

BIOLOGIE

Chap. 15: HÉRÉDITÉ ET RECOMBINAISON GÉNÉTIQUE

A- HÉRÉDITÉ PORTÉE PAR LES CHROMOSOMES NUCLÉAIRES (loi de l'hybridation)

1- Généralités

Un locus est une séquence de désoxyribonucléotides sur laquelle se trouve un gène codant pour un caractère.

Pour un chromosome donné, on ne peut trouver qu'un seul allèle de chaque caractère, autrement dit, un allèle par locus.

L'hérédité est corrélée avec le processus de méiose, la formation des gamètes, et la fécondation.

Chez les cellules eucaryotes, il existe deux grands types d'hérédité possible (car 2 grands types de chromosomes):

- Hérédité autosomique, non sexuelle,
- Hérédité gonosomique (liée au sexe) portée par les chromosomes sexuels.

L'hérédité liée au sexe permet de faire la relation évidente entre le sexe des individus et la présence de certains caractères.

2- Monohybridisme autosomique

Le monohybridisme ne concerne qu'un seul gène sur un chromosome donné. Ce gène peut avoir 2 variantes ou allèles.

- Chez une cellule diploïde, les deux allèles du caractère sont notés A/a où A est l'allèle dominant, c'est-à-dire, la plupart du temps sauvage, et a est l'allèle récessif, soit muté dans la plupart des cas. Ainsi, on peut obtenir 4 combinaisons possibles:

. Une cellule *homozygote dominante* pour le gène, où les 2 chromosomes homologues portent le caractère dominant. Le phénotype sera de type dominant,

. Une cellule *homozygote récessive* pour le gène, où les 2 chromosomes homologues portent le caractère récessif, Le phénotype sera de type récessif,

. Deux cellules *hétérozygotes* pour le gène, où chacun des chromosomes porte un allèle différent. Dans ce cas, on parle de cellule hybride pour un caractère donné. Le phénotype de ces deux cellules sera de type dominant.

- Chez une cellule haploïde, il n'existe pas d'hétérozygotie ni d'homozygotie: il ne peut exister qu'un seul allèle pour chaque gène car il n'y a qu'un seul chromosome portant ce gène.

Pour l'expression des gènes, c'est-à-dire le phénotype, il existe des cas particuliers:

- Cas de *dominance incomplète*: l'allèle sauvage (normalement dominant) ne masque pas complètement l'allèle muté (chez les hétérozygotes pour le gène en question): on a alors un phénotype intermédiaire qui forme une gradation sur un échantillon d'individus.

- Cas de *codominance*: les deux allèles s'expriment complètement. Le phénotype résulte donc d'une conjonction (ou superposition) des 2 allèles.

Cas particulier: Le polyallélisme. Ce cas est en réalité un cas général car beaucoup plus fréquent.

Exemple des groupes sanguins ABO:

Les hématies possèdent des protéines membranaires qui peuvent être de 3 types: A, B ou O (0). Ces protéines sont codées par un gène présent sur un chromosome et possédant 3 allèles:

- L'allèle A engendre la formation de protéines de type A,
- L'allèle B engendre la formation de protéines de type B,
- L'allèle A associé à l'allèle B engendre la formation de protéines de type A et de type B,
- L'allèle O n'engendre ni la formation de protéine A, ni B, on parle de phénotype O ou 0.

Pour ces allèles, il y a codominance entre A et B car un hétérozygote pour ce gène de type A/B exprime le phénotype A ainsi que le phénotype B (fabrication des deux types de protéines). En revanche, O est l'allèle récessif par rapport aux deux autres. Une hétérozygotie pour ce gène de type A/O ou B/O n'exprime jamais un phénotype O, alors que seul les homozygotes O/O ne fabriquent pas ce type de protéines.

En réalité, il existe plusieurs variantes de l'allèle A et plusieurs formes de l'allèle B également.

Croisements:

On crée une génération F_1 à partir de parents de souche pure (homozygotes) ou l'un est récessif et l'autre dominant. On obtient alors une génération hétérozygote pour le gène étudié.

En croisant deux individus hétérozygotes de la génération F_1 , on peut observer les dominances et récessivité du gène étudié: $F_1 \times F_1 = 25\%$ de phénotypes récessifs et 75% de phénotypes dominants. Parmi les 75% de dominants, on compte 50% d'hétérozygotes.

En effet, les individus de la F_1 peuvent former deux types de gamètes, donc elles peuvent se recombiner de 4 manières différentes dont 3 présentant au moins 1 allèle dominant du gène.

