

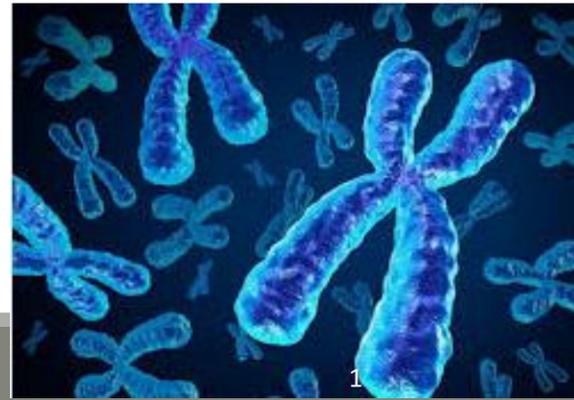
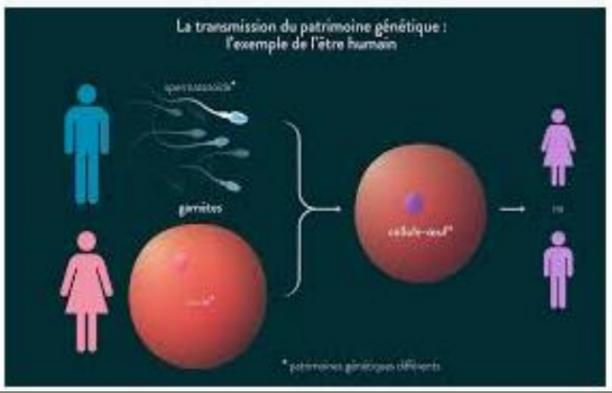
Cours de Génétique

LICENCE 2^{ÈME} ANNÉE (SECTION L2 SCIENCES ALIMENTAIRES)

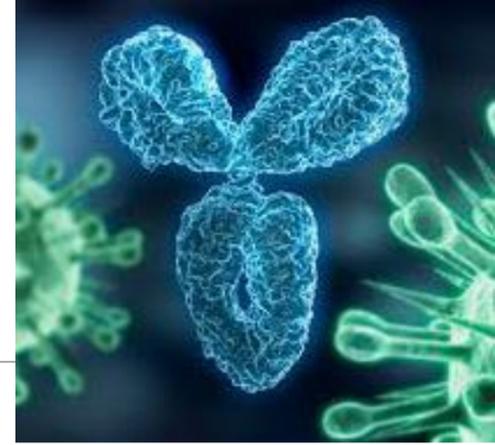
ENSEIGNANTE :

Mme ADJEROUD-ABDELLATIF NAWEL
 MCB, LABORATOIRE 3BS

Mail: nawel.adjeroud@univ-bejaia.dz



Contenu de la Matière



Introduction à la génétique :

- Généralités,
- Historique, Définition, Terminologie
- Notions de base (Matériel génétique, transmission de gènes)

I. Génétique Mendélienne (gènes indépendants)

1. Monohybridisme
2. Dihybridisme
3. Exceptions de Mendel (absence de dominance/codominance/létalité)

II. Gènes liés à l'X (chromosome sexuel X)

III. Analyse des arbres généalogiques (Génétique humaine)

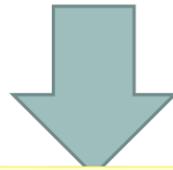
Introduction

Pourquoi étudier les arbres généalogiques ?



**Transmission de Maladies
chez l'homme**

Génétique Humaine



Peut-on appliquer la Génétique Mendélienne à l'homme ?

Il est intéressant de faire quelques distinctions:

- 1. Une maladie congénitale** est présente à la naissance. Les maladies qui se développent pendant l'enfance et la vie adulte ne sont pas congénitales.
- 2. Une maladie acquise** résulte de l'action d'une cause extérieure comme une infection (bactérie, virus, parasite), un empoisonnement ou un accident.
- 3. Une maladie génétique** résulte du dysfonctionnement d'un ou plusieurs gènes. Quand une maladie résulte du dysfonctionnement d'un seul gène, elle est dite **monofactorielle** ou **monogénique** (ces deux termes sont équivalents).



Toutefois !

Une maladie génétique peut être congénitale ou pas.

Le terme de maladie héréditaire est aujourd'hui réservé aux **maladies génétiques** et on préfère utiliser le terme de **maladie transmissible** quand la cause n'est pas génétique, par exemple les maladies sexuellement transmissibles (SIDA; cause virale).

Une maladie génétique n'est pas forcément héréditaire : par exemple, la plupart des cancers qui résultent de mutations affectant des gènes dans les cellules tumorales qui sont des cellules somatiques qui ne participent pas donc à la reproduction sexuée.



Les types d'Hérédité:

1. Hérédité mendélienne

Le mode de transmission d'une maladie génétique monofactorielle, ou monogénique, suit les lois de Mendel, ce qui explique l'usage du terme "maladie mendélienne".

➤ Les modes de transmission d'une maladie mendélienne se distinguent par des probabilités de risque très caractéristiques.

On définit pour les maladies mendéliennes quatre modes de transmission :

❖ **Autosomique ou lié à l'X**, selon que le gène impliqué est localisé sur un autosome ou sur le chromosome X

❖ Selon que la **maladie est dominante ou récessive**.

➤ On dit qu'une maladie mendélienne présente :

❖ Une **pénétrance incomplète** quand on peut avoir le **génotype à risque** sans être atteint de la maladie (**porteur sain**).

❖ Une **expressivité variable** quand, pour un même génotype à risque, la maladie peut prendre différentes formes (calvitie: récessif chez la femme, dominante chez l'homme, effet hormonal).

❖ Une **empreinte parentale** quand la maladie dépend du fait que la mutation responsable a été transmise par le père ou par la mère.

2. Hérité mitochondriale

Les cellules possèdent, outre le génome nucléaire, **un deuxième système génétique constitué par les génomes mitochondriaux.**

Chaque cellule renferme, dans son cytoplasme, plusieurs dizaines ou centaines de mitochondries qui se divisent indépendamment du noyau et sont réparties au hasard lors des divisions cellulaires. Lors de la fécondation, le spermatozoïde apporte un noyau d'origine paternelle qui va fusionner avec le noyau de l'ovule, d'origine maternelle, mais **le cytoplasme de l'œuf (zygote) ainsi réalisé est exclusivement d'origine maternelle.**

Par conséquent les maladies mitochondriales sont des **maladies à transmission maternelle exclusive** (mode de transmission non mendélien).

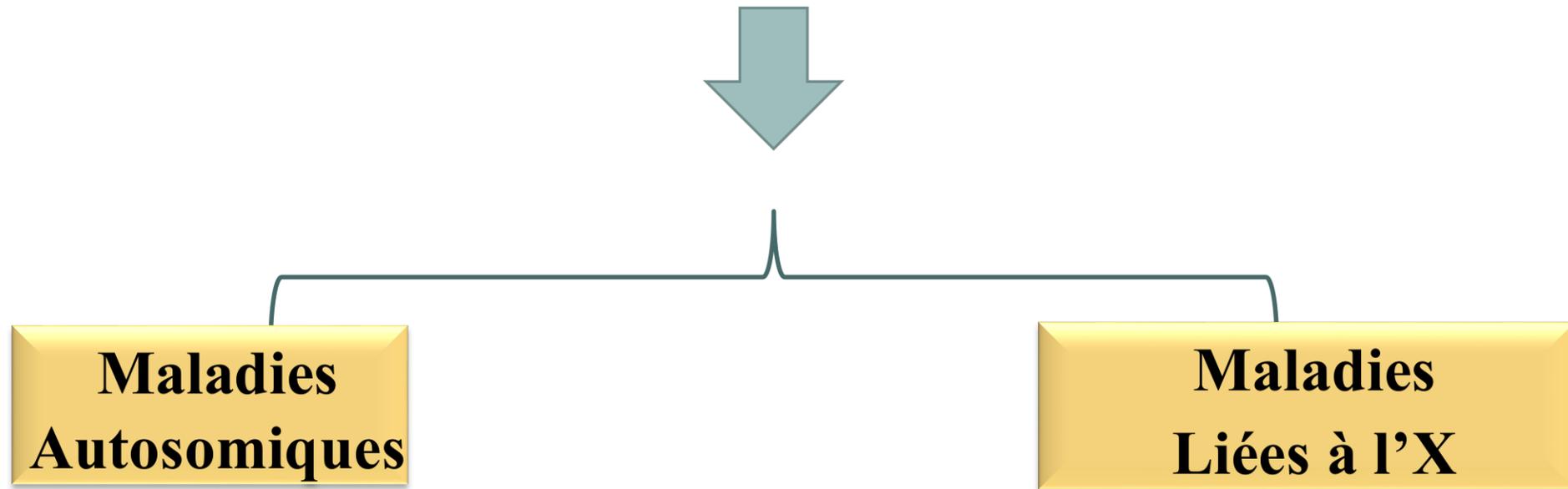
3. Hérité multifactorielle

Une maladie multifactorielle n'est pas mendélienne parce qu'elle **dépend à la fois de plusieurs gènes simultanément et de facteurs de l'environnement.**

Sa transmission ne présente donc **pas les probabilités de risque observables chez les maladies mendéliennes. Il n'y a pas, à proprement parler de dysfonctionnement (mutations) des gènes** impliqués dans une maladie multifactorielle.

