

Hérédité

- Génétique mendélienne -

Altération de l'information Génétique

(cours n°3)

I. Génétique mendélienne

A. Rappels, définitions

- Un gène est situé à un emplacement précis sur un chromosome donné : **locus**
- Deux gènes au même locus sur deux chromosomes homologues : **allèles**
 - o Allèles identiques : **homozygotes**
 - o Allèles différents : **hétérozygotes**
- **Génotype** : l'ensemble des gènes d'un individu
- **Phénotype** : l'ensemble de toutes les caractéristiques observables d'une cellule ou d'un organisme
- **Dominance** : Si le phénotype d'un individu hétérozygote ne rend compte de la présence que d'un seul allèle, cet allèle est dit dominant. L'allèle qui ne s'exprime pas au niveau du phénotype est dit **récessif**. Il ne s'exprimera que chez les homozygotes.
- **Codominance** : se réfère aux phénotypes pour lesquels la présence des deux allèles chez l'hétérozygote peut être détectée.
- **Sous-dominance** : le phénotype peut être intermédiaire entre celui des 2 parents Allèle dominant en majuscule (A) ; récessif en minuscule (a)
- **Expressivité** : expression des signes cliniques liés à la maladie (amplitude de l'expression [?] gamme de phénotype)
- **Pénétrance** : proportion d'individus exprimant le phénotype pour un génotype donné (mesuré par la fréquence d'individus) [?] liée à l'âge, à l'environnement

B. Rappels : la méiose

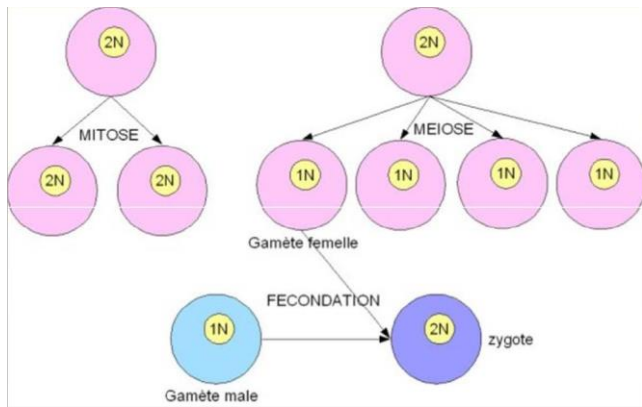
Ploïdie : caractérise le nombre et l'organisation des chromosomes

- o **Haploïde** : une seule copie de chacun des chromosomes (n)
- o **Diploïde** : deux copies de chacun des chromosomes (2n)

Nombre anormal de chromosomes :

- o **Aneuploïde** : pas un multiple de n → chromosome manquant dans une des paires mais pas dans toutes
- o **Polyploïde** : multiple de n

L'homme possède un stade diploïde majoritaire, ce sont au niveau de ses cellules somatiques. Le stade haploïdique n'est que pour les gamètes. A la fécondation : les 2 gamètes haploïdes s'unissent et forment

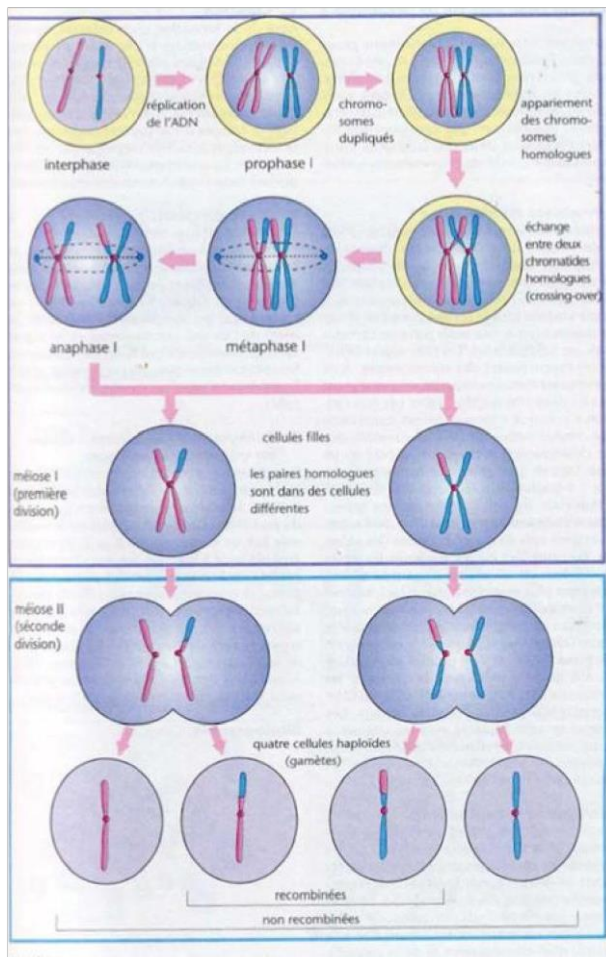


Mitose : on passe d'une cellule à $2n$ à 2 cellules à $2n$: on a donc une **réplication de l'ADN**. On conserve le même nombre de chromosomes

