

# 4

# GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION

## RÉSUMÉ DES OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

### 4.1 Gènes et chromosomes

- L'aspect d'un organisme est le phénotype, tandis que les gènes qui « se trouvent derrière » forment le génotype. L'ensemble de l'information génétique d'un organisme sera appelé génome.
- Tous les gènes sont présents en doubles exemplaires. Si les deux allèles du gène sont identiques, la personne est considérée comme homozygote pour ce caractère ; dans le cas contraire, elle est hétérozygote.

### 4.2 Dominance et récession

- En cas de processus héréditaire dominant, qui est fréquent, le caractère concerné qui est exprimé en cas d'hétérozygotie par l'allèle dominant « plus puissant » apparaît au niveau phénotypique. L'allèle récessif « plus faible » ne peut s'imposer que lorsqu'il existe en double, c'est-à-dire en cas d'homozygotie.
- Par contre, en cas d'hérédité codominante et intermédiaire, les allèles sont de même valeur, coexistent en cas d'hétérozygotie et se manifestent de manière mélangée.

### 4.3 Lois de base de l'hérédité

- En cas de croisement entre deux individus qui ne se différencient que pour un seul caractère, tous les organismes-fils sont identiques (loi d'uniformité).
- Si l'on croise ensuite ces organismes-fils entre eux, il se produit alors une répartition typique des caractères (loi de ségrégation).
- Si l'on prend en compte plusieurs caractères dont les gènes sont situés sur des chromosomes différents, s'applique la règle d'indépendance, selon laquelle ces caractères sont transmis indépendamment les uns des autres (loi d'indépendance).

### 4.4 Différents modes de transmission de l'hérédité chez l'homme

- Les énoncés des paragraphes 4.2 et 4.3 sont valables en principe chez l'homme, pour les caractéristiques physiologiques comme pour les caractéristiques pathologiques.
- Il existe un grand nombre de gènes sur le chromosome X. Comme les hommes ne possèdent qu'un seul chromosome X, c'est-à-dire qu'un seul allèle de l'ensemble des gènes situés sur ce chromosome, un gène suffit chez eux pour l'expression d'un caractère ; l'hémophilie en est notamment un exemple.

### 4.5 Épigénétique

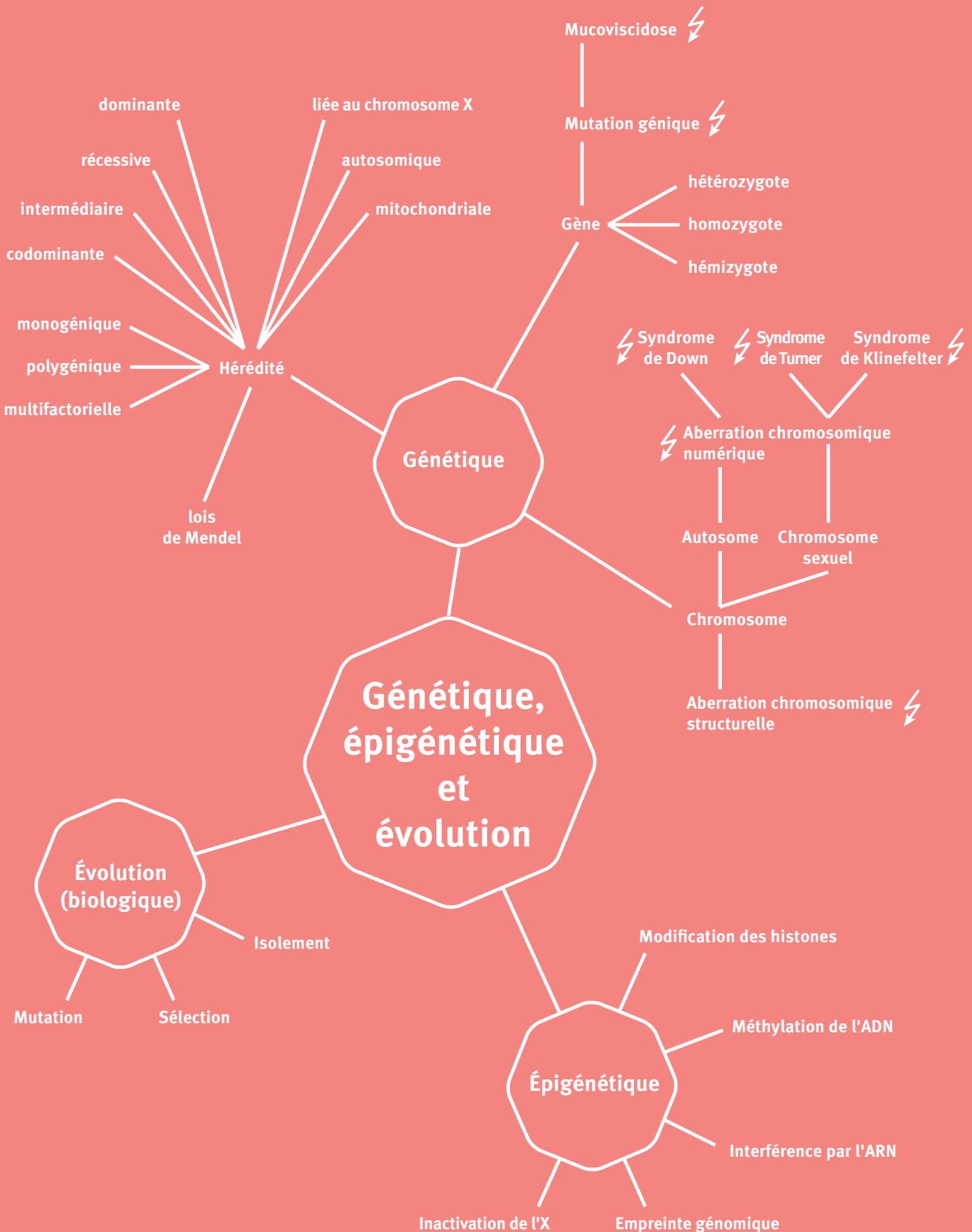
- La séquence de bases n'est pas la seule information que porte l'ADN. Des mécanismes épigénétiques, par exemple des appendices de molécules sur l'ADN, modifient l'activité des gènes bien que la séquence de bases reste la même.

