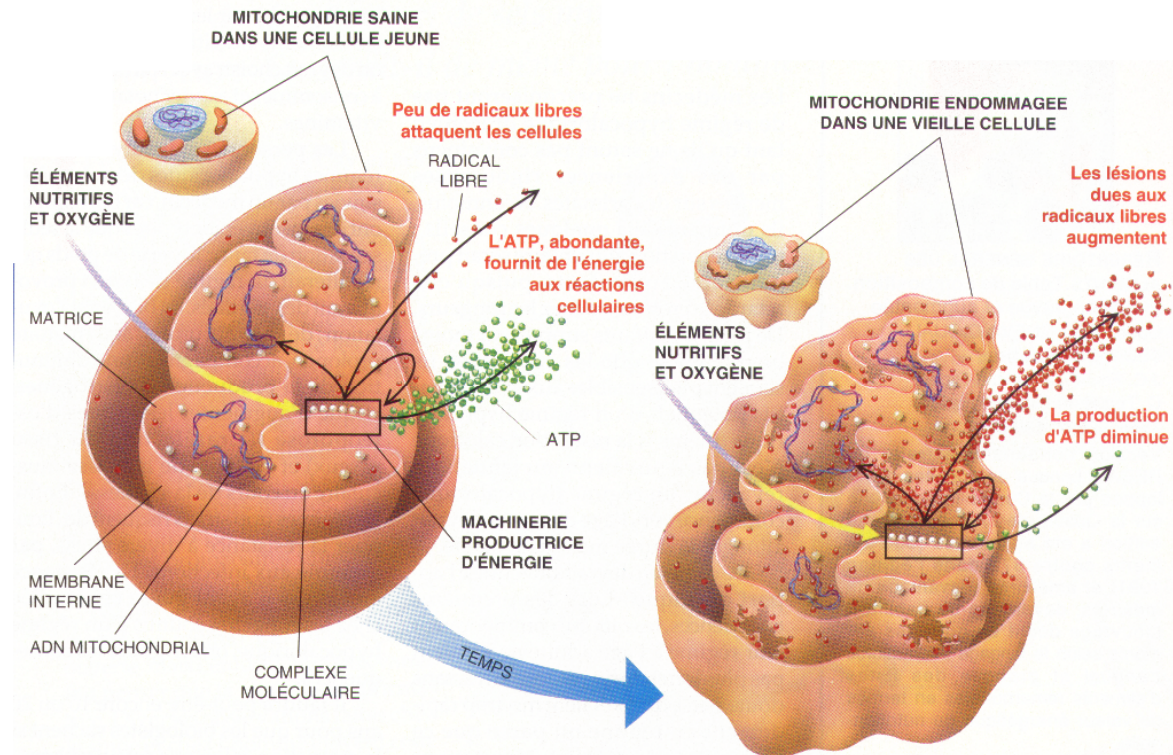
Des mutations dans l'ADN mitochondrial perturbent donc leur fonctionnement et réduisent la production d'énergie. La cellule fonctionne alors moins bien.

La plupart de l'énergie des mitochondries est produite par réactions chimiques. L'ATP synthétase utilise des électrons pour produire de l'ATP et donc de l'énergie. Ainsi lorsque la production d'ATP est compromise, elle perturbe et peut détruire la cellule et par-là même endommager des tissus ou dérégler des organes. Le cœur ou les muscles sont sensibles à cette baisse d'énergie. Le vieillissement consiste donc en une accumulation de ces mutations qui réduisent la production d'énergie et le fonctionnement des tissus.

On constate également la formation de sous-produits toxiques comme les radicaux libres. Celle-ci est provoquée par une anomalie dans le transfert d'électron vers la molécule de dioxygène.



Un radical libre est une molécule au pouvoir oxydant important. Il attaque des constituants cellulaires comme les protéines de la chaîne respiratoire ou l'ADN mitochondrial. De nouvelles mutations sont alors engendrées.

