

5. LES JETS BLEUS, confinés dans la partie inférieure de l'atmosphère, à environ 40 kilomètres d'altitude, sont d'observation difficile. Une image en couleurs (à gauche) montre que la lumière bleu sombre des jets bleus se propage peu dans l'atmosphère, contrairement aux farfadets et aux elfes, qui sont rouges. Pour les observer, on doit s'élever au-dessus des couches inférieures de l'atmosphère. D. Sentman et E. Wescott ont filmé ces cônes de lumière bleue pour la première fois en volant au-dessus d'un très gros orage, dans l'Arkansas, en 1994. Cette suite d'images vidéo (a-d) prises par une caméra monochromatique sensible montre comment les jets bleus sont émis à partir du sommet des nuages d'orage, à des vitesses d'environ 120 kilomètres par seconde. On ignore encore les mécanismes détaillés de leur formation.



6. LES ÉMISSIONS de rayonnements gammas et X, au-dessus des orages, constituent les phénomènes électriques de haute altitude les plus étonnants. Leur existence ne fut découverte que récemment par l'un des instruments de l'Observatoire Compton (à gauche), qui a détecté des rayonnements gamma provenant de la Terre. On savait que les rayonnements gamma étaient produits par diverses sources cosmiques ou par des réactions nucléaires, mais on n'imaginait pas qu'on en trouverait dans l'atmosphère terrestre. Dans les farfadets, par exemple, les électrons atteignent rarement des énergies supérieures à 20 électronvolts (l'énergie qu'un électron gagne quand il est accéléré par une différence de potentiel de 20 volts), alors que les rayonnements gamma correspondent à des énergies atteignant un million d'électronvolts ! L'étude des événements gamma commence seulement.

Stephen MENDE, David SENTMAN et Eugene WESCOTT étudient l'activité électrique de l'atmosphère à l'Université de Fairbanks.

G.J. FISHMAN, P.N. BHAT, R. MALLOZZI, J.M. HORACK, T. KOSHUT, C. KOUVELIOTOU, G.N. PENDLETON, C.A. MEEGAN, R.B. WILSON, W.S. PACIESAS, S.J. GOODMAN et H.J. CHRISTIAN, *Discovery of Intense Gamma-Ray Flashes of Atmospheric Origin*, in *Science*, vol. 264, pp. 1313-1316, 27 mai 1994.

D.D. SENTMAN, E.M. WESCOTT, D.L. OSBORNE, D.L. HAMPTON et M.J. HEAVNER, *Preliminary Results from the Sprites94 Aircraft Campaign*,

1: Red Sprites, in *Geophysical Research Letters*, vol. 22, n° 10, pp. 1205-1208, 15 mai 1995.

E.M. WESCOTT, D. SENTMAN, D. OSBORNE, D. HAMPTON et M. HEAVNER, *Preliminary Results from the Sprites94 Aircraft Campaign*, *2: Blue Jets*, in *Geophysical Research Letters*, vol. 22, n° 10, pp. 1209-1212, 15 mai 1995.

H. FUKUNISHI, Y. TAKAHASHI, M. KUBOTA, K. SAKANOI, U.S. INAN et W.A. LYONS, *Elves: Lightning-Induced Transient Luminous Events in the Lower Ionosphere*, in *Geophysical Research Letters*, vol. 23, n° 16, pp. 2157-2160, 1^{er} août 1996.

ADN mitochondrial, maladies et vieillissement

DOUGLAS WALLACE

Des anomalies de l'ADN présent dans des structures nichées au cœur des cellules, nommées mitochondries, sont responsables de diverses maladies et peut-être des pathologies de la vieillesse.



CELLULE

MITOCHONDRIE

À l'âge de cinq ans, un petit garçon qui semblait en bonne santé a commencé à mal entendre, sans raison apparente ; à 18 ans, il était sourd. L'installation de la surdité s'accompagnait d'hyperactivité et de crises d'épilepsie. À 23 ans, sa vue déclina également ; il souffrait de cataracte, de glaucome et, progressivement, sa rétine se détériora. Entre 23 et 28 ans, il eut des convulsions et une atteinte rénale. Il mourut à 28 ans d'une insuffisance rénale et d'une infection généralisée.

À l'origine de tous ces troubles, une infime anomalie génétique, non pas dans l'ADN chromosomique, présent dans le noyau des cellules, mais dans

l'ADN mitochondrial, ces petites boucles d'ADN localisées dans les mitochondries, les centrales énergétiques des cellules. Chacune de ces boucles contient l'information génétique nécessaire à la production des 37 molécules mitochondriales qui fabriquent l'énergie des cellules.

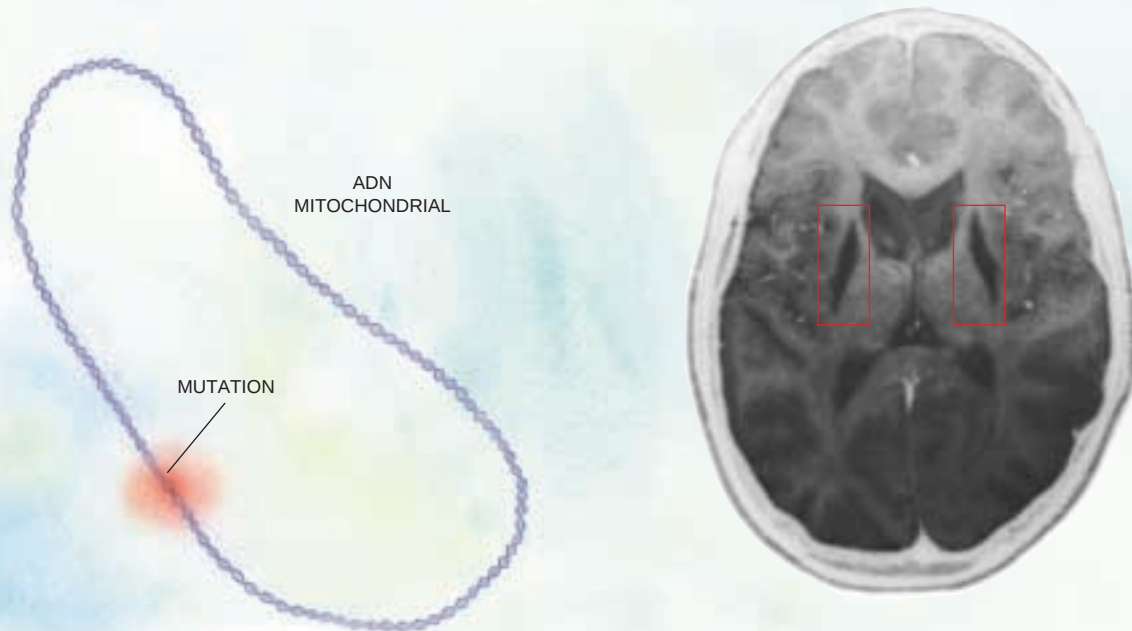
On sait depuis 1963 que les mitochondries contiennent leurs propres gènes, mais la première maladie due à ces gènes n'a été identifiée qu'en 1988. Cette année-là, nous avons découvert l'origine d'une forme de cécité de l'adulte jeune : une atrophie optique familiale, nommée maladie de Leber. Dans plusieurs familles, nous avons

trouvé une petite mutation héréditaire d'un gène mitochondrial. À la même époque, Ian Holt, Anita Harding et John Morgan-Hughes, à Londres, trouvaient que certaines maladies musculaires évolutives résultent d'une anomalie de l'ADN mitochondrial : une délétion (ou absence) d'une partie de cet ADN.