### 4.6 Maladies génétiques

- Ces maladies se manifestent par exemple en cas de chromosomes surnuméraires (comme dans la trisomie 21) ou en cas de chromosomes manquants (ex. : syndrome de Turner).
- De plus, chacun des chromosomes peut présenter un défaut, notamment un morceau peut manquer (aberration chromosomique structurelle).
- Les mutations génétiques ne touchent qu'un seul gène ; différentes bases ont été perdues, ajoutées ou échangées.

### 4.7 Évolution

- L'évolution est un processus continu au cours duquel, par mutation et finalement sélection, se créent les organismes qui sont les plus adaptés à leur environnement et/ou peuvent mieux s'imposer par rapport à d'autres.
- Les premiers ancêtres de l'homme marchant (en partie) debout ne sont apparus sur la terre qu'il y a 3 à 4 millions d'années.



Les enfants ont un aspect physique qui se rapproche de celui de leurs parents, par ailleurs les frères et sœurs se ressemblent. Cela provient du fait que le patrimoine génétique qui détermine de nombreuses propriétés d'un homme est transmis par les gamètes (ovule et spermatozoïde) à la génération suivante et donc que certains caractères des parents sont hérités par les enfants. La *science de l'hérédité*, la **génétique**, est basée sur un certain nombre de lois et de mécanismes moléculaires.

## MÉDECINE

La **génétique humaine** s'intéresse aujourd'hui à la transmission héréditaire chez l'Homme. Un de ces centres d'intérêt est la recherche des causes, en particulier celles des maladies avec des examens de génétique moléculaire. D'autres points forts sont principalement le diagnostic de maladies d'origine génétique, l'appréciation de leur risque de transmission lors des grossesses ultérieures, le conseil des personnes atteintes et de leurs proches, ainsi que le développement de nouvelles formes de traitement.

### 4.1 Gènes et chromosomes

L'*aspect physique extérieur* d'un organisme, comme la couleur des cheveux, le sexe, mais aussi des caractéristiques non visibles comme les os ou la pression artérielle, forment son **phénotype**. Ce dernier est essentiellement déterminé par les prédispositions génétiques. L'ensemble des informations génétiques qui permet l'expression du phénotype d'un organisme sera désigné par le terme de **génotype**. En règle générale, l'ensemble du phénotype ou du génotype n'est pas pris en compte, mais seulement de petites parties qui concernent un ou un petit nombre de caractères.

L'ensemble de l'information génétique d'un homme, incluant par exemple des segments d'ADN qui ne codent pas, sera désigné sous le terme de **génom**.

Le mécanisme qui rend accessible l'information génétique de la cellule est l'**expression génique**. La première étape est toujours la *transcription* (→ 3.6), c'est-à-dire la synthèse de la molécule d'ARN. Pour les **gènes portés par l'ARN**, l'expression du gène se termine à ce niveau, pour les **gènes codant des protéines** s'enchaîne la deuxième étape, la *translation*, avec la synthèse d'une protéine (→ 3.6).

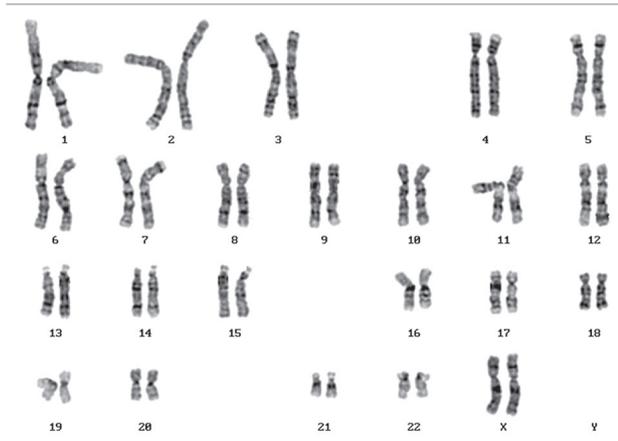


Fig. 4.1 Caryogramme (présentation ordonnée par paires des chromosomes, ici ceux d'une femme). [R177]

Presque tous les gènes sont localisés au niveau des chromosomes dans le noyau cellulaire. À l'exception des cellules germinales, toutes les cellules humaines contiennent 46 chromosomes (→ Fig. 4.1) sous la forme de 23 paires de chromosomes. Vingt-trois chromosomes proviennent du père et 23 chromosomes de la mère. Les gènes ont à ce niveau des « places » précises qu'on appelle **locus**.

Les gènes qui sont localisés au même endroit sur le chromosome paternel et sur le chromosome maternel portent le nom d'**allèles**. Si les deux allèles sont totalement identiques, le porteur est **homozygote** pour ce caractère; s'ils sont différents, il est **hétérozygote**.

## AIDE-MÉMOIRE

**Phénotype** : caractères d'un organisme.

**Génotype** : gènes qui (éventuellement en lien avec des facteurs environnementaux) conduisent au phénotype.

**Génom** : ensemble des informations génétiques d'un organisme.

**Chromosomes** : structures en forme de X, visibles au microscope optique pendant la mitose, constituées d'ADN et de protéines qui portent l'information génétique. Quarante-six chromosomes présents au sein du noyau de chaque cellule du corps humain (44 chromosomes autosomes et deux chromosomes sexuels).

**Expression génique** ou **génétique** : transformation d'une information génétique en un produit génétique ou en un caractère.

**Allèle** : (différentes) formes d'expression d'un gène.

**Homozygote** : même allèle au niveau d'un locus.

**Hétérozygote** : différents allèles au niveau d'un locus.

### 4.2 Dominance et récessivité

Si un homme est *homozygote* pour un caractère, alors en règle générale ce dernier s'exprimera. Si un homme possède notamment deux gènes pour le groupe sanguin A, il ne peut qu'être du groupe A car il ne dispose d'aucune information génétique sur un autre groupe.

