Chapitre III- L’hérédité mitochondriale

I- Caractéristiques générales des mitochondries

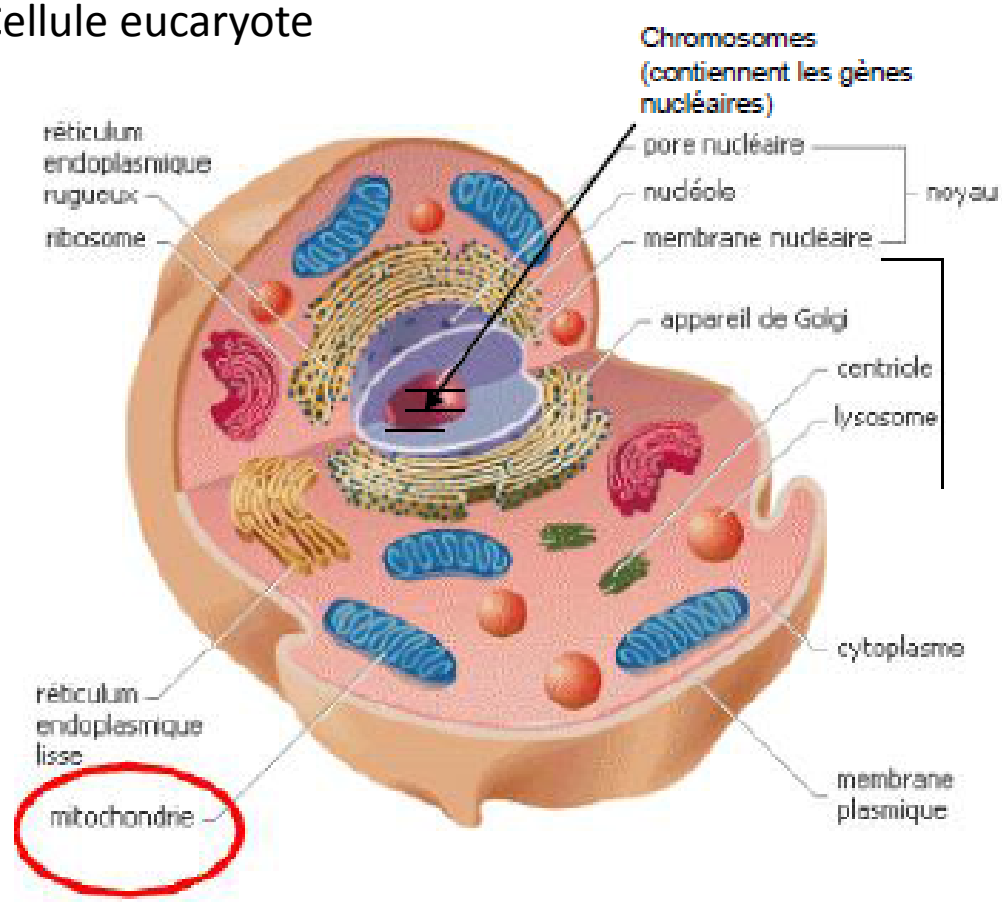
- Organites intra cellulaires cytoplasmiques

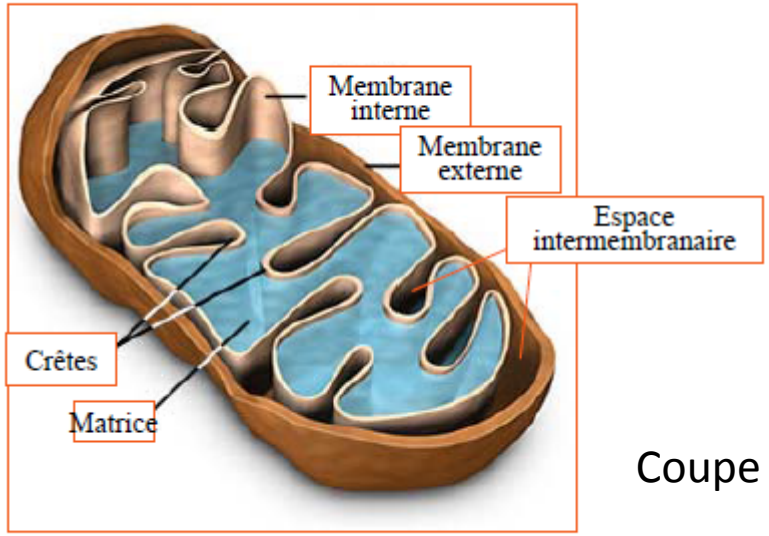
- Présentes dans toutes les cellules sauf les globules rouges. Mais avec un nombre variable en fonction du type de cellules et de leurs activités (jusqu'à 2000 dans les cellules hépatiques).

