

Chapitre 2 - Patrimoine génétique & Maladies héréditaires

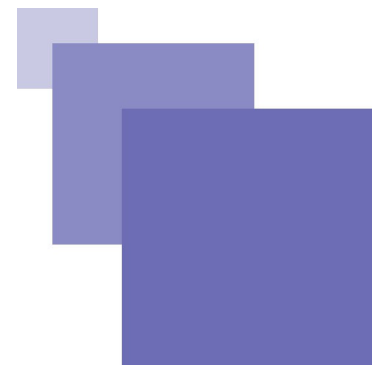


FORMATION
CONTINUE

MME ELISABETH PLANCHET

AVEC LA PARTICIPATION DE MR SÉBASTIEN MAUGENEST
SUN - E-PÉDAGOGIE (MÉDIATISATION)

Table des matières



Introduction	5
I - I - La variabilité des caractères héréditaires	7
A. A. Fondements de la génétique grâce aux travaux de Mendel sur le Pois.....	7
B. B. Notions de caractères héréditaires.....	8
C. C. Localisation chromosomique des gènes.....	9
D. D. Notion d'allèle.....	10
II - II - Relations entre génotype et phénotype chez les diploïdes	13
A. A. Notions d'homozygote et d'hétérozygote.....	13
B. B. Dominance / Récessivité.....	15
III - Exercice : Exploitation	21
IV - III - Transmission des caractères héréditaires	23
A. A. Analyse d'un croisement-test portant sur un caractère.....	23
B. B. Analyse d'un croisement-test portant sur deux caractères.....	25
V - Exercice : Exploitation	29
VI - IV - Génétique, Maladies et Hérité humaine	31
VII - Exercice : Exploitation	35

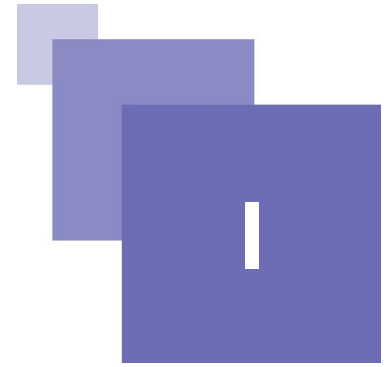
Introduction



La descendance issue de la reproduction sexuée de deux individus présente des ressemblances avec ceux-ci, sans toutefois être identique à l'un ou à l'autre : c'est en répertoriant systématiquement la stabilité et la variabilité des **caractères** des graines dans des lignées de pois que Gregor Mendel a jeté les bases de la **génétique** au XIX^{ème} siècle. Par une observation méthodique du résultat de croisement de différentes lignées de pois, il a alors émis certaines hypothèses concernant la source de variabilité engendrée après fécondation.

- **A quoi est due la variabilité des caractères observés dans une population?**
- **A quoi est due la variabilité des caractères observée entre deux générations?**
- **Comment détermine-t-on le génotype d'un individu présentant un phénotype dominant ?**

I - La variabilité des caractères héréditaires

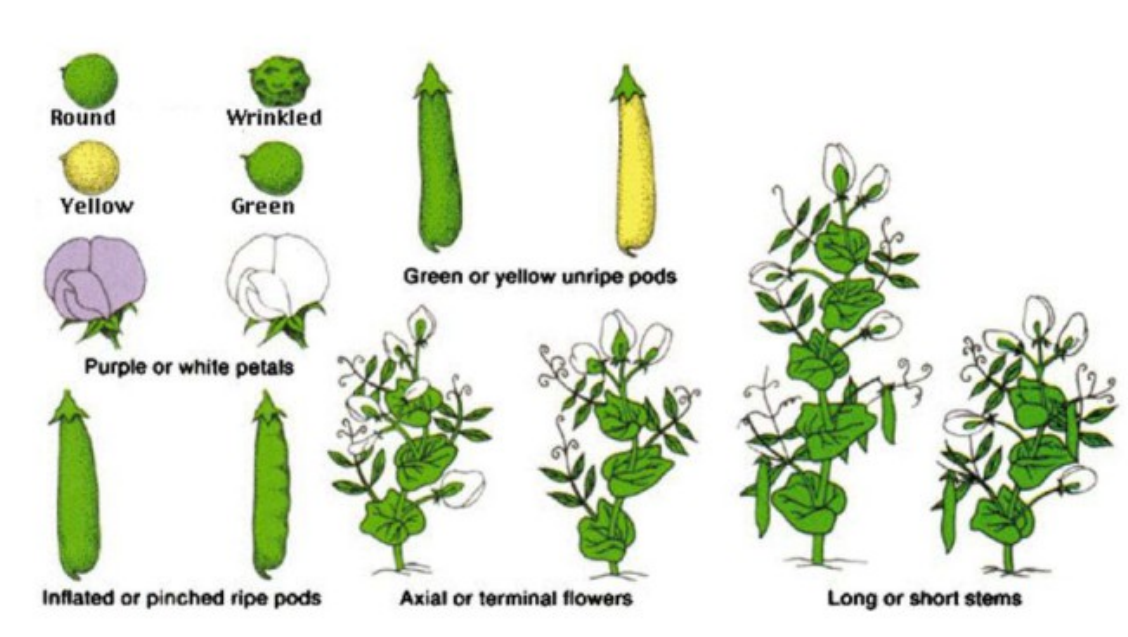


La variabilité des caractères des individus est évidente lorsqu'on regarde toutes les couleurs que les sélectionneurs ont su donner aux tulipes par exemple. Elle n'est néanmoins pas infinie à un instant donné et le premier objet de la génétique est de trouver quels sont les éléments stables de cette mosaïque.

A. A. Fondements de la génétique grâce aux travaux de Mendel sur le Pois



L'étude de la transmission des caractères a été menée par d'autres savants avant que Mendel ne l'entreprenne. Cependant, leurs modèles d'étude présentaient trop de caractères variables pour que leurs travaux soient interprétables. L'originalité du travail de Mendel consiste à avoir restreint son domaine d'étude de la génétique à l'observation d'un faible nombre de caractères chez le Pois. C'est la rigueur de son approche scientifique qui lui a donné les moyens de trouver une logique dans la **transmission des caractères héréditaires**.



