

Génétique Humaine

Révisions



F. Gesbert

franck.gesbert@universite-paris-saclay.fr



[E3-1992] EXERCICE No 3 (20 points)

ÉNONCÉ

Un hémophile épouse sa cousine qui attend de lui un enfant de sexe masculin. Les mères des deux époux sont des sœurs dont le père est lui-même hémophile.

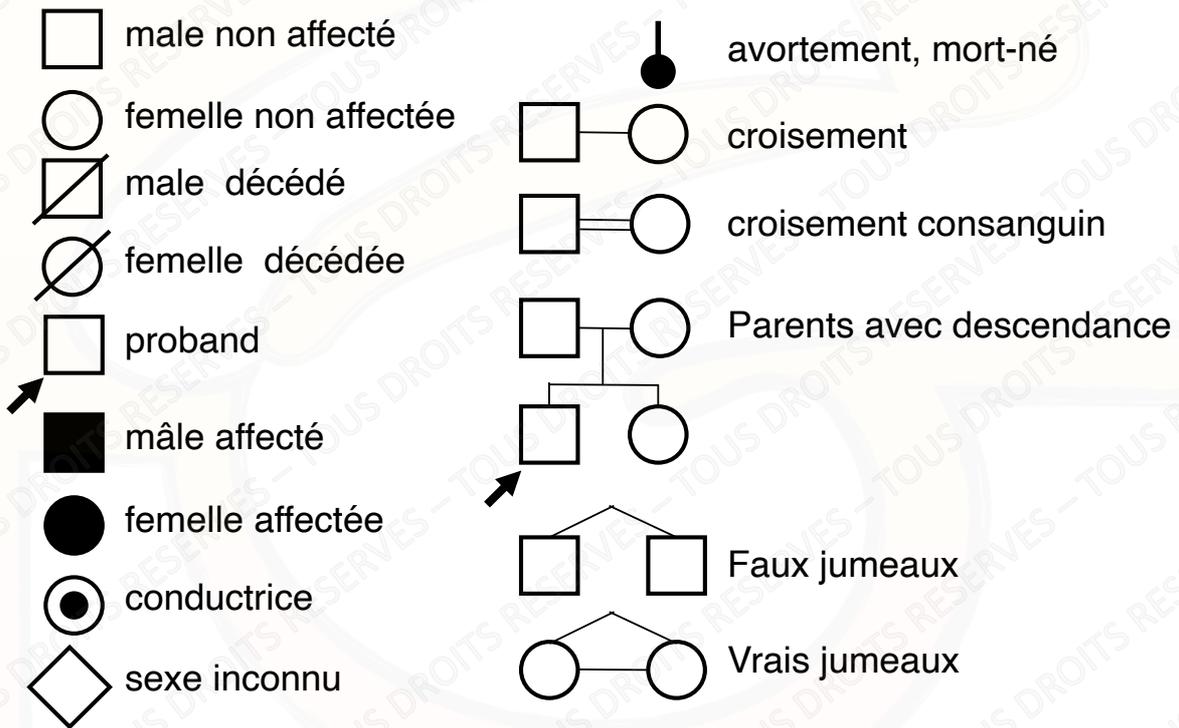
QUESTION No 1 : Etablir l'arbre généalogique

QUESTION No 2 : Quelle est la probabilité pour que leur fils soit hémophile?

Expliquez votre réponse.

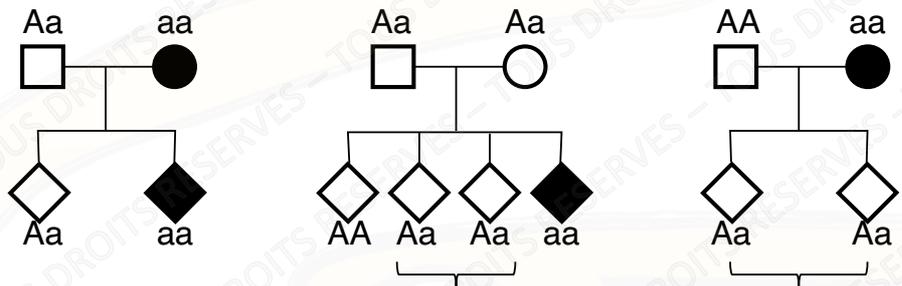
QUESTION No 3 : Si l'époux n'avait pas été hémophile quelle serait la probabilité pour que l'enfant à naître soit hémophile?

Conventions



Hérédité, pédigrées

Phénotypes et génotypes dans la descendance de parents avec un allèle **A** dominant et un allèle **a** récessif



