

Au delà des lois de Mendel

S. Guennoun Lehmann

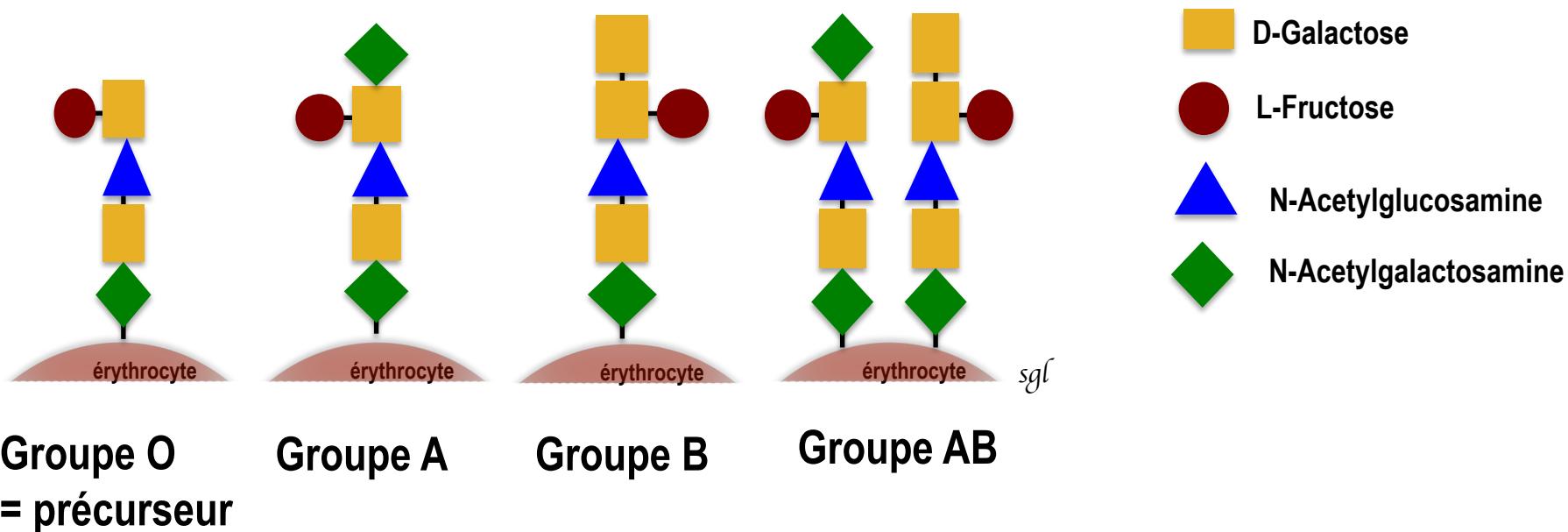
# Nous allons développer les chapitres suivants :

- ① Stratégie expérimentale des hybridations de *Mendel*
- ② Monohybridisme : 1<sup>ère</sup> loi de *Mendel* : Loi de ségrégation “des allèles”
- ③ Dihybridisme: 2<sup>e</sup> loi de *Mendel* : Loi d'assortiment indépendante
- ④ Concordance des résultats de *Mendel* avec les événements de la méiose
- ⑤ Croisement de contrôle ou test-cross
- ⑥ Règles de probabilité gouvernant les lois de *Mendel*
- ⑦ Dominance complète, dominance incomplète et codominance
- ⑧ Pléiotropie, épistasie et hérédité polygénique
- ⑨ Règles conventionnelles de lignage ou Pedigree
- ⑩ Maladies génétiques chez l'humain

# Polymorphisme : un gène, plusieurs allèles

- Dans une population, la plupart des gènes se présentent sous plusieurs formes alléliques : c'est ce qu'on appelle **polymorphisme**

Exemple : le système sanguin ABO



Groupe O  
= précurseur

Groupe A

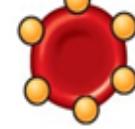
Groupe B

Groupe AB

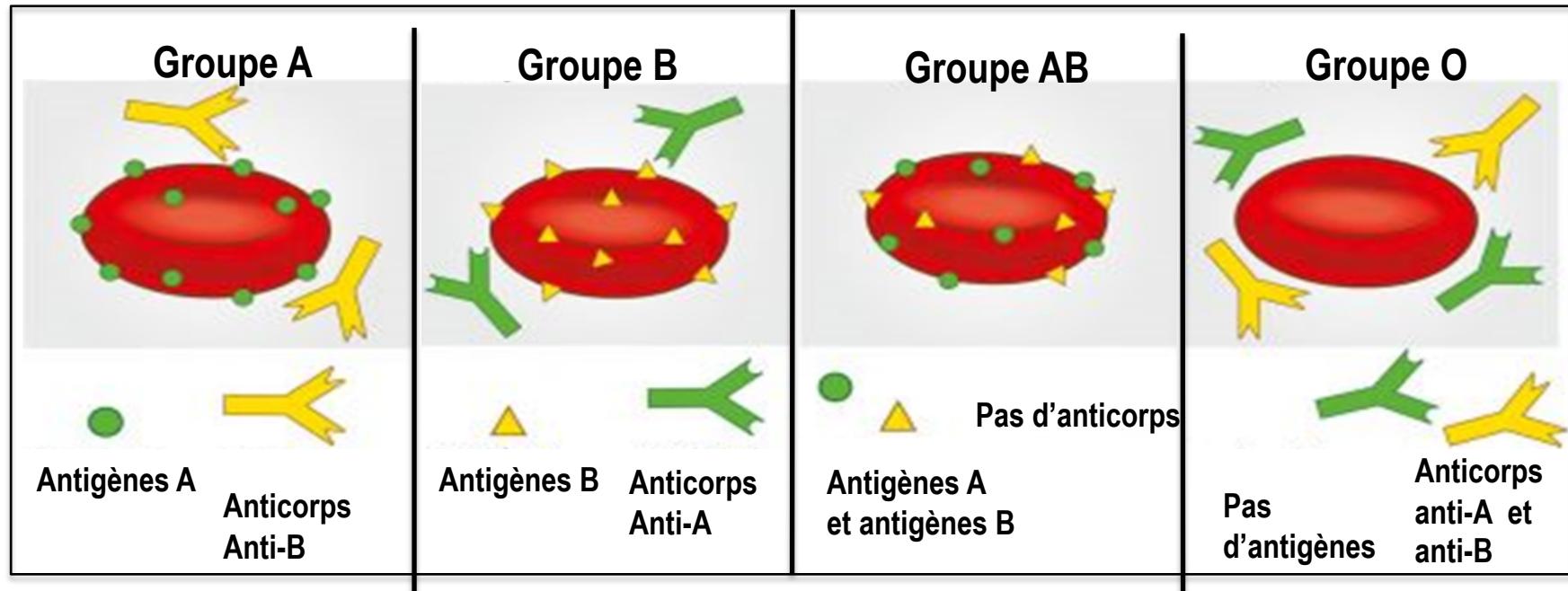
Représentation schématique des antigènes des groupes sanguins ABO :

# le système sanguin ABO chez l'humain, un autre exemple de codominance

- $I^A$  et  $I^B$  sont codominants
- $I^A$  et  $I^B$  dominent tous les deux sur  $i$

Allèles	Chaîne glucidique	Génotypes	Globules rouges	Phénotype (groupe sanguin)
$I^A$	▲ A	$I^A I^A$ ou $I^A i$		A
$I^B$	● B	$I^B I^B$ ou $I^B i$		B
$i$	rien	$I^A I^B$		AB
		$ii$		O

