

BILAN : GÉNÉTIQUE HUMAINE

La **génétique** ou **hérédité humaine** étudie la **transmission des caractères héréditaire** chez l'homme.

Les difficultés de la génétique humaine :

- La méthode des croisements dirigés est impossible, les expériences non plus;
- Faible fécondité donc l'étude statistique est difficile ;
- La durée des générations est longue, celle de la grossesse également ;
- La gamiture chromosomique est élevée.

Remédiations :

- + L'analyse des arbres généalogiques (pedigree) ;
- + L'analyse des caryotypes ;
- + L'analyse de l'ADN ou des protéines synthétisées sous sa commande.

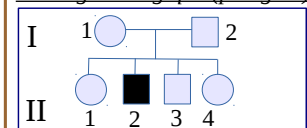
Analyse des arbres généalogiques (=pedigrees)

Définition : C'est une figure **ramifiée** qui permet de représenter les **générations successives** des familles et permet de visualiser la **transmission** des caractères héréditaires.

Comment se transmettent les caractères héréditaires chez l'homme ?

Première constatation : Il suffit que l'un des membres de la famille soit **malade** mais dont les parents sont **sains** pour en déduire que la maladie est **récessive**.

Arbre généalogique (pedigree)



On constate que les parents I-1 et I-2 sont **sains** mais donnent un enfant **malade** (II-2), donc :

- l'allèle de la maladie est **récessif (m)** par rapport à l'allèle normal qui est **dominant (N)**.
- les parents sont **hétérozygotes** alors que l'enfant est **homozygote** pour le caractère étudié.

- Individu sain (normal)
- Individu malade

ATTENTION : Le mariage **consanguin** est à éviter lorsqu'il y a des maladies héréditaires dans la grande famille.

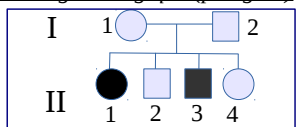
NB1 : Les individus **hétérozygotes N/m** apparaissent **sains [N]** mais transmettent l'allèle malade à la descendance : Ils sont dits **vecteurs**.

NB2 : Dans le cas où l'arbre ne montre pas de couples à descendance malade, L'allèle pourrait être **récessifs** ou **dominants** . Pour résoudre le problème il faut étudier les autres indices.

Deuxième constatation : Lorsque la maladie apparaît **toujours** dans la descendance dont l'**un** des parents est malade mais n'apparaît **jamais** dans la descendance dont les **deux** parents sont sains alors l'allèle de la maladie pourrait être **dominant** (avec une grande probabilité).

Troisième constatation : Si la maladie est récessive (je répète récessive !) et si on observe une **femelle malade** de **parents tous deux sains**, alors le gène étudié n'est pas **lié au sexe** (il est **autosomal**).

Arbre généalogique (pedigree)



- Individu sain (normal)
- Individu malade

[Démonstration par l'absurde]

- Si le gène était lié au sexe et porté par X, alors le génotype de la femelle II-1 [m] serait X_m/X_m et son père qui est [N] aurait le génotype X_m/Y ce qui est une contradiction (**absurde**).
 - Si le gène était lié au sexe et porté par Y, alors on n'observerait pas de femelles malades comme la II-1 et le père I-1 serait obligatoirement malade comme son fils II-3 ce qui contredit les faits (**absurde**).
- Conclusion : Le gène est autosomal (non lié au sexe).

Quatrième constatation : Si la maladie est récessive (!) et si elle s'observe **uniquement chez les mâles** ou s'observe chez les mâles **plus que** chez les femelles (différence basée sur le sexe) alors l'allèle de la maladie est très probablement **lié au sexe** (validité surtout si l'effectif est important).

Cinquième constatation : Si le gène est étudié est lié au sexe, alors il faut préciser son locus ; Est-il sur le gonosome X ou sur le gonosome Y ?

- Si les enfants mâles d'un père malade sont **tous** également malades alors que les filles ne le sont **jamais**, alors il s'agit du chromosome Y.
- Il suffit de trouver un enfant **mâle malade** pour dont le père est **sain** ou une seule **femelle malade** pour conclure qu'il s'agit du chromosome X.

NB1 : Les exercices peuvent fournir d'autres indices qui permettent de savoir comment se transmettent ces caractères.

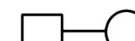
Sixième constatation : dans le cas de la transmission de deux caractères :

- Si **les deux** caractères sont "liés au sexe" alors ils sont nécessairement **liés**.
- Si l'**un des deux** caractères seulement qui est lié au sexe, alors ils sont **indépendants**.