Distribution attendue des **génotypes** dans la descendance

1	1	1	2	1	
0,5	0,5	0,25	0,5	0,25	1

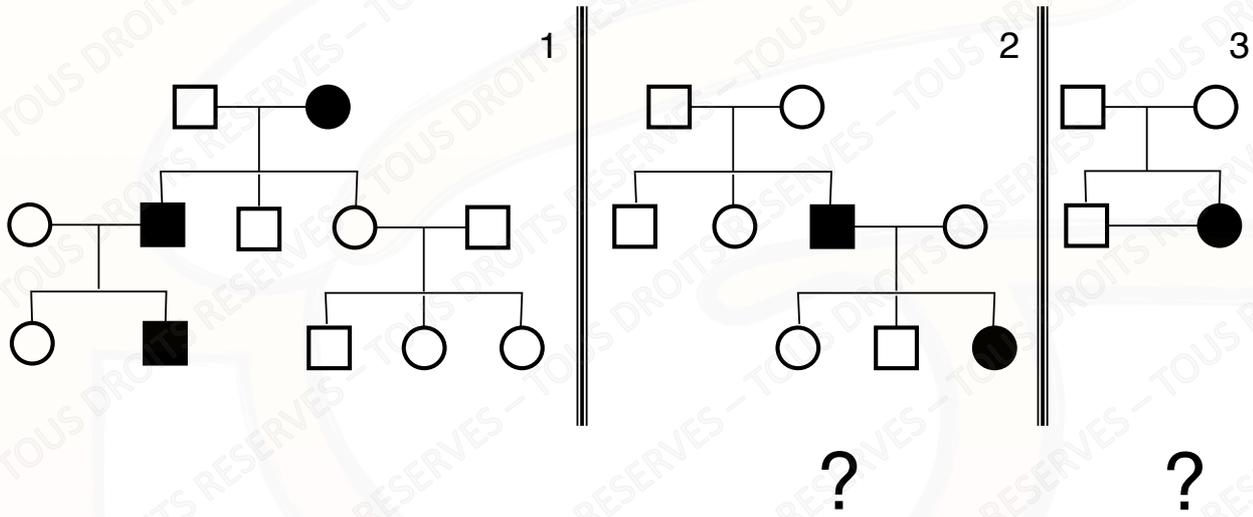
Distribution attendue des **phénotypes** dans la descendance

