



HAL
open science

Mitochondries et vieillissement

Anne Pfeuty, Bernard Mignotte

► **To cite this version:**

Anne Pfeuty, Bernard Mignotte. Mitochondries et vieillissement. Revue du généraliste et de la gériatrie, 2001, 71, pp.6-12. hal-03720289

HAL Id: hal-03720289

<https://hal.science/hal-03720289>

Submitted on 11 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Revue du généraliste et de la gérontologie, 2001, **71**, 6-12.

Mitochondries et vieillissement

Anne Pfeuty et Bernard Mignotte

Université de Versailles / St Quentin- en -Yvelines, UPRESA-CNRS 8087, Bâtiment Fermat, 45 avenue des Etats - Unis, 78035 Versailles Cedex, France.

Résumé L'énergie cellulaire provient essentiellement des mitochondries qui utilisent la respiration pour produire l'ATP, molécule utilisée par la cellule pour les réactions nécessitant de l'énergie. Une partie des protéines qui composent la chaîne respiratoire est codée par un ADN localisé dans l'organite (ADNmt). La chaîne respiratoire, encastrée dans la membrane interne de mitochondries, produit des espèces activées de l'oxygène (EAO) qui peuvent entraîner des altérations dans les macromolécules biologiques et, par conséquent, être impliquées dans le vieillissement. Les études réalisées chez l'animal semblent effectivement montrer qu'il existe un lien entre vieillissement et dommages oxydatifs. La production d'EAO est-elle une cause ou une conséquence du vieillissement ? L'ADNmt, situé à proximité de la chaîne respiratoire, subit de nombreuses attaques d'EAO et la fréquence de mutations de l'ADN mitochondrial augmente avec l'âge. Il semble toutefois que la proportion de molécules mutées ne soit pas suffisante pour provoquer une déficience mitochondriale. De même, si l'activité respiratoire et la transcription de l'ADNmt semblent diminuer avec l'âge, leur rôle dans le vieillissement n'est pas établi. Si le rôle de dysfonctionnements mitochondriaux dans le vieillissement reste un sujet de controverses, certains cas de pathologies neurodégénératives liées à l'âge semblent bien faire intervenir des altérations de la chaîne respiratoire conduisant à une production accrue d'EAO. Le changement de potentiel redox qui en résulte engagerait les cellules dans un processus de mort cellulaire programmée par apoptose aboutissant ainsi à la perte neuronale.

Abstract Cellular energy is essentially provided by mitochondria that use respiration to produce ATP, a molecule utilized by the cell for energy consuming reactions. A fraction of the enzymes of respiratory complexes are encoded by a DNA molecule localized inside the organelle(mtDNA). The respiratory chain, located in the mitochondrial inner membrane, also produces reactive oxygen species (ROS), which can damage biological macromolecules and thus be involved in aging. Indeed, study in animals suggest a link between aging and oxidative damage. Is the ROS production a cause or a consequence of aging? The mtDNA molecule, localized near the respiratory chain, suffers from numerous ROS attacks and the frequency of mutations in mtDNA increases with age. However, the proportion of mutated molecules does

not seem to be sufficient to generate a mitochondrial defect. Similarly, the respiratory and the transcriptional activity of mitochondria seem to decrease with age but their role in aging is not yet demonstrated. If mitochondrial dysfunction are not clearly involved in aging, some cases of age related neurodegenerative diseases seem to involve respiratory chain alterations leading to ROS accumulation. The resulting change in redox potential seems to activate the apoptotic program in the cells and thus lead to neuronal loss.

Mots clés: mitochondries, dommages oxydatifs, vieillissement, apoptose, maladies neurodégénératives

I/ Introduction

Le vieillissement est un phénomène biologique complexe, défini comme un changement dégénératif lié au temps qui provoque une baisse dans l'aptitude à répondre à un stress, ainsi qu'une augmentation du taux de mortalité avec l'âge. Il existe aujourd'hui deux grandes familles de théories interdépendantes pour expliquer ce phénomène: les théories génétiques qui supposent que le vieillissement est programmé et les théories stochastiques qui stipulent que celui-ci serait dû à une série d'erreurs aléatoires de la machinerie biologique conduisant à un dysfonctionnement croissant des cellules et donc à la mort de l'organisme. La contribution des mitochondries au processus de vieillissement peut s'intégrer aux deux théories.

Les mitochondries sont des organites présents dans presque toutes les cellules eucaryotes. Elles sont limitées par deux membranes très spécialisées qui définissent deux compartiments mitochondriaux séparés : la matrice (espace central de la mitochondrie) et l'espace intermembranaire. Ces organites sont souvent nommés "centrales énergétiques" de la cellule car si elles sont le siège de nombreuses réactions métaboliques, comme certaines étapes de biosynthèse de pyrimidines, d'acides aminés, de phospholipides, de nucléotides... elles sont surtout le lieu de la phosphorylation oxydative. En effet la mitochondrie convertit l'énergie dérivée de carburants chimiques en ATP (molécule utilisable pour l'activation de réactions cellulaires). Presque toute l'énergie produite par les réactions d'oxydation est initialement stockée sous forme de NADH et de FADH₂. Ceux-ci sont alors captés par une chaîne de transport d'électrons insérée dans la membrane interne de la mitochondrie et appelée chaîne respiratoire. Celle-ci contient quatre principaux complexes enzymatiques qui sont impliqués dans le transfert des électrons du NADH à l'oxygène. Elle pompe les protons hors de la matrice pour créer un gradient électrochimique de protons H⁺ transmembranaire, constitué d'un potentiel de membrane ($\Delta\Psi_m$) et d'une différence de pH. Le gradient transmembranaire est lui-même utilisé pour la synthèse d'ATP à partir d'ADP par l'ATP synthase et le transport actif de certains métabolites à travers la membrane mitochondriale interne.

