

Génétique humaine

I Rappels

A. Termes

Locus : position spécifique d'une séquence d'ADN sur un chromosome.
Souvent employé pour désigner la position d'un gène.

Allèles : différentes versions d'un même gène.

Homozygotie / hétérozygotie : un individu possédant deux mêmes allèles pour un gène donné est homozygote ; deux allèles différents, il est hétérozygote.

Dominance / récessivité : un allèle est dominant s'il s'exprime à l'état hétérozygote ; un allèle est récessif s'il ne s'exprime qu'à l'état homozygote.

Génotype : constitution génétique de l'individu.

Phénotype : ensemble des caractères apparents d'un individu.

B. Particularités de dominance

1 Codominance :

Expression de deux allèles différents pour un même gène (hétérozygote). Le phénotype résultant est la somme de ceux codés par chaque allèle.

Ex : groupes sanguins (groupe AB)

1 Semi-dominance :

Situation où un hétérozygote possède un phénotype intermédiaire entre ceux codés par chaque allèle.

Ex : couleur des fleurs (0 allèles : blanche _ 1 allèle : rose _ 2 allèles : rouge)

C. Brassage génétique

Chez l'homme, un gamète peut être assorti en chromosomes de 2^{23} manières différentes. Ce nombre augmente encore s'il y a des crossing-over.

Après une fécondation, l'œuf a $(2^{23})^2$ combinaisons possibles !

è Le brassage est très important.

II Méthodes des généalogies

A. Principe d'une analyse

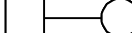
L'hérédité monogénique (ou Mendélienne) est basée sur la transmission d'un seul gène sous un mode dominant, récessif ou lié au chromosome sexuel.

Remarque : D'autres modes de transmission existent

à hérédité multifactorielle : elle fait appel à la synergie de gènes et de facteurs environnementaux

à Hérédité mitochondriale : transmission d'ADN mitochondrial, transmis uniquement par la mère avec un nombre variable de mitochondries transmises.

1 Symboles utilisés :

Sexe	 Mâle	 Femelle	 Indifférent		
État	 Sain	 Malade	 Mort	 Porteuse (hétérozygote)	 Fausse couche
Jumeaux	 Faux jumeaux		 Vrais jumeaux		
Union	 Quelconque		 Consanguine		

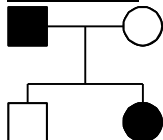
C'est une méthode très utilisée pour étudier la transmission des gènes chez l'humain ; en effet, on ne peut pas effectuer de croisements sur l'humain. Plus l'étude porte sur un nombre important de familles, et plus elles sont nombreuses, plus on peut faire d'hypothèses précises.

Ex :

à 4 hypothèses :

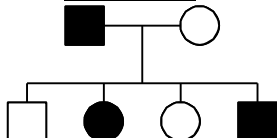
- _ gène dominant porté par un autosome
- _ gène récessif porté par un autosome
- _ gène dominant porté par un gonosome
- _ gène récessif porté par un gonosome

à 1^o famille :



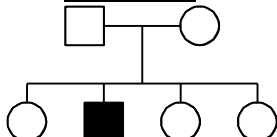
Impossible de déterminer la dominance / récessivité ni quel type de chromosome porte ce gène.

à 2^o famille :



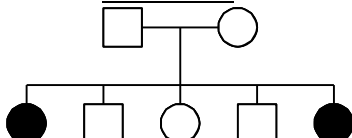
On peut éliminer comme hypothèses :
_ gène dominant porté par un gonosome

à 3^o famille :



On peut éliminer comme hypothèses :
_ gène dominant porté par un gonosome
_ gène dominant porté par un autosome

à 4^o famille :



On peut éliminer comme hypothèses :
_ gène dominant porté par un gonosome
_ gène dominant porté par un autosome
_ gène récessif porté par un gonosome
è Le gène est récessif et porté par un autosome

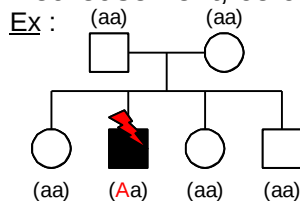
B. Caractéristiques des différents modes de transmission

Hérédité autosomique dominante	Hérédité autosomique récessive	Hérédité gonosomique dominante	Hérédité gonosomique récessive
- à Les deux sexes sont atteints - à Un individu atteint (hétérozygote) a 50 % de chances de transmettre la maladie - à Un individu atteint a forcément un parent atteint - à Un individu sain ne peut pas transmettre la maladie - à Transmission sans saut de génération - à Transmission indépendante du sexe	- à La maladie peut sauter plusieurs générations - à Souvent un individu malade naît de deux parents sains (hétérozygotes) - à Pour des maladies rares, la maladie survient très souvent suite à des unions consanguines	- à Les individus mâles sont plus touchés que les individus femelles - à Une femme malade transmet sa maladie à 50% de ses enfants - à Un homme malade transmet sa maladie à toutes ses filles et aucun de ses fils - à Le fils ne reçoit jamais la maladie de son père	- à Seuls les mâles sont atteints (si parents sains) - à L'allèle malade est transmis par la mère - à 50 % des fils seront malades et 50 % des filles seront porteuses

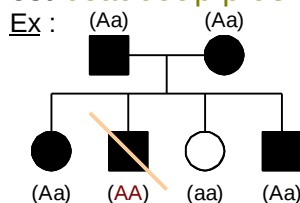
Remarques :

_ La survenue d'une **mutation** peut déclencher des résultats inattendus.

