

Génétique formelle ou hérédité monofactorielle

Objectifs

- ✓ Définir les principaux termes employés en génétique humaine
- ✓ Savoir parfaitement dessiner un arbre généalogique
- ✓ Savoir repérer un caractère héréditaire dans une famille
- ✓ Reconnaître les principaux modes de transmissions héréditaires
- ✓ Connaître quelques exemples de traits héréditaires

Généralités et définitions

Génétique et biologie moléculaire

Biologie moléculaire : étude des molécules du vivant (++ADN)

Génétique : étude des gènes, leur transmission (hérédité) et leur implication dans les maladies (mutations)

Techniques communes (++PCR, séquençage)

Comprend :

- La génétique clinique
- La cytogénétique
- La génétique moléculaire
- L'oncogénétique ...

Quelques définitions

Locus : position spécifique sur un chromosome (gène ou non)

Allèle : différentes versions de la séquence d'ADN en un locus

Génotype : composition allélique d'un individu en 1 ou plusieurs loci

Haplotype : composition allélique d'une partie ou de tout le chromosome

Phénotype : ensemble des caractères observés résultant de l'interaction du génotype avec les facteurs de l'environnement

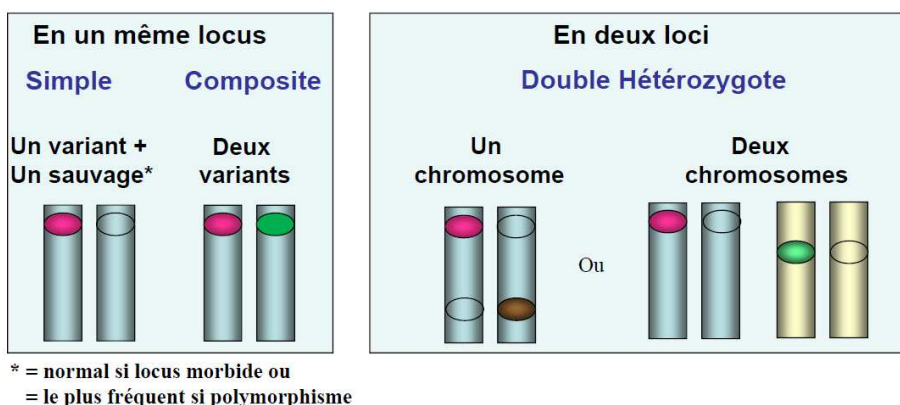
Epigénétique : caractère héritable réversible non contenu dans la séquence ADN (ex: méthylation)

Epistasie : l'expression d'un gène dépend d'un autre gène à distance

Pléiotropie: l'expression d'un gène se fait dans plusieurs tissus

Homozygote : 2 allèles identiques en un locus

Hétérozygote : 2 allèles différents



Modes de transmission

Les travaux de Mendel

- **1^{ère} expérience** : pois jaunes × pois verts

F1 : 100% pois jaunes

Croisement réciproque : F1 identique

- **2^{ème} expérience**

Autofécondation de la F1

F2 : $\frac{3}{4}$ pois jaunes + $\frac{1}{4}$ pois verts

- ⇒ Caractère en F1 = phénotype dominant
- ⇒ Réapparition de l'autre caractère = récessif
- ⇒ F2 = $\frac{3}{4}$ dominants + $\frac{1}{4}$ récessifs

