

# L'HEREDITE MENDELIIENNE ET SES EXCEPTIONS

Il existe différents modes d'hérédité chez l'homme :

- **L'hérédité mendélienne**, dite monogénique, la plus simple :

Elle est caractérisée par certains principes énoncés par Mendel : chaque parent contribue de façon équivalente au génotype d'un individu (1/2 chacun), chaque caractère dépend d'un seul gène, un gène est transmis de façon inchangée à la descendance ... Enfin elle obéit aux notions de dominance et de récessivité.

- Et d'autres modes d'hérédité dite **non mendélienne**, constituants des exceptions aux principes de Mendel.

♥ Importance dans ce cours : distinguer ce qui relève de Mendel ou de l'exceptions (**en bleu**) (en gros tout ce qui reste le plus simple basique c'est Mendel), connaître le caractère dominant/ récessif des pathologies citées, les noms des chercheurs c'est surtout pour votre culture g (sauf Mendel et Morgan à connaître) ♥

Chronologie des découvertes des bases de l'hérédité : (nouveau diapo)

- ❖ Découverte de la **notion de gène**, support de l'hérédité : Gregor **Mendel** (~1860)

L'hérédité dépend de particules élémentaires (= gènes) transmises inchangées à la descendance selon des règles précises (Lois de Mendel).

- ❖ Découverte de la **méiose** et de son rôle dans l'hérédité : Edouard Van Beneden (1883)

La méiose qui produit les gamètes réduit de  $\frac{1}{2}$  le nombre de chromosomes. L'union des gamètes par la fécondation restaure le nombre de chromosomes.

- ❖ Découverte du lien entre les gènes et les chromosomes :
  - Walter Sutton et Théodore Boveri (1903)  
Le comportement méiotique des chromosomes explique les lois de Mendel
  - Thomas **Morgan** (1910)  
Les gènes sont sur les chromosomes (crossing-over, distance génétique).

## I. Généralités de l'hérédité Mendélienne

Gregor Mendel établit les premières bases de l'hérédité vers 1860. Il énonce plusieurs propriétés :

- ✓ Chaque caractère ou trait (ex : la couleur des yeux) **dépend de « particules élémentaires »** (les gènes) qui n'ont pas de support anatomique.

C'est-à-dire que Mendel a étudié l'hérédité de manière statistique (cf. après, expérience des pois). Il n'avait alors aucune idée du support des gènes que sont les chromosomes (il faudra attendre T.Morgan).

- ✓ Il existe **deux versions d'un gène (les allèles)** : 1 d'origine paternelle, l'autre d'origine maternelle.
  - Si les 2 allèles sont identiques alors l'individu est homozygote pour ce trait
  - S'ils sont différents, l'individu est hétérozygote pour ce trait
- ✓ Chez un hétérozygote, **un allèle peut s'exprimer** (le **dominant**) et **l'autre rester masqué** (le **récessif**). Le récessif ne s'exprimera qu'à l'état homozygote.

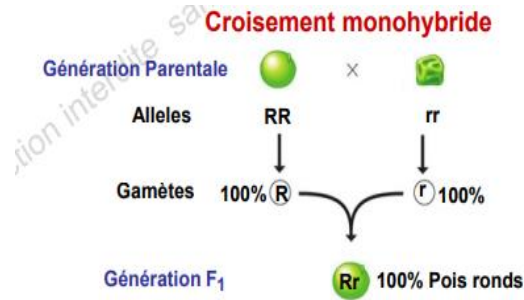
### Expériences l'ayant menée à ces conclusions :

Gregor Mendel étudie la transmission de caractères simples, il choisit le pois comme modèle expérimental. Il réalise des autofécondations sur de nombreuses générations fournissant des lignées pures.

#### A. Il réalise d'abord des croisements mono hybrides (= un caractère étudié)

- 1) Il **croise deux lignées pures de pois (=homozygotes)** différents par leur forme ronde/ ridée.

L'une possède donc à l'état homozygote l'allèle codant la forme ronde et l'autre possède l'allèle codant la forme ridée. Chacune ne produit qu'un type de gamète (allèle forme ronde ou ridée).

