

LA GÉNÉTIQUE HUMAINE



CUEEP - Université Lille 1 Sciences et Technologies
Département Sciences
JACQUES COGET

LA GÉNÉTIQUE HUMAINE

Le but de la **génétique humaine** est double :

- d'une part, étudier le mode de transmission de tel ou tel caractère de manière à déterminer s'il est récessif ou dominant et s'il est ou non lié au sexe ;
- d'autre part, comprendre comment le patrimoine génétique de telle ou telle population s'est constitué et comment il évolue.

En prenant comme exemple la transmission des groupes sanguins du système ABO, nous commencerons par décrire les **outils** et les **principes** qui permettent de connaître le génotype des membres d'une même famille à partir de leurs phénotypes. Puis, nous envisagerons les différents cas possibles de **maladies héréditaires** (autosomique récessive, autosomique dominante, récessive liée à l'X, dominante liée à l'X). Enfin, une dernière partie sera consacrée à la **génétique des populations**.

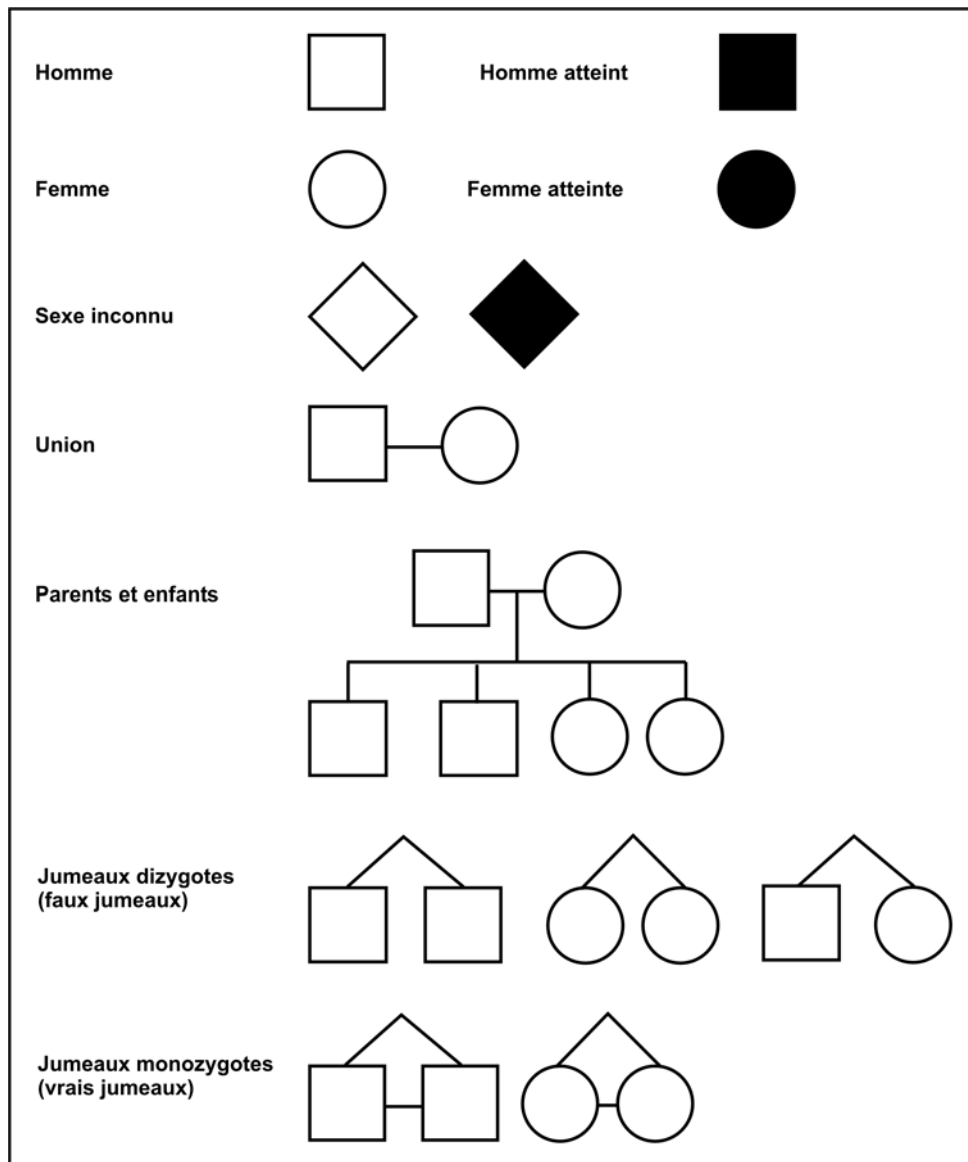
À chaque étape, un exercice d'application entièrement résolu vous sera proposé, de manière à mieux vous familiariser avec la démarche à utiliser. Vous en trouverez d'autres, regroupés par thèmes, à la fin de la séquence.

I. OUTILS ET PRINCIPES D'ANALYSE

La transmission des caractères héréditaires chez l'Homme obéissant aux mêmes règles que celles de la génétique classique, il conviendra de toujours garder à l'esprit :

- les **lois de Mendel** d'uniformité (première loi) et de ségrégation (deuxième loi) si les gènes sont indépendants et portés par des chromosomes non sexuels ;
- les **principes de distribution non conforme** pouvant résulter ou non de crossing-over si les gènes sont liés (linkage) et portés par des chromosomes non sexuels ;
- les **mécanismes de transmission sexuée** des caractères si les gènes sont portés par les régions différentielles des chromosomes sexuels, principalement par le chromosome X.

Toutefois, comme il ne saurait être question – pour des raisons éthiques évidentes – de procéder à des croisements expérimentaux, une grande partie de la génétique humaine consiste à examiner des **arbres généalogiques** réels qui utilisent la représentation graphique conventionnelle suivante.



Le phénotype des différents membres étant connu, il est alors possible de déterminer leurs génotypes en **examinant la descendance et/ou l'ascendance** de chaque individu et de préciser si le caractère étudié est récessif ou dominant et s'il est lié au sexe.

Les **groupes sanguins du système ABO**, découverts par Karl Landsteiner¹ en 1901, constituent un bon modèle pour se familiariser avec le maniement des arbres généalogiques. Il s'agit d'un cas de polyallélie non lié au sexe dans lequel deux allèles sont codominants (I^A et I^B) et le troisième récessif (i). Comme ces allèles occupent le même locus, il en résulte que chaque individu en possède deux exemplaires (l'un d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle), ce qui conduit à l'existence de six génotypes possibles et de quatre phénotypes distincts.

¹ Médecin américain d'origine autrichienne, il obtint le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1930 pour l'ensemble de ses travaux sur les groupes sanguins. Dix ans plus tard, il découvrit également le facteur Rhésus.

Génotype I^A / I^A	→	Phénotype I^A
Génotype I^A / i	→	Phénotype I^A
Génotype I^B / I^B	→	Phénotype I^B
Génotype I^B / i	→	Phénotype I^B
Génotype I^A / I^B	→	Phénotype $I^A I^B$
Génotype i / i	→	Phénotype i

Le rôle de ces allèles étant de gouverner un processus enzymatique qui intervient dans la synthèse des agglutinogènes A, B et O² (I^A pour A, I^B pour B et i pour O), il est possible de simplifier les équations précédentes en les exprimant en terme de groupes sanguins.

Génotype A/A → Groupe A

Génotype A/O → Groupe A

Génotype B/B → Groupe B

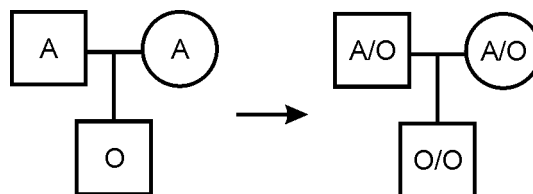
Génotype B/O → Groupe B

Génotype A/B → Groupe AB

Génotype O/O → Groupe O

Examinons maintenant quelques fragments d'arbres généalogiques dans lesquels les phénotypes sont connus.

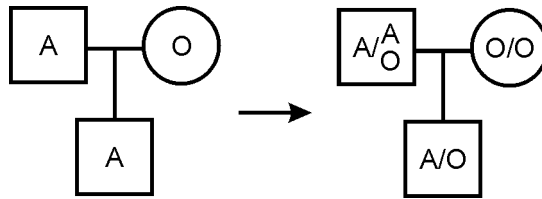
Cas n° 1



Dans ce premier exemple, les parents sont tous deux du groupe A et leur enfant du groupe O. Comme ce dernier est du à un allèle récessif, tous les individus appartenant à ce groupe seront forcément homozygotes O/O. Par conséquent, l'enfant a obligatoirement reçu l'allèle récessif de chacun de ses parents et on peut donc en conclure qu'ils sont tous deux hétérozygotes A/O. Dans ce cas, l'étude de la descendance permet de préciser le génotype des ascendants.

