

Centre Hâ 32 * - Cycle 2002/2003

« Cycle Identités »

Identités et génétique

Par Jean-Louis Serre

**Directeur du laboratoire de Cytogénétique et Génétique moléculaire à
l'Université de Versailles-Saint Quentin**

**Conférence et débat
du 24 avril 2003**

Identités et génétique

Tous pareils ou tous différents?

Par Jean-Louis Serre,
Généticien

Introduction – un mot aux sens multiples

En premier lieu, l'identité s'oppose à diversité. En génétique, les individus génétiquement identiques sont rares (souches pures ou jumeaux homozygotes), la diversité est la règle commune.

En second lieu, l'identité naît de la diversité. En génétique, la diversité étant la règle commune, chaque organisme est définitivement unique, il a son identité propre, au sens d'unicité génétique.

L'identité au sens de personnalité propre spécifique à l'humain inclut des notions philosophiques extérieures à la génétique, comme l'âme et l'habeas corpus.

Pour discuter des liens entre Génétique et Identité, il nous faut distinguer deux niveaux d'analyse et de perception. En premier lieu, il y a l'identité de l'être : Quelle réalité scientifique ? Quelle perception culturelle ? En second lieu, il y a l'identité du groupe, avec les mêmes questions.

Quelques notions élémentaires de génétique

1. Gène et allèle ; génotype et phénotype

Pour bien comprendre ce qu'est un gène, il faut choisir un exemple de dysfonctionnement du système génétique. Prenons l'exemple de la physiopathologie d'une maladie génétique très connue, la mucoviscidose :

- Le gène CFTR impliqué dans la maladie code pour un canal ionique associant un transport actif d'ions chlorures à une exfiltration d'eau ;
- Ce canal permet de fluidifier les sécrétions des épithéliums sécréteurs : poumon, pancréas, intestin, foie, testicule-prostate ;
- Les canaux en question sont construits par des cellules qui possèdent un « modèle », le gène (voir l'illustration 1).

Nous disposons, pour tous nos gènes ou presque, de deux exemplaires, l'un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle.

Un « allèle » est une version du gène. Un allèle pathologique est une version mutée responsable de la pathologie, ici par mutation de perte de fonction dans le gène du canal ionique permettant l'exfiltration d'eau dans les épithéliums sécréteurs.

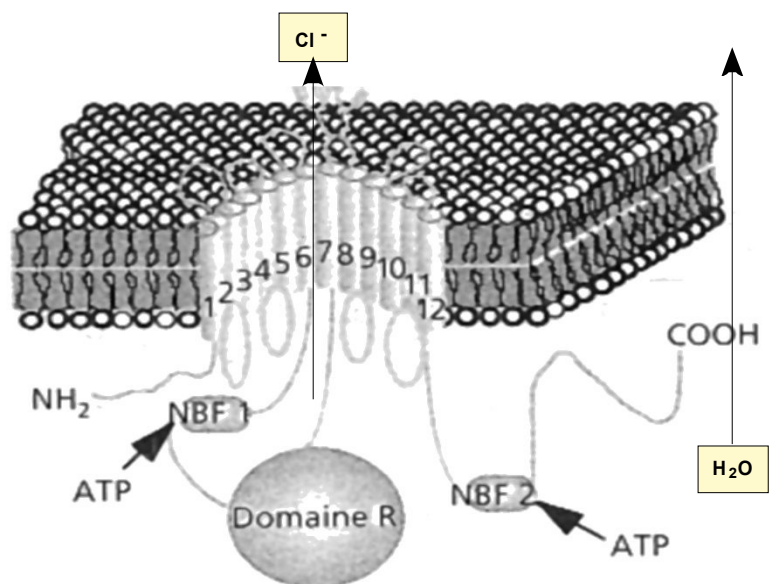


Illustration 1 - Les canaux pulmonaires, siège de la mucoviscidose

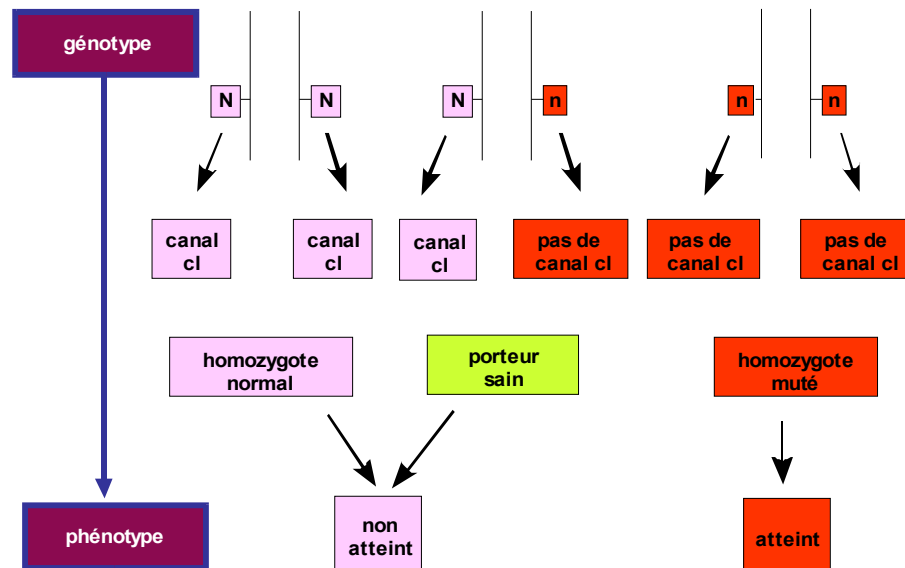


Illustration 2- Du génotype au phénotype

Les individus possédant deux allèles identiques sont dits homozygotes (qui peuvent soit disposer de deux allèles normaux soit de deux allèles mutés, et développent la maladie), les autres hétérozygotes (ils vont avoir un gène normal et un gène muté, ce sont des « porteurs sains »). L'allèle non muté, fonctionnel, est dit haplo-suffisant. La mucoviscidose est une maladie récessive : les deux exemplaires doivent être « mutés » pour que la maladie survienne (voir l'illustration 2).