On sait aujourd'hui que des anomalies de l'ADN mitochondrial participent à diverses maladies, dont

1. CHAQUE CELLULE DE L'ORGANISME contient des centaines de mitochondries, les «centrales énergétiques» des cellules. Chaque mitochondrie contient plusieurs molécules d'ADN, chacune portant 37 gènes qui participent à la production de l'énergie. L'ADN mitochondrial est uniquement transmis par la mère. Les anomalies de ces gènes sont associées à des troubles parfois graves, souvent

dégénératifs, qui touchent surtout le cerveau et les muscles. La tomographie par rayons X (à droite) révèle une anomalie fréquente chez les personnes atteintes de maladies mitochondriales : une dégénérescence des noyaux gris centraux (les structures dans les rectangles rouges), des régions essentielles pour la coordination des mouvements.



Douglas C. Wallace

on comprend souvent mal les mécanismes, mais qui sont parfois très graves. Des mutations de cet ADN semblent responsables de certains cas de diabète et d'insuffisance cardiaque. En outre, on pense que certaines perturbations des gènes mitochondriaux contribuent au vieillissement et aux maladies chroniques dégénératives, fréquentes chez les personnes âgées, notamment la maladie d'Alzheimer et divers troubles moteurs.

Les biologistes s'intéressent aussi à l'ADN mitochondrial, parce qu'il éclaire l'évolution humaine et révèle les migrations de populations (voir l'encadré des pages 54 et 55). De surcroît, des comparaisons de l'ADN mitochondrial de quelques personnes peuvent servir à l'identification de soldats tués à la guerre (et d'individus morts depuis longtemps) ou à l'établissement de la culpabilité ou de l'innocence d'accusés dans les affaires criminelles (voir l'encadré de la page 57).

Bien que l'intérêt pour l'ADN mitochondrial soit récent, on aurait pu prévoir que des mutations de ce matériel génétique auraient des conséquences physiologiques : les mitochondries produisent environ 90 pour cent de l'énergie dont les cellules, les tissus, les organes – en un mot, l'organisme – ont besoin pour fonctionner.

L'énergie est produite par un ensemble de réactions biochimiques, nommé la chaîne respiratoire, où une série de protéines se transmettent des électrons. Indirectement, l'enzyme ATP synthétase utilise ces électrons pour élaborer de l'ATP (l'adénosine triphosphate), une molécule qui contient de l'énergie sous forme chimique.

On pouvait prévoir que tout ce qui compromet la production d'ATP dans les mitochondries perturbe ou détruit les cellules, ce qui endommage les tissus, dérègle les organes et entraîne l'apparition de symptômes. Dès 1962, Rolf Luft et ses collègues de l'Institut Karolinska, à Stockholm, avaient montré que toute anomalie dans la production de l'énergie cellulaire provoque des maladies. On découvrit ensuite que le système nerveux central, le cœur, les muscles, les reins et les glandes qui produisent des hormones sont sensibles à toute diminution de la production d'énergie.

On a d'abord cru que certaines mutations des gènes nucléaires, dont certains codent des constituants des mitochondries, étaient à l'origine des anomalies de la production de l'énergie cellulaire. Puis, au début des années 1980, les biologistes comprirent que l'ADN mitochondrial code

13 protéines essentielles de la chaîne respiratoire et 24 molécules d'ARN de transfert qui participent à la synthèse de ces sous-unités dans les mitochondries. Ainsi, quand les ARN de transfert mitochondriaux ou les protéines codées par l'ADN mitochondrial sont anormales, la production d'énergie est perturbée, ce qui risque de déclencher des maladies.

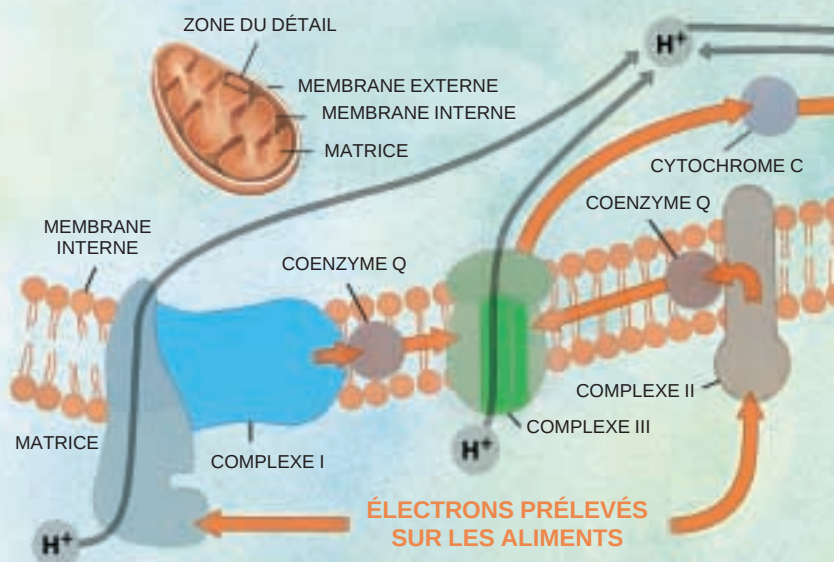
Tout de la mère

Depuis 1988, les biologistes ont découvert plusieurs caractéristiques des syndromes qu'engendrent les anomalies de l'ADN mitochondrial : ce sont souvent des maladies héréditaires, mais le mode de transmission diffère de celui des mutations dans le noyau. Par ailleurs, les conséquences physiologiques de ces mutations sont plus imprévisibles que celles liées aux mutations des gènes nucléaires.

Après la fécondation d'un ovocyte par un spermatozoïde, l'œuf fécondé contient un noyau renfermant deux lots de chromosomes appariés, l'un d'environ 100 000 gènes (codés par quelque trois milliards de sous-unités de l'ADN, ou paires de bases) provenant de la mère et l'autre, équivalent, provenant du père. Cette cel-

Le rôle de l'ADN mitochondrial

Les mitochondries produisent de l'énergie en transférant des électrons extraits des aliments (flèches orange, en bas à gauche), le long de la chaîne respiratoire, une série de complexes protéiques (I-IV) présents dans la membrane interne des mitochondries. Dans le complexe IV, les électrons interagissent avec des molécules d'oxygène et des ions hydrogène (H^+) pour former de l'eau. Les mitochondries utilisent l'énergie libérée par cette oxydation de l'hydrogène pour pomper des protons (flèches grises) à travers la membrane interne. La charge électrique résultante et les différences de concentrations en diverses molécules qui résultent de ce pompage permettent à un autre complexe, l'ATP synthétase, de synthétiser l'ATP (adénosine triphosphate), la molécule qui transporte l'énergie dans les cellules. Treize protéines, qui constituent les complexes, sont codées par des gènes de l'ADN mitochondrial ; elles sont représentées par les couleurs vives sur le schéma. L'ADN mitochondrial, schématisé à droite, code aussi 24 molécules d'ARN utilisées dans la synthèse de ces protéines. Chaque sous-unité (ou paire de base) de l'ADN mitochondrial est numérotée dans le sens inverse des aiguilles d'une montre, à partir de la position marquée O_H . On a indiqué quelques sites de mutations responsables de maladies (les acronymes sont développés dans le tableau ci-contre).



lule et ses descendantes se divisent jusqu'à former le nouveau-né. Avant chaque division cellulaire, les chromosomes sont dupliqués, de sorte que chaque cellule transmet à chacune de ses cellules filles un jeu complet de chromosomes maternels et paternels. Ainsi, toutes les cellules de l'organisme ont les mêmes gènes nucléaires, et aussi les mêmes mutations.