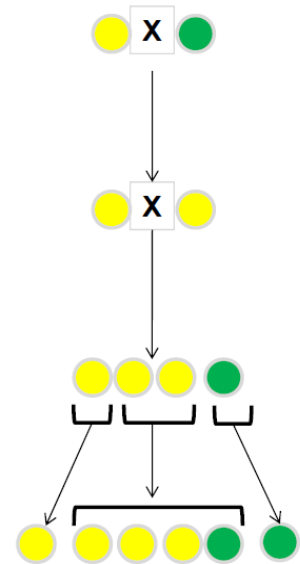
Autofécondation de la F2

Jaunes × jaunes : $\frac{1}{3} \rightarrow F3a = 100\%$ jaunes

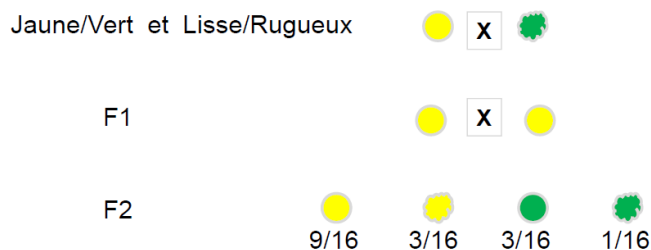
$\frac{2}{3} \rightarrow F3b = \frac{3}{4}$ jaunes + $\frac{1}{4}$ verts

Verts × verts : F3 = 100% vert

- ⇒ Notion de lignée pure (ici pour le caractère vert)
- ⇒ Chaque caractère est gouverné par deux facteurs : maternel et paternel



- **3^{ème} expérience** : Observation de deux caractères



Les facteurs parentaux ségrégent et se recombinent de façon aléatoire.

Lois de Mendel

1. Homogénéité-Réciprocité

$AA \times aa \rightarrow F1 = 100\%$ hétérozygotes identiques Aa

Peu importe qui des 2 homozygotes est le mâle ou la femelle (autosomes)

2. Ségrégation et pureté des gamètes

Croisements de F1	$Aa \times Aa$	$F2 = 25\% AA, 50\% Aa, 25\% aa$ (1:2:1)
Croisements de F2	$Aa \times Aa$	$F3 = 25\% AA, 50\% Aa, 25\% aa$ (1:2:1)
	$AA \times AA$	$F3 = 100\% AA$
	$aa \times aa$	$F3 = 100\% aa$

3. Libre combinaison des gènes (locus)

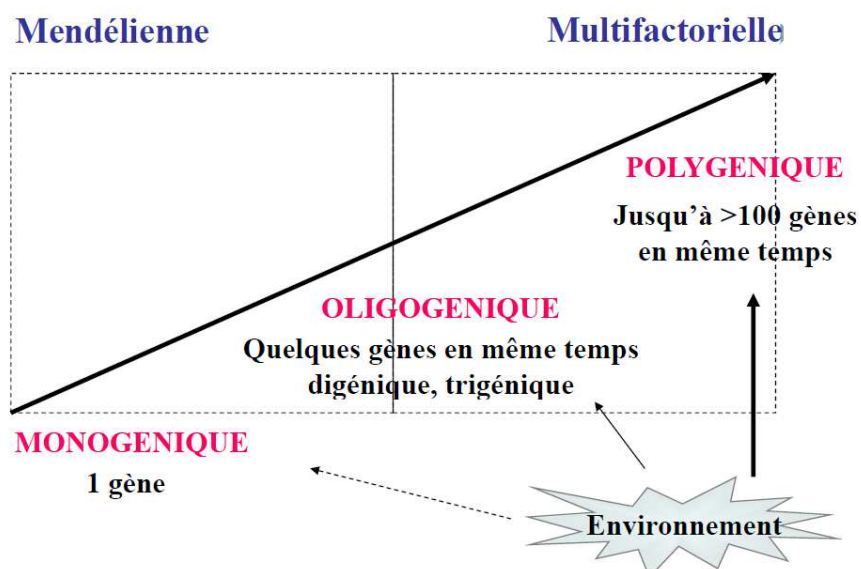
Si croisement à 2 ou plus loci (si loci suffisamment éloignés « non liés ») :

- ⇒ Chaque locus ségrège indépendamment
- ⇒ Les rapports de ségrégation suivent la loi statistique de ségrégation indépendante

La théorie chromosomique

- Facteurs héréditaires (Mendel) = gènes
- Chaque gène peut exister sous différentes formes ou allèles
- Si 2 n chromosomes → chaque gène présent en 2 exemplaires identiques (homozygotie) ou différents (hétérozygotie)