La mucoviscidose se manifeste par des sécrétions anormalement épaisses : pulmonaire, pancréatique, intestinale, hépatique, génitale (sexe masculin) – voir l'illustration 3.

a / Les porteurs sains

Dans la mucoviscidose, les couples à risque sont constitués de deux porteurs sains. Il nous faut alors évoquer la **loi de Mendel** :

Chaque parent transmet au hasard un seul de ses deux exemplaires.

Dans l'exemple proposé, le fils est homozygote muté, atteint avec un risque de $\frac{1}{4}$ (un chance sur quatre d'être touché, soit une probabilité de 25%).

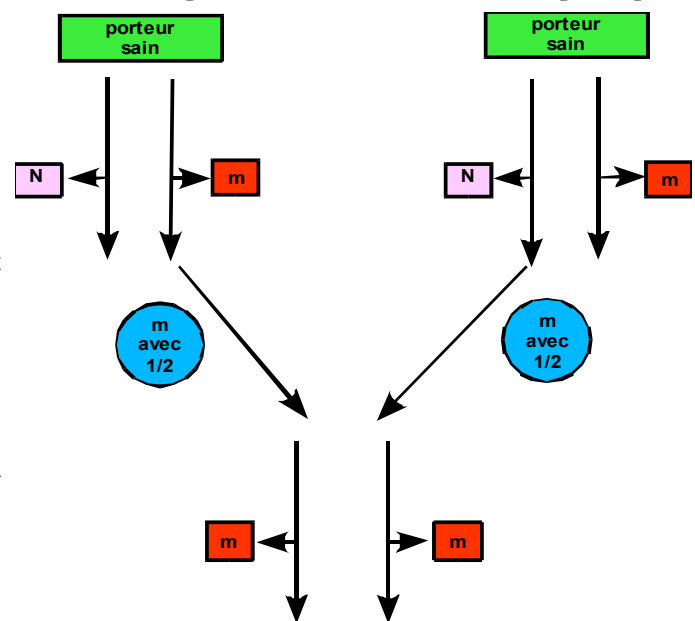


Illustration 3 - Couple à risque: 1 «chance» sur 4 (N=normal, m=muté)

b / Mitose et méiose : des conséquences génétiques différentes, qui apportent un fondement cytologique à la théorie mendélienne de l'hérédité

À l'exception des cellules sexuelles, toutes nos cellules sont génétiquement identiques. Dans la division des cellules sexuelles (méiose), un seul chromosome de chaque paire est conservé (voir l'illustration 4). C'est pourquoi nous ne transmettons que la moitié de notre patrimoine génétique à nos enfants, et non pas tout en bloc comme on le croit trop fréquemment.

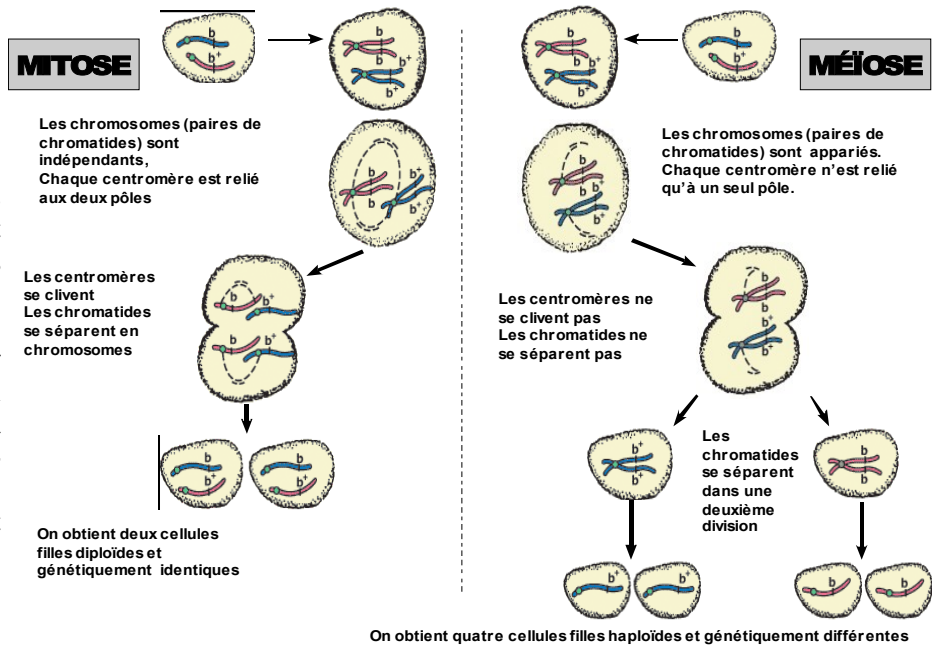


Illustration 4 - Mitose et méiose : conservation et brassage des gènes.

Le calcul de la fréquence des couples à risque est alors possible et intéressant ; voir l'illustration 5 pour le détail (voir aussi l'illustration 6).

Pour conclure cette première discussion, nous avons trois niveaux de diversité génétique dans une « cascade de causalités » :

- le niveau phénotypique : c'est le niveau des observations, des faits, des phénomènes (exemple : le groupe sanguin).