Au contraire, les gènes répartis sur les 16 569 paires de bases de chaque molécule d'ADN mitochondrial ne sont transmis que par la mère, puisqu'ils proviennent des mitochondries de l'ovocyte et que le spermatozoïde n'apporte aucune contribution durable. En outre, toutes les cellules de l'organisme contiennent des centaines de mitochondries, lesquelles renferment plusieurs molécules d'ADN mitochondrial ; bien que le nombre des mitochondries et des molécules d'ADN mitochondrial double approximativement avant chaque division cellulaire, pour que chaque cellule fille hérite de quantités quasi équivalentes, la répartition des mitochondries est aléatoire entre les différentes cellules filles.

Ainsi, quand un ovule fécondé contient une mutation de l'ADN mitochondrial dans certaines de ses mitochondries seulement (on parle alors

d'hétéroplasmie), certaines des cellules filles peuvent hériter de nombreuses mitochondries contenant l'ADN muté, tandis que d'autres reçoivent davantage de mitochondries normales. Progressivement, à mesure que les cellules se reproduisent, les populations d'ADN mitochondrial dans les cellules filles s'uniformisent (tendant vers une homoplasmie) : soit avec de plus en plus de molécules normales, soit avec de plus en plus de molécules mutées.

Chez un enfant né d'un ovule hétéroplasmique, certains tissus sont enrichis en ADN mitochondrial normal, tandis que d'autres sont enrichis en ADN muté. De plus, les divers ovocytes d'une femme qui a des cellules hétéroplasmiques ont des proportions variables d'ADN mitochondrial muté ; ses enfants n'ont pas le même nombre de molécules d'ADN mitochondrial muté ni la même répartition de ces molécules dans les tissus ; la nature et la gravité de leurs symptômes différeront. En revanche, une même mutation homoplasmique déclenche les mêmes symptômes.

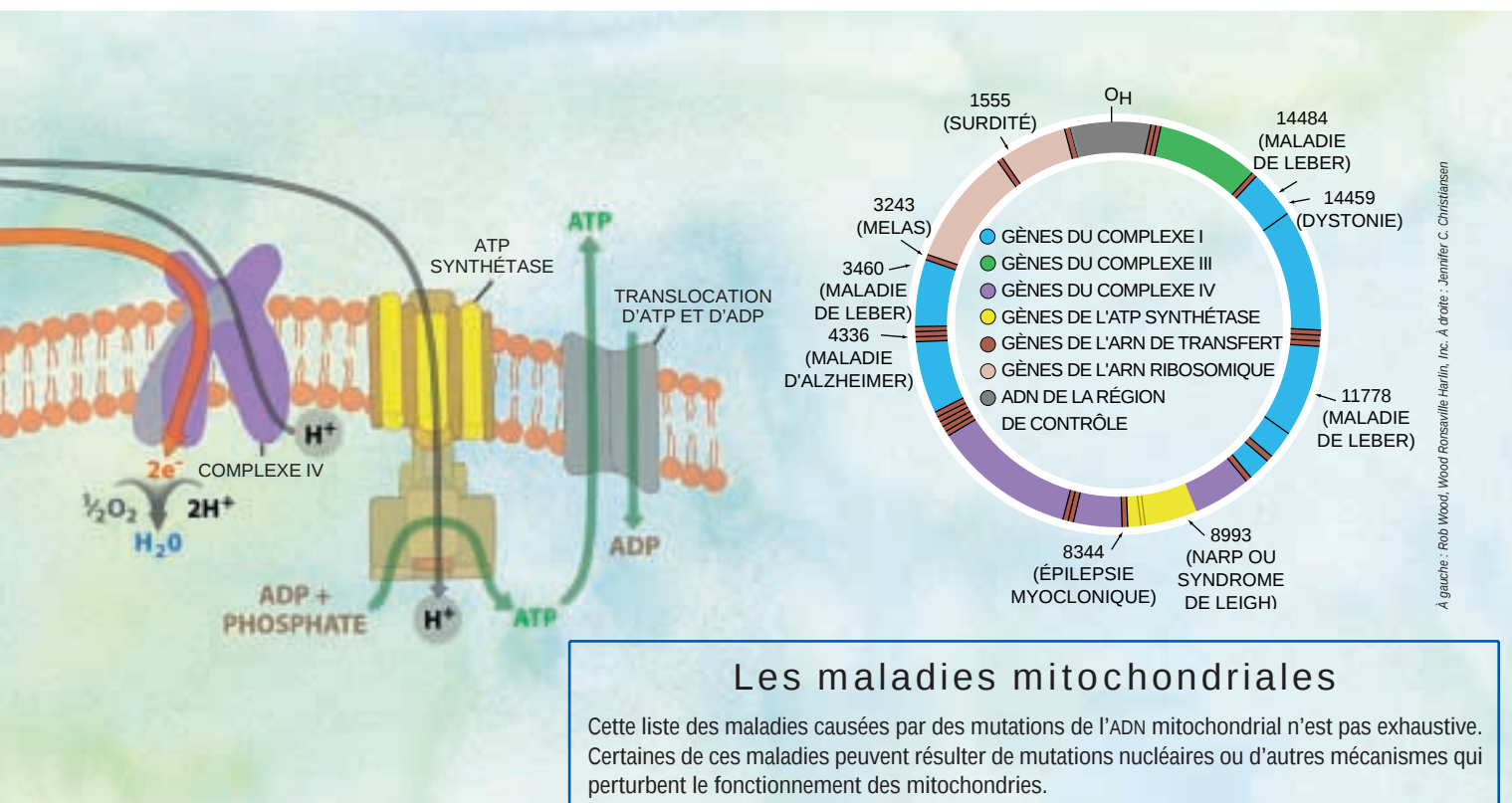
Les anomalies de l'ADN mitochondrial sont souvent héréditaires, mais elles apparaissent parfois spontanément dans un ovocyte ou à un stade précoce du développement

embryonnaire. Ces mutations spontanées, comme les mutations héréditaires, se disséminent dans l'organisme au cours du développement de l'embryon, et elles peuvent avoir de graves conséquences. Des mutations peuvent aussi apparaître au cours de la vie, soit dans différentes cellules, soit dans plusieurs molécules d'ADN mitochondrial d'une même cellule ; ce sont des mutations dites somatiques.

Des maladies à retardement

L'accumulation de ces mutations expliquerait en partie deux caractéristiques des maladies génétiques héréditaires d'origine mitochondriale. D'une part, chez les personnes nées avec des mutations de l'ADN mitochondrial, les maladies sont souvent longues à se déclarer, et l'état des malades se détériore progressivement. Nous supposons que les mutations héritées de l'ADN mitochondrial perturbent peu le fonctionnement des mitochondries, mais que l'accumulation progressive des mutations somatiques réduit lentement la production d'énergie, jusqu'à ce que les tissus ne fonctionnent plus.

