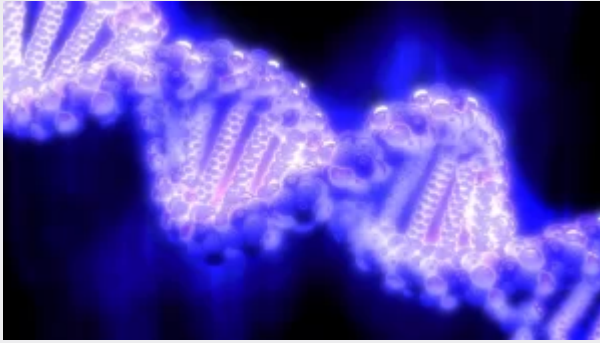


## Génétique : Le génome en dissolution



[Source : telegra.ph <sup>1</sup>]

Par Ulrich Bahnsen – 6 novembre 2008

Le génome était considéré comme le schéma directeur immuable de l'être humain, déterminé au début de notre vie. La science doit dire adieu à cette idée. En réalité, notre patrimoine génétique est en constante évolution.

Il y a deux ans [en 2006, donc – NDT], 25 généticiens se sont réunis à l'université de Californie à Berkeley pour répondre à cette question apparemment simple : qu'est-ce qu'un gène ? Mais la tentative de définir précisément le concept de base de leur discipline s'est avérée extrêmement difficile. La réunion d'experts a failli tourner au désastre, se souvient Karen Eilbeck, professeur de génétique humaine à Berkeley et hôte de la table ronde :

« Nous avons eu des réunions pendant des heures. Tout le monde criait sur tout le monde ».

La dispute à Berkeley n'a pas grand-chose à voir avec l'état de préparation de la recherche. C'était un premier symptôme que les sciences de la vie – encore inaperçues du public – sont à l'aube d'un tournant. Ce que les chercheurs mettent en évidence dans les brins chromosomiques des humains ou des animaux dépasse les schémas de pensée antérieurs de la génétique. Comme au début du XXe siècle, lorsqu'Einstein et ses compagnons d'armes ont élaboré une nouvelle vision du monde physique, l'ère de la génétique relativiste est peut-être en train de s'ouvrir.

La recherche médicale, en particulier, est confrontée à de nouveaux défis. Les premières esquisses montrent que le corps et l'âme, leur santé, leur maladie, leur développement et leur vieillissement sont soumis à une interaction génétique dont la complexité dépasse toutes les conceptions antérieures. Les généticiens doivent abandonner l'image d'un génome stable, dont les modifications sont des exceptions pathologiques. Le génome de chaque individu est en constante transformation. Par conséquent, chaque organisme, chaque être humain, voire chaque cellule du corps, est un univers génétique en soi.

La première analyse du génome humain était encore une affaire longue et coûteuse, le résultat – célébré en 2000 par le président américain Bill Clinton comme le « Livre de la vie » – étant une séquence de trois milliards de lettres. Depuis, les nouvelles techniques de laboratoire, qui permettent de générer et d'analyser d'énormes quantités de données, ont généré un flot de nouvelles découvertes sur la vie intérieure du génome humain en particulier. Ce faisant, le livre se dissout sous les yeux des lecteurs. Le génome n'est pas un texte stable. L'état des connaissances soulève également des questions philosophiques fondamentales, telles que l'identité génétique et donc biophysique de l'être humain, et exige éventuellement des réponses radicalement différentes. Les généticiens ont en vue un nouveau « projet humain » – devise : Tout sur l'ego.

« Nos hypothèses étaient si naïves que c'en est presque embarrassant », déclare Craig Venter

Les derniers résultats montrent plus que jamais que l'homme est le produit de processus génétiques. Mais aussi que ces processus sont dotés de nombreux degrés de liberté. Ils forment un système ouvert dans lequel tout n'est pas prédéterminé.

Après le premier codage du génome, seules quelques personnes s'en doutaient. Les experts pensaient avoir compris comment un gène se présente et fonctionne, quels principes fonctionnels le génome humain ou microbien suit. « Rétrospectivement, nos hypothèses sur le fonctionnement du génome à l'époque étaient si naïves qu'elles en sont presque embarrassantes », déclare Craig Venter, qui a participé au projet avec sa société Celera. Nous nous attendions à une collection de recettes compliquées, mais compréhensibles pour les processus de la vie. Aujourd'hui, les choses sont claires : le livre de la vie est rempli d'une prose énigmatique.