En cas de paire d'allèles *hétérozygotes*, c'est-à-dire en cas d'informations génétiques différentes pour un même caractère, il existe par contre plusieurs possibilités.

Très souvent, l'action d'un gène est plus forte que celle de l'autre. Cela signifie qu'un gène est **dominant** et éclipse l'effet du gène **récessif** (→ Fig. 4.2, partie droite). Chez l'homme, par exemple, le gène pour le groupe sanguin A est dominant sur le gène (récessif) pour le groupe sanguin O. Donc, si un homme possède les allèles A et O, l'allèle A s'impose et détermine le phénotype tandis que l'allèle O reste phénotypiquement caché : la personne en question est du groupe sanguin A.

Par contre plus rare est la possibilité que les deux allèles aient le même poids et que les deux caractères s'expriment de manière *concomitante*. Dans ce cas, on parle de gène **codominant**. Un exemple de cette situation est celle des groupes sanguins A et B : si l'enfant hérite de son père l'allèle du groupe A et de sa mère celui du groupe B, alors il sera lui-même du groupe AB (→ 12.2.7).

Cet exemple montre aussi que les caractères « dominant » ou « récessif » ne sont pas des « valeurs absolues », mais doivent toujours être pris en compte avec d'autres allèles du même gène (A est dominant par rapport à O, mais pas sur B).

En cas de **transmission intermédiaire**, l'expression du caractère n'est par contre pas complète mais apparaît *mélangée*. Elle est également considérée en partie comme un cas particulier de l'hérédité codominante. Ces mécanismes de transmission intermédiaire ne

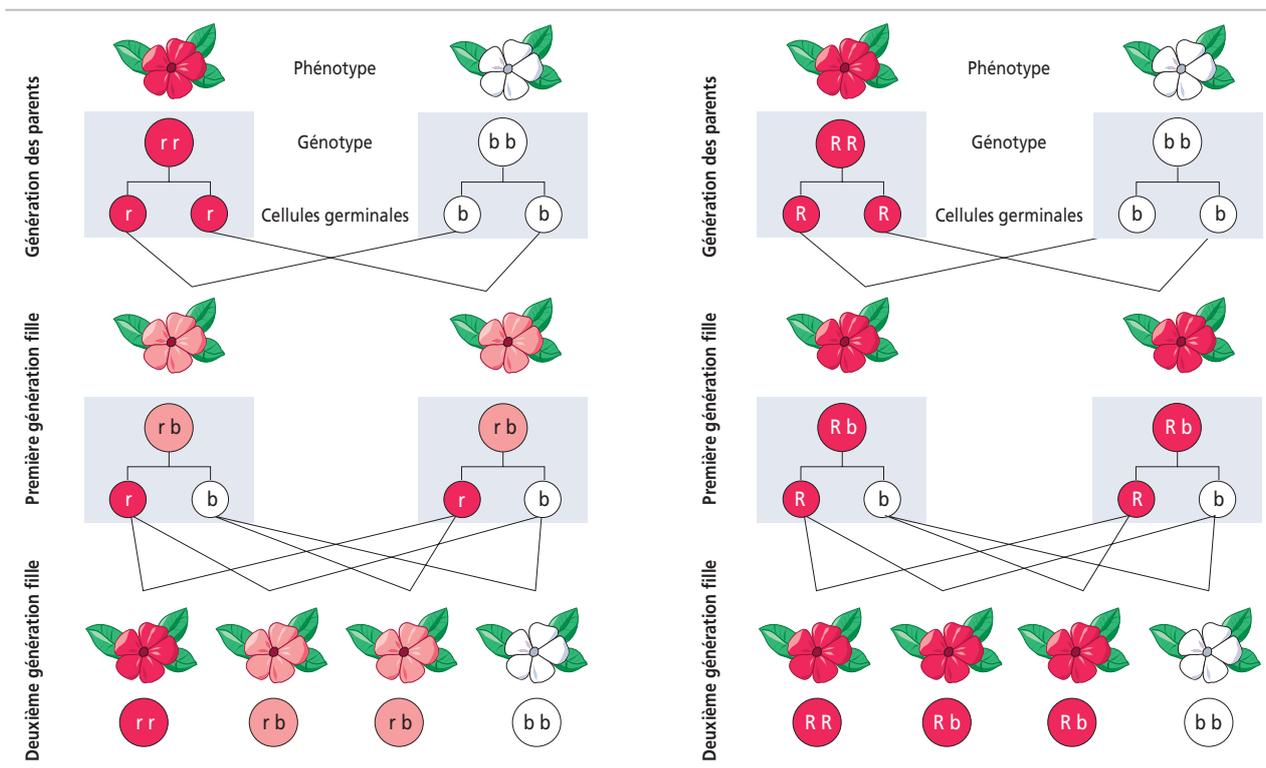


Fig. 4.2 Croisement d'une plante homozygote à fleur rouge (rr ou RR) avec une plante homozygote à fleur blanche (bb). La première génération fille est toujours hétérozygote et a un phénotype unique pour le caractère couleur de la fleur, rose en cas d'hérédité intermédiaire (à gauche) et rouge (à droite) en cas d'hérédité dominante. Lors de la deuxième génération fille suivante, une plante a une hérédité pure rouge, une autre une hérédité pure blanche et deux sont hétérozygotes pour le caractère couleur de la fleur. Au niveau phénotypique, elles se différencient en fonction de l'hérédité : en cas d'hérédité intermédiaire dans un rapport 1/2/1 (une plante à fleur rouge, deux à fleur rose et une à fleur blanche), en cas d'hérédité dominante dans un rapport 3/1 (trois plantes à fleur rouge, une à fleur blanche, avec deux des trois plantes à fleur rouge qui sont hétérozygotes).

sont pas rares, en particulier dans le règne végétal : si une plante possède par exemple à la fois un allèle pour le rouge et un allèle pour le blanc, alors ces fleurs en cas de transmission intermédiaire ne seront ni rouges, ni blanches, ni mouchetées rouge-blanc mais roses (intermédiaire : entre les deux → Fig. 4.2).