Certains constituants de la chaîne respiratoire sont codés par l'ADN mitochondrial, mais la plupart d'entre eux proviennent de la translocation vers la mitochondrie de protéines codées par le génome nucléaire. La taille du génome mitochondrial chez les eucaryotes est variable; chez les plantes elle peut aller jusqu'à 2400 kb. Dans le règne animal, elle varie de 16 à 20 kb et sa complexité est faible comparée à celle des autres eucaryotes [2, 7]. L'ADN mitochondrial se présente sous la forme d'une petite molécule bicaténaire circulaire covalente surenroulée, localisée dans la matrice mitochondriale et dont l'organisation génétique est très conservée entre les espèces. L'hérédité mitochondriale est maternelle et à ce jour il n'a pas été observé de recombinaison entre les molécules d'ADN mitochondrial. Dans les espèces animales, l'homme y compris, l'ADN mitochondrial, est hautement polymorphique au niveau de la population mais

un seul génotype mitochondrial est trouvé généralement au sein d'un individu. Il code pour les deux ARN ribosomiques (ARNr) présents dans les ribosomes des mitochondries et pour 22 ARNs de transfert (ARNt) nécessaires à la traduction des ARNs messagers (ARNm) qui sont au nombre de treize. Les polypeptides codés par l'ADN mitochondrial font tous partie de complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire ou de la synthèse d'ATP et sont donc des constituants de la membrane interne mitochondriale. Les cellules de mammifères contiennent quelques dizaines à quelques centaines de mitochondries, chacune ayant 5 à 10 molécules d'ADN.

Récemment l'hypothèse selon laquelle certains types moléculaires d'ADN mitochondrial seraient corrélés à la durée de vie chez l'homme a été mise à l'épreuve. Ainsi l'ADN mitochondrial de 11 centenaires japonais a été entièrement séquencé et trois mutations ponctuelles ont été trouvées à de plus hautes fréquences chez les centenaires [63]. Parallèlement des chercheurs italiens ont montré, en utilisant des polymorphismes de l'ADN mitochondrial servant à définir des types de mtDNA (haplotypes), que la fréquence de distribution des haplotypes était différente entre centenaires et jeunes individus et que la fréquence d'un haplotype était plus grande chez les centenaires que chez les jeunes [14]. Ces travaux suggéreraient donc que certains haplotypes mitochondriaux prédisposent à une longévité accrue. Toutefois il ne s'agit que de corrélations et le lien pourrait être indirect.

Une autre hypothèse suggère que l'implication des mitochondries dans le vieillissement serait due à l'accumulation avec le temps d'altérations et de modifications qui entraîneraient une déficience mitochondriale. Ces modifications pourraient être dues aux espèces activées d'oxygène (EAO) qui sont connues pour affecter toutes les molécules biologiques possédant des doubles liaisons, comme les lipides, les protéines, les acides nucléiques... Les EAO, produites en majorité par la chaîne respiratoire, peuvent entraîner des dommages irréversibles non seulement au niveau de la chaîne respiratoire mais aussi au niveau de l'ADN mitochondrial [12]. *In vivo* la production d'EAO se fait de manière continue lorsque les électrons s'échappent de la chaîne respiratoire et se combinent avec des atomes d'oxygène du voisinage, produisant une espèce très active : l'anion superoxyde, mais les cellules se protègent grâce à de nombreuses défenses enzymatiques et chimiques. Trois enzymes antioxydantes sont particulièrement importantes: les superoxydismutases (SOD) (Cu/Zn, localisée dans le cytoplasme et Mn protéine importée dans la mitochondrie) qui éliminent l'anion superoxyde en les transformant en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), très toxique pour la cellule; la catalase qui réduit l' H_2O_2 en H_2O et en $1/2 O_2$ et la glutathion peroxydase, enzyme nécessitant du glutathion réduit, qui transforment l' H_2O_2 en H_2O (**figure 1**).

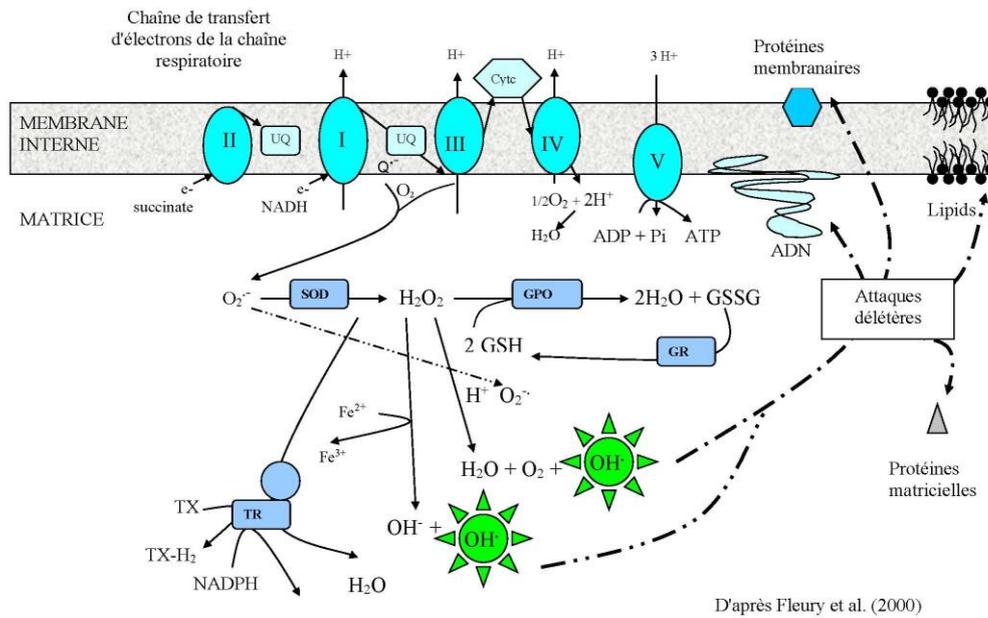


Figure 1 : Représentation schématique de la formation et du devenir de l'ion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) dans la mitochondrie.

