

Génome mitochondrial et vieillissement

L'attention a été attirée, depuis quelques années, sur des altérations du génome mitochondrial associées à des maladies dégénératives héréditaires neuromusculaires [1, 2] et à des cancers, induits chimiquement [3]. Ces altérations sont fréquemment des délétions portant sur des séquences plus ou moins longues de l'ADN mitochondrial.

Deux articles parus récemment dans le même numéro de *Nature Genetics*, l'un de Soong *et al.* (USC, Los Angeles, CA, USA) [4], l'autre de Corral-Debrinski *et al.* (Emory University, Atlanta, GE, USA) [5], rapportent l'existence d'une délétion de 4 977 pb dans l'ADN mitochondrial de cellules du système nerveux central. Le fait particulièrement intéressant est que cette molécule, siège d'une délétion qui n'est pas détectée dans les tissus fœtaux [6], augmente en concentration avec l'âge de l'individu dans tous les tissus, et plus particulièrement dans certaines régions du cerveau ; ainsi, chez les individus âgés, la proportion de molécules avec délétion est 100 à 300 fois plus importante dans la *substantia nigra*, le noyau caudé et le putamen, régions dans lesquelles les oxydations phosphorylantes sont particulièrement actives. Une altération de la fonction mitochondriale a également été décrite, dans les mêmes régions du cerveau, dans les maladies de Parkinson, d'Alzheimer et de Huntington [7]. Par ailleurs, il a été montré que, dans le cerveau de rat, la synthèse de l'ADNmt était fortement réduite au cours du vieillissement [8]. Des observations analogues ont été faites dans les cœurs humains soumis à l'hypoxie ou sujets à athérosclérose coronarienne [9, 10].

On a tenté d'expliquer le mécanisme de ces altérations. Le cœur et le cerveau ont une activité d'oxydation phosphorylante très élevée. Le striatum et la *substantia nigra* sont particulièrement riches en fibres dopaminergiques ; la désamination oxydative de la dopamine par une mono-amine oxydase produit des radicaux libres en

grande quantité. On pense que les lésions de l'ADN pourraient résulter de l'augmentation de la quantité de radicaux libres. Il existe une corrélation entre la quantité de radicaux libres et les altérations du cerveau avec l'âge ; une telle corrélation existe également au cours de l'ischémie cardiaque et de l'athérosclérose coronarienne. Corral-Debrinski *et al.* ont également décrit une autre délétion de 7 436 pb présentant les mêmes propriétés. Ces mutations pourraient n'être que la partie visible de l'iceberg que représente l'ensemble des dommages oxydatifs.

Signalons par ailleurs qu'une protéine codée par le gène nucléaire Bcl-2 est, au moins en partie (*voir brève, p. 328 de ce numéro*), localisée dans la membrane interne des mitochondries de nombreuses cellules, y compris les neurones. Cette protéine se comporte comme un inhibiteur de l'apoptose. On a émis l'hypothèse que les mitochondries pourraient être impliquées dans l'apoptose et que la protéine Bcl-2 pourrait agir en altérant la fonction mitochondriale ou, d'après des résultats plus récents, en intervenant au niveau du réticulum endoplasmique et/ou de l'enveloppe nucléaire [11]. Il serait intéressant d'étudier les variations éventuelles de cette protéine au cours du vieillissement.

Ainsi, un nouveau chapitre vient de s'ouvrir sur le rôle possible des altérations mitochondriales au cours de la sénescence.

Ces nouvelles données permettent peut-être d'expliquer certains troubles neurologiques observés au cours du vieillissement.

N. D.
J. K.

1. Rotig A, Bonnefont JP, Colonna M, *et al.* Les remaniements du génome mitochondrial dans les déficits énergétiques de l'enfant : de nouvelles maladies de système ? *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 459-71.

2. Nelson I, Degoul F, Marsac C, Parsot G, Lestienne P. Des délétions de l'ADN mitochondrial dans le syndrome de Kearns-Sayre et autres myopathies avec une ophtalmoplégie externe progressive. *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 472-9.

3. Corral M, Defer N, Kruh J. Le génome mitochondrial est-il impliqué dans la carcinogénèse ? *médecine/sciences* 1990 ; 6 : 359-66.

4. Soong NW, Hinton DR, Cortopassi G, Arnheim N. Mosaicism for a specific somatic mitochondrial DNA mutation in adult human brain. *Nature Genet* 1992 ; 2 : 318-23.

5. Corral-Debrinski M, Horton T, Lott MT, Schoffner JM, Flint Beal M, Wallace DC. Mitochondrial DNA deletions in human brain : regional variability and increase with advanced age. *Nature Genet* 1992 ; 2 : 324-39.

6. Cortopassi GA, Arnheim N. Detection of a specific mitochondrial DNA deletion in tissues of older humans. *Nucleic Acids Res* 1990 ; 18 : 6927-33.

7. Wallace DC. Mitochondrial genetics : a paradigm for aging and degenerative diseases ? *Science* 1992 ; 256 : 628-32.

8. Fernandez-Silva P, Peruzella V, Fracasso F, Gadaleta MN, Cantatore P. Reduced synthesis of mtDNA in isolated mitochondrial of senescent rat brain. *Biochim Biophys Res Commun* 1991 ; 176 : 645-53.

9. Corral-Debrinski M, Stepein G, Schoffner M, Lott MT, Kanter K, Wallace DC. Hypoxemia is associated with mitochondrial DNA damage and gene induction. Implications for cardiac disease. *J Amer Med Ass* 1991 ; 266 : 1812-6.

10. Corral-Debrinski M, Schoffner JM, Lott MT, Wallace DC. Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease. *Mutation Res* 1991 ; 275 : 169-80.

11. Jacobson MP, Burne JF, King MP, Miyashita Y, Reed JC, Raff MC. Bcl-2 blocks apoptosis in cells lacking mitochondrial DNA. *Nature* 1993 ; 361 : 365-9.

■■■ BRÈVE ■■■

■■■ Réutilisation d'un cœur transplanté. Un cas inhabituel de transplantation cardiaque est publié par une équipe de Zurich (Suisse). Un malade greffé s'est trouvé victime d'une hémorragie cérébrale entraînant une mort cérébrale. Le greffon fonctionnant correctement, le cœur transplanté fut enlevé et greffé à un autre malade avec succès. Cette pratique, justifiée par le manque de donneurs en face d'une demande croissante (le deuxième transplanté attendait depuis 14 mois), est certes anecdotique. Mais ce cœur, provenant d'un homme de 20 ans suicidé par arme à feu, est sans doute le premier à avoir battu dans trois poitrines différentes.

[Pasic M, *et al.* *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 319-20.]