

Génétique 101



Historique

Pourquoi certains caractères sont-ils courants dans certaines familles?

L'hérédité a toujours excité la curiosité des humains. Jusqu'aux années 1800, philosophes et théologiens ont débattu du mécanisme en vertu duquel des caractères étaient transmis des parents aux enfants, mais on n'a presque jamais recouru à une analyse scientifique.

Veillez noter : On trouvera dans le Glossaire les définitions des termes en caractères gras du texte, de même que d'autres termes.

Au milieu des années 1800, on ne savait encore presque rien des gènes ni de leur base moléculaire. Or, un moine d'Europe centrale du nom de Gregor Mendel devint intensément curieux du mécanisme de l'hérédité génétique. Né dans ce qui est maintenant la République tchèque et éduqué dans un monastère local, Gregor y demeura jusqu'à l'âge adulte. Il y eut, parmi les objets particuliers de ses intérêts, la compréhension du mécanisme permettant aux parents de transmettre à leurs enfants certains caractères génétiques. Il entreprit, à cet effet, des expériences sur des petits pois, dans le but de déterminer comment certains caractères tels que la couleur de la plante, sa hauteur et la forme de ses pois étaient transmises de la plante-mère à la plante-rejeton.

Sans notions des gènes ni de l'ADN dont ils se composent surtout, Mendel a pu élaborer certains principes de l'hérédité dont on sait maintenant qu'ils s'appliquent aussi à d'autres créatures vivantes, dont les humains. Ses découvertes, s'ajoutant à d'autres, lui ont valu le titre de « Père de la génétique moderne ».

Plus d'un siècle après les expériences de Mendel, Francis Crick et James Watson découvraient la structure de l'**ADN (acide désoxyribonucléique)**. La compréhension de la composition moléculaire et du fonctionnement des gènes a mené à une bien meilleure compréhension de l'interaction entre les gènes, l'environnement et la santé humaine.

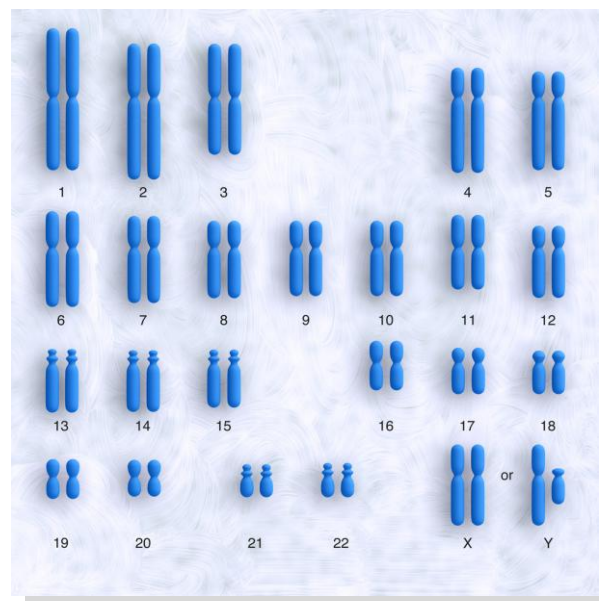
Composition d'une cellule humaine

Pour comprendre l'importance de la génétique, il faut comprendre un peu d'anatomie aux niveaux organique et cellulaire.

Chaque organe du corps humain (poumon, rein, cerveau, cœur, etc.) est composé de tissus. Ce sont des types de cellules qui, tout en fonctionnant différemment, travaillent ensemble à permettre à chaque organe de fonctionner normalement.

Bien que les cellules composant différentes parties du corps - peau, os, cerveau, poumons... etc. soient de structure et de composition différentes, toutes les cellules du corps humain partagent certains attributs physiques et biologiques fondamentaux.

Toutes les cellules se composent d'un liquide, appelé cytoplasme, dans lequel sont situés le noyau et d'autres structures plus petites. Le cytoplasme est entouré d'une membrane qui garde la cellule intacte. Le **noyau** joue le rôle de centre de contrôle de la cellule. Chaque noyau contient un ensemble de **chromosomes**, connus collectivement sous le nom de **génome**. Le noyau de toutes les cellules corporelles contient 23 paires de chromosomes (d'où un total de 46), dont une paire qui détermine le sexe de la personne. (Font exception les **cellules germinales** (sperme et ovules), qui n'ont chacune que 23 chromosomes.)