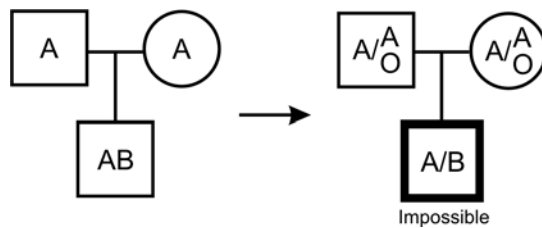
² Les agglutinogènes sont des antigènes présents à la surface des hématies qui diffèrent par l'extrémité de leur chaîne oligosaccharidique. Leur rôle est particulièrement important dans les phénomènes de transfusion sanguine.

Cas n° 2



Dans ce second exemple, le père est du groupe A, la mère du groupe O et leur enfant du groupe A. Il n'existe donc aucune ambiguïté concernant le génotype de la mère (O/O) et du fils (A/O), celui-ci ayant reçu l'allèle A dominant de son père et l'allèle O récessif de sa mère. En revanche, rien ne permet de dire si le père est homozygote (A/A) ou hétérozygote (A/O). Seule la naissance d'un deuxième enfant appartenant au groupe O permettrait de trancher en faveur de la deuxième hypothèse.

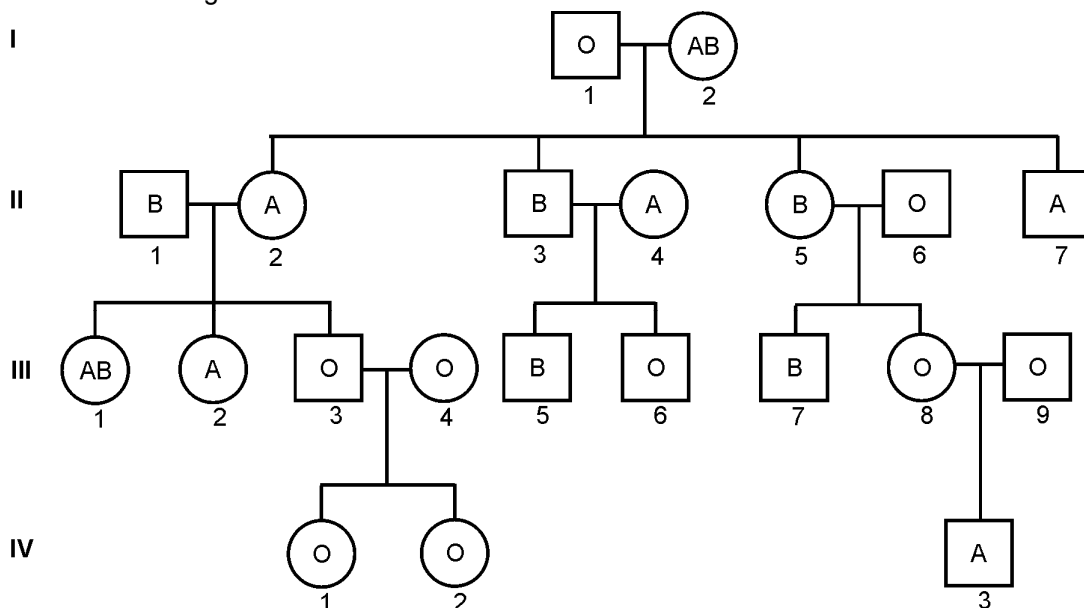
Cas n° 3



Enfin, ce dernier exemple illustre un cas de naissance illégitime. Les parents étant tous deux du groupe A, ils peuvent transmettre à leur enfant l'allèle A s'ils sont homozygotes (A/A), les allèles A ou O s'ils sont hétérozygotes (A/O), mais en aucun cas l'allèle B qui est également un allèle dominant. Comme l'enfant est du groupe AB (génotype A/B), il possède donc un géniteur étranger au couple.

Exercice d'application

Les phénotypes des groupes sanguins du système ABO étant donnés, examinez l'arbre généalogique suivant et donnez le génotype de chaque membre de la famille. Peut-on affirmer que l'un d'entre eux est né d'une union illégitime ?



Solution

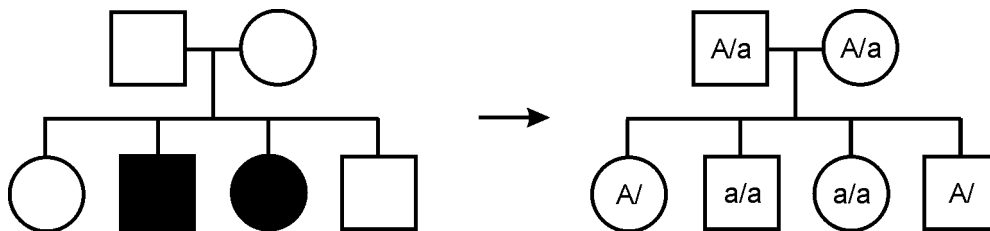
- I-1 étant du groupe O, il ne peut être que O/O (allèles récessifs). Par conséquent, il ne pourra transmettre que O.
- I-2 étant du groupe AB, il est obligatoirement A/B (allèles codominants). Par conséquent, il pourra transmettre A ou B.
- II-1 appartient au groupe B mais il ne peut être B/B puisqu'il a un enfant (III-3) du groupe O. Il est donc forcément B/O.
- II-2 a reçu O de son père et A de sa mère. Elle est donc A/O.
- II-3 a reçu O de son père et B de sa mère. Il est donc B/O.
- II-4 appartient au groupe A mais ayant un enfant (III-6) du groupe O, elle est obligatoirement A/O.
- II-5 a reçu O de son père et B de sa mère. Elle est donc B/O.
- II-6 étant du groupe O, il ne peut être que O/O.
- II-7 a reçu O de son père et A de sa mère. Il est donc A/O.
- III-1 est A/B (elle a reçu A de sa mère et B de son père).
- III-2 appartient au groupe A mais elle ne peut être que A/O puisque ses parents sont B/O et A/O (elle a reçu A de sa mère et O de son père).
- III-3 et III-4 étant du groupe O, ils ne peuvent être que O/O.
- III-5 appartient au groupe B mais il ne peut être que B/O puisque ses parents sont B/O et A/O (il a reçu B de son père et O de sa mère).
- III-6 étant du groupe O, il ne peut être que O/O.
- III-7 appartient au groupe B mais sa mère étant O/O, il ne peut être que B/O.
- III-8 et III-9 étant du groupe O, ils ne peuvent être que O/O.
- IV-1 et IV-2 étant du groupe O, ils ne peuvent être que O/O.
- IV-3 est né d'une union illégitime car ses parents appartenant tous deux au groupe O, ils ne peuvent lui avoir transmis l'allèle A.

II. TRANSMISSION DES MALADIES HEREDITAIRES

De nombreuses maladies ou malformations ayant une cause génétique, l'examen des arbres généalogiques des familles qui en sont atteintes représente également un bon outil pour étudier leurs modes de transmission. En nous limitant aux cas où un seul couple d'allèles est en jeu, **quatre types** peuvent être envisagés selon que l'allèle responsable est récessif ou dominant et qu'il est situé sur un autosome ou sur le chromosome X.

II.1 LES MALADIES AUTOSOMIQUES RECESSIVES

Elles sont déterminées par un allèle récessif (a) porté par un chromosome non sexuel. Les individus homozygotes A/A seront donc normaux, de même que les hétérozygotes A/a (dans ce dernier cas, on parle de **porteur sain** puisque le sujet peut transmettre la maladie sans en être atteint³). En revanche, tous les homozygotes a/a seront malades. L'exemple qui suit illustre ce phénomène.



Alors que les parents ne présentent pas la maladie, deux de leurs enfants en sont atteints. C'est donc que l'allèle responsable est récessif et qu'il était porté par chacun des parents. En outre, on peut affirmer que sa transmission est indépendante du sexe car dans cette hypothèse, le père serait obligatoirement atteint (X^a/Y) puisque sa fille présenterait le génotype X^a/X^a . Comme il ne l'est pas, c'est donc qu'il est porteur sain et que le gène se trouve sur un chromosome non sexuel. En revanche, il est impossible de préciser si les deux enfants non malades sont de génotype A/A ou A/a.

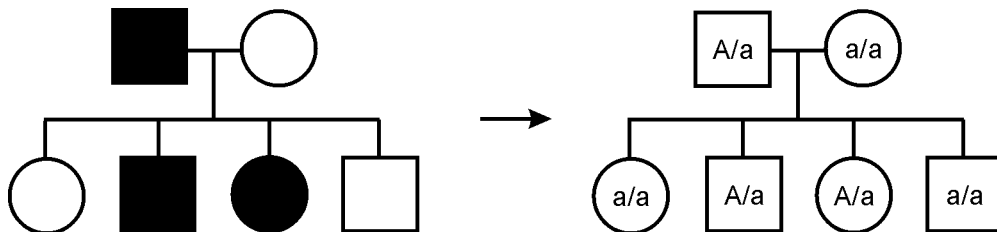
C'est par exemple le cas de :

- l'**albinisme** : impossibilité pour l'organisme de synthétiser la mélanine conduisant à une absence de pigmentation de la peau, du système pileux et de l'iris ;
- la **phénylcétonurie** : défaut du catabolisme de la phénylalanine provoquant une arriération mentale due à l'accumulation d'acide phénylpyruvique dans le tissu nerveux ;
- la **mucoviscidose** : absence ou déficience d'une protéine-canal au chlore chargée de réguler les échanges cellulaires de cet ion entraînant une sécrétion excessive de mucus dans les poumons.