0,5	0,5	0,75		0,25	1
-----	-----	------	--	------	---

D'après Color Atlas of Genetics, 2001, Thieme



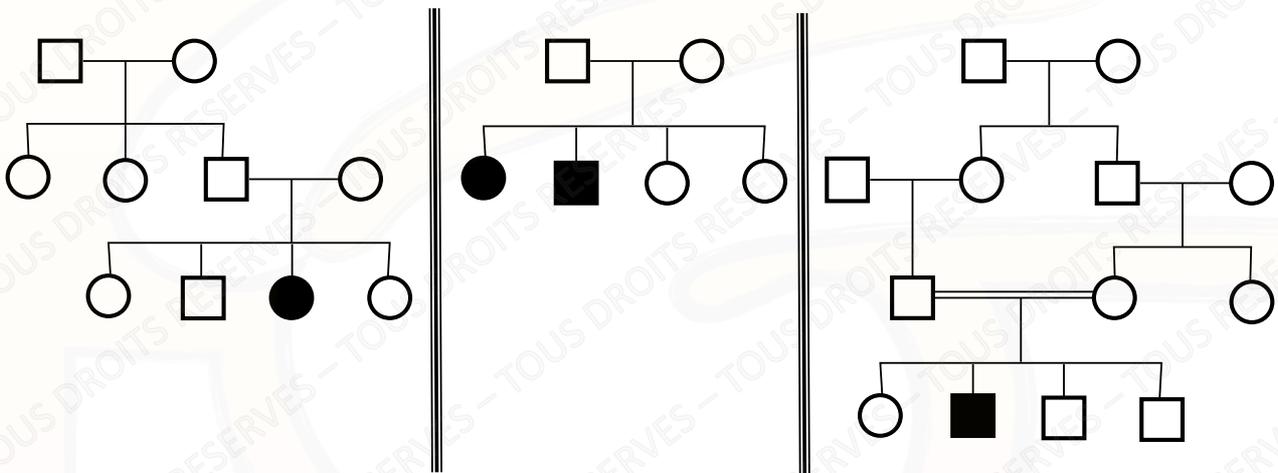
Hérédité, pédigrées



D'après Color Atlas of Genetics, 2001, Thieme



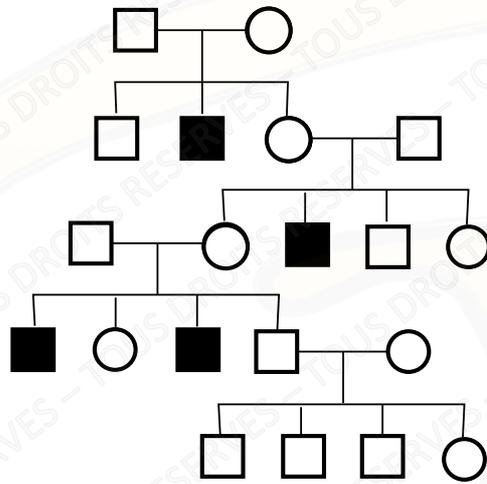
Hérédité, pédigrées



D'après Color Atlas of Genetics, 2001, Thieme



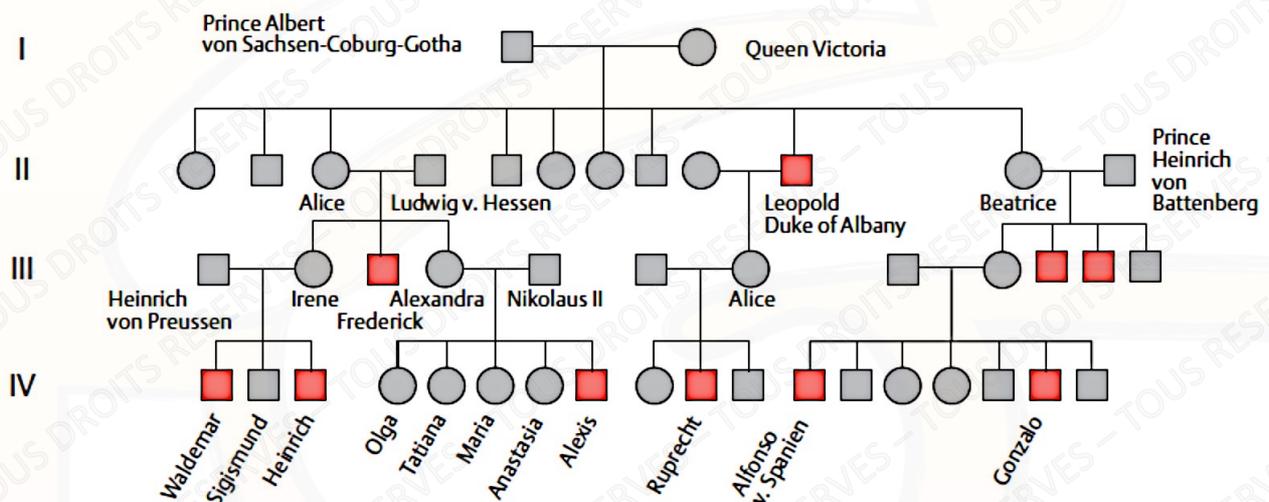
Hérédité, pédigrées



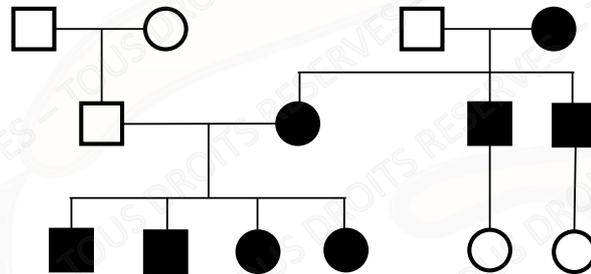
D'après Color Atlas of Genetics, 2001, Thieme



Hérédité, pédigrées



Passarge, Color Atlas of Genetics © 2001 Thieme



D'après Color Atlas of Genetics, 2001, Thieme



28 ans sans une question de génétique à l'internat

Questions-Réponses des exercices de l'internat en pharmacie de 2004 à 1991 p131/150

[E3-1992] EXERCICE No 3 (20 points)

ÉNONCÉ

Un hémophile épouse sa cousine qui attend de lui un enfant de sexe masculin. Les mères des deux époux sont des sœurs dont le père est lui-même hémophile.

QUESTION No 1 : Etablir l'arbre généalogique

QUESTION No 2: Quelle est la probabilité pour que leur fils soit hémophile?

Expliquez votre réponse.

QUESTION N° 3 : Si l'époux n'avait pas été hémophile quelle serait la probabilité pour que l'enfant à naître soit hémophile?



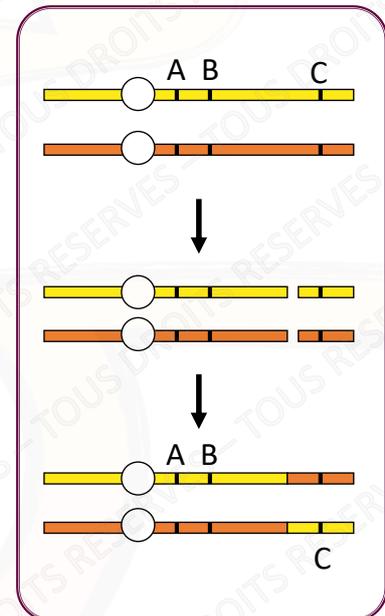
Carte Génétique

Elle est basée sur l'observation de la transmission des caractères héréditaires.

Les distances génétiques sont le reflet de la fréquence de recombinaison.

Pendant la méiose, les « crossing-over » provoquent l'échange de matériel génétique entre chromosomes homologues.

Plus deux gènes ou deux marqueurs sont proches, moins ils ont de chances d'être séparés par un crossing-over et plus la distance génétique entre eux sera petite.



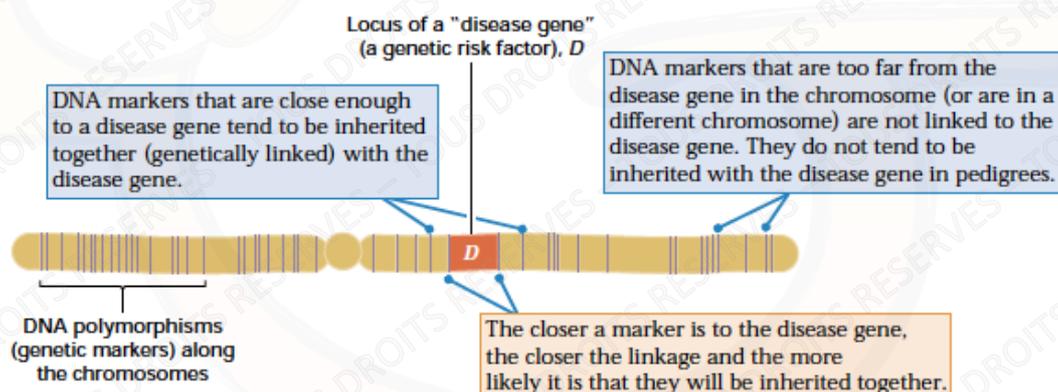
Cartographie Génétique

Lorsque deux marqueurs sont suffisamment proches pour n'être séparés qu'une fois sur 100, on fixe la distance génétique qui les sépare à 1 centimorgan (1 cM).

Il s'agit d'une mesure équivalente à 1% de recombinaison.