### 4.3 Lois de base de l'hérédité

Le moine *Gregor Mendel* découvrit au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle les lois de base de l'hérédité en faisant des milliers d'essais de croisement avec des petits pois. Les trois **lois de Mendel** qu'il a définies sont globalement encore valables aujourd'hui (et leurs mécanismes sont actuellement explicables grâce aux progrès de nos connaissances).

#### Loi d'uniformité

Dans les cas les plus simples, on croise deux plantes homozygotes qui ne se différencient par exemple que par la couleur de la fleur ou la forme de la graine. On appelle aussi ces plantes la **génération parentale**.

Toutes les plantes de la première **génération fille** (*génération F<sub>1</sub>*) ont alors le même aspect (**loi de l'uniformité de la génération** ou *première loi de Mendel*).

Le croisement d'une belle-de-nuit japonaise homozygote pour la floraison rouge avec une autre homozygote pour la floraison blanche est classique (→ Fig. 4.2). Le matériel chromosomique simple des cellules germinales de l'une des plantes contient l'allèle **r** (avec la commande pour le rouge) alors que celui de l'autre contient l'allèle **b** (avec

la commande pour le blanc). Après la fécondation, seuls les **r** et les **b** peuvent s'assembler dans les groupes de chromosomes diploïdes.

Toutes les plantes de cette génération fille sont donc hétérozygotes ou *hybrides* en ce qui concerne la couleur de la fleur, car il s'agit d'un mécanisme de transmission intermédiaire.

#### Loi de ségrégation

Si maintenant on croise des organismes de cette première **génération fille** ensemble, la **deuxième génération fille** (*génération F<sub>2</sub>*) se répartit au niveau des phénotypes dans des rapports déterminés où les deux caractères de la génération des parents réapparaissent (**loi de ségrégation des caractères** ou *deuxième loi de Mendel*).

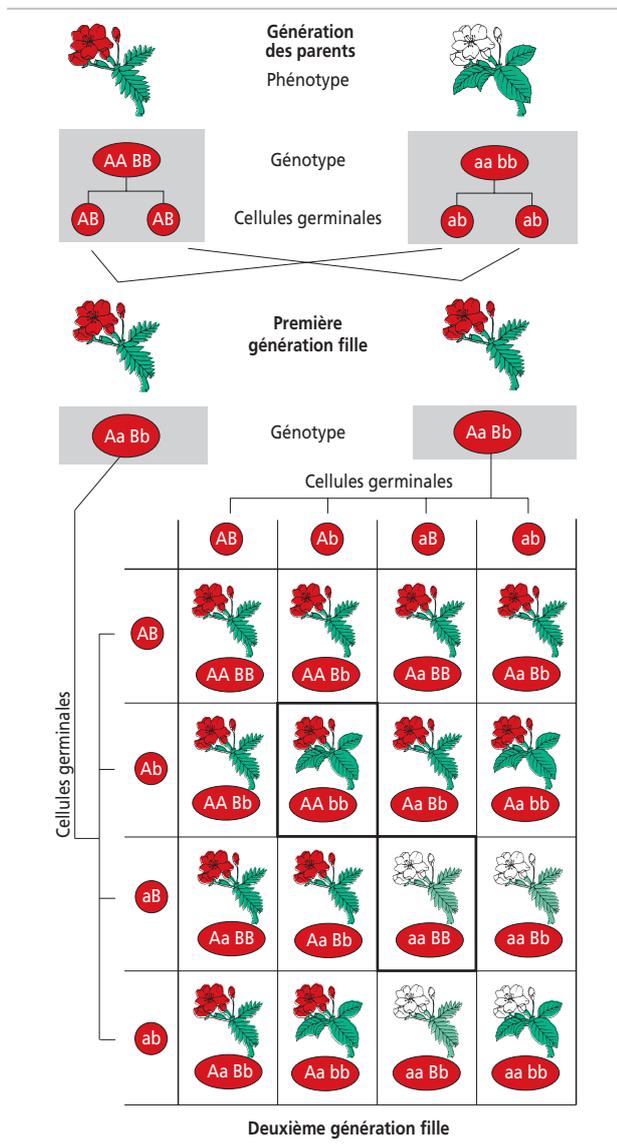
Dans l'exemple évoqué plus haut, lors des croisements de membres de la première génération entre eux, deux types de gamètes seront formés au cours de la *méiose* (→ 3.7.3) : ceux qui contiennent le gène **r** et ceux, aussi nombreux, qui contiennent l'allèle **b**. Il se forme lors de la fécondation, à la « génération des petits-enfants », des germes avec les combinaisons d'allèles **rr**, **rb**, **bb** dans la proportion 1/2/1 : donc 25 % des plantes fleurissent rouges, 50 % roses et 25 % blanches (→ Fig. 4.2, partie gauche).

Supposons que le caractère de floraison rouge soit dominant sur le caractère de floraison blanche (→ Fig. 4.2, partie droite) :

- dans ce cas, selon la règle d'uniformité, toutes les plantes fleurissent uniformément rouges lors de la première génération fille ;
- lors de la deuxième génération, le rapport de répartition entre les phénotypes est de 3/1 et les plantes fleurissant rouges sont pour les 2/3 hétérozygotes et pour les 1/3 homozygotes.

### Loi d'indépendance

Si l'on croise entre eux des organismes homozygotes qui se différencient par plusieurs caractères différents, alors la transmission de ces derniers se fait de manière indépendante de l'un à l'autre (**loi d'indépendance d'assortiment des caractères** ou *troisième loi de Mendel*), ce qui ouvre la possibilité de l'apparition de *nouvelles* combinaisons de caractères (→ Fig. 4.3). Pour seulement 2 caractères différents à la génération des parents, 9 génotypes différents sont déjà possibles à la deuxième génération fille (→ Fig. 4.3). Si nous prenons maintenant 10 caractères différents – ce qui est toujours très peu en comparaison de ce que possède l'Homme sur ses 23 chromosomes –, on obtient déjà près de 60 000 génotypes !