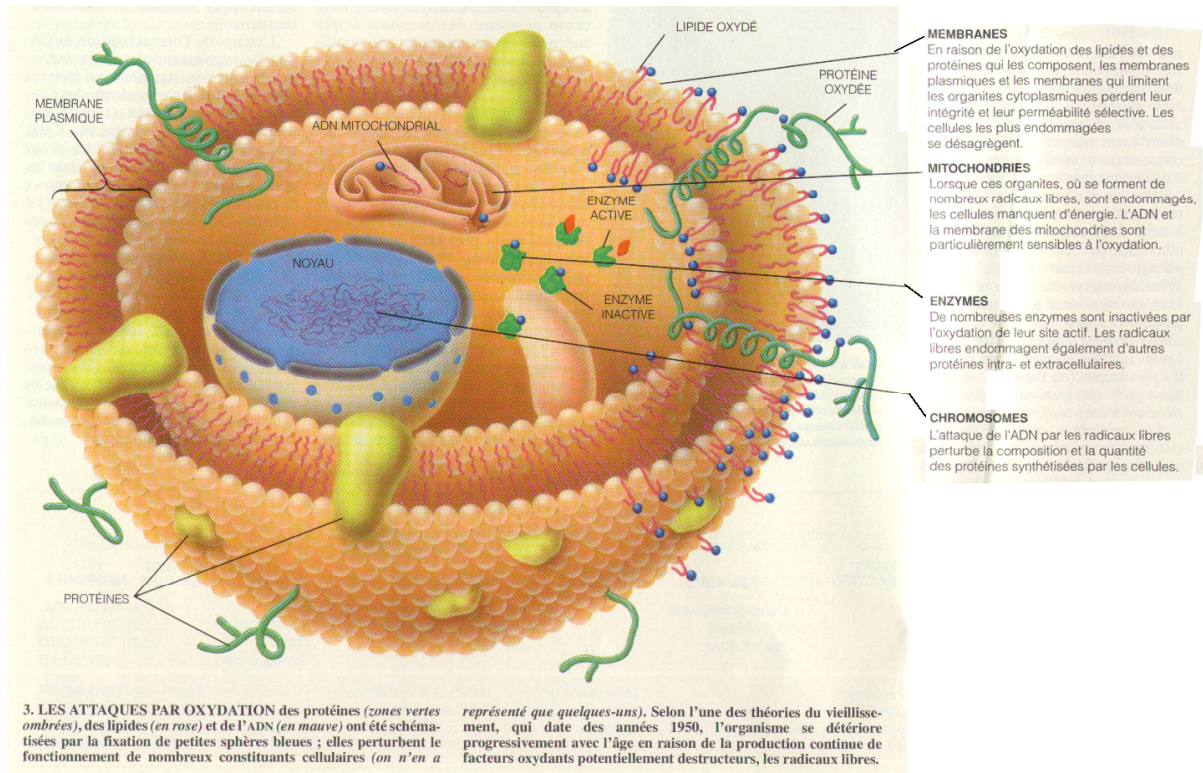


Les radicaux libres semblent être une des causes du vieillissement. Ils sont produits dans les mitochondries et endommagent irréversiblement l'ADN mitochondrial qui code une partie des éléments constitutifs, ainsi que d'autres composants mitochondriaux et cellulaires. Les lésions réduisent la production d'ATP. L'efficacité des cellules diminue. Le fonctionnement des tissus et de l'organisme est perturbé. Les régimes hypocaloriques diminueraient la production de radicaux libres et ralentiraient le vieillissement.