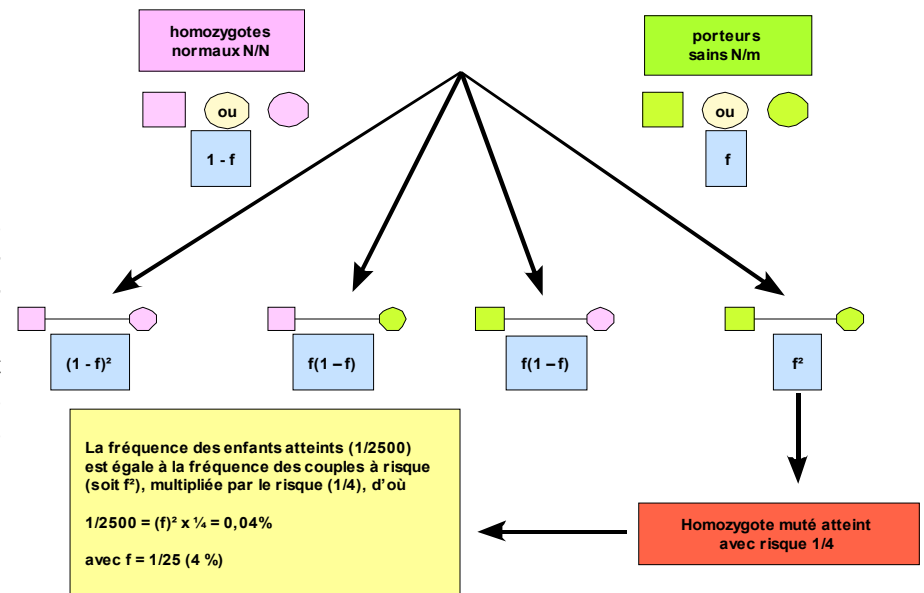


Illustration 5 - Fréquence d'atteinte des individus, des couples, des enfants possibles

- le niveau génotypique : niveau de causalité sous-jacent aux phénotypes : participe au déterminisme du phénotype, en relation avec l'environnement (voir plus loin).

- le niveau allélique : niveau de causalité sous-jacent aux génotypes : participe à la diversité des génotypes par leur brassage, lors du processus de reproduction sexuée.

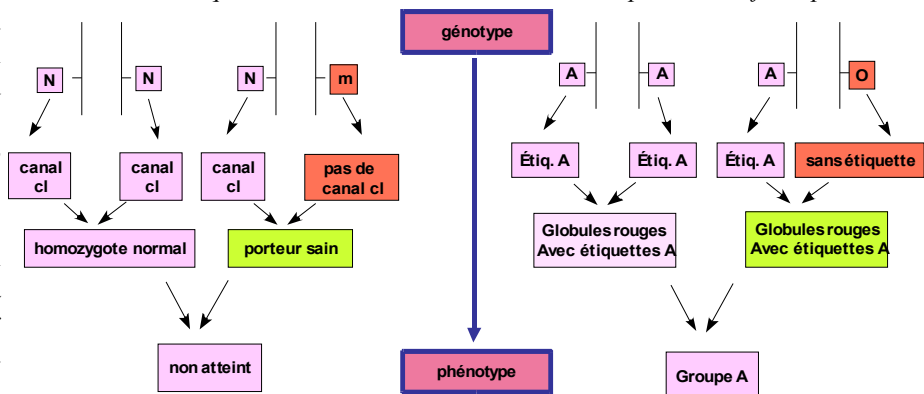


Illustration 6 - Identité phénotypique et diversité génotypique : effet de la dominance

2. De l'identité entre génotypes et phénotypes

a / Identité phénotypique et diversité génotypique : l'effet du contexte génétique

C'est le cas pour la mucoviscidose comme pour les groupes sanguins. Les associations « AA » et « AO » correspondent à des génotypes différents qui s'expriment par le phénotype « groupe A » en raison de la dominance.

Il en résulte qu'une identité phénotypique peut recouvrir une diversité génotypique sous l'effet de la dominance d'un des deux allèles sur l'autre.

b / Identité génotypique et diversité phénotypique

Ici intervient l'effet de l'environnement. C'est le cas pour les personnes atteintes de phénylcétonurie. Cette maladie peut se corriger par l'alimentation (voir l'illustration 7) : on a donc pu remettre en cause le soi-disant « destin génétique ».

Par ailleurs, le **contexte génétique** a un effet sur le phénotype. Prenons encore l'exemple de la mucoviscidose. Au niveau phénotypique, des cousins germains atteints de mucoviscidose peuvent présenter, malgré des conditions d'environnement semblables, des formes différentes, congénitale ou plus tardive, avec ou sans suffisance pancréatique, très évolutives ou moins.

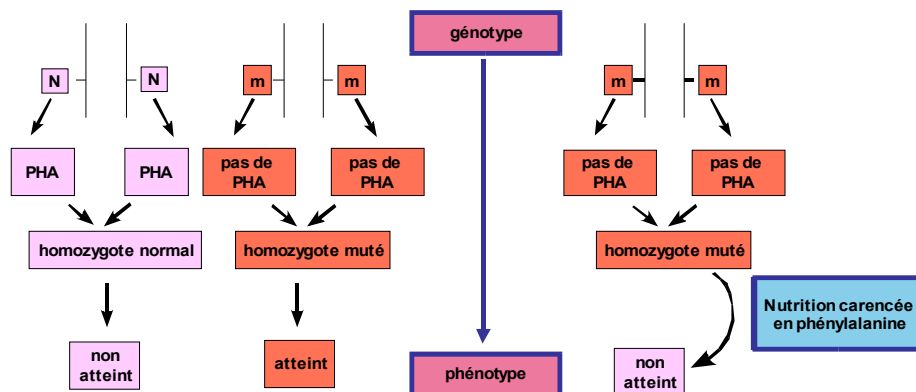


Illustration 7 - Identité génétique, diversité phénotypique: le rôle de l'environnement

Une identité génotypique peut donc conduire à une diversité phénotypique sous l'effet différentiel d'autres gènes dits modulateurs.