La diminution de la production d'énergie n'est pas la seule consé-



Les maladies mitochondriales

Cette liste des maladies causées par des mutations de l'ADN mitochondrial n'est pas exhaustive. Certaines de ces maladies peuvent résulter de mutations nucléaires ou d'autres mécanismes qui perturbent le fonctionnement des mitochondries.

quence des mutations héréditaires ou somatiques. La production d'énergie entraîne la formation de sous-produits toxiques, des radicaux libres. Ces dérivés oxygénés, qui ont un électron non apparié, sont très réactifs ; ils attaquent tous les constituants cellulaires, notamment les protéines de la chaîne respiratoire et l'ADN mitochondrial. Toute anomalie du transfert d'électrons dans la chaîne respiratoire risque d'augmenter leur transfert vers des molécules d'oxygène et de stimuler la formation de radicaux libres. Une seule mutation peut ainsi perturber le transfert des électrons, augmenter la production de radicaux libres et engendrer, de ce fait, de nouvelles mutations de l'ADN mitochondrial.

Généralement, les mutations mitochondriales observées chez les malades sont hétéroplasmiques, car les mutations homoplasmiques graves (qui seraient présentes dans chaque copie d'un gène donné de tous les tissus) réduiraient tant la production d'énergie qu'elles tueraient l'embryon. Au contraire, quand une mutation grave est hétéroplasmique, les exemplaires normaux du gène endommagé produisent assez d'énergie pour permettre la survie pendant plusieurs années. Enfin les mutations

MALADIE	CARACTÉRISTIQUES
Maladie d'Alzheimer	Perte progressive des capacités cognitives
Ophtalmoplégie externe progressive chronique	Paralysie des muscles oculaires réduisant la mobilité des yeux et myopathie d'origine mitochondriale (voir ci-dessous)
Diabète sucré	Concentration sanguine en sucre élevée entraînant diverses complications
Dystonie	Mouvements anormaux, rigidité musculaire ; souvent dégénérescence des noyaux gris centraux du cerveau
Syndrome de Kearns-Sayre	Paralysie des muscles oculaires et myopathie, associées à des troubles tels que détérioration de la rétine, maladie cardiaque, surdité, diabète et insuffisance rénale
Syndrome de Leigh	Perte progressive des capacités motrices et verbales et dégénérescence des noyaux gris centraux ; maladie de l'enfance potentiellement mortelle
Maladie de Leber	Cécité temporaire ou permanente due à une lésion du nerf optique
Syndrome MELAS (encéphalomyopathie mitochondriale, acidose lactique et accidents vasculaires cérébraux)	Fonctionnement anormal du tissu cérébral, entraînant des crises d'épilepsie, des paralysies locales temporaires et une démence, associé à une myopathie mitochondriale et une acidose du sang
Épilepsie myoclonique	Crises d'épilepsie associées à une myopathie mitochondriale (voir ci-dessous) ; surdité et démence possibles
Myopathie mitochondriale	Détérioration des muscles, qui se manifeste par une grande faiblesse, surtout à l'effort ; les muscles présentent souvent des fibres rouges en lambeaux, contenant des mitochondries anormales et se colorant en rouge au contact d'un réactif spécifique
Syndrome NARP (faiblesse musculaire neurogène, ataxie et rétinite pigmentaire)	Perte de la force et de la coordination musculaire, accompagnée d'une dégénérescence cérébrale locale et d'une détérioration de la rétine
Syndrome de Pearson	Anomalie du fonctionnement de la moelle osseuse chez l'enfant (entraînant une perte des cellules sanguines) et insuffisance pancréatique ; les sujets qui survivent évoluent souvent vers un syndrome de Kearns-Sayre

hétéroplasmiques ou homoplasmi-ques qui réduisent peu la production d'énergie déclenchent des maladies moins graves.

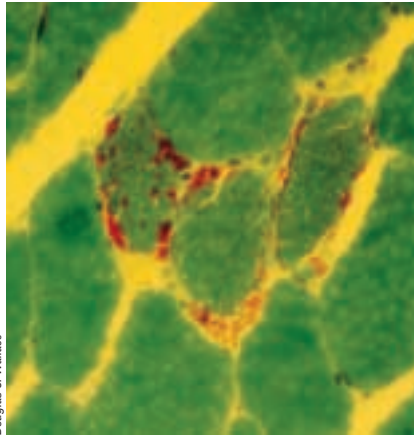
Petites mutations, grands effets

Avant d'examiner les effets tardifs des anomalies mitochondriales, examinons quelques exemples de maladies dues à des mutations héréditaires. Ces maladies sont généralement peu connues, mais leur étude a dégagé des mécanismes importants.

Certaines mutations héréditaires sont «ponctuelles» : une seule paire de bases est remplacée par une autre, dans un gène. De ce fait, la protéine codée par le gène muté est incorrecte, parce qu'un de ses acides aminés (les sous-unités enchaînées) diffère de celui de la protéine normale. Une telle mutation «faux-sens» a des conséquences différentes sur la santé des personnes atteintes, selon la quantité des mitochondries anormales. Ainsi la substitution de la base en position 8993 aboutit au remplacement d'un acide aminé dans une sous-unité de l'ATP synthétase.

Dans une famille suivie sur quatre générations, on a observé que la même mutation a causé chez plusieurs personnes une dégénérescence légère de la rétine, à la périphérie du champ visuel (une rétinite pigmentaire) ; chez une autre personne, une dégénérescence grave de la rétine et du système nerveux central ; et, chez deux garçons, une maladie infantile très grave, connue sous le nom de syndrome de Leigh (cette maladie se caractérise par une dégénérescence rapide des noyaux gris centraux, une région du cerveau essentielle à la coordination des mouvements). De toute évidence, les symptômes observés au sein de cette famille différaient surtout parce que la proportion des molécules d'ADN mitochondrial mutées dans les tissus variait selon les personnes : plus cette proportion était élevée, plus la production d'ATP était faible, et plus les maladies étaient graves.

Certaines substitutions nucléotidiques de l'ADN mitochondrial n'engendrent des maladies que si elles deviennent homoplasmiques. Les anomalies génétiques à l'origine de la plupart des cas de la maladie de Leber sont de ce type. Cette maladie apparaît généralement au début de



Douglas C. Wallace

2. CERTAINES FIBRES MUSCULAIRES (les fibres rouges en lambeaux) sont anormales chez les personnes souffrant de diverses maladies musculaires d'origine mitochondriale. On les identifie par la coloration rouge des mitochondries volumineuses et informes qui s'y accumulent.

l'âge adulte, avec la détérioration de la région centrale du nerf optique : le malade perd son champ visuel central. Chez 90 pour cent des malades recensés dans le monde, on retrouve systématiquement trois mutations de l'ADN mitochondrial : elles ont toutes pour conséquence une perturbation du transport des électrons, au début de la chaîne respiratoire. Deux des mutations provoquent généralement une perte permanente de la vue ; les personnes qui ont la troisième mutation recouvrent parfois partiellement la vue.

Certaines substitutions de bases dans l'ADN mitochondrial touchent les molécules d'ARN qui sont copiées à partir de cet ADN et servent de plan pour l'élaboration des protéines ; ces mutations qui perturbent la synthèse des protéines mitochondriales diminuent notablement la production d'ATP. Les personnes nées avec de telles anomalies génétiques, nommées mutations de la synthèse protéique, ont plusieurs organes déficients, souvent le système nerveux central et les muscles.

L'exemple que nous avons cité en début d'article, celui du jeune homme décédé à 28 ans d'une insuffisance rénale et d'une infection, montre la gravité de certaines mutations de la synthèse protéique. Ce jeune homme était porteur d'une mutation ponctuelle, caractérisée par l'absence d'une des bases d'un gène qui code une molécule d'ARN de transfert. Normalement, cet ARN ajoute l'acide aminé nommé leucine

aux protéines en cours d'élaboration dans les mitochondries. La mutation était probablement présente dans les cellules germinales de la mère, car ses cellules sanguines ne contenaient pas d'ADN mitochondrial anormal.