**Fig. 4.3** Croisement d'une plante homozygote aux fleurs rouges et aux feuilles dentelées avec une plante homozygote aux fleurs blanches et aux feuilles lisses où les caractères rouges et dentelés sont à chaque fois dominants. Le schéma de croisement montre qu'à la deuxième génération fille sont apparues deux plantes homozygotes pour les deux caractères avec une nouvelle combinaison des caractères (zones encadrées).

Aujourd'hui, on sait que cette loi n'est valable que si les gènes responsables de l'expression des caractères étudiés sont localisés sur des chromosomes *différents*. Dans ce cas, les caractères seront nouvellement distribués du fait d'une nouvelle répartition du matériel génétique au cours de la méiose.

Si, par contre, les gènes responsables de l'expression des caractères étudiés sont localisés sur *un seul* chromosome, leur transmission se fera de manière conjointe. Un tel *couplage de gènes* couplés s'appelle aussi un **haplotype**. Il peut cependant être interrompu par un *crossing-over* (→ 3.7.3, → Fig. 3.26).

### 4.4 Différents modes de transmission de l'hérédité chez l'Homme

En principe, les trois lois de Mendel sont valables aussi chez l'Homme, tant pour la transmission de caractères physiologiques (ex. : groupe sanguin) que pour celle de caractères pathologiques (ex. : hémophilie). Les explications suivantes se focalisent de ce fait sur l'expression clinique des caractères pathologiques.

#### Transmission autosomique

Lors d'une **transmission autosomique**, le gène qui est responsable de l'expression du caractère ou de la *maladie héréditaire* correspondante (→ 4.6) est localisé sur les autosomes (→ 3.3.1).

En cas de **mode de transmission autosomique**, *un seul* gène suffit pour que la maladie s'exprime. C'est par exemple le cas dans la plupart des **achondroplasies**, maladies caractérisées par un trouble de la formation des cartilages avec un nanisme, un raccourcissement des membres et d'autres déformations du squelette.

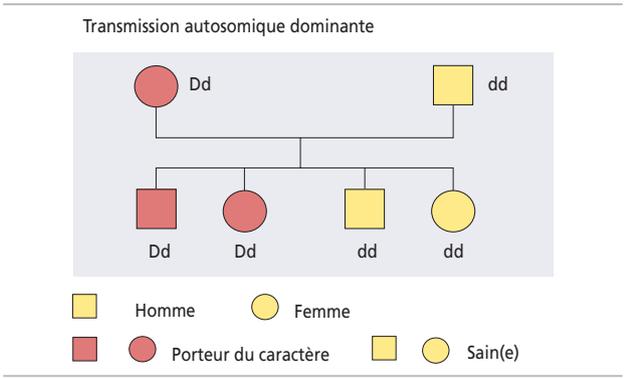
Le plus souvent, un des parents des enfants atteints est hétérozygote pour le gène de la maladie ; l'autre parent possède par contre deux gènes normaux. La génération suivante – indépendamment de son sexe – a un risque de 50 % d'hériter du parent malade le gène dominant anormal et d'être lui-même atteint (→ Fig. 4.4). Dans ce cas, il est indifférent de savoir si c'est la mère ou le père qui est porteur du gène anormal. Dans l'hérédité autosomique dominante, les malades homozygotes sont rares, vraisemblablement du fait que l'homozygotie entraîne souvent la mort de l'embryon.

Par contre, en cas d'**hérédité autosomique récessive**, la maladie ne s'exprime que si la personne concernée est homozygote pour le gène anormal (→ Fig. 4.5). Les porteurs hétérozygotes du gène ne présentent aucun signe clinique. Les maladies métaboliques, comme la **mucoviscidose** (→ 4.6.2) ou la **phénylcétonurie** (→ 17.9.8), sont souvent transmises sous le mode autosomique récessif.

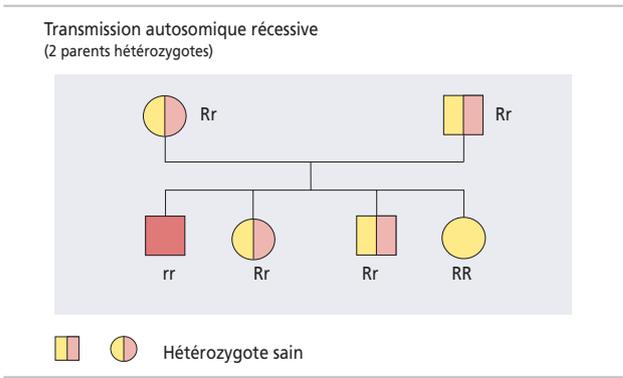
En règle générale, en cas de transmission autosomique récessive, les parents d'un malade sont sains mais sont par contre hétérozygotes pour le gène en cause. Leurs descendants sont pour 25 % malades et pour 75 % sains. Deux tiers des enfants sains sont cependant hétérozygotes pour le gène anormal. Les enfants d'un malade ne présentent aucun risque d'être malades en cas de conception avec un partenaire sain homozygote, mais ils sont par contre tous hétérozygotes. Le sexe ne joue aucun rôle en cas d'hérédité autosomique récessive.

#### Transmission liée au sexe

Un cas particulier est la transmission des caractères qui sont liés aux chromosomes sexuels (→ 3.3.1). On parle alors d'**hérédité liée au sexe**. Alors que le chromosome X possède de nombreux gènes qui peuvent être aussi bien transmis sur le mode récessif que



**Fig. 4.4** Hérité autosomique dominante. Il s'agit souvent, en présence d'une maladie héréditaire, d'un ascendant (hétérozygote) atteint qui possède le gène dominant responsable (D). Si le partenaire est sain (dd), les enfants indépendamment du sexe, ont une probabilité de 50 % d'hériter du gène de la maladie.