23 paires de chromosomes

Chacune des paires de chromosomes contient des gènes, dont les structures fondamentales sont l'ADN. Cet ADN guide la formation de protéines, qui sont les éléments constitutifs de la structure et du fonctionnement de chaque cellule. Chaque gène a deux copies ou **allèles**, soit un sur chacun des chromosomes jumelés. Ces allèles peuvent être, quant à leur structure, identiques ou variés à divers degrés. Chaque allèle de chacun des gènes a donc un « jumeau » identique ou différent, quant à la structure, sur l'autre chromosome de cette paire. Les variations des allèles normaux d'un gène donné sont appelées des « **mutations** ». Les mutations qui font en sorte qu'un allèle diffère, ne fût-ce que légèrement, de l'allèle normal peuvent produire un impact important sur l'expression de ce gène.

Bien que chaque gène n'ait que deux allèles dans sa cellule (sauf les cellules germinales, qui n'ont qu'un seul allèle par gène), on peut trouver un grand nombre de variétés d'allèles dans une population humaine. Tel est le cas des caractères tels que la taille, la couleur des cheveux et des yeux; cela explique également la grande variété de ces caractères chez certaines populations.

Le génome de chaque personne est identique dans le noyau de chacune des cellules de l'organisme. Les cellules de votre cerveau ont donc exactement les mêmes gènes que les cellules de vos poumons, de votre oreille interne et des tendons de votre gros orteil. Votre cerveau paraît cependant différer de votre gros orteil et fonctionner autrement que lui, car ce ne sont pas tous des gènes identiques qui sont à l'œuvre dans vos cellules cérébrales que dans celles de votre orteil, c'est-à-dire que pendant votre évolution en tant qu'embryon et que fœtus, certaines instructions héréditaires de certains gènes ont désactivé le fonctionnement de certains autres gènes (appelés gènes silencieux). Différents gènes de divers types de cellules ont été désactivés, permettant le fonctionnement des différents gènes de chaque type de cellule. C'est cette variation de l'activation et de la désactivation dans chaque type de cellule qui est cause de la diversité d'apparence et de fonctionnement nécessaire à votre développement en tant que nouveau-né humain unique.

Un à-côté : l'ADN hors du noyau

Outre le noyau, les cellules ont dans leur cytoplasme de petites structures distinctes appelées **organelles**, dont chacune a sa propre fonction. Un genre, appelé la mitochondrie, transporte d'importantes composantes productrices d'énergie de la cellule. Chaque mitochondrie contient une quantité infime de matériel génétique additionnel contenant de l'ADN. Ce matériel génétique est transmis par la mère par l'intermédiaire de la lignée génétique, car l'ovule de la mère est porteur de presque tout le cytoplasme contenu dans le **zygote**, c'est-à-dire la cellule produite par l'union d'un spermatozoïde et d'un ovule lors de la conception.

On a relié des mutations de ce matériel génétique mitochondrial à un nombre croissant de problèmes de santé, quoiqu'il existe des problèmes mitochondriaux attribuables à l'ADN du noyau. Un ou plusieurs organes peuvent être affectés et des symptômes peuvent varier, selon la maladie. On relève, au nombre des symptômes éventuels, la faiblesse musculaire et le manque de coordination, les problèmes de la vue et de l'ouïe, les problèmes nerveux, les troubles mentaux et le diabète. Nous ne discuterons pas davantage de ce type d'ADN, mais à ceux qui sont intéressés à obtenir plus d'information sur cet intéressant nouveau domaine des maladies liées au gène mitochondrial, on conseille le site Web www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/.