Méiose : processus de division cellulaire spécialisé au cours duquel une cellule diploïde donne naissance à des gamètes haploïdes. Combinaison de 2 cycles de division avec seulement un cycle de réplication de l'ADN (avant la méiose I)

Les caractéristiques de la méiose :

- Doublement de la quantité de l'ADN
- Division de réductionnelle
- Division équationnelle (sans réplication de l'ADN préalable) → chromatides séparées entre différents gamètes



Nombre de combinaisons possibles de l'ADN : 2^{23}

En réalité il y a beaucoup plus de combinaisons possibles via le crossing over qui s'effectue pendant la phase I de la méiose.

Le **crossing-over** est échange intra-chromosomique réalisé lors de la 1ère division de la méiose (visible sous la forme de « **chiasma** »), cela entraînant une **recombinaison génétique**. Apporte une diversité supplémentaire. Cela se fait entre chromosome homologue !

Schéma diapo

Cas du chromosome X : XX/XY : Inactivation d'un des deux chromosomes X chez la femme (sous forme de corpuscule de Barr = forme condensée du X inactivé, en périphérie de la cellule) lors des 1^{ers} stades embryonnaires. Ceci se fait de manière aléatoire et permet de rétablir le déséquilibre entre les hommes et les femmes.

Dans l'embryon, on a une **mosaïque**, puisque certaine cellule on un chromosome paternel inactivé et d'autres celui de la mère qui est inactivée.

Ceci suit un **mécanisme épigénétique** :

Centre d'inactivation de l'X → si elle n'est pas là, alors le chromosome n'est pas inactivé.

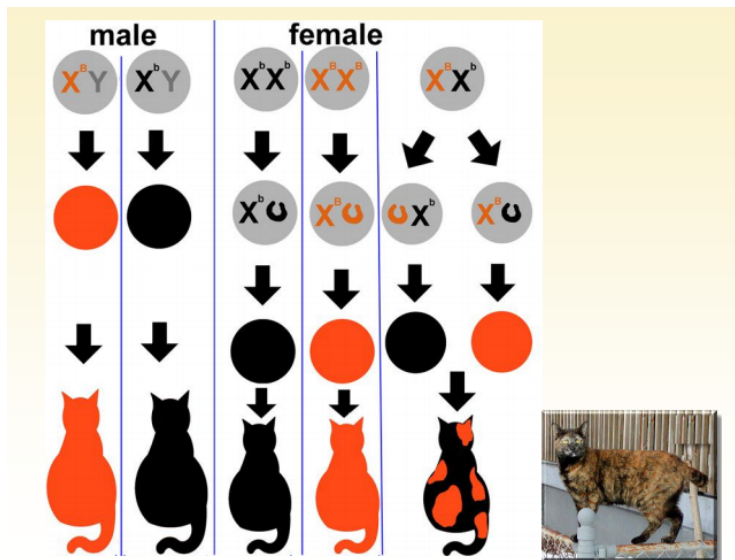
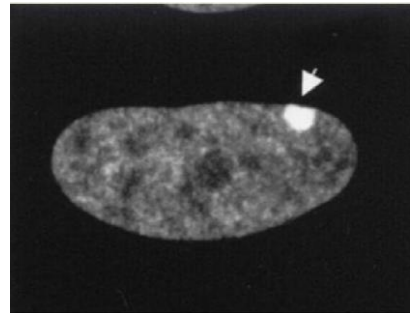
Inversement, si on déplace ce centre sur un autre chromosome X, alors celui si s'inactive.

- petit ARN non codant (ex : Xist) est exprimé à partir de chacun des chromosomes en grande quantité et qui va recouvrir le chromosome X et il peut s'apparier avec une zone du chromosome pour l'inactiver
- méthylation de l'ADN
- modification des histones
- ionisation possible

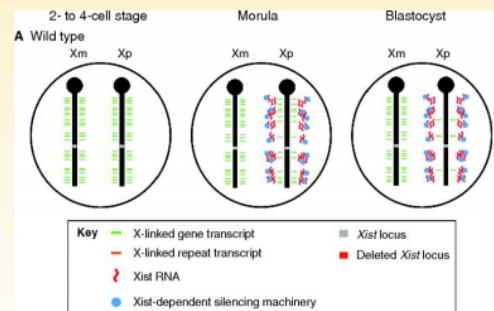
Le chromosome inactivé est très condensé= corpuscule de Barr (en blanc sur le schéma).