Sexe masculin



Mariage, union



Sexe féminin



Mariage consanguin



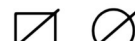
Sexe non spécifié



Parents et enfants



Sujets décédés



Sujet de sexe masculin exprimant le caractère étudié



Sujet de sexe féminin exprimant le caractère étudié



Propositus de sexe masculin



Propositus de sexe féminin



Hétérozygote pour un caractère autosomal récessif



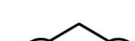
Caractère sexuel lié au sexe



Jumeaux dizygotes



Jumeaux monozygotes



Symboles et arbre généalogique

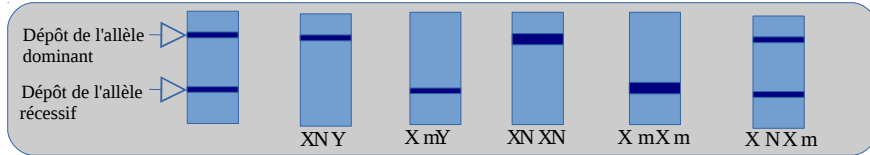
Méthodologie

- Utiliser la **démonstration par l'absurde** lorsque le problème n'a que deux solutions possibles (dominant/récessif, lié au sexe/ non lié au sexe, locus sur X/ locus sur Y ...) ;
- Utiliser la logique « **marche-arrière** » : se baser sur le génotype de l'enfant pour connaître celui des parents ;
- Faire **recouper** les informations de la descendance avec celles de l'ascendance pour confirmer le génotype demandé ;
- Se concentrer sur le génotype des **malades** lorsque la maladie est **récessive** et sur celui des **sains** si elle est **dominante**.

BILAN : GÉNÉTIQUE HUMAINE

Analyse chimique de l'ADN ou des protéines

- + Techniques utilisées : **Chromatographie**, **électrophorèse** ou **centrifugation** ;
- + Ces techniques permettent de **séparer** (différencier) les **composants** d'un **mélange** ;
- + Le résultat de ces techniques montre des **dépôts** à différentes **distances** en fonction de la charge électrique et/ou la masse moléculaire, ce qui permet de connaître le **génotype** étudié.



Analyse des caryotypes

- + Le caryotype est l'ensemble organisé des **chromosomes métaphasiques** d'une seule cellule **classés** en fonction de l'**aspect**, de la position du **centromère** et de la **taille** des chromosomes en ordre **décroissant**.
- + Le caryotype peut être réalisé sur les cellules des embryons et fœtus (sang, liquide amniotique) donc faciliter le **diagnostique pré-natal**, en complément des **échographies** et des **embryoscopies**.
- + Elle permet de mettre en évidence deux types d'**anomalies** : celle de **structure** et celle du **nombre** qui sont considérées comme des **mutations chromosomique**.

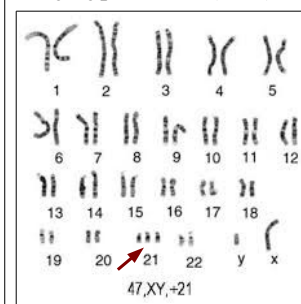
Les anomalies chromosomiques du nombre :

Le syndrome	Formule chromosomique et symptômes
Down=trisomie 21 (Mongolisme) 45A+XX chez la ♀ 45A+XY chez le ♂	47 chromosomes : $2n+1$, chez les deux sexes : mâles et femelles. + Triplet au niveau 21 : l'autosome 21 supplémentaire est libre ou non libre. + Léger retard mental, malformations (cœur et intestins), visage mongolien ... + Stérilité chez le mâle mais faible fertilité chez la femelle. Rq : la trisomie peut être observée également au niveau : 8, 13, 18 ...
Turner 44A+X0	45 chromosomes : $2n-1$, chez le sexe féminin uniquement. + Il manque le chromosome sexuel : X donc monosomie X . + Petite taille, absence des caractères sexuels secondaires, organes sexuels non développés, stérilité mais capacité mentale normale, retard de langage ...
Klinefelter 44A+XXY	47 chromosomes : $2n+1$, chez le sexe masculin uniquement + Triplet au niveau des gonosomes : Un chromosome X supplémentaire. + Taille supérieur à la moyenne, retard de la puberté, développement des seins (1 ou 2), stérilité, parfois retard de langage, fragilité des os ...
Trisomie X 44A+XXX	47 chromosomes : $2n+1$, chez le sexe féminin uniquement + Triplet de gonosomes : Un chromosome X supplémentaire donc trisomie X
Chromosome Y 44A+XXY	47 chromosomes : $2n-1$, chez le sexe masculin uniquement + Triplet des gonosomes : Un chromosome Y supplémentaire.

Interprétation de l'anomalie chromosomique du nombre :

- Mauvaise répartition** des chromosomes pendant la **méiose** de la gaméto-genèse dont la conséquence sera l'**addition** ou la **soustraction** d'un chromosome au niveau des gamètes. La cause peut être :
- + Soit une **séparation anormale** d'une paire de chromosomes **homologues** lors de l'**anaphase I** (division réductionnelle).
 - + Soit une **séparation anormale** de l'un des chromosomes lors de l'**anaphase II** (division équationnelle).

