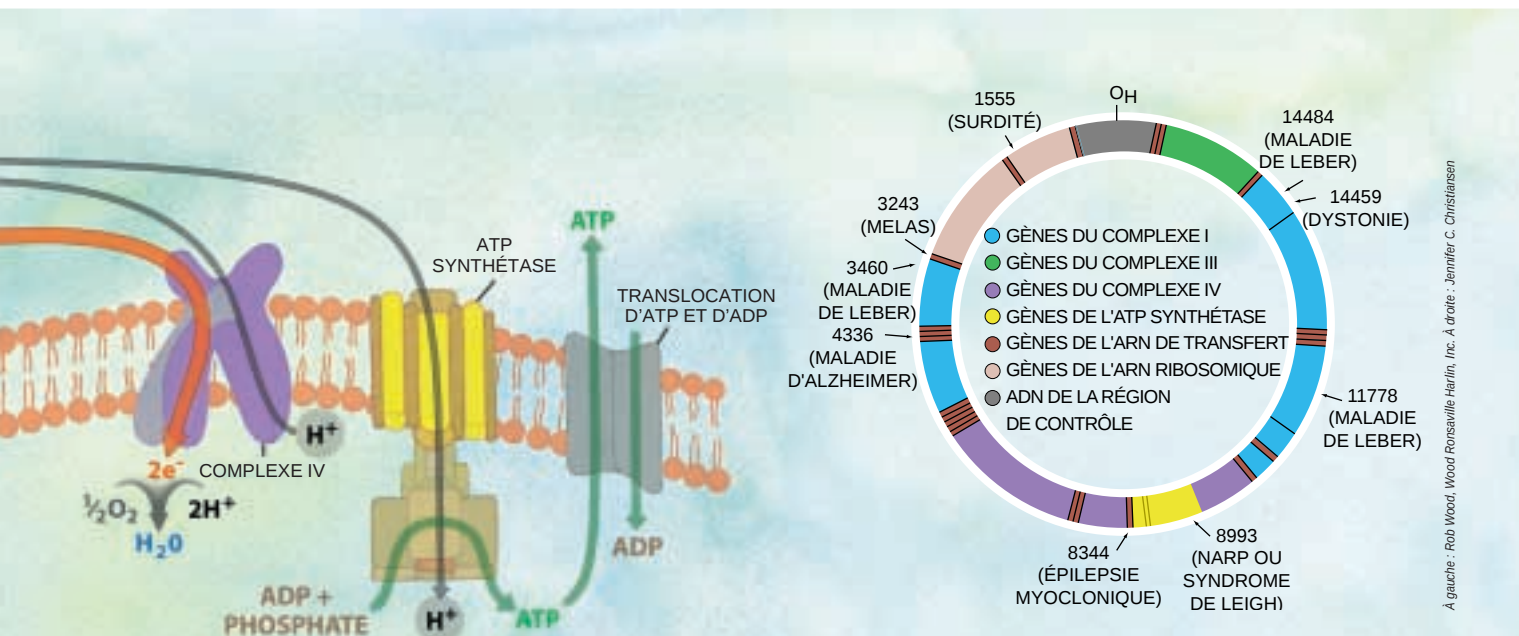




Les maladies mitochondriales

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 h t roplasmique, 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 (<i>voir ci-dessous</i>)
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
�pilepsie myoclonique	Crises d'épilepsie associées à une myopathie mitochondriale (<i>voir ci-dessous</i>) ; 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.

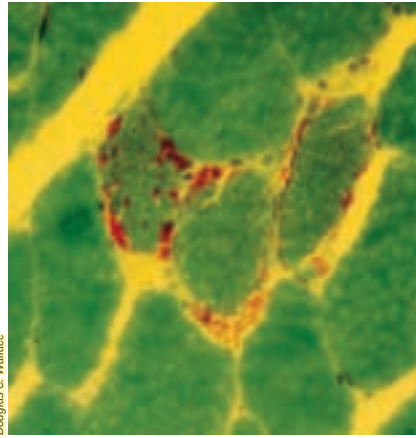
Petites mutations, grands effets

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.