Cependant l'inactivation peut ne pas être totale donc il reste quelques régions actives.

Processus d'ionisation (modèle calico cats) : le gène de la couleur du chat est positionné sur le chromosome X. Donc suivant l'allèle du chromosome X du chat, son pelage sera différent.



Mécanisme épigénétique : ARN XIST non codant + méthylation de l'ADN



Adapted from N. Brockdorff
Development 2011 138: 5057-5065

C. Loi de l'hérédité (Mendel, 1822-1884) Redécouvert en 1900.

a. Modèle du petit pois

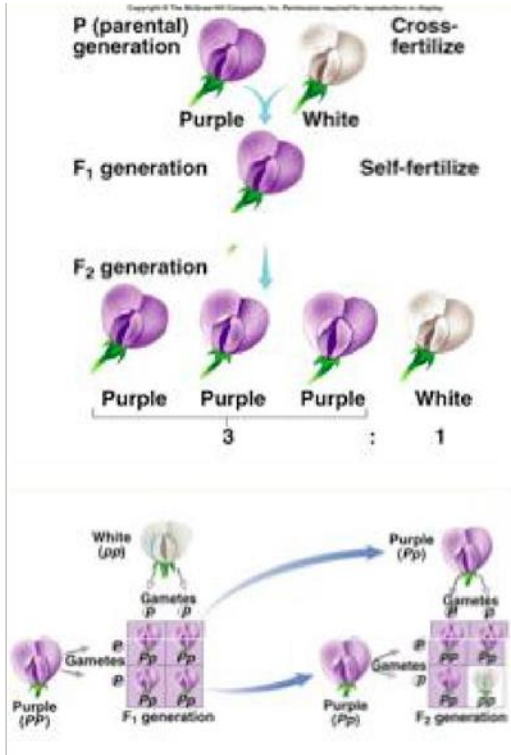
- Tout d'abord, il y a possibilité d'avoir des lignées pures et des lignées hybrides.
- Cycle court donc on a rapidement beaucoup de petits pois, la culture est donc facile.
- De plus, l'autofécondation est possible (mais si on veut l'en empêcher, on a juste à enlever un des organes mâle ou femelle de la fleur du petit pois).

Caractères observables : couleur, forme, fleur .

L'observation se fait en 3 étapes :

- Lignées pures
- Croisement des différentes lignées pures (obtention de la génération F1)
- Auto-fécondation de F1 en F2 (obtention de la génération F2) Mendel a innové par

b. Ségrégation indépendante (= expérience de mono-hybridation):



Parents : lignée pure (violette et blanche) homozygote.

- Génération F₁ : que des individus violets (donc **l'allèle violet est dominant et le blanc récessif**).

- Génération F₂ : on fait une autofécondation, on retrouve des blancs (1 pour 4) et des violets (3 pour 4).

A partir de ce modèle : **quantification**

- Chaque individu reçoit 2 facteurs qui peuvent coder pour une même forme ou des formes différentes

- Ces facteurs (les allèles) se différencient de façon indépendante et ne s'influencent pas les uns les autres. On note :

Allèle blanc : p Allèle violet : P

→ Les parents purs expriment donc le même facteur 2 fois (homozygote pp ou PP).

→ Hybrides F₁ : expriment forcément pP (hétérozygote Pp).

→ Hybrides F₂:

Phénotype : 3,1 (P,p)

Génotype 1,2,1 (PP,Pp,pp)

Le **carré de Punnett** permet de déterminer les facteurs qui résultent de ces gamètes.

À l'époque on ne savait pas qu'on pouvait allier ces facteurs avec les gènes et allèles. Grâce à la méiose : segmentation des chromosomes.

Ce caractère suit la séparation du chromosome X.

Cette théorie de Mendel est correcte si les gènes sont situés sur des chromosomes différents. Dans la génération F2 :

Rapport phénotypique 3 ; 1

Rapport génotypique 1 ; 2 ; 1

Comment déterminer le génotype ?