Ce n'est que le premier point culminant du bouleversement, lorsqu'il y a quelques mois, la conviction de l'uniformité génétique et donc de l'identité de l'humanité s'est effondrée. Jusqu'alors, on supposait que le matériel génétique de deux personnes ne différait que d'environ un pour mille de tous les éléments constitutifs de l'ADN. Mais les différences dans le patrimoine génétique des êtres humains sont en réalité si grandes que la science confirme aujourd'hui ce que le langage populaire sait depuis longtemps :

« Chaque homme est différent. Complètement différent ! »

Craig Venter lui-même a grandement contribué à cette découverte. Le charismatique gourou de la génétique, originaire de Rockville, dans l'État américain du Maryland, a vu son propre patrimoine génétique décrypté. Presque simultanément, des experts de la société 454 Life Sciences ont décodé le génome du prix Nobel James Watson, découvreur de la double hélice de l'ADN et ennemi intime de Venter. Il ne voulait pas espérer, disait Venter, que l'on découvre trop de similitudes entre lui et Watson.

Après le séquençage des divas de la recherche, des scientifiques de Shenzhen ont annoncé qu'ils avaient complètement décodé un Chinois Han anonyme. Il y a quelques jours, le généticien Gert-Jan van Ommen de l'université de Leiden a annoncé le premier décodage d'une femme. Il s'agit de la généticienne clinique Marjolein Kriek, membre de l'équipe de van Ommen. Les analyses détaillées des données génétiques révèlent maintenant que le génome humain est aussi diversifié que le corps et le psychisme.

Grâce au génome de Venter, il a été possible pour la première fois de cataloguer les différences. Le génome des cellules somatiques humaines est constitué pour moitié d'un ensemble de chromosomes hérités du père et pour moitié d'un ensemble de chromosomes hérités de la mère. Les chercheurs s'attendaient à ce que le patrimoine parental présente des différences ; on sait depuis longtemps qu'il existe de nombreux échanges de lettres individuelles dans le génome (appelés SNP – single nucleotide polymorphisms). Cependant, ils ont été surpris par l'ampleur réelle des différences : dans presque un gène sur deux du chercheur, ils ont trouvé des différences entre les copies du gène maternel et du gène paternel. Au cours de la comparaison, les experts ont également détecté un grand nombre d'indels<sup>2</sup> : des millions de fois, des sections entières avaient été nouvellement incorporées dans les molécules génétiques (inversion) ou avaient simplement disparu (suppression). D'autres ont été détachées de leur environnement et réinsérées à l'envers.

La conviction antérieure selon laquelle chaque gène n'existe généralement que deux fois dans le génome (une fois dans le jeu de chromosomes hérité du père et une fois dans celui hérité de la mère) est également erronée. En réalité, une grande partie de l'information génétique est soumise à un processus de duplication et existe jusqu'à 16 copies dans le noyau cellulaire. Diverses équipes de recherche ont maintenant découvert de tels variants du nombre de copies (CNV) dans au moins 1500 gènes humains ; il y a probablement beaucoup plus de ces gènes Xerox, chaque personne ayant un profil CNV différent. L'explosion des découvertes est exacerbée par le fait que les profils CNV dans le génome ne sont en aucun cas stables, que le nombre de copies des gènes peut diminuer ou augmenter, et que même les cellules somatiques d'un individu humain diffèrent les unes des autres.

L'idée que le génome représente une constante naturelle, un code source fixe de l'être humain, s'effondre maintenant sous le poids des découvertes. Le généticien américain Matthew Hahn comparait déjà le génome à une porte tournante :

« Des gènes apparaissent constamment, d'autres disparaissent ».

Les fonctions cérébrales semblent particulièrement touchées : Les CNV sont la cause principale de diverses formes de retard mental, d'autisme, de schizophrénie et d'autres troubles cérébraux organiques. Toutefois, en interaction avec d'autres processus génétiques, elles régulent probablement aussi l'expression de caractéristiques mentales saines. « Il s'agit de l'un

des nouveaux domaines les plus passionnants et les plus fructueux de la génétique humaine », déclare le généticien américain David Haussler, de l'université de Californie à Santa Cruz. La recherche de telles variations génétiques à l'échelle du génome a déjà donné des résultats étonnants. La médecine du futur, prédit le chercheur, sera caractérisée par les résultats du séquençage ultrarapide du génome et de la puissance de calcul massive :

« Nous devons garder un œil sur des centaines, voire des milliers de gènes simultanément pour comprendre les maladies. »