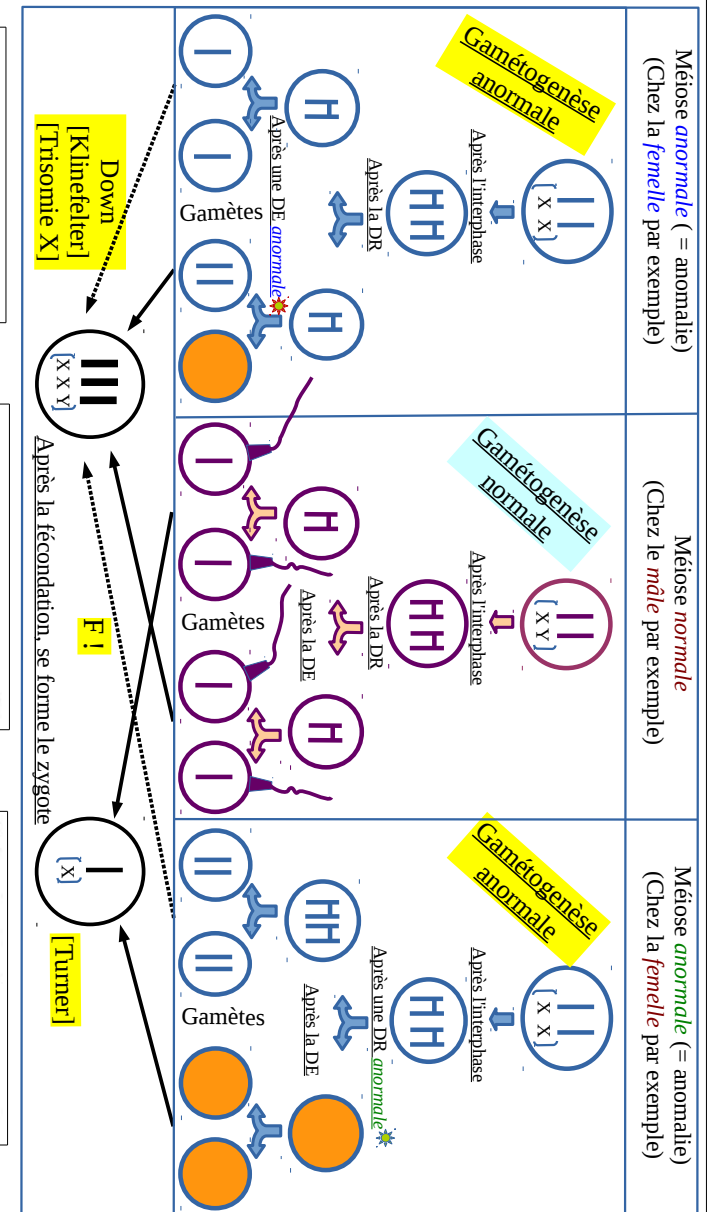
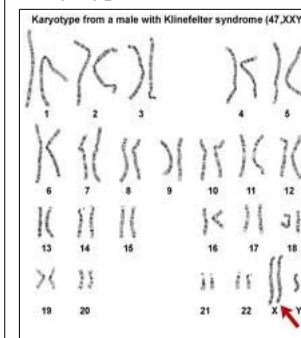
Caryotype : Down (libre)



Caryotype : Turner



Caryotype : Klinefelter



BILAN : GÉNÉTIQUE HUMAINE

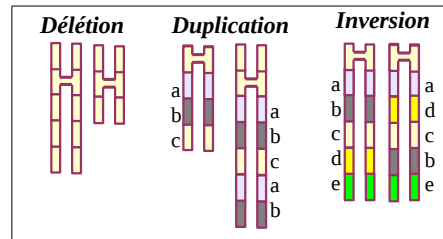
Les anomalies chromosomiques de structure :

+ Ces anomalies considérées comme des **mutations chromosomiques** sont de deux types :

Les anomalies de structure affectant le même chromosome

+ Elles peuvent s'exprimer par :

- **délétions** (=perte d'une partie chromosomique) ;
- **duplications** (=ajout d'une partie chromosomique) ;
- **inversions** (changement d'orientation chromosomique).



