

## Memento abrégé de génétique

Odile ROBERT

Le matériel génétique contenu dans le noyau de chaque cellule humaine est porté par 46 chromosomes, dont une moitié est d'origine paternelle (spermatozoïde) et l'autre d'origine maternelle (ovule). Le nombre précis de chromosomes dans les cellules humaines n'a été connu qu'en 1956 et la première description d'une aberration chromosomique, le mongolisme (trisomie 21), remonte à l'année 1959. Cette découverte marque la naissance de la cytogénétique humaine qui analyse de façon de plus en plus fine le *caryotype*, c'est-à-dire la carte chromosomique des cellules.

On savait à cette époque que chaque chromosome était constitué d'une succession d'unités élémentaires, les gènes, situés chacun en un locus particulier, gènes eux-mêmes inscrits dans la molécule en double hélice d'ADN dont la structure fut établie en 1953 par WATSON et CRICK. Ce travail remarquable ouvrit véritablement l'ère de la biologie moléculaire qui connut un essor exceptionnel grâce à l'étude du génome d'organismes simples (procaryotes) et particulièrement de la bactérie « *Escherichia Coli* » devenue une véritable star dans ce domaine.

Pendant cette période féconde, les mécanismes fondamentaux qui gouvernent l'hérédité ont été élucidés. Les quelques milliers de gènes que comptent les bactéries n'ont presque plus de secret, mais le but ultime de ces recherches demeurerait le désir de comprendre l'organisation et le fonctionnement du génome de l'Homme. Faute de moyens appropriés, le gène des organismes supérieurs (eucaryotes) et singulièrement celui de l'Homme est demeuré jusqu'au début des années 1970 une entité totalement abstraite car inaccessible à une analyse directe. Les progrès fondamentaux issus de la génétique bactérienne d'une part, et la mise au point d'outils et de techniques performantes d'autre part, ont permis l'émergence du *génie génétique*, connu aussi sous le nom de techniques de l'ADN recombinant. Rappelons seulement qu'elles permettent le clonage, c'est-à-dire l'amplification, la purification et l'isolement d'un gène donné dans une cellule hôte dans laquelle il est répliqué en quantités illimitées.

Ce n'est qu'en 1977 que le premier gène humain, celui de la globine, a été cloné. Aujourd'hui, plusieurs centaines de gènes ont été clonés et les progrès dans ce domaine sont très rapides. Le clonage d'un gène permet d'en étudier sa structure et son fonctionnement mais aussi de l'utiliser comme « sonde », c'est-à-dire de hameçon moléculaire capable d'identifier, parmi des milliers d'autres, un gène homologue. En effet, parmi les outils du génie génétique, figurent des enzymes particulières, dites « *enzymes de restriction* », qui ont la propriété de couper la molécule d'ADN d'une cellule en des millions de fragments. Ces enzymes agissent en fragmentant la molécule en des sites spécifiques appelés « sites de restriction ». Grâce à une technique aussi complexe que judicieuse, les fragments peuvent être séparés selon leurs tailles. Des « *cartes de restriction* » sont ainsi obtenues. L'utilisation d'une sonde radioactive, par exemple l'ADN de la globine, permet de repérer, de localiser et même de visualiser sur un film radiographique, la présence spécifique du gène de la globine parmi des millions d'autres gènes.

La conjonction de ces méthodes modernes d'analyse ont ouvert grandes les portes donnant accès pour la première fois à une connaissance complète de la structure normale et pathologique des gènes. Les retombées ont concerné aussi bien les domaines fondamentaux que médicaux.

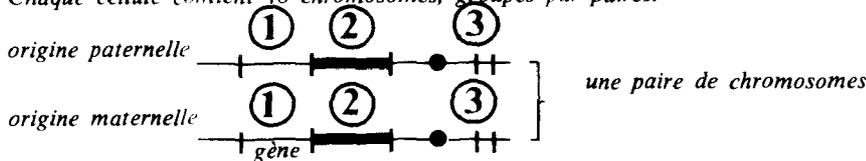
### De la recherche fondamentale...

Dans le domaine fondamental, ces travaux ont conduit à une découverte qui fut une véritable surprise pour les chercheurs : le *morcellement* des gènes, c'est-à-dire l'existence au sein d'un même gène de séquences codantes les (« *exons* ») alternant avec des séquences muettes (les « *introns* »). On sait aujourd'hui que, sur l'ensemble du génome, 10 % seulement de l'ADN est codant et le reste, c'est-à-dire la très grande partie du matériel héréditaire, n'a pas de fonction connue à ce jour.