Pendant la phosphorylation oxydative, des espèces activées de l'oxygène (EAO) sont produites sous forme d'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) au niveau des complexes I et III. $O_2^{\cdot-}$ est converti en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par une superoxyde dismutase (SOD). La détoxification de H_2O_2 peut être effectuée par deux types de réactions: soit par la voie de la thiorédoxine réductase (TR) soit par celle de la glutathion peroxydase (GPO). Quand ces voies ne sont plus fonctionnelles, H_2O_2 peut réagir avec Fe^{2+} et produire OH^{\cdot} . Alternativement, H_2O_2 réagit avec $O_2^{\cdot-}$ et produit de l'eau, O_2 et OH^{\cdot} .

Les dommages oxydatifs sont-ils réellement impliqués dans le vieillissement ?

Afin d'en apporter la preuve un grand nombre d'études a été réalisée à partir d'animaux transgéniques dans lesquels ont été intégrés des gènes codant pour des enzymes antioxydantes. La durée de vie des drosophiles transgéniques, surexprimant la SOD Cu/Zn (cytoplasmiques) et la catalase, augmente de 34% par rapport à celle des animaux témoins [44]. Pour celles, qui surexpriment le gène humain *SOD1* dans les motoneurones, la durée de vie augmente de 40% [47]. D'autres études ont été réalisées à partir de souris dites « knock-out », c'est à dire dépourvues de certains gènes. Ainsi les souris « knock-out » pour les gènes *GPXI* (codant pour la glutathion peroxydase), *SOD1* ou *SOD3* gardent un phénotype normal sans développer un phénotype de vieillissement accéléré. Seules les souris « knock-out » pour le gène *SOD2* (SOD mitochondriale), phénotypiquement identiques aux souris précédentes, meurent après 8 jours

d'une défaillance cardiaque [23, 38, 49]. Certaines mutations chez des animaux peuvent aussi illustrer le lien entre dommages oxydatifs et vieillissement. Ainsi Migliaccio *et al* [41] ont récemment trouvé une mutation dans un gène codant pour la protéine p66^{shc} chez la souris. Ce mutant se développe normalement mais sa durée de vie augmente de 30% par rapport aux animaux de type sauvage. L'absence de cette protéine confère une haute résistance aux agents qui causent un stress oxydatif. De même chez le ver nématode *Caenorabditis elegans*, le mutant *age-1* vit deux fois plus longtemps que le sauvage grâce à une augmentation des niveaux de SOD et de catalase. Le mutant montre aussi une plus grande résistance au stress oxydatif et aux hautes températures [19, 26, 29, 30, 66]. De plus un autre mutant de *C. elegans*, *clk1*, se développe lentement et a une plus grande durée de vie. Le gène muté se trouve être l'homologue du gène *CAT5* de levure impliqué dans la synthèse du coenzyme Q un composant de la chaîne respiratoire [17]. Parallèlement à ces résultats, une récente étude portant sur le gène *daf-2* de *C. elegans*, a montré que celui-ci contrôle la longévité de l'animal en régulant la Mn SOD (mitochondriale), enzyme associée au système de défense antioxydante [24].

Chez l'animal le lien entre vieillissement et dommages oxydatifs semble être démontré mais si les mitochondries sont le siège de production des espèces activées d'oxygènes (EAO), quel est leur lien exact avec le vieillissement? La production d'EAO est-elle une cause ou une conséquence ? Les mitochondries sont-elles initialement responsables de la production d'EAO via le dysfonctionnement de la chaîne respiratoire à la suite d'une mutation dans l'ADN mitochondrial ou ne sont-elles que la cible privilégiée des EAO présentes en trop grande quantité dans la cellule à la suite d'un déséquilibre dans le système de défense antioxydant ? Pour répondre à cette question les chercheurs se sont intéressés à l'ADN mitochondrial, à la transcription mitochondriale et à l'activité de la chaîne respiratoire au cours du vieillissement.

II/ Rôle des mitochondries dans le vieillissement

A/ Mutations au sein de l'ADN mitochondrial et phénotypes cliniques

L'ADN mitochondrial, qui est situé à proximité de la chaîne respiratoire, subit de nombreuses attaques des radicaux libres. Plusieurs études effectuées sur des tissus d'individus jeunes et vieux montrent une augmentation des dommages au sein de l'ADN mitochondrial avec l'âge. Des modifications de nucléotides exposés à des radicaux libres ont été identifiées. C'est le cas de la 8 oxoguanosine qui dans 98% des cas induit un mésappariement avec la base complémentaire entraînant une transversion de G-C en T-A et donc une mutation [28, 43]. Des mesures de 8 oxoguanosine ont été effectuées dans le foie de rat, révélant que l'ADN mitochondrial contient seize fois plus de bases modifiées que l'ADN nucléaire.

D'autres études ont porté sur l'accumulation avec l'âge de mutations ponctuelles au sein de l'ADN mitochondrial. Les résultats sont très controversés, c'est le cas par exemple de la

mutation A3243G, qui s'accumule dans certains tissus humains comme le cœur, le muscle squelettique et le rein mais pas dans la peau [33, 34]. Chez certains patients qui présentent un taux élevé de mutation, la fréquence diminue dans les cellules sanguines avec l'âge [62]. Pour d'autres types de mutations aucune accumulation avec l'âge n'a pu être trouvée [69].

D'autre part à l'aide de nouvelles techniques d'amplification permettant d'observer même à faible fréquence des remaniements et des délétions au sein de l'ADN mitochondrial, il a pu être mis en évidence dans le muscle squelettique d'individus âgés, des duplications et de nombreuses délétions dont une de 4977pb appelée la délétion commune. Cette dernière a été retrouvée dans de nombreux tissus comme la rétine [3], le cœur, le foie mais pas dans des tissus embryonnaires [13]... Des délétions sont aussi observées dans beaucoup d'espèces de métazoaires comme le rat [21], la souris [64], le singe [55], *Caenorabditis elegans* [37]... Cependant le nombre de molécules d'ADN mitochondrial délétées est très faible, inférieure à 1% sauf dans un cas où une fréquence de 10% a été observée dans certaines régions du cerveau d'un individu âgé de 80 ans [11].