- Centrales énergétiques car lieux de transformation de l'énergie nécessaire à toutes les réactions cellulaires

- Possèdent leur propre ADN

Cellule eucaryote



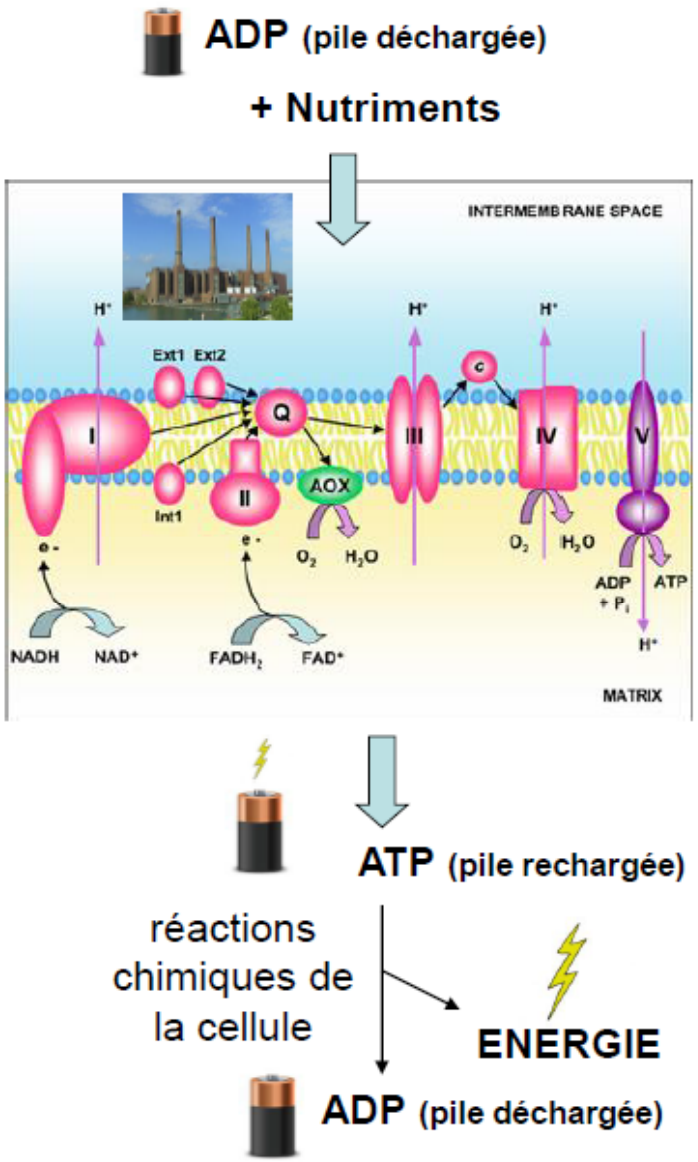


Coupe de mitochondrie

Fonction principale des mitochondries : Production d'énergie à travers la chaine respiratoire.

Les mitochondries permettent de transformer l'énergie libérée par la dégradation des nutriments en ATP (fournisseur universel d'énergie pour toutes les réactions cellulaires).

La chaine respiratoire est composée d'une centaine de sous unités protéiques qui se regroupent en 5 complexes enzymatiques multi protéiques qui fonctionnent comme des transporteurs d'électrons.



Toute mutation au niveau des gènes qui codent pour ces 5 complexes enzymatiques entraine un dysfonctionnement de la chaine respiratoire.

Les maladies mitochondriales sont des maladies associées à un dysfonctionnement de la chaine respiratoire et donc de la production d'énergie directement utilisable par la cellule.

Elles touchent en général plusieurs organes, en particulier les organes qui consomment beaucoup d'énergie : le cerveau, les yeux, le cœur, les muscles, le foie…

Les protéines de la chaine respiratoire (les 5 complexes enzymatiques) ont la particularité d'avoir une <u>double origine génétique</u>: la plupart des protéines sont codées par le génome nucléaire et 13 d'entres elles sont codées par le génome mitochondrial.

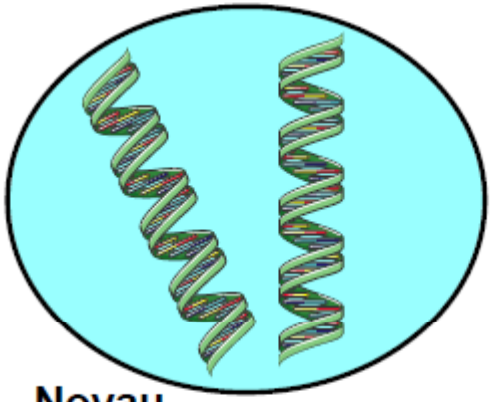
	Enzymes	Mitochond.	Nucléaires
Complexe I	NADH-CoQ réductase	7	32
Complexe II	Succinate CoQ réductase	0	5
Complexe III	Ubiquinone cyt. C réductase	1	11
Complexe IV	Cytochrome C oxydase	3	10
Complexe V	ATPase	2	12

Si la mutation a lieu dans un gène nucléaire, l'hérédité sera de type mendélienne : AD, AR, XD ou XR.