L'autre acquis important concerne la mise en évidence, grâce aux enzymes de restriction, d'une extraordinaire variabilité, d'un individu à l'autre, dans la séquence de l'ADN. Ces variations qui n'ont aucun effet pathologique sont extrêmement nombreuses; elles touchent une base sur 300, ce qui signifie qu'il n'existe pas moins de 10 millions de différences entre les génomes de deux individus pris au hasard. Il s'agit là en fait d'un nouveau type de polymorphisme (\*) qui vient compléter le tableau bien rempli des polymorphismes connus depuis longtemps à d'autres niveaux : celui des antigènes avec les systèmes ABO et HLA; celui des protéines et celui des chromosomes. Le système HLA, découvert par le professeur Jean DAUSSET, est extrêmement polymorphe. Chacun des gènes qui le constitue (5 situés sur le chromosome 6) est très polymorphe, c'est-à-dire qu'il existe sous différentes formes appelées « allèles ». Pour l'ensemble des 10 loci, (5 d'origine paternelle et 5 d'origine maternelle) on ne connaît pas moins de 150 allèles; ce qui aboutit à un nombre exceptionnellement élevé d'« haplotypes » c'est-à-dire de combinaisons des différents allèles au niveau d'un chromosome.

**Encadré**

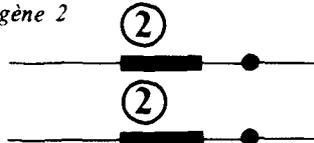
Chaque cellule contient 46 chromosomes, groupés par paires.



Chaque chromosome porte une succession de gènes, qui sont des fragments d'ADN codant pour une protéine spécifique.

Chaque gène a une place spécifique, appelée locus ou site.

Prenons le cas du gène 2



Le raisonnement est le même pour chaque gène de chromosome.

Soit l'enfant a reçu de son père et de sa mère deux formes appelées « allèles » qui sont identiques : il est **homozygote**.

Soit l'enfant a reçu des allèles différents : il est alors **hétérozygote**.

Un gène peut exister sous différentes formes. Exemple : les groupes sanguins comportent 3 allèles A, B, O (voir schéma ci-contre), mais le système HLA présente des allèles très nombreux; plus le nombre d'allèles est élevé, plus le gène est dit **polymorphe**.

**... à la recherche médicale**

Enfin, les chercheurs disposent pour la première fois des outils nécessaires à l'établissement de la carte génétique humaine. Il n'y a plus aujourd'hui d'obstacle majeur — si ce n'est le travail et la patience des chercheurs — à la connaissance approfondie du génome humain et, donc, à la localisation des gènes sur les 23 paires de chromosomes. C'est grâce à ces puissants moyens qu'ont été localisés dans le génome les gènes responsables de deux maladies particulièrement graves : l'une neurologique, la chorée de Huntington et l'autre métabolique, la mucoviscidose. C'est tout récemment en novembre 1985 que plusieurs équipes, dont une française, ont publié leurs travaux prouvant que le gène de la mucoviscidose est porté par le chromosome 7. Il s'agit là d'un événement considérable car il marque une étape essentielle dans la mise au point d'un diagnostic prénatal depuis si longtemps souhaité car, si l'on ignore encore tout de l'origine de cette pathologie (la plus fréquente des affections génétiques) les médecins et les parents connaissent trop bien les symptômes très graves qui aboutissent à une mort lente et inéluctable des enfants.

L'autre champ d'application de ces découvertes est celui de la génétique humaine avec le diagnostic prénatal et la prévention des maladies chez des sujets en bonne santé grâce à l'établissement de cartes génétiques, domaine qui inaugure la naissance d'une médecine dite « prédictive », thème de ce cahier.

(\*) Voir encadré

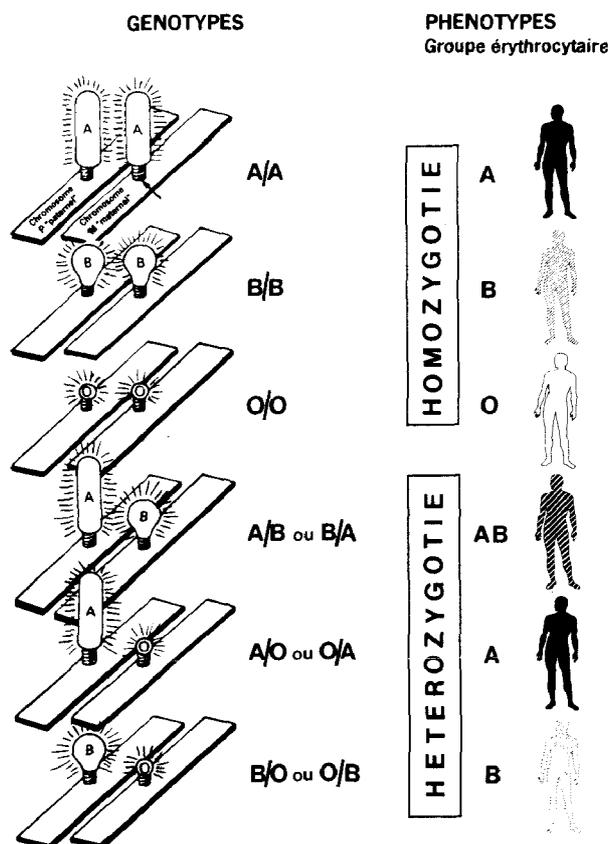
Le taux global à la naissance d'anomalies d'origine génétique s'élève à 2 %. Depuis 1970, la médecine dispose d'un ensemble de techniques qui permettent de diagnostiquer un nombre croissant de maladies qui en résultent et que l'on peut classer en trois grandes catégories :

- les anomalies chromosomiques;
- les maladies mendéliennes ou monogéniques;
- les maladies polygéniques ou multifactorielles.

