

Le vieillissement moléculaire et cellulaire et ses futurs enjeux

Bertrand Friguet

Abstract

Aging at the cellular and molecular levels and future perspectives

The damage induced to cellular components by reactive oxygen species is believed to be a main contributor to the aging process. Cellular aging is characterized by a build up of oxidized proteins that can be due to increased protein damage, decreased oxidized protein elimination (i.e. degradation or repair), or the combination of both mechanisms. The proteasome is the major intracellular proteolytic system involved in both degradation of oxidatively modified proteins and general turnover of cytosolic proteins. Evidence has been provided that proteasome function is declining with age. Other protein maintenance systems, such as the repair enzyme peptide methionine sulfoxide reductases or the Lon mitochondrial protease, seem to be also affected with age, and may therefore contribute to the age-associated impairment of protein quality control.

Mots-clés Key-words

**Viellissement, dommages oxydatifs, protéines, maintenance, protéasome.
Aging, oxidative damage, proteins, maintenance, proteasome.**

Le déclin progressif et irréversible des différentes fonctions de l'organisme durant la dernière partie de sa vie, communément défini comme le processus du vieillissement, est un phénomène complexe qui implique des aspects génétiques mais qui est surtout lié à une forte influence de l'environnement. Ainsi, au cours du vieillissement cellulaire, on assiste à une accumulation de composants cellulaires endommagés (acides nucléiques, lipides, protéines) dont l'élimination et/ou la réparation semble ne plus être aussi efficace que celle assurée par la cellule jeune. La formation de composants cellulaires endommagés s'effectue principalement par des réactions impliquant les espèces réactives de l'oxygène telles que l'anion superoxyde, $O_2^{\bullet-}$, le peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 , ou le radical hydroxyle, OH^{\bullet} . D'autres réactions impliquant la fixation sur les macromolécules de glucides ou d'aldéhydes issus de la peroxydation lipidique contribuent également à la formation de composants cellulaires endommagés.

L'idée que les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène constituent un facteur important dans le processus du vieillissement a été proposée dès 1956 par D. Harman dans sa « Free radical theory of aging » [1]. Par conséquent, le vieillissement cellulaire apparaît comme fortement dépendant de la production des espèces réactives de l'oxygène, des défenses antioxydantes, mais également des systèmes de maintenance cellulaire qui sont responsables de l'élimination ou de la réparation des composants cellulaires endommagés [2-3]. Cette théorie déjà ancienne a reçu le support récent d'études génétiques qui ont montré pour des organismes modèles comme *Drosophila melanogaster* qu'un allongement de la vie pouvait résulter de la surexpression dans des animaux transgéniques d'enzymes antioxydantes telles que la catalase et la superoxyde dismutase (tableau I). Il a été observé que l'allongement de la vie noté chez certains mutants de *Caenorhabditis elegans* était associé à une résistance accrue aux espèces réactives de l'oxygène et à une activité élevée des enzymes antioxydantes [4]. Les

systèmes de maintenance cellulaire ont également été proposés plus récemment comme jouant un rôle majeur dans le vieillissement par T. Kirkwood dans sa « Disposable soma theory of aging » [5]. De manière intéressante, il a été montré que la restriction calorique, qui constitue l'une des seules interventions permettant de ralentir le vieillissement chez les mammifères, agissait en modulant l'accumulation des composants cellulaires endommagés, notamment en stimulant le renouvellement des protéines [6].

Dommages oxydatifs et modifications des macromolécules avec l'âge

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont formées à l'intérieur même de la cellule, principalement par la chaîne de transport d'électron mitochondriale pendant la respiration aérobie, et résultent en la production du radical instable superoxyde ($O_2^{\bullet-}$). Le superoxyde est transformé en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) par la superoxyde dismutase qui, en présence de traces de métaux (Cu^+ ou Fe^{2+}), est lui même converti par la réaction de Fenton en radical hydroxyle (OH^{\bullet}), espèce réactive de l'oxygène la plus délétère (figure 1). Les peroxysomes (organelles intervenant dans le métabolisme oxydatif des molécules organiques) contribuent également à la formation endogène d'ERO. Les stress

Glossaire

Animaux transgéniques

Animaux à qui on a transféré un ou plusieurs gènes supplémentaires.