**Fig. 4.5** Hérité autosomique récessive. Les deux parents portent le gène pathologique récessif (d) mais par contre sont eux-mêmes sains, car ils possèdent encore le gène normal (D). Il est possible que 25 % de leurs descendants héritent de leurs deux parents le gène de la maladie et soient eux-mêmes malades (rr).

dominant (**transmission liée au chromosome X**), on ne connaît pas à ce jour de **mode de transmission liée au chromosome Y**.

La plus importante cliniquement est la **transmission récessive liée au chromosome X** qui s'observe par exemple dans le cas de l'**hémophilie**, un trouble héréditaire de la coagulation du sang.

Dans ce cas, la récessivité du gène anormal (X') ne joue un rôle que dans le sexe féminin. Les femmes avec *un* gène anormal sont saines car elles possèdent un gène dominant normal en regard. Ce ne sont que les femmes qui portent le gène anormal sur leurs *deux* chromosomes X qui expriment cliniquement la maladie. Par contre, chez l'homme qui ne possède qu'un seul chromosome X (on parle d'**hémizygotie** car il n'existe pas de gène correspondant localisé sur le chromosome Y), la présence d'un gène anormal entraîne **dans tous les cas** la maladie.

La descendance d'un homme malade (X'Y) et d'une femme homozygote saine n'est composée que d'enfants cliniquement sains : les fils héritent de leur père le chromosome Y qui n'intervient pas et, de leur mère, un chromosome X normal. Les filles héritent de leur père toujours un chromosome anormal mais dont l'action est contrecarrée par le gène normal de la mère. Les filles sont donc cliniquement saines, mais sont porteuses du gène anormal et peuvent le transmettre à la génération suivante. On les appelle donc **conductrices** (→ Fig. 4.6).

Lors d'une conception avec un homme sain, cette femme conductrice transmettra donc avec une probabilité de 50 % ce gène anormal à ses filles et à ses fils. Les filles sont toutes cliniquement saines car elles reçoivent toujours un chromosome X normal de la part de leur père. Leur risque d'être elles-mêmes conductrices est de 50 %. Les garçons héritent dans 50 % des cas du gène normal de la mère et sont alors en

bonne santé. Mais les 50 % des garçons qui ont hérité du gène anormal de la mère sont atteints par la maladie (→ Fig. 4.6, partie droite).

**Transmission mitochondriale**

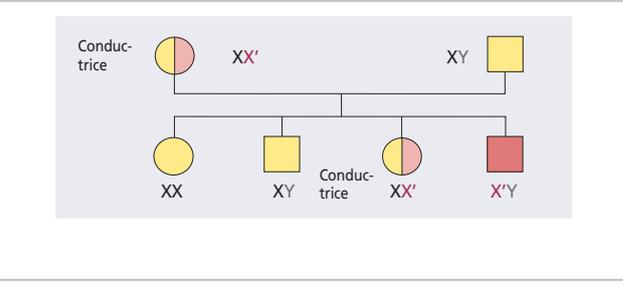
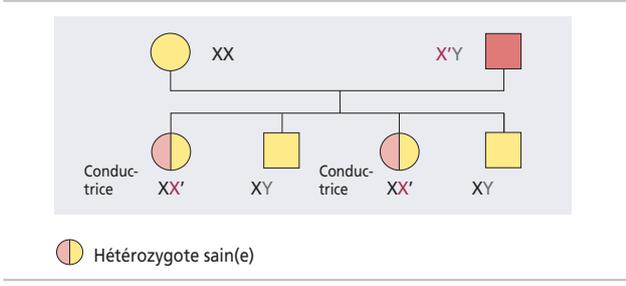
Il existe également la **transmission mitochondriale**, par exemple lors de l'**atrophie optique de Leber**, caractérisée par des troubles variables de la vision. Tandis que l'ADN du noyau d'un enfant provient à parts égales de la mère et du père, l'ADN mitochondrial provient essentiellement de la mère, car la tête du spermatozoïde qui pénètre dans l'ovule ne contient en général pas de mitochondries. Les maladies de ce type ne sont transmises que par les femmes et pas par les hommes.

**Particularités**

Cependant, les choses ne sont pas toujours aussi simples chez l'homme.

Par exemple, des caractères ou des maladies cliniquement identiques peuvent avoir pour origine des gènes *différents* non-alléliques (on parle d'**hétérogénie** comme dans certaines formes de surdité). Dans cette situation, en cas d'hérité autosomique récessive, tous les enfants sont cliniquement sains mais sont hétérozygotes pour les deux gènes anormaux.

Si *plusieurs* gènes participent à l'expression d'un caractère, on parle de **polygénie**. C'est notamment le cas pour l'hérité de la couleur de la peau. En cas d'**hérité plurifactorielle**, plusieurs gènes *et* certaines influences de l'environnement agissent de concert dans l'expression d'un caractère. C'est ce qui se passe en particulier lors de la survenue d'un bec-de-lièvre. Il est souvent difficile de différencier l'hérité polygénique et l'hérité plurifactorielle.



**Fig. 4.6** Transmission récessive liée au chromosome X. Les enfants d'une femme saine et d'un homme malade (partie gauche) sont cliniquement sains. Mais toutes les filles sont par contre conductrices (XX'). Les filles issues d'une conductrice et d'un partenaire sain (partie droite) sont toutes cliniquement saines, mais la moitié des garçons sont malades.

Parfois, des maladies d'hérédité dominante ne s'expriment pas ou bien de manière atténuée malgré la présence d'un gène déficient. On décrit ce phénomène sous le terme de **pénétrance** incomplète ou d'**expression** variable.