³ On parle également d'individu **vecteur** ou **conducteur** de la maladie.

II.2 LES MALADIES AUTOSOMIQUES DOMINANTES

Cette fois, l'allèle responsable est toujours porté par un chromosome non sexuel, mais étant dominant, tous les individus qui le possèdent, qu'ils soient homozygotes A/A ou hétérozygotes A/a , seront atteints et seuls les homozygotes a/a seront sains. Il en résulte que dans une famille atteinte, la maladie est généralement présente à chaque génération puisqu'un seul exemplaire de l'allèle responsable entraîne le phénotype malade. C'est ce que montre l'exemple suivant.



Deux des enfants du couple étant sains, on peut en déduire que le père est hétérozygote. En effet, s'il avait été homozygote A/A , il n'aurait pu transmettre que l'allèle A et par conséquent tous ses enfants auraient développé la maladie. Notons toutefois que cette portion d'arbre isolée ne permet pas de trancher entre un mode de transmission récessif ou dominant. À supposer que le mode soit récessif avec le père homozygote a/a et la mère porteuse saine A/a , leur descendance deviendrait A/a , a/a , a/a et A/a , ce qui est également possible. D'où l'intérêt de toujours disposer de plusieurs générations avec des apports extérieurs lorsqu'on examine un arbre généalogique. De même, dans le cas présent, la transmission pourrait être récessive et liée au sexe si la mère était également porteuse saine X^A/X^a . La descendance serait alors X^A/X^a , X^a/Y , X^a/X^a , X^A/Y .

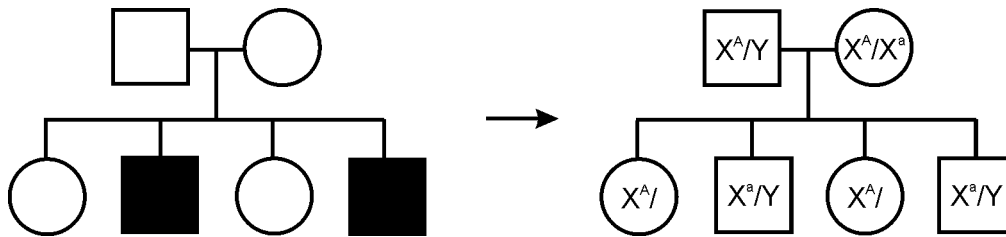
C'est par exemple le cas de :

- la **chorée de Huntington** : mauvais métabolisme du système nerveux entraînant sa dégénérescence qui apparaît généralement lorsque l'individu est en âge de procréer et qui se traduit par des convulsions et une mort prématurée ;
- la **polydactylie** : présence de doigts et/ou d'orteils surnuméraires due à un problème de fonctionnement des gènes de développement concernés ;
- la **pseudo-achondroplasie** : forme de nanisme résultant d'une croissance incorrecte des os pendant le développement de l'organisme.

II.3 LES MALADIES RECESSIVES LIEES A L'X

Elles se repèrent en général par le fait que les hommes sont beaucoup plus fréquemment atteints que les femmes. En effet, le gène responsable étant porté par un allèle récessif, la présence d'un seul de ces allèles (X^a) suffira à déclencher la maladie chez l'homme (X^a/Y) alors que les femmes hétérozygotes seront simplement porteuses (X^A/X^a). Mais ici encore, comme le montre l'exemple qui

suit, il convient de disposer d'un arbre généalogique regroupant plusieurs générations pour en avoir confirmation car la présence de deux garçons malades au sein d'une famille ne prouve rien.



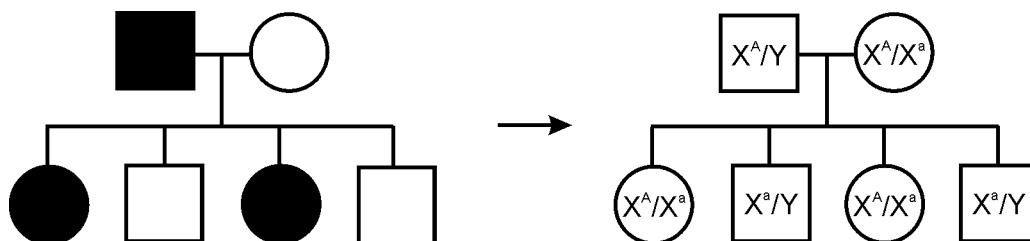
Le peu d'informations dont on dispose permet en effet de penser qu'il s'agit d'une transmission sexuelle avec un père sain (X^A/Y) et une mère porteuse (X^A/X^a), étant donné que seuls les garçons sont atteints, les filles pouvant être homozygotes saines (X^A/X^A) ou hétérozygotes (X^A/X^a). Toutefois, une transmission sur le mode autosomique récessif avec deux parents hétérozygotes pourrait aboutir au même résultat et seul l'examen d'autres branches familiales permettrait de trancher.

C'est par exemple le cas de :

- l'**hémophilie** : impossibilité pour le sang de coaguler liée à l'absence ou au dysfonctionnement de certaines protéines responsables, notamment de l'une d'entre elles connue sous le nom de facteur VIII ;
- la **myopathie de Duchenne** : atrophie progressive des muscles due à l'incapacité de synthétiser correctement la dystrophine, une protéine présente à la surface des fibres musculaires et qui joue un rôle crucial dans leur réparation ;
- du **daltonisme** : anomalie de la vision des couleurs se traduisant le plus souvent par l'incapacité de distinguer le rouge du vert suite à un déficit en pigments visuels correspondants.

II.4 LES MALADIES DOMINANTES LIEES A L'X

Elles sont particulièrement rares mais affectent toujours de nombreux membres de la famille comme le montre ce dernier exemple dans lequel le père est atteint (X^A/Y) et sa femme saine (X^a/X^a).



Le père ne possédant qu'un seul exemplaire du chromosome X, il transmettra systématiquement la maladie à toutes ses filles (puisque'elles reçoivent son X^A) alors que ses garçons seront tous épargnés (puisque'ils reçoivent son Y). À l'inverse, s'il avait été sain et sa femme malade mais hétérozygote (X^A/X^a), les enfants, quel que soit leur sexe, auraient pu être atteints ou non selon qu'ils aient hérité de

l'un ou l'autre chromosome maternel. Enfin, si la mère avait été malade et homozygote (X^A/X^A), tous ses enfants auraient été atteints (X^A/Y ou X^A/X^a).

Un rare cas connu chez l'Homme est l'**hypophosphatémie**, un trouble du métabolisme des phosphates entraînant une forme de rachitisme résistant à la vitamine D.

En **résumé**, tous ces exemples montrent qu'il est parfois difficile de détecter le mode de transmission, surtout si l'on ne dispose pas d'un arbre généalogique regroupant plusieurs générations. On peut néanmoins édicter quelques **règles** :

- la présence d'un nombre important de sujets atteints est souvent liée au fait que l'allèle responsable est dominant ;
- le fait que la maladie puisse « sauter » des générations est au contraire un signe que l'allèle responsable est récessif ;
- une plus grande proportion d'individus masculins atteints suggère que la transmission est liée au sexe.

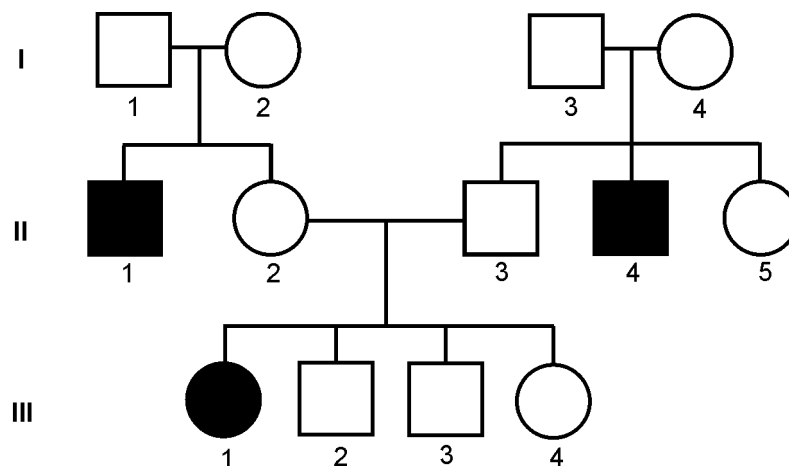
Ajoutons cependant que **ces règles ne sont pas absolues** et qu'il convient d'examiner chaque cas précisément, **un seul de ces cas pouvant parfois mettre en échec l'hypothèse de départ**.

Exercice d'application n° 1

La drépanocytose ou anémie falciforme est une maladie héréditaire qui affecte la biosynthèse de l'hémoglobine et qui se traduit par la présence d'hématies en forme de faucille renfermant une hémoglobine S anormale, différente de l'hémoglobine A normale.