Cellules post-mitotiques

Cellules n'ayant plus la capacité de se diviser.

Homéostasie

Stabilisation des différentes constantes physiologiques.

Protéasome

Complexe protéolytique multicatalytique intracellulaire.

Thioredoxine

Petite protéine impliquée dans l'équilibre redox intracellulaire.

Tableau I - Relations entre résistance au stress oxydant et longévité.

L'augmentation de l'expression des différents gènes dans les organismes modèles a été obtenue par transfection. SOD : superoxyde dismutase ; msrA : peptide méthionine sulfoxyde réductase A.

Systèmes	Effet sur la durée de vie	Effet sur le stress oxydant	Références
Manipulation génétique			
Mouche (<i>Drosophila melanogaster</i>)			
Augmentation de la catalase	pas d'effet	réduction de la sensibilité	Orr et Sohal (1992) Griswold <i>et al.</i> (1993) Sun et Tower (1999)
Augmentation de la SOD 1	pas d'effet augmentation dans certaines souches	pas d'effet réduction de la sensibilité dans ces mêmes souches	Seto <i>et al.</i> (1990) Reveillaud <i>et al.</i> (1991) Orr et Sohal (1993)
Augmentation de la catalase et de la SOD 1	augmentation	réduction de la sensibilité	Staveley <i>et al.</i> (1990) Parkes <i>et al.</i> (1998) Sun et Tower (1999)
Augmentation de la SOD 2	pas d'effet augmentation	pas d'effet non déterminé	Orr et Sohal (1994) Mockett <i>et al.</i> (1999a) Sun <i>et al.</i> (2002)
Augmentation de la glutathion Réductase	augmentation de la durée de vie sous hypoxie	réduction de l'oxydation des protéines sous hypoxie	Mockett <i>et al.</i> (1999b)
Augmentation de la msrA	augmentation	augmentation de la résistance	Ruan <i>et al.</i> (2002)
Souris (<i>Mus musculus</i>)			
Augmentation de la SOD 1	non déterminé	augmentation de la sensibilité	Epstein <i>et al.</i> (1987) Cardozo-Pelaez <i>et al.</i> (1998)

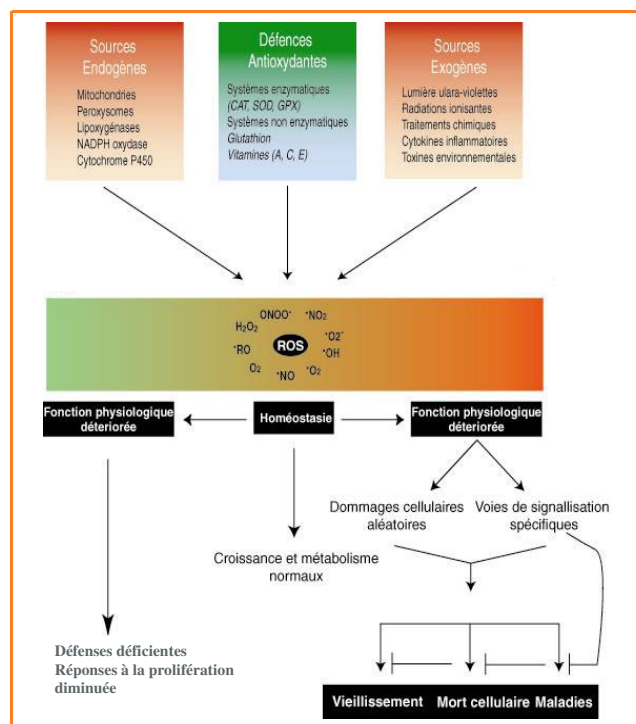


Figure 1 - Implication du stress oxydant dans le vieillissement.

Le système de défense vis-à-vis des espèces réactives de l'oxygène (ERO) est assuré par des systèmes enzymatiques comme la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion peroxydase (GPx). L'abaissement de la quantité de ERO en dessous du niveau physiologique nécessaire à la cellule peut perturber les réponses face aux agressions extérieures ou le maintien de la prolifération cellulaire. Une augmentation des ERO peut entraîner la mort cellulaire, une accélération du vieillissement ou des pathologies liées à l'âge. (d'après [4]).

externes de nature physique (comme les rayonnements ultraviolets) ou chimique (toxines ou xénobiotiques) peuvent aussi participer à la production intracellulaire d'ERO.

