

Chapitre XI Mutation, patrimoine génétique et santé

On se propose de comprendre les relations entre le phénotype d'un individu, son génotype et l'environnement dans lequel il vit. En effet si le génotype conditionne le phénotype, de nombreuses composantes environnementales peuvent intervenir également sur le phénotype. L'étude des arbres généalogiques permet de calculer des probabilités d'exprimer ou non une maladie génétique. D'autre part, la possession d'un allèle responsable d'une maladie ne signifie pas obligatoirement l'apparition de la maladie. Il s'agit à nouveau de probabilité.

I Les modifications du génome par mutation

Rappel : Les maladies génétiques ont pour origine une modification de la séquence nucléotidique d'un gène*. Ces modifications, appelées mutations génétiques, peuvent être diverses : insertion*, délétion*, substitution* d'un nucléotide* ou de plusieurs. A la suite de ces mutations, le gène est représenté alors par plusieurs allèles* (voir chap.7). Ces mutations peuvent être héritées ou nouvellement produites. Dans tous les cas, elles modifient le génome.

I-1 Le génotype d'un individu

- Chacune de nos cellules comportent 46 chromosomes. Le caryotype montre que les chromosomes sont identiques deux à deux : ce sont des chromosomes homologues. Les chromosomes homologues possèdent les mêmes gènes. Ainsi dans chaque cellule, **les gènes sont en double exemplaire**.

Un seul couple de chromosomes ne répond pas exactement à cette règle : c'est la paire de chromosomes sexuels XY présente chez l'homme. Les chromosomes X et Y ne portent pas exactement les mêmes gènes.

- Dans le cas d'une paire de chromosomes homologues, les deux chromosomes peuvent porter le même allèle d'un gène mais peuvent aussi présenter deux allèles différents. Dans le premier cas, on dit que **l'individu est homozygote** pour ce gène, dans le deuxième cas on dit que **l'individu est hétérozygote**.

On peut dans ce cas avoir différents génotypes possibles : (A//A) ou (a//a) ou (A//a) avec A et a deux allèles d'un gène.(voir chap.7)

- Chez un individu hétérozygote, l'allèle qui s'exprime dans le phénotype est appelé **allèle dominant** ; l'autre est dit **récessif**. Pour qu'un allèle récessif s'exprime dans le phénotype il doit être présent en double exemplaire. Il existe aussi des allèles **codominants** qui, lorsqu'ils sont présents tous les deux dans le génotype, s'expriment tous les deux dans le phénotype.

- Si l'allèle muté responsable de la maladie est récessif, il faut que ces deux allèles soient présents dans le génotype pour s'exprimer dans le phénotype.

- Si l'allèle muté responsable de la maladie est dominant, sa présence en un seul exemplaire suffit pour qu'il s'exprime dans le phénotype.

II-2 Les conséquences sur le phénotype

Le phénotype d'un individu présentant une maladie génétique s'exprime à différents niveaux.

- La modification de la séquence nucléotidique d'un gène peut entraîner une modification de la séquence en acides aminés de la protéine dont la synthèse est gouvernée par ce gène. Il y a dans ce cas **modification du phénotype moléculaire**.

- Si la protéine ainsi modifiée n'assure plus sa fonction au sein de la cellule, cette dernière présentera alors une modification de son activité. Il y a alors **modification du phénotype cellulaire**.

- Si les cellules n'assurent plus correctement leur rôle dans l'organisme, l'individu présentera un ensemble de symptômes qui altère sa santé. Il y a **modification du phénotype macroscopique**.

Le phénotype malade trouve donc son origine dans la modification du phénotype moléculaire c'est-à-dire au niveau de la protéine synthétisée.

Toutefois, certaines mutations affectent aussi l'expression de gènes régulateurs intervenant dans l'expression d'autres gènes (voir chap.10).

II L'intérêt de l'étude d'un arbre généalogique

II-1 La transmission d'un allèle

La transmission d'un allèle se fait par l'intermédiaire des gamètes. Les gamètes ne possèdent qu'un seul exemplaire de chaque chromosome, les gènes ne sont donc qu'en un seul exemplaire dans ces cellules (voir chap.1). Au cours de la fécondation, le gamète mâle transmettra donc, pour un gène donné, qu'un allèle et le gamète femelle transmettra également qu'un allèle de ce même gène.

II-2 L'examen d'un arbre généalogique

Cet examen a pour but de déterminer le mode de transmission d'un gène selon le mode dominant ou récessif. On se limitera ici à la transmission d'un gène situé sur un **chromosome non sexuel ou autosome**.

L'étude des génomes effectuée sur un grand nombre de patients permet l'identification de ces gènes.

Il permet en outre d'évaluer le risque de transmission de la maladie à la descendance d'un couple.

- Dans le cas d'une **maladie autosomique récessive**, les individus malades sont homozygotes récessifs et possèdent l'allèle morbide en double exemplaire. Les hétérozygotes ne sont pas malades. Un couple d'hétérozygotes a 1 risque sur 4 d'avoir un enfant malade, 3 chances sur 4 d'avoir un enfant sain mais celui-ci sera hétérozygote dans 2 cas sur 3.

Si la probabilité au sein de la population d'être hétérozygote est n , la probabilité pour que les deux individus d'un couple soient hétérozygotes est $n \times n$. pour un tel couple, la probabilité d'avoir un enfant malade sera $n \times n \times \frac{1}{4}$

- Dans le cas d'une **maladie autosomique dominante**, les hétérozygotes sont malades car l'allèle morbide est dominant. Les enfants qui ont parent malade ont 1 risque sur 2 d'hériter de l'allèle morbide.

III Les moyens mis en œuvre pour soigner les maladies génétiques ou les prévenir

Le dépistage d'une anomalie génique

*Le **dépistage des anomalies géniques** est effectué dans le cas de familles où le risque de transmission d'une maladie est élevé.*

*Ces dépistages peuvent être effectués dans le cadre d'une grossesse afin d'établir un diagnostic prénatal. Une **électrophorèse de fragments d'ADN** ne donnera pas le même résultat sur de l'ADN muté et de l'ADN non muté. Ainsi, par électrophorèse on distinguera les individus homozygotes et hétérozygotes.*

- Le dépistage précoce de maladies génétiques permet de mettre en place le plus rapidement possible des traitements médicaux afin de diminuer les symptômes de la maladie.

- Selon les cas, les traitements apportés visent à compenser la fonction altérée ou à contrôler les conditions du milieu par un traitement médicamenteux.

- Le développement de la **génomique** a ouvert la voie à d'autres types de traitements comme la thérapie génique. Le principe de la **thérapie génique*** est d'introduire l'allèle « normal » d'un gène dans l'organisme d'un malade pour qu'il synthétise alors une protéine fonctionnelle.

L'ADN destiné à corriger l'anomalie est introduit dans les cellules humaines grâce à des virus vecteurs modifiés rendus inoffensifs : capables d'infecter les cellules et donc d'y introduire le gène humain qui a été incorporé à leur génome, ils sont capables de se reproduire dans les cellules infectées. On peut administrer directement le vecteur dans les organes cibles : c'est la thérapie génique in vivo. On peut aussi prélever des cellules de l'organisme, les cultiver en présence des virus vecteurs puis les réintroduire chez le malade : c'est la thérapie génique ex vivo.