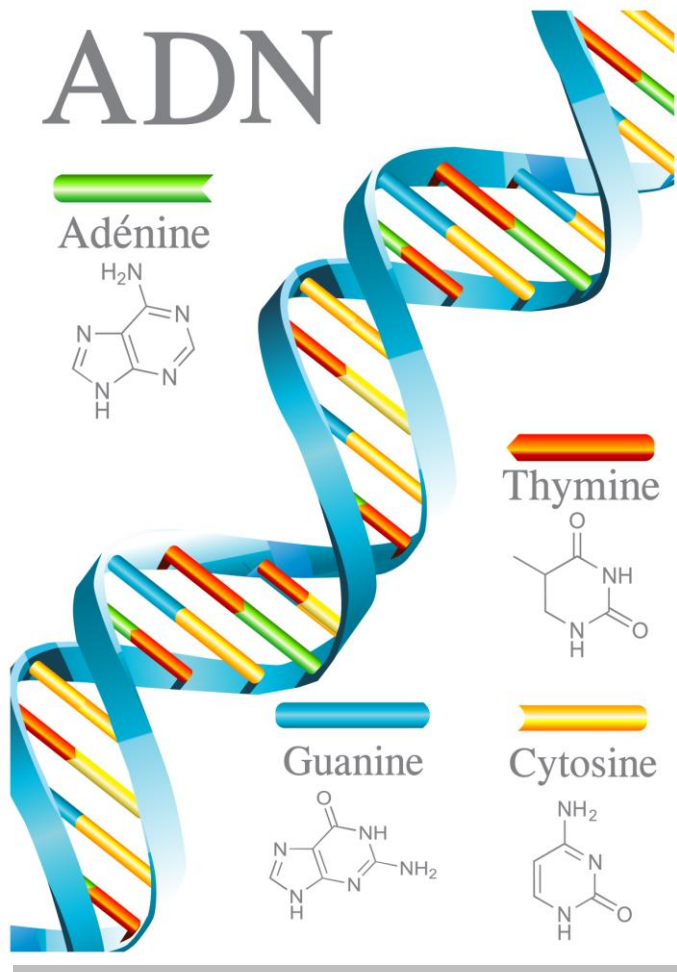
Composition, caractères et effets des chromosomes et de leurs gènes

Les chromosomes sont composés de **chromatine** un complexe moléculaire fait d'ADN qui enveloppe des protéines spéciales appelées **histones**. L'ADN est la base de ce complexe qui contient l'information sur l'hérédité génétique. Lorsqu'une cellule se sépare entre deux cellules, chaque paire de chromosomes peut se doubler et se séparer, de sorte que chaque nouvelle cellule (aussi appelée fille) a un nombre normal des mêmes chromosomes jumelés que dans la cellule originale (aussi appelée mère). Alors que plusieurs différentes sortes de cellules peuvent se diviser et se doubler ainsi durant la vie, les cellules du sperme et de l'ovule sont uniques, en ce sens que chacune n'a qu'un type de chromosome, plutôt qu'une paire. Lorsqu'un sperme féconde un ovule, un jeu de chromosomes du sperme (provenant du père biologique) est apparié à un jeu de chromosomes de l'ovule (provenant de la mère biologique). Cette combinaison du sperme et de l'ovule résulte en la présence, dans l'ovule fertilisé, d'un jeu unique de chromosomes jumelés maintenant connu sous le nom de zygote.

Comment la structure de l'ADN est se traduit par des protéines, qui deviennent la base moléculaire de fonctions telles que le mouvement, la parole, la vue et autres fonctions de notre corps.

l'ADN est un polymère, un type de molécule fait de successions de sous-unités, telle une enfilade de perles. L'ADN possède cinq sous-unités : **adénine**, **guanine**, **cytosine** et **thymine** (ou A, G, C et T). Ces sous-unités sont des espèces de codes qui déterminent la production de certaines molécules appelées **aminoacides**. Ces aminoacides sont comme des blocs servant à construire des protéines. Des combinaisons différentes de sous-unités produisent des amino-acides différents et des combinaisons différentes déterminent la formation de protéines différentes.

Les sous-unités d'ADN sont disposées sur l'ADN comme les barreaux d'une échelle. Les sous-unités A et T sont toujours jumelées pour former un barreau de l'échelle, tout comme les sous-unités G et C. L'ADN est donc comparable à une échelle composée de paires de sous-unités formant les barreaux d'une échelle particulière. Il faut trois de ces paires pour faire un aminoacide, tandis que des séquences de paires différentes produisent des amino-acides différents, lesquels, à leur tour, produisent des protéines différentes. Des couches multiples de combinaisons peuvent produire un nombre énorme de protéines différentes qui, combinées à d'autres molécules comme les glucides et les gras, constituent la base de nombreuses fonctions de l'organisme.