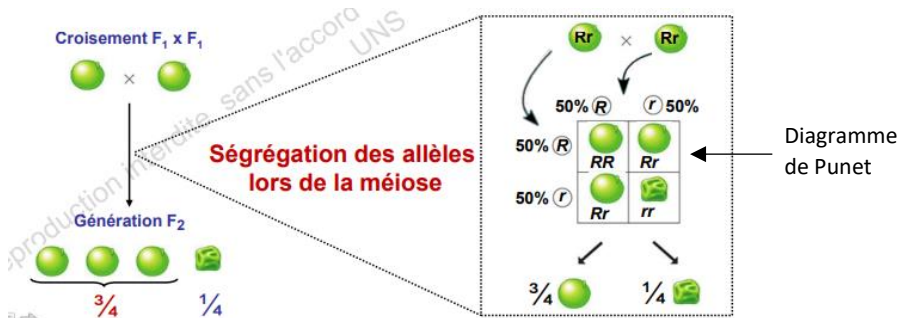


A la génération F1 issue du croisement, les pois sont tous de forme ronde alors qu'ils sont obligatoirement hétérozygotes et possèdent les deux allèles.

Conclusion : Le caractère rond est dominant (R) et le caractère ridé est récessif (r)

➤ **Notion de dominance et de récessivité découverte**

2) Il croise entre eux des pois F1 (hétérozygotes) et obtient la génération F2.



Le caractère récessif réapparaît.

Conclusion : Il comprend que **les 2 allèles d'un gène sont séparés** dans les gamètes.

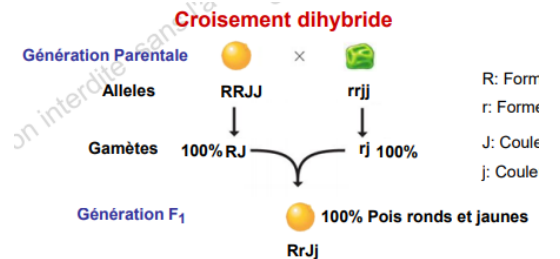
➤ C'est ce qu'il appelle la « **loi de ségrégation des caractères (=allèles)** ».

Plus tard on comprendra que les allèles de chaque gène sont séparés durant une étape appelée la méiose.

Les allèles sont répartis dans les gamètes avec la même probabilité. Lors de la fécondation un couple d'allèle va se reformer au hasard. Plusieurs combinaisons sont alors possibles donnant des phénotypes en proportion différentes. Les probabilités (3/4 vs 1/4) obtenues démontrent le caractère de dominance ou de récessivité des allèles.

**B. Puis Mendel réalise des croisements de pois purs dihybrides (=2 caractères étudiés)**

1) Il croise des lignées pures de pois ronds et jaunes ou ridés et verts.



A la génération F1, les pois sont forcément hétérozygotes pour chaque caractère mais sont tous ronds et jaunes, caractères qui sont donc dominants

2) Puis il croise à nouveau entre eux deux pois F1 et remarque qu'il obtient de nouvelles combinaisons de caractères !

Il remarque que la probabilité de chaque phénotype correspond au produit de la probabilité de chaque caractère pris séparément.

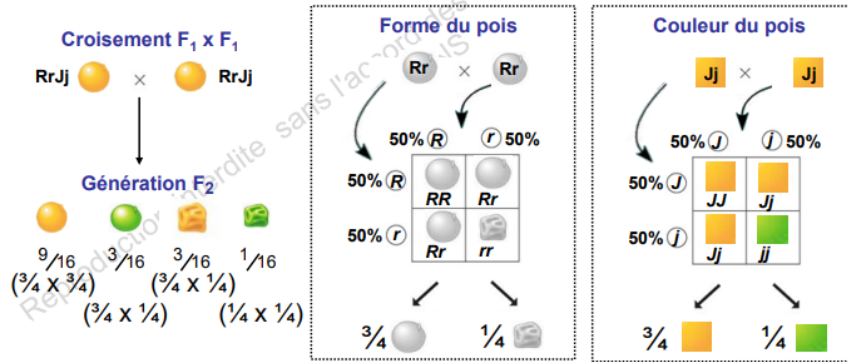
Ex : pJR (=probabilité d'obtenir un pois jaune rond) = pR (=obtenir un pois rond) x pJ (=obtenir un pois jaune)

$9/16 = 3/4 * 3/4$

Conclusion : Selon les règles statistiques les deux événements sont indépendants !