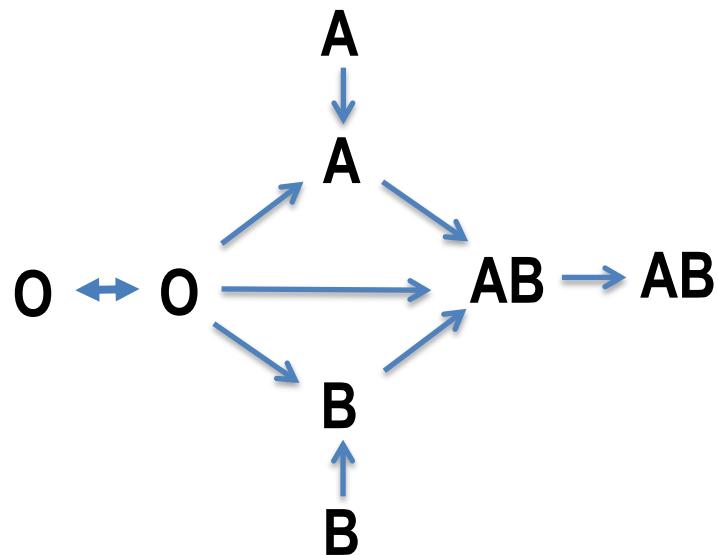
# Agglutination : Importance dans la transfusion sanguine et les greffes d'organes et de tissus



Source : das-blut.ch

L'agglutination est la réaction antigène-anticorps

# Agglutination : Importance dans la transfusion sanguine et les greffes d'organes et de tissus



**Compatibilité ABO des d'érythrocytes**  
(ne pas confondre avec les règles de compatibilité des GR et des plasmas)

# Pléiotropie

- On parle de **pléiotropie** lorsqu'un gène influe sur deux ou plusieurs traits phénotypiques
- Une mutation dans un gène pléiotropique peut avoir un effet sur un ensemble de traits simultanément
- Mécanisme : En général, un gène pléiotropique agit sur des voies métaboliques qui contribuent à différents phénotypes
- Des allèles pléiotropiques sont responsables des divers symptômes de nombreuses maladies héréditaires chez l'homme, par exemple la fibrose kystique, la drépanocytose, la phénylcétonurie...

# Épistasie

On parle d'**épistasie** lorsqu'un gène situé dans un locus agit sur l'expression d'un autre gène (ou plus) situé sur un autre locus

Gène 1



le gène 1 affecte le phénotype codé par le gène 2

Gène 2

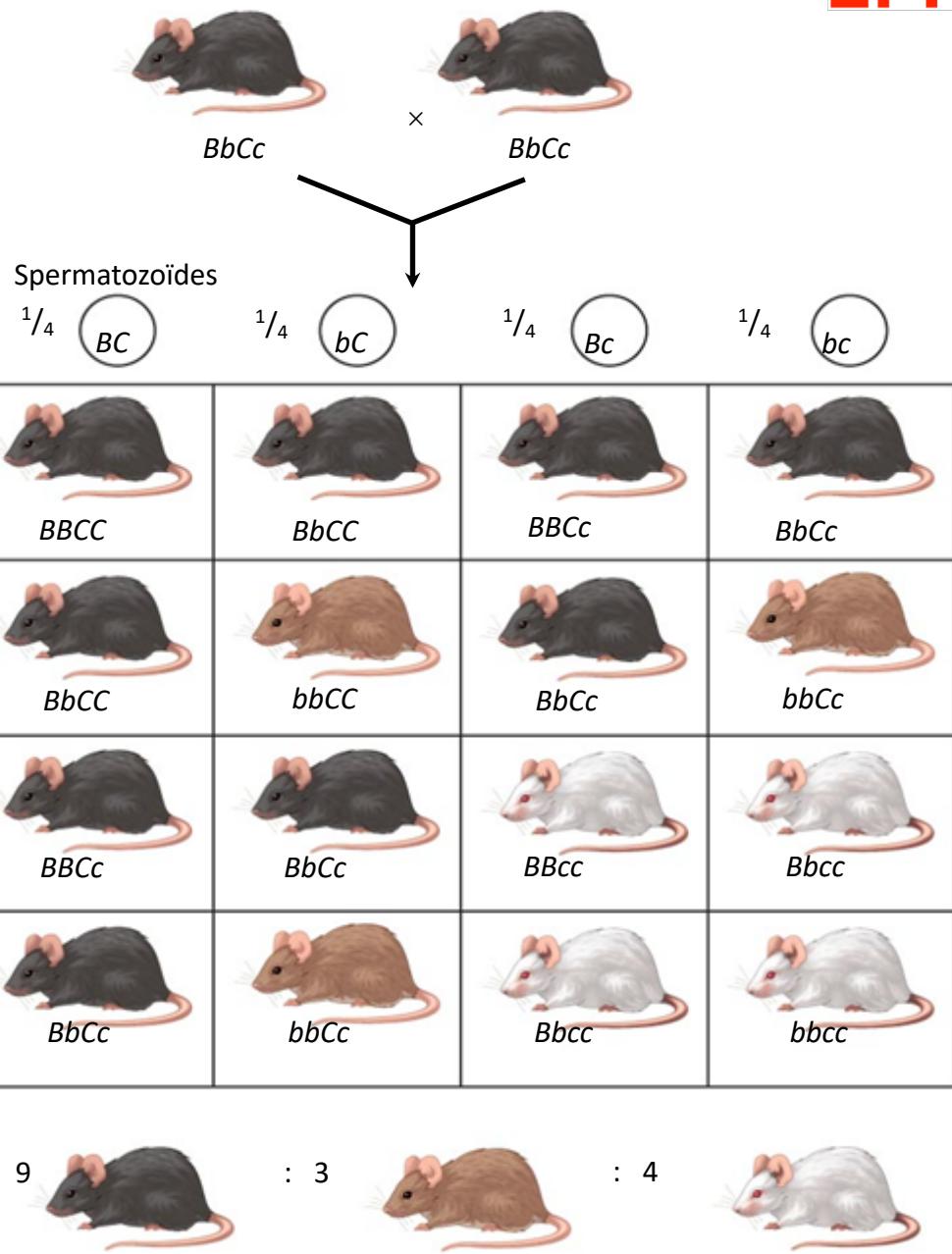
# Épistasie

Ex. chez la souris et autres mammifères, le pelage noir est dominant par rapport au pelage brun, mais il dépend de deux gènes :

1. Un gène qui détermine la couleur du pigment :
  - B couleur noire
  - b couleur brune
  
2. Un autre gène qui détermine le dépôt du pigment, ou pas, sur le poil :
  - C couleur
  - c pas de couleur

**Que donne l'hybridation de deux souries noires hétérozygotes pour les deux gènes ?**

# Phénotype épistasique



Rapports phénotypique :  
9/16 ; 3/16 ; 4/16

# Hérédité Polygénique : caractères quantitatifs

Les **caractères quantitatifs** sont des caractères qui varient de manière continue, dans une population

En général, une variation quantitative indique une hérédité polygénique : effets additifs de deux ou plusieurs gènes pour un unique phénotype

