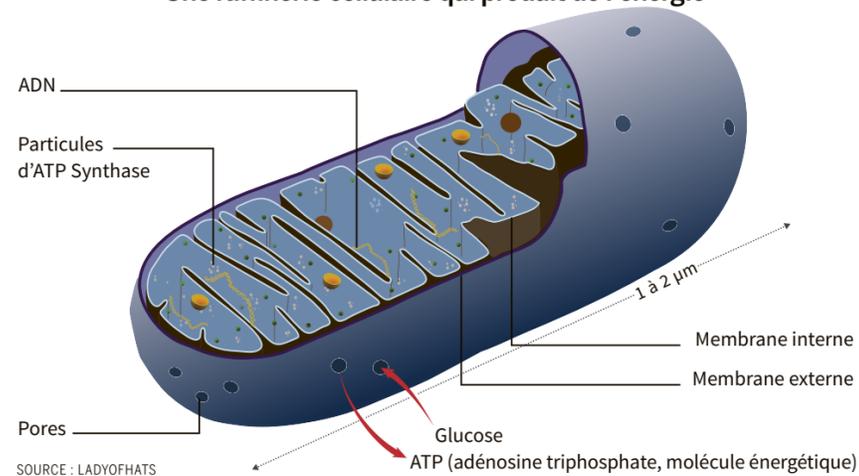


Colorées au microscope électronique à transmission (MET) des mitochondries (en bleu) dans un adipocyte (cellule grasseuse). CNRI/SPL/COSMOS

Une raffinerie cellulaire qui produit de l'énergie



sée à des souris dotées d'un même ADN nucléaire, mais de mitochondries d'une autre origine. Jeunes, ces souris semblaient en bonne santé. Mais, à mesure qu'elles prenaient de l'âge, elles présentaient des altérations de leurs fonctions mitochondriales, des voies de signalisation de l'insuline et des marqueurs du vieillissement. Leur santé était affectée, leur longévité diminuée. « On ignore les effets à long terme d'un mélange d'ADN nucléaire et d'ADN mitochondrial d'origines différentes », met en garde l'auteur, José Antonio Enriquez, du Centre espagnol d'études cardio-vasculaires à Madrid.

« On a longtemps cru que le noyau cellulaire était seul maître à bord, indique Annie Sainsard-Chanet, professeure de génétique à l'université Paris-Sud. Mais la mitochondrie a son mot à dire : elle envoie des signaux au noyau pour qu'il ajuste la programmation de cet organe, par exemple, en réponse à un environnement délétère. » Julie Steffann, de l'Inserm à Necker, renchérit : « Pour qu'une mitochondrie soit active, il faut une coopération entre deux génomes, celui du noyau et celui de la mitochondrie. Comment la mitochondrie signale-t-elle au noyau qu'il doit fabriquer beaucoup ou peu de protéines mitochondriales ? Cela

reste, en grande part, un mystère ! » Le génome du noyau a co-évolué avec ses propres mitochondries depuis des lustres, souligne-t-elle. L'introduction de mitochondries exogènes risque de perturber leur dialogue bien rodé.

Un mot, pour finir, sur une perspective évolutive. Le génome mitochondrial mute dix fois plus que le génome du noyau. D'où l'hypothèse développée dans *Cell*, en septembre 2015, par Douglas Wallace, qui dirige le Centre de médecine mitochondriale à l'Hôpital pour enfants de Philadelphie (Pennsylvanie). Selon lui, les mutations de l'ADN mitochondrial permettraient une adaptation rapide et souple des individus à des changements de leur environnement. Cela, sans mettre en péril les espèces : seules les mutations mitochondriales bénéfiques seraient retenues, les ovules portant des mutations délétères étant éliminés avant la fécondation. « Dans des pays chauds, par exemple, les populations s'adaptent grâce à leur génome mitochondrial : elles feraient plus d'ATP et moins de chaleur. Ce serait l'inverse dans les pays froids », explique Anne Lombès, de l'Inserm à l'Institut Cochin, à Paris. La thèse est séduisante, mais difficile à vérifier. ■

FLORENCE ROSIER

Lexique

ATP C'est la molécule qui fournit l'énergie à nos cellules. L'équivalent de notre propre poids corporel en ATP est produit chaque jour par les mitochondries de l'ensemble de nos cellules. Cet ATP est fabriqué grâce à la « chaîne respiratoire » : avec l'oxygène que nous respirons, les mitochondries oxydent les composés issus de la dégradation des aliments, tout en fabriquant le précieux carburant cellulaire.

Mitochondries Elles sont issues d'une bactérie aérobie jadis autonome, qui fut avalée il y a 2 ou 2,5 milliards d'années par une archée. Ou bien cette bactérie aurait infecté cette archée. Celle-ci se transformera en une cellule à noyau, ou « cellule eucaryote ». Chacune de nos cellules (sauf nos globules rouges) en abrite de quelques dizaines à quelques milliers. Elles sont transmises à un enfant par sa mère.

Gènes Plus de 1500 d'entre eux, situés dans le noyau (hérité du père comme de la mère), sont nécessaires au bon fonctionnement de la mitochondrie ; 37 seulement sont portés par le génome mitochondrial, de forme circulaire.

Code génétique Dans les mitochondries, il diffère légèrement du code génétique dans le noyau.

Maladies mitochondriales Plus de 150 gènes en cause sont connus.

DOPER LA LONGÉVITÉ PAR UN STRESS ÉPHÉMÈRE

Bien au-delà de leur mission de « centrales à énergie » des cellules, les mitochondries jouent un rôle crucial dans leur vieillissement. En cas de déficit marqué, elles précipitent les ravages du temps. Les animaux âgés, on le sait, présentent des dysfonctions mitochondriales. Mais est-ce une cause ou une conséquence des effets de l'âge ?