Pour piéger ces ERO, la cellule dispose d'un arsenal de défenses antioxydantes, à la fois enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, peroxyredoxines, etc.), et non enzymatiques (vitamine C, vitamine E, flavonoïdes, caroténoïdes, etc.). Cependant, lorsque leur production devient trop importante pour pouvoir être totalement piégée par les défenses antioxydantes, ces espèces réactives de l'oxygène vont endommager les macromolécules biologiques (lipides, protéines et acides nucléiques), entraînant des modifications irréversibles.

A l'inverse de l'acide desoxyribonucléique (ADN des chromosomes et ADN mitochondrial) pour lequel la cellule dispose de systèmes de réparation sophistiqués, il n'y a quasiment pas de système de réparation des protéines puisque que seule l'oxydation des cystéines en pont disulfure ou disulfure mixte et celle de la méthionine en méthionine sulfoxyde peuvent être réversées par des systèmes enzymatiques spécifiques, respectivement les systèmes thioredoxine/thioredoxine réductase et peptide méthionine sulfoxyde réductases. Dans les protéines, tous les acides aminés sont des cibles potentielles de l'attaque par les espèces réactives de l'oxygène, particulièrement par le radical hydroxyle. De plus, l'oxydation de la chaîne polypeptidique peut conduire à des cassures ou encore à des réticulations inter- ou intramoléculaires. Les résidus cystéine, méthionine, tyrosine, phénylalanine, tryptophane et histidine sont les plus sensibles et les résidus proline, arginine et lysine sont tout particulièrement susceptibles à l'oxydation catalysée par les métaux et sont convertis en dérivés carbonyles (tableau II).

D'autres réactions, mettant en jeu des oxydations et impliquant la fixation sur les protéines de glucides (réactions de glycation et de glycoxydation) ou d'aldéhydes issus de la peroxydation lipidique, résultent aussi en la formation d'adduits (dont certains présentent également des groupements carbonyles) sur les résidus lysine, arginine, histidine ou cystéine des protéines. Les protéines ainsi modifiées sont généralement affectées dans leur fonction,

Tableau II - Acides aminés les plus sensibles à l'oxydation.

La formation d'oxo-acides et d'aldéhydes comme produits d'oxydation de certains acides aminés conduit à l'apparition de groupements carbonyles sur les protéines oxydées.

Acide aminé	Produits d'oxydation
Cystéine	Pont disulfure, acide sulfénique, acide sulfonique, acide sulfonique
Méthionine	Méthionine sulfoxyde, méthionine sulfone
Tryptophane	Hydroxytryptophane, kynurénine, hydroxy- et formyl-kynurénine
Phénylalanine	Hydroxyphénylalanine, dihydroxyphénylalanine
Tyrosine	Dihydroxyphénylalanine, ponts tyrosine-tyrosine, nitrotyrosine
Histidine	Oxohistidine, asparagine, acide aspartique
Arginine	Semialdéhyde glutamique
Lysine	Semialdéhyde α -aminoadipique
Proline	Semialdéhyde glutamique, hydroxyproline, pyrrolidone
Thréonine	Acide 2-amino 3-cetobutyrique
Acide glutamique	Acide oxalique, acide pyruvique

voire complètement inactivées. Les dommages oxydatifs aux protéines ont été associés à la dégénérescence cellulaire qui apparaît au cours du vieillissement, mais également à de nombreuses maladies liées à l'âge telles que la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, la cataracte, la sclérose amyotrophique latérale ou l'arthrite rhumatoïde.

Enfin, il convient de noter que l'ADN chromosomique ou mitochondrial accumule des mutations ou délétions avec l'âge [7], dont une des causes principales est son exposition à des agents chimiques et physiques parmi lesquels figurent en première ligne les espèces réactives de l'oxygène. Dans la mesure où ces dommages affectent la fidélité de la transcription et de la traduction, ils peuvent contribuer à l'accumulation des protéines oxydées, les protéines aberrantes ainsi formées étant particulièrement susceptibles aux modifications par oxydation [8].