Le Pois, modèle d'étude de la génétique par Mendel - Mendel a étudié la transmission de sept caractères qui pouvaient prendre chacun deux formes

B. B. Notions de caractères héréditaires



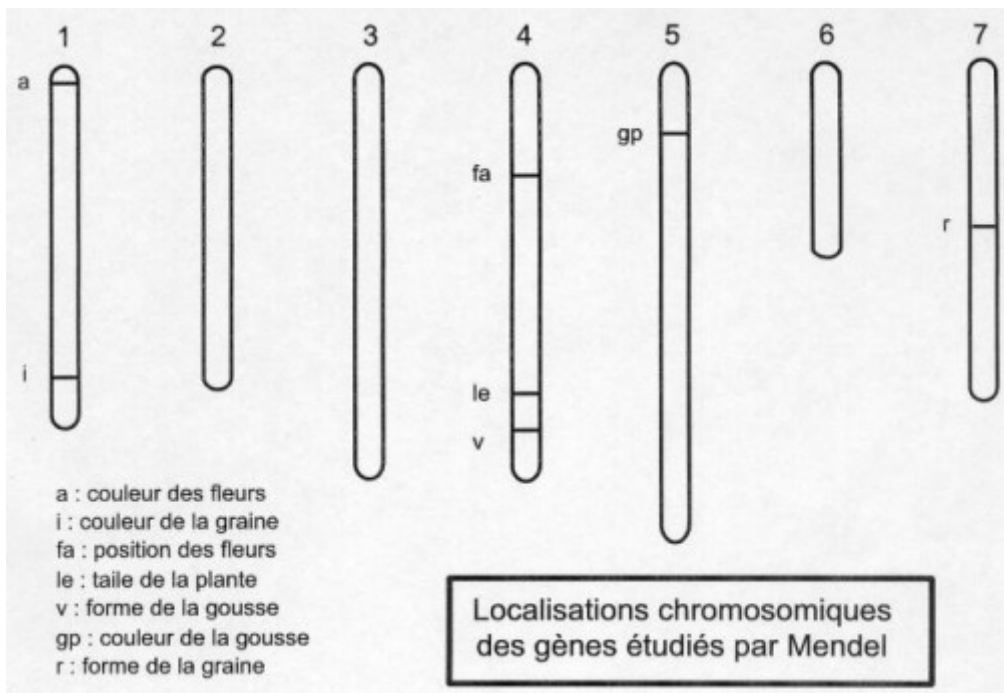
Un grand nombre de caractères transmissibles à la descendance sont connus chez les humains. Parmi ces caractères dits héréditaires, on distingue:

- Caractères morphologiques : couleur des cheveux, des yeux, forme du nez....
- Caractères physiologiques : groupes sanguins
- Maladies héréditaires : mucoviscidose, myopathie...

Ces caractères héréditaires sont contenus dans les **gènes** (= fragment de la molécule d'ADN constituant le chromosome). L'ensemble de ces déterminants transmissibles constitue ainsi le **génom**e de l'individu (environ 30 000 gènes portés par 23 paires de chromosomes dans le génome humain).

Un gène contient les informations nécessaires à la détermination de tel ou tel caractère.

La protéine est le produit de l'expression du gène. Le caractère est le phénotype (exemple : Pigmentation de la peau).



Position chromosomique des loci impliqués dans les caractères étudiés par Mendel chez le pois

D. D. Notion d'allèle



Tous les individus portent au même locus le même gène. Cependant à cet endroit précis du chromosome, l'information génétique, contenue dans l'ADN et qui code pour un caractère donné, peut être différente selon les individus. En effet, un caractère donné peut s'observer sous diverses « **versions** ». Pour ces différentes versions du gène, on parle d'**allèles**.

Toutes les cellules d'un organisme diploïde possèdent $2n$ chromosomes. Ainsi pour chaque caractère phénotypique, la cellule possède deux gènes allèles, un d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle.

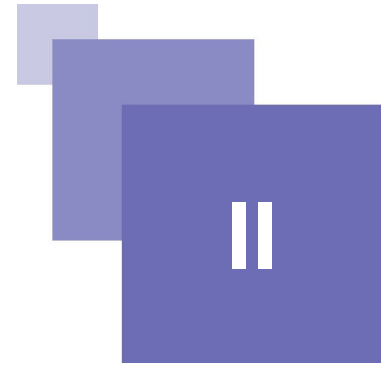
→ Les allèles des gènes étudiés par Mendel au cours de ses expériences sont toujours au nombre de deux. En effet, dans le cas du Pois, le gène codant pour le caractère « couleur de la graine » est représenté par deux allèles : l'allèle « J », qui confère une couleur jaune à la graine, et l'allèle « V » qui lui confère une couleur vert.

Mais le cas, étudié par Mendel avec les pois, est un cas particulier car le nombre d'allèles d'un gène étant souvent bien supérieur. Par exemple, chez la citrouille, le caractère « couleur du fruit » est représenté au moins par 3 allèles (vert/orange, vert et blanc) et le caractère « forme du fruit » au moins par 3 allèles (ronde, allongée et en poire).



Expression de différents allèles de gènes chez la citrouille

II - Relations entre génotype et phénotype chez les diploïdes



Pour signifier que les caractères sont transmissibles de génération en génération, on parle d'**héritabilité**. Ce ne sont donc pas les caractères qui changent à chaque génération, mais leur **répartition** dans la population. L'intérêt principal de la génétique est justement de prévoir cette répartition des caractères dans la population à chaque génération.

A. A. Notions d'homozygote et d'hétérozygote



Chez les organismes haploïdes, la relation entre génotype et phénotype est simple : pour un caractère déterminé par un gène, le phénotype correspond nécessairement à l'unique allèle qui le détermine.

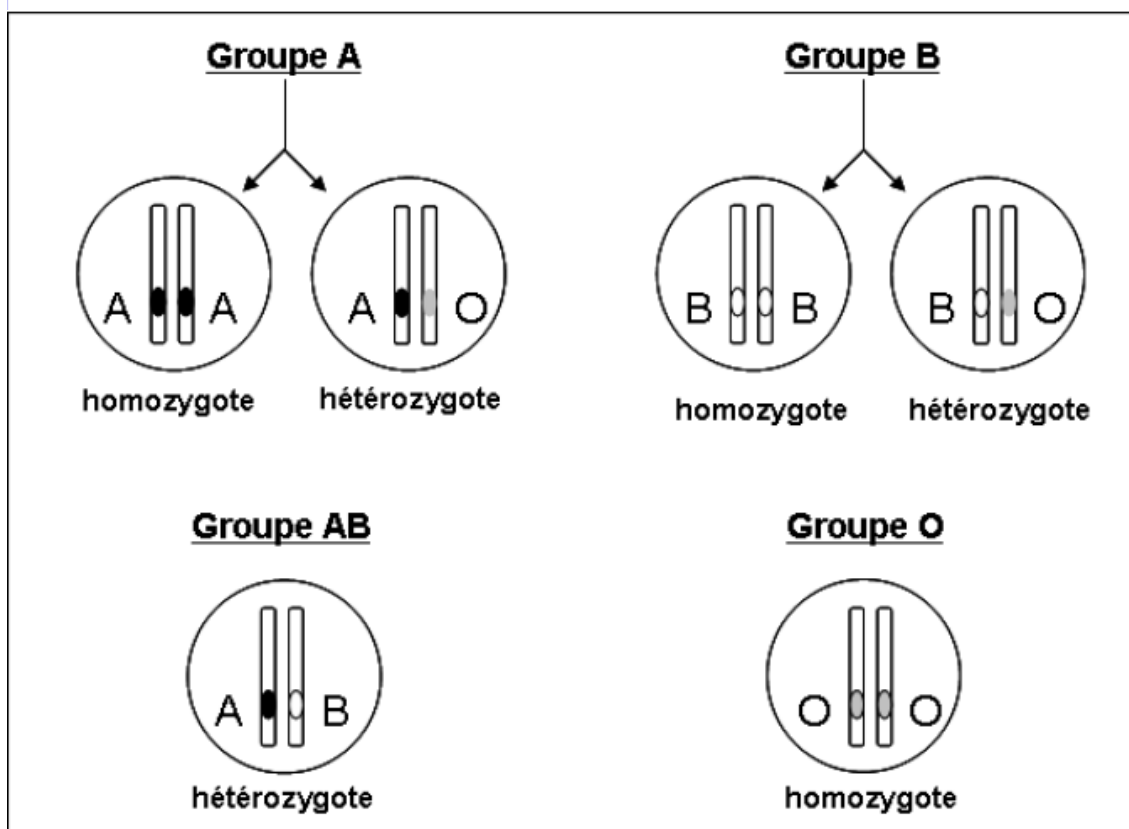
Cependant, la détermination d'un phénotype résultant d'un génotype chez les organismes diploïdes est plus complexe. Un gène est représenté au même locus par deux allèles, un sur chacun des deux chromosomes homologues, qui peuvent être identiques ou différents :