Dans certains cas, c'est bien une cause. Examinons ces souris qui souffrent d'altérations prononcées de leurs protéines mitochondriales : elles subissent un vieillissement accéléré.

Dans un travail publié en 2004 dans *Nature*, Nils-Göran Larsson (Institut Karolinska, Suède) avait créé des souris transgéniques : il avait altéré un gène qui assure la fabrication des protéines dans les mitochondries. Résultats : ces protéines étaient mal repliées. « A lui seul, ce stress protéique durable, dans les mitochondries, provoque une sénescence précoce », commente Hugo Aguilaniu, du CNRS à l'École normale supérieure (ENS) de Lyon. Perte de poids, ostéoporose, anémie, fertilité réduite, épaissement du cœur... en ont été les principales manifestations, chez ces malheureux rongeurs.

Bénéfice tardif

Mais voici un apparent paradoxe : alors qu'une maladie mitochondriale a des effets souvent dévastateurs, un stress mitochondrial modéré, administré durant une courte période transitoire, peut doper la longévité ! Dès 2002, l'équipe de Cynthia Kenyon, de l'université de San Francisco (Californie), montrait que la durée de vie d'un petit ver, *C. elegans*, peut être quasiment doublée par un stress mitochondrial léger, appliqué durant une fenêtre critique de son développement.

En quoi consistait ce stress ? En une désactivation transitoire de gènes mitochondriaux : elle entraîne, là encore, un défaut de repliement des protéines mitochondriales. Mais, ici, ce stress transitoire enclenche une réponse de la mitochondrie, dite UPR, en vue de réparer les dégâts. « Même quand le stress disparaît, les gènes favorables à la longévité continuent d'être activés. Chez le ver, la durée de vie est ainsi accrue de 30 % à 40 % ; chez la souris, de l'ordre de 15 % », précise Johan Auwerx, de l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL, Suisse).

En mai, deux études publiées dans *Cell* ont précisé comment ce stress éphémère et précoce induit un bénéfice tardif sur la longévité, chez le ver comme chez la souris. « Lorsqu'un animal subit un stress modéré précoce, c'est comme si ce stress disait à son corps : "Attention, les choses sont un peu déséquilibrées ici, essayons de les réparer" », explique Andrew Dillin, de l'université de Californie, à Berkeley, coauteur de ces deux études. Un interrupteur épigénétique est alors enclenché, ce qui maintient le processus de réparation toute la vie de l'animal.

L'épigénétique, ou comment modifier durablement l'activité des gènes sans toucher à la séquence d'ADN, mais « juste » en collant ou en décollant des « étiquettes chimiques » sur l'ADN ou les protéines associées. C'est un

processus en deux étapes. Chez le ver, un premier jeu d'enzymes affecte le repliement de l'ADN du noyau : cette reconfiguration expose environ 1500 gènes qui assurent le fonctionnement de la mitochondrie. Ensuite, ces gènes sont marqués chimiquement par un second jeu d'enzymes : et les voilà activés durant toute la vie de l'animal.

Précision importante : ce « switch » épigénétique n'a lieu que dans le cerveau du ver, « dans les neurones qui détectent le statut nutritionnel de l'animal. Ces neurones à leur tour envoient des signaux en périphérie pour modifier le métabolisme », explique Andrew Dillin. Indice concordant : chez la souris, on observe aussi une suractivation des mêmes gènes dans le cerveau des animaux qui vivent longtemps, mais pas dans leurs autres tissus, ni dans le cerveau de ceux qui meurent plus tôt.

« C'est la corrélation génétique la plus forte jamais trouvée avec la durée de vie de ce rongeur », souligne Andrew Dillin. Chez l'homme, pourrait-on aussi déclencher ce switch épigénétique à l'aide de certaines molécules, par exemple ? Une perspective fascinante pour les uns ; pour les autres, un fantasme de démiurge...

Une autre voie de rajeunissement a récemment donné des résultats « spectaculaires », selon Hugo Aguilaniu, qui n'a pas participé à leur découverte. Jugez-en : une équipe de l'EPFL est parvenue à rajeunir le muscle de souris âgées par une « simple » intervention nutritionnelle. Ces rongeurs ont reçu une nourriture enrichie en une molécule proche de la vitamine B3, le nicotinamide riboside (NR). Et leurs cellules-souches en ont été revigorées.

« Essai clinique chez l'homme » « Les tissus vieillissent en partie parce qu'ils perdent leurs cellules souches. Chez des sujets jeunes, ces cellules assurent la régénération ou la réparation des tissus », explique Johan Auwerx, dernier auteur de ce travail, publié en avril dans *Science*. Mais pourquoi les cellules souches disparaissent-elles avec l'âge ? Parce que leurs mitochondries souffrent d'un déficit en leur carburant essentiel : le NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide), montre cette étude. Le NR compense en partie ce déficit : il est un précurseur de ce carburant.

Chez des souris âgées, l'administration de NR retarde la sénescence des muscles, des cellules nerveuses et de la peau... et elle augmente la longévité. « L'effet est général », se réjouit Johan Auwerx. « C'est une grande surprise, renchérit Hugo Aguilaniu. Cette équipe est parvenue à réactiver des cellules souches de façon harmonieuse, sans former de cancers, avec une seule molécule proche d'une vitamine. C'est très encourageant. »

La découverte débouchera-t-elle sur une application médicale ? Le NR prévient aussi la sénescence musculaire de souris atteintes de dystrophie musculaire. « Un essai clinique devrait être bientôt lancé dans cette maladie chez l'homme », indique Johan Auwerx. ■

FL. R.