Les faibles fréquences de molécules d'ADN mitochondrial mutées peuvent-elles entraîner des phénotypes cliniques ?

Dans les pathologies mitochondriales humaines, le pourcentage de délétions responsables du phénotype atteint les 60% [22, 54]. Les faibles pourcentages observés au cours du vieillissement ne paraissent pas pouvoir provoquer un défaut mitochondrial et donc un phénotype clinique.

B/ Transcription mitochondriale et activité de la chaîne respiratoire

Afin de connaître la part due aux mitochondries dans le processus de vieillissement, la transcription ainsi que l'activité enzymatique des différents constituants de la chaîne respiratoire ont été mesurés dans des tissus d'individus jeunes et vieux mais aussi sur des cellules cultivées *in vitro*. Ces cellules présentent un potentiel prolifératif limité en culture, elles se divisent jusqu'à un stade où elles ne sont plus capables de proliférer en réponse à des stimuli mitotiques. Ce stade est nommé sénescence réplivative. Les cellules subissent des changements morphologiques et physiologiques proches du vieillissement *in vivo* ce qui en fait un bon modèle d'étude pour comprendre les modifications liées au temps.

Dans la plupart des études faites sur l'animal, la quantité de transcrits mitochondriaux diminue avec l'âge, ceci a pu être montré chez la drosophile [8], chez le rat [20] et, chez l'homme au niveau du cerveau [5] mais pas au niveau des muscles squelettiques [4]. Par contre certaines études faites sur des fibroblastes *in vitro* montrent une surexpression de certains gènes mitochondriaux comme *cytb* et *ND4* [16]. De plus aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la quantité de transcrits et le contenu en ADN mitochondrial, les observations variant énormément d'une espèce à l'autre et même d'une étude à l'autre dans la même espèce [1, 8, 21].

La diversité des résultats est aussi constatée en ce qui concerne l'activité de la chaîne respiratoire. Plusieurs méthodes ont été utilisées. La première consiste à mesurer le potentiel de membrane mitochondrial à l'aide de fluorochromes qui peuvent traverser les membranes cellulaires et s'accumuler dans les mitochondries en fonction du potentiel de membrane mitochondrial. Dans certaines études effectuées sur des hépatocytes de rat le potentiel de membrane diminue (30%) en fonction de l'âge de l'animal avec en parallèle une forte augmentation de peroxydes d'hydrogène (23%), ce qui mettrait en évidence l'existence d'un stress oxydatif au cours du vieillissement [50]. Mais dans une autre étude, une très forte augmentation de peroxydes d'hydrogènes n'entraîne que des changements mineurs au niveau du potentiel de membrane mitochondrial [9]. A ce jour aucune réelle corrélation entre potentiel de membrane mitochondrial vieillissement et production d'EAO n'a pu clairement être démontrée. Certains auteurs ont mesuré l'activité de la chaîne respiratoire en déterminant l'activité de ses différents complexes. Ils ont généralement observé une diminution, liée à l'âge différente selon le complexe étudié [39, 56], cependant cet apparent déclin a été contredit par des études récentes faites sur le muscle squelettique où il n'a été trouvé aucune corrélation entre le déclin d'activité de la chaîne respiratoire et l'âge des sujets [10]. Il y a maintenant de bonnes raisons pour suggérer que les résultats contradictoires et en particulier les diminutions observées soient plutôt dues à des facteurs extérieurs comme le tabac ou le manque d'exercice.

En conclusion : à ce jour le rôle exact des mitochondries dans le processus de vieillissement n'est pas clairement démontré. Des modifications au sein de l'ADN mitochondrial sont observées et pour certaines il semblerait qu'elles soient directement liées à un stress oxydatif. Mais est-il dû à un déclin de l'activité de certaines enzymes de protection comme la glutathion peroxydase ou la superoxyde dismutase ou à un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire ? La question reste encore posée. D'autre part les mutations observées au sein de l'ADN mitochondrial ne sont observées qu'à des pourcentages très faibles, ne pouvant engendrer de défaut du type de ceux observés dans les pathologies humaines d'origine mitochondriale. De plus d'un tissu à l'autre (post-mitotiques ou non), les résultats varient énormément rendant difficile l'obtention d'un schéma global du processus de vieillissement.

III/ Mitochondries et maladies neurodégénératives

Différentes données de la littérature montrent que les mitochondries sont impliquées dans plusieurs maladies neurodégénératives liées à l'âge. Une baisse de l'activité des enzymes de la chaîne respiratoire a été observée chez des patients atteints de différentes pathologies neurodégénératives et une oxydation accrue des lipides, des protéines et des acides nucléiques a souvent été retrouvée dans ces pathologies. Par exemple, une diminution de l'activité du complexe I [25, 52, 53] et une augmentation de la peroxydation des lipides [15] est observée

dans la substance noire du cerveau des malades atteints de la maladie de Parkinson. De plus, le MPTP, une pro-neurotoxine dopaminergique qui induit un syndrome similaire sévère agit *via* les mitochondries. Il se métabolise en 1-méthyl-4-phenyl-pyridinium (MPP⁺) sous l'action de la monoamine oxydase B. Le MPP⁺ produit est un inhibiteur réversible spécifique du complexe I qui induit une accumulation d'EAO. Une baisse de l'activité des complexes I et IV [45, 46], une oxydation anormale de l'ADNmt [36] ont aussi été observés dans des extraits de cerveaux de malades atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces observations ont abouti à l'idée que des dysfonctionnements mitochondriaux conduisant à une accumulation d'EAO seraient impliqués dans ces pathologies (revues récentes : [6, 40, 51, 65]).