Dans la cellule, l'ADN de chaque gène est traduit en protéines spécifiques par l'intermédiaire du mécanisme décrit ci-dessus. Ces protéines construisent alors des structures vitales qui desservent un bon nombre des fonctions de notre corps. Chaque gène produit une protéine, ou un jeu de protéines, distincts de celles d'autres gènes. Comme mentionné ci-dessus, chaque gène possède deux allèles. Si des allèles sont identiques, ils produisent des protéines identiques. Si, toutefois (habituellement à cause de la mutation) un allèle est différent, les protéines produites par chaque allèle peuvent différer. Les différences de caractéristiques telles que la couleur des yeux, par exemple, dont déterminées, pour une bonne part, par les différences ou les similitudes structurales ou fonctionnelles entre

les protéines produites par la paire d'allèles d'un gène particulier. Nous examinerons plus en détail, dans la prochaine partie, le concept des mutations et de leur importante diversité génétique et fonctionnelle.

Mutations : Changements dans l'ordre des sous-unités et leurs conséquences

On appelle **mutation** un changement dans l'ordre des sous-unités d'un gène dans l'ADN. Une pareille mutation peut produire une sous-unité modifiée de la protéine normalement produite par ce gène, laquelle peut, à son tour, affecter la structure et le fonctionnement. Dans une cellule, ce changement, ou mutation, peut être hérité par toute nouvelle cellule créée lors de la division de la cellule modifiée. Cette mutation résulte, ou non, en un changement dans la structure ou le fonctionnement de ces nouvelles cellules : tout dépend d'un certain nombre de facteurs : type de gène modifié, gène actif ou silencieux, fonction avant sa mutation, etc. Il se produit toujours des mutations. En ce moment même, vous accumulez des mutations dans votre ADN.

Heureusement, toutefois, la plupart des mutations sont réparées avant d'être traduites en protéines anormales. Si elles sont réparées, les mutations n'ont pas d'effets nocifs sur la cellule ou sur sa descendance résultant de la division cellulaire, ni sur la personne à qui appartient la cellule. C'est le cas lorsqu'il se produit une mutation dans des parties de l'ADN qui ne contiennent pas de gènes ou lorsqu'une protéine modifiée quant à la structure fonctionne encore normalement.

Il arrive cependant qu'une mutation produise une protéine qui fonctionne normalement. Dans le cas de certaines mutations, ces protéines peuvent ne pas avoir d'effet visible sur la personne chez qui se produit la mutation. D'autres mutations peuvent causer la mort de la cellule elle-même. Cette mort d'une cellule peut avoir peu ou pas de conséquences chez les personnes pleinement développées, mais pourrait causer la mort d'un embryon ou d'un fœtus en développement. D'autres mutations, enfin, peuvent amener un changement dans un caractère désirable ou indésirable tel que la couleur des cheveux ou la taille. Il arrive que des mutations résultent en des qualités ou fonctions inhabituelles chez ce type de personne ou d'espèce.

Mutations spontanées, par opposition à acquises

Une mutation peut se produire dans toute cellule et en tout temps. S'il s'en produit une dans une cellule autre qu'un sperme ou un ovule, on parle de **mutation somatique**, qui ne peut pas être transmise aux enfants de la personne. Il se peut que la mutation n'ait aucun effet perceptible, qu'elle n'affecte qu'un type particulier de tissu ou d'organe ou qu'elle affecte perceptiblement la personne entière. Toutefois, si la mutation se produit dans un sperme ou une cellule ovarienne, on parle de **mutation germinale**. Comme on l'a déjà dit sujet des chromosomes, chaque ovule ou sperme n'a qu'un seul allèle de chaque gène, plutôt que les deux allèles qu'on trouve dans les cellules somatiques. Donc, si un spermatozoïde avec mutation d'un allèle fusionne avec un ovule sans mutation de son allèle, le gène de l'embryon résultant va se développer jusqu'à maturité avec un allèle mutant et un allèle normal dans chacune des cellules de son corps pour le reste de ses jours.