Si la mutation à lieu dans un gène mitochondrial, l'hérédité sera mitochondrial (maternel exclusivement).

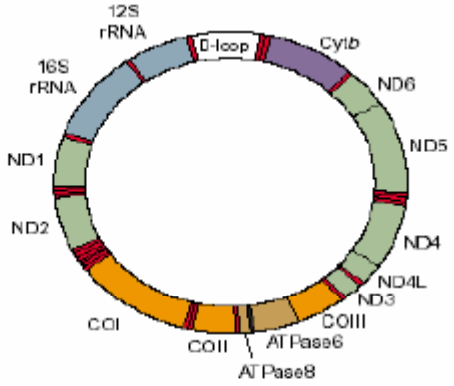
Mitochondrie est sous l'influence de 2 génomes

Génome nucléaire



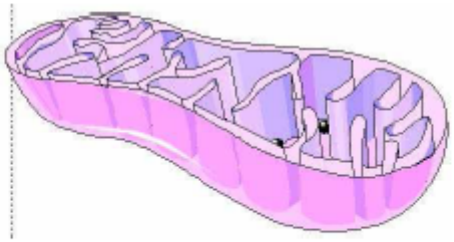
Noyau

Génome mitochondrial



ADN mitochondrial

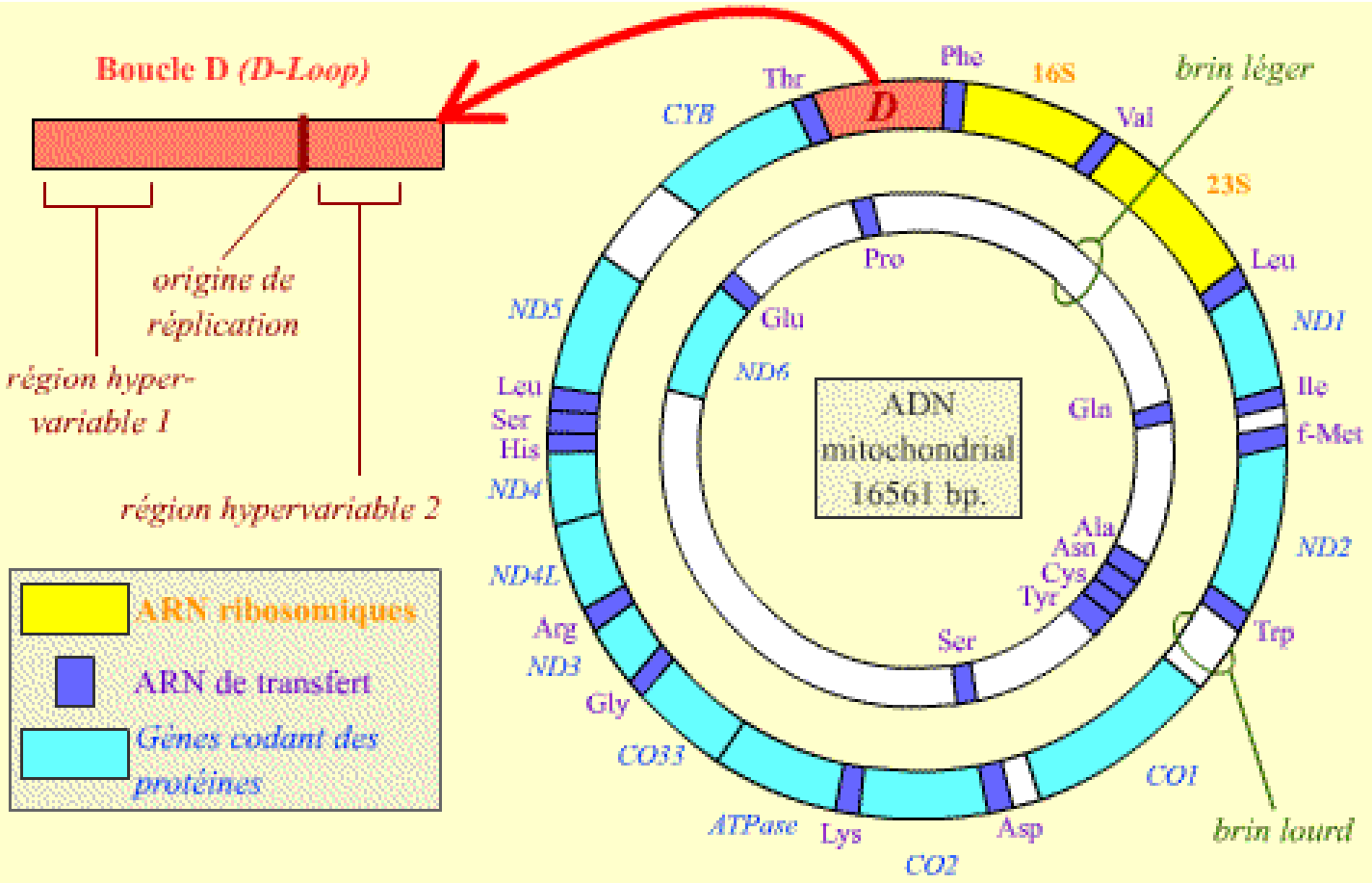
Mutations
ADN Nucléaire

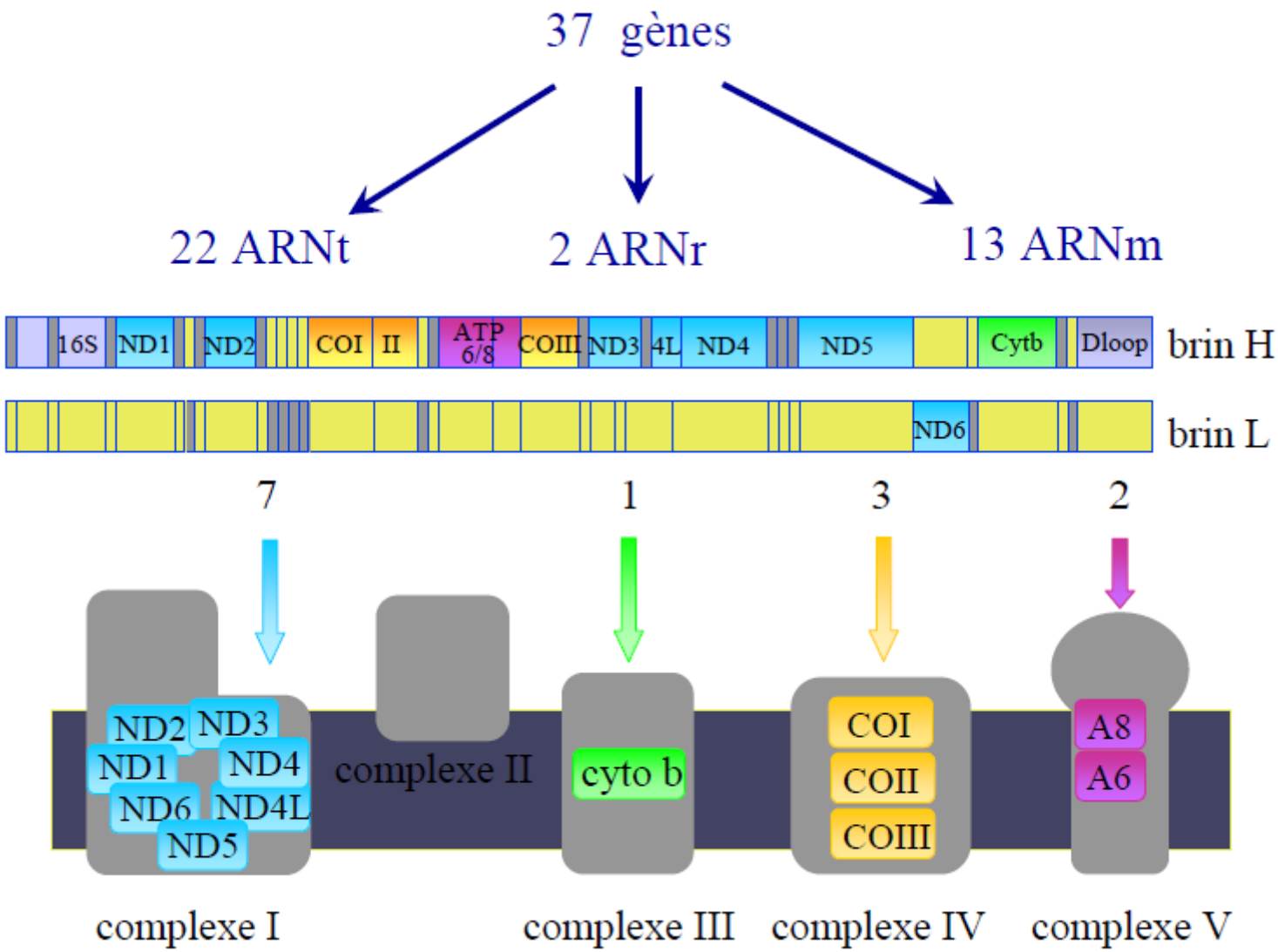


Mitochondrie

Mutations
ADN mitochondrial

II- Le génome mitochondrial




37 gènes
22 ARNt
2 ARNr
13 ARNm
16S
ND1
ND2
COI
II
ATP 6/8
COIII
ND3
4L
ND4
ND5
Cytb
Dloop
brin H
ND6
brin L
7
1
3
2
ND2
ND3
ND1
ND4
ND6
ND4L
ND5
complexe II
cyto b
COI
COII
COIII
A8
A6
complexe I
complexe III
complexe IV