## AIDE-MÉMOIRE

**Hérédité** : caractères transmis par voie génétique. Selon la localisation du gène, on différencie :

- l'**hérédité autosomique** avec une localisation génique sur les autosomes (tous les chromosomes hormis les chromosomes sexuels) ;
- l'**hérédité liée au sexe** (*gonosomique*) avec une localisation génique sur les chromosomes sexuels, en général hérédité liée au chromosome X ;
- l'**hérédité mitochondriale** avec des gènes sur l'ADN mitochondrial. Transmission uniquement par l'ovule et donc la mère.

Selon le « rapport de force » des allèles, on distingue :

- l'**hérédité dominante**, c'est-à-dire qu'en cas d'hétérozygotie, seul le gène le plus fort, dominant, est exprimé ;
- l'**hérédité récessive**, c'est-à-dire que le gène (plus faible, récessif) ne conduit à une expression du caractère qu'en cas d'homozygotie ;
- l'**hérédité codominante**, c'est-à-dire qu'en cas d'hétérozygotie, les deux gènes se manifestent *l'un à côté de l'autre* ;
- l'**hérédité intermédiaire**, c'est-à-dire qu'en cas d'hétérozygotie, il existe une apparence située *entre* les expressions des gènes individuels.

**Hétérogénie** : production du même trait par différents gènes.

**Polygénie** : participation de plusieurs gènes à la manifestation d'un caractère.

**Pénétrance** : probabilité/fréquence de manifestation d'un génotype.

**Expressivité** : force d'expression d'un caractère d'origine génétique.

**Hérédité multifactorielle** : action conjointe de plusieurs gènes et d'influences de l'environnement dans la manifestation d'un caractère.

## 4.5 Épigenétique

Certaines observations sont difficiles, voire impossibles à expliquer avec l'image « conventionnelle » de l'ADN (→ Fig. 4.7). Il



**Fig. 4.7** À peine croyable, mais ces deux souris sœurs, âgées de plus de 3 mois, ne présentent pas de différence au niveau de la séquence de base de leur ADN, mais uniquement en termes de quantité de méthylation de l'ADN. Chez la souris de gauche, le gène *Agouti* est moins fortement méthylé et de ce fait plus actif. Elle possède ainsi un pelage clair et est en surpoids. [F221]

existe par exemple une variante de la linaire qui forme des fleurs complètement différentes avec la même séquence ADN que la linaire commune et transmet cette forme de floraison modifiée à sa descendance. La différenciation cellulaire lors du développement humain (qui sera transmise à toutes les cellules filles) n'est pas explicable par la séquence de bases de leur ADN.

Il existe des informations vitales *en dehors* de la séquence de bases de l'ADN par laquelle l'activité génique est principalement commandée (« allumage » ou « extinction » des gènes). L'**épigenétique** s'intéresse aux « modifications mitotiques et/ou méiotiques héréditaires de la fonction génique qui ne peuvent pas être expliquées par des modifications de la séquence de l'ADN » (B. Kegel, *Epigenetik*, 2009).

Les observations rapportées ci-dessus peuvent être expliquées par le fait que la séquence de bases de l'ADN et donc le gène étaient les mêmes dans les exemples cités, mais que le gène était actif pour une partie des organismes et produisait de l'ARN, et était éteint chez d'autres si bien qu'aucun produit génique n'était formé.

- Un mécanisme significatif pour la mise au repos d'un gène semble être la **méthylation de l'ADN**.
- L'ajout de groupements méthyl ou acétyl aux « queues » de l'histone (→ Fig. 3.6) peut entraîner une modification de la structure spatiale, de telle sorte que les enzymes nécessaires pour la transcription arrivent plus facilement ou plus difficilement au niveau de l'ADN.
- Lors de l'**interférence par l'ARN**, de petits morceaux d'ARN cassent l'ARNm à l'aide d'enzymes. Ils empêchent ainsi la formation de protéines et excluent en quelque sorte le gène. Chez les hommes aussi, des mécanismes épigenétiques ont une importance :

- Pour environ 100 gènes autosomiques, seul l'allèle maternel ou seul le paternel est actif et l'autre est exclu par méthylation de l'ADN lors du développement embryonnaire précoce. On parle d'**empreinte génomique**. Lors du développement des cellules germinales, la méthylation sera complètement éliminée (effacement de l'empreinte génomique) et sera de nouveau méthylée spécifiquement au sexe. Les spermatozoïdes conservent une empreinte masculine, les ovules une empreinte féminine.
- Lors du développement embryonnaire précoce, un des deux chromosomes X choisi au hasard sera inactivé dans les cellules des embryons féminins. Cette **inactivation du X** empêche que, chez les femmes, les gènes de l'ARN ou des protéines du chromosome X soient élaborés en quantité double par rapport à ce qui existe chez les hommes. Lors de la mitose, l'inactivation est maintenue alors qu'elle est supprimée lors de la formation des cellules germinales.
- La différenciation cellulaire évoquée plus haut et sa transmission aux cellules filles peuvent être expliquées par l'épigenétique.
- Des facteurs environnementaux peuvent influencer sur l'ADN par l'intermédiaire de mécanismes épigenétiques ; un lien avec des maladies, par exemple des tumeurs, est ainsi expliqué. Il est également possible d'expliquer à l'aide de modifications épigenétiques que les jumeaux issus d'un seul œuf se développent de manières différentes au cours de la vie.

Les modifications épigenétiques restent stables lors de la mitose, c'est-à-dire qu'elles seront transmises aux cellules filles. De ce fait, des influences environnementales pendant des décennies peuvent avoir un effet ; en cas d'influences de l'environnement pendant la grossesse, des **effets épigenétiques intergénérationnels** sont possibles par effet sur les cellules germinales du fœtus.

Il faut distinguer ici l'**hérédité épigénétique**, c'est-à-dire la transmission sur plusieurs générations. Elle est par exemple vérifiée chez les plantes et probable chez les souris. Chez l'Homme, une hérédité épigénétique est concevable (quand des marqueurs épigénétiques « échappent » à la suppression), mais encore sujette à discussion.