Le cas des **vrais jumeaux** est encore plus frappant. Ce sont des enfants issus d'un même œuf (jumeaux monozygotes) ; on s'attendrait à ce que les maladies génétiques touchent également les deux jumeaux, mais ce n'est pas exactement le cas au niveau phénotypique : par exemple, 70% dans les formes de diabète non insulino-dépendante ou la maladie cœliaque (intolérance au gluten) (voir les illustrations 8 et 9).

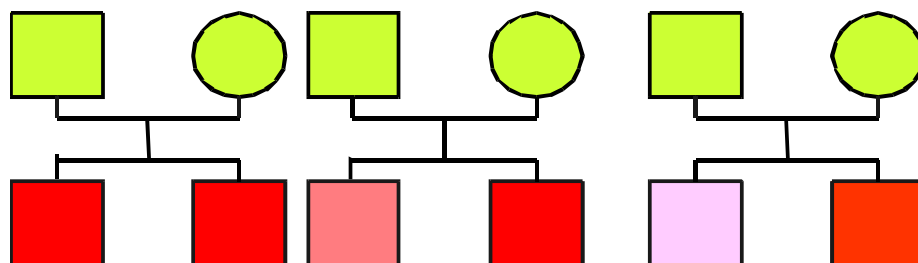


Illustration 8 - Tous les parents sont N/m, tous les enfants sont m/m

Au niveau génotypique, ces jumeaux vrais, malgré leur identité génétique, et un environnement apparemment semblable, ont été soumis à un effet différentiel de celui-ci.

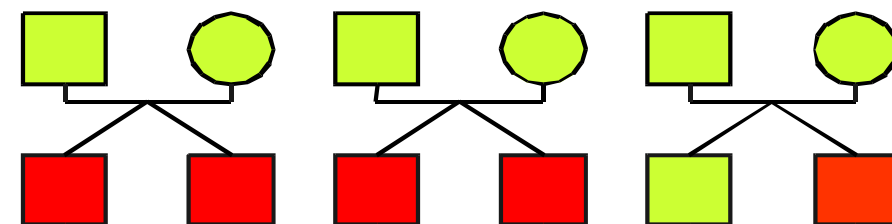


Illustration 9 - Les jumeaux de chaque paire sont génétiquement identiques pour tous les gènes.

La raison de ces phénomènes, à savoir une complète diversité phénotypique malgré une identité génotypique, est que **l'environnement (pathologie, immunité, facultés cognitives, sensibilité artistique, ...) joue un rôle différentiel dans l'expression des gènes**. Ainsi, qu'il y ait ou non intervention de l'homme, **il n'y a pas de destin génétique**.

Un autre exemple peut être trouvé dans les altérations de la forme des ailes chez la mouche drosophile. Le même résultat (i.e. phénotype) peut être obtenu soit par altération d'un gène particulier, soit par application d'un

choc thermique à la larve de la mouche.

En fin de compte, le déterminisme génétique, c'est-à-dire la relation génotype-phénotype, est si complexe qu'identité génétique et identité phénotypique ne se recouvrent pratiquement jamais.

De l'identité de l'être

1. Une infinie diversité d'où naît l'unicité

Le système de la reproduction sexuée permet de susciter une extrême variété. À titre de comparaison, l'ensemble des êtres (génotypes) possibles que l'on peut théoriquement obtenir à partir d'un couple de parents est formé de 3^{200} individus (c'est-à-dire, 3 multiplié par lui-même 200 fois), soit environ 10^{95} , ou 1 suivi de 95 zéros. Ce nombre est plus qu'astronomique puisqu'il dépasse le nombre d'atomes dans l'univers, empêchant matériellement de concrétiser l'ensemble des enfants possibles.! C'est pourquoi une identité génétique doit être considérée comme impossible par pure coïncidence, bien qu'elle survienne dans la nature chez les jumeaux mono-

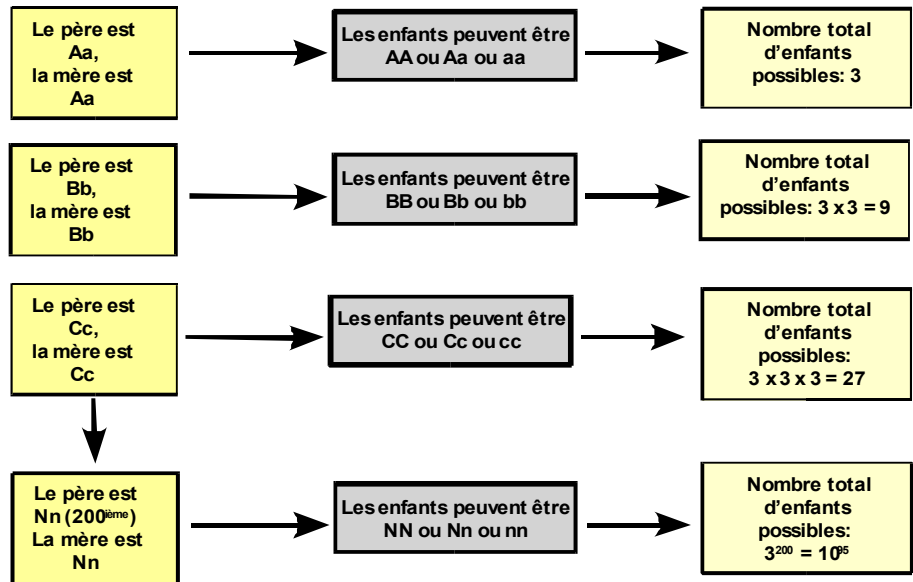


Illustration 10 - L'unicité est une conséquence de la reproduction sexuée et de la loterie génétique.

zygotes, ou par l'action de l'homme dans les souches pures de laboratoires ou par clonage. Précisons ici que le clonage revient, pratiquement, à créer des jumeaux « vrais » différés dans le temps, ce qui revient à créer des individus ayant exactement les mêmes chromosomes que leur unique géniteur¹. Dans le domaine végétal, le clonage est communément pratiqué sous le nom de bouturage (les géraniums) (voir l'illustration 10).