➤ **Les gènes sont transmis indépendamment les uns des autres** : leurs allèles ne sont pas liés et peuvent être hérités indépendamment.

Il appelle cela la **loi de l'assortiment indépendant des caractères**.



**! EXCEPTIONS !** : Les gènes qu'il a étudiés sont sur des chromosomes différents. Si les gènes codant la couleur et la forme du pois avait été liés (= sur le même chromosome) la répartition des allèles couleur auraient été aussi liés aux allèles formes : un événement impact sur l'autre -> ils ne sont pas indépendants ! Mendel n'avait pas compris cela.

## II. Théorie chromosomique de l'hérédité

### A. Généralités

**Après Mendel** naît une théorie chromosomique de l'hérédité suggérée par l'observation de la méiose au microscope.

**Un gène aurait une position fixe, appelée locus, sur un chromosome.** Chaque allèle serait situé au même locus, que ce soit sur le chromosome paternel ou sur le chromosome maternel, d'une paire d'homologues.

Le comportement des chromosomes en méiose explique les lois de Mendel :

-L'alignement aléatoire des K homologues d'un côté ou l'autre du fuseau en méiose I explique la loi de l'assortiment indépendant.

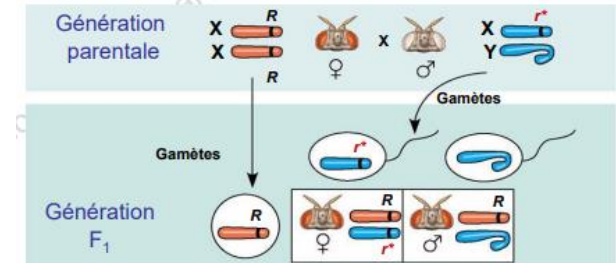
-La séparation des K homologues explique la loi de ségrégation des caractères.

### B. Expériences de T. Morgan sur le chromosome X : preuve de la théorie

1) Il obtient une **mutation du gène « couleur des yeux »** chez la drosophile situé **sur le chromosome X**. Elle leur donne les yeux blancs (au lieu de rouges).

-La mutation ne s'exprime que chez les mâles

-Leur descendant(e)s n'expriment jamais la mutation (= aucun phénotype mutant) ! MAIS toutes les filles sont conductrices !

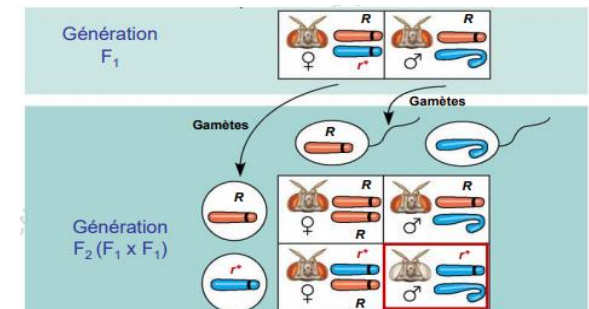


**Supposition** : l'allèle du gène doit être lié au chromosome X et récessif

En croisant deux mouches F1 : le phénotype mutant réapparaît !

-La moitié des mâles ont les yeux blancs

-La moitié des femelles sont conductrices : elles ont un allèle muté qu'elles pourront transmettre à leurs descendant(e)s MAIS sont de phénotype sauvage.



**Hypothèse validée** : les mâles sont atteints car il ne possède qu'un X, les filles ne le sont pas car elles possèdent deux X et que la mutation est récessive (besoin de 2 allèles mutés pour avoir un phénotype muté).

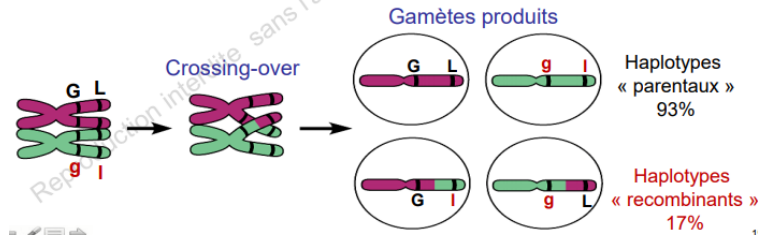
2) Il crée **d'autres mutations récessives de gènes liés à l'X**

