

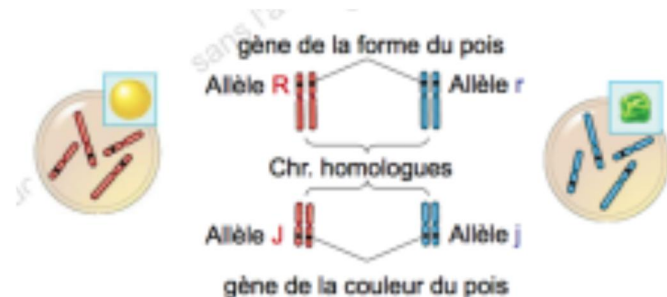
# L'HÉRÉDITÉ MENDELIENNE & SES EXCEPTIONS

## A) LES PRINCIPES DE L'HÉRÉDITE MENDELIENNE

Les caractères et maladies se transmettent selon différents modes chez l'Homme. La plus simple est l'**hérédité mendélienne**.

Elle découle des expériences de G. Mendel et obéit aux notions de **dominance** et **récessivité**.

Chaque parent donne ½ du génome à son enfant, un gène est transmis de façon inchangée à la descendance et **chaque caractère dépend d'un seul gène**... Tous les autres modes constituent des **exceptions** à cette hérédité.



Mendel découvre qu'il existe 2 versions d'un gène appelée **allèle**. Dans sa théorie, les gènes (qui sont des particules) n'ont pas de support anatomique (ça veut dire qu'au microscope on va pas voir un gène se balader, on va voir un chromosome mais physiquement on ne va pas pouvoir voir le gène.)

Après Mendel, la méiose et les chromosomes vont être découverts. On va alors réaliser que chaque gène occupe une position fixe appelée « **locus** », situé au même endroit sur les chromosomes paternels et maternels.

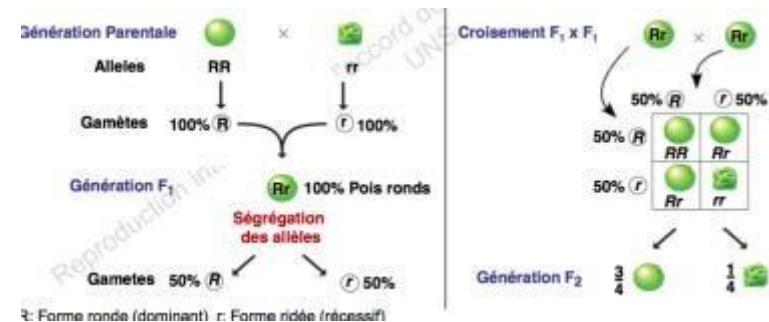
Un gène possède 2 versions : 1 d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle.



- Si les 2 allèles sont identiques, alors l'individu est **homozygote** ;
- Si les deux allèles sont différents, alors il est **hétérozygote**.

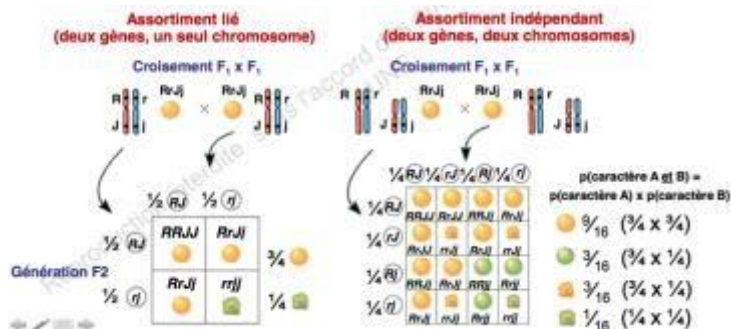
Un allèle peut être **dominant** ; ou bien **récessif** (dans ce cas, il ne peut s'exprimer qu'à l'état homozygote).