2. Unicité génétique et identité de l'être

Si deux individus génétiquement identiques peuvent être de phénotypes différents, l'identité de l'être est elle génétiquement déterminée ? L'être est-il réductible au produit de ses gènes ? Le rôle de l'environnement est-il accidentel ou consubstantiel ? Un examen même superficiel des résultats d'un clonage révèle bien des surprises (illustration 11) ...

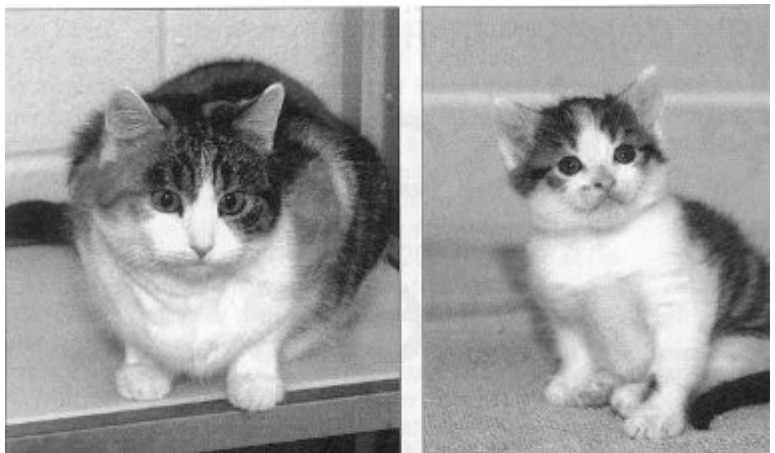


Illustration 11 - Le clone n'a pas pas la même robe !

La différence d'aspect entre le chat originel (Rainbow) et sa « copie » génétique montre qu'une identité génotypique, même totale, peut conduire à une diversité phénotypique sous l'effet différentiel de phénomènes épigénétiques du développement, puis de l'environnement...

Ne faut-il pas alors relativiser le concept de « programme génétique », tel qu'il fut vulgarisé il y a une trentaine d'années par François Jacob et Jacques Monod ? Aujourd'hui cette notion apparaît comme trompeuse.

¹ **Très schématiquement, le clonage reproductif consiste à substituer au noyau d'un ovule celui d'une autre cellule.**

3. Relativiser le concept de « programme génétique »

Prenons l'exemple d'une plante très commune, le mille-feuilles. La taille du mille-feuilles dépend de l'altitude (voir les illustrations 12,13,14).



Illustration 12 - Le mille-feuilles

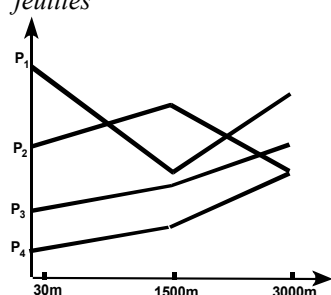


Illustration 13 - Variation de la hauteur du mille-feuilles.

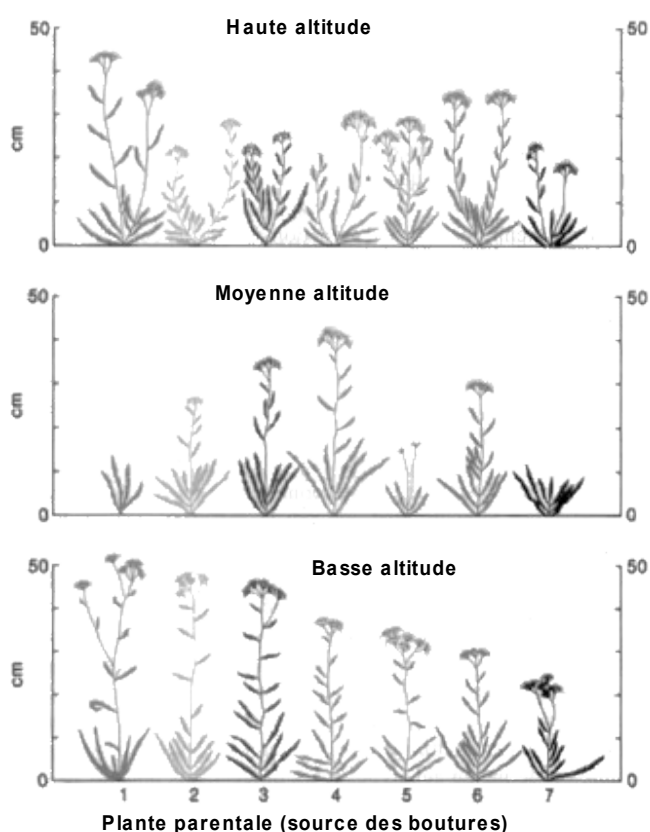


Illustration 14 - La taille du mille-feuilles selon l'altitude.

On constate que le mille-feuilles change de taille avec l'altitude, mais que cette variation n'est pas régulière : les inégalités naturelles sont le facteur prépondérant pour le développement de la plante.

