

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 mitochondriaux 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.



Jesse James en 1864.

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.

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.

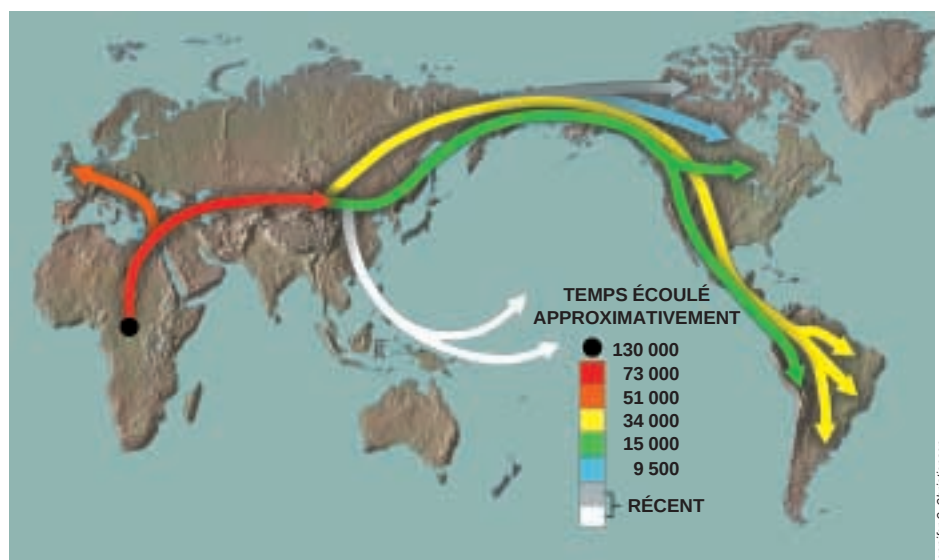
Il y a près de 9 500 ans, une migration en provenance de la Sibérie a conduit en Amérique du Nord les fondateurs du groupe linguistique Na-Déné, incluant les tribus athabaskanes du Nord-Ouest du Canada et d'Alaska (tels les Dogribs), ainsi que les Apaches et les Navajos du Sud-Ouest des États-Unis (flèche 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