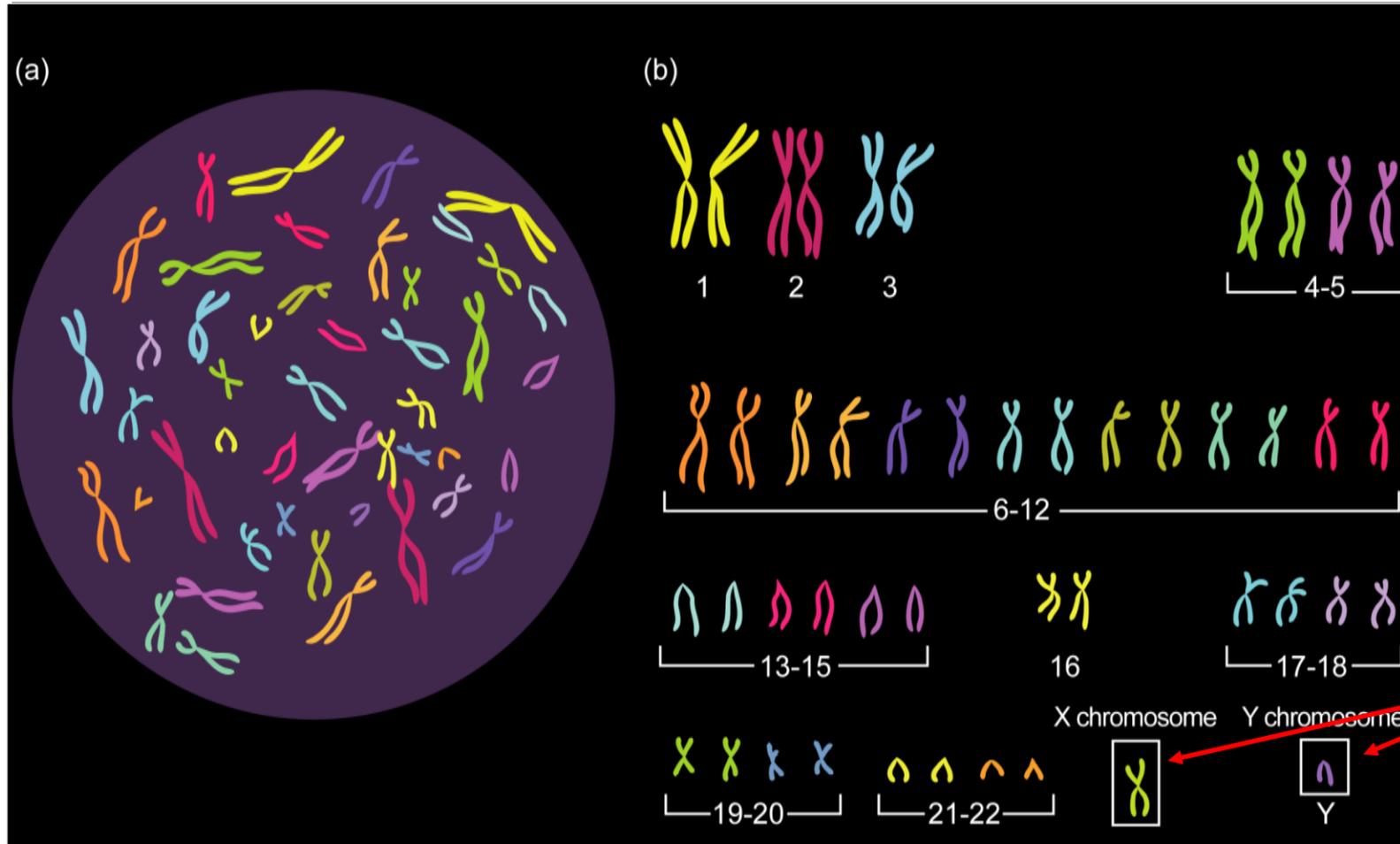
Dans une maladie multifactorielle, c'est **la combinaison particulière d'allèles « normaux » de certains gènes qui est pathologique** (comme peut être pathologique l'association de plusieurs médicaments, sans danger pris isolément).

Quels sont les types de maladies humaines Mendéliennes ?



Caryotype Humain

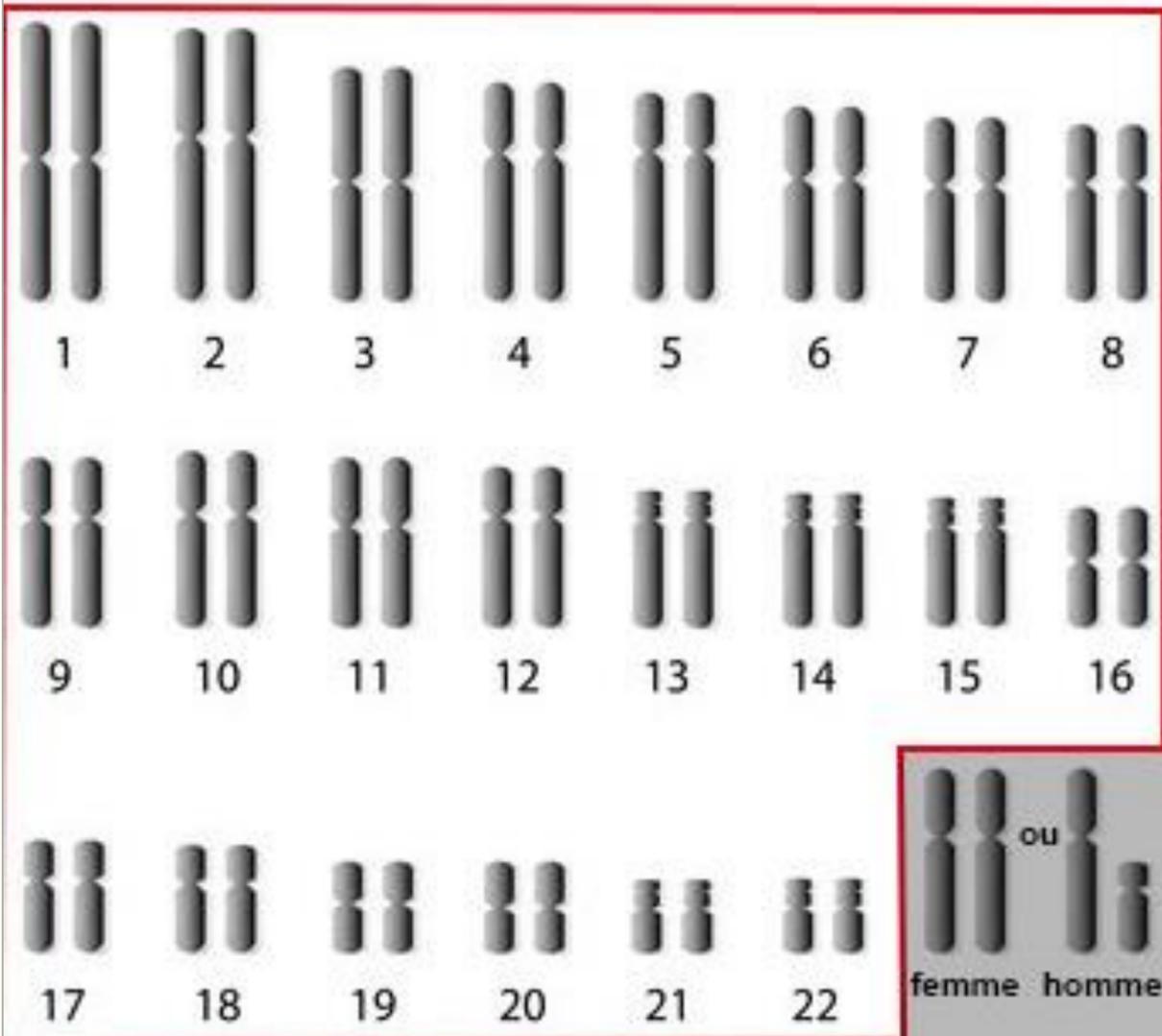
Le noyau des cellules somatiques humaines comporte **46 chromosomes**
(23 chromosomes d'origine paternelle et 23 d'origine maternelle).