Examinez l'arbre généalogique ci-dessous d'une famille qui en est atteinte et répondez aux questions suivantes.

1. L'allèle responsable de la drépanocytose est-il dominant ou récessif ?
2. L'allèle responsable de la drépanocytose est-il lié au sexe ?
3. Donnez les génotypes des sujets pour lesquels il n'existe aucune ambiguïté.



Solution

1. Prenons le cas de II-1 qui est atteint de la maladie. Si l'allèle responsable était dominant, il aurait au moins eu un de ses parents malade. Comme ses parents ne présentent ni l'un ni l'autre la maladie, c'est donc que l'allèle est récessif. Nous pouvons donc en déduire que II-1 est homozygote s/s et que ses parents étaient tous deux porteurs A/s. (Le même raisonnement aurait pu être établi à partir de II-4 ou de III-1).
2. Si l'allèle responsable était lié au sexe, il serait porté par le chromosome X et III-1 qui est malade serait obligatoirement X^s/X^s puisque nous venons de voir que l'allèle est récessif. Or cela est impossible car son père (qui ne possède qu'un chromosome X) ne présente pas la maladie. N'étant pas liée au sexe, nous pouvons donc en conclure que la drépanocytose est une maladie autosomique récessive.
3. Sachant maintenant que l'allèle est récessif et non lié au sexe, nous pouvons donc établir les génotypes suivants :

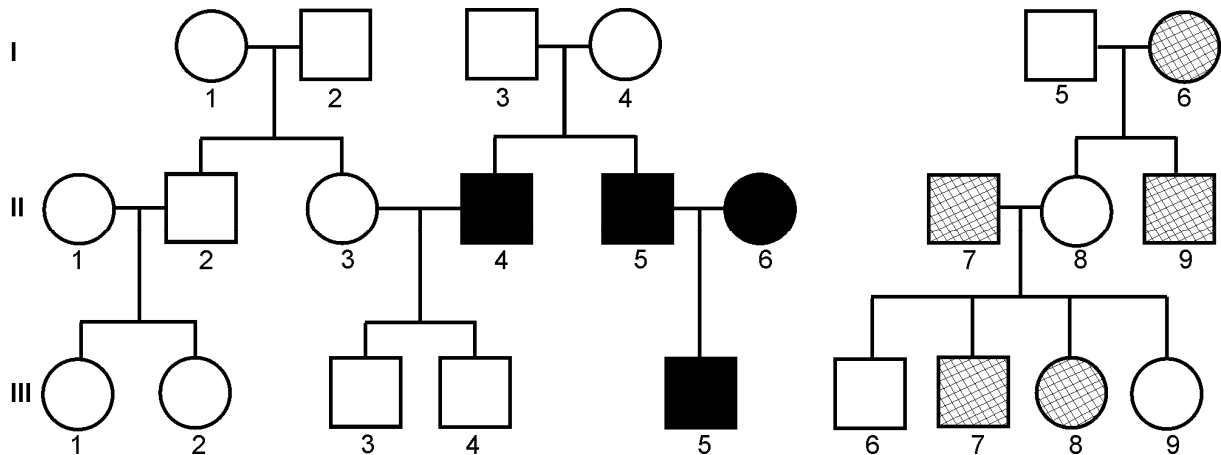
- I-1 et I-2 sont A/s puisqu'ils ont un enfant malade.
- I-3 et I-4 sont également A/s pour la même raison.
- II-1 est s/s puisqu'il est malade.
- II-2 et II-3 sont A/s puisqu'ils ont un enfant malade.
- II-4 est s/s puisqu'il est malade.
- II-5 peut être A/A ou A/s en fonction de ce qu'elle a reçu de ses parents.
- III-1 est s/s puisqu'elle est malade.
- III-2, III-3 et III-4 peuvent être A/A ou A/s pour les mêmes raisons que II-5.

Exercice d'application n° 2

Madame Dubois (III-9 sur l'arbre généalogique) est enceinte et s'inquiète des anomalies que risque de présenter son enfant. Son époux (III-4 sur l'arbre généalogique) est en effet issu d'une famille de sourds-muets (maladie autosomique représentée en symboles noirs) et elle-même d'une famille de daltoniens (maladie liée à l'X représentée en symboles hachurés). Examinez l'arbre généalogique de ces deux familles et répondez aux questions suivantes.

1. La surdi-mutité est-elle une maladie dominante ou récessive ? Donnez le génotype de Monsieur Dubois.

- Le daltonisme est-il une maladie dominante ou récessive ? Donnez le génotype de Madame Dubois.
- Sachant que le patrimoine héréditaire de chacun des conjoints est absolument exempt de l'anomalie de l'autre famille, pensez-vous que l'enfant à naître puisse être daltonien ? Sourd-muet ? Daltonien et sourd-muet ? Ni l'un, ni l'autre ?



Solution

- Monsieur Dubois (III-4) est malade mais ses parents sont sains. Si l'allèle responsable de la surdi-mutité était dominant, il aurait au moins eu un de ses parents malade. Comme ce n'est pas le cas, c'est donc que l'allèle est récessif et que ses parents sont tous deux des porteurs sains N/s en posant N pour l'allèle normal et s pour l'allèle responsable de la surdi-mutité. Par conséquent, Monsieur Dubois est de génotype s/s .
- Le père de Madame Dubois (II-7) est malade. Il est donc porteur du gène du daltonisme. Si l'allèle était dominant, sa fille (III-9) serait également atteinte puisque nous savons que la maladie est liée à l' X et qu'elle a obligatoirement hérité du chromosome X de son père. Comme elle ne l'est pas, c'est donc que l'allèle responsable est récessif. Nous pouvons donc en déduire que son génotype est X^N/X^d en posant N pour l'allèle normal et d pour l'allèle responsable du daltonisme.
- Nous savons que le patrimoine héréditaire de chacun des conjoints est absolument exempt de l'anomalie de l'autre famille. Cela implique donc que :

- Monsieur Dubois est s/s et X^N/Y ;

- Madame Dubois est N/N et X^N/X^d .

Chacun des deux pourra donc faire deux types de gamètes ce qui aboutira à quatre génotypes possibles pour les enfants comme le montre l'échiquier de croisement suivant.

		Gamètes de Monsieur Dubois	
		s ; X ^N	s ; Y
Gamètes de Madame Dubois	N ; X ^N	N / s ; X ^N / X ^N	N / s ; X ^N / Y
	N ; X ^d	N / s ; X ^N / X ^d	N / s ; X ^d / Y

Il est donc :

- possible que l'enfant à naître soit daltonien (si c'est un garçon) ;
- impossible qu'il soit sourd-muet (s est récessif) ;
- impossible qu'il soit les deux (puisqu'il ne peut pas être sourd-muet) ;
- possible qu'il ne présente aucune anomalie (trois cas sur quatre).

III. GENETIQUE DES POPULATIONS

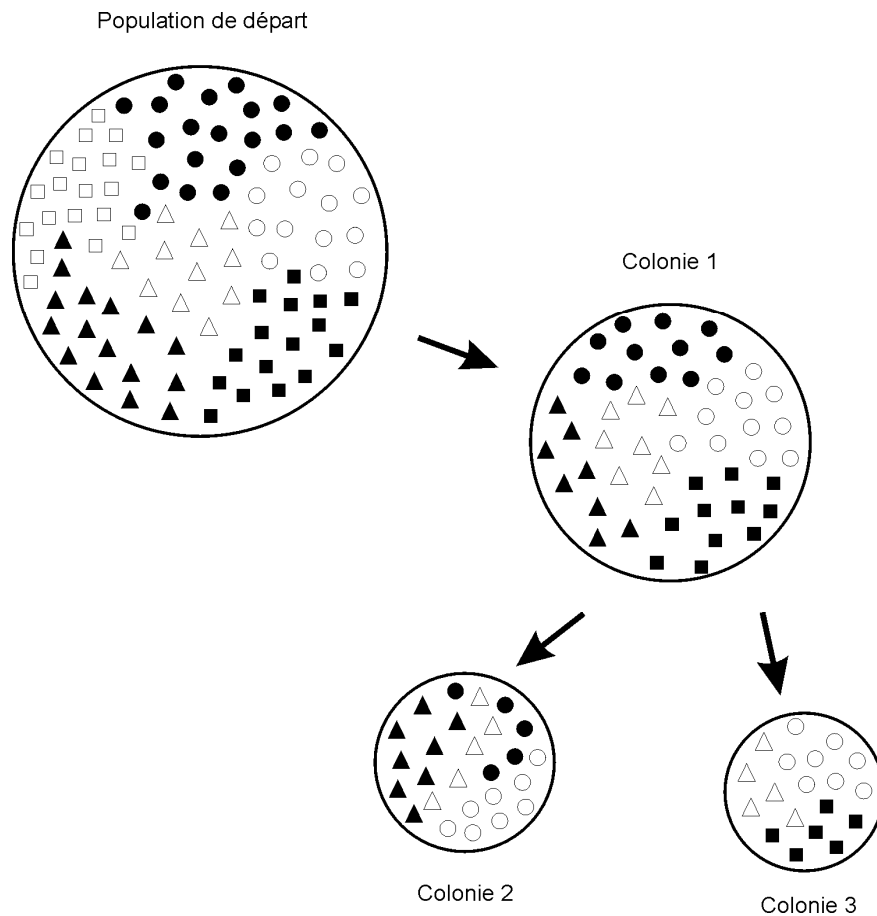
Puisque chaque individu possède une combinaison d'allèles qui lui est propre⁴, il est facile de comprendre qu'une population donnée présentera toujours une grande variation génétique, ou **polymorphisme**, qui se traduira par de nombreux phénotypes (des grands, des petits, des bruns, des blonds, des sujets du groupe A, des sujets du groupe B...). Trois questions fondamentales se posent alors à la **génétique des populations** :

- comment se sont constituées génétiquement les populations ?
- comment se distribuent les différents allèles au sein de chaque population ?
- comment évolue cette distribution au cours du temps ?