- Si individu de génotype PP		P	P	Tous violets
	p	Pp	Pp	
	p	Pp	Pp	
	p	Pp	Pp	
- Si individu de génotype Pp		P	p	$\frac{1}{2}$ violets $\frac{1}{2}$ blancs
	p	Pp	pp	
	p	Pp	pp	
	p	Pp	pp	

C'est facile pour un individu blanc qui code pour 2 caractères récessifs. Mais pour les autres individus on a utilisé le **rétro-croisement** qui permet de déterminer les génotypes. On croise un individu dont on veut déterminer le génotype avec un individu qui a un **génotype récessif (homozygote récessif)**, on quantifie les phénotypes observés.

- Si l'individu a PP et qu'on le croise avec un individu pp, tous les hybrides seront violets
- Si l'individu est Pp quand le croise avec un individu pp on obtient la moitié d'individu qui possède les 2 allèles à l'état hétérozygote Pp et l'autre moitié aura pp.

c. Travaux de Morgan (théorie chromosomique)

Il démontre que ce sont les **chromosomes** qui donnent ces facteurs : études sur drosophile. Le caractère œil rouge se situe sur le chromosome X.

On prend une mouche male aux yeux blancs, et on effectue un croisement avec une femelle aux yeux rouges à F1
L'allèle œil rouge est dominant, l'hybride aura donc les yeux rouges.

On réalise la fécondation de ces hybrides entre eux et on obtient 3 yeux rouges et 1 œil blanc → F2

Cependant on a observé que **tous les individus aux yeux blancs étaient des mâles**.

Morgan a donc pensé que les femelles aux yeux blancs étaient létales.

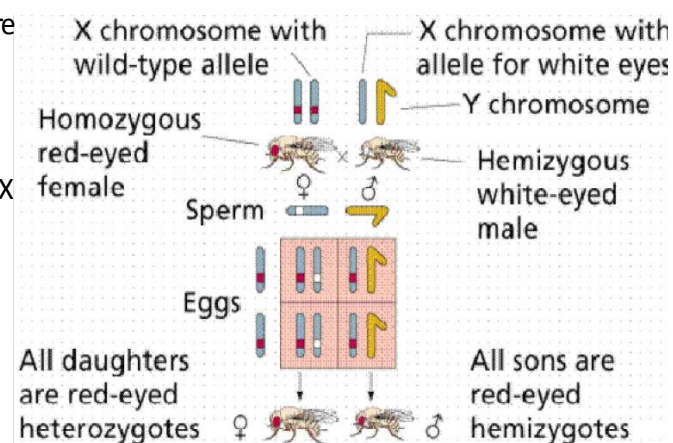
Il fait un test cross entre les femelles F1 aux yeux rouges et male de lignée pure aux yeux blancs → Il obtient $\frac{1}{2}$ yeux rouges et $\frac{1}{2}$ yeux blancs

Ensuite il émet l'hypothèse que ce gène qui donne la couleur des yeux pourraient être du à la ségrégation du chromosome X.

Dans la lignée F0 on a des femelles aux yeux rouges avec deux chromosomes X (X^r, X^r) qu'on croise avec des mâles aux yeux blancs avec un seul chromosome X. Si on croise les deux on a des individus aux yeux rouges !

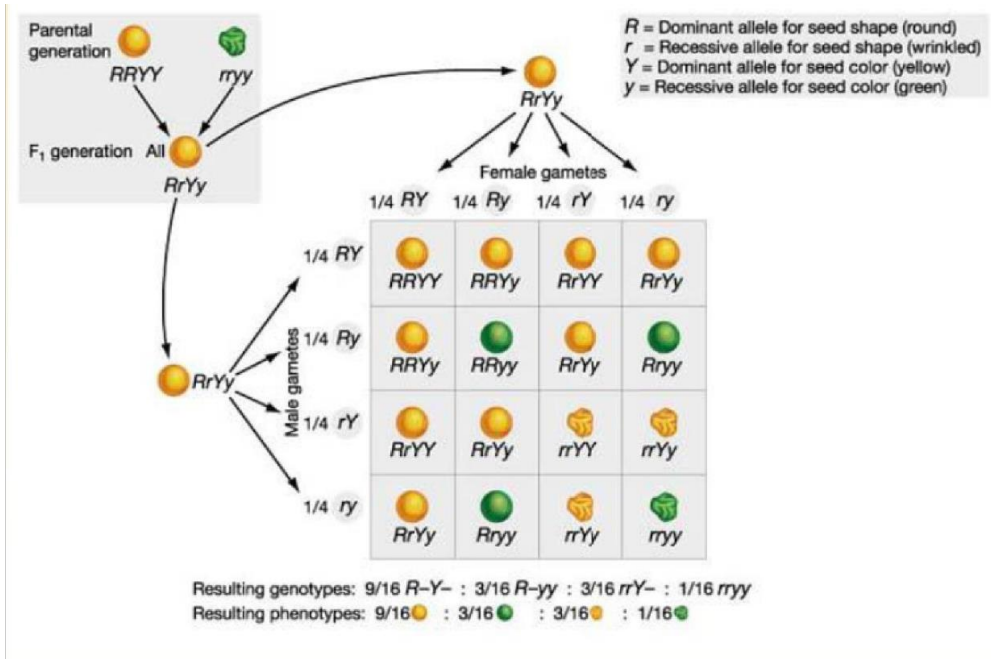
Si on refait une fécondation avec les mâles de lignée pure, on obtient $\frac{1}{2}$ de yeux rouges et $\frac{1}{2}$ de yeux blancs (donc des mâles)