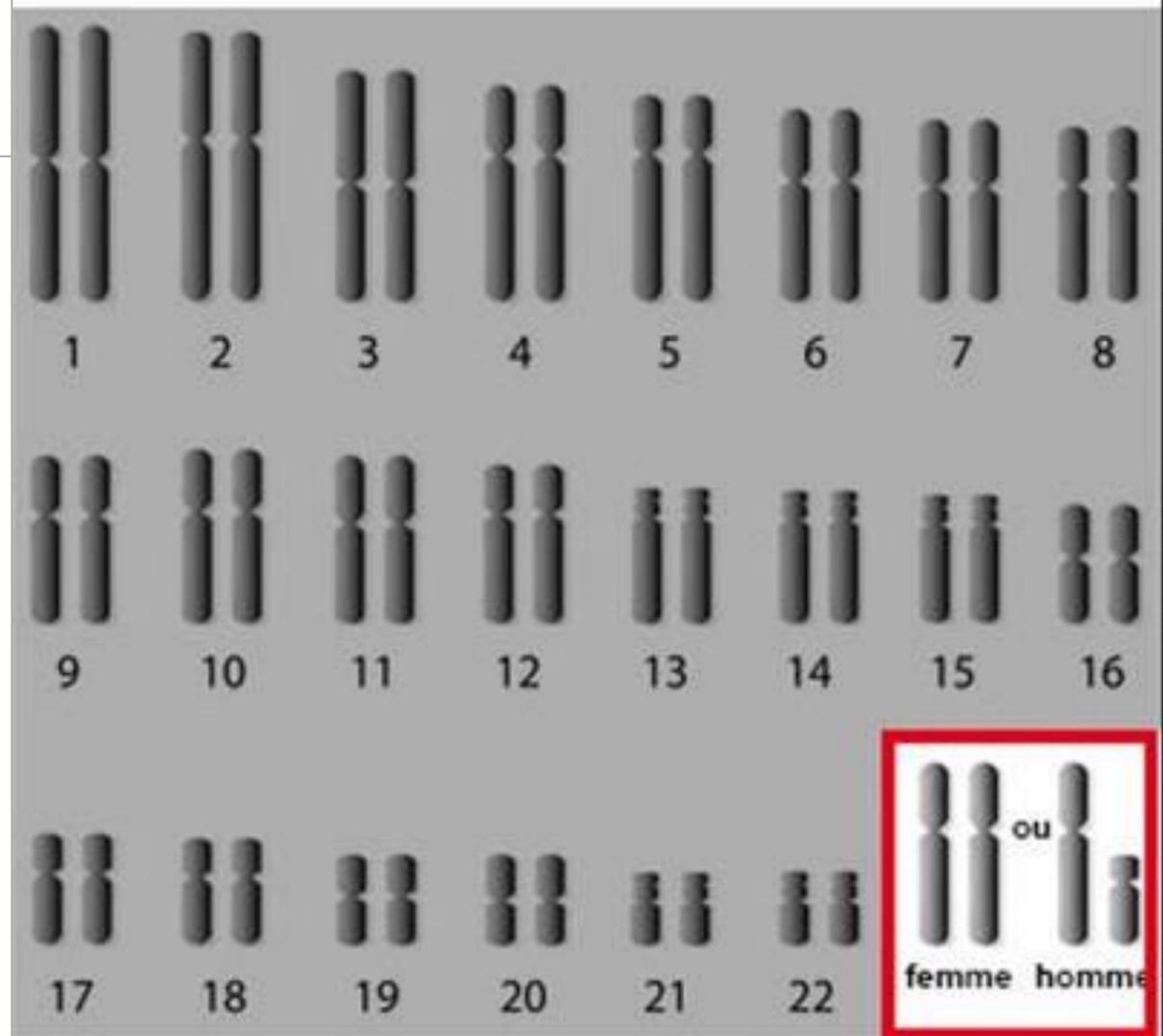
22 paires de
**Chromosomes
Autosomiques**
identiques chez
les deux sexes

1 paire de
**Chromosomes
Gonosomiques ou
chromosomes
sexuels**

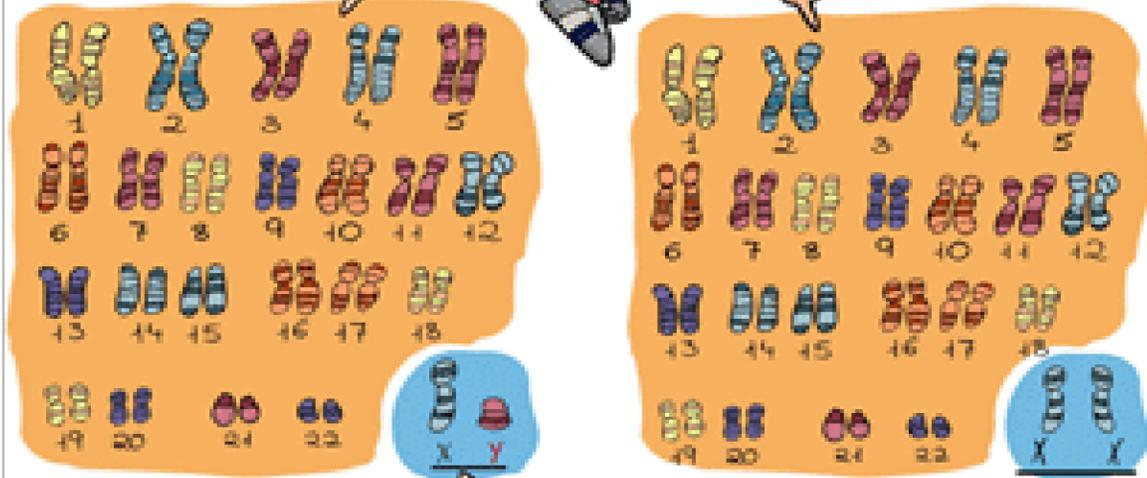
Autosomes



Chromosomes sexuels



Autosomes



Gonosomes or sex-chromosomes



Garçon



Fille



Les arbres généalogiques (ou Pedigree humains)

Pourquoi les généticiens font appel à :
l'Analyse des Arbres Généalogiques (Pedigrees).

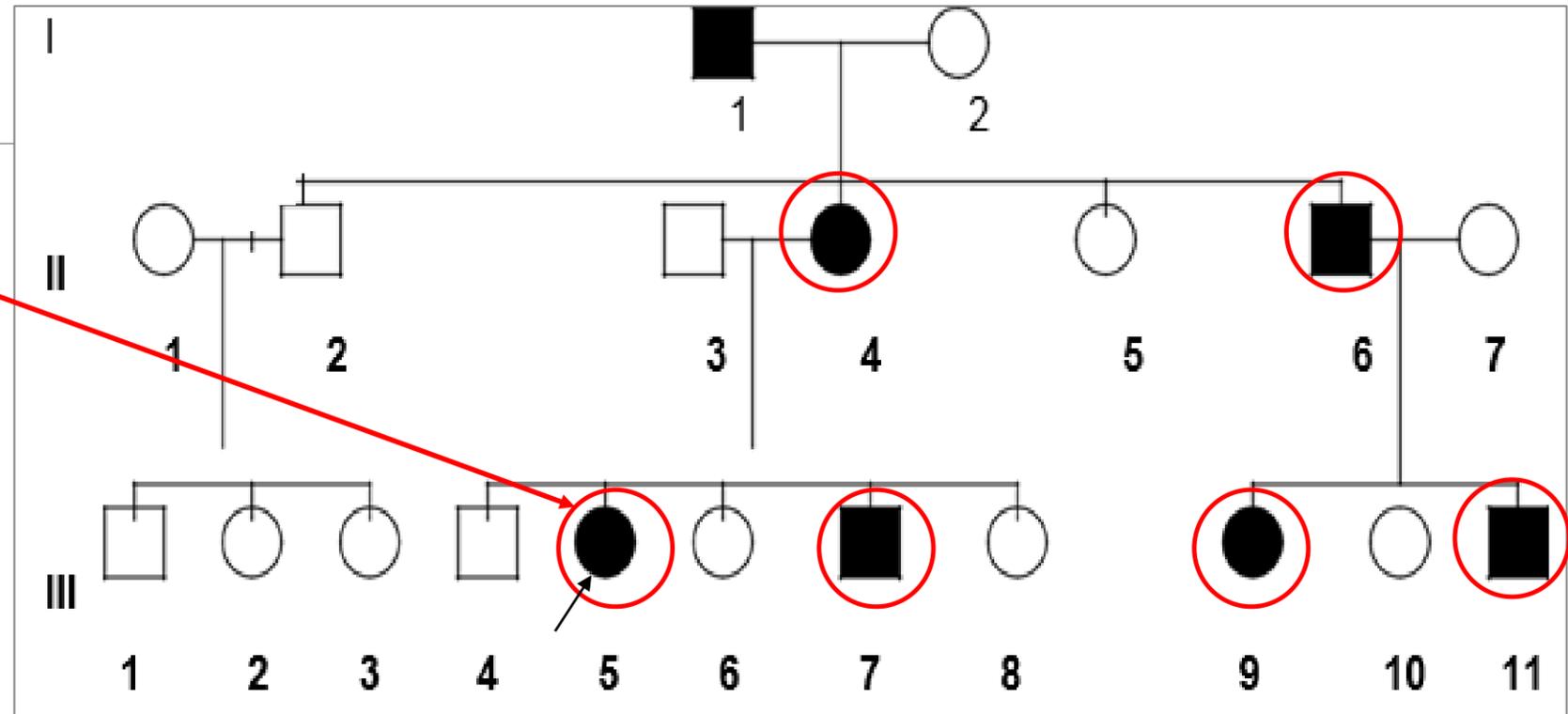


- On ne peut faire de **croisements contrôlés** dans l'**espèce humaine**.
- L'espèce humaine représente l'un des **systèmes les plus difficiles** du fait que les croisements ne peuvent pas être menés à la manière des petits pois, de la drosophile ou de la souris.

Le membre de la famille qui attire l'attention du généticien est appelé un **propositus**: présente un phénotype particulier ou même anormal tel que le

- nanisme,
- l'albinisme
- ou l'hémophilie.