La production d'EAO responsable de la mort de la cellule représente-t-elle un effet délétère non-spécifique conduisant à la mort de la cellule par nécrose ou est-elle responsable de l'activation de l'apoptose ? Bien que la démonstration soit difficile à apporter en raison du faible nombre de cellules qui meurent à un instant donné, il semble que au moins une partie de la perte neuronale soit due à une activation inappropriée de l'apoptose semble impliquée dans associée à ces pathologies (revues : [40, 65]). Les mitochondries sont susceptibles de participer à l'apoptose à deux niveaux et une accumulation d'EAO s'observe à ces deux niveaux. Pendant la phase effectrice, à la suite d'une augmentation de la perméabilité des membranes mitochondriales, certains composants de l'espace intermembranaire migrent dans le cytoplasme et provoquent les modifications morphologiques terminales de l'apoptose. Le cytochrome c, en se dissociant des mitochondries, s'associe à la protéine Apaf-1 ce qui conduit à l'activation de la caspase-9 (**table 1** et **figure 2**) [31, 35]. Parallèlement, les mitochondries libèrent une flavoprotéine capable de provoquer l'apoptose des noyaux (AIF) [58]. Bcl-2 inhibe ces événements [27, 59, 68]. D'autres travaux montrent que les mitochondries ont aussi un rôle beaucoup plus en amont, pendant la phase d'initiation. Par exemple, certaines voies de signalisation de l'apoptose dépendent de la production d'EAO par les mitochondries, conséquence d'une altération de la chaîne respiratoire [18, 48, 57]. Cette production d'EAO pourrait être une des voies conduisant à une chute du potentiel redox de la cellule se manifestant par une diminution des taux de NADH, de NADPH et de glutathion non-oxydé (revue : [42]). Dans la mesure où des antioxydants ont un effet protecteur dans plusieurs modèles de pathologies neurodégénératives liées à l'âge, il semble que la production d'EAO soit la cause de la mort cellulaire. Il est donc probable que des dysfonctionnements mitochondriaux conduisant à une accumulation d'EAO soient à l'origine de l'engagement de la cellule dans l'apoptose.

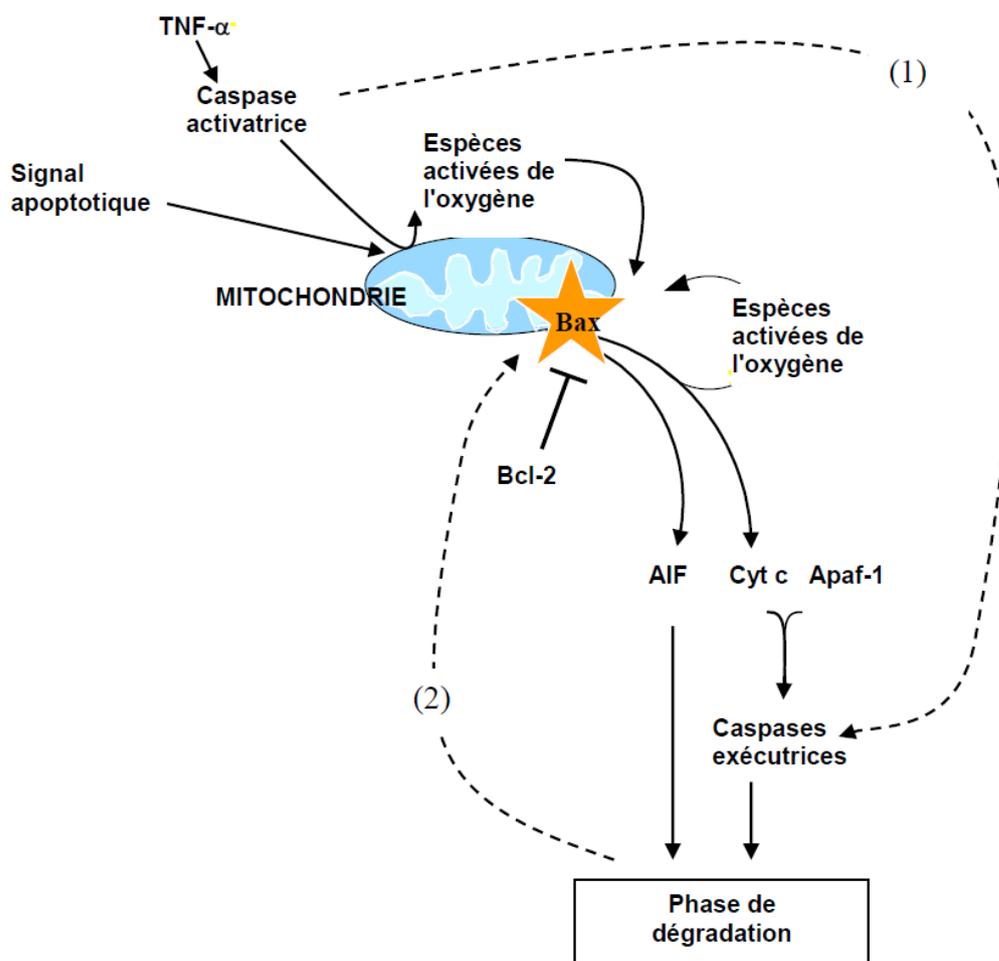


Figure 2 : Modèle schématique des rôles des mitochondries pendant l'apoptose

De nombreux signaux inducteurs d'apoptose convergent vers les mitochondries. Alternativement, certaines caspases (caspases activatrices) peuvent activer directement les caspases exécutoires d'une façon indépendante des mitochondries (1). Par ailleurs, les mitochondries peuvent contribuer à la signalisation de l'apoptose. Par exemple, dans le cas de l'apoptose induite par les céramides ou le TNF- α une accumulation d'EAO mitochondriales est un événement précoce de la phase d'initiation de l'apoptose. Les EAO interviennent aussi dans des phases plus tardives dans une boucle d'amplification conduisant à l'augmentation de la perméabilité membranaire, contribuant ainsi à l'activation des caspases exécutoires. Les protéines de la famille de Bcl-2 agissent sur la perméabilité membranaire et régulent le flux de facteurs pro-apoptotiques de l'espace intermembranaire vers le cytosol. Ces facteurs activent les protéines impliquées dans la destruction de la cellule. Ils peuvent à leur tour agir sur les mitochondries et amplifier le processus (2).