En réalité c'est parce que le gène des yeux blancs est porté par le chromosome X.



<i>La ségrégation du caractère « œil blanc » correspond à la ségrégation du chromosome X</i>			<i>La ségrégation du caractère « œil blanc » correspond à la ségrégation du chromosome X</i>		
Génération	Génotype	Phénotype	Génération	Génotype	Phénotype
F0	$X_R X_R \times X_b Y$	Rouge et blanc	F0	$X_R X_R \times X_b Y$	Rouge et blanc
			F1	$X_R X_b$ ou $X_R Y$	tous Rouges
	X_R	X_R		X_R	X_b
X_b	$X_R X_b$	$X_R X_b$	X_R	$X_R X_R$	$X_R X_b$
Y	$X_R Y$	$X_R Y$	Y	$X_R Y$	$X_b Y$
F1	$X_R X_b$ ou $X_R Y$	tous Rouges	F2	$X_R X_R, X_R X_b, X_R Y, X_b Y$	$\frac{3}{4}$ Rouge (mâles et femelle) $\frac{1}{4}$ Blanc (uniquement des r

d. Assortiment indépendant (expérience de di-hybridation) :



On prend des parents qui sont des lignées pures, on prend la couleur des pois et leur forme.

- Pour la couleur : le jaune Y (dominant), le vert (récessif)
- Pour la forme : ronde et lisse R (dominant), ridée r (récessif).

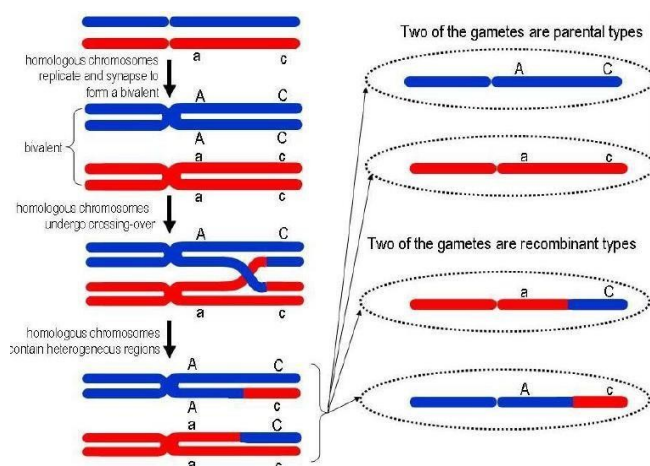
On prend les lignées pures qu'on croise entre elles pour obtenir la génération F₁ hybride qui exprime les phénotypes dominants : **jaune rond lisse** quand on croise les hybrides F₁.

Puis entre eux on fait un carré de Punnett, si ces 2 facteurs se répartissent de façon indépendante on va pouvoir les séparer, ces gamètes vont soit exprimer l'un ou l'autre des caractères dominants on obtient les différents phénotypes dans ce carré (16 possibilités) :

- 9 individus qui expriment les caractères dominants
- 6 individus aux 2 caractéristiques (3 qui ont le caractère dominant de forme, 3 qui ont le caractère dominant de couleur).
- 1 seul individu présente les 2 caractères récessifs

Rapport 9 : 3 : 3 : 1 à la F₂

Ces 2 caractères sont assortis de manière indépendante. Cet assortiment indépendant s'explique par la séparation des chromosomes lors de la méiose, **les 2 allèles sont donc situés sur des chromosomes différents.**



Cette théorie a été remise en question, car un autre phénomène : **le crossing over** a lieu pour des gènes suffisamment éloignés quand ils se situent sur les mêmes chromosomes, ils se répartissent donc aussi de façon indépendante.

e. Les facteurs pouvant compliquer la théorie de Mendel

- **Variation continue (polygénie)** : le phénotype est résultat de plusieurs gènes (ex : taille, poids... + maladies multigéniques vs monogéniques)
- **Effets pléiotropiques** : un allèle peut avoir plusieurs effets sur phénotype (ex de maladies comme la drépanocytose : anomalie de l'hémoglobine [E] globules rouges en forme de faucille, qui bloque le flux de circulation [E] corrélation avec le paludisme.