Dix autres mutations du même gène sont responsables de maladies graves : trois d'entre elles provoquent une myopathie mitochondriale, une faiblesse musculaire progressive, caractérisée par la présence de fibres rouges en lambeaux (des fibres musculaires anormales où sont accumulées des mitochondries déficitaires). Deux de ces anomalies génétiques font grossir le muscle cardiaque et le détériorent progressivement (cardiomyopathie hypertrophique). Cinq mutations endommagent simultanément plusieurs systèmes et sont ainsi à l'origine d'une encéphalomyopathie mitochondriale, d'une acidose lactique et d'accidents vasculaires cérébraux à répétition. L'une de ces mutations est également à l'origine d'environ 1,5 pour cent des diabètes sucrés, même lorsque peu de mitochondries contiennent la mutation.

Bien que de nombreuses mutations héréditaires de l'ADN mitochondrial soient fatales dès le plus jeune âge, certaines, moins graves, ne se manifestent qu'à un âge avancé. Ainsi, près de cinq pour cent des Européens qui ont une maladie d'Alzheimer tardive ont une mutation d'un gène qui code une molécule d'ARN de transfert (celui qui transporte l'acide aminé glutamine).

On a aussi identifié des anomalies simultanées de plusieurs gènes mitochondriaux (des délétions ou des duplications grande taille) ; là encore, ces mutations de «réarrangement», ou remaniements, causent des maladies plus ou moins graves.

Vieillesse anticipée

Deux maladies, qui se manifestent par une paralysie des muscles oculaires et par une myopathie mitochondriale, résultent de remaniements : l'ophtalmoplégie externe progressive chronique, qui apparaît généralement après 20 ans, et le syndrome de Kearns-Sayre, qui apparaît parfois avant 20 ans et qui se traduit par une dégénérescence de la rétine, des troubles cardiaques, une petite taille et divers symptômes. Les remaniements sont également fréquents dans

le syndrome de Pearson : l'organisme des enfants atteints ne fabrique pas de cellules sanguines, et leur pancréas fonctionne mal. Quand les enfants survivent, grâce à des transfusions, ils finissent par être atteints de paralysie oculaire et de diverses anomalies associées au syndrome de Kearns-Sayre. L'état de ces trois types de malades se détériore lentement, et la mort survient souvent par insuffisance respiratoire.

Les cellules d'une personne atteinte de l'une de ces maladies contiennent généralement un mélange de molécules d'ADN mitochondrial, dont certaines présentent des délétions et d'autres des duplications. Les délétions sont vraisemblablement la cause de la gravité initiale des maladies : les gènes perdus codent normalement des ARN de transfert, de sorte que plusieurs protéines indispensables à la production de l'énergie sont anormales ou absentes. Ces maladies s'aggravent progressivement, parce que les ADN mitochondriaux incomplets se répliquent spécifiquement dans certains tissus, notamment dans les muscles et dans les tissus dont les cellules ne se multiplient pas.

On ignore pourquoi les ADN mitochondriaux incomplets se multiplient sélectivement dans les tissus dont les cellules ne se divisent pas, mais deux hypothèses ont été avancées. D'une part, les ADN incomplets, plus petits

que les ADN normaux, se dupliquent plus rapidement, si bien que leur concentration augmenterait ; d'autre part, lorsqu'un des nombreux noyaux d'une fibre musculaire détecte un déficit énergétique dans son voisinage (dû, par exemple, à des gènes mitochondriaux mutés), il tente de compenser la carence en stimulant la réplication de toutes les mitochondries voisines. Malheureusement, cette réaction amplifie la réplication des mitochondries qui sont précisément responsables du déficit énergétique local.

L'origine des délétions mitochondriales intrigue les biologistes depuis longtemps : alors que ces troubles peuvent se transmettre de génération en génération, les ADN mitochondriaux délétés eux-mêmes sont rarement transmis, probablement parce qu'une cellule ou un embryon contenant beaucoup d'ADN mitochondrial délétés ne serait pas viable. Les molécules d'ADN mitochondrial contenant des duplications de gènes seraient en cause : ces molécules contiennent tous les gènes nécessaires à la production d'énergie et ne sont pas directement à l'origine de la maladie. Toutefois, elles subissent parfois des appariements et des recombinaisons internes qui aboutissent à des délétions dont les conséquences physiologiques sont graves.

Parfois des anomalies héréditaires de l'ADN mitochondrial provoquent

des formes précoces de maladies dont souffrent beaucoup de personnes âgées, telles que le diabète, la surdité, les troubles cardiaques, une faiblesse musculaire, des troubles moteurs et une démence. De plus, certaines mutations de l'ADN mitochondrial sont responsables de certains cas de maladie d'Alzheimer, de dystonie (un trouble moteur évolutif) et d'autres maladies neurodégénératives. De surcroît, on a découvert que certaines maladies dégénératives liées à l'âge (tout comme de nombreuses maladies mitochondriales) résultent d'un ralentissement de la production d'énergie. On a déduit que des réductions progressives de la production d'énergie mitochondriale dans les nerfs, dans les muscles ou dans d'autres tissus participeraient aux mécanismes du vieillissement et à l'apparition des diverses maladies dégénératives qui y sont liées.

Le poids des ans

Plusieurs facteurs, par exemple l'exposition prolongée à des toxines présentes dans l'environnement, pourraient perturber la production d'énergie mitochondriale chez les personnes âgées, même quand les mitochondries et les gènes nucléaires étaient initialement normaux. Ainsi de nombreuses toxines, parmi les plus puissantes, inhibent les mitochondries. L'accumulation progressive de muta-

L'ADN mitochondrial, un outil pour les médecins légistes

Le 3 septembre 1996, à Chattanooga, dans le Tennessee, un homme âgé de 27 ans était reconnu coupable du meurtre d'une petite fille de quatre ans : une analyse de l'ADN mitochondrial de sa salive, comparée à celle prélevée sur les cheveux de la victime, permit de le confondre. C'était la première fois qu'une preuve fondée sur l'ADN mitochondrial était avancée devant un tribunal. De même, les tests d'ADN mitochondrial sont de plus en plus utilisés pour l'identification des restes humains. Ainsi, les États-Unis financent un programme visant à identifier des ossements de soldats morts pendant la guerre de Corée, à la fin des années 1950. Quand l'ADN prélevé sur des os d'un soldat mort à la guerre correspond exactement à celui d'un de ses frères ou sœurs, on peut en conclure que les restes sont ceux d'un parent disparu. D'autres tests ont permis d'attribuer des os exhumés en Russie en 1991 au tsar Nicolas II et d'établir que l'individu enterré

en 1882 sous le nom de Jesse James était effectivement le bandit légendaire (tous les autres hommes qui s'étaient fait passer pour Jesse James étaient des usurpateurs). Ici, on a comparé l'ADN mitochondrial du défunt à celui des descendants d'un parent proche.

Les biologistes font ces tests en comparant les régions de l'ADN mitochondrial qui ne contiennent pas de gènes. Dans ces régions, les séquences d'ADN varient selon les individus. Quand l'ADN d'un cheveu trouvé sur la victime d'un meurtrier ou d'un violeur et l'ADN d'un coupable présumé sont identiques, le cheveu appartient vraisemblablement à l'accusé.