On peut vérifier le nombre de gamètes que produisent les individus F_1 en les croisant avec un individu récessif (de souche pure). Ce type de croisement est appelé *test cross* ou *back cross*, il concerne un hybride F_1 et un parent récessif.

Le résultat de ce croisement est 50% de phénotypes dominants et 50% de récessifs: l'hybride F_1 a donc produit un gamète portant l'allèle dominant du gène, et un avec l'allèle récessif du gène.

3- Dihybridisme autosomique

Il s'agit d'étudier la transmission de deux caractères indépendants (2 couples d'allèles indépendants).

On réalise un croisement de parents de race pure (ax: AA,BB x aa,bb). A la F_1 on obtient 100% d'individus hétérozygotes pour les deux caractères A et B, qui expriment donc tous les deux un phénotype dominant [AB].

Si on croise deux individus F_1 , (chacun des individus F_1 pouvant fabriquer 4 types de gamètes) on obtient l'échiquier de croisement suivant:

9/16: Phénotype [AB]

3/16: Phénotype [Ab]

3/16: Phénotype [aB]

1/16: Phénotype [ab]

GAMETES	AB	Ab	aB	ab
AB	AA, BB [AB]	AA, Bb [AB]	Aa, BB [AB]	Aa, Bb [AB]
Ab	AA, Bb [AB]	AA, bb [Ab]	Aa, Bb [AB]	Aa, bb [Ab]
aB	Aa, BB [AB]	Aa, Bb [AB]	aa, BB [aB]	aa, Bb [aB]
ab	Aa, Bb [AB]	Aa, bb [Ab]	aa, Bb [aB]	aa, bb [ab]

Dans ce cas, on parle de gènes indépendants, c'est-à-dire qu'à la méiose, les caractères se disjoignent de manière indépendante dans les gamètes.

Ici aussi on peut effectuer un Test Cross pour déterminer le nombre de gamètes produits par l'hybride F₁. On obtiendra par croisement, 4 phénotypes différents, permettant de retrouver les 4 gamètes possibles que l'hybride F₁ peut former.

Dans ce type de croisement, on peut observer les phénotypes de la population, et ces phénotypes indiquent directement la qualité et la quantité des gamètes.
C'est la *Deuxième Loi de Mendel*.

Si on considère n caractères indépendants (n couples d'allèles: un dominant, l'autre récessif): si on croise un individu F₁ avec un parent récessif pour ces n caractères, on obtient 2^n phénotypes différents, c'est-à-dire qu'il y a 2^n combinaisons génétiques possibles chez les hybrides.

Si on croise deux hybrides F₁ on obtiendra 2^{2n} combinaisons possibles.

4- Polyhybridisme autosomique

On peut alors étudier les phénomènes de liaison ou *linkage*, et donc des gènes liés. On fait des recombinaison (Crossing Over) pour calculer les distances entre les gènes. On parle de recombinaisons intrachromosomiques.

a- Ségrégation de 2 gènes liés (c-à-d sur un même chromosome)

Pour chacun de ces gènes, il existe deux allèles.

Exemple: Chez la *drosophile*.

1^{er} caractère: Longueur de l'aile

. Allèle normal (sauvage) = VG (aile déployée)

. Allèle muté = vg (aile vestigiale)

2^e caractère: Couleur des yeux

. Allèle normal (sauvage) = BW (Rouge)

. Allèle muté = bw (Brun)

On réalise un Test Cross: $\frac{VG\ BW}{vg\ bw} \times \frac{vg\ bw}{vg\ bw}$

Phénotypes: [VG, BW] x [vg, bw]

Résultats: 4 phénotypes dans des proportions différentes de 25% chacune.

[VG,BW]=35%

[vg,BW]=15%

[VG,bw]=15%

[vg,bw]=35%

Les 4 types de gamètes formés étaient:

VG,BW - vg,BW - VG,bw - vg,bw avec $15+15=30\%$ de gamètes recombinées.

On est dans des proportions différentes du cas des gènes indépendants.

On retrouve deux cas majoritaires: les gamètes parentaux, mais dans un certain nombre de cas il y a disjonction des caractères pour donner des gamètes recombinés.

D'après ces résultats, on peut étudier la fréquence de cassure des 2 loci de ces 2 gènes: plus la distance est grande, plus la chance d'avoir des gamètes recombinés est grande.