LA drépanocytose peut empêcher parfois le paludisme de se développer.

- **Dominance incomplète**: phénotype intermédiaire.
 - o Ex : lignées pures rouges et blanches, génération F1 hybride avec couleur rose
 - o Codominance : groupessanguins
- **Effet de l'environnement** (sensibilité à la chaleur ou à la lumière par exemple). Chats siamois : mélanine est mieux exprimée dans les zones les + froides, donc les extrémités de son corps
- **Epistasie**: interférence d'un gène avec l'expression d'un autre gène (pour enzymes intervenant successivement par exemple).
 - o Ex du maïs : 2 enzymes différents doivent être actives (allèles dominants) pour former le pigment violet : molécule de départ [E] Ez A [E] mol intermédiaire [E] Ez B [E] pigment (anthocyane)
 - o Ex diapo avec couleur souris

II. Altération de l'information génétique

Il y a 15 % de grossesses humaines connues qui conduisent à une perte prématurée de l'embryon ou du fœtus. Dans 50% des cas, celui-ci présente une anomalie chromosomique majeure

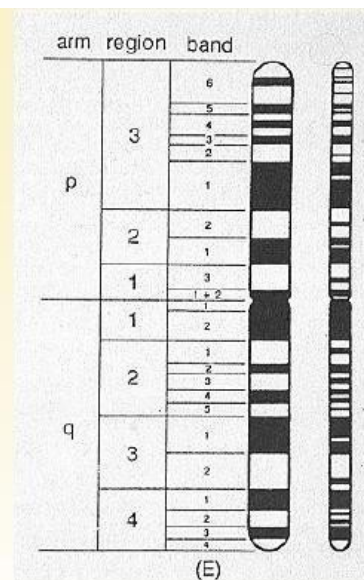
Rappel sur nomenclature

Le caryotype s'écrit :
Nb de chromosomes, XX (ou XY)

Anomalie de nombre : + ou – chromosome impliqué

Anomalie de structure :
t pour une translocation
del pour une délétion
dup pour une duplication
ins pour insertion
r pour chromosome en anneau
inv pour inversion

avec q (long) ou p (court) pour désigner le bras impliqué dans l'anomalie
et un chiffre pour identifier la bande sur le bras



Exemples :

- Caryotype normal : 46, XX ou 46, XY chez l'homme
- Caryotype modifié :
 - 47, XY, +21
 - 46, XX, del(14)q23
 - 46, XY, t(14,21)(p,q)

A. Les aberrations chromosomiques de nombre

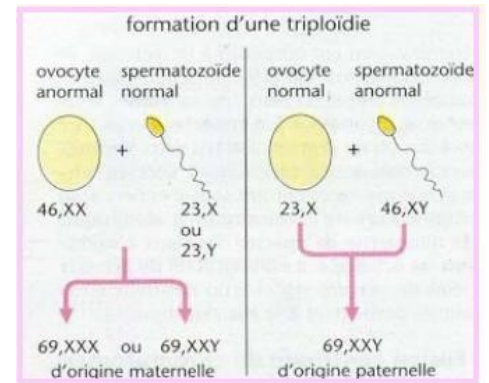
a. Triploïdie ou tétraploïdie

Chaque chromosome est présent en 3 ou 4 exemplaires au lieu d'en avoir 2:

- La mixoploïdie est lorsqu'on peut avoir un ovocyte qui est fécondé simultanément par 2 spermatozoïdes, ou alors problème lors de la méiose et qui génère des gamètes diploïdes.

Elles ne sont généralement pas viables, mais quand elles le sont, l'enfant ne survit pas longtemps.

Ce processus n'est pas commun chez l'homme mais arrive très souvent chez les plantes.



b. Aneuploïdie

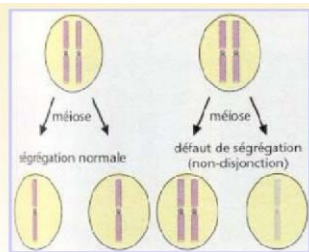
C'est lorsqu'une cellule ou un organisme possède un **nombre de chromosome qui n'est pas un multiple exact du nombre de chromosomes haploïde**.