L'une des questions importantes à résoudre consiste à savoir si toutes les protéines cellulaires sont sensibles aux modifications oxydatives ou bien s'il existe des protéines qui seraient des cibles préférentielles des dommages. Des études récentes effectuées chez *Drosophila melanogaster* ont effectivement montré que deux protéines mitochondriales, l'aconitase et l'adénine nucléotide translocase, étaient des cibles privilégiées des dommages oxydatifs [9]. La perturbation de l'homéostasie redox observée dans le vieillissement pourrait aussi affecter spécifiquement certaines voies de signalisation, des facteurs impliqués dans la transcription et la traduction, ou encore des enzymes clés du métabolisme pour lesquels il a été montré qu'il existe une régulation de leur activité via l'état d'oxydation de résidus cystéines critiques.

Élimination des protéines endommagées par oxydation

A l'exception notable de l'oxydation des cystéines et des méthionines pour lesquelles des systèmes spécifiques de réversion de l'oxydation ont été mis en évidence, l'oxydation des autres acides aminés apparaît comme un phénomène irréversible [10]. D'autre part, les systèmes de réparation des cystéines et des méthionines peuvent réguler l'activité

d'enzymes ou de protéines si celle-ci est modulée par l'état d'oxydation de ces résidus.

Dans toutes les autres situations où la modification d'acides aminés de la chaîne polypeptidique est considérée comme irréversible, le problème se pose quant à l'élimination de la protéine oxydée par voie de dégradation. Au niveau cellulaire, aussi bien dans le noyau que dans le cytoplasme, la dégradation des protéines oxydées est assurée principalement par le protéasome, un complexe multicatalytique protéolytique de haut poids moléculaire [11]. Le protéasome abrite trois types d'activité protéolytique dans sa cavité catalytique : « trypsin-like », « chymotrypsin-like » et « peptidylglutamyl-peptide hydrolase ». La dégradation des protéines oxydées s'effectue par le protéasome 20S selon un mécanisme indépendant de l'ubiquitine et de l'ATP [12]. Le protéasome, ubiquitaire chez les eucaryotes et les archaebactéries, participe également au renouvellement basal des protéines intracellulaires, processus complexe jouant un rôle majeur dans l'homéostasie et la survie cellulaire. Il assure aussi la dégradation ciblée des protéines marquées par l'ubiquitine par l'intermédiaire de son activateur PA 700 (ou complexe 19S qui, associé au protéasome 20S, forme le protéasome 26S) qui fixe sélectivement les chaînes de poly-ubiquitine couplées aux protéines. A ce titre, le protéasome participe à nombre de fonctions essentielles de la cellule telles que le cycle cellulaire, l'apoptose, la différenciation cellulaire, la présentation des antigènes, la réparation de l'ADN, la dégradation de différents enzymes clés du métabolisme, ainsi que la protéolyse spécifique de certaines protéines régulatrices suite à leur oxydation. Il a été montré que les protéines modifiées par le produit de peroxydation lipidique, 4-hydroxy-2-nonenal, lors d'un stress oxydant induit par nitriloacétate ferrique dans le rein de rat [13], ainsi que les protéines portant des adduits carboxyméthyl-lysine issues du traitement de fibroblastes de derme humain par le glyoxal, étaient ubiquitinylées [14].

En général, les protéines oxydées sont plus thermolabiles et deviennent plus susceptibles à la dégradation par le protéasome. Cependant, les protéines très endommagées par oxydation peuvent devenir résistantes à la dégradation, ce qui pourrait expliquer leur accumulation. Ainsi, il a été montré que les protéines modifiées par le produit de peroxydation lipidique, 4-hydroxy-2-nonenal, du fait de la formation de réticulations intramoléculaires, devenaient non seulement résistantes à la dégradation par le protéasome mais qu'elles pouvaient également agir comme inhibiteurs du protéasome pour la dégradation d'autres protéines oxydées [15]. Plus récemment, il a été montré que le protéasome était inhibé en présence de lipofuscine, un pigment de composition mal définie constitué par des lipides et des protéines réticulées, qui s'accumule dans les cellules post-mitotiques avec l'âge [16]. Le protéasome est lui-même sensible à l'attaque par les ERO et certains produits dérivés de la peroxydation des lipides, comme le 4-hydroxy-2-nonenal. Ainsi, l'oxydation catalysée par les métaux du protéasome 20S sous sa forme active induit l'inactivation des activités « trypsin-like » et « peptidylglutamyl-peptide hydrolase ». A l'inverse, le protéasome sous sa forme latente voit ses activités protéolytiques stimulées par oxydation. Cette différence de comportement est à rapprocher de la plus grande sensibilité à l'oxydation du protéasome 26S par rapport au protéasome 20S. Les activités « chymotrypsin-like » et « trypsin-like » du protéasome sont sélectivement inactivées par l'oxyde nitrique et le 4-hydroxy-2-nonenal respectivement. Cette inactivation directe du protéasome