Grâce au Test Cross, on peut calculer la distance entre les deux gènes selon une formule:

$d = \frac{\text{Nombre de gamètes recombinés}}{\text{Nombre de gamètes formés}} \times 100$

L'unité arbitraire choisie est le CM, *Centimorgan*. Dans ce cas, $d=30$ UCM

Toutefois cette méthode de calcul n'est pas absolue car elle dépend également de la chimie des molécules: certaines séquences de nucléotides se cassent plus facilement que d'autres: en effet, les distances entre plusieurs cassures ajoutées n'est pas toujours égale à la distance totale entre le premier gène et le dernier. ($d_{1-2} + d_{2-3} + d_{3-4} \neq d_{1-4}$)

De plus, lorsque la distance est assez éloignée, il peut aussi y avoir un double crossing over avec un retour à la situation initial: on peut alors imaginer que la distance entre les deux gènes est très faible.

Les gamètes recombinés ont toujours une fréquence plus faible que les parentaux et si les deux gènes présentent une liaison totale, alors on retrouvera 100% de gamètes parentaux et aucun gamètes recombinés.

b- Principe du Crossing Over

Les Crossing Over se font pendant la Prophase I de la méiose. Ils consistent en un échange d'une partie de chromatide des chromosomes homologues.

On échange 2 chromatides sur 4, donc 2 restent d'origine et deux sont recombinés. Ainsi, lors de la séparation en Anaphase II on obtient 50% de gamètes recombinés et 50% de gamètes parentaux. Sans Crossing Over, on retrouve 100% de gamètes parentaux.

Chaque chromatide est une double hélice d'ADN. D'après les études faites sur les bactéries, le Crossing Over est un exemple de *recombinaison génétique générale* ou *recombinaison homologue*, c'est-à-dire une des grandes modalités des variations génétiques. Il y a, en quelque sorte formation de nouvelles molécules d'ADN à partir d'échanges.

La rupture se fait au niveau d'un seul des deux brins des deux molécules bicaténares: on parle de cassure des *brins homologues* (c'est-à-dire qui ont la même orientation et à peu près la même séquence de désoxyribonucléotides) par réaction enzymatique, grâce à l'*endonucléase*. Cette enzyme permet l'échange des deux brins puis la ligature. On parle de structure à brins croisés, ou *jonction de Holliday* qui se fait au niveau de régions de croisement ou régions *hétéroduplex*. Puis ces régions s'allongent de gène en gène.

Il y a ensuite deux interprétations pour avoir un morceau bicaténaire homologue. On envisage qu'on a le phénomène de coupure et d'échange avec l'autre brin, mais la probabilité est assez faible: les coupures qui se font au même niveau de la chromatide se réalisent chez les levures, mais c'est le seul exemple illustrant ce phénomène.

L'autre cas, correspond à un remaniement topographique de cette structure, ou résolution de la structure de Holliday.

- Isomérisation de la fibre

- Incision des deux brins après avoir pivoté 2 fois (les 2 brins recombinaison). Puis la molécule d'ADN se déroule pour faire la première étape.

Chez le colybacille, il existe 3 gènes (REC B, REC C, REC D) qui codent pour 3 protéines qui s'assemblent en complexe moléculaire tripartite et qui jouent le rôle d'une *hélicase*. Elle permet de détordre l'hélice, puis coupe un seul des deux brins. Il y a ensuite un 4^e gène, REC A qui catalyse l'échange en consommant de l'ATP.

Puis la structure de Holliday migre et il y a déplacement du croisement catalysé par deux autres enzymes codées par les gènes RUV A et RUV B. Ce processus dépense également de l'ATP. Les *topoisomérases* permettent une rotation de la partie inférieure et latérale, et est suivie d'une coupure par l'*endonucléase* et d'une resoudure par les *ligases*.

L'ensemble de ces enzymes qui catalysent ces échanges permettent à partir d'un des deux brins d'échanger les 2 brins.

Ce système se trouve en gros chez tous les eucaryotes (sauf les levures) hormis qu'il est un peu plus compliqué.

c- Cartographie physique des chromosomes

On peut effectuer le placement des gènes sur des chromosomes en étudiant les fréquences de cassure et de recombinaison de plusieurs gènes liés.

Par exemple pour 3 gènes liés, dont on aura démontré le fait qu'ils sont bien liés, donc portés par le même chromosome, par couple de gènes, on considère les pourcentages deux à deux:

A-B = 17% de recombinaison = 17 UCM

A-C = 7% = 7 UCM

B-C = 10% = 10 UCM

Dans ce cas, on a une additivité absolue, mais ce n'est pas toujours le cas. On peut donc déterminer que dans l'ordre, le gène A est séparé de 7 UCM du gène B qui le suit, et qui est lui-même suivi à une distance de 10 UCM par le gène C.