[NDLR Cette approche reste toujours prisonnière d'une vision matérialiste de la vie. Alors que lors de cette réunion de 2006, ces 25 généticiens ont pratiquement démolis les fondements de la génétique, les généticiens continuent plus de quinze ans plus tard à espérer trouver la cause de maladies dans des gènes dont ils ont pourtant reconnu la grande mutabilité, voire l'instabilité fondamentale. Et si les gènes n'étaient en réalité que des auxiliaires permettant la création de protéines spécifiques et l'ajustement de tissus biologiques au gré des besoins d'adaptation au monde extérieur, une sorte de logiciel élaboré, changeant et utilisé en définitive par l'âme ou par l'esprit de l'Homme (ou l'équivalent pour le cas des animaux et du monde végétal) ? Et si la maladie est en réalité le résultat de déséquilibres (par excès ou déficience) sur un ou plusieurs domaines de la vie (physique, hormonal, chimique en général, électrique, électromagnétique, émotionnel, mental, psychique... et même spirituel) alors la connaissance scientifique génétique ne sera pas d'un grand secours dans le rétablissement des équilibres rompus. Si l'âme ou l'esprit de l'Homme est le véritable maître, la santé provient de la capacité de l'individu ou de l'ego à se laisser guider par cette source intérieure, elle seule se montrant réellement apte à rétablir l'équilibre, l'harmonie, et à utiliser adéquatement le logiciel génétique.]

## Des jumeaux identiques se développent génétiquement différemment dès l'état d'embryon

Le projet 1000 génomes a été lancé pour déterminer l'étendue réelle des travaux de construction du patrimoine génétique. Sur une période de trois ans, le consortium de centres de séquençage aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Chine séquencera les génomes de 1000 personnes du monde entier, enregistrant ainsi la variance des données génétiques de diverses populations dans le monde.

L'interaction du génome humain n'est pas seulement capable d'expliquer les particularités individuelles, elle produit également l'assortiment génétique à partir duquel l'évolution continue de façonner l'homme. Cela permet de comprendre une autre constatation troublante : l'espèce Homo sapiens est apparemment en train de subir une turboévolution. Des centaines de zones du

génomome ont changé beaucoup plus rapidement que chez les autres primates. De nouvelles recherches concluent même que la civilisation a dû accélérer l'évolution humaine d'un facteur 100 depuis le début de l'ère néolithique.

Le magazine Science a désigné la découverte de ces variations génétiques comme la percée de l'année 2007. Il y a à peine un an, la revue se réjouissait de la perspective de pouvoir bientôt distiller les facteurs qui marquent l'évolution de l'Homo sapiens grâce à la comparaison précise des génomes de l'homme et du chimpanzé. Mais avant même de répondre à la question de savoir ce qui, dans notre ADN, fait de nous des êtres humains, la question suivante se pose déjà :

« Qu'est-ce qui, dans mon ADN, fait de moi un être humain ? »

L'une des premières découvertes de la nouvelle génétique rend cette question presque obsolète. Tout indique une réponse surprenante : Je suis multiple.

Au moins physiquement, l'homme n'apparaît plus comme un individu, mais comme une association de colonies de cellules égoïstes. Dans près de dix pour cent de l'ensemble du matériel génétique – et peut-être beaucoup plus – la variante maternelle ou la variante paternelle est active. Ce modèle, appelé « expression monoallélique autosomique » dans le jargon technique, est déjà établi dans l'embryon. Et c'est là que chaque cellule prend sa propre décision. « Nous pensons que cela se produit lorsque l'embryon s'implante », explique le généticien Andrew Chess de l'université de Harvard. En conséquence, l'organisme adulte ressemble à un patchwork de groupes de cellules dont les réseaux génétiques sont tricotés différemment.

Le fait que l'information génétique individuelle dans ces cascades de gènes provienne du père ou de la mère a des conséquences radicales, contrairement à ce que l'on pensait jusqu'à présent. Leur contenu en informations peut présenter des différences subtiles, mais celles-ci ont des conséquences profondes sur les réseaux extrêmement complexes qui contrôlent les caractéristiques humaines. Une autre découverte fascinante provient du laboratoire d'Andrew Chess à Harvard : l'expression monoallélique est particulièrement fréquente dans les gènes qui ont connu une évolution accélérée au cours du développement humain et dans ceux qui ont des fonctions importantes dans le système nerveux central. Ce que cela signifie pour le fonctionnement du cerveau et la construction de la psyché ne peut même pas être estimé à l'heure actuelle.