### a) Loi de la ségrégation des caractères



Les allèles sont séparés lors de la méiose. C'est ce qu'on appelle la « **loi de ségrégation des caractères** ». Le gamète va contenir soit l'un soit l'autre des allèles avec **la même probabilité**. Et un couple d'allèle va se reformer au hasard lors de la fécondation. Le caractère de dominance ou de récessivité va apparaître avec une probabilité déterminée à la génération suivante.

## b) Loi de l'assortiment indépendant des caractères



Un gène est indépendant des autres gènes. C'est la « **loi de l'assortiment indépendant des gènes** ».

Attention, il faut nuancer car son étude portait sur des gènes situés sur des chromosomes différents. Ses résultats montrent que la probabilité d'hériter de 2 caractères est égale à la probabilité d'hériter de l'un par la probabilité d'hériter de l'autre.

## B) THÉORIE CHROMOSOMIQUE DE L'HÉRÉDITÉ

On rappelle la méiose et les chromosomes sont découverts après Mendel.

Les gènes seraient donc situés sur les chromosomes, et leur comportement lors de la méiose expliquerait alors les lois de Mendel.

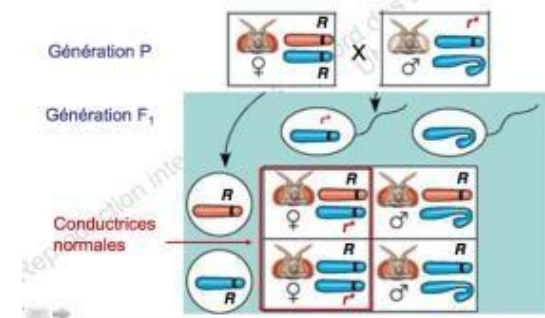
- L'alignement aléatoire des chromosomes (donc par extension des allèles) en méiose 1 expliquent la **loi de l'assortiment des caractères**. Attention, ceci n'est pas valable pour les gènes physiquement liés.
- La séparation des chromosomes homologues en métaphase 1 explique la **loi de la ségrégation des caractères**.

En 1910, Morgan prouve que les allèles sont bien sur les chromosomes, en obtenant la mutation d'un gène de la couleur des yeux chez la mouche.

BATman et Hugodzilla

Le tutorat est gratuit. Toute reproduction ou vente est interdite.

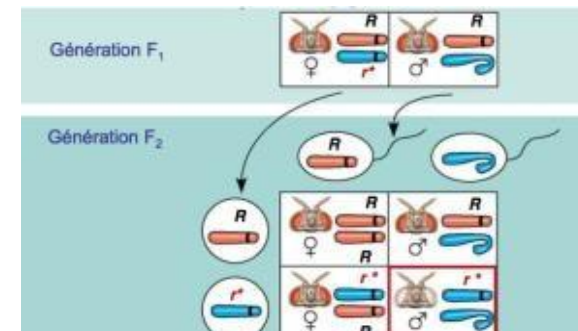
## Explications de l'expérience (1) de Morgan :



Il va travailler avec le gène de la couleur des yeux :

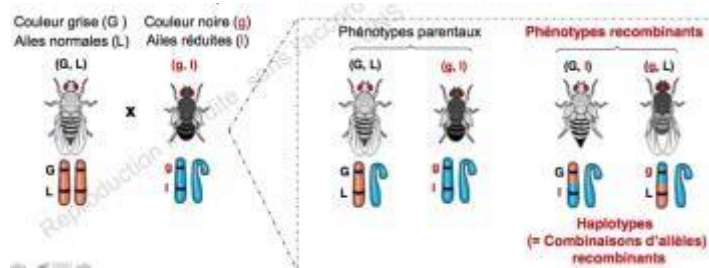
- \* Le normal « œil rouge » est noté **R** ;
- \* Le muté « œil blanc » est noté **r\***.

Il suppose que l'allèle mutant est lié au chromosome X et récessif, car on voit que seuls les mâles dont le X possède la mutation ont les yeux blancs ; alors que les filles qui sont hétérozygote pour ce gène ont les yeux rouges.

