

UE2 – Biologie Cellulaire : Vieillesse

Espérance de vie : **77,5 ans** (hommes) et **84,4 ans** (femmes)

16,2 % des personnes en France ont plus de **65ans**

Définitions du vieillissement :

- **Scientifique** = processus graduel et irréversible de modifications des structures et des fonctions de l'organisme résultant du passage du temps
- **Pratique** = réduction des fonctions physiologiques, augmentation de la susceptibilité de l'apparition des maladies, diminution de la résistance au stress

Horloge biologique cellulaire

Limite de Hayflick (1959) : **50** divisions de fibroblaste => sénescence répllicative

Nombre de divisions **limite** sauf pour **cellules immortelles** :

- Lignées cellulaires immortalisées
- Cellules souches **embryonnaires**

Les cellules **gardent en « mémoire »** l'histoire de leurs divisions

- La longueur des télomères décide du **nombre de divisions** et de la **durée de vie** de nos cellules
- La réduction télomérique est une **caractéristique** du vieillissement cellulaire et de la sénescence

Télomères : **5-15 kb**, répétitions **TTAGGG**, raccourcissement de **50-200pb/mitose**

La perte des télomères a un **rôle protecteur** quand **P53** est présent

En cherchant les gènes régulateurs de **l'entrée en dormance**, on a trouvé les premiers gènes impliqués dans la **longévité**

Voie de signalisation de l'insuline

Daf-2

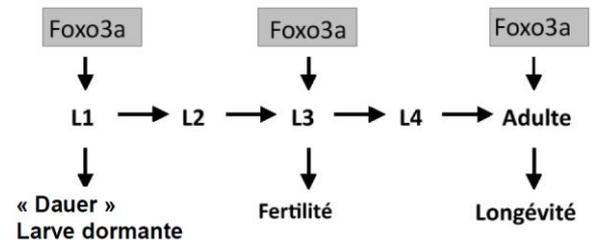
Mutation de ce gène chez *Elegans* => vie **2x + longue**

Code pour **récepteur à insuline**

Fait partie d'une voie de signalisation qui comprend en aval le gène

daf-16/foxo-3

Daf-16/Foxo Cf schéma



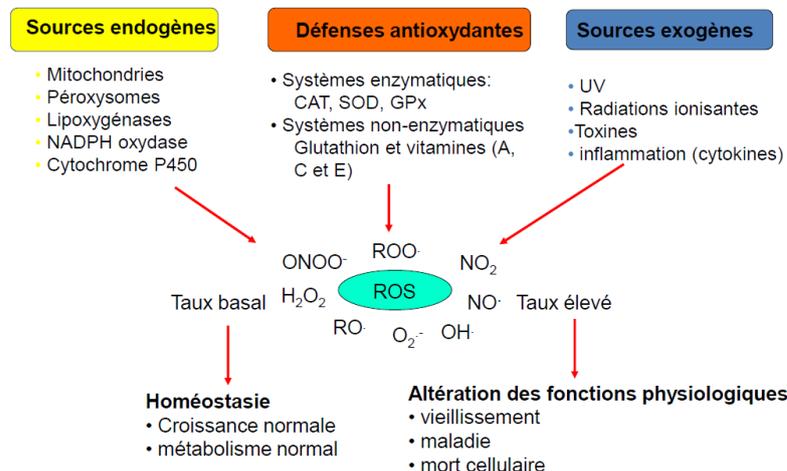
Gènes changeant la durée de vie

Gènes	Fonctions
Klotho (-/-)	- Réduit la durée de vie et accélère le vieillissement - Inhibe l'insuline et la voie de signalisation de l'insuline
Thioredoxin sur-expression	- Gène anti-oxydant - Allonge la durée de vie de 22-35%
Peroxioredoxin (-/-)	- Enzyme d'élimination des radicaux libres - Diminue la durée de vie - Induit des amines et des cancers
Mutation touchant la réparation de ADN	- Réduit la durée de vie

Restriction calorique : **sirtuines** agissent sur **longévité** en régulant **accessibilité** aux promoteurs de ADN (localisées sur les **télomères**)

Origine et réponses cellulaires aux ROS

reactive oxygen species



Principales cibles des ROS

Oxydation de ADN :

- Mutations : guanine peut réagir avec 1 radical hydroxyl : 8 hydroxyguanine
- Coupures simple brin et double brin
- Délétions (ADN mitochondrial)

Oxydation des lipides :

- Oxydation des phospholipides des membranes
- Formation de peroxydes lipidiques : 4-hydroxynonanal, malonaldéhyde

Oxydation des protéines : modif oxydatives multiples

Maladies

Progéria et syndrome de Werner