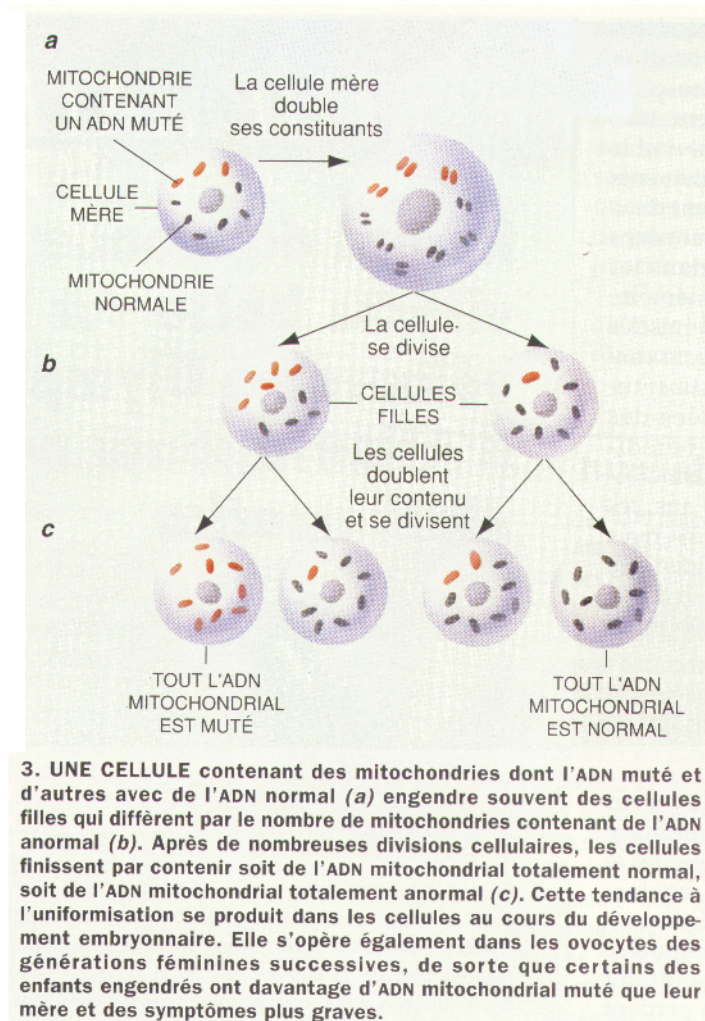
Des oxydations se produisent et ont plusieurs conséquences :

- (i) L'oxydation de protéines et de lipides qui forment la membrane entraîne une désagrégation des cellules.
- (ii) Les cellules manquent d'énergie lorsque les mitochondries sont oxydées. Les radicaux libres attaquent l'ADN mitochondrial et la membrane interne qui est l'un des sièges de la synthèse d'ATP. Comme cela, la synthèse d'ATP est freinée et l'énergie fournie à la cellule diminue.
- (iii) Certaines enzymes sont inactivées par oxydation de leur site actif.
- (iv) L'ADN est également attaqué, ce qui perturbe la quantité et la composition des protéines.

C'est pourquoi les radicaux libres accélèrent le vieillissement.



Les mutations de l'ADN mitochondrial peuvent ensuite se propager lors des divisions cellulaires :



Mais il existe des enzymes qui détruisent ces radicaux libres comme la superoxyde dismutase (SOD) ou la catalase et des molécules qui ont un pouvoir antioxydant comme la vitamine C ou E. Ce sont des enzymes anti-oxydantes. On trouve également des enzymes qui réparent les protéines, lipides et ADN.

Cependant, lors de la sénescence, le système de réparation subit aussi des oxydations et devient moins performant.

2.3) Conclusion

La théorie mitochondriale du vieillissement serait donc que les mitochondries produisent des radicaux libres qui les attaquent et créent des mutations dans l'ADN. Avec l'âge, on constate que celles-ci ainsi que le nombre d'erreurs pendant la transcription augmente et que la production d'énergie diminue. Donc des réductions progressives de la production d'énergie dans les nerfs, muscles et autres tissus participeraient aux mécanismes du vieillissement.

On a aussi constaté qu'avec l'âge les mutations dites somatiques communes à tous les êtres vivants s'ajoutaient chez certains à des

mutations héréditaires héritées de leur mère et provoquaient des lésions plus graves. Ces mutations héréditaires avaient déjà pu avoir des conséquences au cours de la vie de l'individu.

3) Le vieillissement au niveau d'un organisme

3.1) Perte d'élasticité des tissus

Tout d'abord on observe une perte d'élasticité des tissus qui est le déclin le plus rapide ainsi que la perte de teneur en eau. On parle d'élasticité lorsqu'un tissu reprend sa forme sans dépense d'énergie.

