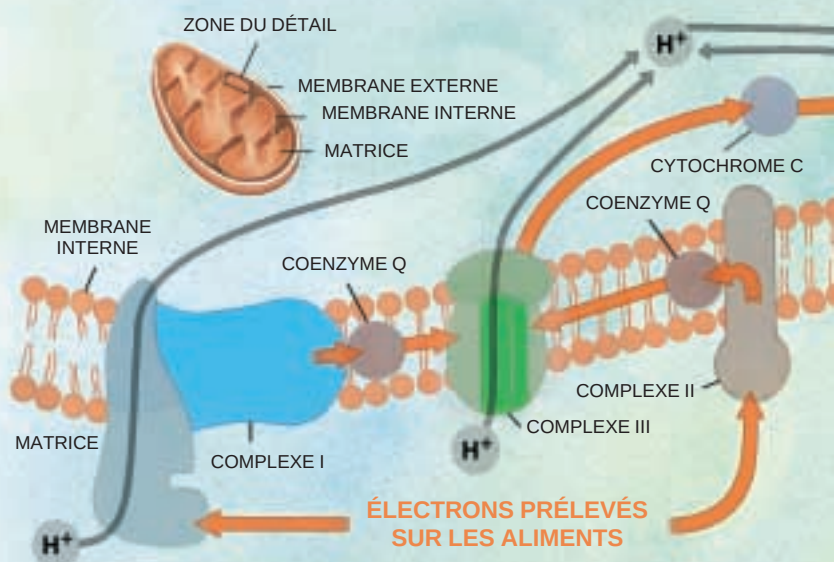


Le rôle de l'ADN mitochondrial

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.

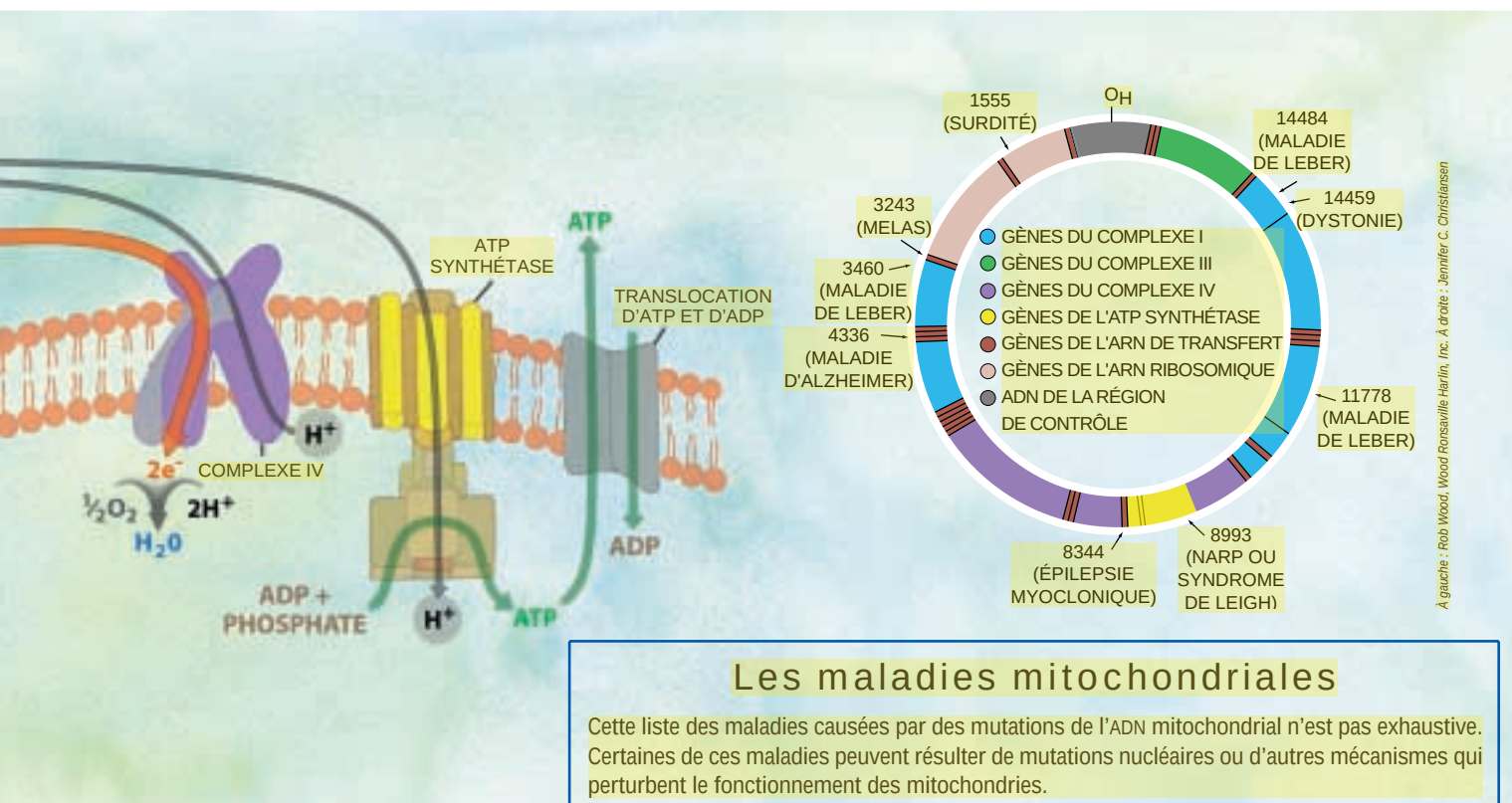
Les anomalies de l'ADN mitochondrial sont souvent héréditaires, mais elles apparaissent parfois spontanément dans un ovocyte ou à un stade précoce du développement

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-



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