- si les deux allèles d'un gène sont **identiques**, on dit que l'organisme est **homozygote** (ex : génotype noté AA, pour le cas d'un allèle nommé « A » présent en double exemplaire). Chez cet individu, son père et sa mère lui ont donné le même allèle A.
- si les deux allèles d'un gène sont **différents**, on dit qu'il est **hétérozygote** (ex : génotype noté AB pour le cas de deux allèles « A » et « B »). Chez cet individu, son père lui a donné l'allèle A et sa mère l'allèle B ou vice-versa.



Exemple : Exemple 1

Le gène « groupe sanguin » est situé sur le bras long du chromosome 9. Il existe 4 groupes sanguins répertoriés dans la population.



Existence de quatre phénotypes pour six génotypes sanguins



Exemple : Exemple 2 : La drépanocytose

Il est fréquent en Afrique que deux parents sains mettent au monde des enfants atteints de cette maladie génétique. On dit alors que les parents sont « **porteurs sains** » pour signifier qu'ils peuvent transmettre une maladie génétique sans en présenter eux-mêmes les symptômes.

Au niveau génétique, l'hémoglobine est codée par un gène qui existe sous deux allèles : HbA et HbS. Les individus sains sont homozygotes pour un allèle codant une hémoglobine saine et ont un génotype HbA HbA; les individus malades sont homozygotes pour un allèle codant une hémoglobine malade et ont le génotype HbS HbS ; les porteurs sains sont hétérozygotes pour le gène codant l'hémoglobine et ont un génotype HbA HbS.

Le génotype des descendants de deux parents hétérozygotes (HbA HbS) pour ce gène peut être prédit par un « **tableau de fécondation** » : Le tableau 1 ci-dessous (échiquier de croisement) met ainsi en regard le génotype des parents, dont on déduit le génotype des gamètes (ovule et spermatozoïdes) qu'ils peuvent produire (première ligne pour un des parents et première colonne pour l'autre parent), puis dans un dernier temps le génotype de la descendance, en réunissant les différents gamètes possibles.

Gamètes mère \ Gamètes père	Hb A	Hb S
Hb A	Hb A Hb A 25 % Non-porteurs	Hb S Hb A 25 % porteurs-sains
Hb S	Hb S Hb A 25 % porteurs-sains	Hb S Hb S 25 % malades

Tableau de fécondation

B. B. Dominance / Récessivité



Avant d'étudier la transmission des caractères héréditaires, il est nécessaire de bien comprendre comment les deux allèles d'un gène interviennent pour déterminer le phénotype.

L'expression des deux allèles d'un gène dans le cas d'un individu hétérozygote n'est pas toujours détectable dans le phénotype : plusieurs cas de réalisation du phénotype sont possibles.

- Lorsqu'un phénotype résulte de l'expression d'un seul des deux allèles, l'allèle qui « commande » la réalisation du phénotype au détriment de l'autre allèle est qualifié de **dominant**.

Exemple : le groupe sanguin A est un caractère dominant. Ce phénotype est le même pour un homozygote possédant les deux allèles A et pour un hétérozygote possédant à la fois l'allèle A et l'allèle O. Il en est de même pour le groupe B.

- Dans ce contexte, l'allèle masqué (ici, le groupe sanguin O) ne peut s'exprimer que chez les individus homozygotes pour cet allèle : on dit que cet allèle est **récessif**. Les allèles étudiés par Mendel sont tous concernés par ce phénomène. C'est lui qui est responsable de la ré-apparition d'un caractère à une génération alors qu'il en était absent la génération précédente.
- Lorsque le phénotype résulte de l'expression de deux allèles, qui interviennent à part égale, on parle de **codominance**. C'est le cas du groupe sanguin AB qui résulte de l'expression de l'allèle A d'une part et de l'allèle B d'autre part.



Attention : Écriture conventionnelle

- L'allèle dominant s'écrit avec une majuscule et l'allèle récessif avec une minuscule
- Le phénotype s'écrit entre crochets
- Le génotype s'écrit sous forme d'une fraction (indiquant que les deux allèles s'excluent mutuellement lors de la formation des gamètes)