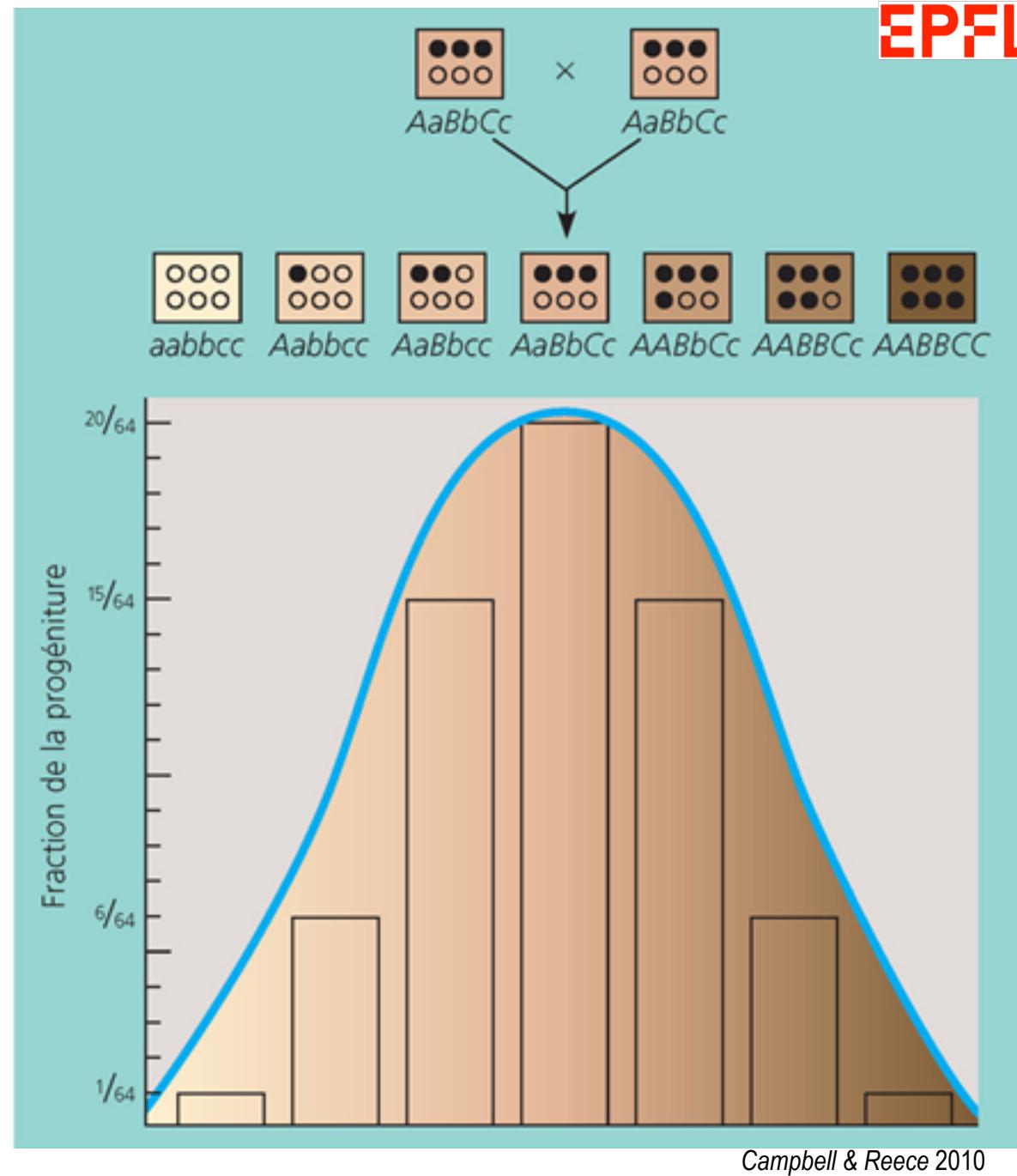
Ex. Couleur de la peau chez l'humain

# Hérédité Polygénique

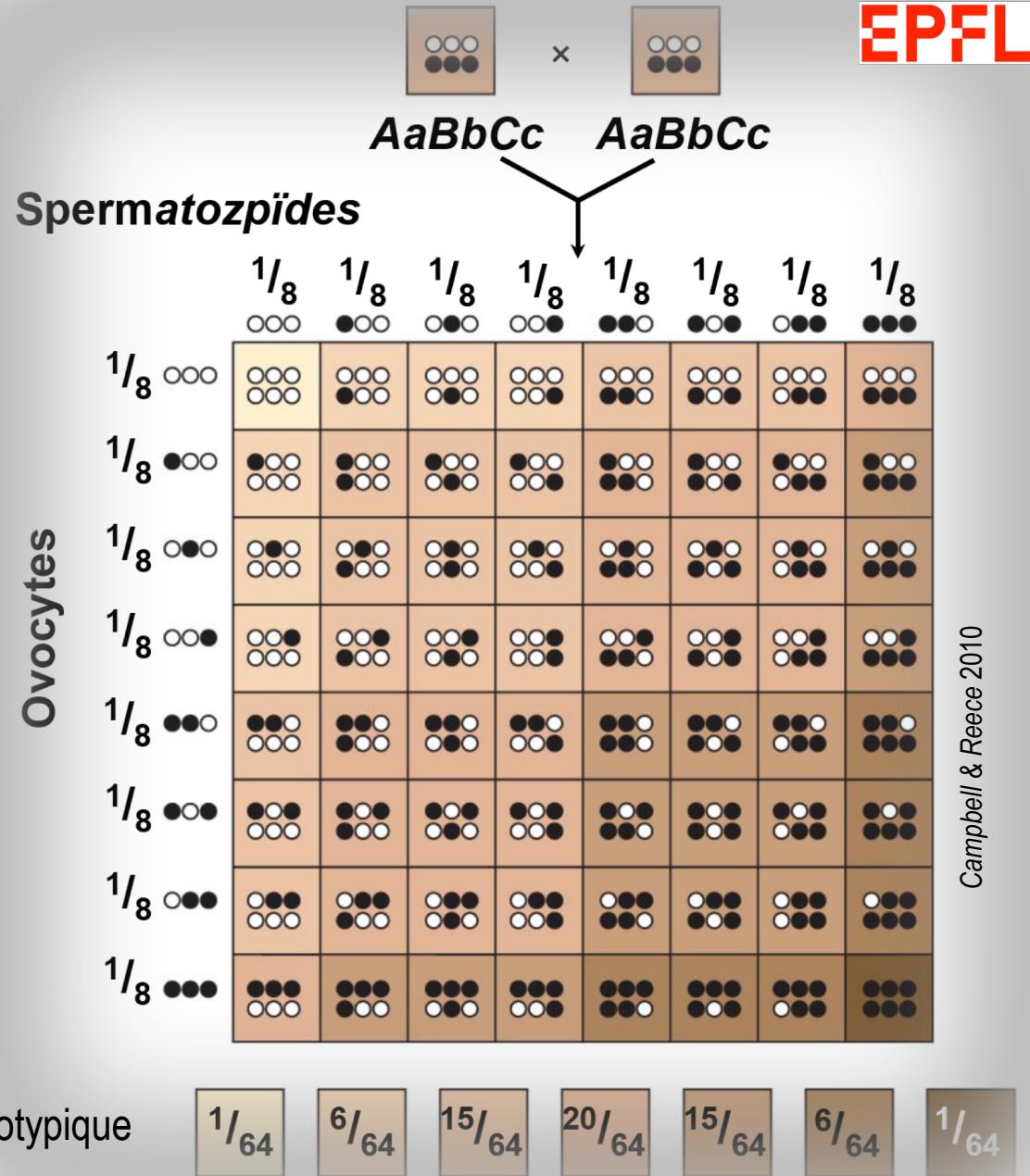
La couleur de la peau est déterminée par trois gènes (au moins) différents :

- A, B et C pour la peau foncée.
- a, b, et c pour la peau claire.