Quelle est l'origine de ces dysfonctionnements mitochondriaux ? Les pedigrees établis à partir de cas familiaux de maladie de Parkinson montrent généralement une transmission autosomale dominante. Cependant, au moins pour une proportion des patients, des expériences

de génétique somatique suggèrent que la cause primaire est liée à l'ADNmt [51]. La même observation a été faite dans le cas de la sclérose amyotrophique latérale [60]. De plus quelques cas de transmission maternelle ont été décrits [61, 67] ce qui suggère que l'ADNmt pourrait être impliqué dans le déterminisme de la maladie de Parkinson. Dans les autres cas de maladies neurodégénératives, il n'existe pas de lien connu entre le génome mitochondrial et la maladie; les défauts dans la phosphorylation oxydative responsables de la pathologie sont donc probablement indirects.

Le rôle de dysfonctionnements mitochondriaux conduisant à une induction inappropriée de l'apoptose dans les dégénérescences de tissus essentiellement post mitotiques comme le système nerveux semble donc établi. Par contre, le rôle des mitochondries et de l'apoptose dans le vieillissement de tissus soumis à renouvellement continu est moins clair. En effet, la jouvence de ce type de tissus pourrait être d'avantage liée à la capacité des cellules à s'autodétruire en réponse à des altérations et à être remplacées par d'autres cellules issues de cellules souches qu'à l'augmentation de leur longévité.

IV Perspectives

Bien que les théories faisant intervenir les mitochondries soient très attractives il existe aujourd'hui d'autres hypothèses pour expliquer le vieillissement. Par exemple, le raccourcissement des télomères au cours des divisions cellulaires semble être un bon marqueur du vieillissement. En effet, les télomères sont des structures localisées à l'extrémité des chromosomes. Elles sont composées de séquences répétées d'ADN associées à des protéines spécifiques et sont nécessaires à la stabilité du génome des cellules eucaryotes. Dans la plupart des cellules somatiques des répétitions télomériques sont perdues à chaque réplication, entraînant une diminution de longueur des télomères. Lorsque celle-ci est trop petite et menace la stabilité du génome, les cellules entrent dans un état dit sénescence, où elles ne se divisent plus mais gardent une activité métabolique. Les télomères anormalement courts seraient à l'origine d'un arrêt du cycle cellulaire avant que toutes les répétitions ne soient perdues. Cet arrêt de prolifération ferait intervenir la protéine oncosuppressive p53. Dans les cellules germinales et les lignées de cellules immortelles, des répétitions sont ajoutées par une enzyme à activité transcriptase inverse, multimérique, associée à un fragment d'ARN : la télomérase. La réactivation des télomérases serait une étape importante dans le développement des tumeurs. Pendant la sénescence, les mitochondries pourraient être affectées par le raccourcissement des télomères via l'extinction de gènes nucléaires dont les produits sont impliqués dans la réplication, la réparation de l'ADN mitochondrial ou la chaîne respiratoire. L'activation de la protéine p53 induit par des télomères trop courts pourraient aussi affecter le fonctionnement des mitochondries en provoquant une production d'EAO [32].

Remerciements : Nous remercions vivement Monique Guéride et Jean-Luc Vayssière pour leurs commentaires sur ce manuscrit.

Bibliographie

1. Asano, K., Nakamura, M., Sato, T., Tauchi, H., and Asano, A. (1993). Age dependency of mitochondrial DNA decrease differs in different tissues of rat. *J. Biochem. (Tokyo)*, **114**: 303-306.
2. Attardi, G. (1985). Animal mitochondrial DNA: an extreme example of genetic economy. *Int. Rev. Cytol.*, **93**: 93-145.
3. Barreau, E., Brossas, J.Y., Courtois, Y., and Treton, J.A. (1996). Accumulation of mitochondrial DNA deletions in human retina during aging. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **37**: 384-391.
4. Barrientos, A., *et al.* (1997). Qualitative and quantitative changes in skeletal muscle mtDNA and expression of mitochondrial-encoded genes in the human aging process. *Biochem. Mol. Med.*, **62**: 165-171.
5. Barrientos, A., Casademont, J., Cardellach, F., Estivill, X., Urbano Marquez, A., and Nunes, V. (1997). Reduced steady-state levels of mitochondrial RNA and increased mitochondrial DNA amount in human brain with aging. *Brain Res. Mol. Brain Res.*, **52**: 284-289.
6. Bonilla, E., Tanji, K., Hirano, M., Vu, T.H., DiMauro, S., and Schon, E.A. (1999). Mitochondrial involvement in Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta*, **1410**: 171-182.
7. Brown, W.M. (1985) in *Molecular evolutionary genetics*, Mc Intyre, R.I., Editor, Plenum Press: New-York and London. pp. 95-130.
8. Calleja, M., Pena, P., Ugalde, C., Ferreira, C., Marco, R., and Garesse, R. (1993). Mitochondrial DNA remains intact during *Drosophila* aging, but the levels of mitochondrial transcripts are significantly reduced. *J. Biol. Chem.*, **268**: 18891-18897.
9. Cavazzoni, M., Barogi, S., Baracca, A., Castelli, G.P., and Lenaz, G. (1999). The effect of aging and an oxidative stress on peroxide levels and the mitochondrial membrane potential in isolated rat hepatocytes. *FEBS Lett.*, **449**: 53-56.
10. Chretien, D., *et al.* (1998). Biochemical parameters for the diagnosis of mitochondrial respiratory chain deficiency in humans, and their lack of age-related changes. *Biochem. J.*, : 249-254.
11. Corral Debrinski, M., Horton, T., Lott, M.T., Shoffner, J.M., Beal, M.F., and Wallace, D.C. (1992). Mitochondrial DNA deletions in human brain: regional variability and increase with advanced age. *Nat. Genet.*, **2**: 324-329.
12. Cortopassi, G. and Wang, E. (1995). Modelling the effects of age-related mtDNA mutation accumulation; complex I deficiency, superoxide and cell death. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1271**: 171-176.
13. Cortopassi, G.A. and Arnheim, N. (1990). Detection of a specific mitochondrial DNA deletion in tissues of older. *Nucleic Acids Res.*, **18**: 6927-6933.
14. De Benedictis, G., *et al.* (1999). Mitochondrial DNA inherited variants are associated with successful. *FASEB J.*, **13**: 1532-1526.
15. Dexter, D.T., *et al.* (1989). Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, **52**: 381-389.
16. Doggett, D.L., Rotenberg, M.O., Pignolo, R.J., Phillips, P.D., and Cristofalo, V.J. (1992). Differential gene expression between young and senescent, quiescent WI- 38 cells. *Mech. Ageing Dev.*, **65**: 239-255.
17. Ewbank, J.J., Barnes, T.M., Lakowski, B., Lussier, M., Bussey, H., and Hekimi, S. (1997). Structural and functional conservation of the *Caenorhabditis elegans*. *Science*, **275**: 980-983.
18. France-Lanord, V., Brugg, B., Michel, P.P., Agid, Y., and Ruberg, M. (1997). Mitochondrial free radical signal in ceramide-dependent apoptosis: a putative mechanism for neuronal death in Parkinson's disease. *J Neurochem*, **69**: 1612-1621.