Il croise des ♀ normales et des ♂ mutants (corps noir et petites ailes). Les mâles mutants en génération F2 devraient exprimer les deux caractères mutants simultanément **mais** certains n'en expriment pourtant qu'un seul. -> **Exception à Mendel**

**C. Les crossing-over : des gènes physiquement liés peuvent être séparés !**

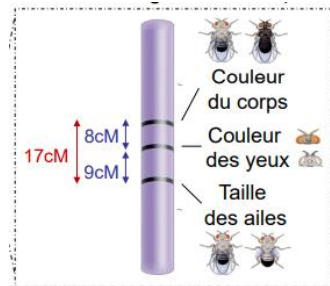
Déjà connus à cette époque, il s'agit d'échange de matériel entre les chromatides de chromosomes homologues.

Dans la 2<sup>ème</sup> étude de Morgan, un crossing-over entre X normal et X muté a séparé les gènes liés et permis leur assortiment indépendant en créant de nouvelles combinaisons d'allèles (=haplotypes)



Mais cet assortiment n'est pas totalement indépendant : il dépend de la fréquence de survenue d'un crossing-over entre gènes.

- Morgan assimile cette fréquence à la distance entre les gènes sur un chromosome : plus des gènes sont éloignés sur un chromosome, plus la probabilité qu'un crossing-over puisse venir les séparer est élevée et vice-versa
- Il crée ainsi une unité de distance génétique, le centiMorgan (cM) : 1cM = 1% de fréquence de recombinaison.
- Il établit ainsi la 1<sup>ère</sup> carte génétique (position relative des gènes sur l'X)



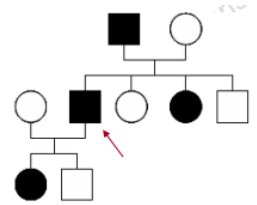
**III. Types d'hérédité mendélienne**

- L'hérédité autosomique (liée aux gènes portés par les autosomes)
  - Hérédité autosomique dominante (> 60% des maladies mendéliennes)
  - Hérédité autosomique récessive (30%)

- L'hérédité liée à l'X
  - Hérédité dominante liée à l'X, rare
  - Hérédité récessive liée à l'X, plus fréquente (< 10%)
- L'hérédité liée à l'Y (ou holandrique) -> Exceptionnelle

**A. Hérité autosomique dominante**

- D'après Mendel :
  - Les 2 sexes sont touchés avec la même proba
  - Un unique allèle muté est suffisant pour développer la mutation : Chaque individu atteint est (au moins) hétérozygote pour la mutation
  - L'enfant d'un porteur à 50 % de risque d'être malade
  - Il en a hérité de l'un de ses parents qui est aussi hétérozygote et atteint
  - La transmission de la maladie est dite verticale (de générations en générations)
- Les mutations autosomiques dominantes concernent souvent des gènes de structure : maladies du cartilage, osseuses, neurodégénératives, etc...



Polydactylie (1/500)



Possibles sauts de génération (pénétrance incomplète)

Achondroplasie (1/25000)



Néomutation (90% des cas)

Ostéogénèse imparfaite



❖ **Exceptions**

Parfois, un individu atteint à ses deux parents normaux !

1. Première possibilité : **Néomutation** (fréquemment chez le père)

La mutation est survenue de novo lors de la méiose chez l'un de ses parents.

- Soit dans un seul gamète (risque de récurrence pour la descendance ~ nul).
- Soit dans un clone de cellules germinales (risque de récurrence non nul)

Ex : Achondroplasie : mutation de novo dans 90% des cas (++)

2. Deuxième possibilité : **Saut de générations**

**La mutation était présente** chez le parent **mais ne s'exprimait pas** ! Un individu à la mutation sans être atteint alors que ces parents et son enfant sont atteints.