Nous parvenons, dans le domaine végétal, à la même conclusion : une identité génotypique, même totale, peut conduire à une diversité phénotypique sous l'effet différentiel de l'environnement. De plus, il n'y a pas de « meilleur génotype » ni de « meilleur environnement » ! ... car la relation n'est pas monotone : « l'acquis » ne s'additionne pas à « l'inné » et la hiérarchie des phénotypes n'est pas une représentation de la hiérarchie des génotypes (sauf à environnement invariant) ! Dans ces conditions, la polémique « inné ou acquis » devient absurde : **l'environnement est un facteur consubstantiel à l'être** car il agit conjointement avec les gènes dans la réalisation du phénotype.

L'identité de l'être, même quand il s'agit d'un végétal ou d'un insecte ne peut se réduire à son identité génétique puisque le milieu est un facteur consubstantiel de l'être.

Chez l'homme, l'essence humaine de l'être ne peut faire abstraction des structures biologiques résultant de sa « programmation génétique » mais tient fondamentalement à la transmission culturelle d'un savoir et du langage qui permet cette transmission et son émergence. En résumé, aucun être n'est réductible à ses gènes, et son identité résulte d'une action combinée de ceux-ci avec des facteurs de l'environnement, notamment chez l'homme pour ce qui concerne les facultés cognitives, les sensibilités artistiques ou autres (le poids du vécu).

4. De l'inanité des conceptions bio-identitaires

Cet argumentaire conduit à la mise en cause scientifique des illusions relatives à l'hérédité.

a / La persistance de la vision Weismanienne de l'hérédité : l'héréditarisme

- Il y a dissociation entre un être invisible (germen) qui seul est « transmissible » et être visible (soma) qui est définitivement mortel.
- Il y a déterminisme strict du soma : la qualité ou la déviance de l'être visible est une conséquence de la

qualité ou de la déviance de l'être invisible sous-jacent.

- L'être invisible n'est soumis à aucune influence du milieu (exclusion de l'hérédité des caractères acquis par le soma) : l'être invisible est transmis inchangé.
- La reproduction sexuée mélange les êtres invisibles et dilue leurs qualités : il y a donc nécessité de maintenir la « pureté de la race » (par l'eugénisme) et d'exclure les « mésalliances », voire d'instituer des stérilisations forcées.

b / Le contrepoint Mendélien et la génétique moderne

- L'être invisible est constitué par l'information génétique de l'individu (génotypes), mais l'être invisible est mortel, comme le soma, car seule une moitié des gènes est transmise, moitié toujours différente d'un descendant à l'autre. L'être invisible n'est donc pas recréé.
- L'être invisible détermine plus ou moins étroitement les caractéristiques de l'être visible (phénotypes), mais pour de nombreux caractères, les effets du milieu sont largement consubstantiels.
- L'exclusion de l'hérédité des caractères acquis par le soma est confirmée, mais comme ...
- l'être invisible disparaît en même temps que le soma, les fantasmes associés au mélange et à la dilution n'ont plus aucune autre base qu'idéologique.

c / Exemples d'illusions héréditaristes :

- La banque de sperme de Nobel... censée apporter un « être invisible » d'une exceptionnelle qualité,
- les polémiques sur les surdoués, les fantasmes sur les « dons naturels » (ainsi, la famille Bach où les génies apparaissent sur trois générations, mais sont tous des hommes),
- les polémiques sur l'échec scolaire, son origine et les mesures adéquates pour y remédier,
- le clonage d'un être disparu, être exceptionnel, être cher (conjoint, enfant),
- l'illusion de l'éternité de l'être par clonage.

Bien entendu, on peut être tenté de répertorier les maladies complexes, qui sont à la fois dépendantes de l'environnement et du patrimoine génétique. Cette tentation est bien mise en évidence dans le film « Bienvenue à Gattaca »² ; danger social, certes, mais ineptie scientifique.

De l'identité du groupe

1. Quelle diversité génétique derrière la perception identitaire?

La perception identitaire est fondée sur une histoire commune (passé et avenir), une aire géographique partagée, un mode de vie commun, c'est-à-dire des éléments communs de culture ; elle est très variable dans son intensité, et elle est complexe et peut être hiérarchique : être breton, français, européen, chrétien, ...

a / La diversité ou l'identité génétique sous-jacente au groupe :

- Diversité intra-population : le brassage des gènes, dans leur mode de transmission, impose une grande diversité génétique entre membres d'un groupe : la race pure ne peut être qu'expérimentale et contrôlée, jamais naturelle.
- Diversité inter-population : elle dépend du degré et du temps d'isolement génétique par rapport aux groupes environnants.
- Le concept de race :



Illustration 15 - Evolution progressive des caractéristiques faciales

²film d'Andrew Nicoll, 1997

l'observation montre qu'il n'y a pas, au sens strict, d'identité génétique d'un groupe, mais des degrés divers de différenciation, sans qu'on puisse établir de critère ou de frontière génétique stricte permettant de passer du concept de population à celui de race (concept opératoire en agronomie).

b / L'histoire du peuplement humain est à l'origine de la différenciation ethnique.

Voir l'illustration 15.

- 140 000 ans = 7 400 générations de dérive génétique.
- 10 000 ans = 500 générations qui nous séparent de la découverte de l'agriculture et de l'élevage
- 2000 ans = 100 générations qui nous séparent de Jules César.

De surcroît, la dérive génétique est plus rapide dans forte dans les petites populations, isolées, que dans les grands ensembles soumis à un brassage constant.

c / La différenciation ethnique : réalité génétique et culturelle, paradoxe de la continuité et de la discontinuité.

