

Le resveratrol, un polyphénol présent dans le vin rouge, augmente la longévité de la levure *Saccharomyces cerevisiae*

La recherche de molécules susceptibles d'augmenter la longévité peut apparaître par certains côtés comme la version moderne de la quête de la fontaine de jouvence. Cette quête peut concerner la recherche de substances dont l'administration augmenterait l'espérance de vie, mais aussi s'appliquer à la recherche de gènes dont le contrôle permettrait d'allonger la durée de vie des individus. Dans un article récent publié par une équipe de la très célèbre Université d'Harvard aux Etats-Unis, ces deux approches ont été utilisées simultanément pour aboutir à la découverte d'une molécule susceptible d'activer un gène lui-même connu pour conditionner la longévité des invertébrés.

Le modèle expérimental choisi par les auteurs peut paraître curieux. Il s'agit de la levure de boulanger, *Saccharomyces cerevisiae*, un organisme unicellulaire. Le génome de ce microorganisme, particulièrement adapté aux recherches génétiques, a été entièrement séquencé. La levure est utilisée depuis quelques années comme modèle de vieillissement en tirant partie de sa capacité de division. En effet, une cellule de levure se reproduit par bourgeonnement, résultant en une cellule mère et une cellule fille. Cette capacité de multiplication de la cellule mère est limitée à 20 ou 30 divisions avant la mort. C'est ce nombre de bourgeonnements maximum qui est considéré comme un marqueur de sénescence, tout comme le nombre de divisions des cellules de mammifères dans le modèle de Hayflick. Est considéré ici le vieillissement dit « répliatif » qui concerne les cellules ayant un fort taux de renouvellement, mais ne concerne pas vraiment les cellules post-mitotiques qui ne se divisent pas ou très peu après la naissance comme les cellules nerveuses chez l'homme.

Il a déjà été montré que la capacité de multiplication de la levure était contrôlée par le gène de la protéine Sir2 (pour *Silent information regulator 2*). Cette enzyme est une histone désacétylase, très conservée dans le règne animal, et dont on retrouve des représentants chez la levure comme chez l'homme. Cette enzyme joue un rôle important dans le contrôle de l'expression de nombreux gènes en enlevant le groupement acétyl des histones, et permettant une meilleure compaction de l'ADN. La chromatine une fois compactée

devient silencieuse et ne peut pas être transcrite en ARN. Sir2 requière pour fonctionner un cofacteur, le NAD (*nicotinamide adenine dinucléotide*), qui fait le lien entre l'activité de Sir2 et le métabolisme énergétique. La délétion du gène Sir2 réduit la durée de vie de *Saccharomyces cerevisiae*, alors qu'une surexpression de Sir2 augmente sa longévité. Il a également été montré par Guarente et Tissenbaum au *Massachusetts Institute of Technology* que les ascarides, variété de vers parasites, ont une espérance de vie supérieure de 50% lorsqu'on leur ajoute une copie supplémentaire du gène *sir-2.1*, homologue du gène Sir2 de la levure. Chez les mammifères, la surexpression de SIRT1, également homologue de Sir2, inhibe l'activité de l'enzyme p53 impliqué dans le contrôle de la multiplication cellulaire et la longévité.

Forte de ces observations, l'équipe de David Sinclair a recherché des composés chimiques susceptibles d'activer SIRT1. En testant plusieurs banques de molécules organiques, ils ont pu identifier trois molécules appartenant à la classe des polyphénols capables d'augmenter l'activité de SIRT1 d'un facteur 5 ou plus. Il s'agissait de la quercétine, du piceatannol et du resveratrol, ce dernier étant le composé le plus actif. Le resveratrol ou 3,5,4'-trihydroxystilbène est un polyphénol qu'on retrouve surtout dans le vin rouge. Chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, il double l'activité de Sir2 et augmente de 70% sa capacité de réplication et sa durée de vie. Cet effet est absent chez les levures dont le gène Sir2 a été invalidé, montrant la spécificité du resveratrol sur cette voie métabolique. Enfin, le traitement de cellules de mammifères avec ce composé réduit bien l'activité de l'enzyme p53 et augmente leur survie après exposition à des radiations ionisantes.

Ces résultats sont très encourageants dans le sens où des chercheurs ont pu isoler une substance naturelle susceptible d'agir sur un mécanisme de longévité préalablement identifié. Cette nouvelle approche rationnelle devrait certainement permettre de progresser dans la connaissance du déterminisme de la longévité, même si de la levure à l'homme, la distance est encore grande.

B. Corman
Successful Aging Database

	Témoin	+resveratrol 10 µM
Génération 10	90	95
Génération 20	70	90
Génération 30	30	80
Génération 40	0	45
Génération 50	0	25
Génération 60	0	5

Pourcentage de cellules viables en fonction du nombre de divisions cellulaires chez *Saccharomyces cerevisiae* avec ou sans traitement par 10 µM de resveratrol



Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisielewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA. **Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan.** Nature 2003;425:191-196.