- Trisomie : un seul des chromosomes est présent en 3 exemplaires.
- Monosomie : un chromosome d'une paire est absent.

Ces aneuploïdies peuvent résulter :

- une non-disjonction des chromosomes au cours de la méiose I ou II
- anomalie lors de l'ovogenèse ou spermatogenèse

- Méiose normale: un lot chromosomique haploïde par gamète.
- Aneuploïdie: Méiose anormale: un gamète reçoit un chromosome additionnel, l'autre est privé d'un chromosome.



Après la fécondation, le zygote formé avec le premier gamète contient 3 copies d'un chromosome (trisomie) celui formé avec le second gamète contient un seul chromosome d'une paire (monosomie)

Chez l'homme

• **Trisomies autosomiques retrouvées à la naissance :**

- trisomie 13 (1/5000) (47,XY,+13)
- trisomie 18 (1/3000) (47,XY,+18)
- trisomie 21 (1/650) (47,XY,+21)

• **Trisomies touchant les chromosomes sexuels (1/800)**

- 47,XXX
- 47,XXY
- syndrome de Klinefelter (47,XXY)

• **Monosomies non viables chez l'homme sauf :**

- syndrome de Turner (45,X)

B. Aberrations chromosomiques de structure

- Déséquilibrées (réarrangement à gain ou perte de gènes)
- Équilibrées (ni gain ni perte sur les chromosomes)

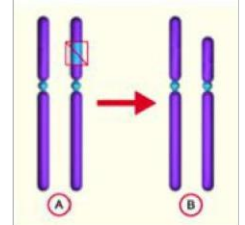
1. Aberrations chromosomiques de structure portant sur 1 chromosome

a. Délétion /insertion

Une partie du chromosome est éliminée après une cassure double brin. Aberration déséquilibrée car perte de quantité chromosomique.

Exemple : 46, XX, del (2)

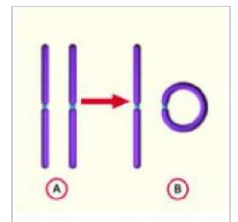
Plus la délétion est importante plus les effets sont néfastes, mais on peut avoir une petite délétion qui va entraîner de grosses perturbations selon la position.



b. Les chromosomes en anneaux, ring

C'est également un cas de délétion car on a une perte des télomères et cela induit une formation en anneau. Les 2 extrémités perdues vont générer un anneau par recollement mutuel de ces 2 extrémités. Les télomères étant très importants pour la stabilité du chromosome, quand on a un chromosome en anneau il est très souvent perdu et on aboutit à une monosomie.

Exemple : 46, XX, r (7) (p22q36)



c. Duplication en tandem ou en miroir

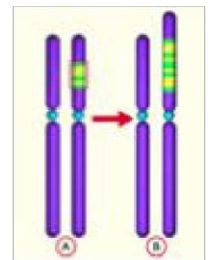
On a un gain de matériel, ce sont exactement les mêmes zones qui sont présentes. La duplication peut être directe ou en miroir (inversée)

Exemple :

46 XY, dup (14) (q22 q25)

46, XY dup (8) P23 P21, donc en miroir

(duplication de la région 22 à la région 25 du bras long)

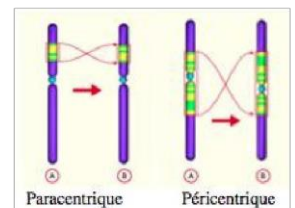


d. L'inversion

Aberration équilibrée, car on a ni perte ni gain de matériel.

On dit qu'elles peuvent être :

- **paracentrique** si elles ne concernent pas le centromère
- **péricentrique** si le centromère est concerné.



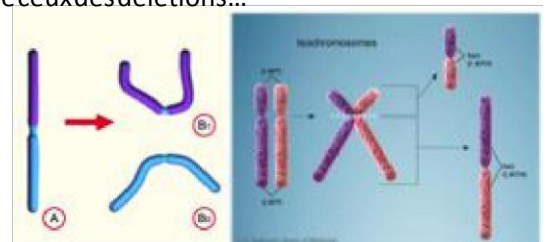
Exemple : 46 XX, inv (5), (p12q23)

Elle ne produit pas forcément de maladie chez le porteur, mais lors de la méiose, on doit avoir un alignement correct des chromosomes pour éviter la formation de boucles. Mais cependant ça peut générer des problèmes lors de la formation des gamètes. En général ces problèmes sont moins graves que ceux des délétions...

e. Isochromosome

C'est un chromosome qui se **divise de façon transversale** au lieu de se diviser de façon longitudinale (donc dans le plan vertical). Le chromosome possède un seul type de bras :

- soit les bras courts ;
- soit les bras longs.