Chez une personne affectée d'une maladie génétiquement liée, la maladie peut être causée par la mutation spontanée d'un seul allèle d'un gène particulier au cours du développement embryonnaire. Dans d'autres cas, la maladie peut être due à l'héritage d'un allèle qui aurait muté chez un ancêtre. Dans d'autres cas encore, la maladie peut survenir lorsqu'une personne qui hérite d'une mutation dans un allèle d'un gène particulier subit une mutation spontanée dans les autres allèles de ce gène. Comme nous le verrons plus tard (dans la partie Maladie héréditaire et détection génétique, Préviation du cancer du sein par dépistage génétique) c'est la force d'expression de la

mutation menant à la maladie qui détermine si un des allèles, ou les deux, doivent être porteurs de la mutation pour que la maladie se développe.)

Des différences dans des gènes peuvent devenir des différences dans nos caractères

L'information génétique est principalement transmise du parent à l'enfant par l'ADN. Dans les cellules, cette information se traduit par des protéines qui construisent des structures et remplissent des fonctions importantes pour la cellule, l'organe ou les tissus où réside la cellule, ainsi que pour l'ensemble de l'organisme. Ces structures et ces fonctions sont évidentes dans des caractères tels que la couleur des yeux, la figure, la taille et autres. Comme nous recevons notre ADN de nos deux parents biologiques lors de la conception, nos caractères sont souvent semblables à ceux d'un de ces parents, ou des deux à la fois. Une différence (ou modification mutationnelle) de la structure moléculaire d'un gène est une différence **génotypique** entre le gène original et celui qui a été modifié. Si cette différence génotypique résulte en une différence dans le caractère ou la fonction associés à ce gène, comme la couleur des yeux, il s'agit d'une différence **phénotypique**. En pareil cas, la couleur ne serait pas la même entre le gène original et le gène muté.

Changements épigénétiques

Jusqu'à tout récemment, les généticiens ont cru que seuls, des changements dans l'ADN des gènes (c'est-à-dire des mutations) pouvaient amener à des changements dans l'expression phénotypique de ces changements. Ils ont découvert récemment que des changements dans le non-ADN ou des portions d'histones pouvaient modifier



l'expression du gène. On appelle épigénétiques de tels changements, parce qu'ils causent des changements dans l'expression du gène (ou phénotypiques) sans modifier la séquence d'ADN des gènes.

Les changements épigénétiques peuvent être causés par des facteurs environnementaux. On a relié des changements épigénétiques, par exemple, à la modification de la réaction

de stress dans le cerveau de personnes victimes de mauvais traitements dans leur enfance. Ces changements, à leur tour, peuvent être hérités par la progéniture

subséquente. Comme les changements épigénétiques peuvent être des changements acquis transmis ensuite à la descendance, cette dimension récemment comprise de la génétique a fondamentalement modifié notre concept du changement et du patrimoine génétiques.

Tout comme pour certaines parties de l'ADN, les changements épigénétiques semblent jouer un rôle dans les mécanismes grâce auxquels différents types de cellules savent quels gènes activer et désactiver à mesure que ces cellules se multiplient et se différencient en différentes fonctions durant le développement embryonnaire et foetal. Ce genre de régulation épigénétique peut intervenir dans le contrôle de la division cellulaire et de la croissance tissulaire. Ils peuvent cependant jouer un rôle dans des perturbations de la croissance de tissu où des changements épigénétiques peuvent mener à la croissance incontrôlée de la cellule sous la forme d'un cancer.

On sait maintenant que bon nombre des changements du le génome susceptibles d'entraîner la croissance incontrôlée d'une cellule et de sa progéniture comportent de subtils changements dans les protéines d'histone associées à l'ADN. On exploite maintenant ces connaissances pour créer de nouveaux médicaments contre le cancer capables de modifier ou de refuser de tels changements épigénétiques dans des cellules de cancer et supprimer ou stopper la croissance du cancer. On dispose déjà de thérapies qui ciblent de tels changements dans le génome de cellules du cancer, tandis qu'il s'en crée et s'en approuve d'autres chaque année.