complexe V

- Le génome mitochondrial est entièrement séquencé par l'équipe de Sanger en 1981.

- C'est une molécule d'ADN double brin circulaire localisée dans la matrice cellulaire et présente en plusieurs copies dans une mitochondrie (2 à 10) et par centaines de copies dans une cellule.

- L'ADN mitochondrial est formé de 2 brins circulaires : un brin lourd externe (Heavy = H), riche en G et T et un brin léger interne (Light = L), riche en cytosine.

- Il comprend 16569 paires de base, sans introns.

- Il comprend 37 gènes qui code pour 22 ARN de transfert, 2 ARN ribosomaux et 13 sous-unités protéiques des complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale. La plupart de l'information est sur la chaine lourde.

- Il comprend 1 seul segment non codant c'est la région de contrôle : D-Loop de 1121 pb qui contient l'origine de la réplication et les promoteurs de la transcription. Ce segment comprend 2 régions hypervariables HV1 et HV2 (polymorphisme très élevé non codant) très utiles en génétique légale et dans l'étude des constructions phylogéniques (évolution).

Code génétique

Le code génétique de l'ADN mitochondrial montre quelques particularité par rapport à celui de l'ADN nucléaire :

CODE GENETIQUE MITOCHONDRIAL

Codon	Code Universel	Mito mammifères
UGA	Stop	Trp
AUA	Ile	Met
CUA	Leu	Leu
AGA et AGG	Arg	Stop

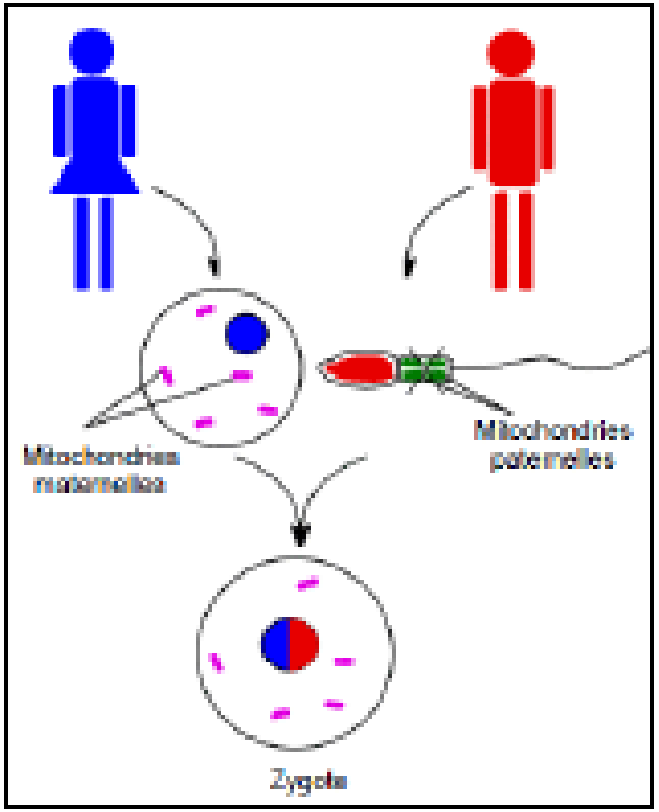
III- Particularités de la génétique mitochondriale