Ensuite, le chercheur va suivre l'historique du caractère à travers la famille du propositus et dessiner l'arbre généalogique (pedigree)

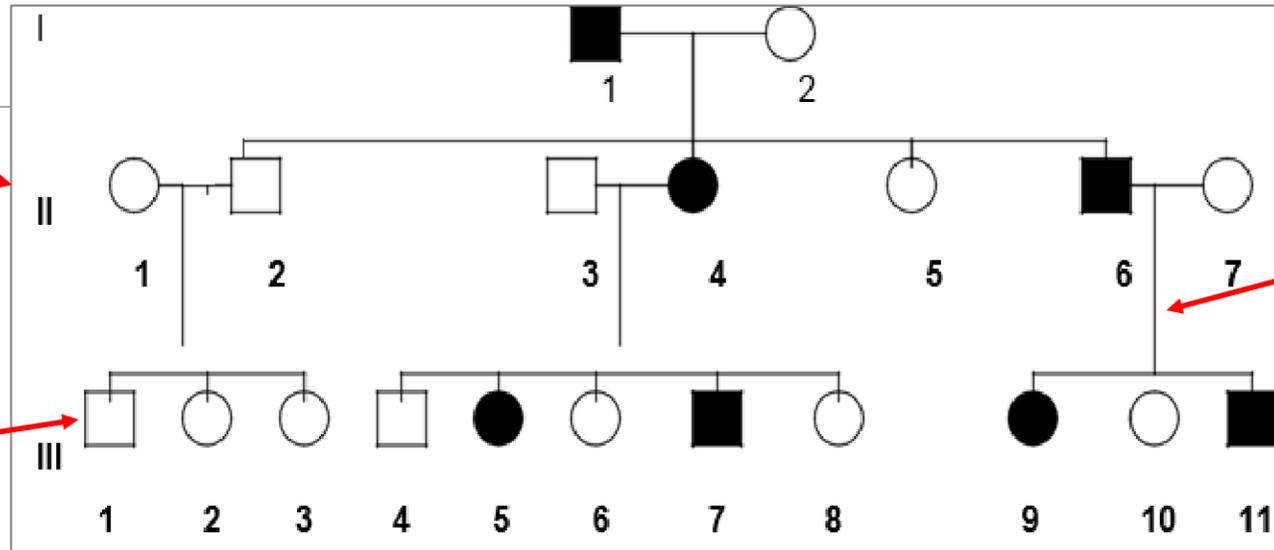


Pedigree d'une maladie transmise par un allèle dominant

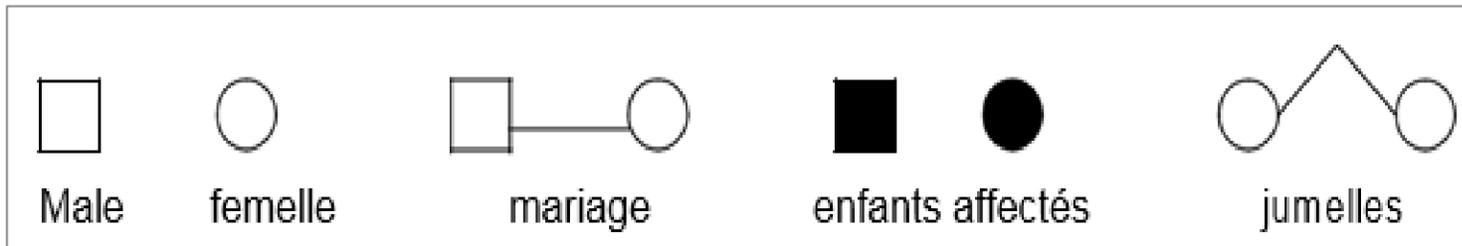
Symbolique

Génération et ordre d'apparition des enfants
Sans oublier les conjoints !

Carrés et cercles vides sont des sujets sains

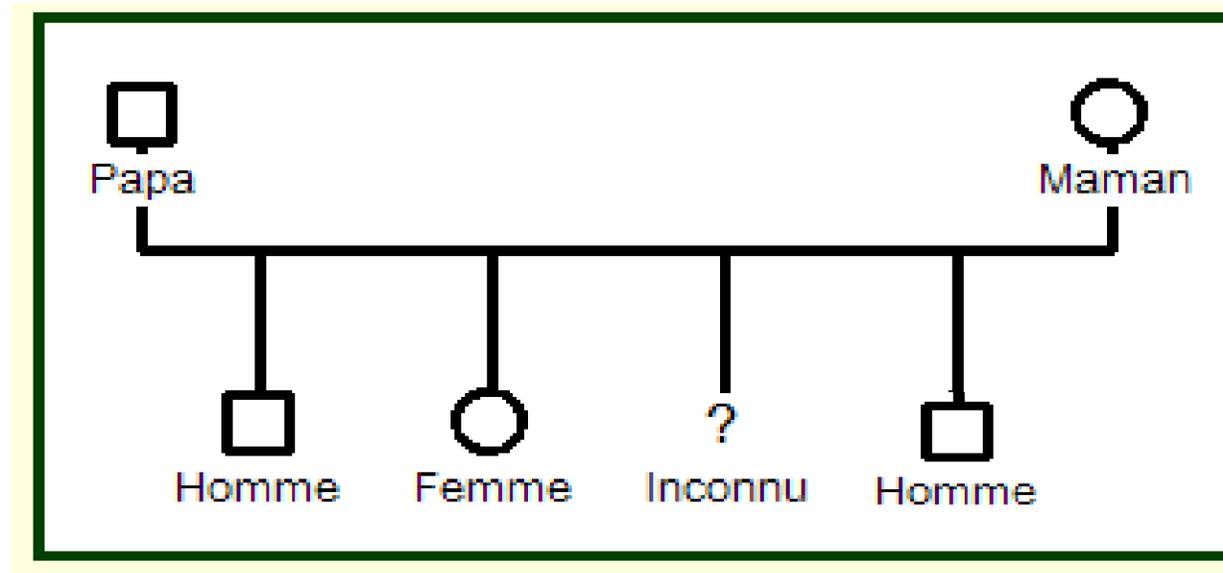


Trait perpendiculaire désigne la descendance

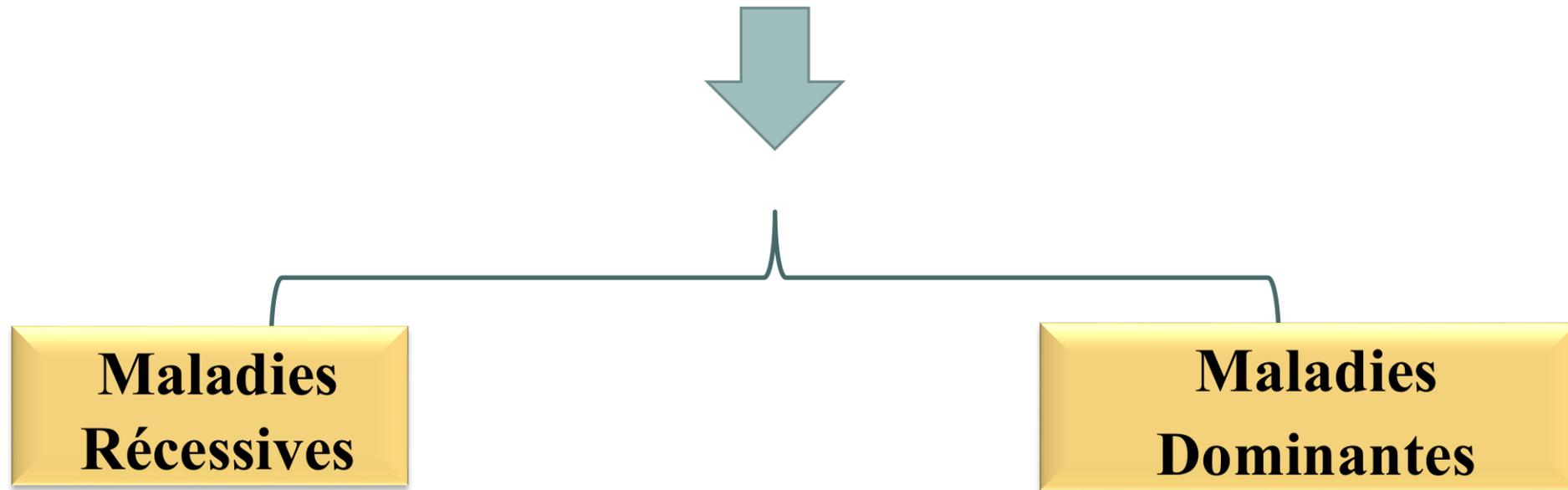


- Vous ne connaissez pas **le sexe de l'individu**. En faisant des recherches dans votre généalogie, vous pouvez avoir des données incomplètes sur une famille (par exemple, vous savez uniquement le nombre d'enfants).

Le sexe inconnu est alors affiché par **un point d'interrogation** si aucune date de naissance est entrée, ou par l'âge sans symbole si la date de naissance est connue.