19. Friedman, D.B. and Johnson, T.E. (1988). A mutation in the age-1 gene in *Caenorhabditis elegans* lengthens life. *Genetics*, **118**: 75-86.
20. Gadaleta, M.N., Petruzzella, V., Renis, M., Fracasso, F., and Cantatore, P. (1990). Reduced transcription of mitochondrial DNA in the senescent rat. Tissue dependence and effect of L-carnitine. *Eur. J. Biochem.*, **187**: 501-506.
21. Gadaleta, M.N., Rainaldi, G., Lezza, A.M., Milella, F., Fracasso, F., and Cantatore, P. (1992). Mitochondrial DNA copy number and mitochondrial DNA deletion in adult and senescent rats. *Mutat. Res.*, **275**: 181-193.
22. Hayashi, J., Ohta, S., Kikuchi, A., Takemitsu, M., Goto, Y., and Nonaka, I. (1991). Introduction of disease-related mitochondrial DNA deletions into HeLa cells lacking mitochondrial DNA results in mitochondrial dysfunction. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **88**: 10614-10618.
23. Ho, Y.S., Magnenat, J.L., Bronson, R.T., Cao, J., Gargano, M., Sugawara, M., and Funk, C.D. (1997). Mice deficient in cellular glutathione peroxidase develop normally and. *J. Biol. Chem.*, **272**: 16644-16651.
24. Honda, Y. and Honda, S. (1999). The daf-2 gene network for longevity regulates oxidative stress. *FASEB J.*, **13**: 1385-1393.
25. Janetzky, B., *et al.* (1994). Unaltered aconitase activity, but decreased complex I activity in substantia nigra pars compacta of patients with Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.*, **169**: 126-128.
26. Klass, M.R. (1983). A method for the isolation of longevity mutants in the nematode. *Mech. Ageing Dev.*, **22**: 279-286.
27. Kluck, R.M., Bossy-Wetzell, E., Green, D.R., and Newmeyer, D.D. (1997). The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science*, **275**: 1132-1136.
28. Kuchino, Y., *et al.* (1987). Misreading of DNA templates containing 8-hydroxydeoxyguanosine at the. *Nature*, **327**: 77-79.
29. Larsen, P.L. (1993). Aging and resistance to oxidative damage in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **90**: 8905-8909.
30. Larsen, P.L., Albert, P.S., and Riddle, D.L. (1995). Genes that regulate both development and longevity in *Caenorhabditis*. *Genetics*, **139**: 1567-1583.
31. Li, P., Nijhawan, D., Budihardjo, I., Srinivasula, S.M., Ahmad, M., Alnemri, E.S., and Wang, X. (1997). Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/Caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell*, **91**: 479-489.
32. Li, P.F., Dietz, R., and von Harsdorf, R. (1999). p53 regulates mitochondrial membrane potential through reactive oxygen. *EMBO J.*, **18**: 6027-6036.
33. Liu, V.W., Zhang, C., and Nagley, P. (1998). Mutations in mitochondrial DNA accumulate differentially in three different human tissues during ageing. *Nucleic Acids Res.*, **26**: 1268-1275.
34. Liu, V.W., Zhang, C., Pang, C.Y., Lee, H.C., Lu, C.Y., Wei, Y.H., and Nagley, P. (1998). Independent occurrence of somatic mutations in mitochondrial DNA of. *Hum. Mutat.*, **11**: 191-196.
35. Liu, X., Kim, C.N., Yang, J., Jemmerson, R., and Wang, X. (1996). Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c. *Cell*, **86**: 147-157.
36. Mecocci, P., MacGarvey, U., and Beal, M.F. (1994). Oxidative damage to mitochondrial DNA is increased in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, **36**: 747-751.
37. Melov, S., Hertz, G.Z., Stormo, G.D., and Johnson, T.E. (1994). Detection of deletions in the mitochondrial genome of *Caenorhabditis elegans*. *Nucleic Acids Res.*, **22**: 1075-1078.
38. Melov, S., *et al.* (1998). A novel neurological phenotype in mice lacking mitochondrial manganese. *Nat. Genet.*, **18**: 159-163.
39. Melov, S., Shoffner, J.M., Kaufman, A., and Wallace, D.C. (1995). Marked increase in the number and variety of mitochondrial DNA rearrangements in aging human skeletal muscle [published erratum appears in *Nucleic Acids Res* 1995 Dec 11;23(23):4938]. *Nucleic Acids Res.*, **23**: 4122-4126.