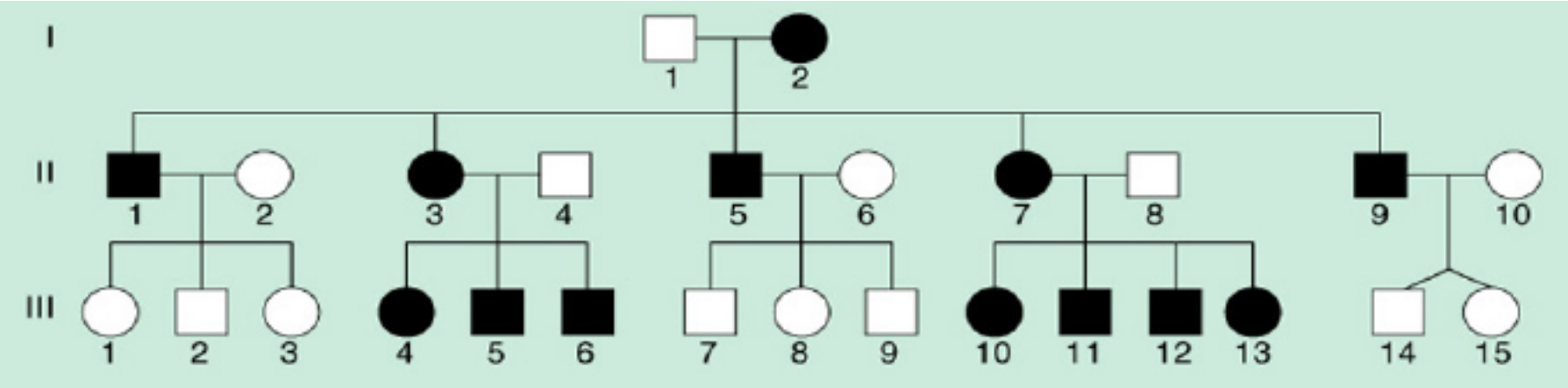
III-1- L' hérédité maternelle

Dans les ovocytes humains on trouve entre 50 000 et 100 000 molécules d'ADNmt.

Après la fécondation, seules les mitochondries apportées par l'ovocyte sont conservées et serviront de « réserve » initiale pour le nouvel individu.

La transmission uni-parentale de l'ADNmt, classiquement admise, implique une destruction totale de l'ADNmt d'origine spermatique dans l'œuf fécondé.




I
1
2
II
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
III
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

Caractéristiques

- Les maladies d'origine mitochondriale touchent les hommes et les femmes de façon comparable.

- Une personne malade à sa mère malade.

- Les femmes malades transmettent la maladie à tous leurs enfants quelque soit leur sexe.

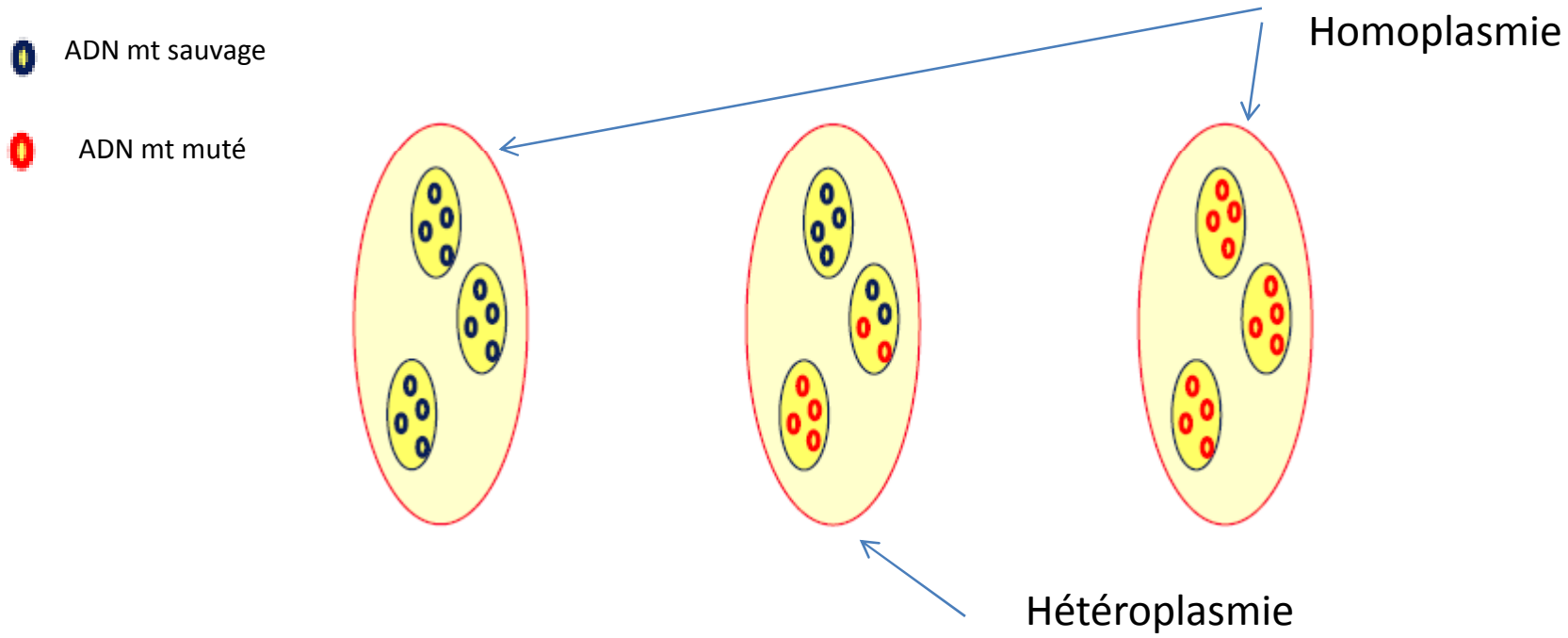
- Les hommes malades ne transmettent la maladie à aucun de leurs enfants.