La constitution génétique des populations s'explique par l'**effet fondateur**. Soit une population initiale présentant un certain nombre d'allèles dans des proportions définies. Au hasard de ses déplacements successifs, certains allèles auront tendance à être conservés et d'autres à disparaître. De sorte

⁴ N'oublions pas qu'un individu donné hérite de la moitié du patrimoine génétique de chacun de ses parents. Or, en raison du brassage interchromosomique (disjonction des homologues au cours de l'anaphase réductionnelle) et du brassage intrachromosomique (formation des chiasmata au cours de la prophase réductionnelle) qui accompagnent la formation des cellules reproductrices, il est pratiquement impossible que deux gamètes aient exactement la même garniture allélique. On a ainsi pu calculer qu'un homme pouvait fabriquer 10¹⁸⁰⁰ spermatozoïdes différents en tenant compte de ces divers brassages.

qu'une fois chaque colonie sédentarisée, sa combinaison allélique différera de celle de la population d'origine.



III.1 ÉQUILIBRE DE HARDY-WEINBERG

Une fois la population stabilisée, il est alors possible d'étudier la variation génotypique de l'ensemble à l'aide du concept de **fréquence allélique** qui permet d'assigner à chaque allèle une valeur comprise entre 0 et 1, traduisant son importance numérique au sein du groupe étudié.

Prenons le cas d'un couple d'allèles (A ; a) occupant le même locus. Trois génotypes sont possibles selon que l'individu est homozygote (A/A ou a/a) ou hétérozygote (A/a). Si l'on désigne par $f_{A/A}$, $f_{A/a}$ et $f_{a/a}$ les proportions (ou **fréquences génotypiques**) des trois génotypes, les fréquences $p(A)$ et $q(a)$ de chaque allèle se calculent en comptant pour chacun d'entre eux le nombre d'homozygotes et en ajoutant la moitié des hétérozygotes. On aboutit ainsi aux équations suivantes :

$$p = f_{A/A} + \frac{1}{2} f_{A/a}$$

$$q = f_{a/a} + \frac{1}{2} f_{A/a}$$

$$\text{avec } p + q = 1.$$

Si, par exemple, 36% de la population présente le génotype A/A et 48 % le génotype A/a, on obtient comme résultats :

$$p = 0,36 + \frac{1}{2} 0,48 \text{ soit } 0,60 \text{ pour l'allèle A}$$

$$\text{et } q = 1 - 0,60 \text{ soit } 0,40 \text{ pour l'allèle a.}$$

Outre que ce calcul permet de déterminer la fréquence de chaque allèle au sein d'une population donnée⁵, il apporte également de précieux renseignements sur leur origine puisqu'il est possible de comparer ces fréquences de population à population comme le montre l'exemple suivant.

Fréquences alléliques du système ABO relevées chez quelques populations en 1950				
Population	I^A	I^B	i	Total
Belge	0,257	0,058	0,684	1
Esquimau	0,333	0,026	0,641	1
Japonais	0,279	0,172	0,549	1
Pygmée	0,227	0,219	0,554	1
Sioux	0,035	0,010	0,955	1

Chaque allèle voyant sa fréquence fluctuer entre 0 et 1 au gré du hasard, il est alors légitime de se demander pourquoi les allèles dominants et récessifs se maintiennent, les premiers devant logiquement tendre vers 1 et les seconds vers 0, autrement-dit disparaître.

Cette question fut résolue simultanément et séparément par Godfrey Hardy et Wilhelm Weinberg en 1908, donnant leurs noms à la **loi de Hardy-Weinberg** qui permet d'expliquer ce mécanisme.

Supposons que dans une population donnée, la fréquence de l'allèle A soit de 0,60 et que cette fréquence soit identique dans les deux sexes. La probabilité qu'un spermatozoïde porteur de l'allèle A s'unisse avec un ovocyte porteur du même allèle est donc de $0,60 \times 0,60$ soit 0,36 ce qui donne 36% de descendants A/A et, par voie de conséquence 16% de descendants a/a ($0,40 \times 0,40 = 0,16$)⁶. De la même manière, la probabilité pour qu'un spermatozoïde porteur de l'allèle A s'unisse avec un ovocyte porteur de l'allèle a sera de $0,60 \times 0,40$ soit 0,24 et il en sera de même pour la situation inverse aboutissant ainsi à 48% ($2 \times 0,24$) de descendants hétérozygotes. Les fréquences génotypiques (à ne pas confondre avec les fréquences alléliques) ainsi obtenues seront donc respectivement 0,36 pour A/A, 0,48 pour A/a et 0,16 pour a/a. Or, si l'on calcule maintenant la fréquence de chaque allèle parmi les descendants ($p = 0,36 + \frac{1}{2} 0,48 = 0,60$ et $q = 0,16 + \frac{1}{2} 0,48 = 0,40$), on constate que celles-ci sont inchangées.

⁵ Si le nombre d'allèles est supérieur à deux, la fréquence de chaque allèle est alors celle de son homozygote augmentée de la moitié de la somme de tous les hétérozygotes chez lesquels il est présent.

⁶ Rappelons que $p(A) + q(a) = 1$. Par conséquent, si $p = 0,60$, $q = 0,40$.

Ainsi, la loi de Hardy-Weinberg montre que si, dans les deux sexes, l'allèle A possède une fréquence p et l'allèle a une fréquence q (avec $p + q = 1$), **les fréquences génotypiques des descendants seront respectivement p^2 pour A/A, $2pq$ pour A/a et q^2 pour a/a et qu'elles ne varieront pas d'une génération à l'autre** puisque les fréquences alléliques seront constantes.

Il faut toutefois noter que cet équilibre ne perdure que dans les **populations panmictiques**, c'est-à-dire lorsque les unions ne suivent aucune règle (**panmixie**) et résultent uniquement du hasard. Il en va tout autrement des groupes qui pratiquent préférentiellement l'**homogamie** (unions entre semblables, par exemple des grands avec des grands, des bruns avec des bruns, etc.) ou l'**endogamie** (unions entre apparentés ou consanguines comme les mariages entre cousins) chez qui le nombre d'hétérozygotes tend à diminuer au profit des homozygotes, modifiant ainsi les fréquences alléliques et génotypiques au cours du temps⁷.

Exercice d'application

Aux Etats-Unis, environ 70% de la population blanche perçoit le goût du phénylthiocarbamide (un composé organique jugé amer) alors que le reste de la population le trouve insipide. Sachant que la capacité de perception de ce composé suit la loi de Hardy-Weinberg et qu'elle est liée à un couple d'allèles (T dominant pour les goûteurs et t récessif pour les non-goûteurs) dont la transmission est indépendante du sexe, calculez les fréquences alléliques et génotypiques de ce gène dans la population.

Solution

Rappelons que :

- p désigne la fréquence allélique de T ,
- q désigne la fréquence allélique de t ,
- p^2 désigne la fréquence génotypique de T/T ,
- q^2 désigne la fréquence génotypique de t/t ,
- $2pq$ désigne la fréquence génotypique de T/t .

Si 70% des individus sont goûteurs, cela implique que 30% sont non-goûteurs. La population regroupera donc 70% d'individus homozygotes T/T ou hétérozygotes T/t (puisque l'allèle responsable est dominant) et 30% d'homozygotes t/t .

⁷ En réalité, ces fréquences déterminées mathématiquement ne sont valables que pour des effectifs très grands, voire infinis. Ceci explique que, si le nombre de géniteurs d'une population donnée est relativement faible, ces fréquences peuvent se déplacer d'une génération à une autre, même dans une société panmictique sans apport extérieur. On parle alors de **dérive génétique**.