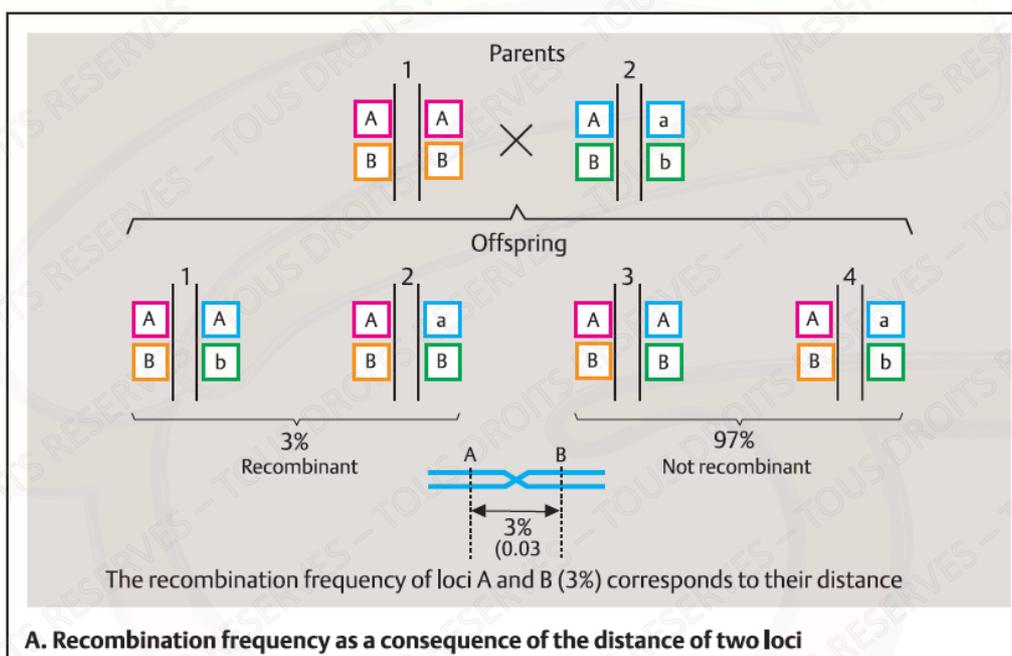
Si deux marqueurs ne sont pas « liés » (i.e. s'ils sont situés sur deux chromosomes différents) ils seront séparés (en moyenne) une fois sur deux.

La fréquence de recombinaison maximale est donc de 50% (0,5).



combinaisons d'allèles sur un même chromosome.

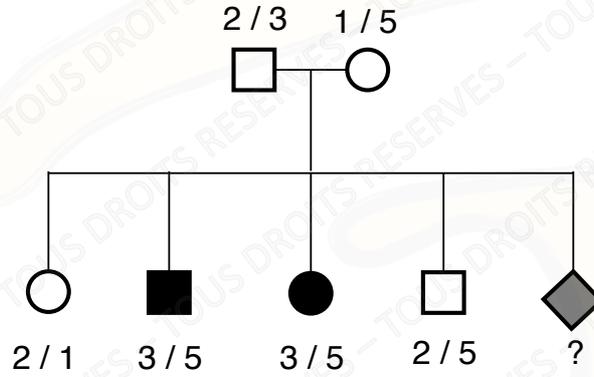
 Cartographie Génétique



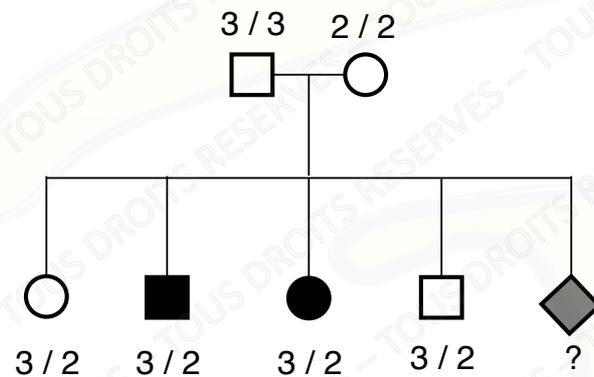
1 cM correspond à une fréquence de recombinaison de 1% (0,01).
si distance ≥ 50 cM alors 2 gènes sont indépendants.

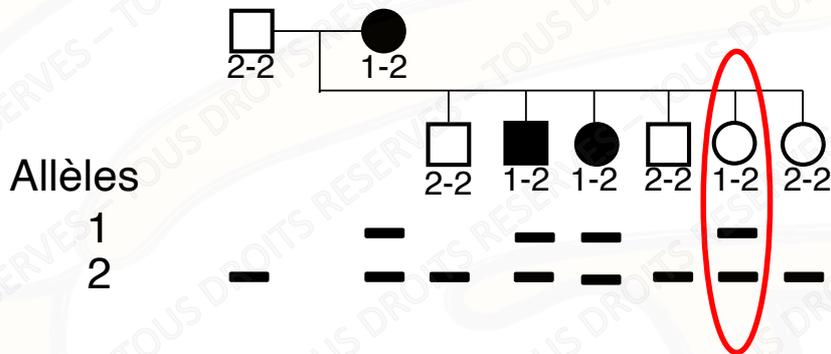


Cas d'une famille informative



Cas d'une famille non informative



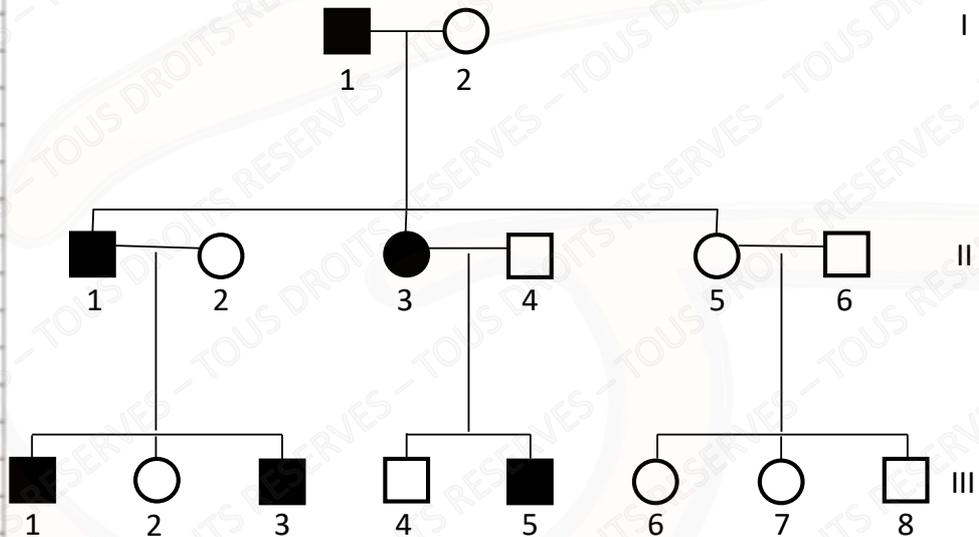


Ici, il semble que l'allèle 1 soit lié à l'allèle morbide, cependant l'individu II-5 ne présente pas le phénotype malade.

