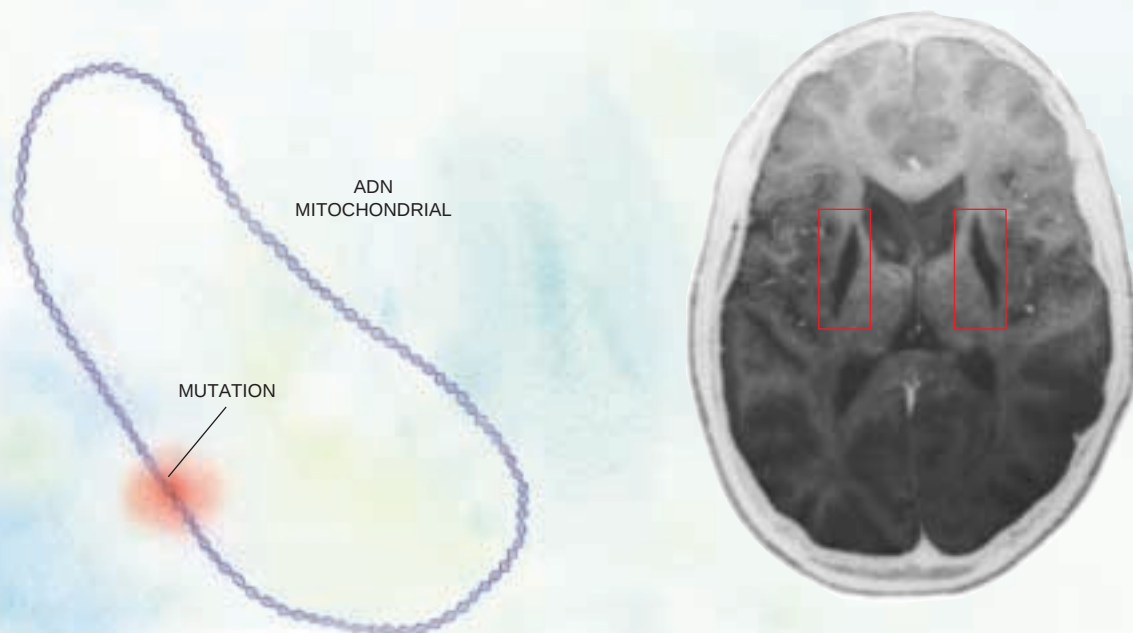


1. CHAQUE CELLULE DE L'ORGANISME contient des centaines de mitochondries, les «centrales énergétiques» des cellules. Chaque mitochondrie contient plusieurs molécules d'ADN, chacune portant 37 gènes qui participent à la production de l'énergie. L'ADN mitochondrial est uniquement transmis par la mère.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

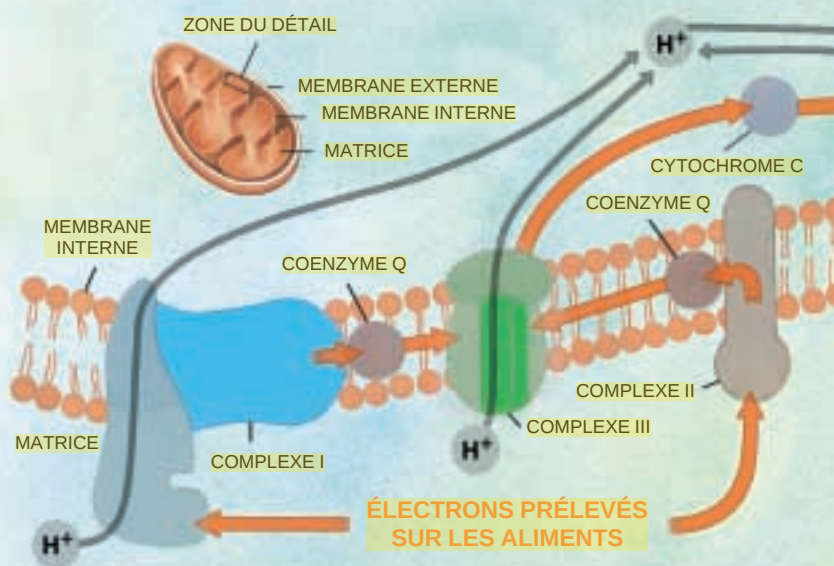
Tout de la mère

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-