Pour certaines maladies dominantes, il ne suffit pas d'être porteur pour exprimer les symptômes car la **pénétrance** (= % d'hétérozygotes développant la maladie) et **l'expressivité** (intensité des symptômes) peut varier entre individus

Ex : Polydactylie, pénétrance incomplète

**B. Hérité autosomique récessive**

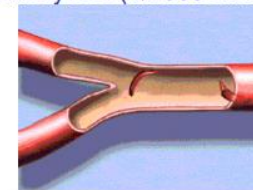
❖ D'après Mendel :

- Les 2 sexes sont touchés avec la même proba
- **2 allèles mutés sont nécessaires** pour développer la maladie
  - Chaque individu atteint est homozygote ou hétérozygote composite (= deux allèles différents portant chacun une mutation)
- Il a hérité d'une mutation de chaque parent qui est porteur sain : **transmission horizontale**
- Les parents transmettront à leurs enfants avec une **probabilité de ¼**

❖ Les mutations autosomiques dominantes concernent souvent des enzymes :

- **La drépanocytose**, maladie héréditaire la plus fréquente au monde. Liée à une mutation d'un gène codant pour une sous-unité de l'hémoglobine
- La plupart des **maladies métaboliques** par défaut d'une enzyme : la Présence de deux mutations abolit complètement l'activité enzymatique *alors qu'une seule mutation conserve l'activité* (Ex: phénylcétonurie, anomalies du cycle de l'urée, de la bêta-oxydation, etc.).
- **L'albinisme** (défaut de synthèse de Mélanine)

Drépanocytose (1/2000 en France)



- Hémoglobine anormale
  - Globules rouges rigides
  - Occlusion des vaisseaux et Infarctus

Albinisme (1/20000)



- Défaut de synthèse de mélanine
  - Vision déficiente
  - Risque cancer cutanés

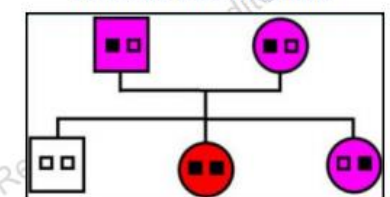
❖ **Exceptions**

1. Les hétérozygotes peuvent présenter des symptômes atténués mais présents : c'est le **phénomène de l'hérité intermédiaire**.

Cela peut permettre de dépister des couples à risque pour la descendance

Ex : B-thalassémie (très faible nombre de Globules rouges + destruction des globules). Si les deux parents hétérozygotes mutés (1 allèle atteint) ont des symptômes mineurs (faible nombre de globules rouges) la proba que leur enfant soit véritablement atteint de la maladie (2 allèles mutés) sera de 50%.

Hérité intermédiaire

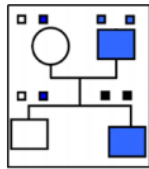


Ex: β-Thalassémie

2. Parfois, la **transmission** semble être **verticale (= Pseudo-dominance)**

S'observe lors de l'**union d'un homozygote et d'un hétérozygote**. Il s'agit en général de mutations fréquentes dans la population. Le risque de transmission de la maladie sera de 1/2 à chaque naissance

Pseudo-dominance



Ex: Drépanocytose

Ex : Drépanocytose

**C. Hérité récessive liée à l'X**

❖ D'après Mendel :

- Seuls les hommes sont atteints car ils n'ont qu'un X (sont hémizygotés pour l'X = 1 seul allèle des gènes présents sur l'X)
  - Ils transmettent l'Y à tous leurs garçons (donc jamais de transmission Père-Fils)
  - Ils transmettent l'X muté à toutes leurs filles : elles sont porteuses (conductrices) mais généralement saines.
- La 1/2 des garçons d'une conductrice seront malades et la 1/2 de ses filles porteuses

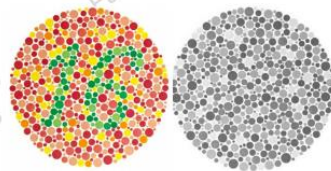
❖ Exemples : Dystrophie musculaire de Duchenne (myopathie), Daltonisme

Dystrophie musculaire de Duchenne (1/4000)



• Myopathie

Daltonisme (~1/10)



• Défaut de vision des couleurs (dyschromatopsie rouge-vert)

❖ Exceptions :

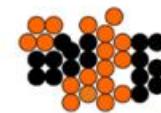
1. L'inactivation de l'X chez la femme (= **phénomène de lyonisation**)

Dans chaque cellule d'une femme, **un seul chromosome X est actif à la fois**. L'autre est sous forme d'hétérochromatine (= **corpuscule de Barr**). A l'échelle cellulaire, elles sont **hémizygotés pour l'X (=un seul actif à la fois)**.