D'après Color Atlas of Genetics, 2001, Thieme



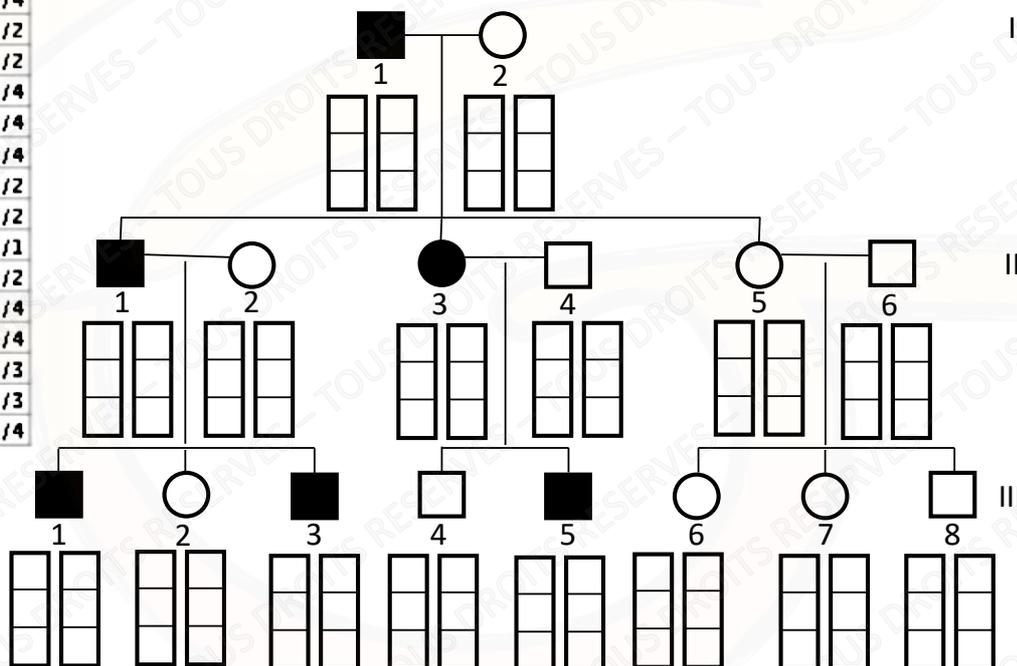
	A	B	C
I-1	1/2	1/3	2/3
I-2	5/6	3/4	1/4
II-1	1/5	1/3	1/2
II-2	2/2	4/3	1/2
II-3	1/6	1/4	2/4
II-4	3/3	1/5	3/4
II-5	2/6	3/4	3/4
II-6	1/3	1/2	1/2
III-1	1/2	1/4	2/2
III-2	2/5	3/3	1/1
III-3	1/2	1/3	1/2
III-4	3/6	1/4	4/4
III-5	1/3	1/5	3/4
III-6	1/2	1/3	1/3
III-7	2/3	2/3	2/3
III-8	1/6	1/4	1/4





Haplotypes et marqueurs

	A	B	C
I-1	1/2	1/3	2/3
I-2	5/6	3/4	1/4
II-1	1/5	1/3	1/2
II-2	2/2	4/3	1/2
II-3	1/6	1/4	2/4
II-4	3/3	1/5	3/4
II-5	2/6	3/4	3/4
II-6	1/3	1/2	1/2
III-1	1/2	1/4	2/2
III-2	2/5	3/3	1/1
III-3	1/2	1/3	1/2
III-4	3/6	1/4	4/4
III-5	1/3	1/5	3/4
III-6	1/2	1/3	1/3
III-7	2/3	2/3	2/3
III-8	1/6	1/4	1/4



Haplotypes et marqueurs

Recherche de paternité : cas n°1

Est-ce que l'un des pères potentiels peut être exclu?

Est-ce que l'un des pères peut être retenu?

Amplotype @PM	LDLR A B	GYPA A B	HBGG A B C	D7S8 A B	GC A B C	
S	● ○	○ ●	● ● ○	● ●	○ ● ●	Enfant
S	● ●	○ ●	● ○ ●	● ○	● ● ○	Mère
S	● ○	● ●	● ● ○	○ ●	○ ○ ●	Père #1
S	● ○	● ○	○ ● ●	● ●	● ○ ●	Père #2

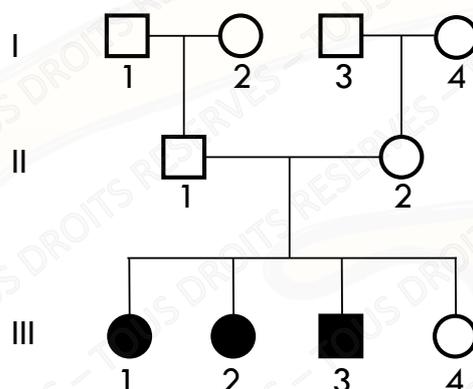


4. On se demande si un échange a pu avoir lieu dans une maternité entre deux nouveau-nés. En effet, Monsieur Lenoir de groupe AB+ et Madame Lenoir de groupe O+ prétendent que l'enfant Lionel de groupe AB+ ne peut être le leur.
- A. Pensez-vous qu'ils ont raison ?
 - B. Madame Lenoir aurait-elle pu avoir 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 ?