par le 4-hydroxy-2-nonanal pourrait expliquer sa baisse d'activité observée chez le rat lors d'un stress oxydant induit par injection de nitriloacétate ferrique dans le rein et suite à l'ischémie reperfusion cardiaque [13, 17].

Protéasome et vieillissement

Le ralentissement du renouvellement des protéines avec l'âge et l'accumulation des protéines endommagées par oxydation ou autres voies apparentées suggèrent une baisse d'efficacité de la dégradation des protéines par le protéasome (figure 2). Ainsi, il a été montré par notre équipe et plusieurs autres laboratoires que l'activité du protéasome diminuait au cours du vieillissement dans différents types cellulaires ou tissulaires [10]. Cette baisse d'activité du protéasome permet d'expliquer, au moins en partie, l'accumulation de protéines anormales dans la cellule. Nous avons montré que cette baisse d'activité du protéasome était associée à une diminution de son expression pour les fibroblastes et kératinocytes humains ainsi que pour des cardiomyocytes de rat. L'étude à grande échelle des variations de l'expression des gènes lors du vieillissement dans des cellules mitotiques (fibroblastes de derme humain) et post-mitotiques (muscle squelettique de souris) a révélé qu'une soixantaine de gènes (c'est-à-dire moins de 1 % des 6 347 gènes analysés) voyaient leur expression modifiée [7, 18]. Dans les deux situations, la transcription de plusieurs sous-unités du protéasome 20S ou 26S se trouvait affectée. De manière intéressante, l'analyse des effets de la restriction calorique sur l'expression des gènes dans le muscle squelettique a conduit les auteurs à proposer que l'effet anti-vieillesse de la restriction calorique s'effectuait en stimulant le renouvellement des protéines et en diminuant les dommages aux protéines.

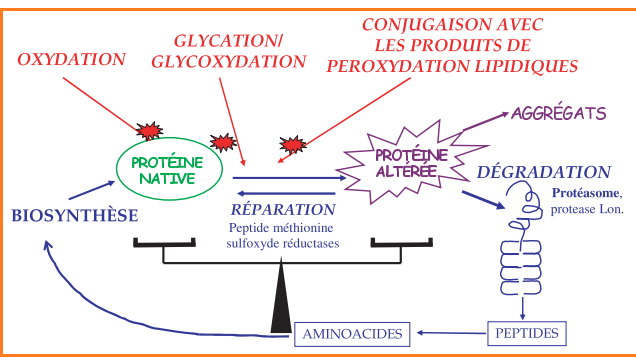


Figure 2 - Systèmes de maintenance des protéines au cours du vieillissement et du stress oxydant.

Suite à leur biosynthèse, les protéines cellulaires acquièrent leur forme native et biologiquement active mais sont soumises à diverses agressions, notamment celles induites par le stress oxydant qui conduisent à la formation de protéines altérées. Selon la nature de l'altération, la protéine peut être soit réparée, soit dégradée. Seules les oxydations des cystéines et des méthionines sont considérées comme réparables. Dans les cellules jeunes, le contrôle de qualité des protéines est très strict et le taux de protéines endommagées est maintenu à un niveau très bas. Avec l'âge, on assiste à une accumulation de protéines endommagées, ce qui pose le problème d'un relâchement du contrôle de qualité des protéines et tout particulièrement celui de la baisse d'efficacité des systèmes de maintenance tels que le protéasome et les peptide méthionine sulfoxyde réductases.