La seule valeur connue étant celle des homozygotes récessifs, il est donc possible de calculer q la fréquence allélique de t puisque nous savons que d'après la loi de Hardy-Weinberg leur fréquence génotypique est égale à q^2 . Il suffit donc d'extraire la racine carrée de 0,30 pour connaître q et ensuite d'appliquer $p + q = 1$ pour connaître la fréquence allélique de T .

$$q = \sqrt{0,30} = 0,55 \text{ pour l'allèle } t$$

$$p = 1 - q = 0,45 \text{ pour l'allèle } T$$

Il reste ensuite, toujours à l'aide de la loi de Hardy-Weinberg, à calculer les fréquences génotypiques.

$$p^2 = 0,45^2 = 0,20 \text{ pour le génotype } T/T$$

$$2pq = 0,45 \times 0,55 = 0,50 \text{ pour le génotype } T/t$$

$$q^2 \text{ connu par l'énoncé} = 0,30 \text{ pour le génotype } t/t$$

III.2 MUTATION, SELECTION ET MIGRATION

Indépendamment du mode de reproduction, trois séries de facteurs, intervenant à différents niveaux, contribuent également à modifier l'équilibre de Hardy-Weinberg.

En premier lieu, on trouve les **mutations** qui, bien que n'étant pas le moteur principal de l'évolution (en moyenne, le taux de mutations spontanées est de 10^{-6} par gène et par génération), conduisent à l'apparition de nouveaux allèles. Elles peuvent affecter un seul nucléotide, une portion de gène ou un segment de chromosome entier mais résultent toujours d'erreurs de copie au moment de la réplication de l'ADN qui peuvent prendre plusieurs formes. Parmi les plus répandues, citons :

- la **substitution** (remplacement d'un fragment par un autre),
- l'**addition** (ajout d'un fragment),
- la **délétion** (perte d'un fragment),
- la **duplication** (répétition d'un fragment),
- la **transposition** (déplacement d'un fragment),
- l'**inversion** (retournement d'un fragment),
- la **translocation** (échange d'un fragment entre deux chromosomes non homologues).

Une fois ces nouveaux allèles apparus, s'opère alors une **sélection naturelle** qui fut mise en évidence pour la première fois par **Charles Darwin** (1809-1882) dans son ouvrage majeur *L'origine*

des espèces publié en 1859. L'idée, toujours d'actualité, est que dans un environnement donné, seuls les plus aptes survivront. Par conséquent, comme les individus d'une population sont sur un plan génétique qualitativement différents les uns des autres, seuls les plus adaptés transmettront leurs gènes, ce qui contribuera à déplacer les fréquences alléliques et génotypiques au cours de l'évolution si les conditions du milieu viennent à changer. Ceci explique notamment que certains gènes qui semblent délétères ont été conservés dans des régions où ils permettent de résister à des conditions défavorables. L'un des exemples les plus connus est celui de la drépanocytose, une anomalie génétique affectant l'hémoglobine des globules rouges et provoquant chez les sujets homozygotes une anémie grave qui peut être mortelle. Or il se trouve que les hétérozygotes, qui ne développent pas la maladie, présentent une résistance au paludisme en empêchant la prolifération du parasite qui en est responsable⁸. Conséquence, dans les régions où sévit le paludisme, la présence du gène délétère s'est révélée être un facteur de survie et ses porteurs ont été sélectionnés par l'évolution.

Enfin, les **migrations** conduisant à brasser et à échanger des gènes entre individus appartenant à des populations d'origines différentes, elles contribuent également à modifier les fréquences alléliques et génotypiques par raréfaction de certains allèles dans les groupes d'origine et par apport de nouveaux allèles dans les sociétés d'accueil.

⁸ Il s'agit d'un protozoaire (le *Plasmodium falciparum*) véhiculé par un moustique du genre anophèle.

IV. BANQUE D'EXERCICES

IV.1 GROUPES SANGUINS

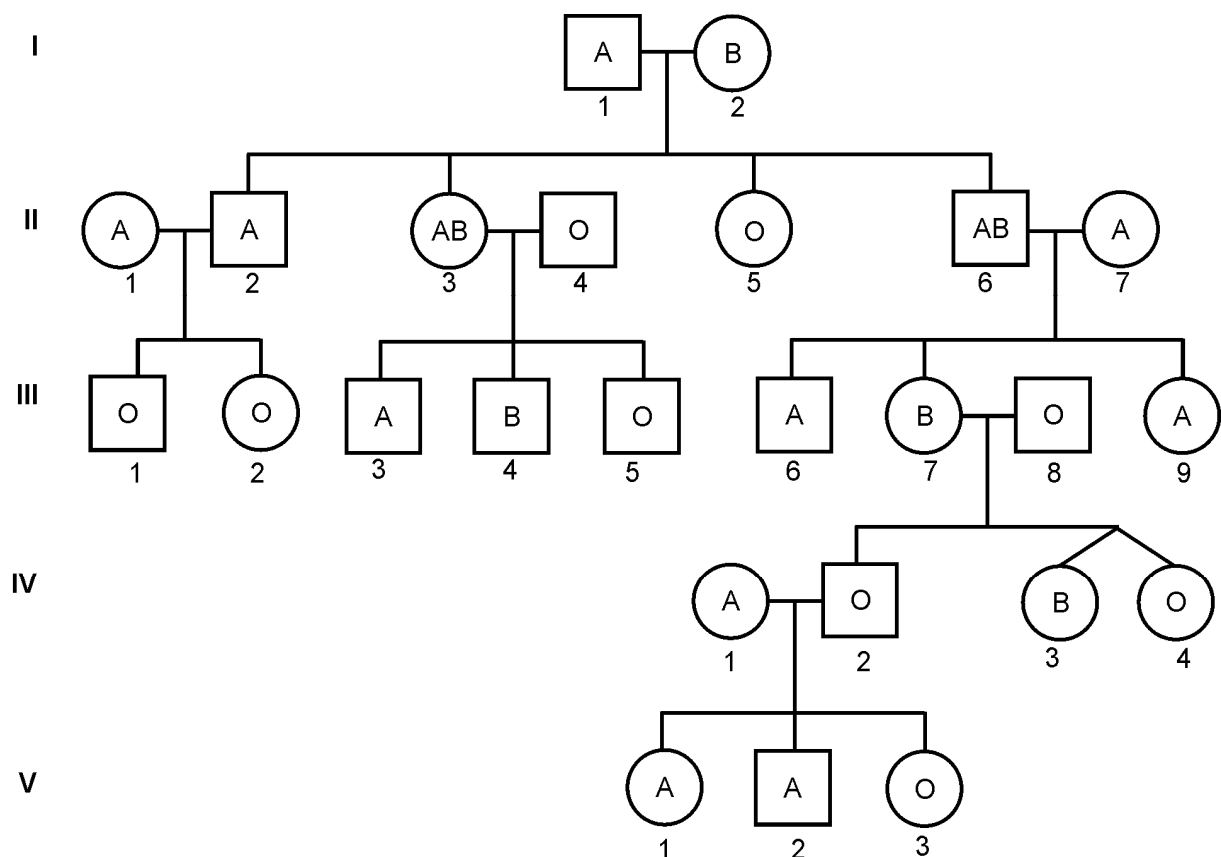
1. Monsieur Dupont pense que son enfant Didier n'est pas de lui et qu'il a été échangé en bas âge à la maternité avec l'enfant Michel attribué à Monsieur Martin. Un examen sanguin indique en effet que Monsieur Dupont est du groupe A, sa femme du groupe B et Didier du groupe O.

A. Pensez-vous que Monsieur Dupont a raison ?

On effectue alors des prélèvements chez les Martin qui révèlent que Monsieur Martin est du groupe B, sa femme du groupe O et Michel du groupe AB.

B. Cette expertise éclaire-t-elle le problème ?

2. Soit l'arbre généalogique suivant.



A. Donnez le génotype de chaque membre de la famille.

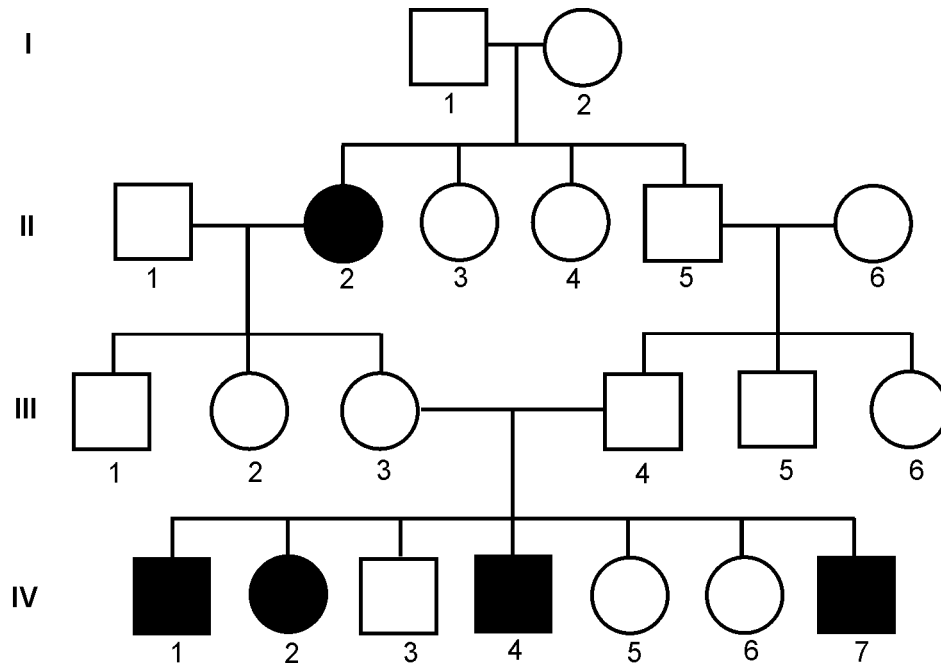
B. Quel enfant est né d'une union illégitime ?