*Les anomalies chromosomiques* ont une fréquence de 1 sur 200 nouveau-nés. Elles sont dues à des excès, pertes, cassures, fusions impliquant soit les chromosomes sexuels soit les autres (autosomes). Leur détection rend compte actuellement de 90 % des indications de diagnostic. L'analyse chromosomique effectuée sur des cultures cellulaires donne des résultats fiables mais exige un délai de trois semaines après amniocentèse. On ignore tout de l'origine des aberrations chromosomiques; seule a été confirmée la forte corrélation entre l'âge maternel et la survenue de la trisomie 21 (autrefois appelée mongolisme).

*Les maladies monogéniques* sont dues à une mutation sur un seul gène et transmises selon les lois de Mendel. Survenant dans 1 à 2 % des naissances, elles répondent à l'un des trois modes de transmission : autosomale dominante, autosomale récessive ou bien liée au sexe.

Dans les deux premières situations, la maladie est portée par un chromosome non sexuel et donc indépendant du sexe : elle affecte aussi bien les garçons que les filles. Une affection est dite dominante si le gène anormal, présent sur *un seul* des chromosomes fœtaux d'une paire homologue, s'exprime sur le plan clinique. Le sujet est dit hétérozygote pour ce gène. La moitié de la descendance risque d'être affectée. Par opposition, une maladie est récessive si l'expression clinique n'a lieu qu'en présence du gène anormal *en double exemplaire*; c'est-à-dire porté à la fois par le chromosome paternel *et* le chromosome maternel. L'individu est alors homozygote mais ses parents (hétérozygotes) sont normaux. A la première génération, 25 % des enfants sont atteints, 50 % sont normaux mais transmetteur du gène anormal, et 25 % sont totalement sains.



LE SYSTEME ABO  
Phénotypes et génotypes

Extrait de : L'hérédité racontée aux parents

de J.M. ROBERT, Editions du Seuil, 1978

Au nombre d'environ 1400, ces maladies, dont l'incidence est en moyenne faible avec cependant quelques exceptions notables, ont un impact important sur la morbidité et la mortalité (et un coût social particulièrement élevé). Par exemple, l'anémie falciforme (ou drépanocytose), due à une mutation ponctuelle dans le gène codant pour la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine a une prévalence très forte dans certaines ethnies noires.

Les maladies liées au sexe sont dues à un gène porté par le chromosome X et n'affectent que les garçons puisqu'ils possèdent ce chromosome en un seul exemplaire. Les filles sont par contre conductrices c'est-à-dire, que devenues mères, elles risquent de transmettre une fois sur deux le gène délétère à leurs fils. Les hémophilies, les myopathies (maladies musculaires) entrent dans cette catégorie.

Le troisième groupe des affections génétiques rassemble les *maladies* dites *polygéniques*. Leur mode de transmission est complexe. Elles résultent de l'interaction entre une composante génétique et une composante liée à l'environnement.

Entrent dans cette classe la plupart des maladies chroniques, hypertension, troubles cardiaques, diabète, goutte, cancers..., et les malformations congénitales des fœtus (spina-bifida, bec de lièvre, cardiopathie). Actuellement, seules ces dernières font l'objet d'un diagnostic prénatal. Cependant de très nombreuses recherches se poursuivent aujourd'hui pour tenter de découvrir des associations entre une pathologie et la présence de certains gènes. Si cette association est étroite, elle évoque alors la possibilité d'apparition d'une maladie chez un individu encore sain. Mais cette susceptibilité, plus connue sous le nom de *terrain génétique*, à une pathologie n'exprime qu'une simple probabilité. La pathologie ne surviendra que si un facteur de l'environnement (toujours difficile à déceler) entre en interaction avec le facteur génétique.

Il est concevable, grâce aux puissants moyens de la génétique, que chaque individu dispose un jour de sa carte d'identité génétique. Une telle connaissance permettra de prédire les risques qu'un individu court de développer telle ou telle pathologie. Dès lors, et c'est l'objet même de la médecine prédictive, l'apparition de ces pathologies pourrait être prévenue par la mise en œuvre précoce de mesures d'hygiène, particulièrement dans le domaine alimentaire, voire de mesures thérapeutiques efficaces. Il ne s'agit pas là de pures spéculations car les recherches rapportées par Daniel COHEN sur le diabète juvénile illustrent bien les nouveaux espoirs de la médecine, même s'ils soulèvent de nombreuses interrogations éthiques.

**Odile ROBERT**