La nature des événements conduisant à une diminution de l'activité du protéasome au cours du vieillissement nécessite encore d'être caractérisée plus précisément (figure 3). Cependant, parallèlement à une diminution de son expression, l'existence de modifications du protéasome a été observée à partir de protéasome purifié soit de cœur ou de

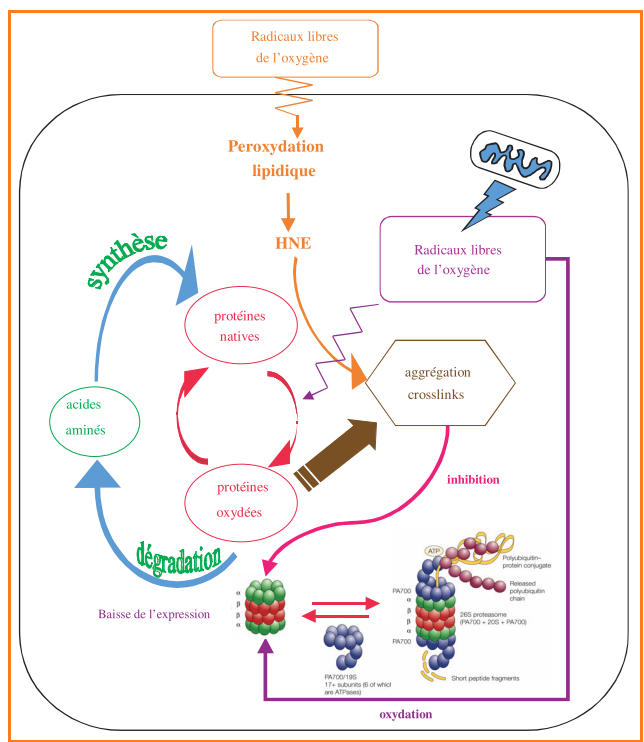


Figure 3 - Mécanismes impliqués dans la baisse d'activité du protéasome au cours du vieillissement.

La nature des événements conduisant à une diminution de l'activité du protéasome au cours du vieillissement nécessite encore d'être caractérisée plus précisément. Cependant, selon le type cellulaire ou tissulaire, la diminution de l'activité du protéasome avec l'âge pourrait provenir de l'action combinée de : 1) la diminution de son expression ; 2) l'existence de modifications structurales des sous-unités du protéasome et 3) la présence dans les cellules sénescents de protéines endommagées inhibitrices du protéasome.

foie de rat, soit encore de cellules épidermiques ou de lymphocytes humains. L'analyse par électrophorèse bidimensionnelle de la composition en sous-unités couplée à une immunodétection par des anticorps spécifiques de certaines modifications oxydatives a montré que les sous-unités du protéasome issues de lymphocytes étaient graduellement modifiées avec l'âge [19]. L'activité du protéasome pourrait être également diminuée du fait de la formation de protéines modifiées (réticulées suite à des réactions d'oxydation ou des réactions de couplage covalent avec des produits de peroxydation lipidique comme le 4-hydroxy-2-nonanal) qui agissent comme inhibiteurs endogènes. En effet, nous avons observé que certaines activités protéolytiques du protéasome, qui étaient très diminuées dans les extraits cellulaires, étaient partiellement restaurées lors de la purification du protéasome à partir de cœur de rat âgé, suggérant une élimination d'agents inhibiteurs lors des étapes de purification [20]. De plus, le traitement d'une protéine modèle, la glucose-6-phosphate deshydrogénase, par le 4-hydroxy-2-nonanal conduit à la formation de réticulations intramoléculelaires qui rendent la protéine résistante à la protéolyse par le protéasome, cette protéine réticulée ayant un effet inhibiteur sur l'activité protéolytique du protéasome [15]. Plus récemment, une inhibition du protéasome dans des fibroblastes a été observée suite à l'introduction dans la cellule de lipofuscine artificielle (ou pigment céroïde) suggérant une implication directe de ces protéines réticulées dans l'altération fonctionnelle du protéasome [16]. Ainsi, selon le type cellulaire ou tissulaire, la diminution de l'activité du protéasome avec l'âge pourrait provenir de trois actions combinées : la

diminution de son expression, l'existence de modifications structurales des sous-unités du protéasome, et la présence dans les cellules sénescentes de protéines endommagées inhibitrices du protéasome.