40. Michel, P.P., Lambeng, N., and Ruberg, M. (1999). Neuropharmacologic aspects of apoptosis: significance for neurodegenerative diseases. *Clin Neuropharmacol*, **22**: 137-150.
41. Migliaccio, E., *et al.* (1999). The p66shc adaptor protein controls oxidative stress response and life. *Nature*, **402**: 309-313.
42. Mignotte, B. and Vayssière, J.L. (1998). Mitochondria and apoptosis. *Eur. J. Biochem.*, **252**: 1-15.
43. Moriya, M. and Grollman, A.P. (1993). Mutations in the mutY gene of Escherichia coli enhance the frequency of. *Mol. Gen. Genet.*, **239**: 72-76.
44. Orr, W.C. and Sohal, R.S. (1994). Extension of life-span by overexpression of superoxide dismutase and. *Science*, **263**: 1128-1130.
45. Parker, W.D., Jr., Parks, J., Filley, C.M., and Kleinschmidt-DeMasters, B.K. (1994). Electron transport chain defects in Alzheimer's disease brain. *Neurology*, **44**: 1090-1096.
46. Parker, W.D.J. and Parks, J.K. (1995). Cytochrome c oxidase in Alzheimer's disease brain: purification and characterization. *Neurology*, **45**: 482-486.
47. Parkes, T.L., Elia, A.J., Dickinson, D., Hilliker, A.J., Phillips, J.P., and Boulianne, G.L. (1998). Extension of Drosophila lifespan by overexpression of human SOD1 in. *Nat. Genet.*, **19**: 171-174.
48. Quillet-Mary, A., Jaffrezou, J.P., Mansat, V., Bordier, C., Naval, J., and Laurent, G. (1997). Implication of mitochondrial hydrogen peroxide generation in ceramide- induced apoptosis. *J. Biol. Chem.*, **272**: 21388-21395.
49. Reaume, A.G., *et al.* (1996). Motor neurons in Cu/Zn superoxide dismutase-deficient mice develop. *Nat. Genet.*, **13**: 43-47.
50. Sastre, J., *et al.* (1996). Aging of the liver: age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes. *Hepatology*, **24**: 1199-1205.
51. Schapira, A.H. (1999). Mitochondrial involvement in Parkinson's disease, Huntington's disease, hereditary spastic paraplegia and Friedreich's ataxia. *Biochim. Biophys. Acta*, **1410**: 159-170.
52. Schapira, A.H., Cooper, J.M., Dexter, D., Clark, J.B., Jenner, P., and Marsden, C.D. (1990). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J. Neurochem.*, **54**: 823-827.
53. Schapira, A.H., Cooper, J.M., Dexter, D., Jenner, P., Clark, J.B., and Marsden, C.D. (1989). Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *Lancet*, **1**: 1269.
54. Schon, E.A., Bonilla, E., and DiMauro, S. (1997). Mitochondrial DNA mutations and pathogenesis. *J. Bioenerg. Biomembr.*, **29**: 131-149.
55. Schwarze, S.R., Lee, C.M., Chung, S.S., Roecker, E.B., Weindruch, R., and Aiken, J.M. (1995). High levels of mitochondrial DNA deletions in skeletal muscle of old rhesus monkeys. *Mech. Ageing Dev.*, **83**: 91-101.
56. Shigenaga, M.K., Hagen, T.M., and Ames, B.N. (1994). Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*, **91**: 10771-10778.
57. Sidoti-de Fraisse, C., Rincheval, V., Risler, Y., Mignotte, B., and Vayssière, J.L. (1998). TNF- α activates at least two apoptotic signaling cascades. *Oncogene*, **17**: 1639-1651.
58. Susin, S.A., *et al.* (1999). Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature*, **397**: 441-446.
59. Susin, S.A., *et al.* (1996). Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease. *J. Exp. Med.*, **184**: 1-11.
60. Swerdlow, R.H., *et al.* (1998). Mitochondria in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.*, **153**: 135-142.
61. Swerdlow, R.H., *et al.* (1998). Matrilinial inheritance of complex I dysfunction in a multigenerational Parkinson's disease family. *Ann. Neurol.*, **44**: 873-881.
62. t Hart, L.M., Jansen, J.J., Lemkes, H.H., de Knijff, P., and Maassen, J.A. (1996). Heteroplasmy levels of a mitochondrial gene mutation associated with. *Hum. Mutat.*, **7**: 193-197.
63. Tanaka, M., *et al.* (1998). Mitochondrial genotype associated with longevity. Cytoplasmic influence on the expression of nuclear genes affecting life. *Lancet*, **351**: 185-186.
64. Tanhauser, S.M. and Laipis, P.J. (1995). Multiple deletions are detectable in mitochondrial DNA of aging mice. *J. Biol. Chem.*, **270**: 24769-24775.

65. Tatton, W.G. and Olanow, C.W. (1999). Apoptosis in neurodegenerative diseases: the role of mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta*, **1410**: 195-213.
66. Vanfleteren, J.R. and De Vreese, A. (1996). Rate of aerobic metabolism and superoxide production rate potential in. *J. Exp. Zool.*, **274**: 93-100.
67. Wooten, G.F., Currie, L.J., Bennett, J.P., Harrison, M.B., Trugman, J.M., and Parker, W.D.J. (1997). Maternal inheritance in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, **41**: 265-268.
68. Yang, J., *et al.* (1997). Prevention of apoptosis by Bcl-2: release of cytochrome c from mitochondria blocked. *Science*, **275**: 1129-1132.
69. Zhang, C., Liu, V.W., Addessi, C.L., Sheffield, D.A., Linnane, A.W., and Nagley, P. (1998). Differential occurrence of mutations in mitochondrial DNA of human. *Hum. Mutat.*, **11**: 360-371.