C. La différence de phénotype entre IV-3 et IV-4 est-elle normale ?

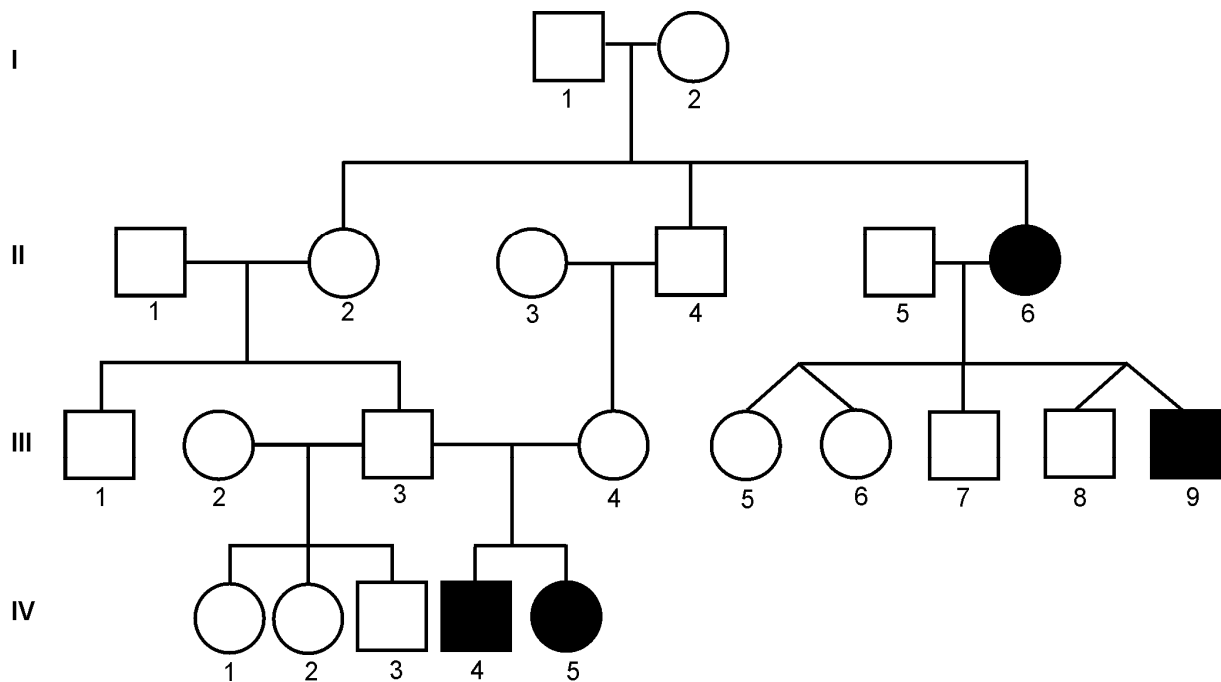
3. Le système Rhésus est gouverné par trois couples d'allèles localisés sur le chromosome 1 qui, en fonction de leurs combinaisons, conduisent au phénotype Rh^+ ou Rh^- et dont la transmission est indépendante du système ABO. Ainsi, le groupe A+ peut correspondre à plusieurs génotypes selon que le sujet est A/A ou A/O et Rh^+/Rh^+ ou Rh^+/Rh^- .
Jean est du groupe A+, sa mère du groupe O-.
- A. Quel est son génotype ?
 - B. Quels pouvaient être les phénotypes de son père ?
 - C. S'il épouse une femme du groupe AB-, quels pourront être les phénotypes de ses enfants ?
4. On se demande si un échange a pu avoir lieu dans une maternité entre deux nouveau-nés. En effet, Monsieur Lenoir de groupe AB+ et Madame Lenoir de groupe O+ prétendent que l'enfant Lionel de groupe AB+ ne peut être le leur.
- A. Pensez-vous qu'ils ont raison ?
 - B. Madame Lenoir aurait-elle pu avoir un enfant AB+ avec un autre père ?
 - C. Romain né en même temps que Lionel est du groupe A-. Pourrait-il être l'enfant de Monsieur et Madame Lenoir ?
 - D. Les parents Rougier auxquels on a attribué Romain sont respectivement du groupe AB- et du groupe A+. Peuvent-ils être les parents de Lionel ?

IV.2 MALADIES HEREDITAIRES

1. La phénylcétonurie est une maladie enzymatique qui empêche l'organisme de métaboliser correctement la phénylalanine et qui se traduit par un retard mental suite à l'accumulation d'un composé toxique dans le tissu nerveux.
Examinez l'arbre généalogique ci-dessous d'une famille qui en est atteinte et répondez aux questions suivantes.
- A. L'allèle responsable de la phénylcétonurie est-il dominant ou récessif ?
 - B. La phénylcétonurie est-elle une maladie liée à l'X ?
 - C. Quels peuvent être les génotypes des sujets I-1, I-2, II-2, II-5, III-3 et III-4 ?
 - D. Que peut-on penser de l'union de III-3 et III-4 et de leur descendance ?



2. L'arbre généalogique suivant présente une famille atteinte d'une maladie héréditaire rare.



- S'agit-il d'une maladie récessive ou dominante ?
- S'agit-il d'une maladie autosomique ou liée à l'X ?
- Donnez les génotypes des sujets I-1, I-2, II-5, II-6, III-3 et III-4.
- Les jumeaux III-5 et III-6 sont-ils homozygotes ou hétérozygotes ?
- Les jumeaux III-8 et III-9 sont-ils monozygotes ou dizygotes ?

F. Les parents III-3 et III-4 auraient-ils pu avoir des enfants de phénotype sain ?

G. Que peut-on penser de leur union ?

3. Sachant que l'hémophilie est une maladie récessive liée à l'X et que la présence des deux allèles responsables est létale, étudiez la descendance :

A. d'un homme sain et d'une femme vectrice,

B. d'un homme hémophile et d'une femme saine,

C. d'un homme hémophile et d'une femme vectrice.

À quel pourcentage d'enfant hémophile peut-on s'attendre dans chaque cas ?

4. Julien est issu d'une famille atteinte de daltonisme (affection héréditaire récessive liée à l'X). Son arrière-grand-mère distinguait parfaitement les couleurs mais son mari confondait le vert et le rouge. Leur fils Jean était également daltonien ainsi qu'une de ses deux sœurs. Françoise, la sœur daltonienne de Jean, a eu trois enfants : deux garçons daltoniens et une fille qui ne l'était pas. Jean a eu deux enfants, un garçon et une fille, qui ne présentaient pas l'anomalie. Claire, la fille de Jean, a épousé un daltonien. Ensemble, ils ont eu deux garçons (dont Julien) et deux filles qui distinguaient parfaitement les couleurs.

A. Construisez l'arbre généalogique de la famille en utilisant la représentation graphique conventionnelle.

B. Indiquez le génotype de chaque membre de la famille.

C. Claire aurait-elle pu avoir avec son époux des enfants daltoniens ?

D. En se mariant avec une femme daltonienne, les garçons de Françoise pourront-ils avoir des enfants sains ?

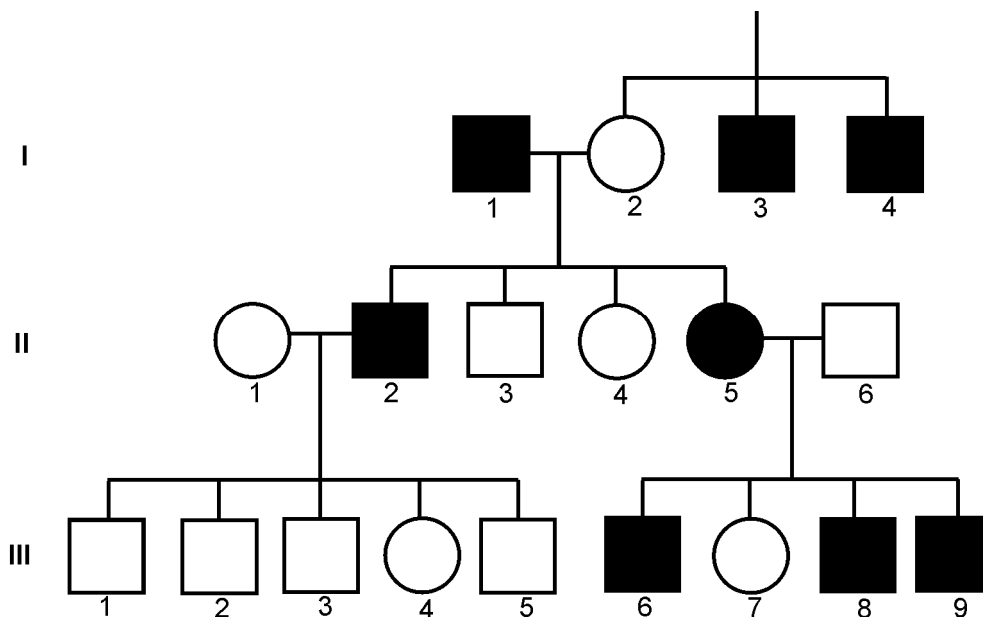
E. La sœur aînée de Julien s'est mariée avec un homme sain. Pourra-t-elle donner naissance à des enfants daltoniens ?