Heureusement, ce cas est relativement rare.



_ On observe souvent qu'un **individu homozygote** de l'allèle (récessif) malade est **beaucoup plus touché** (voire mort) qu'un individu hétérozygote.



à **Gène létal**

_ Un gène létal a tendance à se retrouver dans une faible proportion dans la population. Certains gènes font exception ; cela survient lorsque le fait de posséder un des gènes malades de manière hétérozygote permet d'obtenir **un avantage sélectif**.

Ex : à Posséder le gène de la drépanocytose de manière hétérozygote permet de se protéger du paludisme.

à Les individus porteurs du gène de la mucoviscidose de manière hétérozygote ont une fertilité accrue.

III Particularités sur les différentes hérédités

A. Pénétrance

Certains individus porteurs d'un allèle dominant n'expriment pas ce gène. On dit que le gène a une pénétrance incomplète. Dans le cas des gènes causant une pathologie, on dit que le gène est morbide.

En effet on définit la pénétrance d'un gène par le rapport entre le nombre d'individus atteints comparé au nombre d'individus porteurs du gène :

$$P = \text{nb atteints} / \text{nb porteurs} \times 100 (\%)$$

Cette dominance incomplète peut être due à :

- q Gènes modificateurs : un autre gène modifie l'expression du gène morbide
- q Gènes épistatiques : l'expression phénotypique d'un gène dépend de l'expression phénotypique d'un autre gène
- q Gènes suppresseurs : mutation qui supprime l'expression phénotypique du gène morbide
- q Facteurs environnementaux

Remarque : La pénétrance peut varier avec l'âge et le sexe de l'individu.

B. Expressivité

Chez des individus différents, pour un même gène donné, le phénotype exprimé peut varier. Le changement peut s'opérer du point de vue du nombre de tissus atteints et/ou de la sévérité de l'atteinte. On dit que l'on a une expressivité variable.

Elle est due à :

- q Facteurs environnementaux
- q Génotype de l'individu

On observe que l'impact d'un gène sur le phénotype dépend de ses relations de dominance, mais aussi de conditions liées au génotype et à l'environnement de l'individu. Un gène peut être jugé selon deux paramètres donnant des informations complémentaires : la pénétrance qui a une valeur quantitative tandis que l'expressivité a une valeur qualitative.

C. Autres particularités

1 Anticipation :

C'est un cas particulier où plus on avance des les générations qui obtiennent ce gène, plus la maladie est précoce.

Ex : chorée de Huntington

1 Coefficient de consanguinité :

C'est la probabilité que les enfants issus d'une union consanguine reçoivent deux fois le même allèle.

1 Hérédité intermédiaire :

Avec certains gènes récessifs, les individus hétérozygotes présentent la maladie ou une manifestation biologique intermédiaire.

1 Hétérogénéité génétique :

à Hétérogénéité allélique (ou intralocus) : la maladie est due à des mutations différentes dans le même gène. On parle d'hétérozygote composite pour un individu qui posséderait deux allèles malades mutés différemment.

à Hétérogénéité interlocus : le phénotype est apparemment identique, bien qu'il soit causé par des gènes différents.

1 Hérité lié à l'X :

Chez les femmes, un des deux chromosomes X est inactivé (en plus grande partie). Cette inactivation se fait de manière aléatoire dans le corps féminin.

Ex :



L'inactivation au hasard conduit à des taches de couleurs différentes chez les chats femelles.

1 Probabilité d'être hétérozygote pour un individu pris au hasard dans la population :

On l'appelle la loi de Hardy-Weinberg :

Soit p la probabilité de posséder l'allèle sain, et q l'allèle malade ; $p + q = 1$

à Pour être malade il faut posséder deux fois l'allèle malade, donc la probabilité d'être malade est q^2 .

à Probabilité d'être hétérozygote : $2pq = 2(1-q) \times (q^2)^{1/2}$
Quand q^2 est très petit, $2pq \approx 2(q^2)^{1/2}$

D. Empreinte parentale

Suivant l'origine du chromosome (paternel ou maternel), l'expression des gènes portés par ce chromosome est différente. Un gène provenant du père (ou de la mère) et qui s'en trouve réprimé, est dit empreint du père (ou de la mère).

Ces modifications sont en fait épigénétique, c'est-à-dire qu'elles n'altèrent pas la séquence. L'expression dépendrait des marquages de l'ADN ou des histones, notamment par des *méthylations* (souvent répresseur) ou des *acétylations* (souvent activateur).

IV Déterminisme du sexe chez l'homme

A. Différenciation du sexe

1 Observations :

Génotype	Sexe	Phénotype
X0	Femelle	Mort ou quelque fois syndrome de Turner
Y0	Mâle	Mort
XXY	Mâle	Syndrome Klinefelter
XXX	Femelle	Normal
XYY	Mâle	Normal

On remarque que la présence ou non chromosome Y détermine le sexe de l'individu. On a identifié sur ce chromosome un des gènes importants qui déterminent le sexe de l'individu, le gène SRY (*Sex-determining Region of Y*).

B. Pathologies de la différenciation sexuelle

Certains individus XX sont des mâles, tandis que d'autres XY sont femelles. Cette particularité serait du à un crossing-over anormal entre X et Y, qui échangerait le gène SRY.