Illustration de l'hérédité polygénique de la couleur de la peau chez l'Homme



Difficile de prédire la couleur de la peau d'une progéniture issue d'un coupe de peau brune !



# Impact de l'environnement sur le phénotype : au delà des lois de Mendel

- En réalité, tous les phénotype sont influencés par l'environnement
  - ✓ L'alimentation : taille, couleur de la peau, gènes de prédisposition à certaines maladies...
  - ✓ Les conditions de vie : longévité, bonne santé...
  - ✓ Le vécu

Par exemple: jumeaux monozygotes (vrais) du même patrimoine génétique peuvent avoir des caractères différents, qui résultent de leurs expériences propres

# Impact de l'environnement sur le phénotype : au delà des lois de Mendel

- L'environnement peut :
    - ✓ induire des mutations par des agents mutagènes
    - ✓ modifier l'activité des produits de certains gènes selon la température et la quantité d' $O_2$  de l'air...
    - ✓ agir sur l'expression des gènes
- Exemple : le gène codant pour les protéines musculaires contractiles (actine et myosine) vont être activées et exprimer d'avantage de ces protéine sous l'action d'exercices physiques

# Exemple : couleur des fleurs de l'hortensias

Sol alcalin



Sol acide

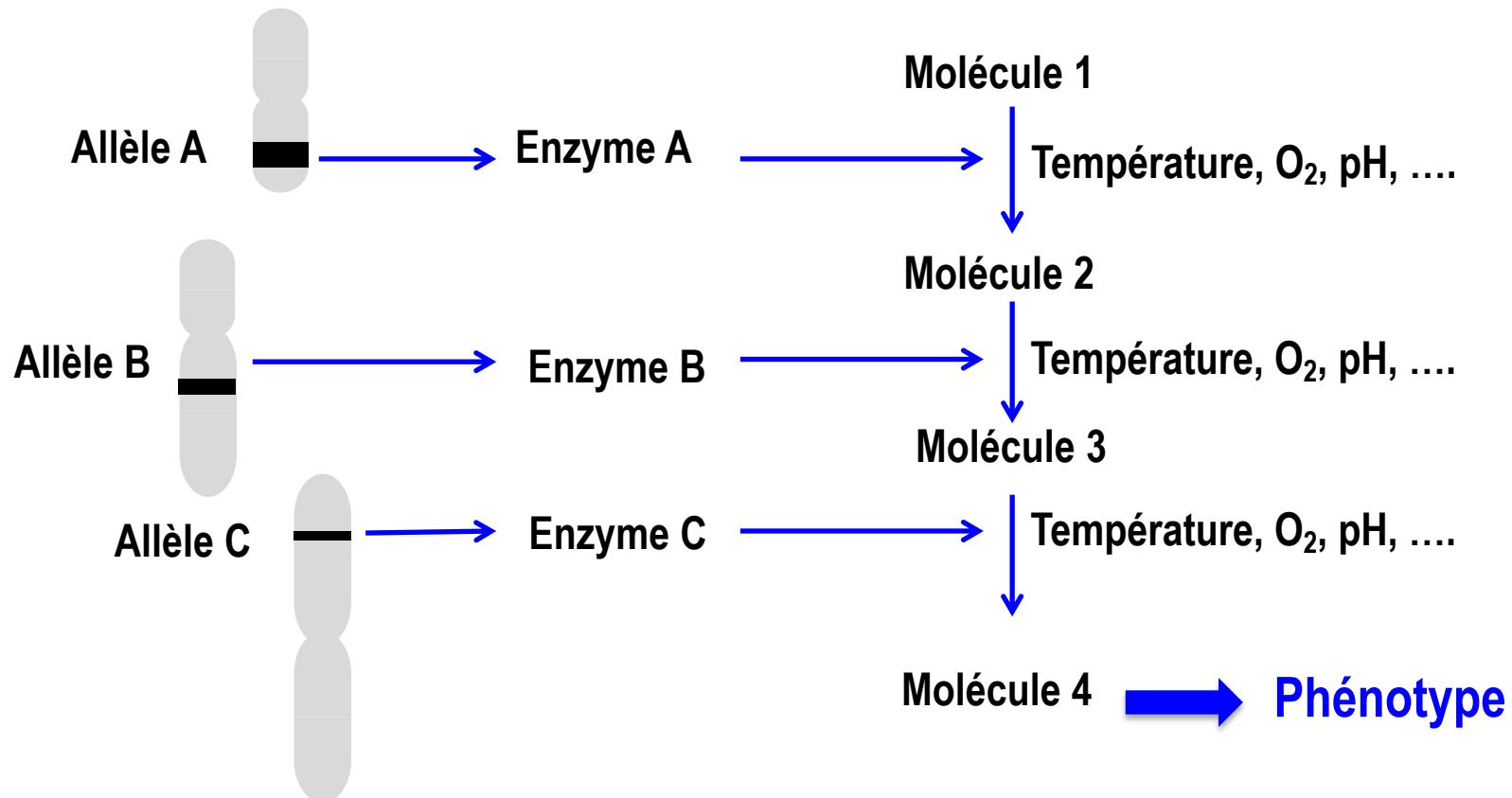


Campbell & Reece, 2010

# Impact de l'environnement sur le phénotype : lois de l'hérédité au delà des lois de Mendel

- L'influence de l'environnement sur le phénotype implique toute une gamme de phénotypes possibles, appelé **norme de réactions**
- La **norme de réactions** est généralement plus large pour les caractères polygéniques
- Ces caractères sont appelés **multifactorielles** parce que les facteurs génétiques et environnementaux influencent collectivement sur le phénotype

# Interaction entre gènes et facteurs environnementaux



# Maladies génétiques chez l'humain

Les principes de *Mendel* constituent les bases de la génétique humaine :

- Uniformité phénotypique de la 1<sup>ère</sup> génération
- Assortiment indépendant si les gènes sont portés par des chromosomes différents et non sexués

Par contre :

- Assortiment des caractères non conforme aux lois de *Mendel* lorsque les gènes sont portés par le même chromosome ou par des chromosomes homologues qui subissent des crossing-overs
- Transmission héréditaire distinctive pour les gènes portés par les chromosomes sexuels