Vieillessement et systèmes de maintenance

La baisse de l'activité du protéasome avec l'âge joue un rôle crucial dans l'accumulation de protéines oxydées anormales, qui peut se révéler toxique pour la cellule. D'autres systèmes de maintenance des protéines sont également susceptibles soit de réparer, soit de dégrader les protéines endommagées par oxydation [21]. Il s'agit du système peptide méthionine sulfoxide réductase, qui a la capacité de réverser l'oxydation de la méthionine au sein des protéines, et qui constitue de ce fait l'un des deux systèmes connus de réparation des protéines oxydées, le système thiorédoxine/thiorédoxine réductase permettant la réduction des ponts dissulfures entre deux cystéines à l'intérieur des chaînes polypeptidiques. Comme pour le protéasome, l'activité ainsi que l'expression de la peptide méthionine sulfoxide réductase sont également altérées au cours du vieillissement [22]. Comme indiqué plus haut, la mitochondrie représente un élément majeur dans la production intracellulaire des espèces réactives de l'oxygène par la chaîne respiratoire. L'augmentation de cette production au cours du vieillissement est généralement couplée à un déclin de l'activité mitochondriale. Les causes de ce dysfonctionnement ont été recherchées et des modifications de l'ADN mitochondrial, notamment une large délétion dont la fréquence augmente avec l'âge, ont été observées. Cependant, ce sont les altérations des protéines qui là encore constitueraient un facteur majeur dans le déclin de la fonction mitochondriale. Peu d'études s'étaient intéressées jusqu'alors à la dégradation et à la réparation des protéines mitochondriales. Il apparaît que la mitochondrie possède des systèmes de réparation analogues à ceux du cytoplasme (peptide méthionine sulfoxide réductase, par exemple) et que plusieurs systèmes protéolytiques sont impliqués dans le renouvellement des protéines mitochondriales. La protéase Lon pourrait jouer un rôle particulier car elle est impliquée dans la dégradation des protéines oxydées et son activité a été récemment décrite comme étant diminuée chez le rat âgé, à la fois dans le foie et le muscle squelettique [23-24]. Ainsi, puisque la maintenance des protéines via l'élimination des protéines oxydées par le protéasome est maintenant reconnue comme un phénomène important dans le processus du vieillissement, l'implication des autres systèmes de maintenance comme les systèmes de réparation et/ou dégradation mitochondriaux doit être recherchée.

D'autre part, l'essor de nouvelles techniques de chimie analytique de plus en plus performantes, notamment dans le domaine de la spectrométrie de masse, permettra d'identifier de nouvelles modifications (ou cicatrices moléculaires) des protéines associées au vieillissement, ainsi que de définir la contribution des différents types de modification dans l'accumulation des protéines altérées. Ces études, couplées à l'identification des protéines préférentiellement endommagées, contribueront à définir des stratégies destinées à ralentir l'apparition des effets délétères du vieillissement. Par ailleurs, l'influence de la perturbation avec l'âge de l'homéostasie redox sur les protéines sensibles ou régulées par le potentiel redox constitue également une voie d'investigation très prometteuse située en amont des dommages

oxydatifs aux protéines. Ces dernières études nécessitent également de déterminer à la fois les protéines cibles de ces régulations redox et de définir la nature chimique précise des modifications post-traductionnelles réversibles impliquées dans la régulation de la fonction de ces protéines.