## AIDE-MÉMOIRE

**Épigénétique** : science des modifications héréditaires mitotiques et/ou méiotiques de la fonction génique qui ne sont pas liées à des modifications de la séquence de l'ADN, mais par exemple à des modifications des histones et donc de la lisibilité de l'ADN.

### 4.6 Maladies génétiques

Comme cela a été mis en évidence, des modifications du matériel génétique peuvent être à l'origine d'un certain nombre de maladies. Ces **maladies génétiques** peuvent, en fonction du mode de transmission, être transmises à la descendance avec un risque variable. On parle alors de **maladie héréditaire**. Les deux terminologies sont souvent utilisées comme synonymes.

#### 4.6.1 Aberrations chromosomiques

Il existe au cours de la méiose non seulement une réduction de moitié du nombre diploïde de chromosomes, mais également une nouvelle combinaison du matériel génétique (→ 3.7.3). La nouvelle combinaison augmente la diversité génétique et offre ainsi la possibilité de nouveaux caractères, éventuellement mieux adaptés à des conditions environnementales modifiées.

Durant ce processus compliqué, des erreurs peuvent se produire et créer des mosaïques qui peuvent parfois être à l'origine de troubles graves du développement. Il existe des **aberrations chromosomiques** (*anomalies chromosomiques*), c'est-à-dire une modification chromosomique (visible au microscope optique), dans environ 1 grossesse sur 200.

#### Aberrations chromosomiques numériques

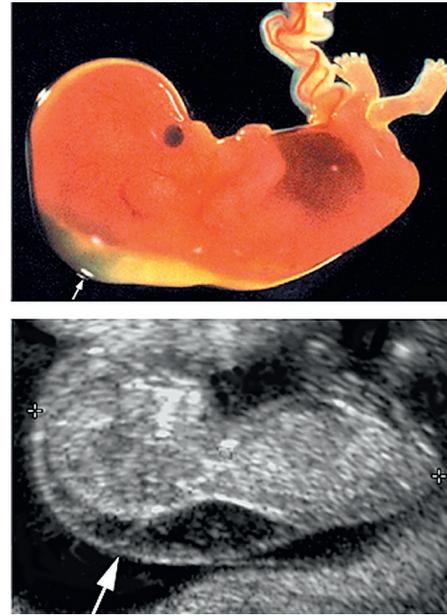
Une diminution ou une augmentation du nombre de chromosomes est appelée **aberration chromosomique numérique**.

Si les chromosomes homologues ne sont pas correctement séparés pendant la méiose, il se produit une répartition inégale des *différents* chromosomes. La probabilité d'une telle répartition anormale augmente principalement avec l'âge de la mère : ainsi le risque de syndrome de Down ou trisomie 21 est de moins de 0,1 % (1/1 000) chez les mères en dessous de 30 ans, de presque 0,3 % (1/350) pour les femmes de 35 ans, au-dessus de 1 % (1/100) chez les femmes de 40 ans et de plus de 3 % (1/30) chez les femmes de 45 ans.

En cas de **monosomie**, il n'existe qu'un *seul exemplaire* d'un chromosome particulier dans une lignée par ailleurs diploïde. On parle de **trisomie** lorsqu'un chromosome est présent en *trois exemplaires*.

La perte d'un autosome conduit en règle générale à la mort de l'œuf. En cas de trisomie, l'œuf meurt aussi dans la grande majorité des cas lorsque les autosomes sont atteints.

La trisomie viable la plus fréquente (environ 1/700 nouveau-nés) est celle qui touche le chromosome 21 (**trisomie 21**, *syndrome de Down*, ancien *mongolisme* → Fig. 4.8). Les particularités physiques sont, par exemple, un visage rond et aplati avec des fentes des paupières obliques, une main avec un pli palmaire



**Fig. 4.8** Clarté nucale épaissie. Chez les fœtus avec un syndrome de Down, il existe de manière anormalement fréquente une collection liquidienne sous-cutanée marquée au niveau de la nuque, qui est visible à l'échographie entre la 11<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> semaine de grossesse sous la forme d'une transparence nuchale augmentée. Cela ne constitue cependant pas la preuve de l'existence d'un syndrome de Down. [E363]

unique et un grand espace entre le premier et le deuxième orteil, de fréquentes malformations des organes internes (en partie des malformations cardiaques et des sténoses du tractus digestif), ainsi qu'une faiblesse musculaire. Les personnes atteintes d'un syndrome de Down sont souvent plus sensibles aux infections, avec un risque de leucémie augmenté. L'atteinte mentale est très variable entre les individus. Grâce à une prise en charge adaptée, de nombreux enfants font de véritables progrès et peuvent vivre avec une certaine autonomie. L'espérance de vie est aujourd'hui plus élevée et atteint près de 60 ans.

Un mauvais partage des **chromosomes sexuels** (*gonosomes*) entraîne des conséquences moins sévères que lorsque ce sont les autosomes qui sont concernés. Ni un gonosome surnuméraire ni un gonosome manquant ne sont à l'origine d'un retard mental sévère. Par contre, les capacités de reproduction sont le plus souvent supprimées. Environ 1 nouveau-né sur 500 à 1 000 présente par exemple un **syndrome de Klinefelter** : présence en plus de leurs chromosomes X et Y normaux d'un ou (plus rarement) plusieurs chromosomes X *supplémentaires* (caryotype XXY par exemple). En général, ils ont une taille supérieure à la normale, de petits testicules et une pilosité pubienne rare.

Environ 1 enfant sur 5 000 est atteint d'un **syndrome de Turner**, caractérisé par l'absence d'un chromosome X (*monosomie X0* [on dit X-zéro]). Les nouveau-nés présentent le plus souvent un œdème des mains et du dos des pieds, des replis cutanés au niveau du cou (*pterygium colli*) ainsi qu'un certain nombre d'autres anomalies morphologiques. Il existe souvent des malformations cardiaques et rénales. Les symptômes plus tardifs qui peuvent faire évoquer ce syndrome sont une petite taille, une absence des caractères sexuels secondaires et une infécondité.