I. Maladies Autosomiques



I. Transmission de Maladies en mode Autosomique Récessif

Une maladie est transmise selon **le mode autosomique récessif si le gène en cause est porté par un autosome et si la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste.**

a = allèle **récessif** = allèle **anormal**
A = allèle dominant = allèle normal

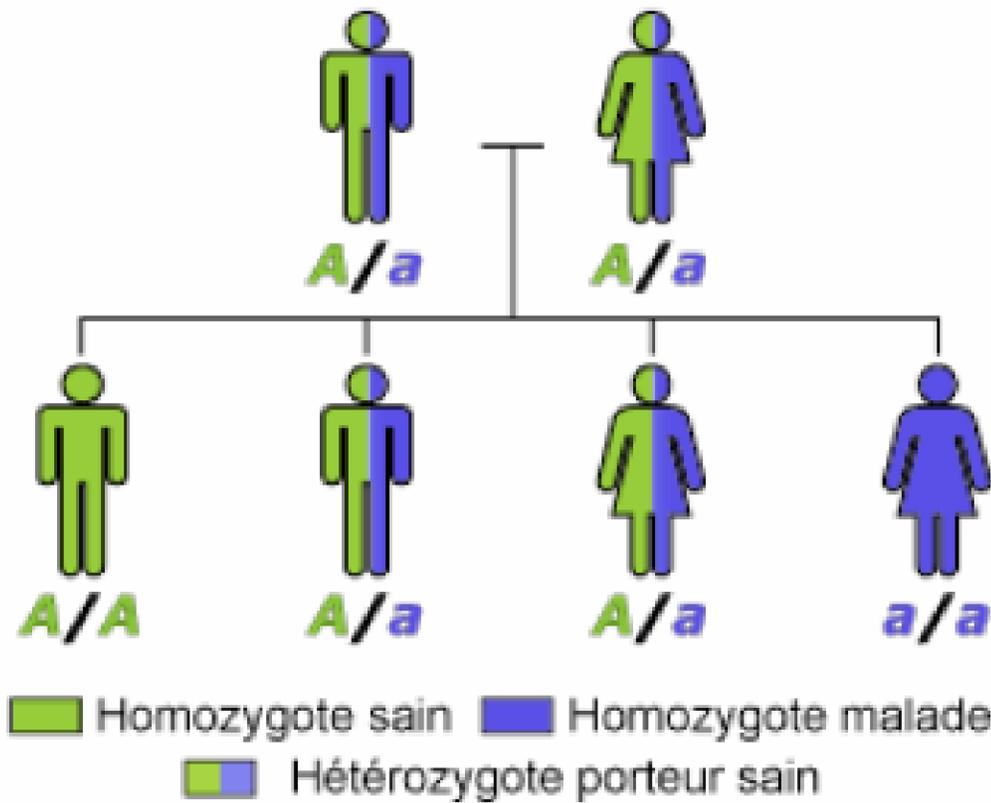
Le phénotype inhabituel d'une maladie récessive est déterminée par **l'Homozygotie de l'allèle récessif**:

aa

Le phénotype non touché est déterminé **par l'allèle dominant** :

AA homozygote

, ou **Aa hétérozygote et donc cet individu est un porteur sain**

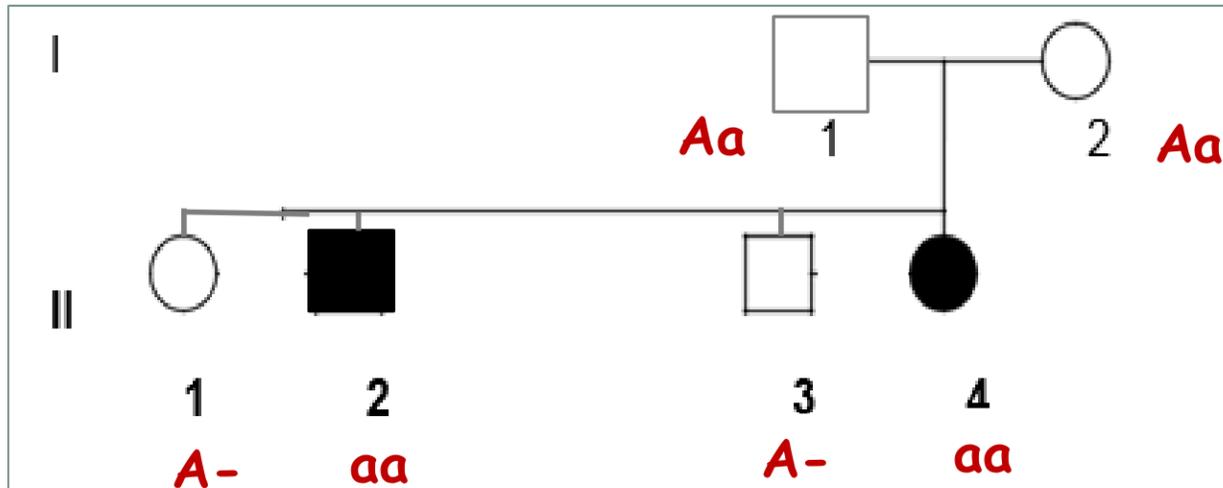
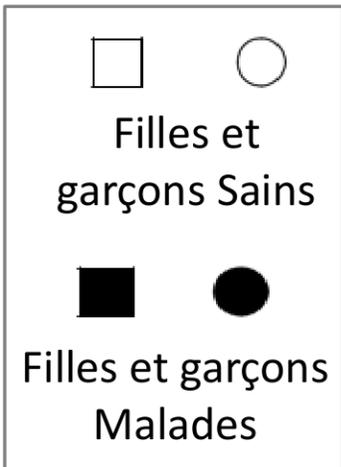


la présence de deux allèles mutés du gène est nécessaire pour que la maladie se manifeste.

A chaque grossesse, le risque que l'enfant soit malade est de 25%

Qu'allons nous observer dans un arbre
généalogique qui pourra nous révéler ce genre
de transmission ?

Pedigree d'une maladie transmise par un allèle Récessif

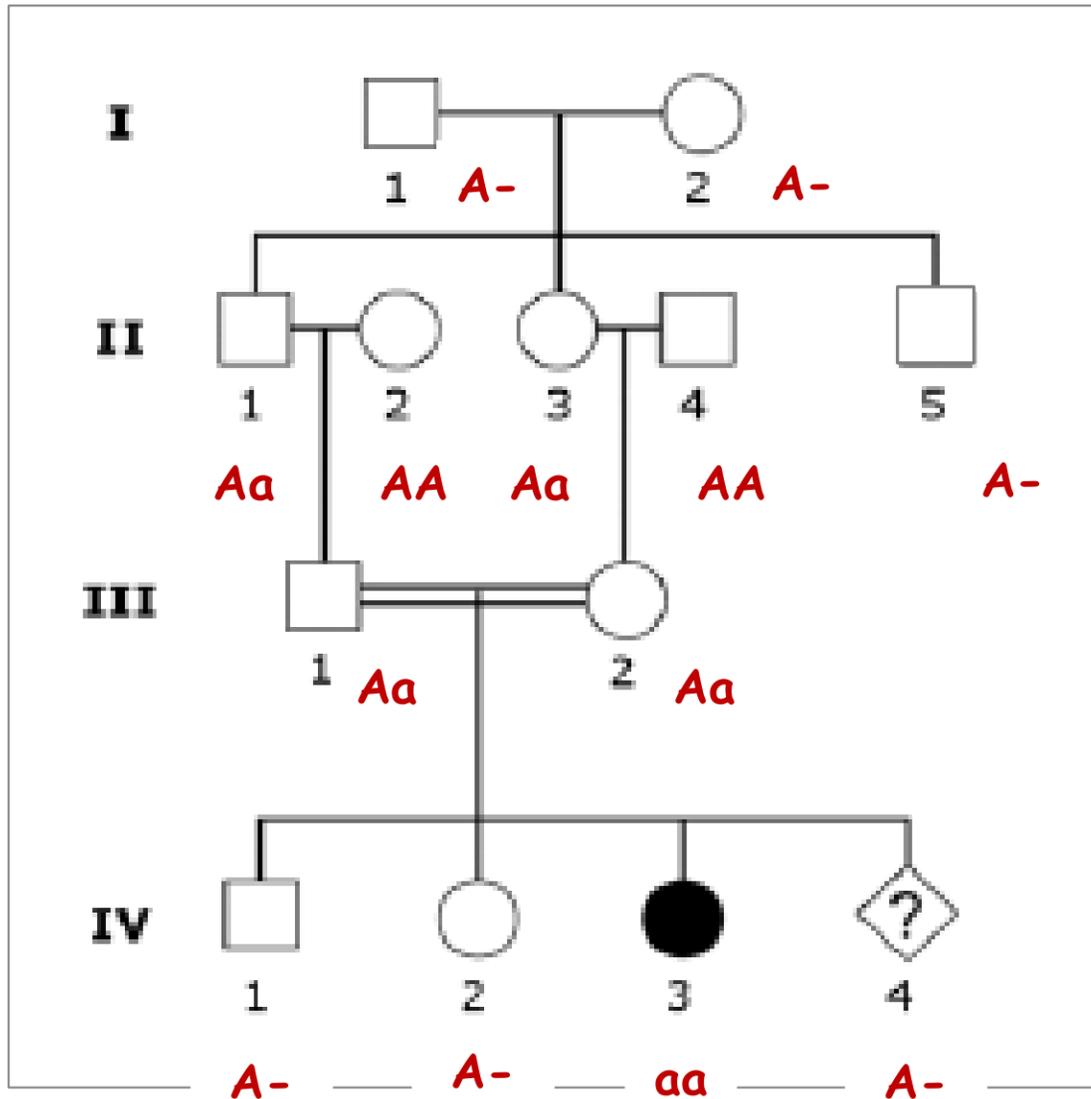


Génotypes ?

I-1 : *Aa*
I-2 : *Aa*
II-1 : *Aa* ou *AA*
II-2 : *aa*
II-3 : *Aa* ou *Aa*
II-4 : *aa*

I. Maladie apparait de parents non atteints (porteurs), donc hétérozygotes

II. La descendance touchée comporte un nombre égal de filles et de garçons, donc on n'est pas dans le cas de maladies liées à l'X



III. Quand les deux parents sont non atteints on a très souvent un **saut de génération**

(Il n'y a pas de personnes malades à toutes les générations car la plupart du temps, les sujets atteints naissent de parents hétérozygotes, porteurs sains (A/a)).

IV. La **Consanguinité** augmente les chances de maladies récessives

(ça concerne les mariages entre cousins germains; les personnes III-1 et III-2)

Remarques !