# Etude des lignages (pedigree)

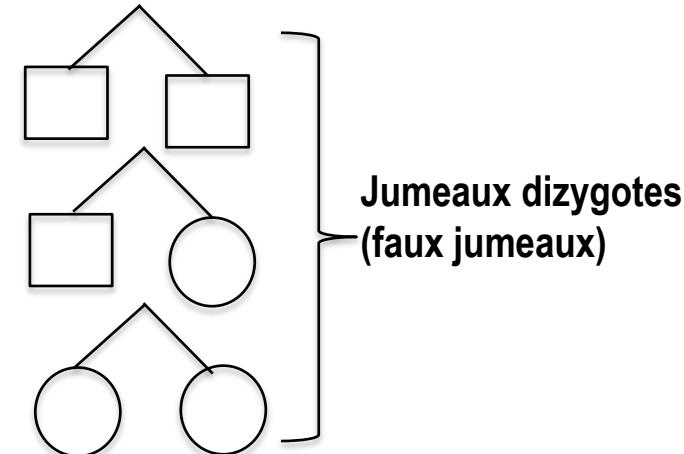
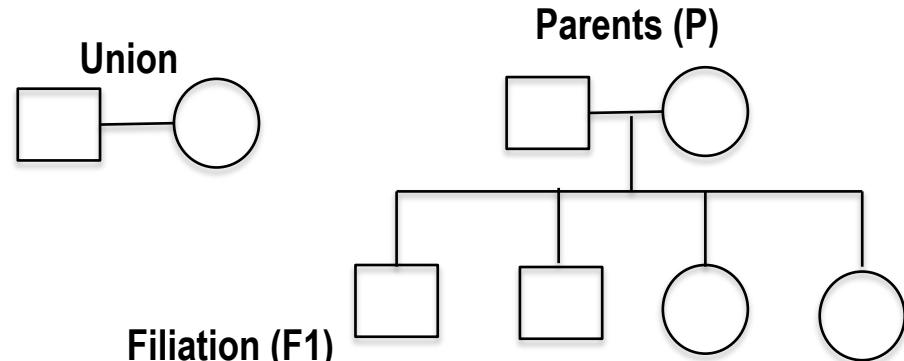
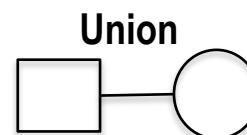
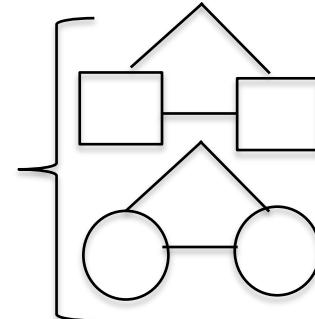
- La génétique expérimentale est inapplicable chez l'humain, à cause :
  - ✓ du temps de génération trop long (une vingtaine d'années)
  - ✓ d'une descendance peu nombreuse
  - ✓ éthiquement, le croisement entre individus humains est inacceptable

# Etude des lignages (pedigree)

- La génétique humaine consiste à examiner des arbres généalogiques (**pedigree** ou **lignage**) réels qui utilisent les présentations graphiques conventionnelles suivantes :



Jumeaux monozygotes  
(vrais jumeaux)



Jumeaux dizygotes  
(faux jumeaux)

# Maladies génétiques chez l'humain

- On distingue :
  - 1) les maladies autosomiques concernant les gènes portés par les autosomes ou chromosomes non sexuels: **gènes autosomiques**
  - 2) les maladies liées au sexe concernant les gènes portés par les hétérochromosomes ou chromosomes sexuels : **gènes liés au sexe**

# Maladies génétiques chez l'humain

1. Maladies autosomiques récessives
2. Maladies autosomiques dominantes
3. Maladies récessives liées au sexe
4. Maladies dominantes liées au sexe

# 1. Maladies Autosomiques Récessives (MAR)

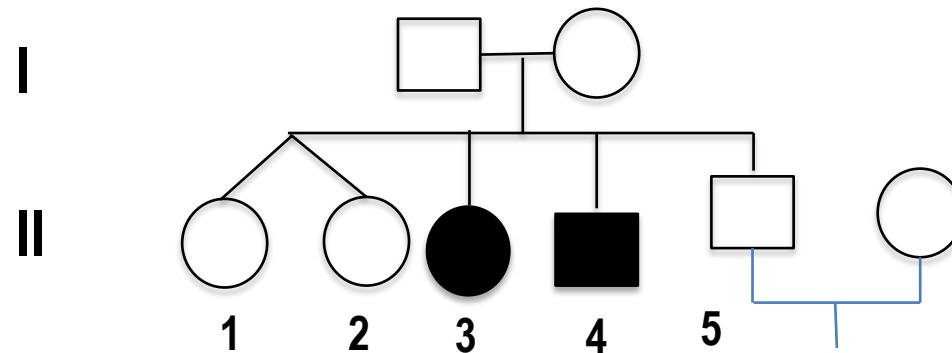
- La maladie ne s'exprime que chez les homozygotes, les hétérozygotes sont sains phénotypiquement, mais sont porteurs de l'allèle muté
- La probabilité de transmettre des caractères récessifs à sa progéniture, augmente fortement chez les couples consanguins : haute fréquence d'enfants mort-nés ou souffrant d'anomalies congénitales

# 1. MAR

- Critères de reconnaissance d'une MAR :

**Apparition d'individus atteints dans une famille saine phénotypiquement => les deux parents sont potentiellement porteurs et sont hétérozygotes**

Exemple :



# 1. MAR

## Exemples :

- **Albinisme** : impossibilité pour l'organisme de synthétiser la mélanine : absence de pigmentation de la peau, du système pileux et de l'iris
- **Phénylcétonurie** : défaut du catabolisme de la phénylalanine : accumulation de l'acide phénylpyruvique dans les cellules nerveuses provoquant un retard mental
- **Mucoviscidose** ou **fibrose kystique** : déficience d'une protéine membranaire, qui pompe du chlore ( $\text{Cl}^-$ ) et régule ainsi l'osmose cellulaire
- **Dépanocytose** ou **anémie falciforme** : mutation du gène codant pour l'hémoglobine bêta, au niveau du 6<sup>e</sup> acide aminé : l'acide glutamique → valine

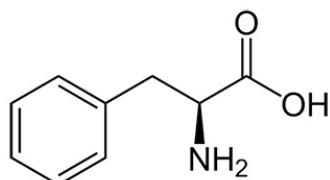
# 1. MAR : Albinisme



© picture-alliance/dpa/T. Mukwayazi

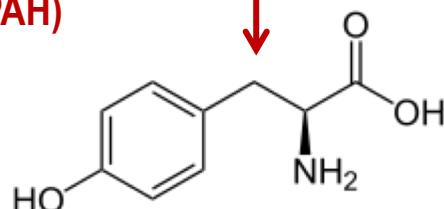
- Déficit de production de mélanine, 1/20 000 dans le monde
- Plusieurs gènes responsables de diverses formes d'albinisme

# 1. MAR : phénylcétonurie



Phénylalanine

Phénylalanine  
hydroxylase  
(PAH)