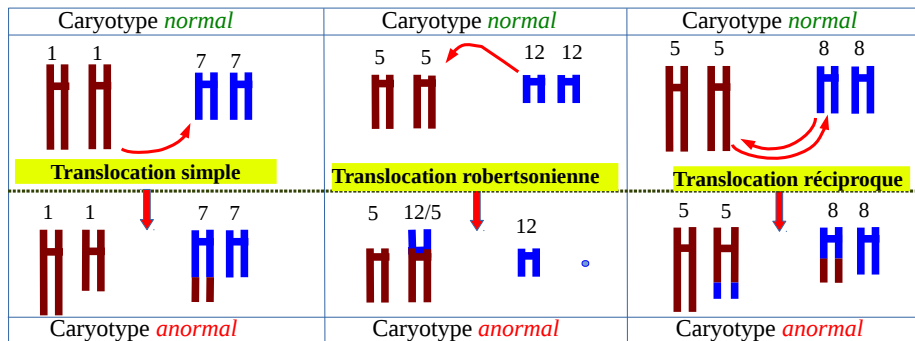
+ Les **délétions** peuvent causer des maladies telles que le "**cri du chat**" qui s'explique par une **perte du membre court du chromosome 5**.

Les anomalies de structure affectant deux chromosomes non homologues

+ Elles peuvent s'exprimer par des translocations entraînant l'insertion de chromosomes ou des parties de chromosome sur un chromosome différent (non homologues). On distingue trois types de translocation : **réciproque, simple** ou **robertsonienne**.

+ L'individu qui connaît ces translocations ne souffre d'aucun **retard mental** ou de **malformation congénitale**, car la garniture chromosomique est globalement **équilibrée** chez lui, mais il forme certains gamètes **anormaux** connaissant un **excès** ou un **perte** (déficit) de matériel héréditaire.

+ les **gamètes déséquilibrés**, après fécondation, donneront des enfants qui auront une garniture chromosomique **déséquilibrée** donc souffriront de retard mental et de malformation congénitales.



Probabilité de transmission des anomalies chromosomiques

La probabilités de transmission de ce type d'anomalie ressemble à celui des gènes indépendants (25 %).

Exemple : Cas de la translocation simple :

La mère à caryotype normal 1*1- 7+*7 fournit 4 type de gamètes à fréquence égale (¼).

Le père à caryotype normale fournit un seul type de gamète à fréquence 1 :

Gamètes	1	7+	¼	1	7	¼	1-	7+	¼	1-	7	¼		
1	7	1	1*1	7+*7	¼	1*1	7*7	¼	1*1-	7*7	¼	1*1-	7*7	¼
			anormal déséquilibré			normal équilibré			anormal mais équilibré globalement			anormal déséquilibré		
			excédentaire => retard mental & malformation			SAIN			SAIN			déficient => retard mental & malformation		

Les maladies héréditaires les plus fréquentes

L'albinisme :

Anomalie dans la synthèse de la **mélanine** de la peau. L'allèle responsable est **récessif** sur chromosome **autosomal**.

L'anémie falciforme :

Anomalie dans l'**hémoglobine** Hb des hématies (HbA et HbS). L'allèle responsable est **codominant** sur chromosome **autosomal**.

L'hémophilie :

Anomalie dans la synthèse des facteurs de la **coagulation** sanguine. L'allèle responsable est **récessif** sur chromosome **sexuel** (X).

Le daltonisme :

Anomalie dans la **vision** des couleur. L'allèle responsable est **récessif** sur chromosome **sexuel**.

Le rachitisme vitamino-résistant :

Anomalie au niveau des os (**vitamine D**). L'allèle responsable est **dominant** sur chromosome **autosomal**.

Le syndrome Huntington :

Anomalie au niveau **neurologique**. L'allèle responsable est **dominant** sur chromosome **autosomal**.

La mucoviscidose :

Anomalie des sécrétion des mucus. L'allèle responsable est **récessif** sur chromosome **autosomal**.

Méthodologie

La justification de la récessivité/dominance

- **La récessivité** : Enfant **malade** de parents **sains**

- **La dominance** : Enfant **malade** si l'un des parents au moins **malade** + Enfant **sains** de parents **sains**.

La justification de l'autosomie/liaison au sexe (cas d'allèle récessif)

Autosome : **Fille malade** de **père sain**

Sexuelle : garçons malades **uniquement** (ou les garçons malades **plus** que les filles).

Filles **malades** ou garçon **sain** de père **malade** (ou l'inverse) => X

Si père **malade** et tous ses garçons **malades** => Y

Calcul des risques de transmission des maladies héréditaires

• Dans le cas où le parent présente **une seule possibilité** de génotype : **multiplier la fréquence de ses gamètes par 1** dans l'échiquier de l'interprétation chromosomique.

• Dans le cas où le parent présente **deux possibilités** de génotype : **multiplier la fréquence de ses gamètes par la fréquence du génotype parental permettant la transmission de la maladie** dans l'échiquier de l'interprétation chromosomique.

Détermination des anomalies chromosomiques :

Toujours comparer à **la référence normale** pour identifier la **déficience** ou **l'excès**.