- Même si les lois de **Mendel s'appliquent** (dominance et récessivité) les rapports ou proportions Mendéliennes **sont rarement observés** dans des familles considérées séparément car la **taille des échantillons est trop faible**.
- Dans l'exemple précédant qui est un rapport **monohybride (et de parents hétérozygotes)** normalement on aurait du obtenir un rapport **3:1**, or on a obtenu un rapport 1:1 (1 cas sain AA, et un cas malade aa: diapo 22) :

Si le couple avait eu **20 enfants le rapport aurait été avoisinant de 15 enfants sains et 5 enfants atteints** (donc 3:1).

Mais avec un nombre total de 4 enfants tous les rapports possibles peuvent exister et c'est ce qui est couramment observés.



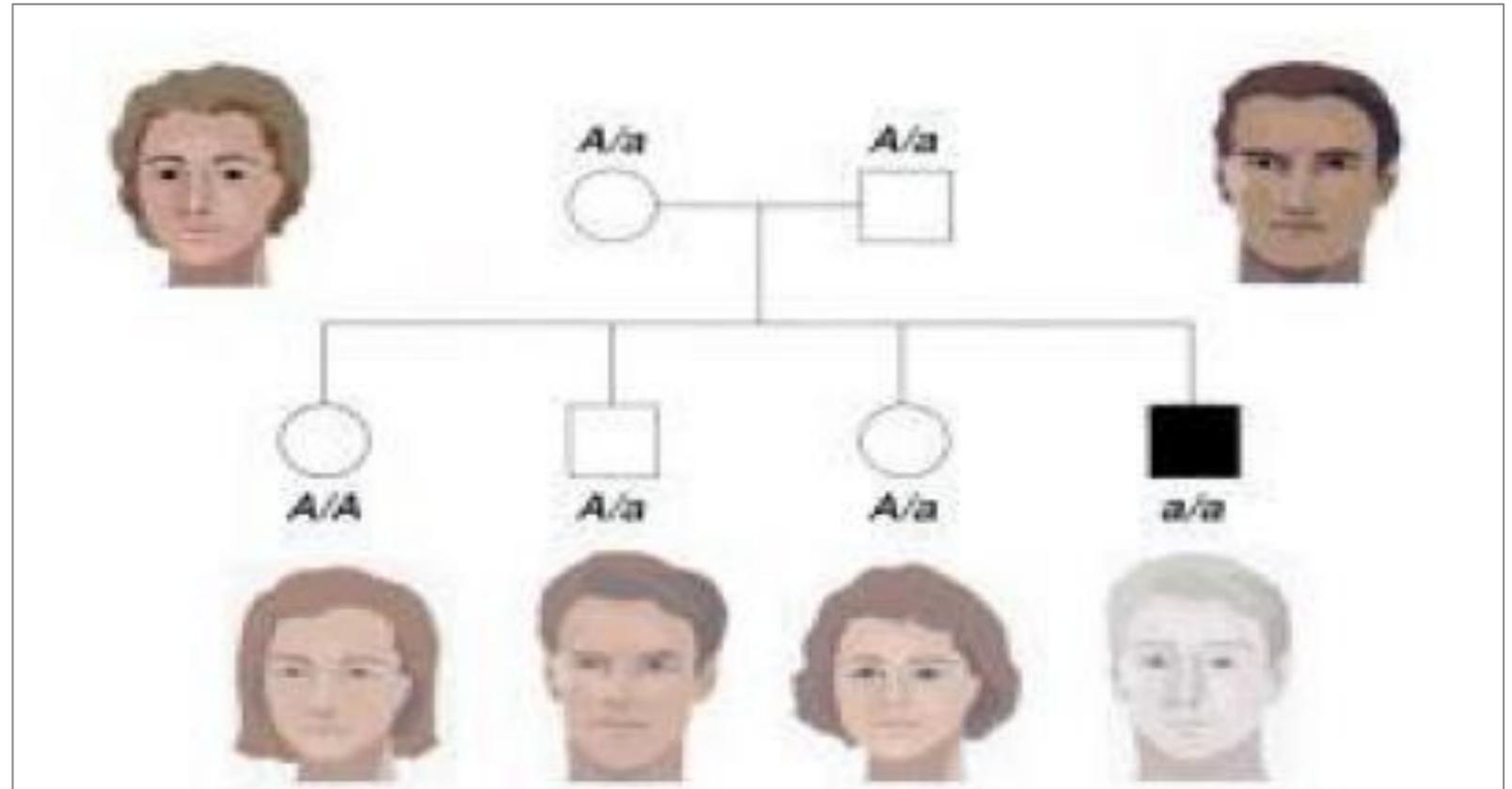
Exemples de Maladies transmises en mode Autosomique Récessif

L'albinisme



C'est une anomalie génétique et héréditaire qui affecte la pigmentation et se caractérise **par un déficit de production de mélanine.**

La maladie **n'est pas dangereuse** mais **demande des précautions**, elle fait partie du groupe des affections génétiques de la peau aggravées par la lumière solaire.



Les personnes blondes ont moins de mélanine produites que les brunes et les albinos ont un déficit total.

Tay-Sachs

Chez l'espèce humaine c'est un des exemples d'allèles récessifs létaux :

Le plus connu est l'allèle mutant récessif autosomique qui, à l'état homozygote, cause la maladie de **Tay-Sachs**, aussi appelée **idiotie amaurotique familiale** (en d'autres termes : **déficit intellectuel sévère et cécité héréditaires**).

A la naissance, les individus homozygotes ont une apparence normale, **mais avant l'âge d'un an ils commencent à développer les symptômes de détérioration du système nerveux central, tels que le retard mental, la cécité et la perte des fonctions neuromusculaires.** Les individus atteints de cette maladie **meurent, généralement, avant d'atteindre l'âge de quatre ans.**

Au niveau moléculaire, cette maladie est **caractérisée par une déficience d'une enzyme, l'héxosaminidase A (hex A),** une enzyme requise dans le métabolisme des sphingolipides nécessaires au bon fonctionnement des cellules nerveuses.



Mucoviscidose



La **Mucoviscidose** se caractérise par l'obstruction par du mucus de canaux présents dans l'organisme tels que : canal pancréatique, canaux déférents, bronches et bronchioles. Les conséquences sont de plusieurs types :

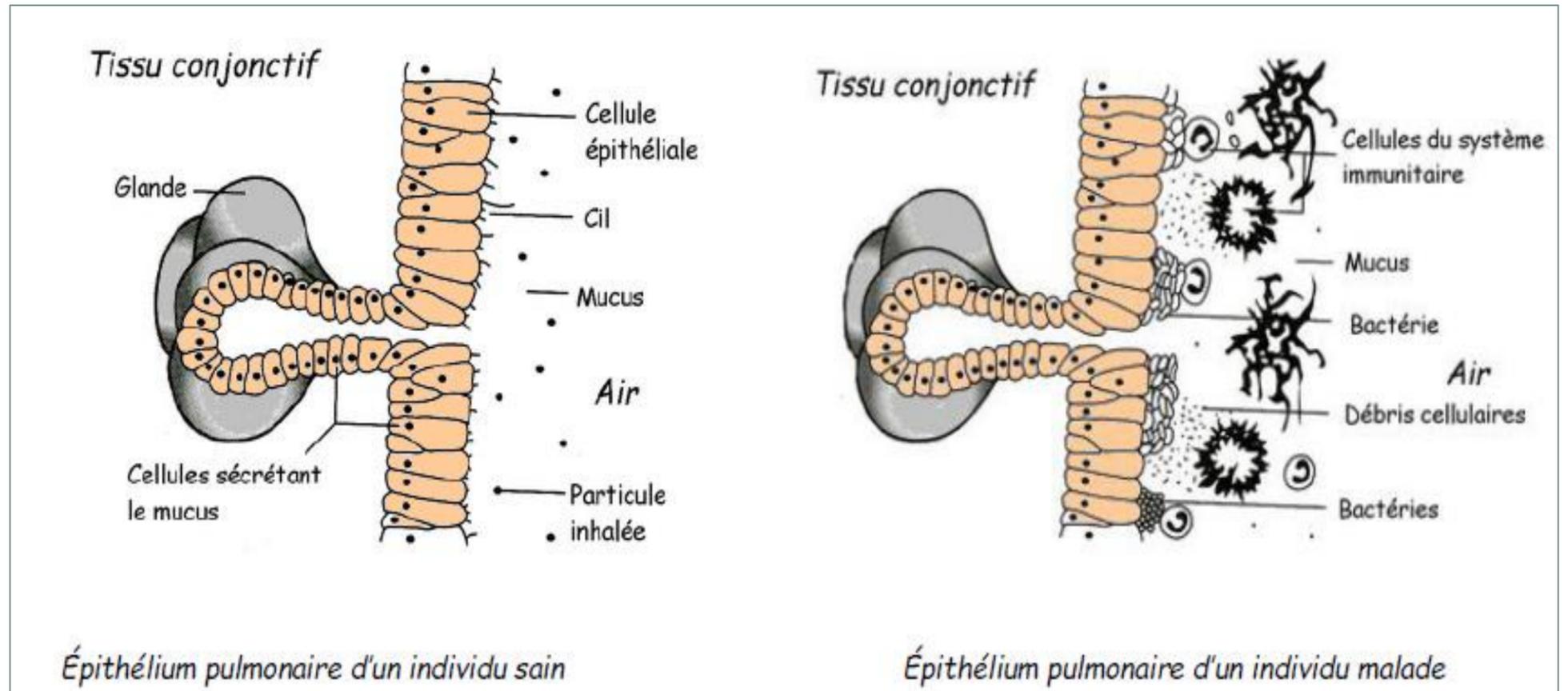
- le **pancréas** ne déverse plus ses enzymes digestives dans l'intestin, la digestion est perturbée ;
- les **poumons**, les bronches et les bronchioles sont encombrés par un bouchon muqueux épais difficile à évacuer, les capacités respiratoires sont fortement diminuées ;
- les **canaux déférents** chez l'homme ne peuvent assurer le transport des spermatozoïdes, l'individu est stérile.