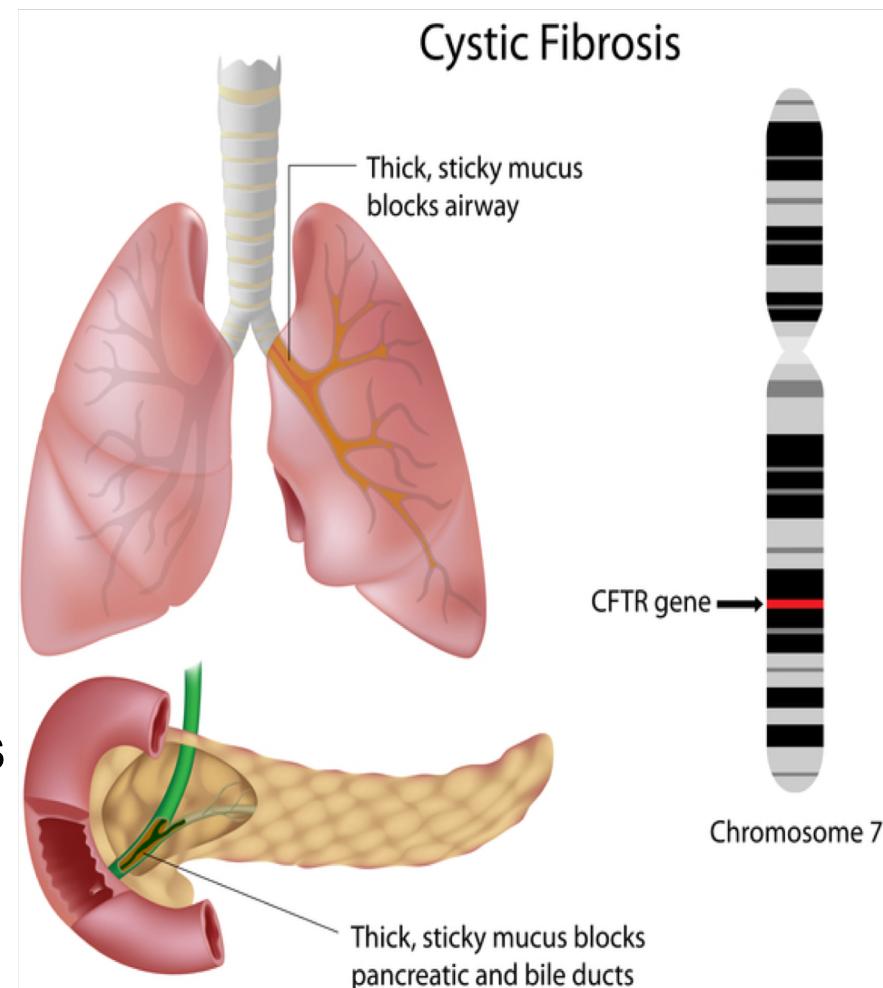
Tyrosine

- **Mutation** au niveau du gène codant pour une enzyme : la phénylalanine hydroxylase
- Accumulation de la phénylalanine dans le sang et diminution du taux de tyrosine
- 1/3 000 (Turquie), 1/30 000 (Indonésie)

- L'excès de phénylalanine dans le sang est toxique pour le système nerveux, et perturbe le développement du cerveau de l'enfant, entraînant un retard mental
- Un taux faible de tyrosine entraîne une diminution de la production de la mélanine, ce qui fait que les enfants atteints ont tendance à avoir des cheveux et des yeux clairs.

# 1. MAR : Fibrose kystique ou mucoviscidose

- ✓ L'allèle muté code pour une pompe à Cl<sup>-</sup> (CFTR\*) incapable d'expulser les ions Cl<sup>-</sup>
- ✓ Le surplus des ions Cl<sup>-</sup> intracellulaire attire plus de Na<sup>+</sup> extracellulaire : absorption de beaucoup d'eau provenant du mucus qui couvre les cellules
- ✓ Le mucus devient visqueux et ne s'écoulant plus, s'accumule dans le pancréas, les poumons et autres organes : **mucoviscidose**
- ✓ Mauvaise absorption alimentaire, bronchites chroniques, fréquentes éliminations de selles...
- ✓ 1/2500 chez les populations caucasienne



[nlm.nih.gov](http://nlm.nih.gov)

\* CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*)

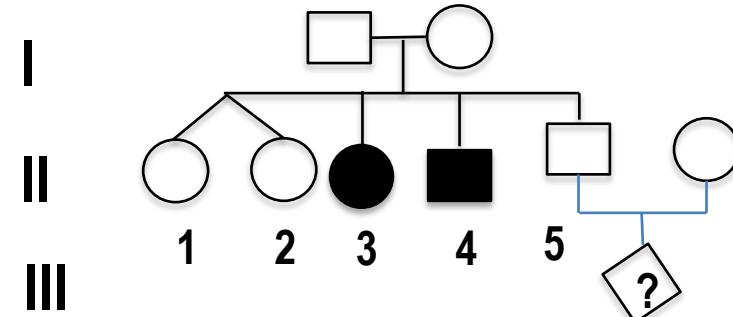
# 1. MAR : Fibrose kystique ou mucoviscidose

Exercice:

Trouvez le génotype et le phénotype de l'enfant issu de la génération III

 Sexe inconnu

La femme de l'individu 5 n'est pas porteuse  
CF : gène normal, cf : gène muté



## Solution

Génération I : Parents forcément hétérozygotes (CFcf), parce que présence d'enfants homozygotes atteints (ccff)  
 $\Rightarrow$  Génération II : 25% CFCF sains

50% CFcf porteurs sains  
 25% cfcf malades

Génération III : l'individu 5 peut être CFcf : 50% de chance d'être porteur sain du génotype CFcf  
 l'individu 5 peut être CFCF : 25% de chance d'être ni malade ni porteur sain

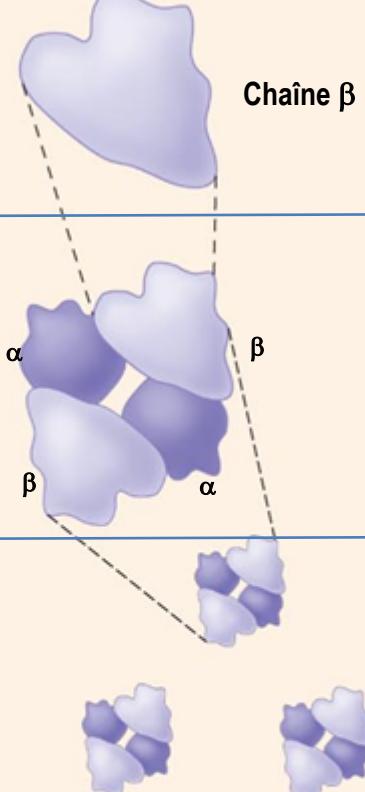
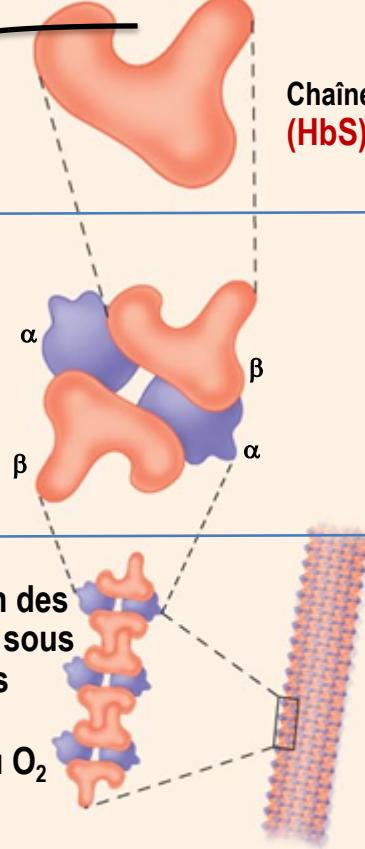
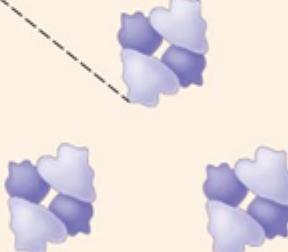
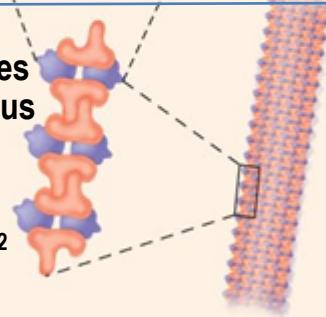
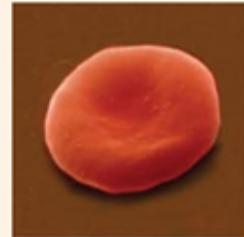
MAR :