Des protéines différentes pour des fonctions différentes

L'information génétique de l'ADN se traduit par des protéines différentes. Les différences structurales de ces protéines sont associées à différentes fonctions physiologiques. Les protéines fabriquées dans vos cellules musculaires interagissent pour permettre à vos muscles de se contracter. Les protéines des neurones, ces principales cellules composant le système nerveux, produisent les neurotransmetteurs qui vous permettent de savoir ce que vous direz ensuite. Les protéines de la rétine de votre œil produisent des molécules qui changent de forme lorsque frappées par la lumière, ce qui vous permet de voir. Les ongles et les cheveux sont composés d'une protéine appelée kératine. L'hémoglobine est une protéine qui transporte l'oxygène de vos poumons au reste de votre organisme. L'amylase est une protéine fabriquée par les cellules salivaires de votre bouche qui permettent de digérer l'amidon de divers aliments tels que les pommes de terre et les craquelins.

Implications pratiques de la variation génétique : l'histoire des types sanguins

Le sang peut se classer sous certains types, selon les différentes molécules associées à des globules rouges. Un système particulier de typage du sang humain peut être instructif pour quiconque veut comprendre le concept de l'héritage génétique. Il y a un de nos chromosomes un gène de type sanguin contenant des instructions pour la production d'une protéine qui a pour fonction d'ajouter des glucides à la surface de globules rouges. Tout comme d'autres gènes, celui-ci a deux allèles, l'un hérité de la mère biologique et l'autre du père biologique. Chaque allèle peut être une de trois variantes structurales mineures. La variante A possède la recette d'un enzyme qui ajoute des glucides de type A aux globules rouges. C'est une mutation faite dans un lointain passé peut être la raison de l'existence d'une seconde variante, appelée variation B, qui ajoute à la surface des globules rouges des glucides de type B, plutôt que de type A. Une troisième variante (ou variante O), résultat possible d'une mutation passée, produit un enzyme non fonctionnel incapable d'ajouter du glucide à la surface du globule rouge.

Si chacun des allèles de votre gène de type sanguin n'a que la variante A (le gène est alors nommé AA), vous et votre gène êtes **homozygotes** pour le sang de type A. Si un des allèles a la variante A et l'autre de variante O (le gène est nommé AO), vous et votre gène êtes **hétérozygotes** pour le sang de type A. Dans les deux cas, seuls les glucides de type A sont présents dans vos cellules sanguines rouges, car la variante B en est absente, tandis que la variante O est incapable d'ajouter des glucides. Il en va de même pour la variante B : seuls les glucides de type B sont présents sur les globules rouges, tandis que dans le cas des homozygotes (BB) ou hétérozygotes (BO), la personne a du sang de type B. Si vous n'avez pas de glucides de type A ni de type B, vous avez du sang de type O. Enfin, si un allèle a la variante A et l'autre la variante B, les deux glucides seront présents et le type sanguin sera AB.

Ces variantes génétiques sont analogues à différentes recettes de biscuits à la farine d'avoine. L'allèle du groupe sanguin A ressemble à une recette de biscuits au raisin (cellules sanguines rouges avec glucide de type A), tandis que le groupe sanguin B est analogue à un léger changement dans la recette du biscuit, d'où des biscuits avec brisures de chocolat au lieu des raisins. C'est la variante O qui est la recette la plus simple, ne contenant pas de raisins ni de brisures de chocolat. En l'absence de raisins (un allèle A) ou de brisures de chocolat (un allèle B), les biscuits à la farine d'avoine sont tout simplement nature (et moins goûteux!)

Les variantes A et B sont moins dominantes et la variante O récessive

Certains allèles de gènes particuliers sont exprimés (c'est-à-dire qu'ils résultent en un caractère tel que la couleur des yeux ou le groupe sanguin) de façon plus dominante que d'autres allèles du même gène. Lorsqu'un gène est hétérozygote et qu'un allèle est plus dominant que l'autre, l'allèle dominant peut être exprimé, tandis que l'autre, le récessif, ne l'est pas. Un allèle récessif ne peut être exprimé que si le gène est homozygote à l'égard de cet allèle (les allèles ont tous deux la même mutation récessive), dans lequel cas il n'y a pas d'allèle dominant. Dans le typage sanguin, les allèles A et B sont tous deux dominants, tandis que le O est récessif.