5- Hérité liée au sexe (gonosomes)

La plupart des organismes supérieurs sont dits *Gonodoniques* c'est-à-dire à sexe séparé. La détermination du sexe est *syngame* c'est-à-dire qu'elle se fait pendant la fécondation.

a- Détermination génétique du sexe

*** Sex Ratio**

Dans une population, le sex ratio est le rapport entre le nombre de femelles et le nombre de mâles dans une génération donnée. Chez tous les organismes supérieurs ce ratio est environ égal à 1. Dans l'espèce humaine il est plutôt égal à 0.96.

La détermination syngame peut être remplacée par la détermination chromosomique du sexe.

Le sexe est considéré comme un caractère génétique: il y a une transmission héréditaire de 50% d'un aspect et 50% de l'autre. Il peut y avoir des cas de monohybridisme lorsque l'on croise un hétérozygote avec un homozygote récessif. Ce principe est applicable aussi aux chromosomes sexuels.

L'un des sexes est dit monogamétique, alors que l'autre des dit digamétique, en fonction du nombre de gamètes différentes qui peuvent être produite par un individu de ce sexe.

* Les hétérochromosomes

Les hétérochromosomes X et Y ne sont pas à 100% différents l'un de l'autre. En effet, ils possèdent des régions d'homologie où il y a possibilité de reconnaissance et d'appariement pendant la méiose, avec une possibilité d'échanges.

* Différents types d'hétérogaméties

Hétérogamétie Mâle

. Type PROTENOR (= nom d'un genre de punaise)

Ce type existe chez les insectes: certaines mouches, choléoptères, punaises, araignées.

La femelle possède deux chromosomes X. Elle peut donc produire des ovules qui ont tous un chromosome X.

Le mâle possède un seul hétérochromosome: X0. Il peut donc produire deux types de spermatozoïdes, l'un avec le chromosome X et l'autre sans chromosome.

La F₁ présentera 50% de XX et 50% de X0.

. Type DROSOPHILE

Ce type est très répandu, chez certains diptères, amphibiens, mammifères (dont l'homme), plantes supérieures qui comportent des espèces mâles et femelles.

La femelle possède deux chromosomes X et ne pourra donc produire que des ovules avec X.

Le mâle possède deux types de chromosomes: X et Y et va donc produire deux types de gamètes avec X et Y.

La F₁ sera constituée de 50% d'individu XX et 50% d'individus XY.

Hétérogamétie Femelle

. Type ABRAXAS (= nom d'un papillon)

On trouve ce type d'hétérogamétie chez certains papillons, oiseaux, reptiles, poissons.

La femelle présente des chromosomes Z et W et produira donc deux types d'ovules (W et Z).

Le mâle ne présente qu'un seul type de chromosome Z en deux exemplaires.

La F₁ sera constituée de 50% d'individu ZZ et 50% d'individus ZW.

. Variante chez certains oiseaux

La femelle ne présente qu'un seul hétérochromosome Z et le mâle en possède deux identiques.

La F₁ sera constituée de 50% d'individu ZZ et 50% d'individus Z0.

b- Hérité liée au sexe

Pour un allèle récessif d'un gène porté par X, le caractère apparaîtra à 100% des cas chez le mâle, mais il ne pourra apparaître chez la femelle que si celle-ci est homozygote récessive.

Dans ce cas, les femelles sont dites *vectrices* ou *conductrices*. L'hérité liée au sexe n'intervient alors que s'il y a concordance entre le caractère et le sexe de l'individu.

L'autre type d'hérité liée au sexe concerne les gènes portés par Y. On parle d'hérité *holandrique*. Cette situation est rare. Dans ce cas, les caractères ne sont transmis que chez les garçons.

Pour un caractère donné présentant un allèle dominant et un récessif.

Si cet allèle est porté par le chromosome X et que l'on croise une femelle récessive (homozygote) et un male sauvage (dominant), on obtiendra les phénotypes inverses, c'est-à-dire un male récessif et une femelle dominante (hétérozygote). On met alors bien en évidence le fait que le gène soit sur le chromosome sexuel X. Le résultat de ce croisement est appelé *Cris Cross*.

Lorsque l'on fait des croisements, si il n'y pas de lien évident entre le phénotype et le sexe de l'individu, on n'élimine cependant pas la possibilité que le gène se trouve sur un chromosome sexuel.

6- Action combinée des gènes

L'environnement peut influencer sur l'expression des gènes.

De même que des gènes entre eux peuvent avoir des interactions.