Application

Soit une pathologie dégénérative non mortelle, affectant environ 1 personne sur 10000. Nous étudions une famille dont trois enfants ont été diagnostiqués comme étant atteints de cette pathologie. L'arbre généalogique de cette famille est présenté ci-dessous.



- 1- Quel est le mode de transmission de cette pathologie? Justifiez
- 2- On note S l'allèle sauvage et M l'allèle muté. Indiquez les génotypes possibles pour chaque individu
- 3- Calculez la probabilité pour qu'un enfant issu des parents II-1 et II-2 soit malade.
- 4- Calculez la probabilité pour que trois enfants soient malades.



- Soit 2 allèles A et a dans une population

- allèle A de fréquence p
- allèle a de fréquence q
- $p + q = 1$
- distribution :

$$[AA] = p^2$$

$$[Aa] = 2pq$$

$$[aa] = q^2$$

$$\text{avec } p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

dans le cadre de la loi de Hardy-Weinberg qui s'applique si ET seulement si la population est **panmictique** (unions au hasard).



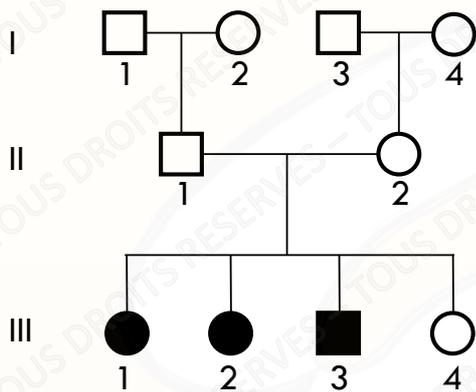
Exemple : Mucoviscidose

Maladie de transmission autosomale récessive, fréquence des malades = 1/2000

- malades sont [bb]
 $f([bb]) = 1/2000 = q^2$
- Fréquence de l'allèle morbide
 $f(b) = q = \sqrt{1/2000} \approx 1/45$.
- Par déduction $p \approx 44/45$
- Donc $p^2 = f([BB]) = (44/45)^2$ est la fréquence des homozygotes sains.
- Enfin, fréquence des hétérozygotes est $2pq$
 $2pq = 2 \times 1/45 \times 44/45 \approx 1/23$



Allons un peu plus loin



Quelle est la probabilité pour II-1 et II-2 d'être hétérozygote dans la population générale?



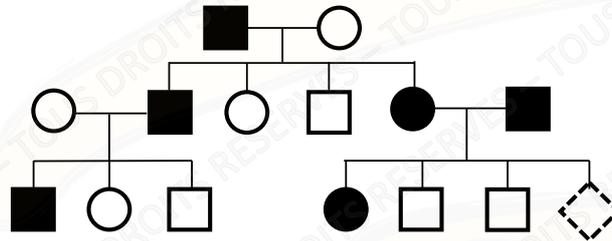
Lors d'une étude d'une pathologie autosomale dominante (achondroplasie), portant sur 50000 naissances, 5 enfants porteurs de cette affection ont été identifiés. Sur ces 5 enfants, 3 avaient des parents atteints, les 2 autres avaient des parents "normaux".

- Calculez le taux de mutation conduisant à une achondroplasie. Exprimez ce taux comme étant le nombre de gènes mutants pour un nombre de gamètes produits.



L'achondroplasie est un trait pouvant être héréditaire et conduisant à une forme particulière de nanisme.

L'étude d'une famille, dont certains membres sont atteints d'achondroplasie a permis d'établir l'arbre généalogique ci-dessous.



1- En justifiant votre réponse, indiquez le mode de transmission de ce trait héréditaire. Vous préciserez s'il s'agit d'une hérédité autosomale ou liée au sexe et si l'hérédité de l'allèle muté est dominante ou récessive.

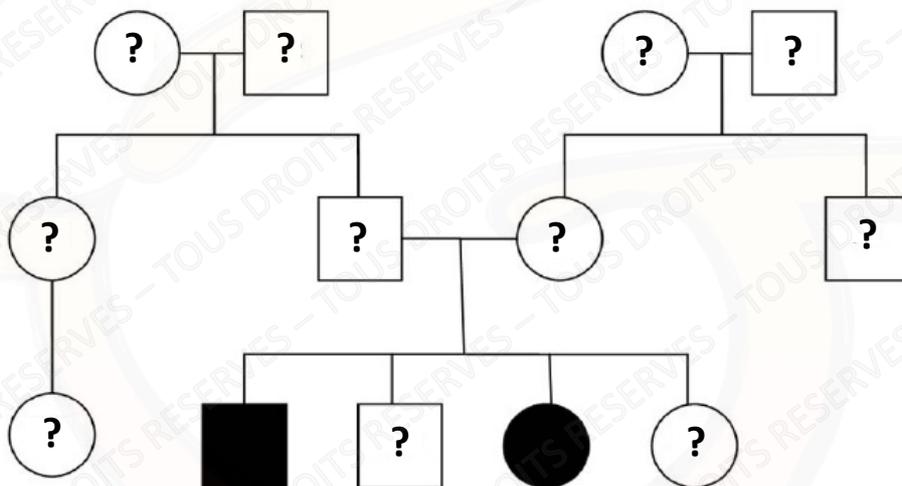
2- En nommant S l'allèle normal et M l'allèle mutant, donnez les génotypes possibles de chaque individu.