## Drépanocytose ou anémie à hématies falciformes

- L'allèle HbS codant pour la chaîne bêta de l'hémoglobine est muté au 6<sup>e</sup> acide aminé, l'acide glutamique en valine
- La forme homozygote (S/S), provoquant des effets multiples sur l'organisme (douleurs, dommage d'organes et même paralysie), est un **exemple de pléiotropie**
- Les individus hétérozygotes (S/A) **portent la forme de l'anémie à hématies falciformes**: ils sont sains, mais certains présentent plusieurs symptômes typiques de la maladie dépendamment du taux d'O<sub>2</sub> sanguin
- Au niveau moléculaire : les deux allèles **A et S sont codominants**
- La présence d'un seul allèle défectueux constitue un **caractère avantageux** : protection contre le parasite vecteur du paludisme (malaria)

HbS (S pour *Sickle disease*)

# anémie à hématies falciformes

	Hémoglobine normale	Hémoglobine des hématies falciforme
<b>Structure primaire</b>	Hémoglobine normale  Chaîne $\beta$	Hémoglobine des hématies falciforme  <b>Poche hydrophobe</b> Chaîne $\beta$ (HbS)
<b>Structures Secondaire et tertiaire</b>		
<b>Structure quaternaire</b> Hémoglobine normale		
<b>Fonction</b>	Les molécules ne s'associent pas, chacune transporte du $O_2$ 	Polymérisation des hémoglobines sous forme de fibres incapables de Transporter du $O_2$ 
<b>Les hématies normales</b> sont remplies de complexe d'hémoglobines individuelles Chacune transporte du $O_2$	 10 $\mu m$	 10 $\mu m$

## 2. Maladies Autosomiques Dominantes (MAD)

Critères de reconnaissance d'une MAD :

- l'un des deux parents est atteint, qu'il soit homozygotes (**AA**) ou hétérozygotes (**Aa**)
- touche aussi bien les hommes que les femmes
- Risque chez la moitié ( $\frac{1}{2}$ ) de la descendance

Exemples :

- **Maladie de Huntington** : dégénérescence neurologique provoquant d'importants troubles moteurs et cognitifs. Les formes les plus graves, conduisent à la perte de l'autonomie et à la mort.

- **Polydactylie** : doigts et/ou d'orteils surnuméraires



- **Achondroplasie** ou nanisme

## 2. MAD : maladie de Huntington

- Affection neurodégénérative héréditaire qui entraîne une altération profonde et sévère des capacités physiques et intellectuelles
- Le gène responsable (gène HD) est situé sur le chromosome 4
- HD code pour une protéine appelée Huntingtine, qui régule diverses fonctions cellulaires comme le trafic vésiculaire
- 1/12 000-15 000 dans une population caucasienne

wikipedia.org



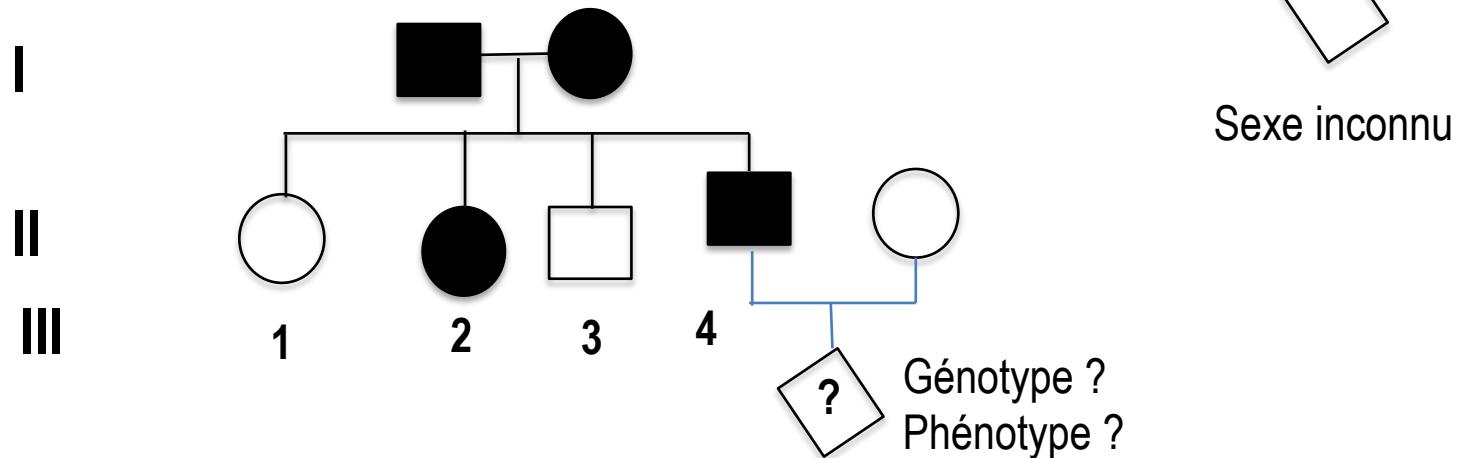
Woody Guthrie (1912 –1967)

musicien et compositeur américain

[https://www.youtube.com/watch?v=TvMS\\_ykiLiQ](https://www.youtube.com/watch?v=TvMS_ykiLiQ)

## 2. MAD : maladie de Huntington

Exercice :



I : parents forcément hétérozygotes (Hh) car atteints mais ayant certains enfants non atteints

=> II : 25% HH, 50% Hh, 25% hh

II : femme forcément hh car non atteinte

individu 4 : atteint, il est soit HH (1 chance sur 3)  
soit Hh (2 chances sur 3)

III : Probabilité pour que l'enfant soit atteint :  $(1/3 \times 1) + (2/3 \times 1/2) = 2/3$   
=> l'enfant a 66% de risque d'être malade

## 2. MAD: Achondroplasie ou nanisme



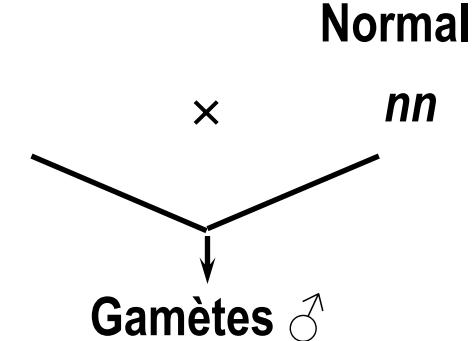
Achondroplasie ou nanisme

Parents

Nain  
 $Nn$

Normal  
 $nn$

Prédiction des descendants



Gamètes ♀

$N$	$n$
$Nn$ Nain	$nn$ Normal
$n$	$n$
$Nn$ Nain	$nn$ Normal

Le génotype  $NN$  est létal

# Maladies génétiques liées au sexe chez l'humain

1. Maladies autosomiques récessives
2. Maladies autosomiques dominantes
3. **Maladies récessives liées au sexe**
4. **Maladies dominantes liées au sexe**

### 3. Maladies récessives liées au sexe

- Le plus souvent liées au chromosome X
  - Pour qu'un trait récessif lié au sexe soit exprimé il faut que :
    - la femme ait deux copies de l'allèle récessif
    - le mâle n'a besoin que d'une copie de l'allèle récessif
- => Les maladies récessives liées au sexe sont beaucoup plus fréquents chez les hommes que chez les femmes