Les différents modes d'hérédité



Hérédité monogénique

Expression du caractère

- **Dominance et récessivité**

Soit un locus à 2 allèles A et b :

- ⇒ A **dominant** sur b : A/A ou A/b = phénotype A [A]
- ⇒ b **récessif** sur A : b ne s'exprime que si l'individu est « homozygote »

- **Codominance et semi-dominance**

A et B **semi-dominants** : [AB] intermédiaire entre [A] et [B]

- ⇒ Effet additif (quantitatif)

A et B **co-dominants** : [AB] exprime [A] et [B]

- ⇒ Simultanément détectables (qualitatif)

Chromosome porteur du caractère

Hérédité autosomique : gène sur 1 des 22 paires d'autosomes

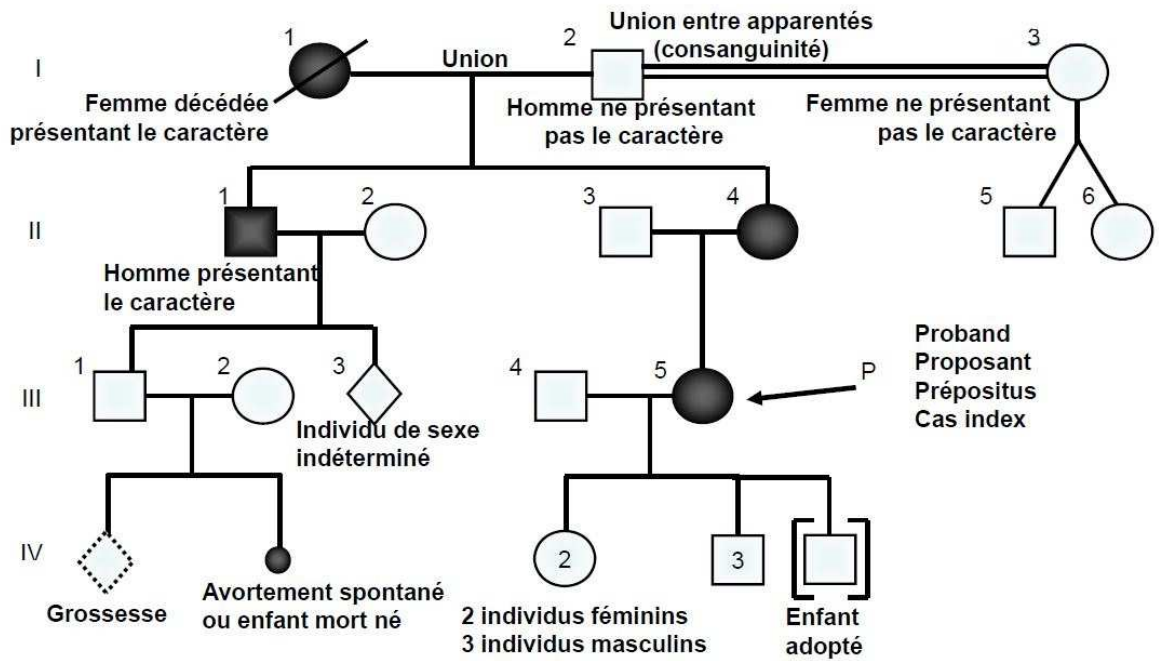
Hérédité gonosomique :

- Gène sur l'X (hérédité lié à l'X) : hommes hémizygotés
- Gène sur l'Y (hérédité holandrique)

Arbres généalogiques

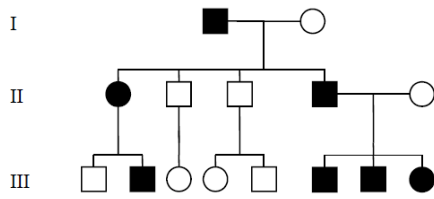
Analyse d'arbre généalogique = **pédigree**