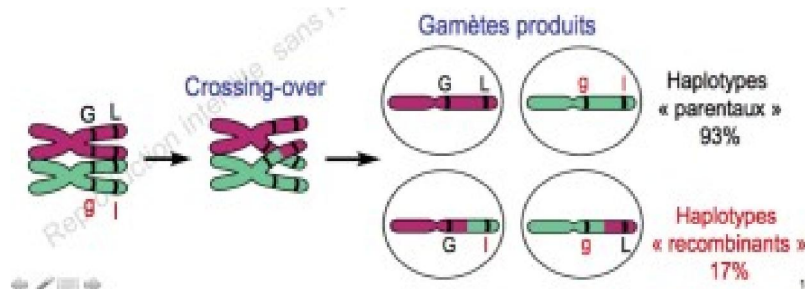


En observant la génération F<sub>2</sub>, on s'aperçoit que cet allèle mutant est bien récessif et lié à l'X : il apparaît seulement chez des mâles et dans des proportions différentes que celles prévues par Mendel. La moitié des mâles ont un phénotype muté et la moitié des femelles sont conductrices.

## Explications de l'expérience (2) de Morgan :



Il va montrer d'autres mutations récessives liées à l'X. Il croise des femelles normales avec des males mutants au niveau de la couleur et des ailes. Donc théoriquement, les males des générations suivantes devraient exprimer ces 2 mutations. Or certains males en F<sub>2</sub> en présentent qu'une seule... C'est parce qu'un crossing-over a eu lieu entre un X normal et un X muté, ce qui a séparé les gènes initialement liés et a permis leur assortiment indépendant en créant de nouvelles combinaisons d'allèles, c'est ce qu'on appelle un **haplotype recombinant**.



Morgan prouve que cet assortiment n'est pas totalement indépendant et qu'il dépend de la fréquence de survenue d'un CO entre gène, qui dépend elle-même de la distance entre les gènes sur un chromosome.

La recombinaison entre gènes est donc variable.

Plus des gènes sont **éloignés** sur un K, **plus** la probabilité qu'un crossing-over puisse les séparer est **élevée** (et vice versa, plus ils sont proches, plus la probabilité de les séparer est faible).

Il va créer une unité de distance génétique : le **centiMorgan (cM)**.

1 cM  $\Leftrightarrow$  fréquence de recombinaison de 1%.

Ainsi il établit la 1<sup>ère</sup> carte génétique (c'est-à-dire la position relative des gènes, dans ce cas sur l'X).

Exemple : La fréquence de recombinaison observée est de :



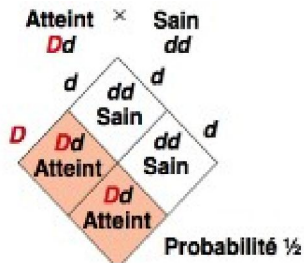
## C) L'HEREDITE MENDELIIENNE ET SES EXCEPTIONS

On distingue essentiellement :

- **L'hérédité autosomique** (liée à un autosome) qui peut être : dominante (>60% des maladies) ou récessive (30%)
- **L'hérédité liée à l'X** qui peut également être : dominante (très rare) ou récessive (10%) ;
- **L'hérédité liée à l'Y** (holandrique) qui est exceptionnelle.

### a) L'hérédité autosomique dominante

D'après les lois de Mendel, les deux sexes sont touchés avec la même probabilité.

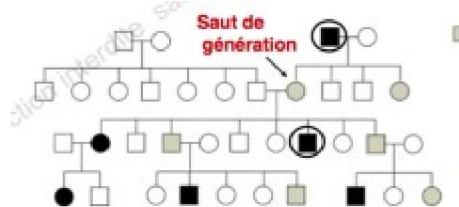


La présence d'un seul allèle est suffisante pour développer la maladie, et chaque individu atteint est au moins hétérozygote pour la mutation : il l'a hérité de son parent hétérozygote et atteint et le transmettra à son tour avec une probabilité de 1/2.