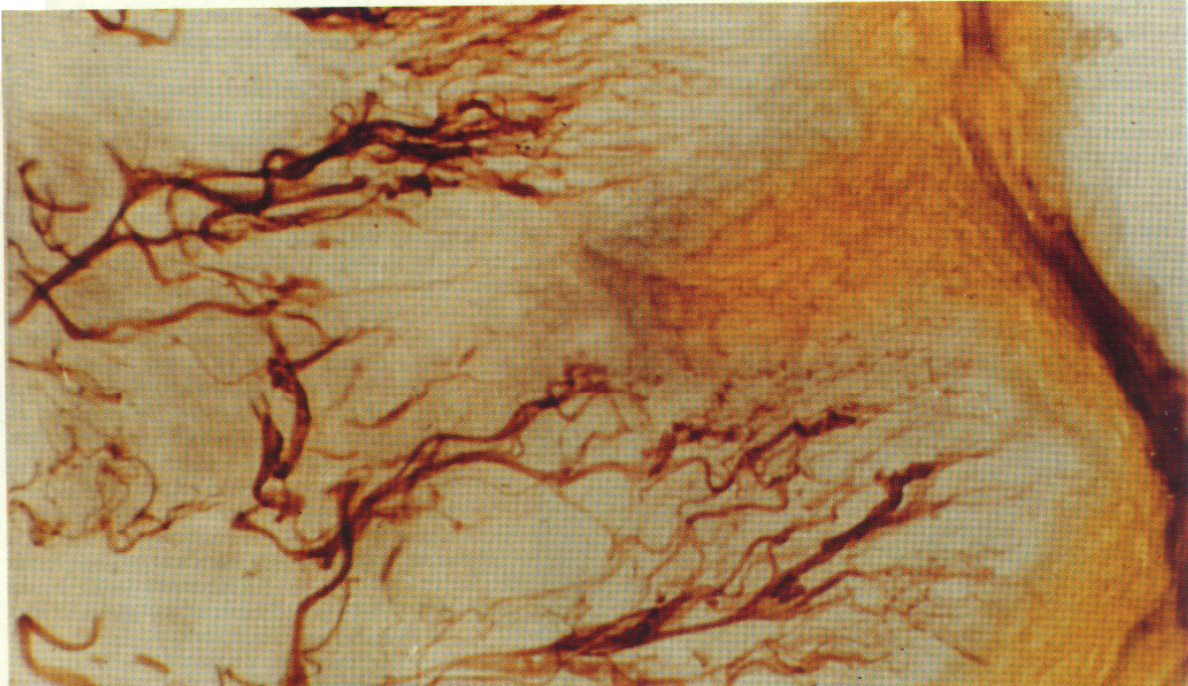
On émet l'hypothèse que le glucose peut se lier à des protéines.

Cela déclencherait une série de réactions chimiques qui aboutirait à la formation de liaisons irréversibles entre des protéines voisines, ce qui contribuerait à la perte d'élasticité et au raidissement des tissus. Les protéines perdent également leur fonction.

De nombreuses maladies sont liées à la perte d'élasticité des tissus, notamment les maladies vasculaires et pulmonaires.

Prenons l'exemple du cœur : A chacune de ses contractions, le ventricule gauche du cœur éjecte du sang et dilate l'aorte qui grâce à son élasticité et sans dépense d'énergie reprend sa forme de repos, propulsant le sang hors du cœur.

Lorsque l'aorte perd son élasticité, ce phénomène est altéré.



1. LES FIBRES ÉLASTIQUES dans la peau (*en haut*) et dans l'aorte (*en bas*). Dans une peau jeune, les fibres élastiques (*en rouge foncé sur cette micrographie colorée à l'orceïne*) forment des réseaux arborescents qui montent jusqu'à la jonction derme-épiderme. La couche cornée et l'épiderme sont à droite (*en jaune*) ; le derme est à gauche.

Dans l'aorte, l'élastine forme des rubans (*blancs sur cette coupe de tissu de lapin coloré au bleu de toluidine*). Le nombre des lames d'élastine qui entourent l'aorte semble déterminé génétiquement : il diminue de l'aorte thoracique vers l'aorte abdominale. Ici, sur cette coupe d'une partie de la paroi, on compte une dizaine de lames.