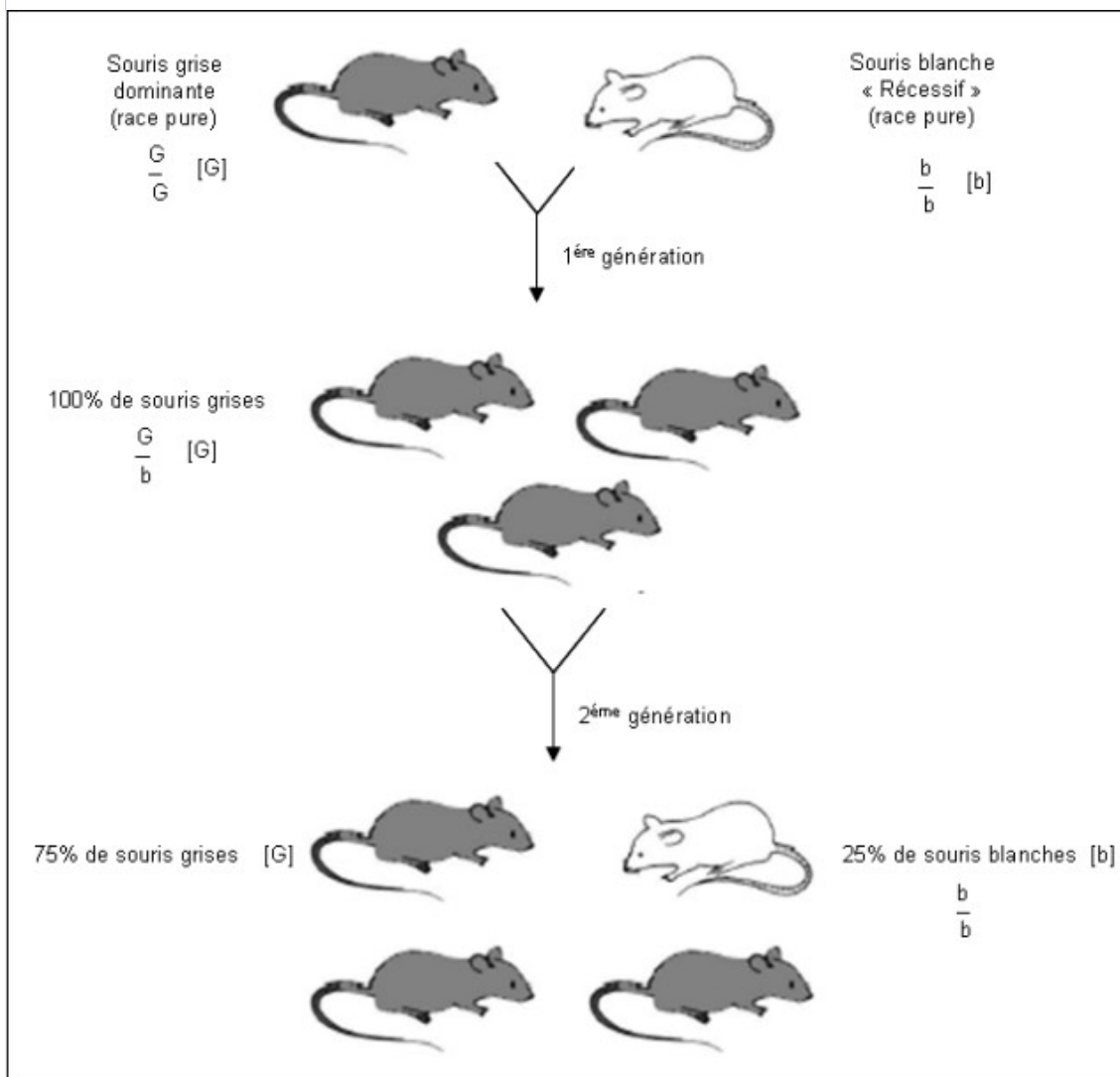
Simulateur : Étude d'hérédité portant sur un caractère

Deux souris de **race pure** (donc homozygote) ayant un phénotype [blanc] ou [gris]

II - Relations entre génotype et phénotype chez les diploïdes

sont croisées entre elles. La première génération descendant de ce croisement est appelée « **génération F1** » (= hybride/hétérozygote).

Deux souris, parmi cette descendance F1, sont ensuite croisées entre elles (= obtention par fécondation de la 2ème génération dit **F2**). L'interprétation de ces résultats de croisement est présentée ci-dessous.



Transmission d'un caractère sur deux générations

Les populations de la 1ère génération ont tous le même phénotype, la population est dite **homogène**. Le caractère gris est le seul à s'exprimer. Ainsi, l'allèle gris est dit dominant sur l'allèle blanc.

Le génotype des individus « hybrides » s'écrit : G/b .





Le phénotype s'écrit : [G]

Le mâle F1, qui est hétérozygote, produit 2 types de gamètes équiprobables (G) et (b) soit 50 % de chacun.

La femelle F1 produit aussi 2 types d'ovules (G) et (b) équiprobables.

Ces gamètes se rencontrent au hasard au cours de la fécondation.

Un **échiquier de croisement** rend compte des possibilités de rencontre entre les gamètes d'individus F1.

Gamètes femelle \ Gamètes mâle	G	b
G	 $\frac{G}{G}$ [G] $\frac{1}{4}$	 $\frac{G}{b}$ [G] $\frac{1}{4}$
b	 $\frac{G}{b}$ [G] $\frac{1}{4}$	 $\frac{b}{b}$ [b] $\frac{1}{4}$

Échiquier de croisement

Les individus issus de la 2ème génération ont donc 3 génotypes possibles (25% de G//G ; 50% de G//b ; 25% de b//b) mais ont 2 phénotypes possibles ([G] ou [b]). Cette population est dite non homogène.

On obtient donc lors de la 2ème génération : 75% de souris grises [G] et 25 % de souris blanches [b].



Simulateur : Étude d'héritabilité portant sur deux caractères

Mendel a entrepris de croiser deux Pois issus de lignées pures (donc homozygotes) qui présentent chacun 2 caractères : un Pois produisant des graines jaunes et ronde avec un Pois produisant des graines vertes et ridées.

La première génération F1 (hétérozygote) issue de ce croisement présente un phénotype identique au phénotype du parent dominant (pois jaunes et ronds). Ainsi, les allèles « jaune » (Y) et « rond » (R) sont dominants et les allèles « vert » (y) et « ridé » (r) sont récessifs.

Le parent homozygote dominant a pour phénotype [RY] et de génotype R//R Y//Y.

Le parent homozygote récessif a pour phénotype [ry] et de génotype r//r y//y.

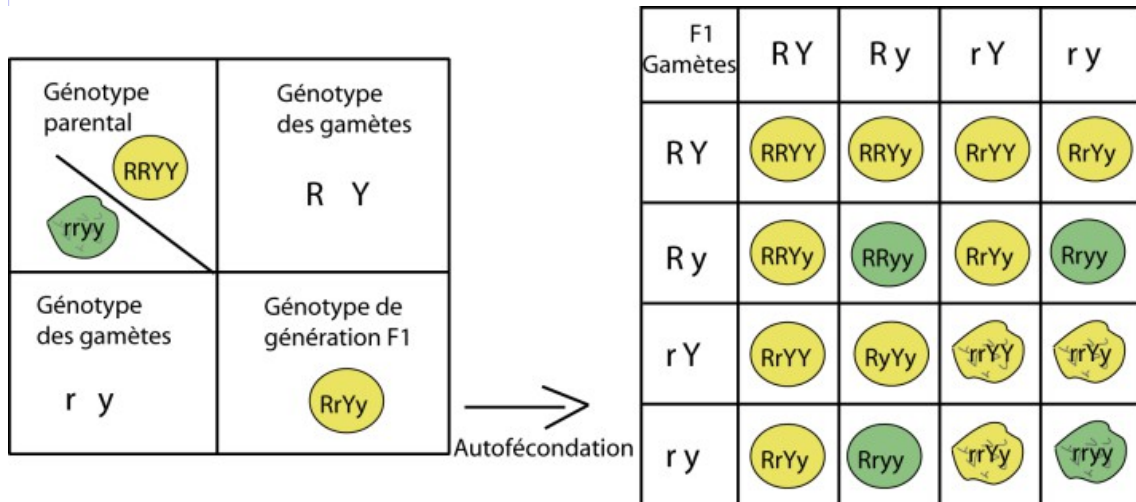
Les pois F1 sont donc de phénotype [RY] et de génotype Y//y R//r.