- **Symboles**

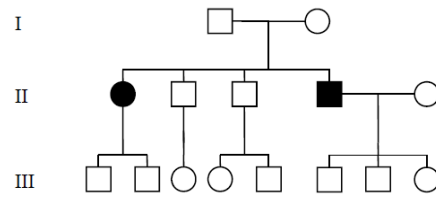


- Exemples

Caractère autosomique

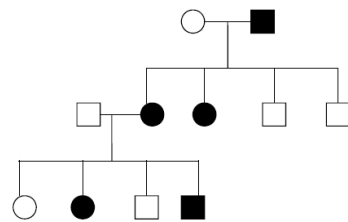


Trait dominant: vertical

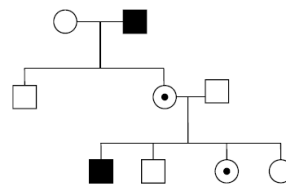


Trait récessif: horizontal

Caractère lié à l'X



Trait dominant: vertical



Trait récessif: transmission par les femmes

Caractéristiques des modes de transmission

- Autosomique

	Autosomique dominant	Autosomique récessif
Distribution	Verticale	Horizontale
Génération	Pas de saut de génération	Saut de génération
Parents avec le trait	Au moins un	En général aucun
Sexe présentant le trait	Probabilité comparable	Probabilité comparable
Sexe transmetteur	Probabilité comparable	Probabilité comparable

- Liée à l'X

	X dominant	X récessif
Distribution	Pas de père à fils	Pas de père à fils
Sexe présentant le trait	2 × plus de fille	Quasiment que des garçons
Sexe transmetteur	Les deux	La mère

- Liée à l'Y

Hollandique	De père à fils
--------------------	----------------

Génotypes

⇒ **Le carré de Punnett** (tableau de croisement des gamètes)

		AD		AR		XD		XR	
		Allèle (trait) → A		a		X^A		X^a	
		a	A	A	a	X^A	Y	X^A	Y
a	a	aa	aA	AA	Aa	$X^A X^a$	$X^a Y$	$X^A X^a$	$X^a Y$
a	a	aa	aA	aA	aa	$X^A X^a$	$X^a Y$	$X^A X^A$	$X^A Y$
		P = 50%		P = 25%		P		P	
						Filles = 100%		Filles = 0%	
						Garçons = 0%		Garçons = 50%	

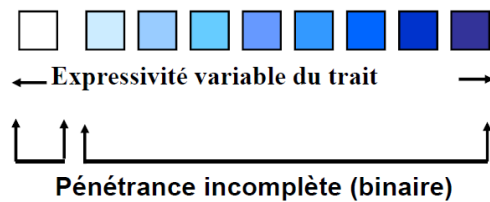
Anomalies apparentes

- **Hétérogénéité génotypique / phénotypique**

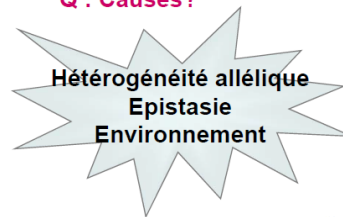
Phénotype similaire mais génotypes différents

- Hétérogénéité allélique : même gène, allèles différents
- Hétérogénéité de locus ou génique : gènes différents

Même gène mais phénotypes différents



Q : Causes?

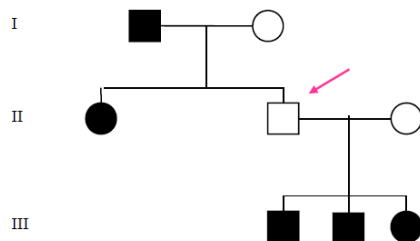


- **Pénétrance incomplète**

$P = N$ qui expriment le trait / N qui devraient l'exprimer
(s'estime à l'échelon d'une famille ou d'une population)

$P < 100\% = P$ incomplète

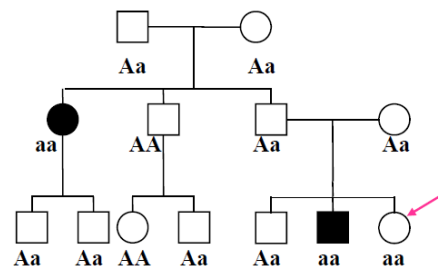
Dominant : visible sur l'arbre (saut de génération)