Le phénotype d'un individu est dû non seulement à son patrimoine génétique, mais aussi aux interactions entre certains gènes.

a- Epistasie (action d'un gène sur un autre)

On étudie la dominance ou la récessivité. Ce sont donc des aspects d'un même gène, mais un gène épistasique par rapport à un autre est un gène qui a une influence sur l'expression d'un autre.

Ex: La présence d'un allèle Albinos (récessif) d'un gène en rapport avec une couleur ca gommer tous les autres gènes en rapport avec des couleurs pour s'exprimer de type Albinos aussi.

b- Pléiotropie

Si un gène est muté, il peut avoir des effets sur plusieurs caractères. Par exemple, un gène codant pour une enzyme: s'il est muté, la réaction ne se réalise plus pareil.

Ex: Couleur du pelage chez la souris: une mutation de ce gène implique des changements concernant la couleur des yeux, la taille des souris, leur résistance aux variations de température ainsi que leur taux de fécondité.

c- Polygénie

Dans ce cas, plusieurs gènes portés par des chromosomes différents sont impliqués dans la réalisation d'un caractère. On s'en rend compte lorsque le gène peut avoir des variabilités continues.

Exemple: la couleur de la peau:

Dans l'espèce humaine ce caractère est défini par plusieurs dizaines de gènes, c'est pourquoi on peut avoir des variantes infinies de couleurs de peau.

7- Létalité

A l'état homozygote, un gène létal entraîne la mort des individus.

Si ce type de gène se trouve sur le chromosome sexuel X, tous les individus mâles héritant de ce gène sont condamnés.

B- HÉRÉDITÉ DANS L'ESPECE HUMAINE

1- Hétérochromosomes dans l'espèce humaine

- Chez la femme, il existe un corpuscule de Barr: par des colorations spécifiques on peut mettre en évidence une petite masse accrochée au nucléoplasme dans le noyau.

Historiquement, cette observation a été faite sur des neurones des chats. Chez tous les primates et notamment dans l'espèce humaine, chez les femelles, cette petite masse correspond à la chromatine sexuelle femelle.

On ne savait pas trop de quoi il s'agissait jusqu'à ce qu'on compte les chromosomes. Il fut découvert en 1953, en considérant un individu femelle, et notamment la variation du nombre de chromosomes, et en particulier le nombre de X.

Le nombre de Corpuscules de Barr obéit à une règle: Nombre de chromosomes X -1. Pour un individu femelle normal à 2 chromosomes X, il y a un seul Corpuscule de Barr.

Il correspond à un des deux chromosomes X qui est perpétuellement condensé (comme lors de la condensation pour une mitose). Ils correspondent à une inactivation de l'information génétique, étant donné que la chromatine condensée est moins active. Dans ce cas, un des deux chromosomes X d'un individu est moins actif et ce peut être celui du père ou de la mère.

Ce principe a été démontré en dosant une enzyme dont on sait que le gène se trouve sur le chromosome X (la *glucose-6-phosphate déshydrogénase G6PD*). Le taux de cette enzyme chez la femelle est égal à celui chez le mâle, ce qui montre que le gène codant pour cette enzyme ne s'exprime pas deux fois.

Un individu femelle est considéré comme un état génétique mosaïque. En effet, le génotype et le phénotype peuvent différer selon que c'est le chromosome paternel ou maternel qui s'exprime. La *G6PD* chez la race noire est présente à hauteur de 250 enzymes A et B. Un individu hétérozygote pour ce gène présentera les enzymes A ou B selon les cellules. Ainsi pour chaque cellule, le chromosome portant le gène A OU B s'exprime.

Il existe un autre gène sur X responsable de l'*albinisme oculaire*, c'est-à-dire un défaut de pigmentation de la rétine. Si il existe chez un garçon, l'albinisme oculaire est total, et concerne donc toute la rétine. En revanche, chez une fille hétérozygote, on voit bien que l'inactivation du chromosome est aléatoire: en effet, certaines cellules sont pigmentées et d'autres non, d'où l'état mosaïque.

Cependant, l'inactivation du chromosome X n'est pas totale: les deux extrémités des bras longs et courts restent actifs (le bras long est appelé bras 'q' et le bras court est appelé 'p'). Pour le chromosome inactivé, les gènes situés aux extrémités restent actifs.

Hormis ces deux régions, il existe aussi quelques gènes qui ne sont pas inactivés. Ce phénomène correspond à une certaine forme de déséquilibre: chez les femelles, quelques enzymes sont deux fois plus actives.