On note donc la disparition totale lors de la 1ère génération de deux caractères (issus du parent récessif). Ces caractères réapparaissent dans la 2ème génération (F2).

Les individus de la génération F1 peuvent produire 4 types de gamètes différents par le jeu du brassage interchromosomique (RY, Ry, rY et ry).

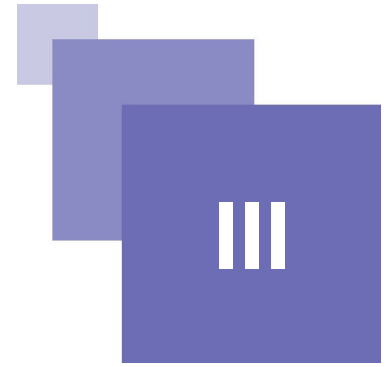
Ainsi, la descendance résultant de l'autofécondation de deux individus F1 est constituée de 9/16ème d'individus aux graines rondes et jaunes, 3/16ème aux graines rondes et vertes, 3/16ème aux graines ridées et jaunes et 1/16ème aux graines ridées et vertes.

II - Relations entre génotype et phénotype chez les diploïdes



Echiquier de croisement de la génération F1 issu de deux Pois présentant deux caractères et de l'autofécondation des individus en F1 (Expériences de Mendel).

Exercice : Exploitation



On croise une souris de race pure à pelage uni avec une souris de race pure à pelage tacheté. En cinq portées successives, on a obtenu 26 souris (12 mâles et 14 femelles) à pelage uni.

Deux de ces souris dites de 1ère génération sont croisées entre elles et on obtient en cinq portées 28 souris : 22 sont à pelage uni, 6 à pelage tacheté.

Question

Expliquez ces résultats qualitativement et quantitativement.

III - Transmission des caractères héréditaires



IV



L'étude de l'héritabilité des caractères se fait en « croisant » deux individus présentant certains caractères et en étudiant la répartition de ces caractères chez leur descendance. Chez les diploïdes, un individu qui présente un phénotype dominant peut-être soit hétérozygote ou homozygote pour le gène considéré.

Pour étudier la transmission des caractères, les chercheurs ont utilisé la méthode d'hybridation entre individus de races pures. On entend par « **lignée pure** », pour un caractère donné, des lignées d'individus **homozygotes**, qui lorsque croisées entre elles, donnent toujours des descendants présentant le même caractère considéré.

A. A. Analyse d'un croisement-test portant sur un caractère



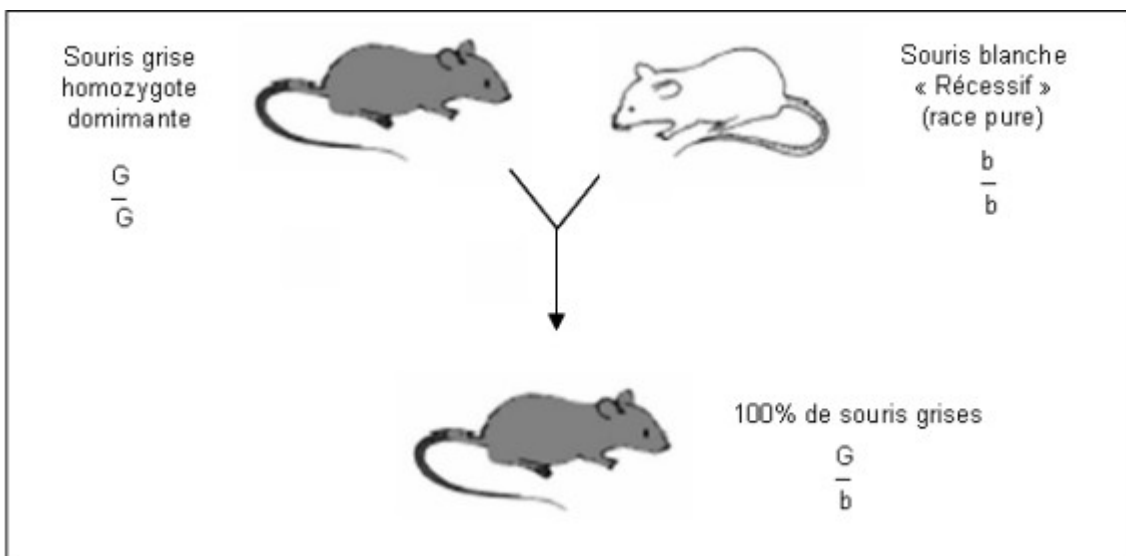
On parle de **monohybridisme** à chaque fois que l'on réalise le croisement de 2 lignées pures qui diffèrent par **un seul caractère**.

Afin de déterminer pour un phénotype donné si l'individu est homozygote ou hétérozygote, on effectue un **croisement-test** qui permet de déterminer le nombre de gènes impliqués dans la réalisation du phénotype et de préciser leur localisation chromosomique. Il est à noter que l'un des parents d'un croisement-test est **toujours homozygote récessif**.

**Croisement test = individu (homozygote ou hétérozygote) dominant *
individu homozygote récessif**

Ainsi, on distingue **2 types de résultats** après le croisement du parent étudié et d'un parent homozygote récessif :

- Si l'individu de phénotype dominant est **homozygote**, il ne produit qu'**un seul type de gamètes**. En F1, **tous les individus sont hétérozygotes et présentent le même phénotype dominant**.



Obtention d'une population hybride (F1) homogène




Méthode : Démonstration

Si la souris grise est bien homozygote, elle ne produit qu'un seul type de gamètes (G).

La souris blanche récessive homozygote ne produit qu'un seul type de gamètes (b). L'échiquier de croisement rend compte des probabilités de rencontre entre ces gamètes.

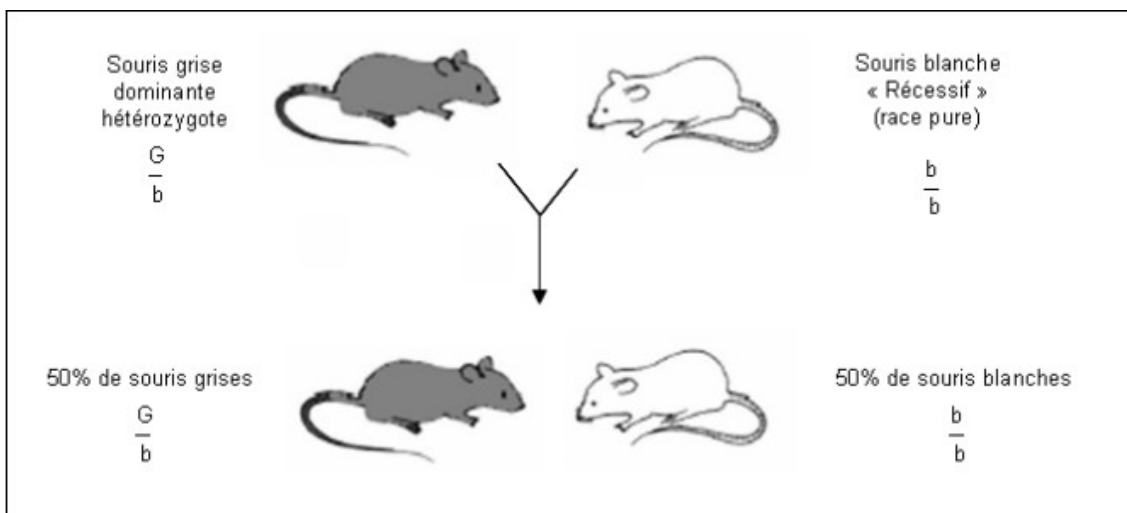
Les descendants seront 100 % de souris grises.