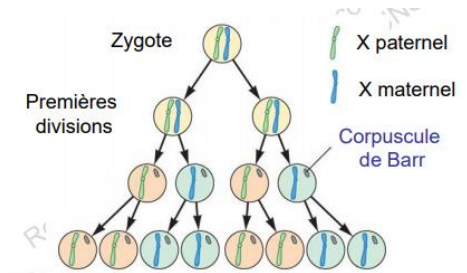
Ce phénomène est précoce et aléatoire (tantôt un chromosome X dans une cellule a, tantôt l'autre dans la cellule voisine b). Il se transmet de manière clonale et aboutit à un mosaïsme tissulaire.



Effet « pelage de Lion » -> LYONisation



Pelage noir Pelage orange



C'est pourquoi, **parfois, les conductrices présentent des symptômes mineurs !**

Parfois le X sain est inactivé et c'est le X muté qui est seul (plus ou moins en fonction de la compaction du corpuscule) à s'exprimer.

Conséquences : dans certaines cellules la mutation s'exprimera mais pas dans toutes !

2. Un homme malade peut avoir un fils ou une fille malade (au lieu de sain et conductrice)

S'observe la aussi lors de l'**union d'une conductrice et d'un malade**. Il s'agit en général de **mutations fréquentes dans la population**.

- 50% des garçons malades / 50% sains
- 50% des filles malades / 50% conductrices



TABLEAU RECAP :

	SELON MENDEL	EXEMPLES DE PATHOS	EXCEPTIONS
Hérédité autosomique dominante	-2 sexes touchés avec la même proba -1 allèle muté est suffisant -Enfant d'un porteur: 50 % de risque d'être malade <b>-Transmission verticale</b>	-Souvent des gènes de structure - Achondroplasie, Polydactylie, Ostéogénèse imparfaite	-Néomutations  -Sauts de générations (≠ de pénétrance/expressivité)
Hérédité autosomique récessive	-2 sexes touchés avec la même proba -2 allèles mutés nécessaires -Enfant d'un porteur: 25 % de risque d'être malade <b>-Transmission horizontale</b>	-Souvent des enzymes -Drépanocytose, Maladie métaboliques, Albinisme	-Phénomène de l'hérédité intermédiaire  -Transmission verticale : Pseudo-dominance
Hérédité récessive liée à l'X	- Seuls les hommes sont atteints car ils n'ont qu'un X - Jamais de transmission Père-Fils	-Dystrophie musculaire de Duchenne (myopathie) -Daltonisme	-Phénomène de Lyonisation  -Pseudo-dominance

#### IV. Autres exceptions à l'hérédité Mendélienne

➤ **A l'idée que chaque parent contribue de façon équivalente au génotype**

- **Hérédité mitochondriale** (ou maternelle ou cytoplasmique).  
Le génome mitochondrial n'est transmis que par la lignée maternelle
- **Hérédité liée à l'empreinte génétique**  
Des deux copies d'un gène, celle héritée de l'un des parents reste toujours silencieuse en raison de modifications épigénétiques précoces

➤ **A la notion de dominance ou de récessivité**  
Chez un hétérozygote, deux allèles peuvent s'exprimer de façon équivalente (ex: Codominance dans le groupe sanguin ABO)

➤ **A l'idée qu'un caractère dépend d'un seul gène (monogénisme)**

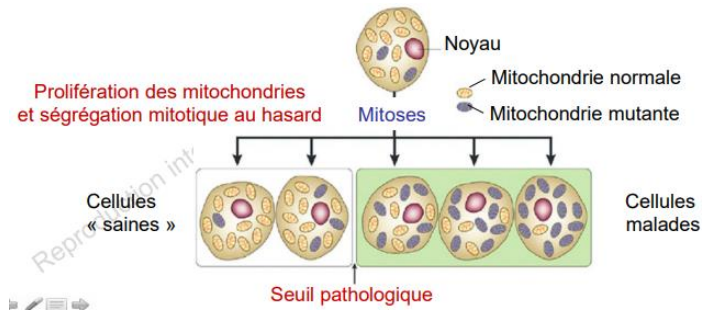
- **Hérédité polygénique / poly factorielle** (= polygénique + environnement), modes d'hérédité les plus fréquents  
  
De nombreux caractères dépendent de plusieurs gènes, voire de l'interaction entre gènes et environnement (taille, poids, couleur de peau...)