Q: Pénétrance = ? **5/6**

(en l'absence d'information moléculaire)

Récessif : détectable après analyse moléculaire



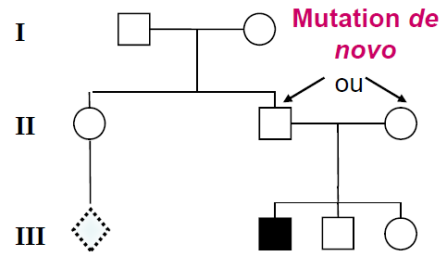
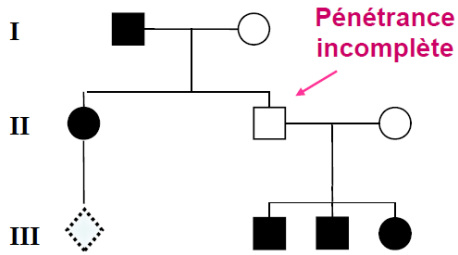
Q: Pénétrance = ? **2/3**

Reconstituer les génotypes manquants

- **Mutation *de novo***

Mutation qui s'est produite dans un des gamètes parentaux = néomutation

Rq : risque élevé pour certaines pathologies (achondroplasie : 80 %)



Proba. *à priori* que III1 exprime le trait
(père non précisé = n'exprime pas le trait)

- Sans tenir compte de P : 1/2
- En tenant compte de P : $1/2 \times 5/6 = 5/12$

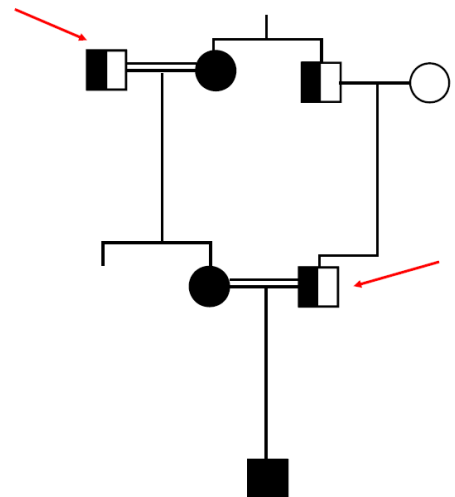
Fréquence du trait =
Fréquence dans la pop. générale

- **Pseudodominance**

Explication : le 2^{ème} parent est forcément porteur du caractère

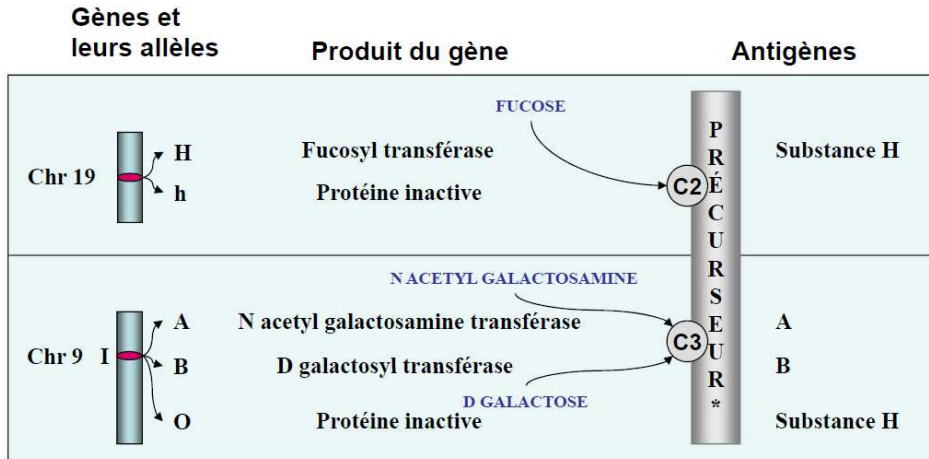
Fréquence élevée de l'allèle

- Dans la population
- Dans la famille (consanguinité)