Gamètes du « récessif »	b
Gamètes de « l'homozygote »	
G	 $\frac{G}{b}$

Échiquier de croisement entre des gamètes issus d'un parent homozygote dominant et d'un parent récessif



- Si l'individu de phénotype dominant est **hétérozygote**, il produit de façon équiprobable **2 types de gamètes**, les uns possédant l'allèle dominant, les autres l'allèle récessif. **En F1, les descendants sont pour moitié des hétérozygotes de phénotype dominant et pour moitié des homozygotes récessifs.**



Obtention d'une population hybride hétérogène





Méthode : Démonstration

Si la souris grise est bien hétérozygote, elle produit 2 types de gamètes équiprobables : (G) et (b) par disjonction des allèles au cours de la méiose.

La souris blanche récessive homozygote ne produit qu'un seul type de gamètes (b). L'échiquier de croisement rend compte des probabilités de rencontre entre ces gamètes.

Les descendants seront 50 % de souris grises et 50 % de souris blanches.

	Gamètes du « récessif »	b
Gamètes de « l'hétérozygote »	G	 $\frac{G}{b}$
	b	 $\frac{b}{b}$

Échiquier de croisement entre des gamètes issus d'un parent hétérozygote dominant et d'un parent récessif

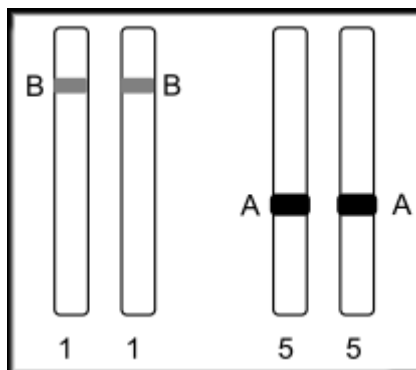
B. B. Analyse d'un croisement-test portant sur deux caractères



Par analogie au monohybridisme, il est possible d'étudier la transmission de **deux caractères** (= **dihybridisme**) et leur localisation chromosomique en effectuant un croisement-test.

Ainsi, on distingue deux cas :

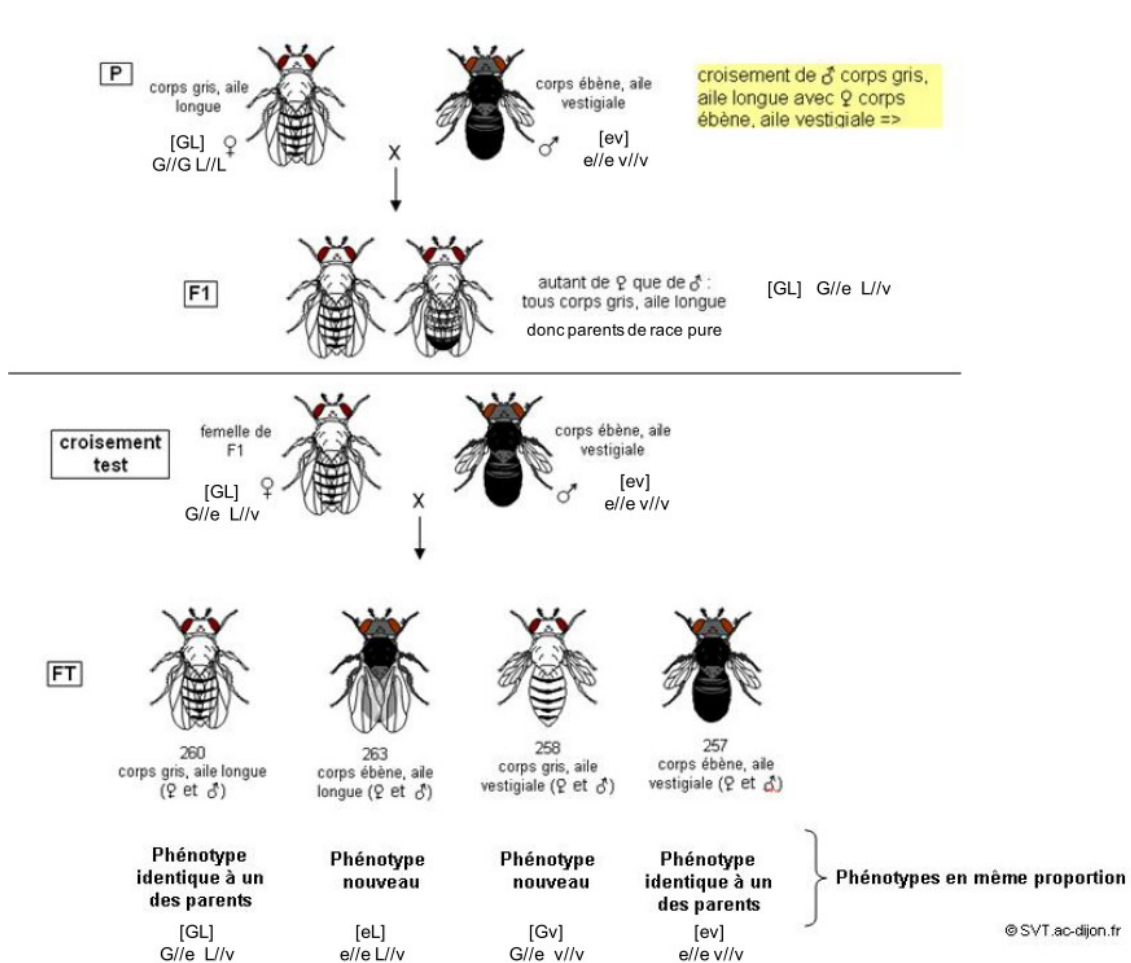
- Si les 2 gènes sont situés sur **2 paires distinctes** de chromosomes, les gènes sont dits **indépendants**.