On perd beaucoup d'information.

Ça ne peut concerner que le chromosome X et le chromosome

18. sinon sur les autres chromosomes cette aberration est létale. **Exemple : 46, X, i (X.p)**

2. Aberrations chromosomiques de structure portant sur 2 chromosomes

a. Crossing over

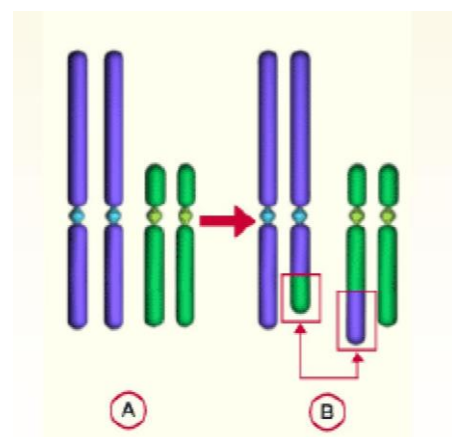
= processus d'**échange** entre les chromatides de deux chromosomes homologues et qui produit la recombinaison génétique.

b. Translocation

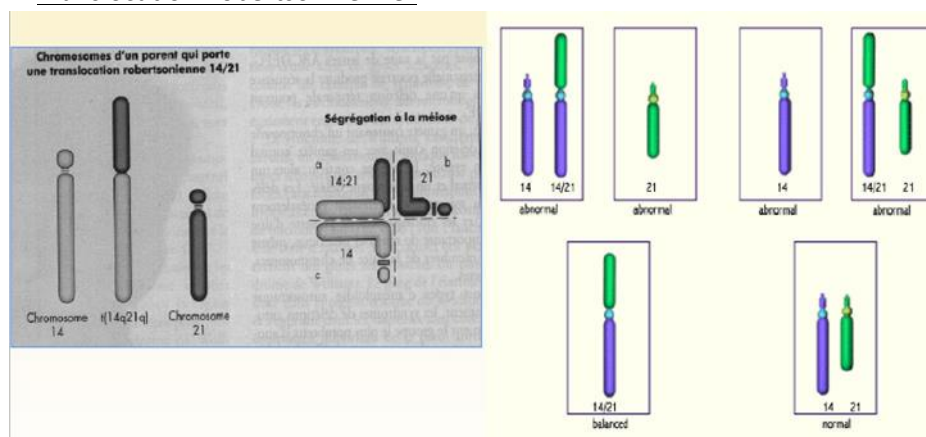
= **crossing-over** entre chromosomes non homologues, ce sont des aberrations non équilibrées, on obtient donc un phénotype normal échange au niveau de 2 bras différents.

➤ Translocation réciproque:

- Echange de segments entre 2 chromosomes généralement ces échanges ne concernent pas le centromère.
- Normalement on obtient un phénotype normal (translocation équilibrée) car ni perte ni addition de matériel chromosomique.
- Mais changement d'environnement génomique des gènes ☹ peut être à l'origine de problèmes d'expression de gènes et l'expression altérée.
- Et sur la descendance : Les gamètes formés peuvent être équilibrés ou non
- **Exemple : 46, XY, t(7;9) (q31 ; q22)**



➤ Translocation Robertsonienne:



- Aberration chromosomique dans laquelle les bras longs de **2 chromosomes acrocentriques** (ayant quasiment pas de bras court) **vont fusionner au niveau d'un centromère commun**.
- C'est un réarrangement équilibré avec un phénotype normal.
- On a perdu un chromosome donc note **45, XX, t(14;21) (q ter → cen → q ter), XX, rob(14;21)**
- Cet individu est **phénotypiquement normal** mais on peut avoir un problème lors de la production des gamètes ☹ descendance avec problèmes de monosomie ou trisomie

Les 3 chromosomes d'un parent qui porte ce type de translocation :

A la méiose on peut avoir différents types de ségrégation. On obtient tous ces types de gamètes, avec certains anormaux, et certains normaux suivant les différentes séparations. Selon le gamète utilisé pour former le zygote on a des individus avec un nombre de chromosomes normal ou à l'inverse des trisomies ou

Tableau récapitulatif les zygotes normaux sont en haut du tableau