Transmission de deux gènes

Système ABO



I^A et I^B co-dominants

I^O ou i récessif par rapport à A ou B

Expression de ABO (gène hypostatique) sous dépendance de l'expression de H (gène hyperstatique)

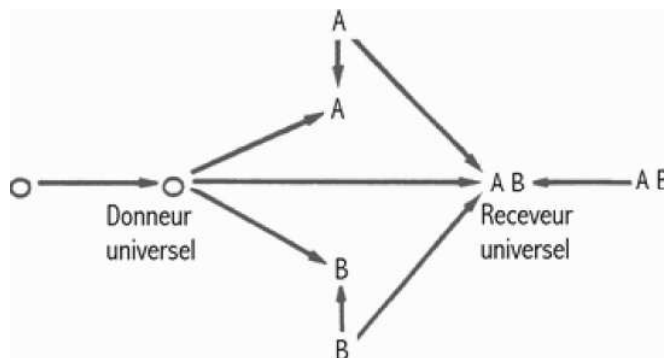
⇒ Epistasie

	HH ou Hh			hh*
Génotypes	$I^A I^B$	$I^A I^A$ ou $I^A i$	$I^B I^B$ ou $I^B i$	ii
Ag	A et B	A	B	H
GROUPE	AB	A	B	O
Ac* anti-agglutinines	Aucun	B	A	A et B
Donneurs	Tous	A ou O	B ou O	O
				$I^A I^B, I^A I^A, I^A i, I^B I^B, I^B i, ii$ Précurseur O Bombay**

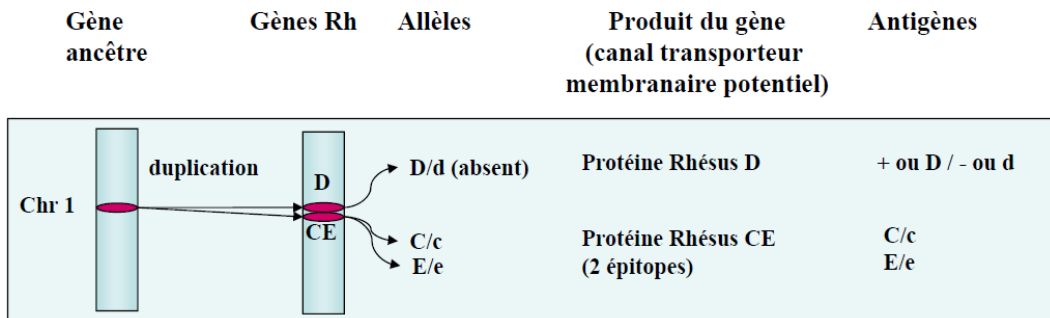
* Produits naturellement sans immunisation préalable

** très très rare

Règles de transfusion sanguine



Systeme Rhésus



Localisation : GR

Antigène D = le plus immunogène

Ce sont des anticorps immuns (hémolysines) **acquis** par grossesse, transfusion.

La probabilité de recombinaison dépend de la distance entre les gènes.

Distance entre les gènes très faible → probabilité de recombinaison très faible

D et CE sont génétiquement liés = 3 haplotypes majoritaires (DCe, DcE et dce)

Les autres haplotypes sont plus rares (issus de recombinaison).

Génotype	Phénotype	Fréquence (Europe)
DCe/dce	Rh+	35%
DCe/DCe	Rh+	20%
DcE/dce	Rh+	12%
dce/dce	Rh-	15%

Conclusion

- Deux gènes non liés

Ex : groupes sanguins

- ⇒ ABO et H = expression digénique avec épistasie
- ⇒ ABO et Rh = expression indépendante

- Deux gènes liés

Ex : groupes sanguins

- ⇒ Sous types Rh

Ex : vision des couleurs

- ⇒ Rouge et vert