On établit plus aisément des différences et des similitudes en comparant de l'ADN nucléaire, mais les tissus dont on dispose généralement (un fragment de cheveu, d'os ou de dent) ne contiennent pas toujours assez d'ADN nucléaire ; en revanche, on dispose souvent d'une grande quantité d'ADN mitochondrial.



Jesse James en 1864.

tions somatiques de l'ADN mitochondrial perturberait aussi la production d'énergie.

Selon la théorie mitochondriale du vieillissement, les mitochondries produisent des radicaux libres qui les attaquent inexorablement et créent des mutations dans l'ADN mitochondrial. L'accumulation aléatoire de mutations somatiques, dans l'ADN mitochondrial de personnes dont les gènes mitochondriaux étaient ini-

tialement normaux, finit par réduire trop la production d'énergie dans certains tissus. Ainsi, les mutations somatiques et l'inhibition de la fonction mitochondriale participeraient à l'apparition des signes cliniques observés lors du vieillissement normal : la perte de mémoire, la baisse de l'ouïe, de la vue et de la force.

Chez les personnes dont la production d'énergie était déjà amoindrie (par des mutations héréditaires,

mitochondriales ou nucléaires, ou par des toxines), les anomalies supplémentaires de l'ADN mitochondrial abaisseraient la production d'énergie au-dessous du seuil tolérable. Ces personnes seraient atteintes plus jeunes que les personnes dont la capacité de production d'énergie était initialement normale.

On a effectivement démontré qu'avec l'âge la production d'énergie diminue et que le nombre de muta-

ADN mitochondrial et migrations humaines

Des analyses comparatives de molécules d'ADN mitochondrial de personnes disséminées dans le monde entier ont permis aux généticiens de retracer les grandes migrations humaines. Grâce à ces analyses, ils ont aussi daté approximativement le moment où les diverses populations sont arrivées sur leurs continents respectifs (bien que certaines dates diffèrent selon les méthodes de calcul utilisées).

D'après notre modèle, *Homo sapiens* est apparu en Afrique il y a 130 000 ans. Les premières migrations l'auraient conduit jusqu'en Asie (flèche rouge) il y a 73 000 ans. Il y a quelque 51 000 ans, un autre groupe aurait quitté le Moyen-Orient pour coloniser l'Europe (flèche orange).

Plusieurs vagues migratoires ont mené l'homme moderne de l'Asie vers le Nouveau Monde. Il y a environ 34 000 ans, certaines tribus ont traversé la Sibérie et l'Alaska, puis sont descendues par l'Amérique du Nord et l'Amérique centrale jusqu'en Amérique du Sud (flèches jaunes). Ce sont les ancêtres des Paléo-Indiens modernes : les Pimas d'Arizona, les Mayas du Mexique et les Yanomamis du Venezuela. Il y a 15 000 ans, une deuxième vague d'immigrants venus d'Asie traversa la Sibérie, probablement en longeant la côte, avant d'atteindre l'Alaska et de se disperser sur l'ensemble du territoire américain (flèches vertes). Ils se sont mélangés à la population indigène pour engendrer les Paléo-Indiens actuels qui parlent l'amérindien.

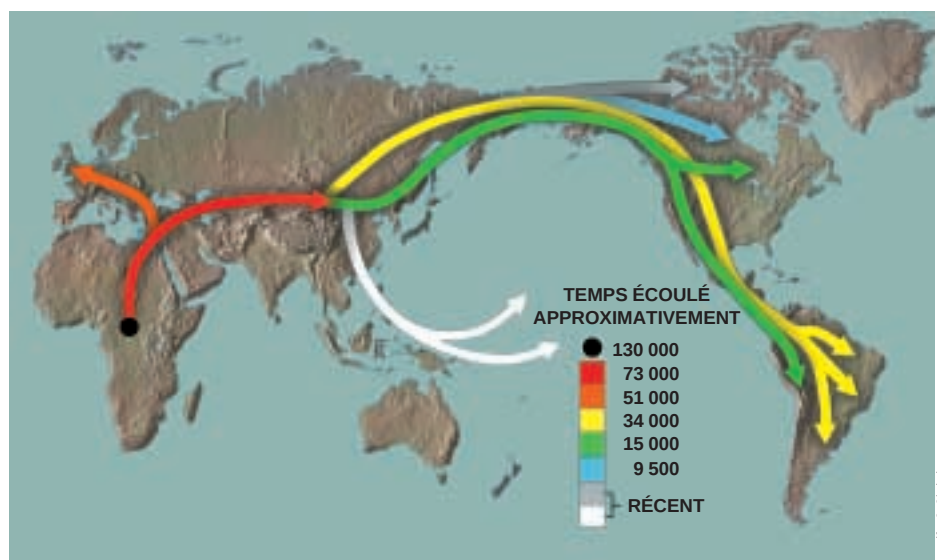
Il y a près de 9 500 ans, une migration en provenance de la Sibérie a conduit en Amérique du Nord les fondateurs du groupe linguistique Na-Déné, incluant les tribus athabaskanes du Nord-Ouest du Canada et d'Alaska (tels les Dogribs), ainsi que les Apaches et les Navajos du Sud-Ouest des États-Unis (flèche bleue). Les migrations des Esquimaux et des Aléoutes, vers l'Amérique du Nord (flèche grise), et celles des peuples insulaires, vers le Pacifique (flèches blanches), sont plus récentes, mais n'ont pas été datées avec précision à l'aide de l'ADN mitochondrial.

Les analyses de l'ADN mitochondrial permettent de retracer les migrations mondiales des femmes, car des mutations non pathogènes s'accumulent progressivement dans leur ADN mitochondrial : les séquences de paires

de bases trouvées dans l'ADN mitochondrial ne se sont pas différenciées de la même façon sur les divers continents. En regroupant les séquences apparentées sur un continent en «haplogroupes», puis en comparant ces groupes sur les divers continents, les biologistes déterminent les liens de parenté entre des femmes de divers sites et découvrent quels ont été les pays les premiers colonisés : la colonisation est d'autant plus ancienne que les séquences des ADN mitochondriaux sont diverses. Les populations africaines sont les plus anciennes, car elles ont les ADN mitochondriaux les plus variés. La variation diminue des Asiatiques aux Européens et aux diverses populations américaines.

Toutefois, les dates dépendent de la vitesse à laquelle les molécules d'ADN mitochondrial ont accumulé les mutations. Cette vitesse est quasi constante, mais on ne la connaît pas précisément. Les mutations semblent survenir à peu près tous les 2 000 à 3 000 ans. Les dates que nous donnons ici se fondent sur une fréquence de mutations moyenne d'environ 2 500 ans.

De surcroît, d'après les analyses de l'ADN mitochondrial, *Homo sapiens* aurait remplacé toutes les espèces humaines plus primitives (par exemple, l'Homme de Neandertal) qu'il a rencontrées sur les territoires colonisés. Certains anthropologues contestent cette hypothèse, affirmant que les ancêtres d'*Homo sapiens* sont apparus en Afrique il y a plus d'un million d'années. Ils se seraient ensuite répandus dans l'Ancien Monde et auraient évolué localement, donnant naissance aux principales races humaines.



Jennifer C. Christiansen

tions somatiques de l'ADN mitochondrial augmente : l'activité d'un des complexes de la chaîne respiratoire diminue progressivement dans le cerveau, les muscles, le cœur et le foie. Par ailleurs, les remaniements mitochondriaux se multiplient dans de nombreux tissus, notamment dans le cerveau (probablement dans les régions qui commandent la mémoire et les mouvements), dans des muscles squelettiques, dans le muscle cardiaque et dans la peau. Les substitutions de bases, responsables des maladies mitochondriales héréditaires, s'accumuleraient également.