##### A. Hérédité maternelle

Chaque parent contribue pour moitié au génome nucléaire. Le génome mitochondrial (seulement 37 gènes), et les maladies associées, sont uniquement transmis par la lignée maternelle. Elle possède deux caractéristiques :

-L'ADNmt se répartit de **façon aléatoire** à la mitose (ségrégation mitotique) : à chaque division les mitochondries (et l'ADNmt) se répartissent au hasard vers les 2 pôles cellulaire (ex : 3 à gauche 1 à droite).

- Il existe un **seuil pathologique tissu-spécifique** à partir duquel une mutation de l'ADNmt va pouvoir s'exprimer (**hérédité à seuil**). En dessous de ce seuil la maladie ne s'exprime pas.



**++Nouveauté++** La présence de deux types de génomes mitochondriaux différents, sain et muté, est appelée **hétéroplasmie** par opposition à l'**homoplasmie** (ADN sain ou muté)

## B. Hérédité liée à l’empreinte

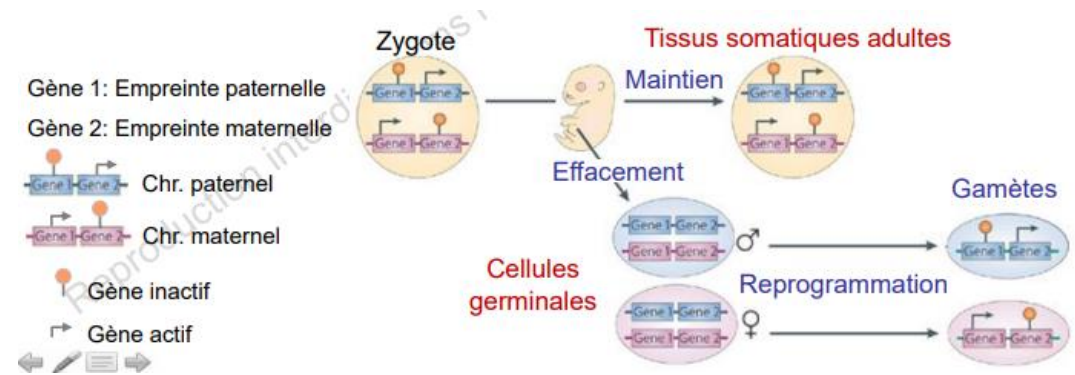
### a) Généralités

L'**empreinte** correspond à l'**inactivation sélective de certains gènes**.

Pour un gène soumis à empreinte paternelle, seul l'allèle d'origine maternel va s'exprimer et inversement pour un gène soumis à empreinte maternelle.

L'empreinte se produit au cours de la gamétogenèse et aboutit pour le zygote diploïde à une **expression monoallélique de ce gène (=haploïdie fonctionnelle)**

Elle dépend de modifications épigénétiques effacées à chaque génération et reprogrammées pour être conformes au sexe du parent transmetteur.



### b) Il existe des maladies liées à l’empreinte parentale

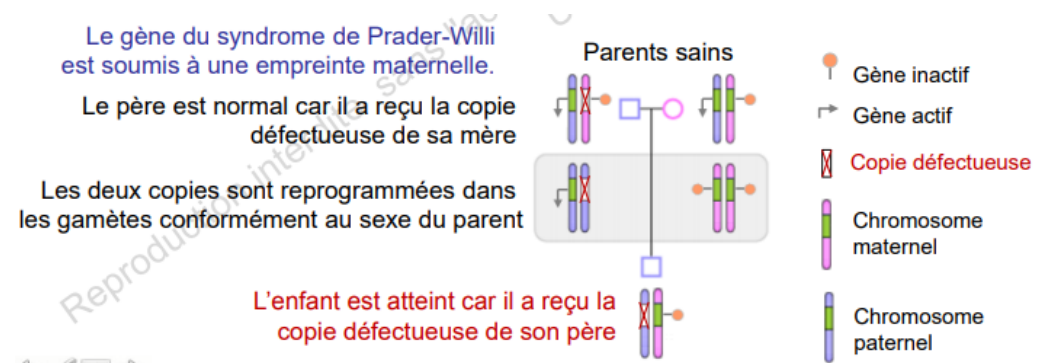
Dans certains cas elles sont dues à un défaut de l'unique allèle resté actif.