On dit que la transmission de la maladie est **verticale**.

**Exceptions:** Un individu peut avoir ses deux parents normaux, mais présenté la mutation.

- **Néomutation** (fréquemment chez le père) : la mutation est survenue de novo pendant la méiose chez l'un des 2 parents :
  - Soit dans un seul gamète (le risque de récurrence est alors nul en théorie) ;
  - Soit dans un clone de cellule germinale (le risque de récurrence est non nul).
- **Saut de génération** : un individu n'exprime pas la maladie alors qu'un de ses parents et un de ses enfants sont atteints.

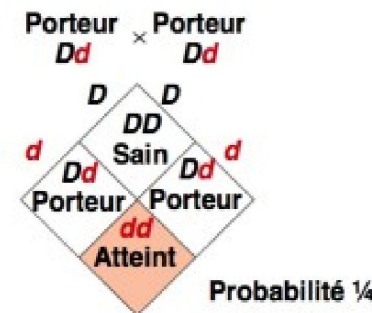


Pour certaines maladies dominantes il ne suffit pas d'être porteur pour exprimer car la **pénétrance** (le pourcentage d'hétérozygote qui développent la maladie) et l'**expressivité** (l'intensité des symptômes) varient en fonction des individus.

**Exemples:** Ce sont souvent des mutations qui concernent les **gènes de structures**.

- \* Polydactylie (1/500), avec possible saut de génération et pénétrance incomplète ;
- \* Achondroplasie (1/25000), néomutation dans 90% des cas ; □ Ostéogénèse imparfaite.

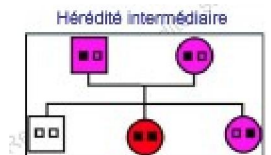
### b) Hérédité autosomique récessive



Les deux sexes sont touchés avec la **même probabilité**, mais la présence de 2 allèles mutés est nécessaire pour que la mutation puisse s'exprimer. L'individu est **homozygote ou hétérozygote composite** : il a hérité d'une mutation de chaque parent qui était porteur sain. La probabilité de transmission est de 1/4. On dit que la transmission de la maladie est **horizontale**.

**Exceptions:** Les porteurs hétérozygotes sont normalement sains.

- Parfois, on observe des **symptômes atténués** mais bien présents. Ça peut permettre de diagnostiquer les couples à risques comme dans le cas de la *bthalassémie maladie de l'hémoglobine*.
- Parfois, la transmission semble verticale (c'est la **pseudo dominance**). C'est souvent le cas lors de l'union d'un hétérozygote et d'un homozygote, et ça concerne des mutations fréquentes dans la population comme la drépanocytose. Le risque de transmission est alors de 1/2 à la naissance.

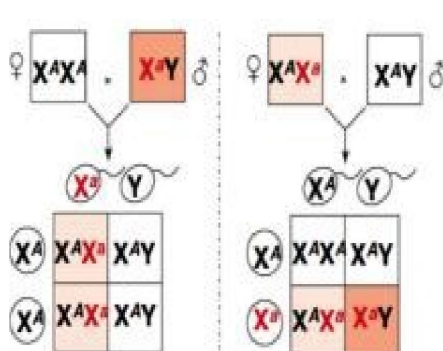




**Exemples:** Ce sont souvent des mutations qui touchent les **gènes du métabolisme**. Attention, la présence de 2 mutations sur une enzyme abolit *complètement* son activité.

- \* Drépanocytose (1/2000 en France) : c'est la maladie héréditaire la plus fréquente au monde. Elle est liée à un gène codant pour une sous-unité de l'hémoglobine. Les globules rouges sont rigides, la maladie entraîne des occlusions des vaisseaux et des infarctus.
- \* Albinisme (1/20000) : défaut de synthèse de la mélanine, avec une vision déficiente et des risques de cancer de la peau.