Avant l'âge de 30 ou 40 ans, les mutations décelables sont rares, mais après, elles se multiplient rapidement. Cette augmentation résulterait d'une amplification sélective des ADN mitochondriaux mutés.

Maladie d'Alzheimer et diabète

Des analyses de tissus prélevés sur des personnes âgées atteintes de maladies dégénératives (neurologiques et musculaires) confirment que certaines de ces maladies résultent de l'accumulation de mutations somatiques. Par exemple, les personnes souffrant de la chorée de Huntington perdent le contrôle moteur et sont atteintes de démence sénile à cause d'une mutation héréditaire spécifique, dans leur ADN nucléaire. Toutefois, les délétions dans l'ADN mitochondrial sont également plus nombreuses dans leur cerveau que dans celui des sujets sains du même âge, et leur ADN mitochondrial contient davantage de mutations somatiques. Dans le cas de la chorée de Huntington, la mutation nucléaire et les mutations mitochondriales somatiques se combineraient pour diminuer la production d'énergie dans les cellules cérébrales et déclencher les symptômes.

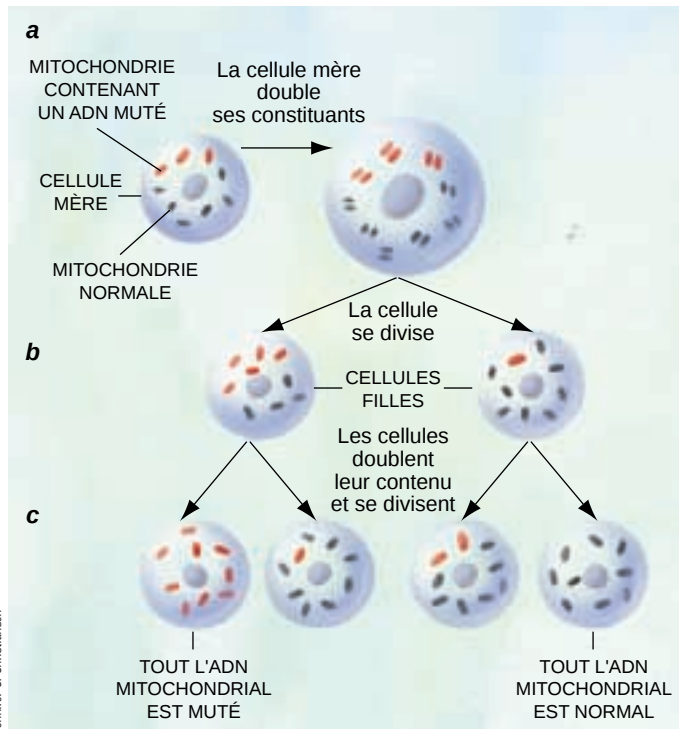
Nous l'avons vu, certains cas de maladie d'Alzheimer résulteraient de mutations héréditaires de l'ADN mitochondrial. Cependant, ces mutations sont incapables de déclencher la maladie à elles seules, puisque les symptômes n'apparaissent que tardivement : les effets de mutations mitochondriales acquises doivent se conjuguer à ceux des mutations héréditaires. Effectivement, le tissu cérébral des patients atteints de la maladie d'Alzheimer contient beaucoup

de mutations somatiques de l'ADN mitochondrial.

Certains diabètes sucrés de l'adulte résulteraient aussi d'anomalies mitochondriales. Les personnes atteintes de cette maladie sécrètent de l'insuline, mais en quantité insuffisante pour les besoins de l'organisme. Or ce diabète est héréditaire, et c'est souvent la mère qui transmet la maladie (comme pour les maladies d'origine mitochondriale). En outre, on connaît déjà des mutations de l'ADN mitochondrial (des réarrangements et des substitutions de bases) qui engendrent un diabète sucré (d'autres mutations peuvent bien sûr avoir le même effet). Certaines mutations de l'ADN mitochondrial pourraient réduire la production d'énergie, privant ainsi les cellules sécrétant l'insuline de l'énergie nécessaire à la synthèse de cette molécule.

On pense aussi que, chez des patients souffrant d'athérosclérose, l'insuffisance cardiaque est renforcée par la multiplication des mutations somatiques de l'ADN mitochondrial. Lorsque les plaques d'athérome se déposent sur les parois des artères, elles provoquent des occlusions temporaires, de sorte que le cœur est privé d'oxygène : la chaîne respiratoire cesse de fonctionner, mais elle libère des radicaux libres au moment où la circulation sanguine et l'oxygénation sont rétablies. Cet afflux de radicaux libres endommage l'ADN mitochondrial dans le muscle cardiaque et limite la production d'ATP disponible pour sa contraction. On observe effectivement une proportion anormalement élevée de lésions de l'ADN mitochondrial chez les patients dont le cœur a été reperfusé après un arrêt temporaire de la circulation.

Des études faites sur des rongeurs confirment qu'une accumulation rapide de mutations dans l'ADN mitochondrial accélère le vieillissement : les animaux soumis à une restriction calorique restent en bonne santé et vivent plus longtemps que ceux nourris sans restriction. Or ces animaux



3. UNE CELLULE contenant des mitochondries dont l'ADN muté et d'autres avec de l'ADN normal (a) engendre souvent des cellules filles qui diffèrent par le nombre de mitochondries contenant de l'ADN anormal (b). Après de nombreuses divisions cellulaires, les cellules finissent par contenir soit de l'ADN mitochondrial totalement normal, soit de l'ADN mitochondrial totalement anormal (c). Cette tendance à l'uniformisation se produit dans les cellules au cours du développement embryonnaire. Elle s'opère également dans les ovocytes des générations féminines successives, de sorte que certains des enfants engendrés ont davantage d'ADN mitochondrial muté que leur mère et des symptômes plus graves.

produisent moins de radicaux libres et accumulent moins de lésions dans leur ADN mitochondrial que leurs congénères mieux nourris.

La jouvence par les vitamines

Si les radicaux libres favorisent effectivement l'accumulation des mutations somatiques dans l'ADN mitochondrial et accélèrent le vieillissement, des traitements qui protègent

l'ADN mitochondrial en inhibant la production des radicaux libres devraient ralentir le vieillissement et retarder l'apparition des maladies qui y sont liées. Serait-il utile d'utiliser des antioxydants (tels que le coenzyme Q ou les vitamines C ou E). Des études réalisées sur des animaux semblent encourageantes.

Pour ralentir le vieillissement, on pourrait aussi limiter l'amplification des ADN mitochondriaux mutés dans les tissus. Pour ce faire, les biologistes tentent de clarifier les interactions moléculaires qui permettent au noyau de détecter les déficits locaux en énergie et de stimuler la multiplication des mitochondries anormales environnantes.

Il y a dix ans, peu de biologistes imaginaient que des mutations dans l'ADN mitochondrial participent à de nombreuses maladies mystérieuses, ainsi qu'au vieillissement et à diverses maladies dégénératives. Aujourd'hui, l'étude de l'ADN mitochondrial

éclaire le développement de nombreuses maladies et, mieux encore, ouvre des perspectives pour leur traitement ou l'inhibition de leur évolution. Si les mutations de l'ADN mitochondrial contribuent réellement au vieillissement et au déclenchement de certaines maladies, des recherches naguère très fondamentales devraient déboucher sur des traitements qui soulageront beaucoup de souffrances humaines.

Douglas WALLACE, professeur de génétique moléculaire, dirige le Centre de médecine moléculaire d'Emory.