3.2) L'influence des régimes alimentaires

Des expériences sur des rats ont montré que des régimes alimentaires hypocaloriques mais suffisamment riches en protéines, lipides, vitamines et sels minéraux augmentaient l'espérance de vie.

Plusieurs explications sont possibles :

(i) La restriction calorique fait diminuer la glycémie. La perte d'élasticité liée à l'interaction des protéines avec les glucides est donc diminuée et les protéines conservent plus longtemps leur fonction normale. La production de radicaux libres liée à l'activité mitochondriale en serait donc aussi diminuée. L'inhibition de la production de radicaux libres permettrait donc de faire baisser les lésions au niveau de l'ADN mitochondrial et donc de ralentir le vieillissement.

(ii) La restriction calorique entraîne un ralentissement des divisions cellulaires, cela diminue le risque de prolifération incontrôlée des cellules (cancer).

On peut voir qu'une population du globe : les Crétois ont un régime alimentaire correspondant à ces restrictions. Leurs conditions en sont améliorées de façon impressionnante.

Une étude menée dans les années 1950 a montré que la proportion des décès liés aux maladies cardio-vasculaires est beaucoup moins importante dans les pays du Sud que dans les pays du Nord.

Alors qu'en Finlande, on atteignait le taux record de 97,2% de décès par maladie coronarienne, aux Etats-Unis 77,3% ou en Hollande 63,6%, la Crète n'en comptait que 3,8%.

Au début, on chercha à expliquer le phénomène par le climat, le mode de vie, l'absence de stress et le peu de pollution dont bénéficiait la population crétoise plutôt que par l'alimentation. A cette époque, personne ne pensait pouvoir imputer l'extraordinaire longévité des habitants de l'île à l'huile d'olive ou aux fruits et légumes qu'ils consomment d'autant que le taux de cholestérol des crétois était paradoxalement légèrement supérieur à celui des autres groupes méditerranéens étudiés. Pourtant même si le climat de l'île est bénéfique, c'est avant tout l'alimentation qui fait la différence.

Leur régime se compose essentiellement de céréales, de légumes secs ou frais, d'un peu de viandes, de poissons et de très peu vin. L'huile d'olive est favorable car elle contribue grandement à la santé du cœur et des artères. Les fruits et les vitamines qu'ils contiennent contribuent à réduire les troubles cardiaques.

On peut comparer la consommation moyenne de viande des américains (273 g/jour) et celle du crétois (35 g/jour) ainsi que la consommation de fruit 233 g/jour chez les Américains et 464 g/jour chez les Crétois. Le Crétois consomme 100 g d'huile d'olive par jour alors que l'Américain en consomme au mieux le tiers. Le Crétois mange trente fois plus de

légumes secs que l'Américain.

Le vin a une valeur protectrice au niveau cardiovasculaire lorsqu'il est consommé en petites quantités : le Crétois en consomme 1,5 cL/jour, 43 cL/jour dans les autres pays méditerranéens.

Pour assurer une prévention contre les maladies cardiovasculaires, la diminution des viandes, des charcuteries, de beurre, de crème et une augmentation des céréales, des légumes secs et frais, des fruits, du poisson et une légère consommation de vin rouge est nécessaire.

La restriction calorique est donc bien le remède idéal pour freiner le vieillissement. On a en effet constaté que les Crétois avaient la plus forte espérance de vie de toute l'Europe occidentale.

Conclusion

Les expériences sur les populations de levures nous ont montré que l'environnement influait sur le vieillissement. Le vieillissement peut être dû à la mort de cellules par apoptose ou nécrose, à des mutations dans l'ADN, à la présence de gérontogènes, à l'apparition de produits toxiques comme les radicaux libres, à des réactions chimiques entre les glucides et les protéines, à une perte d'élasticité des tissus et à l'influence du régime alimentaire.

En définitive, le vieillissement résulterait d'une accumulation de lésions irréversibles des cellules et des tissus, d'une série d'événements qui conduisent à la dégénérescence cellulaire.