**La transmission de la maladie aux enfants va dépendre du sexe du parent porteur de la copie défectueuse et du type d'empreinte ++ :**

Si le gène est soumis à empreinte maternelle, seule la copie reçue du père est censée s'exprimer chez l'enfant, la copie reçue de sa mère étant inactive.

- Autrement dit, la maladie n'apparaît que si la copie donnée par le père est défectueuse et inversement pour un gène soumis à empreinte paternelle.

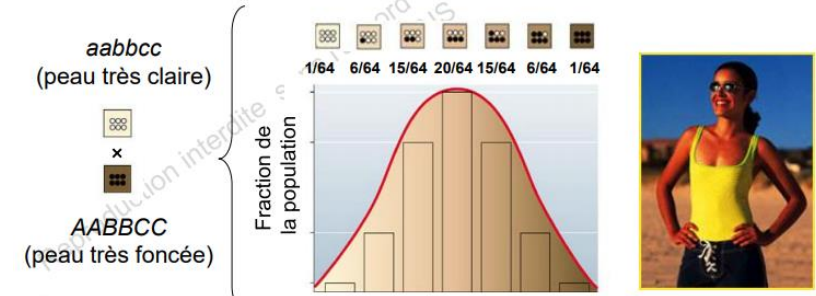
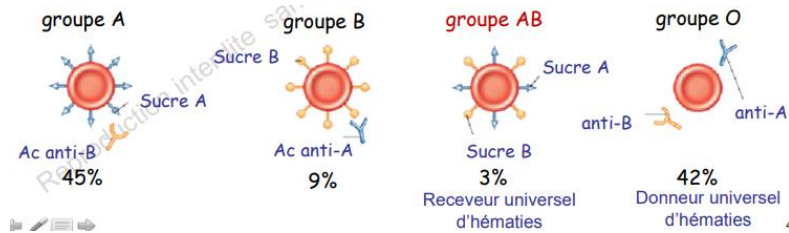
EX : Syndrome de Prader-Willi et d'Angelman (gène soumis à empreinte maternelle)



**C. Multiallélisme et co-dominance**

- Certains gènes ont **plus de deux allèles (multiallélisme)**
- Des **allèles peuvent s'exprimer de façon équivalente (codominance)**

Par exemple, le groupe sanguin ABO est déterminé par des sucres (=antigènes) présents à la surface des globules rouges d'un individu. Il existe deux types, A et B. Un individu en exprime un seul (A ou B), les deux (A et B) ou aucun (O) et développe des anticorps contre le(s) sucre(s) absent(s) de ses hématies.



DEDICACEESS :

-Pour pas changer : à Natacha (ma fournisseuse officielle de diapo 2019 <3merci), Aubrée, Linda Debza-Richmond, Andréa Labrunie et Andréa Campoverde vous êtes extra les filles, lâchez rien <3

Les allèles du gène du groupe ABO sont IA,IB (codominants) et i récessif.

**D. L'hérédité polygénique et polyfactorielle**

La plupart des caractères dépendent de plusieurs gènes (**polygénique**) et même de l'interaction avec l'environnement (= **polyfactorielle = polygénique + environnement**).

C'est le cas de la tension artérielle, du poids, de la couleur de peau (gènes + exposition solaire) ...

Chaque gène contrôlant un caractère polygénique à deux allèles ou plus (ex : La couleur de peau est contrôlé par plusieurs gènes dont chacun à plusieurs allèles).

Un caractère polygénique est déterminé par de nombreux génotypes et il existe continuum des phénotypes résultants dans la population (par ex, infinité de couleurs de peau).



Oh ce cours de 9pages est DEJA fini ☹️



-A mes fillot(e)s qui donnent tout <3

-A ma co-tut de folie Alix !

Et à nos meilleurs vieux Baptiste et Hugo



-A Kathleen qui doit être au moins aussi maligne qu'une lapine

-Et à toi, qui finit cette fiche et qui a le courage de bosser PACES



Ornella, votre future tutrice d'UE3b cette beauté

-