- Chez l'homme, il existe également un corpuscule Y, détectable grâce à des colorations spécifiques (ex: la *quinacrine*, fluo). Il se trouve dans le noyau et devient très coloré sous l'effet de la quinacrine. Sa localisation est très aléatoire, et correspond à une région du chromosome Y qui fixe ce colorant.

2- Exemples de gènes portés par les hétérochromosomes

a- Gènes portés par X

Le chromosome X est beaucoup plus grand que Y. C'est un chromosome métacentrique, c'est-à-dire que le centromère est légèrement excentré. Il est composé d'environ 165MBases.

* Pathologies récessives liées à X (dûes à des mutations)

On sait que certaines sont récessives car les anomalies se manifestent avec une plus grande fréquence chez l'homme.

Par exemple:

Déficit des G6PD

Albinisme oculaire

Myopathies (Becker et Duchenne)

Les myopathies peuvent être de deux formes. Toutes les deux sont une dégénérescence des muscles les plus fréquentes (1 naissance sur 3-4000) suivie d'une atrophie des muscles des ceintures ou des membres. Elles se déclarent vers 4-5 ans et le décès survient entre 20 et 30ans. Le gène concerné est très long (2400paires de bases et 73 exons). Il code pour une protéine fibrillaire (environ 400kD) qui permet la liaison de l'actine avec le plasmaleme dans les muscles: la *dystrophine*. L'une des mutations (causant la myopathie de Becker) est responsable d'une malformation de la dystrophine, et l'autre (responsable de la myopathie de Duchenne) se caractérise par l'absence totale de cette protéine.

Hémophilie A et B

Les hémophilies A et B, mais surtout la A représentent 85% des cas d'hémophilie. La A est 9 à 10 fois plus fréquente. Elles sont causées par un gène porté par X codant pour un facteur de la coagulation du sang (Facteur VIII pour le cas B et Facteur IX pour le cas A).

Daltonisme Vert et Rouge

Il existe d'autres types de daltonismes mettant en jeu d'autres couleurs, mais celui-ci est causé par un gène du chromosome X.

Ichtyose

Il s'agit d'une forme de Kératose, c'est-à-dire une fabrication excessive de Kératine au niveau du tégument (derme). Cette pathologie se caractérise par la présence de plaques quasi généralisées sur tout le corps. On l'appelle aussi la maladie de l'*Homme Porc-Epic*.

* Pathologies Dominantes

Cette situation est rare, mais elle est mise en évidence lorsqu'un homme transmet la pathologie à toutes ses filles et aucun de ses fils.

Rachitisme

Certaines formes de rachitisme sont des pathologies dominantes portées par le chromosome X, notamment l'*hypophosphaténique* qui est un rachitisme vitamino résistant: la plupart des rachitismes peuvent être contrecarrés par un apport de vitamines (D), mais celui-là non.

Maladie d'Albright

Maladie caractérisée par un taux de Calcium très faible, une hypophosphorémie, et une dismorphie du visage, des membres, des mains.

Syndrôme de l'X fragile

Cette pathologie est la cause la plus fréquente des retards mentaux héréditaires: dans le caryotype des hommes atteints, on remarque que le bras long du chromosome X peut se casser très facilement dans sa partie distale sur le gène FMR1, entre le gene qui détermine l'hémophilie A et B.

Au niveau du premier exon, il existe une séquence (CGG) répétée un très grand nombre de fois, mais ce nombre est variable. Il peut y avoir amplification de ce triplet avec un acide aminé, l'arginine. Dans la situation normale, le nombre de ces acides aminés (Arg) est compris entre 6 et 46. On considère déjà comme anormal une situation où l'on trouverait 50 ou 60 copie de cet acide aminé. Mais dans ce cas, on le compte plutôt par centaines, voir même jusqu'à 1300. Alors, la protéine n'est plus fonctionnelle. Sa fonction exacte est encore assez méconnue, mais s'il y a malformation, on remarque l'apparition d'une pathologie qui intéresse le système nerveux central et qui peut se caractériser par des retards mentaux importants.

b- Gènes portés par Y

Y est le plus petit chromosome de notre patrimoine génétique. Il ne représente que 2 à 3 % de l'information génétique. C'est un chromosome acrocentrique, c'est-à-dire que le centromère est assez largement excentré. Il est formé d'environ 60MBases.

Il existe des régions différencielles et des régions homologues (que l'on retrouve chez X) Les régions différencielles portent des gènes que l'on ne trouve uniquement que chez les hommes et en un seul exemplaire. Elles représentent assez peu de gènes: quelques dizaines.