- La maladie peut présenter des formes modérées ou graves (hétéroplasmie voir plus loin).

III-2- L'hétéroplasmie et l'effet de seuil

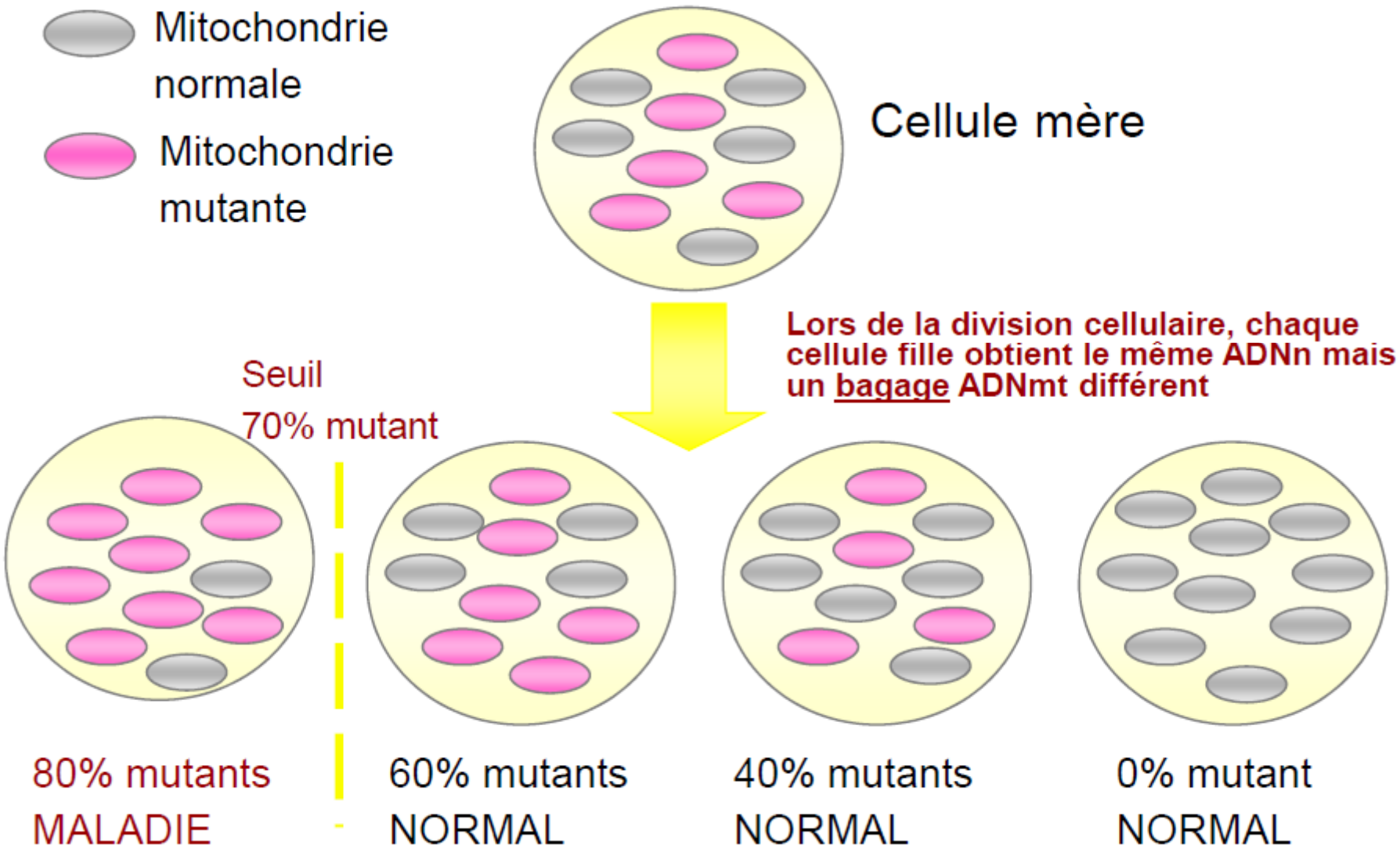
L'hétéroplasmie correspond à la présence dans une cellule ou un tissu de deux types de génomes mitochondriaux différents par des mutations ou du polymorphisme génique.