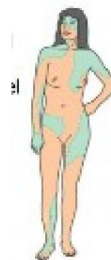
### c) L'hérédité récessive liée à l'X



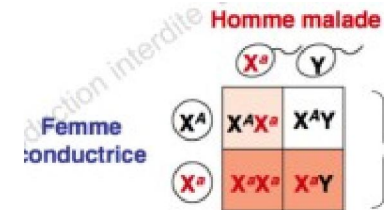
D'après les règles de transmission théorique, seuls les **hommes** sont atteints, car ils n'ont qu'un X (ils sont **hémizygotes**). Ils transmettent le Y à leur fils (PAS de transmission père-fils), et le X muté à leur fille. Celles-ci sont donc porteuses mais généralement saines. La moitié des fils d'une conductrice seront **malades** ; et la moitié des filles d'une conductrices seront **porteuses**.

### Exceptions :

- Phénomène de lyonisation : c'est l'inactivation de l'X chez la femme. Dans chaque cellule de la femme, 1 seul chromosome X est actif à la fois, l'autre est sous forme d'hétérochromatine (c'est le **corpuscule de Barr**). C'est un phénomène précoce et aléatoire qui se transmet de manière clonale et aboutit à un **mosaïsme tissulaire**.



- Présence de symptômes mineurs : dépend du degré d'inactivation du X chez la femme. Il se peut que l'inactivation soit biaisée en faveur du X muté. Ainsi la fille ou le garçon d'un homme malade soit atteint (on le voit lors de l'union d'une conductrice et d'un malade).



### Examples :

- Dystrophie musculaire de Duchenne (1/4000)  
-Daltonisme (1/10) : défaut de la vision des couleurs.

### d) L'hérédité mitochondriale

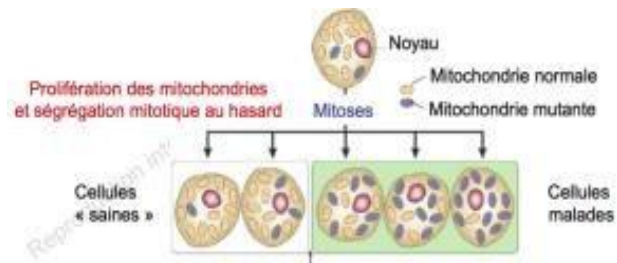
Elle est dite maternelle ou cytoplasmique. En effet le génome mitochondrial est transmis que par la mère. L'ADMt contient très peu de gènes. La mitochondrie héberge beaucoup d'enzymes toutes codées par le **génomme nucléaire**. Seul un défaut de la chaîne respiratoire est appelé maladie mitochondriale.



Cette hérédité possède 2 caractéristiques :

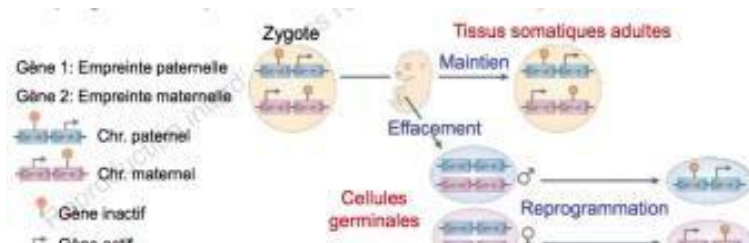
-La **ségrégation mitotique** : l'ADNmt se répartit de façon variable lors de la mitose. De ce fait, à chaque division, la proportion d'ADNmt normal ou muté peut varier.

-L'existence d'un **seuil pathologique** tissuspécifique : c'est seulement à partir de ce seuil que la mutation de l'ADNmt va pouvoir s'exprimer. C'est une **hérédité à seuil**.



### e) L'hérédité liée à l'empreinte

L'**empreinte** correspond à l'inactivation sélective de certains gènes. Pour un gène soumis à empreinte *paternelle*, seul le gène d'origine *maternelle* va s'exprimer, et inversement.