Il y a, c'est évident, une différence entre Suédois et Sénégalais. Cependant, il est impossible de découper l'humanité en races faute de frontières génétiques claires. Dans l'espèce canine, les races n'existent pas en-dehors de l'action des sélectionneurs. Dans l'espèce humaine, on constate une évolution continue de la Suède aux Philippines (voir les illustrations 15 et 16).

d / Le gène HLA au Liban : un exemple de différenciation culturelle au sein d'une population de même origine.

En représentant la proximité relative des populations maronites, sunnites, chiïtes, arméniennes pour la mutation SD1 on obtient les résultats suivants : les maronites (Ma) sont génétiquement plus proches, pour ce gène, des sunnites (Su) que des autres chrétiens libanais (G) ; les arméniens (Ar.) originaires du Caucase se différencient de l'ensemble libanais (voir l'illustration 17).

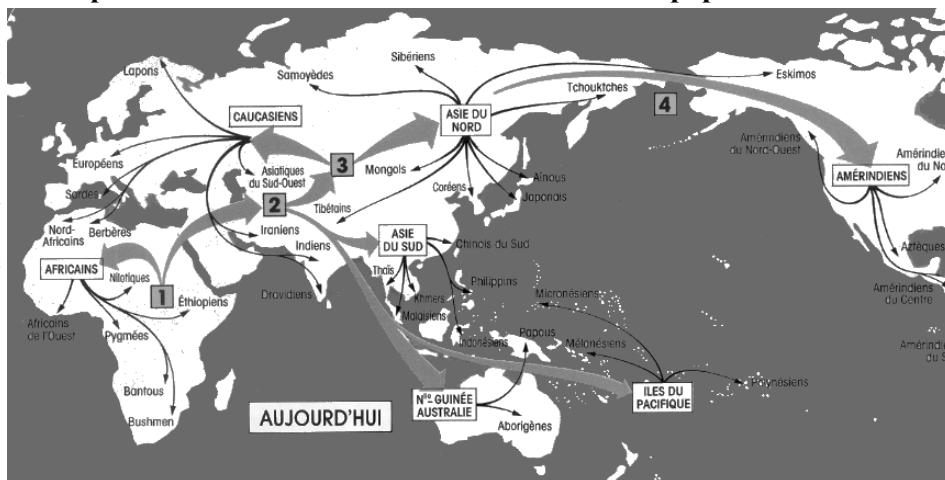


Illustration 16- Migrations et différenciation sont plus ou moins continues

En revanche, si on s'intéresse à la mutation SD2, on trouve que : maronites et autres chrétiens sont génétiquement plus proches, pour ce gène, alors que les arméniens, bien qu'originaires du Caucase, semblent plus proches des chiïtes libanais (voir l'illustration 18).

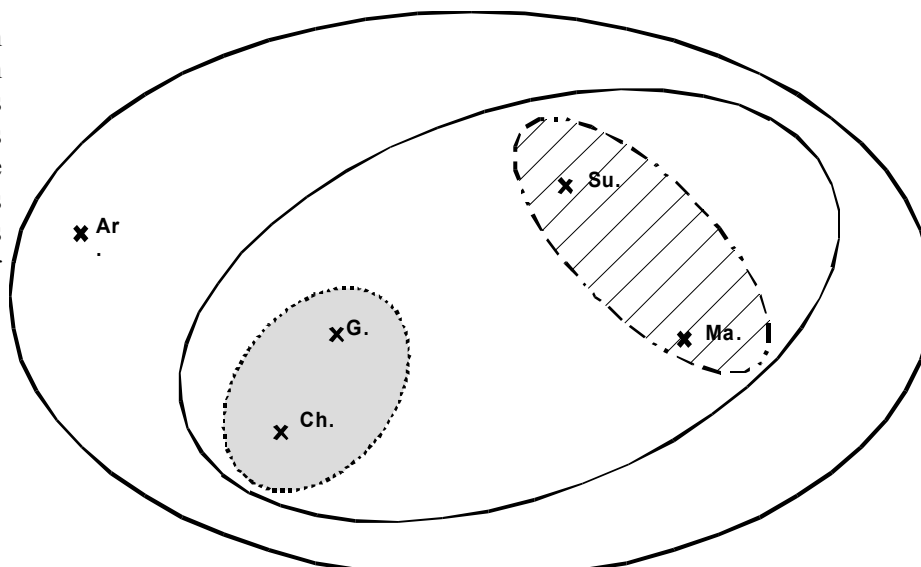


Illustration 17 - Locus pour le gène HLA, variante SD1.

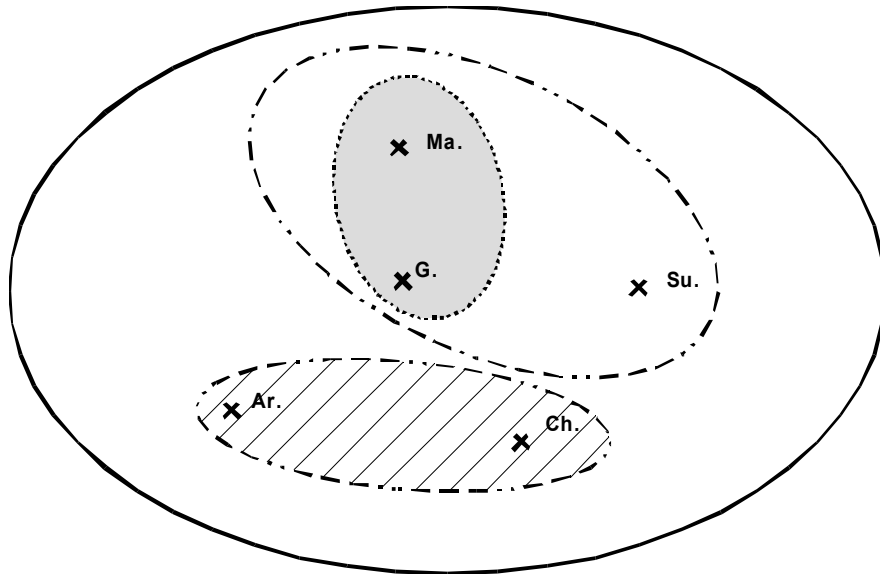


Illustration 18 - Locus pour SD2

e / Les mutations $\Delta F508$ et W1282X responsables de la mucoviscidose : témoins de l'origine, de l'histoire et des cultures des populations.