L'homoplasmie correspond à la présence dans une cellule ou un tissu du même génome mitochondrial (soit muté soit normal)



Pourcentage d'héroplasmie : nombre d'ADNmt muté / nombre d'ADNmt total

HETEROPLASMIE



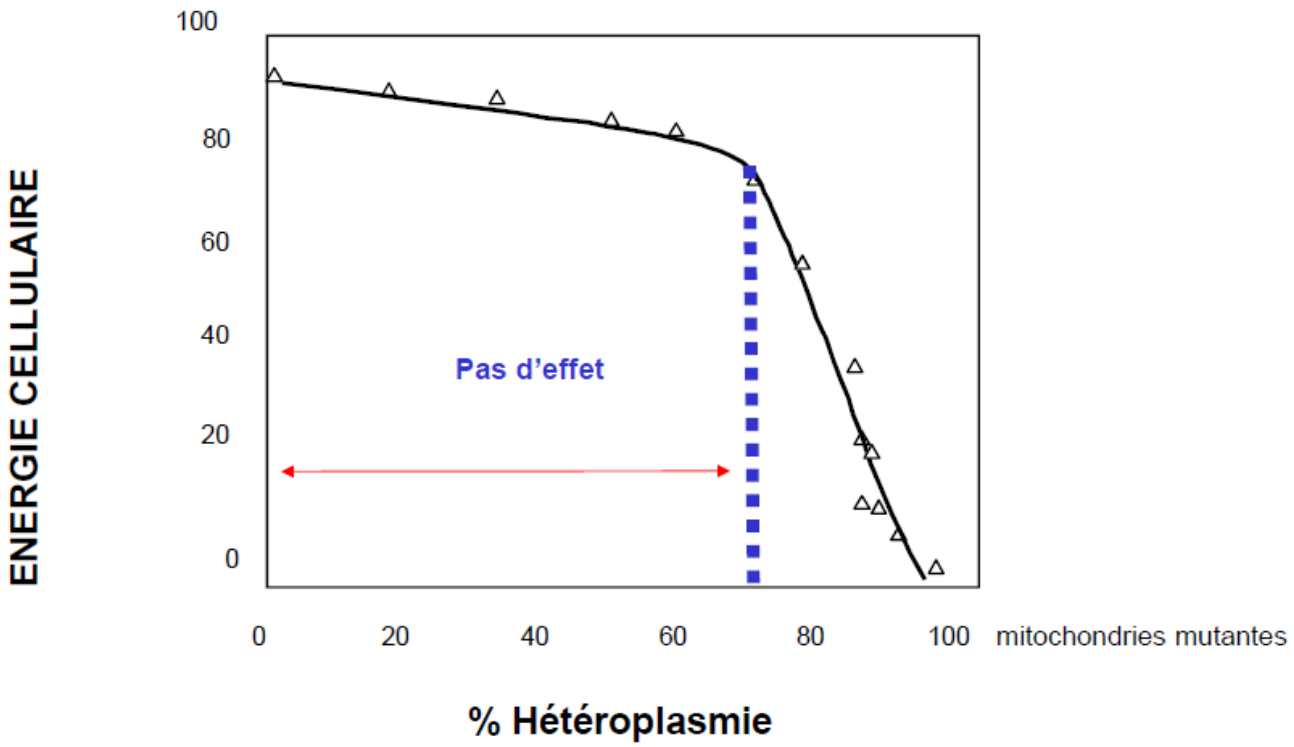
Lors de la division cellulaire, le bagage en ADN mitochondrial sera différent selon la proportion de mitochondries normales/mutées transmises aux 2 cellules filles.

Certaines cellules filles vont donc se retrouver avec beaucoup de mitochondries mutantes, les proportions pouvant aller de 0 a 100 % de mitochondries mutées.

Il apparait alors un **effet de seuil** en dessous duquel il y a soit une non expression de la maladie, soit une expression partielle (d'autant plus faible que le taux de mitochondries mutées l'est aussi). Au dessus du seuil, la maladie s'exprime.

Ce seuil est ici à 70% mais il est bien sûr variable en fonction de la maladie mitochondriale.

EXPRESSION A EFFET DE SEUIL



l'hétéroplasmie entrainent une extrême variabilité de phénotype au sein d'une même famille pour la même maladie.