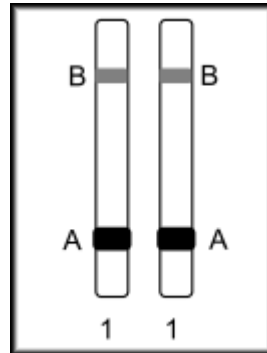
Les gènes A et B sont situés sur deux paires de chromosomes différents

L'hétérozygote F1 (issu de 2 lignées pures) produit **4 types de gamètes différents** avec une probabilité **égale**.

En effectuant un croisement-test (= F1 * parent récessif), on obtiendra **4 phénotypes en même proportions** : 2 identiques aux parents et 2 nouveaux (associant 1 caractère de chaque parent). Ces nouveaux phénotypes sont qualifiés de **recombinants** (résultant d'un brassage **inter-chromosomique**).



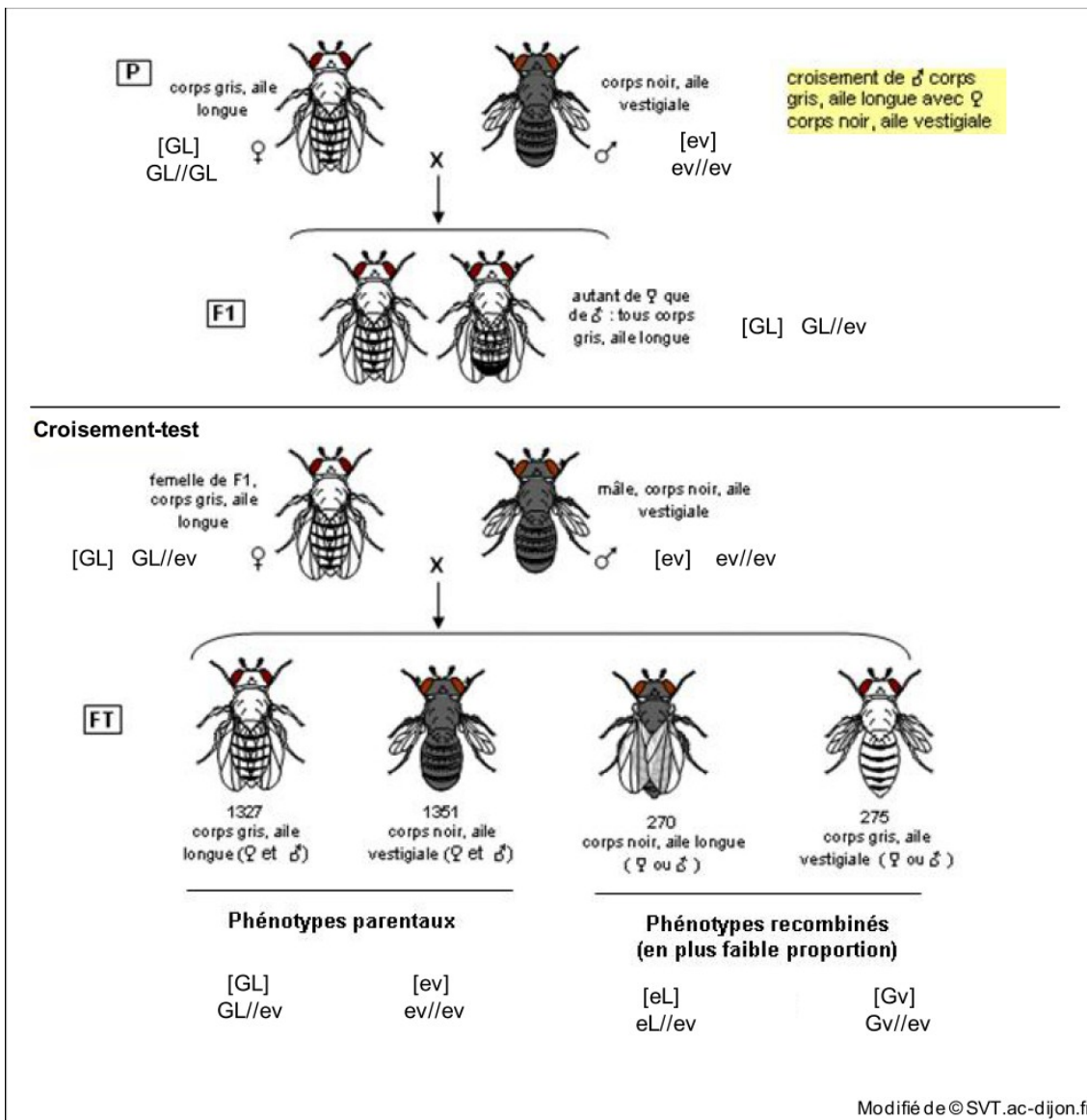
- Si les 2 gènes sont situés **sur la même paire** de chromosomes, les gènes sont dits **liés**.



Les gènes A et B sont situés sur la même paire de chromosomes

L'hétérozygote produit des gamètes de type parental mais aussi des gamètes recombinés résultant du *crossing-over* (donc d'un brassage intrachromosomique). Ces gamètes recombinés sont toujours représentés en proportion plus faibles que les gamètes de type parental.

En effectuant un croisement-test, on obtiendra **4 phénotypes formés** qui sont représentés **en proportion non-équitable**.



Exercice : Exploitation



V

1ère partie

Le croisement de 2 souris de race pure, l'une à pelage blanc (albinos) et à moustaches frisées, l'autre à pelage brun et à moustaches raides, a permis d'obtenir des hybrides (F1) de phénotype pelage brun et moustaches raides.

Question 1

1. **Définir le génotype et le phénotype des parents et de la F1**
2. **Quel serait le résultat d'un croisement-test (entre une souris hybride F1 et un parent double récessif) ?**
3. **Quel serait le résultat d'un croisement entre deux souris F1 ?**

2nde partie

On croise une souris de race pure au pelage uni et persistant (phénotype normal) avec une souris de race pure au pelage tacheté et caduque (phénotype anormal ; les poils disparaissent 15 jours après la naissance). On obtient une première génération homogène de souris F1. Les mâles et les femelles ont tous un pelage uni et persistant.

On croise alors une souris F1 avec une souris tachetée à pelage caduque. On obtient en une vingtaine de portées :

- 40 souris à pelage uni et persistant
- 44 souris à pelage tacheté et caduque
- 4 souris à pelage uni et caduque
- 5 souris à pelage tacheté et persistant

Question 2

Interpréter ces résultats.