Voir l'illustration 19. À Toronto, on constate une diversité équilibrée caractéristique des populations de mélanges migratoires. Lyon, grand carrefour migratoire Nord-Sud, est aussi un lieu de mixité.

À Copenhague au contraire, une faible diversité caractéristique des populations d'extrémité de peuplement.

Enfin, à Jérusalem, la diversité génétique atteste de l'origine commune et de l'endogamie pratiquée par les populations.

Origine commune, différenciation génétique par isolement géographique ou culturel (après dispersion géographique).

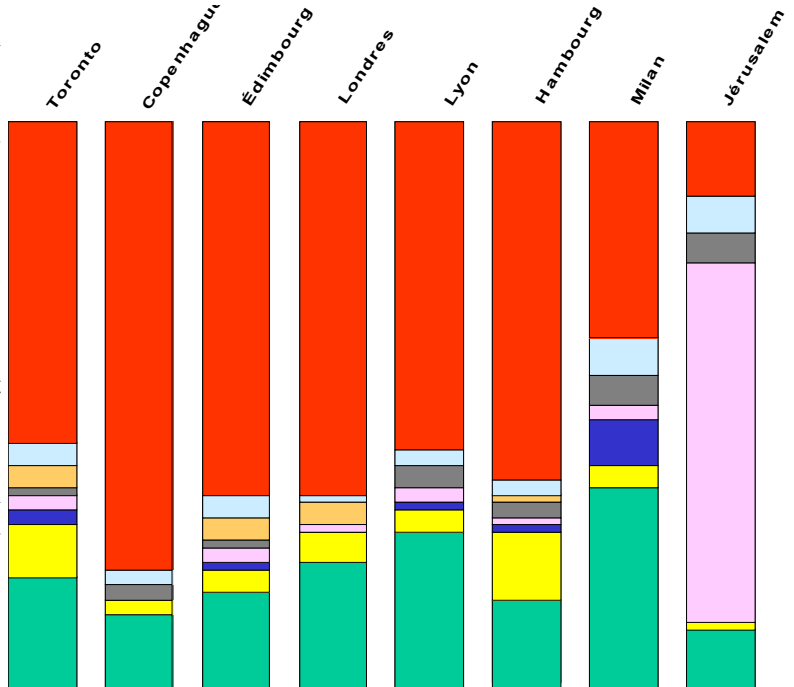


Illustration 19 - Fréquence des mutations suivant les villes

f / Conclusion partielle.

La perception identitaire d'un groupe est un phénomène culturel et historique qui peut recouvrir, jamais totalement et presque toujours très imparfaitement, une réalité génétique. D'où l'impossibilité d'une définition biologique ou génétique de la race et les impasses de l'anthropologie morphologique ou biologique.

Conclusion

En fin de compte, c'est la diversité qui règne en maître :

- les proximités phénotypiques entre populations n'est pas obligatoirement le reflet de leurs proximités génétiques,
- la diversité génétique de l'espèce humaine se réalise fondamentalement au sein des populations et non entre les populations ou les ethnies,
- la diversité génétique entre populations ou ethnies est un résultat logique et mesurable de l'histoire du peuplement de la terre par des populations soumises aux effets joints de la « dérive génétique » et de la « sélection

naturelle »,

- la mondialisation génétique, initiée par les premières migrations intercontinentales de la renaissance, tendra peu à peu à augmenter la proximité génétique entre les peuples sans pour autant diminuer la diversité génétique entre les hommes.

Quelques questions posées par l'assistance

Les populations restreintes sont-elles menacées de disparition par leurs gènes ?

Effectivement, comme nous ne transmettons que la moitié de nos gènes, il peut arriver, sur une population très limitée, qu'un gène disparaisse. Certaines mutations locales sont connues mais elles sont quand même assez rares (c'est ainsi le cas de la mutation $\Delta F508$ qui serait apparue il y a 40000 ans en Europe Centrale et au Porche-Orient). L'effet de ces mutations est d'accentuer la différenciation génétique.

Les risques liés à l'endogamie sont-ils réels ?

Il y a une légère augmentation du risque. Ainsi, le risque de la mucoviscidose passe de $\frac{1}{2500}$ à $\frac{4}{2500}$ lorsqu'on est entre cousins. On s'est ainsi aperçus qu'au Proche-Orient 16% des mariages se faisaient entre cousins germains, ce qui multiplie par 4 ou 5 le nombre d'enfants atteints. Il ne faut pas pour autant confondre le risque individuel, qui est de toutes façons faible, avec le risque collectif, qui est plus important. Globalement, une certaine auto-sélection naturelle assure, au sein des populations réduite, une forme d'équilibre.

Les thérapies géniques ont-elles un avenir ?

Pour pratiquer une telle thérapie il faut aller chercher les cellules là où elles sont, par exemple au moyen de virus. Ce n'est pas simple, il y a des risques de mauvaise insertion qui peuvent aboutir à des cancers (cas observés sur la maladie dite de « l'enfant-bulle »). Pour la mucoviscidose, les progrès sont minimes sur cette voie. Actuellement les efforts portent surtout sur l'efficacité des diagnostics de dépistage et sur l'auto-greffe de globules blancs.