3- Le couple II-5/II-6 attends son quatrième enfant. Déterminer la probabilité qu'a cet enfant d'être atteint de la même maladie que ses parents.



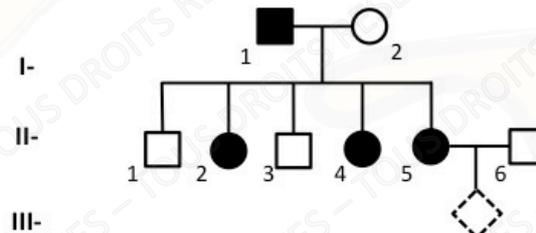
De l'influence de la parenté

a) Lorsque l'individu est apparenté à un individu atteint (homozygote) d'une maladie récessive ou hétérozygote, son risque d'être porteur d'une mutation à l'état hétérozygote dépend du lien de parenté avec l'individu atteint.





Soit le pédigrée suivant déterminé à partir d'un entretien avec un couple de patients attendant un enfant. La future maman est atteinte d'une pathologie très rare. Il est à savoir que la grand-mère paternelle de la future maman est atteinte de la même pathologie. Une tante (côté paternel) de la future maman ne souffre d'aucune pathologie et elle a donné naissance à 4 enfants non atteints. Son autre tante (côté paternel) a donné naissance à deux filles dont l'une est atteinte et a deux garçons non atteints.



Question 1 : complétez le pédigrée en fonction de l'ensemble des informations disponibles.



Soit le pédigrée suivant déterminé à partir d'un entretien avec un couple de patients attendant un enfant. La future maman est atteinte d'une pathologie très rare. Il est à savoir que la grand-mère paternelle de la future maman est atteinte de la même pathologie. Une tante (côté paternel) de la future maman ne souffre d'aucune pathologie et elle a donné naissance à 4 enfants non atteints. Son autre tante (côté paternel) a donné naissance à deux filles dont l'une est atteinte et a deux garçons non atteints.

Question 2 : déterminez le type d'hérédité le plus probable.



Soit le pédigrée suivant déterminé à partir d'un entretien avec un couple de patients attendant un enfant. La future maman est atteinte d'une pathologie très rare. Il est à savoir que la grand-mère paternelle de la future maman est atteinte de la même pathologie. Une tante (côté paternel) de la future maman ne souffre d'aucune pathologie et elle a donné naissance à 4 enfants non atteints. Son autre tante (côté paternel) a donné naissance à deux filles dont l'une est atteinte et a deux garçons non atteints.

Question 3 : Quelle est la probabilité pour ce couple d'avoir un enfant atteint?

3a- si c'est une fille

3b- Si c'est un garçon.

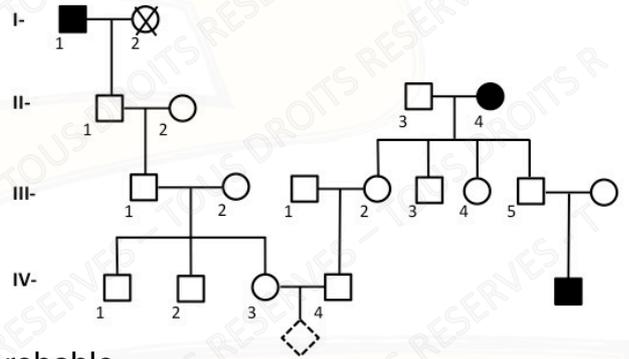


Soit le pédigrée suivant déterminé à partir d'un entretien avec un couple de patients attendant un enfant. La future maman est atteinte d'une pathologie très rare. Il est à savoir que la grand-mère paternelle de la future maman est atteinte de la même pathologie. Une tante (côté paternel) de la future maman ne souffre d'aucune pathologie et elle a donné naissance à 4 enfants non atteints. Son autre tante (côté paternel) a donné naissance à deux filles dont l'une est atteinte et a deux garçons non atteints.

Question 4: Selon que l'individu est de sexe masculin ou féminin vous attendez vous à des degrés d'atteinte pathologique différents? Expliquez.



Un couple en désir d'enfant souhaite obtenir un conseil génétique du fait de l'existence d'une pathologie invalidante dans les deux branches de la famille. L'enquête familiale conduit à établir le pédigrée suivant.



Question-1 : déterminez le type d'hérédité le plus probable.

Question-2 : Quelle est la probabilité pour chaque individu IV-3 et IV-4 d'être porteur de l'allèle muté?

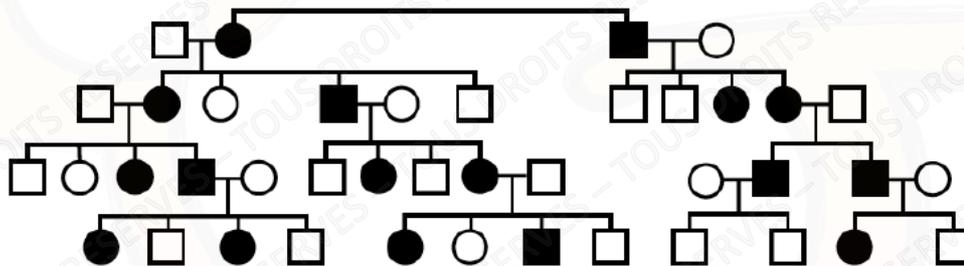
Au cours d'un approfondissement de l'enquête, il apparaît que le couple III-1/III-2 a eu un quatrième enfant, de sexe masculin, mort à la naissance d'une complication de la pathologie étudiée.

Question-3 : Ayant connaissance de ce nouveau paramètre que deviennent les probabilités d'être porteur pour l'individu IV-3?