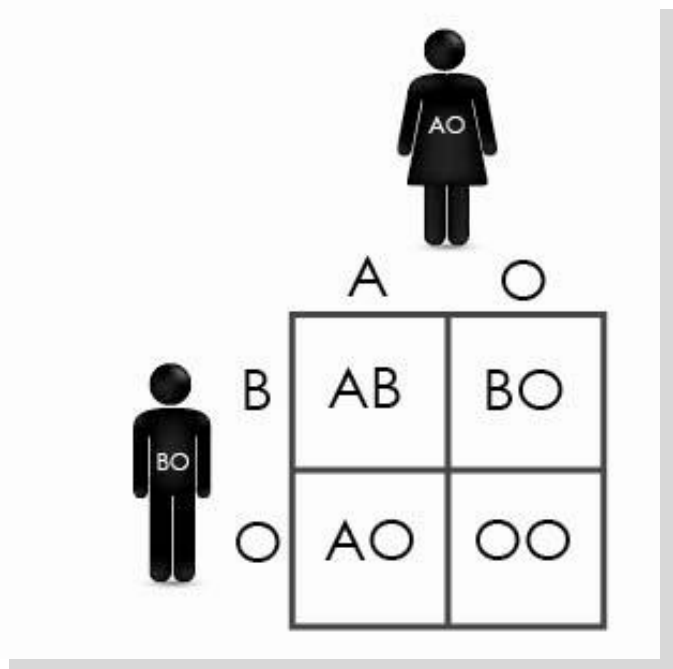
Sommaire de la génétique du système de typage sanguin ABO

1. Dans le typage sanguin ABO, si vous êtes homozygote ou hétérozygote à l'égard de la seule variante A (c'est-à-dire AA ou AO), vous n'exprimerez que le glucide A dans vos globules rouges et serez censé avoir du sang de groupe A.
2. Si vous êtes homozygote ou homozygote à l'égard de la variante B seulement (c'est-à-dire BB ou BO), vous n'exprimerez que ce glucide dans vos globules rouges et serez censé avoir du sang du groupe B.
3. En l'absence des deux allèles A et B (c'est-à-dire OO), vous avez du sang de type O. Si vous avez un allèle A et un allèle B, vous avez les deux glucides, donc du sang du groupe AB (ou des biscuits à la farine d'avoine avec à la fois du raisin et des brisures de chocolat)

Prédiction de la progéniture avec les caractères d'un gène particulier

Le Carré de Punnett est une façon utile d'expliquer la relation entre des gènes dominants et des récessifs (voir l'illustration). Appelé du nom du professeur de biologie Reginald Punnett, il sert à prédire la contribution génétique de parents à leurs enfants et les génotypes résultants de ces enfants.

Si deux personnes avec les groupes sanguins A et B ont un enfant, on peut prédire les résultats à l'aide du Carré Punnett (voir la figure). Les allèles connus de la mère (A et O, dans le présent cas) sont placés en tête du carré et les allèles connus du père (B et O) sur le côté du carré. Les quatre carrés représentent les génotypes possibles de leurs enfants.



On voit ici que ce couple pourrait avoir des enfants avec n'importe lequel quatre groupe sanguins possibles et que chaque fois qu'ils ont un enfant, il y a une chance sur quatre, soit 25 %, que l'enfant soit du groupe sanguin AB, O (représenté par OO), B (BO) ou A (AO).

De même, si les parents ont chacun les allèles A et O et qu'ils sont chacun du groupe sanguin A (c'est-à-dire que chacun a AO), les lettres peuvent être insérées dans le Carré Punnett. On voit qu'il y a :

- 75 % de chance que leur enfant soit du groupe sanguin A (un allèle sur quatre, ou 25 %, ait deux allèles A, tandis que deux sur quatre, soit 50 %, aient à la fois les allèles A et O), et
- 25 % de chances (un carré sur quatre) d'avoir les deux allèles du groupe sanguin de type O.

Ce type d'héritage, où un gène contrôle un caractère mesurable, est appelé simple hérédité mendélienne, d'après le moine Gregor Mendel, premier à avoir déduit le mécanisme de l'hérédité monogénique.