

**Introduction** La connaissance de la reproduction sexuée permet de bien comprendre le transfert vertical des gènes nucléaires et la transmission des différentes maladies associées (mucoviscidose, myopathie...). On définit pour les maladies mendéliennes quatre modes de transmission, autosomique ou lié à l'X, selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome ou sur le chromosome X ; dominant ou récessif, selon que la maladie est dominante ou récessive. Certaines pathologies ont une origine génétique mais ne sont pas d'origine nucléaire. On cherche à expliquer notamment l'origine du syndrome NARP.

### **I- Origine de la maladie**

Le doc 1 explique que le syndrome NARP (neuropathie, ataxie et rétinite pigmentaire) est une maladie caractérisée par la combinaison d'une faiblesse neurogénique des muscles, une neuropathie, une ataxie et une rétinopathie pigmentaire. On apprend que cette maladie est liée à un déficit de production d'ATP, molécule énergétique universelle des cellules.

Le doc 3 permet une localisation de la production d'ATP dans la matrice des mitochondries grâce à une macromolécule : l'ATP synthase. L'ATP synthase des mitochondries est constituée de deux domaines protéiques : un domaine membranaire (F0) et un domaine extra-membranaire (F1).

Le passage de H<sup>+</sup> au travers de la membrane interne provoque une rotation d'une partie de F0. L'autre F1 se trouve dans la matrice de la mitochondrie. C'est elle qui permet la synthèse de l'ATP (à partir de l'ADP et du Pi).

*Cette maladie a-t-elle une cause génétique ?*

### **II- Mutation à l'origine de la maladie**

Le doc 2 indique que le syndrome NARP est causé par une mutation (m.8993T>C/G) par substitution du brin lourd du génome mitochondrial en position 8993.

Cette mutation affecte le gène ATP6 qui est à l'origine de sous unité protéiques de la partie F0 de l'ATP synthase (doc 3).

La synthèse de l'ATP n'ayant pas lieu chez les patients atteints du syndrome, on peut penser que F0 ne fonctionne pas correctement et empêche la synthèse d'ATP par F1.

Cette mutation pourrait entraîner une modification de la structure 3D de la sous-unité de F0 → le transport du proton peut être inhibé → la rotation de F0 est empêchée → le couplage est inhibé → déficit de la synthèse d'ATP.

*Mais comment est transmise cette maladie ?*

### **III- La transmission de cette maladie**

Le doc 1 précise que ce sont toujours les mères qui transmettent la maladie. On aurait pu alors penser une origine génétique liée au chromosome X. Cependant la mutation est mitochondriale. On cherche donc à comprendre l'origine maternelle de ce syndrome.

Dans le doc 5 on observe que lors de la fécondation, les mitochondries de la cellule œuf (garçon ou fille) sont uniquement d'origine maternelle. Le spermatozoïde ne transmet que son génome et pas ses mitochondries. Cette pathologie touche donc Homme et Femme.

Ceci est corroboré par l'arbre généalogique du doc 4 qui montre une famille atteinte de la maladie.

La mère de la génération I atteinte de la maladie transmet ses mitochondries à tous ses enfants qui seront donc tous atteints. Ses filles auront elles-mêmes des enfants tous malades.

### **Conclusion**

Le syndrome NARP est associé à une mutation d'un gène mitochondrial qui inactive l'ATP synthase induisant un déficit de la production d'ATP. Les mitochondries d'un individu atteint proviennent tous de l'ovocyte de la mère. Ce syndrome est donc transmise par la mère. C'est un exemple d'**hérédité cytoplasmique** qui est la transmission verticale des caractères héréditaires par l'ADN et les gènes contenus dans les mitochondries.