Question-4 : Quelle est la probabilité pour l'enfant à venir d'être atteint de la pathologie?



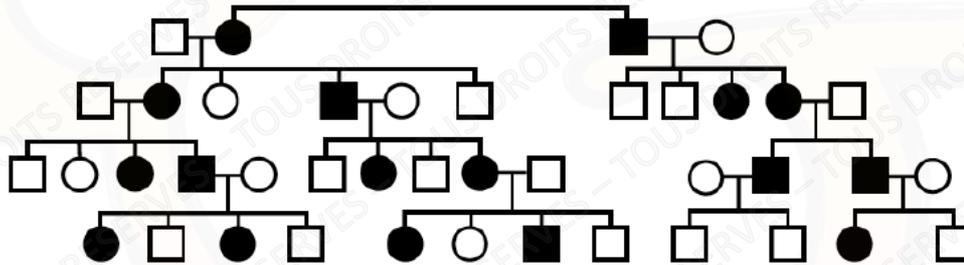
Un homme se présente à une consultation de génétique pour un conseil. Il est atteint d'une pathologie invalidante, sa femme ne souffre pas de cette pathologie. Parmi les 4 enfants qu'ils ont eus, leurs deux filles sont également atteintes, à des degrés divers mais de manière atténuée par rapport à leur père. Seule une des filles a donné naissance à quatre enfants dont un garçon atteint comme son grand-père et une fille légèrement affectée. La sœur de cet homme est également atteinte, de manière atténuée et a donné naissance à quatre enfants dont une fille légèrement atteinte et un garçon atteint comme son oncle. Un arbre généalogique est établi comme suit.



Question-1 (1 point) : Selon ce qui est énoncé, identifiez l'individu qui se présente en consultation, en suivant les conventions d'écriture.



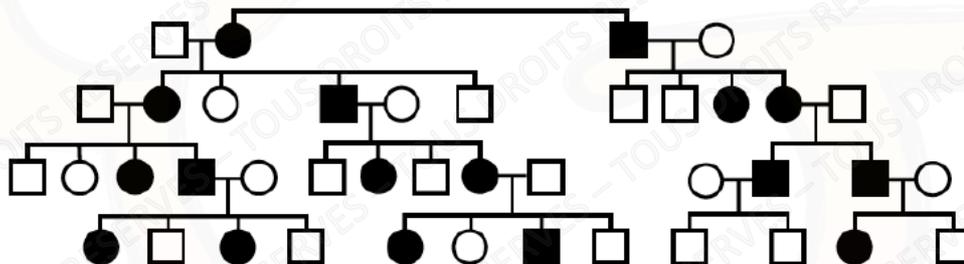
Un homme se présente à une consultation de génétique pour un conseil. Il est atteint d'une pathologie invalidante, sa femme ne souffre pas de cette pathologie. Parmi les 4 enfants qu'ils ont eus, leurs deux filles sont également atteintes, à des degrés divers mais de manière atténuée par rapport à leur père. Seule une des filles a donné naissance à quatre enfants dont un garçon atteint comme son grand-père et une fille légèrement affectée. La sœur de cet homme est également atteinte, de manière atténuée et a donné naissance à quatre enfants dont une fille légèrement atteinte et un garçon atteint comme son oncle. Un arbre généalogique est établi comme suit.



Question-2 (3 points) : Selon ce qui est énoncé et en analysant avec attention l'arbre généalogique établi indiquez le mode de transmission de la pathologie en question.



Un homme se présente à une consultation de génétique pour un conseil. Il est atteint d'une pathologie invalidante, sa femme ne souffre pas de cette pathologie. Parmi les 4 enfants qu'ils ont eus, leurs deux filles sont également atteintes, à des degrés divers mais de manière atténuée par rapport à leur père. Seule une des filles a donné naissance à quatre enfants dont un garçon atteint comme son grand-père et une fille légèrement affectée. La sœur de cet homme est également atteinte, de manière atténuée et a donné naissance à quatre enfants dont une fille légèrement atteinte et un garçon atteint comme son oncle. Un arbre généalogique est établi comme suit.



Question-3 (2 points) : D'après vos conclusions, comment expliquez-vous que la sœur et les filles de ce patient présentent une forme atténuée de la pathologie ?

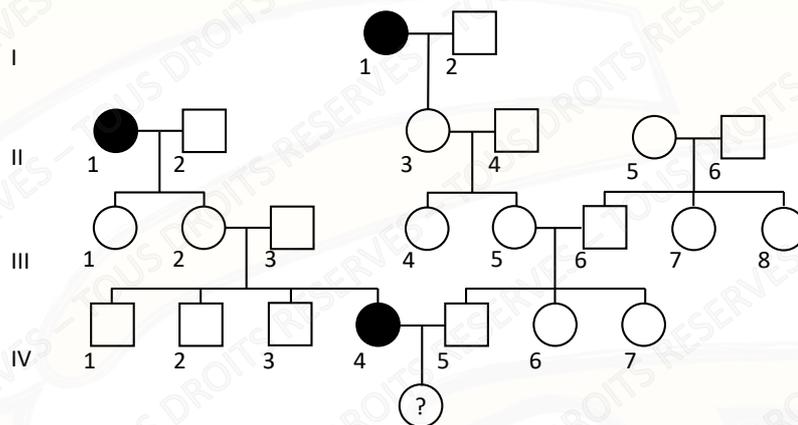


Figure 1 : Arbre généalogique établi à partir des individus IV-4 et IV-5

- A partir de ce pédigrée indiquez le mode de transmission héréditaire de cette pathologie.
- Quelle est la probabilité pour les parents IV-4 et IV-5 d'avoir un enfant atteint ?

Merci de votre attention