

Dégradation et Réparation des protéines : Rôles dans la protection contre le stress oxydant et le vieillissement

Isabelle Petropoulos¹

¹Equipe Biologie Cellulaire du Vieillissement, UR4 Vieillissement, Stress et Inflammation, Université Pierre et Marie Curie
isabelle.petropoulos@snv.jussieu.fr

Il est maintenant bien établi que l'accumulation des protéines oxydées joue un rôle crucial dans le vieillissement et l'apparition de différentes maladies dégénératives liées au stress oxydant. L'oxydation provoque, la plupart du temps, des dégâts irréversibles sur les protéines et les dysfonctionnements dans la maintenance des protéines, i. e. dégradation et réparation, sont directement impliqués dans l'accumulation de protéines endommagées liée à l'âge.

Les objectifs de nos recherches visent à mieux comprendre la nature des dommages macromoléculaires impliqués dans le vieillissement et de leur impact sur l'homéostasie cellulaire ainsi que des moyens de les prévenir et de les éliminer.

Keywords: Stress oxydant, Oxydation des protéines, Dégradation, Réparation.

INTRODUCTION

Le vieillissement est un processus biologique complexe qui comporte une composante génétique mais qui est également très dépendant des facteurs environnementaux. Il est maintenant bien établi qu'une des causes majeures du vieillissement cellulaire est le déclin progressif des processus de défense et de réparation qui conduit à une perte de l'homéostasie, une fragilité physiologique, et éventuellement à la mort. Il a été montré que l'accumulation des protéines oxydées joue un rôle crucial dans le vieillissement et l'apparition de différentes maladies dégénératives et que les dysfonctionnements dans la maintenance des protéines, i. e. dégradation et réparation, sont directement impliqués dans l'accumulation liée à l'âge de protéines endommagées (Petropoulos et Friguat, 2006).

L'oxydation provoque, la plupart du temps, des dégâts irréversibles sur les protéines qui seront éliminées par les systèmes protéolytiques, comme le protéasome ou la protéase Lon mitochondriale (Figure 1). En revanche, très peu de systèmes impliqués dans la réparation des protéines modifiées par oxydation ont été décrits jusqu'à présent. L'existence d'un système enzymatique intracellulaire composé des peptide méthionine sulfoxyde reductases (MsrA et MsrB) qui peuvent réduire les méthionines oxydées dans les protéines, permet d'envisager la réversion de la protéine oxydée au niveau de ses méthionines vers sa forme native. Des études ont par ailleurs, montré que la MsrA a un rôle de protection contre le stress oxydant et dans la longévité d'organismes tels que la levure, la drosophile et la souris indiquant ainsi que la maintenance des protéines semble être un facteur important dans le vieillissement (Ugarte et al, 2010).

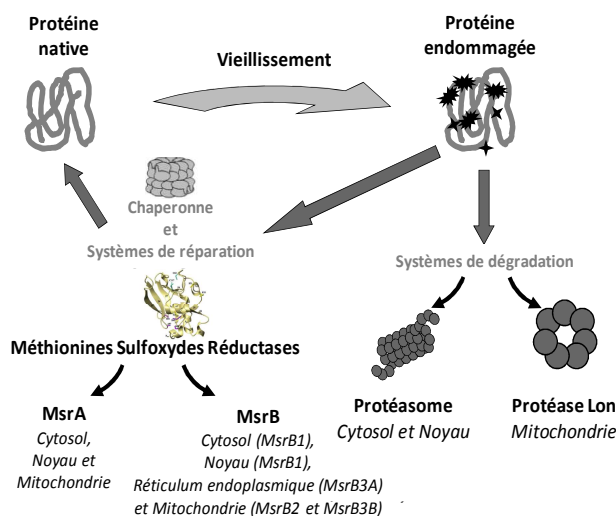


Figure 1 : Dégradation et réparation des protéines oxydées

OBJECTIFS DES RECHERCHES

Les objectifs de nos recherches visent à mieux comprendre la nature des dommages macromoléculaires impliqués dans le vieillissement et de leur impact sur l'homéostasie cellulaire ainsi que des moyens de les prévenir et de les éliminer.

Nos recherches s'articulent autour de 3 grands axes :

- (i) L'étude de la contribution des modifications oxydatives des protéines dans le processus du vieillissement en recherchant des protéines cibles préférentielles de ces modifications dans différents modèles de vieillissement humain *in vivo* et *in vitro* (sénescence répllicative).
- (ii) La compréhension des mécanismes de dégradation des protéines oxydées dans le cytosol par le protéasome et dans la mitochondrie par la protéase Lon, leur contribution dans l'accumulation de protéines endommagées et leur implication dans le développement d'altérations de la fonction cellulaire associées au vieillissement et à des pathologies dégénératives.
- (iii) L'analyse des mécanismes de réparation des protéines oxydées par le système méthionine sulfoxyde réductases qui représente un des rares mécanismes de réparation des protéines endommagées par voie oxydative. Des études fonctionnelles sont réalisées dans des modèles cellulaires de surexpression ou d'inactivation des différents enzymes méthionine sulfoxyde réductases soumis à un stress oxydant dans le but de déterminer leur rôle dans la protection contre le stress oxydant et le processus d'accumulation des protéines oxydées. Il s'agit de comprendre le rôle de ces voies de réparation et de surveillance et leurs interactions avec d'autres voies, notamment de dégradation.

BIBLIOGRAPHIE

- Petropoulos, I. & Friguet, B. (2006). Maintenance of proteins and aging: The role of oxidized protein repair. *Free Radic Res* 40, 1269-76.
- Ugarte, N., Petropoulos, I., Friguet, B., (2010) Oxidized mitochondrial protein degradation and repair in aging and oxidative stress, *Antioxid Redox Signal*, 13, 539-549.