D.C. WALLACE, *Mitochondrial Genetics: A Paradigm for Aging and Degenerative Diseases?*, in *Science*, vol. 256, pp. 628-632, 1^{er} mai 1992.

D.C. WALLACE, *Mitochondrial DNA Variation in Human Evolution: 1994 William Allan Award Address*, in *American Journal of Human Genetics*, vol. 57, n° 2, pp. 201-223, août 1995.

D.C. WALLACE, M.D. BROWN et M.T. LOTT, *Mitochondrial Genetics*, in *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, troisième édition, sous la direction de David L. Rimoin et al., Churchill Livingstone, 1997.

MITOMAP: a Human Mitochondrial Genome Database, 1995-1997, Center for Molecular Medicine, Emory University, Atlanta, Ga. Disponible sur le site Web de *Pour la Science* : <http://www.pourlascience.com>

Les coulées de boue

PHILIPPE COUSSOT

Les coulées de boue en montagne, des laves torrentielles dévastatrices charriant blocs de rocher, graviers et particules argileuses, ont un comportement étrange : elles se déversent par vagues et peuvent s'arrêter à mi-pente.



«Le torrent [... J s'est grossi en alluvions, entraînant des masses de rochers, de pierres, de terre, de tout, et ça dévalait dans la vallée sur Pralognan, du côté du hameau des Granges. Précédant la masse d'alluvions, il y avait un énorme rocher qui roulait et sur ce rocher il y avait une vieille femme assise qui filait avec un rouet. Les gens, avertis par le bruit du cataclysme, se sont précipités et ils ont vu cette vieille qui n'était autre que le diable.» (Ch. Favre, Darbellay.)

Ces propos, recueillis dans un village de montagne par Christian Albry et Alice Joisten (*Le monde alpin et rhodanien*, 1995, pp. 39-66), montrent combien les coulées de boue dans les torrents frappent l'imaginaire collectif. Ces écoulements, aussi appelés laves torrentielles, sont rares, imprévisibles, brutaux, bruyants et, enfin et surtout, destructeurs.

J.R. Rodine et A. M. Johnson, de l'Université de Purdue, aux États-Unis, ont décrit les effets des laves torrentielles : «Dans un grondement de tonnerre, un mur noir apparut soudain au détour du canyon. Le torrent s'emplit d'un mélange de boue et de rochers s'entrechoquant avec fracas. Cette masse visqueuse dévalait la pente en transportant d'énormes blocs posés à sa surface. Parvenu dans la vallée le torrent déborda. La lave torrentielle se répandit sur le cône de déjection [zone de dépôts des sédiments apportés par un torrent], emportant au passage maisons et voitures. Enfin, comme essoufflé, le mélange boueux et rocaillieux vint s'arrêter mollement dans des pâturages. La lave formait maintenant des lobes épais qui couvraient les champs comme une sauce au chocolat nappant un gâteau. Après quelques jours, la lave asséchée allait se pétrifier telle un béton grossier.»

Les laves torrentielles sont suffisamment fréquentes et destructrices pour que de nombreux chercheurs et ingénieurs à travers le monde étudient comment en atténuer les effets. Le premier congrès mondial relatif à la lutte contre les laves torrentielles s'est tenu en août 1996, à San Francisco. Les sujets abordés allaient de l'étude du déclenchement des coulées de lave aux mesures de protection à mettre en œuvre, en passant par les propriétés mécaniques de l'écoulement.



Philippe Coussot

1. LE 16 JUILLET 1904, un torrent de boue dans le lit du torrent de Bonrieux a envahi un village de l'Isère (voir la page de gauche). Le 24 août 1987, une lave a recouvert la zone industrielle de Modane et la voie ferrée en aval, causant environ 50 millions de francs de dégâts (ci-dessus). Depuis le début du siècle, les travaux des ingénieurs et techniciens des services de Restauration des Terrains de Montagne ont ralenti l'érosion et protégé les surfaces habitées. Les laves torrentielles restent cependant un souci, du fait du tourisme.

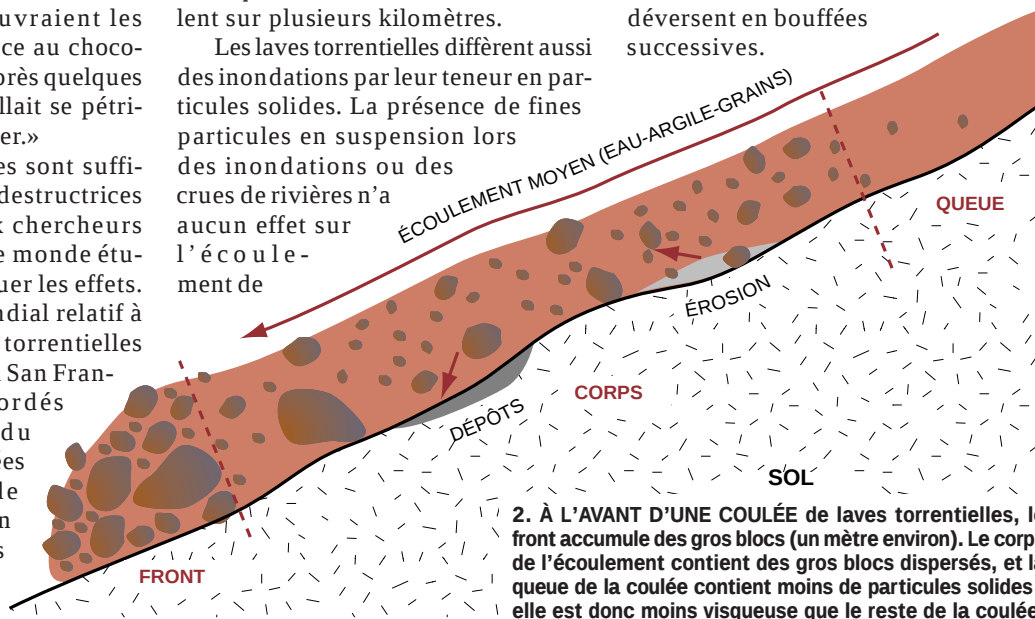
Le phénomène géophysique

Les laves torrentielles se distinguent des glissements de terrain. Elles s'écoulent continûment et inexorablement, alors que, dans les glissements de terrain, le matériau détaché se déplace comme un bloc de terrain et assez peu déformé. La distance parcourue par un glissement de terrain est courte, au plus quelques centaines de mètres, alors que les laves torrentielles s'écoulent sur plusieurs kilomètres.

Les laves torrentielles diffèrent aussi des inondations par leur teneur en particules solides. La présence de fines particules en suspension lors des inondations ou des crues de rivières n'a aucun effet sur l'écoulement de

l'eau. La coloration de l'eau est trompeuse : quelques grammes d'argile résultant de l'érosion du bassin versant donnent une coloration foncée à un litre d'eau. Dans les laves torrentielles, la masse liquide essentielle n'est pas l'eau, mais un mélange eau-argile-grains au comportement spécifique.

Enfin, contrairement aux crues torrentielles où le niveau d'eau varie lentement au cours du temps à mesure que la pluie se rassemble dans le lit du torrent, les laves torrentielles se déversent en bouffées successives.



2. À L'AVANT D'UNE COULÉE de laves torrentielles, le front accumule des gros blocs (un mètre environ). Le corps de l'écoulement contient des gros blocs dispersés, et la queue de la coulée contient moins de particules solides ; elle est donc moins visqueuse que le reste de la coulée.