

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.

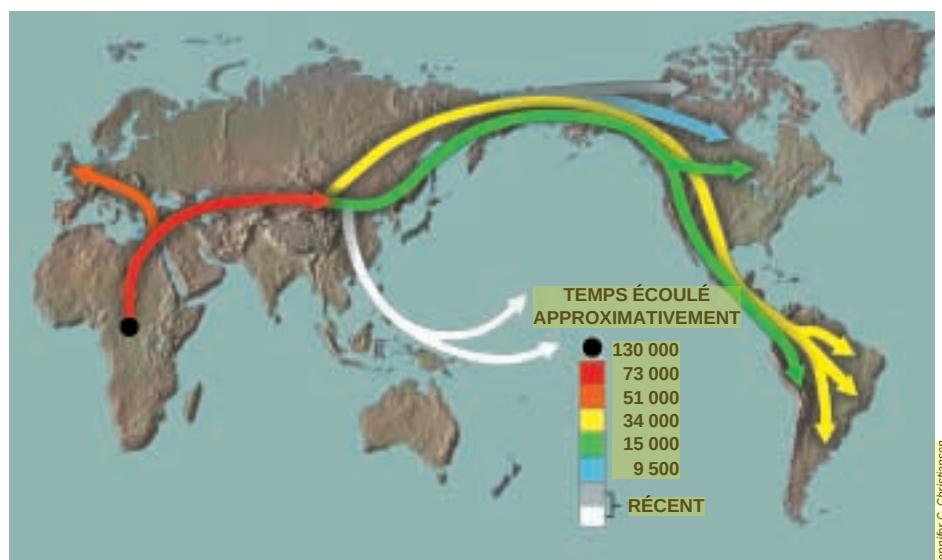
Il y a près de 9 500 ans, une migration en provenance de la Sibérie a conduit en Amérique du Nord les fondateurs du groupe linguistique Na-Déné, incluant les tribus athabaskanes du Nord-Ouest du Canada et d'Alaska (tels les Dogribs), ainsi que les Apaches et les Navajos du Sud-Ouest des États-Unis (flèche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



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.

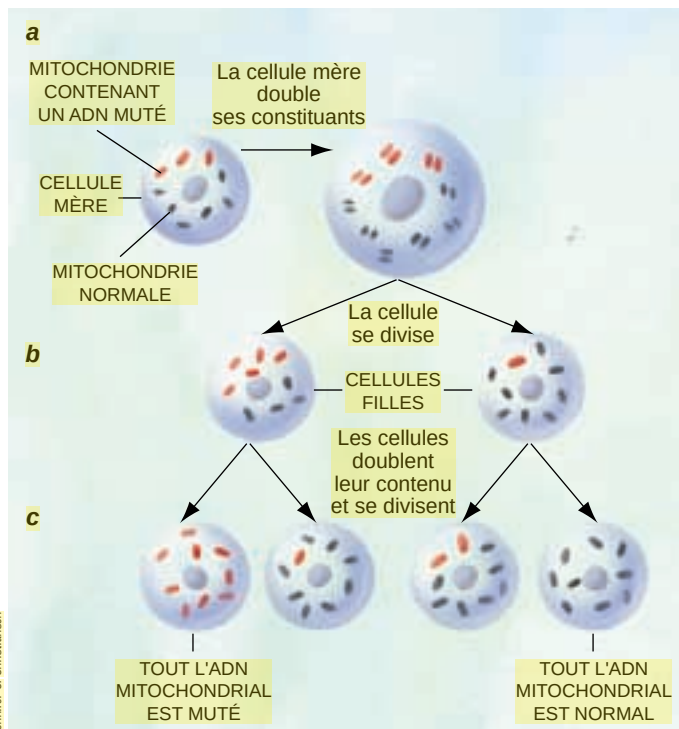
Nous l'avons vu, certains cas de maladie d'Alzheimer résulteraient de mutations héréditaires de l'ADN mitochondrial. Cependant, ces mutations sont incapables de déclencher la maladie à elles seules, puisque les symptômes n'apparaissent que tardivement : les effets de mutations mitochondriales acquises 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>