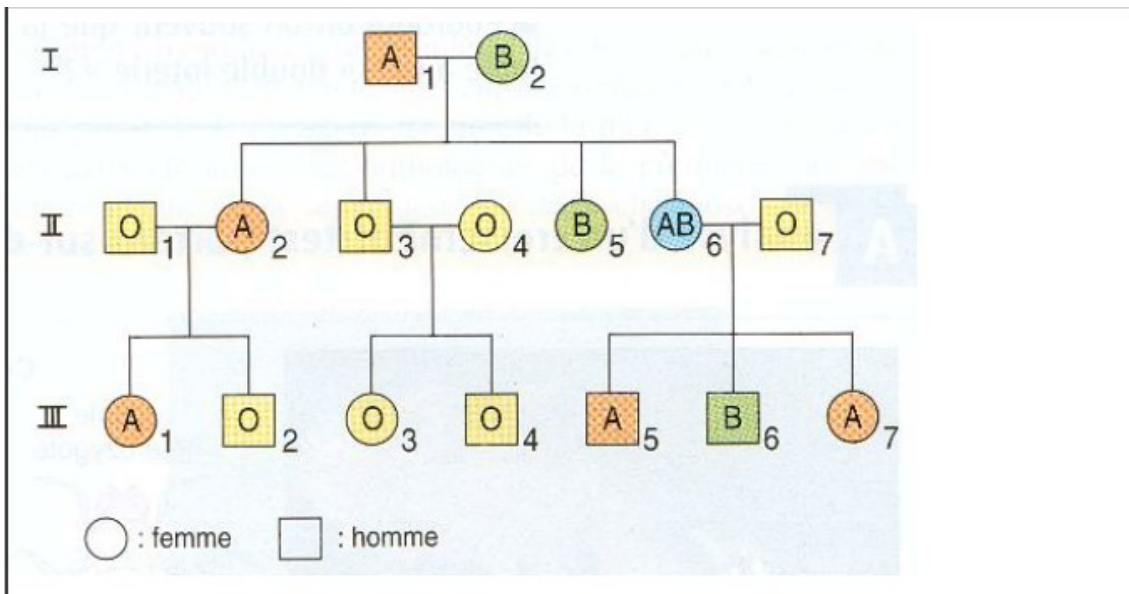
IV - Génétique, Maladies et Hérédité humaine



VI



Les conditions de transmission et d'expression des gènes sont les mêmes pour toutes les espèces de mammifères. Mais l'espèce humaine pose des problèmes particuliers aux médecins et aux généticiens (durée élevée de renouvellement des générations, croisements non dirigés...). La méthode classique consiste à observer dans les familles la transmission de caractères ayant retenu l'attention. Les observations sont résumées dans des **arbres généalogiques**.



Arbre généalogique montrant la transmission des groupes sanguins du système ABO dans une famille

Il est à noter que les caractères étudiés précédemment se transmettaient **sans liaison** au sexe (indépendance au sexe), c'est à dire que les gènes responsables étaient portés par des chromosomes non sexuels. Cette hérédité est dite **autosomale**. La maladie peut atteindre à la fois les garçons et les filles sans distinction.

Il existe donc aussi une **hérédité liée au sexe**, où les maladies sont transmises par des gènes portés sur le chromosome X ou Y. Cette hérédité est dite **gonosomale**.

10 % des maladies héréditaires sont fréquentes chez les garçons ou ne touchent que les garçons (myopathie de Duchenne, hémophilie...). La plupart de ces maladies sont transmises par le chromosome X (ex : daltonisme...).

On ne connaît pas de "maladie" transmises par le chromosome Y, mais si c'était le cas un garçon malade aurait toujours un père malade.

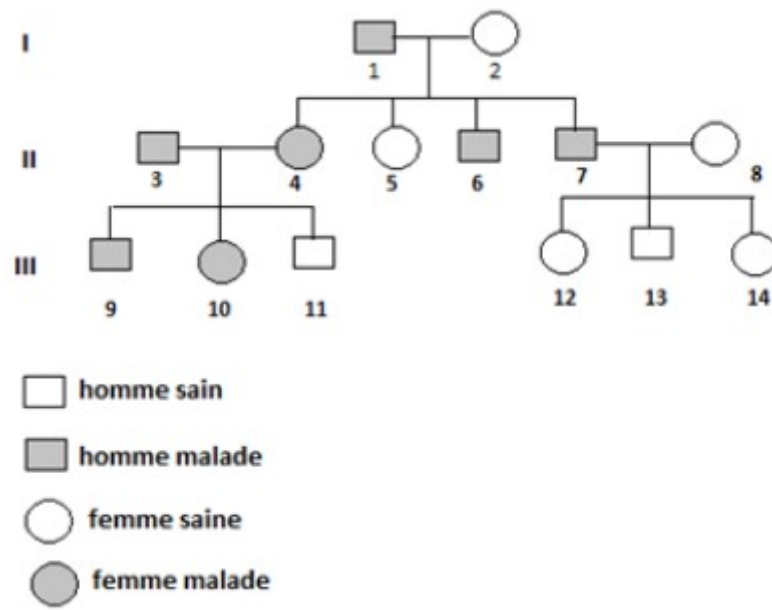
Ainsi, certaines maladies héréditaires peuvent être transmises de façon **gonosomale** ou **autosomale**, et également de façon **dominante** ou **récessive**.

Si la maladie est transmise à chaque génération, cette transmission est probablement dominante.



Exemple

Sur l'arbre généalogique suivant, on peut constater qu'il existe 1 risque sur 2 de transmettre la maladie à la génération suivante (**Maladie autosomale dominante**).

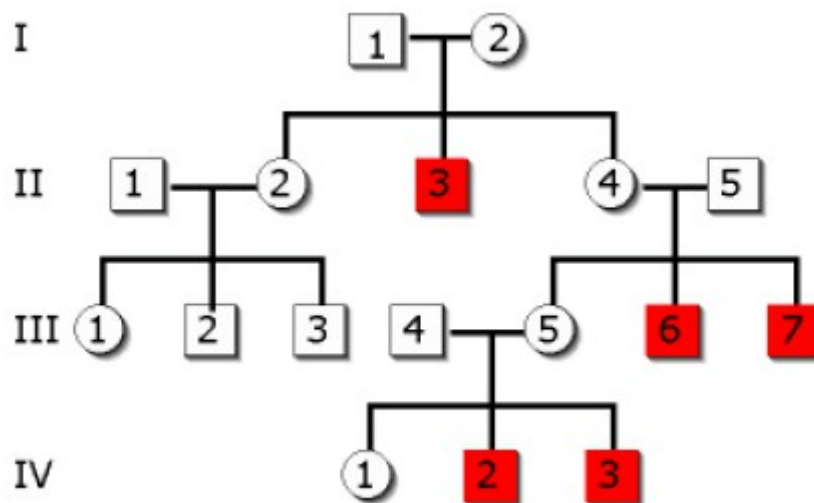


Arbre généalogique montrant la transmission d'une maladie autosomale dominante

Exercice : Exploitation

VII

La myopathie de Duchenne



Transmission de la myopathie de Duchenne (en rouge) dans un arbre généalogique

Question

1. L'allèle responsable de la myopathie de Duchenne est récessif ou dominant ?
2. Le gène responsable de la maladie est porté par un autosome ou un chromosome sexuel ?
3. Quel est le génotype de l'individu I2 et II3 ?
4. Quelle est la probabilité pour le couple III4 et III5 d'avoir un nouvel enfant malade ?