Des infections à répétition se développent dans les poumons et provoquent une dégradation du tissu pulmonaire.

L'épithélium pulmonaire est formé de cellules épithéliales et de cellules isolées ou parfois regroupées en glandes qui fabriquent le mucus tapissant les voies pulmonaires: **Chez un sujet sain, le mucus sécrété est humide et fluide. Il piège les particules inhalées.** Il est propulsé vers la gorge par les cils des cellules épithéliales où il est évacué. **Chez les individus atteints de mucoviscidose, le mucus sécrété est épais, visqueux et difficile à évacuer.**

La **mucoviscidose** est une maladie qui **touche principalement les poumons**
D'origine génétique, elle est liée à une anomalie du **gène codant pour la protéine CFTR** (pour
cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), porté par le chromosome 7.

*Au niveau des
Bronchioles
pulmonaires*

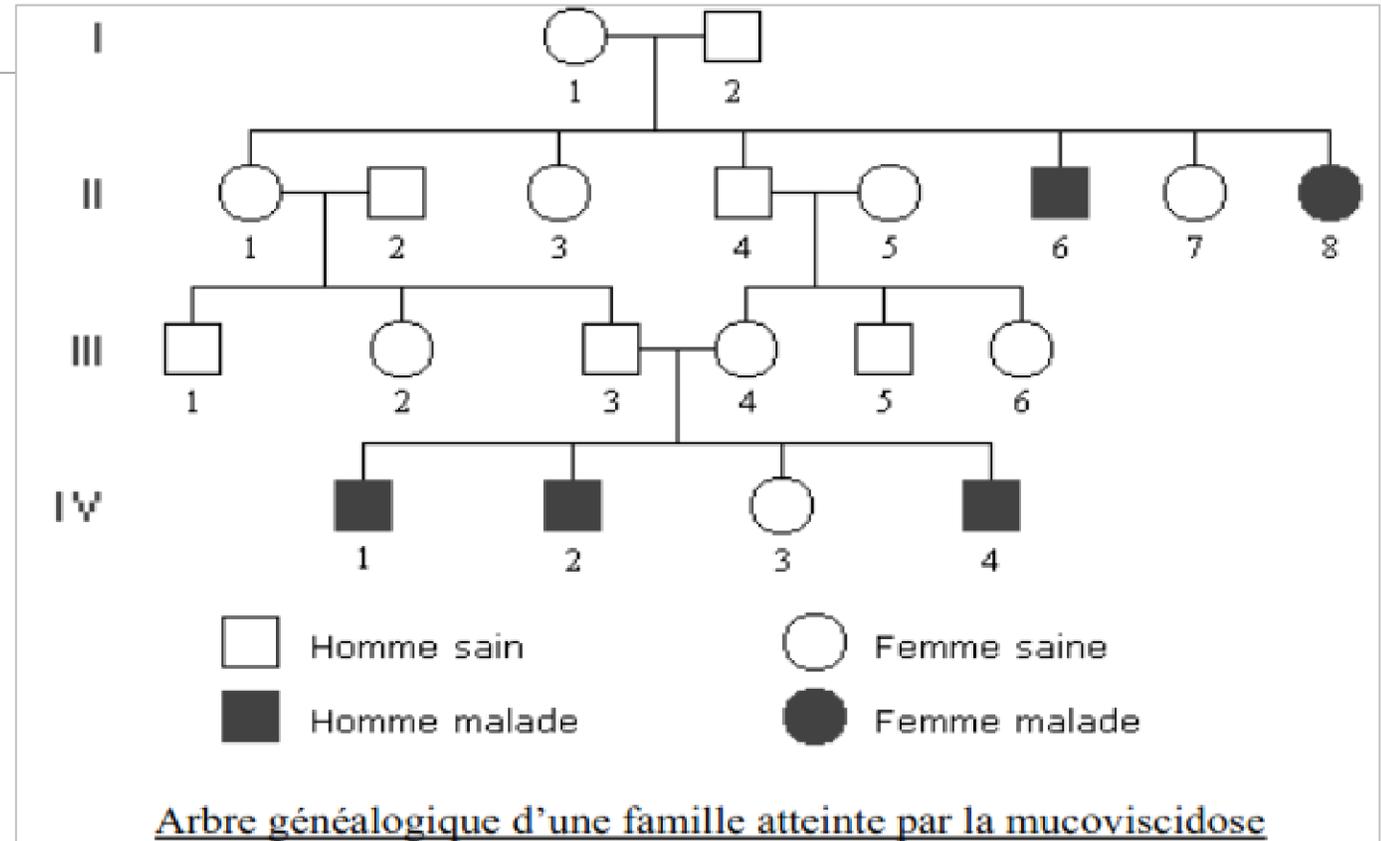


Incidence = taux d'apparition de la Mucoviscidose

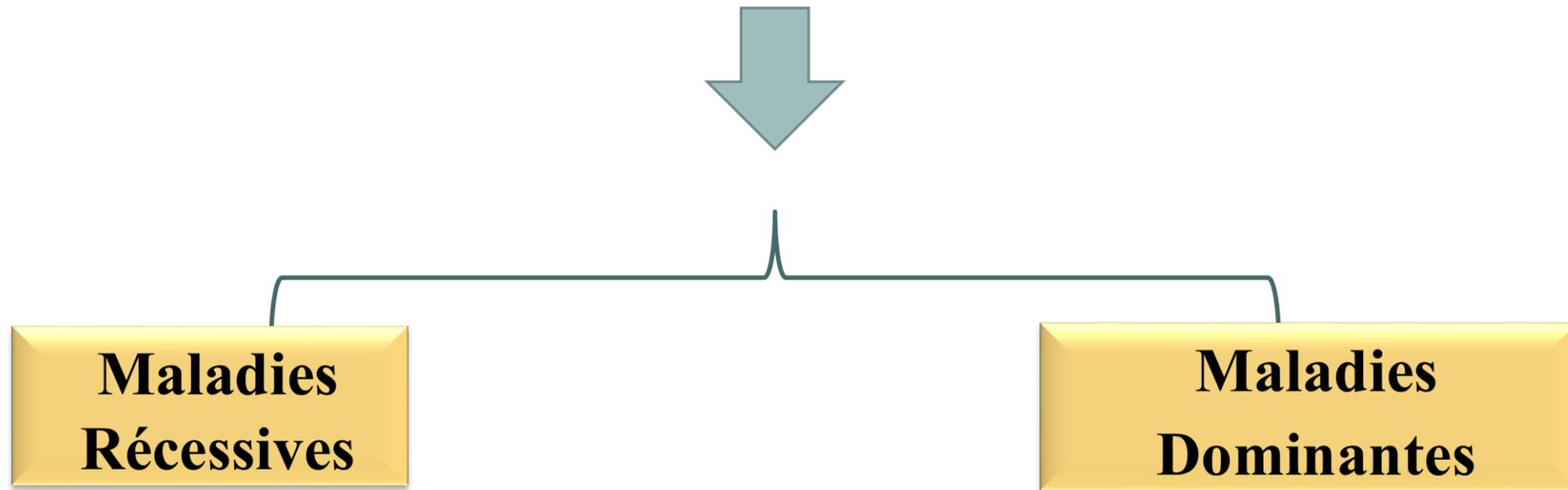
- Maladie récessive : **parents I-1 et I-2 normaux (porteurs sains) + 2 enfants atteints**

- **Maladie autosomique** (portée par des autosomes et non par les chromosomes sexuels) car **filles et garçons atteints** et si portée par X, II-8 aurait hérité d'un allèle malade du père et de la mère, or le père n'est pas atteint.

- Probabilité de transmettre l'allèle : **I1 et I-2, III-3 et III-4 : porteurs sains** tous les 4 car frères et sœurs atteints donc les 2 parents ont transmis un allèle muté.