Références

- [1] Harman D., Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry, *J. Gerontol.*, **1956**, *11*, p. 298.
- [2] Berlett B.S., Stadtman E.R., Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress, *J. Biol. Chem.*, **1997**, *272*, p. 2013.
- [3] Beckman K.B., Ames B.N., The free radical theory of aging matures, *Physiol. Rev.*, **1998**, *78*, p. 547.
- [4] Finkel T., Holbrook N.J., Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing, *Nature*, **2000**, *408*, p. 239.
- [5] Kirkwood T.B., Immortality of the germ-line versus disposability of the soma, *Basic. Life. Sci.*, **1987**, *42*, p. 209.
- [6] Lee C.K., Klopp R.G., Weindruch R., Prolla T.A., Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction, *Science*, **1999**, *285*, p. 1390.
- [7] Vijg J., Somatic mutations and aging: a re-evaluation, *Mut. Res.*, **2000**, *447*, p. 117.
- [8] Dukan S., Farewell A., Ballestros M., Taddei F., Radman M., Nystrom T., Protein oxidation in response to increased transcriptional or translational errors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2000**, *97*, p. 5746.
- [9] Yan L.J., Sohal R.S., Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1998**, *95*, p. 12896.
- [10] Friguet B., Bulteau A.L., Chondrogianni N., Conconi M., Petropoulos I., Protein degradation by the proteasome and its implication in aging, *Ann. Rev. N.Y. Acad. Sci.*, **2000**, *908*, p. 143.
- [11] Coux O., Tanaka K., Goldberg A.L., Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes, *Annu. Rev. Biochem.*, **1996**, *65*, p. 801.
- [12] Davies K.J., Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome, *Biochimie*, **2001**, *83*, p. 301.
- [13] Okada K., Wangpoengtrakul T., Osawa S., Tokoyuni K., Tanaka K., Uchida K., 4-hydroxy-2-nonenal-mediated impairment of intracellular proteolysis during oxidative stress: identification of proteasomes as target molecules, *J. Biol. Chem.*, **1999**, *274*, p. 23787.
- [14] Bulteau A.L., Verbeke P., Petropoulos I., Chaffotte A.F., Friguet B., Proteasome inhibition in glyoxal-treated fibroblasts and resistance of glycated glucose-6-phosphate dehydrogenase to 20S proteasome degradation in vitro, *J. Biol. Chem.*, **2001**, *276*, p. 45662.
- [15] Friguet B., Szveda L.I., Inhibition of the multi-catalytic proteinase (proteasome) by 4-hydroxy-2-nonenal cross-linked protein, *FEBS Lett.*, **1997**, *405*, p. 21.
- [16] Sitte N., Huber T., Grune T., Ladhoff A., Doecke W.D., Von Zglinicki T., Proteasome inhibition by lipofuscin/ceroid during post-mitotic aging of fibroblasts, *FASEB J.*, **2000**, *14*, p. 1490.
- [17] Bulteau A.L., Lundberg K.C., Humphries K.M., Sadek H.A., Szveda P.A., Friguet B., Szveda L.I., Oxidative modification and inactivation of the proteasome during coronary occlusion-reperfusion, *J. Biol. Chem.*, **2001**, *276*, p. 30057.
- [18] Ly D.H., Lockhart D.J., Lerner R.A., Schultz P.G., Mitotic misregulation and human aging, *Science*, **2000**, *287*, p. 2486.
- [19] Carrard G., Dieu M., Raes M., Toussaint O., Friguet B., Impact of ageing on proteasome structure and function in human lymphocytes, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **2003**, *35*, p. 728.
- [20] Bulteau A.L., Szveda L.I., Friguet B., Age-dependent declines in proteasome activity in the heart, *Arch. Biochem. Biophys.*, **2002**, *397*, p. 298.
- [21] Friguet B., Protein repair and degradation during aging, *The Scientific World Journal*, **2002**, *2*, p. 248.
- [22] Petropoulos I., Mary J., Perichon M., Friguet B., The peptide methionine sulphoxide reductase: cloning of the cDNA and down-regulation of gene expression and enzyme activity during ageing, *Biochem. J.*, **2001**, *355*, p. 819.
- [23] Bota D.A., van Remmen H., Davies K.J., Modulation of Lon protease activity and aconitase turnover during aging and oxidative stress, *FEBS Lett.*, **2002**, *532*, p. 103.
- [24] Bakala H., Delaval E., Hamelin M., Bismuth J., Borot-Laloi M., Corman B., Friguet B., Changes in rat liver mitochondria with aging: Lon protease-like activity and N ϵ -carboxymethyllysine accumulation in the matrix, *Eur. J. Biochem.*, **2003**, *270*, p. 2295.



Bertrand Friguet

est professeur de biochimie et responsable du Laboratoire de biologie et biochimie cellulaire du vieillissement à l'Université Paris 7-Denis Diderot*.

* Laboratoire de biologie et biochimie cellulaire du vieillissement (EA 3106/IFR 117), Université Paris 7-Denis Diderot, 2 place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05. Tél./Fax : 01 44 27 82 34. Courriel : bfriguet@paris7.jussieu.fr