Depuis lors, on croit que l'organisme sain représente au moins un système harmonieux qui fonctionne en harmonie avec lui-même. Au contraire, les résultats de la recherche donnent l'image d'un puzzle fragile composé d'unités biologiquement disparates. La santé serait donc un état instable dans lequel les égoïsmes des pièces de la mosaïque sont maintenus en échec. En tout état de cause, c'est même l'identité biologique de l'individu qui est en jeu. Ce qui semble effrayant pour beaucoup est une idée inspirante pour le

généticien américain Steven Henikoff : « J'aime l'idée que nous sommes des mosaïques. »

Au fond, cela menace aussi le travail des scientifiques qui veulent mesurer l'influence de l'environnement sur le développement humain. Depuis des décennies, ils tentent de distinguer l'influence de l'environnement de celle des gènes en comparant des jumeaux monozygotes et dizygotes. Ils ont utilisé les différences entre les paires de jumeaux identiques pour mesurer l'influence de l'environnement sur les caractéristiques des êtres humains – après tout, ces jumeaux ont des gènes totalement identiques. Par conséquent, toutes les différences doivent être déterminées par la culture et non par la biologie.

Or, il s'avère aujourd'hui qu'il n'en est rien : c'est un fait que les vrais jumeaux ne sont pas génétiquement identiques, affirme M. Chess, « c'est un résultat vraiment passionnant ». Non seulement le schéma d'activité exclusivement maternelle ou paternelle de leurs gènes, mais aussi leur schéma CNV présentent des différences évidentes. « Nous nous sommes toujours demandé pourquoi il existe des différences entre les vrais jumeaux, par exemple en ce qui concerne leur susceptibilité à des maladies complexes », explique M. Chess, « notre découverte est une explication ». Des facteurs externes, sociaux et matériels, peuvent également façonner une personne en passant par la biologie, en modifiant les fonctions de ses gènes. Par le biais de processus dits épigénétiques, le stress ou la torture, le manque de nourriture ou l'absence d'amour peuvent apparemment avoir un effet jusque dans le noyau cellulaire.

Face à l'afflux de ces découvertes encore largement mystérieuses, les chercheurs en génétique sont confrontés à un sort similaire à celui des cosmologistes qui étudient depuis plusieurs années la mystérieuse « matière noire » de l'univers. Les bioscientifiques s'interrogent eux aussi sur la matière noire du génome.

## Notre génome ne détermine pas le type de personne qui en est issu

Ils pourraient trouver le sombre secret dans la partie du matériel génétique qu'ils ont jusqu'à présent rejetée comme un déchet, comme de l' » ADN poubelle ». Pour eux, seuls les quelques pour cent du génome qui, en tant que gènes selon la définition conventionnelle, contiennent les informations nécessaires à la construction des protéines dans les cellules étaient pertinents. Le reste était considéré comme de la camelote évolutive. Au mieux, cette partie du génome pouvait être considérée comme un élément stabilisateur, une sorte de ciment de liaison entre les informations génétiques réellement importantes.

Aujourd'hui, il est clair que c'est surtout la matière noire de l'ADN dans les chromosomes qui est à l'origine d'un grand nombre des processus nouvellement découverts. Apparemment, les « déchets » sont pleins de gènes inconnus, peuplés de modules de contrôle. En particulier, les microARN, une

classe d'information génétique inconnue jusqu'à récemment, régulent une multitude de processus de développement et de maladies.

La conclusion de toutes ces nouvelles découvertes ne peut être que la suivante : bien que les caractéristiques d'un être humain soient enracinées dans son génome, dans le système ouvert du génome embryonnaire, il n'est nullement déterminé quel être humain en sortira un jour. Même si un embryon reproduit à l'identique jusqu'à la dernière molécule pouvait se développer dans l'utérus dans des conditions identiques, « un autre être humain en sortirait », assure le généticien berlinois Nikolaus Rajewsky. Et ce, même sans l'influence de l'éducation et de la culture.

Au vu de la complexité et de l'indétermination des processus génétiques, de nombreuses visions de l'homme au design optimisé, mais aussi de nombreuses mises en garde contre les dangers de la recherche génétique se révèlent aujourd'hui comme un vulgaire biologisme simplifié à l'extrême. Le bricolage du génome s'avère beaucoup plus compliqué que prévu. Et le fantasme selon lequel le clonage pourrait être utilisé pour ressusciter à l'identique des artistes doués, des chercheurs brillants ou simplement un être cher restera probablement à jamais un vœu pieux.

---

1 Traduction en anglais par Corona Investigative 1<sup>er</sup> novembre 2020  
(version originale allemande provenant de  
<https://www.zeit.de/2008/25/M-Genetik/seite-5> )

2 Indel est un mot-valise utilisé en génétique et en bio-informatique pour désigner une insertion ou une délétion dans une séquence biologique (acide nucléique ou protéine) par rapport à une séquence de référence. On peut observer en particulier mettre en évidence des indels lorsqu'on effectue des comparaisons au moyen de programmes d'alignement de séquences. Le terme indel a été introduit parce que la notion d'insertion ou de délétion est relative suivant le choix de la séquence utilisée comme référence (source)