I. Maladies Autosomiques



I. Transmission de Maladies en mode Autosomique Dominant

A = allèle **dominant** = allèle **anormal**
a = allèle récessif = allèle normal

Le phénotype inhabituel d'une maladie dominante est déterminée par **l'Hétérozygotie ou l'Homozygotie de l'allèle dominant :**

Aa

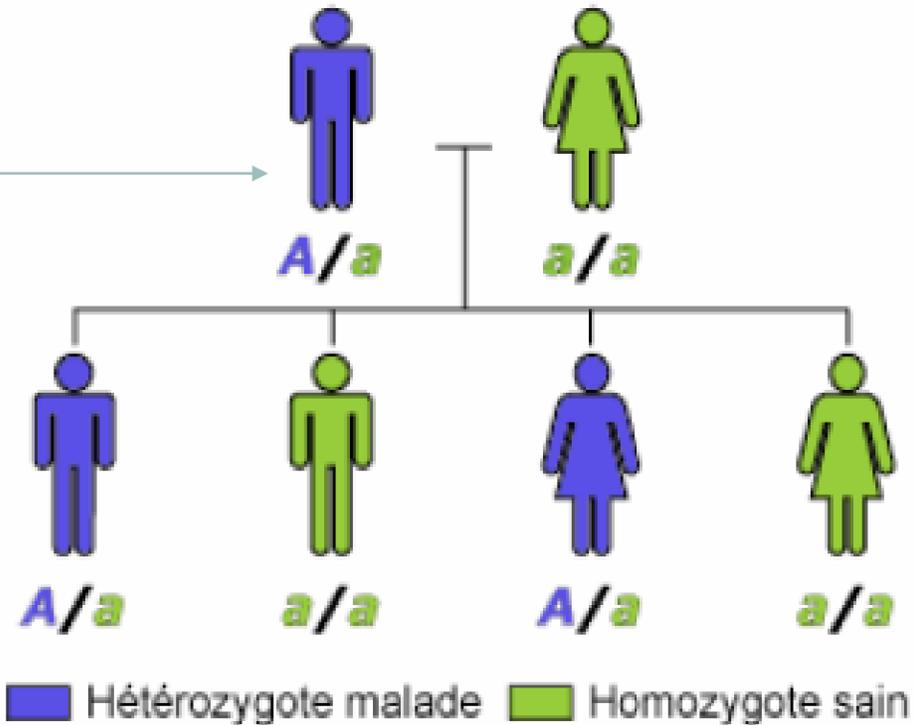
ou AA : cas plus sévère

Le phénotype non touché est déterminé **par l'allèle récessif :**

aa

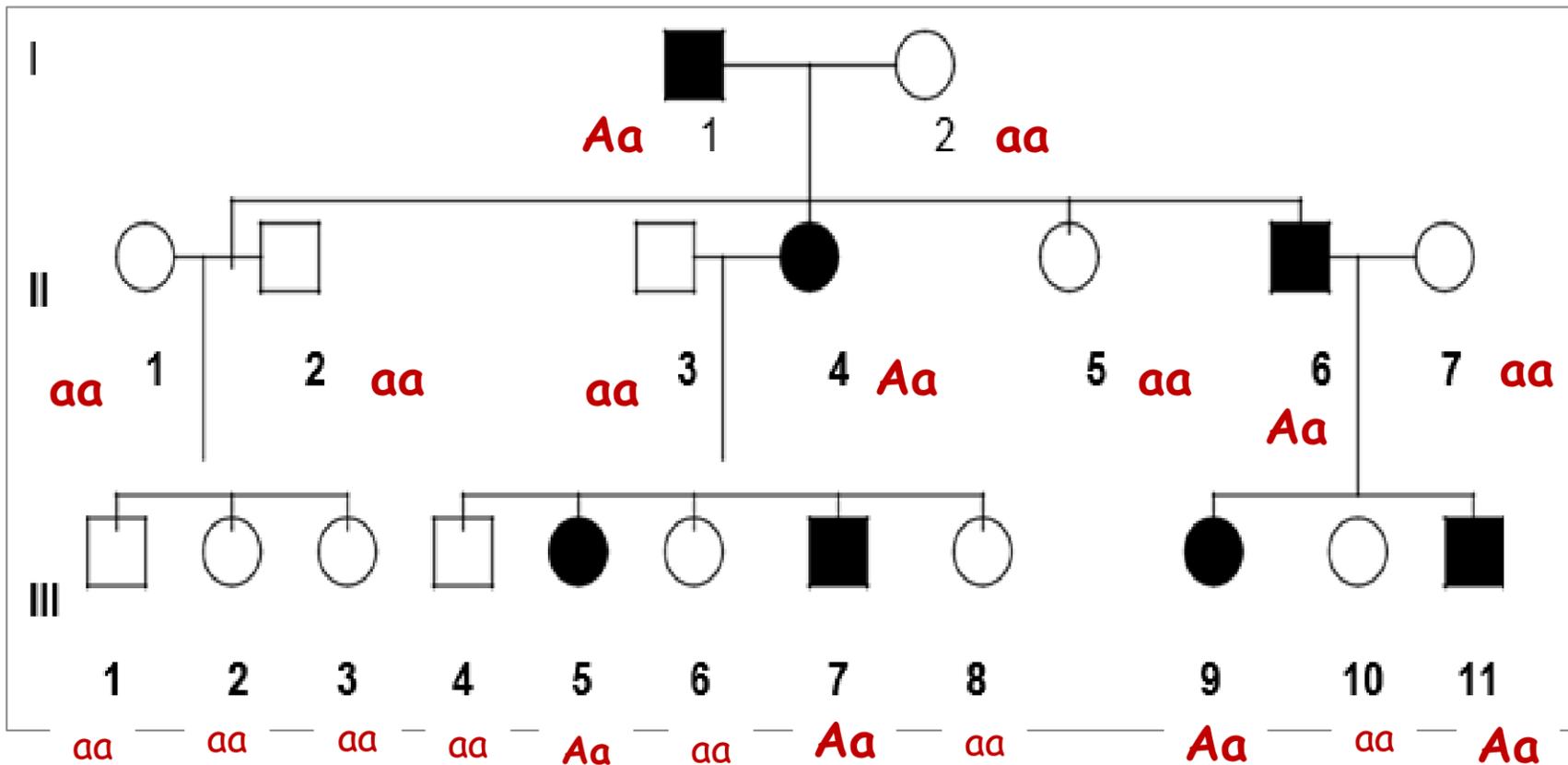
Les individus hétérozygotes (**A/a**) pour le gène en cause sont malades.

Les individus homozygotes (**A/A**), s'ils sont viables, sont **plus sévèrement atteints** par la maladie; ils sont si rares qu'on peut considérer que tous les atteints, sauf exception, sont **hétérozygotes**



A chaque grossesse,
le risque que l'enfant soit malade est de 50%

Qu'allons nous observer dans un arbre
généalogique qui pourra nous révéler ce genre
de transmission ?



Génotypes ?

I-1: Aa, I-2: aa.
 II-1, 2, 3, 5, 7: aa; II-4, 6: Aa.
 III-1,2,3,4,6,8,10: aa; III-5,7,9,11: Aa.

I. Le phénotype malade se manifeste à chaque génération, il n y a pas de saut de génération.

II. La descendance touchée comporte des filles et des garçons, donc on n'est pas dans le cas de maladies liées à l'X

III. Les individus Aa ne sont pas des porteurs sains mais atteints car allèle dominant.

Remarques

- Comme pour les **maladies récessives on n'observe pas de proportions Mendéliennes.**
- La plupart des personnes **touchées sont hétérozygotes Aa** , car les personnes portant une copie de l'allèle rare **Aa** sont bien plus courantes que celles qui portent les deux copies **AA (cas sévère)**.
- Toutes les unions impliquant les maladies dominantes sont **$Aa \times aa$, et non pas $Aa \times Aa$: deux personnes malades**

Exemples de Maladies transmises en mode Autosomique Dominant

L'achondroplasie

Dans le cas de cette maladie plus connue sous le nom de **nanisme**, les gens de stature normale sont génotypiquement ***nn***, et le phénotype nain est en principe ***NN*** ou ***Nn***,

Mais on suppose que chez les individus ***NN*** les deux doses de l'allèle dominant ***N*** ont des conséquences si graves que ce génotype **est létal** ainsi si cela est vrai tous les nains sont hétérozygotes



Phénotype de l'achondroplasie humaine illustré par une famille de cinq sœurs et deux frères

L'achondroplasie est une **maladie constitutionnelle de l'os donnant un nanisme avec raccourcissement surtout de la racine des membres** et un visage caractéristique. Si les capacités cognitives ne sont en règle générale pas affectées, il ne faut pas négliger certaines difficultés d'apprentissage.

La maladie est due à **une mutation du gène *FGFR3*** responsable de la synthèse du **récepteur des facteurs de croissance** des fibroblastes (cellules tissu conjonctif). La mutation augmenterait l'activité de ce récepteur : Dans le cartilage, ce récepteur a un rôle inhibiteur sur la croissance et la différenciation des chondrocytes (impliquées dans la Synthèse du collagène)

La maladie de **Huntington** :

caractérisée par un **tonus involontaire des muscles**, la **dégénérescence progressive du système nerveux central** et éventuellement la mort.

Néanmoins, **la maladie ne s'installe, généralement, qu'à l'âge de quarante ou cinquante ans**, après que l'individu en question ait passé le gène à sa descendance. Chaque enfant du porteur de l'allèle anormal a une probabilité **de 50% d'hériter** de cet allèle. Aujourd'hui la recherche a permis **d'identifier le porteur de cet allèle anormal avant l'apparition de la maladie**.

Le gène causant la maladie de Huntington est cloné grâce aux techniques de manipulation d'ADN, l'espoir de trouver un remède devient immense.



*Dessin de garçons atteints de la Chorée de Huntington (**danse de Saint Guy**)*

L'otospongiose appelée aussi **otosclérose**, est une maladie de l'oreille interne et moyenne. C'est une **maladie enzymatique d'origine génétique**, à pénétrance variable. Elle est fréquemment déclenchée ou aggravée par certaines modifications hormonales importantes, comme la puberté ou le début d'une grossesse.

C'est une **évolution pathologique des tissus osseux** (ostéodystrophie de la capsule otique), et il en existe deux types :

- un premier type **consiste en la fixation de la platine de l'étrier dans la fenêtre ovale** ;
- le second type, appelé otospongiose cochléaire, fait intervenir une **calcification du labyrinthe osseux de l'oreille interne**.

Les deux symptômes conduisant au diagnostic sont la **baisse d'audition** et l'**existence d'acouphènes**. La baisse d'audition est acquise progressivement et généralement asymétrique.