5. Vers le milieu du XVIII^{ème} siècle, Pierre Moreau de Maupertuis rapporte l'observation suivante : « *Jacob Ruhe, chirurgien à Berlin, est né avec six doigts à chaque main et à chaque pied ; il tient cette singularité de sa mère Elisabeth Ruhe, qui la tenait de sa mère Elisabeth Horstmann, de Rostock. Elisabeth Ruhe la transmet à quatre enfants des huit qu'elle eut de Jean-Christian Ruhe, qui n'avait rien d'extraordinaire aux pieds, ni aux mains. Jacob Ruhe, l'un de ses enfants sexdigitaires, épousa à Dantzig, en 1733, Sophie-Louise de Thüngen, qui n'avait rien d'extraordinaire ; il en eut six enfants ; deux garçons ont été sexdigitaires. L'un d'eux, Jacob-*

Ernest, a six doigts au pied gauche et cinq au droit ; il avait à la main droite un sixième doigt qu'on lui a coupé ; à la gauche, il n'a à la place du sixième doigt qu'une verrue. On voit par cette généalogie que j'ai suivi avec exactitude que le sexdigitisme se transmet également par le père et par la mère ».

- Reconstituez l'arbre généalogique de cette famille en utilisant la représentation graphique conventionnelle.
- Les conjoints d'Elisabeth Horstmann et d'Elisabeth Ruhe étant issus de familles exemptes de l'anomalie, est-il possible de savoir si le sexdigitisme est un caractère dominant ou récessif et si sa transmission est liée au sexe ?
- Indiquez le génotype de chaque membre de la famille.
- À supposer que Jacob-Ernest se soit marié avec une femme non porteuse de l'anomalie, quelle aurait été sa descendance théorique ?

6. L'arbre généalogique ci-dessous présente une famille atteinte d'une maladie héréditaire rare.



- Sachant que II-1 et II-6 en sont totalement exempts, trouvez-vous des objections aux affirmations suivantes :
 - le gène responsable est dominant et il est porté par des autosomes ;
 - le gène responsable est récessif et il est porté par des autosomes.
- Pouvez-vous proposer une autre hypothèse ?
- Établissez le génotype de chaque membre de la famille

7. Matthieu, un jeune enfant de quelques mois présente de graves crise de dysurie (difficulté à uriner) due à un mauvais catabolisme de l'adénine se traduisant par une accumulation de cristaux d'hydroxyadénine dans les urines. On dose alors l'enzyme responsable de la dégradation normale de l'adénine chez plusieurs membres de la famille. Les résultats, exprimés en pourcentage d'activité sont les suivants :

- mère : 50% d'activité,
- père : 50% d'activité,
- grand-mère maternelle : 100% d'activité,
- grand-père maternel : 50% d'activité,
- grand-mère paternelle : 50% d'activité,
- grand-père paternel : 100% d'activité,
- Matthieu : traces à peine visibles,
- frère jumeau de Matthieu : 100% d'activité.

A. Établissez l'arbre généalogique de la famille en utilisant la représentation graphique conventionnelle.

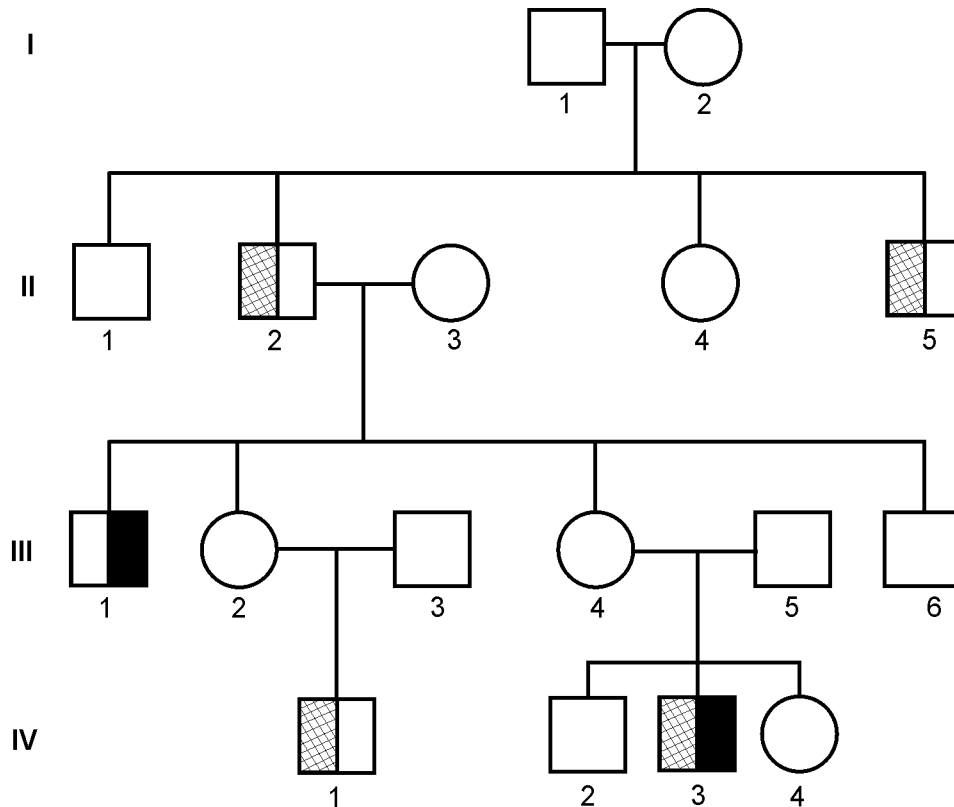
B. Que peut-on penser du couple d'allèles qui gouverne la synthèse de l'enzyme assurant la dégradation normale de l'adénine ?

C. Cette maladie est-elle liée à l'X ?

D. Donnez les génotypes de chaque membre de la famille.

E. Comment expliquer que le frère jumeau de Matthieu ne soit pas atteint ?

8. L'arbre généalogique suivant représente une famille dont certains sujets sont atteints d'hémophilie (symboles à demi tramé) ou de daltonisme (symboles à demi noirci).



Sachant que I-1 et I-2 sont issus de familles absolument exemptes du gène du daltonisme et que II-3 et III-3 ne possèdent pas le gène de l'hémophilie dans leur famille, répondez aux questions suivantes.

- Le gène du daltonisme est-il dominant ou récessif et est-il lié au sexe ?
- Le gène de l'hémophilie est-il dominant ou récessif et est-il lié au sexe ?
- Comment expliquez-vous le cas IV-3 ?
- Donnez le génotype de chaque membre de la famille.

IV.3 ÉQUILIBRE DE HARDY-WEINBERG

- En étudiant la répartition des groupes sanguins MN (système antigénique lié aux hématies) dans une population insulaire, on trouve 28,4% d'individus appartenant au groupe M (homozygotes M/M), 49,6% d'individus appartenant au groupe MN (hétérozygotes M/N) et 22% d'individus appartenant au groupe N (homozygotes N/N).
 - Calculez les fréquences alléliques des allèles M et N.
 - Utilisez la loi de Hardy-Weinberg pour déterminer les fréquences génotypiques des différents groupes à partir des fréquences alléliques calculées.

C. Comment expliquez-vous les légères différences entre valeurs observées et valeurs théoriques ?

2. Une étude menée dans une cité minière au Japon sur la répartition des groupes sanguins MN a montré que sur un total de 1 482 individus :

- 406 étaient de génotype M/M,
- 744 étaient de génotype M/N,
- 322 étaient de génotype N/N.

A. Calculez les fréquences alléliques des allèles M et N.

B. Quelle devrait être la distribution théorique des différents génotypes ? Pouvez-vous en déduire que la population respecte l'équilibre de Hardy-Weinberg ?

C. L'étude ayant par ailleurs montré que sur un total de 741 couples, les unions se répartissaient comme suit :

- M/M x M/M : 58,
- M/N x M/N : 190,
- N/N x N/N : 41,
- M/M x M/N et M/N x M/M : 202,
- M/M x N/N et N/N x M/M : 88,
- M/N x N/N et N/N x M/N : 162.

Comparez ces valeurs avec celles attendues en utilisant les fréquences alléliques calculées à la première question. Que pouvez-vous en conclure quant à la répartition des groupes sanguins MN au sein de cette population ?