Elle se produit au cours de la gamétogénèse et aboutit pour le zygote (diploïde) à l'expression monoallélique de ce gène : c'est l'**haploïdie fonctionnelle**. Elle dépend de modifications épigénétiques effacées et reprogrammées à chaque génération pour être conforme au sexe du parent transmetteur.

Certaines maladies sont liées à l'empreinte, elles sont la conséquence d'un défaut sur l'unique copie du gène qui reste active. La transmission de cette maladie va donc dépendre du **sexe** du parent portant la copie défectueuse et du **type d'empreinte**.

Par exemple, si un gène est soumis à empreinte maternelle, seule la copie reçue du père s'exprime chez l'enfant puisque **la copie de la mère est inactive**. La maladie sera donc présente uniquement si la copie du père est défectueuse.

### Exemple :

Le syndrome de Prader-Willi : maladie à empreinte maternelle.

Le gène de ce syndrome est soumis à l'empreinte maternelle. Le père est normal car il a reçu la copie défectueuse de sa mère, donc les deux parents sont sains.

Les deux copies sont reprogrammées dans les gamètes du père comme étant d'origine paternelle. L'enfant est atteint car il a reçu la copie défectueuse de son père.

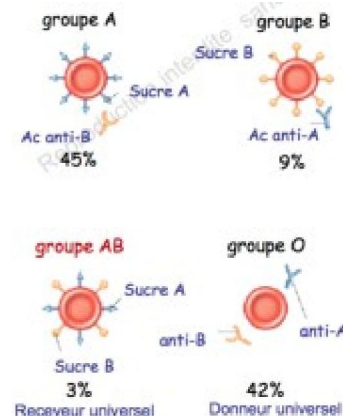
### f) Multiallélisme et codominance

Multiallélisme : lorsqu'un gène a plus de 2 allèles. Codominance : lorsque des allèles peuvent s'exprimer de façon équivalente.

Par exemple, le groupe sanguin ABO est déterminé par les sucres (les antigènes) de la surface du globule rouge d'un individu. Il y a 2 types de sucres : A ou B.

Un individu peut exprimer :

- Le groupe **A** : il aura alors des anticorps anti B ;
- Le groupe **B** : il aura alors des anticorps anti A ;
- Le groupe **AB** : il n'aura pas d'anticorps. C'est le « receveur universel ».
- Le groupe **O** : il aura alors des anticorps anti A et anti B. C'est le « donneur universel ».



L'individu exprime les anticorps de l'antigène absent de ses hématies. Les allèles du gène du groupe ABO sont  $I^A$ ,  $I^B$  (codominant) et  $i$  (récessif).

### g) L'hérédité polygénique ou polyfactorielle

Certains caractères dépendent de **plusieurs gènes**, voir de l'**environnement**.

#### Exemples :

- \* La tension artérielle ;
- \* Le poids ;
- \* La couleur de peau : dépend de l'interaction des gènes et de l'exposition solaire.

### D) POINTS CLES

Dans l'hérédité mendélienne, chaque caractère dépend des **2 allèles** d'**1 seul gène**, et obéit aux notions de **dominance** et de **récessivité**. En théorie, une maladie héréditaire de transmission mendélienne :

- Autosomique dominante : est transmise par un individu malade avec un risque de  $\frac{1}{2}$  sur plusieurs générations.
- Autosomique récessive : est transmise par un couple sain avec un risque de  $\frac{1}{4}$  sur une seule génération.
- Liée à l'X récessive : est transmise par une porteuse avec un risque de  $\frac{1}{2}$  et ne touche que les hommes.

Il existe d'autres modes de transmissions des maladies héréditaires qui dérogent aux caractéristiques de l'hérédité mendélienne.

*Voilà pour cette fiche, la dernière de ma part avant le concours du S1, croyez en vous ! La PACES ça passe vite : en un clin d'œil ça serra l'été et tout ça serra derrière alors donnez tout*

**Dédi :**

**-Elias le musclé, toujours là !**

**-Hugo le co-tut, Robin, Medo, Michael les S**

**-Dr Lassau <3** 🐙