### 3. Maladies récessives liées au sexe

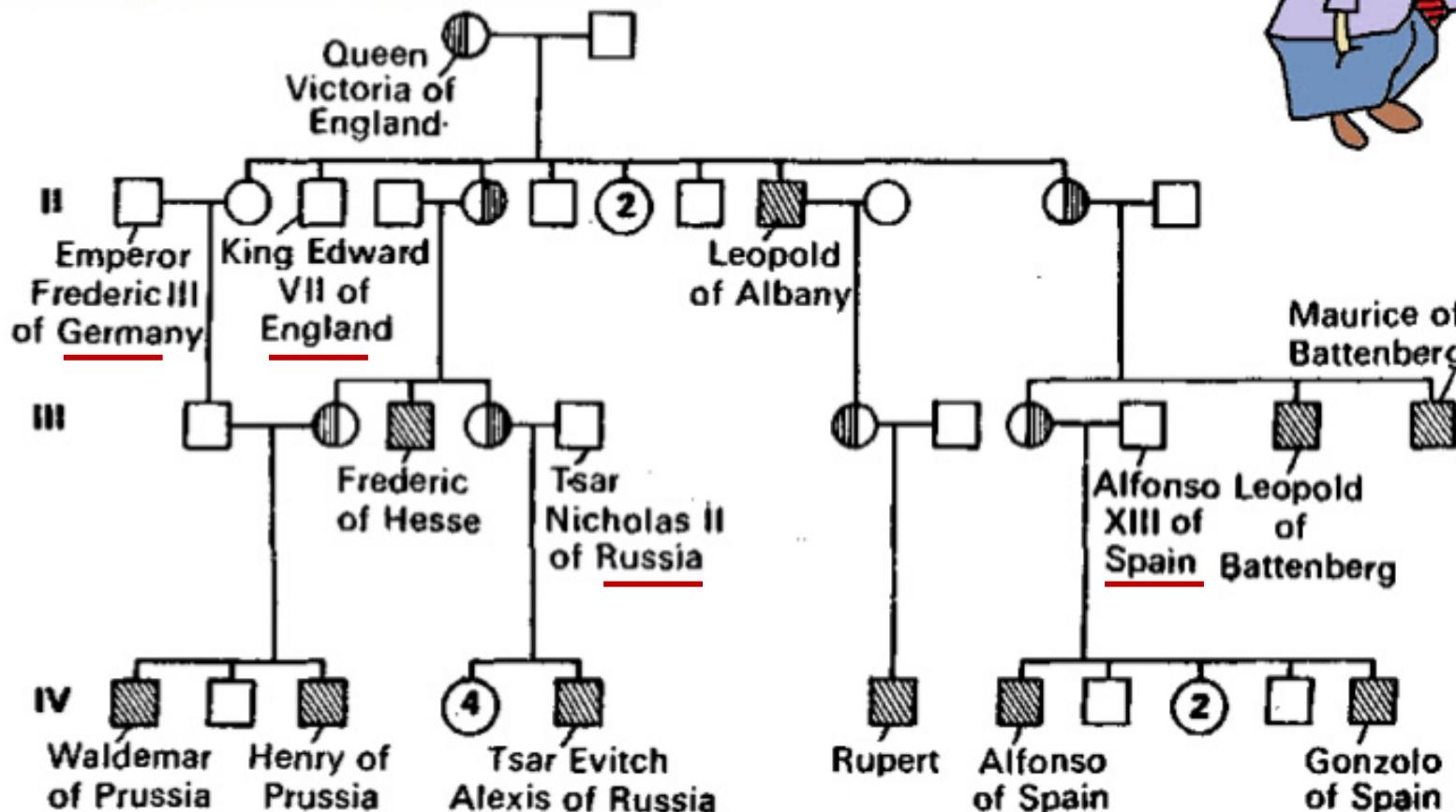
Exemples:

- **Hémophile**: le sang ne coagule pas à cause de l'absence ou du disfonctionnement des facteurs de coagulation
- **Myopathie de Duchenne**: dystrophie musculaire progressive due à l'absence ou au mal fonctionnement d'une protéine appelée dystrophine
- **Daltonisme** : anomalie de la vision des couleurs se traduisant le plus souvent par l'incapacité de distinguer le rouge du vert

L'hémophilie a été largement étudiée chez la famille royale d'Angleterre depuis plusieurs générations

# Pedigree charts

## Hemophilia in the royal family



### 3. Maladies récessives liées au sexe



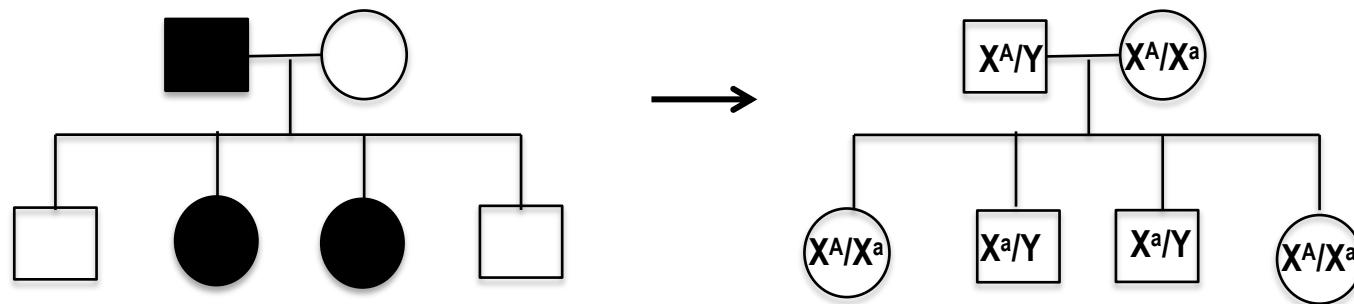
#### Myopathie de Duchenne : Dystrophie musculaire

- Une protéine défectueuse du cytosquelette de la fibre musculaire, la dystrophine qui sert à la bonne cohésion des fibres musculaires entre elles. Sans cette protéine, le muscle ne peut pas résister aux forces exercées lors de la contraction, il finit par dégénérer
- maladie qui se traduit par une perte progressive de la marche, faiblesse cardiaque et des difficultés respiratoires

## 4. Maladies dominantes liées au sexe

- Rares, mais lorsqu'elle survient, elle affecte de nombreux membres de la famille

EX.



Le père ne possédant qu'un seul exemplaire du chromosome X, transmettra systématiquement la maladie à toutes ses filles (puisque elles reçoivent son  $X^A$ ). Par contre les garçons seront épargnés

# Inactivation du chromosome X chez les mammifères femelles

- Au cours des premiers stades du développement embryonnaire des Mammifères, un des deux chromosomes X est complètement inactivé
- Le chromosome X inactivé se condense et forme une masse compacte appelée **corpuscule de Barr**
- Lors de la méiose, les chromosomes du corpuscule de Barr sont réactivés dans les cellules germinales, de sorte que chaque ovule reçoive un chromosome X actif

# Inactivation du chromosome X chez les mammifères femelles

- L'inactivation de l'un des deux chromosomes X se fait d'une manière aléatoire. La femelle est une **mosaïque** de deux types de cellules : un type de cellules où c'est le X paternel qui est activé, l'autre type de cellules où c'est le X maternel qui est activé

Exemple : pelage tacheté de nuances roux et noir des chattes calico



# Inactivation du chromosome X chez les mammifères femelles