- L'un des plus important est situé sur le bras long et permet le contrôle de la spermatogénèse: le gène AZF. Il code pour le facteur d'azospermie, c'est-à-dire l'absence de spermatozoïdes: il permet de régler la spermie. Une mutation de ce gène peut engendrer une chute du nombre de spermatozoïdes jusqu'à l'infertilité.

- Un autre gène code pour un phénomène en relation avec la croissance des dents notamment: c'est le gène AMELY qui code pour l'amélogénine, constituant protéique de l'émail.

- Il existe un gène impliqué dans la différenciation testiculaire des gonades embryonnaires: Le gène SRY. Il s'agit du facteur primaire (le premier mis en place), avec la protéine TDF (Facteur de Détermination du Testicule). Il se trouve sur la partie terminale du bras court. Pendant longtemps on n'a pas su si ce gène était déterminant, mais maintenant oui. La protéine TDF (environ 200 aa) a une affinité pour l'ADN: quand elle se fixe, elle doit influencer sur l'expression des gènes autres.

Notamment, on pense que sur X, il existe un autre gène (le gène Z) qui doit normalement réprimer tout le développement du sexe masculin, et la protéine TDF (et le facteur primaire SRY) réprime le gène Z pour permettre la différenciation mâle.

Chez un individu femelle, le gène Z serait libre de réprimer le développement mâle, d'où la différenciation en organisme femelle.

c- Régions homologues de X et Y

Il existe une région commune entre les deux chromosomes X et Y: la région PAR₁. Cette région est située à l'extrémité distale du bras court de X et Y.

Il en existe un autre PAR₂, mineure celle-là à l'autre extrémité distale. Elle n'est constituée que d'une centaine de paires de bases.

Lors de la méiose, les chromosomes X et Y peuvent s'apparier, en se reconnaissant par l'une de ces deux régions. Il peut alors y avoir un phénomène de Crossing Over, principalement au niveau de la PAR₁, plus importante.

Ce phénomène est nécessaire pour la fertilité des gamètes mâles à la suite de la méiose: si ces échanges se font, cela implique une courte séquence nucléotidique sur lesquelles il existe des gènes homologues. Ces derniers sont transmis par les autosomes, et non pas les hétérosomes. Notamment, un gène très connu détermine un système de groupage sanguin (Xg) dont le gène se trouve en partie sur la région PAR₁: on parle d'*hérédité pseudo-autosomique*.

3- Exemples de gènes portés par les autosomes

a- Groupes Sanguins

* Système ABO

Le gène codant pour la détermination de ce groupe sanguin est situé sur le chromosome 9. Il se caractérise par un polyallélisme d'antigènes se trouvant sur les hématies et d'autres cellules.

* Rhésus

Ce gène occupe un locus du chromosome 1. Il peut y avoir l'allèle + (85% des cas) et l'allèle - (15%) qui correspond à la synthèse ou non de la protéine Rhésus (espèce de singe).

* Duffy

Ce gène se trouve sur le premier chromosome et code pour la protéine Duffy qui peut être présente ou absente sur les hématies. Elle permet la détection du système parasitaire.

* MN

Le gène codant pour le groupe sanguin MN est placé sur le chromosome 4 et permet la synthèse de la protéine M ou la protéine N.

b- Gènes codant pour les Anticorps (Fabriqués par les lymphocytes B)

Un anticorps est une protéine à structure quaternaire, donc composée de plusieurs peptides. C'est une chaîne peptidique composée de 2 chaînes lourdes identiques et 2 chaînes légères identiques. Il peut cependant y avoir des variantes différentes: la chaîne légère peut être de type 'Lambda' ou 'Kappa' (Lettre grecque en forme de X arrondi). Ces deux chaînes peptidiques sont codées par deux gènes respectivement du chromosome 22 et 2. Les chaînes lourdes peuvent exister sous 5 formes différentes et elles sont codées par un gène du chromosome 14. Un anticorps à lui seul implique donc 3 chromosomes.

c- Système HLA

Il s'agit d'un système d'histocompatibilité majeure, indiquant si oui ou non une greffe est faisable. On parle de donneurs compatibles et d'accepteurs compatibles pour éviter les rejets. C'est en quelque sorte la carte d'identité de chacun de nous. Plusieurs loci du chromosome 6 sont impliqués, dont 5 principaux:

- A: 1 gène avec une 60aine d'allèles,
- B: au moins 110 allèles,
- C: au moins une 40aine d'allèles,
- D: au moins une centaine d'allèles,
- DR (D Related): au moins une centaine d'allèles.

On voit donc bien que la probabilité est très faible d'avoir les mêmes allèles pour chaque gène entre 2 individus. Toutefois, certaines combinaisons sont considérées comme compatibles.

d- Vision du Bleu

Le Daltonisme du bleu n'est pas une hérédité liée au sexe: Elle est causée par un gène présent sur le chromosome 7.

e- Pathologies autosomiques monogéniques récessives

Si un individu naît atteint d'une pathologie et que ses deux parents ne sont pas malades, alors cela signifie que les deux parents sont porteurs (vecteurs) de cette tare à l'état hétérozygote. De nombreuses pathologies portent sur des enzymes.

* Phénylcétonurie

Cette pathologie se caractérise par la présence de phénylalanine et d'acétone dans les urines. Ceci provient du fait que la *phénylalanine hydrolase* se trouve en trop petite quantité dans l'organisme et donc peu est transformé en tyrosine.

* Mucoviscidose

1 enfant sur 2000 peut être porteur de cette maladie. Il s'agit d'une fibrose kystique du pancréas qui se traduit par une production anormale de mucus, une insuffisance respiratoire, une insuffisance du pancréas exocrine et une composition ionique de la sueur anormale.

Un gène du chromosome 7 code pour la protéine CFTR qui est un régulateur transmembranaire de la fibrose kystique.

Cette protéine est un canal transmembranaire qui implique des transports du chlore. Elle présente plusieurs hélices Alpha et ses deux extrémités N et C Terminal sont tournées vers le cytosol. Elle se compose exactement de 2 parties à 6 hélices transmembranaires reliées par une grande boucle avec un domaine pouvant fixer l'ATP et un domaine régulateur de la protéine. A l'extrémité N Terminal, la protéine CFTR peut encore fixer de l'ATP.

On connaît 200 à 300 mutations pouvant affecter cette protéine. Dans 60% des cas, un codon au niveau du dixième exon a disparu suite à l'élimination d'un acide aminé (Phe). Du coup, la protéine ne fonctionne plus correctement: elle est incapable de fixer l'ATP et le canal chlore s'ouvre moins fréquemment.

* Maladie de Tay-Sachs

Ce syndrome apparaît dans les premiers mois et se caractérise par une insuffisance psychique qui finit par causer la mort dans la deuxième année.

Sur le chromosome 15 se trouve un gène codant pour une enzyme qui coupe GM₂ dans les cellules nerveuses.

* Drépanocytose et Thalassémie

Ces deux pathologies affectent les hématies.

L'hémoglobine est une protéine à structure quaternaire. Il existe deux chaînes de type Alpha et deux chaînes de type Béta qui donnent une protéine de type Alpha₂ Béta₂.

Le gène codant pour Alpha est situé sur le chromosome 16 et se trouve l'en deux exemplaires. Le gène codant pour Béta se trouve sur le chromosome 11 en un seul exemplaire.

La drépanocytose est une anémie falciforme, c'est-à-dire que les hématies ont une forme de faucille et elles transportent mal le dioxygène et le dioxyde de carbone.

Il existe des mutations du gène Béta, notamment le cas de la substitution de l'acide glutamique par une valine en position 6.

Les hémoglobines ont alors tendances à adhérer les unes aux autres et à former des filaments dans les hématies.

La thalassémie est causée par une mutation affectant le promoteur de ces gènes: elle affecte donc le taux d'expression des gènes.

Il existe deux types de mutations, concernant le promoteur du gène Alpha et le promoteur du gène Bêta. L'Alpha-thalassémie est la maladie la plus fréquente dans l'espèce humaine. De plus la maladie perdure car cette anomalie confère aux individus une résistance à l'égard d'autres maladies.

f- Pathologie autosomique monogénique dominante

Les sujets atteints ont obligatoirement 1 des deux parents atteints.

Les conséquences peuvent être:

- Récepteurs cellulaires anormaux,
- Protéines anormales.

Ex1: Dystrophie myotonique de Steinert: myopathie autosomique la plus fréquente:

Sur le chromosome 19 se trouve un gène codant pour une protéine. Ce gène peut subir un phénomène d'amplification et donne alors une protéine anormale.

Ex2: Hypercholestérolémie Familiale

La mutation se fait au niveau du récepteur aux LDL. Celui-ci est codé par un gène du chromosome 19.

Ex3: Aniridie (absence d'iris)

Deux gènes conduisent au même phénotype. L'un est situé sur le chromosome 2 et l'autre sur le chromosome 11.